doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2506116

论著·临床研究

河南地区165例失盐型21-羟化酶缺乏症患儿临床及遗传学特点分析

杨海花　黄爱　李园　陈永兴　卫海燕

（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**　探讨河南地区失盐型21-羟化酶缺乏症（21-hydroxylase deficiency, 21-OHD）患儿临床及遗传学特点。**方法**　回顾性分析2007年8月—2023年11月在河南省儿童医院内分泌遗传代谢科就诊的165例失盐型21-OHD患儿的临床特点、实验室检查、遗传学检测结果，分析临床特点与遗传学之间的关系。**结果**　生物学男性100例，女性65例；男性中位诊断年龄40 d，女性中位诊断年龄28 d。皮肤黏膜色素沉着155例（93.9%），呕吐151例（91.5%），体重不增153例（92.7%），161例（97.6%）就诊时出现肾上腺危象，所有女性均有阴蒂肥大；83.0%（137/165）血钾>5.5 mmol/L，93.9%（155/165）血钠<135 mmol/L，96.4%（159/165）血促肾上腺皮质激素（adrenocorticotropic hormone, ACTH）升高，90.3%（149/165）患儿血皮质醇降低，100%（165/165）患儿血睾酮（testosterone, T）、17-羟孕酮（17-hydroxyprogesterone, 17-OHP）升高，6例社会性别为男性的患儿染色体核型为46,XX；所有患儿均携带*CYP21A2*纯合或复合杂合致病性变异，检出29种类型的变异共330个，最常见的为c.293-13A/C>G（37.3%）和大片段缺失（22.4%），20例携带*CYP21A2*与*CYP21A1P*基因重组；各基因型组之间17-OHP水平差异有统计学意义（$P<0.05$），血钾、血钠、ACTH、T、皮质醇差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论**　失盐型21-OHD多以肾上腺危象起病，高钾血症、低钠血症以及17-OHP、T、ACTH升高和皮质醇降低有助于该疾病的诊断，最终确诊仍需基因检测，基因型并不能完全预测临床表型。

［中国当代儿科杂志，2026，28（4）：480-485］

［关键词］21-羟化酶缺乏症；失盐型；*CYP21A2*；儿童

Clinical and genetic characteristics of 165 children with salt-wasting 21-hydroxylase deficiency in Henan Province

YANG Hai-Hua, HUANG Ai, LI Yuan, CHEN Yong-Xing, WEI Hai-Yan. Department of Endocrinology and Genetic Metabolism, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University/Zhengzhou Children's Hospital, Henan Children's Hospital, Zhengzhou 450018, China (Wei H-Y, Email: haiyanwei2009@163.com)

Abstract: Objective　To explore the clinical and genetic characteristics of children with salt-wasting (SW) 21-hydroxylase deficiency (21-OHD) in Henan Province. **Methods**　Clinical characteristics, laboratory results, and genetic findings were retrospectively reviewed for 165 children with SW 21-OHD who presented to the Department of Endocrinology and Genetic Metabolism, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, from August 2007 to November 2023. Associations between clinical characteristics and genotypes were analyzed. **Results**　Of the 165 patients, 100 were biologically male and 65 female. The median age at diagnosis was 40 days in males and 28 days in females. Skin and mucosal hyperpigmentation occurred in 155 patients (93.9%), vomiting in 151 patients (91.5%), and failure to gain weight in 153 patients (92.7%). All females had clitoral hypertrophy. At presentation, 161 (97.6%) had adrenal crisis. Hyperkalemia (serum potassium >5.5 mmol/L) was present in 83.0% (137/165), and hyponatremia (serum sodium <135 mmol/L) in 93.9% (155/165). Elevated adrenocorticotropic hormone (ACTH) occurred in 96.4%

［收稿日期］2025-06-23；［接受日期］2026-02-26
［基金项目］河南省高等学校重点科研项目计划（19A320069）。
［作者简介］杨海花，女，硕士，副主任医师。
［通信作者］卫海燕，女，主任医师。Email：haiyanwei2009@163.com。

(159/165), decreased cortisol in 90.3% (149/165), and elevated testosterone and 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) in 100% (165/165). Six patients with male social gender had a 46, XX karyotype. All patients carried homozygous or compound heterozygous pathogenic variants in *CYP21A2*; 330 variants representing 29 types were identified, with c.293-13A/C>G (37.3%) and large deletions (22.4%) being most common. Twenty patients carried recombinant alleles between *CYP21A2* and *CYP21A1P*. Across genotype groups, serum potassium, sodium, ACTH, testosterone, and cortisol showed no statistically significant differences ($P>0.05$), whereas 17-OHP levels differed significantly ($P<0.05$). **Conclusions** SW 21-OHD typically presents with adrenal crisis. Hyperkalemia, hyponatremia, elevated 17-OHP, testosterone, and ACTH, together with decreased cortisol, support the diagnosis; definitive confirmation requires genetic testing. Genotype does not fully predict clinical phenotype. **[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2026, 28(4): 480-485]**

Key words: 21-Hydroxylase deficiency; Salt-wasting; *CYP21A2*; Child

21-羟化酶缺乏症（21-hydroxylase deficiency, 21-OHD）是先天性肾上腺皮质增生症中最常见的类型，是一种由 *CYP21A2* 基因变异所致的常染色体隐性遗传病，占 CAH 的 95%[1]。由于 21-羟化酶活性缺乏程度不同可有不同的临床表现，根据临床特征可分为失盐型、单纯男性化型和非经典型[2]。失盐型临床症状最严重，出生早期即出现体重不增、呕吐、脱水、休克、高钾血症、低钠血症、代谢性酸中毒，17-羟孕酮（17-hydroxyprogesterone, 17-OHP）水平明显升高[1]。既往文献报道，*CYP21A2* 基因型与临床表型间具有高度相关性[3-5]，但少数基因型也不可准确预测其临床表型。目前河南地区 17-OHP 尚未纳入新生儿筛查项目，因此患儿均为出现临床症状后才被诊断。为了提高临床医师尤其是基层儿科医师对 21-OHD 的认识，明确失盐型患儿临床特点与基因型之间的关系，本研究对河南地区失盐型 21-OHD 患儿的临床特点、实验室检查、遗传学检测结果进行总结分析，以期能够使该类患儿得以早期诊治，避免肾上腺危象的发生，并为进一步的遗传咨询与产前诊断打下基础。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以 2007 年 8 月—2023 年 11 月在河南省儿童医院内分泌遗传代谢科就诊的籍贯为河南地区的 165 例失盐型 21-OHD 患儿为研究对象，所有患儿均符合 21-OHD 的诊断标准[1]，肾上腺危象的诊断参照既往文献［6］。根据临床表现、相关激素水平、基因检测结果进行确诊并分型后，选取失盐型患儿进行分析。本研究已通过我院医学伦理委员会批准（2024-113-002）。

1.2 研究方法

1.2.1 收集临床资料 收集生物学性别、诊断年龄、临床症状和体征。入院后在应用糖皮质激素之前立即采集患儿血标本，采用间接离子选择法进行血钠、血钾检测（Beckman-Au5800，贝克曼），采用电化学发光法检测促肾上腺皮质激素（adrenocorticotropic hormone, ACTH）（Roche-Cobas e801，罗氏）、磁微粒化学发光免疫法检测皮质醇（Beckman-DxI800，贝克曼）、电化学发光法检测睾酮（testosterone, T）（Roche-Cobas e801，罗氏）、磁微粒化学发光法检测 17-OHP（Autolumo-A_{2000} plus，安图），G-显带法进行染色体核型分析；高血压的诊断依据《中国高血压防治指南（2018 年修订版）》[7]。

1.2.2 遗传学检测 对所有患儿及其父母的 *CYP21A2* 变异情况进行分析。从外周血白细胞中提取 DNA，采用 Sanger 测序对 *CYP21A2* 基因外显子区进行测序检测点变异，采用多重连接探针扩增技术检测大片段基因转化和缺失。

1.2.3 临床特点与遗传学结果之间的关系分析 参照文献，根据不同基因变异类型所残余的 *CYP21A2* 酶活性程度，将检测到的基因变异分为 5 个组[8-10]。0 组：携带双等位基因变异导致酶活性完全失活的患儿，如缺失、c.332_339del、c.710T>A、c.713T>A、c.719T>A，c.923dupT 及 c.1069C>T；A 组：携带纯合 c.293−13A/C>G 变异（已知仅保留 0%~1% 活性）或携带 c.293−13A/C>G 和 0 组中的任何一个变异；B 组：携带纯合 c.518T>A、c.1451G>C 变异（仅保留 2% 酶活性）或携带 c.518T>A、c.1451G>C 和 0 组或 A 组中的任何一个变异；C 组：携带对酶活性影响较小的变异（如 c.844G>T、c.92C>T，残余 20%~60% 酶活性），c.844G>T、c.92C>T 纯合变异或携带 c.844G>T 或 c.92C>T 和 0、A、B 组中的任何一个变异；D 组：对酶活性的影响未知的变异。分析患儿的临床特点、相关激素水平与基因型组之间的关系。

1.3 统计学分析

应用SPSS 23.0统计软件分析，非正态分布的计量资料采用中位数（四分位数间距）[M（P_{25}，P_{75}）]表示，组间差异性分析采用Kruskal-Wallis H检验。事后两两比较采用Dunn检验，经Bonferroni校正。计数资料采用例数和构成比（%）表示。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特点

165例失盐型21-OHD患儿中生物学性别男性100例，女性65例，男性诊断年龄10~420 d（中位诊断年龄40 d），女性诊断年龄2~251 d（中位诊断年龄28 d），皮肤黏膜色素沉着155例（93.9%），呕吐151例（91.5%），体重不增153例（92.7%），161例（97.6%）就诊时出现肾上腺危象。所有女性均有阴蒂肥大。见表1。

2.2 辅助检查

83.0%（137/165）患儿血钾>5.5 mmol/L，93.9%（155/165）患儿血钠<135 mmol/L，96.4%（159/165）患儿ACTH升高，90.3%（149/165）患儿皮质醇降低，100%（165/165）患儿T、17-OHP升高，6例社会性别为男性的患儿染色体核型为46,XX。

表1 165例失盐型21-OHD患儿临床特点

诊断年龄	例数	生物学性别 (例)		临床表现 [例(%)]			
		男	女	皮肤黏膜色素沉着	呕吐	体重不增	阴蒂肥大#
<1个月	73	37	36	71(97.3)	69(94.5)	64(87.7)	36(100)
1个月~<3个月	63	44	19	60(95.2)	60(95.2)	63(100)	19(100)
3个月~<6个月	19	14	5	17(89.5)	18(94.7)	16(84.2)	5(100)
≥6个月	10	5	5	7(70.0)	4(40.0)	10(100)	5(100)
合计	165	100	65	155(93.9)	151(91.5)	153(92.7)	65(100)

注：#示以相应组生物学性别女性为分母。阴蒂肥大仅见于女性患儿，本组女性患儿中该比例为100%。

2.3 遗传学检测结果

所有患儿均携带*CYP21A2*双等位基因致病性变异，共检出29种变异类型、累计330个变异位点。c.293-13A/C>G（123/330，37.3%）为最常见变异，其中29例患儿为该变异的纯合子；其次为*CYP21A2*大片段缺失（74/330，22.4%），其中11例患儿为纯合缺失。20例患儿携带*CYP21A2*与*CYP21A1P*基因重组（表2）。根据*CYP21A2*基因变异类型进行分组，其中0组40例，A组82例，B组16例，C组4例，D组23例。

表2 165例失盐型21-OHD患儿不同基因变异的发生频率

基因变异	频数	频率 (%)
c.293-13A/C>G	123	37.3
*CYP21A2*大片段缺失	74	22.4
c.1069C>T	23	7.0
c.955C>T	22	6.7
*CYP21A2*与*CYP21A1P*重组	20	6.1
c.518T>A	14	4.2
c.332_339del	12	3.6
c.710T>A, c.713T>A, c.719T>A	7	2.1
c.923dupT	5	1.5
c.1451_1452delinsC	4	1.2
c.835G>T	3	0.9
c.92C>T	3	0.9
c.1451G>C	2	0.6
c.1455缺失	2	0.6
c.274A>G	2	0.6
c.1450_1451dupC	1	0.3
c.434A>C	1	0.3
c.1054G>A	1	0.3
c.292+1G>A	1	0.3
c.740delA	1	0.3
c.124C>T	1	0.3
c.377C>G	1	0.3
c.614G>A	1	0.3
c.1379C>A	1	0.3
c.651+2T>G	1	0.3
c.1222+2T>A	1	0.3
c.710_719delinsACGAGGAGAA	1	0.3
c.449G>C	1	0.3
c.60G>A	1	0.3

2.4 临床特点与遗传学之间的关系

对比相关生化和激素水平发现，各基因型组之间的17-OHP水平比较差异有统计学意义

（*P*<0.05），血钾、血钠、ACTH、T、皮质醇差异无统计学意义（*P*>0.05）（表3）。4例未出现肾上腺危象的患儿基因型分别为c.1069C>T纯合变异、c.955C>T和c.1069C>T复合杂合变异、del纯合、del和c.1451G>C复合杂合变异。其中0组3例，B组1例，诊断年龄1.4~5.2个月，4例患儿均为男性，因体重增长缓慢就诊。

表3　不同基因型组之间生化及激素水平对比　［*M*（P_{25}，P_{75}）］

检测项目	0组 (*n*=40)	A组 (*n*=82)	B组 (*n*=16)	C组 (*n*=4)	D组 (*n*=23)	*H*值	*P*值
血钾 (mmol/L)	6.3(5.8, 7.4)	6.1(5.7, 6.8)	6.1(5.6, 7.1)	5.9(5.5, 6.4)	6.1(5.4, 6.5)	0.526	0.716
血钠 (mmol/L)	124(116, 130)	125(119, 130)	127(117, 132)	127(125, 129)	127(124,129)	0.450	0.772
17-OHP (ng/mL)	61.1(53.2, 86.7)	53.3(51.1, 64.5)	65.7(54.6, 76.3)[a]	52.5(50.0, 75.2)	62.8(50.7, 69.6)[a]	2.557	0.041
T (ng/mL)	1.83(0.59, 3.23)	1.76(0.35, 3.56)	1.55(0.45, 2.89)	1.58(1.00, 2.49)	2.00(0.70, 3.80)	1.529	0.196
ACTH (pg/mL)	515(239, 767)	534(271, 710)	565(331, 667)	304(290, 657)	492(254, 656)	0.155	0.961
皮质醇 (μg/dL)	3.29(1.09, 7.35)	1.80(0.43, 3.29)	2.65(1.01, 5.71)	1.30(0.02, 2.35)	2.78(0.43, 5.89)	1.688	0.155

注：［17-OHP］17-羟孕酮；［T］睾酮；［ACTH］促肾上腺皮质激素。各指标参考值如下，血钾：3.5~5.5 mmol/L，血钠：135~145 mmol/L，17-OHP：0.31~2.01 ng/mL，ACTH：7.2~63.3 pg/mL，T：<0.025 ng/mL，皮质醇：7.26~32.28 μg/dL。a示与A组比较，*P*<0.005。

3　讨论

失盐型21-OHD因皮质醇、醛固酮合成障碍，可在生命早期出现以低血钠、高血钾、低血容量为特征的休克，伴或不伴低血糖。尼尔森儿科学指出，失盐型患儿多在生后10~14 d出现低钠血症[11]，而Shima等[12]报道，患儿可早在生后7 d内出现低钠血症。本研究中20例患儿在生后7 d内即出现代谢紊乱（高血钾、低血钠），165例失盐型患儿中有161例因肾上腺危象就诊，高于既往国内报道[13]，可能与河南地区尚未将17-OHP作为新生儿筛查项目有关。

女性21-OHD患儿因阴蒂肥大、尿道下裂等外生殖器异常易引起医生及家长的注意，而婴儿期雄激素受体不敏感，男性新生儿期和婴儿期无阴茎增大等外生殖器异常，易被延误诊断，大多在出现失盐危象症状才进行诊治[14]。本研究中分别有55.4%（36/65）女性和37.0%（37/100）男性在生后1个月内得以诊断，也证实了以上观点。

失盐型21-OHD患儿皮质醇、醛固酮缺乏，ACTH过度分泌，肾素活性增加，雄激素水平增高[1]。本研究中96.4%患儿ACTH升高，84.8%患儿皮质醇降低，100%患儿T、17-OHP升高，均符合21-OHD的特征，同时也说明17-OHP、T较ACTH、皮质醇特异性高，其中6个月以内的男性患儿需注意，因处于小青春期，此时T升高不能作为诊断依据，需结合其他指标综合评估。

21-OHD为常染色体隐性遗传性疾病，不同的变异类型对酶活性的影响不同，疾病的严重程度由对酶活性影响最小的变异所决定[15]。许多*CYP21A2*复合杂合变异患者，其该基因的一个或两个等位基因上均存在一种以上的变异，因此存在广泛的表型。本研究中分别有4例失盐型男性和3例失盐型女性诊断年龄在1岁以上，男性诊断最晚的年龄是3.5岁，而女性诊断最晚的为2.8岁，与既往报道[16]类似。

本研究中最常见的变异类型为c.293-13A/C>G（37.27%）和*CYP21A2*大片段缺失（24.24%），与中国既往研究报道类似[4]。c.293-13A/C>G是大多数国家和种族中最常见的变异[17-18]。在北马其顿，c.293-13A/C>G变异率甚至高达60.4%[19]。

携带c.293-13A/C>G纯合变异或c.293-13A/C>G与0组中的变异形成复合杂合变异的患儿多表现为严重的失盐型。研究显示，155例c.293-13A/C>G纯合变异患儿中，143例为失盐型（92.3%），而c.293-13A/C>G与c.955C>T组成的复合杂合变异中，11.9%表现为单纯男性化型[17]；另外一项研究显示，62例c.293-13A/C>G纯合变异患者中，53例（85.5%）为失盐型[20]，但是c.293-13A/C>G纯合变异也可表现为临床症状不严重的单纯男性化型或非经典型[21-22]。本研究中c.293-13A/C>G纯合变异占17.6%，携带c.293-13A/C>G的复合杂合变异占32.1%，共占失盐型患儿的49.7%，提示失盐型患儿的变异类型以c.293-13A/C>G纯合变异或复合杂合变异为主。

大片段缺失作为一种严重影响21-羟化酶活性的常见变异类型，在合并其他严重影响酶活性的基因变异的情况下，可导致较严重的失盐型表现，

出现肾上腺危象等临床症状。本研究中 *CYP21A2* 大片段缺失占 21.3%，与中国南方地区报道的 20%~25% 相吻合[23]，提示中国 *CYP21A2* 基因变异整体情况类似。

本研究 B 组 16 例和 C 组 4 例表现为失盐型，均为复合杂合变异，可能是因为导致酶活性缺乏更严重的变异类型占主导地位，因此表现为更严重的失盐型[24]。

本研究中有 4 例患儿因生后生长缓慢就诊，未出现严重的电解质紊乱。分析该 4 例患儿的基因型，发现 3 例为 0 型，1 例为 B 型，但基因变异位点与失盐型患儿并无明显差异，推测其未发生肾上腺危象的原因与就诊年龄小、自身肾上腺发育情况或残存醛固酮合成能力有关，但尚有待进一步研究。

本研究对比各基因型组之间的相关生化和激素水平发现，血钾、血钠、ACTH、T、皮质醇差异无统计学意义，17-OHP 水平具有统计学意义，提示不同基因型对 21-羟化酶功能的影响存在差异，根据 17-OHP 水平有助于判断疾病的严重程度，并为后续基因型–表型关联的探索提供了方向，但最终仍需基因检测来明确遗传学病因，为遗传咨询及产前诊断提供依据。

因河南尚未将 17-OHP 纳入新生儿筛查项目，因此本研究中的研究对象均在出现临床症状后才被诊断，这种情况更凸显了将 17-OHP 纳入新生儿筛查的迫切性和重要性，而通过新生儿筛查可系统性降低 21-OHD 的漏诊率，从群体层面提升新生儿健康水平，并提示我们可着手从政策、医疗、宣传层面推广 17-OHP 新生儿筛查项目，建立“筛查–诊断–治疗–随访”闭环，避免筛查后“断档”。

总之，失盐型 21-OHD 多以肾上腺危象起病，高钾血症、低钠血症以及 17-OHP、T、ACTH 升高和皮质醇降低有助于该疾病的诊断，最终确诊仍需要基因检测，基因变异以 c.293-13A/C>G 和 del 最常见，基因型并不能完全预测临床表型。

本研究在针对 21-OHD 患儿的长期随访方面存在一定的局限性：目前科室积累的长期随访数据较少，且随访时间跨度不足，难以全面反映患儿在长期治疗过程中的病情变化规律，以及不同的治疗方案对患儿远期预后的影响。以后将通过建立规范化随访体系、加强数据管理与整合、开展多中心协作等，逐步积累更全面、完整的长期随访数据，为临床治疗和预后评估提供更可靠的依据。

作者贡献声明：杨海花负责数据分析、论文撰写；黄爱、李园负责数据收集、整理与分析；卫海燕、陈永兴负责文章的构思、设计与修改。

利益冲突声明：所有作者均声明无利益冲突。

［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. PMID: 30272171. PMCID: PMC6456929. DOI: 10.1210/jc.2018-01865.

[2] 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. PMID: 20823466. PMCID: PMC2936060. DOI: 10.1210/jc.2009-2631.

[3] Espinosa Reyes TM, Collazo Mesa T, Lantigua Cruz PA, et al. Genotype-phenotype correlation in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in Cuba[J]. Int J Endocrinol, 2021, 2021: 9316284. PMID: 33505466. PMCID: PMC7806372. DOI: 10.1155/2021/9316284.

[4] Xia Y, Shi P, Gao S, et al. Genetic analysis and novel variation identification in Chinese patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2022, 222: 106156. PMID: 35882282. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2022.106156.

[5] Wang X, Wang Y, Ma D, et al. Neonatal screening and genotype-phenotype correlation of 21-hydroxylase deficiency in the Chinese population[J]. Front Genet, 2020, 11: 623125. PMID: 33552137. PMCID: PMC7862715. DOI: 10.3389/fgene.2020.623125.

[6] Nowotny H, Ahmed SF, Bensing S, et al. Therapy options for adrenal insufficiency and recommendations for the management of adrenal crisis[J]. Endocrine, 2021, 71(3): 586-594. PMID: 33661460. PMCID: PMC7929907. DOI: 10.1007/s12020-021-02649-6.

[7] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟（中国）, 中华医学会心血管病学分会, 等. 中国高血压防治指南（2018 年修订版）[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24-56. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2019.01.002.

[8] 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.

[9] Wedell A, Thilén A, Ritzén EM, et al. Mutational spectrum of the steroid 21-hydroxylase gene in Sweden: implications for

genetic diagnosis and association with disease manifestation[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1994, 78(5): 1145-1152. PMID: 8175971. DOI: 10.1210/jcem.78.5.8175971.

[10] 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. PMID: 1644925. PMCID: PMC443137. DOI: 10.1172/JCI115897.

[11] Kliegman R, Geme JWS III. Nelson Textbook of Pediatrics[M]. 21st ed. Amsterdam: Elsevier, 2019.

[12] Shima R, Sawano K, Shibata N, et al. Timing of hyponatremia development in patients with salt-wasting-type 21-hydroxylase deficiency[J]. Clin Pediatr Endocrinol, 2020, 29(3): 105-110. PMID: 32694886. PMCID: PMC7348630. DOI: 10.1297/cpe.29.105.

[13] 张令晖, 胡菊萍, 胡蜀红, 等. 失盐型类固醇21-羟化酶缺乏症64例临床分析[J]. 华中科技大学学报（医学版）, 2015(6): 714-717. DOI: 10.3870/j.issn.1672-0741.2015.06.020.

[14] 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21-羟化酶缺陷诊治共识[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(8): 569-576. PMID: 27510867. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.08.003.

[15] Xu Z, Chen W, Merke DP, et al. Comprehensive mutation analysis of the *CYP21A2* gene: an efficient multistep approach to the molecular diagnosis of congenital adrenal hyperplasia[J]. J Mol Diagn, 2013, 15(6): 745-753. PMID: 24071710. PMCID: PMC5803549. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2013.06.001.

[16] Dumic KK, Grubic Z, Yuen T, et al. Molecular genetic analysis in 93 patients and 193 family members with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in Croatia [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2017, 165(Pt A): 51-56. PMID: 27041116. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.03.035.

[17] 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.

[18] Dolzan V, Sólyom 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. PMID: 15994751. DOI: 10.1530/eje.1.01944.

[19] Anastasovska V, Kocova M. Genotype-phenotype correlation in CAH patients with severe *CYP21A2* point mutations in the Republic of Macedonia[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2010, 23 (9): 921-926. PMID: 21175091. DOI: 10.1515/jpem.2010.147.

[20] Riedl S, Röhl FW, Bonfig W, et al. Genotype/phenotype correlations in 538 congenital adrenal hyperplasia patients from Germany and Austria: discordances in milder genotypes and in screened versus prescreening patients[J]. Endocr Connect, 2019, 8(2): 86-94. PMID: 30620712. PMCID: PMC6365666. DOI: 10.1530/EC-18-0281.

[21] Tsuji A, Konishi K, Hasegawa S, et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Tokyo, Japan from 1989 to 2013: a retrospective population-based study[J]. BMC Pediatr, 2015, 15: 209. PMID: 26671474. PMCID: PMC4681082. DOI: 10.1186/s12887-015-0529-y.

[22] Krone N, Arlt W. Genetics of congenital adrenal hyperplasia[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2009, 23(2): 181-192. PMID: 19500762. PMCID: PMC5576025. DOI: 10.1016/j.beem.2008.10.014.

[23] Su L, Yin X, Cheng J, et al. Clinical presentation and mutational spectrum in a series of 166 patients with classical 21-hydroxylase deficiency from South China[J]. Clin Chim Acta, 2018, 486: 142-150. PMID: 30048636. DOI: 10.1016/j.cca.2018.07.039.

[24] Hong G, Park HD, Choi R, et al. *CYP21A2* mutation analysis in Korean patients with congenital adrenal hyperplasia using complementary methods: sequencing after long-range PCR and restriction fragment length polymorphism analysis with multiple ligation-dependent probe amplification assay[J]. Ann Lab Med, 2015, 35(5): 535-539. PMID: 26206692. PMCID: PMC4510508. DOI: 10.3343/alm.2015.35.5.535.

（本文编辑：张辉）

（©《中国当代儿科杂志》编辑部，开放获取CC BY-NC-ND 4.0协议）
（© Editorial Office of *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. OA under CC BY-NC-ND 4.0 license）