

· 综述 ·

遗传性甲状腺素结合球蛋白异常的研究进展

党萍萍 滕卫平 单忠艳 滕晓春

中国医科大学附属第一医院内分泌与代谢病科, 内分泌研究所, 国家卫生健康委员会
甲状腺疾病诊治重点实验室(共建), 沈阳 110000

通信作者: 滕晓春, Email: tengxiaochun126.com

【摘要】 甲状腺激素主要包括甲状腺素(T_4)和三碘甲腺原氨酸(T_3), 外周血中约有 75% 结合型 T_4 和 70% 结合型 T_3 与血清甲状腺素结合球蛋白(TBG)结合。遗传性 TBG 异常主要由 *SERPINA7* 基因突变所致。根据男性患者血清 TBG 水平, 分为 3 种类型, 即 TBG 完全缺乏、TBG 部分缺乏和 TBG 过量。血清 TBG 水平的改变, 主要影响血清总 T_4 和总 T_3 水平, 而对血清游离甲状腺激素无影响, 此类患者若能明确遗传性 TBG 异常的诊断, 则无需治疗。当遗传性 TBG 异常合并存在其他甲状腺疾病时, 甲状腺功能相关指标的实验室检验结果将变得更加复杂, 极易导致误诊、漏诊, 甚至误治。因此增强对本病的认识可以避免误诊、误治, 减少不必要的实验室检验, 或不适当的治疗。

【关键词】 甲状腺激素; 甲状腺素结合球蛋白; *SERPINA7* 基因**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目(81970681)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220310-03025

Progress in hereditary thyroxine-binding globulin abnormality research Dang Pingping, Teng Weiping, Shan Zhongyan, Teng Xiaochun. Department of Endocrinology and Metabolism, Institute of Endocrinology, NHC Key Laboratory of Diagnosis and Treatment of Thyroid Diseases, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, China

Corresponding author: Teng Xiaochun, Email: tengxiaochun126.com

【Abstract】 Thyroid hormones mainly include thyroxine (T_4) and 3,5,3'-triiodothyronine (T_3). About 75% of T_4 and 70% of T_3 in circulating blood bind to serum thyroxine binding globulin (TBG). Hereditary TBG abnormalities is caused by *SERPINA7* mutation, which are classified into three types according to serum TBG levels in male patients: complete TBG deficiency (TBG-CD), partial TBG deficiency (TBG-PD), and TBG excess (TBG-E). The decrease of serum TBG level often leads to decreased level of total T_4 and total T_3 , while the serum free thyroid hormone are normal. If the diagnosis of hereditary TBG abnormalities can be confirmed in such patients, no treatment is required. When hereditary TBG abnormalities are combined with other thyroid diseases, the thyroid function test will become more complicated, which will easily lead to misdiagnosis, missed diagnosis, and even mistreatment. Therefore, enhancing the understanding of this disease can avoid misdiagnosis, mistreatment, reduce unnecessary laboratory tests, or inappropriate treatment.

【Keywords】 Thyroid hormone; Thyroxine-binding globulin; *SERPINA7***Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81970681)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220310-03025

甲状腺激素(TH)在机体的新陈代谢和生长发育中发挥重要作用。甲状腺激素主要包括甲状腺素(T_4)和三碘甲腺原氨酸(T_3)。TH 释放入血后, 99% 以上和血清蛋白结合, 仅极少量以游离形式存在^[1]。血浆中与 TH 结合的蛋白质主要有血清甲状腺素结合球蛋白(TBG)、甲状腺素转运蛋白(TTR),

又称甲状腺素结合前白蛋白(TBPA)和白蛋白, 其中 TBG 与 TH 的亲和力最强, 血液约有 75% 结合型 T_4 和 70% 结合型 T_3 与血清 TBG 结合。结合型 TH 无生物学活性, 只有游离 TH 才具有生物学活性, 而血清中游离 TH 浓度极低, 仅 0.03% 的总 T_4 (TT₄) 和 0.3% 总 T_3 (TT₃) 呈游离状态, 不到总量的 1%。循

环血液中游离型与结合型 TH 之间互相转化,保持动态平衡^[2]。

文章结合国内外最新的相关文献,总结了 TBG 的基因、蛋白质结构及其生理功能特点,并且对 59 种 TBG 基因位点变异导致的遗传性 TBG 异常临床表型的甲状腺功能指标、基因突变位点进行了分析归纳,希望能为临床医生对遗传性 TBG 异常的诊断及临床管理提供参考。

1 TBG 基因与蛋白质结构

TBG 属于丝氨酸蛋白酶抑制剂超家族的一员,编码 TBG 的基因为 *SERPINA7* (serpin family A member 7), *SERPINA7* 是位于 X 染色体长臂 (Xq22.2, Chromosome X- NC_000023.11) 的单拷贝基因^[3]。TBG 蛋白分子由单个多肽链组成,主要在肝脏合成,分子量为 54KDa。TBG 前体含有 415 个氨基酸残基,去除含有 20 个氨基酸残基的信号肽后,成熟 TBG 分子含有 395 个氨基酸残基。TBG 分子含有 4 个糖基化位点,糖基化修饰是保证其在细胞中翻译后进行正确折叠形成高级结构和最终分泌出细胞的必要条件。糖基化修饰的异常及糖基化位点的改变,会引起 TBG 与 TH 结合或亲和力的异常^[4]。

2 TBG 的生理作用

TBG 主要由肝脏合成,血清中 TBG 浓度最高,其他组织如羊水、脑脊液和尿液中也含有少量的 TBG。血液中 TBG 浓度随年龄发生变化。TBG 分子上虽然仅有一个 TH 结合位点,但因其与 TH 亲和力较高,是血清中结合运输 TH 的最主要蛋白质^[5]。TH 与 TBG 的结合对机体具有重要的生理意义(表 1)。TBG 分子主要通过变构调节实现对 TH 的结合和释放,因此 TBG 分子的质量和数量对血清总 TH 水平的维持很重要。当血液中 TBG 水平出现异常时,会引起血清中总 TH 水平异常,而游离 TH 水平则不受影响。

3 遗传性 TBG 异常

SERPINA7 是 X 染色体连锁基因,因而遗传性 TBG 异常遵循 X 连锁的遗传模式。正常女性有两条 X 染色体,正常男性仅有一条 X 染色体,由于存在剂量补偿效应,正常男性和女性个体血清 TBG 水

平无差异。TBG 基因杂合突变女性患者 TBG 水平通常介于男性患者和正常人之间,因而遗传性 TBG 异常表型在半合子男性患者中才可以完全显示出来。临床上根据半合子男性患者血清 TBG 水平将 TBG 异常分为, TBG 完全缺乏 (TBG-CD)、TBG 部分缺乏 (TBG-PD)、TBG 过量 (TBG-E)^[8]。目前国内文献共报道 59 种 TBG 基因突变位点。文章中出现的 TBG 基因及相应蛋白质变异类型,均根据人类基因组变异协会提供的变异序列命名原则进行了规范命名^[9]。遗传性 TBG 异常的 3 种经典表型的特征总结见表 2。

不同类型遗传性 TBG 异常的发病率和患者的血清 TH 及 TBG 水平不同。表 3 总结了现有文献报道的不同类型遗传性 TBG 异常的估计发病率和患者血清 TT₃、TT₄、TBG 的水平。如表 3 所示, TBG-CD 男性患者的血清 TT₃、TT₄ 明显降低,均约为其正常值参考范围低值的 77% 和 50%。血清 TBG 水平降低,一般检测不到。女性 TBG-CD 包括两种情况:一种是两条 X 染色体均受累,包括两条 X 染色体均有 TBG 突变(纯合突变),或一条 X 染色体 TBG 突变,另一条 X 染色体缺失(例如 TBG 突变合并 Turner 综合征)^[12],或一条 X 染色体 TBG 突变合并另一条 X 染色体 TBG 基因的选择性失活^[13]。这种两条 X 染色体均受累的女性患者血清 TT₃、TT₄、TBG 的水平与 TBG-CD 男性相似(表 3)。另一种情况是一条 X 染色体受累,即 TBG 杂合突变。女性 TBG 杂合突变患者的血清 TT₃、TT₄ 降低程度不如男性患者明显,相当于血清 TT₃、TT₄ 的正常值参考范围下限水平。其血清 TBG 水平约为其正常参考范围下限的 60% 左右(表 3)。从表 3 中的数据可知, TBG-PD 男性患者 TBG 水平约为其正常参考范围低值的 70%;其血清 TT₃ 水平可以在正常低值,血清 TT₄ 轻度下降,约为正常参考范围低值的 70%。TBG-PD 杂合子女性患者血清 TBG、TT₃ 水平大多正常,血清 TT₄ 水平轻度下降。文献报道的 TBG-E 家系患者,无论男性还是女性,其血清 TBG 水平均有明显升高,然而患者游离 T₃ (FT₃)、游离 T₄ (FT₄) 正常,促甲状腺激素 (TSH) 正常,患者没有甲状腺毒症临床表现^[10]。

表 1 TBG 与 TH 结合的生理意义

TBG 与 TH 结合	生理意义
作为机体外周循环的 TH 储备库 ^[5]	维持循环血液中 TH 水平的稳定,免受甲状腺分泌活动急剧变化的影响
增加 TH 的疏水性	防止 TH 从肾小球滤过,避免从尿液中丢失 ^[5]
利于 TH 在血液及组织间的均衡分布	维持血液 TH 稳态 ^[6]
特殊病理条件下,利于 TH 向特定部位的靶向运输	向炎症部位靶向运输 TH ^[7]

注:TBG: 甲状腺素结合球蛋白; TH: 甲状腺激素

表 2 遗传性 TBG 异常的 3 种经典表型的特征总结

TBG 异常表型	TBG-CD	TBG-PD	TBG-E
发病罕见程度	相对罕见	最常见	很罕见
定义	TBG 基因突变导致男性患者血清 TBG 水平小于 0.5 μg/dl 或小于正常男性平均值的 0.003%, 几乎检测不到 TBG ^[8]	TBG 基因突变导致男性患者血清 TBG 水平降低, 但可以测出 ^[13]	TBG 基因的拷贝数异常所致男性患者中血清 TBG 浓度升高到正常水平的 2~3 倍 ^[10]
估计发病率	男性新生儿发病率是 1 : 15 000 ^[11]	新生儿 TBG-PD 发病率 1 : 4 000 ^[11]	新生儿发病率为 1 : 25 000 ^[8]
现有已发表文献报道的 TBG 基因突变种类	33 种	18 种	仅 1 例
TBG 基因突变类型	单位点突变 缺失突变 复合突变	增强子区域突变 替换突变	基因拷贝数异常
突变有无热点区域	无	无	无

注: TBG: 甲状腺素结合球蛋白; TBG-CD: 甲状腺素结合球蛋白完全缺乏; TBG-PD: 甲状腺素结合球蛋白部分缺乏; TBG-E: 甲状腺素结合球蛋白过量

表 3 不同类型遗传性 TBG 异常患者发病率及血清 TBG 和总甲状腺激素水平

类型	发病率	性别	基因突变类型	正常值参考范围下限或上限的百分比 (%)		
				TT ₃	TT ₄	TBG
TBG-CD ^a	1 : 15 000	男	半合子	77.0±27.9	50.5±12.8	UD
		女	纯合子 ^c	68.9±4.21	51.7±8.28	UD
		女	杂合子	122.7±49.4	92.4±21.6	62.2±21.3
TBG-PD ^a	1 : 4 000	男	半合子	102.1±22.5	69.7±17.4	71.0±25.2
		女	杂合子	110.2±33.9	89.5±18.3	111.8±52.0
TBG-E ^b	1 : 25 000	男	半合子	无	无	170.0±33.0
		女	杂合子	无	无	104.3±7.1
SNP ^a	未有报道	男	半合子	141.5±47.5	120.2±28.2	101.1±24.5
c. 909G>T, p. (Leu303Phe)		女	杂合子	131.8±36.0	146.7±26.2	163.9±2.7

注: TBG: 甲状腺素结合球蛋白; TBG-CD: 甲状腺素结合球蛋白完全缺乏; TBG-PD: 甲状腺素结合球蛋白部分缺乏; TBG-E: 甲状腺素结合球蛋白过量; SNP: 单核苷酸多态性; UD: 低于试剂盒检测范围, 无法检测到; TT₃: 总三碘甲状腺原氨酸; TT₄: 总甲状腺素; ^a: TT₃、TT₄、TBG 的水平采用实验室测定值与其正常值参考范围下限的百分比表示; ^b: TT₃、TT₄、TBG 的水平采用实验室测定值与其正常值参考范围上限的百分比表示; ^c: 纯合子包括 3 种情况: 两条 X 染色体均有 TBG 基因突变 (纯合突变), 或一条 X 染色体 TBG 基因突变, 另一条 X 染色体缺失 (例如 TBG 基因突变合并 Turner 综合征), 或一条 X 染色体 TBG 基因突变合并另一条 X 染色体 TBG 基因的选择性失活

4 意义不明的 TBG 基因突变位点

目前文献共报道七种特殊的 TBG 基因突变位点, 是否与 TBG-CD 或 TBG-PD 表型有关尚存在争议。例如 c. 571G>A, p. (Asp191Asn) 突变不影响 TBG 浓度, 但会导致 TBG 分子热稳定性下降, IEF 迁移速率减慢^[14]。c. 986A>T, p. (Tyr329Phe) 突变, 不影响 TBG 浓度、IEF 迁移速率, 但会导致 TBG 分子热和酸稳定性增强^[15]。c. 139G>A, p. (Ala47Thr) 突变患者, 在新生儿先天性甲状腺功能减退症筛查中误诊为中枢性甲状腺功能减退症, 进一步基因测序发现存在 TBG 基因突变, 该突变类型未引起患儿血清 TBG 水平的异常, 仅仅导致 TBG 与 T₄ 亲和力降低^[16]。c. 909G>T, p. (Leu303Phe),

国外早期对该位点突变患者血清 TBG 分子的研究, 普遍认为该突变位点单独存在时不会影响患者血清 TBG 水平, 并且突变 TBG 分子的理化性质, 包括热、酸的稳定性及 IEF 与正常 TBG 分子相似, 认为该突变位点属于 *SERPINA7* 的一种单核苷酸多态性 (SNP)^[17]。但近几来自国内的几项研究发现, 该突变位点单独存在时, 如表 3 所示, 中国男性患者血清 TBG 水平位于正常参考范围低值附近, TT₃ 水平一般正常, TT₄ 水平可以在正常参考范围低值, 也可以正常。该位点突变对女性的上述指标影响不大, 提示 c. 909G>T, p. (Leu303Phe) 突变在不同种族和性别中对 TBG 的影响可能存在差异。c. 271G>A, p. (Glu91Lys) 和 c. 631G>A, p. (Ala211Thr)^[17-19], 当与

c.909G>T, p.(Leu303Phe)突变位点同时存在时,患者也表现为 TBG-PD 表型,但当其分别单独存在时,体外细胞学实验结果提示,两种突变类型并不影响细胞培养上清中 TBG 的水平^[18],然而其对临床患者的血清 TBG 水平的影响尚未可知。

2021 年王斐等^[20]报道了一例多位点复合突变的病例,该病例包含一个新发突变位点 c.331_342del, p.(Gly111_His114),同时合并 c.631G>A, p.(Ala211Thr)和 c.909G>T, p.(Leu303Phe)突变,该患者表现为 TBG-CD 表型,文中未对其新突变位点进行相应的功能验证,所以尚不能确定该位点单独出现时对血清 TBG 的影响。

5 关注遗传性 TBG 异常的重要性

5.1 遗传性 TBG 缺乏和先天性甲状腺功能减退症(CH)的鉴别诊断 目前大多数国家的 CH 筛查项目中,主要的检测指标是血清 TSH,当患儿 TSH 水平升高时,对患儿加测血清 TT₄、FT₄。回顾既往文献发现,新生儿 CH 筛查中,发现患儿 TT₄ 降低、FT₄ 正常时,也有被给予左甲状腺素(LT₄)治疗的情况^[21-22]。因此,正确鉴别遗传性 TBG 缺乏和 CH 对患儿后期的临床管理至关重要。对于遗传性 TBG 缺乏合并 CH 的患儿,需要进行 LT₄ 治疗,当血清 FT₃、FT₄ 和 TSH 水平正常后,即使 TT₄、TT₃ 水平降低,也不需要继续增加 LT₄ 剂量。因此,新生儿 CH 筛查时,对于 TT₄ 水平降低者,建议加测血清 TBG 水平,必要时进行 TBG 基因检测,排除遗传性 TBG 缺乏^[23]。

5.2 遗传性 TBG 异常合并甲状腺疾病的鉴别诊断 遗传性 TBG 异常与其他甲状腺相关疾病合并存在时,患者的实验室甲状腺功能检测结果更为复杂,解释起来更加困难。例如:遗传性 TBG 缺乏合并甲状腺功能减退症,患者 TT₄、TT₃、FT₄、FT₃ 降低,TSH 升高,甲状腺功能减退症诊断很容易,但极易漏掉遗传性 TBG 缺乏的存在。这些患者给予 LT₄ 补充治疗后,FT₄、FT₃、TSH 水平恢复正常,但是 TT₄、TT₃ 水平仍旧降低,可能会促使临床医生继续增加 LT₄ 的用药剂量,增加患者出现医源性甲状腺毒症的风险。也有很多文献报道,将单纯的遗传性 TBG 异常误诊为甲状腺功能减退症而给予 LT₄ 治疗^[19,21]。

遗传性 TBG 缺乏合并甲状腺功能亢进症,患者 TSH 降低或检测不到,FT₄、FT₃ 水平升高,但 TT₃、TT₄ 水平可以正常、降低或升高,给予抗甲状腺药物治疗后,患者 TSH、FT₄、FT₃ 水平正常,而 TT₄、TT₃

水平降低。如果对 TBG 缺乏症不了解,很可能会考虑是不是存在检测干扰、甲状腺激素抵抗等,增加患者的医疗费用。

因此临床上对于 FT₄、FT₃ 水平与 TT₄、TT₃ 之间有差异或两者的变化比例不同步时,就要考虑有无遗传性 TBG 异常,可以检测血清 TBG 水平,必要时进行 TBG 基因检测。但是目前临床上 FT₄、FT₃ 的测定方法主要是免疫测定法,其优势是自动化操作、性价比高,不足之处是容易受到血浆蛋白(如 TBG、TTR、白蛋白)结合力异常的影响,在血浆蛋白异常时也可能会出现假性偏高或偏低^[24]。因此增强对遗传性 TBG 异常疾病的认识可以有效避免误诊、漏诊,减少对患者的不必要的实验室检查,或不适当的治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism [J]. *Physiol Rev*, 2014, 94 (2): 355-382. DOI: 10.1152/physrev.00030.2013.
- [2] Chakravarthy V, Ejaz S. Thyroxine-binding globulin deficiency [M/OL]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022 [2022-7-5]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544274/>.
- [3] Mori Y, Miura Y, Oiso Y, et al. Precise localization of the human thyroxine-binding globulin gene to chromosome Xq22.2 by fluorescence in situ hybridization [J]. *Hum Genet*, 1995, 96(4): 481-482. DOI: 10.1007/BF00191811.
- [4] Kambe F, Seo H, Mori Y, et al. An additional carbohydrate chain in the variant thyroxine-binding globulin-Gary (TBGAsn-96) impairs its secretion [J]. *Mol Endocrinol*, 1992, 6(3): 443-449. DOI: 10.1210/mend.6.3.1584218.
- [5] Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al. Endotext [M/OL]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc, 2000 [2023-4-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278943/>.
- [6] Oppenheimer JH. Role of plasma proteins in the binding, distribution and metabolism of the thyroid hormones [J]. *N Engl J Med*, 1968, 278(21): 1153-1162. DOI: 10.1056/NEJM196805232782107.
- [7] Pemberton PA, Stein PE, Pepys MB, et al. Hormone binding globulins undergo serpin conformational change in inflammation [J]. *Nature*, 1988, 336(6196): 257-258. DOI: 10.1038/336257a0.
- [8] Refetoff S. Inherited thyroxine-binding globulin abnormalities in man [J]. *Endocr Rev*, 1989, 10(3): 275-293. DOI: 10.1210/edrv-10-3-275.
- [9] den Dunnen JT, Dagleish R, Maglott DR, et al. HGVS recommendations for the description of sequence variants; 2016 update [J]. *Hum Mutat*, 2016, 37(6): 564-569. DOI: 10.1002/humu.22981.

(下转第 256 页)

- [4] Kelly D, Khan SQ, Thompson M, et al. Plasma tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-9: novel indicators of left ventricular remodelling and prognosis after acute myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 2008, 29 (17) : 2116-2124. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehn315.
- [5] Chiu PF, Su SL, Tsai CC, et al. Cyclophilin A and CD147 associate with progression of diabetic nephropathy[J]. *Free Radic Res*, 2018, 52 (11-12) : 1456-1463. DOI: 10. 1080/10715762. 2018. 1523545.
- [6] Hassanzadeh-Makouei R, Razi B, Aslani S, et al. The association between matrix metallo-proteinases-9 (MMP-9) gene family polymorphisms and risk of coronary artery disease (CAD) : a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1) : 232. DOI: 10. 1186/s12872-020-01510-4.
- [7] Xie Y, Wang Y, Ding H, et al. Highly glycosylated CD147 promotes hemorrhagic transformation after rt-PA treatment in diabetes; a novel therapeutic target? [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1) : 72. DOI: 10. 1186/s12974-019-1460-1.
- [8] Bao W, Min D, Twigg SM, et al. Monocyte CD147 is induced by advanced glycation end products and high glucose concentration: possible role in diabetic complications[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2010, 299 (5) : 1212-1219. DOI: 10. 1152/ajpcell. 00228. 2010.
- [9] 方福生, 王宁, 刘星宇, 等. 北京地区老年男性 2 型糖尿病患者血糖波动与随访期糖化血红蛋白的相关性分析[J]. *中华内科杂志*, 2022, 61 (11) : 1234-1238. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112138-20220124-00076.
- [10] Wu N, Shen H, Liu H, et al. Acute blood glucose fluctuation enhances rat aorta endothelial cell apoptosis, oxidative stress and pro-inflammatory cytokine expression in vivo[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15 (1) : 109. DOI: 10. 1186/s12933-016-0427-0.
- [11] Abu El-Asrar AM, Ahmad A, Alam K, et al. Extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) is a potential biomarker of angiogenesis in proliferative diabetic retinopathy [J]. *Acta Ophthalmol*, 2017, 95 (7) : 697-704. DOI: 10. 1111/aos. 13284.
- [12] Opendakker G, Abu El-Asrar A. Metalloproteinases mediate diabetes-induced retinal neuropathy and vasculopathy[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76 (16) : 3157-3166. DOI: 10. 1007/s00018-019-03177-3.
- [13] Bautista FP, Jasul G Jr, Dampil OA. Insulin resistance and β -Cell function of Lean versus overweight or obese Filipino patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus[J]. *J ASEAN Fed Endocr Soc*, 2019, 34 (2) : 164-170. DOI: 10. 15605/jafes. 034. 02. 07.
- [14] Zhang L, Zhao S, Zhu Y. Long noncoding RNA growth arrest-specific transcript 5 alleviates renal fibrosis in diabetic nephropathy by downregulating matrix metalloproteinase 9 through recruitment of enhancer of zeste homolog 2 [J]. *FASEB J*, 2020, 34 (2) : 2703-2714. DOI: 10. 1096/fj. 201901380RR.
- [15] Zhang J, He X, Zhang L, et al. Association of severe hypoglycemia with all-cause mortality and complication risks among patients with type 2 diabetes mellitus in China[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, 170: 108493. DOI: 10. 1016/j. diabres. 2020. 108493.
- [16] Jiao XM, Zhang XG, Xu XU, et al. Blood glucose fluctuation aggravates lower extremity vascular disease in type 2 diabetes[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18 (14) : 2025-2030. (收稿日期: 2022-05-24)

(上接第 224 页)

- [10] Mori Y, Miura Y, Takeuchi H, et al. Gene amplification as a cause of inherited thyroxine-binding globulin excess in two Japanese families [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80 (12) : 3758-3762. DOI: 10. 1210/jcem. 80. 12. 8530630.
- [11] Pappa T, Ferrara AM, Refetoff S. Inherited defects of thyroxine-binding proteins [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2015, 29 (5) : 735-747. DOI: 10. 1016/j. beam. 2015. 09. 002.
- [12] Reutrakul S, Janssen OE, Refetoff S. Three novel mutations causing complete T(4)-binding globulin deficiency[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86 (10) : 5039-5044. DOI: 10. 1210/jcem. 86. 10. 7916.
- [13] Gomes-Lima CJ, Maciel AAFL, Andrade MO, et al. Thyroxine-binding globulin deficiency due to a novel SERPINA7 mutation: clinical characterization, analysis of X-chromosome inactivation pattern and protein structural modeling[J]. *Gene*, 2018, 666: 58-63. DOI: 10. 1016/j. gene. 2018. 05. 018.
- [14] Waltz MR, Pullman TN, Takeda K, et al. Molecular basis for the properties of the thyroxine-binding globulin-slow variant in American blacks [J]. *J Endocrinol Invest*, 1990, 13 (4) : 343-349. DOI: 10. 1007/BF03349576.
- [15] Janssen OE, Chen B, Büttner C, et al. Molecular and structural characterization of the heat-resistant thyroxine-binding globulin-Chicago[J]. *J Biol Chem*, 1995, 270 (47) : 28234-28238. DOI: 10. 1074/jbc. 270. 47. 28234.
- [16] Hengeveld RCC, Albersen M, Hadders MAH, et al. A newborn falsely suspected of congenital hypothyroidism due to mutated thyroxine-binding globulin with low binding affinity[J]. *Horm Res Paediatr*, 2021, 94 (1-2) : 76-80. DOI: 10. 1159/000516691.
- [17] Janssen OE, Astner ST, Grasberger H, et al. Identification of thyroxine-binding globulin-San diego in a family from Houston and its characterization by in vitro expression using xenopus oocytes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85 (1) : 368-372. DOI: 10. 1210/jcem. 85. 1. 6317.
- [18] Fang Y, Chen H, Chen Q, et al. Compound hemizygous variants in SERPINA7 gene cause thyroxine-binding globulin deficiency[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2021, 9 (2) : e1571. DOI: 10. 1002/mgg3. 1571.
- [19] 方燕兰, 王春林, 梁黎. 部分性甲状腺激素结合球蛋白缺乏症二例并文献复习[J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54 (6) : 428-432. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2016. 06. 008.
- [20] 王斐, 全会标, 纪群, 等. 完全性甲状腺结合球蛋白缺乏症家系三例及文献复习[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37 (7) : 653-656. DOI: 10. 3760/cma. j. cn311282-20200906-00618.
- [21] Mannavola D, Vannucchi G, Fugazzola L, et al. TBG deficiency: description of two novel mutations associated with complete TBG deficiency and review of the literature[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2006, 84 (10) : 864-871. DOI: 10. 1007/s00109-006-0078-9.
- [22] Soheilipour F, Fazilaty H, Jesmi F, et al. First report of inherited thyroxine-binding globulin deficiency in Iran caused by a known de novo mutation in SERPINA7 [J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2016, 8: 13-16. DOI: 10. 1016/j. ymgmr. 2016. 06. 001.
- [23] Connelly KJ, Pierce MJ, Hanna C, et al. Detecting congenital central hypothyroidism by newborn screening: difficulty in distinguishing from congenital thyroxine-binding globulin deficiency [J]. *Horm Res Paediatr*, 2017, 88 (5) : 331-338. DOI: 10. 1159/000479367.
- [24] 李洋, 滕卫平, 滕晓春. 看懂甲状腺功能化验单: 甲状腺功能指标异常的临床解析[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36 (5) : 448-452. DOI: 10. 3760/cma. j. cn311282-20190617-00232. (收稿日期: 2022-03-10)