

· 特约综述 ·

21-羟化酶缺乏症药物治疗进展*

杨海花 卫海燕*

郑州大学附属儿童医院内分泌遗传代谢科 (河南 郑州 450000)

【摘要】21-羟化酶缺乏症(21-OHD)是一种罕见的常染色体隐性遗传病, 主要由于肾上腺皮质激素不足与雄激素过量所致, 治疗上主要采用糖皮质激素及盐皮质激素替代治疗, 但氢化可的松的剂量调整及治疗监测对临床医生具有较大挑战, 本文主要针对21-羟化酶缺乏症药物治疗进展进行综述。

【关键词】21-羟化酶缺乏症; 药物治疗

【中图分类号】R725.8

【文献标识码】A

【基金项目】河南省医学科技攻关联合共建项目(LHGJ20210625)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.06.002

Clinical Advances in the Pharmacotherapy of 21- Hydroxylase Deficiency*

YANG Hai-hua, WEI Hai-yan*

Department of Endocrinology and Metabolism, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Abstract: 21-hydroxylase deficiency (21-OHD) is a rare autosomal recessive disease. Patients with 21-OHD have two major problems: adrenal insufficiency and androgen excess. Glucocorticoid and mineralocorticoid replacement therapy are mainly used. However, the dose adjustment and treatment monitoring of hydrocortisone have great challenges for clinicians. So we mainly review the progress of pharmacotherapy of 21-hydroxylase deficiency.

Keywords: 21-Hydroxylase Deficiency; Pharmacotherapy

21-羟化酶缺乏症(21-hydroxylase deficiency, 21-OHD)是由于CYP21A2基因突变导致肾上腺皮质类固醇激素合成过程中21羟化酶缺乏所致的一种常染色体隐性遗传病, 是我国五部委联合发布的首批罕见病目录中位居首位的疾病, 需要接受终身治疗和全生命周期管理。国外报道发病率大约为1:15000^[1]。

21-羟化酶缺乏影响糖皮质激素及盐皮质激素合成, 从而影响水、电解质及血糖平衡。皮质醇不足进而负反馈调控垂体分泌促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)增多, ACTH促使肾上腺皮质增生并产生过多的皮质醇前体物质雄烯二酮和17羟孕酮(17-hydroxyprogesterone, 17-OHP)等, 是先天性肾上腺皮质增生症中最常见的类型。21-OHD患儿临床主要有两大主征: 肾上腺皮质功能不全与雄激素过量; 肾上腺皮质功能不全可导致应激状态下严重低血糖、低血钠、脱水等肾上腺危象^[1-3], 危及生命; 雄激素过量致女性男性化、外周性早熟、成年矮身材以及生育功能受损^[4]。

糖皮质激素和盐皮质激素替代是本病最主要的治疗手段。在儿童青少年时期, 为避免对生长板的抑制作用, 国内外均推荐使用氢化可的松。尽管氢化可的松的问世挽救了无数21-OHD患者的生命^[5], 但为防止肾上腺危象及性早熟, 常需要超生理剂量应用, 其剂量调整及治疗监测对临床医生具有较大挑战。如果替代治疗剂量不足, 会增加肾上腺危象及

性早熟的风险。而替代治疗过度导致医源性库欣综合征、身高受损、代谢综合征、高血压等。研究显示, 尽管给予替代治疗, 21-OHD患者仍然会出现成年矮身材、生育力受损、死亡率增加以及心血管疾病风险增加等状况, 从而影响其生活质量^[1,6-8], 21-OHD的死亡率是正常人群的5倍^[9]。

基于此, 有必要开发新的药物或改变剂型以降低21-OHD患者的发病率和死亡率, 提高患者的生活质量。本文就21-OHD缺乏症的药物治疗进展进行文献综述。

1 糖皮质激素治疗21-OHD研究进展

1.1 氢化可的松国内药物现状 糖皮质激素临床应用药物众多, 包括氢化可的松、泼尼松、甲基强的松、地塞米松等, 但是推荐用于儿童青少年期21-OHD替代治疗的药物仅有氢化可的松, 因其与人体分泌的皮质醇结构相同, 对生长板的影响最小。而目前国内仅有氢化可的松琥珀酸钠注射液及醋酸氢化可的松口服片剂, 前者是用于肾上腺危象时的抢救用药, 后者用于长期替代治疗。醋酸氢化可的松口服片剂每片20mg, 半衰期短, 需要分3~4次给药。依据21-OHD推荐的替代治疗用量10~15mg/m²·d, 小婴儿期单次用药剂量可能低至0.5mg^[10], 多数需要用水溶解后分次服用。但氢化可的松不能很好地溶解而且可能吸附于容器上^[11-12], 造成剂量不精确, 影响临床疗效。因此, 这样的剂型对于新生儿、婴儿和儿童来说是不合适的。同时, 药物的口味差影响患儿的依

【第一作者】杨海花, 女, 副主任医师, 主要研究方向: 儿童肾上腺疾病。E-mail: yhhua415@163.com

【通讯作者】卫海燕, 女, 主任医师, 主要研究方向: 儿童内分泌遗传代谢性疾病。E-mail: haiyanwei2009@163.com

从性,也成为影响疗效的重要因素之一。

1.2 氢化可的松颗粒剂 在2018年以前,氢化可的松口服仅有片剂,最小剂量为欧洲的10mg/片和美国的5mg/片,适合较大儿童及青少年使用,对婴幼儿仍需要溶解划分。为满足婴幼儿需求,荷兰Dailonal Europe B.V.公司开发的Alkindi®氢化可的松颗粒剂(Infacort)于2018年后相继在欧洲国家和美国获批上市,可用于18岁以下肾上腺皮质功能低下的患儿(包括21-OHD),该药为水果口味,且有0.5mg、1mg、2mg和5mg的剂型,满足了新生儿、婴儿和幼儿的特定年龄组需求^[13],有望在国内上市。

1.3 糖皮质激素逆昼夜节律使用 降低ACTH水平、减少雄激素的分泌是21-OHD治疗的关键之一。但是,Alkindi®氢化可的松颗粒剂和传统的氢化可的松片剂血浆半衰期均短,尽管每日3~4次给药,但仍然难以达到满意的抑制ACTH效果。为解决这一问题,临床医生采用了逆昼夜节律治疗(即睡前服用一次长效糖皮质激素,如泼尼松龙或地塞米松)。

ACTH分泌具有节律性,凌晨02:00~04:00左右血浆ACTH开始升高,ACTH调控下的皮质醇同样存在昼夜节律,晨起达到高峰,深夜降至较低水平^[14]。21-OHD患儿由于皮质醇不足,ACTH升高更明显^[15]。传统的氢化可的松血浆半衰期很短,即使在深夜加服一次,早上皮质醇水平依然很低^[16]。

因此,成年后21-OHD患者通常采用逆昼夜节律给药,即在夜间使用中效或长效糖皮质激素,或早晨加服氢化可的松。逆昼夜节律给药虽然可降低雄激素的水平,但长期过量服用糖皮质激素会带来不利影响。两项大型队列研究中,超过50%的患者在夜间服用糖皮质激素^[6-7],但尽管在夜间服用强的松或地塞米松,ACTH和17-OHP在早晨仍明显升高^[17]。且因为与生理节律相背,可能会导致不良的代谢后果^[18]。与氢化可的松相比,地塞米松可导致骨密度降低及BMI增加^[18],强的松可导致21-OHD患者的死亡率增加^[19]。这种逆昼夜节律给药方法不推荐在儿童青少年时期选用,除上述副作用外,对生长的影响是重要原因。

1.4 糖皮质激素拟昼夜节律方法(生理模式的替代治疗) 通过皮下泵入氢化可的松琥珀酸钠针(设备:美敦力722泵,用药:氢化可的松琥珀酸钠针(50mg/mL),根据皮质醇清除率来计算每天氢化可的松的总量,泵入量(mg/d)=清除率(mL/d)×皮质醇目标浓度(mg/mL)。皮质醇目标浓度为:0~3点:4μg/dl;3~5点:5μg/dl;5~9点:14μg/dl;9~12点:10μg/dl;12~18点:7μg/dl;18~24点:4μg/dl。可以模拟皮质醇的昼夜节律,在两名控制不好的21-OHD患者中,应用氢化可的松泵治疗的24h内17-OHP无明显升高^[20]。在一项为期6个月的2期临床试验中,对8例控制差的21-OHD患者采用持续皮下泵入氢化可的松治疗^[21],在研究开始时,所有患者都存在肾上腺雄激素水平升高和一种或多种并发症,应用皮下泵入氢化可的松模拟生理性的皮质醇分泌节律,并在24h内明显降低了17-OHP和雄烯二酮的水平,而且通过这种治疗方法可以改善患者的生活质量,3名闭经妇女中有一名月经恢复正常,一名男性的睾丸肾上腺残余瘤较前缩小,然而8例中有5例在注射



杨海花,女,39岁,硕士研究生,郑州大学附属儿童医院内分泌遗传代谢科副主任医师,2011年毕业于郑州大学,先后发表论文10余篇,研究方向为儿童肾上腺疾病,并熟练掌握儿童性早熟、糖尿病、矮小、肥胖、性发育异常、甲状腺疾病、遗传代谢病等诊治,主持市厅级科研2项。



卫海燕,女,主任医师,现担任中华医学会儿科分会内分泌遗传代谢学组委员、中华医学会青春期健康与医学专业委员会委员、中国医师协会青春期健康与医学专业委员会委员、中国医师协会儿科分会内分泌遗传代谢学组委员、河南省医学会罕见病学组副主任委员、河南省医学会遗传学组常务委员、河南省医师协会青春期健康与医学专业委员会主任委员、河南省预防医学会小儿内分泌学组副主任委员等职务。多次获得“郑州市先进共产党员”及“优秀科技带头人”称号。先后参与国家级课题分中心项目2项、省级科研项目13项、市厅级科研项目4项,指导科室年轻医师申报省市级项目8项。曾获市厅级科研进步奖2项。以第一作者和通讯作者身份发表国家级论文80余篇。主持三期、四期临床试验15项。参与《从病例学习遗传代谢病》《图解特纳综合征》《罕见病》等书籍的编写。曾牵头举办国家级、省级学习班15次。

部位出现皮肤感染。持续皮下泵入氢化可的松说明模拟皮质醇的昼夜节律可以改善21-OHD的生化水平,但是对大多数患者来说,这种治疗方法并不实用,经济负担重、携带泵带来的不便等均限制该方法的推广。

1.5 氢化可的松缓释制剂 传统的氢化可的松片剂或颗粒剂血浆半衰期短,需要多次给药,患儿依从性差,且监护人管理难度增加。为解决这一难题,科学家研发了氢化可的松缓释制剂。

Plenadren®(Shire Services BVBA,比利时)是一种改良的氢化可的松缓释制剂,在欧洲已批准用于治疗肾上腺皮质功能不全(包括21-OHD),每日仅需服用一次^[22]。但研究结果表明,大多数患者在服用Plenadren®时早晨17OHP的水平非常高,表明生化水平控制不佳,未能在全球推广使用。

另一种缓释剂Efmody® Chronocort(Dailonal Europe B.V.公司,荷兰)在欧洲获得批准用于治疗12岁以上的21-OHD患者。Chronocort包裹型氢化可的松颗粒剂,仅表层颗粒缓慢释放,以达到延迟和持续吸收的效果。睡前和晨起服用时,Chronocort可模拟皮质醇的昼夜节律^[23]。II期临床试验中,纳入16名21-OHD成人患者,结果表明使用低于标准治疗量的Chronocort,94%的患者在治疗期间控制良好(早晨17OHP<36nmol/L)^[24]。Chronocort的III期临床试验中^[25],纳入122名成年21-OHD患者,被随机分为两组,一组继续标准治疗方案,另一组睡前和晨起时服用Chronocort。标准治疗包括多种方案,如氢化可的松片、泼尼松龙和地塞米松(单独或联合),84%的患者在18:00后以逆昼夜节律方式服

用糖皮质激素。根据剂量转换计算后的氢化可的松平均起始剂量两组均为25mg, 6个月后均达到30mg。与标准治疗方案相比, III期临床试验18个月内, Chronocort组生化指标持续改善, 80%的17-OHP(早晨<36nmol/L)和雄烯二酮达标, 与基线检查时达标率分别为52%和45%有明显的提高。Chronocort治疗后受试者报告的临床获益主要体现在生育力改善, 包括8例患者(仅1例接受标准治疗)月经恢复, 1名男性患者有睾丸肾上腺残余瘤病史, 记录精子数量改善(从应用Chronocort治疗前的10万/mL到治疗期间的1.03亿/mL)。3例患者和4例患者的伴侣成功妊娠(无一例接受标准治疗); 试验中Chronocort组没有出现肾上腺危象, 而标准治疗组3名患者出现肾上腺危象, 未发现其他与研究干预相关的严重不良事件, 均显示Chronocort药物的安全性和有效性。

参与III期和II期临床试验的患者被邀请参加Chronocort治疗的开放扩展研究^[25]。在扩展期研究中, 随着时间的推移, Chronocort平均剂量从30mg下降到20mg, 受试者维持了基线时良好的体质量, 没有出现体重增加。尽管氢化可的松的剂量比标准替代疗法(15~25mg/天)的剂量减少了33%, 但疾病控制有所改善。但有4名患者在应用18个月以上时出现肾上腺危象, 有14名受试者报告了严重不良事件, 其中1名低钾血症被认为与Chronocort治疗相关。Chronocort长期应用的经验有待进一步积累。

2 促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)受体拮抗剂

ACTH升高是21-OHD肾上腺雄激素产生的主要驱动因素, 因此抑制ACTH释放是21-OHD最合理的治疗方法。促肾上腺皮质激素合成和释放的主要调节因子是促肾上腺皮质激素释放因子(CRF), 由下丘脑分泌, 通过垂体门脉系统, 直接作用于垂体ACTH受体。

人体内存在两种不同类型的CRF受体: 一是主要存在于垂体的1型受体(CRF1)和主要存在于外周组织的2型受体(CRF2)^[26]。体外及体内实验证实, CRF1受体拮抗剂可直接作用于垂体, 减少ACTH的释放^[27-28]。目前, 有两种选择性的、非甾体类CRF1受体拮抗剂的口服剂型正在研究中^[29]: 分别是Crinercerfont(Neurocrine Biosciences, Inc, USA)和Tildacerfont(Spruce Biosciences, USA), 有望成为治疗21-OHD的新型药物。

3 肾上腺类固醇激素靶向治疗药物

21-OHD是由于21羟化酶缺乏所致, 因此可通过肾上腺类固醇生成途径进行靶向治疗。在21-OHD患者中试验了两种阻断不同水平肾上腺类固醇生成途径的药物, 醋酸阿比特龙(美国新泽西州)和奈瓦尼米(美国米兰多市)^[30-31]。

由于雄激素生物合成需要17 α -羟化酶/17,20-裂解酶, 因此使用17 α -羟化酶/17,20-裂解酶抑制剂来控制21-OHD中雄激素的过量产生并避免使用超生理剂量的糖皮质激素是一种合理的方法。醋酸阿比特龙是阿比特龙的前体物质, 是一种有效的17 α -羟化酶/17,20-裂解酶抑制剂。在药物去势治疗中

加入醋酸阿比特龙可抑制循环中的睾酮水平, 提高去势抵抗的前列腺癌患者的生存率^[32]。在醋酸阿比特龙1期剂量递增试验中, 6名患有21-OHD的成年女性在口服氢化可的松(20mg/天)的基础上, 每天早晨加服100mg或250mg醋酸阿比特龙, 持续6d^[30], 结果显示服用100mg/天阿比特龙的患者, 雄烯二酮平均值从给药前的764ng/dL(26.7nmol/L)降至254ng/dL(8.9nmol/L), 服用250mg/天的患者, 5名受试者(83%)的平均雄烯二酮达到正常水平, 从664ng/dL(23.2nmol/L)23.2降至126ng/dL(4.4nmol/L)。服用100mg/天和250 mg/天的雄烯二酮平均水平在第6d进一步下降至66ng/dL和38ng/dL(2.3和1.3nmol/L)。在应用阿比特龙治疗的前列腺癌患者中, 经常出现继发于11-脱氧皮质酮积聚所致的高血压、低钾血症和外周水肿, 但在21-OHD患者中未观察到此种现象, 考虑是因为21-OHD患者中孕酮不能向11-脱氧皮质酮转化所致。除了可降低糖皮质激素的剂量外, 阿比特龙引起的雄激素和雌激素合成减少可能有助于21-OHD的青春期前儿童实现正常的线性生长, 这一假设目前正在临床试验NCT02574910中验证。由于临床前研究中发现阿比特龙对性腺类固醇生成的影响和潜在的不良胎儿影响, 因此阿比特龙不适合用于成年男性或育龄女性的长期治疗。

奈瓦尼米是酰基辅酶A: 胆固醇O-酰基转移酶1(ACAT1)或甾醇O-酰基转移酶1(SOAT1)的抑制剂, 该酶是催化游离胆固醇酯转化为胆固醇酯的主要酶。在较低浓度下, 奈瓦尼米可减少3种肾上腺皮质类固醇途径中的肾上腺类固醇生成。在2期临床试验中, 10名控制欠佳的21-OHD成人接受了最低剂量的奈瓦尼米治疗(125mg, 每日两次), 持续2周, 然后进行单盲2周安慰剂洗脱^[31], 如果没有达到17-OHP $\leq$ 2倍高限的目标, 则奈瓦尼米逐步增加至1000mg, 每日两次。两名受试者达到主要终点, 另外5名受试者17-OHP下降幅度在27%至72%之间。奈瓦尼米最常见的副作用是胃肠道反应(30%), 一名受试者因严重不良事件(肠炎)而停止研究。但在对2b期研究进行中期审查后, 针对21OHD-CAH的奈瓦尼米的进一步开发被停止, 该阶段研究显示, 该方案的有效性不足, 无法继续进行下去。

4 外周雄激素作用的靶向药物治疗

高雄激素血症或糖皮质激素过量导致的不良结果可以通过补充生理剂量的糖皮质激素来解决。该方案在一项为期2年的28例21-OHD儿童试验中得到验证, 该试验随机分为标准氢化可的松治疗组和氢化可的松减量+氟他胺(雄激素受体拮抗剂)+睾内酯(芳香化酶抑制剂, 抑制雄激素转化为雌激素)治疗组^[33], 结果显示联合治疗组的生长曲线和骨骼成熟正常化, 该治疗策略的有效性和安全性的长期研究已经在进行临床试验(NCT00001521)。

5 结论与展望

虽然对21-OHD的病理生理机制已经有了更深的理解, 同时也认识到目前的治疗方法并不理想。氢化可的松颗粒剂、

缓释剂的研发上市对提高21-OHD患儿的生活质量有积极的意义。CRF1受体拮抗剂和肾上腺酶阻滞剂联合氢化可的松有望降低控制欠佳的21-OHD患者的雄激素水平及改善健康状况。皮下泵入氢化可的松治疗,可以为儿童提供准确的剂量,更好地模拟皮质醇的昼夜节律。其他各种疗法正在临床前开发中,包括抗ACTH单克隆抗体^[34]、ACTH受体拮抗剂^[35]、基因疗法^[36-39]和细胞疗法^[40]。通过细胞重组技术将来自于成纤维细胞、血液和尿液的细胞生成肾上腺皮质类固醇分泌细胞,将其移植到小鼠肾上腺或肾包膜中后,这些细胞是存活的^[40]。此外,通过慢病毒将野生型21羟化酶编码基因^[40]运送至21-OHD患者体内,逆转了其受损的类固醇生成途径。目前,有一项基因治疗试验(NCT04783181)建议使用腺相关病毒来拷贝21-羟化酶编码基因。虽然大部分治疗策略并不能完全停用糖皮质激素,但基于基因和细胞的治疗,预计有望通过替代21羟化酶本身来产生皮质醇和控制雄激素^[36]。

参考文献

- [1] Merke D P, Auchus R J. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(13): 1248-1261.
- [2] Cutler G J, Laue L. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency[J]. *N Engl J Med*, 1990, 323(26): 1806-1813.
- [3] Rushworth R L, Torpy D J, Falhammar H. Adrenal crisis[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(9): 852-861.
- [4] Merke D P, Bornstein S R. Congenital adrenal hyperplasia[J]. *Lancet*, 2005, 365(9477): 2125-2136.
- [5] Dunlop D. Eighty-six cases of Addison's disease[J]. *Br Med J*, 1963, 2(5362): 887-891.
- [6] Arlt W, Willis D S, Wild S H, et al. Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: A cohort study of 203 patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(11): 5110-5121.
- [7] Finkelstein G P, Kim M S, Sinaii N, et al. Clinical characteristics of a cohort of 244 patients with congenital adrenal hyperplasia[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(12): 4429-4438.
- [8] Han T S, Walker B R, Arlt W, et al. Treatment and health outcomes in adults with congenital adrenal hyperplasia[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(2): 115-124.
- [9] Jenkins-Jones S, Parviainen L, Porter J, et al. Poor compliance and increased mortality, depression and healthcare costs in patients with congenital adrenal hyperplasia[J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 178(4): 309-320.
- [10] Whitaker M J, Spielmann S, Digweed D, et al. Development and testing in healthy adults of oral hydrocortisone granules with taste masking for the treatment of neonates and infants with adrenal insufficiency[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(4): 1681-1688.
- [11] Daniel E, Whitaker M J, Keevil B, et al. Accuracy of hydrocortisone dose administration via nasogastric tube[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2019, 90(1): 66-73.
- [12] Watson C, Webb E A, Kerr S, et al. How close is the dose? Manipulation of 10mg hydrocortisone tablets to provide appropriate doses to children[J]. *Int J Pharm*, 2018, 545(1/2): 57-63.
- [13] Porter J, Withe M, Ross R J. Immediate-release granule formulation of hydrocortisone, Alkindi(R), for treatment of paediatric adrenal insufficiency (Infacort development programme) [J]. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 2018, 13(3): 119-124.
- [14] Debono M, Ghobadi C, Rostami-Hodjegan A, et al. Modified-release

hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(5): 1548-1554.

- [15] Charmandari E, Matthews D R, Johnston A, et al. Serum cortisol and 17-hydroxyprogesterone interrelation in classic 21-hydroxylase deficiency: Is current replacement therapy satisfactory? [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(10): 4679-4685.
- [16] Mah P M, Jenkins R C, Rostami-Hodjegan A, et al. Weight-related dosing, timing and monitoring hydrocortisone replacement therapy in patients with adrenal insufficiency [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2004, 61(3): 367-375.
- [17] Debono M, Mallappa A, Gounden V, et al. Hormonal circadian rhythms in patients with congenital adrenal hyperplasia: Identifying optimal monitoring times and novel disease biomarkers [J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 173(6): 727-737.
- [18] Whittle E, Falhammar H. Glucocorticoid regimens in the treatment of congenital adrenal hyperplasia: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Endocr Soc*, 2019, 3(6): 1227-1245.
- [19] Ngaosuwan K, Johnston D G, Godsland I F, et al. Mortality risk in patients with adrenal insufficiency using prednisolone or hydrocortisone: A retrospective cohort study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(8): 2242-2251.
- [20] Merza Z, Rostami-Hodjegan A, Memmott A, et al. Circadian hydrocortisone infusions in patients with adrenal insufficiency and congenital adrenal hyperplasia [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2006, 65(1): 45-50.
- [21] Nella A A, Mallappa A, Perritt A F, et al. A phase 2 study of continuous subcutaneous hydrocortisone infusion in adults with congenital adrenal hyperplasia [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(12): 4690-4698.
- [22] Quinkler M, Miodini N R, Zopf K, et al. Modified-release hydrocortisone decreases BMI and HbA1c in patients with primary and secondary adrenal insufficiency [J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 172(5): 619-626.
- [23] Whitaker M, Debono M, Huatan H, et al. An oral multiparticulate, modified-release, hydrocortisone replacement therapy that provides physiological cortisol exposure [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, 80(4): 554-561.
- [24] Mallappa A, Sinaii N, Kumar P, et al. A phase 2 study of chronocort, a modified-release formulation of hydrocortisone, in the treatment of adults with classic congenital adrenal hyperplasia [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(3): 1137-1145.
- [25] Merke D P, Mallappa A, Arlt W, et al. Modified-release hydrocortisone in congenital adrenal hyperplasia [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(5): e2063-e2077.
- [26] De Souza E B. Corticotropin-releasing factor receptors: Physiology, pharmacology, biochemistry and role in central nervous system and immune disorders [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 1995, 20(8): 789-819.
- [27] Maciejewski-Lenoir D, Heinrichs S C, Liu X J, et al. Selective impairment of corticotropin-releasing factor 1 (CRF1) receptor-mediated function using CRF coupled to saporin [J]. *Endocrinology*, 2000, 141(2): 498-504.
- [28] Heinrichs S C, De Souza E B, Schulteis G, et al. Brain penetration, receptor occupancy and antistress in vivo efficacy of a small molecule corticotropin releasing factor type I receptor selective antagonist [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2002, 27(2): 194-202.
- [29] Turcu A F, Spencer-Segal J L, Farber R H, 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.
- [30] Auchus R J, Buschur E O, Chang A Y, et al. Abiraterone acetate to lower androgens in women with classic 21-hydroxylase deficiency [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(8): 2763-2770.

(下转第 13 页)

(上接第 8 页)

- [31] El-Maouche D, Merke D P, Vogiatzi M G, et al. A phase 2, multicenter study of nevanimibe for the treatment of congenital adrenal hyperplasia[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(8).
- [32] Auchus R J, Sharifi N. Sex hormones and prostate cancer[J]. *Annu Rev Med*, 2020, 71: 33–45.
- [33] Merke D P, Keil M F, Jones J V, 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.
- [34] Gehrand A L, 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.
- [35] Sanders K, Mol J A, Kooistra H S, et al. Melanocortin 2 receptor antagonists in canine pituitary-dependent hypercortisolism: in vitro studies[J]. *Vet Res Commun*, 2018, 42(4): 283–288.
- [36] Perdomini M, Dos S 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.
- [37] 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.
- [38] Tajima T, Okada T, Ma X M, 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.
- [39] Mariniello K, Guasti L. Towards novel treatments for adrenal diseases: Cell- and gene therapy-based approaches[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2021, 524: 111160.
- [40] Ruiz-Babot G, Balyura M, Hadjimetriou 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: 2022-01-21)