



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.11.017

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.11.017

· 病例报告 ·

原发性血色病继发特殊类型糖尿病一例

汤婧婧 王芳 润琳

[关键词] 原发性血色病; 糖尿病; 酮症酸中毒; 闭经
[中图分类号] R575.5 [文献标识码] B

患者,女,32岁,因“口干、多饮、消瘦1月,恶心呕吐2天”于2020年4月20日入院。患者1个月前出现口干、多饮、多尿,体重1个月内减轻7kg。2天前出现恶心呕吐,于我院急诊科就诊,实验室检查结果:随机静脉血糖31.84 mmol/L(3.90~6.10 mmol/L,括号内为正常参考值范围,以下相同),血酮体8.14 mmol/L(0.03~0.30 mmol/L);血气分析:pH 6.93(7.35~7.45),BE -22.6 mmol/L(-2.0~3.0 mmol/L);肝功能:ALT 50 U/L(7~40 U/L),AST 46 U/L(13~35 U/L)。遂以“糖尿病酮症酸中毒”收入我科。患者4年前因闭经,曾间断口服“芬吗通”人工周期治疗2年,闭经原因未明确,2年前自行停药后持续闭经状态至今。否认糖尿病、慢性肝病、酗酒、输血、高铁饮食、长期用药及职业暴露史。8年前剖宫产育有1女,配偶、女儿及父母平素体健,否认糖尿病及其他遗传病家族史。体格检查:R 102次/min, Bp 121/96 mmHg, BMI 23.7 kg/m²。神志清醒,精神萎靡,脱水貌,全身皮肤、黏膜可见铁灰色色素沉着,面部、双手及腋下为著,外周静脉塌陷,口唇干燥,深大呼吸,甲状腺、头颈、心肺及腹部查体均未见异常。腋毛、阴毛稀疏,双下肢无凹陷性水肿,神经系统体格检查正常。实验室检查:糖化血红蛋白(HbA1c)9.8%(4.0~6.0%);胰岛自身抗体结果阴性;空腹胰岛素1.78 mIU/L(2.00~20.00 mIU/L),C肽0.08 ng/ml(0.28~2.16 ng/ml);甲状腺功能:三碘甲状腺原氨酸(T₃)0.9 nmol/L(1.2~3.1 nmol/L),甲状腺素(T₄)55.91 nmol/L(59.00~154.00 nmol/L),游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)2.83 pmol/L(3.10~6.80 pmol/L),游离甲状腺素(FT₄)10.22 pmol/L(12.00~22.00 pmol/L),促甲状腺激素(TSH)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、抗甲状腺球蛋白抗体(TgAb)结果均为阴性;性激素:卵泡生成素(FSH)0.262 mIU/ml(3.500~12.500 mIU/ml),促黄体生成素(LH)0.1 mIU/ml(2.4~12.6 mIU/ml),垂体泌乳素(PRL)、雌二醇(E2)、睾酮(T)及孕酮(P)水平均正常;肝纤维化指标:IV型胶原108.95 ng/ml(<95.00 ng/ml)。西安金域医学检验所铁相关检测:血清铁蛋白(SF)8159.58 ng/ml(女性4.63~204.00 ng/ml),不饱和铁结合力3.0 μmol/L(20.0~62.0 μmol/L),血清铁41.03 μmol/L(5.83~34.50 μmol/L),转铁蛋白饱和度(TS)93.19%(20.00%~55.00%),总铁结合力正常。腹部超声结果:脂肪肝,子宫体积小;腹部CT平扫结果:

肝脏密度高,CT值93 HU,考虑色素肝,脾大(图1);上腹部MRI结果:肝脏信号减低,考虑色素肝,脾大(图2);垂体MRI结果示:垂体变薄。皮质醇节律、胸部CT、心脏及血管超声结果均正常。基因检测:上海韦翰斯生物医药科技中心通过高通量测序对患者及其母亲、胞姐的全血样本进行代谢性遗传病基因检测,检出HJV基因3个杂合变异,基因测序结果及家系图见表1、图3。患者明确诊断为:原发性血色病(PHC)2A型继发性糖尿病 糖尿病酮症酸中毒。针对患者检出的HJV基因上的3个杂合变异,对其女儿再次进行一代测序验证,其女在变异3位置处为杂合变异。嘱其限制膳食铁及维生素C摄入,每2~4周予放血疗法1次,每次400 ml,并根据血糖监测结果逐渐调整为重组人胰岛素10 u三餐前15 min皮下注射、地特胰岛素22 u睡前皮下注射控制血糖,左甲状腺素钠每次25 μg、每日1次口服补充甲状腺激素治疗。予放血疗法3次后,复查相关指标:空腹胰岛素及C肽水平均恢复正常;甲状腺功能:FT₄11.54 pmol/L, T₃、T₄及FT₃水平均恢复正常;SF 5599 ng/ml。放血治疗后胰岛β细胞功能改善,SF明显下降,治疗有效。

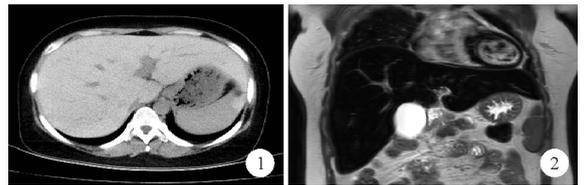


图1 2020年4月24日患者腹部CT平扫结果:肝实质密度弥漫增高,呈“白肝症”(横断面) 图2 2020年5月7日患者上腹部MRI平扫结果:肝实质信号弥漫减低,呈“黑肝症”(矢状位)

讨 论

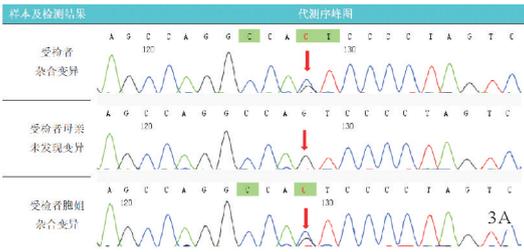
本例患者的临床特点如下:青年女性,以糖尿病酮症酸中毒起病,胰岛素分泌绝对缺乏,胰岛自身抗体阴性,合并肝损害、皮肤色素沉着、垂体功能减退、闭经,TS和SF水平明显升高,影像学检查提示色素肝,具备PHC临床特点,血样基因检测支持PHC诊断。

血浆铁的主要来源是肠上皮细胞和巨噬细胞,通过细胞膜铁转运蛋白(FPN)从肠道细胞和巨噬细胞进入血浆,FPN是哺乳动物中唯一确定的运输铁载体^[1]。铁调素是肝脏产生的由25个氨基酸组成的多肽,通过抑制铁吸收发挥调节机体铁储存的关键作用^[1]。大多数PHC是由于相对于机体循环铁和储存铁,铁调素表达减少而引起。低铁调素水平可增加肠上皮细胞

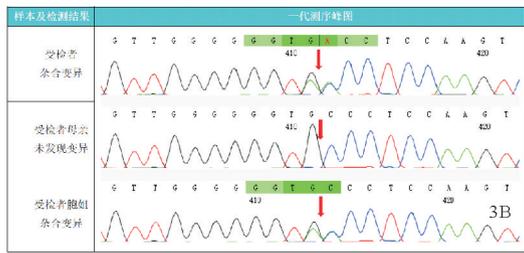
表 1 患者及其母亲、胞姐的基因检测结果

变异编号	基因	染色体位置 (hg19)	dbSNP ID	变异命名	gnomAD_E AS 人群频率	ACMG 变异评级	合子类型	亲属一代测序验证结果	
								母亲	胞姐
1	HJV	chr1: 145414799	rs3769 70642	HJV; NM_213653; exon 2; c. 18G > C; p. Q6H	0.000 0501	临床意义未明	杂合	未发现	杂合
2	HJV	chr1: 145416617-145416618	-	HJV; NM_213653; exon 4; c. 962_963delGCins AA; p. C321X	未收录	可能致病	杂合	未发现	杂合
3	HJV	chr1: 145416631	rs7431 5324	HJV; NM_213653; exon 4; c. 976C > T; p. R326X	0	致病	杂合	杂合	未发现

变异 1: HJV; NM_213653; exon 2; c. 18G > C; p. Q6H



变异 2: HJV; NM_213653; exon 4; c. 962_963delGCinsAA; p. C321X



变异 3: HJV; NM_213653; exon 4; c. 976C > T; p. R326X

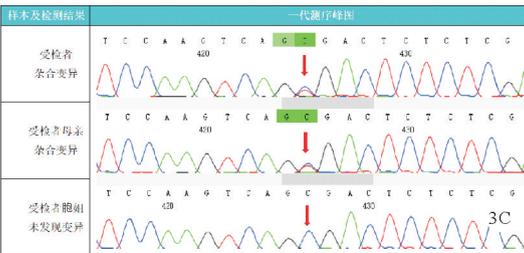


图 3 患者基因突变测序图: A: 变异 1 为错义变异 c. 18G > C; p. Q6H (该变异导致 HJV 基因第 6 位密码子由编码谷氨酰胺变为编码组氨酸); B: 变异 2 为无义变异 c. 962_963delGCinsAA; p. C321X (该变异导致 HJV 基因第 321 位密码子由编码半胱氨酸变为终止密码子); C: 变异 3 为无义变异 c. 976C > T; p. R326X (该变异导致 HJV 基因第 326 位密码子由编码精氨酸变为终止密码子)

和巨噬细胞的铁释放入血,从而增加 TS 和 SF 水平。当 TS 增加时,血浆中出现非转铁蛋白结合铁 (NTBI)^[1],其具有促进细胞毒性的特异性动力学功能,有强烈的诱导活性氧 (ROS) 倾向从而造成细胞损伤, SF 水平增高可能导致肝脏发生纤维化,机制可能为肝脏内铁元素与其他细胞因子协同激活肝脏星状细胞,促进其增殖分化,进一步诱发肝脏纤维化^[2]。这解释了 PHC 主要并发症 (如肝纤维化、肝硬化、肝癌、糖尿病和心力衰竭) 的原因。

根据受影响基因不同可将 PHC 分为 4 型^[1,3,4]。1a 型占 PHC 的 80% ~ 85%,为位于 HFE 基因的纯合突变 (C282Y 突

变)^[4]。2 型则由于 HJV 基因 (2a) 和肝脏抑菌蛋白 (HAMP) 基因 (2b) 突变导致铁调素缺乏,又称青少年血色病,发病年龄较轻,易导致严重的铁超载^[1]。本例患者基因检测共检出 HJV 基因 3 个杂合变异,确诊为血色病 2a 型。3 型与转铁蛋白受体 2 (TFR2) 基因突变有关。4a 型由 FPN1 基因 (SLC40A1) 突变引起,铁调素未减少,但 FPN 的运铁功能下降甚至消失; 4b 型是 FPN1 对铁调素反应缺陷引起。PHC 患者常伴有糖尿病,此类糖尿病约有 65% 为胰岛素依赖型,主要原因考虑铁作为强氧化剂,氧化应激导致胰岛 β 细胞及胰岛素靶器官如肝脏功能受损,进而导致葡萄糖代谢受损^[5]。本例患者为 HJV 基因突变引起严重铁超载,存在多器官损伤、胰岛素分泌曲线低平、胰岛 β 细胞功能差,证实了铁过量沉积对血色病患者胰岛功能的损害。

本病起病隐匿,症状多不明显或非特异,可引起肝肿大、肝硬化、肝癌、糖尿病、心脏扩大、心律失常、垂体及性功能减退、皮肤色素沉着和关节痛等^[1,3,6]。实验室检查最早可观察到 TS 升高,但需排除溶血和细胞溶解导致的血浆铁含量增加或获得性肝细胞衰竭、营养不良、蛋白尿或遗传改变引起血浆转铁蛋白浓度降低^[7]。影像学方面,CT 值的高低可大致反映肝内铁浓度,当体内铁沉积到一定程度时,肝实质密度增高,表现为“白肝症”,但 CT 检查发现铁超载的敏感性较差^[8];当合并脂肪肝时,易出现假阴性。本例患者 CT 扫描肝脏密度均匀增高,呈“白肝症”;MRI 可通过信号强度量化肝脏、脾脏、胰腺轻中度铁沉积,当组织内含铁量升高时, T1WI、T2WI 肝脏实质信号明显下降,形成低信号的肝脏,表现为“黑肝症”,故 MRI 信号不受脂肪肝的影响,对于铁负载的评估更为准确,较 CT 检查更敏感^[9]。本例患者肝脏 T2WI 信号减低,呈“黑肝症”,支持以上观点。肝活检不再作为诊断的必要手段^[1]。

放血疗法是 PHC 的主要治疗方法,可去除机体多余的铁,改善疲劳和心功能、逆转肝纤维化、减轻皮肤色素沉着,但其改善关节症状效果不确定^[1,4,10]。放血疗法分为诱导期及维持期,治疗持续时间取决于铁超载的严重程度^[8]。红细胞去除法治疗血色病较昂贵且效果较放血疗法差。铁螯合剂治疗价格昂贵、效果较差、操作繁琐,并可出现视力模糊、头晕、耳鸣、潮红、皮疹和腹泻等不良反应,不推荐使用。同时应避免口服铁和酗酒^[4,8]。合并终末期肝病或肝癌患者应考虑肝移植,预后的关键因素是诊断时是否存在肝硬化,若合并肝硬化则患者生存率明显降低^[6]。本例患者年龄较轻,一般状况较好且无基础疾病,综合权衡以上治疗方法的优劣,予规律放血治疗,并定期复查铁相关指标。

综上所述,可得到如下启示:(1)对于初发糖尿病并迅速出现酮症或酮症酸中毒,合并全身多脏器功能损害时,应警惕

PHC 继发性糖尿病的可能; (2) PHC 临床症状不典型, 常因误诊、漏诊而引起严重后果, 应强调早期发现、早期治疗, 积极对因治疗去除铁沉积, 有效改善症状及控制疾病的进展; (3) 积极治疗原发病的同时, 应加强血糖管理, 延缓并发症的发生。

参 考 文 献

- [1] Kawabata H. The mechanisms of systemic iron homeostasis and etiology, diagnosis, and treatment of hereditary hemochromatosis [J]. Int J Hematol, 2018, 107(1): 31-43.
- [2] 高蕾, 李阔, 崔雯霞. 非酒精性脂肪肝患者血清铁蛋白与 γ -谷氨酰转氨酶、脂肪肝指数的相关性研究 [J]. 临床内科杂志, 2020, 37(4): 264-267.
- [3] Porto G, Brissot P, Swinkels DW, et al. EMQN best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of hereditary hemochromatosis (HH) [J]. Eur J Hum Genet, 2016, 24(4): 479-495.
- [4] Powell LW, Seckington RC, Deugnier Y. Haemochromatosis [J]. The Lancet, 2016, 388(10045): 706-716.

- [5] Pelus C, Gasparini DI, Bianchi N, et al. Endocrine dysfunction in hereditary hemochromatosis [J]. J Endocrinol Invest, 2016, 39(8): 837-847.
- [6] Kowdley KV, Brown KE, Ahn J, et al. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis [J]. Am J Gastroenterol, 2019, 114(8): 1202-1218.
- [7] Beaumont-Epinette MP, Delobel JB, Ropert M, et al. Hereditary hypotransferrinemia can lead to elevated transferrin saturation and, when associated to HFE or HAMP mutations, to iron overload [J]. Blood Cells Mol Dis, 2015, 54(2): 151-154.
- [8] Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC, et al. Haemochromatosis [J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4: 18016.
- [9] 黄蕾, 付蓉, 邵宗鸿. 铁过载组织损伤特点及机制研究进展 [J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(10): 884-887.
- [10] 郭丽银, 王红祥. 铁过载的诊治 [J]. 临床内科杂志, 2019, 36(10): 662-664.

(收稿日期: 2020-11-02)

(本文编辑: 高婷)



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.11.018

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.11.018

· 病例报告 ·

包括右肺中叶在内的支气管热成形术治疗难治性哮喘合并慢性阻塞性肺疾病一例

唐飞 王丽娜 张鹏 吕笑梅 吕莉萍

[关键词] 支气管哮喘; 支气管热成形术; 右肺中叶; 慢性阻塞性肺疾病

[中图分类号] R562.2+5; R563.3 [文献标识码] B

患者, 男, 48 岁。因“发作性胸闷伴呼吸困难 40 余年, 加重 8 年”于 2019 年 4 月 20 日入院。患者自诉幼年时因某日突发胸闷、气喘就诊于当地医院, 听诊可闻及哮鸣音, 临床诊断为支气管哮喘, 并开始规律服用药物, 定期随访症状可控。2011 年 5 月开始出现症状加重, 活动耐量下降且发作频率增加, 药物控制不佳。为求进一步诊治转入我院。病程中无畏寒发热, 无头痛、无痰中带血, 无恶心呕吐等, 偶有胸痛。未发作期间饮食、大小便及睡眠均正常, 近期体重无明显变化。初步诊断: 支气管哮喘。既往史: 患者长期吸入大剂量布地奈德福莫特罗、口服孟鲁司特; 有高血压病 5 年, 未规律服药。无吸烟及饮酒嗜好, 否认食物药物过敏史。入院体格检查: T 36.5℃, P 90 次/分, R 18 次/分, Bp 115/82 mmHg。神志清楚, 体型矮胖, 精神状态一般, 浅表淋巴结未触及明显肿大。两肺呼吸音稍粗, 听诊可闻及少许湿啰音, 心率 90 次/分, 心律齐, 未闻及病理性杂音。腹部平软, 肝脾肋下未及。躯干和四肢无水肿, 神经系统体格检查均阴性。辅助检查: 血常规、肝功能、肾功能、血脂、血糖、凝血四项及心电图均未见明显异常。2019 年 4 月 21 日胸部 CT 检查提示两肺透亮度增加, 局部可见少许点片影, 邻近胸膜可见增厚, 两侧胸腔无积液, 纵隔内见钙化淋巴结影。2019 年 4 月

23 日肺功能检查提示: 极重度混合性通气功能障碍, 以阻塞性为主, 每分钟最大通气量重度减低, 支气管舒张试验 (+), 用药后第 1 秒用力呼气量 (FEV₁) / 用力肺活量 (FVC) < 70% 且 FEV₁ 占预计值的百分比 < 50%。气道总粘性阻力增高; 中心气道粘性阻力升高, 周边弹性阻力升高。各项检查指标见表 1。心脏超声检查提示左心室舒张功能减低, 主动脉瓣少许返流。腹部超声检查提示重度脂肪肝。术前评估: 入院后予吸氧、解痉平喘、止咳化痰等常规治疗, 患者哮喘控制测试 (ACT) 评分 13 分, 哮喘生活质量问卷调查 (AQLQ) 评分 83 分、简明心境问卷-简式 (POMS-SF) 评分 37 分。结合患者临床症状及肺功能等检查结果, 告知患者行支气管热成形术 (BT) 治疗有一定的风险且个体化效果不确切, 但患者及其家属商量后仍坚持行 BT 治疗, 完善医务科重大手术报备程序和医院伦理委员会备案批准后予行择期 BT 治疗。BT 治疗过程: 于 2019 年 4 月 26 日行第 1 次 BT 治疗。麻醉方式: 全凭静脉麻醉; 治疗部位: 右肺下叶和中叶 (图 1)。手术操作过程: 在吸氧及心电监护下进行, 先行常规支气管镜检查, 镜下见气管及两侧支气管黏膜充血、水肿、糜烂, 管腔内较多黏液及粘稠分泌物吸除后管腔尚通畅, 未见新生物。在右肺中叶支气管内行支气管肺泡灌洗并收集灌洗液送检。调试美国波士顿科学公司 Alair BT 系统及射频消融导管, 并将电极片贴合合适部位, 后经支气管镜操作孔道置入导管, 到达可视管腔远端在直视下按压手柄打开网篮状结构, 并尽量