

# 21 羟化酶缺陷症患者睾丸肾上腺残余瘤的临床特征及相关因素

高寅洁 于冰青 卢琳 伍学焱 茅江峰 王曦 童安莉 陈适 聂敏

北京协和医院内分泌科 国家卫生健康委员会内分泌重点实验室, 北京 100730

通信作者: 聂敏, Email: nm\_pumch@aliyun.com

**【摘要】** 目的 分析 21 羟化酶缺陷症(21-OHD)患者睾丸肾上腺残余瘤(TART)的发生情况及临床特点,探讨可能与 TART 发生相关的因素。方法 纳入 2018 年 1 至 12 月于北京协和医院内分泌科就诊的 27 例男性 21-OHD 患者,并收集其临床和生化资料。利用 Sanger 测序方法和多重连接探针扩增技术(MLPA)明确 CYP21A2 基因突变,并根据 21 羟化酶残余活性将患者分为 Null 组(酶活性完全丧失,3 例)、A 组(酶活性存留 0~<1%,9 例)、B 组(酶活性存留 1%~5%,7 例)、C 组(酶活性存留 20%~50%,2 例)和 D 组(携带尚未报道对应酶活性的罕见突变,6 例)。双侧阴囊超声检查患者是否出现 TART 及其形态特征。结果 21-OHD 男性患者 27 例,年龄(17.4±9.3)岁。其中 15 例(15/27,55.6%)出现 TART 病变,以青少年患者最为多见,最小的仅 4 岁。超声下多为双侧低回声病变。合并 TART 的患者 17 $\alpha$ -羟孕酮(17-OHP)及孕酮水平均高于未合并 TART 的患者[17-OHP:199.6(62.1,232.7)nmol/L 比 7.4(3.2,105.0)nmol/L,  $P=0.003$ ;孕酮:97.1(42.0,126.8)nmol/L 比 5.4(0.7,20.0)nmol/L,  $P=0.004$ ]。TART 的发生与基因型分组存在相关性,严重影响酶活性的 Null 组和 A 组患者,其出现 TART 的可能性高于轻微影响酶活性的 B 和 C 组(8/12 比 4/9,  $P=0.021$ )。结论 TART 在 21-OHD 患者中较为常见,其与 17-OHP 等激素水平及 CYP21A2 基因型存在一定相关性,多发生于病情控制不佳的 21-OHD 患者。21-OHD 患者 TART 病变的早期筛查可能对预后有重要意义。

**【关键词】** 肾上腺增生,先天性; 21 羟化酶缺陷症; 睾丸肾上腺残余瘤; 基因型; 17 $\alpha$ -羟孕酮

项目基金:国家重点研发课题(2016YFC0905102);国家自然科学基金(81971375)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20191104-02389

## Clinical characteristics of testicular adrenal rest tumor and factors associated with its occurrence in 21-hydroxylase deficiency patients

Gao Yinjie, Yu Bingqing, Lu Lin, Wu Xueyan, Mao Jiangfeng, Wang Xi, Tong Anli, Chen Shi, Nie Min  
Department of Endocrinology, Peking Union Medical College Hospital, Key Laboratory of Endocrinology,  
National Health Commission, Beijing 100730, China

Corresponding author: Nie Min, Email: nm\_pumch@aliyun.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the occurrence and clinical characteristics of testicular adrenal rest tumor (TART) in 21-hydroxylase deficiency (21-OHD) patients, and further explore the possible factors related to the occurrence of TART. **Methods** Twenty-seven male 21-OHD patients who visited Peking Union Medical College Hospital from January to December 2018 were enrolled and their clinical and biochemical data were collected. The CYP21A2 mutations were identified by Sanger sequencing and multiple ligation probe amplification (MLPA). Patients were divided into different subgroups according to the residual activity of 21-hydroxylase: Null (residual enzymatic activity 0, 3 cases), group A (0~<1%, 9 cases), group B (1%~5%, 7 cases), group C (20%~50%, 2 cases) and group D (6 cases). The ultrasound of testis was used to detect whether there was TART and its morphological characteristics. **Results** Among 27 patients with 21-OHD [average age (17.4 ± 9.3) years], 55.6% (15 / 27) had TART lesions, most of them were adolescents, and the youngest was only 4 years old. The lesions were mostly bilateral and hypoechoic. The levels of 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone (17-OHP) and progesterone in patients with TART were higher than those in patients without TART [17-OHP: 199.6 (62.1, 232.7) nmol/L vs 7.4 (3.2, 105.0) nmol/L,  $P=0.003$ ; progesterone: 97.1 (42.0, 126.8) nmol/L vs 5.4 (0.7, 20.0) nmol/L,  $P=0.004$ ]. There was a correlation between

the occurrence of TART and genotype of CYP21A2. Patients with Null and A genotypes were more likely to have TART than those with B and C genotypes (8/12 vs 4/9,  $P=0.021$ ). **Conclusions** TART is common in 21-OHD male patients, which is related to 17-OHP and CYP21A2 genotype. It is of great significance for the early screening of TART in 21-OHD patients.

**【Key words】** Adrenal hyperplasia, congenital; 21-Hydroxylase deficiency; Testicular adrenal rest tumor; Genotype; 17 $\alpha$ -Hydroxyprogesterone

**Fund program:** National Key Research and Development Program of China (2016YFC0905102); National Natural Science Foundation of China (81971375)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20191104-02389

21 羟化酶缺陷症 (21-hydroxylase deficiency, 21-OHD) 是一种常染色体隐性遗传疾病, 由 21 羟化酶的缺陷引起。21-OHD 是先天性肾上腺皮质增生症 (congenital adrenal hyperplasia, CAH) 最常见的类型, 占全部 CAH 的 90%~95%<sup>[1]</sup>。由于 CYP21A2 基因突变, 导致 21 羟化酶活性受损, 皮质醇和(或)醛固酮合成不足以及前体物质如 17 $\alpha$ -羟孕酮 (17-OHP) 和孕酮等的堆积, 从而引起一系列肾上腺功能障碍与雄激素过多相关的临床表现。根据 21 羟化酶的残余活性, 可以将其分为两类: (1) 经典型 21-OHD, 又包括失盐型 (salt wasting, 约 75%) 和单纯男性化型 (simple virilizing, 约 25%); (2) 非经典型 21-OHD<sup>[2]</sup>。经典型 21-OHD 的患病率为 1/(16 000~20 000)<sup>[3]</sup>, 非经典型 21-OHD 患病率较高, 为 1/(1 000~2 000)<sup>[4]</sup>。

睾丸肾上腺残余瘤 (testicular adrenal rest tumor, TART) 是男性 CAH 患者较为常见的并发症, 多发生于 CAH 控制较差的患者<sup>[5-7]</sup>。虽然 TART 是一种良性病变, 但由于肿瘤的压迫及破坏, 造成曲细精管纤维化或玻璃样变, 从而引起梗阻性无精, 故被认为是 CAH 男性患者不育的重要原因之一<sup>[8-10]</sup>。临床上对于 CAH 患者 TART 的诊断方法主要包括触诊、超声、磁共振成像 (MRI) 及组织病理学检查等, 其中双侧阴囊超声检查是目前检测 TART 最主要的方法<sup>[7]</sup>。因不同研究纳入对象的种族、年龄、疾病严重程度及睾丸肿物的检出方法等不尽相同, 所报道的 TART 发生率差异较大, 在 0~94% 之间<sup>[11-13]</sup>。目前国内对于 TART 的研究多为个案报道, 尚未见较大样本的临床分析。本研究旨在分析 21-OHD 患者的 TART 发生情况及临床特点, 并进一步探讨可能与 TART 发生相关的因素。

## 对象与方法

### 一、研究对象

本研究为横断面研究。纳入 2018 年 1 至 12 月

于北京协和医院内分泌科就诊的 27 例男性 21-OHD 患者, 年龄 (17.4 $\pm$ 9.3) 岁。主要依据临床表现、实验室激素水平及基因检测结果确诊并分型。诊断标准: 根据患者出现皮肤色素沉着、外生殖器辨别不清和肾上腺危象等临床表现及促肾上腺皮质激素 (ACTH)、雄激素及血清 17-OHP 水平升高 (17-OHP>9 nmol/L) 等, 并结合双肾上腺 CT 示肾上腺增生, 诊断为 21-OHD。排除标准: 其他原因所致的 CAH。

### 二、研究方法

1. 标本采集和 DNA 提取: 采集患者外周血 2 ml, 按血液 DNA 提取试剂盒 (Omega Blood DNA Midi Kit) 说明书正确提取 DNA 并测定浓度及纯度。标本采集前均经北京协和医院伦理委员会批准并取得受试对象及家属的知情同意 (伦理审批号: S-K159)。

2. CYP21A2 基因检测: 利用 Sanger 测序和多重连接探针扩增技术 (MLPA) 分别检测 CYP21A2 基因突变及拷贝数变异, 具体方法见文献 [14-15]。

3. 临床资料收集: 对所有患者进行体格检查及阴囊超声检查。收集患者实验室检查结果, 包括血钾 (K<sup>+</sup>)、血钠 (Na<sup>+</sup>)、ACTH、17-OHP、睾酮、孕酮、雌二醇、硫酸脱氢表雄酮 (DHEA-S)、卵泡刺激素 (FSH) 和黄体生成素 (LH) 水平。

4. 基于 CYP21A2 基因突变分型: 根据不同基因突变对 21 羟化酶活性的影响, 可以将其分为 5 组 (Null、A、B、C 和 D 组)。大片段缺失与转换、第 3 外显子 8 个碱基缺失、第 6 外显子 cluster 突变、F306+T、Q318X 和 R356W 致 21 羟化酶活性完全丧失, 这些突变的纯合基因型称为 Null; I2G 使 21 羟化酶活性仅存 0~<1%, 它的纯合突变及与 Null 组构成的杂合突变被归为 A 组; I172N 使酶活性存留 1%~5%, 它的纯合突变及与 Null 或 A 组构成的杂合突变被归为 B 组; P30L、V281L 和 P453S 使酶活性存留 20%~50%, 它们的纯合突变或与上述 3 组构成的杂合突变被归为 C 组; 合并了非以上突变基因型的患者归

为 D 组<sup>[16-17]</sup>。

### 三、统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料如血钾、血钠以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验; 17-OHP、孕酮、睾酮、雌二醇、DHEA-S、LH、FSH 和 ACTH 水平经正态性检验, 均不符合正态分布, 以中位数(上、下四分位数)[ $M(Q_1, Q_3)$ ]表示, 组间比较采用非参数检验(Mann-Whitney *U* 检验)。计数资料以例数和构成比表示, 采用 Fisher 确切概率法比较不同临床表型或基因型组间出现 TART 的比例。采用多因素 logistic 回归探究 TART 发生的相关因素。均为双侧检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 21-OHD 患者中 TART 的发生情况及病变特点: 27 例 21-OHD 男性患者经双侧阴囊超声检查, 其中 15 例(15/27, 55.6%) 出现 TART 病变, 称为 TART 组, 12 例无 TART 病变, 称为对照组。TART 组年龄为(19.0±10.2)岁, 以青少年患者最为多见, 最小的仅 4 岁。超声下病变多为双侧(14/15)和低回声(14/15)。TART 组患者的临床特征及病变特点总结见表 1。

2. TART 组与对照组间性腺和肾上腺相关的激素水平比较: 比较 TART 组与对照组间的激素水平发现, TART 组的 17-OHP 水平高于对照组, 分别为

199.6(62.1, 232.7)nmol/L 和 7.4(3.2, 105.0)nmol/L, 差异有统计学意义( $P=0.003$ ); TART 组的孕酮水平高于对照组, 分别为 97.1(42.0, 126.8)nmol/L 和 5.4(0.7, 20.0)nmol/L, 差异有统计学意义( $P=0.004$ )。其余激素水平两组间比较差异均无统计学意义(表 2)。

3. TART 与激素水平的相关性: 采用单因素 logistic 回归分析与 TART 的发生可能相关的激素指标, 包括 ACTH、17-OHP、睾酮、孕酮、雌二醇、DHEA-S、FSH 和 LH。结果显示, 17-OHP 和孕酮的水平与 TART 的发生呈正相关。进一步多因素 logistic 回归分析结果显示, 17-OHP 和孕酮水平升高是 TART 发生的独立相关因素。17-OHP 每升高 1 ng/ml(3.03 nmol/L), 发生 TART 的风险增加 5.0% ( $OR=1.050, 95\%CI: 1.012\sim 1.093, P=0.011$ ); 而孕酮每升高 1 ng/ml(3.17 nmol/L), 发生 TART 的风险增加 9.7% ( $OR=1.097, 95\%CI: 1.018\sim 1.182, P=0.015$ )。

4. TART 与临床表型的关系: 10 例失盐型患者中, 有 7 例(7/10)阴囊超声检查发现 TART; 17 例单纯男性化型患者中, 8 例(8/17)出现 TART。经 Fisher 确切概率法比较, 失盐型与单纯男性化型两组患者发生 TART 的比例差异无统计学意义( $P=0.424$ )。

5. TART 与基因型的关系: 经 Sanger 测序及 MLPA 试验, 27 例患者均检出全部 2 个等位基因致病突变, 具体的基因型及分组如表 3 所示。27 例 21-OHD 患者中, 基因型属于 Null 组的患者 3 例,

表 1 15 例合并 TART 的 21-OHD 男性患者临床特征及超声下病变特点

编号	年龄(岁)	病变单/双侧	TART 超声下回声	CAH 相关临床表现
1	14	双侧	低回声	新生儿期肾上腺功能低下, 双侧肾上腺增粗, 肤色较黑
2	11	单侧	低回声	肤色较黑, 多毛, 声音低沉
4	19	双侧	高回声	新生儿期肾上腺功能低下, 性早熟, 肤色较黑, 多毛, 痤疮, 声音低沉
5	36	双侧	低回声	性早熟, 双侧肾上腺增粗, 声音低沉, 成年后不育
6	25	双侧	低回声	新生儿期肾上腺功能低下, 双侧肾上腺增粗
8	21	双侧	低回声	皮肤色素沉着
11	15	双侧	低回声	肤色较深, 声音低沉
15	4	双侧	低回声	性早熟, 双侧肾上腺增粗
19	42	双侧	低回声	高血压, 双侧肾上腺占位性病变, 肤色较深
20	14	双侧	低回声	性早熟, 肾上腺危象
21	18	双侧	低回声	新生儿期肾上腺功能低下, 肤色较深, 男性乳房发育
22	25	双侧	低回声	肤色较深
23	5	双侧	低回声	新生儿期肾上腺功能低下, 性早熟, 皮肤色素沉着
24	15	双侧	低回声	新生儿期肾上腺功能低下, 性早熟, 皮肤色素沉着
27	21	双侧	低回声	性早熟, 双侧肾上腺增粗, 声音低沉

注: TART 为睾丸肾上腺残余瘤; 21-OHD 为 21 羟化酶缺陷症; CAH 为先天性肾上腺皮质增生症

表2 TART组与对照组的21-OHD患者实验室检查结果

指标	TART组(n=15)	对照组(n=12)	t值/Z值	P值
血钾(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	4.36±0.43	4.42±0.28	0.369	0.716
血钠(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	138.8±1.6	139.2±1.2	0.622	0.542
17 $\alpha$ -羟孕酮[nmol/L, $M(Q_1, Q_3)$ ]	199.6(62.1, 232.7)	7.4(3.2, 105.0)	2.856	0.003
雌二醇[pmol/L, $M(Q_1, Q_3)$ ]	102.5(76.9, 150.1)	73.2(18.3, 141.1)	0.988	0.330
黄体生成素[U/L, $M(Q_1, Q_3)$ ]	2.66(0.92, 3.26)	2.45(0.80, 5.16)	0.208	0.838
卵泡刺激素[U/L, $M(Q_1, Q_3)$ ]	4.74(2.11, 6.30)	4.34(1.84, 13.63)	0.753	0.474
促肾上腺皮质激素[pmol/L, $M(Q_1, Q_3)$ ]	64.0(31.7, 75.7)	8.4(3.7, 63.0)	1.620	0.114
睾酮[nmol/L, $M(Q_1, Q_3)$ ]	9.54(7.08, 13.74)	16.59(2.26, 20.51)	1.196	0.236
硫酸脱氢表雄酮[ $\mu$ mol/L, $M(Q_1, Q_3)$ ]	3.22(0.78, 6.48)	0.94(0.43, 1.79)	1.543	0.148
孕酮[nmol/L, $M(Q_1, Q_3)$ ]	97.1(42.0, 126.8)	5.4(0.7, 20.0)	2.753	0.004

注:TART为睾丸肾上腺残余瘤;21-OHD为21羟化酶缺陷症

2例出现TART;基因型属于A组的患者9例,6例出现TART;基因型属于B组的患者7例,4例出现TART;基因型属于C组的患者2例,均未发现TART病变。按照不同基因型对21羟化酶活性的影响程度不同,将患者基因型分为严重影响酶活性(Null和A组)和轻微影响酶活性(B和C组)两组,两组患者出现TART的比例分别为8/12和4/9。经Fisher确切概率法比较,TART的发生与基因型分组存在相关性,基因型为Null和A组的患者,其出现TART的可能性高于B和C组,差异有统计学意义( $P=0.021$ )。

## 讨 论

本研究对21-OHD合并TART的患者进行了临床特征分析,并进一步探究了与TART发生相关的可能因素。结果显示,27例21-OHD患者中15例出现TART(55.6%),超声检查提示为双侧低回声病变,与之前文献报道基本一致<sup>[11, 18-19]</sup>。与对照组的21-OHD患者相比,TART组患者的17-OHP和孕酮水平明显升高,并且TART的发生与患者17-OHP和孕酮水平及CYP21A2基因型有关,故目前认为对于疾病的分型诊断及激素水平的控制是TART预防的关键。

针对不同年龄CAH患者TART发病情况的研究发现,青少年患者中TART的发病率高于儿童<sup>[20]</sup>。本研究中TART患者的年龄集中于10~25岁,进一步证实了青少年期TART起病更为多见,对于CAH患者应早期筛查并合理预防和治疗。文献报道,通过查体诊断TART的灵敏度较低,病变较小(直径<2 cm)或位于特殊位置如睾丸纵隔处的很难在触诊

时被发现<sup>[11]</sup>。临床上通常用超声检查和MRI来辅助诊断睾丸肿瘤,而双侧阴囊超声检查对于患者来说,不仅无创且操作方便,更能够明确分期较早且查体无法探及的较小的TART病变,是临床上最主要的确诊TART的方法<sup>[7, 11]</sup>。

既往研究表明,50%以上的TART患者长期激素控制较差,ACTH、17-OHP及雄烯二酮水平高于未发生TART的患者<sup>[11, 21-22]</sup>,故认为ACTH持续刺激及激素控制较差是TART发生发展的一个重要因素。但在一些激素控制较好的患者中也有发生TART的报道<sup>[7]</sup>,故可能存在一些其他因素与TART病变有关,如CYP21A2基因型。患者CYP21A2基因的突变,导致了其编码的21羟化酶活性不同程度的改变,且21-OHD患者的基因型和表型存在明确的相关性<sup>[14, 23-25]</sup>。本研究中,基因型为Null和A组的患者,存在TART的可能性高于B和C组的患者,这一结果与既往研究一致,表明对酶活性影响较大的严重CYP21A2突变,可能与TART的发生和病变的大小有关<sup>[26-27]</sup>。

本研究存在一定局限性,并非21-OHD队列中全部男性患者都接受了双侧阴囊超声的检查,故无法明确TART在21-OHD男性中的实际患病率情况。另外,本研究可能存在一定的选择偏倚,即进行睾丸超声检查的患者更大可能存在TART,但由于本研究的目的是分析TART组和无TART的对照组的临床特征差异及TART发生的相关因素,因此对结果的准确性无较大影响。

综上所述,TART可发生于男性21-OHD患者中,双侧阴囊超声对TART病变的检出有重要意义。TART的发生与17-OHP等激素水平及CYP21A2基因型存在相关性,提示病情控制不佳的21-OHD患

表 3 27 例 21-OHD 患者基因型及分组情况

编号	超声评估	等位基因 1	等位基因 2	基因型分组
1	合并TART	c.290-13A/C>G	c.1451_1452delGGinsC	D
2	合并TART	c.290-13A/C>G	c.290-13A/C>G	A
3	无	c.518T>A	c.1451_1452delGGinsC	D
4	合并TART	c.290-13A/C>G	c.1474G>A	D
5	合并TART	del	c.518T>A	B
6	合并TART	del	c.290-13A/C>G	A
7	无	c.290-13A/C>G	c.92C>T	C
8	合并TART	外显子 1-3 重排	c.290-13A/C>G	A
9	无	外显子 1-3 重排	c.290-14A/C>G	A
10	无	c.290-13A/C>G	c.290-13A/C>G	A
11	合并TART	del	c.290-13A/C>G	A
12	无	del	c.518T>A	B
13	无	c.518T>A	c.356C>A	D
14	无	c.518T>A	c.533T>C	D
15	合并TART	del	c.290-13A/C>G	A
16	无	外显子 1-3 重排	c.290-14A/C>G	A
17	无	外显子 1-4 重排	c.518T>A	B
18	无	del	c.518T>A	B
19	合并TART	c.290-14A/C>G	c.518T>A	B
20	合并TART	del	c.290-13A/C>G	A
21	合并TART	del	c.434A>C	D
22	合并TART	c.290-14A/C>G	c.518T>A	B
23	合并TART	del	c.1069C>T	Null
24	合并TART	外显子 1-3 重排	del	Null
25	无	c.518T>A	c.844G>T	C
26	无	del	第三外显子 8bp 缺失	Null
27	合并TART	c.290-14A/C>G	c.518T>A	B

注:21-OHD 为 21 羟化酶缺陷症;TART 为睾丸肾上腺残余瘤;Null 组酶活性完全丧失;A 组酶活性存留 0~<1%;B 组酶活性存留 1%~5%;C 组酶活性存留 20%~50%;D 组为携带尚未报道对应酶活性的罕见突变

者,更易发生 TART。故临床上应关注 TART 这一病变,早期治疗以更好地改善预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia [J]. *Lancet*, 2005, 365(9477): 2125-2136. DOI: 10.1016 / S0140-6736(05)66736-0.
- [2] Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(9): 4133-4160. DOI: 10.1210 / jc.2009-2631.
- [3] White PC. Optimizing newborn screening for congenital adrenal hyperplasia[J]. *J Pediatr*, 2013, 163(1): 10-12. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.02.008.
- [4] Eyal O, Ayalon-Dangur I, Segev-Becker A, et al. Pregnancy in women with nonclassic congenital adrenal hyperplasia: time to conceive and outcome[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017, 87(5): 552-556. DOI: 10.1111/cen.13429.
- [5] Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Stikkelbroeck MM, et al. Testicular adrenal rest tumours in congenital adrenal hyperplasia[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009, 23(2):209-220. DOI: 10.1016/j.beem.2008.09.007.
- [6] Claahsen-van der Grinten HL, Hermus AR, Otten BJ. Testicular adrenal rest tumours in congenital adrenal hyperplasia[J]. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2009, 2009:624823. DOI: 10.1155/2009/624823.
- [7] Engels M, Span PN, van Herwaarden AE, et al. Testicular adrenal rest tumors: current insights on prevalence, characteristics, origin, and treatment[J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(4): 973-987. DOI: 10.1210/er.2018-00258.
- [8] Engels M, Gehrman K, Falhammar H, et al. Gonadal function in adult male patients with congenital adrenal hyperplasia[J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 178(3): 285-294. DOI: 10.1530 / EJE-17-0862.
- [9] Chaudhari M, Johnson EK, DaJusta D, et al. Testicular adrenal rest tumor screening and fertility counseling among males with congenital adrenal hyperplasia[J]. *J Pediatr Urol*, 2018, 14(2): 155. e1-155. e6. DOI: 10.1016 / j.jpuro.2017.11.011.

- [10] Chihaoui M, Kanoun F, Chaker F, et al. Testicular adrenal rest tumours in young adult males with congenital adrenal hyperplasia: prevalence and impact on testicular function[J]. *Andrologia*, 2016, 48(1):45-50. DOI: 10.1111/and.12416.
- [11] Mazzilli R, Stigliano A, Delfino M, et al. The high prevalence of testicular adrenal rest tumors in adult men with congenital adrenal hyperplasia is correlated with ACTH levels[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 335. DOI: 10.3389/fendo.2019.00335.
- [12] Mendes-Dos-Santos CT, Martins DL, Guerra-Júnior G, et al. Prevalence of testicular adrenal rest tumor and factors associated with its development in congenital adrenal hyperplasia[J]. *Horm Res Paediatr*, 2018, 90(3):161-168. DOI: 10.1159/000492082.
- [13] Werneck G, Rodrigues E, Mantovani RM, et al. Testicular adrenal rest tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia: 6 years of follow-up[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2019, 32(5):519-526. DOI: 10.1515/jpem-2018-0512.
- [14] 高寅洁, 于冰青, 卢琳, 等. 多重连接探针扩增技术联合 Sanger 测序对 21-羟化酶缺陷症的诊断价值[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(6):432-437. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.06.010.
- [15] 高寅洁, 于冰青, 卢琳, 等. CYP21A2 基因纯合或杂合大片段缺失与 21-羟化酶缺陷症临床表现的关系[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(12):912-917. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.12.007.
- [16] Krone N, Braun A, Roscher AA, et al. Predicting phenotype in steroid 21-hydroxylase deficiency? Comprehensive genotyping in 155 unrelated, well defined patients from southern Germany [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(3): 1059-1065. DOI: 10.1210/jcem.85.3.6441.
- [17] Speiser PW, Dupont J, Zhu D, et al. Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency[J]. *J Clin Invest*, 1992, 90(2): 584-595. DOI: 10.1172/JCI115897.
- [18] Reisch N, Rottenkolber M, Greifenstein A, et al. Testicular adrenal rest tumors develop independently of long-term disease control: a longitudinal analysis of 50 adult men with congenital adrenal hyperplasia due to classic 21-hydroxylase deficiency[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(11): E1820-E1826. DOI: 10.1210/jc.2012-3181.
- [19] Yu MK, Jung MK, Kim KE, et al. Clinical manifestations of testicular adrenal rest tumor in males with congenital adrenal hyperplasia[J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2015, 20(3): 155-161. DOI: 10.6065/apem.2015.20.3.155.
- [20] Dumic M, Duspara V, Grubic Z, et al. Testicular adrenal rest tumors in congenital adrenal hyperplasia-cross-sectional study of 51 Croatian male patients[J]. *Eur J Pediatr*, 2017, 176(10): 1393-1404. DOI: 10.1007/s00431-017-3008-7.
- [21] Mouritsen A, Jørgensen N, Main KM, et al. Testicular adrenal rest tumours in boys, adolescents and adult men with congenital adrenal hyperplasia may be associated with the CYP21A2 mutation[J]. *Int J Androl*, 2010, 33(3): 521-527. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2009.00967.x.
- [22] Mendes-Dos-Santos CT, Martins DL, Guerra-Júnior G, et al. Prevalence of testicular adrenal rest tumor and factors associated with its development in congenital adrenal hyperplasia[J]. *Horm Res Paediatr*, 2018, 90(3):161-168. DOI: 10.1159/000492082.
- [23] Zhang B, Lu L, Lu Z. Molecular diagnosis of Chinese patients with 21-hydroxylase deficiency and analysis of genotype-phenotype correlations[J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(2):481-492. DOI: 10.1177/0300060516685204.
- [24] Wang R, Yu Y, Ye J, et al. 21-hydroxylase deficiency-induced congenital adrenal hyperplasia in 230 Chinese patients: genotype-phenotype correlation and identification of nine novel mutations[J]. *Steroids*, 2016, 108:47-55. DOI: 10.1016/j.steroids.2016.01.007.
- [25] New MI, 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 U S A*, 2013, 110(7): 2611-2616. DOI: 10.1073/pnas.1300057110.
- [26] Werneck G, Rodrigues E, Mantovani RM, et al. Testicular adrenal rest tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia: 6 years of follow-up[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2019, 32(5):519-526. DOI: 10.1515/jpem-2018-0512.
- [27] Stikkelbroeck NM, Otten BJ, Pasic A, et al. High prevalence of testicular adrenal rest tumors, impaired spermatogenesis, and Leydig cell failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(12):5721-5728. DOI: 10.1210/jcem.86.12.8090.

(收稿日期:2019-11-04)

(本文编辑:郭瑞)