

46,XY 性别发育基本过程相关异常的发生及处理建议

唐达星

【摘要】 本文根据近年来相关性别发育的文献报道,对目前已了解的胚胎时期 46,XY 性别发育基本过程进行了回顾,同时对其中几个重要节点出现异常进而产生相应临床症状进行了分析阐述,并提出相应处理意见。此外,针对小儿外科临床常见手术过程中易出现的几种意外的涉及性别发育异常的情况分别进行了描述,并给出了相应的处理建议。

【关键词】 性腺发育不全,46,XY/胚胎;性发育/遗传学

【中图分类号】 R726.9 R691.1

The occurrence of initial process of 46,XY sex abnormal development and the corresponding management suggestions. Tang Daxing. Department of Urology, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine. Hangzhou 310003. Corresponding Author: Tang Daxing, Email: tangdx0206@zju.edu.cn

【Abstract】 Based on the relevant literature reports in recent years, this paper reviews the basic process of 46,XY sex development in embryonic period, and analyzes and expounds the abnormal clinical symptoms of several important key points, and puts forward some corresponding treatment opinions. In addition, several unexpected issues involving sex abnormal development were described in the course of common surgical procedures in pediatric surgery and the corresponding suggestions for management were given.

【Key words】 Gonadal Dysgenesis, 46,XY/Embryo; Sexual Development/Genetics

人类性别的发育是一个较为复杂和连续的过程,迄今为止的研究尚未能完全揭示其发生机制。通常意义上性别发育异常(disorders of sex development, DSD)是指外生殖器模糊,但实际上即使看上去完全是男孩或女孩的外生殖器表现,也可能是 DSD。2006 年发表的具有里程碑意义的芝加哥 DSD 共识,将 DSD 定义为因染色体、性腺或性别解剖结构的先天发育不典型而出现的多种状态^[1,2]。尽管该定义较为宽泛,但迄今仍有一些争议,争论的焦点是该定义还不够全面^[3]。如 Fisher 等^[4]认为应该把性心理发育异常也包含在内, Cools 等^[5]建议用差异(difference)来替代异常或紊乱(disorder),即 Differences of sex development。芝加哥共识将 DSD 分为三大类:①46,XY DSD;②46,XX DSD;③性染色体 DSD,其中 46,XY DSD 最为复杂,目前仍有 50% 以上无法确定病因。此类患儿需要多学科参与评估及处理。在完成性别分配前,外科医师的主要工作是对内、外生殖器的解剖结构进行准确评估。虽然影像学检查能对内生殖器进行初步评估,但由于患儿年龄幼小,多无法憋尿,或子宫发育较小,或性腺位置低且体积小,超声检查易漏诊,因此泌尿生殖道畸形的探明,除了造影,还需要麻醉下经膀胱尿道镜检查泌尿生殖道及腹腔镜探查盆腔内情况,必要时行性腺活检。此外,详细的内分泌评估、遗传学评估和心理评估都需要相关专业的医师参与^[2,6]。外科医师对此类病人也可以先进行初步的内分泌评估,但首先需要所在单位有条件测定除性激素以外,双氢睾酮、抗穆勒激素(anti müllerian hormone, AMH)、抑制素 B 等激素的水平值,之后可以进行简单的 hCG 激发试验来判断睾丸间质细胞和支持细胞的功能。遗传学评估方面可以做染色体检查,若发现异常,如临床表现可以完全解释,一般不再需要进一步的基因检查。若没有染色体异常发现,临床表现涉及 2 个以上系统,则建议做染色体微

DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.03.001

基金项目:国家重点研发计划—开展出生缺陷综合防治技术的应用示范和评价研究(编号:2018YFC1002700)

作者单位:浙江大学医学院附属儿童医院泌尿外科(浙江省杭州市, 310003), Email: tangdx0206@zju.edu.cn

阵列(chromosome microarray, CMA);若仅累及生殖系统,建议做性发育异常基因套餐(Panel)检查,一般基因公司会根据文献报道而选择200个或更多的与性别发育异常有关的基因,用二代测序技术(next generation sequencing, NGS)来发现有意义的突变位点^[7],并给出是否致病突变。若未发现异常,接下来也可以做全外显子扫描甚至全基因扫描。特别需要注意的是对基因检测结果的解释,必须要有遗传学专家的参与。本文将重点阐述目前已知的正常46,XY性别发育基本过程和较常出现异常的环节及相应处理建议。

一、发病率

目前关于性别发育异常的发病率尚没有确切的报道,基本是按生殖器模糊来估计,一般为1/4 500~5 500^[8]。但如果包含先天性生殖器异常中的隐睾及尿道下裂,则发病率可高达1/200(隐睾)和1/300(尿道下裂)^[9];从发病机理来看这2种疾病均可被认为是雄性化不全的表现。但更多临床上通过各种检查可以确诊的病例应该归于罕见病,即发病率在1/5 000~1/10 000,甚至更少见。

二、性别发育过程中出现异常的常见节点

1. 性腺分化过程停滞及条索状性腺 所有人类胚胎默认的初始发育程序是向女性方向发育,即形成输卵管、子宫、阴道及外生殖器完全女性外观;至胚胎第6周时在泌尿生殖脊上出现未分化的性腺和两个导管,中肾管(Wolffian duct)和副中肾管(Müllerian duct);至胚胎第7~8周,当睾丸决定因子如Y染色体短臂上的SRY基因启动及在后续一系列相关基因(这些基因有的在性染色体上,有的在常染色体上)的调控下,未分化的性腺向睾丸发育;如果SRY、SOX9、NR5A1、MAP3KI等基因突变,无法启动睾丸决定因子,则会出现46,XY完全性性腺发育不全(complete gonadal dysgenesis, CGD)^[10];胚胎最终发育成女性外观,如Swyer综合征,青春期后无乳房发育^[11]。因含有Y染色体,发育不良的性腺多为条纹状性腺,其不仅没有(或极少)内分泌功能,还易出现任何年龄段都易发生的恶性肿瘤,外观多为黄色细长条状,附着在输卵管下,故也有称为条索状性腺,经活检证实后,建议不分年龄予以切除^[3,12]。

2. 卵睾DSD 胚胎时期女性性别的分化发育几乎不依赖激素^[13]。在已有睾丸决定因子(没有Y染色体或SRY基因情况下也可以出现)的前提下,无性性腺在向睾丸分化发育过程中可以出现分化不全,从而形成卵睾DSD^[14]。卵睾DSD最多见核型是46,XX(60%);其次是各种嵌合体,如46,XX/46,XY、46,XY/47,XXY、45,X0/46,XY、46,XX/45,X0、46,XX/47,XXY(33%);46,XY最少见,约占7%。卵睾的存在形式依次是:一侧卵睾,对侧卵巢(40%);双侧均卵睾(34%);一侧卵睾,对侧睾丸(15%);一侧卵巢,对侧睾丸(11%)。卵睾的组织学形态可以是二级性(11%)或混合性(89%),二级性因像哑铃而较易在手术中辨认,混合性多外层为卵巢,而内核为睾丸及卵巢组织分散存在,或上级外层为卵巢包含下级及内核为睾丸组织^[15]。卵睾既可以存在于腹腔内,也可以存在于腹股沟或阴囊,当需要确定性腺性质而行活检时,二级性卵睾可以分别在二级切取小块组织,混合性卵睾除表层外还需切取内核层组织,以免漏诊。

3. 外生殖器模糊 SRY基因表达后,先在泌尿生殖脊的原始性腺上产生睾丸支持细胞(Sertoli cell),之后产生间质细胞(Leydig cell)并分泌睾酮。睾酮的作用是引导中肾管(Wolffian duct)发育为附睾、输精管及精囊。在胚胎第8至15周,胚胎睾丸尚不能分泌大量睾酮^[16];但经5 α 还原酶的作用,睾酮可以转化成双氢睾酮,双氢睾酮与雄激素受体的结合能力是睾酮的5~10倍,从而引导男性外生殖器(如阴茎、阴囊及前列腺)发育^[17]。在此期间,若胚胎睾丸产生睾酮量不足;或因母体因素,目前较常见的是大剂量应用雌激素(孕早期使用保胎药),拮抗了睾酮及双氢睾酮(dehydrotestosterone, DHT);或5 α 还原酶功能缺失或不足导致睾酮无法转化为DHT,都可出现外生殖器雄性化不全,如阴茎海绵体发育不良(短小)、尿道下裂、阴囊扁平或分裂。因此,外生殖器模糊通常意味着孕8~15周DHT水平低下或雄激素受体功能低下。

4. 睾丸下降停滞 胚胎早期睾丸间质细胞还分泌类胰岛素因子3(INSL3),该激素是孕8~15周左右引导胚胎睾丸从肾下级降至腹股沟的最主要激素,此后孕25~35周睾丸从腹股沟降至阴囊主要依赖睾酮的作用^[17]。因此,如睾丸间质细胞功能不全,分泌INSL3或睾酮不足,或激素合成障碍,或与激素结合的受体功能障碍,都可以导致隐睾的发生。

5. 副中肾管(Müllerian duct)退化不全及中肾管发育不全 副中肾管可以发育成子宫、输卵管及上2/3阴道。睾丸支持细胞能分泌AMH,该激素能诱导副中肾管逐渐退化消失,若支持细胞功能障碍导致分泌AMH不足或AMH受体功能障碍,均可出现男性盆腔内存在子宫、输卵管及阴道等组织的情况。倘若睾丸支

持细胞及间质细胞其他功能良好,或仅为 AMH 受体异常,则睾丸、附睾、输精管、精囊均可表现为正常。此时,在盆腔内可同时出现男性和女性的内生殖器(除外卵巢)^[18]。当睾酮低下或雄激素受体出现障碍,中肾管就会出现发育不全或异常,即附睾、输精管、精囊发育不全,临床上可见附睾形态异常、附睾睾丸分离、输精管细小或缺失等情况。

6. 大脑性别异常 与胚胎时期第8~15周外生殖器发育主要依赖双氢睾酮不同,大脑性别的形成主要依赖睾酮,胚胎睾丸在孕16~18周、生后6个月内小青春期及青春发育期形成的睾酮分泌高峰对大脑性别形成至关重要^[16]。临床上常可见46,XX肾上腺皮质增生症(congenital adrenal hyperplasia, CAH),尤其是失盐型患儿男性化行为表现明显,成年后非异性恋比例较正常人群明显增多^[3];性角色行为量表显示男性表现得明显高于正常女孩对照组(结果待发表),而雄激素受体功能障碍患儿常可表现为一些女性化行为,尤其是46,XY完全性雄激素不敏感综合征,即使体内有很高的睾酮水平,由于雄激素受体没有功能,患儿可表现为完全女性化行为。由于外生殖器的发育与大脑性别形成不在同一时间^[16],因此,临床上可出现二者不一致的情况,如男性同性恋、双性恋或要求变性。因此,在DSD进行性别分配时,要充分考虑胚胎时期及生后小青春期(0~6个月)高睾酮水平对大脑性别的影响,尽管大脑性别的形成还有很多环节有待进一步研究阐明。

7. 睾酮的分泌不足 睾酮为间质细胞分泌,其有赖于上游垂体分泌的黄体生成素(LH)与其LH受体结合,当LH受体功能低下或缺如,就会出现低雄性化表现或完全女性化表现。临床上进行hCG激发试验,是因为hCG能与LH受体结合,刺激间质细胞分泌睾酮,从而判断间质细胞功能,当激发试验后睾酮水平能上升2~3倍以上,表示间质细胞功能良好,可以用hCG进行治疗以改善因低睾酮水平而出现的临床症状,也预示至青春发育期,如果下丘脑垂体功能正常,睾丸可随着下丘脑-垂体-睾丸轴的全面启动,低睾酮状况可以得到改善或明显改善。尽管低睾酮水平可造成外生殖器女性化表现,但近20余年来这类46,XY患儿越来越多将性别分配为男性^[19]。

8. 睾酮或双氢睾酮合成不足 从肝脏合成胆固醇到最后形成睾酮及双氢睾酮,中间需要多个酶的催化。当各种原因导致这些酶功能低下或丧失时,将无法产生足量的睾酮和双氢睾酮,从而导致低雄性化表现。如17 β 氢类固醇脱氢酶3缺乏,可引起雄烯二酮无法转化成睾酮,但临床上更多见的是5 α -还原酶缺乏(目前通过睾酮、双氢睾酮水平测定及基因学检查较易诊断)。该疾病可导致睾酮较少或无法转换成双氢睾酮,当患儿病情较重时,出生后常因外生殖器呈几乎完全女性化外观,幼年多按女孩抚养,至青春发育期,因睾酮水平可达幼年期百倍之高,此时双氢睾酮已不再那么重要,因为单纯睾酮的作用已足够强大使之男性化^[17];约有60%的患儿成年后会要求变性^[20]。目前,临床上对这类患儿进行性别分配时越来越多定为男性^[19]。因此对这类患儿要谨慎进行女性化手术,或者不做外阴整形术,待成年后(通常18岁)患儿自主决定性别后再行外生殖器整形术。

9. 雄激素受体功能异常 当雄激素受体出现功能障碍,即使有足量的睾酮或双氢睾酮也可能出现低雄性化甚至完全女性化。临床上部分性雄激素不敏感综合征(partial androgen insensitive syndrome, PAIS)较常见,病情轻重不一,可表现为单纯隐睾或轻度尿道下裂,甚至严重尿道下裂伴阴囊分裂等,这类患儿当阴茎海绵体发育不良需要睾酮或双氢睾酮治疗时,易出现雄激素抵抗,即不论是全身用药还是局部外涂药,疗效均不理想,此外,这类患儿行尿道下裂矫治术后,更易出现并发症,青春期后也容易出现乳房发育的情况^[21]。完全性雄激素不敏感综合征(complete androgen insensitive syndrome, CAIS)因雄激素通路完全受阻,临床表现为完全女性,因睾丸支持细胞功能良好而分泌足量的AMH,盆腔内Müllerian氏管已退化,即不存在子宫、输卵管及上2/3阴道,患儿成年后对女性性别完全认同,存在正常对男性的性取向,部分因阴道过短、性生活困难而需要妇科医生重建阴道。

二、临床较为意外情况的处理

1. 新生儿外生殖器模糊 产科发现新生儿外生殖器异常,首先要请小儿(泌尿)外科医师会诊。遇到这类患儿,不要轻易诊断尿道下裂,尤其是阴囊阴唇皱褶中无法触及性腺的病例,因为有50%以上可能是肾上腺皮质增生症(CAH),其失盐型病例因可能在生后数天或数周内出现肾上腺危象(电解质紊乱,以低钠高钾血症为主)而危及生命,需要行急诊评估而不能等待染色体检查结果(因需要细胞培养,通常要21d或以

上)。可以先做 *SRY* 基因检测,内分泌生化检查包括 17 羟孕酮、血电解质、血糖、睾酮、雄烯二酮、肾素、AMH 等。可以请内分泌科医师一同会诊。若排除 CAH,除染色体检查,其他评估都可以等到新生儿期后进行,避免在新生儿时期因需要较多项目评估而抽取较多血液标本^[17]。

2. 女孩腹股沟疝修补术时疝囊内发现睾丸样性腺 腹股沟斜疝修补术是常见的门诊小手术,男孩多见,女孩因为易出现卵巢嵌顿,手术往往较男孩更急迫。现已有不少医院开展腹腔镜疝修补术,术中发现疝囊内为睾丸样性腺时,因事先没有预料到(尤其是基层医院的医生),往往不知所措,对此,笔者有如下建议^[17]: ①当疝囊打开后发现并非卵巢或不肯定是卵巢或睾丸时,充分暴露性腺,观察有无输卵管、附睾、输精管等结构,如系腹腔镜手术,可以再观察有无子宫、输卵管及对侧情况;②多角度光线明亮(不要把手术无影灯移开)下用相机或手机拍照,腹腔镜手术可录像,或直接用手机对着屏幕录像;③在性腺的两端(哑铃型、细长型)、或表层和核心(卵圆形),分别切取绿豆大小性腺实质送病理检查;④将性腺回纳入腹腔,关闭鞘状突或腹膜;⑤术后行染色体、性激素检查(睾酮是否明显升高)。如果术中未见子宫输卵管、未见附睾及输精管,染色体为 46,XY,送检组织病检结果为曲细精管,则基本可以确诊为 CAIS,可以进一步行基因检测,如果发现雄激素受体基因的外显子出现致病突变,可以确诊。这类患儿往往表现为双侧斜疝;⑥告知家长这类患儿没有生育能力,可以到青春发育期后再手术切除性腺,虽然是睾丸,但分泌的睾酮在体内芳香酶的作用下可以转化为雌激素,在没有外界雌激素的补充下,也能使乳房发育。此外,对骨骼发育及防止骨质疏松也有重要作用。青春发育期之后因睾丸易恶变,故需要切除。在此之前,需要每年行超声检查,若性腺快速增大,需要及时切除以防恶变;⑦若病检结果非完全睾丸组织(曲细精管)或染色体非 46,XY,则建议转送大型儿童医院进行 DSD 的多学科评估。

3. 男孩行腹股沟疝修补术时发现输卵管、子宫样物 目前临床上腹股沟疝越来越多地采用腹腔镜技术进行疝修补,本文前半部分有关副中肾管(Müllerian duct)退化不全已进行发病机理相关阐述,因并非外生殖器外观异常,术前较难进行 DSD 评估,一旦手术中遇到,最大可能是 PMDS。因此建议:①拍照及录像。在明确子宫或输卵管结构的同时,还要仔细查看是否存在输精管,是双侧缺如还是单侧缺如,是否同时合并同侧肾缺如^[22,23];②同时行性腺活检^[17]。基于这类病人目前通过后续的 AMH 和 AMH 受体基因检测多能得到确诊,这个建议仅作为参考;③先不切除任何组织,待后续 DSD 的多学科讨论明确诊断后再行子宫、输卵管切除。可以保留阴道,尤其当手术无法确定是否会损伤输精管时^[17]。

4. 隐睾手术时发现输卵管、子宫,或对侧睾丸,或性腺形态异常 隐睾手术时发现子宫、输卵管后的处理如上所述。但有时发现对侧睾丸也在隐睾这侧的内环口附近(常诊断为睾丸横过异位),其睾丸引带很长很细,2个睾丸相连中间部分有增厚组织,尤其在小婴儿,多半是子宫。对不可触及隐睾腹腔镜探查可发现性腺细长或形态异常(不同于正常睾丸,或表面有囊泡状结构)。对于这类病人的处理建议是:①拍照及录像;②暂不切除任何组织,暂不行睾丸下降,待后续 DSD 评估(主要是内分泌及基因检测)后,再行睾丸下降固定术。术中可以切除子宫及输卵管组织,但要特别仔细、钝性分离,以防损伤输精管。很多情况下二侧睾丸只能从一侧下降至阴囊固定;③对形态异常性腺先不行下降固定术,做性腺组织活检,如明确是条索状发育不良性腺,需要手术切除。如明确是睾丸,则再次手术予下降固定。可以术中送冰冻切片,但因为有部分性腺组织通过单纯冰冻切片无法明确诊断,需要石蜡切片或更进一步的免疫组化检测才能确诊。

5. 双侧不可触及隐睾经腹腔镜探查未发现睾丸 这类患儿外生殖器多半完全男性化,但术中盆腔及腹腔既未见睾丸组织,也未见子宫输卵管组织。根据现已知的性别分化发育理论,在胚胎早期一定存在功能良好的睾丸组织并分泌足量的 AMH 使副中肾管完全退化,但什么原因导致胚胎中后期睾丸萎缩消失,目前还未明了,可能存在睾丸下降过程中出现扭转情况。对于这类病人的建议是:①原则上术前需行染色体检查,LH、FSH、睾酮、双氢睾酮、抑制素 B 及 AMH 等激素检测、hCG 激发试验,若睾酮、双氢睾酮、抑制素 B 及 AMH 均明显低下或测不出,hCG 激发试验后睾酮也没有上升,预示双睾丸均已萎缩,无需再行腹腔镜探查^[24]。②若术前未行上述检查,术中需先仔细探查盆腔,观察有无子宫、输卵管及卵巢。如有多半是 CAH,如没有可以增加一个 Trocar 探查至双肾下级,甚至更高的位置。③术后再行染色体检查,LH、FSH、睾酮、双氢睾酮、抑制素 B 及 AMH 等激素检测以及 hCG 激发试验,以明确诊断,以免漏诊,因为发育不良性腺有恶性肿瘤高发风险^[3]。

6. 尿道下裂修复术中发现前列腺囊 一般阴囊分裂、会阴型尿道下裂都会于术前行 DSD 评估,但阴茎根部或阴囊型尿道下裂一般不评估,通常也不会行术前常规尿道造影或膀胱镜检查,最多行染色体或 SRY 基因检测,但这类病人尿道下裂修复术中常在插入导尿管时发现存在前列腺囊(或称阴道残基),此时只要尿管能顺利插入膀胱,就不处理阴道残基而直接行尿道下裂修复术。但有少数病人术前没有症状,术后却出现反复发作的附睾炎、脓尿、尿淋漓等症状,这是因为当前列腺囊较大,开口又较小时,尿道下裂修复后可出现排尿时尿道压力增大,尿液反流和储留,引起感染及逆行输精管-附睾感染^[25];目前的建议是:①囊肿较大时,感染不易控制,可行囊肿切除^[25];但因损伤双侧输精管,可引起不育,需要家长充分理解。这些患儿成年后可以通过第二代试管婴儿技术抽取附睾及睾丸内的精子来获得生育。②囊肿不大但开口通畅,只是反复引起单侧附睾炎,可行单侧输精管结扎控制逆行反流感染^[26],以免反复炎症导致输精管及附睾管腔闭锁。

由于 46,XY DSD 病因多样,且尚有半数以上无法确诊,多个疾病的发病率较低,文献报道的处理方式各有不同,因此,有较高循证等级支持的文献还极少,临床规范处理仍有待设计良好的多中心前瞻性研究来得出结论。

参考文献

- 1 Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex[J]. Pediatrics, 2006, 118(2): e488-500. DOI: 10.1542/peds.2006-0738.
- 2 唐达星,傅君芬. 性别发育异常的新认识及外科选择[J]. 中华小儿外科杂志, 2017, 37(7): 481-484. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2016.07.001.
Tang DX, Fu JF. New concepts and surgical options of disorders of sex development[J]. Chinese Journal of Pediatric Surgery, 2017, 37(7): 481-484. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2016.07.001.
- 3 Lee PA, Nordenstrom A, Houk CP, et al. Global Disorders of Sex Development Update since 2006: Perceptions, Approach and Care [J]. Horm Res Paediatr, 2016, 85(3): 158-180. DOI: 10.1159/000442975.
- 4 Fisher AD, Ristori J, Fanni E, et al. Gender identity, gender assignment and reassignment in individuals with disorders of sex development: a major of dilemma [J]. J Endocrinol Invest, 2016, 39(11): 1207-1224. DOI: 10.1007/s40618-016-0482-0.
- 5 Cools M, Nordenstrom A, Robeva R, et al. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a Consensus Statement [J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(7): 415-429. DOI: 10.1038/s41574-018-0010-8.
- 6 Ahmed SF, Achermann JC, Arlt W, et al. Society for Endocrinology UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development (Revised 2015) [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2016, 84(5): 771-788. DOI: 10.1111/cen.12857.
- 7 Audi L, Ahmed SF, Krone N, et al. Genetics in Endocrinology: Approaches to molecular genetic diagnosis in the management of differences/disorders of sex development (DSD): Position Paper of EU COST Action BM 1303 "DSDnet" [J]. Eur J Endocrinol, 2018, 179(4): 197-206. DOI: 10.1530/EJE-18-0256.
- 8 Sax L. How common is intersex? a response to Anne Fausto-Sterling [J]. J Sex Res, 2002, 39(3): 174-178. DOI: 10.1080/00224490209552139.
- 9 Nordenvall AS, Frisen L, Nordenstrom A, et al. Population based nationwide study of hypospadias in Sweden, 1973 to 2009: incidence and risk factors [J]. J Urol, 2014, 191(3): 783-789. DOI: 10.1016/j.juro.2013.09.058.
- 10 Rocha VB, Guerra-Junior G, Marques-de-Faria AP, et al. Complete gonadal dysgenesis in clinical practice: the 46,XY karyotype accounts for more than one third of cases [J]. Fertil Steril, 2011, 96(6): 1431-1434. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.009.
- 11 King TF, Conway GS. Swyer syndrome [J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2014, 21(6): 504-510. DOI: 10.1097/MED.000000000000113.
- 12 Vander Zwan YG, Biermann K, Wolffenbuttel KP, et al. Gonadal maldevelopment as risk factor for germ cell cancer: towards a clinical decision model [J]. Eur Urol, 2015, 67(4): 692-701. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.07.011.
- 13 Sharpe RM. Pathways of endocrine disruption during male sexual differentiation and masculinization [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2006, 20(1): 91-110. DOI: 10.1016/j.beem.2005.09.005.
- 14 王小林, 张文, 周学锋. 儿童真两性畸形的诊断与外科处理探讨 [J]. 临床小儿外科杂志, 2008, 7(4): 41-42. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2008.04.014.

- Wang XL, Zhang W, Zhou XF. Diagnosis and surgery of true hermaphroditism in children[J]. J Clin Ped Sur, 2008, 7(4):41-42. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2008.04.014.
- 15 Nistal M, Paniagua R, Gonzalez-Peramato P, et al. Perspectives in Pediatric Pathology, Chapter 7. Ovotesticular DSD (True Hermaphroditism)[J]. Pediatr Dev Pathol, 2015, 18(5):345-352. DOI:10.2350/14-04-1466-PB.1.
- 16 Hrabovszky Z, Hutson JM. Androgen imprinting of the brain in animal models and humans with intersex disorders: review and recommendations[J]. J Urol, 2002, 168(5):2142-2148. DOI:10.1097/01.ju.0000034424.55595.33.
- 17 Kearsey I, Hutson JM. Disorders of sex development (DSD): not only babies with ambiguous genitalia. A practical guide for surgeons[J]. Pediatr Surg Int, 2017, 33(3):355-361. DOI:10.1007/s00383-016-4036-5.
- 18 沈剑, 毕允力. 腹腔镜结合膀胱镜手术治疗苗勒管永存综合征[J]. 临床小儿外科杂志, 2013, 12(2):107-109. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2013.02.009.
- Shen J, Bi YL. Laparoscopic and cystoscopic managements of persistent müllerian duct[J]. J Clin Ped Sur, 2013, 12(2):107-109. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2013.02.009.
- 19 Kolesinska Z, Ahmed SF, Niedziela M, et al. Changes over time in sex assignment for disorders of sex development[J]. Pediatrics, 2014, 134(3):e710-715. DOI: 10.1542/peds.2014-1088.
- 20 Brown J, Warne G. Practical management of the intersex infant[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2005, 18(1):3-23.
- 21 Lucas-Herald A, Bertelloni S, Juul A, et al. The long-term outcome of boys with partial androgen insensitivity syndrome and a mutation in the androgen receptor gene[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(11):3959-3967. DOI:10.1210/jc.2016-1372.
- 22 Sung V, Hutson JM. A novel way to diagnose cystic fibrosis in the neonate with a bowel obstruction and possible meconium ileus[J]. J Paediatr Child Health, 2003, 39(9):720.
- 23 Rotman A, Hutson J. Congenital unilateral absence of the vas deferens[J]. ANZ J Surg, 2010, 80(3):197-198. DOI:10.1111/j.1445-2197.2010.05232.x.
- 24 Kolon TF, Herndon CD, Baker LA, et al. Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA guideline[J]. J Urol, 2014, 192(2):337-345. DOI: 10.1016/j.juro.2014.05.005.
- 25 Hester AG, Kogan SJ. The prostatic utricle: An under-recognized condition resulting in significant morbidity in boys with both hypospadias and normal external genitalia[J]. J Pediatr Urol, 2017, 13(5):492 e1-492 e5. DOI: 10.1016/j.jpuro.2017.01.019.
- 26 Lee YS, Kim SW, Han SW. Different managements for prepubertal epididymitis based on a preexisting genitourinary anomaly diagnosis[J]. PLoS One, 2018, 13(4):e0194761. DOI:10.1371/journal.pone.0194761.

(收稿日期:2018-11-26)

本文引用格式:唐达星. 46,XY 性别发育基本过程相关异常的发生及处理建议[J]. 临床小儿外科杂志, 2019, 18(3):161-166. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.03.001.

Citing this article as: Tang DX. The occurrence of initial process of 46,XY sex abnormal development and the corresponding management suggestions[J]. J Clin Ped Sur, 2019, 18(3):161-166. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.03.001.

本刊对表格版式的要求

本刊对表格的版式要求如下:

- (1) 在文中的位置: 表格需紧接相关一段文字, 不串文, 不腰截文字, 不宜出现在讨论段中。
- (2) 表序和表题: 需有中英文表题, 表题在表格上方居中排, 不用标点, 停顿处转行, 转行的文字左右居中。表题不得与表分排在两页上。
- (3) 表头: 纵标目在每栏上方居中排。标目词若需转行, 同一表内各栏直转或横转必须一致。
- (4) 表格转行: ①直表转栏排: 凡表内谓语项目较少、主语项目较多而致全表横短竖长时, 为了节省版面和美观, 可将表转成左右两栏来排。两栏之间用双正线隔开(双线之间距为 1 mm), 转栏后重复排表头。②横表分段排: 凡表内主语项目较少、谓语项目较多而致全表横长竖短时, 可将表转成上下两段来排。两段之间用双正线隔开, 下方的一段重复排主语纵、横标目。