

# 先天性高胰岛素血症

李 伟 肖新华

**摘 要** 先天性高胰岛素血症又称婴儿持续性高胰岛素血症性低血糖症是一类复杂多样的罕见性疾病,是婴儿持续性低血糖中最常见的原因。本病的病因及发病机制目前尚未完全清楚,在此对其发病机制、临床特点、病理类型、诊断、治疗及预后做一综述。

**关键词** 先天性高胰岛素血症 婴儿持续性高胰岛素血症性低血糖症 低血糖

**中图分类号** R587.3

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.01.004

先天性高胰岛素血症 (congenital hyperinsulinism, CHI) 是婴儿持续性低血糖最常见原因。CHI 又称婴儿持续性高胰岛素血症性低血糖症,1954 年 MacQuarriet 以婴幼儿特发性低血糖首次报道此病<sup>[1]</sup>。CHI 是由于胰岛  $\beta$  细胞持续不适当分泌胰岛素导致的严重低血糖症。其临床特征为婴儿期出现高胰岛素性低血糖,常有低酮体血症及低脂肪酸血症,其低血糖常难以纠正,导致神经系统并发症(尤其是低血糖脑病),从而致残甚至致死。本病的病因及发病机制目前尚未完全清楚,大部分 CHI 患者是散发的,估计总人群中的发生率在 1/30000 ~ 1/50000 活产婴儿。在近亲婚配的群体中,发生率高达 1/2500<sup>[2,3]</sup>。

## 一、遗传学分类、发病机制及临床特点

目前为止,共报道有 9 种致病基因可引起 CHI。其中, KCNJ11 基因和 ABCC8 基因失活突变是 CHI 最常见的原因,约占 CHI 的 40% ~ 45%;其他基因突变约占 CHI 患者的 5% ~ 10%;其余 50% 的 CHI 患者致病基因不明<sup>[4-6]</sup>。

1.  $K_{ATP}$  通道:胰岛  $\beta$  细胞上的 ATP 敏感的钾离子通道 ( $K_{ATP}$  通道) 是由 SUR1 和 Kir6.2 两种亚单位组成。SUR1 由 ABCC8 基因编码, Kir6.2 则由 KCNJ11 基因编码,二者均定位于染色体 11p15.1。其中, SUR1 是  $K_{ATP}$  通道的调节亚单位, Mg-ADP、二氮嗪、磺脲类及格列奈类药物可以与其结合,从而影响  $K_{ATP}$  通道。SUR1 能感受细胞内 ATP/ADP 浓度 ( $[ATP]/[ADP]$ ) 的变化,调控  $K_{ATP}$  通道,允许钾离

子从高浓度的细胞内进入细胞外,维持细胞膜的极化状态。生理状态下,葡萄糖通过葡萄糖转运体 2 (GLUT2) 进入胰岛  $\beta$  细胞,在葡萄糖激酶的催化下,生成 6-磷酸葡萄糖 (G-6-P)。G-6-P 继续酵解或是进入三羧酸循环产生大量 ATP。而  $[ATP]/[ADP]$  升高会影响 SUR1,使 Kir6.2 关闭,引起细胞膜去极化,导致电压门控的钙离子通道打开,形成钙内流,最终使胰岛  $\beta$  细胞释放胰岛素。SUR1 及 Kir6.2 失活将导致  $K_{ATP}$  通道持续关闭,  $\beta$  细胞膜持续去极化,最终导致胰岛素分泌失调。ABCC8 和 KCNJ11 基因隐性失活突变通常引起较严重的 CHI,这类患者绝大部分对二氮嗪无反应;而复合杂合或显性突变,  $K_{ATP}$  通道失活相对较轻,对二氮嗪治疗可有反应<sup>[7]</sup>。根据基因突变对  $K_{ATP}$  通道影响方式的不同,可将  $K_{ATP}$  通道 - CHI 分为两型: I 型主要影响  $K_{ATP}$  通道蛋白在胰岛  $\beta$  细胞膜表面的表达,使  $K_{ATP}$  通道数量减少; II 型是  $K_{ATP}$  通道功能受损,通道关闭。II 型病情较 I 型更重。  $K_{ATP}$  通道 - CHI 是 CHI 中最常见也是最严重的类型。患者体重常大于胎龄儿,出生几天后即表现出严重的持续性低血糖症,需要大量葡萄糖维持血糖正常。患者还常伴有低血糖引起的惊厥、肌张力低下、喂养困难、呼吸暂停等,致残率、致死率高。

2. 谷氨酸脱氢酶:谷氨酸脱氢酶相关 CHI 也称为高胰岛素/高血氨综合征,是 CHI 的第 2 常见类型,为常染色体显性遗传或是散发。正常情况下,食物中的蛋白质被分解成氨基酸由肠道吸收,作为葡萄糖供能的替代路径,一部分氨基酸经转化后可以进入三羧酸循环产生 ATP,使  $[ATP]/[ADP]$  升高,  $K_{ATP}$  通道关闭,导致胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素,谷氨酸就是其中很重要的氨基酸。而谷氨酸进入三羧酸循环的关

作者单位:100730 北京协和医学院/中国医学科学院北京协和医院内分泌科、国家卫生和计划生育委员会(原卫生部)内分泌重点实验室  
通讯作者:肖新华,电子邮箱: xiaoxinhua@medmail.com.cn

键酶是谷氨酸脱氢酶(GDH),它催化谷氨酸水解生成 $\alpha$ -酮戊二酸和氨, $\alpha$ -酮戊二酸可直接进入三羧酸循环。GDH主要分布在胰腺、肝、肾、脑等器官中,除了催化谷氨酸脱氨外,还可以催化其他氨基酸(亮氨酸、缬氨酸等)进行脱氨反应。正常情况下GDH可被ADP、亮氨酸活化,被GTP、ATP抑制。编码GDH的GLUD1基因定位于染色体10p23.3,其突变通常发生在GDH的GTP变构结合区。GLUD1基因突变使GDH对变构抑制剂GTP的敏感度降低,导致GDH活性增强,从而使由谷氨酸生成的 $\alpha$ -酮戊二酸增多,[ATP]/[ADP]增高,胰岛素过度释放<sup>[8]</sup>。GDH-CHI的另一个特征是血氨升高。活性增强的GDH消耗谷氨酸,生成大量的氨;另一方面,谷氨酸减少导致N-乙酰谷氨酸减少,进而影响氨基甲酰磷酸合成酶,使尿素合成受损,排氨作用减弱<sup>[9]</sup>。血氨浓度通常是正常值的3~5倍,但临床上不会表现高氨血症的神经症状。GDH-CHI患者出生体重正常,低血糖程度较轻,主要是被长时间空腹或蛋白饮食所诱发。由于亮氨酸是GDH的激活剂,所以患者常于从低蛋白的母乳改为婴儿配方奶时发病。GDH-CHI二氮嗪治疗有效,并可通过限制蛋白(尤其是富含亮氨酸的蛋白质)的摄入来避免低血糖的发生。

3. 葡萄糖激酶:葡萄糖激酶(GCK)由位于染色体7p15.3~p15.1上的GCK基因编码。GCK是胰岛 $\beta$ 细胞糖代谢的限速酶,GCK基因激活突变时,GCK对葡萄糖亲和力增加,G-6-P产生速率增加,[ATP]/[ADP]增高,最终导致胰岛素不适当分泌。目前共发现15种GCK基因激活突变,为显性遗传或是散发,其中V455M是较为多见的突变类型<sup>[10]</sup>。报道的突变都是与葡萄糖亲和力增加而导致酶的活性增强,没有证据表明GCK基因过度表达是引起CHI的原因,其突变位点主要集中在变构激活区。由于GCK激活突变导致胰岛素分泌的阈值下调,因此GCK-CHI多数表现较轻,空腹和餐后血糖均低,血胰岛素水平轻-中度升高。总体上看,GCK-CHI的患者临床表现和发展过程差异较大,甚至在同一家族同一突变引起的CHI的临床表现不相同,提示GCK调节的机制非常复杂。本病的发病年龄跨度较大,可从婴儿期至成人,大部分GCK-CHI二氮嗪治疗有效。

4. 羟酰辅酶A脱氢酶:脂肪酸 $\beta$ 氧化是脂肪组织供能的主要途径,其过程是通过一系列氧化和直链脂肪酸裂解最终产生乙酰辅酶A。乙酰辅酶A和草酰乙酸进入三羧酸循环,产生ATP。HADH基因编码

的羟酰辅酶A脱氢酶(HADH)是脂肪酸 $\beta$ 氧化的关键酶。HADH基因受Foxa2等转录因子调控,可以在多种组织中表达,其中在胰岛的朗格汉斯细胞里表达最多<sup>[11]</sup>。HADH基因失活突变引起CHI的机制并不清楚,有研究显示HADH可能是GDH的抑制剂,HADH基因失活突变导致GDH的活性增强,引起高胰岛素血症<sup>[12]</sup>。这也能解释HADH-CHI患者出现的亮氨酸诱导的低血糖;但与GDH-CHI不同的是,HADH-CHI无高氨血症。目前报道的患者均为隐性遗传,其中一些有尿3-羟戊二酸和血3-羟丁酰肉碱的升高。HADH-CHI临床表现各异,可以表现为新生儿严重低血糖,也可表现为后期轻度低血糖。HADH-CHI患者二氮嗪治疗有效。

5. 运动诱导:运动诱导的高胰岛素血症性低血糖(EIHI)表现为无氧运动或丙酮酸负荷下的高胰岛素性低血糖<sup>[13]</sup>。它是由SLC16A1基因突变所引起,目前报道均为常染色体显性遗传。SLC16A1基因位于染色体1p13.2~p12,编码单羧酸转运蛋白1(MCT1);MCT1的作用是介导乳酸和丙酮酸的跨膜转运,在胰岛细胞中不表达。EIHI是由于SLC16A1基因上游启动子区激活突变,使胰岛 $\beta$ 细胞表达MCT1,导致 $\beta$ 细胞外的乳酸和丙酮酸进入细胞内,两者均可进入三羧酸循环产生ATP,使[ATP]/[ADP]增加,导致 $K_{ATP}$ 通道关闭,胰岛素释放。由于剧烈运动产生大量的乳酸和丙酮酸,使ATP产生明显增加,最终引起胰岛素过度分泌<sup>[14]</sup>。EIHI的患者通常可以耐受适度的有氧运动,常在剧烈无氧运动30~45min后发生低血糖,该型CHI二氮嗪治疗有效,但是二氮嗪并不能控制在无氧运动后发生的低血糖。

6. 线粒体解偶联蛋白2:UCP2基因编码线粒体解偶联蛋白2(UCP2),UCP2是位于线粒体内膜上的阳离子载体蛋白,它可以引起质子的渗漏,使线粒体内的氧化磷酸化解偶联,ATP合成减少,能量以热的形式散失。UCP2基因失活性突变导致UCP2解偶联作用下降,ATP合成增强,后者使[ATP]/[ADP]增加,胰岛素过度释放。目前只有2例报道,均对二氮嗪敏感,其中1例患者在1岁以后CHI缓解,另1例失访<sup>[15]</sup>。

7. 肝细胞核因子4 $\alpha$ :肝细胞核因子4 $\alpha$ (HNF4 $\alpha$ )是细胞核激素受体亚家族的转录因子,由HNF4A基因编码。HNF4A基因失活突变引起CHI的机制还不清楚。由于HNF4 $\alpha$ 和胰岛细胞11%基因的启动子相结合,调整相应基因的表达,所以HNF4A基因缺陷很有可能造成 $K_{ATP}$ 通道的Kir 6.2亚单位及过氧化

物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) 表达异常,引起 CHI。在一项 220 例二氮嗪治疗有反应的 CHI 研究中,发现 HNF4A 是第 3 常见的基因突变,仅次于 KATP 通道基因突变和 GLUD1 基因突变<sup>[16]</sup>。HNF4A - CHI 的患者临床表现各异,低血糖程度不同,其中大部分患者出生时为巨大儿。治疗方面,轻微的不需要药物治疗,但是严重的 CHI 患者需用二氮嗪治疗。有文献报道 HNF4A - CHI 的患者有发展成糖尿病的情况发生<sup>[16,17]</sup>。HNF4A 显性杂合突变是被大家熟知的引起青年发病的成年型糖尿病 1 型 (maturity - onset diabetes of the young 1, MODY1) 的病因。MODY1 患者在胎儿期由于胰岛素分泌过多更容易出现巨大儿,出生时可能出现新生儿高胰岛素血症性低血糖,但随着年龄进展,胰岛素分泌缺陷逐渐加重,则出现糖尿病。但在家族中经常可观察到,某些 HNF4A 基因突变携带者无新生儿低血糖的表现。迄今为止临床表现不同的原因不明,很可能是遗传和环境因素共同作用的结果,由 HNF4A 基因杂合突变引起的高胰岛素血症,是否有一天可能会转变为 MODY1 目前还

不清楚。

8. 肝细胞核因子 1 $\alpha$ : 肝细胞核因子 1 $\alpha$  由 HNF1A 基因编码。在成熟  $\beta$  细胞中 HNF1 $\alpha$  与 HNF4 $\alpha$ 、HNF1 $\beta$  等转录因子构成调控网路,调控与胰岛素分泌、 $\beta$  细胞发育和凋亡有关基因的表达<sup>[18]</sup>。HNF1A 基因突变可引起 MODY3,这是欧洲最为常见的 MODY 类型。由于与 HNF4A 基因有相同的转录作用通道,并且因 HNF1 $\alpha$  的表达受 HNF - 4 $\alpha$  的调节,MODY3 与 MODY1 突变的病理生理机制及糖耐量异常较为相似。HNF1A 基因引起 CHI 的病因并不清楚,目前仅有 2 个家系的报道。从目前有限的资料来看,类似于 MODY3 与 MODY1 的情况,HNF1A - CHI 表现及临床特点与 HNF4A - CHI 相似,考虑可能与两者均可影响 GLUT2 相关<sup>[19]</sup>。另外文献里显示,即使同一家系相同的基因突变却可以分别表现为 MODY 和 CHI,提示 HNF1A 突变引起 CHI 受其他复杂因素的影响。HNF1A - CHI 的患者因为 ATP 敏感的钾离子通道未受影响,故 HNF1A - CHI 应用二氮嗪治疗有效(表 1)。

表 1 目前已知 CHI 致病基因摘要

	基因	编码蛋白	遗传方式	对二氮嗪的反应	病理	临床表现
ATP 敏感性钾通道	ABCC8	SUR1	AR	否	F 或 D	LBW
			AD	经常	D	
酶/转运体	KCNJ11	Kir6.2	AR	否	F 或 D	LBW
			AD 或 DN	是	D	HIHA
			AD 或 DN	经常	D	LBW (MODY 2)
			AR	是	D	
			AD	经常	D	EIHI
转录因子	HNF4A	HNF4 $\alpha$	AD or DN	是	D	LBW (MODY 1)
			AD	是	D	LBW (MODY 3)
			AD	是	D	LBW (MODY 3)

AR. 常染色体隐性; AD. 常染色体显性; DN. 散发; F. 局灶型; D. 弥漫型; HI/HA. 高胰岛素高血糖综合征; MODY. 青少年的成人起病型糖尿病; LBW. 高出生体重

## 二、病理分型

根据 CHI 患者胰岛细胞的增生情况,将其分为弥漫型、局灶型和非典型 3 种。弥漫型表现为胰腺弥漫分布增大的  $\beta$  细胞,而局灶型则表现为局灶性结节或腺瘤样增生肥大的  $\beta$  细胞。局灶型一般经病灶切除后可以治愈;弥漫型需行胰腺次全切,后期多发展为糖尿病。目前认为弥漫型的发生机制是纯合或复合杂合突变;局灶型是拥有遗传自父系的突变基因,而后又发生母系等位基因丢失的结果。

## 三、诊断及检查

由于 CHI 是一种罕见的遗传性疾病,同时有明

显的异质性,目前无诊断标准。常用的诊断标准有:当血糖  $< 2.5 \text{ mmol/L}$  时存在①高胰岛素血症(血浆胰岛素  $> 2 \text{ mU/L}$ );②低脂肪酸血症(血浆游离脂肪酸  $< 1.5 \text{ mmol/L}$ );③低酮血症(血浆  $\beta$  - 羟丁酸  $< 2 \text{ mmol/L}$ );④ 1mg 静脉胰高血糖素的反应:血糖变化  $> 30 \text{ mg/dl}$ ;必要时可行饥饿实验诱发低血糖以助确诊<sup>[7]</sup>。Kapoor 等<sup>[5]</sup> 提出的诊断的标准:血糖  $< 3.0 \text{ mmol/L}$  时,胰岛素和(或)C 肽水平仍可测;GIR  $> 8 \text{ mg/(kg} \cdot \text{min)}$ ;游离脂肪酸和酮体不适当降低。由于不同遗传学类型 CHI 的临床治疗措施的有较大的差异,应对患者进行遗传学分析,指导临床治疗。

不同病理类型 CHI 的手术方式及预后差别极大,在手术前应区分弥漫型和局灶型病变,并对局灶型病变进行定位。18F - DOPA - PET/CT 在鉴别局灶型和弥漫型 CHI 的敏感度和特异性分别为 89% 和 98%,为首选检查方法<sup>[20]</sup>。

#### 四、治 疗

1. 内科治疗:大部分患者初期都需要高速率葡萄糖持续输注以维持血糖稳定,当高速率葡萄糖持续输注仍不能维持血糖正常时,可考虑加用胰高糖素或生长抑素治疗。GDH - CHI 患者可以限制食物蛋白质的摄入(尤其是亮氨酸含量 < 200 毫克/餐)避免低血糖发生。

目前用于治疗 CHI 的药物主要有以下几种:①二氮嗪:首选用药,起始剂量 5 ~ 20mg/(kg · d),分 3 次,渐减至血糖达标的最低剂量,常和氢氯噻嗪 [0.25 ~ 2.50mg/(kg · d)] 配合使用。二者都可作用于胰岛 β 细胞的 SUR1 受体,使 K<sub>ATP</sub> 通道保持开放,氢氯噻嗪还有减少二氮嗪引起的水钠潴留作用<sup>[21]</sup>。二氮嗪有效性的标准<sup>[22]</sup>:正常饮食患者过夜后或停止静脉补液至少 5 天,仍能维持空腹和餐后血糖 > 3.0mmol/L。二氮嗪的不良反应包括多毛、水钠潴留、低血压等;②生长抑素类似物:奥曲肽可以和生长

抑素受体 2 和 5 结合,从而抑制各种内、外分泌功能,故可以用于治疗 CHI。但由于易快速耐药,长期应用受限制,一般剂量为 5 ~ 25μg/(kg · d)。严重不良反应包括肝炎、坏死性小肠结肠炎和长 QT 综合征;常见的不良反应包括呕吐、腹泻、胆石症等。多用于二氮嗪无反应的患者,有效标准与二氮嗪相同<sup>[23]</sup>。另外,长效的生长抑素类似物如兰瑞肽等也已应用于 CHI 的治疗,取得了一定的效果;③胰高血糖素:胰高血糖素促进肝糖原分解,可以很好的拮抗胰岛素作用,升高血糖。但胰高血糖素作用时间短,每日需多次皮下注射,药物极易形成结晶,有出现皮肤坏死性红斑的风险,长期应用不十分理想,目前大多只作为低血糖时的短期用药,常用剂量 1 ~ 20μg/(kg · h);但也有长期成功使用的案例<sup>[23,24]</sup>;④K<sub>ATP</sub> 通道的低分子校正剂:磺脲类药物及卡马西平等可以诱导 K<sub>ATP</sub> 通道在 β 细胞膜上的表达,可以用来治疗因 ATP 敏感 K 离子通道数量减少而引起的 CHI。此外,GLP - 1 受体拮抗剂、mTOR 拮抗剂也被尝试应用于 CHI 的治疗。

2. 外科治疗:手术易造成胰腺内外分泌功能障碍,应严格掌握手术适应证<sup>[22]</sup>;药物治疗无效的局灶型病灶,药物治疗依从性差(图 1)。

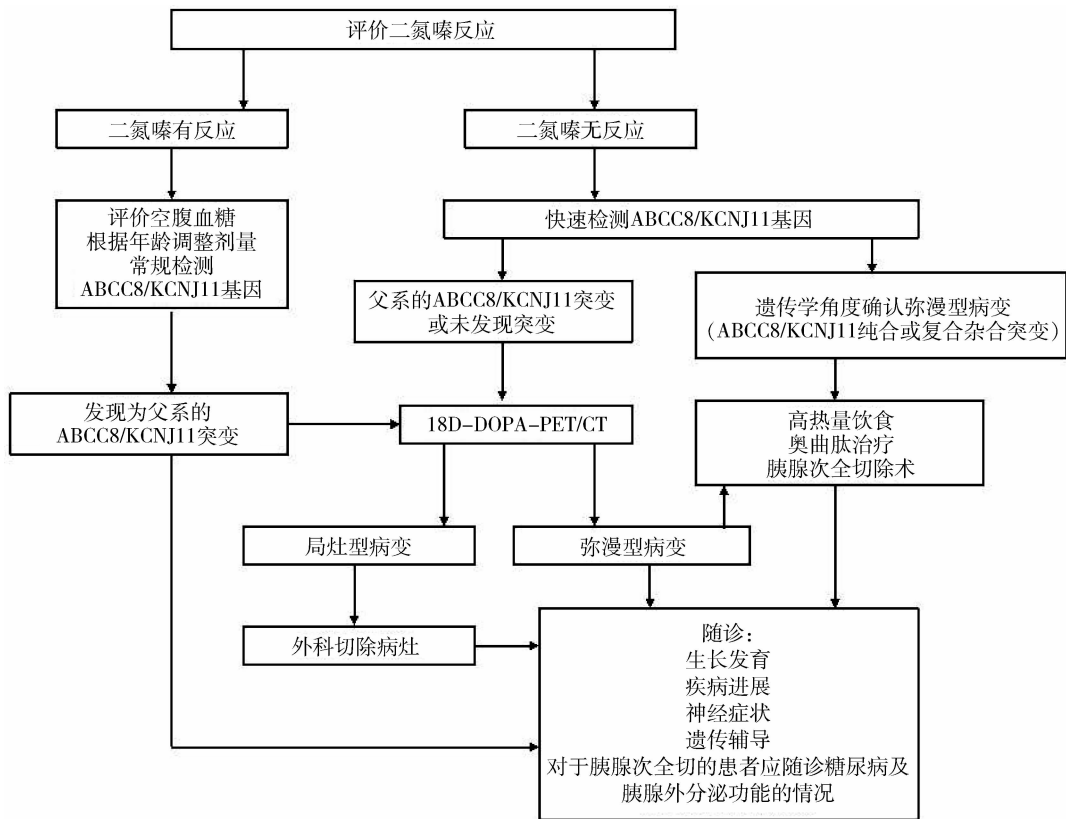


图 1 CHI 诊治流程图

## 五、预 后

本病的预后取决于患者所患的 CHI 类型及严重程度,最严重的并发症是低血糖脑病。部分患者最终演变为糖尿病,其机制可能为胰岛  $\beta$  细胞过度分泌胰岛素造成胰岛素抵抗及大量的胰岛  $\beta$  细胞凋亡。部分经药物治疗的患者,随年龄增长血糖可逐渐恢复正常,甚至可以停药。

## 参考文献

- 1 Aynsley - Green A, Polak JM, Bloom SR, *et al.* Nesidioblastosis of the pancreas: definition of the syndrome and the management of the severe neonatal hyperinsulinaemic hypoglycaemia [J]. *Arch Dis Child*, 1981, 56(7):496 - 508
- 2 Sperling M A, Menon RK. Hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. Recent insights into ATP - sensitive potassium channels, sulfonylurea receptors, molecular mechanisms, and treatment [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1999, 28(4):695 - 708
- 3 Dillon PA. Congenital hyperinsulinism [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2013, 25(3):357 - 361
- 4 Flanagan SE, Kapoor RR, Hussain K. Genetics of congenital hyperinsulinemic hypoglycemia [J]. *Semin Pediatr Surg*, 2011, 20(1):13 - 17
- 5 Kapoor R, Flanagan E, Arya VB, *et al.* Clinical and molecular characterisation of 300 patients with congenital hyperinsulinism [J]. *European Journal of Endocrinology*, 2013, 168(4):557 - 564
- 6 Snider KE, Becker S, Boyajian L, *et al.* Genotype and phenotype correlations in 417 children with congenital hyperinsulinism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(2):E355 - E363
- 7 E - Leon DD, Stanley CA. Mechanisms of Disease: advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates [J]. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2007, 3(1):57 - 68
- 8 MacMullen C, Fang J, Hsu BY, *et al.* Hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome in children with regulatory mutations in the inhibitory guanosine triphosphate - binding domain of glutamate dehydrogenase [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(4):1782 - 1787
- 9 Li C, Matter A, Kelly A, *et al.* Effects of a GTP - insensitive mutation of glutamate dehydrogenase on insulin secretion in transgenic mice [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(22):15064 - 15072
- 10 Rahman S, Nessa A, Hussain K. Molecular mechanisms of congenital hyperinsulinism [J]. *Journal of Molecular Endocrinology*, 2015 (54): R119 - R129
- 11 Senniappan S, Shanti B, James C, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: genetic mechanisms, diagnosis and management [J]. *J Inher Metab Dis*, 2012(35):589 - 601
- 12 Li C, Chen P, Palladino A, *et al.* Mechanism of hyperinsulinism in short - chain 3 - hydroxyacyl - CoA dehydrogenase deficiency involves activation of glutamate dehydrogenase [J]. *J Biol Chem Epub*, 2010 (285):31806 - 31818
- 13 Otonkoski T, Jiao H, Kaminen - Ahola N, *et al.* Physical exercise - induced hypoglycemia caused by failed silencing of monocarboxylate transporter 1 in pancreatic beta cells [J]. *Am J Hum Genet*, 2007, 81(3):467 - 474
- 14 Meissner T, Otonkoski T, Feneberg R, *et al.* Exercise induced hypoglycaemic hyperinsulinism [J]. *Arch Dis Child*, 2001, 84(3):254 - 257
- 15 Gonzalez - Barroso MM, Giurgea I, Bouillaud F, *et al.* Mutations in UCP2 in congenital hyperinsulinism reveal a role for regulation of insulin secretion [J]. *PLoS One*, 2008, 3(12):e3850
- 16 Flanagan SE, Kapoor RR, Mali G, *et al.* Diazoxide - responsive hyperinsulinemic hypoglycemia caused by HNF4A gene mutations [J]. *Eur J Endocrinol*, 2010, 162(5):987 - 992
- 17 Pearson ER, Boi SF, Steele AM, *et al.* Macrosomia antihyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene [J]. *PLoS Med*, 2007, 4:e118
- 18 Shih DQ, Screenan S, Munoz KN, *et al.* Loss of HNF - 1alpha function in mice leads to abnormal expression of genes involved in pancreatic islet development and metabolism [J]. *Diabetes*, 2001, 50(11):2472 - 2480
- 19 Stancescu DE, Hughes N, Kaplan B, *et al.* Novel presentations of congenital hyperinsulinism due to mutations in the MODY genes: HNF1A and HNF4A [J]. 2012, 97(10):E2026 - E2030
- 20 Blomberg BA, Moghbel MC, Saboury B, *et al.* The value of radiologic interventions and (18)F - DOPA PET in diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism: systematic review and meta - analysis [J]. *Mol Imaging Biol*, 2013, 15(1):97 - 105
- 21 Aynsley - Green A, Husain K, Hall J, *et al.* Practical management of hyperinsulinism in infancy [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 2000, 82:F98 - F107
- 22 Goel P, Choudhury SR. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: an overview of current concepts [J]. *J Indian Assoc Pediatr Surg*, 2012, 17(3):99 - 103
- 23 Gloyn AI, Siddiqui J, Ellard S. Mutations in the genes encoding the pancreatic beta - cell KATP channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) in diabetes mellitus and hyperinsulinism [J]. *Human Mutation*, 2006, 11(27):220 - 231
- 24 Neylon OM, Moran MM, Pellicano A, *et al.* Successful subcutaneous glucagon use for persistent hypoglycaemia in congenital hyperinsulinism [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2013, 11(26):1157 - 1161

(收稿日期:2015 - 06 - 04)

(修回日期:2015 - 06 - 25)