

现^[4]。研究证明,雄激素在肝、肾、胰腺等生殖器官中也起着关键作用,如增加蛋白质合成、促进红细胞生成、增加代谢率、降低脂肪率等^[5]。雄激素受体在肝细胞中表达,过量睾酮可能会导致肝分泌功能增强;肾上腺皮质增生可能会导致肾脏不同程度损伤。目前关于 CAH 新生儿血清睾酮与肝肾功能的相关性研究较少,因此,本研究观察 CAH 新生儿的肝肾功能指标的变化,并分析了各指标与睾酮的相关性,以期 为 CAH 新生儿肝肾功能的评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2019 年 1 月至 2022 年 6 月郑州大学附属儿童医院收治的 38 例 CAH 新生儿作为观察组;另选择同期本院体检健康新生儿 38 例作为对照组。收集所有新生儿的基本信息,包括性别、年龄、出生体质量、体温、脉搏、血压、初诊症状,并完善入院首次肝肾功能血清指标和睾酮检测。观察组新生儿纳入标准:(1)根据 CAH 新生儿的诊治共识,明确诊断;(2)临床资料和实验室检查数据齐全;(3)患儿均为首诊 CAH 新生儿,未经其他途径治疗。对照组新生儿纳入标准:(1)基本信息完整;(2)有充足的血清标本完善肝肾功能 and 睾酮指标检测。排除标准:(1)有影响本研究结果的重症感染、自身免疫病、良恶性肿瘤等合并症;(2)有先天胆道畸形、肝肾功能障碍、心脏疾病及遗传代谢性疾病患儿;(3)有手术、放化疗及激素类和特殊药物治疗患儿。观察组:男 23 例,女 15 例;年龄 1~30 d[16.5(8.00, 23.25) d];出生体质量 2.04~4.35(3.39±0.43) kg;体温 35.5~39.4(36.98±0.71)℃;脉搏 86~180(142.76±18.03)次·min⁻¹;舒张压 32~75(49.05±8.67) mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),收缩压 60~95(78.45±8.91) mm Hg。对照组:男 28 例,女 10 例;年龄 1~30 d[11.5(6.00, 18.25) d];出生体质量 1.60~4.05(3.20±0.49) kg;体温 36.0~39.7(37.09±0.70)℃;脉搏 116~186(148.61±16.85)次·min⁻¹;舒张压 35~67(49.18±7.09) mm Hg,收缩压 58~96(78.87±7.86) mm Hg。2 组患儿的性别、年龄、出生体质量、体温、脉搏、血压比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已获得本院伦理委员会批准,患儿监护人均知情同意并签署知情同意书。

1.2 肝功能和血睾酮水平检测

观察组新生儿入院 24 h 内、对照组新生儿于体检时抽取外周血 3 mL,3 000 r·min⁻¹ 离心 10 min 后取上清液。采用贝克曼库尔特 AU5800 全自动生

化分析仪检测血清丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartic transaminase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、总蛋白(total protein, TP)、白蛋白(albumin, ALB)、球蛋白(globulin, GLB)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyltranspeptidase, GGT)、尿酸(uric acid, UA)及血清肌酐(serum creatinine, Scr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)水平;采用罗氏 Cobas e801 全自动电化学发光分析仪检测血清睾酮水平。检测试剂、定标品、质控品均与仪器配套,严格按照标准操作规范执行。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。呈正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料以中位数和四分位数[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;采用 Spearman 相关分析睾酮与肝肾功能指标的相关性; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组新生儿血清睾酮及肝肾功能指标比较

观察组与对照组受试者血清 ALT、AST、ALP 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组与对照组新生儿血清睾酮、TP、ALB、GLB、GGT、Scr、UA、BUN 水平比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。结果见表 1。

表 1 2 组新生儿血清睾酮及肝肾功能指标比较
Tab.1 Comparison of serum testosterone and liver and kidney function indexes of newborns between the two groups

| 指标 | 对照组($n=38$) | 观察组($n=38$) | t/Z | P |
|---|--------------------|--------------------|--------|-------|
| 睾酮/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) | 1.19(0.84,1.52) | 6.46(1.79,10.15) | -5.584 | <0.05 |
| ALT/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$) | 22.75(16.45,31.13) | 27.35(17.25,34.50) | -1.782 | >0.05 |
| AST/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$) | 33.40(30.13,43.22) | 37.10(30.38,47.08) | -0.852 | >0.05 |
| ALP/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$) | 200.5(164.8,243.4) | 195.6(148.1,224.4) | -0.769 | >0.05 |
| TP/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) | 55.15±6.17 | 67.78±11.98 | 5.776 | <0.05 |
| ALB/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) | 34.13±3.39 | 42.82±8.27 | 5.997 | <0.05 |
| GLB/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) | 21.02±4.27 | 24.95±5.38 | 3.527 | <0.05 |
| GGT/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$) | 123.4(81.0,209.6) | 192.4(92.0,381.2) | -2.119 | >0.05 |
| Scr/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) | 40.20(33.78,47.73) | 59.50(39.23,80.88) | -3.299 | <0.05 |
| UA/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) | 141.2(105.0,176.9) | 251.2(173.3,319.9) | -4.852 | <0.05 |
| BUN/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) | 2.40(1.70,3.20) | 6.20(3.68,11.68) | -5.237 | <0.05 |

2.2 2 组新生儿肝肾功能指标与睾酮相关性

Spearman 相关性分析结果显示,血清 TP、ALB、GLB、Scr、UA、BUN 水平与睾酮水平均呈正相关($r=0.604、0.519、0.456、0.523、0.434、0.510$, $P<0.05$);血清 GGT 水平与睾酮无相关性($r=0.211$, $P>0.05$)。结果见图 1。

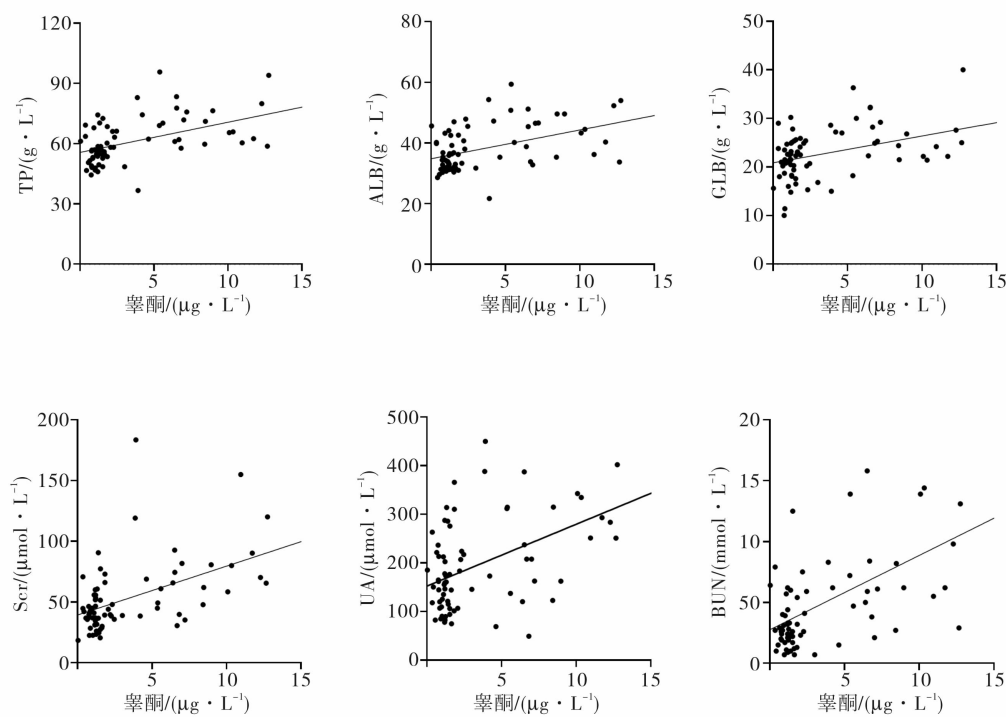


图 1 肝肾功能指标与血清睾酮的相关性

Fig.1 Correlation between liver and kidney function indexes and serum testosterone

3 讨论

CAH 是新生儿较常见的一种常染色体隐性遗传病,21-羟化酶缺乏症是 CAH 最常见的类型,占 90% ~95%^[6]。21-羟化酶在肾上腺皮质醇合成通路中催化 17-羟孕酮转化为 11-脱氧皮质醇,在醛固酮合成通路中催化孕酮转化为 11-脱氧皮质酮^[7]。CAH 患者由于 21-羟化酶缺乏导致糖皮质激素、盐皮质激素合成通路受损,体内蓄积过多的 17-羟孕酮和孕酮,17-羟孕酮可转化为雄激素,导致高雄激素血症^[8]。高雄激素可导致新生儿期出现外生殖器畸形如阴蒂肥大、阴唇融合,或外阴发育无法识别;在儿童期或青春期出现阴毛早发育、身材发育过早而矮小,还有痤疮、多毛等症状;成年女性可出现月经紊乱、原发性闭经、卵巢增大和生育障碍等^[9-11]。研究发现,雄激素不仅在肝、肾、心脏、胰腺等非生殖器官中起着重要作用,在肝细胞和胰腺中也有表达^[12]。睾酮具有促进生殖器官的发育和生长,促进蛋白质合成,促进骨骼生长及红细胞产生等作用。然而,在 CAH 患者中,肝肾功能指标水平的变化及与雄激素睾酮的相关性研究较少,临床对新生儿 CAH 引发的肝肾功能水平变化尚不清楚。因此,本研究从临床常规血清学指标评估新生儿 CAH 患者肝肾功能水平及其与睾酮的相关性。

血清 ALT 和 AST 是监测肝细胞实质损害的主要指标,ALT 活性增高提示肝细胞破坏、细胞膜通透性增强;AST 活性增高常提示细胞内线粒体受损。碱性磷酸酶和 γ -谷氨酰转肽酶在肝内胆道胆汁排

泄受阻时,可反流入血引起血清 ALP、GGT 水平升高,可反映肝脏的胆道淤积。白蛋白主要在肝脏合成,是肝细胞合成功能的重要指标。血肌酐主要经肾小球滤过,但不被肾小管所吸收;尿酸为体内核酸中嘌呤代谢的终末产物,血中尿酸除小部分被肝脏破坏外,大部分被肾小球过滤;血尿素氮是体内氨的主要代谢产物,尿素氮主要通过血流经肾小球滤过随尿液排出体外。Scr、UA 和 BUN 是了解肾脏受损的重要指标。本研究结果显示,2 组新生儿血清 ALT、AST、ALP 水平比较差异无统计学意义,说明新生儿 CAH 患者无明显的肝细胞损伤。观察组患儿血清睾酮、TP、ALB、GLB、GGT、Scr、UA、BUN 水平显著高于对照组,说明 CAH 患儿的肝细胞合成分泌功能增强,肾功能存在一定损伤。有研究报道,睾酮是 CAH 的重要标志物,CAH 患者睾酮水平呈不同程度增高^[13]。本研究 Spearman 相关分析结果显示,血清 TP、ALB、GLB、Scr、UA、BUN 水平与血清睾酮水平呈正相关,提示随着血清睾酮水平的增加,肝脏分泌功能增强,肾脏损伤程度加重。

4 结论

新生儿 CAH 患者血清 TP、ALB、GLB、GGT、Scr、UA、BUN 水平明显升高;血清睾酮水平与 TP、ALB、GLB、Scr、UA、BUN 水平呈正相关。血清睾酮水平在一定程度上影响肝细胞的合成功能,反映肾脏损伤程度。临床在诊治新生儿 CAH 的同时,还要密切关注患儿肝肾等其他器官功能。

hormone production[J]. *Fertil Steril*,2016,106(7):1815-1820. e1.

[11] HOLICK M F. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2017,18(2):153-165.

[12] JIANG L,JI L,SONG J,*et al*. The effect of serum vitamin D levels in couples on embryo development and clinical outcomes[J]. *Reprod Biomed Online*,2019,38(5):699-710.

[13] VAN DE VIJVER A,DRAKOPOULOS P,VAN LANDUYT L,*et al*. Vitamin D deficiency and pregnancy rates following frozen-thawed embryo transfer;a prospective cohort study[J]. *Hum Reprod*,2016,31(8):1749-1754.

[14] 刘琨,贾学玲,李丽丽,等. 基于真实世界多囊卵巢综合征患者血清 25-羟基维生素 D 水平与胰岛素抵抗及体外受精妊娠结局相关性的研究[J]. *中国性科学*,2023,32(3):67-71.

LIU K,JIA X L,LI L L,*et al*. Real-world analysis of the correlation of serum 25-hydroxyvitamin D with insulin resistance and IVF pregnancy outcome in patients with polycystic ovary syndrome[J]. *Chin J Hum Sex*,2023,32(3):67-71.

[15] LV S S,WANG J Y,WANG X Q,*et al*. Serum vitamin D status and *in vitro* fertilization outcomes;a systematic review and meta-analysis[J]. *Arch Gynecol Obstet*,2016,293(6):1339-1345.

[16] 贾新转,刘二缓,魏兰. 维生素 D 对多囊卵巢综合征伴不孕女性促排卵效果的影响[J]. *福建医科大学学报*,2021,55(6):535-539.

JIA X Z,LIU E H,WEI L. Effect of vitamin D on ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome[J]. *J Fujian Med Univ*,2021,55(6):535-539.

[17] 王睿,王文娟,尹正芳,等. 维生素 D 缺乏对多囊卵巢综合征患者体外受精-胚胎移植妊娠结局的影响[J]. *中国妇幼健康研究*,2022,33(8):111-115.

WANG R,WANG W J,YIN Z F,*et al*. Effects of vitamin D deficiency on *in vitro* fertilization-embryo transfer pregnancy outcomes in patients with polycystic ovary syndrome[J]. *Chin J Woman Child Health Res*,2022,33(8):111-115.

[18] ZHAO J,LIU S,WANG Y,*et al*. Vitamin D improves *in-vitro* fertilization outcomes in infertile women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance[J]. *Minerva Med*,2019,110(3):199-208.

[19] MENICHINI D,FORTE G,ORRÙ B,*et al*. The role of vitamin D in metabolic and reproductive disturbances of polycystic ovary syndrome;a narrative mini-review[J]. *Int J Vitam Nutr Res*, 2022,92(2):126-133.

[20] KUYUCU Y,ÇELİK L S,KENDIRLINAN Ö,*et al*. Investigation of the uterine structural changes in the experimental model with polycystic ovary syndrome and effects of vitamin D treatment;an ultrastructural and immunohistochemical study[J]. *Reprod Biol*, 2018,18(1):53-59.

[21] GUO J,LIU S,WANG P,*et al*. Characterization of VDR and CYP27B1 expression in the endometrium during the menstrual cycle before embryo transfer:implications for endometrial receptivity[J]. *Reprod Biol Endocrinol*,2020,18(1):24.

(本文编辑:周二强)

(上接第 371 页)

参考文献:

[1] 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.

[2] 李娟,王秀敏. 先天性肾上腺皮质增生症的诊治与管理[J]. *中华全科医师杂志*,2023,22(6):574-579.

LI J,WANG X M. Diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia[J]. *Chin J Gen Pract*,2023,22(6):574-579.

[3] MALLAPPA A,MERKE D P. Management challenges and therapeutic advances in congenital adrenal hyperplasia[J]. *Nat Rev Endocrinol*,2022,18(6):337-352.

[4] POFI R,JI X,KRONE N P,*et al*. Long-term health consequences of congenital adrenal hyperplasia[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2023 Sep 7. doi:10.1111/cen.14967. Epub ahead of print.

[5] KURNAZ E,ÇETINKAYA S,ÖZALKAK Ş,*et al*. Serum fetuin-A and insulin levels in classic congenital adrenal hyperplasia[J]. *Horm Metab*,2020,52(9):654-659.

[6] XIA Y,SHI P,GAO S,*et al*. Genetic analysis and novel variation identification in Chinese patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2022,222:106156.

[7] 林娟,马华梅. 先天性肾上腺皮质增生症 21 羟化酶缺乏儿童代谢综合征研究进展[J]. *中华实用儿科临床杂志*,2016,31(8):631-634.

LIN J,MA H M. Research progress of metabolic syndrome in chil-

dren with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency[J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*,2016,31(8):631-634.

[8] ÇETINKAYA S Ç. Editorial: recent advances in diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*,2023,14:1332962.

[9] 龚春竹,程昕然,鄢力,等. 新生儿先天性肾上腺皮质增生症 28 例临床分析[J]. *四川医学*,2021,42(3):240-244.

GONG C Z,CHENG X R,YAN L,*et al*. Clinical analysis of 28 neonates with congenital adrenal hyperplasia[J]. *Sichuan Med J*, 2021,42(3):240-244.

[10] 田凤艳,侯晓寒,董萧,等. 睾丸肾上腺残余瘤的诊治进展[J]. *中华实用儿科临床杂志*,2023,38(10):797-800.

TIAN F Y,HOU X H,DONG X,*et al*. Progress in the diagnosis and treatment of testicular adrenal rest tumor[J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*,2023,38(10):797-800.

[11] USLAR T,OLMOS R,MARTÍNEZ-AGUAYO A,*et al*. Clinical update on congenital adrenal hyperplasia: recommendations from a multidisciplinary adrenal program[J]. *J Clin Med*,2023,12(9):3128.

[12] NORDENSTRÖM A,FALHAMMAR H,LAJIC S. Current and novel treatment strategies in children with congenital adrenal hyperplasia[J]. *Horm Res Paediatr*,2023,96(6):560-572.

[13] FRAGA N R,MINAEIAN N,KIM M S. Congenital adrenal hyperplasia[J]. *Pediatr Rev*,2024,45(2):74-84.

(本文编辑:刘 纁)