

专家论坛

21-羟化酶缺乏症的分子诊断及临床意义

吕拥芬, 李 嫔

上海市儿童医院, 上海交通大学医学院附属儿童医院内分泌科, 上海 200062

[摘要] 21-羟化酶缺乏症是先天性肾上腺皮质增生症最常见的类型。目前的诊断主要依据临床症状和实验室检测, 容易发生误诊或漏诊且无法对患者的基因型进行分析。进行 *CYP21A2* 基因检测有助于该病的确诊; 但由于该基因组区域具有高度变异性, 其分子遗传学诊断比许多其他单基因遗传病更为复杂。95% 的致病变异是由于功能基因与假基因间重组所致; 最常见的变异有 10 种, 包括大片段的缺失和基因转换、8 种 *CYP21A2* 与 *CYP21A1P* 来源的点突变 (p. P30L、I2G、p. I172N、E6 cluster、p. V281L、F306+T、p. Q318X、p. R356W)、外显子 3 的 p. G110fs (8 个碱基缺失)。最佳的基因分析应该是基于聚合酶链反应的序列分析联合多重连接探针扩增技术。由于该病基因型与表型之间有良好的相关性, 在大多数情况下可以通过基因型预测临床表型的严重程度并指导治疗及遗传咨询。

[关键词] 21-羟化酶缺乏症; *CYP21A2* 基因; 分子诊断

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2022.05.001 **[中图分类号]** R725.8 **[文献标志码]** A

Molecular diagnosis and clinical significance of 21-hydroxylase deficiency

LÜ Yongfen, LI Pin

Department of Endocrinology, Shanghai Children's Hospital, Children's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200062, China

[Abstract] 21-hydroxylase deficiency is the most common type of congenital adrenal hyperplasia. Currently, diagnosis is mainly based on clinical symptoms and biochemical tests, but misdiagnosis or missed diagnosis is prone to occur and genotype analysis of patients is not possible. Testing for *CYP21A2* can help confirm the diagnosis of the disease, but molecular genetic diagnosis is more complex than many other single-gene disorders due to the high variability of the 21-hydroxylase genome region. There are 95% of pathogenic mutations due to recombination between functional gene and pseudogene, with 10 of the most common variants including large deletions and and gene conversions, 8 point pathogenic variants of *CYP21A2* and *CYP21A1P* (p. P30L, I2G, p. I172N, E6 cluster, p. V281L, F306+T, p. Q318X, and p. R356 W), and p. G110fs (8 bp deletion) of exons 3. Best practice genotyping should be polymerase chain reaction (PCR)-based sequence analysis along with multiplex ligation-dependent probe amplification. Because there is a good correlation between genotype and phenotype, genotype can be used to predict the severity of clinical phenotype and guide treatment and genetic counseling in most cases.

[Key words] 21-hydroxylase deficiency; *CYP21A2* gene; molecular diagnosis

先天性肾上腺皮质增生症 (congenital adrenal hyperplasia, CAH) 是一组常染色体隐性遗传性疾病。其由于类固醇合成酶缺陷, 导致肾上腺皮质多种类固醇激素合成不足, 促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 升高, 肾上腺皮质增生, 孕酮等前体物质堆积而导致皮质激素缺乏及继发高雄激素等症候群。21-羟化酶缺乏症 (21-hydroxylase deficiency, 21-OHD) 导致的 CAH 占 90%~95%^[1]。21-OHD 由编

码肾上腺类固醇 21-羟化酶 (P450c21) 的 *CYP21A2* 基因变异引起。该酶将 17-羟孕酮 (17-hydroxyprogesterone, 17-OHP) 转化为 11-脱氧皮质醇, 将孕酮转化为 11-脱氧皮质酮, 这些产物是皮质醇和醛固酮的前体。根据临床表现、生化特征等, 又可将 21-OHD 导致的 CAH 分为 3 型: 失盐型 (salt wasting, SW)、单纯男性化型 (simple virilizing, SV) 和非经典型 CAH (nonclassic congenital adrenal hyperplasia, NCCAH)。

[基金项目] 国家自然科学基金 (81871131)。

[作者简介] 吕拥芬 (1974—), 女, 副主任医师, 硕士; 电子信箱: lvyf@shchildren.com.cn。

[通信作者] 李 嫔, 电子信箱: lipin21@126.com。

[Funding Information] National Natural Science Foundation of China (81871131).

[Corresponding Author] LI Pin, E-mail: lipin21@126.com.

SW型和SV型CAH因具有显著临床特征以及生化特点,又称为经典型CAH。全球CAH发病率为1/14 000~1/18 000^[2];美国非洲裔经典型CAH发病率低得多,在不同的研究中为1/25 000~1/42 000^[3]。国内报道的CAH发病率为1/16 466~1/12 200^[4]。

目前,对于21-OHD的诊断主要是通过临床症状和实验室检测。由于该病临床谱带广,实验室检测结果受多种因素影响,易发生误诊或漏诊。以17-OHP为例,其是21-OHD新生儿筛查的一线指标,检测值受胎龄、出生体质量、标本采集时日龄及测定方法等因素影响,导致筛查结果有一定假阳性和假阴性率。而且,17-OHP易受多种因素影响而波动,如应激、感染、服药时间等,故不能单纯根据17-OHP浓度进行疾病分型。2016年以来,《先天性肾上腺皮质增生症21-羟化酶缺陷诊治共识》《先天性肾上腺皮质增生症新生儿筛查共识》及《新生儿先天性肾上腺皮质增生症筛查与诊断实验室检测技术专家共识》等相继发表。这些共识都提到CAH诊断的金标准是基因检测,并建议常规开展,尤其对于临床上疑似而实验室诊断困难,或诊断不明已予以糖皮质激素治疗者。当与其他疾病如21-OHD以外的CAH、先天性遗传性肾上腺发育不良等进行鉴别时,需行基因检测助诊。在先症者及父母基因型明确的基础上,基因检测可为需要再生育的CAH家庭提供产前诊断^[5]。因此,分子检测对于21-OHD的诊断、鉴别诊断、治疗、携带者检测、遗传咨询等具有重要意义。鉴于以上共识中均未详细提及21-OHD基因变异的分子基础,本文拟总结该病分子变异的致病形式、基因型与表型相关性、基因分型对治疗及遗传咨询的指导,以期为临床上21-OHD分子诊断提供参考。

1 21-OHD分子变异的致病形式

21-羟化酶由功能基因*CYP21A2*编码,位于染色体6p21.3,长度3.3 kb,在人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)复合体Ⅲ内;该区域基因结构复杂,在长度和拷贝数上有很大的变异性^[6]。在*CYP21A2*基因约30 kb处有一个非功能的假基因*CYP21A1P*。功能基因和假基因均含有10个外显子,外显子和内含子同源性分别达98%和96%。假基因*CYP21A1P*因存在小插入、缺失和点突变等多个致病变异而阻止了功能蛋白的合成。在*CYP21A2*和*CYP21A1P*基因附近有其他3个基因*RPI*、*C4*、*TNXA*以及2个截短的假基因*RP2*和*TNXB*,共同构成了RCCX模块(*RP-C4-CYP21-TNX*),并对应着一个高

度可变的约30 kb的DNA序列^[7]。最常见的结构形式是双模块,即串联形成双拷贝RCCX模块,带有1个*CYP21A1P*假基因和1个*CYP21A2*基因,其中基因从端粒到着丝粒的方向为*RPI-C4A-CYP21A1P-TNXA-RP2-C4B-CYP21A2-TNXB*。也存在单RCCX模块、三RCCX模块和四RCCX模块。大多数三RCCX模块携带2个*CYP21A1P*假基因和1个*CYP21A2*基因,但也可能含有2个*CYP21A2*基因和1个*CYP21A1P*假基因,并且已经在p.(Gln319*)致病变异和*CYP21A1P/CYP21A2*基因嵌合的携带者中发现^[8-9]。

由于真假基因序列的高度同源以及RCCX模块的串联重复,且处于重组活性很高的HLAⅢ区域,使得RCCX模块之间易于发生非等位基因同源重组,主要为不平衡交换和基因转换。前者则可导致*CYP21A2*基因缺失、重复及形成嵌合基因,后者则导致真假基因间遗传物质的转换,因此*CYP21A2*基因变异主要包括大的基因重排变异和小的来源于假基因转换变异,非假基因来源的自发变异所占比例很少。在21-OHD患者中,95%的致病变异是由于真假基因间重组所致。其中,75%是由于假基因上存在的变异通过有丝分裂时微转化事件转移至真基因而致病^[10];20%~25%是由于减数分裂时非等位基因重组,不等交换而导致*CYP21A2*缺失或形成*CYP21A1P/CYP21A2*嵌合体。在*CYP21A2*基因中,只有不到5%的致病性变异不是由基因转化引起的,可能不存在于假基因中^[11]。1%~2%的变异来自*CYP21A2*基因的新发突变^[12]。CAH也可以由单亲二倍体引起,但非常罕见^[13]。

2 21-OHD分子诊断策略

2.1 21-OHD基因型与表型的相关性

迄今为止,报道了21-OHD相关*CYP21A2*基因变异1 300余种,其中230种影响人类健康^[14]。这230种致病变异中,156种导致经典型CAH,74种导致NCCAH。19种变异位于该基因的非编码区,其中4种影响启动子,包括c.-126C>T、c.-113G>A、c.-110T>C及c.-103A>G。据报道^[15],c-126C>T引起NCCAH。230种变异中,153种是错义突变,可导致各种形式的CAH,而无义和移码变异通常导致经典型CAH。

最常见的变异有10种^[15],包括大片段的基因缺失和转换、8种*CYP21A2*与*CYP21A1P*来源的点突变(p.P30L、I2G、p.I172N、E6 cluster、p.V281L、F306+T、p.Q318X、p.R356W)、外显子3的p.G110fs(8个碱基丢失)。这10种变异可以解释大部分的临床问题。有些变异不影响蛋白质的合成,被认为是多态性。如

D183E 是一种不影响酶活性的基因转换,也存在于 *CYP21A1P* 基因中;而其他如 K102R、S268T 和 N493S 等只存在于 *CYP21A2* 基因中。

总体来说,21-OHD 基因型和表型之间有良好的相关性。如大片段的基因缺失/转换变异、p.Q318X、p.R356W、E6 cluster、Exon3 Del8bp 及 I2G 与 SW 型有关,导致残存酶活性为 0~1%,这些变异为严重致病变异;错义致病变异 p.I172N 导致残存酶活性为 1%~2%,醛固酮合成接近正常,多与 SV 型有关,为中间致病变异;第三组致病变异包括 p.V281L、p.P30L、p.P453S、p.R339H、p.R369W、p.I230T 等导致残存酶活性为 20%~60%,多与 NCCAH 相关,为轻度致病性变异。

由于大多数 21-OHD 导致的 CAH 患者是复合杂合子,经典型患者携带 2 个严重致病变异的等位基因,不携带轻度致病变异。NCCAH 患者可能携带 2 个轻度的致病变异 (25%~50%),或 1 个轻度和 1 个严重致病变异 (50%~75%)。严重致病变异致 21-羟化酶活性 <1%,但轻度致病变异可有部分酶的合成,活性最高可达正常的 50%。有报道显示,在 NCCAH 患者中,基因型为 1 种轻度的致病变异和 1 种严重的致病变异的患者,与 2 个等位基因均为轻度致病变异的患者相比,其多毛程度和 17-OHP 水平(基础值和 ACTH 激发值)都增高^[16-17]。

尽管基因型和表型之间有相对较高的一致性,但携带中间致病变异的患者有可变性。例如,IVS2-13 (c.293-13A/C>G) 和 I172N [p.(Ile173Asn)] 可导致不同程度的 21-羟化酶活性受损。因此,通常被认为是 SV 型的患者部分表现为失盐,部分更接近 NCCAH^[18-19]。研究^[20]显示, P30L [p.(Pro31Leu)] 与 NCCAH 及 SV 型 CAH 相关。临床表型与基因型预测一致性分别为 100% (SW)、95% (SV) 和 70% (NCCAH)^[21]。

2.2 21-OHD 基因分型常用的分子诊断策略

由于 *CYP21A2* 基因拷贝数变异的频繁出现,以及大量可能的遗传变异,对 *CYP21A2* 等位基因的鉴定相当困难。仅采用 Sanger 测序无法检出 *CYP21A2* 基因大片段缺失,而多重连接探针扩增技术 (multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA) 可检测大片段缺失,对早期诊断和干预有重要意义,且可以通过结合探针的峰高判断是单等位基因的缺失,还是 *CYP21A2* 基因的完全缺失,是目前 *CYP21A2* 基因缺失诊断的较为可靠的方法^[22]。21-OHD 最佳的基因分析应该是基于聚合酶链反应的序列分析联合 MLPA,有助于检测出多种类型的变异。

由于任何检测均有局限性及 *CYP21A2* 基因座具复杂性,这些技术都不能识别所有的变异。应该尽可能进行家系分离研究,这样可鉴别先证者 2 个被检测到的致病变异是影响 2 个等位基因 (反式构型, trans),还是位于同一个等位基因 (顺式构型, cis)^[23]。如为 cis,尽管 *CYP21A2* 基因有 2 个致病变异,但只有 1 个等位基因发生变异而另一个等位基因正常,则无临床表现。

3 21-OHD 基因分型指导治疗

基因型与表型的特定关系可直接服务于临床诊断,为新生儿筛查及阳性患儿临床分型提供依据;而仅通过生化激素检测,不能预知患儿疾病的严重程度及确定具体的临床分型。同时,21-OHD 基因型-临床表型的对应关系可指导氢化可的松用药剂量,实现更精准的治疗以及预后判定。如基因型预测为 SW 型,推荐使用氢化可的松联合氟氢可的松,这样可最大程度避免肾上腺危象,减少高钾低钠血症发生,从而减少住院次数及缩短住院时间;如基因型预测为 SV 型,则建议避免使用过量的氟氢可的松,以降低发生医源性高血压的风险。但基因型预测也存在不确定因素,尤其是中间致病变异,此时需结合临床体征、实验室检测以及诊疗过程中的密切随访来指导治疗。

4 21-OHD 基因分型指导遗传咨询

21-OHD 属于常染色体隐性遗传性疾病,即只有当 2 个等位基因同时发生变异时才会发病。如 2 个等位基因存在相同的基因变异,即基因型为纯合子;2 个等位基因都有变异,但是在不同的位点,即为复合杂合子型。*CYP21A2* 基因变异虽然种类繁多,但大多数患者基因型为复合杂合子型,临床表现取决于酶活性受损较轻的等位基因^[24]。

每个病例的兄弟姐妹都有 25% 的概率为 CAH 患者,50% 的概率为无症状携带者。根据 1/10 000~1/20 000 的经典型 CAH 发病率推算,一般人群中 1/50~1/71 是杂合子,中位数为 1/60,经典型 CAH 的患者有 1/120 的概率生育患经典型 CAH 子代。

对于 NCCAH,几乎 70% 的确诊患者是复合杂合子,即携带 1 个导致经典型 CAH 的等位基因和 1 个导致 NCCAH 的等位基因。2 个等位基因中,导致残余酶活性较高的变异决定了表型。这意味着患者为 NCCAH,其后代有 50% 的概率继承经典的 CAH 等位基因。从理论上讲,NCCAH 患者子代患经典型 CAH

的风险为1:250^[25]。然而,在2项对NCCAH妇女子代的回顾性研究中,其患病风险更高,为1.5%~2.5%^[26]。在伴有经典型CAH和NCCAH的男性混合组中也发现了类似的风险^[27]。

由于CYP21A2变异的高携带率,家庭成员可能携带先症者未检测到的CYP21A2其他变异。因此,在高危亲属中,尽管有已知的家系CYP21A2变异类型,全面筛选CYP21A2变异(通过测序和MLPA分析)与只分析先症者中检测到的已知的变异类型相比更具优势。

5 结语

分子检测有助于21-OHD患者的确诊,尤其对于临床疑似而实验室诊断困难者,或诊断不明已用糖皮质激素治疗者。在大多数情况下,疾病表型的严重程度可以通过基因型来预测。基因型与临床表型的相关

性可以为患者的短期和长期治疗提供重要的指导;在先症者及父母基因型明确的基础上,可为需要再生育的CAH家庭提供产前诊断。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

作者贡献/Authors' Contributions

吕拥芬和李滨共同负责论文的撰写和修改。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

The manuscript was drafted and revised by LÜ Yongfen and LI Pin. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

• Received: 2022-03-11

• Accepted: 2022-04-27

• Published online: 2022-05-28

参·考·文·献

- [1] TRAPP C M, OBERFIELD S E. Recommendations for treatment of nonclassic congenital adrenal hyperplasia (NCCAH): an update[J]. Steroids, 2012, 77(4): 342-346.
- [2] SPEISER P W, ARLT W, AUCHUS R J, 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.
- [3] PEARCE M, DEMARTINO L, MCMAHON R, et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in New York State[J]. Mol Genet Metab Rep, 2016, 7: 1-7.
- [4] 顾学范, 周建德, 叶军. 上海地区新生儿先天性肾上腺皮质增生症的筛查[J]. 中华预防医学杂志, 2002, 36(1): 16-18.
GU X F, ZHOU J D, YE J, et al. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Shanghai areas[J]. Chin J Prev Med, 2002, 36(1): 16-18.
- [5] 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, 中国医师协会青春期医学专业委员会临床遗传学组, 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.
The Subspecialty Group of Newborn Screening, Society of Birth Defects Prevention and Control, Chinese Preventive Medicine Association, the Subspecialty Group of Clinical Genetics, Society of Adolescent Medicine, Chinese Medical Doctor Association, the Subspecialty Group of Endocrinologic, Hereditary and Metabolic Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. Consensus statement on neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia[J]. Chin J Pediatr, 2016, 54(6): 404-409.
- [6] PARAJES S, QUINTEIRO C, DOMÍNGUEZ F, et al. High frequency of copy number variations and sequence variants at CYP21A2 locus: implication for the genetic diagnosis of 21-hydroxylase deficiency[J]. PLoS One, 2008, 3(5): e2138.
- [7] YANG Z, MENDOZA A R, WELCH T R, et al. Modular variations of the human major histocompatibility complex class III genes for serine/threonine kinase RP, complement component C4, steroid 21-hydroxylase CYP21, and tenascin TNX (the RCCX module). A mechanism for gene deletions and disease associations[J]. J Biol Chem, 1999, 274(17): 12147-12156.
- [8] BLANCHONG C A, ZHOU B, RUPERT K L, et al. Deficiencies of human complement component C4A and C4B and heterozygosity in length variants of RP-C4-CYP21-TNX (RCCX) modules in caucasians. The load of RCCX genetic diversity on major histocompatibility complex-associated disease[J]. J Exp Med, 2000, 191(12): 2183-2196.
- [9] KOPPENS P F J, HOOGENBOEZEM T, DEGENHART H J. Duplication of the CYP21A2 gene complicates mutation analysis of steroid 21-hydroxylase deficiency: characteristics of three unusual haplotypes[J]. Hum Genet, 2002, 111(4/5): 405-410.
- [10] BALSAMO A, BALDAZZI L, MENABÒ S, et al. Impact of molecular genetics on congenital adrenal hyperplasia management[J]. Sex Dev, 2010, 4(4/5): 233-248.
- [11] NEOCLEOUS V, FANIS P, PHYLACTOU L A, et al. Genotype is associated to the degree of virilization in patients with classic congenital adrenal hyperplasia[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9: 733.
- [12] HANNAH-SHMOUNI F, CHEN W Y, MERKE D P. Genetics of congenital adrenal hyperplasia[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2017, 46(2): 435-458.
- [13] PARKER E A, HOVANES K, GERMAK J, et al. Maternal 21-hydroxylase deficiency and uniparental isodisomy of chromosome 6 and X results in a child with 21-hydroxylase deficiency and Klinefelter syndrome[J]. Am J Med Genet A, 2006, 140(20): 2236-2240.
- [14] SIMONETTI L, BRUQUE C D, FERNÁNDEZ C S, et al. CYP21A2 mutation update: comprehensive analysis of databases and published genetic variants[J]. Hum Mutat, 2018, 39(1): 5-22.
- [15] ARAÚJO R S, MENDONÇA B B, BARBOSA A S, et al. Microconversion between CYP21A2 and CYP21A1P promoter regions causes the nonclassical form of 21-hydroxylase deficiency[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(10): 4028-4034.
- [16] BIDET M, BELLANNÉ-CHANTELOT C, GALAND-PORTIER M B, et al. Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family members[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(5): 1570-1578.
- [17] SPEISER P W, KNOCHENHAUER E S, DEWAILLY D, et al. A multicenter study of women with nonclassical congenital adrenal

- hyperplasia: relationship between genotype and phenotype[J]. *Mol Genet Metab*, 2000, 71(3): 527-534.
- [18] HIGASHI Y, TANAE A, INOUE H, et al. Aberrant splicing and missense mutations cause steroid 21-hydroxylase[P-450(C21)] deficiency in humans: possible gene conversion products[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988, 85(20): 7486-7490.
- [19] STIKKELBROECK N M M L, HOEFSLOOT L H, DE WIJS I J, et al. *CYP21* gene mutation analysis in 198 patients with 21-hydroxylase deficiency in the Netherlands: six novel mutations and a specific cluster of four mutations[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(8): 3852-3859.
- [20] BARBARO M, SOARDI F C, ÖSTBERG L J, et al. *In vitro* functional studies of rare *CYP21A2* mutations and establishment of an activity gradient for nonclassical mutations improve phenotype predictions in congenital adrenal hyperplasia[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015, 82(1): 37-44.
- [21] LIVADAS S, DRACOPOULOU M, DASTAMANI A, et al. The spectrum of clinical, hormonal and molecular findings in 280 individuals with nonclassical congenital adrenal hyperplasia caused by mutations of the *CYP21A2* gene[J]. *Clin Endocrinol*, 2015, 82(4): 543-549.
- [22] XU Z, CHEN W Y, MERKE D P, et al. Comprehensive mutation analysis of the *CYP21A2* gene: an efficient multistep approach to the molecular diagnosis of congenital adrenal hyperplasia[J]. *J Mol Diagn*, 2013, 15(6): 745-753.
- [23] 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.
- [24] NEW M I, ABRAHAM M, GONZALEZ B, et al. Genotype-phenotype correlation in 1,507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(7): 2611-2616.
- [25] NORDENSTRÖM A, AHMED S, JONES J, et al. Female preponderance in congenital adrenal hyperplasia due to *CYP21* deficiency in England: implications for neonatal screening[J]. *Horm Res*, 2005, 63(1): 22-28.
- [26] BIDET M, BELLANNÉ-CHANTELLOT C, GALAND-PORTIER M B, 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.
- [27] FALHAMMAR H, FRISÉN L, NORRBY C, et al. Reduced frequency of biological and increased frequency of adopted children in males with 21-hydroxylase deficiency: a Swedish population-based national cohort study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(11): 4191-4199.

[本文编辑] 吴 洋

作者介绍



李婧(1963—), 医学博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 享受国务院政府特殊津贴专家, 上海交通大学医学院附属儿童医院内科教研室主任、内分泌科主任。兼任中华医学会儿科分会内分泌遗传代谢学组前任副组长及现任顾问, 上海医学会儿科分会副主任委员, 上海医学会儿科

分会内分泌遗传代谢学组组长, 中国医师学会儿科分会委员, 中国医师学会小儿内分泌遗传代谢学组副组长, 上海医学会分子诊断分会委员, 上海医学会罕见病分会委员等。担任《中华实用临床儿科杂志》《上海交通大学学报(医学版)》《临床儿科杂志》《中国实用儿科杂志》编委。

长期从事小儿内分泌及遗传代谢疾病的临床与科研工作, 作为学科带头人带领团队在儿童性发育异常的诊治方面达到全国领先水平。执笔制定《儿童性发育异常诊治共识》和《儿童性发育异常内分泌诊治共识》并向全国推广, 制定了“性发育异常诊治流程及MDT诊治模式”。率先与妇产科联合, 在国内开展性发育异常高危胎儿产前无创诊断, 尤其是胚胎植入前遗传筛查, 规避了因遗传导致的第二胎患病风险。在国内外首次提出“性早熟存在三大代谢紊乱, 并与肠道菌群、能量代谢相关”, 该成果发表在国际权威杂志, 并获上海市医学科技三等奖、全国妇幼健康科学技术三等奖和“医树奖”临床医学科技创新奖。承担国家自然科学基金、上海市科学技术委员会和上海市卫生健康委员会重大项目等20余项。作为第一作者或通信作者发表论著及SCI收录论文80余篇; 参与全国《儿童性早熟诊治指南》《先天甲减诊治指南》等多项临床指南的制定; 作为主编、副主编编写著作3部, 参编8部。

代表性论著

- 1 ZHOU S S, SHEN Y H, ZANG S L, et al. The epigenetic role of HTR1A antagonist in facilitating GnRH expression for pubertal initiation control[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 25: 198-206.
- 2 ZANG S L, YIN X Q, LI P. Downregulation of TTF1 in the rat hypothalamic ARC or AVPV nucleus inhibits Kiss1 and GnRH expression, leading to puberty delay[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2021, 19(1): 30.
- 3 LIU Q X, YIN X Q, LI P. Clinical, hormonal and genetic

- characteristics of androgen insensitivity syndrome in 39 Chinese patients[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2020, 18(1): 34.
- 4 ZHOU S S, LI P. The novel function of miR-3195 for mutant PROK2 (c.223-4C>A) degradation[J]. *Cell Biol Int*, 2021, 45(2): 404-410.
- 5 WANG F, GUO S, LI P. Two novel mutations in the MCM8 gene shared by two Chinese siblings with primary ovarian insufficiency and short stature[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2020, 8(9): e1396.