

Pediatrics, 2010, 126(3): 443-456.

[24] 早产儿支气管肺发育不良调查协作组. 早产儿支气管肺发育不良发生率及高危因素的多中心回顾调查分析[J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(9): 655-662.

[25] JOBE A H. The new bronchopulmonary dysplasia [J]. Curr Opin Pediatr, 2011, 23(2): 167-172.

[26] 梁斐, 朱建幸, 夏红萍, 等. 高氧对新生大鼠肺血管发育及肺组织血管生成素 1 表达的影响[J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(11): 834-838.

[27] VENTO M, MORO M, ESCFIG R, et al. Preterm resuscitation with low oxygen causes less oxidative stress, inflammation, and chronic lung disease [J]. Pediatrics, 2009, 124(3): e439-e449.

[28] SEZER R G, AYDEMIR G, BOZAYKUT A, et al. The relationship between the first episode of wheezing and matrix metalloproteinases-9 and MMP-2 and tissue inhibitors of MMP-1 levels in preterm infants [J]. Ann Thorac Med, 2013, 8(4): 209-213.

[29] BLAND R D, ERTSEY R, MOKRES L M, et al. Mechanical ventilation uncouples synthesis and assembly of elastin and increases apoptosis in lungs of newborn mice. Prelude to defective alveolar septation during lung development [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2008, 294(1): L3-L14.

[30] BAMAT N, MILLAR D, SUH S, et al. Positive end expiratory pressure for preterm infants requiring conventional mechanical ventilation for respiratory distress syndrome or bronchopulmonary dysplasia [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 1: CD004500. doi: 10.1002/14651858.

[31] DANI C, POGGI C. Nutrition and bronchopulmonary dysplasia [J]. Matern Fetal Neonatal Med, 2012, 25(Suppl 3): 37-40.

[32] MOREIRA A, CASKEY M, FONSECA R, et al. Impact of providing vitamin A to the routine pulmonary care of extremely low birth weight infants [J]. Matern Fetal Neonatal Med, 2012, 25(1): 84-88.

[33] HANSEN A R, BARNÉS C M, FOLKMAN J, et al. Maternal preeclampsia predicts the development of bronchopulmonary dysplasia [J]. J Pediatr, 2010, 156(4): 532-536.

(编辑:刘雄志)
(收稿日期:2014-11-30 修回日期:2014-12-30)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.04.021

· 综述 ·

非典型 21-羟化酶缺陷症研究进展

朱丹丹 综述, 朱岷 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014)

[中图分类号] R725.8

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)04-0060-05

Progress of Non-classical 21-Hydroxylase Deficiency

Zhu Dandan, Zhu Min (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

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的酶缺乏所致的一组常染色体隐性遗传性疾病。21-羟化酶缺乏症 (21-hydroxylase deficiency, 21-OHD) 是 CAH 最常见的一种, 约占 90%~95%。根据临床表现的严重程度分为典型类型和非典型类型两种。典型类型发病率约为 1:15 000^[1], 包括失盐型和单纯男性化型, 临床表现严重, 常在生后即出现症状, 因此容易诊断; 非典型 21-OHD 已经成为了人类最常见的常染色体隐性遗传疾病之一, 在普通人群中发病率约为 1:1 000, 在犹太人、爱斯基摩人和某些近亲结婚的种族中发病率更高, 分别可达 1:300 甚至 1:30^[2]。非典型 21-OHD 临床表现隐匿, 出生时无明显异常, 至儿童期才出现症状, 容易漏诊。非典型 21-OHD 通过过多分泌的雄激素, 影响骨骼发育, 导致早期生长加速及性早熟, 影响儿童的成年身高。过多的雄激素作用于卵巢, 导致卵巢损伤, 造成女

性月经不调, 生育能力降低, 发展为多囊卵巢综合征, 男性有并发睾丸肾上腺残余瘤等疾病风险。过多的雄激素作用于女性大脑, 会对女性患者的心理行为造成影响^[3]。为了改善上述后果, 关键在于早期诊断, 规范治疗。但是, 由于非典型 21-OHD 的临床表现隐匿, 缺乏特异性, 诊断较难, 因此, 该病的诊断及治疗已经成为近年来的研究热点。本文主要从临床表现、诊断及治疗等方面阐述该病的研究进展。

1 临床表现

非典型 21-OHD 的临床表现症状轻重程度不等, 轻者可无任何临床症状, 一部分患者是在家系调查中发现患有该病。患儿在出生时可无明显异常, 随着年龄的增大出现雄激素过多的各种症状。

1.1 性早熟

作者简介: 朱丹丹 (1988.12~), 女, 硕士, 主要从事儿科内分泌疾病研究, E-mail: 799268528@qq.com。

性早熟是非典型 21-OHD 患儿儿童期的重要临床症状,可表现为阴毛早现、骨龄提前,生长发育加速,男孩可出现胡须、阴茎大,相对睾丸小。儿童期身高可能高于同龄儿童,但是骨龄提前,骨骺线过早愈合,当周围性早熟触发性腺中枢启动时发展为真性性早熟,最终身高却低于同龄水平及父母遗传身高。在 220 例非典型 21-OHD 的患者中,确诊年龄 < 10 岁的患儿有 92% 曾经诊断过性早熟^[4]。

1.2 多毛、痤疮

多毛的判断标准常用 Ferriman-Gallwey 评分系统,即在上胸部、腹部、背部等雄激素作用的 9 个部位按照 0~4 分评价毛发生长情况。0 分:没有毛发;1~3 分:按照图中所示毛发生长情况评分;4 分:完全呈男性毛发分布。每个部位评分之和 > 8 分可诊断多毛。见图 1。在青春期,痤疮是非典型 21-OHD 患者最主要的表现,尤其需警惕对抗生素和维生素 A 酸效果均差的严重的痤疮,此类多由非典型 21-OHD 引起^[5]。Moran C 等^[4]在项涵盖 220 例女性 21-OHD 患者的多中心调查中发现,10 岁以后 59% 的患者有多毛表现,33% 的患者有痤疮表现。

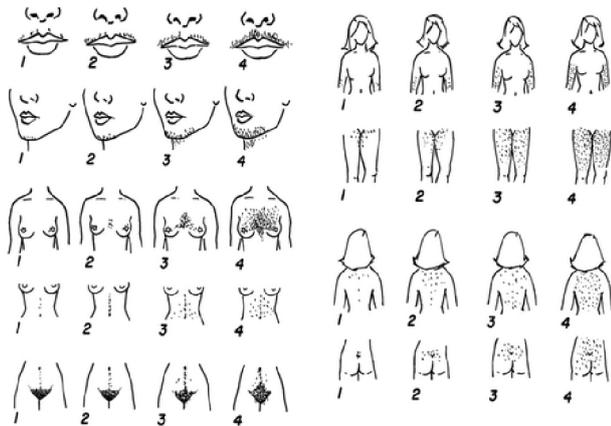


图 1 Ferriman-Gallwey 评分图表^[6]

1.3 月经紊乱、多囊卵巢综合征、生育能力下降

非典型 21-OHD 在青春期及成年女性可表现为月经初潮延迟,继发性或原发性闭经、月经紊乱,第二性征乳房发育差;当长期雄激素过多,下丘脑分泌促性腺激素释放激素和黄体生成素增多,可导致多囊卵巢综合征,约 50% 非典型 21-OHD 女性患者有多囊卵巢综合征。非典型 21-OHD 患者还会有生育能力下降表现,其原因可能是激素紊乱导致卵巢功能失调^[6]。但非典型 21-OHD 女性患者生育能力下降较典型患者轻,而且糖皮质激素治疗组流产率低于未治疗组^[7]。

1.4 脱发、秃头

青春期患者多表现为脂溢性脱发,秃头在儿童患儿中比较少见。有观点认为非典型 21-OHD 是一种进展性疾病,10~19 岁患者有秃头表现的约为 6%,40~49 岁约为 19%^[4]。

1.5 睾丸肾上腺残余瘤 (testicular adrenal rest tumour, TART)

睾丸肾上腺残余瘤常见于典型 21-OHD,但在非典型 21-OHD 患者中也发现合并睾丸肾上腺残余瘤患者。睾丸肾上腺残余瘤导致的无精、少精是男性患者生育能力下降的主要原因。TART 多为双侧睾丸肿块,质软,伴有疼痛。肿块大于 2 cm 时触诊能发现,睾丸 B 超或者 MRI 检查可发现睾丸肿块。B 超能够发现 2~3 mm 包块,表现为高回声声像,如有纤维化则表现为混合回声或高回声声像。睾丸肾上腺残余瘤的直径在使用糖皮质激素后可变小。2009 年 Claahsen-van der Grinten H L 等^[9]提出了 TART 的分级方法,见表 1。因此,当患者有上述临床表现时,应高度警惕非典型 21-OHD。

非典型 21-OHD 需与非典型 11-羟化酶缺陷症鉴别,两者均有高雄激素血症引起的多毛、痤疮、骨龄提前等临床表现,但 11-羟化酶缺陷症还可有低血钾、高血钠、高血压等表现,11-羟化酶缺乏时,血清 11-去氧皮质醇及 11-去氧皮质酮均升高,而 21-羟化酶缺陷症时两种激素水平可正常或者下降^[8]。

表 1 TART 分级

分级	组织学表现	可逆性	治疗方法
1 级	在睾丸网状细胞中出现肾上腺残余组织,不能被发现	+++	-
2 级	肾上腺残余组织肥大增生	+++	调整糖皮质激素用量
3 级	肾上腺残余组织挤压睾丸网状细胞,进一步增大	++	调整糖皮质激素用量或者手术
4 级	瘤体纤维化,淋巴细胞聚集	-/+	手术
5 级	不可逆的睾丸损害,部分肿瘤转变为脂肪组织	-	-

2 实验室检查

临床表现对非典型 21-OHD 诊断虽有一定提示作用,但实验室检查是目前重要的诊断方法。

2.1 17-羟孕酮 (17-hydroxyprogesterone, 17-OHP)

17-OHP 基础值对于有相关临床表现的儿童是首选的筛查项目。21-羟化酶活性受损时,17-OHP 不能转变为皮质醇,导致血清 17-OHP 基础值升高。目前国际标准为 17-OHP 基础值 ≥ 6.0 nmol/L 时,需警惕 21-OHD。由于 17-OHP 的生理节律,推荐采用清晨 7:30 至 8:00 的 17-OHP 基础值作参考^[10]。但对于非典型 21-OHD 患者,17-OHP 基础值可以在正常范围,因此该值只具备参考意义,确诊需进一步完善促肾上腺皮质激素 (ACTH) 兴奋试验。

2.2 促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 兴奋试验

非典型 21-OHD 与典型 21-OHD 不同,其 17-OHP 基础值可以在正常范围内,因此,ACTH 兴奋试验对于非典型 21-OHD 的诊断具有重要的定性意义;对于 17-OHP

基础值轻度升高的患者,应进行 ACTH 兴奋试验,否则会导致漏诊^[11]。最近提出基础筛查 17-OHP 值在 6 ~ 36 nmol/L 时需完善 ACTH 兴奋试验^[2]。

ACTH 兴奋试验常用于评价肾上腺功能。促肾上腺皮质激素是含有 39 个氨基酸的肽链,其活性区域位于 N-端部分(1 ~ 24 位)。目前用于 ACTH 兴奋试验的促皮质激素有两种:ACTH(1-39)和 ACTH(1-24)。ACTH(1-39)由动物器官内提取而来,为含有 39 个氨基酸的自然激素,价格便宜,是目前国内常用的试剂;ACTH(1-24)为人工合成制剂,只含有活性区域的 N 端部分(1 ~ 24 位),与自然激素有相似的生物活性,但价格昂贵,国内很难获得^[12]。

ACTH 兴奋试验中的 17-OHP 峰值是诊断非典型 21-OHD 的重要诊断标准。国际标准即:标准剂量 ACTH(1-24)刺激后 60 min 时 17-OHP 峰值达 31 ~ 300 nmol/L,即可诊断。国内目前也采用该标准。但对于两种 ACTH 兴奋试验的试剂是否对兴奋后 17-OHP 的峰值有影响,尚无相关报道。有文献报道了两种不同 ACTH 试剂对于激发后皮质醇浓度存在差异,对比了人工合成的 ACTH(1-24)和猪垂体内提取出的 ACTH(1-39)分别对血清皮质醇的兴奋作用,结果显示,ACTH(1-39)组与 ACTH(1-24)组在 60 min 之前,皮质醇的浓度变化无差异,在 60 min 后 ACTH(1-39)组的皮质醇浓度高于相当剂量的 ACTH(1-24)组^[12]。有研究显示,1 μg ACTH(1-24)兴奋试验的皮质醇峰值正常范围参考值为 505 ~ 845 nmol/L^[13]。在另一项研究中,1 μg ACTH(1-39)60 min 时的皮质醇浓度为(818.2±218.1)nmol/L^[14]。

基于国内很难获得 ACTH(1-24),因此,国内大多使用 ACTH(1-39)作为兴奋试验的试剂。对于非典型 21-OHD,目前还没有 ACTH(1-39)兴奋后 17-OHP 峰值的诊断标准。鉴于两种 ACTH 试剂对皮质醇浓度的影响,17-OHP 峰值是否存在差异以及现有诊断标准是否适用于 ACTH(1-39),仍然有待长期、大量的基础实验及多中心、大量本的临床研究来证实。

3 基因诊断

21-OHD 的致病基因为 CYP21 基因,该基因位于第 6 号染色体短臂 HLA 簇 III 区,由 P450C 21A 和 P450C 21B 组成,二者前后排列。P450C 21B (CYP21B) 和 P450C 21A (CYP21P) 基因长皆为 3.3 kb,有 10 个外显子和 9 个内含子。CYP21A 为无功能假基因。CYP21B 是编码 21-羟化酶的功能基因。在核苷酸序列上,CYP21B 与 CYP21A 在 98% 的外显子核苷酸序列相同,约 96% 的内含子核苷酸序列相同。正是由于两个基因的高度同源性,且位置排列近,该区基因很容易发生基因重组或转换,导致突变,CYP21B 缺陷是本病的致病因素。基因突变种类不同,对酶活性的影响不同,相对的临床表型也不同;非典型 21-OHD 基因突变仅仅导致酶活性部分下降,仍然存在 20% ~ 50% 酶活性,而对于典

型 21-OHD 基因突变,单纯男性化型存在 1% ~ 5% 酶活性,失盐型酶活性完全缺失。21-OHD 基因突变可为复合杂合突变,患者有两个突变的 P450C21B 等位基因,临床表现轻重取决于两个等位基因活性受累较轻的一个。

在临床工作中,很多临床表现及激素水平测定均不典型时,基因检测有助于明确诊断。对行 ACTH 兴奋试验后的 17-OHP 峰值处于交界地带即 17-OHP 峰值升高,但没有达到诊断标准的病例须进行基因型检测。Cavarzere P 等^[15]研究提出,ACTH 兴奋试验 17-OHD 峰值大于 3 nmol/L 时,需行基因检测。

21-OHD 基因非典型突变种类可以在人类细胞色素 P450 等位基因命名委员会的网站 (<http://www.cypalleles.ki.se/cyp21.htm>) 查询,但该网站收录截止 2011 年之前的非典型突变类型包括 2011 年后发现的一些非典型 21-OHD 的基因突变种类见表 2。

表 2 非典型 21-OHD 基因突变种类

突变种类	基因型	酶活性/%	临床表型
K121Q	G. 952A>C	14.0	NC/SV
R224W	G. 1558C>T	51.9	NC
D407N	G. 2560G>A	72.7	NC
D322G	G. 2223A>G	18.0	NC
H119R	G. 947A>G	31.6	NC
I194N	G. 1368T>A	33.2	NC
N387K	G. 2502C>G	-	NC
I230T	G. 1577T>C	63.1	NC
R233K	G. 1586G>A	15%	NC/SV
R369W	G. 2363C>T	45.8	NC/SV
P30L	G. 89C>T	60.0	NC
V281L	G. 1683G>T	50.0	NC
P453S	G. 2578C>T	50.0 ~ 68.0	NC
P105L	G. 692C>T	10.0	NC
R339H	G. 2058G>A	-	NC
P482S	G. 2665C>T	70	NC
L317V	G. 1981C>A	-	NC
R435C	G. 2524C>T	-	NC
V304M	G. 1752G>A	46	NC
H62L	G. 185A>T	-	NC
S301Y	G. 1744C>A	-	NC
R341P	G. 2064G>C	0.7	NC/SV
R483Q	G. 2669G>A	1.1	NC
R124H	G. 749G>A	-	NC
M283L ^[16]	G. 1689A>C	-	NC
L198F ^[17]	-	-	NC
R233G ^[18]	-	-	NC
R149C ^[19]	G. 940C>T	-	NC
R132C ^[19]	G. 728C>T	-	NC
E431K ^[19]	G. 2515G>A	-	NC
M150R ^[19]	-	-	NC
Y191H ^[20]	G. 1358T>G	37.1	NC
A233G ^[21]	G. 1380A>G	8.0	NC/SV
A341T ^[22]	-	5.0	NC
A366C ^[22]	-	37.0	NC
M473I ^[22]	G. 2640G>T	85.0	NC/N
T168N ^[22]	G. 978C>A	-	NC

注:NC-非典型 21-羟化酶缺陷症,SV-单纯男性化型 21-羟化酶缺陷症。

国内有学者对中国人 21-OHD 缺乏症基因型和临床表型特点进行了分析指出, P30L 是中国人非典型 21-OHD 中最常见的突变类型, 占 37.5%, 其次为 V281L, 这个特点与白种人以及同属东方的日本人有所不同^[23]。

尽管对基因突变的研究很多, 但是由于基因突变的多样性, 目前基因检测仍然存在一定的局限性。在临床基因检测中, 对基因分析发现了很多除了文献报道以外的基因突变类型, 目前没有实验研究证明这些类型的突变是否会引起酶活性的改变。因此, 有观点提出基因检测并不是诊断非典型肾上腺皮质增生症的首选方法, 更多的是帮助确定一些临床检查结果的临界值以及提供基因咨询^[11], 基因诊断仍需要进一步研究来完善基因突变谱。

4 治疗

无症状的非典型 21-OHD 患者不需要治疗, 无论性别及年龄, 有性早熟表现者并且骨龄明显提前影响到身高时需要治疗, 对于只有性早熟表现而没有骨龄提前表现的患者不需要治疗, 但必须同时严密监测骨龄情况^[1]。治疗的目的在于, 减缓骨骼成熟及生长速度, 纠正性早熟, 改善最终身高。对于需要治疗的非典型 21-OHD 患儿, 首选的糖皮质激素为氢化可的松^[10]。儿童使用氢化可的松每日总量为 10 ~ 15 mg/m², 分 3 次口服, 尽可能选择最小的有效剂量, 过量的糖皮质激素可导致生长抑制、库欣综合征等不良反应。非典型 21-OHD 患者不推荐使用应激剂量糖皮质激素, 也不需要盐皮质激素治疗^[1]。对于其他如性早熟、矮小身材患者的进一步治疗, 有人提出在 12 岁以前使用促性腺激素类似物以及生长激素, 可以达到目标身高^[24]。但是, 2010 年的指南中并不常规推荐使用, 认为只有在预测身高低于正常身高 2.25 SD 或者低于患者的目标身高时使用^[1]。

对于非典型 21-OHD 青春期及成年女性患者, 有月经紊乱、继发性或原发性闭经的患者, 治疗上可使用避孕药及抗雄激素药物或者两者联合使用。如果 ACTH 兴奋试验皮质醇 < 497.5 nmol/L 或需要生育时, 则需使用激素治疗^[24]。避孕药能减少卵巢雄激素分泌, 防止卵巢硬化及多囊卵巢形成, 恢复正常月经周期, 改善痤疮及进行性加重的多毛。螺内酯及氟他胺是比较常用的雄激素拮抗药物, 在减轻雄激素损伤卵巢等方面有一定作用。女性多毛或者雄激素性秃头可联合使用一些美容方法如激光、电蚀和脱毛膏等。非典型 21-OHD 也可导致胰岛素抵抗, 胰岛素抵抗可加重卵巢病变, 早期诊断及治疗显得尤为重要, 能够阻断这个过程, 减轻卵巢损伤^[25]。

有观点认为, 对于非典型肾上腺皮质增生症患者的治疗可以选择在症状缓解后停止治疗^[22]。非典型 21-OHD 的成年男性患者不需要治疗。对于合并睾丸肾上腺残余瘤的患者, 糖皮质激素治疗可以减小肿块, 根据睾丸肾上腺残余瘤分级选择相应治疗方法。对于合并有睾丸

肾上腺残余瘤的儿童患者, 不推荐使用手术治疗^[8]。

5 展望

综上所述, 非典型 21-OHD 的发病率很高, 且治疗花费小, 效果好, 只要做到生长发育未停止前早期诊断及规律治疗, 患者的预后均很好, 最终身高、生育能力均可以得到改善。因此, 提高儿童期 21-OHD 的诊断水平, 关键在于最大程度地减少漏诊、误诊。这就需要进一步完善符合中国人群尤其是儿童的 ACTH 兴奋试验诊断标准, ACTH 兴奋试验所使用的试剂是否会影响 17-OHP 峰值还有待更多的基础实验及多中心、大样本的临床调查分析。基因突变谱的研究仍然需要更多的基础实验及临床分析来完善, 未来的发展可能更多倾向于产前诊断及基因突变研究。

参考文献:

- [1] SPEISER P W, AZZIZ R, BASKIN L S, 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.
- [2] AUCHUS R J. The classic and nonclassic congenital adrenal hyperplasias [J]. Endocr Pract, 2014; 1-25.
- [3] STOUT S A, LITVAK M, ROBBINS N M, et al. Congenital adrenal hyperplasia: classification of studies employing psychological endpoints [J]. Int J Pediatr Endocrinol, 2010, 2010; 191520. doi: 10.1155/2010/191520.
- [4] MORAN C, AZZIZ R, CARMINA E, et al. 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicenter study [J]. Am J Obstet Gynecol, 2000, 183(6): 1468-1474.
- [5] WITCHEL S F, AZZIZ R. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia [J]. Int J Pediatr Endocrinol, 2010, 2010; 625105.
- [6] MARTIN K A, CHANG R J, EHRMANN D A, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(4): 1105-1120.
- [7] BIDET M, BELLANNÉ-CHANTELOT C, GALAND-PORTIER MB, et al. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(3): 1182-1190.
- [8] RSISCH N, HÖGLER W, PARAJES S, et al. A diagnosis not to be missed: nonclassic steroid 11 beta-hydroxylase deficiency presenting with premature adrenarche and hirsutism [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(10): E1620-1625.
- [9] CLAAHSEN-VAN DER GRINTEN H L, HERMUS A R, OTTEN B J. Testicular adrenal rest tumours in congenital adrenal hyperplasia [J]. Int J Pediatr Endocrinol, 2009, 2009; 624823.
- [10] TRAPP C M, OBERFIELD S E. Recommendations for treatment of nonclassic congenital adrenal hyperplasia (NCAH): an update [J]. Steroids, 2012, 77(4): 342-346.
- [11] SPEISER P W. Nonclassic adrenal hyperplasia [J]. Rev Endocr Metab Disord, 2009, 10(1): 77-82.
- [12] LANDON J, JAMES V H, CRYER R J, et al. Adrenocorti-

cotropic effects of a synthetic polypeptide- β_1 -24-Corticotropin-in man [J]. Clin Endocrinol Metab, 1964, 24(11): 1206-1213.

[13] PURA M, KREZE A, KENTOŠ P, et al. The low-dose (1 μ g) cosyntropin test (LDT) for primary adrenocortical insufficiency: defining the normal cortisol response and report on first patients with addison disease confirmed with LDT [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2010, 118(3): 151-157.

[14] ZARKOVIĆ M, CIRIĆ J, STOJANOVIĆ M, et al. Optimizing the diagnostic criteria for standard (250-microg) and low dose (1-microg) adrenocorticotropin tests in the assessment of adrenal function [J]. Clin Endocrinol Metab, 1999, 84(9): 3170-3173.

[15] CAVARZERE P, VINCENZI M, TEOFOLI F, et al. Genotype in the diagnosis of 21-hydroxylase deficiency: who should undergo CYP21A2 analysis [J]. J Endocrinol Invest, 2013, 36(11): 1083-1089.

[16] MINUTOLO C, NADRA AD, FERNÁNDEZ C, et al. Structure-based analysis of five novel disease-causing mutations in 21-hydroxylase-deficient patients [J]. PLoS One, 2011, 6(1): e15899.

[17] NICETA M, BONO M, FABIANO C, et al. A large view of CYP21 locus among Sicilians and other populations: identification of a novel CYP21A2 variant in Sicily [J]. J Endocrinol Invest, 2011, 34(11): 847-854.

[18] FALHAMMAR H, THORÉN M, HAGENFELDT K. A 31-year-old woman with infertility and polycystic ovaries diagnosed with non-classic congenital adrenal hyperplasia due to a novel CYP21 mutation [J]. J Endocrinol Invest, 2008, 31(2): 176-180.

[19] MASSIMI A, MALAPONTI M, FEDERICI L, et al. Functional and structural analysis of four novel mutations of CYP21A2 gene in Italian patients with 21-hydroxylase deficiency [J]. Horm Metab Res, 2014, 46(7): 515-520.

[20] CONCOLINO P, MELLO E, PATROSSO M C, et al. p. H282N and p. Y191H; 2 novel CYP21A2 mutations in Italian congenital adrenal hyperplasia patients [J]. Metabolism, 2012, 61(4): 519-524.

[21] BARBARO M, SOARDI F C, ÖSTBERG L J, et al. In vitro functional studies of rare CYP21A2 mutations and establishment of an activity gradient for nonclassic mutations improve phenotype predictions in congenital adrenal hyperplasia [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2015, 82(1): 37-44.

[22] WITCHEL S F. Non-classic congenital adrenal hyperplasia [J]. Steroids, 2013, 78(8): 747-750.

[23] 张波, 陆召麟, 王玥, 等. 中国人 21-羟化酶缺乏症基因型和临床表型特点研究[J]. 遗传学报, 2004(9), 950-955.

[24] LIN-SU K, VOGIATZI M G, MARSHALL I, et al. Treatment with growth hormone and luteinizing hormone releasing hormone analog improves final adult height in children with congenital adrenal hyperplasia [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(6): 3318-3325.

[25] MERKE D P, BORNSTEIN S R, AVILA N A, et al. NIH conference. Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency [J]. Ann Intern Med, 2002, 136(4): 320-334.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2014-11-30 修回日期:2015-03-11)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.04.022

• 经验交流 •

注射用头孢呋辛钠致患儿呼吸困难伴尿急 1 例

李波¹, 姜黎², 蔡亚南¹, 尚天琼¹ (1. 四川省郫县人民医院, 四川成都 611730; 2. 四川省彭州市中医医院, 四川彭州 611930)

[中图分类号] R978.1

[文献标识码] B

[文章编号] 1672-108X(2016)04-0064-02

头孢呋辛属第二代头孢菌素类抗菌药物, 其主要通过抑制细菌细胞壁黏蛋白的合成促使细菌细胞的溶解而达到抗菌的作用, 对大多数革兰阳性菌、革兰阴性杆菌和厌氧菌均敏感, 临床上广泛用于敏感菌所致的各类感染性疾病的治疗^[1-3]。随着该药在临床广泛应用, 头孢呋辛的不良反响(ADR)报道亦日趋增多。本文报道 1 例 4 岁患儿在使用注射用头孢呋辛钠中出现的罕见迟发性过敏反应。

1 病例资料

患儿, 男, 4 岁, 体质量 20 kg, 因“咳嗽 1 个月, 发热

半天”入院。入院查体: T 37.8 °C, P 106 次/分, R 26 次/分。急性病容, 自主体位, 神志清楚, 皮肤色泽正常, 全身皮肤未见皮疹, 皮下无出血, 全身无水肿, 全身浅表淋巴结未扪及肿大。咽充血, 双侧扁桃体 I 度肿大。呼吸音粗, 双肺未闻及啰音。入院查血常规: 白细胞 5.61 × 10⁹/L, 红细胞 4.16 × 10¹²/L, 嗜酸粒细胞 0.02 × 10⁹/L, 血红蛋白 114.0 g/L, 血小板 235.0 × 10⁹/L, 中性细胞比率 62.60%, 淋巴细胞比率 24.90%。血生化: Na⁺ 135.50 mmol/L, 其余正常。尿常规: 红细胞计数 11 个/μL。胸片: 双肺纹理增多, 未见确切斑片影及结节影。入院诊断: 急性支气管炎。给予小儿清肺化痰泡腾片 1.2 g, 每日 3 次

作者简介: 李波(1985.08 ~), 男, 硕士, 药师, 主要从事临床药学工作, E-mail: lbydeg@163.com。

通讯作者: 蔡亚南(1966.07 ~), 女, 副主任药师, 主要从事医院药学工作, E-mail: 1256530004@qq.com。