·个案报道·

CYP11B2 基因变异致醛固酮合成酶缺乏症 1 例并文献复习

和秀梅[1,2]，曹闻琦[2,3]，吴虹林[1]，周启凤[2,3]，何玺玉[1,2,3]

1. 中国人民解放军总医院第五医学中心儿科，北京　100071；2. 中国人民解放军第七医学中心儿科医学部，北京　100010
3. 中国人民解放军医学院

关键词： 醛固酮合成酶缺乏症；*CYP11B2* 基因；基因型和表型

中图分类号：R725.9　**文献标识码：**C　**文章编号：**1008-6579(2024)10-1155-06　doi:10.11852/zgetbjzz2023-1070

醛固酮合成酶缺乏症(aldosterone synthase deficiency，ASD)是一种由 *CYP11B2* 基因变异导致醛固酮合成酶活性减低或丧失的常染色体隐性遗传病[1-3]，主要临床特征是体格生长缓慢、反复呕吐、低钠血症、高钾血症及代谢性酸中毒[4]。ASD 极其罕见，发病率约为 1∶1 000 000[5]，近三十年国内外共报道 118 例[4,6-10]，包括 10 名中国 ASD 患儿[2,4,6,10]。目前，对本病的认识匮乏，极易与其它婴儿期失盐性疾病混淆，从而导致误诊和漏诊。此外，ASD 的治疗方案尚无统一标准，相关研究报道很少。本文通过分析 1 例中国 ASD 患儿的临床资料，并文献复习，总结 ASD 的诊断、治疗策略及中国 ASD 患儿的基因型、表型特征，旨在提高临床医师的诊疗水平。

1　病例资料

1.1　病史　患儿，男，10 月龄，因“反复呕吐 5 月”就诊于本院门诊。患儿 5 月前无明显诱因出现反复呕吐、喂养不良；1 月前就诊于外院，诊断为“体格增长迟缓、低钠血症、高钾血症”，初步给予更换奶粉治疗，呕吐症状未缓解，低钠血症不易纠正，遂就诊于本院，完善类固醇激素水平及相关基因检查。患儿系其母第 1 胎第 1 产，足月剖宫产娩出，出生体重 3.35kg，身长 50cm，无抢救窒息史，生后混合喂养，偶有吐奶，可自行好转。父母非近亲结婚，无特殊家族史。本研究已获得解放军总医院第五医学中心伦理委员会批准(批准文号 KN-2022-4-31-1)。

1.2　体格检查　体温 36.5℃，脉搏 102 次/min，呼吸 29 次/min，血压 76/50mmHg，身长 67cm(−2.59*s*)，体重 6.8kg(−2.4*s*)，体格发育落后，营养欠佳，精神、反应可，皮肤粘膜干燥，眼窝无凹陷，无皮疹及色素沉着，心肺腹无异常，肌力及肌张力正常，生殖器外观无异常，神经系统查体正常。

1.3　辅助检查

1.3.1　电解质结果　钠：123mmol/L↓，钾：5.82mmol/L↑，氯：90mmol/L↓，肾素(激发)＞500μU/mL，醛固酮(激发)2.2ng/dL↓。类固醇代谢相关的底物、中间产物及最终合成的激素水平见表 1。

1.3.2　全基因组外显子测序　采集受检者及其父母的外周血各2mL(EDTA-Na2 抗凝)，用 Qiagen Blood DNA mini kit 试剂盒(Qiagen，德国)按其指南提取基因组 DNA。采用北京迈基诺基因科技股份有限公司(北京，中国)定制的捕获试剂盒，捕获与 ASD 疾病相关(StAR、CYP11B1、CYP11A1、CYP11B2、HSD3B2、CYP17A1、POR、SCNN1B、SCNN1G、NR3C2、DAX1)的外显子区域和侧翼区域。利用 DNBSEQ(DNBSEQ-T7(MGI，Shenzhen，China)第二代测序仪捕获到的区域进行双端测序。运用 BWA 软件比对到 hg19 人类参考基因组(http://biobwa.sourceforge.net/)。发现患儿 *CYP11B2* 基因 3 号外显子 c.421C＞T(p.R141X)无义突变和 8 号外显子 c.1 360C＞T(p.R454C)错义突变。用 ABI3730xl 测序仪(Applied Biosystems，USA)以 Sanger 测序法对其进行测序，证实 c.421C＞T 变异来自于父亲，c.1 360C＞T 变异来源于母亲。见图 1。c.421C＞T(p.R141X)在各项人群数据库中的频率极低，其中在 ExAC(the Exome Aggregation Consortium)所有人种频率数据库的变异频率为 0.000 009 2，文献数据库已有该位点隐性遗传的病例报道，为致病突变；c.1 360C＞T(p.R454C)在各项人群数据库中的频率极低，其中在 gnomAD 外显子数据库中东亚人种中出现的频率为 0.000 054 4，多种生物信息学蛋白功能综合性预测软件 REVEL

基金项目：军队计生专项(21JSZ16)

作者简介：和秀梅(1985-)，女，主治医师，硕士学位，主要研究方向儿童遗传内分泌疾病。

通信作者：何玺玉，E-mail：hxyjs200127@aliyun.com

软件预测分数为 0.513，提示为“潜在有害”；SIFT 软件预测分数为 0，提示“有害的”；PolyPhen-2 软件预测分数为 1，提示“可能有损害的”；Mutation Taster 软件预测分数大于 0.999，提示为“致病的”，在 ClinVar 数据库中均无相应位点致病性分析结果，属于新报道位点。

1.3.3 通过 Unipro UGENE 软件对氨基酸序列保守分析 *CYP*11*B*2 蛋白第 141 位的 R 和第 454 位的 R 在哺乳动物中高度保守。见图 2。

1.3.4 对 CYP11B2 进行蛋白结构预测和模型构建 通过 spdbv 软件对 *CYP*11*B*2 蛋白的野生型和 2 个突变型分别进行蛋白结构预测和模型构建见图 3。

3 号外显子的 421 位核苷酸由胞嘧啶 C 变为胸腺嘧啶 T，导致蛋白质翻译的提早终止，*CYP*11*B*2 的酶活性完全丧失；而 8 号外显子的 1 360 位核苷酸由胞嘧啶 C 变为胸腺嘧啶 T，该突变位点是临近细胞色素 P450 的高度保守位点，在血红素附近产生空间效应，预测导致 *CYP*11*B*2 的酶活性受损。见图 3。

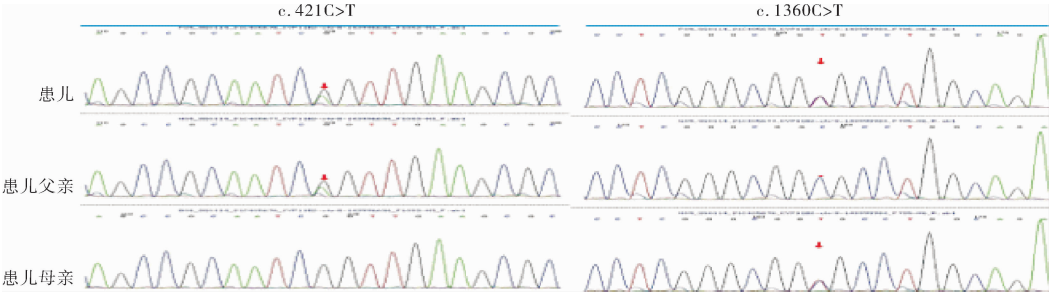


图 1 *CYP*11*B*2 基因测序结果

Fig. 1 *CYP*11*B*2 gene sequencing results

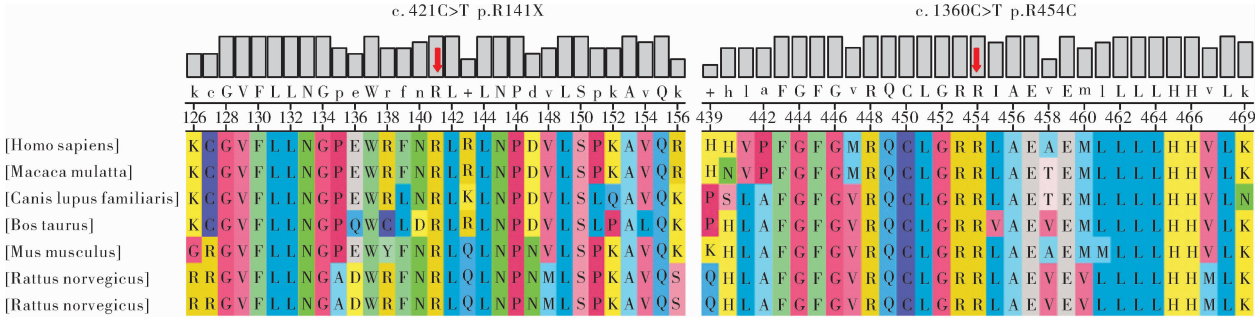


图 2 不同物种 *CYP*11*B*2 蛋白氨基酸保守性分析

Fig. 2 Analysis of amino acid conservation of *CYP*11*B*2 protein in different species

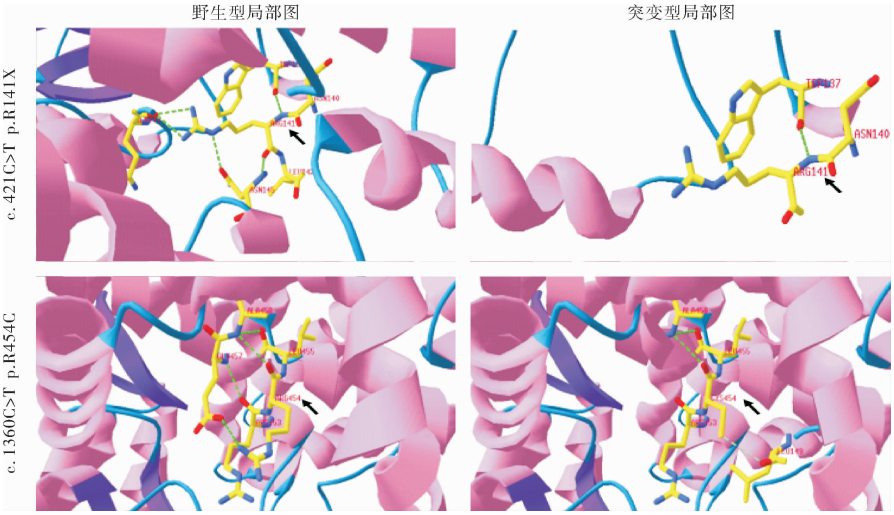


图 3 *CYP*11*B*2 野生型和突变型三维结构图

Fig. 3 Three-dimensional structure of *CYP*11*B*2 wild type and mutant

综上临床表现、生化及类固醇激素水平和基因分析，诊断为醛固酮合成酶缺乏症（*CYP11B2* 基因复合杂合变异）。

1.3.5　治疗及随访　患儿 1 岁 8 月初次治疗，给予 9α-氟氢可的松 100μg/d。治疗 9 月，患儿仍偶有干呕，大便正常，无腹泻，身长 85.0cm（－1.9*s*），体重 12.5kg（－0.8*s*）。治疗 11 月，患儿无呕吐、腹泻，身长 88.5cm（－1.3*s*），体重 14.2kg（－0.05*s*）。治疗 20 月，患儿无呕吐、腹泻，身长 99.2cm（－0.05*s*），体重 17.4kg（＋1.3*s*）。治疗 9 月复查电解质、醛固酮水平正常，而肾素、11 脱氧皮质酮水平持续高水平，治疗前后实验室检查。见表 1。9α-氟氢可的松剂量治疗 11 月降至 50μg/d，治疗 20 月为 25μg/d。

表 1　治疗前后实验室检查结果

Tab. 1　Results of laboratory examination before and after treatment

项目	治疗前	治疗 9 月	治疗 11 月	治疗 20 月	参考范围
钠（mmol/L）	120.00～129.00[a] ↓	136.10	140.50	141.30	135.00～145.00
钾（mmol/L）	5.21～6.84[a]	4.71	4.40	4.80	3.50～5.50
氯（mmol/L）	89.00～93.00[a] ↓	99.90	99.50	99.70	98.00～108.00
钙（mmol/L）	2.61～2.77[a]	2.46	2.64	2.58	2.11～2.52
镁（mmol/L）	0.75～0.98[a]	0.79	0.81	0.83	0.70～1.10
肾素（激发）（ng/mL·h）	＞500.00 ↑ [#]	33.97 ↑	15.12 ↑	20.83 ↑	1.31～3.95
醛固酮（激发）（ng/dL）	2.20 ↓ [*]	85.41	66.59	75.81	50.00～313.00
11-脱氧皮质酮（pg/mL）	1 043.30 ↑	904.80 ↑		689.40 ↑	＜300.00
皮质酮（ng/mL）	36.34 ↑	3.56		8.46	0.18～19.70
17-羟孕烯醇酮（ng/mL）	0.31	0.04			0.35～7.12
17-羟孕酮（ng/mL）	0.17	0.02		0.37	＜6.30
11-脱氧皮质醇（ng/mL）	1 033.70	128.80			＜3 440.00
皮质醇（ng/mL）	142.10	165.10		172.40	50.00～250.00
睾酮（ng/mL）	14.60 ↓	6.50 ↓			700.00～200.00

注：[a]治疗前多次检查结果的范围，[#]治疗前外院肾素的参考范围是 35～139μU/mL，[*]治疗前外院醛固酮的参考范围是 3.0～35.3ng/dL；肾素、醛固酮测定方法是化学发光免疫分析法，类固醇激素测定方法是高效液相色谱-质谱联用（LC-MS）法（因方法学和检测仪器不同，故参考范围不同）。

1.4　文献回顾　通过 PubMed、MEDLINE、中国知网、万方医学网检索近三十年与 ASD 相关的文献，检索词：*CYP11B2*、醛固酮合成酶缺乏症、*CYP11B1* 与 *CYP11B2*、ASD、醛固酮合成酶、*CYP11B1*。所有文献包括中英文的醛固酮合成酶缺乏症的病例报告及论著，检索到 3 篇中文文献和 32 篇英文文献，共报道 118 例患儿，包括中国 ASD 患儿 10 例。结合本例，总结中国 ASD 患儿的发病时间、临床表现、实验室检查、基因变异。见表 2。

11 例患儿中，8 例男性，3 例女性。患儿发病时间为 7d～4 月20d。11 例患儿均有呕吐病史，7 例患儿体格增长缓慢，1 例患儿以反复发热为主要表现，

表 2　11 例中国 ASD 临床表型与 *CYP11B2* 基因型特征汇总

Tab. 2　Summary of clinical phenotype and *CYP11B2* genotype of 11 cases of ASD in China

病例	性别	发病时间	临床表现	钠（mmol/L）	钾（mmol/L）	ACTH	肾素	醛固酮	皮质醇	变异位点	变异类型
1[4]	男	14d	呕吐、腹泻、纳差	130 ↓	6.86 ↑	N	↑	N	↓	c.1121G＞A c.1486delC	复合杂合突变
2[4]	男	14d	呕吐、腹泻、纳差	130 ↓	6.17 ↑	N			N	c.1121G＞A c.1486delC	复合杂合突变
3[4]	女	7d	呕吐、纳差、生长缓慢	132 ↓	6.20 ↑	N	↑	N	N	c.1303G＞A	纯合突变
4[4]	女	21d	纳差、生长缓慢	115 ↓	6.73 ↑	N	↑	N		c.1 200＋1G＞A c.240-1G＞T	复合杂合突变
5[11]	男	2 月 1d	间断呕吐、体重不增、生长缓慢	120 ↓	6.84 ↑	N	↑	↓	N	c.1334T＞A c.1121G＞A	复合杂合突变
6[6]	男	1 月 5d	反复呕吐、纳差、生长缓慢					↓	N	c.977C＞A c.523-525delAAG	复合杂合突变
7[2]	男	4 月	频繁呕吐	113 ↓	6.30 ↑	N	↓	↑	↑	c.1009C＞T c.240-1G＞A	复合杂合突变
8[6]	男	2 月	反复呕吐、喂养困难，生长不良	119 ↓	5.40	N	↑	↓	N	c.1 294delA c.1 391-1 393delTGC	复合杂合突变
9[12]	女	4 月 20d	反复腹泻、呕吐、消瘦	123	5.69	N	↑	N	N	c.1 342C＞T c.1 200＋1A＞G	复合杂合突变
10[13]	男	4 月	反复发热，伴呕吐、纳差、生长障碍	115 ↓	5.70	N	↑	N	N	c.554C＞T c.1009C＞T	复合杂合突变
11[*]	男	5 月	反复呕吐、体格增长缓慢	123 ↓	5.82 ↑	N	↑	↓	N	c.421C＞T c.1 360C＞T	复合杂合突变

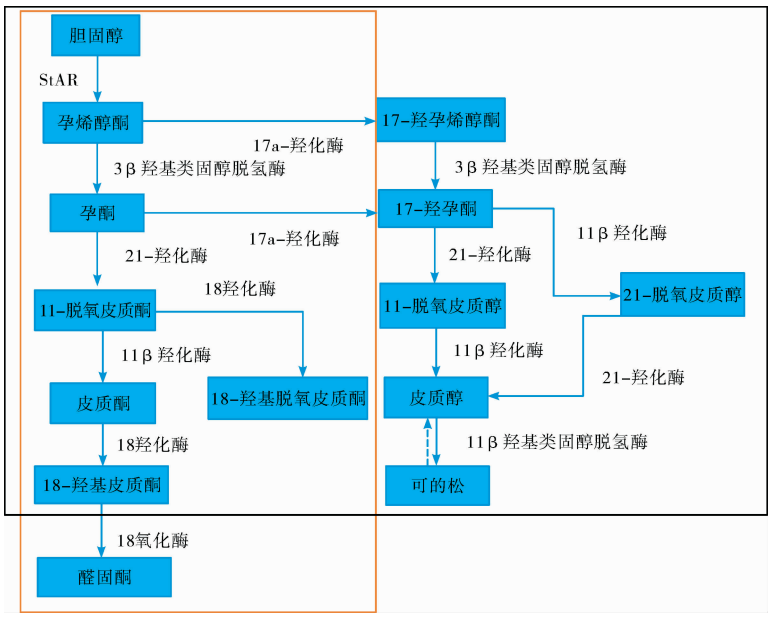
注：ACTH-促肾上腺激素皮质激素（adrenocorticotropic hormone），N-在正常范围内，↑与正常范围比增高，↓与正常范围比减低，[*]本病例。

1 例患儿成年行肠镜检查灌肠刺激后发病。钠离子水平波动在 113～132mmol/L，钾离子水平波动在 5.21～6.86mmol/L。ACTH 均正常，皮质醇可增高、减低或正常。2 例患儿肾素水平未知，8 例患儿肾素水平增高，1 例患儿肾素水平减低。1 例患儿醛固酮水平未知，5 例患儿醛固酮水平正常，4 例患儿醛固酮水平减低，1 例患儿醛固酮水平升高。1 例 ASDⅠ型，1 例 ASDⅡ型，9 例未分型。10 例患儿基因变异为复合杂合变异，1 例为纯合变异，变异类型包括错义突变、无义突变、剪切突变、微缺失和移码突变，未发现热点突变。

2 讨 论

醛固酮合成酶缺乏症（aldosterone synthase deficiency，ASD）是一种罕见的常染色体隐性遗传病，是由醛固酮合成酶（aldosterone synthase，*CYP11B2*）基因变异致醛固酮合成酶活性减低或完全丧失，使醛固酮合成减少、上游底物堆积，进而出现盐皮质激素缺乏的临床表现，如反复呕吐、伴或不伴腹泻、体格生长缓慢、低钠血症、伴或不伴高钾血症、代谢性酸中毒，血浆肾素活性升高，醛固酮正常、低或检测不到，偶有抽搐、甚至休克[1-3]。

CYP11B2 基因位于染色体 8q24.3，由 9 个外显子和 8 个内含子构成，与 11β-羟化酶（11 beta-hydroxylase，*CYP11B1*）基因串联排列，相距 45kb，外显子和内含子相似程度为 95% 和 90%[9]，两者编码产生的醛固酮合成酶（aldosterone synthase，*CYP11B2*）和 11β-羟化酶（CYP11B1）具有 93% 的序列一致性[4]。然而，*CYP11B2* 和 *CYP11B1* 的细胞定位不同。研究证实[4]，*CYP11B2* 只在球状带表达，而 *CYP11B1* 主要在束状带中表达，不在球状带表达。此外，两者酶活性不同，催化的代谢反应也不同。前者具有 3 种酶活性：11-羟化酶、18-羟化酶、18-氧化酶，催化醛固酮生成的 3 个终末反应[4,6-10]，后者具有强 11β-羟化酶活性，弱 18-羟化酶活性，不具有 18-氧化酶活性，不参与醛固酮生成的最终反应。因此，“束状带盐皮质激素途径”不能合成醛固酮，但是最终可生成 18-羟基皮质酮。目前国内多版教科书，对 *CYP11B1* 和 *CYP11B2* 基因表达的细胞定位及中间产物描述非常模糊，对参与调控醛固酮合成终末反应酶的表述也需要纠正，在此提醒读者注意，同时也对糖皮质激素和盐皮质激素途径进行了总结。见图 4。



注：橘色线框-球状带的盐皮质激素途径；黑色线框-束状带糖皮质和盐皮质激素途径。

图 4 类固醇盐皮质和糖皮质激素的合成途径

Fig. 4 Synthetic pathways of corticosteroids and glucocorticoids

目前，已报道近 60 种 *CYP11B2* 基因变异[14-15]，变异类型为错义突变、无义突变、剪接突变、微缺失和移码突变、大片段缺失和复杂重排等，其中错义突变和无义突变最常见（占比 62%），且国内外报道无差异。然而，*CYP11B2* 基因变异位点具有种族和地域异质性，如伊朗犹太人的热点变异为 p.V386A 和 p.R181W[8]，希腊和阿尔巴尼亚人的热点变异为 p.T185I[7]，而中国人群中仅报道了 10

例，尚未发现热点突变。

ASD 的临床表现随着年龄增长而改变[2]，且复杂多样。据报道，ASD 患儿约 3～4 岁电解质水平可自行恢复正常，可能原因是随着年龄的增长盐皮质受体的敏感性和钠摄取增加[1-3]。也有研究报道[14-15]，ASD 患儿肾素及钾离子水平可正常。

尚无研究报道，ASD 患者的临床表现具有种族和地域的异质性。如国外报道的 ASD 患儿的钾离子水平最高可达 8.40mmol/L，而中国 ASD 患儿钾离子水平波动在 5.40～6.86mmol/L，但钠离子（113～136mmol/L）水平与国内基本一致[5]。另外，国外病例报道的 ASD 患儿肾素水平增高或正常，醛固酮水平可正常、低或检测不到，中国 ASD 患儿肾素和醛固酮水平变化情况基本与国外报道一致。

ASD 患儿体格生长缓慢主要与低钠血症有关。研究指出，钠通过钠-氢逆向转运体调节细胞内 pH 值，调控 DNA 合成，从而影响机体的生长发育[2,6,16]，但是其具体的调控机制仍未完全阐明。此外，低钠血症导致胰岛素样生长因子抑制也是影响生长发育的原因之一[6]。

ASD 分为 ASD Ⅰ型和 ASD Ⅱ型两种类型[2,6,16]。ASD Ⅰ型主要影响 18-羟化酶的活性，使皮质酮的羟基化受阻，表现为 18-羟基皮质酮水平降低，醛固酮水平极低或检测不到；ASD Ⅱ型影响 18-氧化酶活性，使 18-羟基皮质酮的氧化受阻，表现为 18-羟基皮质酮水平显著升高，醛固酮水平正常或稍低。然而，最新研究表明[6]，ASD Ⅰ型和 ASD Ⅱ型仅肾素和 18-羟基皮质酮水平具有差异性，而该差异性对临床诊疗的意义不大。因此，临床上大多数 ASD 未分型。

9α-氟氢可的松是治疗 ASD 的主要药物。目前，其初始剂量及剂量调整方案尚无统一标准。如部分研究报道，初始剂量为 100～200μg/d，而有些学者提出，初始剂量可低于 100μg/d[6,17]。本研究中，初始剂量为 100μg/d。此外，Gurpinar 等[17]证实，9α-氟氢可的松的初始剂量与就诊年龄、钠浓度、钾浓度均无相关性[17]。本研究中 9α-氟氢可的松的剂量随着治疗时间的延长而减少，可能原因是由于治疗过程中盐摄入量不同所致。另外，本研究与 Gurpinar 等[17]研究均证实，ASD 患者约 2.0 月（0.5～14.5 月）可实现追赶生长，随访时间为 2.6 年（0.8～14.3 年），治疗后肾素、11 羟基皮质酮水平显著降低，但仍高于正常，然而治疗后的醛固酮水平变化不同。部分研究证实治疗前后证实醛固酮水平无显著改变[8,17]，而本研究中治疗后醛固酮水平恢复正常。提示 9α-氟氢可的松的需求可能与生理适应机制有关，而不是醛固酮合酶的活性，故建议治疗过程中对 ASD 患儿的生长速度和电解质水平进行长期监测。

本文总结了 ASD 的诊断、治疗策略及中国 ASD 患儿的基因型、表型特征，确诊 ASD 需要严谨的诊断思维，除了临床表现、体格检查、实验室检查外，基因诊断及类固醇代谢中间产物水平分析是诊断的关键。中国 ASD 患儿的临床表型复杂多样，未发现热点突变。9α-氟氢可的松治疗过程中需长期监测生长速度和电解质水平。本文为 ASD 的疾病诊断、治疗及随访提供了理论依据。

参考文献

[1] Li N, Li J, Ding Y, et al. Novel mutations in the *CYP11B2* gene causing aldosterone synthase deficiency[J]. Mol Med Rep, 2016, 13(4): 3127-3132.

[2] Ur Rehman S, Aftab S, Naseem A, et al. Corticosteronemethyl oxidase type 1 (CMO1) deficiency due to *CYP11B2* mutation: Two case reports[J]. Cureus, 2023, 15(5): e39181.

[3] Wi JY, Ma HM, Zhang J, et al. Aldosterone signaling defect in young infants: Single-center report and review[J]. BMC Endocr Disord, 2021, 21(1): 149.

[4] Miao H, Yu Z, Lu L, et al. Analysis of novel heterozygous mutations in the *CYP11B2* gene causing congenital aldosterone synthase deficiency and literature review[J]. Steroids, 2019, 150: 108448.

[5] Christina M, Irene F, Amalia S, et al. Molecular Analysis of the *CYP11B2* Gene in 62 Patients with hypoaldosteronism due to aldosterone synthase deficiency[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(1): e182-e191.

[6] Faingelernt Y, Hershkovitz E, Abu-Libdeh B, et al. Aldosterone synthase (CYP11B2) deficiency amongpalestinian infants: Three novel variants and genetic heterogeneity[J]. Am J Med Genet A, 2021, 185(4): 1033-1038.

[7] Turan H, Akr A D, Zer Y, et al. Clinical and genetic characteristics of patients with corticosterone methyloxidase deficiency type 2: Novel mutations in CYP11B2[J]. Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology, 2020, 13(2): 232-238.

[8] Hui E, Yeung MC, Cheung PT, et al. The clinical significance of aldosterone synthase deficiency: Report of a novel mutation in the CYP11B2 gene[J]. BMC Endocr Disord, 2014, 14(1): 29.

[9] Garrelfs MR, Rinne T, Hillebrand JJ, et al. Identification of anovel CYP11B2 variant in a family with varying degrees of aldosterone synthase deficiency[J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2024, 16(1): 95-101.

[10] Schiffer L, Anderko S, Hannemann F, et al. The CYP11B subfamily[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2015, 151: 38-51.

[11] 杨海花，陈琼，张璐，等. 一例醛固酮合成酶缺乏症患儿的临

床及基因变异分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2021, 38(9): 4.
Yang HH, Chen Q, Zhang L, et al. Clinical and genetic variation analysis of a child with aldosterone synthetase deficiency[J]. Chinese Journal of Medical Genetics, 2021, 38(9): 4. (in Chinese)

[12] 赵方圆. 1 例 CYP11B2 基因突变导致醛固酮合成酶缺乏症的临床分析[D]. 杭州: 浙江大学, 2019.
Zhao FY. Clinical analysis of a case of aldosterone synthetase deficiency caused by *CYP11B2* gene mutation [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2019. (in Chinese)

[13] 徐爱晶, 梅慧芬, 程静, 等. *CYP11B2* 基因突变致醛固酮合成酶缺乏症一例并文献复习[J]. 中国小儿急救医学, 2023, 30(1): 68-71.
Xu AJ, Mei HF, Cheng J, et al. A case study of aldosterone synthetase deficiency induced by *CYP11B2* gene mutation and literature review[J]. Chinese Journal of Pediatric Emergency Medicine, 2019, 30(1): 68-71. (in Chinese)

[14] Takeda Y, Demura M, Kometani M, et al. Molecular and epigenetic control of aldosterone synthase, CYP11B2 and 11-hydroxylase, CYP11B1 [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(6): 5782.

[15] Wu, YC, Chen, CI, Chen, PY, et al. GRAde: A long-read sequencing approach to efficiently identifying the CYP11B1/CYP11B2 chimeric form in patients with glucocorticoid-remediable aldosteronism[J]. BMC Bioinformatics. 2022, 22(Suppl 10): 613.

[16] Cai W, Yu D, Gao J, et al. Clinical presentation and genetic analysis of neonatal 11β-Hydroxylase deficiency induced by a chimeric CYP11B2/CYP11B1 gene[J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2024, 16(3): 372-378.

[17] Gurpinar TB, Kendir DY, Seven MT, et al. Catch-up growth and discontinuation of fludrocortisone treatment in aldosterone synthase deficiency[J]. J Clin Endocr Metab, 2022, 107(1): e106-e117.

收稿日期: 2023-10-19 **修回日期**: 2024-02-29 **本文编辑**: 杨媛媛

(上接第 1144 页)

[13] Shafie AA, Wong JHY, Ibrahim HM, et al. Economic burden in the management of transfusion-dependent thalassaemia patients in malaysia from a societal perspective[J]. Orphanet J Rare Dis, 2021, 16(1): 157.

[14] 韦冬梅, 马如青, 黄飞燕. 来宾市地中海贫血患者的疾病经济负担[J]. 吉林医学, 2023, 44(4): 1059-1062.
Wei DM, Ma RQ, Huang FY. Economic burden of disease among thalassemia patients in laibin city[J]. Jilin Med J, 2023, 44(4): 1059-1062. (in Chinese)

[15] 李梦滔, 代梦琴, 罗尧竞, 等. 学龄期注意缺陷多动障碍儿童社交焦虑现状及影响因素[J]. 中国儿童保健杂志, 2024, 32(3): 344-348.
Li MT, Dai MQ, Luo YJ, et al. Status quo and its influencing factors of social anxiety in school-age children with attention deficit hyperactivity disorder [J]. Chin J Child Health Care, 2024, 32(3): 344-348. (in Chinese)

[16] 李新, 韩月皎, 王亚菲, 等. 139 名肠造口患儿主要照顾者家庭坚韧性现状及影响因素分析[J]. 护理学报, 2022, 29(18): 63-68.
Li X, Han YJ, Wang YF, et al. Current status of family resilience of primary caregivers of children with enterostomy and its influencing factors: A 139-case study[J]. J Nurs Chin, 2022, 29(18): 63-68. (in Chinese)

[17] 王英杰, 李燕, 吴凡. 家庭功能与学前儿童行为问题的关系: 依恋回避和社交焦虑的多重中介作用[J]. 心理发展与教育, 2021, 37(1): 76-83.
Wang YJ, Li Y, Wu F. Effects of family function on preschoolers' problem behaviors: The sequential mediating effects of attachment avoidance and social anxiety[J]. Psychol Dev Educ, 2021, 37(1): 76-83. (in Chinese)

[18] 章景丽, 陈瑞美, 陈秋, 等. 家庭因素与学龄前儿童情绪与行为问题的关联研究[J]. 中华疾病控制杂志, 2019, 23(2): 168-171.
Zhang JL, Chen RM, Chen Q, et al. Impact of home environment on emotional and behavioral problems in preschool children[J]. Chin J Dis Control Prev, 2019, 23(2): 168-171. (in Chinese)

[19] Benzies KM, Kurilova J, van der Merwe M. Parental attitudinal and behavioral change associated with prevention-focused parenting education: An interpretive description[J]. Health Educ Behav, 2023, 50(1): 144-152.

[20] 胡紫月, 雷金金, 阚肖迪, 等. 187 名血液病患儿父母养育心理灵活性现状及影响因素分析[J]. 护理学报, 2023, 30(23): 62-66.
Hu ZY, Lei JJ, Kan XD, et al. Analysis of the current situation of parenting psychological flexibility of parents of 187 children with hematologic disorders and the factors affecting it[J]. J Nurs Chin, 2023, 30(23): 62-66. (in Chinese)

收稿日期: 2024-01-29 **修回日期**: 2024-05-19 **本文编辑**: 杨媛媛