

·综述·

先天性尿道下裂自然病因研究进展

高媛媛 张兹镇 综述 张 亚 审校

全文二维码

开放科学码



【摘要】 先天性尿道下裂是男童常见的外生殖器畸形。近年来流行病学调查显示,先天性尿道下裂的发生率在各个国家均呈现持续增长的趋势,其病因主要包括环境因素、遗传因素两大方面。本文根据目前关于尿道下裂的最新研究成果,围绕环境因素中的物理因素、生物因素以及化学因素三个方面,对先天性尿道下裂的病因学研究进展进行综述。

【关键词】 尿道下裂/病因学;尿道下裂/预防和控制

【中图分类号】 R726.9 R695

Recent advances in etiology of environmental factors in congenital hypospadias. Gao Yuanyuan, Zhang Zizhen, Zhang Ya. Institute of Pediatrics, Affiliated Children's Hospital, Soochow University, Soochow 215000, China.

【Abstract】 Hypospadias is a common malformation of external genitalia. Recent epidemiological studies have demonstrated that the incidence of congenital hypospadias continues rising in all countries. Environmental and genetic factors are causative. Based upon the latest researches, the relevant physical, biological and chemical factors were discussed.

【Key words】 Hypospadias/ET; Hypospadias/PC

先天性尿道下裂是男性下尿路及外生殖器常见的先天性畸形,尿道开口通常不在正常位置。临床表现主要包括尿道开口异位、包皮异常分布、腹侧包皮缺乏等,多数病例伴阴茎下弯。重症尿道下裂患者还常合并阴囊畸形、前列腺囊和小阴茎。患者生殖器外观及排尿方式的异常会在很大程度上影响他们的学习和生活,也会严重影响他们的心理发育。即使患者在患病早期就接受手术治疗,在他们的成长过程中也会遭遇疾患、社会歧视以及性生活障碍等方面的问题。芝加哥的某项统计数据指出,尿道下裂患者罹患自闭症的概率明显升高^[1]。出生时曾患有尿道下裂的男性,在成年时更易出现生育率低下、排尿困难、对性生活难以感到满意等问题^[2]。先天性尿道下裂在各个国家和地区有着广泛的分布,且其发病率在大部分国家呈逐年上升的趋势^[3]。

目前认为,母体内分泌因素、环境因素、基因表达异常以及药物因素是导致先天性尿道下裂发生

的主要原因。近年来,越来越多的学者专注于外界环境因素对尿道下裂形成的影响^[4,5]。本文围绕物理因素、生物因素以及化学因素三个方面,对先天性尿道下裂的病因学研究进展作一综述。

一、物理因素的影响

雄性生殖系统相关组织对电离辐射、热辐射和某些毒物非常敏感^[6]。目前仍然有很多欠发达地区的工人面临着自然辐射的危险。在印度喀拉拉邦西南海岸,长期存在钍及其子产物的自然辐射,一项研究对 14 万名长期居住在附近的孕妇所分娩的新生儿进行监测,发现 615 例死产,另有 1 370 例新生儿出现各种重大先天畸形,其中尿道下裂的发病率位列第二(152 例,2.1%),这说明孕妇长期接触自然辐射是导致胎儿产生先天性尿道下裂的重要原因之一^[7]。White^[8]对德克萨斯州的重金属空气污染程度及当地新生儿出生状况进行了统计,发现锰、铅、铬、镍等重金属产生的空气污染与新生儿尿道下裂的发生明显相关。迄今为止,关于宇宙辐射导致尿道下裂的报道非常少。仅挪威的一项研究发现,长期接受宇宙辐射的飞行员及乘务员的后代中先天性尿道下裂发病率增高,但这一结论尚需进一步证实^[9]。

二、生物因素的影响

DOI:10.12260/lxewkzz.2021.01.016

基金项目: 苏州市科技发展计划项目(民生科技-关键技术应用研究)(编号:SS201754)

作者单位: 苏州大学附属儿童医院儿科研究所(江苏省苏州市,215000),Email:zhangya2013@189.cn

自然界中最重要的生物因素是病毒感染,目前已知感染人类微小病毒 B19(human parvovirus B19)会导致胎儿水肿和死亡,而它也与先天性畸形存在相关性。Konstantinidou 等^[10]对一名因感染微小病毒 B19 而流产的孕 29 周男性死胎进行尸检,发现其存在尿道下裂以及其他先天性畸形。另外,Roca^[11]对西班牙一家三级医院感染艾滋病毒(human immunodeficiency virus, HIV)的母亲娩生的新生儿(未感染 HIV)进行随访得出,虽然母亲感染 HIV 与其胎儿的先天畸形之间无明显相关性,但是在产期接触抗逆转录病毒药物的婴儿中,包括尿道下裂在内的先天畸形概率往往有所增加。虽然尚无证据表明病毒感染会直接导致先天性尿道下裂的发生,但妊娠期抗病毒药物的使用却会明显增加先天性尿道下裂的发生率。

三、化学因素的影响

随着工业化发展,先天性尿道下裂的环境内分泌因素已逐渐成为当今的研究热点,环境中存在着多种干扰人类内分泌机能的物质,被称为环境内分泌干扰物(environmental endocrine disruptors, EED)。EED 是干扰机体激素合成、分泌、运输、代谢的外源性因子,它们会抑制血管生成,干扰生殖系统的发育过程^[12]。常见的 EED 包括农药、除草剂、塑料增塑剂等。在空气、土壤、饮用水、食品、化妆品、纺织品等中均可检测到 EED。有一些 EED 能够抗退化,在自然环境中稳定存在数十年甚至数百年,另外还有一些 EED 具有亲脂性,可以在食物链中积聚,使处于食物链最顶端的人类更易受到侵害。

EED 可通过增强或抵抗机体内源性激素的作用,干扰激素的正常代谢途径和细胞信号的传递过程,扰乱胎儿的下丘脑-垂体-性腺轴,甚至改变基因的稳定性^[13,14]。某些 EED 的干扰会引起胎儿内分泌失调,这种内分泌失调可能会永久地改变体内的新陈代谢状况,增加生殖器畸形发生的概率^[15]。最近,南伊利诺伊大学的一个研究团队利用豚鼠尿道下裂模型进行实验得出,在豚鼠中,抗雄激素会导致男性尿道下裂的发生^[16]。虽然某些 EED 的半衰期很短,人体暴露后很快可以从尿液中排除,但对于妊娠期的妇女,此类 EED 可以与胎盘中的脂质结合,并长期滞留于胎盘中,对胎儿产生持续的影响^[17]。

EED 的另一种作用方式是通过改变表观遗传模式来影响机体的正常生长发育,如 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码转录组的表达^[18]。即使它们

不改变第一代的 DNA 序列,也可能损害 DNA 的连续传代。在动物实验中已经证实,暴露于双酚 A、烯菌酮和二-2-乙基己基会改变前列腺和睾丸细胞中 DNA 的甲基化模式。另外,某些影响雄激素或雌激素活性的 EED 可能在正常的阴茎发育期间破坏基因的调节过程,从而引起尿道下裂。某些调控生殖器发育的基因,如转录激活因子 3(activating transcription factor, ATF3)、音猬因子(Sonic Hedgehog, Shh)、WNT(Wingsless/Integrated)等对外源性激素具有反应性,这使得这些基因成为 EED 先天性尿道下裂的潜在靶点^[19]。

自从内分泌干扰假说的概念提出以来,学者们已经进行了大量体外和体内实验。针对动物模型开展的广泛研究为探讨 EED 作用机制提供了线索,并证实了它们的毒性。一些关于动物和人类的研究表明,邻苯二甲酸盐的暴露会抑制胎儿和脐带血中睾丸特异性生物标志物胰岛素样肽 3(insulin-like factor 3, INSL3)的表达,导致胚胎组织发育异常^[20]。但是,与人类相关的流行病学研究尚未得出明确的结论。Kalfa 等^[21]对 408 名法国南部的无基因突变的单纯性尿道下裂患者以及 302 名正常男孩进行统计得出,在生殖器分化窗,尿道下裂患者暴露于 EED 的频率比正常男孩高(95% 置信区间:2.11 ~ 4.65)。Warembourg 等^[22]进行的一项小样本研究结果显示,接触甲氧基乙酸与尿道下裂患病率之间存在显著相关(95% 置信区间:1.4 ~ 23.4)。到目前为止,人类流行病学调查中得出的结论是:敏感产前期的 EED 暴露与男性先天性生殖系统疾病的风险相关^[23,24]。下面就几种常见的 EED 进行阐述。

(一) 邻苯二甲酸二丁酯(di-butyl phthalate, DBP)

邻苯二甲酸二丁酯(di-butyl phthalate, DBP)作为典型的 EED,一直是研究的热点。20 世纪中叶已有学者利用 DBP 成功建立了尿道下裂模型,从而为尿道下裂的内分泌源性病因研究提供了可能。近年研究主要关注 DBP 导致尿道下裂发生的机制,主要包括干扰激素合成和分泌以及改变基因的表达两个方面。已有多位学者证实了 DBP 可通过降低雄性小鼠血清雄激素或雄激素水平诱导尿道下裂的发生^[25,26]。而 DBP 也可改变某些基因的表达,主要包括雄激素受体(androgen receptor, AR)、音猬因子(Shh)、骨形态发生蛋白 4(bone morphogenetic protein 4, Bmp4)和成纤维细胞生长因子 8(fibroblast

growth factor 8, Fgf8) 等几种生殖发育相关基因^[27]。另外,最新的研究认为,DBP 可能通过某些胚胎发育相关通路(如 PI3K/Akt/mTOR^[28]、PERK-eIF2 α 通路)诱导尿道下裂的发生^[29]。Li 等^[28]利用 DBP 诱导的尿道下裂动物模型进行实验,发现尿道下裂胎鼠的生殖结节中自噬途径相关的某些直接或间接抑制蛋白(例如 p-Akt, p-mTOR 和 p-S6)显著增加。

(二) 邻苯二甲酸二(2-乙基)己酯(di-2-ethyl hexyl phthalate, DEHP)

DEHP 是一种增塑剂,用于软化聚氯乙烯塑料和非聚合物,是一种常见的内分泌干扰物,在中国大量生产并广泛使用。从医疗设备、家具、食物或从水和空气中摄入的物质都会导致人类暴露于 DEHP^[30,31]。已有研究证实,产前 DEHP 暴露与先天性尿道下裂的发生有关^[32]。Kamstra^[33]利用斑马鱼进行实验得出,暴露于 DEHP 可降低转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)的表达水平。TGF- β 家族作为强大的细胞因子家族,在众多细胞功能中发挥着重要作用,包括在所有组织中的增殖、分化、迁移和转导。此外,在 TGF- β /Smad 信号通路中,TGF- β 可以通过磷酸化激活 Smad 蛋白,调节下游转化因子,如上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)信号通路。因此,DEHP 引起尿道下裂的机制很可能与抑制 TGF- β 表达并影响 TGF- β /Smad 信号通路有关。

(三) 氟他胺

氟他胺是一种雄激素受体拮抗剂,临床上主要将其用于治疗前列腺癌和前列腺肥大。多项研究发现,氟他胺可引起尿道下裂,被研究者广泛用于建立尿道下裂模型。尿道下裂术后,伤口的愈合过程涉及多种细胞因子,如转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)、平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin, SMA)和信号转导和转录激活因子 3(signal transducers and activators of transcription 3, STAT3)。这些细胞因子参与细胞增殖、组织重建以及血管生成等过程。Zhou 等^[34]研究发现,在由氟他胺引起的尿道下裂大鼠中,伤口愈合产生延迟,并且这种延迟可能是由于多基因调节所致。另一方面,氟他胺可导致氧化应激损伤的发生,过度消耗抗氧化酶,使尿道闭合过程受阻^[35]。氟他胺则可能是通过抑制细胞增殖等相关因子,增强细胞的氧化应激作用,诱导尿道下裂的发生。

(四) 有机磷及有机氯农药

Michalakakis 等^[36]在患有尿道下裂的儿童及其父母的头发和血液样本中测量了磷酸二甲酯(di-methyl phosphate, DMP)、滴滴涕(dichloro-diphenyl-trichloro-ethane, DDT)等常见有机磷及有机氯农药的浓度,发现与对照组相比,尿道下裂组中患者及其父母的头发样本中 DDT 浓度明显高于相关职业接触者;尿道下裂患者母亲的头发样本中 DMP 的浓度显著高于正常儿童母亲的头发样本。由此猜测,有机磷酸盐和有机氯农药暴露可能是尿道下裂的潜在危险因素。

近年来,内分泌因素与尿道下裂之间的关系已经引起了学者们关注,特别是外源性内分泌干扰因素。虽然科学界早已认识到,在胎儿、新生儿以及成年期,暴露于内分泌干扰物(environmental endocrine disruptor, EED)会扰乱细胞正常的再生功能和发育过程。但是,工业化的飞速发展使得 EED 不可避免地侵入我们的日常生活中。罹患尿道下裂的儿童数量正在不断增长,这不仅给患者的家庭造成困扰,对社会的进一步发展也会产生深远的影响,针对 EED 导致的先天性尿道下裂急需引起卫生组织的高度关注。这对于预防先天性尿道下裂的发生以及控制该病在全世界范围内逐渐增长的趋势具有重要意义。

参考文献

- 1 Rzhetsky A, Bagley SC, Wang K, et al. Environmental and State-Level Regulatory Factors Affect the Incidence of Autism and Intellectual Disability [J]. PLoS Comput Biol, 2014, 10(3): e1003518. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1003518.
- 2 Örtqvist L, Fossum M, Andersson M, et al. Sexuality and fertility in men with hypospadias; improved outcome [J]. Andrology, 2017, 5(2): 286-293. DOI: 10.1111/andr.12309.
- 3 Springer A, Heijkant MVD, Baumann S. Worldwide prevalence of hypospadias [J]. J pediatr urol, 2016, 12(3): 152. e1-152. e7. DOI: 10.1016/j.jpuro.2015.12.002.
- 4 刘星, 魏光辉. 先天性尿道下裂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.
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.
- 5 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.

- 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.
- 6 王磊, 王安, 胡素敏. 治未病理论在防治电离辐射致男性生殖功能损伤中的运用[J]. 北京中医药大学学报, 2017, 40(11): 889–893. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2017.11.002.
- Wang L, Wang A, Hu SM. Application of preventive treatment of disease theory in prevention and treatment of male reproductive function injury induced by ionizing radiation[J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2017, 40(11): 889–893. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2017.11.002.
- 7 Jaikrishan G, Sudheer KR, Andrews VJ, et al. Study of stillbirth and major congenital anomaly among newborns in the high-level natural radiation areas of Kerala, India[J]. J Community Genet, 2013, 4(1): 21–31. DOI: 10.1007/s12687-012-0113-1.
- 8 White JT, Kovar E, Chambers TM, et al. Hypospadias Risk from Maternal Residential Exposure to Heavy Metal Hazardous Air Pollutants[J]. Int J Environ Res Public Health, 2019, 16(6): 1–13. DOI: 10.3390/ijerph16060930.
- 9 Irgens A, Irgens LM, Reitan JB, et al. Pregnancy outcome among offspring of airline pilots and cabin attendants[J]. Scand J Work Environ Health, 2003, 29(2): 94–99. DOI: 10.5271/sjweh.710.
- 10 Konstantinidou AE, Syridou G, Spanakis N, et al. Association of hypospadias and cardiac defect in a Parvovirus B19-infected stillborn: a causality relation? [J]. J Infect, 2007, 54(1): e41–e45. DOI: 10.1016/j.jinf.2006.03.030.
- 11 Nso Roca AP, García-Bermejo CG, Larra B, et al. Pathology in children of HIV women[J]. Indian J Pediatr, 2009, 76(11): 1125–1130. DOI: 10.1007/s12098-009-0225-8.
- 12 Scsukova S, Rollerova E, Bujnakova Mlynarcikova A. Impact of endocrine disrupting chemicals on onset and development of female reproductive disorders and hormone-related cancer[J]. Reprod Biol, 2016, 16(4): 243–254. DOI: 10.1016/j.repbio.2016.09.001.
- 13 Fénichel P, Chevalier N, Lahlou N, et al. Endocrine Disrupting Chemicals Interfere With Leydig Cell Hormone Pathways During Testicular Descent in Idiopathic Cryptorchidism[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 9(1): 1–8. DOI: 10.3389/fendo.2018.00786.
- 14 Jin Y, Lin X, Miao W, et al. Chronic exposure of mice to environmental endocrine-disrupting chemicals disturbs their energy metabolism[J]. Toxicol Lett, 2014, 225(3): 392–400. DOI: 10.1016/j.toxlet.2014.01.006.
- 15 Kopp R, Martínez IO, Legradi J, et al. Exposure to endocrine disrupting chemicals perturbs lipid metabolism and circadian rhythms[J]. J Environ Sci (China), 2017, 62(1): 133–137. DOI: 10.1016/j.jes.2017.10.013.
- 16 Wang S, Shi M, Zhu D, et al. External Genital Development, Urethra Formation, and Hypospadias Induction in Guinea Pig: A Double Zipper Model for Human Urethral Development[J]. Urology, 2018, 113(5): 179–186. DOI: 10.1016/j.urology.2017.11.002.
- 17 Vela-Soria F, Ballesteros O, Zafra-Gómez A, et al. A multi-class method for the analysis of endocrine disrupting chemicals in human urine samples. Sample treatment by dispersive liquid-liquid microextraction[J]. Talanta, 2014, 129(11): 209–218. DOI: 10.1016/j.talanta.2014.05.016.
- 18 李海燕, 蔡德培. 环境内分泌干扰物对基因甲基化的影响[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2014, 10(1): 105–111. DOI: 10.1002/9781118891094.ch1.
- Li HY, Cai DP. Environmental Endocrine Disruptors Affect DNA Methylation[J]. Chin J Biochem Mol Biol, 2014, 10(1): 105–111. DOI: 10.1002/9781118891094.ch1.
- 19 Chen Y, Yu H, Pask AJ, et al. Hormone-responsive genes in the SHH and WNT/ β -catenin signaling pathways influence urethral closure and phallus growth[J]. Biol Reprod, 2018, 99(4): 806–816. DOI: 10.1093/biolre/iyy117.
- 20 Ravinder AI, Arie C, Bent NP, et al. Amniotic Fluid INSL3 Measured During the Critical Time Window in Human Pregnancy Relates to Cryptorchidism, Hypospadias, and Phthalate Load: A Large Case-Control Study[J]. Front Physiol, 2018, 9(1): e1–e12. DOI: 10.3389/fphys.2018.00406.
- 21 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.
- 22 Warembourg C, Botton J, Lelong N, et al. Prenatal exposure to glycol ethers and cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study[J]. Occup Environ Med, 2018, 75(1): 59–65. DOI: 10.1136/oemed-2017-104391.
- 23 Bonde JP, Flachs EM, Rimborg S, et al. The epidemiologic evidence linking prenatal and postnatal exposure to endocrine disrupting chemicals with male reproductive disorders: a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod Update, 2016, 23(1): 104–125. DOI: 10.1093/humupd/dmw036.
- 24 Hauser R, Skakkebaek NE, Hass U, et al. Male reproductive disorders, diseases, and costs of exposure to endocrine-dis-

- rupting chemicals in the European Union[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(4): 1267–1277. DOI: 10.1210/jc.2014-4325.
- 25 Jiang JT, Zhong C, Zhu YP, et al. Prenatal exposure to di-n-butyl phthalate (DBP) differentially alters androgen cascade in undeformed versus hypospadiac male rat offspring[J]. Reprod Toxicol, 2016, 61(1): 75–81. DOI: 10.1016/j.reprotox.2016.02.016.
 - 26 Gorduza DB, Gay CL, Silva E, et al. Does androgen stimulation prior to hypospadias surgery increase the rate of healing complications? -A preliminary report[J]. J Pediatr Urol, 2011, 7(2): 158–161. DOI: 10.1016/j.jpuro.2010.05.003.
 - 27 李恩惠, 魏海彬, 黄邦高, 等. 邻苯二甲酸二丁酯导致雄性大鼠尿道下裂畸形及其机制研究[J]. 中华男科学杂志, 2017, 23(12): 1063–1068. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2017.12.002.
 - Li EH, Wei HB, Huang BG, et al. Hypospadias induced by maternal exposure to di-n-butyl phthalate and its mechanisms in male rat offspring[J]. National Journal of Andrology, 2017, 23(12): 1063–1068. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2017.12.002.
 - 28 Li X, Li J, Zhang Y, et al. Di-n-butyl phthalate induced hypospadias relates to autophagy in genital tubercle via the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. J Occup Health, 2017, 59(1): 8–16. DOI: 10.1539/joh.16-0089-OA.
 - 29 Zhao Z, Liu GC, Fu W. Role of PERK-eIF2 α signaling pathway in fetal male rats with hypospadias induced by di-n-butyl phthalate[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2018, 34(9): 487–493. DOI: 10.1016/j.kjms.2018.04.002.
 - 30 Santangeli S, Maradonna F, Zanardini M, et al. Effects of diisononyl phthalate on Danio rerio reproduction[J]. Environ Pollut, 2017, 231(1): 1051–1062. DOI: 10.1016/j.envpol.2017.08.060.
 - 31 Liu L, Wang H, Tian M, et al. Phthalate metabolites related to infertile biomarkers and infertility in Chinese men[J]. Environ Pollut, 2017, 231(1): 291–300. DOI: 10.1016/j.envpol.2017.08.018.
 - 32 Swan SH, Sathyanarayana S, Barrett ES, et al. First trimester phthalate exposure and anogenital distance in newborns[J]. Hum Reprod, 2015, 30(4): 963–972. DOI: 10.1093/humrep/deu363.
 - 33 Kamstra JH, Sales LB, Aleström P, et al. Differential DNA methylation at conserved non-genic elements and evidence for transgenerational inheritance following developmental exposure to mono(2-ethylhexyl) phthalate and 5-azacytidine in zebrafish[J]. Epigenetics Chromatin, 2017, 10(20): 1–18. DOI: 10.1186/s13072-017-0126-4.
 - 34 Zhou Y, Peng J, Cao X, et al. Retardation of Preputial Wound Healing in Rats with Hypospadias Induced by Flutamide[J]. J Invest Surg, 2020, 33(2): 164–171. DOI: 10.1080/08941939.2018.1483448.
 - 35 文可欣, 周小青, 杨谨如, 等. 孕期氟他胺暴露对雄性子代小鼠生殖器官发育和氧化应激反应的影响[J]. 卫生研究, 2018, 47(6): 974–978.
 - Wen KX, Zhou XQ, Yang JR, et al. Effect of flutamide exposed during pregnancy on reproductive organs development and oxidative stress response in male mice offspring[J]. Journal of Hygiene Research, 2018, 47(6): 974–978.
 - 36 Michalakis M, Tzatzarakis MN, Kovatsi L, et al. Hypospadias in offspring is associated with chronic exposure of parents to organophosphate and organochlorine pesticides[J]. Toxicol Lett, 2014, 230(2): 139–145. DOI: 10.1016/j.toxlet.2013.10.015.

(收稿日期: 2019-07-18)

本文引用格式: 高媛媛, 张兹镇, 张亚. 先天性尿道下裂自然病因研究进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2021, 20(1): 81–85. DOI: 10.12260/lxewkzz.2021.01.016.

Citing this article as: Gao YY, Zhang ZZ, Zhang Y. Recent advances in etiology of environmental factors in congenital hypospadias[J]. J Clin Ped Sur, 2021, 20(1): 81–85. DOI: 10.12260/lxewkzz.2021.01.016.

重要提示

近期, 有不法分子冒充本刊编辑给作者发送关于稿件录用或者退稿转投的邮件通知, 给作者造成极大困扰, 也破坏了本刊办刊环境。编辑部特此提示, 本刊所有稿件的处理进展, 请一律通过本刊官网查看或拨打编辑部电话 0731-85356896 咨询, 本刊有且只有唯一官方网址: www.jcps2002.com (<http://lxewkzz.paperopen.com/>)