

## · 综述 ·

## 单基因突变致激素不敏感综合征的研究进展

曲玉清 王安平 王先令 母义明

【摘要】 激素不敏感是指内分泌腺体激素分泌能力正常,但是靶器官或组织对激素无反应或反应低下,结果导致相应浓度的激素无法发挥正常作用。激素不敏感综合征是指由于激素不敏感导致血清相应激素水平较高而激素作用明显降低的一系列复杂临床综合征。目前研究已经证实,许多激素不敏感综合征是明确的单基因突变所导致的遗传性疾病。临床上最为常见的激素不敏感综合征包括雄激素不敏感综合征、甲状旁腺激素不敏感综合征、甲状腺激素不敏感综合征、重度胰岛素不敏感综合征等。

【关键词】 激素不敏感综合征;基因突变;受体

**Research progress in hormone insensitivity syndrome caused by single gene mutation** Qu Yuqing, Wang Anping, Wang Xianling, Mu Yiming. Department of Endocrinology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: Wang Xianling, Email: wangxianling1972@sohu.com

【Abstract】 Hormone insensitivity refers that endocrine glands have normal function while the target organs or tissues have no or low response to such hormones, resulting in dysfunction of hormones. Hormones insensitivity syndrome is a complex clinical disorder characterized by impaired hormone function, however with high level of such hormone. It has been confirmed that such hormones insensitivity syndrome was genetic disease caused by single gene mutation. In clinical work, the most common hormones insensitivity syndrome include androgen insensitivity syndrome, parathyroid hormone insensitivity syndrome, thyroid hormone insensitivity syndrome, severe insulin insensitivity syndrome, etc.

【Key words】 Hormone insensitivity syndrome; Gene mutation; Receptor

激素通过与受体结合发挥生物学作用,当受体发生基因突变或缺失将导致受体结构改变,进而造成与其激素亲和力下降而引起一系列症状,此种综合征称为激素不敏感综合征(HIS)。单基因突变致HIS是一种遗传性疾病,其疾病谱广泛、发病率低、临床表现复杂多变,若识别不清很容易漏诊、误诊。近几年,关于HIS有很多进展,以下将从发病机制、临床表现、诊断、治疗等方面对单基因突变的HIS进行综述,提高临床医生对该综合征的认识,减少漏诊、误诊率。

### 1 甲状腺激素(TH)不敏感综合征(THIS)

该疾病是一种常染色体显性或隐性遗传病,1967年由Refetoff首先提出。目前认为其发病率约1:50 000~1:40 000<sup>[1-3]</sup>。而在性别方面发病率无差

异,却有明显地域差异,多见于欧洲人、非洲人及亚洲人<sup>[4]</sup>。

1.1 发病机制及临床表现 TH是通过甲状腺激素受体(TR)发挥作用的。TR由 $\alpha$ 和 $\beta$ 亚基组成。目前认为其发病机制是TR基因发生突变。既往认为突变只发生于 $\beta$ 亚基,已发现的 $\beta$ 亚基基因突变达130多种。而最近研究发现14例 $\alpha$ 亚基基因发生突变,其与 $\beta$ 亚基基因突变引起的临床表现不同, $\alpha$ 亚基基因突变主要表现为先天性甲状腺功能减退症(甲减),而甲状腺分泌激素能力正常<sup>[5]</sup>。但并不是每一位患者都能发现基因突变,研究认为,TH膜转运缺陷及代谢缺陷都可以导致THIS。前者由X连锁的单羧酸转运蛋白8基因突变导致,后者由SBP2基因突变所致<sup>[6]</sup>。

根据不敏感的组织部位,THIS可分为全身抵抗型、选择性垂体抵抗型、选择性外周组织抵抗型。全身抵抗型表现为促甲状腺激素(TSH)水平正常或升高, $T_3$ 明显升高,甲状腺弥漫性肿大、聋哑,X线骨

骼照片有点彩骨骺和躯体畸形(翼状肩、脊柱畸形、鸽胸、鸟脸、舟状头、第 4 掌骨变短、先天性鱼鳞癣、Besiner 痒疹等)。选择性垂体抵抗型可导致 TSH 不适当的分泌,过多的 TSH 引起甲状腺弥漫性肿大和 TH 的进一步合成,引起甲状腺功能亢进症(甲亢)。近几年研究发现,部分 THIS 患者合并甲状腺肿瘤及非霍奇金淋巴瘤,多数认为肿瘤与 THIS 有关,但具体机制未明确<sup>[7-8]</sup>。单纯性外周组织抵抗型多表现为甲减,代偿性 TSH 分泌增多。

**1.2 诊断和治疗** 本病的临床表现复杂多变,早期诊断比较困难,研究发现,仅 35% 的患者在 10 岁之前确诊,且很容易误诊为原发性甲减或原发性甲亢;若误诊为甲亢,应用抗甲状腺药物治疗后会使 TSH 分泌增加,进一步导致甲状腺肿大,形成恶性循环<sup>[3]</sup>。在临床上,凡是遇到临床表现和实验室检查矛盾的患者都应该怀疑是否存在 THIS。对于疑似病例应尽早进行基因检测,早诊断。关于治疗,如无任何症状可不予治疗;如出现甲减首选 LT<sub>4</sub> 治疗,直至 TSH 水平被抑制在正常范围且甲减症状消失;若出现甲亢,首选三碘甲状腺乙酸。三碘甲状腺乙酸是 T<sub>4</sub> 的代谢产物,其与 TR- $\beta$  的亲合力明显高于 T<sub>3</sub> 且代谢速度快,可有效抑制 TSH 释放,同时不增加拟 TH 作用,但是国内暂无此药。而糖皮质激素、多巴胺受体激动剂的疗效还有待观察与研究。

## 2 雄激素不敏感综合征(AIS)

该疾病又称睾丸女性化综合征,是一种 X-连锁隐性遗传病,是男性假两性畸形的常见病因。在原发性闭经中,其发病率仅次于先天性无阴道和性腺发育不全。在一项包括英国人和中国人的尿道下裂的病因研究中发现,AIS 在尿道下裂的病因中占 7.14%<sup>[9]</sup>。2015 年 Konar 等<sup>[10]</sup>的一项研究认为,AIS 的发病率约为 1:99 000 ~ 1:13 000。

**2.1 发病机制与临床表现** 雄激素发挥生物学效应是通过雄激素受体(AR)。AR 主要有 3 个功能域:配体结合域(LBD)、DNA 结合域(DBD)、N 末端,其中 N 末端是 AR 特有的结构域,具有 CAG 和 GGN 的重复序列。根据受体缺陷程度,AIS 分为完全性 AIS、部分性 AIS 和轻微的 AIS<sup>[11]</sup>。目前认为,该病的主要发病机制是 AR 基因突变。迄今为止报道的基因突变有 1 000 多种。最常见的是点突变,多位于 DBD 和 LBD。而 N 末端发生错义突变非常少见,Tadokoro-Cuccaro 等<sup>[12]</sup> 研究发现,N 末端发生氨

基酸替代而临床上却仅表现男性乳腺发育或不育,研究认为这可能是导致轻微的 AIS 的病因。也有研究认为,未发现突变者可能与 N 末端的 CAG 和 GGN 重复次数有关,CAG 重复次数减少将增加前列腺癌的风险,重复过多可增加发生代谢综合征的风险<sup>[13]</sup>。CAG 重复过多还可引起肯尼迪病。其又称延髓脊髓性肌肉萎缩症,是一种运动神经元损伤性疾病,发病率低,起病缓慢,临床表现为延髓脊髓的运动神经元受损和部分性 AIS 的表现。

因 AR 缺陷,中肾管不能分化成男性内生殖器,而支持细胞分泌苗勒氏管抑制因子,抑制副中肾管向女性内生殖器分化;因雄激素向雌激素转化能使外生殖器分化成女性,但阴道多为盲端,阴毛和腋毛也稀疏或缺如,出生后多按女孩抚养,到青春期后,因有雌激素、无子宫和卵巢,而出现有乳房发育、无月经初潮;实验室检查方面表现为男性正常范围的睾酮、黄体生成素升高;睾丸在发育过程中不能正常下降而多停留在腹腔或大阴唇等部位,而被误诊为“腹股沟疝”。Konar 等<sup>[10]</sup> 研究发现,在女孩腹股沟疝中 AIS 所占的比例约为 0.1% ~ 0.4%;因雄激素在维持正常的骨量中起重要作用,患者也出现明显的骨量减少。轻微的 AIS 表现为男性仅有乳腺发育或者不育,在 Hoefgen 和 Merritt<sup>[14]</sup> 对患有男性乳腺癌的 AIS 患者的研究发现了位于 AR DBD 区的两个突变位点(R607Q 和 R608K),该研究认为,应该提高对男性乳腺癌的警觉性,特别是接受雌激素治疗者。而部分性 AIS 患者的临床表现多样,表现为男性假两性畸形或男性外生殖器仅有尿道下裂或小阴茎或两裂阴囊。

**2.2 诊断与治疗** 诊断主要依据临床表现、实验室检查,需排除其他引起男性假两性畸形的疾病(如睾丸合成障碍、5 $\alpha$ -还原酶缺乏等)。目前,对于疑似病例推荐进行染色体核型分析,更应加强产前诊断,若胎儿染色体为 46,XY 且外生殖器是男性表现则继续妊娠,若胎儿染色体为 46,XY 而外生殖器为女性表现则应终止妊娠。在治疗方面,既往关注点在矫正外生殖器,而在选择治疗方案应考虑很多因素,包括社会心理性别、所处的时期(青春期前、青春期、青春期后)、外生殖器畸形情况及内分泌情况。研究发现,婴儿期后改变抚养性别会导致严重的精神紊乱<sup>[15]</sup>。因此,确诊为 AIS 的患者应慎重选择性别。对于男性化程度低的患者宜选择女性,而

对于男性化程度较高的具有小阴茎的患者性别选择尚存在争议,因阴茎发育差,塑造有功能的阴茎较困难,多数主张选择女性,但有人提出有较好的可塑造阴茎条件者,可选择男性性别<sup>[15]</sup>。对于未下降的睾丸应进行手术切除,应在青春期前切除睾丸为宜,以防潜在恶变。性腺切除术后,应给予小剂量的雌激素替代治疗;在以上治疗的基础上应加强心理治疗。

### 3 甲状旁腺激素(PTH)不敏感综合征(PHP)

该病又称为假性甲状旁腺功能减退症,是一种 PTH 正常或升高而出现低血钙、高血磷等表现的综合征。1942 年,由 Al-bright 首次报道。最新的研究报道其发病率约为 0.79%。

**3.1 发病机制及临床表现** 该病可分为 I a、I b、I c、II。PHP I a 和 PHP I c 的发病机制是编码 Gsa 的基因突变;PHP I b 的发病机制是外显子甲基化的缺失<sup>[16]</sup>。PHP II 的发病机制是 cAMP 合成后的通路发生障碍。PHP 患者出现低血钙、低维生素 D、高血磷、低尿磷,而 PTH 水平正常或者升高,进而表现出一系列低钙血症的表现,而其临床表现差异很大,从仅有手指、脚趾及口周的感觉异常或仅有 Chvostek 征和 Trousseau 征阳性到出现肌肉痉挛、喉痉挛、惊厥等。因升高的血磷使钙发生异位钙化,多发生于颅内基底节,引起癫痫症状,易被误诊为癫痫,而癫痫多发生于婴儿和老年人,对于青壮年新发的癫痫(若无特殊用药史、家族史)应警惕是否存在 PHP。患者还可表现为 Al-bright 遗传性骨营养不良症畸形,如脸圆、眼距宽、颈短、盾状胸、短指或趾、身材矮胖、骨骺提前闭合,且多伴有智力低下、味觉或嗅觉异常。而 I a 型患者除了具有上述症状外,还可伴有其他激素抵抗,最常见的是 TSH。最近研究发现, I a 型的儿童患者睡眠呼吸暂停的发病率升高;既往认为 I b 型不具有典型的 Al-bright 遗传性骨营养不良症畸形,最近研究发现, I b 可合并 Turner 综合征的表现,临床上怀疑 Turner 综合征的患者却有月经,应高度怀疑本病<sup>[17]</sup>。也有研究发现,PHP 患者精神神经异常、感染、癫痫、白内障的发病率增加<sup>[16]</sup>。

**3.2 诊断和治疗** 根据典型的临床表现和低血钙、高血磷、高 PTH,尿钙和磷偏低等生化表现,可诊断 PHP,但仍要排除其他疾病,如新生儿一过性甲状旁腺功能减退症等。PHP 应早诊断、及时治疗避免并发症,如低钙性白内障、感染、精神神经功能紊乱等,必要时应进行基因检测。非急性期应长期口服钙剂

和维生素 D,避免急性发作;同时应避免治疗过程中血钙过高引起肾结石、维生素 D 中毒。如血磷过高,可考虑用磷酸二酯酶抑制剂(如氨茶碱)治疗,使尿磷排出增加,尿 cAMP 水平升高,改善部分症状和生化异常。急性期应静脉推注钙剂,也可辅以苯妥英钠或地西洋控制抽搐。近期研究发现,西那卡塞可作为辅助治疗,可以减少钙剂和维生素 D 的剂量。

### 4 单基因突变致胰岛素不敏感综合征

该类疾病是一种罕见的遗传性疾病,其发病率低,但死亡率高。其包括 A 型胰岛素不敏感综合征(TAIRS)、遗传性脂肪营养不良症(又称脂肪萎缩性症)等。

**4.1 发病机制和临床表现** TAIRS 的发病机制为胰岛素受体基因突变,目前已发现 123 种突变位点。因受体作用缺陷,导致严重的胰岛素抵抗;胰岛素是雄激素分泌的调节因子,可促进卵巢或肾上腺分泌雄激素,出现高雄激素血症的表现(月经紊乱、闭经、多毛、痤疮、秃顶等);高雄激素会抑制卵泡的发育与成熟,雄激素又能转变为雌激素,进而影响促性腺激素分泌,最后导致多囊卵巢;雄激素还能影响毛囊的生长发育,易引起顽固性脱发;胰岛素可与成纤维细胞或角质细胞上的胰岛素样生长因子-1 受体结合,促进皮肤角质和成纤维细胞增生,引起黑棘皮样改变,主要分布在腋窝、颈后、会阴部等部位;疾病初期血糖多正常,后期因胰岛功能失代偿,多表现为高血糖。

遗传性脂肪营养不良症的发病机制为中胚层细胞发育成脂肪细胞过程中的转录因子发生基因突变。根据脂肪组织减少的部位及伴随的临床发育异常,其可分为先天性全身性、家族性部分性、下颌肢端发育不良、呈早老表现型和其他类型<sup>[18]</sup>。各种分型的共同临床表现为脂肪组织缺失、严重的胰岛素抵抗、代谢综合征。不同之处是先天性全身性多于出生时发病,全身代谢性脂肪组织完全缺如,瘦素和脂联素水平极度降低;家族性部分性多于青春期发病,多为肢体皮下脂肪组织缺如,瘦素及脂联素下降水平不明显;下颌肢端发育不良型多于 4~6 岁发病,伴有生长发育迟缓、骨发育不良;呈早老表现型,多发生于新生儿和儿童,表现为提前出现的衰老。

**4.2 诊断和治疗** 根据典型的临床特点和实验室检查可以作出诊断,但是确诊需要进行基因检测。而 TAIRS 还需排除矮妖精综合征、Rabson-Mendenhall

综合征、B 型胰岛素抵抗综合征等疾病。在治疗方面,因其是遗传性疾病无法获得根治。TAIRS 在治疗上以改善胰岛素抵抗为主,双胍类、磺脲类或胰岛素促泌剂等都有一定的疗效。近期研究发现,胰岛素样生长因子-1 治疗是有效的,可以稳定血糖、促进生长、延长寿命<sup>[19]</sup>。关于多囊卵巢,可以选择克罗米芬、促性腺激素释放激素、人绝经期促性腺激素、人绒毛膜促性腺激素、达英 35 等药物治疗;关于多毛等雄激素增多表现,可选用避孕药、安体舒通、地塞米松等药物治疗。遗传性脂肪营养不良症尚无特殊治疗方法,但有研究发现,重组人瘦素治疗可改善血糖、降低糖化血红蛋白、减轻胰岛素抵抗、降低甘油三酯等,但其长期疗效有待于进一步研究<sup>[18]</sup>。

随着医学的进步,受体病治疗及基因治疗将成为遗传性疾病的主要治疗方法。作为遗传性疾病的单基因突变致 HIS,在不久的将来也可能有希望获得治愈。但目前为止其还是一种罕见的内分泌疾病,临床表现复杂多样,临床医师应提高对本病的认识,减少误诊、漏诊率。

### 参 考 文 献

- [1] Xue J, Jia X, Li J, et al. Description of the thyroid hormone resistance syndrome illustrated by such a case, which had two different carcinomas and was mistreated with iodine-131 [J]. *Hell J Nucl Med*, 2015, 18(3): 247-251.
- [2] Lai S, Zhang S, Wang L, et al. A rare mutation in patients with resistance to thyroid hormone and review of therapeutic strategies [J]. *Am J Med Sci*, 2015, 350(3): 167-174. DOI: 10.1097/MAJ.0000000000000538.
- [3] Han R, Ye L, Jiang X, et al. Characteristics of patients with late manifestation of resistance thyroid hormone syndrome: a single-center experience [J]. *Endocrine*, 2015, 50(3): 689-697. DOI: 10.1007/s12020-015-0622-x.
- [4] Gonçalves AP, Aragüés JM, Nobre E, et al. A case of thyroid hormone resistance: a rare mutation [J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2014, 58(9): 962-966. DOI: 10.1590/0004-2730000003297.
- [5] Vlaeminck-Guillem V, Espiard S, Flamant F, et al. TR $\alpha$  receptor mutations extend the spectrum of syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone [J]. *Presse Med*, 2015, 44(11): 1103-1112. DOI: 10.1016/j.lpm.2015.07.022.
- [6] Visser WE, van Mullem AA, Visser TJ, et al. Different causes of reduced sensitivity to thyroid hormone: diagnosis and clinical management [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013, 79(5): 595-605. DOI: 10.1111/cen.12281.
- [7] Karakose M, Caliskan M, Arslan MS, et al. Thyroid hormone resistance in two patients with papillary thyroid microcarcinoma and their BRAFV600E mutation status [J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2015, 59(4): 364-366. DOI: 10.1590/2359-3997000000091.
- [8] Chen K, Xie Y, Zhao L, et al. A novel mutation of thyroid hormone receptor  $\beta$  in exon 10 in a case of thyroid hormone-resistant non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid [J]. *Oncol Lett*, 2015, 9(2): 614-618. DOI: 10.3892/ol.2014.2715.
- [9] Zhao W, Yin J, Yang Z, et al. Meta-analysis of androgen insensitivity in preoperative hormone therapy in hypospadias [J]. *Urology*, 2015, 85(5): 1166-1172. DOI: 10.1016/j.urology.2015.01.035.
- [10] Konar S, Dasgupta D, Patra DK, et al. Chromosomal study is must for prepubertal girl with inguinal hernia: opportunity to diagnose complete androgen insensitivity syndrome [J]. *J Clin Diagn Res*, 2015, 9(4): GD01-GD03. DOI: 10.7860/JCDR/2015/11411.5750.
- [11] Mongan NP, Tadokoro-Cuccaro R, Bunch T, et al. Androgen insensitivity syndrome [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2015, 29(4): 569-580. DOI: 10.1016/j.beem.2015.04.005.
- [12] Tadokoro-Cuccaro R, Davies J, Mongan NP, et al. Promoter-dependent activity on androgen receptor N-terminal domain mutations in androgen insensitivity syndrome [J]. *Sex Dev*, 2014, 8(6): 339-349. DOI: 10.1159/000369266.
- [13] 张曼娜, 李小英. 雄激素不敏感综合征与代谢综合征 [J]. *中国实用内科杂志*, 2011, 31(4): 269-270. DOI: 1005-2194(2011)04-0269-02.
- [14] Hoefgen HR, Merritt DF. Invasive deuctal carcinoma in a 46, XY partial androgen insensitivity syndrome patient on hormone therapy [J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2015, 28(4): e95-e97. DOI: 10.1016/j.jpaga.2014.08.005.
- [15] 崔正慧, 金杭美. 睾丸女性化综合征的研究进展 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2006, 17(6): 547-549. DOI: 1673-5293(2006)06-0547-03.
- [16] Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, et al. Pseudohypoparathyroidism-epidemiology, mortality and risk of complications [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016, 84(6): 904-911. DOI: 10.1111/cen.12948.
- [17] Zhu J, Wang D, Ren A, et al. Abnormal methylation status of the GNAS exon 1A region in pseudohypoparathyroidism combined with Turner syndrome [J]. *Am J Med Sci*, 2015, 350(6): 458-462. DOI: 10.1097/MAJ.0000000000000589.
- [18] 项坤三. 全身性和局部性脂肪营养不良症//项坤三编. 特殊类型糖尿病 [M]. 上海: 科学技术出版社, 2011: 289-302.
- [19] Choi JH, Kang M, Kim JH, et al. Identification and functional characterization of two novel nonsense mutations in the  $\beta$ -subunit of INSR that cause severe insulin resistance syndrome [J]. *Horm Res Paediatr*, 2015, 84(2): 73-78. DOI: 10.1159/000381624.

(收稿日期: 2016-01-29)