

论著·临床研究

宁夏地区 160 046 名新生儿先天性肾上腺皮质增生症筛查与治疗随访分析

毛新梅 井淼 田海燕

(宁夏回族自治区妇幼保健院, 宁夏银川 750004)

[摘要] **目的** 了解宁夏地区新生儿先天性肾上腺皮质增生症(CAH)的发病率和随访治疗情况。**方法** 对宁夏地区所有助产机构(136家)2014年7月至2016年3月出生的160046名新生儿进行CAH筛查的资料进行分析总结。**结果** 160046名接受CAH筛查的新生儿中,筛查阳性70例(0.044%);确诊CAH 11例,CAH发病率为1/14550(0.069‰),其中失盐型9例(死亡2例),单纯男性化2例。9例患儿一经确诊,立即给予糖皮质激素治疗,患儿生长发育良好。**结论** 宁夏地区新生儿CAH发病率为1/14550;在宁夏地区开展CAH筛查是非常必要的,对确诊患儿给予积极治疗可改善预后。

[中国当代儿科杂志, 2016, 18(8): 698-701]

[关键词] 先天性肾上腺皮质增生症; 17-羟孕酮; 新生儿

Screening and follow-up treatment of 160 046 neonates with congenital adrenal hyperplasia in Ningxia, China

MAO Xin-Mei, JING Miao, TIAN Hai-Yan. Maternal and Child Health Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region, Yinchuan 750004, China (Email: mxm_yf@126.com)

Abstract: Objective To investigate the incidence of congenital adrenal hyperplasia (CAH) and treatment outcomes in neonates in Ningxia, China. **Methods** The clinical data of CAH screening for 160046 neonates who were born in midwifery institutions in Ningxia from July 2014 to March 2016 were analyzed. **Results** Among the 160046 neonates who underwent CAH screening, 70 (0.044%) obtained a positive result and 11 were diagnosed with CAH; the incidence rate of CAH was 1/14550 (0.069‰). Among the 11 neonates diagnosed with CAH, 9 had the salt wasting type (2 died) and 2 had simple virilization. The 9 neonates were given glucocorticoids immediately once diagnosed and all of them achieved good growth and development. **Conclusions** The incidence of neonatal CAH in Ningxia is 1/14550. It is very necessary to carry out CAH screening in Ningxia, and active treatment can improve the prognosis of neonates with CAH.

[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(8): 698-701]

Key words: Congenital adrenal hyperplasia; 17-Hydroxyprogesterone; Neonate

先天性肾上腺皮质增生症(congenital adrenal hyperplasia, CAH)是一种常染色体隐性遗传代谢病,是由于肾上腺皮质合成人体必需的糖、盐皮质激素过程中某种酶的先天性缺陷而导致肾上腺皮质功能减退,导致患儿出现频繁呕吐、脱水、电解质紊乱、酸中毒、甚至死亡,同时,CAH还可造成体内雄性激素水平的异常增高,导致女性男性化及男性假性早熟、成年后的身材明显矮小,

对患者心理生理发育及成年后的工作、婚姻、生育等带来严重的影响。在新生儿期进行CAH筛查,早期治疗,可有效减轻CAH的严重后果^[1]。宁夏回族自治区政府于2010年开始在全区范围内实施免费新生儿先天性甲状腺功能减低症(congenital hypothyroidism, CH)和苯丙酮尿症(phenylketonuria, PKU)筛查项目,共筛查新生儿60万,确诊CH和PKU患儿300余人,有效避免了患儿智力残疾

[收稿日期] 2016-04-10; [接受日期] 2016-06-06

[基金项目] 宁夏卫生计生委重点科研计划项目[NW2015-054]。

[作者简介] 毛新梅,女,大学本科,主任医师。

的发生。2014年在CH和PKU筛查的基础上,将CAH的筛查又纳入了免费筛查项目中。有关CAH筛查,国内报道多为东部经济发达地区,西部地区尚未大规模筛查,尤其是西北地区更未见报道。宁夏作为西北五省少数民族地区之一,人口以回汉民族为主,长期由于交通不便,人员流动性小,加上民族地区婚配习俗等不同使PKU发病率明显高于全国平均水平^[2-3]。为了解该地区CAH发病率和治疗转归情况,现将宁夏地区CAH的免费筛查结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2014年7月至2016年3月宁夏地区所有助产机构(136家)出生的160046名活产新生儿为研究对象,其中男816204例,女787842例。

1.2 标本采集

新生儿出生72h后、7d之内,用一次性采血针刺足跟内侧或外侧,深度<3mm,用滤纸片取3个血斑,直径8mm以上,两面渗透,无重叠,无污染,将血片悬空平置自然干燥,置于密封袋内,保存在2~8℃冰箱中,于5个工作日内快递送至宁夏妇幼保健院新生儿疾病筛查中心。

1.3 CAH筛查

以血浆17羟孕酮(17-OHP)作为筛查指标,采用时间分辨荧光免疫分析法(设备:芬兰PE1235型全自动时间分辨荧光免疫分析仪,配套的17-羟孕酮试剂盒),初筛17-OHP>30nmol/L者,3~5d内重新采血复筛,复筛17-OHP>30nmol/L为筛查阳性^[4]。筛查阳性患儿1~3d内召回至宁夏妇幼保健院新生儿疾病筛查中心抽取静脉血进一步复查与诊断。未确诊者,每月随访,复查17-OHP等直至正常,不能排除者进行基因检测。

1.4 质量控制

新生儿疾病筛查实验室每年参加卫生部临检中心质检2次,每批标本用试剂自带的标准进行质量监控。

1.5 CAH的诊断标准

CAH的诊断依据临床表现、内分泌激素检查,必要时基因诊断^[5]。(1)临床表现:新生儿(一般在生后约2周)出现呕吐、腹泻、脱水,难以纠正的低血钠、高血钾、代谢性酸中毒等失盐危象,伴或不伴外生殖器性别难辨。(2)实验室检查:有低钠高钾失盐危象;染色体核型分析:对所有具有女性生殖器外观以及外生殖器两性难辨者,需染色体核型分析明确遗传性别;内分泌激素检查示血清皮质醇水平低于正常,促肾上腺皮质激素(ACTH)水平不同程度升高,17-OHP增高达正常几百倍,雄激素显著升高。(3)影像学检测:B超检查明确有无子宫及性腺。(4)基因检测是确诊的可靠手段。

1.6 治疗与随访

患儿一旦确诊,立即进行治疗,建立治疗健康档案,口服氢化考地松,根据17-OHP、皮质醇、ACTH、睾酮、电解质等检测结果调整药物剂量,每2~3个月复查1次^[6-7],定期随访患儿身高(身长)、体重等生长发育情况。

1.7 统计学分析

应用SPSS 18.0统计软件进行数据录入及统计分析。计数资料用百分率(%)或千分率(‰)表示,组间比较采用卡方检验, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 CAH发病率

接受CAH筛查的160046名新生儿中,CAH筛查阳性70例,阳性率为0.044%,确诊CAH患儿11例,发病率为1/14550(0.069‰),与上海等其他地区相比差异有统计学意义,见表1。

2.2 确诊CAH患儿情况

确诊的11例CAH患儿中,男6例,女5例;其中失盐型9例(2例死亡),单纯男性化2例;初筛血17-OHP浓度在48~1300nmol/L之间。11例CAH患儿临床类型与17-OHP筛查值见表2。

表 1 宁夏 CAH 发病率与全国各地区 CAH 发病率的比较

地区	筛查年份	筛查病例	确诊病例数	发病率(‰)	χ^2 值	P 值
宁夏	2014~2016	160046	11	1/14550(0.069)	-	-
上海 ^[8]	2007~2008	93791	5	1/18795(0.053)	15.66	<0.001
常州 ^[9]	2002~2010	175876	13	1/13529(0.074)	48.00	<0.001
广西 ^[10]	2012~2015	378252	22	1/17193(0.058)	45.36	<0.001
南昌 ^[11]	2011~2013	27988	2	1/13994(0.071)	7.44	0.01
济南 ^[12]	2003~2011	88350	11	1/8031(0.125)	80.34	<0.001
佛山 ^[13]	2010~2011	74791	5	1/14958(0.067)	21.06	<0.001
苏州 ^[14]	2010~2012	96423	5	1/19285(0.052)	15.08	<0.001

注：统计量为各地区与本研究样本宁夏地区 CAH 发病率的比较。

表 2 11 例 CAH 患儿临床类型与 17- 羟孕酮 (17-OHP) 筛查值情况

序号	性别	临床类型	初筛 17-OHP (nmol/L)	复筛 17-OHP (nmol/L)	结局
1	女	失盐型	687	751	治疗中
2	女	失盐型	153	217	治疗中
3	男	失盐型	500	480	治疗中
4	男	单纯男性化	80	170	治疗中
5	女	单纯男性化	65	98	治疗中
6	男	失盐型	48	535	治疗中
7	男	失盐型	723	1310	治疗中
8	女	失盐型	227	628	治疗中
9	男	失盐型	200	260	治疗中
10	男	失盐型	1300	-	死亡
11	女	失盐型	1040	-	死亡

2.3 CAH 治疗随访情况

11 例 CAH 患儿中，2 例在筛查结果出来召回时已因反复呕吐、脱水、酸中毒而死亡，其余 9 例均给予糖皮质激素和盐皮质激素进行治疗。定期检测患儿生长发育，显示其身高（身长）、体重均控制在正常范围内，目前状况良好。5 例女性患儿中，4 例伴外生殖器畸形，1 例死亡。1 例单纯阴蒂肥大治疗后有所缩小，2 例阴蒂肥大合并大阴唇融合的患儿，1 例在 8 月龄时进行了外阴矫形手术治疗，1 例合并其他生殖道畸形（建议 2 岁左右手术治疗），1 例外阴正常。

3 讨论

新生儿疾病筛查是预防出生缺陷的三级筛查，能在患儿发病前作出某些遗传病或先天性疾病的诊断，通过及时治疗，防止严重后果发生。中华

人民共和国《母婴保健法》已明确提出要开展新生儿疾病筛查，原卫生部颁发的《新生儿疾病筛查管理办法》及《新生儿疾病筛查技术规范》虽未明确将 CAH 列入全国推广的新生儿筛查项目，且 CAH 在全国的筛查范围也有限。但宁夏自治区政府于 2014 年将 CAH 筛查纳入了自治区“七免—救助”范畴，继续在全区范围内对新生儿进行免费 PKU 和 CH 筛查的同时，增加了 CAH 筛查。新生儿 CAH 筛查主要是指通过检测血 17-OHP 浓度而进行的 21- 羟化酶缺乏症 (21-hydroxylase deficiency) 诊断^[15]，目的是防止新生儿休克、肾上腺危象及相关后遗症的发生，从而降低新生儿的死亡率，防止女性男性化及性别不明情况的发生，减轻大量雄激素作用的后果^[16]。根据相关筛查统计结果显示，全世界 21- 羟化酶缺乏症的发生率为 1/13000，日本为 1/15000^[17]，欧洲为 1/14000~1/10000^[18]，北美为 1/15000^[19]。本研究对宁夏地区 160046 名新生儿 CAH 筛查显示，宁夏地区 CAH 发病率为 1/14550，与国外报道的 CAH 的发病率^[20-21]相一致，高于国内上海 (1/18795)^[8]、广西 (1/17193)^[10]、佛山 (1/14958)^[13] 和苏州地区 (1/19285)^[14]，但低于常州 (1/13529)^[9]、南昌 (1/13994)^[11] 和济南 (1/8031) 地区^[12]。CAH 属于常染色体隐性遗传病，发病率与地域、种族关系较大，但由于目前 CAH 在国内筛查尚未大规模普及，筛查数量及确诊病例数较少，有待于进一步研究。

CAH 是一种常染色体遗传病，是由于肾上腺皮质合成人体必需的糖、盐皮质激素过程中某种酶的先天性缺陷而导致肾上腺皮质功能减退。常见的酶缺陷包括 21- 羟化酶、11 β - 羟化酶、17 α - 羟化酶缺陷等，其中以 21- 羟化酶缺乏症最常见，

占90%~95%，根据21-羟化酶缺失程度不同，将21-羟化酶缺乏症分为失盐型、单纯男性化型和非典型性型3种。失盐型为最严重型，是由于21-羟化酶完全缺失所致，患儿在出生后2~4周内即出现呕吐、腹泻、脱水及低血钠、高血钾、代谢性酸中毒等代谢紊乱症状。女性患儿出生时已有两性畸形，有的甚至被当做男婴抚养至成人。单纯男性化型为21-羟化酶不完全缺乏所致，其醛固酮合成正常，故无明显失盐症状。该类患儿均表现发育快、骨龄超出年龄，女性出现假两性畸形，如阴蒂肥大、大阴唇似男性阴囊等男性化体征。男性患儿表现为假性性早熟，导致患儿最终身高矮小，给家庭和个人带来巨大的精神压力。新生儿CAH筛查能使70% 21-羟化酶缺乏症（主要失盐型和大部分单纯男化型）的患儿在未出现临床症状之前便得到早期治疗^[22]。本研究宁夏地区经筛查确诊的11例CAH患儿中，2例在召回随访时已因为脱水、电解质紊乱死亡，其余9例在14~50 d内确诊并立即治疗，通过临床观察随访，患儿均发育良好。其中1例患儿初筛17-OHP水平并不太高，仅为48 nmol/L，复筛时高达535 nmol/L；另外2例患儿初筛值也均小于100 nmol/L，最后经基因检测确诊。因此针对足月儿，两次筛查17-OHP为阳性，一定要警惕，在不能够确诊的情况下，建议进行基因诊断，一经诊断，立即治疗。

本组资料显示宁夏地区新生儿CAH发病率为1/14550；在宁夏地区开展CAH筛查是非常必要的；对确诊的CAH患儿给予积极治疗可减少新生儿死亡，防止女性男性化，改善患儿预后。

[参 考 文 献]

- [1] Forest MG. Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency[J]. Hum Reprod Update, 2004, 10(6): 469-485.
- [2] 毛新梅, 马晓燕, 李宏艳, 等. 宁夏回族自治区新生儿疾病筛查现状调查[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(36): 5988-5990.
- [3] 毛新梅, 井淼, 李晓强, 等. 2010-2014年宁夏新生儿先天性甲状腺功能减低症和苯丙酮尿症筛查分析[J]. 宁夏医科大学学报, 2015, 37(8): 934-937.
- [4] 毛维玉, 郭辉, 闵娟, 等. 早产新生儿体重对CAH筛查中17-羟孕酮结果的影响分析[J]. 国际医药卫生导报, 2008, 14(7): 11-14.
- [5] 杜敏联. 21-羟化酶缺乏症[M]//顾学范. 临床遗传代谢病. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 296-303.
- [6] 罗小平, 祝捷. 先天性肾上腺皮质增生症的诊断及治疗[J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21(8): 510-512.
- [7] 曹敏. 先天性肾上腺皮质增生症的若干临床问题[J]. 浙江临床医学, 2006, 8(7): 673-674.
- [8] 田国力, 朱伟明, 王燕敏, 等. 新生儿先天性肾上腺皮质增生症筛查的初步报告[J]. 检验医学, 2010, 25(2): 86-88.
- [9] 袁佩, 许国锋, 王秋伟, 等. 常州地区2001-2010年新生儿先天性肾上腺皮质增生症筛查结果分析[J]. 中国全科医学, 2012, 15(12): 4249-4251.
- [10] 罗超, 范歆, 林彩娟, 等. 广西地区单胎和双胎新生儿先天性肾上腺皮质功能增生症筛查确诊结果分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2016, 24(2): 183-184.
- [11] 徐小兰, 魏静, 黄志华, 等. 南昌地区新生儿肾上腺皮质增生症的筛查结果分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2014, 22(2): 87-88.
- [12] 田丽萍, 卜晓萍. 济南地区新生儿先天性肾上腺皮质增生症的筛查分析[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(11): 1666-1668.
- [13] 张李霞, 苏晞. 佛山市新生儿先天性肾上腺皮质增生症筛查结果分析[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(8): 1292-1294.
- [14] 王本敬, 陈亚平, 陈瑛. 2010年-2012年苏州地区新生儿先天性肾上腺皮质增生症筛查结果分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2013, 21(10): 80-83.
- [15] Falhammar H, Frisén L, Norrby C, et al. Increased mortality in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(12): E2715-E2721.
- [16] Nascimento ML, Cristiano AN, Campos TD, et al. Ten-year evaluation of a Neonatal Screening Program for congenital adrenal hyperplasia[J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2014, 58(7): 765-771.
- [17] Tajima T, Fujieda K, Nakae J, et al. Molecular basis of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency detected by neonatal mass screening in Japan[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1997, 82(7): 2350-2356.
- [18] Larsson A, Hagenfeldt L, von Döbeln U, et al. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia using 17-hydroxyprogesterone assay in filter paper blood spots[J]. Hum Res, 1988, 30(6): 235-240.
- [19] Therrell BL Jr, Berenbaum SA, Manter-Kapanke V, et al. Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia[J]. Pediatrics, 1998, 101(4 Pt 1): 583-590.
- [20] Gleeson HK, Wiley V, Wilcken B, et al. Two-year pilot study of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New South Wales compared with nationwide case surveillance in Australia[J]. J Paediatr Child Health, 2008, 44(10): 554-559.
- [21] Gruñeiro-Papendieck L, Chiesa A, Mendez V, et al. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: experience and results in Argentina[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2008, 21(1): 73-78.
- [22] 叶军. 先天性肾上腺皮质增生症[M]//顾学范, 叶军. 新生儿疾病筛查. 上海: 上海科技文献出版社, 2003: 185-197.

(本文编辑: 邓芳明)