

• 经验交流 •

青岛市 21-羟化酶缺乏症患者基因突变程度与初始生化指标及治疗效果的关系研究

刘婷婷¹, 张立琴¹, 杜玮¹, 李朔², 陆薇冰¹, 刘畅¹, 王岩艳¹

1. 青岛大学附属妇女儿童医院儿童保健科, 山东 青岛 266034; 2. 青岛大学附属妇女儿童医院遗传科

摘要: **目的** 分析 21-羟化酶缺乏症 CYP21A2 基因不同突变程度的初始治疗效果的差异性, 为临床诊治及预后提供依据。**方法** 回顾性分析 2010 年 1 月—2023 年 7 月期间在青岛市新生儿疾病筛查中心筛查并基因确诊的 34 例患者的临床资料, 联合应用多重链接依赖探针扩增技术及 Sanger 测序对致病基因 CYP21A2 进行检测, 根据 CYP21A2 基因突变的残留酶活性, 分为 5 个不同的基因型组: Null 组(酶活性=0)、A 组(酶活性<1%)、B 组(酶活性 2%~11%)、C 组(酶活性约 20%~50%)、D 组(酶活性未知), 探讨基因不同突变程度之间诊治指标的差异性。**结果** 1) 除外大片段缺失, 34 例患者中基因突变发生在内含子 2 区(29.82%)、第 4 外显子(28.07%)、第 10 外显子(12.28%)的比例较高, 且第 10 外显子发生的突变种类较其他地区多。2) 除外 D 组 3 例患儿(酶活性未知), 本研究 31 例患儿的基因型-表型阳性预测值为 90.32%。3) Null 组、A 组患儿均在 1 月内开始治疗, Null 组、A 组、B 组、C 组开始治疗的时间($H=11.568$)、孕酮($H=13.864$)、睾酮($H=13.249$)、钠离子($H=17.370$)、钾离子($H=19.613$)、17-羟孕酮浓度($H=10.720$)差异均有统计学意义($P<0.05$); 4 个基因组间 17-羟孕酮恢复正常时间、初始氢化可的松用量差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 青岛地区 34 例患者的基因突变易发生在内含子 2 区、第 4 外显子、第 10 外显子, 且第 10 外显子发生的突变种类较多。基因型-表型具有良好相关性, 随酶活性降低而降低。基因突变程度对开始治疗的时间、17-羟孕酮、雄激素、电解质有显著影响, 对 17-羟孕酮恢复正常的时间、初始醋酸氢化可的松药量无显著影响。

关键词: 21-羟化酶缺乏症; CYP21A2 基因突变; 基因型-表型; 新生儿疾病筛查

中图分类号: R722.1 文献标识码: A 文章编号: 1008-6579(2024)12-1379-05 doi: 10.11852/zgetbjzz2024-0055

Association of gene mutation degree with initial biochemical indices and therapeutic effect of 21-hydroxylase deficiency in Qingdao area

LIU Tingting¹, ZHANG Liqin¹, DU Wei¹, LI Shuo², LU Weibing¹, LIU Chang¹, WANG Yanyan¹

1. Department of Child Health Care, Women and Children's Hospital Affiliated to Qingdao University,

Qingdao, Shandong 266034, China; 2. Department of Genetics, Women and Children's

Hospital Affiliated to Qingdao University

Corresponding author: ZHANG Liqin, E-mail: qdzlq1968@163.com

Abstract: **Objective** To analyze the difference on initial therapeutic responses in patients with congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to CYP21A2 gene mutations, stratified by residual enzymatic activity, in order to provide basis for clinical diagnosis, management, and prognosis prediction. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 34 patients who were screened and genetically confirmed at the Qingdao Neonatal Disease Screening Center between January 2010 and July 2023. Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) combined with Sanger sequencing was employed to detect pathogenic CYP21A2 mutations. Patients were grouped according to the residual enzymatic activity of mutated CYP21A2 into five genotypic categories: Null (activity=0), Group A (<1%), Group B (2% - 11%), Group C (20% - 50%), and Group D (activity unknown). Differences in diagnostic and treatment indicators among these mutation severity groups were analyzed. **Results** 1) In addition to the large fragments, mutations were more frequently detected in intron region 2 (29.82%), exon 4 (28.87%), and exon 10 (12.28%), with exon 10 exhibiting the greatest variety of mutations than other areas. 2) Excluding 3 cases in Group D with unknown enzymatic activity, the positive predictive value of genotype-phenotype correlation for the remaining 31 patients was 90.32%. 3) All children in the Null group and group A in Qingdao area started treatment within 1 month. Statistically significant differences were observed among Null, A, B, and C groups for the initiation time of treatment ($H=11.568$), progesterone ($H=13.864$), testosterone ($H=13.249$),

基金项目: 青岛市科技惠民示范引导专项任务(20-3-4-55-nsh)

作者简介: 刘婷婷(1996-), 女, 硕士研究生在读, 主要研究方向为儿童保健及内遗传代谢病。

通信作者: 张立琴, E-mail: qdzlq1968@163.com

sodium ($H=17.370$), potassium levels ($H=19.613$), and 17-hydroxyprogesterone concentrations ($H=10.720$) ($P<0.05$). However, no significant differences were noted in the time to normalization of 17-OHP levels or the initial dose of hydrocortisone among the four genotypic groups ($P>0.05$). **Conclusions** The gene mutations of 34 patients in Qingdao are prone to intron 2, exon 4 and exon 10, and there are many kinds of mutations in exon 10. There is a strong correlation between genotype and phenotype, which decreased with the decrease of enzyme activity. Mutation severity significantly influences the timing of treatment initiation and levels of 17-OHP, androgens, and electrolytes, while having no significant effect on the time to 17-OHP normalization or the initial dosage of hydrocortisone required.

Keywords: 21-hydroxylase deficiency; CYP21A2 gene mutation; genotype-phenotype; neonatal disease screening

先天性肾上腺皮质增生症 (congenital adrenal hyperplasia, CAH) 是一种常染色体隐性遗传病, 90%~95% 是由于编码 21-羟化酶的基因 CYP21A2 突变引起了类固醇激素合成酶缺乏, 导致雄激素增高、电解质紊乱的 21-羟化酶缺乏症 [21 hydroxylase deficiency, 21-(OH)D] [1]。临床上分为失盐型 (salt-wasting form, SW)、单纯男性化型 (simple-virilizing form, SV) 及非经典型 (non-classical, NC), 其中前两者合称经典型 [1-2]。21-(OH)D 发病率约为 1:18 000~1:14 000, 且存在地区及种族差异。众多研究表明, 90%~95% 的 21-(OH)D 患者的临床表型与其所携带的 CYP21A2 基因突变存在相关性, 即基因型可以决定其临床表型 [3-6], 但也存在基因型与表型的不一致 [3, 7], 探讨基因突变特点、两者关系有助于更好地指导个体化治疗及评估预后。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性分析 2010 年 1 月—2023 年 7 月经青岛市新生儿疾病筛查中心筛查、临床确诊, 最终经基因诊断为 21-(OH)D 的 34 例患儿病例资料。入组标准: 17-羟孕酮 (17-OHP) $>11\text{nmol/L}$, 初诊为 CAH; 经基因检测确诊为 21-(OH)D; 随访资料完整。排除标准: 17-OHP 未持续增高; 非 CYP21A2 的 CAH 基因突变。21-(OH)D 诊断标准有 6 条 [5], 满足 1、2、3 或 1、5 可以诊断: 1) 血 17-OHP 浓度持续增高; 2) 血雄烯二酮、睾酮增高; 3) 血促肾上腺皮质激素增高或正常; 4) 失盐型血钠低, 血钾高; 5) 基因检测到变异位点; 6) 临床表现包括皮肤色素沉着, 女性患儿阴蒂增大。根据临床表现分为 3 种类型 [8], SW: 生后早期出现吐泻、脱水、体重增长不佳、酸中毒、低钠血症、高钾血症等失盐表现, 甚至肾上腺危象, 女性外生殖器男性化。SV: 女性患儿外生殖器男性化、男性患儿假性性早熟、阴毛早现、全身多毛、皮肤颜色偏黑、骨龄增大等。NC: 出生时外生殖器正常, 女性患儿可表现为外生殖器轻度男

性化, 随年龄增大出现青春期提前、生长加速、肥胖、月经紊乱、胰岛素抵抗、17-OHP 轻度升高。患儿及家属采血前签订知情同意书, 本研究经青岛市妇女儿童医院伦理审批 (审批号 QFELL-YJ-2022-63)。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集患儿确诊时的临床表现、17-OHP、孕酮、睾酮、电解质、基因结果, 开始治疗的时间及醋酸氢化可的松药量、17-OHP 降至正常时间等临床资料。

1.2.2 基因检测方法 采用 EDTA 抗凝管抽取患儿及父母外周血各 2mL, 提取 DNA 采用 MLPA 方法 (荷兰 MRC-Holland 公司, Salsa MLPA Kit P050-C1 CAH) 检测, 并用 Sanger 测序方法进行验证及分析父母来源, 采用美国医学遗传学与基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 指南标准对所有变异进行评级。

根据 CYP21A2 基因突变的残留酶活性 [6], 分为 5 个不同的基因型组。见表 1。临床表型与两个等位基因中导致残余酶活性较高的变异相关 [2], 并存在两个前提: CYP21A2 基因变异携带 2 个等位基因变异, 当每个等位基因仅携带一个致病变异时, 两个等位基因中对酶活性影响最轻微的变异决定表型; 当任意一个等位基因上携带 2 个以上致病变异时, 对酶活性影响最严重的变异决定表型 [9]。将患儿的基因型-表型进行一致性分析, 用阳性预测值表示, 阳性预测值 = 实际临床表型与根据基因型预期表型一致的例数 / 总例数 $\times 100\%$ [7]。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 26.0 统计软件处理数据, 计数资料采用例数 (%) 表示。计量资料符合正态分布的采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 不符合正态分布则以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, Levene 检验方差齐性, 多个独立样本比较采用 Kruskal-Wallis H 检验, 对存在显著差异的指标采用 Bonferroni 校正法进行两两比较。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 21-(OH)D 患儿的具体基因分组
Tab. 1 Specific genetic groups of children with 21-(OH)D

分组	变异类型	变异程度	残余酶活性	具体基因	预测表型
Null 组	大片段缺失	严重型	0	E3 缺失 c. 293-13C/A>G、c. 332_339del; E6 缺失 c. 844G>T、c. 923dup; E8 缺失 c. 955C>T、c. 1069C>T 的纯合子或 Null 组间的复合杂合子	E6 cluster; E7 缺失 SW
	小变异	严重型	0	c. 923dup/c. 923-924insT、c. 955C>T、c. 1069C>T、c. 1451-1452delinsC、c. 1447-1448delGGinsC、c. 1451delG、c. 1451G>C ^[10] 的纯合子或 Null 组间的复合杂合子	SW
A 组	小变异	严重型	<1%	c. 293-13C/A>G 纯合子, 或与 Null 组任一突变组成复合杂合子	SW/SV
B 组	小变异	中间型	2%~11%	c. 518T>A 纯合突变, 或者与上述 2 组任一突变组成复合杂合子	SV/SW
	大片段缺失	中间型	2%~11%	E1 缺失 c. -126C>T、c. -113G>A、c. -110T>C、c. -103A>G、c. 92C>T; E4 缺失 c. 518T>A 纯合突变, 或者与上述 2 组任一突变组成复合杂合子	SV
C 组	小变异	轻型	20%~50%	c. -113G>A、c. 92C>T、c. 844G>T 的纯合子或者与上述 3 组变异组成的复合杂合子	NC
D 组	小变异	未知	未知	c. 143A>G、c. 887C>T 及其与上述 4 组变异的复合杂合子, 或仅 1 个等位基因检测到变异	暂不做预测

注: c. 143A>G 为可疑致病性变异, 该位点与非经典相关^[11]; c. 887C>T 为可疑致病性变异, 该位点与失盐型/单纯男性化有关^[12]。

2 结 果

2.1 青 岛 市 21-(OH)D 基 因 突 变 频 率 及 特 点

2010 年 1 月—2023 年 7 月 全 市 新 生 儿 疾 病 筛 查 129.7 万 人, 筛 查 率 为 99.80%, 确 诊 CAH 患 儿 64 例, 发 病 率 为 1/20 302, 其 中 34 例 患 儿 行 基 因 检 测

诊 断 为 21-(OH)D, 男 20 例, 女 14 例; 共 检 测 出 71 个 等 位 基 因, 占 比 最 多 的 基 因 突 变 为 c. 293-13C/A>G(23.94%), 其 次 为 c. 518T>A(22.54%)、大 片 段 缺 失(19.72%)。见 表 2。除 外 大 片 段 缺 失, 余 基 因 突 变 在 内 含 子 2 区(29.82%)、第 4 外 显 子(28.07%)、第 10 外 显 子(12.28%)较 多。见 图 1。

表 2 34 例 21-(OH)D 患儿的临床表型及基因型
Tab. 2 Clinical phenotypes and genotypes of 34 children with 21-(OH)D

分组	编号	性别	基因突变	预测表型	临床表型
Null 组	N1	女	E1-7del/E8 c. 955C>T	SW	SW
	N2	女	E1-3del/E10 c. 1447-1448delGGinsC	SW	SW
	N3	男	E8 c. 955C>T+E8 c. 1069C>T/E1-7del	SW	SW
	N4	女	E10 c. 1451delG/E10 c. 1451delG	SW	SW
A 组	A1	女	E1-3del/c. 293-13C/A>G + c. 293-13C/A>G	SW/SV	SW
	A2	女	E1-4、6del/c. 293-13C/A>G	SW/SV	SW
	A3	男	c. 293-13C/A>G /E1、3、4、6、7del	SW/SV	SW
	A4	男	E1-3del/c. 293-13C/A>G	SW/SV	SW
	A5	男	E10 c. 1451delG/c. 293-13C/A>G	SW/SV	SW
	A6	男	E1-7del/c. 293-13C/A>G	SW/SV	SW
	A7	男	E10c. 1451G>C/c. 293-13C/A>G	SW/SV	SW
B 组	B1	男	E4 c. 518T>A/E10 c. 1451-1452delinsC	SV/SW	SV
	B2	女	c. 293-13C/A>G/E4 c. 518T>A	SV/SW	SW
	B3	女	E4 c. 518T>A/c. 293-13A/C>G	SV/SW	SV
	B4	女	E4 c. 518T>A/c. 293-13A/C>G	SV/SW	SV
	B5	男	E4 c. 518T>A/E1-7del	SV/SW	SV
	B6	男	c. 293-13A/C>G/E4 c. 518T>A	SV/SW	SV
	B7	男	c. 293-13A/C>G/E4 c. 518T>A	SV/SW	SW
	B8	女	E4 c. 518T>A/E4 c. 518T>A	SV/SW	SV
	B9	男	E1-7del/E4 c. 518T>A	SV/SW	SV
	B10	男	E1-6del/E4 c. 518T>A	SV/SW	SW
	B11	男	c. 293-13A/C>G/E4 c. 518T>A	SV/SW	SV
	B12	男	E4 c. 518T>A/E7 c. 923-924insT+E7 c. 844G>T	SV/SW	SW
	B13	女	E1del/E1-3del	SV	NC
C 组	C1	男	c. -113G>A /c. 293-13A/C>G	NC	NC
	C2	女	E1 c. 92C>T/E4 c. 518T>A	NC	SW
	C3	男	c. -113G>A /E8 c. 955C>T	NC	SW
	C4	男	c. -113G>A /E8 c. 955C>T	NC	NC

续表

分组	编号	性别	基因突变	预测表型	临床表型
D 组	C5	男	E7 c. 844G>T/E10 c. 1451G>C	NC	NC
	C6	女	E7 c. 844G>T/E4 c. 518T>A	NC	NC
	C7	女	E7 c. 844G>T/E4 c. 518T>A	NC	NC
	D1	男	E1 c. 143A ^a >G/-	—	SW
	D2	女	E7 c. 887C>T ^b /E1、3、4、6、7 del	SW/SV	SW
	D3	男	c293-13C>G+E1 c. 143A>G ^a /c. 293-13C/A>G	SW/SV	SW

注:^ac. 143A>G 为可疑致病性变异,该位点与非经典相关^[11];^bc. 887C>T 为可疑致病性变异,该位点与失盐型/单纯男性化有关^[12]。

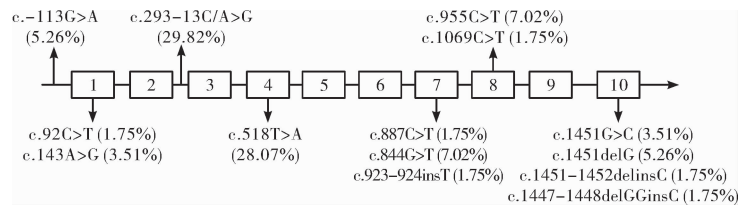


图 1 除外大片段缺失的 57 个基因突变分布及占比

Fig. 1 Mutation distribution and proportion of 57 genes except large fragment deletion

2.2 青岛市 21-(OH)D 患儿基因型-表型相关性
31 例患儿的基因型-表型总阳性预测值为 90.32%, 基因型-表型相关性在重度突变组>中度突变组>轻度突变组。见表 3。

表 3 基因型-表型相关性(例)

Tab. 3 Genotype-phenotype correlation(n)

分组	SW	SV	NC	总人数 (n=31)	阳性预测值 (%)
Null 组	4	0	0	4	100.00
A 组	7	0	0	7	100.00
B 组	4	8	1	13	92.31
C 组	2	0	5	7	71.43

注: D 组 3 例基因突变为可疑致病,故不预测。

2.3 基因缺陷程度与初始治疗效果的关系 不同基因组间开始治疗的时间差异有统计学意义($P<0.05$)。除外 D 组 3 例酶活性未知患儿,余 31 例患儿(其中 17 例发生肾上腺失盐危象,危象纠正后的用药量纳入统计)的初始醋酸氢化可的松药量差异无统计学意义($P>0.05$)。不同基因组间的钠、钾、孕酮、睾酮、17-OHP 浓度的差异均有统计学意义($P<0.05$)。17-OHP 降至正常时间在不同基因组间差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

3 讨论

3.1 青岛地区 CAH 发病率、基因突变特点的地区差异性 青岛地区 13 年间 CAH 发病率为 1/20 302,

表 4 不同基因组间初始治疗时间、生化指标、治疗效果比较($\bar{x}\pm s$)Tab. 4 Comparison of initial treatment time, biochemical indexes and therapeutic effect among different gene groups($\bar{x}\pm s$)

指标	Null 组(n=4)	A 组(n=7)	B 组(n=13)	C 组(n=7)	H 值	P 值
开始治疗时间[月, $M(P_{25}, P_{75})$]	0.50(0.20, 0.58)	0.55(0.45, 0.95)	1.30(0.58, 2.00)	2.50(1.70, 4.50) ^{ab}	11.568	0.009
初始氢化可的松药量[mg/(m ² ·d)]	22.40±13.96	26.65±16.30	19.71±5.93	19.14±7.34	6.891	0.075
钠(mmol/L)	121.25±5.38	121.00±11.80	134.00±2.74 ^b	136.50±1.73 ^{ab}	17.370	0.001
钾(mmol/L)	9.37±1.35	7.68±0.94	5.45±0.35 ^{ab}	5.43±0.56 ^{ab}	19.613	0.001
孕酮[nmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	190.80(92.70, 190.80)	190.80(150.72, 190.80)	27.90(15.70, 40.29)	33.67(5.71, 52.16) ^b	13.864	0.003
睾酮(nmol/L)	9.25±10.78	11.79±4.43	2.89±2.52 ^b	1.93±1.68 ^b	13.249	0.004
17-OHP(nmol/L)	642.10±372.10	520.95±128.43	398.40±202.52	220.77±140.70 ^b	10.720	0.013
17-OHP 降至正常时间[月, $M(P_{25}, P_{75})$]	3.50(2.62, 8.50)	2.05(0.60, 5.50)	3.2(1.75, 16.50)	2.75(1.62, 6.12)	3.446	0.328

注:^a与 Null 组比较 $P<0.05$;^b与 A 组比较 $P<0.05$;所有比较均经过 Bonferroni 校正, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

与我国新生儿疾病筛查的发病率 1/23 024^[13] 持平,但显著低于国外 31 个国家的发病率 1/9 498^[14]。本研究 34 例患儿共检测出 71 个等位基因,含 15 种基因突变(15/71),基因突变种类高于天津的 6 种

(6/70)^[15]、湖南的 14 种(14/88)^[10]、上海的 6 种(6/75)^[16]。同时,分布在第 10 外显子的突变种类较其他地区多^[10,17],这体现了 21-(OH)D 基因突变特点的地区差异性,有助于精细化地遗传咨询。

3.2 21-(OH)D 患儿基因型-表型相关性 21-(OH)D 是由 *CYP21A2* 基因突变引起的,具有良好的基因型-表型相关性^[2],但相关性程度在不同基因突变组中不同。本研究的基因型-表型相关性从 Null 组到 C 组依次降低,与 2016 年筛查共识不符^[2],但与 2023 年最新的实验室诊断共识相符^[6]。4 个基因组中基因型-表型不一致的患儿,启动子突变及 c. 92C>T 可能导致更严重的表型、c. 518T>A 的表型更广泛^[18-19]。此外,某些变异被报道为正常但由于存在多态性仍可致病^[20],基因突变的协同效应会导致更严重的临床表型^[18,21]。

3.3 *CYP21A2* 不同基因突变组初始生化指标及治疗效果的差异性 本研究的重度基因突变患儿均在 1 月内接受治疗,较轻度突变程度早,体现了新生儿疾病筛查使患儿确诊时间前移^[3],降低了经典型 CAH 患儿电解质紊乱的程度^[22]。基因突变严重组的代谢紊乱(17-OHP 浓度升高、高雄激素血症)及电解质紊乱程度明显高于轻度突变组,甚至发生失盐危象,但肾上腺危象纠正后,不同基因缺陷程度的初始药物剂量差异无统计学意义。本研究中,17-OHP 恢复正常的时间与基因缺陷程度关系不大,这可能与规律的激素替代治疗是获得良好治疗效果的保障有关^[3]。

总之,21-(OH)D 的基因突变特点有明显地区差异性,基因检测有助于指导临床诊治及评估预后,但基因检测结果需与临床表现紧密结合,才能做好患儿治疗,为优生优育提供依据。21-(OH)D 患儿的治疗效果及预后有待进一步监测及研究。

参考文献

- [1] 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.
- [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.
The Subspecialty Group of Newborn Screening, Society of Birth Defects Prevention and Control, Chinese Preventive Medicine Association, The Subspecialty Group of Clinical Genetics, Society of Adolescent Medicine, Chinese Medical Doctor Association, The Subspecialty Group of Endocrinologic, Hereditary and Metabolic Diseases, The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. Consensus statement on neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia[J]. Chin J Pediatr, 2016, 54(6): 404-409. (in Chinese)
- [3] 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.
- [4] 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 21-羟化酶缺陷诊治共识[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(8): 569-576.
The Subspecialty Group of Endocrinologic, Hereditary and Metabolic Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. Consensus statement on diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency[J]. Chin J Pediatr, 2016, 54(8): 569-576. (in Chinese)
- [5] 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,国家卫生健康委员会临床检验中心新生儿遗传代谢病筛查室间质评专业委员会. 新生儿遗传代谢病筛查实验室检测技术规范专家共识[J]. 中华新生儿科杂志(中英文), 2023, 38(8): 449-454.
Screening Group of Neonatal Genetic Metabolic Disease, Special Committee of Birth Defects Prevention and Control, Chinese Preventive Medical Association, Newborn Genetic Metabolic Disease Screening Laboratory Quality Evaluation Professional Committee from Clinical Laboratory Center of National Health Commission. Consensus on laboratory testing technical guidelines of neonatal genetic metabolic disease screening[J]. Chin J Neonatol, 2023, 38(8): 449-454. (in Chinese)
- [6] 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.
Rare Diseases Group, Pediatric Branch of Chinese Medical Association, Medical Geneticists Branch of Chinese Medical Doctor Association, Birth Defect Prevention and Molecular Genetics Branch of China Maternal and Child Health Care Association, et al. Consensus on the laboratory diagnosis of congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency[J]. Chin J Med Genet, 2023, 40(7): 769-780. (in Chinese)
- [7] 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.
- [8] 江载芳,申昆玲,沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 2153.
Jiang ZF, Shen KL, Shen Y, Zhu Futang practice pediatrics [M]. 8th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015: 2153. (in Chinese)
- [9] Dolzan V, Solyom J, Fekete G, et al. Mutational spectrum of steroid 21-hydroxylase and the genotype-phenotype association in Middle European patients with congenital adrenal hyperplasia[J]. Eur J Endocrinol, 2005, 153(1): 99-106.
- [10] 陶慧慧,陈曦,谭新睿,等. 湖南地区 21-羟化酶缺乏症临床

(下转第 1388 页)

- min D, B, and folic acid on intelligence and core symptoms of 2~6 years' old children with autism spectrum disorder[J]. *Maternal and Child Health Care of China*, 2021, 36(11): 2443-2446. (in Chinese)
- [15] 黄冠群, 韩丁丁, 仇慎峰, 等. 孤独症谱系障碍发病机制的研究进展[J]. *中国实用儿科杂志*, 2019, 34(8): 622-628.
- Huang GQ, Han DD, Qiu SF, et al. Research progress in mechanisms underlying autism spectrum disorders[J]. *Chinese Journal of Practical Pediatrics*, 2019, 34(8): 622-628. (in Chinese)
- [16] 张静, 王凯旋, 盛放, 等. 维生素 D 对孤独症谱系障碍儿童血清 25-(OH)D 水平肠道症状及肠道菌群失调的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35(23): 4493-4495.
- Zhang J, Wang KX, Sheng F, et al. Effects of vitamin D on serum 25-(OH)D level, intestinal symptoms and intestinal flora disorder in children with autism spectrum disorder[J]. *Maternal and Child Health Care of China*, 2020, 35(23): 4493-4495. (in Chinese)
- [17] 邓成, 陈昂, 顾莉萍, 等. 中山市学龄前儿童孤独症谱系障碍及其影响因素调查[J]. *中国妇幼健康研究*, 2017, 28(12): 1537-1541.
- Deng C, Chen A, Gu LP, et al. A survey of autism spectrum disorder and its influencing factors among preschool children in Zhongshan City[J]. *Chinese Journal of Woman and Child Health Research*, 2017, 28(12): 1537-1541. (in Chinese)
- [18] 刘丹, 余红. 儿童孤独症谱系障碍环境危险因素研究进展[J]. *中国儿童保健杂志*, 2017, 25(5): 490-492.
- Liu D, Yu H. Research progress of environmental risk factors of children's autism spectrum disorder[J]. *Chin J Child Health Care*, 2017, 25(5): 490-492. (in Chinese)
- [19] 余晓芳, 李梅, 郑艳. 母亲孕期补充叶酸与其子女孤独症谱系障碍发病风险的 Meta 分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19(3): 286-291.
- Yu XF, Li M, Zheng Y. Association between maternal folate supplementation during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in the offspring: A Meta analysis[J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2017, 19(3): 286-291. (in Chinese)
- [20] 胡晓, 徐海青. 自闭症谱系障碍患儿血清维生素 B12、同型半胱氨酸水平及其与病情严重程度的关系[J]. *广西医学*, 2020, 42(21): 2768-2770.
- Hu X, Xu HQ. Serum vitamin B12 and homocysteine levels and their relation with severity of disease in children with autism spectrum disorder[J]. *Guangxi Medical Journal*, 2020, 42(21): 2768-2770. (in Chinese)
- 收稿日期: 2023-01-04 修回日期: 2023-07-18 本文编辑: 李少闻

(上接第 1383 页)

- 表型与基因型研究[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35(9): 686-690.
- Tao HH, Chen X, Tan XR, et al. Analysis of clinical phenotype and genotype in patients with 21-hydroxylase deficiency in Hunan[J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2020, 35(9): 686-690. (in Chinese)
- [11] Haider S, Islam B, D'atri V, et al. Structure-phenotype correlations of human CYP21A2 mutations in congenital adrenal hyperplasia[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(7): 2605-2610.
- [12] Wang C, Pallan PS, Zhang W, et al. Functional analysis of human cytochrome P45021A2 variants involved in congenital adrenal hyperplasia[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(26): 10767-1078.
- [13] Li Z, Huang L, Du C, et al. Analysis of the screening results for congenital adrenal hyperplasia involving 7.85 million newborns in China: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021(12): 624507.
- [14] Navarro-zambrana AN, Sheets LR. Ethnic and national differences in congenital adrenal hyperplasia incidence: A systematic review and Meta-analysis[J]. *Horm Res Paediatr*, 2022, 96(3): 249-258.
- [15] 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.
- Shu JB, Zhang XJ, Xu XW, et al. Analysis of CYP21A2 gene mutation and phenotype in patients with 21-hydroxylase deficiency[J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2019, 35(1): 21-25. (in Chinese)
- [16] 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.
- Liao XY, Zhang YF, Gu XF. CYP21 gene point mutations study in 21-hydroxylase deficiency patients[J]. *Chin J Pediatr*, 2003, 41(9): 670-674. (in Chinese)
- [17] 兰天, 姚辉. 经典型 21-羟化酶缺乏症患者基因型预测临床分型的研究[J]. *医学研究生学报*, 2020, 33(10): 1056-1060.
- Lan T, Yao H. Clinical phenotype of genotype prediction in children with 21-hydroxylase deficiency[J]. *Journal of Medical Postgraduates*, 2020, 33(10): 1056-1060. (in Chinese)
- [18] 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.
- [19] Zhao Z, Gao Y, Lu L, et al. The underlying cause of the simple virilizing phenotype in patients with 21-hydroxylase deficiency harboring P31L variant[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022(13): 1015773.
- [20] Wedell A, Luthman H. Steroid 21-hydroxylase (P450c21): A new allele and spread of mutations through the pseudogene[J]. *Hum Genet*, 1993, 91(3): 236-240.
- [21] Dolzan V, Solyom J, Fekete G, et al. Mutational spectrum of steroid 21-hydroxylase and the genotype-phenotype association in Middle European patients with congenital adrenal hyperplasia[J]. *Eur J Endocrinol*, 2005, 153(1): 99-106.
- [22] Fox DA, Ronsley R, Khowaja AR, et al. Clinical impact and cost efficacy of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia[J]. *J Pediatr*, 2020(220): 101-108. e2.
- 收稿日期: 2024-01-11 修回日期: 2024-05-20 本文编辑: 李少闻