

足月新生儿高胰岛素血症临床分析

李 明,葛中玲,张丽丽

(安徽省妇幼保健院儿科,安徽 合肥 230001)

[摘要] 目的:对新生儿高胰岛素血症病例作总结分析,了解此类患儿的临床特点以及转归。方法:共纳入 2011 年 1 月 1 日—2016 年 1 月 1 日高胰岛素血症新生儿 19 例。监测 8 段血糖,完善胰岛素+C 肽、胰高血糖素、皮质醇、生长激素、甲状腺功能、腹部 CT 平扫等检查。并行临床资料、血尿串联质谱分析、基因测序、头颅磁共振等资料的采集。结果:①平均出生体重($3\ 507.9\pm 542.4$) g,胎龄(38.9 ± 3.6)周,起病日龄 9.9 ± 7.0 d。其中小于胎龄儿 2 例,窒息 2 例。孕母平均年龄(28.1 ± 1.8)岁,妊娠期合并症 5 例,1 例有低血糖家族史。②胰岛素 2 次测定平均值(12.8 ± 3.5)及(12.9 ± 2.8) mU/L,胰岛素/血糖为 0.42 及 0.41。基因筛查发现 1 例 ABCC8 基因突变,1 例 KCNJ11 基因突变。③活力减低表现最为常见,有 8 例。静脉所需平均糖浓度(11.8 ± 1.0)%,静脉输注葡萄糖速度(9.7 ± 1.1) mg/kg·min,平均疗程(13.3 ± 2.8) d。应用二氮嗪者 11 例,平均疗程(7.4 ± 1.6) d。出院前头颅磁共振发现异常改变 5 例,出院后随访 3 例合并有脑损伤。④二氮嗪与非二氮嗪组比较,胰岛素/血糖比值差异明显($P<0.05$)。结论:早期多汗、活力减低、呼吸暂停需警惕本病;需应用二氮嗪的患儿其胰岛素/血糖比值较高;对二氮嗪疗效不佳的患儿应注意基因检测;部分住院期间存有脑损伤患儿,随访发现脑损伤可有不同程度改善。

[关键词] 新生儿;高胰岛素血症;二氮嗪

[中图分类号] R725.8

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2017)12-1700-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20171246

新生儿高胰岛素血症可导致新生儿持久性的低血糖,并可造成严重的脑损伤、脑萎缩,进而影响其预后^[1]。不同于新生儿暂时性的低血糖,高胰岛素血症所致低血糖常常较顽固,临床表现、严重程度及对药物治疗反应都有较大的差别^[2-3]。目前国内有关高胰岛素血症的临床报道相对少见,基于此本研究对本中心收治的高胰岛素血症病例作系统的总结分析,以期对今后临床工作有所帮助。

1 对象和方法

1.1 对象

入选标准:2011 年 1 月 1 日—2016 年 1 月 1 日入住本科的高胰岛素血症足月新生儿 19 例。其确诊依据文献^[3-4],即:①新生儿或小婴儿有反复低血糖发作(血糖 <2.2 mmol/L);②有绝对或相对的持续高胰岛素血症(低血糖时空腹血胰岛素 >10 mU/L,血糖在 $0.6\sim 0.8$ mmol/L 时血胰岛素 >5 mU/L);血浆胰岛素(mU/L)/血浆葡萄糖(mg/dL)比值 >0.3 ;注射胰高血糖素 1 mg(静脉或肌注)后 0.5 h,血胰岛素 >80 mU/L;③低血糖时无酮症;④静脉注射葡萄糖需 >10 mg/kg/min 才能维持血糖在正常范围;⑤常规腹部影像学检查无异常发现。

排除标准:早产儿;中途自动出院者;有先天重大畸形者;新生儿溶血症患者;严重感染或休克者;

免疫缺陷者;遗传代谢病者(除外胰腺相关免疫性疾病如:胰岛细胞腺瘤、胰岛细胞增生症);癫痫家族史者。

共纳入 19 例新生儿,平均出生体重($3\ 507.9\pm 542.4$) g,平均胎龄(38.9 ± 3.6)周,小于胎龄儿 2 例,窒息者 2 例,起病日龄 $1.5\sim 27.0$ d、平均(9.9 ± 7.0) d,有合并症者 18 例(分别为高胆红素血症、咽下综合征、湿肺、胃扭转、Ⅱ级以内颅内出血、肺炎、腹泻病)。孕母年龄 $24\sim 30$ 岁、平均年龄(28.1 ± 1.8)岁,妊娠期合并症 5 例(糖尿病 2 例、低血糖 1 例、妊娠高血压 1 例、巨细胞病毒 1 例),1 例有低血糖家族史。

1.2 方法

予监测 8 段末梢微量血糖,完善并于低血糖发作时监测胰岛素+C 肽(2 次)、胰高血糖素、皮质醇、生长激素、甲状腺功能、腹部(胰腺)CT 平扫等检查。完善胎龄、日龄、Apgar 评分、羊水情况、纳奶情况、孕母情况、血及尿串联质谱分析、二代测序技术对患儿相关致病基因外显子测序分析、头颅磁共振等资料的采集。其中,血及尿串联质谱分析、致病基因外显子测序分析交由金域医学检验中心完成。入院后予 8% 糖水喂养(Q3H),外周静脉营养予高糖浓度($<12.5\%$)、高静脉输注葡萄糖速度($8\sim 10$ mg/kg·min)维持,若静脉输注葡萄糖速度大于 10 mg/kg·min 仍不能维持血糖在正常范围,则临时加用静脉琥珀酸

氢化可的松[5~10 mg/(kg·d)]及长期口服二氮嗪[5 mg/(kg·d)起始]治疗。自行纳奶可、非依赖静脉营养情况下监测 8 段血糖无低血糖发作满 48 h 予以出院。

1.3 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计软件,两组间比较应用独立样本 *t* 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 症状及辅助检查

低血糖首次测定胰岛素值 6.9~18.7 mU/L,平均值(12.8±3.5) mU/L,首次 C 肽测定值 0.9~5.2 nmol/L,低血糖 2 次测定胰岛素值 7.5~17.9 mU/L,平均值(12.9±2.8) mU/L。胰岛素/血糖两次测定分别平均为 0.42(0.31~0.62)及 0.41(0.34~0.58)。甲状腺功能、胰高血糖素(71.1±11.1 ng/L)、皮质醇(345.3±7.0 nmol/L)、生长激素(23.6±5.2 ng/mL)均为正常范围。腹部 CT、血尿串联质谱分析未见相关异常,但基因筛查发现例 8 存在 ABCC8 基因突变(c.2331G>A),例 16 存在 KCNJ11 基因突变(c.374T>C)。

在发作症状表现中,活力减低表现最为常见、占有 8 例,多汗 7 例,发绀占 6 例,惊厥 4 例、纳差 3 例。

2.2 治疗用药及随访

静脉糖浓度 10.0%~12.5%、平均糖浓度(11.8±1.0)%,静脉输注葡萄糖速度 8.0~11.6 mg/(kg·min)、9.7±1.1 mg/(kg·min),疗程 10~21 d、平均(13.3±2.8) d。需应用静脉激素者 7 例,采用 5 mg/kg 起始,疗程 2~3 d。需应用二氮嗪者 11 例,起始 5 mg/kg,平均疗程(7.4±1.6) d。出院前完善头颅磁共振,共发现异常改变 5 例,但低血糖等症状均有改善、未见发作。

出院后随访 2 例有脑瘫及癫痫表现,1 例合并有脑瘫,以上三者均有头颅磁共振异常改变。CDCC 评分中、MDI 分值 79.4±11.6,PDI 分值 79.5±10.8。

2.3 二氮嗪应用与非应用者资料比较

二氮嗪与非二氮嗪组比较,胰岛素 2 次测定、C 肽、胰高血糖素、生长激素、皮质醇及临床资料未见明显统计学差异,但胰岛素/血糖差异明显,二氮嗪组比值高于非二氮嗪组。首次 $t=2.126, P=0.05$;二次 $t=2.182, P=0.04$ 。

3 讨 论

高胰岛素血症患儿中部分为巨大儿,母亲往往有妊娠期糖尿病史,此类患儿由于离开母体后胰岛素抵抗的解除,起病多较早(多于生后 3 d 内),部分

患儿可伴有特殊面容,如前额突出、小鼻梁、四方脸等,这些均与胎儿期高胰岛素血症导致糖原储存增加有关^[5-6]。另外,小于胎龄儿亦不少见,部分虽有低血糖发作、但胰岛素水平正常,除去常见喂养因素、母亲因素,其具体的发病机制尚不明了,其低血糖发作常常较隐匿,应加强监测,有学者建议血糖应至少监测 48 h 以上^[7]。另一个值得注意的问题是孕母的年龄,目前妇女的育龄普遍增大,本组孕母平均年龄为(28.1±1.8)岁,大于国内文献报道平均育龄 26.7 岁^[8]。母亲高龄是否会增加胰岛素抵抗的风险,从而导致高胰岛素血症及低血糖的发生,尚需进一步的证据。新生儿高胰岛素血症可以细分为暂时性和持久性,其共性临床表现主要为症状性低血糖、多为非特异性症状,如喂养困难、嗜睡、烦躁不安甚至呼吸暂停等。其中 50% 患儿表现为惊厥、但此种发作多为小发作,如眨眼、斜嘴、频繁吮吸,故不易及时观察及鉴别^[9]。由本组结果所得,惊厥实际仅占全部患儿的 21.1%(4/19 例)。相反,非特异表现如活力减低(少吃、少哭、少动)及多汗常常为首发表现(42.1% 及 36.8%),临床上应尤为警惕。

临床上诊断高胰岛素血症需十分慎重,目前国内多采用实用新生儿学的诊断标准^[4],有数条之选,符合其中一条以上均可诊断高胰岛素血症,为避免诊断扩大化,本组采用了低血糖发作时胰岛素/血糖>0.3(2 次以上);低血糖时无酮症,需至少满足以上条件方可诊断。临床上暂时性高胰岛素血症较为常见,应加以区分。而这对于患儿以后是否应用二氮嗪及手术次全切治疗有重要参考价值。

持续性高胰岛素血症临床上常较顽固,低血糖不易控制,本组中 8 例患儿可单纯依靠提高静脉静脉输注葡萄糖速度维持血糖正常,考虑为暂时性高胰岛素血症。这 8 例患儿平均静脉静脉输注葡萄糖速度为 8.6 mg/(kg·min)、平均静脉糖浓度 10.8%,显著低于总体 19 例水平。而其余 11 例均需二氮嗪口服治疗,作为一种钾离子通道拟似剂,二氮嗪可参与竞争并抑制胰脏 β 细胞分泌胰岛素^[10]。本组 11 例应用二氮嗪后于住院期间低血糖均获控制。但由于此药可引起水钠潴留,需加强血电解质的监测。另外,对于二氮嗪应用组与非应用组,对比发现无论是在胰岛素、C 肽水平,还是在临床资料方面未见明显差异。唯一特异性的差别是二氮嗪组胰岛素/血糖的比值显著高于非二氮嗪组,临床上可供参考鉴别。

顽固性低血糖患儿其脑损伤发生率显著增高,新生儿低血糖性脑损伤与低血糖的严重程度往往密

切相关。顶枕部皮层是脑损伤的易损区,早期信号改变在 DWI 表现最明显、体现为弥漫性高信号^[11]。本组发现对于易发的顽固性低血糖,脑损伤发生 4 例。随着低血糖的纠正及稳定,对此类脑损伤患儿随访发现,严重不良预后者却少见,仅 2 例随访头颅磁共振仍未有改善。小婴儿大脑处于快速发育中,其对葡萄糖的利用和转运超过生后任何时期,低血糖常可导致智能和运动发育的永久性损害,如本组中 1 例、因其出院后仍有低血糖的发作,遗留有脑瘫及癫痫发作,提示家族性低血糖预后较差。常染色体隐性遗传的 ABCC8 基因和 KCNJ11 基因突变通常是无义突变,对二氮嗪疗效可,有部分患儿突变体现为有义突变,其可导致钾离子通道的结构功能缺陷,所以对二氮嗪治疗往往无效(1 例)。研究表明,该型患儿病情通常较重,且多于新生儿时期发病,患儿于出生后几天即表现出严重而持续性的低血糖症,多对二氮嗪等药物治疗无效^[12]。胰腺次全切对此或有效,但也存在很多问题,如随着患儿生长,自身胰岛素水平及内分泌亦在调整,患儿可能反而存在高血糖甚至糖尿病。

综上,严重的低血糖可对中枢神经系统造成不可逆的损伤,故本病诊断的关键在于低血糖的早期发现。多汗、活力减低、呼吸暂停要警惕本病,及时监测血糖。持续顽固性高胰岛素血症需应用二氮嗪的患儿其胰岛素/血糖比值往往较高;二氮嗪对于多数高胰岛素血症患儿有效,但对疗效不佳的患儿应注意基因的检测,必要时可应用奥曲肽或胰腺次全切。既往报道低血糖脑损伤多较严重,但本研究结果提示部分住院期间存有脑损伤患儿,随访后脑损伤可显著改善。本研究局限在于为单中心、样本量亦较小,而基因测序因家长接受或重视程度不一,未行全部检测,期待后续大样本、多中心研究的进一步论证。

[参考文献]

- [1] Arya VB, Mohammed Z, Blankenstein O, et al. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia[J]. *Horm Metab Res*, 2014, 46(3):157-170
- [2] Thompson-Branch A, Havranek T. Neonatal Hypoglycemia [J]. *Pediatr Rev*, 2017, 38(4):147-157.
- [3] Ferrara C, Patel P, Becker S, et al. Biomarkers of insulin for the diagnosis of hyperinsulinemic hypoglycemia in infants and children[J]. *J Pediatr*, 2016, 168:212 - 219
- [4] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社, 2011: 758-761
- [5] Petraitien? I, Barauskas G, Gulbinas A, et al. Congenital hyperinsulinism[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2014, 50(3):190-195
- [6] Shah P, Demirbilek H, Hussain K. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia in infancy[J]. *Semin Pediatr Surg*, 2014, 23(2):76-82
- [7] Arya VB, Flanagan SE, Kumaran A, et al. Clinical and molecular characterisation of hyperinsulinaemic hypoglycaemia in infants born small-for-gestational age [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2013, 98(4):F356-358
- [8] 黎楚湘,吴耀春,汪涛,等. 1998~2003 中国妇女生育水平与生育模式[J]. *中国卫生统计*, 2005, 22(4):197-199, 203
- [9] Van Haltren K, Malhotra A. Characteristics of infants admitted with hypoglycemia to a neonatal unit[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2013, 26(5-6):525-529
- [10] Rozance PJ. Update on neonatal hypoglycemia[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2014, 21(1):45-50.
- [11] 毛健,陈丽英,富建华,等. 新生儿低血糖脑损伤临床特征与磁共振成像动态变化 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2008, 10(2): 115-120
- [12] Stanley CA. Perspective on the genetics and diagnosis of congenital hyperinsulinism disorders[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(3):815-826

[收稿日期] 2017-03-13