

HNF1A 基因突变在青少年发病 MODY3 型糖尿病家系中的临床意义及治疗策略探究

刘文秀 高艳艳 白娜娜 李丹 贺欢 纪东世*

榆林市星元医院 陕西榆林 719000

摘要：目的：本研究旨在分析一例青少年起病成人型糖尿病（MODY3）家系中的 HNF1A 基因突变，并探讨其对临床治疗的影响。方法：对先证者及其家系成员进行详细的临床评估和基因测序。对 HNF1A 基因上的 c.391C>T(p.Arg131Trp) 变异进行功能分析，并根据临床特征和治疗响应进行表型-基因型关联研究。结果：先证者携带 HNF1A 基因的致病性 c.391C>T(p.Arg131Trp) 杂合突变，临床表现为早发型糖尿病，经瑞格列奈治疗后血糖控制良好。家系分析显示该突变与糖尿病的发病机制密切相关。结论：HNF1A 基因突变是 MODY3 的致病因素，基因检测对于精准诊断和个体化治疗至关重要。**关键词：**青少年起病成人型糖尿病（MODY3）；HNF1A 基因；基因突变；个体化治疗；家系分析

引言

糖尿病作为一种全球性的慢性代谢性疾病，对公共卫生产生了巨大的挑战^[1]。MODY（青少年发病的成年型糖尿病）作为糖尿病的一种单基因遗传性形式，其特征是早发性和非胰岛素依赖性高血糖^[2]。HNF1A（肝核因子 1 α ）基因的突变是 MODY3 型糖尿病的主要致病因素之一，这种糖尿病表现出家族聚集性和常染色体显性遗传模式^[3]。据文献报道，HNF1A 基因的突变可导致胰岛功能障碍，从而影响胰岛素的分泌和调节^[4]。

在临床实践中，准确诊断 MODY3 型糖尿病对于制定个体化治疗方案至关重要^[5]。HNF1A 基因突变的检测在此过程中发挥着重要作用^[6]。通过对家族史、临床特征和分子遗传学的综合分析，可以更好地识别患者并为其提供更有效的治疗策略^[7]。因此，对 MODY3 的深入研究不仅有助于理解糖尿病的遗传基础，还能为个体化治疗提供新的思路 and 机会^[8]。

1. 病例报告

先证者资料：男性，14岁，以“乏力半年余”主诉入院。半年前患者无明显原因出现乏力、不思活动，偶有头晕，乏力活动后加重，无多饮、多尿、口干等不适，因其姐姐为糖尿病患者（13岁确诊糖尿病），家属主动要求就诊，查空腹血糖 7.18mmol/L，糖化血红蛋白：7.53%，为进一步明确糖

尿病分型、制定合理治疗方案收住入院。

既往史：否认高血压、冠心病等病史。家族史：姐姐、母亲为糖尿病患者，父系无糖尿病家族史。个人史：无药物过敏史、无烟酒不良嗜好、学生未婚。体格检查：身高 180cm，体重 60kg，体重指数：18.5kg/m²，血压 124/86mmHg，辅助检查：尿常规：尿糖 3+，空腹血糖 7.18mmol/L，糖化血红蛋白：7.53%，甘油三酯 2.41mmol/L，低密度脂蛋白：2.54mmol/L。血常规、血沉、凝血、肝肾功、电解质、类风湿因子、抗“O”正常。馒头餐试验及胰岛素功能测定见表 1。糖尿病相关抗体未见异常（GAD、IAA、ICA）、胸部 CT、心电图、全腹部 B 超未见异常。听力测定正常。基因测序结果（西安金域检验公司见表 2）据患者的基因检测结果，发现 GCK 基因上的变异可能导致晚发型非胰岛素依赖性糖尿病、家族性高胰岛素血症 3 型、青少年发病的成人型糖尿病 2 型（MODY2）以及永久性新生儿糖尿病 1 型（PNDM1）。这些疾病的遗传方式为常染色体显性。

另外，发现 HNF1A 基因上的变异可能引起非胰岛素依赖型糖尿病 2 型（Diabetes mellitus, noninsulin-dependent, 2）和青年发病的成年型糖尿病 3 型（MODY, type III），这些疾病同样以常染色体显性的方式遗传。此外，HNF1A 基因的致病变异还可能导致胰岛素依耐性糖尿病（Diabetes mellitus, insulin-dependent-1, T1D），其遗传方式为常染色

体阴性。

表 1 先证者馒头餐试验及胰岛功能测定结果

	0min	30min	60min	120min	180min	空腹参考值
血糖 (mmol/L)	6.2	10.35	12.76	12.42	12.11	3.9-6.1
C 肽 (ng/ml)	2.39	4.17	5.61	5.47	4.35	1.1-4.4
胰岛素 (uU/ml)	10.95	30.61	32.75	27.28	19.77	2.6-24.6

表 2 基因测序结果

基因	染色体位置	位置	参考转录本 :cDNA 水平 (蛋白水平)	状态	变异分类	父亲	母亲
GCK	chr7:44228541	Exon1	NM_000162.5:c.12C>A(p.Asp4Glu)	杂合	意义未明	杂合携带	未检测到
HNF1A	chr12:121426700	Exon2	NM_000545.8:c.391C>T(p.Arg131Trp)	杂合	致病	未检测到	杂合携带

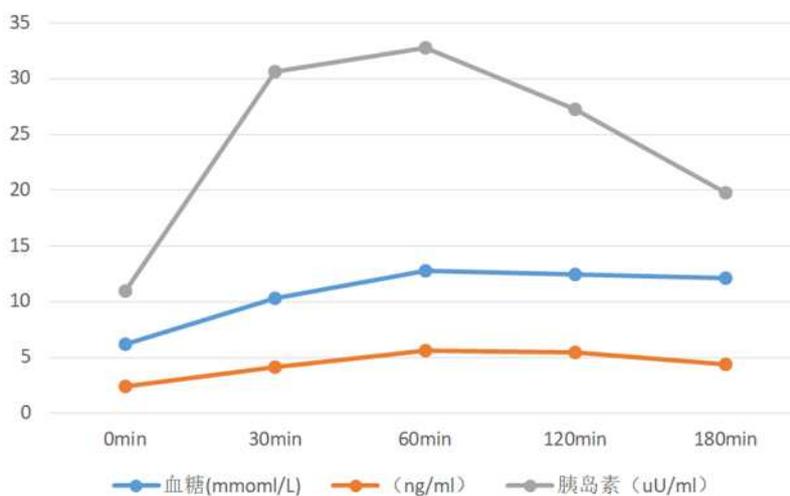


图 3 先证者胰岛功能

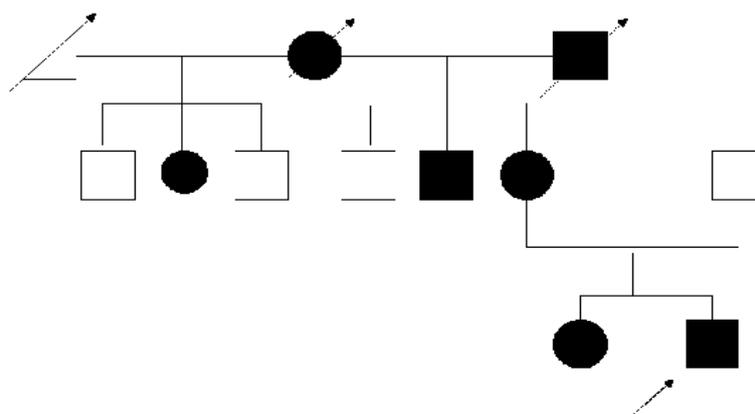


图 4 家系图

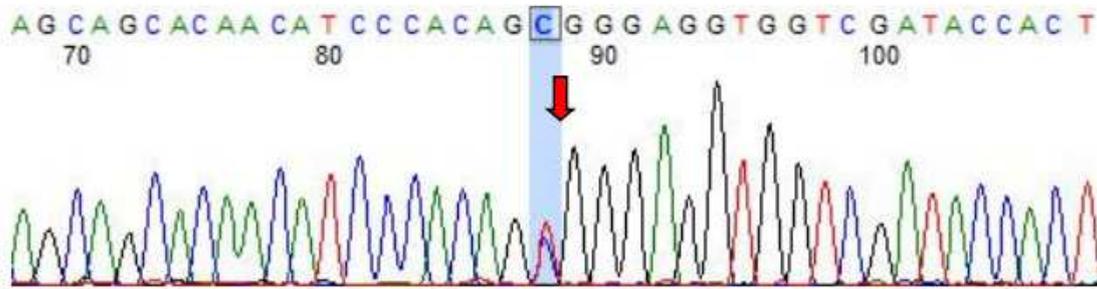


图5 先证者基因测序图

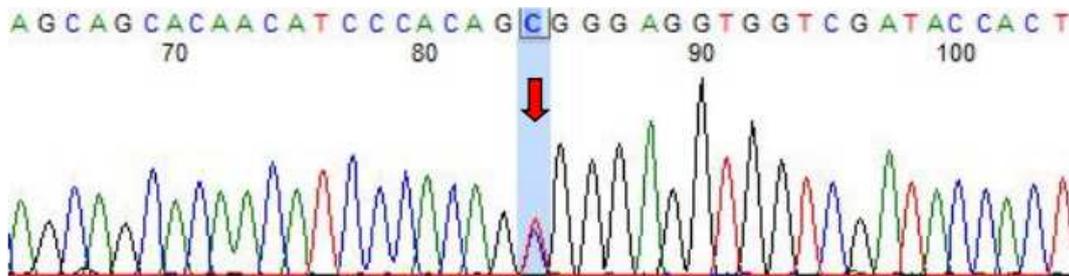


图6 先证者母亲基因测序图

3. 遗传分析

遗传分析显示，患者的HNF1A基因突变来自母亲，而父亲未携带该突变。该突变在家族中的传递模式符合常染色体显性遗传，与MODY3的遗传特征一致。这一结果进一步确认了基因突变在家族中的重要性，也为患者的诊断和治疗提供了重要依据。

4. 治疗与随访

患者接受瑞格列奈治疗，每日三次，每次1mg。18个月随访显示，患者的糖化血红蛋白水平维持在6.15%，表明血糖控制良好。这一治疗响应与文献中关于MODY3患者对磺脲类药物敏感的报道相符。

5. 讨论

HNF1A基因编码的肝核因子1 α (HNF-1 α)是一种关键的转录因子，对胰岛 β 细胞的发育和功能至关重要^[1]。HNF1A基因的突变导致胰岛功能障碍，影响胰岛素的分泌和调节^[2]。在本研究中，我们发现c.391C>T(p.Arg131Trp)突变与MODY3的临床表现一致，且对磺脲类药物敏感，这与文献中关于HNF1A突变引起糖尿病的报道相吻合^[3]。基因检测对于MODY3的诊断至关重要，有助于避免不必要的胰岛素治疗，并为患者提供更合适的治疗方案^[4]。通过基因检测，可以识别出HNF1A基因突变，从而为患者提供个性化的治疗方案^[5]。

在本研究中，我们发现患者携带的HNF1A基因突变与MODY3型糖尿病的临床表现一致，并对磺脲类药物敏感。这与已有的文献报道一致。然而，尽管基因突变在MODY3的诊断和治疗中具有重要作用，但仍存在一些挑战和未解之谜。HNF1A基因突变已被广泛认可与MODY3的发病有关，但在一些病例中并未发现明显的遗传基础。这可能意味着其他遗传因素或环境因素也可能影响疾病的表现和发展^[6]。未来的研究可以探索其他潜在的遗传因素，并进一步揭示MODY3的病因机制。虽然磺脲类药物对于MODY3患者的治疗具有一定效果，但对于所有患者的治疗反应可能存在差异^[7]。因此，个体化治疗方案的制定仍然是一个重要的挑战。未来的研究可以通过更大规模的临床试验或生物标志物的筛选来探索更精准的治疗策略，以实现更好的临床效果^[8]。尽管基因检测在MODY3的诊断中具有重要意义，但其在临床实践中的普及程度仍有待提高^[9]。许多地区缺乏足够的基因检测资源，而且基因突变的解读和临床应用也存在一定的挑战^[10]。因此，未来需要进一步推动基因检测技术的发展，并加强医疗机构和医生的相关培训，以提高基因检测在MODY3诊断和治疗中的应用^[11]。

6. 结论

本研究证实了HNF1A基因突变在MODY3型糖尿病中的致病作用，并展示了基因检测对于指导治疗策略的价值。

对于早发糖尿病患者，进行 HNF1A 基因检测是必要的，以便及时进行个体化治疗^[11]。正确识别和筛查 MODY 患者会带来早期诊断、家庭筛查、早期正确治疗，并有望改善预后等一系列结局^[12]。

综上所述，本研究证实了 HNF1A 基因突变在 MODY3 型糖尿病中的重要作用，并强调了基因检测在个体化治疗中的价值^[10]。然而，尚有许多未解之谜和挑战需要进一步研究和解决。随着基因检测技术的不断进步和临床实践的不断完善，我们有信心能够更好地理解 MODY3 的病因机制，并为患者提供更有有效的治疗方案^[11]。未来的研究可以探索环境因素对 MODY3 的影响，以及开发新的治疗策略，以实现 MODY3 患者的精准治疗。

参考文献：

[1]Behl R, Malhotra N, Joshi V, et al. Meta-analysis of HNF1A-MODY3 variants among human population. *J Diabetes Metab Disord*. 2022;21(1):1037-1046. Published 2022 Feb 2. doi:10.1007/s40200-022-00975-8。

[2]Li LM, Jiang BG, Sun LL. HNF1A: From Monogenic Diabetes to Type 2 Diabetes and Gestational Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:829565. Published 2022 Mar 1. doi:10.3389/fendo.2022.829565。

[3]Gao Y, Zhou J, Xie YC, et al. Hepatic adenoma in a 7-year-old girl: a case report and literature review. *BMC Pediatr*. 2023;23(1):420. Published 2023 Aug 24. doi:10.1186/s12887-023-04209-5。

[4]Chan JW, Neo CWY, Ghosh S, et al. HNF1A binds and regulates the expression of SLC51B to facilitate the uptake of estrone sulfate in human renal proximal tubule epithelial cells. *Cell Death Dis*. 2023;14(5):302. Published 2023 May 3. doi:10.1038/s41419-023-05827-8。

[5]Estefania Casana Lorente, Veronica Jimenez, Miquel Garcia, Alba Casellas, Meritxell Morró, Anna Pujol, et al. "Treatment of MODY3 Disease by AAV-Hnf1a-Mediated Gene Therapy." *Diabetes*, 2023; 72(Supplement_1): 826-P. DOI:

10.2337/db23-826-P。

[6]Hulín J, Škopková M, Valkovičová T, et al. Clinical implications of the glucokinase impaired function – GCK MODY today. *Physiol Res*. 2020;69(6):995-1011. doi:10.33549/physiolres.934487。

[7]Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). *BMJ*. 2011;343:d6044. Published 2011 Oct 19. doi:10.1136/bmj.d6044。

[8]Özsu E, Çetinkaya S, Bolu S, et al. Clinical and Laboratory Characteristics of MODY Cases, Genetic Mutation Spectrum and Phenotype-genotype Relationship. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2024;16(3):297-305. doi:10.4274/jcrpe.galenos.2024.2023-10-16。

[9]Broome DT, Pantalone KM, Kashyap SR, Philipson LH. Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(1):237-250. doi:10.1210/clinem/dgaa710。

[10]Majewska A, Stanirowski P, Wielgoś M, Bomba-Opoń D. Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY) in Pregnancy: A Review. *Curr Diabetes Rev*. 2023;19(1):e280122200657. doi:10.2174/1573399818666220128124043。

[11]Zhang X, Ha S, Lau HC, Yu J. Excess body weight: Novel insights into its roles in obesity comorbidities. *Semin Cancer Biol*. 2023;92:16-27. doi:10.1016/j.semcancer.2023.03.008。

[12]潘鑫, 王晓黎, 王秋月. 一个青少年的成人起病型糖尿病 3 型家系的临床特征分析. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(05):498-500. DOI:10.3760/cma.j.cn115791-20201203-00702

作者简介：

刘文秀（1984—），男，汉，陕西省榆林市，研究生，榆林市星元医院，副主任医师，糖尿病管理。

基金项目：

2023 年榆林市科技项目，名称：MMC 在糖尿病患者管理中的应用研究，项目编号：2023-SF-54。