

2020中国洛阳内分泌代谢性罕见病论坛会议日程

2020年12月18日			
洛阳市医学会内分泌专业委员会2020年会暨换届会			
14:00-14:30	洛阳市医学会内分泌专业委员会换届会		李劲松、陈艺
糖尿病肾病论坛（第二届） 大会主席：李全忠 教授			
时 间	题 目	讲 者	主持人
14:30-14:40	开幕式	李全忠 教授	姜宏卫
14:40-15:10	糖尿病肾病的诊疗进展	秦贵军 教授	姜宏卫
15:10-15:40	真实世界需要的医生	赵志刚 教授	张艳芳
15:40-16:10	糖尿病认知功能障碍	袁慧娟 教授	田军航 付留俊
16:10-16:40	MMC的1+x模式建设	赵文华 项目组执行组长	
17:10-17:40	中国慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指南	李全忠 教授	李素霞
17:40-18:10	拟钙剂在慢性肾脏病患者中应用的专家共识	欧阳春 教授	魏晓波
18:10-18:20	小 结		
18:30-20:00	晚 宴		
2020年12月19日			
河南省1型糖尿病论坛（第二届） 大会主席：周智广 教授			
时 间	题 目	讲 者	主持人
8:00-8:10	开幕式		姜宏卫
8:10-8:40	糖尿病分型的演变及评价	周智广 教授	姜宏卫
8:40-9:10	中国1型糖尿病地图	郭立新 教授	李 霞
9:10-9:40	Myo Confers Genetic Risk for Type 1 Diabetes, a Potential Therapeutic Target?	王从义 教授	王连伟 柳德学
9:40-10:10	自身免疫性多内分泌腺病综合征	李 强 教授	刘 婕 宁云绸
10:10-10:40	成人1型糖尿病的诊断困惑	李 霞 教授	
10:40-11:10	糖尿病标准化防控中心	王 臻 教授	张树军 马瑜瑾
11:10-11:40	SGLT2i在1型糖尿病中的应用	姜宏卫 教授	
11:40-12:00	讨论及小结		
午餐卫星会			
12:00-12:30	医用联网血糖监测系统大数据分析 with 精准医疗探索 (卫星会1: 罗氏诊断)	马瑜瑾 教授	彭慧芳
怡开杯——“特殊体征罕见病”病例演讲赛 大会主席：姜宏卫 教授			
一、专家授课			
13:00-13:30	“高血压-性发育异常-骨骺滑脱”病例分享	王丽宏 教授	姜宏卫
13:30-14:00	身高持续增长之谜	王 臻 教授	李宇鹏
14:00-14:30	Duchenne型肌营养不良的治疗和遗传咨询	娄 丹 教授	李利平
14:30-15:00	糖原贮积症的基因诊断	侯 青 教授	彭慧芳
二、怡开杯——“特殊体征罕见病”病例演讲赛			

15:00-18:00	1、一例 Carney 综合征病历分享 吕若林 青岛大学附属医院 2、一例矮身材男童的曲折诊治之路 卢亚亚 河南科技大学第一附属医院 3、相貌奇特，必有异情 韦俊芳 河南科技大学第二附属医院 4、谨“肾”分析，细辩“钾”象 范雨鑫 天津医科大学总医院 5、不一样的小胖 朱超霞 河南科技大学第一附属医院 6、脆弱的骨骼 庄向华 山东大学第二医院 7、拨云见日——肿瘤性低磷骨软化症 1 例分享 柴韵 天津医科大学总医院 8、以貌寻因，以面识病 岳继鹏 济源济钢医院 评审专家：周智广、李霞、王丽宏、李强、姜宏卫	逯海波	
18:00-18:10	小结及颁奖		
18:30-20:00	晚 宴		
2020 年 12 月 20 日			
内分泌代谢性罕见病论坛			
大会主席：周智广教授 秦贵军教授			
时 间	题 目	讲 者	主持人
8:00-8:10	开幕式	领导讲话	姜宏卫
8:10-8:50	卵巢功能不全的遗传机制	陈子江 院士	秦贵军 李 霞
8:50-9:20	跨学科阻断多系统单基因遗传病子代传递新模式	孙莹璞 教授	
9:20-9:50	KCNJ11 基因突变与代谢性疾病	周智广 教授	姜宏卫
9:50-10:20	21 α 羟化酶缺乏症研究进展	王卫庆 教授	耿秀琴
10:50-11:20	性腺发育不良疾病的临床诊治	秦贵军 教授	金文波
10:20-10:50	原发性醛固酮增多症诊治难点及误区	李启富 教授	王 涛
11:20-11:50	下丘脑综合征的临床诊治	朱惠娟 教授	王志宏 李志臻
11:50-12:20	矮小症病因学研究进展及诊治模式探索	潘 慧 教授	
午餐卫星会			
12:20-12:50	卫星会 2		
下 午			
13:00-13:30	罕见代谢性骨病	章振林 教授	庄向华
13:30-14:00	肢端肥大症的诊治热点	鹿 斌 教授	郭向阳
14:00-14:30	极高骨质疏松症骨折风险评估与治疗	杨乃龙 教授	郑瑞芝 陈 民
14:30-15:00	小阴茎的诊治进展	王秀敏 教授	
15:00-15:30	肾上腺源性高血压鉴别	刘 敏 教授	沈绚梅
15:30-16:00	雄激素不敏感综合征	苏 恒 教授	李雪峰
16:00-16:30	罕见病的生态系统建设	姜宏卫 教授	马瑜瑾 李利平
16:30-17:00	闭幕式		

讲者简介—内分泌罕见病论坛



陈子江

中国科学院院士，山东大学讲席教授/主任医师，山东大学附属生殖医院首席专家，国家辅助生殖与优生工程技术研究中心主任，教育部生殖内分泌重点实验室主任，上海市辅助生殖与优生重点实验室主任。国际生殖学会联盟（IFFS）常务执委和秘书长。

从事妇产科学、生殖医学和医学遗传学领域的临床诊疗与科学研究，先后主持国家重点研发计划、973项目、863计划、国自然重点等课题；获国家发明奖，国家科技进步奖，全国创新争先奖，何梁何利科技进步奖等；以通讯作者在NEJM、Lancet、Nature、Cell、Nature Genetics等杂志发表SCI论文200余篇。



周智广

博士，内科学教授，一级主任医师，博士生导师，湘雅名医。中南大学湘雅二医院院长，国家代谢性疾病临床医学研究中心主任，糖尿病免疫学教育部重点实验室主任，内科学（内分泌与代谢病）国家重点学科带头人，教育部创新团队带头人。兼任中国医师协会代谢内分泌科医师分会会长，国际糖尿病免疫学会专家组成员，国家自然科学基金委评审委员。《Diabetes Metabolism Research and Reviews》、《Diabetes Research and Clinical Practice》、《The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism》杂志编委，《Frontiers in Immunology》副主编。

先后承担国家973、863、科技支撑计划、国家重点研发计划、国际合作研究项目及国家自然科学基金中美合作项目等国内外糖尿病科研项目45项，获国家科技进步奖2项及省部级奖10项，发表SCI论文164篇。获中国青年科技奖（1997年）、全国中青年医学科技之星（1996年）、卫生部有突出贡献中青年专家（2012年）、全国优秀科技工作者（2014年）等称号。2001年入选教育部“跨世纪人才”培养计划，1993年起享受国务院政府特殊津贴。



孙莹璞

医学博士、二级教授、主任医师、博士生导师。郑州大学第一附属医院副院长、生殖与遗传专科医院院长，中华医学会生殖医学分会前任主任委员、第四届主任委员，享受国务院特殊津贴，全国优秀科技工作者，国家卫生计生突出贡献中青年专家。

1997年创建郑州大学第一附属医院生殖医学中心暨河南省生殖医学中心，带领团队填补国际技术空白5项、国际理论空白2项、国内技术空白3项、省内技术空白12项。牵头国家科技部重点研发计划1项，主持国家自然科学基金重点国合项目及面上项目5项、多中心临床研究6项、省部级科研项目10项。以通讯作者在Nature、Science、PNAS、Cell Research、JCEM、Human Reproduction等杂志发表SCI收录论文150余篇。

讲者简介—内分泌罕见病论坛



王卫庆

主任医师、教授，博士生导师，上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢科主任。

现任中华医学会内分泌分会委员兼副秘书长中华医学会内分泌分会肾上腺学组副组长，中华医学会内分泌分会垂体学组副组长。

《中华内分泌代谢杂志》、《中国实用内科杂志》、《中国临床新药》等杂志编委。

从事专业：内分泌学

研究方向：擅长骨代谢疾病、垂体及肾上腺疾病诊治



郭立新

卫健委北京医院内分泌科主任、医学博士，主任医师，教授，博士研究生导师。

中华医学会糖尿病学分会候任主任委员

北京医学会糖尿病学分会前主任委员

北京医师协会内分泌分会会长

《中华糖尿病杂志》副主编



章振林

主任医师、教授，博士生导师。上海交通大学附属第六人民医院骨质疏松科主任，骨质疏松研究室主任。现任中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会委员，上海医学会骨质疏松分会副主任委员，上海医学会老年医学专科委员会委员。

从事内分泌临床和研究工作10余年，以第一作者身份在国内外专业期刊上发表论文近40篇，其中9篇被《科学引文索引》(SCI)收录。包括原发性骨质疏松症-绝经后骨质疏松症和老年性骨质疏松症；以及糖尿病、甲亢、库欣综合征等内分泌疾病、胃肠吸收障碍、慢性肝肾疾病或恶性肿瘤等引起的继发性骨质疏松症；对其他代谢性骨病，如甲状旁腺功能亢进、肾性骨营养不良、骨软化症等疑难代谢性骨病的诊治尤其有独到之处。

讲者简介—内分泌罕见病论坛



朱惠娟

主任医师、教授，博士生导师，北京协和医院内分泌科常务副主任。现任中国垂体瘤协作组委员兼秘书，中国医师协会内分泌代谢医师分会青委会副主任委员、中国医师协会青春期医学专业委员会副主任委员、北京医师协会内分泌代谢学专业委员会干事长。

从事专业：内分泌学

研究方向：罕见病，矮小、生长发育基础研究



潘慧

内分泌学主任医师，教授，博士生导师，现任北京协和医院医务处处长，教育部高等学校临床医学专业教学指导委员会临床实践教学指导分委员会副主任委员，中国医师协会科普分会副会长，中华医学会行为医学分会中国生长发育行为医学研究中心专家委员会主任委员，中国医师协会青春期医学专业委员会常委，学校健康学组组长，中华行为医学和脑科学杂志和高校医学教学研究(电子版)杂志副主编，中国医学人文杂志和中国卫生检验杂志常务编委。

主持或参与国家自然科学基金、中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目等课题30余项，共发表论文300余篇，其中SCI收录70余篇，主编参编教材专著50余部，最受搜狐网友喜爱科普医生曾获得全国妇幼健康科学技术奖科技成果一等奖，教育部高校科学研究优秀成果奖科技进步二等奖，高等教育国家级教学成果奖一等奖，北京市教学成果一等奖，天津市科学技术进步一等奖等



赵志刚

河南大学附属郑州颐和医院院长，博士生导师。国家二级主任医师、教授，享受国务院特殊津贴专家，国家内分泌重点专科学科带头人，中华医学会糖尿病学分会第四、五届委员，第六、七、八届委员会常委，神经并发症学组组长（2012-2019）。中国医师协会内分泌代谢专科医师分会常委，河南省医学会内分泌专业学会第七届主任委员，河南省医学会糖尿病专业学会第二、三、四届主任委员。

研究方向：糖尿病神经病变

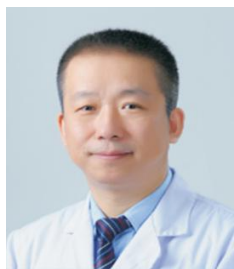
主持国家自然科学基金项目，河南省杰出人才项目，卫生部科技攻关及省科技厅攻关项目10余项，国内外杂志上发表论文100余篇，医学专著3部。

讲者简介—内分泌罕见病论坛



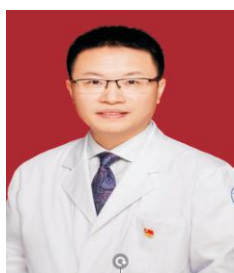
秦贵军

主任医师 二级教授 郑州大学特聘教授
医学博士 博士研究生导师
郑州大学第一附属医院内科医学部主任
郑州大学第一附属医院内分泌科主任
中华医学会内分泌学分会 常务委员
中华医学会内分泌学分会 性腺病学组组长
中华医学会糖尿病学分会 委员
河南省医学会糖尿病学分会 主任委员



李强

主任医师、教授、医学博士、博士生导师、博士后导师
中国老年医学学会内分泌代谢分会副会长
中国医药教育协会糖尿病专业委员会副主任委员
中国妇女孕前肥胖诊治路径专家委员会副主任
中华医学会内分泌学会脂代谢学组副组长
中华医学会内分泌学会第十届常委
中国医师协会内分泌代谢病科医师分会第一至第四届常委
中国医疗保健国际交流促进会糖尿病分会常委
中国抗癌协会肿瘤内分泌专业委员会常委



李启富

二级教授，博士生导师，国务院津贴获得者。重医附一院内分泌内科主任、重庆市糖尿病中心主任。现任中华医师协会内分泌代谢病分会常委、重庆市内分泌代谢科医师分会会长，曾任中华医学会糖尿病分会常委（6-8届）、重庆市糖尿病专委会主任委员等；带领学科开展多项国际性新技术（如钳夹术、AVS），会获重庆市有突出贡献中青年专家、重庆市首批医学领军人才等称号。获国家自然科学基金6项，发表论文200余篇（SCI 53篇），主编专著2部。

讲者简介—内分泌罕见病论坛



袁慧娟

主任医师，医学博士，博士生导师
河南省人民医院内分泌科主任
中华医学会内分泌学分会委员
中华医学会内分泌学分会免疫内分泌学组副组长
河南省医学会内分泌学分会主任委员
中原科技创新领军人才
河南省学术技术带头人
河南省优秀青年科技专家
河南省优秀中青年科技创新人才



李全忠

河南省人民医院内分泌科副主任、主任医师、硕士研究生导师
中国微循环学会糖尿病与微循环专业委员会常委
河南省微循环学会理事长
糖尿病分会会长，中国中医药促进会内分泌专业委员会常委
中国研究型医院学会糖尿病专业委员会委员
河南省全民健康促进会糖尿病治疗与康复专业委员会主任委员
河南省甲状腺肿瘤专业委员会副主任委员



李霞

中南大学湘雅二医院代谢内分泌科主任
国家代谢性疾病临床医学研究中心副主任
中华医学会糖尿病学分会委员
中华医学会糖尿病学分会1型糖尿病学组副组长
中国医师协会内分泌代谢科医师分会青年委员会副主任委员
湖南省医学会糖尿病学分会副主任委员

讲者简介—内分泌罕见病论坛



杨乃龙

主任医师，教授，博士生导师。

青岛大学附属医院平度院区内分泌与代谢性疾病科主任。现任中国老年学和老年医学学会骨质疏松分会内分泌专家委员会主任委员，山东省老年医学学会副会长兼骨质疏松专业委员会主任委员，代谢性骨病学湖南省重点实验室专家委员会成员。担任《医学参考报骨质疏松频道》副主编。擅长体重管理与骨质疏松症的防治，特别擅长低碳生酮饮食干预肥胖与糖尿病。

近五年发表论文30篇，8篇先后被SCI收录，著作五部，获省科技进步奖三项。



王从义

同济医院生物医学研究中心，生物样本库主任、教育部器官移植重点实验室副主任、同济医院科研处副处长、华中科技大学同济医学院附属同济医院二级教授。中国自然科学基金优青、杰青，科技部重大研究计划，教育部长江学者评审专家。武汉市医院及科研管理协会主委、中国免疫学移植免疫分会副主委、中国1型糖尿病联盟副主席、佐治亚医科大学生物技术及基因组研究中心终身副教授、佐治亚医科大学临床病理分子诊断实验室主任、湖北省百人计划，楚天学者特聘教授、华中科技大学华中学者、同济医院同济科学家。

发表160余篇SCI论文，6项专利，担任International Journal of Molecular Epidemiology and Genetics、Neuroscience Research Progress: Nova Science Publishers, Inc等杂志主编。



王秀敏

博士生导师，主任医师，上海交通大学附属上海儿童医学中心内分泌代谢科主任、医学遗传科副主任，上海市医学会儿科分会内分泌组副组长，中国医师协会青春期医学内分泌组委员，中华医学会儿科分会青春期医学委员会委员，中国妇幼保健协会儿童疾病与保健分会常委，长期从事儿童内分泌遗传代谢疾病的临床和科研工作。

2014年9-11月在美国西雅图儿童医院内分泌科临床学习，2015年10月在加拿大渥太华大学接受遗传学教学培训；2017年7-9月在哈佛大学波士顿儿童医院遗传科学习。先后主持和参与“十一五”国家科技支撑项目、国家自然科学基金等多个项目。发表论文100余篇，其中SCI收录20余篇

讲者简介—内分泌罕见病论坛



刘敏

河南省人民医院高血压科主任，博士，主任医师，省级知名专家。中国医师协会高血压专业委员会常务委员，河南省医师协会高血压专业委员会主任委员，河南省微循环学会高血压分会会长，中国医促会难治性高血压与周围动脉病分会常委，海峡两岸医药卫生交流协会高血压专业委员会常委，中国农村卫生协会高血压专业委员会常委，中国高血压联盟第六届理事会理事，中国心血管专病高血压组质量控制专家组成员，河南省高血压防治专业委员会常务委员，河南省医学会全科医学分会常务委员，河南省医学科学普及学会心身同治专业委员会常务委员，中国高血压达标中心认证专家，中国高血压示范中心认证委员。



苏恒

博士、主任医师、教授、博士生导师
云南省第一人民医院（昆明理工大学附属医院）内分泌科主任
云南省糖尿病研究中心副主任
云南省医学会内分泌学分会主任委员
中华医学内分泌学分会全国委员
肾上腺学组委员
云南省医学领军人才
云南省中青年学术和技术带头人

2002年至2004年于美国德克萨斯大学圣安东尼奥医学中心研修，主持国际自然科学基金，完成的科研成果获云南省科技成果二等奖、三等奖，云南省卫生科技成果二等奖、三等奖，获云南省政府特殊津贴



鹿斌

复旦大学附属华山医院内分泌科主任医师，医学博士、博士生导师，上海市糖尿病学会委员兼神经病学组组长，中国中西医结合学会内分泌专业委员会委员，中华医学会糖尿病学分会神经并发症学组委员/流行病学与预防学组委员，中华医学会内分泌学会神经与内分泌学组委员，中国医师协会整合医学分会整合内分泌糖尿病学专业委员会秘书长，中国非公立医疗机构协会内分泌糖尿病专委会副主委兼秘书长，中国医促会中老年医疗保健分会委员，曾在哈佛大学麻省总医院访学，哈佛大学医学院全球临床研究学者培训项目受训毕业。获上海市人才发展资金资助，曾入选上海市新优青计划和复旦大学卓越人才计划，获得上海市科技进步二等奖、中华医学科技奖等奖励，主持国家自然科学基金3项，以第一作者/通讯作者发表SCI论文27篇，参编包括实用内科学等专著4部。

讲者简介—内分泌罕见病论坛



王丽宏

主任医师，教授，医学博士，药学博士后。博士研究生导师。暨南大学附属第一医院内分泌科主任。《Endocrine Reviews》中文版编委；首届龙江名医，中华医学会糖尿病学分会委员，中俄医科大学联盟内分泌代谢病学术委员会主任委员，美国内分泌学会委员，黑龙江省医学会内分泌分会副主任委员。主持国家自然科学基金2项；以通讯作者或第一作者发表文章56篇；获黑龙江省科学技术进步奖二等奖、黑龙江省卫生厅科学技术进步奖一等奖。



王臻

博士，中南大学湘雅二医院代谢内分泌科主治医师。主持国家自然科学基金青年科学基金和湖南省自然科学基金青年科学基金各1项。发表第一作者或通讯作者SCI论文7篇。参与《内分泌内科学（第2版）》、《内分泌内科学（第3版）》、《内分泌学高级教程（第2版）》、《暴发性1型糖尿病-周智广2017观点》、《1型糖尿病中精准医学的应用》及《成人隐匿性自身免疫糖尿病》等内分泌与代谢病相关专业著作和《别害怕糖尿病》等科普书籍的编写。“暴发性1型糖尿病的诊断及病因研究”获中南大学2014年度医疗新技术成果二等奖。“DNA methylation impairs TLR9 induced Foxp3 expression by attenuating IRF-7 binding activity in fulminant type 1 diabetes”获湖南省第十五届自然科学一等优秀学术论文。2017年“百佳争鸣”内分泌临床诊疗思路及病例演讲大赛全国优胜病例奖。



欧阳春

江苏省人民医院肾内科主任医师、副教授、硕士生导师
江苏省人民医院溧阳分院副院长
擅长CKD慢病管理
血液净化技术
血管通路建立与维护
狼疮肾炎

讲者简介—内分泌罕见病论坛



赵文华

MMC(1+X)项目组执行组长，毕业于上海交通大学医学院。

2018年8月参与MMC(1+X)全国启动，并且担任项目执行组长，

2018年10—2019年10月在宁光院士和王主任亲自指引下项目与上海松江、嘉定、崇明、宝山、浙江桐庐、玉环等卫健委合作项目落地运行。

2019年10月—现在与上海黄埔、静安，江苏启动、吴江、高淳、常州等卫健委沟通逐步将项目启动，建设和落地。



侯青

百世诺（北京）医疗科技有限公司，中国医学科学院、协和医科大学心内科学博士，中国研究型医院会神经科学委员会委员。

长期从事心脑血管遗传疾病的机制和临床研究、心脑血管精准医学技术和产品开发。曾参与863重大专项“心脑血管疾病基因诊断产品开发”，参与中国10万年轻高血压筛查。拥有NGS基因检测技术发明专利1项。参与《单基因遗传性心血管病基因诊断指南》的编撰工作。



娄丹

儿科主任医师、教授、硕士生导师

河南科技大学第一附属医院副院长

儿童医院院长

河南省医院协会儿童医院（儿科）分会副主任委员

河南省医院协会互联网医院分会副主任委员

河南省妇幼健康专家库成员

河南省医学会罕见病分会副主任委员

河南省抗击新冠肺炎疫情先进个人

讲者简介—内分泌罕见病论坛



马瑜瑾

河南科技大学第一附属医院开元院区内分泌科副主任
副主任医师，硕士研究生导师
河南省糖尿病学会分会委员
河南省预防医学会糖尿病预防与控制专业委员会副主任委员
河南省高血压研究会内分泌专业委员会常委
河南省健康管理学会内分泌病健康管理专科分会常委
河南省医师协会内分泌及代谢科医师分会委员
中国微循环学会糖尿病与微循环专业委员会足病学组委员
洛阳市内分泌学会委员



姜宏卫

主任医师，博士生导师，河南科技大学第一附属医院副院长
内分泌专业学术带头人，兼洛阳市科协副主席
洛阳市青联副主席
中国1型糖尿病联盟副主席
中国医师协会整合医学医师分会内分泌糖尿病学专业委员会常务委员
中国医师协会中西医结合内分泌常务委员
中华医学会糖尿病专业糖尿病神经病变学组委员
中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会青年委员会委员
中国微循环学会糖尿病与微循环专业委员会青年委员会副主任委员
河南省微循环学会糖尿病专业委青年委员会主任委员
河南省医学会内分泌专业委员会副主任委员
河南省骨质疏松和骨矿盐疾病专科分会常务委员
洛阳市医学会内分泌专业委员会主任委员
洛阳市医学会罕见病专业委员会顾问
全国卫生计生系统先进工作者

怡开杯——“特殊体征”罕见病病例分享赛讲者简历



柴韵

主治医师，天津医科大学总医院内分泌代谢科，2013年毕业于天津医科大学临床七年制本硕连读专业。

专业方向：甲状腺疾病、妊娠糖尿病、骨质疏松。



范雨鑫

主治医师，天津医科大学总医院。2011年毕业于河北北方学院，2011-2014中国医科大学内分泌代谢硕士研究生，2019-2020美国Pennington Biomedical Research Center访问学者，2018-至今天津医科大学内分泌代谢临床博士在读。

以第一作者发表论文5篇，SCI4篇，中华系列1篇，累计影响因子28.511，单篇最高16.019。



卢亚亚

硕士研究生，河南省医师协会青春期健康与医学专业委员会首届学校教育组委员，河南省医师协会儿科分会首届内分泌与遗传代谢学组委员，河南省医学会儿科学分会第一届临床营养与肠道微生物生态学组委员。

2008年中山大学儿科学专业毕业，至今在河南科技大学第一附属医院从事儿科临床及教学等工作。主持河南省科技攻关项目一项，参与科研项目多项。



韦俊芳

医学硕士，住院医师，毕业于郑州大学第一附属医院，现就职于河南科技大学第二附属医院内分泌与代谢病疾病科，曾先后于中华期刊与中文核心期刊发表学术论文，紧跟国内外内分泌与代谢性疾病指南，经常参加学术会议。

擅长糖尿病及其急慢性并发症，甲状腺疾病，肾上腺疾病及肥胖症等多种疾病的诊治。

怡开杯——“特殊体征”罕见病病例分享赛讲者简历



徐丽丽

博士，副主任医师，青岛大学附属医院内分泌与代谢病科。山东省中西医结合学会糖尿病专业委员会委员，中国老年学和老年医学学会骨质疏松山东省学组委员。

发表SCI文章3篇，参与编写著作6部，承担山东省课题1项，现主要进行骨质疏松症和干细胞诱导相关性的研究。临床上侧重糖尿病、肥胖症和骨质疏松症的管理。



岳继鹏

副主任医师，河南省济源市济钢医院糖尿病科主任。济源市内分泌暨糖尿病学会副主任委员，

河南省内分泌学会委员，河南省健康管理学会慢性病健康教育专科分会委员。



朱超霞

医学硕士，河南科技大学第一附属医院新区医院，2015年毕业于上海交通大学医学院，曾在核心期刊发表文章数篇。

擅长糖尿病急慢性并发症、甲状腺疾病、肾上腺疾病的诊治。



庄向华

医学博士，主任医师。山东大学第二医院内分泌科副主任，全国三八红旗手。山东省研究型医院协会内分泌分会青年组组长，山东省医药教育协会糖尿病专委会副主任委员。

主持国家自然科学基金青年基金1项，发表SCI论文10余篇。



内分泌代谢性罕见病论坛 投稿汇总

2020 · 中国洛阳 · 内分泌代谢性罕见病论坛

1. 一例Gitelman综合征及其家系基因研究..... 唐超燕 李福梅 伍冬梅 党超志 王烈林 蓝海云
2. A novel missense pathogenic variant in NEFH causing rare Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2CC 闫俊强 乔靓 彭慧芳 刘安然 吴剑男 黄家瑞
3. 以矮小症就诊的PHKA2基因变异糖原贮积症IXa1例并文献复..... 卢亚亚 娄丹 姜宏卫 王秀敏 王剑 郭春燕 彭慧芳 王亚琼
4. 一例McCune Albright综合征的病例分享..... 庄向华
5. 一例氟骨症合并尿崩症的病例分享..... 陈诗鸿 庄向华
6. Marshall syndrome with COL11A1 mutation and dermatoglyphics abnormal phenotype in a patient from China: a case report and systematic review..... 彭慧芳 卢亚亚 胡可嫣 娄丹 姜宏卫
7. 脑出血伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病的家系报道..... 杜敢琴 段佩养
8. 一例伴有面部葡萄酒色素斑的烟雾综合征..... 张笑娜
9. 17 β -羟类固醇脱氢酶3型缺乏伴继发性重度骨质疏松症一例..... 吕敏 方琨 韩玉鑫 杨乃龙
10. 肿瘤性低磷骨软化症1例..... 柴韵 郭伟红 何庆 冯世庆 陈秋松 蔡跃增 刘铭
11. 垂体柄阻断综合征2例..... 杨明明 朱慧静 程霖 杨乃龙
12. 反复糖尿病酮症酸中毒伴脂蛋白脂酶、载脂蛋白A5 复合基因突变一例..... 王萍 于清 王晓娟 王小霞 曹文 王颜刚
13. 关于儿童骨骼发育异常的1例病例报告..... 胡航嘉, 姜志红
14. 以癫痫发作起病的线粒体tRNALeu (UUR) A3243G基因突变糖尿病一例..... 韩玉鑫 方琨 吕雪 郝文卿 吕敏 杨乃龙
15. 表现为特殊类型糖尿病的Werner综合征1例..... 王洁 彭慧芳 马瑜瑾 李利平 姜宏卫
16. 多发性内分泌腺瘤2B型一例并文献复习..... 逯海波 马瑜瑾 邓琼琼 王洁 姜宏卫
17. Klinefelter 综合征5例及相关文献复习..... 张晖
18. Alstrom综合征 1 例报告及文献复习..... 王松
19. 成人孤立性ACTH缺乏症1例及文献复习..... 李载阳 李宇鹏
20. 周期性中性粒细胞减少症1例个案报道..... 文路遥 马新 史晓飞
21. 低促性腺激素性腺功能减退伴发糖尿病及生长激素缺乏症1例报告..... 郑瑞芝 娄桂予 袁慧娟 韩宾宾 解一丹
22. 1b型假性甲状旁腺功能减退症临床及基因甲基化分析..... 马瑜瑾 刘鹏 袁园 逯海波 张文博 付留俊 李利平 刘婕 张颖裕 彭慧芳 姜宏卫
23. 单基因糖尿病的遗传学进展..... 彭慧芳 姜宏卫
24. 假性肥大型肌营养不良患者的 临床特点和基因突变情况..... 彭慧芳 卢亚亚 张颖裕 娄丹 姜宏卫
25. 低钾性碱中毒、低磷性骨软化1例并家系分析..... 李树法
26. 成人孤立性ACTH缺乏症..... 李载阳

1、一例 Gitelman 综合征及其家系基因研究

作者：唐超燕 李福梅 伍冬梅 党超志 王烈林 蓝海云

作者单位：玉林市第一人民医院

关键词：Gitelman；SLC12A3；基因突变

Gitelman syndrome and the gene annalysis of the family :one case report

Keywords: Gitelman; SLC12A3; gene mutuation

摘要：回顾性分析 1 例 Gitelman 综合征患者的临床资料，采用 Illumina Hiseq 测序平台对患者进行二代测序及其家系成员进行一代 Sanger 法验证，结果发现先证者 SLC12A3 基因存在于 3 号外显子 c. 433C>T (p. R145C) 和 10 号外显子 c. 1316G>T (p. G439V) 组成的复合杂合突变。家系成员中，患者的弟弟也存在与患者相同的复合杂合突变。其儿子及弟弟的儿子均携带 SLC12A3 基因 c. 433C>T (p. R145C) 杂合突变；其哥哥的 1 子及 1 女均携带与 SLC12A3 基因 c. 1316G>T (p. G439V) 杂合突变。先证者及弟弟呈现为低钾低镁血症；其哥哥的儿子及女儿也存在与患者一致的生化表现。

Gitelman 综合征 (Gitelman syndrome, GS) 属于肾小管疾病，是一种罕见常染色体隐性遗传疾病。目前国内尚无明确的发病率统计，在欧洲的发病率约为 1 /40 000^[1]；在日本根据杂合子携带率推算，估计患病率约 10.3 /10 000^[2]。临床上以低血钾、低血镁、低尿钙、正常或偏低血压、代谢性碱中毒及肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RASS) 激活的高醛固酮高肾素表现^[3]。本疾病的确诊主要依赖于基因诊断。典型的临床表现患者可表现为乏力、疲劳、多尿、痉挛等；可对于症状不明显的患者，仅表现为生化的异常，可以从未发现。因此很多患者未诊断与治疗。故本文提供一个家系进行总结分析，以提高临床医师对 GS 的重视与认识。

1 临床资料

患者，女，56 岁，因“发现血钾偏低 9 年”收入我院内分泌科。9 年前于 2010 年 6 月因“咽痛”到当地医院查血钾低 (2.37 mmol/L)，予以补钾处理，未监测血钾，偶测血钾 2.65-2.90mmol/L。患者无肢体乏力、四肢软瘫、肢体麻木，无心悸、手抖、怕热、多汗，无多食、易饥、消瘦，无长期呕吐、腹泻，无偏食，饮食正常。否认特殊用药及棉籽油食用史，否认高血压病史。无高血压家族史。其哥哥生前诊断为低钾血症。其弟弟 53 岁，10 年前乏力于当地医院检查发现血钾低 (2.5-2.9mmol/L)，血镁低 (0.41 - 0.53 mmol/L)，并伴糖尿病，无高血压。入院查体：体温：36.2℃，脉搏：76 次/分，呼吸：20 次/分，血压：123/64mmHg，

体重：46.0Kg，身高：145cm，体重指数：21.9kg/m²；神志清楚，精神可，甲状腺无肿大。心肺腹（-）四肢肌力肌张力正常，双下肢无水肿，手抖（-）。辅助检查：尿常规：PH:6。血气分析：PH 7.46，HCO₃⁻ 28.8 mmol/l，BE+4.2 mmol/l。血尿电解质、高血压三项实验（表1），OGTT C肽胰岛素释放实验（表2）。糖化血红蛋白：6.4%；肝肾功能、自身抗体、CEA正常，甲状腺功能、皮质醇节律、ACTH节律、性激素六项、血尿儿茶酚胺、MN、NMN正常。24小时动态血压全天血压平均值104/64 mmHg。肾上腺CT：左侧肾上腺增生。腹部、泌尿系、甲状腺B超及肾动脉超声：未见异常；胸片、心脏彩超：未见异常。我们对其其他家系成员进行临床症状筛查：先证者的儿子（图2，3）30岁，弟弟的儿子（图2，4）16岁，均无临床症状，血钾和其他电解质检查正常。先证者哥哥的儿子28岁（图2，6）及女儿（图2，5）34岁，均无临床症状，但哥哥的儿子查血钾 3.36mmol/L，血镁 0.75mmo/L，哥哥女儿查钾 2.93mmol/L，血镁 0.64mmo/L。对患者采用目标区域捕获的二代测序，发现先证者 SLC12A3 基因存在于3号外显子 c.433C>T (p.R145C) 和10号外显子 c.1316G>T (p.G439V)组成的两个杂合突变。对家系其他成员进行一代 Sanger 法验证，患者的弟弟（图2，2）也存在与患者相同的两个杂合突变。其儿子及弟弟的儿子（图2，3,4）均发现 SLC12A3 基因 c.433C>T (p.R145C) 杂合突变；其哥哥的1子及1女（图2，5,6）均发现 SLC12A3 基因 c.1316G>T (p.G439V) 杂合突变。患者予以氯化钾 1.0g tid，门冬氨酸钾镁 0.596g tid，螺内酯片 20mg bid 治疗，患者一般情况可，监测血钾在 3.2-3.8mmol/L，血镁 0.57-0.68mmol/L。其弟弟（图2，2）予以氯化钾 1.0g tid，门冬氨酸钾镁 0.596g tid，监测血钾在 3.2-3.4mmol/L，血镁 0.56-0.60mmol/L。其哥哥儿子及女儿（图2，5,6）予以氯化钾 1.0g tid，门冬氨酸钾镁 0.596g tid，监测血钾在 3.3-3.8mmol/L，血镁 0.81-0.83mmol/L。

表 1 Gitelman 综合征患者实验室检查结果

项目	结果	正常参考范围
血电解质测定		
钾 (mmol/L)	2.47	3.5-5.5
钠 (mmol/L)	139.9	136-146
氯 (mmol/L)	94.7	98-108
钙 (mmol/L)	2.33	2.02-2.6
镁 (mmol/L)	0.59	0.77-1.03
磷 (mmol/L)	0.96	1-2.1
24h 尿电解质测定 (尿量 1.8/24h)		
钾 (mmol/24 h)	143.64	25-100
钠 (mmol/24h)	136.08	130-260
氯 (mmol/24 h)	250.74	170-250
钙 (mmol/24 h)	1.026	2.5-7.5
镁 (mmol/24 h)	3.384	3-4.25
磷 (mmol/24 h)	11.124	16-48
肾素活性 (ng · ml ⁻¹ · h ⁻¹)		
卧位 (8: 00)	9.43	0.15-2.33
立位 (10: 00)	26.16	0.10-6.56
醛固酮 (pg/ml)		
卧位 (8: 00)	199.2	30-160
立位 (10: 00)	352.3	70-300

表 2 OGTT 及 C 肽胰岛素释放实验结果

项目	0 h	0.5 h	1 h	2 h
Item				
PG (mmol/L)	6.61	14.7	18	10.6
C 肽 C-peptide (ng/ml)	3.34	8.93	14.79	14.35
胰岛素 Insulin (mIU/L)	45.47	92.79	189.85	129.8

表 3:Gitelman 综合征家系 SLC12A3 基因突变检测结果

染色体	转录体	核苷酸	氨基酸	纯合	遗传	先证者	弟弟	儿子	哥哥	哥哥	弟弟
位置	编号	变化	变化	杂合	方式			儿子	儿子	女儿	儿子
chr16-	NM_000339	c.433C>T	p.R145C	杂合	AR	杂合	杂合	杂合	无变异	无变异	杂合
chr16-	NM_000339	c.1316G>T	p.G439V	杂合	AR	杂合	杂合	无变异	杂合	杂合	无变异

图 1: 本例患者 SLC12A3 基因测序结果

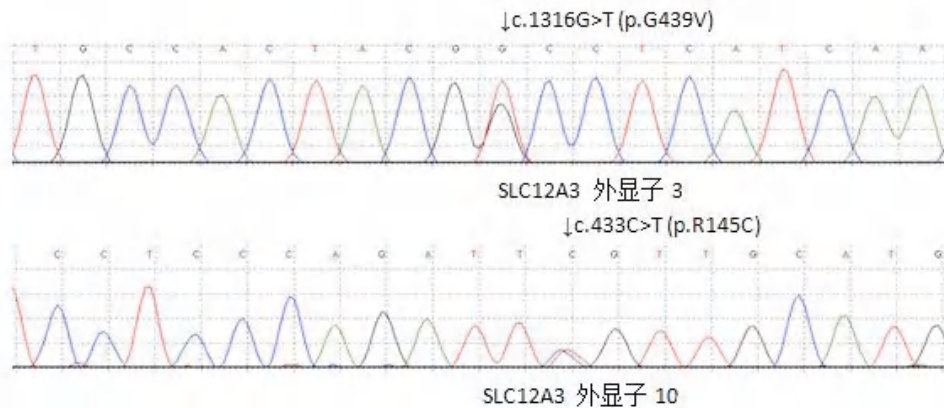
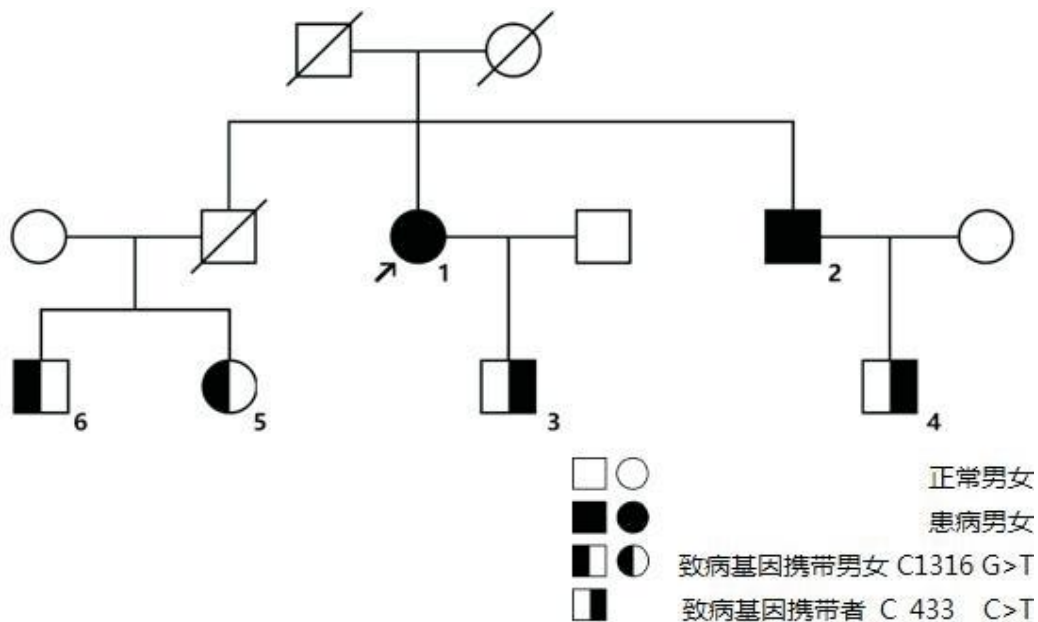


图 2 Gitelman 综合征患者家系图



注: 1 先证者 2 先证者弟弟 3 先证者儿子 4 先证者弟弟的儿子 5 先证者哥哥的女儿
 6 先证者哥哥的儿子 黑色箭头为先证者, 黑色斜线为已过世

Gitelman 综合征是由位于 16 号染色体(16q13)的 SLC12A3 基因突变的结果^[4]。SLC12A3 基因由 26 个外显子组成, 编码远曲小管中对噻嗪类药物敏感的氯化钠转运蛋白(NCCT)。NCCT 蛋白突变可导致远端小管吸收钠、氯减少, 尿钾、尿镁排泄增加, 尿钙排泄减少, 血容量相对减少, 肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活的低血钾代谢性碱中毒^[5]。

本例患者成年起病, 有低钾家族史, 无典型的症状, 血压正常, 实验室检查低血钾、低血镁、低氯性代谢性碱中毒、24h 尿钙降低、肾素活性增高、醛固酮升高, 肾脏超声正常, 排除使用噻嗪类利尿剂或缓泻剂药物使用史, 无生长发育迟缓。临床上考虑 Gitelman 综合征, 而经典型 Bartter 综合征与 Gitelman 综合征在临床表现和生化改变存在相似重叠之处^[6], 发

病年龄、低尿钙和低血镁生长发育迟缓是鉴别要点^[7]，二者在基因突变位点差异，因此基因诊断是 Gitelman 综合征的确诊标准^[8]。另患者有左侧肾上腺增生，需与原发醛固酮增多症、库欣综合征、先天性肾上腺皮质增生引起的低钾血症相鉴别。但患者无典型临床表现及各激素水平异常，据此推断为无功能改变，需长期随访观察。

据文献报道，SLC12A3 基因已发生包括错义突变、无义突变、剪切突变、框移突变等 400 多个突变位点。我国患者最常见的突变位点是 T60M 和 D486N^[7]。根据对该患者二代测序及其家系一代 Sanger 法验证 SLC12A3 基因分析得出：患者检测到 SLC12A3 基因编译额为两个杂合变异：c. 433C>T (p. R145C) 和 c. 1316G>T (p. G439V)。这两个变异在在 GS 患者中在 HGMA 专业版数据库及相关文献中报道过^[9, 10]，其中 p. R145C 变异在相关功能实验中证实变异会改变转运蛋白的细胞表面功能；这个 p. G439V 变异位置位于跨膜蛋白的质膜外侧，变异可能会影响转运蛋白的功能。但到目前为止，这两个变异在我们的参考人群基因数据库中频率较低，且未有报道过这两个杂合变异。基因突变分析结果支持了先证者的诊断。该家系共有 6 名成员，其中复合杂合突变 2 例为先证者及弟弟（1, 2），均存在相同基因突变位点。但在他们的子代的等位基因只检测出一个突变位点，家系成员 5 和 6 检测到 c. 1316G>T (p. G439V) 突变，目前出现低钾低镁血症。GS 是常染色体隐性遗传病，理论上携带者不发病。大部分患者为 SLC12A3 突变的复合杂合子，但有相当数量的患者仅携带一个突变。在 Balavoine 等研究曾报道部分 GS 患者发现一个突变位点^[11]；另也有国外研究提出 GS 患者中有 40% 仅为一个突变位点^[12]。2011 年国外的 448 例患者研究提示 18% 为单杂合突变，这其中有 47% 存在外显子大片段重排^[13]。我国秦岭等^[14]研究中 28 例患者中，有 6 例患者为单杂合突变，单杂合突变率为 40%；测出一个突变位点的患者具有表型的原因考虑与未检测到未明确的基因突变位点及深部内含子区、外显子大片段重排相关。目前家系成员 3 和 4 无相关临床表现，检测到单一 c. 433C>T (p. R145C) 位点突变，目前不能排除远期发病的可能，需长期的随访观察。

曾有文献报道^[15, 16]，GS 可出现糖代谢异常或胰岛素抵抗。我国马俊等^[17]对 47 例 GS 临床特征分析中显示：44.7% 患者存在不同程度的糖代谢异常。病程 ≥ 5 年组中，58.8% 患者存在糖代谢异常。糖代谢异常考虑可能与高醛固酮水平可导致胰岛抵抗及钾镁代谢异常影响胰岛素分泌异常相关^[14, 15]。本研究中先证者为糖代谢异常，其弟弟为 2 型糖尿病患者。而其他家系成员目前为糖代谢异常。关于 GS 致病基因携带者的糖代谢情况，目前无相关报道，仍需临床进一步观察及随访。

目前, GS 无特效治疗方法, 主要予以饮食、补钾补镁治疗。当效果欠佳时可联用醛固酮拮抗剂安体舒通、ACEI 及 ARB、前列腺素合成酶抑制剂治疗。监测电解质, 及时调整个体化方案, 减少长期低钾低镁可能导致心律失常、慢性肾脏病、软骨沉着症等。同时注意围手术期及妊娠期的管理。对于诊断 Gitelman 患者应完善家系调查及基因学检查及必要产前诊断, 尽早诊断和治疗, 有助于改善预后。通过本研究有助于临床医师早期发现和诊断 Gitelman 患者及家系, 减少误诊误治。

参考文献

- [1] Melander O, Orho-Melander M, Bengtsson K, et al. Genetic variants of thiazide-sensitive NaCl-cotransporter in Gitelman's syndrome and primary hypertension[J]. Hypertension. 2000. 36(3): 389-94.
- [2] Tago N, Kokubo Y, Inamoto N, Naraba H, Tomoike H, Iwai N. A high prevalence of Gitelman's syndrome mutations in Japanese[J]. Hypertens Res. 2004. 27(5): 327-31.
- [3] Luo J, Yang X, Liang J, Li W. A pedigree analysis of two homozygous mutant Gitelman syndrome cases[J]. Endocr J. 2015. 62(1): 29-36.
- [4] Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, et al. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter[J]. Nat Genet. 1996. 12(1): 24-30.
- [5] Al Shibli A, Narchi H. Bartter and Gitelman syndromes: Spectrum of clinical manifestations caused by different mutations[J]. World J Methodol. 2015. 5(2): 55-61.
- [6] Jeck N, Konrad M, Peters M, Weber S, Bonzel KE, Seyberth HW. Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, leading to a mixed Bartter-Gitelman phenotype[J]. Pediatr Res. 2000. 48(6): 754-8.
- [7] Gitelman 综合征诊治专家共识协作组 . Gitelman 综合征诊治专家共识 [J]. 中华内科杂志 . 2017. 56(9): 712-716.
- [8] Blanchard A, Bockenhauer D, Bolignano D, et al. Gitelman syndrome: consensus and guidance from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference[J]. Kidney Int. 2017. 91(1): 24-33.
- [9] Riveira-Munoz E, Chang Q, Godefroid N, et al. Transcriptional and functional analyses of SLC12A3 mutations: new clues for the pathogenesis of Gitelman syndrome[J]. J Am Soc Nephrol. 2007. 18(4): 1271-83.
- [10] Shao L, Ren H, Wang W, et al. Novel SLC12A3 mutations in Chinese patients with Gitelman's syndrome[J]. Nephron Physiol. 2008. 108(3): p29-36.
- [11] Balavoine AS, Bataille P, Vanhille P, et al. Phenotype-genotype correlation and follow-up in adult patients with hypokalaemia of renal origin suggesting Gitelman syndrome[J]. Eur J Endocrinol. 2011. 165(4): 665-73.
- [12] Lemmink HH, Knoers NV, Károlyi L, et al. Novel mutations in the thiazide-sensitive NaCl cotransporter gene in patients with Gitelman syndrome with predominant localization to the C-terminal

domain[J]. *Kidney Int.* 1998. 54(3): 720-30.

[13] Vargas-Poussou R, Dahan K, Kahila D, et al. Spectrum of mutations in Gitelman syndrome[J]. *J Am Soc Nephrol.* 2011. 22(4): 693-703.

[14] 秦岭, 邵乐平, 任红, 王伟铭, 张文, 陈楠. 中国人 Gitelman 综合征高发突变的基因型和表型特征 [J]. *肾脏病与透析肾移植杂志.* 2008. 17(4): 331-334.

[15] Ren H, Qin L, Wang W, et al. Abnormal glucose metabolism and insulin sensitivity in Chinese patients with Gitelman syndrome[J]. *Am J Nephrol.* 2013. 37(2): 152-7.

[16] 梁璐, 梁凯, 蒋玲, 张晓黎. 两例家族性 Gitelman 综合征患者基因型和表型特点[J]. *山东大学学报(医学版).* 2016. 54(12): 86-89.

[17] 马骏, 任红, 谢静远等. Gitelman 综合征 47 例临床特征分析 [J]. *中国实用内科杂志.* 2014. 34(3): 273-276, 280.

2、A novel missense pathogenic variant in NEFH causing rare Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2CC

Junqiang Yan^{1,2} Liang Qiao² Huifang Peng¹ Anran Liu² Jiannan Wu¹ Jiarui Huang²

1.Laboratory of Molecular Neurobiology, The First Affiliated Hospital, College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, People's Republic of China

2 .Department of Neurology, The First Affiliated Hospital, College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, People's Republic of China

Abstract

Objective: The purpose of this research is to explore the underlying genes cause of Charcot-Marie-Tooth (CMT) family.

Materials and Methods: We examined a CMT family. According to clinical examination and CMT scale analysis, there were 3 affected members and 12 unaffected members. Electrophysiological testing and gene sequencing were applied to the CMT family.

Results and discussion: In clinical terms, the proband has significant atrophy in the distal limbs. He shows unsteady gait and weakness, Unclear vision, suffocation and cough trying to drink water, intermittent urination and sexual dysfunction. The proband's brother's leg looks like a "poured champagne bottle". In Electrophysiological findings multiple peripheral nerve damages, involving motor and sensory nerves, and axon and myelin sheath damage were more serious. After genetic

testing by the family, the variation of NEFH c.2215C > T in the proband and his brother was inherited from their mother. We identified a novel variant NEFH c.2215C>T(p.P739S)(HGNC:7737) in a heterozygous state, which was considered to be pathogenic for CMT2CC(OMIM:616924). By whole exome sequencing analysis, we found the novel missense pathogenic variant in the proband, his brother and mother. This report broadened current knowledge about intermediate CMT and the phenotypic spectrum of defects associated with NEFH. In addition, the proband carried other five variants {HSPD1c.695C>A (p.S232X), FLNCc.1073A>G(p.N358S), GUSBc.323C>A (p.P108Q), ACY1 c.1063- 1G>A and APTX c.484-2A>T}, which have not been reported until now.

Conclusion: In conclusion, the present study revealed the variant of NEFH c.2215C > T (p.P739S) and the first family inheritance point mutations associated with CMT2CC, which broadens the current knowledge about intermediate CMT and the phenotypic spectrum of defects associated with the NEFH variants family. We need more research to explore whether the other five variants owned by the proband are related to CMT or other diseases. We believe the report will advance the development of molecular diagnostics and treatments for CMT.

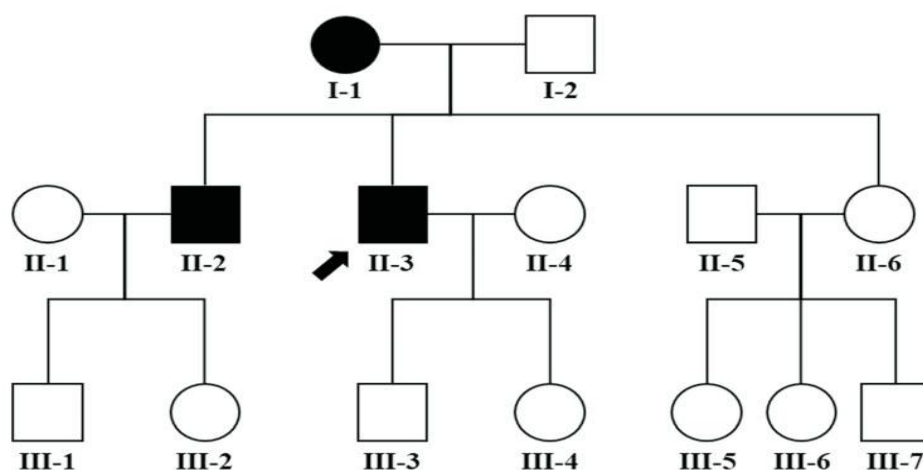


Fig. 1 Pedigree of the family. Arrow indicates the proband. Squares are males and circles are females. Filled symbols represent affected subjects and empty symbols unaffected subjects

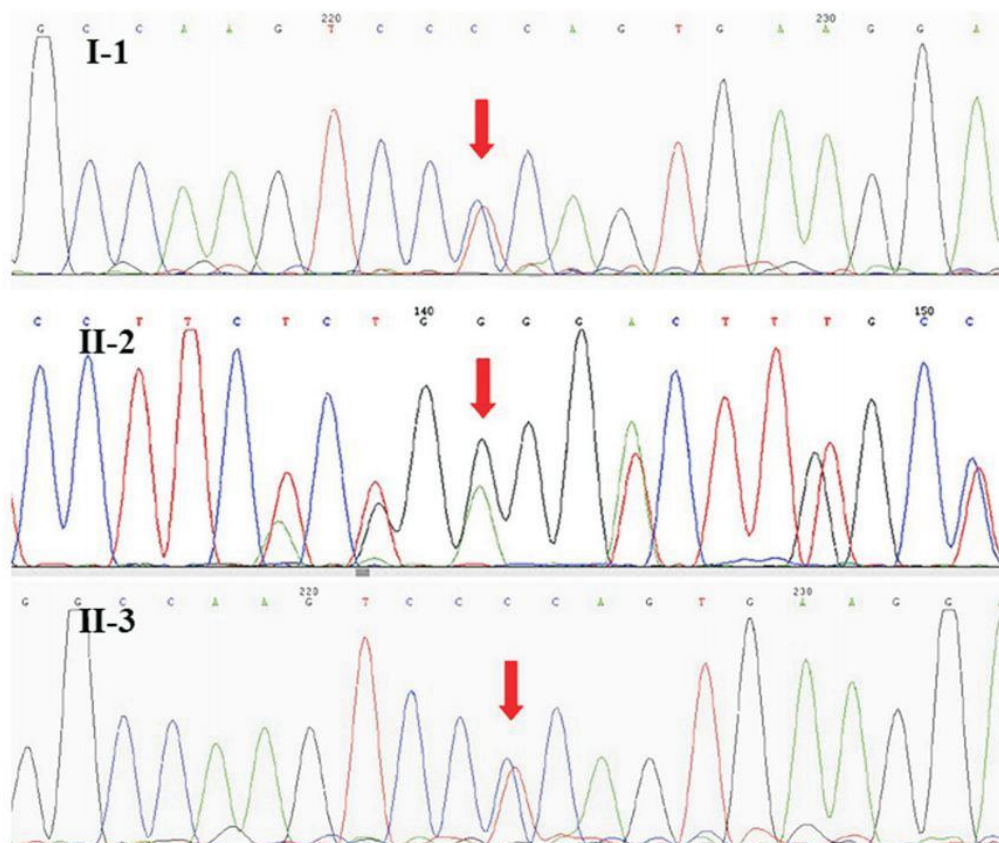


Fig. 2 NEFH sequence analysis. Top: sequence change of proband's mother. Middle: sequence change of proband's brother. Bottom: sequence change of proband. Red arrow indicates variant site of NEFH

Table 1 Clinical features of patients with NEFH variants in the family

	I-1	I-2	II-2	II-3	II-6	III-1	III-2	III-3	III-4	III-5	III-6	III-7
Gender	F	M	M	M	F	M	F	M	F	F	F	M
Age at examination, years	75	75	49	43	36	26	14	20	8	16	14	8
Age at onset, years	-	-	25	20	-	-	-	-	-	-	-	-
Muscle weakness												
Distal upper limbs	5/5	5/5	5/5	4/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
Distal lower limbs	4/5	5/5	5/5	4/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
Muscle atrophy												
Upper limbs	Normal	Normal	Normal	Moderate	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Lower limbs	Mild	Normal	Severe	Severe	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Deep tendon reflex												
Upper limbs	Normal	Normal	Normal	Absent	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Lower limbs	Normal	Normal	Absent	Absent	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Sensory loss	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Pes Cavus	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Functional disability scale (0-8)	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0

F, female; M, male

-, absent; +, positive

Functional disability scale from 0 to 8

0 = normal; 1 = normal, but with cramp or fatigability; 2 = inability to run;

3 = walking is difficult but still possible unaided; 4 = able to walk with a cane;

5 = able to walk with crutches; 6 = able to walk with a walker; 7 = wheel chair bound;

8 = bedridden

Table 2 Candidate genes of the proband

Gene	Genetic mode	Transcript	Chromosome location	Nucleotide change	Amino acid change	Homozygous/hybrid	1000 g ESP ExAC*	S P M Ms*	Source of variation
<i>NEFH</i>	AR, AD	NM_021076	chr22:29885844	c.C2215T	p.P739S	Hybrid	N/A	D T D D	Mother
<i>HSPD1</i>	AR, AD	NM_002156	chr2:198358886	c.C695A	p.S232X	Hybrid	N/A	T N A D N/A	
<i>FLNC</i>	AD	NM_001458	chr7:128478346	c.A1073G	p.N358S	Hybrid	N/A N/A 0.00	T T D T	
<i>GUSB</i>	AR	NM_000181	chr7:65445284	c.C323A	p.P108Q	Hybrid	N/A	D D D D	
<i>ACY1</i>	AR	NM_000666	chr3:52022926	c.1063-1G>A	N/A	Hybrid	0.00 N/A 0.00	N/A N/A D N/A	
<i>APTX</i>	AR	NM_175073	chr9:32986030	c.484-2A>T	N/A	Hybrid	N/A N/A 0.00	N/A N/A D N/A	

Table 3 Electrophysiological characteristics of studied individuals

Items			I-1		II-2		II-3	
			Lift	Right	Lift	Right	Lift	Right
Median nerve	Latency (ms)	Wrist	NO	NO	NO	NO	8	8.9
		Elbow	NO	NO	NO	NO	22.45	20.45
	CMAP (mv)	Wrist	NO	NO	NO	NO	5.71	5.25
		Elbow	NO	NO	NO	NO	6.58	4.35
Ulnar nerve	MNCV (m/s)		NO	NO	NO	NO	18.7	22.5
	Latency(ms)	Wrist	NO	NO	NO	NO	10.45	8.8
CMAP (mv)		Below elbow	NO	NO	NO	NO	20.45	21.55
	MNCV (m/s)	Wrist	NO	NO	NO	NO	1.07	0.67
Peroneal nerve		Latency(ms)	Below elbow	NO	NO	NO	NO	0.66
	Lateral malleolus		3.4	4.3	3.9	4.5	NA	7.7
Tibial nerve	Latency(ms)	Fibula head	9.6	10.3	9.8	10.7	NA	NA
		Lateral malleolus	6.7	10.5	10.4	8.0	NA	0.2
	CMAP (mv)	Fibula head	5.7	10.0	9.3	7.6	NA	NA
		Lateral malleolus	45.5	45	55.9	52.0	NA	NA
Superficial peroneal nerve	Latency (ms)	Medial malleolus	4.8	5.4	4.6	4.9	NA	12.9
		Popliteal	13.4	14.3	13.4	13.7	14.4	NA
	CMAP (mv)	Medial malleolus	10.9	21.6	10.0	6.6	NA	0.2
		Popliteal	11.9	16.5	12.2	8.9	0.1	NA
Sural nerve	MNCV (m/s)		42.1	42.5	44.3	44.6	NA	NA
	Latency (ms)		2.3	NA	2.5	2.8	NO	NO
Sural nerve	CMAP (mv)		7.0	NA	17.0	7.3	NO	NO
	MNCV (m/s)		51.7	NA	51.2	56.3	NO	NO
	Latency (ms)		2.4	NA	2.2	2.5	NO	NO
Sural nerve	CMAP (mv)		14.4	NA	14.0	5.7	NO	NO
	MNCV (m/s)		42.4	NA	55.6	44.0	NO	NO

CMAP, compound muscle action potential; MNCV, motor nerve conduction velocity

NO, not obtained; NA, not available

3、以矮小症就诊的 *PHKA2* 基因变异糖原贮积症 IXa 1 例并文献复习

作者：卢亚亚，娄丹，姜宏卫，王秀敏，王剑，郭春燕，彭慧芳，王亚琼

摘要：目的 提高对糖原贮积症 IXa 临床表现和致病基因特点的认识。对象和方法 回顾分析 1 例以矮小症就诊、经高通量测序确诊为糖原贮积症 IXa 患儿的临床特征、实验室资料及基因检测结果，并复习相关文献。结果 患儿，男，4 岁，临床表现矮小症，血清 ALT、AST 偏高，血清乳酸增高，空腹血糖稍低，肝脏稍大，脾脏稍大，甘油三酯、尿素正常。高通量测序分析发现 *PHKA2* 基因存在杂合变异 c. 1459+1G>A，其母亲该位点为杂合子，其父亲该位点为正常。结论 以矮小症为首发症状儿童 GSD 非常少见，GSD IXa 型临床表型变异性大，常缺乏经典 GSD 临床特征，若实验室检测肝酶学异常和血乳酸增高、肝大，借助于高通量测序有助于早期确诊。*PHKA2* 基因突变是导致 GSD IXa 型的原因。口服生玉米淀粉是治疗 GSD 有效方法，如能早期诊断、定期检测生化指标，其预后可能较好。

关键词 糖原贮积症 IXa 型； *PHKA2* 基因；矮小症

4、一例 McCune Albright 综合征的病例分享

作者：庄向华 山东大学第二医院内分泌科

摘要 McCune Albright 综合征是一种罕见的疾病，典型的三联征表现为骨纤维结构不良、皮肤牛奶咖啡斑及多种内分泌功能紊乱。本文通过对一例 McCune Albright 综合征患者的临床表现、实验室检查、影像学检查及治疗进行分析，提高临床医师对该病的认识。

关键词 McCune Albright 综合征 骨纤维异常增殖症 牛奶咖啡斑

病例资料

一、病史及体格检查

患者男性，38 岁，2018-06-04 因“颅骨、四肢骨骼畸形 30 余年，甲状腺全切术后 1 年”入院，30 年前无明显诱因出现颧骨及额骨、四肢骨骼畸形，无快速生长表现，不伴瘙痒及疼痛，无面部毳毛增多，无面部皮肤紫纹，无明显性早熟表现，幼时多次出现肢体非暴力性骨折，就诊于多家医院，诊断为“骨纤维异常增生”。18 年前患者无明显诱因出现多饮、多食，伴心慌，情绪易激动，偶伴大汗，于当地医院就诊，甲状腺彩超提示甲状腺结节，甲状腺功能提示“甲状腺功能亢进症”，长期应用甲巯咪唑治疗，效果欠佳，2 年前甲状腺结节体积明

显增加，B超结果提示甲状腺结节横径>4cm，1年前于行“甲状腺全切术”，术后病理提示“甲状腺滤泡癌（未见报告）”。1年前查体时血糖升高，行饮食控制，自测空腹血糖6-7mmol/L，餐后血糖7-9mmol/L。既往胆囊息肉、肾囊肿、慢性非萎缩性胃炎病史，未婚未育，个人史无特殊，父母健康，家族中无类似疾病史。

体格检查：T 36.5℃，P 83次/分，R 18次/分，BP 122/81mmHg，身高：155cm，体重：42kg，BMI：17.48kg/m²，中青年男性，体型消瘦，步态蹒跚；头颅颅骨畸形，右侧颧骨及额骨较左侧明显突出，眼距增宽，后颈部及右耳后可见边缘不规则咖啡色斑（图1），颈部可见长约10cm手术疤痕，愈合良好，无瘢痕挛缩及触痛，右侧下肢畸形，右侧下肢较左侧下肢缩短约2cm（图2）。

二、辅助检查

1、生长激素

表1 葡萄糖生长激素抑制试验

时间/指标	0分钟	30分钟	60分钟	90分钟	120分钟
葡萄糖 (mmol/L)	6.38	12.57	13.58	13.28	13.79
生长激素 (ng/mL)	5.209	4.051	5.382	3.949	4.257

2. 肾上腺轴

皮质醇节律：8点 286nmol/L (185-624)，16点 122nmol/L，0点 27nmol/L

ACTH：8点 14ng/mL (7-65)

3. 性腺轴

LH 5.30mIU/mL(1.24-8.62)，FSH 14.42mIU/mL(1.27-19.26)，PRL 9.83ng/mL(2.64-13.13)，P 0.08ng/mL (0.14-2.06)，E2 26 pg/mL (20-47)，T 4.13ng/mL (1.75-7.81)

4. 甲状腺轴

FT3 4.09pmol/ (3.28-6.47)，FT4 15.73pmol/L (7.64-16.03)，TSH 0.62umol/L (0.34-5.60)，TGAb 1.8 IU/mL (0-4)，TPOAb 0.4 IU/mL (0-9)，TG 0.16 pg/mL (5-40)，TRAb 0.30 IU/L (0-1.75)。

5. 骨代谢指标

Total-25-OHD3:14.8ng/ml, N-MID Ost > 300ng/ml, tP1NP > 1200.00ng/ml
ALP 1560 U/L, β CTX 2.690ng/ml, 钙 2.2 mmol/L (2.1-2.55), 磷 1.12 mmol/L (0.8-1.45),
24 小时尿钙 1.1 mmol ↓ (2.5-7.5), 24 小时尿磷 16.7 mmol (13.0-24.0)。

5. 影像学检查

骨密度 Z 值: L1-L4 -0.2, NECK -3.3, TOTAL -4.5

全身骨扫描: 全身骨质代谢异常, 符合代谢性骨病影像学表现

全身骨骼 X 线扫描: 囊状膨胀性改变、磨玻璃样改变、丝瓜瓢状改变及虫蚀样改变。(图 3-图 12)

三、诊断及治疗

结合患者存在牛奶咖啡斑、骨纤维异常增殖综合征、内分泌功能紊乱(甲状腺功能亢进及生长激素分泌增多), 可明确诊断为 McCune-Albright 综合征。治疗方面, 针对甲状腺术后, 给予左甲状腺素钠 100ug 口服 qd, 针对骨骼纤维化, 给予碳酸钙片 0.75g 口服 bid, 骨化三醇胶丸 0.25ug 口服 qd, 唑来膦酸注射液/5mg 静滴 st。

讨论

McCune-Albright 综合征(MAS)的典型临床特点是骨纤维异常增殖、皮肤出现牛奶咖啡斑和/或内分泌器官功能紊乱三联征。目前认为, 该病的发生可能是体细胞内负责编码鸟嘌呤核苷酸结合蛋白(Gs 蛋白) α 亚基(Gs α) 的鸟嘌呤核苷酸结合蛋白(GNAS)基因突变导致的, GNAS 基因位于 20q13.3, 其突变导致 Gs α 的 GTP 酶活性降低, 细胞内 cAMP 水平显著增加, 根据受累组织的不同, 可出现牛奶咖啡斑、性早熟、骨纤维异常增殖、甲状腺功能亢进及 Cushing 综合征等一系列表现。

本例患者临床表现及影像学表现符合骨纤维异常增殖症(fibrous dysplasia, FD)。FD 以骨痛、病理性骨折、骨骼畸形为主要临床表现, 可累及全身多处骨骼, 包括上、下颌骨, 颅骨、肋骨、四肢长骨等。FD 发展较缓慢, 早期症状及体征不明显, 但严重的病变可出现疼痛、畸形以及病理性骨折, 压迫呼吸道及消化道可出现鼻腔通气和吞咽功能受阻; 累及颅底可能会出现神经受压的症状, 如视力下降甚至失明、听力下降甚至失聪等; 四肢骨若发生病理性骨折可有疼痛、跛行和活动受限等; 累及脊柱会导致侧弯, 压迫神经根或脊髓引起运动及感觉障碍、甚至肢体瘫痪等。影像学检查对于 FD 的诊断和鉴别诊断有重要意义, 一般首选 X 线片或 CT 检查, 影像学表现可分为 4 种类型: ①囊状膨胀性改变: 骨皮质变薄, 边界清晰, 有硬化边; ②磨玻璃样改变: 正常骨质消失, 髓腔闭塞, 并发于囊状膨胀性改变之中,

病理为编织骨，为本病的特征性改变；③丝瓜瓢状改变：表现为骨膨胀增粗，皮质变薄甚至消失，骨小梁粗大而扭曲；④虫蚀样改变：表现为多发溶骨性破坏，边缘锐利如虫噬样。

内分泌器官功能紊乱主要表现为周围性性早熟、甲状腺功能亢进症、生长激素分泌过量、甲状旁腺功能亢进、Cushing 综合征等。周围性性早熟是由性腺自主性功能亢进引起，女性发病率远高于男性是 MAS 性早熟表现的一个显著特点，男性性早熟极其罕见。本例患者合并有甲状腺功能亢进，因甲状腺肿瘤行甲状腺切除手术后目前应用甲状腺激素替代治疗，本例患者同时还存在生长激素分泌增多，亦可协助诊断 MAS。

MAS 的治疗以对症治疗为主，手术治疗主要包括病变骨组织刮除、骨移植、内固定、神经解压等，但是作用有限，而且花费大，容易出现病情反复。双磷酸盐类药物，可使患者疼痛减轻、骨折发生率降低、病变部位骨皮质增厚。既往一项相对大规模开放性临床研究 (n=58) 显示，帕米膦酸钠可有效改善骨痛、降低 BTMs、改善影像学表现、增加 BMD，降低 FD 患者的骨折风险，另一项 RCT 研究 (n=40) 表明，阿仑膦酸钠可降低 FD 患者的骨吸收指标 U-NTX，并增加 BMD；但并不能有效降低骨形成指标 OC，改善骨痛、影像学表现和骨强度。

MAS 目前尚无根治方法，早期明确诊断，同时进行各腺体功能的评价，及时给予治疗，同时需定期随访，避免骨折，提高患者生活质量。



图一



图二



图三



图四



图五



图六



图七



图八



图九



图十



图十一



图十二

5、一例氟骨症合并尿崩症的病例分享

作者：陈诗鸿 庄向华 山东大学第二医院内分泌科

摘要 氟骨症是长期摄入过量氟化物引起氟中毒并累及骨组织的一种慢性全身性骨病，根据 X 线表现可分为骨质疏松型、骨软化型、骨硬化型及混合型。由于氟骨症主要发病于高氟地区，其临床及影像学表现多样，无特异性症状及体征，故容易漏诊及误诊。氟骨症合并尿崩症的病例临床报道更加少见。该文报道 1 例氟骨症合并尿崩症的患者，为提高该病的临床认识提供借鉴。

关键词 脆性骨折，氟骨症，尿崩症

病例资料

一. 病史及体格检查

患者女，17 岁，因“左下肢疼痛 1 月余，加重 2 周”于 2018 年 10 月 14 日入住我院骨外科，诊断为“1. 双侧胫骨骨折 2. 左侧腓骨骨折”，给予石膏外固定治疗。因患者存在脆性骨折，为进一步明确病因转入内分泌科。

患者为第二胎第二产，足月剖宫产，出生体重 3.2kg，身高不详。生产过程中无缺氧、窒息史，母亲怀孕期间未服用过药物，无放射线接触史。出生后母乳喂养至 1 岁，1 岁半时开始走路，翻身、出牙、说话年龄与正常小儿无异。12 岁后逐渐出现脊柱侧弯、膝外翻，因行动不便，户外活动少。现读高中二年级，学习成绩中游偏上。既往 6 岁时因“膀胱输尿管返流”，行“输尿管再植、膀胱扩大手术”；6 岁半时及 12 岁时因脊髓拴系综合征，分别行脊髓栓系松解术；多饮、多尿 10 余年，未行诊治。患者生于河北省衡水市，无异地久居史，无吸烟饮酒及其他不良嗜好。母亲身高 155cm，父亲身高 176cm，遗传身高 159 ± 5 cm，哥哥身高 173cm。

体格检查：身高 143cm，体重 49kg，BMI 23.96kg/m²，上部量 68cm，下部量 75cm，指间距 138cm。神志清，精神可。巩膜不蓝，牙色偏黄，关节韧带无松弛，无满月脸，无皮肤紫纹，无牛奶咖啡斑；脊柱侧弯，膝外翻。双侧乳房发育正常，双肺呼吸音清，未闻及干湿啰音。心前区无异常隆起，心律规整，心率 90 次/分。腹部平软，无明显压痛反跳痛。下腹部见长约 15cm 横行手术瘢痕，腰骶部见一长约 15cm 纵向手术疤痕，愈合良好。双下肢石膏外固定。

二. 辅助检查

尿常规：尿比重 $\leq 1.005 \downarrow$ 。肝肾功：碱性磷酸酶 600.2 U/L \uparrow (38.0-126.0)；生化：

钠 146.3mmol/L ↑ (137.0-145.0)，氯 112.6mmol/L ↑ (98.0-107.0)；离子：钙 2.4mmol/L (2.1-2.55)，血磷 1.21mmol/L (0.8-1.45)；甲状旁腺素(PTH):239.40pg/mL ↑ (12.0-88.0)；骨代谢标志物：25-羟基维生素 D:5.8ng/ml ↓ (>30.0)，余骨钙素、β-CTX、tP1NP 等指标正常范围；24 小时尿钙：0.4mmol/24h 尿 ↓ (2.5-7.5)、24 小时尿磷：11.6mmol/24h 尿 ↓ (13.0-24.0)、24 小时尿量：7232ml ↑；尿本周氏蛋白阴性；AFP、CEA、CA199、CA125、CA724、NSE 未见明显异常；甲功三项、性腺六项、皮质醇节律正常。下肢 X 线：双下肢多发骨质密度欠均匀，部分增高，建议结合临床；提示双侧髌白覆盖过度；双侧胫骨及左腓骨异常改变（图 1、图 2、图 3）。下肢 MR：双侧胫骨中段异常改变，考虑双侧胫骨骨折；双下肢软组织损伤。双手、双肘关节、骨盆诸骨、胸腰椎椎体骨质改变，提示代谢性疾病，建议结合临床；双髌关节改变，请结合临床；头颅正位未见明显异常（图 4、图 5）。骨扫描：左侧膝关节及双侧胫骨中段局限性骨质代谢增强，考虑损伤后修复反应，请结合临床；双侧股骨中段骨皮质可见局限性骨质代谢轻度增强，建议随访观察。骨密度：腰椎整体 BMD 1.397g/cm²，Z 值 3.1；左髌关节整体 BMD 1.271g/cm²，Z 值 2.7。泌尿系超声：1. 神经源性膀胱术后；2. 双肾积水。鞍区磁共振：垂体体积大，垂体柄略向右移，建议 MR 增强扫描。神经垂体显示欠清，建议结合临床。鞍区强化磁共振：结合平扫及强化、其他间接征象，垂体左侧份可疑微腺瘤，建议结合临床其他相关化验检查，必要时复查。

表 1 禁水加压素试验

时 间	3am	7am	8am	9am	10am	11am	12am	13am
血浆渗透压 (mOsm/kgH ₂ O)	286	296				303		
尿 渗 透 压 (mOsm/kgH ₂ O)	64	111	97	98	104	皮下注 射垂体 后叶素	207	210
尿比重	≤1.005	≤1.005	≤1.005	≤1.005	≤1.005		1.01 0	1.010

注：血浆渗透压参考范围：275-305mOsm/kgH₂O；尿渗透压参考范围：600-1000mOsm/kgH₂O

三. 诊断及治疗

结合患者临床表现、既往史及相关辅助检查，诊断为：“1. 氟骨症可能性大 2. 尿崩症 3. 双下肢胫骨骨折 4. 脊膜膨出修补术后 5. 输尿管再植、膀胱扩大手术后 6. 脊髓栓系松解术后”。

治疗方面，嘱患者尽量避免饮用氟含量超标的饮用水，给予骨化三醇 0.25ug qd、碳酸钙 750mg bid、弥凝 0.05mg q12h 口服。目前患者骨痛症状明显缓解，能自行下床站立、行走，每日饮水量及尿量在 3500ml/天左右，较前明显减少。

讨论

对于患者的诊断，既往病史中“脊膜膨出修补术后、输尿管再植、膀胱扩大手术后、脊髓栓系松解术”诊断明确。患者多尿多饮 10 余年、喜冷饮、24 小时尿量可达 7000ml 余，入院后查尿比重及尿渗透压降低，可诊断为尿崩症。进一步完善禁水加压素试验，注射垂体后叶注射液后尿渗透压虽然有所升高，但并未超过血浆渗透压，考虑肾性尿崩症可能性大，患者应用弥凝治疗有效，推测可能与增加底物后对 AVP 受体作用增强有关。

综合入院后各项检查，患者骨代谢方面的主要问题可总结为以下几点：维生素 D 严重缺乏、甲状旁腺激素升高、骨骼畸形、躯干骨骨密度增加、四肢骨脆性骨折。维生素 D 严重缺乏可导致继发性甲状旁腺激素升高，并可导致骨软化，导致脆性骨折的发生，但无法解释躯干骨骨密度增加这一临床表现，所以患者的骨代谢异常较为复杂。综合患者骨骼影像学特殊表现（四肢骨骨质疏松、骨软化）、骨密度检测（躯干骨骨密度增加）及居住于高氟地区、饮用水氟超标，以及同时有氟斑牙，考虑诊断为氟骨症。氟骨病是一种地方性疾病，是长期摄入过量氟化物引起氟中毒并累及骨组织的一种慢性侵袭性全身性骨病，主要临床表现是腰腿关节疼痛、关节僵直、骨骼变形以及神经根、脊髓受压迫的症状和体征。其 X 线表现可分为骨质疏松型、骨软化型、骨硬化型及混合型。骨质疏松型表现为骨密度普遍减低，小梁稀疏，网眼粗大，皮质变薄，骨盆变形；骨软化型骨密度略增高，骨小梁细密、模糊、消失，股骨上段骨皮质增厚，骨髓腔变窄，骨盆变形；骨硬化型骨密度普遍增高，骨小梁细密，呈象牙状，骨小梁结构消失；混合型表现为躯干骨骨硬化，四肢远端骨质疏松，合并骨软化、继发甲旁亢。该患者常年生活在河北省衡水市，恰为高氟地区，且有氟斑牙，X 线检查及骨密度检查显示躯干骨骨硬化，四肢远端骨质疏松，且合并骨软化、继发甲旁亢，符合混合型氟骨病的诊断。将患者尿液及日常饮用水进行氟含量检测，发现患者尿氟在正常水平，日常饮用水中确实存在氟含量超标现象。

患者同时存在氟骨症及尿崩症，那么这两种疾病是否存在相关性呢？我们猜测，患者多饮多尿十余年，虽然未进行系统诊断，但尿崩症的病史可能已较长，如此长时间的多饮，加之日常饮用水中含有过量的氟，导致氟摄入过多，从而出现氟骨症。但患者的肾性尿崩症是否与当地的高氟相关呢？是否是过高的氟摄入损伤肾小管从而导致肾性尿崩症？这一问题需

进一步探讨。

附图



6、Marshall syndrome with COL11A1 mutation and dermatoglyphics abnormal phenotype in a patient from China: a case report and systematic review

Huifang Peng^{1,2}, Lu Yaya³, Keyan Hu^{1,2}, Dan Lou³, Hongwei Jiang^{1,2}

¹Department of Endocrinology and Metabolism, The First Affiliated Hospital and College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China

²Luoyang City Clinical Research for Endocrinology and Metabolism, Luoyang 471003, China

³Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital and College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China

Corresponding authors:

Hongwei Jiang, Email: jianghw@haust.edu.cn

Abstract

Marshall syndrome was a rare disease with midfacial hypoplasia, high myopia, and sensorineural-hearing deficit, and caused by mutations of COL11A1. A 4-month-old Chinese boy was diagnosed as Marshall syndrome by clinical and genetic testing. All the reported Marshall syndrome cases in English were reviewed and analyzed about the clinical features and COL11A1 gene mutation. This was the first Marshall syndrome case in Chinese Han population with COL11A1 c.3816+1G>A mutation and a dermatoglyphics abnormal phenotype. The highest frequency clinical features of Marshall syndrome was special face (100%), visual impairment (95.95%), and hearing loss (87.84%). c.3816+1G>A (39.53%) was the most frequency mutation type of COL11A1 gene for Marshall syndrome.

Key words: Marshall syndrome; COL11A1; Special face; Visual impairment; Hearing loss; Dermatoglyphics.

1. Introduction

Marshall syndrome was a very rare, autosomal dominant hereditary diseases, which was first reported in 1958,¹ while the case of autosomal recessive form was also reported.^{2,3} There were not many reported cases in the world, and rare report about the Marshall syndrome in Chinese Han

population before.

The major anomalies of Marshall syndrome patients included ocular abnormalities (myopia, fluid vitreous, cataract, retinal detachment), hearing loss, facial dysmorphism (hypertelorism, marked midface hypoplasia with a short nose and anteverted nares and a long philtrum) and ectodermal dysplasia (hypohidrosis, missing teeth), and also a thickening of the cranial vault and an absence of frontal sinuses.⁴ Other secondary synopsis such as short stature,⁵ spine (mild platyspondyly),⁶ hand,³ hair⁷ were also mentioned. The clinical phenotype of Marshall syndrome was constantly discovered and enriched.

In this study reported a Marshall syndrome patient of Chinese Han population, who was diagnosed by clinical and gene detection and with dermatoglyphics abnormal. We also presented a review of the literature of Marshall syndrome in an attempt to clarify the clinical features and genotype of Marshall syndrome.

2. Materials and methods

2.1 Subjects

The proband, a 4-month-old Chinese boy, was born at term after an uneventful pregnancy to non-consanguineous parents, with a normal childbirth on 38 weeks and 3 days pregnancy. His birth weight was 4800 gm and height was 52 cm. As a newborn, he was noted to have a sunken nasal bridge, and didn't pass the neonate hearing screen. The mother was 30-year-old, and the blood glucose of mother was a little high during pregnancy, which was controlled using diet. The father was 36-year-old. Parents were both with no remarkable health problems. He has an almost 4-years-old normal brother. However, his mother had an unexplained abortion.

He was referred to our institution for difficulty feeding, and the milk could often flow out from the nostrils when he was 4-months-year old. At that time, his weight was 7100 gm, height 64.5 cm and head circumference 41.7 cm. We noticed his special face with flat midface, micrognathia, long philtrum, low-set ears, binocular protrusion, esotropia, a wide distance between eyes, short and depressed nose, and flat nasal bridge. His hair, eyelashes, nails were grossly normal. There was no abnormality found in auscultation of heart and lung. The abdomen was normal soft and the liver and spleen were not swollen. The development of neuromotor and intelligence was delay. The affected patients as well as his parents underwent the genetic test to find the related genic mutations. The

affected individuals provided informed consent to participate in this study, which was in line with the Declaration of Helsinki and according to the requirements of the Ethics Committee of The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology.

2.2 Whole exome sequencing

2 mL of the whole blood of the proband and the parents were obtained and collected using EDTA anticoagulant tube. The DNA extraction and next gene sequencing of the whole exon was taken by Luoyang sub-center, Institute of Computing Technology Chinese Academy of Sciences using Illumina NovaSeq 6000 with an average coverage of 99% and an average sequencing depth of more than 100 \times . Sanger sequencing was used to verify the suspicious sites in proband and his parents. Genic test was reported after bioinformatics analysis and database searching.

2.3 Literature analysis

A medline literature search was conducted for studies including the key terms "Marshall syndrome" or "Marshall's syndrome" or "COL11A1" or "collagen type XI alpha 1 chain". The search was expanded by using of "related articles" links in PubMed and references in the retrieved articles. Non-English articles were excluded. All affected patients were diagnosed as Marshall syndrome based on clinical symptoms or gene test results. The clinical symptoms and gene mutation conditions were summary and analysis.

3. Results

3.1 General characteristics

This proband exhibited the characteristic craniofacial phenotype of Marshall syndrome, which was shown in Figure 1A. The main clinical features of this affected case were summarized in Table S1. Compared with the known symptoms of Marshall syndrome in OMIM (#154780), the main facial features (including a flat midface, depressed nasal bridge, short nose, ocular hypertelorism, low-set ears, thick lips, esotropia), sensorineural hearing loss and myopia were positive. The height (short stature) and teeth features were not reflected due to age. The spine, limb and hand looked normal, and the parents disagreed with further X-ray examination. The abnormal palmprint was observed as transverse palmar ereas (simian line) in right hand (left hand was normal) (Figures 1B&C). Neither parents nor brother were abnormal.

3.2 Genetic analysis

The genomic DNA analysis of the affected patient revealed a heterozygous mutation, c.3816+1G>A, in the splicing donor site of intron 50 in the COL11A1 gene, and no mutation was detected in the unaffected parents (Figures 1D&E). Unfortunately, the parents refused to give their elder son a genetic test.

3.3 Phenotype and genotype analysis of Marshall syndrome

There were 21 articles reporting Marshall syndrome cases, including 38 families and 80 patients, including our case (Table S2). The age, gender, height, special face, hearing, visual, hair (spares), teeth, skull, spine, limbs (including joint), hands, gene mutation and inheritance features were taken into consideration. The developments of intelligence, sports or language were also been noticed.

Including our case, there were 39 male (55.71%) and 31 female (44.29%), and age range was between neonate and 72 years. There were 6 cases with the backward development of intelligence, sports or language, others were not mentioned. 29 of 43 cases mentioned height were marked as short stature, so there was a 67.44% rate for Marshall syndrome patients to be affect height. All of the patients (100%) had the special face, including flat midface, micrognathia, long philtrum, short or depressed nose, flat nasal bridge, and which was one of the most significant and recognized diagnostic criteria. While not all of the Marshall syndrome patients had cleft palate, and there was 26 in 80 cases (32.50%) with cleft palate. There were 65 in 74 mentioned cases (87.84%) with different levels of hearing loss. There were 71 in 74 mentioned cases (95.95%) with different forms of visual impairment, and 12 cases were mentioned with esotropia. 11 in 44 (25.00%) cases were marked as spares hair, some with faint eyebrows, sparse eyelashes, or dry rough hairs. 10 in 45 (22.22%) mentioned cases were with irregular teeth order or missing. 31 cases were taken the skull X-ray film detection, and 16 cases (51.61%) were shown as calvarial thickening. 10 in 23 detected cases (43.48%) had spinal abnormalities. Limbs (including joints) and hands (wide tufts of distal phalanges or hypotonia and contractures) problem rates were respectively 16 in 32 cases (50%) and 5 in 27 cases (18.52%). The probabilities of each clinical symptoms in Marshall syndrome patients were shown in Figure 2. In the existing reports, no abnormal dermatoglyphics had been mentioned.

3.4 COL11A1 variants in Marshall syndrome

There were 16 mutation types among the 43 patients from 26 families tested by gene

sequencing (including our case), which were shown in Table 1. One point needed to be noticed that the COL11A1 c.3816+1G>A and IVS 50+1G>A was the same mutation in different writing method referencing the ClinVar database (website: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/VCV000039776.3>). And in this study, c.3816+1G>A was chosen to describe the mutation. The frequency of COL11A1 variants in Marshall syndrome was shown in Table 1. There were 12 types splice mutation, 2 deletion mutation (including 1 large fragment missing mutation), 2 missense mutation of all 16 types mutation. In the 43 affected Marshall syndrome patients, there were 17 cases with COL11A1 gene c.3816+1G>A mutation, and the rate was 39.53%. 9 patients from 1 family had the mutation of COL11A1 gene IVS40+1G>A taking 20.93% probability. 3 patients had a mutation of COL11A1 gene c.2702G>A taking 6.99% probability. 2 patients had a mutation of c.3816+3insT taking 4.65% probability. The other 12 variants of COL11A1 gene mentioned in this literature analysis of Marshall syndrome just had 1 case for each variant taking 2.33%, including c.3816+1G>C, c.1845+1G>A, c.2808+1G>C, c.3762G>T, IVS38+2T>A, IVS38+1G>T, IVS43-2A>G, IVS47-2A>G, c.3816+3A>C, 4 bp deletion in E50/IVS50, deletion from IVS52-85 to IVS53+23, IVS54+1G>A.

4. Discussion

COL11A1 gene, encodes one of the two alpha chains of type XI collagen, a minor fibrillar collagen. Collagen was the most abundant structural connective tissue protein in the body, accounting for 25% of total tissue protein.⁸ There were 29 different types of collagens which were constituent of skin, cartilage, bone, and other connective tissues.⁹ Type XI collagen, was one of the fibril-forming collagens developing cartilage, and be capable of forming fibrils in the extracellular matrix.¹⁰ There was report that genetic variants of COL11A1 could contribute to adult height in Chinese Han population but not to children height.¹¹ The COL11A1 gene functions were related to auditory function, visual acuity, spine, joints, skeletal, etc.^{12,13} And the COL11A1 gene mutation could result in either Stickler Syndrome type II (OMIM #604841) or Marshall syndrome (OMIM #154780). Stickler syndrome was a connective tissue disorder that can include ocular findings of myopia, cataract, and retinal detachment; hearing loss that was both conductive and sensorineural; midfacial underdevelopment and cleft palate (either alone or as part of the Robin sequence); and

mild spondyloepiphyseal dysplasia and/or precocious arthritis.¹⁴ Although there were some overlaps between the Marshall syndrome and Stickler Syndrome type II, the short stature, striking ocular hypertelorism, pronounced hypoplasia of the maxilla, a flat nasal bridge with anteverted nares, ectodermal dysplasia, and early-onset hearing loss were findings more often associated with Marshall syndrome. And the “beaded” vitreous phenotype observed in Stickler syndrome type II was not described in Marshall syndrome.¹⁵ Our case, according to the clinical feature, was diagnosed as Marshall syndrome in Chinese Han population, and the gene test results support clinical diagnosis.

To our knowledge, this was the first report describing the dermatoglyphics abnormal in patient with Marshall syndrome. Marshall syndrome was a connective tissue disorder, which was caused by COL11A1 gene mutation. And the main inheritance mode of Marshall syndrome was autosomal dominant, while there was also report about the autosomal recessive genetic disease inheritance mode.⁷ The first reported family with Marshall syndrome was suffered from flattened nasal bridge, hypoplastic mandible, hearing impairment, visual impairment (myopia, congenital and juvenile cataracts), anhidrotic ectodermal dysplasia (hypohidrosis).¹ The special face, which was one of the most striking and commonly feature of Marshall syndrome, included a flat midface, micrognathia, long philtrum, short and depressed nose, flat nasal bridge with anteverted nares, and ocular hypertelorism. And the height (short stature), hearing and/or visual impairment, and skeletal (skull, spine, pelvis, limbs and hands) problems could be the additional characteristics of Marshall syndrome.¹⁵ Some reports mentioned that the Marshall syndrome patients could have hair or skin problems including sparse lusterless scalp hair, dry rough hairs, sparse eyebrows and eyelashes, dysplastic nails, dry skin and deficient,^{1,5-7,16,18} however there was no dermatoglyphics abnormal reported or followed. We wanted to say that the dermatoglyphics abnormal [transverse palmar areas (simian line)] could be a new additional feature of Marshall syndrome.

The facial dysmorphism with severe midfacial hypoplasia, a short nose, and a low nasal bridge was one of the most important distinguishing features between Marshall syndrome and Stickler syndrome.¹⁴ The COL11A1 gene polymorphisms were reported to be associated with primary angle-closure glaucoma (PACG) and disease severity.¹⁹⁻²⁰ The auditory and vestibular abnormalities observed in Marshall syndrome patients were not caused by defective morphogenesis of the osseous

labyrinth, but by more direct effects of the COL11A1 mutation on the membranous labyrinth and the central nervous system. And the onset and degree of hearing loss associated with COL11A1 mutations were useful clinical features to differentiate Marshall syndrome from the phenotypically similar Stickler syndrome.²¹⁻²² According to the literature analysis, the highest frequency clinical features of Marshall syndrome were special face (including flat midface, micrognathia, long philtrum, short or depressed nose, flat nasal bridge) (100%), visual impairment (95.95%), and hearing loss (87.84%).

Splice site alterations were the most frequent mutation type, and mutation site in the intron 50 (the carboxy-terminal portion), was the most common mutation in COL11A1 gene.⁴ We counted the mutation of COL11A1 gene in the reported Marshall syndrome cases, and the most common mutation was c.3816+1G>A (IVS 50+1G>A), which probability of occurrence was 39.53%. And the second common mutation was IVS40+1G>A, 20.93% probability.

In conclusion, we reported a case of Marshall syndrome with negative family history and c.3816+1G>A mutation in COL11A1 gene in Chinese Han population, and the patient showed simian line as the affected symptoms of Marshall syndrome. The highest frequency clinical features of Marshall syndrome was special face (100%), visual impairment (95.95%), and hearing loss (87.84%). The 16 mutation types of COL11A1 gene were reported to be related to Marshall, and the splice mutation c.3816+1G>A mutation was the highest mutation frequency accounted for 39.53%.

Acknowledgments

This work was supported by the construction project of improving medical service capacity of provincial medical institutions in Henan Province (grant no. 2017), the scientific and technological achievements transfer and transformation project of Henan sub-center of SCA (grant no. 2018105), the science and technology plan medical and health project of Luoyang in China (grant no. 1920017A).

Disclosures of interests

None.

References

1. MARSHALL D. Ectodermal dysplasia: report of kindred with ocular abnormalities and hearing defect. *Am J Ophthalmol.* 1958;45:143-156.

2. Khalifa O, Imtiaz F, Allam R, Al-Hassnan Z, Al-Hemidan A, Al-Mane K, et al. A recessive form of Marshall syndrome is caused by a mutation in the COL11A1 gene. *J Med Genet.* 2012;49:246-248.
3. Miny P, Lenz W. Autosomal recessive deafness with skeletal dysplasia and facial appearance of Marshall syndrome. *Am J Med Genet.* 1985;21:317-324.
4. Majava M, Hoornaert KP, Bartholdi D, Bouma MC, Bouman K, Carrera M, et al. A report on 10 new patients with heterozygous mutations in the COL11A1 gene and a review of genotype-phenotype correlations in type XI collagenopathies. *Am J Med Genet A.* 2007;143A:258-264.
5. Guo L, Elcioglu NH, Wang Z, Demirkol YK, Isguven P, Matsumoto N, et al. Novel and recurrent COL11A1 and COL2A1 mutations in the Marshall-Stickler syndrome spectrum. *Hum Genome Var.* 2017;4:17040.
6. Winter RM, Baraitser M, Laurence KM, Donnai D, Hall CM. The Weissenbacher-Zweymüller, Stickler, and Marshall syndromes: further evidence for their identity. *Am J Med Genet.* 1983;16:189-199.
7. Khalifa O, Imtiaz F, Ramzan K, Allam R, Hemidan AA, Faqeih E, et al. Marshall syndrome: further evidence of a distinct phenotypic entity and report of new findings. *Am J Med Genet A.* 2014;164A:2601-2606.
8. Di Lullo GA, Sweeney SM, Korkko J, Ala-Kokko L, San Antonio JD. Mapping the ligand-binding sites and disease-associated mutations on the most abundant protein in the human, type I collagen. *J Biol Chem.* 2002;277:4223-4231.
9. Carter EM, Raggio CL. Genetic and orthopedic aspects of collagen disorders. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21:46-54.
10. Luo Y, Sinkeviciute D, He Y, Karsdal M, Henrotin Y, Mobasher A, et al. The minor collagens in articular cartilage. *Protein Cell.* 2017;8:560-572.
11. Shen C, Zheng X, Gao J, Zhu C, Ko R, Tang X, et al. A rare variant in COL11A1 is strongly associated with adult height in Chinese Han population. *J Genet Genomics.* 2016;43:549-554.
12. Szymko-Bennett YM, Kurima K, Olsen B, Seegmiller R, Griffith AJ. Auditory function associated with Col11a1 haploinsufficiency in chondrodysplasia (cho) mice. *Hear Res.*

2003;175:178-182.

13. Carlsen S, Nandakumar KS, Holmdahl R. Type IX collagen deficiency enhances the binding of cartilage-specific antibodies and arthritis severity. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R102.

14. Robin NH, Moran RT, Ala-Kokko L. Stickler Syndrome. 2000 Jun 9 [updated 2017 Mar 16]. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1302/>

15. Bacciu A, Di Lella F, Iaccarino I, Pasanisi E, Fava G, Vincenti V, et al. Audiologic Manifestations of Marshall Syndrome. *Otol Neurotol*. 2018;39:e691-e698.

16. Shanske AL, Bogdanow A, Shprintzen RJ, Marion RW. The Marshall syndrome: report of a new family and review of the literature. *Am J Med Genet*. 1997;70:52-57.

17. Stratton RF, Lee B, Ramirez F. Marshall syndrome. *Am J Med Genet*. 1991;41:35-38.

18. Onile BA, Rotowa A, Osoba AO, Alausa OK. Marshall syndrome: a condition resembling congenital syphilis. *Br J Vener Dis*. 1981;57:100-102.

19. Wan Y, Li S, Gao Y, Tang L, Cao W, Sun X. COL11A1 Polymorphisms Are Associated with Primary Angle-Closure Glaucoma Severity. *J Ophthalmol*. 2019;2019:2604386.

20. Shi H, Zhang J, Zhu R, Hu N, Lu H, Yang M, et al. Primary Angle Closure and Sequence Variants within MicroRNA Binding Sites of Genes Involved in Eye Development. *PLoS One*. 2016;11:e0166055.

21. Griffith AJ, Gebarski SS, Shepard NT, Kileny PR. Audiovestibular phenotype associated with a COL11A1 mutation in Marshall syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;126:891-894.

22. Booth KT, Askew JW, Talebizadeh Z, Huygen PLM, Eudy J, Kenyon J, et al. Splice-altering variant in COL11A1 as a cause of nonsyndromic hearing loss DFNA37. *Genet Med*. 2019;21:948-954.

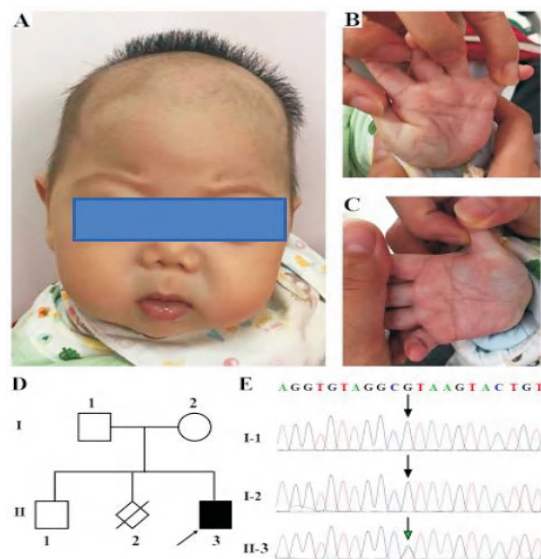


Figure 1 The affected individuals. A, Frontal profile view of patient showing the typical dysmorphism (flat midface, short nose, depressed nasal bridge). B, Left hand view of patient. C, Right hand view of patient showing simian line. D, The family pedigree showing the proband (arrow) affected with Marshall syndrome. E, The sequence chromatogram shows the COL11A1 gene c.3816+1G>A (arrow) mutation in the patient.

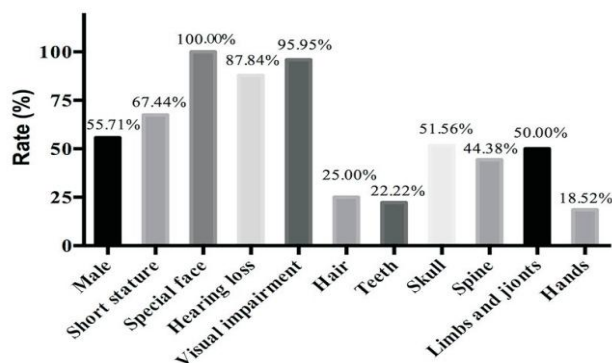


Figure 2 The rate of clinical features in Marshall syndrome patients from literature review and our case. Male (39/70); Short stature (29/43); Special face including flat midface/micrognathia/long philtrum, short nose/depressed nose/flat nasal bridge (80/80); Hearing loss (65/74); Visual impairment including myopia, cataracts, retinal detachment, glaucoma, lens dislocation, vitreoretinal degeneration (71/74); Hairs problem including sparse hairs (mainly), dry rough hairs, faint eyebrows, sparse eye lashes, deficient sweating and dysplastic nails (11/44); Irregular teeth order or missing (10/45); Skull (calvarial thickening) (16/31); Spine (10/23); Limbs and joint problem (16/32); Hands (small and with brachydactyly) (5/27).

Table 1 COL11A1 gene mutation types related to Marshall syndrome from literature review and our case.

No.	Mutation (COL11A1)	Number of families	Number of cases	Rate (n/43)
1	c.3816+1G>A ^a	9	17	39.53%
2	c.3816+1G>C	1	1	2.33%
3	c.3816+3insT	2	2	4.65%
4	c.3816+3A>C	1	1	2.33%
5	c.2808+1G>C	1	1	2.33%
6	c.1845+1G>A	1	1	2.33%
7	IVS40+1G>A	1	9	20.93%
8	IVS38+2T>A	1	1	2.33%
9	IVS38+1G>T	1	1	2.33%
10	IVS43-2A>G	1	1	2.33%
11	IVS47-2A>G	1	1	2.33%
12	IVS54+1G>A	1	1	2.33%
13	4 bp deletion ^b	1	1	2.33%
14	Large fragment missing ^c	1	1	2.33%
15	c.2702G>A	2	3	6.99%
16	c.3762G>A	1	1	2.33%
Total	/	26	43	100%

^a: COL11A1 c.3816+1G>A and IVS 50+1G>A was the same mutation in different writing method referencing the ClinVar database (website: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/VCV000039776.3>) and in this table c.3816+1G>A was used; ^b: 4 bp deletion in E50/IVS50

7、脑出血伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病的家系报道

作者：段佩养 杜敢琴

目的 探讨脑出血伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病 (cerebral autosomal dominant arteriopathy with the subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL) 家系的临床特征、影像学特征及 NOTCH3 基因突变特征。

方法 收集河南科技大学第一附属医院确诊的反复脑梗死且合并脑出血的 CADASIL 家系的临床资料，行 CADASIL 量表评分，并行颅脑 CT 及常规颅脑 MRI、磁敏感加权成像 (susceptibility-weighted imaging, SWI) 扫描，同时对先证者及其部分家系成员留取血样本行 Notch3 基因检测。

结果 先证者无认知障碍、偏头痛病史，反复脑梗死，后合并脑出血，出血部位位于枕叶，CADASIL 量表评分 15 分，颅脑 MRA 显示颅内大血管未见明确狭窄，FLAIR 序列提示白质脑病，颅脑 CT 及 SWI 发现右侧枕叶脑出血，Notch3 基因突变检测发现 NOTCH3 基因的外显子区域发现一处杂合突变点：c. C397T (胞嘧啶>胸腺嘧啶)，导致氨基酸改变 p. R133C (精氨酸>半胱氨酸)。先证者女儿病史无特殊，Notch3 基因突变检测未发现异常。

结论 基因检测可为 CADASIL 患者提供确诊依据。CADASIL 患者不仅可表现为脑梗死，并且尚可合并脑出血，应积极调整患者血压，并谨慎使用抗血小板药物。

【关键词】 CADASIL 脑出血 Notch3 基因 基因检测

作者单位：段佩养 河南科技大学第三附属医院（洛阳东方医院）神经内科

通讯作者：杜敢琴 Email: dgq99@163.com

工作单位：河南科技大学临床医学院，河南科技大学第一附属医院（洛阳 471003）

单位地址：河南省洛阳市洛龙区关林路 636 号河南科技大学第一附属医院开元院区

8、一例伴有面部葡萄酒色素斑的烟雾综合征

作者：河南科技大学第一附属医院（开元院区） 神经内科 张笑娜

摘要：面部葡萄酒色素斑 (PWS) 是一种涉及人类皮肤的先天性血管畸形。而有三叉神

经眼支 (V1) 受累的患者则有 15-20% 的可能患 SturgeWeber 综合征 (SWS)，SWS 又称脑三叉神经血管瘤病、脑颜面部海绵状血管瘤病，临床表现以眼部、皮肤及脑血管瘤为主的一种少见的先天性神经皮肤综合征。SWS 患者特点主要表现为面部血管痣，对侧局限性抽搐、偏瘫、智力低下。1992 年 Roach 将 SWS 根据病变累及范围大小分为三型：I 型，面部、软脑膜血管瘤，可能合并青光眼；II 型，面部血管畸形，无颅内病变，可能合并青光眼；III 型，孤立性软脑膜血管瘤，通常无青光眼。它通常是在婴儿期诊断的，但它可能偶尔出现在伴有癫痫发作或中风样发作的成年期。本例患者仅有面部血管畸形，而无颅内病变及青光眼，提示本患者为可疑的 II 型 SWS，有趣的是本例患者同时合并烟雾综合征，而烟雾综合征考虑为甲亢引起。

病例介绍

患者为 26 岁青年女性，以舌体僵硬、左侧肢体麻木不适及头痛就诊于我院，家属诉患者 9 岁时出现癫痫发作，未特殊处理，入院后患者完善尿、粪常规、感染性疾病筛查、血凝、肝肾功、电解质及心肌酶正常，血常规示：白细胞数目 $14.42 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比 88.41%，血沉 47mm/h，同时完善核磁提示双侧大脑中动脉重度狭窄，治疗期间患者头痛剧烈，同时出现左侧肢体瘫痪及癫痫发作，给予 at-PA 溶栓及抗癫痫治疗，因患者核磁提示烟雾血管，进一步完善血管炎，磷脂综合征，风湿免疫及抗核抗体谱检查，结果显示无明显异常，完善甲功、相关抗体及彩超提示甲亢，请内分泌会诊建议给予甲硫咪唑，患者甲亢药物控制不佳，于发病后 1 年半给予完善碘 131 治疗，同时复查颅脑核磁提示双侧大脑中动脉狭窄较前加重，但患者未再出现癫痫发作、肢体瘫痪及头痛。

讨论

本例患者中我们介绍了一例可疑 II 型 SWS 合并甲亢的患者，该患者出现偏瘫、肢体抽搐及头痛均可能与烟雾综合征有关，而甲亢则可能引起烟雾综合征。此例患者中，我们诊断可疑 SWS，是因为 SWS 没有一个很好的诊断标准，SWS 的发病机制也尚未完全明确，有研究认为此病与体细胞嵌合突变突变相关，如 Shirley 等研究发现 SWS 是由 GNAQ 中一种体细胞激活突变引起的，即 GNAQ 的 R183Q 突变增加了 HEK293 细胞的 ERK 活性，且临床症状严重性及严重程度与突变的时间点有重要关系，因此基因检测可能为本病的诊断提供依据。引起烟雾综合征的基础疾病中，甲亢是其中一个重要的原因，而甲亢引起烟雾综合征，则是由 1991 年日本的 Kushima 等首次报道，随后陆续有学者相继报道，多数报道倾

向于自身免疫和遗传因素。目前有 SWS 与烟雾综合征的个案报道，尚无甲亢与 SWS 的报道，此案例患者需进一步随访，复查颅脑核磁及脑电图，有无认知障碍的出现等。



9、 17β -羟类固醇脱氢酶 3 型缺乏伴继发性重度骨质疏松症一例

作者：吕敏¹，方琨²，韩玉鑫¹，杨乃龙^{1*}

1. 青岛大学附属医院内分泌科，青岛 266000

2. 青岛市立医院健康管理中心，青岛 266000

*通信作者：杨乃龙，Email: nailongy@163.com

【摘要】目的 结合 1 例临床诊断的 17β -羟类固醇脱氢酶 3 型缺乏症伴继发性重度骨质疏松症患者诊治，对该疾病进行复习。**方法** 总结青岛大学附属医院内分泌科 2020 年 3 月收

治的 1 例 17 β -羟类固醇脱氢酶 3 型缺乏伴继发性骨质疏松症病人的诊疗经过。**结果** 病人主诉腰背部疼痛 1 月余，初步诊断为骨质疏松，入院后完善相关检查，主诊断 17 β -羟类固醇脱氢酶 3 型缺乏伴继发性重度骨质疏松症，通过给予唑来膦酸及补充雌激素及维生素 D 治疗，患者腰背部疼痛好转，逐渐出现第二性征。**结论** 抑制骨转化及长期补充性激素是治疗 17 β -羟类固醇脱氢酶 3 型缺乏伴继发性骨质疏松症的关键。

【关键词】 17 β -羟类固醇脱氢酶 3 型缺乏症；继发；骨质疏松；雌激素

One case report of 17 β hydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency with secondary severe osteoporosis

【Abstract】 Objective To analyze the clinical manifestations, diagnosis and treatment of one case of 17 β hydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency with secondary severe osteoporosis.

Methods The treatment process and treatment plan for a case of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency with secondary osteoporosis was admitted to department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Qingdao University in March, 2020 were collected and summarized. **Result** The patient complained of low back pain for more than one month. The primary diagnosis: osteoporosis, after admission, relevant examinations were improved, The main diagnosis was 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency with subsequent severe osteoporosis, By giving zoledronic acid, estrogen supplementation and vitamin D treatment, the lower back pain of the patients improved and the secondary sexual characteristics gradually appeared. **Conclusion** Inhibition of bone transformation and long-term sex hormones supplementation are key to the treatment of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency with secondary osteoporosis.

【 Keywords 】 17 β hydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency, secondary, osteoporosis, estrogen

1. 前言

性发育异常又称为性分化异常，是指一类性染色体、性腺或性激素的性别表现不典型的先天性异常^[1]，先天性肾上腺皮质增生症（congenital adrenal hyperplasia, CAH）是一组因肾上腺皮质激素合成途径中编码酶的基因突变引起的常染色体隐性遗传病，是性分化异常的其中一种类型，主要包括 21-羟化酶缺乏（21-hydroxylase deficiency, 21-OHD）、11 β -羟化酶缺乏（11 β -hydroxylase deficiency, 11 β -OHD）、17-羟化酶缺乏（17-hydroxylase deficiency, 17-OHD）等类型。其中，超过 95%的 CAH 为 21-OHD^[2]，17 β -羟类固醇脱氢酶 3

型(17 β -HSD3)缺乏症则是较为罕见的类型。本研究对一例17 β -HSD3缺乏合并骨质疏松症患者的诊疗经过进行综述,旨在探讨此类疾病的诊断及治疗。

2. 病例报告

患者,30岁,社会性别为女性。因“腰背部疼痛1月余”于2020年3月就诊于我院,无外伤亦无活动受限。无呕吐、腹泻、乏力、抽搐等失盐表现。自幼按女孩抚养,身高及智力增长速度与同龄人无异。幼年时行双侧隐睾切除及阴茎切除术,术后未行激素替代治疗。2年前患强直性脊柱炎,曾短暂小剂量糖皮质激素治疗,目前口服“柳氮磺吡啶 0.75g bid、正清风痛宁缓释片 60mg bid”治疗,否认肝肾疾病史,否认糖尿病、甲状腺功能亢进、高尿钙症、泌尿系统结石、脆性骨折家族史。至今无月经来潮,未婚。父母表型正常,母亲孕期无有毒物质及放射线接触史。父亲身高180cm,母亲身高162cm,均体健,否认近亲结婚史。哥哥患有强直性脊柱炎,已婚已育。否认家族中其他遗传倾向性疾病。查体:BP119/68mmHg,身高182cm,体重70kg,智力发育正常,瘦长体型,发际线高,未见畸形特殊面容及皮肤色素沉着,可见喉结,无腋毛,无阴毛,乳房未发育B1期,外生殖器幼稚型P2期,阴蒂肥大,脊柱后凸。辅助检查:腰椎MR平扫示:腰椎顺列,曲度变直,T12、L2椎体压缩性骨折; β -胶原特殊序列 1.20ng/ml,总I型胶原氨基端延长肽 103.80ng/ml;25-羟维生素D 9.52ng/ml;血钙,血磷和PTH无异常;皮质醇及ACTH节律正常范围;性激素6项测定:促卵泡刺激素 77.36IU/L,促黄体生成素 33.18IU/L,睾酮 1.08nmol/L,孕酮 0.53nmol/L,雌二醇 73.98pmol/L,泌乳素 197.33mIU/L;肝肾功能正常;电解质正常。骨密度测定:腰椎1-4 Z值:-4.22;左股骨 Z值:-2.8(低于同龄人骨密度范围)。肾上腺CT薄层平扫显示双侧肾上腺CT平扫未见明显异常,右肾小结石可能性大。经腹部妇科彩色多普勒超声:膀胱后方未探及子宫及卵巢样回声,膀胱颈后方未探及阴道气体样回声;双侧腹股沟区未探及睾丸样回声。染色体核型:46,XY。

该患者病例特点:(1)男性假两性畸形表现:乳房、外阴呈幼女型,阴道盲端等;(2)超声提示未探及子宫、卵巢及阴道气体样回声;(3)染色体核型:46,XY;(4)携带HSD17 β 3基因突变;17 β -HSD3缺乏症诊断明确,同时存在高促性腺激素性性腺功能减退,嘱口服替勃龙片 2.5mg qd。(1)年龄<45岁;(2)腰背痛 \geq 3月;(3)影像学;(4)HLA-B27;(5)AS诊断明确,继续前治疗。结合病史,诊断:(1)继发性骨质疏松症,(2)17 β -HSD3缺乏症,男性假两性畸形,高促性腺激素性性腺功能减退,(3)维生素D缺乏症,骨软化症。治疗:给予静脉滴注唑来膦酸 5mg,辅助补充普通维生素D1200IU/d+骨化三醇 0.25ug/d,同时给予替勃龙 2.5mg/d。

3. 结果

患者通过静滴唑来膦酸及补充维生素 D、骨化三醇及刺激素治疗, 3 个月后复查骨转换指标: β -胶原特殊序列 0.55ng/ml, 总 I 型胶原氨基端延长肽 200.80ng/ml; 25-羟维生素 D 20.76ng/ml, 骨密度测定: 腰椎 Z 值: -3.88; 左股骨 Z 值: -1.46, 较前明显改善, 患者自诉腰背部疼痛较前缓解, 逐渐出现第二性征。

4. 讨论

17 β -HSD3 缺乏症由 Saez 等[3]于 1971 年首次报道。因以色列及阿拉伯地区近亲婚配率高该地区发病率可高达 1:300~1:200, 荷兰新生儿的发病率约 1:147000[4], 该病由 HSD17 β 3 基因的纯合或杂合突变引起, 全长 60kb, 由 11 个外显子组成, 定位于染色体 9q22, 自 1994 年 Geissler 等将 HSD17B3 基因克隆后, 目前已发现 40 多种基因突变类型[5-6]。17 β -HSD3 主要在睾丸和前列腺中表达, 它的缺乏可导致类固醇激素生成的最后阶段—雄烯二酮 (androstendione, A) 转化为睾酮 (testosterone, T) 的过程受阻, 这使得男性患者在出生时表现为女性外观, 幼年时常被当做女孩抚养, 检查即可发现阴囊融合、阴道盲端、腹股沟区可扪及未下降的睾丸等畸形; 部分患者在青春期出现男性体型改变、声音变粗、体毛及喉结发育、阴蒂增大, 因闭经或男性化前来就诊, 呈现宫内缺乏男性化和青春期明显的两性畸形[4, 7]。患者体内黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 水平升高, 卵泡刺激素 (follicle stimulating hormone, FSH) 和 T 水平多变, 因此诊断价值有限, 目前多以基础 T/A<0.8, hCG 兴奋试验后 T/A<0.8 辅助诊断, 而基因检测仍是该病的金标准[7]。此类患者无高血压、低血钾以及醛固酮和皮质醇水平异常, 因此可较好地与其他 CAH 鉴别。针对 17 β -HSD3 缺乏症患者的性别选择和纠正男性假两性畸形问题, 目前尚存在争议, 有学者认为, 有些患儿青春期时体内的 T 水平足以维持第二性征, 有的甚至可以生育, 因此建议青春期前不切除性腺组织[8], 但国际 DSD 管理组织则声明该病与生殖腺肿瘤发生有关, 因此需定期检查肿瘤标记物[9]。此类疾病临床多以维系女性社会性别和激素替代治疗为主。

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是一种低骨量、骨组织微结构发生破坏, 导致脆性增加以及易于发生骨折的全身性疾病, 包括原发性 OP 和继发性 OP。过量饮酒、糖皮质激素的应用、性腺功能减退均可导致继发性 OP^[7]。继发性骨质疏松常见于男性及绝经前女性, 国外研究表明, 罹患骨质疏松的人群中, 高达 50%~80% 的男性和 30% 绝经后女性为继发性骨质疏松^[10], 17 β -HSD3 缺乏致两性激素水平降低, AS 致患者活动受限、骨质受炎症侵蚀、骨代谢失衡, 这些都是引发患者 OP 伴病理性骨折的独立危险因素。针对继发性 OP, 除治疗原发

病以外,可根据相应的病理机制选择双膦酸盐类、重组人甲状旁腺激素(rhPTH)、选择性雌激素受体调节剂以及钙、维生素D补充治疗^[11]。有骨代谢指标佐证,此类患者属于高转换型骨丢失,可选择双膦酸盐类进行治疗,是否适合应用rhPTH证据不足。

参考文献

- [1]赵秋仪,和秀魁,罗喜平等.21例性发育异常临床诊治分析[J].广州医科大学学报,2020,48(01):35-39+53.
- [2]EI-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia[J]. The Lancet, 2017,390(10108):2194-2210. doi:10.1016/s0140-6736(17)31431-9.
- [3]Saez J.M, De Peretti E, Morera A.M, et al. Familial Male Pseudohermaphroditism with Gynecomastia Due to a Testicular 17-Ketosteroid Reductase Defect.I. Studies in Vivo. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 32(5),604-610. doi:10.1210/jcem-32-5-604.
- [4]高荣,秦贵军,郭丰等.17 β 羟类固醇脱氢酶3型缺陷症概况与研究进展[J].河南医学研究,2019,28(13):2494-2496.
- [5]Geissler W.M, Davis D.L, Wu L, et al. Male pseudohermaphroditism caused by mutations of testicular 17 β hydroxysteroid dehydrogenase 3. Nature Genetics, 7(1), 34-39. doi:10.1038/ng0594-34.
- [6]Engeli RT, Tsachaki M, Hassan HA, et al. Biochemical Analysis of Four Missense Mutations in the HSD17B3 Gene Associated With 46,XY Disorders of Sex Development in Egyptian Patients[J]. J Sex Med, 2017,14(9):1165-1174. doi:10.1016/j.jsxm.2017.07.006.
- [7]Mendonca BB, Gomes NL, Costa EM, et al. 46,XY disorder of sex development (DSD) due to 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 3 deficiency[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2017,165(Pt A):79-85. doi:10.1016/j.jsbmb.2016.05.002.
- [8]Hiort O, Marshall L, Birnbaum W, et al. Pubertal development in 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 3 deficiency[J]. Horm Res Paediatr, 2017,87(5):354-358. doi:10.1159/000453613.
- [9]Khattab A, Yuen T, Yau M, et al. Pitfalls in hormonal diagnosis of 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase III deficiency [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2015,28(5-6):623-628. doi:10.1515/jpcm-2014-0295.
- [10]Mirza F, Canalis E, Secondary osteoporosis: pathophysiology and management [J]. Eur J Endocrinol, 2015,173:R131-151.
- [11]姜涛,邵敏,黄永青等.骨质疏松症的诊疗进展[J].当代医学,2018,24(30):182-186.

10、肿瘤性低磷骨软化症 1 例

作者：柴韵 郭伟红 何庆 冯世庆 陈秋松 蔡跃增 刘铭

(天津医科大学总医院内分泌代谢科, 天津, 300052)

【摘要】

目的：肿瘤性骨软化症(TIO)是一种罕见的副肿瘤综合征，以骨痛、骨折和肌无力为主要临床特征。本病因初始临床表现不典型，肿瘤定位困难等，极易漏诊和误诊。本文就 1 例磷酸盐尿性间叶瘤继发低磷骨软化症的病例来解析 TIO 的诊断及鉴别诊断思路，并通过文献复习，以提高对 TIO 的认识。

材料与方法：

患者女，56 岁，主因“全身性骨痛 3 年，加重伴活动困难 4 月”入院。查体：驼背体型，行走困难，肋骨、髌部及腰椎等多处压痛，关节无畸形，四肢肌力 4 级，肌张力无异常，病理征阴性。化验检查：血钙轻度减低，严重低磷血症，碱性磷酸酶升高，肾磷域(TMP/GFR) 0.19mmol/L，结合腰椎及骨盆 X 线、骨 ECT 等检查，低磷骨软化症诊断明确。根据病史、血气分析及 24h 尿氨基酸结果对病因进行鉴别诊断，除外了遗传因素、肾小管酸中毒及范可尼综合征。因此，按照肿瘤性低磷骨软化症对该患者进行筛查。18F-FDG PET/CT 及 68 Ga-DOTATATE PET/CT 下均发现左侧股骨近端外侧骨质密度欠均匀，形态欠规则，代谢及 DOTATATE 摄取异常增高，考虑神经内分泌肿瘤可能性大。

入院后予以骨化三醇胶囊、阿法骨化醇胶囊、维生素 D 滴剂及中性磷溶液口服治疗，血磷无明显上升。考虑到患者 DOTATATE 摄取异常增高，故行奥曲肽抑制试验，复查肾磷域升高至 0.32mmol/L，推测奥曲肽对于磷不适当排泄有一定抑制作用，故予以醋酸奥曲肽注射液(善宁)皮下注射治疗，于注射第 2 天、第 4 天复查血磷分别为 0.42mmol/L 和 0.37mmol/L，升高不显著，且因患者既往胆囊炎病史，不宜进一步增加善宁剂量，故予以停用善宁，行腰麻下左股骨肿物切除术。

结果与讨论：

术后病理考虑磷酸盐尿性间叶性肿瘤。术后予以停用中性磷溶液，继续普通维生素 D 及活性维生素 D 治疗，术后第 3 天复查血磷升高至 0.78mmol/L，TRP 上升至 96%，肾磷域升高至 0.88mmol/L，术后第 5 天复查血磷升高至 0.97mmol/L，指标均达到正常范围，疼痛症状逐渐缓解。

绝大多数引起 TIO 的肿瘤是一种实体肿瘤，即“混合结缔组织变异的磷酸盐尿性间叶性

肿瘤(PMTs)”。好发部位在软组织和骨组织,以下肢最常见,其次为口腔和鼻窦等。PMTs可产生的过量的FGF23,可降低近端肾小管上钠-磷酸协同转运体(NaPi-2a和NaPi-2c)的表达,导致肾脏磷重吸收降低,最终引起骨软化。如果不及时诊治,TIO往往会影响病人的生活质量,甚至引起严重躯体功能障碍。但该病在确诊上普遍存在难度,目前文献中报道的病例从发生症状到确诊的时间在2.5-28年。最近的文献数据表明,生长抑素受体PET/CT(SSTR-PET/CT)可能在TIO患者的肿瘤检测和定位中发挥着重要的作用。完全切除病因性肿瘤的病人一般预后良好,但也有少数复发和转移的报道。对于难以切除的TIO目前已有FGF受体抑制剂的相关药物研究。本例患者奥曲肽抑制试验阳性,生长抑素类似物的疗效还有待进一步研究。

结论: 综上,低磷骨软化症在临床上较为罕见,其病因复杂,包括遗传因素、范可尼综合征、肾小管酸中毒等,随着影像学技术的发展,TIO的检出率有了很大的提高,值得我们临床关注。其次生长抑素类似物可能为无法手术的患者提供新的治疗思路。

【关键词】 低磷血症 肿瘤性骨软化症 生长抑素受体功能显像

11、垂体柄阻断综合征 2 例

作者:杨明明¹,朱慧静¹,程霖¹,杨乃龙²

(1. 菏泽市立医院 内分泌科, 2. 青岛大学医学院附属医院 内分泌科)

关键词:垂体柄阻断综合征、发病机制、诊断、治疗

病例1:患儿,女,9岁,主因“身高增长缓慢5年”就诊。患儿为第二胎第一产,足月顺产,头先露;母亲孕时20岁,在孕3-4个月时见红,应用黄体酮保胎治疗,无其他特殊用药史;患儿出生体重3.8kg,身高50cm,无窒息,Apgar评分10分;混合喂养,9个月出牙,1岁会说话,1岁3个月会走路;4岁入托后发现比同龄儿矮,生长速度不详;无乳房发育,无腋毛及阴毛生长,无月经来潮;无怕冷,大便1次/天;挑食,无恶心及呕吐;视力正常,无头痛,无视野缺损,无口渴多饮及多尿。学习成绩良好。无脑外伤及抽搐病史。父母非近亲结婚。家族中无类似疾病史。查体:身高118cm,上部量58cm,下部量60cm,体重19kg,

面色苍黄，头颅无畸形，甲状腺无肿大，双乳 Tanner B1 期，阴毛 Tanner P1 期，听觉、嗅觉正常。辅助检查：血常规（-），肝功、肾功（-），电解质：K 4.23mmol/L，Na 136mmol/L，CL 104mmol/L，Ca 2.48mmol/L，P 1.66mmol/L。空腹血糖 4.2mmol/L。甲功：T3 1.71ng/mL，T4 6.52 μ g/dL，TSH 5.661 μ IU/mL；晨起 8:00 ACTH 14.58pg/mL，血 F 1.96 μ g/dL \downarrow ；FSH 2.4mIU/mL，LH 0.67mIU/mL，E2 <5.0pg/mL，PROG 0.13ng/mL，PRL 39.42ng/mL \uparrow ；左旋多巴兴奋试验：GH 0min <0.03ng/mL，30min <0.03ng/mL，60min 0.04ng/mL，90min 0.03ng/mL，120min <0.03ng/mL；胰岛素低血糖兴奋试验：GH 0min <0.03ng/mL，30min <0.03ng/mL，60min 0.04ng/mL，90min 0.03ng/mL，120min <0.03ng/mL。尿比重 1.016。骨龄 7 岁，垂体 MRI（图 1）：垂体高径 0.28cm，垂体后叶异位，垂体柄消失。诊断：垂体柄阻断综合征、腺垂体功能减退症（肾上腺皮质功能减退症、生长激素缺乏症）。给予氢化考的松 5mg bid，重组人生长激素 2u 皮下注射 qn。

病例 2：患儿，男，15 岁，主因“生长缓慢 5 年”就诊。患儿为第二胎第二产，足月顺产，足先露；无产伤、胎儿宫内窘迫等不良孕产史；母亲孕时 28 岁，孕期无特殊用药史，无放射线化学品接触史；患儿出生体重 2.5kg，身长不详，无窒息，Apgar 评分不详；母乳喂养，6 个月出牙，1 岁会说话及走路；10 岁起发现比同龄儿矮，生长速度不详；无变声，无胡须及腋毛的生长，无阴茎睾丸增大，无勃起及遗精；无怕冷及大便干燥；食欲佳，无恶心及呕吐；视力正常，无头痛，无视野缺损，无口渴多饮及多尿。学习成绩一般。无脑外伤及抽搐病史。父母非近亲结婚。家族中无类似疾病史。查体：身高 135cm，上部量 66cm，下部量 69cm，体重 29kg，头颅无畸形，甲状腺无肿大，双乳 Tanner B1 期，阴毛 Tanner P1 期，阴茎长 3.5cm，双侧睾丸 0.5ml，听觉、嗅觉正常。辅助检查：血常规（-），肝功、肾功（-），电解质：K 4.52mmol/L，Na 138mmol/L，CL 109mmol/L，Ca 2.26mmol/L，P 1.26mmol/L \downarrow 。空腹血糖 4.0mmol/L。甲功：FT3 3.94pmol/L，FT4 6.80pmol/L \downarrow ，TSH 5.35 μ IU/mL；FSH 0.41mIU/mL \downarrow ，LH <0.07mIU/mL \downarrow ，E2 79.86pmol/L \downarrow ，PROG 0.68nmol/L，PRL 29.14 μ g/L \uparrow ，To 0.67nmol/L \downarrow ；精氨酸兴奋试验：GH 0min 0.058 μ g/L，30min <0.05 μ g/L，60min 0.073 μ g/L，90min <0.05 μ g/L。胰岛素低血糖兴奋试验：GH 0min 0.083 μ g/L，15min <0.05 μ g/L，30min <0.05 μ g/L，60min <0.05 μ g/L，90min <0.05 μ g/L；ACTH 0min 3.33pmol/L，15min 3.53pmol/L，30min 3.04pmol/L，60min 2.6pmol/L，90min 2.89pmol/L；血 F 0min 27.34nmol/L，15min 40.79nmol/L，30min 29.42nmol/L，60min <25.7nmol/L，90min <25.7nmol/L；尿比重 1.010。骨龄 10.5 岁，垂体 MRI（图 2）：垂体前叶高径 0.3cm，垂体后

叶高信号异位，三脑室漏斗隐窝见结节状高信号，垂体柄未见显示。诊断：垂体柄阻断综合征、腺垂体功能减退症（肾上腺皮质功能减退症、甲状腺功能减退症、生长激素缺乏症）。给予优甲乐 50ug qd，氢化考的松 5mg bid，重组人生长激素 3u 皮下注射 qn。

垂体柄阻断综合征（pituitary stalk interruption syndrome, PSIS）是因垂体柄断裂消失或明显变细，导致垂体功能低下临床综合征，常伴有垂体前叶发育不良，垂体后叶异位（EPP）或缺如等垂体结构异常，可以导致一种或多种垂体激素缺乏（multiple pituitary hormone deficiency, MPH）。其发病率低，约为 0.5/10 万，男性多于女性，男女比为 2.3~6.9: 1[1]。

PSIS 的发病机制尚不十分清楚，研究主要集中于围生期损伤和先天性下丘脑-垂体发育不良两个方面。围生期损伤包括臀位产、肩先露、足先露、产钳助产、外伤及窒息等，其中臀位产报道率最高，占 60%~88.9%[2-4]。我国韩白玉[5]等总结 114 例 PSIS 患者，异常胎位（包括臀先露、肩先露）分娩 91 例，占 79.8%。目前报道的临床资料和假说无法明确解释臀位产和 PSIS 发生的因果关系，也没有提供由于臀位产导致垂体柄纤细或断裂的明确证据。PSIS 男性发病多于女性[1]，似乎提示 X 连锁遗传方式的可能。目前明确基因突变导致脑垂体胚胎发育异常仅见于 5% 的患者[6-8]，发现的致病基因有[9]LHX3/LHX4、OTX2、PROP1、HESX1、PROKR2、TGIF、GPR161、CDON、ROBO1。染色体微缺失及微重复也有报道[10-13]。

PSIS 的诊断主要依据特征性的临床表现及垂体 MRI 特点。垂体 MRI 特征性的表现为：（1）垂体前叶发育不良，凹陷；（2）垂体柄纤细或缺失，通常在平扫 MRI 上不可见，尽管有些垂体柄在增强 CT 上可见；（3）后叶高信号异位。异位可发生于沿漏斗区任何部位，最常见于第三脑室漏斗隐窝，但垂体后叶异位也有报道于健康者。根据垂体柄有无显示可分为垂体柄部分阻断型（pPSIS，垂体柄明显变细）、垂体柄完全阻断型（cPSIS，垂体柄断裂消失），均可伴/不伴垂体前叶发育不良、垂体后叶异位或缺如等。与 pPSIS 患儿相比，cPSIS 患儿发生 MPH 的风险更高。PSIS 患儿可因缺乏的激素不同，在不同生长发育期出现复杂多变的临床表现。新生儿期的 PSIS 患儿典型的临床特征为出生后不久即出现反应差、吸吮无力、惊厥、顽固性低血糖、低血钠、严重黄疸/胆汁淤积、小阴茎或隐睾，伴或不伴明显的生长迟滞，这个时期发病的患儿随着年龄的增长临床症状更严重、垂体激素缺乏比例更高、垂体结构损伤更为明显。儿童期确诊的 PSIS 多因为身材矮小、生长迟缓就诊，随着年龄的增长可能出现新的垂体激素缺乏。有中线发育异常的儿童，如门牙缺失、唇腭裂、胼胝体发育异常等表现时，必需完善垂体 MRI 检查，排除 PSIS。Pham[14]等报道 PSIS 在新生儿期即出现症状者占 20.6%，低

血糖发生率 16.0%，黄疸延迟 5.3%，畸形 29.3%，小阴茎 40.4%，隐睾 10.5%。具有垂体发育以外畸形的患者其诊断年龄显著早于不伴有发育畸形的患者（6.0 岁比 9.5 岁）[15]。我国刘子勤[16]等报道 13 例，诊断年龄 8 个月~16 岁，中位年龄 10 岁，11 例身高在第三百分位以下（84.6%），9 例骨龄落后且生长激素激发试验均无峰值，13 例中生长激素缺乏、甲状腺激素缺乏各 12 例（各占 92.3%），10 例均有继发性皮质功能减退（76.9%），13 例患儿垂体 MRI 均表现为垂体柄阻断或纤细，垂体前叶发育不良和垂体后叶异位高信号。

PSIS 的治疗目前激素替代是唯一有效的治疗方法，且需要终生替代。激素替代的顺序：肾上腺皮质激素、甲状腺素、生长激素、性激素等。对于垂体-性腺轴功能减退的 PSIS 患儿，影响激素替代治疗的因素多种多样，开始治疗的时机及采取的方案仍有很多不同的观点。在新生儿及婴儿期，存在隐睾的患儿，可在生后 36 个月内观察，如无睾丸的下降，推荐 1 岁内进行外科手术治疗[17]。小阴茎的治疗主要以雄性激素替代治疗为主，目前国际上尚未对剂量、方法、疗程达成共识，为减少治疗的不良反应（如骨龄超前、暂时性生长加速等），普遍采用短期小剂量疗法，3 个月为一个疗程，也有应用促性激素有效治疗小阴茎的研究。儿童期，仅限于改善小阴茎、小睾丸的症状。女性患儿缺乏特异性的临床表现，治疗仍有待研究。青春期后，治疗的主要目的是诱导和维持第二性征、诱导生殖功能形成。诱导男孩青春期发育的起始治疗时机不宜早于 12 岁，女孩不宜早于 10 岁[18-19]。仅有一小部分患者在治疗过程中出现逆转，且内源性性激素的自发分泌不一定能持续。男性患者，暂无生育需求的，睾酮替代治疗可促进男性化表现。有生育需求的有脉冲式 GnRH 生精和 HCG/HMG 联合生精两种方法。脉冲式 GnRH 生精需要患者垂体前叶存在足够数量的功能完整的促性腺激素细胞。女性患者，无生育需求时，予以周期性雌孕激素联合替代治疗，促进第二性征发育，有生育需求的，可行促性腺激素促排卵治疗或脉冲式 GnRH 治疗。



图1

42 垂体后叶异位，垂体柄消失（箭头）

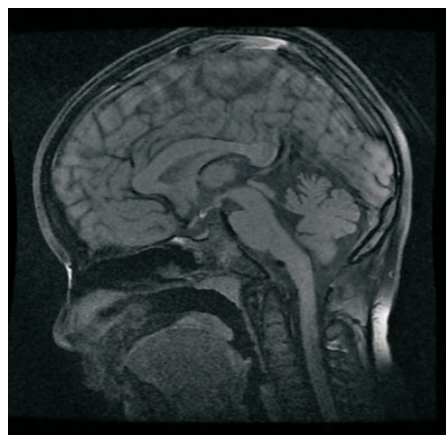


图2

垂体后叶高信号异位，垂体柄未见显示（箭头）。

参考文献

- [1] Manish Gutch, Sukriti Kumar, Syed Mohd Razi, et al. Pituitary stalk interruption syndrome: Case report of three cases with review of literature[J]. *J Pediatr Neurosci*, 2014, 9(2): 188-191.
- [2] Cruikshank DP. Breech presentation[J]. *Clin Obstet Gynecol*, 1986, 29(2):255-63.
- [3] Maghnie M, Larizza D, Triulzi F, et al. Hypopituitarism and stalk agenesis: a congenital syndrome worsened by breech delivery? [J]. *Horm Res*, 1991, 35(3-4):104-8.
- [4] Guo Q, Yang Y, Mu Y, et al. Pituitary stalk interruption syndrome in Chinese people: clinical characteristic analysis of 55 cases[J]. *PLoS One*, 2013,8(1):e53579.
- [5] 韩白玉, 张倩, 李乐乐, 等. 114例垂体柄中断综合征临床分析[J]. *中国医学科学院学报*, 2016,38(5): 534-548.
- [6] Voutetakis A, Sertedaki A, Dacou-Voutetakis C. Pituitary stalk interruption syndrome: cause, clinical manifestations, diagnosis, and management[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2016,28(4):545-50.
- [7] Karaca E, Buyukkaya R, Pehlivan D, et al. Whole-exome sequencing identifies homozygous GPR161 mutation in a family with pituitary stalk interruption syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015,100(1):E140-7.
- [8] Wang CZ, Guo LL, Han BY, et al. Pituitary Stalk Interruption Syndrome: From Clinical Findings to Pathogenesis [J]. *J Neuroendocrinol*, 2017,29(1).
- [9] 李桂梅, 王倩. 儿童垂体柄阻断综合征的临床表现、影像学特点及治疗随访[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018,33(8): 569-571.
- [10] El Chehadeh-Djebbar S, Callier P, Masurel-Paulet A, et al. 17q21.31 microdeletion in a patient with pituitary stalk interruption syndrome[J]. *Eur J Med Genet*, 2011,54(3):369-73.
- [11] Woods KS, Cundall M, Turton J, et al. Over- and underdosage of SOX3 is associated with infundibular hypoplasia and hypopituitarism [J]. *Am J Hum Genet*, 2005,76(5):833-49.
- [12] Nolen LD, Amor D, Haywood A, et al. Deletion at 14q22-23 indicates a contiguous gene syndrome comprising anophthalmia, pituitary hypoplasia, and ear anomalies[J]. *Am J Med Genet A*, 2006,140(16):1711-8.
- [13] Vetro A, Pagani S, Silengo M, et al. Severe growth hormone deficiency and pituitary malformation in a patient with chromosome 2p25 duplication and 2q37 deletion[J]. *Mol Cytogenet*, 2014,19;7:41.
- [14] Pham LL, Lemaire P, Harroche A, et al. Pituitary stalk interruption syndrome in 53 postpubertal patients: factors influencing the heterogeneity of its presentation[J]. *PLoS One*, 2013,8(1):e53189.
- [15] Yoon SC, Shin CH, Yang SW, et al. Clinical and radiological features of pituitary stalk lesions in children and adolescents[J].

Ann Pediatr Endocrinol Metab,2014,19(4):202-7.

[16] 刘子勤, 宋福英, 刘颖, 等. 儿童垂体柄阻断综合征 13 例[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(8):596-599.

[17] Chan E, Wayne C, Nasr A. Ideal timing of orchiopexy: a systematic review[J]. Pediatr Surg Int,2014,30(1):87-97.

[18] Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism--pathogenesis, diagnosis and treatment[J]. Nat Rev Endocrinol,2015,11(9):547-64.

[19] Han TS, Bouloux PM. What is the optimal therapy for young males with hypogonadotropic hypogonadism? [J]. Clin Endocrinol (Oxf),2010,72(6):731-7.

·病例报告·

反复糖尿病酮症酸中毒伴脂蛋白脂酶、载脂蛋白 A5 复合基因突变一例

王萍 于清 王晓娟 王小霞 曹文 王颜刚

糖尿病酮症酸中毒(DKA)是糖尿病主要急性并发症之一,其诱因包括感染、饮食或治疗不当及各种应激因素导致胰岛素缺乏,主要见于1型糖尿病(T1DM)患者。高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia, HTG)是中国人最最常见的脂质代谢异常,凡引起血浆中乳糜微粒和(或)极低密度脂蛋白(VLDL)升高的原因均可导致HTG。胰岛素缺乏可导致脂肪分解产生过多的脂肪酸,甘油三酯(TG)合成增加。TG水平超过11.29 mmol/L定义为重度HTG,其中部分患者合并脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL)、载脂蛋白(apolipoprotein, APO)等基因变异。单一基因突变在个体中的表达并出现有意义的病理生理学改变在临床上并不鲜见,而同时存在LPL和APO A5基因突变却未见报道。我们在一例反复发生DKA的患者体内发现了LPL和APO A5基因同时发生了错义突变,现报道如下。

病例资料 李某某,女,19岁,因“口干、多饮、多尿2年,恶心、呕吐1 d”于2014年4月收入青岛大学附属医院内分泌科。2年前无明显诱因出现口渴、思饮、喜冷饮,小便次数增多,体重逐渐减轻5 kg。1 d前进食冷饮后出现恶心、呕吐,无腹痛、腹泻,无发热、畏寒,当地门诊查血糖26.0 mmol/L。既往体健。足月分娩,出生体重3.3 kg,历史最高体重76 kg。月经正常。父母身体健康,无糖尿病和血脂代谢异常家族史。入院查体:血压125/68 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),呼吸22次/min,心率105次/min,体温36.8℃,身高164 cm,体重74.4 kg, BMI 27.66 kg/m²。皮肤弹性差,全身皮肤未见黄色瘤,颈后皮肤可见少许黑棘皮样变,双肺呼吸音粗,未闻及干湿性啰音,腹软,无压痛及反跳痛,双下肢无水肿。辅助检查:血气分析pH:7.16(参考值7.35~7.45,以下括号内均指参考值范围);HCO₃⁻:9.0(22.0~27.0)mmol/L;血糖23.7 mmol/L;尿常规酮体4+;糖化血红蛋白18.2%(4.5%~6.3%);血脂分析:总胆固醇(TC)6.03(2.32~5.62)mmol/L、TG 10.52(0.30~1.92)mmol/L、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)1.69(1.90~3.12)mmol/L、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)0.65(0.80~1.80)mmol/L、游离脂肪酸0.26(0.10~0.45)mmol/L;C肽兴奋试验(0、1、2 h分别为0.22~0.37~0.46 nmol/L(空腹参考值0.37~1.47 nmol/L);T1DM自身抗体(抗谷氨酸脱羧酶抗体、抗胰岛细胞抗体)阴性;血淀粉酶34.1(30~110)U/L。入院诊断:DKA、T1DM? 血脂代谢异常。

DOI: 10.3760/ema.j.issn.1674-5809.2018.11.000

作者单位:266003青岛大学附属医院内分泌科

—校

入院后给予静脉积极补液,前3天每日补液量4 000~7 000 ml,同时给予静脉小剂量胰岛素持续泵入,复查血气酸中毒纠正,尿酮体持续转阴,血糖降至8.4~13.6 mmol/L,总胆固醇5.89 mmol/L、TG 6.32 mmol/L、低密度脂蛋白胆固醇2.75 mmol/L、高密度脂蛋白胆固醇0.43 mmol/L、游离脂肪酸0.87 mmol/L。进一步完善尿微量白蛋白35.0(0~30)mg/L,眼底未见出血点及渗出。颈部血管超声:右侧颈总动脉粥样硬化斑块形成。在饮食控制的基础上,改为皮下胰岛素泵强化降糖治疗,全天最大剂量达98 U,同时加用非诺贝特调脂治疗及二甲双胍降糖治疗,但患者血糖、血脂均未达标。出院时给予地特胰岛素30 U/d、门冬胰岛素三餐前各10 U联合二甲双胍500 mg 3次/d降糖治疗,继续服用非诺贝特200 mg/d调脂治疗。2014年12月至2018年3月,该患者因饮食控制不当反复致DKA入院8次,治疗原则同前。在患者知情同意后,曾尝试给予沙格列汀及艾塞那肽降糖治疗,同时轮流给予非诺贝特、阿托伐他汀调脂治疗,但治疗效果均不满意,尤其在2014年12月及2015年11月就诊时,查TG分别为161.89 mmol/L和83.57 mmol/L,均立即行血浆置换治疗,病程中未出现胰腺炎,且复查C肽兴奋试验,胰岛功能较前部分改善。

在取得患者临床和遗传学研究的知情同意后,嘱患者禁食12 h抽取其本人及父母外周血,使用Genra Puregene试剂盒(德国Qiagen公司)提取DNA,使用PCR方法扩增LPL、APO C2、APO A5、高密度脂蛋白结合蛋白1(GPIIIBP1)、脂肪酶成熟因子1(LMF1),引物序列见表1。DNA样本进行全基因组测序。结果发现,该患者体内存在LPL(Ala288Thr)和APO A5基因(Gly185Cys)复合错义突变,反复测序验证结果准确(图1、2),而其父母基因表达均正常。

给予后续治疗方案为:(1)严格限制低脂固定碳水化合物饮食,鼓励多饮水;(2)非诺贝特200 mg/d调脂治疗;(3)甘精胰岛素26 U/d联合二甲双胍、阿卡波糖、维格列汀;(4)严密监测血糖、血脂和尿常规,当血糖、TG或尿酮体明显升高时,及时给予静脉胰岛素治疗,防止酸中毒发生。当然,根本治疗还有赖于基因靶向治疗,但目前尚处于实验阶段。现患者自行检测血糖6.8~19.2 mmol/L, TG 5.3~22.6 mmol/L,对该患者我们将继续进行跟踪随访。

讨论 人的LPL基因位于第8号染色体,包含10个外显子,共编码448个氨基酸,活性的LPL以同源二聚体形式

表 1 导致高甘油三酯血症的候选基因引物序列

基因	外显子	正义链(5'-3')	反义链(5'-3')
LPL	1	GTAGAGTGAACCCCTAAGCTAAGCG	ACGCCCGGTCTGCAGGTGGAGGG
	2	AACCCCTCAGTTAACCTCATATCC	CACCACCCCAATCACTCTTCCCC
	3	GAACAGCCGGTTTTCTGGCTCCAGTC	GCTAGTGGGTATTTTAAGAAAGCTTGTG
	4	GAATFAGTTTTTCAGTATTTCTATATTTGG	CTCTCAGAATGACAGCTTTTTCACC
	5	GCAGTGACATGCGAATGTCATAGG	GGACATTGGGTCAATAAGGTTAAGG
	6	CCACATCTCACCTATTTAGACATGCC	GCAGTGAGCATGATGAAATAGGACTCC
	7	GAGTTCATGTGTGTGCACCTTCCGG	CAGGAGAGGGACTGGTCCATGATG
	8	AAGTGGGGGGCAGGAGAGCTGATC	CATCAGTGGGGGTCTAAAGTGAAGG
	9	GATTCGTATGTGGCTGAGTGTGACAG	GCTGGTGTGGGGTGAAGAGGAAATCC
	10	CACATCTCCCTGGGTTTATTTCTCAC	GTAAGTTTGAGAAGGCCCTCAGTCC
APO C2	1	GCTGTGTCCAAGTCCATGC	GGGGGAGAGTGTGTCAGGAG
	2	GTTGTAAAAGCAGGGCCAG	GTAAGTGTCTATGGCTGCTG
	2	CTGCCCTCTCTTCTTCTCC	TCTGGTCTCTGGATGCAGT
	3	CATACCTGCCCGCTGTAGAT	TCAGGCTAGAGTGGGAGGA
APO A5	1,2	TAACAGGATTTCCGGCAGTT	ACAGAGTTGAGGAGCAGAGA
	3	GATGACTTGGGGACAAAGGA	ACTGGGCTTGGTGTCTTC
GPIHBP1	3	CTGGAATTTGGAGGGCTTG	CCCTTCTCAGTCCCAGTG
	3	CATCCAGCAGAACCTGGAC	CCCAACCAGGCCACTTTCA
	1	CTTCATCCCCTTACCGCAGC	CTCCTTCTTCTAAGCCCTG
	2	ATGCTTGGCCAGAGCAGGTGTC	GCCTGTGGCTTCCATCACAC
LMF1	3	CATCTGAGCAGTGGGTGCTGG	AGGTGGCTCTGCAGGGCTC
	4	AACACGGTAAGTGGGGCTG	CAAATCCATTCTCCAAAGCTGG
	1	AGCGAGAAGTGGGAAGGAG	CGGAGGACTCTCGAGGGAG
	2	TTGGCTTTTCCAGTGTTC	GCTCTGCCATGGCCTAAGTA
	3	CCTCGCAGGGCTTCCCTG	CGCCCATCACTGCCCTCC
LMF1	4	AGATCAGCCCTGTCTCAAGG	AGGAAGGAAACAGCCTGACC
	5	CTTGGTGGATGGTTCTCTT	AGAGCAAACCAGCTGCACTC
	6	AATGTCTCTTGGCCCTCT	AAGAAAGGGGGCTGTAATG
	7	CAGCTGGGTTTCAGTTGTGA	ACCCGAACTCACACACCTTG
	8	GCCAGGGTAGGAGAGAGTC	GCACTGTAACCCACCTGAA
	9	CTCTCAGTAGCCCTGACC	GTGGGGCTTCTAGAAACCTG
	10	CTGGGGCTTCTAGAAACCTG	GGTGCAGGTACAGGTGGTG
	11	CTGCTGGGGTCTACCTGT	CCTCCACGTCTCTCTTGG

注: LPL: 脂蛋白脂酶; APO: 载脂蛋白; GPIHBP1: 高密度脂蛋白结合蛋白 1; LMF1: 脂肪酶成熟因子 1

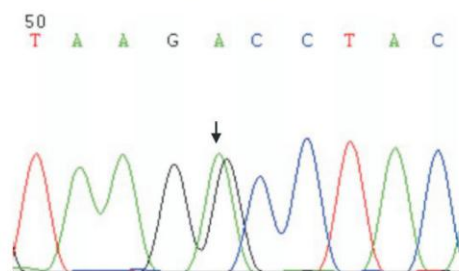


图 1 脂蛋白脂酶(LPL)基因测序图,箭头所指为突变位点 c.G862>A

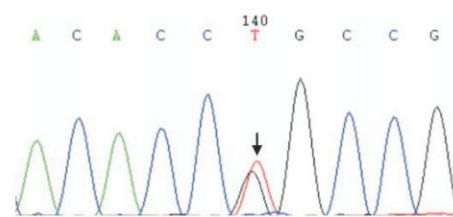


图 2 载脂蛋白 A5 基因测序图,箭头所指为突变位点 c.G553>T

上述细胞分泌后,即被转运到毛细血管的内皮细胞表面。LPL 是 TG 代谢过程中的限速酶,在糖基磷脂酰肌醇 GPIHBP1 帮助下,跨毛细血管内皮细胞,锚定在血管管腔

存在^[1-2]。LPL 主要在脂肪、骨骼肌、心肌、巨噬细胞合成,从

一校

中,可水循环血液中乳糜微粒和VLDL中的TG,产生游离脂肪酸并储存^[9]。目前为止,已经发现114个LPL基因突变可导致高乳糜微粒血症,但大部分的突变位于高度保守的4、5和6号外显子^[4]。LPL基因突变为常染色体隐性遗传,占原发性HTG病因的90%以上^[9]。多数LPL基因突变在不同程度上可导致酶浓度和活性下降,提示突变可能导致脂代谢紊乱^[9]。该患者在LPL基因上的6号外显子G>A突变(c.G862A),后者编码的氨基酸由丙氨酸变为苏氨酸。

APO A5是在比较人与鼠基因序列时发现的一种高度同源的基因^[7],人的APO A5基因定位于染色体11q23,基因全长1 889 bp,由4个外显子和3个内含子构成,编码366个氨基酸。APO A5蛋白的C端具有很高的脂质亲和力,其N端则主要由具有疏水性的 α 螺旋结构所组成。APO A5可增强LPL对TG的水解能力,这与其具有高疏水性相关^[9],已发现APO A5可促进LPL进入脂蛋白颗粒核心与TG相接触,加强对TG的水解,呈剂量依赖性刺激LPL活性^[9]。有研究提出APO A5的高表达与心血管疾病呈明显相关^[10]。APO A5具有基因单核苷酸多态性,且其基因多态性与体内血脂水平密切相关。该患者体内APO A5发生了G>T突变(c.G553T),后者编码的氨基酸由甘氨酸变为半胱氨酸,该基因突变导致APO A5辅助LPL能力下降,从而影响TG的水解。

本课题组前期发现同样来自LPL 6号外显子基因突变(c.T928C)可导致LPL的活性下降,突变对转录水平的mRNA含量无明显影响,但对转录后的修饰过程产生影响,抑制LPL在细胞内的转运,导致大量LPL在细胞内聚集,只有少数LPL在肝素的作用下才能分泌至胞外,且伴有LPL活性下降,从而引起临床高TG血症^[11]。高TG血症可抑制胰岛素的信号传递,导致糖刺激胰岛素的合成和分泌受限,胰岛素原/胰岛素分泌比值增加,引起并加重胰岛素抵抗,这一过程可称之为脂毒性。当胰岛素不敏感时,胰岛 β 细胞的内质网代偿增加合成大量的胰岛素,进而就会打破内质网的稳态,导致蛋白质折叠障碍或错误折叠,即未折叠蛋白反应,此过程又称为内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)。ERS导致的胰岛 β 细胞凋亡是2型糖尿病发病的重要环节之一^[12-14]。近来,本课题组对LPL c.T928C基因突变进行的动物实验发现,将此突变基因转染至C57小鼠进行正常饲养14周时,在TG还没有明显升高时,胰岛素水平已明显升高,且ERS的标志蛋白免疫球蛋白结合蛋白明显升高,提示由于突变的LPL错误蛋白表达增高,导致内质网稳态失衡,产生ERS,合成大量胰岛素。而突变组小鼠心肌组织中的磷酸化蛋白激酶B表达降低。胰岛素与胰岛素受体结合后激活下游的磷脂酰肌醇激酶通路,后者可激活下游的蛋白激酶B,使其发生磷酸化,使得胰岛素信号向下传递。磷酸化蛋白激酶B水平降低说明胰岛素信号的传导发生了改变,而此该改变并非源于胰岛素水平下降。在对突变小鼠心肌组织的电镜观察发现,线粒体排列紊乱,嵴变宽断裂,基质密度下降,其内形成空泡,出现线粒体损

伤。国内学者研究已证实,脂毒性可直接导致细胞内脂质沉积,线粒体结构紊乱,引起 β 细胞凋亡,第一时相胰岛素分泌受限^[15]。另外,高糖高脂诱导的线粒体超氧阴离子的过量产生是氧化应激损伤的始动因子。 β 细胞内清除氧自由基的过氧化物酶、过氧化氢酶和超氧化物歧化酶的含量较低,对活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)清除能力不足,因此对ROS导致的损伤十分敏感^[16]。ROS可直接损伤线粒体,引起线粒体功能障碍,进而损伤胰岛 β 细胞,影响葡萄糖刺激的胰岛素分泌,引起胰岛素抵抗。

同时存在LPL及APO A5基因突变的病例鲜有报道。本例患者在两种基因变异的共同作用,反复出现重度HTG,进而引发严重的胰岛素抵抗,表现为黑棘皮样变。在ERS、线粒体损伤等作用下,胰岛 β 细胞不断发生凋亡。当饮食或胰岛素注射不及时,体内酮体大量堆积,可反复出现酮症酸中毒。胰岛素本身就是一种有效的抗脂解剂,能够激活LPL活性,增强脂解作用。在多次住院期间给予补液及胰岛素治疗后,血糖及血脂均得到明显改善。

2型糖尿病患者常合并血脂代谢异常,血糖升高刺激胰岛素分泌增多,后者可促进肝脏合成TG和VLDL,超过肝外组织摄取和利用能力就会导致HTG,尤其是发生酮症酸中毒这种严重脱水情况下,HTG程度更重,但经过积极补液、胰岛素治疗后,血糖、血脂水平会快速下降。然而该患者的一个突出特点为重度HTG,因此,确定高TG的原因对制定治疗方案非常必要。

参 考 文 献

- [1] Lookene A, Bengtsson-Olivecrona G. Chymotryptic cleavage of lipoprotein lipase. Identification of cleavage sites and functional studies of the truncated molecule[J]. Eur J Biochem, 1993,213(1):185-194.
- [2] Oka K, Tkalecic GT, Nakano T, et al. Structure and polymorphic map of human lipoprotein lipase gene[J]. Biochim Biophys Acta, 1990,1049(1):21-26.
- [3] Davies BS, Beigneux AP, Barnes RH, et al. GPIIIBP1 is responsible for the entry of lipoprotein lipase into capillaries [J]. Cell Metab, 2010, 12(1): 42 - 52. DOI: 10.1016 / j. cmet.2010.04.016.
- [4] Brahm AJ, Hegele RA. Chylomicronaemia--current diagnosis and future therapies[J]. Nat Rev Endocrinol, 2015,11(6):352-362. DOI: 10.1038/nrendo.2015.26.
- [5] Chokshi N, Blumenschein SD, Ahmad Z, et al. Genotype-phenotype relationships in patients with type I hyperlipoproteinemia[J]. J Clin Lipidol, 2014, 8(3): 287 - 295. DOI: 10.1016/j.jacl.2014.02.006.
- [6] Liu Y, Lan Y, Lv W, et al. A Chinese patient with recurrent pancreatitis during pregnancy induced by hypertriglyceridemia associated with compound heterozygosity (Glu242Lys and Leu252Val) in the lipoprotein lipase gene[J]. J Clin Lipidol, 2016, 10(1): 199 - 203. e1. DOI: 10.1016 / j. jacl.2015.09.010.
- [7] Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA, et al. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing[J]. Science, 2001, 294

- (5540):169-173. DOI: 10.1126/science.1064852.
- [8] Beckstead JA, Oda MN, Martin DD, et al. Structure-function studies of human apolipoprotein A-V: a regulator of plasma lipid homeostasis[J]. *Biochemistry*, 2003, 42(31):9416-9423. DOI: 10.1021/bi034509t.
- [9] Schaap FG, Rensen PC, Voshol PJ, et al. ApoAV reduces plasma triglycerides by inhibiting very low density lipoprotein-triglyceride (VLDL - TG) production and stimulating lipoprotein lipase-mediated VLDL-TG hydrolysis[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(27): 27941 - 27947. DOI: 10.1074 / jbc. M403240200.
- [10] Yang Y, Waljee SM, Jin J, et al. Serum apolipoprotein A-V in patients with coronary artery disease and its association with triglyceride[J]. *J Clin Lipidol*, 2012, 6(5): 462 - 468. DOI: 10.1016/j.jacl.2012.02.004.
- [11] Lun Y, Sun X, Wang P, et al. Severe hypertriglyceridemia due to two novel loss-of-function lipoprotein lipase gene mutations (C310R/E396V) in a Chinese family associated with recurrent acute pancreatitis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(29):47741 - 47754. DOI: 10.18632/oncotarget.17762.
- [12] Hartley T, Siva M, Lai E, et al. Endoplasmic reticulum stress response in an INS-1 pancreatic beta-cell line with inducible expression of a folding-deficient proinsulin[J]. *BMC Cell Biol*, 2010,11:59. DOI: 10.1186/1471-2121-11-59.
- [13] Moore F, Santin I, Nogueira TC, et al. The transcription factor C/EBP delta has anti-apoptotic and anti-inflammatory roles in pancreatic beta cells[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2):e31062. DOI: 10.1371/journal.pone.0031062.
- [14] Negi S, Park SH, Jetha A, et al. Evidence of endoplasmic reticulum stress mediating cell death in transplanted human islets[J]. *Cell Transplant*, 2012,21(5):889-900. DOI: 10.3727/096368911X603639.
- [15] 卜石, 杨文英, 王昕, 等. 脂毒性对大鼠胰岛细胞凋亡的作用[J]. *中华糖尿病杂志*, 2004, 12(6):433-436. DOI: 10.3321/j.issn:1006-6187.2004.06.019.
- [16] Li M, Dou L, Jiao J, et al. NADPH oxidase 2-derived reactive oxygen species are involved in dysfunction and apoptosis of pancreatic β -cells induced by low density lipoprotein[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2012, 30(2): 439 - 449. DOI: 10.1159 / 000339037.

(收稿日期:2018-04-30)

(本文编辑:杨颖)

一校

13、关于儿童骨骼发育异常的 1 例病例报告

作者：胡航嘉，姜志红

(河南科技大学临床医学院，河南科技大学第一附属医院，中国洛阳 471003)

【摘要】：目的 探讨 DYNC2H1 基因杂合突变导致的骨骼发育异常的临床表现及基因变异情况。方法 收集 2018 年 9 月就诊于河南科技大学第一附属医院的 1 例临床资料，对其临床特征及基因检测结果进行分析。以“DYNC2H1”、“TRPS1”、“骨骼”及“TRPS1”、“DYNC2H1”“Bone”为关键词，查阅中国知网数据库、万方数据知识服务平台、PubMed 数据库，收集已报道 DYNC2H1 相关病例，并进行文献复习。结果 患儿因“发现窄胸廓 6 年，生长缓慢 5 年”就诊，左手 DR 正位片提示：掌指骨部分边缘欠光整，部分掌指骨干骺端呈杯口样，骨骺向内凹入；胸部正位 DR 提示：考虑窒息性胸廓发育不良。基因分析发现患儿在 TRPS1 基因存在一处杂合突变位点(c. A542G(腺嘌呤>鸟嘌呤))、DYNC2H1 存在两处杂合突变位点(c. G5621A(鸟嘌呤>腺嘌呤)，c. G5942A(鸟嘌呤>腺嘌呤))，考虑患儿临床表现与 DYNC2H1 基因的两处杂合突变有关，此杂合突变位点目前国内尚未见报道。结论 本病例患儿有胸廓异常、身材矮小、手指过短等临床表现与 DYNC2H1 基因所致短肋并胸廓发育不良 3 型伴或不伴多指畸形部分相符，为新发突变位点 c. G5621A(鸟嘌呤>腺嘌呤)、c. G5942A(鸟嘌呤>腺嘌呤)，对丰富致短肋并胸廓发育不良 3 型伴或不伴多指畸形的 DYNC2H1 基因突变谱及遗传咨询具有了一定的意义。

【关键词】：遗传性骨病；TRPS1 基因；DYNC2H1 基因；杂合突变

遗传性骨病通常是由于遗传物质发生变异后，产生的骨骼畸形或者发育不全的病症，可导致患者体格矮小、局部骨骼不成比例生长、局部骨骼发育不全等畸形症状，从而严重威胁患者的身体健康和儿童的正常发育^[1-3]。这类疾病除了会引起与骨骼相关的病变以外，还可能累及神经、心血管及其他系统，严重影响患者的正常生活。本文报道的是一例在 DYNC2H1、TRPS1 基因存在杂合突变，仅有骨骼发育异常而无其他系统受累的病例，目前国内尚无此突变位点的相关报道，希望此文能给各位同仁带来一些启发。

1. 病案资料

张某某，女，6 岁 10 个月，因“发现窄胸廓 6 年，生长缓慢 5 年”就诊于我院。

患儿系 G1P1，足月顺产，出生体重 3.2kg，生后即出现窄胸廓(具体数值家属诉不清)，无鸡胸、漏斗胸，无气喘、发绀、呼吸困难，无短肢及多指畸形等，未行诊治。2013 年因生长缓慢及胸廓发育异常就诊于郑州市第三人民医院，完善泌尿系彩超示：未见异常，胸部 DR

提示：考虑窒息性胸廓发育不良，未予特殊处理。2017年就诊于河南科技大学第一附属医院，左手DR正位片提示：掌指骨部分边缘欠光整，部分掌指骨干骺端呈杯口样，骨骺向内凹入；双侧锁骨正位片、胸骨侧斜位片、颈椎正侧位片、胸腰段正侧位片示：1. 双侧锁骨、胸骨及所示胸腰椎、骶尾骨未见明显骨质异常；2. 颈2、3椎体融合趋势。现上小学一年级，成绩尚可（语文、数学成绩均在85分左右）

父母表型无异常，非近亲结婚，母孕史无异常，孕期检查未见异常。

1.1 专科查体：

生命体征平稳，心肺腹查体未见异常，身高：106.5cm (<-2SD)；体重：15.0kg (<-2SD)；BMI：13.2；眉毛浓密，前额发际线较高，长睫毛，塌鼻梁，头颅无畸形，前囟已闭，毛发分布正常，视力及听力无异常，全身除头面部外皮肤发花，可见血管交织成网格状，以双下肢为著，胸廓狭长，外观对称，横径及前后径小，测量胸围40.0cm，无鸡胸、漏斗胸、桶状胸，乳距正常，肋间隙正常，无凹陷，无压痛及叩击痛，无水肿、皮下气肿、肿块，两侧大拇指短，食指与中指间似有指蹼，无关节疼痛及活动受限，四肢肢端暖，神经系统查体未见异常。

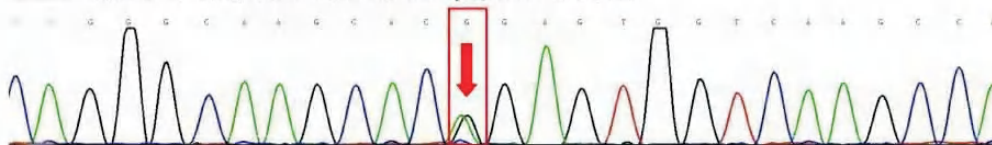
1.2 基因检查

根据患儿生长发育迟缓、胸廓畸形、皮肤发花等多方面异常，且伴有特殊面容，考虑存在遗传性疾病可能，予完善全外显子测序以明确病因。经医学伦理审核，患儿父母签署知情同意后抽取患儿及其父母外周血送至百世诺（北京）医学检验实验室。

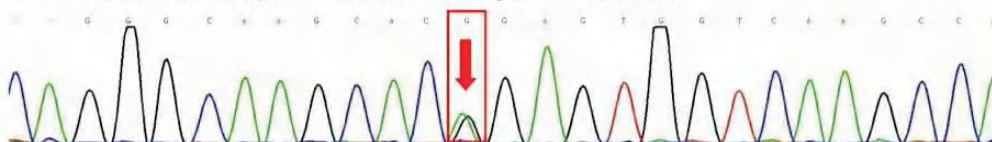
基因检测结果显示：受检者及家系遗传检测结果回示：1. 与遗传表型相符的结果：无；2. 与遗传方式明确的疾病相符的结果（AD）：无；3. 与遗传方式明确的疾病相符的结果（AR）：无；4. 与遗传方式明确的疾病相符的结果（XL）：无；5. 与遗传方式不明确的疾病相符的结果：无；外显子（Exon）CNV检测结果：未检测到存在明显CNV异常。结果提示该样本在TRPS1基因的exonic区域发现一处杂合突变位点：c.A542G（腺嘌呤>鸟嘌呤）；在DYNC2H1exonic区域上还存在两个突变位点，分别为c.G5621A（鸟嘌呤>腺嘌呤），c.G5942A（鸟嘌呤>腺嘌呤）。

2、TRPS1 基因 c.A542G (p.Q181R) 突变位点结果详情

患者 (先证者)：发现 TRPS1 基因 c.A542G (p.Q181R) 杂合突变



患者父亲 (先证者父亲)：发现 TRPS1 基因 c.A542G (p.Q181R) 杂合突变



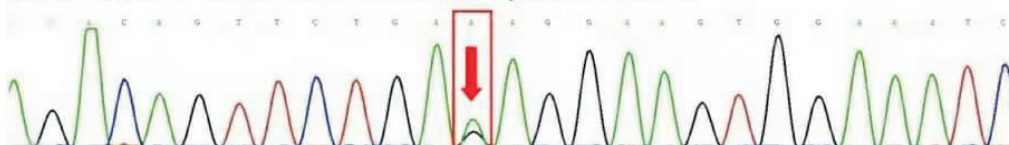
患者母亲 (先证者母亲)：未发现 TRPS1 基因 c.A542G (p.Q181R) 杂合突变



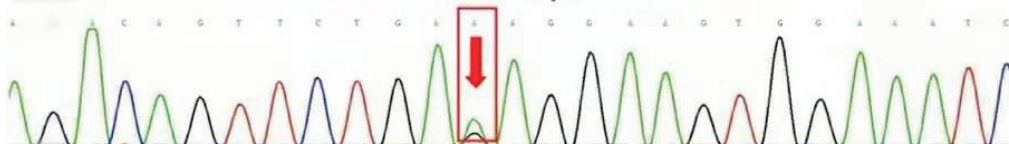
2. 讨论

2、DYNC2H1 基因 c.G5621A (p.R1874K) 突变位点结果详情

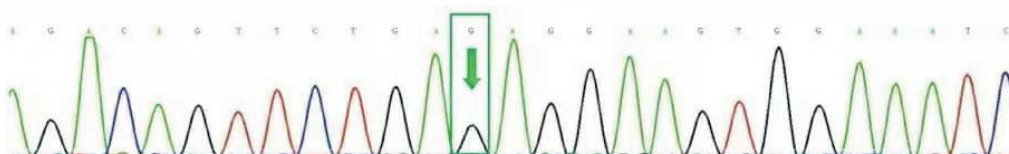
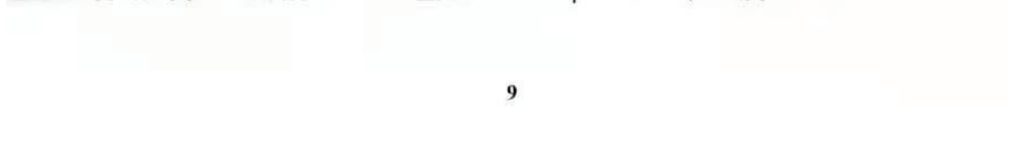
患者 (先证者)：发现 DYNC2H1 基因 c.G5621A (p.R1874K) 杂合突变



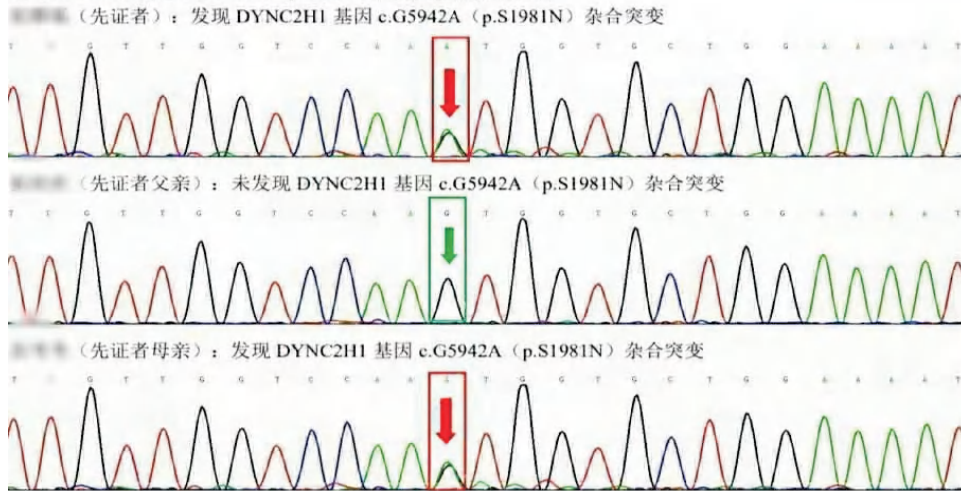
患者父亲 (先证者父亲)：发现 DYNC2H1 基因 c.G5621A (p.R1874K) 杂合突变



患者母亲 (先证者母亲)：未发现 DYNC2H1 基因 c.G5621A (p.R1874K) 杂合突变



2、DYNC2H1 基因 c.G5942A (p.S1981N) 突变位点结果详情



2. 讨论

通过上述的全外显子单基因病分析结果,未发现明确与本疾病病因相关的基因异常结果。但是在此次检测结果中,存在其他基因突变位点,可能与该患者的临床表现存在一定的相关性。图 3 可知该样本在 TRPS1 基因(遗传方式为 AD)的 exonic 区域发现一处杂合突变位点: c. A542G(腺嘌呤>鸟嘌呤),导致氨基酸改变 p. Q181R(谷氨酰胺>精氨酸);此基因缺陷多导致毛发-鼻-指(趾)综合征(AD, OMIM: 190351),出现毛发、颅面及骨骼发育异常^[4],这与患者临床表型(身材矮小、骨骼发育异常、手指过短)部分相符;如图 1、2 所示,该样本在 DYNC2H1 基因(遗传方式为 AR, A0)的 exonic 区域上还存在两个突变位点,分别为 c. G5621A(鸟嘌呤>腺嘌呤), c. G5942A(鸟嘌呤>腺嘌呤),将分别导致氨基酸 p. R1874K(精氨酸>赖氨酸)、p. S1981N(丝氨酸>天冬酰胺)改变, DYNC2H1 基因缺陷将导致短肋并胸廓发育不良 3 型伴或不伴多指畸形(AR, OMIM: 613091),与受检者临床表型(胸廓异常、身材矮小、手指过短)部分相符。

在上面提到的两个基因中,TPRS1 基因在 ClinVae 数据库中已收录,为常染色体显性遗传,其所导致的毛发-鼻-指(趾)综合征,症状与患者部分相符,收录突变的致病性为“可能良性突变”,根据图 11 中的一代验证结果表明此突变来源于父亲;而 DYNC2H1 基因中的两个突变位点,分别来自于父亲与母亲,该基因缺陷导致常染色体隐性遗传的短肋并胸廓发育不良 3 型伴或不伴多指畸形,与症状与患者有部分相符,父母为携带者,没有临床相关症状,家族中也未有与此综合征有关的相似表现。

根据上述的分析,我们可以得知,突变的 TPRS1 基因来源于父亲,为常染色体显性遗传,但父亲却未表现出与此综合征有关的相似症状,目前考虑 TPRS1 基因与患者的症状并不存在

相关性；而 DHYC2H1 基因的两个突变位点分别来自于患者父母双方，且为常染色体隐性遗传，其突变所致的疾病与患者临床症状部分相符，但在数据库中尚未收录，致病性未知，软件预测显示有一定的可能为致病突变，但是由于目前缺乏足够的证据验证此基因上两个突变位点与患者的临床症状存在关联，尚不能得出确定结论，需要继续追踪观察，并取得更多的病例以提供更多的数据证明二者的相关性。

参考文献

- [1] Miotke L, Lau BT, Rumma RT, et al. High sensitive detection and quantitation of DNA copy number and single nucleotide variants with single colored droplet digital PCR [J]. Anal Chem, 2014, 86 (5): 2618-2624
- [2] 郭奕斌. 遗传性骨病的基因诊断进展[J]. 中国产前诊断杂志（电子版），2015, 7(4): 9-15
- [3] 章振林, 张增, 魏哲. 遗传性骨病及二代测序技术应用进展[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, (3): 203-208
- [4] 陈柳青, 曾学思, 姜群, 张荣林, 李阿梅, 孙建方. 毛发-鼻-指（趾）综合征[J]. 临床皮肤科杂志, 2006, 35(11): 711- 712

· 病例报告 ·

以癫痫发作起病的线粒体 tRNA^{Leu(UUR)}A3243G 基因突变
糖尿病一例韩玉鑫¹ 方琨² 吕雪¹ 郝文卿¹ 吕敏¹ 杨乃龙¹¹青岛大学附属医院内分泌科 266000; ²青岛市市立医院健康管理中心 266071

通信作者:杨乃龙, Email: nailongy@163.com

【摘要】 回顾 1 例以癫痫发作起病的线粒体 tRNA^{Leu(UUR)}A3243G 基因突变糖尿病。该病以母系遗传、血糖升高、多伴有听力障碍为特征,可合并全身多系统疾病,具有遗传倾向。临床如未及时治疗,可致家族聚集发病。临床医生应提高对 MIDD 的认识,早期识别,做好优生监督。

【关键词】 糖尿病; 线粒体; 癫痫; 基因突变

Maternally inherited diabetes mellitus associated with the mitochondrial tRNA^{Leu(UUR)}A3243G mutation and seizure onset: one case report and literature review

Han Yuxin¹, Fang Kun², Lyu Xue¹, Hao Wenqing¹, Lyu Min¹, Yang Nailong¹¹Department of Endocrinology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, China;²Health Check-up Center, Qingdao Municipal Hospital (East), Qingdao 266071, China

Corresponding author: Yang Nailong, Email: nailongy@163.com

线粒体基因突变糖尿病,又称母系遗传糖尿病伴耳聋(maternally inherited diabetes and deafness, MIDD),是由呼吸链缺乏、胰岛β细胞功能缺陷所致的一组以母系遗传、血糖升高、多伴有听力障碍为特征的糖尿病,以线粒体亮氨酸转运 RNA[tRNA^{Leu(UUR)}]上的线粒体核苷酸序位 3243 上的 A→G (A3243G) 突变最为多见,除此之外, nt3316G→A、nt3394T→C、nt16198T→C 等也是常见的突变型。世界卫生组织及中国指南将其归类为胰岛β细胞功能缺陷所致单基因突变糖尿病,国内突变率为 0.4%~1.8%,国外为 0.5%~2.8%^[1-3]。除 MIDD 外,该突变还可出现在线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作(mitochondrial encephalopathy lactic acidosis stroke-like episodes, MELAS)、肌阵挛癫痫伴破碎红纤维综合征、进行性眼外肌麻痹、肥厚性心肌病等多种疾病^[4]。临床如未及时治疗,可致家族聚集发病。笔者结合 1 例 tRNA^{Leu(UUR)}A3243G 突变型 MIDD 患者的临床资料,对该疾病的研究进展、临床表现、诊断及治疗进行分析。

病例资料 患者男,汉族,17 岁。因“抽搐 2 周”于 2017 年 7 月 20 日就诊于我院。患者 2 周前无明显诱因出现发作性意识丧失伴肢体抽搐,伴精神异常,发作时双眼斜视、双手握拳、四肢抽搐、意识丧失,持续数分钟,完善颅脑

磁共振检查示右颞顶叶皮层区多发性脑梗死灶可能性大,小脑和脊髓萎缩。给予奥卡西平 300 mg,每日两次,未再发作。2 年后患者出现消瘦,体重减轻 10 kg,无烦渴、多饮、多尿、胸痛、呼吸困难等。出生后运动发育、智力及生理发育与同龄儿无异,即将完成高中学业,成绩一般,性格易怒。家族史:母亲、外婆患糖尿病,均 30 余岁起病,否认家族中其他成员患此病及其他遗传相关性疾病。体格检查:身高 168 cm,体重 55 kg,体质指数 19.49 kg/m²,体重最高 65 kg,血压正常。神清,反应稍迟钝,记忆力、计算力较差,理解力、定向力一般,双侧眼睑无下垂,眼球活动自如,眼震(+/-)。双侧瞳孔等大等圆,对光反射灵敏。双侧鼻唇沟无变浅,伸舌居中。视力:左眼 0.8,右眼 1.0;颈软,无抵抗。心肺腹查体未见明显异常。四肢肌力 5 级,肌张力正常,腱反射(+),脑膜刺激征、病理征未引出,指鼻试验、轮替试验欠稳准,深浅感觉无异常。辅助检查:空腹血糖 11.87 mmol/L,糖化血红蛋白 13%,C 肽 3.44 ng/ml,胰岛素 14.08 mIU/L,肌酸激酶 205 U/L,肌酸激酶同工酶 75 U/L。动脉血气:pH 7.37,乳酸 1.7 mmol/L。尿常规:尿糖(3+),酮体(+),蛋白(+/-);尿微量白蛋白/肌酐 39.38 mg/g。超声心动图:左心室舒张末期内径 5.2 cm,左心室后壁舒张期厚度 1.2 cm,左

DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20200515-00307

收稿日期 2020-05-15 本文编辑 张志巍

引用本文:韩玉鑫,方琨,吕雪,等.以癫痫发作起病的线粒体 tRNA^{Leu(UUR)}A3243G 基因突变糖尿病一例[J].

中华糖尿病杂志, 2020, 12(12): 1048-1050. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20200515-00307.



心室射血分数 50%，左心室扩大，左心室心肌肥厚，二尖瓣反流，左心室舒张与收缩功能减低。眼科及听力检查未见明显异常。基因检测方法：采集患者外周血 2 ml，-20℃低温保存备用。由青岛金域医学检验所利用 QIAamp DNA 试剂盒提取外周血的基因组 DNA，经纯化、扩增、测序后筛选出 3243 位点所在的 mt.3150~3403 为可疑突变片段，设计引物进行 PCR 扩增后利用 Sanger 法基因测序，可见 mt.3243A>G 杂合突变，变异频率约为 56% (图 1)。

此例患者以癫痫发作起病，入院后超声心动图提示心肌肥厚，2 年后出现血糖升高，有明确母系家族史，结合常规实验室和线粒体基因检查，确诊为 MIDD。就诊后嘱患者低碳水化合物饮食，给予阿卡波糖 100 mg 每日 3 次、沙格列汀 5 mg 每日 1 次治疗至今。门诊随访：空腹血糖 (1-2-3-6 个月) 5.40-7.30-6.14-6.09 mmol/L，糖化血红蛋白 (1-2-3-6 个月) 9.5%-5.1%-5.8%-6.3%，C 肽 (9 个月) 2.07 ng/ml，胰岛素 (9 个月) 7.18 mIU/L。

讨论 线粒体 tRNA^{Leu(UUR)}A3243G 基因突变型发现于 1992 年，最初由 Billinger 等^[5]在一母系遗传的糖尿病家系中获得。同年，van den Ouweland 团队利用分子生物学技术发现此为 tRNA^{Leu(UUR)}A3243G 突变，该突变最早证明与 MELAS 相关^[6]。随后多国学者在非胰岛素依赖型糖尿病患者中发现此类突变，我国首例由上海市糖尿病研究所行基因诊断初筛时获得^[7]。

MIDD 的病理生理变化主要发生在线粒体内。线粒体的氧化磷酸化是细胞供能的中心环节，包括胰岛 β 细胞、脑细胞、小血管平滑肌以及内耳血管边缘细胞在内的各种器官组织均需此过程提供三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP)。以胰岛 β 细胞为例，线粒体 DNA 的环状双螺旋结构包含介导氧化磷酸化的基因。正常情况下，血浆中的葡萄糖通过氧化磷酸化产生 ATP，并转运至胰岛 β 细胞内，使胞内 ATP/二磷酸腺苷水平升高，依赖于 ATP 的 K⁺通道关闭，膜电位极化，继而 Ca²⁺通道开放，Ca²⁺进入细胞内，使胞内的 Ca²⁺浓度增加，细胞分泌胰岛素。而在此类疾病中，A3243G 突变位于 tRNA^{Leu(UUR)}的双氢嘧啶环上，该位点前后的 13 个碱基是线粒体转录因子的结合位点，此突变不仅改变 tRNA^{Leu(UUR)}的双氢嘧啶环，影响 tRNA^{Leu(UUR)}的合成，同时也使线粒体末端转录异常，使氧化磷酸化基因的翻译过程出现障碍，ATP 合成减少，最终影响葡萄糖介导的胰岛素分泌；另外，突变致高毒性 OH⁻增多，通过氧化应激引起 DNA

破坏，也可能是致病的重要原因^[8]。以上过程发生在胰腺，导致血糖升高，发生在其他器官组织，则会致癫痫发作、卒中样表现，甚至听力受损，最终发生与基因突变相关的多种综合征。

MIDD 的临床表现有：(1)母系遗传；(2)发病早，平均发病年龄在 30 岁以下；(3)绝大多数为非肥胖型；(4)谷氨酸脱羧酶抗体阴性；(5)感音神经性耳聋，以高频为主，听力呈进行性下降；(6)胰岛素分泌功能进行性衰退，胰岛素抵抗不明显；(7)合并其他系统疾病，可累及神经肌肉系统 (如癫痫、卒中样发作等)、心肌 (如心脏病、传导阻滞)、视网膜、肾脏等，发病趋向年轻化^[9]。本研究病例符合以上除耳聋外的大部分临床表现，临床诊断 MIDD 较容易。但由于患者以癫痫发作起病，虽有抽搐症状，但查乳酸水平、颅脑磁共振成像等均与 MELAS 不符，首诊为神经内科，易被误诊为脑炎、单纯癫痫发作、脑梗死等延误治疗；其次，患者起病早，在未完善基因的情况下，需与其他基因遗传病相鉴别。

MIDD 的个体化管理仍在探索，现有的治疗包括：(1)饮食：该例患者目前选择生酮饮食，随访半年内未出现 MELAS 相关症状，复查胰岛功能在正常范围内有所下降，可能提示胰岛细胞获得休息，不再保持高分泌状态，也可能是患者的胰岛功能在进行性衰退，仍需进一步随访观察。有研究指出，生酮培养基可选择性干扰呼吸链功能，提高线粒体蛋白质合成能力，因此，生酮饮食具有较好的实验价值；但也有专家提倡适当放宽饮食控制。(2)运动：因本病致血清乳酸水平升高，患者不宜剧烈运动，提倡有氧运动为主。(3)药物：①磺脲类药物可用于早期胰岛功能尚可的患者，随着胰岛功能进行性衰退，应尽早应用胰岛素治疗；避免使用二甲双胍，以免发生乳酸酸中毒。②有少数应用泛醌、泛癸利酮改善胰岛 β 细胞功能的案例。③环孢素可预防线粒体 DNA 所致心脏疾病；④应用辅酶 Q₁₀、线粒体辅助因子 (肉碱、维生素 B、C、K 等)、肌酸改善呼吸链功能。在该患者的诊疗过程中，根据胰岛功能，选择 α-糖苷酶抑制剂、二肽基肽酶 4 抑制剂降糖，随访时血糖控制良好；患者体型消瘦，继续监测血糖及胰岛功能，必要时应用磺脲类或胰岛素，促泌或替代者治疗的同时，还可达到增重目的。(4)基因：是治疗线粒体疾病的根本方法，某些基因层面的干预手段也取得一定成效^[10-11]。另外，妊娠女性有早产和胎盘植入的风险，应在妊娠晚期严密监测，避免使用硫酸镁加重肌肉损伤^[11]。

自线粒体 tRNA^{Leu(UUR)}A3243G 基因突变糖尿病被发现后的近 30 年间，人们对这一疾病的病因、病理生理、诊断及治疗的认识更加深刻，由于 tRNA^{Leu(UUR)}上的 3243 位点发生 A→G 突变，导致线粒体功能异常，表现于不同靶器官而形成综合征。该患者以癫痫发作起病，却无典型的 MELAS 相关证据支持，在之后随访中，逐渐出现血糖异常、心肌肥厚等表现，才将

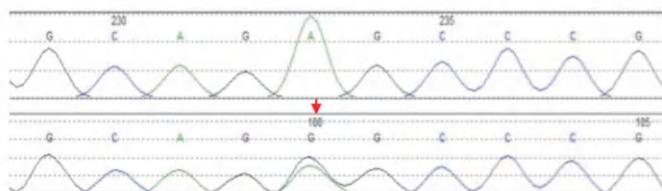


图 1 受试者基因检测结果。线粒体亮氨酸转运 RNA 的核苷酸序位 3243 上的 A→G 突变，即 tRNA mt.3243A>G 变异频率约 56% (红↓)

研究者的关注点集中于MIDD。治疗方面以生酮饮食联合 α -糖苷酶抑制剂、二肽基肽酶4抑制剂为主,目前的随访结果暂不能说明患者的胰岛功能变化,仍需观察。作为一种基因突变类疾病,针对基因治疗方面的研究需进一步开展,以期达到根治疾病或改善预后的目的。通过回顾此病例,希望增加临床医生对该疾病的认识,在更好的根治方法问世前,做好早期诊断,优生监督。

利益冲突 所有患者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation[J]. Diabet Med, 1998, 15(7): 539-553. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1):4-67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.
- [3] Guillausseau PJ, Massin P, Dubois-LaForgue D, et al. Maternally inherited diabetes and deafness: a multicenter study[J]. Ann Intern Med, 2001, 134(9 Pt 1): 721-728. DOI: 10.7326/0003-4819-134-9_part_1-200105010-00008.
- [4] Koga Y, Akita Y, Takane N, et al. Heterogeneous presentation in A3243G mutation in the mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene[J]. Arch Dis Child, 2000, 82(5): 407-411. DOI: 10.1136/adc.82.5.407.
- [5] Ballinger SW, Shoffner JM, Hedaya EV, et al. Maternally transmitted diabetes and deafness associated with a 10.4 kb mitochondrial DNA deletion[J]. Nat Genet, 1992, 1(1): 11-15. DOI: 10.1038/ng0492-11.
- [6] van den Ouweland JM, Lemkes HH, Ruitenbeek W, et al. Mutation in mitochondrial tRNA(Leu) (UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness[J]. Nat Genet, 1992, 1(5): 368-371. DOI: 10.1038/ng0892-368.
- [7] 项坤三, 王延庆, 吴松华, 等. 线粒体 tRNA~(Leu)(UUR) 基因突变糖尿病——患病率估测、临床特点及基因诊断途径 [J]. 中国糖尿病杂志, 1995, 3(3): 129-135. DOI: 10.3321/j.issn:1006-6187.1995.03.008.
- [8] 盛春华, 张桂珍. 线粒体基因 tRNA(Leu)(UUR)A3243G 突变糖尿病的研究进展 [J]. 中国糖尿病杂志, 2006, 14(3): 239-240. DOI: 10.3321/j.issn:1006-6187.2006.03.029.
- [9] Suzuki S, Oka Y, Kadowaki T, et al. Clinical features of diabetes mellitus with the mitochondrial DNA 3243 (A-G) mutation in Japanese: maternal inheritance and mitochondria-related complications[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2003, 59(3): 207-217. DOI: 10.1016/s0168-8227(02)00246-2.
- [10] 马丽晶, 徐勉. 线粒体基因突变所致糖尿病发病机制及治疗进展 [J]. 医学综述, 2010, 16(2):275-277. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2010.02.040.
- [11] Donovan LE, Severin NE. Maternally inherited diabetes and deafness in a North American kindred: tips for making the diagnosis and review of unique management issues[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(12): 4737-4742. DOI: 10.1210/jc.2006-1498.

15、表现为特殊类型糖尿病的 Werner 综合征 1 例

作者：王洁 彭慧芳 马瑜瑾 李利平 姜宏卫

河南科技大学第一附属医院内分泌科

目的：Werner 综合征又称成人早衰症，是一种罕见的常染色体隐性遗传的退行性疾病，可伴有特殊体型、早衰表现、皮肤改变、眼部病变、内分泌障碍、肿瘤倾向等。国内罕见以糖尿病就诊的 Werner 综合征的病例报道。我们收治了一例以糖尿病、脂肪萎缩、难治性足溃疡、双眼早发白内障、性腺功能减退为特点的特殊类型糖尿病 1 例，经全外显子基因检测发现 *WRN* 基因突变，确诊为 Werner 综合征。

方法：完善一般情况、常规检查、垂体及其靶腺功能评估、风湿免疫相关抗体检测、糖耐量+C 肽释放试验、HCG 兴奋试验等，行心电图、胸片、心脏彩超、腹部彩超、生殖系统彩超、下肢动脉血管彩超、肌电图等检查，病情指向特殊类型糖尿病后完善全外显子基因检测。

结果：患者 40 岁中年男性，体型消瘦。皮肤薄、弹性低，颜面及双足皮肤呈腊样改变，眉毛、头发稀疏，声音嘶哑，未见胡须，喉结不明显。甲状腺未触及肿大。胸部及脊柱未见畸形，肝脾肋下未及。外生殖器幼稚。四肢纤细，皮下脂肪减少。足背动脉搏动可，左足可见 2 个溃疡创面。HbA1c 8.00 ↑%，高脂血症：TG 11.19 ↑ mmol/L、TC 9.06 ↑ mmol/L，肝功能损伤：GGT 77.00 ↑ U/L，亚临床甲减：TSH 7.49 ↑ uIU/ml，高促性腺功能减退：FSH 30.40 ↑ mIU/ml、T 53.54 ↓ ng/dl，ACTH 及皮质醇节律无异常，糖尿病抗体、抗核抗体谱、免疫球蛋白及补体、血管炎全项均阴性，染色体核型分析：46,XY。心电图示：窦性心律，心率 88 次/分，心室预激波（A 型）。腹部彩超示：脂肪肝、肝内胆管结石形成。生殖系统彩超示：睾丸体积缩小并睾丸微石症待排。肌电图示：下肢周围神经损害。心脏彩超及下肢动脉血管彩超未见明显异常。行全外显子基因检测，其 *WRN* 基因存在 2 个突变：C.3384-1G>C、C.3744dupA，且患者的表型中有多种表型（糖尿病、脂肪萎缩、足溃疡、白内障、性腺功能减退、心脏病）都符合 Werner 综合征的常见表型。

讨论：Werner 综合征临床谱广，在疾病发生发展的过程中可能就诊不同的科室，认识不足则容易导致误诊。患者多种临床表型，应用一元论解释，突出基因检测分析在疾病诊断中的作用。迄今尚无有效的治疗方法，以对症治疗为主，另外有人使用 rhIGF-1 及合成代谢药等治疗。由于该病溃疡好发于肢端，而其皮肤、皮下组织明显萎缩，局部血供较差，而且最好以岛状或轴型皮瓣修复，可改善局部血供，减低复发。该病的病因（包括端粒酶以及染色体等方面的研究）及进一步治疗（如基因治疗）等尚在探索中。

16、多发性内分泌腺瘤 2B 型一例并文献复习

作者：逯海波¹ 马瑜瑾¹ 邓琼琼¹ 王洁¹ 姜宏卫¹

¹ 河南科技大学第一附属医院 内分泌科 471000

多发内分泌腺瘤 2 型 (multiple endocrine neoplasia type 2, MEN2) 是以甲状腺髓样癌 (MTC)、嗜铬细胞瘤 (PCC), 以及原发性甲状旁腺功能亢进症 (PHPT) 为特征的常染色体显性遗传疾病。该病属于罕见病, 人群患病率约 1/30,000, 男女发病比例相当, 共同的遗传缺陷为 10 号染色体上的 *RET* 原癌基因激活突变。根据其临床表型不同, 分为: 2A 型 (MEN2A) 和 2B 型 (MEN2B)。MEN2A 可分为 4 种亚型: (1) 经典 MEN2A (2) MEN2A 伴皮肤苔藓淀粉样变 (CLA) (3) MEN2A 伴赫什朋病 (HD) (4) 家族性甲状腺髓样癌 (FMTC)。其中 MEN2B 更为罕见, 约占 MEN2 的 8-15%。迄今国内有关 MEN2B 病例累计报道不超过 30 例。本研究通过回顾 1 例 MEN2B 患者的临床特点、以提高对该罕见病的认识。

临床资料

29 岁男性, 以“发现颈部包块 1 月余”为主诉于 2020 年 5 月我院就诊。查体: Ht 161cm Wt 38 Kg BMI 14.65Kg/m² 体型消瘦, 四肢细长, 双唇肥大外翻, 舌尖可见大小不等粟粒状结节 (图 1), 左侧颈部可触及数枚肿大淋巴结, 双侧甲状腺均可触及一大小约 1.5cm*1.0cm 结节, 质硬, 边界欠清, 无压痛, 双下肢无指凹性水肿, 高足弓。追问病史, 自幼反复腹胀、暖气。家族史: 母亲 28 岁去世, 死因不详, 双唇肥大外翻。有 1 姐, 早产夭折。有 1 子 1 女, 无异常。辅助检查: 癌胚抗原 (CEA) >1000ng/ml (0-4.3), 降钙素 (CT) >2000pg/ml (0-9.52), 甲状腺超声: 甲状腺位置正常, 形态如常, 左叶横切面大小约 12.9*16.3 mm, 右叶横切面大小约 12.9*16.0mm, 峡部厚约 2.0mm。左侧叶可见三个大小分别为 13.8*9.6mm、6.8*6.6mm、4.9*3.5mm 的低回声结节, 形态规则, 边界清, 可见低回声晕, 内部可见微小钙化。其中左侧甲状腺中极, 浅层, 近内侧, 大小约 12.2*7.9mm, 最大径 >10mm, 纵横比 <1, 边缘不规则, 边界模糊, 内部结构实性, 内部微小钙化。颈部淋巴结彩超: 双侧颈部淋巴结肿大, 左侧颈部可疑淋巴结转移。甲功 (-)。全身骨显像: 多发放射性增高区, 不除外肿瘤骨转移。甲状腺结节活检: 符合 MTC, 颈部淋巴结转移, 免疫组化: CK (+)、TG (-)、CT (+)、Ki67 40%、S-100 (-)、CgA (+)。立位腹平片: 弥漫性肠管积气。血浆甲氧基肾上腺素类物质: 3-甲氧基酪胺 <0.08nmol/L (<0.18=、甲氧基肾上腺素 0.18nmol/L (≤0.50)、甲氧基去甲肾上腺素 0.56nmol/L (≤0.90)。 *RET* 基因 (图 3): 10 号染色体 16 号外显子第 918 密码子突变 (p.M918T), c.2753T>C, ATG→ACG, 导致蛋氨酸变为苏氨酸。¹³¹I-间碘苄胍 (MIBG) 显像提

示双侧肾上腺区放射性摄取增高。给予安罗替尼 12mg qd, 2w on/1w off, 共半年, 截止投稿时患者仍存活, MTC 肿瘤体积稳定, 颈部淋巴结明显缩小。

家系调查

采用系谱分析法, 绘制家系图谱 (图 2)。给予患者子女 *RET* p. M918T 基因家系验证, 提示其子女无基因突变。

讨论

该患者病例特点: 青年男性, 幼年起病, 慢性病程, 病程中逐渐出现双唇肥大、舌尖粟粒状结节、高足弓、小肠积气, 本次入院发现 MTC、双侧 PCC, 可疑家族史, *RET* p. M918T 基因突变 (+)。

95% 的 MEN2B 患者为第 16 号外显子 M918T 突变 (专有), 5% 第 15 号外显子 A883F 突变。MEN2B 几乎 100% 的患者患 MTC, 50% 的患者患 PPGL, 与 MEN2A 不同, 甲状旁腺不受累, 而几乎 100% 的患者有内分泌腺外表现, 如上睑外翻、干眼、厚唇、类马方体型、黏膜神经瘤、肠道节细胞神经瘤等。

MEN2B-MTC 是所有 MEN2 中发病最早、侵袭性最强的亚型, 因其甲状腺髓样癌早期转移, 具有较高致死率, 是 MEN2B 患者的主要死因, 常可发生于出生后第 1 年, 且肿瘤多为多灶性, 累及双侧甲状腺叶, 出生后 1 年内即可发生转移。MTC 对放疗和化疗均不敏感, 手术是首选治疗。2019 年发表在 *Lancet* 一项研究, 纳入全球 48 中心, 1970-2016 年 345 例 MEN2b 患者, 其中 338 例进行了甲状腺手术, 结论提示 MEN2B 患者 < 1 岁行甲状腺切除术有很高的治愈几率。但大多数患者在确诊时因多发淋巴结转移而丧失了根治机会。酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 能竞争性结合酪氨酸激酶催化区的 ATP 结合位点, 抑制酪氨酸激酶的自体磷酸化和活化, 可抑制肿瘤生长, 缓解临床症状。凡德他尼是口服的小分子多靶点 TKI, 其主要靶点为 *RET*、*EGFR* 和 *VEGFR*。一项前瞻性、随机双盲、对比凡德他尼 (300mg/d) 和安慰剂治疗局部晚期或转移性 MTC 的 III 期临床试验 (ZETA), 纳入 300 例不可切除的局部晚期或转移性 MTC 患者, 中位随访 24 个月, 结果显示凡德地尼组无进展生存期显著延长 (30.5m vs 19.3m), FDA 和 EMA 于 2011 年批准用于治疗进展性、有症状的、不可手术的局部晚期或转移性 MTC。卡博替尼是口服的小分子多靶点 TKI, 其主要靶点为 *RET*、*MET* 和 *VEGFR2*。一项前瞻性、随机双盲、对比卡博替尼 (140mg/d) 和安慰剂治疗影像学进展的转移性 MTC 的 III 期临床试验 (EXAM), 纳入 330 例不可切除的进展性、转移性或不可切除的局部晚期 MTC 患者, 结果显示卡博替尼组无进展生存期显著延长 (11.2m vs 4.0m), FDA 和 EMA 批准用于治疗晚期转移性 MTC。目前前述两种药物尚未在我国上市。盐酸安

罗替尼是我国自主研发的多靶点TKI，作用于VEGFR2/3、成纤维细胞生长因子受体1-4(FGFR1-4)及血小板源生长因子受体(PDGFR)。在单臂、多中心的II期的临床研究中，纳入58例局部晚期或远处转移的MTC患者。56.9% 达到部分缓解，45例病人的CT较基线下降>50%。安罗替尼已向SFDA申请用于无法手术的局部晚期或转移性MTC的治疗。

本例患者自幼舌尖出现黏膜神经瘤，随着年龄增长逐渐出现厚唇、肠胀气、类马方体型，曾多次就诊多家医院，均未做出MEN2B诊断，也未行进一步检查，直至29岁发现颈部包块，在明确MTC后才得以临床诊断MEN2B，后经基因检测确诊。提高对MEN2B的认识和警惕性，尤其是提高对内分泌腺外表现的认识和鉴别能力，可早期诊断，减少或避免漏诊、误诊和误治，避免贻误MEN2B-MTC的最佳治疗时机。

图 1 内分泌腺外表现

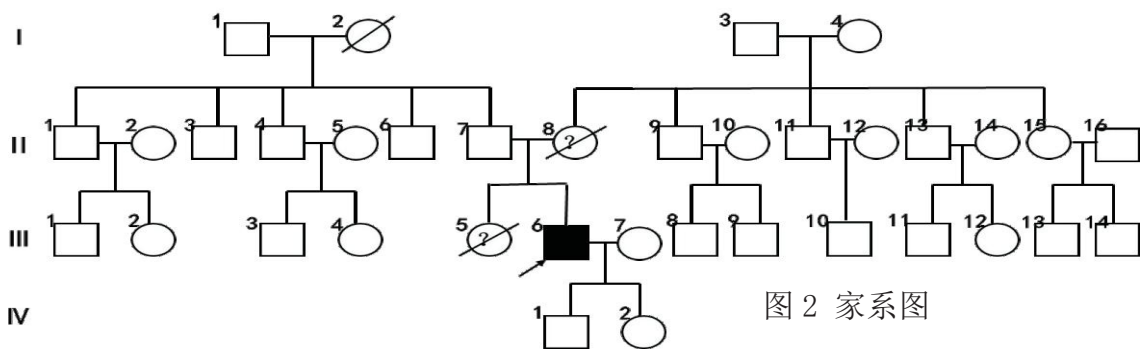
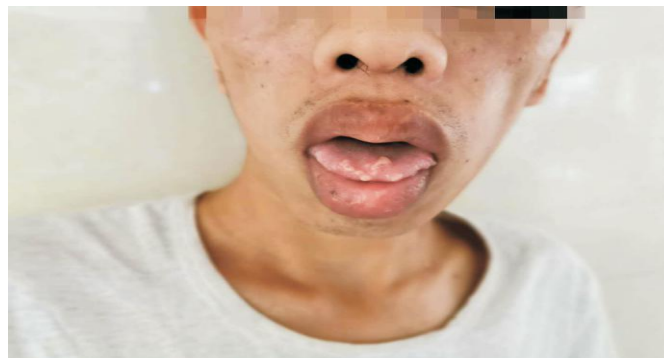
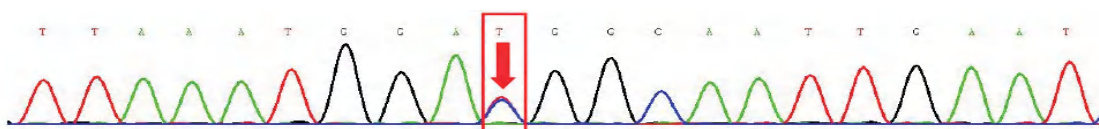


图 2 家系图

图 3 患者 RET 基因突变



17、Klinefelter 综合征 5 例及相关文献复习

作者：张晖 河南科技大学第一附属医院

【摘要】目的 回顾性分析本院自 2019 年 4 月份以来收治的 5 例 Klinefelter 综合征 (KS), 2 例为儿童, 3 例为成年人其中 1 例伴糖尿病的临床资料, 以期提高对本病诊疗的认识。

方法 根据住院及门诊就诊记录, 汇总 5 例 KS 的病史资料及实验室检查结果并分析。

结果: 由于确诊年龄不同, 5 例患者共同的临床特征为小睾丸, 小阴茎, 睾丸容积 (2.94 ± 0.8) cm^3 , 阴茎牵长 (4.52 ± 0.88) cm 。儿童患者性激素水平及 GnRH 兴奋实验与正常儿童差别不大。成年患者的性激素提示高促, 随着年龄的增加, 睾酮水平下降。3 例成年患者均有骨量减少, 1 例患有糖尿病。

结论 KS 被确诊的三个主要时期是出生前、儿童期和青春期, 不同时期患者均需行染色体核型分析。临床上 KS 早期诊断率低, 对于儿童期小睾丸, 小阴茎, 须行染色体检查。KS 患者的治疗, 特别是不育症的治疗, 一直是临床治疗的重点和难点。16~30 岁是睾丸取精的理想阶段, 所以早期诊断, 可以提高生育率。KS 患者代谢性疾病发生率较高, 因合并糖尿病、心脑血管疾病等, KS 患者预期寿命缩短 1.5 ~ 2 年。KS 患者血浆睾酮水平与胰岛素敏感性直接相关, 但激素替代治疗仅在短期内增加肥胖患者的胰岛素敏感性, 对非肥胖患者无效。研究发现生殖力低下的患者 2 型糖尿病的发病率更高, 反之, 2 型糖尿病患者的生育能力也更差。

18、Alstrom 综合征 1 例报告及文献复习

作者：南阳市中心医院 内分泌科 王松

Alstrom 综合征 (Alstrom syndrome, ALMS) 是一种罕见的常染色体隐性遗传病, 由 Alstrom 于 1959 年首次报道。该病发病率约为 1/100 万~9/100 万, 无性别差异, 近亲婚配后代发病率显著增加。该病发病机制尚不明确, 缺少有效治疗方法, 预后极差。

材料与方法:

1、临床资料

患儿, 男, 13 岁, 以“发现血糖高 3 年”为主诉入院。患儿为足月顺产, 人工喂养, 1

岁时发现患儿“双眼底发育不良”，未治疗。3年前无诱因出现上腹部疼痛，呈持续性，阵发性加重，于当地医院行腹部彩超提示：中度脂肪肝，胰腺回声不均匀，脾大，脾静脉增宽，腹腔积液。住院治疗期间发现血糖高，出院诊断：1. 急性胰腺炎 2. 糖尿病 3. 肝脾肿大原因待查 4. 腹腔积液 5. 先天性眼底发育不良。1年前因胰腺炎再次住院治疗，期间监测血糖控制差。患儿父母及2姐体健。

入院体格检查：T 37.0℃ P 100次/分 R 24次/分 BP 148/87mmHg H: 156cm Wt:50kg BMI 20.5Kg/m² 眼睑无水肿，视力减退。嗅觉及听力正常。心音有力，律齐，未及杂音。睾丸容积 3ml。

入院实验室检查：**肾功能**：肌酐：55.48umol/L，尿素氮：3.6mmol/L，尿酸：345umol/L；**肝功能**：谷丙转氨酶：7U/L，谷草转氨酶：9U/L、GGT：49U/L、碱性磷酸酶：151.6U/L，总蛋白：69.47g/L，白蛋白：41.7g/L，高密度脂蛋白：0.6mmol/L，总胆红素：7.5umol/L，直接胆红素：7.0umol/L，间接胆红素：0.5umol/L；**血脂**：甘油三酯：10.06mmol/L，总胆固醇：7.45mmol/L。载脂蛋白AI免疫比浊法：0.58g/L，载脂蛋白B面海比浊法：0.77g/L，低密度脂蛋白酶比色法：0.56mmol/L；

电解质：钙：2.25mmol/L，钾：3.94mmol/L，钠：134.24mmol/L，氯：95.37mmol/L；**甲状腺功能**：促甲状腺素：3.33uIU/ml，游离T₃：5.53pmol/L，游离T₄：13.12pmol/L；**尿常规自动分析**：葡萄糖：3+；**血常规自动分析+血沉**：白细胞计数：5.16 10⁹/L，红细胞计数：4.91 10¹²/L，血红蛋白浓度：143g/L，平均红细胞体积：79.8fl，平均血红蛋白浓度：365g/L，红细胞压积：39.2L/L，血小板压积：0.39。

(OGTT 及 C 肽释放试验)

	血糖 (mmol/L)	C 肽 (ng/ml)
空腹血糖	12.82	3.40
OGTT 试验 1h	20.97	5.03
OGTT 试验 2h	23.63	6.61
OGTT 试验 3h	21.48	7.77
参考范围	3.90-6.10	0.78-1.89

性激素六项

项 目	结 果
雌二醇 (mmol/L)	28.54ng/l
促卵泡雌激素电化学	6.09IU/L
促黄体生成素电化学	7.29IU/L
催乳素 (PRL) 电化学	264.70uIU/ml
睾酮 (Testo) 电化学	1.95ug/L ↓

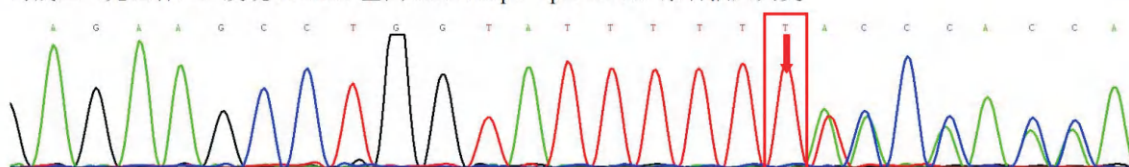
心电图：窦性心律，正常心电图。VPI 提示双侧异地足趾感觉未见明显异常。踝肱指数未见明显异常。手正斜位：TW3-RUS 骨龄为 15 岁 0 月。TW3-Carpal 骨龄为 13 岁 3 月。眼底提示：双眼视网膜色素变性。颈动脉超声提示双侧颈动脉超声未见明显异常。双下肢血管超声提示双下肢深动、静脉血流通畅。

腹部及生殖器超声示：1. 脂肪肝（轻度）2. 脾大 3. 双肾髓质回声增强。心脏超声示：1. 心脏结构及血流未见明显异常 2. 静息状态下，左室收缩及舒张功能正常。EF：67%。心肺未见明显异常，肌电图未见明显异常。

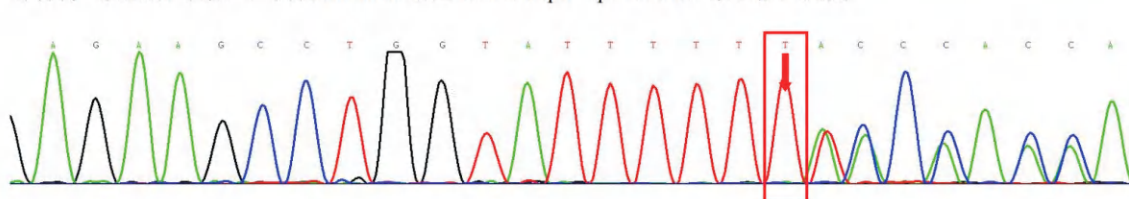
在获得知情同意后，抽取患儿及其父母静脉血各 2 mL。全外显子组单基因遗传病分析方法行基因检测发现患儿该样本在 ALMS1 基因（遗传方式为 AR）的 exonic 区域发现一处杂合缺失：c.2179dupT，导致氨基酸改变 p.Y727fs。在 ALMS1 基因（遗传方式为 AR）的 exonic 区域发现一处杂合突变点：c.C10825T（胞嘧啶>胸腺嘧啶），导致氨基酸改变 p.R3609X（精氨酸>翻译提前终止）。其母亲鉴定为杂合 c4907-4910 del TAAA。上述基因检测由百世诺（北京）医学检验实验室完成（下图）

2、ALMS1 基因 c.2179dupT (p.Y727fs) 突变位点结果详情

时茂兰（先证者）：发现 ALMS1 基因 c.2179dupT (p.Y727fs) 杂合插入突变

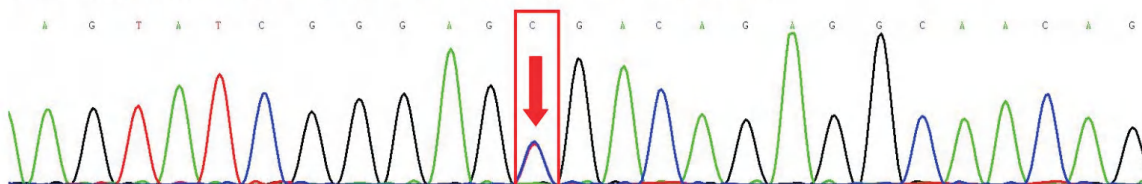


薛青梅（先证者母亲）：发现 ALMS1 基因 c.2179dupT (p.Y727fs) 杂合插入突变

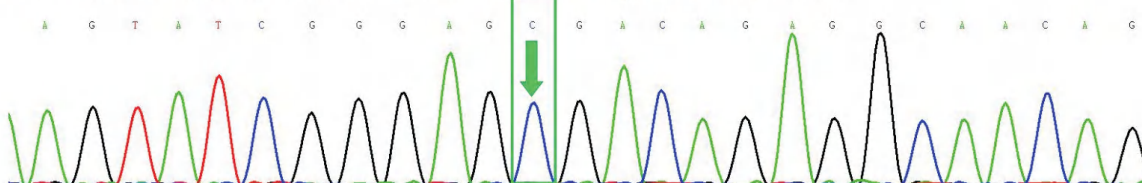


3、ALMS1 基因 c.C10825T (p.R3609X) 突变位点结果详情

时茂兰 (先证者): 发现 ALMS1 基因 c.C10825T (p.R3609X) 杂合突变



薛青梅 (先证者母亲): 未发现 ALMS1 基因 c.C10825T (p.R3609X) 杂合突变



目前该患儿现上小学五年级, 学习成绩一般。治疗上给与 1、非诺贝特降脂。2. 视神经萎缩, 叶黄素营养视神经。3. 给予吡格列酮二甲双胍片 1 粒 bid po, 赖脯胰岛素 (早 10u 中 8 晚 8u)、地特胰岛素 (18u), 改善胰岛素抵抗、抑制食欲。3. 合理控制饮食、适当加强运动减重。

结果与讨论:

ALMS 是由 ALMS1 基因突变引起, 该基因定位于染色体 2p13 包含 23 个外显子, 编码 4169 个氨基酸。迄今为止, 已经报道的 ALMS1 突变已经超过 316 种, 包括点突变、缺失、插入等, 其中绝大多数为无义突变, 进而导致 ALMS1 蛋白翻译的早期终止, 致病突变主要集中在外显子 8、10、16, 占欧洲血统家族突变的 94%, 其中又以外显子 8 最常见, 约占 50%, 外显子 1-2、6、7、13 和 22-23 还未发现致病突变。可能与这些区域的突变对胎儿存活产生影响有关。目前的研究认为, 突变的位点与疾病表型似乎有一定的关联, 外显子 16 的变异与 1 岁前视网膜变性、泌尿系统功能障碍、扩张性心肌病和糖尿病发生存在关联, 外显子 8 的变异提示了症状较轻或发病较迟的肾病, 但具有不同突变数量的个体表型之间缺乏实质性差异。另外, 种族对突变的分布有较大影响, 世界人口中最常见的四种 ALMS1 突变为 c. 10775delC、c. 10483delC、c. 11316-11319delAGAG 和 c. 11449C>T。

本病临床表现复杂, 主要包括 (1) 视网膜色素变性, 视神经萎缩。(2) 神经性耳聋。(3) 糖尿病, 胰岛素抵抗。(4) 心脏扩大、心力衰竭、扩张型心肌病。(5) 肥胖、黑棘皮症。(6) 高尿酸血症。(7) 高脂血症。(8) 性腺功能低下。(9) 肝功能异常, 慢性肝炎, 肝硬化。(10) 肾脏纤维化, 缓慢进展的肾功能不全。(11) 中枢性尿崩症。(12) 身材矮小、脊柱侧突。(13) 高血压等。临床表现根据不同年龄各异。婴儿期易出现视网膜变性, 部分病例因扩张型心肌病而表现为充血性心力衰竭; 儿童期表现为听力下降、肥胖、高胰岛素血症和 2 型糖尿病; 在青春期及成年期更多的以典型 2 型糖尿病、高甘油三酯血症、首发扩张型心肌病等为主要症状, 严重胰岛素抵抗所致的黑棘皮病, 进行性肝、肺、肾功能障碍, 多器官纤维化, 男性

性腺功能减退症等可能陆续出现。同时可合并多种内分泌激素紊乱，包括甲状腺功能减退症，胰岛素样生长因子系统的改变，男性睾酮水平低和女性的高雄激素血症。

本例患儿视力障碍，辅助检查提示 2 型糖尿病、高甘油三酯血症、肝功能损伤、脂肪肝等，临床特征符合 ALMS。同时该例患儿发生 ALMS1 基因的 exonic 区域发现一处杂合缺失：c.2179dupT，导致氨基酸改变 p.Y727fs。HGMD Professional 数据库报道情况：突变位点报道为致病突变 (DM)，报道疾病 (Alstrom_syndrome)；在 ALMS1 基因 (遗传方式为 AR) 的 exonic 区域发现一处杂合突变点：c.C10825T (胞嘧啶>胸腺嘧啶)，导致氨基酸改变 p.R3609X (精氨酸>翻译提前终止)。HGMD Professional 数据库报道情况：突变位点报道为致病突变 (DM)，报道疾病 (Alstrom_syndrome)。

综上所述，ALMS 是一种由 ALMS1 基因突变引起的疾病。主要是 ALMS1 蛋白缺乏导致的各器官组织中的纤毛功能异常，从而引起一系列临床表现。目前虽无特异性或根治性的治疗方法，但早期的诊断及生活指导对患者的预后及生活质量的提高有很大帮助。由于纤毛病的相似临床表现和发病机制，对 ALMS 的进一步研究可能有意想不到的价值。

19、成人孤立性 ACTH 缺乏症 1 例及文献复习

作者：李载阳；李宇鹏

洛阳市中医院涧西院区内分泌肾病科

成人孤立性 ACTH 缺乏症 (adult isolated ACTH deficiency, AIAD) 是一种十分罕见的疾病，临床报道较少，其诊断特点是继发性肾上腺皮质功能不全，除了 ACTH 的低下，垂体其他激素分泌正常，垂体 MRI 正常或呈空泡蝶鞍，并排除有外源性糖皮质激素的使用以及垂体瘤手术后所致的 ACTH 缺乏^[1]。常见于中、老年人，是单纯性 ACTH 缺乏的其中一种，其临床表现不典型，故其漏诊及误诊率较高，我院近日收治 AIAD1 例，现报告如下。

1. 病历资料

患者，男性 60 岁，以“乏力，纳差，体重下降 3 年余，加重伴毛发脱落 7 月”就诊。患者 3 余年前无明显诱因出现乏力、纳差，2 月内体重下降约 3kg，就诊于当地中医院消化科，查胃镜及肿瘤标志物等，均未见异常，给予中药汤剂口服，患者症状时轻时重；2

年前，患者出现症状加重，就诊于当地人民医院，查电解质提示低钠、低氯血症，给予补充电解质治疗；1年半前，患者出现头晕，于当地医院查头颅 MRI 提示空泡蝶鞍，因经济原因未能进一步诊治；7月前患者出现眉毛及腋毛脱落，就诊于我院。患者既往5余年高血压病史，长期口服苯磺酸左旋氨氯地平 2.5mg Qd 控制血压，自诉血压控制可；否认长时间应用糖皮质激素，否认垂体手术史，否认大出血等病史。入院后查血常规提示 HGB 107g/L，余未见异常；肝肾功能无异常；电解质提示：Na 128mmol/L，Cl 90mmol/L，余电解质无异常；甲状腺功能、泌乳素、生长激素、性激素均无异常；皮质醇及 ACTH 节律见表 1-1。肾上腺 CT 提示肾上腺萎缩征，垂体 MRI 提示空泡蝶鞍。入院诊断：1. 成人孤立性 ACTH 缺乏症，2. 原发性高血压，治疗给予静脉输注 5%葡萄糖 500 ml，给予不同剂量地塞米松静脉输注，第 1~3 天剂量分别为 5、2.5、2.5 mg/d，第 4 天改为泼尼松口服，8:00 10 mg，16:00 5 mg，病情平稳，电解质恢复正常。出院后泼尼松减量为 8:00 5 mg，16:00 2.5 mg，长期维持治疗，出院 1 个月后随访患者电解质正常，纳差改善，未再出现恶心呕吐。

表 1-1 皮质醇及 ACTH 分泌节律

	0am	8am	16pm	参考范围
皮质醇	<0.3ng/ml	<0.3ng/ml	<0.3ng/ml	(8:00~10:00) 57.2~194.2 (16:00~18:00) 20.2~131.0
ACTH	2.49ng/L	1.78ng/L	2.11ng/L	7.2~63.3

2. 讨论

孤立性 ACTH 缺乏症首次报道于日本，推算可能的患病率 7.3/10 万和 3.8/10 万^[2]。我国对该疾病的报道目前仍较少，可能由于该疾病的隐匿性及临床上对该病的认识不足所致。该病的临床特征有助于提高此疾病的诊断率，降低对此疾病的误诊和漏诊率。

该病发病机制尚不明确，有学者认为垂体 ACTH 细胞的特异性自身免疫过程介导了 AIAD 的发生^[3]。也有文献报道在 AIAD 及淋巴细胞性垂体炎患者中都发现了抗垂体抗体的存在，以及类似的自身抗原^[4]，说明两者可能都属于自身免疫性垂体炎。

结合文献和该患者情况，总结该病的临床特点如下：①多发生于中老年人。②起病隐匿且非特异，多以乏力起病，常见的主诉有乏力、低血糖、厌食、恶心、呕吐、消 等。其他一些不常见的表现还包括胆汁淤积性黄疸^[5]、精神症状^[6]、心功能不全、心肌病、恶

性心律失常^[6]等,在糖皮质激素替代治疗后可得以缓解。③可出现类似性腺功能减退症状,但性激素多正常。④内分泌学指标:与继发性AI相符,不同之处应排除长期应用糖皮质激素以及垂体ACTH瘤切除后等情况,并确定垂体其他激素分泌正常,可通过测定基础水平及激发试验来评估。同时据相关研究显示,AIAD患者常伴TSH水平增高,约占43.8%^[8],且该病患者中甲状腺自身抗体60%呈现阳性^[9]。

临床上对任何不能解释的低钠、低血糖等均应该想到该病的可能^[10]。该病的诊断主要有三个环节:首选确定肾上腺皮质功能减退;在此基础上,其他垂体激素均无减退。同时,需排除因垂体瘤术后或长期应用糖皮质激素导致的肾上腺皮质功能减退。本病主要治疗为糖皮质激素的替代。糖皮质激素治疗量低于原发性肾上腺皮质功能减退的剂量^[11],且无需补充其他激素。如果合并原发性甲状腺功能减退,甲状腺激素的补充应该迟于糖皮质激素的替代^[12];如果出现应激状态,应加大激素剂量;如果出现危象,需按肾上腺皮质功能减退危象进行抢救。

该病由于起病隐匿,易发生误诊,严重影响患者的生活质量。因此,充分认识其临床特征有助于提高临床诊断率,减少漏诊及误诊,改善患者的生活质量。

参考文献:

- [1]. Hozack BA, Abboudi J, Gallant G, et al. Prospective Evaluation of Opioid Consumption Following Cubital Tunnel Decompression Surgery[J]. Hand, 2018, 14(1): 42-47.
- [2] Yamamoto T, Kamoi K. Prevalence of maturily-onset isolated ACTH deficiency (IAD) in 2005: Japanese cohort studies[J]. Endocr J, 2008, 55(5): 939-941
- [3] Tanei T, Eguchi Y, Yamamoto Y, et al. Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency associated with Hashimoto's disease and thyroid crisis triggered by head trauma. Case report [J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2012, 52(1): 44-47
- [4] Kiyota A, Sugimura Y, Iwama S, et al. Proteomic analysis for identifying the pathogenic autoantigen of isolated adrenocorticotropin (ACTH) deficiency and lymphocytic adenohypophysitis[J]. Neurosci Res, 2011, 71: e365.
- [5] 龙健. 孤立ACTH缺乏症病例报告及文献复习[J]. 内分泌外科杂志, 2008, 2(4): 235-236.
- [6] Couture C, Saveanu A, Barlier A, et al. Phenotypic homogeneity and genotypic variability in a large series of congenital isolated ACTH-deficiency patients with TPIT gene mutations[J]. J Clin

Endocrinol Metab, 2012,97(3):E486 — E495.

[7]Sugita T, Nakajima M, Arai D, et al. Isolated ACTH deficiency presenting with a glucocorticoid-responsive triphasic wave coma [J].Intern Med,2012,51(14):1913—1915

[8].Tamiya H, Ishikawa A, Mano S, et al. A patient with isolated ad- renocorticotropin deficiency presenting with repetitive oesophageal ulcer and stenosis [J]. Caes Reports, 2010, 2010(211): 1—6.

[9]. Hannon MJ, O'Halloran DJ. Isolated acquired ACTH deficiency and primary hypothyroidism: a short series and review [J] .Pitui- tary, 2011, 14: 358 — 361

[10] 张颖,顾鸣宇,姚莉莉等.成人孤立性促肾上腺皮质激素缺乏症三例 [J].中华内科杂志, 2007,46(9):776-77

[11] Salvatori R. Adrenal insufficiency[J] JAMA,2005,294:2481-2488.

[12] 刘艳清,张珍,邵加庆.低 T3 总合征的研究进展[J].医学研究生学报,2014,27(9):978-981.

20、周期性中性粒细胞减少症 1 例个案报道

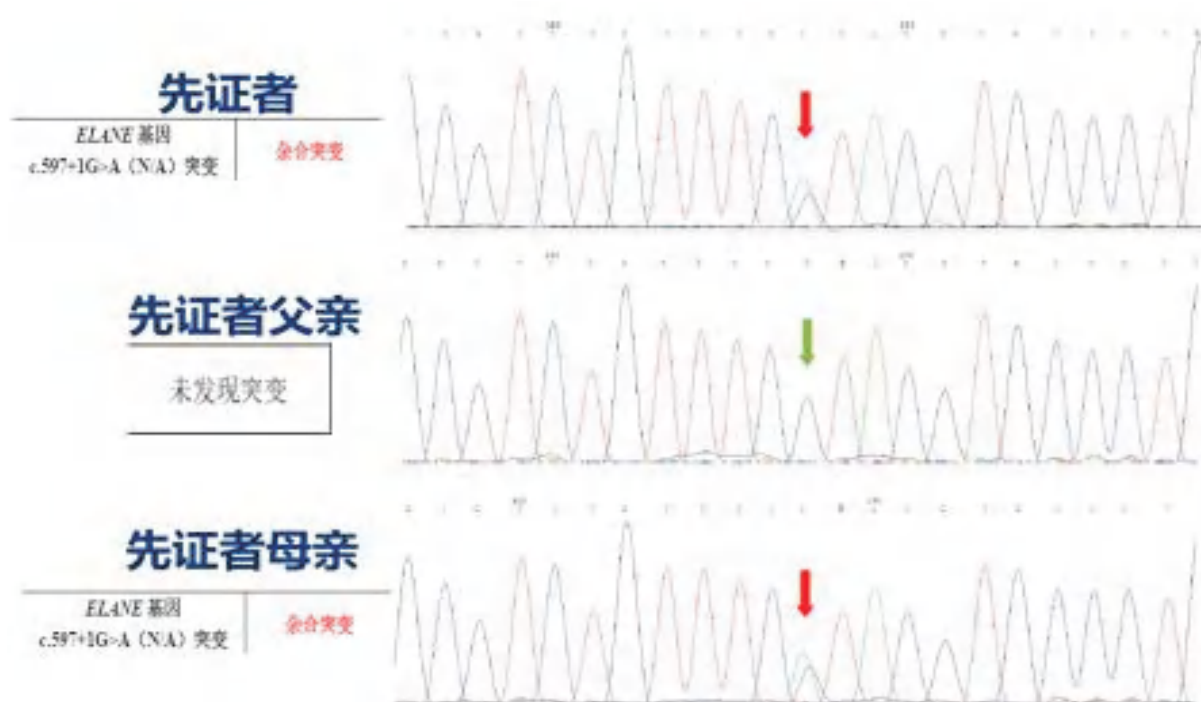
作者：文路遥，马新，史晓飞*

（河南科技大学第一附属医院，河南省，洛阳市，471000）

【摘要】 目的 探讨 ELANE 相关周期性中性粒细胞减少症（CN）的临床特点、诊治及预后，加强对该病的认识，提高罕见病诊断率及治疗率。方法 回顾性地对 1 例幼儿起病的周期性中性粒细胞减少症病例的临床资料进行整理分析。结果 患者幼年起病，反复出现发热，体温波动在 38℃~39℃，伴口腔溃疡、咽痛，腹痛、腹泻，量少，呈糊状，偶伴寒战、畏寒，偶伴咳嗽、咳黄痰，自服退热药物或应用抗生素后 1 周内可好转。发热每次间隔 3 周左右，热退后及发热间期无上述症状。多次查血常规：白细胞低（最低时 $2.0 \times 10^9/L$ ），完善骨髓细胞学等相关检查未见异常。患者病程长，发热呈典型周期性，伴白细胞低、以中性粒细胞减少为主，其母有类似症状，遂通过基因检测提示与 ELANE 基因突变有关（见图），诊断为周期性中性粒细胞减少症。给予重组人粒细胞集落刺激因子应用，症状较前明显减轻。结论 周

周期性中性粒细胞减少症病例已在世界各地陆续报道和积累,并引起医学界广泛关注。此病是一种比较罕见的炎症性疾病,以周期性发作的中性粒细胞减少伴反复感染为特征的常染色体显性遗传病,可散发或家族性发病。发病率低(1~6 / 100 万),需要提高警惕,及时进行基因筛查。

【关键词】 周期性中性粒细胞减少症; 反复发热; ELANE 基因



21、低促性腺激素性腺功能减退伴发糖尿病及生长激素缺乏症 1 例报告

作者: 郑瑞芝, 娄桂予, 袁慧娟, 韩宾宾, 解一丹

河南省人民医院内分泌科, 河南大学人民医院

【摘要】目的 对低促性腺激素性腺功能减退伴发糖尿病及生长激素缺乏症的病例进行分析, 以期提高临床医生对该病的认识。

方法 回顾分析 1 例单纯性低促性腺激素性腺功能减退伴发糖尿病及生长激素缺乏症患者的临床资料

结果 患者男，19岁，因“生长发育迟缓18年”为主诉入院。患者18年被家人发现生长发育迟缓，逾青春期第二性征未发育，无嗅觉、听力障碍，无明显骨骼发育畸形。5年前曾外院诊治，予“生长激素2-6u”不规则应用约2年，身高增长约10cm，半年前出现多饮、多尿、体重减轻约5kg，近2年体重减轻约5kg。既往无特殊；家族史：1弟、1外甥患与其类似病症。查体：身高120cm，体重28.5kg，BMI 19.79kg/m²，臂长117cm，上部量63cm，下部量57cm，表情幼稚，头和下颌稍尖，眉毛稀无，鼻梁稍低平，眼距无增宽，无胡须，牙齿参差不齐，喉结不明显，声音尖细，乳腺未发育，阴茎长约3cm，睾丸容积约黄豆大小，无阴毛、腋毛。查甲功、甲状旁腺激素、ACTH及皮质醇节律均无异常。Glu 15.44mmol/L，尿糖3+，尿酮体+-，胰岛素（0-30-60-120-180分钟）：16.11-18.69-20.82-18.54-18.50uIU/mL；C肽（0-30-60-120-180分钟）：0.59-0.65-0.70-0.78-0.91ng/ml；GAD，ICA，IAA抗体阴性；性激素：PRL 3.98ng/ml，E2 39.44pg/ml，P 0.01ng/ml，T 0.14ng/ml，GnRH激发（0-30-60-120-180分钟）：FSH：1.88-2.12-2.11-2.11-2.32IU/L，LH：0.12-5.60-6.62-7.98-9.31IU/L。GH（0-30-60-120-180分）：<0.05-<0.05-<0.05-<0.05-<0.05ng/ml，IGF-1<25.0ng/ml。左手正位：见8枚骨化核，骨骺线未见完全闭合；彩超示：1、双肾积水并双侧输尿管上段扩张；2、前列腺体积小；3、右侧隐睾；4、左侧睾丸体积小。MRI：垂体较小，约1.2mm。眼底照相：双眼上方视网膜可见散在微血管瘤。肌电图/诱发电位：四肢周围神经传导异常。一弟及外甥临床表现类似，程度较轻，父母及2个姐姐正常，完善家系基因检测，结果未回。目前诊断为：1、低促性腺激素性性功能减退症；2、糖尿病酮症；3、糖尿病并视网膜病变 并周围神经病变给予胰岛素控制血糖，“十一酸睾酮胶丸”促进性腺发育。

结论 低促性腺激素性腺功能减退症易合并糖尿病，GHD，家族史明显，具体xx综合征不详，等待全外显基因检测结果。

【关键词】 低促性腺激素；性腺功能减退；糖尿病

1b 型假性甲状旁腺功能减退症临床及基因甲基化分析

马瑜瑾 刘鹏 袁园 逯海波 张文博 付留俊 李利平 刘婕 张颖裕 彭慧芳
姜宏卫

河南科技大学第一附属医院内分泌代谢科, 洛阳市内分泌代谢病临床医学研究中心, 洛阳 471003

通信作者: 姜宏卫, Email: jianghw@haust.edu.cn

【摘要】目的 分析 1b 型假性甲状旁腺功能减退症 (PHP) 临床特点, 提高对该疾病的认识和诊断。**方法** 纳入 5 例于 2018 年在本院分子诊断为 1b 型 PHP 患者, 分析其临床资料、生化指标影像学检查和基因检测结果。**结果** 其中女性 4 例, 男性 1 例, 均存在低钙血症、高磷血症、高甲状旁腺素血症; 起病年龄跨度较大, 起病症状不同; 家族史可不明显; 基因检测存在 GNAS 基因甲基化异常或 STX16 基因外显子缺失。**结论** 对临床怀疑 PHP 但基因测序为阴性的患者仍需进行甲基化特异性多重连接探针扩增 (MS-MLPA) 技术进行检测; 不同的甲基化异常及拷贝数变异对 1b 型 PHP 起病症状及家族性存在一定的相关性。

【关键词】 1b 型假性甲状旁腺功能减退症; GNAS; 甲基化

基金项目: 河南省中国科学院科技成果转移转化项目 (2018105); 河南省省直医疗机构服务能力提升工程建设项目 (2017)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2019.12.000

Clinical and gene methylation analysis of type 1b pseudohypoparathyroidism

Ma Yujin, Liu Peng, Yuan Yuan, Lu Haibo, Zhang Wenbo, Fu Liujun, Li Liping, Liu Jie, Zhang Yingyu, Peng Huijfang, Jiang Hongwei

Luoyang City Clinical Research for Endocrinology and Metabolism, Department of Endocrinology and Metabolism, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China

Corresponding author: Jiang Hongwei, Email: jianghw@haust.edu.cn

【Abstract】Objective This study was carried out to analyze the clinical characteristics of pseudohypoparathyroidism (PHP) type 1b, and to improve the understanding and diagnosis of the disease. **Methods** Five patients with molecular diagnosis of pseudohypoparathyroidism type 1B in our hospital during 2018 were enrolled, and their clinical data, biochemical indicators, imaging, and gene detection results were analyzed. **Results** There were 4 females and 1 male, with low calcium, high phosphorus and high PTH. The onset age span was large and the onset symptoms were different. Family history may not be obvious. There were abnormal methylation of GNAS gene or deletion of exon STX16 in gene detection. **Conclusion** Methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification (MS-MLPA) detection was still needed in patients with suspected PHP but negative gene sequencing result. Different methylation abnormalities and copy number variations might be correlated with the onset symptoms and familial of type 1b PHP.

【Key words】 Pseudohypoparathyroidism, type 1b; GNAS; Methylation

Fund program: Scientific and Technological Achievements Transfer and Transformation Project of Henan Sub-center of SCA (2018105); Construction Project of Improving Medical Service Capacity of Provincial Medical Institutions in Henan Province (2017)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2019.12.000

假性甲状旁腺功能减退症 (pseudohypoparathyroidism, PHP) 是以靶器官对甲状旁腺素 (PTH) 的抵抗为主要特征的一种罕见的常染色体显性或隐性遗传疾病, 男女比例约 1 : 2, 最早由 Albright 等^[1]报道^[2]。临床可表现为低钙血症、高磷血症、高 PTH 血症、靶组

织对 PTH 无反应, 部分型有低尿钙、低尿磷或伴有 Albright 遗传性骨营养不良, 如矮小、圆脸、肥胖、第 4、5 掌指 (趾) 骨短、异位骨化等, PHP 临床较为少见, 而 1b 型 PHP 又是 PHP 中发病较少的亚型^[3-4]。本文回顾性分析了本院收治的 5 例 1b 型 PHP 患者的临床症

状及基因检测结果,旨在加强临床医师对 1b 型 PHP 及对该病基因检测策略的认识。

对象和方法

一、对象

本院 2018 年 1 月至 12 月收治的经基因诊断为 1b 型 PHP 患者 5 例。临床诊断参考《内分泌代谢病诊疗指南》^[5] 和甲状旁腺功能减退症临床诊疗指南^[6]。

二、方法

1. 临床信息采集:性别,年龄,主诉,体格检查(身高、体重、心肺腹检查、甲状腺触诊、面神经叩击实验、束臂加压实验),实验室检查(血磷、血钙、血 PTH、尿电解质、骨标志物),影像学检查[头颅计算机断层扫描(CT)平扫、甲状旁腺甲氧基异丁基异腓(MIBI)显像]及家系资料。

2. 基因测序及甲基化特异性多重连接探针扩增(methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification, MS-MLPA)检测:抽取患者外周静脉全血 4 ml 于 EDTA 抗凝管,由中科晶云医学检验所完成检测。全外显子二代测序,测序平均覆盖度 98.95%,平均测序深度 200×以上,主要分析 PHP 及症状相似的相关基因(GNAS、GNAS-AS1、STX16、PTH、PTH1R、CaSR、GATA3、GCMB、PRKAR1A、PDE4D、AIRE、TBX1、TBCE、FAM111A、CHD7、HADHA、HADHB、GCMB、GNA11、SOX3 等)。基因测序阴性则进行 MS-MLPA 检测 STX16/GNAS-AS1/GNAS 拷贝数及甲基化情况。MS-MLPA 是一种高通量、针对待测核酸中靶序列进行定性和定量分析的检测技术,应用探针和靶序列 DNA 杂交后,经过连接和 PCR 扩增后的产物再用毛细管电泳分离,数据收集和分析可以准确鉴定目标基因或位点的缺失和插入以及甲基化情况。

结 果

一、一般临床信息

病例 1:患者女性,10 岁,因“间断出现双手搐搦 3 年,加重 2 d”入院。自 7 岁左右间断出现双手搐搦,1~2 次/年,每次持续时间较短,可自行缓解。曾在外院检测血电解质显示低血钙症,予以间断补钙治疗。本次无明显诱因出现双手搐搦,伴前臂、双小腿疼痛,日发作 1~2 次,每次持续 1~2 h。无发热、咳嗽、恶心、呕吐、腹泻、皮疹等。生长发育、智力及体型均正常。体格检查:圆脸,全身无浮肿,甲状腺无肿大,四肢无畸形,肌张力肌力均正常。实验室检查:血钙 1.38 mmol/L(参考范围 2.13~2.90 mmol/L,下同)、血磷 2.60 mmol/L(0.81~1.55 mmol/L)、25 羟维生素 D(25OHD) 8.30

ng/ml(20~70 ng/ml)、尿钙 0.18 mmol/24 h(2.5~7.5 mmol/24 h)、血 PTH 617 pg/ml(15~65 pg/ml)。家系资料:患者父母智力、身高、体重均正常,家中无类似病发史,无近亲结婚。

病例 2:患者女性,13 岁,因“反复双上肢搐搦 4 年多,加重 3 个月”入院。自 9 岁左右出现反复双上肢搐搦,不定期发作。体格检查:发育正常,全身无浮肿,甲状腺无肿大,四肢无畸形,肌张力正常;面神经叩击和束臂加压实验阳性。实验室检查:血钙 0.68 mmol/L、血磷 1.98 mmol/L、血 PTH 725.70 pg/ml。家系资料:患者父母智力、身高、体重均正常,1 弟 2 姊妹均发育正常,家中无相关病史,非近亲结婚。

病例 3:患者女性,28 岁,以“头痛 1 年,加重 6 个月”为主诉入院。1 年前患者无明显诱因出现针刺样头痛,以前额较重,呈持续性,阵发性加重,伴头晕、乏力,伴双下肢麻木。无口角发麻,无发热、恶心、呕吐,无四肢搐搦、僵硬;6 个月前患者无明显诱因出现头痛加重,程度难以忍受,双下肢无力程度较前加重,于当地医院就诊,间断治疗(具体不详)效果不佳;12 d 前于当地医院进行头颅 CT 检查提示颅脑多发钙化。体格检查:神志清楚,圆面颈短,矮胖体型,双侧手指稍短,拇指远节短宽,甲状腺无肿大,四肢肌力、肌张力正常,面神经叩击征阴性,束臂加压试验阴性,无智力异常,近 1 年体重增加近 10 kg。实验室检查:血钙 1.4 mmol/L、血磷 1.57 mmol/L、血 PTH 171.60 pg/ml、25OHD 13.44 ng/ml。头颅 CT 显示双侧小脑半球、豆状核、尾状核、丘脑及双侧额顶叶皮髓质交界区多发异常钙化。家系资料:父亲已故(食管癌,冠心病),母亲患有肾结石、腰椎键盘突出,1 哥有癫痫病史,1 弟体健,1 子发育正常,非近亲结婚。

病例 4:患者女性,38 岁,以“反复跌倒 10 余年,加重 3 个月余”入院。10 余年前无明显诱因出现行走时跌倒,每年发作几次不等;3 个月前跌倒次数增多,伴左侧面部肌肉不自主抽搐,右肩及右膝关节疼痛、酸痛乏力,间断治疗;3 d 前于当地医院检查血 PTH 升高。体格检查:神志清,精神差,体重无明显变化,饮食未见明显异常,睡眠状况差,便秘。实验室检查:血钙 2.2 mmol/L、血磷 1.15 mmol/L、血 PTH 397.80 pg/ml。外院头颅 CT 检测显示双侧苍白球钙化。家系资料:家族中无相关病史,非近亲结婚。

病例 5:患者男性,24 岁,以“间断双手搐搦 2 年,加重 4 个月”入院。2 年前无诱因出现双手搐搦,伴乏力、腹泻、双足麻木,发作间隔不固定,补钙治疗后症状缓解。4 个月前双手搐搦发作较前频繁,平均 2~3 次/周,劳累时加重,10 d 前自感症状加重。体格检查:

双侧面神经叩击试验阳性,束臂加压试验阳性,心肺腹体格检查无异常,甲状腺无肿大。实验室检查:血钙 1.57 mmol/L、尿磷 6.50 mmol/L、尿钾 19.60 mmol/L、血 PTH 231.40 pg/ml、25OHD 4.64 ng/ml。家系资料:出生无异常,育有 1 子,体健,父母及 1 妹体健,家族无相关病史,非近亲结婚。

5 例患者主要临床信息汇总见表 1,男女比例 1:4,患者均存在低钙血症、高磷血症、高 PTH 血症,起病年龄跨度较大(7~28 岁),起病症状不同,家族

史仅 1 例有疑。

二、基因检测结果

1. 全外显子测序结果:5 例患者基因测序均未发现 GNAS 点突变及其他与临床症状较符的单基因遗传致病突变。

2. MS-MLPA 结果:5 例临床诊断为 PHP 的患者 MS-MLPA 检测结果如图 1 和表 2 所示,者均支持 PHP 诊断,同时可进一步确诊为 1b 型 PHP。

4 例患者均存在 GNAS A/B:TSS-DMR 母源甲基

表 1 患者临床信息

Tab 1 Clinical information of patients

病例 Case	性别 Gender	就诊年龄 (岁) Age at hospital visit (year)	血钙 Serum calcium (mmol/L)	血磷 Serum phosphate (mmol/L)	血 PTH Plasma PTH (pg/ml)	颅内钙化 Intracranial calcification	起病年龄 (岁) Onset age (year)	首发症状 Initial symptom	家族史 Family history
1	女 Female	10	1.38	2.60	617.00	无 Without	7	双手搐搦 Tetany in hands	无特殊 Negative
2	女 Female	13	0.68	1.98	725.70	无 Without	10	双手搐搦 Tetany in hands	无特殊 Negative
3	女 Female	28	1.40	1.57	171.60	有 With	27	头痛 Headache	有癫痫患者 With epileptic patient
4	女 Female	38	2.20	1.15	397.80	有 With	28	反复跌倒 Recurrent fall	无特殊 Negative
5	男 Male	24	1.57	1.28	231.40	无 Without	22	双手搐搦 Tetany in hands	无特殊 Negative
参考范围 Reference range	-	-	2.13-2.90	0.81-1.55	15.0-65.0	-	-	-	-

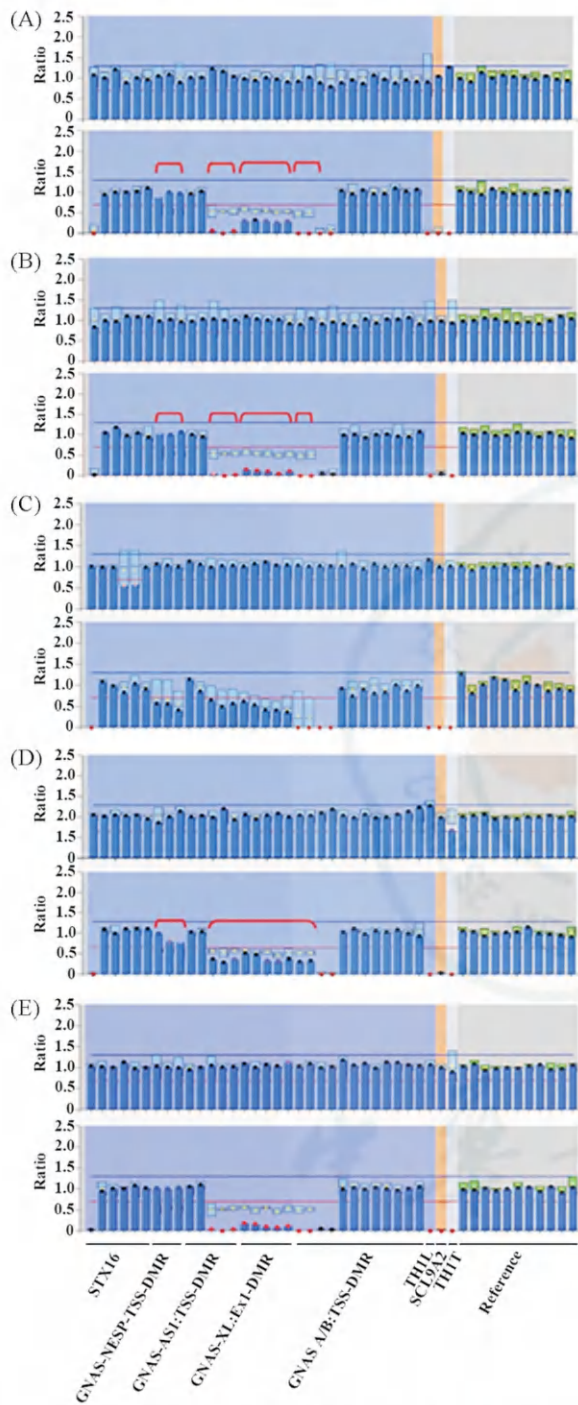
注:PTH:甲状旁腺素 Parathyroid hormone; 就诊年龄指本次来本院就诊时的年龄 Age at hospital visit, refers to the age at the time of this visit to our hospital; 起病年龄指追溯病史有 PHP 相关症状,如四肢搐搦、易跌倒、头痛等 Onset age, tracing the disease history to the time when PHP related symptoms appeared, such as tetany, prone to fall, headache, etc; 相关检查结果均为本次入院后的检测 The relevant examination results come from the tests after this hospitalization

表 2 MS-MLPA 检测结果

Tab 2 Results of MS-MLPA

序号 Number	GNAS 甲基化情况 Methylation conditions of GNAS gene				STX16
	GNAS A/B:TSS-DMR	GNAS-NESP:TSS-DMR	GNAS-AS1:TSS-DMR	GNAS-XL:Ex1-DMR	
1	0 (母源甲基化缺失 Deletion of maternal methylation)	100% (母源甲基化获得 Acquisition of maternal methylation)	0 (母源甲基化缺失 Deletion of maternal methylation)	<50% (母源甲基化降低 Reduction of maternal methylation)	正常 Normal
2	0 (母源甲基化缺失 Deletion of maternal methylation)	100% (母源甲基化获得 Acquisition of maternal methylation)	0 (母源甲基化缺失 Deletion of maternal methylation)	<50% (母源甲基化降低 Reduction of maternal methylation)	正常 Normal
3	0 (母源甲基化缺失 Deletion of maternal methylation)	正常 Normal	正常 Normal	正常 Normal	外显子 5~6 区域杂合缺失 Heterozygosity deletion in exon 5-6
4	正常 Normal	>50% (母源甲基化获得 Acquisition of maternal methylation)	<50% (母源甲基化降低 Reduction of maternal methylation)	<50% (母源甲基化降低 Reduction of maternal methylation)	正常 Normal
5	0 (母源甲基化缺失 Deletion of maternal methylation)	>50% (母源甲基化获得 Acquisition of maternal methylation)	0 (母源甲基化缺失 Deletion of maternal methylation)	<50% (母源甲基化降低 Reduction of maternal methylation)	正常 Normal
参考范围 (正常对照) Reference range (Control)	50% (母源甲基化,父源不甲基化 Maternal methylation and paternal non-methylation)	50% (父源甲基化,母源不甲基化 Paternal methylation and Maternal non-methylation)	50% (母源甲基化,父源不甲基化 Maternal methylation and paternal non-methylation)	50% (母源甲基化,父源不甲基化 Maternal methylation and paternal non-methylation)	正常 Normal

注:MS-MLPA; 甲基化特异性多重连接探针扩增 Methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification; GNAS A/B:TSS-DMR, GNAS-NESP:TSS-DMR, GNAS-AS1:TSS-DMR, GNAS-XL:Ex1-DMR 为相应的 GNAS 基因区域 GNAS A/B:TSS-DMR, GNAS-NESP:TSS-DMR, GNAS-AS1:TSS-DMR, GNAS-XL:Ex1-DMR mean the corresponding area in GNAS gene



注: (A) 患者 1 Case 1; (B) 患者 2 Case 2; (C) 患者 3 Case 3; (D) 患者 4 Case 4; (E) 患者 5 Case 5; MS-MLPA: 甲基化特异性多重连接探针扩增 Methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification; 图中上半部分为拷贝数变异情况, 下半部分为甲基化异常情况, 红线标注的位置为异常 The upper part shown the copy number variation, the lower part shown the methylation abnormality, and the position marked by the red line was abnormality

图 1 MS-MLPA 检测 STX16/GNAS-AS1/GNAS 区域基因拷贝数及甲基化结果

Fig 1 Detection of copy number and methylation of STX16/GNAS-AS1/GNAS gene by MS-MLPA

化缺失; 病例 1、2、5 同时还存在 GNAS-NESP-TSS-DMR 母源甲基化获得、GNAS-AS1; TSS-DMR 母源甲基化缺失、GNAS-XL; Ex1-DMR 母源甲基化降低; 病例 3 同时存在 STX16 外显子杂合缺失; 病例 4 存在 GNAS-NESP-TSS-DMR 母源甲基化获得、GNAS-AS1; TSS-DMR 母源甲基化降低、GNAS-XL; Ex1-DMR 母源甲基化降低。

讨 论

PHP 是一种临床症状多样化的遗传性疾病, 患者血清 PTH 升高, 但靶器官对 PTH 的作用不反应或者反应下降, 从而表现出甲状旁腺功能减低的症状和体征^[7]。PHP 又可分为 PHP1 (包含 1a、1b、1c) 型和 PHP2 型, 临床上均以低钙血症、高磷血症、PTH 抵抗为特点, 1a 和 1c 型还伴有 Albright 遗传性骨营养不良的特殊体征^[8]; 但从临床症状、影响及生化检查较难进行分型。1b 型 PHP 多以甲基化异常或 STX16 缺失突变引起, 其他型多以 GNAS 序列突变为遗传病因^[9-10]。本研究中 5 例患者, 均经过全外显子基因二代测序和 MS-MLPA 检测, 根据结果可准确诊断为 1b 型 PHP, 因此对于临床怀疑为 PHP 的患者, 在基因测序检测为阴性的情况下, 做 MS-MLPA 检测甲基化及外显子缺失仍然很有必要, 尤其是 1b 型 PHP。

结合患者临床特征与遗传检测结果, 4 例患者均存在 GNAS A/B; TSS-DMR 母源甲基化缺失, 该区域的突变可能为 1b 型 PHP 最为常的遗传突变位点; 以双手搐搦为首发症状的 3 位患者存在相似的 GNAS 甲基化异常情况, 即 GNAS A/B; TSS-DMR、GNAS-NESP-TSS-DMR、GNAS-AS1; TSS-DMR、GNAS-XL; Ex1-DMR 均存在不同程度的母源甲基化异常, 这 4 个区域的甲基化异常很可能是双手搐搦为首发病症的遗传因素; 病例 3 同时还存在 STX16 外显子 5~6 区域杂合缺失, 而临床症状上只有该患者是以头痛为主诉, 并且存在颅内钙化的情况。有研究认为, STX16 的缺失突变与 1b 型 PHP 患者巨大儿和早期首发肥胖有关^[11]。本研究中, 病例 3 也存在体重快速增加的情况 (近 1 年体重增加 10 kg), 因此认为 STX16 外显子拷贝数的异常可能与 1b 型 PHP 的头痛首发症状以及体重增加有一定关系。

PHP 可以是常染色体显性遗传或者隐性遗传, 发病患者可以是散发, 也可以是家族性。本研究中 5 例患者, 4 例几乎没有任何相关的家族史, 但病例 3 家系中患者哥哥曾诊断为癫痫。PHP 的临床症状包含癫痫, 同时有以癫痫样发作起病的 PHP, 以及被误诊为癫痫的 PHP 报道^[3, 12-13]。因此, 病例 3 的哥哥可能是被误诊为癫痫的 1b 型 PHP, 但未能获取患者哥哥的

血样进行 MS-MLPA 检测。在对 PHP 患者家族史进行询问时,阳性家族史并不是必须的,但要注意家族成员中与患者症状不同的其他临床表现。病例 1、2、4、5 的 GNAS 上游存在在多个差异甲基化区域(DMRs),病例 3 则存在 GNAS 独立性 1A 甲基化缺失联合 STX16 外显子缺失。考虑病例 1、2、4、5 患者询问家族史均为阴性,病例 3 的家族中有阳性患者,所以考虑 GNAS 上游多个 DMRs 可能诱散发性 1b 型 PHP,而孤立性 1A 甲基化缺失联合 STX16 外显子缺失则可能是家族性 1b 型 PHP 的遗传因素,与已有的相关报道相符^[14]。

本研究通过对 5 例 1b 型 PHP 患者临床资料分析及遗传基因检测,对临床怀疑 PHP 但基因测序为阴性的患者进行 MS-MLPA 检测 GNAS 及 STX16 甲基化和拷贝数检测的必要性;STX16 外显子缺失与 1b 型 PHP 首发症状可能有一定的关系;多个 DMRs 可能诱散发性 1b 型 PHP,孤立性 1A 甲基化缺失联合 STX16 外显子缺失则可能是家族性 1b 型 PHP 的遗传因素。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Linglart A, Levine MA, Jüppner H. Pseudohypoparathyroidism [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2018, 47(4): 865-888. DOI: 10.1016/j.ecl.2018.07.011.
- [2] 陈适,潘慧,朱惠娟,主编.内分泌临床综合征速查[M].第1版.北京:中国协和医科大学出版社,2016.
- [3] 钱掩映,金建,王靓,等.假性甲状旁腺功能减退症 18 例临床分析[J].*中华内分泌代谢杂志*, 2018, 34(11): 920-925. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2018.11.005.
- [4] Yavropoulou MP, Chronopoulos E, Trovas G, et al. Hypercalcaemia in pseudohypo-parathyroidism type 1A and type 1B [J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2019, 2019. pii: EDM180125. DOI: 10.1530/EDM-18-0125.
- [5] 余学锋,主编.内分泌代谢疾病诊疗指南[M].第3版.北京:科学出版社,2013.
- [6] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会,中华医学会内分泌分会代谢性骨病学组.甲状旁腺功能减退症临床诊疗指南[J].*中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2018, 11(4): 323-337. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2018.04.001.
- [7] Levine MA. An update on the clinical and molecular characteristics of pseudohypoparathyroidism [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2012, 19(6): 443-451. DOI: 10.1097/MED.0b013e32835a255c.
- [8] Cianferotti L, Brandi ML. Pseudohypoparathyroidism [J]. *Minerva Endocrinol*, 2018, 43(2): 156-167. DOI: 10.23736/S0391-1977.17.02768-7.
- [9] Mantovani G, Elli FM. Pseudohypoparathyroidism type 1b in 2015 [J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2015, 76(2): 101-104. DOI: 10.1016/j.ando.2015.03.028.
- [10] Fernandez M, Zambrano MJ, Riquelme J, et al. Pseudohypoparathyroidism type 1B associated with assisted reproductive technology [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2017, 30(10): 1125-1132. DOI: 10.1515/jpem-2017-0226.
- [11] de Lange IM, Verrijn SAA, van der Luijt RB, et al. Macrosomia, obesity, and macrocephaly as first clinical presentation of PHP1b caused by STX16 deletion [J]. *Am J Med Genet A*, 2016, 170(9): 2431-2435. DOI: 10.1002/ajmg.a.37818.
- [12] 殷伏生,黄玉柱,崔北勇,等.以癫痫样发作起病的假性甲状旁腺功能减退症 1 例 [J].*淮海医药*, 2017, 35(5): 封 3. DOI: 10.14126/j.cnki.1008-7044.2007.05.057.
- [13] 楼大钧,朱麒麟.假性甲状旁腺功能减退症误诊为原发性癫痫一例报道及文献复习[J].*中华神经医学杂志*, 2014, 13(2): 200-201. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2014.02.022.
- [14] Richard N, Abéguilé G, Coudray N, et al. Epigenetics and pseudohypoparathyroidism [J]. *Pathol Biol (Paris)*, 2010, 58(5): 367-371. DOI: 10.1016/j.patbio.2009.09.007.

(收稿日期:2019-06-11)

(本文编辑:周丽斌)

单基因糖尿病的遗传学进展

彭慧芳 姜宏卫

河南科技大学附属医院内分泌代谢科 洛阳市内分泌代谢病临床医学研究中心, 洛阳 471003

通信作者: 姜宏卫, Email: jianghw@haust.edu.cn

基金项目: 河南省省直医疗机构服务能力提升工程建设项目(2017); 河南省中国科学院科技成果转化项目(2018105)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.11.004

Progress in genetics of monogenic diabetes mellitus

Peng Hui Fang, Jiang Hongwei

¹Department of Endocrinology and Metabolism, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang City Clinical Research Center for Endocrinology and Metabolism, Luoyang 471003, China

Corresponding author: Jiang Hongwei, Email: jianghw@haust.edu.cn

【摘要】 单基因糖尿病是由单一基因缺陷引起的一类分子病明确的糖尿病, 绝大多数属于特殊类型糖尿病。临床上遇到的青少年的成人起病型糖尿病、新生儿糖尿病、线粒体糖尿病、伴糖尿病的综合征等, 常有误诊情况发生, 其症状及用药也区别于常见的 1 型和 2 型糖尿病。遗传检测为目前单基因糖尿病诊断的金标准, 但在检测方法上需要合理选择, 增加基因缺陷在糖尿病分型及诊治中所占的分量, 有利于个体化的精准诊治。

一、遗传因素在糖尿病分型中的作用

糖尿病以慢性血糖水平增高为主要临床特征, 在发病机制和遗传特性上有很大的异质性, 同时受环境因素和生活方式的影响, 不同类型糖尿病遗传和环境的参与程度不同, 精准的分型对不同类型糖尿病治疗有重要意义^[1]。1999 年 WHO 对糖尿病的分型虽广为接受, 但临床上仍存在很多界限不清的类型、或者不同类型间重叠, 给临床诊治带来一定困难。如果将生物标记、基因型、遗传风险等因素考虑进糖尿病的分型, 会更有利于明确病因及指导治疗^[2]。

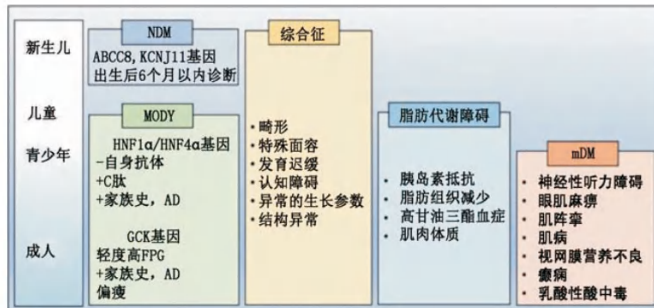
医学及遗传学技术的快速发展使得人们对糖尿病遗传病的分子机制有了越来越多的认识, 随着糖尿病病因的不断被发现, 分类成为一项具有挑战性的任务, 近年来的讨论也越来越多。2015 年的一篇报道从遗传环境、生活习惯等多个因素考虑糖尿病分型, 对目前主流分型进一步细化, 提出包含单基因糖尿病的分型^[3], 虽然这种分型仍然并非最优, 但值得我们进一步讨论。

二、单基因糖尿病

单基因糖尿病是由单一基因缺陷引起的一类分子病明确的糖尿病, 通常以常染色体显性或隐

性方式遗传, 部分母系遗传(线粒体糖尿病), 发病率低、确诊率低、临床异质性强, 绝大多数属于特殊类型糖尿病, 且需要不同于 1 型糖尿病(T1DM)和 2 型糖尿病(T2DM)的特殊护理和治疗, 必须进行明确诊断^[4]。同时对单基因糖尿病的研究有利于了解胰岛 β 细胞功能缺陷及胰岛素抵抗的上游分子机制, 有利于制定基于分子遗传学诊断的个体化治疗方案。单基因糖尿病在临床上主要包括: 青少年的成年起病型糖尿病(MODY)、新生儿糖尿病(neonatal diabetes mellitus, NDM)(暂时性和永久性)、线粒体糖尿病、伴糖尿病的综合征^[5]。在整个生命周期中的发生情况有差别, 且与脂肪代谢障碍、胰岛素抵抗等多种病症难以区分, 见图 1。

1. MODY: MODY 是最常见的单基因糖尿病, 在英国占有所有糖尿病病例的 1%~2%, 占 30 岁以下诊断的糖尿病患者 1%~4%^[6], 常染色体显性方式遗传, 以不同的突变基因来分, 目前已知有 14 个亚型(MODY1~14), 每个亚型由参与控制胰腺细胞发育、功能和调节的不同基因突变引起, 导致葡萄糖感受和胰岛素分泌受损, 少有胰岛素作用缺陷, 临床表现为不同的特征^[7](表 1)。但很容易由于口服



注: NDM: 新生儿糖尿病; MODY: 青少年的成人起病型糖尿病; mDM: 线粒体糖尿病; FPG: 空腹血糖; AD: 常染色体显性遗传

图1 生命周期中的单基因糖尿病包括脂肪代谢障碍可能的发生情况^[6]

药的快速失效或表现年轻而被误诊为 T1DM, 或者由于酮症风险低而被归为 T2DM^[8]。

目前研究最多的是 MODY2 (GCK 基因)、MODY3 (HNF-1 α 基因) 和 MODY1 (HNF-4 α 基因)^[9], 在高加索人群中通过基因检测 25 岁以下诊断为 MODY 的患者, 发现这三种亚型约占 MODY 的 80%^[10]。中国人群 MODY 患者不同亚型的发病情况尚缺少流行病学数据。

2. NDM: NDM 一般指出生后 6 个月内发生的糖尿病, 国外报道的发病率是 1: 500 000~1: 300 000 出生活婴^[11], 但各地发病率报道也有差别, 国内尚缺乏数据报道。新生儿糖尿病的病因可归于胰腺发育缺失或紊乱、胰岛 β 细胞减少、 β 细胞功能紊乱或早期胰岛细胞破坏。对于有 NDM 史或家族性早发糖尿病史的患儿, 无论其是否有 T1DM 或 T2DM

的表现, 均应考虑单基因糖尿病的可能性。NDM 中, 50%~60% 的患儿表现为暂时性糖尿病, 在患儿几个月大时症状可消失, 其余的为永久性 NDM^[12]。一些引起 MODY 的基因突变, 也可以引起 NDM, 但在遗传方式上有所差别, 其中的遗传学机制暂不清楚。已报道 22 种基因与 NDM 相关, 详见表 2, 其中最常见突变基因是 KCNJ11 和 ABCC8, 约占 NDM 患者的一半^[13]。

3. 线粒体糖尿病: 线粒体病是指线粒体基因组, 或者核基因组中

编码线粒体相关的基因异常所引起的疾病, 人群中的患病率约为 1: 4 300^[14], 临床差异大, 遗传异质性强, 又缺乏足够敏感和特异的生物标记物。各个年龄段发病均可发病, 可以是母系遗传, 也可以遵循常染色体显性、隐性或者 X-连锁模式, 在已知线粒体疾病谱系中大多数个体可以在评估时没有疾病迹象, 其中 30% 的个体在未来 5 年内发展出疾病特征^[15]。中华医学会糖尿病分会早在 2005 年发布的《线粒体基因突变糖尿病的现状 & 筛查与诊治建议》^[16] 中提出了线粒体糖尿病筛查对象、基因诊断、治疗等的建议。

4. 伴糖尿病的综合征: 综合征是指由于同一病因而可识别的一系列症状和体征, 一些综合征伴随有糖尿病的发生。与糖尿病相关的综合征中, 多数在儿童早期或者青少年时期发病, 但糖尿病往往会

表 1 MODY 相关基因突变和特征^[7]

亚型	基因	病因	特征
MODY1	HNF-4 α	胰岛素分泌缺陷	进行性高血糖
MODY2	GCK	葡萄糖敏感性及胰岛素分泌缺陷	起病早, 轻度高血糖, 轻微血管病变
MODY3	HNF-1 α	胰岛素分泌缺陷	进行性高血糖
MODY4	PDX1/1PF1	胰岛素分泌缺陷	起病早
MODY5	HNF-1 β	胰岛素分泌缺陷	起病年龄可婴儿至成年, 进行性
MODY6	NeuroD1	胰岛素分泌缺陷	起病早
MODY7	KLF11	胰岛素分泌缺陷	非常罕见
MODY8	CEL	β 细胞缺陷	内分泌和胰腺外分泌功能不全
MODY9	PAX4	β 细胞缺陷	口服药或饮食控制
MODY10	INS	胰岛素分泌缺陷	通常 20~30 岁诊断; 可引起新生儿糖尿病
MODY11	BLK	胰岛素合成和分泌缺陷	通常 25 岁之前起病; 一些患者需要胰岛素
MODY12*	ABCC8	胰岛素分泌缺陷	可引起新生儿糖尿病或高胰岛素血症性低血糖
MODY13	KCNJ11	胰岛素分泌缺陷	磺脲类药物有效
MODY14	APPL1	胰岛素传到信号通路缺陷	空腹血糖和糖化血红蛋白升高, 发病年龄在 30~50 岁之间

注: MODY: 青少年的成人起病型糖尿病; * 在线成人孟德尔遗传数据库 (#606391) 关于 MODY 遗传分型暂不包括 MODY12

表 2 已知与 NDM 相关的基因突变及特征^[16]

序号	基因	暂时性/ 永久性	遗传方式	治疗
1	KCNJ11	均可	散发(80%)、AD(20%)	胰岛素、磺脲类
2	ABCC8	均可	散发、AD	胰岛素、磺脲类
3	6q24 ^a	暂时性	散发、AD	胰岛素
4	INS	均可	散发(80%)、AD(20%)、AR(罕见)	胰岛素
5	GATA6	永久性	散发、AD	胰岛素
6	EIF2AK3 ^b	永久性	散发、AR	胰岛素
7	GCK ^b	永久性	散发、AR(NDM)、AD(MODY)	胰岛素
8	PTF1A	永久性	散发、AR	胰岛素
9	FOXP3	永久性	X-连锁	胰岛素
10	ZFP57 ^a	暂时性	散发	胰岛素
11	GLIS3 ^b	永久性	散发、AR	胰岛素
12	PDX1	永久性	散发、AR(NDM)、AD(MODY)	胰岛素
13	SLC2A2	均可	散发、AR	胰岛素
14	SLC19A2	永久性	散发、AR	胰岛素、磺脲类(罕见)
15	GATA4	永久性	散发、AR	胰岛素
16	NEUROD1	永久性	散发、AR	胰岛素
17	NEUROG3	永久性	散发、AR	胰岛素
18	NKX2-2	永久性	未知	胰岛素
19	RFX6 ^b	永久性	散发、AR	胰岛素
20	IER3IP1 ^b	永久性	散发、AR	胰岛素
21	MNX1 ^b	永久性	散发、AR	胰岛素
22	HNF1B	暂时性	散发、AD	胰岛素

注:序号从上到下依次为较常见到不常见;NDM:新生儿糖尿病;AD:常染色体显性遗传;AR:常染色体隐性遗传;MODY:青少年的成人起病型糖尿病;^a:6q24 突变可引起暂时性新生儿糖尿病,又称为 6q 糖尿病,由于 6q24 染色体印记位点父系等位基因过度表达引起,其中仅包含 PLAGL1 和 HYMA1 两个基因,此外位于 6q22 染色体的 ZFP57 基因异常也会影响 6q24 位点的甲基化状态;^b:在人群中或者有亲缘关系的家庭成员中 AR 形式更常见

在后期发生。许多包含糖尿病的综合征如 Wolfram 综合征, Wolcott-Rallison 综合征, Werner 综合征, Mitchell-Riley 综合征, NDH 综合征, Prader-Willi 综合征等,很难逐一讨论^[17]。血糖控制不佳会诱发一系列并发症,考虑到可能要遵循的相关健康问题以及确保向家庭成员提供适当的风险咨询,在此类综合征的诊治过程中,糖尿病仍然需要谨慎考虑。

5. 其他:有报道提出单基因自身免疫性糖尿病的概念,指单个基因缺陷引起对胰岛 β 细胞的自身免疫攻击而引发的糖尿病,主要表现在生命早期但不完全是新生儿时期,与典型的 T1DM 或其他单基因糖尿病综合征相交叠,较好的鉴别对治疗和预后

意义重大^[18]。AIRE、FOXP3、STAT3、CTLA4、STAT1、LRBA、IL2RA 等免疫相关基因缺陷可引起自身免疫性糖尿病或者伴随自身免疫性糖尿病的综合征^[19],也有报道应激反应和染色质沉默因子 SIRT1 基因突变可引起 T1DM^[20]。虽然部分单基因自身免疫性糖尿病可以归在伴糖尿病的综合征或者其他类型的单基因糖尿病,但由于单基因自身免疫性糖尿病的特殊性及在 T1DM 中被识别的难度较大,我们希望在考虑单基因糖尿病时能够对单基因自身免疫性糖尿病有更多的关注。

三、单基因糖尿病的遗传诊断

人类基因组计划的完成成为基因组结构提供了新的见解,近十年来全基因组关联研究的兴起使得许多疾病的遗传研究取得了巨大进展,在糖尿病等一些代谢性疾病中也开展了诸多研究。单基因糖尿病精准诊断,可以给患者提供准确治疗和用药的机会,无症状的患者家属也可得到早期诊断,从而定期检测和适当治疗^[21]。

单基因糖尿病诊断的金标准是基因检测,其特异性高、敏感性强。MODY、NDM、部分综合征中的基因突变包括错义突变、无义突变、剪接位点突变、移码突变、启动子突变和框内微小缺失、插入或重复等,目前最常用的检测方法是二代测序技术,全外显子测序是发现疾病未知变异的有效方案,也是验证罕见单基因疾病的新的遗传突变的方法,随着测序成本的降低,全外显子测序逐渐成为测序检测的首选方案。线粒体糖尿病精准诊断首选需要线粒体基因组测序,虽然 m.3243A>G 突变占大多数^[22],但 m.3243A>G 检测阴性的情况下,仍需要线粒体基因组测序,甚至进行受累靶器官组织线粒体基因组测序(考虑到线粒体遗传转异性),所以可以推荐首先进行线粒体基因组测序,阴性情况下再进行全外显子测序。而对于种类复杂的伴糖尿病综合征,则需要谨慎判断,有些需要测序检测,一些则需要 Ms-MLPA 或者其他检测方法,但新突变的致病性分析及功能验证方面还存在巨大的空间。另外,对糖尿病基因检测的成本效益分析表明,单基因糖尿病基因检测有利于准确及时的诊断,可以节省诊疗成本;对于临床诊断为 T1DM 的新生儿或儿童进行常规基因检测也是节省成本的,但不建议糖尿病基因检测作为成年患者的常规筛查^[23]。

综上,糖尿病尤其单基因糖尿病精准诊断十分必要,基因检测技术的飞速发展给遗传病的检测及诊断带来了新的契机,同时带来了解读、分析及

新突变致病性验证等方面的挑战。未来还需要整合基因组学与其他组学(表观遗传组学、蛋白组学、代谢组学等)对基因结构/功能与疾病途径、表型的相关性。增强基因缺陷在糖尿病分型及诊治中所占的分量,有利于个体化的精准诊治。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 翁建平, 朱大龙, 母文明, 等. 糖尿病的未来: 精准预测, 精准诊断, 精准治疗[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(6): 369-373. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.06.001.
- [2] 裴晓蓓, 郭立新. 糖尿病分型的若干问题探讨[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(6): 379-383. DOI: 10.3760 / cma. j. issn.1674-5809.2019.06.003.
- [3] Thomas CC, Philipson LH. Update on diabetes classification [J]. Med Clin North Am, 2015, 99(1): 1-16. DOI: 10.1016/j.mena.2014.08.015.
- [4] Misra S, Owen KR. Genetics of monogenic diabetes: present clinical challenges[J]. Curr Diab Rep, 2018, 18(12): 141. DOI: 10.1007/s11892-018-1111-4.
- [5] Yeung RO, Hannah-Shmouni F, Niederhoffer K, et al. Not quite type 1 or type 2, what now? Review of monogenic, mitochondrial, and syndromic diabetes[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2018, 19(1): 35-52. DOI: 10.1007/s11154-018-9446-3.
- [6] Shields BM, Shepherd M, Hudson M, et al. Population-based assessment of a biomarker-based screening pathway to aid diagnosis of monogenic diabetes in young-onset patients[J]. Diabetes Care, 2017, 40(8): 1017-1025. DOI: 10.2337 / dc17-0224.
- [7] Xie F, Chan JC, Ma RC. Precision medicine in diabetes prevention, classification and management[J]. J Diabetes Investig, 2018, 9(5): 998-1015. DOI: 10.1111/jdi.12830.
- [8] Bishay RH, Greenfield JR. A review of maturity onset diabetes of the young (MODY) and challenges in the management of glucokinase-MODY[J]. Med J Aust, 2016, 205(10): 480-485. DOI: 10.5694/mja16.00458.
- [9] Bansal V, Gassenhuber J, Phillips T, et al. Spectrum of mutations in monogenic diabetes genes identified from high-throughput DNA sequencing of 6888 individuals[J]. BMC Med, 2017, 15(1): 213. DOI: 10.1186/s12916-017-0977-3.
- [10] Mc Carthy MI, Hattersley AT. Molecular diagnostics in monogenic and multifactorial forms of type 2 diabetes[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2001, 1(4): 403-412.
- [11] Polak M, Cavé H. Neonatal diabetes mellitus: a disease linked to multiple mechanisms[J]. Orphanet J Rare Dis, 2007, 2: 12. DOI: 10.1186/1750-1172-2-12.
- [12] Grulich-Henn J, Wagner V, Thon A, et al. Entities and frequency of neonatal diabetes: data from the diabetes documentation and quality management system (DPV) [J]. Diabet Med, 2010, 27(6): 709-712. DOI: 10.1111 / j.1464-5491.2010.02965.x.
- [13] Pearson ER, Flechtner I, Njølstad PR, et al. Switching from insulin to oral sulfonylureasin patients with diabetes due to Kir6.2 mutations[J]. N Engl J Med, 2006, 355(5): 467-477. DOI: 10.1056/NEJMoa061759.
- [14] Gorman GS, Schaefer AM, Ng Y, et al. Prevalence of nuclear and mitochondrial DNA mutations related to adult mitochondrial disease[J]. Ann Neurol, 2015, 77(5): 753-759. DOI: 10.1002/ana.24362.
- [15] Schaefer AM, Mc Farland R, Blakely EL, et al. Prevalence of mitochondrial DNA disease in adults[J]. Ann Neurol, 2008, 63(1): 35-39. DOI: 10.1002/ana.21217.
- [16] 中华医学会糖尿病学分会. 线粒体基因突变糖尿病的现状 & 筛查与诊治的建议[J]. 中华医学杂志, 2005, 85(28): 1951-1956. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2005.28.003.
- [17] Hattersley A, Bruining J, Shield J, et al. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents[J]. Pediatr Diabetes, 2009, 10 Suppl 12: S33-42. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2009.00571.x.
- [18] Johnson MB, Cerosaletti K, Flanagan SE, et al. Genetic mechanisms highlight shared pathways for the pathogenesis of polygenic type 1 diabetes and monogenic autoimmune diabetes [J]. Curr Diab Rep, 2019, 19(5): 20. DOI: 10.1007 / s11892-019-1141-6.
- [19] Strakova V, Ellblova L, Johnson MB, et al. Screening of monogenic autoimmune diabetes among children with type 1 diabetes and multiple autoimmune diseases: is it worth doing? [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2019, 32(10): 1147-1153. DOI: 10.1515/jpem-2019-0261.
- [20] Bignon-Lauer A, Böni-Schnetzler M, Hubbard BP, et al. Identification of a SIRT1 mutation in a family with type 1 diabetes[J]. Cell Metab, 2013, 17(3): 448-455. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.02.001.
- [21] 王晓艳, 陈临琪, 孙辉, 等. 儿童糖尿病基因检测研究进展 [J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(6): 523-526. DOI: 10.19538 / j.ek2019060618.
- [22] Karaa A, Goldstein A. The spectrum of clinical presentation, diagnosis, and management of mitochondrial forms of diabetes [J]. Pediatr Diabetes, 2015, 16(1): 1-9. DOI: 10.1111 / pedi.12223.
- [23] Naylor R. Economics of genetic testing for diabetes[J]. Curr Diab Rep, 2019, 19(5): 23. DOI: 10.1007/s11892-019-1140-7.

(收稿日期: 2019-10-12)

(本文编辑: 张志巍)

假性肥大型肌营养不良患者的临床特点和基因突变情况

彭慧芳^{1,2} 卢亚亚¹ 张颖裕^{1,2} 姜丹¹ 姜宏卫^{1,2}

¹河南科技大学临床医学院,河南科技大学第一附属医院,洛阳 471003;²洛阳市内分泌代谢病临床医学研究中心 471003

通信作者:姜宏卫,Email:jianghw@haust.edu.cn

【摘要】 目的 分析假性肥大型肌营养不良临床特点以及基因突变情况,为基因诊断和遗传咨询提供依据。方法 回顾性分析 2018 年 3 月至 2019 年 3 月在河南科技大学第一附属医院就诊的 10 例临床诊断为假性肥大型肌营养不良的患者,分析其临床特征并进行多重连接探针扩增技术 (MLPA) 检测,部分患者进行全外显子测序。结果 临床诊断的 10 例患者经基因检测 9 例可确诊为假性肥大型肌营养不良,1 例为肢带型肌萎缩;9 例确诊患者男女比例 8:1;6 例存在杜氏肌营养不良 (DMD) 基因外显子区域大片段缺失,3 例为点突变。DMD 基因 3 个可能点突变分别为 c.10222delA、c.5697dupA、c.676_678del。结论 症状典型但家系不符合 X-连锁隐性遗传规律的患者仍要进行 DMD 遗传检测;MLPA 检测阴性的患者,有必要进行全外显子检测;对于伴随智力发育落后的患者要注意避免误诊。

【关键词】 假性肥大型肌营养不良;多重连接探针扩增技术;序列分析;突变

基金项目:河南省中国科学院科技成果转移转化项目(2018105);河南省省直医疗机构服务能力提升工程建设项目(2017-51)

DOI:10.3760/cma.j.cn431274-20190828-00996

Clinical characteristics and gene mutation in patients with pseudo hypertrophic muscular dystrophy

Peng Hui Fang^{1,2}, Lu Yaya¹, Zhang Yingyu^{1,2}, Lou Dan¹, Jiang Hongwei^{1,2}

¹The First Affiliated Hospital, and College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China; ²Luoyang City Clinical Research Center for Endocrinology and Metabolism, Luoyang 471003, China

Corresponding author: Jiang Hongwei, Email:jianghw@haust.edu.cn

【Abstract】 Objective To analyze the clinical characteristics and gene detection methods of pseudohypertrophic muscular dystrophy, and to provide evidence for gene diagnosis and genetic counseling. **Methods** Ten patients with pseudohypertrophic muscular dystrophy diagnosed clinically in the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology from March 2018 to March 2019 were selected. The clinical features were analyzed and multiplex ligation probe amplification technique (MLPA) was detected, and exon sequencing was performed in some patients. **Results** Ten patients with clinical diagnosis were diagnosed as pseudohypertrophic muscular dystrophy in 9 cases and limb band muscular atrophy in 1 case. The ratio of male to female was 8:1 in 9 cases. Exon region large deletion of Duchenne muscular dystrophy (DMD) gene was found in 6 cases, and point new mutation in 3 cases. The three possible new mutations of DMD gene were c.10222delA、c.5697dupA、c.676_678del. **Conclusions** Patients with typical symptoms but inconsistent with X-linked recessive inheritance still need DMD genetic detecting; patients with negative MLPA testing need full exon sequencing; patients with mental retardation should pay attention to avoid misdiagnosis.

【Key words】 Pseudohypertrophic muscular dystrophy; Multiplex ligation-dependent probe amplification; Sequence analysis; Mutation

Fund program: Scientific and Technological Achievements Transfer and Transformation Project of Henan Sub-center of SCA (2018105); Construction Project of Improving Medical Service Capacity of Provincial Medical Institutions in Henan Province (2017-51)

DOI:10.3760/cma.j.cn431274-20190828-00996

假性肥大型肌营养不良分为杜氏肌营养不良 (Duchenne muscular dystrophy, DMD) 和贝氏肌营养不良 (Becker muscular dystrophy, BMD), 是由抗萎缩蛋白 (DMD) 基因突变引起的一种 X-连锁隐性遗传病。作为一种严重的神经肌肉疾病, 是进行性肌营养不良中最常见, 也是小儿时期最严重的一型^[1-2]。其临床表现包括缓慢进行性加重的对称性肌无力、肌萎缩和运动功能倒退, 一般 5 岁左右症状开始明显, 多数患者 13 岁丧失独立行走能力, 20 岁左右出现咽喉肌肉和呼吸肌无力, 声音低微, 吞咽和呼吸困难, 最后因呼吸衰竭或心力衰竭而亡^[3-4]。DMD 蛋白位于肌细胞膜脂质中, 对稳定细胞膜、防止细胞坏死、自溶等过程起重要作用, 患者肌细胞内 DMD 蛋白缺失或减少则引起肌细胞功能异常, 此外 DMD 蛋白也部分存在于心肌、脑细胞和周围神经结构中, 所以部分患者可合并心肌病变、智力低下或周围神经传导功能障碍^[5-6]。目前临床多为对症治疗, 也有一些干细胞治疗的报道^[7-9], 相关的基因治疗如 CRISPR/Cas9 基因编辑等尚在动物水平研究阶段^[10-12], 因此有效、准确的早期诊断, 进行携带者筛查以及遗传咨询是预防 DMD 的关键^[13-14]。

本研究回顾性分析假性肥大型肌营养不良的患者临床信息, 并进行了多重连接探针扩增技术 (multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA) 检测, 并在 MLPA 阴性情况下的行全外显子测序检测, 旨在为假性肥大型肌营养不良的早期诊断提供帮助, 为遗传咨询提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2018 年 3 月至 2019 年 3 月在河南科技大学第一附属医院就诊, 临床诊断为假性肥大型肌营养不良 (DMD/BMD) 10 例患者的临床资料, 父母均为非近亲婚配。所有患者或其监护人知情并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般临床资料收集

回顾性分析患者就诊及发病年龄、主要症状、血清学检查、心电图、影像检查及家族史信息。

1.2.2 DMD 基因检测

采集患者外周静脉全血 4 ml 于 EDTA 抗凝管, 送至中科晶云医学检验所, 提取基因组 DNA: (1) 进行 DMD 基因 MLPA 检测大片段缺失及甲基化异常情况, 阳性则完成基因检测, 若 MLPA 检测为阴性, 则进行 (2) 全外显子二代测序, 测序平均覆盖度 98.95%, 平均测序深度 200 × 以上, 分析 DMD 基因突变情况, 同时分析与患者临床症状相关的其他基因情况。

2 结果

2.1 临床特征

10 例患者男女比例 9:1, 均呈散发, 就诊年龄 1 岁 7 个月至 23 岁, 发病年龄 1 岁 6 个月至 16 岁。主要表现为: 运动落后, 步态异常, 均有腓肠肌肥大, Grower 征阳性, 心电图均显示肌源性病变, 血清肌酸激酶 (CK) 值显著升高, 其中 7 例智力发育正常, 3 例患者智力显著落后。9 例患者家族史无显著异常; 1 例男性患者有一舅舅幼时诊断为“小儿麻痹症”, 15 岁时去世, 具体不详, 当时的诊断有可能是误诊。7 例因为运动落后就诊, 1 例因“自闭症”就诊, 2 例因体检发现 CK 升高就诊。见表 1。

2.2 基因检测结果

2.2.1 MLPA 检测结果

对临床诊断为假性肥大型肌营养不良患者, 首先进行 MLPA 检测 DMD 基因的大片段缺失或重复情况。10 例患者中有 6 例检测到 DMD 基因不同外显子区域的缺失突变, 分别为外显子 44、45、48-50、3-22、22 区域缺失, 大片段缺失占 66.7%。见表 2。

2.2.2 全外显子测序结果

对于 MLPA 检测阴性的 4 例患者进行全外显子测序检测, 其中 3 例患者

表 1 10 例假性肥大型肌营养不良患者基本信息汇总表

序号	性别	年龄	发病年龄	CK (U/L)	Growers 征	心电图	智力	就诊原因	家族史
1	男	7 岁	4 岁	3 660	阳性	肌源性损伤	正常	跑步慢, 行走迟缓, 蹲起困难, 上楼梯困难	无特殊
2	男	1 岁 7 个月	1 岁 7 个月	2 783	阳性	肌源性病变	正常	CK 高	无特殊
3	男	7 岁	--	2 684	阳性	肌源性病变	落后	“自闭症”	无特殊
4	男	3 岁 4 个月	1 岁 6 个月	4 479	阳性	肌源性病变	正常	行走异常, 鸭步态, 不能双足跳	无特殊
5	男	23 岁	16 岁	2 800	阳性	肌源性病变	正常	走路缓慢, 易跌倒, 蹲起困难, 鸭步态	无特殊
6	男	2 岁 7 个月	2 岁	3 450	阳性	肌源性病变	正常	不能蹦跳	无特殊
7	男	5 岁 4 月	3 岁	4 147	阳性	肌源性病变	正常	下肢行走无力, 不能双足跳, 蹲起困难, 上楼梯困难	无特殊
8	女	5 岁	--	6 467	阳性	肌源性病变	落后	智力、运动落后	无特殊
9	男	3 岁 9 个月	--	6 776	阳性	肌源性病变	落后	智力、运动落后, 不能双脚蹦, 易跌倒	患者有一舅舅患“小儿麻痹症”
10	男	6 岁 11 个月	6 岁	2 303	--	肌源性病变	正常	CK 高	无特殊

发现 DMD 基因存在可疑突变,分别为c. 10222delA、c. 5697dupA、c. 676_678del 突变,引起氨基酸阅读框改变和氨基酸缺失。另有 1 例患者未检测到 DMD 基因突变,检测到与患者临床症状相关的 TTN 基因突变,该基因突变可引起肢带肌萎缩症。见表 2。

表 2 10 例假性肥大型肌营养不良患者基因检测结果汇总

序号	MLPA 检测 DMD 基因 大片缺失	测序检测		备注
		DMD 基因点 突变	氨基酸 改变	
1	外显子 44 区域大 片段缺失	/	/	/
2	/	c. 10222delA	p. T3408fs	/
3	/	c. 5697dupA	p. L1900fs	引起相同氨基酸 改变的另一变异 c. 5699T>G 为致 病变异
4	外显子 45 区域大 片段缺失	/	/	/
5	/	c. 676_678del	p. 226del	/
6	外显子 48-50 区 域大片缺失	/	/	/
7	外显子 3-22 区 域大片缺失	/	/	/
8	外显子 45 区域大 片段杂合缺失	/	/	/
9	外显子 22 区域大 片段缺失	/	/	/
10	/	/	/	TTN 基因突变

注:MLPA 为多重连接探针扩增技术;DMD 为杜氏肌营养不良

3 讨论

假性肥大型肌营养不良是由于 X 染色体上 DMD 基因突变引起的肌纤维蛋白缺失或减少的一种进行性肌营养不良,为 X 连锁隐性遗传,男性发病多见^[15],女性一般为携带者,可有较轻微的心脏功能异常,但极少发病^[16-17],有报道女性携带者发病的案例^[18],另有 46,X,i(X)(q10) 染色体的女性 DMD 患者一例^[19],家族史多为阴性。本研究中,经基因检测确诊无误的 9 例患者中,8 例为男性,1 例为女性患者,该女性患者临床症状典型,发病年龄较早,且同时伴有智力发育落后,基因检测为 DMD 基因外显子 45 区域存在杂合性大片缺失,结合临床症状和基因检测结果,可以确诊为 DMD,但该女性患者有必要继续做染色体核型分析。因此对于症状典型,但家族史阴性,遗传规律不符合 X 连锁隐性遗传方式的患者仍要进行遗传学检测以确诊或排除 DMD。

本研究中经基因检测确诊为假性肥大型肌营养不良的 9 例患者中,有 7 例以运动落后就诊,1 例在外院被误诊“自闭症”再次就诊,1 例因体检时发现 CK 升高而至本院就诊;运动发育落后的患者家属均能较明确地发现异常而及时就诊,而伴随智力发育落后的患者,诊断较为困难,且存在误诊的可能;体检时的异常 CK 值也要高度重视。

DMD 基因是目前已知人类最大的基因,有 79

个外显子和 78 个内含子组成,DMD 基因致病突变多为大片缺失或重复,约占 60%,常用的检测方法是 MLPA 技术,另外有 30%~40% 的点突变,需要用通过测序检测^[20-21],因此对于 DMD 的遗传学检测,如果 MLPA 检测阴性,仍需要测序检测。本研究中,4 例患者 MLPA 检测阴性后进行全外显子测序,3 例发现 DMD 点突变,另有 1 例发现 TTN 基因突变。因此,对于临床怀疑 DMD 的患者,MLPA 检测阴性时的测序检测是有必要的。

本研究中测序发现 3 个 DMD 基因点突变 c. 10222delA、c. 5697dupA、c. 676_678del,所引起的移码和缺失突变经软件预测很可能为致病突变,其中与 c. 5697dupA 引起相同氨基酸改变的另一变异 c. 5699T>G 为 ClinVar 和 InterVar 数据库收录的致病变异。根据 ACMG 遗传变异分类标准与指南^[22-23]分析这三个突变的致病性证据,分别为 PM4 + PM6 + PP3 + PP4, PS1 + PM4 + PM6 + PP3 + PP4, PM6 + PP3 + PP4,因此,笔者认为这三个点突变位点很可能是新的 DMD 致病突变。

综上所述,对于症状典型但家系不符合 X 连锁隐性遗传规律的患者仍要进行 DMD 遗传检测;MLPA 检测阴性的患者,有必要进行全外显子检测;对于伴随智力发育落后的患者要注意避免误诊;本研究还发现了 DMD 基因 3 个可能的致病点突变(c. 10222delA、c. 5697dupA、c. 676_678del)。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Heydemann A. Skeletal muscle metabolism in duchenne and becker muscular dystrophy-implications for therapies[J]. Nutrients, 2018, 10(6). DOI: 10.3390/nu10060796.
- [2] 卜姗姗,肖江喜,朱颖,等. 杜氏肌营养不良与贝氏肌营养不良常规 MRI 的对比研究[J]. 中国医学影像技术, 2019, 35(11):1717-1721. DOI: 10.13929/j.1003-3289.201903166.
- [3] Verhaart I, Aartsma-Rus A. Therapeutic developments for Duchenne muscular dystrophy[J]. Nat Rev Neurol, 2019, 15(7):373-386. DOI: 10.1038/s41582-019-0203-3.
- [4] Mah JK. An overview of recent therapeutics advances for duchenne muscular dystrophy[J]. Methods Mol Biol, 2018, 1687:3-17. DOI: 10.1007/978-1-4939-7374-3_1.
- [5] Meyers TA, Townsend D. Cardiac pathophysiology and the future of cardiac therapies in duchenne muscular dystrophy[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(17). DOI: 10.3390/ijms20174098.
- [6] Tsuda T. Clinical manifestations and overall management strategies for duchenne muscular dystrophy[J]. Methods Mol Biol, 2018, 1687:19-28. DOI: 10.1007/978-1-4939-7374-3_2.
- [7] Danisovic L, Culenova M, Csobonyeiova M. Induced pluripotent stem cells for duchenne muscular dystrophy modeling and therapy[J]. Cells, 2018, 7(12). DOI: 10.3390/cells7120253.

- [8] Sun C, Serra C, Lee G, et al. Stem cell-based therapies for Duchenne muscular dystrophy [J]. *Exp Neurol*, 2020, 323: 113086. DOI: 10.1016/j.expneurol.2019.113086.
- [9] 杨华强, 张荣环, 李东升, 等. 骨髓和脐带间充质干细胞联合移植治疗杜氏肌营养不良一例报告[J]. *中国医师杂志*, 2010, 12(12): 1638, 1642. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2010.12.018.
- [10] Chamberlain JR, Chamberlain JS. Progress toward gene therapy for duchenne muscular dystrophy [J]. *Mol Ther*, 2017, 25(5): 1125-1131. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.02.019.
- [11] Min YL, Bassel-Duby R, Olson EN. CRISPR correction of duchenne muscular dystrophy [J]. *Annu Rev Med*, 2019, 70: 239-255. DOI: 10.1146/annurev-med-081117-010451.
- [12] 李文彬. 成簇规律间隔的短回文重复序列/Cas9 及在 Duchenne 型肌营养不良中应用的研究进展[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2017, 31(10): 1028-1030. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2017.10.028.
- [13] 赵炜, 姜楠, 李翔, 等. 假性肥大型肌营养不良症的遗传学分析及产前诊断[J]. *中华妇产科杂志*, 2019, 54(4): 226-231. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2019.04.003.
- [14] 杨莹, 侯凌, 刘艳. 30 例杜氏肌营养不良家系临床表型及基因型分析[J]. *临床儿科杂志*, 2018, 36(4): 241-244. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2018.04.001.
- [15] Ryder S, Leadley RM, Armstrong N, et al. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2017, 12(1): 79. DOI: 10.1186/s13023-017-0631-3.
- [16] Park J, Jang W, Han JY. Differing disease phenotypes of duchenne muscular dystrophy and moyamoya disease in female siblings of a Korean family [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7(9): e862. DOI: 10.1002/mgg3.862.
- [17] Silva T, Anequini IP, Fúvero FM, et al. Functional performance and muscular strength in symptomatic female carriers of duchenne muscular dystrophy [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2020, 78(3): 143-148. DOI: 10.1590/0004-282X20190168.
- [18] 蒋波, 谭利明, 张海南, 等. 携带者发病的的进行性肌营养不良症一家系分析[J]. *中国医师杂志*, 2003, 5(10): 1393. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2003.10.052.
- [19] Ou Z, Li S, Li Q, et al. Duchenne muscular dystrophy in a female patient with a karyotype of 46,X,i(X)(q10) [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2010, 222(2): 149-153. DOI: 10.1620/tjem.222.149.
- [20] Kornegay JN. The golden retriever model of duchenne muscular dystrophy [J]. *Skelet Muscle*, 2017, 7(1): 9. DOI: 10.1186/s13395-017-0124-z.
- [21] Zhao HH, Sun XP, Shi MC, et al. Molecular analysis-based genetic characterization of a cohort of patients with duchenne and becker muscular dystrophy in eastern China [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131(7): 770-775. DOI: 10.4103/0366-6999.228237.
- [22] 王秋菊, 沈亦平, 陈少科, 等. 遗传变异分类标准与指南[J]. *中国科学(生命科学)*, 2017, 47(6): 668-688. DOI: 10.1360/N052017-00099.
- [23] Kalia SS, Adelman K, Bale SJ, et al. Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American college of medical genetics and genomics [J]. *Genet Med*, 2017, 19(2): 249-255. DOI: 10.1038/gim.2016.190.

(收稿日期:2019-08-28)

(本文编辑:刘慧)

(上接第 1500 页)

- [9] Szymańska R, Nowicka B, Kruk J. Vitamin E-occurrence, biosynthesis by plants and functions in human nutrition [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2017, 17(12): 1039-1052. DOI: 10.2174/1389557516666160725094819.
- [10] 穆立娟, 吕莹, 李贺莉. 维生素 A、E 水平与儿童反复呼吸道感染的相关性研究[J]. *中国妇幼卫生杂志*, 2019, 10(5): 85-88. DOI: 10.19757/j.cnki.issn1674-7763.2019.05.018.
- [11] 彭丽琨, 张翠香, 董宇莹, 等. 3~6 岁儿童反复发生上呼吸道感染的相关因素分析[J]. *临床肺科杂志*, 2018, 23(6): 1112-1115. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2018.06.036.
- [12] 金春华. 中国儿童维生素 A、E 缺乏与呼吸道感染 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 50-71.
- [13] Zhang J, Sun RR, Yan ZX, et al. Correlation of serum vitamin A, D, and E with recurrent respiratory infection in children [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(18): 8133-8138. DOI: 10.26355/eurrev_201909_19033.
- [14] 石明芳, 谢伦燕, 付强, 等. 维生素 A、E 水平与儿童呼吸道感染的相关性研究[J]. *临床肺科杂志*, 2020, 25(7): 1050-1054. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2020.07.017.
- [15] 辛丽红, 张雯, 冯占伟. 维生素 A 水平与儿童肺炎支原体感染的关系[J]. *临床儿科杂志*, 2016, 34(10): 740-743. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2016.10.006.
- [16] 李娜, 王建红, 金春华, 等. 67 例儿童血清维生素 A、D、E 水平研究[J]. *中国儿童保健杂志*, 2015, 23(10): 1093-1096. DOI: 10.11852/zgetbjzz2015-23-10-26.
- [17] Lewis ED, Meydani SN, Wu D. Regulatory role of vitamin E in the immune system and inflammation [J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(4): 487-494. DOI: 10.1002/iub.1976.
- [18] 甄宏, 戴艺, 杜武杰, 等. 维生素 A、D、E 水平与儿童反复呼吸道感染相关性研究[J]. *中国儿童保健杂志*, 2018, 26(12): 1384-1386. DOI: 10.11852/zgetbjzz2018-0140.
- [19] 王纯花, 王翠萍, 冯娇梅. 维生素 A 水平与儿童肺炎支原体感染的关系研究 [J]. *中国医师杂志*, 2018, 20(10): 1551-1553. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2018.10.032.
- [20] 徐畅, 罗力妍, 丁姐, 等. 基于倾向性评分匹配法探讨血清维生素 A、E 对肺炎支原体肺炎患儿的影响 [J]. *中国医师杂志*, 2020, 22(1): 43-45, 49. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2020.01.011.

(收稿日期:2020-06-23)

(本文编辑:骆蓉)

25、 低钾性碱中毒、低磷性骨软化1例并家系分析 李树法

青岛大学附属医院

低钾性碱中毒、低磷性骨软化1例并家系分析

青岛大学附属医院内分泌科
李树法

120th Anniversary | 120th Anniversary | 120th Anniversary

青岛大学附属医院

病史资料

- 患者池×，青少年男性，17岁，汉族
- 因“生长迟缓伴膝关节畸形4年”入院骨科拟手术矫形
- 13岁时出现生长速度落后于同龄儿童，岁时开始出现骨骼畸形伴疼痛，且逐渐加重
- 血生化：钾2.69mmol/l，钠138.6mmol/l，阴离子间隙16.19mmol/l，钙2.23mmol/l，磷0.42mmol/l，镁0.97mmol/l，血糖6.11mmol/l，碱性磷酸酶713IU/L

120th Anniversary | 120th Anniversary | 120th Anniversary

青岛大学附属医院

病史资料

- 尿常规：蛋白2+，隐血2+，PH6.0
- 骨骼X光片：双膝关节、骨盆及腰椎椎体骨质密度普遍减低，骨小梁模糊，皮质变薄，长骨骨干变细，干骺端膨大，骺板模糊不清，各关节面模糊，腰椎椎体变扁，双膝关节外翻
- 考虑代谢性骨病请我科会诊后转入我科

120th Anniversary | 120th Anniversary | 120th Anniversary

青岛大学附属医院

病史资料

- 系头胎头产，足月顺产，出生时体重3kg，出生后无窒息史
- 母乳喂养，9月会爬，18月囟门闭合并直立行走
- 7岁时因“脑炎”高热反复抽搐
- 11岁时于当地医院查尿常规蛋白3+，尿微量白蛋白1640.95mg/24h，诊断为肾病综合征，治疗无好转

120th Anniversary | 120th Anniversary | 120th Anniversary

青岛大学附属医院

体格检查



- 生命体征发育正常
- 身高147cm，体重43kg
- 膝外翻
- 脊柱侧弯
- 胸廓无畸形

120th Anniversary | 120th Anniversary | 120th Anniversary

青岛大学附属医院

实验室检查

- 血气分析：pH 7.61 ↑，pCO₂ 27mmHg，剩余碱6.8mmol/l
- 24小时尿蛋白总量1759.12mg ↑
- 尿微量白蛋白155mg/l（参考值0-30mg/l）↑，α1-微球蛋白218mg/l（参考值0-12mg/l）↑，β2微球蛋白12.65ug/ml（参考值0-0.195）↑
- PINP：530.9ng/ml（参考值15.13-58.59）↑；β-CTX：1.5ng/ml（参考值≤0.584）↑

120th Anniversary | 120th Anniversary | 120th Anniversary

青岛大学附属医院

实验室检查

- 25-VitD：11.7ng/ml ↓
- 尿有机酸分析：3-羟基丁酸56.7μmol/l ↑（参考值0-3.7）
- 血甲状旁腺激素476pg/ml ↑
- 24h尿：钙6.0mmol（240mg）↓，钾20mmol/l ↓
- GH激发试验高峰：19.6ng/ml
- 卧位：肾素活性25.11ng/ml，醛固酮371.608pg/ml ↑
- 立位：肾素活性14.02 ng/ml，卧位醛固酮620.201pg/ml ↑

120th Anniversary | 120th Anniversary | 120th Anniversary

青岛大学附属医院

实验室检查

- 尿有机酸分析：3-羟基丁酸56.7μmol/l（参考值0-3.7）↑
- 血甲状旁腺激素476pg/ml ↑
- 24h尿：钙6.0mmol（240mg），钾20mmol
- GH激发试验高峰：19.6ng/ml
- 卧位：肾素活性25.11ng/ml，醛固酮371.608pg/ml ↑
- 立位：肾素活性14.02 ng/ml，卧位醛固酮620.201pg/ml ↑

120th Anniversary | 120th Anniversary | 120th Anniversary

实验室检查

► 肿瘤标记物、促肾上腺皮质激素、皮质醇、甲状腺激素、性激素六项、血尿轻链、免疫球蛋白、风湿三项、染色体、骨髓检查均无异常

影像学检查



影像学检查



骨密度检查

骨密度检测报告										骨密度检测报告											
姓名	性别	年龄	身高	体重	检查日期	检查部位	骨密度 (g/cm²)	参考范围	Z值	T值	姓名	性别	年龄	身高	体重	检查日期	检查部位	骨密度 (g/cm²)	参考范围	Z值	T值
张三	男	45	175	70	2019-10-10	腰椎	1.02	1.00-1.05	-0.5	-1.0	李四	女	55	160	50	2019-10-10	腰椎	0.95	0.90-0.95	-1.5	-2.0
张三	男	45	175	70	2019-10-10	髋部	0.98	0.95-1.00	-0.8	-1.2	李四	女	55	160	50	2019-10-10	髋部	0.92	0.90-0.95	-1.8	-2.2

全身骨显像



初步诊断

- 继发性醛固酮增多症
- Fanconi综合征?
- Batter综合征?
- 肾素瘤?
- 肾动脉狭窄?
- 低钾性碱中毒
- 低钾性碱中毒
- 低磷性骨软化
- 继发性甲旁亢

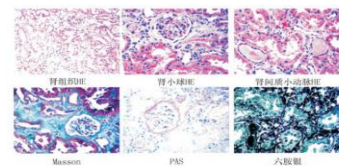
“一元论” or “二元论”?

继续检查

肾脏血管超声：从肾主动脉至小叶间动脉均未发现狭窄
 肾脏CT平扫：未发现肾脏占位
 担忧造影剂加重肾损害未行肾脏增强CT

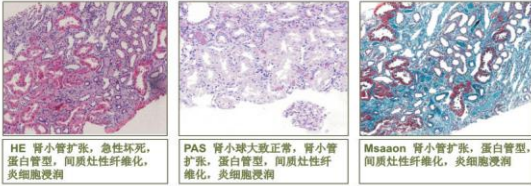
- 肾动脉狭窄 ✘
- 肾素瘤 ✘

肾组织病理



Batter综合征 ✘ ?

肾组织病理



HE 肾小管扩张，急性坏死，蛋白管型，间质灶性纤维化，炎细胞浸润

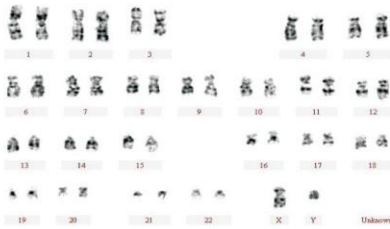
PAS 肾小球大致正常，肾小管扩张，蛋白管型，间质灶性纤维化，炎细胞浸润

Masson 肾小管扩张，蛋白管型，间质灶性纤维化，炎细胞浸润

追问家族史

- 爷爷奶奶均已故，根据临终症状推测心脑血管疾病
- 外公外婆已故，外婆死于肝癌，外公死于COPD
- 2舅舅1姨母
- 父亲为独子
- 所有家庭成员均无骨折及骨骼畸形史

染色体检测 46, XY



Barter和Dent疾病相关基因:

Barter: *SLC12A1, KCNJ1, CLCNKB, BSN2, CLCNKA*

Dent: *CLCN5, OCR1*

结果: 受检者 *CLCN5* 基因存在一个疑似致病性突变位点, 详细如下:

基因	核苷酸改变	碱基对数	氨基酸改变	疾病类型	遗传方式	致病证据
CLCN5	c.2243_2244insTTTA	半合子	移码	Dent1型	X连锁隐性	疑似致病性突变

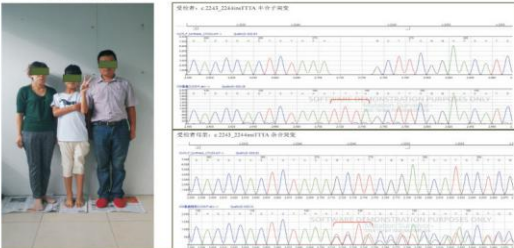
临床意义: 检测结果提示受检者为疑似 Dent 病 1 型患者。

Dent 病是一种遗传性肾小管疾病, 主要表现为法性近端肾小管高钙尿症、低分子量蛋白尿、肾钙质沉积等, 但尿酸化功能正常。部分病人有佝偻病和进行性肾衰竭, 同时尿生长激素排泄水平偏高, 肾脏病理可见小球轻度系膜增生和小管间质轻微病变, 女性携带者可出现无症状高钙尿症或仅见低磷酸盐血症。

遗传学意义:

Dent 病 1 型是一种 X 连锁隐性遗传病, 由 *CLCN5* 基因突变引起, 约占所有 Dent 病的 60%。在该受检者外周血中检测到的 c.2243_2244insTTTA 插入突变导致蛋白三聚体密码子阅读框改变, 为疑似致病性突变, 既往研究尚未报道。家系分析显示, 受检者母亲为同一位点杂合突变, 为致病突变携带者, 其他成员正常。

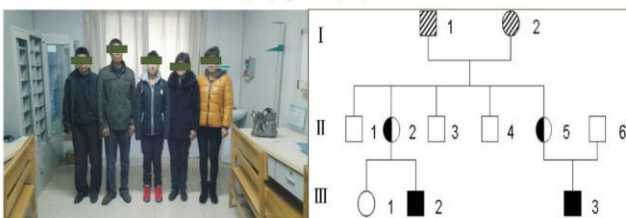
基因检测



再次对其姨母后代验证

- 其姨表哥同样存在 *CLCN5* 基因 c.2243-2244insTTTA 插入突变
- 对其姨表哥进行血电解质、尿蛋白、尿钙、血气分析检查
- 姨表哥仅尿微量白蛋白 53mg/l (参考值 0-30mg/l)

家系验证结果



再次追问家族史

- 爷外公生前多次“肾结石”史

2020·中国洛阳·内分泌代谢性罕见病论坛

120th Anniversary | 传承创新·仁德尚道 | 郑州大学附属第一医院

最后诊断

► Dent Disease

低钾性碱中毒
低磷性骨软化
继发性甲旁亢
双膝关节外翻

遗传方式: X连锁隐性遗传
推测来源于先证者外公

120th Anniversary | 传承创新·仁德尚道

120th Anniversary | 传承创新·仁德尚道 | 郑州大学附属第一医院

文献复习

- 定义: Dent病是一种由于肾脏近端小管损伤引起的,以低分子蛋白尿、高尿钙和肾钙质沉积为特征肾脏疾病。
- 肾结石、CKD和其它肾近端小管功能障碍的临床表现都可以出现。
- 1964年, Dent and Friedman首先报道2例, 1例表现为高尿钙、佝偻病和酸中毒, 另1表现为生长迟缓、佝偻病和智力障碍。
- 1990年, Wrong命名为Dent Disease并发现其X连锁遗传规律, 随后发现CLCN5为其治病基因(Dent-1)。
- 随后在类似表现CLCN5阴性的家系中发现OCRL1突变(Dent-2)。
- OCRL1突变同时存在于Lowe Syndrome、Fanconi、先天性白内障、肌张力减低和智力障碍。

Update on Dent Disease. Pediatr Clin N Am 66 (2019) 169-178.

120th Anniversary | 传承创新·仁德尚道

120th Anniversary | 传承创新·仁德尚道 | 郑州大学附属第一医院

文献复习

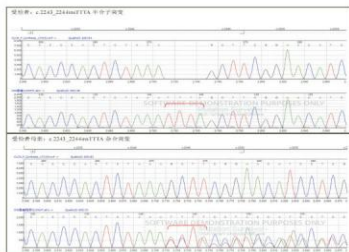
Serum and Urinary Findings	Dent-1 ¹⁹ %	Dent-2 ^{9, 17, 28, 40-49}
Hypouricemia	34	25% (1/4)
Aminoaciduria	48	38% (15/40)
Glycosuria	26	16% (7/44)
Hypokalemia	37	12% (3/26)
Hypophosphatemia	36	7% (3/42)
Hypomagnesemia	13	0% (0/5)
Acidosis	9	10% (5/50)

Update on Dent Disease. Pediatr Clin N Am 66 (2019) 169-178.

120th Anniversary | 传承创新·仁德尚道

120th Anniversary | 传承创新·仁德尚道 | 郑州大学附属第一医院

基因检测



120th Anniversary | 传承创新·仁德尚道

120th Anniversary | 传承创新·仁德尚道 | 郑州大学附属第一医院

疑点

- 通过多次结石史, 推测其外公可能有高尿钙
- 先证者及其姨表哥均无高尿钙, 也无泌尿系结石和肾实质钙化
- 碱中毒未见报道, 理由解释不充分

120th Anniversary | 传承创新·仁德尚道

120th Anniversary | 传承创新·仁德尚道 | 郑州大学附属第一医院

治疗和随访

- 中性磷口服液
- 钙剂和维生素D
- 补钾: 氯化钾联合枸橼酸钾
- 保肾治疗, 避免肾毒性药物
- 防止跌倒
- 保持随访

120th Anniversary | 传承创新·仁德尚道

120th Anniversary | 传承创新·仁德尚道 | 郑州大学附属第一医院

文献复习

Table 1 | Presentation at clinical diagnosis of patients with Dent type 1 and type 2

	Dent-1 (n = 108)	Dent-2 (n = 9)
Age at diagnosis ^a	11 (5-21)	6 (3-8)
LMWP	93 of 93 (100%)	7 of 7 (100%)
Hypercalcaemia	81 of 88 (92%)	3 of 3 (100%)
Nephrocalcinosis	24 of 74 (32%)	1 of 6 (17%)
Aminoaciduria	44 of 104 (42%)	1 of 9 (11%)
Renal hypouricemia	16 of 32 (50%)	4 of 5 (80%)
Hypokalemia	19 of 30 (63%)	1 of 1 (100%)
Glycosuria	31 of 70 (44%)	1 of 4 (25%)
Acidosis	26 of 58 (45%)	0 of 6 (0%)
Incomplete Fanconi syndrome ^b	9 of 54 (17%)	2 of 5 (40%)
Complete Fanconi syndrome ^c	51 of 70 (73%)	5 of 9 (55%)
Rickets	8 of 70 (11%)	1 of 9 (11%)
Failure to thrive	14 of 75 (19%)	1 of 7 (14%)
	12 of 40 (30%)	4 of 6 (67%)

Observations of a large Dent disease cohort. Kidney Int. 2016 Aug;90(2):430-439.

120th Anniversary | 传承创新·仁德尚道

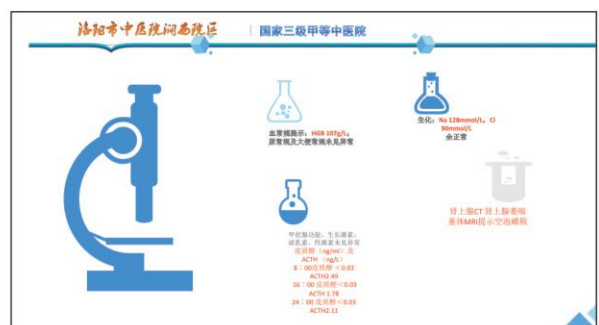
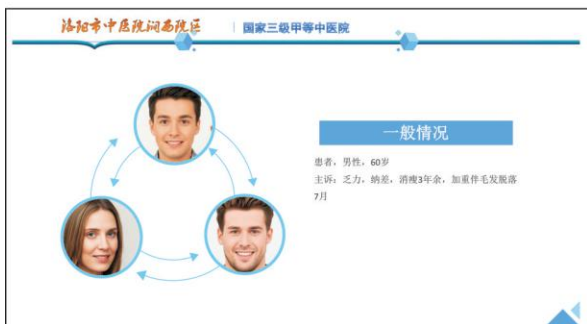
120th Anniversary | 传承创新·仁德尚道 | 郑州大学附属第一医院

文献复习-肾脏病理

Author	Year	Patients	Age	Sex	PKC α (n/20)	PKC β (n/20)	PKC γ (n/20)	PKC δ (n/20)	PKC ϵ (n/20)	PKC ζ (n/20)	PKC η (n/20)	PKC θ (n/20)	PKC ι (n/20)	PKC κ (n/20)	PKC λ (n/20)	PKC μ (n/20)	PKC ν (n/20)	PKC ξ (n/20)	PKC \omicron (n/20)	PKC π (n/20)	PKC ρ (n/20)	PKC σ (n/20)	PKC τ (n/20)	PKC υ (n/20)	PKC ϕ (n/20)	PKC χ (n/20)	PKC ψ (n/20)	PKC ω (n/20)	PKC ϖ (n/20)	PKC ϱ (n/20)	PKC ς (n/20)	PKC ζ (n/20)	PKC η (n/20)	PKC θ (n/20)	PKC ι (n/20)	PKC κ (n/20)	PKC λ (n/20)	PKC μ (n/20)	PKC ν (n/20)	PKC ξ (n/20)	PKC \omicron (n/20)	PKC π (n/20)	PKC ρ (n/20)	PKC σ (n/20)	PKC τ (n/20)	PKC υ (n/20)	PKC ϕ (n/20)	PKC χ (n/20)	PKC ψ (n/20)	PKC ω (n/20)	PKC ϖ (n/20)	PKC ϱ (n/20)	PKC ς (n/20)	PKC ζ (n/20)	PKC η (n/20)	PKC θ (n/20)	PKC ι (n/20)	PKC κ (n/20)	PKC λ (n/20)	PKC μ (n/20)	PKC ν (n/20)	PKC ξ (n/20)	PKC \omicron (n/20)	PKC π (n/20)	PKC ρ (n/20)	PKC σ (n/20)	PKC τ (n/20)	PKC υ (n/20)	PKC ϕ (n/20)	PKC χ (n/20)	PKC ψ (n/20)	PKC ω (n/20)	PKC ϖ (n/20)	PKC ϱ (n/20)	PKC ς (n/20)	PKC ζ (n/20)	PKC η (n/20)	PKC θ (n/20)	PKC ι (n/20)	PKC κ (n/20)	PKC λ (n/20)	PKC μ (n/20)	PKC ν (n/20)	PKC ξ (n/20)	PKC \omicron (n/20)	PKC π (n/20)	PKC ρ (n/20)	PKC σ (n/20)	PKC τ (n/20)	PKC υ (n/20)	PKC ϕ (n/20)	PKC χ (n/20)	PKC ψ (n/20)	PKC ω (n/20)	PKC ϖ (n/20)	PKC ϱ (n/20)	PKC ς (n/20)	PKC ζ (n/20)	PKC η (n/20)	PKC θ (n/20)	PKC ι (n/20)	PKC κ (n/20)	PKC λ (n/20)	PKC μ (n/20)	PKC ν (n/20)	PKC ξ (n/20)	PKC \omicron (n/20)	PKC π (n/20)	PKC ρ (n/20)	PKC σ (n/20)	PKC τ (n/20)	PKC υ (n/20)	PKC ϕ (n/20)	PKC χ (n/20)	PKC ψ (n/20)	PKC ω (n/20)	PKC ϖ (n/20)	PKC ϱ (n/20)	PKC ς (n/20)	PKC ζ (n/20)	PKC η (n/20)	PKC θ (n/20)	PKC ι (n/20)	PKC κ (n/20)	PKC λ (n/20)	PKC μ (n/20)	PKC ν (n/20)	PKC ξ (n/20)	PKC \omicron (n/20)	PKC π (n/20)	PKC ρ (n/20)	PKC σ (n/20)	PKC τ (n/20)	PKC υ (n/20)	PKC ϕ (n/20)	PKC χ (n/20)	PKC ψ (n/20)	PKC ω (n/20)	PKC ϖ (n/20)	PKC ϱ (n/20)	PKC ς (n/20)	PKC ζ (n/20)	PKC η (n/20)	PKC θ (n/20)	PKC ι (n/20)	PKC κ (n/20)	PKC λ (n/20)	PKC μ (n/20)	PKC ν (n/20)	PKC ξ (n/20)	PKC \omicron (n/20)	PKC π (n/20)	PKC ρ (n/20)	PKC σ (n/20)	PKC τ (n/20)	PKC υ (n/20)	PKC ϕ (n/20)	PKC χ (n/20)	PKC ψ (n/20)	PKC ω (n/20)	PKC ϖ (n/20)	PKC ϱ (n/20)	PKC ς (n/20)	PKC ζ (n/20)	PKC η (n/20)	PKC θ (n/20)	PKC ι (n/20)	PKC κ (n/20)	PKC λ (n/20)	PKC μ (n/20)	PKC ν (n/20)	PKC ξ (n/20)	PKC \omicron (n/20)	PKC π (n/20)	PKC ρ (n/20)	PKC σ (n/20)	PKC τ (n/20)	PKC υ (n/20)	PKC ϕ (n/20)	PKC χ (n/20)	PKC ψ (n/20)	PKC ω (n/20)	PKC ϖ (n/20)	PKC ϱ (n/20)	PKC ς (n/20)	PKC ζ (n/20)	PKC η (n/20)	PKC θ (n/20)	PKC ι (n/20)	PKC κ (n/20)	PKC λ (n/20)	PKC μ (n/20)	PKC ν (n/20)	PKC ξ (n/20)	PKC \omicron (n/20)	PKC π (n/20)	PKC ρ (n/20)	PKC σ (n/20)	PKC τ (n/20)	PKC υ (n/20)	PKC ϕ (n/20)	PKC χ (n/20)	PKC ψ (n/20)	PKC ω (n/20)	PKC ϖ (n/20)	PKC ϱ (n/20)	PKC ς (n/20)	PKC ζ (n/20)	PKC η (n/20)	PKC θ (n/20)	PKC ι (n/20)	PKC κ (n/20)	PKC λ (n/20)	PKC μ (n/20)	PKC ν (n/20)	PKC ξ (n/20)	PKC \omicron (n/20)	PKC π (n/20)	PKC ρ (n/20)	PKC σ (n/20)	PKC τ (n/20)	PKC υ (n/20)	PKC ϕ (n/20)	PKC χ (n/20)	PKC ψ (n/20)	PKC ω (n/20)	PKC ϖ (n/20)	PKC ϱ (n/20)	PKC ς (n/20)	PKC ζ (n/20)	PKC η (n/20)	PKC θ (n/20)	PKC ι (n/20)	PKC κ (n/20)	PKC λ (n/20)	PKC μ (n/20)	PKC ν (n/20)	PKC ξ (n/20)	PKC \omicron (n/20)	PKC π (n/20)	PKC ρ (n/20)	PKC σ (n/20)	PKC τ (n/20)	PKC υ (n/20)	PKC ϕ (n/20)	PKC χ (n/20)	PKC ψ (n/20)	PKC ω (n/20)	PKC ϖ (n/20)	PKC ϱ (n/20)	PKC ς (n/20)	PKC ζ (n/20)	PKC η (n/20)	PKC θ (n/20)	PKC ι (n/20)	PKC κ (n/20)	PKC λ (n/20)	PKC μ (n/20)	PKC ν (n/20)	PKC ξ (n/20)	PKC \omicron (n/20)	PKC π (n/20)	PKC ρ (n/20)	PKC σ (n/20)	PKC τ (n/20)	PKC υ (n/20)	PKC ϕ (n/20)	PKC χ (n/20)	PKC ψ (n/20)	PKC ω (n/20)	PKC ϖ (n/20)	PKC ϱ (n/20)	PKC ς (n/20)	PKC ζ (n/20)	PKC η (n/20)	PKC θ (n/20)	PKC ι (n/20)	PKC κ (n/20)	PKC λ (n/20)	PKC μ (n/20)	PKC ν (n/20)	PKC ξ (n/20)	PKC \omicron (n/20)	PKC π (n/20)	PKC ρ (n/20)	PKC σ (n/20)	PKC τ (n/20)	PKC υ (n/20)	PKC ϕ (n/20)	PKC χ (n/20)	PKC ψ (n/20)	PKC ω (n/20)	PKC ϖ (n/20)	PKC ϱ (n/20)	PKC ς (n/20)	PKC ζ (n/20)	PKC η (n/20)	PKC θ (n/20)	PKC ι (n/20)	PKC κ (n/20)	PKC λ (n/20)	PKC μ (n/20)	PKC ν (n/20)	PKC ξ (n/20)	PKC \omicron (n/20)	PKC π (n/20)	PKC ρ (n/20)	PKC σ (n/20)	PKC τ (n/20)	PKC υ (n/20)	PKC ϕ (n/20)	PKC χ (n/20)	PKC ψ (n/20)	PKC ω (n/20)	PKC ϖ (n/20)	PKC ϱ (n/20)	PKC ς (n/20)	PKC ζ (n/20)	PKC η (n/20)	PKC θ (n/20)	PKC ι (n/20)	PKC κ (n/20)	PKC λ (n/20)	PKC μ (n/20)	PKC ν (n/20)	PKC ξ (n/20)	PKC \omicron (n/20)	PKC π (n/20)	PKC ρ (n/20)	PKC σ (n/20)	PKC τ (n/20)	PKC υ (n/20)	PKC ϕ (n/20)	PKC χ (n/20)	PKC ψ (n/20)	PKC ω (n/20)	PKC ϖ (n/20)	PKC ϱ (n/20)	PKC ς (n/20)	PKC ζ (n/20)	PKC η (n/20)	PKC θ (n/20)	PKC ι (n/20)	PKC κ (n/20)	PKC λ (n/20)	PKC μ (n/20)	PKC ν (n/20)	PKC ξ (n/20)	PKC \omicron (n/20)	PKC π (n/20)	PKC ρ (n/20)	PKC σ (n/20)	PKC τ (n/20)	PKC υ (n/20)	PKC ϕ (n/20)	PKC χ (n/20)	PKC ψ (n/20)	PKC ω (n/20)	PKC ϖ (n/20)	PKC ϱ (n/20)	PKC ς (n/20)	PKC ζ (n/20)	PKC η (n/20)	PKC θ (n/20)	PKC ι (n/20)	PKC κ (n/20)	PKC λ (n/20)	PKC μ (n/20)	PKC ν (n/20)	PKC ξ (n/20)	PKC \omicron (n/20)	PKC π (n/20)	PKC ρ (n/20)	PKC σ (n/20)	PKC τ (n/20)	PKC υ (n/20)	PKC ϕ (n/20)	PKC χ (n/20)	PKC ψ (n/20)	PKC ω (n/20)	PKC ϖ (n/20)	PKC ϱ (n/20)	PKC ς (n/20)	PKC ζ (n/20)	PKC η (n/20)	PKC θ (n/20)	PKC ι (n/20)	PKC κ (n/20)	PKC λ (n/20)	PKC μ (n/20)	PKC ν (n/20)	PKC ξ (n/20)	PKC \omicron (n/20)	PKC π (n/20)	PKC ρ (n/20)	PKC σ (n/20)	PKC τ (n/20)	PKC υ (n/20)	PKC ϕ (n/20)	PKC χ (n/20)	PKC ψ (n/20)	PKC ω (n/20)	PKC ϖ (n/20)	PKC ϱ (n/20)	PKC ς (n/20)	PKC ζ (n/20)	PKC η (n/20)	PKC θ (n/20)	PKC ι (n/20)	PKC κ (n/20)	PKC λ (n/20)	PKC μ (n/20)	PKC ν (n/20)	PKC ξ (n/20)	PKC \omicron (n/20)	PKC π (n/20)	PKC ρ (n/20)	PKC σ (n/20)	PKC τ (n/20)	PKC υ (n/20)	PKC ϕ (n/20)	PKC χ (n/20)	PKC ψ (n/20)	PKC ω (n/20)	PKC ϖ (n/20)	PKC ϱ (n/20)	PKC ς (n/20)	PKC ζ (n/20)	PKC η (n/20)	PKC θ (n/20)	PKC ι (n/20)	PKC κ (n/20)	PKC λ (n/20)	PKC μ (n/20)	PKC ν (n/20)	PKC ξ (n/20)	PKC \omicron (n/20)	PKC π (n/20)	PKC ρ (n/20)	PKC σ (n/20)	PKC τ (n/20)	PKC υ (n/20)	PKC ϕ (n/20)	PKC χ (n/20)	PKC ψ (n/20)	PKC ω (n/20)	PKC ϖ (n/20)	PKC ϱ (n/20)	PKC ς (n/20)	PKC ζ (n/20)	PKC η (n/20)	PKC θ (n/20)	PKC ι (n/20)	PKC κ (n/20)	PKC λ (n/20)	PKC μ (n/20)	PKC ν (n/20)	PKC ξ (n/20)	PKC \omicron (n/20)	PKC π (n/20)	PKC ρ (n/20)	PKC σ (n/20)	PKC τ (n/20)	PKC υ (n/20)	PKC ϕ (n/20)	PKC χ (n/20)	PKC ψ (n/20)	PKC ω (n/20)	PKC ϖ (n/20)	PKC ϱ (n/20)	PKC ς (n/20)	PKC ζ (n/20)	PKC η (n/20)	PKC θ (n/20)	PKC ι (n/20)	PKC κ (n/20)	PKC λ (n/20)	PKC μ (n/20)	PKC ν (n/20)	PKC ξ (n/20)	PKC \omicron (n/20)	PKC π (n/20)	PKC ρ (n/20)	PKC σ (n/20)	PKC τ (n/20)	PKC υ (n/20
--------	------	----------	-----	-----	---------------------	--------------------	---------------------	---------------------	-----------------------	--------------------	-------------------	---------------------	--------------------	---------------------	----------------------	------------------	------------------	------------------	-----------------------	------------------	-------------------	---------------------	-------------------	-----------------------	-------------------	-------------------	-------------------	---------------------	---------------------	----------------------	------------------------	--------------------	-------------------	---------------------	--------------------	---------------------	----------------------	------------------	------------------	------------------	-----------------------	------------------	-------------------	---------------------	-------------------	-----------------------	-------------------	-------------------	-------------------	---------------------	---------------------	----------------------	------------------------	--------------------	-------------------	---------------------	--------------------	---------------------	----------------------	------------------	------------------	------------------	-----------------------	------------------	-------------------	---------------------	-------------------	-----------------------	-------------------	-------------------	-------------------	---------------------	---------------------	----------------------	------------------------	--------------------	-------------------	---------------------	--------------------	---------------------	----------------------	------------------	------------------	------------------	-----------------------	------------------	-------------------	---------------------	-------------------	-----------------------	-------------------	-------------------	-------------------	---------------------	---------------------	----------------------	------------------------	--------------------	-------------------	---------------------	--------------------	---------------------	----------------------	------------------	------------------	------------------	-----------------------	------------------	-------------------	---------------------	-------------------	-----------------------	-------------------	-------------------	-------------------	---------------------	---------------------	----------------------	------------------------	--------------------	-------------------	---------------------	--------------------	---------------------	----------------------	------------------	------------------	------------------	-----------------------	------------------	-------------------	---------------------	-------------------	-----------------------	-------------------	-------------------	-------------------	---------------------	---------------------	----------------------	------------------------	--------------------	-------------------	---------------------	--------------------	---------------------	----------------------	------------------	------------------	------------------	-----------------------	------------------	-------------------	---------------------	-------------------	-----------------------	-------------------	-------------------	-------------------	---------------------	---------------------	----------------------	------------------------	--------------------	-------------------	---------------------	--------------------	---------------------	----------------------	------------------	------------------	------------------	-----------------------	------------------	-------------------	---------------------	-------------------	-----------------------	-------------------	-------------------	-------------------	---------------------	---------------------	----------------------	------------------------	--------------------	-------------------	---------------------	--------------------	---------------------	----------------------	------------------	------------------	------------------	-----------------------	------------------	-------------------	---------------------	-------------------	-----------------------	-------------------	-------------------	-------------------	---------------------	---------------------	----------------------	------------------------	--------------------	-------------------	---------------------	--------------------	---------------------	----------------------	------------------	------------------	------------------	-----------------------	------------------	-------------------	---------------------	-------------------	-----------------------	-------------------	-------------------	-------------------	---------------------	---------------------	----------------------	------------------------	--------------------	-------------------	---------------------	--------------------	---------------------	----------------------	------------------	------------------	------------------	-----------------------	------------------	-------------------	---------------------	-------------------	-----------------------	-------------------	-------------------	-------------------	---------------------	---------------------	----------------------	------------------------	--------------------	-------------------	---------------------	--------------------	---------------------	----------------------	------------------	------------------	------------------	-----------------------	------------------	-------------------	---------------------	-------------------	-----------------------	-------------------	-------------------	-------------------	---------------------	---------------------	----------------------	------------------------	--------------------	-------------------	---------------------	--------------------	---------------------	----------------------	------------------	------------------	------------------	-----------------------	------------------	-------------------	---------------------	-------------------	-----------------------	-------------------	-------------------	-------------------	---------------------	---------------------	----------------------	------------------------	--------------------	-------------------	---------------------	--------------------	---------------------	----------------------	------------------	------------------	------------------	-----------------------	------------------	-------------------	---------------------	-------------------	-----------------------	-------------------	-------------------	-------------------	---------------------	---------------------	----------------------	------------------------	--------------------	-------------------	---------------------	--------------------	---------------------	----------------------	------------------	------------------	------------------	-----------------------	------------------	-------------------	---------------------	-------------------	-----------------------	-------------------	-------------------	-------------------	---------------------	---------------------	----------------------	------------------------	--------------------	-------------------	---------------------	--------------------	---------------------	----------------------	------------------	------------------	------------------	-----------------------	------------------	-------------------	---------------------	-------------------	-----------------------	-------------------	-------------------	-------------------	---------------------	---------------------	----------------------	------------------------	--------------------	-------------------	---------------------	--------------------	---------------------	----------------------	------------------	------------------	------------------	-----------------------	------------------	-------------------	---------------------	-------------------	-----------------------	-------------------	-------------------	-------------------	---------------------	---------------------	----------------------	------------------------	--------------------	-------------------	---------------------	--------------------	---------------------	----------------------	------------------	------------------	------------------	-----------------------	------------------	-------------------	---------------------	-------------------	-----------------------	-------------------	-------------------	-------------------	---------------------	---------------------	----------------------	------------------------	--------------------	-------------------	---------------------	--------------------	---------------------	----------------------	------------------	------------------	------------------	-----------------------	------------------	-------------------	---------------------	-------------------	-----------------------	-------------------	-------------------	-------------------	---------------------	---------------------	----------------------	------------------------	--------------------	-------------------	---------------------	--------------------	---------------------	----------------------	------------------	------------------	------------------	-----------------------	------------------	-------------------	---------------------	-------------------	-----------------------	-------------------	-------------------	-------------------	---------------------	---------------------	----------------------	------------------------	--------------------	-------------------	---------------------	--------------------	---------------------	----------------------	------------------	------------------	------------------	-----------------------	------------------	-------------------	---------------------	-------------------	-----------------------	-------------------	-------------------	-------------------	---------------------	---------------------	----------------------	------------------------	--------------------	-------------------	---------------------	--------------------	---------------------	----------------------	------------------	------------------	------------------	-----------------------	------------------	-------------------	---------------------	-------------------	----------------------

26、 成人孤立性ACTH缺乏症

李载阳



洛阳市中医院西院区 | 国家三级甲等中医院



诊治经过

PART TWO

02

洛阳市中医院西院区 | 国家三级甲等中医院

病例特点

1. 患者老年男性，以“乏力，纳差，消瘦”为主诉入院；
2. 多次出现低钠血症；
3. 血清ACTH及皮质醇均减低，且皮质醇分泌节律消失；
4. 甲状腺功能、性激素、生长激素、泌乳素等均正常；
5. 肾上腺CT提示肾上腺萎缩；
6. 垂体MRI提示空泡鞍瘤；
7. 患者否认手术外伤史，否认大出血病史，否认长期服用糖皮质激素史



洛阳市中医院西院区 | 国家三级甲等中医院

- 成人孤立性ACTH缺乏症
- 原发性高血压

洛阳市中医院西院区 | 国家三级甲等中医院

随访2月，患者ACTH、皮质醇、电解质等均正常

给予静脉补注 5%葡萄糖 500 ml，给予不同剂量的糖皮质激素静脉输注，第 1-3 天剂量分别为 5、2.5、2.5 mg/d，第 4 天改为泼尼松口服：8:00 10 mg，16:00 5 mg

泼尼松片 8:00 5mg-16:00 2.5mg 苯磺酸左旋氨氯地平 2.5mg Qd

洛阳市中医院西院区 | 国家三级甲等中医院

文献复习

PART THREE

03

洛阳市中医院西院区 | 国家三级甲等中医院

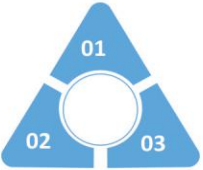
最早报道于1976，推算可能的患病率为7.3/10万和3.8/20万，我国对该病的报道目前仍较少，可能由于该病的隐匿性及临床上对该病的认识不足所致。

临床特点

- 常见于中老年人，多以乏力，纳差起病，起病隐匿
- 无皮肤色素沉着，反而表现皮肤颜色浅淡
- ACTH及皮质醇均降低，但无其他垂体激素减低，垂体MRI多正常或为空泡鞍瘤

可伴有其他自身免疫性疾病
可有低钠，低氯血症

洛阳市中医院西院区 | 国家三级甲等中医院



- 01 发病机制尚不明确
- 02 目前较多学者认为与自身免疫相关
- 03 抗垂体抗体 22-Kda 及 49KDa 存在提示该病可能是自身免疫性垂体的一种表现形式


洛阳市中医院西院区 | 国家三级甲等中医院

AIAD 属于继发性肾上腺皮质功能减退(AI)，区别于原发性 AI，其病损部位位于下丘脑或者垂体，垂体促肾上腺皮质激素细胞选择性损伤，导致ACTH 合成和释放缺陷，有以下证据支持：

- ① AIAD患者组织学研究结果显示垂体嗜碱性粒细胞完全缺乏，后来通过免疫染色技术证明这些是ACTH 及 LPHs 来源的细胞。
- ② 1例 AIAD 患者的尸检结果，免疫组化显示在垂体，ACTH 样免疫反应选择性缺失，而对催乳素(PRL)、生长激素(GH)、黄体生成素(LH)和促甲状腺激素(TSH)的免疫反应仍存在。
- ③ AIAD患者在下丘脑室旁核也发现了CRH免疫反应阳性细胞，证明下丘脑(CRH)细胞及垂体分泌其他激素的细胞正常。


2020 · 中国洛阳 · 内分泌代谢性罕见病论坛

洛阳市中医院内分泌科 | 国家三级甲等中医院




确定肾上腺皮质功能减退

空腹皮质醇水平：
小于3ug/dl 可以确诊
大于18ug/dl 可以排除
3-18ug/dl 需进行低血糖兴奋试验



其他垂体激素

除ACTH减低外，
无其他垂体激素
减低



除外其他原因

无长期外源使用糖
皮质激素，无垂体
手术史，无生产时
大出血等

洛阳市中医院内分泌科 | 国家三级甲等中医院



01

糖皮质激素替代治疗：
氢化可的松：0.3mg/kg
也可口服中长效糖皮质
激素泼尼松，平均5mg/d



02

如出现应激状态，如严重感染
等，应加糖皮质激素剂量，
防止肾上腺危象的发生

洛阳市中医院内分泌科 | 国家三级甲等中医院



讨论

PART FOUR

04

洛阳市中医院内分泌科 | 国家三级甲等中医院

据估算，AIAD 每年的发病率是 0.09/10 万人，每年的患病率 1.91/10 万人。我国报道较少，仅三十九例报道。

该病起病隐匿，临床表现多无特征性正常，极易出现误诊。多数患者因出现纳差、恶心、呕吐等，首诊于消化科。其他一些不常的表现还包括胆汁淤积性黄疸、精神症状、心功能不全、心肌病、恶性心律失常、神经肌肉症状等，在糖皮质激素替代治疗后可得以缓解。临床上男性可出现性功能减退，女性可出现月经紊乱，毛发脱落等类似性腺功能减退症状，但性激素多正常。

AIAD 患者常伴TSH水平增高，约占 43.8% 部分是由于合并桥本氏甲状腺炎，可能由ACTH 细胞以及甲状腺滤泡上皮细胞共同分泌的某种抗原的自身免疫攻击的后果。而且通常有甲状腺疾病或自身抗体阳性。需要进行甲状腺激素替代时，应晚于糖皮质激素。

洛阳市中医院内分泌科 | 国家三级甲等中医院

该病临床报道少，临床经验不足，不当之处请各位专家老师指正

洛阳市中医院内分泌科 | 国家三级甲等中医院

参考文献：

- [1] Hozack BA, Abboudi J, Gallant G, et al. Prospective Evaluation of Opioid Consumption Following Cubital Tunnel Decompression Surgery [J]. Hand, 2018, 14(1): 42-47.
- [2] Yamamoto T, Kamoi K. Prevalence of maturity-onset isolated ACTH deficiency (IAD) in 2005 Japanese cohort study [J]. Endocr J, 2008, 55(5): 939-941.
- [3] Tani T, Eguchi Y, Yamamoto Y, et al. Isolated adrenocorticotropic hormone deficiency associated with Hashimoto's disease and thyroid crisis triggered by head trauma. Case report [J]. J Neurol Med Chir (Tokyo), 2012, 52 (1) : 44-47.
- [4] Kiyota A, Sugimura Y, Iwama S, et al. Proteomic analysis for identifying the pathogenic autoantigen of isolated adrenocorticotropic (ACTH) deficiency and lymphocytic adrenohypophysitis [J]. Neurosci Res, 2011, 71: 365.
- [5] 彭健. 孤立ACTH缺乏症病例报告及文献复习 [J]. 内分泌外科杂志, 2008, 2(4): 235-236.
- [6] Couture G, Savaino A, Barlier A, et al. Phenotypic homogeneity and genotypic variability in a large series of congenital isolated ACTH-deficiency patients with TP1 gene mutations [J]. Clin Endocrinol Metab, 2012, 29(1): 1486-1495.
- [7] Suigita T, Nakajima M, Arai D, et al. Isolated ACTH deficiency presenting with aglucocorticoid-responsive triphasic wave coma [J]. Intern Med, 2012, 51(14): 1913-1915.
- [8] Tambo H, Ishikawa A, Mano S, et al. A patient with isolated adrenocorticotropic deficiency presenting with repetitive esophageal ulcer and stenosis [J]. Case Reports, 2010, 2010(211): 1-6.
- [9] Hannou M, O'Halloran D. Isolated acquired ACTH deficiency and primary hypothyroidism: a short series and review [J]. Pituitary, 2011, 14: 358-361.
- [10] 陈海桐等. 孤立性成人先天性肾上腺皮质增生-2型 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2007, 46(9): 776-777.
- [11] Salvatori R. Adrenal insufficiency [J]. JAMA, 2005, 294: 2481-2488.
- [12] 刘艳清, 张珍, 郭旭庆. 低T3综合征的研究进展 [J]. 医学研究生学报, 2014, 27(9): 978-981.

洛阳市中医院内分泌科 | 国家三级甲等中医院

MEDICAL RESEARCH REPORT

谢谢关注

LOREM IPSUM DOLOR SIT AMET, CONSECTETUR ADIPISCING ELIT, MAECENAS PORTTITOR
CONQUE MASSA, FUSCE POSUERE, MAGNA SED PUSVINA ULTRICES, PURUS LECTUS
MALESUADA UBERO, SIT AMET COMMODO MAGNA ERIS QUIS URNA.