

# 恩格列净治疗 *SLC37A4* 基因变异致糖原累积病 Ib型3例患儿并文献复习

胡家倩<sup>1</sup>,王梦琴<sup>1</sup>,张子夏<sup>1</sup>,王曦<sup>1</sup>,黄爱<sup>1</sup>,杨威<sup>1</sup>,  
李东晓<sup>2</sup>,卫海燕<sup>1</sup>,罗淑颖<sup>1</sup>,陈永兴<sup>1</sup>

(1.郑州大学附属儿童医院 河南省儿童医院 郑州儿童医院内分泌遗传代谢科,河南 郑州 450053;

2.河南省儿童遗传代谢性疾病重点实验室 河南省儿童神经发育工程研究中心,河南 郑州 450053)

**摘要:**目的 探讨3例儿童糖原累积病Ib型(glycogen storage disease type Ib, GSDIb)的临床特征和基因变异特点,分析恩格列净治疗GSDIb患儿的临床效果。方法 回顾性分析2020年6月至2023年5月在郑州大学附属儿童医院就诊的3例GSDIb型患儿临床资料及基因检测结果。3例患儿均接受恩格列净治疗及饮食干预,随访1~3年,并回顾相关文献。结果 3例患儿均为男性,就诊年龄7个月~1岁,主要临床表现为肝脏增大及智力运动发育落后,代谢异常均表现为肝功能异常、空腹低血糖、血清乳酸及三酰甘油升高,均伴有中性粒细胞减少,3例患儿均检出*SLC37A4*基因复合杂合变异。应用恩格列净治疗年龄分别为1岁2个月、1岁、1岁10个月,随访时间分别为12、17、36个月,均未发生低血糖、泌尿系统感染、肝肾功能异常等不良反应,临床症状得到改善。本研究发现*SLC37A4*基因1个新变异位点c.1287\_1290del,拓展了*SLC37A4*基因变异谱。结论 GSDIb型患儿的临床表现多样,存在中性粒细胞减少及功能缺陷,确诊依赖于基因检测,恩格列净可增加GSDIb患儿中性粒细胞数目,改善患儿临床症状,尽早应用可避免炎症性肠病的发生。

**关键词:**糖原累积病Ib型;*SLC37A4*基因;基因变异;恩格列净

中图分类号:R725

文献标志码:A

## Empagliflozin treatment and literature review in three cases of glycogen storage disease type Ib caused by *SLC37A4* gene variation

HU Jiaqian<sup>1</sup>, WANG Mengqin<sup>1</sup>, ZHANG Zixia<sup>1</sup>, WANG Xi<sup>1</sup>, HUANG Ai<sup>1</sup>, YANG Wei<sup>1</sup>,  
LI Dongxiao<sup>2</sup>, WEI Haiyan<sup>1</sup>, LUO Shuying<sup>1</sup>, CHEN Yongxing<sup>1</sup>

(1. Department of Endocrinology, Genetics and Metabolism, Zhengzhou Children's Hospital, Henan Children's Hospital, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450053, Henan, China;

2. Henan Key Laboratory of Children's Genetics and Metabolic Diseases, Henan Children's Neurodevelopment, Engineering Research Center, Zhengzhou 450053, Henan, China)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical features and gene variations of 3 children with glycogen storage disease type Ib (GSDIb), and to analyze the clinical effects of empagliflozin in the treatment of these 3 children with GSDIb.

**Methods** The clinical data and genetic test results of 3 children with GSDIb admitted to Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University from June 2020 to May 2023 were retrospectively analyzed. All 3 patients received empagliflozin treatment and dietary intervention, and were followed up for 1 to 3 years. This study also conducted a related literature review. **Results** All three patients were male. The age at the time of consultation spanned from 7 months to 1 year. The predominant clinical manifestations encompassed enlarged liver and retarded intellectual and motor development. Metabolic irregularities were manifested as abnormal liver function, fasting hypoglycemia, elevated serum lactic acid

and triglycerides. All cases were accompanied by neutropenia. Compound heterozygous variations in the SLC37A4 gene were identified in all three individuals. The ages at the initiation of empagliflozin treatment were 1 year and 2 months, 1 year, and 1 year and 10 months respectively. The follow-up durations were 12 months, 17 months, and 36 months, respectively. No adverse reactions such as hypoglycemia, urinary tract infection, or abnormal liver and kidney function were observed. The clinical symptoms were ameliorated. This study uncovered a new variant site c.1287\_1290del in the SLC37A4 gene, thereby expanding the variation spectrum of the SLC37A4 gene. **Conclusion** Children with GSDIb exhibit diverse clinical manifestations. There is neutropenia and functional deficiency. Diagnosis relies on genetic testing. Empagliflozin can increase the number of neutrophils in children with GSDIb and improve their clinical symptoms. Early application can avoid the occurrence of inflammatory bowel disease.

**Key words:** Glycogen storage disease type Ib; SLC37A4 gene; Gene variation; Empagliflozin

糖原累积病 Ib 型 (glycogen storage disease type Ib, GSDIb) 是一种常染色体隐性遗传代谢病, 由 SLC37A4 基因变异使葡萄糖-6-磷酸转运蛋白 (glucose-6-phosphate transporter, G6PT) 缺乏, 导致糖原降解或异生过程不能释放葡萄糖, 使 6-磷酸葡萄糖堆积<sup>[1]</sup>。GSDIb 型典型表现为幼儿期起病的肝脏肿大、生长发育落后、空腹低血糖、高脂血症、高尿酸血症、高乳酸血症, 此外, 还可能有中性粒细胞减少和功能缺陷<sup>[2]</sup>。除经典的碳水化合物补充营养疗法和粒细胞-集落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) 免疫疗法外, 已有研究报道钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (sodium-dependent glucose transporters 2, SGLT2) 抑制剂, 如恩格列净可通过降低血浆中 1,5-脱水葡萄糖醇 (1,5-anhydroglucitol, 1,5-AG) 的浓度, 减少 1,5-脱水葡萄糖 6 磷酸 (1,5-anhydroglucitol-6-phosphat, 1,5-AG6P), 改善中性粒细胞的功能, 从而改善 GSDIb 患儿免疫相关并发症<sup>[3]</sup>。本研究通过观察恩格列净治疗糖原累积病 Ib 型患者的总体效果, 以提高临床医生对该病的认识, 为临床诊治提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2020 年 6 月至 2023 年 5 月郑州大学附属儿童医院内分泌遗传代谢科收治的 3 例 GSDIb 型患儿 (来自 3 个无血缘关系的家系), 均为男性, 就诊年龄 7 个月~1 岁。本研究通过郑州大学附属儿童医院伦理委员会审查 (2024-K-086), 3 例患儿父母均签署临床研究知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 临床资料收集

收集患儿临床资料, 包括病史、家族史、体格检查, 恩格列净治疗前后的实验室检查 (血常规、肝功

能、肾功能、血氨、乳酸、血脂、血糖), 腹部彩色多普勒超声、心脏彩色多普勒超声、头颅磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 等, 收集患儿及其家系成员外周静脉血样进行基因检测。

#### 1.2.2 基因检测

采用 EDTA 抗凝管抽取患儿及其父母外周静脉血样各 2 mL, 由上海韦瀚斯生物医药科技有限公司利用高通量测序仪 (型号: DNBSEQ-T7, 华大公司) 对所有已知致病基因的外显子区域及毗邻剪接区域 (约 20 bp) 进行测序, 通过 GATKv3.7.0 标准变异检测流程找出可疑变异, 经过多种专业数据库和 SIFT (<http://provean.jcvi.org/index.php>)、PolyphenG2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>)、Mutation Taster (<http://www.mutationtaster.org/>)、REVEL (<https://sites.google.com/site/revelgenomics/>) 等预测软件进一步预测和筛选过滤掉 gnomAD 数据库 (<http://www.gnomadsg.org>)、1000 Genomes 数据库 (<https://browser.1000Genomes.Org>)、ClinVar 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>)、HGMD 数据库 (<https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>) 中等位基因频率均大于 1% 的变异。依据美国医学遗传学与基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 变异评级指南评估变异的致病性<sup>[4]</sup>。最终对筛选到的潜在致病位点进行 Sanger 测序及家系验证。

#### 1.2.3 文献筛选

以 “[ (Glycogen storage disease type Ib) OR SLC37A4 ] AND empagliflozin” 为检索式在 PubMed 数据库检索; 以“糖原累积病 Ib 型”“恩格列净”“SLC37A4” 为关键词在万方数据库和中国知网检索; 检索时间均为建库至 2024 年 8 月。共 28 篇英文文献, 4 篇中文文献。排除综述、动物实验或重复报道的病例, 纳入 15 篇文献 (英文 12 篇, 中文 3

篇),对41例临床信息相对完整患者进行汇总分析,与本研究共计44例患者。

## 2 结果

### 2.1 临床资料

患儿1,男,1岁,因“间断抽搐、发热伴意识障碍2d,机械通气11h”入院。患儿既往体质一般,易饥饿,家长自述患儿出生3个月因“肺炎”于当地医院住院,期间查腹部超声示肝大,未诊治。5个月会抬头,8个月会独坐,1岁仍竖头不稳,不会扶站,双手不会主动抓物。否认父母近亲结婚,父母及两个姐姐均体健。体格检查:身高73.5 cm(-1.1 SD),体质量8 kg(-2.1 SD),体质量指数(body mass index, BMI)14.81。经口气管插管呼吸机辅助通气92%,深昏迷,镇静镇痛状态下Glasgow评分2T(E1VTM1),前囟饱满,1.5 cm×1.5 cm,双侧瞳孔对光反射迟钝,颈稍抵抗,双肺呼吸音粗,可闻及少量痰鸣音,腹软,肝肋下至盆腔,质稍韧。四肢肌力不能配合,肌张力减低,膝腱反射未引出,余无特殊。辅助检查:乳酸、肝酶、三酰甘油及尿酸均升高数倍,中性粒细胞计数、血糖、糖化血红蛋白均降低(表1)。腹部彩色多普勒超声示肝大、实质回声增强;心脏彩色多普勒超声示二、三尖瓣反流(轻度),左

室假腱索;视频脑电图示异常幼儿脑电图,弥漫性慢波活动;头颅MRI平扫示双侧大脑半球部分皮层及皮层下白质异常信号——细胞毒性水肿,部分皮层坏死。

患儿2,男,1岁,以“发现肝功能异常7个月”入院。患儿5个月因“双侧腹股沟斜疝”住院治疗,术前发现肝功能异常。出生史、喂养史、生长发育史、家族史无特殊。体格检查:身高77.5 cm(0.4 SD),体质量9.6 kg(-0.4 SD),BMI 15.98,腹膨隆,触诊软,肝脏平脐。咳嗽及哭闹时睾丸及腹股沟可见内容物,安静时可回纳,余无特殊。辅助检查:乳酸、三酰甘油、血氨及肝酶升高,中性粒细胞计数、血糖及血清肌酐均降低(表1)。肝纤维化无创诊断示肝脏弹性成像测量平均值6.2 kPa[正常参考值:(5.80±0.63)kPa]。

患儿3,男,7个月,因“发现运动落后1个月余”于我院门诊就诊。患儿7个月俯卧位抬头不稳,可独坐片刻,不稳。出生史、喂养史、家族史无特殊。体格检查:身高63 cm(-2.8 SD),体质量7.6 kg(-1.3 SD),头围43 cm,肝脏肋下约5 cm,四肢肌张力减低,余无特殊。辅助检查:乳酸、肝酶及三酰甘油增加数倍,中性粒细胞计数及血糖降低(表1)。家长拒绝住院检查,门诊查腹部彩色多普勒超声示肝大,并知情同意行基因检测。

表1 3例GSDIb型患儿恩格列净用药前后临床症状变化

Table 1 Clinical symptom changes in three children with GSDIb before and after taking empagliflozin

检测指标	患儿1		患儿2		患儿3		参考区间
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
白细胞/( $\times 10^9/L$ )	3.69	7.97	7.05	7.74	10.05	5.09	4.40~11.90
中性粒细胞计数/( $\times 10^9/L$ )	0.60	1.07	0.44	1.39	0.65	1.30	1.20~7.00
血糖/(mmol/L)	2.80	5.03	2.93	5.56	2.01	5.30	3.89~6.11
乳酸/(mmol/L)	22.00	3.20	3.60	1.80	6.80	2.77	0.50~2.20
谷丙氨酸氨基转移酶/(U/L)	244.00	9.90	84.50	13.00	81.00	13.10	7.00~30.00
天冬氨酸氨基转移酶/(U/L)	492.00	12.8	106.90	29.00	93.00	24.10	14.00~44.00
胆红素/( $\mu\text{mol/L}$ )	14.30	2.90	8.00	11.50	2.10	3.50	0~20.00
白蛋白/(g/L)	39.60	39.20	51.80	45.10	42.20	40.10	39.00~54.00
三酰甘油/(mmol/L)	3.86	1.97	3.33	1.60	14.59	2.08	0.38~1.70
总胆固醇/(mmol/L)	4.48	5.88	5.16	5.60	3.69	3.53	3.60~5.69
尿酸/( $\mu\text{mol/L}$ )	764.30	207.70	378.40	443.00	465.60	344.20	134.00~415.00
血清肌酐/( $\mu\text{mol/L}$ )	78.70	13.90	8.80	26.00	8.80	27.30	19.00~44.00
随机尿微量白蛋白/(g/L)	>0.15	阴性	2.40	—	>0.15	0.15	阴性
糖化血红蛋白/%	4.46	5.56	—	—	—	—	4.80~6.50
C反应蛋白/(mg/L)	4.95	<0.50	47.51	<0.50	—	2.61	0~10.00
肝脏肋下/cm	4.40	2.70	4.10	0	5.30	0	—

### 2.2 基因检测结果

3例患儿基因检测结果变异位点均经Sanger家系验证(图1)。变异位点c.1042\_1043del(p.Le-

u348ValfsTer53)<sup>[5-6]</sup>、c.842G>T(p.Gly281Val)<sup>[7]</sup>、c.1243C>T(p.Arg415Ter)<sup>[7]</sup>、c.68T>G(p.Leu23Arg)<sup>[7-8]</sup>均为多次报道的可能致病性或致病性位点。截至

2024 年 7 月, HGMD、ClinVar、OMIM 等数据库未收录 c.1287\_1290del (p. \*430Gluext52) 位点。

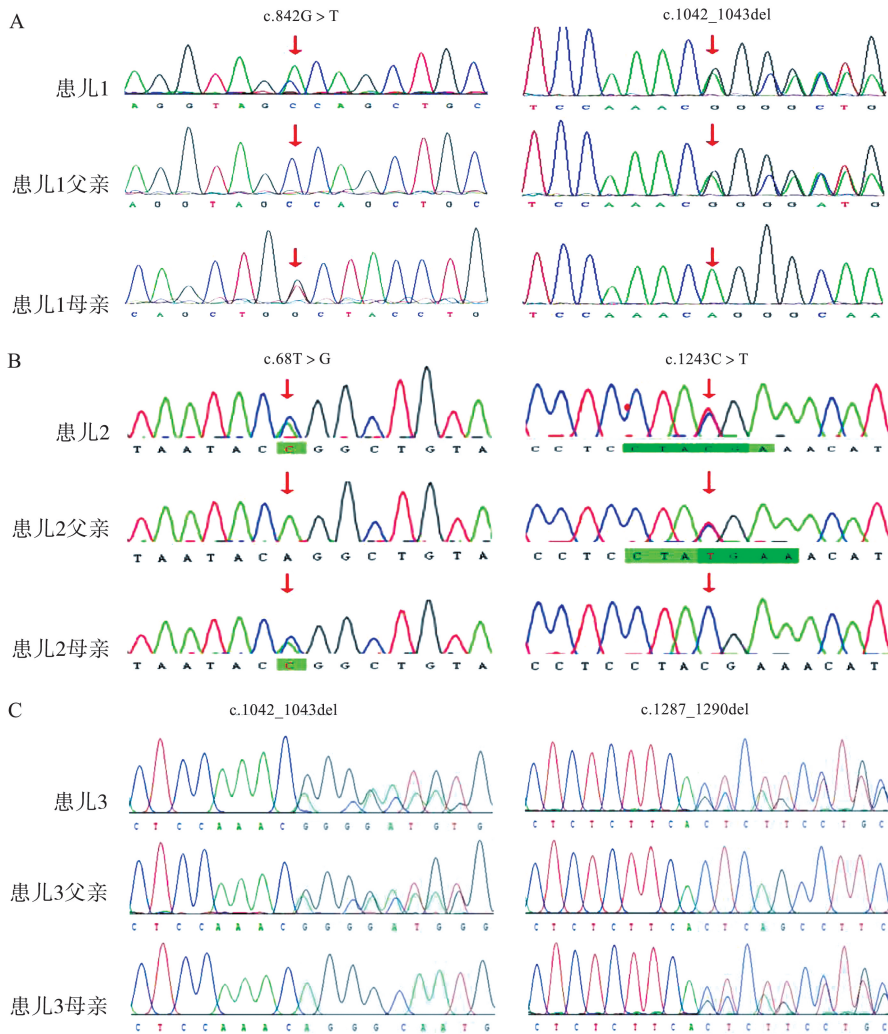


图 1 3 例 GSDIb 型患儿及父母 *SLC37A4* 基因 Sanger 测序图

A: 患儿 1 存在父源 c.1042\_1043del (p.Leu348ValfsTer53) 变异和母源 c.842G>T (p.Gly281Val) 变异; B: 患儿 2 存在父源 c.1243C>T (p.Arg415Ter) 变异和母源 c.68T>G (p.Leu23Arg) 变异; C: 患儿 3 存在父源 c.1042\_1043del (p.Leu348ValfsTer53) 变异和母源 c.1287\_1290del (p. \*430Gluext52) 变异。注: 箭头所指及阴影部位为变异位点。

Figure 1 Sanger sequencing maps of the *SLC37A4* gene in three children with GSDIb and their parents

A: In Child 1, a paternal c.1042\_1043del (p.Leu348ValfsTer53) mutation and a maternal c.842G>T (p.Gly281Val) mutation were detected; B: In Child 2, a paternal c.1243C>T (p.Arg415Ter) mutation and a maternal c.68T>G (p.Leu23Arg) mutation were observed; C: In Child 3, a paternal c.1042\_1043del (p.Leu348ValfsTer53) mutation and a maternal c.1287\_1290del (p. \*430Gluext52) mutation were identified. Note: The mutation sites are indicated by arrows and shaded areas.

### 2.3 治疗及随访

3 例患儿完善相关检查, 监测血糖, 给予生玉米淀粉口服 (2 g/kg, 1 次/6 h), 改善低血糖, 限制食谱总能量 1 200 kcal (碳水化合物 60%, 脂肪 30%, 蛋白质 10%) 并指导计算, 加用护肝药物对症处理治疗, 诊断 GSDIb 明确后给予恩格列净提高中性粒细胞生存时间及活性 (表 2), 其中患儿 1 给予左乙拉西坦口服溶液 (2.4 mL, 2 次/d) 及奥卡西平口服溶液 (2.25 mL, 2 次/d) 抗癫痫治疗。3 例患儿药物治疗及饮食干预后, 病情逐渐稳定, 患儿 1 住院治疗 52 d 好转出院, 患儿 2 住院治疗 7 d 病情好转出院。

3 例患儿应用恩格列净治疗 1~3 年至今, 病情控制稳定, 未再出现急性发作。患儿 1 中性粒细胞计数较前增加, 尿酸降至正常, 血清乳酸、三酰甘油较前好转, 四肢肌力、肌张力均恢复正常, 神经系统查体未见异常, 语言运动发育稍落后, 癫痫未再发作, 复查头颅 MRI 示右侧额叶及左侧额颞顶叶萎缩软化、脱髓鞘改变及胶质增生, 累及胼胝体膝部; 萎缩程度减轻, 周围脱髓鞘改变、胶质增生较前局部范围减小; 患儿 2 中性粒细胞计数、血清乳酸及三酰甘油均正常, 尿酸较前增加; 患儿 3 中性粒细胞计数及尿酸降至正常, 血清乳酸、三酰甘油较前好转, 四肢肌力、

肌张力正常。3例患儿治疗过程中均未出现泌尿系统感染及低血糖相关症状。

表2 3例GSDIb型患儿恩格列净使用情况  
Table 2 The use of empagliflozin in three children with GSDIb

项目	患儿1	患儿2	患儿3
性别	男	男	男
起病年龄/月	12	12	7
开始恩格列净治疗时间/月	13	12	22
随访时间/月	12	17	36
恩格列净最终剂量/[mg/(kg·d)]	0.14	0.26	0.14
药物不良反应	—	—	—

## 2.4 文献复习

共纳入41例GSDIb患者中,低血糖症41例(100%),中性粒细胞计数降低38例(92.68%),IBD36例(87.80%),口腔溃疡36例(87.80%),反复感染33例(80.49%),小细胞贫血33例(80.49%),高甘油三酯血症20例(64.52%),高尿酸血症20例(68.97%),高乳酸血症18例(75.00%),肝大23例(56.10%),生长发育落后

13例(31.71%),关节炎4例(9.76%),骨质疏松4例(9.76%),肾小球病变3例(7.32%),癫痫3例(7.32%),第二性征发育迟缓2例(4.88%),肝腺瘤1例(2.44%)。41例患者应用恩格列净最终剂量为0.09~1.28 mg/(kg·d),其中35例中性粒细胞计数增加,19例1,5-AG含量较前减低,35例感染次数较前减少,28例口腔溃疡次数得到改善,31例IBD较前好转,3例恢复正常。见表3。

表3 41例GSDIb型患者临床信息  
Table 3 Clinical information of 41 patients with GSDIb

文献	年龄/岁	性别	随访时间/m	恩格列净最终剂量/[mg/(kg·d)]	G-CSF	中性粒细胞计数及功能	1,5-AG含量	三酰甘油	乳酸	尿酸	反复感染	IBD	口腔溃疡	Hb	基因位点
卢璐等 <sup>[9]</sup>	26	男	3	0.33	—	↑/-	—	—	—	—	↓	↓	↓	↗	—
姜静婧等 <sup>[10]</sup>	15	男	15	0.24~0.39	停药	↗/-	↔	↔	↔	↔	—	—	↓	↑	c.68T>G c.870+5G>A c.359C>T
姜静婧等 <sup>[10]</sup>	14	女	15	0.24~0.39	停药	↗/-	↓	↔	↔	↔	—	↓	↘	↑	c.752T>C
姜静婧等 <sup>[10]</sup>	4	男	12	0.24~0.39	停药	↑/-	↓	↔	↔	↔	↓	↓	↓	↑	c.1177T>C c.1042_1043del
姜静婧等 <sup>[10]</sup>	14	女	6	0.24~0.39	减量	↑/-	↔	↔	↔	↔	↓	↓	↘	↑	c.184_185insGCAGCTTATGCTA c.85A>C
王琢琳等 <sup>[11]</sup>	10	男	-	-	停药	↑/-	—	—	—	—	↓	↘	↓	—	c.572C>T c.1145_1163del
王琢琳等 <sup>[11]</sup>	3	男	-	-	停药	↗/-	—	—	—	—	↓	↓	↓	—	c.1042_1043del c.351del
Wortmann等 <sup>[3]</sup>	21	女	10	0.40	停药	↑/↑	↓	—	—	—	↓	↓	↓	↗	c.359_360insC c.547>C
Wortmann等 <sup>[3]</sup>	2	女	7	0.30	停药	↑/↑	↓	—	—	—	↓	↘	↓	↗	c.1042_1043del c.1042_1043del
Wortmann等 <sup>[3]</sup>	6	男	8	0.70	减量	↗/↑	↓	—	—	—	↓	↓	↓	↗	c.1042_1043del c.1042_1043del
Wortmann等 <sup>[3]</sup>	2	女	6	0.50	减量	↑/↑	↓	—	—	—	↓	↓	↓	↗	c.59G>A c.59G>A
Grunert等 <sup>[12]</sup>	34	女	3	0.40	停药	↔/↑	—	—	—	—	↓	↓	—	—	—
Mikami等 <sup>[13]</sup>	2	女	8	0.50	停药	↑/↑	↓	↓	—	↓	—	↓	—	↗	c.352T>C c.352T>C
Rossi等 <sup>[14]</sup>	14	男	-	0.40	减量	↑/-	↓	↑	↘	↘	↓	↓	—	↗	c.742C>T c.742C>T

续表

文献	年龄/岁	性别	随访时间/月	恩格列净最终剂量/[mg/(kg·d)]	G-CSF	中性粒细胞计数及功能	1,5-AG含量	三酰甘油	乳酸	尿酸	反复感染	IBD	口腔溃疡	Hb	基因位点
Kaczor 等 <sup>[5]</sup>	17	男	18	0.30	停药	↑/-	—	—	—	—	—	↓	↘	—	c.1042_1043del c.1042_1043del
Kaczor 等 <sup>[5]</sup>	13	男	12	0.40	停药	↑/-	—	↓	↓	↓	—	↓	↘	—	c.1042_1043del c.341A>G
Kaczor 等 <sup>[5]</sup>	9	女	12	0.40	减量	↔/-	—	—	—	—	↓	↓	↓	—	c.1042_1043del c.1042_1043del
Kaczor 等 <sup>[5]</sup>	1	女	6	0.40	停药	↑/-	—	↑	↑	—	—	—	—	—	c.1042_1043del c.1175del
Bidiuk 等 <sup>[15]</sup>	29	男	12	0.28	减量	↑/-	—	↑	↑	↓	↓	↓	↓	↑	—
Bidiuk 等 <sup>[15]</sup>	28	男	12	0.46	减量	↑/-	—	↓	↔	↓	↓	↓	↓	↑	—
Hexner-Erlichman 等 <sup>[16]</sup>	15	女	18	0.65	停药	↑/↑	↓	—	—	—	↓	↓	↓	—	c.466G > A c.466G > A
Hexner-Erlichman 等 <sup>[16]</sup>	6	男	24	0.50	停药	↗/-	↓	—	—	—	↓	—	↘	—	c.466G > A c.466G > A
Makrilakis 等 <sup>[17]</sup>	32	女	>10	0.40	减量	↑/-	↓	↔	—	↔	↓	↓	—	↗	c.55G>C c.1042_1043del
Halligan 等 <sup>[18]</sup>	5	3男 5女	20	0.18	停药	↓/-	↓	↓	—	↓	↓	↔	—	↗	—
Halligan 等 <sup>[18]</sup>	13		16	0.09	—	↑/-	↓	↔	—	↓	↓	↓	—	↗	—
Halligan 等 <sup>[18]</sup>	6		22	1.28	停药	↓/-	↓	↑	—	↔	↓	↓	—	↗	—
Halligan 等 <sup>[18]</sup>	2		28	0.38	停药	↑/-	↓	↑	—	↓	↓	↓	—	↗	—
Halligan 等 <sup>[18]</sup>	14		10	0.24	—	-/-	↓	—	—	—	↓	—	—	↗	—
Halligan 等 <sup>[18]</sup>	14		22	0.09	—	↑/-	↓	↔	—	↓	↓	↓	—	↗	—
Halligan 等 <sup>[18]</sup>	1		7	0.21	—	↔/-	↔	↓	—	↓	↓	—	—	↗	—
Halligan 等 <sup>[18]</sup>	4		25	0.24	—	↑/-	↓	↑	—	↓	↓	↑	—	↗	—
Tallis 等 <sup>[19]</sup>	11	女	5	0.48	减量	↑/↑	↘	—	—	↘	—	↓	↓	—	c.1042_1043del IVS1+1G>T
Calia 等 <sup>[20]</sup>	8	男	24	0.50	停药	↑/-	—	—	—	—	↓	↘	↓	—	c.1042_1043del c.1042_1043del
Li 等 <sup>[21]</sup>	9	男	11	0.25~0.50	—	↑/↑	—	—	↓	—	—	↓	↓	↓	—
Li 等 <sup>[21]</sup>	12	男	11	0.25~0.50	—	↑/↑	—	↘	↘	—	—	↓	↓	↗	—
Li 等 <sup>[21]</sup>	11	女	11	0.25~0.50	—	↓	—	↑	↘	↓	—	↓	↓	↓	—
Li 等 <sup>[21]</sup>	10	女	11	0.25~0.50	—	↓	—	↓	↘	↘	—	↓	↓	↓	—
Li 等 <sup>[21]</sup>	4	男	11	0.25~0.50	—	↑/↑	—	—	↘	↑	—	↓	↓	↗	—
Li 等 <sup>[21]</sup>	11	女	11	0.20~0.22	—	↓	—	—	↘	↘	—	↓	—	↑	—
Li 等 <sup>[21]</sup>	11	男	11	0.25~0.50	—	↑/↑	—	↓	↘	—	—	↓	—	↗	—
Li 等 <sup>[21]</sup>	12	女	11	0.20~0.22	—	↑/↑	—	—	↓	↘	—	↓	—	↑	—

注:↔表示不变;↗表示升至正常;↘表示降至正常;“—”表示未检测或未提供

### 3 讨论

GSDIb 是由于 *SLC37A4* 基因变异导致其编码的 G6PT 功能障碍所致<sup>[22]</sup>。G6PT 由内质网膜上的 10 个跨膜螺旋组成,含有 429 个氨基酸,促进葡萄

糖 6-磷酸( glucose 6-phosphate, G6P)从细胞质转运到内质网腔并随后水解成葡萄糖和磷酸盐,从而控制胞质葡萄糖/G6P 浓度<sup>[23]</sup>。因此,G6PT 在维持血液中的葡萄糖稳态和细胞中的能量稳态起着至关重要的作用。1,5-AG 是存在于血液中的一种不可降解的葡萄糖类似物,它在中性粒细胞胞质中通过一

系列反应转化为1,5-AG6P,G6PT将中性粒细胞胞质中的1,5-AG6P转运到内质网中,并在内质网中重新转化为1,5AG。GSDIb型患儿缺乏G6PT,导致1,5-AG6P在中性粒细胞中积累,引起中性粒细胞功能障碍<sup>[24]</sup>。

GSDIb临床特点多样,有研究统计自1986年至2017年信息完整的105例GSDIb患者中,肝大105例(100%),中性粒细胞计数降低101例(96.2%),低血糖症88例(83.8%),高乳酸血症64例(60.9%),高三酰甘油血症39例(37.1%),高尿酸血症33例(31.4%),炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)9例(8.6%)<sup>[25]</sup>。与本研究纳入患者进行对比发现,低血糖症和中性粒细胞计数降低普遍存在,而肝大存在一定差异,推测可能与纳入的研究对象不同有关。本研究发现,IBD、口腔溃疡、反复感染、小细胞贫血等发生率较高,丰富了对GSDIb疾病临床表现多样性的认识,为该疾病的临床诊断和综合治疗提供了全面的参考依据。

近年来,恩格列净被应用于GSDIb患者的治疗,其可改善中性粒细胞的数量及功能,从而降低GSDIb患儿发生免疫异常相关疾病的风险<sup>[3]</sup>。Wortmann等<sup>[3]</sup>首先对G-CSF不完全应答的4例GSDIb患者给予联合应用恩格列净,以治疗中性粒细胞减少症和中性粒细胞功能障碍。在1个月内检测血清1,5-AG和中性粒细胞1,5-AG6P均有不同水平下降,反复感染、口腔黏膜病变及IBD等症状均有改善,治疗期间未再出现低血糖诱导的癫痫发作。2例患者停用G-CSF,其他2例患者分别减少81%和57%的剂量<sup>[3]</sup>。Rossi等<sup>[14]</sup>用恩格列净治疗1例GSDIb合并严重IBD患者:在治疗第1周,临床症状和大便频率有所改善,第1个月内,儿童克罗恩病活动指数(pediatric crohn's disease activity index, PCDAI)恢复正常,治疗5.5个月,病理显示疾病活动性显著降低,血清乳酸、三酰甘油及尿酸均在治疗过程中降至正常,G-CSF用量较前减少,治疗过程中无不良反应发生。本研究3例患儿经恩格列净治疗后,患儿1中性粒细胞计数较前增加,尿酸降至正常,血清乳酸、三酰甘油较前降低,复查头颅MRI较前好转;患儿2中性粒细胞计数、血清乳酸、三酰甘油均恢复正常;患儿3中性粒细胞计数及尿酸降至正常,血清乳酸、三酰甘油较前降低。患儿1和患儿3四肢肌力、肌张力均恢复正常,神经系统查体未见异常,患儿1经恩格列净治疗后癫痫未再发

作,与Wortmann等<sup>[3]</sup>报道一致。然而,Bidiuk等<sup>[15]</sup>对1例28岁患者应用恩格列净治疗12个月,出现结膜炎和虹膜炎,局部使用糖皮质激素和抗生素治疗及恩格列净减量后好转。Halligan等<sup>[18]</sup>应用恩格列净治疗8例GSDIb患儿过程中,1例出现龟头炎、4例低血糖发作、2例尿路感染、1例极度口渴,通过将恩格列净剂量减少20%~30%,这些症状逐渐好转。Tallis等<sup>[19]</sup>以0.6 mg/(kg·d)恩格列净治疗1例11岁女童2周后,出现全身性关节痛,在药物剂量减少到0.48 mg/(kg·d)后,关节痛在1周内完全消退。提示在应用恩格列净治疗中需密切监测相关药物不良反应,寻找最佳药物剂量。

文献复习所纳入的41例患者,恩格列净最终剂量为0.09~1.28 mg/(kg·d),多例指标得到改善,3例IBD恢复正常。以上数据表明,恩格列净有望成为治疗儿童和成人GSDIb中性粒细胞功能障碍的一线用药。本研究3例患儿恩格列净剂量为0.14~0.26 mg/(kg·d),同样取得良好效果,随访1~3年,均未发生IBD,推测可能与恩格列净应用早,中性粒细胞计数均恢复正常有关,但仍需长时间随访评估患儿的治疗效果。

人类SLC37A4基因是由9个外显子组成的单拷贝基因,位于染色体11q23.3<sup>[26]</sup>。截至2024年8月,通过人类基因突变数据库:www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=SLC37A4显示,已鉴定出150种SLC37A4基因变异类型,包括84种错义/无义变异、19种剪接变异、2种非编码调控区域变异、38种小插入/缺失、3种插入缺失、3种大片段缺失和1种大片段插入,其中错义变异所占比例最大,常见的变异包括c.1042\_1043del(p.Leu348ValfsTer53)、c.1211\_1212del、c.1179G>A等<sup>[2]</sup>。本研究3例患儿检测出5个变异位点,其中移码变异c.1287\_1290del既往未报道,该变异导致第1288~1290位碱基由编码终止密码子变为编码谷氨酸,多种生物信息软件预测该变异可能对基因或基因产物造成有害影响。文献复习所纳入的患者中21例行基因检测,共检测出20种变异位点,其中c.1042\_1043del最常见,含有c.1042\_1043del变异的11例患者在应用恩格列净治疗后免疫相关并发症均明显好转,本研究含有c.1042\_1043del变异的患儿1及患儿3同样符合上述改变。

由于GSDIb罕见,患儿各系统受累表现多样,容易延误诊断,可能会引起生长发育异常、骨骼畸形

及肝脏、心脏和脑等多器官损伤,严重的代谢异常可危及生命。对所有肝脏明显肿大伴低血糖、粒细胞减少和功能缺陷的患者,均应警惕 GSD I b 型的可能,及时进行相关生化和基因检测明确诊断,尽早开始饮食疗法联合应用恩格列净治疗,定期监测随访,避免血糖剧烈波动,有效预防继发代谢紊乱及并发症,提高患者生活质量。

## 参考文献:

- [1] Chou JY, Jun HS, Mansfield BC. Glycogen storage disease type I and G6Pase-beta deficiency: etiology and therapy[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2010, 6(12): 676-688.
- [2] 游承燕,符跃强. SLC37A4 基因突变致严重高甘油三酯血症的婴儿糖原累积病 I b 型 1 例并文献复习[J]. *中国循证儿科杂志*, 2019, 14(6): 428-433.  
YOU Chengyan, FU Yueqiang. Glycogen storage disease type Ib with severe hypertriglyceridemia due to SLC37A4 gene mutation: a case report and literature review [J]. *Chinese Journal of Evidence Based Pediatrics*, 2019, 14(6): 428-433.
- [3] Wortmann SB, Van Hove J, Derks T, et al. Treating neutropenia and neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type Ib with an SGLT2 inhibitor [J]. *Blood*, 2020, 136(9): 1033-1043.
- [4] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. *Genet Med*, 2015,17(5): 405-424.
- [5] Kaczor M, Greczan M, Kierus K, et al. Sodium-glucose cotransporter type 2 channel inhibitor: Breakthrough in the treatment of neutropenia in patients with glycogen storage disease type Ib[J]. *JIMD Rep*, 2022, 63(3): 199-206.
- [6] Choi R, Park HD, Ko JM, et al. Novel SLC37A4 mutations in korean patients with glycogen storage disease Ib [J]. *Ann Lab Med*, 2017, 37(3): 261-266.
- [7] 邱正庆,卢超霞,王薇,等. 糖原累积症Ib型 15 家系 SLC37A4 基因分析研究[J]. *中华儿科杂志*, 2011, 49(3): 203-208.  
QIU Zhengqing, LU Chaoxia, WANG Wei, et al. Mutation in the SLC37A4 gene of glycogen storage disease type Ib in 15 families of the mainland of China [J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2011, 49(3): 203-208.
- [8] Dong X, Liu B, Yang L, et al. Clinical exome sequencing as the first-tier test for diagnosing developmental disorders covering both CNV and SNV: a Chinese cohort [J]. *J Med Genet*, 2020, 57(8): 558-566.
- [9] 卢璐,刘嫦钦,吴维,等. 糖原累积症-I b 型合并克罗恩病样肠炎一例[J]. *中华炎症肠病杂志*, 2023, 7(2): 201-203.  
LU Lu, LIU Changqin, WU Wei, et al. A case of glycogen storage disease Ib with Crohn's disease-like enterocolitis [J]. *Chinese Journal of Inflammatory Bowel Diseases*, 2023, 7(2): 201-203.
- [10] 姜静婧,郑昕,马明圣,等. 恩格列净治疗糖原贮积病 I b 型的短期效果[J]. *中华儿科杂志*, 2023, 61(6): 515-519.  
JIANG Jingjing, ZHENG Xin, MA Mingsheng, et al. Short-term efficacy of empagliflozin in children with glycogen storage disease type Ib[J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2023, 61(6): 515-519.
- [11] 王琢琳,赵瑞芹,白革兰,等. 糖原累积病 I b 型合并炎症性肠病 2 例临床表现及基因变异分析并文献复习[J]. *中国医师杂志*, 2024, 26(3): 440-444.
- [12] Grunert SC, Elling R, Maag B, et al. Improved inflammatory bowel disease, wound healing and normal oxidative burst under treatment with empagliflozin in glycogen storage disease type Ib[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1): 218.
- [13] Mikami M, Arai A, Mizumoto H. Empagliflozin ameliorated neutropenia in a girl with glycogen storage disease Ib[J]. *Pediatr Int*, 2021, 63(11): 1394-1396.
- [14] Rossi A, Miele E, Fecarotta S, et al. Crohn disease-like enterocolitis remission after empagliflozin treatment in a child with glycogen storage disease type Ib: a case report [J]. *Ital J Pediatr*, 2021, 47(1): 149.
- [15] Bidiuk J, Gaciong ZA, Sobieraj P. The overall benefits of empagliflozin treatment in adult siblings with glycogen storage disease type Ib: one year experience [J]. *Arch Med Sci*, 2022, 18(4): 1095-1099.
- [16] Hexner-Erichman Z, Veiga-da-Cunha M, Zehavi Y, et al. Favorable outcome of empagliflozin treatment in two pediatric glycogen storage disease type Ib patients [J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 1071464. doi:10.3389/fped.2022.1071464.
- [17] Makrilakis K, Barmpagianni A, Veiga-da-Cunha M. Repurposing of empagliflozin as a possible treatment for neutropenia and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease Type Ib: a case report [J]. *Cureus*, 2022, 14(7): e27264.
- [18] Halligan RK, Dalton RN, Turner C, et al. Understanding the role of SGLT2 inhibitors in glycogen storage disease type Ib: the experience of one UK centre [J].

- Orphanet J Rare Dis, 2022, 17(1): 195.
- [19] Tallis E, Karsenty CL, Grimes AB, et al. Untargeted metabolomic profiling in a patient with glycogen storage disease Ib receiving empagliflozin treatment [J]. JIMD Rep, 2022, 63(4): 309-315.
- [20] Calia M, Arosio A, Crescitelli V, et al. Crohn-like disease long remission in a pediatric patient with glycogen storage disease type Ib treated with empagliflozin: a case report [J]. Therap Adv Gastroenterol, 2023, 16: 11083-85114. doi: 10.1177/17562848231202138.
- [21] Li Z, Zhang X, Chen H, et al. Empagliflozin in children with glycogen storage disease-associated inflammatory bowel disease: a prospective, single-arm, open-label clinical trial [J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 8630.
- [22] Froissart R, Piraud M, Boudjemline AM, et al. Glucose-6-phosphatase deficiency [J]. Orphanet J Rare Dis, 2011, 6: 27. doi: 10.1186/1750-1172-6-27.
- [23] Sim SW, Weinstein DA, Lee YM, et al. Glycogen storage disease type Ib; role of glucose-6-phosphate transporter in cell metabolism and function [J]. FEBS Lett, 2020, 594(1): 3-18.
- [24] Veiga-Da-Cunha M, Chevalier N, Stephenne X, et al. Failure to eliminate a phosphorylated glucose analog leads to neutropenia in patients with G6PT and G6PC3 deficiency [J]. Proc Nati Acad Sci A, 2019, 116(4): 201816143.
- [25] 张远达, 董青伟, 张少辉, 等. SLC37A4 基因新突变致糖原累积病 I b 型一家系报道并文献复习 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(11): 117-120. ZHANG Yuanda, DONG Qingwei, ZHANG Shaohui, et al. glycogen storage disease I type b caused by new mutation of SLC37A4 gene: a family report and literature review [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26(11): 117-120.
- [26] Zhong J, Gou Y, Zhao P, et al. Glycogen storage disease type I: genetic etiology, clinical manifestations, and conventional and gene therapies [J]. Pediatr Discov, 2023, 1(2): e3.

(编辑:徐苗蓁)

(上接第 50 页)

- [18] Ma Y, Wu L, Liu X, et al. KLF4 inhibits colorectal cancer cell proliferation dependent on NDRG2 signaling [J]. Oncol Rep, 2017, 38(2): 975-984.
- [19] Uratani R, Toiyama Y, Kitajima T, et al. Diagnostic potential of cell-free and exosomal microRNAs in the identification of patients with high-risk colorectal adenomas [J]. PLoS One, 2016, 11(10): e0160722. doi: 10.1371/journal.pone.0160722.
- [20] Marcuello M, Duran-Sanchon S, Moreno L, et al. Analysis of a 6-miRNA signature in serum from colorectal cancer screening participants as non-invasive biomarkers for advanced adenoma and colorectal cancer detection [J]. Cancers (Basel), 2019, 11(10): E1542. doi: 10.3390/cancers11101542.
- [21] Witjes CDM, Patel AS, Shenoy A, et al. Oncological outcome after local treatment for early stage rectal cancer [J]. Surg Endosc, 2022, 36(1): 489-497.
- [22] Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, et al. Colorectal cancer statistics, 2023 [J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(3): 233-254.
- [23] Chiu HM, Ching JY, Wu KC, et al. A risk-scoring system combined with a fecal immunochemical test is effective in screening high-risk subjects for early colonoscopy to detect advanced colorectal neoplasms [J]. Gastroenterology, 2016, 150(3): 617-625.
- [24] 于景霞, 钟继红, 郑华君, 等. 2 型糖尿病患者结肠腺瘤临床病理特征和进展期腺瘤危险因素分析 [J]. 胃肠病学, 2021, 26(4): 193-197. YU Jingxia, ZHONG Jihong, ZHENG Huajun, et al. Clinicopathological characteristics of colorectal adenoma in type 2 diabetes mellitus and risk factors for advanced adenoma [J]. Chinese Journal of Gastroenterology, 2021, 26(4): 193-197.
- [25] Peng L, Weigl K, Boakye D, et al. Risk scores for predicting advanced colorectal neoplasia in the average-risk population: a systematic review and meta-analysis [J]. Am J Gastroenterol, 2018, 113(12): 1788-1800.
- [26] Imperiale TF, Gruber RN, Stump TE, et al. Performance characteristics of fecal immunochemical tests for colorectal cancer and advanced adenomatous polyps: a systematic review and meta-analysis [J]. Ann Intern Med, 2019, 170(5): 319-329.
- [27] Liz J, Esteller M. lncRNAs and microRNAs with a role in cancer development [J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1859(1): 169-176.

(编辑:徐苗蓁)