河南科技大学第一附属医院内分泌代谢中心、河南省遗传罕见病医学重点实验室、国家代谢性疾病临床医学研究中心分中心、国家标准化代谢病管理中心分中心（MMC中心）、洛阳市内分泌代谢病临床医学研究中心、洛阳市内分泌遗传代谢重点实验室为治愈每一名患者一直在努力。

河南科技大学第一附属医院是全国罕见病诊疗协作网成员单位（豫西地区唯一一家），关注罕见病，让爱不罕见。

如果您有任何健康需求，欢迎大家前来咨询！

景华院区：0379-64811993

开元院区：0379-69823577；0379-69823580

“河科大一附院内分泌科”
微信公众号

“一起来为罕见病努力”
微信公众号

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛暨国家基层糖尿病防治管理培训班

会刊

指导单位：洛阳市卫生健康委员会
洛阳市科学技术局

主办单位：中国糖尿病杂志社
国家基层糖尿病防治管理办公室
洛阳市医学会

承办单位：河南科技大学第一附属医院
河南省遗传罕见病医学重点实验室

中国·洛阳
2021.04.09-11

“2021·中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛暨国家基层糖尿病防治管理培训班”会议通知

尊敬的_____医生：

罕见病是不容忽视的社会问题之一，WHO 将其定义为患病人数占总人口 0.65‰-1‰之间的疾病或病变，目前已知有近 7000 种，约占人类疾病谱的 10%。与此同时，2019 年国际糖尿病联盟公布的数据显示，全球糖尿病患病率为 9.3%，患者人数约 4.63 亿，目前我国糖尿病患者总人数已超过 1 亿，是世界第一糖尿病大国。

为提升本地区内分泌代谢性罕见病诊疗服务能力，促进罕见病事业发展，同时提高本地区基层糖尿病防治管理能力，由《中国糖尿病杂志》社、国家基层糖尿病防治管理办公室、洛阳市医学会、河南省遗传罕见病医学重点实验室主办，河南科技大学第一附属医院承办的“2021·中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛暨国家基层糖尿病防治管理培训班”将于 2021 年 4 月 9-11 日分别在河南科技大学第一附属医院新区医院静配中心三楼多功能报告厅和华阳广场国际大饭店三楼会议厅举办。

会议邀请国内外知名专家讲授内分泌代谢性罕见病诊疗前沿，对罕见病的早识别、早诊断、早治疗以及最新诊疗药物及技术的应用等方面开展全方位解读，并组织罕见病病例比赛。同时也对基层糖尿病防治管理进行了全方面的培训。

诚挚邀请您出席大会，共襄内分泌代谢性罕见病论坛盛举。

河南科技大学第一附属医院

2021 年 3 月 31 日

“2021·中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛暨国家基层糖尿病防治管理培训班”会议日程

2021 年 4 月 9 日-下午			
华阳广场国际大饭店三楼会议厅 1-2 区			
时　间	题　目	讲　者	主持人
9:00-14:00	会议报到		
14:00-16:00	河南省儿童糖尿病现状调查协作组闭门工作会议	卫海燕、马瑜瑾等教授	
14:15-16:00	甘李上市会		
罕见病病例演讲赛			
时　间	题　目	讲　者	主持人
16:00-16:10	特邀致辞	贾伟平、周智广、姜宏卫	
16:10-19:00	蛛丝马迹寻病因-癫痫的幕后元凶	陈喜平	逯海波 郭　宇
	不识肿瘤真面目，只缘身在此病中	刘　鹏	
	肥胖、性发育落后、智力障碍--谁才是“幕后真凶”？	超　晨	
	像雾像雨又像风，解疑解惑终解铃	陈　琼	
	一例伴血小板减少的生长激素缺乏症病例分享	沈　晶	
	1 例甲亢合并肌无力病例分享	李岩岩	
	肝脏移植——治疗遗传代谢病的有效手段	刘　单	
	成人低磷骨软化症 1 例报道	刘　琳	
	点评专家：贾伟平、周智广、朱惠娟、李霞、陈诗鸿、杨丽辉等教授		
19:00-19:10	总结及颁奖		
2021 年 4 月 10 日-上午			
河科大一附院新区医院-静配中心 3 楼多功能会议厅			
时　间	题　目	讲　者	主持人
7:30-8:00	会议签到（免费早餐）		
8:00-8:10	开幕式	姜宏卫	
8:10-8:50	罕见糖尿病	贾伟平	姜宏卫 金文波
8:50-9:30	中国 LADA 研究现状及展望	周智广	沈绚梅

9:30-9:50	罕见病患者组织如何与临床医生协作	黄如方	马瑜瑾
9:50-10:20	高钠血症的临床诊疗	朱惠娟	赵菊珍 付留俊
10:20-10:50	从病例实例看低钾血症的临床诊疗	童安莉	
10:50-11:20	“踏破铁鞋无觅处，得来全不费功夫” 低钠血症的诊断思路	陈　适	王连伟 李利平
11:20-11:50	双侧肾上腺大结节样增生	陈诗鸿	
11:50-12:20	奇怪甲状腺功能结果的鉴别诊断	杨国庆	徐　娜 刘　婕
午餐卫星会			
12:20-13:20	“特立帕肽临床应用”	袁凌青	
2021年4月10日-上午 分会场-《国家基层糖尿病防治管理指南》培训班			
河科大一附院新区医院-规培楼1楼会议室			
时　间	**题　目**	**讲　者**	**主持人**
9:30-9:40	项目介绍	贾伟平、姜宏卫	
9:40-10:10	基层糖尿病基本管理要求和长期随访管理	蔡　淳	姜宏卫 宁云绸
10:10-10:40	社区糖尿病同伴支持管理	刘月星	穆雅慧 李雪峰
10:40-11:10	基层科研与文章发表	侯鉴君	
11:10-11:40	SGLT2i 引领糖尿病肾保护的第二次革命	马瑜瑾	邓　巧 魏晓波
11:40-12:10	病例分享	宋白利	
12:10-12:20	讨 论/总 结	全　体	
2021年4月10日-下午			
河科大一附院新区医院-静配中心3楼多功能会议厅			
时　间	**题　目**	**讲　者**	**主持人**
13:20-13:50	常见病背后的罕见病	李　霞	王冀华 李勇锋
13:50-14:20	身材矮小：软骨病还是骨“软”病？	周后德	
14:20-14:50	《骨纤维结构不良的临床诊疗》	袁凌青	柳德学 刘德宽
14:50-15:00	糖尿病肾病	杨金奎	
15:00-15:30	全面达标的血糖管理-血糖波动、糖化控制目标	杨丽辉	王志宏 何会克
15:30-16:00	血管介入在内分泌疾病诊治中的作用	杨淑敏	
16:00-16:30	甲状腺皮肤病变	何玉玲	沈亚飞 吕德纯
16:30-17:00	中国人群罕见病的遗传诊断与新致病基因的发现	张贤钦	
17:00-17:10	总　结	姜宏卫	
19:00-21:00	极高危骨质疏松骨折风险患者协作组工作会议	姜宏卫	
2021年4月11日-上午			
河科大一附院新区医院-静配中心3楼多功能会议厅			
时　间	**题　目**	**讲　者**	**主持人**
7:30-8:00	会议签到（免费早餐）		
8:00-8:10	领导致辞	姜宏卫	
8:10-8:50	葡萄糖激酶-葡萄糖传感器的作用机制	杨文英	姜宏卫 金文波
8:50-9:20	免疫检查点抑制剂相关性垂体炎的识别和处置	孙子林	
9:20-9:50	谈谈疑难病的诊断	赵志刚	王俊宏 李利平
9:50-10:20	低促性性腺发育不良诊治进展	秦贵军	
10:20-10:50	鞍区病变患者术后的长期内分泌治疗	袁慧娟	李雪峰 李素霞
10:50-11:20	临床鉴别诊断思维分享	田晨光	
11:20-11:50	线粒体糖尿病的研究进展	李全忠	庞建立 徐海涛
11:50-12:20	内分泌代谢相关罕见病的新药临床研发进展	钱　镭	
午餐卫星会			
11:50-13:30	起始之选，长治久安 从降糖疗效看 GLP-1RA 药物的临床应用	袁慧娟	
2021年4月11日-下午			
河科大一附院新区医院-静配中心3楼多功能会议厅			
时　间	**题　目**	**讲　者**	**主持人**
13:30-14:00	内分泌科医生与泌尿科医生的一场博弈	郁光霞	李宇鹏 杨秋伟
14:00-14:30	辑生命之密码，解世间之顽疾	魏　东	
14:30-15:00	从病例谈起努男综合征	娄　丹	林风仙 陈　民
15:00-15:30	儿童巨痣临床与代谢组学分析研究	代　涛	
15:30-16:00	亚太地区骨质疏松筛查、诊断及治疗的临床实践标准	姜宏卫	
16:00-16:10	闭幕式	姜宏卫	

讲者简介-内分泌代谢性罕见病论坛

杨文英

主任医师、教授、博士生导师。

现任：亚洲糖尿病学会(AASD)副主席, 中央保健会诊专家;《中华糖尿病杂志》荣誉主编

曾任：中日友好医院内分泌代谢病中心主任、大内科主任、大内科教研室主任、医院学术委员会主任；中华医学会糖尿病分会主任委员，荣誉主任委员,《中华糖尿病杂志》创刊主编,

2012获得北京市科技进步一等奖,中华医学会科技进步二等奖

2012年度全国卫生系统先进个人，巾帼英雄等称号

2013年获亚洲糖尿病学会（AASD）首届糖尿病流行病学奖

2015年中华医学会糖尿病分会科学贡献奖

2015年获中国医师协会-医师报 医学贡献专家

2017年获首届国之名医-卓越建树奖

近几年已发表在国内、外核心期刊论文470余篇，NEJM，The Lancet diabetes& endocrinology， BMJ、 Circulation，European Heart of Journal， Diabetes Care等

贾伟平

医学博士，主任医师、教授、博士生导师、973首席科学家

担任：上海市糖尿病临床医学中心主任、上海市糖尿病重点实验室主任和上海市糖尿病研究所所长，中华医学会糖尿病学分会前任主任委员、IDF-WPR执委

近年来，主持973、国家重点研发计划、国家自然基金重点、重大国合等各类重大科研项目20余项;

在国内外杂志发表论文400余篇，其中以第一或通讯作者发表SCI收录论文200余篇，包括BMJ、Lancet Diabetes Endocrinology、Diabetes、Journal of Hepatology、Diabetes Care等。担任《中华内科杂志》总编、Diabetes Research and Clinical Practice副主编,《中华医学杂志》副总编、《中华糖尿病杂志》副总编，Lancet Diabetes Endocrinology、Journal of Diabetes Investigation等期刊编委。享受国务院特殊津贴。以第一完成人获国家、教育部、上海市等各级科技进步奖10项。

曾获：何梁何利奖、吴杨奖、全国优秀科技工作者、上海市科技精英、亚洲糖尿病学会杰出研究奖等荣誉。

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

讲者简介-内分泌代谢性罕见病论坛

周智广 院长

从事专业：内分泌学

研究方向：糖尿病免疫遗传学

主任医师、教授，博士生导师；

代谢内分泌研究所所长；

糖尿病免疫学教育部重点实验室主任；

国家代谢性疾病临床医学研究中心主任；

教育部创新团队带头人；

兼任中华医学会糖尿病学分会副主任委员；

中国医师协会内分泌代谢科医师分会会长。

任《Diabetes Metabolism Research & Reviews》等五本英文杂志编委；

《中国医师杂志》主编，《中国糖尿病杂志》副主编。

主持国际、国家和部省级糖尿病 等科研项目 44 项；

发表论文518篇，其中 SCI 收录 128 篇。

朱惠娟

主任医师，教授，博士生导师

1995年起于北京协和医院从事内分泌疾病的临床诊疗和基础研究，特别是下丘脑-垂体疾病、儿童生长发育和肥胖症的临床诊治。

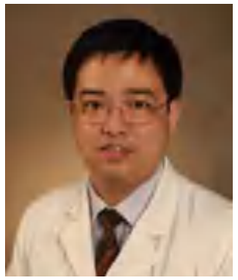
童安莉

北京协和医院内分泌科

教授、主任医师、博导

主要研究邻域为内分泌性高血压和肾上腺疾病

讲者简介-内分泌代谢性罕见病论坛



陈　适

医学博士，硕士生导师,副主任医师。

北京大学医学学士，北京协和医学院内科学博士。

2001年至今在北京协和医院历任实习医师、
内科住院医师、内分泌科住院医师、总住院医师、
主治医师、副主任医师。

李　霞

教授 主任医师 博士生导师

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

周后德

中南大学湘雅二医院教授，博士生导师

湖南省科学技术协会副主席；国家代谢性疾病临床医学研究中心副主任；

代谢性骨病学湖南省重点实验室主任；湘雅二医院遗传内分泌代谢性疾病研究室主任；中国老年学和老年医学会骨质疏松分会内分泌专家委员会副主任委员；

中华预防医学会糖尿病防控专委会常委；湖南省预防医学会骨质疏松防控专委会主任委员；湖南省预防医学会肥胖防控专委会副主委；

曾获：入选“2020年中国内分泌与糖尿病领域高学术影响力学者”，是湖南省青年科技奖及及杰出青年基金获得者，湖南省卫生225工程学科带头人。获国家科学技术进步二等奖1项，湖南省科学技术进步一等奖2项，国家发明专利2项，发表SCI论文90余篇。

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

讲者简介-内分泌代谢性罕见病论坛

袁凌青

中南大学湘雅二医院教授、主任医师 博士生导师，教授，主任医师

中南大学湘雅二医院特聘研究员

中南大学湘雅二医院代谢内分泌科副主任

中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会常务委员兼秘书、
中华医学会内分泌分会青年委员，《中华内分泌代谢杂志》编委
主编《代谢内分泌学》第四版 人民卫生出版社
从事内分泌临床工作20年，积累了大量的临床经验，擅长骨质疏松、甲状腺疾病、肾上腺疾病、糖尿病及疑难内分泌疾病的诊疗。
先后主持国家自然科学基金4项，及教育部新世纪优秀人才、湖南省重点研发计划等省部级课题10余项。入选香港学者协会遴选的“香江学者”。
曾获：2008年国家科技进步奖二等奖。
第一作者或通讯作者发表SCI论文49篇。
担任《Bone》杂志编委，《Frontiers in Endocrinlogy》（IF=3.6）《Curr Pharm Des》（IF= 2.75）《International Journal of Endocrinology》（IF= 2.340 ）和《Biomed Research International》（ IF=2.583 ） 客座主编。

黄如方 Kevin

蔻德罕见病中心（Chinese Organization for Rare Disorders, CORD）

创始人及主任；

黄如方本人是一名罕见病患者，2008年开始推动社会大众对于罕见病的认知和科普教育，并成功将国际罕见病日引入中国，经过10年的推动，中国罕见病已从“鲜为人知”到如今的“广为人知”。
除此之外，他更加着力于推动各个利益相关方的交流与合作，发起创立了中国罕见病患者组织发展网络以及国内最有影响力的行业大会——中国罕见病高峰论坛，他是中国罕见病领域的开拓者及践行者，已经成为国内这一领域公认的旗帜性人物。
是《中国罕见病药物可及性报告2019》、《患者社群组织如何推动药物研发——全球经验》、《中国罕见病医疗保障城市报告2020》三大研究报告的主编。
2018年2月，成为全球委员会（The Global Commission to End the Diagnostic Odyssey for Children with a Rare Disease）委员。
2018年11月，黄如方获得阿联酋国际遗传病预防奖（2018）。
2019年5月，黄如方及团队获得DIA中国健康卫生杰出贡献奖。

讲者简介-内分泌代谢性罕见病论坛

陈诗鸿

山东大学第二医院内分泌科主任，主任医师

医学博士，博士研究生导师；英国卡迪夫大学高级访问学者；美国哈佛大学、梅奥医学中心研修；山东省老年医学学会内分泌专业委员会主任委员；山东省研究型医院协会内分泌学分会主任委员；山东省医学会内分泌学分会副主任委员；山东省医师协会内分泌科医师分会副主任委员；山东省医师协会骨代谢分会副主任委员；中国医师协会内分泌代谢科医师分会委员；中国女医师协会医体专委员会常务委员；中国女医师协会糖尿病专委会委员；中华医学会内分泌学分会代谢性骨病学组委员；中华医学会糖尿病学分会胰岛素抵抗学组委员

杨国庆

解放军总医院海南医院内分泌科主任

副主任医师；副教授；硕士研究生导师

中华医学会内分泌学会基础学组委员;白求恩精神研究会糖尿病和内分泌分会常委；海南省医学会内分泌专业委员会副主任委员；海南省医学会糖尿病分会副主任委员

海南省医学会内分泌代谢科医师协会副会长

蔡　淳

复旦大学公共卫生硕士、英国伦敦大学皇后玛利学院理学硕士、全球公共卫生与政策专业、上海市WTO事务高级人才、美国国务院汉福莱奖学金获得者、英国外交部志奋领奖学金获得者。

大学毕业后进入上海市卫生局工作一直从事疾病预防控制工作。先后分管职业卫生、慢性病防治、传染病防治、精神卫生工作等。

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

讲者简介-内分泌代谢性罕见病论坛

刘月星

博士，助理研究员

上海市第六人民医院

上海市糖尿病研究所

承担和作为骨干参与上海市科委、上海市卫健委项目研究、上海市公卫体系建设优青计划；

共参与发表国内外期刊论文30余篇，参与国内外专著编写3本。

侯鉴君 编审

《中华内科杂志》编辑部主任

《中华内科杂志》副总编辑

中国科技期刊编辑学会医学期刊专业委员会第三、四届委员会委员

中华医学会杂志社学术及编辑指导委员会委员

中国科技期刊卓越行动计划项目负责人

讲者简介-内分泌代谢性罕见病论坛

杨金奎

教授，主任医师，博士研究生导师，享受国务院政府特殊津贴专家,北京市人大代表。

北京市糖尿病研究所所长，首都医科大学附属北京同仁医院内分泌科主任，首都医科大学内分泌与代谢病学系主任，首都医科大学内分泌与代谢病学系主任。

中华医学会糖尿病分会副秘书长，中华预防医学会糖尿病预防与控制专业委员会副主任委员，中国医师协会全科分会副会长、内分泌医师分会常委。

重点开展糖尿病微血管病变临床研究和胰岛功能与分子标记物基础研究。作为首席科学家承担国家重点研发项目1项，主持国家自然科学基金项目6项。发表SCI论文60余篇（IF：10分以上5篇）。获省级科技成果奖6项，国家新药证书2项。

杨丽辉

主任医师、硕士生导师、学术带头人,享受政府特殊津贴。

现任西藏自治区人民医院内分泌科主任

中华医学会糖尿病学分会委员；原中华医学会内分泌学分会委员；中国医师协会内分泌代谢科医师分会委员；中国医师协会青春期医学会委员；西藏医学会内分泌及糖尿病学分会主任委员；西藏自治区城镇基本医疗保险技术标准专家组成员

《中华国际医学论坛（电子版）--糖尿病专刊》、《中国糖尿病杂志基层专刊》、《西藏医药》、《糖尿病天地—临床》杂志编委；《中华内分泌代谢杂志》通讯编委

承担国自然基金1项、地区自然基金5项、重大科技项目3项；获西藏自治区科技进步二等奖、三等奖各一项。

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

讲者简介-内分泌代谢性罕见病论坛

杨淑敏

博士、重庆医科大学附属第一医院内分泌科副主任医师、副教授、

硕士生导师、美国西奈山医学院访问学者

擅长肾上腺疾病的诊治、肾上腺静脉取血术、岩下窦静脉取血术

中华医学会内分泌分会罕见病学组委员、中华医学会糖尿病学分会流行病学及预防学组委员

获重庆市杰出青年基金、重庆英才-青年拔尖人才、重庆市中青年医学高端人才；参与获得中华医学会医学科学技术三等奖、重庆市科学技术二等奖；主持国家自然科学基金2项、省部级科研基金多项；以第一/通讯作者在JAMA internal medicine, JACC，Diabetes care，Hypertension，JCEM等发表SCI论文20余篇。

何玉玲

博士 主任医师 硕士研究生导师,

现在广西医科大学第一附属医院老年内分泌科工作

广西医学会糖尿病学分会副主任委员

广西医师协会骨质疏松与骨矿盐代谢分会副主任委员

广西医学会骨矿盐代谢分会常委

美国罗格斯大学医学院访问学者

讲者简介-内分泌代谢性罕见病论坛

张贤钦

华中科技大学二级教授、博士生导师，教育部“新世纪优秀人才计划”入选者

入选华中科技大学首批“学术前沿青年团队支持计划”。课题组致力于人类遗传病和罕见病新致病基因的发现与致病机制研究，遗传病的精准诊断与治疗技术研究与探索，课题组在遗传病和罕见病致病基因研究领域具有丰富的研究经验。

先后获得美国克利夫兰医学中心创新奖、美国克利夫兰医学中心分子心脏病学系艾文一培基奖、湖北省优秀博士学位论文v、全国优秀博士学位论文提名论文、2015华中科技大学十大科技进展、2015中国百篇最具影响国际学术论文、2015华中科技大学十佳青年教工、2016华中科技大学高水平科技论文奖、2018首届湖北省青年遗传学家奖等荣誉。

近年来在Nature、Cell、Nature Genetics、Human Genetics、Frontiers in Cell and Developmental Biology、Gene、Journal of Assisted Reproduction and Genetics、Andrology、The Journal of Gene Medicine、Ophthalmic Genetics、Molecular Vision、Journal of Molecular Medicine、Journal of Biochemistry、BMC medical genetics等国际顶尖和权威刊物发表20多篇遗传病致病基因研究论文，论文总引用次数大于1000次，单篇引用超过200次的论文3篇，担任Intractable& Rare Diseases Research等10多个国际学术刊物编委，任中国稀有疾病研究联盟理事。

孙子林

东南大学二级教授、特聘教授、主任医师、博士生导师、国家重点研发计划首席科学家

东南大学糖尿病研究所所长、江苏省医学领军人才、全国优秀科技工作者。

中华医学会内分泌分会委员；中国医师协会内分泌代谢分会委员

中华医学会糖尿病学分会第七届委员会糖尿病教育与管理学组副组长

中国微循环学会糖尿病与微循环专业委员会主任委员

中国卫生信息和健康医疗大数据学会糖尿病专业委员会主任委员

北京大学医疗健康大数据国家研究院糖尿病视网膜病变大数据研究中心主任委员

江苏省医师协会内分泌与代谢科分会侯任会长

江苏省医学会糖尿病分会前任主任委员

担任BMC medicine、Diabetes and Metabolism Journal、《中华医学杂志》、《中华糖尿病杂志》、《中国糖尿病杂志》、《中华健康管理杂志》、《中国全科医学》等杂志编委。

长期致力于糖尿病筛查、教育管理模式研究。构建糖尿病自我管理教育/支持体系；发起中国糖网筛防工程、并发症筛查工作站，推动二筛三防策略。主持国家重点研发计划/国家自然基金等重大课题12项；已发表文章350余篇，其中 SCI 102篇，累计影响因子近335分；获得省部级科技进步奖5项，省医学科技奖3项；专利3项；出版专著11部；主持编写指南共识5部；国际国内学术会议特邀报告30次。

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

讲者简介-内分泌代谢性罕见病论坛

赵志刚

河南大学附属郑州颐和医院院长

国家二级主任医师、教授、博士生导师

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

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

研究方向:糖尿病神经病变

秦贵军

主任医师 二级教授 医学博士

郑州大学特聘教授 博士生导师

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 常委 性腺学组组长

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

荣获“中原千人计划——基础领军人才”

主持国家自然科学基金5项

发表SCI论文70余篇

获河南省科学技术进步奖二等奖4项

讲者简介-内分泌代谢性罕见病论坛

袁慧娟

教授，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

河南省十三届人大常委会常务委员

田晨光

教授、主任医师、研究生导师

郑州大学第二附属医院

院长助理 内分泌科主任

九三学社郑州市医药专委会 主任

1986年 毕业于河南医科大学（现郑州大学）医疗系；

2002年 英国Leeds大学从事离子通道方面的研究；

2005年 河南省教委中青年骨干教师

2010年 河南省卫生科技创新型人才

2015年 河南省医德标兵。

学术任职：

河南省医学会内分泌暨糖尿病专科学会 副主委

全国卫生产业企业管理协会模拟医学分会 常务理事

河南省医师学会内分泌及代谢疾病委员会 副主委

河南省微循环协会糖尿病专业委员会 常务副主委

讲者简介-内分泌代谢性罕见病论坛

李全忠

河南省人民医院内分泌科主任，主任医师、教授、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

河南省全民健促会糖尿病治疗与康复专业委员会主任委员

中国抗癌协会河南省甲状腺肿瘤专业委员会副主任委员

从事内分泌工作38年，擅长内分泌系统常见病疑难病诊治，是首培导师，同时是郑州大学，河南大学研究生导师，承担了郑州大学，新乡医学院，河南大学的本科生及研究生的专业教学任务，深得学生的爱戴和喜爱。现承担省部厅级科研项目6项，获省级科技进步奖6项，发表SCI，中文核心论文60余篇。有丰富的科研，教学，带教经验和临床处置能力。

钱 镭

08年博士毕业于上海交通大学医学院瑞金医院上海内分泌研究所

加入工业界之前在上海交通大学附属上海第一人民医院内分泌科从事临床及科研工作；

期间负责多个国自然（青年）基金等科研项目；并获得中华医学科技奖三等奖。

目前任信达生物制药集团临床科学与战略特病部执行总监， 负责糖尿病，心血管，免疫与眼科多个一类创新药临床开发。

中国药促会ICH 工业界专家组成员；

拥有First in Human，Ph2，Ph3 Study以及Ph4（含多国多中心RCT）临床研究经验；

相关药物临床研究发表在 Lancet Rheumatology，DMRR, Journal of Diabetes Investigation, Journal of diabetes等杂志，并在新药开发中取得多项专利。

目前受邀担任Diabetic Medicine, Journal of Diabetes and its Complications, Journal of Diabetes Research 三个SCI杂志Peer-Reviewer；

讲者简介-内分泌代谢性罕见病论坛

郗光霞

山西白求恩医院内分泌科，主任医师，医学博士，硕士研究生导师

山西省学术技术带头人 山西省省优专家

中国医师协会内分泌代谢科医师分会 常委

中国微循环糖尿病与微循环专业委员会 常委

中国微循环糖尿病与微循环专业委员会 糖尿病眼病学组 副组长

中国医师协会内科医师分会 委员

中华医学会糖尿病学分会血糖监测与新技术学组 委员

中华医学会糖尿病学分会糖尿病教育与管理学组 委员

中华预防医学会糖尿病预防与控制专业委员会 委员

山西省基层卫生协会内分泌专业委员会 主任委员

山西省医学会内分泌专业委员会 副主任委员

山西省医学会骨质疏松与骨矿盐病专业委员会副主任委员

山西省医师协会内分泌分会 副会长

山西省内分泌专业质控部 副主任

《山西医科大学学报》特邀审稿人

澳大利亚Curtin university访问学者

魏　东

2018年回国并加盟博雅辑因担任首席执行官。

博雅辑因是一家创新生物制药企业，致力于将国际前沿的基因组编辑技术转化为针对遗传疾病和癌症的创新疗法。魏东博士拥有20余年跨国企业的创新药物研发及管理经验。他曾在BioMarin，Elan，美国强生公司、夏尔公司（现被武田公司收购）等企业领导并管理十余个创新药从I期至III期和报批的全球临床开发工作，涉及项目包括癌症、阿尔兹海默症、神经退行性疾病、代谢病、自身免疫疾病及遗传病孤儿药研发；他曾在德勤咨询公司旧金山分部担任战略与运营高级顾问和经理，为十余家专注健康管理和生命生物科技方面的跨国企业提供战略及运营策划服务；还曾在Chiron和Applied　Biosystems从事新药技术研发，并发表多篇论文及专利。魏东博士拥有美国密歇根州立大学微生物学博士学位，宾夕法尼亚大学沃顿商学院工商管理硕士(MBA)及北京大学生物系遗传专业学士学位。

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

讲者简介-内分泌代谢性罕见病论坛

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。

代　涛

河科大三附院洛阳东方医院整形外科，急诊科，创伤中心主任，医学博士，

副主任医师，中国整形美容协会美容与再生医学分会色素性疾病专业委委员会主任委员，河南省医学会整形外科学会委员等。

获河南省劳模，洛阳市第十三界政协委员，对皮肤疑难病，罕见病治疗有独特见解，收治先天性儿童巨痣3000余例，受到国内外专家同行的关注。

宋白利

河南省科技大学第一附属医院内分泌科副主任医师，第四军医大学内分泌代谢专业硕士毕业。

2015年在北京协和医院内分泌科进修学习半年。多次获得医院“优秀青年骨干医师”称号。

河南省微循环学会糖尿病分会青年委员

洛阳市罕见病委员会委员

获“河南省医学科技攻关项目”课题1项。

讲者简介-内分泌代谢性罕见病论坛

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；
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
河南科技大学临床医学院副院长兼河科大一附院副院长、
内分泌专业学术带头人；
洛阳市科协副主席；
河南省遗传罕见病医学重点实验室主任；
国家代谢疾病临床研究中心学术委员会委员；
中国医师协会内分泌代谢专业委员；
中国1型糖尿病联盟副主席；
中国医师协会中西医结合内分泌常务委员；
河南省中西医结合骨质疏松与代谢性骨病委员会副主任委员；
河南省骨质疏松和骨矿盐疾病专科分会常务委员；
河南省医学会内分泌专业委员会副主任委员；
洛阳市医学会内分泌专业委员会主任委员

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

演讲比赛选手简介

陈喜平

许昌市立医院癫痫门诊
神经内科副主任医师
河南省抗癫痫协会基层组委员
河南省抗癫痫协会脑电组委员
许昌市抗癫痫学会委员

刘　鹏

医学硕士，2011年毕业于中国医科大学内分泌与代谢病专业，
毕业后于河科大一附院内分泌科工作，
擅长糖尿病、肥胖、甲状腺疾病、肾上腺疾病等内分泌科常见病及各种急危重症的诊治，发表文章数篇。
河南省内分泌学分会青年委员会 委员
洛阳市内分泌学会 委员

超　晨

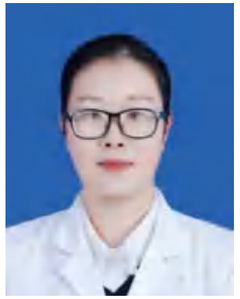
中南大学湘雅二医院代谢内分泌科 主治医师 医学博士。
曾于2010-2013年获国家留学基金委资助至Yale University内分泌科Prof. Li Wen实验室博士联合培养。
主持国家自然科学基金项目，湖南省自然科学基金项目各1项，参与国家自然科学基金项目5项。发表SCI论文7篇。研究成果曾获湖南省优秀硕士论文、中华医学会糖尿病分会第十三次、十七次全国学术会议优秀壁报及论文奖。多次参加ADA或AAI口头发言或壁报交流。
湖南省糖尿病学会青年委员。
曾获第二届甘舒霖杯全国青年医师英语演讲比赛一等奖，“西甲风暴3.0”全国病例分享学术王牌，中南大学第十届教学竞赛十佳授课。

演讲比赛选手简介

陈　琼

硕士，河南省儿童医院内分泌遗传代谢科主治医师，

第一作者发表SCI及中文核心文章7篇。



沈　晶

重庆医科大学 内科学 硕士研究生

目前在西藏自治区人民医院内分泌科从事内分泌及代谢工作2年

现担任内分泌科住院总。

李岩岩

郑州颐和医院内分泌科主治医师，硕士研究生

2013年6月毕业于四川大学华西临床医学院

河南省医学会内分泌专业委员会青年委员

郑州市青年联合会委员

发表SCI论文3篇，核心1篇

演讲比赛选手简介

刘　单

青岛大学附属医院儿童器官移植科

博士 住院医师

刘　琳

南阳市中心医院内分泌科 河南省医学会骨质疏松与骨矿盐疾病分会委员

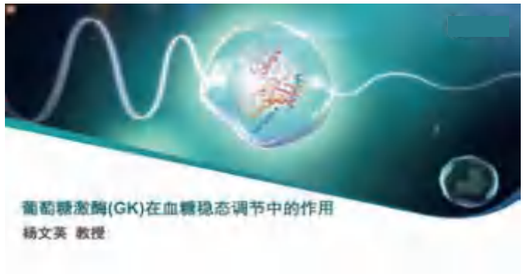
河南省医师协会骨质疏松和骨矿盐疾病首届青年委员

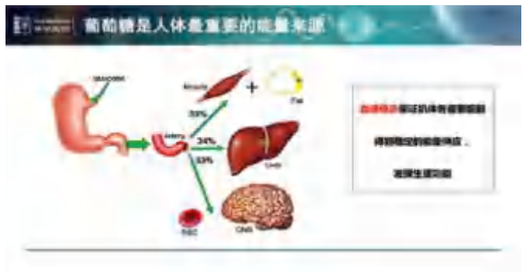
2009年毕业于西安交通大学医学院，2018年进修于华西医院内分泌科骨代谢亚专业。

主要研究方向:甲状腺、钙磷代谢及甲状旁腺相关疾病。长期从事于内分泌代谢疾病临床工作，对糖尿病、甲状腺病、继发性高血压、骨质疏松症、甲状旁腺疾病等有丰富的临床经验。

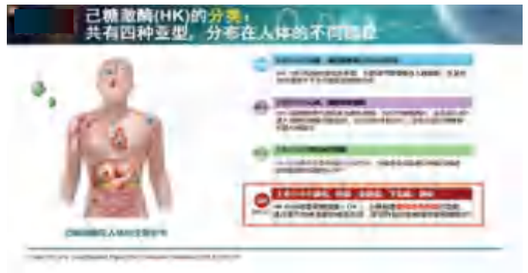
葡萄糖激酶(GK)在血糖稳态调节中的作用

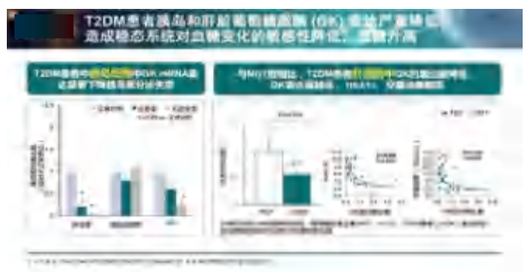
杨文英

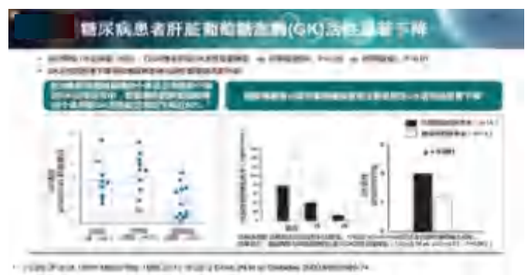


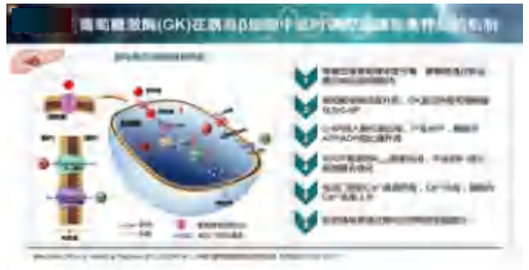


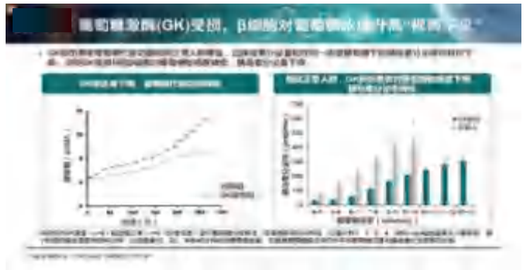
2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

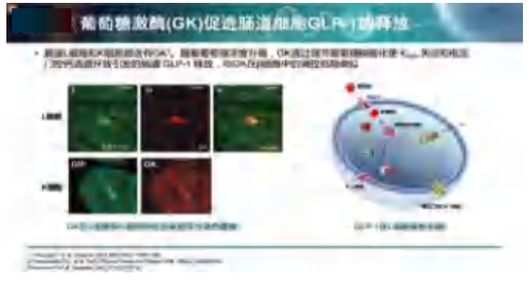


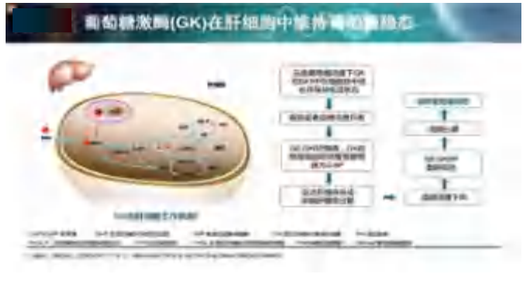





葡萄糖激酶(GK)在胰岛β细胞中


葡萄糖激酶(GK)受损，β细胞对葡萄糖


葡萄糖激酶(GK)促进肠道细胞GLP-1的释放


葡萄糖激酶(GK)在肝细胞中维持葡萄糖稳态

肝细胞葡萄糖激酶(GK)受损，
血糖水平增高，肝糖原合成下降

因此，葡萄糖激酶(GK)作为葡萄糖传感器
维持人体血糖稳态系统

葡萄糖激酶(GK)损伤 与7重事相关，
可能是血糖失衡共同的"始作俑者"

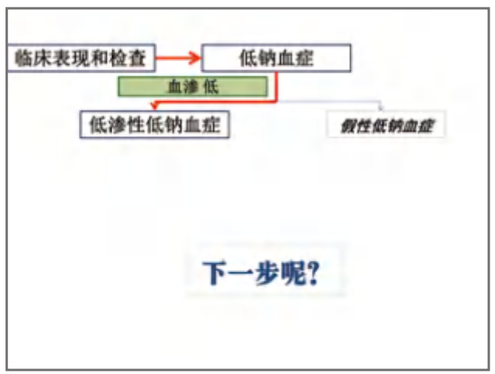
2020年葡萄糖激酶(GK)的发现者Peter
内分泌界诺贝尔奖—— Rolf Luft奖

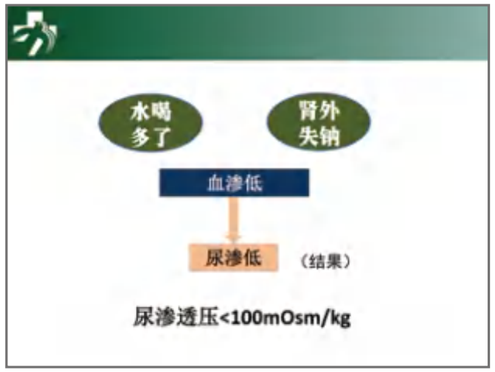
总 结

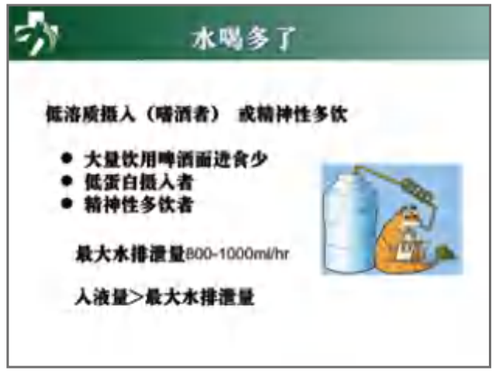
THANK YOU

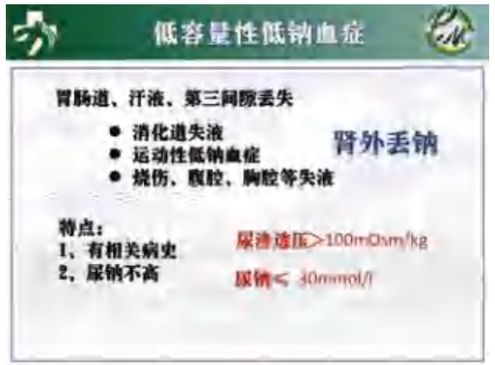
低钠血症的诊断思路

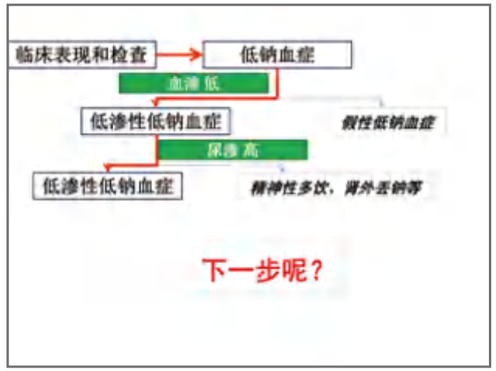
陈 适

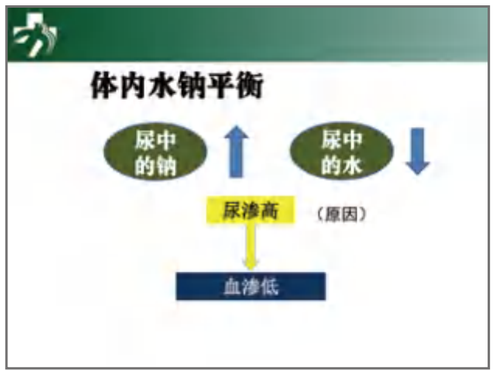












血容量判断

血容量的判断（综合判断）

- 临床征象：体位性低血压，心率，皮肤干燥……
- 血液动力学指标：中心静脉压，肺A楔压
- BUN/CR值，HCT值，BNP值
- RAAS系统
- 低血钠时，随机尿钠浓度<30MMOL/L
- 补液试验（500ML－1000ML NS ）

低容量性低钠血症

低容量性低渗性低钠血症

低容量性低渗性低钠血症
- 胃肠道、汗液、第三间隙（胃外）丢失
- 肾脏丢失

低容量性低钠血症

低容量性低渗性低钠血症

低容量性低渗性低钠血症
- 胃肠道、汗液、第三间隙（胃外）丢失
- 肾脏丢失

低容量性低钠血症

低容量性低渗性低钠血症

利尿剂引起的低钠血症

- 多由噻嗪类利尿剂引起
  - 73% 噻嗪，20%联用保钾利尿，8%速尿
- 噻嗪类利尿剂低钠的特点
  - 老年（76±9岁），女性（70%）
  - 低体重，发生早（数天或数周，速尿数月）
- BARTTER综合征，GITELMAN综合征

低容量性低钠血症

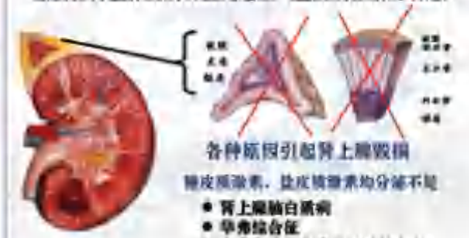
低容量性低渗性低钠血症

先天性肾上腺皮质增生症 以21OHD（失盐型）为代表

皮质酮甲基氧化酶(18羟化酶)缺乏症

低容量性低渗性低钠血症

原发性肾上腺皮质功能减退症（盐皮质激素的缺乏）



醛固酮 皮质酮 盐皮质激素均分泌不足

- 肾上腺脑白质病
- 华弗综合征
- 自身免疫性多内分泌腺综合征

脑耗盐综合征 (Cerebral salt wasting syndrome,CSWS)

- 常见于头颅外伤或手术后
- 尿排钠和排氯首先增加，ADH继发性升高
- 治疗目的
  - 纠正低钠血症
  - 改善低血容量

醛固酮不敏感综合征

- NR3C2基因(盐皮质激素受体基因）突变（I A型）
- SCNN1A基因、SCNN1G基因、SCNN1B基因分别编码ENaC的α、β和γ亚基突变（I B型）

- 低钠、低氯和高钾，酸中毒
- 反复呕吐，腹泻，渴感减退
- 生长落后，血压偏低或休克
- 高肾素和高醛固酮
- 对外源性盐皮质激素治疗无反应。
- 随着患儿肾小管功能发育日趋成熟，症状可变轻。

低容量性低钠血症

失盐性肾病（ Thorn综合征）

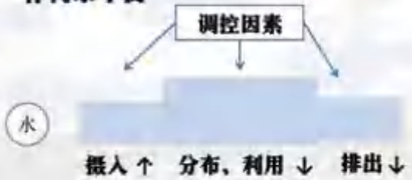
最多见于慢性肾盂肾炎，其次为肾髓质囊性病、多囊肾及肾钙化等

- 大多为成年男性尤以青年多见
- 临床ADDISON病的症状 30%病人有多尿和夜尿，皮肤色素沉着呈背侧色分布较均匀，但口腔颊部黏膜色素沉着较少见。有脱水表现及肌无力，严重时伴神经乱语或昏迷及尿毒症和酸中毒。
- 有肾性肾脏病史
- 病人失盐表现（10－20G/D）可缓解症状。30%病人有肾类和长期服用大量碱性药物史。
- 盐皮质激素治疗无效，肾上腺皮质功能试验正常，尿醛固酮排量增加

低容量性低渗性低钠血症

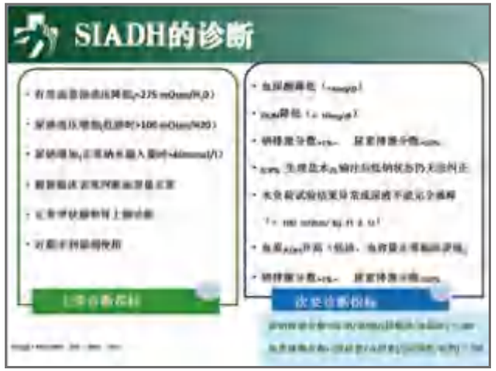
多水血症如何考虑？

体内水平衡

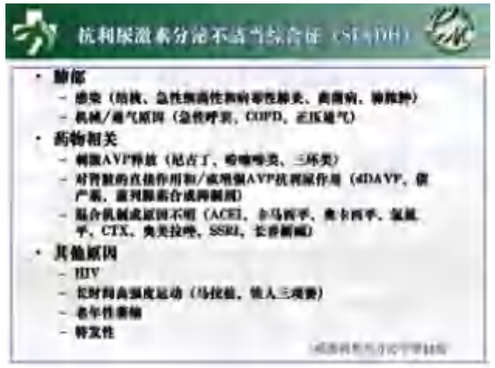


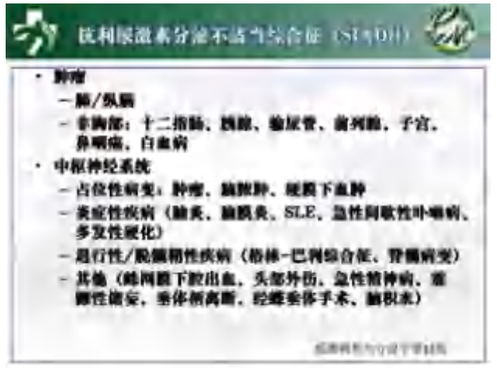
等容量或高容量性低钠血症

不低容量性低渗性低钠血症
- 水摄入过多
- 心、肝脏功能障碍
- 肾水排泄不能


SIADH的诊断

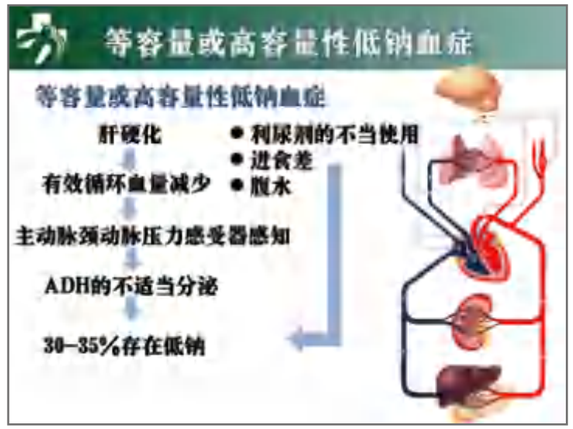
临床表现和检查
低钠血症
血渗低
低渗性低钠血症
假性低钠血症
尿渗高
低渗性低钠血症
精神性多饮，肾外丢钠等
体液容量不低
等容或高容低钠血症
低容量性低钠
表现+除外其他诊断
SIADH
SIADH的原因？

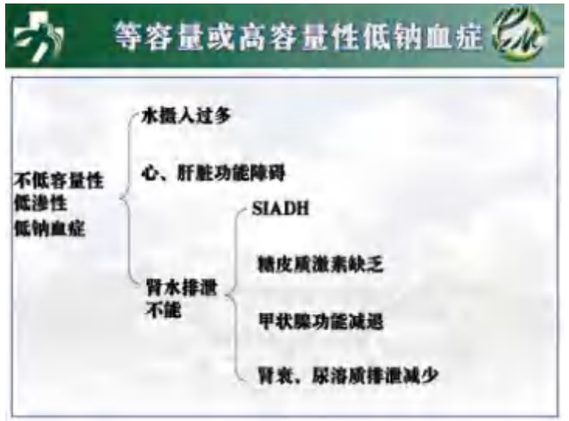

抗利尿激素分泌不适当综合征（SIADH）
肺部
感染（结核、急性细菌性和病毒性肺炎、曲菌病、肺脓肿）
机械/通气原因（急性呼衰，COPD，正压通气）
药物相关
刺激AVP释放（吡古丁、吗啡哗类、三环类）
对肾脏的直接作用和/或增强AVP抗利尿作用（dDAVP，促尹素，氯列脲类合成降糖药）
联合机制或原因不明（ACEI，卡马西平，奥卡西平，氯磺乎，CTX，鬼美拉唑，SSRI，长春新碱）
其他原因
HIV
长时间高强度运动（马拉松，铁人三项赛）
老年性衰弱
特发性


抗利尿激素分泌不适当综合征（SIADH）
肿瘤
肺/纵膈
非胸部：十二指肠、胰腺、输尿管、前列腺，子宫，鼻咽癌，白血病
中枢神经系统
占位性病变：肿瘤、脑脓肿、硬膜下血肿
炎症性疾病（脑炎、脑膜炎、SLE，急性间歇性卟啉病，多发性硬化）
退行性/脱髓鞘性疾病（格林-巴利综合征、脊髓病变）
其他（蛛网膜下腔出血，头部外伤，急性精神病，癫痫性脑病，垂体柄离断，经蝶垂体手术，脑积水）

抗利尿激素不适当分泌综合征（SIADH）
恶性肿瘤
中枢神经系统疾病
SIADH
肺部疾病
药物作用
躯体力运动
应激等
多种疾病导致异常的病理状态

SIADH和CSWS的区别
SIADH
CSW
尿钠水平
>30mmol/l
血尿酸
降低，但血钠纠正后可正常
降低，血钠纠正后仍不正常
尿渗透压
增高
血渗透压
降低
血BUN/Cr
正常或降低
增高
尿量
<1800ml
>1800ml
中心静脉压
正常或增高
降低<6mmHg
脑钠肽
正常
增高

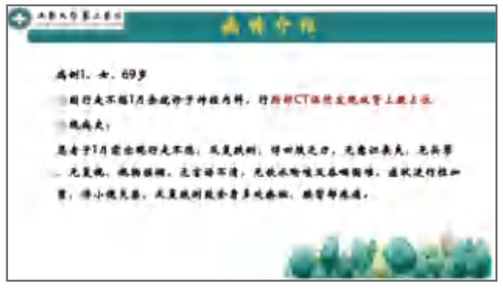

等容量或高容量性低钠血症
等容量或高容量性低钠血症
肝硬化
有效循环血量减少
主动脉颈动脉压力感受器感知
ADH的不适当分泌
30-35%存在低钠
利尿剂的不当使用
进食差
腹水

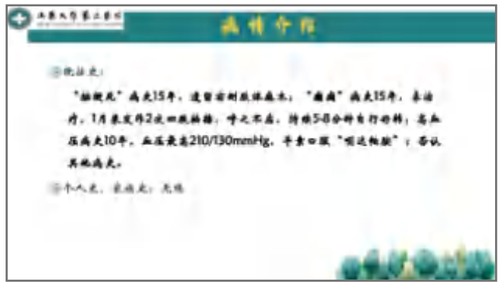

等容量或高容量性低钠血症
不低容量性低渗性低钠血症
水摄入过多
心、肝脏功能障碍
肾水排泄不能
SIADH
糖皮质激素缺乏
甲状腺功能减退
肾衰，尿溶质排泄减少

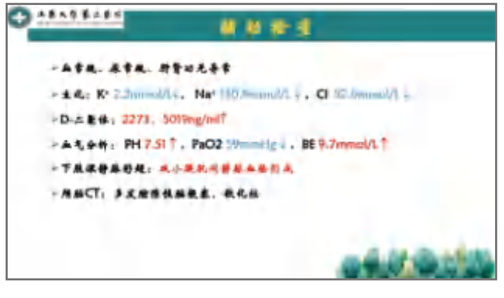
谢谢大家！

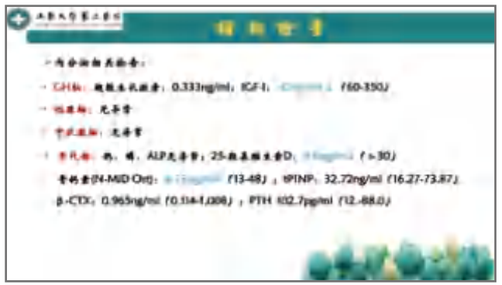
双侧肾上腺大结节样增生

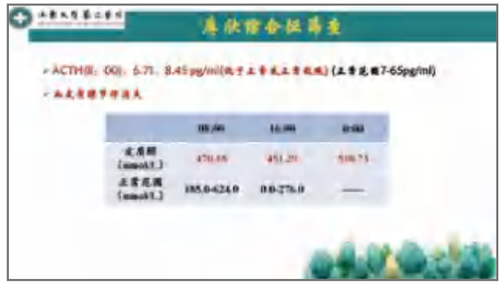
陈诗鸿

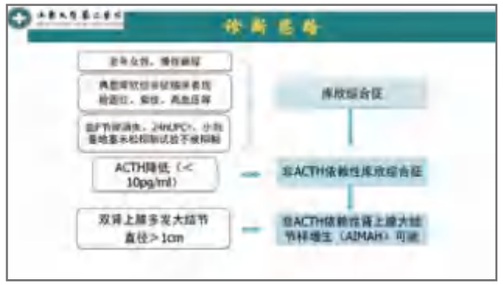








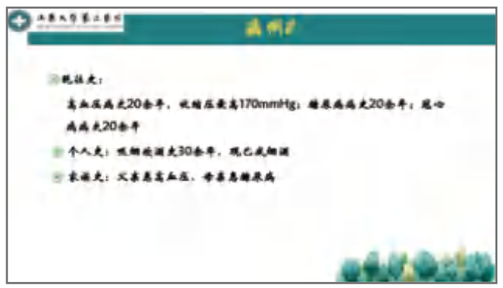


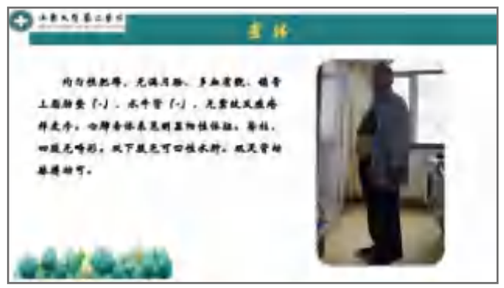

诊断思路
库欣综合征
非ACTH依赖性库欣综合征
非ACTH依赖性肾上腺大结节样增生（AIMAH）可能

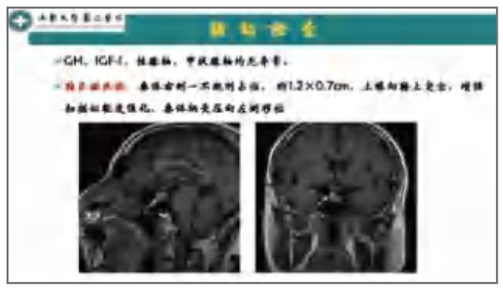
病例2
2018.05
2019.04

辅助检查
ACTH（8：00）：8.92-12.52 pg/ml（本单位偏7-65pg/ml）

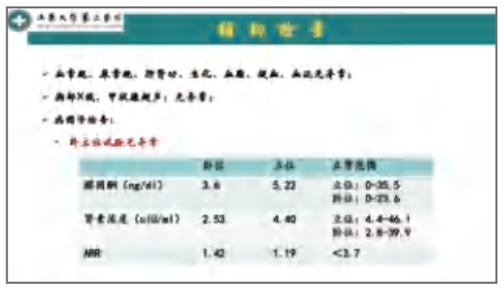
辅助检查


病例2
高血压病史20余年，收缩压最高170mmHg；糖尿病病史20余年；冠心病病史20余年
个人史：饮酒史30余年，现已戒酒
家族史：父亲高血压、非高脂肝病

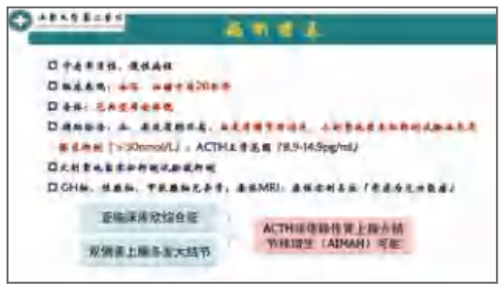

查体

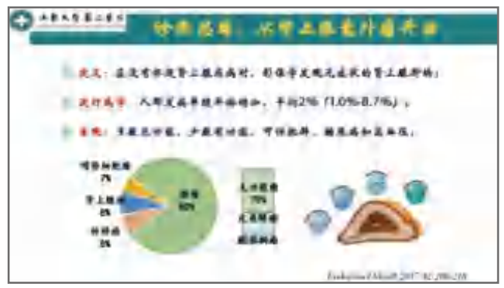

辅助检查
GH、IGF-1、性腺轴、甲状腺轴均无异常。

辅助检查


辅助检查
血常规、尿常规、肝肾功、生化、血脂、凝血、血沉无异常；
胸部X线、甲状腺超声：无异常；
病理学检查：
肾上腺皮质无异常

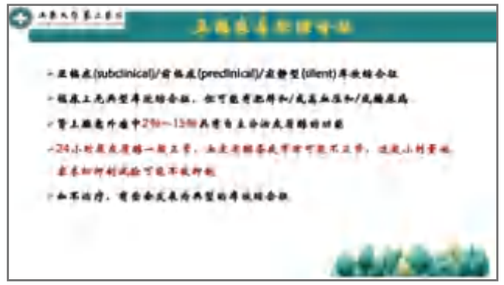
辅助检查
病理学检查：
血甲氧基肾上腺素：0.12nmol/ml（<0.50）
血甲氧基去甲肾上腺素：0.30nmol/ml（<0.90）
核磁共振：无异常

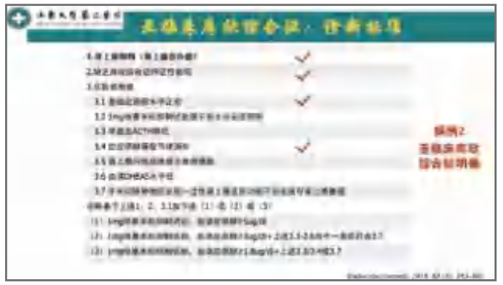

诊断思路
个性化治疗
ACTH依赖性肾上腺占结节样增生（AIMAH）可能


诊断思路：双侧肾上腺多发占位

肾上腺意外瘤：处理
1mg地塞米松抑制试验
结果
解释
是否存在与自主皮质醇分泌相关的合并症
正常
可能存在自主皮质醇分泌
自主皮质醇分泌
无
有

双侧肾上腺意外瘤：诊断思路
肾脏肾上腺意外瘤
检验ACTH和肾上腺皮质醇昼夜节律
是否恶性
肾脏CT；
FDG-PET；
MRI；
冲洗venous下
激素表现
24h尿游离皮质醇；
儿茶酚胺；
ARR比值；
节律表
促肾上腺皮质激素
2倍复查检测未能明确试验阳性，或检查阴性；
原因综合征？？？
无功能性肾肿瘤
自主分泌皮质醇肾上腺腺瘤
嗜铬细胞瘤
无法定性的肿瘤

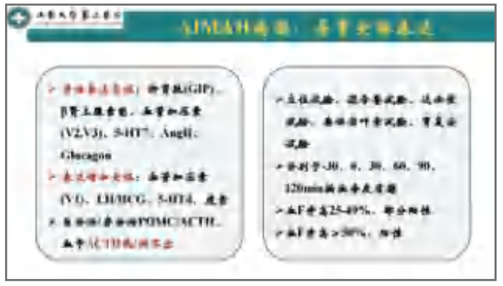

亚临床库欣综合征
亚临床(subclinical)/前临床(preclinical)/沉默型(silent)库欣综合征
临床上无典型库欣综合征，但可能有肥胖和/或高血压和/或糖尿病
肾上腺意外瘤中2%~15%具有自主分泌皮质醇的证据
24小时尿皮质醇一般正常，血皮质醇昼夜节律可能不正常，过夜小剂量地塞米松抑制试验可能不被抑制
如不治疗，有部分发展为典型的库欣综合征

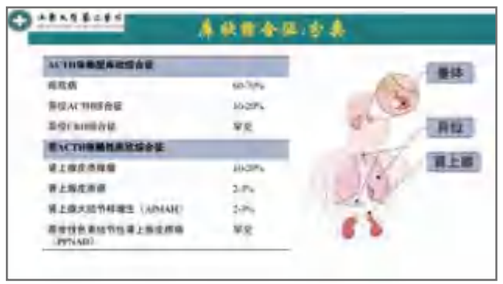

亚临床库欣综合征：诊断标准
肾上腺肿瘤（≥1cm影像学）
缺乏皮质醇过量的临床特征
1.1 1mg地塞米松抑制试验后早8-9点血皮质醇
1.2 24h尿游离皮质醇
1.3 早晨血ACTH测定
1.4 血促肾上腺皮质激素节律测定
1.5 至少两项提示自主皮质醇增多的检测
1.6 血DHEAS水平
1.7 手术切除肿瘤标本用一抗免疫组化染色证实肾上腺皮质ACTH阳性细胞存在
诊断条件之一：2、3.1或3.2或3.3或3.4或3.5或3.6或3.7
(1) 1mg地塞米松抑制试验：血清皮质醇≥5μg/dl
(2) 24h尿游离皮质醇测定：血清皮质醇≥1.8μg/dl+2或3.3-3.6项中一项异常
(3) 1mg地塞米松抑制试验：血清皮质醇≥1.8μg/dl+2或3.3-3.6或3.7
指南2
亚临床库欣综合征明确

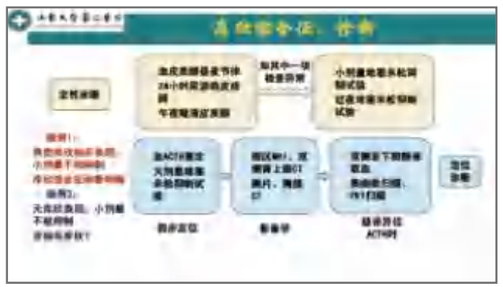
肾上腺意外瘤：处理流程
1mg地塞米松抑制试验
结果
解释
是否存在与自主皮质醇分泌相关的合并症
<50nmol/L
<1.8μg/dl
50~138nmol/L
1.8~5.0μg/dl
>138nmol/L
>5.0μg/dl
正常
可能存在自主皮质醇分泌
自主皮质醇分泌
无
有

库欣综合征
又称皮质醇增多症，由于多种病因引起肾上腺皮质长期分泌过量皮质醇所产生的一组症候群
发病：2-3/100万人年

ACTH非依赖性肾上腺皮质增生（AIMAH）
肾上腺意外瘤（AI）中最常见的肾上腺皮质增生
1964年Kinzer等首次报道
临床表现：库欣综合征临床症候群
影像学：多数双侧肾上腺增生，CT平扫可见肾上腺结节
病因：多数为：产生异常的受体导致，MC2R、GNAS、PDE11A、ARMC5

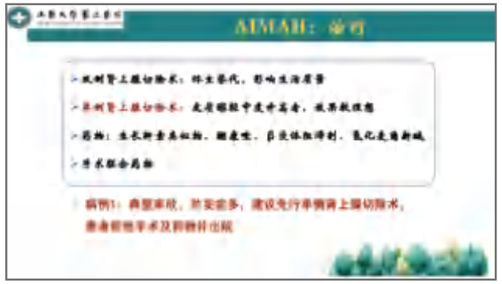

AIMAH的病因：异常受体表达
异位激素受体：胃抑肽(GIP)、肾上腺素能、血管加压素(V2/V3)、5-HT7、AngII、Glucagon
异位增加受体：血管加压素(V1)、LH/HCG、5-HT4、皮质
肾上腺结节增生PDE8B/ACTH、血管活性肠肽/PACAP
>正位试验，混合餐试验、活动试验、垂体兴奋试验、肾素血管紧张试验
>卧位肾素25-49%，部分阳性
>血F升高>30%，阳性

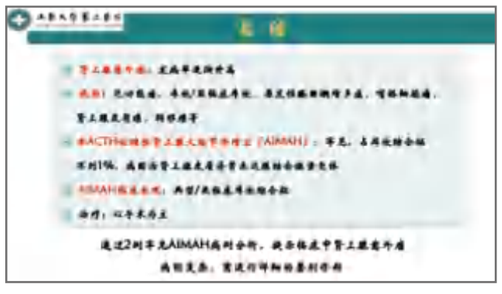

库欣综合征：分类
ACTH依赖型库欣综合征
垂体
异位
肾上腺


库欣综合征：诊断
定性诊断
血皮质醇昼夜节律消失
24小时尿游离皮质醇
午夜唾液皮质醇
小剂量地塞米松抑制试验
过夜地塞米松抑制试验
血ACTH测定
大剂量地塞米松抑制试验
垂体MRI，双侧肾上腺CT
肾静脉下腔静脉取血
胸部CT/MRI
腹部CT/MRI
定位诊断
鉴别诊断
ACTH依赖
ACTH非依赖

AIMAH的病因：异常受体表达
肾上腺结节增生
异位激素受体
异位增加受体
GIP
LH/HCG
5-HT4
V1
V2
AngII
Glucagon

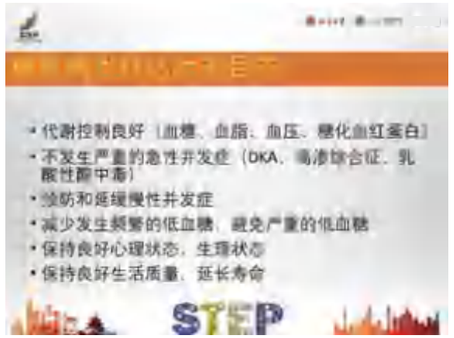
临床研究
促肾上腺皮质激素非依赖性双侧肾上腺大结节样增生的临床特点分析
50例（男14例/女36例）；44岁（28-61）
临床表现：高血压（100%），周期肿胀，向心性肥胖
皮质醇节律消失100%，24h尿UFC正常13.6%，1mDST抑制不被抑制100%，HDDST不被抑制93.3%
肾脏受体表达的兴奋试验：12/14例(+)肾脏性反应
25例手术，单侧切除，8/14例（57%）缓解
单侧全切+对侧次全切，4/7例缓解

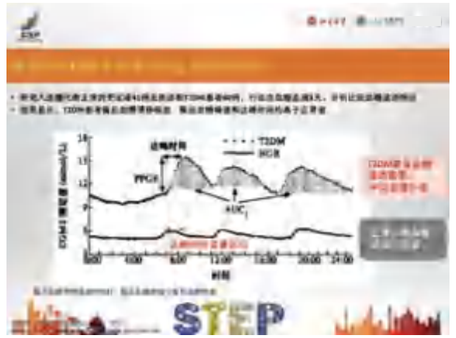


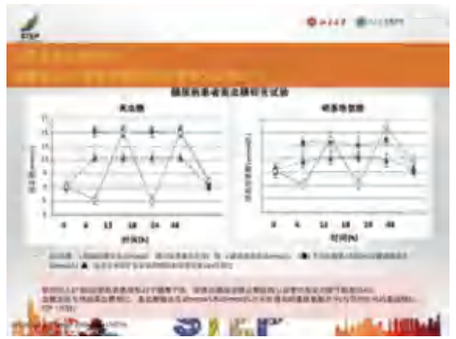


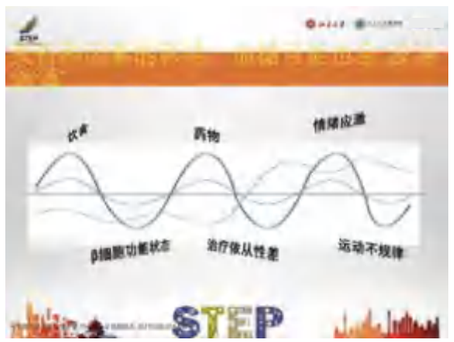
全面达标的血糖管理
--血糖波动、糖化控制目标

杨丽辉

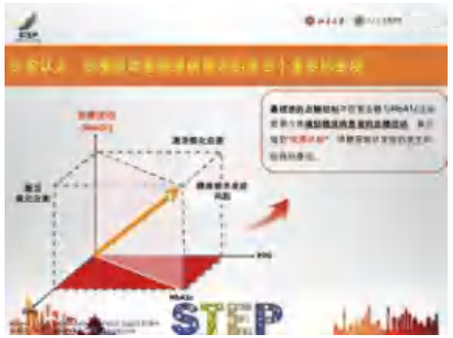








2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班



IGR
MAGE
MPPGE
sSG
T2DM
MAGE
MPPGE
sSG
CGM
SMBG

CGM
SMBG

03
糖尿病患者血糖波动管理达标对策

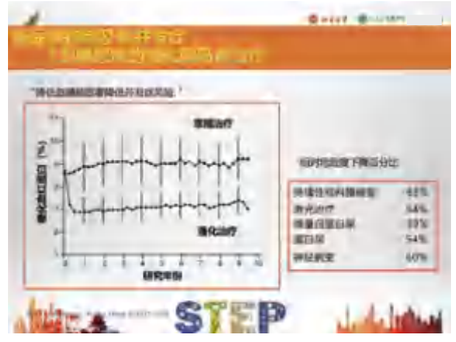
糖化血红蛋白(HbA1c)检测
自我血糖监测(SMBG)
动态血糖监测(CGM)

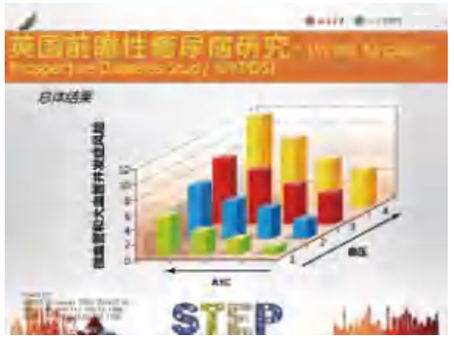
04
糖化血红蛋白HbA1c检测及其控制目标

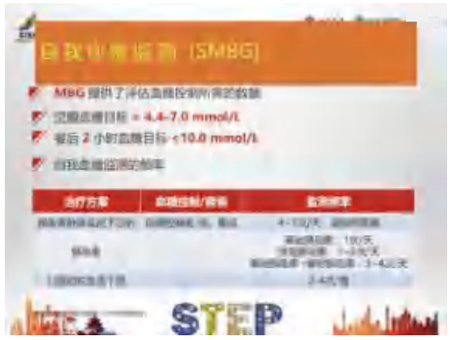
糖化血红蛋白(HbA1c)监测

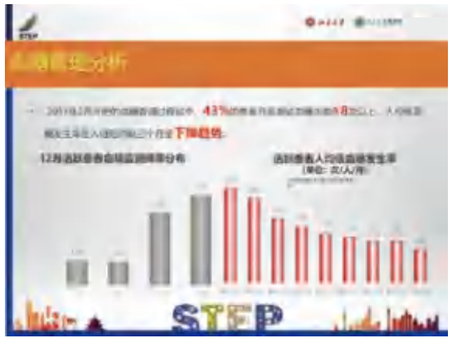
自我血糖监测(SMBG)
动态血糖监测(CGM)

血红蛋白









2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

内分泌代谢性罕见病论坛

投稿汇总

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

投稿目录

序号	题目	作者	单位	页码
1	蛛丝马迹寻病因——癫痫的幕后元凶（戈谢病）	陈喜平	许昌市立医院	48
2	多发性内分泌腺瘤病 1 型的临床报告并文献复习	刘 鹏	河南科技大学第一附属医院内分泌科	53
3	以肥胖、性发育落后、智力障碍为主要临床表现的1例Prader-Willi综合征并文献复习	超晨，杨琳，刘石平，李霞，周智广	国家代谢性疾病临床医学研究中心 中南大学湘雅二医院代谢内分泌科	58
4	像雾像雨又像风，解疑解惑终解铃——1例家族性糖皮质激素缺乏症	陈琼，卫海燕	河南省儿童医院	59
5	一例生长激素缺乏症病例分享	沈晶	西藏自治区人民医院	60
6	甲亢合并吉兰-巴雷综合征1例报告	李岩岩，原霞，王慧君，赵志刚	郑州颐和医院内分泌科	65
7	劈离式肝移植治疗精氨酸酶血症	刘单，孙延东，李天翔，蔡金贞，滕大洪，吴斌	青岛大学附属医院儿童器官移植科	66
8	成人低磷骨软化症1例报道	刘琳，金文波，黄文平	河南省南阳市中心医院内分泌科	68
9	会伪装的痛	任娟娟	解放军九八九医院内分泌科	70
10	“泌”境寻踪，“钾”中求真	覃艳，王涛，李燕，曹萌，朱云峰	新乡医学院第一附属医院 内分泌科二病区	76
11	急性间歇性卟啉病一例报道	程丽妞	河南科技大学第一附属医院神经内科	77
12	克氏综合征一例	张婧	烟台市烟台山医院	81
13	一胰岛素基因突变所致的永久性新生儿糖尿病误诊54年家系报道	刘婕，段倩雯，彭慧芳，曹慧芳，马瑜瑾，刘鹏，付留俊，李利平，贾竹敏，姜宏卫	河南科技大学第一附属医院内分泌代谢科	82
14	假性甲旁减Ib型合并亚临床甲减一例报道及遗传学分析	郑瑞芝，韩宾宾，解一丹，牛吉攀，袁慧娟，马瑜瑾，彭慧芳 ，马乔博	河南省人民医院内分泌科；河南科技大学第一附属医院内分泌代谢科	83
15	46,XX/46,XY性腺发育异常(DSD)一例报道并遗传学分析	郑瑞芝，韩宾宾，解一丹，曼华，牛吉攀，袁慧娟	河南省人民医院内分泌科	84
16	垂体柄阻断综合征2例	宋玉文，庄向华，陈诗鸿	山东大学第二医院	85
17	自身免疫性多内分泌腺病综合征II型一例报道并文献复习	葛龙菲，左秀玲，宋丹，杜少斐，彭佳欣，刘爽，王志宏	郑州市第一人民医院内分泌科	87
18	误诊为单纯疱疹病毒性脑炎的MELAS一例	刘保茹，杜敢琴，高秀菊	河南科技大学第一附属医院神经内科	93
19	一例原发性肝脏神经内分泌肿瘤复发病例回顾	代增强	青岛大学附属医院崂山院区肝脏外科	97
20	误诊为结缔组织病的Madelung′s病一例	王文晶，史晓飞	河南科技大学第一附属医院风湿免疫科	100

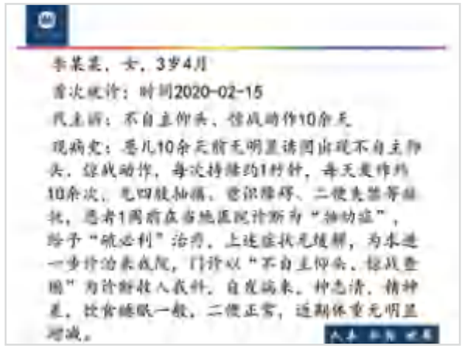
投稿目录

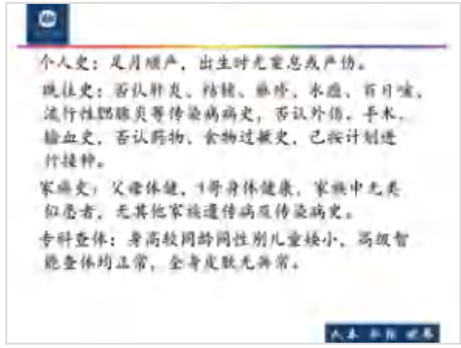
序号	题目	作者	单位	页码
21	利拉鲁肽联合二甲双胍片治疗Prader-Willi综合征一例报道	杜少斐，曹邓晗，王志宏	郑州市第一人民医院	101
22	甲状腺激素抵抗综合征一例	李载阳，李宇鹏	洛阳市中医院涧西院区内分泌肾病风湿免疫科	102
23	低促性腺性性腺功能减退一例报道	徐美华，饶小胖	青岛市城阳区人民医院	104
24	脾脏窦岸细胞血管瘤CT表现1例	宋乐乐	河南科技大学第一附属医院影像科	106
25	恶性卵巢甲状腺肿伴远处转移一例报告并文献复习	罗要国，曹晓征	河南科技大学第一附属医院核医学科	108
26	45，X特纳综合征合并中枢性性早熟一例报告	徐娜，何小景，刘洋	南阳市中心医院	113
27	一例青年女性Wernicke脑病病例报告	舒伯辉，康艳丽	河南科技大学第一附属开元院区全科医学科	114
28	非典型先天性肾上腺皮质增生症-21羟化酶缺陷1例汇报	宋淑敏	郑州大学第五附属医院内分泌科医师	117
29	复发性肾上腺嗜铬细胞瘤致异位ACTH综合征一例	解丽然	郑州大学第五附属医院内分泌科	118
30	POEMS综合征6例病例报告	秦玲，刘珂，王娜，张艳芝，邓会阳，冯金彪	河南科技大学第一附属医院景华院区血液内科	119
31	巨型先天性黑色素细胞痣的分子机制及其与恶变的相关性研究	代涛	河南科技大学第三附属医院 整形外科	120
32	以晕厥为首发症状的Gitelman综合征1例	耿艳，张程昌，章雯，杨兵全，彭慧芳	南京市溧水区人民医院 河南科技大学第一附属医院	121
33	线粒体糖尿病伴慢性遗传性胰腺炎复合突变家系报道	彭慧芳，付留俊，杨昆木，强军，陈殿森，刘婕，贾竹敏，张颖裕，胡可嫣，姜宏卫	河南科技大学第一附属医院内分泌科 三门峡市中心医院湖滨分院 河南科技大学第一附属医院影像中心	122
34	一例妊娠糖尿病首诊的特殊GCK-MODY家系报道	彭慧芳，张文博，段倩雯，付留俊，姜宏卫	河南科技大学第一附属医院内分泌科	123
35	皮肤发绀为那般？(XP21缺失综合征)	刘培	许昌儿童医院	124
36	强直性肌营养不良症1例	桓志华	许昌市立医院	130
37	新型降糖药物在三种常见青少年的成年起病型糖尿病亚型上的应用	段倩雯，彭慧芳，马瑜瑾，姜宏卫	河南科技大学第一附属医院内分泌科	134
38	垂体瘤	许文文	黄河三门峡医院	139

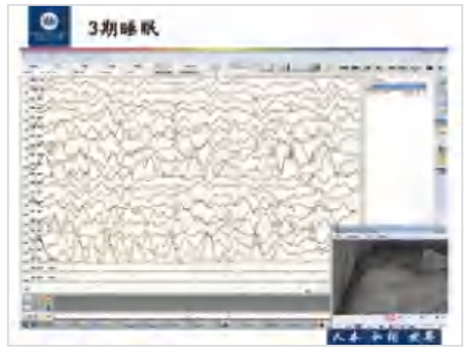
2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

蛛丝马迹寻病因——癫痫的幕后元凶（戈谢病）

陈喜平　　许昌市立医院





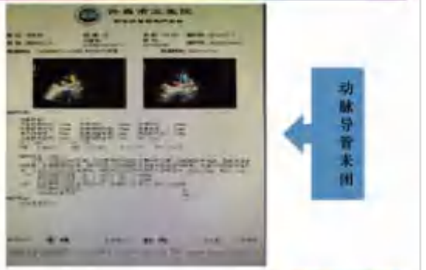


脑电图检查结果提示：儿童异常脑电图（多灶性）。

脑电图 + 临床症状 → 癫痫

进一步查找病因（2020.2.16许昌市立医院）

- 颅脑磁共振：未见明显异常。
- 心脏彩超示：动脉导管未闭。
- 血常规提示：血红蛋白减少，
- 余生化检查：未见明显异常。



最终诊断

癫痫 局灶性 运动事（急性） 原发性 综合征（？）

丙戊酸钠口服液3ml bid→4天后丙戊酸钠口服液4ml bid

10天后症状完全控制

上级医院行动脉导管封堵术，检查发现

颈部包块：肿瘤大

血常规：血红蛋白、血小板减少

进一步行骨髓检查，结果提示：1.骨髓中发现1.2%分类不明的细胞；2.建议进一步做葡萄糖脑苷脂酶检查，以进行综合诊断。（2020.04.05）

葡萄糖脑苷脂酶监测结果：干血斑β-葡萄糖苷酶活性降低，评定工糖苷酶异病，提示戈谢病。（2020.04.15）

无锡GBA基因检测：送检标本检测到c.731A>G杂合突变和c.754T>A杂合突变为已知致病突变。（2020.05.22）

揭秘-癫痫的幕后元凶

戈谢病

- 2021.3月随访，目前用药：
- 伊米苷酶
- 丙戊酸钠口服液7ml，bid
- 左乙拉西坦口服液3ml，bid
- 拉莫三嗪片25mg，bid
- 未再出现临床发作

戈谢病

- 病因及发病机制
- 临床体征与分型
- 诊断
- 治疗
- 研究前景

病因及发病机制

病因及发病机制

常染色体隐性遗传病（1P21的GBA基因点发生了突变）

，属于溶酶体贮存症。

正常情况下当细胞死亡后由巨噬细胞吞噬而降解。由于患者第一常染色体上编码葡萄糖脑苷脂酶（glucocerebrosidase）的基因发生突变，此酶失去正常功能，即巨噬细胞吞噬坏死细胞后不能完全降解掉，这些坏死细胞膜结构的脂质聚集在巨噬细胞溶酶体中，称为gaucher' s cell。

临床体征与分型

Gaucher病于任何年龄自出生至80岁均可发病，但以少年儿童多发，7岁以下更多。可分为三型：

人本 和谐 世界

临床体征与分型

I 型（非神经病变型）

为最常见型（在欧美达90%），**无原发性中枢神经系统受累表现**，约2/3患者在儿童期发病。一般来说，发病越早，症状越重。

脏器受累主要表现：

- 肝脾肿大，无以脾肿大显著
- 血小板减少和贫血
- 多有骨骼受损
- 部分有呼吸受累

人本 和谐 世界

临床体征与分型

II 型（急性神经病变型）

II型患者除有与I型相似的肝脾肿大、贫血、血小板减少等表现外，主要为**急性神经系统受累**表现。常发病于新生儿期至婴儿期，进展较快，病死率高。

有迅速进展的动眼麻痹、动眼障碍，癫痫发作，角弓反张及仰头伸颈等急性神经系统受损表现。精神运动发育落后，2~4岁前死亡。一部分患者会出现吞咽困难，

人本 和谐 世界

临床体征与分型

III 型（慢性或亚急性神经病变型）

早期表现与I型相似，逐渐出现神经系统受累表现。常发病于儿童期，病情进展缓慢，寿命可较长。患者常有动眼神经受损、眼球运动障碍，并常伴发斜视、角弓反张、癫痫、肌阵挛，伴发智力缺陷、智力落后。

III 型可分为三种亚型

以较快速进展的神经系统症状（眼球运动障碍，小脑共济失调，感染，脑部重复病菌）及智力缺失为最主要表现的IIIa型；以肝脾肿大及骨骼病损为主要表现而中枢神经系统症状较少的IIIb型；其他症状较轻，以心脏瓣膜钙化为典型表现而神经系统，主要出现在德裔犹太人群的IIIc型。

人本 和谐 世界

临床体征与分型

戈谢病三型总结

特征	I型	II型（急性神经系统病变型）	III型（慢性神经系统病变型）
发病时	婴儿期/青少年期	婴儿期	幼年期
脾脏肿大	+~+++	++	+~+++
肝脏肿大	+~+++	++	+~+++
骨骼病变/骨骼受累	—~+++	——	—~+++
神经系统受累和特异性眼部病变	无	有	+~+++
寿命	正常	2岁	20岁
发病率	1/40,000-1/60,000	1/100,000	1/100,000

人本 和谐 世界

戈谢病的诊断

- **葡萄糖脑苷脂酶活性检测**
- **基因检测**
- **骨髓形态学检查**
- **生物标志物**
- **其他辅助检查**：生化检查、影像学检查、脑电图

人本 和谐 世界

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

1. **葡萄糖脑苷脂酶活性检测**是戈谢病诊断的**金标准**。当其外周血白细胞或皮肤成纤维细胞中葡萄糖脑苷脂酶活性明显降低至正常值低限的30%以下时，即可确诊戈谢病。外周血白细胞葡萄糖脑苷脂酶活性检测需采集新鲜全血样本，并在短时间内分离白细胞。

人本 和谐 世界

2. **基因检测**：目前已发现的葡萄糖脑苷脂酶基因突变类型有400多种，相似的临床表型可有多种不同基因，而相同基因的患者临床表现、病程及治疗效果也不同。到目前为止已发现中国人戈谢病突变类型约40种。**基因诊断并不能完全代替酶活性测定的生化诊断，但可作为诊断的补充依据并能明确对杂合子的诊断。**

人本 和谐 世界

3. 大多数戈谢病患者**骨髓形态学检查能发现特征性细胞即“戈谢细胞”**，该细胞体积，细胞核小，部分胞质可见空泡。但活检查存在假阳性及假阴性的情况。当骨髓中查见“戈谢细胞”时，应高度怀疑戈谢病，但并不能确诊戈谢病，需在鉴别区分其他疾病的同时，进一步测葡萄糖脑苷脂酶活性测定。

人本 和谐 世界

4. **脑电图：有助于早期发现神经系统受累。**在神经系统症状出现前即有广泛异常波形。III型患者在未出现神经系统症状前很难与I型鉴别。

人本 和谐 世界

预后

戈谢病**I型**进展缓慢，脾切除后可长期存活，智力正常，但生长发育落后。对葡糖脑苷脂酶制剂替代治疗反应显著，**预后最好。**

戈谢病**II型**多于发病后1年内死于**继发性感染**，少数患者可存活2年以上。

戈谢病**III型**多由于神经系统症状较重，**死于并发症。**

人本 和谐 世界

多发性内分泌腺瘤病 1 型的临床报告并文献复习

刘鹏 武洪利 马瑜瑾 李利平 逯海波 张晖

河南科技大学第一附属医院

摘要：多发性内分泌腺瘤病 (Multiple endocrine neoplasia，MEN) 是指同时或先后发生两种或两种以上的内分泌腺体增生或肿瘤，引起相应激素分泌过多而出现临床症状[1]，临床上分为 MEN1 型和 MEN2 型。其中 MEN1 型是一种常染色体显性遗传的家族性肿瘤综合症，发病率为 1/(3-5) 万[2]，主要表现为甲状旁腺增生或腺瘤，胰肠内分泌肿瘤和垂体增生或肿瘤。本文根据临床资料分析因“闭经35年，垂体瘤术后26年，腹泻伴反酸烧心 1年”入院患者的诊疗经过，并相关文献复习。

关键词：多发性内分泌腺瘤病 1 型；垂体瘤；胰岛细胞瘤；骨质疏松

Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: a Case Report and Literature Review

Liu peng, Wu hongli , Ma yujin,Li liping, Lu haibo, Zhang hui

(The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Department of Endocrinology, Luoyang 471000, Henan, China;)

·ABSTRACT: MEN refers to the simultaneous or successive occurrence of two or more endocrine gland hyperplasia or tumor, resulting in excessive secretion of corresponding hormones and clinical symptoms[1]。 It is divided into MEN1 type and MEN2 type. MEN1 is an autosomal dominant familial tumor syndrome, with an incidence rate of 1/ (30000-50000) [2], mainly manifested as parathyroid hyperplasia or adenoma、pancreatic and intestinal endocrine tumors and pituitary hyperplasia or tumor. Based on the clinical data, this paper analyzes the diagnosis and treatment process of hospitalized patients due to “Amenorrhea for 35 years, pituitary tumor surgery for 26 years, diarrhea and acid reflux heartburn for 1 year”, and related literature review.

·KEY WORDS: Multiple endocrine neoplasia type 1; Pituitary adenoma; Islet cell tumor;Osteoporosis

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

1 病例报告

患者，女，47岁，因“闭经35年，垂体瘤术后26年，腹泻伴反酸烧心 1年”于 2021 年 1 月 28 日就诊于我院。患者35年前月经初潮后出现闭经，自诉曾应用“乌鸡白凤丸”、“黄体酮”有一次阴道出血，后未再继续治疗，未再来月经。26年前因头痛、突发昏迷（约半小时）至当地县公疗医院检查考虑颅压高检查发现垂体大腺瘤（具体不详，未见检查结果），于北京武警医院脑外科手术治疗，垂体瘤功能及术后病理情况患者均不能提供，术后未规律复查垂体激素水平。3年前患者因出现腹痛、恶心呕吐，入我院消化科，因患者既往急性胰腺炎及胃折叠术病史，给予完善胰腺炎组合、腹部立位平片未见异常，排除急性胰腺炎、肠梗阻，考虑急性胃炎并脱水，给予抑酸、补液对症处理症状好转，查甲功提示中枢性甲减，因既往脑垂体瘤病史，请我科会诊后考虑垂体功能不全，转入我科，完善ACTH及皮质醇节律正常，雌激素低，FSH/LH未见明显升高，支持腺垂体功能减退症，行垂体磁共振示：1.“垂体瘤术后”改变，乳头体后方异常结节状影。2.右侧额叶软化灶。骨密度示骨质疏松症。行OGTT及胰岛功能检查支持2型糖尿病诊断，胰岛功能尚可，给予二甲双胍片降糖，患者服药2天后血糖下降明显遂停药，仅生活方式控制血糖。患者中枢性甲状腺功能减退症，给予左甲状腺素片补充治疗，现用量为62.5ug/d。1年前患者无明显诱因出现腹痛、腹泻，大便4-6次/天，便稀，色正常，就诊于多家医院，应用奥美拉唑和曲美布汀、益生菌等治疗，单用奥美拉唑效果可，余效果不佳；伴反酸烧心，偶有恶心呕吐，无发热、头晕、乏力、纳差。为进一步治疗来我院，门诊行胃镜检查示：1.食管裂孔疝；2.食管下段Ⅱb型病变性质待定；3，幽门螺杆菌相关性胃炎；4.十二指肠炎。病理结果回示：食管黏膜慢性炎，灶状鳞状上皮轻-中度不典型增生，部分腺上皮轻度异型增生伴重度肠化，结合提供内镜所见，符合Barrett食管的改变。患者自发病以来，精神、食欲尚可，睡眠尚可，体重无明显变化。既往史：2010年曾因胰腺炎住院治疗。否认高血压 、冠心病等慢性病；2017年曾在郑大一附院行胃底折叠术治疗食管裂孔疝。婚育史：24岁结婚，未生育，领养1子。家族史：父亲去世（口腔癌），母亲患高血压，一妹诊断泌乳素瘤（1998年诊断），服用溴隐亭治疗，现育有1女。入院查体：体温36.5℃ 脉搏68次/分 呼吸 17次/分 血压137/78mmHg。神志清楚，自动体位，查体合作，心率 68 次 / 分，律齐，各瓣膜听诊区未闻及杂音。腹软，无压痛及反跳痛，无肌紧张。肝脾肋下未触及。移动性浊音可疑阳性。双下肢无水肿，足背动脉搏动正常。

专科查体：头发分布均匀，眉毛、腋毛稀疏，乳房B5期，乳晕色浅，阴毛稀疏。

辅助检查：血常规：白细胞[WBC]5.85×109/L，

血红蛋白 [HGB]137g/L；白蛋白 36.30 g/L ↓ 碱性磷酸酶 136 U/L ↑、磷. 1.18 mmol/L、镁 1.06mmol/L、钾3.80mmol/L、钠139.00mmol/L、氯.109.00mmol/L↑、钙2.43 mmol/L。癌胚抗原 1.29 ng/ml、糖类抗原125 10.80 U/ml、糖类抗原199 8.65 U/ml。甲 功：游离三碘甲状原氨酸测定[FT3]2.81pg/ml，游离甲状腺素测定[FT4]1.01ng/dl，促甲状腺激素测定[TSH] 0.062uIU/ml；泌乳素测定[PRL]132.91ng/ml；卵泡刺激素[FSH]3.00mIU/ml、黄体生成素[LH]1.02mIU/ml、雌二醇[E2]15.50pg/ml；生长激素＜0.05ng/ml、胰岛素样生长因子44.40ng/ml；PTH测定第一次70.02pg/ml、第二次117.40pg/ml；ACTH测定11.50pg/ml，皮质醇（8AM）7.8ug/dl，饥饿试验低血糖时复查ACTH27.4pg/ml皮质醇19.6ug/dl。饥饿试验43小时血糖3.0mmol/L，52小时血糖2.9 mmol/L，开始抽取同步血糖及胰岛素、C肽结果如下:①饥饿试验52小时：血糖2.9mmol/L，同步胰岛素3.3uU/ml、C肽0.95ug/L②饥饿试验54小时：血糖2.8 mmol/L，同步胰岛素5.9uU/ml 、C肽 1.28ug/L ③饥饿试验55小时：血糖2.7 mmol/L，同步胰岛素4.2uU/ml、C肽0.81ug/L。胸部及上腹部平扫+增强CT示：右肺尖结节影（最大截面约1.4cm×0.9cm，可见欠分叶），性质待定，不出恶性可能；主动脉硬化；胰腺多发占位，考虑内分泌肿瘤（胰岛细胞瘤）？左肾小囊肿。上消化道造影：上消化道造影，食道、胃、十二指肠及空肠上段未见明显器质性病变。垂体磁共振：1.“垂体瘤术后”改变，乳头体后方异常结节状影，对比2018.11.03日MR片较前大致相仿。2.右侧额叶软化灶。胃镜检：1.食管裂孔疝；2.食管下段Ⅱb型病变性质待定；3，幽门螺杆菌相关性胃炎；4.十二指肠炎。病理结果回示：食管黏膜慢性炎，灶状鳞状上皮轻-中度不典型增生，部分腺上皮轻度异型增生伴重度肠化，结合提供内镜所见，符合Barrett食管的改变。

2 文献复习并讨论

本病例特点：患者为中年女性，以闭经35年，垂体瘤术后26年，腹泻伴反酸烧心1年入我院，患者35年前出现闭经，26年前发现垂体瘤并行手术治疗，术后出现中枢性甲状腺功能减退症，现优甲乐补充治疗。此次因1年前出现胃肠道症状入院，结合患者既往病史、临床表现、实验室检查及影像学结果，诊断：1.多发性内分泌腺瘤病1型胰岛细胞瘤垂体瘤甲状旁腺腺瘤待排胃泌素瘤不除外2.垂体瘤术后 腺垂体功能减退症 中枢性甲状腺功能减退症 低促性性腺功能减退症 3.2型糖尿病 4.骨质疏松症 5.Barrett食管 6.右肺尖结节 性质待定 7.食管裂孔疝 8.慢性胃炎 9.十二指肠炎。根据美国内分泌学会 2012 年 提 出 的 MEN1 诊 断 标准[3](以下三个标准符合其中之一即可):

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

(1) 发生 2 个或以上MEN1 相关内分泌肿瘤；(2) MEN1 患者的一级亲属发生 1 个MEN1 相关肿瘤；(3) 无症状或还未发现 MEN1 相关肿瘤的生化、影像学异常，但已明确 MEN1 基因突变。本例患者临床确诊已患有 2 个MEN1 相关内分泌肿瘤（垂体瘤、胰岛细胞瘤），其妹妹患垂体瘤，故临床诊断成立。MEN1 虽是一种临床表现复杂多样的罕见疾病，但其基因突变携带者的外显率很高，是一种致病基因位于染色体 11q13 的常染色体显性遗传性综合征[4]。文献报道，MEN1临床表现为甲状旁腺增生或腺瘤（外显率最高，为90%～95%）、垂体腺瘤（外显率为30%～40%）和ｐＮＥＮ（外显率为30% ～70%）。此外，患者还可出现肾上腺皮质肿瘤，嗜铬细胞瘤，胃肠道、肺和胸腺的神经内分泌肿瘤（NeuroendocrineNeoplasm，ＮＥＮ），脂肪瘤，以及皮肤胶原瘤等[5]。MEN1 的特点为全身多器官和多腺体发病，常常涉及到除内分泌科外的其他学科。诊断一旦明确，需要进行多学科会诊，决定下一步治疗方案。本例患者目前存在肺占位、胰岛细胞瘤、PTH高、垂体瘤术后泌乳素仍高，胸外科会诊考虑肺部占位恶性可能性大，拟先进行肺部占位手术，注意关注病理结果为进一步诊治可能提供帮助。目前胰腺占位考虑胰岛细胞瘤，但在正常进食状态下无低血糖发生，且血糖高，暂密切观察血糖情况。进一步完善胃泌素、VIP检测、完善MEN1基因检测及甲状旁腺MIBI显像。垂体瘤术后虽然泌乳素仍高，但复查垂体核磁未发现垂体瘤复发，患者无泌乳症状，暂未给予溴隐亭治疗，密切随访观察。

ＭＥＮ１患者发生胰腺神经内分泌肿瘤（ｐＮＥＮ）的年龄较散发患者更小，最小发病年龄为５～１２岁，20岁前疾病外显率高达42%，因而2012年ＭＥＮ１诊治指南建议从10岁开始，需对ＭＥＮ１患者和ＭＥＮ１基因突变携带者定期进行相关激素和影像学检查[5]；ｐＮＥＮ常呈多灶性生长，患者可以同时或先后出现两种或多种不同分泌功能的ｐＮＥＮ。：在ＭＥＮ１的肠胰ＮＥＮ中最常见无功能性肿瘤（占２０%～５５%）。由于缺乏临床表现和有效的生物化学指标，在未进行影像学筛查前往往被漏诊[6]，由于发现较晚，患者的预后较胰岛素瘤和胃泌素瘤等功能性肿瘤患者差，目前被认为恶性程度最高[7]。

目前临床上对 MEN1 的诊断已有明显进步，但依旧缺乏有效的治疗方法，因此早期发现、早期诊断、长期随访监测十分重要。本例患者起病缓慢，得到临床诊断经历较长的时间，因此在临床中要根据其特有的临床特征，提高对疾病的鉴别能力，有效地降低漏诊率，及时采取治疗手段，提高患者生活质量，改善患者的预后。

参考文献

[1] Schaaf L, Raue F.Multiple endocrine neoplasia[J]. Deutsche Medizinische Wochenschrift,2017,142(18):1379-1389.

[2] Oberg K. Neuroendocrine tumors (NETs): historical overview and epidemiology[J].tumori,2010,96(5):797-801.

[3] Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1)[J]. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism,2012,97(9):2990-3011.

[4] MatkarS, ThielA, HuaX.Menin:a scaffold protein that controls gene expression and cell signaling[J].Trends in Biochemical Sciences,2013,38(8):394-402.

[5]Thakker RV,Newey PJ,Walls GV,et al.Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1(MEN1) [J].J clin Endocrinol Metab,2012,97(9):2990-3011.-DOI:10.1210/jc.2012-1230.

[6]van Treijen MJC,van Beek DJ,van leeuwaarde RS,et al.Diagnosing nonfunctional pancreatic NETs in MEN1:the evidence base [J].J Endocr Soc,2018,2(9):1067-1088.-DOI:10.1210/js.2018-00087.

[7]Ito T, Igarashi H, Uehara H, et al.Causes of death and prognostic factors in multiple endocrine neoplasia type 1:a prospective study: comparison of 106 MEN1/Zollinger-Ellison syndrome patients with 1613 literature MEN1 patients with or without pancreatic endocrine tumors[J]. Medicine;analytical reviews of general medicine, neurology, psychiatry, dermatology, and pediatries,2013,92(3):135-181.

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

以肥胖、性发育落后、智力障碍为主要临床表现的1例Prader-Willi综合征并文献复习

超晨，杨琳，刘石平，李霞，周智广

国家代谢性疾病临床医学研究中心　中南大学湘雅二医院代谢内分泌科

目的:Prader-Willi综合征（PWS）是最早被证实涉及基因组印记的遗传性疾病，又称之为普拉德-威利综合征、小胖-威利综合征。本文的目的在于结合1例PWS患儿，探讨其临床特点、诊断及治疗。

方法:本文对我院收治的1例Prader-Willi综合征患儿的临床表现、诊治进行报告，综合文献分析及探讨Prader-Willi综合征的临床特点，回顾该病的临床及分子遗传诊断，并指出治疗的关键点。

结果:该例患儿，11岁，因发育落后11年，体重增加6年就诊，无家族史，专科查体：血压：115/80mmHg，身高：152.0cm（+1SD），体重：78.6kg（+3SD），BMI：34.0kg/m2，腰围：118cm，臀围：106cm，腰臀比：1.11，颈部皮肤可见黑棘皮样改变，胸腹部皮肤可见细窄紫纹，杏仁眼，双乳房未发育，无溢乳，未见腋毛、阴毛，外生殖器男性型，TannerI期，双侧睾丸小，约黄豆大小，阴茎长约2cm，包茎。入院后查血糖、血脂、甲功、ACTH及皮质醇节律、GH、IGF-1及IGFBP-3正常。LH <0.07IU/L，FSH0.35 IU/L，TSTO 23.99 ng/dl。100ug曲普瑞林兴奋试验LH 60分钟2.80 IU/L，FSH 60分钟4.80 IU/L。X线骨龄：骨龄约11-11.5岁。阴囊彩超：双侧睾丸测值偏小。智力评估：语言分48分，操作分72分，全量表分56分，属于轻度智力低下，呼吸睡眠监测报告：1.符合睡眠呼吸暂停-低通气综合征；阻塞型为主；轻度，2.夜间睡眠低血氧症为：重度。体脂测定：体脂占比56.3%，内脏脂肪面积188cm^2。通过全外显子高通量二代测序检测到15q11.2q13.1 区域存在至少4.73Mb 的缺失拷贝数变异。诊断明确后，该患儿接受了生活方式减重，暂拒绝药物减重及性腺发育不良的外科处理。结合本例患儿及文献中相关报道，临床表现复杂多样，各年龄段特点不同。中国PWS患儿的临床表现为胎儿期活动减少，新生儿期100%存在肌张力低下，婴儿期喂养困难，婴儿期营养不良是突出表现。77.4%存在性发育落后、食欲旺盛及体重的过快增加。54.8%具有典型面容。仅12.9% 身材矮小。PWS临床评分诊断标准受年龄、病程、种族等多因素影响，易致漏诊或延误诊断，确诊需依据分子遗传诊断。治疗涉及饮食行为与营养管理，性腺发育不良及青春期发育问题的处理 性早熟的处理，生长激素治疗等。

结论: Prader-Willi综合征是一种罕见的、涉及基因印记的遗传性疾病。 临床表现复杂多样，各年龄段特点不同，主要临床特点包括严重的新生儿期肌张力低下、喂养困难，外生殖器发育不良，随后出现的食欲亢进、病态肥胖、固执和脾气暴躁及学习障碍。确诊需分子遗传学检测。治疗充满挑战。

关键字: Prader-Willi综合征，诊断，治疗

像雾像雨又像风，解疑解惑终解铃
——1例家族性糖皮质激素缺乏症

陈琼，卫海燕　　河南省儿童医院

【摘要】

目的

分析郑州儿童医院内分泌遗传代谢科收治的1例新生儿期确诊的家族性糖皮质激素缺乏症(familial glucocorticoid deficiency，FGD)的临床及遗传学资料，增强对疾病认识。

方法

分析1例FGD1患儿的临床特点，通过全外显子测序对患儿进行基因检测及父母验证。

结果

基因检测结果显示患儿携带黑皮质素2受体（MC2R）基因：c.433C>T（p.R145C）和c.710T>C（p.L237P）复合杂合变异，其中c.433C>T（p.R145C）遗传自父亲，为已知报道的致病性变异；c.710T>C （p.L237P）遗传自母亲，ACMG评分为可能致病。

结论 FGD早期诊断预后好，易与其他疾病混淆造成误诊，基因检测是确诊关键。

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

一例生长激素缺乏症病例分享

沈晶　　西藏自治区人民医院

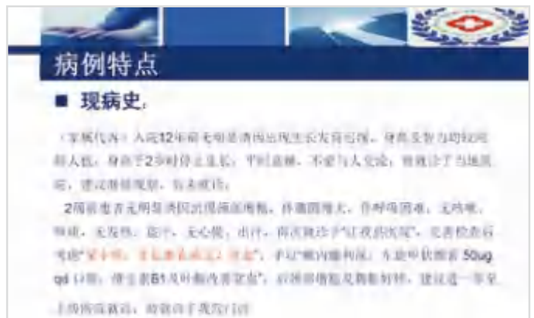
病例特点

■ **主诉：**

生长发育滞后12年，颈部增粗2周

病例特点

■ **现病史：**



病例特点

既往史

- 无特殊

个人史

家族史

病例特点

·入院体格检查

- T：36.5℃ R：18次/分 P：60次/分 BP：85/54mmHg
- 身高：79cm（上部量：44cm，下部量：35cm）；
  臂展：73cm；体重：13kg；头围：49cm
- 皮肤粗糙
- 心肺腹无阳性体征

病例特点

·入院时外院实验室检查

- （4-28）血常规示：白细胞3.23*10^9/L，血红蛋白102g/L，血小板34*10^9/L
- （4-28）甲功：FT3 1.4mmol/L，FT4 <2.5mmol/L，TSH 12.69uIU/ml
- （4-28）血脂：甘油三酯1.96mmol/L，低密度脂蛋白胆固醇2.36mmol/L，总胆固醇5.24mmol/L，肝肾功未见异常
- （4-28）双手腕关节X线：双侧桡骨末发育，双侧尺骨远端骨骺未发育；双侧尺桡骨、掌骨及指骨骨质密度减低，掌骨远端骨骺呈"漏斗"，考虑营养不良后改变。

初步诊断

1.生长发育迟缓待查：呆小症？生长激素缺乏症？

2.轻度贫血

3.高脂血症

进一步检查

一般检查

低血糖试验及精氨酸试验（生长激素激发试验）

影像学检查（骨龄检查、垂体核磁检查）

基因检测

进一步检查

- 血常规：白细胞 3.50*10^9/L，血红蛋白 107g/L，血小板 38*10^9/L
- 甲功：FT3 4.10pg/mL（1.8-4.10），FT4 0.72ng/dL（0.81-1.89），TSH 5.085mIU/L（0.38-4.34）
- 男性垂体全套：LH 0.17mIU/mL，FSH 0.37mIU/mL，PRL 136.59mIU/mL，生长激素<0.2ng/ml
- 胰岛素样生长因子-1：30.30pg/ml，25-OH维生素D：14.10ng/ml
- 皮质醇：ACTH 19.8pg/ml（0-46），血清皮质醇：13.20ug/dL
- 心脏彩超：未见异常；甲状腺彩超：结节性甲状腺肿

进一步检查

❖低血糖试验

	标准状	延长期后	延长期后1h
静脉血葡萄(mmol/l)	3.9	2.4	5.9
ACTH(pg/ml)	19.8	19.7	16.6
皮质醇(ug/ml)	13.2	5.8	10.4
生长激素(ng/ml)	0.346	0.335	0.545
IGF-1(ng/ml)	<25	<25	<25

❖精氨酸试验

	空腹时	15min	30min	45min	60min
生长激素（ng/ml）	0.408	0.350	0.386	1.05	1.94
IGF-1 (ng/ml)	<30.7	<30.7	<30.7	<30.7	<30.7

左侧X线

双手X线

腹部X线

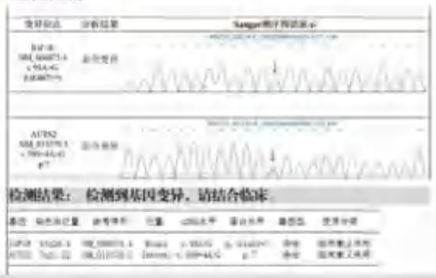
患者骨龄X线检查

进一步检查

头颅核磁：垂体体积变小，请结合临床，Rathke囊肿。

进一步检查

基因检测



检测结果：检测到基因变异，请结合临床

进一步检查

基因检测

治疗前骨龄情况　　用药3个月后骨龄情况

疑难之处

✧ 该病例疑难之处：

1、该病例是我科首次诊治的第一例生长激素缺乏患者；

2、通过基因检测提示该患者存在IGF1R基因突变，该变异未见文献报道；

3、该患者除了生长激素缺乏外，还合并原发性甲状腺功能减退，在后期的治疗中需要合理的补充这两种激素，并需定期随诊。

出院诊断

1.生长激素缺乏症

2.原发性甲状腺功能减退症

3.轻度贫血

4.高脂血症

出院治疗

✧ 重组生长激素注射液　0.15IU/kg　每天睡前皮下注射（目前已使用4月余）

✧ 优甲乐　25ug　qd　口服（已使用4月余）

✧ 补钙，补维生素D，加强营养

感谢各位的聆听

谢谢！

用药三月后随诊

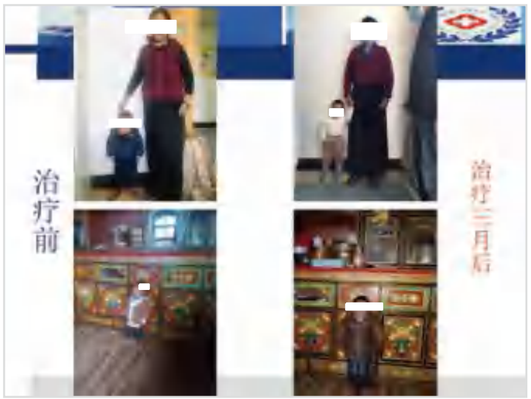
✧ 身高：85cm（上部量：45cm，下部量：40cm）

✧ 臂展：82cm

✧ 体重：12kg

✧ 甲功：正常

✧ 骨龄：相当于1.28岁



甲亢合并吉兰-巴雷综合征1例报告

李岩岩 原霞 王慧君 赵志刚　　郑州颐和医院内分泌科

目的：甲亢和吉兰-巴雷综合征都是自身免疫性疾病，甲亢合并吉兰-巴雷综合征者国内报道较少，两者之间的关系、机制尚不明确，易被漏诊或误诊。

方法：临床资料：患者女，55岁。以“进行性消瘦半年，双下肢无力1月”为主诉。半年前因父亲去世后开始出现体重进行性下降（约10kg），伴食欲增加、乏力、失眠、易激动。5月前出现心慌、双手纤颤、多汗、怕热，于活动后加重，未治疗。1月前出现双下肢无力，伴手足麻木，跌倒2次。约2周前查FT3：10.65pmol/L，FT4：47.95pmol/L，TSH：0.005uIU/ml，TRAb：9.01IU/ml，TGAb：325IU/ml，TPO-Ab：65.50IU/ml；甲状腺超声示：1、甲状腺弥漫性回声改变，2、甲状腺双侧叶稍高回声结节。诊断为“甲状腺功能亢进症”，给予“甲巯咪唑片10mg/次 3次/天，盐酸普萘洛尔片 20mg/次 3次/天”，心慌、多汗、乏力较前缓解，但双下肢无力及手足麻木无明显改善，行走困难，下蹲后不能起立。查体：双手纤颤，甲状腺II°肿大，质软。心肺腹未见明显阳性体征。双下肢肌力4级。双足位置觉正常，双足痛觉、振动觉、温度觉均正常，10g尼龙丝检查正常，双侧踝反射未引出。入院诊断：1、Graves病 2、甲亢周期性麻痹？3.甲亢性肌病？

结果：TSH＜0.005mIU/L，FT434.95pmol/L，FT38.58pmol/L，TRAb 11.42IU/L，TPOAb83.3IU/ml，TGAb41IU/ml，TG18.56ng/ml。血钾4.61mmol/L。肌酸激酶：35U/L。CRP0.77mg/L。肝功能：ALT68.1U/L，AST60.4U/L，GGT64U/L，ALP 216U/L。血沉11mm/h。血常规：WBC7.18*10^9/L，NE%53.2%，NE#3.82*10^9/L。四肢肌电图：四肢多发性周围神经损害，损及运动神经与感觉神经近端与远端，脱髓鞘型，提示AIDP，重度神经电刺激隐性。脑脊液生化：脑脊液蛋白定量533.5mg/L，脑脊液糖4.13mmol/L，脑脊液氯126.1mmol/L。脑脊液常规：白细胞数5*10^6/L，多个核细胞40%，单个核细胞60%，外观透明，颜色无色，潘氏实验阴性，无凝块，细胞总数 5*10^6/L，红细胞数0。更正诊断：1、Graves病2、吉兰-巴雷综合征。治疗：给予人血免疫球蛋白400mg/kg/d，1次/d，静脉滴注5天，双下肢无力症状明显改善。

结论：甲亢合并肌无力时需注意与神经系统或全身自身免疫病相鉴别，避免误诊和漏诊。

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

劈离式肝移植治疗精氨酸酶血症

刘单 孙延东 李天翔 蔡金贞 滕大洪 吴斌
青岛大学附属医院儿童器官移植科

目的：精氨酸血症（argininemia）又称精氨酸酶-1缺乏症（arginase-1deficiency），是一种罕见的常染色体隐形遗传病，是由于体内精氨酸酶-1缺乏导致的尿素循环障碍，发病率约为1: 350000,是尿素循环障碍中发病率最低的类型之一。精氨酸血症的临床主要表现为认知能力的退化，进行性痉李性瘫痪，身材矮小，高氨血症较为少见,偶可出现高氨血症昏迷。目前治疗精氨酸血症的主要方式为低精氨酸饮食，补充必须氨基酸及酶替代治疗，保守治疗无效时，可采用肝移植治疗。本中心于2021年1月收治精氨酸血症患儿，并实施劈离式肝移植术，取得良好效果，现报道如下。

方法：

病例资料

患儿，女，4岁，因“步态蹒跚1年余，加重8个月”与2021年1月入院，

智力发育正常，吐字不清，腹部无明显体征，站立困难，下肢呈剪刀步态，双踝关节跖曲轻度内翻位，双下肢小腿后群肌肉肌张力高，下肢成“剪刀状”强直。膝腱反射亢进，踝阵挛阳性。

入院检查：全身CT及腹部强化CT三维重建未见明显异常，肝功、血常规、血凝常规未见明显异常，血精氨酸浓度示342umol/L，基因检测提示ARG1基因c.560+1G>C，c913G>A的杂合突变

术前child-Pugh评分：5分A级； PELD评分 30分；改良Ashworth分级：3级

经术前评估，选择DCD供肝,行劈离式肝移植术（背驮式，左外叶），患儿体重16kg,SLV 518ML，修整完毕供肝质量：347g

术中操作：将供肝以背驮植入，受体肝静脉修整成型与供肝肝左静脉吻合，受体肝左动脉、肝右动脉分叉与供肝肝左动脉显微吻合，术中超声提示动静脉血流量好。

图1：患者新肝照片

图2：患者动脉重建照片

结果：术后抗排异方案为他克莫司+吗替麦考酚酯+甲泼尼龙，按期复查肝功能、血常规指标，监测术后第1、3、7、14、30天血精氨酸水平，患儿肝功能于术后5天恢复至正常范围，患儿血精氨酸浓度于术后第7天降至40.2umol/L恢复正常，目前受者生长发育良好，情况稳定，术后1个月双下肢痉挛性强直较术前好转，语言吐字较前清晰。

结论：对于饮食控制无效的精氨酸血症，肝脏移植对于控制血精氨酸水平具有较好的治疗效果，但对于肝移植术前已存在的神经系统损伤还需要长期的康复训练，已有文献报道精氨酸血症引起的神经系统损伤在肝移植术后60%可部分缓解，30%无明显缓解，10%可完全缓解，其预后与神经系统损伤的程度相关，但肝脏移植可明显阻止病情继续进展，总之对于保守治疗无效或存在进行性神经系统损伤的精氨酸血症患者，肝脏移植是有效的治疗方法。

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

成人低磷骨软化症1例报道

刘琳　金文波　黄文平

单位：河南省南阳市中心医院内分泌科

低血磷性骨软化症(hypophosphatemic　osteomalacia,HO)是由于低磷血症和活性维生素D生产不足造成的、以骨骼矿化不良、骨软化或佝偻病为主要特征的一组疾病。分为以下3种类型:X连锁显性低磷性骨软化症(XLH)、常染色体显性遗传低磷性骨软化症(ADHR)和肿瘤诱发低磷性骨软化症[1]。由于本病较少见，临床上容易误诊、漏诊。

1病例报告

患者，男，46岁，以“渐进性全身疼痛3年”为主诉入院。3年前无明显诱因出现左足背疼痛，随之疼痛波及至右侧足背、双膝关节，逐渐向上发展至髋关节、前胸及后背。疼痛、肌无力持续进展，逐渐出现翻身困难，不能行走。先后于各大医院风湿免疫科、骨科及神经内科就诊，查骨穿示感染髓象，ASO、RF、ESR未见明显异常，尿本周氏蛋白阴性，血清蛋白电泳、免疫固定电泳、甲功、肿瘤标记物、ENA、肌酶未见明显异常，Ca2.36mmol/l，P0.53mmol/l，ALP 208U/L，并行全身骨显像示全身多发骨代谢异常活跃，按“腰椎间盘突出症、强直性脊柱炎、多发性肌炎”等治疗，进行理疗、服用中药等，均效差。4月前于北京某医院再次行全身骨显像：四肢大关节、双侧肋骨、肋软骨多发异常所见，考虑良性病变可能性大；双髋关节异常所见，股骨头坏死不除外；双侧胫骨上段异常所见，性质待定，建议进一步检查；余骨骼未见明显异常；行骨盆平片+腰椎正侧位片+双膝关节正位片：骶1椎椎体裂，双侧骶髂关节炎可能，不排除强直性脊柱炎可能，腰4椎体骨质增生，腰1-4椎体椎板孤行受压，性质待定，双侧股骨上端及双膝骨质密度减低征，不排除骨质疏松可能。2014.06.10于门诊行骨密度示Z值-4.1，遂以“重度骨质疏松”收住我科。入院查体：T36.5℃P104次/分R20次/分BP122/92mmHg,神志清，精神可，翻身困难，全身皮肤粘膜未见包块、破溃、皮疹及蜘蛛痣，脊柱、胸骨及肋骨压痛阳性，双下肢轻度指凹性水肿，双下肢肌力Ⅱ级，双侧巴士征阴性，余查体无特殊。家族中无类似病史。入院后免疫球蛋白未见异常，三次甲状旁腺激素分别为28.3pg/ml，28.6pg/ml、50.1pg/ml，血粪常规、免疫八项、血糖、电解质、肾功、肌酶、甲功三项、性激素五项、AFP、CEA、CA199、CA72-4、PSA未见明显异常，血生化：P0.7mmol/l，Ca2.2mmol/l，ALP356.4U/L，TG2.0mmol/l，HDL 0.6mmol/l，尿本周氏蛋白阴性，尿常规：PH5.5，尿比重1.030，尿糖-，蛋白-，镜检阴性。生长激素54.57pg/ml，复查血Ca2.25mmol/l，血P0.5mmol/l。24h尿电解质：P 15.32mmol/l。动脉血血气：PH 7.41，pco239mmHg，PO2 83mmHg，BE 0mmol/l。

2.讨论

本例患者为中年男性，身高无明显变矮，全身疼痛、乏力明显，成年后慢性起病，无明确的家族史；有低血磷、血钙正常或偏低，碱性磷酸酶升高、尿磷升高，具备骨软化症的临床表现和x线特征，低磷骨软化症诊断明确。

低血磷骨软化症，病变如发生在生长中的骨骼，则称为低血磷性佝偻病，多见于婴幼儿。病变如发生在成年人，骨骺生长板已闭合，骨的生长已停止者，即本文所提的低血磷性骨软化症。少数可为成年散发发病，并无家族史[2]，需排除肿瘤所致低磷骨软化症。肿瘤相关性低血磷性骨软化症是由于肿瘤自身分泌大量成纤维细胞生长因子23（FGF23），不能被含内肽酶同源序列的磷调节基因（PHEX）充分降解，从而导致过高的FGF23水平[3]。本例患者低血磷，血钙正常，甲状旁腺激素正常，肾功、尿常规、动脉血气均正常，成年以后发病，并无家族史，考虑肿瘤性低磷骨软化症可能性大，进一步行PET-CT提示右膝关节下骨瘤，手术切除肿瘤，并给予补钙、骨化三醇、补充中性磷治疗3月，复查血磷上升至1.2mmommol/L,患者能离开轮椅及拐杖行走。因条件限制，本例患者未行25-羟维生素D、 FGF23、基因测定等检查。

虽然临床上难于区分各种低磷性骨软化症，但是治疗方案基本相同。除明确为肿瘤引起者，切除肿瘤后，生化指标能完全恢复正常，病情得到改善[3]。其余不能判断低血磷性骨软化原因者可进行生活方式干预，补充钙，补充活性维生素D，补充中性磷溶液，手术纠正骨折及骨骼畸形等。考虑该患者病程较长，骨质疏松严重，估计病情完全改善比较困难。本病较罕见，因此在临床中，应重视有异常的检查结果，对于此类疾病早发现、早诊断，早治疗意义重大，我们期望国内相关专业的临床医生关注本病的诊断与治疗以发现低磷骨软化症患者，提高对该疾病的诊治水平，降低误诊误治率，改善患者的长期预后，提高生活质量。

参考文献

[1] Perwad F，Zhang MY．Fibmblast growth factor 23 impairs phosphorus and vitamin D metabolism in vivo and suppresses 25-hydroxyvitamin D-lalpha··hydroxylase expression in vitro[J]．Am J Pbysiol Renal Physiol，2007，293：F1577—1583.

F1577—1583.

[2] 张林，卢春燕，王覃等，低磷性骨软化1例并文献复习[J] 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志，2009（2）：203-205.

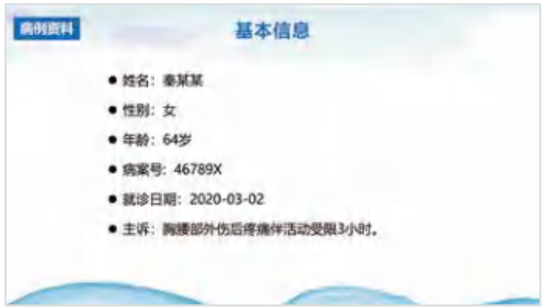
[3] Birgit Harbeek，Harald Schticklmann，Andreas Seekampa,et al.Tumor-induced osteomalacia successful treatment by radio-guided tumor surgery [J]．J Clin Rheumatol，2009，15：31—34.

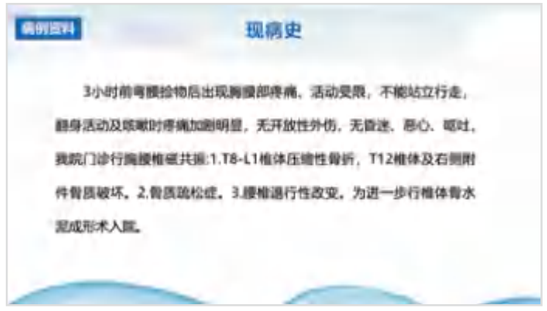
2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

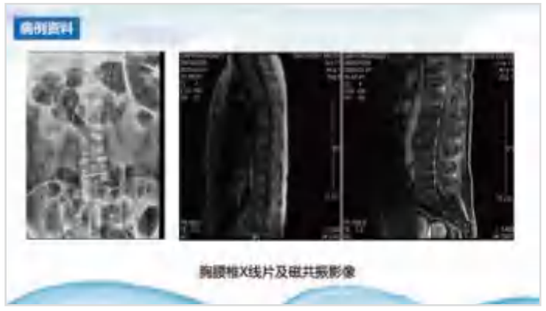
会伪装的痛

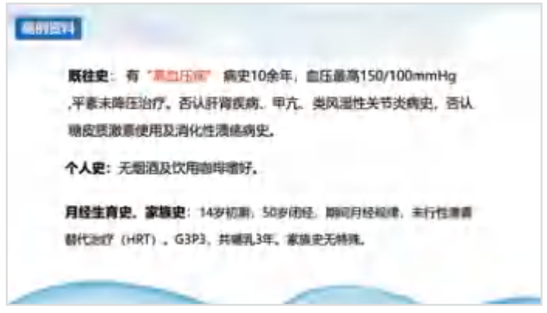
任娟娟

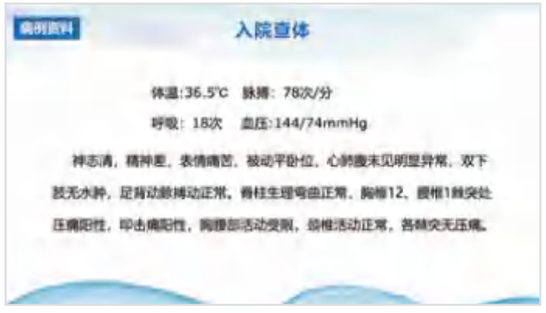
解放军九八九医院内分泌科











病例资料

辅助检查

【常规化验】

血常规：Hb 108g/L HCT 31.1% MCV 96.0fL

肾功：肌酐：147umol/L (40-133)

电解质：血钙3.25mmol/L (2.04-2.90)

D-二聚体：1137ug/L (0-500)

肝功、免疫五项、同型半胱氨酸结果大致正常。

病例资料

辅助检查

【其他检查】

颈部血管彩超：1.双侧颈动脉硬化并右侧斑块形成。2.双侧颈总、颈内动脉流速减低。3.右侧椎动脉走向变异。

心脏彩超、肝胆胰脾彩超：未见明显异常。

泌尿系彩超:膀胱内异常回声(考虑:沉积物)，双肾未见明显异常。

病例资料

辅助检查

	钾	钠	磷	钙	镁
血电解质 mmol/L	4.21 (3.5-5.3)	136.0 (137-147)	0.90 (0.81-1.55)	3.26 (2.0-2.6)	0.63 (0.65-1.10)
24h尿电解质 mmol/24h	33.43 (25-125)	110.4 (40-220)		6.50 (2.5-7.5)	

甲状旁腺激素：8.78pg/ml (15-65)

25OHD：10ng/ml

甲功五项大致正常。

病例资料

辅助检查

激素六项：

FSH mIU/ml	LH mIU/ml	PRL mIU/ml	T ng/ml	E2 pmol/L	P nmol/l
53.72	46.82	30.30	0.497	<5.00	0.101

ACTH、皮质醇节律：

	08:00	16:00	00:00
皮质醇	539.1nmol/L	286.8nmol/L	47.8nmol/L
ACTH	5.15pmol/L	2.33pmol/L	-

病例特点

1. 老年女性
2. 日常活动中即发生的椎体脆性骨折。

骨质疏松症的诊断标准(符合以下三条中之一者)

- ✓ 髋部或椎体脆性骨折
- ✓ DXA测量的中轴骨骨密度或桡骨远端1/3骨密度的T-值≤-2.5
- ✓ 骨密度测量符合低骨量(-2.5<T-值<-1.0)+肱骨近端、骨盆或前臂远端脆性骨折

初步诊断

1. 骨质疏松症

   胸8-腰1椎体压缩性骨折

2. 高钙血症原因待查
3. 高血压病(2级 高危)

高钙血症病因分类

PTH依赖性	非PTH依赖性
原发性甲状旁腺功能亢进症 三发性甲状旁腺功能亢进症 新生儿重症甲状旁腺功能亢进症 锂相关性高钙血症	肿瘤性高钙血症 PTHrP介导性 其他体液性综合征 转移性溶骨性病变及骨髓瘤 VD过多 VD摄入过多，维生素D3中毒 应用大剂量VD类似物 肉芽肿性病变（结节病、淋巴瘤、铍中毒） Williams综合征 甲状腺功能亢进症 肾上腺皮质功能不全 肾衰竭（急性和慢性） 长期制动 横纹肌溶解、急性胰腺炎、腹膜透析、AIDS 家族性低尿钙性高钙血症（钙受体基因突变） 药物（维生素A、噻嗪类利尿剂、氨茶碱等）

高钙血症病因分类

PTH依赖性	非PTH依赖性
原发性甲状旁腺功能亢进症 三发性甲状旁腺功能亢进症 新生儿重症甲状旁腺功能亢进症 锂相关性高钙血症	肿瘤性高钙血症 PTHrP介导性 其他体液性综合征 转移性溶骨性病变及骨髓瘤 VD过多 VD摄入过多，维生素D3中毒 应用大剂量VD类似物 肉芽肿性病变（结节病、淋巴瘤、铍中毒） Williams综合征 甲状腺功能亢进症 肾上腺皮质功能不全 肾衰竭（急性和慢性） 长期制动 横纹肌溶解、急性胰腺炎、腹膜透析、AIDS 家族性低尿钙性高钙血症（钙受体基因突变） 药物（维生素A、噻嗪类利尿剂、氨茶碱等）

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

高钙血症

高钙血症病因分类

PTH依赖性	非PTH依赖性
原发性甲状旁腺功能亢进症 三发性甲状旁腺功能亢进症 新生儿重症甲状旁腺功能亢进症 锂相关性高钙血症	肿瘤性高钙血症 PTHrP介导性 其他体液性综合征 转移性溶骨性病变及骨髓瘤 VD过多 VD摄入过多，维生素D3中毒 应用大剂量VD类似物 肉芽肿性病变（结节病、淋巴瘤、铍中毒） Williams综合征 甲状腺功能亢进症 肾上腺皮质功能不全 肾衰竭（急性和慢性） 长期制动 横纹肌溶解、急性胰腺炎、腹膜透析、AIDS 家族性低尿钙性高钙血症（钙受体基因突变） 药物（维生素A、噻嗪类利尿剂、氨茶碱等）

肿瘤性高钙血症

- ✓ 实体瘤，最常见的是乳腺癌和肾癌，其次是各种来源的鳞状癌。
- ✓ 在液体恶性肿瘤中，多发性骨髓瘤是最常见，其次是白血病和非霍奇金淋巴瘤。
- ✓ 很少引起高钙血症的肿瘤包括中枢神经系统恶性肿瘤和前列腺癌，以及胃癌和结肠直肠癌。

肿瘤性高钙血症机制

- ✓ PTHRP，肿瘤异位产生，可与成骨细胞的PTH受体结合作用而发挥生物学效应，加强破骨细胞分化，促进骨吸收及高钙血症。
- ✓ 骨化三醇产生增多:淋巴瘤组织可高表达1α-羟化酶，25-(OH)D3转化为骨化三醇，结节病、肺结核真菌感染也可通过这一机制引起。
- ✓ 骨转移归因于局部溶骨作用，亦与体液因子有关，如乳腺癌可产生PTHRP，并释放TGF-β，加速溶骨进程，此外转移至骨的癌细胞以及骨髓瘤细胞可产生刺激骨吸收的细胞因子(如肿瘤坏死因子、IL-1、6)。

病例资料

辅助检查

肿瘤标志物	
甲胎蛋白	2.79(0-7.0)
癌胚抗原	1.44(<3.4)
非小细胞肺癌相关抗原	3.50↑(0.3-3.3)
CA125	81.75↑(0-35)
糖抗原CA199	23.13(0-27)
糖抗原CA153	10.96(0-25)

病例资料

辅助检查

【其他检查】

妇科彩超:宫腔少量积液，绝经后子宫。

双侧颈部未见明显异常淋巴结。

双侧腹股沟未见明显异常淋巴结。

乳腺彩超:左侧乳腺实性团块(考虑:BI-RADS4类)，双侧乳腺增生。

乳腺癌骨转移?

- 乳腺彩超:左侧乳腺实性团块(考虑:BI-RADS4类)，双侧乳腺增生。

⇩

- 乳腺病理:(左侧)乳腺活检:良性改变，镜下为纤维组织增生伴钙化，可见一处导管，局灶导管上皮增生，另见少量角化样组织。

高钙血症处理

[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]		[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]

Lancet. 2018 Jan 13;391(10116):168-178.

高钙血症处理

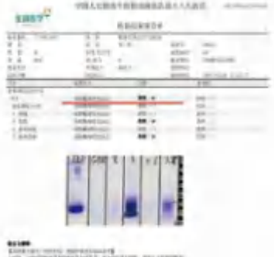
1. 扩容、利尿促尿钙排泄：

静脉输注生理盐水、呋塞米

2. 抑制骨吸收：

双膦酸盐：唑来膦酸+降钙素

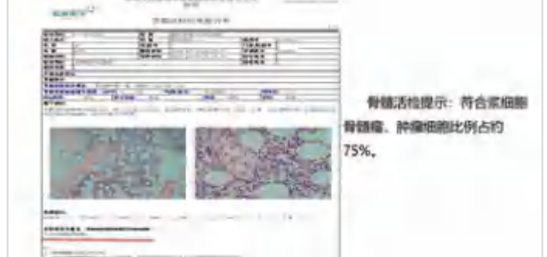
血清游离轻链 lambda轻链 3025.00mg/l，K/L比值 0.0057。



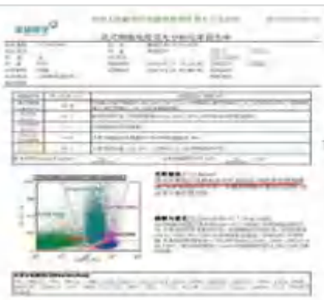
尿本周蛋白阳性。

⇩

单克隆浆细胞异常增殖

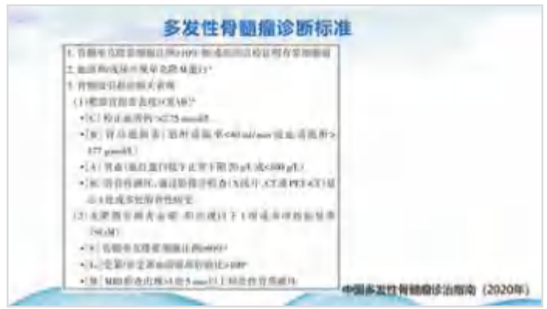


骨髓活检提示：符合浆细胞骨髓瘤，肿瘤细胞比例占约75%。



骨髓流式细胞提示：标本中可见约23.3%的单克隆浆细胞。

多发性骨髓瘤诊断标准



中国多发性骨髓瘤诊治指南（2020年）

最后诊断

1. 多发性骨髓瘤（λ轻链型）

继发性骨质疏松症

胸8-腰1椎体压缩性骨折

2. 高血压病(2级 高危)

多发性骨髓瘤

Multiple myeloma (MM)

血液科常见疾病

多发性骨髓瘤，是一种克隆浆细胞异常增殖的恶性疾病。在很多国家是血液系统第2位常见恶性肿瘤，之后才是急性白血病。

疾病简介

MULTIPLE MYELOMA

多发性骨髓瘤目前是不可治愈的恶性肿瘤，发病原因尚不明确，疾病发展是很缓慢的。

流行病学

- 约占所有恶性疾病的 1.6%，占血液肿瘤的 10% 左右
- 中位诊断年龄62岁，85%在50岁以后发病。
- 男性患者多于女性（2-3:1）

国家地区	年龄标准（每10万）
中国	1
美国（非裔）	男：10.2　女：6.7
美国（白种人）	男：4.7　女：3.2
欧盟	5.72

高危因素

有些因素可能会导致或者诱发骨髓瘤，具体机制未明

有毒化学物　放射线　病毒感染　遗传因素

常见临床症状

病例资料

辅助检查

【常规化验】

血常规：Hb 108g/L HCT 31.1% MCV 96.0fL

肾功：肌酐 147ummol/L (40-133)

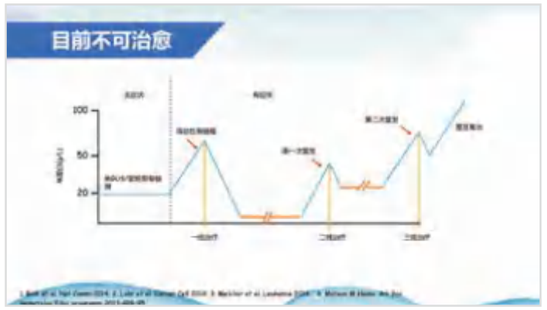
电解质：血钙3.25mmol/L (2.04-2.90)

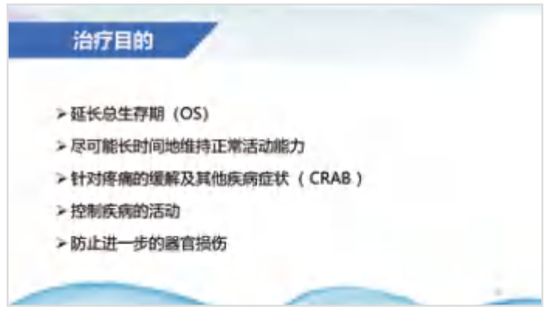
D-二聚体：1137ug/L(N0-500)

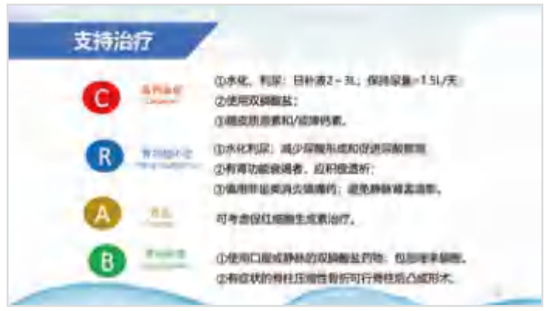
骨痛、肾功能异常、贫血等许多老年人常出现的问题。背后竟可能是多发性骨髓瘤作祟。是不是会让你大吃一惊?

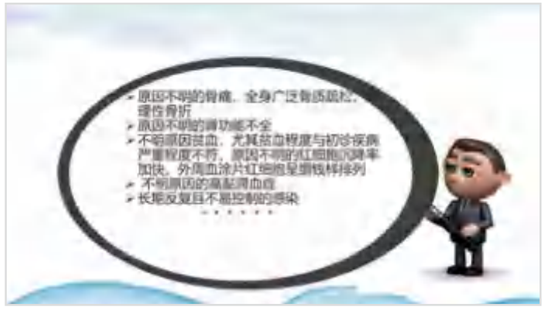
诊疗关键

- 早发现、
- 早诊断、
- 早治疗！









2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

“泌”境寻踪，“钾”中求真

覃艳，王涛，李燕，曹萌，朱云峰

新乡医学院第一附属医院内分泌科二病区

目的：　通过临床资料、辅助检查及基因检测综合分析一例婴儿期生长迟缓合并低钾血症患者的病因。

方法：　患儿入院后例行病史采集、体格检查，结合患儿病情完善三大常规、血尿生化、动脉血气、炎症指标、血培养、脑脊液检查、激素水平检测、心电图、超声（心脏、肝胆胰脾双肾、幽门）、胸部X线、头颅磁共振、肾动脉CTA等检查。进一步采集患儿及其父母共3份全血DNA样本行基因检测。

结果：　患儿，女，1月25天，以“生长迟缓25天”为代主诉入院。综合分析病历资料，总结患儿存在以下情况：贫血、病毒性脑膜脑炎、脓毒血症、蛋白尿、肝损伤、高血糖、高乳酸血症、高氨血症、电解质紊乱（低血钾、低血钠、低血氯、高尿钾、高尿钠）、混合性酸碱平衡失调（呼碱合并低氯性代碱及高AG代酸）、生长激素减少、高血管紧张素-高醛固酮血症。患儿同时存在低血钾、低氯性代谢性碱中毒、RAAS激活、血压不高，符合Bartter综合征和Gitelman综合征的共同临床特征。基因检测回示：患儿存在CLCNKB 基因 exon3 纯合缺失变异，其父母均为杂合缺失变异，Bartter综合征3型诊断明确。

结论：　患儿生长迟缓的病因需要多元解释。患者存在贫血、营养不良、感染消耗等较为常见的引起婴儿生长迟缓的病因。脓毒血症可以引起代谢性酸中毒，病毒性脑膜脑炎可以引起呼吸性碱中毒，治疗感染以后患儿肝损伤、蛋白尿、高血糖、高乳酸和高血氨均得到缓解，提示高血糖为应激性高血糖可能性大。患儿生长激素减少，生长激素缺乏症不能排除。除此以外Bartter综合征也可以表现为生长迟缓，还可以解释患者出现的低钾低钠低氯血症和代谢性碱中毒以及胎儿期的羊水过多。临床上出现生长迟缓、体重不增，合并低血钾、低血钠、低氯性碱中毒、高醛固酮血症等表现时，应高度警惕Bartter综合征。

急性间歇性卟啉病一例报道

程丽妞

河南科技大学第一附属医院神经内科

摘要 目的：通过了解急性间歇性卟啉病患者的临床特征．提高对急性间歇性卟啉病的认识。方法：报道1例急性间歇性卟啉病患者的临床资料及文献复习，详细深入分析该病的病因、临床表现、诊断、鉴别诊断、治疗及预后。结果：急性间歇性卟啉病一般临床表现主要有腹痛、便秘、尿紫质体阳性、低钠、肝功能改变。神经精神症状主要有不同程度的精神障碍、周围神经改变、癫痫、自主神经症状、意识障碍等。结论：卟啉病少见，应予重视，避免误诊。

卟啉病是由先天性或后天性血红素生物合成代谢异常引起的疾病，多有遗传因素，发病初期极易误诊。急性间歇性卟啉病(acuteintermittentporphyria，AIP)是该病最为常见的一种类型，我院收治AIP患者1例。现报告分析如下。

临床资料

患者女，20岁，以“腹痛、恶心、呕吐5天，间断抽搐2次”为代主诉于2021年02月23日收住我院急诊科。现病史：5天前无明显诱因出现腹痛、恶心、呕吐，呕吐物为胃内容物，无腹泻、呕血，无发热，无肩背部放射痛，无胸闷、胸痛、呼吸困难，就诊于当地县人民医院行胸部CT及肝胆胰脾肾彩超检查均未见异常。肾脏CT示：双侧肾盂密度增高，考虑钙盐沉积。给予补液及对症支持治疗后患者腹痛症状缓解不明显。5小时前（2021.02.23 16:00）于当地县医院输液过程中出现抽搐，伴牙关紧闭、双眼向右上凝视、意识丧失，无大小便失禁、口吐白沫，持续约2-3分钟后恢复，半小时后再次出现抽搐，症状及持续时间同前。现为求进一步治疗就诊我院，急查肾上腺CT示：双侧肾上腺CT平扫未见明显异常；双肾肾乳头钙乳沉积可能。血气：血二氧化碳分压32.00mmHg、血氧分压139.00mmHg、碳酸氢根标准值21.70mmol/L、碱剩余实际值-5.00mmol/L、钠离子125.00mmol/L、钾离子4.40mmol/L。急诊以“腹痛待查”收入院。发病来，神志清，精神差，未进食，睡眠差，小便尿频，大便2天未排。体重无明显变化。既往身体健康，家族中无类似病人。月经史☒，月经周期规律，色红，量中，无痛经。

查体：T37.2℃ P130次/分 R25次/分 BP140/100mmHg 神志清，精神差，肺部未闻及明显干湿性啰音，心脏听诊心律齐，各瓣膜区未闻及病理性杂音，腹肌柔软，全腹压痛明显，反跳痛可疑阳性，Murphy征阴性，肝区叩击痛阴性，肾区叩击痛阴性，麦氏点压痛可疑阳性。双下肢无水肿。

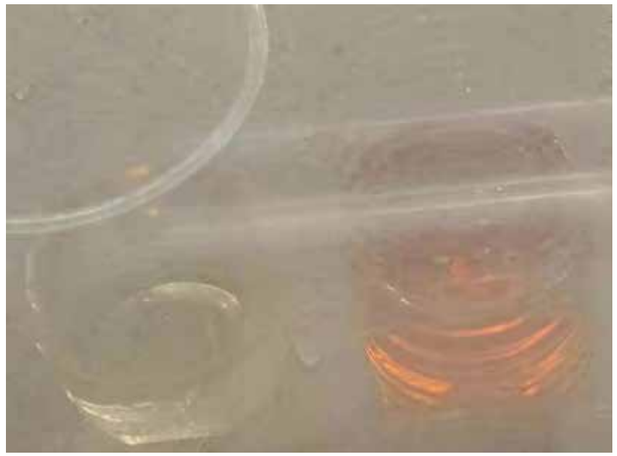
2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

辅助检查：胸部、肝胆胰脾CT（2021.02.23 当地县人民医院）示：1.胸部CT扫描未见明显异常；2.双侧肾盂密度增高，考虑钙盐沉积。

生化（2021.02.23当地县人民医院）示：钠123mmol/L、钾3.97mmol/L、血淀粉酶139U/L。肾上腺CT（2021.02.23 我院）示：双侧肾上腺CT平扫未见明显异常；双肾肾乳头钙乳沉积可能。血气（2021.02.23 我院）：血二氧化碳分压32.00mmHg、血氧分压139.00mmHg、碳酸氢根标准值21.70mmol/L、碱剩余实际值-5.00mmol/L、钠离子125.00mmol/L、钾离子4.40mmol/L。

入院诊断：1.腹痛待查：消化性溃疡？急性胰腺炎？肠梗阻？阑尾炎？；2.抽搐查因；3.电解质紊乱。入院后积极完善相关检查，给予心电监护、氧气吸入、补液及对症治疗，患者腹痛缓解不明显，查体全腹均压痛，剑突下压痛明显给予护胃、解痉止痛药物治疗后腹痛稍缓解，相关急查结果回示：淀粉酶211U/L、钠129.7mmol/L、氯94.8mmol/L、天门冬氨酸氨基转移酶45U/L、羟丁酸脱氢酶186U/L、磷酸肌酸激酶551U/L，血常规：白细胞数目11.65×10^9/L、中性粒细胞数目10.95×10^9/L、淋巴细胞数目0.61×10^9/L、中性粒细胞百分比94.00%、血红蛋白107.00g/L、红细胞压积33.00%。甲功正常，淀粉酶指标稍高，胰腺炎不排除给予生长抑素静脉泵入，心电监护示心率偏快，普奈洛尔口服后心率较前下降。当晚再次发作四肢抽搐，牙关紧闭，双目凝视，呼之不应，立即给予地西泮应用后缓解；患者反复发作抽搐，病因不明，病情危重，转入神内重症监护室严密观察治疗，神经系统查体：神清，精神差。对答切题准确，高级皮质功能可。双侧瞳孔等大等圆，约3mm，直接与间接对光反射灵敏。双侧眼球活动充分、灵活，无眼震。双侧眼睑闭合有力，双侧鼻唇沟对称。伸舌居中。四肢肌力5级，肌张力正常。感觉系统检查：深浅感觉未见明显异常；共济检查：双侧指鼻试验稳准，闭目难立征、跟膝胫试验不能配合。双侧巴氏征未引出。脑膜刺激征(-)。诊断考虑：1.意识障碍查因：中枢神经系统感染？代谢性脑病？免疫性脑炎？其他？2.癫痫持续状态；3.电解质紊乱：低钠低钾低氯血症；4.腹痛待查：消化性溃疡？胰腺炎？；5.肝功能异常；6.窦性心动过速。入科后给予抗感染、抗癫痫、纠正电解质紊乱、解经止痛、灌肠等对症支持治疗，并完善头颅磁共振：双侧额叶、顶-枕叶皮白质交界区多发异常信号影，炎性？可逆性后部脑病综合征？请结合临床并短期复查。进一步完善头颅MRA、MRV、SWI及增强排查静脉窦血栓、血管源性水肿等明确病因,结果均正常。完善腰椎穿刺术，脑压100mmH20，送检常规、生化、细胞学、自身免疫性脑炎相关抗体结果阴性,免疫全套均阴性。患者持续性腹痛经常规治疗不缓解,查淀粉酶高，行腹部超声和全腹CT进一步排除常见腹部疾病。结果回示未见胰腺渗出，主要表现为肠管扩张、积气，未发现明显病理性腹部疾病。

患者多系统损害，主要表现为腹痛、不全肠梗阻、癫痫、低钠血症，诊断不明，进行全科疑难病历讨论，考虑急性间歇性卟啉病可能性大，进行晒尿试验结果阳性，尿液晒后变为棕红色。诊断基本明确。进一步完善了基因检测。治疗上给予静脉加口服葡萄糖（每天350g）、抗癫痫（左乙拉西坦）、纠正电解质紊乱、解经止痛、灌肠等治疗，患者未再癫痫发作，腹痛渐缓解，血钠正常。



晒前患者尿液颜色深，
另一浅色尿为患者母亲尿做对比

晒后患者尿液变为棕红色，
另一浅色尿为患者母亲尿做对比

分 析：

患者为青年女性,急性起病,主要症状为腹痛和癫痫、低钠血症。与腹痛相比,癫痫显然是更为紧迫的问题,作为神经科医师,首先排除一些可能威胁生命的临床急症如脑卒中、中枢神经系统感染、低血糖、药物过量以及中毒。如果腹痛和癫痫是同一种疾病的不同表现,则应重点考虑可能出现多系统损害的疾病,如感染、肿瘤、自身免疫病、内分泌病以及代谢性疾病。通过循序渐进地逐一分析排除,诊断为急性间歇性卟啉病,此病例有利于我们对急性间歇性卟啉病的认识。

讨论：

AIP是一种罕见病，欧洲的发病率约1/75000，国内多为散发病例。女性多于男性，男：女为1：1.8；20~40岁患者占82%，青春期前和更年期以后非常罕见，这是由于女性月经周期中激素的变化导致女性更容易发病。急性发作常由外因诱发，包括药物、感染、饮酒、饥饿、精神刺激、月经等，初诊时误诊率高达70.0%，误诊的原因主要是AIP发病率低、临床表现复杂多变，临床医生对该病的认识不足，对病情缺乏全面的分析。因此各临床科室均应提高对该病的认识，临床工作中遇到急性腹痛及神经精神异常症状同时出现时，应排查有无AIP可能，及时进一步诊断和及早治疗，以免延误患者病情或行不必要的手术治疗，尤其对于癫痫发作患者，巴比妥类及苯妥英钠抗癫痫药会诱发AIP发作。

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

AIP的临床表现主要为急性发作的胃肠道症状、神经精神异常和尿色加深。94%的患者以剧烈腹痛为首发症状，呈间歇性、反复性，局限于腹部或放射至腰背部，查体腹部可有压痛，但位置不固定，无腹肌紧张，症状和体征不对称，常伴恶心、呕吐、便秘、腹胀等，易被误诊为急腹症，如肠梗阻、急性胰腺炎、急性阑尾炎。72.0%患者以神经系统损害为主要临床表现，表现为中枢神经损害（意识障碍、癫痫发作等）、周围神经损害（肌无力、肌痛、肢体麻木、感觉异常、呼吸麻痹等）、自主神经受损（血压升高、心动过速等）。下丘脑受损可引起抗利尿激素分泌异常、呕吐、钠摄入不足及肾脏排泄增多等，出现低钠血症（78.0%），且以中-重度低钠血症为主。有一些患者以精神异常为首发症状，38.0%的患者出现躁狂、焦虑、情绪异常波动，6.0%出现幻听、幻视。卟啉前体蓄积于肝脏，造成肝功能异常（50.0%），主要表现ALT、AST的异常升高。急性发作期，30%的患者出现尿色加深。AIP患者早期皮肤不受影响，但晚期累及肾脏时，卟啉排泄受阻，在皮肤沉积，阳光暴晒后出现光敏性皮炎。依据临床表现和传统的生化检查可以初步诊断AIP，但该病的外显率低，部分患者携带突变基因但不发病，因此基因分析是确诊的金标准。AIP患者因HMBS基因缺陷导致ALA、PBG显著升高，在尿液中排泄也增多，实验室检测尿中含有大量ALA、PBG。临床怀疑AIP时，首选尿液经晒试验，该试验简单易行，但尿经暴晒后不变红色不能除外本病。对于患者的高危家庭成员，需通过基因检测是否携带发病患者特定的基因突变来识别。潜在携带者不易出现急性发作，但也应尽量避免诱发因素，在出现急性发作时给予及时治疗以改善预后。本病的治疗主要是祛除诱因，血红素制剂、糖原负荷、对症支持治疗及预防复发，尚无根治性的治疗方法。静脉输注血红素为急性发作期抢救危重患者有效、特异性的治疗，每日3～4 mg/kg，1天内不超过250 mg，连续3～5 d静脉滴注，主要通过负反馈调节抑制ALA合成酶活性，减少卟啉前体的产生，一般临床症状及生化检查在48 h内可得到改善，但我国暂未批准血红素制剂。糖原负荷治疗可以下调ALA合成酶活性、缓解饥饿，对轻症患者效果较好，但一旦出现不可逆转的神经系统、肝脏或肾脏损害，疗效有限。其他为纠正低钠、止痛、保肝、止吐、抗癫痫、控制心率和血压等对症治疗。有文献报道，严重的、高铁血红素治疗无效的AIP患者在肝移植后临床症状可明显改善，但肝移植时机的选择很重要。预防AIP复发极为重要，患者应保持充足的睡眠和休息，停用可疑的药物、避免劳累、感染、精神刺激和饥饿，反复发作者需戒烟戒酒。使用促性腺激素释放激素激动剂（gonadotropin-releasinghormone agonist，GnRH-a）可用于以月经为诱因的AIP患者复发的预防，但长期应用易导致潮热、阴道干燥、骨质疏松等不良反应。

总之，AIP是一种缺乏特异性症状和体征的全身性疾病，影响多个器官和系统，需要多个学科共同管理，但大部分医生对该疾病的认识较少，误诊颇多。当临床上出现不明原因腹痛反复发作、神经精神异常时，鉴别诊断应考虑AIP。AIP患者的高危家属应行基因检测以明确有无携带突变基因。广大临床医生应提高对该病特征的认识，尽早诊断，予以及时、有效的治疗，避免诱因、减少复发率，以提高患者的生活质量和生存期。

克氏综合征一例

张婧　　烟台市烟台山医院

患者　男，52岁，双侧髋疼痛活动受限6年入住骨关节科。既往有“冠心病”病史5年。婚育史：20岁结婚，未育。个人史、家族史无异常。

体格检查：BP131/70mmHg，胡须、阴毛缺如，盾状胸，双乳头间距增宽，外生殖器幼稚。心肺腹查体无异常。

实验室与影像学检查：Ca2.36mmol/l、磷1.45mmol/l，GLU4.92mmol/l，ALP110.5IU/L，性腺激素系列：黄体素26.94mIU/ml、促卵泡激素67.31mIU/ml、雌二醇＜5.00pg/ml、泌乳素14.15ng/ml、孕酮0.20ng/ml、睾酮1.69nmol/l，骨标志物检验:β-胶原特殊序列723.90pg/ml、总I型胶原氨基端延长链103.30ng/ml、N-MID骨钙素23.02ng/ml、总25-羟基维生素D(D2+D3)37.95ng/ml，甲功六项：TRAb　3.02IU/L，生长激素、皮质醇、甲状旁腺激素、降钙素、风湿病检验、人类白细胞抗原正常。染色体核型分析：47，XXY。拍片：腰4椎体变扁及双侧骶髂关节变窄模糊，双髋关节退变，所见骨质疏松。骨密度：腰椎T值=-4.，股骨颈T值=-2.2，符合骨质疏松。

讨论　克氏综合征（Klinefelter syndrome，KS），是先天性睾丸发育不全性疾病，是男性最常见的性染色体异常性疾病，发病率占新出生男孩的0.1%-0.2%。本病最常见的染色体核型是47，XXY，占80%，其次为46，XY/47，XXY嵌合型，其余为罕见核型，包括48，XXYY、48，XXXY、49，XXXXY等。另外该病也是基因异常导致不育症的最主要原因，占无精症患者的11%，不育症患者的3%.

KS患者由于骨量减少，骨折及骨质疏松引起的并发症及死亡率增加。临床表现为外观表型是男性，但睾丸体积与阴茎小，第二性征可有不同程度发育，有的有少许阴毛及胡须，喉结小或无，发音尖或女性声音。大约一半的患者乳腺呈“女性化”特征，有的无性交能力，有的性功能差，多数患者阴茎能勃起，也可射精，但精液中无精子或精子量极少，故无精症。预期寿命较正常人缩短11.5年，患者可死于一系列合并症及并发症，如糖尿病、肺部疾病、癫痫、心血管疾病及肠道血管功能不全等。

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

一胰岛素基因突变所致的永久性新生儿糖尿病误诊54年家系报道

刘婕　段倩雯　彭慧芳　曹慧芳　马瑜瑾
刘鹏　付留俊　李利平　贾竹敏　姜宏卫

河南科技大学临床医学院　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　河南省遗传罕见病医学重点实验室
中国洛阳，471003

【通信作者：姜宏卫　Email：jianghw@haust.edu.cn

【摘要】目的：报道一例55岁确诊的胰岛素基因（insulin gene，INS）杂合突变所致永久性新生儿糖尿病（Permanent neonatal diabetes mellitus, PNDM）家系。方法：分析一位河南科技大学第一附属医院2019年8月收住的糖尿病酮症酸中毒的男性患者临床资料及追溯家族史；对先证者及家系成员进行全外显子组基因测序。结果：先证者及其儿子检测到INS基因c.G287A（p.C96Y）杂合突变，该基因缺陷引起PNDM。结论：对于符合新生儿糖尿病（neonatal diabetes mellitus，NDM）临床特点的患者应尽快进行基因检测指导治疗，诊断为INS基因突变致PNDM患者建议予以强化胰岛素治疗控制血糖；INS基因突变致PNDM患者慢性并发症进展缓慢，但眼部并发症较为常见，对于此类患者在日常血糖管理中应加强对急性并发症的防治。

A 54-year family misdiagnosis report of permanent neonatal diabetes mellitus induced by the insulin gene mutation

Liu Jie, Duan Qianwen, Peng Huifang, Cao Huifang, Ma Yujin, Liu Peng, Fu Liujun, Li Liping, Jia Zhumin, Jiang Hongwei
Department of Endocrinology and Metabolism, The First Affiliated Hospital, and College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology; Luoyang City Clinical Research for Endocrinology and Metabolism; Medical Key Laboratory of Hereditary Rare Diseases of Henan, Luoyang, China, 471003
Corresponding author: Jiang Hongwei, Email: jianghw@haust.edu.cn

【Abstract】Objective: To report a family of permanent neonatal diabetes mellitus (PNDM) induced by a heterozygous mutation in the insulin gene (INS) diagnosed at 55 years of age. Methods: We analyzed the clinical characteristics and retrospectively reviewed family history a male patient diagnosed with diabetic ketoacidosis in the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology in August 2019; and the whole exome sequencing of the proband and family members was performed. Results: The proband and his son detected a heterozygous mutation in the INS gene c.G287A (p.C96Y) which defect induced PNDM. Conclusion: For patient who conforms to the clinical characteristics of neonatal diabetes (NDM), genetic testing should be conducted as quickly as possible to guide diagnosis and therapy, and PNDM induced by insulin gene patients are recommended to receive intensive insulin therapy for glycemic control; chronic complications may progress slowly in PNDM induced by insulin gene, but ocular complications are more common, and the prevention and treatment of acute complications should be strengthened in the daily glucose management of such patients.

假性甲旁减Ib型合并亚临床甲减一例报道及遗传学分析

郑瑞芝，韩宾宾，解一丹，牛吉攀，袁慧娟，马瑜瑾，彭慧芳 ，马乔博

河南省人民医院内分泌科，郑州 450003，
河南科技大学第一附属医院内分泌代谢科 洛阳471000

目的:分析假性甲旁减Ib患者的临床表现、体征、生化、影像学特点及遗传学分析，以期对该病正确认识和早期诊治。

方法:回顾性分析河南省人民医院新近收治的一例假性甲旁减Ib患者临床资料。

结果:患者，男性，16岁，因“发作性抽搐3年”为主诉入院。3年前患者无明显诱因突发全身抽搐，发作时双上肢呈屈曲状，双下肢呈强直痉挛，伴意识丧失、呼之不应、口吐白沫、牙关紧闭，急赴当地医院就诊诊断为“癫痫”，给予抗癫痫药物应用（具体不详），1年后因失神发作改为“丙戊酸镁缓释片0.5g/2次”等药物治疗，近3年来患者共抽搐约5次，每次均为大发作，发作均与用药不规律有关。3天前患者再次因停药出现全身抽搐，1天前在商丘市第三人民医院行头颅CT示双侧大脑、小脑均可见多大斑片状，考虑假性甲旁减？今在我院门诊查PTH：411.4pg/ml、血钙：1.42mmol/L，为求进一步治疗，经门诊以“低钙查因：假性甲旁减可能继发性癫痫”收入院。目前患者神志清，精神可，进食可，大、小便正常。父母非近亲婚配，同胞1人，均体健。其外祖母、母亲均有情绪激动后出现双手痉挛症状。查体：体温35.9℃脉搏84次/分呼吸21次/分血压119/75mmHg身高：170cm，体重：61kg，BMI：21.1kg/m2发育正常，营养良好，无身材矮小，面圆，短指（趾）畸形等；双侧甲状腺正常；脊柱四肢正常，双下肢无水肿。辅检：电解质：Ca：1.42mmol/L，1.43mmol/L；P：2.76mmol/L；PTH：411.4pg/mL，440.6pg/mL；甲功三项：FT3，FT4正常，TSH：7.69uIU/mL，TgAb,TPOAb(-)；心肌酶：肌酸激酶1958.0U/L,肌酸激酶同功酶55U/L,乳酸脱氢酶481U/L,α-羟丁酸脱氢酶316U/L,乳酸脱氢酶同功酶182U/L；微量元素，性激素六项，骨代谢标志物四项均无异常。心电图：窦性心律不齐。骨龄与年龄基本相符，胸片示无异常，彩超：肝胆胰脾，双肾输尿管膀胱，心脏未见明显异常。基因检测：受检者NESP55基因差异甲基化区域（DMRs）以及GNAS基因上游DMRs存在甲基化异常。给予钙剂、维生素D、抗癫痫药物应用，患者病情基本平稳。

结论:结合临床表现，体征，生化检查，影像学特点及基因检测结果，患者假性甲旁减Ib诊断确立。

【关键词】甲旁减；假性甲旁减；甲基化

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

46,XX/46,XY性腺发育异常（DSD）一例报道并遗传学分析

郑瑞芝，韩宾宾，解一丹，曼华，牛吉攀，袁慧娟

河南省人民医院内分泌科，郑州 450003

目的:分析一例46,XX/46,XY性腺发育异常（DSD）患者的临床表现、体征、生化、影像学特点及遗传学分析，以期对该病正确认识和早期诊治。

方法:回顾性分析河南省人民医院新近收治的一例46,XX/46,XY性腺发育异常（DSD）患者临床资料。

结果　患者，社会性别及心理性别男性，12岁，因“生长发育迟缓5年”为主诉入院。家属代诉患儿于5年前身材偏矮，低于同龄儿童（具体身高不详），生殖器发育幼稚，睾丸偏小，无阴毛生长，无乳房发育，无胡须生长及喉结发育，无嗅觉缺失及听力障碍，无高血压、低血钾，无体力减退，无色盲、腭裂、唇裂等。求诊于郑州市某医院，行相关检查：17-OHCS5.34mg/24h尿，睾酮＜10ng/dl，双氢睾酮89.4pg/ml，染色体核型，46，XX，诊断为“生长发育迟缓（性反转）”，给予“外用雄激素（具体不详）”局部涂抹，效果一般。今为进一步规范诊疗，来我院，门诊以“46，XX，性腺发育异常：性逆转，身材矮小查因？”收治入院，发病来，患儿神志清，精神可，睡眠及大小便正常，食欲可，体重无明显变化。患者足月剖腹产出，出生体重约3.5kg,目前身高144cm。查体：体温36.6℃脉搏66次/分呼吸16次/分血压96/60mmHg身高144cm，面容幼稚，心肺阴性，手，足较同龄男性小，阴茎长约4cm，睾丸直接约2.5cm。辅检：FSH2.64IU/L,LH 3.34IU/L,PRL　6.95ng/ml,E2<20.0pg/ml,P　0.16ng/ml,T　1.31ng/ml，GnRH激发试验正常(LH峰值22.32 IU/L)，生长激素激发试验 0分2.18ng/ml, 30分 12.10ng/ml, 60分6.28ng/ml, 90分5.13ng/ml,120分2.12ng/ml；ACTH/皮质醇，甲功,肝肾功能，电解质，血糖均无异常。骨龄片显示：骨龄与年龄基本相符。盆腔MRI：前列腺及双侧精囊腺、双侧阴囊体积缩小(未探及子宫及卵巢)。垂体MRI 高度约0.58cm。进一步行全外显子测序示: 46XX /46XY嵌合体(其中Y染色体覆盖深度17.41，覆盖率21.2%，远远低于正常男性)。并存在TEX11基因c.A511G（p.M171V）杂合突变，DNAH17基因c.G3602A（p.A1201G）杂合突变，KMT2D基因c.A13481C（p.L4494T）杂合突变，其意义不明。

结论:对于临床拟诊46，XX性逆转型性腺发育异常，应进一步行全外显子检测，以明确诊断，指导治疗。

【关键词】性腺发育异常；性逆转；两性畸形

垂体柄阻断综合征2例

宋玉文 庄向华 陈诗鸿

山东大学第二医院，内分泌科，山东济南(250033)

目的:报告2例垂体柄阻断综合征（PSIS）病例。

方法:病例1，男性，18岁，因“生长缓慢伴口干、多饮、多尿18年”入院。患者系第1胎第1产，足月顺产，臀先露，出生时无窒息，出生体重2.9kg，身长50cm。患者自幼身高低于同龄儿，增长缓慢，同时尿量、饮水量多，现每日尿量4-6L，至今无第二性征发育。家族中无类似病史。查体：身高161cm，体重81.2kg，无阴毛、腋毛，无喉结，听力、嗅觉无异常。低血糖生长激素兴奋试验示生长激素峰值0.272ng/ml；左旋多巴兴奋实验示生长激素峰值0.153ng/ml。曲普瑞林兴奋实验示LH激发后5.87mIU/ml。禁水-加压素试验提示部分性中枢性尿崩症。超声示右侧睾丸约2.0x1.2x1.0cm，左侧睾丸约1.9x1.4x0.9cm。左手腕平片示掌指骨骺未闭合。垂体MRI示垂体及垂体柄发育不良。病例2，男性，15岁，因“身高增长缓慢2年”入院。患者系第2胎第2产，足月剖宫产，出生体重、身长正常。13岁时患者生长发育较同龄儿明显迟缓，身高每年增长2-3cm。查体：身高158cm，体重62.4kg，智力正常，听力、嗅觉正常。低血糖生长激素兴奋试验示生长激素峰值0.388ng/ml；左旋多巴兴奋实验示生长激素峰值2.019ng/ml。曲普瑞林兴奋实验示LH激发后14.22mIU/ml。甲状腺、肾上腺轴激素无异常。左手腕平片示掌指骨骺未闭合。垂体MRI示神经垂体异位于垂体柄，垂体发育不良，垂体柄纤细。

结果:2例患者均诊断为垂体柄阻断综合征。治疗方面，病例1首先给予生长激素、去氨加压素替代治疗，随后给予GnRHα促进性腺发育。病例2给予生长激素替代治疗。

讨论:垂体柄阻断综合征是引起垂体前叶功能低减的先天性疾病。该病临床罕见，发病率约0.5/10万。PSIS由于垂体柄纤细或缺如，导致下丘脑分泌的激素不能通过垂体柄输送到垂体，从而出现不同程度的垂体前叶激素分泌缺乏。PSIS以生长激素缺乏最为常见（100%），常合并促性腺激素缺乏（72.7%）、TSH缺乏（45.5%）和ATCH缺乏（27.5%），合并尿崩症罕见。本文中2例患者均为男性，病例1表现为生长激素缺乏、性腺功能低减，合并中枢性尿崩症，病例2仅表现为生长激素缺乏，提示该病临床表型异质性大。PSIS治疗以垂体前叶激素或靶腺激素替代治疗为主。综上，PSIS临床罕见，临床表现复杂多样，极易误诊误治，需引起临床医生的重视。

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

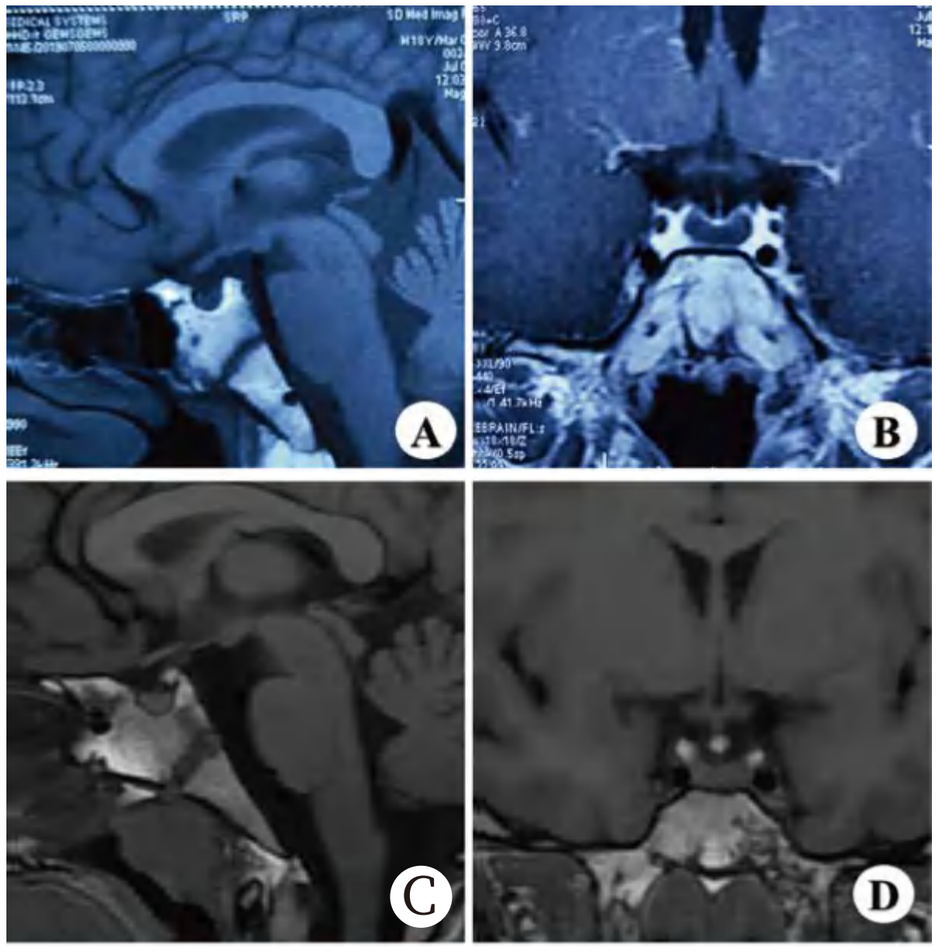


图1　A，B：病例1，垂体MRI示垂体及垂体柄发育不良，未见垂体后叶高信号；C，D：病例2，垂体MRI示神经垂体异位于垂体柄，垂体发育不良，垂体柄纤细

自身免疫性多内分泌腺病综合征II型一例报道并文献复习

葛龙菲　左秀玲　宋丹　杜少斐　彭佳欣　刘爽　　王志宏

河南郑州，郑州市第一人民医院内分泌科

摘要

目的：分析自身免疫性多内分泌腺病综合征（APS）II型的临床特点和治疗方法。材料与方法：报道1例APSII型的临床资料并结合相关文献进行复习。结果：根据患者的临床特点和检查结果确诊为APSII型，针对所累及的内分泌腺体给予激素替代治疗及对症治疗。结论：APSII型是一种临床表现复杂、个体性差异很大的疾病，该病具有逐年累及内分泌腺体的发病特点，因此对患者应长期监测，定期随访，因时因人制宜的，不断调整治疗方案才是APS患者治疗的黄金法则。

Summary

Objective: To analyze the clinical features and treatment methods of autoimmune polyendocrinopathy syndrome (APS) type II. Materials and methods: Report the clinical data of 1 case of APSII and review it in conjunction with relevant literature. Results: According to the patient's clinical characteristics and examination results, the patient was diagnosed as APS type II, and hormone replacement therapy and symptomatic treatment were given to the endocrine glands involved. Conclusion: APS type II is a disease with complex clinical manifestations and large individual differences. The disease has the characteristics of involving endocrine glands year by year. Therefore, patients should be monitored for a long time and followed up regularly. Adjusting the treatment plan is the golden rule for the treatment of APS patients.

自身免疫性多内分泌腺病综合征（autoimmune polyendocrinopathy syndrome，APS）是指个体同时或先后出现2种或2种以上自身免疫性内分泌腺病和非内分泌腺病的一组疾病群,本病临床报道较少。本文通过报道郑州市第一人民医院内分泌科2020年4月收治的1 例自身免疫性多内分泌腺病综合征 (APS)II型患者，同时对相关的文献进行复习，提高临床医生对此类罕见疾病的认识，为今后的临床工作提供指导作用。

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

1 资料与方法

1.1 临床资料

患者，女性，34 岁，汉族，郑州市居民，因血糖高3年入住我科。3年前因体重减轻8kg，前往当地医院诊断为“甲亢”，住院期间发现血糖高，数值为“high"进一步完善胰岛功能检查，确诊为“1型糖尿病”，并起始胰岛素泵持续皮下注射胰岛素控制血糖，曾多次因“糖尿病酮症酸中毒”住院治疗。间断腹泻，多于进食小麦制品后出现。小便泡沫增多，症状反复发作，无缓解，来郑州市第一人民医院内分泌科就诊。平时食欲差，抵抗力差，容易感冒，经常有疲倦乏力症状。患者系独生女，既往“甲亢”病史3年，采用甲巯咪唑抗甲亢治疗，2019年6月停药。“白内障”1年。25岁结婚，足月顺产1子，无产后大出血。月经周期不规律，平均周期20天，量少色暗。

1.2 体格检查

体温36.6℃，脉搏70次/分，呼吸17次/分，血压123/75mmHg，身高149cm，体重44kg，体重指数19.8kg/m2

全身皮肤萎黄，眉毛、腋毛及阴毛缺失，头发稀疏，斑秃样改变，可见散在痤疮样皮损，灰指甲，全身浅表淋巴结未触及肿大。头颅正常，无畸形，双侧眼睑浮肿，巩膜无黄染，眼结膜无苍白。耳鼻未及异常，双侧乳房对称，未触及肿块。两肺诊清音，双侧呼吸音清，异常呼吸音，未闻及干湿啰音。心率 70 次/分，心律齐，心音有力，未闻及病理性杂音。全腹无压痛及反跳痛，未扪及明显包块。肠鸣音正常，外生殖器无异常。生理反射存在，病理反射未引出。双下肢浮肿，四肢肌力正常。

1.3 实验室检查 血红蛋白114.00g/L，平均血红蛋白量26.7pg，游离铁：6.37umol/L（正常下限值7）；铁蛋白9.32ng/ml（正常范围13-150）；维生素B12>2000.00 pg/ml。24小时尿游离皮质醇80nmo/L。25-羟基维生D 3.80ng/mL（正常值20-47），血钠135mmol/L，血钙/血磷/血镁均正常，甲状旁腺素20.76pg/ml（正常值15-65）。自身抗体检查:抗核抗体 阴性，U1-nRNP/Sm 阴性，抗SM抗体 阴性，抗SS-A抗体 阴性，抗Ro-52抗体 阴性，抗SS-B抗体 阴性，抗Scl-70抗体阴性，抗PM-Scl抗体阴性，抗AJo-1抗体阴性，抗着丝点抗体阴性，抗增殖细胞核抗原抗体 阴性，抗双链DNA抗体 阴性，抗核小体抗体 阴性，组蛋白抗体 阴性，核糖体p蛋白 阴性，抗线粒体M2抗体阴性。胰岛素抗体示：谷氨酸脱羧酶抗体25.3IU/ml（升高），胰岛素抗体1.51COI（升高）。肾病自免胃五项：麦胶蛋白IgG 弱阳性，抗酿酒酵母菌抗体IgG 弱阳性，抗胃壁细胞抗体IgG阳性。甲状腺功能、皮质醇节律、性激素六项见表1-3。

表 1 甲状腺功能及抗体谱

甲状腺功能	T3(pmol/L)	T4(pmol/L)	Tsh(uIU/ml)	Tpo-Ab(u/ml)	TSHR-Ab(iu/L)
	2.46 ↓	16.04	0.517 ↓	>1300 ↑	<0.3

注：T3（游离三碘甲状腺原氨酸，正常值 3.5-6.5）；T4（游离甲状腺素，正常值 11.5-22.7）；Tsh（促甲状腺素，正常值 0.55-4.78）；Tpo-Ab（甲状腺过氧化物酶抗体）；TSHR-Ab（促甲状腺素受体）。

表 2 皮质醇及 ACTH 节律

时间/项目	0：00	8:00	16:00
皮质醇(nmol/L)	225.2	746.73	749.28
ACTH(pg/mL)	<1	4.042	10.155

注：皮质醇参考范围（7:00-9:00 145.4－619.4；15:00-17:00 94.9-462.4）；ACTH 参考范围（7:00-10:00 7.2-63.4）。

表 3 性激素六项

性激素六项	PRL(ng/ml)	P(ng/ml)	E2(Pg/ml)	FSH(mIU/ml)	LH(mIU/ml)	T(nmol/L)
	14.04	12	147	2.48	1.91	1.1

1.4 影像学检查 心电图：T波异常改变（II III AVF导联低平）。头颅磁共振：双侧额叶、侧脑室旁缺血灶；垂体MRI检查未见异常。胸部CT扫描未见明显异常；全腹+盆腔CT平扫：肝左叶血管瘤，右肾囊肿；妇科彩超：子宫肌瘤；乳腺及淋巴结彩超示:双侧乳腺多发低回声结节(BI-RADS3类)；甲状腺彩超：甲状腺体积增大并弥漫性回声改变伴血流增多（见图1）。骨密度提示中度骨量减少。胃镜：胃底活检黏膜轻度慢性炎，胃体活检黏膜轻度慢性炎。

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

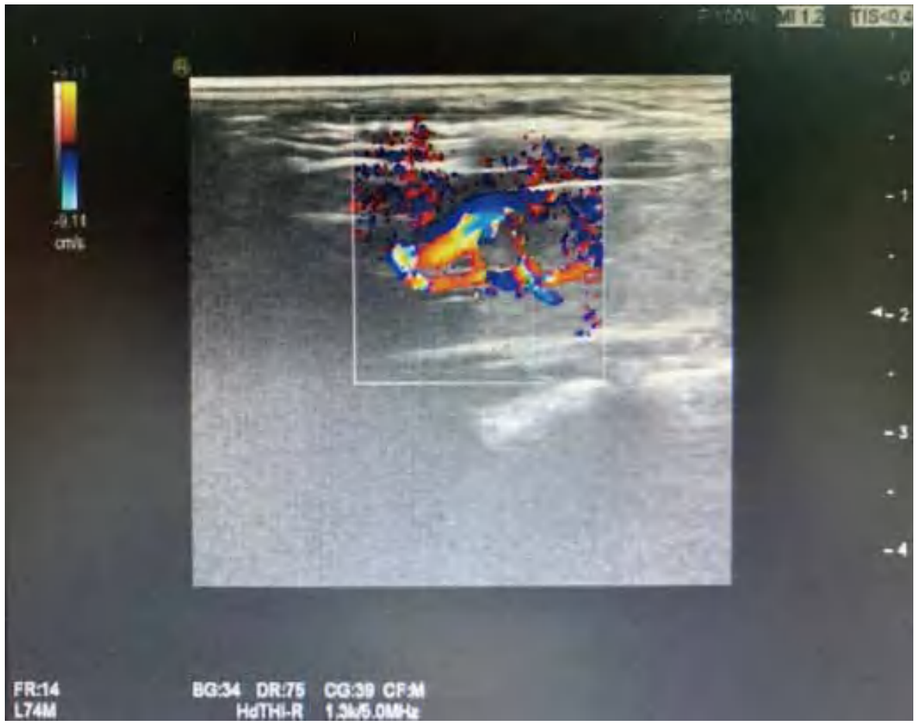


图1 甲状腺彩超

1.5 诊断 总结临床特点(1)患者，女性，34岁(2)主诉:1型糖尿病3年，既往Graves病病史(3)全身皮肤萎黄，眉毛、腋毛及阴毛缺失，头发稀疏，斑秃样改变，灰指甲，提示存在自身免疫性皮肤黏膜改变(4)自身免疫性甲状腺疾病-桥本甲状腺炎（5）皮质醇，甲状旁腺激素，血钙基本正常(6)FSH，LH水平低下，月经周期紊乱，颜色质地异常，提示存在性腺功能减退(7)食用小麦等麸质食物后出现腹泻，体重减轻，间断水肿，缺铁性贫血，腹胀，考虑乳糜泻；纳差，自身免疫性胃病抗体：麦胶蛋白IgG弱阳性，抗酿酒酵母菌抗体IgG 弱阳性，抗胃壁细胞抗体IgG 阳性，自身免疫性胃炎诊断明确。最终临床诊断:自身免疫性多内分泌腺病综合征II型(APSII型)。

1.6 治疗经过 给予门冬胰岛素针 早餐前3u，午餐前3u，晚餐前2u，德谷胰岛素注射液 睡前8u，皮下注射；针对骨量减少，维生素D缺乏，给予口服碳酸钙片，监测肾功能、甲状旁腺素；针对缺铁性贫血给予补充铁剂治疗；饮食减少麸质食物的摄入；因患者不存在闭经，未给予性激素替代；皮质醇水平及节律正常，未给予糖皮质激素应用。甲状腺功能t4在正常范围，嘱患者择期复查甲功三项。

3 讨 论

自身免疫性多发内分泌腺病综合征是由自身免疫功能缺陷而导致的，以2个及以上的内分泌腺体发生功能受损，同时可累及非内分泌腺器官的综合征。主要分为1型APS，2型APS，和X性连锁的免疫紊乱-多内分泌病-肠病综合征，其中以前两者多见。I型APS是一类罕见的由自身免疫引起的至少累及两个以上内分泌腺体的综合症，由AIRE基因纯合或复合杂合突变导致。APSI型临床表现为慢性皮肤黏膜念珠菌病、甲状旁腺功能减退和原发性肾上腺皮质功能减退症(Addison病)，三者中存在二者即可诊断，发病通常在儿童或35岁前，系常染色体隐形遗传。APSⅡ型是一种多基因、复杂遗传病，与人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)及HLA基因负责编码的主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)3、淋巴酪氨酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatase,nonreceptor type 2PTPN22)4、细胞毒性T细胞相关抗原4(cyto-toxic T-lymphocyteassociated antigen 4,CTLA-4)151等基因多态性相关，这种遗传易感性加上环境因素作用，影响机体免疫耐受，导致全身的自身免疫性疾病。APSⅡ型较 APS I型更为常见，且临床表现更为复杂，多发于成人，女性患病率高于男性。APSⅡ型通常表现为:1型糖尿病、自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid disease, AITD) Addison病，满足上述3 种疾病中的2 种即可诊断。此外APSⅡ型还表现为重症肌无力、白癜风、斑秃等其他内分泌腺体或器官的自身免疫性疾病（见表4）。本例患者合并右甲状腺功能亢进(Graves病)、桥本甲状腺炎，1型糖尿病，自身免疫性胃炎，乳糜泻，斑秃样脱发，APS Ⅱ型诊断明确。

表4
APS的分型和特征

特征	APS Ⅰ型	APS Ⅱ型
主要表现	慢性念珠菌感染、自身免疫性肾上腺皮质功能减退、自身免疫性甲状旁腺功能减退	自身免疫性肾上腺皮质功能减退、自身免疫性甲状腺疾病、1型糖尿病
其他表现	性腺功能减退、自身免疫性甲状腺疾病、1型糖尿病、慢性活动性肝炎、萎缩性胃炎、吸收障碍综合征等	脱发、重症肌无力、白癜风、乳糜泻、性腺功能减退、自身免疫性胃炎等
发病年龄	儿童、青春期	青春期到成年期
患病率	1∶100 000	1∶1 000
治疗措施	激素替代、抗感染治疗、免疫抑制等治疗	激素替代、免疫抑制等治疗
并发症	肾上腺危象、低钙危象、口腔癌、食管癌	肾上腺危象、糖尿病并发症
相关基因遗传	AIRE单基因突变常染色体隐性遗传	多基因、MHC及其他等
自身抗体	抗干扰素抗体-ω和干扰素抗体-α（>95%）	21羟化酶抗体、GADA、IAA、TRAb、TPOAb

注：APS=自身免疫性多内分泌腺病综合征，AIRE=自身免疫调节基因，MHC=主要组织相容性复合体，GADA=谷氨酸脱羧酶抗体、IAA=胰岛素自身抗体

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

在APSII型成分中，Addison病的发病率为70%~100%，自身免疫性甲状腺疾病（AITD）约为70%，而1型糖尿病则为41%~52%。其他组成成分则包括原发性性腺功能减退(4%~9%)，慢性萎缩性胃炎伴或不伴恶性贫血(4.5%~11%)，自身免疫性肝炎(4%)，斑秃(1%~4%)和淋巴性垂体炎(<1%)等内分泌腺和非内分泌腺的其他自身免疫性疾病。在 APSII型患者中，约50%以Addison病为首发疾病。而在Addison病中，分别有1/5和2/3的患者同时合并有1型糖尿病和 AITD。

目前，APS的治疗主要包括激素替代、免疫抑制、抗感染及其他对症支持治疗等。激素替代方面，根据受累器官给予补充生理剂量激素，同时需根据机体应激情况，适当调整。肾上腺功能减退补充糖皮质激素，甲状腺功能减退补充甲状腺激素，当二者同时存在时，优先补充糖皮质激素，避免出现肾上腺危象；PAS1型患者甲状旁腺功能减退时可补充维生素 D 和钙剂。当出现性腺功能减退，及时启动性激素及促性腺激素替代治疗。单纯皮肤念珠菌感染者局部涂抹抗真菌软膏，深部或器官真菌感染者可口服三唑类、多烯类抗真菌。其中，需要注意，酮康唑通过抑制肾上腺和性腺激素的合成可导致肾上腺功能减退，氟康唑不抑制激素合成，可作为首选用药。环孢素A、利妥昔单抗17等免疫抑制剂亦有报道用于本病的治疗。

综上所述,本文报道了1例以“1型糖尿病”就诊，通过病史回顾及多次随访，合并“自身免疫性甲状腺疾病，自身免疫性胃炎、乳糜泻、斑脱”，最终诊断为APSⅡ型(Graves病、桥本甲状腺炎、1型糖尿病)的病例，选择以胰岛素治疗控制血糖，定期随访甲状腺功能，补充造血原料，指导无麸质饮食，疾病得以良好控制。通过对该病例诊断，分析及治疗，我们发现APSII型的临床表现复杂，个体性差异很大，此外，因为它的组成比较多，可在几年甚至几十年间序贯发生，所以还要长期监测，该患者目前出现怕冷、倦怠、低血压等症状，将来需严密随访肾上腺皮质功能，因此该患者的治疗方案也并非一劳永逸。定期随访，因时因人制宜的不断调整治疗方案才是APS患者治疗的黄金法则。需要特别指出的是，APSI型患者的死亡率在不断增加，预期寿命及疾病进程变化不一，因此，内分泌医师在临床发现APSI型疑似病例时，应及早进行基因检测有助于早期诊断及干预治疗，针对已确诊患者应进行详细的家系调查并绘制家系图谱。最后，作为内分泌科医师，应不断加深对APS的认识，发现单个腺体功能减退或先后出现2个腺体功能异常时，应及时进入筛查该病的流程，早期识别出有无APS可能，通过详细询问病史，系统查体，实验室检查、影像学检查及病理检查、必要的基因检测等，根据结果综合作出诊断，并给出准确的治疗方案，改善患者预后。

误诊为单纯疱疹病毒性脑炎的MELAS一例

刘保茹 杜敢琴 高秀菊

河南科技大学第一附属医院神经内科

线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作（MELAS）是母系遗传性线粒体疾病，临床表现多样。MELAS 特征性临床表现是偏头痛、卒中样发作、部分性/全面性癫性发作、呕吐、身材矮小、感音性神经性耳聋、认知功能下降、运动不耐受。由于临床表现多样，MELAS 易被误诊为单纯疱疹病毒性脑炎（HSE）。在本文中，我们报道1例临床特征和影像学检查特点均类似于HSE的14岁女性患者。

病例资料

一、病史及体格检查

患者女，14岁，学生，未婚。因头痛、发热、反应迟钝1天于2020年1月23日就诊于河南科技大学第一附属医院。患者于2020年1月22日早晨起床后无明显诱因出现头痛，为持续性钝痛，伴纳差，反应迟钝，进食后恶心、呕吐1次，呕吐物为胃内容物，伴发热，测体温37．4℃，伴反应迟钝，能简单对答但反应能力变慢。为求进一步治疗，来我院就诊，入科后测体温39.0℃。以“中枢神经系统感染”于2020-01-23日收入我科。患者既往史：听力下降2-3年，自幼体育成绩不达标，进1-2年学习成绩下降明显（努力学习，自诉记不住）。余无特殊。个人史：自幼身材矮小，生于原籍，无长期外地居住史。无烟酒嗜好，无疫水疫区接触史，无特殊药物接触史。家族史：父亲体健；母亲糖尿病，听力下降；1姐姐体健身材矮小，身高150cm；否认家族病史。

入院时体格检查：身高148cm，体重38kg，体温:39.0℃，脉搏:114次/分，呼吸:20次/分，血压: 119/76mmHg（1 mm Hg = 0.133 kPa）。心、 肺、腹无明显异常。神经系统：神清，表情淡漠、反应迟钝，精神差，自发语言减少，听理解下降，言语表达和交流困难，双侧瞳孔等大等圆，D=3．0mm，光反射灵敏，双眼活动各方向正常，双眼睑无下垂，眼睑闭合正常，双侧额纹、鼻唇沟对称，伸舌居中。双侧软腭上提力可，咽反射正常。双侧耸肩转颈均有力。四肢肌张力正常，肢体活动如常，四肢腱反射（++），双侧巴氏征阴性，颈稍抵抗。MMSE：不能配合。

二、实验室及辅助检查

血常规：白细胞13.73x10^9/L、淋巴细胞数目 0.54x10“9/L，尿酸 496．31umol/L，超敏C反应蛋白2.1mg/L。降钙素原（第1次）0.56ng/ml。尿常规：酮体（+）余正常。甲状旁腺素：8.80pg/ml，血钙2.19mmol/L。血气分析：静息状态下血乳酸：（第1次）1.6mmol/L、（第2次）2.4mmol/L。甲型/乙型流感抗原阴性。呼吸道九联检（-）。红细胞沉降率、粪便常规、肝功能、肾功能、电解质、心肌酶正常。

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

血培养（-）。降钙素原（第2次）0.32ng/ml。肝胆胰脾肾彩超检查：未见异常。心脏彩超检查：未见异常。妇科彩超检查：未见异常。

头颅CT示：双侧基底节区斑片状高密度影，考虑钙化。腰椎穿刺术：外观：淡红色，测脑压为：180mm水柱，脑脊液常规：白细胞数：4*10^6/L，脑脊液生化：脑脊液蛋白：581.59mg/L，脑脊液培养（-）。头颅MRI平扫+增强+MRA+MRV：左侧颞顶枕叶及海马大片状稍长T1稍长T2信号影，DWI高信号，表观扩散系数（ADC）为低信号，增强后左侧颞顶枕脑沟内软脑膜、左侧颞顶枕部硬脑膜异常强化，MRA未见明显异常,MRV未见明显异常。脑电图：频率低08Hz。Q1（左枕）：波幅、频率较对侧异常。

三、治疗及转归

入院诊断：发热头痛查因，单纯疱疹病毒性脑炎可能性大。由于患者入院时为新冠疫情开始时期，因外检公司暂停检验，脑脊液病原体宏基因组二代测序及自身免疫性脑炎抗体谱无法检测。故先给予患者阿昔洛韦0.5g，q8h抗病毒治疗；甘露醇125ml，q6h脱水降颅压治疗，及对症支持等治疗。经治疗后患者无发热，但仍有精神异常，反应迟钝。1周后患者出现发作性意识不清伴四肢抽搐，次日出现发作性面部及口角抽动，共出现3次痫性发作，每次持续1-2分钟，患者表现为多种形式的发作，包括局灶性运动发作、失神伴节律性肌阵挛发作、全面强直阵挛发作等。添加左乙拉西坦抗癫痫治疗抽搐逐渐控制并嘱规律服用抗癫痫药物。复查脑电图：频率低08Hz（9-10Hz），夹杂θ节律4-7Hz。Q1（左枕）：波幅、频率较对侧异常。复查头颅磁共振：左侧颞顶枕叶及海马大片状稍长T1稍长T2信号影，与第一次相比病灶范围稍扩大，DWI高信号，表观扩散系数（ADC）为高信号，增强后左侧颞顶枕脑沟内软脑膜、左侧颞顶枕部硬脑膜异常强化。观察患者临床表现及辅助检查，病毒性脑炎证据不充分，结合患者既往存在身材矮小，听力下降，考虑不排除线粒体脑肌病的可能。给予患者行线粒体DNA缺失突变MLPA检测，检测结果：检测到线粒体DNA点突变：m.3243›G。m.3243›G突变为已报道的致病突变。最终确诊为MELAS。接受辅酶Q10、艾地苯醌、精氨酸、维生素E、维生素B1、维生素B2、叶酸等药物治疗；患者病情逐渐好转。随访至2020年12月患者情况良好。

讨论

我们报道的这例MELAS患者的临床表现和HSE相似。MELAS通常表现为发热、头痛、意识模糊、痫性发作，影像学检查显示单侧/双侧颞叶、岛叶受累，容易被误诊为病毒性脑炎。临床医师应注意鉴别MELAS与HSE。脑脊液和（或）血清乳酸升高和基底节钙化有助于诊断MELAS。MELAS的线粒体 DNA 突变可以通过血液和尿液检测而确诊，不需要采用肌肉活组织检查这样的有创检查。因此，当疑似 HSE 的患者对抗病毒药物无反应时，应测定血液/ 脑脊液的乳酸水平并进行分子遗传学检测以助诊断 MELAS。

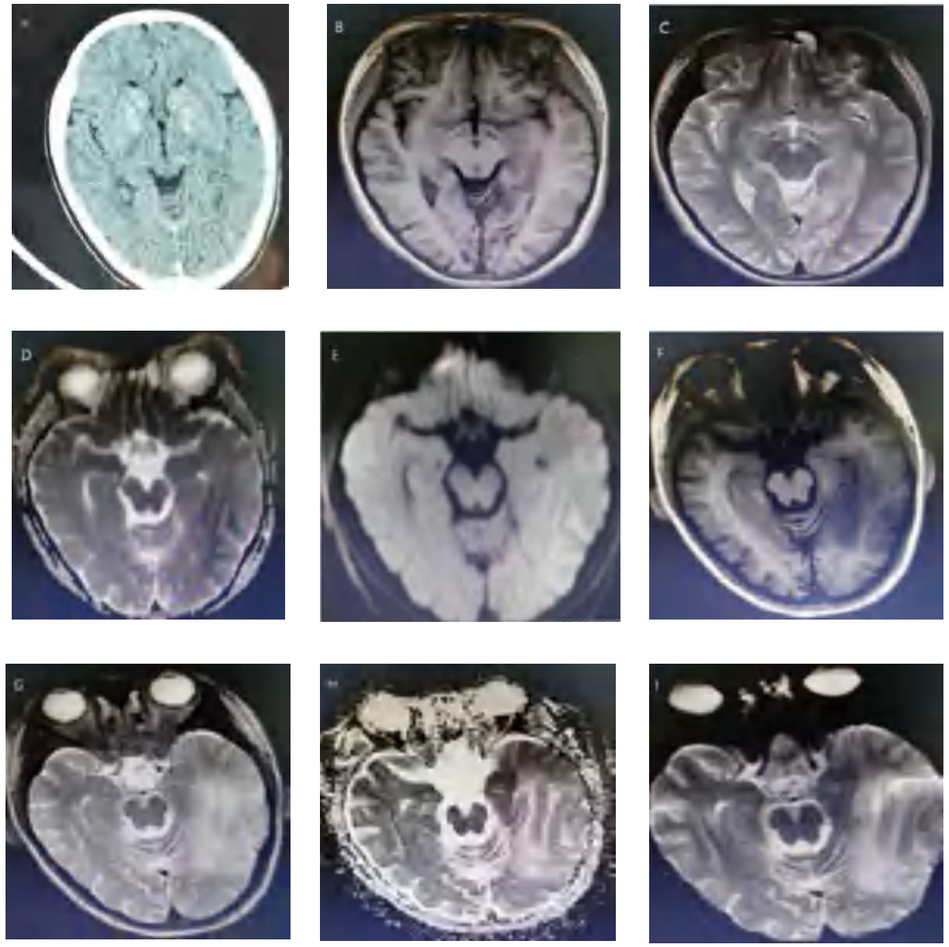


图1：患者头颅CT及MRI检查

A：头颅CT示：双侧基底节区斑片状高密度影，考虑钙化；B、C、D、E：第一次MRI：左侧颞顶枕叶及海马大片状稍长T1稍长T2信号影，DWI高信号，表观扩散系数（ADC）为低信号，增强后左侧颞顶枕脑沟内软脑膜、左侧颞顶枕部硬脑膜异常强化；F、G、H、I：第二次MRI：左侧颞顶枕叶及海马大片状稍长T1稍长T2信号影，与第一次相比病灶范围稍扩大，DWI高信号，表观扩散系数（ADC）为高信号，增强后左侧颞顶枕脑沟内软脑膜、左侧颞顶枕部硬脑膜异常强化。

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

图2：患者线粒体DNA缺失突变MLPA检测

标本条码	1715756149	医 院	河南科技大学第一附属医院		
病人姓名	李[redacted]	科 室	神内	实验号	MP22D0051
性 别	女	房/床号		门诊/住院号	
年 龄	14岁	核收时间	2020-02-07 16:46:00	申请医生	
送检标本	全血（EDTA抗凝）	采样时间		联系电话	
标本情况	无肉眼可见异常				
临床诊断					

项目名称　线粒体DNA缺失突变MLPA检测

检测结果及解释

未检测到线粒体DNA的缺失突变。
检测到线粒体DNA点突变：m.3243A>G。
m.3243A>G突变为已报道的致病突变。

因MLPA方法局限性，此结果需测序验证，且无法确定突变比例，建议结合测序结果综合分析。

方法学说明

1，本检测通过MLPA技术(连接酶依赖性探针扩增技术)来检测线粒体DNA的拷贝数变异。
2，本检测可发现常见的线粒体点突变：3243A>G、3460G>A、8344A>G、14484T>C、11778G>A。
3，线粒体DNA的突变具有显著的异质性，同一患者的不同组织可能具有不同的突变状况。受到检测方法的局限性，当突变比例较低时，本方法可能发生漏检。尚难以估计本方法的检测下限。

参考文献

1. GeneReviews: Mitochondrial DNA Deletion Syndromes.[Last Update: May 3, 2011.]
2. GeneReviews: Mitochondrial Disorders Overview. [Last Update: September 16, 2010.]

一例原发性肝脏神经内分泌肿瘤复发病例回顾

代增强

青岛大学附属医院崂山院区肝脏外科

1、病例介绍

患者女，63岁，因原发性肝脏神经内分泌肿瘤肝术后4年，复发4月余入院。患者病史始于2017年1月19日，首次患者因右上腹部不适入院，术前生化检验及肿瘤指标均无异常，无肝炎病史，腹部增强CT检查示肝右叶Ⅷ段直径约6cm占位，动脉期呈明显不均匀强化；门静脉期及平衡期强化程度相对减低，肝右叶另见类圆形低密度影，增强未见强化，均怀疑为肿瘤性病变，于2017年1月24日行手术治疗，术中可见肝Ⅷ段直径6cm不规则肿块，侵及肝被膜，呈灰白色，距离肿瘤2cm处可触及大小约1cm质硬结节，行肝Ⅷ段切除，术中超声示右肝静脉旁边还有一大小约1.5cm结节，给予肝肿瘤射频消融术。术后病理：（肝Ⅷ段）神经内分泌肿瘤（G2，2处病灶，分别为8*6cm、直径1.5cm），核分裂像<20个/10HPF，神经侵犯（-）。免疫组化结果：Syn（+），CgA（+），CD56（+），GPC3（-），TG（-），Hepatocyte（-），Calretinin（-），CD34（-），CKpan（-），Ki-67（+）约15%。特殊染色结果：网状纤维染色显示肿瘤细胞巢。患者术后恢复良好，出院后每3-6月复查消化系统超声检查，2020-09-30行超声检查提示肝右后叶上段2.7*2.1cm占位，2020-12-23行超声检查示肝右后叶上段4.0*2.6*2.6cm占位。行上腹部增强CT检查示肝右叶多发结节状、斑片状稍低密度影，增强CT扫描动脉期呈等密度，门静脉期及平衡期强化程度相对减低，行普美显磁共振检查示：肝右叶多发（4处，肝右前叶上段3处，右后叶下段1处）结节状、斑片状稍长T1、长T2信号影，DWI呈高信号影，反相位信号未见明显降低，肝胆特异期呈低信号。结合病史，考虑为原发性肝脏神经内分泌肿瘤肝内复发，并于2021年02月02日行肝癌肝叶切除+肝肿瘤射频消融术，术中见肝脏质地可，超声定位示较大肿瘤位于Ⅴ、Ⅵ、Ⅶ段交界处，大小约5cm左右，予以完整切除，继续行超声检查见三个较小肿瘤位于Ⅵ段、Ⅷ、Ⅳb段分别予射频消融。术后病理：（肝肿物）神经内分泌肿瘤（G2，2处病灶，分别为3*3*2cm、直径1cm），核分裂像<20/10HPF，未侵及肝被膜，神经侵犯（-），未累及肝断端。免疫组化：CK（+），Syn（+），CgA（+），CD56（+），Ki-67阳性率约20%，GPC3（-），Arginase-1（-），Hepatocyte（-），CK7（-），CD10（-），CD34示毛细血管增多，D2-40示间质脉管癌栓（-）。特殊染色：Masson染色示肝组织内纤维间隔增多。网状纤维染色示肿瘤细胞呈巢团分布。目前患者术后恢复顺利，门诊复查。

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

2、讨论

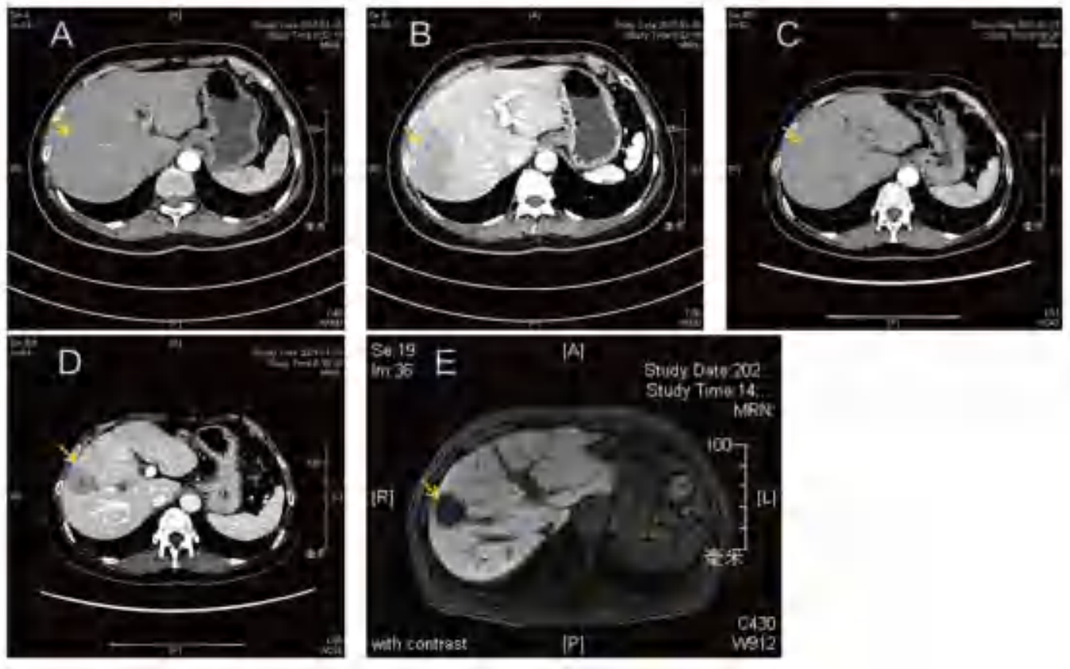
肝脏原发性神经内分泌肿瘤（primaryhepatic neuroendocrineneoplasms，PHNET）是一类神经内分泌肿瘤（neuroendocrine neoplasms，NENs），目前多认为NENs起源于胚胎发育过程中从神经嵴迁移到全身各个部位的神经外胚层细胞,这类细胞很少迁移到肝脏,因此，PHNET非常罕见[1]。而胃肠胰腺部位的神经内分泌肿瘤易发生肝脏转移，因此临床上常见的肝脏NENs多为继发，真正的PHNET少之又少。而PHNET在病理形态上与其他部位的NENs相同[2]，因此甚至有学者认为PHNET并不存在，而应该是转移到肝脏的神经内分泌瘤（metastatichepatic neuroendocrine neoplasms，MHNENs），或者是“neuroendocrine with unknown primarytumor”[3]。但PHNET的患者大多没有典型的类癌综合征，因此，尽管存在争议，在排除了其他部位的NENs后，仍可做出PHNET的诊断。

PHNET依据增殖活性，进一步分级为 G1、G2 和 G3，各级肿瘤的影像学表现有所不同， G1级肿瘤的CT表现：主要表现为肝脏单叶的单发病灶，动脉期有轻度强化，边界较清楚，部分肿瘤可出现中央区坏死。MR表现：T1加权像呈低信号，T2加权像呈中高信号，增强扫描结果与CT相同；G2级肿瘤的CT表现：表现为单发或多发病灶，可伴有明显出血坏死、囊性变、钙化等，动脉期呈结节状强化或边缘环形强化。MR表现：T1加权像呈低信号，T2加权像呈高信号，增强扫描结果与CT相同；G3级肿瘤表现：表现为多发或弥漫性病灶，出血坏死明显，部分病例可出现门静脉瘤栓，动脉期可呈斑块状强化或边缘环形强化。MR表现：T1加权像呈低信号，T2加权像呈高信号，部分病例可呈低信号，增强扫描结果与CT相同[4],本例中的病人首次手术的两处病灶，增强CT检查强化特点并不相同，一处病灶动脉期呈明显不均匀强化；门静脉期及平衡期强化程度相对减低，另一处病灶增强未见强化，但最终病理均为G2级的神经内分泌肿瘤，而此病人复发的影像学检查，增强CT动脉期呈等密度，门静脉期及平衡期强化程度相对减低，普美显磁共振检查示：肝右叶多发（4处，肝右前叶上段3处，右后叶下段1处）结节状、斑片状稍长T1、长T2信号影，DWI呈高信号影，反相位信号未见明显降低，肝胆特异期呈低信号。因此，PHNET影像学表现与原发性或转移性肝癌、胆道肿瘤类似，无特异性表现，但结合其他临床表现、肿瘤学指标多无异常，仍可指导手术，但要注意的是，PHNET的患者多可从手术获益，对于G2级以上的病人，要注意综合考虑，必要时可行穿刺病理检查，以免漏诊及误诊，从而错失手术机会。

目前并没有专门针对PHNET的病理分型，中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理诊断共识（2020版）中指出，PHNET的病理特点于其他部位的NENs相同，目前关于PHNET的病理分型一般也参照胃肠胰部位的NENs执行，ki-67及核分裂象是神经内分泌肿瘤分级机预测预后、指导用药的重要指标，两者具有高度一致性，本例病人两次病理报告中，复发的肿瘤病理检测ki-67较前升高，核分裂象不变，如果可以排除计数上的误差，可以提示复发的肿瘤可能在病理上有进展的可能，提示对复发的肿瘤可以在术前行穿刺病理检查，可以根据病理结果指导手术。但受限于样本较少，如有足够病人，可以进行进一步对比研究。

PHNET相对于肝脏其他恶性肿瘤，有着更为宽泛的手术指症，PHNET生长缓慢，转移灶对放疗及其敏感，也有多种药物对肿瘤治疗有效，因此，即使减瘤手术仍可使病人获益[5]。PHNET患者多不存在肝硬化等情况，估计剩余肝脏体积＞30%的病人即可一期手术切除，手术中联合射频消融尽可能去除可发现病灶，达到根治目的。部分患者可实施两次及两次以上的肝切除。估计剩余肝脏体积＜30%的病人，可采用联合肝脏离断和门静脉结扎的二步肝切除术（ALPPS），从而达到根治性切除的目的[6]。

PHNET作为预后良好的罕见病，如果能够规范的治疗，可以收到良好的预后，但目前对PHNET的认知相对不足，也没有针对PHNET的诊疗规范，希望通过不断的积累病例，加深对PHNET的认识，更好的指导临床工作。



图A-B2017年增强ct：动脉期病灶呈不均匀强化，静脉期强化程度减低；
图C-D复发后增强ct：动脉期病灶呈等密度，局部强化，静脉期强化程度减低；
图E：普美显肝胆特异期呈低信号

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

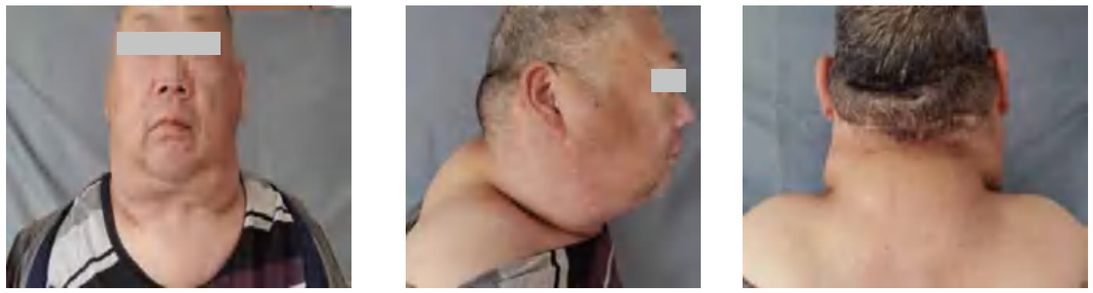
误诊为结缔组织病的Madelung’s病一例

王文晶　史晓飞

河南科技大学第一附属医院 风湿免疫科

[摘要]：目的：通过报道一例误诊为结缔组织病的Madelung’s病患者的完整病例资料，提高对该病的警惕和认识。方法：回顾性分析一例诊断明确Madelung’s病患者的临床表现、体格检查、辅助检查、影像学资料及组织病理结果。该患者中年男性，以颈部增粗、四肢麻木、下肢水肿、贫血、血小板减少、肝功能异常为临床表现，查肿瘤标志物、免疫学相关抗体、血清IgG分型、腮腺彩超、骨髓穿刺、胃肠镜、胸部CT均大致正常，血沉、CRP轻度升高，肌电图提示肌源性损害、头颈部MRI提示局部肌肉/软组织区域弥漫异常信号影，肌肉脂肪变性？脂肪瘤？伴肌肉萎缩、双侧颌下腺萎缩，颈部多发小淋巴结。经全院会诊后考虑Madelung’s病至耳鼻喉科行颈前、颈后肿物摘除术，两次术后病理均提示无包膜的脂肪组织，通过复习相关文献、总结误诊经验，提高对临床罕见病的认识。结果：患者在耳鼻喉科行两次手术治疗，嘱其戒酒，随诊半年未有复发迹象，继续随访。结论：Madelung’s病是一种良性对称性脂肪瘤病，由于罕见的脂肪代谢障碍引起的脂肪组织弥漫性、对称性沉积于颈肩部皮下组织间隙的疾病，临床表现复杂多样，可合并多系统损害，某些临床表现与结缔组织病表现极为相似，容易造成误诊，提醒了我们风湿免疫科医生临床上遇到多系统受累情况，需扩展临床思路，考虑少见病、罕见病，提高诊疗水平，降低误诊、漏诊几率。

[主题词]：Madelung’s病；诊断；结缔组织病；误诊



长效优选 安全达标

指南推介——理想的基础胰岛素

平稳无峰，安全优选

与进口甘精胰岛素等效

甘李

甘李

速效控糖 自在生活

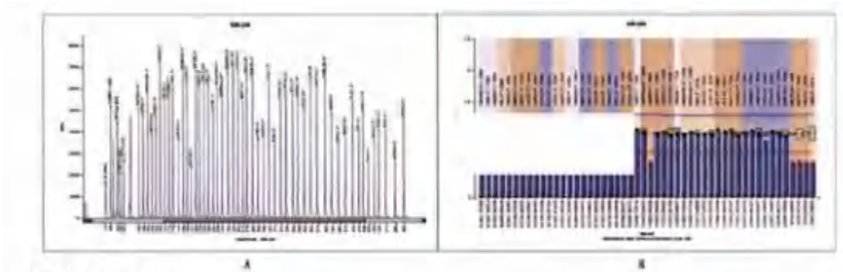
锐秀霖® | 门冬胰岛素注射液
Insulin aspart

利拉鲁肽联合二甲双胍片治疗 Prader-Willi综合征一例报道

杜少斐　曹邓晗　王志宏

郑州市第一人民医院

摘要:Prader — Willi 综合征（PWS）是导致人类肥胖的最常见遗传性综合征之一，其发病率约为 1/25000，主要临床表现有多食、肥胖、身材矮小、发育迟缓、新生儿肌低张力、性腺功能低下及生长激素缺乏，但早期临床特征不典型，极易被漏诊、误诊，该疾病可引发高血压、高血糖、血脂异常等代谢综合征症候群，严重影响患者的生存率及生活质量。本文报道一例经基因检测确诊的轻型青年男性患者，并给予利拉鲁肽联合二甲双胍片治疗，观察治疗前后血压、体重、生化检测结果，患者食欲减少，饱腹感增加，体重及体重指数下降，血压下降，低密度脂蛋白胆固醇下降，高密度脂蛋白胆固醇升高，耐受性好。本研究为此类患者的治疗提供了新的可能的选择。



患者 MLPA 检查结果

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

甲状腺激素抵抗综合征一例

李载阳　李宇鹏

洛阳市中医院涧西院区内分泌肾病风湿免疫科

甲状腺激素抵抗综合征又名甲状腺激素不敏感综合征，是由于编码甲状腺激素受体的基因突变导致靶组织对甲状腺激素敏感性下降的常染色体显性遗传病，具有家族发病倾向[1]。典型甲状腺功能表现为游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素升高、促甲状腺素不被抑制（可正常可升高），患者的临床表现存在显著的异质性，可表现为甲状腺功能亢进、甲状腺功能减低、或者两者兼而有之的症状，部分患者也可以没有明显症状，因此，临床上十分容易误诊或漏诊，甚至可能会采取不适当的治疗措施。现报道例在我院确诊的一例RTH。

1 临床资料

患者，女性，20岁，甘肃籍，发育正常，无颜面及颅骨畸形、嗅觉、视力、视野均正常。平素无心悸、怕热多汗、手抖、易饥、怕冷乏力、腹胀便秘、记忆力减退等不适，精神、食欲可，意识清晰、听力正常、对答切题、智力良好、生活自理。患者在本次入院 6 个月前，因“备孕”于外院查甲状腺功能：FT3：7.12pmol／L（参考 范围2.63～5.17pmol/L）,FT4 24.55pmol/L（参考范围9.1～19.24pmol/L），TSH1.44mIU/L（参考 范 围0.35～4.94mIU/L），后患者就诊于当地中医院，复查甲状腺功能仍提示FT3、FT4偏高，TSH正常，该院诊断为甲状腺功能亢进症，予以口服丙基硫氧嘧啶片100mg/d，并定期复查甲状腺功能，调整丙基硫氧嘧啶的剂量。后患者因工作调动迁入洛阳，就诊于我院，门诊查：甲状腺超声：甲状腺稍增大，腺体回声欠均质，左侧叶探及 2 枚低回声结节，形态规则，边界清晰，其内可见点状强回声，右侧甲状腺未见占位，颈部未及肿大淋巴结。甲状腺功能：FT3　8.78pmol/L，FT4　30.79pmol/L，TSH4.2mIU/L,TGAb，TPOAb及TRAb均为阴性。血常规、肝肾功能、性激素、促肾上腺皮质激素、皮 质醇节律、生长激素均未见明显异常，甘油三酯及胆固醇轻度偏高。为进一步查找甲状腺功能异常原因，患者由门诊收入我科，完善了以下检查：头颅MRI示垂体未见确切占位及明显异常，生长抑素抑制试验抑制率不足50%，24小时吸碘率检查均在正常范围。同时患者的姐姐、母亲、表妹均存在甲状腺功能异常。

2.讨论

RTH患者临床表现多样，可能表现为：甲状腺肿、甲状腺结节、心动过速、智力落后、多动症、色盲、矮身材、骨量减少、反复耳及咽喉感染、听力受损、颜面以及身体其他部位的畸形、中枢神经系统损害[2]，部分患者亦可没有上述症状。

目前，该病的发病机制尚不完全清楚。人类存在2种甲状腺激素受体，并可表达为４种功能亚型。任何一种甲状腺激素受体的基因突变，都会导致受体功能缺陷，从而与配体亲和力减低、与活化因子的相互作用减弱，最终影响转录[3]，有学者研究了41名RTH患者的心脏超声，发现这些患者心动过速、心室舒张功能减退，很多参数都介于甲状腺功能亢进和甲状腺功能正常者之间，RTH患者的心脏对于甲状腺素仍然存在一定反应，只是不完全，并不表现为单纯的正性或负性效诊断该病的唯一依据，必须结合临床表现来综合考虑[4]。总之，该病临床表现具有显著异质性，升高的甲状腺激素水平在一定程度上代偿了抵抗，很少能看到严重的甲状腺功能减低，甚至同一个家系中同一个位点突变的不同患者临床表现亦不相同[5]，有研究显示随着年龄增大RTH患者原有症状会趋于减轻，甚至最终可转为甲状腺功能正常[6]。

虽然，随着全球范围内报道的RTH例数越来越多，对该病的认识也日渐深入，但是仍然缺少非常有效的治疗措施。据文献报道，三碘甲状腺乙酸是最有效的药物，它可以有效抑制TSH和甲状腺激素的水平、减轻甲状腺肿大[7]，对于出现甲状腺功能亢进症状的患者如果该药使用无效也可以考虑使用右旋甲状腺素治疗，对于出现甲状腺功能减低状的患者可以采用甲状腺素治疗[8]。

由于本院条件有限，未能对该患者进行基因检测，对于该类患者，如能进一步进行基因检测，明确基因突变情况，对于该病的诊断将提供更充分的诊断依据。

参考文献：
[1] RivasAM, Lado-AbealJ. Thyroid hormone resistance and its management.[J]. ProC, (Bayl Univ Medcent),2016,29(2): 209-211
[2] WeissRE,DumitrescuA,Refetoffs.Approach to the patient with resistance to thyroid hormone and pregnancy.[J].J clin Endocrinol Metab,2010,95(7):3094-3100
[3] Refetoffs,DumitrescuAM.Sydromes of reduced sensitivity to thyroid hormone:genetic defects in hormone receptors,cell transporters and deiodination.[J].best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2007,21(2):277-305
[4] KahalyGJ,MattheWS CH,Mohr-KahalyS,etal.Cardiac involvement in thyroid hormone resistance.[J].J Clin Endocrinol Metab,2002,87(1):204-212
[5] LindeR,AlexanderN,IslandDP,etal.Familialinsensitivity of the piptuitary and periphery to thyroid hormone:a case report in two generations and a review of the literature.[J].Metabolism.1982,31(5):510-513
[6] MacchiaE,LombardiM,RaffaelliV,etal.Clinical and genetic characteristics of a large monocentric series of patients affected by thyroid hormone resistance and suggestions for differential diagnosis in patients swith out mutation of TH receptorβ.[J]. Clin Endocrinol,2014,81(6):921-928
[7] YenPM.Molecular basis of resistance to thyroid hormone.[J].Trends Endocrinol Metab.2003,14(7):327-333
[8] LaiS,zhangS,WangL,etal.A rare mutation in patients with resistance to thyroid hormone and review of the rapeutic strategies.[J].Am J Med Sci,2015,350(3):167-174
联系方式：李载阳 13683797206

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

低促性腺性性腺功能减退一例报道

徐美华　饶小胖

青岛市城阳区人民医院 内分泌科

患者，男性，29岁。因“第二性征未发育10余年。”入院。患者出生于1991年05月07日，足月难产，第三胎，足先露，阿氏评分不详，否认脐带、胎盘、羊水异常，母亲孕期无特殊疾病及用药史，生产时母亲年龄30岁。自幼嗅觉减退，无胡须、腋毛、阴毛，皮肤光滑细腻，无遗精，有晨勃。22岁前身高较同龄人偏矮，22岁至今，身高增长约10cm，无慢性咳嗽、咳痰，无呼吸困难、无胸痛、胸闷、无头痛、头晕，无视野缺损，无红绿色盲，无恶心、呕吐，无多饮、多尿，学习成绩一般。6年前曾于当地男科医院就诊，行包皮切除术，自述查雄激素偏低，先后予针剂及口服药物治疗1月余，阴毛较前稍增多，喉结轻微突出，后自行停药，近6年仍无第二性征发育。既往“过敏性鼻炎”病史1年；“慢性肠炎”病史多年。父亲因“车祸”去世，母亲患“高血压”，有1哥1姐均体健。入院查体：T36.4℃，P72次/分，R18次/分，BP146/71mmHg，神志清，精神可，皮肤光滑细腻，无胡须及腋毛，阴毛稀少，嗅觉减退，无明显乳腺增生，两肺呼吸音清晰，未闻及干湿性啰音。心率72次/分，律齐，心音有力，心脏各瓣膜听诊区未闻及杂音。腹部平坦，软，全腹无压痛及反跳痛。双下肢无水肿。睾丸容积3ml，阴茎长3cm，Tanner分期2期。实验室检查：血常规、肝功能、肾功能、电解质无明显异常。绒毛膜促性腺激素β亚基<0.100mIU/ML。甲状腺功能：游离三碘甲状腺原氨酸4.50pmol/L，游离甲状腺素13.82pmol/L，促甲状腺素2.340uIU/mL，甲状腺球蛋白抗体<10.00IU/mL，甲状腺过氧化物酶抗体<5.00IU/mL，促甲状腺素受体抗体0.483IU/L。

血F节律：235.6-90.16-30.42nmol/L。

		参考值
P(ng/ml)	0.06	0.2-1.4
E2(pg/ml)	<5	7.63-42.6
LH(mIU/ml)	0.74	1.7-8.6
FSH(mIU/ml)	2.64	1.5-12.4
PRL(uIU/ml)	146.7	86-324

性激素六项

特殊检查：双肾及双肾上腺CT增强未见明显异常。心电图提示窦性心律，T波改变。甲状腺彩超：甲状腺回声粗糙、不均，建议实验室检查。心脏彩超：心脏形态结构及血流未见明显异常。

盆腔CT：精囊显示不清，前列腺较小，必要时MRI。垂体MRI平扫及增强未见明显异常。

骨龄（图谱法）符合18岁骨龄。

骨密度低于同龄人。腹部及泌尿系、阴囊彩超提示：脂肪肝，前列腺、双侧精囊腺显示不清，双侧睾丸小（右侧睾丸大小1.2×0.9cm，左侧睾丸大小1.4×0.9cm）。

	基础	24 小时	48 小时
睾酮（ng/ml）	0.13	0.125	0.156
游离睾酮(pg/ml)	0.86	0.75	1.45
性激素结合蛋白	33.6	34.8	33.8

HCG激发试验--评价睾丸间质细胞功能

	基础	30min	60min	90min
FSH（uIU/ml）	2.49	4.81	6.07	6.59
LH(uIU/ml)	0.51	4.32	4.63	4.65

曲普瑞林兴奋试验--评估性腺轴启动情况

染色体核型分析提示为46XY，为男性染色体核型，未发现染色体数目或结构异常。考虑诊断：1.男性性腺功能减退 卡尔曼综合征2.过敏性鼻炎3.慢性肠炎。

在治疗上考虑患者青年男性，有生育需求，且睾丸储备功能可，可给与GnRH泵治疗或HCG、HMG替代治疗，经与患者沟通，接受HCG、HMG替代治疗。同时给予补充维生素D及钙剂，预防骨质疏松加重。

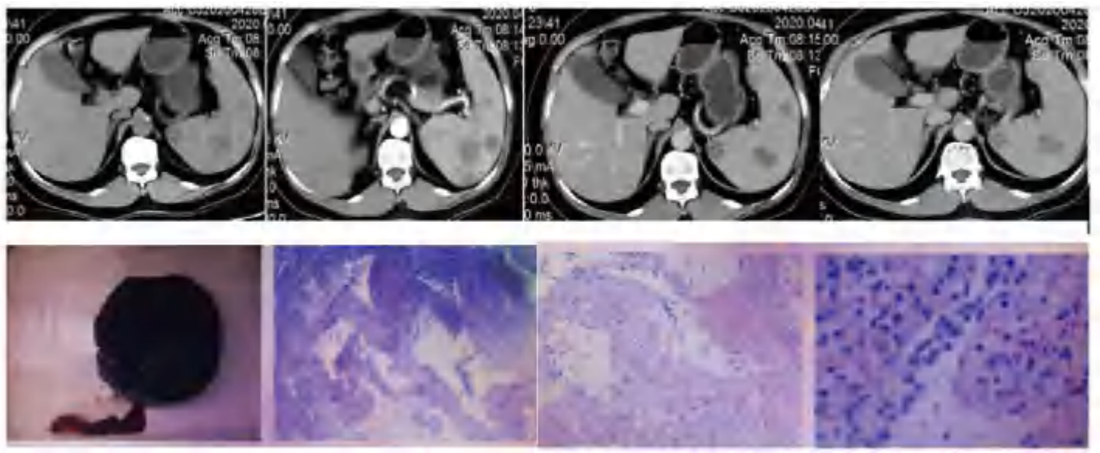
低促性腺性性腺功能减退系先天性下丘脑GnRH合成、分泌或作用障碍，导致垂体分泌促性腺激素减少，引起性腺功能不足。其主要特点为第二性征不发育、骨骺闭合延迟，指间距大于身高，易患骨质疏松、嗅觉障碍等。主要应与体质性青春发育延迟、垂体柄阻断综合征等相鉴别。该男性患者10余年一直未得到明确诊断，通过我科诊断为性腺功能减退，结合激素替代治疗给患者带来希望，也促使该类疾病标准化诊治流程形成。

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

脾脏窦岸细胞血管瘤CT表现1例

宋乐乐
河南科技大学第一附属医院影像科

女,60岁,以“间断性左上腹隐痛个月”为主入院。查体：腹平软对称,全腹无压痛反跳痛及肌张,肝、脾肋下未触及肿大。实验室检查除血小板计数增高(1134.00×109/L)，血小板压积0.89%，其他血液检测，包括肿瘤标志物、肝肾功能和凝血功能均在正常范围内。本院CT平扫：脾大实质内可见多发大小不等结节影稍低密度影。动脉期病变强化无明显强化，较周围脾实质呈相对低密度应，静脉期可见对比剂向内填充，延迟期呈等或低密度影，多数病变边界清楚。术前CT诊断：脾脏多发异常密度，转移瘤？淋巴瘤？行腹腔镜下脾脏切除术，术中见脾脏体积增大，色泽红润，游离脾脏，予以切除。术后病理符合脾脏窦岸细胞血管瘤 (littoral cell angioma，LCA)。免疫组化：CD31(血管+)，CD34(血管+)，D2-40(-)，ERG (+)，FLI-1(脉管+)，Ki-67(10%+)。



讨论

血管源性肿瘤是脾脏非淋巴样肿瘤中最常见的病变，LCA是只发生于脾脏的一种良性肿瘤,但极为少见，不同于具有血管腔状结构的脾原发错构瘤、血管瘤、淋巴管瘤等。1991年，Falk等[1]总结20年收集的17例以红髓脾窦内的窦岸细胞为特征的肿瘤，该肿瘤细胞呈上皮与组织细胞双向分化，并命名为窦岸细胞血管瘤。具体病因及发病机制尚不完全明确，可能为肿瘤及慢性感染等导致的局部血流动力学改变，致脾脏窦岸细胞增生，脾血窦扩张并相互吻合而形成的局部血管瘤样病变，伴组织细胞反应。发病年龄范围较广,并无明显性别差异。

LCA常无明显的临床症状，多因体检或其他原因偶然发现；部分患者可出现脾肿大、血小板减少和贫血等。本例患者上腹部隐痛，脾脏体积稍肿大，血小板增多。目前将LCA归为良性-中间型肿瘤，但大多数呈良性，预后良好，但少部分可恶变或合并其他内脏恶性肿瘤[2]，应尽早切除，并进行其他相关检查、坚持随访。

关于脾脏LCA影像多为个案或小样本报道[3-7]。LCA的影像学表现可分为多发结节型和单发结节型，单发结节型直径较大，而弥漫结节型直径较小[8]，多发结节型多见，本例即为多发结节型。多发结节型LCA病灶大小不等，可呈弥漫性分布，常伴脾脏不同程度肿大。CT平扫多呈等或稍低密度。增强扫描表现为由周边向中心缓慢填充的渐进性强化模式，但在动脉期因脾脏的花斑样强化LCA病变边缘的强化多被掩盖，因而呈相对低密度。静脉期对比剂可向中心扩展，延迟期表现多样，可呈稍低或等密度[5]。推测可能是因为LCA由不规则血窦吻合构成，血窦窦隙较小，强化推进缓慢或延迟扫描时间不足所致[6]。平时病变显示不佳，最好的观察时相是门静脉期[9]。

LCA需与脾脏其他病变相鉴别：①血管瘤，增强动脉期可见边缘强化，门脉期向中央填充，延迟期呈持续强化，但动脉期呈环形强化；②转移瘤，表现为脾内多发、境界清楚、不同强化程度的结节样病灶，典型者表现为“牛眼征”。②错构瘤，增强扫描动脉期表现为弥漫性轻度不均匀强化或明显强化。

[1]Falk S, Stutte HJ, Frizzera G. Littoral cell angioma. A novel splenic vascular lesion demonstrating histiocytic differentiation. Am J SurgPathol, 1991, 15(11): 1023-1033.

[2]Peckova K, Michal M, Hadravsky L, et al. Littoral cell angioma of the spleen: a study of 25 cases with confirmation of frequent association with visceral malignancies. Histopathology, 2016, 69(5): 762-774.

[3]吴硕,程念岚,李邦国, 等.脾脏窦岸细胞血管瘤2例[J].实用放射学杂志,2019,35(3):506-507.

[4]王艺静,孙艳秋,李岩, 等.脾脏窦岸细胞血管瘤2例[J].实用放射学杂志,2019,35(5):854-855

[5]罗小琴,陈光斌,曹阳.脾脏窦岸细胞血管瘤1例[J].医学影像学杂志,2018,28(7):1064,1068.

[6]谢珊珊,张勇,程敬亮.脾脏窦岸细胞血管瘤MR表现1例[J].磁共振成像,2020,11(6):453-454.

[7]蹇新梅,范光明,宋玲玲.脾窦岸细胞血管瘤2例的影像学表现[J].山西医科大学学报,2018,49(9):1134-1136.

[8]高慧,李延静.多层螺旋CT对脾脏窦岸细胞血管瘤的诊断价值[J].肝胆胰外科杂志,2017,29(2):162-164.

[9]刘海龙,刘敏,刘艳,等.脾脏窦岸细胞血管瘤的影像表现[J].中华放射学杂志,2013,47(5):440-443.

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

恶性卵巢甲状腺肿伴远处转移一例报告并文献复习

罗要国　曹晓征
河南科技大学第一附属医院核医学科

恶性卵巢甲状腺肿（malignant struma ovarii，MSO）是一种罕见的恶性生殖细胞肿瘤，因其发病率低，文献报道相对较少，且随访时间较短，对其认识还不足。本研究总结了1例恶性卵巢甲状腺肿患者的病例资料，同时对相关文献进行复习，探讨恶性甲状腺肿的临床特点、治疗及预后等。

1 病例资料

患者朱某，女性，42岁，患者平素月经规律，因2017年无诱因出现月经紊乱，月经周期10-30天，行经期7天，量适中，有血块，伴腰困，无痛经，到河南省人民医院行彩超检查示：子宫后方可见一大小约47*33*36mm高回声团块，边界尚清。宫颈细胞学检测：少数无明确意义的非典型鳞状细胞，HPV分型：高危型HPV16，HPV52阳性，未治疗，未复查。2018年1月患者于汝阳县人民医院复查CT示；子宫直肠间隙团块影；右侧附件区低密度影。彩超示：盆腔可见强回声区。门诊以“盆腔包块”为诊断收入我院妇科病区。

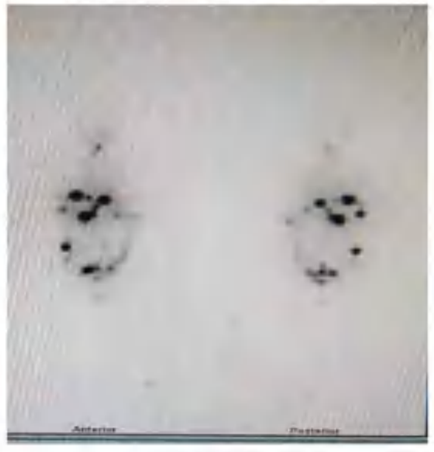
入院拟行手术治疗，实验室检查：甲胎蛋白AFP：1.10ng/ml（0~8.1），癌胚抗原CEA：0.00 ng/ml（0~15），糖类抗原12-5 Ca125：17.6 U/ml（0~30.2），糖类抗原19-9 Ca199：41.23 U/ml（0~37）；胸部平片示：两肺未见明显实质性病变；彩超示：肝胆胰脾肾未见异常；盆腔MRI示：子宫直肠间隙、子宫右侧团块状、结节状混杂信号。于2018年1月15日行盆腔肿物切除术+全子宫切除术+直肠部分切除术+直肠一期端端吻合术+肠粘连松解术。术后病理示：（盆腔）甲状腺乳头状癌，结合病史，可能源于卵巢肿瘤浸润转移；免疫组化结果示：TG（+），CK19部分（+），CD56部分（+），Galectin-3（+），MC（+），CyclinD1（+）。

术后复查甲状腺彩超：双侧甲状腺声像图未见明显异常。后为求进一步治疗，于2018年3月16日在汝阳县人民医院行双侧甲状腺全切除术。术后1月至我科欲行同位素131碘治疗，患者复查甲功五项（2018.04）：FT3：2.90pg/ml（2.30~4.20），FT4：0.69ng/dL（0.89~1.76），TSH3UL：18.118IU/ml（0.550~4.780），TG-Ab：83.20IU/ml（0.00~60.00），TG：33670.00ng/ml（3.50~78.00）。给予患者口服131碘　200mCi，3日后行全身碘扫描示：颈部放射性增高区，考虑残余甲状腺组织显影；双肺、肝脏、纵隔及腹腔淋巴结放射性摄取，考虑甲状腺转移灶显影；腹部消化道及膀胱显影。考虑患者有远处转移，后又行3次^{131}I治疗200mCi，患者复查（刺激性）TG：294.90ng/ml（第2次，2018.07）→56.31ng/ml（第3次，2018.12）→12.53ng/ml（第4次，2019.05）；详见表1；第4次全身碘扫描示：颈部未见残余甲状腺组织显影；腹部消化道、膀胱显影；详见图1。

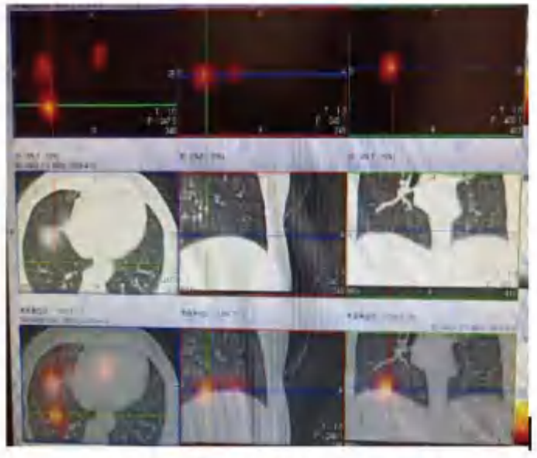
表 1 患者口服 131 碘治疗后甲状腺功能实验室检查

131 碘治疗（次/日期）	TSH3UL（μIU/ml）	TG-Ab（IU/ml）	TG（ng/ml）	口服 131 碘剂量
1 (2018.04)	18.118	83.20	33670.00	200mCi
2 (2018.07)	96.240	17.00	294.90	200mCi
3 (2018.12)	121.399	19.80	56.31	200mCi
4 (2019.05)	125.395	＜15.0	12.53	200mCi

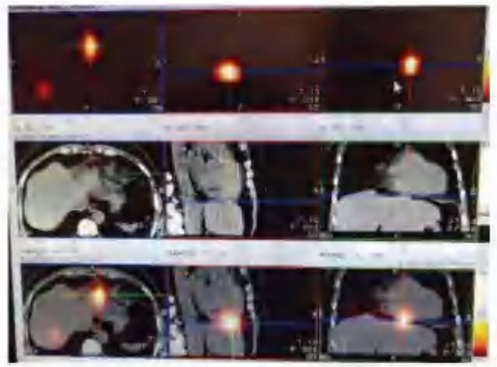
图 1 患者第 1 次（2018.04）行 131 碘治疗全身扫描图像



^{131}I 全身平面显像



局部断层+CT 融合显像（肺）

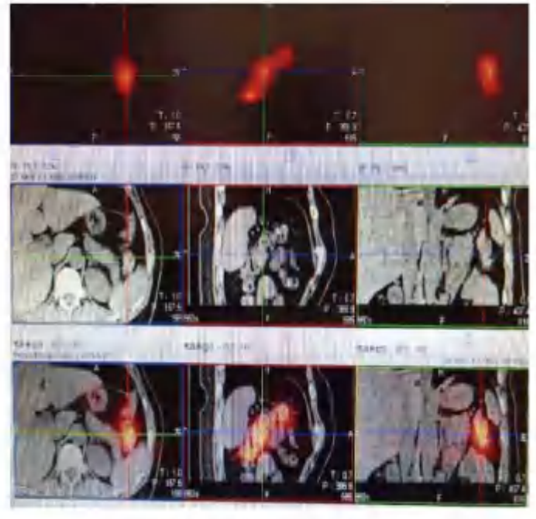


局部断层+CT 融合显像（肝）

局部断层+CT 融合显像（颈部）

图 2 患者第 4 次（2019.05）行 131 碘治疗全身扫描图像

^{131}I 全身平面显像



局部断层+CT 融合显像（肺）

患者行“盆腔肿物”切除术、双侧甲状腺全切除术，术后病理为“恶性卵巢甲状腺乳头状癌”，行全甲状腺切除术，后于我科规律行131碘治疗、口服甲状腺激素替代治疗，实验室检查显示，该患者行131碘治疗的效果显著，TG在治疗期间明显下降，且131碘全身显像示肺、肝脏、腹腔淋巴结转移灶也得到了很好的清灶治疗，病灶无摄碘活性，详见图2。嘱患者定期复查甲功，必要时进一步治疗，不适随诊。

2 讨论

卵巢甲状腺肿（struma ovarii，SO）是一种少见的卵巢单胚层畸胎瘤，完全或部分（＞50%）由甲状腺组织构成；而对于甲状腺组织不足50%，但甲状腺组织在组织学上或生物学上表现恶性的畸胎瘤，也被认为是卵巢甲状腺肿。恶性卵巢甲状腺肿（malignant struma ovarii，MSO）占卵巢甲状腺肿5~10%，多指符合恶性甲状腺肿瘤诊断标准的恶性肿瘤，这些肿瘤在一定程度上保留了甲状腺滤泡上皮细胞的功能，如摄碘能力、分泌甲状腺球蛋白能力等，截至2020年报道不足300例。过去文献中常误用“恶性卵巢甲状腺肿”描述卵巢甲状腺类癌或髓样癌，故有学者认为“起源于卵巢的甲状腺型癌（ thyroid-type carcinoma originating instruma ovarii）”更为准确。本文介绍1例恶性卵巢甲状腺肿(MSO)，以期提高对MSO的认识，从而为临床工作提供帮助。

MSO好发于40~50岁女性，平均年龄34岁，MSO通常缺乏特异性的临床表现，患者一般常以为盆腔包块、腹痛及月经紊乱等原因就诊，少数患者会存在腹水及甲状腺功能异常等表现。大多数的MSO为单侧性的，其影像学表现多为囊实性包块，以实性成分为主，与其他卵巢肿瘤相比无特异性。对于常见的肿瘤标记物而言，该肿瘤没有特异性的表达，比如 CA125、 CA199 等表达基本处在正常水平，有研究表明[1，2]恶性卵巢甲状腺肿的患者可能亦伴随有CA125表达水平升高、腹水等假梅格思综合征，但不能作为MSO的特异性诊断依据。血清甲状腺球蛋白（TG）水平升高和甲状腺功能异常对MSO的术前诊断有一定的帮助[3]。但因MSO发病率低，初步诊断时考虑到此类疾病的几率较小，故临床上大部分患者术前很少检查血清 TG 水平和甲状腺功能。

由于MSO与甲状腺癌的诊断依据有较多的相似点，目前MSO的诊断多采用甲状腺癌的诊断标准[4]。免疫组织化学染色可见病灶表达甲状腺球蛋白（TG）和甲状腺转录因子-1(TTF-1)；恶性卵巢甲状腺肿最常见的病理类型为乳头状癌、滤泡状癌，人骨髓内皮细胞标记物(HBME-1)、CK-19和CD56可以有助于乳头状卵巢甲状腺癌的诊断。MSO主要与卵巢甲状腺肿性类癌和甲状腺癌卵巢转移相鉴别诊断。卵巢甲状腺肿性类癌为卵巢类癌的一种，属于神经内分泌肿瘤，特点为卵巢肿瘤组织中甲状腺组织成分及类癌成分混合。类癌成分的免疫组化染色常表达嗜铬蛋白A(chromogranin A，CgA) 和/或突触素(synaptophysin，SYN)，而不表达TG和TTF-1。甲状腺癌卵巢转移在临床上极为罕见，若怀疑甲状腺来源转移病灶，可对甲状腺进行全面的评估以排除转移可能；肿瘤中无畸胎瘤的成分亦可鉴别诊断。

由于MSO在临床上的发病率低，治疗手段不一，目前以手术治疗为主，包括：囊肿剔除术、患侧附件切除、全子宫双附件切除、肿瘤细胞减灭术等。MSO患者术后诊断居多，一旦确诊MSO，应

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

行全面的手术分期和术后的辅助治疗，辅助治疗包括全甲状腺切除或甲状腺素抑制治疗、放射性^{131}I治疗、化疗等。全甲状腺切除术可帮助对甲状腺癌卵巢转移的鉴别诊断，同时能够防止^{131}I被正常甲状腺组织竞争性摄取，保证治疗效果。MSO转移发生率并不高，转移一般在复发时，而非首次诊断[5]；研究表明MSO可通过淋巴系统转移至盆腔和腹部的淋巴结区，也可通过血行转移至骨、脑、肺和肝脏[6,7]。且滤泡状癌更易发生肝、肺等远处器官转移；而乳头状癌易向腹腔淋巴结浸润，而远处器官转移鲜有报道[8，9]。本研究MSO患者的病理类型为卵巢甲状腺乳头状癌，患者术后行辅助治疗全甲状腺切除术，以全面评估甲状腺，排除原发甲状腺癌；后复查血清TG：33670.00ng/ml（3.50~78.00），提示甲状腺癌远处转移可能性大，并行全身131碘扫描证实肝、肺以及腹腔淋巴结多发转移，后给予^{131}I 200mCi量[10]进行治疗。

目前对于MSO患者是否均需要行全甲状腺切除和放射性^{131}I治疗等辅助治疗，存在一定争议。随着MSO病例的逐渐增多，一些学者们发现即使术后无辅助治疗，MSO预后仍然良好[11]。由于MSO的发病率低，目前尚无MSO有无术后辅助治疗对预后影响的研究。故有学者提出对MSO是否有过度治疗的问题。国外学者[12]将 MSO 患者分为低风险和高风险的危险度分及，术后辅助治疗根据风险分级决定：低风险包括肿瘤局限于卵巢、肿瘤直径<2cm、没有不良的组织学特征；高风险包括肿瘤向卵巢外生长、肿瘤直径>2cm、具有侵袭性等远处转移的组织学特征。对于低风险患者可仅行手术治疗，对于有生育要求的患者行保留生育功能的手术，术后定期复查和随访，对于高风险的 MSO 患者术后应接受甲状腺切除、放射性131I治疗及甲状腺素抑制治疗。本次研究的患者为高风险等级：肿瘤直径约为4.7cm，且肝、肺及腹膜后均有转移性病灶，手术切除原发灶后，行全甲状腺切除、放射性131I辅助治疗。

MSO的预后较好，但存在远期复发风险。复发的相关危险因素与肿瘤体积大小、肿瘤破裂以及远处转移有关，但复发后经治疗仍可长期存活。国外有研究[13]报道MSO患者25年的累计复发率为7.5%，首次复发的平均年限为4年，5年及25年的生存率分别为92%、79%。王鑫等[14]分析了200例分化型甲状腺癌患者的碘治疗疗效，得出患者首次术后行^{131}I治疗的临床缓解率为68.5%，且认为肿瘤直径，临床分期晚期，中、高危复发危险度是影响疗效的独立危险因素。行全甲状腺切除辅助治疗的MSO患者需要终身服用甲状腺素片，但可抑制促甲状腺素（TSH）对残留肿瘤细胞的刺激，同时便于TG作为肿瘤标记物用作随访指标，大多数患者通过TG水平或^{131}I全身显像均能够有效的判定复发或转移[15]。目前对于MSO的治疗疗效评价未见相关报道，对于分化型甲状腺癌（DTC），^{131}I治疗能够降低绝大多数患者的复发率，并改善其长期预后[16]。本研究MSO患者术后行放射性^{131}I规律治疗，且每次^{131}I治疗后血清TG的表达均有明显的下降；^{131}I全身显像示转移灶及残余甲状腺随着^{131}I的规律治疗而逐渐被清除，证明了MSO远处转移患者的^{131}I辅助治疗的疗效显著，不过本研究只对1名MSO患者进行了分析，日后有望收集病例，整理相关文献得出较为代表性的疗效评价。

45，X特纳综合征合并中枢性性早熟一例报告

徐娜　何小景　刘洋

南阳市中心医院

目的:通过我院一例45，X特纳综合征合并中枢性性早熟的病例分析，总结特纳综合征合并中枢性性特点，提高对该病的认识。

方法:报道1例45，X特纳综合征合并中枢性性早熟患者的临床资料，并对相关文献进行复习。

结果:患儿，女，7.10岁，因“身高自幼低下”就诊，入院查身高118.4cm（P3以下），体重35Kg，患者双侧肘外翻，心肺腹查体未见明显异常，双侧乳房增大，可触及乳核，外阴呈幼女状，无阴毛、腋毛、阴道分泌物（TannerB2P1）。辅助检查：低血糖+左旋多巴激发试验示生长激素等值7.443ng/ml（出现在试验90min）；性激素：促卵泡刺激素 3.25 IU·L-1，促黄体生成素 0.25 IU·L-1，催乳素 153.5 uIU·mL-1，雌二醇 5.0 ng·L-1，睾酮 0.13 ug·L-1；骨龄：9.4岁；双侧乳腺彩超提示乳核增大，妇科彩超提示子宫增大，染色体结果示：45，X，未治疗。3月后患者门诊给予重组人生长激素治疗，后患者双侧乳房渐进性增大，为明确诊断，半年后完善GnRha试验峰值：黄体生成素12.95mIU·ml-1，（出现在60min），卵泡雌激素45.95mIU·ml-1（出现在90min），骨龄10.9岁，患者家属拒绝使用GnRha治疗，目前给予rhGH治疗8月身高增长8.2cm。

结论 :单体型特纳综合征可出现中枢性性早熟， rhGH治疗能够改善患儿身高。

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

一例青年女性Wernicke脑病病例报告

作者：舒伯辉　指导老师：康艳丽副主任医师

科室：开元院区全科医学科

【摘要】Wernicke脑病(WE)：指由于维生素B1（即硫胺素）缺乏引起的中枢神经系统的代谢性疾病。最常见病因为长期酗酒导致维生素B1吸收障碍。临床典型三主征表现为：精神症状或记忆力受损、眼征、共济失调。头颅MRI存在典型的表现。本文报道1例女性患者。

【关键词】Wernicke脑病(WE)；硫胺素；病例报道

临床资料

患者，女，22岁，以“纳差伴恶心20余天”为主诉入院。

现病史：20天以来患者无明显诱因出现纳差、恶心，无腹痛、腹泻，无心悸、胸闷等症状，至当地县人民医院就诊，诊断“抑郁状态”，给予抗抑郁药治疗（具体不详），患者拒绝服药。7天前无明显诱因出现晕厥，无口吐白沫、抽搐，遂打120至当地县中医院住院治疗，化验电解质示低钾血症（未见化验单），给予补钾等治疗后未再出现晕厥，但仍有纳差、恶心。今为求进一步诊治来我院，门诊以“急性胃炎并电解质紊乱”收住我科。发病以来患者神志清，表情淡漠，精神差，几乎不进食水，睡眠一般，体力明显下降，体重下降10kg。

既往史：平素身体良好；否认“肝炎、结核”等病史；否认手术、外伤史；否认输血及献血史；否认食物及药物过敏史；预防接种史随社会进行。

个人史：生长于原籍；无外地长期居住史；无疫区疫水接触史；无毒物接触史；无烟酒嗜好史；否认性病及冶游史。

婚育史：未婚未孕。

月经史：（14 ）3-4/25-26（2020.09.20），月经色量正常，周期不规律。

家族史：父母体健，1弟体健。否认遗传倾向疾患。

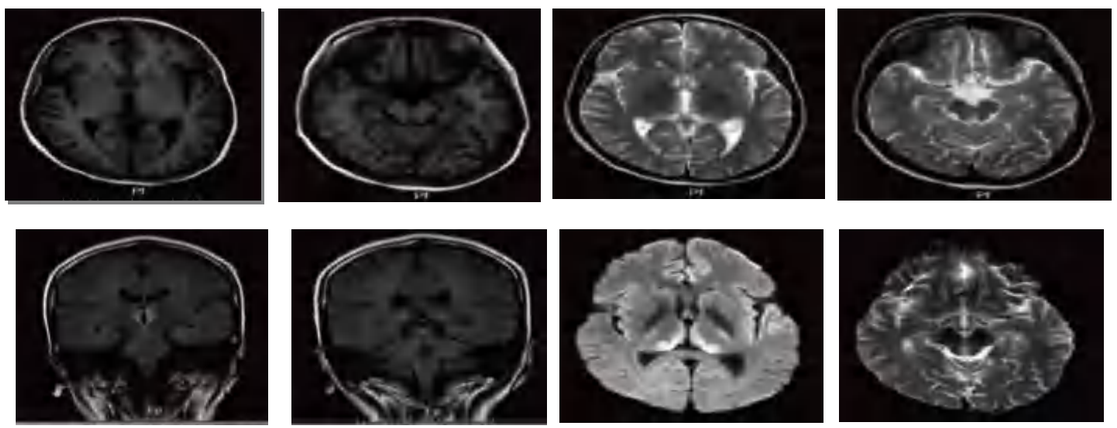
入院查体：T36.4℃ P113次/分 R19次/分 BP116/91mmHg 神志清，精神差，表情淡漠，自主体位，查体合作。体型消瘦。全身浅表淋巴结未触及肿大，双侧甲状腺未触及肿大。呼吸平稳，双肺呼吸音清，两肺未闻及干湿性啰音。心前区无隆起，心尖搏动不能明视，心前区未触及震颤，心界叩诊无扩大，心率113次/分，律齐，各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹软，无压痛、反跳痛，肠鸣音正常，双下肢无明显水肿。四肢肌力、肌张力正常，生理反射存在，双侧病理征阴性。

入院辅助检查：（2020-10-11我院）急诊肾功能及电解质示：尿素1.5mmol/L、肌酐33.21umol/L、血钾3.3mmol/L、血钠131mmol/L，急诊血常规未见明显异常。生化示：白蛋白39.7g/L、总胆红素30.5umol/L、直接胆红素12 umol/L、间接胆红素18.5 umol/L、丙氨酸氨基转移酶57U/L、天门冬氨酸氨基转移酶44U/L、尿素1.4mmol/L、肌酐34.54umol/L、血钾2.8mmol/L、血钠134mmol/L、镁0.6mmol/L、磷0.54mmol/L、钙2.02mmol/L。甲功未见异常。尿常规示：尿胆原（+-）、隐血（+1）、酮体（+1）、白细胞（+-）、红细胞5个/uL、白细胞17个/uL。尿微量肌酐比值：未见异常。粪便常规、血凝、感染性疾病筛查未见异常。入院心电图示：窦性心动过速 心率 107 次/分 心电轴右偏 T波改变。心脏彩超示：心动过速 心包少量积液。腹部及泌尿系彩超未见异常。

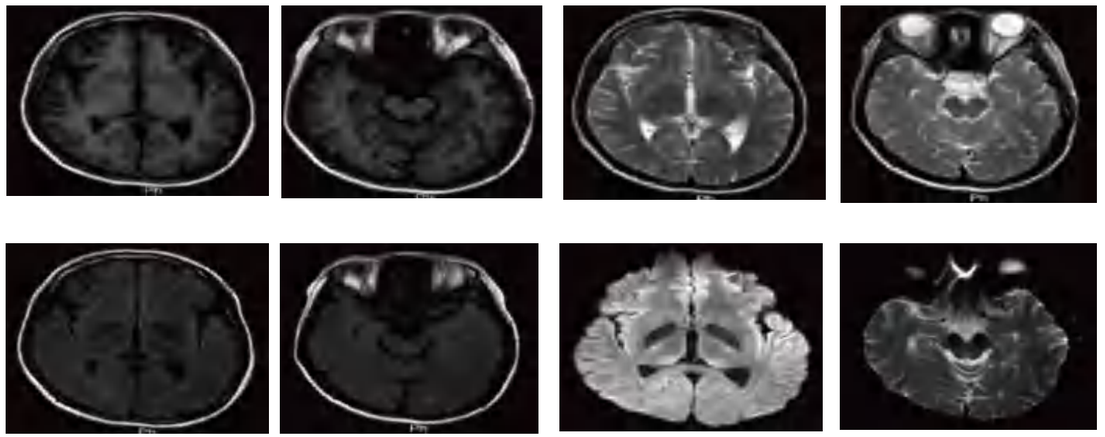
入院初步诊断：1.纳差查因：急性胃炎并电解质紊乱 其他？；2.窦性心动过速；3.抑郁状态；4.泌尿系感染?

诊疗经过：患者入院后给予补液、纠正电解质紊乱、促消化、护胃、营养支持。并请心理科会诊：追问病史得知近半年无明显诱因情绪低落明显，不愿出门，不愿与人交流。考虑抑郁状态，必要时专科医院治疗。住院第4天出现心慌、胸闷，复查心电图提示窦性心动过速，治疗上加用比索洛尔减慢心率。住院第6天出现吐字不清、行走不稳。神经系统查体：构音障碍，双眼可见水平及垂直眼震，双上肢肌力4级，双下肢肌力3级，双侧跟膝胫试验不能完成。行头颅MRI示：双侧丘脑内侧部、导水管周围对称性异常信号，考虑Wernicke脑病（具体见下）。请神经内科会诊考虑Wernicke脑病，治疗上给予补充大剂量甲钴胺、维生素B1治疗，加强营养支持治疗。经积极治疗上述症状明显好转，并再次复查头颅MRI颅内病变范围较前明显缩小（具体见下）。

治疗前



治疗后



最终诊断：1.Wernicke脑病；2.急性胃炎并电解质紊乱；3.窦性心动过速；4.抑郁状态。

讨论

Wernicke脑病(WE)：指由于维生素B1（即硫胺素）缺乏引起的中枢神经系统的代谢性疾病。最常见病因为长期酗酒等导致硫胺素的缺乏。临床上常见的典型三联征：

1.精神症状、意识障碍：如记忆受损、幻视、淡漠等；

2.眼症：眼震最为常见（尤其是双侧凝视性眼震），其次凝视性麻痹、复视、视乳头水肿等；

3.共济失调、步态障碍；

4.其他症状：低体温、低血压等。

临床诊断：目前主要采用的是2010年欧洲神经科学协会联盟（EFNS）发布的诊断标准：

1.膳食营养缺乏；2.眼征；3.小脑功能障碍；

4.精神状态异常或记忆损害（满足以上4条中至少2条即可高度怀疑WE）。

对于出现典型临床三联征，并且可以找到维生素B1缺乏诱因，可诊断为WE。但临床上多数缺乏典型三联征，此时影像学尤其是MRI及实验室维生素B1的检测能够为最终诊断提供重要线索。头颅MRI典型表现为：乳头体，丘脑，第三、四脑室旁，中脑导水管周围，延髓，小脑半球、小脑蚓部部位对称性稍长T1、稍长/长T2，T2Flair高信号，DWI呈不同程度高信号，增强无强化、无占位效应。

治疗：一旦明确诊断应立即给予大剂量维生素B1进行治疗和病因治疗，及时治疗预后大部分较好。

非典型先天性肾上腺皮质增生症-21羟化酶缺陷1例汇报

宋淑敏

郑州大学第五附属医院内分泌科医师

目的:在导致不孕的病因筛查中，非经典型先天性肾上腺皮质增生症常被漏诊，其中ACTH正常的病例更容易被忽视。拟通过分析1例非经典型21-羟化酶缺陷症的诊断经过，为临床诊断提供经验。

方法:总结临床资料：患者因不孕2年就诊，全身皮肤偏暗，上唇毳毛增多，颈部、腋窝等皮肤褶皱处色素沉着，腹部无紫纹，腋毛、阴毛分布正常，乳腺及外阴发育V期，无阴蒂肥大。彩超结果示子宫偏小，卵巢多囊样改变。输卵管造影通畅。葡萄糖耐量：空腹血糖5.3mmol/l，餐后1小时血糖11.29mmol/l，餐后2小时血糖8.95mmol/l；胰岛素空腹16.76mIU/L，胰岛素60分钟224.39mIU/L，胰岛素120分钟＞300mIU/L。性腺激素（卵泡期）:促卵泡生成激素7.20mIU/ml,促黄体生成激素 6.78mIU/ml,泌乳素 12.35ng/ml,雌二醇 41.00pg/ml,孕酮 2.280ng/ml,总睾酮1.23ng/ml。抗缪勒管激素9.57ng/ml(升高)。ACTH（8:00-16:00-00:00）:36.8-26.6-10.9pg/ml，COR（8:00-16:00-00:00）:365.5-139.8-27.3nmol/L。因孕酮、总睾酮升高为线索，进一步查17羟孕酮18.717ug/l（升高），睾酮3.14nmol/L（升高），雄烯二酮32.0nmol/L（升高），硫酸去氢表雄酮 7.41umol/l（正常）。肾上腺CT示左侧肾上腺增粗。21羟化酶基因测序结果示：c.844G>T(来源于父亲，为致病性变异)，c.1069C>T(来源于母亲，为疑似致病性变异)。

结果: 最终确诊非经典型21-羟化酶缺陷症。

结论:非经典型21-羟化酶缺陷症患者ACTH/皮质醇水平及节律可正常，孕酮、睾酮升高可作为诊断线索，17-OHP为诊断指标，基因检测为诊断的金标准。

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

复发性肾上腺嗜铬细胞瘤致异位ACTH综合征一例

解丽然

郑州大学第五附属医院内分泌科

【摘要】

目的：探讨复发性肾上腺嗜铬细胞瘤引起异位ACTH综合征的临床诊断和治疗。方法 结合文献复习，回顾性分析2020年4月我院收治的1例右侧复发性肾上腺嗜铬细胞瘤引起异位ACTH综合征患者的资料。患者女性，64岁，因发现血糖高7年，头晕、消瘦2月收入我院内分泌科。既往8年前曾行右侧肾上腺术肿瘤切除术，术后病理提示嗜铬细胞瘤，此次术前诊断考虑为复发性肾上腺嗜铬细胞瘤引起异位ACTH综合征，按嗜铬细胞瘤做术前准备，行腹腔镜右侧肾上腺肿瘤切除术。

结果：内分泌检查示促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质醇高于检测正常值10倍以上，且大、小地塞米松抑制试验不受抑制。血儿茶酚胺六项均明显升高，其中肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺、甲氧基肾上腺素及甲氧基去甲肾上腺素均高于检测正常值10倍以上。患者表现为顽固性低钾血症，胸部 CT 平扫未发现可疑异位 ACTH 来源。肾上腺CT示：左侧肾上腺增粗，右侧肾上腺术后改变，建议增强检查，右肾上腺区及右侧肾周多发占位，建议增强检查。进一步完善胸腹联合CT平扫+增强：右侧肾上腺区及右侧肾周多发占位，结合病史，考虑嗜铬细胞瘤复发及肾周多发转移可能。予常规剂量酚苄明作术前准备，行腹腔镜右侧肾上腺肿瘤切除术。病理提示右侧肾上腺嗜铬细胞瘤，免疫组化 CgA(+)，NSE(+)，Ki-67(+约2%)，Sny(+)，ACTH(-)。术后 ACTH 及皮质醇降至正常范围。术后3、6、12月复查提示儿茶酚胺及ACTH、皮质醇均处于正常范围，患者血压未再升高，血糖较前明显好转，体重逐渐恢复。

结论：复发性嗜铬细胞瘤引起异位ACTH综合征是一种罕见疾病，手术切除是有效治疗手段，术前需按照嗜铬细胞瘤完善术前准备。

POEMS综合征6例病例报告

秦玲 刘珂 王娜 张艳芝 邓会阳 冯金彪

河南科技大学第一附属医院 景华院区 血液内科，470003
通信作者：秦玲 Email：zzqq777@126.com

【摘要】

目的：POEMS综合征是一种少见的多系统受累单克隆浆细胞增殖性疾病，临床表现多样。

本文对POEMS综合征患者人群临床特点进行分析和总结，让更多医生认识本病，避免误诊和漏诊。

方法：回顾性分析 2009年 3月至 2021年 3 月河南科技大学第一附属医院血液内科收治的6例POEMS综合征患者的主要临床表现、辅助检查结果、诊断和治疗经过及随访资料，探讨诊疗特点。

结果：6例患者诊断时的中位年龄为49（29-67）岁。其中男性2例，女性4例。2例患者首诊于消化科，另外4例分别在血液内科、神经内科、呼吸内科、内分泌科确诊。从初次就医到明确诊断的中位时间为11.5（4～24 ）个月。所有患者在诊断时均有多发性周围神经病变、脏器增大、多浆膜腔积液、内分泌改变、M蛋白阳性、皮肤改变等典型表现，另伴有肺动脉高压（5例）、硬化型骨损害（2 例）、溶骨性损害（1例）、贫血（3例）等，无患者合并Castleman病。2016年以前诊断2例患者，1例予以马法兰为主的治疗方案，1例予沙利度胺为主的治疗方案；2016年以后诊断4例患者均予以硼替佐米为主的治疗方案。至随访结束，1例患者失访，余 5 例患者全部存活，中位生存时间54（18～145）个月。

结论：POEMS 综合征临床表现多样，容易误诊、漏诊，需花费较长时间确诊，临床医师应加强对该病的认识。合理、规范的治疗可让患者获得长生存。

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

巨型先天性黑色素细胞痣的分子机制及其与恶变的相关性研究

Study on the moiecular mechanism of the occurrence and development of giant congenital meianocytic nevi and its earty worning of canceration

河南科技大学第三附属医院 整形外科

[摘要]目的：本项目将在本研究组GCMN诊断治疗与病理研究的基础上，利用系统生物学研究的代谢组学、蛋白组学及基因组学方法，发展多组学融合方法，开展GCMN的代谢特征及分子机制研究。通过建立GCMN临床纵向队列研究，模拟GCMN的发生发展过程，获取不同病灶面积的GCMN患者的体液及组织的代谢轮廓，并与MM病例代谢特征进行相关性分析，在时间和空间维度动态识别GCMN发生发展的代谢模式动态变化规律，构建GCMN富集代谢子网络，探索GCMN形成的分子机制，从分子水平上为GCMN恶变预防、诊治和预警提供新的参考。

研究材料与方法：收集河南科技大学第三附属医院整形外科巨型先天性黑色素细胞痣患者200例，通过收集GCMN患者体液（血、尿）、病灶组织，灶旁正常组织以及健康人体液（血、尿），聚焦GCMN病理机理研究前沿，独辟蹊径地从整体代谢异常入手，在前期部分GCMN患者的体液和病灶组织代谢特征分析的基础上，结合GCMN病理研究与临床诊断，构建不同年龄和病灶面积的GCMN临床纵向研究队列，模拟GCMN的发生发展及恶变过程，整合蛋白质组学、代谢组学及基因组学等多源多组学代谢信息，构建GCMN富集代谢子网络。通过与MM代谢特征相关性比较，验证与优化GCMN代谢变化规律模型，在时间和空间维度动态识别疾病发生发展的分子机制，获取GCMN恶变的敏感分子生物标志物。

结果：我们的前期研究表明，GCMN发生、发展过程中除了明显的外观异常，往往还伴随着多条分子信号通路及多种代谢的异常。我们项目组应用代谢组学方法对GCMN患者病理组织进行研究我们成功收集了47例GCMN患者的病灶及病灶旁组织样本，利用基于NMR的代谢组学方法对其进行统计学分析。通过正交偏最小二乘判别分析(OPLS-DA)的结果及相应的排列实验和CV-ANOVA (p=4.22×10-10) 验证，表明巨痣患者的病灶及灶旁组织在代谢水平上有较显著的差异，并且我们通过严格的标准，筛选出了11种GCMN患者在组织样本上的特征性代谢物，分别是甘油磷酸胆碱、肌醇、牛磺酸、次黄嘌呤、甜菜碱、肌氨酸、焦谷氨酸、天门冬氨酸、甜菜碱、磷酸胆碱、甲基丙二酸和亮氨酸。对差异代谢物进行进一步的通路分析，确定了4条可能与巨痣病人体内代谢变化相关的代谢通路，主要涉及牛黄酸和次牛磺酸代谢，甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢，丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢以及磷酸肌醇代谢。进一步通过对GCMN病灶组织和病变周围正常皮肤组织进行转录组测序，获得两组样本的差异表达基因，通过GO注释和KEGG通路富集分析差异表达基因可能的作用，使用cytoscape中的MCODE和cytohubba插件筛选hub基因，初步结果表明两组基因表达差异性主要富集在皮肤发育、角质细胞分化、黑色素合成这些通路。预实验的结果和本项目组在多种临床疾病代谢组学研究成果，可为GCMN研究提供方法借鉴及方向性指导。

结论：从分子水平上深入研究，在时间和空间维度动态识别疾病发生发展的分子机制，帮助我们明确GCMN的病理机理，获取GCMN恶变的敏感分子生物标志物，进而为GCMN精准治疗解决GCMN手术切缘，早期恶变预警及临床诊断问题提供新的参考。

以晕厥为首发症状的Gitelman综合征1例

耿艳 张程昌 章雯 杨兵全 彭慧芳

南京市溧水区人民医院 河南科技大学第一附属医院

摘要目的：报道1例因晕厥而诊断出Gitelman综合征的病例，以期提高临床医生对该病的认识及诊治水平，减少误诊和漏诊。

方法：回顾性分析南京市溧水区人民医院2021年03月确诊的1例Gitelman综合征患者的临床资料，总结临床特点并进行文献复习。

结果：患者男性，32岁，否认高血压病史及特殊药物长期服用史，其父母非近亲结婚。3年前患者曾因晕厥发现低血钾，后于我院内分泌科住院诊治，完善相关检查后考虑Gitelman综合征可能，建议患者进一步行基因检测以明确，但患者拒绝，出院后自行停止口服补钾治疗。近3年有时感四肢乏力及麻木，无肌肉疼痛及夜尿增多，未定期复查电解质。3月前再次因晕厥于我院急诊就诊，急查血钾2.25mmol/L，血气分析提示代谢性碱中毒，心电图示窦性心动过速、T波异常，头颅CT未见明显异常，收入我科后监测血压正常，多次查血生化示低血钾、低血氯、低血镁，24小时尿钾与同步血钾提示肾性失钾，甲状腺功能、皮质醇节律及ACTH正常，肾素活性、血管紧张素II及醛固酮均升高，动态心电图、肾脏及心脏彩超未见明显异常。予以补钾及补镁治疗，单日补钾量最高达17.5g，复查血钾仍低于正常参考值范围下限，无明显四肢乏力及麻木，未再发生晕厥。为明确诊断建议患者及其亲属行基因检测，结果示在患者的SLC12A3基因上共检出6个突变位点，其中2个为致病突变（c.1456G > A、c.976delG），分别来源于母亲和父亲，另外4个为意义不明确变异，均来源于父亲；另在患者的SCN1B基因上检出1个意外不明确的变异，来源于父亲，该变异可能导致家族性心房颤动的发生，但患者及其亲属均无心房颤动病史。患者出院1月后复查血钾及血镁未达到目标值，无明显四肢乏力及麻木等症状，建议加用小剂量螺内酯后复查电解质，门诊随诊。

结论 ：1. Gitelman综合征的临床表现缺乏特异性，临床诊断更多依赖于实验室检查，基因检测是诊断该病的金标准。

2. 对于青年男性，以晕厥为首发症状，同时伴有难治性低钾血症的患者，需考虑Gitelman综合征可能。

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

线粒体糖尿病伴慢性遗传性胰腺炎复合突变家系报道

彭慧芳 付留俊 杨昆木 强军 陈殿森 刘婕 贾竹敏 张颖裕 胡可嫣 姜宏卫

河南科技大学临床医学院，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；2三门峡市中心医院湖滨分院，三门峡 472000；3河南科技大学第一附属医院影像中心，洛阳471003

通信作者：付留俊 Email: flj923@sina.com；姜宏卫 Email：jianghw@haust.edu.cn

【摘要】 目的 报道一例线粒体糖尿病伴慢性遗传性胰腺炎复合突变家系。方法 对河南科技大学第一附属医院2020年3月收治的一例线粒体糖尿病伴“长期上腹部疼痛”患者及其家系的临床特征、实验室资料进行分析，对家系成员进行线粒体及核基因组测序检测。结果 该家系7名成员检测到mt.3243A>G杂质性突变，其中3名成员同时检测到SPINK1 c.194+2T>C杂合突变，基因突变携带情况与临床症状相符。结论 对于符合线粒体糖尿病但伴随胰腺消化系统异常者应进行慢性胰腺炎相关的核基因测序检测；明确复合突变携带，对制定治疗方案有重要意义。

【关键词】线粒体糖尿病；慢性遗传性胰腺炎；SPINK1基因；复合突变

基金项目：洛阳市医疗卫生科技计划项目（1920017A）；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移转化项目（2018105）。

A report of mitochondrial diabetes mellitus complicated with chronic hereditary pancreatitis

Peng Huifang1, Fu Liujun1, Yang Kunmu2; Liu Jie1, Jia Zhumin1, Zhang Yingyu1, Hu Keyan1, Jiang Hongwei1

1Department of Endocrinology and Metabolism, The First Affiliated Hospital, and College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology; Luoyang City Clinical Research for Endocrinology and Metabolism, Luoyang, China 471003; 2Hubin branch of Sanmenxia Central Hospital, Sanmenxia, China 472000; Medical Imaging Center, The First Affiliated Hospital, and College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Luoyang, China 471003

Corresponding author：Fu Liujun, Email: flj923@sina.com; Jiang Hongwei, Email: jianghw@haust.edu.cn

【Abstract】 Objective To report a family of mitochondrial diabetes mellitus complicated with chronic hereditary pancreatitis. Method Analyze the clinical characteristics and laboratory data of the family with mitochondrial diabetes mellitus complicated with "chronic epigastric pain" admitted to the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology in March 2020. And mitochondrial and nuclear genomes sequencing were carried. Result The mt.3243A>G mutation was detected in 7 members of the family, and 3 of them were identified the SPINK1 gene c.194+2T>C heterozygous mutation. The gene mutations were consistent with clinical symptoms. Conclusion For patients with mitochondrial diabetes mellitus but accompanied by pancreatic digestive system abnormalities, it is necessary to carry out the nuclear gene sequencing test related to chronic pancreatitis. It is important to determine the complex mutation carrier for the development of treatment plan.

【Key Words】： Mitochondrial diabetes mellitus; Chronic hereditary pancreatitis; SPINK1 gene; Compound mutation.

Found Program：The science and technology plan medical and health project of Luoyang in China (grant no. 1920017A); Construction project of improving medical service capacity of provincial medical institutions in Henan Province (2017); The scientific and technological achievements transfer and transformation project of Henan sub-center of SCA (2018105).

一例妊娠糖尿病首诊的特殊GCK-MODY家系报道

彭慧芳，张文博，段倩雯，付留俊，姜宏卫

河南科技大学临床医学院，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；河南省遗传罕见病医学重点实验室，中国洛阳，471003

通信作者：姜宏卫 Email：jianghw@haust.edu.cn

病例资料：先证者（Ⅲ-5，图1）女性，30岁，以“妊娠6月，围产期血糖升高”为主诉入院。门诊查测空腹血糖5.99 mmol/L（参考值3.9~6.0 mmol/L）、HbA1c 5.4%（参考值4.5%-6.3%），尿糖、尿酮均阴性，无明显口干、多饮、多食、多尿，无视物模糊，无肢端麻木。本次为第二次妊娠，5年前孕第一胎时有妊娠糖尿病，予以饮食控制；1年前体检时查空腹血糖升高，未进行药物治疗。

体格检查：血压105/76mmHg，心率81次/分，身高160cm，体重62kg，无特殊面容，体型匀称，发育正常，脊柱及四肢活动正常，无畸形。

辅助检查：严格控制饮食后测餐后1小时血糖8.9mmol/L，餐后2小时血糖7.2mmol/L；空腹胰岛素1.65μU/mL（参考值2.60-24.90μU/mL），餐后1h胰岛素42.64μU/mL，餐后2h胰岛素37.98μU/mL，餐后3h胰岛素28.92μU/mL；血清总胆固醇6.29mmol/L（参考值2.26-6.00mmol/L），钾3.26mmol/L（参考值3.50-5.10 mmol/L），尿素2.4mmol/L（参考值2.50-7.10mmol/L），其余血常规值正常，肝肾功、尿常规、粪常规正常；尿微量白蛋白/肌酐<0.8ng/nmol（参考值0.00-2.50ng/nmol），尿微量白蛋白<5.0mg/L（参考值0.00-30.00mg/L），肌酐6.00mmol/L（参考值7.10-17.70mmol/L）；游离三碘甲状腺原氨酸（FT3）1.93pg/mL（参考值2.3-4.2pg/mL），游离甲状腺激素（FT4）1.09ng/dL（参考值0.89-1.76ng/dL），超敏促甲状腺激素（TSH3UL）3.042uIU/mL（参考值0.550-4.780 uIU/mL），抗甲状腺球蛋白抗体26.10IU/mL（参考值0.00-60.00IU/mL），抗甲状腺过氧化物抗体30.70IU/mL（参考值0.00-60.00 IU/mL）；眼底检查示双侧眼底动脉细；心电图、心脏及甲状腺彩超无异常。

家系资料：先证者儿子，4岁8月，测空腹血糖6.45mmol/L（参考值3.90-6.00），HbA1c 6.8%（参考值4.00-6.00）；父亲58岁，本次检测葡萄糖耐量异常：0 h，9.02 mmol/L（参考值3.89-6.11 mmol/L）；0.5 h，14.4 mmol/L（参考值7.8-9.00 mmol/L）；1 h，13.69 mmol/L（参考值7.8-9.00 mmol/L）；2 h，9.61 mmol/L（参考值3.89-7.8 mmol/L）；3 h，6.39 mmol/L（参考值3.89-6.1 mmol/L）；此前未关注过血糖，未有身体不适；两位姑姑发现血糖升高数年，饮食控制血糖为主，间断服用口服药；其余人无相关症状。

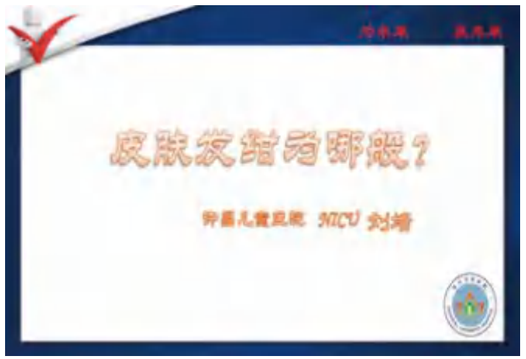
诊疗思路：患者家系中可见三代内均有糖尿病患者，且符合常染色体显性遗传模式，先证者首次起病年龄为25岁第一次妊娠期间，考虑单基因糖尿病不除外。家族中多名糖尿病患者主要以饮食控制血糖，患者在孕期，住院期间胰岛素调整血糖后，院外同样以饮食控制为主，定期监测血糖。

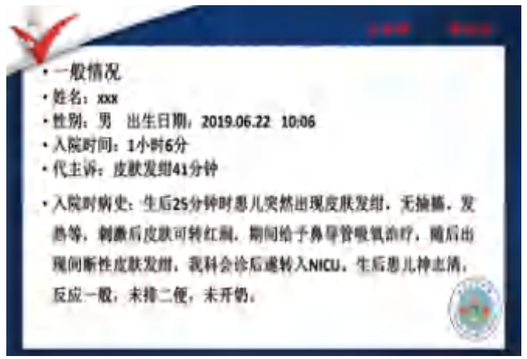
基因检测：在取得先证者及家系成员知情同意后，采集外周静脉血委托百世诺（北京）医学检验实验室进行先证者全外显子基因测序，可疑突变经Sanger测序及家系验证。先证者携带GCK基因c.793G>C（p.Glu265Lys）和BLK基因c.274G>C（p.Gly92Arg）杂合突变，父亲及2个孩子均携带GCK和BLK基因杂合突变，小姑携带GCK基因杂合突变，同父异母的弟弟携带BLK基因杂合突变

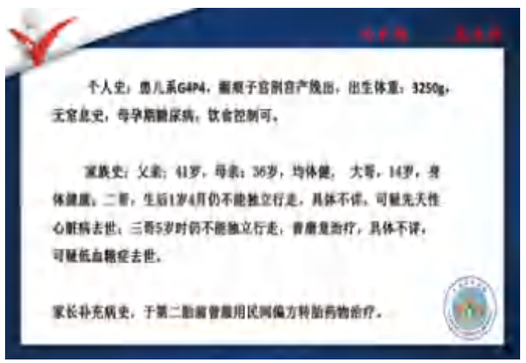
2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

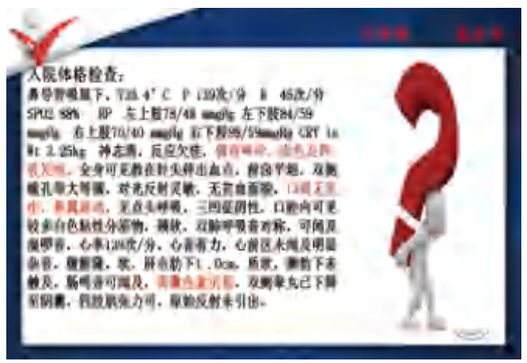
皮肤发绀为哪般？

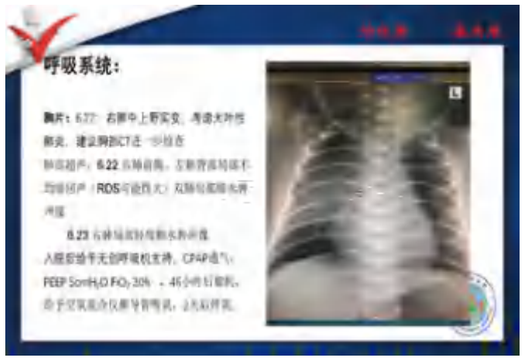
刘培

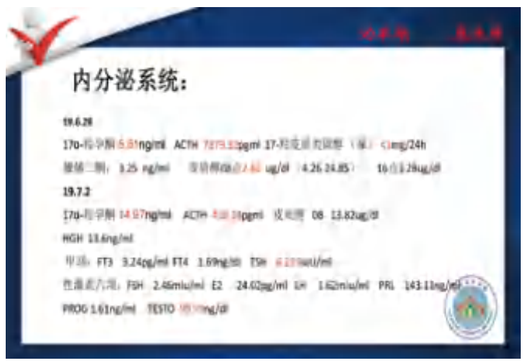


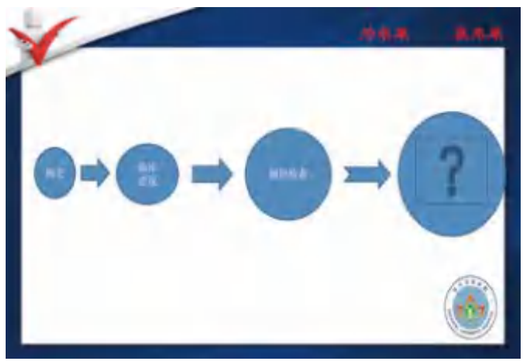




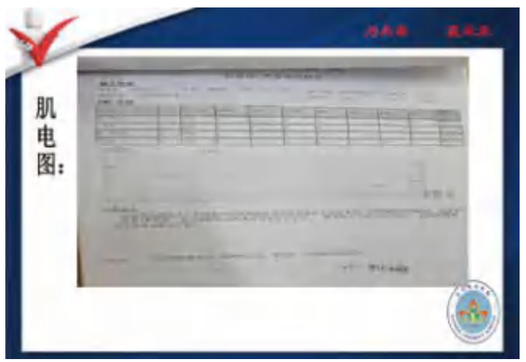



呼吸系统：
胸片：6.22：右侧中上野实变，考虑大叶性
肺炎，建议胸部CT进一步检查
肺应超声：6.22 右肺前侧、左肺背部均匀不
均细回声（RDS可能性大）双肺后部水肿
明显
6.23 右肺局部仍有肺水肿表现
入院后给予无创呼吸机支持，CPAP通气：
PEEP 5cmH2O FiO2 30% ，46小时后撤机，
给予空氧混合仪雾化管喂养，无后续异常。

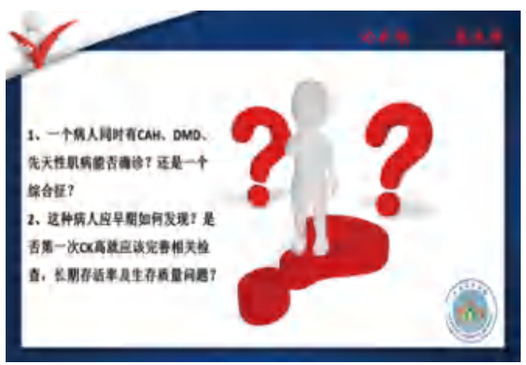

内分泌系统：
19.6.28
170-羟孕酮 6.81ng/ml ACTH 7275.32pgml 17-羟皮质类固醇（尿） <1mg/24h
睡前二期：3.25 ng/ml 皮质醇晚点人组 ug/dl （4.26 24.85） 16点1.28ug/dl
19.7.2
170-羟孕酮 14.97ng/ml ACTH 4.60 pgml 皮质醇 08 13.82ug/dl
HGH 13.6ng/ml
甲功：FT3 3.24pg/ml FT4 1.69ng/dl TSH 6.270uIU/ml
性激素六项：FSH 2.46miu/ml E2 24.02pg/ml LH 1.62miu/ml PRL 143.11ng/ml
PROG 1.61ng/ml TESTO 189.7ng/dl

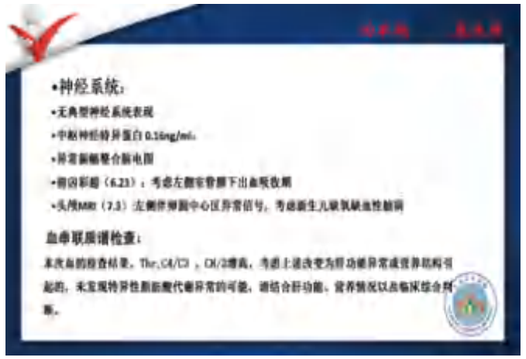

?

循环系统：
心超6.22 房间隔缺损（II型）5.5mm 左向右分流 动脉导管未闭 3.5mm 1.9EF69%
心超 6.23 房间隔缺损 5mm 左向右分流 1.9EF68%
心电图 17.2.1：1.窦性心动过速 2.不完全性右束支阻滞
心肌酶：6.22 AST 710.5↑ CK 1000.0↑ CK-MB 209.0↑ LDH 853.7↑ 3000
U/L
7.2 AST 271.7↑ CK 1046.7↑ CK-MB 129.0↑ LDH 516.0↑ 3000
U/L
7.4 AST 1327↑ CK 7992.0↑ CK-MB 286.0↑ LDH 1041.0↑ 3000
U/L
心肌钙蛋白 <0.10ng/ml


肌电图：

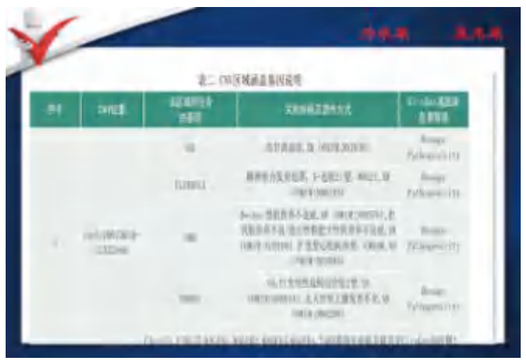
出院诊断：


1、一个病人同时有CAH、DMD、
先天性肌病能否确诊？还是一个
综合征？
2、这种病人应早期如何发现？是
否第一次CK高就应该完善相关检
查，长期存活率及生存质量问题？


•神经系统：
•无典型神经系统表现
•中枢神经特异蛋白 0.16ng/ml。
•异常脑电整合脑电图
•前囟鼓起（6.23）：考虑左侧宫管膜下出血吸收期
•头颅MRI（7.3）：左侧侧脑室中心区异常信号，考虑新生儿缺氧缺血性脑病
血串联质谱检查：
本次血的检查结果，Thr,C4/C3，C0/2增高，考虑上述改变为肝功能异常或营养结构引
起的，未发现特异性脂肪酸代谢异常的可能，请结合肝功能、营养情况以及临床综合判
断。

内环境：

trio全基因组CNV检测



补充：

- 2019.10.10：
- 血脂:甘油三酯10.11mmol/L,总胆固醇4.72mmol/L;
- 电解质：Na^+ 136mmol/L K^+4.8mmol/L Ca^{++} 2.60 mmol/L Cl^- 106mmol/L

病例特点：

最终诊断：XP21缺失综合征

治疗经过及随访：

1、给予患儿加强护理，避免饥饿，低脂、高热量饮食喂养，补液；

2、氨化可的松和氟氢可的松替代等治疗；

精神反应明显好转，脱水纠正，血电解质恢复正常，肌酸激酶、心肌酶和谷丙转氨酶均有下降。

•患儿目前已随访1年余(1岁9个月)，智力，运动发育落后于同龄人，可以扶桌子走，不会喊爸爸、妈妈，但是活动耐力较同龄儿差，不容易反复呼吸道感染。

随访

2021.3.25日复查

Xp21氨近基因缺失综合征（复合型甘油激酶缺乏症）

- 定义：指涉及染色体xp21区域不同大小片段的缺失，包括：Xpter一阿兰若岛眼病(AIED)一先天性肾上腺皮质功能低下(AHC)一甘油激酶缺乏症(GKD)一杜氏肌营养不良(DMD)一慢性肉芽肿病(CGD)一McLeod表型(XK)一视网膜色素变性(RP)一鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏(OTC)。
- 最常累及AHC、GKD和DMD这3个疾病基因位点，临床上常需被误诊为其中的一种疾病。

先天性肾上腺皮质发育不良（AHC)

病因：一种罕见的x连锁隐性遗传病，由DAX1/NROB1基因突变所致。

机制：DAXI/NROB1基因位于下丘脑、垂体、肾上腺以及性腺表达，其突变可导致肾上腺皮质发育障碍，类固醇激素合成缺陷，下丘脑GnRH细胞、垂体产生LH和FSH的细胞发育障碍以及睾丸发育不良。

鉴别：CAH 一般发病年龄、临床表现和血生化检查上很难与失盐型先天性肾上腺皮质增生症进行鉴别。

先天性肾上腺皮质发育不良

临床表现：

1、出生后数周至数月内以肾上腺皮质功能低下为首发症状

2、临床表现为生长缓慢、低钠血症和高钾血症等失盐症状、low血糖型黑色素沉着，严重者可导致肾上腺危象而死亡。

3、部分患儿早期以失盐症状为著而不伴有低血糖。

4、存活至青春发育期的患儿会出现低促性腺激素性的性腺发育不良；

鉴别：先天性肾上腺皮质增生症

	ACH	CAH
病因	X连锁，NROB1基因异变(DAX1)基因缺失导致对ACTH敏感性下降	常染色体隐性遗传，类固醇合成途径酶缺陷导致皮质醇合成减少
临床表现	1、肾上腺功能不全：乏力、低血糖、皮肤色素沉着、失盐性肾病表现； 2、性发育表现为正常或减退，女孩在青春发育期的乳房无发育或发育不良。	1、肾上腺功能低下； 2、男孩青少年生殖器表现，如睾丸增大、阴茎增长、女性男性化特征。
ACTH刺激实验结果	血皮质醇、17-羟孕酮等类固醇合成产物明显低于正常，ACTH明显增高。	17-羟孕酮等类固醇合成产物明显高于正常，ACTH轻度增高。
肾上腺影像	肾上腺增大，可伴钙化灶	肾上腺没有增大

杜氏肌营养不良（假肥大性肌营养不良）

为X-连锁隐性遗传，一般男性发病，占出生男婴的20-30/10万例发病。

病因：是由于DMD基因缺陷导致肌细胞膜上的肌营养不良蛋白功能异常，细胞膜受损伤，出现进行性坏死，再生，临床出现肌无力的症状与体征。

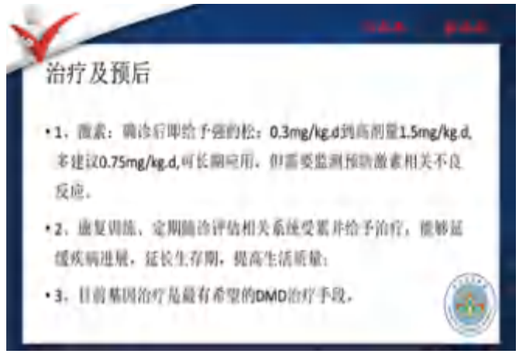
DMD基因位于Xp21.2-3，是迄今人类最大的基因，突触两侧的蛋白特异的肌营养蛋白(dystrophin)分布于骨骼肌、心肌的细胞膜上，保护肌细胞膜在机械收缩时不受损伤，缺乏时导致膜通透性增加，血清肌酶升高为改变时不受影响，最终造成肌肉进行性坏死。

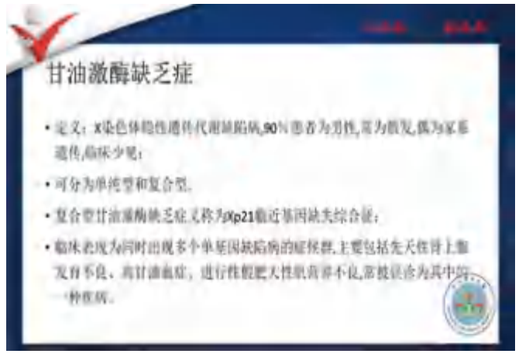
杜氏肌营养不良

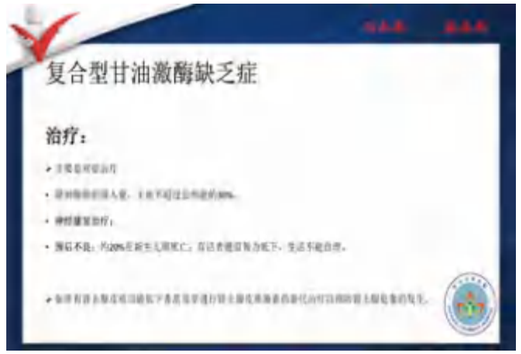
- 临床表现：
- 杜氏肌营养不良在儿童期起病。
- 表现为运动发育轻度迟滞，骨骼肌进行性无力萎缩，影响整体运动功能，逐渐出现步态异常，上肢活动受限，自然病程常在10岁左右丧失行走能力，此后出现脊柱侧弯、关节挛缩、呼吸肌无力、扩张性心肌病，20岁左右因呼吸衰竭、心功能衰竭死亡。

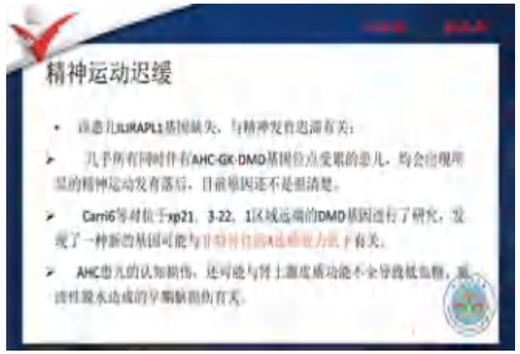
鉴别：贝氏肌营养不良：

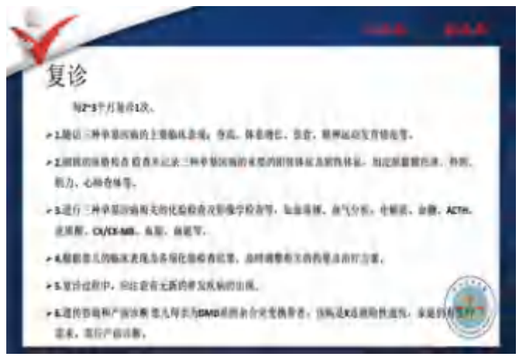
- 起病晚，进展慢，多于16岁丧失独立行走能力，寿命可达40-50岁；
- 肌肉活检：肌细胞营养不良含量减少；

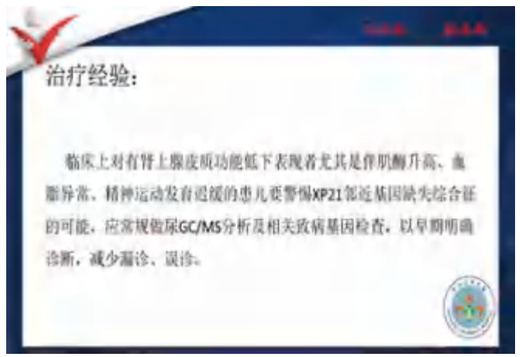






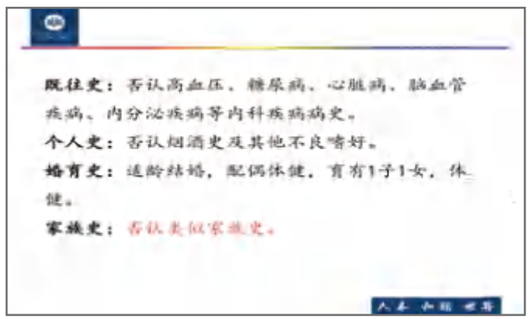


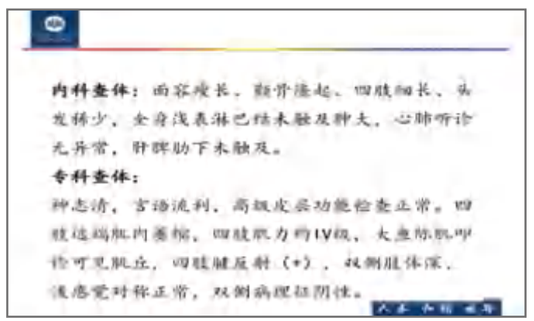




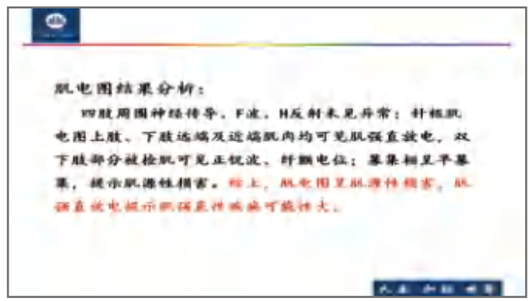
强直性肌营养不良症

桓志华





定位诊断思路



肌强直电位

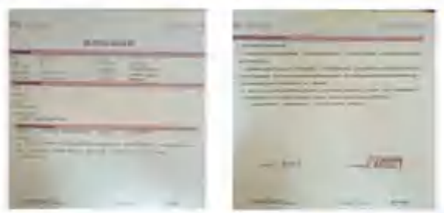
肌强直电c

定性诊断思路

辅助检查

心电图： 窦性心律，I度房室传导阻滞
眼科检查： 轻度白内障
空腹血糖： 6.5mmol/l
心肌酶： 正常
头颅MRI： 未见明显异常
性激素六项： 孕激素、雄激素降低
余生化检查未见明显异常

基因检测：DMPK基因CTG三核苷酸重复次数 >100次，符合DM1致病特征



强直性肌营养不良

◆成人中常见的肌营养不良疾病，其全球发病率2-14/100万
◆遗传性肌病：多核苷酸系列异常重复扩增所致
◆基因突变分型：DM1型和DM2型

◆**DM1型：** 19q13.3编码蛋白激性肌强直蛋白激酶（DMPK）基因的3'端非翻译区三核苷酸CTG序列异常重复扩增所致，正常人CTG重复次数≤37次
◆**DM2型：** 3q21.3的锌指蛋白9（ZNF9）基因第一内含子中四核苷酸CCTG重复序列异常扩增所致，正常人CCTG重复次数11-26次

临床特点

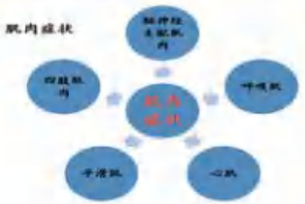
◆骨骼肌受累合并多系统病变
◆根据发病年龄可将DM1型：
•先天型
•儿童型
•经典成人型
•晚发型

经典成人型DM1

•最常见，青春后期发病，男多于女
•DMPK基因中CTG重复次数与DM1严重程度及发病年龄呈正相关，即CTG重复次数越多，发病年龄越早，病情越重
•肢无力、萎缩，张反直为主要症状
•眼、心脏、神经及内分泌系统等

临床表现

一、肌肉症状



四肢肌肉：
肌无力及肌萎缩通常由远，手部小肌肉及伸肌肌力弱，易误诊为运动神经元病
晚期可累及近端肌肉（肩甲带肌和骨盆带肌）

脑神经支配肌肉：
面肌、咀嚼肌、胸锁乳突肌受累为本病一个特征
典型表现： 颞肌、咀嚼肌萎缩，颧骨突出，面容瘦长
典型体征： 胸锁乳突肌萎缩，颈部细长，伸颈肌力弱，头前倾

心肌：
心肌受累在本病受累十分常见，为死亡主要原因
90%患者有心律失常，常有I度、II度房室传导阻滞

呼吸肌：
可出现呼吸肌力弱、膈肌抬声重，造成呼吸功能障碍，X线可见膈肌抬高

平滑肌：
食管下段蠕动减慢，出现吞咽困难
直肠蠕动异常可出现顽固性便秘、便秘
一般情况下排尿功能很少受影响

肌强直：
动作性肌强直——握拳或咀嚼时放松困难，重复动作后减轻
叩击性肌强直——叩击骨骼肌时叩击部位肌肉收缩后不易松弛
多见于舌肌，手部肌肉，前臂肌肉

双手紧握拳后张

叩击"肌丘

人本 和谐 世界

二、眼部表现：
白内障为主要眼部合并症

三、内分泌系统：
男性睾丸萎缩，原发性输精管变性，但Leydig细胞不受损，不影响生育能力
女性月经不规律，卵巢功能低下
糖耐量异常，糖尿病

人本 和谐 世界

四、羊壳及皮肤改变：
大部分男性患者出现羊壳，可能与性腺功能下降有关
皮肤钙化，上皮癌发生率增加

五、中枢神经系统：
部分患者可有精神迟钝、沉浸、智能减退

人本 和谐 世界

辅助检查

◆肌电图：肌强直及肌源性损害双重改变

◆肌肉活检：1型肌纤维萎缩，2型肌纤维肥大，可见肌浆块和环状纤维，以及肌纤维坏死和增生

◆基因检测：DMPK基因的3'端非翻译区三核苷酸CTG异常异常重复扩增所致

◆血清肌酸激酶：正常或轻度升高

人本 和谐 世界

鉴别诊断

◆先天性肌强直：婴儿或儿童期起病，全身骨骼肌普遍强直、肥肥大，能应运动自，但肌力减弱，无肌萎缩和内分泌改变

◆先天性副肌强直：由生后持续存在面部、手部肌肉及上肢远端肌肉遇冷后肌强直和无力，在温暖环境下迅速缓解，叩击性肌强直明显

◆高钾性周期麻痹：10岁前起病，遇缓性瘫痪伴肌强直，发作时血钾水平升高

人本 和谐 世界

治疗

◆控制肌强直：卡马西平、拉莫三嗪、苯妥英钠等

◆保持肌肉功能：物理及康复治疗

◆监测治疗心律失常

◆白内障手术治疗

人本 和谐 世界

预后

◆起病越早，预后越差，保持肌肉功能：物理及康复治疗

◆症状严重者多在40-50岁死于心脏病

◆症状轻者可接近正常寿命

人本 和谐 世界

Thanks!

人本 和谐 世界

· 362 · 中华内分泌代谢杂志 2021 年 3 月第 37 卷第 3 期 Chin J Endocrinol Metab, March 2021, Vol. 37, No. 3

ENDO CARE

· 内分泌疾病管理继续教育 ·

新型降糖药物在三种常见青少年的成年起病型糖尿病亚型上的应用

段倩雯 彭慧芳 马瑜理 姜宏卫
河南科技大学临床医学院，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，河南省遗传罕见病医学重点实验室，洛阳 471003
通信作者：姜宏卫，Email：jianghw@haust.edu.cn

【摘要】 青少年的成年起病型糖尿病（maturity-onset diabetes of the young，MODY）是一种异质性的单基因糖尿病，其中 MODY1、MODY2 和 MODY3 是常见的 MODY 亚型。近年来胰升糖素样肽 1 受体激动剂（GLP-1RA）、二肽基肽酶 4 抑制剂（DPP-4i）、钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂（SGLT2i）与葡萄糖激酶激动剂（GKA）等新型降糖药物在治疗糖尿病方面取得了良好的进展，本文结合目前最新的基础及临床证据，对上述三种 MODY 的发病机制、临床特征、关于新型降糖药物的诊疗进展作一综述，旨在为 MODY 的诊疗开拓更为安全有效的新方法。

【关键词】 青少年的成年起病型糖尿病；肝细胞核因子 1α；葡萄糖激酶；肝细胞核因子 4α；新型降糖药物

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移转化项目（2018105）

DOI：10.3760/cma.j.cn311282-20200515-00354

Application of new hypoglycemic drugs of the three most common types of maturity-onset diabetes of the young

Duan Qianwen, Peng Huifang, Ma Yujin, Jiang Hongwei
Medical Key Laboratory of Hereditary Rare Diseases of Henan, Luoyang City Clinical Research for Endocrinology and Metabolism, Department of Endocrinology and Metabolism, the First Affiliated Hospital, and College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China
Corresponding author: Jiang Hongwei, Email: jianghw@haust.edu.cn

【Summary】 Maturity-onset diabetes of the young (MODY) is a heterogeneous monogenic diabetes, in which MODY1, MODY2, and MODY3 are the most common subtypes. In recent years, new hypoglycemic drugs such as glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA), dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4i), sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i), and glucokinase activators (GKA) have made good progress in the treatment of diabetes. Based on the latest basic and clinical evidence, the article reviews the pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment progress of new hypoglycemic drugs of the above three types of MODY, aiming to develop safer and more effective new ways for the diagnosis and treatment of MODY.

【Key words】 Maturity-onset diabetes of the young; Hepatocyte nuclear factor 1α; Glucokinase; Hepatocyte nuclear factor 4α; New hypoglycemic drugs

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

DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20200515-00354

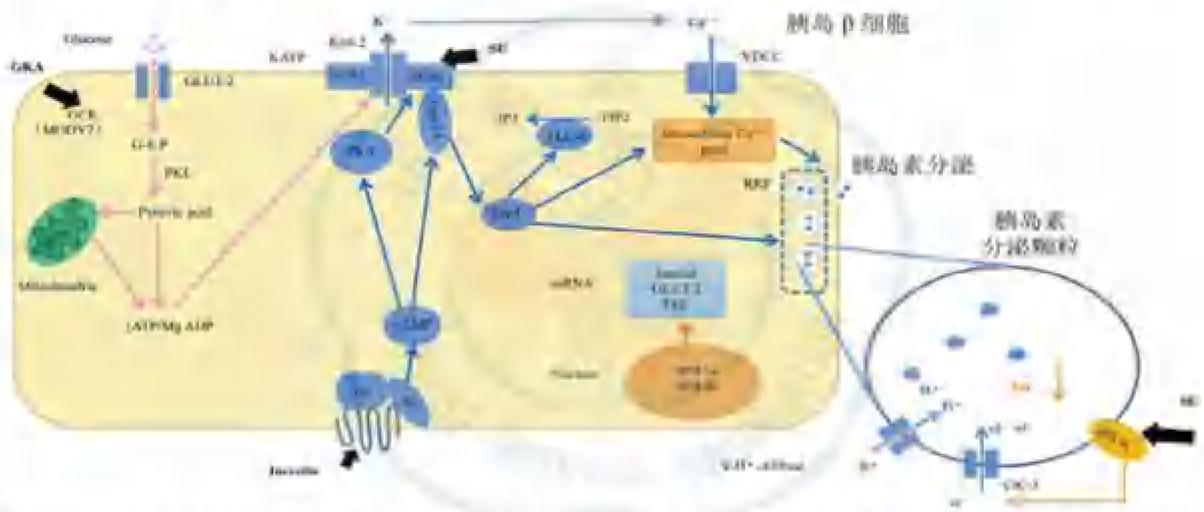
青少年的成年起病型糖尿病（maturity-onset diabetes of the young，MODY）由参与 β 细胞发育和胰岛素分泌的基因突变引起，是最常见的单基因糖尿病。随着基因诊断与生物标志物的广泛应用，越来越多的 MODY 患者被确诊并且精细分型，目前发现至少 14 种不同的基因突变，其中肝细胞核因子（HNF）1α、葡萄糖激酶（GCK）、HNF4α 突变最为常见，约占所有 MODY 的 90% 以上[1-2]。MODY 的一般特点有：常染色体显性遗传，起病年龄较早（至少 1 例家庭成员在 25 岁之前发作）；未进行胰岛

素治疗时无酮症酸中毒的病史；诊断后至少 5 年胰岛素需求低或不需要胰岛素；缺乏针对胰岛细胞的自身抗体[3-4]。MODY 由于发病机制相对明确，临床诊疗更易实现精准治疗，但既往 MODY 的药物选择较为单一，并且存在低血糖等风险，现总结新型降糖药物在 HNF4α-MODY（MODY1）、GCK-MODY（MODY2）与 HNF1α-MODY（MODY3）上的诊疗进展，并通过研究药物基因学与 MODY 发病机制的相互关系发掘新的治疗靶点。

一、三种常见 MODY 的发病机制及临床特征

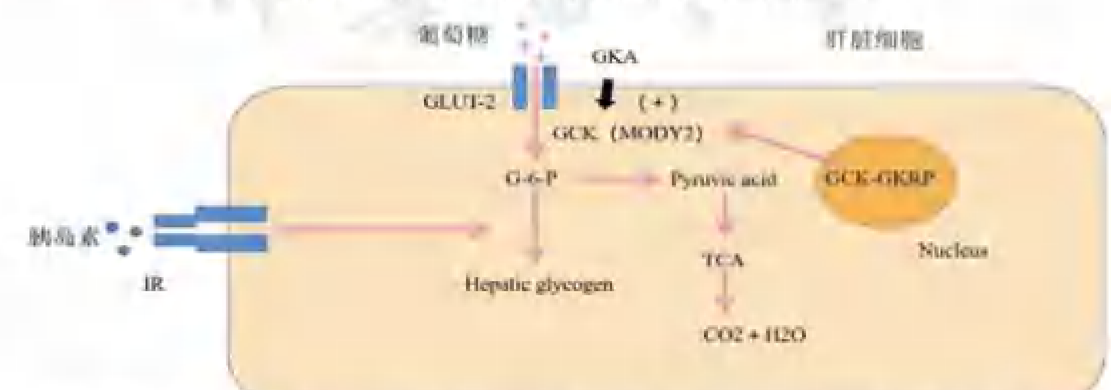
HNF1α 基因在胰腺、肾脏、肝脏等器官中表达，突变的 HNF1α 以单倍体不足或显性负性方式的机制通过影响 β 细胞分化与编码胰岛素以及糖酵解相关基因表达，致使 β 细胞发育不良、代谢-分泌偶联受损，最终导致进行性胰岛素分泌减少，临床上表现为 MODY3（图 1）[5]。MODY3 患者通常非肥胖，缺乏胰岛素抵抗的特征，空腹和餐后 2 h 血糖浓度之间有很大的上升，可以表现出胰腺外的症状，如肾性葡萄糖尿症[5-6]。HNF4α 调控多种基因表达，是 HNF1α 的主要激活因子，其杂合突变导致的 MODY1 临床表型与 β 细胞功能异常与 MODY3 相似，不过 HNF4α 突变可表现为婴儿期高胰岛素低血糖，并在青春期或成年期进展为糖尿病[1-3]。MODY1 与 MODY3 发生微血管或大血管的风险应与 1 型糖尿病和 2 型糖尿病相似，良好的血糖管理有助于降低患者并发症发生率。

GCK 是葡萄糖代谢的第一个限速酶，主要在肝细胞和胰腺 β 细胞中表达。GCK 的杂合失活突变使葡萄糖刺激胰岛素分泌与肝糖原合成的设定点增加，基础血糖升高，引起 MODY2（图 1）[7]。此外肝脏中 GCK 突变影响葡萄糖激酶调节蛋白（GKRP）与 GCK 相互作用，可能导致核定位错误参与餐后血糖



注：MODY：青少年的成年起病型糖尿病；Glucose：葡萄糖；GLUT-2：葡萄糖转运蛋白 2；GCK：葡萄糖激酶；G-6-P：葡萄糖-6-磷酸；PKL：丙酮酸激酶；Pyruvic acid：丙酮酸；Mitochondria：线粒体；TCA：三羧酸循环；GKA：葡萄糖激酶激动剂；Incretin：肠促胰素；Gs：G 蛋白；AC：腺苷酸环化酶；cAMP：环磷酸腺苷；PKA：cAMP 依赖性蛋白激酶；Epac2A：鸟嘌呤核苷酸交换因子；Rap1：Ras 样的小分子 G 蛋白；PIP2：磷脂酰肌醇 4,5 二磷酸；IP3：三磷酸肌醇；PLC：磷脂酶 C；RRP：易释放池；VDCC：电压依赖性钙通道；KATP：ATP 敏感性钾通道；SUR1：亚基磺脲类受体 1；Kir6.2：内向整流亚基；Nucleus：细胞核；Insulin：胰岛素；Intracellular Ca^{2+} pool：细胞内钙池；SU：磺脲类药物；V-H^+-ATPase：V-型质子泵

图 1　MODY1、MODY2 与 MODY3 在胰岛 β 细胞发病机制与药物作用途径



注：MODY：青少年的成年起病型糖尿病；Hepatocyte：肝脏细胞；Insulin：胰岛素；IR：胰岛素受体；Glucose：葡萄糖；GLUT-2：葡萄糖转运蛋白 2；G-6-P：葡萄糖-6-磷酸；Pyruvic acid：丙酮酸；Hepatic glycogen：肝糖原；GKA：葡萄糖激酶激动剂；GCK：葡萄糖激酶；TCA：三羧酸循环；GKRP：葡萄糖激酶调节蛋白；Nucleus：细胞核

图 2　MODY2 在肝脏细胞发病机制及药物作用途径

异常（图 2）[8]。一般来说，MODY2 患者在临床上表现为稳定、无症状、轻度空腹高血糖。MODY2 在我国的患病率约为 0.21%，常因起病隐匿而被忽略，尽管患者有长期慢性轻度高血糖症存在，但微血管及大血管并发症发生率较低，且有这种突变的患者通常不需要治疗[9-10]。

二、新型降糖药物对三种常见 MODY 亚型的诊疗进展

1. 二肽基肽酶 4 抑制剂（DPP-4i）与胰升糖素样肽 1 受体激动剂（GLP-1RA）：DPP-4i 与 GLP-1RA 是基于肠促胰素的降糖药物，能够促进胰岛 β 细胞释放胰岛素，同时抑制胰岛 α 细胞分泌胰升糖素，从而降低血糖水平，且不易诱发低血糖和增加体重。尽管 HNF1α 突变的糖尿病患者肠促胰素作用减弱，但仍有临床证据表明上述 2 类药物在 MODY3 治疗的潜力[11]。3 例血糖控制欠佳的 MODY3 患者（突变位点不同）在磺脲类药物或胰岛素为基础用药的基础上加用 DPP-4i 后血糖得到改善。其中，2 例患者在接受沙格列汀、维格列汀治疗后，3 个月随访期间其 β 细胞功能表现出明显改善，并且未出现低血糖以及其他不良反应，患者体重保持稳定[12-13]。在一项研究磺脲类药物与肠促胰素——胰升糖素样肽 1（GLP-1）和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽结合的促胰岛素特性临床试验中发现，磺脲类药物+葡萄糖依赖性促胰岛素多肽和磺脲类药物+GLP-1 结合时对 MODY3 患者的胰岛素分泌具有超加性作用，且无论短期还是长期（6 周）激动胰升糖素样肽 1 受体（GLP-1R），MODY3 患者的空腹及餐后胰升糖素水平并未发生明显改变[14]。DPP-4i 在 HNF4α 突变患者中也表现出良好的降糖作用，这种效果达磺脲单药治疗期间，患者得到了至少 18 个月的充分血糖控制并且无低血糖等不良反应[15]。

在一项 MODY3 患者中进行的随机、双盲、交叉试验发现，利拉鲁肽与格列美脲相比空腹血糖无明显差异，但对于餐后血糖升高，格列美脲作用更好一些，不过格列美脲发生轻度低血糖的风险比利拉鲁肽几乎高 10 倍[16]。MODY3 患者应用利拉鲁肽后可成功过渡到 GLP-1RA 单药治疗，加用磺脲类药物能够进一步改善血糖[17]。艾塞那肽对于肥胖的 MODY3 患者可达到持续血糖控制以及减重增益[18]。胰岛素或磺脲类药物治疗的 MODY3 患者也可以成功过渡到 GLP-1RA 单药治疗，在此期间 GLP-1RA 与磺脲类药物联合策略能够改善 HbA_{1c}，但低血糖事件大幅度增加，而单药治疗不仅能够长期（最长为 3 年）稳定血糖，同时降低低血糖风险，但由此而来的减重问题值得注意[19-20]。另有 2 例 MODY1 患者中也见到类似的降糖效应，应用 GLP-1RA 后 HbA_{1c} 得到改善，低血糖事件减少[21]。

HNF1α 与 HNF4α 缺陷引起胰岛 β 细胞糖代谢产生 ATP 浓度降低从而影响胰岛素分泌[5]。MODY1 与 MODY3 对低剂量的磺脲类药物敏感可能是因为磺脲类药物绕过了 ATP 降低的影响，直接与 ATP 敏感性钾通道（KATP）的亚基磺脲类受体 1 结合促进通道关闭[22]。对于 GLP-1RA 与 DPP-4i，尽管其 cAMP 途径受到糖代谢产生 ATP 影响，肠促胰素及其类似物与 GLP-1R 结合后仍能放大 cAMP 介导的胰岛素分泌途径，这可能是因为 GLP-1RA 通过活化的 Ras 样的小分子 G 蛋白（Rap1）刺激磷脂酶 C（PLC）-ε 水解磷脂酰肌醇 4,5 二磷酸（PIP2）生成三磷酸肌醇（IP3），增加了 KATP 对 ATP 的敏感性从而促进胰岛素的分泌，同时 GLP-1 的葡萄糖依赖性可以降低低血糖的发生风险[23]。有报道 MODY3 患者餐后胰升糖素反应升高[24]。DPP-4i 和 GLP-1RA 也可通过抑制胰升糖素增强降糖效果，这些是磺脲类药物治疗所缺乏的。

胰岛素促泌剂或其他降糖药物治疗血糖控制欠佳、低血糖风险高的 MODY1 与 MODY3 患者可以首先考虑应用 GLP-1RA。GLP-1RA 与 DPP-4i 可以作为磺脲类药物的辅助用药，增强胰岛素分泌，但应注意低血糖问题，可以根据磺脲类药物种类予以调整剂量[25]。不过临床上报道了 1 例对磺脲类药物、GLP-1RA 与 DPP-4i 均无效的 MODY1 病例[26]。既往也发现在显性负性 HNF1α 过表达的小鼠中二肽基肽酶-4（DPP-4）抑制的效率显著降低[27]。这提示不同基因突变对于药物反应可能存在差异，因此需要对不同基因突变体系和药物基因组学进行更为深入的评估研究。

2. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂（SGLT2i）：SGLT2i 以其良好的降糖作用和肾脏与心血管获益作为合并糖尿病肾病 2 型糖尿病患者的推荐用药，可阻断位于肾脏近端小管中的肾脏和与高容量葡萄糖转运蛋白（SGLT2）产生尿糖来降低血浆葡萄糖水平[4]。SGLT2 基因敲除小鼠中观察到链脲佐菌素诱导的糖尿病的血糖水平降低[28]。在 Hohendorff 等[29]的研究中，首个单剂量 SGLT2i 作用于 MODY 患者的短期（24 h）结果显示 MODY2 与 MODY3 患者比起 2 型糖尿病患者有更高的尿糖，并且 MODY2 与 MODY3 相比并无差异，二者空腹血糖显著降低。

MODY3 患者中，由于 SGLT2 转录依赖于 HNF1α，表现为 SGLT2 的表达水平降低，SGLT2i 由于缺乏作用靶点，在 MODY3 作用效果可能较差[30]。但 MODY3 与 MODY2 相比并无明显差异，作者认为可能是由于 SGLT2i 作用效果与 SGLT2 蛋白非线性相关[31]。在链脲佐菌素诱导的野生型与 SGLT2 基因敲除糖尿病小鼠中，SGLT2 的缺乏降低了糖尿病小鼠的肾小球葡萄糖滤过率，尽管肾葡萄糖重吸收减弱，但糖尿无明显差异，从另一角度印证了上述结果[32]。但目前由于 SGLT2i 在 MODY 患者应用稀少，因此 SGLT2i 对 MODY3 具体作用需要进一步临床试验提供证据。

MODY2 患者一般不需要药物治疗，但应明确是否合并其他类型糖尿病。日本 78 例 MODY2 报告中发现有 2 例患者接受胰岛素治疗，7 例患者接受口服降糖药治疗，从中一些患者提示存在胰岛素抵抗并且空腹血糖显著升高[33]。在一项关于挪威 122 例 MODY2 患者的研究中，有 15 例进行口服降糖药或胰岛素治疗，队列中有成员合并 1 型糖尿病或 2 型糖尿病[34]。中国关于 MODY2 人群研究中也发现与无胰岛素抵抗患者相比，胰岛素抵抗患者的 HbA_{1c} 水平显著升高，因此对于这些患者应予以药物或胰岛素治疗[35]。单剂量的 SGLT2i 能够显著降低 MODY2 患者的空腹血糖，SGLT2i 作用于肾小管 SGLT2，以排出糖尿为特征，避开了因 GCK 突变而受损的 β 细胞功能障碍从而达到降低血糖的效果，因此 SGLT2i 可能是一种更为有效的选择[29]。

3. 葡萄糖激酶激动剂（glucokinase activators，GKA）：GKA 能够同时作用于胰岛细胞与肝脏，通过增加酶的活性达到降糖效果（图 1,2），从机制上看似乎对于 MODY2 患者具有良好的

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

肥胖者[11]。除了刺激胰岛素分泌,GKA 还可能通过上调胰岛素受体底物 2 从而改善高血糖诱导的 β 细胞凋亡[20]。近年来针对 GKA 的研究更多集中在 2 型糖尿病,第四代 GKA 药物 dorzagliatin 在 II 期临床试验发现该药物在不增加低血糖风险情况下能够通过增强 GCK 对葡萄糖的敏感性改善 β 细胞功能,并且取得良好的血糖控制[33]。在 GCK 突变的细胞模型中发现,GKA 可以增加 GCK 的活性,但对于不同突变反应存在差异,可能是因为 GCK 突变可导致 GCK 不同的变构活性[34]。这表明 GKA 可能对于 MODY2 没有普遍作用,不过随着 GKA 研究的不断深入,这种问题可能会得到解决。

三、结论

对于已诊断出 MODY1 与 MODY3 患者,GLP-1RA 可能是优于磺脲类药物的一种选择。MODY2 患者建议定期行糖耐量检测,予以饮食调节与锻炼控制血糖,对于存在胰岛素抵抗的 MODY2 患者需要进行药物干预,SGLT2i 可作为一种新选择。尽管目前新型降糖药在 MODY 患者的临床治疗案例不多,但不可否认这些药物在 MODY 的治疗具有更为广阔的应用前景,进一步研究药物基因学与 MODY 的发病机制,找到有效作用靶点,将进一步促进 MODY 的精准治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Naylor R, Knight Johnson A, del Gaudio D. Maturity-Onset Diabetes of the Young Overview[M]. Seattle (WA): University of Washington, 2018.
[2] 赵慧芳, 梁宏日. 单基因糖尿病的遗传学进展[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(11): 716-719. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.11.004.
[3] Hattersley AT, Greeley SAW, Polak M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents[J]. Pediatr Diabetes, 2018, 19(Suppl 27): 47-63. DOI: 10.1111/pedi.12772.
[4] Disclosures: Standards of Medical Care in Diabetes-2020[J]. Diabetes Care, 2020, 43(Suppl 1): S205-S206. DOI: 10.2337/dc20-Sdis.
[5] Cardenas-Diaz FL, Osorio-Quintero C, Diaz-Miranda MA, et al. Modeling Monogenic Diabetes using Human ESCs Reveals Developmental and Metabolic Deficiencies Caused by Mutations in HNF1A[J]. Cell Stem Cell, 2019, 25(2): 273-289. e5. DOI: 10.1016/j.stem.2019.07.007.
[6] Wang X, Wang T, Yu M, et al. Screening of HNF1A and HNF4A mutation and clinical phenotype analysis in a large cohort of Chinese patients with maturity-onset diabetes of the young[J]. Acta Diabetol, 2019, 56(3): 281-288. DOI: 10.1007/s00592-018-1232-x.
[7] Toulis KA, Nirantharakumar K, Pourzitaki C, et al. Glucokinase Activators for Type 2 Diabetes: Challenges and Future Developments[J]. Drugs, 2020, 80(5): 467-475. DOI: 10.1007/s40265-020-01278-z.
[8] Liu L, Liu Y, Ge X, et al. Insights into pathogenesis of five novel GCK mutations identified in Chinese MODY patients[J]. Metabolism, 2018, 89: 8-17. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.09.008.
[9] Ma Y, Han X, Zhou X, et al. A new clinical screening strategy and prevalence estimation for glucokinase variant-induced diabetes in an adult Chinese population[J]. Genet Med, 2019, 21(4): 939-947. DOI: 10.1038/s41436-018-0282-3.
[10] Steele AM, Shields BM, Wensley KJ, et al. Prevalence of vascular complications among patients with glucokinase mutations and prolonged, mild hyperglycemia[J]. JAMA, 2014, 311(3): 279-286. DOI: 10.1001/jama.2013.283980.
[11] Østoft SH, Bagger JI, Hansen T, et al. Incretin effect and glucagon responses to oral and intravenous glucose in patients with maturity-onset diabetes of the young—type 2 and type 3[J]. Diabetes, 2014, 63(8): 2838-2844. DOI: 10.2337/db13-1878.
[12] Lumb AN, Gallen IW. Treatment of HNF1-alpha MODY with the DPP-4 inhibitor Sitagliptin(1)[J]. Diabet Med, 2009, 26(2): 189-190. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2008.02645.x.
[13] Katra B, Klupa T, Skupien J, et al. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors are efficient adjunct therapy in HNF1A maturity-onset diabetes of the young patients—report of two cases[J]. Diabetes Technol Ther, 2010, 12(4): 313-316. DOI: 10.1089/dia.2009.0159.
[14] Christensen AS, Haedersdal S, Støy J, et al. GIP and GLP-1 Potentiate Sulfonylurea-Induced Insulin Secretion in Hepatocyte Nuclear Factor 1α Mutation Carriers[J]. Diabetes, 2020, 69(9): 1989-2002. DOI: 10.2337/db20-0074.
[15] Tsuruschi H, Miura Y, Aoki M, et al. Efficacy and safety of alogliptin in a pediatric patient with maturity-onset diabetes of the young type 1[J]. Clin Pediatr Endocrinol, 2017, 26(3): 183-188. DOI: 10.1297/cpe.26.183.
[16] Østoft SH, Bagger JI, Hansen T, et al. Glucose-lowering effects and low risk of hypoglycemia in patients with maturity-onset diabetes of the young when treated with a GLP-1 receptor agonist: a double-blind, randomized, crossover trial[J]. Diabetes Care, 2014, 37(7): 1797-1805. DOI: 10.2337/dc13-3007.
[17] Docena MK, Faiman C, Stanley CM, et al. Mody-3: novel HNF1A mutation and the utility of glucagon-like peptide (GLP)-1 receptor agonist therapy[J]. Endocr Pract, 2014, 20(2): 107-111. DOI: 10.4158/EP13254.OR.
[18] Ahluwalia R, Perkins K, Ewins D, et al. Exenatide-a potential role in treatment of HNF1-alpha MODY in obese patients?[J]. Diabet Med, 2009, 26(8): 834-835. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2009.02753.x.
[19] Fantasia KL, Steenkamp DW. Optimal Glycemic Control in a Patient With HNF1A MODY With GLP-1 RA Monotherapy: Implications for Future Therapy[J]. J Endocr Soc, 2019, 3(12): 2286-2289. DOI: 10.1210/js.2019-00278.
[20] Urakami T, Habu M, Okuno M, et al. Three years of liraglutide treatment offers continuously optimal glycemic control in a pediatric patient with maturity-onset diabetes of the young type 3[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2015, 28(3-4): 327-331. DOI: 10.1515/jpem-2014-0211.
[21] Broome DT, Tekin Z, Pantalone KM, et al. Novel Use of GLP-1 Receptor Agonist Therapy in HNF4A-MODY[J]. Diabetes Care, 2020, 43(6): e65. DOI: 10.2337/dc20-0012.
[22] 武晓泓. 磺脲类药物降血糖机制的深入探讨[J]. 药品评价, 2017, 14(3): 15-18. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2809.2017.03.004.
[23] Seino S, Sugawara K, Yokoi N, et al. β-Cell signalling and insulin secretagogues: A path for improved diabetes therapy[J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(Suppl 1): 22-29. DOI: 10.1111/dom.12995.
[24] Østoft SH, Bagger JI, Hansen T, et al. Postprandial incretin and islet hormone responses and dipeptidyl-peptidase 4 enzymatic activity in patients with maturity onset diabetes of the young[J]. Eur J Endocrinol, 2015, 173(2): 205-215. DOI: 10.1530/EJE-15-0070.
[25] Goh T, Ang SF, Lim SC. Response to multiple glucose-lowering agents in a sib-pair with a novel HNF1α (MODY3) variant[J]. Eur J Hum Genet, 2020, 28(4): 518-520. DOI: 10.1038/s41431-019-0561-8.
[26] Hirota R, Sinhasin WM, Rinker B, et al. Beta-cell expression of a

dominant-negative HNF-1alpha compromises the ability of inhibition of dipeptidyl peptidase-4 to elicit a long-term augmentation of insulin secretion in mice[J]. Eur J Pharmacol, 2005, 521(1-3): 164-168. DOI: 10.1016/j.ejphar.2005.08.019.
[27] Vallon V, Rose M, Gerasimova M, et al. Knockout of Na-glucose transporter SGLT2 attenuates hyperglycemia and glomerular hyperfiltration but not kidney growth or injury in diabetes mellitus[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2013, 304(2): F156-F167. DOI: 10.1152/ajprenal.00409.2012.
[28] Hohendorff J, Szopa M, Skupien J, et al. A single dose of dapagliflozin, an SGLT-2 inhibitor, induces higher glycosuria in GCK- and HNF1A-MODY than in type 2 diabetes mellitus[J]. Endocrine, 2017, 57(2): 272-279. DOI: 10.1007/s12020-017-1341-2.
[29] Pontoglio M, Prié D, Cheret C, et al. HNF1alpha controls renal glucose reabsorption in mouse and man[J]. EMBO Rep, 2000, 1(4): 359-365. DOI: 10.1093/embo-reports/kvd071.
[30] Kawakita R, Hosokawa Y, Fujimaru R, et al. Molecular and clinical characterization of glucokinase maturity-onset diabetes of the young (GCK-MODY) in Japanese patients[J]. Diabet Med, 2014, 31(11): 1357-1362. DOI: 10.1111/dme.12487.
[31] Sagen JV, Bjørkhaug L, Molnes J, et al. Diagnostic screening of MODY2/GCK mutations in the Norwegian MODY Registry[J]. Pediatr Diabetes, 2008, 9(5): 442-449. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2008.00399.x.
[32] Shirakawa J, Togashi Y, Sakamoto E, et al. Glucokinase activation ameliorates ER stress-induced apoptosis in pancreatic β-cells[J]. Diabetes, 2013, 62(10): 3448-3458. DOI: 10.2337/db13-0052.
[33] Zhu D, Gan S, Liu Y, et al. Dorzagliatin monotherapy in Chinese patients with type 2 diabetes: a dose-ranging, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2018, 6(8): 627-636. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30105-0.
[34] Langer S, Platz C, Waterstradt R, et al. Characterization of two MODY2 mutations with different susceptibility to activation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 464(4): 1113-1119. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.07.088.

(收稿日期:2020-05-15)
(本文编辑:朱梅华)

继续教育选择题

1. 下列哪项不是青少年的成人起病型糖尿病(MODY)的主要临床特征?(　　)
   A. 常染色体显性遗传
   B. 家族中至少有 1 例成员起病年龄小于 25 岁
   C. 诊断后短期内胰岛素需求低或不需要胰岛素
   D. 针对胰岛细胞的自身抗体常阳性
2. 目前已知多少种 MODY 基因突变?(　　)
   A. 13　　B. 14
   C. 15　　D. 17
3. MODY1、MODY2、MODY3 分别对应哪种基因突变?(　　)
   A. 肝细胞核因子(HNF) 4α、葡萄糖激酶(GCK)、HNF1α
   B. GCK、HNF1α、HNF4α
   C. HNF4α、INS、GCK
   D. INS、HNF1β、HNF1α
4. 哪种基因可以调节钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)表达,其发生突变使肾小管对葡萄糖吸收减少形成肾性葡萄糖尿症?(　　)
   A. GCK　　B. 胰岛素启动子因子 1(IPF-1)
   C. HNF1α　　D. HNF1β
5. 葡萄糖激酶激动剂(GKA)作用靶点是什么?(　　)
   A. 葡萄糖转运蛋白(GLUT)-2　　B. GCK
   C. 丙酮酸激酶(PK)　　D. ATP 敏感性钾通道(KATP)

垂体瘤

许文文

垂体瘤

病史

赵某，女性，55岁，农民

主诉：肢端肥大10年，视力下降6个月，头晕1周。

现病史：10年余前无明显诱因出现肢端肥大，当时无视力下降、头痛、头晕、耳鸣、视物旋转、口渴、多饮、多尿、畏寒，怕冷，血压增高、关节疼痛、阴毛、腋毛脱落、皮肤颜色改变等症状，未予重视及处理，6个月前无诱因自觉双眼视物模糊，无头痛，口渴、多饮等不适，未予重视，3天前突发头晕，伴恶心、呕吐，口渴、多饮、多尿，在陕县县医院住院治疗，头颅CT提示：鞍区占位，1天前在三门峡市中心医院行垂体核磁检查提示垂体瘤可能，为求进一步治疗来我院，患者神志清，精神好，饮食及夜眠正常，小便量多，大便正常。

既往史、个人史、家族史

既往史：高血压6年与，最高血压：180/110mmHg,口服“吲达帕胺”控制血压，平素血压控制理想，诊断“2型糖尿病”3年余，监测最高血糖：14mmol/L，余无特殊。

个人史、家族史、婚育史无特殊。

查体：T：36° C P：78次/分 R:18次/分
BP:151/107mmHg H：167cm w：70kg
BMI:25.09Kg/m2 皮肤无明显结节，心肺腹查体未见明显异常。

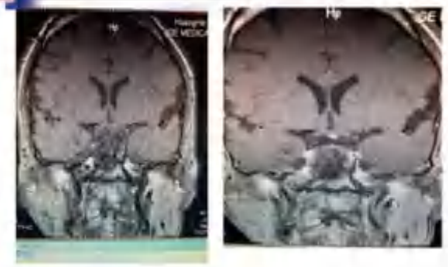
患者外形图片：

辅助检查

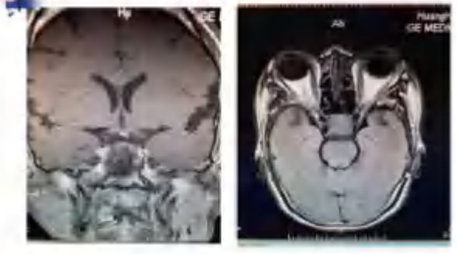
辅助检查

辅助检查

辅助检查



辅助检查



辅助检查

心电图：窦性心律，T波异常，心率：74次/分。
胸部CT：支气管炎，双下肺慢性炎症
肝胆脾胰彩超：胆囊息肉样变；
心脏超声：左房增大，室间隔基底段增厚，左心舒张功能减低，收缩功能正常，彩色血流：二尖瓣、主动脉瓣轻度反流。

辅助检查

- 血常规、肝肾功、电解质、凝血、血脂均均未见明显异常；
- 尿PH：6，尿比重：1.02
- 糖化血红蛋白：10.5%
- 空腹血糖：13.44mmol/L
- 血渗透压：302mos/l
- 24小时入量：2300ml；24小时出量：2230ml

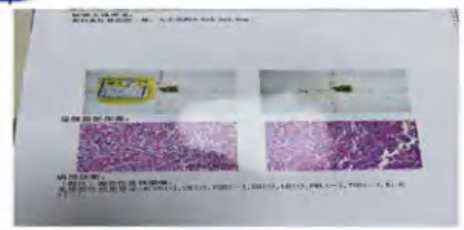
辅助检查：

LSH(mIU/ml)	FSH(26.52 mIU/ml)	PRL(ng/ml)	TSH(mIU/L)	GH(ng/ml)	ACTH(Pmol/L)
9.25	26.52	10.48	0.608	>80.0	48.66

手术记录

➢ ……鞍状切开硬膜见肿瘤组织呈灰白色，有假包膜，正常垂体挤压于顶部，沿肿瘤假包膜游离，保留正常垂体，内镜下全切肿瘤组织，…留取肿瘤标本送检……

病理



术后相关检查

LSH(mIU/ml)	FSH(26.52 mIU/ml)	PRL(ng/ml)	TSH(mIU/L)	GH(ng/ml)	ACTH(Pmol/L)
2.09	13.91	0.52	0.398	0.573	66.55

术后检查

- 余相关检查待完善……

谢谢

Osteoporosis International
https://doi.org/10.1007/s00198-020-05742-0

CONSENSUS STATEMENT

Development of the Asia Pacific Consortium on Osteoporosis (APCO) Framework: clinical standards of care for the screening, diagnosis, and management of osteoporosis in the Asia-Pacific region

M. Chandran[1] · P. J. Mitchell[2] · T. Amphansap[3] · S. K. Bhadada[4] · M. Chadha[5] · D.-C. Chan[6] · Y.-S. Chung[7] · P. Ebeling[8] · N. Gilchrist[9] · A. Habib Khan[10] · P. Halbout[11] · F. L. Hew[12] · H.-P. T. Lan[13] · T. C. Lau[14] · J. K. Lee[15] · S. Lekamwasam[16] · G. Lyubomirsky[17] · L. B. Mercado-Asis[18] · A. Mithal[19] · T. V. Nguyen[20] · D. Pandey[21] · I. R. Reid[22] · A. Suzuki[23] · T. T. Chit[24] · K. L. Tiu[25] · T. Valleenukul[26] · C. K. Yung[27] · Y. L. Zhao[28] · on behalf of the Asia Pacific Consortium on Osteoporosis (APCO)

Received: 2 October 2020 / Accepted: 11 November 2020
© The Author(s) 2021

Abstract

Summary Guidelines for doctors managing osteoporosis in the Asia-Pacific region vary widely. We compared 18 guidelines for similarities and differences in five key areas. We then used a structured consensus process to develop clinical standards of care for the diagnosis and management of osteoporosis and for improving the quality of care.

Purpose Minimum clinical standards for assessment and management of osteoporosis are needed in the Asia-Pacific (AP) region to inform clinical practice guidelines (CPGs) and to improve osteoporosis care. We present the framework of these clinical standards and describe its development.

Methods We conducted a structured comparative analysis of existing CPGs in the AP region using a "5IQ" model (identification, investigation, information, intervention, integration, and quality). One-hundred data elements were extracted from each guideline. We then employed a four-round Delphi consensus process to structure the framework, identify key components of guidance, and develop clinical care standards.

Results Eighteen guidelines were included. The 5IQ analysis demonstrated marked heterogeneity, notably in guidance on risk factors, the use of biochemical markers, self-care information for patients, indications for osteoporosis treatment, use of fracture risk assessment tools, and protocols for monitoring treatment. There was minimal guidance on long-term management plans or on strategies and systems for clinical quality improvement. Twenty-nine APCO members participated in the Delphi process, resulting in consensus on 16 clinical standards, with levels of attainment defined for those on identification and investigation of fragility fractures, vertebral fracture assessment, and inclusion of quality metrics in guidelines.

Conclusion The 5IQ analysis confirmed previous anecdotal observations of marked heterogeneity of osteoporosis clinical guidelines in the AP region. The Framework provides practical, clear, and feasible recommendations for osteoporosis care and can be adapted for use in other such vastly diverse regions. Implementation of the standards is expected to significantly lessen the global burden of osteoporosis.

Keywords Asia-Pacific · Consensus · Guidelines · Osteoporosis · Standards of care

Introduction

Osteoporotic hip fractures among people in the Asia-Pacific region are expected to increase dramatically due to population aging, urbanization, and associated sedentary lifestyles [1]. Of these factors, population aging represents the major challenge, with the population of East Asia and the Pacific reported to be aging more rapidly than any other region in history [2]. The number of people who are 60 years and over in the Asia-

✉ M. Chandran
manju.chandran@singhealth.com.sg

Extended author information available on the last page of the article

Published online: 27 January 2021

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

Pacific region is predicted to triple between 2010 and 2050, reaching an estimated 1.3 billion by 2050 [3]. The old-age dependency ratio (OADR) is defined as the number of persons aged 65 years or over (assumed to be economically inactive) per 100 persons of working age (20 to 64 years). It provides an index of the economic dependency associated with aging populations and is expected to more than double in Eastern and South-Eastern Asia between 2019 and 2050, rising from 18 older persons per 100 workers in 2019 to 43 in 2050. It is predicted that Japan which was reported to have the highest OADR in the world in 2019 will remain in first position in 2050, followed closely by several other countries and regions in Eastern and South-Eastern Asia [4].

The Asia Pacific Consortium on Osteoporosis (APCO), a non-partisan and apolitical organization, is comprised of osteoporosis experts drawn from a diverse range of clinical settings, from low-, middle-, and high-income countries and regions in the Asia-Pacific that have populations ranging between 4.8 million and 1.4 billion people.

APCO aims to develop regionally relevant, pragmatic, and effective strategies for improving osteoporosis management and reducing rates of fragility fractures. Adoption of such strategies would lessen the burden of osteoporosis in this vast region that accounts for more than 60% of the world's population [5]. We have previously described APCO's *raison d'etre*, conception and launch, vision, mission, and priority initiatives [6].

Launched in May 2019, APCO's first project was to develop clear and concise standards for the screening, diagnosis, and management of osteoporosis that are pan Asia-Pacific in their reach. This decision was based on anecdotal observations that existing guidelines for osteoporosis management within the Asia-Pacific region are heterogeneous and vary widely in scope and recommendations. Access to primary care services and bone mineral density (BMD) assessment varies across jurisdictions and regions, and little is known about adherence to current guidelines in day-to-day clinical practice. APCO therefore determined to (i) conduct a systematic, structured analysis of existing guidelines in the Asia-Pacific region, (ii) identify regionally relevant key guideline elements using a structured consensus process, and (iii) develop, through a structured consensus process, feasible regional clinical care standards that will both support clinical improvement initiatives and provide a framework for the development of new national clinical practice guidelines or the revision of existing ones.

This article describes the process by which, on a background of the existing guidelines in the Asia Pacific region, APCO members developed and endorsed a new set of minimum standards of care that can be adapted and adopted across the region. We also highlight emerging themes in osteoporosis that have not yet been incorporated into any of the existing guidelines, but have enormous implications and potential to change the landscape of osteoporosis treatment.

Methods

A framework of minimum clinical care standards (the Framework) was developed in two stages: (i) a detailed comparative analysis of osteoporosis clinical practice guidelines in the Asia-Pacific region, and (ii) a structured consensus process to draft the standards.

Comparative analysis of osteoporosis guidelines in the Asia-Pacific region

Existing national or regional clinical practice guidelines and/or standards of care were identified through a survey among APCO members. A structured template was developed to facilitate standardized identification of guideline components. The template was based on the "5IQ" model (Table 1), modifications of which have been used to develop clinical standards for fracture liaison services (FLSs) in Japan [7], New Zealand [8], and in the UK [9].

For each guideline, we identified the format in which the recommendations/information were provided and extracted details of these parameters. One hundred data elements were extracted from each guideline (the template used for extracting data from clinical practice guidelines is provided in Appendix 1):

- Background information (8 elements).
- Case identification (34 elements). Checklists of risk factors were derived from a recent review examining case-finding strategies from a global perspective [10].
- Investigation (21 elements).
- Advice and education for patients (5 elements).
- Interventions (28 elements), including indications for treatment, treatments, recommendations for follow-up and duration of treatment, and recommendations for falls prevention. Given the complexity of indications, a coding system was created to allow quantitative comparison. Commentary on treatment/supplementation with calcium and/or vitamin D was also coded to compare the proportions of guidelines that recommended these options as active therapy, as distinct from adjunctive therapy alongside osteoporosis-specific treatments.
- Strategies for long-term management and integration of osteoporosis care into the health system (2 elements).
- Strategies to promote the quality of clinical care (2 elements).

Findings were analyzed separately for guidelines published between 2015 and 2020 ("newer guidelines") and those published before 2015 ("older guidelines").

Table 1 The 5IQ model for analyzing the content of clinical practice guidelines

Component	Description
Identification	A statement of which individuals should be identified
Investigation	A description of the types of investigations that will be undertaken
Information	A description of the types of information that will be provided to the individual
Intervention	A description of pharmacological interventions and falls prevention
Integration	A statement on the need for integration between primary and secondary care
Quality	A description of professional development, audit, and peer-review activities

Consensus process for developing the clinical care standards framework

A four-round Delphi process was adopted to develop standards of care for osteoporosis risk assessment, diagnosis, and management that are appropriate for the Asia Pacific region. The Delphi method has been widely used for establishing clinical consensus on other clinical conditions [11]. This structured approach ensures that the opinions of participants are equally considered, and it is particularly useful for geographically diverse groups like APCO. The Delphi process was conducted through online questionnaires.

Round 1

APCO members were invited to determine which aspects of care required clinical standards to be developed, based on a list informed by the findings of the 5IQ comparative analysis. The questionnaire included 32 questions under three domains (Appendix 2):

- Domain 1: What are the notable findings from the 5IQ Comparative analysis of osteoporosis clinical guidelines from across the Asia Pacific region? Participants were referred to specific sections within the analysis report and invited to identify important findings.
- Domain 2: How should the Framework be structured? Participants were asked to indicate how the Framework should be structured, including whether levels of attainment should be included for clinical standards to serve as potential quality performance indicators.
- Domain 3: What clinical standards are required? For each of 21 key elements identified in the 5IQ analysis of Asia-Pacific clinical practice guidelines, participants were asked their opinion on the importance of its inclusion as a clinical standard (5-point scale from "extremely important" to "not at all important," with optional free text comments). Consensus was defined as a ranking of "extremely important" or "very important" by at least 75% of respondents. Participants were also invited to make any general comments on development of the Framework.

Round 2

Members were asked to express their agreement (or not) with the wording of 16 draft clinical standards, of which several included proposed wording on levels of attainment (5-point scale from "strongly agree" to "strongly disagree"). For each draft standard, members were also invited to propose alternative wording or make comments. Consensus was defined as a ranking of "strongly agree" or "agree" by at least 75% of respondents.

Round 3

The wording of clinical standards and levels of attainment was amended, based on the results of Round 2. APCO members were invited to approve amendments (yes/no options). Consensus was defined as a "yes" response to a proposed rewording by at least 75% of respondents.

Round 4

A fourth round was conducted after some of the standards and levels of attainment were again reworded for clarity and precision without changing their intent. The minor amendments to the wording of the standards, with commentary itemizing each change, were sent to the APCO members who had participated in one or more of the previous Delphi rounds. Members were instructed to reply to the Chairperson by a stipulated date if they had any objection to the rewording of the standards.

Results

The analysis included 18 guidelines (Table 2) from the following regions: Australia [12], China (three guidelines) [13–15], Chinese Taipei [16], Hong Kong Special Administrative Region of the People's Republic of China (SAR) [17], India (two guidelines) [18, 19], Indonesia [20], Japan [21], Malaysia [22], Myanmar [23], New Zealand [24], the Philippines [25], Singapore [26], South Korea [27], Thailand [28], and Vietnam [29]. Of these, 14 (78%) were published between 2015 and 2020. Two-thirds of the

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

Osteoporos Int

Table 2 Osteoporosis management clinical practice guidance documents included in the 5IQ analysis

Country or region	Organization(s)	Name of guideline
Australia	Osteoporosis Australia The Royal Australian College of General Practitioners	Osteoporosis prevention, diagnosis and management in postmenopausal women and men over 50 years of age [1]
China	Osteoporosis and Bone Mineral Disease Branch of Chinese Medical Association	Guidelines for the diagnosis and treatment of primary osteoporosis [2]
China	Osteoporosis Society of China Association of Gerontology and Geriatrics	2018 China guideline for the diagnosis and treatment of senile osteoporosis [3]
China	Osteoporosis Group, Orthopedic Branch, Chinese Medical Association	Guidelines for the diagnosis and treatment of osteoporotic fractures [4]
Hong Kong SAR	The Osteoporosis Society of Hong Kong	OSHK guideline for clinical management of postmenopausal osteoporosis in Hong Kong [5]
Chinese Taipei	Taiwanese Osteoporosis Association	Consensus and guidelines for the prevention and treatment of adult osteoporosis in Taiwan [6]
India	Indian Menopause Society	Clinical practice guidelines on postmenopausal osteoporosis: An executive summary and recommendations [7]
India	Indian Society for Bone and Mineral Research	Indian Society for Bone and Mineral Research guidelines 2020 [8]
Indonesia	Indonesian Osteoporosis Association (Perhimpunan Osteoporosis Indonesia)	Summary of the Indonesian guidelines for diagnosis and management of osteoporosis [9]
Japan	Japan Osteoporosis Society The Japanese Society for Bone and Mineral Research Japan Osteoporosis Foundation	Japanese 2015 guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis [10]
Malaysia	Malaysian Osteoporosis Society Academy of Medicine Ministry of Health Malaysia	Clinical guidance on management of osteoporosis [11]
Myanmar	Myanmar Society of Endocrinology and Metabolism	Myanmar clinical practice guidelines for osteoporosis [12]
New Zealand	Osteoporosis New Zealand	Guidance on the diagnosis and management of osteoporosis in New Zealand [13]
Philippines	Osteoporosis Society of Philippines Foundation Philippine Orthopedic Association	Consensus statements on osteoporosis diagnosis, prevention, and management in the Philippines [14]
Singapore	Agency for Care Effectiveness, Ministry of Health Singapore	Appropriate care guide: osteoporosis identification and management in primary care [15]
South Korea	Korean Society for Bone and Mineral Research	KSBMR Physician's Guide for Osteoporosis [16]
Thailand	Thai Osteoporosis Foundation	Thai Osteoporosis Foundation (TOPF) position statements on management of osteoporosis [17]
Vietnam	Vietnam Rheumatology Association	Guidelines for the diagnosis and treatment of osteoporosis [18]

guidelines did not specify a date for planned revision. Six stated that an update within 3–5 years was planned.

Eleven of the guidelines were available in English. A professional medical translation agency was commissioned to translate four guidelines from Chinese, and the Vietnamese guideline was translated by an APCO member. Data extraction for the Japanese guidelines was undertaken by an APCO member and that for the Korean guideline was undertaken by a native speaker who was also an osteoporosis clinician.

Identification

Risk factors/indications for assessment and evaluation

Fifteen of the 18 guidelines cited risk factors separately for men and women, two guidelines for women only, and another did not state the sex to which cited risk factors applied.

The most commonly cited risk factors for osteoporosis (cited in at least half the guidelines) were excessive alcohol consumption (17 guidelines), a family history of osteoporosis and/or fractures (17 guidelines), smoking (17 guidelines), low body mass index (BMI)/weight (16 guidelines), height loss (13 guidelines), age over 70 years (13 guidelines), and early menopause (12 guidelines).

A range of other age thresholds for increased risk was also identified, with several citing one or more of the following: adults (four guidelines), postmenopausal women (three guidelines), 50 years and above (two guidelines), 60 years and above (one guideline), and 65 years and above in men (one guideline).

All 18 guidelines cited a history of fragility fracture as a risk factor for subsequent fracture. Thirteen of 18 guidelines specified the type of fragility fractures, most commonly spine, hip, proximal femur, wrist, forearm, distal radius, humerus, pelvis, and ribs. In the context of case identification, one

guideline from China mentioned the importance of FLSs to promote multidisciplinary joint diagnosis and treatment.

While all the guidelines identified glucocorticoid treatment as being associated with bone loss and/or increased fracture risk, the lists of other medicines associated with bone loss varied between guidelines. More than half of the guidelines also identified users of androgen deprivation therapy (11/18 guidelines), anticoagulants (9/18 guidelines), anticonvulsants (10/18 guidelines), and aromatase inhibitors (11/18 guidelines) as at-risk groups. Other medications that were identified included proton pump inhibitors, thiazolidinediones, and selective serotonin reuptake inhibitors.

The medical conditions most frequently cited as risk factors were rheumatoid arthritis, malabsorption, hyperthyroidism, and multiple myeloma. Diabetes was noted as a risk factor in 10 of 14 (71%) of the newer guidelines, compared with none of the older guidelines.

Investigation

Biochemical tests

The extent of commentary on assays for bone turnover markers and other biochemical parameters varied considerably between the guidelines. Some guidelines only briefly mentioned biochemical tests in the evaluation of osteoporosis, while others provided detailed guidance. Total procollagen type I N-terminal propeptide (P1NP) was the most frequently recommended bone turnover marker (16/18 guidelines). Other laboratory tests that were commonly recommended in the guidelines included calcium, alkaline phosphatase, 25-hydroxyvitamin D, creatinine, urinary N-telopeptide (uNTX), parathyroid hormone (PTH), and osteocalcin.

Risk assessment tools

The FRAX® fracture risk assessment tool [30] was by far the most commonly recommended risk assessment tool (17/18 guidelines), followed by the Osteoporosis Self-Assessment Tool for Asians (OSTA) (11/18 guidelines) [31]. Some newer guidelines also recommended a range of other tools: the Garvan nomogram [32] (three guidelines), IOF Risk Check ("one-minute osteoporosis risk test")[33] (three guidelines), the Khon Kaen Osteoporosis Study (KKOS) scoring system [34] (one guideline), the Male Osteoporosis Risk Estimation Score (MORES) [35] (1 guideline), QFracture algorithm [36, 37] (one guideline), and Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation (SCORE) [38] (one guideline).

Vertebral fracture assessment

All 18 guidelines mentioned the use of radiography to identify vertebral fractures, with some directly recommending x-ray of the thoracic and lumbar spine, some advising when it should be considered, and one simply noting that bone loss and healing fractures may be evident on radiographs. Dual-energy x-ray absorptiometry (DXA)-based vertebral fracture assessment (VFA) was mentioned in eight guidelines, with guidance ranging from just statements of its existence or simple advice to consider DXA for identifying fractures, to the inclusion of DXA-identified fractures in treatment indications.

Falls risk assessment

Thirteen of 18 guidelines referred to the importance of falls risk assessment. The degree of detail varied widely with some amount of detail specified in the guidelines from Australia, China, Hong Kong SAR, Chinese Taipei, India, Malaysia, Japan, Thailand, and New Zealand. Some guidelines emphasized that falls risk assessment should be conducted routinely in all older adults (Australia), while others discussed falls risk assessment for patients known to be at risk of fragility fractures or with a history of fracture. One of the Chinese guidelines recommended that attention should be paid to the evaluation of fall-related risk factors in elderly patients with osteoporosis. Some guidelines recommended certain aspects of assessment, such as muscle strength and balance, while the Hong Kong SAR and one of the other Chinese guidelines provided comprehensive guidance on specific medical and environmental risk factors to consider when performing the assessment. Some mentioned strategies or structured tools for performing falls risk assessment (Thailand).

Specialist assessment

Ten of 18 guidelines recommended specialist referral for assessment in certain clinical scenarios. Four recommended that any patient with fragility fractures or osteoporosis should be referred for specialist assessment or care. Other specified scenarios included fracture or persistent loss of BMD despite treatment, complex conditions, problems considered "difficult" or beyond the scope of primary care, secondary osteoporosis, severe or unusual presentation, when first-line treatments were contraindicated or not tolerated, when assessment for specialized treatments is needed (e.g., teriparatide or long-term estrogen therapy), and when bone densitometry is not available.

Information

There was considerable variation in the extent to which the various guidelines recommended that specific information should be provided to patients.

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

Calcium intake and exercise

All 18 guidelines recommended that information should be provided on calcium intake, and 17 recommended providing information on exercise.

Sun exposure

Ten out of 18 guidelines (including one older guideline) recommended that patients should be provided with information on sun exposure to maintain healthy vitamin D levels.

Fracture risk

Only seven out of 18 guidelines (all newer guidelines) recommended that patients should be given information about the link between osteoporosis and fracture risk.

Intervention

Indications for treatment

All 18 guidelines cited BMD T-score of ≤ − 2.5 standard deviations (SD) as an indication for treatment. The reference database to be used to delineate T-scores was specified in only a minority of the guidelines. A broad range of other indications for treatment were cited in the various guidelines, with each guideline typically featuring three or four of a total of 14 indications identified.

Most guidelines cited hip and vertebral fractures as an indication for treatment. Fifteen of the 17 guidelines that included hip fracture as an indication for treatment, and all 17 guidelines that included vertebral fracture as an indication for treatment, stated that BMD testing was not required to initiate treatment. Of the 15 guidelines that included non-hip, non-vertebral fracture as an indication for treatment initiation, nine suggested that BMD testing was not necessary prior.

Thirteen guidelines mentioned or recommended treatment thresholds based on FRAX® probabilities. Six guidelines cited the threshold recommended by the US National Osteoporosis Foundation guidelines [39] (BMD T-Score in the osteopenic range, in combination with a FRAX® 10-year probability of ≥ 3% for hip fracture risk or ≥ 20% for major osteoporotic fracture risk). Of these, only two (the Malaysian guideline and one of the guidelines from China) explicitly recommended that this threshold should be adopted for their local target population. The Hong Kong SAR guideline stated that the US criteria were provided for clinical guidance only and that treatment decisions should consider individual patient factors. Other guidelines cited the US treatment threshold as an example or in commentary, without further interpretation.

Some guidelines provided guidance on the logistics and limitations of applying FRAX® to local populations. One of the guidelines from China [15] stated that the current prediction results may underestimate fracture risk in the Chinese population. Several others recommended the use of population specific FRAX® algorithms (e.g., Hong Kong SAR, India, Singapore, Thailand, Vietnam).

Osteopenia in combination with other criteria (e.g., presence of risk factors, risk scores, > 10 years post menopause) was included in several guidelines.

Pharmacological treatment options

Less than one-third of guidelines classified treatment options as first line, second line, and third line. All guidelines recommended bisphosphonates (oral and intravenous) and raloxifene as treatment options for osteoporosis. Most guidelines also recommended denosumab, teriparatide, and hormone replacement therapy (HRT). Predictably, the recently introduced treatments, abaloparatide and romosozumab, were recommended in only two newer guidelines (India and Korea).

Adjunctive treatments

Calcium and vitamin D were recommended as adjunctive therapies more often than as active treatments. That calcium was not a treatment option was explicitly stated in less than half of the guidelines.

Adverse effects

The volume of commentary on potential adverse effects of osteoporosis treatments varied considerably between guidelines. Eleven of 18 guidelines provided information on adverse effects associated with all or several classes of anti-osteoporosis agents.

Monitoring therapeutic response and long-term follow-up

Almost all the guidelines provided information on the role of repeated measurements of BMD and biochemical markers of bone turnover in monitoring. Some specified intervals for repeating tests (Table 3). Overall, there was limited guidance on making long-term management plans and providing them to the patient or primary care provider. Only two guidelines explicitly stated the need for a long-term plan, while 8 others implied the need for such planning.

Treatment duration

Duration of treatment was specified in 13 guidelines and discussed very generally in two others. Most guidelines advised using bisphosphonates for 3–5 years before reassessing to determine whether to continue or

Table 3 Recommendations for timing of bone densitometry in follow-up

Guideline	Mode	First test (if stated separately)	Intervals for repeat tests (if stated)
Australia	DXA	–	≥ 2 years when considering efficacy of treatment, risk assessment or decision to change or interrupt treatment Every 1 year in patients at high risk
China (Orthopedic)	DXA	1 year after starting treatment	–
China (CSOBMR)	Unspecified (bone density measurement)	1 year after starting or changing treatment	Every 1–2 years when effect has stabilized
China (Geriatrics)	DXA or QCT (if available)	–	Unspecified (Monitor efficacy)
	Biochemical markers of bone turnover	–	Every 3–6 months
Chinese Taipei	DXA	2 years after starting treatment < 2 years after starting treatment in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis	–
Hong Kong SAR	BMD (not specified)	1–2 years after starting treatment in patients treated with antiresorptive treatment 1 year after starting treatment in patients treated with bone-forming agents	2–3 after therapeutic effect established
India (IMS)	DXA (use same DXA machine)	–	2 years
India (ISBMR)	DXA (if available)	–	2 years
Indonesia	BMD (not specified)	–	1–2 to evaluate treatment response (defined as stable over 1 year)
Japan	BMD (not specified)	1 year after starting treatment	> 1 year (unspecified)—after 1 year's treatment with bisphosphonates, intervals longer than 1 year needed to see change in BMD
Malaysia	DXA	Not specified	Not specified (Monitoring the effect of therapy)
New Zealand	BMD (not specified)	4–5 years after starting treatment to determine whether bisphosphonates treatment should continue	≥ 3 years (intervals < 3 years not recommended in most patients)
Singapore	DXA	1–2 years after starting treatment to establish clinical effectiveness	Every 2–3 years after clinical effectiveness established
South Korea	DXA	–	Every 1 year until normal BMD (T-score > − 1.0)2 years after previous normal BMD
Thailand	DXA (Use same axial DXA analyzer)	–	> 1 year
Vietnam	Not specified	1–2 years	1–2 years

BMD bone mineral density, *DXA* dual-energy X-ray absorptiometry, *QCT* quantitative computed tomography

discontinue with observation ("drug holiday"), based on assessment of treatment response and fracture risk. Another guideline recommended continuing bisphosphonate therapy for 5–10 years before reconsideration. Several guidelines gave detailed guidance based on risk assessment. Three guidelines recommended that teriparatide treatment should not exceed 2 years, while one guideline recommended 3 years of treatment with teriparatide. Of the four guidelines that discussed HRT and mentioned initiation of, and duration of therapy with it, one (Australia) recommended that its long-term use is not recommended. The Hong Kong SAR guideline recommended that patients should be adequately counselled on the risks and benefits of long-term use (beyond 3-5 years for combined estrogen-progesterone therapy and beyond 7 years for Estrogen alone therapy). The Indian Menopause Society guideline recommended it as first line therapy for women with menopausal symptoms for up to 10 years after menopause and specifically stated that HRT should not be started solely for bone protection after 10 years of menopause. The guidance from Singapore specified that menopausal hormone

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

therapy can be considered for prevention of osteoporosis and fragility fractures in women who experience early menopause and that it can be continued until the normal age of menopause unless contraindicated. Of the two guidelines that mentioned duration of denosumab therapy, one recommended long-term use and the other recommended reevaluation of fracture risk after 5–10 years.

Adherence

Nine guidelines made specific recommendations on assessing and encouraging adherence.

Falls prevention programs

Five guidelines made specific recommendations for referral to falls prevention programs. A further three guidelines provided detailed commentary on falls risk assessment.

Integration

Overall, there was limited commentary on the need to develop a long-term management plan and provide it to the primary care provider and/or the patient. Only two guidelines explicitly referred to the need for a long-term care plan, while eight others implied that this was needed.

Though not specifically referring to the concept of integration and long-term planning, one guideline (South Korea) recommended the development of a secondary fracture prevention program that would be practical and suitable for their country to reduce re-fracture rates.

Quality

In general, there was limited commentary on audit of practice against standards, or on continuing professional development and learning that is required. One guideline (Chinese Taipei) advocated benchmarking the performance of FLSs against the IOF Capture the Fracture® best-practice framework standards [40]. Another (New Zealand) recommended auditing against national clinical standards for FLSs. One guideline (Malaysia) included an audit question to assess post-hip fracture osteoporosis care. The need for a national hip fracture registry was noted in one guideline (India). Several guidelines identified dissemination of clinical practice guidelines and ongoing continuing professional development as priorities for healthcare professionals involved in the provision of care for people living with osteoporosis.

Conclusions of the comparative analysis of existing guidelines

The SIQ analysis confirmed previous anecdotal findings of marked heterogeneity among clinical practice guidelines for osteoporosis in the Asia-Pacific region—notably in guidance on risk factors, the use of biochemical bone turnover markers, self-care information for patients, indications for osteoporosis treatment, the use of fracture risk assessment tools, and protocols for monitoring treatment. Minimal guidance was provided on long-term management plans. Few mentioned strategies and systems for ensuring clinical quality improvement.

Outcomes of the Delphi process

The surveys were sent to current APCO members ($n = 39$), of whom 29 participated in one or more of the four rounds. Respondents were drawn from 18 countries/regions viz: Australia (3), Brunei (1), China (1), Hong Kong SAR, (2), Chinese Taipei (1), India (3), Japan (1), Korea (1), Malaysia (2), Myanmar (1), Nepal (1), New Zealand (3), Pakistan (1), Philippines (1), Singapore (2), Sri Lanka (1), Thailand (2), and Vietnam (1) and from the International Osteoporosis Foundation (1).

Round 1

Consensus was reached on the inclusion of clinical standards on the following components (i.e., ≥ 75% rated its inclusion as important or extremely important (Table 4)):

- Identification of individuals with fragility fractures
- Identification of individuals with common risk factors for osteoporosis, such as age 70 years or above, early menopause, excessive alcohol intake, family history, height loss, low body mass index/weight, prolonged immobility, smoking
- Identification of individuals who take medicines associated with bone loss and/or increased fracture risk
- Identification of individuals with conditions associated with bone loss and/or increased fracture risk
- Use of risk assessment tools
- Vertebral fracture assessment
- Falls risk assessment
- Information provided to patients on self-care, such as calcium intake, sun exposure, the relationship between osteoporosis and fracture risk, exercise
- Indications for treatment to include hip fracture, vertebral fracture, and non-hip non-vertebral fracture
- Recommendations for pharmacological interventions for specific patient subgroups
- Recommendations for nonpharmacological interventions

Table 4 Delphi round 1 responses

Component	Inclusion of standard on this component					Consensus (% rating as extremely or very important, i.e., ≥ 75%)
	Extremely important	Very important	Somewhat important	Not so important	Not at all important	
Identification						
Fragility fracture	22	3	0	0	0	Yes (100%)
Risk factors for osteoporosis	12	10	2	0	0	Yes (92%)
Medicines associated with bone loss/fracture risk	7	15	3	0	0	Yes (88%)
Medical conditions associated with bone loss/fracture risk	5	16	4	0	0	Yes (84%)
Investigation						
Biochemistry	5	11	8	1	0	No
BMD testing	8	9	8	0	0	No
Risk assessment tools	12	9	3	1	0	Yes (84%)
Vertebral fracture assessment	14	5	4	1	0	Yes (79%)
Falls risk assessment	9	13	3	0	0	Yes (88%)
Specialist referral	4	11	8	2	0	No
Information for patients	14	7	4	0	0	Yes (84%)
Intervention						
Indications—see Table 5						N/A
Pharmacological	10	12	3	0	0	Yes (88%)
Non-pharmacological	4	16	4	1	0	Yes (80%)
Side effects	6	15	3	1	0	Yes (84%)
Monitoring effect	11	11	3	0	0	Yes (88%)
Duration	13	8	4	0	0	Yes (84%)
Adherence	8	12	3	2	0	Yes (80%)
Falls programs	5	13	6	0	0	No
Integration						
Long-term management plans	11	9	4	1	0	Yes (80%)
Quality						
Adherence to guideline-based care	10	12	2	1	0	Yes (88%)

Respondents' priority ratings for each of the key components identified in existing clinical practice guidelines. Consensus was defined as a rating of extremely important or very important by at least 75% of respondents

- Description of side effects of pharmacological treatments
- Monitoring of pharmacological treatment
- Duration of pharmacological treatment
- Adherence to pharmacological treatment
- Provision of long-term management plans to patients and/or primary care providers
- Quality metrics for adherence to guideline-based care.

Sixteen standards were drafted based on this consensus. Although the initial intention was to draft levels of attainment for each standard, only a few standards proved amenable to this approach after collating respondents' comments on priority rankings and levels of attainment. Levels of attainment were therefore *drafted* initially for five standards viz for those on (a) identification of fragility fractures, (b) identification of patients with common risk factors, (c) investigation of vertebral fractures, (d) assessment of adherence to pharmacological treatment, and (e) quality metrics to assess clinical adherence to guidelines. Each of these five standards had three levels of attainment, stratified according to degree of difficulty or feasibility of implementation.

Round 2

Consensus was reached (i.e., ≥ 75% of respondents strongly agreed or agreed) on the wording of all 16 standards (Fig. 1). Agreement was unanimous or nearly so (> 90% agreement) for the wording of draft standards on:

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

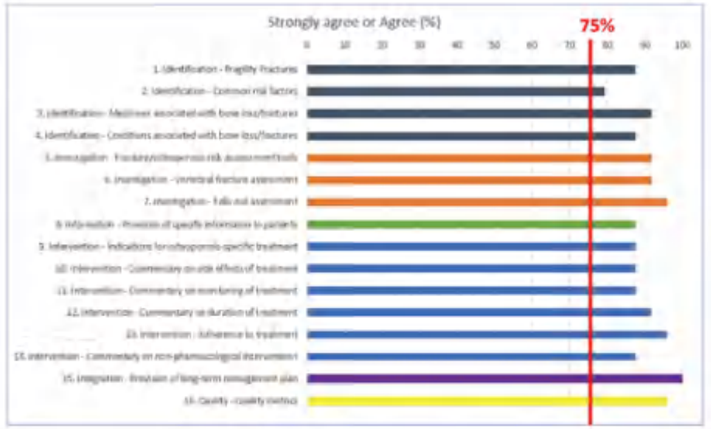


Fig. 1 Delphi second-round consensus on wording of standards. The proportion of respondents who voted "strongly agree" or "agree" on the wording of 16 draft clinical practice standards

- Proactive case identification based on medicines associated with bone loss/increased fracture risk
- The use of country-specific fracture risk assessment tools, vertebral fracture assessment, and falls risk assessment
- Duration of pharmacological treatment and adherence to pharmacological treatment
- Long-term management plans
- Metrics for adherence to guidelines

Diversity of opinion was greatest for the wording of the draft standard on proactive case identification based on

Table 5 Delphi round 1 responses: indications for initiating osteoporosis-specific treatment

Indications	Selected (*n*)		Consensus (% rating as extremely or very important, i.e., ≥ 75%)
	Yes	No	
Hip fracture	24	1	Yes (96%)
Vertebral fracture	24	1	Yes (96%)
Non-hip non-vertebral fracture	20	5	Yes (80%)
BMD T-score ≤ − 2.5 SD	18	7	No
Osteopenia + FRAX® ≥ 3% hip or ≥ 20% MOF	11	14	No
Osteopenia + RFs or eligible by OSTA or SCORE	7	18	No
Osteopenia + ≥ 10 years post menopause	3	23	No
FRAX® or Garvan ≥ 3% hip or ≥ 20% MOF	9	16	No
Eligible by OSTA, MORES, or SCORE	1	24	No
QCT	2	23	No
Height loss > 4 cm	11	14	No
Androgen deprivation therapy	10	6	No
Aromatase inhibitor treatment	9	16	No
Glucocorticoid treatment	17	8	No
Country-specific thresholds	14	11	No

BMD bone mineral density, *MORES* Male Osteoporosis Risk Estimation Score, *OSTA* Self-Assessment Tool for Asians, *SCORE* Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation, *QCT* quantitative computed tomography

The percentage of APCO member respondents who rated each of the proposed indications for initiating osteoporosis treatment identified in existing clinical practice guidelines, as extremely or very important for inclusion in APCO clinical practice standard 9

common risk factors, although consensus was reached. The volume of comments (excluding minor editing suggestions) was highest for the standards on, medicines associated with risk, assessment of vertebral fractures, intervention thresholds for osteoporosis-specific therapies (Table 5), and assessment of adherence to pharmacological therapies.

Draft standards from which levels of attainment were subsequently removed Of the five standards that had levels of attainment drafted, consensus was reached on the wording of all except those on identification of patients with common risk factors (69.6% voted "strongly agree" or "agree"). For this standard, the proposed levels were as follows: Level 1—identification of individuals with common risk factors to include alcohol intake of ≥ 2 units per day, a family history of osteoporosis or fragility fracture, BMI ≤ 20 kg/m^2, or a history of smoking. Level 2—identification of individuals with Level 1 common risk factors *plus* age ≥ 70 years and/or height loss of ≥ 4 cm compared to maximum height as a young adult. Level 3—identification of individuals with Level 1 and 2 common risk factors *plus* early menopause (defined as occurring before 45 years) and/or prolonged immobility. Issues noted by respondents for this included the difficulty of implementing these levels of attainment and the omission of particular risk factors (prolonged glucocorticoid use and falls risk). There were also concerns about defining levels according to numbers of risk factors, with suggestions that the levels should instead represent increasing percentages of at-risk patients identified, or be defined by the approach to case-finding, e.g., whether at-risk individuals are identified systematically or otherwise. Given the significant discordance among the participants, it was therefore decided by consensus that this standard would not be amenable to levels of attainment.

The threshold for consensus (75%) was reached on the wording of draft attainment levels for the standard on assessment of adherence to pharmacological therapy, but levels were not retained after several respondents queried the selection of cut-points and the feasibility of implementing the levels.

Thus, out of the five standards that were originally drafted with levels of attainment, we retained the levels in only three of them. These three standards were on (a) identification of fragility fractures, (b) investigation of vertebral fractures, and (c) quality metrics to assess clinical adherence to guidelines.

Members proposed alternative wordings for several standards and levels of attainment, including several of those that reached consensus. The chairperson and project manager analyzed the suggestions and drafted amendments.

Round 3

Consensus was achieved on all the proposed amendments, involving six standards, and levels of attainment for two standards. At the end of this round, consensus had been reached on the final Framework of minimum clinical standards.

Round 4

There were no objections to the minor amendments proposed to improve clarity and precision of the wording of some of the standards.

APCO Framework

Clinical standard 1 Men and women who sustain a fragility fracture should be systematically and proactively identified to undergo assessment of bone health and, where appropriate, falls risk.

Levels of attainment for clinical standard 1:

- Level 1: Individuals who sustain hip fractures should be identified.
- Level 2: Individuals who sustain hip and/or clinical vertebral fractures should be identified.
- Level 3: Individuals who sustain hip, clinical and/or morphometric vertebral, and/or non-hip, non-vertebral major osteoporotic fractures should be identified.

Clinical standard 2 Men and women with common risk factors for osteoporosis should be proactively identified to undergo assessment of bone health and, where appropriate, falls risk. A sex-specific age threshold for assessment should be determined for each country or region and should be included in new or revised osteoporosis clinical guidelines.

Clinical standard 3 Men and women who take medicines that are associated with bone loss and/or increased fracture risk should be proactively identified to undergo assessment of bone health and, where appropriate, falls risk. A commentary should be included in new or revised osteoporosis clinical guidelines to highlight commonly used medicines that are associated with bone loss and/or increased fracture risk.

Clinical standard 4 Men and women who have conditions associated with bone loss and/or increased fracture risk should be proactively identified to undergo assessment of bone health. A commentary should be included in new or revised osteoporosis clinical guidelines to highlight common prevalent conditions in the country or region.

Clinical standard 5 The use of country-specific (if available) fracture risk assessment tools (e.g., FRAX®, Garvan, etc.) or osteoporosis screening tools (e.g., OSTA) should be a standard component of investigation of an individual's bone health and prediction of future fracture risk and/or osteoporosis risk.

Clinical standard 6 Assessment for presence of vertebral fracture(s) either by X-ray (or other radiological investigations such as CT or MRI), or by DXA-based VFA should be a standard component of investigation of osteoporosis and prediction of future fracture risk.

Levels of attainment for clinical standard 6:

- Level 1: Individuals presenting with clinical vertebral fractures should undergo assessment for osteoporosis.
- Level 2: Individuals with incidentally detected vertebral fractures on X-ray and/or other radiological investigations should be assessed for osteoporosis.
- Level 3: Individuals being assessed for osteoporosis should undergo spinal imaging with X-ray or other appropriate radiological modalities, or with DXA-based VFA.

Clinical standard 7 A falls risk assessment should be a standard component of investigation of an individual's future fracture risk.

Clinical standard 8 In order to engage individuals in their own care, information should be provided on calcium and vitamin D intake, sun exposure, exercise, and the relationship between osteoporosis and fracture risk.

Clinical standard 9 The decision to treat with osteoporosis-specific therapies and the choice of therapy should be informed as much as possible by country-specific and cost-effective intervention thresholds. Intervention thresholds that can be considered include:

- History of fragility fracture
- BMD T-score ≤ − 2.5 S.D.
- High fracture risk as assessed by country-specific intervention thresholds

Clinical standard 10 New or revised osteoporosis clinical guidelines should include a commentary on the common side effects of pharmacological treatments that are recommended in the guidelines.

Clinical standard 11 New or revised osteoporosis clinical guidelines should provide a commentary on monitoring of pharmacological treatments. This could include, e.g., the role of biochemical markers of bone turnover and bone mineral density measurement.

Clinical standard 12 New or revised osteoporosis clinical guidelines should provide a commentary on the duration of pharmacological treatments that are recommended in the guidelines. This should include a discussion on the appropriate order of sequential treatment with available therapies and the role of "drug holidays."

Clinical standard 13 Assessment of adherence to pharmacological treatments that are recommended in new or revised osteoporosis clinical guidelines should be undertaken on an ongoing basis after initiation of therapy, and appropriate corrective action be taken if treated individuals have become non-adherent.

Clinical standard 14 New and revised osteoporosis clinical guidelines should provide a commentary on recommended non-pharmacological interventions, such as exercise and nutrition (including dietary calcium intake) and other non-pharmacological interventions (e.g., hip protectors).

Clinical standard 15 In collaboration with the patient, the treating clinician (hospital specialist and/or primary care provider) should develop a long-term management plan that provides recommendations on pharmacological and non-pharmacological interventions to improve bone health and, where appropriate, measures to reduce falls risk.

Clinical standard 16 New or revised osteoporosis clinical guidelines should provide a commentary on what quality metrics should be in place to assess adherence with guideline-based care.

Levels of attainment for clinical standard 16:

- Level 1: Conduct a local "pathfinder audit" in a hospital or primary care practice to assess adherence to APCO Framework clinical standards 1–9, 13, and 15.
- Level 2: Contribute to a local fracture/osteoporosis registry.
- Level 3: Contribute to a fracture/osteoporosis registry for your country or region.

The clinical standards are shown in Appendix 3.

Discussion

The 5IQ analysis of the multiple clinical practice guidelines on osteoporosis from Asia-Pacific countries and regions confirmed our understanding, based on previous anecdotal reports, that existing guidelines were markedly heterogeneous in terms of their scope and recommendations. The findings enabled APCO members to prioritize and select elements through the Delphi consensus method. The resulting

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

Osteoporos Int

minimum standards for care for the Asia-Pacific region are relevant, pragmatic, and feasible to implement.

Application of the Framework to clinical practice guidelines

Clinicians need information that is clear and readily accessible. Osteoporosis guidelines should clearly articulate which individuals should be identified for assessment, the investigations that should be offered, appropriate indications for treatment, the pharmacological treatments and other interventions that should be offered to specific patient groups, information on self-management that should be provided to patients, how the levels of healthcare systems should be integrated to ensure seamless care, and how the quality of osteoporosis healthcare services should be monitored and improved.

APCO's goal is that all new or revised clinical practice guidelines for prevention, diagnosis, and management of osteoporosis in the Asia-Pacific region will:

- be consistent with the scope proposed in the Framework,
- promote the standards of care recommended in the Framework, and
- recommend local benchmarking against the standards recommended in the Framework.

To achieve this, APCO members will identify opportunities in their individual countries and regions to share the Framework with colleagues and organizations involved in clinical practice guideline development. The clinical standards will be distributed in a modular format that should allow easy adoption at the individual health care facility, national or regional level.

Benchmarking and audit activities

Benchmarking against specific clinical standards is already used to measure the performance of osteoporosis care. Benchmarking of care for secondary prevention of fragility fractures is a component of the IOF Capture the Fracture® program [40], and of national fracture liaison service standards based on the 5IQ model [7–9]. Hip fracture registries, that have been established in several countries, also enable benchmarking of acute perioperative care and secondary fracture prevention after hip fracture [44–46].

After the Framework is published and it is disseminated, audit against benchmarks derived from the Framework will be undertaken at various healthcare system levels, ranging from individual healthcare provider or primary care medical practice level to hospital units, groups of hospitals, regions, or nations. The scale of activities can range from audit based on one selected standard to audit against several standards.

Initially, APCO members will be invited to undertake "pathfinder audits" in their hospitals to establish baseline levels of adherence with selected standards, such as BMD testing rates and osteoporosis treatment initiated during the episode of care. Follow-up audits will be conducted 12 months later to measure effects of implementing the standards.

Recently established and emerging themes in osteoporosis care

Several developments that significantly impact strategies for the management of osteoporosis have recently been brought to the forefront of medical management of osteoporosis. Predictably, the 5IQ analysis found that these were either not incorporated into existing guidelines or mentioned only briefly. However, they have enormous implications and potential to change the treatment landscape of osteoporosis and therefore need to be highlighted.

These include but are not limited to:

- systematic integration of case identification and management at all levels of health systems, including acute care services, when patients present with fractures (e.g., through FLSs),
- stratification of individual fracture risk,
- the role of sequential therapies, and
- the use of health economics to inform intervention thresholds and indications for specific classes of osteoporosis therapies.

Fracture liaison services

Up to 50% of patients with a hip fracture have already sustained fractures at other skeletal sites during the previous months or years [47, 48]. A prior fracture at any site is associated with a doubling of future fracture [49, 50] and mortality [51] risks. Accordingly, these "signal" or "sentinel" fractures should alert healthcare providers to the opportunity for secondary fracture prevention.

Over the past decade and a half, coordinated post-fracture models of care have been designed to ensure that healthcare providers consistently respond to the first fracture to prevent the second and subsequent fractures [48]. These are generally hospital-based, but involvement of primary care physicians is also important to ensure continuity of care [52, 53]. Components of effective FLSs include multidisciplinary involvement, dedicated case managers and clinician champions, regular assessment and follow-up, multifaceted interventions, and patient education [54].

Fracture liaison service programs significantly increase rates of BMD testing, initiation of osteoporosis treatment, adherence to treatment, and reduce refracture incidence and

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

mortality rates, compared with usual care [54, 55]. They are cost-effective in comparison with usual care or no treatment, regardless of the program intensity or the country [55]. The IOF strongly promotes the concept of FLSs through its global Capture the Fracture® initiative [40]. This initiative has set an international benchmark for FLSs by defining 13 globally endorsed standards for service delivery.

Fracture liaison services in the Asia-Pacific and reference to these in the extant guidelines

The number of FLSs in the Asia-Pacific region is rapidly increasing. Analyses of indigenous fracture liaison programs have been conducted in several countries and regions in the Asia-Pacific region including Australia [56], China [57, 58], Chinese Taipei [59], Hong Kong SAR [60], Singapore [61], Japan [62–64], New Zealand [65], South Korea [66–69], and Thailand [70]. In 2017, the fracture liaison service consensus meeting held in Taipei concluded that the 13 Best Practice Framework Standards of the IOF's Capture the Fracture® campaign [40] were generally applicable in the Asia-Pacific region (albeit with minor modifications). As of 17 September 2020, 111 FLSs from the Asia-Pacific region are included on the IOF Global Map of Best Practice (https://www.capturethefracture.org/map-of-best-practice). Eighty-four have been fully evaluated, of which 19 have been awarded a Gold star. These include FLSs from Australia, Japan, New Zealand, Singapore, Taiwan, and Thailand.

Despite this burgeoning interest, the 5IQ analysis revealed that only four guidelines in the Asia-Pacific region advocated the role of FLSs, suggesting that the crucial role of secondary fracture prevention is still sadly under-recognized among guideline developers and policy makers in the Asia-Pacific [52]. Two recent initiatives are, however, expected to enable more widespread adoption of FLSs in the region: the FLS tool box for Asia-Pacific developed by the Asia-Pacific Bone Academy Fracture Liaison Service Focus Group [71], and the Capture the Fracture® Partnership launched by the IOF (https://www.capturethefracture.org/capture-fracture-partnership), which includes several countries in the Asia Pacific region.

Risk stratification

Upon the knowledge that "fractures beget fractures" [47, 49, 50] has subsequently come the understanding that the risk of a subsequent fragility fracture is particularly acute immediately after the sentinel or the index fracture and that this risk wanes progressively with time [72–78]. This very high fracture risk in the 1 to 2 years after the index fracture has been termed "imminent risk" [79, 80] and appears to be age-dependent, with the transient effect of increased risk being more evident at older ages [76]. The ratio of 10-year fracture probability after a recent fragility fracture to that after a fracture, irrespective of its site or recency, has been termed the probability ratio or adjustment ratio. Probability ratios that provide adjustments to conventional FRAX® estimates for recency of sentinel fractures have now been derived, though how they will be included in the FRAX® algorithm is still being debated [81].

Other factors can also contribute to, or result in, a very high fracture risk. The simultaneous presence of multiple risk factors (e.g., family history of fracture, glucocorticoid use) can additively contribute to fracture probabilities and shift fracture risk categories to higher strata of risk [30]. Individuals have also been somewhat arbitrarily designated as very high risk if they have fractures while on approved osteoporosis therapy, have multiple prevalent fractures or fractures while on drugs causing skeletal harm such as glucocorticoids, have very low T-score (e.g., < − 3.0), have high risk for falls or a history of falls, or have a FRAX® probability for major osteoporosis fracture > 30%, or hip fracture > 4.5% over a 10-year period [82].

This concept of stratification of osteoporotic fracture risk that may enable or guide the choice of therapeutic agent is gaining traction globally. Those at higher risk may require initiation of treatment with more potent therapies such as an anabolic agent. For those at low risk, a decision will need to be made on whether therapy with an anti-osteoporosis agent is even indicated. Updated position papers and guidelines published by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF) [80] and by the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) [83] provide recommendations for this stratification of risk. The ESCEO/IOF position paper applies agespecific thresholds to define high versus very high risk, while the AACE guidelines suggest an arbitrarily decided fixed threshold as well as the presence of certain pre-defined risk factors as described previously [80, 82].

At a regional and national level, these recommendations will have to be reviewed to determine the relevance to local practices and to see whether they offer tangible benefits to patients. Some challenges to implementation of these guidelines in the Asia-Pacific would need to be considered. The FRAX® thresholds that are recommended in the AACE guidelines are likely only applicable to the USA. While FRAX® has been validated in many Asian countries, most of them have not implemented specific intervention thresholds for use yet. Recommendations also need to consider local reimbursement criteria, which often dictate eligibility criteria for pharmacological treatment options.

Sequential therapies in osteoporosis

Osteoporosis is a chronic condition. Therefore, patients with osteoporosis need a long-term, personalized management plan, with many patients requiring multiple anti-osteoporosis medications during their lifetime. The specific and individualized

treatment plan traditionally has involved initiation of therapy with an antiresorptive agent. Most of the extant guidelines in the Asia-Pacific region also favor this approach. However, there is evidence for a stronger anti-fracture efficacy of bone-forming treatments compared to antiresorptive ones from two clinical trials in patients with severe osteoporosis [83, 84] and for a blunted/delayed BMD response to bone-forming treatment, with prior antiresorptive use, though this effect somewhat depends on the potency of the antiresorptive agent [85–87].

In certain scenarios, a deleterious effect on BMD is seen in patients previously treated with antiresorptive agents who are then switched to an anabolic agent [88]. In contrast, sequential therapy with an anabolic agent followed by an antiresorptive agent appears largely to be associated with maintenance or continued increase in BMD [88] and continued reduction in fractures [84, 89].

This has resulted in increasing interest in sequential treatment with an anabolic agent given as first-line treatment in the very-high-risk fracture patient, whose fracture risk needs to be addressed quickly and in whom BMD needs to be improved quickly and as much as possible. However, the fact that this may not always be possible, due to restrictions in reimbursement criteria and limitations imposed by guidelines, should be considered before advocating large-scale adoption of such recommendations.

Health economics

Health economic analysis is playing an increasingly important role to inform the relative value of osteoporosis therapies and to help determine how best to allocate finite health care resources. The development of absolute fracture risk–based assessment and intervention thresholds has led also to the exploration of cost-effectiveness of interventions along the lines of fracture probability. A significant body of evidence now exists to show that anti-osteoporosis therapies are cost-effective in women at high risk of fracture [90].

However, the cost-effectiveness of various pharmacological therapies is determined in part by the costs and benefits of treatment. Intervention thresholds will also vary, since they depend critically on country- and region-specific factors such as reimbursement issues, health economic assessment, willingness to pay for healthcare, and access to DXA scanning. Due to this vast heterogeneity in epidemiologic and economic characteristics between countries, such thresholds should be country-specific. In the USA, a 10-year absolute hip fracture probability of 3% and its equivalent major osteoporotic fracture probability of 20% have been considered as cost-effective intervention thresholds [39]. Various other major osteoporotic fracture risk–based intervention thresholds ranging from 7 to 15% have been deemed to be cost-effective in other countries [91, 92]. In the UK, age-dependent FRAX®-based intervention thresholds have been shown to provide clinically appropriate access to treatment as well as to be cost-effective [93].

Given the evidence supporting initial treatment of patients at very high risk of fragility fracture with an anabolic agent followed by consolidating the effect of these agents with antiresorptive agents, health economic appraisals exploring the cost-effectiveness of such sequential therapies are also slowly emerging [94].

Health economic evaluation studies in osteoporosis are few in the Asia-Pacific region. Robust studies have been conducted in a few countries including Singapore [95], China [96, 97], Japan [98, 99], and Australia [100]. These studies have employed different modeling strategies and have explored cost-effectiveness of fracture intervention thresholds as well as of various osteoporosis medications. The varying results obtained from these studies highlight the crucial differences in economic, epidemiological, and clinical practice factors between the countries in the vast region that is the Asia-Pacific.

Conclusions

The APCO Framework represents the first consensus minimum standards of osteoporosis care, purpose-developed by clinicians for the whole of the Asia-Pacific region. Developing it through a comparative analysis of extant guidelines in the Asia Pacific region and through the consensus of experts from diverse health care systems enables the recommendations to be practical and relevant to the unique needs of this vast and populous region. However, publishing and disseminating the Framework is only half the battle won. The success of the Framework will be discernible only after the standards have been implemented throughout the region and its efficacy has been systematically measured.

The Framework provides accessible, clear, and feasible recommendations for osteoporosis care in the Asia Pacific region. It is hoped that the Framework will inform national societies, guideline development authorities, and health care policy makers in the development of new guidelines and promote the revision of existing guidelines. The principles and processes behind its development can be translated and adapted to other regions of the world that also face similar socioeconomic diversity and heterogeneity of healthcare resources. The implementation of the Framework, or similar sets of standards of care inspired by it, is thus expected to significantly reduce the burden of osteoporosis not only in the Asia Pacific region, but also globally.

Emerging concepts in osteoporosis care and technologies should also be keenly followed and should be incorporated into new and revised guidelines after careful deliberation on their applicability to local health care practices.

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

Acknowledgments Linguistico (Sydney, Australia) provided English translations of the four Chinese clinical practice guidelines. Dr. David Kim performed data extraction for the South Korean guidelines. Editorial assistance and writing support were provided by Ms Jennifer Harman of Medication Australia Pty. Ltd., contracted by APCO for the purpose.

APCO executive committee

Dr. Manju Chandran (Chairperson), Singapore General Hospital, Singapore

Dr. Philippe Halbout, International Osteoporosis Foundation, Nyon, Switzerland

Dr. Greg Lyubomirsky, Osteoporosis Australia, Sydney, Australia

Professor Peter Ebeling, Monash Health, Melbourne, Australia

Professor Tuan V. Nguyen, Garvan Institute of Medical Research, Sydney, Australia

Professor Xia Weibo, Peking Union Medical College Hospital, Beijing, China

Dr. Cae Taiwan, Amgen Asia, Industry Representative, Hong Kong, Hong Kong SAR (non-voting member)

Dr. Tiu Kwok Leung, Queen Elizabeth Hospital, Hong Kong, Hong Kong SAR

Professor Sanjay K. Bhadada, Postgraduate Institute of Medical Education and Research (PGIMER), Chandigarh, India

Mr. Paul Mitchell, APCO Project Manager, Synthesis Medical NZ Limited, Auckland, New Zealand (non-voting member)

Dr. Nigel Gilchrist, Canterbury District Health Board, Christchurch, New Zealand

Dr. Aysha Habib Khan, Aga Khan University, Karachi, Pakistan

Dr. Sarath Lekamwasam, University of Ruhuna, Matara, Sri Lanka

APCO members: Dr. Tanawat Amphansap (Police General Hospital, Thailand), Professor Manoj Chadha (Hinduja Hospital and Research Centre, India), Professor Ding-Chen Chan (National Taiwan University Hospital, Chinese Taipei), Professor Yoon-Sok Chung (Asia University School of Medicine, Republic of Korea), Dr. Hew Fen Lee (Subang Jaya Medical Centre, Malaysia), Professor Kee Hyung Rhyu (Kyung Hee University, Republic of Korea), Dr. Lan T. Ho-Pham (Pham Ngoc Thach University of Medicine, Vietnam), Professor Tint Swe Lait (Shwe Baho Hospital, Myanmar), Dr. Edith Lau Ching Kong Orthopaedic and Osteoporosis Center for Treatment and Research, Hong Kong SAR), Dr. Lau Tang Chun (National University Hospital, Singapore), Dr. Dong Uck Lee (National Cancer Center, Republic of Korea), Dr. Lee Joon Kiong (Beacon International Specialist Centre, Malaysia), Professor Liu Jianmin (Shanghai Ruijin Hospital, China), Professor Leilani B. Mercado-Asis (University of Santo Tomas), Professor Ambrish Mithal (Max Healthcare – Pan-Max, India), Dr. Dipendra Pandey (National Trauma Centre, Nepal), Professor Ian R. Reid (University of Auckland, New Zealand), Professor Atsushi Suzuki (Fujita Health University, Japan), Professor Akira Taguchi (Matsumoto Dental University, Japan), Associate Professor Vu Thanh Thuy (Bach Mai Hospital, Vietnam), Dr. Ter Tun Chit (East Yangon General Hospital, Myanmar), Dr. Gunawan Tirtarahardja (Indonesian Osteoporosis Association), Dr. Thanin Vallibhakol (Bhumibol Adulyadej Hospital, Thailand), Dr. Yang Chee Kwang (Raja Isteri Pengiran Anak Saleha Hospital, Brunei Darussalam), Dr. Zhao Yanling (Beijing United Family Hospital, China).

Funding Amgen Asia provided financial support to fund secretariat function, event management, and communication activities for the formation of APCO. All APCO members, except the Project manager, contribute to APCO on a purely voluntary basis and are not paid/compensated for their time. The Project Manager, who is a paid consultant for APCO, assisted APCO with the SIQ analysis and the formulation and processing of the Delphi Questionnaires. The opinions and activities of APCO are not influenced by Amgen, nor did Amgen have any role in the writing of this manuscript.

Data availability Not applicable.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest A Statement of Disclosure accompanies this submission.

Manju Chandran (MC): Chairperson of APCO. MC has received honoraria for lectures organized by DKSH, Amgen, and Zuellig Pharma, and for chairing advisory board meetings for Amgen.

Paul Mitchell (PM): PM has undertaken consultancy for governments, national and international osteoporosis societies, healthcare professional organizations and private sector companies relating to systematic approaches to fragility fracture care and prevention since 2005. PM is a paid consultant for APCO.

Tanawat Amphansap (TA): TA has received honoraria for lectures organized by Amgen, DKSH, MSD, and Zuellig Pharma.

Manoj Chadha (MC): MC has received honorariums for serving on the steering committee of Amgen's South East Asia and India Bone Academy Board.

Ding-Chen Chan (DC) reports personal fees (consulting fees) from Amgen, Lotus, Eli-Lilly and Harvester Trading Co, Ltd.

Peter Ebeling (PE): PE has research funding from Amgen, Eli-Lilly, Novartis, and Alexion and has received honoraria from Amgen and Alexion.

Nigel Gilchrist (NG): NG has received research grants from Amgen.

Lau TC: has received honoraria for speaking at symposia and financial support for attending symposia by Amgen Pte. Ltd.

Lee JK: has received honoraria from Amgen, Mylan, and Zuellig Pharma for speaking at symposia, as member of advisory board and educational programs and workshops.

Tuan V. Nguyen (TVN) has received grant support from Amgen and honoraria for lectures and conference engagements from Novartis, MSD, Amgen, and Bridge Health Care.

Atsushi Suzuki (AS): AS has received research funding from Chugai Pharmaceutical Co. Ltd., Kowa Co. Ltd., Ono Pharmaceutical Co. Ltd., Taisho Pharmaceutical Co Ltd., and Takeda Pharmaceutical Co. Ltd., and has received symposium honoraria from Asahi Kasei Pharma Co., Astellas Pharma Inc., Chugai Pharmaceutical Co. Ltd., Daiichi Sankyo Co. Ltd., Eli Lilly Japan K.K., Kyowa Kirin Co. Ltd., and Taisho Pharmaceutical Co. Ltd.

Thanat Vallibhakul (TV) has received honoraria for lectures organized by Amgen.

The following authors declare that they have no conflict of interest: Sanjay Bhadada (SB), Yoon-Sok Chung (YSC), Aysha Habib Khan (AHK), Philippe Halbout (PH), Hew FL, Lan T. H-P, Sarath Lekamwasam (SL), Greg Lyubomirsky (GL), Leilani B. Mercado-Asis (LBMA), Ambrish Mithal (AM), Dipendra Pandey (DP), Ian R. Reid (IRR), Ter Tun Chit (TTC), Thi KL, Yang Ck, Zhao YL.

Ethics approval Not applicable.

Consent to participate Not applicable.

Consent for publication Not applicable.

Code availability Not applicable.

Appendix 1 Template for extracting data from clinical practice guidelines (modified 5IQ model)

Publication information and format	
1. Country/region	
2. Sponsor organization	
3. Year	
4. Number of pages	
5. Review date	
6. Guideline published in English (Yes/No)	
7. Corresponding author (Yes/No)	
8. Does the guideline include a flowchart/algorithm?	
Identification	
1. Male, female, both male and female	
2. Individuals who have sustained fragility fractures	a. Age threshold
	b. Fracture types evaluated
	c. Other comments relating to secondary fracture prevention
3. Individuals taking medicines to manage other conditions which are associated with bone loss and/or increased fracture risk:[10]	a. Androgen deprivation therapy
	b. Anticoagulants
	c. Anticonvulsants
	d. Aromatase inhibitors
	e. Calcineurin inhibitors
	f. Glucocorticoids
	g. Medroxyprogesterone acetate
	h. Proton pump inhibitors
	i. Selective serotonin reuptake inhibitors
	j. Thiazolidinediones
	k. Other medicines
4. Conditions associated with bone loss and/or increased fracture risk:[10]	a. Chronic obstructive pulmonary disease
	b. Diabetes
	c. Diseases of malabsorption
	d. Dementia
	e. Rheumatoid arthritis
	f. HIV
	g. Multiple myeloma
	h. Untreated/uncontrolled hyperthyroidism
	i. Other conditions
5. Other risk factors	a. Age 70 years or over
	b. Early menopause
	c. Excessive alcohol intake
	e. Family history
	f. Height loss
	g. Low body mass index/weight
	h. Prolonged immobility
	i. Smoking
	j. Other risk factors
	k. Other comments on identification

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

(continued)

Publication information and format	
Investigation	
1. BMD testing, if available	
2. Fracture risk calculators	a. FRAX®
	b. Garvan
	c. IOF 1-minute test
	d. KKOS
	e. OSTA
	f. MORES
	g. QFracture
	h. SCORE
3. Vertebral fracture assessment by X-Ray or DXA	
4. Falls risk assessment	
5. Blood biochemistry	a. Alkaline phosphatase
	b. Calcium
	c. Creatinine
	d. Osteocalcin
	e. uNTX
	g. P1NP
	h. PTH
	i. Vitamin D
	j. Other assays
6. Referral to specialist	
Information	
1. Information on calcium intake	
2. Information relating to sun exposure	
3. Information relating to osteoporosis and fracture risk	
4. Information relating to exercise	
5. Other information	
Intervention	
1. Which patient groups are indicated for treatment?	a. Hip fracture
	b. Vertebral fracture
	c. Non-hip, non-vertebral fracture
	d. BMD T-Score ≤ −2.5 SD
	e. Osteopenia + FRAX ≥3% Hip or ≥ 20% MOF
	f. Osteopenia + RFs or eligible by OSTA or SCORE
	g. Osteopenia + ≥10 years postmenopausal
	h. FRAX or Garvan ≥3% Hip or ≥ 20% MOF
	i. Eligible by OSTA, MORES or SCORE
	j. QCT <80 mg/cm^3
	k. Height loss >4 cm
	l. Androgen deprivation therapy use
	m. Aromatase inhibitor use
	n. Glucocorticoid use
2. Which treatment options are recommended?	a. Bisphosphonates (oral, IV)
	b. Calcium
	c. HRT
	d. Monoclonal antibodies (denosumab, romosozumab)
	e. Parathyroid hormone analogues (abaloparatide, teriparatide)

(continued)

Publication information and format

f. Selective estrogen receptor modulators (raloxifene, tamoxifen, toremifene)
g. Vitamin D
h. Other treatment options

3. Are recommendations made on monitoring treatment?
4. Are recommendations made on treatment duration?
5. Are recommendations made on checking adherence with treatment?
6. Comments on side effects
7. Comments on referral to falls prevention programs
8. Comments relating to other interventions

Integration

1. Are recommendations made to provide the patient with a long-term management plan?
2. Are recommendations made to provide the patient's primary care provider with a long-term management plan?

Quality

1. Does the guideline advocate audit of care provision against clinical care standards?
2. Does the guideline advocate healthcare providers maintain ongoing professional medical education relating to osteoporosis?

Appendix 2 Delphi Round 1 questionnaire toward consensus on clinical standards for osteoporosis

Domain 1: Notable findings from the 5IQ Comparative analysis of osteoporosis clinical guidelines from across the Asia Pacific region
This domain of the questionnaire includes a series of open-ended questions which invite you to share your opinions on the most notable findings of the 5IQ analysis report.

5IQ item	Question	Options
Identification	Considering the groups of individuals that the various guidelines recommend should be identified for bone health assessment, what are the most notable findings in the analysis? (You can indicate more than one)	[Free text]
Investigation	Considering the investigations that the various guidelines recommend should be undertaken, what are the most notable findings in the analysis?	[Free text]
Information	Considering the types of information that should be imparted to patients to engage them in their care, which are the most notable points identified by the analysis in your view?	[Free text]
Intervention	Considering the **indications** for treatment that are advocated, what are the most notable findings identified by the analysis in your view?	[Free text]
	Considering the **pharmacological** treatments for specific patient groups identified by the analysis, what are the most notable findings in your view?	[Free text]
	Considering the findings of the analysis related to **falls prevention**, what are the most notable in your view?	[Free text]
Integration	Considering how integration should occur between primary and secondary care, what are the most notable findings identified by the analysis in your view?	[Free text]
Quality	Considering the findings of the 5IQ Comparative analysis related to quality metrics, what are the most notable findings in your view?	[Free text]

Domain 2: How should the Framework be structured?

	How do you envisage the Framework being structured? Would you like to have it as a simple list of standards or have several levels of attainment (i.e. Level 1, Level 2, Level 3)?	[Free text]

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

(continued)

Domain 3: What clinical standards are required?
This domain seeks your opinions on what specific aspects of care merit having a clinical standard. We invite you to rate the importance or not of having particular standards and invite you to add any comments as free text.

5IQ item	Question	Options
Identification	How important is it to have a standard relating to identification of individuals with **fragility fractures**?	Extremely important Very important Somewhat important Not so important Not at all important
	How important is it to have a standard relating to identification of individuals with **common risk factors** for osteoporosis (e.g. age 70 years or over, early menopause, excessive alcohol intake, family history, height loss, low body mass index/weight, prolonged immobility, smoking)?	Extremely important Very important Somewhat important Not so important Not at all important
	How important is it to have a standard relating to identification of individuals who take **medicines associated with bone loss and/or increased fracture risk**?	Extremely important Very important Somewhat important Not so important Not at all important
	How important is it to have a standard relating to identification of individuals with **conditions associated with bone loss and/or increased fracture risk**?	Extremely important Very important Somewhat important Not so important Not at all important
Investigation	How important is it to have a standard relating to **biochemical investigations** of individuals undergoing assessment?	Extremely important Very important Somewhat important Not so important Not at all important
	How important is it to have a standard relating to **BMD testing** of individuals undergoing assessment?	Extremely important Very important Somewhat important Not so important Not at all important
	How important is it to have a standard relating to use of **risk assessment tools** for individuals undergoing assessment?	Extremely important Very important Somewhat important Not so important Not at all important
	How important is it to have a standard relating to How important is it to have a standard relating to vertebral fracture assessment for individuals undergoing assessment? for individuals undergoing assessment?	Extremely important Very important Somewhat important Not so important Not at all important
	How important is it to have a standard relating to **falls risk assessment** for individuals undergoing assessment?	Extremely important Very important Somewhat important Not so important Not at all important
	How important is it to have a standard relating to scenarios when **referral to a specialist** is required?	Extremely important Very important Somewhat important Not so important Not at all important
Information	How important is it to have a standard relating to what information should be imparted to patients to engage them in their care (e.g. information on calcium intake, sun exposure, the relationship between osteoporosis and fracture risk, exercise and other information)?	Extremely important Very important Somewhat important Not so important Not at all important

(continued)

Intervention	The 5IQ analysis identified a broad range of **indications for treatment**, as listed below. In your opinion, which of the following indications for treatment should feature in osteoporosis clinical guidelines? Please indicate in priority order (where number 1 is the highest priority). Only provide rankings for those indications which you believe should be included. [ ] Hip fracture [ ] Vertebral fracture [ ] Non-hip, non-vertebral fracture [ ] BMD T-Score ≤ −2.5 SD [ ] Osteopenia + FRAX® ≥3% Hip or ≥ 20% MOF [ ] Osteopenia + RFs or eligible by OSTA or SCORE [ ] Osteopenia + ≥10 years postmenopausal [ ] FRAX® or Garvan ≥3% Hip or ≥ 20% MOF [ ] Eligible by OSTA, MORES or SCORE [ ] QCT <80 mg/cm^3 [ ] Height loss >4 cm [ ] Androgen deprivation therapy use [ ] Aromatase inhibitor use [ ] Glucocorticoid use [ ] Country-specific thresholds	[Select items and rank according to priority]
	How important is it to have a standard relating to which **pharmacological treatments** should be recommended for specific patient groups?	Extremely important Very important Somewhat important Not so important Not at all important
	How important is it to have a standard relating to which **non-pharmacological interventions** should be recommended?	Extremely important Very important Somewhat important Not so important Not at all important
	How important is it to have a standard relating to description of **side effects** associated with pharmacological treatments?	Extremely important Very important Somewhat important Not so important Not at all important
	How important is it to have a standard relating to **monitoring of treatment** with pharmacologic agents?	Extremely important Very important Somewhat important Not so important Not at all important
	How important is it to have a standard relating to **duration of treatment** with pharmacologic agents?	Extremely important Very important Somewhat important Not so important Not at all important
	How important is it to have a standard relating to **treatment adherence** with pharmacologic agents?	Extremely important Very important Somewhat important Not so important Not at all important
	How important is it to have a standard relating to **referral of patients to falls prevention programmes**?	Extremely important Very important Somewhat important Not so important Not at all important
Integration	How important is it to have a standard relating to provision of a long-term management plan to the patients and/or primary care provider?	Extremely important Very important Somewhat important Not so important Not at all important

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

(continued)

Quality	How important is it to have a standard relating to what quality metrics should be in place to assess adherence with guidelines-based care?	Extremely important Very important Somewhat important Not so important Not at all important
General		
Do you have any other comments related to the development of the Framework clinical standards?		[Free text]

Appendix 3 The APCO Framework

	Clinical standards	Levels of attainment (where applicable)
1	Men and women who sustain a fragility fracture should be systematically and proactively identified to undergo assessment of bone health and, where appropriate, falls risk.	1. Individuals who sustain hip fractures should be identified. 2. Individuals who sustain hip and/or clinical vertebral fractures should be identified. 3. Individuals who sustain hip, clinical and/or morphometric vertebral, and/or non-hip, non-vertebral major osteoporotic fractures should be identified.
2	Men and women with common risk factors for osteoporosis should be proactively identified to undergo assessment of bone health and, where appropriate, falls risk. A sex-specific age threshold for assessment should be determined for each country or region and should be included in new or revised osteoporosis clinical guidelines.	
3	Men and women who take medicines that are associated with bone loss and/or increased fracture risk should be proactively identified to undergo assessment of bone health and, where appropriate, falls risk. A commentary should be included in new or revised osteoporosis clinical guidelines to highlight commonly used medicines that are associated with bone loss and/or increased fracture risk.	
4	Men and women who have conditions associated with bone loss and/or increased fracture risk should be proactively identified to undergo assessment of bone health. A commentary should be included in new or revised osteoporosis clinical guidelines to highlight common prevalent conditions in the country or region.	
5	The use of country-specific (if available) fracture risk assessment tools (e.g. FRAX®, Garvan, etc.) or osteoporosis screening tools (e.g. OSTA) should be a standard component of investigation of an individual's bone health and prediction of future fracture risk and/or osteoporosis risk.	
6	Assessment for presence of vertebral fracture(s) either by X-ray (or other radiological investigations such as CT or MRI), or by DXA-based VFA should be a standard component of investigation of osteoporosis and prediction of future fracture risk.	1. Individuals presenting with clinical vertebral fractures should undergo assessment for osteoporosis. 2. Individuals with incidentally detected vertebral fractures on X-ray and/or other radiological investigations should be assessed for osteoporosis. 3. Individuals being a ssessed for osteoporosis should undergo spinal imaging with X-ray or other appropriate radiological modalities, or with DXA-based VFA.
7	A falls risk assessment should be a standard component of investigation of an individual's future fracture risk.	
8	In order to engage individuals in their own care, information should be provided on calcium and vitamin D intake, sun exposure, exercise, and the relationship between osteoporosis and fracture risk.	
9	The decision to treat with osteoporosis-specific therapies and the choice of therapy should be informed as much as possible by country-specific and cost-effective intervention thresholds. Intervention thresholds that can be considered include:	

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

(continued)

	Clinical standards	Levels of attainment (where applicable)
	• History of fragility fracture • BMD T-Score ≤ −2.5 S.D. • High fracture risk as assessed by country-specific intervention thresholds.	
10	New or revised osteoporosis clinical guidelines should include a commentary on the common side effects of pharmacological treatments that are recommended in the guidelines.	
11	New or revised osteoporosis clinical guidelines should provide a commentary on monitoring of pharmacological treatments. This could include, e.g. the role of biochemical markers of bone turnover and bone mineral density measurement.	
12	New or revised osteoporosis clinical guidelines should provide a commentary on the duration of pharmacological treatments that are recommended in the guidelines. This should include a discussion on the appropriate order of sequential treatment with available therapies and the role of 'drug holidays'.	
13	Assessment of adherence to pharmacological treatments that are recommended in new or revised osteoporosis clinical guidelines should be undertaken on an ongoing basis after initiation of therapy, and appropriate corrective action be taken if treated individuals have become non-adherent.	
14	New and revised osteoporosis clinical guidelines should provide a commentary on recommended non-pharmacological interventions, such as exercise and nutrition (including dietary calcium intake) and other non-pharmacological interventions (e.g. hip protectors).	
15	In collaboration with the patient, the treating clinician (hospital specialist and/or primary care provider) should develop a long-term management plan, that, provides recommendations on pharmacological and non-pharmacological interventions to improve bone health and, where appropriate, measures to reduce falls risk.	
16	New or revised osteoporosis clinical guidelines should provide a commentary on what quality metrics should be in place to assess adherence with guideline-based care.	1. Conduct a local 'pathfinder audit' in a hospital or primary care practice to assess adherence to APCO Framework Clinical Standards 1–9, 13 and 15. 2. Contribute to a local fracture/osteoporosis registry. 3. Contribute to a fracture/osteoporosis registry for your country or region.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License, which permits any non-commercial use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/.

References

1. The Royal Australian College of General Practitioners, Osteoporosis Australia (2017) Osteoporosis prevention, diagnosis and management in postmenopausal women and men over 50 years of age. 2nd edn. RACGP, East Melbourne
2. Osteoporosis and Bone Mineral Disease Branch of Chinese Medical Association (2017) Guidelines for the diagnosis and treatment of primary osteoporosis (2017). Chin J Osteo Bone Miner Res 10:413–444
3. Workgroup of 2018 China Guideline for the Diagnosis and Treatment of Senile Osteoporosis. Osteoporosis Society of China Association of Gerontology and Geriatrics, Ma Y et al (2018) 2018 China guideline for the diagnosis and treatment of senile osteoporosis [in Chinese]. Chin J Health Manage 12:484–509
4. Osteoporosis Group Orthopaedic Branch Chinese Medical Association, Liu Q, Cao L et al (2017) Guidelines for the diagnosis and treatment of osteoporotic fractures [in Chinese]. Chin J Orthop 37:1–10
5. OSHK Task Group for Formulation of OSHK Guideline for Clinical Management of Postmenopausal Osteoporosis in Hong Kong, Ip TP, Cheung SK et al (2013) The Osteoporosis Society of Hong Kong (OSHK): 2013 OSHK guideline for clinical management of postmenopausal osteoporosis in Hong Kong. Hong Kong Med J 19(Suppl 2):1–40
6. Hwang Z, Fang Y, Wu Z et al (2017) 2017 Consensus and guidelines for the prevention and treatment of adult osteoporosis in Taiwan. Taiwanese Osteoporosis Association, Taipei

7. Singh M, Harinarayan CV, Marwah R, Sahay R, Kalra S, Babhulkar S (2020) Clinical practice guidelines on postmenopausal osteoporosis: An executive summary and recommendations - Update 2019. Indian Menopause Society, Hyderabad
8. Bhadada SK (2020) Indian society for bone and mineral research guidelines 2020. Indian Society for Bone and Mineral Research, New Delhi
9. Setyohadi B, Hutagalung EUHU, Frederik Adam JM et al (2012) Summary of the Indonesian guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. JAFES 27:147
10. Orimo H (2015) Japanese 2015 guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis [in Japanese]. Japan Osteoporosis Society, The Japanese Society for Bone and Mineral Research & Japan Osteoporosis Foundation, Tokyo
11. Chin SP, Yeap SS, Lee EGM, Chee W, Hew FL, Lee JK, Lim BH, Damodaran P, Mumtaz M (2015) Clinical guidance on management of osteoporosis, 2nd edn. Malaysian Osteoporosis Society, Academy of Medicine & Ministry of Health, Malaysia, Petaling Jaya
12. Latt TS, Aye TT, Ko K, Myint T, Hlaing NN, Thaung M, Chit TT (2012) Myanmar clinical practice guidelines for osteoporosis. JAFES 27:151–155
13. Gilchrist N, Reid IR, Sankaran S, Kim D, Drewry A, Toop L, McClure F (2017) Guidance on the diagnosis and management of osteoporosis in New Zealand. Osteoporosis New Zealand, Wellington
14. Li-Yu J, Perez EC, Canete A, Bonifacio L, Llamado LQ, Martinez R, Lanzon A, Sison M, Osteoporosis Society of Philippines Foundation Inc, Philippine Orthopedic Association Clinical Practice Guidelines Task Force Committee on Osteoporosis (2011) Consensus statements on osteoporosis diagnosis, prevention, and management in the Philippines. Int J Rheum Dis 14:223–238
15. Chandran M, Ang SB, Au L et al (2018) Appropriate care guide: osteoporosis identification and management in primary care. Ministry of Health, Singapore
16. Yoon BH, Jung HY, Yoon BG (2019) KSBMR physician's guide for osteoporosis) [in Korean]. Korean Society for Bone and Mineral Research, Seoul
17. Songpatanasilp T, Sritara C, Kittisomprayoonkul W et al (2016) Thai Osteoporosis Foundation (TOPF) position statements on management of osteoporosis. Osteoporos Sarcopenia 2:191–207
18. Vietnam Rheumatology Association (2016) Guidelines for the diagnosis and treatment of osteoporosis] [in Vietnamese]. Vietnam Rheumatology Association, Hanoi
19. Bhadada SK (2020) Indian Society for Bone and Mineral Research guidelines 2020. Indian Society for Bone and Mineral Research, New Delhi
20. Setyohadi B, Hutagalung EUHU, Frederik Adam JM et al (2012) Summary of the Indonesian guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. JAFES 27:147–150
21. Orimo H (2015) [Japanese 2015 guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis] [in Japanese]. Japan Osteoporosis Society, The Japanese Society for Bone and Mineral Research & Japan Osteoporosis Foundation, Tokyo
22. Chin SP, Yeap SS, Lee EGM, Chee W, Hew FL, Lee JK, Lim BH, Damodaran P, Mumtaz M (2015) Clinical guidance on management of osteoporosis, 2nd edn. Malaysian Osteoporosis Society, Academy of Medicine & Ministry of Health, Malaysia, Petaling Jaya
23. Latt TS, Aye TT, Ko K, Myint T, Hlaing NN, Thaung M, Chit TT (2012) Myanmar clinical practice guidelines for osteoporosis. JAFES 27:151–155
24. Gilchrist N, Reid IR, Sankaran S, Kim D, Drewry A, Toop L, McClure F (2017) Guidance on the diagnosis and management of osteoporosis in New Zealand. Osteoporosis New Zealand, Wellington
25. Li-Yu J, Perez EC, Canete A, Bonifacio L, Llamado LQ, Martinez R, Lanzon A, Sison M, Osteoporosis Society of Philippines Foundation Inc, Philippine Orthopedic Association Clinical Practice Guidelines Task Force Committee on Osteoporosis (2011) Consensus statements on osteoporosis diagnosis, prevention, and management in the Philippines. Int J Rheum Dis 14:223–238
26. Chandran M, Ang SB, Au L et al (2018) Appropriate care guide: osteoporosis identification and management in primary care. Ministry of Health, Singapore
27. Yoon BG, Jung HY, Yoon BG (2019) KSBMR physician's guide for osteoporosis) [in Korean]. Korean Society for Bone and Mineral Research, Seoul
28. Songpatanasilp T, Sritara C, Kittisomprayoonkul W, Chaiumnuay S, Nimitphong H, Charatcharoenwitthaya N, Pongchaiyakul C, Namwongphrom S, Kitumnuaypong T, Srikam W, Dajpratham P, Kuptniratsaikul V, Jaisamrarn U, Taechakraichana N, Rajatanavin R, Damrongwatanasuk R, Wajanavisit W, Pongsapat S, Ongphiphadhanakul B, Taechakraichana N (2016) Thai Osteoporosis Foundation (TOPF) position statements on management of osteoporosis. Osteoporos Sarcopenia 2:191–207
29. Vietnam Rheumatology Association (2016) Guidelines for the diagnosis and treatment of osteoporosis] [in Vietnamese]. Vietnam Rheumatology Association, Hanoi
30. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, McCloskey EV (2018) A brief history of FRAX. Arch Osteoporos 13:118
31. Koh LK, Sedrine WB, Torralba TP, Kung A, Fujiwara S, Chan SP, Huang QR, Rajatanavin R, Tsai KS, Park HM, Reginster JY, Osteoporosis Self-Assessment Tool for Asians (OSTA) Research Group (2001) A simple tool to identify asian women at increased risk of osteoporosis. Osteoporos Int 12:699–705
32. Nguyen ND, Frost SA, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV (2008) Development of prognostic nomograms for individualizing 5-year and 10-year fracture risks. Osteoporos Int 19:1431–1444
33. International Osteoporosis Foundation IOF Risk Check. IOF. [illegible]
34. Pongchaiyakul C, Nguyen ND, Pongchaiyakul C, Nguyen TV (2004) Development and validation of a new clinical risk index for prediction of osteoporosis in Thai women. J Med Assoc Thai 87:910–916
35. Shepherd AJ, Cass AR, Carlson CA, Ray L (2007) Development and internal validation of the male osteoporosis risk estimation score. Ann Fam Med 5:540–546
36. Hippisley-Cox J, Coupland C (2009) Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. Bmj 339:b4229
37. Hippisley-Cox J, Coupland C (2012) Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study. Bmj 344:e3427
38. Cadarette SM, Jaglal SB, Murray TM (1999) Validation of the simple calculated osteoporosis risk estimation (SCORE) for patient selection for bone densitometry. Osteoporos Int 10:85–90
39. Tosteson AN, Melton LJ 3rd, Dawson-Hughes B, Baim S, Favus MJ, Khosla S, Lindsay RL (2008) Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective. Osteoporos Int 19:437–447
40. Akesson K, Marsh D, Mitchell PJ, McLellan AR, Stenmark J, Pierroz DD, Kyer C, Cooper C (2013) Capture the Fracture: a best practice framework and global campaign to break the fragility fracture cycle. Osteoporos Int 24:2135–2152
41. Kristensen PK, Rock ND, Christensen HC, Pedersen AB (2020) The Danish Multidisciplinary Hip Fracture Registry 13-year

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

results from a population-based cohort of hip fracture patients. Clin Epidemiol 12:9–21
42. National Quality Registers [Sweden] (2019) National Quality Registry for Hip Fracture Patients and Treatment (RIKSHÖFT). [illegible] Accessed Nov 2020
43. Australian and New Zealand Hip Fracture Registry (2019) Australian and New Zealand Hip Fracture Registry [website]. http://www.anzhfr.org/ Accessed Nov 2020
44. Gjertsen JE, Engesaeter LB, Furnes O, Havelin LI, Steindal K, Vinje T, Fevang JM (2008) The Norwegian Hip Fracture Register: experiences after the first 2 years and 15,576 reported operations. Acta Orthop 79:583–593
45. Alarcon T, Ojeda-Thies C, Sáez-López P, Gomez-Campelo P, Navarro-Castellanos L, Otero-Puime A, González-Montalvo JI (2020) Utilization of a national hip fracture registry to evaluate the profile of patients in whom antiosteoporotic treatment is prescribed following hospital discharge. Osteoporos Int 31:1369–1375
46. Neuburger J, Currie C, Wakeman R, Tsang C, Plant F, De Stavola B, Cromwell DA, van der Meulen J (2015) The impact of a national clinician-led audit initiative on care and mortality after hip fracture in England: an external evaluation using time trends in non-audit data. Med Care 53:686–691
47. Edwards BJ, Bunta AD, Simonelli C, Bolander M, Fitzpatrick LA (2007) Prior fractures are common in patients with subsequent hip fractures. Clin Orthop Relat Res 461:226–230
48. McLellan AR, Reid DM, Forbes K, Reid R, Campbell C, Gregori A, Raby N, Simpson A (2004) Effectiveness of strategies for the secondary prevention of osteoporotic fractures in Scotland. CEPS 99/03. NHS Quality Improvement Scotland, Glasgow
49. Kanis JA, Johnell O, De Laet C et al (2004) A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. Bone 35:375–382
50. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, Berger M (2000) Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. J Bone Miner Res 15:721–739
51. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR (2009) Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. Jama 301:513–521
52. Chan DD, Chang LY, Akesson KE et al (2018) Consensus on best practice standards for fracture liaison service in the Asia-Pacific region. Arch Osteoporos 13:59
53. Walters S, Khan T, Ong T, Sahota O (2017) Fracture liaison services: improving outcomes for patients with osteoporosis. Clin Interv Aging 12:117–127
54. Wu CH, Chen CH, Chen PH, Yang JJ, Chang PC, Huang TC, Bagga S, Sharma Y, Lin RM, Chan DC (2018) Identifying characteristics of an effective fracture liaison service: systematic literature review. Osteoporos Int 29:1023–1047
55. Wu CH, Tu ST, Chang YF, Chan DC, Chien JT, Lin CH, Singh S, Dasari M, Chen JF, Tsai KS (2018) Fracture liaison services improve outcomes of patients with osteoporosis-related fractures: a systematic literature review and meta-analysis. Bone 111:92–100
56. Australian and New Zealand Bone and Mineral Society (2016) Secondary fracture prevention program initiative: resource 3 – secondary fracture prevention program resource pack. Australian and New Zealand Bone and Mineral Society, Sydney
57. Wang O, Hu Y, Gong S, Xue Q, Deng Z, Wang L, Liu H, Tang H, Guo X, Chen J, Jia X, Xu Y, Lan L, Lei C, Dong H, Yuan G, Fu Q, Wei Y, Xia W, Xu L (2015) A survey of outcomes and management of patients post fragility fractures in China. Osteoporos Int 26:2631–2640
58. Tian M, Gong X, Rath S, Wei J, Yan LL, Lamb SE, Lindley RI, Sherrington C, Willett K, Norton R (2016) Management of hip fractures in older people in Beijing: a retrospective audit and comparison with evidence-based guidelines and practice in the UK. Osteoporos Int 27:677–681
59. Chang LY, Tsai KS, Peng JK, Chen CH, Lin GT, Lin CH, Tu ST, Mao IC, Gau YL, Liu HC, Niu CC, Hsieh MH, Chien JT, Hung WC, Yang RS, Wu CH, Chan DC (2018) The development of Taiwan Fracture Liaison Service network. Osteoporos Sarcopenia 4:47–52
60. Leung KS, Yuen WF, Ngai WK, Lam CY, Lau TW, Lee KB, Siu KM, Tang N, Wong SH, Cheung WH (2017) How well are we managing fragility hip fractures? A narrative report on the review with the attempt to setup a Fragility Fracture Registry in Hong Kong. Hong Kong Med J 23:264–271
61. Chandran M, Tan MZ, Cheen M, Tan SB, Leong M, Lau TC (2013) Secondary prevention of osteoporotic fractures—an "OPTIMAL" model of care from Singapore. Osteoporos Int 24:2809–2817
62. Hagino H, Sawaguchi T, Endo N, Ito Y, Nakano T, Watanabe Y (2012) The risk of a second hip fracture in patients after their first hip fracture. Calcif Tissue Int 90:14–21
63. Baba T, Hagino H, Nonomiya H, Ikuta T, Shoda E, Mogami A, Sawaguchi T, Kaneko K (2015) Inadequate management for secondary fracture prevention in patients with distal radius fracture by trauma surgeons. Osteoporos Int 26:1959–1963
64. Iba K, Dohke T, Takada J, Sasaki K, Sonoda T, Hanaka M, Miyano S, Yamashita T (2018) Improvement in the rate of inadequate pharmaceutical treatment by orthopaedic surgeons for the prevention of a second fracture over the last 10 years. J Orthop Sci 23:127–131
65. Braatvedt G, Wilkinson S, Scott M, Mitchell P, Harris R (2017) Fragility fractures at Auckland City Hospital: we can do better. Arch Osteoporos 12:64
66. Kim SR, Park YG, Kang SY, Nam KW, Park YG, Ha YC (2014) Undertreatment of osteoporosis following hip fractures in jeju cohort study. J Bone Metab 21:263–268
67. Kim SC, Kim MS, Sanfélix-Gimeno G et al (2015) Use of osteoporosis medications after hospitalization for hip fracture: a cross-national study. Am J Med 128:519–526.e511
68. Yu YM, Lee JY, Lee E (2017) Access to anti-osteoporosis medication after hip fracture in Korean elderly patients. Maturitas 103:54–59
69. Jung Y, Ko Y, Kim HY, Ha YC, Lee YK, Kim TY, Choi DS, Jang S (2019) Gender differences in anti-osteoporosis drug treatment after osteoporotic fractures. J Bone Miner Metab 37:134–141
70. Angthong C, Rodjanawijitkul S, Samart S, Angthong W (2013) Prevalence of bone mineral density testing and osteoporosis management following low- and high-energy fractures. Acta Orthop Traumatol Turc 47:318–322
71. Ebeling PR, Chan DC, Lau TC, Lee JK, Songpatanasilp T, Wong SH, Hew FL, Sethi R, Williams M (2020) Secondary prevention of fragility fractures in Asia Pacific: an educational initiative. Osteoporos Int 31:805–826
72. Johnell O, Oden A, Caulin F, Kanis JA (2001) Acute and long-term increase in fracture risk after hospitalization for vertebral fracture. Osteoporos Int 12:207–214
73. Nymark T, Lauritsen JM, Ovesen O, Röck ND, Jeune B (2006) Short time-frame from first to second hip fracture in the Funen County Hip Fracture Study. Osteoporos Int 17:1353–1357
74. Giangregorio LM, Leslie WD (2010) Time since prior fracture is a risk modifier for 10-year osteoporotic fractures. J Bone Miner Res 25:1400–1405
75. Roux C, Briot K (2017) Imminent fracture risk. Osteoporos Int 28:1765–1769

76. Johansson H, Siggeirsdóttir K, Harvey NC, Odén A, Gudnason V, McCloskey E, Sigurdsson G, Kanis JA (2017) Imminent risk of fracture after fracture. Osteoporos Int 28:775–780
77. Bonafede M, Shi N, Barron R, Li X, Crittenden DB, Chandler D (2016) Predicting imminent risk for fracture in patients aged 50 or older with osteoporosis using US claims data. Arch Osteoporos 11:26
78. Deloumeau A, Moltó A, Roux C, Briot K (2017) Determinants of short term fracture risk in patients with a recent history of low-trauma non-vertebral fracture. Bone 105:287–291
79. Kanis JA, Johansson H, Odén A, Harvey NC, Gudnason V, Sanders KM, Sigurdsson G, Siggeirsdottir K, Fitzpatrick LA, Borgström F, McCloskey EV (2018) Characteristics of recurrent fractures. Osteoporos Int 29:1747–1757
80. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, Bruyère O, Veronese N, Lorentzon M, Cooper C, Rizzoli R, Adib G, al-Daghri N, Campusano C, Chandran M, Dawson-Hughes B, Javaid K, Jiwa F, Johansson H, Lee JK, Liu E, Messina D, Mkinsi O, Pinto D, Prieto-Alhambra D, Saag K, Xia W, Zakraoui L, Reginster JY (2020) Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. Osteoporos Int 31:1–12
81. Kanis J, Johansson H, Harvey N, Gudnason V, Sigurdsson G, Siggeirsdottir K, Lorentzon M, Liu E, Vandenput L, McCloskey E (2020) Adjusting conventional FRAX estimates of fracture probability according to the recency of sentinel fractures. Osteoporos Int 31:1817–1828
82. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, Harris ST, Hurley DL, Kelly J, Lewiecki EM, Pessah-Pollack R, McClung M, Wimalawansa SJ, Watts NB (2020) American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis—2020 update. Endocr Pract 26:1–46
83. Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, Russo LA, Greenspan SL, Zikan V, Bagur A, Malouf-Sierra J, Lakatos P, Fahrleitner-Pammer A, Lespessailles E, Minisola S, Body JJ, Geusens P, Möricke R, López-Romero P (2018) Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. Lancet 391:230–240
84. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, Maddox J, Fan M, Meisner PD, Grauer A (2017) Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. N Engl J Med 377:1417–1427
85. Ettinger B, San Martin J, Crans G, Pavo I (2004) Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. J Bone Miner Res 19:745–751
86. Miller PD, Delmas PD, Lindsay R, Watts ND, Luckey M, Adachi J, Saag K, Greenspan SL, Seeman E, Boonen S, Meeves S, Lang TF, Bilezikian JP, for the Open-label Study to Determine How Prior Therapy with Alendronate or Risedronate in Postmenopausal Women with Osteoporosis Influences the Clinical Effectiveness of Teriparatide Investigators (2008) Early responsiveness of women with osteoporosis to teriparatide after therapy with alendronate or risedronate. J Clin Endocrinol Metab 93:3785–3793
87. Boonen S, Marin F, Obermayer-Pietsch B, Simões ME, Barker C, Glass EV, Hadji P, Lyritis G, Oertel H, Nickelsen T, McCloskey E, EUROFORS Investigators (2008) Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 93:852–860
88. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Wallace PM, Lee H, Neer RM, Burnett-Bowie SA (2015) Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. Lancet 386:1147–1155
89. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, Hofbauer LC, Lau E, Lewiecki EM, Miyauchi A, Zerbini CAF, Milmont CE, Chen L, Maddox J, Meisner PD, Libanati C, Grauer A (2016) Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 375:1532–1543
90. Hiligsmann M, Evers SM, Ben Sedrine W, Kanis JA, Ramaekers B, Reginster JY, Silverman S, Wyers CE, Boonen A (2015) A systematic review of cost-effectiveness analyses of drugs for postmenopausal osteoporosis. Pharmacoeconomics 33:205–224
91. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A (2008) Case finding for the management of osteoporosis with FRAX—assessment and intervention thresholds for the UK. Osteoporos Int 19:1395–1408
92. Lippuner K, Johansson H, Borgström F, Kanis JA, Rizzoli R (2012) Cost-effective intervention thresholds against osteoporotic fractures based on FRAX® in Switzerland. Osteoporos Int 23:2579–2589
93. McCloskey E, Kanis JA, Johansson H, Harvey N, Oden A, Cooper A, Cooper C, Francis RM, Reid DM, Marsh D, Selby P, Thompson F, Hewitt S, Compston J (2015) FRAX-based assessment and intervention thresholds—an exploration of thresholds in women aged 50 years and older in the UK. Osteoporos Int 26:2091–2099
94. Hiligsmann M, Williams SA, Fitzpatrick LA, Silverman SS, Weiss R, Reginster JY (2020) Cost-effectiveness of sequential treatment with abaloparatide followed by alendronate vs. alendronate monotherapy in women at increased risk of fracture: a US payer perspective. Semin Arthritis Rheum 50:394–400
95. Chandran M, Ganesan G, Tan KB, Reginster JY, Hiligsmann M (2021) Cost-effectiveness of FRAX®-based intervention thresholds for management of osteoporosis in Singaporean women. Osteoporos Int 32:133–144. https://doi.org/10.1007/s00198-020-05536-4
96. Cui L, He T, Jiang Y, Li M, Wang O, Jiajue R, Chi Y, Xu Q, Xing X, Xia W (2020) Predicting the intervention threshold for initiating osteoporosis treatment among postmenopausal women in China: a cost-effectiveness analysis based on real-world data. Osteoporos Int 31:307–316
97. Li N, Zheng B, Liu M, Zhou H, Zhao L, Cai H, Huang J (2019) Cost-effectiveness of antiosteoporosis strategies for postmenopausal women with osteoporosis in China. Menopause 26:906–914
98. Yoshizawa T, Nishino T, Okubo I, Yamazaki M (2018) Cost-effectiveness analysis of drugs for osteoporosis treatment in elderly Japanese women at high risk of fragility fractures: comparison of denosumab and weekly alendronate. Arch Osteoporos 13:94
99. Moriwaki K, Mouri M, Hagino H (2017) Cost-effectiveness analysis of once-yearly injection of zoledronic acid for the treatment of osteoporosis in Japan. Osteoporos Int 28:1939–1950
100. Karnon J, Shafie AS, Orji N, Usman SK (2016) What are we paying for? A cost-effectiveness analysis of patented denosumab and generic alendronate for postmenopausal osteoporotic women in Australia. Cost Eff Resour Alloc 14:11

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Affiliations

M. Chandran[1] · P. J. Mitchell[2] · T. Amphansap[3] · S. K. Bhadada[4] · M. Chadha[5] · D.-C. Chan[6] · Y.-S. Chung[7] · P. Ebeling[8] · N. Gilchrist[9] · A. Habib Khan[10] · P. Halbout[11] · F. L. Hew[12] · H.-P. T. Lan[13] · T. C. Lau[14] · J. K. Lee[15] · S. Lekamwasam[16] · G. Lyubomirsky[17] · L. B. Mercado-Asis[18] · A. Mithal[19] · T. V. Nguyen[20] · D. Pandey[21] · I. R. Reid[22] · A. Suzuki[23] · T. T. Chit[24] · K. L. Tiu[25] · T. Valleenukul[26] · C. K. Yung[27] · Y. L. Zhao[28] · on behalf of the Asia Pacific Consortium on Osteoporosis (APCO)

1 Department of Endocrinology, Osteoporosis and Bone Metabolism Unit, Singapore General Hospital, 20, College Road, Academia, Singapore 169856, Singapore

2 Synthesis Medical NZ Limited, Pukekohe, Auckland, New Zealand

3 Department of Orthopedics, Police General Hospital, Bangkok, Thailand

4 Department of Endocrinology, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India

5 Department of Endocrinology, Hinduja Hospital and Research Centre, Mumbai, India

6 Internal Medicine, National University Hospital Chu-Tung Branch, Chinese Taipei, Taiwan

7 Department of Endocrinology and Metabolism, Ajou University School of Medicine, Suwon, South Korea

8 Department of Medicine in the School of Clinical Sciences, Monash Health, Melbourne, Australia

9 Canterbury District Health Board, Christchurch, New Zealand

10 Section of Chemical Pathology, Department of Pathology and Laboratory Medicine, Aga Khan University, Karachi, Pakistan

11 International Osteoporosis Foundation, Nyon, Switzerland

12 Department of Medicine, Subang Jaya Medical Centre, Subang Jaya, Malaysia

13 Musculoskeletal and Metabolic Unit, Biomedical Research Center, Pham Ngoc Thach University of Medicine, Bone and Muscle Research Group, Ton Duc Thang University, Ho Chi Minh City, Vietnam

14 Division of Rheumatology, Department of Medicine, National University Hospital, Singapore, Singapore

15 Department of Orthopedics, Beacon International Specialist Centre, Petaling Jaya, Malaysia

16 Faculty of Medicine, University of Ruhuna, Galle, Sri Lanka

17 Osteoporosis Australia, Sydney, Australia

18 Faculty of Medicine and Surgery, University of Santo Tomas, Manila, Philippines

19 Endocrinology, Diabetes Division, Mithal, M. Max Healthcare - Pan-Max, Gurgaon, India

20 Genetics and Epidemiology of Osteoporosis Laboratory, Bone Biology Division, Garvan Institute of Medical Research, Sydney, Australia

21 Department of Orthopaedics, National Trauma Centre, Kathmandu, Nepal

22 Faculty of Medical and Health Sciences, University of Auckland, Auckland, New Zealand

23 Department of Endocrinology, School of Medicine, Fujita Health University, Toyoake, Japan

24 East Yangon General Hospital, Yangon, Myanmar

25 Polytrauma and Fragility Fracture team, Department of Orthopaedics and Traumatology, Queen Elizabeth Hospital, Hong Kong, SAR, China

26 Department of Orthopedics, Bhumibol Adulyadej Hospital, Bangkok, Thailand

27 Department of Endocrinology and Patient Safety Unit, Raja Isteri Pengiran Anak Saleha Hospital, Bandar Seri Begawan, Brunei Darussalam

28 Department of Obstetrics and Gynecology, Beijing United Family Hospital, Beijing, China

2021 中国洛阳·第四届内分泌代谢性罕见病论坛
暨国家基层糖尿病防治管理培训班

亚太地区骨质疏松症联合会（APCO）框架的成立：

亚太地区骨质疏松筛查、诊断及治疗的临床实践标准