

论著·临床研究

17-OHP 和 ACTH 联合检测在新生儿先天性肾上腺皮质增生症早期诊断中的应用研究*

魏玉磊, 杨俊梅, 杨建丽, 解海珍

(郑州大学附属儿童医院/河南省儿童医院/郑州儿童医院检验科/郑州市儿童

感染与免疫重点实验室, 河南 郑州 450000)

[摘要] 目的 评价血清 17-羟孕酮(17-OHP)和促肾上腺皮质激素(ACTH)两种指标联合检测在新生儿先天性肾上腺皮质增生症(CAH)早期诊断中的应用价值。方法 选取 2019 年 1 月至 2022 年 6 月该院收治的 CAH 38 例作为观察组, 同期单纯新生儿高胆红素血症 38 例作为对照组。收集临床资料, 并对临床常用血清指标孕酮(PROG III)、17-OHP、ACTH、睾酮(TESTO)单指标和两项指标联合检测对新生儿 CAH 的早期诊断效能进行分析。结果 血清 PROG III、17-OHP、ACTH、TESTO 的水平在两组间比较, 差异均有统计学意义($P < 0.001$); 多因素 logistic 回归分析显示 PROG III、17-OHP、ACTH 是新生儿 CAH 患病的独立影响因素($P < 0.05$)。单指标和两项指标联合检测的受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析表明 17-OHP+ACTH 联合检测的曲线下面积(AUC)最高为 0.954(95% CI 0.906~1.000), 灵敏度为 89.5%, 特异度为 94.7%。结论 CAH 患儿 PROG III、17-OHP、ACTH、TESTO 水平显著增高, 17-OHP 和 ACTH 两项指标联合检测对新生儿 CAH 有较高的早期诊断效能。

[关键词] 新生儿; 先天性肾上腺皮质增生症; 联合检测; 早期诊断

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.01.008

中图法分类号: R722.11

文章编号: 1009-5519(2024)01-0039-04

文献标识码: A

Application study of 17-OHP and ACTH combined detection in early diagnosis of congenital adrenocortical hyperplasia in neonates*

WEI Yulei, YANG Junmei, YANG Jianli, XIE Haizhen

(1. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Children's Hospital, Zhengzhou University/Henan Provincial Children's Hospital/Zhengzhou Municipal Children's Hospital/Zhengzhou Municipal Key Laboratory of Child Infection and Immune, Zhengzhou, Henan 450000, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the application value of the serum 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) combined detection in the early diagnosis of congenital adrenocortical hyperplasia (CAH) in neonates. **Methods** A total of 38 cases of CAH admitted and treated in this hospital from January 2019 to June 2022 were selected as the experimental group, and 38 cases of neonatal simple hyperbilirubinemia in the same period served as the control group. The clinical data were collected, and the efficiency of the single indicator detection and 2-indicator combined detection of clinical common serum indicators such as progesterone (PROG III), 17-hydroxyprogesterone (17-OHP), adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and testosterone (TESTO) for the early diagnosis of CAH in neonates was analyzed. **Results** The levels of serum PROG III, 17-OHP, ACTH and TESTO were statistically significant between the two groups ($P < 0.001$); the multi-factor logistic regression analysis showed that PROG III, 17-OHP and ACTH were the independent influencing factors of neonates suffering from CAH ($P < 0.05$). The receiver operating characteristic (ROC) curve for single indicator detection and 2-indicator combined detection showed that the area under the curve (AUC) for the 17-OHP+ACTH combined detection was the highest, AUC was 0.954 (95% CI 0.906-1.000), the sensitivity was 89.5% and the specificity was 94.7%. **Conclusion** The levels of PROG III, 17-OHP, ACTH and TESTO are significantly increased in children patients with CAH, and the combined detection of 17-OHP and ACTH has a high early diagnostic efficiency for neonatal CAH.

* 基金项目: 河南省医学科技攻关项目(LHGJ20200669)。

作者简介: 魏玉磊(1987-), 硕士研究生, 主管检验师, 主要从事儿童感染性疾病和内分泌疾病检验指标研究。

[Key words] Neonatal; Congenital adrenal hyperplasia; Combined detection; Early diagnosis

先天性肾上腺皮质增生症(CAH)是一组常染色体隐性遗传病,主要由于肾上腺类固醇激素生成途径中的酶缺乏,导致糖皮质激素、盐皮质激素不足和雄激素过多,可引发失盐危象和高雄激素血症等相关临床表现^[1]。21-羟化酶缺乏症(21-OHD)是 CAH 最常见的类型,占总发病例数的 90%~95%^[2]。21-OHD 分为经典型(包括失盐型和单纯男性化型)和非经典型^[3],约 75%经典型 CAH 患儿在出生后前 3 周内出现失盐危象,若不及时诊断和治疗,会导致新生儿病情迅速加重乃至死亡^[4]。有研究证明,新生儿 CAH 的早期诊断能有效地预防肾上腺危象发生,降低死亡率并改善预后^[5]。目前,新生儿 CAH 早期诊断的研究多为单一指标 17-羟孕酮(17-OHP)水平检测,单一检测 17-OHP 的主要问题是特异度差,灵敏度有限,导致高假阳性率和低阳性预测值^[6]。因此,本研究旨在探索两种特异度标志物联合检测对新生儿 CAH 早期诊断的效能评估。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2022 年 6 月本院诊治的 CAH 新生儿 38 例作为观察组和同期仅高胆红素血症新生儿 38 例作为对照组,收集所有病例的基本信息如性别、年龄、体温、出生体重、临床症状,并完善入院首次孕酮(PROG III)、17-OHP、ACTH、睾酮(TESTO)的实验室检查。纳入标准:(1)CAH 新生儿患者明确诊断,符合《先天性肾上腺皮质增生症 21-羟化酶缺陷诊治共识》^[7]。(2)高胆红素血症新生儿无其他并发症。(3)临床资料和实验数据完整。排除标准:(1)非首次初诊患儿。(2)有严重感染、自身免疫病、恶性肿瘤等并发症。(3)服用激素类和特殊药物、手术及放疗患儿。本研究已获得本院伦理委员会批准(批件号:2023-K-155)且患儿家属均知情同意。

1.2 仪器与方法 采集所有入院患儿 24 h 内的静脉血,3 000 r/min,离心 10 min。利用罗氏 Cobas e801 全自动电化学发光分析仪和罗氏诊断试剂盒检测 PROG III、TESTO、ACTH;利用 AutoLumo A2000 磁微粒化学发光分析仪和安图生物试剂盒检测 17-OHP。

1.3 统计学处理 使用 SPSS26.0 统计软件对数据进行处理,计数资料用百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验;非正态分布的计量资料用中位数和四分位间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验;采用单因素及多因素 logistic 回归分析 PROG III、17-OHP、ACTH、TESTO 对新生儿 CAH 的影响,再应用二元 logistic 回归模型将两项指标联合,并保存新变量预测概率值(PRE),通过受试者工作特征曲线(ROC 曲线)的曲线下面积(AUC)比较各指标单一或联合的诊断效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CAH 新生儿的初诊临床表现和体征 CAH 新生儿色素沉着占 78.9%,外生殖器发育异常占 57.9%,呕吐、腹泻、喂养困难占 39.5%,体重不增占 15.8%。

2.2 临床资料及实验室指标比较 观察组 38 例中,男 23 例(60.5%),女 15 例(39.5%);对照组 38 例中,男 28 例(73.7%),女 10 例(26.3%)。两组患儿性别、年龄、体温、出生体重比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);两组患儿 PROG III、17-OHP、ACTH、TESTO 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.001$),见表 1。

表 1 两组研究对象的临床资料及实验室指标比较

项目	观察组($n=38$)	对照组($n=38$)	$\chi^2/t/Z$	<i>P</i>
性别(<i>n</i>)				
男	23	28	1.490	0.222
女	15	10		
年龄 [$M(P_{25}, P_{75}), d$]	16.5(8.0, 23.3)	11.0(6.8, 17.3)	-1.924	0.054
体温 ($\bar{x} \pm s, ^\circ C$)	36.98 ± 0.71	37.03 ± 0.69	0.327	0.745
出生体重 ($\bar{x} \pm s, kg$)	3.39 ± 0.43	3.20 ± 0.47	-1.866	0.066
PROG III [$M(P_{25}, P_{75}), ng/mL$]	36.34(15.55, 60.10)	1.86(1.05, 2.58)	-6.329	<0.001
17-OHP [$M(P_{25}, P_{75}), ng/mL$]	61.48(51.50, 69.27)	10.07(8.42, 17.71)	-6.275	<0.001
ACTH [$M(P_{25}, P_{75}), pg/mL$]	244.25(109.05, 508.85)	47.17(33.63, 105.83)	-5.267	<0.001
TESTO [$M(P_{25}, P_{75}), ng/mL$]	6.46(1.79, 10.15)	1.19(0.86, 1.45)	-5.605	<0.001

2.3 各指标的 logistic 回归分析 单因素 logistic 回归分析表明 PROGⅢ、17-OHP、ACTH、TESTO 是新生儿 CAH 患病的影响因素 ($P < 0.05$); 再进行多因素 logistic 回归分析显示 PROGⅢ、17-OHP、ACTH 是新生儿 CAH 的独立影响因素, 对新生儿 CAH 早期诊断具有重要意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.4 单一及联合指标对新生儿 CAH 的诊断效能比较 PROGⅢ、17-OHP、ACTH、TESTO 及 PROGⅢ+17-OHP、PROGⅢ+ACTH、17-OHP+ACTH 联合指标进行 ROC 曲线分析。在单一指标中, PROGⅢ、17-OHP、ACTH、TESTO 的 AUC 分别为 0.921、0.918、0.851、0.874。联合指标中, 17-OHP+ACTH 的 AUC 最高为 0.954, 灵敏度为

89.5%, 特异度为 94.7%。见表 3, 图 1、2。

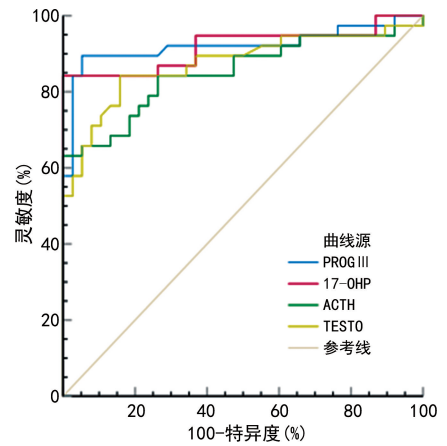


图 1 单一实验室指标的诊断效能比较

表 2 各指标的 logistic 回归分析

实验指标	单因素回归分析		P	多因素回归分析		P
	OR	95%CI		OR	95%CI	
PROGⅢ	1.236	1.093~1.398	0.001	1.137	1.009~1.281	0.036
17-OHP	1.126	1.064~1.192	<0.001	1.157	1.025~1.307	0.019
ACTH	1.018	1.008~1.029	<0.001	1.027	1.000~1.054	0.047
TESTO	2.058	1.392~3.043	<0.001	0.585	0.238~1.436	0.242

表 3 单一及联合指标对 CAH 的诊断效能比较

实验指标	Cut-off	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	AUC	95%CI
PROGⅢ	3.67	89.5	94.7	0.842	0.921	0.850~0.993
17-OHP	29.33	84.2	100.0	0.842	0.918	0.848~0.989
ACTH	176.50	63.2	100.0	0.632	0.851	0.761~0.942
TESTO	1.54	84.2	84.2	0.684	0.874	0.789~0.958
PROGⅢ+17-OHP	—	86.8	97.4	0.842	0.943	0.885~1.000
PROGⅢ+ACTH	—	81.6	97.4	0.790	0.946	0.896~0.996
17-OHP+ACTH	—	89.5	94.7	0.842	0.954	0.906~1.000

注: — 表示无此项。

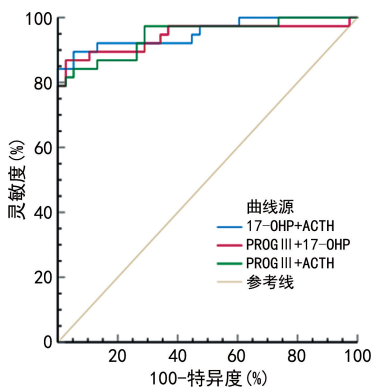


图 2 联合指标的诊断效能比较

3 讨论

在众多遗传疾病中, CAH 为一组患病率高、危害严重、影响生命及生存质量的疾病, CAH 患病率占活

产婴儿的 1/10 000~1/20 000^[8]。新生儿 CAH 的临床表现多样化, 多以呕吐、腹泻、喂养困难、体重不增、色素沉着为主要就诊原因, 女性患儿多以典型外生殖器畸形就诊^[9]。本研究 38 例 CAH 患儿中, 78.9% 存在色素沉着, 57.9% 存在外生殖器发育异常, 39.5% 存在呕吐、腹泻、喂养困难, 15.8% 存在体重不增。因此, 对于新生儿期出现外生殖器发育异常、色素沉着、持续呕吐、腹泻、喂养困难、体重不增以及难以纠正的水电解质紊乱等症状者, 均应提高警惕, 高度怀疑 CAH。由于新生儿期大多数临床症状不典型, 极易造成误诊和漏诊^[10], 若未及时发现和治疗, 易出现低钠血症、高钾血症及代谢性酸中毒等失盐危象而危及生命^[11]; 轻度表型的 CAH 患者, 在新生儿期未被识别和治疗, 在青少年和成人中可以表现为高雄激素症

状:阴毛早现、身材发育过早而矮小,痤疮、多毛、月经紊乱和生育能力低下等症状^[12]。因此,应重视新生儿 CAH 的早期诊断。有研究证实,早筛查、早诊断和早治疗可有效防止 CAH 患者发生严重的肾上腺危象,降低死亡率并改善预后^[13]。

目前,我国多个省份已经开展新生儿 CAH 的早期诊断研究,主要通过测定干滤纸血片中的 17-OHP 水平。大量文献表明,17-OHP 水平受胎龄、出生体重、出生后的生理变化、应激因素(如败血症、先天性肺炎、呼吸衰竭等)、采血时间、实验室方法等众多因素的影响而出现较高的假阳性率和假阴性率^[14-15]。因此,提高新生儿 CAH 筛查的灵敏度和特异度成为当前亟须解决的问题。有研究报道,不同的类固醇激素指标联合可以提高筛查的灵敏度和特异度,使假阳性率和假阴性率大幅降低^[16]。CAH 患儿由于酶缺乏,肾上腺醛固酮和皮质醇合成通路受阻,体内蓄积过多的前体物质如 PROG III 和 17-OHP,其可转化为雄激素,导致高雄激素血症。皮质醇和醛固酮缺乏,消除了对下丘脑和垂体的负反馈控制,使得垂体分泌过多的 ACTH^[17]。

为了确保新生儿 CAH 早期诊断更加全面有效,同时兼顾社会效益,本研究旨在从 PROG III、17-OHP、ACTH、TESTO 中筛选出两项指标联合的最佳诊断效能组。本研究中,观察组的 PROG III、17-OHP、ACTH、TESTO 水平明显高于对照组(均 $P < 0.001$),提示上述 4 种指标能够区分新生儿 CAH 病例。多因素 logistic 回归分析显示 PROG III、17-OHP、ACTH 是新生儿 CAH 的独立影响因素,对新生儿 CAH 早期诊断具有重要意义(均 $P < 0.05$)。分析发现 PROG III、17-OHP、ACTH 指标两两联合检测的 AUC、灵敏度和特异度显著高于各单独检测(均 $P < 0.05$),各联合指标进行 ROC 曲线分析发现,17-OHP+ACTH 的 AUC 最高为 0.954,灵敏度为 89.5%,特异度为 94.7%。

综上所述,新生儿 CAH 患者 PROG III、17-OHP、ACTH、TESTO 水平明显较高;PROG III、17-OHP、ACTH 是新生儿 CAH 的独立影响因素;17-OHP+ACTH 指标联合对新生儿 CAH 早期诊断效能最佳,为临床早期诊断新生儿 CAH 提供参考依据。

参考文献

[1] 国家卫生健康委临床检验中心新生儿遗传代谢病筛查室间质评委员会. 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[J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(12): 1014-1019.

[2] VATS P, DABAS A, JAIN V, et al. Newborn

screening and diagnosis of infants with congenital adrenal hyperplasia [J]. Indian Pediatr, 2020, 57(1): 49-55.

- [3] 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.
- [4] WANG X, WANG Y Y, MA D Y, et al. Neonatal screening and genotype-phenotype correlation of 21-Hydroxylase deficiency in the Chinese population [J]. Front Genet, 2020, 11: 623125.
- [5] NAVARDAUSKAITÈ R, BANEVIČIŪTÈ K, SONGAILIENÈ J, et al. Impact of newborn screening on clinical presentation of congenital adrenal hyperplasia [J]. Medicina (Kaunas), 2021, 57(10): 1035.
- [6] HELD P K, BIRD I M, HEATHER N L. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia; review of factors affecting screening accuracy[J]. Int J Neonatal Screen, 2020, 6(3): 67.
- [7] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢病学组. 先天性肾上腺皮质增生症 21-羟化酶缺陷诊治共识[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(8): 569-576.
- [8] 潘萍, 杨冬梓. 先天性肾上腺皮质增生症 21-羟化酶缺陷新指南解读[J]. 实用妇产科杂志, 2020, 36(11): 818-821.
- [9] PODGÓRSKI R, AEBISHER D, STOMPOR M, et al. Congenital adrenal hyperplasia: clinical symptoms and diagnostic methods[J]. Acta Biochim Pol, 2018, 65(1): 25-33.
- [10] 张菊. 26 例新生儿先天性肾上腺皮质增生症临床特征分析[J]. 河南医学研究, 2020, 29(33): 6168-6171.
- [11] 王唯, 任艳. 类固醇 21-羟化酶缺乏导致的先天性肾上腺皮质增生症 2018 年新版指南解读[J]. 西部医学, 2019, 31(10): 1484-1492.
- [12] 肖丽, 黄薇. 先天性肾上腺皮质增生症 21-羟化酶缺陷的诊断[J]. 实用妇产科杂志, 2021, 37(6): 401-403.
- [13] LIND-HOLST M, BÆKVAD-HANSEN M, BERGLUND A, et al. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Denmark: 10 years of experience[J]. Horm Res Paediatr, 2022, 95(1): 35-42.

530-539.

- [11] MAJEK O, GONDOS A, JANSEN L, et al. Survival from colorectal cancer in Germany in the early 21st century[J]. *Br J Cancer*, 2012, 106(11):1875-1880.
- [12] BOSETTI C, LEVI F, ROSATO V, et al. Recent trends in colorectal cancer mortality in Europe[J]. *Int J Cancer*, 2011, 129(1):180-191.
- [13] ALLEMANI C, WEIR H K, CARREIRA H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: Analysis of individual data for 25, 676, 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2)[J]. *Lancet*, 2015, 385(9972):977-1010.
- [14] HOL L, VAN LEERDAM M E, VAN BALLEGOOIJEN M, et al. Screening for colorectal cancer: Randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy [J]. *Gut*, 2010, 59(1):62-68.
- [15] PARK D I, RYU S, KIM Y H, et al. Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening[J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(9):2017-2025.
- [16] CHIU H M, CHEN S L S, YEN A M F, et al. Effectiveness of fecal immunochemical testing in reducing colorectal cancer mortality from the one million Taiwanese screening program[J]. *Cancer*, 2015, 121(18):3221-3229.
- [17] POSKUS T, STRUPAS K, MIKALAIUSKAS S, et al. Initial results of the National Colorectal Cancer Screening Program in Lithuania[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2015, 24(2):76-80.
- [18] WU Y N, LIANG Y R, ZHOU Q, et al. Effectiveness of a short message service intervention to motivate people with positive results in preliminary colorectal cancer screening to undergo colonoscopy: A randomized controlled trial[J]. *Cancer*, 2019, 125(13):2252-2261.
- [19] GBD 2017 Colorectal Cancer Collaborators. The global, regional, and National burden of colorectal cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(12):913-933.
- [20] YANG Y, HAN Z H, LI X, et al. Epidemiology and risk factors of colorectal cancer in China [J]. *Chin J Cancer Res*, 2020, 32(6):729-741.
- [21] SELBY K, JENSEN C D, LEE J K, et al. Influence of varying quantitative fecal immunochemical test positivity thresholds on colorectal cancer detection: A community-based cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2018, 169(7):439-447.
- [22] GRAZZINI G, VISIOLI C B, ZORZI M, et al. Immunochemical faecal occult blood test: number of samples and positivity cutoff. What is the best strategy for colorectal cancer screening? [J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(2):259-265.
- [23] 赵鑫, 窦利州, 张月明, 等. 结直肠锯齿状腺瘤的临床特征及恶变影响因素分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2021, 24(1):75-80.

(收稿日期:2023-06-21 修回日期:2023-10-20)

(上接第 42 页)

- [14] MILLER W L. Congenital adrenal hyperplasia: time to replace 17-OHP with 21-Deoxycortisol [J]. *Horm Res Paediatr*, 2019, 91(6):416-420.
- [15] 甘西伦, 祝洁, 谭蓓蓓, 等. 新生儿血清中 17-羟孕酮水平的影响因素研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(22):74-77.
- [16] LJUBICIC M L, MADSEN A, JUUL A, et al. The application of principal component analysis on clinical and biochemical parameters exemplified in children with congenital adrenal hyperplasia [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12:652888.
- [17] CLAAHSEN-VAN DER GRINTEN H L, SPEISER P W, AHMED S F, et al. Congenital adrenal Hyperplasia-Current insights in pathophysiology, diagnostics, and management [J]. *Endocr Rev*, 2022, 43(1):91-159.

(收稿日期:2023-06-13 修回日期:2023-10-21)