

2例不同染色体17 α -羟化酶/17,20-裂解酶缺陷症患者的临床特征与基因分析*

崔淑娴¹ 杨科² 李玲¹

【摘要】 目的:对2例不同染色体17 α -羟化酶/17,20-裂解酶缺陷症(17 α -hydroxylase/17,20-lyase deficiency, 17OHD)患者的临床特征及基因突变类型进行回顾性分析。**方法:**对患者行常规体格检查,采空腹静脉血行电解质、内分泌激素、染色体、SRY基因检测,肾上腺CT检查通过高压注射造影剂后行增强扫描,子宫卵巢超声检查,最后通过CYP17基因检测确诊。**结果:**例1染色体为46,XX,SRY(-),超声可探及缩小的子宫卵巢。例2染色体为46,XY,SRY(+),腹腔未探及子宫卵巢,右侧腹股沟区探及异位的睾丸。2例患者的共同表现为高血压和第二性征不发育。皮质醇水平在上午8:00和下午4:00明显降低,而同步采血的促肾上腺皮质激素(ACTH)水平均明显增高。雌激素(E2)及睾酮(T)降低,而促卵泡素(FSH)及促黄体素(LH)明显增高。卧、立位时肾素活性(PRA)降低,而醛固酮(ALD)水平明显增高。肾上腺CT示双侧均为弥漫性增生改变。基因测序结果:例1的CYP17A1基因上检测到纯合突变c.985-987delinAA(p.Y329KfsX89),该突变生成包含417个氨基酸的截短蛋白;例2第6外显子上发现复合杂合突变c.987C>A(p.Y329X)和c.985del(p.Y329TfsX89),分别生成了329个和418个氨基酸的截短蛋白。**结论:**例1的17OHD由纯合突变c.985-987delinAA所致,例2由复合杂合突变c.985del和c.987C>A所致。2例患者不同染色体性别17OHD的临床特征主要为性器官发育的差异。

【关键词】 17 α -羟化酶/17,20裂解酶缺陷症;CYP17A1基因;高血压

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2018.09.013

【中图分类号】 R394 **【文献标志码】** A

Clinical features and gene analysis of patients with different chromosomes 17 α -hydroxylase/17,20-lyase defect syndrome

CUI Shuxian¹ YANG Ke² LI Ling¹

(¹Department of Hypertension, the People's Hospital of Henan Province, Zhengzhou, Henan, 450003, China; ²Department of Gene Centre, the People's Hospital of Henan Province)

Corresponding author: LI Ling, E-mail: liling69@139.com

Abstract Objective: The clinical characteristics and gene mutation types of two patients with different chromosomes 17 α -hydroxylase/17,20-lyase defect syndrome (17 α -hydroxylase/17,20-lyase deficiency, 17OHD) were retrospectively analyzed. **Method:** For patients with routine physical examination, fasting venous blood was collected for detection of electrolytes, endocrine hormones, chromosome and SRY gene. The adrenal CT scan was enhanced by high pressure injection of contrast, uterine and ovary examination by ultrasound. **Result:** The chromosome of patient 1 was 46,XX, and SRY (-). Ultrasonography detected the reduced uterus and ovary in the abdominal cavity. The chromosome of Patient 2 was 46,XY, and SRY (+) and he has no explored uterus and ovary in abdomen. The common characteristics of two patients were hypertension and secondary sexual dysplasia, cortisol levels were significantly decreased in AM8:00 and PM4:00, while the level of corticotropin (ACTH) in synchronous blood sampling increased significantly. Estrogen (E2) and testosterone (T) decreased, while follicle stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) increased significantly. Renin activity (PRA) was decreased in both clinostatism and standing position, while aldosterone (ALD) level increased significantly. Both adrenal CT were bilateral diffuse hyperplasia. Gene sequencing analysis showed that the CYP17A1 gene of patient 1 was detected in homozygous mutation c.985-987delinAA (p.Y329KfsX89), which produced truncated proteins containing 417 amino acids. Patient 2 was detected heterozygous mutations c.987C>A (p.Y329X) and c.985del (p.Y329TfsX89), which produced 329 and 418 amino acid transversal proteins respectively. **Conclusion:** The 17OHD of patient 1 was caused by homozygous mutation c.985-987delinAA (p.Y329KfsX89), and the 17OHD of patient 2 was caused by complex heterozygous mutation c.985del and c.987C>A. The clinical characteristics of 17OHD with different chromosomes are mainly the different sex organs.

Key words 17 α -hydroxylase/17,20-lyase deficiency; CYP17A1 gene; hypertension

* 基金项目:河南省科技攻关项目(No:182102311213)

¹ 河南省人民医院高血压科(郑州,450003)

² 河南省人民医院基因中心

通信作者:李玲, E-mail: liling69@139.com

17 α -羟化酶/17,20-碳链裂解酶缺陷症(17 α -hydroxylase/17,20-lyase deficiency, 17OHD)是由CYP17A1基因突变导致的一种特殊类型的继发性高血压,属先天性肾上腺皮质增生症(congenital adrenal cortical hyperplasia, CAH),为常染色体隐性遗传^[1]。CYP17A1基因突变可导致17 α -羟化酶/17,20-裂解酶完全的缺陷或单独的17,20-裂解酶缺陷,使皮质醇(cortisol)、雌激素、睾酮等激素分泌异常,临床上可出现继发性的高血压、性发育异常等临床症状^[2-4]。17OHD的初步诊断可以通过临床表现、内分泌激素检测和肾上腺影像学检查进行筛查,确诊的主要依据为基因测序分析。该病发病率较低,临床极易误诊,笔者对2例不同染色体性别患者的临床特征及基因突变类型进行了分析,旨在提高对该病的认识。

1 对象与方法

1.1 对象

2例患者社会性别均为女性。例1,年龄21岁,身高167 cm,体质量55 kg,以“高血压2年”为主诉就诊;2年前体检时偶然发现高血压,平时血压140~170/60~100 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),间断服用降压药(硝苯地平缓释片,2 mg/d, qd),血压控制不佳,于入院前2个月停药;查体:面部及全身皮肤稍黑,乳房Tanner I级;无阴毛、腋毛,外阴呈女性幼稚型,阴道正常,原发性闭经。例2,年龄14岁,身高166 cm,体质量45 kg,以“发现血压升高半年”为主诉就诊,平时血压150/100 mmHg,无服用降压药史;乳房Tanner I级;无阴毛、腋毛,外阴呈女性幼稚型,原发性闭经,阴道为3 cm残端。2例的血压升高均为持续性,平时无头痛、头晕、肢体无力等症状,家族中均无高血压及类似疾病史,母亲孕期无疾病和用药史,父母非近亲结婚。该项研究得到河南省人民医院的批准,患者均被告知并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 生化检查及激素测定 晨起采空腹静脉血进行电解质、性激素六项测定。性激素包括促卵泡成熟素(follicle stimulating hormone, FSH)、促黄体生成素(leuteinizing hormone, LH)、雌二醇(estrogen, E2)、睾酮(testosterone, T)。血浆皮质醇及促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)节律采用放免方法,分别于上午8:00、下午4:00同步抽取静脉血2 ml送检。肾素-血管紧张素-醛固酮(RAS)系统采用放射免疫法检测,分别于清晨6:00~8:00平卧2 h后采血查基础状态下肾素活性(plasma renin activity, PRA)、血管紧张素II(Ang II)及醛固酮(adlosterone, Ald),然后在站立2 h(上午8:00~10:00)后采血查激发状态下RAS系统。

1.2.2 影像学检查 2例患者分别进行肾上腺增强CT及子宫、卵巢的彩色超声检查。

1.2.3 染色体及基因学检测 染色体、睾丸决定基因(sex-determining region Y gene, SRY)及CYP17基因检测由我院遗传所完成。抽取患者外周血4 ml,采用DNeasy Tissue Kit DNA抽提试剂盒(Qiagen)提取基因组DNA,PCR扩增后进行基因测序分析。CYP17A1基因的检测方法见文献^[5]。

2 结果

2.1 染色体分型及SRY基因

2例患者社会性别均为女性,出生后一直按女孩抚养,经染色体检查,例1染色体为46,XX,SRY阴性;例2染色体46,XY,SRY阳性。

2.2 血钾及内分泌激素特征

例1,血钾正常,3.5 mmol/L(正常值3.5~5.3 mmol/L),尿钾68 mmol/24 h(正常值25~100 mmol/24 h),尿游离皮质醇81 nmol/24 h(正常值130~304 nmol/24 h)。例2,血钾2.82 mmol/L,尿钾118 mmol/24 h,尿游离皮质醇水平90 nmol/24 h。其他内分泌激素结果示:2例患者Cor节律在上午8:00和下午4:00时水平均明显低于正常,而同步采血的ACTH水平均明显增高。2例患者PRA水平在卧位和立位时均明显降低,而ALD均增高;E2、T水平均明显降低,而FSH、LH水平均明显增高。见表1。

2.3 超声及肾上腺CT

因患者皮质醇、性激素结果明显异常,行子宫附件超声检查显示,例1的子宫、卵巢体积较正常缩小,未探及睾丸;例2的腹腔未探及子宫及卵巢,于右侧腹股沟区探及可疑的睾丸。行肾上腺CT扫描,2例患者均显示为双侧肾上腺增生性改变,见图1。

2.4 基因学检测

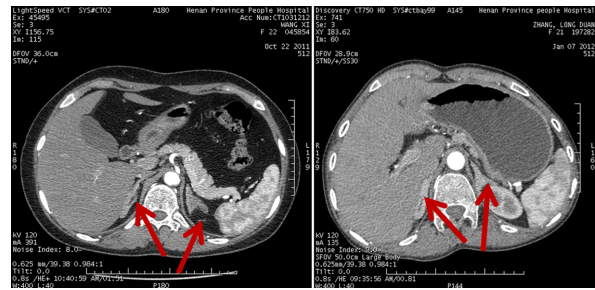
例1基因检测结果显示,与GenBank中正常人的序列(NM_000102.3)进行比对,例1在第6外显子发现纯合突变c. 985-987delinAA(p. Y329KfsX89),该突变使418号密码子转变为终止密码子,生成1个只包含417个氨基酸的截短蛋白(Y329TfsX89)。见图2。

例2基因检测结果显示,与GenBank中正常人的序列(NM_000102.3)进行比对,例2的第6外显子上发现复合杂合突变c. 987C>A(p. Y329X)和c. 985del(p. Y329TfsX89),突变c. 987C>A使第329密码子转变为终止密码子(TAC→TAA),生成了1个只包含329个氨基酸截短蛋白(Y329X)。突变c. 985del使418号密码子转变为终止密码子,生成1个只包含418个氨基酸的截短蛋白(Y329TfsX89)。见图3。

表 1 2例内分泌激素检测结果
Table 1 The results of endocrine hormone of two patients

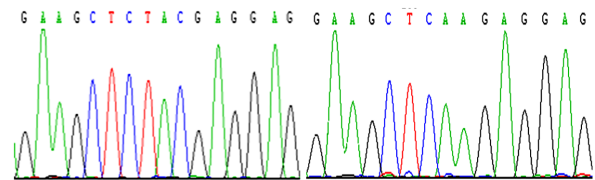
项目	Cor/($\mu\text{g} \cdot \text{dl}^{-1}$)	ACTH/($\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1}$)	PRA/($\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	ALD/($\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1}$)
正常值	上午 8:00(4.3~22.4)	上午 8:00(12~46)	卧位(0.07~1.51)	卧位(59.5~173.9)
	下午 4:00(3.1~16.6)	下午 4:00(6~23)	立位(0.33~5.15)	立位(65.2~295.7)
例 1 染色体(46,XX)	上午 8:00 0.61	上午 8:00 273	卧位 0.15	卧位 863
	下午 4:00 0.50	下午 4:00 53.6	立位 0.16	立位 933
例 2 染色体(46,XY)	上午 8:00 1.04	上午 8:00 436	卧位 0.15	卧位 901
	下午 4:00 0.86	下午 4:00 195	立位 0.15	立位 990

项目	E2/($\text{pg} \cdot \text{ml}^{-1}$)	T/($\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$)	FSH/($\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$)	LH/($\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$)	ARR
正常值	男(25~75)	男(1.75~7.81)	男(1.30~19.13)	男(1.2~8.6)	—
	女(30~100)	女(0.10~0.74)	女(3.8~8.6)	女(2.1~10.9)	—
例 1 染色体(46,XX)	17.32	0.01	93.47	39.38	583
例 2 染色体(46,XY)	1.75	0.17	152.80	59.00	660



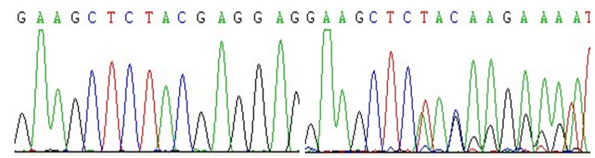
左图:例 1;右图:例 2。箭头处均为增生的双侧肾上腺。

图 1 肾上腺 CT
Figure 1 CT of adrenal



左图:正常序列;右图:例 1 的正向测序结果。

图 2 例 1 的基因测序结果
Figure 2 Gene sequencing results of case 1



左图:正常序列;右图:例 2 第 6 外显子正向测序结果。

图 3 例 2 的基因测序结果
Figure 3 Gene sequencing results of case 2

2.5 治疗及随访

2 例患者确诊后均长期口服醋酸氢化可的松片,例 1 的剂量为早上 20 mg,晚上 10 mg;例 2 为早、晚各 10 mg。因患者均要求维持女性性别,故同时给予雌激素(补佳乐)治疗。2 周后复查血压均恢复正常,复查电解质结果显示患者血钾水平均正

常。半年后复诊,2 例患者肤色均较治疗前变浅,血压维持正常,皮质醇节律及 ACTH 正常。例 2 于确诊 1 年后至我院整形外科手术切除右侧腹股沟区异位的睾丸,并进行阴道成形术。每次复诊除正确指导患者用药外,同时予以心理指导,目前 2 例患者均心态健康,血压正常,目前仍在持续随访中。

3 讨论

17OHD 是 CAH 的一种少见类型,发病率不足 1%,也是临床导致继发性高血压的一种病因。该疾病由 CYP17A1 基因突变造成。CYP17A1 基因突变可导致 17 α -羟化酶/17,20-碳链裂解酶完全的缺陷或孤立的 17,20-碳链裂解酶缺陷 2 种类型^[6-7],CYP17A1 基因编码的 17 α -羟化酶/17,20-碳链裂解酶是肾上腺类固醇激素合成的关键酶之一,它同时具有羟化酶和裂解酶的活性,17 α 羟化酶与皮质醇合成有关,羟化酶将孕烯醇酮、孕酮羟化为 17 α 羟孕烯醇酮和 17 α 羟孕酮,合成皮质醇。17,20 裂解酶与性激素合成相关,裂解酶将 17 α 羟孕烯醇酮和 17 α 羟孕酮裂解为去氧表雄酮和雄烯二酮^[7-8],合成雄性激素。

2 例患者均以高血压为主诉就诊,呈 2 级高血压水平,查体:面部及全身肤色偏黑,入院后行 RAS 系统检测示:PRA 卧、立位明显降低,而 ALD 卧、立位明显增高,例 1 立位 ARR 583,例 2 为 660;且二者肾上腺 CT 呈现双侧弥漫性增生,例 2 血钾降低。根据上述检查高度怀疑原发性醛固酮增多症可能。但是进一步行皮质醇及 ACTH 节律检测示:皮质醇水平在上午 8:00 和下午 4:00 时均明显低于正常值,而同步采血测定的 ACTH 水平明显增高,24 h 尿皮质醇测定均明显低于正常,且合并 FSH、LH 的明显升高,E2 和 T 的明显降低,性发育异常,至此排除原发性醛固酮增多症可能,高度怀疑为 17OHD。17OHD 出现以上表现的病理生理机制为 CYP17 基因突变导致皮质醇合成障碍,

故血中皮质醇减少;皮质醇反馈性作用于垂体使ACTH分泌增多,故血中ACTH水平增高。过量分泌的ACTH作用于肾上腺,导致肾上腺不同程度的增生^[8]。由于ACTH肽链中13个氨基酸结构与促黑素相同^[8],因此增多的ACTH使患者皮肤呈现色素沉着。皮质醇合成通路受阻后,使盐皮质激素的合成通路增加,导致合成ALD的前体物质11去氧皮质酮、皮质酮及ALD浓度明显增高,因为该3种物质都具有盐皮质激素潴钠排钾的作用^[8],导致血容量扩张,钠水潴留,临床出现高血压、低血钾的表现,化验检测ALD水平增高,而PRA水平降低。本文中2例患者卧位PRA均减低,站立2h激发以后再检测PRA水平依然较低,处于被ALD高度抑制的状态。2例24h尿皮质醇明显低于正常水平,但临床上没有出现肾上腺皮质功能危象是由于过量分泌的皮质酮有弱的糖皮质激素的作用,机体刺激ACTH分泌更多的皮质酮,以达到能代替皮质醇的作用,因此患者很少有肾上腺皮质功能低下的表现。

2例患者社会性别均为女性,例1染色体为46,XX,SRY阴性,彩色超声检查可见未发育的子宫附件,外生殖器呈幼女状,阴道正常。例2出生后家庭一直按女孩抚养,但是染色体为46,XY,SRY阳性,外生殖器类似女性,可探及3cm的阴道盲端,但是彩色超声检查无子宫附件,进一步探查患者腹腔及双侧腹股沟区,于右侧腹股沟区发现可疑的异位睾丸。性激素检测显示2例E2和T均明显降低,而FSH和LH明显增高。其机制为CYP17基因在肾上腺和性腺均有表达^[9-10],因此该基因突变后同时累及肾上腺和性腺激素的合成,由于17 α -羟孕烯醇酮和17 α -羟孕酮的合成不足,使去氢表雄酮和雄烯二酮减少,最终使睾酮和雌激素均减少。因为雄、雌激素合成均降低,对LH和FSH负反馈作用减弱,因此在青春期后形成高促性腺激素性性腺功能低下^[11-12]。染色体为46,XX的17OHD患者因为雌激素减少,表现为青春期第二性征不发育,原发性闭经、无阴毛及腋毛。染色体为46,XY的患者因其胚胎期时就不能合成雄性激素,因而也缺乏男性生殖器的特征,表现为女性外生殖器、无阴毛及腋毛。2例患者染色体不同,SRY基因不同,尽管外阴不能判断性别,但是彩色超声检查仍可分辨出有无子宫卵巢或睾丸等性特征,染色体检查及SRY基因可准确判定性别。

17OHD的致病基因CYP17A1定位于10q24.3,包含8个外显子,编码508个氨基酸的蛋白,基因测序是确诊17OHD的金标准,根据人类基因突变数据库的检索结果,目前已检测到CYP17A1基因突变有50多种类型^[13-15]。对17OHD突变类型的分析,发现在中国人群中最常见的突变类型为

TAC329AA和D487-F489del。例1的基因测序中发现了纯合突变c. 985-987delinAA (p. Y329KfsX89)是中国人最常见的突变之一,该突变可使第329号密码子编码的氨基酸由酪氨酸转变为苏氨酸的同时,产生之后的移码突变,生成仅包含417个氨基酸的截短蛋白。此蛋白缺乏以Cys442为中心,密码子435~455高度保守的血红素结合区,因此功能异常。例2的CYP17A1基因突变于第6外显子上发现,形成c. 987C>A (p. Y329X)以及c. 985del (p. Y329TfsX89)复合杂合突变,该突变在中国人群中为首次发现^[5]。c. 985del导致329号密码子编码的酪氨酸转变为苏氨酸,产生之后的移码突变,生成包含418个氨基酸的截短蛋白。c. 987C>A导致第329密码子转变为终止密码子,生成只包含329个氨基酸的截短蛋白。尽管2例患者基因突变的类型不同、染色体不同,但其内分泌激素变化及肾上腺增生等特征是类似的。

为提高对该类疾病的早期诊断、早期治疗,国际上于1977年已经开始了新生儿CAH的筛查,我国新生儿的CAH筛查始于20世纪90年代,并于2016年推出了CAH新生儿筛查中国专家共识^[16],对筛查出的可疑患者通过基因检查明确诊断。该病明确诊断后首先给予糖皮质激素,以补充机体分泌的不足。到性发育期染色体为46XX者,应补充适量雌激素,以促进第二性征发育,保持较好的女性形象,必要时可用人工周期治疗。对染色体为46XY者应尽力寻找并切除发育不良的睾丸(多位于腹腔、腹股沟或大阴唇内),以防恶变。

参考文献

- [1] Xue LQ, Han B, Chen LB, et al. Identification of a novel mutation in CYP17A1 gene [J]. Transl Res, 2013, 161(1): 44-49.
- [2] Han B, Liu W, Zuo CL, et al. Identifying a novel mutation of CYP17A1 gene from five Chinese 17 α -hydroxylase/17, 20-lyase deficiency patients [J]. Gene, 2013, 516(2): 345-350.
- [3] Simiao XU, Shuhong HU, Xuefeng YU, et al. 17 α -hydroxylase/17, 20-lyase deficiency in congenital adrenal hyperplasia: A case report [J]. Mol Med Rep, 2017, 15(1): 339-344.
- [4] Biglieri EG, Herron MA, Brast N. 17 α -hydroxylase deficiency in men [J]. J Clin Invest, 1966, 45: 1946.
- [5] 杨科, 张冰, 崔淑娴, 等. 一例17 α -羟化酶/17, 20-裂解酶缺陷症患儿的CYP17A1突变基因分析 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2013, 30(4): 439-442.
- [6] Oh YK, Ryoo U, Kim D, et al. 17 α -hydroxylase/17, 20-lyase deficiency in three siblings with primary amenorrhea and absence of secondary sexual development [J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2012, 25(5): 103-105.

心 肌 病

病毒与抗心肌抗体在围生期心肌病发病中的作用

文建平¹ 汪朝晖² 廖玉华² 袁璟²

[摘要] **目的:**通过研究围生期心肌病(PPCM)患者的病因,探讨病毒与抗心肌抗体(AHA)在 PPCM 发病中的作用。**方法:**收集 2010-03—2016-03 在我院住院确诊为 PPCM 的女性患者 32 例,平均年龄(27.6±4.4)岁;其中 NYHA 心功能分级Ⅲ级者 12 例(37.5%)、Ⅳ级 15 例(46.8%)。采用逆转录聚合酶链式反应法(RT-PCR)检测以下病毒:柯萨奇病毒(CoxB-IgM)、埃可肠病毒(EVs-RNA)、巨细胞病毒(CMV-IgM);以酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测血清 AHA:抗心肌线粒体腺嘌呤核苷酸异位酶(ANT)抗体,抗 β1-肾上腺素受体(β1-AR)抗体,抗 M2-胆碱能受体(M2R)抗体,抗肌球蛋白重链(MHC)抗体;同时对患者病史、诊治过程、随访结果进行回顾性分析。**结果:**病毒检测为阳性者共 22 例(68.7%),其中 CoxB-IgM 阳性 21 例(65.6%)、Evs-RNA 阳性 19 例(59.4%)、CMV-IgM 阳性 12 例(37.5%)。AHA 为阳性者共 17 例(53.1%),其中抗 ANT 抗体阳性 15 例(46.8%)、抗 β1-AR 阳性 15 例(46.8%)、抗 M2R 抗体阳性 13 例(40.6%)、抗 MHC 抗体阳性 13 例(40.6%)。病毒与 AHA 均阳性 17 例(53.1%)。32 例患者中有高龄产妇 9 例(28.1%),经产妇 13 例(40.6%);经抗心力衰竭等治疗后 28 例(87.5%)患者获好转,NYHA 分级改善 I~II 级。平均随访(26.7±12.4)个月,2 例患者死亡。**结论:**病毒与 AHA 可能在 PPCM 的发病中起重要作用。

[关键词] 围生期心肌病;病毒;抗心肌抗体;发病

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2018.09.014

[中图分类号] R714.7;R542.2 **[文献标志码]** AThe role of virus and anti-heart antibodies in the pathogenesis
of peripartum cardiomyopathyWEN Jianping¹ WANG Zhaohui² LIAO Yuhua² YUAN Jing²

* 基金项目:厦门医学院校内课题自然科学类(No:K2017-01)

¹ 厦门医学院附属第二医院职业病干部病房(福建厦门,361021)² 华中科技大学同济医学院附属协和医院心血管内科

通信作者:汪朝晖,E-mail:wuxiaohongtian@163.com

- [7] Tian Q, Yao F, Zhang Y, et al. Molecular study of five Chinese Patients with 46XX Partial 17α-hydroxylase/17,20-lyase deficiency[J]. Gynecol Endocrinol, 2012, 28(3):234—238.
- [8] 刘力生. 高血压[M]. 北京:人民卫生出版社,2001:670-674.
- [9] Zhu Z, Ni S, Gu W. Clinical characteristics and mutation analysis of two Chinese children with 17α-hydroxylase/17,20-lyase deficiency[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(10):19132—19137.
- [10] Sparkes RS, Klisak I, Miller WL. Regional mapping of genes encoding human steroidogenic enzymes; P450scc to 15q23-q24, adrenodoxin to 11q22; adrenodoxin reductase to 17q24-q25; and P450c17 to 10q24-q25[J]. DNA Cell Biol, 1991, 10(5):359—365.
- [11] Qiao J, Hu RM, Peng YD, et al. A complex heterozygous mutation of His373Leu and Asp487-Ser488-Phe489 deletion in human cytochrome P450c17 causes 17α-hydroxylase/17,20-lyase deficiency in three Chinese sisters[J]. Mol Cell Endocrinol, 2003, 201(1—2):189—195.
- [12] Hahn JR, Kim DR, Jeong DK, et al. A novel compound heterozygous mutation in the CYP17 (P450 17α-hydroxylase) gene leading to 17α-hydroxylase/17,20-lyase deficiency[J]. Metabolism, 2003, 52(4):488—492.
- [13] Sun M, Yan X, Feng A, et al. A novel compound heterozygous mutation in the CYP17A1 gene in a patient with 17α-hydroxylase/17,20-lyase deficiency[J]. Discov Med, 2017, 24(133):175—182.
- [14] Zhang M, Sun S, Liu Y, et al. New, recurrent, and prevalent mutations: Clinical and molecular characterization of 26 Chinese patients with 17α-hydroxylase/17,20-lyase deficiency[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2015(150):11—16.
- [15] 杨明辉, 吴新宝, 李庭, 等. 17α-羟化酶缺陷症临床及分子遗传学研究[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(41):2900—2904.
- [16] 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿筛查学组, 中国医师学会青春期医学专业委员会, 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 先天性肾上腺皮质增生症新生儿筛查共识[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(6):404—409.

(收稿日期:2018-06-09; 修回日期:2018-07-09)