

磺酰脲类药物治疗新生儿糖尿病的研究新进展[△]

胡小燕*, 向金波#, 朱晓霞, 李 政, 曹婷婷, 丁 婷, 徐自然, 李静波, 杨友均(三峡大学附属仁和医院儿科, 湖北宜昌 443001)

中图分类号 R977.15;R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)09-1236-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.09.22



摘要 新生儿糖尿病(NDM)是一种罕见的单基因遗传病,主要由*KCNJ11*和*ABCC8*基因突变导致胰岛素分泌不足引起。磺酰脲类药物(以格列本脲为代表)通过精准关闭突变的胰岛β细胞ATP敏感性钾通道,恢复胰岛素分泌,已成为治疗NDM的标准疗法。临床研究证实,磺酰脲类药物可使超过90%的患者成功从终身胰岛素注射治疗成功转换为口服药物治疗,从而实现长期稳定的血糖控制,并能一定程度地改善神经系统预后。在安全性方面,磺酰脲类药物出现严重低血糖事件较为罕见,胃肠道反应轻微,长期治疗耐受性良好,且对儿童生长发育无不利影响。未来通过进一步完善“快速基因诊断-早期干预-研发专用剂型-长期随访”的全链条管理路径,磺酰脲类药物的临床应用有望为NDM患者提供最优化的治疗方案和最大化的健康获益。

关键词 新生儿糖尿病;磺酰脲类;格列本脲;基因突变;*KCNJ11*基因;*ABCC8*基因

New advances in the treatment of neonatal diabetes mellitus with sulfonylureas

HU Xiaoyan, XIANG Jinbo, ZHU Xiaoxia, LI Zheng, CAO Tingting, DING Ting, XU Ziran, LI Jingbo, YANG Youjun (Dept. of Pediatrics, the Affiliated Renhe Hospital of China Three Gorges University, Hubei Yichang 443001, China)

ABSTRACT Neonatal diabetes mellitus (NDM) is a rare monogenic disorder primarily caused by insufficient insulin secretion resulting from mutations in the *KCNJ11* and *ABCC8* genes. Sulfonylureas, represented by glibenclamide, have become the standard therapy for this type of NDM by precisely closing the mutated ATP-sensitive potassium channels in pancreatic β cells, thereby restoring insulin secretion. Clinical studies confirm that sulfonylureas enable over 90% of patients to successfully transition from insulin to oral treatment, achieving long-term stable glycemic control and improving neurological outcomes to a certain extent. In terms of safety, severe hypoglycemia induced by sulfonylureas is relatively rare and gastrointestinal reactions are mild; moreover, sulfonylureas show good long-term tolerability, and have no adverse effects on child growth and development. In the future, by further refining the full-chain management pathway of “rapid genetic diagnosis-early intervention-specialized dosage forms-long-term follow-up”, the clinical application of sulfonylureas is expected to provide NDM patients with an optimized treatment regimen and maximize their health benefits.

KEYWORDS neonatal diabetes mellitus; sulfonylureas; glibenclamide; gene mutation; *KCNJ11* gene; *ABCC8* gene

新生儿糖尿病(neonatal diabetes mellitus, NDM)是指出生后6个月内发生的糖尿病,临床表现为胰岛素分泌不足或缺乏导致的持续性及顽固性高血糖。作为一种罕见的单基因遗传病,NDM主要由编码胰岛β细胞ATP敏感性钾通道(即K_{ATP}通道)亚基的基因功能获得性突变引起,其中以*KCNJ11*和*ABCC8*基因突变最为常见^[1-2]。虽然NDM的发病率极低(约1/90 000至1/160 000),但其临床管理极具挑战^[2]。NDM的传统治疗以胰岛素替代为主,不仅难以实现对患者血糖的精细化调控,更无

法逆转部分患者伴随的神经系统障碍,对患者的远期生长、神经发育及家庭生活质量构成严重威胁。近年来研究发现,磺酰脲类药物(以格列本脲为代表)可使超过90%的*KCNJ11*或*ABCC8*基因突变NDM患者从终身胰岛素注射治疗成功转换为口服药物治疗,标志着该病治疗从胰岛素替代向磺酰脲类药物治疗的转变^[3]。基于此,本文综述了磺酰脲类药物治疗NDM的作用机制、临床研究现状、安全性及临床管理与用药策略,并对未来研究方向进行展望,以期为临床应用磺酰脲类药物治疗NDM提供参考。

1 磺酰脲类药物治疗NDM的作用机制

胰岛β细胞正常分泌胰岛素的关键在于K_{ATP}通道的精密调控,该通道由内向整流钾通道Kir6.2亚基和磺酰脲受体1(sulfonylurea receptor 1, SUR1)亚基以4:4的比例构成功能复合体^[4]。当血糖升高时,细胞内ATP/ADP比值升高,促使K_{ATP}通道关闭,导致细胞膜去极化,从而触发胰岛素释放^[4]。*KCNJ11*和*ABCC8*基因分别编码

[△]基金项目 湖北省自然科学基金项目(No.2022CFB328);肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室(三峡大学)开放基金项目(No.2024ZLKF2-01);2025年三峡大学专业学位研究生案例库建设项目(No.ALK202509);宜昌市医疗卫生研究项目(No.A24-2-044)

* 第一作者 主治医师,硕士。研究方向:儿科临床。E-mail: 842030852@qq.com

通信作者 副主任医师,硕士。研究方向:儿科临床。E-mail: 415326896@qq.com

K_{ATP} 通道的关键亚基Kir6.2和SUR1,其功能获得性突变可导致 K_{ATP} 通道异常开放,无法触发细胞膜去极化,从而持续抑制胰岛素分泌,引发危及生命的顽固性高血糖^[1-2,4]。磺酰脲类药物可通过与突变SUR1亚基特异性结合,以一种不依赖于ATP浓度的方式促进异常开放的 K_{ATP} 通道关闭,从而恢复 β 细胞的电兴奋性和胰岛素分泌功能^[4]。这一机制突破了磺酰脲类药物仅适用于2型糖尿病的传统认知,实现了对特定单基因糖尿病的精准靶向治疗^[4]。磺酰脲类药物治疗NDM的作用机制见图1。

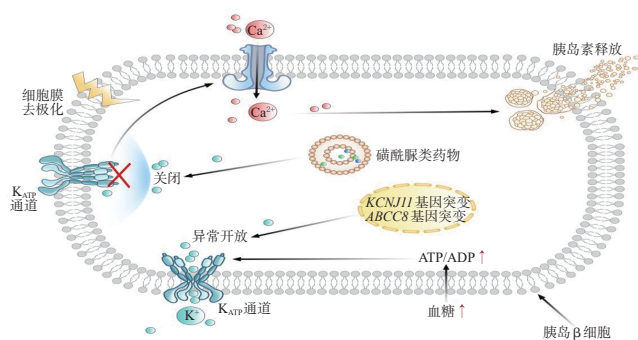


图1 磺酰脲类药物治疗NDM的作用机制

值得注意的是, K_{ATP} 通道不仅在胰岛 β 细胞中表达,也广泛存在于中枢神经系统的神经元中。因此,*KCNJ11*或*ABCC8*基因严重功能获得性突变者除了高血糖表现外,还常伴随一系列神经系统症状,如发育迟缓、癫痫等,这一系列临床表现被统称为发育迟缓-癫痫-新生儿糖尿病综合征(developmental delay, epilepsy, neonatal diabetes syndrome,即DEND综合征)^[2,5]。一项严格的同胞对照研究发现,*KCNJ11*基因突变相关的NDM患者存在多种神经发育风险,与未患NDM的兄弟姐妹相比,这些患者出现发育性协调障碍、焦虑、学习障碍等神经心理损伤的风险显著升高,且这些损伤独立于血糖控制水平,提示这些损伤源于 K_{ATP} 通道在中枢神经系统的固有功能障碍^[6]。这从机制上解释了为何针对同一分子靶点的磺酰脲类药物,在有效控制高血糖的同时,也能够显著改善部分患者的神经系统预后,实现了对同一突变所致代谢与神经双重表型的协同干预。

2 磺酰脲类药物治疗NDM的临床研究现状

作为一类经典降糖药,磺酰脲类药物目前已成为国际内分泌学界治疗*KCNJ11*或*ABCC8*基因突变所致NDM的标准一线方案,并被多个国际权威临床指南推荐^[1,3]。然而在全球范围内,目前仅欧洲药品管理局于2018年批准了首个儿童专用口服混悬液Amglicia(格列本脲儿童专用剂型)上市^[7],美国FDA尚未批准任何用于治疗NDM的磺酰脲类儿童专用剂型,因此该类药在国际多数地区仍属超说明书用药。国内《儿童单基因糖尿病临床诊断与治疗专家共识》虽然已明确推荐使用较高剂量磺酰脲类药物替代胰岛素治疗,并强调用药前须取得监护人的知情同意、密切监测低血糖及胃肠道反

应等不良反应^[8],但Amglicia尚未在中国上市,国内使用该药物同样属于超说明书用药范畴。然而,磺酰脲类药物治疗NDM的临床疗效已得到大量研究证实,下面笔者将重点阐述该类药物的降糖疗效和神经获益。

2.1 降糖疗效

磺酰脲类药物在治疗 K_{ATP} 通道基因突变NDM中展现出精准且持久的降糖疗效,其疗效最早在2006年一项里程碑式的研究中得到系统证实——该研究首次报道了绝大多数*KCNJ11*基因突变NDM患者可成功从胰岛素治疗转换为磺酰脲类药物治疗^[9]。此后,多项国际长期随访研究进一步验证并拓展了这一结论。Bowman等^[10]对81例*KCNJ11*基因突变NDM患者进行了中位时间为10.2年的长期随访,结果显示,93%的患者仍维持单用磺酰脲类药物治疗,糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c)中位数从转换前的8.1%下降至6.4%;与此同时,维持血糖控制所需的磺酰脲类药物剂量呈现下降趋势,其中位剂量从治疗1年时的0.30 mg/(kg·d)降至0.23 mg/(kg·d)($P=0.03$),同时C肽水平从不可检测状态(<0.03 nmol/L)恢复至0.40 nmol/L。

Bowman等^[11]的另一项国际多中心研究对24例*ABCC8*基因突变NDM患者进行了中位时间为10.0年的长期随访,结果显示,85.7%的患者仍维持单用磺酰脲类药物治疗,HbA1c中位数从转换治疗前的7.2%下降至转换后1年的5.7%,随访结束时维持在6.5%,维持剂量从0.37 mg/(kg·d)降至0.25 mg/(kg·d)($P=0.50$);另外,*ABCC8*基因突变患者维持血糖控制所需的格列本脲中位剂量略高于*KCNJ11*基因突变患者,提示不同基因型可能存在剂量反应差异。

在长期疗效证据确凿的基础上,近期的真实世界研究进一步揭示了该疗法在不同临床情境下的实际应用效果与可行性。Ben等^[12]在一项法国全国性回顾性研究中,评估了2015年至2024年期间磺酰脲类药物在NDM患者中的实际应用情况,研究的中位随访时间为2.7年。该研究结果显示,27例患者均成功从胰岛素注射治疗转换为格列本脲口服治疗,HbA1c中位数从6.5%降至6.2%($P=0.382$),*KCNJ11*与*ABCC8*基因突变亚组均呈现相似改善。该研究还发现,格列本脲的剂量随治疗时间的延长呈下降趋势,起始中位剂量为0.15 mg/(kg·d),末次随访时降至0.07 mg/(kg·d)。Kumar等^[13]在一项针对印度北部人群的单中心回顾性研究中,对2005年至2024年期间收治的32例NDM患者进行了临床与遗传特征分析;在资源受限、基因检测延迟的现实背景下,研究者对其中22例患者启动了经验性磺酰脲类药物,结果显示,13例患者血糖控制良好(其中12例后续被证实为*KCNJ11*或*ABCC8*基因突变)。Li等^[14]对中国23例NDM患者启动格列本脲治疗的经验进行了总结,其中11例患者成功从胰岛素治疗转换为格列本脲治疗,有效剂量为 (0.51 ± 0.16) mg/(kg·d),维持剂量为 (0.30 ± 0.07) mg/(kg·d),血糖控制稳定。该研究表明,在基因诊

断延迟的情况下,早期经验性磺酰脲类药物对特定基因型的NDM患者安全有效,并建议将其作为过渡性治疗策略。

除了在新生儿及儿童患者中具有明确疗效外,磺酰脲类药物在早产儿乃至超早产儿这一特殊群体中也展现出应用前景^[15-16]。其中, Galderisi 等^[15]报道了1例胎龄仅26周+2 d的超早产儿(*KCNJ11*基因纯合突变)的治疗经验,该患者在经历约6周胰岛素治疗后,转换为格列本脲口服(经鼻胃管与母乳混合给药)治疗;格列本脲的起始剂量为0.2 mg/(kg·d),随后根据血糖监测结果下调至0.01 mg/(kg·d);治疗期间,患者血糖稳定维持在4~8 mmol/L,并于出生后6个月(校正月龄3个月)时停药。

综上所述,以格列本脲为代表的磺酰脲类药物已成为 K_{ATP} 通道基因突变NDM的标准病因性治疗方案,其不仅能实现长期稳定的血糖控制,还能恢复患者自身胰岛素分泌功能。值得强调的是,其疗效与具体基因表型密切相关,且临床须根据个体情况实施精准的剂量调整与用药管理。

2.2 神经获益

早期启动磺酰脲类药物治疗NDM,不仅能有效控制血糖,对伴有神经发育障碍的患者还具有重要的神经功能改善作用。Bowman 等^[10]对81例*KCNJ11*基因突变NDM患者的长期随访结果显示,治疗前存在中枢神经系统症状的38例患者中,有18例在转换治疗后出现神经功能改善,1例女性患者实现单侧手臂肌张力低下的完全缓解;转换治疗后,所有患者中仍有52例存在神经系统症状(包括原有症状持续者37例与治疗后新发症状者15例),15例新发症状者的中位年龄为2.1岁,其新发症状以心理或精神症状为主,并随着年龄增长而趋于明显。对于*ABCC8*基因突变患者,Bowman 等^[11]在另一项纳入24例患者的国际多中心长期随访研究中,系统评估了其神经系统症状的发生率及治疗应答情况,结果显示,共有13例患者在随访期间存在神经系统症状,其中以学习困难、发育迟缓、多动障碍最为常见;在转换治疗后,7例患者的神经功能得到改善。

另一项研究进一步印证了治疗时机的重要性:一名患者在25日龄时被诊断为NDM并开始胰岛素治疗,但在最初几年仍发展为DEND综合征;直至15岁时才被诊断有*KCNJ11*基因突变并转换为磺酰脲类药物,虽然至24岁时血糖控制良好,但是既有的神经发育障碍未观察到明显改善^[17]。日本一项针对25例 K_{ATP} 通道基因突变NDM患者的研究进一步证实了早期磺酰脲类药物治疗的神经获益价值。该研究显示,在神经系统结局方面,2例分别患有DEND综合征和中间型DEND综合征(介于DEND综合征和单纯NDM之间的一种亚型)的患者在转换治疗后出现神经功能改善;尤为重要的是,3例携带中间型DEND相关突变的患者因在早期及时启用磺酰脲类药物,其神经发育在1~5岁期间均保持正常^[18]。Baby 等^[19]报道了3例DEND综合征患者的长期随

访结果,所有患者在基因确诊后立即从胰岛素转换为磺酰脲类药物,其癫痫症状均被良好控制,但仍存在不同程度的残留神经发育损伤。值得注意的是,一项正在进行的国际多中心研究(NCT05751525)旨在进一步明确启动磺酰脲类药物治疗的年龄对*KCNJ11*基因V59M突变所致中间型DEND综合征患者神经发育结局的影响,其结果将为早期干预策略提供更高级别的循证医学证据^[20]。此外,Bowman 等^[21]报道了首例宫内暴露于格列本脲的*KCNJ11*基因突变患者,该患者的母亲因妊娠期糖尿病从孕10周起服用格列本脲直至分娩,患者在出生后6周时被确诊为NDM并转换为格列本脲治疗;随访至17岁时,该患者神经发育结局显著优于其他相同基因型患者。

综上所述,尽管磺酰脲类药物可带来一定程度的早期神经功能改善,但对于已造成的神经损伤,其逆转效应可能具有局限性,部分症状甚至呈迟发性进展。这也进一步提示,在神经损伤发生不可逆改变前应尽早启动磺酰脲类药物干预,以最大限度保护患者的神经发育潜能。

3 磺酰脲类药物治疗NDM的安全性

3.1 常见不良反应

3.1.1 低血糖

低血糖是磺酰脲类药物治疗过程中最受关注的不良反应。然而,在针对 K_{ATP} 通道基因突变NDM的研究中,严重低血糖事件的发生率较低。Bowman 等^[10]在对81例*KCNJ11*基因突变患者进行的中位时间长达10.2年的随访中,未发现任何严重低血糖事件。一项结合问卷调查与连续血糖监测的前瞻性研究进一步细化了*KCNJ11*基因突变NDM患者的低血糖特征,该研究结果显示,虽然患者使用了较高剂量的格列本脲[0.39 mg/(kg·d)]以实现血糖控制(HbA1c为5.7%),但是低血糖事件发生率较低(89.3%,患者每月低血糖事件发生不超过1次),且所有事件均未出现意识丧失或抽搐等严重低血糖表现;连续血糖监测数据亦证实,患者血糖低于70 mg/dL的时间占比与非糖尿病人群相当,仅为5.8%^[22]。同样,在另一项针对*ABCC8*基因突变患者的长期随访(中位时间为10.0年)中,应用格列本脲也未发现严重低血糖事件^[11]。磺酰脲类药物这一优异的安全性特征在法国、印度和越南的相关研究中亦得到印证^[12-13,23]。多数报告的低血糖事件与进食减少、并发疾病或神经系统症状相关^[10,12],这提示临床应用该药时须重视规律进食与综合管理。2022年国际儿童青少年糖尿病学会指南也明确指出,在剂量滴定良好的NDM患者中,磺酰脲类药物所致严重低血糖发生风险较低^[3]。

3.1.2 胃肠道反应

磺酰脲类药物的胃肠道反应主要表现为腹泻、恶心、食欲减退等,但通常为轻度至中度。在法国的一项队列研究中,3例患者出现腹泻,其中1例因腹泻持续而停用格列本脲混悬液,该患者后续换用格列本脲片剂后

耐受性良好^[12]。这一现象提示,部分胃肠道反应可能与混悬液中的特定辅料有关,而非格列本脲本身。总体来看,因胃肠道反应导致磺酰脲类药物治疗终止的情况较为罕见。

3.1.3 其他不良反应

现有研究表明,磺酰脲类药物在治疗NDM患者时不易出现牙齿染色、肝肾功能损害、光敏反应或过敏反应等严重特异性不良反应^[10-12]。在对*KCNJ11*基因突变队列的长期随访中,虽有极个别病例报告肝脂肪变性与牙齿染色,但均属罕见,且未导致磺酰脲类药物治疗中断^[10]。此外,即使在早产儿这一脆弱人群中,个案报告也显示,经过精细的剂量调整,磺酰脲类药物治疗耐受性良好,未出现预期外的不良事件^[15-16]。

3.2 长期安全性

磺酰脲类药物在K_{ATP}通道基因突变NDM患者中表现出良好的长期耐受性。*KCNJ11*或*ABCC8*基因突变NDM患者在中位随访超过10年后,单用磺酰脲类药物治疗的维持率分别为93%^[10]和85.7%^[11]。这一优异的长期耐受性在不同国家与医疗环境下的真实世界研究中得到广泛印证^[12-14,18,23]。

相关研究发现,在长达10年以上的随访中未发现与磺酰脲类药物相关的新的器官毒性或代谢异常^[10-11],这证实了磺酰脲类药物在长期治疗中的安全性。在*KCNJ11*基因突变患者中,患者的身高水平在治疗前后保持稳定(标准差分数在治疗前的中位数为-0.46,随访时的中位数为-0.29, $P=0.31$),且体重指数在长期随访中呈适度下降(标准差分数从0.21降至-0.25, $P=0.0009$)趋势,这提示长期使用磺酰脲类药物在有效控制血糖的同时,不仅对线性身高增长没有影响,还可有效地防止肥胖,甚至帮助患者体重向更健康的水平调节^[10]。另外,接受磺酰脲类药物治疗的*ABCC8*基因突变患者,其生长参数处于正常范围^[11]。超早产儿经格列本脲治疗后,仍能实现良好的追赶生长[平均每日本体重增长11 g/(kg·d)]^[15]。由此可知,磺酰脲类药物在K_{ATP}通道基因突变NDM中表现出良好的长期安全性,不仅治疗维持率高,还对患者的生长发育无不利影响。

4 磺酰脲类药物治疗NDM的临床管理与用药策略

磺酰脲类药物(以格列本脲为代表)的转换治疗应在基因确诊后尽早启动。对于临床高度疑似K_{ATP}通道基因突变且合并严重高血糖、胰岛素难以控制的患者,可考虑在基因检测结果尚未明确时经验性使用格列本脲治疗^[14]。所需剂量主要取决于患者启动磺酰脲类药物治疗的年龄以及具体的突变类型。国际指南仅建议“低剂量起始、逐步上调”的原则,并未统一具体的起始剂量数值^[3];然而欧洲药品管理局批准的儿童专用制剂Amglicia的说明书则明确推荐起始剂量为0.2 mg/(kg·d),并根据血糖监测结果每日上调0.2 mg/(kg·d)直至停用胰岛素^[7]。临床实践中需根据血糖监测结果进行个体化

滴定,直至血糖达标^[3]。对于超早产儿及极低出生体重儿,则需采用“微剂量”策略:该类患者对磺酰脲类药物高度敏感,调整滴定速度应更为缓慢,维持剂量通常显著低于足月患者。

在治疗监测与安全性管理方面,已有研究提示连续血糖监测可用于优化磺酰脲类药物剂量滴定,有助于识别血糖波动模式、指导个体化调整^[22]。治疗期间患者需规律进食,避免因喂养不足诱发低血糖;发热、呕吐、腹泻等急性疾病期间应酌情减量或暂停给药^[12,22]。若混悬液剂型为“即用型”口服混悬液,给药前无须振摇,直接使用配套的口服给药器抽取并喂入患者口中^[7]。此外,应对监护人进行系统性用药教育,具体内容包括低血糖的识别与应急处理(立即口服葡萄糖或含糖饮料)、剂量调整的基本原则以及定期随访的重要性等^[3,22,24]。

5 结语

以格列本脲为代表的磺酰脲类药物,通过精准靶向因功能获得性突变而异常开放的K_{ATP}通道,已确立为*KCNJ11*或*ABCC8*基因突变NDM的标准病因性治疗。多项长期随访研究为这一疗法的疗效与安全性提供了高级别证据支持。这些研究不仅证实了磺酰脲类药物能实现持久稳定的血糖控制,更关键的是,量化评估了其对其对神经系统的明确获益,并系统证实了其对于儿童生长发育无不利影响,长期安全性良好。值得注意的是,其疗效与具体基因表型密切相关,且临床需根据个体情况实施精准的剂量调整与用药管理。

然而,实现这一精准治疗的前提在于快速、明确的基因诊断。一项大型国际队列研究证实,对6月龄前发病的NDM患者进行早期全面基因检测,诊断率超过80%,并能直接改变近四分之一患者的治疗策略,凸显了早期全面基因检测的决定性临床价值^[25]。因此,临床实践中应大力完善并普及快速基因诊断流程,在诊断明确或高度疑似情况下,应及时考虑经验性启动磺酰脲类药物治疗。从卫生经济学角度来看,早期精准干预虽有一定初始成本,但能有效避免终身胰岛素治疗、严重低血糖事件及远期并发症所带来的直接与间接医疗支出,其长期经济性优势显著。今后,亟需开展更多设计严谨的长期随机对照试验,特别是聚焦于NDM患者超早期治疗窗口的干预研究,以进一步验证磺酰脲类药物的早期治疗价值。同时,必须加快推进磺酰脲类药物儿童专用口服剂型的研发、临床评价与注册上市。

综上所述,通过完善“快速基因诊断-早期干预-研发专用剂型-长期随访”的全链条管理路径,磺酰脲类药物的临床应用有望为NDM患者提供最优化的治疗方案和最大化的健康获益。

参考文献

- [1] TRADA M, NOVARA C, MORETTO M, et al. Diagnosis and treatment of neonatal diabetes caused by ATP-channel mutations: genetic insights, sulfonylurea therapy, and future directions[J]. *Children*, 2025, 12(2):219.

- [2] BARBETTI F, DEEB A, SUZUKI S. Neonatal diabetes mellitus around the world: update 2024[J]. *J Diabetes Investig*, 2024, 15(12):1711-1724.
- [3] GREELEY S A W, POLAK M, NJØLSTAD P R, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: the diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents[J]. *Pediatr Diabetes*, 2022, 23(8):1188-1211.
- [4] PIPATPOLKAI T, USHER S, STANSFELD P J, et al. New insights into K_{ATP} channel gene mutations and neonatal diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(7):378-393.
- [5] FLANAGAN S E, EDGHILL E L, GLOYN A L, et al. Mutations in *KCNJ11*, which encodes Kir6.2, are a common cause of diabetes diagnosed in the first 6 months of life, with the phenotype determined by genotype[J]. *Diabetologia*, 2006, 49(6):1190-1197.
- [6] CARMODY D, PASTORE A N, LANDMEIER K A, et al. Patients with *KCNJ11*-related diabetes frequently have neuropsychological impairments compared with sibling controls[J]. *Diabet Med*, 2016, 33(10):1380-1386.
- [7] EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Amglidia (glibenclamide oral suspension): EU summary of product characteristics[EB/OL]. (2018-05-24) [2026-02-20]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/amglidia>.
- [8] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 儿童单基因糖尿病临床诊断与治疗专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(7):508-514.
- [9] PEARSON E R, FLECHTNER I, NJØLSTAD P R, et al. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(5):467-477.
- [10] BOWMAN P, SULEN Å, BARBETTI F, et al. Effectiveness and safety of long-term treatment with sulfonylureas in patients with neonatal diabetes due to *KCNJ11* mutations: an international cohort study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(8):637-646.
- [11] BOWMAN P, MATHEWS F, BARBETTI F, et al. Long-term follow-up of glycemic and neurological outcomes in an international series of patients with sulfonylurea-treated *ABCC8* permanent neonatal diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(1):35-42.
- [12] BEN RHAÏEM I, BELTRAND J, VERMILLAC G, et al. Safety and effectiveness of oral glyburide suspension in neonatal diabetes mellitus: French retrospective cohort study[J]. *J Endocr Soc*, 2025, 9(7):bvaf083.
- [13] KUMAR R, DAYAL D, GEORGE A, et al. Neonatal diabetes: 20-year experience from a tertiary care pediatric diabetes clinic in north India[J]. *Horm Res Paediatr*, 2025: 1-12.
- [14] LI X Z, XU A J, SHENG H Y, et al. Early transition from insulin to sulfonylureas in neonatal diabetes and follow-up: experience from China[J]. *Pediatr Diabetes*, 2018, 19(2):251-258.
- [15] GALDERISI A, KERMORVANT-DUCHEMIN E, DARUICH A, et al. Early treatment of neonatal diabetes with oral glibenclamide in an extremely preterm infant[J]. *JIMD Rep*, 2023, 64(2):161-166.
- [16] KYLAT R I, SENGUTTUVAN R, BADER M Y. Personalized precision medicine in extreme preterm infants with transient neonatal diabetes mellitus[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2017, 30(5):593-596.
- [17] DE MEDEIROS ABREU G, BASTOS DE SOUZA R, BERNARDO M C, et al. Case report: when genetic diagnosis comes late: lessons from a DEND syndrome patient successfully transitioned to sulfonylurea[J]. *Front Clin Diabetes Healthc*, 2025, 6:1654037.
- [18] HASHIMOTO Y, DATEKI S, HIROSE M, et al. Molecular and clinical features of K_{ATP} -channel neonatal diabetes mellitus in Japan[J]. *Pediatr Diabetes*, 2017, 18(7):532-539.
- [19] BABY N, VINAYAN K P, PAVITHRAN P, et al. Long-term seizure and neurodevelopmental outcomes of three children with developmental delay, epilepsy, and neonatal diabetes (DEND) syndrome after early initiation of sulphonylurea[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2025, 28(5):725-728.
- [20] National Library of Medicine. Impact of sulphonylureas on neurodevelopmental outcomes in *KCNJ11*-related iDEND syndrome[EB/OL]. [2026-03-31]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05751525>.
- [21] BOWMAN P, SHEPHERD M H, FLANAGAN S E, et al. Improved neurodevelopment following *in utero* sulfonylurea exposure in a patient with *KCNJ11* permanent neonatal diabetes: future implications for targeted treatment during pregnancy[J]. *Diabetes Care*, 2025, 48(2):e10-e12.
- [22] LANNING M S, CARMODY D, SZCZERBIŃSKI Ł, et al. Hypoglycemia in sulfonylurea-treated *KCNJ11*-neonatal diabetes: mild-moderate symptomatic episodes occur infrequently but none involving unconsciousness or seizures[J]. *Pediatr Diabetes*, 2018, 19(3):393-397.
- [23] NGOC C T B, DIEN T M, DE FRANCO E, et al. Molecular genetics, clinical characteristics, and treatment outcomes of K_{ATP} -channel neonatal diabetes mellitus in Vietnam National Children's Hospital[J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12:727083.
- [24] LINDHOLM OLINDER A, DEABREU M, GREENE S, et al. ISPAD Clinical practice consensus guidelines 2022: diabetes education in children and adolescents[J]. *Pediatr Diabetes*, 2022, 23(8):1229-1242.
- [25] DE FRANCO E, FLANAGAN S E, AL HOUGHTON J, et al. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study[J]. *Lancet*, 2015, 386(9997):957-963.

(收稿日期:2026-01-22 修回日期:2026-03-31)

(编辑:唐晓莲)