

## · 述评 ·

## 先天性肾上腺皮质增生症的全生命周期临床管理

乔婧婷<sup>1</sup> 刘铭<sup>1</sup> 王保平<sup>1</sup> 姜丽红<sup>2</sup><sup>1</sup>天津医科大学总医院内分泌代谢科, 天津 300052; <sup>2</sup>天津医科大学总医院儿科, 天津 300052

通信作者: 刘铭, Email: mingliu@tmu.edu.cn; 姜丽红, Email: jianglihong73@126.com

乔婧婷, 刘铭为共同第一作者

**基金项目:**天津市教委科研项目(2021KJ209); 国家自然科学基金青年项目(82200892); 天津市医学重点学科(专科)建设项目

**Clinical management of congenital adrenal hyperplasia Across the life course** Qiao Jingting<sup>1</sup>, Liu Ming<sup>1</sup>, Wang Baoping<sup>1</sup>, Jiang Lihong<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Department of Endocrinology and Metabolism, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China; <sup>2</sup>Department of Pediatric, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Liu Ming, Email: mingliu@tmu.edu.cn; Jiang Lihong, Email: jianglihong73@126.com

Qiao Jingting and Liu Ming are co-first authors

**Fund program:** Tianjin Municipal Education Commission Project (2021KJ209); National Natural Science Foundation of China (82200892); Tianjin Key Medical Discipline (Specialty) Construction Project  
DOI: 10.3760/ema.j.cn121383-20230804-08010

先天性肾上腺皮质增生症(congenital adrenal hyperplasia, CAH)是肾上腺皮质激素合成途径中的酶先天缺陷,导致肾上腺皮质激素合成不足,继发下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)和垂体促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)代偿性分泌增加,导致肾上腺皮质增生和性腺发育异常的一组疾病,属常染色体隐性遗传病。CAH 临床表现取决于酶的阻断部位及酶活性缺失程度;大部分患者有不同程度的肾上腺皮质功能不全和性腺发育异常;伴或不伴水盐代谢紊乱与高血压。

CAH 临床表现异质性大,发病年龄不一,其管理贯穿整个生命周期。生命周期不同阶段的患者需求不同,因此制定以患者为中心的全生命周期临床管理至关重要,需要多学科,包括儿科、内分泌科、妇产科、心理科等多学科联合管理,才能达到提高患者生存质量,改善患者生长、发育、婚育及延长寿命的需求。

## 1 CAH 基因分型、临床表现及诊疗现状

目前报道的有 7 种基因突变可引起 CAH,其中 5 种编码合成皮质激素的生物合成酶,包括 21-羟化酶(CYP21)、11 $\beta$ -羟化酶(CYP11B1)、17 $\alpha$ -羟化酶/17,20 裂解酶(CYP17)、胆固醇侧链断裂酶(CYP11A1)和 II 型 3 $\beta$ -羟类固醇脱氢酶(HSD3B2);1 种编码类固醇激素生成急性调节蛋白(StAR);另外一种编码细胞色素 P450 氧化还原酶(POR)。*POR* 基因突变可累及类固醇激素合成途径中多种酶,包括 CYP17、CYP21、CYP11B1 和芳香化酶(CYP19)。CAH 的临床分型包括 21-羟化酶缺乏症(21-OHD)、11 $\beta$ -羟化酶缺乏症(11 $\beta$ -OHD)、3 $\beta$ -羟类固醇脱氢酶缺乏症(3 $\beta$ -HSD)、17 $\alpha$ -羟化酶缺乏症(17 $\alpha$ -OHD)、类脂性肾上腺增生症(包括 StAR 缺陷症和 CYP11A1 缺乏症)和 POR 缺陷症(PORD)。21-OHD 和 11 $\beta$ -OHD 往往导致女性男性化、月经紊乱或不孕;男孩同性性早熟等。其余 4 种类型还具有性腺和肾上腺性激素的产生障碍,男性

由于胎儿期睾丸间质细胞产生睾酮的缺陷而出现不同程度的性分化异常,而女性不出现男性化或出现较 21-OHD 和 11 $\beta$ -OHD 患者轻得多的男性化。PORD 还会出现类 Antley-Bixler 综合征(主要特征包括颅骨前突、面部中部发育不全及前臂旋后异常、细长指等)。

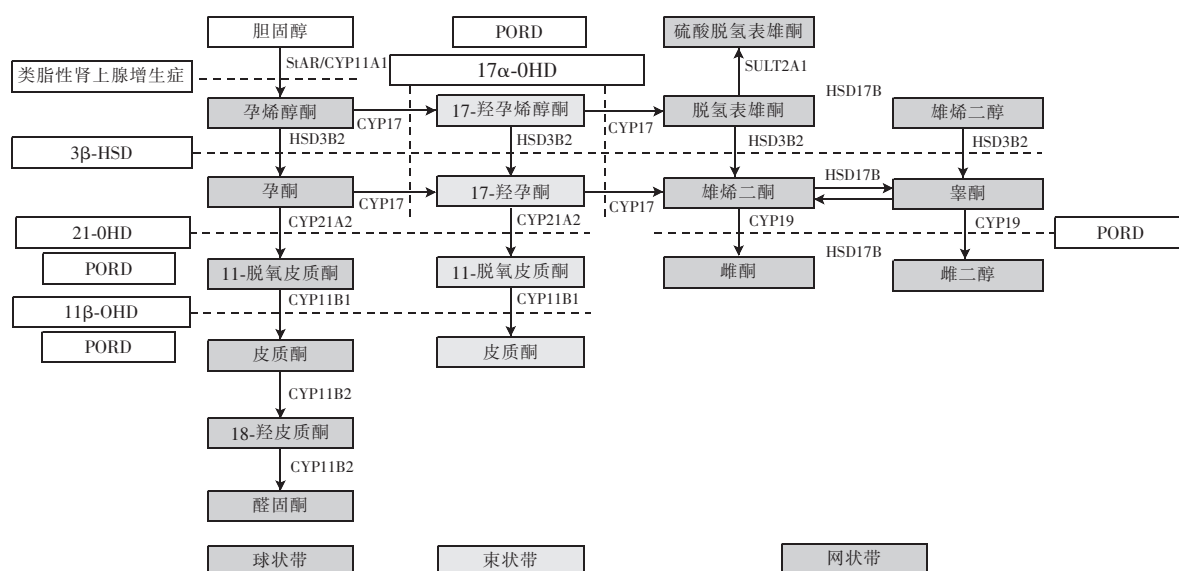
21-OHD 是 CAH 最常见的类型,约占 CAH 的 95%~99%,由编码 CYP21 的 *CYP21A2* 基因突变所致<sup>[1]</sup>,损害 11-脱氧皮质醇和脱氧皮质酮(DOC)的合成,导致皮质醇和醛固酮分泌不足,17-羟孕酮(17-OHP)和孕酮(P)积聚(图 1),产生高雄激素血症。

根据 CYP21 活性缺乏程度不同,21-OHD 分为两大类型:(1)经典型:按醛固酮缺乏程度又分为失盐型(约占 75%)和单纯男性化型(约占 25%)。(2)非经典型。其中,失盐型是最严重的 21-OHD 类型,酶的活性通常小于 1%,导致醛固酮和皮质醇合成绝对不足和雄激素过多。患儿出生 1~4 周出现严重低血糖、低钠血症、脱水和高钾血症等肾上腺危象表现<sup>[2]</sup>,女性可有外生殖器男性化。单纯男性化型的酶活性在 2%~11%,能合成充足的醛固酮,故主要为雄激素过多的临床表现。女性患者出生时即有外生殖器男性化,2~3 岁可出现阴毛、腋毛等。男性患者出生时可无症状,生后 6 个月以后

出现外周性性早熟征象,逐渐出现体格发育过快,骨龄超前,并可出现继发性性腺功能减退和睾丸肾上腺残余瘤(TART),从而出现生精障碍。患者如诊治不及时或治疗不充分可出现双侧肾上腺增生或结节样增生。非经典型,酶活性在 20%~50%,仅出现较轻的高雄激素血症。成年女性主要为卵巢功能障碍(月经紊乱和卵巢多囊样改变)和高雄激素血症相关临床表现。

2023 年《21 羟化酶缺陷导致的先天性肾上腺皮质增生症的实验室诊断共识》指出对于以下人群需行相关检查:新生儿筛查发现 17-OHP 升高;有失盐和生长迟缓的表现;性早熟或性腺发育不良;儿童期提前生长加速,骨龄超前,预测成年终身高矮小;ACTH 激发试验提示睾酮、17-OHP 和 21-DOC 水平异常升高;具有以下临床表现的女性:女性男性化;多囊卵巢综合征;不孕、反复流产、月经周期异常和具有不育、肾上腺增生、TART 的男性。检测项目包括血 ACTH、皮质醇、17-OHP、雄烯二酮、P、睾酮、肾素、电解质、血气分析、染色体核型分析和基因检测<sup>[3]</sup>。

目前,CAH 主要治疗方式是糖皮质激素(GC)和盐皮质激素的替代治疗。目的为预防及控制肾上腺危象,同时抑制 ACTH 进而降低雄激素。几种口服 GC 制剂均可用于 CAH,包括短效(氢化可的



注:3 $\beta$ -HSD:3 $\beta$ -羟类固醇脱氢酶缺乏症;21-OHD:21-羟化酶缺乏症;11 $\beta$ -OHD:11 $\beta$ -羟化酶缺乏症;PORD:细胞色素 P450 氧化还原酶缺陷症;StAR:类固醇生成急性调节蛋白;CYP11A1:胆固醇侧链断裂酶;CYP17:17 $\alpha$ -羟化酶/17,20 裂解酶;HSD3B2:II 型 3 $\beta$ -羟类固醇脱氢酶;17 $\alpha$ -OHD:17 $\alpha$ -羟化酶缺乏症;CYP11B1:11 $\beta$ -羟化酶;SULT2A1:磺基转移酶;CYP19:芳香化酶;CYP21A2:21-羟化酶;HSD17B:17 $\beta$ -羟类固醇脱氢酶

图 1 肾上腺皮质激素合成途径及不同类型 CAH 的影响部位

松, HC), 中效(强的松, 强的松龙)和长效制剂(地塞米松)。HC 因其与体内皮质醇结构相同, 对生长板的影响最小而被推荐用于新生儿、婴儿、儿童和青少年期 GC 的替代治疗<sup>[4]</sup>。成年患者应选择强的松、强的松龙或地塞米松, 但目前无头对头研究比较各种 GC 治疗方案的优劣。每日 HC 06:00 时 39%、12:00 时 22%、18:00 时 17% 和 24:00 时 22% 的给药方案更接近皮质醇的昼夜节律以更好的降低 ACTH 水平<sup>[5]</sup>。近年来 HC 泵已逐步应用于临床, 可更好地模拟 GC 的生理性分泌模式, 使患儿的生化指标和生活质量更好地改善。反昼夜节律 GC 治疗是指在睡前服用一次较大剂量半衰期较长的 GC(如强的松龙或地塞米松)以更好地降低清晨 ACTH<sup>[6]</sup>, 但不推荐应用于儿童和青少年。经典型和单纯男性化型患者, 尤其在新生儿期及婴儿早期, 均需要同时给予盐皮质激素替代治疗。目前常用药物为 9- $\alpha$  氟氢可的松(FC)。

## 2 不同生命周期 CAH 的临床管理

CAH 管理包括产前诊断、新生儿筛查、婴儿期肾上腺危象的预防和处理、儿童期为保证正常线性生长的治疗、青春期为保证正常青春发育和远期生殖能力的处理、远期代谢合并症的预防和监控、心理和生活质量的干预, 几乎贯穿整个生命周期。

**2.1 胎儿期** 目前对于侵入性产前诊断和对罹患 21-OHD 的女性胎儿进行产前治疗在医学伦理学上一直备受争议。如有必要, 可于孕 9~14 周取绒毛膜或孕 16~20 周取羊水或孕 18 周之后经皮脐血管穿刺取血进行胎儿基因分析。产前治疗需评估疗效、孕母安全和胎儿安全性, 如有必要, 孕妇应选择可以通过胎盘的地塞米松<sup>[7]</sup>, 有研究建议从妊娠第 9 周开始治疗, 以有效避免女性胎儿的高雄激素血症和随后的胚胎发育异常。地塞米松通常以  $20 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 最高可达  $1.5 \text{ mg/d}$ <sup>[8-9]</sup>。此外, 也有学者认为应将地塞米松剂量降至  $7.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ <sup>[10]</sup>。

**2.2 新生儿及婴幼儿期** 新生儿或婴幼儿经典型(尤其失盐型)患儿开始 HC 剂量可偏大, 每日  $25 \sim 50 \text{ mg/m}^2$ , 临床症状好转、电解质正常后则尽快减少剂量至维持量; 婴儿期维持剂量为每日  $8 \sim 12 \text{ mg/m}^2$ ; 甚至  $6 \sim 8 \text{ mg/m}^2$ 。一般 HC 每日总量平均分 3 次(每 8 h)口服, 或可根据患者疗效, 适当调整早上或睡前剂量。

失盐型及部分有隐性失盐的单纯男性化患儿, 尤其在新生儿期及婴儿早期, 均需及时补充盐皮质激素。FC  $0.1 \sim 0.2 \text{ mg/d}$ , 分 2 次口服, 电解质水平正常后减至维持量为  $0.05 \sim 0.1 \text{ mg/d}$ 。此外, 失盐型患儿在婴儿期需额外补充氯化钠  $1 \sim 2 \text{ g/d}$ , 而出生后 8~12 月常无需单独补充<sup>[11]</sup>。

对于出现急性肾上腺皮质功能危象的患儿, 首先纠正脱水及电解质紊乱, 失盐型患儿多为轻、中度脱水, 严重脱水可在前 2 h 内静滴 5% 葡萄糖生理盐水  $20 \text{ ml/kg}$  扩容, 之后根据脱水纠正情况适当补液纠正。对低血钠、高血钾患儿可先给予静脉补钠, 补钠量( $\text{mmol/L}$ )按  $(135 - \text{测得值}) \times 0.6 \text{ kg}$  体重计算, 前 8~12 h 给予总量的一半, 余半量放入维持量中补给; 尽快给予 FC 口服, 电解质正常后可停止静脉补钠。如血钾严重增高, 给予 10% 葡萄糖及胰岛素( $4 \sim 5 \text{ g}$  葡萄糖 +  $1 \text{ U}$  胰岛素)静脉滴注或口服降钾树脂。其次, 静脉输注大剂量的 HC, 每日  $50 \sim 100 \text{ mg/m}^2$ , 分 2 次, 电解质及血气正常后, 改为口服 HC, 约 2 周左右减量至维持量。对外生殖器明显男性化的女婴, 应尽早就诊泌尿外科进行评估, 及时行外科手术。

患儿随访频率取决于年龄: 小于 3 月, 每 2 周至 1 个月 1 次; 3 月到 2 岁, 每 3 月 1 次; 大于 2 岁, 每 3~6 个月 1 次。随访的内容包括: 生长指标、骨龄及实验室指标: 基础 17-OHP、雄烯二酮、睾酮、电解质; 应用 FC 者监测肾素水平(1 年 1 次)。同时, 定期评估激素副作用, 以最低药物剂量达到良好的代谢控制, 避免或减少药物副作用, 改善成年终身高。

**2.3 儿童及青春期** 如果 HC 替代治疗剂量不足, 雄激素水平较高, 可能出现生长加速、生长板过早融合, 导致终身高变矮; 若剂量过大, 可能会导致药物性生长停滞、肥胖、医源性库欣综合征。因此, 对于年轻患者, 在青春期使用最低有效剂量达到维持正常线性生长和保证正常青春发育和远期生殖能力的治疗目标。

根据 2016 年《先天性肾上腺皮质增生 21-羟化酶缺陷诊治共识(儿科)》, 对于未停止生长的儿童及青春期患者 HC 每日剂量  $10 \sim 15 \text{ mg/m}^2$ , 分 3~4 次口服。对于失盐型患者, FC  $0.05 \sim 0.2 \text{ mg/d}$ , 分 1~2 次口服, 根据患儿血压、血钠和血钾水平、血浆肾素水平调整剂量。如有失盐情况, 可以单独给予



一定量氯化钠<sup>[12]</sup>。对于非典型患者,无症状时不需要治疗,只有当其骨龄超前并影响终身高时,才会治疗。

2 岁起每年均需检查骨龄,若发现生长速度加速则需要调整剂量,6 岁起密切注意第二性征出现并且每半年检查骨龄。到达青春期后注意患者是否出现包括多毛、性早熟、女孩男性化、原发性闭经或异常子宫出血、身高异常等问题。如有必要,女性患者可使用口服避孕药 6~12 个月<sup>[13]</sup>。如果口服避孕药治疗失败,可加入抗雄激素制剂,例如螺内酯、氟他胺和非那雄胺。螺内酯治疗过程中应避免孕,另外在失盐型患者中相对禁用。患者若合并中枢性性早熟可考虑应用促性腺激素释放激素类似物治疗,以抑制下丘脑-垂体-性腺轴而改善终身高。但治疗开始时机较为重要,若骨龄超前明显,该治疗对于抑制生长速率无显著改善。

**2.4 成年期** 对于成年患者,HC 15~25 mg/d,分 2~3 次口服。为了减少服药频率,还可选择强的松 5~7.5 mg/d,分 2 次口服,或地塞米松 0.25~0.5 mg/d,每天一次。肾脏对盐皮质激素敏感性随年龄增加而增加,故从青春期过渡到成人期,需重新评估盐皮质激素代谢情况以明确是否应继续。失盐型患者,FC 0.05~0.2 mg/d,分 1~2 次口服。

成人治疗的目标主要是代谢合并症的预防,尚无最佳的生物标志物指导药物调整。对于成年患者,建议每年进行生化检测、血压、体重指数、骨密度和库欣综合征体征等相关检查。对于女性,需要定期监测雄烯二酮和睾酮等指标;对于男性而言,需实时监测促性腺激素、>8 岁应定期监测睾丸超声以及时发现 TART。雄烯二酮与睾酮的比值在性腺功能正常男性<0.5;而在 CAH 控制不佳的患者中比值>2.0<sup>[14]</sup>。患者还需定期进行骨密度和肾上腺 CT 检查。

## 2.5 围妊娠期

**2.5.1 孕前管理** 对于育龄患者的配偶及已生育患儿的夫妇进行 21-OHD 携带者筛查以评估孩子患病风险。对自然受孕者,孕前建议  $P < 2 \text{ nmol/L}$ <sup>[10]</sup>;对于自然受孕困难患者,可行体外受精-胚胎移植术,在胚胎植入周期,建议  $P < 1.43 \text{ nmol/L}$ <sup>[15]</sup>。应继续服用孕前剂量的 HC/强的松龙和 FC。

**2.5.2 妊娠期管理** 胎盘分泌 11 $\beta$ -羟基类固醇脱

氢酶 2 (11 $\beta$ -HSD2) 能催化皮质醇转化为无活性的可的松,使胎儿免受母体皮质醇的影响。HC 能被 11 $\beta$ -HSD2 代谢,对胎儿无影响,是妊娠期间首选的 GC。强的松龙不穿过胎盘屏障,也可以在妊娠期间使用。地塞米松因能通过胎盘、且不被 11 $\beta$ -HSD2 代谢,影响胎儿下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴 (HPA 轴) 发育,因此不推荐其应用于妊娠期<sup>[12]</sup>。除非胎儿已确诊 CAH,考虑行产前治疗时,可预防性应用地塞米松,但需要综合多方面因素权衡利弊后再使用。

在妊娠早期和中期大部分时间,HC 或强的松龙的替代剂量与孕前保持不变。若出现 GC 不足的症状或体征,可适当调整剂量,尤其是从妊娠的第 24 周开始,GC 可增加 20%~40%<sup>[16]</sup>。

大多数中心主要是监测血清雄烯二酮、17-OHP 和睾酮。17-OHP 和雄烯二酮在妊娠期有动态变化需使用妊娠期特定的参考区间进行评估。总睾酮在妊娠期间随性激素结合球蛋白合成增加而增加,故建议用游离睾酮作为监测指标。建议每 3 个月随访 1 次,维持雄烯二酮和睾酮水平在妊娠特定的参考范围。大多数情况下,患者妊娠期不需要增加 FC 用量或只需在妊娠晚期略微增加即可,监测血压和血清钾浓度。

**2.5.3 分娩期** 临产和分娩是主要的生理应激情况,需按照应激状态下的 GC 剂量进行补充。原发性肾上腺皮质功能减退症美国指南<sup>[16]</sup>建议在分娩开始时每 6 h 静脉或肌肉注射 HC 50 mg,24 h 内静脉给予 200 mg,并在产后逐渐递减至妊娠前剂量。

**2.5.4 哺乳期** 虽然 HC 和强的松龙都从母乳中排泄,但含量极低,因此婴儿从母乳中接触的可能性极小<sup>[17]</sup>。故建议接受 GC 替代治疗的母亲可以哺乳,可在每次哺乳后立即服药。

**2.6 特殊时期(手术、应激创伤等)** 对所有需 HC 治疗的患者,当出现发热(>38.5℃)、严重肠胃炎伴脱水、全麻手术和严重创伤等情况下,为预防肾上腺危象的发生,应根据患者实际情况,增加 HC 剂量为原剂量的 2~3 倍,危重者可增加至每日 50~100 mg/m<sup>2</sup><sup>[11]</sup>,分 4 次服用直至病愈。如不能口服可采取肌注或静脉注射,初始剂量:婴幼儿和学龄前儿童 25 mg,学龄儿童 50 mg,成年人 100 mg<sup>[18]</sup>。病愈后 1 周内逐步减量至原替代量。对需要手术患

者,可根据手术的大小调整静脉用药的时间和剂量,通常在术前 1~3 d 每日静脉滴注 HC 50 mg/m<sup>2</sup>,分 2 次;手术日可增加至 100 mg/m<sup>2</sup>;术后 1~2 d 可减至每日 50 mg/m<sup>2</sup>;之后根据患者情况快速减少剂量,并改为口服,术后数日至 1 周内减量至原维持剂量<sup>[19]</sup>。由于 HC 也可以结合盐皮质激素受体,因此应激时不需要增加 FC 的剂量。

### 3 结语

CAH 是一类临床较罕见、病因复杂、临床异质性非常高的终生性疾病。治疗的目的是替代生理需要量的糖皮质激素,恰当地抑制升高的 ACTH 和高雄激素血症,并尽可能恢复正常生长发育轨迹,达到理想终身高,改善和保障应激时、围产期和围手术期患者的健康和安全。早期筛查、明确病因、及时诊断、分期治疗并全生命周期的个体化针对性管理,尽可能满足患者在生命周期不同阶段的生命及生活需求,提高患者生活质量,延长生命。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Merke DP, Auchus RJ. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency [J]. N Engl J Med, 2020, 383 ( 13 ): 1248-1261. DOI: 10. 1056/NEJMra1909786.
- [2] Gau M, Konishi K, Takasawa K, et al. The progression of salt-wasting and the body weight change during the first 2 weeks of life in classical 21-hydroxylase deficiency patients [J]. Clin Endocrinol ( Oxf ), 2021, 94 ( 2 ): 229-236. DOI: 10. 1111/cen. 14347.
- [3] 中华医学会儿科分会罕见病学组,中国医师协会医学遗传医师分会,中国妇幼保健协会出生缺陷防止与分子遗传分会,等. 21 羟化酶缺陷导致的先天性肾上腺皮质增生症的实验室诊断共识 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2023, 40 ( 7 ): 769-780. DOI: 10. 3760/cma. j. cn511374-20230330-00178.
- [4] Bonfig W, Bechtold S, Schmidt H, et al. Reduced final height outcome in congenital adrenal hyperplasia under prednisone treatment: deceleration of growth velocity during puberty [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92 ( 5 ): 1635-1639. DOI: 10. 1210/jc. 2006-2109.
- [5] Melin J, Parra-Guillen ZP, Michelet R, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of hydrocortisone therapy in pediatric patients with congenital adrenal hyperplasia [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105 ( 3 ): dgaa071. DOI: 10. 1210/clinem/dgaa071.
- [6] Dubinski I, Bechtold Dalla-Pozza S, Bidlingmaier M, et al. Reverse circadian glucocorticoid treatment in prepubertal children with congenital adrenal hyperplasia [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2021, 34 ( 12 ): 1543-1548. DOI: 10. 1515/jpem-2021-0540.
- [7] Cera G, Locantore P, Novizio R, et al. Pregnancy and prenatal management of congenital adrenal hyperplasia [J]. J Clin Med, 2022, 11 ( 20 ): 6156. DOI: 10. 3390/jcm11206156.
- [8] Nowotny H, Neumann U, Tardy-Guidollet V, et al. Prenatal dexamethasone treatment for classic 21-hydroxylase deficiency in Europe [J]. Eur J Endocrinol, 2022, 186 ( 5 ): K17-K24. DOI: 10. 1530/EJE-21-0554.
- [9] Lajic S, Karlsson L, Nordenström A. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia: Long-Term effects of excess glucocorticoid exposure [J]. Horm Res Paediatr, 2018, 89 ( 5 ): 362-371. DOI: 10. 1159/000485100.
- [10] Stachanow V, Neumann U, Blankenstein O, et al. Rationale of a lower dexamethasone dose in prenatal congenital adrenal hyperplasia therapy based on pharmacokinetic modelling [J]. Eur J Endocrinol, 2021, 185 ( 3 ): 365-374. DOI: 10. 1530/EJE-21-0395.
- [11] Claahsen-van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, et al. Congenital adrenal hyperplasia-current insights in pathophysiology, diagnostics, and management [J]. Endocr Rev, 2022, 43 ( 1 ): 91-159. DOI: 10. 1210/endrev/bnab016.
- [12] Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103 ( 11 ): 4043-4088. DOI: 10. 1210/jc. 2018-01865.
- [13] Livadas S, Bothou C. Management of the female with non-classical congenital adrenal hyperplasia ( NCCAH ): a patient-oriented approach [J]. Front Endocrinol ( Lausanne ), 2019, 10: 366. DOI: 10. 3389/fendo. 2019. 00366.
- [14] Auchus RJ, Arlt W. Approach to the patient: the adult with congenital adrenal hyperplasia [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98 ( 7 ): 2645-2655. DOI: 10. 1210/jc. 2013-1440.
- [15] Jiang S, Kuang Y. The cycle characteristics and outcomes of infertile nonclassic 21-Hydroxylase deficiency patients undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization [J]. Horm Metab Res, 2019, 51 ( 5 ): 315-325. DOI: 10. 1055/a-0893-3122.
- [16] Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an endocrine society clinical practice guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101 ( 2 ): 364-389. DOI: 10. 1210/jc. 2015-1710.
- [17] Ryu RJ, Easterling TR, Caritis SN, et al. Prednisone pharmacokinetics during pregnancy and lactation [J]. J Clin Pharmacol, 2018, 58 ( 9 ): 1223-1232. DOI: 10. 1002/jcph. 1122.
- [18] Nowotny H, Ahmed SF, Bensing S, et al. Therapy options for adrenal insufficiency and recommendations for the management of adrenal crisis [J]. Endocrine, 2021, 71 ( 3 ): 586-594. DOI: 10. 1007/s12020-021-02649-6.
- [19] 李娟,王秀敏. 先天性肾上腺皮质增生症的诊治与管理 [J]. 中华全科医师杂志, 2023, 22 ( 6 ): 574-579. DOI: 10. 3760/cma. j. cn114798-20230216-00134.

( 收稿日期: 2023-08-04 )