

女性核型的不一致性为临床诊断 46,XX 男性综合征的重要依据^[6]。该患者 SRY 基因阳性,chrXp22.33 缺失 656 kb,说明 SRY 基因易位到 X 染色体的短臂上。SRY 基因编码性别决定区域 Y 蛋白,是人类性别决定的主要调控基因,其存在使胎儿具有双向分化潜能的生殖脊向睾丸方向发展^[7]。临床上,约 80% 的 46,XX 男性综合征由 X 染色体和 Y 染色体间的易位所致^[8],但也有部分患者 SRY 基因检测阴性,说明尚存在其他基因参与了人类的性别决定^[9]。

精子的发生和成熟是一个动态且持续的过程。SRY 基因通过直接调控 SOX9 的表达启动了一系列的基因网络^[10]。与男性精子发生密切相关的一系列基因(或功能模块)主要存在于 Y 染色体长臂^[11],因此 Y 染色体长臂的缺失将导致无精子症。

参考文献

- [1] ARAFAT M, HAR-VARDI I, HARLEV A, et al. Mutation in TDRD9 causes non-obstructive azoospermia in infertile men[J]. J Med Genet, 2017, 54(9): 633-639.
- [2] FLANNIGAN R, SCHLEGEL P N. Genetic diagnostics of male infertility in clinical practice[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2017, 44: 26-37.
- [3] RÖPKE A, TÜTTELMANN F. Mechanisms in endocrinology: aberrations of the X chromosome as cause of male infertility[J]. Eur J Endocrinol, 2017, 177(5): 249-259.

- [4] 郭应禄, 辛钟成, 金杰. 男性生殖医学[M]. 2 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2016: 123.
- [5] ERGUN-LONGMIRE B, VINCI G, ALONSO L, et al. Clinical, hormonal and cytogenetic evaluation of 46, XX males and review of the literature[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2005, 18(8): 739-748.
- [6] WU Q Y, LI N, LI W W, et al. Clinical, molecular and cytogenetic analysis of 46, XX testicular disorder of sex development with SRY-positive[J]. BMC Urol, 2014, 28(14): 70-74.
- [7] REDDY P P, PAPPENHAUSEN P R, SUH Y M, et al. XX sex reversal: molecular analysis of the SRY/ZFY regions[J]. J Urol, 1997, 158(3/2): 1305-1307.
- [8] GHIEH F, MITCHELL V, MANDON-PEPIN B, et al. Genetic defects in human azoospermia[J]. Basic Clin Androl, 2019, 29: 4.
- [9] YUE F G, ZHANG H G, XI Q, et al. Molecular cytogenetic analysis and genetic counseling: a case report of eight 46, XX males and a literature review[J]. Mol Cytogenet, 2019, 12(1): 1-6.
- [10] SHE Z Y, YANG W X. Sry and SoxE genes: how they participate in mammalian sex determination and gonadal development? [J]. Semin Cell Dev Biol, 2017, 63: 13-22.
- [11] MAAN A A, EALES J, AKBAROV A, et al. The Y chromosome: a blueprint for men's health? [J]. Eur J Hum Genet, 2017, 25(11): 1181-1188.

(收稿日期: 2020-03-25 修回日期: 2020-09-26)

• 案例分析 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2020. 24. 054

脱氢表雄酮在评估非 ACTH 依赖性库欣综合征患者肾上腺静脉取血选择性中的应用 1 例并文献复习

杨有强, 杨桂强, 李桃, 唐志浩, 李化升, 莫超艳

玉林市红十字会医院内分泌科, 广西玉林 537000

关键词: 脱氢表雄酮; 非促肾上腺皮质激素依赖性库欣综合征; 肾上腺静脉取血

中图分类号: R586.2

文献标志码: C

文章编号: 1672-9455(2020)24-3708-03

在原发性醛固酮增多症患者利用肾上腺静脉取血(AVS)进行分型诊断中,皮质醇(Cor)水平常用来计算选择指数(SI),评估选择性,验证插管是否成功^[1]。但非促肾上腺皮质激素(ACTH)依赖性库欣综合征患者功能侧分泌过多 Cor,可能抑制对侧 Cor 的分泌,使基于 Cor 水平评估的选择性可能不准确。目前,国内尚无相关文献报道如何判断非 ACTH 依赖性库欣综合征患者 AVS 置管是否成功。本文报道了 1 例非 ACTH 依赖性库欣综合征患者在行 AVS 判断功能性分泌时,基于脱氢表雄酮(DHEA)水平计算 SI,评估选择性,以探讨 DHEA 在 AVS 置管中的应用价值。

1 诊疗经过

1.1 临床资料 患者,女,49 岁,因“发现肾上腺肿物 3 d”入院。患者 3 d 前出现腰部胀痛,到当地医院就

诊,上腹部 CT 提示右肾上腺占位,为进一步治疗就诊于本院。既往无高血压及糖尿病史。入院查体:血压 116/81 mm Hg,心、肺、腹部查体均无明显异常。辅助检查结果:血常规、尿常规、肝肾功能、甲状腺功能、凝血功能均无异常;胸部 X 线片、心电图、腹部彩超、心脏彩超均正常;去甲肾上腺素、肾上腺素、多巴胺、24 h 尿香草扁桃酸、肾素-血管紧张素-醛固酮系统均正常。Cor 昼夜节律紊乱,见表 1。1 mg 过夜小剂量地塞米松抑制试验及 2 mg 小剂量地塞米松抑制试验结果显示,抑制后 Cor 水平均在 50.0 nmol/L 以上,见表 2;8 mg 大剂量地塞米松抑制试验结果显示,Cor 未抑制到 50% 以下,ACTH 抑制后小于 1.00 pmol/L,见表 3。肾上腺 CT 平扫+增强显示:平扫提示右肾上腺外侧支两个大小不等紧密相贴结节,较大者 15 mm×23 mm×19 mm;增强提示结节不均匀强

化,见图 1。

表 1 Cor 昼夜节律

项目	时间		
	8:00	16:00	0:00
Cor (nmol/L)	275.6	273.7	218.3
ACTH (pmol/L)	1.23	0.95	0.95

1.2 AVS

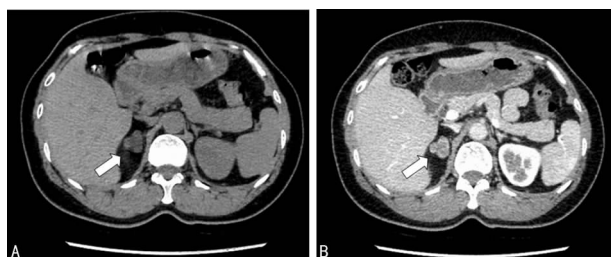
1.2.1 操作方法 在数字减影引导下下行 VAS,术前

表 2 小剂量地塞米松抑制试验

项目	1 mg 过夜小剂量地塞米松抑制试验		2 mg 小剂量地塞米松抑制试验		
	Cor(nmol/L)	ACTH(pmol/L)	Cor(nmol/L)	ACTH(pmol/L)	24 h 尿游离 Cor($\mu\text{g}/24\text{ h}$)
试验前	275.6	101.40	275.6	1.23	37.8
试验后	101.4	0.50	110.2	0.51	13.7

表 3 8 mg 大剂量地塞米松抑制试验

项目	Cor (nmol/L)	ACTH (pmol/L)	24 h 尿游离 Cor ($\mu\text{g}/24\text{ h}$)
试验前	275.6	1.23	37.8
试验后	173.1	0.55	23.2



注:A为肾上腺 CT 平扫结果,B为肾上腺 CT 增强结果;A、B中箭头所示为右肾上腺外侧支见两个大小不等紧密相贴结节。

图 1 肾上腺 CT 平扫+增强结果

表 4 Cor、ALD 及 DHEA 检测结果

标本类型	Cor(nmol/L)	ALD(pg/mL)	DHEA(ng/mL)
外周静脉血	173.3	778.27	1.70
右肾上腺静脉血	2 244.0	3 729.95	24.01
左肾上腺静脉血	272.0	2 897.00	18.05

1.2.2 判定方法 (1)计算 SI:基于 Cor 水平计算的 $SI_{\text{Cor}} = \text{左或右肾上腺静脉血 Cor}/\text{外周静脉血 Cor}$, 基于 DHEA 水平计算的 $SI_{\text{DHEA}} = \text{左或右肾上腺静脉血 DHEA}/\text{外周静脉血 DHEA}$, $SI > 2$ 提示插管成功。(2)计算侧化指数(LI):基于 ALD 水平计算的 $LI_{\text{ALD}} = (\text{优势侧肾上腺静脉血 Cor}/\text{优势侧肾上腺静脉血 ALD}) / (\text{非优势侧肾上腺静脉血 Cor}/\text{非优势侧肾上腺静脉血 ALD})$; 基于 DHEA 水平计算的 $LI_{\text{DHEA}} = (\text{优势侧肾上腺静脉血 Cor}/\text{优势侧肾上腺静脉血 DHEA}) / (\text{非优势侧肾上腺静脉血 Cor}/\text{非优势侧肾上腺静脉血 DHEA})$, $LI > 2.3$ 可诊断单侧功能腺瘤^[2]。

1 d 予以地塞米松片 0.5 mg,6 h 1 次口服,平卧 8 h,禁食过夜。术前 2 000 IU 肝素抗凝,在 8:30—10:00 进行手术,患者术前及术中始终取卧位。以右侧肘正中静脉为入路,分别插管至下腔静脉上段、右肾上腺静脉,左肾上腺静脉与膈下静脉共干、右心房内,采下腔静脉上段(外周静脉血)、右肾上腺静脉、左肾上腺静脉血分别检测 Cor、醛固酮(ALD)及 DHEA 水平,检测方法为化学发光法,检测结果见表 4。

1.2.3 结果 基于 Cor 水平计算的左侧 SI_{Cor} 为 1.57,右侧 SI_{Cor} 为 12.95,提示左侧未能插管成功;基于 DHEA 水平计算的左侧 SI_{DHEA} 为 10.62,右侧 SI_{DHEA} 为 14.12,提示双侧插管成功。基于 ALD 水平计算的 LI_{ALD} 为 6.4,基于 DHEA 水平计算的 LI_{DHEA} 为 6.2,均提示右侧为优势侧,右肾上腺占位为单侧肾上腺腺瘤。

1.3 诊断与治疗 经 AVS 证实该患者为右侧高功能肾上腺腺瘤所致的非 ACTH 依赖性库欣综合征。行单侧肾上腺及腺瘤切除术,术中取病理检查,结果提示肾上腺皮质腺瘤。术后肾上腺功能逐渐恢复正常。

2 讨论

AVS 是运用 Seldinger 技术穿刺股静脉,选择性插管至肾上腺静脉后采集标本,通过检测标本中某些指标来判断生理、病理学改变的一种介入检查方法,也是原发性醛固酮增多症分型诊断的金标准^[3]。近年来,有较多研究将 AVS 用于非 ACTH 依赖性库欣综合征合并双侧肾上腺占位的患者,以判别肾上腺高功能分泌占位,指导手术治疗^[4-5]。AVS 应用于原发性醛固酮增多症与非 ACTH 依赖性库欣综合征时的操作方法及流程基本相同,主要区别在于数据的判读。AVS 应用于原发性醛固酮增多症时,主要应用 Cor 水平计算 SI,在非 ACTH 刺激下 $SI > 2$ 提示插管成功;应用优势侧与非优势侧 Cor/ALD 的比值比作为 LI, $LI > 2$ 提示存在醛固酮高分泌,主要用来判定醛固酮瘤^[1]。但非 ACTH 依赖性库欣综合征患者优势侧过多分泌 Cor 可能抑制对侧 Cor 分泌,且术前 1 d 需行地塞米松抑制试验,导致对侧肾上腺静脉血 Cor 与外周静脉血 Cor 浓度梯度可能明显下降,无法按照 $SI > 2$ 的标准来判断插管是否成功。有研究建议术中采用骨性标志及血管走行对导管尖端定位的方法来判断插管是否成功^[6],但右肾上腺静脉的汇入角度和部位是不固定的,术中很难通过骨性标志判断

是否插管成功,所以这种方法被认为不够准确。

肾上腺皮质除了分泌 Cor、ALD 外,还分泌性激素,肾上腺髓质可分泌儿茶酚胺,故有研究尝试用 Cor 以外的激素水平来计算 SI,判断插管是否成功。如 CELOTTI 等^[7]发现,与 Cor 相比,17-羟孕酮和雄烯二酮在肾上腺静脉与下腔静脉血中有更高的浓度梯度,部分患者使用 Cor 水平计算的 SI<2 时,改用 17-羟孕酮和雄烯二酮水平计算的 SI 是 Cor 水平计算结果的 1.6~12.0 倍,因此 17-羟孕酮和雄烯二酮也可用于评估选择性,从而判断插管是否成功。GOUPIL 等^[8]也认为在非 ACTH 刺激下,甲氧基肾上腺素水平用于判断 AVS 是否成功的准确率较 Cor 更高,但检测甲氧基肾上腺素的价格较贵。LI 等^[9]发现,基于 DHEA 和雄烯二酮水平计算的 SI 比基于 Cor 水平计算的 SI 高 2~3 倍,其认为 DHEA 和雄烯二酮可用来评估 AVS 的选择性,特别是对于分泌过多 Cor 的肾上腺皮质腺瘤患者。ZHANG 等^[10]在 Cor 分泌正常的原发性醛固酮增多症患者中发现,左、右肾上腺静脉血 Cor 水平相差较大,导致基于 Cor 水平计算的 LI 偏高,改用雄烯二酮和 DHEA 水平计算后,这部分患者的 LI 下降至 2 以下,其认为雄烯二酮和 DHEA 在 Cor 正常或高 Cor 水平的患者中是评估偏侧化的理想指标。

综上所述,DHEA 水平可用于计算 SI,评估 AVS 的选择性,从而判断插管是否成功,同时 DHEA 水平用于计算 LI 可能也是更优的选择。

参考文献

[1] ROSSI G P, AUCHUS R J, BROWN M, et al. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism [J]. Hypertension, 2014, 63(1): 151-160.
 [2] YOUNG W F, HENDRICK D P, GEOFFREY B T, et al.

The clinical conundrum of corticotropin-independent autonomous cortisol secretion in patients with bilateral adrenal masses [J]. World J Surg, 2008, 32(5): 856-862.
 [3] 中华医学会内分泌学会肾上腺学组. 原发性醛固酮增多症诊断治疗的专家共识 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(3): 188-195.
 [4] ACHARYA R, DHIR M, BANDI R, et al. Outcomes of adrenal venous sampling in patients with bilateral adrenal masses and ACTH-independent Cushing's syndrome [J]. World J Surg, 2019, 43(2): 527-533.
 [5] 张雷, 李乐乐, 窦京涛, 等. 双侧肾上腺皮质醇瘤致库欣综合征的临床诊断与治疗 [J]. 解放军医学杂志, 2018, 43(7): 564-568.
 [6] BUILES-MONTANO, CARLOS E, VILLA-FRANCO C A, et al. Adrenal venous sampling in a patient with adrenal Cushing syndrome [J]. Colomb Med (Cali), 2015, 46(2): 84-87.
 [7] CELOTTI G, ANTONELLI G, MAIOLINO G, et al. Androstenedione and 17- α -hydroxyprogesterone are better indicators of adrenal vein sampling selectivity than cortisol [J]. Hypertension, 2017, 70(2): 342-346.
 [8] GOUPIL R, WOLLEY M, UNGERER J, et al. Use of plasma metanephrine to aid adrenal venous sampling in combined aldosterone and cortisol over-secretion [J]. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep, 2015, 2015: 150075.
 [9] LI H Y, ZHANG X B, SHEN S M, et al. Adrenal androgen measurement for assessing the selectivity of adrenal venous sampling in primary aldosteronism [J]. Steroids, 2018, 134: 16-21.
 [10] ZHANG W J, ZHU K, LI H Y, et al. The value of adrenal androgens for correcting cortisol lateralization in adrenal venous sampling in patients with normal cortisol secretion [J]. Int J Endocrinol, 2019, 2019: 2860810.

(收稿日期: 2020-03-20 修回日期: 2020-10-03)

• 案例分析 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2020.24.055

IgD λ + λ 双克隆型多发性骨髓瘤 1 例

白志瑶¹, 尹春琼¹, 包艳¹, 张葵², 顾小慧²

云南省曲靖市第二人民医院: 1. 检验科; 2. 血液科, 云南曲靖 655000

关键词: 免疫球蛋白 D; 双克隆; 多发性骨髓瘤

中图分类号: R733.3

文献标志码: C

文章编号: 1672-9455(2020)24-3710-03

多发性骨髓瘤(MM)是一种终末分化的浆细胞恶性克隆性疾病,因骨髓克隆性浆细胞浸润及外周血中出现单克隆免疫球蛋白(M 蛋白)或轻链而导致相关器官或组织损伤。MM 约占血液系统恶性肿瘤的 10%,我国发病率约为 1/100 000,以中、老年人居多^[1-2]。根据 MM 浆细胞分泌的免疫球蛋白(Ig)类型,可分为 IgG、IgA、IgD、IgE、IgM、轻链型、不分泌型及双克隆型,其中 IgG、IgA 和轻链型为主要类型,

患病率分别为 52%、21%、16%,而 IgD、IgE、IgM 和双克隆型的患病率<10%,约 3%的 MM 为不分泌型^[3]。国外报道 IgD 型 MM 约占全部 MM 的 1%~2%^[4],国内报道其约占全部 MM 的 3.0%~8.9%^[5]。IgD 型 MM 可以分为 IgD λ 型和 IgD κ 型,其中 λ 型约占 60%~95%^[6],而 IgD λ + λ 双克隆型 MM 在临床较为罕见。本院诊断了 1 例 IgD λ + λ 双克隆型 MM,现报道如下。