

## · 综述 ·

## 遗传性血色病所致内分泌功能异常的研究进展

吴晗<sup>1</sup> 于淼<sup>2</sup> 贾黎静<sup>1</sup> 肖诚<sup>2</sup>

<sup>1</sup>暨南大学第二临床医学院 南方科技大学第一附属医院 深圳市人民医院内分泌科, 深圳 518020; <sup>2</sup>中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院内分泌科 国家卫生健康委员会内分泌重点实验室, 北京 100730

通信作者: 于淼, Email: yumiao\_lisa@pumch. cams. cn

**【摘要】** 遗传性血色病是一类遗传性疾病, 是由于基因突变导致铁代谢异常, 铁在组织器官中过量沉积, 从而造成多种器官功能障碍。该病起病隐匿、误诊误治率高, 其所致的多种内分泌功能异常不容忽视。遗传性血色病导致的糖尿病、性腺功能减退、骨质疏松症相对常见, 肾上腺、甲状腺及甲状旁腺等腺体功能异常少有报道。内分泌科医师也应认识、掌握该类疾病, 从而早期诊断并正确管理该类患者, 尽可能延缓不可逆的器官功能障碍的发生。

**【关键词】** 遗传性血色病; 糖尿病; 垂体功能减退; 骨质疏松症

**基金项目:** 国家重点研发计划 (2018YFC2001100, 2016YFC0901500); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程资助项目 (CIFMS2017-I2M-1-008)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20221211-12028

**Research advances in endocrinopathies caused by hereditary haemochromatosis** Wu Han<sup>1</sup>, Yu Miao<sup>2</sup>, Jia Lijing<sup>1</sup>, Xiao Cheng<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Department of Endocrinology, Shenzhen People's Hospital, the Second Clinical Medical College of Jinan University, the First Affiliated Hospital of Southern University of Science and Technology, Shenzhen 518020, China; <sup>2</sup>Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology, National Health Commission, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Yu Miao, Email: yumiao\_lisa@pumch. cams. cn

**【Abstract】** Hereditary haemochromatosis (HH) is a rare inherited metabolic disorder caused by gene mutation, which leads to abnormal iron metabolism and systemic iron overload, eventually resulting in multiple organ dysfunction. A variety of endocrine dysfunction caused by HH cannot be ignored. Diabetes, hypogonadism, and osteoporosis caused by HH are relatively common, and abnormalities of adrenal glands, thyroid glands, and parathyroid glands are rarely reported. Endocrinologists should have a better understanding of HH to diagnose and treat this disorder earlier and more accurately, thereby delaying the occurrence of irreversible organ dysfunction as much as possible.

**【Keywords】** Hereditary hemochromatosis; Diabetes; Hypopituitarism; Osteoporosis

**Fund program:** National Key Research and Development Program of China (2018YFC2001100, 2016YFC0901500); Chinese Academy of Medical Sciences Innovation Fund for Medical Sciences (CIFMS2017- I2M-1-008)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20221211-12028

遗传性血色病 (hereditary hemochromatosis, HH) 是一类常染色体遗传性疾病, 是由于基因突变导致铁代谢异常, 铁在组织器官中过量沉积, 从而造成的多种器官功能障碍<sup>[1]</sup>。该病起病隐匿, 可致多种内分泌功能异常, 其中糖尿病、性腺功能减退相对常见<sup>[2]</sup>。国内对 HH 所致的内分泌疾病认识不足,

仅少数个案报道。因此, 本文就 HH 所致内分泌功能异常的研究进展作一综述, 以期加深广大内分泌医师对该类疾病的认识。

## 1 遗传性血色病

1.1 发病率 HH 好发于白种人, 以 1 型 HH 多见。欧洲成人 HH 患者中, 80% 以上的患者携带 *HFE* 基

因 p. C282Y 纯合型突变(1 型 HH);在青少年血色病(2 型 HH)患者中广泛分布了 *HJV* 基因 G320V 突变<sup>[3-4]</sup>。p. C282Y 纯合型突变的 HH 在欧洲的患病率有所不同,在爱尔兰约为 1/83,在南欧约 1/2 500<sup>[3]</sup>。但是,关于亚洲人 HH 发病率及基因诊断分型数据较少。

**1.2 发病机制** HH 是由于参与铁代谢的特定基因发生突变,而导致铁调素的缺乏(铁调素合成障碍或铁调素与铁转运蛋白结合能力缺失)及铁代谢的异常<sup>[5]</sup>。铁调素是一种由肝脏产生的肽类激素,在机体内铁平衡的调节中起到负性调节的作用。铁调素可以与细胞膜上唯一外向转运铁元素的铁转运蛋白(也称铁泵蛋白,ferroportin,FPN)结合,诱导细胞通过内吞作用下调 FPN 数量,从而导致肠道铁吸收能力下降,以及巨噬细胞向循环中释放铁的减少<sup>[6]</sup>。因此,铁调素缺乏会导致机体铁过载,铁在组织器官中过量沉积。

**1.3 分型及临床表现** 根据发病年龄、临床表现、致病基因及遗传方式的不同,将 HH 分为 4 型<sup>[7]</sup>,见表 1。HH 起病隐匿,症状多出现于几年甚至几十年后,多数患者在疾病晚期及并发症出现时才被诊断<sup>[8]</sup>。该病男性患者的外显率高于女性患者。因遗传方式的不同,HH 患者的临床表现差异较大。患者可仅有轻度生化异常、乏力,亦可出现严重的器官功能障碍,如心肌病、肝硬化及肝细胞癌等。2 型 HH 患者铁调素几乎完全缺失,血清铁水平显著增高,铁在组织器官中沉积速度快。因此,患者发病年龄小、临床表现严重<sup>[9]</sup>。

**1.4 诊断** 因为既往未诊断的 HH 可最终导致心脏、肝脏和多个内分泌器官出现衰竭,所以如果患者有以下 2 个或多个体征和症状,则临床医生应怀疑存在 HH 的可能性,并进行必要的检查:(1)不明原因的肝功能异常、慢性肝脏疾病或肝硬化。(2)伴或不伴心力衰竭或传导障碍的心脏增大。(3)糖尿病。(4)性腺功能减退症。(5)皮肤色素

沉着过度。(6)不明原因的疲乏。(7)关节病,尤其累及第二和第三掌指关节。(8)铁过载阳性家族史。当患者转铁蛋白饱和度(transferrin saturation, TS)大于 45%,男性和绝经后女性血清铁蛋白(serum ferritin, SF)水平大于 300  $\mu\text{g/L}$ ,绝经前女性 SF 水平大于 200  $\mu\text{g/L}$  时需疑诊 HH。肝活检可评估肝脏铁浓度及肝脏受累程度,起初被用于确诊 HH。但目前更多的依赖无创方法,采用增强磁共振成像(MRI)评估心脏、肝脏、胰腺等器官铁过载程度,再通过基因检测来做出基因诊断<sup>[10]</sup>。在 HH 的鉴别诊断方面,TS 有重要作用。在 HH 患者中,TS 通常是升高的。如果患者 SF 明显升高,但 TS 正常或下降,需与缺氧、炎症、感染以及肥胖、脂肪肝等代谢性疾病相鉴别。

## 2 遗传性血色病所致的内分泌功能异常

HH 可继发多种内分泌疾病,以糖尿病、性腺功能减退为主。由于所报道的研究样本量小及存在基因型差异等原因,相同内分泌疾病的患病率存在较大的差异。

**2.1 胰腺** HH 患者胰腺受累可继发糖耐量异常或糖尿病的发生<sup>[11]</sup>。HH 所继发的糖尿病属于特殊类型糖尿病,因在疾病晚期患者常出现肝硬化、糖尿病和皮肤色素沉着三联征,故过去将 HH 所致糖尿病称为“青铜色糖尿病”<sup>[12]</sup>。目前,将其归为胰腺外分泌疾病所致的糖尿病,即 3c 型糖尿病<sup>[13-16]</sup>。在欧洲,HH 所致糖尿病更多见于 1 型和 2 型 HH,早期研究报道其患病率超过 50%<sup>[17]</sup>。由于 HH 的早期诊断和治疗,目前其患病率已经低于 30%。但在我国,由于诊断及治疗的延迟及基因型的差异,绝大多数患者在诊断时即伴随有糖尿病的发生。

HH 致糖尿病的发病机制尚未明确,目前公认的主要机制包括胰岛素分泌缺陷和继发于肝脏损害的胰岛素抵抗<sup>[18]</sup>。肥胖和(或)遗传倾向可增加其发生风险。胰腺铁沉积引起胰岛  $\beta$  细胞氧化应激

表 1 HH 分型

分型	基因	蛋白	遗传方式	发病年龄	临床表现	TS	铁调素
1 型	<i>HFE</i>	遗传性血色病蛋白	AR	成年	肝脏、心脏、胰腺等实质器官铁沉积	升高	降低
2A 型	<i>HJV(HFE2)</i>	铁调素调节蛋白	AR	儿童或青少年	进展迅速,性腺功能减退、心肌病等	升高	降低
2B 型	<i>HAMP</i>	铁调素	AR	儿童或青少年	进展迅速,性腺功能减退、心肌病等	升高	缺失
3 型	<i>TFR2</i>	转铁蛋白受体 2	AR	青年或成年	肝脏、心脏、胰腺等实质器官铁沉积	升高	降低
4A 型	<i>FPN/SLC40A1</i>	膜铁转运蛋白	AD	成年	功能缺失的突变;网状内皮系统铁沉积	正常	升高
4B 型	<i>FPN/SLC40A1</i>	膜铁转运蛋白	AD	成年	功能增加的突变;实质器官铁沉积	升高	升高

注:HH;遗传性血色病;TS;转铁蛋白饱和度;AD;常染色体显性遗传;AR;常染色体隐性遗传

增加,从而导致胰岛  $\beta$  细胞凋亡、胰岛素分泌不足<sup>[19]</sup>。由于肝脏铁过载,肝脏对胰岛素抵抗增加,也加速了糖尿病的发生。HH 所致糖尿病患者影像学可表现为胰腺铁过载,患者起病时的血清 C 肽水平低,胰岛自身抗体阴性。与早期 2 型糖尿病不同,HH 患者胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素的量远不足以满足其对胰岛素的需求,意味着铁过量沉积所致的  $\beta$  细胞破坏是发病的关键机制。胰岛素抵抗虽然不是 HH 所致糖尿病的主要发病机制,但却加速了糖耐量异常发展为糖尿病的进程。因此,该类患者的血糖控制情况更差,微血管并发症发生率更高<sup>[13]</sup>,应更早的起始外源性胰岛素制剂注射治疗。同时,也需关注患者有无吸收不良、腹胀及脂肪泻等胰腺外分泌功能不足的发生。

放血治疗对 HH 所致糖尿病的治疗效果存在较大差异。对于疾病早期未出现其他并发症及器官损害的患者,经放血治疗后,胰岛素剂量可逐渐减量甚至停用。但对于大部分患者来说,外源性胰岛素需终身使用。

**2.2 性腺及垂体** 性腺功能减退在 HH 患者中较为常见,尤其是在 2 型 HH 中,几乎所有的患者均有性腺功能减退的发生。其病因涉及多种因素,直接因素包括垂体铁过载、睾丸内铁沉积,间接因素包括糖尿病及肝硬化等<sup>[20]</sup>。铁沉积多发生在垂体前叶,后叶受累者罕见。性腺功能减退主要继发于垂体促性腺激素细胞中铁沉积过量所致的促性腺激素分泌减少,即低促性腺激素性性腺功能减退症。低促性腺激素性性腺功能减退症通常是孤立的,但也可合并其他激素分泌异常<sup>[21]</sup>。由于垂体铁过载,HH 患者基础促性腺激素浓度低,且经促性腺激素释放激素激动剂刺激后,卵泡刺激素和黄体生成素仍无反应,垂体 MRI 可有铁过载影像学表现。

男性患者常见的症状为体毛减少,性欲减退和勃起功能障碍,甚至出现不同程度的睾丸萎缩。女性表现为继发性闭经,性欲减低和不孕。伴有性腺功能减退症的年轻 HH 患者,可采取祛铁治疗联合促性腺激素或性激素替代治疗。

**2.3 骨质疏松** HH 可导致骨量减少或骨质疏松,使患者骨折发生风险增高,主要与性腺功能减退以及铁过载程度有关。1 型 HH 患者骨质疏松症的发生率为 25%~79%<sup>[22]</sup>。骨形成不足和骨吸收过度通常是 HH 患者发生骨质疏松症的原因。铁过载可抑制成骨细胞活性,诱导成骨细胞凋亡。同时,铁

过载可抑制成骨细胞的自噬,而自噬发挥了细胞保护作用,抑制自噬显著加重了铁过载诱导的成骨细胞凋亡。过量的铁可诱导 NADPH 氧化酶 4 的表达和活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生,抑制自噬也会增加 ROS 的形成,加剧细胞凋亡。因此,维持自噬和增加抗氧化活性来清除细胞内过量 ROS,可能是治疗铁过载诱导的骨质疏松症的潜在方法<sup>[23]</sup>。但以上过程并不直接影响骨吸收,当合并性腺功能减退时,破骨细胞对甲状旁腺素的敏感性增加,骨吸收增强且骨形成受到抑制<sup>[24]</sup>。研究表明,铁蛋白及其亚铁氧化酶活性对钙化具有抑制作用,并以剂量依赖性的方式下调碱性磷酸酶、骨钙素和核心结合因子- $\alpha 1$  钙化<sup>[25]</sup>。此外,伴有性腺功能减退的 HH 患者血清 25-羟基维生素 D 浓度较低,并且与铁积累的严重程度相关。由于 2 型 HH 患者铁过载发生迅速、程度严重,且常合并性腺功能减退,故 2 型 HH 患者几乎均发生骨质疏松<sup>[8]</sup>。

**2.4 甲状腺及肾上腺** HH 患者甲状腺及肾上腺受累者少见,其可能的机制为垂体促甲状腺激素细胞或促肾上腺皮质激素细胞铁沉积所继发的甲状腺或肾上腺功能减退;或是由于铁在甲状腺或肾上腺中沉积,进而引起腺体破坏所致的原发性腺体功能异常。虽然过多的铁可在垂体的多种内分泌细胞中沉积,但其在促性腺激素细胞中沉积更为常见<sup>[2]</sup>。与自身免疫性甲状腺炎不同的是,HH 所致的甲状腺功能异常通常不伴有高滴度的甲状腺自身抗体的产生。

**2.5 甲状旁腺** 少有 HH 所致甲状旁腺功能减退症的病例报道,其发病机制与铁在甲状旁腺沉积引起的腺体浸润性破坏有关。

### 3 遗传性血色病及内分泌功能异常的治疗

对于有症状的患者、存在终末器官损伤的患者及 SF 水平和(或)TS 进行性升高的 HH 患者,推荐静脉放血治疗或铁螯合治疗,同时治疗合并症<sup>[8]</sup>。对其所致的内分泌功能障碍应予以相应的激素替代治疗。放血治疗仍是血色病患者的主要治疗方法。在 HH 确诊后,应由血液科医生根据患者 SF 的水平及器官受损严重程度为患者制定治疗方案。在祛铁治疗过程中,应每月检查一次 SF 水平,直到达到目标水平 50~100  $\mu\text{g/L}$ <sup>[7]</sup>。同时,在治疗过程中应密切关注受累脏器功能恢复情况,警惕新出现的系统损害。对于已经存在肝硬化的患者,应密切监测肿瘤标志物及肝影像学变化,警惕肝癌的发



生。研究表明,放血治疗可延缓 HH 器官功能障碍的进展。早期诊断和治疗 HH,对改善胰岛素的分泌及性腺功能的恢复亦有一定的帮助。但对于年龄较大、病程较长的 HH 患者,器官功能的损伤则不可逆转<sup>[26]</sup>。HH 患者预后的关键因素为诊断时是否存在不可逆的器官功能损害。对于不合并严重器官功能障碍的患者生存率与普通人群无明显差异,但对于诊断时即存在重要器官不可逆的损害时,HH 患者的生存率明显下降。因此,在 HH 诊断后,需评价患者各系统受累情况,并早期有针对性的治疗。同时,应对 HH 患者的一级亲属进行筛查,从而在不可逆的器官损伤发生之前进行早期诊断。

#### 4 总结与展望

HH 可引起多种内分泌功能异常,对于内分泌功能障碍伴 SF 及 TS 明显升高的患者,需考虑 HH 的可能。内分泌科医师也应掌握该类疾病,从而早期诊断并正确治疗 HH,尽可能延缓不可逆的器官功能障碍的发生。未来需要进行前瞻性、多中心、队列研究和动物实验,以加深对 HH 所致内分泌功能异常发病机制的了解。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] Olynyk JK, Ramm GA. Hemochromatosis [J]. N Engl J Med, 2022, 387 (23): 2159-2170. DOI: 10. 1056/NEJMra2119758.
- [2] Pelusi C, Gasparini DI, Bianchi N, et al. Endocrine dysfunction in hereditary hemochromatosis [J]. J Endocrinol Invest, 2016, 39 (8): 837-847. DOI: 10. 1007/s40618-016-0451-7.
- [3] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on haemochromatosis [J]. J Hepatol, 2022, 77 (2): 479-502. DOI: 10. 1016/j. jhep. 2022. 03. 033.
- [4] Takami A, Tatsumi Y, Sakai K, et al. Juvenile hemochromatosis: a case report and review of the literature [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2020, 13 (8): 195. DOI: 10. 3390/ph13080195.
- [5] Powell LW, Seckington RC, Deugnier Y. Haemochromatosis [J]. Lancet, 2016, 388 (10045): 706-716. DOI: 10. 1016/S0140-6736 (15)01315-X.
- [6] 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. DOI: 10. 1007/s12185-017-2365-3.
- [7] Girelli D, Busti F, Brissot P, et al. Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society [J]. Blood, 2022, 139 (20): 3018-3029. DOI: 10. 1182/blood. 2021011338.
- [8] Griffiths WJH, Besser M, Bowden DJ, et al. Juvenile haemochromatosis [J]. Lancet Child Adolesc Health, 2021, 5 (7): 524-530. DOI: 10. 1016/S2352-4642 (20) 30392-8.
- [9] Brissot P, Pietrangeli A, Adams PC, et al. Haemochromatosis [J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4: 18016. DOI: 10. 1038/nrdp. 2018. 16.
- [10] Kowdley KV, Brown KE, Ahn J, et al. ACG clinical guideline: hereditary hemochromatosis [J]. Am J Gastroenterol, 2019, 114 (8): 1202-1218. DOI: 10. 14309/ajg. 0000000000000315.
- [11] Wu H, Yu M, Xiao C, et al. Clinical characteristics of endocrinopathies in Chinese patients with hereditary haemochromatosis [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2021, 37 (4): e3448. DOI: 10. 1002/dmrr. 3448.
- [12] Aregbesola A, Voutilainen S, Virtanen JK, et al. Body iron stores and the risk of type 2 diabetes in middle-aged men [J]. Eur J Endocrinol, 2013, 169 (2): 247-253. DOI: 10. 1530/EJE-13-0145.
- [13] Woodmansey C, McGovern AP, McCullough KA, et al. Incidence, demographics, and clinical characteristics of diabetes of the exocrine pancreas (Type 3c): a retrospective cohort study [J]. Diabetes Care, 2017, 40 (11): 1486-1493. DOI: 10. 2337/dc17-0542.
- [14] Andersen DK, Korc M, Petersen GM, et al. Diabetes, pancreatogenic diabetes, and pancreatic cancer [J]. Diabetes, 2017, 66 (5): 1103-1110. DOI: 10. 2337/db16-1477.
- [15] ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 2. Classification and diagnosis of diabetes; standards of care in diabetes-2023 [J]. Diabetes Care, 2023, 46 (Suppl 1): S19-S40. DOI: 10. 2337/dc23-S002.
- [16] Wynne K, Devereaux B, Dornhorst A. Diabetes of the exocrine pancreas [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019, 34 (2): 346-354. DOI: 10. 1111/jgh. 14451.
- [17] Simcox JA, McClain DA. Iron and diabetes risk [J]. Cell Metab, 2013, 17 (3): 329-341. DOI: 10. 1016/j. cmet. 2013. 02. 007.
- [18] Creighton Mitchell T, McClain DA. Diabetes and hemochromatosis [J]. Curr Diab Rep, 2014, 14 (5): 488. DOI: 10. 1007/s11892-014-0488-y.
- [19] Barton JC, Acton RT. Diabetes in HFE hemochromatosis [J]. J Diabetes Res, 2017, 2017: 9826930. DOI: 10. 1155/2017/9826930.
- [20] McDermott JH, Walsh CH. Hypogonadism in hereditary hemochromatosis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90 (4): 2451-2455. DOI: 10. 1210/jc. 2004-0980.
- [21] El Osta R, Grandpre N, Monnin N, et al. Hypogonadotropic hypogonadism in men with hereditary hemochromatosis [J]. Basic Clin Androl, 2017, 27: 13. DOI: 10. 1186/s12610-017-0057-8.
- [22] Baschant U, Altamura S, Steele-Perkins P, et al. Iron effects versus metabolic alterations in hereditary hemochromatosis driven bone loss [J]. Trends Endocrinol Metab, 2022, 33 (9): 652-663. DOI: 10. 1016/j. tem. 2022. 06. 004.
- [23] Xu G, Li X, Zhu Z, et al. Iron overload induces apoptosis and cytoprotective autophagy regulated by ROS generation in Mc3t3-E1 cells [J]. Biol Trace Elem Res, 2021, 199 (10): 3781-3792. DOI: 10. 1007/s12011-020-02508-x.
- [24] Valenti L, Varenna M, Fracanzani AL, et al. Association between iron overload and osteoporosis in patients with hereditary hemochromatosis [J]. Osteoporos Int, 2009, 20 (4): 549-555. DOI: 10. 1007/s00198-008-0701-4.
- [25] Zarjou A, Jeney V, Arosio P, et al. Ferritin ferroxidase activity: a potent inhibitor of osteogenesis [J]. J Bone Min Res, 2010, 25 (1): 164-172. DOI: 10. 1359/jbmr. 091002.
- [26] Prabhu A, Cargill T, Roberts N, et al. Systematic review of the clinical outcomes of iron reduction in hereditary hemochromatosis [J]. Hepatology, 2020, 72 (4): 1469-1482. DOI: 10. 1002/hep. 31405.

(收稿日期: 2022-12-11)