

甲状腺功能亢进性肝损害与甲巯咪唑继发性肝损害的临床比较研究

贾晨雨 郭丹 林震宇 李静 单忠艳

〔摘要〕 **目的** 分析甲状腺功能亢进症(简称甲亢)性肝损害患者的肝功能与甲状腺功能的相关性,探讨抗甲亢药物甲巯咪唑所致肝损害患者的临床特征及其引起肝损害的相关因素。**方法** 纳入甲亢性肝病患者 54 例(甲亢性肝损害组)和初诊未治的无肝损害甲亢患者 33 例(甲亢无肝损害组),收集两组患者用药前的一般资料和临床资料(甲状腺功能 and 肝功能),分析甲亢性肝损害的相关因素;将同期抗甲亢药物甲巯咪唑致肝损害患者(27 例)根据肝功能指标分为肝细胞型组(7 例)、胆汁淤积型组(12 例)和混合型组(8 例),收集其一般资料和临床资料(甲状腺功能 and 肝功能)并比较。**结果** 甲亢性肝损害组患者治疗前的 ALT、AST、碱性磷酸酶(ALP)、谷氨酰转肽酶(γ -GT)、总胆红素(TBIL)、游离三碘甲腺原氨酸(FT_3)、游离甲状腺激素(FT_4)和促甲状腺激素受体抗体(TRA b)水平明显高于甲亢无肝损害组($P < 0.05$),两组患者 ALT、ALP、 γ -GT 水平均与 FT_3 、 FT_4 、TRA b 水平呈明显正相关($P < 0.05$)。肝细胞型组、胆汁淤积型组和混合型组患者的年龄、用药时间、ALT、ALP 比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 甲亢患者甲状腺功能异常的严重程度可能与其肝损害相关;抗甲亢药物甲巯咪唑引起的肝损害类型可能与患者年龄、病程及用药时间有关。

〔关键词〕 甲状腺功能亢进性肝损害; 药物肝损害; 甲巯咪唑

Clinical comparative analysis of hyperthyroidism with hepatic dysfunction and methimazole induced liver injury Jia Chenyu*, Guo Dan, Lin Zhenyu, Li Jing, Shan Zhongyan. * Department of Endocrinology, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

〔Abstract〕 **Objective** To analyze the correlations of hepatic function and thyroid function in hyperthyroidism patients with hepatic dysfunction, explore the clinical characteristics in antithyroid drug methimazole related hepatotoxicity and its related factors. **Methods** A total of 54 patients with hyperthyroidism liver disease (hyperthyroidism liver damage group) and 33 patients with no treatment after initial diagnosis without liver damage hyperthyroidism (hyperthyroidism without liver damage group) were included. The general and clinical data (thyroid and liver function) of the two groups were collected and the related factors to hyperthyroidism with liver dysfunction were analyzed. Twenty-seven patients with antithyroid drug induced liver injury at the same time were also included. They were divided into hepatocellular hepatotoxicity group (7 cases), cholestatic hepatotoxicity group (12 cases) and mixed hepatotoxicity group (8 cases) according to the liver function index, and to compare their general and clinical data (thyroid and liver function). **Results** The levels of ALT, AST, alkaline phosphatase (ALP), γ -glutamyl transpeptidase (γ -GT), total bilirubin (TBIL), free triiodomethylamine (FT_3), free thyroid hormone (FT_4) and thyrotrophin receptor antibody (TRA b) before the treatment in patients with hyperthyroidism liver damage group were significantly higher than those in hyperthyroidism without liver damage group ($P < 0.05$). The levels of ALT, ALP, γ -GT were correlated positively to FT_3 , FT_4 and TRA b ($P < 0.05$). There were statistically significant differences in age, time of application of antithyroid drugs, levels of ALT and ALP among hepatocyte, cholestasis and mixed hepatotoxicity groups ($P < 0.05$). **Conclusion** The severity of thyroid dysfunction may be associated with liver damage in patients with hyperthyroidism. The type of liver damage caused by the antithyroid drug methimazole maybe related to the age, course of disease and duration of medication in patients.

〔Key words〕 Hyperthyroidism with hepatic dysfunction; Drug liver injury; Methimazole

DOI:10.3969/j.issn.1001-9057.2020.01.007

基金项目:国家重点研发计划项目(2017YFC0907403);国家自然科学基金面上项目(81771741);辽宁省教育厅第四批辽宁特聘教授人才项目(辽教发 2014-187 号)

作者单位:110001 辽宁沈阳,中国医科大学附属第一医院内分泌与代谢病科(贾晨雨、林震宇、李静、单忠艳);沈阳市第九人民医院内分泌科(郭丹)

通讯作者:李静, E-mail:lijingendocrine@126.com

甲状腺功能亢进症(简称甲亢)是由甲状腺素分泌过多引起的临床综合征。肝损害是甲亢常见的并发症,可引起肝脏肿大、肝功能异常,甚至发生黄疸、肝硬化等,临床上称为甲亢性肝损害^[1]。Biscoveanu 等^[2]研究发现 37% 甲亢患者至少存在 1 项肝功能指标异常。除了甲亢性肝损害外,甲亢患者合并肝损害还可能由其他原因导致,常见者包括病毒性肝炎、自身免疫性肝病、脂肪肝、肝脏肿瘤及药物所致肝损害^[3]。目前临床上应用的一线抗甲亢药物为甲巯咪唑,其主要不良反应之一即为肝损害。根据肝功能指标,药物致肝损害可分为肝细胞型、胆汁淤积型及混合型^[4]。既往研究认为甲巯咪唑主要引起胆汁淤积肝损害,但近年来的研究表明并非如此^[5-6]。本研究通过分析甲亢性肝损害和甲巯咪唑所致药物性肝损害的临床特点和影响因素,以期进一步指导临床实践工作。

对象与方法

1. 对象:纳入 2013 年 7 月~2017 年 8 月于中国医科大学附属第一医院内分泌科住院的甲亢性肝病患者 54 例(甲亢性肝损害组),其中男 17 例,女 37 例,年龄 24~68 岁,平均年龄(42.92 ± 13.66)岁。纳入同期于该科住院的初诊未治的无肝损害甲亢患者 33 例(甲亢无肝损害组),其中男 6 例,女 27 例,年龄 17~70 岁,平均年龄(42.94 ± 16.29)岁。甲亢诊断参考《内科学(第 8 版)》中的诊断标准。至少具备以下 1 项即可诊断为肝损害:(1) ALT 升高(>40 U/L);(2) AST 升高(>35 U/L);(3) 谷氨酰转肽酶(γ -GT)升高(>45 U/L);(4) 碱性磷酸酶(ALP)升高(>120 U/L);(5) 总胆红素(TBIL)升高(>20.5 μ mol/L)。纳入同期于该科住院的抗甲亢药物甲巯咪唑致肝损害患者 27 例,根据肝功能指标将其分为肝细胞型组(7 例)、胆汁淤积型组(12 例)和混合型组(8 例)。抗甲亢药物致肝损害的定义为:有抗甲亢药物接触史及与之相一致的潜伏期(初次治疗后 5~90 天,后续治疗 1~15 天);停用抗

甲亢药物后肝功能明显好转并排除其他原因造成的肝损害^[1]。药物性肝损害分类标准:(1) 肝细胞型[$ALT \geq 3 \times$ 正常值上限(U_{LN})且 $R \geq 5$; $R = (ALT \text{ 实测值}/ALT \text{ U}_{LN}) / (ALP \text{ 实测值}/ALP \text{ U}_{LN})$];(2) 胆汁淤积型($ALP \geq 2 \times U_{LN}$, 且 $R \leq 2$);(3) 混合型($ALT \geq 3 \times U_{LN}$, $ALP \geq 2 \times U_{LN}$, 且 $2 < R < 5$)^[3]。排除标准:(1) 其他药物、病毒性肝炎、自身免疫性肝病、脂肪肝和肝脏肿瘤等继发原因所致肝损害患者;(2) 排除合并严重心脑血管疾病、甲亢危象或甲亢合并其他并发症的患者。本研究通过中国医科大学附属第一医院伦理委员会批准,所有患者均知情同意。

2. 方法:收集所有患者的一般资料(性别、年龄、体重、BMI、病程、既往饮酒史、肝病病史、糖尿病史)。采用全自动生化分析仪(日立 7600)检测患者肝功能;采用化学发光免疫法(雅培 I2000)检查患者促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲腺原氨酸(FT_3)、游离甲状腺激素(FT_4)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)和甲状腺球蛋白抗体(TgAb)水平;采用电化学发光法(罗氏 501)检查患者的促甲状腺激素受体抗体(TRAAb)水平。

3. 统计学处理:应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数检验;计数资料以例和百分比表示,两组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Spearman 相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 甲亢性肝损害组与甲亢无肝损害组患者一般临床资料、肝功能和甲状腺功能比较:甲亢性肝损害组患者治疗前 ALT、AST、ALP、 γ -GT、TBIL、 FT_3 、 FT_4 和 TRAAb 水平均高于甲亢无肝损害组($P < 0.05$),但两组患者其余指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2. 甲亢性肝损害组与甲亢无肝损害组患者肝功能

表 1 甲亢性肝损害组与甲亢无肝损害组患者一般临床资料、肝功能和甲状腺功能比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	体重 (kg, $\bar{x} \pm s$)	病程 (个月)	饮酒史 [例, (%)]	肝病病史[例, (%)]	
甲亢肝损害组	54	17/37	42.92 ± 13.66	22.00 ± 3.07	61.21 ± 12.32	1.0(0.3, 6.0)	2(3.7)	3(5.6)	1(1.8)
甲亢无肝损害组	33	6/27	42.94 ± 16.29	22.36 ± 3.08	61.52 ± 12.71	1.0(0.3, 3.0)	0(0)	1(3.0)	1(3.0)
组别	例数	糖尿病病史 [例, (%)]	糖耐量异常 [例, (%)]	ALT (U/L)	AST (U/L)	ALP (U/L, $\bar{x} \pm s$)	γ -GT (U/L)	TBIL ($\mu\text{mol}/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	
甲亢肝损害组	54	4(7.4)	4(7.4)	50.0(34.5, 69.3) ^a	34.5(26.0, 46.0) ^a	108.21 \pm 49.98 ^b	40.0(21.8, 67.0) ^a	15.35 \pm 8.85 ^a	
甲亢无肝损害组	33	1(3.0)	2(6.1)	27.0(19.5, 33.0)	22.0(19.0, 25.0)	84.09 \pm 21.02	19.0(15.5, 27.5)	10.94 \pm 3.58	
组别	例数	TSH ($\mu\text{IU}/\text{L}$)	FT_3 (pmol/L , $\bar{x} \pm s$)	FT_4 (pmol/L , $\bar{x} \pm s$)	TgAb (IU/ml)	TPOAb (IU/ml)	TRAAb (IU/L)		
甲亢肝损害组	54	0.8(0.1, 1.8)	24.74 \pm 14.19 ^b	37.02 \pm 11.57 ^a	15.5(4.4, 80.9)	100.9(5.5, 378.6)	13.5(5.7, 22.1) ^b		
甲亢无肝损害组	33	0.9(0.4, 2.4)	17.31 \pm 11.24	29.17 \pm 10.10	14.8(2.0, 83.0)	121.6(2.7, 624.3)	6.7(4.1, 11.1)		

注:与甲亢无肝损害组比较,^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$

表 3 抗甲亢药甲硫咪唑所致肝损害 3 组患者一般临床资料、肝功能和甲状腺功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	体重(kg)	BMI(kg/m ²)	病程[个月, $M(P_{25}, P_{75})$]	饮酒史[例, (%)]
肝细胞型组	7	1/6	43.43 ± 9.73 ^a	56.03 ± 4.98	21.34 ± 1.82	1.0(0.8, 1.5) ^a	0(0)
胆汁淤积型组	12	2/10	55.92 ± 10.31	57.61 ± 10.54	22.15 ± 3.45	2.0(1.1, 5.0)	0(0)
混合型组	8	0/8	39.50 ± 13.54 ^b	58.64 ± 8.98	22.94 ± 3.05	2.0(1.0, 18.5)	1(12.5)
组别	例数	脂肪肝病史 [例, (%)]	糖尿病病史 [例, (%)]	用药时间 (天)	用药剂量 (mg)	ALT [U/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	AST [U/L, $M(P_{25}, P_{75})$]
肝细胞型组	7	0(0)	0(0)	30.57 ± 17.12 ^a	26.00 ± 8.94	219.0(150.0, 227.0) ^b	83.0(71.0, 95.0)
胆汁淤积型组	12	1(8.3)	0(0)	48.08 ± 16.91	24.50 ± 10.12	60.0(23.0, 80.0)	40.0(24.0, 82.0)
混合型组	8	1(12.5)	2(25.0)	26.38 ± 9.53 ^b	24.29 ± 8.56	206.5(160.0, 304.3) ^b	135.0(88.5, 267.3) ^b
组别	例数	ALP (U/L)	γ-GT [U/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	TBIL [μmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	TSH [μIU/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)
肝细胞型组	7	120.50 ± 61.69 ^a	65.0(38.0, 229.5)	14.3(8.5, 17.6)	0.1(0.0, 1)	23.86 ± 19.69	38.58 ± 10.69
胆汁淤积型组	12	386.64 ± 229.71	373.0(138.0, 673.0)	13.8(9.0, 21.6)	0.5(0.5, 8)	28.18 ± 17.85	36.80 ± 8.63
混合型组	8	224.38 ± 75.32 ^b	252.5(215.8, 352.0)	16.4(9.8, 28.2)	0(0, 1.8)	26.49 ± 18.12	34.06 ± 7.01

注:与胆汁淤积型组比较, ^a $P < 0.01$, ^b $P < 0.05$

与甲状腺功能的相关性分析: Spearman 相关分析结果显示, 两组患者 ALT、ALP、γ-GT 水平均与 FT₃、FT₄、TRAb 水平呈明显正相关, AST 水平仅与 FT₄ 水平呈正相关($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 甲亢性肝损害组与甲亢无肝损害组患者肝功能与甲状腺功能的相关性分析

项目	FT ₃		FT ₄		TRAb	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
ALT	0.25	0.02	0.28	<0.01	0.25	0.03
ALP	0.22	0.04	0.37	<0.01	0.43	<0.01
γ-GT	0.32	<0.01	0.33	<0.01	0.38	<0.01
AST	0.18	0.11	0.27	0.02	0.17	0.16

3. 抗甲亢药物甲硫咪唑所致肝损害的 3 组患者一般临床资料、肝功能和甲状腺功能比较: 甲硫咪唑治疗后出现肝损害的患者共有 27 例, 其中肝细胞型 7 例、胆汁淤积型 12 例、混合型 8 例; 3 组患者的年龄、用药时间、ALT、ALP 比较差异有统计学意义, 其中胆汁淤积型组患者病程高于肝细胞型组, AST 水平低于混合型组($P < 0.05$)。见表 3。

讨 论

甲亢性肝损害主要与以下因素有关: (1) 甲亢时因全身氧量和消耗增加致肝脏相对缺氧, 尤其中心区肝小叶更敏感; (2) 过量甲状腺激素对肝脏的直接毒性作用; (3) 甲亢性心力衰竭引起肝淤血; (4) 甲亢时动脉血流量增加, 肝周围血窦充血扩张压迫肝细胞等^[7]。而甲亢性肝损害多发生于病情重、病程长且旧病未经治疗^[8]或年龄较大、血清 T₃、T₄ 较高的患者^[9]。

既往报道显示甲亢性肝损害患者 TRAb 水平明显高于甲亢无肝损害患者, 且两组患者血 TRAb 水平与 ALT、ALP、γ-GT 水平呈线性相关^[3, 10]。TRAb 是可与甲状腺细胞 TSH 受体 (TSHR) 特异性结合的自身抗

体, 在 90% 以上未经治疗的 Graves 病患者血浆中呈阳性^[11]。TRAb 较 TSH 对 TSHR 具有更高的亲和性, 且 TRAb 与 TSHR 的结合不受下丘脑轴的负反馈调节^[12]; TRAb 与 TSHR 结合可激活腺苷酸环化酶信号通路, 促进甲状腺激素的合成与分泌, 导致甲状腺细胞增生。此外, TSHR 还在垂体、皮肤、肾脏、肝脏等甲状腺以外组织的细胞中表达, 但对肝细胞的作用尚未明确^[13]。本研究中, 甲亢性肝损害组患者血清 FT₃、FT₄ 及 TRAb 水平明显高于甲亢无肝损害组, 与既往报道结果一致^[9]。甲亢患者血 ALT、ALP、γ-GT 水平均与血 FT₃、FT₄、TRAb 水平呈明显正相关, 提示甲亢的严重程度与肝损害密切相关。因此, 对病情较重的甲亢患者, 应重视其肝功能的检查和监测。He 等^[10]的研究提示血清 TRAb 水平增高是甲亢性肝损害的危险因素, 其作用机制可能与 TRAb 与 TSHR 结合后诱导的肝细胞炎性损伤有关。本研究结果提示, 应积极探讨 TRAb 对肝脏组织细胞的直接影响机制; 临床上亦应密切监测 TRAb 明显增高的甲亢患者肝功能变化, 积极治疗甲亢, 防止甲亢性肝损害的发生。有研究报道血清 ALT 升高较 AST 对诊断药物性肝损伤的意义可能更大, 敏感性较高^[5, 14]。本研究中肝细胞型及混合型患者的 ALT 水平异常升高较 AST 更明显, 提示血清 ALT 是诊断甲硫咪唑所致肝细胞损伤的敏感性指标。

甲硫咪唑具有诱导肝损害的毒性作用, 且是治疗早期发生白细胞减少症的危险因素^[15]。抗甲亢药物性肝损害临床上主要表现为胆汁淤积, 病理解剖显示门脉系统水肿和炎症反应、微管内胆汁淤积和微血管脂肪变性^[16-17]。而 Wang 等^[6]的队列研究认为, 甲硫咪唑治疗引起的肝损害可表现为肝细胞炎症性、淤胆型和急性肝衰竭 3 种类型, 且肝细胞损伤性肝损害的发生率更高并呈剂量依赖性, 与性别和年龄无明显关系。本研究中抗甲亢药物甲硫咪唑所致肝损害的 3 类

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] Björnsson 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