

# 白蛋白 R218H 突变引起的家族性异常 白蛋白高甲状腺素血症



尹卓娜<sup>1,\*</sup>, 金文胜<sup>2</sup>, 张晓宇<sup>1</sup>, 何德奇<sup>2</sup>, 徐方芳<sup>2</sup>, 李萍<sup>2</sup>, 周见昕<sup>2</sup>

<sup>1</sup>广东省第二人民医院内分泌科, 广东广州 510317

<sup>2</sup>前海人寿广州总医院内分泌代谢科, 广东广州 511325

**摘要:** 家族性异常白蛋白高甲状腺素血症(FDH)容易作为临床甲亢而误诊误治,一般认为其病理意义不大,本研究以一个家系病例为基础,探讨FDH临床表现、遗传特点和基因突变,加深对FDH的认知,以及是否对妊娠有影响。从两例“甲亢”先证者出发并追溯到整个家系,调研其临床病史,进行生化和激素检查、甲状腺相关的功能及影像学检查、TSH分泌动态实验、基因分析。对白蛋白基因分析采用二代高通量测序和Sanger法验证的方法。调查家系中的妊娠史及流产率。先证者为一对有“甲亢”治疗史的父子,其总甲状腺激素明显升高而游离激素仅轻微变化,促甲状腺激素和促甲状腺激素受体抗体正常,同时超声显示甲状腺肿大和血流增加、甲状腺放射性摄取增加,而垂体MRI正常。家系追溯并检测甲功发现在13例直系亲属中有8例为FDH,有4例误诊为“甲亢”并进行过相应治疗,3例参加基因分析均显示白蛋白R218H变异。迄今中国人FDH报道均为R218H变异。R218H相关的FDH有典型的甲状腺激素谱变化、甲状腺激素合成功能增强,呈家系发病,外显率高,有较高的“甲亢”误诊误治概率,不影响妊娠结局。

**关键词:** 家族性异常白蛋白高甲状腺素血症; 误诊; 格雷夫斯病; 白蛋白基因

**DOI:** [10.57237/j.mrf.2022.01.004](https://doi.org/10.57237/j.mrf.2022.01.004)

## Familial Dysalbuminemic Hyperthyroxinemia Induced by Mutation R218H of Albumin

Yin Zhuona<sup>1,\*</sup>, Jin Wensheng<sup>2</sup>, Zhang Xiaoyu<sup>1</sup>, He Deqi<sup>2</sup>, Xu Fangfang<sup>2</sup>, Li Ping<sup>2</sup>, Zhou Jianxin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, The Second People's Hospital of Guangdong Province, Guangzhou 510317, China

<sup>2</sup>Department of Endocrinology & Metabolism, Forsea Insurance Guangzhou General Hospital, Guangzhou 511325, China

**Abstract:** Familial Dysalbuminemic Hyperthyroxinemia (FDH) is thought of no clinical significance, but tends to be misdiagnosed and mistreated as Graves' hyperthyroidism with long time. In a Chinese family to explore clinical characteristics, hereditary features and gene variation of FDH and its effect on pregnancy. Methods: Two probands (a father and his son) with hyperthyroidism were re-diagnosed as FDH due to the canonical profile of measured thyroid hormones. After screening thyroid function of the whole family, eight affected of FDH were identified among total thirteen lineal relatives. They were studied in terms of clinical history, biochemical and hormone examination, thyroid imaging and TSH secreting test by dexamethasone and bromocriptine. Three members accepted gene analysis with the

基金项目: 广东省医学科学技术研究基金资助 (A2021005).

\*通信作者: 尹卓娜, Yz-n@163.com

收稿日期: 2022-09-06; 接受日期: 2022-10-17; 在线出版日期: 2022-12-15

<http://www.medresfront.com>

next generation sequencing followed by Sanger method. Productive history was investigated in five spouse of the whole family. Results: In the two propositus, FDH exhibited very high total thyroxine (T4) and mild high total triiodinethyronine (T3), and normal free T4 and T3 besides normal thyroid stimulating hormone (TSH). In addition, ultrasound discovered diffuse goiter and enhanced blood flow, and  $^{99m}$ Tc uptake increased, while TSH receptor antibody and pituitary MRI scan remained normal. Other six family members had similar changes of the thyroid hormones and normal TSH which could be suppressed dramatically by dexamethasone and bromocriptine, then were suspected of FDH and thereafter confirmed with gene analysis. Among these eight FDH, four were misdiagnosed with hyperthyroidism and mistakenly received anti-thyroid medication at least one year. Gene analysis of three members revealed R218H variation of albumin gene. Conclusions: R218H associated FDH shows canonical changes of thyroid hormones with increased thyroid function, high penetrance and misdiagnose rate with hyperthyroidism, it exerts no effect on pregnancy.

**Keywords:** Familial Dysalbuminemic Hyperthyroxinemia; Misdiagnosis; Graves' Disease; Albumin Gene

## 1 引言

白蛋白氨基酸序列特定位点变异可以使其结合和携带甲状腺激素（THs）的能力增强，致结合或总甲状腺激素（TTHs）增高，而游离甲状腺激素（FTHs）和促甲状腺激素（TSH）正常，这种情况为家族性异常白蛋白高甲状腺素血症（FDH）[1, 2]。FDH 属于常染色体显性遗传，家系发病，未见自发（*de novo*）突变报道。白蛋白遗传性变异也可以引起携带 THs 减少，如双等位基因失效的先天性白蛋白缺乏症（CCA）[3]。单等位基因变异（无义突变）引起的双白蛋白血症不影响其功能。FDH 属于甲状腺激素运输异常（ATHT）[4]的一种，其他 ATHT 尚有遗甲状腺结合球蛋白（TBG）或者转甲状腺素蛋白（transthyretin）变异引起的 THs 携带过多或不足。FDH 也属若干种正常甲状腺功能高甲状腺素血症（euthyroid hyperthyroxinemia，

ETH）的一种，ATHT 还有生理性、药物性和系统性疾病相关的 ETH。然而，最需要与 FDH 鉴别的是 TSH 不适当分泌综合征（SITSH）[5]: TSH 瘤和甲状腺激素抵抗（RTH），与格雷夫斯病（GD）甲亢混淆可导致长达数年的误诊误治。所以，FDH 虽然不是疾病，却具有重要临床意义。国内病例报告已经对 FDH 进行了很好的总结[6-10]，我们在此报道一个 R218H 引起的 FDH 家系，试图对 FDH 进一步梳理。最近发现中国人 FDH [10]可能与流产高发有关，我们也进行了相应的调研。

## 2 对象与方法

### 2.1 对象（图 1）

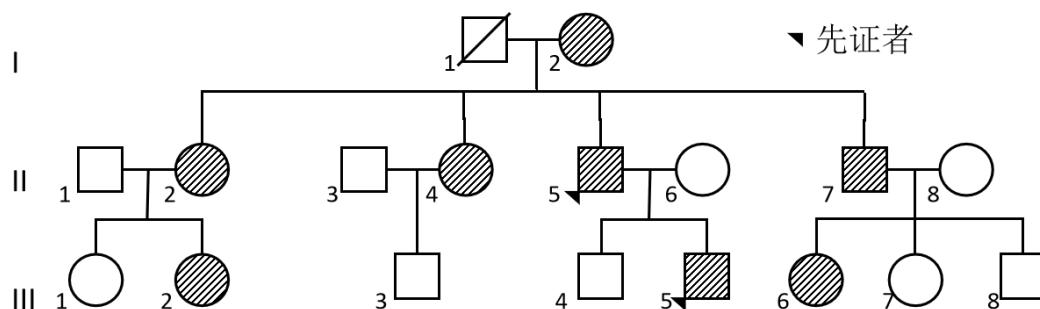


图 1 8 例患者禁服和临床诊断，其中 II4、II5、III5 有明确的基因诊断结果，其它为临床诊断

#### 2.1.1 先证者 1 (II5)

男性，41岁，公务员，广东惠州人。因心悸怕热多汗5年而在当地医院检查甲状腺激素增高，按“甲亢”

进行抗甲状腺治疗症状未见好转、甲状腺激素波动明显，尤其 TSH（促甲状腺激素）（表 1）。体重相对稳定。门诊检查游离 T<sub>3</sub> (FT<sub>3</sub>) 5.75 pmol/L (正常参考范围 3.1-6.8 pmol/L, 下同)，游离 T<sub>4</sub> (FT<sub>4</sub>) 27.20 pmol/L (12-22 pmol/L)，TSH 2.730 mIU/L (0.27-4.2 mIU/L)，

促甲状腺激素受体抗体 (TRAb) 0.300IU/L (0-1.75IU/L)。其母亲 (I<sub>2</sub>)、二姐 (II<sub>4</sub>) 和儿子 (III<sub>5</sub>) 有“甲亢”病史。查体: 脉搏 87 次/分, 体重指数 (BMI) 20.21kg/m<sup>2</sup>, 皮肤无潮热, 甲状腺 II 度肿大, 无杂音和结节, 第一心音不亢进, 腹部无特殊。心电图和 24 小时动态心电图正常, 超声显示甲状腺弥漫性肿大, 回声稍低欠均匀, 内部血流丰富、呈火海洋改变 (图 2a)。MRI 垂体扫描未见异常; 甲状腺 ECT 扫描显示双叶弥

漫性增大、摄取功能增强 (图 3a), “符合甲亢表现”; 放射碘摄取率 3 小时 21%, 24 小时 46%。溴隐亭和地塞米松抑制试验能抑制 TSH 和 THs。临床不考虑 GD, 不支持 TSH 瘤和甲状腺激素抵抗 (RTH), 因有明显家族史而考虑 FDH 可能大, 行基因分析确诊。经过解释病情和适当抗焦虑病情逐渐稳定, 随访 5 年无药物治疗生存良好。

表 1 先证者 1 在使用 ATD 治疗过程中甲功的变化

时间	13年10月	12月	14年1月	3月	4月	8月	11月	15年1月	5月	8月	10月
TT3			2.80	1.93	1.77			2.14	2.01	1.72	2.13
TT4			99.54	187.34	211.22			207.92	195.12	130.52	150.63
FT3	5.27	6.43	5.58	5.71	5.92	4.59	4.82	4.84	5.65	5.23	5.29
FT4	23.77	9.66	15.89	20.27	23.74	11.39	14.33	21.27	19.55	15.65	18.55
TSH	7.13	44.57	10.62	26.83	4.97	33.10	14.14	4.52	4.62	6.20	6.29

## 2.1.2 先证者 2 (III<sub>5</sub>)

男性, 19 岁, 学生。因心悸、怕热、多汗 1 年而入院, 在当地医院检查血清甲状腺激素明显升高诊断为“甲亢”并使用他巴唑治疗, 症状一度似有好转, 但复查甲功明显波动 (表 2) 而就诊。体重总体稳定。门诊检查 FT<sub>3</sub> 6.21pmol/L, FT<sub>4</sub> 33.16pmol/L, TSH 4.519mIU/L, TRAb 0.300IU/L。入院查体: 脉搏 86 次/分, 无皮肤潮热和心音亢进, BMI 19.72kg/m<sup>2</sup>,

甲状腺轻度肿大, 无结节和杂音, 腹部无特殊。入院后心电图示窦性心率不齐, 超声示甲状腺轻度弥漫性肿大、回声减低、分布不均匀, CDFI 示血流丰富 (图 2b), 垂体 MRI 未见异常。甲状腺 <sup>99m</sup>Tc 扫描显示双叶弥漫增大, 摄取功能增强 (图 3b), <sup>131</sup>I 摄取率 3 小时 18%, 24 小时 41%。溴隐亭和地塞米松均能抑制甲状腺激素水平。对 GD、TSH 瘤和 RTH 支持证据不足, 因家族史拟诊 FDH, 基因分析发现白蛋白 R218H 突变证实。

表 2 先证者 2 在使用 ATD 治疗过程中甲功的变化

时间	15年9月	11月	12月	16年1月	2月	3月	4月	6月	8月	11月	17年1月	2月
TT3	1.41	1.54	1.00	1.59	1.86	1.37		1.79			1.34	1.31
TT4	201.56	171.79	73.61	77.09	183.32	111.10		127.64			176.71	135.60
FT3	5.54	5.60	3.69	4.76	7.21	5.67	4.47	6.11	5.56	6.41	6.04	5.39
FT4	32.21	28.83	9.38	12.14	27.44	15.21	5.85	20.13	35.03	32.41	29.11	16.58
TSH	1.82	6.07	76.98	87.44	21.44	49.43	>100	33.14	10.60	6.58	8.08	28.09

表 1 注: 1.先症者 1 入院前甲硫咪唑治疗方案为 2013 年 10 月到 2014 年 8 月 20mg/d, 2014 年 8 月到 2017 年 7 月 10mg/d, 期间甲减时短暂停用, 2017 年 7 月之后未用 ATD 治疗。2.先证者 2 入院前 (2015 年 9 月至 2017 年 7 月) 服用甲硫咪唑 10~20/d, 甲减短暂停用。3.表中斜体字为异常水平, 可以见到甲状腺激素在治疗过程中很不稳定, 存在高 TH 血症 TSH 未受抑制, ATD 治疗后可见 TSH 反弹明显 (见斜体字部分), TSH 有甲减性明显增高, 也有 THs 正常性增高; 未曾测 TRAb。4.外院检测的正常参考范围, TT<sub>3</sub>(1.34-2.73nmol/L),

TT<sub>4</sub>(78.38-157.40nmol/L), FT<sub>3</sub>(3.8-6.0pmol/L), FT<sub>4</sub>(7.50-21.1pmol/L), TSH(0.34-5.60mIU/L)。

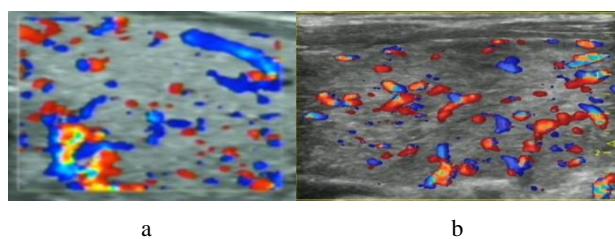


图 2 先证者 1 (a) 的超声显示甲状腺弥漫性肿大并血流丰富, 有“火海征”, 先证者 2 (b) 表现类似

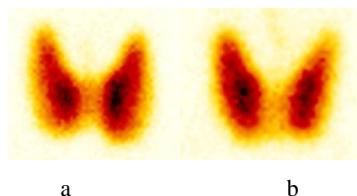


图3 先证者1(a)和先证者2(b)<sup>99</sup>Tc ECT扫描均显示甲状腺肿大放射性摄取增强

### 2.1.3 家族成员

先证者1的二姐和母亲有“甲亢”病史，有相关症状，长期间断服抗甲状腺治疗，甲功表现为轻度甲状腺

腺激素升高和TSH不被抑制。对直系家族成员筛查甲状腺激素发现，13人中有8个出现类似的高甲状腺激素血症（表3）。共4人（I<sub>2</sub>、II<sub>4</sub>、II<sub>5</sub>和III<sub>5</sub>）有“甲亢”诊断史，进行过1~5年的抗甲状腺治疗。余4名成员都因本次疑诊FDH而检查发现甲功异常。两名先证者和II<sub>4</sub>存在白蛋白基因R218H突变（表2），其他成员未参与基因检测。所有“甲亢”患者在确诊为FDH后停用抗甲状腺药物观察，适当抗焦虑治疗，症状逐渐缓解，考虑有原有症状与焦虑有关。

表3 家族中13例患者的临床激素和基因检测及对诊断贡献

编号	年龄	性别	FT3	FT4	TT3	TT4	TSH	THs	临床诊断	基因确认
I <sub>2</sub>	82	女	5.93	33.35	1.81	215.4	0.47	↑	+	-
II <sub>2</sub>	54	女	6.01	18.96	2.21	168.2	0.587	↑	+	-
II <sub>4</sub>	52	女	5.44	9.68	1.66	167.26	1.05	↑	+	+
II <sub>5</sub>	47	男	5.93	33.35	1.81	215.40	0.47	↑	+	+
II <sub>7</sub>	40	男	6.30	26.98	1.74	221.03	0.951	↑	+	-
III <sub>1</sub>	32	女	4.38	17.34	1.87	98.84	1.79		-	-
III <sub>2</sub>	27	男	5.03	34.88	1.69	217.70	1.60	↑	+	-
III <sub>3</sub>	28	男	4.69	17.25	1.62	100.6	1.67		-	-
III <sub>4</sub>	24	男	3.56	15.32	1.64	92.34	2.03		-	-
III <sub>5</sub>	20	男	7.57	30.80	1.47	175.01	1.11	↑	+	+
III <sub>6</sub>	18	女	4.24	18.32	2.01	96.53	2.64	↑	+	-
III <sub>7</sub>	15	女	5.09	16.22	2.15	134.6	1.21		-	-
III <sub>8</sub>	6	男	4.96	15.43	1.86	94.55	3.45		-	-

注：正常参考值范围同表1。女性检查全部排除妊娠。+表示诊断成立，有8例临床诊断成立，其中3例基因诊断明确，显示有明显的代际遗传。

## 2.2 方法

### 2.2.1 临床研究

调查两例先证者的临床检诊和随访经过，进行常规实验室评估；多次甲状腺激素检查，以及甲状腺超声、甲状腺<sup>99</sup>Tc扫描、甲状腺摄碘率、垂体MRI检查。对全部家系成员根据甲功检测和基因检测结果判断是否患有FDH，绘制遗传系谱。对全家系5对夫妇电话调查生育及流产情况。

### 2.2.2 溴隐亭抑制TSH试验

多巴胺作用于TSH细胞上的D<sub>2</sub>受体抑制TSH的合成和分泌。使用单剂2.5mg口服前后对TSH和催乳素(PRL)进行连续检测至11小时观察两者的变化。

### 2.2.3 地塞米松抑制TSH试验

糖皮质激素通过抑制TRH神经元的分泌间接影响

TSH分泌。于第一天早上空腹抽血查基础甲功，之后从8点后服地塞米松2mgq6h，至第二天中午，与第二天早上空腹抽血检查第二次甲功，观察其变化。

### 2.2.4 基因分析

按我们以前的方法[11, 12]进行。在征得知情同意后，抽取患者外周血白细胞分离DNA。使用二代测序(NGS)方法进行全外显子测序，结果发现白蛋白基因c.725C>A, p.R242H突变，使用Sanger法对阳性发现位点进行验证。前向引物：AGATTCTACCTACCACACACTC，逆向引物：CATATCGACGACTCTTACCCCTGT，扩增长度359bp，退火温度60摄氏度。使用PROVEAN([http://provean.jvci.org/seq\\_submit.php](http://provean.jvci.org/seq_submit.php))和Polyphen-2(<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>)在线检测其致病性，并检索既往“致病”突变报道，最后根据美国医学遗传学和基因组学会(ACMG)指南评定其“致病性”。

## 3 结果

### 3.1 系谱分析

患者的一般情况详见“对象”部分。遗传系谱(图1)显示基因遗传来自先证者1的母亲(I<sub>2</sub>)。

### 3.2 溴隐亭抑制 TSH 试验

先证者1的TSH于-0.5、0、0.5、1、2、3、5小时分别是3.76、3.54、3.09、2.20、1.54、1.21、1.11mIU/L, 最大抑制为基线的30.4% ( $1.11*2/(3.76+3.54)$ )。先证者2为4.24、4.14、3.27、2.04、1.78、1.32、1.27mIU/L, 最大抑制为基线的30.3%, 提示溴隐亭显著抑制TSH分泌。

### 3.3 地塞米松抑制 TSH 试验

先证者1基线TT3、TT4、FT3、FT4、TSH分别为2.10nmol/L、200.2nmol/L、31.63pmol/L、6.70pmol/L、

2.53mIU/L, 抑制后分别为1.57nmol/L、164.3nmol/L、26.76pmol/L、5.04pmol/L、0.633mIU/L, 抑制后甲状腺激素从高于正常水平明显下降, 最大抑制TSH为基线的25.0%, THs均有大幅度回落; 先证者2基线甲功按上述顺序依次分别1.48nmol/L、159.4nmol/L、35.12pmol/L、5.57pmol/L、3.74mIU/L, 抑制后分别为0.97nmol/L、150.9nmol/L、29.23pmol/L、3.65pmol/L、0.816mIU/L, 同样见到甲状腺激素从高于正常水平明显回落, 最大抑制TSH下降到基线的21.8%, THs也有不同程度的回落。

### 3.4 基因分析

三例家系成员(II4、II5、III5)同意进行基因检测, 确认存在白蛋白杂合错义突变:c.725G>A(外显子7), p.R242H(去信号肽为R218H)(图4), 此突变为已知报道的致病突变。NGS没有发现MEN1、RET、THR伯等变异。

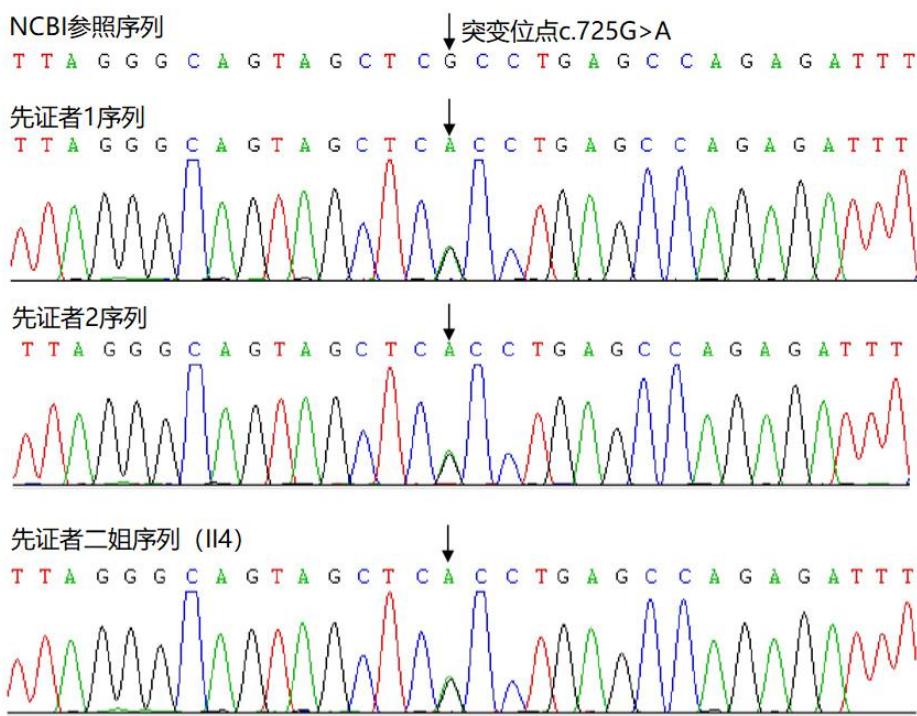


图4 三例患者的基因检测结果, 均发现白蛋白基因出现突变: c.725G>A, p.R242H (去信号肽为R218H)

### 3.5 流产调查

家系中5对夫妇共生育8个子女, 无任何形式的流产或胎停育。

## 4 讨论

FDH携带者往往因甲亢疑似症状而检查甲状腺功能, 表现为TT<sub>4</sub>特别是TT<sub>4</sub>明显增高, 而FT<sub>4</sub>仅轻

度升高，高代谢症状轻微或不典型，TRAb 阴性，可伴有甲状腺自身抗体升高，垂体 MRI 无明显发现。对家族成员甲功检测有类似的发现。两步法（如平衡透析法）检测到的真实 FTHs 正常，白蛋白电泳或 T<sub>4</sub> 白蛋白复合物电泳发现异常白蛋白条带，最后经家系分析和基因检测确诊。然而临幊上关键的两步法甲功检测和白蛋白电泳并不常用，影响确诊，所幸二代测序临幊使用越来越普及，可以对可疑患者进行检测。此 FDH 家系正是在甲功线索和家族史基础上进行基因测序而确诊，这个模式有一定的合理性。

FDH 的鉴别诊断主要是 ETH 的其他情形（表 4）和两种 SITSH，甲功激素谱皆有类似的表现，鉴别要点国内文献已有详尽阐述。需要指出的是，本家系 8 例 FDH 中有一半误诊为 GD 进行长时间 ATD 治疗，显示 GD 仍然是 FHD 错误治疗的主要陷阱；此家系两个先证者的教训表明，鉴别困难除了对 FDH 了解不足，还因为除

了 TRAb 阴性和 TSH 不抑制，FDH 几乎拥有 GD 所有的特点，包括甲状腺弥漫肿大、血供增加和摄取增强等。严谨来说，FDH 甲功变化应当谨慎从三个层次去评估（表 5）：激素的下游靶组织作用、腺体的激素生产能力、对上游激素的负反馈作用。静态分析可知，白蛋白结合了过多的 T<sub>4</sub>，导致 FT<sub>4</sub> 减少，抑制 TSH 减弱，TSH 分泌增加，刺激甲状腺激素合成增多，弥补游离激素的不足，并恢复负反馈作用，重建下丘脑-垂体-甲状腺（HPT）轴平衡。新平衡状态下，甲状腺生产激素功能增强，故可以看到其血供增多、放射性摄取增强。因此，FDH 甲状腺功能表现为：激素合成增加，激素作用保持正常，上游 TSH 低度兴奋性分泌。从这个角度来说，FDH 与 SITSH 一样存在 TSH 分泌增加，但前者为生理性被动适应，后者为主动改变并打破 HPT 轴平衡，导致下游激素病理性分泌增多（表 4）。

表 4 正常甲状腺功能高甲状腺素血症（ETH）的鉴别

因素	机制	表现
生理性		
妊娠状态	E <sub>2</sub> 升高，TBG 合成增加，结合 T <sub>4</sub> 和 T <sub>3</sub> 增加，灭活减少	TT <sub>3</sub> 和 TT <sub>4</sub> 增加，T <sub>3</sub> 树脂摄取率减低，FT <sub>3</sub> 、FT <sub>4</sub> 正常
遗传性因素		
TBG 增加	X 连锁显性，TBG 基因复制 2 倍或更多	TT <sub>3</sub> TT <sub>4</sub> 增加，FT <sub>3</sub> FT <sub>4</sub> 正常
PAH	常染色体显性遗传，TTR VAL109 置换，结合 T <sub>4</sub> 增强	FT <sub>4</sub> 略增加，游离激素正常
FDH	白蛋白变异，ARG218 置换多见，结合 T <sub>4</sub> 增强	TT <sub>4</sub> 增加，TT <sub>3</sub> 可增加，FT <sub>4</sub> 假性增加
药物性		
雌激素、海洛因、美沙酮、奋乃静、氟尿嘧啶等	引起 TBG 合成增加	类似妊娠
胺碘酮	抑制 T <sub>4</sub> 向 T <sub>3</sub> 转化	T <sub>4</sub> 增加，T <sub>3</sub> 减少，TSH 升高
肝素	抑制脂蛋白酯酶，FFA 增加，与 T <sub>4</sub> 竞争结合 TBG，FT <sub>4</sub> 增加	FT <sub>4</sub> 增高
系统性疾病		
肝病	TBG 合成增加，E <sub>2</sub> 灭活减少	总激素增加
抗 T <sub>4</sub> 抗体、多发性骨髓瘤、巨球蛋白血症	T <sub>2</sub> T <sub>3</sub> T <sub>4</sub> 抗体形成，结合 T <sub>4</sub> 增加	TT <sub>4</sub> 增加

PAH：前白蛋白相关的高甲状腺素血症（prealbumin associated hyperthyroxinemia），TTR：转甲状腺素蛋白（transthyroxin）

表 5 FDH/ETH 与 SITSH 的甲状腺功能不同

	FDH/ETH	SITSH
HPT 轴	正常	异常
甲状腺激素合成功能	可以增强	增强
甲状腺激素生物学效应	正常	异常

瑞金医院研究[5]发现，生长抑素（SS）抑制试验不能、但 TRH 兴奋试验却能有效区分两种 SITSH。PIT-1 系垂体细胞激素共享一些上游调控通路，如 TSH 分泌

除了受到瘦素-TRH 的兴奋，还受多巴胺、生长抑素的抑制，POMC/CART 神经元也抑制 TRH 而调节 TSH，使下丘脑-垂体-肾上腺（HPA）轴与 HPT 轴产生横向

对话。因此，除 SS 外，临幊上可以使用溴隐亭和地塞米松抑制作用测试 TSH 的分泌弹性。在本研究中，我们发现二者可以较好的抑制 FDH 的 TSH 及 HPT 轴，我们以前发现过溴隐亭抑制 TSH 瘤的 TSH 达到 50-60%[13]，这种抑制作用甚至可以对 TSH 瘤发挥长期而稳定的治疗作用[14]。因此溴隐亭、SS、地塞米松在内的 TSH 抑制试验不能区分 FDH 和 SITSH。

目前已知的 FDH 的白蛋白突变位点主要来自 218 位精氨酸的置换（表 6），变成组氨酸（R218H）最为常见，其次为脯氨酸（R218P）、丝氨酸（R218S）；此外还有 222 位精氨酸变异为异亮氨酸。222 与 218 位的精氨酸参与构成  $T_4$  结合位点，这两个位点的精氨酸能够阻遏  $T_4$  与白蛋白结合，置换为其他氨基酸后阻遏作用减弱，出现不同程度的  $T_4$  亲和力增加，导致血清  $TT_4$  增加。 $T_4$  结合位点变异相关的 FDH 也称  $T_4$  型 FDH。与之相对应的是 66 位的亮氨酸向脯转变突变，导致结合  $T_3$  明显增加，称之为  $T_3$  型 FDH[1]。

表 6 目前已知的白蛋白不同置换位点的生物学改变

变异位点	亲合力增加倍数		血清激素增加倍数		
	$T_4$	$T_3$	$T_4$	$T_3$	$rT_3$
R218H	10-15	4	2	1.2	1.5
R218P	11	1.1	16.8	1.9	6.1
R218S	NM	NM	8.8	1.2	2.6
R222I	NM	NM	2.6	1.2	86
L66P	1.5	40	1.1	3.3	1

NM：没有检测

最近的报道[10]观察到 FDH 孕妇流产率明显增高，主要发生在非 FDH 突变携带胎儿的妊娠，作者认为 FDH 母体因白蛋白变异捕获并滞留过多  $T_4$  导致非 FDH 变异白蛋白胎儿的  $T_4$  捕获能力相对不足，出现胎儿甲状腺激素不足相关的流产。如果这样，这可能是目前发现的 FDH 重要的病理关联。我们这个 FDH 家系共有 5 对夫妻，均包含 FDH 亲本，调查没有发现任何流产情况。既往的报道没有发现 FDH 合并妊娠[15]的流产率增加。考虑到生理妊娠 TBG 增加出现结合 THs 增加与 FDH 有相类似的甲功变化，以及胎盘对母体循环甲状腺浓度改变的代偿性摄取能力[16, 17]，反而母亲的正常甲状腺高甲状腺素血症有利于减少早产[18]。这种 FDH 关联的病理现象需要进一步确认。

我们所报道的家系与既往报道[9, 10]的 2 个家系都来自广东省，与两篇报道的作者联系后发现均来自不同地方、姓氏不同也无亲缘关系的家系，与其他北方

中国人（沈阳、北京、天津）报道相似，均为 R218S，这一定程度提示，R218S 不仅是高加索人种、也是中国人 FDH 的常见原因。

## 5 结论

本例来自中国南方的 R218H 相关的 FDH 家系，其外显率高，甲状腺功能增加，地塞米松和溴隐亭抑制试验不能区分 FDH 和 SITSH；没有发现 FDH 存在流产高风险。FDH 在临幊应该与各种 ETH 和 RTH 的情形和 GD 等相互鉴别，避免误诊误治。

## 参考文献

- [1] Kragh-Hansen U, Galliano M, Minchiotti L. Clinical, genetic, and protein structural aspects of familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia and hypertriiodothyroninemia [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2017, 8: 297. DOI: 10.3389/fendo.2017.00297.
- [2] Heufelder A E, Klee G G, Wynne A G, Gharib H. Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia: cumulative experience in 29 consecutive patients [J]. Endocr Pract, 1995, 1 (1): 4-8. DOI: 10.4158/EP.1.1.4.
- [3] Minchiotti L, Caridi G, Campagnoli M, et al. Diagnosis, phenotype, and molecular genetics of congenital analbuminemia [J]. Front Genet, 2019, 10:336. DOI: 10.3389/fgene.2019.00336.
- [4] Refetoff S, Abnormal thyroid hormone transport. Endotext [Internet]. www.endotext.org. Last Update: July 15, 2015.
- [5] 叶蕾, 韩如来, 姜小华, 等.促甲状腺激素不适当分泌综合征 61 例病例总结 [J]. 中华内分泌代谢杂, 2015, 31 (11): 925-930.
- [6] 戴维信, 刘振元, 郭芝生, 等.一个家族性异常白蛋白高甲状腺素血症的表型和基因型分析 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2005, 22 (1): 40-43.
- [7] 王诗玮, 彭诗乔, 李玉姝, 单忠艳.家族性白蛋白异常性高甲状腺素血症一例并文献复习 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36 (11): 961-965.
- [8] 王坤玲, 何向辉, 张桂芝, 朱梅.家族性异常白蛋白血症性高甲状腺素血症合并甲状腺癌一例报道及文献复习 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2018, 34 (7): 602-603.
- [9] Liu H, Ran J, Chen C, et al. A Chinese family with familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia (FDH) due to R242H mutation on human albumin gene: reevaluating the role of FDH in patients with asymptomatic hyperthyroxinemia [J]. Int J Endocrinol, 2019, 2019: 5947415. DOI: 10.1155/2019/5947415.

- [10] Lai S, Gopalakrishnan G, Li J, et al. Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia (FDH), albumin gene variant (R218S), and risk of miscarriages in offspring [J]. Am J Med Sci, 2020, 360 (5): 566-574. DOI: 10.1016/j.amjms.2020.05.035.
- [11] 尹卓娜, 金文胜, 许卫国, 等. 一个X连锁先天性肾上腺发育不良家系的DAX1基因突变研究 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2019, 036 (005):456-461.
- [12] 金文胜, 郭燕燕, 宋丹丹, 等. 一个新的AVPR2基因缺失-框移突变所致X连锁肾性尿崩症家系 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33 (7): 602-604.
- [13] 尹卓娜, 金文胜, 张晓宇, 等. 伴促甲状腺激素瘤的多发性内分泌腺瘤病1型一例报道及文献复习 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36 (01): 43-50.
- [14] Kienitz T, Quinkler M, Strasburger CJ, Venz M. Long-term management in five cases of TSH-secreting pituitary adenomas: a single center study and review of the literature [J]. Eur J Endocrinol, 2007, 157 (1): 39-46. DOI: 10.1530/EJE-07-0098.
- [15] Sachmechi I, Schussler GC. Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia in pregnancy [J]. Eur J Endocrinol, 1995, 133 (6): 729-31. DOI: 10.1530/eje.0.1330729.
- [16] Sarne DH, Refetoff S. Normal cellular uptake of thyroxine from serum of patients with familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia or elevated thyroxine-binding globulin [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1988, 67 (6): 1166-70. DOI: 10.1210/jcem-67-6-1166.
- [17] Adu-Gyamfi EA, Wang YX, Ding YB. The interplay between thyroid hormones and the placenta: a comprehensive review [J]. Biol Reprod, 2020, 102 (1): 8-17. DOI: 10.1093/biolre/izz182.
- [18] Torremante P, Kirschner W, Muche R, Flock F. Maternal euthyroid hyperthyroxinemia may reduce preterm birth rate in multiparous women [J]. Open Journal of Obstetrics and Gynecology, 2017, 7: 623-638. DOI: 10.4236/ojog.2017.76065.