after antitubercular therapy [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2011, 113(3): 229-234.
[18] JONSSON J, KÜHLMANN-BERENZON S, BERGGREN I, et al. Increased risk of active tuberculosis during pregnancy and postpartum: a register-based cohort study in Sweden [J]. Eur Respir J, 2020, 55(3): 1901886.
[19] SOBHY S, BABIKER Z, ZAMORA J, et al. Maternal and perinatal mortality and morbidity associated with tuberculosis during pregnancy and the postpartum period: a systematic review and Meta-analysis [J]. BJOG, 2017, 124(5): 727-733.
[20] 魏瑗, 鄂文, 赵扬玉, 等. 体外受精-胚胎移植妊娠合并急性粟粒性肺结核五例[J]. 中华围产医学杂志, 2010, 13(4): 324-326.
[21] 金春, 朱敏, 孙丽芳, 等. 体外受精和胚胎移植妊娠后发生肺结核 11 例临床分析[J]. 中华临床感染病杂志, 2014, 7(2): 137-139.
[22] 文新民, 夏露, 席秀红, 等. 体外受精-胚胎移植妊娠后并发结核病七例临床分析[J]. 结核病与肺部健康杂志, 2016, 5(2): 135-139.
[23] 周琳, 向潇雯, 杨庆南, 等. 围产期结核病患儿六例分析[J]. 中华围产医学杂志, 2018, 21(8): 525-530.
[24] PEREZ-VELEZ C M, MARAIS B J. Tuberculosis in children [J]. N Engl J Med, 2012, 367(4): 348-361.
[25] WRIGHT C A, WARREN R M, MARAIS B J. Fine needle aspiration biopsy: an undervalued diagnostic modality in paediatric mycobacterial disease [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2009, 13(12): 1467-1475.
[26] ABUBAKAR I, DROBNIEWSKI F, SOUTHERN J, et al. Prognostic value of interferon-γ release assays and tuberculin skin test in predicting the development of active tuberculosis (UK PREDICT TB): a prospective cohort study [J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(10): 1077-1087.
[27] HOLMBERG P J, TEMESGEN Z, BANERJEE R. Tuberculosis in children [J]. Pediatr Rev, 2019, 40(4): 168-178.
[28] THOMAS T A. Tuberculosis in children [J]. Pediatr Clin North Am, 2017, 64(4): 893-909.

(编辑:邓境)
(收稿日期:2021-10-09 修回日期:2021-12-19)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.011.013

· 综述 ·

11β-羟化酶缺陷症研究进展

刘李,朱岷(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(2022)11-0050-05

Progress of 11β-Hydroxylase Deficiency

Liu Li, 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*)

White P C 等[1]于 1991 年首次报道 *CYP11B1* 基因突变引起 11β-羟化酶缺陷症(11β-hydroxylase deficiency, 11β-OHD)以来,最新研究表明 11β-OHD 占先天性肾上腺皮质增生症(congennital adrenal hyperplasia, CAH)的 0.2%~8.0%,在普通人群中发病率为 1/9 000 000[2-4],而在从摩洛哥移民到以色列的犹太人群中,该病在新生儿中的发病率高达 1/7 000~1/5 000[5],不同的地区及种群发病率不同,其在中东和北非等地区发病率最高[6]。

1 11β-OHD 病理生理机制

11β-羟化酶是 11-去氧皮质醇及 11-去氧皮质酮(11-deoxycorticosterne, DOC)分别转化为皮质醇及皮质酮的关键酶。11β-羟化酶缺乏导致皮质醇合成受阻,低水平的皮质醇激活下丘脑-垂体-肾上腺轴,反馈性引起促肾上腺皮质激素释放激素(adrenocorticotropic hormone, ACTH)增高,从而导致肾上腺皮质增生。同时中间代谢产物的累积会被分流到肾上腺雄激素合成路径,导致雄烯二酮、睾酮合成增多,从而导致女性男性化及两性性早熟,见图 1。另外 DOC 具有弱的盐皮质激素作用,过量会导致水钠潴留从而引起高血压,而且 DOC 的累积可抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统,因而,11β-OHD 患者的肾素和醛固酮水平是降低的。

作者简介:刘李(1991.10-),女,硕士,住院医师,主要从事儿童内分泌系统疾病研究,E-mail: 1455545279@qq.com。
通讯作者:朱岷(1963.03-),女,硕士,主任医师,主要从事儿童内分泌系统疾病研究,E-mail: zhumin323@hotmail.com。

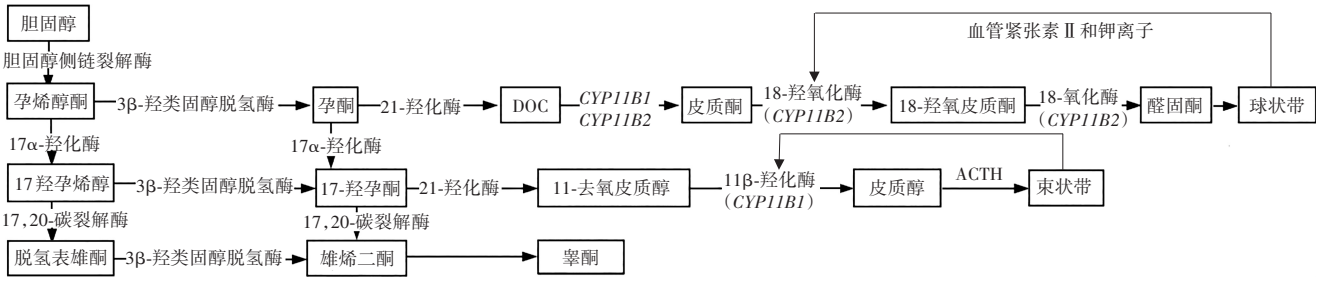


图 1　类固醇激素代谢途径

2　11β-OHD 分子遗传学基础

11β-OHD 是由 *CYP11B1* 基因突变引起的，近年来已有超过 148 例突变类型被报道[7]，包括错义突变、无义突变、缺失、插入、剪切、复杂重排等，大多数突变集中在外显子 2、6、7、8 上。*CYP11B1* 基因位于常染色体 8q24.3（OMIM#202010），具有 9 个外显子，编码 503 个氨基酸。与 *CYP11B1* 基因高度同源的 *CYP11B2* 基因位于其上游约 40 kb，两者在编码区和非编码区分别具有 95%及 90%的同源性，内含子 5 是差异最大的区域。*CYP11B1* 编码 11β-羟化酶，在肾上腺束状带中高水平表达，在 ACTH 的调控下催化 11-去氧皮质醇转化为皮质醇，亦可在肾上腺球状带中促进 DOC 向皮质酮的催化转化，但不能将皮质酮转化为醛固酮。此外，因为球状带中缺乏皮质醇合成路径中所需 17α-羟化酶，故而皮质醇的合成限于肾上腺束状带中[8]。而 *CYP11B2* 编码醛固酮合成酶，只在肾上腺球状带有微量表达，具有 11β-羟化酶、18-羟化酶、18-氧化酶三种酶活性，在血管紧张素Ⅱ及钾离子调控下催化 DOC 转化为醛固酮。

3　11β-OHD 临床表现

根据酶活性的丧失程度及临床表现的严重程度，11β-OHD 分为经典型和非经典型。

3.1　11β-OHD 经典型

男性化和高血压是 11β-OHD 突出的临床表现。女性患者在宫内受到过多胎儿肾上腺雄激素的影响，出生时外生殖器即可表现为不同程度的男性化，但内生殖器结构是正常的。临床上依据 Prader 分级从Ⅰ～Ⅵ级对男性化程度进行评分，然而女性男性化的程度与雄激素水平并不相关[6]。而男性患者主要表现为阴茎增大，多在儿童期或成年早期被发现，未经治疗的男性可能会发生青春期男性乳房发育或者睾丸肾上腺残余肿瘤[5]。而由于雄激素分泌过多，不论是女性或者男性患者，均表现为生长加速、骨骺过早闭合和成年后矮身材。

高血压是区分 21-羟化酶缺陷症（21-hydroxylase deficiency，21-OHD）与 11β-OHD 的重要特征，既往报道有 2/3 的 11β-OHD 患者表现出高血压[5]，但最近的研究表明高血压的发生率为 42.3%～59.0%[6,9]，且高血压的严重程度与 DOC 水平并不相关[6]，大多患者在儿童或者青春期时被发现。高血压和男性化程度的相关性不大，有的女性患者男性化程度很重，血压却是正常的，而有的男性化程度很轻，血压可能很高[10]。长期的高血压可能导致左心室肥厚、视网膜病变、高血压肾病、脑血管意外等并发症[5,10-12]。但是早期诊断及治疗可以逆转由 11β-OHD 引起的高血压导致的心肌病和心力衰竭[13]。

由于 DOC 的累积，一般认为 11β-OHD 不会产生失盐表现，但已有新生儿期失盐的报道，这是因为婴儿期肾脏对 DOC 不敏感，少部分患儿会出现失盐症状[14]，这与 21-OHD 难以鉴别，但与 21-OHD 不同的是，11β-OHD 肾素活性是降低的。部分患者会出现低血钾，与盐皮质激素前体物质累积相关。已有青少年时期出现低钾性周期性麻痹的报道[15-16]。因此，11β-OHD 应作为有高血压和低钾血症、低钾性周期性麻痹患者的鉴别诊断[17]。

3.2　11β-OHD 非经典型

非经典型患者由于酶部分缺乏通常出生时外生殖器正常，但在青春期或成人时可表现出雄激素过多症状，如轻度男性化、多毛、痤疮、月经不规则，类似多囊卵巢综合征等[2,18]，因此常常被误诊为 21-OHD。且非经典型患者血压通常正常或在正常高值[19]。

4　11β-OHD 诊断与鉴别诊断

4.1　经典型 11β-OHD

除上述临床表现外，在实验室检查方面，经典型 11β-OHD 通常可以检测到 11-去氧皮质醇、DOC、17-羟孕酮等中间代谢产物升高，目前国际上通常采用质谱法测定血或尿中类固醇代谢途径的中间产物来帮助诊断 11β-OHD，特别是 11-去氧皮质醇及 DOC 的测定，若 11-去氧皮质醇和 DOC 的浓度超过正常值则可考虑诊断经典型 11β-OHD，然而这不是国内常规测量项目[20]。

4.2　嵌合体型 11β-OHD

由于 *CYP11B1* 和 *CYP11B2* 高度同源，在减数分裂过程中发生不均等等位基因交换可以形成 *CYP11B2/CYP11B1* 嵌合体，含有 *CYP11B2* 启动子和 *CYP11B1* 编码序列，受 *CYP11B2* 启动子调控，即受血管紧张素Ⅱ和钾离子调控在肾上腺球状带中表达，而不受 ACTH 调控，不在束状带中表达，从而引起皮质醇缺乏导致 11β-OHD[21]。*CYP11B2/CYP11B1* 嵌合体临床表现与由 *CYP11B1* 突变引起的经典型 11β-OHD 临床表现没有显著差别，有报道称嵌合体引起更严重的缺陷[22]。有研究表明，*CYP11B2* 外显子 5 和 6 对于编码醛固酮合成酶特别重要，若嵌合体缺乏 *CYP11B2* 外显子 5 和 6，其转录翻译的酶可能缺乏醛固酮合成酶活性，若嵌合基因为纯合

缺失,可能导致 11β-OHD 和醛固酮合成酶缺陷症同时存在[8],已有关于这两种缺陷同时存在的报道[22]。因此,若 *CYP11B2/CYP11B1* 嵌合体含有 *CYP11B2* 外显子 5 或 6,那么它可能正常合成醛固酮,但是由于皮质醇合成路径受阻,DOC 的累积抑制了肾素-血管紧张素-醛固酮系统,肾素活性降低,从而受血管紧张素Ⅱ调控的 *CYP11B2/CYP11B1* 表达减少导致醛固酮合成减少。与 2/3 的 11β-OHD 患有高血压相比,目前已报道的 9 例嵌合体都具有高血压,见表 1[7-8,21-25]。这 9 例患者临床表现与经典型 11β-OHD 没有显著差别,都表现为女性男性化、两性性早熟、高血压、低血钾等,但由于目前报道的嵌合体太少,嵌合体转录翻译的 11β-羟化酶活性是否更低、临床表现是否更严重还需要进一步的功能研究及病例累积才能确定。另外,体外功能试验表明,*CYP11B2/CYP11B1* 嵌合体具有 11β-羟化酶活性,可将 11-去氧皮质醇转化为皮质醇,然而这与观察到的患者临床表现不符,可能与下面几种原因相关:(1)受 *CYP11B2* 启动子调控的 *CYP11B2/CYP11B1* 嵌合体不在肾上腺束状带中表达从而导致皮质醇缺乏;(2)因为醛固酮合成酶在球状带中低表达,而 11β-羟化酶在束状带中高表达,所以受醛固酮合成酶启动子调控的 *CYP11B2/CYP11B1* 嵌合体所表达的 11β-羟化酶数量比原本受 *CYP11B1* 启动子调控时要少;(3)肾上腺物质循环是向心型的,即从球状带到束状带再到肾上腺髓质,只有少量束状带产生的 11-去氧皮质醇可能到达表达 *CYP11B2/CYP11B1* 的球状带,因此球状带缺乏合成皮质醇的底物 11-去氧皮质醇从而导致皮质醇缺乏。因此,肾上腺皮质内空间表达的变化、表达水平的变化以及从受 ACTH 调控到受血管紧张素Ⅱ和钾离子调控的变化导致皮质醇水平足够低从而引起 CAH[21]。

4.3　糖皮质激素可治疗性醛固酮增多症

与之相对应的,*CYP11B1* 和 *CYP11B2* 在减数分裂过程中不均等等位基因交换形成的另一种嵌合体 *CYP11B1/CYP11B2*,会导致一种常染色体显性遗传病,被称为糖皮质激素可治疗性醛固酮增多症(ghcocorticoid-remediable aldostemnism,GRA),同样具有高血压、低肾素活性、甚至低血钾等特征,也需要与 11β-OHD 相鉴别,见表 2。正常情况下,醛固酮合成酶只在肾上腺球状带中表达,但 *CYP11B1/CYP11B2* 嵌合体含有 *CYP11B1* 启动子和 *CYP11B2* 编码序列,受 *CYP11B1* 启动子调控,即受 ACTH 调控在肾上腺束状带中表达,而不受肾素-血管紧张素-醛固酮系统调节,它的转录翻译产物具有将 DOC 合成醛固酮的能力,故而 GRA 患者的醛固酮是升高的。且与 11β-OHD 不同的是,GRA 患者皮质醇是正常的,没有肾上腺功能减退和雄激素分泌过多的临床表现。但由于 *CYP11B1/CYP11B2* 嵌合体受 ACTH 调控,所以它可以用糖皮质激素治疗,对于高血压控制不理想的患者,应增加一种额外的降压药,如螺内酯、阿米洛利或者钙通道阻滞剂作为单一或联合用药。

表 1　9 例 *CYP11B2/CYP11B1* 嵌合体基因患者基因型与血压

序号	基因型	血压/mm Hg
例 1[7]	*CYP11B2* exon1-6/*CYP11B1* exon7-9	143/106
	CYP11B1 p. L340P	
例 2[23]	*CYP11B2* exon1-6/*CYP11B1* exon7-9	160/100
	CYP11B2 exon1-6/*CYP11B1* exon7-9	
例 3[23]	*CYP11B2* exon1-6/*CYP11B1* exon7-9	160/100
	CYP11B2 exon1-6/*CYP11B1* exon7-9	
例 4[8]	*CYP11B2* exon1-6/*CYP11B1* exon7-9	120/80
	CYP11B2 exon1-6/*CYP11B1* exon7-9	
例 5[23]	*CYP11B2* exon1-6/*CYP11B1* exon7-9	140/100
	CYP11B1 p. W56X	
例 6[21]	*CYP11B2* exon1-4/*CYP11B1* exon5-9	160~170/80~90
	CYP11B1 IVS3+16G>T	
例 7[22]	*CYP11B2* exon1-3/*CYP11B1* exon4-9	150/90
	CYP11B2 exon1-3/*CYP11B1* exon4-9	
例 8[24]	*CYP11B2* exon1-3/*CYP11B1* exon4-9	125/80
	CYP11B1 p. G314R	
例 9[25]	*CYP11B2* exon1-2/*CYP11B1* exon3-9	轻度高血压
	CYP11B1 A306V	

表 2　11β-OHD 和 GRA 的区别

疾病	遗传方式	基因型	表达部位	调控因子	临床表现
11β-OHD	常染色体隐性遗传	*CYP11B1*	束状带,球状带	ACTH	经典型和非经典型
		CYP11B2/CYP11B1	球状带	血管紧张素Ⅱ和钾离子	经典型
GRA	常染色体显性遗传	*CYP11B1/CYP11B2*	束状带	ACTH	高血压,肾素降低,醛固酮升高,血钾降低或正常

4.4　21-OHD

在临床上,高血压是区分 21-OHD 与 11β-OHD 的重要特征,然而只有部分 11β-OHD 被发现有高血压,此外,肾素活性也是两者的区别,11β-OHD 肾素活性是降低的,而 21-OHD 的肾素活性是增高的。但非经典型 21-OHD 与非经典型 11β-OHD 的临床表现相似,都有肾上腺功能过度或高雄激素血症的表现,如轻度男性化、多毛、痤疮、月经不规则等,二者通常难以鉴别,需行 ACTH 兴奋试验帮助诊断,非经典型 21-OHD 行 ACTH 兴奋试验主要是 17 羟孕酮(17-OHP)增高,而非经典型 11β-OHD 主要是前体物质 11-去氧皮质醇和 DOC 的增加。目前关于非经典型 11β-OHD 尚缺乏明确的生化诊断标准,某些研究中以 ACTH 刺激后的 11-去氧皮质醇超过对照组第 95 百分数的 3 倍为标准来诊断非经典型 11β-OHD[26]。

11β-OHD 患者临床表现多样,且突变类型众多,故而基因检测仍然是诊断 11β-OHD 的重要手段,且嵌合体筛选和 *CYP11B1* 突变类型筛选应该同时进行[7],特别是当 11β-OHD 患者 *CYP11B1* 基因扩增失败时,*CYP11B2/*

CYP11B1 嵌合基因筛选尤为重要,可以设计与 *CYP11B2* 互补的正向引物和与 *CYP11B1* 互补的反向引物来扩增嵌合体[23]。

5 11β-OHD 治疗

糖皮质激素替代治疗是治疗 11β-OHD 的有效方法,儿童首选氢化可的松。治疗目的是在替代皮质醇的同时减少肾上腺雄激素及类固醇激素前体物质的产生,保证患者正常的线性生长及青春发育,并保护潜在的生育能力。由于雄激素过多,在两性患者中都可以出现周围性性早熟,当骨龄 11~12 岁时促发下丘脑-垂体-性腺轴,出现中枢性性早熟的患者,需要使用促性腺激素释放激素类似物治疗[27]。使用生长激素可以改善包括 11β-OHD 在内的 CAH 患者的身高[28]。对于高血压控制不理想的患者,应增加一种额外的降压药,如螺内酯、阿米洛利或者钙通道阻滞剂作为单一或联合用药[18]。然而在这些患者中,肾素-血管紧张素系统被抑制,血管紧张素转化酶抑制剂及血管紧张素受体Ⅱ阻滞剂应避免。在长期的随访过程中,应监测患儿的激素水平、生长发育、性发育情况,避免出现糖皮质激素过量导致的库欣综合征。除上述药物治疗外,女性男性化患者还需行外生殖器矫正术,然而目前可用的指南中,手术干预的时机并不明确,在青少年时期可能需要额外的手术或阴道扩张。如果诊断延迟,是否行手术治疗改变性别就成了一个难题,这牵涉到许多伦理问题。

6 11β-OHD 的生育能力

与 11β-OHD 生育能力及长期预后相关的报道很少,有研究报道 221 例 21-OHD 男性患者的生育能力受损,由此推断 11β-OHD 男性患者的生育能力可能也受损[29],11β-OHD 的男性患者大部分被报道患有无精子症,可能与心理社会因素、睾丸肾上腺残余肿瘤等有关[30]。关于女性患者的生育能力报道也有限,但可以从现有的 21-OHD 女性患者生育数据中推断出一定结果,与对照组相比,21-OHD 患者患妊娠期糖尿病及紧急或选择剖宫产的发生率更高[29]。

7 产前诊断与治疗

女性外生殖器男性化在胎儿时期已经发生,因此产前诊断是必要的,但关于产前治疗尚存争议。地塞米松可用于产前治疗,在孕妇妊娠第 9 周前服用,在妊娠第 9~11 周行绒毛膜取样或孕中期行羊水穿刺行产前诊断,直到确定胎儿性别为男性或者 DNA 分析显示是杂合子或者未受影响的女性胎儿,可停止治疗[29]。

综上所述,11β-OHD 是一种罕见的常染色体隐性遗传疾病,具有多种突变类型及临床表型,是 CAH 的少见类型,早期诊断和早期治疗有利于改善长期预后。目前关于 11β-OHD 基因型和临床表型之间的关系仍需进一步的研究。

参考文献:

[1] WHITE P C, DUPONT J, NEW M I, et al. A mutation in *CYP11B1* (Arg-448 → His) associated with steroid 11β-hydroxylase deficiency in Jews of Moroccan origin [J]. Clin Invest, 1991, 87(5): 1664-1667.

[2] BULSARI K, FALHAMMAR H. Clinical perspectives in congenital adrenal hyperplasia due to 11β-hydroxylase deficiency [J]. Endocrine, 2017, 55(1): 19-36.

[3] EL-MAOUCHE D, ARLT W, MERKE D P. Congenital adrenal hyperplasia [J]. Lancet, 2017, 390(10108): 2194-2210.

[4] GIDLÖF S, FALHAMMAR H, THILÉN A, et al. One hundred years of congenital adrenal hyperplasia in Sweden: a retrospective, population-based cohort study [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2013, 1(1): 35-42.

[5] RÖSLER A, LEIBERMAN E, COHEN T. High frequency of congenital adrenal hyperplasia (classic 11 beta-hydroxylase deficiency) among Jews from Morocco [J]. Am J Med Genet, 1992, 42(6): 827-834.

[6] KHATTAB A, HAIDER S, KUMAR A, et al. Clinical, genetic, and structural basis of congenital adrenal hyperplasia due to 11β-hydroxylase deficiency [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114(10): E1933-E1940.

[7] DUAN L, SHEN R F, SONG L Y, et al. A novel chimeric *CYP11B2/CYP11B1* combined with a new p. L340P *CYP11B1* mutation in a patient with 11OHD: case report [J]. BMC Endocr Disord, 2018, 18(1): 23.

[8] PORTRAT S, MULATERO P, CURNOW K M, et al. Deletion hybrid genes, due to unequal crossing over between *CYP11B1* (11 beta-hydroxylase) and *CYP11B2* (aldosterone synthase) cause steroid 11beta-hydroxylase deficiency and congenital adrenal hyperplasia [J]. Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(7): 3197-201.

[9] KANDEMIR N, YILMAZ D Y, GONC E N, et al. Novel and prevalent *CYP11B1* gene mutations in Turkish patients with 11-β hydroxylase deficiency [J]. Steroid Biochem Mol Biol, 2017, 165(Pt A): 57-63.

[10] RÖSLER A, LEIBERMAN E, SACK J, et al. Clinical variability of congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency [J]. Horm Res, 1982, 16(3): 133-141.

[11] CHABRE O, PORTRAT-DOYEN S, CHAFFANJON P, et al. Bilateral laparoscopic adrenalectomy for congenital adrenal hyperplasia with severe hypertension, resulting from two novel mutations in splice donor sites of *CYP11B1* [J]. Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(11): 4060-4068.

[12] NORTH A S. 11 beta-hydroxylase deficiency and other syndromes of mineralocorticoid excess as a rare cause of endocrine hypertension [J]. Hormone and metabolic research, 2012, 44(12): 867-878.

[13] ALQAHTANI M A, SHATI A A, ZOU M, et al. A novel mutation in the *CYP11B1* gene causes steroid 11β-hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia with reversible cardiomyopathy [J]. Int J Endocrinol, 2015(35): 595164.

[14] ZADIK Z, KAHANA L, KAUFMAN H, et al. Salt-loss in hypertensive form of congenital adrenal hyperplasia 11-β-hydroxylase deficiency [J]. Clin Endocrinol Metab, 1984: 58(2): 384-387

[15] JOHN M, MENON S K, SHAH N S, et al. Congenital adrenal hyperplasia 11 beta-hydroxylase deficiency: two cases managed with bilateral adrenalectomy [J]. Singapore medical journal, 2009, 50(2): e68.
[16] SATHYA A, GANESAN R, KUMAR A. Congenital adrenal hyperplasia masquerading as periodic paralysis in an adolescent girl [J]. Singapore medical journal, 2012, 53(7): e148-e149.
[17] FALHAMMAR H, MARJA T, CALISSENDORFF J. Thyrotoxic periodic paralysis: clinical and molecular aspects [J]. Endocrine, 2013, 43(2): 274-284.
[18] SPEISER P W, WHITE P C. Congenital adrenal hyperplasia [J]. N Engl J Med, 2003, 349(8): 776-788.
[19] PARAJES S, LOIDI L, REISCH N, et al. Functional consequences of seven novel mutations in the *CYP11B1* gene: four mutations associated with nonclassic and three mutations causing classic 11{beta}-hydroxylase deficiency [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(2): 779-788.
[20] WANG X J, NIE M, LU L, et al. Identification of seven novel *CYP11B1* gene mutations in Chinese patients with 11β-hydroxylase deficiency [J]. Steroids, 2015, 100: 11-16.
[21] HAMPF M, DAO N T, HOAN N T, et al. Unequal crossing-over between aldosterone synthase and 11 beta-hydroxylase genes causes congenital adrenal hyperplasia [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(9): 4445-4452.
[22] EZQUIETA B, LUZURIAGA C. Neonatal salt-wasting and 11β-hydroxylase deficiency in a child carrying a homozygous deletion hybrid *CYP11B2* (aldosterone synthase)-*CYP11B1* (11 β-hydroxylase) [J]. Clinical genetics, 2004, 66(3): 229-235.
[23] XU L L, XIA W B, WU X Y, et al. Chimeric *CYP11B2/CYP11B1* causing 11 β-hydroxylase deficiency in Chinese patients with congenital adrenal hyperplasia [J]. Steroids, 2015, 101: 51-55.
[24] KURIBAYASHI I, NOMOTO S, MASSA G, et al. Steroid 11-beta-hydroxylase deficiency caused by compound heterozygosity for a novel mutation, p. G314R, in one *CYP11B1* allele, and a chimeric *CYP11B2/CYP11B1* in the other allele [J]. Horm. Res, 2005, 63(6): 284-293.
[25] MENABÒ S, BOCCASSINI S, GAMBINERI A, et al. Improving the diagnosis of 11 β-hydroxylase deficiency using home-made MLPA probes: identification of a novel chimeric *CYP11B2/CYP11B1* gene in a Sicilian patient [J]. Endocrinol invest, 2016, 39(3): 291-295.
[26] KELEŞTIMUR F, AHIN Y, AYATA D, et al. The prevalence of non-classic adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency among hirsute women in a Turkish population [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1996, 45(4): 381-384.
[27] NIMKARN S, NEW M I. Steroid 11 beta-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia [J]. Trends Endocrinol Metab, 2008, 19(3): 96-99.
[28] QUINTOS J B, VOGIATZI M G, HARBISON M D, et al. Growth hormone therapy alone or in combination with gonadotropin-releasing hormone analog therapy to improve the height deficit in children with congenital adrenal hyperplasia [J]. Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(4): 1511-1517.
[29] FALHAMMAR H, FRISÉN L, NORRBY C, et al. Reduced frequency of biological and increased frequency of adopted children in males with 21-hydroxylase deficiency: a Swedish population-based national cohort study [J]. Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(11): 4191-4199.
[30] FALHAMMAR H. Non-functioning adrenal incidentalomas caused by 21-hydroxylase deficiency or carrier status [J]. Endocrine, 2014, 47(1): 308-314.

（编辑：曾敏莉）
（收稿日期：2020-02-28　修回日期：2020-04-12）

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.11.014

· 综述 ·

婴儿痉挛的治疗进展

黎林　综述，胡越　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]R748　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2022)11-0054-06

Progress in the Treatment of Infantile Spasms

Li Lin, Hu Yue (*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*)

婴儿痉挛(infantile spasms,IS)是婴儿时期最常见的癫痫综合征[1]。大多数患儿在 1 岁内起病，高峰年龄为 4~7 月龄。既往文献报道发病率约为 0.2‰~0.5‰[2]。早期诊断和成功的早期治疗有助于患儿痉挛发作的终

作者简介：黎林(1991.09-)，女，大学本科，住院医师，主要从事儿童神经系统疾病研究，E-mail：1334880622@qq.com。