doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2504065

论著·临床研究

# 先天性肾上腺皮质增生症的临床与遗传学特征分析

王彩君[1] 张亚维[2] 刘大鹏[1] 金娟[1] 李朝晖[1] 郭静[1] 张耀东[3] 杨海花[4] 康文清[1]

（1.郑州大学附属儿童医院/河南省儿童医院/郑州儿童医院新生儿中心，河南郑州 450018；2.新乡医学院三全学院医学影像学院，河南新乡 453000；3.河南省遗传代谢性疾病重点实验室/河南省儿童神经发育工程研究中心，河南郑州 450018；4.郑州大学附属儿童医院/河南省儿童医院/郑州儿童医院内分泌遗传代谢科，河南郑州 450018）

［摘要］**目的** 探讨先天性肾上腺皮质增生症（congenital adrenal hyperplasia, CAH）患儿的临床与遗传学特征。**方法** 回顾性分析2017年1月—2024年12月河南省儿童医院新生儿中心诊断的63例CAH患儿的临床资料、实验室检查及基因检测结果。**结果** 63例患儿中，平均就诊日龄（21±14）d，生物学男性29例（46%），女性34例（54%）。临床表现以体重不增或下降（92%，58/63）、食欲差（84%，53/63）、皮肤色素沉着（83%，52/63）和女性外生殖器畸形（100%，34/34）为主。实验室检查示低血钠（87%，55/63）、高血钾（68%，43/63）、代谢性酸中毒（68%，43/63），17-羟孕酮（92%，58/63）、睾酮（89%，56/63）及促肾上腺皮质激素（81%，51/63）水平显著升高。49例行基因检测，*CYP21A2*基因变异占90%（44/49），以c.293-13A/C>G（33%，30/91）和大片段基因缺失/转换变异（29%，26/91）最常见；其次为*STAR*基因（8%，4/49）和*HSD3B2*基因（2%，1/49）。57例经激素替代治疗后电解质紊乱纠正，17-羟孕酮、促肾上腺皮质激素及睾酮水平显著下降（*P*<0.001）。**结论** 新生儿或小婴儿期起病的CAH患儿以电解质紊乱、外生殖器畸形及激素水平异常为主要特征；基因检测可明确分型，其中*CYP21A2*型以c.293-13A/C>G为热点变异，基因检测对CAH早期诊断及遗传咨询具有重要临床价值。［中国当代儿科杂志，2025，27（11）：1367-1372］

［关键词］先天性肾上腺皮质增生症；遗传学特征；基因型；新生儿

## Clinical and genetic characteristics of congenital adrenal hyperplasia: a retrospective analysis

*WANG Cai-Jun, ZHANG Ya-Wei, LIU Da-Peng, JIN Juan, LI Zhao-Hui, GUO Jing, ZHANG Yao-Dong, YANG Hai-Hua, KANG Wen-Qing. Neonatal Center, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University/Henan Children's Hospital/Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450018, China (Kang W-Q, Email: kwq_0608@163.com)*

**Abstract: Objective** To study the clinical and genetic characteristics of children with congenital adrenal hyperplasia (CAH). **Methods** Clinical data, laboratory findings, and genetic test results of 63 children diagnosed with CAH at Henan Children's Hospital from January 2017 to December 2024 were retrospectively reviewed. **Results** Of the 63 patients, the mean age at the first visit was (21 ± 14) days; 29 (46%) were of male sex and 34 (54%) were of female sex. The predominant clinical manifestations were poor weight gain or weight loss (92%, 58/63), poor feeding (84%, 53/63), skin hyperpigmentation (83%, 52/63), and female external genital anomalies (100%, 34/34). Laboratory abnormalities included hyponatremia (87%, 55/63), hyperkalemia (68%, 43/63), metabolic acidosis (68%, 43/63), and markedly elevated 17-hydroxyprogesterone (92%, 58/63), testosterone (89%, 56/63), and adrenocorticotropic hormone (81%, 51/63). Among 49 patients who underwent genetic testing, *CYP21A2* variants were identified in 90% (44/49), with c.293-13A/C>G (33%, 30/91) and large deletions/gene conversions (29%, 26/91) being the most frequent; *STAR* (8%, 4/49) and *HSD3B2* (2%, 1/49) variants were also detected. Following hormone replacement therapy, electrolyte

［收稿日期］2025-04-09；［接受日期］2025-10-09
［基金项目］河南省医学科技攻关计划项目（LHGJ20210625）。
［作者简介］王彩君，女，硕士研究生，副主任医师。
［通信作者］康文清，女，主任医师。Email：kwq_0608@163.com。

disturbances were corrected in 57 cases, with significant reductions in 17-hydroxyprogesterone, adrenocorticotropic hormone, and testosterone levels ($P$<0.001). **Conclusions** CAH presenting in neonates or young infants is characterized by electrolyte imbalance, external genital anomalies, and abnormal hormone levels. Genetic testing enables definitive subtype classification; in *CYP21A2*-related CAH, c. 293-13A/C>G is a hotspot variant. These findings underscore the clinical value of genetic testing for early diagnosis and genetic counseling in CAH.

**[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(11): 1367-1372]**

**Key words:** Congenital adrenal hyperplasia; Genetic characteristics; Genotype; Neonate

先天性肾上腺皮质增生症（congenital adrenal hyperplasia, CAH）是由于肾上腺皮质激素合成过程中所需酶的先天性缺陷所导致的一组疾病，为常染色体隐性遗传病[1]。国内外报道该病发病率为1/10 000~1/20 000[2]。由于CAH发病率低，大多数地区并未常规将其列为新生儿期筛查疾病。但临床上CAH新生儿期确诊病例并不少见，且新生儿期起病者往往起病隐匿但进展迅速，早期可出现呕吐、食欲差、腹泻等症状，进而引发高钾血症、低钠血症及代谢性酸中毒等肾上腺危象，严重时可导致新生儿死亡。目前，针对CAH中常见的21羟化酶缺乏症（21-hydroxylase deficiency, 21-OHD）的研究较为丰富，但聚焦小婴儿期CAH的系统研究较少。为提高临床医师对CAH的早期识别，减少误诊误治，现将河南省儿童医院新生儿诊疗中心收治的63例CAH患儿的临床资料进行回顾性分析。报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

回顾性选取2017年1月—2024年12月河南省儿童医院新生儿中心收治的CAH患儿为研究对象。本研究已获得河南省儿童医院伦理委员会批准（2022-HK-063），并豁免知情同意。

### 1.2 诊断标准

CAH的临床诊断标准为[1, 3-4]：（1）临床表现：患儿出现外生殖器模糊不清，男性阴茎增大或尿道下裂，女性外生殖器男性化，皮肤有色素沉着，有呕吐、腹泻、食欲缺乏、体重不增或下降等失盐症状；（2）辅助检查：高血钾、低血钠、代谢性酸中毒，血17-羟孕酮（17-hydroxyprogesterone, 17-OHP）、睾酮升高或降低，促肾上腺皮质激素（adrenocorticotropic hormone, ACTH）升高，染色体核型分析确定性别；（3）有CAH家族史的患儿；（4）基因检测到CAH相关基因变异位点。同时符合（1）、（2）、（3）或（1）、（2）、（4）可以诊断。

### 1.3 资料收集

通过电子病历收集患儿资料。（1）一般资料：性别、胎龄、出生体重、入院体重、入院日龄、主要临床表现及体征。（2）辅助检查：血气分析、电解质、17-OHP、ACTH（电化学发光法，参考值7.2~63.3 pg/mL）、睾酮（电化学发光法，0~7岁参考值<0.025 ng/mL）、外周血染色体核型分析及基因检测等结果。（3）治疗情况：患儿一旦确诊，给予糖皮质激素替代治疗。若患儿出现肾上腺危象，病情危重，静脉应用短效氢化可的松50~100 mg/（$m^2$·d），病情稳定后改为口服氢化可的松，剂量为15~25 mg/（$m^2$·d）。有明显低钠血症或高钾血症的患儿除糖皮质激素外，还需加用盐皮质激素联合治疗，如9α-氟氢可的松，推荐剂量为0.05~0.1 mg/d，分2~3次口服，必要时补充氯化钠1 g/d，同时需监测血电解质水平予以对症处理。（4）临床转归。

### 1.4 统计学分析

应用SPSS 25.0统计学软件进行数据分析。计数资料以例数和百分比（%）表示。符合正态分布的计量资料以均数±标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，组间比较采用配对$t$检验；非正态分布的计量资料以中位数（四分位数间距）［$M$（$P_{25}$，$P_{75}$）］表示，组间比较采用配对Wilcoxon秩和检验。检验水准$\alpha$=0.05（双侧）。

## 2 结果

### 2.1 临床资料

本研究共纳入63例CAH患儿，其中社会性别男性32例（51%），女性31例（49%）；生物学男性29例（46%），女性34例（54%）；胎龄$39^{+2}$（$38^{+4}$，40）周，出生体重（3.4±0.5）kg，入院体重（3.2±0.5）kg；入院体重较出生体重显著下降，差异有统计学意义（$t$=10.29，$P$<0.001）。患儿首次就诊日龄为1~59 d，平均（21±14）d。主要临床表现中，体重不增或下降占比最高（58例，92%），其次为食欲差（53例，84%）、皮肤色素沉着（52例，83%），呕吐（23例，37%）和腹泻（9例，

14%）发生率相对较低。17-OHP 升高 58 例（92%），睾酮升高 56 例（89%），低血钠 55 例（87%），ACTH 升高 51 例（81%），高血钾与代谢性酸中毒各 43 例（68%）。34 例生物学女性患儿均存在不同程度的外生殖器畸形，有家族史者 7 例（11%）。

## 2.2 基因结果

49 例患儿进行基因检测，共检出 *CYP21A2*、*STAR* 和 *HSD3B2* 等 3 种基因分型，24 种 CAH 相关基因变异位点。其中 *CYP21A2* 基因变异最多，占 71%（17/24），*STAR* 基因变异占 21%（5/24），*HSD3B2* 基因变异占 8%（2/24）。

*CYP21A2* 基因中，共检出 91 个等位基因，c.293-13A/C>G（33%，30/91）为最常见变异位点，其次为大片段基因缺失/转换变异检出 26 个等位基因（29%，26/91）。点突变以错义变异为主（8 种），无义变异 3 种及移码变异 3 种等。

*STAR* 基因检出 c.707_708delinsCTT、c.772C>T、c.465+2T>A、c.229C>T、c.383dup 等 5 种变异，其中 c.383dup 为新发变异，根据美国医学遗传学和基因组学学会（American Society of Medical Genetics and Genomics, ACMG）制定的遗传变异分类标准和指南[5]评为致病变异。

*HSD3B2* 基因检出 c.248G>A 和 c.320T>C，2 种均为未报道新发变异，根据 ACMG 指南，c.248G>A 评为意义不明变异，c.320T>C 评为可能致病变异。见表 1。

表 1　49 例 CAH 基因检测结果

| 变异基因 | 变异位置 | 核苷酸改变 | 蛋白质改变 | 变异类型 | 频数 | 致病等级 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| *CYP21A2* | 启动子 | c.-113G>A | – | 启动子变异 | 1 | LP |
| *CYP21A2* | 内含子 2 | c.293-13A/C>G | I2G | 剪接变异 | 30 | P |
| *CYP21A2* | 外显子 1 | c.92C>T | p.P31L | 错义变异 | 1 | P |
| *CYP21A2* | 外显子 1 | c.124C>T | p.Q42* | 无义变异 | 1 | P |
| *CYP21A2* | 外显子 1 | c.188A>T | p.H63L | 错义变异 | 1 | LP |
| *CYP21A2* | 外显子 2 | c. 274A>G | p.R92G | 错义变异 | 1 | LP |
| *CYP21A2* | 外显子 3 | c.332_339del | p.G111fs | 移码变异 | 2 | P |
| *CYP21A2* | 外显子 3 | c.434A>C | p.Q145P | 错义变异 | 1 | LP |
| *CYP21A2* | 外显子 4 | c.449G>C | p.R150P | 错义变异 | 1 | LP |
| *CYP21A2* | 外显子 4 | c.518T>A | p.I173N | 错义变异 | 1 | P |
| *CYP21A2* | 外显子 6 | c.(710T>A, 713T>A, 719T>A) | p.(I237N, V238E, M240K) | 错义变异 | 2 | P |
| *CYP21A2* | 外显子 7 | c.835G>T | p.E279* | 无义变异 | 1 | LP |
| *CYP21A2* | 外显子 7 | c.923_924insT | p.L308Ffs | 移码变异 | 4 | P |
| *CYP21A2* | 外显子 8 | c.955C>T | p.Q319* | 无义变异 | 11 | P |
| *CYP21A2* | 外显子 8 | c.1069C>T | p.R357W | 错义变异 | 5 | P |
| *CYP21A2* | 外显子 10 | c.1451_1452delinsC | p.R484fs | 移码变异 | 2 | P |
| *CYP21A2* | | 大片段基因缺失/转换 | – | 大片段基因缺失/转换 | 26 | P |
| *STAR* | 外显子 3 | c.229C>T | p.Q77* | 无义变异 | 3 | P |
| *STAR* | 外显子 4 | c.383dup | p.P129Afs*7 | 移码变异 | 1 | P |
| *STAR* | 外显子 4 | c.465+2T>A | – | 剪切变异 | 1 | P |
| *STAR* | 外显子 6 | c.707_708delinsCTT | p.K236fs | 移码变异 | 1 | P |
| *STAR* | 外显子 7 | c.772C>T | p.Q258* | 无义变异 | 2 | P |
| *HSD3B2* | 外显子 3 | c.248G>A | p.C83Y | 错义变异 | 1 | VUS |
| *HSD3B2* | 外显子 4 | c.320T>C | p.L107P | 错义变异 | 1 | LP |

注：［LP］可能致病；［P］致病；［VUS］意义不明。

## 2.3 临床表型与基因型相关性

根据基因检测结果，3 种基因分型患儿均可出现不同程度的食欲差、呕吐、体重不增、皮肤色素沉着，实验室检查可见高血钾、低血钠及 ACTH 水平升高。

44 例 *CYP21A2* 基因变异患儿均为经典型 21-OHD，其中 40 例为失盐型，4 例为单纯男性化型。5 例社会性别为男性，染色体核型为 46,XX。所有

患儿的17-OHP水平均显著升高。

4例*STAR*基因变异患儿为先天性类脂性肾上腺皮质增生症。外生殖器表现为女性，染色体核型为46,XY。17-OHP及睾酮水平降低，ACTH水平显著升高。

1例*HSD3B2*基因变异患儿为3β-羟类固醇脱氢酶2型缺乏症。染色体核型为46,XX，临床表现为外生殖器男性化。

### 2.4 临床转归

63例CAH患儿中，57例经激素替代及补充电解质等积极治疗后临床症状好转，电解质紊乱纠正，17-OHP、ACTH及睾酮水平较前均显著下降（$P$<0.001），见表2。其中6例诊断后家长要求放弃治疗，出院时均无死亡，之后失访。

**表2 治疗前后检查指标比较**

| 组别 | 例数 | 血钾 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L) | 血钠 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L) | 17-OHP [$M(P_{25}, P_{75})$, ng/mL] | ACTH [$M(P_{25}, P_{75})$, pg/mL] | 睾酮 [$M(P_{25}, P_{75})$, ng/mL] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 治疗前 | 57 | 6.5 ± 1.7 | 122 ± 11 | 69.6(60.8, 77.4) | 284.7(109.6, 775.5) | 6.42(3.49, 10.96) |
| 治疗后 | 57 | 4.5 ± 0.6 | 136 ± 3 | 10.7(1.9, 30.3) | 72.7(23.4, 210.8) | 0.02(0.02, 0.05) |
| $Z/t$值 | | 9.615 | 10.166 | 6.452 | 4.413 | 6.155 |
| $P$值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

注：［17-OHP］17-羟孕酮；［ACTH］促肾上腺皮质激素。

## 3 讨论

CAH是一组由肾上腺皮质激素合成途径中关键酶缺陷引起的常染色体隐性遗传病，其临床表现异质性高，主要取决于酶缺陷的类型及严重程度[1, 6-8]。其中以21-OHD所致的CAH最为常见，占全部CAH的95%以上[1, 3, 9]。本研究通过分析63例小婴儿期起病的CAH患儿，系统揭示了该人群的临床特征、基因变异谱及治疗转归，为早期诊断与精准干预提供了重要依据。

本研究患儿临床表现主要为体重不增或下降（92%）、电解质紊乱（高血钾68%，低血钠87%）及代谢性酸中毒（68%），与既往文献报道[10-11]相符。高血钾、低血钠及循环衰竭风险与皮质醇和醛固酮合成不足密切相关。本研究表明，皮肤色素沉着（83%）及ACTH水平升高（81%）是CAH的突出特征，其机制为皮质醇缺乏通过负反馈激活下丘脑–垂体–肾上腺轴，促使ACTH过量分泌，刺激黑色素细胞增生[1, 12]。本研究中57例患儿经过治疗ACTH水平显著下降，皮肤色素沉着减轻，提示ACTH水平可作为疗效监测的动态指标。

本研究中，生物学性别比例（男：女=1:1.17）符合CAH常染色体隐性遗传病的遗传特点。34例女性患儿外生殖器均有不同程度的男性化，其中5例社会性别被误判为男性，通过染色体核型修正诊断。此类现象与21-OHD中雄激素过量导致的女性外生殖器男性化一致[13-14]，但临床统计中男性患儿比例常因女性表型男性化而被高估[15]，这凸显了染色体核型分析与基因检测在性别鉴定中的必要性。

CAH致病基因包括*CYP21A2*、*CYP11B1*、*CYP17A1*、*HSD3B2*、*POR*、*STAR*、*CYP11A1*和*CYP11B2*，基因检测分型以*CYP21A2*为主[16-19]。本研究中，*CYP21A2*占90%，略低于全球报道的95%[1, 8]，可能原因是地域遗传差异或样本偏倚。其中，c.293-13A/C>G（33%）及大片段基因缺失/转换变异（29%）是*CYP21A2*的主要变异类型，与亚洲人群高频变异报道[20-23]一致。大片段基因缺失/转换变异及c.293-13A/C>G与临床失盐型强相关[21]。本研究的研究对象为小婴儿，临床表现均为经典型，其中40例为失盐型。

本研究中，8%的患儿携带*STAR*基因变异，表现为先天性类脂性肾上腺皮质增生症，其特征为所有类固醇激素合成受阻[24-26]。患儿虽染色体核型为46,XY，但其外生殖器呈女性化表现，同时伴17-OHP及睾酮水平降低。此类患儿易被误诊为单纯性肾上腺皮质功能不全，而*STAR*基因变异的检出是确诊的关键依据。本研究首次报道c.383dup致病性移码变异，丰富了*STAR*基因变异数据库，为家族遗传咨询提供了新依据。

本研究中，*HSD3B2*基因变异较为罕见，检出率为2%。该变异相关病例中46,XX核型患儿表现为外生殖器男性化伴失盐症状，与3β-羟类固醇脱氢酶缺乏导致的肾上腺皮质功能低下和雄激素合成异常相关[27]。检出的变异c.248G>A（意义不明）及c.320T>C（可能致病）均为未报道的新发变异，

需进一步通过功能实验验证其致病性。

CAH的治疗原则主要是糖皮质激素与盐皮质激素的替代治疗，抑制ACTH的产生，降低雄激素水平，预防及控制肾上腺危象的发生，保证患儿正常生长发育[12, 28]。本研究中患儿及时给予糖皮质激素及盐皮质激素替代治疗后，临床症状明显好转，低钠血症、高钾血症及代谢性酸中毒均已纠正，17-OHP、ACTH及睾酮等激素水平较治疗前均显著下降。

综上所述，CAH可导致高钾血症、低钠血症及代谢性酸中毒等，严重者可危及生命；同时，该病还可导致患儿外生殖器性别模糊，影响其生长发育。因此，CAH的早期识别与诊断是改善患儿预后的关键。临床需及时完善相关激素检测、染色体核型分析及基因检测，以有效避免漏诊和误诊。基因检测不仅能明确CAH分型，还可指导个体化治疗、遗传咨询及产前干预。

本研究存在局限性，首先作为一项单中心研究，样本量较小，且主要收集经典型CAH患儿的临床数据，非经典型未纳入。未来计划进行多中心、大样本的研究，以全面探讨CAH的临床及基因特征。

作者贡献声明：王彩君负责文章的构思与设计，研究资料的收集与整理，以及论文撰写；张亚维、刘大鹏、金娟、李朝晖、郭静、张耀东、杨海花参与研究资料的收集；康文清负责文章的构思与设计。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

## ［参 考 文 献］

[1] Claahsen-van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, et al. Congenital adrenal hyperplasia-current insights in pathophysiology, diagnostics, and management[J]. Endocr Rev, 2022, 43(1): 91-159. PMID: 33961029. PMCID: PMC8755999. DOI: 10.1210/endrev/bnab016.

[2] 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新生儿筛查共识[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(6): 404-409. PMID: 27256224. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.06.003.

[3] 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿遗传代谢病筛查学组. 新生儿筛查遗传代谢病诊治规范专家共识[J]. 中华新生儿科杂志（中英文）, 2023, 38(7): 385-394. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2023.07.001.

[4] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕, 等. 实用新生儿学[M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 927-931.

[5] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genet Med, 2015, 17(5): 405-424. PMID: 25741868. PMCID: PMC4544753. DOI: 10.1038/gim.2015.30.

[6] El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia[J]. Lancet, 2017, 390(10108): 2194-2210. PMID: 28576284. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31431-9.

[7] 国家卫生健康委临床检验中心新生儿遗传代谢病筛查室间质评委员会. 新生儿先天性肾上腺皮质增生症筛查与诊断实验室检测技术专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(12): 1014-1019. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2019.12.008.

[8] Lasarev MR, Bialk ER, Allen DB, et al. Application of principal component analysis to newborn screening for congenital adrenal hyperplasia[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(8): dgaa371. PMID: 32525982. DOI: 10.1210/clinem/dgaa371.

[9] 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, 等. 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn511374-20230330-00178.

[10] 杨洋, 周晓玉, 周晓光. 21-羟化酶缺乏先天性肾上腺皮质增生症52例临床分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(6): 613-617. PMID: 26108325. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.06.017.

[11] 王瑞芳, 顾学范, 叶军, 等. 新生儿筛查的21羟化酶缺乏症66例表型及基因型研究[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(9): 679-685. PMID: 27596083. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.09.010.

[12] Mallappa A, Merke DP. Management challenges and therapeutic advances in congenital adrenal hyperplasia[J]. Nat Rev Endocrinol, 2022, 18(6): 337-352. PMID: 35411073. PMCID: PMC8999997. DOI: 10.1038/s41574-022-00655-w.

[13] Merke DP, Auchus RJ. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency[J]. N Engl J Med, 2020, 383(13): 1248-1261. PMID: 32966723. DOI: 10.1056/NEJMra1909786.

[14] Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(11): 4043-4088. PMID: 30272171. PMCID: PMC6456929. DOI: 10.1210/jc.2018-01865.

[15] 刘西芳, 戴立英, 赵钰玮. 新生儿先天性肾上腺皮质增生症的诊断（附43例分析）[J]. 山东医药, 2022, 62(36): 57-59. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2022.36.012.

[16] Auer MK, Nordenström A, Lajic S, et al. Congenital adrenal hyperplasia[J]. Lancet, 2023, 401(10372): 227-244. PMID: 36502822. DOI: 10.1016/s0140-6736(22)01330-7.

[17] 宫丽霏, 杨楠, 赵金琦, 等. 新生儿筛查先天性肾上腺皮质增生症30例患儿基因与临床随访分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2023, 38(3): 218-223. DOI: 10.19538/j.ek2023030612.

[18] Maher JY, Gomez-Lobo V, Merke DP. The management of congenital adrenal hyperplasia during preconception, pregnancy, and postpartum[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2023, 24(1): 71-83. PMID: 36399318. PMCID: PMC9884653. DOI: 10.1007/s11154-022-09770-5.

[19] Arlt W. CAHtalyzing change in congenital adrenal hyperplasia [J]. N Engl J Med, 2024, 391(6): 559-561. PMID: 39115066. DOI: 10.1056/NEJMe2407740.

[20] New MI, Abraham M, Gonzalez B, et al. Genotype-phenotype correlation in 1,507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(7): 2611-2616. PMID: 23359698. PMCID: PMC3574953. DOI: 10.1073/pnas.1300057110.

[21] Concolino P, Costella A. Congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase deficiency: a comprehensive focus on 233 pathogenic variants of *CYP21A2* gene[J]. Mol Diagn Ther, 2018, 22(3): 261-280. PMID: 29450859. DOI: 10.1007/s40291-018-0319-y.

[22] 陶慧慧, 陈曦, 谭新睿, 等. 湖南地区21-羟化酶缺乏症临床表型与基因型研究[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(9): 686-690. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20190121-00043.

[23] 舒剑波, 张新杰, 徐晓薇, 等. 21-羟化酶缺乏症*CYP21A2*基因突变及表型分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(1): 21-25. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2019.01.004.

[24] Ishii T, Tajima T, Kashimada K, et al. Clinical features of 57 patients with lipoid congenital adrenal hyperplasia: criteria for nonclassic form revisited[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105 (11): dgaa557. PMID: 32835366. DOI: 10.1210/clinem/dgaa557.

[25] Bose HS, Sugawara T, Strauss JF, et al. The pathophysiology and genetics of congenital lipoid adrenal hyperplasia[J]. N Engl J Med, 1996, 335(25): 1870-1878. PMID: 8948562. DOI: 10.1056/nejm199612193352503.

[26] 郑婉祺, 段颖, 肖冰, 等. 先天性类脂性肾上腺皮质增生症33例临床特点及*StAR*基因分析[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(10): 1066-1071. PMID: 36207855. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20220322-00233.

[27] 黄永兰, 郑纪鹏, 谢婷, 等. *HSD3B2*基因p.E25X新纯合突变致失盐型3β-羟类固醇脱氢酶缺乏症一例及文献复习[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(12): 948-951. PMID: 25619355. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.12.015.

[28] Sarafoglou K, Kim MS, Lodish M, et al. Phase 3 trial of crinecerfont in pediatric congenital adrenal hyperplasia[J]. N Engl J Med, 2024, 391(6): 493-503. PMID: 38828945. DOI: 10.1056/NEJMoa2404655.

（本文编辑：王颖）

（版权所有©2025 中国当代儿科杂志）