

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.11.005

遗传性疾病专题

先天性肾上腺皮质增生症1例 CYP21A2基因突变分析

林小梅¹ 吴本清¹ 黄进洁¹ 李博¹ 樊怡¹ 林琳华² 姚秋璇² 吴文苑³ 余涟³

(暨南大学附属第二临床医学院深圳市人民医院 1. 儿科;
2. 产前诊断中心; 3. 实验室, 广东 深圳 518020)

[摘要] 该文检测了1例先天性肾上腺皮质增生症(CAH)小儿及其父母CYP21A2基因突变,复习该病的临床特征、治疗监测及分子遗传机制。采用QIAGEN Blood DNA Mini kit提取外周血DNA,根据CYP21A2基因与其假基因间的基因序列差异设计高特异性的PCR引物,用PrimeSTAR DNA聚合酶(TAKARA)扩增CYP21A2基因全长,并对扩增产物进行直接测序,分析检测CYP21A2基因突变。该患儿36日龄,临床诊断为CAH(21-羟化酶缺乏失盐型),至1岁6个月龄进行了基因诊断证实。该先证者为CYP21第2内含子c.293-13C位点突变,先证者为纯合子,其父母均为杂合子。该病尽早确诊及规范治疗,可避免发生失盐危象,减少病死率;避免骨龄老化,改善成年终身高;避免成年后生育功能障碍。通过对CAH分子遗传机制的了解,可提高对该病的再认识,优化确诊方法;同时对于先证者家系的携带者诊断及遗传咨询具有重要的临床价值。

[中国当代儿科杂志, 2013, 15(11): 942-947]

[关键词] 先天性肾上腺皮质增生; 甾体21单氧化酶; 点突变; 儿童

Analysis of CYP21A2 gene mutation in one case of congenital adrenal hyperplasia

LIN Xiao-Mei, WU Ben-Qing, HUANG Jin-Jie, LI Bo, FAN Yi, LIN Lin-Hua, YAO Qiu-Xuan, WU Wen-Yuan, YU Lian.
Department of Pediatrics, Shenzhen People's Hospital, Second Clinical Medical College of Jinan University, Shenzhen, Guangdong 518020, China (Email: linxmyx@yahoo.com.cn)

Abstract: CYP21A2 gene mutations in a child with congenital adrenal hyperplasia (CAH), and the child's parents, were detected in the study. The clinical features, treatment monitoring and molecular genetic mechanism of CAH are reviewed. In the study, DNA was extracted from peripheral blood samples using the QIAGEN Blood DNA Mini Kit; a highly specific PCR primer for CYP21A2 gene was designed according to the sequence difference between CYP21A2 gene and its pseudogene; the whole CYP21A2 gene was amplified with PrimeSTAR DNA polymerase (Takara), and the amplification product was directly sequenced to detect and analyze CYP21A2 gene mutation. The child was clinically diagnosed with CAH (21-hydroxylase deficiency, 21-OHD) at the age of 36 days, and the case was confirmed by genetic diagnosis at the age of 1.5 years. The proband had a homozygous mutation at c.293-13C in the second intron of CYP21 gene, while the parents had heterozygous mutations. Early diagnosis and standard treatment of CAH (21-OHD) should be performed to prevent salt-wasting crisis and reduce mortality; bone aging should be avoided to increase final adult height (FAH), and reproductive dysfunction due to oligospermia in adulthood should be avoided. These factors are helpful for improving prognosis and increasing FAH. Investigating the molecular genetic mechanism of CAH can improve recognition and optimize diagnosis of this disease. In addition, carrier diagnosis and genetic counseling for the proband family are of great significance.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(11): 942-947]

Key words: Congenital adrenal hyperplasia; Steroid 21-hydroxylase; Point mutation; Child

先天性肾上腺皮质增生症(congenital adrenal hyperplasia, CAH)是皮质甾醇即肾上腺皮质醇(cortisol)的合成受损引起的一组常染色体隐性遗

传病。出生1~4周的婴儿发病率为1/1万~2万^[1]。由于肾上腺皮质类固醇合成过程中某种酶的先天性缺陷,导致肾上腺皮质醇的合成完全或部分受

[收稿日期] 2013-04-03; [修回日期] 2013-05-06

[作者简介] 林小梅,女,大学,主任医师。

阻,分泌不足,经负反馈作用刺激垂体分泌的促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropin, ACTH)增加,导致肾上腺皮质增生。CAH最常见的类型是由于肾上腺类固醇的21-羟化酶(CYP21)的CYP21A2的编码基因(P450c21)突变引起,约占95%。其中失盐型CYP21完全缺乏约占21-羟化酶缺乏(21-OHD)总数75%^[1-4]。我们收集了1例CAH(21-OHD失盐型)先证患儿及其家系父母亲外周血DNA,采用PrimeSTAR DNA聚合酶(TAKARA)进行PCR扩增,并对扩增产物进行直接测序检测CYP21A2点突变,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例介绍

患儿,男,出生30 min。因生后气促呻吟30 min入院。患儿系孕33周早产出生,因重度子痫前期、胎儿生长受限、胎儿胎盘循环不良在我院剖宫产出生,出生体重1140 g。Apgar评分1 min 8分(呼吸、肤色各扣一分),5 min 10分。母孕期出现重度子痫前期,曾予地塞米松、硫酸镁、拉贝洛尔治疗。父母非近亲婚配,否认遗传、畸疾病家族史。患儿同胞2人,兄、姐均健康,否认出生时类似病史。入院体查:全身皮肤、乳晕和阴囊皮肤有轻度色素沉着。早产儿貌,呼吸稍促,伴呻吟,双肺呼吸音稍粗,未闻及干湿性罗音,心腹无异常。男性外阴,阴茎长度约2.5 cm,阴茎周长约3.2 cm,双侧睾丸未触及。四肢肌张力可,吸吮反射、拥抱反射引出不完整。生后监测血电解质及血气,29日龄起出现顽固高血钾、低血钠、代谢性酸中毒,29、31、33日龄血钾分别为6.9、6.22、6.03 mmol/L(参考范围3.5~5.5 mmol/L);血钠分别为104、115.6、94 mmol/L(参考范围135~145 mmol/L),pH分别为7.364、7.38、7.238,BE分别为-9、-16、-7 mmol/L, HCO₃分别为15.7、9.4、18.4 mmol/L,经对症治疗无缓解。29日龄上午8时血ACTH 21.21 pmol/L(参考范围1.58~13.93 pmol/L);同步皮质醇644.46 nmol/L(参考范围240~618 mmol/L);孕酮8.61 nmol/L(参考范围0.32~2.67 mmol/L),硫酸脱氢表雄酮(DHEA-S) 818.22 μmol/L(参考范围182~780 μmol/L),睾酮3.26 nmol/L(参考范围2.91~16.57 nmol/L^[5]),雌二醇24.77 pmol/L(参考范围5.87~302.86 pmol/L^[5]),血浆肾素静态活性为每小时13.7 μg/L(参考范围每小时0.05~0.79 μg/L),醛固酮28.81 pmol/L(参考范围16.34~48.2 pmol/L)。足跟滤纸血片17-羟

孕酮(17-OHP) 421.70 nmol/L(参考范围:大于120 h的早产儿均值为20.4 ± 10.2 nmol/L,早产儿第97百分位数为62.9 nmol/L,第99百分位数为80.2 nmol/L)^[6]。血染色体检查:46XY。B超:双肾及肾上腺未见明显异常。双侧阴囊内睾丸缺如,双侧腹股沟区低回声性质待查,考虑隐睾改变。双肾及肾上腺CT提示:双侧肾上腺显示欠佳,未见明确肿块影,双侧髓质多发点状高密度影。生后36 d临床初步诊断:CAH(21-OHD)。给予氢化可的松注射液每日50~100 mg/m²,分2次静脉滴注,每12 h 1次,同时加用9α-氟氢可的松每日0.1 mg,食盐每日1 g治疗,治疗2 d后血生化指标好转。但治疗2周以内仍反复出现2次高血钾、低血钠、酸中毒。糖、盐皮质激素治疗1个月后停用,改为醋酸氢化可的松每日15 mg/m²口服,同时9α-氟氢可的松增至每日0.15 mg,食盐每日1 g。住院110 d后出院。出院后9 d又因“支气管肺炎”再次入院。入院当天查血钾6.0 mmol/L,血钠132.2 mmol/L,二氧化碳结合率20.4 mmol/L。治疗1周后出院。

患儿6月龄、11月龄时监测指标稍有波动,血钾分别为6.31、5.73 mmol/L,血钠及二氧化碳结合率无异常。6月龄、11月龄时上午8时ACTH分别为13.99、21.34 pmol/L;血孕酮分别为38.54、9.19 nmol/L;DHEA-S、睾酮、雌二醇、血浆肾素静态活性无异常。11月龄足跟外侧滤纸血片17-OHP为4.28 nmol/L(正常值<30 nmol/L,时间分辨免疫荧光法检测),静脉血17-OHP 25 ng/mL(新生儿正常值<25 ng/mL,成年男性0.31~2.17,广州金域检验中心放免方法测定)。但患儿一般情况好,氢化可的松调整为每日16 mg/m²,分3次口服,余用药未变。此后至少每2~3个月检测一次电解质、ACTH(上午8时)、17-OHP、孕酮、睾酮、雌二醇、DHEA-S等以及监测生长速率、体重。每半年至1年检测一次血浆静态肾素、醛固酮。1岁9月龄体查:体重9.8 kg,身高80 cm,皮肤、乳晕、阴囊皮肤无色素沉着,左侧睾丸容积约1 mL,右侧睾丸未触及。阴茎长度约3.0 cm,阴茎周长约4.1 cm。足跟外侧滤纸血片17-OHP阴性,静脉血17-OHP 17.91 ng/mL,上午8时ACTH 5.08 pmol/L,孕酮1.27 nmol/L,血钾、钠及二氧化碳结合率无异常,骨龄2岁(生活年龄1岁9个月)。骨龄评定:采用的是Greulich-Pyle(G-P)图谱法。阴囊、腹股沟B超:左侧睾丸切面内径13 mm × 7 mm × 5 mm,表面光滑,内部回声光点细小密集,分布均匀。CDFI:其内未见异常血流

信号。右侧阴囊内未见睾丸回声，右侧腹股沟区可见一大约 9 mm × 7 mm × 5 mm 的异常回声，椭圆形，界清，边缘光滑，内部呈均质性低回声。CDFI：其内见少量血流信号。右侧考虑隐睾超声改变。氢化可的松调整为早、中各 2.5 mg，晚 1.25 mg 口服，即减量调整为每日 14 mg/m²。

患儿生长发育情况（按早产儿矫正年龄计算）见表 1。参考中国七岁以下儿童体重、身长 / 身高

和头围的生长标准值及标准化生长曲线^[7]计算身高、体重标准差分值（SDS）。SDS = (身高或体重 - 同年龄同性别儿童平均身高或体重参考值) / 同年龄同性别儿童平均身高或体重参考值的标准差。 Δ SDS = 前后标准差的差值。患儿矫正年龄 20 个月时与矫正年龄 8 个月比较，身长 Δ SDS 为 0.43，体重 Δ SDS 为 1.36。

表 1 患儿生长发育评估情况

年龄	矫正年龄	身长 (cm)	身长 SDS	体重 (g)	体重 SDS
出生时		31	-10.78	1 140	-5.32
2 个月	相当于矫正至 40 周足月	未测		1 110	
6 个月	4 个月	55	-4.17	4 200	-3.65
10 个月	8 个月	66	-2.08	6 000	-2.88
1 岁 1 个月	11 个月	68	-2.70	7 100	-2.37
1 岁 5 个月	15 个月	76	-1.27	8 500	-1.74
1 岁 10 个月	20 个月	80	-1.65	9 800	-1.52

1.2 基因检测研究方法

经患儿父母亲同意（法定代理人签署知情同意书），患儿 1 岁 6 个月龄时采集患儿及其父母双方的外周血，送广州金域检验中心进行 CAH CYP21A2 基因测序。

1.2.1 外周血 DNA 的提取 采用 QIAGEN Blood DNA Mini kit 提取外周血 DNA。

1.2.2 引物合成 根据 CYP21A2 基因与其假基因间的基因序列差异设计高特异性的 PCR 引物，引物使用 Primer Premier 5.0 进行设计。

1.2.3 PCR 扩增 测序过程 采用 PrimeSTAR DNA 聚合酶（TAKARA）扩增 CYP21A2 基因全长，退火温度为 68℃。并对扩增产物进行直接测序，分析检测 CYP21A2 基因突变。引物名称、序列、扩增片段见图 1。

图 1 引物序列

名称	序列
CYP21-1~6F	TCGCTGGGAGGGTACCTGAAG
CYP21-1~6R	AGCTGCATCTCCACGATGTGA
CYP21-3SF	GGCTGGTCTTAAATTCCTAGTC
CYP21-3SR	CATGCGCTGTGGAGAAACAGTG
CYP21-5SF	AGGAGTTCTGTGAGGTAAGGCT
CYP21-5SR	AACTGCGGCAGGAAGCATGAGA
CYP21-3~10F	CCTGTCCTTGGGAGACTACTC
CYP21-3~10R	GGGACATCCGGCTTTGA
CYP21-6SF	GAGCCACTGGTCCATCCAAAT
CYP21-6SR	AAAGAACCCGCCCTCATAGCA
CYP21-7SR	ACAGTGCTCAGAGCTGAGTGA
CYP21-8SF	GGCACTCAGGCTCACTGGGTT
CYP21-8SR	TCTCCCAGACCGTCTCATCCAG
CYP21-9SF	TTGCTCAATGCCACCATCGCCG

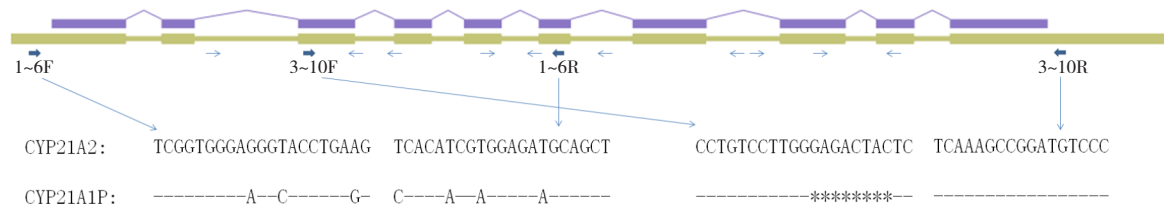


图 2 引物设计说明 1~6F 与 1~6R 扩增外显子 1~6 区，3~10F 与 3~10R 扩增外显子 3~10 区。黄色条：外显子；蓝色条：编码区；粗箭头：扩增引物；细箭头：测序引物。

2 结果

本研究测序结果检测到 CAH 先证者 CYP21A2

基因的一个纯合突变 c.293-13C>G。对先证者父母的 c.293-13C 位点进行检测,发现先证者父母均携带 c.293-13C>G 杂合突变,见图 3。

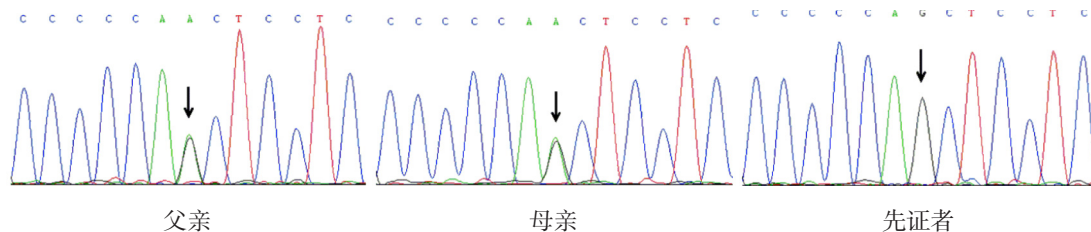


图3 患儿及其父母基因测序结果 先证者为纯合突变 c.293-13C>G, 父亲、母亲均为杂合突变。箭头所示为突变位点。

3 讨论

21-OHD 是 CAH 最常见的类型,大约 75% 的典型 CAH (21-OHD) 为失盐型。失盐型 CAH 因严重酸中毒、顽固性低血钠、高血钾,可导致低血容量、循环衰竭等失盐危象造成患儿夭折,多发生在 1~4 周龄。因此,早期明确诊断可使患儿在发生失盐危象前得到规范治疗,降低病死率^[1-4]。本例患儿出生后 29 d 时即因全身皮肤和阴囊皮肤有轻度色素沉着、较顽固的低血钠、高血钾、代谢性酸中毒的临床特点,使临床医生高度警惕 CAH,并进行多次相关检验提示血 ACTH、孕酮、17-OHP 及 DHEA-S 水平、血浆肾素活性反复增高,于 36 d 临床确诊,及时予糖、盐皮质激素替代治疗后病情明显好转。至 1.5 岁时有条件进行了 CYP21A2 基因检测,结果符合 CAH (21-OHD 失盐型) 诊断。

新生儿生后 2~5 d 采足跟血样检测 17-OHP 浓度可筛查 21-OHD。但出生 48 h 内新生儿、早产儿、低出生体重儿或患某些心肺疾病时均可能出现假阳性结果,母孕期接受过地塞米松治疗的新生儿则可出现假阴性结果,故应注意随访和复查^[1,3,8]。血清 17-OHP 浓度具有特异性诊断 21-OHD 的价值^[9]。本例患儿是早产、极低出生体重儿,出生后有多重高危因素,住院期间伴有肺透明膜病(Ⅱ期)、新生儿感染性肺炎、颅内出血等,29 d 足跟血 17-OHP 为 421.70 nmol/L,11 月龄患儿病情有波动,查血清 17-OHP 亦增高,支持上述诊断。

本病如不尽早确诊治疗,一般在 4~5 岁可逐渐出现雄激素增高体征—多毛、阴毛早现、阴茎增大等。增多的雄激素在体内芳香化为雌激素促使骨骺成熟并提前闭合,最终导致成人身高明显低于正常。同时可致成年后的生育功能障碍^[3,10-11]。本例患儿经规范治疗后身高由出生时的 31 cm(-10.78 SDS),

体重 1140 g (-5.32 SDS),追赶至现 1 岁 10 个月(矫正年龄 20 个月)身高 80 cm (-1.65 SDS),体重 9.8 kg (-1.52 SDS);皮肤及阴囊色素沉着消失,阴茎无增大。骨龄与生活年龄相近。

CAH (21-OHD) 患儿的治疗目标是通过类固醇激素替代剂量的调整以维持正常水钠平衡和生长发育^[12]。对于生长中的 CAH (21-OHD) 儿童,类固醇治疗不足会使雄激素过多,骨龄进展加速最终导致成年矮身材;反之,类固醇过度治疗则抑制儿童生长并导致医源性库欣综合征表现,两者均损害生长潜能。因此,临床在替代治疗的同时,应进行严密监测、避免过度治疗或治疗不足是非常重要的^[1,13]。血清 17-OHP 浓度可作为 CAH (21-OHD) 治疗过程中判断肾上腺皮质功能抑制程度(近期疗效)的生化指标^[13-14],为药物剂量的调整提供参考。但正常 17-OHP 浓度和雄激素不是治疗目标,有时提示糖皮质激素治疗过度,临床公认维持血 17-OHP 在稍高于正常的范围^[1,9]。有学者认为糖皮质激素的剂量应调节到维持血清 17-OHP 浓度轻度高于正常 (3~30 nmol/L)^[12]。临床医生必须通过监测 17-OHP 或 Δ^4 -A 浓度结合骨龄进展和线性生长等综合评价^[13,15]。

线性生长速度和骨龄的变化是目前公认的、判断治疗合适度的最好指标^[16]。但生长速度正常以及骨龄进展正常的标准并不统一。Einaudi 等^[17]认为生长速度在同龄儿的 ± 1 SD 间、骨龄进展 (ABA/ACA ≤ 1) 谓之正常。肖慧文等^[13]则认为允许控制良好的患儿 Δ HtSDSca/ 年为 ± 0.3 ,骨龄有一定程度的进展 (ABA/ACA < 1.25)。

本例早产儿矫正年龄 20 月龄与矫正年龄 8 月龄比较生长速率为 Δ SDS 0.43/ 年,1 岁 9 个月测骨龄 2 岁 (ABA/ACA 约为 1.14),与肖慧文等^[13]资料相近。结合本例 1 岁 9 月龄复测足根外侧滤

纸血片 17-OHP 阴性, 血孕酮、DHEA-S、ACTH、血浆肾素活性均无增高, 血钾、钠及二氧化碳结合率亦无异常, 故氢化可的松由每日 16 mg/m² 减量为每日 14 mg/m², 与目前氢化可的松推荐剂量每日 10~15 mg/m²^[21] 接近。

21-OHD 是由于编码类固醇 21-羟化酶的 CYP21A2 基因突变致 21-羟化酶结构改变而失去活性, 产生临床症状。CYP21A2 基因定位于 6p21.3, 由真基因 (CYP21B) 和假基因 (CYP21P) 组成。两基因各含有 10 个外显子和 9 个内含子^[18-20]。本研究通过考查两者的序列差异, 设计了两对高度特异性的引物, 分别扩增 1 至 6 外显子区, 以及 3 至 10 外显子区, 然后对扩增产物进行纯化、测序。CYP21A2 基因的突变是引起 21-羟化酶缺乏的主要原因, 通过直接测序法对该基因的 10 个外显子进行直接测序, 可以检测到几乎所有的点突变, 和范围不太大的缺失、插入突变^[8,20]。超过 95% 的 21-OHD 的 CAH 患者基因突变的类型与临床表型相关。失盐型、单纯男性化型或非典型 CAH 都可通过分子学基因测定来预测。一般来说, 个体的表型与其基因突变类型的残存的酶活性密切相关, 原因并不是很清楚。但是, 21-OHD 的 CAH 患者同样的基因突变类型可能有不同的临床表型。最常见典型的 CAH 缺陷是在第 2 内含子 A → G (C → G) 的突变, 这种内含子的突变引起 mRNA 前体异常的拼接, 可影响 3 号外显子基因内区的过早编接, 进而影响编码蛋白的功能。据文献报道, 此突变对 CYP21A2 基因功能存在严重的影响, 绝大多数这种突变的纯合子患者表现为 CAH 21-OHD 失盐型患者^[3,8]。本研究的测序结果检测到患者的突变 c.293-13C>G (纯合子) (图 4), 结合其临床典型的失盐症状和实验室结果, 支持 CAH (21-OHD) 的临床诊断。

CAH 是常染色体隐性遗传病, 人群中 CYP21A2 基因突变携带率约为 1/60。典型的 CAH 发病率约为 1/10000, 非典型的 CAH 发病率约为典型 10 倍^[1,3-4,8]。Jianjanin 等^[21] 报道 5 例由 21-羟化酶基因缺陷 (21-OHD) 引起的 CAH 患者被发现同一家庭的三代亲属, 分别是祖母、父母亲 and 2 个孩子, 每位都至少携带一个 CYP21 突变基因, 包括轻度和重度杂合基因突变 (P30L/R306W)。CYP21A2 基因突变是引起 21-羟化酶缺乏的主要原因, 发现患者的基因突变之后, 应该对患者的父母, 以及家系中具有携带风险的个体进行突变点的检测, 以发现携带者, 这对于先证者家系的遗传咨询具有重要的临床价值^[8,20]。本例患者检

测到 CYP21A2 基因的 c.293-13C>G 的一个纯合病变; 其父母则各携带 c.293-13C>G 杂合突变, 并将致病突变遗传给该患儿。

本研究采用 PrimeSTAR DNA 聚合酶 (TAKARA) 对 21-OHD 先证患儿及其家系父母亲外周血 DNA 的 CYP21A2 基因序列进行 PCR 扩增, 此基因检测方法在检索的国内外文献中尚未见类似报道。通过对 CAH 分子遗传机制的了解, 提高了对 CAH (21-OHD 失盐型) 的再认识, 优化确诊方法; 同时对先证者家系的携带者诊断及遗传咨询具有重要的临床价值。

综上, 通过对基因诊断的 1 例失盐型 21-OHD CAH 患儿的临床特征及治疗监测的复习, 可提高临床医生对该病的诊治水平, 早期确诊及规范治疗, 避免发生失盐危象, 降低病死率; 避免骨龄老化, 改善成年终身高; 并预防成年后生育功能障碍。

志谢: 诚挚感谢广州中山大学附属第一医院马华梅教授的指导以及广州金域检验中心喻长顺主管技师在基因检测技术方面的指导。

[参 考 文 献]

- [1] Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, 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] Krone N, Dhir V, Ivison HE, Arlt W. Congenital adrenal hyperplasia and P450 oxidoreductase deficiency[J]. J Clin Endocrinol, 2007, 66(2): 162-172.
- [3] 颜纯. 小儿内分泌学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 216-239.
- [4] 吴本清. 新生儿危重症监护诊疗与护理 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 223-226.
- [5] Ji C, Huang XW, Yang RW, Wang X, Zhao ZY. Gonadotropins and sex Hormones in Healthy Chinese infants[J]. Indian Pediatr, 2008, 45(6): 489-492.
- [6] 郭辉, 闵娟, 毛维玉, 林琳华, 吴本清, 何林. 出生后采血时间对新生儿 CAH 筛查结果的影响分析 [J]. 国际医药卫生导报, 2007, 13(10): 34-36.
- [7] 首都儿科研究所, 九市儿童体格发育调查协作组. 中国七岁以下儿童体重、身长 / 身高和头围的生长标准值及标准化生长曲线 [J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(3): 173-178.
- [8] Nimkarn S, New MI. Gene Reviews™: 21-Hydroxylase-Deficient Congenital Adrenal Hyperplasia[EB/OL]. University of Washington, Seattle; 1993-2002 Feb 26 [updated Aug 24, 2010].
- [9] 肖慧文, 马华梅. 先天性肾上腺皮质增生症 21-羟化酶缺乏患者的生长与最终身高影响因素 [J]. 国际儿科学杂志, 2011, 38(3): 210-215.
- [10] 杜敏联. 先天性肾上腺皮质增生症的青春发育和治疗进展 [J]. 临床儿科杂志, 2008, 26(12): 1006-1009.

- [11] Claahsen-van der Grinten HL, Stikkelbroeck NM, Sweep CG, Hermus AR, Otten BJ. Fertility in patients with congenital adrenal hyperplasia [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2006, 19 (5): 677-685.
- [12] Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(8): 776-788.
- [13] 肖慧文, 马华梅, 苏喆, 杜敏联, 李燕虹, 陈红珊, 等. 血清类固醇检测于先天性肾上腺皮质增生症治疗监测意义的评价[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(4): 301-307.
- [14] Charmandari E, Matthews DR, Johnston A, Brook CG, Hindmarsh PC. Serum cortisol and 17hydroxyprogesterone interrelation in classic 21-hydroxylase deficiency: is current replacement therapy satisfactory?[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(10): 4679-4685.
- [15] Migeon CJ, Wisniewski AB. Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. Growth, development, and therapeutic considerations[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2001, 30(1): 193-206.
- [16] Eugster EA, Dimeglio LA, Wright JC, Freidenberg GR, Seshadri R, Pescovitz OH. Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-Hydroxylase deficiency: a meta-analysis[J]. *J Pediatr*, 2001, 138(1): 26-32.
- [17] Einaudi S, Lala R, Corrias A, Matarazzo P, Pagliardini S, de Sanctis C. Auxological and biochemical parameters in assessing treatment of infants and toddlers with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency[J]. *J Pediatr Endocrinol*, 1993, 6(2): 173-178.
- [18] Owerbah D, Crawford YM, Draznin MB. Direct analysis Of CYP21B genes in 21-hydroxylase deficiency using polymerase chain reaction amplification[J]. *Mol Endocrinol*, 1990, 4(1): 125-131.
- [19] White PC, New MI, Dupont B. Structure Of human steroid 21-hydroxylase genes[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986, 83(14): 5111-5115.
- [20] Higashi Y, Tanae A, Inoue H, Hiromasa T, Fujii-Kuriyama Y. Aberrant splicing and missense mutations cause steroid 21-hydroxylase [P-450(C21)] deficiency in humans: possible gene conversion products[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1988, 85(20): 7486-7490.
- [21] Janjanin N, Dumic M, Skrabic V, Kusec V, Grubic Z, Spehar Uroic A. Five patient with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency (one with associated neuroblastoma) discovered in three generations of one family[J]. *Horm Res*, 2007, 67(3): 111-116.

(本文编辑: 王庆红)

· 消息 ·

2014 年《中国当代儿科杂志》征订征稿启事

《中国当代儿科杂志》是由中华人民共和国教育部主管, 中南大学主办的国家级儿科专业学术期刊。本刊为国家科学技术部中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊), 中国科学引文数据库(CSCD)收录期刊, 北京大学图书馆中文核心期刊和国际权威检索机构美国 MEDLINE、美国《化学文摘》(CA)和荷兰《医学文摘》(EM)收录期刊。同时被中国学术期刊(光盘版)、中国科学院文献情报中心、中国社会科学院文献信息中心评定为《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊, 并被《中国期刊网》《中国学术期刊(光盘版)》全文收录, 最近本刊又通过了世界卫生组织西太平洋地区索引评审委员会的评审, 顺利进入了西太平洋地区索引(WPRIM)数据库。

本刊内容以儿科临床与基础研究并重, 反映我国当代儿科领域的最新进展与最新动态。辟有国外儿科研究、论著(临床研究、实验研究、儿童保健、疑难病研究)、临床经验、病例讨论、病例报告、专家讲座、综述等栏目。读者对象主要为从事儿科及相关学科的临床、教学和科研工作者。

本刊为月刊, 每月15日出版, 向国内外公开发行人。从2014年开始本刊将全新改版, 版面编排、设计更加美观, 且全本杂志改为彩色印刷, 欢迎全国各高等医学院校, 各省、市、自治区、县医院和基层医疗单位, 各级图书馆(室)、科技情报研究所及广大医务人员和医学科技人员订阅。每期定价20元, 全年240元。邮发代号: 国内42-188; 国外3856(BM)。可通过全国各地邮局订阅或直接来函与本刊编辑部联系订阅。

向本刊投稿一律通过网上稿件远程处理系统, 免收审稿费。审稿周期4~6周。欲浏览本刊或投稿, 请登录本刊网站。网站提供免费全文下载。

联系地址: 湖南省长沙市湘雅路87号《中国当代儿科杂志》编辑部, 邮编: 410008

电话: 0731-84327402 传真: 0731-84327922 Email: ddek7402@163.com 网址: <http://www.cjcp.org>

中国当代儿科杂志编辑部
2013年8月26日