

# 17 $\alpha$ -羟化酶缺陷症致高血压、低血钾 1 例

彭宾宾<sup>1</sup>, 吴杰丽<sup>1</sup>, 杨国芳<sup>1</sup>, 杨越<sup>2</sup>, 杜晋花<sup>2</sup>, 屈艳玲<sup>1</sup>

1. 山西医科大学附属运城市中心医院心血管内科, 2. 内分泌科; 山西 运城 044000

**关键词:** 高血压; 低钾血症; 17 $\alpha$ -羟化酶缺陷症; 先天性肾上腺皮质增生症

先天性肾上腺皮质增生症 (congenital adrenall hyperplasia, CAH) 是由于皮质激素合成过程中所需酶的先天缺陷所致, 是一种常染色体隐性遗传病<sup>[1]</sup>。按已知缺陷酶的种类, 将 CAH 大致分为 6 个型: 21-羟化酶缺陷症 (21-hydroxylase deficiency, 21-OHD)、11 $\beta$ -羟化酶缺陷症 (11 $\beta$ -hydroxylase deficiency, 11 $\beta$ -OHD)、3 $\beta$ -羟类固醇脱氢酶缺陷症 (3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency, 3 $\beta$ -HSD)、17 $\alpha$ -羟化酶缺陷症 (17 $\alpha$ -hydroxylase deficiency, 17 $\alpha$ -OHD)、类固醇激素急性调节蛋白 (steroidogenic acute regulatory protein, StAR) 缺陷症及细胞色素 P450 氧化还原酶缺陷症 (cytochrome P450 oxidoreductase deficiency, PORD)。临床上较多见的为 21-OHD 和 11 $\beta$ -OHD, 17 $\alpha$ -OHD 则少见。17-OHD 临床主要表现为低肾素性高血压、低血钾、女性幼稚、原发性闭经及男性假两性畸形。Biglieri 等<sup>[2]</sup>于 1966 年首次对该疾病进行报道。目前, 全球约有 240 余例 17-OHD 个案被报道, 临床上漏诊率和误诊率高<sup>[3]</sup>。山西医科大学附属运城市中心医院心血管内科于 2024 年 3 月收治 1 例, 现报道如下。

## 1 临床资料

患者, 女性(社会性别), 35 岁, 未婚, 主因“发现血压高 13 年, 左眼视物模糊半月”于 2024 年 3 月 3 日入院。患者 2011 年因摔伤致左髌部骨折就诊于当地医院, 当时发现血压达 180/110 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 化验血钾低, 给予降压、补钾等治疗, 未进一步诊治; 半月前患者无明显诱因出现左眼视物模糊, 就诊于山西医科大学附属运城市中心医院眼科门诊, 测血压 170/100 mmHg, 行眼底造影检查显示: 左眼视网膜中央静脉阻塞(缺血型), 左眼黄斑水肿, 建议择期行眼底激光光凝治疗, 因需要控制血压, 转诊至心血管内科门诊, 目前口服螺内酯片(20 mg, 1 次/d)、硝苯地平控释片(30 mg, 1 次/d)降压治疗, 血压控制不佳, 波动于 135~

170/93~100 mmHg, 门诊查电解质: 血钾 2.56 mmol/L, 以“高血压、低钾血症”收住院。患者精神尚可, 食欲正常, 睡眠正常, 体重无明显变化, 大小便正常。

既往史: 2011 年 5 月因摔伤致左髌部骨折, 保守治疗。2012 年因无月经来潮就诊于西京医院生殖医学科, 当时行染色体检查为 46 XY, 完善相关检查后发现隐睾, 后行隐睾切除术。否认“糖尿病、冠心病、脑梗死”等病史。否认肝炎、结核、疟疾等传染病史。家族史: 父母非近亲结婚, 父母健康状况良好, 否认相关家族史。

体格检查: 体温 36.2 °C; 脉搏 79 次/min; 呼吸 20 次/min; 血压 150/96 mmHg(右); 155/93 mmHg(左); 体重 79 kg; 身高 173 cm; 体重指数 26.4 kg/m<sup>2</sup>; 双侧甲状腺未触及肿大, 双肺呼吸音清, 无啰音; 心率 79 次/min, 律齐, 未闻及杂音, 腹软, 肝脾肋下未触及, 无压痛及反跳痛; 双下肢无水肿; 颈部、腹部、四肢血管听诊未闻及杂音; 双侧乳房对称, 未发育, Tanner II 期, 无腋毛; 外阴呈幼稚型, 无阴毛, 大小阴唇不明显, Tanner I 期。

入院化验: 血常规、肝功能、肾功能、肌钙蛋白、氨基末端脑利钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、血沉、凝血系列、脑利钠肽、C 反应蛋白、血脂、糖化血红蛋白、甲状腺激素、甲状腺抗体三项、感染免疫、尿常规、便常规未见明显异常。其他及详细激素检验结果见表 1。

十二通道心电图(2024-03-03 14:28): 窦性心律; 正常心电图。超声心动图(2024-02-25 09:22): 左心室顺应性减低, 二尖瓣少量反流, 三尖瓣少量反流, 射血分数 60%。腹部彩超(2024-03-04 08:22): 脂肪肝。甲状腺彩超(2024-03-04 08:24): 甲状腺实质回声欠均匀, 甲状腺右侧叶囊性结节[中国版甲状腺影像报告与数据系统(Chinese Thyroid Imaging Reporting and Data System, C-TI RADS) 2 类]。颈部血管彩超(2024-03-04 08:51): 右侧锁骨下动脉斑块。子宫附件彩超(2024-03-04 09:41): 子宫及双侧卵巢小于正常(痕迹子宫)。肾上腺 CT 平扫+增强(2024-03-05 15:24): 双侧肾上腺结节; 肝小囊肿, 见图 1。骨密度测定(2024-03-06 11:14): 骨质疏松。T 值: 颈部-2.6, Wards 三角-3.0, 全部-3.4。垂体磁共振平扫(2024-03-07 17:42): 垂体形态饱满; 双侧大脑半球白质病变。

患者2011年骨折后发现血压高、血钾低,予以口服螺内酯片治疗至今,补钾、降压效果差,未进一步寻找高血压、低血钾原因;2012年于西京医院染色体检查为46 XY,并行隐睾切除术。该患者临床表现为高血压、低血钾合并性腺发育异常,化验提示睾酮低、孕酮高、黄体生成素高、卵泡刺激素高,促肾上腺皮质激素高,肾上腺CT提示肾上腺增生;骨密度测定结果显示骨质疏松,因此高度怀疑患者可能患有先天性肾上腺皮质增生症。将血标本送至太原金域临床检验所行

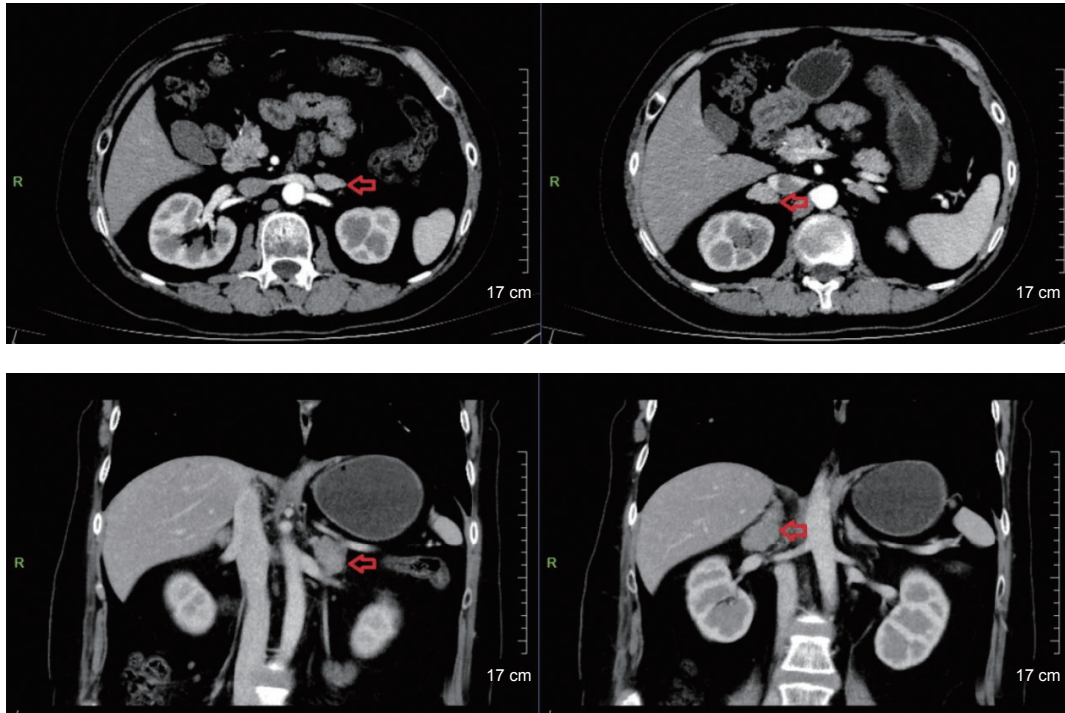
相关激素检查,结果回报提示17-OHD(图2),同时完善该患者基因检测,结果回报提示细胞色素P450家族17亚家族A成员1(cytochrome P450 family 17 subfamily A member 1, *CYP17A1*)基因变异(表2、图3)。

综合上述化验、检查、基因检测结果,最终诊断为:(1)先天性肾上腺皮质增生症;①17-OHD;②高血压3级(极高危);③低钾血症;④肾上腺结节性增生;(2)左眼视网膜中央静脉阻塞(缺血型);(3)右锁骨下动脉斑块;(4)骨质疏松;(5)左髌关节陈旧性骨折。

表1 实验室检验结果及相应参考范围

项目	单位	检验结果	参考值范围
血钾	mmol/L	2.56	3.5~5.5
24 h尿钾	mmol/L	32.32	25~125
血清促肾上腺皮质激素	pg/mL	153.40	7.2~63.3
血浆皮质醇测定(08:00)	nmol/L	264.30	171~536
血浆皮质醇测定(16:00)	nmol/L	199.50	64~327
血浆皮质醇测定(00:00)	nmol/L	54.62	85~268
血管紧张素 II	pg/mL	34.09	仰卧位28.2~52.2 直立位55.3~115.3
血管紧张素 I	μg/(L·h)	0.64	仰卧位0.05~0.79 直立位0.93~6.56
醛固酮	ng/dL	1.26	仰卧位2.9~24.0 直立位3.1~35.1
血浆肾素活性	mU/L	2.27	仰卧位3.01~40.92 直立位4.68~47.60
醛固酮/肾素比值	(ng·dL <sup>-1</sup> )/(μg·L <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> )	4.55	
黄体生成素	U/L	32.30	卵泡期2.4~12.6 排卵期14.0~95.6 黄体期1.0~11.4 绝经期≤58.5
雌二醇	pmol/L	18.40	卵泡期45.4~854 排卵期151~1 461 黄体期81.9~1 251 绝经期18.4~201 孕期前3个月789~15 781
卵泡刺激素	U/L	152.00	卵泡期3.5~12.5 排卵期4.7~21.5 黄体期1.7~7.7 绝经期≤134.8
孕酮	nmol/L	50.00	卵泡期0.18~2.84 排卵期0.385~38.1 黄体期5.82~75.9 绝经期0.3~2.5 孕早期36~150 孕中期52.6~158.7 孕晚期195~642.6
泌乳素	ng/mL	31.00	3.34~26.72
睾酮	nmol/L	0.09	0~2.9
25羟维生素D	ng/mL	6.30	>30
生长激素	ng/mL	1.84	0.126~9.88
甲状旁腺激素	pg/mL	79.10	12~88

注:血清促肾上腺皮质激素1 pg/mL=0.22 pmol/L;醛固酮1 ng/dL=27.7 pmol/L;泌乳素1 ng/mL=21.2 mU/L;25羟维生素D 1 ng/mL=2.5 nmol/L;生长激素1 ng/mL=3 mU/L;甲状旁腺激素1 pg/mL=0.11 pmol/L。



注:红色箭头所指为双侧肾上腺结节。

图1 双侧肾上腺结节

治疗上,使用小剂量糖皮质激素替代治疗可以抑制促肾上腺皮质激素的过量分泌,从而减少脱氧皮质酮,从而达到纠正高血压及低血钾的目的,因此给予醋酸地塞米松片 0.75 mg, 1次/d 激素替代治疗,碳酸钙胶囊 0.5 g, 1次/d, 维生素 D<sub>2</sub> 软胶囊 0.125 mg, 1次/d 治疗骨质疏松, 3 d 后复查电解质, 血钾较前明显升高; 因患者左眼视物模糊, 请眼科会诊协助诊治; 遵眼科会诊意见 1 个月后择期于眼科门诊行双眼视网膜眼底血管造影及眼底激光光凝治疗, 出院时复查血钾 4.9 mmol/L, 测血压 120/90 mmHg。1 个月于眼科行相关治疗, 复查血钾 3.65 mmol/L, 测血压 117/84 mmHg; 后续仍需定期监测血压、血钾及各项激素水平, 并根据结果调整用药。

## 2 讨论

该例既往行相关检查提示核型为 46 XY 的男性, 由性激素前体降低造成睾酮、双氢睾酮减少, 患者表现为外生殖器女性外观, 检查发现有隐睾, 已于外院行手术切除, 由于缺少雌激素的刺激作用, 骨骺闭合延迟, 骨龄落后于正常人, 患者社会性别为女性, 身高高于女性平均身高, 既往有骨折病史, 结合骨密度检查显示重度骨质疏松, 考虑与激素缺乏有关。17-OHD 是一种罕见的常染色体隐性遗传病, 主要由 *CYP17A1* 基因突变引起, 导致 P450c17 酶的缺失。这种酶同时具有 17 $\alpha$ -羟化酶和 17,20-裂解酶活性, 对于肾上腺皮质

激素和性激素的合成至关重要。*CYP17A1* 基因位于染色体 10q24.3, 包含 8 个外显子和 7 个内含子, 表达于肾上腺和性腺。该患者基因检出 *CYP17A1* NM\_000102.3: c.685delC(p.Leu229Trpfs\*4) 变异, 目前没有该变异的相关报道。遗憾的是, 该患者当时基因检测为罕见病专项项目, 其父母未行相关基因检测。

17-OHD 患者因 *CYP17A1* 基因突变导致部分或全部 P450c17 酶活性丧失, 引起皮质醇和性激素合成障碍, 进而反馈性地刺激下丘脑和垂体分泌大量的促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体生成素 (luteinizing hormone, LH), 促使肾上腺皮质增生, 并通过非 17 $\alpha$ -羟化路径促使 11-去氧皮质酮 (deoxycorticosterone, DOC) 过量生成。DOC 作为醛固酮的前体物质具有强大的盐皮质激素活性, 使机体出现高血压、低钾血症、血浆肾素活性抑制; 17,20-裂解酶活性的丧失会阻止性类固醇的合成, 导致性幼稚<sup>[4]</sup>。该患者的血浆皮质醇浓度 00:00 低, 与 17-OHD 常有皮质醇水平低下相符, 但 08:00 和 16:00 均在正常范围, 与 17-OHD 不符, 查阅文献发现个例报道中, 大多数皮质醇低于正常, 但也有某一刻皮质醇水平正常的报道<sup>[5]</sup>; 分析原因如下: ①基因突变分为完全性缺陷和不完全性缺陷, 其中不完全性缺陷包括错义突变、杂合突变等, 可能仅部分破坏 17 $\alpha$ -羟化酶结构, 酶活性降低但未完全丧失, 仍保留部分催化能力, 支持低水平皮质

醇合成<sup>[6]</sup>。②送检的血液标本在运送传递、抗凝处理过程中的不当处理以及标本溶血等问题均可影响皮质醇分析测定结果,检测结果出现偏差,特别是使用免疫

法可能因交叉反应(如皮质酮干扰)高估皮质醇水平,需通过质谱法验证<sup>[7]</sup>。因此皮质醇水平正常不能排除17-OHD的诊断。

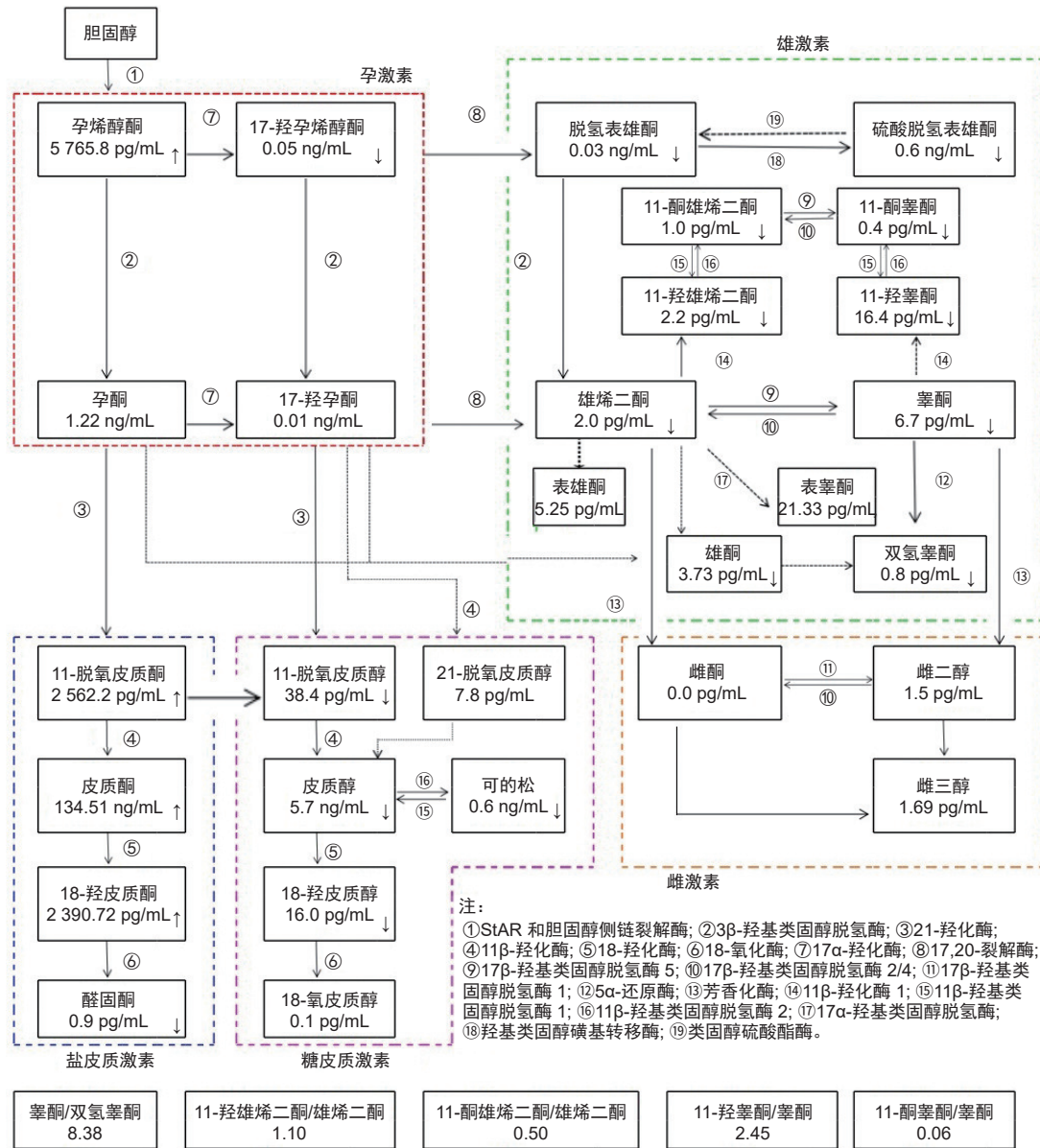
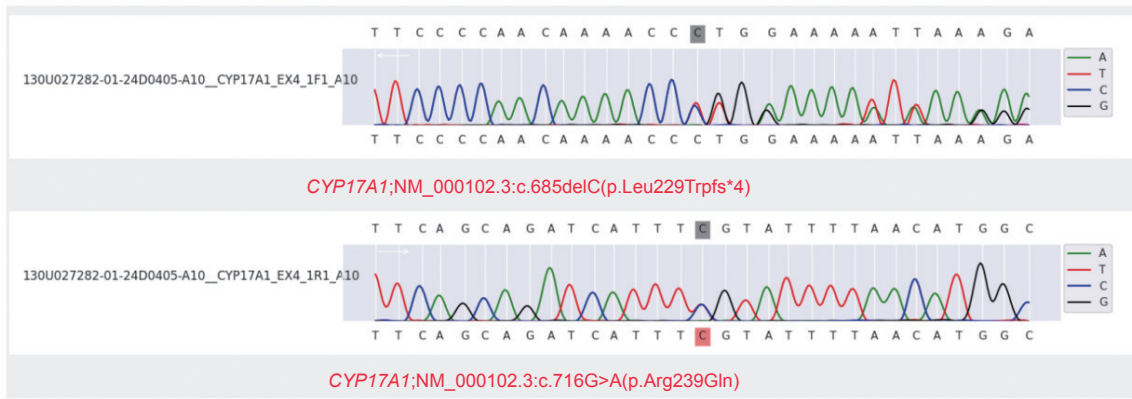


图2 先天性肾上腺皮质增生症激素检测

表2 基因检测结果

序号	基因	染色体位置	转录本编号核苷酸变化(氨基酸变化)	基因亚区	基因型	致病性分类	相关疾病/遗传模式项目
1	CYP17A1	chr10:104593861	NM_000102.3:c.685del C(p.Leu229Trpfs*4)	EX4/CDS4	杂合	致病	17-α羟化酶缺乏性先天性肾上腺皮质增生症(OMIM:202110)/AR 17,20裂解酶缺乏性先天性肾上腺皮质增生症(OMIM:202110)/AR
2	CYP17A1	chr10:104593830	NM_000102.3:c.716G> A(p.Arg239Gln)	EX4/CDS4	杂合	疑似致病	17-α羟化酶缺乏性先天性肾上腺皮质增生症(OMIM:202110)/AR 17,20裂解酶缺乏性先天性肾上腺皮质增生症(OMIM:202110)/AR

注: CYP17A1为17A家族A成员1, AR表示常染色体隐性遗传, chr为染色体。



注: CYP17A1 为 17 亚家族 A 成员 1

图 3 基因测序峰图

高血压、低钾血症、性发育异常等为 17-OHD 主要表现, 由于该疾病临床表现复杂多样, 患者早期症状不典型, 临床上误诊率和漏诊率较高。对于高血压、低钾血症患者, 鉴别诊断至为重要, 误诊将导致错误的治疗。临床上, 对于所有高血压、低血钾并伴有性发育异常, 同时影像学发现肾上腺皮质增生以及 X 线提示骨龄落后、骨质疏松的患者, 临床医生应给予高度重视, 怀疑 17-OHD, 应进行相关激素检查, 必要时进行基因检测。同时需与原发醛固酮增多症、Turner 综合征、细胞色素 P450 氧化还原酶缺陷症 (cytochrome P450 oxidoreductase deficiency, PORD) 以及 17 $\beta$ -HSD 3 型 (17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 3 deficiency, 17 $\beta$ -HSD3) 缺陷症等鉴别<sup>[8]</sup>。治疗目标是减轻盐皮质激素过度分泌的影响、预防糖皮质激素缺乏, 以及恢复期望的第二性征并获得相应的益处。激素替代是 17-OHD 最主要的治疗方案, 由于治疗周期较长, 治疗过程中应严密监测患者激素水平、离子水平及生长发育情况。大多数患者规律使用糖皮质激素治疗后, 血压、血钾恢复正常, 部分患者单用糖皮质激素血压控制不佳, 需加用盐皮质激素受体拮抗剂等辅助治疗, 以阻断盐皮质激素对心、肾等靶器官的毒性反应, 减少靶器官的损害。50~200 mg/d 的螺内酯 1~2 次给药为最理想的治疗方案, 但男性患者会出现勃起功能障碍和乳房发育等不良反应, 选择性盐皮质激素受体拮抗剂依普利酮因不良反应少, 可作为男性患者的治疗选择。对于 46 XY 核型的患者, 应常规考虑进行手术干预, 切除双侧睾丸, 以预防潜在的恶变风险。

综上所述, 17-OHD 是一种罕见的疾病, 在日常临床工作中较为少见, 导致许多临床医师对该病认识不足。17-OHD 是由 *CYP17A1* 基因突变所致的 CAH, 患者常以高血压、低钾血症、性发育异常为临床特征, 因临床罕见且表现复杂, 漏诊率和误诊率高<sup>[9]</sup>。临床上对于出现高血压、低钾血症及第二性征未发育的患者, 应积极进行激素测定、染色体核型分析, 必要时进行基因检测, 从而提高该病的正确诊断, 继而进行正确的治疗。

#### 参考文献

- [1] El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia[J]. Lancet, 2017, 390(10108): 2194-2210.
- [2] Biglieri EG, Herron MA, Brust N. 17-hydroxylation deficiency in man[J]. J Clin Invest, 1966, 45(12): 1946-1954.
- [3] 李庆, 段凤霞, 高雅, 等. 17 $\alpha$ -羟化酶缺陷症 1 例报道并文献复习[J]. 中华高血压杂志, 2020, 28(6): 592-594.
- [4] 葛均波, 王辰, 王建安. 内科学[M]. 10 版. 北京: 人民卫生出版社, 2024: 717-720.
- [5] 孙科, 李素梅, 李春燕, 等. 先天性肾上腺皮质增生 17 $\alpha$ -羟化酶缺乏症 1 例报道[J]. 安徽医药, 2014, 18(11): 2144-2145.
- [6] Zhang M, Sun S, Liu Y, et al. New, recurrent, and prevalent mutations: clinical and molecular characterization of 26 Chinese patients with 17 $\alpha$ -hydroxylase/17, 20-lyase deficiency[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2015, 150: 11-16.
- [7] 黎宇, 兰周燕, 玉韦勇, 等. 皮质醇测定分析前的影响因素[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(7): 976-978+1009.
- [8] 马婧, 杜雅丽, 权金星. 17 $\alpha$ -羟化酶缺陷症诊治研究进展[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2020, 40(5): 323-326.
- [9] Cera G, Locantore P, Novizio R, et al. Pregnancy and prenatal management of congenital adrenal hyperplasia[J]. J Clin Med, 2022, 11(20): 6156.

收稿日期: 2025-01-09 责任编辑: 陈小明