

激素与我 先天性肾上腺皮质增生症 (CAH)



Australasian Paediatric Endocrine Group



激素与我

先天性肾上腺皮质增生症 (CAH)



Australasian Paediatric Endocrine Group



目录

| | |
|----------------|----|
| 导言 | 01 |
| 通常肾上腺皮质的作用是什么？ | 02 |
| 皮质醇的合成调控 | 03 |
| CAH的发病原因是什么 | 04 |
| CAH分型 | 05 |
| 哪些人可能会患有CAH？ | 07 |
| CAH诊断 | 10 |
| CAH治疗 | 11 |
| CAH女孩的特殊医疗需求 | 14 |
| 给CAH患者的重要提醒 | 16 |
| 问题答疑 | 19 |
| 名词解释 | 22 |

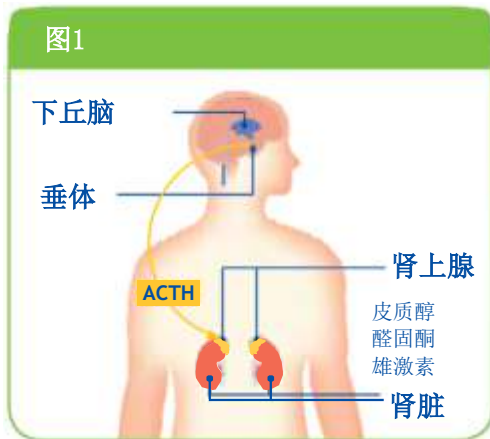
导言

先天性肾上腺皮质增生症（CAH）是由于肾上腺皮质合成激素异常所引起的一种遗传性疾病。

这种命名是基于这种疾病发生时肾上腺的形态学变化，意思是出生前（或先天性）肾上腺的增厚或增大（增生）。

肾上腺是位于双侧肾脏上方的两个小腺体（见图1）。每个腺体由两部分组成——髓质（内部）和皮质（外部），肾上腺皮质主要产生三种激素——皮质醇、醛固酮和雄激素，而髓质部分则产生人体的一种应激激素——肾上腺素。

CAH的发病主要包括肾上腺皮质的病变及其合成激素的异常，其中主要受影响的是皮质醇，也时有累及醛固酮的合成。未经治疗的患儿，皮质醇和醛固酮水平均下降，并伴有雄激素水平升高。



通常肾上腺皮质的作用是什么？

肾上腺所产生的激素对人体生长和代谢至关重要。

皮质醇、醛固酮和雄激素这三种激素都是以胆固醇为原料合成，其各自功能如下。

皮质醇参与调节机体的能量平衡、血压和血糖以及免疫系统，当人，尤其是儿童处于应激状态（如感染、疾病或创伤等）时，皮质醇可有助于提高血压和血糖水平。

醛固酮通过调节尿液、汗腺和消化道的盐分丢失以调节机体的水盐平衡。当机体盐含量较低时（此种情况会引起呕吐和脱水），醛固酮可促使机体保留盐分；当机体盐含量较高时（此种情况会引起血压升高和液体潴留），肾上腺皮质会减少醛固酮的合成，从而使肾脏通过尿液排出多余的盐分。

无论是男性还是女性的肾上腺均可产生雄激素。雄激素（例如睾酮）可刺激男性生殖器官的发育，在男孩及女孩的青春期的促进阴毛的形成。此外，睾丸也可产生睾酮，卵巢亦有少量睾酮合成。



皮质醇的合成调控

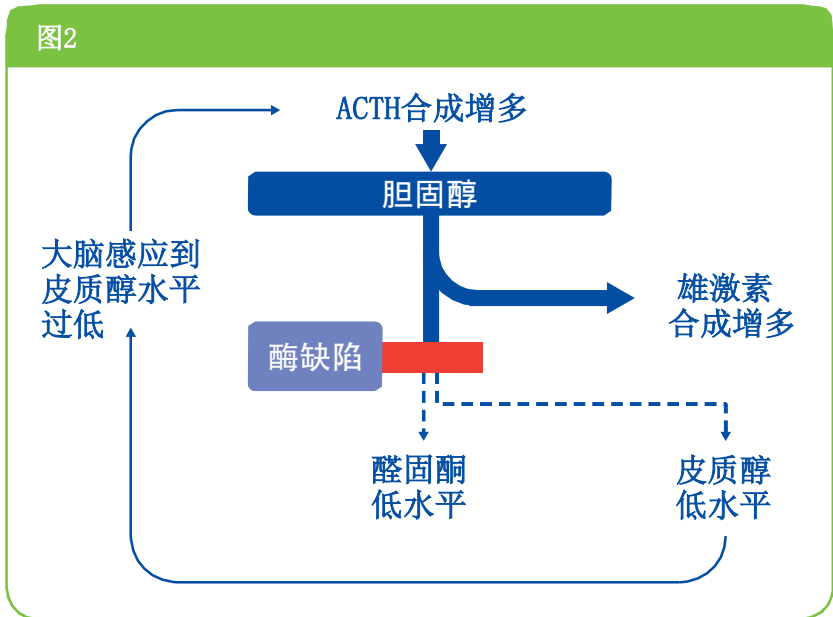
肾上腺分泌皮质醇的过程受到垂体的调控，而垂体是位于大脑基底部的一个小腺体，并与大脑的下丘脑部分相连接（见图1），当机体对皮质醇的需求增多时，下丘脑将刺激垂体释放促肾上腺皮质激素（ACTH）。

ACTH被释放入血液并抵达肾上腺皮质，刺激皮质醇的合成。当下丘脑感应到皮质醇的水平已恢复正常时，就使垂体停止合成ACTH，从而使肾上腺皮质减少皮质醇的产生。

CAH的发病原因是什么？

在肾上腺皮质，由胆固醇合成类固醇激素的过程十分复杂，涉及数个由酶所催化的步骤，CAH患者部分或完全性的缺乏某种相关酶，影响了皮质醇以及醛固酮的产生（见图2）。

当垂体感应到血皮质醇水平降低时，垂体释放ACTH，使得肾上腺皮质因过度刺激而在形态上增大，然而由于酶的缺陷，肾上腺皮质无法生成皮质醇和醛固酮，二者仍处于低水平，而雄激素则不受影响被过量合成。





CAH分型

CAH可分为以下几类：


- 1 失盐型
- 2 非失盐型
- 3 迟发型（程度较轻早期不易察觉）

重症CAH亦被称为“经典型CAH”，病情相对较轻的则被称为“非经典型CAH”。酶缺陷的严重程度决定了CAH的分型。

失盐型CAH

也被称为“盐耗型CAH”，该型由一种酶的严重缺乏所致，血皮质醇和醛固酮水平降低而雄激素水平升高。男性患儿往往出生时外生殖器正常，可有外阴色素加深，首发症状通常是生后1-2周出现喂养困难、体重下降和呕吐，这是由于低水平的醛固酮引起水盐经尿液丢失所致，病情危重，亟需救治。

由于出生前就受到肾上腺产生的高水平雄激素的刺激，女性患儿生后多有外生殖器的异常而更易诊断。患儿可有阴唇增大或融合，阴蒂亦可增大而似短小的阴茎，往往光凭外观难以判定其性别，因而需要通过一种血液检测——染色体核型分析（女孩的性染色体XX，男孩为XY）加以判



断。若诊断不及时，女性患儿将出现同男孩一样的失盐型问题。

非失盐型CAH

该型患儿往往比较健康，新生儿期不会有严重的疾病表现，女性患儿通常出生时即有阴蒂肥大以及阴唇部分融合而得以早期诊断，但有时亦可不太明显，然而随着年龄增长，阴蒂会逐渐增大而显现。此型醛固酮水平正常或仅有轻微下降，绝大多数患儿不会出现严重失盐型CAH的表现。

此型CAH由某种较轻的酶缺陷所致，血皮质醇和醛固酮水平正常或略微下降而雄激素水平升高。受体内过多雄激素的影响，在儿童早期会出现生长加速和阴毛早现，男孩阴茎增粗，女孩阴蒂增大。高水平的雄激素使得骨骼成熟加速，骨骺提前闭合，因此，尽管患儿相对于其实际年龄个头较高，但是若不加治疗，成年后身材矮小。

迟发型CAH

该型亦称为“非经典型CAH”，是病情最为轻微的一种。患儿可有生长加速、阴毛早现以及痤疮，部分患儿早期无明显临床表现，直到青春期才出现诸如面部多毛、月经周期不规律的表现。男性患者常常不易诊断，但其亦可有生育力下降和胡须早现的表现。



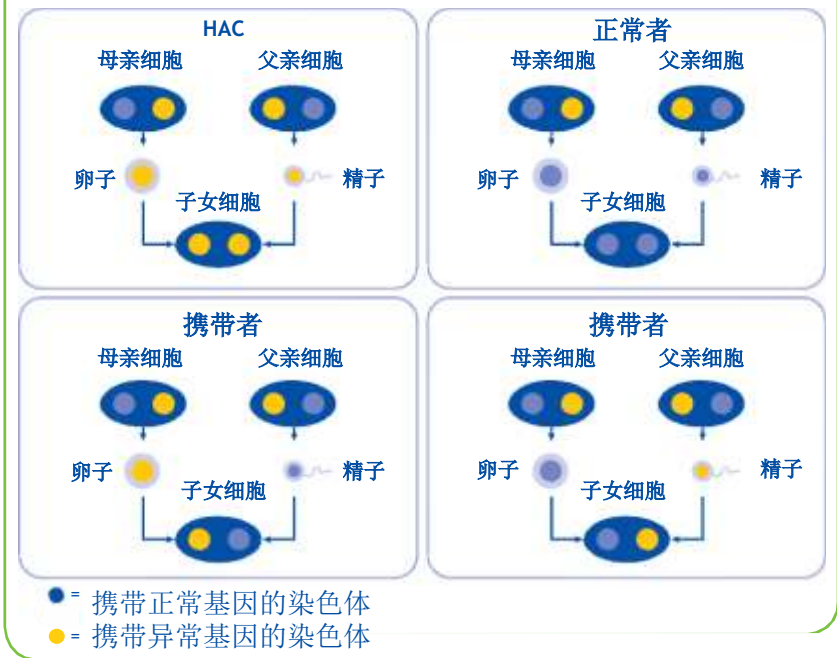
哪些人可能会患有CAH?

CAH是一种遗传性疾病，为了解其遗传方式，有必要先了解一些有关染色体和基因的知识。染色体是一种存在于人体每一个细胞中的线状结构，基因则是染色体上携带遗传信息的一段区域，从受精卵形成开始，基因就已经决定了个体的特征，而其所携带的遗传信息对于个体的生长发育和正常的功能发挥起着至关重要的作用。

人体的每一个细胞中都包含有23对染色体，每对染色体中一条来自父方，另一条来自母方。当编码肾上腺酶的基因发生错误时，酶的功能即出现异常而引起CAH。患病个体分别从其父方和母方继承了一个异常基因，而通常其父母各自有一个异常基因和一个正常基因，其中正常基因的作用要大于异常基因，因而其父母并不发病。

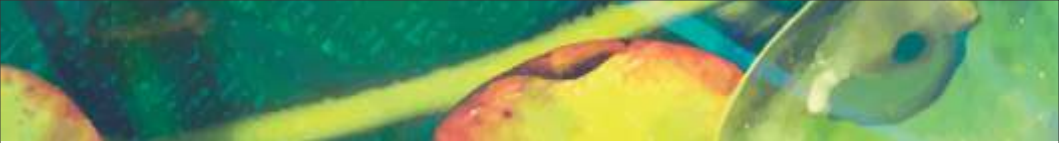
当两个各自携带了一个异常基因的人进行婚配，其子女将有1/4的CAH患病概率（继承父母两条异常基因），1/4的正常概率（继承两条正常基因），1/2携带者概率（同其父母一样，一个正常基因和一个异常基因），以上这种遗传模式即所谓的常染色体隐性遗传（见图3）。

图3



CAH患者的孩子也会患病吗？

CAH是一种常染色体隐性遗传病，这就意味着只有在父母双方同时具有CAH的致病基因，并且都遗传给了孩子的情况下，孩子才会患病。如果双亲中仅有一方的致病基因遗传给了孩子，这个孩子则不会发病而仅与其父母一样成为携带者。



只有具有两条CAH致病基因，才会致病，并且CAH患者也仅有一条致病基因遗传给孩子。

在一般人群中，CAH携带者约占1/50，如果CAH患者的配偶不携带致病基因（49/50的概率），其他的孩子只会是携带者而不会发病。

如果CAH患者的配偶是携带者，其孩子将会有1/2的患病概率。



CAH诊断

医生可以通过患者的临床表现或家族史考虑该诊断，确诊则需检测血液和尿液中皮质醇等激素的水平。

CAH携带者的诊断

测定血液和尿液中类固醇激素水平有助于确定家族成员是否为CAH携带者，但更为精确可靠的检测方法是进行基因检测。

产前诊断

对于CAH患儿的家庭，在下一个孩子出生前可通过绒毛活检（CVS）和羊膜腔穿刺的方法来明确胎儿是否患有CAH。CVS通常在妊娠的第10-12周进行，包括对胎盘组织进行检测。羊膜腔穿刺通常在妊娠的第14-18周进行，主要是检测胎儿身处的羊水。

如果您已经育有一个CAH的孩子，并且正考虑再次生育或者已经怀孕，为使您能够在妊娠前或者妊娠早期进行基因检测，尽早就医尤为重要。



CAH治疗


治疗目标如下：

- 1 保持机体正常的水盐平衡
- 2 预防肾上腺危象
- 3 维持正常的血糖水平，尤其在新生儿期和一些应激情况（如躯体应激、发热和疾病）
- 4 正常的生长发育和性发育

这意味着患者不仅需要终身的激素替代，还需要密切的医疗监测、规律随访和药物剂量调整。

皮质醇的补充可采用一种合成的类固醇激素——氢化可的松进行补充，而泼尼松龙或地塞米松则用于年龄较大的青少年和成人，这两种药的每日给药次数较少。但泼尼松龙和地塞米松由于药效持续时间较长，可影响生长发育，所以不是生长发育期孩子的首选。上述药物都可以片剂的形式口服，并且价格低廉，而氢化可的松亦可注射给药。

氢化可的松的剂量需要根据个体需要量进行调整，通常是一天3次。正常人的皮质醇水平在诸如感染、创伤、手术等应激情况下将会升高。因此对处于应激状态下的CAH患者，在氢化可的松生理需要量的基础上还需给予额外的剂量，以有



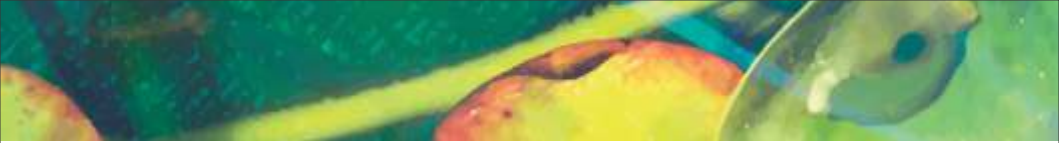
效避免低血压和低血糖的发生。其他特殊情况下，医生亦会根据需要调整给药剂量。

失盐型CAH患儿的醛固酮水平较低，需要同时补充皮质醇和醛固酮。氟氢可的松是一种类似于醛固酮的合成激素，可以阻止盐分从尿液中丢失。该药为片剂，每日1-2次。患儿出生后第一年可能还需要补充适量的钠盐，通常加入其饮食当中。在这一年中经过氟氢可的松和饮食添加的联合治疗，通常足以维持正常的水盐平衡。

产前管理

如果在妊娠第9周前开始给予孕妇剂量充足的地塞米松，或可避免女性胎儿因受雄激素的过度刺激而出现生殖器异常。地塞米松类似于氢化可的松，但它能够通过胎盘屏障进入胎儿血循环以抑制胎儿垂体产生ACTH，进而抑制CAH胎儿肾上腺合成过多的可引起生殖器异常的雄激素。

对所有计划怀孕或处于孕早期的CAH女性患者，都应告知在孕早期通过地塞米松治疗可预防女性胎儿男性化的可能。此法目前仍为试验性治疗，仅可作为一种特殊的研究流程中在专家指导下进行。但是经充分告知家长利弊后，于熟悉药物使用方法的医疗中心，且在内分泌专科医生的指导下可以考虑进行此种治疗。



对于已有一名CAH孩子并且已明确双亲携带的基因突变类型的家庭，胚胎植入前基因诊断也是一个选择。尽管费用昂贵，但很多家庭可能更倾向于此种检查，这样可无需再进行孕期的地塞米松治疗。

CAH女孩的特殊医疗需求

有些CAH女孩会进行外生殖器整形手术。通常手术在其婴儿期进行，后期可能还需要进一步手术治疗。手术通常包括阴蒂整形（保留感觉功能）、分离融合的阴唇和扩张阴道开口。异常的激素水平只改变外生殖器的形态，除非女孩合并有与CAH完全不相关的其他疾病，否则其卵巢、输卵管、子宫以及阴道上2/3部分将不受其影响。

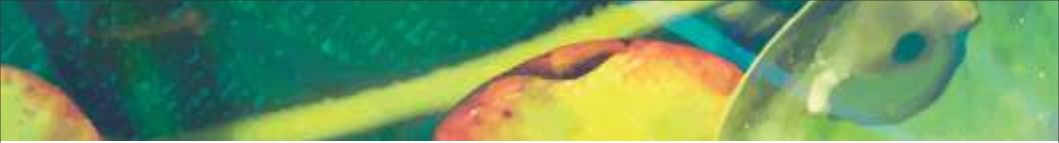
生殖

经现有治疗方法，绝大多数病情控制良好的CAH女性患者可有生育的可能。如果合并有继发的多囊卵巢综合症，患者仍有生育的可能，但到正常排卵的阶段耗时更久。

CAH女性妊娠期间，雄激素水平于孕中期（或妊娠中后期）迅速升高。增加类固醇激素剂量可有效预防女胎男性化的改变。

CAH孕妇分娩时需要格外注意，如果她曾接受过一系列生殖整形术，必须咨询产科医生是否需要行剖宫产。

分娩属于应激情况，此时需要适当加大类固醇激素的给药剂量，通常是经静脉注射，同时需补充足够的葡萄糖溶液。



分娩时需要儿科医生在场。由于孕妇在分娩前使用了大量的类固醇激素，新生儿生后数天可能会出现肾上腺皮质功能抑制。在生后3-4天亦会有低血糖的风险，需要严密监测。

孕妇的类固醇激素用量可在产后2-3天恢复正常。

部分接受过生殖整形的CAH女性在性交时可能会出现诸如阴道干涩或过紧等问题，此时需咨询妇科医生。

有些CAH女孩在青春期可能会对自己的性别产生困惑。但是她们的一些男性化的行为并不能预示其将来的性取向。

给CAH患者的重要提醒

CAH在一般人群中较为少见，许多内科医生甚至是儿科医生从未接触过这类病人。CAH也是“慢性活动性肝炎”的缩略语，因此向初次接诊的医生说明孩子患有的是“先天性肾上腺皮质增生症”，尤为重要。最好再携带一份由专科医生出具的包含疾病信息以及急救处理的医疗说明，特别是带孩子出远门旅游的时候，以便于对于孩子情况不太熟悉的医生进行治疗。

如果孩子生病或受伤，应向专科医生咨询氢化可的松的调整剂量。下述的通用指南可能会对您有所帮助。

如果孩子病情较轻如轻度感冒，氢化可的松的剂量无需增加。

如果孩子有以下情况：

- 诸如发热、肺部感染、胃部不适等疾病，严重到不能进行日常活动或者数天不能上学，氢化可的松剂量宜增加至原来的3倍。当然必须先咨询您孩子的专科医生，并使用医生的推荐剂量。
- 若患儿病情较重，尤其是出现了诸如腹泻和呕吐等临床表现，则需要即刻静脉应用氢化可的松。



CAH患儿（尤其是重度失盐型）病情可能会迅速恶化。

氢化可的松过量并不危险，但是疾病状态下的孩子如若给药不及时或不充分则可造成灾难性的后果。此种情况下，一定要联系医生。


当孩子发生休克时（面色苍白、皮肤湿冷、嗜睡甚至昏迷），必须立刻注射氢化可的松，同时呼叫救护车。

氢化可的松推荐剂量：

| 年龄和体重 (kg) | 氢化可的松剂量 |
|-----------------|------------|
| ≤6月 (≤7kg) | 25 mg |
| 6月-2岁 (8-12kg) | 50 mg |
| 3-10岁 (13-30kg) | 75 mg |
| >10岁 (>30kg) | 100-200 mg |

*表中的剂量是在推荐应激剂量（60-100mg/m²）的基础上，根据每个年龄段患儿的平均体重、身高和体表面积推算而来。由于每个分类中患儿的年龄和体重跨度比较大，该标准仅在紧急情况下使用。更为精确的个体化剂量需由专科医生在您就诊时根据患儿的身高和体重给出。

患儿需要被送至医院，经静脉滴注补充水和盐分，同时监测血糖。如果应用氢化可的松和静脉输液后初步治疗效果欠佳，应再次给予等剂量的氢化可的松。



任何需要使用全身麻醉的外科操作，都可能需要追加氢化可的松剂量，请咨询您的专科医生。局部麻醉下拔牙通常不需要特殊处理，但宜将孩子的病情告知牙医。

CAH患儿应佩戴印有“肾上腺功能不全，紧急情况下给予氢化可的松”的医疗警示手环，这样一旦出现紧急情况可得到迅速而恰当的救治。出国时最好携带一封由专科医生出具的有关疾病信息的医疗说明以及所需药物。

建议您在就诊时告知医生孩子患有的是先天性肾上腺皮质增生症，而不是简单地用CAH指代，因为CAH也是慢性活动型肝炎的简称。让接诊医生清楚地知道孩子所患的是先天性肾上腺皮质增生症和肾上腺功能不全，而不是慢性活动型肝炎，这点极其重要。

更多有关急性应激、疾病和低血糖等的处理信息请参见《Management of Emergency or 'Stress' situations where Hypoglycaemia or Cortisol Deficiency Occur》，其也是Merck Serono Australia出版的《Hormones and Me》系列书籍之一。



问题答疑

• CAH患儿成年后可以达到正常身高吗？


经过悉心治疗，CAH患儿成年后有可能达到正常身高。然而即使采用最佳的治疗措施，也不一定总是能够完全控制病情，部分孩子将无法达到其预期的终身高。并且如果治疗过晚，可导致患儿成年后矮身材。

• 类固醇激素对身体有害吗？

如果剂量使用得当，一般不会有副作用产生，因为所用剂量仅补充了机体本身缺少的激素。但是，如果长期过量使用氢化可的松，将导致患儿生长迟缓以及体重增加。氟氢可的松过量可引起高血压，但这通常仅是暂时性的，减药后症状可改善。

• 如何确定类固醇激素的剂量？

不同个体所需的剂量各异。一般来说，无失盐表现的患者所需的剂量相对较低。随着年龄增长，所需剂量将逐渐增加，并于青春期明显升高。儿科内分泌医生须密切监测患儿病情，根据个体情况及时调整药物剂量。患儿的生长



速率是调整氢化可的松剂量最为可靠的指标之一，当然血液学检测也同样很有帮助。血压测量和血液学检查可评价包括17-羟孕酮（17-OHP）在内的肾上腺激素水平是否正常，同时还需要检测钠盐补充是否充足。

• 每天什么时候给药？

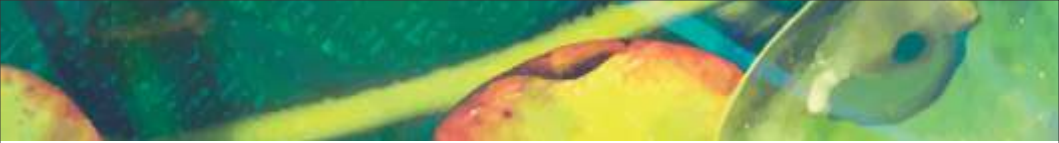
有关氢化可的松的最佳给药时间观点不一，通常一天给药3次。儿科内分泌医生将根据患儿的具体情况建议适宜的给药剂量和时间。

• 激素替代治疗期间可以接种活疫苗吗？

可以。CAH激素替代剂量等同于人体自然合成的量，并且不会干扰机体对接种疫苗的反应。CAH患儿应该正常接种所有建议的疫苗，在接种疫苗前身体状况应良好。对于因其他疾病而使用大剂量类固醇激素治疗的孩子需另当别论。

• 应间隔多久来评估孩子的病情？

定期进行医疗评估和疗效监测是CAH治疗的关键。定期评估患儿的生长情况、骨骼发育情况、血压和血液学指标将有助于儿科内分泌医生制定出最佳的治疗方案。通常每年需



要至儿科内分泌或其他门诊就诊3-4次。此外，有一位熟悉患儿病情的医生也很重要。

• 您的孩子可以正常生活吗？

可以。尽管CAH无法治愈，但是其病情还是可以得到很好控制的。经过精心治疗，CAH患儿可以过上正常的生活，并且其预期寿命也无异于常人。尽管可能会面临诸多问题，但是有很多人可以给予其帮助，例如儿科和成人内分泌医生、妇科医生、生殖科医生、心理医生、咨询师以及一些公益组织，他们在帮助CAH患者过上健康的生活以及解决可能面临的问题方面发挥着至关重要的作用。

（翻译：徐静；校对：袁丹丹、李嫔）

名词解释

青春期

孩子开始发育到成人之间的时期。

醛固酮

肾上腺分泌的类固醇激素，帮助调节血液中的盐浓度。

羊膜腔穿刺术

用一根细针穿刺进入腹部的子宫内，取少量羊水作为样本，分析腹中胎儿的基因是否异常或者明确其性别。

羊水

在子宫内胎儿周围的液体。

雄激素

男性和女性的肾上腺都会分泌的一种类固醇。这种肾上腺分泌的雄激素将在其青春期促使阴毛生长。同时雄激素还会在男性的睾丸中被大量分泌。CAH患者的肾上腺可分泌多余的雄激素。



类固醇

动植物中广泛存在的一种物质，对人类可产生类固醇激素是必不可少的。

绒毛活检（CVS）

是一种出生缺陷的产前检查——在怀孕早期取样胎盘的一部分进行检测。

染色体

染色体是一种由DNA构成的携带遗传信息的线状结构。通常，每个人有23对染色体，一对性染色体（女孩是XX，男孩是XY）。基因和染色体仿佛是人体发展的一张蓝图，在决定一个人的表型上起到极大作用。

阴蒂

女性外生殖器的一部分，是位于阴道开口上方的一个按钮一样的敏感器官。

先天性

出生时就存在的某种表现，但不一定会遗传。



糖皮质激素

可以由肾上腺分泌（如皮质醇、醛固酮、17羟孕酮），或人工合成（如氢化可的松、强的松、地塞米松）。

皮质醇

肾上腺分泌的类固醇激素。许多肾上腺分泌的激素被称为糖皮质激素。

DNA

是一种脱氧核糖核酸的化学物质，并编码遗传信息。

内分泌腺

一种腺体可产生激素并将其释放入血。垂体、甲状腺、肾上腺、睾丸和卵巢都是内分泌腺，它们共同组成了内分泌系统。

内分泌专科医生

专长诊治内分泌腺疾病（包括CAH）的医生。



酶

一种由细胞产生的特殊蛋白，可帮助化学反应的发生（例如使一种物质转化为另一种）。

基因

位于染色体上特定位置，由DNA和蛋白构成并传递遗传信息。

妇产科医生

专长女性生殖系统的医生。

激素

一种由内分泌腺分泌的化学物质，可通过血液循环将信息从一个细胞传递给另一个细胞，起到刺激生长、性发育及调节机体代谢的作用。机体内有多种激素，包括皮质醇、醛固酮、甲状腺素、生长激素和胰岛素，可产生不同的生理效应。正常情况下机体可精细调节这些激素的释放。激素释放过多或过少均可破坏机体的平衡。



低血糖

血液中的糖含量过低。

下丘脑

大脑的一部分，可控制垂体释放激素。

卵巢

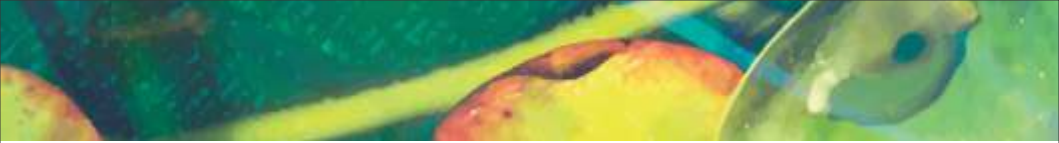
女性有两个卵巢，产生生殖细胞，产生卵子及包括雌激素的一些激素。

儿科内分泌专科医生

专长诊治儿童内分泌腺疾病的医生。

垂体

大脑底部的一个豌豆样腺体，可释放一些重要的激素，有些可直接作用于身体，如生长激素；有些刺激身体的其他内分泌腺体分泌激素，例如甲状腺、肾上腺、卵巢和睾丸。（见图1）



胎盘

胎盘连接子宫和胎儿，为胎儿提供营养，清除垃圾。

阴囊

包裹睾丸及其产生激素（如雄激素）的皮肤和肌肉。

17羟孕酮

由肾上腺产生的类固醇激素，在CAH患者中常常升高。

睾丸

男性生殖腺，可产生精子、男性生殖细胞、激素（包括雄激素）。

子宫

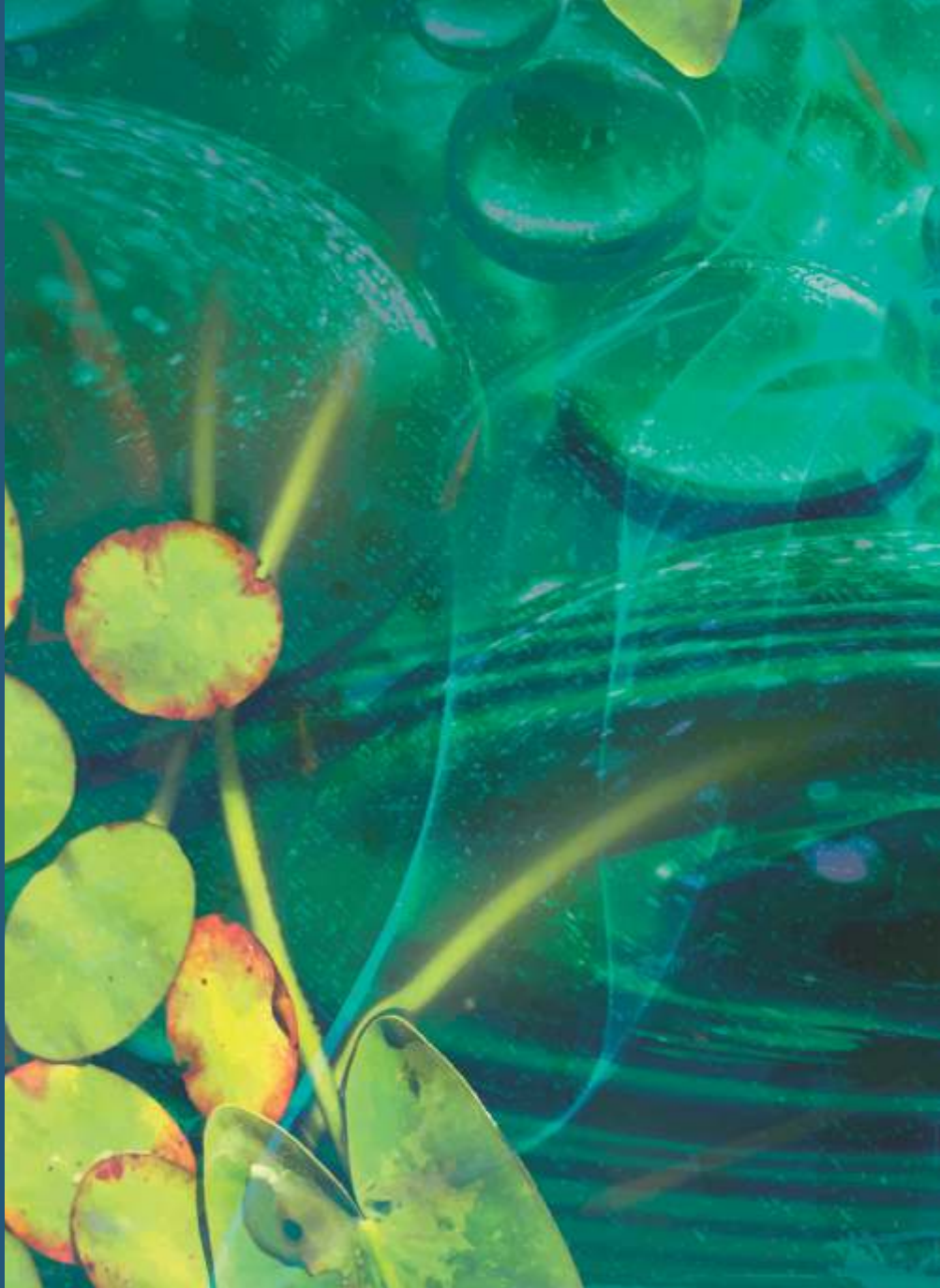
位于女性的盆腔，孕育胎儿。

女性男性化

女性在发育过程中不正常地出现了男性性征（通常由激素失衡所致）。



笔记



Merck Serono
Living science, transforming lives

Merck Serono is a
division of Merck

MERCK