

青年人中的成年发病型糖尿病9型诊疗研究进展

陈昕雨^{1,2}, 徐 潮^{1,2*}

¹山东大学齐鲁医学院, 山东 济南

²山东第一医科大学附属省立医院内分泌代谢病科, 山东 济南

收稿日期: 2024年6月27日; 录用日期: 2024年7月21日; 发布日期: 2024年7月29日

摘 要

青年人中的成年发病型糖尿病(maturity onset diabetes of the young, MODY)是一组罕见的单基因糖尿病, 具有发病年龄小、常染色体显性遗传模式的糖尿病家族史和胰岛素非依赖性典型特征。基因检测对于MODY亚型的诊断至关重要。MODY9是由PAX4基因突变引起的MODY亚型。PAX4基因编码成对盒4蛋白(Paired box 4, PAX4), 在胰腺发育过程中对胰岛 β 细胞的分化和在胰腺成熟后对胰岛 β 细胞的存活和增殖至关重要。PAX4突变导致胰岛 β 细胞功能障碍。目前已发现PAX4多个突变位点, 这些突变可导致不同的临床表型。除了典型的MODY临床表现外, MODY9还表现出酮症或酮症酸中毒倾向。MODY9可以通过饮食控制、口服降糖药或胰岛素进行治疗。本综述对MODY9在病因、临床表现、诊断、治疗等方面的研究进展进行总结。同时对PAX4与糖尿病相关的变异位点汇总, 探讨PAX4基因突变与糖尿病的关系。

关键词

青年人中的成年发病型糖尿病, 青年人中的成年发病型糖尿病9型, 成对盒4基因

Research Progress on the Diagnosis and Treatment of Maturity Onset Diabetes of the Young 9

Xinyu Chen^{1,2}, Chao Xu^{1,2*}

¹Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan Shandong

²Department of Endocrinology and Metabolism, Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan Shandong

Received: Jun. 27th, 2024; accepted: Jul. 21st, 2024; published: Jul. 29th, 2024

*通讯作者。

Abstract

Maturity onset diabetes of the young (MODY) is a rare group of monogenic diabetes mellitus with typical features such as young age of onset, family history of diabetes in an autosomal dominant pattern of inheritance, and insulin non-dependence. Genetic testing is essential for the diagnosis of MODY subtypes. MODY9 is a MODY subtype caused by mutations in the *PAX4* gene. *PAX4* gene encodes the paired box 4 protein (PAX4), which is essential for islet β -cell differentiation during pancreatic development and for survival and proliferation after maturation. Mutations in *PAX4* cause β -cell dysfunction. Multiple mutation sites in *PAX4* have been identified, and these mutations can lead to different clinical phenotypes. In addition to the typical clinical manifestations of MODY, MODY9 exhibits a tendency toward ketosis or ketoacidosis. MODY9 can be treated by dietary control, oral hypoglycemic agents or insulin. This review summarizes the research progress of MODY9 in terms of etiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment. It also summarizes the mutation loci of *PAX4* associated with diabetes and discusses the relationship between *PAX4* gene mutation and diabetes.

Keywords

MODY, MODY9, PAX4

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

青年人中的成年发病型糖尿病(maturity onset diabetes of the young, MODY)是最常见的单基因糖尿病,代表了一组罕见的单基因形式的糖尿病,每种亚型都是由与胰岛素表达细胞(β 细胞)发育、功能发挥或胰岛素信号通路中起关键作用的单个基因突变引起的[1],具有发病年龄小、常染色体显性遗传模式的糖尿病家族史和胰岛素非依赖性等典型特征[2]。目前在线人类孟德尔遗传数据库(Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM)已收录 14 种 MODY 亚型。基因测序对于 MODY 不同亚型的诊断至关重要。据估计, MODY 在英国的最小患病率为 108 例/100 万人[3]。根据德国和奥地利对 40,757 名糖尿病病程小于 20 年的患者进行的研究,0.83%的 MODY 病例是依据临床标准来诊断的,而 0.65%则是通过基因检测得到证实的[4]。目前我国 MODY 不同亚型的发病情况尚缺少流行病学数据。

MODY9 是由位于染色体 7q32 上的成对盒 4 (Paired box 4, PAX4)基因突变导致的罕见 MODY 亚型[5],目前病例报道极少。其临床表现除了 MODY 的典型特征外,具有酮症或酮症酸中毒倾向,多数患者需要应用胰岛素治疗。本文主要对 MODY9 的病因、临床表现、诊断、治疗相关研究进展做一综述。同时对 PAX4 与糖尿病已报道的相关变异位点汇总,探讨 PAX4 基因突变与糖尿病的关系。

2. 病因和发病机制

2001 年, Shimajiri 在日本的 2 型糖尿病人群中首次描述了 PAX4 的一个罕见的错义突变 c.385C > T(p.R129W) [6]。此后, PAX4 基因突变在不同糖尿病研究中被相继报道,特别是 MODY。PAX4 因此被确立为 MODY9 的致病基因。

PAX4 基因编码成对盒 4 蛋白(Paired box 4, *PAX4*), 是一种对胰腺发育和 β 细胞分化至关重要的转录因子[7] [8]。该转录因子由一个保守的配对盒结构域(Paired box domain, PD)和一个同源结构域(Homeodomain, HD)组成, 两者均可与 DNA 结合[9]。*PAX4* 基因主要在胰腺中的内分泌祖细胞中表达, 尤其是胚胎发育时期, 之后随着分化仅限于 β 细胞表达[10]。如图 1 所示, 在胰岛的胚胎发育时期, *PAX4* 和转录因子 α 视黄醇结合蛋白(Alpha-retinol binding protein, ARX)通过互相抑制, 决定胰腺中的内分泌祖细胞向胰高血糖素生成细胞(α 细胞)或 β 细胞谱系分化[11] [12]。*PAX4* 基因纯合缺失的小鼠表现出生长发育迟缓和脱水, 并在出生 3 天内死亡[10]。组织学检查显示, 这些新生小鼠胰腺缺乏成熟的 β 细胞, 但 α 细胞大量增加[10]。在胰腺发育早期, *PAX4* 还可以独立或者通过与同家族转录因子 *PAX6* 竞争结合位点在 α 和 β 细胞系中来抑制胰岛素和胰高血糖素启动子的活性, 但在 β 细胞中, *PAX4* 对胰岛素基因的抑制作用明显弱于胰高血糖素基因[8], 这一机制也可能参与了细胞分化。在成年小鼠胰岛中, 只有大约 30% 的胰岛细胞表达 *PAX4*, 主要是 β 细胞, 该特定亚群在生理需求增加时可以增殖, 并且在应激条件下对凋亡具有抵抗力, 适应性提高血清胰岛素水平[13]。

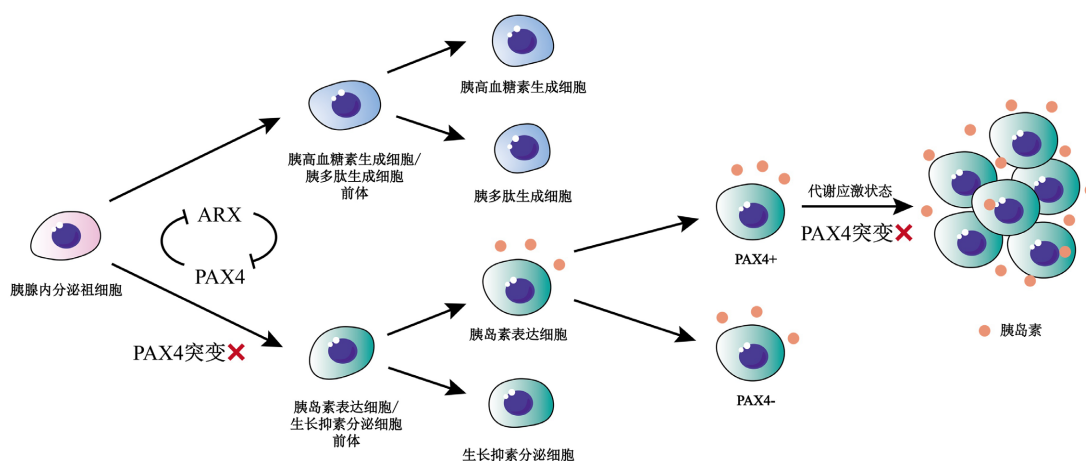


Figure 1. Mechanism of *PAX4* mutation pathogenesis

图 1. *PAX4* 突变致病机制

许多研究表明, *PAX4* 基因突变导致 β 细胞发育异常, 并导致 β 细胞功能障碍[14]-[18]。位于 PD 和 HD 的 *PAX4* 突变通常表现出与靶基因的结合率下降[14]-[17], 而位于域间的突变无此变化[14] [17], 但无论是何种突变, 都可导致转录活性受损, 并影响细胞存活和细胞凋亡[14]-[18]。位于 PD 的 *PAX4* 错义突变 c.133C > T(p.R45W)降低了 *PAX4* 与胰岛素启动子的结合率, 损害了对胰岛素启动子的阻遏活性[14]。同样, 位于 PD 的 c.385C > T(p.R129W)突变导致 *PAX4* 对 *PAX6* 的竞争能力下降, 几乎完全失去与胰高血糖素启动子的结合能力[15]。位于 HD 的 c.514C > T(p.R172W)和 c.599G > A(p.R200H)错义突变损害了 *PAX4* 对胰岛素和胰高血糖素启动子的阻遏活性[16] [17]。此外, 研究表明, 在慢性高糖刺激下, 过表达 c.599G > A(p.R200H)错义突变导致 β 细胞存活相较于过表达野生型 *PAX4* 减少, 细胞凋亡增加[17]。而位于域间的 c.421C > T(p.R141W)错义突变与胰岛素启动子结合率无明显变化, 但表现出对胰岛素启动子的抑制作用下降[14]。另一位于域间的 c.986C > A(p.P329H)错义突变对胰岛素和胰高血糖素启动子的阻遏活性与野生型 *PAX4* 无明显差异, 但表现出在慢性高糖刺激下的 β 细胞存活减少和细胞凋亡增加[17]。另一项对 c.986C > A(p.P329H)突变的体外研究还发现 *PAX4* 变体限制了 β 细胞在葡萄糖刺激下的增殖, 且这种效应可以通过野生型 *PAX4* 克服[18]。这些研究表明 *PAX4* 的作用不仅依赖于与 DNA 结合, 与其他分子的相互作用同样参与其中, 但相关分子机制目前并不明确, 仍需继续探究。

3. PAX4 变异位点汇总

Table 1. Summary of PAX4 variants associated with diabetes
表 1. 与糖尿病相关的 PAX4 变异位点汇总

突变位点	突变类型	结构域	致病性	文献来源	诊断	性别	发病年龄(岁)	家族史	BMI (kg/m ²)	C 肽 (ng/ml)	糖尿病抗体	DKA	治疗
c.58C > T (p.R20W)	错义突变	PD	LP	[36]	eDia	男	28	有	25	-	阴性	-	-
c.80G > A (p.R27Q)	错义突变	PD	US	[37]	T1DM	-	-	-	-	-	阳性	-	-
c.79C > T (p.R27W)	错义突变	PD	LP	[38]	GDM	女	-	有	<30.2	-	阴性	-	-
c.116G > A (p.R39Q)	错义突变	PD	-	[39]	MODY	男	10.2	有	-	-	阴性	无	-
				[16]	MODY	-	<35	有	-	-	阴性	无	-
c.116G > T (p.R39L)	错义突变	PD	LP	[40]	MODY	男	14	有	23	-	阴性	无	格列美脲、胰岛素
c.133C > T (p.R45W)	错义突变	PD	-	[14]	KPD	男	39	有	28.7	0.1	阴性	有	胰岛素
c.178C > T (p.R60C)	错义突变	PD	US	[37]	T1DM	-	<18	-	-	-	阳性	-	-
c.290C > T (p.A97V)	错义突变	PD	US	[37]	T1DM	-	<18	-	-	-	阳性	-	-
					T1DM	-	<18	-	-	-	阴性	-	-
c.314G > A(p.R105H)	错义突变	PD	-	[24]	T1DM	女	42	无	31.85	-	阳性	有	胰岛素→利拉鲁肽
c.356C > T (p.P119L)	错义突变	PD	US	[41]	MODY9	男	12	有	18.83	-	阴性	无	-
				[42]	T1DM	女	7	无	12.73	0.3	阳性	-	胰岛素
				[15]	MODY	男	16.7	有	-	1.3	阴性	无	胰岛素→胰岛素、口服降糖药
						男	16	有	-	0.95	阴性	无	胰岛素、口服降糖药
						女	29	有	22.2	-	阴性	无	胰岛素→磺脲类药物→胰岛素
						女	43	无	29.4	-	-	-	饮食控制
				[6]	T2DM	男	49	有	26.7	-	-	-	饮食控制
						男	49	-	17.8	-	-	-	胰岛素→口服降糖药
c.385C > T(p.R129W)	错义突变	域间	P	[43]	T1DM	女	47	无	32.4	-	-	-	口服降糖药
						男	32	有	22	-	-	-	胰岛素
						女	25	有	21.8	-	-	-	胰岛素
						-	-	无	-	-	阳性	-	-
						-	-	-	-	-	-	-	-

续表

c.421C > T (P.R141W)	错义 突变	域间	-	[14]	KPD	男	47	有	26.5	0.2	阴性	有	胰岛素→口服降糖药
						男	22	-	16.2	0.6	阴性	有	胰岛素→口服降糖药
						男	38	有	25.4	0.4	阴性	有	胰岛素→口服降糖药→胰岛素
						男	20	有	21.6	0	阴性	有	胰岛素→口服降糖药→胰岛素
c.449C > T (p.P150L)	错义 突变	域间	US	[37]	T1DM	-	<18	-	-	-	阳性	-	-
c.487C > T (p.R163W)	错义 突变	HD	-	[44]	MODY9	男	19个月	有	-	0.09	阴性	有	胰岛素
c.515G > A (p.R172Q)	错义 突变	HD	US	[45]	MODY9	女	6.5	有	14.1	1.42	阴性	无	无
				[46]	MODY	-	10~20	有	23.7	1.2	-	无	非胰岛素
c.514C > T (p.R172W)	错义 突变	HD	-	[16]	MODY	女	20	有	-	-	阴性	无	口服降糖药
c.521G > T (p.R174L)	错义 突变	HD	US	[31]	T1DM	女	5.5	有	-	-	阴性	有	饮食控制、磺脲类药物、胰岛素
c.595C > A (p.R191C)	错义 突变	HD	-	[16]	MODY	-	<35	有	-	-	阴性	无	-
c.599G > A (p.R200H)	错义 突变	HD	-	[16]	MODY	-	-	-	-	-	-	-	-
						男	12.3	无	-	-	阴性	无	-
						女	13.7	有	-	-	阴性	无	-
						男	10.5	有	-	-	阴性	无	-
						男	31	有	25	-	阳性	-	胰岛素、口服降糖药
c.598C > A (p.R200S)	错义 突变	HD	US	[27]	MODY	男	32	有	24.8	-	阴性	-	胰岛素、口服降糖药
				[16]	MODY	-	<35	有	-	-	阴性	无	-
				[47]	DM	-	<18	-	-	-	阴性	-	-
				[48]	MODY	男	20	有	30.2	-	-	-	口服降糖药
c.617C > T (p.A206V)	错义 突变	HD	LP	[48]	MODY	男	20	有	30.2	-	-	-	口服降糖药
c.986C > A (p.P329H)	错义 突变	域间	-	[18]	T1DM	-	-	-	-	-	-	-	-
				[16]	MODY	-	<35	有	-	-	阴性	无	-
c.1022G > A (p.W341*)	无义 突变	-	US	[43]	T1DM	-	-	无	-	-	阳性	-	-
c.360 + 19C > T	剪接 突变	PD	-	[45]	MODY9	-	-	-	-	-	-	-	-
c.436 + 1G > A	剪接 突变	域间	US	[37]	T1DM	-	<18	-	-	-	阳性	-	-

续表

c.562 + 8G > C	剪接突变	HD	US	[15]	MODY	男	15	有	-	0.95	阴性	有	胰岛素→饮食控制
c.716-42C > T	剪接突变	域间	-	[45]	MODY9	-	-	-	-	-	-	-	-
c.772-1G > A (p.Q250del)	剪接/缺失突变	域间	-	[16]	MODY	女	44	有	-	-	阴性	无	非胰岛素
c.771 + 3A > G	剪接突变	域间	US	[37]	T1DM	-	<18	-	-	-	阳性	-	-
c.579_581dupGTA (p.Tyr194*)	插入/无义突变	-	-	[37]	MODY	-	<18	-	-	-	-	-	-
c.398_436del139 (p.Glu133_Pro145del)	缺失突变	PD	-	[49]	MODY	男	15	有	18.1	1.08	阴性	无	胰岛素

注：致病性：根据 ACMG 指南进行致病性评级，P (Pathogenic)致病性，LP (Likely pathogenic)可能致病性，US (Uncertain significance)临床意义不明。

迄今为止，MODY9 的病例报道极少。根据人类基因突变数据库 HGMD (<http://www.hgmd.org/>)，本文列出并总结了所有已报道过的与糖尿病相关的 PAX4 基因变异(见表 1)，总结归纳出 31 个与糖尿病相关的 PAX4 基因突变，其中错义突变 22 个，无义突变 2 个，剪接突变 6 个，插入突变 2 个，缺失突变 2 个。较为特殊的是，c.772-1G > A(p.Q250del)既是剪接突变，也是缺失突变，c.579_581dupGTA(p.Tyr194*)既是插入突变，也是无义突变。在非无义突变中，突变位点在不同结构域中突变率相似，37.9%的突变位于 PD 结构域，34.5%的突变位于 HD 结构域，27.6%的突变位于域间。

4. PAX4 和糖尿病

PAX4 突变在不同类型的糖尿病中被报道,包括 MODY、MODY9、1 型糖尿病(Type 1 diabetes mellitus, T1DM)、2 型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)、早发性糖尿病(Early-onset diabetes, eDia)、酮症倾向糖尿病(Ketosis-Prone diabetes, KPD)、妊娠期糖尿病(Gestational diabetes mellitus, GDM)。目前的研究多采用临床分析，缺乏对相关基因功能的深入验证，仅有少数的 PAX4 突变通过体内外实验被证实为致病性突变。

多数 PAX4 突变研究与 MODY 相关,而在诊断为非 MODY 的研究中,部分因年代久远缺乏对 MODY 的认知，部分可能存在 MODY9 合并 T1DM 或 T2DM。T1DM 是一种自身抗体阳性的多基因糖尿病，胰岛 β 细胞被自身抗体攻击破坏，导致胰岛素绝对缺乏[19]。Biaison-Lauber 等[18]提出 PAX4 基因 c.1192C > A(R329H)变异是 T1DM 的易感性标志。但这一观点在美国[20]和英国的人群[21]研究中被反驳。另外，在两项对中国汉族[22]、芬兰和匈牙利[23]的人群研究中，未发现 PAX4 基因与 T1DM 发病风险之间存在显著关联。有观点认为在 T1DM 中 PAX4 突变可能促进了 β 细胞功能的下降，再加上自身免疫性抗体的破坏，加速了糖尿病的进展[24]。T2DM 是由环境或生活方式因素中影响较小的几个变异共同引起的[2]，PAX4 突变可能是其易感因素之一。Cheung 等[25]通过外显子芯片关联分析，发现 PAX4 基因 c.599G > A(R200H)变异与 T2DM 显著关联，特别是在东亚人群中。KPD 是一种特殊类型的糖尿病，以自发性酮症或酮症酸中毒起病，给予胰岛素治疗达到缓解后无需胰岛素维持治疗[26]，可能与 PAX4 突变导致的 MODY 严重表型相关。PAX4 突变与 GDM 关系尚不明确，有研究表明，在怀孕小

鼠中, 表达 PAX4 的 β 细胞大量增殖, 对凋亡的抵抗力增强[13]。这些结果强调了 PAX4 在妊娠这一特定生理时期的潜在作用。

5. 临床表现

MODY9 的临床异质性大, 可出现仅需饮食控制的轻度高血糖[6], 或需要胰岛素治疗的酮症酸中毒[14], 或合并严重糖尿病并发症[16]。目前已发现 PAX4 基因的各种突变, 包括错义突变、无义突变、剪接突变、缺失突变, 这些突变可导致不同的临床表型。PAX4 突变大多为杂合突变, 而纯合突变可能导致更严重的临床表型[14]。Mauvais-Jarvis 等[14]发现 PAX4 基因 c.421C > T(p.R141W)纯合突变的糖尿病患者相比杂合变异患者有更严重的胰岛素分泌障碍。PAX4 的特定变异还可导致严重糖尿病并发症。Plengvidhya 等[16]报道了一例与 PAX4 突变相关早发性肾脏并发症 MODY 家系, 该家系中先证者的 2 位姐姐和 1 位哥哥患有糖尿病和早发性肾衰竭, 3 人均在 52~53 岁因终末期肾衰竭死亡, 先证者妹妹在 30 岁时被诊断为糖尿病, 并在确诊糖尿病 10 年后出现视网膜病变和肾病。此外, Wang 等[27]在 MODY9 和其他 MODY 家系中发现合并 COL4A3 基因变异很可能加重糖尿病肾病(Diabetic Kidney Disease, DKD)。

在本文汇总的可获得临床信息的 PAX4 基因突变的糖尿病患者中, 发病年龄从 19 个月到 47 岁不等, 77.1% (37/48) 的患者在 35 岁之前起病。43.4% (10/23) 的患者存在超重或肥胖(体重指数大于 25 kg/m² 被定义为超重, 大于 30 kg/m² 被定义为肥胖[28])。82.1% (32/39) 的患者具有连续 2 代及以上家族史。33.3% (9/27) 的患者发生酮症。11 例糖尿病自身抗体阴性的患者行 C 肽水平检测, 其中 6 例 C 肽水平降低。在 28 例可获得的临床治疗信息中, 1 例患者未接受任何治疗, 3 例患者行饮食控制, 9 例患者接受非胰岛素药物治疗, 15 例患者接受胰岛素或胰岛素联合药物治疗, 其中仅 2 例患者糖尿病抗体阳性。9 例发生酮症酸中毒的患者初始都接受了胰岛素治疗, 6 例患者酮症缓解后停用胰岛素, 其中 4 例患者随着病情发展再次使用胰岛素治疗, 其余 3 例患者未曾停用胰岛素。

根据以上信息总结出 MODY9 患者临床特征:

- 1) 发病年龄小, 但可发生在任何年龄;
- 2) 连续 2 代及以上糖尿病家族史(常染色体显性遗传模式);
- 3) 糖尿病自身抗体阴性;
- 4) 临床异质性大: MODY9 患者血糖异常可从轻度高血糖到酮症酸中毒, 酮症或酮症酸中毒发病率高, 随着病情进展可出现严重糖尿病并发症;
- 5) 可合并 T1DM 或 T2DM: MODY9 患者可合并 T1DM 出现糖尿病自身抗体。部分 MODY9 患者存在肥胖, 而成年早期体重增加在 T2DM 发展中起着重要作用[29];
- 6) 胰岛素需求: MODY9 患者保留一定胰岛功能, C 肽水平可处于正常或下降, 但大多数患者需要接受胰岛素治疗。

6. 诊断

MODY9 的诊断依赖于临床特征、家族史和基因检测的结合。MODY 经常被误诊为 1 型或 2 型糖尿病, 从而导致管理不当。据估计, 至少 80 % 的单基因糖尿病病例仍未被诊断[30]。国际儿童青少年糖尿病学会(International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes, ISPAD) [1]建议在以下糖尿病患者进行 MODY 诊断: 缺乏 T1DM 和 T2DM 的临床特征; 患者的父母一方及其一级亲属有糖尿病家族史。基因检测可以明确 MODY 亚型。目前, 高通量测序(Next-generation sequencing, NGS)允许同时测试无限数量的基因, 显著提高了突变检测率。对于 MODY9, 基因检测将对 PAX4 基因进行测序以明确诊断。

7. 管理和治疗

MODY9 的管理涉及个性化治疗策略, 旨在实现最佳血糖控制, 同时将低血糖和长期并发症的风险降至最低。MODY9 可以通过饮食控制、口服降糖药或胰岛素进行治疗。大多数患者应用胰岛素治疗, 即便发病初期无胰岛素需要患者, 随着病情进展, 会逐渐过渡至胰岛素治疗[15]。发生酮症酸中毒的患者应用胰岛素缓解病情后部分可停用胰岛素, 但有部分患者成为永久性胰岛素依赖患者[14] [15] [31]。目前, PAX4 基因已成为糖尿病的潜在治疗靶点[32] [33]。Blyszczuk 等[34]使用转基因技术使小鼠胚胎干细胞表达 PAX4 基因, 分化过程中胰岛 β 细胞的数量显著增加, 将这些细胞移植到链佐菌素诱导的 T1DM 小鼠体内后能够正常化血糖水平。Parajuli 等[35]通过腺病毒载体 Ad5 将 PAX4 基因导入小鼠和人来源的原代胰岛细胞, 不仅能诱导胰岛 α 细胞向胰岛 β 细胞转化, 还能促进胰岛 β 细胞存活。将表达 PAX4 的原代胰岛移植到链佐菌素诱导的 T1DM 小鼠中时, 与对照组胰岛相比, 移植的治疗效果增强, 显示出更好的血糖控制。虽然 PAX4 基因靶向治疗糖尿病的研究仍处于早期阶段, 但这些发现对未来糖尿病的靶向治疗具有重要的临床意义。

8. 展望

尽管近年来该领域取得了重大进展, 但在 MODY9 的诊断和管理方面仍然存在一些挑战。医疗人员的临床认知有限、临床异质性大以及缺乏特定的诊断标准对 MODY9 的及时诊断构成了挑战。此外, 基因检测的高成本和有限的可用性可能会限制疑似 MODY 患者获得基因诊断的机会。未来的研究工作应侧重于加深对 MODY9 病理生理学和 PAX4 突变致病机制的理解, 开发更易于获得和更具有成本效益的诊断方法, 并为这种罕见的单基因糖尿病开发靶向治疗策略。

参考文献

- [1] Hattersley, A.T., Greeley, S.A.W., Polak, M., Rubio-Cabezas, O., Njølstad, P.R., Mlynarski, W., *et al.* (2018) ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The Diagnosis and Management of Monogenic Diabetes in Children and Adolescents. *Pediatric Diabetes*, **19**, 47-63. <https://doi.org/10.1111/pedi.12772>
- [2] Zhang, H., Colclough, K., Gloyn, A.L. and Pollin, T.I. (2021) Monogenic Diabetes: A Gateway to Precision Medicine in Diabetes. *Journal of Clinical Investigation*, **131**, e142244. <https://doi.org/10.1172/jci142244>
- [3] Shields, B.M., Hicks, S., Shepherd, M.H., Colclough, K., Hattersley, A.T. and Ellard, S. (2010) Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): How Many Cases Are We Missing? *Diabetologia*, **53**, 2504-2508. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1799-4>
- [4] Schober, E., Rami, B., Grabert, M., Thon, A., Kapellen, T., Reinehr, T., *et al.* (2009) Phenotypical Aspects of Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY Diabetes) in Comparison with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in Children and Adolescents: Experience from a Large Multicentre Database. *Diabetic Medicine*, **26**, 466-473. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02720.x>
- [5] Oliveira, S.C., Neves, J.S., Pérez, A. and Carvalho, D. (2020) Maturity-Onset Diabetes of the Young: From a Molecular Basis Perspective toward the Clinical Phenotype and Proper Management. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, **67**, 137-147. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.07.012>
- [6] Shimajiri, Y., Sanke, T., Furuta, H., Hanabusa, T., Nakagawa, T., Fujitani, Y., *et al.* (2001) A Missense Mutation of PAX4 Gene (R121W) Is Associated with Type 2 Diabetes in Japanese. *Diabetes*, **50**, 2864-2869. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.12.2864>
- [7] Inoue, H., Nomiya, J., Nakai, K., Matsutani, A., Tanizawa, Y. and Oka, Y. (1998) Isolation of Full-Length cDNA of Mouse PAX4 Gene and Identification of Its Human Homologue. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **243**, 628-633. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.8144>
- [8] Smith, S.B., Ee, H.C., Connors, J.R. and German, M.S. (1999) Paired-Homeodomain Transcription Factor PAX4 Acts as a Transcriptional Repressor in Early Pancreatic Development. *Molecular and Cellular Biology*, **19**, 8272-8280. <https://doi.org/10.1128/mcb.19.12.8272>
- [9] Chi, N. and Epstein, J.A. (2002) Getting Your PAX Straight: PAX Proteins in Development and Disease. *Trends in Genetics*, **18**, 41-47. [https://doi.org/10.1016/s0168-9525\(01\)02594-x](https://doi.org/10.1016/s0168-9525(01)02594-x)

- [10] Sosa-Pineda, B., Chowdhury, K., Torres, M., Oliver, G. and Gruss, P. (1997) The Pax4 Gene Is Essential for Differentiation of Insulin-Producing β Cells in the Mammalian Pancreas. *Nature*, **386**, 399-402. <https://doi.org/10.1038/386399a0>
- [11] Collombat, P., Mansouri, A., Hecksher-Sørensen, J., Serup, P., Krull, J., Gradwohl, G., *et al.* (2003) Opposing Actions of ARX and PAX4 in Endocrine Pancreas Development. *Genes & Development*, **17**, 2591-2603. <https://doi.org/10.1101/gad.269003>
- [12] Collombat, P., Hecksher-Sørensen, J., Broccoli, V., Krull, J., Ponte, I., Mundiger, T., *et al.* (2005) The Simultaneous Loss of ARX and PAX4 Genes Promotes a Somatostatin-Producing Cell Fate Specification at the Expense of the α - and β -Cell Lineages in the Mouse Endocrine Pancreas. *Development*, **132**, 2969-2980. <https://doi.org/10.1242/dev.01870>
- [13] Lorenzo, P.I., Fuente-Martín, E., Brun, T., Cobo-Vuilleumier, N., Jimenez-Moreno, C.M., G. Herrera Gomez, I., *et al.* (2015) PAX4 Defines an Expandable β -Cell Subpopulation in the Adult Pancreatic Islet. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 15672. <https://doi.org/10.1038/srep15672>
- [14] Mauvais-Jarvis, F., Smith, S.B., May, C.L., Leal, S.M., Gautier, J., Molokhia, M., *et al.* (2004) PAX4 Gene Variations Predispose to Ketosis-Prone Diabetes. *Human Molecular Genetics*, **13**, 3151-3159. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddh341>
- [15] Cheon, C.K., Lee, Y.J., Yoo, S., Lee, J.H., Lee, J.E., Kim, H.J., *et al.* (2020) Delineation of the Genetic and Clinical Spectrum, Including Candidate Genes, of Monogenic Diabetes: A Multicenter Study in South Korea. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, **33**, 1539-1550. <https://doi.org/10.1515/jpem-2020-0336>
- [16] Plengvidhya, N., Kooptiwut, S., Songtawe, N., Doi, A., Furuta, H., Nishi, M., *et al.* (2007) PAX4 Mutations in Thais with Maturity Onset Diabetes of the Young. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **92**, 2821-2826. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1927>
- [17] Sujitjoo, J., Kooptiwut, S., Chongjaroen, N., Semprasert, N., Hanchang, W., Chanprasert, K., *et al.* (2016) PAX4 R192H and P321H Polymorphisms in Type 2 Diabetes and Their Functional Defects. *Journal of Human Genetics*, **61**, 943-949. <https://doi.org/10.1038/jhg.2016.80>
- [18] Biason-Lauber, A., Boehm, B., Lang-Muritano, M., Gauthier, B.R., Brun, T., Wollheim, C.B., *et al.* (2005) Association of Childhood Type 1 Diabetes Mellitus with a Variant of PAX4: Possible Link to Beta Cell Regenerative Capacity. *Diabetologia*, **48**, 900-905. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1723-5>
- [19] (2018) Professional Practice Committee, American College of Cardiology-Designated Representatives, and American Diabetes Association Staff Disclosures. *Diabetes Care*, **41**, S154-S155.
- [20] Geng, D., Liu, S., Steck, A., Eisenbarth, G., Rewers, M. and She, J. (2005) Comment On: Biason-Lauber A, Boehm B, Lang-Muritano M, *et al.* (2005) Association of Childhood Type 1 Diabetes Mellitus with a Variant of PAX4: Possible Link to Beta Cell Regenerative Capacity. *Diabetologia* 48: 900-905. *Diabetologia*, **49**, 215-216. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-0064-8>
- [21] Martin, R.J.L., Savage, D.A., Carson, D.J., Maxwell, A.P. and Patterson, C.C. (2006) The PAX4 Gene Variant A1168C Is Not Associated with Early Onset Type 1 Diabetes in a UK Population. *Diabetic Medicine*, **23**, 927-928. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01869.x>
- [22] Zhang, Y., Xiao, X., Liu, Y., Zhu, X., Wenhui, L., Li, N., *et al.* (2008) The Association of the PAX4 Gene with Type 1 Diabetes in Han Chinese. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **81**, 365-369. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.05.009>
- [23] Hermann, R., Mantere, J., Lipponen, K., Veijola, R., Soltesz, G., Otonkoski, T., *et al.* (2005) Lack of Association of PAX4 Gene with Type 1 Diabetes in the Finnish and Hungarian Populations. *Diabetes*, **54**, 2816-2819. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.9.2816>
- [24] Zhou, G., Tao, M., Wang, Q., Chen, X., Liu, J. and Zhang, L. (2023) Maturity-Onset Diabetes of the Young Type 9 or Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Case Report and Review of Literature. *World Journal of Diabetes*, **14**, 1137-1145. <https://doi.org/10.4239/wjd.v14.i7.1137>
- [25] Cheung, C.Y.Y., Tang, C.S., Xu, A., Lee, C., Au, K., Xu, L., *et al.* (2016) Exome-Chip Association Analysis Reveals an Asian-Specific Missense Variant in PAX4 Associated with Type 2 Diabetes in Chinese Individuals. *Diabetologia*, **60**, 107-115. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4132-z>
- [26] Boike, S., Mir, M., Rauf, I., Jama, A.B., Sunesara, S., Mushtaq, H., *et al.* (2022) Ketosis-Prone Diabetes Mellitus: A Phenotype That Hospitalists Need to Understand. *World Journal of Clinical Cases*, **10**, 10867-10872. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i30.10867>
- [27] Wang, Y., Zhang, J., Zhao, Y., Wang, S., Zhang, J., Han, Q., *et al.* (2018) COL4A3 Gene Variants and Diabetic Kidney Disease in MODY. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **13**, 1162-1171. <https://doi.org/10.2215/cjn.09100817>

- [28] WHO Expert Consultation (2004) Appropriate Body-Mass Index for Asian Populations and Its Implications for Policy and Intervention Strategies. *The Lancet*, **363**, 157-163.
- [29] Kodama, S., Horikawa, C., Fujihara, K., Yoshizawa, S., Yachi, Y., Tanaka, S., *et al.* (2013) Quantitative Relationship between Body Weight Gain in Adulthood and Incident Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *Obesity Reviews*, **15**, 202-214. <https://doi.org/10.1111/obr.12129>
- [30] Shankar, R.K., Pihoker, C., Dolan, L.M., Standiford, D., Badaru, A., Dabelea, D., *et al.* (2012) Permanent Neonatal Diabetes Mellitus: Prevalence and Genetic Diagnosis in the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatric Diabetes*, **14**, 174-180. <https://doi.org/10.1111/pedi.12003>
- [31] Şimşek, E., Çilingir, O., Şimşek, T., Kocagil, S., Erzurumluoğlu Gökalep, E., Demiral, M., *et al.* (2024) Screening of Mutations in Maturity-Onset Diabetes of the Young-Related Genes and RFX6 in Children with Autoantibody-Negative Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, **16**, 137-145. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2023.2023-5-10>
- [32] Dong, S. and Wu, H. (2017) Regenerating B Cells of the Pancreas—Potential Developments in Diabetes Treatment. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **18**, 175-185. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1402885>
- [33] Lorenzo, P.I., Cobo-Vuilleumier, N. and Gauthier, B.R. (2018) Therapeutic Potential of Pancreatic PAX4-Regulated Pathways in Treating Diabetes Mellitus. *Current Opinion in Pharmacology*, **43**, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.07.004>
- [34] Blyszczuk, P., Czyz, J., Kania, G., Wagner, M., Roll, U., St-Onge, L., *et al.* (2003) Expression of PAX4 in Embryonic Stem Cells Promotes Differentiation of Nestin-Positive Progenitor and Insulin-Producing Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **100**, 998-1003. <https://doi.org/10.1073/pnas.0237371100>
- [35] Parajuli, K.R., Zhang, Y., Cao, A.M., Wang, H., Fonseca, V.A. and Wu, H. (2020) Pax4 Gene Delivery Improves Islet Transplantation Efficacy by Promoting B Cell Survival and α -to- β Cell Transdifferentiation. *Cell Transplantation*, **29**. <https://doi.org/10.1177/0963689720958655>
- [36] Wang, D., Yuan, J., Yang, F., Qiu, H., Lu, J. and Yang, J. (2022) Early-Onset Diabetes Involving Three Consecutive Generations Had Different Clinical Features from Age-Matched Type 2 Diabetes without a Family History in China. *Endocrine*, **78**, 47-56. <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03144-2>
- [37] Johnson, S.R., Ellis, J.J., Leo, P.J., Anderson, L.K., Ganti, U., Harris, J.E., *et al.* (2018) Comprehensive Genetic Screening: The Prevalence of Maturity-Onset Diabetes of the Young Gene Variants in a Population-Based Childhood Diabetes Cohort. *Pediatric Diabetes*, **20**, 57-64. <https://doi.org/10.1111/pedi.12766>
- [38] Zubkova, N., Burumkulova, F., Plechanova, M., Petrukhin, V., Petrov, V., Vasilyev, E., *et al.* (2019) High Frequency of Pathogenic and Rare Sequence Variants in Diabetes-Related Genes among Russian Patients with Diabetes in Pregnancy. *Acta Diabetologica*, **56**, 413-420. <https://doi.org/10.1007/s00592-018-01282-6>
- [39] Zhu, M.-Q., *et al.* (2019) Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) in Chinese Children: Genes and Clinical Phenotypes. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, **32**, 759-765. <https://doi.org/10.1515/jpem-2018-0446>
- [40] Chapla, A., Mruthyunjaya, M.D., Asha, H.S., Varghese, D., Varshney, M., Vasan, S.K., *et al.* (2014) Maturity Onset Diabetes of the Young in India—A Distinctive Mutation Pattern Identified through Targeted Next-Generation Sequencing. *Clinical Endocrinology*, **82**, 533-542. <https://doi.org/10.1111/cen.12541>
- [41] Liang, H., Zhang, Y., Li, M., Yan, J., Yang, D., Luo, S., *et al.* (2020) Recognition of Maturity-Onset Diabetes of the Young in China. *Journal of Diabetes Investigation*, **12**, 501-509. <https://doi.org/10.1111/jdi.13378>
- [42] Ding, Y., Li, N., Lou, D., Zhang, Q., Chang, G., Li, J., *et al.* (2020) Clinical and Genetic Analysis in a Chinese Cohort of Children and Adolescents with Diabetes/Persistent Hyperglycemia. *Journal of Diabetes Investigation*, **12**, 48-62. <https://doi.org/10.1111/jdi.13322>
- [43] Yu, M.G., Keenan, H.A., Shah, H.S., Frodsham, S.G., Pober, D., He, Z., *et al.* (2019) Residual B Cell Function and Monogenic Variants in Long-Duration Type 1 Diabetes Patients. *Journal of Clinical Investigation*, **129**, 3252-3263. <https://doi.org/10.1172/jci127397>
- [44] Zhang, D., Chen, C., Yang, W., Piao, Y., Ren, L. and Sang, Y. (2022) C.487C>T Mutation in PAX4 Gene Causes MODY9: A Case Report and Literature Review. *Medicine*, **101**, e32461. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000032461>
- [45] Demirci, D.K., Darendeliler, F., Poyrazoglu, S., Al, A.D.K., Gul, N., Tutuncu, Y., *et al.* (2021) Monogenic Childhood Diabetes: Dissecting Clinical Heterogeneity by Next-Generation Sequencing in Maturity-Onset Diabetes of the Young. *OMICS: A Journal of Integrative Biology*, **25**, 431-449. <https://doi.org/10.1089/omi.2021.0081>
- [46] Lee, D., Kwak, S., Park, H.S., Ku, E.J., Jeon, H.J. and Oh, T.K. (2021) Identification of Candidate Gene Variants of Monogenic Diabetes Using Targeted Panel Sequencing in Early Onset Diabetes Patients. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, **9**, e002217. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2021-002217>

- [47] Glotov, O., Serebryakova, E., Turkunova, M., Efimova, O., Glotov, A., Barbitoff, Y., *et al.* (2019) Whole-Exome Sequencing in Russian Children with Non-Type 1 Diabetes Mellitus Reveals a Wide Spectrum of Genetic Variants in Mody-Related and Unrelated Genes. *Molecular Medicine Reports*, **20**, 4905-4914.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10751>
- [48] Pezzilli, S., Ludovico, O., Biagini, T., Mercuri, L., Alberico, F., Lauricella, E., *et al.* (2017) Insights from Molecular Characterization of Adult Patients of Families with Multigenerational Diabetes. *Diabetes*, **67**, 137-145.
<https://doi.org/10.2337/db17-0867>
- [49] Jo, W., Endo, M., Ishizu, K., Nakamura, A. and Tajima, T. (2011) A Novel PAX4 Mutation in a Japanese Patient with Maturity-Onset Diabetes of the Young. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, **223**, 113-118.
<https://doi.org/10.1620/tjem.223.113>