

尿道下裂患儿临床特征及危险因素分析

柳 琪 单振潮 梁仁章 苏泽礼 周雪鸿

【摘要】 目的 了解尿道下裂患儿临床特征,探究尿道下裂的致病危险因素,为尿道下裂病因学研究及高危人群的早期干预和治疗提供参考。**方法** 回顾性分析2004年1月至2018年6月由宁夏医科大学总医院小儿外科收治的682例先天性尿道下裂患儿作为研究对象,其中单纯性尿道下裂481例(70.53%),合并其他畸形201例(29.47%)。对481例无合并症的先天性尿道下裂患儿及同期住院的500例无先天性尿道下裂患儿的父母进行问卷调查。**结果** 682例先天性尿道下裂患儿入院年龄(3.75 ± 2.78)岁,城镇297例(43.55%),乡村385例(56.45%)。682例先天性尿道下裂患儿阴茎头型20例(2.93%),冠状沟型119例(17.45%),阴茎体型316例(46.33%),阴茎阴囊型190例(27.86%),阴囊型30例(4.40%),会阴型7例(1.03%)。201例合并其他畸形患儿中;合并1种畸形180例(89.55%),合并2种畸形15例(7.46%),合并3种畸形6例(2.99%);合并泌尿生殖系统畸形170例(84.58%)[其中隐睾畸形150例(88.24%)],合并心血管系统畸形21例(10.45%),合并肌肉骨骼系统畸形5例(2.49%),合并其他畸形9例(4.48%)。早产($OR = 10.60$)、低出生体重($OR = 3.94$)、母亲妊娠期高血压($OR = 10.15$)、母亲孕期饮食缺乏鱼类($OR = 2.53$)、父亲生活性接触化学污染物($OR = 2.79$)是尿道下裂的致病危险因素。**结论** 先天性尿道下裂患儿中,尿道下裂阴茎体型最常见,少部分患儿合并先天性畸形,以泌尿生殖系统畸形最为常见,尤其是隐睾畸形;早产、低出生体重、母亲妊娠期高血压、母亲孕期饮食缺乏鱼类、父亲生活性接触化学污染物是尿道下裂的致病危险因素。

【关键词】 尿道下裂; 疾病特征; 危险因素

【中图分类号】 R726.9 R695

Clinical features and pathogenic risk factors of hypospadias in children. Liu Qi, Shan Zhenchao, Liang Renzhang, Su Zeli, Zhou Xuehong. Department of Pediatric Surgery, General Hospital, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China. Email: 18809583332@163.com

【Abstract】 Objective To understand the composition profile of children with hypospadias and explore the pathogenic risk factors of hypospadias so as to provide rationales for its etiological researches and early intervention and treatment of high-risk groups. **Methods** From January 2004 to June 2018, clinical data were retrospectively analyzed. There were 481 cases of congenital hypospadias without complication and during the same period 500 hospitalized cases of congenital hypospadias were surveyed through their parents. **Results** The admission age was (3.75 ± 2.78). There were 297 cases (43.55%) in cities, towns and villages and 385 cases (56.45%) in rural areas. There were penile glans ($n = 20, 2.93\%$), coronary sulcus ($n = 119, 17.45\%$), penile corpus ($n = 316, 46.33\%$), penile scrotum ($n = 190, 27.86\%$), scrotal type ($n = 30, 4.40\%$) and perineal type ($n = 7, 1.03\%$). There were simple hypospadias ($n = 481, 70.53\%$) and other malformations ($n = 201, 29.47\%$). The number of deformity was single ($n = 180, 89.55\%$), double ($n = 15, 7.46\%$) and triple ($n = 3, 2.99\%$). There were urogenital malformation ($n = 170, 84.58\%$), cryptorchidism ($n = 150, 88.24\%$), cardiovascular malformation ($n = 21, 10.45\%$), musculoskeletal malformation ($n = 5, 2.49\%$) and other malformations ($n = 9, 4.48\%$). Premature birth ($OR = 10.60$), low birth weight ($OR = 3.94$), maternal hypertension during pregnancy ($OR = 10.15$), maternal dietary fish deficiency during pregnancy ($OR = 2.53$) and paternal exposure to chemical pollutants ($OR = 2.79$) were risk factors for hypospadias.

DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.10.011

基金项目:宁夏医科大学校级科研项目(编号:XM2015085)

作者单位:宁夏医科大学总医院小儿外科(宁夏回族自治区银川市, 750004)

通信作者:单振潮, Email: 18809583332@163.com

Conclusion Among children with congenital hypospadias, penile corpus is the most common and few are complicated with congenital genitourinary malformations, especially cryptorchidism. Premature birth, low birth weight, hypertension during pregnancy, maternal dietary fish deficiency during pregnancy and chemical contamination during paternal daily life are the risk factors for hypospadias.

【Key words】 Hypospadias; Disease Attributes; Risk Factors

先天性尿道下裂是指因前尿道发育不全,导致尿道口达不到正常位置的阴茎畸形,部分病例可伴发阴茎下弯。尿道下裂是继隐睾症之后的男性胎儿常见先天性泌尿系统疾病,其病因目前尚不明确,是基因与环境综合作用而引起的一种复杂疾病^[1,2]。目前国内外对于尿道下裂的发病率报道不一,但多数研究报道尿道下裂发病率约为1.5%~5%,且近20~40年内全世界范围内尿道下裂发病率呈现逐年上升趋势^[3]。但遗憾的是,目前国内有关尿道下裂流行病学调查及危险因素的研究相对较少,因此有必要积极开展此类研究。

本研究以2004年1月至2018年6月由宁夏医科大学总医院小儿外科收治的682例先天性尿道下裂患儿为研究对象,回顾性分析其临床表型、合并症等临床特征,同时对此期内481例无合并症的尿道下裂患儿及同期住院的500例无尿道下裂患儿的父母进行问卷调查,探索尿道下裂发生的危险因素,为尿道下裂的预防及病因学研究提供理论支持。

材料与方法

一、研究对象

选取2004年1月至2018年6月由宁夏医科大学总医院小儿外科收治的尿道下裂患儿682例为研究对象。682例患儿中,单纯性尿道下裂481例(70.53%),合并其他畸形201例(29.47%);合并1种畸形180例(89.55%),合并2种畸形15例(7.46%),合并3种畸形6例(2.99%);合并泌尿生殖系统畸形170例(84.58%)[其中隐睾畸形150例(88.24%)],合并心血管系统畸形21例(10.45%),合并肌肉骨骼系统畸形5例(2.49%),其他畸形9例(4.48%)(表1)。

排除682例尿道下裂患儿中的201例合并其他畸形患儿,剩余481例无合并症的尿道下裂患儿作为病例组,以同性别、同期入院、同居住地(同省)、入院年龄相差<5岁为原则,选取同期住院的500例无尿道下裂患儿作为对照组,经比较两组患儿在年龄、性别、区域、工作、文化方面差异无统计学意

义($P>0.05$)。

表1 201例尿道下裂患儿合并畸形情况

Table 1 201 children with concurrent malformations

畸形名称	例数
泌尿生殖系统	170
隐睾	150
鞘膜积液	7
隐匿性阴茎	5
睾丸缺如	4
肾积水	4
心血管系统	21
室间隔缺损	5
房间隔缺损	7
卵圆孔未闭	9
肌肉骨骼系统	5
胸椎畸形	1
指趾畸形	4
其他	9
腹股沟斜疝	9

二、方法

1. 回顾性分析尿道下裂患儿临床资料,记录患儿入院年龄分布、城乡分布、地域分布、临床分型分布及合并畸形情况。

2. 应用尿道下裂危险因素调查表^[4],对病例组 and 对照组患儿父母进行问卷调查。问卷调查均征得患儿父母同意,且该研究通过医院伦理委员会审批。

三、相关定义

1. 早产:妊娠满28~37周前胎儿娩出。
2. 低出生体重:胎儿出生时体重低于2 500 g。
3. 极低出生体重:胎儿出生时体重低于1 500 g。
4. 小于胎龄儿:出生体重低于平均体重2个标准差的新生儿。

四、统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件进行数据整理与分析,对于服从正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;对于不同组中早产儿比例、低出生体重比例、妊娠期高血压的比例等计数资料采用频数分析,两组间比较采用 χ^2 检

验。对尿道下裂的致病因素进行单因素 Logistic 分析,对其中有意义的变量(以 $\alpha = 0.05$ 为纳入标准, $\beta = 0.10$ 为排除标准)进行多因素 Logistic 回归分析,计算比值比(OR)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、682 例尿道下裂患儿一般情况

682 例尿道下裂患儿入院年龄为 1.02 ~ 14.55 岁,平均年龄(3.75 ± 2.78)岁;682 例患儿中,城镇 297 例(43.55%),乡村 385 例(56.45%)。银川市 237 例(34.75%),石嘴山市 103 例(15.11%),吴忠市 79 例(11.58%),固原市 139 例(20.38%),中卫市 124 例(18.18%)。

二、682 例尿道下裂患儿临床分型(Browne 法)

阴茎头型 20 例(2.93%),冠状沟型 119 例(17.45%),阴茎体型 316 例(46.33%),阴茎阴囊型 190 例(27.86%),阴囊型 30 例(4.40%),会阴型 7 例(1.03%)。

三、单因素 Logistic 回归分析

由表 2 可知,病例组胎儿早产、低出生体重、母亲妊娠期高血压、流产史、孕期应用保胎药、孕期饮食缺乏肉类、孕期饮食缺乏鱼类、母亲接触农药、母亲先兆流产、母亲生活性接触化学物、父亲接触农药、父亲生活性接触化学物、父亲职业性接触化学物的比例分别为 16.63%、49.90%、8.32%、22.87%、44.07%、21.83%、14.97%、27.44%、11.23%、7.69%、46.57%、21.21% 和 14.14%。对照组分别为 5.80%、38.00%、5.00%、15.20%、33.20%、9.80%、8.80%、11.60%、4.60%、3.80%、35.00%、13.00% 和 8.40%,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

四、多因素 Logistic 回归分析

将 13 个变量纳入多因素 Logistic 回归分析,以 $\alpha = 0.05$ 为纳入标准, $\beta = 0.10$ 为排除标准,最终有 5 个变量进入多因素回归模型(表 3、表 4)。即胎儿早产、低出生体重、母亲妊娠期高血压、母亲孕期饮食缺乏鱼类、父亲生活性接触化学污染物是尿道下裂致病的危险因素。

表 2 尿道下裂危险因素的单因素分析[n(%)]

Table 2 Single factor analysis of risk factors for hypospadias [n(%)]

危险因素	病例组 (n=481)	对照组 (n=500)	χ^2 值	OR	95% CI		P 值
					下限	上限	
胎儿早产	80(16.63)	29(5.80)	29.125	4.98	3.42	7.02	0.000
低出生体重	240(49.90)	190(38.00)	14.092	1.47	0.24	3.61	0.000
母亲妊娠期高血压	40(8.32)	25(5.00)	4.357	2.53	1.66	4.78	0.037
母亲流产史	110(22.87)	76(15.20)	9.384	1.89	0.54	3.98	0.002
母亲孕期应用保胎药	212(44.07)	166(33.20)	12.241	2.54	1.98	3.65	0.000
母亲孕期饮食缺乏肉类	105(21.83)	49(9.80)	26.807	0.18	0.01	0.34	0.000
母亲孕期饮食缺乏鱼类	72(14.97)	44(8.80)	8.948	0.87	0.68	1.59	0.003
母亲接触农药	132(27.44)	58(11.60)	39.402	3.33	1.67	6.56	0.000
母亲先兆流产	54(11.23)	23(4.60)	14.884	3.24	2.14	4.35	0.000
母亲生活性接触化学物	37(7.69)	19(3.80)	6.900	3.65	2.98	4.52	0.009
父亲接触农药	224(46.57)	175(35.00)	13.600	3.28	2.48	3.98	0.000
父亲生活性接触化学物	102(21.21)	65(13.00)	11.687	3.12	1.59	4.21	0.001
父亲职业性接触化学物	68(14.14)	42(8.40)	8.105	3.22	2.14	3.98	0.004

表 3 尿道下裂致病相关因素赋值表

Table 3 Variable assignment table related to the pathogenesis of hypospadias

序号	变量名称	赋值	序号	变量名称	赋值
1	胎儿早产	“否”=0 “是”=1	8	母亲接触农药	“否”=0 “是”=1
2	低出生体重	“否”=0 “是”=1	9	母亲先兆流产	“否”=0 “是”=1
3	母亲妊娠期高血压	“否”=0 “是”=1	10	母亲生活性接触化学物	“否”=0 “是”=1
4	母亲流产史	“否”=0 “是”=1	11	父亲接触农药	“否”=0 “是”=1
5	母亲孕期应用保胎药	“否”=0 “是”=1	12	父亲生活性接触化学物	“否”=0 “是”=1
6	母亲孕期饮食缺乏肉类	“否”=0 “是”=1	13	父亲职业性接触化学物	“否”=0 “是”=1
7	母亲孕期饮食缺乏鱼类	“否”=0 “是”=1			

表4 尿道下裂危险因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Logistic analysis of risk factors for hypospadias

危险因素	β	Walds	OR	95% CI		P 值
				下限	上限	
胎儿早产	2.36	9.34	10.60	2.33	48.15	0.002
低出生体重	1.37	5.14	3.94	1.20	12.88	0.023
母亲妊娠期高血压	2.32	44.61	10.15	5.14	20.04	0.000
母亲孕期饮食缺乏鱼类	0.93	4.75	2.53	1.10	5.83	0.029
父亲生活性接触化学物质	1.03	7.49	2.79	1.34	5.82	0.006

讨 论

一、尿道下裂患儿的临床特征及术后情况

尿道下裂作为常见的男性胎儿生殖器畸形,与基因、内分泌及环境等因素有关。尿道下裂患儿无法正常排尿,部分患儿甚至成年后无法完成性交,这不仅带来生理危害,还会引发心理焦虑等。对于尿道下裂的治疗主要先进行矫正下曲阴茎,但严重阴茎下弯尿道下裂患儿应谨慎选择该术式,在手术时保证尿道宽度(一般 $>0.6\text{ cm}$),包绕支架缝合形成尿道,治愈率较高,但需要尽早手术。

目前国内关于尿道下裂流行病学特征、发病原因及机制的研究较少。本研究以近14年收治的先天性尿道下裂患儿作为研究对象,了解其临床表型、合并症等临床特征,并采用病例对照研究来探讨尿道下裂致病的危险因素,为其病因学研究奠定基础。

本研究显示,患儿入院年龄中位数和四分位间距分别为3.93($IQR:1.89\sim7.09$),这表明75%尿道下裂患儿会在7岁前治疗。但目前国内外推荐的最佳手术时机为6~18个月,该结果提示本区域内尿道下裂患儿父母普遍缺乏及时就诊的意识,从而使很多患儿错过最佳手术时机,导致术后效果不佳。因此,本地区应积极开展尿道下裂相关的科普宣传。

本研究682例患儿中,单纯性尿道下裂481例(70.53%),合并其他畸形201例(29.47%),而在临床分型中,阴茎体型占比最高。由此可见,尿道下裂病例中单纯性尿道下裂是最为常见的,而阴茎体型则是最常见的类型,这与其他研究结果相符^[5]。与此同时,在合并畸形方面,合并泌尿生殖系统畸形最为常见,尤以合并隐睾畸形为著,这印证了Bouty等^[6]研究结果。

二、尿道下裂发病的危险因素

尿道下裂是一种由基因与环境等多种因素综

合作用所致的先天性复杂疾病,部分患儿常合并其他系统畸形。为避免共同致病因素的干扰,控制混杂因素,本研究中病例组剔除了合并其他畸形的尿道下裂患儿,对照组则排除了一切可能干扰的先天性畸形疾病,确保数据信息准确可靠。

本研究中多因素 Logistic 回归分析表明,胎儿早产和低出生体重是尿道下裂致病的危险因素。这与国内外诸多学者研究认为胎儿早产和低出生体重与尿道下裂存在强相关性结果一致^[7]。当今社会,不孕不育已成为困扰很多家庭的社会问题,而辅助生殖技术作为近代医学的高新技术,为大量不孕不育家庭带来福音的同时,也增加了胎儿早产及低出生体重的几率,进而增加胎儿尿道下裂等先天性畸形的致病风险。Massaro等^[8]研究同样证实了这一观点。此外,随着计划生育相关政策的放宽,高龄产妇的数目较前激增,而国外已有研究证实,母亲年龄 >35 岁会明显增加早产儿的发生率,从而使使得先天性尿道下裂的致病风险进一步增加^[9]。

2017年1月18日美国食品药品监督管理局和环境保护署共同正式发布鱼类消费最终建议,其中最为重要的一点指出:对于孕妇,建议每周食用8~12盎司鱼类,这也符合2015—2020年美国膳食指南建议。故本研究中将每周食用 <8 盎司定为孕期饮食缺乏鱼类。本研究结果显示,母亲孕期饮食缺乏鱼类($OR=2.53, 95\% CI:1.10\sim5.83$)是尿道下裂致病的危险因素,这与George等^[10]的研究结果一致。究其原因有:①孕期动物高蛋白的缺乏会导致胎盘形成过程中必要营养素的缺乏,使得器官、组织发育分化受阻而致畸性^[11]。②而这类母亲在孕期多以素食为主,蔬果等植物中外源性雌激素的摄入可直接导致尿道下裂的发生^[12]。本研究结果还显示,母亲妊娠期高血压($OR=10.15, 95\% CI:5.14\sim20.04$)同样是尿道下裂致病的危险因素,该结果与前期研究结果一致。Gelder等^[13]通过研究后指出妊娠期发生高血压和子痫前期的母亲生育

的胎儿罹患先天性尿道下裂的风险会增加 2~3 倍。可见,母亲妊娠期高血压对胎儿尿道下裂的发生起到至关重要的影响。

近年来,化学污染物对男性生殖健康的损害逐渐成为研究热点,其主要来源于化工产品、电路板、洗涤剂及塑料品等。在本研究中,父亲生活性接触化学污染物是尿道下裂致病的危险因素。有研究表明,生活在危险废物处理站周围的男性后代罹患尿道下裂的风险会更高^[14]。而在母亲怀孕后,父亲承担更多的家庭及生活责任,接触生活中化学污染物的机会更高^[15]。这也印证了本研究的结果。

综上,本研究初步了解了宁夏医科大学总医院小儿外科收治的 481 例先天性尿道下裂患儿临床特征,同时发现胎儿早产、低出生体重、母亲妊娠期高血压、母亲孕期饮食缺乏鱼类、父亲生活性接触化学污染物是尿道下裂的致病危险因素。

参考文献

- Ságodi L, Kiss A, Kiss-Tóth E, et al. Prevalence and possible causes of hypospadias [J]. *Orv Hetil*, 2014, 155 (25): 978-985. DOI:10.1556/OH.2014.155(25):978-985.
- Bouty A, Ayers KL, Pask A, et al. The genetic and environmental factors underlying hypospadias [J]. *Sex Dev*, 2015, 9 (5): 239-259. DOI:10.1159/000441988.
- Springer A, van den Heijkant M, Baumann S. Worldwide prevalence of hypospadias [J]. *J Pediatr Urol*, 2016, 12 (3): 151-152. DOI:10.1016/j.jpuro.2015.12.002.
- 徐国顺. 尿道下裂发病危险因素的病例对照研究 [D]. 西安: 第四军医大学, 2017.
Xu GS. Case-control study on risk factors of hypospadias [D]. Xi'an: Fourth Military Medical University, 2017.
- Schneuer FJ, Holland AJ, Pereira G, et al. Prevalence, repairs and complications of hypospadias: an Australian population-based study [J]. *Arch Dis Child*, 2015, 100 (11): 1038-1043. DOI:10.1136/archdischild-2015-308809.
- Dave S, Liu K, Clark R, et al. A retrospective population-based cohort study to evaluate the impact of an older sibling with undescended testis and hypospadias on the known maternal and fetal risk factors for undescended testis and hypospadias in Ontario, Canada, 1997-2007 [J]. *J Pediatr Urol*, 2019, 15 (1): 1-41. DOI:10.1016/j.jpuro.2018.09.021.
- Mavrogenis S, Urban R, Czeizel AE. Pregnancy complications in the mothers who delivered boys with isolated hypospadias-a population-based case-control study [J]. *J Matern-Fetal Neonatal Med*, 2015, 28 (4): 489-493. DOI: 10.3109/14767058.2014.921902.
- Massaro PA, Maclellan DL, Anderson PA, et al. Does Intracytoplasmic sperm injection pose an increased risk of genitourinary congenital malformations in offspring compared to in vitro fertilization? a systematic review and meta-analysis [J]. *J Urol*, 2015, 193 (5): 1837-1842. DOI: 10.1016/j.juro.2014.10.113.
- Aviles LA, Alvelo-Maldonado L, Padro-Mojica I, et al. Risk factors, prevalence trend and clustering of hypospadias cases in Puerto Rico [J]. *J Pediatr Urol*, 2014, 10 (6): 1076-1082.
- George M, Schneuer FJ, Jamieson SE. Genetic and environmental factors in the aetiology of hypospadias [J]. *Pediatr Surg Int*, 2015, 31 (6): 519-527. DOI: 10.1007/s00383-015-3686-z.
- Andersen AB, Ehrenstein V, Erichsen R, et al. Maternal inflammatory bowel disease and hypospadias in male offspring: a population-based study in Denmark [J]. *BMJ Open Gastroenterol*, 2016, 3 (1): 10.
- Haraux E, Braun K, Buisson P, et al. Maternal exposure to domestic hair cosmetics and occupational endocrine disruptors is associated with a higher risk of hypospadias in the offspring [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 14 (1): 10.
- Van Gelder M, Van Bennekom CM, Louik C, et al. Maternal hypertensive disorders, antihypertensive medication use, and the risk of birth defects: a case-control study [J]. *BJOG*, 2015, 122 (7): 1002-1009. DOI: 10.1111/1471-0528.13138.
- Agopian AJ, Hoang TT, Mitchell LE, et al. Maternal hypertension and risk for hypospadias in offspring [J]. *Am J Med Genet A*, 2016, 170 (12): 3125-3132. DOI: 10.1002/ajmg.a.37947.
- Kalfa N, Paris F, Philibert P, et al. Is hypospadias associated with prenatal exposure to endocrine disruptors? A French collaborative controlled study of a cohort of 300 consecutive children without genetic defect [J]. *Eur Urol*, 2015, 68 (6): 1023-1030. DOI:10.1016/j.eururo.2015.05.008.

(收稿日期: 2019-01-05)

本文引用格式: 柳琪, 单振潮, 梁仁章, 等. 尿道下裂患儿临床特征及危险因素分析 [J]. 临床小儿外科杂志, 2019, 18 (10): 854-858. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.10.011.

Citing this article as: Liu Q, Shan ZC, Liang RZ, et al. Clinical features and pathogenic risk factors of hypospadias in children [J]. *J Clin Ped Sur*, 2019, 18 (10): 854-858. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.10.011.