

内分泌腺疾病及代谢病个案报道

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002194

1例严重胰岛素抵抗患者新的胰岛素受体基因突变及文献复习

程杨阳, 乐 岭

(中国人民解放军武汉总医院内分泌科, 武汉 430070)

【摘要】目的:报道 1 例严重胰岛素抵抗病例,在其体内发现新的胰岛素受体基因突变并复习相关文献。**方法:**1 例 9 岁的男性肥胖患者存在明显的胰岛素抵抗及黑棘皮病,收集其临床资料、实验室检查、影像学检查及胰岛素受体基因(insulin receptor gene, INSR)突变结果,并回顾性分析 1991 年至今国内学者报道的 INSR 基因突变型。**结果:**患者有黑棘皮病,实验室检查提示存在严重的胰岛素抵抗,分子诊断发现先证者及其父亲均为 c.1088_1090del 的杂合核苷酸变异,此突变为一新的突变类型,该突变可能与患者严重的胰岛素抵抗有关。**结论:**对于严重胰岛素抵抗的儿童患者,基因分析有助于进行病因诊断。

【关键词】胰岛素受体基因;突变;胰岛素抵抗

【中图分类号】R587.3

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-11-19

A new mutation in the insulin receptor gene in a patient with severe insulin resistance: a case report and literature review

Cheng Yangyang, Yue Ling

(Department of Endocrinology, Wuhan General Hospital of the Chinese People's Liberation Army)

【Abstract】Objective: To report a new mutation in the insulin receptor (INSR) gene in a patient with severe insulin resistance and review related literature. **Methods:** The clinical data, laboratory test results, imaging examination results, and INSR gene mutation data of a 9-year-old obese male patient with severe insulin resistance and acanthosis nigricans were collected, and the types of INSR gene mutation reported by domestic scholars since 1991 were retrospectively analyzed. **Results:** The laboratory test results of the patient with acanthosis nigricans indicated severe insulin resistance. Molecular diagnosis found c.1088_1090del, a heterozygous nucleotide mutation, in both the proband and his father. This mutation was a new type of mutation and might be associated with severe insulin resistance of the patient. **Conclusion:** Genetic analysis can help to confirm etiology in children with severe insulin resistance.

【Key words】 insulin receptor gene; mutation; insulin resistance

作为代谢综合征基本特征的胰岛素抵抗是最普遍的内分泌紊乱之一,其调节途径十分复杂,任何一个步骤的缺陷均会导致胰岛素抵抗。胰岛素抵抗常见于肥胖的人群,但是在非肥胖人群中,某些致病性单基因突变可影响胰岛素信号传导和脂肪细胞发育及功能,从而出现严重的胰岛素抵抗。

在这些单基因突变中胰岛素受体基因(insulin receptor gene, INSR)突变是最常见的类型,目前已

有超过 200 例胰岛素受体基因突变的报告,本研究报道 1 例肥胖的男性儿童患者,存在严重的胰岛素抵抗,采用直接测序法对先证者及其一级亲属的胰岛素受体基因进行突变筛查。

1 对象与方法

先证者为 1 名 9 岁男性患者,汉族,因颈部、腋下、腹股沟黑棘皮样变 3 年入住中国人民解放军武汉总医院。3 年前无明显诱因出现颈部、腋下、腹股沟色素沉着,患者从小体型偏胖,食欲好,无口干、多饮、多尿、体质量下降,无泌乳,无头昏、头痛。既往无特殊病史,患者为第二胎,学习成绩中上,智力正常。体检:身高 147 cm,体质量 51 kg,体质指数(body mass

作者介绍:程杨阳, Email: cyfirst2005@icloud.com,

研究方向:糖尿病慢性并发症的发病机制及治疗。

通信作者:乐 岭, Email: yuelingwh@163.com。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20190603.1533.006.html>
(2019-06-04)

index, BMI) 23.6 kg/m², 血压 114/73 mmHg, 心率 84 次/min。颈部、肘部、大腿根部可见黑棘皮样变(图 1), 无满月脸, 水牛背, 无皮肤紫纹, 患者父母非近亲结婚, 父亲、母亲、哥哥否认糖尿病史, 父亲幼年时期有相同症状, 未予特殊诊治, 成年后黑棘皮样变逐渐减退。



图 1 颈部、腹股沟区黑棘皮样变

经患者知情同意, 抽取外周血, 送康旭基因公司测序。测序结果与美国国立生物技术信息中心 (National Center for Biotechnology Information, NCBI) 网站数据库进行比对分析 (INSR cDNA: NM_000208.3), 以确定变异的位点和类型。

2 结果

2.1 实验室检查结果

入院后检查提示肝功能: 谷丙转氨酶 83 U/L ↑, 总蛋白 62.2 g/L ↓; 肾功能: 肌酐 42 μmol/L ↓; 电解质: 磷 1.91 mmol/L ↑, 钙 2.40 mmol/L; 血脂: 总胆固醇 4.34 mmol/L, 甘油三酯 1.17 mmol/L, 低密度脂蛋白 2.01 mmol/L ↓, 高密度脂蛋白 1.73 mmol/L; 尿液分析: 尿蛋白质 (PRO) 弱阳性 ↑, 尿比重

(SG) 1.039 ↑; 血常规: 中性细胞百分率 34.6% ↓, 淋巴细胞百分率 53.5% ↑, 淋巴细胞绝对值 3.23×10^9 个/L ↑; 24 h 尿蛋白定量: 24 h 尿微量白蛋白 3.74 mg/24 h, 尿微量白蛋白 4.68, 24 h 尿蛋白定量 0.05 g/24 h, 尿蛋白量 0.06, 糖化血红蛋白 8.4%, 口服葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT) 检查提示空腹血糖 4.9 mmol/L, 餐后 2 h 血糖 16.40 mmol/L, 达到糖尿病诊断标准 (表 1), 同步血清胰岛素水平明显升高 (胰岛素 0 min: 743.40 pmol/L, 2 h > 6 945 pmol/L), 谷氨酸脱羧酶抗体、蛋白酪氨酸磷酸酶抗体均阴性, 抗核抗体 (1:100~1:3 200) 均阴性; 肝抗原谱检测: 抗平滑肌抗体弱阳性 ↑, 巨细胞病毒 IgM 抗体, EB 病毒 IgG 抗体、EB 病毒 IgM 抗体测定均阴性, 甲肝抗体、戊肝抗体、乙肝三抗、丙肝抗体、铜蓝蛋白测定、凝血功能、心肌酶谱、大便常规未见异常, 其他相关激素检查指标见表 2, 先证者父亲行简易 OGTT 提示空腹血糖 5.6 mmol/L, 餐后 2 h 血糖 7.2 mmol/L。

2.2 影像学检查结果

心电图提示: 窦性心律、正常心电图; 胸片: 心肺隔未见明显异常; 腹部彩超提示: 脂肪肝 (轻度); 下肢血管彩超提示: 双下肢所查动静脉未见明显异常; 心脏彩超提示: 心内结构及各瓣膜活动未见明显异常, 心动过速。

2.3 基因检测结果

对先证者胰岛素受体基因进行直接测序, 检测 INSR 基因, 转录本为 NM_000208, 染色体位置 chr19:7174627, 核苷酸变化为 c.1088_1090del, 氨基酸变化为 p.363del, 为杂合型变异。同时将其父母、哥哥相应基因进行测序 (图 2)。在先证者 INSR 的 β 亚基中发现了 c.1088_1090del (编码区第 1088_1090 号核苷酸缺失) 的杂合核苷酸变异, 该变异导致

表 1 先证者 OGTT 试验

指标	0 min	30 min	60 min	120 min	180 min
血糖 (mmol/L)	4.90	12.60	15.89	16.40	9.41
胰岛素 (pmol/L)	743.40	2 951.00	4 576.00	>6 945	>6 945

表 2 先证者激素水平测定

激素名称	检查结果	参考范围	激素名称	检查结果	参考范围
皮质醇 (24:00)	20.0 nmol/L	上午 171~536 下午 64~327	皮质醇 (16:00)	181 nmol/L	上午 171~536 下午 64~327
皮质醇 (08:00)	208.4 nmol/L	上午 171~536 下午 64~327			
血浆促肾上腺皮质激素 (24:00)	2.13 pmol/L	1.6~13.9	血浆促肾上腺皮质激素 (16:00)	5.80 pmol/L	1.6~13.9
血浆促肾上腺皮质激素 (08:00)	4.85 pmol/L	1.6~13.9			
促甲状腺素	0.98 μIU/mL	0.6~4.84	游离三碘甲腺原氨酸	6.81 pmol/L	3.88~8.02
游离四碘甲腺原氨酸	16.23 pmol/L	12.5~21.5			
雌二醇	<5 pg/mL	<36.5	促黄体生成素	1.14 mIU/mL	1.7~8.6
促卵泡成熟激素	2.08 mIU/mL	1.5~12.4	孕酮	0.12 ng/mL	0.2~1.4
泌乳素	13.03 ng/mL	4.06~15.28	睾酮	0.07 ng/mL	0.06~0.75
血清生长激素 (24:00)	0.869 ng/mL	0.094~6.29	血清生长激素 (06:00)	1.100 ng/mL	0.094~6.29

第 363 号氨基酸缺失(p.363del),在其父亲的基因测序中也有同样的发现,而其母亲及哥哥的基因未发现变异(图 3)。

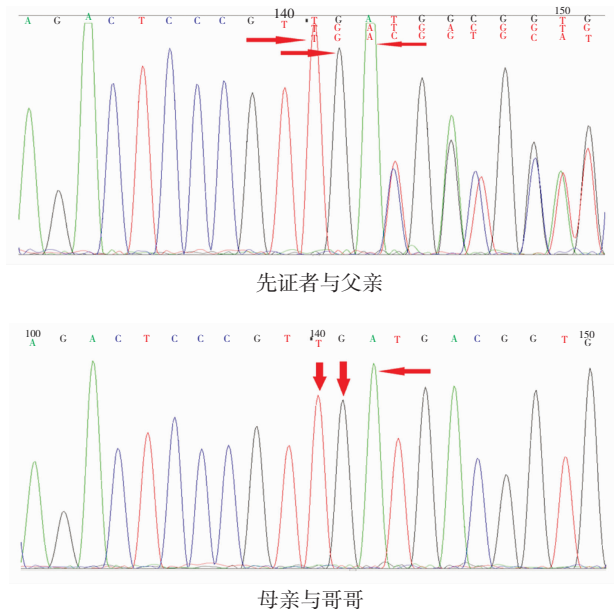
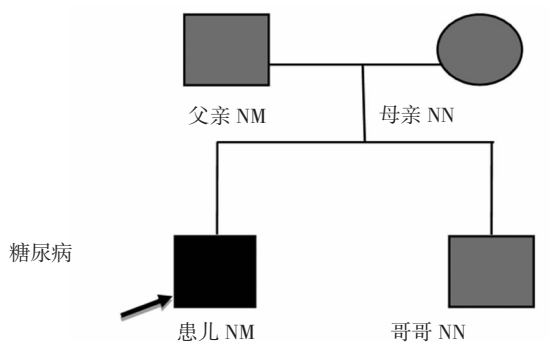


图 2 基因测序结果



注:家系图,黑色箭头所指为先证者,先证者的父亲携带与先证者一致的突变。正方形代表男性,圆形代表女性,实心图代表个体患糖尿病,空心图代表个体血糖正常,NN 代表没有检测到突变,NM 代表检测到杂合突变

图 3 家系图谱

3 讨论

众所周知,肥胖与胰岛素抵抗之间关系密切。对儿童及青少年而言,胰岛素抵抗的发生除了考虑肥胖、种族、性别、围产期、青春期、惯于久坐及饮食等因素外,还应该注意是否存在基因的异常。Serrano 等^[1]观察到超重青少年胰岛素抵抗指数与正常人群相比要高 4.5 倍。Mieldazis 等^[2]研究了 1 组青春期前儿童的 BMI、胰岛素抵抗指数和胰岛素水平之间的关系,发现高胰岛素血症与肥胖之间有很强的相关

性。一般而言,当同年龄、同性别的儿童 BMI>95 百分位数为肥胖,BMI 在 85~95 百分位之间为超重。根据我国肥胖问题工作组 2000 年对 7~18 岁筛查锁定的 BMI 85 和 95 百分位数的标准,先证者 BMI 为 23.6 kg/m²,属肥胖体型,使用胰岛素抵抗模型(HOMA-IR)评估计算 IR,根据 van der Aa 等^[3]的标准,以 HOMA-IR≥3.4 考虑存在胰岛素抵抗,先证者 HOMA-IR 为 23.23,如此严重的胰岛素抵抗除了肥胖因素外,考虑是否有其他因素的参与。

在解放军武汉总医院医学数字图书馆阅览服务平台,以“INSR、Insulin resistance、mutation”为关键词在 PubMed 中搜索,在中国知网、万方、维普等数据库检索“胰岛素受体基因突变、矮妖精貌综合征、A 型胰岛素抵抗综合征、Rabson-Mendenhall 综合征”,总结 1991 年至今中国人群的相关报告(表 3),均行基因检测明确存在胰岛素受体基因突变,其中矮妖精貌综合征患者 3 例,RMS 综合征患者 5 例,A 型胰岛素抵抗综合征 1 例,发病年龄均较年轻,最大的 17 岁,最小的 13 d,其中矮妖精貌综合征患者具有特殊的面容,多于生后 2 年内死亡,而姜蕾等^[4]报道了 1 例 17 岁的矮妖精貌综合征患者与一般患者不同,生存期较长,临床表现较轻,推测其特殊的表现可能与残存的受体结合功能较多有关。5 例 RMS 综合征患者年龄为 13 d 至 11 岁,除了与矮妖精貌综合征面容相似外,有出牙早且伴牙列不齐、指(趾)甲增厚、松果体肥大等特殊表现,两者临床表型严重程度不同,其最根本的原因在于 INSR 基因突变残存的受体功能不同。庞璨等^[5]报道的 1 例 16 岁女性 A 型胰岛素抵抗综合征患者无特殊面容,仅存在黑棘皮征及内源性高胰岛素血症等临床表现,一般此类患者体型偏瘦。在临床实践中,胰岛素抵抗的发生与单基因引起的突变有关,以往的分类为 A 型胰岛素抵抗、B 型胰岛素抵抗。A 型胰岛素抵抗特征为极度胰岛素抵抗、黑棘皮病和雄激素过多症,不伴有肥胖或脂肪萎缩;B 型胰岛素抵抗一般与自身抗体的产生有关。目前最新的分类是基于发病机制^[6],结合本例先证者胰岛功能,提示胰岛素抵抗,体型属于肥胖体型,但患者胰岛素抵抗明显,考虑除肥胖之外可能有其他因素的参与。按照新的分类标准(表 4),患者皮质醇水平无异常,无阿黑皮素原沉着,性腺功能未启动,查体无先天性脂

肪组织缺乏,无重度血脂异常,不支持Ⅱ类脂肪组织异常分布,基因结果提示 INSR 突变,未见包括 AKT2、AS160 等精确胰岛素信号转导缺陷,考虑存在Ⅰ类胰岛素信号缺陷中的广义突变,因此拟诊肥胖合并胰岛素信号缺陷。

表 3 严重胰岛素抵抗综合征新分类

分类	表现
I. 胰岛素信号缺陷	
A. 广义:INSR 突变或抗 INSR 抗体的存在	极端高胰岛素血症但脂质分布正常 ^[7-8] ,脂联素、性激素结合球蛋白和胰岛素样生长因子结合蛋白 1 ^[9] 正常或者升高
B. 狭义:包括 AKT2、AS160 等	可能取决于精确胰岛素信号转导缺陷
II. 继发于脂肪组织异常	
A. 重度肥胖,例如 MC4R、POMC、LEP、LEPR、SH2B1	早发型重度肥胖(MC4R)、性腺功能减退症(LEP)、肾上腺皮质功能不全和阿黑皮素原(POMC)沉着、不成比例的胰岛素抵抗(SH2B1)
B. 脂肪代谢障碍(广义的或部分的)	先天性脂肪组织缺乏,通常重度血脂异常、脂肪肝,而具有较低的脂联素和瘦素

表 4 目前我国已报道的 INSR 基因突变型

序号	突变位置	外显子位置	文献来源
1	W659R	9	蒋蕾等(2006) ^[4]
2	V1054M	17	蒋蕾等(2006) ^[4]
3	c.2810C>T	13	陈琼等(2017) ^[11]
4	c.609dupG	2	陈琼等(2017) ^[11]
5	A83G	2	万慧等(2016) ^[12]
6	A1028V	17	万慧等(2016) ^[12]
7	c.275G>A	2	平凡等(2015) ^[13]
8	c.2495delT	12	平凡等(2015) ^[13]
9	C.2767G>A	14	杨文利等(2015) ^[14]
10	R1174W	20	庞璨等(2005) ^[5]
11	c.467G>A	2	Jiang 等 ^[15]
12	c.3302C>T	17	Jiang 等 ^[15]
13	c.62T>G	1	Qin 等 ^[16]
14	c.2563G>T	10	Qin 等 ^[16]
15	c.3355C>T	18	Chen 等 ^[17]
16	c.1088_1090del	19	本例先证者

研究表明,人类胰岛素受体基因由 2 个 α 亚基和 2 个 β 亚基构成,位于 19 号染色体的短臂,由 22 个外显子组成,胰岛素与 α 亚基结合后,激活 β 亚基的酪氨酸激酶,从而产生一系列生物学效应^[10]。

复习上述文献可以看到,其中涵盖 1、2、9、10、12、13、14、17、18、20 号外显子突变,其中 3 例矮妖精貌综合征均为复合杂合突变,在 5 例 RMS 综合征中有 3 例为复合杂合突变,1 例为杂合突变,1 例 13 岁的新生儿复合杂合突变包括 1 个已知突变和 1 个新发现的 2.43 kb 缺失(chr19:7150507-7152938)。而 1 例 A 型胰岛素抵抗综合征为杂合突变。先证者存在第 19 号染色体 c.1088_1090del 突变,此突变位于 19 号外显子,经检索 HGMD Pro 及 PubMed 及相关文献未见报道,参考 1000Genomes、dbSNP 数据库,该变异不属于多态性变化,在人群中发生的频率极低,在 Clinvar 数据库中,Illumina 实验室曾报道与先证者基因组十分接近的位于基因组(chr19:7174626)发生的 c.1080C>T 突变,该突变可能导致胰岛素抵抗及黑棘皮病,因此考虑该变异的存在导致第 363 号氨基酸缺失(p.363del),从而导致先证者严重胰岛素抵抗的发生。同时对患者一级亲属的胰岛素受体基因进行测序,结果显示其父亲亦为 c.1088_1090del 杂合核苷酸变异,而其母亲及哥哥基因序列正常。目前我国已报道的 INSR 基因变化型考虑以下几个方面原因。第一,本研究对本患者进行的是糖脂代谢包的检测,未行全基因组测序分析,可能患儿与父亲相比存在其他基因的变异,而这些变异的检测不在糖脂代谢包中。第二,庞璨等^[5]报道了 1 个 A 型胰岛素抵抗综合征家系,先证者与其父亲均存在 R1174W 突变,但先证者的胰岛素水平为其父亲的 3 倍,且起病时间早,临床表现较其父亲严重,考虑除了胰岛素受体突变之外,环境因素或其他基因突变均可能引起胰岛素抵抗,胰岛素抵抗综合征临床表型与基因型之间存在异质性。第三,先证者父亲幼年时出现黑棘皮病,后逐渐消失。先证者可能与父亲存在相同的突变有关,但父亲否认糖尿病病史,查空腹及餐后 2 h 血糖无异常,考虑此基因突变较为轻微,或者是否为一过性改变,还需要进行长期随访进行证实。

目前对于严重胰岛素抵抗的治疗比较困难,生活方式的干预是治疗的基础。在药物治疗方面,胰岛素增敏剂如二甲双胍和 TZDs 药物均有一定的疗效。最新的 1 项动物实验中,Okamoto 等^[18]采用了完全人单克隆抗胰高血糖素受体抗体来治疗诱导产生的严重胰岛素抵抗小鼠模型,发现可以使胰岛

β 细胞量增加,同时改善血糖水平及胰岛素抵抗。在一些研究中,重组人 IGF-1 已显示可改善患者血糖及降低糖化血红蛋白水平^[19]。目前 FDA 已经批准重组人瘦素蛋白用于治疗先天性或获得性全身性脂肪代谢障碍。日本的 1 项研究中,报道了 1 例 PIK3R1 突变的患者,使用钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂降低了先证者的 HBA1C 水平,同时减少了胰岛素的使用剂量,为治疗严重胰岛素抵抗的遗传综合征提供了额外的选择,而对先证者在治疗初期本研究使用了胰岛素降糖,待患者 10 岁时停用胰岛素,调整为二甲双胍降糖,患者不规律使用药物治疗,1 年后再次入院复查,黑棘皮样变较前有所减轻,复查 OGTT 试验结果见表 5,目前仍继续随访^[20]。

表 5 先证者 1 年后复查 OGTT 试验

	0 min	30 min	60 min	120 min	180 min
血糖(mmol/L)	4.81	12.86	16.68	18.02	15.05
胰岛素(pmol/L)	1048	2977	4603	5542	6548

综上所述,本研究报道了 1 例严重胰岛素抵抗的儿童。除肥胖因素外,胰岛素受体基因的检测提示存在核苷酸变异,从而引起的 β 亚基酪氨酸激酶活性下降和自身磷酸化缺陷,可能由于 2 个方面的共同作用导致患者严重的胰岛素抵抗发生。这提示对于青少年肥胖的严重胰岛素抵抗患者,进行胰岛素受体基因的检测有助于进一步明确患者的病因及治疗。

参 考 文 献

- [1] Serrano HM,Carvalho GQ,Pereira PF,et al. Body composition, biochemical and clinical changes of adolescents with excessive adiposity[J]. Arq Bras Cardiol,2010,95(4):464-472.
- [2] Mieldazis SF,Azzalis LA,Junqueira VB,et al. Hyperinsulinism assessment in a sample of prepubescent children[J]. J Pediatr (Rio J), 2010,86(3):245-249.
- [3] van der Aa MP, Fazeli Farsani S,Kromwijk LA,et al. How to screen obese children at risk for type 2 diabetes mellitus?[J]. Clin Pediatr,2014, 53(4):337-342.
- [4] 姜 蕾,刘 超,王卫庆,等. 矮妖综合征:胰岛素受体缺陷所致的胰岛素抵抗综合征[J]. 中华内科杂志,2006,45(9):730-733.
- [5] 庞 璨,黄知敏,朱慧丽,等. 中国人 A 型胰岛素抵抗家系与胰岛素受体基因突变研究[J]. 中华内分泌代谢杂志,2005,21(3):237-239.
- [6] Semple RK,Savage DB,Cochran EK,et al. Genetic syndromes of severe insulin resistance[J]. Endocr Rev,2011,32(4):498-514.
- [7] Semple RK,Sleigh A,Murgatroyd PR,et al. Savage DB 2009 postreceptor insulin resistance contributes to human dyslipidemia and hepatic steatosis[J]. J Clin Invest,2009,119(2):315-322.
- [8] Musso C,Cochran E,Moran SA,et al. Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor(type A and Rabson-Mendenhall syndromes):a 30-year prospective[J]. Medicine (Baltimore),2004,83(4): 209-222.
- [9] Semple RK,Cochran EK,Soos MA,et al. Plasma adiponectin as a marker of insulin receptor dysfunction:clinical utility in severe insulin resistance[J]. Diabetes Care,2008,31(5):977-979.
- [10] Whitehead JP,Soos MA,Jackson R,et al. Multiple molecular mechanisms of insulin receptor dysfunction in a patient with Donohue syndrome[J]. Diabetes,1998,47(8):1362-1364.
- [11] 陈 琼,刘 芳,陈永兴,等. 矮妖精貌综合征 1 例[J]. 中华实用儿科临床杂志,2017,32(8):627-628.
- [12] 万 慧,贾伟平,张 蓉,等. 中国人 Rabson-Mendenhall 综合征与胰岛素受体基因突变的研究[C]. 中华医学会糖尿病分会全国糖尿病学术会议,2006.
- [13] 平 凡,王志新,柴晓峰,等. 两例严重胰岛素抵抗综合征的临床及遗传学研究[J]. 中国糖尿病杂志,2015,23(1):24-27.
- [14] 杨文利,李文京,闫 洁,等. 胰岛素受体基因 Val923Met 突变致 Rabson-Mendenhall 综合征 1 例[J]. 中华实用儿科临床杂志,2015, 30(11):869-870.
- [15] Jiang S,Fang Q,Zhang F. Functional characterization of insulin receptor gene mutations contributing to Rabson-Mendenhall syndrome-phenotypic heterogeneity of insulin receptor gene mutations[J]. Endocr J,2011,58(11):931-940.
- [16] Qin L,Li X,Hou Q. Novel heterozygous mutations of the INSR gene in a familial case of Donohue syndrome[J]. Clin Chim Acta,2017, 473:26-31.
- [17] Chen X,Wang H,Wu B. One novel 2.43 kb deletion and one single nucleotide mutation of the insr gene in a Chinese neonate with rabson-mendenhall syndrome[J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol,2018, 10(2):183-187.
- [18] Okamoto H,Cavino K,Na E. Glucagon receptor inhibition normalizes blood glucose in severe insulin-resistant mice[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2017,114(10):2753-2758.
- [19] McDonald A,Williams RM,Regan FM,et al. IGF-I treatment of insulin resistance[J]. Eur J Endocrinol,2007,157(S1):51-56.
- [20] Hamaguchi T,Hirota Y,Takeuchi T,et al. Treatment of a case of severe insulin resistance as a result of a PIK3R1 mutation with a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor[J]. J Diabetes Invest,2018,9(5): 1224-1227.

(责任编辑:冉明会)