

· 专题 · 儿童性发育异常的诊治 ·

第二指与第四指长度比在性发育异常
患儿评估中的意义探索

全文二维码

梁妍^{1,2} 吕逸清^{1,2} 徐子涵¹ 黄轶晨¹ 李嫔^{2,3} 陈方^{1,2}

¹上海市儿童医院 上海交通大学医学院附属儿童医院泌尿外科,上海 200062; ²上海市儿童医院 上海交通大学医学院附属儿童医院性发育异常中心,上海 200062; ³上海市儿童医院 上海交通大学医学院附属儿童医院内分泌科,上海 200062

通信作者:吕逸清,Email:tristan_ren@hotmail.com

【摘要】 目的 分析不同类型性发育异常(disorders of sex development, DSD)患者第二指与第四指长度比(2D:4D),探讨其与男性化编程窗口(masculinization programming window, MPW)期性激素水平的关系,并评估2D:4D作为DSD辅助诊断指标的价值。**方法** 采用前瞻性研究设计。收集上海市儿童医院2023年10月至2026年2月收治的DSD患儿作为观察组,根据疾病类型分为6个亚组:21羟化酶缺乏症(21例)、5 α 还原酶缺乏症($n=12$)、17 α 羟化酶缺乏症($n=6$)、双侧性腺发育不良($n=11$)、完全性雄激素不敏感综合征(complete androgen insensitivity syndrome, CAIS)($n=18$)、克氏综合征($n=9$)。同时收集本院同期接诊的男性包茎和(或)鞘膜积液患儿($n=30$)及女性阑尾炎和(或)腹股沟斜疝患儿($n=30$)作为对照组。保存所有患儿双手复印件,由两名医师独立测量第二指及第四指长度,计算双手2D:4D并取平均值(M 2D:4D)进行统计分析。同一患儿左右侧2D:4D比较采用Wilcoxon符号秩检验,两组间M 2D:4D比较采用Mann-Whitney U 检验,多组间M 2D:4D比较采用Kruskal-Wallis检验,两两比较采用Dunn检验。**结果** 共纳入137例患儿。患儿左侧2D:4D与右侧2D:4D差异无统计学意义($P=0.230$)。正常男性与正常女性的M 2D:4D差异有统计学意义($P=0.010$)。Kruskal-Wallis检验显示,17 α 羟化酶缺乏症患儿与正常男性、正常女性比较,M 2D:4D差异均无统计学意义($P>0.05$)。除17 α 羟化酶缺乏症患儿外,观察组中各疾病亚组与正常男性及正常女性比较,M 2D:4D差异均有统计学意义($P<0.05$)。46,XX 21羟化酶缺乏症患儿M 2D:4D低于正常女性($P<0.001$),5 α 还原酶缺乏症患儿与正常男性M 2D:4D的差异无统计学意义($P>0.05$),性腺发育不良、CAIS及克氏综合征患儿M 2D:4D均高于正常男性($P<0.05$)。**结论** 2D:4D可作为DSD患儿MPW期雄激素水平研究的探索性工具,不同病因的DSD患儿呈现不同的2D:4D模式。2D:4D在DSD患儿的辅助诊断中具有一定参考价值。

【关键词】 性发育异常; 诊断, 鉴别; 症状评估; 第二指与第四指长度比; 男性化编程窗口期; 雄激素类

基金项目:上海市2024年度“科技创新行动计划”医学创新研究领域项目(24Y12800700)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-20260306-00092

Significance of 2D:4D digit ratio in the assessment of children with disorders of sex development

Liang Yan^{1,2}, Lyu Yiqing^{1,2}, Xu Zihan¹, Huang Yichen¹, Li Pin^{2,3}, Chen Fang^{1,2}

¹ Department of Urology, Shanghai Children's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200062, China; ² Difference of Sex Development Center, Shanghai Children's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200062, China; ³ Department of Endocrinology, Shanghai Children's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200062, China

Corresponding author: Lyu Yiqing, Email: tristan_ren@hotmail.com

【Abstract】 Objective To explore the relationship between second-to-fourth digit ratio (2D:4D) and sex hormone levels during masculinization programming window (MPW) through analyzing children with different types of disorders of sex development (DSD) and evaluate the potential value of 2D:4D as an auxiliary diagnostic indicator for DSD. **Methods** For this prospective study, 137 DSD children hospitalized from October

2023 to February 2026 were enrolled as observation group. Copies of both hands were preserved. Based upon disease type, they were assigned into 6 categories of 21-hydroxylase deficiency ($n = 21$), 5 α -reductase deficiency ($n = 12$), 17 α -hydroxylase deficiency ($n = 6$), bilateral gonadal dysgenesis ($n = 11$), complete androgen insensitivity syndrome ($n = 18$) and Klinefelter syndrome ($n = 9$). During the same period, male children diagnosed as phimosis/hydrocele ($n = 30$) and female children diagnosed as appendicitis/indirect inguinal hernia ($n = 30$) were enrolled as normal control group. Copies of both hands from all affected cases should be retained. The lengths of index and ring fingers of each individual were independently measured by two physicians. 2D : 4D ratio for each hand was calculated and mean value (M 2D : 4D) utilized for statistical analysis. Wilcoxon signed-rank test was employed for comparing left and right 2D : 4D within the same individual. Mann-Whitney U test was employed for comparing M 2D : 4D between two groups and Kruskal-Wallis test for comparing M 2D : 4D among multiple groups. Post-hoc pairwise comparisons were performed with Dunn's test. **Results** No statistically significant difference existed between left and right 2D : 4D ratios ($P = 0.230$). A statistically significant difference in M 2D : 4D was noted between normal males and normal females ($P = 0.010$). Kruskal-Wallis test revealed no significant difference in M 2D : 4D between children with 17 α -hydroxylase deficiency and either normal male or normal female children ($P > 0.05$). With the exception of individuals with 17 α -hydroxylase deficiency, all other disease categories in observation group showed statistically significant differences in M 2D : 4D as compared to both normal males and normal females ($P < 0.05$). Specifically, children with 46, XX 21-hydroxylase deficiency exhibited a significantly lower M 2D : 4D than normal females ($P < 0.001$). No significant difference existed in M 2D : 4D between children with 5 α -reductase deficiency and normal males ($P > 0.05$). Children with gonadal dysgenesis, complete androgen insensitivity syndrome (CAIS) and Klinefelter syndrome all demonstrated significantly higher M 2D : 4D ratios than normal males ($P < 0.05$). **Conclusion** 2D : 4D ratio may serve as an exploratory tool for examining hormone profiles during Mini-Puberty of Infancy (MPW) in DSD children with distinct 2D : 4D patterns corresponding to different etiologies of DSD. As a stable indicator reflecting androgen exposure during MPW period, 2D : 4D ratio may be utilized as useful reference in auxiliary diagnostic evaluation of DSD children.

【Key words】 Disorder of Sex Development; Diagnosis, Differential; Symptom Assessment; Second-to-fourth Digit Length Ratio; Masculinization Programming Window; Androgens

Fund program: Medical Innovation Research Special Grant of Shanghai Municipal Science & Technology Innovation Action Plan (24Y12800700)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-20260306-00092

手指比(2D : 4D)是指第二指(2D)与第四指(4D)的长度比值,是人类群体中一种稳定的生物学特征,具有明显的性别二态性(即男性群体与女性群体存在明显差异),具体表现为男性显著小于女性^[1]。人类 2D : 4D 在胚胎发育第 8 周开始形成,于男性化编程窗口(masculinization programming window, MPW)期(即胚胎发育第 8 ~ 14 周)稳定,之后 2D : 4D 数值不再受年龄与体格发育影响而变化^[2]。

MPW 期雄激素水平决定外生殖器的雄性化发育程度。若男性胎儿在此期间雄激素不足,可导致阴茎发育障碍,表现为小阴茎或“阴蒂”外观;反之,若女性胎儿在此期间雄激素过量,可致阴蒂明显肥大。由于 2D : 4D 的形成期与 MPW 期高度重合,有学者推测其与雄激素暴露水平密切相关^[1]。动物实验证实,2D : 4D 数值与 MPW 期雄激素暴露关系密切,MPW 期雄激素高暴露的小鼠 2D : 4D 降低^[3];而

建立 MPW 期低睾酮暴露的小鼠模型后发现,小鼠的 2D : 4D 升高^[4]。人体研究也发现,胎儿期性激素暴露水平(尤其是雄激素和雌激素)可影响手指发育模式^[3]。也有研究发现胎儿软骨发育与产前雄激素暴露有关^[5]。因此,2D : 4D 被认为是反映孕早期尤其是 MPW 期胎内雄激素水平的间接标志物。

性发育异常(disorders/differences of sex development, DSD)是一类先天性疾病,表现为个体的染色体、性腺或解剖性别发育不典型,常与性激素合成、代谢或受体功能异常相关^[6]。不同类型 DSD 患者胎内雄激素暴露水平存在差别,雄激素暴露低下可致出生后男性外生殖器出现不同程度的女性化表现,如 17 α 羟化酶/17,20-裂解酶缺陷、雄激素受体不敏感综合征(androgen insensitivity syndrome, AIS)、性腺发育不全等;雄激素暴露过高则导致女性外生殖器出现不同程度的男性化表现,如 21 羟化

酶缺乏所致先天性肾上腺皮质增生症 (congenital adrenal hyperplasia, CAH) 女性患儿。然而, 目前仍有相当比例的 DSD 患者无法通过现有技术明确病因, 或无法明确胎儿期尤其是 MPW 期的雄激素水平, 从而难以描述该类疾病在胎内的病理生理演变过程, 进一步认识此类罕见疾病, 需追溯其胚胎期雄激素暴露水平, 这对临床及科研均有重要意义。然而现有技术手段和孕检流程难以获取孕期胎儿雄激素数值, 因而需要可靠的替代指标来间接反映胚胎期雄激素暴露水平。

如前所述, 2D : 4D 被认为是反映 MPW 期雄激素暴露水平的潜在“生物学标志物”, 具有一定的可靠性和可重复性^[7]。然而, 目前尚无研究综合不同类型 DSD 患者的 2D : 4D 数据, 并验证其作为 DSD 患者 MPW 期雄激素暴露评价标准及辅助诊断的价值。基于上述背景, 本研究假设 DSD 患者因胎儿期雄激素环境显著偏离典型模式, 其 2D : 4D 可能呈现特殊分布, 从而为 DSD 的鉴别及机制探讨提供线索。本研究旨在通过 2D : 4D 这一无创、易测的指标, 辅助理解 DSD 患儿胚胎发育内分泌环境, 并评估其作为反映胎儿 MPW 期雄激素水平的潜力。

资料与方法

一、临床资料

(一) 一般资料与分组

本研究采取前瞻性研究设计。收集 2023 年 10 月至 2026 年 2 月上海市儿童医院收治的 DSD 患儿作为观察组, 按照疾病类型分为 46, XX 21 羟化酶缺乏症、46, XY 5 α 还原酶缺乏症、46, XY 17 α 羟化酶缺乏症、双侧性腺发育不良 (46, XY 及含 Y 染色体的嵌合型)、完全性雄激素受体不敏感综合征 (complete androgen insensitivity syndrome, CAIS)、克氏综合征 6 个亚组。同时收集本院同期接诊的男性包茎和 (或) 鞘膜积液患儿及女性阑尾炎和 (或) 腹股沟斜疝患儿作为正常对照组。

(二) 纳入与排除标准

1. 纳入标准: 观察组: 经术前外周血染色体分析及基因检测, 并经 MDT 讨论后诊断明确的特定类型 DSD 患儿, 包括: 21 羟化酶缺乏症 (46, XX, 基因检测明确为 *CYP21A2* 突变)、5 α 还原酶缺乏症 (46, XY, 基因检测明确为 *SRD5A2* 突变)、17 α 羟化酶缺乏症 (46, XY, 基因检测明确为 *CYP17A1* 突变)、CAIS (46, XY, 完全女性表型, 基因检测明确为 *AR*

基因突变)、46, XY 或 46, XY 嵌合体 (其他染色体核型)、克氏综合征 (核型为 47, XXY)、经术中及术后病理检查明确诊断为双侧性腺发育不良。

对照组: 同期住院的性发育正常儿童, 诊断为包茎、鞘膜积液、阑尾炎或腹股沟斜疝, 且无内外生殖器发育异常表现。男性要求阴茎长度正常, 双侧睾丸位于阴囊且发育正常; 女性要求大小阴唇及阴蒂发育正常。

2. 排除标准: ①手指复印件模糊或有阴影; ②合并骨骼发育不良、多指 (趾) 畸形或手指弯曲; ③仅单侧手指复印件可用; ④合并其他系统畸形; ⑤对照组为试管婴儿或有母体产前使用激素保胎史。

二、研究方法

收集所有患儿双手复印件, 方法如下: 患儿手掌朝下, 手指完全伸直, 自然并拢。手掌面与指腹紧贴复印机玻璃面板, 均匀按压。复印后取出复印件, 检查手指指尖、手掌边缘及手腕线, 确保手指完整印出, 核对指尖和指根褶皱处是否清晰。若患儿手掌过大, 可左右手掌分开复印。

手指长度测量方法: 在手掌复印件上, 测量自手掌与手指连接处掌面最根部褶皱处 (掌指褶皱) 中点至手指腹面指尖末端中点的直线距离。使用测量精度为 0.01 mm 的电子游标卡尺分别测量患儿第二指 (2D) 与第四指 (4D) 长度, 手指长度单位为 mm, 测量数值精确至小数点后 2 位数。每个手指长度重复测量 2 次, 取 2 次测量平均值作为最终手指长度, 并计算患儿左侧 2D : 4D (L 2D : 4D), 右侧 2D : 4D (R 2D : 4D), 以及双侧 2D : 4D 的平均值 (M 2D : 4D), 比较正常男性、正常女性与观察组内各组患儿的 M 2D : 4D 差异。

三、统计学处理

应用 SPSS 20.0 进行统计学分析, 采用 Shapiro-Wilk 检验对数据进行正态性检验, 并结合 Q-Q 图进行综合判断。对于不服从正态分布的计量资料以 $M (Q_1, Q_3)$ 描述, 同一手指重复测量结果的一致性使用组内相关系数 (intraclass correlation coefficient, ICC) 评价, L 2D : 4D 与 R 2D : 4D 对比采用 Wilcoxon 符号秩检验, 两组间 M 2D : 4D 比较采用 Mann-Whitney U 检验, 多组间 M 2D : 4D 比较采用 Kruskal-Wallis 检验, 将对照组 (正常男性组、正常女性组) 和观察组 (6 组疾病组) 的 M 2D : 4D 进行整体 Kruskal-Wallis 检验, 随后对照组 (正常男性组、正常女性组) 分别与观察组各亚组进行 Kruskal-Wallis 检验, 采用 Dunn 检验进行事后两两比较, 并使用

Bonferroni 校正显著水平。采用受试者操作特征曲线评价 M 2D : 4D 对 DSD (满足样本量要求) 的诊断价值, 绘制 ROC 曲线。计算曲线下面积 (area under the curve, AUC) 及其 95% CI, 并计算最佳截断值对应的灵敏度与特异度。组间比较图像和 ROC 曲线使用 GraphPad Prism 10 进行绘制, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

本研究共纳入患儿 137 例 (表 1), 年龄 9.00 (5.80, 11.87) 岁。观察组 77 例中, 46, XX 21 羟化酶缺乏症 21 例, 46, XY 5 α 还原酶缺乏症 12 例, 46, XY 17 α 羟化酶缺乏症 6 例, 双侧性腺发育不良 11 例, CAIS 18 例, 克氏综合征 9 例。对照组 60 例中, 男 30 例, 女 30 例。组内相关系数评价重复测量数据可信度结果显示, 左侧第二指重复测量 2 次的一致性 ICC 值为 0.999, F 检验结果显著 ($P < 0.001$); 左侧第四指重复测量 2 次的一致性 ICC 值为 0.998, F 检验结果显著 ($P < 0.001$); 右侧第二指重复测量 2 次的一致性 ICC 值为 0.999, F 检验结果显著 ($P < 0.001$); 右手第四指重复测量 2 次的一致性 ICC 值为 0.999, F 检验结果显著 ($P < 0.001$)。经 Wilcoxon 符号秩检验分析提示, 137 例患儿左右两侧 2D : 4D 差异无统计学意义 ($P = 0.230$)。

Mann-Whitney U 检验分析显示, 正常男性与女性左侧 2D : 4D ($P = 0.017$) 和右侧 2D : 4D ($P = 0.032$) 差异均存在统计学意义, 正常男性与正常女性的 M 2D : 4D 差异也存在统计学意义 ($P = 0.010$), 正常男性的 M 2D : 4D 小于正常女性。

将观察组患儿按照病种分为 6 个亚组, 经过整体 Kruskal-Wallis 检验显示, 本研究共 8 组患儿 M 2D : 4D 差异具有统计学意义 ($H = 40.71$, $P < 0.0001$)。各观察组分别与对照组中正常男性和正常女性的 M

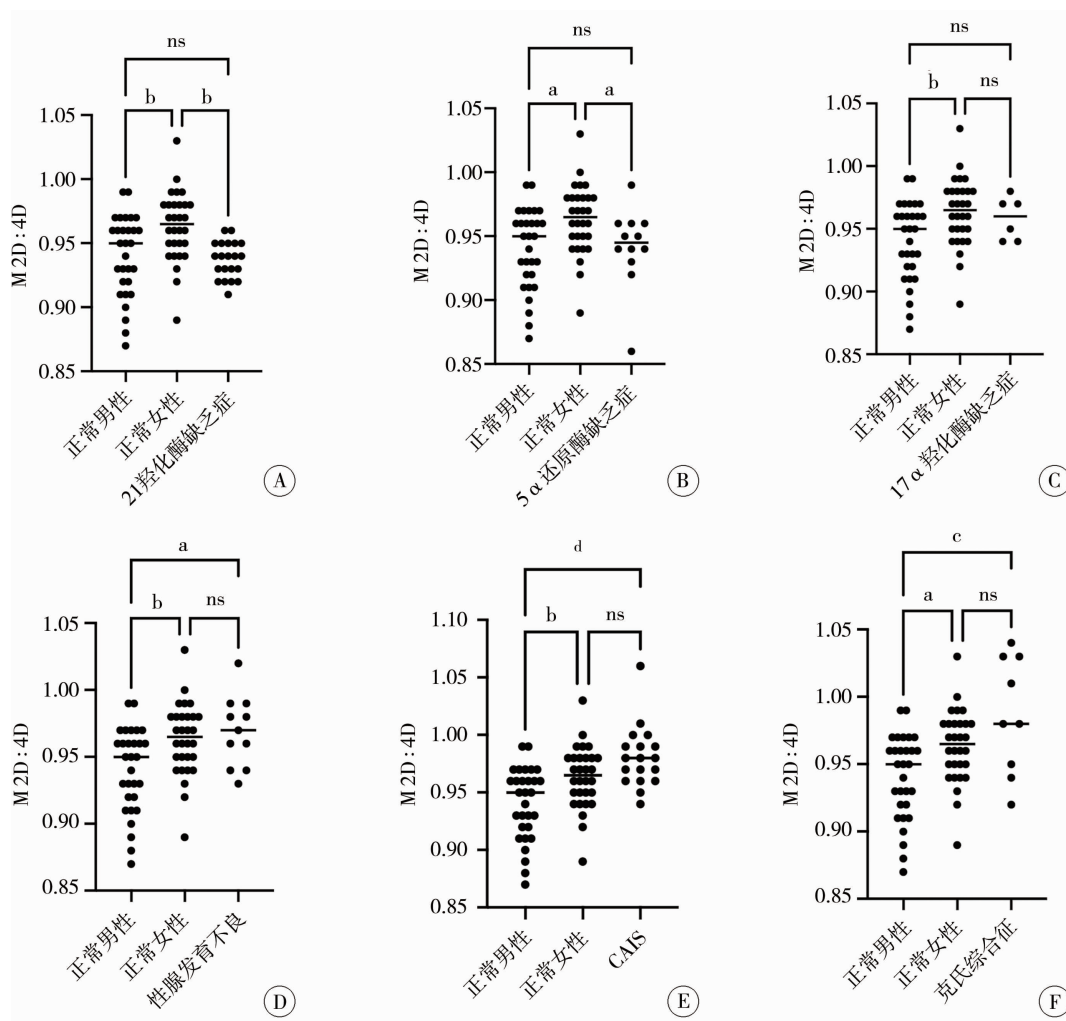
2D : 4D 进行比较, 各组间 Kruskal-Wallis 检验显示, 46, XX 21 羟化酶缺乏症亚组 ($P < 0.001$)、46, XY 5 α 还原酶缺乏症亚组 ($P = 0.001$)、46, XY 17 α 羟化酶缺乏症亚组 ($P = 0.018$)、双侧性腺发育不良亚组 ($P = 0.007$)、CAIS 亚组 ($P < 0.001$) 及克氏综合征亚组 ($P = 0.003$) 的组间 M 2D : 4D 差异有统计学意义。除 46, XY 17 α 羟化酶缺乏症患者外, 观察组中各类疾病与正常男性和正常女性的 M 2D : 4D 差异均存在统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 1。随后采用 Dunn 检验经 Bonferroni 校正对各观察组与对照组 (正常男性和正常女性) 的 M 2D : 4D 进行两两比较, 结果 (图 2) 显示: ①46, XX 21 羟化酶缺乏症患儿的 M 2D : 4D 显著低于正常女性 (校正后 $P = 0.002$), 与正常男性差异无统计学意义 (校正后 $P > 0.05$)。②5 α 还原酶缺乏症患儿的 M 2D : 4D 低于正常女性 (校正后 $P = 0.003$), 与正常男性差异无统计学意义 (校正后 $P > 0.05$)。③17 α 羟化酶缺乏症患儿的 M 2D : 4D 较正常男性和正常女性的差异均无统计学意义 (校正后 $P > 0.05$)。④双侧性腺发育不良患儿 M 2D : 4D 高于正常男性 (校正后 $P = 0.019$)。⑤CAIS 患儿 M 2D : 4D 高于正常男性 (校正后 $P < 0.0001$)。⑥克氏综合征患儿 M 2D : 4D 高于正常男性 (校正后 $P < 0.001$)。左侧 2D : 4D 和右侧 2D : 4D 分析与上述结果相似。

本研究中 21 羟化酶缺乏症和 CAIS 患儿满足 ROC 曲线样本量要求, ROC 曲线分析 (图 2) 显示, M 2D : 4D 对 21 羟化酶缺乏症和 CAIS 的预测具有较高的准确性。预测 21 羟化酶缺乏症 (图 2A) 的曲线下面积为 0.820 ($P < 0.001$, 95% CI: 0.7064 ~ 0.9349), M 2D : 4D 最佳截断值为 0.955, 灵敏度为 90.48%, 特异度为 63.33%。预测 CAIS (图 2B) 的曲线下面积为 0.845 ($P < 0.001$, 95% CI: 0.7363 ~ 0.9544), M 2D : 4D 最佳截断值为 0.965, 灵敏度为 72.22%, 特异度为 76.67%。

表 1 性发育异常患儿第二指与第四指长度比研究中观察组与对照组临床资料

Table 1 Clinical characteristics of DSD children in observation and control groups for 2D : 4D ratio study

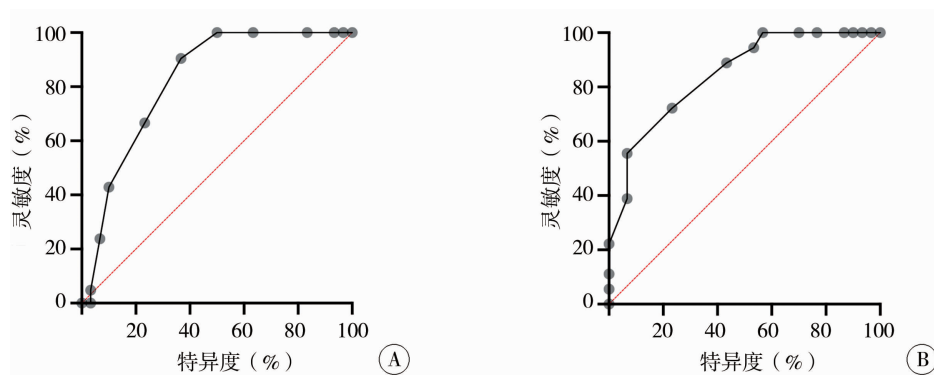
组别	亚组	年龄 (岁)	左侧 2D : 4D	右侧 2D : 4D	平均 2D : 4D
观察组 ($n = 77$)	21 羟化酶缺乏症	8.50 (4.25, 11.21)	0.94 (0.92, 0.95)	0.94 (0.93, 0.94)	0.94 (0.93, 0.95)
	5 α 还原酶缺乏症	5.79 (1.54, 10.21)	0.95 (0.94, 0.97)	0.93 (0.92, 0.96)	0.95 (0.93, 0.96)
	17 α 羟化酶缺乏症	9.90 (3.50, 14.41)	0.95 (0.91, 0.97)	0.94 (0.94, 0.96)	0.96 (0.94, 0.97)
	双侧性腺发育不良	12.58 (11.92, 15.92)	0.96 (0.93, 0.98)	0.97 (0.96, 0.99)	0.97 (0.94, 0.99)
	CAIS	10.67 (7.54, 12.62)	0.98 (0.96, 0.99)	0.98 (0.96, 0.99)	0.98 (0.96, 0.99)
	克氏综合征	12.92 (10.62, 14.17)	0.99 (0.94, 1.04)	0.97 (0.95, 1.03)	0.98 (0.94, 1.03)
对照组 ($n = 60$)	正常女性	9.29 (6.28, 12.15)	0.96 (0.94, 0.98)	0.97 (0.94, 0.98)	0.97 (0.95, 0.98)
	正常男性	7.08 (6.09, 8.44)	0.94 (0.92, 0.96)	0.95 (0.92, 0.97)	0.94 (0.93, 0.96)



注 M 2D : 4D: 第二指与第四指长度比平均值; CAIS: 完全性雄激素受体不敏感综合征; 事后两两比较采用 Dunn 检验, 经 Bonferroni 校正, a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, c: $P < 0.001$, d: $P < 0.0001$; ns: 无统计学意义

图 1 观察组性发育不良患儿与对照组 M 2D : 4D 比较

Fig. 1 Pairwise comparison of M 2D : 4D ratios between various types between DSD and control groups



注 M 2D : 4D: 第二指与第四指长度比平均值; ROC 曲线: 受试者操作特征曲线

图 2 M 2D : 4D 预测 21-羟化酶缺乏症(A) 和完全性雄激素受体不敏感综合征(B) 的 ROC 曲线

Fig. 2 ROC curves of M 2D : 4D for predicting 21-hydroxylase deficiency(A) and CAIS(B)

讨论

有研究发现, 脊椎动物中泌尿生殖系统和附肢

骨骼的分化均受到 *HOX* 基因家族的调控^[8]。雄激素和雌激素受体在发育中的手指间充质细胞也有表达^[9]。宫内激素水平会影响性激素受体的激活比例, 从而影响指骨软骨细胞增殖和分化速度^[3]。

Manning 等^[1]于 1998 年首次证明男性睾酮浓度与右手 2D:4D 呈负相关。Richards 等^[10]研究发现,女婴 2D:4D 平均值与羊水睾酮呈负相关,但与母体睾酮无显著相关。Zheng 等^[3]利用小鼠模型研究发现雄激素和雌激素受体信号通路之间的平衡决定了指骨生长板软骨细胞的增殖,证明了手指长度与性别二态性的发育机制。

许多学者认为,右侧 2D:4D 的性别差异显著大于左侧,并提出右手更适合作为 2D:4D 测量的标准选择^[11]。但也有研究证明左侧与右侧数值无明显差异,双手平均值可提高精度、减少单侧测量的误差^[1]。本研究发现左右手并无明显差异($P=0.230$),为消除测量偏倚,选择以 2D:4D 平均值作为观察指标。手指长度的测量方法主要包括直接测量^[1]、间接成像测量^[12]、影像学测量^[13]三类。目前多采用前两种测量方法。

MPW 期(尤其 8~12 周)是外生殖器分化的关键期^[14]。双氢睾酮通过雄激素受体调控形态发生,此时期激素暴露或者药物干扰是性别发育异常的主要诱因^[15]。若此时期宫内激素暴露异常,对胎儿外生殖器发育可产生较大影响,如高雄激素可导致女性胎儿出现阴蒂肥大、阴唇融合等男性化表现,男性胎儿则出现阴茎增大或阴囊色素沉着等性早熟特征;高雌激素可导致男性胎儿出现阴茎发育不全、尿道下裂等女性化表现,女性胎儿则出现青春期内分泌功能异常的风险。但由于技术手段与伦理的限制,目前临床上很难采集到准确的 MPW 期胎内雄激素水平,因此也无法对类似 DSD 及尿道下裂等先天性疾病做出精准的病因分析与病理生理演变推理。如前所述,2D:4D 形成期与 MPW 期性激素暴露水平有关,有学者认为其可以间接反映患儿在母体 MPW 期的雄激素暴露水平^[16]。本研究基于这个认识,通过对比分析不同类型 DSD 患者的 2D:4D,来验证 2D:4D 能否作为孕早期雄激素水平的间接指标。

90%~95% 的 CAH 因 21 羟化酶缺乏引起,通过基因学检测多数可以发现 *CYP21A2* 突变(于孕 8 周左右开始),由于 21 羟化酶缺乏导致皮质醇和醛固酮合成障碍,同时 17 羟孕酮大量堆积并转向雄激素合成途径,从而产生过量雄激素,这种情况会造成女性胎儿出生后外生殖器男性化表现,而男性胎儿外生殖器无明显异常^[17]。本研究中 21 羟化酶缺乏症患儿染色体核型均为 46,XX,就诊时外生殖器表现为不同程度男性化;女性 21 羟化酶缺乏症患儿

2D:4D 数值明显低于正常女性,可能更偏向典型男性模式,这一结果与文献报道相符^[18]。该结果验证了 21 羟化酶缺乏的女性患儿在孕早期宫内雄激素水平高于正常女性胎儿,与 21 羟化酶缺乏症的发病机制相符,同时也验证了 2D:4D 可以作为反映孕早期女性胎儿雄激素暴露水平的重要标志。ROC 结果显示,当 46,XX 患儿 $M 2D:4D=0.955$ 时,诊断为 21 羟化酶缺乏症的灵敏度高达 90.48%,手指比可以作为 21 羟化酶缺乏症辅助诊断的重要指标。

雄激素不敏感综合征患儿染色体核型为 46,XY,因雄激素受体(androgen receptor, AR) 基因异常,身体组织在不同程度上无法对睾酮和双氢睾酮产生反应,根据受体对激素的不敏感性,可分为完全型、部分型和轻微型。CAIS 患儿在胎儿期体内雄激素水平虽然正常甚至偏高,但由于 AR 功能丧失,机体无法吸收和利用雄激素,等同于极低甚至无雄激素的状态,出生后外生殖器外观也表现为完全女性化。以往研究表明,CAIS 患者 2D:4D 比值更趋向于女性化^[19]。本研究显示,CAIS 患者 2D:4D 与正常男性存在显著差异,更偏向典型女性模式。CAIS 的 2D:4D 模式说明其不仅可以反映胎儿期雄激素暴露水平,也可以反映机体在此时期对雄激素的结合利用能力。ROC 曲线结果显示,当 46,XY 患儿 $M 2D:4D$ 为 0.965 时,预测 CAIS 的灵敏度和特异度在 70% 左右,说明手指比可以作为 CAIS 辅助诊断的参考指标。

17 α 羟化酶是皮质醇和性激素合成通路上的关键限速酶,若男性 *CYP17A1* 基因突变,则引起此酶出现缺陷,上述合成通路在早期阶段被阻断,无法生成脱氢表雄酮、雄烯二酮,进而无法合成睾酮,最终表现为外生殖器性别判断模糊甚至完全女性化,临床上称为 17 α 羟化酶缺乏症,是一种常染色体隐性遗传病^[20-21]。有学者对 *P450* 基因单核苷酸多态性与中国大学生 2D:4D 之间的关联性进行研究,发现 *CYP17A1* 基因中 rs1004467 和 rs2486758 是影响 2D:4D 的重要 SNP 位点,不同 *CYP* 基因之间的交互作用也可能参与调控 2D:4D 的形成^[22]。目前尚无研究探索 17-OHD 患儿 2D:4D 情况,但因为患儿胎儿期雄激素合成严重不足,推测其 2D:4D 模式应更偏向女性。然而,本研究并未发现 17-OHD 患儿 2D:4D 与正常男性存在显著差异,但其数值表现出一定升高和偏向女性的趋势。这一结果可能与本研究中该病种入组人数较少有关。除样本量影响外,并非所有 *CYP17A1* 突变都会导致

酶活性功能全部丧失,临床上存在联合性 17 α -羟化酶/17,20-裂解酶完全缺乏、部分缺乏以及罕见的孤立性 17,20-裂解酶缺乏等多种类型^[23]。不同类型对孕期激素水平的影响不同,从而影响 2D:4D 数值。其次,母体胎盘也表达 CYP17A1,将胎儿来源的孕烯醇酮转化为雌激素前体,再转化为 17 α -羟孕烯醇酮,进一步转化为脱氢表雄酮^[22]。CYP17A1 突变患者与男性 2D:4D 数值差异无统计学意义,提示可能在孕早期存在未被完全阻断的母体雄激素活性,如来源于母体的少量雄激素或其他旁路途径,也可能提示正常男性手指比的维持不完全依赖于自身来源的雄激素。对于结果的验证,后续需要增加样本量后再进一步分析。

5 α 还原酶缺乏症是一种常染色体隐性遗传病,由于 SRD5A2 基因突变导致 5 α 还原酶 2 型功能缺陷,患者睾丸功能正常,孕早期即可分泌足量的睾酮,但由于 5 α 还原酶缺乏,睾酮转化为双氢睾酮(dihydrotestosterone, DHT)的效率呈不同程度降低^[24]。在胎儿期因缺乏 DHT,导致生殖结节向阴茎发育过程受阻,出生后表现出不同程度的小阴茎与尿道下裂表型。然而如前所述,5 α 还原酶缺乏症患儿在母体内早期雄激素暴露水平与正常男性胎儿应该是相似的。虽然目前尚未找到 5 α 还原酶缺乏症与 2D:4D 的相关文献,但从本研究结果来看,5 α 还原酶缺乏症患儿 2D:4D 模式偏向典型男性模式,这一结果可以推测 DHT 在手指发育中的作用是次要或局部的,主要还是受睾酮影响,同时也可以验证 2D:4D 与 MPW 期雄激素水平的关系。

双侧性腺发育不良患儿双侧性腺均呈条索状,组织病理学检查提示纤维化,无曲细精管或卵巢组织,染色体可以是各种类型,最典型的是染色体核型为 46,XY 的 Swyer 综合征^[25]。这类患者多数在胚胎发育过程中因性腺发育不良,无法产生睾酮,体内雄激素暴露水平显著低下甚至缺失,导致患儿出生后外生殖器呈完全女性化。虽然本组患儿中染色体核型含 Y 染色体,但其 2D:4D 模式与正常男性存在显著差异,其结果更偏向女性。这进一步证明双侧性发育不良的患儿在 MPW 期雄激素暴露水平显著低于正常男性胎儿,与预期结果相符。

克氏综合征核型为 47,XXY,额外的 X 染色体干扰睾丸的正常发育和功能;在胎儿期,会导致睾丸曲细精管发育不良和间质细胞功能相对不足,进而出现睾酮在正常范围或低于正常。克氏综合征患儿睾丸功能减退是渐进性的,在胎儿发育关键

窗口期睾丸仍能分泌一定量的睾酮,胎儿期会出现轻度到中度雄激素相对不足^[26]。研究结果提示克氏综合征患儿 2D:4D 数值与正常男性存在显著差异,其 2D:4D 数值更趋向女性,这一结果与既往文献报道相似^[27]。但也有文献报道克氏综合征患儿在新生儿期睾酮水平与正常发育男性无差异^[28]。据此可以推测这类患儿在 MPW 期雄激素暴露水平较正常男性偏低,但孕中期与孕晚期雄激素水平得到一定代偿。如果扩大样本后完全证实本研究的发现与推论,则可指导后续进一步探查此类疾病在胚胎期的病理生理演变过程。

本研究的局限性在于纳入观察组样本量偏少,可能造成部分有意义的结果未被发现。后续研究可以增加样本量,开展多中心、大样本联合研究。其次,DSD 的发病与激素剂量-时间效应密切相关,DSD 患儿宫内激素异常可发生在任何时期,2D:4D 仅可提示 MPW 期雄激素水平情况。肛门生殖器距离(anogential distance, AGD)可以评估产前雄激素作用水平及程度。AGD 对 DSD 有一定研究价值,但在外生殖器异常、性别模糊的情况下(如阴唇部分融合)测量 AGD 存在较大困难与误差^[29]。且 AGD 和阴茎长度受年龄、身高、体表脂肪等其他因素影响较大,对孕期激素水平的评估不如 2D:4D 准确性高。后续研究将结合上述受胎儿期雄激素影响的其他指标(包括阴茎长度、AGD 等),对 DSD 及其他先天性生殖系统病变进行多方面验证与分析,力争形成更全面的评估体系。

综上,本研究发现 46,XX 21 羟化酶缺乏症患儿 2D:4D 与遗传性别相反,更偏男性模式;46,XY CAIS、性腺发育不良、克氏综合征患儿 2D:4D 偏女性模式。以上几种 DSD 疾病的 2D:4D 模式与 MPW 期雄激素暴露预测相符。因此,笔者认为 2D:4D 是反映 MPW 期雄激素水平的稳定指标,可以作为诊断 DSD 的重要参考依据。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 梁妍、徐子涵负责文献检索,吕逸清负责论文设计,梁妍、徐子涵负责数据收集,吕逸清、梁妍负责研究结果分析与讨论,梁妍负责论文撰写,吕逸清、李嫔、黄轶晨、陈方负责全文知识性内容的审读与修正

参 考 文 献

- [1] Manning JT, Scutt D, Wilson J, et al. The ratio of 2nd to 4th digit length: a predictor of sperm numbers and concentrations of testosterone, luteinizing hormone and oestrogen [J]. Hum Reprod, 1998, 13 (11): 3000-3004. DOI: 10. 1093/humrep/13. 11. 30

- 00.
 - [2] Eichler A, Kaufmann F, Titzmann A, et al. 2D : 4D biomarker reliability and validity in a within-subject pregnancy-childhood-adolescence cohort [J]. *Early Hum Dev*, 2023, 181 : 105776. DOI:10. 1016/j. earlhumdev. 2023. 105776.
 - [3] Zheng Z, Cohn MJ. Developmental basis of sexually dimorphic digit ratios [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108 (39) : 16289 - 16294. DOI:10. 1073/pnas. 1108312108.
 - [4] Ding Y, Chen ZQ, Pan WF, et al. The association and underlying mechanism of the digit ratio (2D : 4D) in hypospadias [J]. *Asian J Androl*, 2024, 26 (4) : 356 - 365. DOI:10. 4103/aja202377.
 - [5] Breedlove SM. Minireview : organizational hypothesis : instances of the fingerpost [J]. *Endocrinology*, 2010, 151 (9) : 4116 - 4122. DOI:10. 1210/en. 2010-0041.
 - [6] Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, et al. Consensus statement on management of intersex disorders [J]. *J Pediatr Urol*, 2006, 2 (3) : 148 - 162. DOI:10. 1016/j. jpurol. 2006. 03. 004.
 - [7] Swift-Gallant A, Breedlove SM. Finger pointing : Why bias against 2D : 4D ratios doesn't add up [J]. *Horm Behav*, 2025, 172 : 105759. DOI:10. 1016/j. yhbeh. 2025. 105759.
 - [8] Sheth R, Marcon L, Bastida MF, et al. Hox genes regulate digit patterning by controlling the wavelength of a Turing-type mechanism [J]. *Science*, 2012, 338 (6113) : 1476 - 1480. DOI: 10. 1126/science. 1226804.
 - [9] Manning JT. Resolving the role of prenatal sex steroids in the development of digit ratio [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108 (39) : 16143 - 16144. DOI:10. 1073/pnas. 1113312108.
 - [10] Richards G, Gomes M, Ventura T. Testosterone measured from amniotic fluid and maternal plasma shows no significant association with directional asymmetry in newborn digit ratio (2D : 4D) [J]. *J Dev Orig Health Dis*, 2019, 10 (3) : 362 - 367. DOI:10. 1017/s2040174418000752.
 - [11] Hönekopp J, Watson S. Meta-analysis of digit ratio 2D : 4D shows greater sex difference in the right hand [J]. *Am J Hum Biol*, 2010, 22 (5) : 619 - 630. DOI:10. 1002/ajhb. 21054.
 - [12] Eklund E, Ekström L, Thörngren JO, et al. Digit ratio (2D : 4D) and physical performance in female Olympic athletes [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11 : 292. DOI: 10. 3389/fendo. 2020. 00292.
 - [13] Kemper CJ, Schwerdtfeger A. Comparing indirect methods of digit ratio (2D : 4D) measurement [J]. *Am J Hum Biol*, 2009, 21 (2) : 188 - 191. DOI:10. 1002/ajhb. 20843.
 - [14] Baskin L, Derpinghaus A, Cao M, et al. Hot spots in fetal human penile and clitoral development [J]. *Differentiation*, 2020, 112 : 27 - 38. DOI:10. 1016/j. diff. 2019. 11. 001.
 - [15] Blaschko SD, Cunha GR, Baskin LS. Molecular mechanisms of external genitalia development [J]. *Differentiation*, 2012, 84 (3) : 261 - 268. DOI:10. 1016/j. diff. 2012. 06. 003.
 - [16] Manning JT, Fink B. Digit ratio (2D : 4D) and its relationship to foetal and maternal sex steroids : a mini-review [J]. *Early Hum Dev*, 2023, 183 : 105799. DOI:10. 1016/j. earlhumdev. 2023. 105799.
 - [17] Richards G, Browne WV, Aydin E, et al. Digit ratio (2D : 4D) and congenital adrenal hyperplasia (CAH) : systematic literature review and meta-analysis [J]. *Horm Behav*, 2020, 126 : 104867. DOI:10. 1016/j. yhbeh. 2020. 104867.
 - [18] Brown WM, Hines M, Fane BA, et al. Masculinized finger length patterns in human males and females with congenital adrenal hyperplasia [J]. *Horm Behav*, 2002, 42 (4) : 380 - 386. DOI: 10. 1006/hbeh. 2002. 1830.
 - [19] Van Hemmen J, Cohen-Kettenis PT, Steensma TD, et al. Do sex differences in CEOAEs and 2D : 4D ratios reflect androgen exposure? A study in women with complete androgen insensitivity syndrome [J]. *Biol Sex Differ*, 2017, 8 : 11. DOI:10. 1186/s13293 - 017-0132-z.
 - [20] Biglieri EG. 17 Alpha-hydroxylase deficiency [J]. *J Endocrinol Invest*, 1995, 18 (7) : 540 - 544. DOI:10. 1007/BF03349765.
 - [21] Yao FX, Tian QJ. Novel human pathological mutations. Gene symbol: CYP17A1. Disease: 17alpha-hydroxylase/17, 20-lyase deficiency [J]. *Hum Genet*, 2009, 126 (2) : 340.
 - [22] Zhang J, Yang MY, Luan PF, et al. Associations between cytochrome P450 (CYP) gene single-nucleotide polymorphisms and second-to-fourth digit ratio in Chinese university students [J]. *Med Sci Monit*, 2021, 27 : e930591. DOI: 10. 12659/msm. 930591.
 - [23] Maheshwari M, Arya S, Lila AR, et al. 17 α -hydroxylase/17, 20-lyase deficiency in 46,XY : our experience and review of literature [J]. *J Endocr Soc*, 2022, 6 (3) : bvac011. DOI:10. 1210/jendso/bvac011.
 - [24] Imperato-McGinley J, Guerrero L, Gautier T, et al. Steroid 5alpha-reductase deficiency in man : an inherited form of male pseudohermaphroditism [J]. *Science*, 1974, 186 (4170) : 1213 - 1215. DOI: 10. 1126/science. 186. 4170. 1213.
 - [25] Da Silva Rios S, Monteiro ICM, Braz Dos Santos LG, et al. A case of swyer syndrome associated with advanced gonadal dysgerminoma involving long survival [J]. *Case Rep Oncol*, 2015, 8 (1) : 179 - 184. DOI:10. 1159/000381451.
 - [26] Akglaede L, Juul A. Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome : a review [J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 168 (4) : R67 - R76. DOI:10. 1530/EJE-12-0934.
 - [27] Manning JT, Kilduff LP, Trivers R. Digit ratio (2D : 4D) in Klinefelter's syndrome [J]. *Andrology*, 2013, 1 (1) : 94 - 99. DOI: 10. 1111/j. 2047-2927. 2012. 00013. x.
 - [28] Ratcliffe SG, Read G, Pan H, et al. Prenatal testosterone levels in XXY and XYY males [J]. *Horm Res*, 1994, 42 (3) : 106 - 109. DOI:10. 1159/000184157.
 - [29] 潘文锋, 谢华, 陈方. 肛门生殖器距离的生物学特征及其在男性泌尿生殖系统疾病中的研究进展 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2022, 21 (7) : 684 - 687. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785 - 202012034-017.
- Pan WF, Xie H, Chen F. Biological characteristics of anogenital distance and its clinical research advances in male genitourinary disorders [J]. *J Clin Ped Sur*, 2022, 21 (7) : 684 - 687. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785 - 202012034-017.

(收稿日期 : 2026-03-06)

本文引用格式 : 梁妍, 吕逸清, 徐子涵, 等. 第二指与第四指长度比在性发育异常患儿评估中的意义探索 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2026, 25 (6) : 526 - 533. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785 - 20260306-00092.

Citing this article as : Liang Y, Lyu YQ, Xu ZH, et al. Significance of 2D:4D digit ratio in the assessment of children with disorders of sex development [J]. *J Clin Ped Sur*, 2026, 25 (6) : 526 - 533. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785 - 20260306-00092.