

- [67] O'CALLAGHAN F J, EDWARDS S W, ALBER F D, et al. Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial [J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(1): 33-42.
- [68] OVERWATER I E, BINDELS-DE HEUS K, RIETMAN A B, et al. Epilepsy in children with tuberous sclerosis complex: chance of remission and response to antiepileptic drugs [J]. *Epilepsia*, 2015, 56(8): 1239-1245.
- [69] LIU S, YU T, GUAN Y, et al. Resective epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex: a nationwide multicentre retrospective study from China [J]. *Brain*, 2020, 143(2): 570-581.
- [70] LAGAE L, VERSTREPEN A, NADA A, et al. Vagus nerve stimulation in children with drug-resistant epilepsy: age at implantation and shorter duration of epilepsy as predictors of better efficacy? [J]. *Epileptic Disord*, 2015, 17(3): 308-314.
- [71] MCDANIEL S S, RENSING N R, THIO L L, et al. The ketogenic diet inhibits the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway [J]. *Epilepsia*, 2011, 52(3): e7-e11.
- [72] KOSSOFF E H, THIELE E A, PFEIFER H H, et al. Tuberous sclerosis complex and the ketogenic diet [J]. *Epilepsia*, 2005, 46(10): 1684-1686.
- [73] HESS E J, MOODY K A, GEFFREY A L, et al. Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex [J]. *Epilepsia*, 2016, 57(10): 1617-1624.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2021-03-15 修回日期:2021-04-12)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.09.014

• 综述 •

X 连锁先天性肾上腺发育不良诊治现状

廖冬梅 综述,朱岷 审校(重庆医科大学附属儿童医院,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地,儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R725.8

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2023)09-0057-05

Diagnosis and Treatment of X-Linked Adrenal Hypoplasia Congenita

Liao Dongmei, Zhu Min (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China*)

X 连锁先天性肾上腺发育不良(X-linked adrenal hypoplasia congenita, XL-AHC)属于原发性肾上腺皮质功能减退症,是由于剂量敏感性性别反转先天性肾上腺发育不良基因 1(dosage-sensitive sex reversal adrenal hypoplasia critical region on chromosome X gene, *DAX1*)突变所致的 X 连锁隐性遗传性疾病,以男性发病为主,也有报道女性发病案例^[1]。临床以原发性肾上腺皮质功能不全、低促性腺激素性腺功能减退及生育能力受损为主要表现,也有报道少数患儿可出现性早熟^[2-4]。实验室检查常表现为低血钠、高血钾、低血糖、代谢性酸中毒,促肾上腺皮质激素升高,皮质醇降低,17-羟孕酮正常或降低。目前基本治疗为糖皮质激素、盐皮质激素替代治疗,根据生长发育情况及实验室监测结果等调整药物剂量。XL-AHC 目前国外报道发病率约 1/12 500^[5],国内尚无相关的发病率报道。自 1994 年第 1 例 *DAX1* 基因突变报道以来,关于 XL-AHC 的报道逐渐增多,其突变谱也日趋完善,目前已发现超过 250 种 *DAX1* 突变^[5]。但因其临床表现不具特异性,患者初次就诊时与其他原因所致的

肾上腺皮质功能减退难以鉴别,故临床诊疗仍有一定困难。本文对其发病机制、临床表现、实验室及基因检查、诊断及治疗进行综述。

1 XL-AHC 发病机制

1.1 *DAX1* 基因

DAX1 基因又称 *NROB1* 基因。*DAX1* 基因位于 X 染色体短臂 2 区 1 带,由 2 个外显子(外显子 1、外显子 2)及 1 个内含子组成。目前发现超过 250 种突变,突变方式多样,如错义突变、缺失、移码突变、剪切突变、无义突变^[5]。目前报道的突变多位于外显子 1,突变方式主要为移码突变和无义突变,导致蛋白质过早截短^[6-7]。错义突变主要聚集在 *DAX1* 羧基末端配体结合区,尤其是密码子 262~300 和 361~385,热点突变位于 262~300 区域^[8]。*DAX1* 在丘脑的腹内侧核细胞、垂体促性腺细胞、肾上腺皮质细胞、睾丸的 Leydig 细胞及 Sertoli 细胞、生精细胞、卵巢颗粒细胞均有表达^[9-10],其基因突变可导致下丘脑促性腺激素释放激素细胞、垂体促黄体生成素和

作者简介:廖冬梅(1993.10-),女,硕士,主要从事内分泌疾病研究,E-mail: 1285451738@qq.com。

卵泡刺激素细胞发育障碍,生殖细胞生精功能障碍、肾上腺皮质发育障碍、皮质激素合成障碍等^[11]。

1.2 *DAX1* 突变影响肾上腺

在胎儿肾上腺发育期,肾上腺皮质分胎儿皮质和永久皮质,胎儿皮质可产生脱氢表雄酮。胚胎 4~5 周时体腔上皮细胞增生形成肾上腺胎儿皮质,6 周时在胎儿皮质的周围开始形成永久皮质。胚胎 15 周左右永久皮质细胞逐渐分化形成类似球状带及束状带细胞。出生时肾上腺仍以胎儿皮质为主,但永久皮质已经分化成初级肾上腺球状带及束状带,网装带尚未出现。出生后,在血管紧张素 II 和促肾上腺皮质激素等作用下,胎儿皮质因凋亡迅速退化,伴永久皮质的分化及肾上腺球状带、束状带发育。出生后肾上腺质量减少 50%,生后 2 周内肾上腺达正常儿童期大小。6~9 岁网装带开始形成^[12-14]。肾上腺球状带、束状带、网装带分别分泌盐皮质激素、糖皮质激素、性激素。*DAX1* 缺陷小鼠模型胎儿皮质退化失败,永久皮质不能分化形成肾上腺皮质成人带,提示 *DAX1* 参与胎儿皮质带退化及肾上腺皮质成人带形成^[15]。类固醇生成因子 1 (steroidogenic factor-1, SF-1) 与 *DAX1* 有相互调节作用,两者共同参与肾上腺发育调控^[16]。*DAX1* 可抑制 SF-1 介导的类固醇激素合成关键酶基因的激活,如 StAR、CYP17 等。动物模型研究提示 *DAX1* 可抑制牛肾上腺皮质球状带醛固酮的产生^[17]。这些机制所产生的临床效应看似与 XL-AHC 患者表型冲突,但 Xu B 等^[18]研究表明,*DAX1* 对 SF-1 的作用具有剂量依赖性,在高浓度的情况下也可能作为类固醇激素合成的转录激活因子,刺激 SF-1 靶基因转录。*DAX1* 基因突变后,肾上腺 StAR 和黑皮质素受体 2 表达降低,同时 CYP11A1 的表达下调。另有研究^[19]提示,*DAX1* 可调控肾上腺干/祖细胞发育,抑制分化,从而允许其扩增。*DAX1* 突变后肾上腺祖细胞过早分化为类固醇生成细胞,消耗大量祖细胞,最终导致肾上腺功能衰竭。这些综合因素可能导致 XL-AHC 患者临床表型。

1.3 *DAX1* 突变影响性腺

胚胎期,未分化的生殖腺(生殖嵴)在分化成睾丸或卵巢过程中,中肾管在男性分化形成附睾、输精管,苗勒管在女性分化形成输卵管、子宫、阴道上部^[20]。Y 染色体的性别决定基因 *SRY* 表达后启动原始性腺的分化,初级性索分化形成睾丸索,进一步分化形成生精小管、睾丸网,同时 Sertoli 细胞和 Leydig 细胞分别分泌苗勒管抑制物质 (mullerian inhibiting substance, MIS)、睾酮,促使苗勒管退化,中肾管分化形成男性生殖管道^[21]。*DAX1* 在性别分化中存在剂量敏感性,当其以双倍剂量存在时,可导致男性性别反转;以单倍剂量存在时,可促进睾丸发育^[22]。在小鼠模型研究中,性腺发育的不同时期均有 *DAX1* 的表达,生殖嵴出现时即有表达,性别分化后在雄性小鼠睾丸的 Sertoli 细胞和 Leydig 细胞中达高峰^[23]。XL-AHC 成年患者的睾丸活检发现无精子生成、生精小

管结构紊乱、生精细胞明显减少,表明其存在生精功能障碍^[24],外源性的促性腺激素及促性腺激素释放激素并不能改变生育能力,故需考虑为原发性睾丸生精功能障碍。*DAX1* 敲除的雌性纯合小鼠模型中,除发现少许卵泡闭锁外,卵巢发育基本正常,提示 *DAX1* 可能不是卵巢发育所必需的^[25],但 *DAX1* 在胚胎发育及卵泡的各个时期均有表达,推测其可能参与卵泡发育及卵巢类固醇激素生成^[9,26]。

1.4 *DAX1* 突变影响下丘脑及垂体

DAX1 在下丘脑促性腺激素释放激素细胞及垂体促性腺细胞有表达。对其发育有重要作用。基因突变或缺失会导致促性腺激素及释放激素细胞数量减少,影响黄体生成素、卵泡刺激素的释放,导致低促性腺激素性腺功能减退^[24]。另一方面,*DAX1* 可通过 SF-1 可影响下丘脑及垂体。XL-AHC 患者出现性早熟具体机制仍不完全清楚,目前推测可能与高促肾上腺皮质激素 (ACTH) 通过黑色皮质素受体 1 和自主 Leydig 细胞增生刺激睾丸类固醇生成、胚胎肾上腺持续生成雄激素、睾丸中人绒毛膜促性激素及 ACTH 依赖的内源性类固醇生成、下丘脑-垂体-性腺轴负反馈功能失调等相关^[27-33],但更多机制尚待研究。

2 XL-AHC 临床特点

XL-AHC 患者青春期前多表现为肾上腺皮质功能减退,其临床表现不具有特异性。主要表现为全身皮肤色素沉着、乏力、恶心、呕吐、脱水、低血压等,部分出现肾上腺危象。患者青春期出现低促性腺激素性腺功能低下 (hypogonadotropic hypogonadism, HH),少数患者暂时性性早熟。XL-AHC 患者成年后多无生育能力,出现无精子症。而基因型与临床表型之间无明确对应关系,相同基因型的临床表型可存在较大差异,有学者认为可能和肾上腺残存功能不同有关^[34]。

2.1 实验室检查

未经治疗的 XL-AHC 患者,血生化检测常有不同程度的电解质及酸碱平衡紊乱,表现为低血钠、高血钾、代谢性酸中毒等。而测定其激素特点则表现为 ACTH 升高,皮质醇多降低,17-羟孕酮正常或降低。

2.2 功能试验

ACTH 兴奋试验:肾上腺皮质功能减退患者条件允许下均建议完善 ACTH 兴奋试验。ACTH 可兴奋肾上腺皮质束状带分泌皮质醇。试验方法为以外源性 ACTH 兴奋肾上腺皮质,以了解肾上腺储备功能。

外源性促皮质素:新生儿 0.10 mg, <2 岁 0.15 mg, ≥2 岁 0.25 mg,最大剂量 0.25 mg。分别于用药前和用药后 30、60、90、120 min 抽血测定血皮质醇、17-羟孕酮、雄烯二酮、血清脱氢表雄酮及硫酸酯、孕酮等。对于未接受药物治疗的患者,刺激后皮质醇反应水平低于正常可提示原发性肾上腺皮质功能减退症的糖皮质激素缺乏。

同时伴有肾素或者肾素活性升高,或伴低钠血症和高钾血症提示盐皮质激素缺乏,可确定为原发性肾上腺皮质功能减退症。

2.3 影像学及基因检查

影像学:肾上腺 CT 可提示双肾上腺体积正常、缩小或缺如;肾上腺 B 超可提示肾上腺正常或萎缩。骨龄可提前或正常。睾丸彩超可有睾丸缩小表现等。

基因检查:用于确诊 XL-AHC,目前报道的 *DAX1* 突变方式多样,主要为片段缺失及无义突变、移码突变、错义突变等。移码突变和无义突变位于整个基因,错义突变主要聚集在 *DAX1* 羧基末端配体结合区,尤其是密码子 262~300 和 361~385,热点突变位于 262~300 区域^[8]。

3 XL-AHC 诊断及鉴别诊断

根据患者肾上腺皮质功能减退表现、实验室检查结果可初步诊断,进一步完善基因检查确诊。XL-AHC 需注意鉴别以下疾病。

先天性肾上腺皮质增生症(congenital adrenal hyperplasia, CAH):21-羟化酶缺陷症占比>95%。两者均以肾上腺皮质功能减退为主要表现,ACTH 水平升高。但 CAH 为肾上腺皮质增生性疾病,男女均可发病,除失盐外可表现为女性假两性畸形,而男性假性早熟^[35],多不影响患者生育能力。XL-AHC 为肾上腺发育不良,为 X 连锁隐性遗传性疾病,男性发病,成年后多生育能力受损。CAH 激素检测常提示 17-羟孕酮等中间产物水平升高,影像学表现为肾上腺皮质增生。而 XL-AHC 激素水平则表现为 17-羟孕酮等中间产物降低或正常,肾上腺影像学可提示肾上腺萎缩。

其他原发性肾上腺皮质功能减退症:肾上腺损伤(如出血、感染、自身免疫性损伤等),儿童相对成人少见,新生儿分娩过程损伤出血及儿童严重感染等可导致肾上腺损伤,多有相应诱因及临床表现,而自身免疫性肾上腺功能减退症常合并有其他内分泌腺体自身免疫性损伤;过氧化物酶体病(如肾上腺脑白质营养不良),肾上腺脑白质营养不良为 X 连锁隐性遗传性疾病,基因突变导致代谢通路上极长链脂肪酸 β -氧化和分解受阻,可累及中枢神经系统、睾丸间质细胞、肾上腺皮质,儿童期脑型伴有明显神经功能恶化,约 10% 患者仅有肾上腺功能减退症状,为促进黑素细胞激素分泌增多导致色素沉着;遗传性肾上腺对 ACTH 无反应(如家族性糖皮质激素缺乏症、Allgrove 综合征等),家族性糖皮质激素缺乏症是黑皮质素受体 2 突变导致肾上腺束状带及网状带细胞缺乏 ACTH 刺激,出现皮质醇生成障碍而醛固酮正常,Allgrove 综合征为 12 号染色体长臂 1 区 3 带的 AAAS 基因缺陷所致,其临床表现除 ACTH 抵抗性皮质醇缺乏外,可有贲门失迟缓症、无泪症,多数患者合并神经系统病变。

中枢性肾上腺皮质功能减退症:由 ACTH 生成障碍或功能缺陷引起,可分为继发性肾上腺皮质功能减退症(垂体释放 ACTH 异常或作用减弱)及三发性肾上腺皮质功能

减退症(下丘脑释放促肾上腺皮质激素释放激素异常或作用减弱),激素特点为基础 ACTH 降低,可伴有多种激素缺乏,如缺乏生长激素、促甲状腺激素等出现相应临床表现。中枢性肾上腺皮质功能减退症患者通常只有糖皮质激素缺乏而无盐皮质激素缺乏,故其肾素活性及电解质通常正常。

4 XL-AHC 的治疗

XL-AHC 的治疗主要为皮质激素的替代治疗,予短效糖皮质激素(氢化可的松)和盐皮质激素(9 α 氟氢可的松)替代,随访生长发育、血压及电解质、ACTH、17-羟孕酮、肾素、醛固酮等情况进行调药。

4.1 激素替代治疗

原则是以控制症状的最低剂量激素进行替代治疗,近期目标为缓解临床症状且避免出现肾上腺危象,远期目标为改善生活质量,减少并发症。生理状态下皮质醇日分泌率新生儿约为 12 mg/(m²·d),年龄稍大的婴儿及儿童约 7 mg/(m²·d)^[36-37]。口服氢化可的松半衰期较短,胃肠代谢过程中部分消耗,推荐口服替代剂量应稍高于生理分泌量。因人生长发育过程中醛固酮分泌速率无较大改变,故氟氢可的松剂量调整常不根据年龄或体表面积计算。美国内分泌协会(TES)2016 年原发性肾上腺皮质功能减退(PAI)临床指南推荐儿童氢化可的松初始替代剂量为 8 mg/(m²·d),分 3~4 次口服,氟氢可的松初始剂量 100 μ g/d^[38]。激素替代剂量目前尚无统一实验室评价标准,更多依据患者症状、体征结合实验室结果等调整。糖皮质激素:反复出现糖皮质激素缺乏症状(如乏力、恶心、呕吐、色素沉着加重等)、体质量增长不足、血浆 ACTH 水平明显升高;而体质量过度增长伴身高增长减慢、向心性肥胖、多血质面容、高血压等提示替代过量。盐皮质激素:替代不足可表现为体质量增长缓慢、低血压、脱水、高钾低钠、血浆肾素活性明显升高;替代过量则部分表现相反。婴儿患者因摄入钠含量少,且肾脏对盐皮质激素相对抵抗,需补充氯化钠约 1 g/d 至 1 岁^[38]。

4.2 应激情况下治疗

XL-AHC 应激情况下推荐激素用量方案如下。

疾病状态:轻度感染(咽喉痛、鼻溢)或低热(体温<38℃)可无需调整剂量。中度应激(稍重的上呼吸道感染,体温 38~39℃):氢化可的松剂量加倍至恢复,通常 1~2 d^[39-40]。体温>39℃、胃肠炎(伴呕吐或/和腹泻)等:可口服药物情况下氢化可的松剂量可增至平时的 2~3 倍至恢复,应激期间耐受范围内可增加含钠液补充^[39-40]。不能口服药物者可予氢化可的松 50 mg/m²,肌肉注射。或按年龄估算肌肉注射剂量:婴儿 25 mg,学龄儿童 50 mg,青少年 100 mg^[38]。

外科手术:小至中型手术:单次氢化可的松 50 mg/m²,肌肉注射,或口服剂量增加至 2 倍或 3 倍。全身麻醉、外

伤或需要重症监护的疾病和大手术:氢化可的松 50 mg/m² 静脉注射,后予 50~100 mg/(m²·d),分为每 6 h 一次静脉注射^[38]。

肾上腺危象:其非特异性表现为恶心、呕吐、厌食、乏力、嗜睡、腹痛、发热甚至意识障碍等,多有低血压或低血容量性休克、低钠血症、高钾血症。(1)扩容:立即予生理盐水 20 mL/kg,1 h 内输完^[38]。伴低血糖者予 10%葡萄糖注射液 5~10 mL/kg 以 2~3 mL/min 速度输注^[38]。这些治疗可改善低渗性脱水及低血糖情况。如血钾明显升高伴有心电图异常,可考虑予纠正高钾血症治疗。(2)糖皮质激素:尽快应用糖皮质激素,治疗前尽早完善血清皮质醇及 ACTH 检测。可立即静脉推注氢化可的松 50~100 mg/m²,然后 50~100 mg/(m²·d),分为每 6 h 一次静脉输注,快速减量并根据临床状态改用口服方案^[38]。

4.3 性腺发育相关治疗

性腺发育不良:目前主张青春期给予患者外源性睾酮替代治疗诱导青春期。XL-AHC 患者进入青春期后给予睾酮或人绒毛膜促性激素刺激睾丸,可诱导青春期的第二性征的形成和成人期第二性征的维持^[24],但患者生育能力无明显改善。患者生育能力方面有个例报道联合睾丸取精和卵泡胞质内单精子注射成功受孕及分娩^[41],但 XL-AHC 患者生育能力的改善仍存在很大挑战。性早熟:目前有文献报道少数患者出现性早熟,随访过程中多可自行恢复,如明显影响患者成年后身高,结合家属意愿考虑是否予抑制性腺发育治疗,随访生长发育情况停药。

5 小结

XL-AHC 为 *DAX1* 基因突变所致 X 连锁隐性遗传性疾病,发病多表现为肾上腺皮质功能减退症状,但临床表现不具有特异性。临床诊疗过程中需详细询问病史,完善相关检查进一步确诊。确诊后终身激素替代治疗,随访生长发育情况及相关实验室检查结果等进行调药,药物剂量的调整可影响儿童生长及发育,临床医师需积累足够经验。XL-AHC 患者成年后无生育能力,目前报道的部分治疗方案对于最终生育能力改善未见显著效果,随着医学发展及基因治疗的研究,期待在未来能有所突破。XL-AHC 需与 CAH 等疾病进行鉴别,对于有肾上腺皮质功能减退症状患者,如伴有 17-羟孕酮正常或降低、性腺发育不良、可疑男性发病家族史等,需警惕 XL-AHC,应进一步完善基因检测助诊,确诊后需尽早激素替代治疗,规律随访。

参考文献:

[1] MERKE D P, TAJIMA T, BARON J, et al. Hypogonadotropic hypogonadism in a female caused by an X-linked recessive mutation in the *DAX1* gene [J]. The New England journal of medicine, 1999, 340(16): 1248-1252.

[2] 杜敏联,李燕虹,张军,等. *NROB1* 基因新突变所致先天性肾上腺发育不良患儿以中枢性性早熟发病[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(2): 116-119.

[3] 敖永攀. 4 例 *DAX1* 突变所致先天性肾上腺发育不良伴性早熟的临床分析[D]. 重庆医科大学, 2018.

[4] SHIMA H, YATSUGA S, NAKAMURA A, et al. *NROB1* frameshift mutation in a boy with idiopathic central precocious puberty [J]. Sexual development, 2016, 10(4): 205-209.

[5] JADHAV U, HARRIS R M, JAMESON J L. Hypogonadotropic hypogonadism in subjects with *DAX1* mutations [J]. Molecular and cellular endocrinology, 2011, 346(1-2): 65-73.

[6] WANG C L, FEN Z W, LIANG L. A denovo mutation of *DAX1* in a boy with congenital adrenal hypoplasia without hypogonadotropic hypogonadism [J]. Journal of pediatric endocrinology and metabolism, 2014, 27(3-4): 343-347.

[7] ZHANG Z, FENG Y, YE D, et al. Clinical and molecular genetic analysis of a Chinese family with congenital X-linked adrenal hypoplasia caused by novel mutation 1268 del in the *DAX1* gene [J]. J Zhejiang Univ-Sci B, 2015, 16(11): 963-968.

[8] SUNTHARALINGHAM J P, BUONOCORE F, DUNCAN A J, et al. *DAX1* (*NROB1*) and steroidogenic factor-1 (SF-1, NR5A1) in human disease [J]. Clinical endocrinology & metabolism, 2015, 29(4): 607-619.

[9] IKEDA Y, TAKEDA Y, SHIKAYAMA T, et al. Comparative localization of *DAX1* and SF-1 during development of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis suggests their closely related and distinct functions [J]. Developmental dynamics, 2001, 220(4): 363-376.

[10] 胡艳辉,王玉邦. 类固醇生成因子 1 和 DAX-1 的结构表达和应用[J]. 公共卫生与预防医学, 2013, 24(4): 67-68.

[11] 郭茂华,秦贵军,栗夏连,等. 2 个先天性肾上腺发育不良家系中 *DAX1* 基因的新突变[J]. 河南医学研究, 2013(6): 5-8.

[12] 姜俸蓉,许庭良,梁文妹. 人胎儿肾上腺的组织发生[J]. 解剖学报, 1998(1): 102-105.

[13] KEEGAN C E, HAMMER G D. Recent insights into organogenesis of the adrenal cortex [J]. Trends in endocrinology & metabolism, 2002, 13(5): 200-208.

[14] LOTFI C F P, KREMER J L, PASSAIA B D S, et al. The human adrenal cortex: growth control and disorders [J]. Clinics, 2018, 73(Suppl 1): e473.

[15] YU R N, ITO M, SAUNDERS T L, et al. Role of ACTH in gonadal development and gametogenesis [J]. Nature genetics, 1998, 20(4): 353-357.

[16] IYER A K, MCCABE E R. Molecular mechanisms of *DAX1* action [J]. Molecular genetics and metabolism, 2004, 83(1-2): 60-73.

[17] NIAKAN K K, MCCABE E R B. *DAX1* origin, function, and novel role [J]. Molecular genetics & metabolism, 2005, 86(1-2): 70-83.

[18] XU B, YANG W H, GERIN I, et al. *DAX1* and steroid receptor RNA activator (SRA) function as transcriptional coactivators for steroidogenic factor 1 in steroidogenesis [J]. Molecular & cellular biology, 2009, 29(7): 1719-1734.

[19] XING Y, LERARIO A M, RAINEY W, et al. Development of adrenal cortex zonation [J]. Endocrinology and metabolism clinics of North America, 2015, 44(2): 243-274.

- [20] 张桂元. 性别分化研究进展[J]. 中华内分泌代谢杂志, 1996, 12(2): 110-113.
- [21] 姜明子. *SRY* 基因的研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2007, 15(5): 119-120.
- [22] OREKHOVA A S, RUBTSOV P M. *DAX1*--unusual member of nuclear receptors superfamily with diverse functions [J]. *Molekuliarnaia biologiya*, 2015, 49(1): 75-88.
- [23] 韩蓓, 王秀敏, 顾学范. SF-1 和 *DAX1* 在发育内分泌学的研究进展[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2002, 22(1): 43-45.
- [24] 郑俊杰, 伍学焱, 聂敏, 等. *DAX1* 基因突变所致先天性肾上腺发育不良患者下丘脑-垂体-睾丸轴功能分析[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(15): 1183-1187.
- [25] ZANARIA E, MUSCATELLI F, BARDONI B, et al. A novel and unusual member of the nuclear hormone receptor superfamily is responsible for X-linked adrenal hypoplasia congenita [J]. *Nature*, 1994, 372(6507): 635-641.
- [26] KAWABE K, SHIKAYAMA T, TSUBOI H, et al. *DAX1* as one of the target genes of Ad4BP/SF-1 [J]. *Molecular endocrinology*, 1999, 13(8): 1267-1284.
- [27] DOMENICE S, LATRONICO A C, BRITO V N, et al. Adrenocorticotropin-dependent precocious puberty of testicular origin in a boy with X-linked adrenal hypoplasia congenita due to a novel mutation in the *DAX1* gene [J]. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2001, 86(9): 4068-4071.
- [28] YESTE D, GONZÁLEZ-NIÑO C, NANCLARES G P, et al. ACTH-dependent precocious pseudopuberty in an infant with *DAX1* gene mutation [J]. *European journal of pediatrics*, 2009, 168(1): 65-69.
- [29] ARGENTE J, OZISIK G, POZO J, et al. A novel single base deletion at codon 434 (1301delT) of the *DAX1* gene associated with prepubertal testis enlargement [J]. *Molecular genetics and metabolism*, 2003, 78(1): 79-81.
- [30] AHMAD I, PATERSON W F, LIN L, et al. A novel missense mutation in *DAX1* with an unusual presentation of X-linked adrenal hypoplasia congenita [J]. *Hormone research*, 2007, 68(1): 32-37.
- [31] NAGEL S A, HARTMANN M F, RIEPE F G, et al. Gonadotropin- and adrenocorticotrophic hormone- independent precocious puberty of gonadal origin in a patient with adrenal hypoplasia congenita due to *DAX1* gene mutation--a case report and review of the literature; implications for the pathomechanism [J]. *Hormone research in paediatrics*, 2019, 91(5): 336-345.
- [32] LANDAU Z, HANUKOGLU A, SACK J, et al. Clinical and genetic heterogeneity of congenital adrenal hypoplasia due to *NROB1* gene mutations [J]. *Clinical endocrinology*, 2010, 72(4): 448-454.
- [33] 章昌敏. 丹桅逍遥胶囊联合醋酸亮丙瑞林治疗儿童中枢性早熟疗效观察[J]. 新乡医学院学报, 2017, 34(12): 1104-1106.
- [34] BERNARD P, LUDBROOK L, QUEIPO G, et al. A familial missense mutation in the hinge region of *DAX1* associated with late-onset AHC in a prepubertal female [J]. *Molecular genetics & metabolism*, 2006, 88(3): 272-279.
- [35] 朱岷. 先天性肾上腺增生症 21-羟化酶缺乏症的诊断治疗[J]. 儿科药理学杂志, 2011, 17(6): 6-8.
- [36] KENNY F M, PREEYASOMBAT C, MIGEON C J. Cortisol production rate II normal infants, children, and adults [J]. *Pediatrics*, 1966, 37(1): 34-42.
- [37] LINDER B L, ESTEBAN N V, YERGEY A L, et al. Cortisol production rate in childhood and adolescence [J]. *Journal of pediatrics*, 1990, 117(6): 892-896.
- [38] BORNSTEIN S R, ALLOLIO B, ARLT W, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an endocrine society clinical practice guideline [J]. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2016, 101(2): 364-389.
- [39] 巩纯秀. 肾上腺危象处理[J]. 中国实用儿科杂志, 2016, 31(6): 425-428.
- [40] 陈晓红. 肾上腺皮质功能不全与代谢危象及猝死[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(7): 555-559.
- [41] FRAPSACE C, RAVEL C, LEGENDRE M, et al. Birth after TESE-ICSI in a man with hypogonadotropic hypogonadism and congenital adrenal hypoplasia linked to a *DAX1* (*NROB1*) mutation [J]. *Human reproduction*, 2011, 26(3): 724-728.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2021-03-20 修回日期:2021-05-07)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.09.015

• 经验交流与病例报道 •

以肾病综合征起病的儿童木村病 1 例

贾实磊, 张欢, 李薇玢, 倪芬芬, 陈冉冉, 李成荣, 高晓洁 (深圳市儿童医院, 广东深圳 518026)

[中图分类号] R725.9

[文献标识码] B

[文章编号] 1672-108X(2023)09-0061-03

木村病 (Kimura's disease, KD) 又称嗜酸粒细胞增多性淋巴肉芽肿, 1937 年由中国金显宅首先报道并命名为“嗜酸粒细胞增生性淋巴肉芽肿”, 1948 年因日本

Kimura 等对其进一步报道, 目前国际上常采用“Kimura's disease”, 即木村病^[1]。KD 是一种罕见且病因不明的以淋巴结及软组织和唾液腺损害为主的慢性进行性炎性

作者简介: 贾实磊 (1982.05-), 男, 硕士, 副主任医师, 主要从事儿童肾脏疾病研究, E-mail: shileijia2010@163.com。

通信作者: 高晓洁 (1966.05-), 女, 博士, 主任医师, 主要从事儿童肾脏疾病研究, E-mail: gxj0824@hotmail.com。