

· 标准 · 方案 · 指南 ·

先天性肾上腺皮质增生症 21-羟化酶缺陷诊治共识

中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢病学组

先天性肾上腺皮质增生症 (congenital adrenal hyperplasia, CAH) 是一组由肾上腺皮质类固醇合成通路各阶段各类催化酶的缺陷, 引起以皮质类固醇合成障碍为主的常染色体隐性遗传性疾病。CAH 以 21-羟化酶缺陷症 (21-hydroxylase deficiency, 21-OHD) 最常见, 本症有发生致命的肾上腺失盐危象风险, 高雄激素血症致生长和性腺轴紊乱。但本症有确定的药物治疗。2010 年由 Endocrine Society Clinical Guidelines Subcommittee 专家制定, 并发布了 21-OHD 临床实践指南^[1]。中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢病学组专家参照以上临床实践指南, 并结合国内外对 21-OHD 诊治的循证依据, 制定本临床诊治共识, 提供国内儿科内分泌和相关医学专业人员参考, 规范和优化我国 21-OHD 的临床诊治。

【概论】

CAH (OMIM 201910) 于 1865 年由解剖学家 De Crecchio 首次发现。至 20 世纪 80 年代 P450 酶系的大多数甾体合成酶的基因被克隆^[2]。按已知缺陷酶的种类, 将 CAH 大致分为 6 个型。21-OHD 是最常见的类型, 占 90% ~ 95%, 国际已有报道发病率为 1/10 000 ~ 1/20 000^[3,4], 杂合子发生率更可高达 1:60^[5]。国内为 1/16 466 ~ 1/12 200, 在以上国际报道范围内^[6]。

21-OHD 由 CYP21A2 基因突变引起, 它编码 21-羟化酶 (P450c21)。P450c21 催化 17 羟基孕酮 (17-OHP) 为 11-脱氧皮质醇和催化孕酮 (P) 为 11-脱氧皮质酮, 两者分别为皮质醇和醛固酮的前体。P450c21 活性低下致皮质醇和醛固酮合成受损。皮质醇低下, 经负反馈使 ACTH 分泌增加, 刺激肾上腺皮质细胞增生, 以期增加皮质醇合成; 但酶缺陷使皮

质醇依然低下。因雄激素合成通路无缺陷, 在高 ACTH 刺激下, 堆积的 17-OHP 和孕酮向雄激素转化增多, 产生了旁路代谢亢进的特征性后果——高雄激素血症 (图 1)。雄激素升高显著程度依次为雄烯二酮、睾酮和脱氢表雄酮 (DHEA)。盐皮质激素合成通路阻滞使孕酮不能向醛固酮转化致醛固酮低下, 致水盐平衡失调, 可发生致命的失盐危象 (未确诊者病死率可达 4% ~ 10%)^[7]。酶缺陷程度因基因型而异, 在基本病理生理基础上形成了 21-OHD 基因型-生化病理和临床表现的宽阔谱带。

【病理分型】^[7]

至今发现 CYP21A2 基因的突变类型百余种, 80% 基因型-表型有相关性^[8]。酶活性低于 1% 时严重失盐, 新生儿或生后较早期发生危象。酶活性保留有 20% ~ 50% 时皮质醇合成几乎不受损; 当酶活性残留 1% ~ 2% 时, 醛固酮还可在正常范围, 失盐倾向低 (应激时发生)。有 1% ~ 2% 的 21-OHD 患者是 CYP21A2 基因自发突变。

分型有助于指导临床诊治。按以上基因型-临床表型的关系, 醛固酮、皮质醇缺乏的程度和高雄激素的严重程度, 21-OHD 分为两大类型^[1,9]: (1) 典型 21-OHD: 按醛固酮缺乏程度又分为失盐型 (WS, 约占 75%) 和单纯男性化型 (SV, 约占 25%), (2) 非典型 21-OHD (NCAH)。

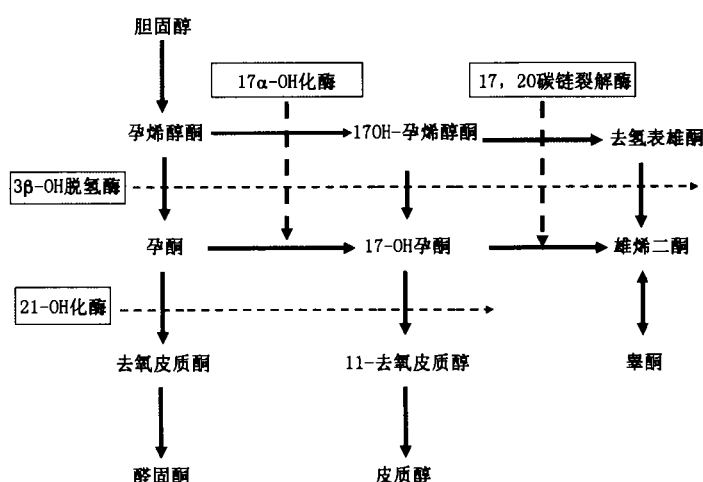


图1 肾上腺皮质激素生物合成通路

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.08.003

通信作者: 杜敏联, 510080 广州, 中山大学附属第一医院
儿科, Email: szxsums@163.com; 罗小平, 430030 武汉, 华中科技
大学同济医学院附属同济医院儿科, Email: xpluo@tjh.tjmu.
edu.cn

CYP21A2 基因突变方式复杂多样,各基因型间生化和临床表现可有所重叠^[10],尤其失盐的临床表现。例如单纯男性化型在高温或其他极端情况下可发生失盐^[11-12];又缘于 17-OHP 和孕酮对盐皮质激素受体具结合力而代偿了醛固酮低下,使失盐型的失盐表现不显著^[13]。典型 21-OHD 基因突变者有时也可呈 NCAH 表现^[14]。

【诊断】^[1]

临床谱带宽,诊断依靠临床表现、生化和激素检测综合判断,必要时应用基因诊断。

一、临床表现

1. 失盐表现:醛固酮低下致失盐危象常是典型失盐型在生后早期首发表现,呈现以低血钠、低血容量为主要特征的休克,伴或不伴低血糖;有高钾血症是与其他低血容量性休克鉴别点。危象一般由应激诱发。非危象起病者软弱无力、恶心呕吐、喂养困难、腹泻、慢性脱水和体格生长迟滞。

2. 高雄激素血症:不同年龄表现不一^[9]。女性患儿宫内在外生殖器分化的窗口期受高雄激素作用,使原始生殖结节向男性分化;出生时性别模糊,外阴不同程度男性化。轻度的为孤立性阴蒂肥大,最严重者酷似阴囊型完全性尿道下裂伴隐睾的男性,并具共通尿生殖窦。但“阴囊”内不能触及性腺,有完全正常的女性内生殖器结构(卵巢和子宫)。因婴儿期雄激素受体不敏感,男性新生儿期和婴儿期时无阴茎增大等外生殖器异常,是延误诊断常见原因。至幼儿期,两性均会呈现外周性性早熟,男孩因对雄激素受体开始敏感,呈现阴茎增大,伴或不伴阴毛早生;女性患儿呈现异源性性早熟。高水平性激素对下丘脑促性腺激素释放激素神经元的长期影响,至 5 岁起两性均可转化为中枢性性早熟。女性还可有第二性征发育不良和原发性闭经,有时在青春期或其后被拟诊为多囊卵巢综合征时才被确诊为 21-OHD。两性均在幼年期开始发生线性生长伴骨龄增长加速,使成年身高受损^[15-16]。

3. 其他表现:皮肤和黏膜色素加深,以乳晕和外阴为显,部分患儿可无此改变。

二、辅助检查

1. 血清 17-OHP^[1]: 17-OHP 升高是 21-OHD 的特异性诊断指标和主要治疗监测指标。应该在早晨空腹、服药前采血(不迟于早 8:00)。按基础 17-OHP 测值划分为 3 个区段指导诊断和分型:(1) 17-OHP > 300 nmol/L (10 000 ng/dl) 时考虑为典型的 21-OHD;(2) 6 ~ 300 nmol/L (200 ~ 1 000 ng/dl)

时考虑为非典型;(3) < 6 nmol/L (200 ng/dl) 时不支持 CAH 或为 NCAH。如临床拟似诊断,需作 ACTH 激发试验。

基础值属第(2)、(3)种情况,行 ACTH 激发试验后,按 17-OHP 激发值的大致判断界值为:17-OHP > 300 nmol/L (10 000 ng/dl) 时考虑为典型 21-OH 缺陷。非典型的诊断为 ACTH 激发后 31 ~ 300 nmol/L (1 000 ~ 10 000 ng/dl),也有其他研究推荐的界值(见 NCAH 诊断)。17-OHP < 50 nmol/L (1 666 ng/dl) 时不支持 21-OH 缺陷的诊断或杂合子携带者。携带者与健康个体间会有重叠^[17]。

2. 基础血清皮质醇和 ACTH:典型患者血清皮质醇低下伴 ACTH 升高。皮质醇分泌的昼夜节律和睡醒节律至生后 2 月龄才开始建立,6 月龄才稳固^[18],小婴儿在醒觉时采血为宜,必要时应多次采血。也有 21-OHD 患者皮质醇在正常范围,而 ACTH 升高,需结合其他指标综合判断。NCAH 患者两种激素基本在正常范围。

3. 雄激素:雄激素升高显著程度依次为雄烯二酮、睾酮和 DHEA、DHEAS。各雄激素测值需按照性别、年龄和青春发育期建立的正常参照值判断,尤其是男性患儿的睾酮(也来自睾丸)。雄烯二酮与 17-OHP 有较好的相关性,诊断和监测意义最佳。

4. 血浆肾素和醛固酮:肾素在典型失盐型升高,但诊断特异性不高。小婴儿有生理性醛固酮抵抗,使婴儿早期有肾素和醛固酮升高,此时按之诊断失盐型 21-OHD 需慎重^[19]。反之,部分非失盐型患者肾素也可升高,对无明显失盐患者是否联用理盐激素治疗有一定指导意义^[12]。按年龄和实验室所采用药盒试剂的参照值判断测值。同时需强调,肾素是理盐激素替代治疗中的重要监测指标。

醛固酮低下支持失盐型诊断,但有 1/4 患儿血清醛固酮可正常。

5. 失盐的生化改变:未替代治疗的失盐型患者有不同程度的低钠和高钾血症。危象时严重的低钠血症可致抽搐等中枢神经系统表现。严重的高钾血症(可 ≥ 10 mmol/L)可引起包括致命的严重心律失常等各类心电异常。生化改变无诊断特异性,部分患儿非危象时血钠、钾可在正常范围。高尿钠支持肾小管的保钠缺陷,有助于与其他病因的低钠血症鉴别。

6. 皮质醇代谢产物测定在诊断和筛查中应用:近年应用气相色谱质谱联用(GC-MS)或液相色谱-质谱联用(LC-MS-MS)方法,能测定 30 种以上尿中

类固醇代谢产物,用于诊断各类肾上腺疾病(如 CAH 和肾上腺肿瘤),但目前尚未在临床作为常规检测^[20]。

7. 影像学检查:对出生时性别模糊的婴儿应按性别发育障碍疾病(DSD)诊断流程,在生后尽早作 B 超检查了解有无子宫。儿童期起病,肾上腺的 B 超和 CT 等影像学检查有助于肾上腺肿瘤或其他肾上腺(发育不良)病变鉴别。至 2 岁开始需检查骨龄。

8. 染色体和基因诊断:婴儿期发现有皮质醇低下者,无论有无性别模糊(尤其女性表型)都必须做染色体检查,以与非 21-OHD 的其他病因的 DSD 鉴别。由于临床谱带广,对临床不能确诊 21-OHD 或需与其他相关疾病鉴别时,必须做基因诊断确诊。基因型和表型大部分有确定的相关性,但有时并非绝对,如临床失盐和非失盐型均可是 IVS2 基因突变^[21]。

综合以上临床表现和辅助检查作出 21-OHD 诊断和分型,制定治疗方案。

三、21-OHD 新生儿筛查阳性者的诊断

由于筛查指标是 17-OHP,其测值可受新生儿期各种因素影响(如性别、胎龄、出生体重、采血标本时日龄、时间和型别以及测定方法),使筛查会有一定的假阳性和假阴性率^[3,22-23]。目前国内较多地区已开展 21-OHD 的新生儿筛查,对于筛查阳性者,需按照筛查至确诊的正规流程合理判断新生儿筛查结果,避免漏诊误治或误诊而给予不必要的替代治疗^[24]。详见《中华儿科杂志》2016 年第 6 期发表的“先天性肾上腺皮质增生症的新生儿筛查共识”^[24]。

四、不典型 21-OHD 的诊断

NCAH 儿童和青春期甚至成年期临床呈不同程度的高雄激素血症表现,也有仅表现为生长加速和骨龄快速进展。患者血清皮质醇正常或在正常下限,ACTH 正常或临界高值。用 17-OHP 基础值诊断具不确定性,虽 ACTH 激发后 17-OHP > 30 nmol/L (1 000 ng/dl)可提示 NCAH,但可有假阴性和假阳性。缘于 NCAH 子代有发生典型 21-OHD 的风险^[25-26],为指导治疗和遗传咨询,基因确诊极其重要。

【鉴别诊断】

21-OHD 的鉴别诊断包括了与 21-OHD 以外的 CAH 鉴别和非 CAH 的皮质醇合成减低和(或)伴高雄激素的疾病鉴别。

一、21-OHD 以外的 CAH

这些类型 CAH 都有皮质醇合成缺陷,但电解质和雄激素异常不一。

1. 有 17-OHP 升高的 CAH:此类有:(1)11-羟化酶缺陷(CYP 11 B1 基因):也有高雄激素血症,但无失盐,反而是水钠潴留、低血钾和高血压,肾素-血管紧张素低下^[27];(2)P450 氧化还原酶缺陷(POR):肾上腺危象多见。患儿母亲孕期有高雄激素表现。男孩出生时外阴呈女性表型;女性患儿出生时外阴男性化,但生后不加重。生后雄激素和所有性激素均低下是本病特征^[28];(3)17-羟基脱氢酶和 17,20 裂解酶缺陷(均由 CYP17 基因编码)两种酶缺陷分别有 17-OHP 和孕酮升高,但不失盐,并可有低血钾、高血压和雄激素合成低下^[29]。

2. 17-OHP 正常的 CAH:有失盐并雄激素合成缺陷的 CAH。(1)3 β -羟基脱氢酶缺陷(HSD3B2 基因)患者雄烯二酮和睾酮低下,但 DHEA 增高是其特征。DHEA 是弱的雄激素,使女性患者出生时外阴有不同程度男性化,但男性患者外生殖器男性化不全^[30];(2)类固醇生成急性调节蛋白缺乏症(StAR 基因)所有肾上腺皮质激素合成缺陷。男孩外阴完全女性化,女孩出生时外阴正常^[31]。

二、先天性遗传性肾上腺发育不良(AHC)

男孩相对较常见的有:(1)核受体转录因子(NROB1)-1 基因突变,呈 X-性连锁遗传^[32],除皮质醇、醛固酮减低外,伴低促性腺激素性腺功能低下和原发精缺陷。肾上腺细小甚至不显影。它也可以是基因连锁缺失综合征一部分(AHC、高甘油血症和肌营养不良);(2)甾体生成因子-1(Steroidogenic factor-1, NR5A1)基因突变^[33],除皮质醇和醛固酮减低外伴性激素合成低下,男性出生时外阴女性表现。

三、肾上腺皮质肿瘤^[34]

儿童肾上腺皮质肿瘤(尤其是婴儿)常以高雄激素血症的临床表现起病(伴或不伴皮质醇分泌增多);甚至有 17-OHP 显著升高,但 ACTH 明显低下是鉴别要点。影像学证实占位病变。

【治疗】

一、治疗目标

按照 21-OHD 不同型别制定治疗目标。治疗目标包括替代生理需要以防止危象发生,同时合理抑制高雄激素血症。抑制高雄激素血症目标是为保证未停止生长个体有正常的线性生长和青春发育,减少成年身高受损;在停止生长和青春发育完成后保

护生育能力,预防骨质疏松和减少心血管的风险^[34]。治疗方案需个体化。

目前应用于儿童和青春期替代治疗的皮质醇制剂包括了属糖皮质激素的氢化可的松(hydrocortisone, HC)和属盐皮质激素的9-α 氟氢可的松(flurinef, FC)。外源 HC 难以模拟皮质醇的正常脉冲分泌和昼夜节律乃至替代 ACTH-皮质醇之间的生理性负反馈关系。替代后易发生两种后果:剂量不足以抑制高雄激素血症或剂量过度致抑制生长,甚至发生医源性库欣综合征。维持抑制雄激素和不抑制生长间的平衡是治疗的挑战。FC 替代同样也需维持防止失盐和过度致钠潴留,甚至高血压间的平衡。

二、皮质醇替代治疗方案总建议

氢化可的松是基本和终生的替代治疗,失盐型需联合 FC。建议分别按照患者尚在生长中和已达到成年身高情况制定方案(表 1 中 a 和 b)。未停止生长者只用氢化可的松替代(表 1 中 a)。达到成年身高后可以给半衰期相对长的制剂(表 1 中 b)。

表 1 皮质醇替代剂量和方案的总体建议^[1]

皮质醇制剂	每日总剂量(mg/d)	每日分次
a. 未停止生长的 21-OHD 个体皮质醇替代制剂和方案的建议		
氢化可的松	10 ~ 15 mg/(m ² · d)	3
氟氢可的松	0.05 ~ 0.20	1 ~ 2
氯化钠补充	1 ~ 2 g/d (婴儿)	分次于进食时
b. 达到成年身高后皮质醇替代制剂和方案建议		
氢化可的松	15 ~ 25	2 ~ 3
泼尼松	5.0 ~ 7.5	2
甲泼尼龙	4 ~ 6	2
地塞米松	0.25 ~ 0.50	1
氟氢可的松	0.05 ~ 0.20	1

三、氢化可的松的替代治疗方案

在参照药代动力的原则上建立个体化方案。

1. 按年龄设定剂量^[35]:缘于 1 岁内对 GC 抑制生长效应具高敏感性和婴儿期对雄激素的低敏感性^[15,36],建议婴儿期用低剂量[8 ~ 12 mg/(m² · d)],只需覆盖皮质醇生理分泌量。新诊断的新生儿和小婴儿治疗见“先天性肾上腺皮质增生症新生儿筛查共识”^[24]。大于 1 岁至青春期前 10 ~ 15 mg/(m² · d),控制雄激素在青春前期正常范围内。青春期氢化可的松清除率增高,尤其是女孩,剂量需相对大,但为避免对生长的负面影响,建议不超过 17 mg/m²^[37]。任何年龄均需个体化用尽可能低的剂量,成年身高与氢化可的松剂量呈负性关系^[38]。

2. 分次方案原则:有助于氢化可的松血药浓度稳定和尽量模拟皮质醇血浓度的生理改变。参照氢化可的松药代动力参数^[39-40],氢化可的松每日总量至少分 2 次服用,以 3 次为宜(血药浓度能维持在最低生理剂量平均 6 ~ 7 h);分次太多会致各剂药量叠加。分次剂量宜个体化,尚未有依据显示晚上或早晨高剂量更利于病情控制^[41-42]。

3. 监测和剂量调节:至今虽尚无单个的实验参数和临床的指标能用于评价氢化可的松剂量的合理性,但可以认为,实验参数可作为近期的判断指标,骨龄和线性生长则反映了阶段性控制状态,两者需有机结合综合判断。

(1) 内分泌激素监测^[1]:主要监测早晨空腹,未服氢化可的松前测定的 17-OHP 和雄烯二酮,两者测值需综合判断^[35]。17-OHP 反映了 ACTH 被抑制的状态,它与各性激素关系分析显示 17-OHP 只与雄烯二酮相关,同时雄烯二酮又与雄激素的临床效应相关^[43]。两参数均宜控制在稍高于按年龄或青春期相应参照值范围正常上限为度。长期控制在“正常”水平甚至低下,提示治疗过度,可致抑制生长和其他皮质醇过量的合并症。需强调,17-OHP 和各激素测值尚无单个的“金标准”切割值,各激素参数需结合临床指标调节剂量。皮质醇和 ACTH 不能作为 21-OHD 的监测指标,尤其当 ACTH 在正常范围时提示治疗过度。

(2) 临床监测:监测体格生长指标、青春发育进程和骨龄。2 岁时的身高与成年身高正相关^[44],故从诊断开始就需定期监测身高、体重,判断线性生长速度;当生长轨迹有偏离时需及时判断原因。婴儿期生长低下时除注意额外钠盐补充和营养问题外,注意有无 GC 替代过度(婴儿对 GC 抑制生长作用敏感)^[45]。监测间隔建议:3 个月龄以内每月 1 次,其后 3 个月 1 次至 2 岁。年龄 ≥ 2 岁幼儿半年随访 1 次,学龄期起 1 年 1 次,进入围青春期时按需 4 ~ 6 个月 1 次,成年期可 1 年 1 次。2 岁起检查骨龄,每年 1 次,但如发现线性生长加速时应按需及时复查。中枢性性早熟是常见合并症,为及时发现,6 岁起需密切注意第二性征和按需半年检测 1 次骨龄。

四、盐皮质激素替代治疗

1. 治疗原则和目标:约 75% 的 21-OHD 患者醛固酮低下,早期诊断和替代治疗减少了失盐危象的死亡率;但需防止过量引起的医源性高血压,维持失盐和过量间的平衡。

2. 制剂和剂量:FC 是目前唯一的理盐激素制

剂,其生物半衰期长达 18~36 h,可以每天 1 次服用,但建议等分 2 次服^[34]。

剂量按对盐皮质激素敏感性的年龄改变规律设置(表 1 中 a)。新生儿和婴儿期 FC 建议 150~200 $\mu\text{g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ (50~100 $\mu\text{g}/\text{d}$),对未添加半固体食物喂养的乳儿需额外补充食盐 1~2 g/d ^[1,19]。1 岁后 FC 剂量相应减少,青春期和成人期更少^[11]。

对有肾素升高的 SV 型患者,FC 能协同抑制雄激素,减少 GC 剂量^[12],但应监测,避免医源性高血压^[1,46]。

3. 监测和剂量调节^[46-47]:为防止医源性高血压,需定期监测血压、血钠、钾和血浆肾素作为调节 FC 剂量依据。FC > 250 $\mu\text{g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 时高血压发生风险增加。肾素是调节 FC 剂量最敏感指标,建议在电解质正常前提下,控制在年龄正常参照值偏上限,不宜完全“正常”。监测和剂量调节在大于 1 岁至 2 岁期间最重要,尤其是由新生儿筛查被诊断,生后早期就开始 FC 替代者(暂时性高血压发生率可达 12.5%)。肾素低下、高血钠和(或)低血钾、血压升高等提示替代过量,反之示不足。临床指标:婴儿体重不增可能提示剂量不足(隐性脱水),过量者可能有隐性水肿而致体重增加。发生高血压时立即停用 FC,至正常后,在严密监测下按需恢复替代(FC 引起的高血压是暂时的)。需要增加剂量时,应分次给药和逐步增加。天气炎热或激烈运动时,鼓励额外补充食盐。随访问隔时间同氢化可的松替代监测。

五、NCAH 的治疗建议

1. 治疗原则^[48]:对 NCAH 患者一般不需要 GC 治疗。建议应用 GC 仅限于高雄激素血症引起的后果:未停止生长个体呈现阴毛早现伴骨龄和生长加速,对青春发育和成年身高产生明显负面影响。应激时一般不需额外补充 GC。严重痤疮和多毛等,GC 一般无效,建议只作对症治疗。

2. 制剂和剂量^[1,49]:GC 治疗尚无成熟的治疗共识。对未停止生长个体用氢化可的松为宜,应用前述青春期剂量,分 3 次服。对青春期接近或已达成年身高者,可用泼尼松 2.5~7.5 mg/d ,分两次服;或地塞米松 0.25~5.00 mg/d ,睡前一次或分早晚两次服。各方案均需监测过量表现,地塞米松致库欣综合征和心血管、代谢的负面影响较泼尼松为强。青春期月经稀发 GC 治疗有时有效,缓解后停用。治疗监测指标,除与经典型相同外,总体需结合临床。

3. 高雄激素的对症治疗:已达成成年身高青春期

女性患者,口服避孕药能经抑制雄激素在卵巢中合成和增加肝性激素结合球蛋白(SHBG)的合成,改善痤疮和多毛^[50]。二甲双胍除改善糖耐量外,也能使 17-OHP、睾酮、雄烯二酮和 DHEA 下降,但对儿童青少年尚需积累更多经验^[51]。

六、应激状态和疾病时 GC 的剂量

1. 非外科应激的建议剂量^[1,35]:需增加氢化可的松的剂量的应激情况主要是发热或感染性疾病,对于心理情绪应激和运动(剧烈运动或较长时间的中等量运动)不强调增加氢化可的松剂量,但需监控血糖。

感染性疾病时的剂量建议:轻中度感染(发热体温高于 38℃、中等重度腹泻)增加至原剂量 2~3 倍,分 4 次服用至病愈。重度应激(体温高于 39℃、腹泻呕吐伴脱水)增加至原剂量 5 倍,分 4 次服用至病愈。也可以按年龄调整每日剂量:1 岁以下 25 mg ,1~5 岁 50 mg ,≥6 岁 100 mg 。已达到成年状态者上午 60 mg ,下午 30 mg (或等效剂量的长效制剂)。不能口服时用胃肠外给药(肌注或静脉)。病愈后在 1 周内逐步减量至原替代量。

氢化可的松有一半的理盐作用,使应激时不强调 FC 加量。需注意患儿的肾上腺髓质也有发育不良,血儿茶酚胺低下;应激时(包括剧烈运动)与皮质醇的不足叠加可致低血糖^[52]。

不需住院的外伤或中、小手术(包括大的拔牙手术等),可以按以上方案增加剂量。轻度的发热或流涕不建议增加 GC 剂量,不宜为害怕发生危象而盲目增加替代剂量。

2. 外科应激的建议剂量^[1]:需要住院和麻醉的中、大手术患儿,在术前就需开始增加剂量,按以下程序补给氢化可的松(表 2)。无醋酸去氧皮质酮制剂时,因麻醉需禁食者,可在术前清晨用小量清水吞服 FC 原替代量。

氢化可的松半衰期短,对于大手术可应用长效的甲泼尼龙(prednisolone)以保证覆盖整个手术时段。但甲泼尼龙无理盐作用,故术前清晨需用少量水吞服原来的替代量。下午手术者,上午正常服用原来上午的氢化可的松和 FC。因患儿的髓质功能不佳,需术中输注 0.25% GS 和 0.45% 盐水,防止低血糖和保证血容量。

【并发症监测】

一、医源性库欣综合征

当雄激素显著受抑制时,常致 GC 替代过量。治疗中应监测生长速度(减慢)、体重、体质指数

表 2 接受麻醉和手术时氢化可的松的建议量^[1]

日期	建议处理方案
术前 1 d	氢化可的松 2 mg/kg
手术当日	
术前	氢化可的松 2 mg/kg 肌肉注射或静脉滴注, 和醋酸去氧皮质酮 2.5 ~ 5.0 mg 肌肉注射
术中	10% 葡萄糖液静脉输注, 加入氯化钠 0.5 mg/(kg · d) 和氢化可的松 2.5 mg/kg 匀速滴注; 最大液量控制在 150 ml/(kg · d)
术后傍晚	氢化可的松 2.5 mg/kg 肌肉注射或静脉输注
手术后	
第 1 天	氯化钠 0.5 mg/(kg · d), 分 2 ~ 3 次补给, 氢化可的松 2 ~ 5 mg/kg 肌肉注射, 按血钠浓度决定醋酸去氧皮质酮用否
第 2 ~ 4 天	氢化可的松逐步减量和按患儿情况过渡至口服
	第 3 天减至原替代量的 2 倍, 第 4 天 1.5 倍, 第 5 天恢复原替代量

(BMI)、血压和其他库欣综合征相关临床指标。

二、肾上腺皮质占位性病变

肾上腺皮质占位性病变(腺瘤)是 21-OHD 不少见的并发症, 儿童期已可发生腺瘤, 尤其监测指标控制差者^[1-53]。建议按需做肾上腺的 CT 或 MRI 检查。

三、睾丸内肾上腺残余瘤(testicular adrenal rest tumor, TART)

1. 概况: TART 是肾上腺内残留的性腺原基细胞过度增殖性良性病变, 是 CAH 不少见的并发症。建议 3 岁后每年行睾丸 B 超检查, 尤其围青春期。TART 多见于 CAH 治疗控制欠佳患者, 但也有发生于控制良好者, 是男性 CAH 患者生育力降低的重要原因之一。CAH 患者 TART 的发生率因调查对象不同而异(14.3% ~ 94.0%), 年龄越大发生率越高^[54-55]。国内儿童、青春期 TART 检出率为 29.5%, 最小年龄 4.5 岁^[56]。TART 对睾丸的危害在于它位于睾丸纵隔旁和睾丸网上的特殊位置, 使曲细精管受瘤体压迫并致管周透明样变和纤维化, 甚至发生梗阻性无精和 Leydig 细胞功能的不可逆性损害^[55]。早期诊治可避免瘤对睾丸的不可逆性损害后果。

2. 诊断: 依据临床和影像学检查。瘤体大时, 触诊发现睾丸质地硬或伴质地不均, 瘤体小时触诊难以发现。B 超对发现 TART 的敏感性几乎与 MRI 相近, 建议无论 17-OHP 和雄激素等控制如何, 均宜定期 B 超检查, 尤其控制不佳者^[1]。

3. 治疗: 为保护瘤外正常睾丸组织功能, 对瘤体较大的儿童和青春期患者, 应及早行 TART 剔除术。病程长和瘤体大者, 即使剔除后剩余的睾丸功能也有不同程度的损害。也有对儿童或青春期 TART 患者应用大剂量皮质醇治疗, 可使 B 超显示的瘤体缩小或消失, 但部分仍可发生治疗后卵泡刺激素(FSH)显著升高, 提示 Leydig 细胞功能治疗前

已受损^[56]。对引起不育的成人的残余瘤有经超大剂量皮质醇治疗解决了生育问题的个案, 但同时发生极度超重和库欣综合征^[57]。

本共识建议应重视新生儿 21-OHD 筛查阳性者和生后早期有症状婴儿的规范诊断。21-OHD 诊断需综合判断包括 17-OHP 在内的各相关激素测值以及必要的基因检测。皮质醇替代治疗目标是防止危象和保证正常生长和青春发育以及保护远期生殖健康。替代治疗剂量和方案应结合年龄和发育期个体化设定, 并尽可能控制在最低有效剂量, 避免对生长的抑制和发生医源性库欣综合征。盐皮质激素替代治疗需要在为防止失盐危象同时, 关注理盐激素敏感性的年龄变化规律及时调整剂量, 避免发生医源性高血压。由于至今尚未有判断疗效的单一激素以及固定的切割值的“金标准”, 建议需结合激素和临床指标监测综合判断, 实现达到个体化治疗的最理想目标。遇应激事件时按规范增加 GC 剂量。定期监测并发症, 尤其是睾丸残余瘤, 保证成年生育健康。由于 NCAH 患者可生育典型 21-OHD 后代风险, 应重视其诊断。

(杜敏联 执笔)

参与本共识审定人员(以姓氏笔画为序): 南京医科大学第二附属医院儿科(于宝生); 中山大学附属第一医院儿科(马华梅); 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(叶军、顾学范); 首都医科大学附属北京儿童医院(巩纯秀); 天津医科大学总医院儿科(刘戈力); 山东省立医院儿科(李桂梅); 上海交通大学附属儿童医院(李婧); 江西省儿童医院(杨玉); 北京协和医院儿科(邱正庆); 军事医学科学院附属医院儿科(何玺玉); 中国医科大学附属盛京医院儿科(辛颖); 福建省福州儿童医院(陈瑞敏); 华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科(罗小平、梁雁); 复旦大学附属儿科医院(罗飞宏); 天津市儿童医院(孟英韬); 浙江大学第一附属医院儿科(梁黎); 上海交通大学医学院附属瑞金医院(董治亚); 浙江大学医学院附属儿童医院(傅君芬)

参 考 文 献

[1] 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.
- [2] Miller WL. Molecular biology of steroid hormone synthesis[J]. *Endocr Rev*, 1988, 9(3):295-318.
- [3] 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.
- [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] Forest MG. Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency [J]. *Hum Reprod Update*, 2004, 10(6):469-485.
- [6] 顾学范, 周建德, 叶军, 等. 上海地区新生儿先天性肾上腺皮质增生症的筛查[J]. *中华预防医学杂志*, 2002, 36(1):16-18.
- [7] Huynh T, McGown I, Cowley D, et al. The clinical and biochemical spectrum of congenital adrenal hyperplasia secondary to 21-hydroxylase deficiency [J]. *Clin Biochem Rev*, 2009, 30 (2):75-86.
- [8] 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.
- [9] Forest MG. Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency [J]. *Hum Reprod Update*, 2004, 10(6):469-485.
- [10] Balsamo A, Cacciari E, Baldazzi L, et al. CYP21 analysis and phenotype/genotype relationship in the screened population of the Italian Emilia-Romagna region [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2000, 53(1):117-125.
- [11] Padidela, R, Hindmarsh PC. Mineralocorticoid deficiency and treatment in congenital adrenal hyperplasia [J]. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2010, 2010:656925. DOI: 10.1155/2010/656925.
- [12] Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, et al. Clinical review: adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and meta analysis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(9):4161-4172. DOI: 10.1210/jc.2009-2616.
- [13] Mooij CF, Parajes S, Pijnenburg-Kleizen KJ, et al. Influence of 17-hydroxyprogesterone, progesterone and sex steroids on mineralocorticoid receptor transactivation in congenital adrenal hyperplasia[J]. *Horm Res Paediatr*, 2015, 83(6): 414-421. DOI:10.1159/000374112.
- [14] Kohn B, Levine LS, Pollack MS, et al. Late-onset steroid 21-hydroxylase deficiency: a variant of classical congenital adrenal hyperplasia [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1982, 55 (5): 817-827.
- [15] Claahsen-van der Grinten HL, Noordam K, Borm GF, et al. Absence of increased height velocity in the first year of life in untreated children with simple virilizing congenital adrenal hyperplasia [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91 (4): 1205-1209.
- [16] White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency [J]. *Endocr Rev*, 2000, 21 (3): 245-291.
- [17] New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, et al. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1983, 57 (2):320-326.
- [18] de Weerth C, Zijl RH, Buitelaar JK. Development of cortisol circadian rhythm in infancy [J]. *Early Hum Dev*, 2003, 73(1-2): 39-52.
- [19] Martinierie L, Pussard E, Foix-L'Hélias L, et al. Physiological partial aldosterone resistance in human newborns [J]. *Pediatric Research*, 2009, 66 (3): 323-328. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181b1bbec.
- [20] McDonald JG, Matthew S, Auchus RJ, et al. Steroid profiling by gas chromatography-mass spectrometry and high performance liquid chromatography-mass spectrometry for adrenal diseases [J]. *Horm Canc*, 2011, 2 (6): 324-332. DOI: 10.1007/s12672-011-0099-x.
- [21] Speiser PW, Dupont J, Zhu D, et al. Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency [J]. *J Clin Invest*, 1992, 90 (2): 584-595.
- [22] Van der Kamp HJ, Oudshoorn CG, Elvers BH, et al. Cutoff levels of 17-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.
- [23] Allen DB, Hoffmann GL, Fitzpatrick P, et al. Improved precision of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia using weight-adjusted criteria for 17-hydroxyprogesterone levels [J]. *J Pediatr*, 1997, 130(1):128-133.
- [24] 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新生儿筛查共识 [J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(6): 404-409. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.06.003.
- [25] Falhammar H, Nordenström A. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: clinical presentation, diagnosis, treatment, and outcome [J]. *Endocrine*, 2015, 50(1):32-50. DOI: 10.1007/s12020-015-0656-0.
- [26] Trappa CM, Oberfield SE. Recommendations for treatment of nonclassic congenital adrenal hyperplasia (NCAH): an update [J]. *Steroids*, 2012, 77 (4): 342-346. DOI: 10.1016/j.steroids.2011.12.009.
- [27] Nimkam S, Maria I. New Steroid 11 β -hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2008, 19(3):1043-2760.
- [28] Krone N, Dhir V, Ivison HE, et al. Congenital adrenal hyperplasia and P450 oxidoreductase deficiency [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007, 66(2):162-172.
- [29] Yang J, Cui B, Sun S, et al. Phenotype-genotype correlation in eight Chinese 17 α -hydroxylase/17, 20 lyase-deficiency patients with five novel mutations of CYP17A1 gene [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(9):3619-3625.
- [30] Jeandron DD, Sahakirungruang T. A novel homozygous Q334X mutation in the HSD3B2 gene causing classic 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency: an unexpected diagnosis after a positive newborn screen for 21-hydroxylase deficiency [J]. *Horm Res Paediatr*, 2012, 77(5):334-338. DOI: 10.1159/000336004.
- [31] Fujieda K, Okuhara K, Abe S, et al. Molecular pathogenesis of lipoid adrenal hyperplasia and adrenal hypoplasia congenita [J]. *J Ster Biochem Molec Biol*, 2003, 85(2-5): 483-489.
- [32] El-Khairi R, Martinez-Aguayo A, Ferraz-de-Souza B, et al. Role of DAX-1 (NR0B1) and steroidogenic factor-1 (NR5A1) in human adrenal function [J]. *Endocr Dev*, 2011, 20(1):38-46. DOI:10.1159/000321213.
- [33] Ferraz-de-Souza B, Lin L, Achermann JC. Steroidogenic factor-1 (SF-1, NR5A1) and human disease [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, 336(1-2):198-205. DOI: 10.1016/j.mce.
- [34] Chen QL, Su Z, Li YH, et al. Clinical characteristics of adrenocortical tumors in children [J]. *J Pediatr Endocr Met*, 2011, 24 (7-8): 535-541.
- [35] Claahsen-van der Grinten HL, Stikkelbroeck NM, Otten BJ, et al. Congenital adrenal hyperplasia -- pharmacologic interventions from the prenatal phase to adulthood [J]. *Pharmacol Ther*, 2011, 132(1): 1-14. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.05.004.

- [36] Stikkelbroeck NM, Van't Hof-Grootenboer BA, Hermus AR, et al. Growth inhibition by glucocorticoid treatment in salt wasting 21-hydroxylase deficiency: in early infancy and (pre) puberty [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(8):3525-3530.
- [37] Bonfig W, Pozza SB, Schmidt H, et al. Hydrocortisone dosing during puberty in patients with classical congenital adrenal hyperplasia: an evidence-based recommendation [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(10):3882-3888. DOI:10.1210/jc.2009-0942.
- [38] Juan L, Huamei M, Zhe S, et al. Near-final height in 82 Chinese patients with congenital adrenal hyperplasia due to classic 21-hydroxylase deficiency: a single-center study from China [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2016, 29(7):841-848. DOI:10.1515/jpem-2015-0406.
- [39] Hindmarsh PC, Charmandari E. Variation in absorption and half-life of hydrocortisone influence plasma cortisol concentrations [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015, 82(4):557-561. DOI:10.1111/cen.12653.
- [40] Charmandari E, Johnston A, Brook CGD, et al. Bioavailability of oral hydrocortisone in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency [J]. *J Endocrinol*, 2001, 169(1):65-70.
- [41] Charmandari E, Matthews DR, Johnston A, et al. Serum Cortisol and 17 hydroxyprogesterone interrelation in classic 21-hydroxylase deficiency: is current replacement therapy satisfactory? [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(10):4679-4685.
- [42] 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.
- [43] 肖惠文, 马华梅, 苏喆, 等. 血清类固醇监测对于先天性皮质增生症治疗监测意义的评价 [J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(4):301-307. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2012.04.016.
- [44] Karlberg J, Jalil F, Lam B, et al. Linear growth retardation in relation to the three phases of growth [J]. *Eur J Clin Nutr*, 1994, 48 Suppl 1:S25-S43.
- [45] Stikkelbroeck NM, Hof-Grootenboer BA, Hermus AR, et al. Growth inhibition by glucocorticoid treatment in salt wasting 21-hydroxylase deficiency: in early infancy and (pre) puberty [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(8):3525-3530.
- [46] Bonfig W, Roehl FW, Riedl S, et al. Blood pressure in a large cohort of children and adolescents with classic adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase deficiency [J]. *Am J Hypertens*, 2016, 29(2):266-272. DOI:10.1093/ajh/hpv087.
- [47] Bonfig W, Schwarz HP. Blood pressure, fludrocortisone dose and plasma renin activity in children with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency followed from birth to 4 years of age [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, 81(6):871-875. DOI:10.1111/cen.12498.
- [48] Trapp CM, Oberfield SE. Recommendations for treatment of nonclassic congenital adrenal hyperplasia (NCCAH): an update [J]. *Steroids*, 2012, 77(4):342-346. DOI:10.1016/j.steroids.2011.12.009.
- [49] Falhammar H, Nordenström A. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: clinical presentation, diagnosis, treatment, and outcome [J]. *Endocrine*, 2015, 50(1):32-50. DOI:10.1007/s12020-015-0656-0.
- [50] Wiegatz I, Kutschera E, Lee JH, et al. Effect of four different oral contraceptives on various sex hormones and serum-binding globulins [J]. *Contraception*, 2003, 67(1):25-32.
- [51] Krysiak R, Okopien B. The effect of metformin on androgen production in diabetic women with non-classic congenital adrenal hyperplasia [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2014, 122(10):568-571. DOI:10.1055/s-0034-1382048.
- [52] Weise M, Mehlinger SL, Drinkard B, et al. Patients with classic congenital adrenal hyperplasia have decreased epinephrine reserve and defective glucose elevation in response to high-intensity exercise [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(2):591-597.
- [53] Barzon L, Maffei P, Sonino N, et al. The role of 21-hydroxylase in the pathogenesis of adrenal masses: review of the literature and focus on our own experience [J]. *J Endocrinol Invest*, 2007, 30(7):615-623.
- [54] Reisch N, Flade L, Scherr M, et al. High prevalence of reduced fecundity in men with congenital adrenal hyperplasia [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(5):1665-1670.
- [55] Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Hermus AR, et al. Testicular adrenal rest tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia can cause severe testicular damage [J]. *Fertil Steril*, 2008, 89(3):597-601.
- [56] 苏喆, 杜敏联, 李燕虹, 等. 并发睾丸肾上腺残余瘤的先天性肾上腺皮质增生症患者临床特征 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(8):648-652. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2013.08.003.
- [57] Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Sweep FC, et al. Repeated successful induction of fertility after replacing hydrocortisone with dexamethasone in a patient with congenital adrenal hyperplasia and testicular adrenal rest tumors [J]. *Fertil Steril*, 2007, 88(3):705.

(收稿日期:2016-06-07)

(本文编辑:江澜)

· 作者须知 ·

《中华儿科杂志》新增“临床研究方法学园地”栏目

《中华儿科杂志》2015 年起增设“临床研究方法学园地”栏目,旨在从临床研究方法和共性技术角度释疑解惑,以推动我国儿科临床研究能力和水平的提高。本栏目计划围绕儿科临床研究规范化和多中心临床研究中的共性方法学和技术问题,组织临床流行病学专家撰写相关文章,以小而专的形式从理论和实际操作两个层面介绍相关情况,给出解决问题的思路和建议。希望该栏目能够在临床流行病学专

家和儿科专家之间搭建一座桥梁,互相交流,取长补短,使我国儿科临床研究在规范化和多中心研究方面取得实质性突破,产出高质量论文和成果,推动儿科的学科发展和临床实践能力的提高。欢迎广大儿科医生关注本栏目并提出临床或科研实践中遇到的问题,《中华儿科杂志》编辑部将组织专家在本栏目撰文回应。