

## ·综述·

## 尿道下裂的病因学研究进展

杨超 综述 魏光辉 审校

尿道下裂是一种因前尿道发育异常而致尿道开口达不到正常位置的尿道畸形,常并发阴茎下弯,是泌尿生殖系统常见的先天性畸形,男性新生儿发病率约为 1/1 000 至 8/1 000<sup>[1]</sup>,近 30 年,尿道下裂的发病率逐年上升,欧洲及美国的流行病学调查均表明,20 世纪 70 年代到 90 年代期间,其发病率增加了近 1 倍<sup>[1,2]</sup>。尿道下裂的唯一根治方法是手术。目前手术成功率较前有了较大幅度的提高,但并发症仍较多,病因学研究有利于预防尿道下裂的发生及为尿道下裂的治疗提供指导。本文就近年来病因学研究进展作一综述。

## 一、环境因素

已有大量研究表明,环境中存在大量化学物质,一部分可以产生抗雄激素效应,一部分自身具有或可以同雌激素受体结合产生拟雌激素作用,从而干扰生物体的内分泌机能,此类化学物质被称为内分泌干扰因子(endocrine-disruptors, EDs),包括了多种杀虫剂、杀真菌剂、除草剂及工业化学物质,植物雌激素等。

1. 杀虫剂:杀虫剂在我国使用广泛,种类繁多,现在广泛应用的主要是有机磷杀虫剂。Huang LG 等<sup>[3]</sup>用敌敌畏成功诱导出小鼠尿道下裂模型,并发现在尿道下裂的小鼠中,其睾丸间质细胞数量减少,因此推测睾丸间质细胞减少导致睾酮的水平不足可能是敌敌畏诱导出小鼠产生尿道下裂的机制。

2. 杀真菌剂:报道较多的是乙烯菌核利(vinclozolin),已有多人用 vinclozolin 成功诱导出子代尿道下裂的模型。Buckley J 等<sup>[4]</sup>发现暴露于 vinclozolin 使雌性的雌激素受体-1 mRNA 水平降低,孕激素受体 mRNA 水平升高,使雄性的雌激素受体及孕激素受体 mRNA 均升高。尽管在体内, vinclozolin 不影响雄激素受体的表达,但他们仍认为,其通过其他激素信号通路发挥抗雄激素效应导致尿道下裂。另一种抗真菌药腐霉利(procymidone),也被发现有与 vinclozolin 相同的机制,但具有更强的抗雄激素作用。给予小鼠不同剂

量的 procymidone,出现同 vinclozolin 类似的表现,且其致畸作用比 vinclozolin 更强<sup>[5]</sup>。

3. 工业化合物:聚氯联二苯(polychlorinated biphenyls, PCBs)的毒素在人体组织中可以进行生物积累,因此可能通过母体的蓄积造成胎儿发育畸形。Shirota M 等<sup>[6]</sup>在暴露于 PCB-126 的两个实验组中均观察到幼鼠生长滞缓,合并外生殖器畸形,包括尿道下裂。其机制是与细胞内芳香烃受体结合,改变多种激素水平及生长因子的合成,从而导致尿道下裂。邻苯二甲酸酯是一大类增塑剂,其中对邻苯二甲酸二丁酯(di-n-butyl phthalate, DBP)的研究较多,它通过抑制类固醇激素基因造成内分泌失调引起尿道下裂。Jiang, -J 等<sup>[7]</sup>在孕鼠的第 14~18 天,分别给予每天 0 mg/kg, 250 mg/kg, 500 mg/kg, 750 mg/kg 或 1 000 mg/kg 的 DBP,在 750mg 及 1 000mg 的两个实验组中尿道下裂的发病率分别为 6.8% 及 41.3%,表明 DBP 呈剂量依赖性引起尿道下裂。二甲苯酮用于药物合成,也是有机颜料、香料、杀虫剂等的重要中间体,在体外实验中有雌激素效应。妊娠期接触后可能通过胎盘传给胎儿。最新研究发现<sup>[8]</sup>,在小鼠胚胎性分化阶段暴露于二甲苯酮可以引起子代尿道下裂,可能是通过使雌激素受体数量增加这个途径引起的。

4. 植物雌激素:植物雌激素的分子结构与哺乳动物雌激素结构相似,是一类具有类似动物雌激素生物活性的植物成分。有人观察到以蔬菜为主食的母亲,其后代尿道下裂的发病率较均衡饮食母亲的高,其原因之一可能是蔬菜中富含植物雌激素。Genistein 是一种异黄酮物质,富含于豆类食品,已有 genistein 诱导出子代尿道下裂的报道,提示植物雌激素可以增加子代尿道下裂患病风险。

5. 其他:其他一些化合物,如二噁英(dioxin),烷基酚(alkylphenol)也具有拟雌激素或抗雄激素作用,可以影响子代的生殖轴发育,导致尿道下裂<sup>[9,10]</sup>。但少有作用机制的研究。

## 二、内分泌代谢紊乱

男性外生殖器的发育依赖雄性激素代谢途径和正常的细胞信号传递。睾酮生成不足,转化障碍,

作者单位:重庆医科大学附属儿童医院(400014)

5 $\alpha$ -还原酶异常, 阴茎雄激素受体(AR)缺乏, 与雄激素受体结合的双氢睾酮(DHT)不足都可影响男性生殖道发育。

1. 雄激素及受体: 应用抗雄激素类的化合物会导致睾酮合成减少, 从而导致后代出现尿道下裂。邻苯二甲酸酯类化合物可以通过抗雄激素作用使子代出现尿道下裂。已有研究报道, DBP 呈剂量相关性降低子代睾酮的水平, 产生尿道下裂<sup>[7]</sup>。尽管大多数尿道下裂患者睾丸内分泌功能正常, 睾酮水平并不低, 但并不能说明宫内胚胎发育时, 睾酮处于正常水平, 提示在胚胎早期的睾酮异常可能是一个主要的潜在原因。

5 $\alpha$ -还原酶 II 是催化睾酮转化成双氢睾酮的关键酶, 在尿道下裂的形成中起重要作用。Bowman CJ 等<sup>[11]</sup>观察了不同剂量的 5- $\alpha$  还原酶抑制剂非那雄胺对 CD 大鼠子代的影响, 发现其与尿道下裂的发生呈剂量相关性。

雄激素必须和器官的 AR 结合才能发挥雄性化作用。AR 主要集中在胎儿的阴茎, 特别是发育中的尿道组织, 故 AR 异常可以影响胎儿尿道的发育。Agras, -K<sup>[12]</sup>发现 AR mRNA 的表达随雌激素暴露量的增加而相应增加, 雌性小鼠和发生尿道下裂的雄性小鼠的生殖结节中 AR mRNA 表达明显增加, 由此推测 AR mRNA 的表达与尿道下裂的发生没有直接联系, 更可能是蛋白质表达异常造成了尿道的发育异常。Radpour R<sup>[13]</sup>发现 AR 基因第 1 外显子 N 端的 GGN 片段多态性在尿道下裂组与正常组之间有显著差异, 尿道下裂组 GGN 重复片段明显多于对照组, CAG 的重复片段和对照组比较无统计学意义, 表明 AR 的表现型和尿道下裂有一定关系。

2. 雌激素类: 尽管母亲服用口服避孕药及小剂量的雌激素并不增加后代尿道下裂的几率<sup>[14]</sup>, 但已有大量研究表明在胎儿期暴露于大量雌激素或孕酮可以导致生殖道发育异常。上个世纪 40 到 70 年代, 欧洲妇女广泛使用己烯雌酚(DES)减轻妊娠合并症, 随后出现尿道下裂发病率升高, 说明两者有一定联系。Brouwers MM<sup>[15]</sup>研究表明母亲暴露于 DES 其后代患尿道下裂的危险增高 4.9 倍, 而父亲暴露于 DES 并不增加其危险性。Wang Z<sup>[16]</sup>最近研究发现尿道下裂患者和对照组的基因表达有明显不同, CYR61, CTGF, ATF3 及 GADD45- $\beta$  表达增加, 这些基因对雌激素很敏感或可以和雌激素受体相互作用。

雌激素受体 ESR 也参与了外生殖器的发育。研究表明<sup>[17]</sup>, 炔雌醇暴露小鼠的 ESR1 在间质中表达

更多, ESR2 在尿道板上表达更多。炔雌醇可以分别使尿道下裂雌性和雄性的 ESR1 表达增加 2.1 倍和 3.8 倍, ESR2 无明显变化, 提示两种受体在生殖结节发育中起着不同的作用, 但关于具体作用机制还有待进一步研究。

Agras K<sup>[18]</sup>发现孕酮受体在生殖结节发育过程中持续表达, 提示对尿道发育有直接作用。炔雌醇可以增加孕酮受体 mRNA 的表达, 增加尿道下裂的发病率。宫内炔雌醇暴露, 可以使雌性子代孕酮受体 mRNA 表达增加 8.2 倍, 使尿道下裂雄性子代孕酮受体 mRNA 增加 9.7 倍。而丙酸睾酮则显著降低其表达, 降低使尿道下裂发病率。

### 三、基因因素

多数学者认为本病为多基因遗传病。Li, -J<sup>[19]</sup>发现在尿道发育过程中, 转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), Wnt-Frizzled 信号通路, 血小板反应蛋白 4(TSP4)基因上调, 免疫组化表明 TGF- $\beta$ , TGF- $\beta$  受体 III, Frizzled1 仅在胚胎第 14~17 天的尿道上皮中表达, TSP4 在第 17 天生殖道表皮下间质基底层表达, 说明这些基因在尿道发育中有重要作用, 但有关上述基因异常能否引起尿道下裂的研究还未见确切报道。

近来研究得较多的是转录激活因子 3(ATF3)。ATF3 和内环境稳定, 伤口愈合, 细胞粘附及凋亡有关, 同时它还是一个雌激素敏感基因。Liu, -B<sup>[20]</sup>检测了尿道下裂患者和正常人阴茎组织中 ATF3 的表达情况, 免疫组化阳性率分别为 86% 和 13%, 原位杂交阳性率分别为 75% 和 1%。表明 ATF3 在尿道下裂患者的阴茎组织中增高, 提示 ATF3 在尿道下裂的发生中可能有一定作用。同时发现 ATF3 mRNA 在所有雌激素暴露的小鼠中都升高, 特别是雄性, 而且在性别分化的关键期间上升更明显, 表明 ATF3 在体内是雌激素敏感的, 胚胎早期雌激素的刺激可能是子代发生尿道畸形的原因之一。Willingham, -E<sup>[21]</sup>研究发现, 人体和动物尿道下裂组织中的 ATF3 在 mRNA 水平和蛋白质水平表达都有增高, 同时, 作为 TGF- $\beta$  途径的重要组成, 它同 SAMD3, SAMD4, ER1, DNA 结合抑制因子 1(ID-1)一起参与了 TGF- $\beta$  信号通路, 对这条信号通路的分子机制进行深入研究可能会使我们对环境因素在尿道下裂中所起的作用有更多的启示。

### 四、遗传因素

很多人注意到尿道下裂的高家族发病率, 倾向于是一种多基因的遗传缺陷。据统计<sup>[22]</sup>, 5.4% 的患者

有至少 1 个患有尿道下裂的亲属。尿道下裂患者母亲再生 1 个男性后代, 其尿道下裂的发病率约为 12%~14%。大约有 7%~9% 父子同时患有尿道下裂。如果父子都患有尿道下裂, 再生 1 个儿子的患病率将升至 26%。少数家族可能通过基因显性遗传而使后代患病。最近一项大型队列研究发现尿道下裂有很强的家族聚集性, 而且, 父母双方家系的传递几乎是相等的, 1 个尿道下裂病人的兄弟、儿子疾病再发的几率几乎也相等<sup>[23]</sup>。表明对于家族性尿道下裂, 遗传因素相对宫内环境因素, 更是一个主要原因。

### 五、其他

母体因素也是后代尿道下裂发病的影响因素。孕期前 3 个月母亲吸烟会增加尿道下裂的风险。母亲本身基础疾病也可能增加尿道下裂的患病风险。有研究发现母亲高血压增加了尿道下裂的发病率, 其机制可能是由于胎盘的灌注不足引起发育异常<sup>[24]</sup>。有学者注意到低体重儿尿道下裂患病增加, 有关体重与尿道下裂的具体关系还有待研究。

### 参 考 文 献

- Gallentine ML, Morey AF, Thompson IM Jr. Hypospadias: a contemporary epidemiologic assessment [J]. *Urology*, 2001, 57: 788-790.
- Baskin LS. Hypospadias [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2004; 545: 3-22.
- Huang LG, Lin P, Gong CY, et al. Pathological changes in the testes of the rats with hypospadias induced by dichlorvos [J]. *Zhonghua Nan Ke Xue*, 2006, 12(8):693-700.
- Buckley J, Willingham E, Agras K, et al. Embryonic exposure to the fungicide vinclozolin causes virilization of females and alteration of progesterone receptor expression in vivo: an experimental study in mice [J]. *Environ Health*, 2006, 21:54.
- Ang IH, Kim HS, Shin JH, et al. Comparison of anti-androgenic activity of flutamide, vinclozolin, procymidone, linuron, and p, p'-DDE in rodent 10-day Hershberger assay [J]. *Toxicology*, 2004, 199(2-3):145-159.
- Shirotta M, Mukai M, Sakurada Y, et al. Effects of vertically transferred 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (PCB-126) on the reproductive development of female rats [J]. *J Reprod Dev*, 2006, 52(6):751-761.
- Jiang J, Ma L, Yuan L, et al. Study on developmental abnormalities in hypospadias male rats induced by maternal exposure to di-n-butyl phthalate (DBP) [J]. *Toxicology*, 2007, 232(3):286-293.
- Hsieh MH, Grantham EC, Liu B, et al. In utero exposure to benzophenone-2 causes hypospadias through an estrogen receptor dependent mechanism [J]. *J Urol*, 2007, 178(4 Pt 2):1637-1642.
- Kishi R, Sata F, Saijo Y, et al. Exposure to endocrine disrupting chemicals and children's health: problems in epidemiological studies [J]. *Nippon Eiseigaku Zasshi*, 2006, 61(1):19-31.
- Sikka SC, Wang R. Endocrine disruptors and estrogenic effects on male reproductive axis [J]. *Asian J Androl*, 2008, 10(1):134-145.
- Bowman CJ, Barlow NJ, Turner KJ, et al. Effects of in utero exposure to finasteride on androgen-dependent reproductive development in the male rat [J]. *Toxicol Sci*, 2003, 74(2):393-406.
- 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.
- Radpour R, Rezaee M, Tavasoly A, et al. Association of long polyglycine tracts (GGN repeats) in exon 1 of the androgen receptor gene with cryptorchidism and penile hypospadias in Iranian patients [J]. *J Androl*, 2007, 28(1):164-169.
- Wogelius P, Horváth-Puhó E, Pedersen L, et al. Maternal use of oral contraceptives and risk of hypospadias - a population-based case-control study [J]. *Eur J Epidemiol*, 2006, 21(10):777-781.
- Brouwers MM, Feitz WF, Roelofs LA, et al. Hypospadias: a transgenerational effect of diethylstilbestrol? [J]. *Hum Reprod*, 2006, 21(3):666-669.
- 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.
- Agras K, Willingham E, Shiroyanagi Y, et al. Estrogen receptor-alpha and beta are differentially distributed, expressed and activated in the fetal genital tubercle [J]. *J Urol*, 2007, 177(6): 2386-2392.
- Agras K, Shiroyanagi Y, Baskin L-S. 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.
- Li J, Willingham E, Baskin L-S, et al. Gene expression profiles in mouse urethral development [J]. *BJU-Int*, 2006, 98(4): 880-885.
- Liu B, Wang Z, Lin C, et al. Activating transcription factor 3 is up-regulated in patients with hypospadias [J]. *Pediatr-Res*, 2005, 58(6):1280-1283.
- Willingham E, Baskin L-S. Candidate genes and their response to environmental agents in the etiology of hypospadias [J]. *Nat-Clin-Pract-Urol*, 2007, 4(5): 270-279.
- Alexander K, C. Leung, William L. Hypospadias: an update [J]. *Asian J Androl*, 2007, 1: 16-22.
- Schnack TH, Zdravkovic S, Myrup C, et al. Familial Aggregation of Hypospadias: A Cohort Study [J]. *Am J Epidemiol*, 2007, 27.
- Caton AR, Bell EM, Druschel CM, et al. Maternal hypertension, antihypertensive medication use, and the risk of severe hypospadias [J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2007, 16.

作者: 杨超, 魏光辉  
作者单位: 重庆医科大学附属儿童医院, 400014  
刊名: 临床小儿外科杂志 **ISTIC**  
英文刊名: JOURNAL OF CLINICAL PEDIATRIC SURGERY  
年, 卷(期): 2008, 7(5)  
被引用次数: 3次

## 参考文献(24条)

1. Hsieh MH;Grantham EC;Liu B [In utero exposure to benzophenone-2 causes hypospadias through an estrogen receptor dependent mechanism](#) 2007(4 pt 2)
2. Jiang J;Ma L;Yuan L [Study on developmental abnormalities in hypospadiac malerats induced bymaternal exposure to di-n-butyl phthalate\(DBP\)](#) 2007(03)
3. Shiota M;Mukai M;Sakurada Y [Effects of vertically transferred 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl \(PCB-126\) on the reproductive development of female rats](#) 2006(06)
4. Ang IH;Kim HS;Shin JH [Comparison of anti-androgenic activity of flutamide, vinelozolin, procymidone, linuron, and P,p'-DDE in rodent 10-day Hershberger assay](#) 2004(2-3)
5. Buckley J;Willingham E;Agras K [Embryonic exposure to the fungicide vinclozolin causes virilization offemales and alteration of progesterone receptor expression in vivo:an experimental studyinmice](#) 2006
6. Huang LG;Lin P;Gong CY [Patlological changes in the testes of the rats with hypospadias induced by dichlorvos](#)[期刊论文]-[Zhonghua Nankexue Zazhi](#) 2006(08)
7. Kishi R;Sara F;Saijo Y [Exposure to endocrine dismpting chemicals and children's health:problems in epidemiological studies](#) 2006(01)
8. Agras K;Willingham E;Shiroyanagi Y [Estrogen receptor-alpha and beta are differentially distributed,expressed and activated in the fetal genital tubercle](#) 2007(06)
9. Wang Z;Liu BC;Lin GT [Up-regulation of estrogen responsive genes in hypespadias:microarray analysis](#) 2007(05)
10. Brouwem MM;Feitz WF;Roelofs LA [Hypospadias:a transgenerational effect of diethylstilbestrol?](#) 2006(03)
11. Wogelius P;Horv áth-Puh ó E;Pedersen L [Maternal use of oral contraceptiyes and risk of hypospadias-a population-based case-control study](#) 2006(10)
12. Radpour R;Rezaee M;Tavasoly A [Association of long polyglycine tracts \(GGN repeats\) in exon 1 of the androgen receptor gene with cryptorchidism and penile hypospadias in Iranian patients](#) 2007(01)
13. lexander K.C.Leung;William L [Hypospadias:an update](#) 2007
14. Willingham -E;Baskin -L-S [Candidate genes and their response to environmental agents in the etiology of hypospadias](#) 2007(05)
15. Liu -B;Wang -Z;Lin -G [Activating transcription factor 3 is up-regulated in patients with hypospadias](#) 2005(06)
16. Li -J;Willingham -E;Baskin -L-S [Gene expression profiles in mouse urethral development](#) 2006(04)

17. [Agras, -K;Shiroyanagi, -Y;Baskin, -L-S Progesterone receptots in the developing genital tubercle:implications for the.endocrine disruptor hypothesis as the etiology of hypospadias](#) 2007(02)
18. [Baskin LS Hypospadias](#) 2004
19. [Caton AR;Bell EM;Druschel CM Maternal hypertension, antihypertensive medication use, and the risk of severe hypospadias](#) 2007
20. [Schnack TH;Zdravkovic S;Myrup C Familial Aggregation of Hypospadias:A Cohort Study](#) 2007
21. [Gallentine ML;Morey AF;Thompson IM Jr Hypospadias:a contemporary epidemiobgc assessment](#) 2001(4)
22. [Agras K;Willingham E;Liu B Ontogeny of androgen receptor and disruption of its mRNA expression by exogenous estrogens during morphogenesis of the genital tubercle](#) 2006(4 pt 2)
23. [Bowman CJ;Barlow NJ;Turner KJ Effects of in utero exposure to finasteride on androgen-dependent reproductive development in the male rat](#) 2003(02)
24. [Sikka SC;Wang R Endocrine disruptors and estrogenic effects on malereproductiveaxis](#) 2008(01)

#### 引证文献(3条)

1. [陈从其. 黄素丹 Denis-Browne术治疗尿道下裂29例临床分析](#)[期刊论文]-[中国医学创新](#) 2010(25)
2. [王莉. 董蓓. 江布先. 姜忠. 鹿洪亨 3对孪生兄弟中尿道下裂4例报道](#)[期刊论文]-[临床小儿外科杂志](#) 2010(4)
3. [黄庆录. 杨体泉 尿道下裂手术治疗进展](#)[期刊论文]-[中国误诊学杂志](#) 2009(24)

本文链接: [http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_lcxewkzz200805020.aspx](http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_lcxewkzz200805020.aspx)

授权使用: 黔南民族师范学院(gnnzsfxy), 授权号: 387e47ca-b3e7-4e97-b536-9ed40107af92

下载时间: 2011年4月29日