

新生儿先天性肾上腺皮质增生症生化检查与遗传学检查研究进展

洪文康^{1*}, 张 萌¹, 张瑞雪², 强 荣², 单 莉^{2#}

¹西安医学院研究生部, 陕西 西安

²西北妇女儿童医院医学遗传科, 陕西 西安

收稿日期: 2025年6月21日; 录用日期: 2025年7月15日; 发布日期: 2025年7月23日

摘 要

背景: 先天性肾上腺皮质增生症(CAH)是一种罕见但严重的遗传性内分泌紊乱疾病。新生儿期大多数CAH临床表现不典型, 容易出现漏诊和误诊, 而该疾病的诊断主要依赖于生化检查与遗传学检查。目的: 该研究的目的是讨论CAH患者的诊断方法中的生化检查与遗传学检查, 并简述最新进展。研究CAH的生化检查与遗传学检查, 可以更早明确诊断, 从而为CAH的患者提供更早期的治疗和管理方案, 避免患儿出现严重的并发症。结论: 对于临床表现为皮肤色素沉着、外生殖器异常、出现失盐症状等体征的患儿应怀疑CAH并完善17-OHP, ACTH等检查, 若清晨直接测量或ACTH兴奋实验后17-OHD > 10 ug/L, 可初步诊断为CAH, 并尽早行基因检测, 明确其临床类型, CAH诊断的金标准为CYP21A2基因突变的分子遗传学检测。

关键词

先天性肾上腺皮质增生症, 新生儿, 21-羟化酶缺乏症, 17-羟孕酮

Research Advances in Biochemical and Genetic Testing for Congenital Adrenal Hyperplasia in Neonates

Wenkang Hong^{1*}, Meng Zhang¹, Ruixue Zhang², Rong Qiang², Li Shan^{2#}

¹Graduate School of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Medical Genetics Center of Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an Shaanxi

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 洪文康, 张萌, 张瑞雪, 强荣, 单莉. 新生儿先天性肾上腺皮质增生症生化检查与遗传学检查研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(7): 1325-1331. DOI: 10.12677/acm.2025.1572131

Abstract

Background: Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) is a rare but severe genetic endocrine disorder characterized by abnormal hormone secretion due to adrenal cortex hyperplasia. However, the clinical presentation of CAH in most newborns is atypical, leading to potential misdiagnosis and underdiagnosis. Therefore, accurate early diagnosis is crucial for newborns with congenital adrenal hyperplasia, and the diagnosis mainly relies on biochemical and genetic testing. **Objective:** The objective of this study is to discuss the biochemical and genetic testing methods in the diagnosis of CAH patients and provide a brief overview of the latest advances. Investigating the biochemical and genetic testing for CAH can lead to an earlier and more accurate diagnosis, thereby providing early treatment and management options for CAH patients and preventing the occurrence of severe complications. **Conclusion:** For infants exhibiting signs such as skin hyperpigmentation, abnormal external genitalia, and symptoms of salt wasting, suspicion of CAH should arise, and comprehensive evaluations including 17-OHP, ACTH, and other relevant tests should be conducted. If the morning direct measurement or ACTH stimulation test shows 17-OHP > 10 ug/L, a preliminary diagnosis of CAH can be made. Early genetic testing should be performed to determine the clinical type, and the gold standard for CAH diagnosis is molecular genetic testing for CYP21A2 gene mutations.

Keywords

Congenital Adrenal Hyperplasia, Neonates, 21-Hydroxylase Deficiency, 17-Hydroxyprogesterone

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

先天性肾上腺皮质增生症(Congenital Adrenal Hyperplasia, CAH)是一种罕见但严重的常染色体隐性遗传性疾病,该病在临床中较为少见,发病率为 1:10,000~1:20,000,且会因为人种、地域、城市而有所不同,亚洲婴儿与欧洲婴儿发病率较高,约为 1:15,000 [1],欧洲和北美部分国家已将该疾病列为新生儿筛查项目中。CAH 是由于部分酶的缺乏或功能异常导致肾上腺皮质激素合成障碍,肾上腺皮质异常增生。不同酶的缺乏将该疾病分为不同类型的 CAH,目前研究根据不同类型酶的缺乏将 CAH 主要分为六种,分别为:① 21-羟化酶缺陷症(21-OHD),又分为典型失盐型、单纯男性化型及非典型等亚型;② 11 β -羟化酶缺陷症(11 β -OHD),又可分为 I 和 II 型;③ 3 β -羟类固醇脱氢酶缺陷症(3 β -HSD);④ 17 α -羟化酶缺陷症(17-OHD),伴或不伴有 17,20-裂链酶(17,20LD)缺陷症;⑤ 18-羟化酶缺陷症(18-OHD);⑥ 类脂性肾上腺皮质增生症(LCAH) [2]-[4]。其中以 21-羟化酶缺陷症(21-hydroxylase deficiency, 21-OHD)最为常见,约占总数的 90%~95% [5]。CAH 最严重的并发症是肾上腺危象,若不及时处理肾上腺危象,将会导致新生儿猝死[6]。CAH 的治疗原则为个性化治疗,首先需先纠正患儿的水-电解质紊乱,皮质醇分泌缺乏者可适量补充氢化可的松,失盐型患儿则需要额外补充如 9-氟氢可的松的盐皮质激素[7][8],药物剂量则根据该患儿病情进行个体化选择。若药物无法控制,必要时可行手术切除增生的肾上腺[9]。CAH 的预后与该病的严重程度及治疗时间密切相关,若能早期诊断并给予规范治疗,患者预后较好[10]。本文主要对 CAH 的生化检查及遗传学检查的研究进展进行综述。

2. 临床表现

新生儿 CAH 的临床表现多种多样, 患儿多以呕吐、腹泻、色素沉着以及外生殖器畸形为主要特征就诊, 部分新生儿有呼吸困难、营养不良、脱水、腹胀、喂养困难、体重不增、上消化道反应、低血容量休克等症状[5]。此外, 在新生儿期还可出现肾上腺危象、生长发育异常、女性第二性征发育异常等症状[6]。不同类型的 CAH 可表现出不同的临床特征。21-OHD 有两种临床形式, 分别为典型 CAH 与非典型 CAH (NC-CAH), 而典型 CAH 又分为盐消耗型 CAH (SW-CAH) 与单纯男性化型 CAH (SV-CAH) [4]。

1) SV-CAH 患有单纯男性化型的男性患儿表现出雄激素异常增高的特征, 且此类型患者并无明显的失盐症状。大部分新生男婴的外生殖器在出生时正常, 这种情况非常容易被忽视, 只有少数婴儿在两岁左右表现出阴囊色素沉着、阴茎增大等症状, 该类患儿也会出现雄激素过多症状包括阴茎增粗、阴毛早现等表现。而单纯男性化型的女性患儿在外生殖器方面则有不同程度的表现。该类患儿在出生后便可发现生殖器模糊与性器官畸形的表现如: 阴蒂增大、阴唇粘连等症状, 在极端情况下, 阴唇可以完全粘连, 呈现阴囊状, 阴蒂增大如同阴茎, 尿道口位于阴蒂下方, 因外表类似于男性生殖器, 导致出生时常会被误判性别, 但实际并没有睾丸组织, 内部生殖器仍然为女性[4] [7] [11]。

2) SW-CAH 失盐型患儿数量最多, 大约占 75%, 由于 21-羟化酶活性严重降低或缺失, 导致皮质醇和醛固酮缺乏, 下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴缺乏负反馈, 致使雄激素产生过量, 盐皮质激素缺乏, 该类患者在临床上不仅出现单纯男性化表现, 还会出现严重的失盐症状。在除 SV-CAH 的表现外还经常伴有临床症状包括呕吐、嗜睡、体重不增、食欲不振、低钠血症、高钾血症、休克、酸中毒等, 严重者出现肾上腺危象[4]。

3) NC-CAH 由于 CYP21A2 突变引起, 但该类型仍保留了 20%~50% 的酶活性, 因此该类患者通常具有正常的基础皮质醇和醛固酮水平, 其肾上腺雄激素水平仅轻度升高[12]。据报道, 高达 30% 的该类患者在 ACTH 实验刺激后的皮质醇水平并不理想, 但通常症状轻微, 大部分儿童尤其是男性表现为无症状, 在有症状儿童中可表现为肾上腺激素分泌过早、痤疮、骨骼成熟加速, 而在女性中可表现出与多囊卵巢综合征相似的雄激素过量症状, 如多毛、痤疮、月经稀少、生育能力下降等, 因此常被误诊为 PCOS [13]。非典型的 CAH 比典型的 CAH 更常见, 但由于 NC-CAH 并不是新生儿筛查项目的主要目标, 因此这种较轻的 NC-CAH 发病率真实情况尚不清楚[4] [14]。

综上, 若新生儿出现皮肤色素沉着、高雄激素体征、外生殖器异常、显著失盐症状如呕吐、腹泻、拒奶、低血容量休克、体重不增、电解质紊乱且难以纠正等均应怀疑 CAH, 并行进一步生化检查与遗传学检查。

3. 生化检查

由于新生儿先天性肾上腺皮质增生症的临床表现并不典型, 因此对于怀疑 CAH 的患者要加强生化指标的检查。21-OHD 最典型的生化异常是 17-羟孕酮(17-OHP)升高。对于目前临床上可疑的 CAH 患儿, 可通过采集 17-羟孕酮(17-OHP)、ACTH、皮质醇、醛固酮、睾酮、电解质等生化指标来进一步明确诊断, 血 17-OHP 明显升高, ACTH 明显升高, 皮质醇正常、偏低或明显升高, 醛固酮增高或降低, 总睾酮升高, 高钾低钠、酸中毒可提示 CAH。新生儿 CAH 筛查以干血斑 17-OHP 检测为核心, 操作流程为在新生儿出生后 48 小时至 5 天, 采集胎儿足跟血滴滤纸片, 自然干燥后送检, 避免应激期假阳性。阳性新生儿需在 2 周、4 周复测 17-OHP 以筛选假阳性。阳性者需通过 LC-MS/MS 复筛及 ACTH 激发试验确诊, 辅以基因检测提高准确性。其中 17-OHP 是对 21-OHD 早期诊断的主要监测指标和特异性指标, 17-OHP 的明显升高是诊断 21-OHD 的可靠依据[15]。17-OHP 在胎儿刚出生的前几天水平较高, 在出生后的最初几天内会迅速下降, 而 21-OHD 患者的 17-OHP 会随时间推移增加。部分健康婴儿刚出生时体内 17-OHP

较高,但会在出生后的 12 h~24 h 期间逐步降至正常。因此前两天该项的诊断准确性较差,几天后的第二样本会显著提高阳性预测值与敏感性。部分有心脏疾病的患儿或低体重患儿体内 17-OHP 也会升高,对于这些患儿要注意鉴别。在早晨 8 点前进行抽血取样,患儿 17-OHP 水平通常超过 10 $\mu\text{g/L}$,对于不典型 CAH 的患者,随机的 17-OHP 可能会正常,需要行 ACTH 实验来进一步观察 17-OHP 的数值与变化[12]。21-OHD 与其他形式 CAH 的鉴别可以通过疾病的临床特征和 ACTH 刺激后前体与产物比值的完整肾上腺皮质激素谱来完成。没有一个完整的肾上腺皮质谱,其他类固醇性缺陷,如 3-HSD 和 11 β -OHD 都可能被误诊为 21-OHD。因此,通过基因检测确诊 CAH 具体类型十分必要[16]。

高效液相色谱法(HPLC)和液相色谱-质谱法(LC-MS/MS)是一种新型分离分析技术,其突出优势在于通过一种检查获取多个代谢物信息的时候,还可同时测定多种类固醇激素、有机酸、氨基酸、脂肪酸代谢类疾病,从而在一时间筛查多种疾病。早期的固相放射免疫法(SPRIA)与酶联免疫法(ELISA)因类固醇间的交叉免疫反应而无法反应出 CAH 患者血清中类固醇激素水平的变化,而新型的高效液相色谱法和液相色谱-质谱法可以弥补该缺陷,对于 CAH 的诊断、分型、治疗均有很高的价值[5][9][17]。CYP21A2 的主要底物是 17-OHP,其在皮质醇的生物合成过程中在束状带转化为 11-脱氧皮质醇, CYP21A2 在醛固酮途径中将孕酮进行 21-羟基化转换为 11-脱氧皮质酮[16][18]。测量(17-OHP + 雄烯二酮)/皮质醇, 17-OHP/11-脱氧皮质醇, (17-OHP + 21-脱氧皮质醇)/皮质醇,也可以进一步提高 LC-MS/MS 的筛选特异性。另外,通过测量 21-脱氧皮质醇代替 17-OHP 也可以提高诊断的准确性[19]。

目前对于 21-OHD 较为公认的诊断标准为清晨抽血测量 17-OHP > 10 $\mu\text{g/L}$ 或 ACTH 兴奋实验后 17-OHP > 10 $\mu\text{g/L}$ 。但是,近期一些基因研究表明,一些满足 ACTH 实验后 17-OHP 在 15~20 $\mu\text{g/L}$ 的儿童仅是携带者。应激本身可致 17-OHP 短暂升高,误判为 21-羟化酶缺乏症 21-OHD。因此,部分学者提议将 ACTH 兴奋实验诊断标准更改为 >15~20 $\mu\text{g/L}$,更改 ACTH 诊断标准有利于减少假阳性导致的过度诊疗。而我国近年来对部分 21-OHD 患者基因诊断的数据显示,ACTH 兴奋试验后的患者 17-OHP 的变异范围相当大,最低值仅为 9.39 $\mu\text{g/L}$,低于临床诊断最低值[9]。如果测定实际结果在诊断标准的临近范围,则最好对该名儿童进行基因检测以明确诊断。综上,目前来看,为避免漏诊,将生化检查的诊断标准定位 > 10 $\mu\text{g/L}$ 仍然比较合适,对于高度怀疑的患儿遗传学检查十分必要[2][15]。

4. 遗传学检查

21-羟化酶又称 CYP21 或 P450c21,由 CYP21A 编码,当 CYP21 基因发生点突变、基因转换或缺失等改变时,将导致 CYP21 的活性降低或缺失[12],进而阻碍皮质醇的合成,而肾上腺皮质会在 ACTH 的刺激下增生,进而导致皮质醇前体物质如孕酮、17-羟孕酮等物质的分泌增加,而皮质激素的合成绝对减少,醛固酮缺失会导致肾远端小管的排钠增多,排钾减少,进而引起血钾增高、血钠降低、发育停滞、血容量减少及休克等的失盐症状。而某些前体可转换为雄激素,雄激素增加会导致患儿出生后生长加快,男性胎儿外生殖器不受影响或稍增大,而女性胎儿会有外阴不同程度的两性畸形与男性化。

21-羟化酶的基因定位 6p21.3,其与 HLA 基因相连锁,由 CYP21A 与 CYP21B 组成[6],CAH 中大部分是 CYP21A2 基因缺陷导致,CYP21A2 位于 6p21.3 上的 HLA-III 区,最常见的突变形式为 c.293.13C>G [1][6]。而对于 21-OHD,共有三种与之密切相关的 CYP21 的基因突变,分别为 V281L、P453S、P30L。其中 P30L 是较为多见的一种突变,在约 1/6 的等位基因中均有发现。研究显示,在我国的 21-OHD 患者中,V281L 与 P30L 均有较高的比例,但这种差异还需要更多病例来进行分析[9]。但是,在国外的一些关于 21-OHD 患者的报道中,一 13 例患者的样本拥有 P453S 的患者占到了 6 人,即 46%,其他一些报道中 P453S 比例不足 20% [13]。而我国虽对该基因突变检测较少,但对 21-OHD 的患者的等位基因均已检出了突变类型,因此 P453S 突变可能拥有明显的种族差异性,可能 P453S 这种突变在中国人中并不常

见[9]。CYP21A2 类似变异体通常在 CYP21A1P 中常见,其中 P30 和 V281 所对应的变异体分别占 CYP21A1P 总等位基因的 24%和 21%。因此,如果含 CYP21A2 类似变异体的 CYP21A1P 参与到不等交叉中,产生的嵌合体有时可能会缺少 P30L 和 V281L。一种常见的嵌合体 CAH CH-5 包含了所有来自假基因的变异体,从前编码区到 L307fs 变异体,其在绝大部分情况缺少 V281L,目前报道所记载的缺少 P30L 的 CAH 嵌合体非常罕见,P30L 的存在可能和 In2G 的缺失与表型的减弱有关[20][21],当前我们对于假基因的研究仍然有限。关于无义突变和移码突变,如果两种突变出现在 CYP21 中,则会完全阻止了完整酶的合成,并且会引起盐消耗型的 21-OHD。这些突变包括在密码子 318 处的无义突变(Q318X)和在外显子 3 中的 8 个核苷酸缺失。而在 CYP21P 的外显子 7 中的 1 个核苷酸插入并没有被确定为 21-OHD 患者中的独立突变[22]。衰减嵌合体的接合点可以位于 In2G 上游 c.138 到 c.293-14 之间的任何地方。

ACTH 兴奋试验不能鉴别携带者,因为正常人会与 CAH 基因携带者有较大程度的交叉,所以更需要基因检测来判别 CAH 携带者,从而在早期做出更好的处理。CAH 为常染色体隐性遗传病,进行 CYP21 基因突变检测,发现绝大多数的非经典型 21-OHD 是复合杂合子,其两条等位基因发生不同程度的突变,21-OHD 携带者概率为 1:62,其生育一名患有 CAH 的胎儿概率为 1:120。非经典型 CAH 携带者概率为 1:5~1:6,其生育一名患有 CAH 胎儿的概率为 1:720,若父母双方均为 CYP21A2 突变携带者,可进行羊水中胎儿激素的分析,以这种方式获得的胎儿细胞用于 HLA 分型,以确定母系和父系单倍型的遗传[3]。

关于 CYP21A2 基因突变的基因检测。曾经最常用的是 Southern 印迹分析,因其需要高质量 DNA 量大且劳动强度大、耗时长缺点,现已不再应用于临床。目前最广泛使用的基因剂量测定方法是多重连接依赖性探针扩增(MLPA),MLPA 仅需要少量 DNA 即可检测基因缺失、重排和融合基因。而使用 Sanger 测序联合 MLPA 来检测 CYP21A2 基因,能显著提高 CYP21A2 的检测阳性率[1][20][23]。

目前最新一代基因检测方法为高通量测序技术,该技术是基因组学领域的革命性突破。它通过并行测序数百万至数十亿条 DNA/RNA 片段,实现了对生物遗传信息的快速、低成本、规模化解析。该技术使用带有荧光标记的可逆终止 dNTP,每轮反应仅延伸一个碱基,通过激光扫描荧光信号确定碱基类型,单链 DNA 在流通池表面形成“桥式”结构,经 PCR 扩增生成高密度 DNA 簇,增强信号检测灵敏度,其单次运行可同时处理数百万个片段。该技术在降低成本,提高灵敏度的同时,还能支持 DNA 测序、RNA 表达谱、表观遗传(甲基化)分析多组学兼容。

基因检测是确诊 CAH 的金标准,能明确诊断并确定具体的分型[24]-[26],为了取得更早的治疗与更好的预后,在有条件下所有怀疑 CAH 的患儿均应进行基因检测。

5. 小结

综上,对于临床表现为皮肤色素沉着、外生殖器异常、出现失盐症状等体征的患儿应完善血 17-OHP, ACTH,若清晨直接测量或 ACTH 兴奋实验后 17-OHD > 10 $\mu\text{g/L}$,排除假阴性结果后可初步诊断为先天性肾上腺皮质增生症,并尽早行基因检测,以明确其临床类型,CAH 诊断的金标准为 CYP21A2 基因突变的分子遗传学检测[3][27]。CAH 的预后与该病的严重程度及治疗时间密切相关,若能早期诊断并给予规范治疗,患者预后较好[10]。

然而,目前已有研究仍有不足与局限性。首先,目前研究发现患有 CAH 且出现肾上腺危象但并没有生殖器模糊的男性胎儿较少,表明该类患儿的检出率较低且死亡率较高,而我们对于胎儿性别发育障碍的诊断仍存在一定困难,仍需要进行进一步的激素水平检测。其次,最新技术的产前性别分型(SRY 检测)可以在第 6~9 周使用无细胞胎儿 DNA 的 PCR 扩增进行,该方法优点为无创且可构建单倍型块来确定先证者遗传的母本和父本等位基因,但缺陷是成本高昂,且需要特定的资源与人员,未被广泛使用[28]。另外,本篇中提到了激素检测,基因检测等诊断方法,但这些方法的准确性、可行性以及其临床应用价值

等方面的细节还需要进一步明确。最后,大部分欧美国家已将 CAH 列为新生儿筛查项目,且成本低廉[11][29],而目前我国对该疾病的筛查并不够全面,对于 CAH 的研究也有限,大部分研究病例数有限且多为单中心研究,结果可能存在地域性,对患儿的随访时间不足,部分研究并未总结 CAH 患儿的基因型与临床表现的关系,部分地区没有基因检测或进行新生儿筛查的能力等[30]。

所以,针对这一系列问题,我们应该进一步探讨性别发育障碍,加强对激素检测、基因检测等诊断方法的验证及推广,并且对临床数据进行分析、整理,加强对该疾病的研究,发展技术,降低成本,提高筛查种类,增大筛查范围并提高临床医生的临床与科研能力从而减少漏诊、误诊,不断改进临床管理并提高患者的胎儿的存活率以及其生存质量。

参考文献

- [1] 龚春竹,程昕然,鄢力,李中会,苟鹏,唐芳,苏娜,冷洁,汪柳絮,杜思泓. 新生儿先天性肾上腺皮质增生症 28 例临床分析[J]. 四川医学, 2021, 42(3): 240-244.
- [2] 刘西芳. 新生儿先天性肾上腺皮质增生症的诊疗分析(附 43 例报告) [D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2023.
- [3] Miller, W.L. and White, P.C. (2022) History of Adrenal Research: From Ancient Anatomy to Contemporary Molecular Biology. *Endocrine Reviews*, **44**, 70-116. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac019>
- [4] 罗飞宏. 先天性肾上腺皮质增生症诊断治疗进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(8): 564-569.
- [5] 魏玉磊,杨俊梅,杨建丽,解海珍. 17-OHP 和 ACTH 联合检测在新生儿先天性肾上腺皮质增生症早期诊断中的应用研究[J]. 现代医药卫生, 2024, 40(1): 39-42.
- [6] 张菊. 26 例新生儿先天性肾上腺皮质增生症临床特征分析[J]. 河南医学研究, 2020, 29(33): 6168-6171.
- [7] 毛千芊,谷晓阳. 诸福棠与《诸福棠实用儿科学》[J]. 中国卫生人才, 2023(7): 56-58.
- [8] 姜弟棣. 新生儿先天性肾上腺皮质增生症(附 4 例临床分析) [J]. 新生儿科杂志, 2000, 15(2): 74, 76.
- [9] 陶红. 先天性肾上腺皮质增生症的临床与分子遗传学研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 中国协和医科大学, 2003.
- [10] Pofi, R., Ji, X., Krone, N.P. and Tomlinson, J.W. (2023) Long-term Health Consequences of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Clinical Endocrinology*, **101**, 318-331. <https://doi.org/10.1111/cen.14967>
- [11] Reddy, N.A., Sharma, S., Das, M., Kapoor, A. and Maskey, U. (2022) Devastating Salt-Wasting Crisis in a Four-Month-Old Male Child with Congenital Adrenal Hyperplasia, Highlighting the Essence of Neonatal Screening. *Clinical Case Reports*, **10**, e6010. <https://doi.org/10.1002/ccr3.6010>
- [12] Miller, W.L. and Auchus, R.J. (2011) The Molecular Biology, Biochemistry, and Physiology of Human Steroidogenesis and Its Disorders. *Endocrine Reviews*, **32**, 81-151. <https://doi.org/10.1210/er.2010-0013>
- [13] Idkowiak, J., O'Riordan, S., Reisch, N., Malunowicz, E.M., Collins, F., Kerstens, M.N., et al. (2011) Pubertal Presentation in Seven Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia Due to P450 Oxidoreductase Deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **96**, E453-E462. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1607>
- [14] White, P.C. and Speiser, P.W. (2000) Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Endocrine Reviews*, **21**, 245-291. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.3.0398>
- [15] Hayashi, G.Y., Carvalho, D.F., de Miranda, M.C., Faure, C., Vallejos, C., Brito, V.N., et al. (2017) Neonatal 17-Hydroxyprogesterone Levels Adjusted According to Age at Sample Collection and Birthweight Improve the Efficacy of Congenital Adrenal Hyperplasia Newborn Screening. *Clinical Endocrinology*, **86**, 480-487. <https://doi.org/10.1111/cen.13292>
- [16] Rosenfield, R.L. (2021) Normal and Premature Adrenarche. *Endocrine Reviews*, **42**, 783-814. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab009>
- [17] 简永建. 新生儿先天性肾上腺皮质增生症筛查诊断实验方法学发展[J]. 中国儿童保健杂志, 2014, 22(10): 1065-1067.
- [18] Turcu, A.F., Nanba, A.T., Chomic, R., Upadhyay, S.K., Giordano, T.J., Shields, J.J., et al. (2016) Adrenal-Derived 11-Oxygenated 19-Carbon Steroids Are the Dominant Androgens in Classic 21-Hydroxylase Deficiency. *European Journal of Endocrinology*, **174**, 601-609. <https://doi.org/10.1530/eje-15-1181>
- [19] Schröder, M.A.M., Turcu, A.F., O'Day, P., van Herwaarden, A.E., Span, P.N., Auchus, R.J., et al. (2021) Production of 11-Oxygenated Androgens by Testicular Adrenal Rest Tumors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*,

- 107, e272-e280. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab598>
- [20] Lao, Q., Burkardt, D.D., Kollender, S., Faucz, F.R. and Merke, D.P. (2023) Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Two Rare CYP21A2 Variant Alleles, Including a Novel Attenuated CYP21A1P/CYP21A2 Chimera. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, **11**, e2195. <https://doi.org/10.1002/mgg3.2195>
- [21] Xu, Z., Chen, W., Merke, D.P. and McDonnell, N.B. (2013) Comprehensive Mutation Analysis of the CYP21A2 Gene: An Efficient Multi-Step Approach to the Molecular Diagnosis of Congenital Adrenal Hyperplasia. *The Journal of Molecular Diagnostics*, **15**, 745-753. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2013.06.001>
- [22] Merke, D.P. and Auchus, R.J. (2020) Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *New England Journal of Medicine*, **383**, 1248-1261. <https://doi.org/10.1056/nejmra1909786>
- [23] 徐钰琪, 林彩娟, 耿国兴, 李威, 阳奇, 罗静思. 391714 例新生儿先天性肾上腺皮质增生症筛查与基因检测[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(14): 1825-1829.
- [24] 中华医学会儿科分会罕见病学组, 中国医师协会医学遗传医师分会, 中国妇幼保健协会出生缺陷防治与分子遗传分会, 上海市医学会分子诊断专科分会, 孙昱, 邬玲仟, 叶蕾, 邱文娟, 余永国. 21 羟化酶缺陷导致的先天性肾上腺皮质增生症的实验室诊断共识[J]. 中华医学遗传学杂志, 2023, 40(7): 769-780.
- [25] 蔡芸莹, 苏恒. 先天性肾上腺皮质增生症与肾上腺皮质肿瘤的分子遗传学研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(22): 10298-10300.
- [26] Clayton, P.E., Miller, W.L., Oberfield, S.E., Ritzén, E.M., Sippell, W.G., Speiser, P.W. and ESPE/LWPES CAH Working Group (2002) Consensus Statement on 21-Hydroxylase Deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Hormone Research*, **58**, 188-195.
- [27] Hannah-Shmouni, F., Morissette, R., Sinaii, N., Elman, M., Prezant, T.R., Chen, W., *et al.* (2017) Revisiting the Prevalence of Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasia in US Ashkenazi Jews and Caucasians. *Genetics in Medicine*, **19**, 1276-1279. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.46>
- [28] Gidlöf, S., Falhammar, H., Thilén, A., von Döbeln, U., Ritzén, M., Wedell, A., *et al.* (2013) One Hundred Years of Congenital Adrenal Hyperplasia in Sweden: A Retrospective, Population-Based Cohort Study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **1**, 35-42. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(13\)70007-x](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(13)70007-x)
- [29] Tseretopoulou, X., Bryce, J., Chen, M., McMillan, M., Lucas-Herald, A.K., Ali, S.R., *et al.* (2023) The I-CAH Registry: A Platform for International Collaboration for Improving Knowledge and Clinical Care in Congenital Adrenal Hyperplasia. *Clinical Endocrinology*, **101**, 397-404. <https://doi.org/10.1111/cen.14961>
- [30] Held, P.K., Shapira, S.K., Hinton, C.F., Jones, E., Hannon, W.H. and Ojodu, J. (2015) Congenital Adrenal Hyperplasia Cases Identified by Newborn Screening in One- and Two-Screen States. *Molecular Genetics and Metabolism*, **116**, 133-138. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.08.004>