

·专家笔谈·

46,XY 性别发育异常的性腺处理

杨屹 殷晓鸣

【摘要】 性分化异常是指先天性染色体、性腺和表型性别的发育异常或不匹配。根据芝加哥会议分型,46,XY DSD 是病因最复杂的一类性分化异常。目前46,XY DSD 患者的性腺处理仍存在一定争议。本文通过文献复习结合笔者临床经验,从性腺活检及探查、性腺恶变风险、性腺随访策略、性腺切除时机及指征等方面讨论46,XY DSD 的性腺处理。

【关键词】 性腺发育不全,46,XY/胚胎;性别特征

【中图分类号】 R726.9 R691.1

Gonadal management in 46,XY disorders of sexual development. Yang Yi, Yin Xiaoming. Department of Pediatric Urology, Shengjing Hospital, Affiliated to China Medical University, Shenyang 110004, China. Corresponding Author: Yang Yi, Email: yangy2@sj-hospital.org

【Abstract】 Disorders of sex development (DSD) are a generic definition including any problem noted at birth where the genitalia are atypical in relation to chromosomes or gonads. According to the DSD classification of Chicago Conference, 46,XY DSD is the most complex disorder of sexual development. Until now, optimal protocol has remained controversial in the gonad management of 46,XY DSD. Based upon a literature review and personal clinical experiences, gonadal management in 46,XY DSD was addressed from the aspects of gonadal biopsy and exploration, gonadal malignancy risks, follow-up strategies, timing and indication of gonadectomy.

【Key words】 Gonadal Dysgenesis, 46,XY/Embryo; Gender Identity

性别发育异常/差异(disorders/differences of sex development, DSD)是指先天性染色体、性腺和表型性别的发育异常或不匹配^[1]。2006年芝加哥会议将性分化异常分为3类:性染色体DSD、46,XX DSD(男性化女性)及46,XY DSD(男性化不足的男性)^[1]。其中46,XY DSD包括性腺(睾丸)发育异常、雄激素合成及作用异常、重度尿道下裂和泄殖腔外翻。目前针对46,XY DSD患儿的性腺处理仍存在一定争议,内容包括46,XY DSD患儿何时需要接受性腺活检探查性腺恶变风险、如何随访检测性腺恶变情况、性腺切除的指征及时机等。出于保护患儿生殖功能的考虑,46,XY DSD患儿性腺处理方案的选择也存在诸多的影响因素。本文将在复习相关文献的基础上,结合笔者临床经验从以下几个方面阐述46,XY DSD的性腺处理。

一、性腺活检及探查

DSD患儿病因诊断对于治疗策略的选择非常重要。46,XX DSD通常可以精确诊断出病因,但46,XY DSD仅有50%左右能诊断出明确病因^[2]。具有确定意义的体格检查是发现一侧或双侧性腺,可有效排除男性化的女性患儿。少见的情况为卵睾下降至腹股沟区,如果性腺两极结构不对称,则高度怀疑为卵睾组织,可通过超声检查进一步确诊。如果在体表均不可触及双侧睾丸,则可通过促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)是否显著升高来判断睾丸存在与否;也可通过人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)刺激实验来确定是否存在功能健全的睾丸组织^[2]。除无睾症外,HCG刺激实验也可诊断5 α -还原酶缺乏(HCG刺激之后睾酮/双氢睾酮升高),还可鉴别雄激素合成障碍(对HCG刺激后无睾酮升高)和雄激素受体不敏感(HCG刺激后睾酮升高),但确诊仍需通过基因检测,也可通过血清苗勒氏管抑制物质和抑制素B来确定睾丸是否存在^[2,3]。此外,还可采用聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)法对静脉血进行DNA检测,以精确诊断DSD患儿的基因异常(尤其是雄激素受体以及酶的异常)。如果通

DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.03.002

基金项目:国家自然科学基金面上项目(编号:81571514)

作者单位:中国医科大学附属盛京医院小儿泌尿外科(辽宁省沈阳市,110004)

通讯作者:杨屹, Email: yangy2@sj-hospital.org

过以上检查结果仍不能确诊,则可行腹腔镜探查、腹腔镜探查及性腺活检进一步诊断,其中活检需要沿性腺长轴纵向深部取材。混合性腺发育不全的条纹性腺可依据冰冻结果诊断,其他诊断则需依据石蜡切片结果。只有获得最终病理结果及性别认定后,才能进行性腺或生殖器官的切除。

二、46,XY DSD 性腺恶变风险

生殖细胞肿瘤(germ cell tumors, GCTs)癌前病变包括原位生殖细胞肿瘤(germ cell neoplasia in situ, GCNIS)、小管内生殖细胞肿瘤(intratubular germ cell neoplasia, ITGCN)和性腺母细胞瘤(gonadoblastoma, GB)。原位癌(carcinoma-in-situ, CIS)仅发生于分化很好且包含曲细精管的睾丸组织。对于各种男性化不足综合征患儿,由于其性腺分化良好,因此仅有可能发生 CIS 而不发生 GB。GB 主要见于未分化的性腺组织及原始性腺索,几乎都发生在含有 Y 染色体物质的发育不良性腺,可在出生时存在,也可在生后一段时间内出现,其中 50% 左右将发展为恶性肿瘤。对于 GB,如果出现部分睾丸分化也可发生 CIS。GB 包含生殖细胞、基质以及未成熟支持细胞,可有钙化。单纯 GB 并非恶性肿瘤,不发生转移,但可以转为恶性生殖细胞瘤或精原细胞瘤;若 GB 侵及性腺基质,女性可出现无性细胞瘤,男性可出现精原细胞瘤。

GCT 肿瘤风险分层(表 1):GCT 风险等级是由预防性切除的性腺或活检获得的 GCNIS/GB 结果推测得来的,但并不清楚 GCNIS/GB 转化为恶性肿瘤的机率。46,XY DSD 中 GCT 风险分层如下:①完全性腺不发育和部分性腺发育不全:46,XY 完全性腺不

发育性腺肿瘤发生率为 15%~50%,而 46,XY 部分性腺发育不全性腺肿瘤发生率为 16%~30%^[4-7]。Deny-drash 综合征和 Frasier 综合征表现为性腺发育不全和肾脏病变,这两种综合征的发生是由于 Wilms' 肿瘤抑制基因(Wilms' tumor suppressor gene, *WT1*)发生突变而引起,其中合并 *WT1* 基因突变的 46,XY 性腺发育不全患儿性腺肿瘤发生率可达 40%~60%^[8,9]。部分和完全性腺发育不全最易发生的性腺肿瘤为 GB^[8]。尽管肿瘤常在青春期后发生,但是有些性腺发育不全患儿在婴儿期就可出现性腺肿瘤^[5,10-12]。②卵睾 DSD:在卵睾 DSD 中生殖细胞肿瘤发生取决于性腺分化程度及是否存在 Y 染色体物质^[13]。然而 46,XY 卵睾性腺恶变风险率较低,为 2%~10%^[5,8,13]。③睾酮合成障碍性腺恶变率低(<5%)^[4]。性别发育异常共识中报道 17 β -HSD3 (17 β -hydroxysteroid dehydrogenase) 缺乏肿瘤发生率高达 28%,但是该数据仅基于 7 例 17 β -HSD3 缺乏的患儿,且其中有 2 例出现了睾丸肿瘤^[1]。④原来认为完全雄激素受体不敏感的恶变率为 9%~22%,最近报道的结果为 0.8%~2%,仅仅比隐睾略高^[14,15]。最常见的肿瘤为精原细胞瘤、性腺母细胞瘤,小管内生殖细胞瘤和支持细胞瘤。⑤部分雄激素受体不敏感比完全雄激素受体不敏感者性腺肿瘤的发生率高,达 15%,隐睾未治疗者患 GCT 风险高达 50%,而部分雄激素受体不敏感阴囊内睾丸者患肿瘤风险尚不清楚,但还有发生乳腺癌的风险^[16]。

三、随访检测性腺恶变

腹腔性腺需要移出腹腔,放到腹股沟(最好是阴囊)内,以便监测恶变。如不能移出腹腔,则需切

表 1 DSD 患儿 GCT 风险的总体发生率和治疗建议

Table 1 Overall occurrence rate of GCT and treatment recommendations in DSD children

| 风险等级 | 病情 | 风险发生率(%) | 治疗建议 | 研究文献数 | 患儿例数 |
|------|---|----------|---------------------------------|-------|------|
| 高风险 | GD ^a , (Y+) ^b , 腹腔内性腺 | 15~35 | 性腺切除 ^c | 12 | >350 |
| | Frasier 综合征 | 60 | 性腺切除 ^c | 1 | 15 |
| | Denys-Drash 综合征(Y+) ^b | 40 | 性腺切除 ^c | 1 | 5 |
| | PAIS(非阴囊性腺) | 50 | 性腺切除 ^c | 3 | 80 |
| 中等风险 | 17 β HSD3 缺乏 | 15~28? | 密切随访/活检? | 2 | 7 |
| 低风险 | CAIS(阴囊内性腺) | 0.8~2 | 活检 ^d 和??? | 3 | 120 |
| | 卵睾 DSD | 2.6~3 | 切除睾丸组织? | 3 | 426 |
| 未知 | 5 α -还原酶缺乏 | ? | 未解决 | 1 | 3 |
| | 间质细胞发育不良 | ? | 未解决 | 1 | 2 |
| | GD(Y+) ^b , 阴囊内 | ? | 活检 ^d , 如果有 CIS:放疗(?) | 0 | 0 |
| | PAIS, 阴囊内性腺 | ? | 活检 ^d , 如果有 CIS:放疗(?) | 0 | 0 |

注 ^aGD:性腺发育不全(包括 46XY, 45X/46XY, 混合、部分、完全性腺发育不全)。^bGBY 区阳性,包括 *TSPY* 基因。^c在诊断时。^d在青春期,需要检查 30 个曲细精管,诊断依赖于 OCT3/4 免疫组化染色。^{*}PAIS:部分雄激素不敏感综合征;CAIS:完全雄激素不敏感综合征;CIS:原位癌

除性腺。目前尚无可信且特异度较高的方法检测存在恶变风险的性腺发生恶变^[15]。建议 DSD 阴囊内睾丸自青春期开始后每月进行自检^[14]。位于阴囊内或腹股沟的性腺可通过超声检查,建议从青春后期开始每年超声随访性腺状况。尽管不能通过超声诊断原位癌,但可检测到睾丸实质回声不规则及微结石的存在(但二者对于 CIS 并无特异诊断价值)^[17,18]。性腺活检结果虽然特异度较高,但较容易遗漏性腺肿瘤。

除了影像学检查及性腺活检,还有一些肿瘤标志物可提示性腺恶变。目前临床应用的肿瘤标志物除 HCG 和甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)外,还包括八聚物-结合转录因子 OCT3/4(octamer-binding transcription factor OCT3/4)、Y 染色体上的睾丸特异蛋白 TSPY(testis-specific protein on Y)和 WT-1。OCT3/4 为核转录因子,在人类胚胎和干细胞中表达,是 CIS、GB、GCT 的病理标志物,成熟细胞中无 OCT3/4 表达。由于 OCT3/4 还可作为胚胎标志物,因此可在孕晚期及生后早期检测到,DSD 患儿 6 个月后外观正常的生殖细胞也可表达 OCT3/4,为成熟延迟的表现^[19,20]。为区分成熟延迟和癌前病变,可检测干细胞因子(stem cell factor SCF)和 c-KIT 配体(c-KIT ligand KITLG),后者为早期生殖细胞恶变的一个特异性标志物,仅在性腺 ITGCN 或 GB 中可检测到。DSD 患儿发生 GB 与 Y 染色体 GBY 区的存在(gonadoblastoma region on Y chromosome)高度相关,TSPY 的激活和表达可导致 CIS/GB 的发生^[16]。

四、性腺切除指征及时机

性别选择后,需要切除与选择性别不一致的性腺。此外,需要切除存在 Y 染色体物质的条纹性腺(46,XY 完全性腺发育不全、混合性腺发育不全),以防止恶变的发生。按女性抚养的雄激素合成障碍患儿必须在青春期前切除睾丸,以防止发生男性化^[21]。对于完全雄激素不敏感的患儿,由于睾丸可产生雌二醇,而雌二醇可导致女性化表型的转变,可保留睾丸在原位直至青春期结束以利于骨骼及乳腺的发育^[22]。如果是部分雄激素不敏感,青春时期可发生男性化,因此一经诊断即可行性腺切除。如果是卵睾,切除与选择性别不一致的性腺部分需要根据术中冰冻结果确认后,再行完全切除,术后可以通过 HCG/人绝经期促性腺激素(human menopausal gonadotropin, HMG)刺激实验来确定睾丸或卵巢组织是否切除完全。对于睾丸和卵巢分界不清者,建议切除整个性腺。位于阴囊的发育不良睾

丸有恶变的风险,因此建议在青春期时行睾丸活检,如果存在原位癌或小管内生殖细胞瘤,建议保留睾丸并行低剂量放疗。

关于睾丸切除的时间(青春期前还是青春后期)仍存在争议,很大程度上取决于预期的恶变风险。由于肿瘤多发生在青春后期,一些人主张延迟手术,但前提是可以安全监测性腺状况。对于合并的腹股沟疝或存在性腺相关心理问题的患儿则更多主张青春期前接受手术。此外,青春期开始后可能会出现与最初选择性别不一致的男性化或女性化者,为避免此类现象发生,青春期前切除性腺可能是更好的选择。对于完全性腺发育不全或部分性腺发育不全者,如果腹腔内性腺不能下降至易于监测的部位时需行切除^[14,16]。完全雄激素受体不敏感恶变风险低,青春后期延迟切除性腺已经被广泛接受,但有一些成年女性不同意切除性腺,则需要将腹腔性腺放置在一个更表浅的位置^[23]。睾酮合成障碍性腺恶变率较低(1%~15%),但对于 46,XY DSD 睾酮合成障碍完全女性外生殖器且选择女性性别者,仍建议儿童期切除睾丸以防止恶变。对于任何未成年人性腺切除手术,除非有健康风险(如发育不良性腺的恶变风险),或通过治疗也不可能恢复生育功能的情况,其他情况的处理应该慎重。

对于性腺切除的决定应该做到个体化,并充分考虑社会心理因素。目前已有报道的程序化风险因素(包括年龄、性腺位置、TSPY 阳性检测结果、外生殖器表型)还未能被广泛接受用于临床决策。随着越来越多与 DSD 病因相关的基因被识别,可能会逐步衍生出恶性 GCT 筛查和预防的特异性基因诊断方法。预防性性腺切除的利弊分析需要综合考虑可供选择的筛查手段及其成功率,同时能够基本确定对应的早期治疗策略。对于保留性腺的 DSD 患儿,影像学监测腹腔内性腺 GCT 的结果是不可靠的,可在活检时将性腺放置在腹腔镜 Trocar 部位或腹股沟,以便检查。

五、出于生殖能力考虑的性腺处理方案选择

以前我们认为,几乎所有的 46,XY DSD 患儿都没有生育功能,但有学者研究发现卵睾 DSD、Denys-Drash 综合征等 DSD 患儿的性腺中存在生殖细胞^[24];所以 46,XY DSD 患儿性腺处理也应尽可能保留患儿生育功能。不同类型 DSD 患儿性腺处理方案选择如下:①46,XY 完全(单纯)性腺发育不全(Swyer 综合征):此类患儿没有生育功能,因双侧性腺恶变风险高,需要切除双侧条纹性腺;如按女性

抚养,可通过赠卵完成生育。②46,XY 混合性腺发育不全:不论选择男性还是女性,此类患儿通常不育。如果选择男性性别,可行睾丸下降固定术,需在严密监测性腺肿瘤发生(定期体检及超声检查)及预防性性腺切除加雄激素替代两种方案间进行选择。③46,XY 卵睾 DSD:卵睾的卵巢组织发育更正常,而睾丸组织常发育不良,少有正常的生殖细胞。如果内生殖器正常,按女性抚养有保留生育能力的可能^[25]。按男性抚养,通过取精和细胞内精子注射技术也曾有成功生育的先例。如果按女性抚养,所有睾丸和午非氏管结构都需要切除。对于卵睾则需切除睾丸部分,术后可以通过 HCG 刺激实验确定睾丸组织是否切除完全。对于睾丸和卵巢分界不清者,建议切除性腺。尽管可能需要接受激素替代治疗,但保留的卵巢组织在青春期可能有正常的卵巢功能。对于按女性抚养者也需要监测性腺发生肿瘤的风险。如选择男性性别,需切除所有卵巢和苗勒氏管结构,由于性腺恶变风险高且没有生育可能,需要考虑青春期内性腺切除并接受激素替代治疗;如果保留性腺,至少需要长期超声监测性腺恶变风险。对于阴囊内的发育不良性腺建议青春期活检,如果有睾丸 CIS,建议冷冻精子并行低剂量放疗。无论选择哪种性别,青春期需要根据残余性腺组织的功能确定是否需要行激素替代治疗。④17 β -羟类固醇氧化还原酶(3型)缺乏:目前为止,17 β -羟类固醇氧化还原酶对于男性性别认定的证据支持等级略低于5 α 还原酶,且17 β -HSD3有中等风险发生生殖细胞肿瘤,且至今无生育个案的报道。因此,在合适的情况下也可以选择女性性别,如一直按女性抚养,青春期前可选择切除睾丸,或者阻断青春期直至患儿自己有能力做出决定时为止。如保留睾丸则需监测恶变。⑤完全雄激素受体不敏感:大脑无雄激素化,患儿出现典型的女性性别认定、性行为及性取向。外生殖器不需接受整形手术,性腺切除后需接受激素替代治疗。⑥部分雄激素受体不敏感按女性抚养者的性别焦虑高于按男性抚养者(20% vs. 7%)^[26]。但大多数部分雄激素受体不敏感患儿的性别身份和性别认定一致^[27]。部分雄激素受体不敏感患儿对生殖器重建及性生活质量不满意的情况很常见。如果阴茎对睾酮的反应好可选择男性,如睾酮治疗无效则可选择女性。⑦5 α 还原酶缺乏:由于出生时为女性外生殖器外观,青春期前大多按女性抚养,青春期发生男性化后56%~63%患儿性别身份从女性转为男性,且

选择男性性别可能保留生育能力,因此通常建议选择男性性别。如保留睾丸,青春期通常不需激素替代治疗。⑧苗勒氏管永存综合征:患儿均为男性表型,性别认定为男性,需行睾丸固定术。苗勒氏管永存综合征患儿存在长期隐睾可导致生殖细胞成熟异常、曲细精管萎缩、间质纤维化和严重的间质细胞发育不良,生精细胞从精原细胞成熟为初级精母细胞的过程可能发生障碍;此外,还可能会出现附睾和输精管异常导致的梗阻性无精。苗勒氏管永存综合征患儿常需依赖辅助生殖技术(associated reproduction technique, ART)保留生育能力。

总之,对于46,XY DSD 患儿性腺处理的决定应该个体化,需综合考虑性腺恶变风险、生殖潜能以及性心理认定。由于46,XY DSD 患儿的睾丸存在一定功能,因此更多学者建议选择男性性别,而对性腺的处理通常应与所选性别一致。现在更多学者倡导患儿自己决定性别。目前建议性腺切除的指征包括:①(早期)生殖细胞瘤;②(预期)性腺分泌激素有反向作用;③患儿自检或影像监测性腺恶变的依从性差,且患儿要求切除性腺;④存在Y染色体物质的条纹性腺(包括完全性腺发育不全、混合性腺发育不全)。而睾丸切除的最佳时间(青春期前还是青春期后)仍存争议,主要取决于预期的恶变风险。

参考文献

- 1 Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al. Consensus statement on management of intersex disorders [J]. *Pediatrics*, 2006, 118(2):488-500. DOI:10.1542/peds.2006-0738.
- 2 Rink RC. Surgical management of disorders of sex development and cloacal and anorectal malformations [M]. *Campbell-Walsh Urology* (11th Edition), 2015, 31(10):3498-3520.
- 3 Bertelloni S, Russo G, Baroncelli GI. Human chorionic gonadotropin test: old uncertainties, new perspectives and value in 46,XY disorders of sex development [J]. *Sex Dev*, 2018, 12(1-3):41-49. DOI:10.1159/000481552.
- 4 Demirel F, Kara O, Tepe D, et al. Bone mineral density and vitamin D status in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia [J]. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2014, 44(1):109. DOI:10.3906/sag-1301-114.
- 5 Dumic M, Jukic S, Batinica S, et al. Bilateral gonadoblastoma in a 9-month-old infant with 46,XY gonadal dysgenesis [J]. *J Endocrinol Invest*, 1993, 16(4):291-293. DOI:10.1007/BF03348838.
- 6 Fallat ME, Donahoe PK. Intersex genetic anomalies with ma-

- lignat potential[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2006, 18(3):305-311. DOI:10.1097/01.mop.0000193316.60580.d7.
- 7 Michala L, Goswami D, Creighton SM, et al. Swyer syndrome: presentation and outcomes[J]. *BJOG*, 2008, 115(6):737-741. DOI:10.1111/j.1471-0528.2008.01703.x.
 - 8 Pleskacova J, Hersmus R, Oosterhuis JW, et al. Tumor risk in disorders of sex development[J]. *Sex Dev*, 2010, 4(4-5):259-269. DOI:10.1159/000314536.
 - 9 MacLaughlin DT, Donahoe PK. Sex determination and differentiation[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(4):367-378. DOI:10.1056/NEJMra022784.
 - 10 Patel PR, Pappas J, Arva NC, et al. Early presentation of bilateral gonadoblastomas in a Denys-Drash syndrome patient: a cautionary tale for prophylactic gonadectomy[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2013, 26(9-10):971-974. DOI:10.1515/jpem-2012-0409.
 - 11 Olsen MM, Caldamone AA, Jackson CL, et al. Gonadoblastoma in infancy: indications for early gonadectomy in 46XY gonadal dysgenesis[J]. *J Pediatr Surg*, 1988, 23(3):270-271.
 - 12 Wunsch L, Holterhus PM, Wessel L, et al. Patients with disorders of sex development at risk of gonadal tumour development: management based on laparoscopic biopsy and molecular diagnosis[J]. *BJU Int*, 2012, 110(11):E958-965. DOI:10.1111/j.1464-410X.2012.11181.x.
 - 13 Scully RE. Gonadoblastoma: a gonadal tumor related to the dysgerminoma (seminoma) and capable of sex-hormone production[J]. *Cancer*, 1953, 6(3):455-463.
 - 14 Cools M, Looijenga LH, Wolffebuttel KP, et al. Managing the risk of germ cell tumourigenesis in disorders of sex development patients[J]. *Endocr Dev*, 2014, 27(2):185-196. DOI:10.1159/000363642.
 - 15 Deans R, Creighton SM, Liao LM, et al. Timing of gonadectomy in adult women with complete androgen insensitivity syndrome: patient preferences and clinical evidence[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 76(6):894-898. DOI:10.1111/j.1365-2265.2012.04330.x.
 - 16 Cools M, Drop SL, Wolffebuttel KP, et al. Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions and moving frontiers[J]. *Endocr Rev*, 2006, 27(5):468-484. DOI:10.1210/er.2006-0005.
 - 17 Elzinga-Tinke JE, Sirre ME, Looijenga LH, et al. The predictive value of testicular ultrasound abnormalities for carcinoma in situ of the testis in men at risk for testicular cancer[J]. *Int J Androl*, 2010, 33(4):597-603. DOI:10.1111/j.1365-2605.2009.00997.x.
 - 18 Kim W, Rosen MA, Langer JE, et al. US MR imaging correlation in pathologic conditions of the scrotum[J]. *RadioGraphics*, 2007, 27(5):1239-1253. DOI:10.1148/rg.275.065172.
 - 19 Cools M, Stoop H, Kersemaekers AM, et al. Gonadoblastoma arising in undifferentiated gonadal tissue within dysgenetic gonads[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(6):2404-2413. DOI:10.1210/jc.2005-2554.
 - 20 Cools M, van Aerde K, Kersemaekers AM, et al. Morphological and immunohistochemical differences between gonadal maturation delay and early germ cell neoplasia in patients with undervirilization syndromes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(9):5295-5303. DOI:10.1210/jc.2005-0139.
 - 21 Gulfa C, Baldassarra S, Zangari A, et al. Androgen insensitivity syndrome[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(12):3873-3887. DOI:10.26355/eurrev_201806_15272.
 - 22 Carillo AA, Damian M, Berkovitz G. Disorders of sexual differentiation. In: Lifshitz F, editor. *Pediatric endocrinology* [M]. New York: Informa Healthcare, 2013:365-390.
 - 23 Döhnert U, Wunsch L, Hiort O. Gonadectomy in Complete Androgen Insensitivity Syndrome: Why and When? [J]. *Sex Dev*, 2017, 11(4):171-174. DOI:10.1159/000478082.
 - 24 Finlayson C, Fritsch MK, Johnson EK, et al. Presence of germ cells in disorders of sex development: implications for fertility potential and preservation[J]. *J Urol*, 2017, 197(3):937-943. DOI:10.1016/j.juro.2016.08.108.
 - 25 Schaeffer AJ, Diamond DA. Pediatric urinary incontinence: Classification, evaluation, and management [J]. *African Journal of Urology*, 2014, 20(1):1-13. DOI:10.1016/j.afju.2013.10.001.
 - 26 Meyer-Bahlburg HF. Gender monitoring and gender reassignment of children and adolescents with a somatic disorder of sex development[J]. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 2011, 20(4):639-649. DOI:10.1016/j.chc.2011.07.002.
 - 27 Mazur T. Gender dysphoria and gender change in androgen insensitivity or micropenis[J]. *Arch Sex Behav*, 2005, 34(4):411-421. DOI:10.1007/s10508-005-4341-x.
- (收稿日期:2018-11-27)

本文引用格式:杨屹,殷晓鸣. 46,XY 性别发育异常的性腺处理[J]. 临床小儿外科杂志, 2019, 18(3):167-171. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.03.002.

Citing this article as: Yang Y, Yin XM. Gonadal management in 46,XY disorders of sexual development[J]. *J Clin Ped Sur*, 2019, 18(3):167-171. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.03.002.