

·综述·

先天性外生殖器发育异常的早期评定

刘志军 综述 蒋学武 审校

先天性外生殖器发育异常是临床上一类复杂问题, 不仅涉及生殖系统的近远期结构和功能, 也与个体及家庭的心理社会因素密切相关。据统计由此导致性别难以确定的发生率是 1/4 500, 而一定程度的男性化不足或女性男性化在存活婴儿中则高达 2%^[1]。近年来由于许多尚未完全明了的原因如环境雌激素类物质等的影响使得它的发生在全球范围内均呈现不同程度的增加趋势^[2], 有关研究进展也很快, 包括许多传统的认识和诊疗观念等都正在发生很大的变化, 尽管目前有关的治疗策略还不统一^[3], 但其需要早期评定则为大家所普遍认同, 本文对近年来先天性外生殖器发育异常的早期评定作以下综述。

一、一个多学科的问题

由于先天性外生殖器发育异常是一个涉及病家多方面的复杂临床问题, 目前国际上一致认为应建立多学科协作组的模式来承担临床诊疗过程。协作组包括如下专业或专科人员: 小儿外科和(或)小儿泌尿外科、小儿内分泌、心理/精神科、遗传与遗传咨询、产科、新生儿科以及相关的专业护士、社会工作者和伦理学家以及病家自己的家庭医生等。他们为患者提供整体诊疗, 包括对父母的支持以及处理生理疾病以外的相关心理和社会等问题。由于有多学科协作组模式, 先天性外生殖器发育异常一经发现(如产前或刚出生)就可得到有序地全方位诊疗。如产科医生或相关人员告诉父母家人并给予适当解释和安慰,

协作组有关部门人员及时安排进一步检查或会诊讨论, 并尽快为病家提供充分考虑到患者各方面可能情况的备选方案。其中重要的进展体现在形成一定的诊疗程序, 有多个不同学科的专家参与共同决策, 让病家充分知情; 并由病家自己最终决定治疗方案。这也是近年来“以病人为中心”理念在本类疾病诊疗中的具体体现。此外, 近来也非常强调不要使用任何病家难受的用词, 如两性人(畸形)、半男女等^[4]。比较一致地推荐使用先天性性别异常(DSD)或先天性外生殖器发育异常^[5]。在具体的早期评定内容方面, 主要考虑患儿的生殖器解剖结构、内分泌状况以及染色体核型等。

二、外生殖器解剖结构的评定

明显的先天性外生殖器异常目前还不能为社会所广泛接受, 因此会导致患者和家人巨大的心理压力, 常常需要手术治疗, 尽管目前对于手术治疗的方式和时机等还存在争议^[6]。生殖器解剖结构是了解异常程度和决定手术方案的基础。评定外生殖器的结构需由经验丰富的儿童泌尿专家进行。生殖器的结构评定: 对阴蒂或阴茎以及尿道主要结合体检以及影像学检查等, 按 Prader 分级确定。从正常女性到正常男性表现之间分 I-V 个级别, 除关注上述两个主要结构外, 还需了解子宫、阴道等苗勒氏管结构的变化或残留情况(图 1)。对阴囊(唇)及性腺的评定则可参照图 2, 观察阴囊(唇)的融合分离程度、睾丸(性腺)的位置、以及腹股沟管外环的关闭状态等。

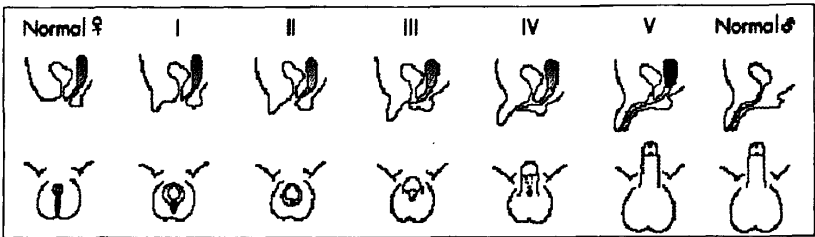


图 1 生殖器结构 Prader 分级

作者单位: 汕头大学医学院第二附属医院小儿外科(广东省, 515041), 本研究为国家自然科学基金项目, 项目号 30571935

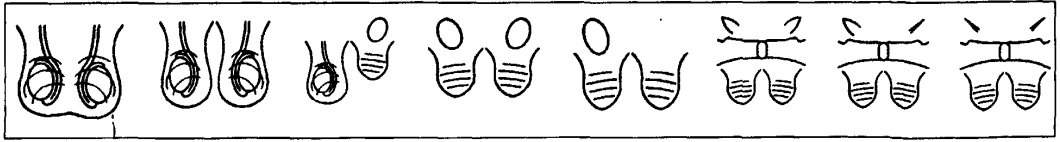


图 2 阴囊及性腺评定参考图

检查过程中要注意的方面很多,如客观记录阴茎(蒂)的形态大小,尿道的开口位置,阴囊(唇)的裂开融合程度,性腺的位置、形态和质地等。因为外生殖器发育异常患者经常导致性别难辨,“小阴茎”和“增生的阴蒂”常常互相混淆,“严重的尿道下裂”和“裂开的阴囊”与“女性男性化”表现也很相似。此外,单侧触及的性腺可能是睾丸、卵睾体或位于腹股沟疝内的卵巢。关于阴茎长度,根据人种不同略有变异,新加坡 Lian WB^[7]等测得足月亚洲新生儿的正常值为 26~46 mm,并认为新生儿阴茎长度 < 26 mm 者为小阴茎。张渝侯等^[8]测得中国成熟新生儿阴茎长度正常值为 26.4~41.2 mm。阴茎的检查还需要注意弯曲、隐藏(埋藏)以及尿道发育异常(特别是尿道下裂)等因素的影响。尿道异常的检查则还要注意会阴部是否存在分离的开口,必要时需借助泌尿生殖窦造影证实其与膀胱或子宫的关系^[9]。对于性腺不能触及的外生殖器发育异常也可借助超声、CT 以及 MRI 等探测腹内性腺的有无和位置,尽管它们对新生儿内生性腺情况的确认价值有限。对于体检和影像学检查都不能确定性腺位置及是否存在的病例,需考虑通过腹腔镜或剖腹探查确定性腺的组织发育情况,因为后者不仅是性别确定的需要,而且也可有效预防发育不良性腺的易恶变^[10]。

在生殖器解剖结构评定的同时,也需注意全身体检所提供的信息。因为生殖系统异常也常与其它异常(如某种综合征)密切相关。如史-莱-奥综合征、罗宾诺综合征、丹尼斯-德拉舒综合征和伯-韦综合征以及梅干腹综合征、Prader-Willi 综合征等都常伴肾、胃肠腹部以及神经系统等的异常。

三、染色体核型以及基因水平的评定

由于鉴别诊断和一些后续处理很大程度上依靠遗传性别,因此所有体检有异常的患儿应尽快确定其核型。在外生殖器异常中常见的核型异常为:47XXY、45XO/46XY、XXX 综合征、46XY/47XXY 等。性染色体是性分化的重要决定因素,随着分子遗传学的发展,目前认为性别的分化和决定是以 Y 染色体上 SRY 基因为主的多个性别决定基因所决定的^[11]。使用 X(DXI)、Y(SRY)染色体特异探针的快速荧光原位杂交(FISH)诊断技术能提供有价值的

信息,可以快速判断 X 或 Y 染色体的有无。确定和排除镶嵌型则需要整个核型,镶嵌型可能是组织特异性的,需要做皮肤或性腺活检。对于有生殖器异常家族史的胎儿,羊水细胞或胎儿脐血染色体检测可早期发现染色体异常。

研究还表明,除 SRY 基因以外的其它因素,包括某些常染色体基因也可能对性别决定产生影响。McElreavey 等^[12]提出性别分化过程的连锁假说,认为在正常男性,SRY 抑制某个常染色体基因表达,因而发育成男性,而在正常女性发育时此常染色体基因表达活跃,表现为女性表型。无 SRY 的 XX 男性表型个体可能是这一常染色体基因失活造成的。常染色体或 X 染色体上的某些基因异常可能导致睾丸的发育。SOX9 基因(SRY-related HMG box9)位于 17q24.3□25.1,其突变失活时,患者表现为 XY 性反转综合征^[13]。SF1(9q33)和 WTI(11p13)基因对于未分化的性腺的发育也是必须的,其缺失会导致性腺发育不良。DAX1 和 Wnt4 是拮抗睾丸发育的 2 个基因,它们过表达(DAX1 通过 X 染色体短臂 2 区 1 带复制,Wnt4 通过 1 号染色体短臂 3 区 5 带复制)与睾丸发育受损和小部分核型为 46XY 的男性女性化有关^[14]。FOXL2 和 RSPO1 基因与卵巢的分化直接相关,RSPO1 基因的无义突变会导致 46XX 女性表型完全男性化。最近发现编码雄激素受体的基因位于 Xq11-12,约为 90kb,是由 2 750 个核苷酸组成,含 8 个外显子的开放读码框。其突变会导致多种先天性生殖器异常即雄激素不敏感综合征^[15]。随着遗传学和基因技术的发展还会有越来越多的性分化基因用于外生殖器异常的早期临床评定。但目前基因检测技术还未被广泛应用到先天性外生殖器异常的临床诊断中。

四、内分泌状况评定

婴儿出生后若发现有外生殖器异常,必须进行内分泌检测。因为临床上绝大部分的外生殖器异常都与内分泌异常有关。如引起阴蒂肥大酷似阴茎的最常见原因是先天性肾上腺增生(CAH)^[16]。它就需要首先通过测定血清 17 α -羟孕酮水平来筛查,因为这种缺陷可导致盐丢失并具有威胁生命的特性。CAH 的进一步确诊检测为脱氢表雄酮(DHEA),雄

烯二酮、睾酮、ACTH 和血浆肾素活性都会升高。如果确诊为 CAH, 应连续监测血钠、血钾、血糖等生化指标, 防止发生盐丢失危象。小阴茎、后部尿道下裂、发育差且对裂的阴囊、伴有(或无)下降不良的睾丸是男婴女性化的常见表现。对于男婴女性化的病例, 需要测定睾酮和睾酮前体物的水平以确定某些特定酶的缺乏。如 T: DHT 比率增高见于 5α -还原酶缺乏症, hCG 刺激后雄烯二酮转变成睾酮的比率大于 20:1, 提示睾酮 17β -脱氢酶缺乏。在性腺不能触及的生殖器异常患儿中可用 hCG 刺激实验评定是否存在功能性睾丸间质细胞, 它也可用来反映睾酮生物合成中从雄烯二酮转变成睾酮 (17β -羟甾类脱氢酶缺乏症) 或从睾酮转变成双氢睾酮 (DHT) (5α -还原酶缺乏症) 的阻断^[14]。有各种不同的 HCG 实验设计, 但基本上都包含测定睾酮和其前体物 DHEA (或脱氢表雄酮硫酸盐 DHEAS) 及雄烯二酮和它代谢物 (DHT) 的基础量。应记录睾丸下降、阴茎大小改变、勃起频率等临床反应。MIS 证明是比血清睾酮更敏感的睾丸组织存在的标志。无论是在新生儿雄激素激增前后还是平时, 在评价雌雄间体时可避免 HCG 刺激。最近国内刘国昌^[17]等也报道了苗勒管抑制物 (MIS) 在国内儿童外生殖器畸形中的诊断价值。认为检测血清 MIS 浓度能较准确的预测睾丸组织的存在, 并可初步筛选出雄激素不敏感综合症 (AIS) 患者。在 AIS 患者青春期后尽管睾酮水平升高但 LH 浓度仍会上升, FSH 浓度正常或轻微升高。性激素结合球蛋白 (SHBG) 浓度具有性别二态性, 在男性与雄激素结合后其浓度下降, 而在女性与雌激素结合后其浓度上升。在 AIS 患者中 SHBG 浓度与正常女性相似, 这种对雄激素作用的肝抵抗可以作为 XY 核型生殖器畸形患者雄激素反应性的简易指标^[18]。给予口服人工合成的非芳香化雄激素司坦唑每日 0.2 mg/kg, 3 d 后 45%~55% 的正常男性于此 8 d 血中 SHBG 浓度会降低, 但在 CAIS 患者 SHBG 无变化 PAIS 患者变化很轻微。此试验不仅能辅助诊断而且能预测 XY 核型生殖器畸形患者的雄激素激素反应性为性别指定提供依据。P450 氧化还原酶缺乏近年来被认为与新生儿两性生殖器密切相关^[19]。缺乏此酶的女性胎儿出生时表现为男性化, 易与 21 羟化酶缺乏导致的 CAH 误诊, 而缺乏此酶的男性胎儿出生时与 PAIS 的低男性化表现相似。

五 抚养性别的认定或指定

既往要求在出生后 3 d 内确定婴儿的男女性

别。其依据的标准: 第一, 只要具有潜在的生育力, 无论外生殖器男性化的程度如何都应按女性抚养; 第二, 若没有潜在生育力, 就可根据外生殖器的外形选择按男或女性抚养。美国儿科学会 (AAP) 泌尿分会 1996 年指出如果在半至 1 岁之前就指定雌雄间体患儿的性别可以成功的按指定性别抚养。但最近由于报道了一些遗传性别为男性而作为女性抚养的患者, 在他们知道自己经历了性别指定的情况后要求将性别转回与自己的基因性别一致, 并抱怨过去的性别指定没有征得其本人的同意, 是对其知情权和选择权的忽视。这使得传统的观点和做法受到了挑战^[20]。目前文献也很重视在指定抚养性别时应考虑胎儿大脑激素的印迹 (暴露) 情况^[21]。在根据生殖器外形指定性别时应非常谨慎^[22]。因为性染色体对攻击性和社会认知等行为也可能有直接影响^[23, 24]。在认定或指定抚养性别时必须考虑两点: 一是性别确定的年龄上限, 发育心理学研究认为年龄超过 18 个月后再进行医源性的性别确定应非常谨慎^[25]。但对此年龄限制存有争议。二是性别确定的临床处理 (主要是相关的手术治疗), 因为这将对患者以后的生理、心理以及社会适应产生难以逆转的影响, 而且此领域的长期影响资料也还缺乏。目前一致认为在临床处理前应由有经验的性别认定或指定方面的多学科专家组合生殖系统的解剖异常、核型甚至包括基因型和内分泌状况等进行综合评定, 通常应包含小儿泌尿科、内分泌科、妇科、遗传以及临床心理和伦理、社会工作等专家, 同时让患者父母积极参与, 完全知情并最终决定。近来也强调对能够“等待”的生殖系统异常患者的性别确定最好一直等到患者自己能够参与决定。

参 考 文 献

- 1 Blackless M, Charuvastra A, Derrtyck A, et al. How sexually dimorphic are we? [J]. *Am J Hum Biol*, 2000, 12:151-66.
- 2 Nef S, Shipman T, Parada LF. A molecular basis for estrogen-Induced cryptorchidism [J]. *Dev Biol*, 2000, 224(2): 354-361.
- 3 Ricardo Gonza, lez and Lisandro A. Piaggio. Ambiguous genitalia [J]. *Curr Opin Urol*, 2006, 16:273-276
- 4 Leuan A. Hughes. Consequences of the ESPE/LWPES guidelines for diagnosis and treatment of disorders of sex development [J]. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2007, 21(3):351-365.
- 5 蒋学武, 张升敏. 先天性性别异常的临床诊断 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2007, 22(23):1834-1836.

- 6 L Ramecroft. Surgical management of ambiguous genitalia Arch. Dis [J]. Child, 2003, 88: 799-801.
- 7 Lian WB, Lee WR, Ho LY. J Pediatr Endocrinol Metab [J] 2000, 13(1) 55.
- 8 张渝侯, 阮素芬, 赵东赤, 等. 医学新知杂志 [J], 1994, 4 (2): 69.
- 9 Y Low, JM Hutson and MURDOCH CHILDRENS RESEARCH INSTITUTE SEX STUDY GROUP Rules for clinical diagnosis in babies with ambiguous genitalia [J]. J Paediatr. Child Health, 2003, 39: 406-413.
- 10 Conn J, Gillam L & Conway GS. Revealing the diagnosis of androgen insensitivity syndrome in adulthood [J]. BMJ (Clinical Research ed), 2005, 331: 628-630.
- 11 Parma P, Radi O, Vidal V et al. R-spondin 1 is essential in sex determination, skin differentiation and malignancy [J]. Nature Genetics, 2006, 38: 1304-1309.
- 12 McElreavey K, Vilain E, et al. A regulatory cascade hypothesis for mammalian Sex determination: SRY represses a negative regulator of male development [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1993, 90: 3368-3372.
- 13 Ninomiya S, et al. A novel mutation (296 del C) of the SOX9 gene in a patient with campomelic syndrome and sex reversal [J]. Clin Genet, 2000, 224 - 227.
- 14 Ogilvy-Stuart AL and Brain CE. Early assessment of ambiguous genitalia Arch [J]. Dis. Child, 2004, 89: 401-407.
- 15 Leuan A. Hughes Androgen resistance Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006, 20 (4): 577-598.
- 16 Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE et al. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology [J]. Hormone Research, 2002, 58: 188-195.
- 17 刘国昌, 温英泉, 袁继炎, 等. 苗勒管抑制物质在儿童外生殖器畸形诊断中的价值 [J]. 中华小儿外科杂志, 2006, 27 (8): 410-413.
- 18 Sinnecker GH, Hiert O, Nitsche EM, et al. Functional assessment and clinical classification of androgen sensitivity in patients with mutations of the androgen receptor gene [J]. German Collaborative Intersex Study Group. European Journal of Pediatrics, 1997, 1: 7-14.
- 19 Arlt W, Walker EA, Draper N et al. Congenital adrenal hyperplasia caused by mutant P450 oxidoreductase and human androgen synthesis: analytical study [J]. Lancet, 2004, 363: 2128-2135.
- 20 Reiner WG, Gearhart JP. Discordant sexual identity in some genetic males with cloacal exstrophy assigned to female sex at birth [J]. N Engl J Med, 2004, 22: 333-341.
- 21 Cohen-Bendahan CCC, van de Beek C & Berenbaum SA. Prenatal sex hormone effects on child and adult sex-typed behavior: Methods and findings [J]. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 2005, 9: 353-384.
- 22 Cohen-Kettenis PT. Psychological long-term outcome in intersex conditions [J]. Hormone Research, 2005, 64: 27-30.
- 23 Gatewood JD, Wills A, Shetty S, et al. Sex chromosome complement and gonadal sex influence aggressive and parental behaviors in mice [J]. The Journal of Neuroscience, 2006, 26: 2335-2342.
- 24 Skuse DH, James RS, Bishop DV, et al. Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function [J]. Nature, 1997, 387: 705-708.
- 25 Martin CL, Ruble DN & Szkrybalo J. Cognitive theories of early gender development [J]. Psychological Bulletin, 2002, 128: 903-933.

·编者·读者·作者·

计量资料中有效数字的确定

有效数字是在测量中所能得到的有实际意义数字。一个由有效数字构成的数值,只有末位数字是估计数字,其余各位数字都是准确的。有效数字与测量仪器的灵敏度有关。以天平称重为例,如果天平的灵敏度为 0.1mg,那么称重结果 12.34 mg 中,12.3 mg 为准确数字,0.04 mg 为估计数字,2 项合在一起组成有效数字。均数±标准差($\bar{x} \pm S$)的位数,除了决定于测量仪器的精密度下,还决定于样本内个体的变异,一般按标准差的三分之一来确定,例如:3.61±0.42,标准差的三分之一为 0.14,标准差波动在小数点后第 1 位上,故应取到小数点后第 1 位,即 3.6±0.4,过多的位数并无意义。但是在一系列数值并列时,小数点后的位数应一致。例如在 3.61±0.42, 5.86±0.73, 2.34±0.15 这样一组数据中,第 3 组数据标准差 0.15 的三分之一的为 0.05,在小数点后第 2 位,则这组数据的有效位数可取到 2 位。

作者: 刘志军, 蒋学武
作者单位: 汕头大学医学院第二附属医院小儿外科, 广东省, 515041
刊名: 临床小儿外科杂志 **ISTIC**
英文刊名: JOURNAL OF CLINICAL PEDIATRIC SURGERY
年, 卷(期): 2008, 7(5)
被引用次数: 0次

参考文献(25条)

1. Gatewood JD; Wills A; Sherry S [Sex chromosome complement and gonadal sex influence aggressive and parental behaviors in mice](#) 2006
2. Y Low; JM Hutson; MURDOCH CHILDRENS RESEARCH INSTITUTE SEX STUDY GROUP [Rules for clinical diagnosis in babies with ambiguous genitalia](#) 2003
3. 张渝侯; 阮素芬; 赵东赤 [查看详情](#) 1994(02)
4. Lian WB; Lee WR; Ho LY [查看详情](#) 2000(01)
5. L Rangelcroft [Surgical management of ambiguous genitalia](#) 2003(9)
6. 蒋学武; 张升敏 先天性性别异常的临床诊断[期刊论文]-实用儿科临床杂志 2007(23)
7. Leuan A Hughes [Consequences of the ESPE/LWPES guidelines for diagnosis and treatment of disorders of sex development](#) 2007(03)
8. Ricardo Gonza lez; Lisandro A Piaggio [Ambiguous genitalia](#) 2006
9. Martin CL; Ruble DN; Szkrybalo J [Cognitive theories of early gender development](#) 2002
10. Skuse DH; James RS; Bishop DV [Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function](#) 1997(6634)
11. Clayton PE; Miller WL; Oberfield SE [Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology](#) 2002
12. Leuan A Hughes [Androgen resistance Best Practice & Research](#) 2006(04)
13. Ogilvy-Stuart AL; Brain CE [Early assessment of ambiguous genitalia Arch](#) 2004
14. Ninomiya S [A novel mutation \(296 del C\) of the SOX9 gene in a patient with campomelic syndrome and sex reversal](#) 2000(3)
15. McElreavey K; Vilain E [A regulatory cascade hypothesis for mammalian sex determination: SRY represses a negative regulator of male development](#) 1993
16. Parma P; Radi O; Vidal V [R-spondin 1 is essential in sex determination, skin differentiation and malignancy](#) 2006(11)
17. Sinnecker GH; Hiort O; Nitsche EM [Functional assessment and clinical classification of androgen sensitivity in patients with mutations of the androgen receptor gene. German Collaborative Intersex Study Group](#) 1997
18. 刘国昌; 温英泉; 袁继炎 [苗勒管抑制物质在儿童外生殖器畸形诊断中的价值](#)[期刊论文]-中华小儿外科杂志 2006(08)
19. Nef S; Shipman T; Parada LF [A molecular basis for estrogen-induced cryptorchidism](#) 2000(02)
20. Cohen-Kettenis PT [Psychological long-term outcome in intersex conditions](#) 2005

21. Cohen-Bendahan CCC;van de Beck C;Berenbaum SA Prenatal sex hormone effects on child and adult sex-typed behavior:Methods and findings 2005
22. Reiner WG;Gearhart JP Discordant sexual identity in some genetic males with cloacal exstrophy assigned to female sex at birth 2004(4)
23. Arh W;Walker EA;Draper N Congenital adrenal hyperplasia caused by mutant P450 oxidoreductase and human androgen synthesis:analytical study 2004(9427)
24. Conn J;Gillam L;Conway GS Revealing the diagnosis of androgen insensitivity syndrome in adulthood 2005
25. Blackless M;Charuvastra A;Derryck A How sexually dimorphic are we? 2000

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_lcxewkzz200805019.aspx

授权使用: 黔南民族师范学院 (gnnzsfxy), 授权号: b1b17e53-b2bb-4fda-98f0-9ed40106e224

下载时间: 2011年4月29日