

弛程度的异常与  $FT_3$  的改变有关<sup>[8]</sup>。血管内皮细胞功能障碍既可导致血流动力学障碍,也可以导致 eGFR 下降和蛋白尿。本研究结果提示, $FT_3$  及  $TT_4$  均为 eGFR 下降的独立危险因素,且存在负相关关系, $FT_3$  为蛋白尿的独立危险因素,呈负相关关系。与上述作者研究结论一致。

此外,本研究 CKD 组患者 TSH 高于 NCKD 组,但 TSH 并非 CKD 的独立危险因素,可能原因包括(1)研究对象年龄较大,垂体 TSH 细胞对甲状腺激素变化的敏感性降低, $FT_3$  在正常范围内的降低不足以使 TSH 细胞兴奋,表明其下丘脑-垂体-甲状腺轴存在不同程度的功能障碍。(2)  $FT_3$  对中枢及外周组织中 TSH 的反馈作用不同,可能与中枢和外周组织中甲状腺激素受体亚型及 5-脱碘酶的表达存在差异有关<sup>[9]</sup>。(3) TSH 受体基因多态性也会导致  $FT_3$  与 TSH 之间的关系发生改变<sup>[10]</sup>。但其确切机制仍未清楚。

上述资料提示不同甲状腺激素水平变化对 CKD 的影响可能存在差异。 $TT_4$  主要影响 eGFR,而  $FT_3$  对 eGFR 及蛋白尿均产生影响。正常偏低的甲状腺功能可能是 CKD 发病的危险因素。临床上常见到血肌酐水平升高及 eGFR 下降的甲减患者,通过补充甲状腺激素治疗,甲状腺功能恢复正常后肾功能也相应改善。提示甲状腺功能可能与 CKD 相关,与甲状腺功能相关的 CKD 可能主要影响 eGFR,并有一定的可逆性。

本研究未设立健康对照组,且为回顾性分析,难免出现选择性偏倚;未选择 ACR 而以蛋白尿为 CKD 诊断指标,可能导致 CKD 的检出率偏低。由于现有措施

延缓或阻止 CKD 进展的效果有限,本研究发现, $TT_4$  主要影响 eGFR,而  $FT_3$  对 eGFR 及蛋白尿均产生影响,提示关注 T2DM 伴 CKD 患者甲状腺激素的变化,对于延缓或阻止其 CKD 的进展可能有一定的积极作用。

## 参 考 文 献

- [1] 祝小东,马迎春.慢性肾脏病患者亚临床甲状腺功能异常的研究[J].临床内科杂志,2019,36(4):271-272.
- [2] 周建博,朱晓蓉,赵莹莹,等.在 2 型糖尿病患者中探讨慢性肾脏病和亚临床甲减的相关性:一项病例对照研究和剂量-效应分析[J].临床与病理杂志,2016,36(8):1096-1102.
- [3] 贾方,王小娟,田晶,等.2 型糖尿病患者中亚临床甲状腺功能减退症与慢性肾脏病的相关性分析[J].山西医科大学学报,2014,45(11):1028-1031.
- [4] 许杰,杨菊红,单春,等.住院 2 型糖尿病患者合并慢性肾脏病的患病率及其危险因素分析[J].中华内分泌代谢杂志,2014,30(7):579-600.
- [5] Huang X, Ding L, Peng K, et al. Thyroid hormones associate with risk of incident chronic kidney disease and rapid decline in renal function: a prospective investigation[J]. J Transl Med, 2016, 14(1):336-345.
- [6] Zhang Y, Chang Y, Ryu S, et al. Thyroid hormone levels and incident chronic kidney disease in euthyroid individuals: the Kangbuk Samsung Health Study[J]. Int J Epidemiol, 2014, 43(5):1624-1632.
- [7] Zou J, Tian F, Zhang Y, et al. Association between thyroid hormone levels and diabetic kidney disease in euthyroid patients with type 2 diabetes[J]. Scientific Reports, 2018, 8(1):4728-4737.
- [8] Suzuki K, Yanagi K, Shimizu MA, et al. Effect of growth hormone replacement therapy on plasmadiacron reactive oxygen metabolites and endothelial function in Japanese patients: The GREAT clinical study[J]. Endocrine J, 2018, 65(1):101-111.
- [9] Traub-Weidinger T, Putzer D, von Guggenberg E, et al. Multiparametric PET imaging in thyroid malignancy characterizing tumour heterogeneity: somatostatin receptors and glucose metabolism[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015, 42(13):1995-2001.
- [10] Mory DB, Gabbay MA, Rocco ER, et al. High frequency of vitamin D receptor gene polymorphism FOK I in Brazilian type 1 diabetes mellitus patients with clinical autoimmune thyroid disease [J]. Diabetol Metab Syndr, 2016, 8(1):29-35.

(收稿日期:2019-04-25)

(本文编辑:余晓曼)

## · 病例报告 ·

### 血色病合并心力衰竭一例

熊政 尹德录

【关键词】 血色病; 心力衰竭; 皮肤色素沉着

患者,男,30岁,因“活动后心悸、气喘两年,加重1周”于2017年10月19日入院。患者两年前开始出现发作性心悸和气喘,活动后加重,伴夜间发作性呼吸困难,近1周自觉心悸、气喘加重,伴腹胀不适,遂来我院就诊,门诊以“扩张型心肌病”

收入院。既往有“麻疹”病史6年,未予重视,未至医院诊治;吸烟史8年,每天约20支;饮酒史7年,平均每日250 ml;已婚,自诉有“无精”情况存在、无性功能。入院体格检查:T 36.4℃,P 68次/分,R 20次/分,Bp 88/52 mmHg,发育正常,意识清晰,全身皮肤灰暗、色黑,面部可见暗褐色斑点,心界向左下扩大,心率68次/分,律不齐,腹平软,肝脾肋下未触及,双肾区无压痛和叩击痛,双下肢中度凹陷性水肿。入院后完善相关检查:血常规:WBC 计数  $10.64 \times 10^9/L$  (括号内为正常参考值范围,以下相同,  $3.5 \sim 9.5 \times 10^9/L$ ),RBC 计数  $3.99 \times 10^9/L$

( $4.3 \sim 5.8 \times 10^{12}/L$ ); 肌钙蛋白  $10.04 \text{ ng/ml}$  ( $<0.01 \text{ ng/ml}$ ); 肝功能: 总胆红素  $21.0 \mu\text{mol/L}$  ( $3.2 \sim 17.1 \mu\text{mol/L}$ ), ALT  $56 \text{ U/L}$  ( $5 \sim 35 \text{ U/L}$ ), AST  $84 \text{ U/L}$  ( $8 \sim 40 \text{ U/L}$ ); 空腹血糖  $10.18 \text{ mmol/L}$  ( $3.90 \sim 6.10 \text{ mmol/L}$ ); 甲状腺功能: 游离三碘甲腺原氨酸 ( $\text{FT}_3$ )  $2.80 \text{ pmol/L}$  ( $3.8 \sim 5.6 \text{ pmol/L}$ ), 血清游离甲状腺素 ( $\text{FT}_4$ )  $7.82 \text{ pmol/L}$  ( $7.90 \sim 17.00 \text{ pmol/L}$ ); 铁蛋白测定  $>2\,000 \text{ ng/ml}$  ( $13 \sim 150 \text{ ng/ml}$ ), 转铁蛋白:  $1.33 \text{ g/L}$  ( $2.00 \sim 3.60 \text{ g/L}$ ); 性激素: 睾酮  $19.98 \text{ ng/dl}$  ( $260.00 \sim 1\,250.00 \text{ ng/dl}$ ), 孕酮  $1.86 \text{ ng/ml}$  ( $0.26 \sim 0.54 \text{ ng/ml}$ ); 血红蛋白、促甲状腺激素 (TSH)、肾功能、电解质、自身免疫抗体谱检查结果正常。影像学检查结果: 心脏彩超: 全心增大, 左心房前后径  $43 \text{ mm}$ , 左心室舒张末期前后径  $61 \text{ mm}$ , 右心室前后径  $26 \text{ mm}$ , 左右径  $63 \text{ mm}$ , 室壁不厚, 左右心室运动幅度普遍显著降低, 右室侧壁上段厚约  $3 \sim 4 \text{ mm}$ , 心尖段室壁壁明显变薄, 厚约  $1 \text{ mm}$ , 二尖瓣前叶瓣尖闭合错位, 三尖瓣环扩张约  $43 \text{ mm}$ , 二、三尖瓣大量返流, 全心功能低下 (右心为著), 左心室射血分数 (LVEF)  $24\% \sim 27\%$ , 肺动脉收缩压 (PASP)  $21 \text{ mmHg}$ 。其心脏超声结果显示患者全心扩大, 右心室明显, 且右心室心肌变薄明显。腹部超声检查结果示: 淤血肝, 胆囊壁水肿, 腹腔积液 (深约  $79 \text{ mm}$ ), 胰腺、脾脏、双肾未见明显异常。结合该患者面部斑点 (自诉数年前麻疹所致), 有心脏、肝脏损害和血糖偏高、性功能异常的情况, 初步诊断为血色病 (HC)。该病确诊依赖基因检测或肝脏病理检查, 但本院无法行基因检测, 且由于患者血压低、存在心律失常, 肝脏穿刺风险极大, 告知家属相关风险后, 家属拒绝。虽未确诊, 但结合患者的临床表现及辅助检查, 且既往无输血史, 仍考虑遗传性血色病的可能性大。患者心脏基础情况差, 随后出现明显肝肾功能损害、电解质紊乱、恶性心律失常和凝血功能障碍, 予减轻心脏前后负荷、抗凝、抗心律失常、保肝、护肾等对症治疗后效果不佳, 于 2 个月后死亡。

## 讨 论

HC 是体内铁代谢紊乱的一种代谢性疾病, 根据发病原因可分为原发性血色病 (HH) 和继发性血色病<sup>[1]</sup>。HH 又称遗传性血色病, 是常染色体隐性遗传病, HH 患者基因中最常见的致病突变是 p. C282Y 和 p. H63D 突变<sup>[2]</sup>。HC 的地理分布呈世界性, 但主要集中于北欧地区, 我国较少见<sup>[3]</sup>。主要发病机制为染色体上的基因突变导致肠道吸收过量的铁, 从而致使基质细胞破坏、纤维组织增生及脏器功能障碍, 使铁易被心肌细胞、胰岛细胞和肝细胞吸收<sup>[4]</sup>, 继而导致不同脏器出现退行性变、纤维化、代谢和功能失调。本例患者因心悸和气喘入院, 出现心力衰竭、肝脏受损、血糖及性功能异常, 与过多铁沉积在心脏、肝脏和内分泌腺引起多脏器组织损害相关。继发性血色病常见于长期贫血、需反复输血的患者, 多数是治疗时吸收和输注过多的铁, 造成铁负荷增加, 大多不伴有脏器的实质性损害, 相对于 HH 较为少见<sup>[5]</sup>。

HC 涉及多器官、多系统的损害, 最典型的临床表现包括肝硬化、继发性糖尿病、皮肤色素沉着及心脏损害, 但随着对疾病认识的增加及早期发现, 出现上述症状的患者相对减少。心脏疾病方面, 严重的患者可出现心律失常、扩张型心肌病或限制性心肌病, 发展至终末期会出现进行性和难治性心力衰竭<sup>[6]</sup>。

本例患者全心扩大, 反复出现心悸和胸闷, 病程中出现恶性心律失常, 最终因难治性心力衰竭合并多脏器衰竭而死亡。关节病已被认为是 HC 的关键特征性病变, 最常见的症状和体征包括慢性疲劳、关节痛和肝脏肿大<sup>[7]</sup>。随着人们对 HH 认识的提高, 大多患者在体检时即被检测出血清转氨酶或血清铁蛋白 (SF) 升高, 在未出现明显症状前即被早期诊断, 极大降低了 HH 的发病率和死亡率<sup>[5]</sup>。虽然血清铁蛋白升高是诊断铁过量的必要条件, 但不是充分的先决条件。肝脏病理检查发现肝内铁沉积是诊断 HH 的金标准, 但随着基因检测的出现, 约 90% 的患者可检测出染色体 6 号上的 HFE 基因存在 C282Y 的突变, 因此, 目前肝脏病理检查已被 DNA 检测取代。

HH 的治疗方法主要是通过静脉放血增加红细胞生成, 随后从肝脏 (铁的主要存储位置) 中去除铁, 使储存铁被耗尽起到治疗作用。现大多专家建议 HH 患者 SF 的正常范围为  $50 \sim 100 \mu\text{g/L}$ , 放血方案应根据患者体内铁负荷程度及时调整。放血治疗可使患者皮肤色素沉着和疲劳得到一定的改善, 但其关节病、性腺功能减退、糖尿病和肝硬化等器质性病变并不会通过治疗而发生逆转<sup>[1]</sup>。继发性血色病和存在放血禁忌或不能耐受放血治疗的患者通过持续静脉输注给予抗坏血酸盐和去铁胺是治疗其铁过载的有效且安全的手段。去铁胺是一种螯合剂, 与血浆或细胞中的三价铁离子形成螯合物并通过尿液和粪便排泄出来, 从而起到治疗的作用。间隔 6 周重复给予去铁胺是螯合疗法的必要条件。当患者出现肝硬化、糖尿病、心力衰竭、关节炎等器官功能受损时, 静脉放血疗法和去铁胺治疗效果并不显著, 相关并发症的对症治疗较为多见<sup>[7]</sup>, 但一般疗效欠佳。本例患者入院后予以减轻心脏负荷、抗心律失常及保肝、护肾等治疗后, 治疗效果仍不显著, 预后较差。

HC 在我国发病率低, 且起病隐匿, 无临床表现的患者总体生存率与一般人相似, 但当其出现糖尿病、肝功能不全或心力衰竭等并发症时, 静脉放血及去铁胺疗效不佳, 死亡风险较高, 存活时间约为 4~5 年。因此, 早期诊断和及时的正确治疗可提高 HC 患者生存质量, 延长其存活时间, 临床医师需引起重视。

## 参 考 文 献

- [1] Kanwar P, Kowdley KV. Diagnosis and treatment of hereditary hemochromatosis: an update [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2013, 7(6): 517-530.
- [2] Vanclooster A, van Deursen C, Jaspers R, et al. Proton Pump Inhibitors Decrease Phlebotomy Need in HFE Hemochromatosis: Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial [J]. Gastroenterology, 2017, 153(3): 678-680.
- [3] Bacon BR, Britton RS. Clinical penetrance of hereditary hemochromatosis [J]. N Engl J Med, 2008, 358(3): 291-292.
- [4] Golfez S, Lewis S, Weisberg IS. Hemochromatosis: pathophysiology, evaluation, and management of hepatic iron overload with a focus on MRI [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 12(8): 767-778.
- [5] Salgia RJ, Brown K. Diagnosis and Management of Hereditary Hemochromatosis [J]. Clin Liver Dis, 2015, 19(1): 187-198.
- [6] Robinson MR, Al-Kindi SG, Oliveira GH. Heart and heart-liver transplantation in patients with hemochromatosis [J]. Int J Cardiol, 2017, 244: 226-228.
- [7] 荀运浩, 施军平. 遗传性血色病的诊断与治疗 [J]. 中国临床医生, 2016, 44(10): 1-4.

(收稿日期: 2019-05-10)

(本文编辑: 余晓曼)