

先天性尿道下裂的循证研究进展

林庆军 综述 蒋学武 审校

先天性尿道下裂是小儿泌尿系常见畸形。近年来,由于被卷入“睾丸发育不全综合征”(TDS)和“先天性性别异常”(DSD)这两个新概念,更使得它的病因、诊疗及随访等被赋予新的内涵^[1-2]。面对繁多的研究进展及资料,本文结合循证医学研究成果及有关国际指南,择重介绍一些进展要点,以及已有较多或较强临床证据支持的观点,并标明相关临床证据的水平和推荐强度,为尿道下裂的研究和临床实践提供参考。

一、有关研究进展

(一) 发病率

关于尿道下裂发病率的报告差别很大,不少研究认为尿道下裂发病率明显增加,并认为与环境因素有关^[3]。其主要证据源于数据库的资料分析及流行病学研究,也有基础研究佐证。如美国疾病预防控制中心(CDC)对美国及参与国际出生缺陷监测信息交换所(ICBDMS)的全球二十多个国家和地区的资料进行分析,结果表明,从上世纪 60 至 80 年代,尿道下裂的发病率在全球明显升高,特别在美国,总发病率自 1970 年至 1993 年,从 20.2/10 000 增加到 39.7/10 000,其中重型病例的比例增加明显^[4]。中国出生缺陷监测中心也报告 1987 至 2001 年,尿道下裂发病率逐年增加^[5]。发病率增加与工业化程度明显相关。近年来,尿道下裂发病率是否仍在增加,或在某些国家和地区已经发生不同变化?医学专家正在积极关注^[6]。

(二) 散发、综合征及家族性

尿道下裂多数为散发,也有学者总结出 49 种综合征可伴发尿道下裂,其中 38% 会同时伴发小阴茎、隐睾及阴囊异常,其中 15 种综合征临床常见;另有研究表明,约 1/3 的患儿,尤其是重症病例可明确归入 DSD 类疾病;而有双侧隐睾的 DSD 患儿 50% 合并尿道下裂;家族易患率方面,兄弟为 14%,子女

为 8%,父亲为 7%,如父与兄同患,弟再患的几率达 21%,同卵双生者约高 8.5 倍^[7]。它们不仅支持尿道下裂或与遗传有关,是一类与激素相关的疾病,也提示临床诊疗需要更加小心和全面。

(三) 病因

尿道下裂为多因素致病,包括遗传、环境(含孕环境)。原因不明,也可有潜在基因、染色体和(或)激素代谢异常等原因,如基因变异或突变、雄激素代谢与细胞信号传导异常,以及环境内分泌干扰物(EEDs)参与等^[8]。低体重和小样新生儿,孕期药物摄入,包括己烯雌酚(DES)、体外受精(IVF)等均与尿道下裂的发病率升高相关。最近还观察到 DES 可产生隔代影响^[9]。有报道尿道下裂发病率在白人、非裔、西班牙裔人之间依次增加。加上家族性发病现象,不仅使遗传与环境因素共同致病的观点得到认可,而且在遗传易感性与 EEDs 研究方面均取得不少进展^[3,7,8,10]。因此,有专家预言:尿道下裂可望得到预防^[11]。

(四) 尿道形成机制

尿道与尿道下裂形成的机制仍不明了,有关研究涉及生殖结节与外生殖器形成的正常机理,包括基因调控、细胞信号、显微形态,以及 EEDs 影响尿道形成的病理机理,包括应用不同化合物复制尿道下裂动物模型^[8,12]。

(五) 分型与临床表现

通常分前段、中段和后段尿道下裂三类,简化了以前按尿道开口位置而分的复杂分型系统。轻、中、重度的分型方法也常见。阴茎矫直后分型更重要,并需注意阴茎与尿道发育情况。通常前段型占 50%~60%,中段和后段型分别占 20%~30%,重型占 6%左右。相关异常的发生率:隐睾占 9%/30%(前段型/重型),腹股沟疝及鞘膜积液 9%~16%,严重病例还常合并前列腺囊(可达 25%)、膀胱输尿管反流(约 15%),以及其他有关 DSD 和 TDS 的异常^[13,14]。

(六) 检查与诊断

除非特殊情况,出生即可获得诊断。对复杂或

严重病例需按 DSD 的原则尽快通过专家协作组形成共识,并将正确全面的信息告知患儿家长。特别对重型病例,需进行核型和内分泌检测及影像学检查,它们是否应常规用于前、中段型合并隐睾者尚有待研究,不少这类病人及重型患者都可从中发现一些病理问题^[13]。

(七) 治疗与随访

该病的畸形和治疗都可能影响病人心理发育和生活质量(HRQoL)^[15]。手术只是治疗的一个方面,且需按 DSD 的治疗策略考虑伦理学和长期随访,手术和心理(包括社会心理调节和性心理发育)问题易出现在青春期后。治疗的目的涵盖功能和美学,要求尿道正常并成纵行裂隙状开口于阴茎头前 1/3,阴茎体伸直,头形正常,阴茎皮肤覆盖和阴囊形态位置正常。最佳的功能结果是轴线正常的纵行扁柱状束尿流和正常的勃起和性功能,包括正常的排精。另外还应有健康的性心理发育和正常的 HRQoL。

(八) 伦理学

目前专科医生主动参与是否手术的决策过程。尽管已有的手术方案都是为获得正常功能及性心理发育而设计,但是否最终达到效果还缺乏足够证据。有患者自助团体宣称早期手术违反了他们自己决策的权利,并且给他们带来了很多人麻烦。因此,要解决为患儿做好事的尝试与病人自治权的矛盾,还需更多研究,特别是包括对尚未接受治疗者的研究^[16]。关于轻度尿道下裂的手术指征:阴茎弯曲影响以后有效的勃起,尿道口可能接近正常位,但形态不好,或周围有异常皮赘影响尿流,包皮异常增加对尿道异常的注意力等,都是手术的理由。但任何手术都需要权衡风险、利弊及病家的实际需求,这通常与种族、文化及经济等背景相关。尽管如此,除外非常轻的病例,目前许多医生仍推荐手术。

二、有关循证医学

(一) 证据水平分级(Level of evidence, LE)

从 1~4 证据水平逐渐减弱,1a:从随机临床试验的 Meta 分析中获得证据。1b:从至少一个随机临床试验中获得证据。2a:从至少一个没有随机但设计很好的对照研究中获得证据。2b:从至少一个其他形式的设计很好的准实验研究(quasi-experimental study)中获得证据。3:从设计很好的非实验研究中获得证据,如比较研究、相关研究和病例报道。4:从专家委员会报告或意见,或权威人士的临床经验中获得证据。

(二) 推荐力度(级别)(Grade of recommendation, GR)

从 A~C 依次降低,A:基于好质量的临床研究和共识选择特别推荐,且包括至少一个随机临床试验。B:基于精心构思的临床研究,但无随机临床试验。C:被推荐但还缺乏直接可用的好质量的临床研究。

上述有关尿道下裂的 LE 和 GR 主要采自近年来循证医学研究成果^[17,18]。并得到多国泌尿外科专家的共识,包括来自欧洲泌尿和小儿泌尿外科学会(EAU/ESPU)的专家,并由他们通过合作工作组的方式确定相关指南(该指南最新修订于 2012 年 2 月),也为美国国家指南交流中心(NGC)采用^[19,20]。

(三) 病因学

尿道下裂的病因尚不确切,危险因素包括遗传、环境(生前、生后)(LE: 2b)。有关研究涉及家族、基因以及 EEDs 的影响,在低龄或高龄母亲以及低体重新生儿中有较高的发病危险,但口服避孕药还没有表明与后代尿道下裂的增加有关(LE: 2a, GR: B)^[21]。

(四) 诊断

患儿出生时即应获得诊断,诊断应注意描述局部及相关异常。包括尿道口的位置、形态和宽度,尿道缺损和海绵体状况,包皮(帽)和阴囊表现,阴茎大小及弯曲度,尿流与尿道扩张或狭窄情况等,以及隐睾、鞘状突未闭等相关异常。严重尿道下裂合并隐睾(单/双侧)或外生殖器模糊者需出生后立即进行全面的遗传学和内分泌学检查,以确定是哪种 DSD 疾病,特别需注意先天性肾上腺增生,包括性别认定和预防肾上腺危象。分型要结合阴茎矫直后的情况。除非严重病例,上尿路异常的发生率还没有确认与普通人群有差异。

(五) 治疗

1. 修复手术:尿道下裂的修复需考虑功能需要和外观美学。功能方面的手术指征包括近端尿道开口,尿流向腹侧偏移,尿道口狭窄,阴茎弯曲的手术指征与父母或患儿将来的心理特点紧密联系,包括尿道开口异常,阴茎头裂开,伴异常皮脊的阴茎旋转,包皮帽,阴茎阴囊转位,阴囊裂开。由于所有手术带来并发症的风险,因此术前病家知情同意非常重要。治疗的目的是纠正阴茎弯曲,形成具有足够大小的新尿道,并使新尿道口达到阴茎头,同时尽量获得一个总体上可接受的美学外观(LE: 4, GR: C)。术前应用睾酮、去氢睾酮或促性腺激素对合并

小阴茎或再次手术者有帮助,但为了预防并发症,建议手术在激素治疗后 3 个月实施^[22](LE: 2b, GR: B)。术中使用放大镜、细的可吸收缝合材料(6/0 ~ 7/0),小心使用电灼,掌握多种外科重建技术,以及伤口护理知识等,对获得满意疗效很重要。

2. 手术的特别考虑:年龄:尿道下裂首次手术年龄通常在 6 ~ 18 个月(LE: 4, GR: C),此与美国儿科学会(AAP)推荐的生殖器手术的理想年龄基本一致。主要理由是该年龄段处于生殖器无意识的窗口期,可最大程度减少手术恐惧,最少影响性心理发育。尽管有研究表明各种治疗措施对性心理发育的影响程度还需更多研究证据支持,但新近研究并结合过去手术并发症随年龄增加而增加的发现,还是支持早点手术为好(LE: 2b)。目前 4 至 6 月龄患儿首次手术的效果已获证实^[23](LE: 3, GR: B)。

3. 阴茎弯曲:近 70% 的阴茎弯曲可通过阴茎皮肤脱套和(或)切除阴茎腹侧纤维结缔组织纠正。多数病例的尿道板有血供良好的结缔组织,它们不是阴茎弯曲的主要原因。其余的阴茎弯曲主要是海绵体不对称,多数应用阴茎海绵体背侧折叠,矫直成形,或腹侧海绵体切开(植片或不植片)(LE: 2b, GR: B)^[24]。

4. 尿道板的应用:保留血供良好的尿道板重建尿道已是尿道下裂修复的主流方法。松解海绵体、尿道板或尿道,可有效减少尿道板横断(LE: 2b, GR: B)^[24]。如尿道板够宽,可直接用原位尿道板卷管(Duplay)手术,如太窄不能形成管状尿道,则推荐应用尿道板纵切卷管尿道成形(TIP 或 Snodgrass)手术,在后段型也可采用,只是并发症相对要高^[25]。对后段型和尿道板不好或太窄的病例,首选加盖岛状皮瓣(Onlay)手术^[24]。对前段型病例还可选用其它手术技术,如尿道口基底血管皮瓣尿道成形(Mathieu)手术,尿道口前移、阴茎头成形(MAGPI)手术等(LE: 2b, GR: B)。如果尿道板连续性不能保存,可用改良管状皮瓣预防尿道狭窄,如管状 Onlay 或嵌入 Onlay(LE: 3, GR: C)。这种情况以及重型尿道下裂,也可选用尿道口为基底的带蒂包皮瓣(parametatal based preputial flap 或 Koyanagi)手术或分期手术。

5. 皮肤缺损:如果包皮或阴茎皮肤不能用,或有干燥性闭塞性龟头炎的表现,可用颊黏膜做 Onlay 手术或分期手术(LE: 3, GR: C)。也可考虑应用其它皮片作嵌入式一期管状尿道成型。

6. 阴茎整形:新尿道形成后,如果皮肤覆盖短

缺,可用包皮双面技术或将缝线置入阴囊。在包皮环切不作常规实施的国家,需考虑包皮重建。但在 TIP 手术中,应建议父母使用包皮肉膜瓣加盖新尿道以降低尿瘘的发生率(LE: 2, GR: B)^[25]。

7. 尿液引流与伤口覆盖:尿液通过尿道支架管引流,或通过耻骨上膀胱造瘘管引流。一些外科医生对前段型手术不放引流管。环状敷料加轻度压力,术中(LE: 4, GR: C)和术后(LE: 1b, GR: A)预防性应用抗生素是业已建立的程序,并被认为是减少并发症^[26]。支架管放置和敷料加盖时间的报告差异很大,由于证据水平太低目前没法给出推荐意见。

8. 随访和结果:尿道下裂术后需长期随访,以发现尿道狭窄、排尿异常及阴茎弯曲复发等。TIP 和 Onlay 手术的并发症发生率相似,都在 25% 左右,游离移植和岛状(管型)包皮尿道成型术的并发症较高^[24]。总体而言,尿道下裂术后最终有 7% ~ 67% 的患儿有尿流不正常,其中 TIP 手术达 24.6%。这些儿童需随访到成年,以明确其尿流不正常的临床意义。目前已有报道,这些不正常的患儿有的可自行改善(LE: 2a)^[27]。接受尿道下裂手术的患儿在他们进入青春期和成年期后,对阴茎大小有稍微较高的不满意率,特别是后段型病例,但他们的性行为还没发现与对照人群有差别(LE: 2a ~ 2b)^[28]。手术完成越晚,患儿越易在性别角色行为上变得不安全,较早手术可导致较好的长期性心理结果(LE: 2b)^[29,30]。

参考文献

- 1 Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndromes: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects [J]. Hum Reprod, 2001, 16(5):972-978.
- 2 Hughes IA. Disorders of sex development: a new definition and classification [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2008, 22(1):119-134.
- 3 Yiee JH, Baskin LS. Environmental factors in genitourinary development [J]. J Urol, 2010, 184(1):34-41.
- 4 Paulozzi LJ. International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism [J]. Environ Health Perspect, 1999, 107(4):297-302.
- 5 吴艳乔,代礼,王艳萍,等. 中国儿童尿道下裂发生率的变化趋势[J]. 四川大学学报(医学版), 2005, 36(2): 274-276.

- 6 Fisch H, Hyun G, Hensle TW. Rising hypospadias rates: disproving a myth [J]. J Pediatr Urol, 2010, 6(1):37-39.
- 7 Raimund S. Hypospadias [J]. Eur Urol Suppl, 2012, 11(2):33-45.
- 8 Kalfa N, Sultan C, Laurence S. Hypospadias: Etiology and Current Research [J]. Urol Clin North Am, 2010, 37(2):159-166.
- 9 Kalfa N, Paris F, Soyer-Gobillard MO, et al. Prevalence of hypospadias in grandsons of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy: a multigenerational national cohort study [J]. Fertil Steril, 2011, 95(8):2574-2577.
- 10 Kalfa N, Philibert P, Baskin LS, et al. Hypospadias: interactions between environment and genetics [J]. Mol Cell Endocrinol. 2011, 30,335(2):89-95.
- 11 Baskin LS. "Can We Prevent Hypospadias?" [J]. Fertil Steril, 2008, 89(2 Suppl):39.
- 12 Kojima Y, Kohri K, Hayashi Y. Genetic pathway of external genitalia formation and molecular etiology of hypospadias [J]. J Pediatr Urol, 2010,6(4):346-354.
- 13 Milla SS, Chow JS, Lebowitz RL. Imaging of hypospadias: pre-and postoperative appearances [J]. Pediatr Radiol, 2008, 38(2):202-208.
- 14 Cox MJ, Coplen DE, Austin PF. The incidence of disorders of sexual differentiation and chromosomal abnormalities of cryptorchidism and hypospadias stratified by meatal location [J]. J Urol, 2008, 180(6):2649-2652.
- 15 Schönbucher V, Landolt M, Gobet R, et al. Health-Related Quality of life and psychological adjustment of children and adolescents with hypospadias [J]. J Pediatr, 2008, 152(6):865-872.
- 16 Weber DM, Schönbucher VB, Gobet R, et al. Is there an ideal age for hypospadias repair? A pilot study [J]. J Pediatr Urol, 2009, 5(5):345-350.
- 17 Phillips B, Ball C, Sackett D, et al. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence[EB/OL]. Updated by Howick J. Mar 2009. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>.
- 18 Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations [J]. BMJ, 2008, 336(7652):1049-1051.
- 19 Tekgül S, Riedmiller H, Dogan HS, et al. Guidelines on paediatric urology[M]. Eur Assoc Urol, 2012, 7-8:20-24.
- 20 National Guideline Clearinghouse (AHRQ-HHS, USA). Hypospadias [M] // Tekgül S, Riedmiller H, Gerharz E, et al. Guidelines on paediatric urology. Arnhem, The Netherlands: Eur Assoc Urol, Eur Soci Paedia Urol, 2009:18-22.
- 21 Norgaard M, Wogelius P, Pedersen L, et al. Maternal use of oral contraceptives during early pregnancy and risk of hypospadias in male offspring [J]. Urology, 2009, 74(3):583-587.
- 22 Gorduja DB, Gay CL, de Mattos E, et al. Does androgen stimulation prior to hypospadias surgery increase the rate of healing complications? -A preliminary report [J]. J Pediatr Urol, 2011, 7(2):158-161.
- 23 Perlmutter AE, Morabito R, Tarry WF. Impact of patient age on distal hypospadias repair: a surgical perspective [J]. Urology, 2006, 68(3):648-651.
- 24 Castagnetti M, El-Ghoneimi A. Surgical management of primary severe hypospadias in children: systematic 20-year review [J]. J Urol, 2010, 184(4):1469-1474.
- 25 el-Kassaby AW, Al-Kandari AM, Elzayat T, et al. Modified tubularized incised plate urethroplasty for hypospadias repair: a long term results of 764 patients [J]. Urology, 2008, 71(4):611-615.
- 26 Hsieh MH, Wildenfelds P, Gonzales ET Jr. Surgical antibiotic practices among pediatric urologists in the United States [J]. J Pediatr Urol, 2011, 7:192-197.
- 27 González R, Ludwikowski BM. Importance of urinary flow studies after hypospadias repair: a systematic review [J]. Int J Urol, 2011, 18(11):757-761.
- 28 Rynja SP, de Jong T, Bosch, et al. Functional, cosmetic and psychosexual results in adult men who underwent hypospadias correction in childhood [J]. J Pediatr Urol, 2011, 7(5):504-515.
- 29 Schönbucher V, Landolt M, Gobet R, et al. Psychosexual development of children and adolescents with hypospadias [J]. J Sex Med, 2008, 5(6):1365-1373.
- 30 Jones B, O'Brien M, Chase J, et al. Early hypospadias surgery may lead to a better long-term psychosexual outcome [J]. J Urol, 2009, 182(4 Suppl):1744-1749.