

- (5):477-494.
- [2] MERCIER J M, PERRIN J P, LONGIS J, et al. Facial asymmetries and their skeletal component [J]. Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale, 2014, 115(4):219-228.
- [3] 丁寅. 骨性偏颌畸形诊断与治疗[J]. 中国实用口腔科杂志, 2010, 3(5):257-260.
- [4] SUTTON P R. Lateral facial asymmetry-methods of assessment [J]. Angle Orthod, 1968, 38(1):82-92.
- [5] 秦勇. 骨性下颌偏斜与喙突长度相关性的临床及动物研究[D]. 昆明:昆明医科大学, 2022.
- [6] 卢妍竹, 赵芮, 简繁, 等. 无托槽隐形矫治配合正颌手术治疗骨性Ⅲ类偏颌的病例报道及文献回顾[J]. 口腔疾病防治, 2023, 31(2):123-130.
- [7] 王超勋, 田凯月, 马晓辉, 等. 手术优先与正畸优先的正颌正颌联合治疗方法的比较研究[J]. 北京口腔医学, 2023, 31(4):251-254.
- [8] 魏志强, 张锡忠. 成人骨性Ⅱ类错颌畸形患者的正颌正颌联合治疗进展[J]. 中国美容医学, 2015, 24(17):73-76.
- [9] HANSON P R, MELUGIN M B. Surgical/orthodontic treatment of mandibular asymmetries [J]. Semin Orthod, 2009, 15(4):268-278.
- [10] 周会喜, 艾伟健, 刘曙光, 等. 下颌升支矢状劈开术同期行下颌角修整矫正下颌前突伴偏斜畸形[J]. 广东医学, 2013, 34(11):1712-1713.
- [11] 邓捷, 李娴, 晏琳. 单侧髁突骨瘤术后正颌治疗 1 例[J]. 临床口腔医学杂志, 2022, 38(5):310-312.
- [12] 赵梓琴, 郭宏铭. 手术优先模式下术后正颌关闭拔牙间隙的初步研究[J]. 北京口腔医学, 2023, 31(1):51-54.

(收稿日期:2023-07-21 修回日期:2023-11-26)

## • 案例分析 •

# 伴冠心病的成人 DiGeorge 综合征 1 例并文献复习\*

包旭<sup>1</sup>, 宋爽<sup>1</sup>, 唐芳<sup>2</sup>, 卢少琼<sup>2</sup>, 李园园<sup>3</sup>, 吴乌德勒胡<sup>2△</sup>

(1. 内蒙古科技大学包头医学院, 内蒙古包头 014010; 2. 内蒙古自治区人民医院内分泌科, 内蒙古呼和浩特 010017; 3. 内蒙古医学科学院, 内蒙古呼和浩特 010017)

**[摘要]** 内蒙古自治区人民医院收治 1 例伴冠心病的成人 DiGeorge 综合征患者, 因胸闷就诊时意外发现低钙血症, 期间间断手足搐搦, 但甲状旁腺激素始终处于正常范围, 一直未确诊, 经低深度全基因组测序及相关检查后最终确诊为 DiGeorge 综合征。应用维生素 D 及钙剂后血钙水平升高, 手足搐搦明显缓解。提示低钙血症、甲状旁腺激素在正常范围的情况下首先将其考虑为甲状旁腺功能减退症, 避免误诊及漏诊; 低钙血症伴冠心病、特殊面容等表现的患者需进一步筛查遗传相关原因。

**[关键词]** DiGeorge 综合征; 冠心病; 成年人; 病例报告

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2024.04.037

**中图法分类号:**R582+.2;R541.4

**文章编号:**1009-5519(2024)04-0715-04

**文献标识码:**B

低钙血症在临床较常见, 慢性低钙血症多无表现, 当血钙水平下降至一定程度时会引起手足搐搦、麻木等<sup>[1]</sup>, 其病因有很多方面, 如甲状旁腺相关疾病、维生素 D 相关疾病、肿瘤、新生儿的早产或窒息、感染及特殊用药史等, 其中包括甲状旁腺功能减退症 (HP)。HP 的临床特征除低钙血症外, 还包括高磷血症, 以及由此引起的神经肌肉兴奋性增高及软组织异位钙化等, 同时, 甲状旁腺激素 (PTH) 水平低于正常或处于与血钙水平不相应的“正常”范围<sup>[2]</sup>。一部分

特殊的 HP 是由遗传性疾病所致, 如 DiGeorge 综合征 (DGS)。DGS 包含 22q11.2 染色体杂合微缺失引起的一系列特征, 通过染色体检查可发现基因片段部分缺失的情况, 基因缺失的长度和特定基因的突变可使 DGS 患者存在广泛的临床表现<sup>[3]</sup>。这类患者多在新生儿期因心血管发育异常被发现, 在成长过程中往往会出现异常面貌、胸腺发育不全、腭裂、免疫功能低下等。目前, 我国 HP 发病率尚未有详细统计, 但 DGS 相对少见, 成人发病者更为罕见。内蒙古自治区

\* 基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目 (2018LH08009); 内蒙古自治区科技计划项目 (2021GG0134); 内蒙古自治区人民医院博士科研启动资金项目 (2020BS03); 内蒙古自治区人民医院院内基金项目 (2021YN15)。

△ 通信作者, E-mail: wudelehu100@126.com。

人民医院收治 1 例伴冠心病的成人 DGS 患者, 现将其临床资料分析如下, 以期为临床相关疾病的诊治提供参考依据。

## 1 临床资料

患者, 男, 50 岁。2022 年 5 月 26 日因“间断发作手足搐搦 3 年、加重 1 年余”到内蒙古自治区人民医院就诊。入院 3 年前因胸痛、胸闷, 偶有轻微手足搐搦先后就诊于多家医院, 诊断为冠心病, 行支架植入术, 同时发现血钙水平低, 在 1.56~1.84 mmol/L 范围内波动, 每次休息后手足搐搦症状可自行缓解, 未予重视及系统治疗。近 1 年余手足搐搦频繁发作, 大概每个月发作 1 次, 尤以双手为著, 晨起和夜间多见, 每次发作持续 10 s 左右可自行缓解。患者无明显其他不适, 近 1 年体重减轻约 10 kg。既往高血压病史 20 年, 平素规律口服降压药对症治疗。本例患者母亲有类似手足搐搦表现, 但未进行系统诊治; 育有 1 女, 暂无手足搐搦等相关表现, 未查过血钙水平。入院查体: 身高 169 cm, 体重 99 kg, 体重指数 34.7 kg/m<sup>2</sup>, 腰围 121 cm, 血压 114/75 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)。特殊面容, 眼距增宽, 鼻梁平, 下颌小, 鱼状嘴, 手指脚趾均偏短, 皮肤少毛, 倒睫, 眼周肤色偏黑, 双乳 II 期, 阴毛 V 期。入院后完善相关检查: 血钙 1.66 mmol/L (参考值为 2.15~2.50 mmol/L), 游离钙 0.94 mmol/L (参考值为 1.15~1.29 mmol/L), PTH 23.4 pg/mL (参考值为 12.0~88.0 pg/mL), 24 h 尿钙 3.18 mmol/24 h (参考值为 2.5~7.5 mmol/24 h), 血镁 0.81 mmol/L (参考值为 0.75~1.02 mmol/L), 腰椎、髌骨骨密度 T 值分别为 2.0 和 0.9, 心脏超声及免疫球蛋白 A、E、G、M 检查均未见异常。低深度全基因组测序 (CNV-seq): 22q11.21q11.21 区域约 2.12 Mb 缺失, 该区域包含 TBX1 基因, 该区域的缺失与 DGS/腭心面综合征相关。诊断为 DGS、HP、低钙血症、冠心病 (支架植入术后状态) 等。给予骨化三醇胶囊 (每粒 0.25 μg) 早、晚各 0.50 μg, 维生素 D (每粒 400 U) 每天 2 粒, 钙尔奇 D (每粒 600 mg) 每天 2 粒。治疗手足搐搦症状逐渐缓解, 治疗 1 周后至今未再发作, 治疗后 1 个月复查血钙 2.01 mmol/L。

## 2 讨论

本例患者为成年男性, 因胸闷就诊时意外发现低钙血症, 但查 PTH 始终处于正常范围, 一直未确诊, 经相关检查后最终确诊为 DGS。

DGS 首次被发现于 1828 年, 1965 年由 Angelo DiGeorge 博士指出 DGS 是胚胎在发育过程中咽弓结构发育缺陷引起的可伴心脏异常、低钙血症和胸腺发育不全等表现的综合征。人群发病率为 1/4 000, 胎儿期发病率为 1/1 000, 90% 的 DGS 主要由于

22q11.2 片段缺失所致<sup>[4-6]</sup>。本例患者经 CNV-seq 发现 22q11.21 区段约 2.12 Mb 缺失, 不同程度片段微缺失 (0.7 万~300.0 万碱基对大小) 可导致不同的临床表现。60% 的 DGS 患者会出现低钙血症、HP 等, 可出现手足抽搦、癫痫发作、进食困难、喘鸣、疲劳等<sup>[7-8]</sup>。

关于 DGS 国内外新生儿患病的文献报道较多, 而成人的相关文献报道较少见。有研究表明, 49%~80% 的 DGS 患者在任何年龄均可发生低钙血症, 20.82% 的患者在儿童期出现低钙血症, 而青春期和成人出现低钙血症者占 13.95%<sup>[9-10]</sup>。本例患者成年后出现低钙血症, 慢性低钙血症可引起外胚层和牙齿改变、白内障、基底节钙化和锥体外系障碍等, 还可能增加帕金森综合征及痴呆的风险。

在细胞实验中细胞外液钙水平可负反馈调节 PTH 分泌<sup>[11]</sup>。人体内也同样, 因此, 血钙水平降低时 PTH 水平随之升高。低钙血症伴 PTH 水平低下或正常时应考虑为 HP<sup>[12]</sup>。血钙水平低、PTH 正常的情况容易被误诊或漏诊, 其概率为 39.4%~83.3%<sup>[13]</sup>。本例患者多次查血钙水平低, 但 PTH 水平在正常范围, 所以, 长时间未被诊断为 HP。

据文献报道, 75%~80% 的 22q11.2 片段缺失患者伴先天性心脏病 (先心病), 包括法洛四联症、室间隔缺损、主动脉弓中断等, 大多数在胎儿期和新生儿期就被诊断。先心病也是 22q11.2 片段缺失患者的主要死亡原因<sup>[10, 14]</sup>。本例患者心脏超声检查未见异常, 结合既往病史可排除先心病, 其目前为冠心病并支架植入术后状态, 虽然有研究表明, TBX1 基因片段缺失可影响冠状动脉发育, 但伴冠心病的成人 DGS 的文献报道相对较罕见, 伴冠心病者与其体型肥胖也有一定关系<sup>[15-16]</sup>。

本例患者未发现存在免疫缺陷, 入院后查免疫球蛋白 A、E、G、M 均未见异常, T 淋巴细胞功能正常, 因此, 不考虑因胸腺缺失或发育不全所致的 DGS。结合本例患者特殊面容及相关临床症状追问其家族史发现, 其母亲存在与患者类似的情况, 因此, 考虑存在家族遗传史。有研究发现, 22q11 缺失综合征患者通过常染色体显性遗传的可能性约为 50%, 是 DGS 的潜在遗传病因<sup>[6, 17]</sup>。虽然其直系亲属未进行 DGS 相关染色体检查, 其女儿尚未出现 DGS 相关症状, 但应对其亲属进行长期随访观察。

近 90% 的患者存在 3.0 Mb 缺失, 而 1.5 Mb 左右缺失发病率约为 8%, 本例患者 CNV-seq 示 22q11.21 区段检出约 2.12 Mb 的缺失, 在成人中较为罕见<sup>[18-19]</sup>。22q11.2 片段缺失的 DGS 患者称为 1 型 DGS (DGS1), 96% 以上的 DGS1 均有 TBX1 基因的缺失。本例患者属 DGS1, 存在 TBX1、PRODH 等

基因缺失,且发病年龄较晚<sup>[13]</sup>。PRODH 基因缺失及功能障碍时约 30% 的 22q11.2 片段缺失患者会出现精神分裂症、认知障碍等,出现精神分裂症的风险较普通人群高 12~80 倍<sup>[20-21]</sup>。本例患者需长期随访关注精神相关问题。

综上所述,本例患者有冠心病、低钙血症,同时 PTH 水平在正常范围,结合特殊面容及 CNV-seq,明确 DGS 的诊断。治疗方面给予补充钙剂、维生素 D,定期监测血钙和尿钙、肾脏 B 超,谨防高尿钙引起的泌尿系结石的发生,需长期预防低钙血症引起的神经、精神症状,白内障、颅内钙化等病变的发生与发展。非内分泌专业领域医生对该类疾病容易漏诊或误诊,因机体血钙负反馈调节 PTH 水平,正常情况下血钙水平下降时 PTH 水平会反应性升高。遇见低钙血症患者首先需明确 PTH 水平,如 PTH 水平在正常范围则提示 HP,如同时伴特殊面容则提示存在基因缺陷或遗传性疾病的可能性大。在临床工作中低钙血症患者颇多,同时,PTH 水平在正常范围而被误认为甲状旁腺正常的案例也很多,所以,对该类人群明确血钙与 PTH 水平的关系,依据系统评估甲状旁腺功能很重要。故本案例具有很高的临床参考价值和客观实际意义。

## 参考文献

- [1] PEPE J, COLANGELO L, BIAMONTE F. Diagnosis and management of hypocalcemia[J]. *Endocrine*, 2020, 69(3): 485-495.
- [2] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会, 中华医学会内分泌分会代谢性骨病学组. 甲状旁腺功能减退症临床诊疗指南[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2018, 11(4): 323-337.
- [3] ALTSHULER E, SAIDI A, BUDD J. DiGeorge syndrome: Consider the diagnosis[J]. *BMJ Case Rep*, 2022, 15(2): e245164.
- [4] 张芳, 于西萍, 李占魁. 新生儿 DiGeorge 综合征一例[J]. *中华新生儿科杂志*, 2020, 35(6): 460.
- [5] KARBARZ M. Consequences of 22q11.2 microdeletion on the genome, individual and population levels[J]. *Genes (Basel)*, 2020, 11(9): 977.
- [6] ISGANDAROVA K, MOLATTA S, SOMMER P. Late diagnosed DiGeorge syndrome in a 44-year-old female: A rare cause for recurrent syncope in adulthood—a case report[J]. *Eur Heart J Case Rep*, 2021, 5(5): ytab166.
- [7] SULLIVAN K E. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome and DiGeorge syndrome[J]. *Immunol Rev*, 2019, 287(1): 186-201.
- [8] BILEZIKIAN J P. Hypoparathyroidism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(6): 1722-1736.
- [9] CABRER M, SERRA G, GOGORZA M S. Hypocalcemia due to 22q11.2 deletion syndrome diagnosed in adulthood[J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2018, 2018: 17-140.
- [10] CIRILLO A, LIONCINO M, MARATEA A, et al. Clinical manifestations of 22q11.2 deletion syndrome[J]. *Heart Fail Clin*, 2022, 18(1): 155-164.
- [11] SCHAPPACHER-TILP G, CHERIF A, FUERTINGER D H, et al. A mathematical model of parathyroid gland biology[J]. *Physiol Rep*, 2019, 7(7): e14045.
- [12] TRIANTAFYLLOU E, YAVROPOULOU M P, ANASTASILAKIS A D, et al. Hypoparathyroidism: Is it that easy to treat? [J]. *Hormones (Athens)*, 2019, 18(1): 55-63.
- [13] 全婷婷, 王鸥, 聂敏, 等. 甲状旁腺功能减退症发病机制的遗传学进展[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2017, 10(2): 186-193.
- [14] PUTOTTO C, PULVIRENTI F, PUGNALONI F, et al. Clinical risk factors for aortic root dilation in patients with 22q11.2 deletion syndrome: A longitudinal Single-Center study[J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(12): 2334.
- [15] ZHONG L, YANG H, ZHU B. The TBX1/miR-193a-3p/TGF- $\beta$ 2 Axis Mediates CHD by Promoting Ferroptosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 5130546.
- [16] KODO K, UCHIDA K, YAMAGISHI H. Genetic and cellular interaction during cardiovascular development implicated in congenital heart diseases[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 653244.
- [17] KUO C Y, SIGNER R, SAITTA S C. Immune and genetic features of the chromosome 22q11.2 deletion (DiGeorge syndrome)[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2018, 18(12): 75.
- [18] GOLDMUNTZ E. 22q11.2 deletion syndrome and congenital heart disease[J]. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2020, 184(1): 64-72.
- [19] 张一鸣, 祝捷, 肖淳纯, 等. 22q11.2 经典微缺失所致 DiGeorge 综合征一例[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2017, 33(2): 150-152.
- [20] 师丛, 闫小莉, 叶新华. 以甲状旁腺功能减退为

表型的 DiGeorge 综合征 1 例及文献复习[J]. 安徽医药, 2022, 26(8): 1607-1610.

[21] QIN X, CHEN J, ZHOU T. 22q11. 2 deletion syndrome and schizophrenia[J]. Acta Biochim

Biophys Sin (Shanghai), 2020, 52(11): 1181-1190.

(收稿日期: 2023-05-09 修回日期: 2023-10-21)

## • 案例分析 •

# 哌拉西林钠他唑巴坦钠致低钾血症 1 例

袁 娅<sup>1</sup>, 杨焱森<sup>2</sup>, 胡皓铭<sup>1</sup>, 方兴国<sup>1△</sup>

(遵义医科大学第二附属医院: 1. 消化内科; 2. 胸心血管外科, 贵州 遵义 563000)

**[摘要]** 哌拉西林钠他唑巴坦钠是临床常用抗菌药物之一, 疗效好, 安全性高, 较少发生不良反应。其常见的不良反应主要有腹泻、恶心、呕吐、皮疹等。低钾血症是其非常罕见的不良反应之一, 易导致恶性心律失常。回顾性分析该院收治的 1 例使用哌拉西林钠他唑巴坦钠导致低钾血症患者的临床资料, 以提升临床医生对该病的诊疗能力。

**[关键词]** 哌拉西林钠他唑巴坦钠; 低钾血症; 病例报告

**DOI:** 10. 3969/j. issn. 1009-5519. 2024. 04. 038

**文章编号:** 1009-5519(2024)04-0718-03

**中图法分类号:** R978. 1

**文献标识码:** B

哌拉西林钠他唑巴坦钠是一种临床常用抗菌药, 是一种半合成广谱青霉素类抗菌药, 抗菌谱广, 主要用于治疗对哌拉西林耐药的产  $\beta$ -内酰胺酶细菌所致的感染, 具有杀菌能力强、抗菌能力广泛等特点<sup>[1]</sup>。随着该药在临床的广泛使用, 其不良反应也有相关文献报道。低钾血症是其极罕见的不良反应之一, 发生概率低于 0.01%。本院收治的 1 例合并肺部感染患者出现了哌拉西林钠他唑巴坦钠导致的低钾血症。将其诊疗经过报道如下, 以期临床医生对哌拉西林钠他唑巴坦钠导致低钾血症的诊治提供参考依据。

## 1 临床资料

患者, 男, 57 岁。因“反复腹痛 10 年、再发 1 周”于 2023 年 8 月 1 日收入本院。入院前 10 年无明显诱因出现腹痛, 为阵发性上腹部隐痛, 程度轻-中等, 常在季节交替时出现, 曾就诊于外院确诊为胃溃疡, 给予药物治疗后好转, 但反复发作, 并再次于外院进行胃镜检查: (1) 反流性食管炎; (2) 慢性胃炎。自行服用奥美拉唑后好转。入院前 1 周上述症状再发, 伴恶心、反酸等, 稍感腹胀, 伴咳嗽、咳痰等, 痰不易咳出, 伴劳累、气促等, 自觉发热, 未监测体温, 无畏寒、寒战、纳差、腹泻等。曾就诊于当地医院给予药物治疗(具体不详, 自行服用头孢类药物)后上述症状均无明显改善, 随即就诊于本院门诊, 为进一步诊治收入院。患病以来胃纳可, 大、小便正常。既往 10 余年前患肺结核, 经规律抗结核治疗后痊愈; 10 余年前行腹股沟疝手术, 具体不详。无食物、药物过敏史。吸烟 30 余年, 每天 5~10 支, 未戒; 偶有少量饮酒。入院查体:

体温 36.4 °C, 脉搏 85 次/分, 呼吸频率 19 次/分, 血压 139/87 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)。神志清楚, 对答切题。胸廓无畸形, 双肺呼吸音粗, 左肺闻及湿啰音, 未闻及胸膜摩擦音。余未见明显异常。2023 年 7 月 31 日当地镇卫生院查胸部 CT 平扫: 肺气肿, 双肺纤维化灶, 左肺上叶肺炎。入院诊断: (1) 胃食管反流病; (2) 肺炎; (3) 肺气肿。入院后空腹完善相关常规检查, 血常规: 白细胞  $9.56 \times 10^9 L^{-1}$ , 中性粒细胞百分比 0.72%, 余未见异常。大、小便常规检查均未见异常。钾 4.05 mmol/L, 钠 135.54 mmol/L, 氯 104.72 mmol/L。肝、肾功能, 空腹血糖、凝血功能均未见异常。乙型肝炎表面抗原、人类免疫缺陷病毒、梅毒抗体、丙型肝炎抗体均为阴性。心电图: 房性期前收缩(平均心率 73 次/分)。哌拉西林钠他唑巴坦钠原液皮试阴性后静脉滴注 2.25 g, 每 12 小时 1 次; 静脉滴注盐酸溴己新 4 mg, 每 12 小时 1 次; 雾化吸入乙酰半胱氨酸溶液 0.3 g, 每 12 小时 1 次; 静脉滴注奥美拉唑 40 mg, 每天 1 次。入院当天早上根据上述治疗方案用药 1 次未诉特殊不适, 随后正常饮食, 大、小便正常。当天夜间遵医嘱根据上述治疗方案给予第 2 次用药(除奥美拉唑外, 因奥美拉唑为每天 1 次, 当天早上已用药)结束时患者自觉心悸、胸痛等, 伴大汗, 无剧烈咳嗽、咯血、呼吸困难等。查体: 体温 36.7 °C, 脉搏 120~135 次/分, 心率 120~135 次/分, 血压 148/89 mm Hg, 血氧饱和度 89%~93%。余基本与入院时查体相同。立即检测末梢血糖为 10.1 mmol/L, 复查心电图: (1) 窦性心动过速(平均