

患者年龄及抗甲亢药物治疗时间比较差异有统计学意义,且胆汁淤积型肝损害较肝细胞型患者具有病程相对较长的趋势;而在性别、体重、饮酒史、脂肪肝病史及糖尿病病史、抗甲亢药物用量等方面比较差异均无统计学意义,提示年龄大、病程长、抗甲亢药物甲巯咪唑治疗时间长易导致甲亢患者发生胆汁淤积型肝损害。

综上所述,甲状腺功能异常的严重程度可能与甲亢患者的肝损害发生相关;抗甲亢药物甲巯咪唑可引起肝细胞型、胆汁淤积型及混合型 3 种类型的肝损害,而患者年龄、病程及抗甲亢药物应用时间可能与肝损伤类型有关。

参 考 文 献

[1] 吴作艳,王炳元. 甲亢性肝损害[J]. 中国实用内科杂志,2002,22(5):311-312.

[2] Biscoveanu M, Hasinski S. Abnormal results of liver function tests in patients with Graves' Disease[J]. Endocri Prac,2000,6(5):367-369.

[3] 李建生,刘蔚. 药物性肝病发病机制及分类[J]. 中国实用内科杂志,2008,28(3):215-217.

[4] Bjornsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease[J]. Hepatology,2005,42(2):481-489.

[5] Yang J, Li LF, et al. Analysis of 90 cases of antithyroid drug-induced severe hepatotoxicity over 13 years in China[J]. Thyroid,2015,25(3):278-283.

[6] Wang MT, Lee WJ, Huang TY, et al. Antithyroid drug-related hepatotoxicity in hyperthyroidism patients: a population-based cohort

study[J]. Br J Clin Pharmacol,2014,78(3):619-629.

[7] Barzilay-Yoseph L, Shabun A, Shilo L, et al. Thyrotoxic hepatitis[J]. Isr Med Assoc J,2011,13(7):448-450.

[8] 李青,黄春. 甲状腺功能亢进症合并肝损害 45 例临床分析[J]. 黑龙江医学,2013,37(8):671-672.

[9] Zhang R, Tian X, Qin L, et al. Factors predicting abnormal liver function tests induced by Graves' disease alone: a retrospective cohort study[J]. Medicine (Baltimore),2015,94(19):e839.

[10] He K, Hu Y, Xu XH, et al. Hepatic dysfunction related to thyrotropin receptor antibody in patients with Graves' disease[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes,2014,122(6):368-372.

[11] 邓爱民,林延德,王国华. Graves 病患者血清 TRAb 检测及临床意义[J]. 广东医学,2002,23(4):398-399.

[12] 杨自更,张阳,严红艳. Graves 眼病患者血清 FT₃、FT₄、TSH 和 TRAb 水平的变化及意义[J]. 放射免疫学杂志,2011,24(3):406.

[13] Brenner C, Galluzzi L, Kepp O, et al. Decoding cell death signals in liver inflammation[J]. J Hepatol,2013,59(3):583-594.

[14] Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis[J]. Thyroid,2016,26(10):1343-1421.

[15] 李阳,高明松,孔彩,等. 应用甲巯咪唑治疗初发甲状腺功能亢进致白细胞减少症的风险因素分析[J]. 临床内科杂志,2015,32(7):469-470.

[16] Heidari R, Niknahad H, Jamshidzadeh A, et al. Factors affecting drug-induced liver injury: antithyroid drugs as instances[J]. Clin Mol Hepatol,2014,20(3):237-248.

[17] Gomez-Peralta F, Velasco-Martínez P, Abreu C, et al. Hepatotoxicity in hyperthyroid patient after consecutive methimazole and propylthiouracil therapies[J]. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep,2018,(18):173-177.

(收稿日期:2019-03-05)

(本文编辑:余晓曼)

· 病例报告 ·

以血糖升高作为首诊症状的 Klinefelter 综合征一例

李静宜 宋玮 聂毅 李红梅

[关键词] Klinefelter 综合征; 骨质疏松; 2 型糖尿病

患者,男,49 岁。因“发现血糖升高 5 年,双下肢麻木 1 年”于 2018 年 5 月 19 日入院。患者 5 年前体检发现血糖升高,查空腹血糖 16.9 mmol/L,明确诊断为糖尿病,口服二甲双胍、阿卡波糖、瑞格列奈降糖,偶测空腹血糖 9~10 mmol/L,餐后 2 小时血糖 8~12 mmol/L。近 1 年出现双下肢对称性麻木,伴蚁走感,视物模糊,出现泡沫尿伴夜尿增多,为进一步调整血糖入住我院。既往史:患者 14 年前因职业转变出现性功能减退,性生活频率从 10 次/周减至 3 次/周,勃起时间自每次 15~20 分钟减至每次 5~10 分钟,未予以重视,之后性功能进一步减退,9 年前开始无性生活,无晨勃,阴毛、腋毛少量脱落,伴剃须次数减少,自半月剃须 1 次减至无需剃须。患者系第一胎、第一产,足月顺产,出生时情况:身长、体重及阿氏评分不详,外生殖器男性表型,无畸形,阴茎长度不详。出生时无窒息史,母亲孕产期

未接触特殊化学物品,分娩时母亲 29 岁。母乳喂养至 2 岁,适时添加辅食,抬头、坐、爬、站、走路、说话时间与同地区同龄儿无差异。8 岁入学,学习成绩一般,体力一般。12 岁出现身高突增(2 年内身高由 150 cm 增至 170 cm)后平均每年增高 5 cm,16 岁身高达 180 cm。11 岁出现腋毛、阴毛生长,12 岁睾丸、阴囊增大,14 岁出现晨勃、变声及喉结。17 岁体重达 90 kg。29 岁结婚,31 岁育 1 女。无粉尘及特殊物质接触史。入院体格检查:T 36.3 ℃,P 88 次/分,R 20 次/分,Bp 135/80 mmHg,身高 176 cm,体重 71 kg,BMI 22.9 kg/m²,腰围 92 cm,臀围 93 cm,指尖距 177 cm,上部量 87 cm,下部量 89 cm。皮肤细腻,腋毛稀疏,面部无须,上颌牙齿已全部脱落,下颌仅残余 6 颗牙齿,无腭弓高尖。粗测嗅觉无缺失。甲状腺未触及肿大,心、肺、腹体格检查未见明显异常。外生殖器男性表型,阴毛稀疏,阴茎牵长 7.5 cm,左、右侧睾丸容积均约 2 ml,质韧。无指短畸形,无通贯掌,双侧肱二、三头肌腱反射减弱,双侧膝、跟腱反射未引出。辅助检查:血、尿、大便常规、肝肾功能、甲状腺和肾上腺皮质功

能未见明显异常;糖化血红蛋白(HbA1c)9.2%(<6.5%,括号内为正常参考值范围,以下相同),空腹胰岛素 138.3 pmol/L(17.8~173.0 pmol/L),C 肽 1.47 nmol/L(0.37~1.47 nmol/L),100 g 馒头餐后 2 h 胰岛素 426.6 pmol/L(90.0~1 730.0 pmol/L),C 肽 2.52 nmol/L(1.85~14.70 nmol/L);总胆固醇(TC)5.36 mmol/L(\leq 5.18 mmol/L),甘油三酯(TG)2.16 mmol/L(\leq 1.70 mmol/L),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)3.80 mmol/L(\leq 3.37 mmol/L),尿白蛋白 3 008 mg/d(<30 mg/d),尿总蛋白 4 010 mg/d(<150 mg/d);卵泡刺激素(FSH)43.56 IU/L(1.5~12.4 IU/L),黄体生成素(LH)36.48 IU/L(1.7~8.6 IU/L),泌乳素(PRL)190.3 mU/L(86.0~324.0 mU/L),雌二醇(E₂)18.64 pmol/L(95.00~223.00 pmol/L),孕酮 0.434 nmol/L(0.600~4.500 nmol/L),睾酮 1.74 nmol/L(10.00~28.00 nmol/L),血钙 2.35 mmol/L(2.11~2.52 mmol/L),血磷 1.27 mmol/L(0.85~1.51 mmol/L),25(OH)D₃ 6.9 μ g/L(15.0~38.0 μ g/L);头颅核磁共振检查结果示脑实质多发缺血灶,脑白质脱髓鞘,老年性脑改变;腹部超声检查结果示轻度脂肪肝,下肢血管和颈部血管超声结果示动脉粥样硬化伴多发斑块形成;生殖器超声示双侧睾丸萎缩,左侧大小约 2.1 cm×0.7 cm,右侧大小约 1.8 cm×0.8 cm;骨密度检查结果示全髌部位与正常同性别年龄人群骨峰值标准差(T 值):-2.86;眼底检查结果示非增殖期糖尿病视网膜病变;双下肢肌电图检查结果示神经传导的速度减慢,潜伏期延长;直立倾斜试验结果阳性;染色体测定为 47,XXY。入院诊断:Klinefelter 综合征,继发性骨质疏松,2 型糖尿病,糖尿病周围血管病变,糖尿病周围神经病变,糖尿病非增殖期视网膜病变,糖尿病肾病 G1A3,高脂血症。入院后给予二甲双胍 1 000 mg 早、晚口服联合西格列汀 100 mg 每日 1 次,并补充维生素 D 和钙。治疗 2 周后血糖水平逐渐改善,空腹血糖 6.2 mmol/L,餐后 2 小时血糖 8.3 mmol/L。治疗 1 个月后,患者病情好转要求出院,门诊给予肌注十一酸睾酮(125 mg 每月 1 次)治疗,治疗 2 个月后体力好转,肌力增加,性欲无改善,血糖水平未见进一步下降,降糖药物剂量无变化。

讨 论

Klinefelter 综合征又称先天性曲细精管发育不全综合征,是一种性染色体异常疾病,该病患者多有 1 条或几条 X 染色体,是引起原发性睾丸功能减退的常见先天性疾病,在男性人群中的患病率为 0.2%,最常见的核型是 47,XXY^[1-2]。该病患者睾酮水平降低,FSH 及 LH 水平增高,临床表现为女性性征突出,睾丸小,性功能低下及不育。Klinefelter 综合征患者糖尿病的患病率可达 15%以上,发病风险较正常人群明显增高,平均发病年龄为 30 岁,且血糖不易控制^[3]。Klinefelter 综合征引起糖尿病的机制尚未明确,既往认为降低的睾酮水平通过炎症因子和脂肪因子能导致胰岛素水平上升^[4]。国内外多项研究推测 Klinefelter 综合征存在皮下胰岛素抵抗,延迟胰岛素由皮下向血液的吸收过程,从而导致糖代谢紊乱^[5]。此外相关研究发现,糖代谢正常人群使用促性腺激素释放激素(GnRH)治疗后会导致糖代谢紊乱,因此 GnRH 水平异常可能是导致糖代谢异常的另一重要原因^[6]。本例本患者补充雄激素后糖代谢未见进一步改善,进一步说明睾酮水平降低不是引起糖代谢异常的唯一

促动机制。腹型肥胖、高脂血症、胰岛素抵抗等多种因素可共同加重糖代谢异常。本例患者糖尿病病程短,合并糖尿病肾病 G1A3、糖尿病周围血管、糖尿病周围神经和糖尿病非增殖期视网膜病变,血管病变重,多次出现黑蒙及意识丧失,长程视频脑电图检查结果正常,肾脏病理检查结果支持糖尿病肾病诊断。Klinefelter 综合征合并糖代谢异常有多重因素参与其中,其易发生糖尿病大血管和微血管并发症,严重影响患者生活质量,更需早期强化管理。

Klinefelter 综合征患者睾酮水平降低,促性腺激素水平升高,雄激素与骨代谢关系密切^[7]。睾酮缺乏是导致男性骨质疏松症最主要的原因之一,体内雄激素水平低下可引起破骨细胞活性增强,减少降钙素的分泌,并使 1,25(OH)₂D₃ 合成受损,导致骨密度降低。本患者为中年男性,Klinefelter 综合征未得到及时诊断和治疗,骨密度逐渐降低。考虑为长期雄激素缺乏所致骨质疏松。若早期发现并诊断 Klinefelter 综合征,积极给予雄激素补充治疗,辅助补充钙剂及维生素 D,对早期改善患者的预后至关重要。

Klinefelter 综合征患者通常为无精子症、精子量极少或严重的少、弱、畸形精子症表现,曾被认为多是不育。但在少数病例中,其部分生精小管组织可见完整的生精过程及成熟精子。后来研究发现少部分患者可表现为隐匿精子症或少精子症,并有自然受孕产生子代的报道^[8]。本例患者性功能逐渐减退,31 岁育 1 女,曾考虑为嵌核型 Klinefelter 综合征,但染色体测定为 47,XXY,后续研究需患者完善亲子鉴定等进一步明确。

患者以血糖升高作为首诊症状,经仔细询问病史、体格检查及完善实验室检查后诊断为 Klinefelter 综合征和骨质疏松,但患者自然受孕且产生子代,较为少见。Klinefelter 综合征与糖代谢密切相关。本例患者补充雄激素后肌力增加,但性欲和糖代谢无明显改善,也有研究显示类似结果^[9],具体原因还有待深入研究。此外本例患者病例资料还提示仔细询问病史及系统的体格检查对疾病的早期发现和治疗至关重要。

参 考 文 献

- [1] Bojesen A, Gravholt CH. Klinefelter syndrome in clinical practice[J]. Nat Clin Pract Urol, 2007, 4(4):192-204.
- [2] 徐莉莉,童芳芳,谭代林. 血清卵泡刺激素和黄体生成素水平与克氏综合征患者乳腺癌发生风险的相关性[J]. 中国医药, 2019, 14(7):1019-1022.
- [3] 茅江峰,伍学炎,聂敏. 39 例 Klinefelter 综合征患者的糖尿病发生率及临床特点[J]. 中国糖尿病杂志, 2011, 19(9):660-663.
- [4] Pamuk BO, Torun AN, Kulaksizoglu M, et al. 49, XXXXY syndrome with autoimmune diabetes and ocular manifestations[J]. Med Princ Pract, 2009, 18(6):482-485.
- [5] Spark RF. Testosterone, diabetes mellitus, and the metabolic syndrome[J]. Curr Urol Rep, 2007, 8(6):467-471.
- [6] Limonta P, Montagnani Marelli M, Mai S, et al. GnRH receptors in cancer: from cell biology to novel targeted therapeutic strategies[J]. Endocr Rev, 2012, 33(5):784-811.
- [7] Mosekilde L, Vestergaard P, Rejnmark L. The pathogenesis, treatment and prevention of osteoporosis in men[J]. Drugs, 2013, 73(1):15-29.
- [8] 焦阳,李小英. Klinefelter 综合征的诊疗现状及进展[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(3):267-270.
- [9] Bojesen A, Kristensen K, Birkebaek NH, et al. The metabolic syndrome is frequent in Klinefelter's syndrome and is associated with abdominal obesity and hypogonadism[J]. Diabetes Care, 2006, 29(7):1591-1598.

(收稿日期:2019-08-05)

(本文编辑:余晓曼)