

- 版权声明 本网受著作权人委托，在此严正声明：披露演讲内容目的在于传递交流学术思想，并不代表本网赞同其观点和对其真实性负责。未经本网授权，禁止任何媒体、网站或个人在未经 本网书面授权的情况下违法转载、摘编、翻录或其它形式使用 本网公开披露的演讲内容。违反上述声明者，本网将追究 其相关法律责任。刊播后如有作品内容、版权和其它问题请 联系010-68479567。

请勿使用



先天性肾上腺皮质增生症

Congenital adrenal hyperplasia (CAH)

17 α -羟化酶/17, 20-裂解酶缺乏症

17 α -Hydroxylase/17, 20-Lyase Deficiency

重庆医科大学附属儿童医院内分泌科_朱岷

病例一

- 女，13岁7月，G1P1
- 1岁开始反复四肢无力，活动困难，伴**低血钾**，经静脉补钾治疗约1-2周好转，每年发作1-3次。6岁后患儿有乏力时家长自行补钾后好转，12岁四肢强直抽搐1小时，神志清，伴低血钾静脉补钾后好转
- **无乳房发育、无阴毛和腋毛**。青春分期**B1PH1**,女性幼稚外阴。
- 2岁走路，智力正常，皮肤稍黑
- 无类似家族史，妹11岁，弟8岁，无类似表现

病例一

呼吸	23次/分	骨龄	10.6岁(年龄13岁7月)
心率	83次/分	B超	肾上腺右侧2.1x1.4cm，左侧4.1x3.3x2异常回声，边界清楚，不规则分叶，有血流信号。提示左肾上腺实质占位，腺瘤可能大
血压	168/108mmHg		子宫4.3x1.4x0.7cm。
身高	152cm(0~-1SD)		卵巢：2.6x1.3x1cm
体重	43Kg	CT	左侧肾上腺4.18x2.54cm占位病变，富血供，良性肿瘤性病变可能
BMI	18.6	尿VMA	正常
周身检查	皮肤稍黑，牙龈及皮肤皱褶轻度色素沉着， B1PH1 ，女性幼稚外阴。无库欣貌，无多毛及皮肤紫纹	心电图	T波改变

病例一

CT：左侧肾上腺4.18x2.54cm占位病变



病例二

- 女，13岁8月，G3P2，10个月时行双侧腹股沟疝切除术
- 因**无乳房发育、无阴毛和腋毛、未初潮就诊。**
- 生长发育正常，智力正常，皮肤稍黑。无类似家族史，姐18岁，无类似表现。

呼吸	21次/分
心率	93次/分
血压	148/100mmHg
身高	157cm(0 SD)
体重	39.5Kg
BMI	16.1
周身检查	皮肤稍黑，牙龈及皮肤皱褶 无明显色素沉着 ， B1PH1,女性幼稚外阴 。未触及睾丸。无库欣貌，无多毛及皮肤紫纹
骨龄	9.2岁(年龄13岁8月)
B超	肾上腺大小正常、 无子宫和卵巢。
CT	肾上腺无异常



花季女孩 为什么不开花？
软哒哒的玫瑰 为什么不开花？

未经授权
盗用必究

病例

	病例-1	病例-2
染色体	46XX	46XY
血钾 mmol/L	2.35-2.8	3.06
ACTH pg/ml	201	168
皮质醇 nmol/L	67	<27.6
肾素 uIU/ml	<0.5	<0.5
醛固酮 ng/dl	2.02	2.82 (N<23.5)
FSH mIU/ml	14.4	16.4
LH mIU/ml	14.2	7.78
孕酮 nmol/L	24.9	21
E2 pmol/L	129	<73.4
睾酮 nmol/L	<0.69	<0.69
脱氢表雄酮umol/L	<0.41	<0.41
雄烯二酮nmol/L	<1.05	<1.05
17羟孕酮nmol/L	1.28	<0.33

病例 ACTH激发试验

时间/分钟	皮质醇		17羟孕酮		雄烯二酮		脱氢表雄酮		孕酮	
	nmol/L		nmol/L		nmol/L		umol/L		nmol/L	
	病例1	病例2	病例1	病例2	病例1	病例2	病例1	病例2	病例1	病例2
0	67.3	49.7	1.28	0.7	<1.05	<1.05	<0.41	<0.41	18.4	14.2
30	99.3	65.9	1.07	0.94	<1.05	<1.05	<0.41	<0.41	29.6	21.8
60	103	56.8	1.11	0.62	<1.05	<1.05	<0.41	<0.41	29.6	17.9
90	75	54.6	0.91	0.73	<1.05	<1.05	<0.41	<0.41	24.8	18.5
120	63.7	59.9	0.57	0.91	<1.05	<1.05	<0.41	<0.41	20.2	18.7

先天性肾上腺皮质增生症

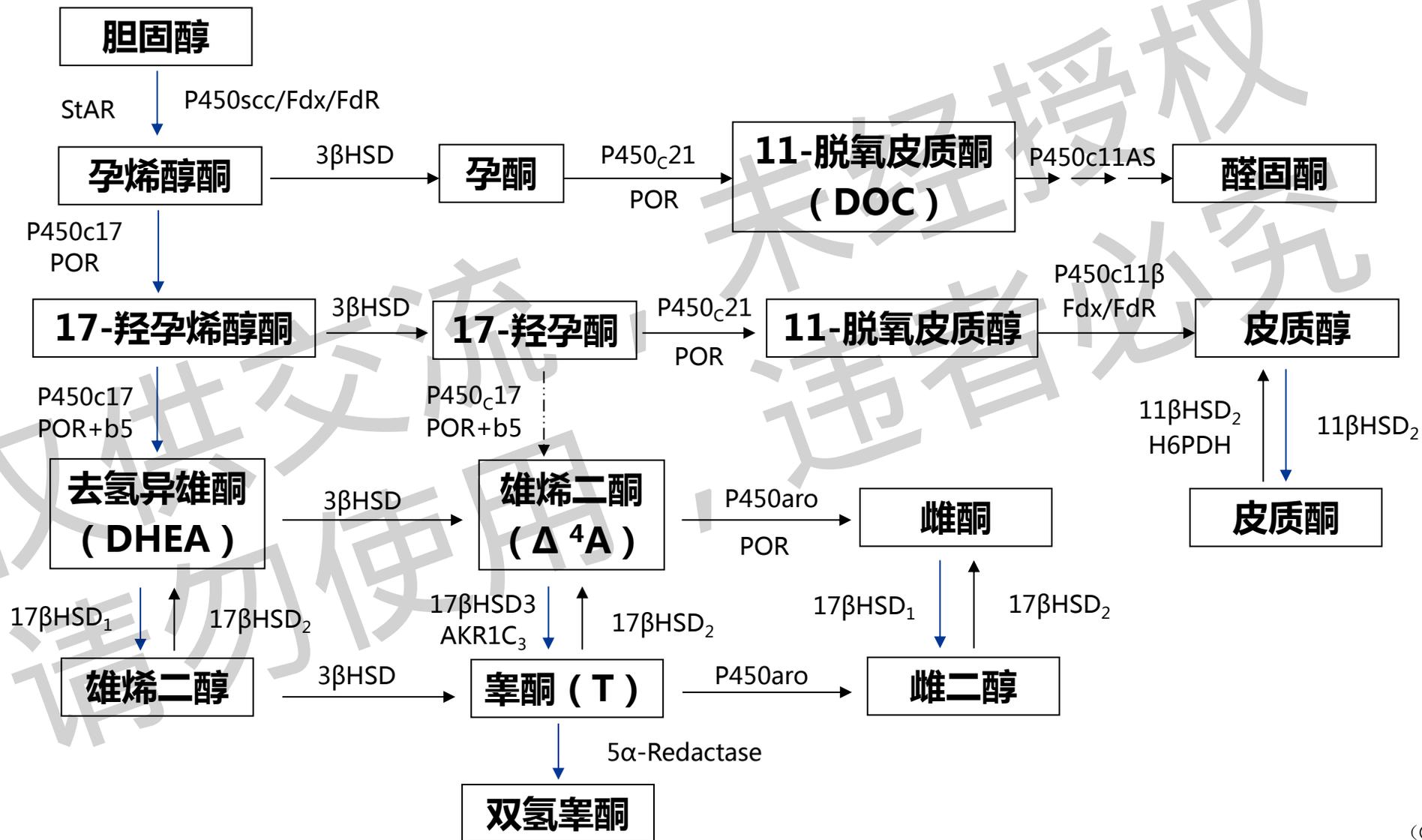
- 常染色体隐性遗传疾病
- 一组编码肾上腺皮质激素合成酶的基因突变致酶的缺陷引起皮质激素合成不足，继发下丘脑CRH和垂体ACTH分泌增加，导致肾上腺皮质增生
- 21羟化酶缺乏症最常见，约占90%以上



先天性肾上腺皮质增生症

- **P450c21:** 21-羟化酶缺乏症，大于90%，(21OHD)
- **P450c11:** 11 β -羟化酶缺乏症 (5%-8%) ,(11OHD)
醛固酮合成酶缺乏症
- **StAR:** 类脂性肾上腺皮质增生症
- **P450scc:** 胆固醇侧连裂解酶缺乏症
- **3 β -HSD:** 3 β -羟固醇脱氢酶缺乏症
- **P450c17:** 17 α -羟化酶/17，20裂解酶缺乏症(17OHD)
单纯性17，20裂解酶缺乏症
- **POR:** P450氧化还原酶缺乏症 (PORD)

类固醇合成通路



类固醇生成酶

细胞色素P450类 (CYPs)

CYP1s

线粒体酶，通过辅酶铁氧还蛋白 (Fds) 和铁氧还蛋白还原酶 (FdR)
从NADPH获取电子
包括P450scc和P450c11(P450c11 β 、 P450c11AS)

CYP2s

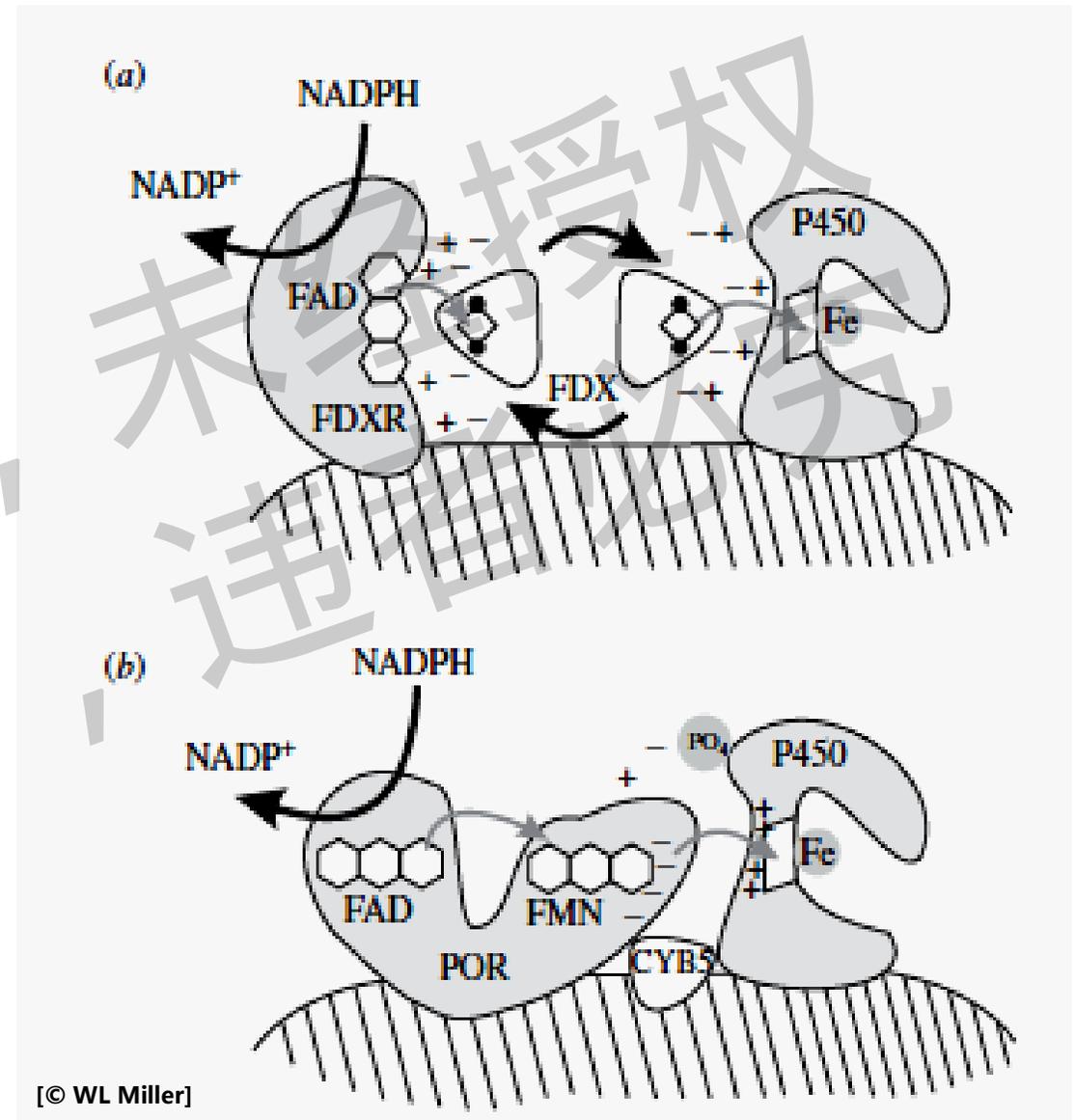
内质网微粒体酶，通过辅酶P450氧化还原酶 (POR)
从NADPH获取电子
包括P450c21、 P450c17(17 α -羟化酶、 17 , 20-裂解酶)、 P450aro(芳香化酶)



CYPs的电子传递

● CYP1s线粒体酶

● CYP2s微粒体酶



肾上腺类固醇激素的生成

类固醇生成酶

羟类固醇脱氢酶类 (HSDs)

HSDs脱氢酶：通过辅助因子NAD⁺ 氧化羟固醇→酮固醇

HSDs还原酶：通过辅助因子NADPH还原酮固醇→羟固醇

包括：3 β -HSD、11 β -HSDs(1、2)、17 β -HSDs(1、2、3)

类固醇急性调节蛋白 (StAR)

StAR与其受体转运蛋白转运胆固醇进入线粒体

细胞色素b5 (CYB5A)

在肾上腺网状带通过变构促进P450c17与POR相互作用，传递电子

先天性肾上腺皮质增生症CAH

疾病	受累基因	临床表型
21-羟化酶缺乏症	<i>CYP21</i>	46XX男性化, 46XY性早熟/失盐
3 β -羟类固醇脱氢酶缺乏症	<i>HSD3B2</i>	46XX,46XY外生殖器两性畸形/失盐
11β-羟化酶缺乏症	<i>CYP11B1</i>	46XX男性化,46XY性早熟/ 高血压 (婴儿无)
胆固醇碳链酶缺陷症	<i>CYP11A1</i>	XY性反转/失盐
类脂性CAH	<i>STAR</i>	XY性反转/失盐
P450氧化还原酶缺乏症	<i>POR</i>	46XYDSD、46XXDSD、性腺低功、骨骼畸形
17-羟化酶缺陷症	<i>CYP17A1</i>	46XYDSD、46XX性幼稚、 高血压 、性腺低功
醛固酮合成酶缺陷症	<i>CYP11B2</i>	单纯性盐皮质激素缺乏

P450c17(17 α -羟化酶、17, 20-裂解酶)

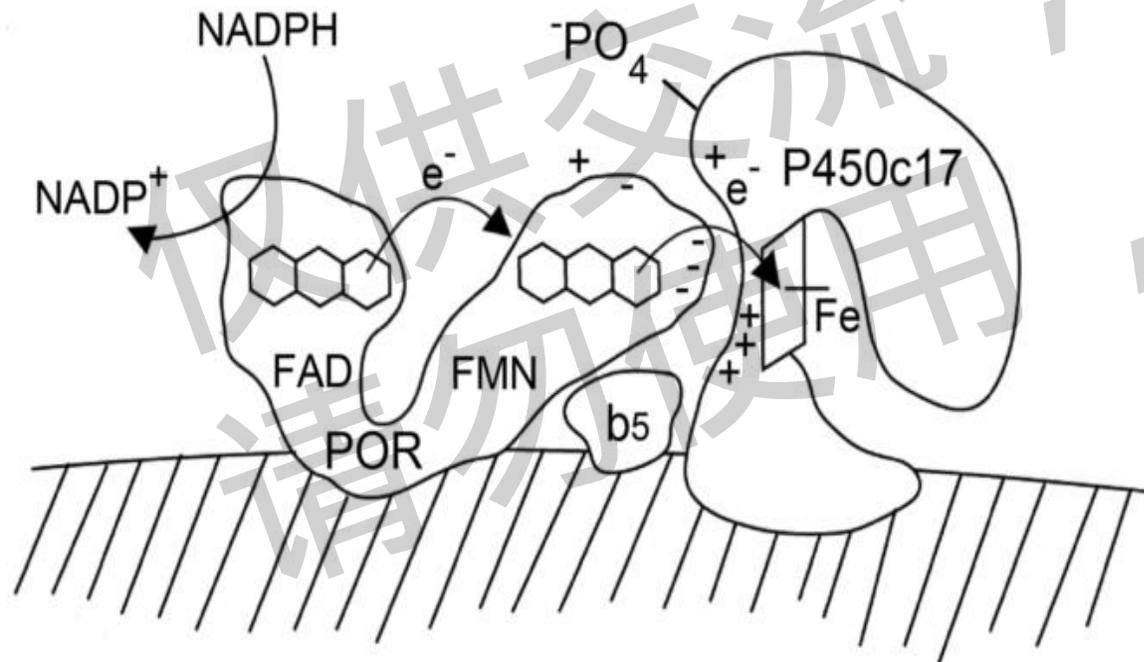
P450c17具有17 α -羟化和17, 20-裂解两种活性，为类固醇合成路径的关键分支酶。

编码基因：*CYP17A1*

微粒体P450，通过辅酶POR及NADPH电子传递系统完成酶反应中的电子传递。

细胞色素b5通过其变构促进电子传递增强17,20-裂解活性

电子利用率决定P450c17的两种活性，17,20-裂解活性对POR及电子传递依赖程度极大



[© WL Miller]

P450c17(17 α -羟化酶、17, 20-裂解酶)

表达部位：肾上腺，性腺

肾上腺：

网状带：17 α -羟化和17, 20-裂解两种活性。有b5表达，产生DHEA、性激素。

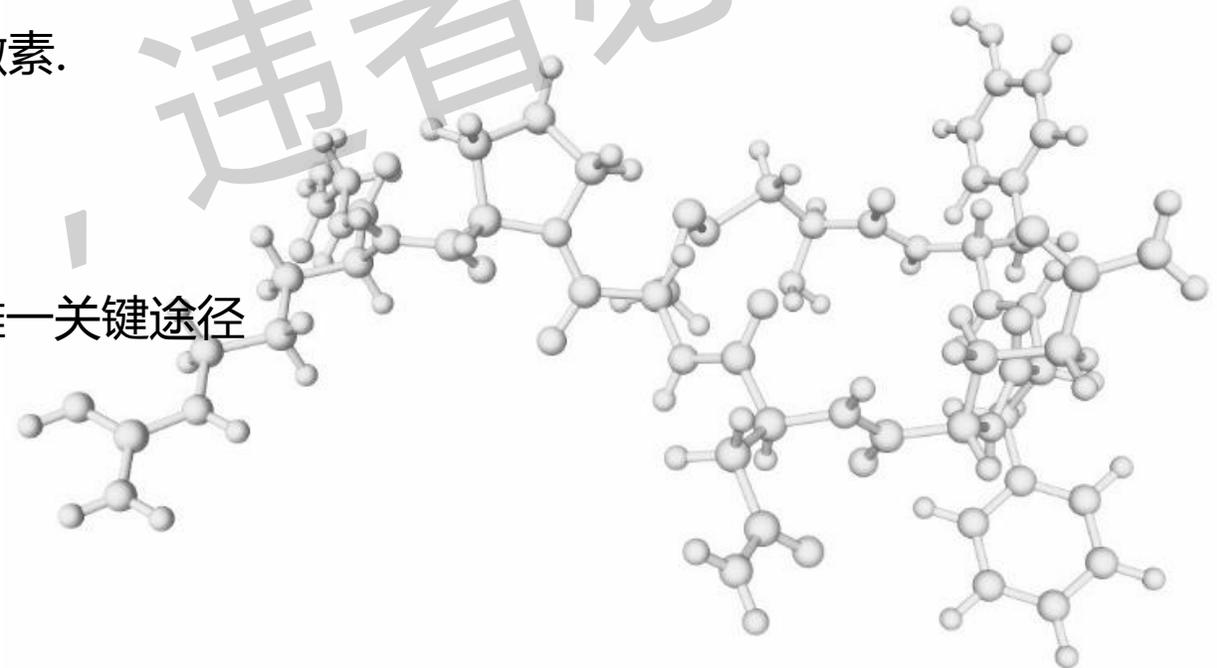
束状带：只有17 α -羟化活性，产生糖皮质激素。

球状带：无P450c17表达，产生盐激素。

性腺：

CYP17A1(P450c17)是两性性激素合成的唯一关键途径

产生雄激素和雌激素



P450c17(17 α -羟化酶、17, 20-裂解酶)缺乏症



经典型P450c17(17 α -羟化酶、17,20-裂解酶)缺乏症

- P450c17的两种活性完全失活
- 肾上腺合成皮质醇障碍，但ACTH \uparrow 使具有糖皮质激素活性的皮质酮 \uparrow ，糖皮质激素缺乏症状轻或无。
- 具有盐皮质激素活性的DOC合成增加，导致钠滞留、高血压、低血钾，肾素活性抑制导致醛固酮减少。
- 性腺、肾上腺合成性激素缺陷：
 - 46XY: 缺乏男性化或男性化不全,无肾上腺机能初现，无青春期发育
 - 46XX: 无肾上腺机能初现，无青春期发育
- 特征：女性外表伴性幼稚和高血压

临床表现

- **女性表型无青春发育：46XX和46XY均为女性幼稚外生殖器，46XY有发育不全的睾丸、有短阴道盲端、无子宫。**
- **46XX表现青春发育障碍，卵巢囊肿和囊肿破裂**
- **46XX和46XY均无肾上腺机能初现，无阴毛和腋毛发育**
- **就诊时发现高血压**
- **反复低血钾，严重低血钾可肌肉痉挛和手足抽搐**
- **糖皮质激素缺乏症状轻或无，肾上腺危象罕见，无失盐**
- **少数46XY患者因为腹股沟疝手术时发现睾丸，或因外阴不对称检查染色体发现**
- **常延迟诊断**

选择性P450c17(17, 20-裂解酶)缺乏症

- 某些位点突变仅影响CYP17A1与POR和b5之间的相互作用，为单纯性17,20裂解活性受损，17 α 羟化活性正常。
- 仅有性激素合成障碍，糖皮质激素基本正常
- 46XY表现不同程度男性化不全（尿道下裂、小阴茎等），DHEAS下降
- 46XX表现青春发育障碍，卵巢囊肿和囊肿破裂
- 无高血压
- 注意与P450氧化还原酶缺乏症和细胞色素b5缺乏症鉴别

诊断

特征

性腺发育不全，合并高血压、低血钾，合并肾上腺类固醇生成障碍

类固醇成分分析及ACTH激发试验

血液中缺乏或低水平C21 和 C19,且对ACTH激发试验反应低下

血液中孕酮、DOC、皮质酮、18-羟DOC、18-羟皮质酮升高，对ACTH激发试验高反应

诊断线索：新生儿期DHEAS水平下降。

病例特点

- 顽固性低血钾，高血压，低肾素，低醛固酮
- 左侧肾上腺4.18x2.54cm占位病变（肾上腺髓样脂肪瘤？）
- 高促性腺低功，无青春期发育，女性幼稚外阴，无阴毛腋毛，骨龄落后
- 轻度皮肤色素沉着，ACTH轻度增高，低皮质醇，孕酮增高，脱氢表雄酮、雄烯二酮、睾酮、雌二醇下降，17羟孕酮正常
- 46XX或46XY

基因序列查验 病例一

基因	序号	染色体位置	核酸改变 (外显子号)	氨基酸改变 (变体号)	RS号	MAF	ACMG致病等级	先证者 (女)	父 (正常)	母 (正常)	相关疾病(OMIM号), 遗传方式
<i>CYP17A1</i>	1	chr10:10459232 2	c.1085(exon 6)G>A	p. R362H (NM_000102)	rs752811843	0.0003	可能致病	纯合	杂合	杂合	17 α -羟化酶缺陷导致的先天性肾上腺皮质增生症(202110), AR

NCBI参照序列

A T C C G A G A G G T G C T T C G C C T C A G G C C C G T G

黎琴琴序列

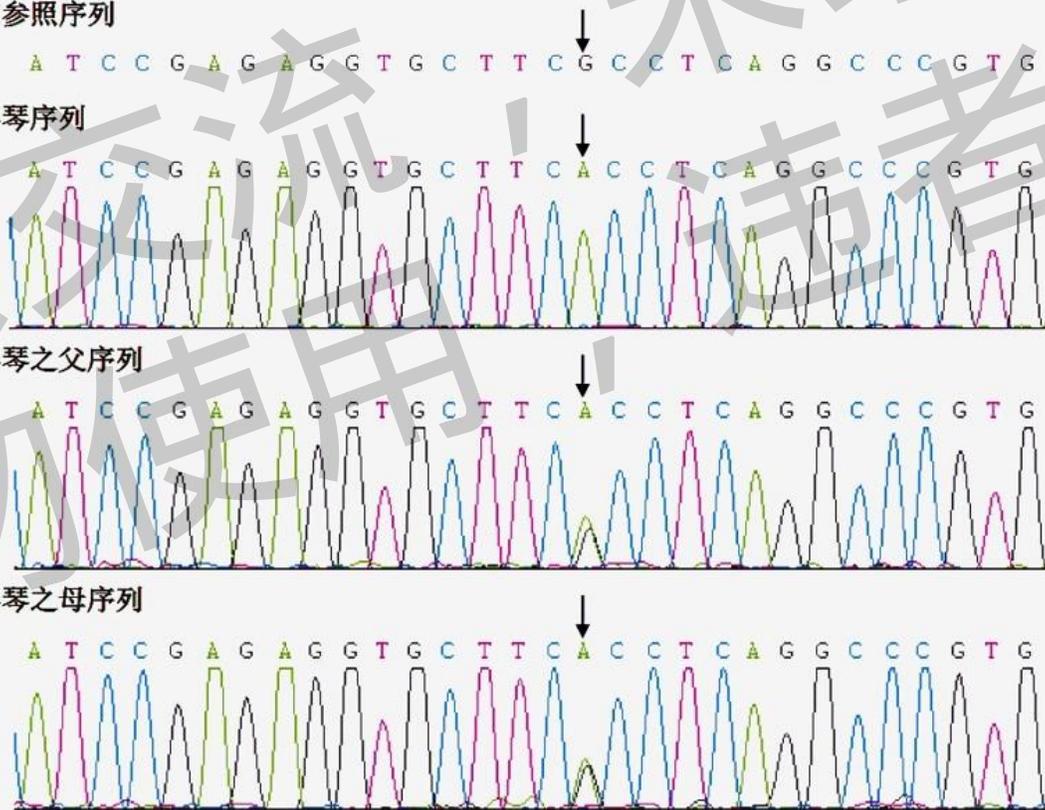
A T C C G A G A G G T G C T T C A C C T C A G G C C C G T G

黎琴琴之父序列

A T C C G A G A G G T G C T T C A C C T C A G G C C C G T G

黎琴琴之母序列

A T C C G A G A G G T G C T T C A C C T C A G G C C C G T G



基因序列查验 病例二

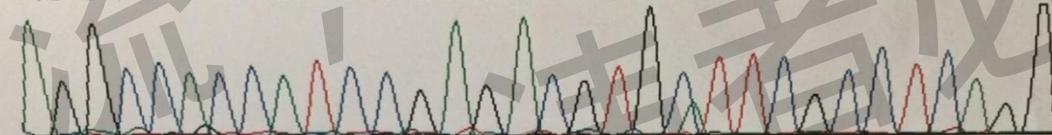
	基因	变异类型	核酸变异	氨基酸变异	生物学危害性
先证者 母亲 父亲	CYP17A1	纯合	c. 1077 (exon6) G>C	p. E359D	可能有害(基于蛋白结构预测)
	CYP17A1	杂合	c. 1077 (exon6) G>C	p. E359D	可能有害(基于蛋白结构预测)
	CYP17A1	杂合	c. 1077 (exon6) G>C	p. E359D	可能有害(基于蛋白结构预测)

NCBI参照序列

A G G C C A C C A T C C G A G A G G T G C T T C G C C T C A G G

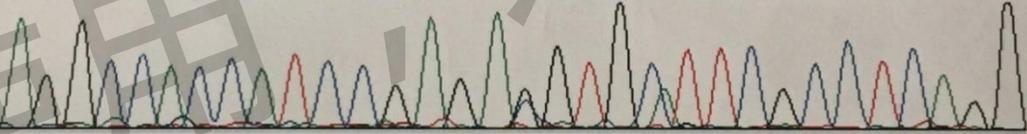
朱红序列

A G G C C A C C A T C C G A G A C G T G C T T C G C C T C A G G



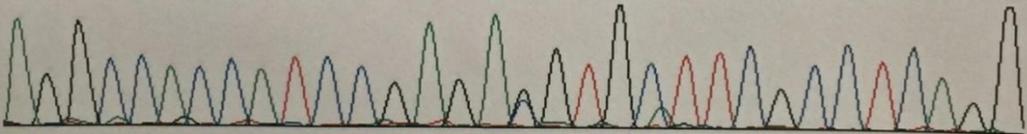
唐雪梅序列

A G G C C A C C A T C C G A G A C G T G C T T C G C C T C A G G

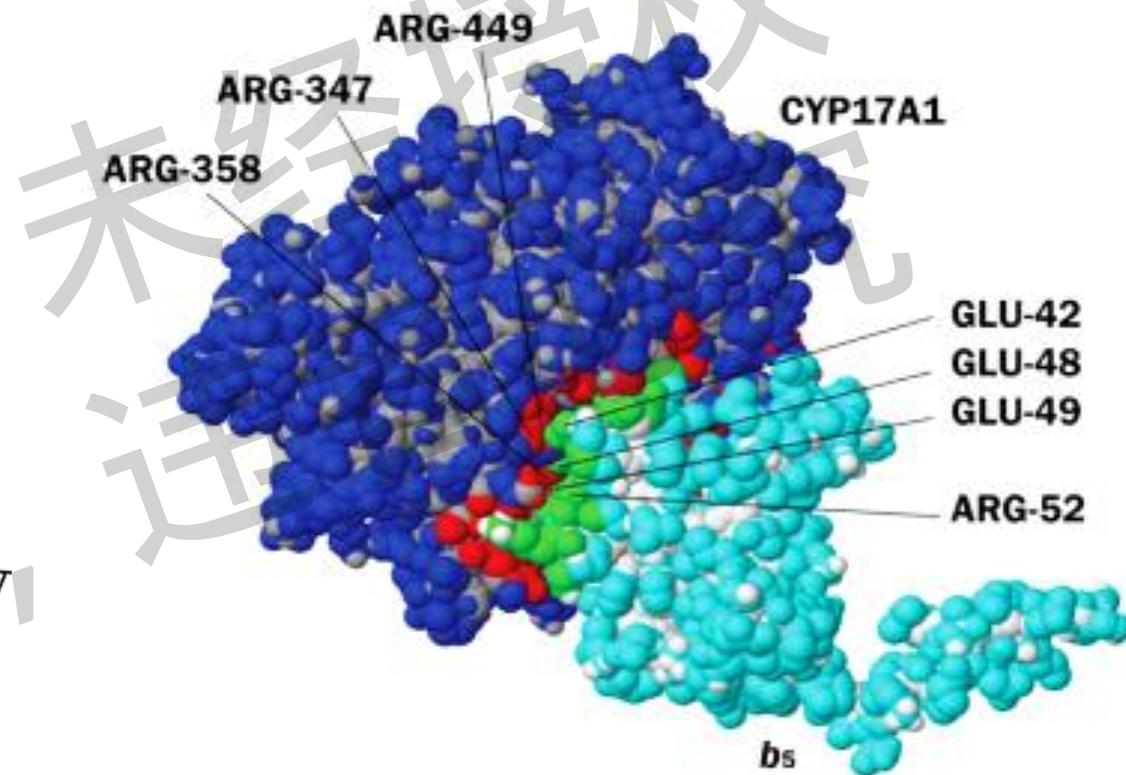
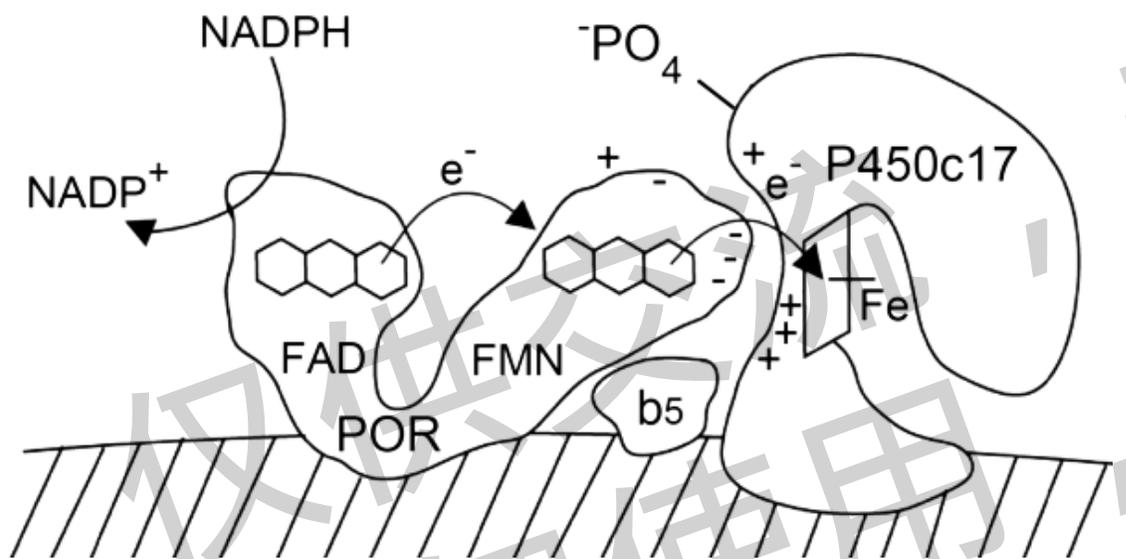


朱文将序列

A G G C C A C C A T C C G A G A C G T G C T T C G C C T C A G G

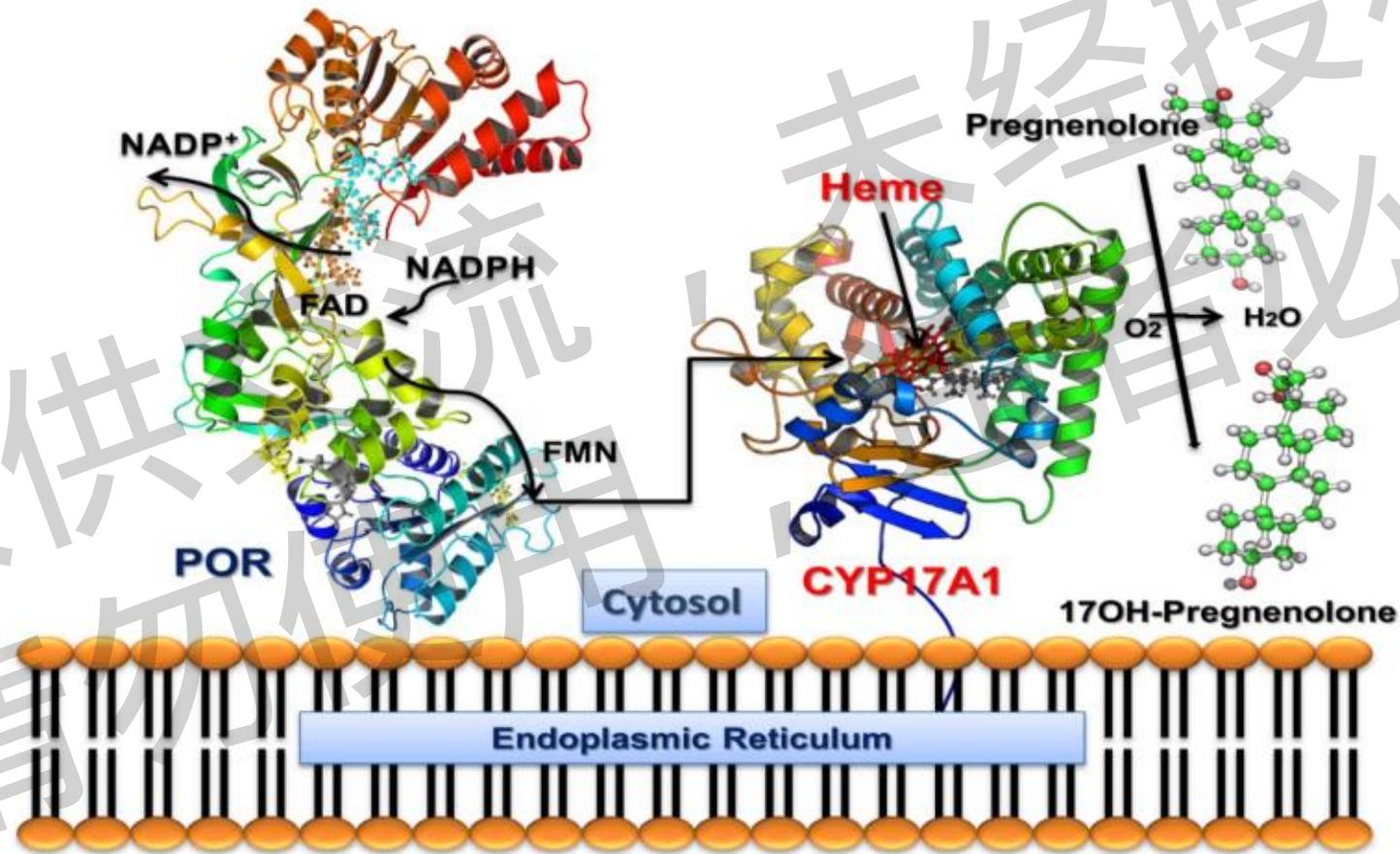


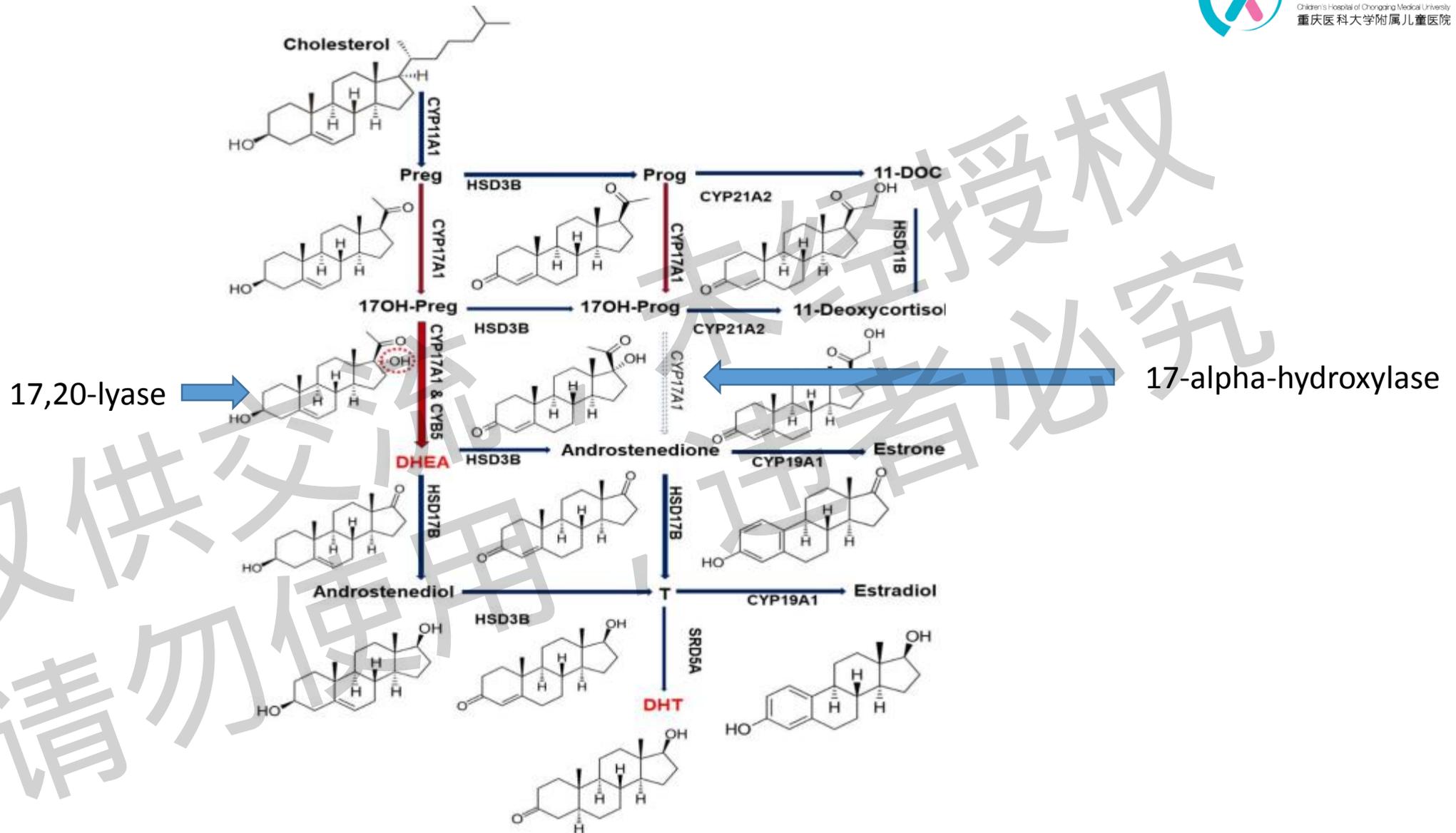
仅供学术交流！
 请勿使用！
 未经授权不得转载



CYP17A1 and P450 oxidoreductase (POR)

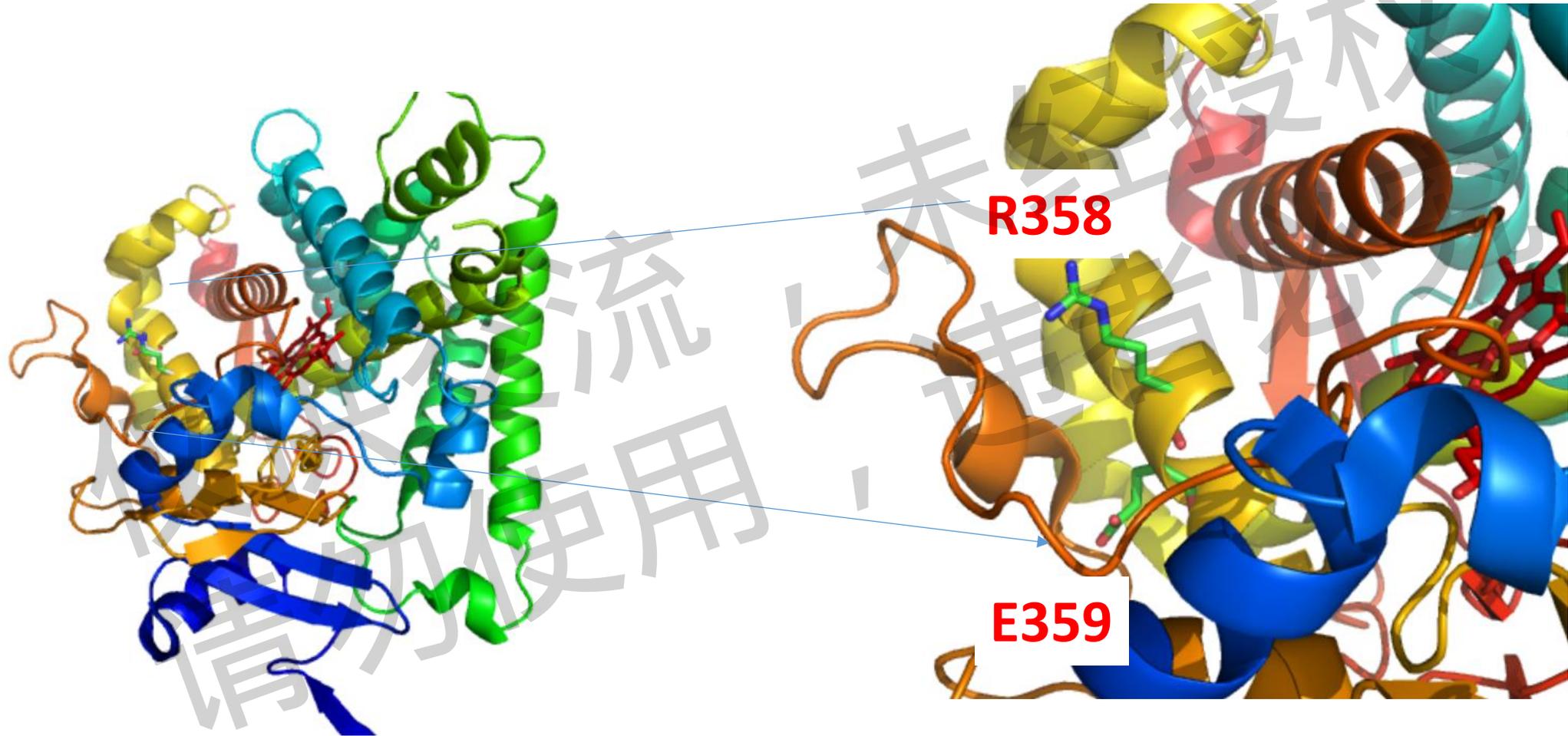
相互作用17-alpha-hydroxylase/17,20-lyase活性



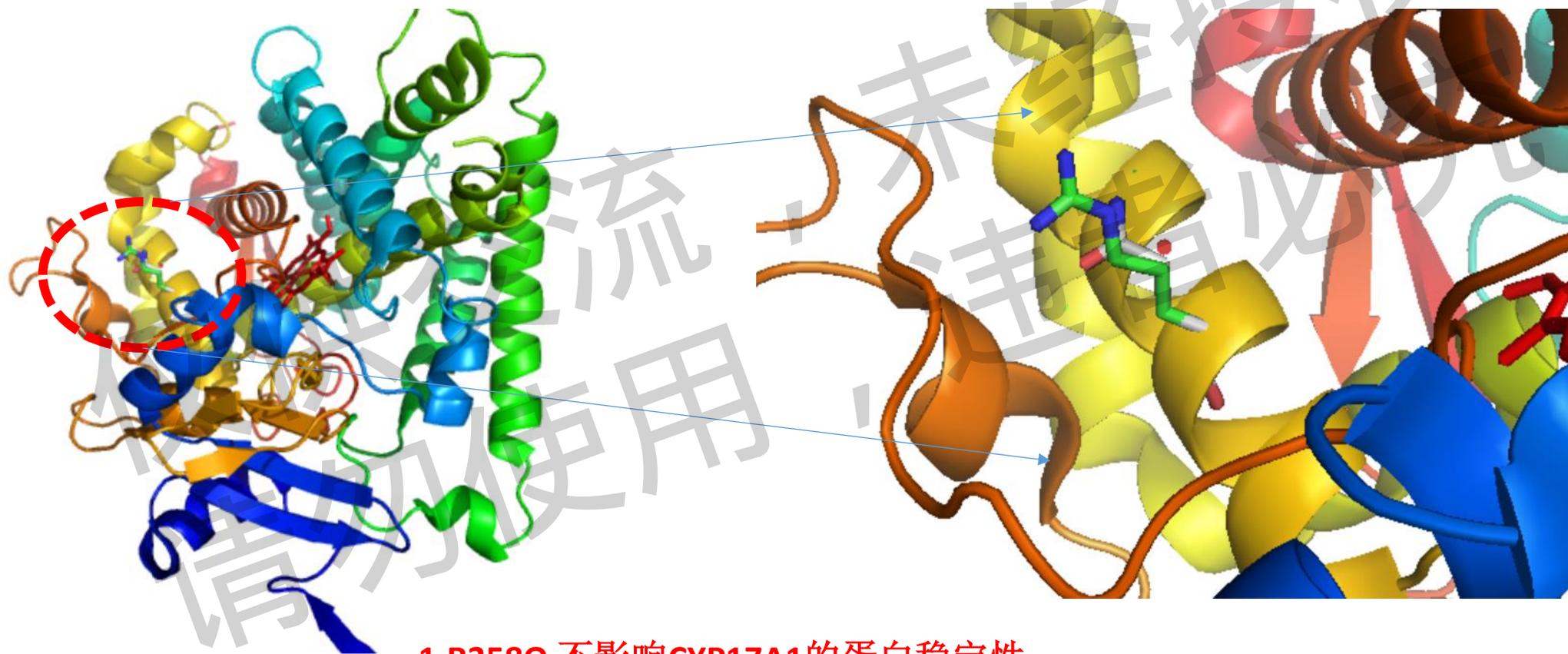


仅供学术使用
请勿传播
未经授权
必研究

CYP17A1-P450C17 R358和E359的位置



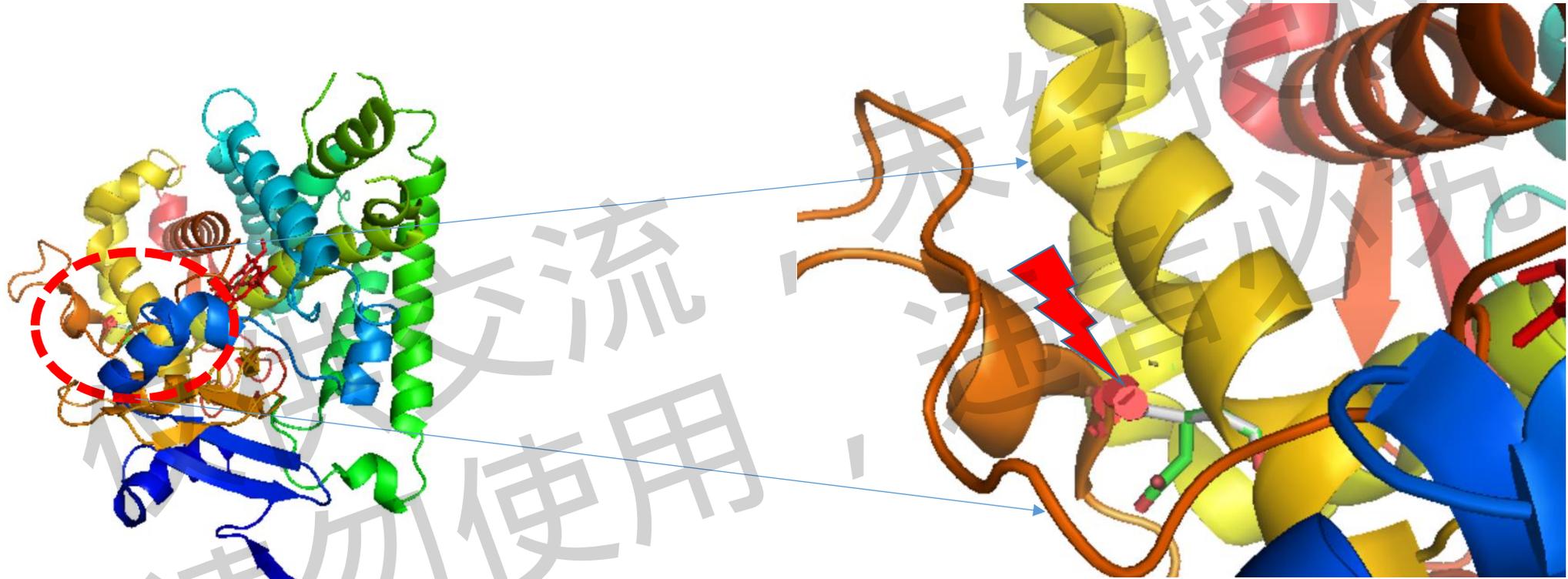
isolated 17,20-lyase deficiency **R358Q**



1. **R358Q** 不影响CYP17A1的蛋白稳定性
2. 但影响氧化还原蛋白POR的结合位点，影响一个酶活性

17-alpha-hydroxylase/17,20-lyase deficiency

E359D



1. E359D 影响CYP17A1的蛋白稳定性
2. 同时影响两个酶活性

鉴别诊断

46XY	17OHD	11OHD	PORD	Gon dys	CYB5D	AIS重	5aRD重	17βHSDD
外生殖器	♀/Prader 1-3	性早熟	Prader 2-4	♀/Prader 1-2	♀/Prader 1-3	♀/Prader 1-2	♀/Prader 1-2	Prader 1-3
血压	高	高	N/高	N	N	N	N	N
皮质醇	低	低	低	N	N	N	N	N
孕酮	高	高/N	高	N	N	N	N	N
17OHP	低/N	高	高	N	N	N	N	N
睾酮	低	高	低	低	低	N	N	低
雄烯二酮	低	高	低	低	低	N	N	低
DOC	高	高	N	N	N	N	N	N
皮质酮	高	高	N/高	N	N	N	N	N
青春期男性化	无	性早熟	N/部分	无	无	无	有	有
骨骼异常	无	无	有/无	无	无	无	无	无

鉴别诊断

46XX/45 X	17OHD	11OHD	PORD	Turner	Gon dys
外生殖器	♀	Prader 1-4	Prader 1-4	♀	♀
血压	高	高	N/高	N/高	N
身高	N/矮	N/矮	N	矮	矮/N
Turner体征	无	无	无	有	无
骨骼异常	无	无	有/无	有/无	无
皮质醇	低	低	低	N	N
雌二醇	低	N	低	低	低
孕酮	高	N/高	高	低	低
17OHP	低/N	高	高	N	N
DOC	高	高	N	N	N
青春发育	无	早熟/男性化	无/部分	无	无

治疗

- **糖皮质激素：**
氢化可的松
部分替代维持血压和血钾正常
- **盐皮质激素受体阻滞剂：**
螺内酯（安体舒通）：50-200mg/d
依普利酮（Eplerone）：
- **保钾利尿剂：**
阿米洛利5-20mg/d纠正低钾

青春期诱导及性激素替代

多选择女性进行雌激素替代
有完整子宫者，可雌、孕激素人工月经
少数可选择男性，进行雄激素替代



仅供交流，
请勿使用，

谢 谢 聆 听



CHCMU

Children's Hospital of Chongqing Medical University
重庆医科大学附属儿童医院

未经授权
违者必究

