

5 α -还原酶 2 型缺乏症的诊治及预后研究进展



全文二维码

温煦 张潍平

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:张潍平,Email:zhangwpp@163.com

【摘要】 5 α -还原酶 2 型缺乏症是由于 5 α -还原酶 2 型基因突变引起的常染色体隐性单基因遗传疾病,是 46,XY 性别发育异常疾病的主要类型之一。由于 5 α -还原酶 2 型缺乏会导致睾酮转化为二氢睾酮的过程受阻,造成尿生殖窦发育不良。患儿临床表型多样,从不完全男性化到完全女性化皆可出现,故诊断较为困难。按女性抚养的患儿会出现青春期男性化表现,引起性别焦虑,影响生活质量。本文对 5 α -还原酶 2 型缺乏症的发病机制、临床表现、诊断、治疗及预后进行综述。

【关键词】 5 α -还原酶 2 型缺乏症/诊断; 5 α -还原酶 2 型缺乏症/治疗; *SRD5A2* 基因; 46,XY 性别发育异常; 预后

基金项目:北京市儿科协同发展子课题(XTYB201823)

DOI:10.3760/cma.j.cn.101785-202005008-016

Research advances in the diagnosis and prognosis of 5 α -reductase type 2 deficiency

Wen Xu, Zhang Weiping

Department of Urology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China

Corresponding author: Zhang weiping, Email: zhangwpp@163.com

【Abstract】 5 α -reductase type 2 deficiency is an autosomal recessive disease caused by mutation of *SRD5A2* gene. It is one of the major types of 46,XY disorder of sex development. Deficiency of 5 α -reductase type 2 will block the conversion of testosterone into dihydrotestosterone, leading to dysplasia of urogenital sinus. It is difficult to be diagnosed due to the diverse clinical phenotypes from incomplete virilization to complete feminization. Children raised as females may show signs of virilization at puberty which brings them gender anxiety and decreased quality of life. This paper reviews the pathogenesis, clinical features, diagnosis, treatment and prognosis of 5 α -reductase type 2 deficiency.

【Key words】 5 α -reductase type 2 deficiency/DI; 5 α -reductase type 2 deficiency/SU; *SRD5A2* gene; 46,XY gender dysplasia; Prognosis

Fund program: The pediatric medical coordinated development foundation of Beijing(XTYB201823)

DOI:10.3760/cma.j.cn.101785-202005008-016

性别发育异常(disorders of sex development, DSD)是一组先天性染色体、性腺或生殖器解剖结构发育异常的疾病,5 α -还原酶 2 型(5 α -reductase type2)缺乏症是 46,XY DSD 的主要类型之一。5 α -还原酶 2 型缺乏症的发病机制是由于 5 α 还原酶缺乏引起睾酮(testosterone, T)转化为二氢睾酮(dihydrotestosterone, DHT)过程受阻,临床表现主要包括尿道下裂、小阴茎、隐睾等,约占 46,XY DSD 的 7%~25%^[1]。现就其诊治及预后研究进展综述如下。

一、发病机制

在人类胚胎发育前 6 周,46,XY 和 46,XX 胚胎都具有向男性或女性生殖器官分化的潜能。妊娠第 6~7 周,Y 染色

体短臂上的 Y 基因性别决定区(sex-determining region Y gene, SRY)诱导原始性索髓质区域分化形成睾丸支持细胞,其分泌的苗勒管抑制物(mullerian-inhibiting substance, MIS)可使苗勒管于妊娠第 8~10 周退化。妊娠第 9~10 周,SRY 诱导生殖嵴间叶细胞分化形成睾丸间质细胞,其分泌的 T 促进中非管转化形成附睾、输精管、精囊、射精管等结构^[2]。在 5 α -还原酶的作用下,T 被转化为 DHT,于妊娠第 10~13 周促进尿生殖窦发育形成前列腺等结构;生殖结节增粗增长形成阴茎,尿道皱襞从后向前逐渐融合,外生殖器男性化于妊娠第 14 周基本完成。在缺乏 DHT 刺激的情况下,生殖结节形成阴蒂头和阴蒂海绵体,尿生殖嵴形成小阴唇,阴唇阴囊褶

皱形成大阴唇,尿生殖窦分裂形成女性尿道和阴道下段^[3]。

人体内有 3 种类型 5 α 还原酶 (5 α -reductase, 5 α -R), 其中仅 5 α -R1 及 5 α -R2 以还原型辅酶 II (dihyronicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 为递氢体, 将 T 转化为 DHT。5 α -R1 由位于 5p15 的 *SRD5A1* 基因编码, 出生后一过性在肝脏、非生殖器皮肤高表达, 从青春期开始在非生殖器皮肤持续高表达。5 α -R2 由位于 2p23 的 *SRD5A2* 基因编码, 胎儿发育过程中在雄激素敏感组织 (前列腺、附睾、外生殖器皮肤、精囊) 中高表达^[4]。故尿道下裂、小阴茎等一系列外生殖器男性化不完全的发生主要是由于 *SRD5A2* 突变导致 5 α -R2 缺乏引起。

SRD5A2 基因包含 5 个外显子和 4 个内含子, 目前已发现 100 多种不同的致病性突变 (human gene mutation database, <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>)。突变主要通过降低酶与 T 结合力、改变 NADPH 结合结构域、减弱酶活性 3 种方式影响 5 α -R2 的正常工作, 在大部分突变研究中, 未发现明确的基因型-表型相关性, 即使在携带相同纯合子突变的患儿中, 也可存在多种表型。不同地域、民族、种族的人群中突变种类不尽相同, 如 p. Gly34Arg 和 p. Asn160Asp 多见于埃及患儿, p. Leu55Glu 多见于土耳其患儿, p. Gly183Ser 多见于巴西患儿^[5]。然而, 某些突变可能对表型的严重程度有一定影响。2019 年, 一项包含 190 例中国患儿的多中心研究发现, 无效突变 p. Gln6Ter 主要集中于近端尿道下裂患儿, 而错义突变 p. Arg227Gln 主要集中于远端尿道下裂患儿^[1]。

二、临床表现

由于 5 α -还原酶 2 型缺乏症患儿胎儿期睾丸发育基本正常, 睾酮水平基本正常或代偿性增加, DHT 完全缺失或少量存在, 故患儿体内具有睾丸和输精管、发育不成熟的前列腺, 其外生殖器表型多样, 从不完全男性化到完全女性化皆可出现。一项研究综合了 256 例 5 α -还原酶 2 型缺乏症患儿的资料, 其中 66.1% (169/256) 的患儿有阴蒂增大或小阴茎, 39.84% (102/256) 的患儿伴有不同程度尿道下裂, 19.92% (51/256) 的患儿有单侧或双侧隐睾, 完全男性化表型仅占 7.03%, 完全女性化表型仅占 3.90%^[5]。一项纳入 190 例中国外生殖器畸形患儿的研究发现, 尿道下裂为最常见的外生殖器畸形, 占 66.32% (126/190), 其中单纯性尿道下裂占 18.25% (23/126), 尿道下裂伴小阴茎、尿道下裂伴隐睾、尿道下裂伴小阴茎及隐睾分别占 50% (63/126)、4.76% (6/126)、26.98% (34/126); 无尿道下裂患儿占 33.68% (64/190), 其中小阴茎、隐睾、伴小阴茎及隐睾分别占 73.44% (47/64)、21.88% (14/64)、4.69% (3/64)^[1]。在生长发育方面, 一项针对 571 例 46, XY DSD 患儿的身高研究发现, DSD 患儿身高低于正常同龄儿童, 且 HCG 激发实验反应差的患儿身高低于反应好的患儿, 表明 T 在男性生长发育过程中起促进作用^[6]。T 可直接促进生长激素的分泌, 间接提高胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-I) 的水平, DHT 对生长发育的影响很小。另一项针对 141 例 5 α -还原酶 2 型缺乏症患儿的生长曲线研究发现, 患儿在 2 岁前,

由于体内 T 水平相对较高, 身高增长速度较同龄儿快, 1 岁至青春期时生长速度逐渐降低, 在正常平均身高附近波动, 患儿的骨龄及骨密度基本正常^[7]。

5 α -还原酶 2 型缺乏症患儿可正常进入青春期, 随着 T 等性激素分泌量的增加, 以及 5 α -R1 在非生殖器皮肤部位的持续高表达, 患儿血清 DHT 也相应升高, 按女性抚养长大的患儿, 此时会出现第二性征男性化, 如变声、阴茎增大等^[4]。此外, 产前高雄激素环境对于儿童行为性别认同的塑造有极大影响, 甚至超过后天养育及社会环境的影响^[8]。同时, 青春期雄激素暴露也可以加强男性性别认同, 使得按女性抚养的患儿在青春期出现性别焦虑和社会性别转换, 48%~63% 的患儿会选择转变社会性别为男性并接受手术治疗^[9]。

三、诊断

对于有 46, XY DSD 家族史或产前超声检查发现外生殖器不典型的胎儿, 可于妊娠第 12 周后进行无创性产前检查 (noninvasive prenatal testing, NIPT)。通过抽取妊娠早期母亲外周血, 分析其中非整倍体以判断胎儿的染色体核型, 对于性别确定的准确率达 98%~99%, 还可早期诊断完全型雄激素不敏感综合征 (complete androgen insensitivity syndrome, CAIS)、嵌合染色体、9p 缺失综合征等疾病^[10-11]。

对于产前未进行相关检测的 5 α -还原酶 2 型缺乏症患儿, 应完善染色体核型分析及盆腔超声检查。出生后如发现外生殖器外观异常, 应在生后 6~36 h 完善包括 T 和抗苗勒管激素 (anti-mullerian hormone, AMH) 在内的睾丸相关激素水平测定, 以判断睾丸分泌激素的功能。在“小青春期”阶段 (生后 15 d 至 3 个月), 下丘脑-垂体-性腺轴处于自发激活期, 可再次评估雄激素水平以鉴别病因, 例如: ①雄激素合成不足 (如性腺发育不全或雄激素合成缺陷); ②雄激素受体缺陷 (如雄激素不敏感综合征); ③T 代谢障碍 (如 5 α -还原酶 2 型缺乏症, 表现为 T 正常或升高, DHT 水平降低, T/DHT 的比值升高)^[12]。但对于新生儿, 由于 5 α -R1 在肝脏及非生殖器皮肤高表达, 患儿血清 DHT 可接近正常, 因此建议新生儿首选 *SRD5A2* 基因分析以明确诊断。

由于 DHT 在体内水平较低, 且免疫测定与之存在交叉反应, 故建议采取液相色谱-质谱法 (liquid chromatograph mass spectrometer, LC-MS) 进行 DHT 定量分析: 对于 3 月龄至青春前期的患儿, 由于雄激素基础值水平不明确, 需进行 HCG 激发试验, 以获得足够的 T 和 DHT 水平^[13]。考虑新生儿期 *SRD5A1* 基因的表达可使部分 T 转化为 DHT, 因此对于“小青春期”患儿, 通常以 8.5 作为 T/DHT 的截断值以避免漏诊。然而, 关于 T/DHT 的截断值文献报道不一致。土耳其一项纳入 85 例患儿的多中心研究显示, “小青春期”患儿以 8.5 作为 T/DHT 截断值, 敏感度为 92.9% (13/14); 青春前期儿童以 10 作为 T/DHT 截断值, 敏感度为 89.7% (35/39); 青春后期儿童以 17 作为 T/DHT 截断值, 敏感度为 100% (5/5)^[14]。此外, 通过气相色谱-质谱法 (gas chromatograph mass spectrometer, GC-MS) 进行尿类固醇分析 (urinary steroid profiling, USP), 检查尿睾酮代谢物也可诊断 5 α -还原酶 2 型

缺乏症。在 >3 月龄的患儿中, Berra 等发现 5 α -四氢皮质醇/四氢皮质醇 (5 α -tetrahydrocortisol, 5 α -THF/tetrahydrocortisol, THF) 诊断 5 α -还原酶 2 型缺乏症的灵敏度为 90%, 雄甾酮/胆烷醇酮 (androsterone, A/aetiocholanolone, Ae)、5 α -四氢皮质酮/四氢皮质酮 (5 α -tetrahydrocorticosterone, 5 α -THB /tetrahydrocorticosterone, THB) 诊断 5 α -还原酶 2 型缺乏症的灵敏度均为 100%, 并建议对 A/Ae < 0.67 的患儿进行基因检测^[15]。但 Chan 等^[16]研究发现, 5 α -THF/THF 比值在 5 α -还原酶 2 型缺乏症患儿中接近于 0, 相对于健康人, 其灵敏度接近 100%。USP 相较于血清 DHT 诊断 5 α -还原酶 2 型缺乏症的灵敏度更高, 但条件允许的情况下仍应继续完善基因检测以确诊。对于外生殖器完全女性化表型的患儿, 由于出生后往往未发现异常, 常被当作女性抚养长大, 因而就诊时间较晚, 就诊原因多为青春期原发性闭经或者出现变声、肌肉容量增加等不同程度男性化表现^[17]。

四、治疗

1. 评估: 5 α -还原酶 2 型缺乏症的评估过去常采用 Prader 分级标准, 根据外阴男性化程度及阴道与尿道汇合点高度, 将外生殖器分为 Prader 0 级 (接近正常女性外观) 至 Prader 5 级 (接近正常男性外观) 共 6 级, 作为性别分配及手术的参考。但此种分类方法忽略了对内生殖器的相关评估。近年来多采用外部男性化评分 (external masculinization score, EMS) 对阴茎阴囊融合程度、小阴茎、尿道口位置、性腺位置以及性腺是否存在进行定量评价, 分值越高代表男性化程度越高, EMS 相较 Prader 分级更加客观, 对于手术方法的选择及预后更具有指导意义^[18]。心理方面可采取学龄前活动量表 (pre-school activities inventory, PSAI) 进行评估, 而 5 α -还原酶 2 型缺乏症患儿组分数与男性对照组分数更接近, 且按男性或按女性抚养的 5 α -还原酶 2 型缺乏症患儿的男性化行为分数均显著高于同性别的 CAIS 组及先天性肾上腺皮质增生 (congenital adrenal hyperplasia, CAH) 组^[8]。

2. 性别分配: 性别分配需在患儿、家长以及内分泌科医生、小儿泌尿外科医生、心理医生等共同研究探讨的基础上决定, 要利于患儿性别认同, 符合社会文化背景、家庭信仰及当地法律法规, 利于外生殖器的手术操作, 并最大限度保留潜在的生育能力^[19]。在 21 世纪前, 对于 46, XY DSD 患儿的性别分配主要取决于出生时外生殖器发育情况, 但最新研究表明, 无论外生殖器男性化程度如何, 产前雄激素暴露对于形成男性性别认同的影响高于生后雄激素暴露或后天养育对形成男性性别认同的影响^[20]。过去由于对 5 α -还原酶 2 型缺乏症的认识不够充分, 常按女性性别抚养, 或早期诊断后行睾丸切除术, 终生服用激素治疗; 或早期未诊断, 青春期雄激素分泌增加, 出现男性化表现后再获诊断, 此时患儿已出现严重的性别焦虑, 再进行性别选择及手术治疗, 对其身心将造成极大的不良影响。现多主张按男性抚养^[4]。

3. 激素替代治疗及手术治疗: DSD 手术治疗的目的包括: ①重建生殖器解剖功能以实现性交; ②尽可能保留未来潜在生育能力; ③降低泌尿生殖系统解剖异常对泌尿系统

的损害 (泌尿系感染、尿失禁等); ④消除青春期女性男性化或男性女性化; ⑤降低性腺肿瘤的风险; ⑥促进个人及社会性别发展; ⑦消除不典型性别带来的不良影响; ⑧实现父母在最佳状态下抚养孩子的愿望^[21]。

对于按男性抚养的 5 α -还原酶 2 型缺乏症患儿, 应在小青春期结束后 (即出生 6 个月后, 以避免对小青春期处于激活状态的性腺轴产生负反馈抑制) 开始雄激素治疗, 促进外生殖器生长, 1 个疗程后测量阴茎体及阴茎头横径是否达到手术标准, 通常阴茎头横径需达到 10 mm 以上^[22]。高剂量肌肉注射或口服 T (每周 200 ~ 500 mg) 或局部涂抹 DHT 凝胶 (0.2 ~ 0.3 mg · kg⁻¹ · d⁻¹) 可促进外生殖器男性化发育。在激素治疗 6 个月后阴茎可获得最佳长度, 但仍不及正常儿童水平^[4, 23]。Babu 等^[24]对 200 例患儿进行随机对照研究发现, 采用 T 治疗后阴茎长度及阴茎头宽度明显增加的患儿, 进行手术时出现尿道瘘、尿道狭窄、阴茎头裂开等并发症的概率为 17.9%, 再手术率为 11.5%, 相较于未进行激素治疗组明显降低; 家长对于阴茎外观的满意度显著高于未进行激素治疗的对照组 (91% vs. 78%)。高剂量 T 替代治疗的副作用包括痤疮、激素代谢紊乱、红细胞增多症、骨龄提前等^[25]。对于 T 治疗效果不明显的患儿, 可采用 DHT 凝胶治疗, DHT 的生物活性是 T 的 50 倍, 可促进阴茎快速增长, 且不会引起痤疮、骨龄提前等不良反应, 但可能导致局部皮肤色素沉着^[26]。DHT 对人体健康的长期影响仍有待于后续大样本和长时间的随访研究。目前建议激素治疗不超过 2 个疗程, 期间监测血 T、DHT 及骨龄, 在激素治疗后停药 3 个月再施行手术^[27]。建议在患儿 2 岁前尚未形成社会性别意识时施行手术, 睾丸下降固定术与尿道成形术同期进行^[4]。

对于按女性抚养的患儿, 建议延迟睾丸切除术至青春期, 以尽可能保证恢复男性生殖器外观。10 ~ 11 岁时可采取小剂量雌激素替代治疗, 模拟正常的青春期。在乳房发育完成后以 0.625 ~ 1.25 mg/d 剂量的雌激素持续治疗^[4]。在心理医生评估确认性别认同已巩固后, 于青春期施行阴道成形术, 并进行睾丸切除, 避免青春性别反转的发生, 同时降低性腺肿瘤的发生风险。5 α -还原酶 2 型缺乏症患儿患性腺肿瘤的风险较低^[9]。在 Abaci 等^[14]开展的一项多中心研究中, 85 例中有 25 例按女性抚养, 按女性抚养的 25 例中有 14 例 (56%) 接受了双侧性腺切除术, 其中 11 例为腹股沟性腺, 3 例为腹腔内性腺, 病理检查均排除性腺肿瘤。

五、预后

46, XY DSD 患者性生活总体满意度低于正常成年人, 且不易找到性伴侣^[12]。Costa 等^[28]对 5 α -还原酶 2 型缺乏症患者进行研究, 14 例最初按女性抚养而目前已转换为社会性别男性的患者中, 有 10 例已经成年, 其中 9 例已经结婚, 尽管存在阴茎长度不满意、早泄、射精障碍等问题, 但大多数患者对治疗的长期效果感到满意, 且满意度与阴茎长度、手术结果无明显关联^[23]; 另外 14 例按女性抚养长大的患者中, 3 例于儿童时期行睾丸切除术, 其余患者尽管在青春期出现男性化表现, 但仍保持社会性别女性, 目前 10 例成

年(22~49岁)女性患者均未婚,其中8例对性生活尚满意^[28]。

心理发育方面,伊朗一项针对20名患有性别认同障碍的5 α -还原酶2型缺乏症患者的研究中,85.0%的患者至少出现了情感障碍、性别认同障碍或性别焦虑中的一种,不排除与当地社会风俗习惯、过去按女性抚养比例较高、出现性别转换的可能性大有关^[29-30]。

生殖方面,由于患者缺乏DHT,前列腺和精囊发育不佳,精液总量少、粘度高,因而阻碍了精子运动。Hadziselimovic等^[31]研究发现,相较于正常人,5 α -还原酶2型缺乏症患者青春期前睾丸中平均生殖细胞总数在正常范围,但初级精母细胞减少或缺失,说明5 α -R2可能对精母细胞的生长分化起重要作用。5 α -还原酶活性损害较小的患者有产生精子的可能,目前已有在5 α -还原酶2型缺乏症患者精液中检测到精子的报道。尚未发现通过外源性T或DHT治疗产生正常精液自然受孕的病例,但通过宫腔内人工授精及体外受精可成功受孕^[28,32]。总之,5 α -还原酶2型缺乏症患者临床表现差异很大,应作为46,XY DSD患者生后诊断的重要方向之一;对于新生儿,SRD5A2基因分析应作为首选诊断方法;应尽量早期诊断并建议按男性性别抚养,可获得更好的生活质量,且有生育后代的可能。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 文献检索为温煦,论文结果撰写为温煦、张潍平,论文讨论分析为温煦、张潍平

参 考 文 献

- Gui BH, Song YN, Su Z, et al. New insights into 5 α -reductase type 2 deficiency based on a multi-centre study: regional distribution and genotype-phenotype profiling of SRD5A2 in 190 Chinese patients[J]. J Med Genet, 2019, 56(10): 685-692. DOI: 10.1136/jmedgenet-2018-105915.
- Cheon CK. Practical approach to steroid 5 α -reductase type 2 deficiency[J]. Eur J Pediatr, 2011, 170(1): 1-8. DOI: 10.1007/s00431-010-1189-4.
- Guerra-Júnior G, Maciel-Guerra AT. The role of the pediatrician in the management of children with genital ambiguities[J]. J Pediatr, 2007, 83(5 Suppl): 184-191. DOI: 10.2223/jped.1706.
- Costa EMF, Domenice S, Sircili M H, et al. DSD due to 5 α -reductase 2 deficiency-from diagnosis to long term outcome[J]. Semin Reprod Med, 2012, 30(5): 427-431. DOI: 10.1055/s-0032-1324727.
- Avenda OA, Paradisi I, Cammarata-Scalisi F, et al. 5 α -Reductase type 2 deficiency: is there a genotype-phenotype correlation? A review[J]. Hormones, 2018, 17(4): 1-8. DOI: 10.1007/s42000-018-0013-9.
- Di W, Hui C, Gong CX. Physical assessment and reference growth curves for children with 46,XY disorders of sex development[J]. Pediatr Investig, 2017, 12(1): 16-22. DOI: 10.1002/ped4.12010.
- Zhao X, Song YN, Chen SK, et al. Growth pattern in Chinese children with 5 α -reductase type 2 deficiency: a retrospective multi-center study[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 173-182. DOI: 10.3389/fphar.2019.00173.
- Khorashad BS, Roshan GM, Reid AG, et al. Childhood sex-typed behavior and gender change in individuals with 46,XY and 46,XX Disorders of sex development: an Iranian multicenter study[J]. Arch Sex Behav, 2018, 47(8): 2287-2298. DOI: 10.1007/s10508-018-1281-9.
- Mendonça BB, Batista RL, Domenice S, et al. Steroid 5 α -reductase 2 deficiency[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2016, 163: 206-211. DOI: 10.1016/j.jsmb.2016.05.020.
- Richardson EJ, Scott FP, McLennan AC. Sex discordance identification following non-invasive prenatal testing[J]. Prenat Diagn, 2019, 4(4): 339-349. DOI: 10.1002/pd.5184.
- Zelig CM, Knutzen DM, Ennen CS, et al. Chorionic villus sampling, early amniocentesis, and termination of pregnancy without diagnostic testing: comparison of fetal risk following positive non-invasive prenatal testing[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2016, 38(5): 441-445. e2. DOI: 10.1016/j.jogc.2016.03.006.
- Wisniewski AB, Batista RL, Costa EMF, et al. Management of 46,XY differences/disorders of sex development (DSD) throughout life[J]. Endocr Rev, 2019, 40(6): 1547-1572. DOI: 10.1210/er.2019-00049.
- Shiraishi S, Lee PWN, Leung A, et al. Simultaneous measurement of serum testosterone and dihydrotestosterone by liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. Clin Chem, 2008, 54(11): 1855-1863. DOI: 10.1373/clinchem.2008.103846.
- Abacı A, Çatlı G, Kırbayık Ö, et al. Genotype-phenotype correlation, gonadal malignancy risk, gender preference, and testosterone/dihydrotestosterone ratio in steroid 5 α -reductase type 2 deficiency: a multicenter study from Turkey[J]. J Endocrinol Invest, 2019, 42(4): 453-470. DOI: 10.1007/s40618-018-0940-y.
- Berra M, Williams EL, Muroi B, et al. Recognition of 5 α -reductase-2 deficiency in an adult female 46XY DSD clinic[J]. Eur J Endocrinol, 2011, 164(6): 1019-1025. DOI: 10.1530/eje-10-0930.
- Chan AOK, But BW, Lee CY, et al. Diagnosis of 5 α -reductase 2 deficiency: is measurement of dihydrotestosterone essential? [J]. Clin Chem, 2013, 59(5): 798-806. DOI: 10.1373/clinchem.2012.196501.
- Walter KN, Kienle FB, Frankenschmidt A, et al. Difficulties in diagnosis and treatment of 5 α -reductase type 2 deficiency in a newborn with 46,XY DSD[J]. Horm Res Paediatr, 2010, 74(1): 67-71. DOI: 10.1159/000313372.
- Cools M, Nordenström 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.
- 陈艳,李瑞珍,王曦. 5 α -还原酶2型缺乏症的临床研究热点[J]. 国际儿科学杂志, 2018, 45(11): 860-864. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2018.11.011.
- Chen Y, Li RZ, Wang X, et al. Hotspots of clinical trials on 5 α -reductase 2 deficiency[J]. Int J Pediatr, 2018, 45(11): 860-864. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2018.11.011.
- Batista RL, Inácio M, Arnhold IJP, et al. Psychosexual aspects, effects of prenatal androgen exposure, and gender change in 46,XY disorders of sex development[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(4): 1160-1170. DOI: 10.1210/je.2018-01866.
- Mouriquand PDE, Gorduza DB, Gay CL, et al. Surgery in disorders of sex development (DSD) with a gender issue: If (why), when, and how? [J]. J Pediatr Urol, 2016, 12(3): 139-149. DOI: 10.1016/j.jpuro.2016.04.001.

- [22] 毛宇,夏梦,蔡永川,等. 46,XY 严重男性化不全外阴的男性化整形方式探讨[J]. 临床小儿外科杂志,2019,18(3):196-201. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.03.007.
Mao Y, Xia M, Cai YC, et al. Masculinizing plasty in 46,XY severely undervirilized genital[J]. J Clin Ped Sur,2019,18(3):196-201. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.03.007.
- [23] Sircili MH, e Silva FA, Costa EM, et al. Long-term surgical outcome of masculinizing genitoplasty in large cohort of patients with disorders of sex development[J]. J Urol,2010,184(3):1122-1127. DOI:10.1016/j.juro.2010.05.022.
- [24] Babu R, Chakravarthi S. The role of preoperative intra muscular testosterone in improving functional and cosmetic outcomes following hypospadias repair: A prospective randomized study[J]. J Pediatr Urol,2018,14(1):29. e21-e26. DOI:10.1016/j.jpuro.2017.07.009.
- [25] Surampudi P, Swerdloff RS, Wang C. An update on male hypogonadism therapy[J]. Expert Opin Pharmacother,2014,15(9):1247-1264. DOI:10.1517/14656566.2014.913022.
- [26] Xu D, Lu LS, Xi L, et al. Efficacy and safety of percutaneous administration of dihydrotestosterone in children of different genetic backgrounds with micropenis[J]. J Pediatr Endocrinol Metab,2017,30(12):1285-1291. DOI:10.1515/jpem-2016-0400.
- [27] 王朝旭,宋宏程,张淮平,等. 性别发育异常合并重度尿道下裂尿道成形术式探讨[J]. 中华小儿外科杂志 2019,40(4):337-340. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2019.04.011.
Wang CX, Song HC, Zhang WP, et al. Efficacy of urethroplasty for disorders of sex development with concurrent severe hypospadias[J]. Chin J Pediatr Surg,2019,40(4):337-340. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2019.04.011.
- [28] Mendonca BB, Costa EMF, Belgorosky A, et al. 46,XY DSD due to impaired androgen production[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab,2010,24(2):243-262. DOI:10.1016/j.beem.2009.11.003.
- [29] Khorashad BS, Aghili Z, Kreukels BPC, et al. Mental health and disorders of sex development/intersex conditions in Iranian culture: congenital adrenal hyperplasia, 5- α reductase deficiency-type 2, and complete androgen insensitivity syndrome[J]. Arch Sex Behav,2018,47(4):931-942. DOI:10.1007/s10508-017-1139-6.
- [30] Godfrey LM. Mental health outcomes among individuals with 46,XY disorders of sex development: A systematic review[J]. J Health Psychol,2020;1359105320909863. DOI:10.1177/1359105320909863.
- [31] Hadziselimovic F, Dessouky N. Differences in testicular development between 5 α -reductase 2 deficiency and isolated bilateral cryptorchidism[J]. J Urol,2008,180(3):1116-1120. DOI:10.1016/j.juro.2008.05.063.
- [32] Kang HJ, Imperato-McGinley J, Zhu YS, et al. The first successful paternity through in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection with a man homozygous for the 5 α -reductase-2 gene mutation[J]. Fertil Steril,2011,95(6):2125-2128. DOI:10.1016/j.fertnstert.2011.01.121.

(收稿日期:2020-05-12)

本文引用格式:温煦,张淮平. 5 α -还原酶 2 型缺乏症的诊治及预后研究进展[J]. 临床小儿外科杂志,2022,21(1):84-88. DOI:10.3760/cma.j.cn.101785-202005008-016.

Citing this article as: Wen X, Zhang WP. Research advances in the diagnosis and prognosis of 5 α -reductase type 2 deficiency[J]. J Clin Ped Sur,2022,21(1):84-88. DOI:10.3760/cma.j.cn.101785-202005008-016.

·科研园地·

临床研究多学科参与的必要性

临床研究已经从医务人员的个人行为转变为有计划、有组织的集体行为;研究模式已经从个人组织实施研究、研究小组组织实施研究向多个单位多类人员参与组织实施研究的模式转变。随着临床研究模式转变,多学科参与临床研究已经成为临床研究发展的方向。现代临床研究工作中的一些重要工作已从医务人员中分离出来,由相关专业人员承担,如建立数据库、统计分析、质量控制、伦理管理等。这些变化将医务人员从大量繁琐的重复性工作中解放出来,使他们能够将有限的时间、精力投入到最重要的关键环节,从而提高临床研究的质量和效率。多学科人员参与临床研究既有利于将不同学科的理论、方法和技术融入研究之中,又有利于通过人力资源的优化配置提高临床研究的整体效率,是临床研究组织形式的发展方向。