

## · 综述 ·

17 $\alpha$ -羟化酶缺陷症诊治研究进展马婧<sup>1</sup> 杜雅丽<sup>2</sup> 权金星<sup>1</sup><sup>1</sup>甘肃省人民医院内分泌代谢科,兰州 730000; <sup>2</sup>华中科技大学同济医学院附属协和医院眼科,武汉 430000

通信作者:权金星,Email:quanxt@sina.com

马婧,杜雅丽为共同第一作者

**【摘要】** 17 $\alpha$ -羟化酶缺陷症(17OHD)是由编码 17 $\alpha$ -羟化酶(P450c17酶)的CYP17A1基因突变所致肾上腺皮质激素和性激素合成障碍的一种罕见常染色体隐性遗传病。高血压、低钾血症、性发育异常等为其主要表现,由于该疾病临床表现复杂多样,患者早期症状不典型,临床上误诊率和漏诊率高。结合目前最新的研究证据,介绍17OHD的流行病学、病因和发病机制、临床表现、诊断和鉴别诊断、治疗和预后,可加深对该疾病的认识,从而更好的指导临床工作。

**【关键词】** 17 $\alpha$ -羟化酶缺陷症;先天性肾上腺皮质增生症;高血压;低钾血症

**基金项目:**国家自然科学基金(81860091)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200201-02001

**Research progress of diagnosis and treatment of 17 $\alpha$ -hydroxylase deficiency** Ma Jing<sup>1</sup>, Du Yali<sup>2</sup>, Quan Jinxing<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Department of Endocrinology and Metabolism, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

Corresponding author: Quan Jinxing, Email:quanxt@sina.com

Ma Jing and Du Yali contributed equally to this article

**【Abstract】** 17 $\alpha$ -hydroxylase deficiency (17OHD) is a rare autosomal recessive disease of adrenocortical hormone and sex hormone synthesis disorder caused by mutation of CYP17A1 gene encoding 17 $\alpha$ -hydroxylase (P450c17 enzyme). The disease characterized by hypertension, hypokalemia and disorders of sex development. Due to complicated manifestation and untypical early symptom, the misdiagnosis rate and missed diagnosis rate are high. According to the latest research evidence, the epidemiology, etiology and pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and differential diagnosis, treatment and prognosis of 17OHD are introduced, which aims to better guide clinical work through the profound understanding of 17OHD.

**【Key words】** 17 $\alpha$ -hydroxylase deficiency; Congenital adrenal hyperplasia; Hypertension; Hypokalemia

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81860091)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200201-02001

先天性肾上腺皮质增生症(CAH)是一组由肾上腺皮质类固醇合成通路各阶段催化酶的缺陷,引起以皮质类固醇合成障碍为主的常染色体隐性遗传性疾病<sup>[1]</sup>。21-羟化酶缺陷症(21OHD)是最常见的类型,占 90% ~ 95%<sup>[2]</sup>。17 $\alpha$ -羟化酶缺陷症(17OHD)是由于CYP17A1基因突变所致的罕见CAH,该病早期无典型的临床表现,患者常以高血压、低钾血症及性发育异常就诊,88%的患者直至青春期才被确诊<sup>[3]</sup>,临床上漏诊率和误诊率高<sup>[4]</sup>。

## 1 流行病学

17OHD的全球发病率大约为1:50 000,约占CAH病例的1%<sup>[5]</sup>。不同地区的发病率因种族和地理位置而异,17OHD在巴西<sup>[6]</sup>、中国<sup>[7]</sup>是第二常见的CAH。Biglieri等<sup>[8]</sup>于1966年首次对该疾病进行报道。目前全球约有240余例17OHD个案被报道<sup>[5]</sup>。

## 2 病因和发病机制

17OHD是CYP17A1基因突变所致的罕见常染

染色体隐性遗传病,该基因位于 10q24.3,包含 8 个外显子和 7 个内含子,表达于肾上腺和性腺<sup>[9]</sup>。CYP17A1 基因编码形成的 P450c17 酶负责催化肾上腺类固醇激素的合成,同时具有 17 $\alpha$ -羟化酶/17,20 裂解酶活性:其中 17 $\alpha$ -羟化酶能够将孕烯醇酮和孕酮转化为 17 $\alpha$ -羟孕烯醇酮和 17 $\alpha$ -羟孕酮,17,20 裂解酶可使 17,20 位碳链裂解,形成雌激素前体即去氢表雄酮和雄烯二酮(图 1)。17OHD 患者因 CYP17A1 基因突变导致部分或全部 P450c17 酶活性丧失,引起皮质醇和性激素合成障碍<sup>[10]</sup>。进而反馈性地刺激下丘脑和垂体分泌大量的促肾上腺皮质激素(ACTH)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH),引起肾上腺皮质增生并通过非 17 $\alpha$ -羟基化途径刺激 11-去氧皮质酮(DOC)的过量产生,其作为醛固酮的前体物质具有强大的盐皮质激素活性,使得机体出现高血压、低钾血症、血浆肾素活性抑制,17,20-裂解酶活性的丧失会阻止性类固醇的合成,导致性幼稚。研究发现,17OHD 患者体内皮质酮水平可高达正常值的 50~100 倍,而 DOC 水平可达正常人的 1 000 倍<sup>[11]</sup>。高水平皮质酮可弥补皮质醇的不足,因此 17OHD 患者往往不会出现糖皮质激素不足,甚至肾上腺危象,疾病早期难以被识别,临床上易漏诊<sup>[12]</sup>。而去氢表雄酮、睾酮及雌激素等合成障碍会出现性发育异常。关于 CYP17A1 的基因型和表型之间的关系尚不清楚,截至目前超过 100 种 CYP17A1 基因突变被报道,包括点突变、小的插入或缺失、剪切位点的改变及少数大范围的缺失<sup>[13]</sup>。研究发现,R96W、R347H/C 和 F417C 是西方国家较为常见的突变类型,W406R 和 R362C 突变在巴西地区流行更为广泛,p. H373L 突变在亚洲人群中更为常见<sup>[14]</sup>。17OHD 是我国第二常见的 CAH,我国突变类型以缺失突变+替代突变的复合类型为主,其中 p. Y329fs 和 D487\_F489 是我国最常见的突变类型,超过 80% 的患者都是因这两种突变所引起的。研究也发现,p. Y329fs、D487\_F489 具有“祖先效应”,即携带致病基因的杂合子祖先,由于近亲结婚使纯合子频率增高,进而使疾病发病率增加,其中 p. Y329fs 突变最初于 2003 年由 Hahm 等发现,随后便在中国广泛报道。国内外报道第 6、8 号外显子是基因突变的高发区,在临床工作中对拟诊患者可作为首选检测。

### 3 临床表现

17OHD 患者的临床表现复杂多样,无论是 46,XX 还是 46,XY 患者均为女性表型,高血压、四肢无力通常是这种疾病的早期信号,大约 90% 的患者

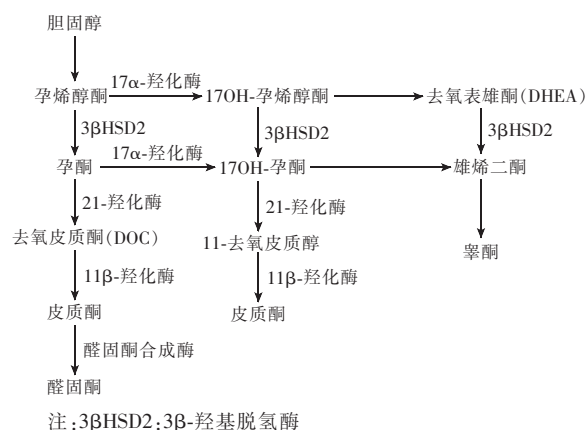


图 1 肾上腺皮质激素生物合成通路

都会出现高血压和(或)低钾血症,但是仍有 10%~15% 的患者血压正常<sup>[15-17]</sup>。根据酶失活的程度将 17OHD 分为<sup>[18]</sup>:(1)完全型:完全型 17OHD 患者因 17 $\alpha$ -羟化酶和 17,20 裂解酶活性完全丧失,皮质醇和性激素合成受阻,ACTH 分泌代偿性升高导致 DOC 等有盐皮质激素作用的前体物质累积,因此患者常会出现高血压、反复低血钾。此外,性类固醇可诱导骨骺闭合延迟,因此骨龄常常落后于正常同龄人;促性腺激素的长期升高而雌激素缺乏,发生卵巢囊肿和囊肿破裂等。一般无明显糖皮质激素缺乏症状,罕见肾上腺危象发生。染色体为 46,XX 的患者特点为原发性闭经、第二性征缺如、性器官幼稚,其他还可包括卵巢囊肿和囊肿破裂;染色体为 46,XY 的患者特点为异位(腹腔或腹股沟等)发育不良的睾丸、外观呈女性幼稚型或假两性畸形、阴道盲端。(2)部分型:极少数 17OHD 患者因 17 $\alpha$ -羟化酶/17,20 裂解酶活性部分丧失,因此保留了部分雌激素和雄激素功能,高血压、低钾血症的程度较完全型轻;46,XX 患者可出现不同程度的第二性征发育,46,XY 的患者可有轻度阳痿。

### 4 诊断及鉴别诊断

17OHD 因早期症状不典型,且发病率低,早期诊断具有一定困难,据统计约 88% 的病例直到青春期甚至更晚才得到确诊<sup>[3]</sup>。诊断主要依据特征性的临床表现、类固醇成分分析及 ACTH 兴奋试验。具体参照中华医学会第十一次全国内分泌学学术会议确定的诊断标准(2012 年 8 月)<sup>[19]</sup>:(1)完全型 17 $\alpha$ -羟化酶/17,20 裂解酶联合缺陷症:患者为女性表型且伴有第二性征缺乏、原发性闭经、高血压、低钾血症等表现,皮质醇水平低于参考值,ACTH 水平反馈性增高;性激素(雌二醇、睾酮)明显低于参考值而促性腺激素(LH、FSH)水平升高可诊断。(2)部分型 17 $\alpha$ -羟化酶/17,20 裂解酶联合缺陷症:根据

患者外生殖器存在假两性畸形或有自发的青春期第二性征发育及月经,或血压和血钾水平正常,结合体内可检测出  $17\alpha$ -羟化酶,并且对 ACTH 兴奋试验有反应可予以诊断。对于所有高血压、低钾血症并伴有性发育异常同时影像学发现肾上腺皮质增生,X 线提示骨龄落后、骨质疏松的患者要引起临床医生的高度重视,怀疑 17OHD,必要时行基因检测。同时需与原发醛固酮增多症、Turner 综合征、P450-氧化还原酶缺乏症 (PORD) 以及  $17\beta$ -羟类固醇脱氢酶 3 型 ( $17\beta$ -HSD3) 缺陷症等鉴别<sup>[20]</sup>。原发性醛固酮增多症患者的典型表现为高血压伴低血钾,影像学 CT 检查常表现为单侧肾上腺腺瘤,无性腺发育异常。Turner 综合征患者常身材矮小、特殊体征,且伴有淋巴水肿、心脏畸形等表现,根据患者染色体核型可予以鉴别。PORD 可导致以合并 CYP21A2 和 CYP17A1 缺陷为特征的 PORD,是 CAH 的一种罕见亚型。PORD 以出生时两性畸形、性激素合成障碍和特征性骨骼畸形为独特表现,临床表现多样。46,XX 胎儿可出现阴蒂肥大等畸形,青春期因性激素合成障碍造成生殖器不发育或发育不良,46,XY 患儿出生时由于睾酮不足,表现为小阴茎或尿道下裂,部分患儿存在隐睾,除了激素分泌紊乱,多数 PORD 患者伴有不同程度骨骼畸形,主要包括颅面部畸形,可与 17OHD 相鉴别<sup>[21]</sup>。其中 PORD 新生儿常伴有与之相关的骨骼缺陷,称为 Antley-Bixler 综合征<sup>[22]</sup>。 $17\beta$ -HSD3 缺陷症是由于  $17\beta$ -HSD3 缺乏或不足所致的罕见常染色体隐性遗传疾病, $17\beta$ -HSD3 可在睾丸组织将雄烯二酮催化成睾酮,该酶的缺陷会导致睾酮水平低下,46,XX 个体表型基本正常,46,XY 患者常表现为不同程度男性化不全,假两性畸形或完全为女性表型,可伴有阴蒂肥大、阴囊融合或阴道盲端,实验室检查雄烯二酮水平升高和低水平睾酮,绒毛膜促性腺激素兴奋试验有助于诊断<sup>[23]</sup>。

## 5 治疗和预后

激素替代是 17OHD 最主要的治疗方案,由于治疗周期较长,治疗过程中应严密监测患者激素水平、离子水平及生长发育情况。糖皮质激素可抑制 ACTH 和促肾上腺皮质激素释放激素,进而抑制盐皮质激素的分泌,使患者血压降低,血钾升高。糖皮质激素以小剂量为主,目前常用的药物包括地塞米松、强的松和氢化可的松。研究发现,0.5 ~ 1.5 mg 的地塞米松可以纠正高血压、低钾血症等盐皮质激素相关症状<sup>[24]</sup>。针对儿童和青少年患者常选择氢化可的松<sup>[1]</sup>。成年患者一般选择中、长效糖皮质激素

素,但是长期的激素替代可能会发生骨质疏松等不良反应,可根据患者骨代谢指标及骨密度水平补充钙剂。大多数患者规律使用糖皮质激素治疗后,血压、血钾恢复正常,部分患者单用糖皮质激素血压控制不佳,需加用盐皮质激素受体拮抗剂等辅助治疗,以阻断盐皮质激素对心、肾等靶器官的毒性反应,减少靶器官的损害<sup>[25]</sup>。50 ~ 200 mg/d 的螺内酯 1 ~ 2 次给药为最理想的治疗方案,但男性患者会出现勃起功能障碍和乳房发育等不良反应,选择性盐皮质激素受体拮抗剂依普利酮因不良反应少,可作为男性患者的治疗选择。研究显示,每天 1 ~ 2 次 10 mg 氢化可的松联合 50 mg 螺内酯治疗,血压和血钾水平可恢复正常且不会导致肾上腺轴的抑制和肾上腺危象的发生,钙通道阻滞剂如 2.5 ~ 10 mg 氨氯地平可辅助控制血压,但其存在外周水肿的不良反应。然而,对于治疗晚、依从性差或未规律治疗的患者,可能会出现长期血压控制差导致的一系列心、肾、眼等器官的并发症,或脑出血、脑梗死以及低钾血症诱发心律失常甚至危及生命,严重影响患者预后及生活质量。

近年来有研究提出,使用泵持续皮下注射氢化可的松 (CSHI) 可降低药物剂量及其不良反应。与口服激素对比,CSHI 是一种安全且耐受良好的皮质醇替代疗法,可有效地模拟传统疗法控制不佳的 17OHD 患者生理性皮质醇分泌,目前关于 CSHI 疗法的长期效益尚需更多证据支持<sup>[26]</sup>。此外,由于确诊为 17OHD 的患者大多处在青春期并存在性发育异常,应根据患者的外阴特点、年龄、自我性别认知度、心理及家庭社会等因素给予个体化雌激素替代治疗、雄激素补充及外科手术干预,同时予以及时有效的心理疏导,帮助患者重建信心,以达到心理和生理的康复。46,XX 患者几乎无生育可能,可用雌孕激素替代疗法诱导人工月经周期,必要时可考虑辅助受孕。46,XY 患者常于 12 ~ 13 岁予以低剂量雄激素补充,常见如庚酸睾酮或丙酸睾酮,促进其第二性征的发育及骨骼成熟。此外,46,XY 患者应常规给予手术干预切除双侧睾丸以防恶变。由于 17OHD 是一种单基因遗传病,干细胞和组织工程技术也可能为该疾病的治疗提供新的突破<sup>[27]</sup>。

综上所述,17OHD 是由 CYP17A1 基因突变所致的 CAH,患者常常以高血压、低钾血症、性发育异常为临床特征,因临床罕见且表现复杂,漏诊率和误诊率高。临床上对于出现高血压、低钾血症及第二性征未发育的患者,应积极进行激素测定、染色体核型

分析等检查,必要时行基因测序以帮助诊断,对于确诊为17OHD的患者应及时予以激素替代治疗。临床医师应不断提高对该病的认知,早期诊断,及时治疗,加强多学科协作,从生理和心理多方面综合干预,提高患者生活质量,改善预后。

### 参 考 文 献

- [1] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢病学组. 先天性肾上腺皮质增生症 21-羟化酶缺陷诊治共识[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(8):569-576. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.08.003.
- [2] El-Maouche D, Arlt W, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia[J]. Lancet, 2017, 390(10108):2194-2210. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31431-9.
- [3] Hinz L, Pacaud D, Kline G. Congenital adrenal hyperplasia causing hypertension: an illustrative review[J]. J Hum Hypertens, 2018, 32(2):150-157. DOI:10.1038/s41371-017-0002-5.
- [4] Fontenele R, Costa-Santos M, Kater CE. 17 $\alpha$ -hydroxylase deficiency is an underdiagnosed disease: high frequency of misdiagnoses in a large cohort of brazilian patients[J]. Endocr Pract, 2018, 24(2):170-178. DOI:10.4158/EP171987. OR.
- [5] Espinosa-Herrera F, Espín E, Tito-Álvarez AM, et al. A report of congenital adrenal hyperplasia due to 17 $\alpha$ -hydroxylase deficiency in two 46,XX sisters[J]. Gynecol Endocrinol, 2020, 36(1):24-29. DOI:10.1080/09513590.2019.1650342.
- [6] Costa-Santos M, Kater CE, Auchus RJ, et al. Two prevalent CYP17 mutations and genotype-phenotype correlations in 24 Brazilian patients with 17-hydroxylase deficiency[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(1):49-60. DOI:10.1210/jc.2003-031021.
- [7] Zhang MN, Sun SY, Liu YL, et al. New, recurrent, and prevalent mutations: clinical and molecular characterization of 26 Chinese patients with 17 $\alpha$ -hydroxylase/17, 20-lyase deficiency[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2015, 150:11-16. DOI:10.1016/j.jsmb.2015.02.007.
- [8] Biglieri EG, Herron MA, Brust N. 17-hydroxylation deficiency in man[J]. J Clin Invest, 1966, 45(12):1946-1954. DOI:10.1172/JCI105499.
- [9] Laura H, Daniele P, Kline G. Congenital adrenal hyperplasia causing hypertension: an illustrative review[J]. J Hum Hypertens, 2018, 32(2):150-157. DOI:10.1038/s41371-017-0002-5.
- [10] Lam CW, Arlt W, Chan CK, et al. Mutation of proline 409 to arginine in the meander region of cytochrome p450c17 causes severe 17  $\alpha$ -hydroxylase deficiency[J]. Mol Genet Metab, 2001, 72(3):254-259. DOI:10.1006/mgme.2000.3134.
- [11] Aydin Z, Ozturk S, Gursu M, et al. Male pseudohermaphroditism as a cause of secondary hypertension: a case report[J]. Endocrine, 2010, 38(1):100-103. DOI:10.1007/s12020-010-9357-x.
- [12] 王彬, 宋康兴, 冯丽洁, 等. 17 $\alpha$ -羟化酶缺陷症的早期诊断与干预[J]. 中国全科医学, 2013, 16(23):2738-2739. DOI:10.3969/j.issn.1007-9572.2013.23.022.
- [13] Kardelen AD, Toksoy G, Baş F, et al. A rare cause of congenital adrenal hyperplasia: clinical and genetic findings and follow-up characteristics of six patients with 17-hydroxylase deficiency including two novel mutations[J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2018, 10(3):206-215. DOI:10.4274/jcrpe.0032.
- [14] Han B, Xue LQ, Fan MX, et al. Clinical and molecular manifestation of fifteen 17OHD patients: a novel mutation and a founder effect[J]. Endocrine, 2016, 53(3):784-790. DOI:10.1007/s12020-016-0957-y.
- [15] Miller WL. Mechanisms in endocrinology: rare defects in adrenal steroidogenesis[J]. Eur J Endocrinol, 2018, 179(3):R125-R141. DOI:10.1530/EJE-18-0279.
- [16] Wang YP, Li J, Li JX, et al. Three novel CYP17A1 gene mutations (A82D, R125X, and C442R) found in combined 17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20-lyase deficiency[J]. Metabolism, 2011, 60(10):1386-1391. DOI:10.1016/j.metabol.2011.03.008.
- [17] Kota SK, Modi K, Jha R, et al. 17- $\alpha$ -Hydroxylase deficiency: an unusual case with primary amenorrhea and hypertension[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2011, 15(2):127-129. DOI:10.4103/2230-8210.81945.
- [18] Wu CM, Fan SS, Qian YY, et al. 17 $\alpha$ -hydroxylase/17, 20-lyase deficiency: clinical and molecular characterization of eight Chinese patients[J]. Endocr Pract, 2017, 23(5):576-582. DOI:10.4158/EP161610. OR.
- [19] 赵芳玉. 17 $\alpha$ -羟化酶缺陷症的临床研究进展[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(12):1391-1394. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2018.12.024.
- [20] Rubtsov P, Nizhnik A, Dedov I, et al. Partial deficiency of 17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20-lyase caused by a novel missense mutation in the canonical cytochrome heme-interacting motif[J]. Eur J Endocrinol, 2015, 172(5):K19-K25. DOI:10.1530/EJE-14-0834.
- [21] 詹瑛, 程璐, 熊梦华. 细胞色素 P450 氧化还原酶基因突变致罕见先天性肾上腺皮质增生症一例[J]. 中华围产医学杂志, 2018, 21(12):825-829. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-9408.2018.12.007.
- [22] 解敏, 王红英, 陈临琪, 等. Antley-Bixler 综合征的临床研究进展[J]. 中华医学遗传学杂志, 2018, 35(2):280-283. DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2018.02.031.
- [23] 杜培培, 刘彦玲, 刘飞, 等. 17 $\beta$ -羟类固醇脱氢酶 3 型缺陷症一例[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(8):604-606. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.08.012.
- [24] 魏红玲, 鲁珊, 王新利, 等. 以严重高血压就诊的 17 $\alpha$ -羟化酶缺乏症[J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(8):675-679. DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2018.08.014.
- [25] Auchus RJ. Steroid 17-hydroxylase and 17,20-lyase deficiencies, genetic and pharmacologic[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2017, 165:71-78. DOI:10.1016/j.jsmb.2016.02.002.
- [26] Nella AA, Mallappa A, Perritt AF, et al. A phase 2 study of continuous subcutaneous hydrocortisone infusion in adults with congenital adrenal hyperplasia[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(12):4690-4698. DOI:10.1210/jc.2016-1916.
- [27] Ruiz-Babot G, Hadjimetriou I, King PJ, et al. New directions for the treatment of adrenal insufficiency[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2015, 6(70):1-8. DOI:10.3389/fendo.2015.00070.

(收稿日期:2020-02-01)

(本文编辑:刘欣)