

· 专题 · 性发育异常的诊治 ·

46,XY 性发育异常临床表型与遗传学特征的相关性及临床价值研究



全文二维码

米锦文 丁彦钧 吴大城 崔孔孔 洪一帆 温晟 张德迎 华燚 林涛 刘星
吴盛德 魏跃新 魏光辉

重庆医科大学附属儿童医院泌尿外科 儿童少年健康与疾病国家临床医学研究中心 儿童发育疾病研究教育部重点实验室 结构性出生缺陷与器官修复重建重庆市重点实验室,重庆 400014

通信作者:魏光辉,Email:ghwei@cqmu.edu.cn

【摘要】 目的 探讨 46,XY 性发育异常(disorders of sex development,DSD)的临床表型与基因型之间的关联。**方法** 收集 2020 年 1 月至 2026 年 1 月于重庆医科大学附属儿童医院泌尿外科确诊的 101 例 46,XY DSD 患儿临床及基因检测资料,根据基因检测结果进行分组,比较不同基因型患儿的临床表型。**结果** 101 例 DSD 患儿基因检测阳性率为 78.2% (79/101),辅助诊断率为 56.4% (57/101)。基因检测阳性组(79 例)诊断年龄中位数为 2.0 岁,其中重度尿道下裂、双侧隐睾及单纯性小阴茎的发生率分别为 70.89% (56/79)、60.76% (48/79)和 8.86% (7/79);阴性组(22 例)诊断中位年龄 5.9 岁,上述疾病发生率分别为 27.27% (6/22)、36.36% (8/22)和 40.91% (9/22)。在阳性组中,AR、SRD5A2 及先天性低促性腺激素性腺功能减退症相关基因变异的检出率分别为 25.3% (20/79)、22.8% (18/79)和 15.2% (12/79),相关外生殖器男性化评分均值依次为 2.28、5.08、9.46 分;另检出 SAMD9 基因新发错义变异 c.2407G>C(p.E803Q),评估为“2 类-可能致病”。**结论** 重度尿道下裂及双侧隐睾患儿基因诊断年龄早、阳性检出率更高;单纯性小阴茎患儿基因检测阴性更常见。本地区 AR 基因变异最常见,其临床表型女性化程度最高。SAMD9 可能为 46,XY DSD 的候选致病基因。

【关键词】 性发育异常,46,XY;症状与体征;基因表达;相关性研究

基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2022ZDXM033)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-20260331-00147

Correlation between clinical phenotypes and genotypes of 46,XY disorders of sex development and its clinical significance

Mi Jinwen,Ding Yanjun,Wu Dacheng,Cui Kongkong,Hong Yifan,Wen Sheng,Zhang Deying,Hua Yi,Lin Tao,Liu Xing,Wu Shengde,Wei Yuexin,Wei Guanghui

Department of Urology,Affiliated Children's Hospital,Chongqing Medical University,National Clinical Research Center for Children's Health and Disorders,Ministry of Education Key Laboratory of Children's Development and Disorders,Chongqing Key Laboratory of Structural Birth Defect and Reconstruction,Chongqing 400014,China

Corresponding author:Wei Guanghui,Email:ghwei@cqmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To explore the correlation between clinical phenotypes and genotypes in 46,XY disorders of sex development (DSD). **Methods** Clinical and genetic testing data were retrospectively reviewed for 101 children of 46,XY DSD from January 2020 to January 2026. They were grouped based upon genetic testing results and their clinical phenotypes compared. **Results** The positive rate of genetic testing was 78.2% (79/101) with a diagnostic yield of 56.4% (57/101). In gene-positive group ($n=79$), the median diagnostic age was 2.0 years. The rates of severe hypospadias, bilateral cryptorchidism and isolated micropenis were 70.89% (56/79), 60.76% (48/79) and 8.86% (7/79), respectively; in gene-negative group ($n=22$), the median diagnostic age was 5.9 years with corresponding rates of 27.27% (6/22), 36.36% (8/22) and 40.91% (9/22). Among all enrolled children, the detection rates of AR, SRD5A2 and congenital hypogo-

nadotropic hypogonadism-related gene variants were 25.3% (20/79), 22.8% (18/79) and 15.2% (12/79), respectively. The mean external masculinization score values were 2.28, 5.08 and 9.46, respectively. Additionally, a novel missense variant in *SAMD9*, c.2407G > C (p.E803Q), was identified as “class 2-likely pathogenic”. **Conclusion** Severe hypospadias and bilateral cryptorchidism are associated with an earlier age at genetic diagnosis and a higher rate of positive genetic testing, whereas isolated micropenis is more common in gene-negative children. As the most prevalent in this region, AR gene variants are associated with the most feminized clinical phenotype. And *SAMD9* may serve as a candidate pathogenic gene for 46,XY DSD.

【Key words】 Disorder of Sex Development, 46,XY; Symptoms and Signs; Gene Expression; Relevance Research

Fund program: Science-Health Joint Medical Scientific Research Grant of Chongqing Municipality (2022ZDXM033)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-20260331-00147

性发育异常 (disorders of sex development, DSD) 是一种先天性染色体、性腺和表型性别发育异常或不匹配的疾病, 发病率约 0.1% ~ 0.5%^[1-2]。2006 年芝加哥共识依据染色体核型将 DSD 分为 3 种类型: 性染色体 DSD、46,XY DSD 和 46,XX DSD^[3]。其中 46,XY DSD 病因复杂, 临床表现具有高度异质性, 可表现为轻度男性化不全至完全女性表型。仅依赖临床表现和内分泌检测等传统手段难以实现病因的精准诊断, 进而影响个体化诊断与治疗。近年来, 随着基因检测技术的普及, 病因学诊断及精准分型逐渐成为可能, 为 46,XY DSD 的个体化管理提供了契机。本研究收集重庆医科大学附属儿童医院泌尿外科诊治的 46,XY DSD 患儿临床资料, 总结其基因检测及临床表型等信息, 并分析二者之间的关联。

资料与方法

一、临床资料

本研究为回顾性队列研究。收集 2020 年 1 月至 2026 年 1 月于重庆医科大学附属儿童医院泌尿外科确诊的 101 例 46,XY DSD 患儿临床资料。患儿均以外阴性别模糊和 (或) 性腺功能低下为主要表现。病例纳入标准: ①染色体核型为 46,XY; ② *SRY* 基因检测阳性; ③完成基因检测。排除标准: ①未经染色体检查或基因检测; ②临床资料不完整。本研究获得重庆医科大学附属儿童医院医学伦理委员会审核批准 (2026 年伦审临研批件第 157 号), 患儿或其监护人均知情并签署知情同意书。

二、研究方法

(一) 资料采集方法

通过重庆医科大学附属儿童医院病历数据库及

通讯随访, 获取 46,XY DSD 患儿基因检测及临床资料。基因检测资料包括基因突变类型、核苷酸变化、氨基酸变化及致病性分级情况。临床资料包括外生殖器男性化评分 (external masculinization score, EMS)、是否合并阴囊分裂、小阴茎、尿道下裂及隐睾等。

(二) 基因检测方法

采用聚合酶链式反应扩增目的基因, 应用 DSD 相关基因 Panel 测序或全外显子组测序 (whole exome sequencing, WES) 进行变异筛查。根据美国医学遗传学与基因组学学会 (American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 分类标准, 对检测的可疑变异进行致病性评估, 分为“致病、可能致病、意义未明、可能良性、良性”5 个等级^[4]。

(三) 临床评估方法

采用 EMS 评估外生殖器发育程度。该评分系统总分为 0 ~ 12 分, 包括 4 个维度: ①阴囊融合程度 (阴囊分裂 0 分, 正常 3 分); ②小阴茎 (符合小阴茎标准 0 分, 正常 3 分); ③尿道开口位置 (近端型 0 分, 阴茎体型 1 分, 龟头型 2 分, 正常 3 分); ④性腺位置 (每侧性腺: 缺如 0 分, 腹腔内 0.5 分, 腹股沟区 1 分, 阴囊内 1.5 分)。小阴茎定义为阴茎伸展长度低于同年龄正常发育人群均值 2.5 个标准差以上。

(四) 分组标准

依据 2006 年芝加哥共识分类标准, 46,XY DSD 的病因可分为以下四大类: 性腺发育异常 (gonadal dysgenesis, GD)、雄激素合成障碍、雄激素受体缺陷及其他类型。综合上述标准及基因检测结果, 将纳入患儿分为以下 6 种亚型: 5 α 还原酶 2 型缺乏症 (5 α -reductase type 2 deficiency, 5 α -RD)、雄激素不敏感综合征 (androgen insensitivity syndrome, AIS)、先天性低促性腺激素性腺功能减退症 (congenital hypogonadotropic hypogonadism, CHH) 相关、GD 相

关、甾体激素合成通路酶缺陷 (steroidogenesis enzyme deficiency, SED) 相关及其他。

(五) 分析指标

阳性检测率定义为 DSD 相关基因检测结果为致病、可能致病、意义未明变异的病例数占总例数的比例。辅助诊断率定义为 DSD 相关基因检测结果为致病或可能致病变异且符合遗传模式的病例数占总例数的比例^[5]。

三、统计学处理

采用 SPSS 29.0.2 进行统计学分析。服从正态分布的连续变量采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验; 不服从正态分布的连续变量以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 组间比较采用非参数检验 (U 检验)。多组间连续变量比较采用 Kruskal-Wallis 检验, 组间两两比较采用 Dunn 检验, 采用 Bonferroni 法校正显著性水平。计数资料以 $n(\%)$ 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、基因检测结果

101 例 46,XY DSD 患儿中, 79 例存在与 DSD 相关基因突变, 阳性检测率为 78.2%, 辅助诊断率为 56.4%。基因检测阳性者诊断年龄早于基因检测阴性患儿。前者重度尿道下裂及双侧隐睾的发生率显著高于后者。基因检测阴性患儿伴有单纯性小阴茎的概率显著高于基因检测阳性者, 见表 1。

二、各类 46,XY DSD 的临床特点

各类 46,XY DSD 的临床特点见表 2。小阴茎是 46,XY DSD 患儿中最常见的临床表型, 发生率达 87.3% (69/79)。其他常见临床表型依次为重度尿道下裂 (56/79, 70.9%)、双侧隐睾 (49/79, 62.0%)、阴囊分裂 (44/79, 55.7%)。SRD5A2 (18/79, 22.8%) 和 AR (20/79, 25.3%) 是本研究 46,XY DSD 的主要相关基因。纳入的 CHH 相关基因包括: CHD7、ANOS1、PROKR2、FGF8、GNRH1、SOX2。纳入的 GD 相关基因包括: NR5A1、NROB1、FGFR2、MYRF、ZFPM2、SOX9、GATA4。纳入的 SED 相关基因包括: CYP17A1、HSD17B3、HSD3B2、POR、StAR。其他基因包括: SAMD9、PTPN11、FLNA。

5 α -RD 多伴有小阴茎 (17/18, 94.4%) 和重度尿道下裂 (17/18, 94.4%), 双侧隐睾发生率仅约 27.8% (5/18)。AIS 的临床表型女性化程度最高, 其阴囊分裂、小阴茎、重度尿道下裂及双侧隐睾的发生率居最高水平。CHH 的临床表型为较高的男性化程度, 仅合并小阴茎及双侧隐睾, 未观察到阴囊分裂和重度尿道下裂。GD 多伴有小阴茎和双侧隐睾。SED 的各类临床表型发生率大致相同。

不同基因突变类型患儿 EMS 评分见表 3。CHH 组 EMS 评分显著高于其他 4 种类型, AIS 组 EMS 评分最低, 显著低于 5 α -RD 组。

三、候选基因及新发变异

本研究发现 1 例 SAMD9 基因新发错义变异 c.2407G > C (p. E803Q), 可能与 46,XY DSD 临床表

表 1 基因检测阳性组与基因检测阴性组性发育异常患儿临床特征比较

Table 1 Comparison of clinical characteristics between genetic testing-positive/negative DSD children

临床特征	例数	诊断年龄 [$M(Q_1, Q_3)$, 岁]	重度尿道下裂 [$n(\%)$]		双侧隐睾 [$n(\%)$]		单纯性小阴茎 [$n(\%)$]	
			有	无	有	无	有	无
基因检测阳性组	79	2.0(0.8, 6.9)	56(70.89)	23(29.11)	48(60.76)	31(39.24)	7(8.86)	72(91.14)
基因检测阴性组	22	5.9(2.0, 9.6)	6(27.27)	16(72.73)	8(36.36)	14(63.64)	9(40.91)	13(59.09)
统计量		$Z = 2.271$	$\chi^2 = 13.809$		$\chi^2 = 4.146$		$\chi^2 = 13.257$	
P 值		0.028	<0.001		0.042		<0.001	

表 2 各类 46,XY 性发育异常患儿临床特点

Table 2 Clinical characteristics of children with different types of 46,XY DSD

组别	数量 [$n(\%)$]	阴囊分裂 [$n(\%)$]	小阴茎 [$n(\%)$]	重度尿道下裂 [$n(\%)$]	双侧隐睾 [$n(\%)$]
5 α -RD	18(22.8)	7(38.9)	17(94.4)	17(94.4)	5(27.8)
AIS	20(25.3)	19(95.0)	19(95.0)	20(100)	17(85.0)
CHH 相关	12(15.2)	0	8(66.7)	0	6(50.0)
GD 相关	14(17.7)	9(64.3)	13(92.9)	8(57.1)	11(78.6)
SED 相关	11(13.9)	7(63.6)	9(81.8)	8(72.7)	7(63.6)
其他	4(5.1)	2(50.0)	3(75.0)	3(75.0)	3(75.0)

注 5 α -RD: 5 α 还原酶 2 型缺乏症; AIS: 雄激素不敏感综合征; CHH: 先天性低促性腺激素性腺功能减退症; GD: 性腺发育异常; SED: 甾体激素合成通路酶缺陷

表 3 各类 46, XY 性发育异常患儿外生殖器男性化评分差异

Table 3 Comparison of EMS among 46, XY DSD types

分组	外生殖器男性化评分 ($\bar{x} \pm s$)	Kruskal-Wallis 检验		Dunn 检验		
		统计值	P 值	比较对象	统计值	校正后 P 值
5 α 还原酶 2 型缺乏症	5.18 $\pm$ 2.20	32.547	<0.001	雄激素不敏感综合征	-2.866	0.042
雄激素不敏感综合征	2.28 $\pm$ 1.36			先天性低促性腺激素性腺功能减退症相关	2.979	0.029
				先天性低促性腺激素性腺功能减退症相关	5.591	<0.001
				性腺发育异常相关	1.629	1.000
先天性低促性腺激素 性腺功能减退症相关	9.46 $\pm$ 1.53			性腺发育异常相关	-3.747	0.002
性腺发育异常相关	4.39 $\pm$ 3.48			甾体激素合成通路酶缺陷相关	-3.435	0.006
				甾体激素合成通路酶缺陷相关	0.100	1.000
				5 α 还原酶 2 型缺乏症	-1.021	1.000
甾体激素合成通路酶 缺陷相关	4.50 $\pm$ 3.61			5 α 还原酶 2 型缺乏症	-0.845	1.000
				vs 雄激素不敏感综合征	1.619	1.000

型相关。该患儿表现为外阴性别模糊,阴蒂发育、长度约 1.5 cm,可见尿道及阴道开口,双侧大阴唇及腹股沟区未触及性腺,性腺活检提示为睾丸组织。结合临床表现、家系分析及计算机辅助分析,*SAMD9* 基因可作为 46,XY DSD 的候选致病基因,该新发变异评估为“2 类-可能致病”。

讨 论

46,XY DSD 对患儿及其家庭可造成显著的心理压力及经济负担。该类疾病病情复杂、异质性强,明确遗传学病因与临床表型之间的关联有助于指导临床干预及制定再生育策略。既往研究表明,46,XY DSD 患儿基因检测阳性率为 45.26%,辅助诊断率为 26.28%^[5];Berglund 等^[6]报道阳性检测率为 57.14%,辅助诊断率为 34.29%。本研究阳性检测率为 78.2%,辅助诊断率为 56.4%,高于既往文献报道水平。这可能与近年来基因测序技术的进步以及检测覆盖范围扩大有关。此外,既往研究多采用 Panel 测序,由于遗传异质性的存在,易导致漏诊。本研究部分患儿采用了全外显子组测序(Whole Exome Sequencing, WES),该方法可降低漏诊风险,有助于发现潜在新致病基因^[7-8]。此外,既往研究提示,基因变异阳性检出率及辅助诊断率与临床表型的多样性及严重程度呈正相关^[5]。本研究纳入病例以重度尿道下裂或合并两种及以上 DSD 表型为主,表型多样性及严重程度总体高于既往研究,这可能是本研究阳性检出率及辅助诊断率较高的原因。

本研究发现,重度尿道下裂及双侧隐睾患儿基因诊断年龄早、阳性检出率更高,而单纯性小阴茎患儿基因检测阴性更常见。既往一项基于中国人群的研究亦表明,基因检测阳性的患儿更多表现为诊断年龄较小的隐睾表型,检测阴性者常见单纯性小阴茎,与本研究结果相符^[8]。上述结果提示,对于伴有重度尿道下裂和(或)双侧隐睾的低龄患儿,建议行基因检测以明确病因;而单纯性小阴茎的遗传因素尚不明确,需进一步探讨其分子机制。

既往对中国人群的多项报道中,*SRD5A2* 基因变异被认为是导致 46,XY DSD 的最常见病因^[5,9]。而在本研究中,*AR* 基因变异是 46,XY DSD 的最主要病因。基于本研究纳入患儿的籍贯主要来自西南地区,推测 46,XY DSD 的遗传学病因可能存在地域差异,*AR* 可能是导致本地区 46,XY DSD 的重要热点基因。

本研究提示,5 α -RD 患儿主要表现为小阴茎(94.4%)、重度尿道下裂(94.4%)。这一现象与 5 α -RD 的典型特征相符,即患儿睾丸正常发育,但外生殖器男性化程度不足。*SRD5A2* 失活基因变异会导致 2 型 5 α -还原酶活性缺乏或部分丧失,从而引发睾酮向双氢睾酮转化障碍。而外生殖器发育的影响因素主要是双氢睾酮,而非性腺。本研究中 AIS 患儿呈现出最为女性化的临床表型,其 EMS 值仅(2.28 $\pm$ 1.36)分。尽管 AIS 患儿睾酮和双氢睾酮处于正常甚至升高水平,但由于 *AR* 基因变异导致雄激素受体功能缺陷,使外生殖器及性腺未能得到充分发育。CHH 患儿 EMS 评分最高,本研究中仅表现为小阴茎和双侧隐睾。CHH 相关基因突变

影响下丘脑-垂体-性腺轴的发育,导致 GnRH 分泌不足,主要作用于妊娠晚期阴茎生长和睾丸腹股沟区下降;而生殖器的分化过程发生在妊娠早中期,其所需睾酮主要由胎盘 HCG 驱动合成,并非由 GnRH 诱导^[10]。因此,CHH 患儿临床表型多为小阴茎和隐睾,而非尿道下裂。本研究纳入的 GD 相关基因中,*NR5A1* 基因占比最高(6/14,42.9%),其编码类固醇生成因子-1(SF-1)。因此,*NR5A1* 基因变异可导致性腺发育不良及类固醇激素合成异常。这可能解释了本研究中该基因型患儿 EMS 评分均相对较低的原因。

本研究发现,*SAMD9* 基因新发变异与 46,XY DSD 的临床表型可能相关。*SAMD9* 被认为是 MIRAGE 综合征的致病基因,该疾病的临床表型主要为肾上腺发育不全、骨髓发育不良、感染、生长受限和生殖器相关症状^[11]。其作用机制可能是 *SAMD9* 基因变异致胎盘功能受限,从而引起 HCG 分泌减少及睾酮生成不足;此外,变异后的 *SAMD9* 蛋白具备显著的生长抑制作用,可直接导致睾丸发育不全^[12]。尽管目前 *SAMD9* 致病的证据尚不充分,但仍可考虑其作为 46,XY DSD 的候选致病基因。未来需进一步验证和探索 *SAMD9* 基因变异的致病性,以明确其致病机制与临床意义。

综上所述,本队列研究基因检测阳性率及辅助诊断率均高于既往文献报道,且阳性患儿诊断年龄更早,临床表现为重度尿道下裂和双侧隐睾;而阴性患儿更常见单纯性小阴茎。这为临床基因检测对象的选择提供了重要参考。在本地区 46,XY DSD 患儿中,*AR* 基因变异最为常见,同时本研究比较了不同基因变异与临床表型之间的关联,为临床个体化管理奠定了基础。此外,本研究发现了 1 例 *SAMD9* 基因新发变异,拓展了 46,XY DSD 的候选基因谱。未来仍需进一步扩大样本量和深化致病机制研究,以验证本研究结论的可靠性与普适性,为临床精准决策与遗传咨询工作提供科学指导。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 米锦文负责课题设计、收集数据、文章撰写;丁彦钧、吴大城、崔孔孔、洪一帆负责数据统计分析、绘图;温晟、张德迎、华燧、林涛、刘星负责研究指导;吴盛德、魏跃新、魏光辉负责论文审阅

参 考 文 献

- [1] 巩纯秀,李乐乐. 46,XY 性发育异常的内分泌评估及治疗[J]. 临床小儿外科杂志,2019,18(3):172-177. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.03.003.

- Gong CX, Li LL. Evaluation and treatment of 46,XY disorders of sex development[J]. J Clin Ped Sur, 2019, 18(3):172-177. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.03.003.
- [2] Arboleda VA, Lee H, Sánchez FJ, et al. Targeted massively parallel sequencing provides comprehensive genetic diagnosis for patients with disorders of sex development[J]. Clin Genet, 2012, 83(1):35-43. DOI:10.1111/j.1399-0004.2012.01879.x.
- [3] 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.jpuirol.2006.03.004.
- [4] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genet Med, 2015, 17(5):405-424. DOI:10.1038/gim.2015.30.
- [5] 吴鼎文,吴德华,郑静,等. 46,XY 性发育异常与单基因变异的相关性研究[J]. 临床小儿外科杂志,2019,18(3):191-195. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.03.006.
- Wu DW, Wu DH, Zheng J, et al. Correlations between phenotype and monogenic mutation of 46,XY sexual development disorder[J]. J Clin Ped Sur, 2019, 18(3):191-195. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.03.006.
- [6] Berglund A, Johannsen TH, Stochholm K, et al. Incidence, prevalence, diagnostic delay, and clinical presentation of female 46,XY disorders of sex development[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(12):4532-4540. DOI:10.1210/je.2016-2248.
- [7] Li LL, Gao FQ, Fan LJ, et al. Disorders of sex development in individuals harbouring MAMLD1 variants: WES and interactome evidence of oligogenic inheritance[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11:582516. DOI:10.3389/fendo.2020.582516.
- [8] Tang YJ, Chen Y, Wang JY, et al. Clinical characteristics and genetic expansion of 46,XY disorders of sex development children in a Chinese prospective study[J]. Endocr Connect, 2023, 12(10):e230029. DOI:10.1530/EC-23-0029.
- [9] 张婉玉,叶惟靖,施锦绣,等. 46,XY 性发育异常患儿基因型与临床表型分析[J]. 临床小儿外科杂志,2019,18(12):1036-1042. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.12.010.
- Zhang WY, Ye WJ, Shi JX, et al. Genotype and clinical phenotype analysis of 110 46,XY disorders of sex development in children[J]. J Clin Ped Sur, 2019, 18(12):1036-1042. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.12.010.
- [10] Rey RA, Grinspon RP. Anti-Müllerian hormone, testicular descent and cryptorchidism[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2024, 15:1361032. DOI:10.3389/fendo.2024.1361032.
- [11] Buonocore F, Kühnen P, Suntharalingham JP, et al. Somatic mutations and progressive monosomy modify *SAMD9*-related phenotypes in humans[J]. J Clin Invest, 2017, 127(5):1700-1713. DOI:10.1172/JCI91913.
- [12] Shima H, Hayashi M, Tachibana T, et al. MIRAGE syndrome is a rare cause of 46,XY DSD born SGA without adrenal insufficiency[J]. PLoS One, 2018, 13(11):e0206184. DOI:10.1371/journal.pone.0206184.

(收稿日期:2026-03-31)

本文引用格式:米锦文,丁彦钧,吴大城,等. 46,XY 性发育异常临床表型与遗传学特征的相关性及临床价值研究[J]. 临床小儿外科杂志,2026,25(6):541-545. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-20260331-00147.

Citing this article as: Mi JW, Ding YJ, Wu DC, et al. Correlation between clinical phenotypes and genotypes of 46,XY disorders of sex development and its clinical significance[J]. J Clin Ped Sur, 2026, 25(6):541-545. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-20260331-00147.