

先天性肾上腺皮质增生症新生儿筛查共识

中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿筛查学组

中国医师协会青春期医学专业委员会临床遗传学组

中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组

先天性肾上腺皮质增生症 (congenital adrenal hyperplasia, CAH) 为常染色体隐性遗传代谢病, 由于类固醇激素合成过程中某种酶 (如 21-羟化酶、11 β -羟化酶、3 β -羟类固醇脱氢酶等) 的先天性缺陷, 导致肾上腺皮质功能减退, 部分患儿伴有电解质紊乱及性腺发育异常。21-羟化酶缺乏症 (21-hydroxylase deficiency, 21-OHD) 为 CAH 最常见的病因, 占 90% ~ 95%^[1,2]; 国内外报道发病率 1/10 000 ~ 1/20 000^[1,3,4]。部分患儿在新生儿期可因肾上腺皮质功能危象而危及生命。

国际上新生儿 CAH 筛查 (即 21-OHD 筛查) 起始于 1977 年, 至今已有 30 多个国家开展了新生儿 CAH 筛查^[1]。我国 CAH 筛查起步于 20 世纪 90 年代初, 目前全国有近百家新生儿筛查中心开展了 CAH 筛查。因新生儿筛查成效显著, 可降低新生儿死亡率、减少女婴外生殖器男性化而造成性别误判, 改善生长发育^[3], 因此, 在全国普及 CAH 新生儿筛查已成为必然趋势。为了规范筛查流程、诊断及早期治疗, 由中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿筛查学组、中国医师协会青春期医学专业委员会临床遗传学组及中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组组织专家进行讨论, 就新生儿 CAH 筛查的规范达成以下共识。

【CAH 筛查】

一、CAH 筛查的原理及 21-OHD 分型

21-羟化酶缺乏引起肾上腺皮质合成皮质醇及醛固酮障碍, 导致肾上腺皮质功能减退; 酶缺乏导致其前体代谢物 17-羟孕酮 (17-hydroxyprogesterone) 增

多, 经旁路代谢导致肾上腺雄激素及睾酮产生增多; 皮质醇合成障碍反馈性促使垂体促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotropin, ACTH) 分泌增加, 刺激肾上腺皮质增生。临床上 21-OHD 分为经典型 (包括失盐型及单纯男性化型) 与非经典型 (轻型或迟发型)^[2,5]。新生儿 CAH 筛查是通过测定干滤纸血片中 17-羟孕酮浓度进行 21-OHD 筛查, 该筛查方法约能检出 70% 经典型 21-OHD 患儿^[6,7], 而非经典型 21-OHD 难以通过筛查发现^[5]。

1. 失盐型: 21-羟化酶完全缺乏型 (严重型), 占 75%^[3,4]。患儿出生 1~4 周左右出现呕吐、腹泻、体重不增、脱水、皮肤色素沉着、难以纠正的低血钠、高血钾、代谢性酸中毒、甚至休克, 病死率 4% ~ 11.3%^[6,8]; 该型患儿雄激素增高及男性化程度严重^[9]。

2. 单纯男性化型: 21-羟化酶活性为正常人的 1% ~ 11%^[4,8], 约占 25%。该型患儿体内有失盐倾向, 代偿性醛固酮增高使临床无失盐症状, 仅表现为雄激素增高^[9,10]。男婴出生时外生殖器多正常, 少数阴茎增大, 睾丸大小正常; 女婴出生时多伴有外生殖器不同程度男性化 (阴蒂肥大, 阴唇融合); 随着年龄增大, 生长加速、骨龄超前, 最终矮小。

3. 非经典型: 21-羟化酶活性达 20% ~ 50%^[1,4], 中国少见; 患儿在儿童后期或青春期出现雄激素增多的体征。

二、CAH 筛查方法

新生儿筛查需严格按照 2010 年卫生部“新生儿疾病筛查技术规范”执行。对 CAH 筛查需特别关注以下几方面:

1. 知情告知: 孕妇产前宣教及新生儿筛查采血前需告知 CAH 筛查 (即 21-OHD 筛查) 的目的、方法及局限性等, 遵循知情同意原则; 对孕母、出生后新生儿有糖皮质激素服用史者, 需告知出生 2 周再次复查 17-羟孕酮^[8]。

2. 信息收集: 标本采集人员必须准确填写采血

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2016. 06. 003

基金项目: 科技部“中国重大出生缺陷与遗传病调查与生物资源收集” (2014FY110700); “十二五”国家科技支撑计划项目 (2012BAI09B04)

通信作者: 顾学范, 200092 上海交通大学医学院附属新华医院上海市儿科医学研究所小儿内分泌/遗传科, Email: gu_xuefan@163.com

卡片中新生儿信息,尤其是孕周、出生体重。

3. 标本采集:正常新生儿出生时 17-羟孕酮生理性增高,12~24 h 可降至正常。因此筛查的血标本的采集不宜过早,以免造成假阳性。

4. 筛查技术:采用时间分辨荧光分析法(dissociation-enhanced lanthanide fluoroimmunoassay)或酶联免疫法测定干滤纸血片中 17-羟孕酮浓度。液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)方法具有较高的特异性^[3,11]。

5. 阳性切值:由于 CAH 筛查有较高的假阳性率及较低的阳性预测值,尤其是早产儿或低体重儿,使筛查面临极大的挑战^[1,3,6,11-12]。因此,17-羟孕酮阳性切值的合理设定是 CAH 筛查的关键。正常足月新生儿血 17-羟孕酮浓度 <30 nmol/L,早产儿及低体重儿血浓度可有不同程度的增高^[13-16];孕周、出生体重与 17-羟孕酮浓度存在一定的负相关,前者相关性更好^[3,8];用出生时孕周代替体重来调节阳性切值可改善筛查特异性^[1,11];但按照不同孕周、出生体重来设定切值操作繁琐,也未能明显改善早产儿筛查的假阳性率^[7,17]。

目前国内多数筛查实验室参照试剂盒提供的 17-羟孕酮正常值 30 nmol/L 作为阳性切值,部分实验室也有各自切值,无统一标准。结合国内实验室的经验,推荐足月儿或正常体重儿(≥ 2500 g)的 17-羟孕酮阳性切值为 30 nmol/L;早产儿或低体重儿(<2500 g)为 50 nmol/L。各筛查中心也可根据当地新生儿群体特点、筛查统计资料、检测方法等调整阳性切值,以改善筛查的敏感性与特异性^[12,17]。

6. 筛查召回:新筛中心对原标本复查后,血 17-羟孕酮浓度高于阳性切值的新生儿均需召回复查,必要时通过妇幼随访系统协助召回,如召回复查后 17-羟孕酮浓度仍高于切值,需通知患儿监护人尽早带新生儿至新筛中心或小儿内分泌、遗传病专科进行确诊及遗传咨询。通常 CAH 患儿血 17-羟孕酮浓度随着时间延长而升高^[3,8]。对于召回新生儿其血 17-羟孕酮浓度较原标本下降,尤其是早产儿或低体重儿、临床无症状及体征者可继续随访,每 2 周~1 个月复查 17-羟孕酮浓度,以排除假阳性,必要时仍需要做诊断性检查。

7. 筛查结果假阳性:CAH 筛查结果假阳性的主要原因:出生应激反应、出生 24~48 h 内采血、早产儿、低体重儿(肾上腺功能不成熟、酶活性较低)、危重疾病(如呼吸衰竭、败血症等)、黄疸、脱水及 17-羟孕酮阳性切值设定偏低等^[1,4,11]。假阳性率增高

导致召回率增加,增加家长不必要的精神负担。

8. 筛查结果假阴性:对于新生儿筛查疑似假阴性者(孕母或新生儿糖皮质激素治疗史等),需在出生后 2 周再次复查^[4,8];有报道约 30% CAH 患儿未能被筛查检出^[1,4,6],可能与血 17-羟孕酮延迟升高等因素有关,故对筛查阴性、临床高度疑似者仍需要进行诊断性实验室检查^[7]。

9. 实验质量控制:如同其他新生儿筛查项目,所有进行 CAH 筛查的实验室均需要定期进行实验室间质量评价^[11]。

10. 二级筛查(second-tier screening):由于单纯采用 17-羟孕酮浓度进行 CAH 筛查的假阳性率高,阳性预测值低,使 CAH 筛查面临高度挑战^[5-6,12]。因此,国际上部分筛查中心采用其他的方法进行二次筛查,以提高筛查的特异性及阳性预测值,降低假阳性^[6-7]。

二级筛查方法是对 17-羟孕酮筛查阳性的原标本采用 LC-MS/MS 技术同时测定血片中 17-羟孕酮、雄烯二酮、11-脱氧皮质醇、21-脱氧皮质醇、皮质醇,计算酶反应的底物与产物比值(17-羟孕酮+雄烯二酮)/皮质醇、(17-羟孕酮+21-脱氧皮质醇)/皮质醇等进行判断,该方法有较高的特异性和敏感性,可提高阳性预测值达 30%~100%^[3,8,11,17];此外,该方法还可筛查其他类型 CAH^[4,7,18-19],有条件的筛查实验室可探索性开展。

【CAH 确诊】

对新生儿 CAH 筛查阳性者,或临床高度疑似患儿均需要在具备小儿内分泌、遗传病专科的医疗单位进行以下诊断性检查以确诊。对未能开展的、具有重要诊断价值的检测项目(如 17-羟孕酮),在治疗前需留取标本外送检测。

一、实验室检查

1. 血标本采集:因 ACTH、皮质醇具有昼夜分泌节律,清晨分泌最高,下午及晚上较低。糖皮质激素治疗可降低 ACTH 及 17-羟孕酮浓度。因此,为了提高诊断的可靠性,建议早晨 8 时前、糖皮质激素服用前采血^[4-5,8,10-11,20]。

2. 电解质及酸碱平衡:失盐型 21-羟化酶缺乏症患儿可表现为低血钠、高血钾、代谢性酸中毒,单纯男性化型及非典型者电解质及酸碱平衡正常。

3. 17-羟孕酮:血 17-羟孕酮浓度持续增高是 21-OHD 的重要诊断指标。通常 17-羟孕酮 >300 nmol/L 为经典型,6~300 nmol/L 主要见于非经典型,或 21-羟化酶缺乏杂合子,或假阳性,<

6 nmol/L 为非典型者或正常者^[4,8,10];但由于 17-羟孕酮易受多种因素(如体质、应激、感染、情绪、疾病、服药时间、检测方法等)影响而波动,研究发现即使基因型相同,17-羟孕酮浓度差异也很大,故不能单纯用 17-羟孕酮浓度进行分型^[1]。

4. ACTH 及皮质醇:失盐型患儿血 ACTH 多增高,伴皮质醇降低;但单纯男性化型或非典型患儿其 ACTH 及皮质醇可正常。

5. 血浆肾素、醛固酮:评估盐皮质激素储备情况,并非是 21-OHD 特异性的诊断依据,其血浓度受年龄、饮食钠的摄入量、抽血时体位及其他因素影响^[10,20-21]。正常新生儿及婴儿早期肾素及醛固酮可增高,无诊断意义^[4,11]。失盐型及部分单纯男性化型患儿其肾素水平有不同程度增高;一些患儿虽有不同程度醛固酮合成缺陷而导致醛固酮水平降低,但临床可无失盐症状^[8,10,22]。

6. 雄烯二酮、硫酸脱氢表雄酮:两者属于肾上腺雄激素,21-OHD 患儿此类激素水平有不同程度的增高。雄烯二酮受影响因素较少,浓度相对较稳定,与 17-羟孕酮有较好的相关性;而硫酸脱氢表雄酮不敏感,不建议作为诊断的指标^[10]。

7. 睾酮:该雄激素主要来源于睾丸分泌,少量由肾上腺雄烯二酮经 17 β -羟类固醇转变而来。21-OHD 患儿睾酮水平平均增高。但出生 5 个月内男婴存在生理性的睾酮增高,不能作为 21-OHD 诊断依据。

8. 染色体核型分析:对于外生殖器两性难辨患儿均需要做染色体检查以明确遗传性别。

9. 基因检测:基因检测是 CAH 确诊的金标准,建议常规开展,尤其对于临床疑似而生化诊断困难者,或诊断不明已用糖皮质激素治疗者,通过基因分析有助确诊。在先证者及父母基因型明确的基础上可为需要再生育的 CAH 家庭提供产前诊断。

(1) 方法:21-OHD 是由于 CYP21A2 基因的突变导致。CYP21A2 位于染色体 6p21.3,与不具活性的假基因 CYP21A1P 相邻。真假基因均含有 10 个外显子,具有 98% 的相同序列^[5]。CYP21A2 基因突变分析需采用长片段 PCR 扩增,序列分析,以及多重连接探针扩增技术(multiplex ligation-dependent probe amplification)联合分析,以便同时检出基因点突变或缺失/重复^[5,11,23-29]。

(2) 基因型与表型:CYP21A2 基因突变可分为三种类型^[23-25,27-28]:①点突变,中国患者中约占 70%;②大片段的基因缺失和基因转换,约占

20%~30%;③自发突变,少见,占 4%~5%。基因型与表型(尤其失盐型或轻型)有较好的相关性^[5,22],临床表型与两个等位基因中导致残余酶活性较高的突变相关。如大的基因缺失/转换突变、p. Q318X、p. R356W、E6 cluster、Exon3 Del8bp 及 I2G 可导致残存酶活性 0~1%,多与失盐型有关;p. I172N 突变导致残存酶活性为 1%~5%,多与单纯男性化型相关;p. V281L、p. P30L 和 p. P453S 导致残存酶活性为 20%~50%,多与非典型相关^[8,10,22,25,30]。

二、影像学检查

1. 肾上腺 CT 或 MRI:CAH 患儿肾上腺 CT 或 MRI 可显示肾上腺皮质增厚。由于新生儿肾上腺皮质较小,判断困难,可不作为常规检查项目。

2. 左手及腕骨正位 X 线片:用于骨龄评估。新生儿及婴儿不作为常规检查项目^[10]。

【鉴别诊断】

主要与其他 17-羟孕酮增高的 CAH 鉴别。

1. 11 β -羟化酶缺乏症:占 CAH 5%~8%;该酶缺乏也可导致皮质醇合成障碍、17-羟孕酮及雄激素水平增高的症状和体征;但不同的是该酶缺乏可导致肾上腺球状带产生的、具有较强盐皮质激素作用的脱氧皮质酮增高,临床表现为高血钠、低血钾、高血压,易与 21-OHD 鉴别。

2. 3 β -羟类固醇脱氢酶缺乏症:该酶为肾上腺类固醇激素合成过程第二个酶,极少见。该酶缺乏可导致低血钠、高血钾、代谢性酸中毒;但该酶在外周组织(肝脏)有一定表达活性,血 17-羟孕酮浓度增高及合成部分的雄激素,外生殖器可表现为女性男性化,男性女性化;血脱氢表雄酮增高、雄烯二酮降低可鉴别于 21-OHD。

【治疗】

21-OHD 治疗目的在于纠正肾上腺皮质功能减退危象,维持机体正常的生理代谢,降低死亡率;抑制垂体 ACTH 分泌,从而抑制肾上腺雄激素的过度分泌,延缓骨成熟,使患者能达到正常的生长及青春发育,提高生活质量^[2,31]。对筛查 17-羟孕酮明显增高,明确诊断的 21-OHD 新生儿,在完成诊断性检测后立即给予治疗。加强 CAH 疾病知识宣教,增加家长治疗信心,提高治疗依从性。提倡个体化、多学科(新生儿科、内分泌代谢科、泌尿外科等)的综合治疗,对于筛查诊断未接受治疗者,需要随访机构协助管理、督促。

经典型 21-OHD 治疗

1. 糖皮质激素治疗:

(1) 治疗原则: 新生儿筛查确诊后应立即治疗, 需终身治疗^[8,32]。CAH 治疗具有很大的挑战性, 治疗不当或治疗过度均可导致成年期矮小^[32]。因此, 尽可能以最低糖皮质激素剂量抑制雄激素、维持正常的生长, 避免医源性库欣综合征^[4,8,32-33]。

(2) 药物及剂量: 选用接近生理需要的氢化可的松片剂, 不推荐氢化可的松悬液(效果欠佳), 也不采用对儿童生长抑制作用较大的泼尼松或地塞米松^[31]。正常新生儿生理性皮质醇分泌量 $7 \sim 9 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 婴儿及儿童 $6 \sim 8 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ ^[4-5]。新生儿或小婴儿经典型(尤其失盐型)患儿开始氢化可的松剂量可偏大 $[25 \sim 50 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})]$, 以尽快控制代谢紊乱, 并监测电解质及血压, 数日至 1 周后待临床症状好转、电解质正常后则尽快减少氢化可的松剂量至维持量^[8,31,34], 婴儿期维持量 $8 \sim 12 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 甚至更低的剂量 $[6 \sim 8 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})]$ ^[35]。婴儿期后根据临床及检测指标调节剂量。一般每日氢化可的松总量平均分 3 次(每 8 小时)口服^[9], 或可根据患者疗效, 适当调整早上或睡前剂量^[8,31,36-37]。

(3) 应激状态处理: 在发热超过 38.5°C 、肠胃炎伴脱水、全麻手术、严重外伤等应激情况下, 为预防肾上腺皮质功能危象发生, 需要增加氢化可的松剂量为原剂量的 2~3 倍, 如服药后出现呕吐, 则在呕吐后 30 min 补服药物, 如不能口服可采用肌注^[5,9]; 危重情况下也可增加氢化可的松剂量至 $50 \sim 100 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ ^[38]。对需要手术患者, 可根据手术的大小调整静脉用药的时间和剂量。通常在术前 1~3 d 静脉滴注氢化可的松 $50 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 分 2 次, 手术日可增加至 $100 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 术后 1~2 d 可减至 $50 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 之后根据患儿情况快速减少剂量, 并改为口服, 术后数日至 1 周内减量至原维持剂量^[9,34,38]。

2. 盐皮质激素治疗: 典型(失盐型及单纯男性化型)CAH, 尤其在新生儿期及婴儿早期, 均需要同时给予盐皮质激素, 以改善失盐状态。盐皮质激素也可用于非经典型(轻度)患者, 有助于减少氢化可的松的剂量^[21-22,31]。临床上选用 9α -氟氢化可的松 $0.1 \sim 0.2 \text{ mg}/\text{d}$, 分 2 次口服, 通常治疗数日后电解质水平趋于正常, 维持量为 $0.05 \sim 0.1 \text{ mg}/\text{d}$ ^[9,20,31]。应激状态下, 通常不需要增加 9α -氟氢化可的松的剂量^[31,38]。

3. 补充氯化钠: 失盐型患儿在婴儿期对失盐耐

受性差, 另需每日补充氯化钠 $1 \sim 2 \text{ g}$ ^[5]。

4. 急性肾上腺皮质功能危象处理:

(1) 纠正脱水及电解质紊乱: 失盐型患儿多为轻、中度脱水, 严重脱水可在头 2 h 内静滴 5% 葡萄糖生理盐水 $20 \text{ ml}/\text{kg}$ 扩容, 以后根据脱水纠正情况适当补液纠正。对低血钠、高血钾患儿可先给予静脉补钠, 补钠量(mmol/L)按 $(135 - \text{测得值}) \times 0.6 \times \text{体重}$ 计算, 头 8~12 h 给予总量的一半, 余半量放入维持量中补给; 尽快给予口服 9α -氟氢化可的松, 电解质正常后可停止静脉补钠。如血钾严重增高, 给予 10% 葡萄糖及胰岛素($4 \sim 5 \text{ g}$ 葡萄糖加 1 单位正规胰岛素)静脉滴注, 或口服树脂降低血钾浓度。

(2) 糖皮质激素: 静脉输注大剂量的氢化可的松 $50 \sim 100 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 分 2 次, 电解质及血气恢复正常后, 可改口服氢化可的松, 约 2 周左右减量至维持量。

5. 外生殖器矫形治疗: 对阴蒂肥大明显的女性患者, 在代谢紊乱控制后, 应尽早于出生 3~12 个月时, 由一定手术经验的泌尿外科医师实行阴蒂整形手术。对阴蒂轻度肥大、随着年龄增大外阴发育正常而外观未显异常者, 可无需手术^[5,8-9]。

【随访】

CAH 治疗不当与治疗过度均可导致矮小及生理心理发育障碍等后遗症。因此, 治疗后需定期随访, 及时调整治疗方案, 以最低药物剂量达到良好的代谢控制, 避免或减少药物副作用, 改善成年终身高。

一、时间

新生儿筛查诊断后治疗初期, 需密切随访。每 2 周~1 个月随访 1 次, 代谢控制后, ≤ 2 岁: 每 3 个月 1 次, > 2 岁: 每 3~6 个月 1 次。

二、内容

1. 生长速率及骨龄: 生长速率及骨龄是糖皮质激素治疗评估的重要指标。治疗期间患儿的身高保持在同年龄同性别正常儿童相同百分位曲线上为治疗适当, 生长速率加快、骨龄加速提示治疗剂量不足, 而生长速率减慢、体重增加、骨龄延迟为治疗过度。建议每 3~6 个月测量身高, 每 6~12 个月评估骨龄^[22,35]。

2. 定期监测实验室指标: 实验室指标的定期监测有助于药物剂量的调节。

(1) 糖皮质激素剂量的调整: 氢化可的松剂量调节的重要指标为 17-羟孕酮、雄烯二酮、睾酮。单一测定 17-羟孕酮难以判断疾病控制状态, 需结合

其他指标分析^[8]。通常控制血 17-羟孕酮浓度为 12~36 nmol/L,雄烯二酮水平 < 2 μg/L^[8,38]。也有学者认为如 17-羟孕酮水平完全抑制达正常提示可能已治疗过度,而 17-羟孕酮 > 40 nmol/L 提示可能治疗不足;ACTH 水平也可受某些因素(如情绪波动、抽血后标本未及时送检等)影响而波动,不能作为药物剂量调节的主要依据^[8,20,35,38]。男性患儿在新生儿期、婴儿早期及青春期因睾酮生理性分泌增加,不能用血睾酮水平作为调节剂量的参考指标。

(2)盐皮质激素剂量的调整:在 9α-氟氢化可的松治疗期间,电解质水平通常能稳定在正常水平。对于失盐型患者需要监测电解质^[9];如治疗过度可导致水肿、心动过速、高血压等,需定期检测血压、肾素活性以调节剂量^[8,34]。

3. 药物副作用监测:CAH 患者需要终身糖皮质激素治疗,但需定期评估激素的副作用:肥胖、糖耐量异常、骨质疏松、免疫抑制导致感染等^[11]。建议每半年~1 年检测血、尿常规、肝肾功能、钙磷、血糖及糖化血红蛋白,不推荐儿童期患者常规检测骨密度等^[8,34]。

总之,“共识”的制定为新生儿筛查血标本采集人员、筛查中心实验检测人员及临床专科医师提供 CAH 筛查、诊治、随访的原则和建议。但仍需在实际操作中不断累积数据、总结经验,修改和完善“共识”内容。建议有条件单位发展更多筛查新技术,以降低 CAH 筛查的假阳性,提高确诊率,提升 CAH 筛查效益。

(叶军 王华 邹卉 许争峰 执笔)

参加本共识制定人员(按姓氏笔画排序):湖南省妇幼保健院遗传研究室(王华);深圳市妇幼保健院(文伟);上海交通大学医学院附属新华医院儿童内分泌/遗传科(叶军、邱文娟、余永国、张惠文、顾学范、韩连书);南京市妇幼保健院产前诊断中心(许争峰);济南市妇幼保健院(邹卉);重庆医科大学附属儿童医院(邹琳);广西妇幼保健院儿童内分泌遗传代谢科(陈少科);华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科(罗小平、梁雁);浙江大学医学院附属儿童医院(赵正言);广州市妇女儿童医疗中心内分泌代谢科(黄永兰)

参 考 文 献

- [1] Gidlöf S, Wedell A, Guthenberg C, et al. Nationwide neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Sweden: a 26-year longitudinal prospective population-based study [J]. JAMA Pediatr, 2014, 168 (6): 567-574. DOI: 10. 1001/ jamapediatrics. 2013. 5321.
- [2] 叶军. 先天性肾上腺皮质增生症[M]//曾畿生,王德芬. 现代儿科内分泌学. 上海:上海科学技术文献出版社,2001: 231-251.
- [3] White PC. Optimizing newborn screening for congenital adrenal hyperplasia [J]. J Pediatr, 2013, 163 (1): 10-12. DOI: 10. 1016/ j. jpeds. 2013. 02. 008.
- [4] Sharma R, Seth A. Congenital adrenal hyperplasia: issues in diagnosis and treatment in children [J]. Indian J Pediatr, 2014, 81 (2): 178-185. DOI: 10. 1007/ s12098-013-1280-8.
- [5] Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia [J]. Lancet, 2005, 365 (9477): 2125-2136.
- [6] Chan CL, McFann K, Taylor L, et al. Congenital adrenal hyperplasia and the second newborn screen [J]. J Pediatr, 2013, 163 (1): 109-113. DOI: 10. 1016/ j. jpeds. 2013. 01. 002.
- [7] Sarafoglou K, Banks K, Gaviglio A, et al. Comparison of one-tier and two-tier newborn screening metrics for congenital adrenal hyperplasia [J]. Pediatrics, 2012, 130 (5): e1261- e1268. DOI: 10. 1542/ peds. 2012-1219.
- [8] Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95 (9): 4133-4160. DOI: 10. 1210/ jc. 2009-2631.
- [9] Migeon CJ, Wisniewski AB [R/OL]. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, a guide for patients and their families [2006-01-25]. <https://www.hopkinschildrens.org/cah/printable.html>.
- [10] 顾学范. 临床遗传代谢病 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2015: 295-303.
- [11] Auchus RJ, Witchel SF, Leight KR, et al. Guidelines for the development of comprehensive care centers for congenital adrenal hyperplasia: Guidance from the CARES foundation initiative [J]. Int J Pediatr Endocrinol, 2010, 2010: 275213. DOI: 10. 1155/ 2010/ 275213.
- [12] Tarini BA. The Value of time in assessing the effectiveness of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia [J]. JAMA Pediatrics, 2014, 168 (6): 515-516. DOI: 10. 1001/ jamapediatrics. 2014. 246.
- [13] van der Kamp HJ, Oudshoorn CG, Elvers BH, et al. Cutoff levels of 17-alpha-hydroxyprogesterone in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia should be based on gestational age rather than on birth weight [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90 (7): 3904-3907.
- [14] Cavarzere P, Camilot M, Teofoli F, et al. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in North-Eastern Italy: a report three years into the program [J]. Horm Res, 2005, 63 (4): 180-186.
- [15] Ller BO, Roscher AA, Liebl B. Screening for congenital adrenal hyperplasia: adjustment of 17-hydroxyprogesterone cut-off values to both age and birth weight markedly improves the predictive Value [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88 (12): 5790-5794.
- [16] Hayashi G, Faure C, Brondi MF, et al. Weight-adjusted neonatal 17OH-progesterone cutoff levels improve the efficiency of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia [J]. Arq Bras Endocrinol Metab, 2011, 55 (8): 632-637.
- [17] Sarafoglou K, Gaviglio A, Hietala A, et al. Comparison of newborn screening protocols for congenital adrenal hyperplasia in preterm Infants [J]. J Pediatr, 2014, 164 (5): 1136-1140. DOI: 10. 1016/ j. jpeds. 2014. 01. 038.
- [18] Minutti CZ, Lacey JM, Magera MJ, et al. Steroid profiling by tandem mass spectrometry improves the positive predictive value of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89 (8): 3687-3693.
- [19] Matern D, Tortorelli S, Oglesbee D, et al. Reduction of the false-positive rate in newborn screening by implementation of MS/MS-based second-tier tests: the Mayo Clinic experience (2004-2007) [J]. J Inher Metab Dis, 2007, 30 (4): 585-592.
- [20] Dauber A, Kellogg M, Majzoub JA. Monitoring of therapy in congenital Adrenal hyperplasia [J]. Clin Chem, 2010, 56 (8): 1245-1251. DOI: 10. 1373/ clinchem. 2010. 146035.

- [21] Nimkam S, Lin-Su K, Berglind N, et al. Aldosterone-to-renin ratio as a marker for disease severity in 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(1):137-142.
- [22] Falhammar H, Thoren M. Clinical outcomes in the management of congenital adrenal hyperplasia [J]. Endocrine, 2012, 41(3): 355-373. DOI: 10.1007/s12020-011-9591-x.
- [23] 郁婷婷, 王剑, 余永国, 等. 先天性肾上腺皮质增生症基因突变位点诊断方法的建立 [J]. 中华检验医学杂志, 2010, 33(7): 606-610. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.
- [24] Yu YG, Wang J, Huang XD, et al. Molecular characterization of 25 Chinese pedigrees with 21-hydroxylase deficiency [J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2011, 15(3):137-142. DOI: 10.1089/gtmb.2010.0131.
- [25] Krone N, Arlt W. Genetics of congenital adrenal hyperplasia [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2009, 23(2): 181-192. DOI: 10.1016/j.beem.2008.10.014.
- [26] Krone N, Braun A, Roscher AA, et al. Predicting phenotype in steroid 21-hydroxylase deficiency? Comprehensive genotyping in 155 unrelated, well defined patients from southern Germany [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(3):1059-1065.
- [27] 廖相云, 张雅芬, 顾学范. 21-羟化酶缺乏症患者 CYP21 基因点突变研究 [J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(9): 670-674.
- [28] Chan AO, But WM, Ng KL, et al. Molecular analysis of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in Hong Kong Chinese patients [J]. Steroids, 2011, 76(10-11): 1057-1062. DOI: 10.1016/j.steroids.2011.04.010.
- [29] 马定远, 孙云, 陈玉林, 等. 21-羟化酶缺陷症基因诊断方法的建立及应用 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2013, 30(1): 49-54. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.
- [30] Balsamo A, Baldazzi L, Menabò S, et al. Impact of molecular genetics on congenital adrenal hyperplasia management [J]. Sex Dev, 2010, 4(4-5): 233-248. DOI: 10.1159/000315959.
- [31] Speiser PW. Medical treatment of classic and nonclassic congenital adrenal hyperplasia [J]. Adv Exp Med Biol, 2011, 707:41-45. DOI: 10.1007/978-1-4419-8002-1_9.
- [32] Loechner KJ, McLaughlin JT, Calikoglu AS. Alternative strategies for the treatment of classical congenital adrenal hyperplasia: Pitfalls and promises [J]. Int J Pediatr Endocrinol, 2010, 2010:1-10. DOI: 10.1155/2010/670960.
- [33] Bonfig W, Schmidt H, Schwarz HP. Growth patterns in the first three years of life in children with classical congenital adrenal hyperplasia diagnosed by newborn screening and treated with low doses of hydrocortisone [J]. Horm Res Paediatr, 2011, 75(1): 32-37. DOI: 10.1159/000316973.
- [34] 贝尔曼詹森. 尼尔森儿科学 [M]. Nelson WE, 沈晓明, 朱建幸, 等, 译. 17 版, 北京: 北京大学医学出版社, 2007: 2420-2424.
- [35] Rivkees SA. About CAH [DB/OL]. Union: CARES Foundation, 2014. <http://www.caresfoundation.org>.
- [36] German A, Suraiya S, Tenenbaum-Rakover Y, et al. Control of childhood congenital adrenal hyperplasia and sleep activity and quality with morning or evening glucocorticoid therapy [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(12):4707-4710. DOI: 10.1210/jc.2008-0519.
- [37] 易琴, 田凤艳, 余肖, 等. 氢化可的松治疗先天性肾上腺皮质增生症用药方式探讨 [J]. 中国实用儿科杂志, 2010, 25(10): 771-773.
- [38] Yau M, New M. Congenital adrenal hyperplasia: diagnosis and emergency treatment [M]// De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, et al. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. 2000-2015.

(收稿日期: 2016-03-25)

(本文编辑: 江澜)

· 作者须知 ·

《中华儿科杂志》稿件撰写要求

一、论著、临床研究与实践

可按序言、资料(对象)和方法、结果、讨论四部分的结构进行撰写。

前言应简要阐明研究设计的背景、采用的研究方法以及拟达到的目的,可引用文献,以 200~300 字为宜。研究方法中应明确提出研究类型,研究类型的关键信息也需在摘要和文题中体现。具体内容应包括:(1)临床研究或实验研究;(2)前瞻性研究或回顾性研究;(3)病例系列研究、病例对照研究、队列研究、非随机对照研究或随机对照研究。结果需与方法一一对应,避免出现评论性语句。讨论中出现的结果必须在前文结果部分有所表述。

二、综述、Meta 分析、系统分析

综述是对某一领域内某一问题的研究现状,可结合作者的研究结果和观点进行客观归纳和陈述。应选择目前研究进展较快的主题,不宜选择发展平缓的主题。应尽量选择 5 年以内的文献进行综述。行文采用第三人称,应避免直接阐述作者的观点。

Meta 分析需严格选择符合要求的文献(临床随机对照研究)进行分析,有严格的选择与剔除标准,主题选择得当,

方法科学严谨。检索数据库遴选全面、具有代表性,文献来源期刊也要进行适当遴选。

三、病例报告、临床病例(理)讨论

病例报告应选择诊治过程有特殊之处,能够为临床诊治同类病例提供启示的病例;避免进行罕见病例的简单累积。病例资料应详尽,包括主诉、现病史、既往史、体检、实验室检查、影像学检查、诊断、治疗方式、病理学检查、预后等。尤其是对诊断、治疗有重要参考意义的检查结果,需重点描述。有创新的治疗手段也应详述。讨论部分应结合病例的诊治特点进行简要点评,避免进行文献综述。

四、共识与临床指南

有科学的前期研究铺垫,有循证医学证据支持,制定方为学术代表群体,内容经过充分的专家论证。

五、读者来信

读者来信应针对杂志已刊发内容和杂志工作,简要阐述自己的观点。

六、会议(座谈)纪要、消息、其他

会议纪要和消息应按照新闻稿的要求撰写,需具备时间、地点、人物、事件的起因、经过、结果六要素。