



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.11.005

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.11.005

· 综述与讲座 ·

# 21-羟化酶缺陷症的药物治疗和基因治疗新进展

徐悦 乔洁

**[摘要]** 21-羟化酶缺陷症(21-OHD)是先天性肾上腺皮质增生症(CAH)的最常见类型,由CYP21A2基因突变导致,呈常染色体隐性遗传,由于肾上腺类固醇激素合成途径中21-羟化酶缺乏或活性降低导致皮质醇和醛固酮合成减少以及雄激素分泌增多。患者表现为肾上腺皮质功能减退、高雄激素血症、男性性早熟和女性男性化等。临床上多采用糖皮质激素和盐皮质激素进行替代治疗。近年来,针对下丘脑-垂体-肾上腺轴各靶点的新药和治疗方案陆续研发,以及对基因治疗进行了新的探索。现就21-OHD的最新药物治疗和基因治疗进展进行阐述。

**[关键词]** 21-羟化酶缺陷症; 药物治疗; 基因治疗

**[中图分类号]** R563.3

**[文献标识码]** A

先天性肾上腺皮质增生症(CAH)是一类常染色体隐性遗传疾病,是由于肾上腺类固醇激素合成过程中关键酶缺陷导致的一组疾病。根据酶缺陷的不同,

可分为21-羟化酶缺陷症(21-OHD)、11 $\beta$ -羟化酶缺陷症、17 $\alpha$ -羟化酶/17,20-裂解酶缺陷症、3 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶缺陷症、P450氧化还原酶缺陷症、类脂性肾上腺皮质增生症和胆固醇侧链裂解酶缺陷症共7种类型。其中,21-OHD是发病率最高、最为常见的CAH。

21-羟化酶(P450c21)由CYP21A2基因编码,编码的酶蛋白能催化孕酮转化为醛固酮的前体11-脱氧皮质酮以及催化17-羟孕酮(17OHP)转化为皮质醇的前

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81873652);上海交通大学医学院附属第九人民医院临床研究型MDT项目(201903)

作者单位:200011 上海,上海交通大学医学院附属第九人民医院内分泌科

通讯作者:乔洁, E-mail: qiaoj2001@126.com

- [13] Mamoojee Y, Arham M, Elsaify W, et al. Lesson of the month 2: Catecholamine-induced cardiomyopathy-pitfalls in diagnosis and medical management[J]. Clin Med (Lond), 2016, 16(2): 201-203.
- [14] Wang Y, Yu X, Huang Y. Predictive Factors for Catecholamine-Induced Cardiomyopathy in Patients with Pheochromocytoma and Paraganglioma[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 853878.
- [15] Y-Hassan S, Falhammar H. Clinical features, complications, and outcomes of exogenous and endogenous catecholamine-triggered Takotsubo syndrome: A systematic review and meta-analysis of 156 published cases[J]. Clin Cardiol, 2020, 43(5): 459-467.
- [16] Aw A, de Jong MC, Varghese S, et al. A systematic cohort review of pheochromocytoma-induced typical versus atypical Takotsubo cardiomyopathy[J]. Int J Cardiol, 2023, 371: 287-292.
- [17] Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management[J]. Eur Heart J, 2018, 39(22): 2047-2062.
- [18] Santos J, Brofferio A, Viana B, et al. Catecholamine-Induced Cardiomyopathy in Pheochromocytoma: How to Manage a Rare Complication in a Rare Disease? [J]. Horm Metab Res, 2019, 51(7): 458-469.
- [19] Y-Hassan S, Falhammar H. Cardiovascular Manifestations and Complications of Pheochromocytomas and Paragangliomas[J]. J Clin Med, 2020, 9(8): 2435.
- [20] Y-Hassan S, Falhammar H. Pheochromocytoma- and paraganglioma-triggered Takotsubo syndrome[J]. Endocrine, 2019, 65(3): 483-493.
- [21] Y-Hassan S, Tornvall P. Epidemiology, pathogenesis, and management of takotsubo syndrome[J]. Clin Auton Res, 2018, 28(1): 53-65.
- [22] Santoro F, Ieva R, Ferraretti A, et al. Safety and feasibility of levosimendan administration in takotsubo cardiomyopathy: a case series[J]. Cardiovasc Ther, 2013, 31(6): e133-e137.
- [23] Salathe M, Weiss P, Ritz R. Rapid reversal of heart failure in a patient with pheochromocytoma and catecholamine-induced cardiomyopathy who was treated with captopril[J]. Br Heart J, 1992, 68(5): 527-528.
- [24] Hekimian G, Kharcha F, Bréchet N, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pheochromocytoma-induced cardiogenic shock[J]. Ann Intensive Care, 2016, 6(1): 117.
- [25] Buitenwerf E, Osinga TE, Timmers H, et al. Efficacy of  $\alpha$ -Blockers on Hemodynamic Control during Pheochromocytoma Resection: A Randomized Controlled Trial[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(7): 2381-2391.
- [26] Prys-Roberts C, Farndon JR. Efficacy and safety of doxazosin for perioperative management of patients with pheochromocytoma[J]. World J Surg, 2002, 26(8): 1037-1042.
- [27] Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(11): 4069-4079.
- [28] Batisse-Lignier M, Pereira B, Motreff P, et al. Acute and Chronic Pheochromocytoma-Induced Cardiomyopathies: Different Prognoses?: A Systematic Analytical Review[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(50): e2198.

(收稿日期:2023-10-08)

(本文编辑:高婷)

体 11-脱氧皮质醇。P450c21 活性低下导致醛固酮和皮质醇合成同时受损,对垂体促肾上腺皮质激素 (ACTH) 的负反馈抑制减弱,ACTH 大量分泌,造成肾上腺增生的同时导致孕酮及 17OHP 堆积,向包括雄烯二酮、硫酸脱氢表雄酮和睾酮在内的 C19 雄激素转化增多,临床上引起高雄激素血症。同时盐皮质激素合成通路的阻滞导致孕酮转化为醛固酮障碍,出现水盐代谢异常。CYP21A2 基因不同位点突变导致不同程度的 P450c21 酶活性缺陷,引起不同程度的临床表现。根据皮质醇、醛固酮缺乏程度以及高雄激素的严重程度,分为经典型和非经典型,前者包括失盐型和单纯男性化型。失盐型患者酶活性几乎完全丧失,在新生儿期即出现肾上腺皮质功能减退和失盐症状,严重可危及生命。单纯男性化型的患者表现为高雄激素血症,46,XX 核型的患者出现女性男性化,而 46,XY 的患者出现男性假性性早熟。患者往往儿童时期身高较同龄人高,但骨骺闭合早,导致成年期最终身高受损。患者婴幼儿或儿童期因外生殖器畸形就诊,成年后则常因生育功能受损就诊。非经典型患者幼年或儿童期无明显症状,青春期后可出现多毛、痤疮和月经紊乱等表现。

针对经典型 21-OHD 的新生儿筛查从上个世纪 70 年代开始,我国于 20 世纪 90 年代初开展足跟血针对新生儿 21-OHD 筛查后,显著降低其死亡率,且减少性别误判,也减轻这种疾病对于患者的身心创伤。临床上,对于 21-OHD 的治疗多采用糖皮质激素抑制替代,必要时配合盐皮质激素治疗,获得了一定的成效。但由于化学合成的糖皮质激素很难模仿生理性糖皮质激素的作用,往往在治疗高雄激素血症的同时,导致高皮质醇血症的各种不良反应。随着近年来新药及新治疗方法的涌现,为 21-OHD 的治疗带来了新的靶点和方向。本文就当前经典型 21-OHD 的药物和基因治疗新进展进行综述。

## 一、21-OHD 的治疗目标

21-OHD 的治疗目标主要包括进行缺陷激素的替代以及降低过高的雄激素水平。全生命周期的治疗目标在于进行肾上腺功能替代,防止肾上腺功能不全导致危及生命的肾上腺危象,维持正常的血浆容量和生理平衡;而对于儿童的另一个治疗目标在于抑制雄激素的过量产生,延缓儿童早期的骨龄快速进展,使患者尽量能生长发育至正常成人身高;成年期的患者还需关注生育能力的保存、进行遗传咨询以及监测长期糖皮质激素的不良反应,提高生活质量<sup>[1]</sup>。

## 二、21-OHD 的药物治疗

### 1. 糖皮质激素替代治疗

临床应用的糖皮质激素种类包括氢化可的松、地塞米松、泼尼松等。糖皮质激素的替代治疗多采用少量多次的氢化可的松或者单剂量的长效糖皮质激素。推荐适度超生理剂量的氢化可的松给药,儿童推荐剂量为  $10 \sim 15 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,并不推荐使用生长激素和其他药物来控制骨生长和青春期发育<sup>[2]</sup>。具体用量需要在用量不足以及过量之间保持精确调控,替代不足无法有效抑制 ACTH 及雄激素过量分泌,用量过多则会导致医源性库欣综合征,出现体重增加、血脂异常、糖耐量受损以及骨密度降低等表现。正常生理情况下,皮质醇以昼夜节律的方式分泌,因而皮质醇的替代需要尽量符合正常生理节律。当前,氢化可的松泵连续静脉或皮下输注以及氢化可的松缓释制剂 Chronocort 等已研发来模拟皮质醇的正常昼夜节律<sup>[3]</sup>。此外,经典型 21-OHD 的患者必要时需进行醛固酮的替代,主要通过使用氟氢可的松等盐皮质激素药物和氯化钠来维持正常的电解质平衡和肾素活性。

### 2. 新型药物治疗

其他减少雄激素过量产生而不需要长期生理性糖皮质激素暴露的方法,主要针对下丘脑-垂体-肾上腺轴,包括 ACTH 释放因子 (CRF)/ACTH 释放激素 (CRH) 受体 1 型拮抗剂、ACTH 抗体、ACTH 受体/黑素皮质激素 2 受体 (MC2R) 拮抗剂等。

(1) 下丘脑靶向治疗 (CRF/CRH 受体 1 型拮抗剂):生理上,下丘脑 CRH 与 CRHR1 受体的结合促进了垂体 ACTH 细胞内 ACTH 的分泌。针对下丘脑靶点的药物可以减少 ACTH 介导的雄激素过量生成。当前,两种口服非甾体、选择性 CRF1R 拮抗剂正处于临床试验中,分别是 Crinecerfont (Neurocrine Biosciences, Inc, USA) 和 Tildacerfont (Spruce Biosciences, USA)<sup>[3]</sup>。Crinecerfont 的临床研发是基于另一种 CRF1R 拮抗剂 NBI-77860 的 I b 期临床试验结果。受试者依次接受 3 次药物治疗,第 1 次为安慰剂治疗,第 2 次为 NBI-77860 300 mg 治疗,第 3 次为 NBI-77860 600 mg 治疗,3 次给药分别间隔 3 周的洗脱期;于晚 10 点给药,并在 24 小时住院期间测定 ACTH 和 17OHP 水平,结果发现与服用安慰剂时相比,NBI-77860 300 mg 治疗时 ACTH 和 17OHP 水平分别下降 43% 和 0.7%,而 NBI-77860 600 mg 治疗时 ACTH 和 17OHP 水平分别下降 41% 和 27%<sup>[4]</sup>,表明 NBI-77860 对经典型 21-OHD 女性患者可起到治疗作用。该临床试验为在接受氢化可的松和氟氢可的松生理剂量外加用 CRF1R 拮抗剂获得满意疗效提供了证据。2022 年,Auchus 等<sup>[5]</sup>报道了 18~50 岁 21-OHD 男性和女性患者接受 Crinecerfont (NBI-74788) 治疗的 II 期临床试验结果:对患者分别

予 4 种口服剂量(睡前单次 80 mg、睡前单次 100 mg、随晚餐单次 100 mg 以及随两餐各 100 mg)连续治疗 14 天。基线时,在基础糖皮质激素用量相当于 25 mg 氢化可的松时,各组间患者平均晨 17OHP 水平控制不佳(152 ~ 389 nmol/L)。当加用 Crinecerfont 治疗后,各组间 ACTH 和 17OHP 水平下降 53% ~ 66%,但各组 17OHP 平均水平仍高于 60 nmol/L;同时,患者雄烯二酮水平下降 21% ~ 64%,女性睾酮水平下降 32% ~ 74%,男性雄烯二酮/睾酮比值下降 33% ~ 59%。该试验结果证实,在基础糖皮质激素治疗外加用 Crinecerfont 将有助于皮质醇替代,同时有效降低 ACTH 和雄激素水平。近期在 14 ~ 17 岁青少年 21-OHD 患者中进行的 II 期临床试验(NCT04045145)也显示出与成人 21OHD 患者一致的结果,青少年患者的肾上腺雄激素和雄激素前体水平显著降低<sup>[6-7]</sup>。当前该药物 III 期临床试验(NCT04806451)的结果显示,与基线相比较,接受了 Crinecerfont 治疗的患者在保持雄激素控制的同时,每日需要的糖皮质激素剂量显著性降低。Crinecerfont 已在美国和欧盟获批为“孤儿药”。同样,Tildacerfont 也在 II 期临床试验中表现出对 21OHD 的良好疗效<sup>[8]</sup>,并能改善男性患者下丘脑-垂体-性腺轴功能<sup>[9]</sup>。目前,相关临床试验(NCT04457336 和 NCT04544410)正在进行以评估 Tildacerfont 治疗的长期获益。

(2) 垂体靶向治疗(ACTH 抗体或 MC2R 拮抗剂):由于 ACTH 高分泌是导致 21-OHD 高雄激素血症的重要环节,因此,针对下丘脑-垂体-肾上腺轴中垂体 ACTH 的过量分泌,ACTH 抗体或 MC2R 拮抗剂具有直接拮抗 ACTH 的作用,也可减少患者肾上腺雄激素的过量生成,但其尚处于临床前研发阶段<sup>[10-11]</sup>。目前,一项针对口服 ACTH 拮抗剂 CRN04894(Crinetics Pharmaceuticals)的双盲、随机、安慰剂对照的 I 期临床试验在健康受试者中评估了安全性、耐受性和有效性,初步结果表明,招募的 39 例健康受试者对其耐受性良好,并可降低皮质醇水平,而在 CAH 患者中的作用需要进一步通过临床试验加以证实<sup>[12]</sup>。

(3) 肾上腺靶向治疗(肾上腺类固醇生成阻滞剂):针对肾上腺类固醇激素生成途径进行靶向治疗,药物包括醋酸阿比特龙、Nevanimibe 等。

①醋酸阿比特龙:醋酸阿比特龙是阿比特龙的前药,因其可抑制 17 $\alpha$ -羟化酶/17,20-裂解酶(CYP17A1, P450c17)活性,常用于和泼尼松联合治疗转移性去势抵抗性前列腺癌。2014 年,Auchus 等<sup>[13]</sup>报道对 6 例经典型 21-OHD 患者在每天 20 mg 氢化可的松和氟氢可的松治疗基础上予 100 mg 或 250 mg 的醋酸阿比特龙治疗 6 天,可使雄烯二酮分泌正常及血清睾酮和尿

液雄激素代谢物水平降低,且未观察到高血压和低血钾。针对 21-OHD 青春期儿童的 I 期临床试验(NCT02574910)即将完成,同时,一项为期 2 年的 II 期随机化安慰剂对照临床试验(NCT03548246)即将开展。此外,还有研究结果证实予醋酸阿比特龙(每天 100 ~ 250 mg、治疗 6 天)可使所有 4 种 11-氧雄激素(11 $\beta$ -羟基雄烯二酮、11-酮雄烯二酮、11 $\beta$ -羟睾酮和 11-酮睾酮)相较基线值平均减少 56% ~ 77%<sup>[14]</sup>。

②Nevanimibe:为一种新型酰基辅酶 A:胆固醇酰基转移酶 1/甾醇 O-酰基转移酶 1(ACAT1/SOAT1)抑制剂。ACAT1/SOAT1 可调节胆固醇酯化,在内质网中催化游离胆固醇和长链脂肪酰基辅酶 A 形成胆固醇酯,而胆固醇是肾上腺皮质类固醇激素生物合成的原料。在 CAH 患者中使用可减少用于合成肾上腺雄激素的类固醇前体。Nevanimibe 对 10 例成人 21-OHD 患者进行的 II 期、单盲、安慰剂对照、剂量递增的临床研究结果显示只有 20% 的患者到达了主要研究终点(17OHP  $\leq$  2 倍高限),5 例患者 17OHP 下降约 27% ~ 72%,但存在胃肠道反应等不良反应且未能有效降低雄烯二酮水平<sup>[15]</sup>。一项使用 Nevanimibe 为期 16 周、剂量调整的临床试验(NCT03669549)由于方案有效性不足在中期数据审查后终止。

③米托坦:米托坦是 CYP11A1、CYP11B1 和 CYP11B2 抑制剂,对肾上腺有直接毒性作用,可抑制 ACTH 介导的类固醇激素生成,常用于肾上腺皮质癌的治疗。由于其潜在的致畸性和毒性作用,不作为 CAH 的常规治疗药物。但有报道米托坦治疗可恢复伴睾丸肾上腺残余瘤(TART)的男性 21-OHD 患者的生育能力<sup>[16-17]</sup>。

#### (4) 雄激素靶向治疗:

①抗雄激素药物和芳香化酶抑制剂等组合治疗:早在 2000 年,在 28 例儿童中进行了氟他胺(非甾体类抗雄激素药物)+睾内酯(芳香化酶抑制剂)+小剂量的氢化可的松[平均(8.7  $\pm$  0.6) mg  $\cdot$  (m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>  $\cdot$  d<sup>-1</sup>]和氟氢可的松的组合治疗,在 2 年的随访观察中发现,与单独使用氢化可的松和氟氢可的松的对照组相比,虽然组合治疗会导致雄激素水平升高,但患儿身高增长和骨成熟正常,对该治疗方案的长期评价(NCT00001521)尚在进行中,以观察改善成人身高的最终疗效<sup>[18-19]</sup>。另一项氟他胺联合来曲唑(芳香化酶抑制剂)的抗雄治疗的临床研究由于氟他胺引起的不良反应而终止<sup>[20]</sup>。由于潜在的肝毒性等不良反应,目前不推荐常规使用芳香化酶抑制剂联合抗雄激素药物治疗。

②雄激素受体(AR)拮抗剂:AR 拮抗剂能够阻止雄激素与受体的结合,起到抑制雄激素的作用,但当前,



包括恩杂鲁胺 (Enzalutamide)、阿帕鲁胺 (Apalutamide) 和达洛鲁胺 (Darolutamide) 在内的 AR 拮抗剂尚未在 CAH 患者中进行应用,但对有生育需求的女性患者可能具有一定的益处<sup>[21]</sup>。

### 三、21-OHD 的基因和细胞治疗

口服药物或手术治疗无法模拟正常生理情况下类固醇激素的分泌和调控,对于属于单基因遗传病的 21-OHD 而言,基因和细胞治疗是未来治疗方式研发新的着眼点。

基因治疗的研究开始于在 Cyp21 缺陷小鼠模型中证明治疗载体的有效性。1994 年,Gotch 等<sup>[22]</sup>将含有 Cyp21a1 的重组 DNA 片段引入天然 P450c21 缺陷的 H-2<sup>aw18</sup> 小鼠<sup>[23]</sup>胚胎中,发现可以挽救小鼠酶缺陷表型,对构建的 4 种转基因小鼠品系的挽救效率分别为 80.2%、80.0%、68.7% 和 16.7%,且新生的 H-2<sup>aw18</sup> 纯合小鼠在未进一步治疗的情况下存活了很长时间。1999 年,Tajima 等<sup>[24]</sup>发现在成年 21-OHD 小鼠肾上腺内注射含有人 CYP21A2 的腺病毒载体 (AAV 载体),缺陷小鼠的类固醇代谢和肾上腺形态学异常可获得明显改善。2016 年,Naiki 等<sup>[25]</sup>证实了在肾上腺外组织注射治疗载体的可行性,其将含 Cyp21a1 的逆转录病毒载体转导入缺陷小鼠的原代成纤维细胞,结果发现细胞可进行孕酮向脱氧皮质酮 (DOC) 的转化;将该成纤维细胞移植到小鼠背部皮下组织中,6 只小鼠中 4 只血清孕酮/DOC 比值显著降低。此外,研究者还将含有 Cyp21a1 的 AAV 载体注射到 21-OHD 小鼠的大腿肌肉中,小鼠同样表现出血清孕酮/DOC 比值的显著降低。以上研究表明,Cyp21a1 的肾上腺外诱导可改善 P450c21 缺陷小鼠模型的一类固醇代谢。2017 年,Perdomini 等<sup>[26]</sup>使用肾上腺嗜性的 CYP21 载体 (AAVrh21-CAG-humanCYP21A2-HA 载体) 来纠正 Cyp21<sup>-/-</sup> 缺陷小鼠的表型和生化异常。在静脉注射该载体后,小鼠肾上腺组织中表达 P450c21,原先的低体重、高孕酮、应激反应受损的情况明显改善,受试组小鼠体重增加、尿孕酮水平接近正常,且肾上腺皮质重要基因的表达水平接近正常。而且,从给药途径上,无论是在缺陷小鼠模型肾上腺内或肾上腺外注射治疗载体,均证实了基因治疗的有效性。

2022 年,Naiki 等<sup>[27]</sup>对 21-OHD 患者进行了 AAV 载体治疗研究,其将 AAV2 载体转导入 4 例 21-OHD 患者的原代成纤维细胞中,在 4 例中有 3 例患者的成纤维细胞表达 CYP21A2,通过在细胞培养基中添加 17OHP 来测定 11-脱氧皮质醇水平以评估 P450c21 活性,发现 AAV2-CYP21A2 基因诱导能使细胞获得

P450c21 活性。Merke 等<sup>[28]</sup>首次在 21-OHD 患者中进行了基因治疗研究,其使用的 BBP-631 是基于编码人 CYP21A2 基因的 AAV5 重组载体。该临床试验 (NCT04783181) 依次将受试者纳入最多 3 个连续剂量递增队列,并评估静脉注射 BBP-631 剂量的安全性、耐受性、强度和持久性等,以及通过患者内源性肾上腺类固醇激素 (皮质醇、17OHP、雄烯二酮) 的生成速率、水平等评估基因治疗成人 21-OHD 的有效性;与此同时,在使用 BBP-631 治疗期间,也将尝试进行糖皮质激素药物减量。当前,该临床试验正在进行之中。

除 AAV 治疗外,利用经基因编辑修复或过表达 CYP21A2 后的 21-OHD 患者特异性定向分化而来的肾上腺皮质细胞/类固醇细胞进行基因治疗,是未来治疗的另一个方向。近年来,多个研究小组通过小鼠和人类来源的间充质干细胞、胚胎干细胞、诱导多能干细胞 (iPSC) 等体外分化获得了类固醇生成细胞<sup>[29]</sup>。如 2012 年,Sonoyama 等<sup>[30]</sup>报道将人胚胎干细胞和人诱导多能干细胞经由中胚层细胞分化及过表达 SF-1 分化为类固醇细胞,该分化而来的细胞能够成功表达类固醇急性调节蛋白及 CYP21A2、CYP11B1 等类固醇生成相关基因,并在细胞培养基中检测到皮质醇的生成。2018 年,Ruiz-Babot 等<sup>[31]</sup>从人成纤维细胞、血液和尿液来源的细胞通过 SF-1 的稳定表达、激活蛋白激酶 A (PKA) 及黄体生成素释放激素 (LHRH) 通路的方法直接重编程生成了人诱导类固醇细胞 (hiSCs),其具有类似于类固醇分泌细胞的特征,能够分泌类固醇激素,移植到小鼠肾上腺或肾囊内可发挥功能。其构建的 21-OHD 患者特异性 hiSCs,在过表达野生型 CYP21A2 后,可挽救患者特异性 hiSCs 所表现出的皮质醇减退。随着基因编辑技术、干细胞技术和肾上腺皮质样细胞定向分化等相关技术的成熟,将来可实现患者的自体治疗。

### 四、21-OHD 的手术治疗

长期激素控制不佳的患者也可进行单侧或双侧肾上腺切除术,但手术切除并非首选。在 CAH 患者中可出现短期或长期的不良结局,包括肾上腺危象风险升高,尤其是依从性差的患者;也可导致 ACTH 水平升高而引起肾上腺残余瘤生长,雄激素仍过量产生。针对女性生殖系统的解剖学异常,如阴蒂肥大或子宫阴道畸形,往往在外生殖器整形手术的基础上,结合患者的年龄,采用长期药物治疗,最终改善患者的激素代谢紊乱和相关的生育结局。

### 五、总结及展望

随着经典糖皮质激素替代治疗方式的改进、新药

的研发以及细胞和基因治疗的进展,我们可以展望更适合于 21-OHD 治疗的新策略。由于 21-OHD 患者在全生命周期中具有生长发育异常、激素调控紊乱、婚育困难以及遗传咨询等各种问题,涉及内分泌科、儿科、整复外科、辅助生殖、分子诊断科等多学科诊疗(MDT)的模式有助于患者长期治疗的方案制定以及管理,而针对这种疾病需要早期进行安全有效的药物治疗,以改善患者的长期预后和生活质量。

## 参 考 文 献

- [1] Merke DP, Auchus RJ. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383 (13): 1248-1261.
- [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.
- [3] Prete A, Auchus RJ, Ross RJ. Clinical advances in the pharmacotherapy of congenital adrenal hyperplasia [J]. *Eur J Endocrinol*, 2021, 186 (1): R1-R14.
- [4] Turcu AF, Spencer-Segal JL, Farber RH, et al. Single-Dose Study of a Corticotropin-Releasing Factor Receptor-1 Antagonist in Women With 21-Hydroxylase Deficiency [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101 (3): 1174-1180.
- [5] Auchus RJ, Sarafoglou K, Fechner PY, et al. Crinecerfont Lowers Elevated Hormone Markers in Adults With 21-Hydroxylase Deficiency Congenital Adrenal Hyperplasia [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107 (3): 801-812.
- [6] Newfield RS, Sarafoglou K, Fechner PY, et al. Crinecerfont, a CRF1 Receptor Antagonist, Lowers Adrenal Androgens in Adolescents with Congenital Adrenal Hyperplasia [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108 (11): 2871-2878.
- [7] Chrousos GP. Crinecerfont in a First Clinical Application of a CRH Antagonist: Further Potential Uses are still an Open Chapter! [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023. [Epub ahead of print]
- [8] Sarafoglou K, Barnes CN, Huang M, et al. Tildacerfont in Adults With Classic Congenital Adrenal Hyperplasia: Results from Two Phase 2 Studies [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106 (11): e4666-e4679.
- [9] Khattab A, Charlton RW. Corticotropin releasing factor-1 receptor antagonism associated with favorable outcomes of male reproductive health biochemical parameters [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1127558.
- [10] Gehrand AL, Phillips J, Malott K, et al. A Long-Acting Neutralizing Monoclonal ACTH Antibody Blocks Corticosterone and Adrenal Gene Responses in Neonatal Rats [J]. *Endocrinology*, 2019, 160 (7): 1719-1730.
- [11] Sanders K, Mol JA, Kooistra HS, et al. Melanocortin 2 receptor antagonists in canine pituitary-dependent hypercortisolism: in vitro studies [J]. *Vet Res Commun*, 2018, 42 (4): 283-288.
- [12] Schröder MAM, Claahsen-van der Grinten HL. Novel treatments for congenital adrenal hyperplasia [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2022, 23 (3): 631-645.
- [13] Auchus RJ, Buschur EO, Chang AY, et al. Abiraterone acetate to lower androgens in women with classic 21-hydroxylase deficiency [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99 (8): 2763-2770.
- [14] Wright C, O' Day P, Alyamani M, et al. Abiraterone acetate treatment lowers 11-oxygenated androgens [J]. *Eur J Endocrinol*, 2020, 182 (4): 413-421.
- [15] El-Maouche D, Merke DP, Vogiatzi MG, et al. A Phase 2, Multicenter Study of Nevanimibe for the Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105 (8): 2771-2778.
- [16] Bry-Gaillard H, Cartes A, Young J. Mitotane for 21-hydroxylase deficiency in an infertile man [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371 (21): 2042-2044.
- [17] Bachelot A, Lapoirie M, Dulon J, et al. Effects of mitotane on testicular adrenal rest tumors in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: a retrospective series of five patients [J]. *Eur J Endocrinol*, 2021, 184 (3): 365-371.
- [18] Laue L, Merke DP, Jones JV, et al. A preliminary study of flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose in the treatment of congenital adrenal hyperplasia [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81 (10): 3535-3539.
- [19] Merke DP, Keil MF, Jones JV, et al. Flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85 (3): 1114-1120.
- [20] Hero M, Jänne OA, Nantö-Salonen K, et al. Circulating antiandrogenic activity in children with congenital adrenal hyperplasia during peroral flutamide treatment [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90 (9): 5141-5145.
- [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.
- [22] Gotoh H, Kusakabe M, Shiroishi T, et al. Survival of steroid 21-hydroxylase-deficient mice without endogenous corticosteroids after neonatal treatment and genetic rescue by transgenesis as a model system for treatment of congenital adrenal hyperplasia in humans [J]. *Endocrinology*, 1994, 135 (4): 1470-1476.
- [23] Shiroishi T, Sagai T, Natsuume-Sakai S, et al. Lethal deletion of the complement component C4 and steroid 21-hydroxylase genes in the mouse H-2 class III region, caused by meiotic recombination [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1987, 84 (9): 2819-2823.
- [24] Tajima T, Okada T, Ma XM, et al. Restoration of adrenal steroidogenesis by adenovirus-mediated transfer of human cytochrome P450 21-hydroxylase into the adrenal gland of 21-hydroxylase-deficient mice [J]. *Gene Ther*, 1999, 6 (11): 1898-1903.
- [25] Naiki Y, Miyado M, Horikawa R, et al. Extra-adrenal induction of Cyp21a1 ameliorates systemic steroid metabolism in a mouse model of congenital adrenal hyperplasia [J]. *Endocr J*, 2016, 63 (10): 897-904.
- [26] Perdomini M, Dos Santos C, Goumeaux C, et al. An AAVrh10-CAG-CYP21-HA vector allows persistent correction of 21-hydroxylase deficiency in a Cyp21 (-/-) mouse model [J]. *Gene Ther*, 2017, 24 (5): 275-281.
- [27] Naiki Y, Miyado M, Shindo M, et al. Adeno-Associated Virus-Mediated Gene Therapy for Patients' Fibroblasts, Induced Pluripotent Stem Cells, and a Mouse Model of Congenital Adrenal Hyperplasia [J]. *Hum Gene Ther*, 2022, 33 (15-16): 801-809.
- [28] Merke DP, Auchus RJ, Sarafoglou K, et al. Design of a Phase 1/2 Open-Label, Dose-Escalation Study of the Safety and Efficacy of Gene Therapy in Adults With Classic Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) Due to 21-hydroxylase Deficiency Through Administration of an Adeno-Associated Virus (AAV) Serotype 5-Based Recombinant Vector Encoding the Human CYP21A2 Gene [J]. *J Endocrine Soc*, 2021, 5 (Supplement 1): A82.
- [29] Ruiz-Babot G, Hadjdemetriou I, King PJ, et al. New directions for the treatment of adrenal insufficiency [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2015, 6: 70.
- [30] Sonoyama T, Sone M, Honda K, et al. Differentiation of human embryonic stem cells and human induced pluripotent stem cells into steroid-producing cells [J]. *Endocrinology*, 2012, 153 (9): 4336-4345.
- [31] Ruiz-Babot G, Balyura M, Hadjdemetriou I, et al. Modeling Congenital Adrenal Hyperplasia and Testing Interventions for Adrenal Insufficiency Using Donor-Specific Reprogrammed Cells [J]. *Cell Rep*, 2018, 22 (5): 1236-1249.

(收稿日期: 2023-10-05)

(本文编辑: 高婷)