

先天性尿道下裂病因学与解剖学研究进展

刘 星 魏光辉

先天性尿道下裂 (Hypospadias) 是儿童常见的外生殖器畸形,其病因复杂,机制不明,与遗传、激素代谢及环境等多种因素密切相关。目前,仅有不到 5% 的病例能明确病因,包括雄激素受体异常或基因缺失等^[1]。随着近 50 年来工农业高速发展以及大量化学合成物的诞生与广泛应用,全世界范围内雄性生殖系统先天畸形(如尿道下裂、隐睾、精子数量减少等)的发病率与日俱增,提示尿道下裂发病率的增加除与易感基因相关外,还与环境污染物所致内分泌紊乱密切相关^[2]。手术是治疗尿道下裂的唯一方法。因尿道下裂患儿阴茎发育与下弯程度等表现不一,单一术式难以适用于所有患儿。术后并发症如尿瘘、尿道狭窄等仍较常见。术式的选择与改良以及防治并发症等临床关键问题需建立在对其异常解剖结构的充分研究基础上。对于尿道板及阴茎海绵体的解剖学分析是目前国内外研究的热点。下面阐述近年来有关尿道下裂病因学与解剖学研究的进展,以为相关临床研究以及手术方式的改良提供参考。

一、基因及遗传异常

近年来,尿道发育的部分基因调控机制得到阐明,证实尿道下裂的病因与多基因调控异常有关。首先,流行病学研究发现尿道下裂的发生有家族聚集倾向,且轻-中型较重型尿道下裂常见^[3]。再者,患者的基因组筛查发现:WT1、SF1、BMP4、BMP7、HOXA4、AR、SRD5A2、ATF3 等多个单基因缺陷或突变与发病有关,且上述基因异常所致的尿道下裂仅在极少数重型病例中被发现,大多数尿道下裂病因仍然不能用单基因突变来解释。胚胎发育早期,调控男性外生殖器发育的基因发生突变或缺失都可能成为导致尿道下裂发病的重要原因。如 WT1 和 SF1 基因的突变不仅导致尿道下裂,还可能导致更严重的发育缺陷^[4]。尿道下裂病例研究显示

BMP4、BMP7、HOXA4、HOXB6、FGF8 和 FGFR2 的突变与尿道下裂的发生有关,FGF8 和 FGFR2 的多聚体变异同样与发病有关^[5,6]。

性别分化相关基因与尿道下裂发病同样密切相关,SRY、SOX9、SRD5A2 基因是性别分化过程中起重要作用的因子,上述基因缺失、突变将导致胎儿尿道融合过程提前终止,从而导致尿道下裂^[4]。男性性别分化依赖于睾酮及其代谢产物以及相应的功能性雄激素受体(AR)的存在。AR 在阴茎和尿道中广泛表达,已有研究发现尿道下裂患者中 AR 基因存在突变,并推测由此导致了组织细胞对睾酮不敏感,影响细胞正常增值分化。另外,雌雄激素的平衡状态在男性外生殖器发育中也十分重要。雌激素受体 ESR1 和 ESR2 同样会在男性胚胎外生殖器中表达,尿道下裂的发生可能与其单核苷酸多态性有关。因 ATF3 作为雌激素敏感基因,激活后可能通过抑制细胞周期并激活雌激素受体的转录,导致细胞分化、凋亡异常。患者组织的微阵列分析显示该基因在尿道下裂包皮组织中上调^[7]。免疫组织化学分析进一步证实 86% 的尿道下裂样本中 ATF3 的表达呈阳性,而正常人包皮中仅为 13%^[8]。ZEB1 基因作为雌激素下游信号通路,其在重型尿道下裂包皮中表达明显增加,也是尿道下裂的病因^[9]。

Hh (Hedgehog) 信号通路,包括 Shh 在内的基因,在胚胎发育过程中也起到重要作用。Shh 不仅启动胚胎外生殖器的发育,并且调节外生殖器的雄性化进程。在对小鼠的研究中发现,Shh 基因定位切除后,胚胎期生殖凸起可形成但不会继续生长,意味着外生殖器缺失。Shh 通过调节其下游的尿道板上皮内 Fgf 8 和 Bmp7 及生殖结节间质中 Fgf10、Bmp2、Bmp4、Hoxa13 和 Hoxd13 的表达,调控外生殖器发育及尿道形成。在对尿道下裂患者的队列研究中发现,Shh、Gli1、Gli2 和 Gli3 的单核苷酸多态性与发病危险性增加相关^[10]。Wnt 信号通路是尿道发育中一条重要的信号通路,在生殖器发育的激素非依赖阶段和激素依赖阶段都发挥了作用。Wnt5a 与外生殖器生长有关,Robinow 综合征患者中 Wnt5a

基因突变并伴有尿道下裂^[11]。小鼠敲除该基因后外生殖器发育受阻,甚至缺失。WNT/ β -catenin 信号参与内胚层尿道发育,激活和维持 Fgf8 的表达,从而调节生殖结节发育。有学者观察到敲除 β -catenin 会导致动物发生尿道下裂^[12]。

二、环境内分泌干扰物

环境内分泌干扰物 (environment endocrine disrupting chemicals, EEDCs) 是存在并积蓄于环境中,结构类似人和动物体内激素,通过影响体内激素的释放、活性及代谢等过程而引起内分泌紊乱的化学物质,也称环境激素。EEDCs 不同于其他环境污染物,一旦进入动物体内,不仅可以导致其自身内分泌系统异常,同时因其不易分解和强蓄积性,可进而影响到下一代和食物链中的下游生物体。大量 EEDCs 最后以较高浓度进入高等动物体内,造成内分泌和生殖功能异常,对胚胎发育的影响尤为显著。非甾体类雌激素——乙烯雌酚 (DES) 就是一个典型例子:DES 在上世纪 70 年代前被用来治疗自然流产,但却导致出生婴儿发生先天性泌尿生殖器畸形及肿瘤的几率大为增加。EEDCs 对内分泌系统的干扰是多方面的,可表现为雌激素、抗雌激素、抗雄激素、类固醇合成酶抑制剂,以及具有作用于甲状腺激素及其受体、下丘脑-垂体轴等功能。

内分泌干扰物已证实可导致动物尿道下裂,目前研究最多的包括:外源性雌激素、邻苯二甲酸酯 (Phthalate)、乙烯菌核利 (Vinclozolin)、滴滴涕 (DDT) 及速克灵 (Procymidone) 等。EEDCs 可能通过干扰性激素以及相关基因表达,进而使胚胎阴茎及尿道的细胞发生分化、迁移、凋亡等异常,最终表现为阴茎及尿道发育停滞、尿道口异位等畸形。受 EEDCs 影响的尿道发育相关基因中,目前研究最深入的包括 ATF3、AR、ER、孕激素受体 (PR) 及转化生长因子- β (TGF- β) 等基因。

1. 外源性雌激素: 乙烯雌酚 (DES)、炔雌醇 (EE)、17 β -雌二醇 (E2) 等人工合成的非甾体雌激素能产生与天然雌二醇相同的药理与治疗作用,因此母体摄入后会干扰胎儿正常的激素水平,导致胎儿尿道下裂发生的几率显著增加,甚至影响到在宫内接触过 DES 的女婴的后代。EE 的另一个致病机制可能与上调 PR 及 AR 表达有关:动物实验发现 EE 能使雌性胎鼠、尿道下裂胎鼠以及非尿道下裂雄性胎鼠阴茎的 PR 表达量分别增加 8.2、9.7 与 5.2 倍,而睾酮显著下调^[13]。EE 还能分别使雌雄胎鼠阴茎 AR 表达水平分别提高 5.4 与 4.5 倍,使尿道

下裂胎鼠的 AR 水平显著增高^[14]。

2. 邻苯二甲酸酯: 邻苯二甲酸酯类物质是 EEDCs 中重要一类,主要包括邻苯二甲酸二(2-乙基)己酯 (DEHP)、邻苯二甲酸二丁酯 (DBP) 及其体内代谢产物邻苯二甲酸单丁酯 (MBP) 与邻苯二甲酸单辛酯 (MEHP) 等。用 DBP 诱导的大鼠尿道下裂,其睾丸中的睾酮合成限速酶,细胞色素 P450 胆固醇侧链裂解酶 (P450_{scc})、3 β 羟基类固醇脱氢酶 (3 β -HSD) 和细胞色素 P450 17 α -羟化酶 (P450_{c17}) 的 mRNA 表达水平均有不同程度下降,提示睾酮合成能力及体内睾酮水平下降。伴随睾酮水平的下调,DBP 亦可降低阴茎内 AR、Shh 及骨形成蛋白 4 (Bmp4) 的表达,提示 DBP 影响雄激素信号系统的不同环节。DEHP 能显著上调尿道下裂胎鼠阴茎内 ATF3 及 TGF- β 1 的表达并抑制阴茎细胞凋亡,提示 DEHP 可通过拟雌激素样作用激活 ATF3 而致病^[15]。TGF- β 1 在组织细胞的增殖分化、间质形成、胚胎发生中起关键作用,与 ATF3、Smad3/4 等共同调节尿道上皮内性激素受体表达、介导细胞转化及分化^[16]。DEHP 导致的 TGF- β 1 异常增多能激活 ATF3 及 ER,进而抑制类固醇生成以及尿道上皮增殖、细胞凋亡等,妨碍尿道发育。

3. 农药: 环境污染与尿道下裂相关性分析结果表明,单位面积的农药使用量与尿道下裂发生密切相关。学者们先后对部分农药致病机制进行探索:乙烯菌核利 (Vinclozolin) 是一种具有抗雄激素作用的杀菌剂,它能上调雄性胎鼠阴茎内 ER α 与 PR 基因表达水平,与邻苯二甲酸酯类物质抗雄激素样效应近似。速克灵 (Procymidone) 是另一种具有抗雄激素作用的杀菌剂,能拮抗 AR 表达从而使雄性胎鼠发生尿道下裂。

如何预防尿道下裂的发生是将来研究的重点。除做好产前易感基因筛查外,需明确 EEDCs 与尿道下裂的相关性,运用科学手段控制污染,有效预防危害因素对胎儿发育的影响。

三、饮食、生活方式及孕期环境

有文献报道长期素食的孕妇其后代发生尿道下裂的几率较均衡饮食者高,原因可能与蔬菜中植物雌激素含量较高、蔬菜中残留农药杀虫剂等有关^[17]。烟草中某些物质具有抗雌激素作用,且会诱导睾丸支持细胞特异基因 DHH 的改变,因此孕期吸烟会导致胎儿罹患尿道下裂的风险增加^[18]。低出生体重儿与重型尿道下裂的发生具有一定相关性,这可能与胎盘功能失调、促绒毛膜性腺激素分泌

减少有关^[19]。

四、胚胎发育与解剖学改变

妊娠第 5 周时,在泄殖腔膜的两侧发生一对隆起,称为泄殖腔褶。该褶于尿生殖窦的腹侧汇合形成中线隆突,称为生殖结节。随后在生殖结节的两侧各发生一个生殖突,同时在生殖结节的腹侧正中形成一条沟,称为尿道沟。尿道沟两侧的隆起成为尿生殖褶。尿道沟的底部即为泄殖腔膜,此时仍为未分化期的外生殖器。直到妊娠第 7 ~ 8 周以后开始向男性或女性分化,第 10 周时可分辨胚胎的外生殖器性别。在睾酮作用下,男性胚胎的生殖结节发育为阴茎。尿道沟两侧的尿生殖褶由近端逐渐向远端融合形成闭合的尿道。目前,关于阴茎头部尿道的发生机制仍有争议:一种理论认为阴茎头外胚层细胞向内生长一个细胞索,细胞索与尿道沟贯通;一种理论认为阴茎头段尿道同样是尿道沟向远端融合形成。妊娠第 12 周时,阴茎头处形成皮肤反折,形成包皮。阴茎含有三个胚层来源的组织:皮肤源自外胚层,尿道上皮源自内胚层,间质组织(海绵体、脉管系统、结缔组织和真皮等)来源于中胚层。

尿道下裂患者阴茎的解剖结构与正常阴茎比较,其腹侧尿道、尿道海绵体及包皮发育不全或缺乏^[20]。尿道口异位、包皮及系带缺损、阴茎下弯是尿道下裂的典型临床表现。尿道口可位于会阴至阴茎头的任何位置,约 70% 异位于阴茎体及其以远的部位,约 30% 异位于阴茎根及其以近的部位。近年来,临床工作中发现似乎重型尿道下裂的比例在增加,有待多中心的流行病学调查佐证。尿道下裂类型与阴茎下弯程度相关:尿道口位置越在近端,阴茎下弯越明显,阴茎海绵体腹侧表面纤维索带样组织也越显著。其纤维索带样组织由排列相对整齐的纤维组织组成,Ⅰ/Ⅲ型胶原比例明显高于正常组织,证明阴茎海绵体腹侧表面组织的病理学基础为纤维索带,是尿道下裂阴茎下弯的发生原因。因此,在尿道下裂矫正手术中有必要松解切除阴茎海绵体腹侧表面纤维索带,以达到矫正阴茎下弯的目的^[21,22]。阴茎下弯的原因除阴茎海绵体腹侧表面纤维索带样组织牵拉外,还与阴茎海绵体不对称发育有关。通过超声及弹性成像技术,发现尿道下裂阴茎海绵体往往发育不良、弹性下降^[23]。正常阴茎皮下组织由平滑肌纤维构成,纤维组织结构整齐;而尿道下裂皮下组织的平滑肌纤维发育不良、排列紊乱,失去平行排列结构,可能导致其皮下纤维组织弹性下降,影响手术效果^[21]。

尿道下裂和正常阴茎的神经分布类似,阴茎背神经集中于阴茎海绵体背侧 1 点与 11 点方位向阴茎远端分布。术中应注意保护神经,以保证阴茎头感觉及勃起功能^[24]。尿道下裂与正常阴茎的血管特点差异较大:尿道下裂阴茎头与尿道海绵体末梢之间分布的血管数量减少、血管腔增大,而正常阴茎分布的毛细血管管腔细小、呈扇形沿着尿道分布至阴茎头^[25]。通过对尿道下裂患儿包皮及皮瓣血管蒂的血管分布研究发现,包皮浅筋膜深层血管分布类型呈现五种类型:① 1 支主导血管,占 42.4%;② 2 支主导血管,占 34.7%;③ 3 支主导血管,占 13.6%;④ 多支主导血管,占 2.5%;⑤ 无明确主导血管,占 6.8%。血管分布类型与尿道下裂的严重程度无明确对应关系^[26]。明确了尿道下裂的血管神经分布特点,有利于手术时选取最佳皮瓣设计,提高手术成功率。

参考文献

- 1 van der Zanden LF, van Rooij IA, Feitz WF, et al. Aetiology of hypospadias: a systematic review of genes and environment [J]. *Hum Reprod Update*, 2012, 18 (3): 260-283. DOI: 10.1093/humupd/dms002.
- 2 Giordano F, Abballe A, De Felip E, et al. Maternal exposures to endocrine disrupting chemicals and hypospadias in offspring [J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2010, 88 (4): 241-250. DOI: 10.1002/bdra.20657.
- 3 Brouwers MM, van der Zanden LF, de Gier RP, et al. Hypospadias: risk factor patterns and different phenotypes [J]. *BJU Int*, 2010, 105 (2): 254-262. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08772.x.
- 4 Köhler B, Lin L, Mazen I, et al. The spectrum of phenotypes associated with mutations in steroidogenic factor 1 (SF-1, NR5A1, Ad4BP) includes severe penoscrotal hypospadias in 46,XY males without adrenal insufficiency [J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 161 (2): 237-2342. DOI: 10.1530/EJE-09-0067.
- 5 Beleza-Meireles A, Lundberg F, Lagerstedt K, et al. FGFR2, FGF8, FGF10 and BMP7 as candidate genes for hypospadias [J]. *Eur J Hum Genet*, 2007, 15 (4): 405-410. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201777.
- 6 Chen T, Li Q, Xu J, et al. Mutation screening of BMP4, BMP7, HOXA4 and HOXB6 genes in Chinese patients with hypospadias [J]. *Eur J Hum Genet*, 2007, 15 (1): 23-28. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201722.
- 7 Wang Z, Liu BC, Lin GT, et al. Up-regulation of estrogen responsive genes in hypospadias: microarray analysis [J]. *J*

- Urol, 2007, 177 (5): 1939-1946. DOI: 10. 1016/j. juro. 2007. 01. 014.
- 8 Liu B, Wang Z, Lin G, et al. Activating transcription factor 3 is up-regulated in patients with hypospadias [J]. *Pediatr Res*, 2005, 58 (6): 1280-1283. DOI: 10. 1203/01. pdr. 0000187796. 28007. 2d.
 - 9 Qiao L, Tasian GE, Zhang H, et al. ZEB1 is estrogen responsive in vitro in human foreskin cells and is over expressed in penile skin in patients with severe hypospadias [J]. *J Urol*, 2011, 185 (5): 1888-1893. DOI: 10. 1016/j. juro. 2010. 12. 066.
 - 10 Carmichael SL, Ma C, Choudhry S, et al. Hypospadias and genes related to genital tubercle and early urethral development [J]. *J Urol*, 2013, 190 (5): 1884-1892. DOI: 10. 1016/j. juro. 2013. 05. 061.
 - 11 Person AD, Beiraghi S, Sieben CM, et al. WNT5A mutations in patients with autosomal dominant Robinow syndrome. *Dev Dyn*, 2010, 239 (1): 327-337. DOI: 10. 1002/dvdy. 22156.
 - 12 Lin C, Yin Y, Long F, et al. Tissue-specific requirements of beta-catenin in external genitalia development [J]. *Development*, 2008, 135 (16): 2815-2825. DOI: 10. 1242/dev. 020586.
 - 13 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.
 - 14 Agras K, Willingham E, Liu B, et al. Ontogeny of androgen receptor and disruption of its mRNA expression by exogenous estrogens during morphogenesis of the genital tubercle [J]. *J Urol*, 2006, 176 (4 Pt 2): 1883-1888. DOI: 10. 1016/S0022-5347(06)00613-6.
 - 15 Liu X, Zhang DY, Li YS, et al. Di-(2-ethylhexyl) phthalate upregulates ATF3 expression and suppresses apoptosis in mouse genital tubercle [J]. *J Occup Health*, 2009, 51 (1): 57-63.
 - 16 Li J, Willingham E, Baskin LS. Gene expression profiles in mouse urethral development [J]. *BJU Int*, 2006, 98 (4): 880-885. DOI: 10. 1111/j. 1464-410X. 2006. 06435. x.
 - 17 Giordano F, Carbone P, Nori F, et al. Maternal diet and the risk of hypospadias and cryptorchidism in the offspring [J]. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2008, 22 (3): 249-260. DOI: 10. 1111/j. 1365-3016. 2007. 00918. x.
 - 18 Varvarigou AA, Asimakopoulou A, Beratis NG. Impact of maternal smoking on birth size: effect of parity and sex dimorphism [J]. *Neonatology*, 2009, 95 (1): 61-67. DOI: 10. 1159/000151756.
 - 19 Fujimoto T, Suwa T, Kabe K, et al. Placental insufficiency in early gestation is associated with hypospadias [J]. *J Pediatr Surg*, 2008, 43 (2): 358-361.
 - 20 Hutton KA, Babu R. Normal anatomy of the external urethral meatus in boys; implications for hypospadias repair [J]. *BJU Int*, 2007, 100 (1): 161-163. DOI: 10. 1111/j. 1464-410X. 2007. 06798. x.
 - 21 陈绍基. 尿道下裂观念变迁及研究展望 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2012, 11 (02): 81-83. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2012. 02. 001.
 - Chen SJ. Perspective changes and research prospects in Hypospadias [J]. *J Clin Ped Sur*, 2012, 11 (02): 81-83. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2012. 02. 001.
 - 22 魏光辉, 李浪, 刘星, 等. 尿道下裂阴茎下弯畸形组织病理学表现及临床意义 [J]. *中华小儿外科杂志*, 2005, 26 (10): 507-510.
 - Wei GH, Li L, Liu X, et al. Histopathological evaluation of hypospadias with penile curvature [J]. *Chin J Pediatr Surg*, 2005, 26 (10): 507-510.
 - 23 Camoglio FS, Bruno C, Zambaldo S, et al. Hypospadias anatomy: Elastasonographic evaluation of the normal and hypospadiac penis [J]. *J Pediatr Urol*, 2016, 12 (4): 199. e1-e5. DOI: 10. 1016/j. jpurol. 2016. 02. 007.
 - 24 Yucel S, Baskin LS. Neuroanatomy of the male urethra and perineum [J]. *BJU Int*, 2003, 92 (6): 624-630. DOI: 10. 1046/j. 1464-410X. 2003. 04435. x.
 - 25 Çağrı SM, Kapucuoğlu N, Gürsoy K, et al. The microvessel density of the hypospadiac prepuce in children [J]. *J Pediatr Urol*, 2011, 7 (2): 162-165. DOI: 10. 1016/j. jpurol. 2010. 04. 017.
 - 26 赵彰, 孙宁, 张滩平, 等. 尿道下裂包皮血管分布及其与术后近期并发症的相关性研究 [J]. *中华小儿外科杂志*, 2012, 33 (3): 183-187. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3006. 2012. 03. 007.
 - Zhao Z, Sun N, Zhang WP, et al. Vascular distribution of foreskin in children with hypospadias and its correlation with early postoperative complications [J]. *Chin J Pediatr Surg*, 2012, 33 (03): 183-187. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-3006. 2012. 03. 007.

(收稿日期: 2017-03-19)

(本文编辑: 王爱莲)

本刊引文格式: 刘星, 魏光辉. 先天性尿道下裂的病因学与解剖学研究进展 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2017, 16 (3): 215-218. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2017. 03. 003.

Citing this article as: Liu X, Wei GH. Etiological and anatomical advances of congenital hypospadias [J]. *J Clin Ped Sur*, 2017, 16 (3): 215-218. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2017. 03. 003.