

· 标准 · 方案 · 指南 ·

21-羟化酶缺乏症的临床管理指南(2026)

中华医学会罕见病分会

中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组

中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿遗传代谢病筛查学组

通信作者:顾学范,上海市儿科医学研究所,上海 200092,Email:gu_xuefan@163.com;

邱文娟,上海交通大学医学院附属新华医院儿内分泌遗传代谢科,上海 200092,Email:

qiuwenjuanxh@163.com

【摘要】 21-羟化酶缺乏症(21-OHD)是先天性肾上腺皮质增生症的最常见类型,占90%~95%。若治疗不规范,患者成年后可能面临身材矮小、代谢综合征、生育力下降及社会适应困难等问题。近年来,随着我国新生儿筛查工作的推广,21-OHD的早期诊断和规范化管理取得了显著进展,但不同地区的新生儿筛查覆盖率及诊疗方案存在差异,随访管理体系尚不完善,亟待建立基于循证医学的临床管理指南。本指南整合了最新发表的研究证据和专家意见,结合我国实际情况,从新生儿筛查、诊断、治疗与随访管理、并发症预防、特殊疾病状态处理等方面,提出了针对儿童、青少年和成人不同年龄段的管理策略。指南共形成14条推荐意见,旨在为临床医师及相关专业人员提供科学、实用的诊疗参考,实现21-OHD的规范化诊治,降低并发症发生率,改善患者的长期预后与生活质量。

基金项目:国家重点研发计划(2022YFC2703400);上海市卫生健康委员会科研项目(202340103);上海交通大学医学院附属新华医院学科攀登计划(XKPF2024B100)

实践指南注册:国际指南协作网(<https://guidelines.ebmportal.com/guidelines-clinical-management-congenital-adrenal-hyperplasia>)

Clinical management guideline for 21-hydroxylase deficiency(2026)

The Society of Rare Diseases, Chinese Medical Association; the Subspecialty Group of Endocrinology, Hereditary and Metabolic Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; Screening Group of Neonatal Genetic Metabolic Disease, Special Committee of Birth Defects Prevention and Control, Chinese Preventive Medical Association

Corresponding author: Gu Xuefan, Shanghai Institute of Pediatric Research, Shanghai 200092, China, Email: gu_xuefan@163.com; Qiu Wenjuan, Department of Pediatric Endocrinology and Genetic Metabolism, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China, Email: qiuwenjuanxh@163.com

先天性肾上腺皮质增生症(congenital adrenal hyperplasia, CAH)是我国首批罕见病目录中的疾病,由肾上腺皮质类固醇激素合成酶缺陷引起。其中,CYP21A2基因缺陷导致的21-羟化酶缺乏症(hydroxylase deficiency, OHD)最常见,占90%~

95%。21-OHD根据临床表现可分为经典型和非经典型,经典型又分为失盐(salt wasting, SW)型和单纯男性化(simple virilizing, SV)型。经典型的发病率为1/20 000~1/10 000。患者在新生儿期可因严重电解质紊乱及肾上腺危象而危及生命,儿童期可

DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20251204-01073

收稿日期 2025-12-04 本文编辑 苗时雨

引用本文:中华医学会罕见病分会,中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿遗传代谢病筛查学组. 21-羟化酶缺乏症的临床管理指南(2026)[J]. 中华儿科杂志, 2026, 64(6): 590-600. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20251204-01073.

中华医学会儿科学分会
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



出现性早熟,青少年及成年期可出现多囊卵巢综合征、睾丸肾上腺残余瘤等,部分非经典型可无临床症状。若治疗不规范可导致成年期身材矮小、代谢综合征、生育力下降及社会适应困难等问题^[1]。近年来,随着我国新生儿筛查的推广,21-OHD 规范化管理日益受到重视。然而,我国在 21-OHD 的诊疗实践中仍存在诸多挑战,部分地区新生儿筛查未覆盖、患者诊断延误、治疗不规范等问题依然突出。2018 年国际上发表了 21-OHD 的临床实践指南,近年国内外发表了多项新的临床研究证据,为进一步优化诊疗策略提供了循证医学依据^[2]。为此,本指南汇集了来自多个学术领域的专家,基于最新循证医学证据,共同制订了“21-羟化酶缺乏症的临床管理指南(2026)”(简称本指南),旨在推动 21-OHD 的规范化管理,降低并发症的发生率,改善患者长期预后和生活质量,从而建立规范的健康管理体系。

一、指南制订方法

本指南参考循证医学指南制订原则,遵循“中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版)”确立的规范化流程与方法论框架^[3],并整合指南研究与评价工具的科学评估标准及卫生保健实践指南报告条目的规范化报告要求。

1. 指南使用者和目标人群:主要适用于所有直接参与 21-OHD 新生儿筛查、诊治、预防及健康管理的医疗人员。目标应用人群为所有确诊或疑似 21-OHD 的患者。

2. 指南工作组与利益冲突管理:本指南工作组由临床专家与方法学专家共同组成。本指南由中华医学会罕见病分会、中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组、中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿遗传代谢病筛查学组参与制订。临床专家专业背景覆盖新生儿筛查、儿科与成人内分泌遗传代谢、小儿泌尿外科、医学遗传学、妇产科等多个领域。在立项初期对指南工作组成员进行利益冲突信息采集和评估,指南专家组成员经审核均不存在与本指南相关的利益冲突。

3. 临床问题的遴选和确定:指南工作组历时 2 年,通过 3 次问卷调研与 4 轮专家会议,对 21-OHD 临床管理中的关键问题进行了多轮征集与论证,最终确定了本指南拟解决的 14 个核心临床问题。

4. 证据检索、分级和推荐意见形成:指南的检索覆盖了 PubMed、Embase、Web of Science、

Cochrane Library、中国知网、万方和 CBM 数据库(建库至 2025 年 5 月)。检索词包括“先天性肾上腺皮质增生症”“21-羟化酶缺乏症”“新生儿筛查”“二级筛查”“诊断”“促肾上腺皮质激素激发试验”“CYP21A2 基因检测”“糖皮质激素”“氟氢可的松”“阴道成形术”“阴蒂短缩成形术”“睾丸肾上腺残余瘤”“congenital adrenal hyperplasia”“21-hydroxylase deficiency, newborn screening”“second tier screening”“diagnosis”“ACTH stimulation test”“CYP21A2 sequence analysis”“glucocorticoids”“fludrocortisone”“feminizing genitoplasty”“clitoroplasty”“testicular adrenal rest tumor”等。由指南专家组成员依据筛选标准确定纳入文献,提取研究信息。采用“牛津循证医学中心分级 2011 版”标准进行质量评价与分级:A 级对应高把握度(牛津 1 级),B 级对应中等把握度(牛津 2 级),C 级对应低把握度(牛津 3~4 级),D 级对应极低把握度(牛津 5 级)^[4]。推荐意见的形成综合考量了证据级别、利弊平衡、患者价值观及成本效益,依据 GRADE 指导原则将推荐强度分为“强推荐”和“条件性推荐(包括弱推荐)”两个等级,并通过德尔非法与专家会议达成共识(共识率>80%)。

5. 指南的传播、实施与更新:本指南将通过学术会议、专业期刊、数字化传播平台及专项培训项目等多渠道推广实施,并根据循证医学进展定期更新。

二、临床问题及推荐意见

临床问题 1:是否应采用 17-羟孕酮(17-hydroxyprogesterone, 17-OHP)进行 21-OHD 的新生儿筛查?针对不同胎龄新生儿推荐的 17-OHP 切值是多少?

推荐意见 1:推荐采用时间分辨荧光免疫法(dissociation-enhanced lanthanide fluoroimmunoassay, DELFIA)检测新生儿干血斑中 17-OHP 进行 21-OHD 的一级筛查,并根据胎龄调整 17-OHP 阳性切值(B 级,强推荐)。建议筛查实验室根据其采用的 17-OHP 检测方法,建立基于胎龄分层的 17-OHP 水平百分位数并以 $P_{99.5}$ 作为筛查切值,高于切值为 21-OHD 筛查阳性(B~C 级,条件性推荐)。

证据总结:健康婴儿出生时 17-OHP 水平通常较高,在生后数日内迅速下降,我国新生儿筛查足跟血采血时间为生后 2~7 d^[5]。临床多采用 DELFIA 或荧光酶联免疫法检测新生儿干血斑中 17-OHP 水平进行 21-OHD 一级筛查,可筛检出 SW



型及大部分 SV 型患者^[6-7]。一项纳入中国 785 万新生儿的荟萃分析显示, CAH 初筛阳性率为 0.60%, 阳性预测值 (positive predictive value, PPV) 为 0.72%^[8]。由于出生应激、肾上腺皮质功能尚未成熟等因素, 早产儿和低出生体重儿的血 17-OHP 水平常显著升高^[7], 依据胎龄或出生体重分层设定切值, 有助于提高筛查的 PPV。鉴于 17-OHP 水平与胎龄的相关性更为明确, 建议优先采用基于胎龄的切值标准^[2, 9-10]。不同国家和地区因筛查人群特点及检测平台不同, 17-OHP 切值存在较大差异^[7, 10-12]。国内广州地区采用全自动分析平台 DELFIA 法检测 48 592 例新生儿, 并以 $P_{99.5}$ 设定胎龄分层的 17-OHP 切值, 其中 <32、32~35、36 和 ≥37 周的切值分别为 60 nmol/L、35 nmol/L、19 nmol/L 和 14 nmol/L, 总 PPV 为 1.56%^[13]。此外, 日本东京都推荐足月儿 17-OHP 切值为 15 nmol/L, 早产儿为 60 nmol/L^[12]。根据 2024 年国家卫生健康委临床检验中心室间质评报告, 国内绝大多数筛查实验室采用 DELFIA 法检测干血斑 17-OHP 水平进行筛查, 因所用试剂盒及检测平台不同, 各实验室报告的切值范围为 10~30 nmol/L, 其中全自动分析平台采用切值多数集中于 11~15 nmol/L^[14]。

临床问题 2: 针对 21-OHD 一级筛查阳性的新生儿, 是否推荐采用液相色谱-串联质谱技术 (liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS) 进行二级筛查?

推荐意见 2: 推荐有条件的地区采用 LC-MS/MS 检测 21-OHD 一级筛查阳性原干血斑样本中的多种类固醇激素, 作为二级筛查策略, 以提高筛查的 PPV。建议纳入 17-OHP、21-脱氧皮质醇 (deoxycortisol, DF)、11-DF、雄烯二酮 (androstenedione, A4)、皮质醇及 (17-OHP+21-DF)/皮质醇、(17-OHP+A4)/皮质醇、11-DF/17-OHP 等指标 (B 级, 强推荐)。

证据总结: 使用传统免疫法检测类固醇激素可因抗体交叉反应等导致筛查假阳性, 造成大量不必要的召回^[2]。LC-MS/MS 技术具有高灵敏度和特异性, 可同时检测多种类固醇激素。2007 年 Janzen 等^[15]采用 LC-MS/MS 检测干血斑中 17-OHP、A4、皮质醇、21-DF、11-DF 及 (17-OHP+A4)/皮质醇、(17-OHP+21-DF)/皮质醇等指标, 结果显示, 以 17-OHP 及 (17-OHP+21-DF)/皮质醇升高为阳性标准, 灵敏度达 100%, 特异度为 98.1%。上海新华医院对 707 例初筛阳性样本进行 LC-MS/MS 二级筛查, 假阳性率降低了 89.1%^[16]。多项研究表明,

LC-MS/MS 二级筛查可将 PPV 从免疫荧光法的 0.5%~4.3% 提升至 17.0%~45.8%^[16-18], 有效减少不必要的召回。21-DF 由 17-OHP 经 11 β -羟化生成, 正常人中水平极低^[15], 多项研究显示其对 21-OHD 的诊断具有较高的灵敏度与特异度^[15, 17], 可作为独立的二级筛查指标。17-OHP 升高亦可见于 11 β -OHD、3 β -羟类固醇脱氢酶缺乏症及 P450 氧化还原酶缺乏症, 增加 11-DF 及 11-DF/17-OHP 有助于鉴别诊断^[16]。

临床问题 3: 对新生儿筛查阳性和临床疑似 21-OHD 的患者, 应进行哪些生化检测?

推荐意见 3: 建议由专科医师评估新生儿筛查阳性和临床疑似 21-OHD 患者, 根据病情严重程度选择性进行血 17-OHP、A4、孕酮、睾酮、皮质醇、促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、肾素、醛固酮、血钠、血钾等检测, 条件允许时尽量行 LC-MS/MS 类固醇激素谱检测 (B~C 级, 强推荐)。

证据总结: 类固醇激素谱检测是诊断 21-OHD 的重要依据^[19], 17-OHP 和 21-DF 是特异性较强的诊断指标。经典型患者常伴有 A4、睾酮、孕酮及 ACTH 水平升高, 皮质醇大部分降低, 也可正常。SW 型患者有低钠血症、高钾血症、肾素浓度升高、醛固酮降低或正常。部分 SV 型和非经典型患者皮质醇可在正常范围。21-OHD 患者肾上腺来源的雄激素升高, 灵敏度依次为 17-OHP、21-DF、A4 和睾酮, 其中 21-DF 与 17-OHP 相关性最佳, 诊断及治疗监测价值较高^[20]。A4 水平相对稳定, 与 17-OHP 亦具良好相关性。孕酮水平可升高, 但诊断的特异性有限^[21]。硫酸脱氢表雄酮 (dehydroepiandrosterone sulfate, DHEAS) 增高, 但灵敏度较低, 不建议作为诊断指标。LC-MS/MS 类固醇激素谱分析有助于 21-OHD 的诊断和鉴别诊断。Ye 等^[22]使用该方法结合 Logistic 回归模型可有效鉴别 11 β -OHD、17 α -羟化酶缺乏症和 21-OHD。本指南专家组推荐对疑似 21-OHD 患者, 在专科医师评估基础上, 进行相关激素及电解质的检测, 并在条件允许时采用 LC-MS/MS 分析类固醇激素谱, 以提高诊断和鉴别诊断能力。

临床问题 4: 什么情况下需进行标准 ACTH 激发试验? 使用国产 ACTH_[1-39] 开展 ACTH 激发试验时, 如何判断结果?

推荐意见 4: 对于疑似非经典型或部分 SV 型的 21-OHD 患者, 推荐采用标准 ACTH 激发试验进行



评估。在我国多采用标准 ACTH_[1-39] 激发试验 0 min 及激发后 60 min 采血, 建议参考 ACTH_[1-24] 激发后 60 min 17-OHP 的阳性切值 (>30 nmol/L) 作为初步判断依据。可同时检测皮质醇、A4、孕酮、DHEAS、21-DF、11-DF、11-DOC 和 17-羟孕烯醇酮等类固醇激素作为辅助诊断和鉴别诊断依据 (B~C 级, 条件性推荐)。

证据总结: 对于疑似非经典型或部分 SV 型的 21-OHD 患者, 推荐行标准 ACTH 激发试验进行诊断^[2]。部分 SV 型及非经典型患者的基础 17-OHP 和皮质醇水平可正常或轻度升高, 仅凭基础激素水平难以确诊, 因此需通过标准 ACTH 激发试验评估肾上腺皮质功能。国际常用方法为静脉注射 250 μg (25 U) 人促肾上腺皮质激素 (ACTH_[1-24]), 0~2 岁的患儿可减量至 125 μg^[2], 分别于 0 min 和 60 min 采血检测皮质醇、17-OHP、A4、孕酮、DHEAS 等类固醇激素, 以诊断 21-OHD 并鉴别其他 17-OHP 升高的疾病^[2]。LC-MS/MS 技术可同步检测多种类固醇激素, 尤其是 21-DF、11-DF 等指标难以通过常规方法准确定量或检测, 有助于提高诊断准确性^[23]。国际共识及国外多项研究提出, ACTH_[1-24] 激发后 60 min 17-OHP 诊断非经典型 21-OHD 的切值为 30 nmol/L^[2, 24]。标准 ACTH 激发试验的 ACTH 剂量远超生理剂量, 可最大程度刺激肾上腺皮质激素分泌, 对 17-OHP 水平可达到最大程度的刺激。国内尚无法获取 ACTH_[1-24], 临床实践中多采用动物脑垂体提取的 ACTH_[1-39] 作为替代。国外有文献报道使用 ACTH_[1-39] 代替 ACTH_[1-24] 进行激发试验用于诊断成人肾上腺皮质功能不全^[25]。国内研究亦表明 ACTH_[1-39] 可替代 ACTH_[1-24] 用于激发试验^[26], 提示 ACTH_[1-39] 也可达到最大程度刺激 17-OHP 水平的作用。因此, 建议参考 ACTH_[1-24] 激发试验的阳性切值 (>30 nmol/L) 作为初步参考。但需注意阳性切值存在局限性, 诊断需结合临床表现、其他生化指标以及基因检测综合分析, 同时还需要鉴别其他 17-OHP 升高的疾病。如激发试验结果低于切值但临床高度怀疑, 建议进一步行基因检测^[2]。

临床问题 5: 对疑似 21-OHD 的人群是否建议常规开展基因检测? 应采用何种方法进行检测?

推荐意见 5: 建议对疑似 21-OHD 患者常规进行 CYP21A2 基因检测。常规策略为 Sanger 测序联合多重连接探针扩增技术 (multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)。CAH 长读长测序技术克服了常规检测方法的局限

性, 条件允许时可优先选择 (B 级, 强推荐)。

证据总结: 部分 21-OHD 患者 (尤其非经典型) 的生化指标可正常, 需通过分析其致病基因 CYP21A2 明确诊断。大多数 21-OHD 存在明确的基因型-表型相关性, 基因检测不仅有助于确诊, 还可预测表型并指导治疗。CYP21A2 和与其高度同源的假基因 CYP21A1P 均位于 6p21.33, 两者分别与其邻近的真基因和假基因形成两个 RCCX 模块 (STK19-C4-CYP21-TNX)^[27]。CYP21A2 变异主要包括 2 类: 约 85% 是真假基因微交换所致的点变异等小片段变异或不等交换导致的大片段融合缺失变异, 15% 是其他罕见点变异^[28]。融合缺失变异的形成是由于减数分裂时姐妹染色体单体的错位及 RCCX 模块的不等交换, 进而形成带有融合基因且无功能的单 RCCX 模块。常见的单 RCCX 中的融合变异根据重组断裂点位置分为 CYP21A1P 和 CYP21A2 之间的融合缺失变异 (CYP21A1P/A2-CH-1 至 CH-9) 及 TNXA 和 TNXB 之间的融合变异 (TNXA/B CH-1 至 CH-3)^[7], 后者所致的临床表型也称为 CAH-X, 可能伴随类似于 Ehlers-Danlos 综合征的结缔组织病症状^[29]。21-OHD 的常规基因检测策略为 Sanger 测序联合 MLPA, 但存在以下局限性: Sanger 测序时扩增引物需要设计在真假基因差异的位点上, 但如果引物结合区域发生真假基因微交换或变异, 则会导致真基因脱扣或检测出假基因信号; MLPA 试剂盒仅针对 CYP21A2 外显子 1~7 设计, 且检测的是每个探针的信号, 点变异和真假基因融合导致的缺失和重复都会影响探针信号强度, 因此缺乏单条染色体水平的精准度^[30]。CAH 长读长测序技术可克服上述不足^[31], 可检测已知变异及拷贝数变异, 区分两个或多个变异的顺反式关系。上海新华医院和北京协和医院的研究 (共 1 701 例患者) 显示, CAH 长读长测序检出的融合缺失变异比例为 15.64%^[29, 32], 故本指南建议在条件允许时可将长读长测序作为优先考虑的基因检测策略。

临床问题 6: 21-OHD 患者的临床分型和 CYP21A2 基因型是否相关? 基因型和表型相关性对临床实践有何意义?

推荐意见 6: 多数 21-OHD 患者存在明确的基因型-表型相关性, 但在临床表现较轻的患者中相关性有所减弱。建议可根据基因型初步预测临床表型, 为个体化治疗和遗传咨询提供指导 (B~C 级, 强推荐)。

证据总结: CYP21A2 变异可导致 21-羟化酶活



性下降,根据残余酶活性分为严重型(0~1%)、中间型(2%~11%)和轻型(12%~50%)。大多数常见变异与临床表型的严重程度有良好相关性,常见 CYP21A2 基因变异的酶活性及表型对应关系见表 1^[30-31, 33-34]。某些变异会导致不同表型,例如 c.293-13C/A>G 变异多为 SW 型,部分为 SV 型。基因型对预测疾病严重程度、指导治疗及遗传咨询具有重要意义,严重型变异的基因型和表型相关性较强,而中间型和轻型变异中存在较大异质性^[33]。

临床问题 7: 不同年龄阶段的经典型 21-OHD 患者,推荐使用的糖皮质激素(glucocorticoid, GC)类型及剂量如何?

推荐意见 7: 推荐青春期及之前的经典型 21-OHD 患者首选氢化可的松(hydrocortisone, HC)治疗,具体推荐剂量见表 2,达到终身高及成年患者可选择中、长效 GC 单用或与 HC 联用(C 级,强烈推荐)。

证据总结: 经典型 21-OHD 患者的 GC 治疗目标是替代生理性皮质醇分泌不足,并有效抑制肾上腺源性雄激素过量生成,但治疗需在“抑制雄激素过量”与“避免 GC 过量影响生长及代谢风险”间取得平衡,既不能过量也不能不足。HC 因半衰期短、对生长影响小,是儿童的首选药物,但需每日 3~4 次给药^[2]。新生儿起病时常处于肾上腺危象状态,推荐 HC 起始剂量为 25~50 mg/(m²·d)^[35],危象控制后应尽快降至维持剂量 8~15 mg/(m²·d)^[6]。若 1 岁以内婴儿的 HC 剂量长期超过 20 mg/(m²·d),将导致身高标准差评分(standard deviation score, SDS)下降,影响终身高^[36]。婴幼儿推荐剂量为 10~15 mg/(m²·d)^[36]。青春期患儿皮质醇清除率升高,HC 需求相应增加,但剂量超过 17 mg/(m²·d)可能显著增加身材矮小的风险。一项针对 92 例经典型患者的分析显示,HC 剂量超过 17 mg/(m²·d)时身材矮小者占比超过 60%^[37]。另有研究显示,青春早期 GC 剂量与终身高呈负相关,剂量超过

20 mg/(m²·d)将显著降低身高 SDS^[38]。对于每日剂量的分配,尚无充足证据支持在晨起或夜间使用高剂量的给药方案^[39]。临床实践中,可根据皮质醇的昼夜生理节律进行替代^[40]。达到终身高的青少年或成年患者为改善治疗依从性和对肾上腺雄激素的控制,可选择中、长效 GC(如泼尼松或泼尼松龙、地塞米松)单用或与 HC 联用。表 2 中给出不同年龄段患者的优先推荐药物及常规推荐剂量,但仍需要根据患者的严重程度和随访指标进行个性化调整。长期使用 GC 需注意监测骨密度^[41]。妊娠期应避免使用可通过胎盘的地塞米松,以减少对胎儿的影响。

临床问题 8: 21-OHD 患者的氟氢可的松推荐剂量及调整依据是什么?

推荐意见 8: 推荐对 SW 型 21-OHD 患者使用氟氢可的松治疗,剂量范围为 0.05~0.20 mg/d。婴儿需额外补充氯化钠 1~2 g/d。剂量调整应基于平时血压的监测及定期血浆肾素浓度、血钠、血钾等指标综合评估,目标将肾素浓度控制在正常范围上限或轻度升高(B~D 级,强烈推荐)。

证据总结: SW 型患者因醛固酮合成障碍会出现低钠高钾血症、肾上腺危象、生长发育受限,甚至危及生命。人工合成的盐皮质激素氟氢可的松可促进钠重吸收和钾的排泄,抑制肾素-血管紧张素系统活性,间接减少 ACTH 分泌从而减少 GC 用量^[7]。研究显示,接受氟氢可的松治疗的 SW 型患者,其终身高优于未使用者^[42],故尽管缺乏高质量试验证据,仍强推荐 SW 型患者使用氟氢可的松。肾素水平正常或轻度增高的 SV 型患者常无需使用。6 月龄以内婴儿对盐皮质激素灵敏度较低,故需较高剂量氟氢可的松,起始剂量为 0.05~0.2 mg/d,分 1~2 次口服;由于母乳中钠含量较低需同时补充氯化钠 1~2 g/d^[43]。随着年龄增长对盐皮质激素的灵敏度逐渐提高,通常在 6 月龄后对氟氢可的松的需求下降,应根据平时血压和血浆肾素浓

表 1 CYP21A2 基因常见变异对应的 21-羟化酶活性及 21-羟化酶缺乏症患者的表型

影响程度	残留酶活性(%)	表型	常见变异(NM_000500.9)
严重型	0	SW	c. 332_339del; E6 Cluster: c. [710T>A、713T>A、719T>A]; c. 923dup; c. 955C>T; c. 1069C>T; CYP21A1P/A2-CH-6; CYP21A1P/A2-CH-1; CYP21A1P/A2-CH-2; CYP21A1P/A2-CH-7; CYP21A1P/A2-CH-5; CYP21A1P/A2-CH-3; CYP21A1P/A2-CH-8; TNXA/B-CH-1; TNXA/B-CH-2; NXA/B-CH-3
	≤1	SW 或 SV	c.293-13C>A>G; c.[-126C>T、-113G>A、-110T>C、-103A>G、92C>T]
中间型	2~11	SV 或 SW	c.518T>A; CYP21A1P/A2-CH-4; CYP21A1P/A2-CH-9
轻型	12~50	NC	c.[-126C>T、-113G>A、-110T>C]; c.92C>T; c.844G>T; c.1360C>T

注:SW 为失盐型;SV 为单纯男性化型;NC 为非经典型



表 2 21-羟化酶缺乏症患者糖皮质激素的推荐剂量

类型	年龄段	药物剂量
氢化可的松		
起始剂量	新生儿	25~50 mg/(m ² ·d), 分 3~4 次
维持剂量	新生儿或婴幼儿	8~15 mg/(m ² ·d), 分 3~4 次
	学龄前和学龄期	10~15 mg/(m ² ·d), 分 3~4 次
	青春期	10~17 mg/(m ² ·d), 分 3~4 次
	达到终身高的儿童或成人	15~40 mg/d, 分 3 次
泼尼松(泼尼松龙)		
维持剂量	达到终身高的儿童或成人	4.0~7.5 mg/d, 分 2 次
地塞米松		
维持剂量	达到终身高的儿童或成人	0.25~0.50 mg/d, 分 1~2 次

度、血钠、血钾等及时调整^[2]。肾素明显升高则提示氟氢可的松剂量不足;肾素降低或出现高血压时则需减量^[44]。肾素低于正常可能导致医源性高血压^[45],推荐将肾素浓度维持在正常上限或略高水平。关于肾素检测的采血体位,临床实践中坐位约占 80%,卧位与直立位分别占 15% 和 5%^[46],建议于清晨服药前、静坐 15 min 以上或卧位采血。

临床问题 9: 21-OHD 患者在应激状态下是否需要增加 GC 剂量?

推荐意见 9: 推荐 21-OHD 患者在发热、脱水性胃肠炎、全身麻醉手术以及严重创伤等应激状态下增加 GC 剂量以预防肾上腺危象(表 3);对于轻度心理压力或轻度运动,无需增加 GC 剂量(B~C 级,强推荐)。

证据总结: 经典型患者在应激状态下因 GC 水平无法应答性升高,易发生低血压、低血糖甚至肾上腺危象^[6]。研究发现,胃肠道和呼吸道感染是诱发肾上腺危象的常见原因^[47]。另 1 项纳入 102 例患儿的研究发现约 1/4 的患儿在 4 岁内经历过肾上腺危象或严重低血糖^[48]。因此,在应激状态下需短期内增加 GC 剂量。中度肾上腺危象风险时,如牙科治疗、小手术,剂量增加持续约 24 h^[2, 6, 49];重度肾上腺危象风险时,如败血症或大手术,需静脉注射高剂量氢化可的松(表 3),剂量增加持续 4~7 d,根

据临床情况逐渐恢复至日常口服剂量,高剂量 HC 可同时发挥盐皮质激素作用,通常无需补充氟氢可的松,当患者恢复至日常口服剂量时,开始使用氟氢可的松。对于轻度心理压力(如焦虑、考试)或轻度运动,通常不需要增加 GC 剂量^[50]。

临床问题 10: 21-OHD 治疗随访中,应纳入哪些临床及生化指标作为 GC 剂量调整的依据? 青春

推荐意见 10: 推荐在 21-OHD 随访时综合评估以下指标以指导 GC 剂量调整,临床指标包括生长发育指标(生长速率、体重及骨龄)和肾上腺皮质功能低下的临床表现(皮肤色素沉着、乏力、嗜盐、体位性低血压等);生化指标包括血 17-OHP、A4、孕酮、睾酮、ACTH、肾素浓度及电解质等,条件允许时可采用 LC-MS/MS 进行类固醇激素谱检测,建议于清晨服药前、静坐 15 min 以上或卧位采血。青春

期患儿应增加对卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、A4/睾酮、内外生殖器发育情况的评估,并注意筛查睾丸肾上腺残余瘤(testicular adrenal rest tumors, TART)(B~C 级,条件性推荐)。

证据总结: 21-OHD 的治疗目标是通过补充 GC 抑制过量肾上腺雄激素产生,维持正常的生长和青春发育^[2, 24]。生长速率、体重、骨龄及青春期发育状况是反映长期疗效的重要临床指标^[51],但其变化需经数月甚至数年观察。类固醇激素水平可作为短期疗效评估依据,但因受昼夜节律、用药时间及采血条件影响,故需综合临床表现和生化指标进行评估^[52]。随访频率方面,通常为 2 岁内每 3 个月 1 次、2 岁后每 4 个月 1 次、成人每半年 1 次,控制不佳和调整剂量后应适当缩短随访时长^[2, 53]。17-OHP、A4、孕酮及 ACTH 是调整 GC 剂量的重要生化指标。A4、孕酮和睾酮控制在同年龄、同性别正常上限,ACTH 可略高于正常^[2, 53]。采血时间建议在清晨服药前、静坐 15 min 以上或卧位状态下进行,此时 GC 血药浓度最低,是反映控制不良时最高激素水平的最佳采血时机^[54]。成年女性在月经周

表 3 预防 21-羟化酶缺乏症肾上腺危象的氢化可的松应激治疗方案

肾上腺危象风险	高危临床情况	氢化可的松剂量和给药方式
中度	发热、呕吐、腹泻、小手术、创伤、牙科治疗等	平时维持量的 2~3 倍或 25~100 mg/(m ² ·d),口服或静脉注射
重度	败血症、大手术等	初始大剂量(静脉推注或肌肉注射), <15 kg(0~<2 岁) 25 mg/d, 15~25 kg(2~6 岁) 50 mg/d, >25 kg(>6 岁) 100 mg/d; 后续 100 mg/(m ² ·d), 静脉持续输注 24 h 或每 6 小时静脉输注 1 次; 随后根据患者的临床情况, 逐步过渡至日常口服维持剂量



期的卵泡期采血。青春期治疗目标是使用最低有效 GC 剂量以维持青春期的正常生长发育^[2]。随访中应增加对性腺轴功能的评估,包括 FSH、LH、A4/睾酮及内外生殖器发育情况,应将 FSH 与 LH 维持在同年龄正常范围。A4/睾酮>0.5 提示肾上腺来源的雄激素分泌过量和控制不佳。21-OHD 患者控制不佳时,可因肾上腺雄激素过量导致下丘脑-垂体-性腺轴的抑制,女性出现月经紊乱、无排卵月经、卵巢囊肿及多囊卵巢等,男性则可能发生继发性性腺功能减退与 TART。建议对 10 岁以上患者每年行睾丸超声检查以筛查 TART^[2]。

临床问题 11: 在 21-OHD 治疗随访中,应将血 17-OHP 控制在什么范围?

推荐意见 11: 本指南未设定统一的 17-OHP 控制范围,不宜以 17-OHP 控制在正常范围为目标,可维持在轻度高于正常水平,并根据不同年龄段的治疗目标,结合临床和其他生化指标进行个体化调整(B~C 级,条件性推荐)。

证据总结: 由于 HC 半衰期短,21-OHD 患者体内 GC 水平可随着 HC 的服用出现波动,肾上腺雄激素和 17-OHP 随之波动^[55],为有效抑制雄激素常需使用超生理剂量的 GC。此外,17-OHP 水平受药物剂型、剂量、给药时间及采血时间影响,且各实验室参考范围存在差异^[52, 56],因此国内外相关共识与指南均未设定统一的 17-OHP 控制目标。17-OHP 的正常化提示 GC 治疗过度,故不宜以 17-OHP 控制在正常范围为目标,应维持在轻度高于正常水平^[2, 6, 51]。婴儿对雄激素的灵敏度低,且婴儿期 GC 剂量与成年终身高呈负相关,故不宜过度抑制 17-OHP 水平^[6, 26, 51, 57]。2 岁至青春期前儿童的性激素水平低,故将肾上腺雄激素控制在接近正常范围,对成人终身高达到遗传身高有重要意义。青春期的 GC 治疗应使用最低有效剂量,允许 17-OHP 保持在较青春期前偏高水平(<18 nmol/L)^[37]。成人期的治疗重点是保护生育力和预防并发症,其 17-OHP 控制范围通常不超过 36 nmol/L^[58]。多项研究建议 17-OHP 控制在 10~20 nmol/L、12~36 nmol/L 或 3~36 nmol/L^[53, 59-61]。本指南专家组未设定统一的 17-OHP 控制范围,强调需结合患者年龄段和治疗目标综合评估的重要性,17-OHP 可控制在同年龄、同性别正常范围上限的 2~3 倍^[26, 51]。

临床问题 12: 非典型 21-OHD 患者应在何种情况下启动 GC 治疗?

推荐意见 12: 非典型 21-OHD 患者需根据临

床症状谨慎选择、个体化启动 GC 治疗。非典型症状较轻,但出现以下情况考虑 GC 治疗:骨龄超前、预测终身高受损;女性男性化(月经紊乱、不孕、高雄激素血症);男性性早熟、TART;肾上腺结节样增生;ACTH 激发试验皮质醇<500 nmol/L。GC 治疗可改善上述症状,但可能增加医源性库欣综合征风险,起始剂量为经典型推荐剂量的一半。无症状非妊娠期患者通常不建议使用 GC(C 级,条件性推荐)。

证据总结: GC 治疗在非典型 21-OHD 患者中的应用需权衡利弊^[62-64]。GC 治疗可降低流产率并提高妊娠成功率,接受治疗患者的流产率为 6.5%,显著低于未治疗组的 26.3%^[65-66]。尚无证据表明 GC 治疗可以预防 TART,但可使已有的 TART 肿瘤体积缩小^[67]。部分特殊基因型(如 c.92C>T 变异合并截短变异)患者可能受益于低剂量 HC 治疗^[68]。皮质醇储备功能不足的非典型患者在应激状态时,GC 治疗可有效预防肾上腺危象^[69]。在启动 GC 治疗前,应充分告知患者及家属不良反应。推荐使用 HC、泼尼松(泼尼松龙)或地塞米松,起始剂量按推荐剂量减半,并个体化调整。达到预期身高或症状缓解后可考虑停药;计划妊娠者应在医师指导下调整方案,必要时暂停治疗^[70]。治疗期间建议每 3~6 个月评估,若疗效不佳或出现严重不良反应,应及时调整治疗方案。本指南建议 GC 适用于有症状的非典型 21-OHD 患者,但需个体化调整剂量并密切监测疗效及不良反应。

临床问题 13: 对于需行外阴整形术的经典型 21-OHD 女性患者,推荐的手术年龄是多少?是否推荐在同一次手术中完成阴蒂短缩和阴道成形术?

推荐意见 13: 对于需行外阴整形术的经典型 21-OHD 女性患者,推荐的手术年龄是 2 岁以内。应根据患者的具体情况综合评估后决定手术方式,经验丰富的医生可在同一次手术中完成阴蒂短缩和阴道成形术(B~C 级,条件性推荐)。

证据总结: 经典型 21-OHD 女性患者在出生时常伴有不同程度外生殖器男性化表现(按 Prader 分级系统评估为 I~V 级),在国内,外生殖器模糊常会给患儿及家庭带来严重困扰,有迫切的手术干预需求。国际共识将外阴整形术建议列为“未分级良好实践声明”,仍需更多高质量循证证据支持,临床实施需严格遵循术前多学科协作评估、家长参与的个体化原则^[2]。最佳手术年龄尚有争议。生后受母体雌激素影响,6 月龄内组织柔软、手术易行、心理创伤小,但对手术精细化及经验要求较高;而青



春期手术可能增加患者心理困扰^[71]。多数国际共识建议手术年龄 2 岁以内, 2~6 月龄为佳^[53, 72]。多项研究表明, 约 3/4 病例成年后对幼年时期手术结果满意。北美医师调研显示近 20 年来虽存在推迟手术年龄的趋势, 但主流观点仍支持在幼年期完成手术^[73]。术前应明确告知家长, 外阴畸形不危及生命, 阴蒂短缩成形术是不可逆手术, 成年后存在发生 4% 性别焦虑风险^[74], 尤其是重度病例。因此, 最佳选择是将手术推迟至成年后由患者自主决定, 但同时需告知成年后手术难度将显著增加。青春期内术前应进行心理及性别认同的评估, 手术决策应由多学科团队协作, 提供充分的伦理准备。推荐的手术适应证为 Prader III~V 级外阴男性化患者^[72], 这些患者由于尿生殖窦共同开口, 青春期内可能出现经血排出不畅或性交困难。对于 Prader I~II 级患者, 若存在明显的阴蒂肥大且家长焦虑严重亦可考虑手术。外阴整形术式含阴蒂短缩成形、小阴唇整形、阴蒂帽成形、阴道成形及必要时的大阴唇整形术。通常阴蒂短缩成形术与阴道成形术可同时完成^[75], 仅对尿道与阴道在膀胱颈口高位汇合者, 可考虑将阴道成形术推迟进行。

临床问题 14: 对于 21-OHD 合并 TART 的患者, 是否推荐优化 GC 剂量的药物治疗而非手术治疗?

推荐意见 14: 推荐合并 TART 的患者采用优化 GC 剂量的治疗方案, 优化方案建议将 GC 剂量调整为推荐剂量的 1.5~2 倍, 并定期根据超声检查与激素水平评估调整。仅在药物疗效不佳或出现严重并发症时考虑手术干预, 手术需谨慎(C 级, 条件性推荐)。

证据总结: GC 对控制 TART 有显著疗效, 36% 的 TART 完全消退, 18%~64% 的 TART 体积显著缩小^[76]。未治疗或不规范治疗患者 TART 的发生风险明显升高, 增加 GC 剂量抑制 ACTH 分泌, 减少对 TART 表达的 ACTH 受体刺激, 控制 TART 生长^[77]。治疗方案需综合临床表现和生化指标进行调整, 通常将 GC 剂量提升至推荐剂量的 1.5~2 倍。上海瑞金医院开发的 TART 超声评分系统提供了客观的评估工具, 能准确预测不育风险, 并指导生育力保存措施^[78]。GC 治疗虽具有无创、剂量可调等优势, 但存在一定局限性, 如无法完全消除 TART 以及长期高剂量激素的不良反应等^[7, 67]。若 GC 长期治疗后 TART 仍增大提示疗效不佳者, 以及 TART 造成睾丸功能严重损害的患者可考虑手术治疗, 但手术改善生育的效果不佳^[79], 有手术并发症和复发的风

险。因此, 建议新诊断的 TART 首选药物治疗, 在严密监测下观察疗效, 仅当药物疗效不佳或出现严重并发症时考虑手术干预。

三、局限性和展望

本指南针对我国 21-OHD 诊疗实践中存在的关键问题, 基于现有循证证据及我国国情, 制订了涵盖从新生儿期至成人期的全生命周期综合性管理策略。然而, 由于 21-OHD 为罕见病, 部分推荐意见尚缺乏高质量随机对照试验证据支持, 部分干预措施仍需进一步研究验证。未来, 本指南将随着新证据的发表而持续更新。期待通过更多高质量的研究证据, 不断提升 21-OHD 的诊疗水平, 最终实现改善患者长期预后和生活质量的目标。

(邱文娟 朱岷 黄永兰 孙首悦

曹冰燕 唐达星 顾学范 执笔)

参与本指南制订的专家名单(按单位和姓名首字拼音排序): 北京大学第一医院(杨艳玲); 成都市妇女儿童中心医院(程昕然); 重庆医科大学附属儿童医院(朱岷); 复旦大学附属儿科医院(罗飞宏); 福建省福州儿童医院(陈瑞敏); 广西医科大学第二附属医院(范歆); 广州市妇女儿童医疗中心(刘丽、黄永兰、张文); 贵阳市儿童医院(刘毓); 河南省儿童医院(卫海燕); 华中科技大学同济医学院附属同济医院(梁雁、罗小平); 吉林大学第一医院(杜红伟); 江西省儿童医院(杨玉); 南京医科大学附属儿童医院(顾威); 宁波诺丁汉大学 GRADE 中心(夏君); 山东省立医院(李桂梅); 上海交通大学医学院附属儿童医院(李婧); 上海交通大学医学院附属瑞金医院(陆文丽、孙首悦、叶蕾); 上海交通大学医学院附属新华医院(韩连书、梁黎黎、邱文娟); 上海市儿科医学研究所(顾学范); 深圳市儿童医院(苏喆); 首都医科大学附属北京儿童医院(巩纯秀、张淮平); 首都医科大学附属首都儿童医学中心(曹冰燕、陈晓波); 天津医科大学总医院(郑荣秀); 新疆医科大学第一附属医院(米热古丽·买买提); 浙江大学医学院附属第一医院(王春林); 浙江大学医学院附属儿童医院(傅君芬、唐达星、杨茹莱); 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院(卢琳、朱惠娟); 中南大学湘雅医院(邹玲仟); 中日友好医院(张知新); 中山大学附属第一医院(李燕虹)

证据小组成员: 上海交通大学医学院附属新华医院(杜陶子); 天津溯源循证科技有限公司(李佩佩、赵展)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Kolli V, Kim H, Rao H, et al. Measurement of serum tenascin-X in patients with congenital adrenal hyperplasia at risk for Ehlers-Danlos contiguous gene deletion syndrome CAH-X[J]. BMC Res Notes, 2019, 12(1): 711. DOI: 10.1186/s13104-019-4753-7.
- [2] 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.
- [3] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(10): 697-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911.
 - [4] Howick JCI, Glasziou P. The 2011 Oxford CEBM Levels of Evidence (Introductory Document) [EB/OL] (2011) [2026-04-14]. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebml-levels-of-evidence>.
 - [5] 杨茹莱, 王华, 赵正言. 《新生儿遗传代谢病筛查组织管理及血片采集技术规范专家共识》解读[J]. 临床儿科杂志, 2024, (3): 253-258. DOI: 10.12372/jcp.2024.24e0054.
 - [6] Auer MK, Nordenström A, Lajic S, et al. Congenital adrenal hyperplasia[J]. Lancet, 2023, 401(10372): 227-244. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01330-7.
 - [7] 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.
 - [8] Li Z, Huang L, Du C, et al. Analysis of the screening results for congenital adrenal hyperplasia involving 7.85 million newborns in China: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 624507. DOI: 10.3389/fendo.2021.624507.
 - [9] van der Kamp HJ, Oudshoorn CG, Elvers BH, et al. Cutoff levels of 17-alpha-hydroxyprogesterone in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia should be based on gestational age rather than on birth weight[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(7): 3904-3907. DOI: 10.1210/jc.2004-2136.
 - [10] Zetterström RH, Karlsson L, Falhammar H, et al. Update on the Swedish newborn screening for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency[J]. Int J Neonatal Screen, 2020, 6(3): 71. DOI: 10.3390/ijns6030071.
 - [11] Speiser PW, Chawla R, Chen M, et al. Newborn screening protocols and positive predictive value for congenital adrenal hyperplasia vary across the United States[J]. Int J Neonatal Screen, 2020, 6(2): 37. DOI: 10.3390/ijns6020037.
 - [12] Tsuji A, Konishi K, Hasegawa S, et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Tokyo, Japan from 1989 to 2013: a retrospective population-based study[J]. BMC Pediatr, 2015, 15: 209. DOI: 10.1186/s12887-015-0529-y.
 - [13] Jiang X, Tang F, Feng Y, et al. The adjustment of 17-hydroxyprogesterone cut-off values for congenital adrenal hyperplasia neonatal screening by GSP according to gestational age and age at sampling[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2019, 32(11): 1253-1258. DOI: 10.1515/jpem-2019-0140.
 - [14] Wang X, Wang Y, Ma D, et al. Neonatal screening and genotype-phenotype correlation of 21-hydroxylase deficiency in the Chinese population[J]. Front Genet, 2020, 11: 623125. DOI: 10.3389/fgene.2020.623125.
 - [15] Janzen N, Peter M, Sander S, et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: additional steroid profile using liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(7): 2581-2589. DOI: 10.1210/jc.2006-2890.
 - [16] Zhan X, Han L, Qiu W, et al. Steroid profile in dried blood spots by liquid chromatography tandem mass spectrometry: application to newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in China[J]. Steroids, 2022, 185: 109056. DOI: 10.1016/j.steroids.2022.109056.
 - [17] Bialk ER, Lasarev MR, Held PK. Wisconsin's screening algorithm for the identification of newborns with congenital adrenal hyperplasia[J]. Int J Neonatal Screen, 2019, 5(3): 33. DOI: 10.3390/ijns5030033.
 - [18] Tajima T. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: utility of liquid chromatography with tandem mass spectrometry as a secondary test[J]. Clin Pediatr Endocrinol, 2025, 34(1): 13-18. DOI: 10.1297/cpe.2024-0069.
 - [19] 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.
 - [20] Ng JL, Lim EM, Zhang R, et al. Serum 21-deoxycortisol for diagnosis of nonclassic congenital adrenal hyperplasia in women with androgen excess[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2023, 108(12): e1560-e1570. DOI: 10.1210/clinem/dgad377.
 - [21] 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.
 - [22] Ye L, Zhao Z, Ren H, et al. A multiclassifier system to identify and subtype congenital adrenal hyperplasia based on circulating steroid hormones[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(8): e3304-e3312. DOI: 10.1210/clinem/dgac271.
 - [23] Ray JA, Kushnir MM, Yost RA, et al. Performance enhancement in the measurement of 5 endogenous steroids by LC-MS/MS combined with differential ion mobility spectrometry[J]. Clin Chim Acta, 2015, 438: 330-336. DOI: 10.1016/j.cca.2014.07.036.
 - [24] Meinel J, Haverkamp T, Wünsche F, et al. Establishment of clinical and lab algorithms for the identification of carriers of mutations in cyp21a2-a study of 365 children and adolescents[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2021, 129(7): 492-499. DOI: 10.1055/a-1217-7169.
 - [25] Zarković M, Cirić J, Stojanović M, et al. Optimizing the diagnostic criteria for standard (250-microg) and low dose (1-microg) adrenocorticotropin tests in the assessment of adrenal function[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84(9): 3170-3173. DOI: 10.1210/jcem.84.9.5947.
 - [26] 张焱, 黄建萍, 姚勇, 等. 小剂量快速法 ACTH1~39 兴奋试验评价肾病综合征患儿肾上腺皮质功能初探[J]. 中国循证儿科杂志, 2008, 3(3): 186-189. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2008.03.004.
 - [27] Baumgartner-Parzer S, Witsch-Baumgartner M, Hoepfner W. EMQN best practice guidelines for molecular genetic testing and reporting of 21-hydroxylase deficiency[J]. Eur J Hum Genet, 2020, 28(10): 1341-1367. DOI: 10.1038/s41431-020-0653-5.
 - [28] Liang D, Zhu M, Liang Q, et al. Genetic characterization and screening of congenital adrenal hyperplasia by long-read sequencing in a cohort of 21, 239 newborns[J]. Genome Med, 2025, 18(1): 15. DOI: 10.1186/s13073-025-01594-7.
 - [29] Wang Y, Zhu G, Li D, et al. High clinical utility of long-read sequencing for precise diagnosis of congenital adrenal hyperplasia in 322 probands[J]. Hum Genomics, 2025,



- 19(1):3. DOI: 10.1186/s40246-024-00696-4.
- [30] 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治与分子遗传分会, 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.
- [31] Liu Y, Chen M, Liu J, et al. Comprehensive analysis of congenital adrenal hyperplasia using long-read sequencing[J]. Clin Chem, 2022, 68(7): 927-939. DOI: 10.1093/clinchem/hvac046.
- [32] Zhang X, Gao Y, Lu L, et al. Chimeric CYP21A1P/CYP21A2 genes in 21-hydroxylase deficiency detected by long-read sequencing and phenotypes correlation[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2025, 110(10): e3322-e3333. DOI: 10.1210/clinem/dgae819.
- [33] Yang M, White PC. Genetics and pathophysiology of classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2025, 110(Supplement_1):S1-S12. DOI: 10.1210/clinem/dgae535.
- [34] Concolino P, Costella A. Congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase deficiency: a comprehensive focus on 233 pathogenic variants of CYP21A2 gene[J]. Mol Diagn Ther, 2018, 22(3): 261-280. DOI: 10.1007/s40291-018-0319-y.
- [35] Ishii T, Anzo M, Adachi M, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2014 revision)[J]. Clin Pediatr Endocrinol, 2015, 24(3):77-105. DOI: 10.1297/cpe.24.77.
- [36] Grigorescu-Sido A, Bettendorf M, Schulze E, et al. Growth analysis in patients with 21-hydroxylase deficiency influence of glucocorticoid dosage, age at diagnosis, phenotype and genotype on growth and height outcome[J]. Horm Res, 2003, 60(2):84-90. DOI: 10.1159/000071876.
- [37] Bonfig W, Pozza SB, Schmidt H, et al. Hydrocortisone dosing during puberty in patients with classical congenital adrenal hyperplasia: an evidence-based recommendation[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(10):3882-3888. DOI: 10.1210/jc.2009-0942.
- [38] 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.
- [39] German A, Suraiya S, Tenenbaum-Rakover Y, et al. Control of childhood congenital adrenal hyperplasia and sleep activity and quality with morning or evening glucocorticoid therapy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(12):4707-4710. DOI: 10.1210/jc.2008-0519.
- [40] Bacila I, Freeman N, Daniel E, et al. International practice of corticosteroid replacement therapy in congenital adrenal hyperplasia: data from the I-CAH registry[J]. Eur J Endocrinol, 2021, 184(4): 553-563. DOI: 10.1530/EJE-20-1249.
- [41] Riehl G, Reisch N, Roehle R, et al. Bone mineral density and fractures in congenital adrenal hyperplasia: Findings from the dsd-LIFE study[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2020, 92(4):284-294. DOI: 10.1111/cen.14149.
- [42] Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, et al. Clinical review: Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(9): 4161-4172. DOI: 10.1210/jc.2009-2616.
- [43] Hindmarsh PC. Management of the child with congenital adrenal hyperplasia[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2009, 23(2):193-208. DOI: 10.1016/j.beem.2008.10.010.
- [44] Neumann U, van der Linde A, Krone RE, et al. Treatment of congenital adrenal hyperplasia in children aged 0-3 years: a retrospective multicenter analysis of salt supplementation, glucocorticoid and mineralocorticoid medication, growth and blood pressure[J]. Eur J Endocrinol, 2022, 186(5): 587-596. DOI: 10.1530/EJE-21-1085.
- [45] Bonfig W, Schwarz HP. Blood pressure, fludrocortisone dose and plasma renin activity in children with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency followed from birth to 4 years of age[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2014, 81(6): 871-875. DOI: 10.1111/cen.12498.
- [46] Naruse M, Murakami M, Katabami T, et al. International multicenter survey on screening and confirmatory testing in primary aldosteronism[J]. Eur J Endocrinol, 2023, 188(1):lvac002. DOI: 10.1093/ejendo/lvac002.
- [47] El-Maouche D, Hargreaves CJ, Sinai N, et al. Longitudinal assessment of illnesses, stress dosing, and illness sequelae in patients with congenital adrenal hyperplasia [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(6): 2336-2345. DOI: 10.1210/jc.2018-00208.
- [48] Odenwald B, Nennstiel-Ratzel U, Dörr HG, et al. Children with classic congenital adrenal hyperplasia experience salt loss and hypoglycemia: evaluation of adrenal crises during the first 6 years of life[J]. Eur J Endocrinol, 2016, 174(2):177-186. DOI: 10.1530/EJE-15-0775.
- [49] Taylor LK, Auchus RJ, Baskin LS, et al. Cortisol response to operative stress with anesthesia in healthy children[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(9): 3687-3693. DOI: 10.1210/jc.2013-2148.
- [50] Weise M, Drinkard B, Mehlinger SL, et al. Stress dose of hydrocortisone is not beneficial in patients with classic congenital adrenal hyperplasia undergoing short-term, high-intensity exercise[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(8):3679-3684. DOI: 10.1210/jc.2003-032051.
- [51] Webb EA, Krone N. Current and novel approaches to children and young people with congenital adrenal hyperplasia and adrenal insufficiency[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2015, 29(3): 449-468. DOI: 10.1016/j.beem.2015.04.002.
- [52] Debono M, Mallappa A, Gounden V, et al. Hormonal circadian rhythms in patients with congenital adrenal hyperplasia: identifying optimal monitoring times and novel disease biomarkers[J]. Eur J Endocrinol, 2015, 173(6):727-737. DOI: 10.1530/EJE-15-0064.
- [53] Ishii T, Kashimada K, Amano N, et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2021 revision) [J]. Clin Pediatr Endocrinol, 2022, 31(3):116-143. DOI: 10.1297/cpe.2022-0009.
- [54] Charmandari E, Matthews DR, Johnston A, et al. Serum cortisol and 17-hydroxyprogesterone interrelation in classic 21-hydroxylase deficiency: is current replacement therapy satisfactory? [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(10):4679-4685. DOI: 10.1210/jcem.86.10.7972.
- [55] Lightman S, Terry JR. The importance of dynamic signalling for endocrine regulation and drug



- development: relevance for glucocorticoid hormones[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(7): 593-599. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70182-7.
- [56] Frederiksen H, Johannsen TH, Andersen SE, et al. Sex-and age-specific reference intervals of 16 steroid metabolites quantified simultaneously by LC-MS/MS in sera from 2458 healthy subjects aged 0 to 77 years[J]. *Clin Chim Acta*, 2024, 562:119852. DOI: 10.1016/j.cca.2024.119852.
- [57] Bonfig W, Schmidt H, Schwarz HP. Growth patterns in the first three years of life in children with classical congenital adrenal hyperplasia diagnosed by newborn screening and treated with low doses of hydrocortisone [J]. *Horm Res Paediatr*, 2011, 75(1): 32-37. DOI: 10.1159/000316973.
- [58] Balagamage C, Arshad A, Elhassan YS, et al. Management aspects of congenital adrenal hyperplasia during adolescence and transition to adult care[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2024, 101(4): 332-345. DOI: 10.1111/cen.14992.
- [59] Pussard E, Travers S, Bouvattier C, et al. Urinary steroidomic profiles by LC-MS/MS to monitor classic 21-Hydroxylase deficiency[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2020, 198:105553. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2019.105553.
- [60] Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia [J]. *Lancet*, 2005, 365(9477): 2125-2136. DOI: 10.1016/S0140-6736(5)66736-0.
- [61] Lawrence N, Bacila I, Dawson J, et al. Analysis of therapy monitoring in the international congenital adrenal hyperplasia registry[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2022, 97(5): 551-561. DOI: 10.1111/cen.14796.
- [62] Spritzer P, Billaud L, Thalabard JC, et al. Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late-onset adrenal hyperplasia[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990, 70(3):642-646. DOI: 10.1210/jcem-70-3-642.
- [63] de Vries L, Lebenthal Y, Phillip M, et al. Obesity and cardiometabolic risk factors in children and young adults with non-classical 21-hydroxylase deficiency[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 698. DOI: 10.3389/fendo.2019.00698.
- [64] 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿遗传代谢病筛查学组. 新生儿筛查遗传代谢病诊治规范专家共识[J]. *中华新生儿科杂志(中英文)*, 2023, 38(7):385-394. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2023.07.001.
- [65] Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier MB, et al. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(3):1182-1190. DOI: 10.1210/jc.2009-1383.
- [66] Moran C, Azziz R, Weintrob N, et al. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(9): 3451-3456. DOI: 10.1210/jc.2006-0062.
- [67] Eyer de Jesus L, Paz de Oliveira AP, Porto LC, et al. Testicular adrenal rest tumors-epidemiology, diagnosis and treatment[J]. *J Pediatr Urol*, 2024, 20(1):77-87. DOI: 10.1016/j.jpuro.2023.10.005.
- [68] Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, 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. DOI: 10.1210/jc.2009-2631.
- [69] Stoupa A, González-Briceño L, Pinto G, et al. Inadequate cortisol response to the tetracosactide (Synacthen®) test in non-classic congenital adrenal hyperplasia: an exception to the rule?[J]. *Horm Res Paediatr*, 2015, 83(4): 262-267. DOI: 10.1159/000369901.
- [70] Eyal O, Ayalon-Dangur I, Segev-Becker A, et al. Pregnancy in women with nonclassic congenital adrenal hyperplasia: time to conceive and outcome[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017, 87(5): 552-556. DOI: 10.1111/cen.13429.
- [71] Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(8): 776-788. DOI: 10.1056/NEJMra021561.
- [72] Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al. Consensus statement on management of intersex disorders. International consensus conference on intersex[J]. *Pediatrics*, 2006, 118(2):e488-500. DOI: 10.1542/peds.2006-0738.
- [73] Gardner M, Khorashad BS, Lee PA, et al. Recommendations for 46, XX congenital adrenal hyperplasia across two decades: insights from the north American differences of sex development clinician survey [J]. *Arch Sex Behav*, 2024, 53(5): 1695-1711. DOI: 10.1007/s10508-024-02853-1.
- [74] Babu R, Shah U. Gender identity disorder (GID) in adolescents and adults with differences of sex development (DSD): a systematic review and meta-analysis[J]. *J Pediatr Urol*, 2021, 17(1): 39-47. DOI: 10.1016/j.jpuro.2020.11.017.
- [75] Abosena W, Almetaher HA, El Attar AA, et al. Outcomes of one-stage feminizing genitoplasty in children with congenital adrenal hyperplasia and severe virilization[J]. *Pediatr Surg Int*, 2024, 40(1): 72. DOI: 10.1007/s00383-024-05638-8.
- [76] Aycan Z, Bas VN, Cetinkaya S, et al. Prevalence and long-term follow-up outcomes of testicular adrenal rest tumours in children and adolescent males with congenital adrenal hyperplasia[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013, 78(5):667-672. DOI: 10.1111/cen.12033.
- [77] Corcioni B, Renzulli M, Marasco G, et al. Prevalence and ultrasound patterns of testicular adrenal rest tumors in adults with congenital adrenal hyperplasia[J]. *Transl Androl Urol*, 2021, 10(2): 562-573. DOI: 10.21037/tau-20-998.
- [78] Wang Z, Wang R, Wang X, et al. Infertility risk assessment with ultrasound in congenital adrenal hyperplasia male patients[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 12058. DOI: 10.1038/s41598-024-62954-8.
- [79] Rohayem J, Bäumer LM, Zitzmann M, et al. Semen quality and testicular adrenal rest tumour development in 46, XY congenital adrenal hyperplasia: the importance of optimal hormonal replacement[J]. *Eur J Endocrinol*, 2021, 184(4):487-501. DOI: 10.1530/EJE-20-1154.

