

的免疫干预措施靶向调节 NK 细胞功能,可为乙肝肝硬化免疫治疗提供新策略。

# 参 考 文 献

- [1] Peppas D, Gill US, Reynolds G, et al. Up-regulation of a death receptor renders antiviral T cells susceptible to NK cell-mediated deletion[J]. J Exp Med, 2013, 210(1): 99-114.
- [2] Simoni Y, Diana J, Ghazarian L, et al. Therapeutic manipulation of natural killer (NK) T cells in autoimmunity: are we close to reality? [J]. Clin Exp Immunol, 2013, 171(1): 8-19.
- [3] Mehta DS, Wurster AL, Grusby MJ. Biology of IL-21 and the IL-21 receptor[J]. Immunol Rev, 2004, 202: 84-95.
- [4] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版) [J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2015, 9(5): 570-589.
- [5] Wang FS, Fan JG, Zhang Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China[J]. Hepatology, 2014, 60(6): 2099-2108.
- [6] Lee YA, Wallace MC, Friedman SL. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story[J]. Gut, 2015, 64(5): 830-841.
- [7] Tosello-Tramont A, Surette FA, Ewald SE, et al. Immunoregulatory role of NK cells in tissue inflammation and regeneration[J]. Front Immunol, 2017, 8: 301.
- [8] 史继静, 赵娟娟, 张政. 乙肝肝硬化肝组织和外周血自然杀伤细胞的表型及功能特点[J]. 解放军医学杂志, 2019, 44(3): 260-265.

- [9] Radaeva S, Sun R, Jaruga B, et al. Natural killer cells ameliorate liver fibrosis by killing activated stellate cells in NKG2D-dependent and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-dependent manners[J]. Gastroenterology, 2006, 130(2): 435-452.
- [10] Fasbender F, Wiedera A, Hengstler JG, et al. Natural killer cells and liver fibrosis[J]. Front Immunol, 2016, 7: 19.
- [11] Gur C, Doron S, Kfir-Erenfeld S, et al. Nkp46-mediated killing of human and mouse hepatic stellate cells attenuates liver fibrosis[J]. Gut, 2012, 61(6): 885-893.
- [12] Mantovani S, Mele D, Oliviero B, et al. Nkp30 isoforms in patients with chronic hepatitis C virus infection[J]. Immunology, 2015, 146(2): 234-242.
- [13] Muhanna N, Abu TL, Doron S, et al. Amelioration of hepatic fibrosis by NK cell activation[J]. Gut, 2011, 60(1): 90-98.
- [14] Glassner A, Eisenhardt M, Kramer B, et al. NK cells from HCV-infected patients effectively induce apoptosis of activated primary human hepatic stellate cells in a TRAIL-, FasL- and NKG2D-dependent manner[J]. Lab Invest, 2012, 92(7): 967-977.
- [15] Strengell M, Sarenova T, Foster D, et al. IL-21 up-regulates the expression of genes associated with innate immunity and Th1 response[J]. J Immunol, 2002, 169(7): 3600-3605.

(收稿日期: 2019-09-11)

(本文编辑: 周三凤)



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.10.011

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.10.011

# • 病例报告 •

## 单纯男性化型 21-羟化酶缺陷症 5 例

胡嫚丽 陈静 李玉凯 董坤 杨雁 邓红艳

[关键词] 21-羟化酶缺陷症; 单纯男性化型

病例 1: 患者, 社会性别男, 生物性别女, 50 岁, 因“发生双侧肾上腺增生伴占位 2 周”入住华中科技大学同济医学院附属同济医院。患者出生时家属发现其生殖器异常, 未做特殊关注, 患者 5 岁于当地医院行生殖器矫正手术后未再诊治。2018 年 5 月因双侧腰部胀痛不适行腹部增强 CT 检查, 结果显示双侧肾上腺增生伴占位性病变。门诊以“双侧肾上腺增生”收入院。患者未婚未育, 自诉 18 岁左右开始出现较规律的(28~35 天)下体出血, 时间为 2~7 天, 无性生活, 无性取向。体格检查: Bp 119/78 mmHg, 身高 145 cm, 体重 56 kg, 外貌似男性, 声线粗, 有胡须, 无痤疮, 甲状腺不大。乳房发育 Tanner II 期。心肺检查未见明显异常。阴毛呈男性分布, 阴蒂明显增生肥大, 长约 3 cm, 似阴茎。小阴唇不明显。阴毛 Tanner V 期。入院后查 17-羟孕酮(17-OHP)、雄稀二酮、睾酮(T)水平均升高, 皮质醇(COR)水平偏低, 醛固酮(ALD)及促肾上腺皮质激素( ACTH)水平均正

常(表 1)。中剂量地塞米松抑制试验结果提示 17-OHP 可被抑制(表 2)。ACTH 兴奋试验结果提示 ACTH 兴奋后 17-OHP > 35 nmol/L, 同时雄稀二酮、睾酮水平升高(表 3)。肾上腺 CT 检查结果示双侧肾上腺增生伴占位性病变(左 2.1 cm × 3.3 cm、3.2 cm × 4.3 cm)。妇科超声检查结果: 宫腔下段及宫颈管内积液; 左侧附件区小囊肿; 右侧附件区囊性包块。染色体核型 46, XX。基因检测结果为 CYP21 基因突变。诊断为 21-羟化酶缺陷症(21-OHD)。患者拒绝接受任何治疗。

病例 2: 患者, 女, 12 岁, 因“月经未来潮”入住华中科技大学同济医学院附属同济医院。2010 年患者 7 岁时其母亲发现其外貌特征男性化, 声音变粗, 无智力、性别、行为异常, 无社交障碍, 未予重视。2016 年 7 月因发现同龄人有月经而自身月经未来潮, 遂来我院就诊, 门诊以“闭经查因”收住院。既往无特殊病史。体格检查: Bp 120/85 mmHg, 身高 143 cm, 体重 37 kg, 外貌似男性, 声线粗, 无明显胡须, 无痤疮, 甲状腺不大。双下肢体毛浓密, 乳房发育 Tanner II 期。心肺检查未见明显异常。阴毛呈男性分布, 阴蒂明显增生肥大, 长 3 cm, 似阴茎。小阴唇不明显。阴毛 Tanner V 期。双足第四趾畸形。入院后查 17-OHP、雄稀二酮、T 水平均升高, COR 水平偏低, ALD 水平正常, ACTH 水平升高(表 1)。

作者单位: 430033 湖北省武汉市第四医院 华中科技大学同济医学院附属普爱医院内分泌科(胡嫚丽、李玉凯、邓红艳); 华中科技大学同济医学院附属同济医院内分泌科(陈静、董坤、杨雁)

通讯作者: 邓红艳, E-mail: padenghongyan@163.com

表 1 5 例患者激素检查结果

病例	P (ng/ml)	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	E2 (pg/ml)	T (ng/ml)	17-OHP (nmol/L)	DHEAS (nmol/L)	雄稀二酮 (nmol/L)	PRA (μIU/ml)	ALD (pg/ml)	ACTH (pmol/L)	COR (μg/L)
病例 1	7.76	19.78	5.29	36	1.28	>60	1 320	33.5	29.8	103.00	5.22	35.66
病例 2	>40.00	0.86	0.58	35	5.42	>60	27 100	>35.0	—	13.83	≥92.99	112.60
病例 3	12.53	7.88	3.02	108	1.62	>60	2 590	≥35.0	86.2	64.90	17.38	109.70
病例 4	2.58	5.85	11.40	100	1.86	>60	16 800	≥35.0	48.6	69.80	17.18	113.50
病例 5	21.55	0.90	0.42	45	9.79	>60	9 720	≥35.0	151.1	234.0	142.10	30.77

注:P;孕酮[男 0.14~2.06 ng/ml,女 0.31~1.52 ng/ml,括号内为正常参考值范围,以下相同];FSH;促卵泡素(男 1.27~19.26 mIU/m,女 3.85~8.78 mIU/m);LH;黄体生成素(男 1.24~8.62 mIU/ml,女 2.12~10.89 mIU/ml);E2;雌二醇(男≤47 pg/ml,女 27~122 pg/ml);T;(男 1.75~7.81 ng/ml,女≤0.75 ng/ml);17-OHP[男(3.50±1.20)nmol/L,女(1.30±0.25)nmol/L];DHEAS;脱氢表雄酮[男(5 735±2 380)nmol/L,女(3 540±1 310)nmol/L];雄稀二酮[男(3.7±0.9)nmol/L;女(2.7±1.0)nmol/L];PRA;肾素活性[直立位 4.4~46.1μIU/ml;仰卧位(2.8±39.9)μIU/ml];ALD;(直立位 0~353.00 pg/ml,仰卧位 0~236.00 pg/ml);ACTH;(1.60~13.90 pmol/L);COR(60.20~184.00 μg/L)

肾上腺 CT 检查结果显示双侧肾上腺增粗。妇科超声检查结果:正常子宫和卵巢。染色体核型 46,XX。基因检测结果为 CYP21 基因突变。诊断为 21-OHD。给予患者糖皮质激素替代治疗,防止肾上腺危象,保证正常生长和青春期发育及保护远期生殖健康,并以达到 17-OHP 及雄稀二酮正常值上限为治疗目标,最终治疗方案调整为醋酸氢化可的松早 10 mg、晚 5 mg 口服后,患者月经来潮。

病例 3:患者,女,32 岁。因“性腺发育异常 32 年”入住华中科技大学同济医学院附属同济医院。患者出生后家属发现其生殖器异常,未予重视,未诊治。15 岁时行生殖器矫正手术,后因闭经于当地医院进一步检查诊断为 21-OHD 可能性大,予以地塞米松持续治疗后月经恢复正常,并自然怀孕生子,因剖宫产后自行停用地塞米松再次导致闭经,并出现胡须、声音男性化等特征。为求进一步治疗,门诊以“21-OHD”收住院。体格检查:Bp 96/60 mmHg,身高 157 cm,体重 53 kg,颜面及体格表现为女型,有胡须,无痤疮,甲状腺不大。双下肢体毛浓密。乳房发育 TannerⅣ级,心肺检查未见明显异常,外阴会阴部外观正常,阴毛浓重,向上延伸至脐部。入院后查 17-OHP、雄稀二酮、T 水平均升高,COR 水平偏低,ALD 水平正常,ACTH 水平升高(表 1)。中剂量地塞米松抑制试验结果提示 17-OHP 可被抑制(表 2)。染色体核型 46,XX。基因检测结果为 CYP21 基因突变。诊断为 21-OHD。给予患者继续糖皮质激素替代治疗,强的松片早 7.5 mg、晚 5 mg 口服,防止肾上腺危象,合理抑制雄激素,同时给予补充钙尔奇 D、阿法骨化醇预防骨质疏松治疗。

病例 4:患者,女,28 岁。因“毛发增多、月经紊乱 15 年”入住华中科技大学同济医学院附属同济医院。患者 15 年前开始出现月经初潮,月经稀发,同时伴毛发增多,2013 年 4 月因“月经紊乱”于当地医院就诊发现高雄激素血症,给予雌孕激素治疗,效果不佳。2014 年 3 月 15 日复诊时双侧肾上腺 CT 检查结果显示双侧肾上腺增生,给予氢化可的松治疗后出现阴道持续出血情况。因有婚后生育要求,遂来我院就诊,门诊以“女性雄激素增高原因待查”收住院。体格检查:Bp 123/90 mmHg,声音低沉,有少许胡须,头发稀疏,油腻,发际线低,甲状腺未触及肿大,乳房发育 TannerⅢ~Ⅳ期。下腹正中线附近体毛增多,粗黑,阴毛尤甚,阴毛发育 V 期。阴蒂明显增生肥大,约长 2 cm。入院后查 17-OHP、雄稀二酮、T 水平均升高,COR 水平偏低,

ALD 水平正常,ACTH 水平升高(表 1)。中剂量地塞米松抑制试验结果提示 17-OHP 可被抑制(表 2)。糖耐量试验:空腹血糖 5.5 mmol/L,餐后 1 小时血糖 11.90 mmol/L,餐后 2 小时血糖 12.19 mmol/L,餐后 3 小时血糖 10.25 mmol/L,空腹胰岛素 18.87 mU/L,餐后 1 小时胰岛素 212.80 mU/L,餐后 2 小时胰岛素 306.80 mU/L,餐后 3 小时胰岛素 247.90 mU/L。肾上腺 CT 检查结果提示双侧肾上腺增生。妇科超声检查结果:正常子宫和卵巢。染色体核型 46,XX。基因检测结果为 CYP21 基因突变。诊断为 21-OHD。给予患者糖皮质激素替代治疗,地塞米松1.125 mg 每日 1 次口服,防止肾上腺危象,合理抑制雄激素,同时保护生育能力,并给予补充钙尔奇 D 预防骨质疏松、卡双平降糖及改善胰岛素抵抗。

病例 5:患者,男,35 岁,因“发现肾上腺占位 14 年”入住华中科技大学同济医学院附属同济医院。患者于 2004 年 3 月出现双侧腰背部不适,腹部 CT 检查结果显示右侧肾上腺肿块、左侧肾上腺结节状增生,考虑为肾上腺无功能瘤。2004 年 6 月 10 日于当地医院在全麻下行右肾上腺肿瘤切除术,术中见腺瘤大小约 4 cm×5 cm。病理检查结果:右肾上腺皮质腺瘤。于 2018 年 11 月再次发现左侧肾上腺占位,双侧肾上腺 CT 检查结果显示双侧肾上腺增粗,可见占位,左侧大小约 45 mm×28 mm,边界清晰,右侧大小约 25mm×17 mm,内见斑片状脂性密度影。行相关检查后考虑为肾上腺无功能瘤。于 2018 年 11 月 23 日于外院全麻下行腹腔镜左肾上腺肿物切除术。术后病理检查结果:左侧肾上腺皮质结节状增生伴腺瘤样结节增生。出院后给予患者强的松片每天 20 mg 口服。现因不育来我院就诊,门诊以“双侧肾上腺切除术后”收住院。体格检查:Bp 139/99 mmHg,身高160cm,体重67kg,皮肤未见紫纹,无库欣面容,甲状腺无

表 2 4 例患者中剂量地塞米松抑制试验结果

病例	17-OHP( nmol/L)		T( ng/ml)	
	服药前	服药后	服药前	服药后
病例 1	266.7	20.2	—	—
病例 2	—	—	—	—
病例 3	588.3	17.5	1.21	0.27
病例 4	342.4	4.8	1.98	0.60
病例 5	499.5	11.8	3.13	0.74

肿大。心、肺、腹检查无明显异常。入院后查 17-OHP、雄稀二酮、T 水平均升高, COR 水平偏低, ALD 水平正常, ACTH 水平升高(表 1)。中剂量地塞米松抑制试验结果提示 17-OHP 可被抑制(表 2)。ACTH 兴奋试验结果提示 ACTH 兴奋后 17-OHP >35 nmol/L, 同时雄稀二酮、T 水平均升高(表 3)。肾上腺 CT 检查结果示双侧肾上腺腺瘤, 并两次行腺瘤切除手术。睾丸超声检查结果未见明显异常。染色体核型 46, XY。基因检测为 CYP21 基因突变。诊断为 21-OHD。继续给予患者糖皮质激素替代治疗, 强的松片早 5 mg 口服, 预防肾上腺危象, 合理抑制雄激素的同时保护生育能力, 同时补充钙尔奇 D、阿法骨化醇预防骨质疏松。

表 3 2 例患者 ACTH 兴奋试验结果

时间	ACTH (pmol/L)	COR (μg/L)	17-OHP (nmol/L)	DHEAS (nmol/L)	T (ng/ml)	雄稀二酮 (nmol/L)
病例 1						
0 min	5.22	35.66	>60	1 110.00	1.13	24.5
60 min	1 755.20	42.53	>60	1 270.00	1.38	≥35.0
120 min	323.40	53.05	>60	1 260.00	1.28	≥35.0
病例 5						
0 min	132.10	32.10	429.70	7 920.00	2.74	156.00
60 min	1 630.80	34.88	513.20	7 380.00	2.99	164.00
120 min	372.30	31.38	483.10	7 900.00	2.82	146.00

## 讨 论

21-羟化酶在肾上腺皮质激素的合成过程中起重要作用, 该酶缺陷会使 P 和 17-羟孕酮的 C-21 位不能羟化, 导致盐皮质激素和糖皮质激素合成障碍, 从而引起 ACTH 过度分泌, 刺激肾上腺皮质增生和肾上腺源性雄激素合成和分泌增加<sup>[1]</sup>, 其中 SV 型患者 21-羟化酶有 1%~2% 生物活性, 缺乏失盐和皮质醇不足的表现。21-OHD 患者 ALD 合成正常, 女性患者会出现假两性畸形, 外生殖器有不同程度男性化, 严重的患者一般有生殖腺存留<sup>[2]</sup>。本文中 5 例患者均为单纯男性化型, 1 例为男性患者, 4 例为女性患者, 4 例女性患者均有不同程度男性化表现, 如外貌似男性, 声线粗, 有胡须, 阴毛呈男性分布, 阴蒂明显增生肥大, 小阴唇不明显, 且有 2 例患者在幼年时即发现生殖器异常, 并行矫正手术, 其中 1 例社会性别为男性。

除临床表现外, 21-OHD 的诊断需结合肾上腺皮质激素及肾上腺 CT 等检查结果。根据 2018 年 21-羟化酶缺乏引起的先天性肾上腺增生症内分泌学会临床实践指南的推荐, 血清 17-OHP 的测量值是确定先天性肾上腺增生症的首选筛查指标, 同时建议使用 ACTH 兴奋试验用以区分 21-OHD 和其他酶缺陷<sup>[3]</sup>。《协和内分泌和代谢病学》认为中剂量地塞米松抑制试验可用于先天性肾上腺皮质增生症(CAH)与肿瘤引起的雄激素过多患者的鉴别诊断<sup>[4]</sup>。本文 5 例患者中 4 例行中剂量地塞米松抑制试验提示 17-OHP 可被抑制(表 2), 提示雄激素过

多源于肾上腺分泌所致。两例患者行 ACTH 兴奋试验, 结果提示 ACTH 兴奋后 17-OHP >35 nmol/L, 同时雄稀二酮、T 水平升高(表 3), 提示 21-OHD 诊断明确。

目前基因诊断仍是 21-OHD 的确诊方法。本文 5 例患者中有 4 例基因诊断中 CYP21A2 基因存在的变异位点均为人类基因突变数据库(HGDM)收录的病理性变异位点, 且与已有相关文献报道的 21-OHD 的突变位点相符<sup>[5-6]</sup>。而另外检测到第 1 号外显子上的内含子变异[c. 202 + 37-202 + 38insG(杂合)], 根据目前数据库检索, 该变异的病理性原因暂不明确<sup>[7]</sup>。

先天性肾上腺皮质增生症的治疗方案取决于患者的年龄、性别与病情。治疗目标包括替代生理需要以防止危象发生, 同时合理抑制高雄激素血症。抑制高雄激素血症的目标是为保证未停止生长个体有正常线性生长和青春发育, 减少成年身高受损, 如本文中病例 2 正处于青春发育期, 接受糖皮质激素替代治疗, 除了防止肾上腺危象、保证正常生长和青春发育外, 还需要保护其远期生殖健康, 并以达到 17-OHP 及雄稀二酮正常值上限为治疗目标; 而在停止生长和青春发育完成后的患者中, 抑制高雄激素血症的目标则是保护生育能力、防止骨质疏松和减少心血管疾病风险<sup>[8]</sup>, 因此提倡制定个体化治疗方案。

通过对这 5 例患者的就诊原因及临床诊疗过程的综合分析, 充分说明 21-OHD 疾病谱较广, 不同患者出现症状的年龄和程度差异较大, 因此在临床工作中需提高警惕, 尽量做到早发现、早治疗、早控制, 为其赢得最佳治疗时机。

## 参 考 文 献

- [1] 路静芬, 许莹, 杨雁. 21-羟化酶缺陷症一例[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(11): 781-782.
- [2] 张波, 陆召麟, 王玥, 等. 不同类型 21-羟化酶缺乏症的临床表型和基因型对比研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2004, 12(4): 14-16.
- [3] Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(11): 4043-4088.
- [4] 史轶繁. 协和内分泌和代谢学[M]. 第 2 版. 北京: 科学出版社, 2000. 1156-1158.
- [5] Laflamme N, Leblanc JF, Mailloux J, et al. Mutation R96W in Cytochrome P450c17 Gene Causes Combined 17α-Hydroxylase/17-20-Lyase Deficiency in Two French Canadian Patients[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1996, 81(1): 264-268.
- [6] Martin RM, Lin CJ, Costa EMF, et al. P450c17 Deficiency in Brazilian Patients: Biochemical Diagnosis through Progesterone Levels Confirmed by CYP17 Genotyping[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(12): 5739-5746.
- [7] Bronstad I, Breivik L, Methlie P, et al. Functional studies of novel CYP21A mutations detected in Norwegian patients with congenital adrenal hyperplasia[J]. Endocr Connect, 2014, 3(2): 67-74.
- [8] Chen Q L, Su Z, Li YH, et al. Clinical characteristics of adrenocortical tumors in children[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2011, 24(7-8): 535-541.

(收稿时间: 2019-12-16)

(本文编辑: 余晓曼)