

## · 专题 · 先天性尿道下裂 ·

## 双胞胎尿道下裂与低出生体重的相关性分析



全文二维码

林德富 黄洋阅 孙宁 张潍平 宋宏程

国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院泌尿外科,北京 100045

通信作者:宋宏程,Email:songhch1975@126.com

**【摘要】 目的** 初步探讨双胞胎尿道下裂与低出生体重的关系。 **方法** 回顾性分析 2013 年 1 月至 2020 年 1 月首都医科大学附属北京儿童医院泌尿外科收治的 42 对双胞胎尿道下裂患儿临床资料,记录双胞胎出生体重。根据尿道开口位置,将尿道下裂分为 4 型:Ⅰ型为阴茎头和冠状沟型,Ⅱ型为阴茎体型,Ⅲ型为阴茎阴囊型,Ⅳ型为会阴型。应用全外显子测序技术和生物信息学分析技术检测所有双胞胎的全血标本,证实同卵双胞胎 23 对、异卵双胞胎 19 对。记录母孕期黄体酮应用情况、怀孕年龄、妊娠期高血压、吸烟史、饮酒史等资料。 **结果** 42 对双胞胎中共有尿道下裂 54 例,其中Ⅰ型 6 例,Ⅱ型 20 例,Ⅲ型 22 例,Ⅳ型 6 例。相对于异卵双胞胎而言,同卵双胞胎更易同时患尿道下裂( $OR = 6.500, 95\% CI: 1.217 \sim 35.124$ )。双胞胎尿道下裂与出生体重的相关性分析显示,低出生体重是尿道下裂的危险因素( $OR = 4.124, 95\% CI: 1.588 \sim 10.710, P = 0.004$ )。与正常出生体重儿相比,低出生体重儿患尿道下裂的风险是正常出生体重儿的 5.885 倍( $OR = 5.885, 95\% CI: 1.082 \sim 32.014, P = 0.040$ );极低出生体重儿患尿道下裂的风险是正常出生体重儿的 3.804 倍( $OR = 3.804, 95\% CI: 1.406 \sim 10.293, P = 0.009$ )。在只有其一患尿道下裂的 13 对同卵双生双胞胎中,患尿道下裂和未患尿道下裂者出生体重分别为( $1\ 805 \pm 437$ )g 和( $2\ 598 \pm 582$ )g,差异有统计学意义( $t = 3.929, P = 0.001$ );低出生体重( $OR = 25.955, 95\% CI: 2.069 \sim 325.556, P = 0.012$ )是发生尿道下裂的危险因素。双胞胎中只有其一患尿道下裂的 17 对异卵双生双胞胎中,患尿道下裂和未患尿道下裂者出生体重分别为( $2\ 077 \pm 677$ )g 和( $2\ 527 \pm 478$ )g,差异有统计学意义( $t = 2.242, P = 0.032$ );低出生体重( $OR = 3.929, 95\% CI: 1.041 \sim 13.837, P = 0.044$ )是发生尿道下裂的危险因素。孕期应用黄体酮不会增加双胞胎患尿道下裂的风险( $OR = 1.458, 95\% CI: 0.572 \sim 3.853, P = 0.416$ )。 **结论** 同卵和异卵双胞胎中出生体重较低者更易患尿道下裂。

**【关键词】** 尿道下裂/病因学; 双胞胎; 婴儿, 超低出生体重; 婴儿, 极低出生体重

**基金项目:** 中国国家重点研发计划(2016YFC1000807); 北京市医院管理局儿科学科协同发展中心儿科专项(XTYB201823)

DOI:10.3760/cma.j.cn.101785-202010025-002

### Correlation analysis of low birth weight and hypospadias in twins

Lin Defu, Huang Yangyue, Sun Ning, Zhang Weiping, Song Hongcheng

Department of Urology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China

Corresponding author: Song Hongcheng, Email: songhch1975@126.com

**【Abstract】 Objective** To explore the relationship between birth weight and the hypospadias in twins.

**Methods** Retrospective analysis was conducted for 42 pairs of twins with hypospadias from January 2013 to January 2020. The twins' birth weight were recorded. According to the location of urethral opening, hypospadias can be divided into 4 types: type I is glans penis and coronary groove hypospadias, type II is penile hypospadias, type III is scrotal hypospadias, and type IV is perineal hypospadias. The whole blood samples of all twins were examined by whole exon sequencing and bioinformatics analysis. The examination confirmed 23 pairs of monozygotic twins and 19 pairs of dizygotic twins. **Results** There were 54 cases of hypospadias in 42 pairs of twins, including 6 type I hypospadias, 20 type II hypospadias, 22 type III hypospadias and 6 type IV hypospadi-

as. Monozygotic twins were more likely to have hypospadias than dizygotic twins ( $OR = 6.5, 95\% CI: 1.217 \sim 35.124$ ). The correlation analysis of low birth weight and hypospadias in twins showed that low birth weight was a risk factor for hypospadias ( $OR = 4.124, 95\% CI: 1.588 \sim 10.710, P = 0.004$ ). The risk of hypospadias in low birth weight infants was 5.885 times higher than that of normal weight infants ( $OR = 5.885, 95\% CI: 1.082 \sim 32.014, P = 0.040$ ), while the risk of hypospadias in extremely low birth weight infant was 3.804 times higher ( $OR = 3.804, 95\% CI: 1.406 \sim 10.293, P = 0.009$ ). Among the 13 pairs of discordant monozygotic twins, the birth weights of those with and without hypospadias were ( $1\ 805 \pm 437$ ) g and ( $2\ 598 \pm 582$ ) g respectively, and the difference was statistically significant ( $t = 3.929, P = 0.001$ ). Low birth weight ( $OR = 25.955, 95\% CI: 2.069 \sim 325.556, P = 0.012$ ) was a risk factor for hypospadias in discordant monozygotic twins. For the 17 pairs of discordant dizygotic twins, the birth weights of those with and without hypospadias were ( $2\ 077 \pm 677$ ) g and ( $2\ 527 \pm 478$ ) g respectively with statistically significant difference ( $t = 2.242, P = 0.032$ ). Low birth weight ( $OR = 3.929, 95\% CI: 1.041 \sim 13.837, P = 0.044$ ) was a risk factor for hypospadias in discordant dizygotic twins. The use of progesterone during pregnancy did not increase the risk of hypospadias in twins ( $OR = 1.458, 95\% CI: 0.572 \sim 3.853, P = 0.416$ ). **Conclusion** The one with lower birth weight in monozygotic or dizygotic twins is more likely to develop hypospadias.

**【Key words】** Hypospadias/ET; Twins; Infant, Extremely Low Birth Weight; Infant, Very Low Birth Weight

**Fund program:** National Key R&D Program of China (2016YFC1000807); Pediatric Special Project of Pediatric Coordinated Development Center of Beijing Hospital Administration (XTYB201823)

DOI: 10.3760/cma.j.cn.101785-202010025-002

尿道下裂是儿童常见泌尿生殖系统出生缺陷之一,不同种族和地域的发病率有差异,在新生男婴中发病率为  $3/1\ 000 \sim 8/1\ 000$ <sup>[1]</sup>。近 30 年来,受环境雌激素、药物和孕期内分泌疾病等因素影响,尿道下裂发病率有逐年上升的趋势<sup>[2]</sup>。国内外文献中关于双胞胎与尿道下裂发生之间的关系报道较少,相对于散发病例而言,双胞胎可较好控制遗传因素和环境因素,更有利于分析尿道下裂的致病因素。

文献报道双胞胎是发生尿道下裂的危险因素之一,一项大型病例对照研究表明,相较于散发病例,双胞胎更易患尿道下裂<sup>[3-4]</sup>。Visser 等<sup>[5]</sup>分析了 350 对同卵双胞胎和 303 对异卵双胞胎的临床资料,发现尿道下裂的发病率分别为 4% 和 1%。同样, Fredell 等<sup>[6]</sup>提出同卵双胞胎伴低出生体重者更易患尿道下裂,因为同卵双胞胎的遗传因素相似,所以能更准确地说明低出生体重与尿道下裂发生之间的关系,但是该研究缺乏异卵双胞胎的数据。此外,在临床工作中观察到双胞胎儿童中体重相对较轻者更易发生尿道下裂<sup>[7]</sup>。本研究通过分析同卵和异卵双胞胎尿道下裂患者的特点,探讨双胞胎儿童出生体重与尿道下裂之间的关系。

## 材料与方法

### 一、研究对象

回顾性分析 2013 年 1 月至 2020 年 1 月由首都

医科大学附属北京儿童医院泌尿外科收治的 42 对双胞胎尿道下裂患儿临床资料,所有双胞胎均为男性,且至少双胞胎之一患尿道下裂。排除性别发育异常、染色体核型异常、Denys-Drash 综合征和 WAGR 综合征、内分泌疾病以及先天性心脏病患者。其中同卵双胞胎 23 对,均患尿道下裂 10 对,其一患尿道下裂 13 对;异卵双胞胎 19 对,均患尿道下裂 2 对,其一患尿道下裂 17 对。本研究通过首都医科大学附属北京儿童医院伦理委员会审查 (2012-24)。涉及人类受试者的所有研究过程均符合首都医科大学附属北京儿童医院的伦理标准和 1964 年赫尔辛基宣言及其后来的修正案或类似的伦理标准。

### 二、检查方法

收集双胞胎静脉血各 3 mL,使用天根 DNA 提取试剂盒提取 DNA,应用 agilentv6 试剂盒进行全外显子建库,采用 illumina 测序仪测序、plink 软件对双胞胎的外显子层面突变位点进行亲缘关系分析,最终关系评分  $>0.9$  判断为同卵双胞胎,评分在  $0.3 \sim 0.9$  判断为异卵双胞胎。

### 三、资料收集及相关定义

分析 42 对双胞胎临床资料,记录母孕期黄体酮应用情况、怀孕年龄、妊娠期高血压、吸烟史、饮酒史,记录双胞胎中患尿道下裂儿和未患尿道下裂者的出生体重,记录尿道下裂患者尿道开口位置、合并畸形等信息。低出生体重定义为胎儿出生时体

重低于 2 500 g。极低出生体重定义为胎儿出生时体重低于 1 500 g。

#### 四、统计学处理

采用 SPSS 24.0 软件进行数据整理和统计分析。对于出生体重等正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用独立样本  $t$  检验。采用单因素 Logistic 回归分析尿道下裂的致病因素,计算 OR 值及 95% 可信区间。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、双胞胎一般情况及尿道下裂临床分型

42 对双胞胎中共有尿道下裂 54 例,其中阴茎头及冠状沟型(I型)6 例,阴茎体型(II型)20 例,阴茎阴囊型(III型)22 例,会阴型(IV型)6 例,详见表 1。合并鞘膜积液 3 例,腹股沟斜疝 3 例,单侧睾丸下降不全 1 例,单侧睾丸发育不良 1 例(染色体核型分析和全外显子测序排除性别发育异常和 Denys Drash 综合征),肾母细胞瘤 2 例,弱视 1 例。分娩方式均为剖腹产,孕期应用黄体酮保胎 15 对,试管婴儿 5 对,产妇高龄(怀孕时年龄大于 35 周岁)3 例、妊娠高血压 2 例。母孕期均无吸烟史及饮酒史。

### 二、同卵或异卵双胞胎中尿道下裂患病情况

23 对同卵双胞胎中有 10 对(43.48%)同时患尿道下裂,而 19 对异卵双胞胎中仅 2 对(10.52%)同时患尿道下裂。因此相对于异卵双胞胎而言,同卵双胞胎更易同时患尿道下裂( $OR = 6.500, 95\% CI: 1.217 \sim 35.124$ ),见表 2。

### 三、双胞胎中其一患尿道下裂与出生体重的关系分析

13 例同卵双生尿道下裂患儿出生体重为( $1\ 805 \pm 437$ )g,17 例异卵双生尿道下裂患儿出生体重为( $2\ 076 \pm 677$ )g,差异无统计学意义( $t = -1.255, P = 0.220$ )。

只有其一患尿道下裂的 13 对同卵双胞胎中,患尿道下裂和未患尿道下裂者出生体重分别为( $1\ 805 \pm 437$ )g 和 ( $2\ 598 \pm 582$ )g,差异有统计学意义( $t = 3.929, P = 0.001$ )。尿道下裂均发生于双胞胎中体重较低者,其中 3 例体重相差小于 500 g,7 例体重相差 500 ~ 1 000 g,3 例体重相差超过 1 000 g。同卵双胞胎中患尿道下裂者平均体重为未患尿道下裂者平均体重的 70.48%。

只有其一患尿道下裂的 17 对异卵双胞胎中,患尿道下裂和未患尿道下裂者出生体重分别为( $2\ 077 \pm 677$ )g 和 ( $2\ 527 \pm 478$ )g,差异有统计学意义( $t = 2.242, P = 0.032$ )。除 1 例尿道下裂发生于双胞胎中体重较重者外,其余 16 例尿道下裂均发生于体重较轻者,其中 8 例体重相差小于 500 g,6 例体重相差在 500 ~ 1 000 g,2 例体重相差超过 1 000 g。患尿道下裂者平均体重为其双胞胎中未患尿道下裂者的 78.94%。同卵双胞胎中尿道下裂患儿出生体重较未患尿道下裂者低( $793 \pm 431$ )g,异卵双胞胎中尿道下裂患儿出生体重较未患尿道下裂者低( $533 \pm 469$ )g,差异具有统计学意义( $P = 0.043$ )。

同卵双胞胎其一患尿道下裂者中,低出生体重( $OR = 25.955, 95\% CI: 2.069 \sim 325.556, P = 0.012$ )是发生尿道下裂的危险因素,13 例尿道下裂患儿体重均低于正常,其中低出生体重儿 9 例,极低出生体重儿 4 例,见表 3。异卵双胞胎其一患尿道下裂者中,低出生体重( $OR = 3.929, 95\% CI: 1.041 \sim 13.837, P = 0.044$ )是发生尿道下裂的危险因素。

表 1 42 对双胞胎中 54 例尿道下裂患儿表型情况[n(%)]

Table 1 Phenotypes of 54 cases of hypospadias in 42 pairs of twins[n(%)]

双胞胎类型	例数	阴茎头及冠状沟型 (I型)	阴茎体型 (II型)	阴茎阴囊型 (III型)	会阴型 (IV型)	双胞胎均患 尿道下裂
同卵双胞胎	33	3(9.09)	14(42.42)	15(45.45)	1(3.03)	10(30.30)
异卵双胞胎	21	3(14.29)	5(23.81)	7(33.33)	6(28.57)	2(9.52)

表 2 同卵和异卵双胞胎与双胞胎同时患病或其一患病的关联性分析

Table 2 Analysis of simultaneous or single hypospadias in monozygotic and dizygotic twins

双胞胎类型	对数	双胞胎同时患 尿道下裂[n(%)]	双胞胎其一患 尿道下裂[n(%)]	OR 值	OR 值 95% CI		P 值
					下限	上限	
同卵双胞胎	23	10(43.48)	13(56.52)	6.538	1.217	35.124	0.029
异卵双胞胎	19	2(10.52)	17(89.48)				

表 3 同卵和异卵双胞胎中患尿道下裂与未患尿道下裂者出生体重情况

Table 3 Birth weight of patients with or without hypospadias in monozygotic and dizygotic twins

双胞胎类型	对数	尿道下裂	出生体重(g, $\bar{x} \pm s$ )	出生体重等级(n)		
				正常	低出生体重	极低出生体重
同卵双胞胎	23	有	1 805 $\pm$ 437	10	9	4
		无	2 598 $\pm$ 677	17	5	1
异卵双胞胎	19	有	2 076 $\pm$ 677	8	8	3
		无	2 609 $\pm$ 478	12	6	1

四、孕期应用黄体酮和低出生体重对尿道下裂的影响

15 对双胞胎母孕期应用了黄体酮,其中 21 例患尿道下裂,9 例未患尿道下裂,见表 4。孕期应用黄体酮,不会增加双胞胎患尿道下裂的风险( $OR = 1.458, 95\% CI: 0.572 \sim 3.853, P = 0.416$ ),虽然  $OR$  值大于 1,但无统计学意义。

双胞胎中,出生体重正常、低出生体重以及极低出生体重儿尿道下裂的发生率分别为 43.33%、74.42% 和 81.82%。本研究中的 42 对双胞胎中,低出生体重是发生尿道下裂的危险因素( $OR = 4.124, 95\% CI: 1.588 \sim 10.710, P = 0.004$ ),与正常出生体重儿相比,低出生体重儿患尿道下裂的风险是正常出生体重儿的 5.885 倍( $OR = 5.885, 95\% CI: 1.082 \sim 32.014, P = 0.040$ ),极低出生体重儿患尿道下裂的风险是正常出生体重儿的 3.804 倍( $OR = 3.804, 95\% CI: 1.406 \sim 10.293, P = 0.009$ ),见表 4。

表 4 母孕期使用黄体酮以及出生体重与双胞胎尿道下裂发生情况的关系

Table 4 Relationship between progesterone use during pregnancy, birth weight and hypospadias in twins

是否患尿道下裂	使用黄体酮(n)		出生体重[n(%)]		
	是	否	正常	低出生体重	极低出生体重
患尿道下裂	21	33	13(43.33)	32(74.42)	9(81.82)
未患尿道下裂	9	21	17(56.66)	11(25.58)	2(18.18)

## 讨 论

引起尿道下裂的病因包括胎儿自身因素和母体胎盘因素两方面,最常见的胎儿自身因素是基因或染色体异常<sup>[8]</sup>。 $WT1$  基因、 $5\alpha$  还原酶相关基因、雄激素受体相关基因( $androgen\ receptor\ gene, ARg$ )等均可引起尿道下裂这一表型。染色体异常通常合并性别发育异常,如混合性腺发育不全(45XO)和卵睾 DSD。母体胎盘因素包括高龄产妇、双胞胎、吸烟、药物、饮酒和妊娠高血压等<sup>[9]</sup>。本组高龄产妇 3 例,孕期应用

黄体酮保胎 15 例,妊娠高血压 2 例。母体激素中,人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)是诱导胎儿睾丸间质细胞分泌睾酮的主要物质,大部分 HCG 由胎盘产生,少部分由胎儿垂体分泌,胎儿孕 8~12 周时血清 HCG 达到顶峰,此时期是生殖结节发育和尿道融合的关键时期<sup>[10]</sup>。当 HCG 水平下降或胎盘功能不良时,激素水平不足以同时供应双胞胎外生殖器发育,体重较轻者耐受性相对较差,更易发生尿道下裂<sup>[11]</sup>。

尿道下裂是因前尿道发育不全而导致尿道开口达不到正常位置,即尿道口可能出现在正位尿道口近端至会阴部之间的任何位置,如开口于阴茎体腹侧、阴囊或会阴等部位<sup>[12]</sup>。胚胎第 7~12 周是男性阴茎及尿道发育的关键时期,如在此阶段雄激素合成不全或受过量雌激素干扰,则容易导致尿生殖褶融合异常,尿道沟闭合不完全,形成尿道下裂<sup>[13]</sup>。尿道下裂是多因素疾病,其发病机制与基因、内分泌、胎盘功能和母体激素水平等相关<sup>[14]</sup>。尿道下裂患儿的兄弟患尿道下裂的风险是正常人的 10 倍,8% 的尿道下裂患儿父亲以及 14% 的患儿兄弟也患有尿道下裂<sup>[15]</sup>。尿道下裂和遗传因素相关,如  $WT1$  基因突变,常以肾母细胞瘤、Denys-Drash 综合征和 WAGR 综合征的形式共同发病<sup>[11]</sup>。自孕 8 周开始,HCG 刺激睾丸间质细胞产生睾酮,至孕 12 周时达到顶峰,当母体胎盘分泌 HCG 不足以供应双胞胎或因胎盘因素导致激素分配不均时,双胞胎中体重较轻者获取的营养物质和激素减少,因此体重较低者易发生尿道下裂<sup>[16-17]</sup>。本研究双胞胎之一患尿道下裂者有 30 例,其出生体重均低于未患尿道下裂者。

孕期生殖结节的发育受雄激素密切影响,任何可以干扰雄激素合成或者活性的情况,都可能影响其正常发育。黄体酮作为可干扰雄激素作用的激素之一,是否会引起尿道下裂尚存争议<sup>[18-19]</sup>。本组 42 对双胞胎中,15 对(35.7%)母孕期应用了黄体酮,其中 21 例患尿道下裂,9 例未患尿道下裂,结果提示孕期应用黄体酮不会增加双胞胎患尿道下裂的风险。

同卵双胞胎具有相同的遗传基因,当双胞胎之一患尿道下裂时,其体重较未患尿道下裂者低。本组数据提示,在同卵双胞胎中,患尿道下裂者出生体重较未患尿道下裂者低,差值大于异卵双胞胎( $P = 0.043$ ),这提示除遗传因素外,胎盘功能不足可能是导致低出生体重和尿道下裂的原因之一。在尿道发育的关键时期,体重低的同卵双胞胎因胎盘功能不足,不能获得足够的激素和营养,导致尿道下裂和低出生体重。同卵双胞胎在遗传因素一致的情况下,低出生体重和尿道下裂具有相关性。本研究结果提示,同卵双胞胎之一患尿道下裂者中,低出生体重是其发生尿道下裂的危险因素。异卵双胞胎的基因和环境虽然不完全相同,但本组研究结果显示,尿道下裂更易发生于异卵双胞胎中体重较低者。Fredell 报道 18 对同卵双胞胎中,16 例尿道下裂患儿为双胞胎中体重较低者<sup>[6]</sup>。同样,Visser 等<sup>[5]</sup>报道,10 对同卵双胞胎其一患病组中,9 例尿道下裂发生于低出生体重者。本组同卵双胞胎其一患病共有 13 对,尿道下裂均发生于双胞胎中体重较轻者,该结果与文献报道一致<sup>[5-6]</sup>。此外,在散发病例中,尿道下裂更易发生于低出生体重者<sup>[20]</sup>。双胞胎出生体重不一致与胎盘功能不良有关,营养物质在双胞胎中分配不均,特别是供应低出生体重者的激素水平下降,导致外生殖器发育异常,故体重较低者更易发生尿道下裂<sup>[21]</sup>。本组共有 30 对双胞胎其一患尿道下裂,其中 29 例患病者为双胞胎中出生体重体较轻者。在同卵双生的患儿中,其一患病组双胞胎间平均体重的差异大于双胞胎均患病组,由此推测相较于基因因素而言,胎盘不能均衡供应双胎相等的营养物质和激素水平,是导致尿道下裂发生的主要原因。

综上所述,同卵和异卵双胞胎中出生体重较低者更易患尿道下裂。本研究的不足之处在于:一是样本量较小,特别是异卵双胞胎同时患尿道下裂的病例较少,但是回顾国内外尿道下裂文献,本研究是目前样本量最大的双胞胎尿道下裂单中心研究,下一步需要分析全部双胞胎尿道下裂外显子测序结果,以进一步明确遗传因素对双胞胎尿道下裂的影响,如受精后染色体畸变、不同的印记机制、X 染色体失活、核苷酸重复扩增或体细胞突变等,为阐述低出生体重、遗传因素、双胞胎与尿道下裂之间的关系提供依据。二是未纳入正常男性双胞胎作为对照组,以更好地控制混杂因素。此外,在后续的研究中,需要加强与产科的密切合作,纳入孕期激素水平变化、胎盘功能、羊水量、产后胎盘病理检

查等数据,为明确尿道下裂的病因提供更多依据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 文献检索为林德富、黄洋阅,论文调查设计为孙宁、宋宏程,数据收集与分析为林德富、黄洋阅,论文结果撰写为林德富,论文讨论分析为张维平

## 参 考 文 献

- [1] Springer A, van den Heijkant M, Baumann S. Worldwide prevalence of hypospadias[J]. J Pediatr Urol, 2016, 12(3): 152. e1-e7. DOI: 10.1016/j.jpuro. 2015. 12. 002.
- [2] Dave S, Liu K, Garg AX, et al. Secular trends in the incidence and timing of surgical intervention for congenital undescended testis and surgically treated hypospadias in Ontario, Canada between 1997 and 2007[J]. J Pediatr Urol, 2018, 14(6): 552. e1-e7. DOI: 10.1016/j.jpuro. 2018. 07. 003.
- [3] Nordenvall AS, Frisén L, Nordenström 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.
- [4] Rider RA, Stevenson DA, Rinsky JE, et al. Association of twinning and maternal age with major structural birth defects in Utah, 1999 to 2008[J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2013, 97(8): 554-563. DOI: 10.1002/bdra. 23156.
- [5] Visser R, Burger NC, van Zwet EW, et al. Higher Incidence of Hypospadias in Monochorionic Twins[J]. Twin Res Hum Genet, 2015, 18(5): 591-594. DOI: 10.1017/thg. 2015. 55.
- [6] Fredell L, Lichtenstein P, Pedersen NL, et al. Hypospadias is related to birth weight in discordant monozygotic twins[J]. J Urol, 1998, 160(6 Pt 1): 2197-2199. DOI: 10.1097/00005392-199812010-00084.
- [7] 柳琪, 单振潮, 梁仁章, 等. 尿道下裂患者临床特征及危险因素分析[J]. 临床小儿外科杂志, 2019, 18(10): 854-858. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353. 2019. 10. 011.  
Liu Q, Shan ZC, Liang RZ, et al. Clinical features and pathogenic risk factors of hypospadias in children[J]. J Clin Ped Sur, 2019, 18(10): 854-858. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353. 2019. 10. 011.
- [8] Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Buck Louis GM, et al. Male Reproductive Disorders and Fertility Trends; Influences of Environment and Genetic Susceptibility[J]. Physiol Rev, 2016, 96(1): 55-97. DOI: 10.1152/physrev. 00017. 2015.
- [9] van Rooij IA, van der Zanden LF, Brouwers MM, et al. Risk factors for different phenotypes of hypospadias; results from a Dutch case-control study[J]. BJU Int, 2013, 112(1): 121-128. DOI: 10.1111/j.1464-410X. 2012. 11745. x.
- [10] Thankamony A, Pasterski V, Ong KK, et al. Anogenital distance as a marker of androgen exposure in humans[J]. Andrology, 2016, 4(4): 616-625. DOI: 10.1111/andr. 12156.
- [11] Lauriot D, Prevost A, Genin M, Occelli F, et al. Spatial analysis of hypospadias cases in northern France; taking clinical data into account[J]. BMC Pediatr, 2020, 20(1): 442. DOI: 10.1186/s12887-020-02332-1.
- [12] 黄方圆, 周玥, 沈炼桔, 等. mTOR 自噬信号通路和凋亡在 DEHP 致 SD 尿道下裂胎鼠中的改变[J]. 中华小儿外科杂志, 2018, 39(5): 383-388. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006. 2018. 05. 013.  
Huang FY, Zhou Y, Shen LJ, et al. Changes of mTOR autophagy pathway and apoptosis in hypospadiac fetal rats induced by di (2-

- ethylhexyl phthalate[J]. Chin J Pediatr Surg, 2018, 39(5): 383-388. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2018.05.013.
- [13] Hua XG, Hu R, Hu CY, et al. Associations between hypospadias, cryptorchidism and anogenital distance: Systematic review and meta-analysis[J]. Andrologia, 2018, 50(10): e13152. DOI: 10.1111/and.1315210.
- [14] Ollivier M, Paris F, Philibert P, et al. Family History is Underestimated in Children with Isolated Hypospadias: A French Multi-center Report of 88 Families[J]. J Urol, 2018, 200(4): 890-894. DOI: 10.1016/j.juro.2018.04.072.
- [15] Diposara R, Pamungkas KO, Sribudiani Y, et al. Description of mutation spectrum and polymorphism of Wilms' tumor 1 (WT1) gene in hypospadias patients in the Indonesian population[J]. J Pediatr Urol, 2018, 14(3): 237. e1-e7. DOI: 10.1016/j.jpuro.2017.11.021.
- [16] Hendrix N, Berghella V. Non-placental causes of intrauterine growth restriction[J]. Semin Perinatol, 2008, 32(3): 161-165. DOI: 10.1053/j.semperi.2008.02.004.
- [17] 李明勇, 王星, 石秦林, 等. Smad7, Smad3 和 Smad2 在 DEHP 诱导的尿道下裂大鼠阴茎中的表达[J]. 临床小儿外科杂志, 2018, 17(2): 136-140. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2018.02.012.
- Li MY, Wang X, Shi QL, et al. Expression of Smad7, Smad3 and Smad2 in the hypospadiac penis of fetal rats induced by DEHP[J]. J Clin Ped Sur, 2018, 17(2): 136-140. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2018.02.012.
- [18] Agras K, Shiroyanagi Y, Baskin LS. Progesterone receptors in the developing genital tubercle: implications for the endocrine disruptor hypothesis as the etiology of hypospadias[J]. J Urol, 2007, 178(2): 722-727. DOI: 10.1016/j.juro.2007.03.110.
- [19] Elizur SE, Tulandi T. Drugs in infertility and fetal safety[J]. Fertil Steril, 2008, 89(6): 1595-1602. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.092.
- [20] Hussain N, Chaghtai A, Herndon CD, et al. Hypospadias and early gestation growth restriction in infants[J]. Pediatrics, 2002, 109(3): 473-478. DOI: 10.1542/peds.109.3.473.
- [21] Joodi M, Amerizadeh F, Hassanian SM, et al. The genetic factors contributing to hypospadias and their clinical utility in its diagnosis[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(5): 5519-5523. DOI: 10.1002/jcp.27350.

(收稿日期: 2020-10-24)

**本文引用格式:** 林德富, 黄洋, 孙宁, 等. 双胞胎尿道下裂与低出生体重的相关性分析[J]. 临床小儿外科杂志, 2022, 21(1): 7-12. DOI: 10.3760/cma.j.cn.101785-202010025-002.

**Citing this article as:** Lin DF, Huang YY, Sun N, et al. Correlation analysis of low birth weight and hypospadias in twins[J]. J Clin Ped Sur, 2022, 21(1): 7-12. DOI: 10.3760/cma.j.cn.101785-202010025-002.

## 深切缅怀季海萍教授

中共党员, 我国著名小儿外科专家, 山东省小儿外科创始人之一, 山东省立医院原小儿外科主任季海萍教授, 因病医治无效, 于 2021 年 12 月 25 日 22 时 24 分逝世, 享年 95 岁。

季海萍教授 1926 年 12 月出生于江苏如皋, 1945 年加入新四军白求恩和平医院, 1948 年随华东野战军白求恩国际和平医院参加解放济南战役, 接管山东省立医院。1952 年赴上海学习麻醉学, 回山东省立医院后组建了麻醉科。1955 年赴前苏联莫斯科第二医学院学习小儿外科专业, 获副博士学位。1959 年回国后组建了山东省立医院小儿外科, 在国内较早开展了先天性髋关节脱位、脊柱结核经胸病灶清除、马蹄内翻足及小儿股骨头缺血性坏死的治疗与研究。是我国小儿外科开创者之一。1962 年调到青岛医学院附属医院小儿外科工作, 1972 年调回山东省立医院小儿外科工作。1977 年开展了小儿外科领域动物实验研究。1978 年主持开展了我国第 1 例小儿同种异体原位肝脏移植手术, 主持完成的《腓骨带血管游离移植治疗胫骨假关节》、《自体肾移植治疗肾动脉狭窄性高血压》居当时全国领先水平。1984 年与张学衡教授共同主编了国内第一部《新生儿外科学》; 1991 年与童尔昌教授共同主编了国内第一部《小儿腹部外科学》。

季海萍教授先后担任《武汉医药儿外附刊》华东编委、《中华小儿外科杂志》编委、中华医学会儿外科学分会委员、山东省医学会儿外科学分会副主任委员等, 享受国务院特殊津贴, 曾获山东省人民政府授予的“山东省先进少年儿童工作者”称号。

季海萍教授于 1986 年担任山东医科大学硕士研究生导师, 她热衷培养儿外科医生, 尤其注重医德和医技教育, 为小儿外科事业发展做出了重要贡献。退休后她坚持门诊工作, 直至 93 岁才因病离开工作岗位。

季海萍教授的逝世是我国医学界的巨大损失, 她严谨的学术风范和崇高的敬业精神, 将永远激励着我们砥砺前行。季海萍教授千古!

