

隐睾症相关基因的研究进展

李乐乐 综述 巩纯秀 审校



全文二维码



开放科学码

【摘要】 隐睾症是男性生殖系统先天畸形中最常见的一种疾病,其遗传背景复杂,涉及多个基因,但具体发病机制尚不清楚。*INSL-3*、*INSL-3* 受体基因以及任何影响、阻碍雄激素合成与作用过程的基因、雌激素受体基因(estrogen receptor, ER)等突变均可导致隐睾。此外,还有一些少见基因会引起包含隐睾的综合征,临床工作中对合并多器官畸形者应予以警惕,基因检测有助于精准诊疗。

【关键词】 隐睾/病因学; 基因; 分子遗传

【中图分类号】 R726.972.2 R726.9

Molecular genetics of cryptorchidism. Li Lele, Gong Chunxiu. Department of Endocrinology, Genetics, Metabolism & Adolescent Medicine, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China. Corresponding author: Gong Chunxiu, Email: chunxiugong@sina.com

【Abstract】 Undescended testis, also known as cryptorchidism, is one of the most common congenital abnormalities in boys. Its genetic mechanism is rather complex, involving a wide range of genes. The key contributing factors to its occurrence remain elusive. Mutations in gene for insulin-like factor 3, its receptor, androgen synthetic and action gene and estrogen receptor gene have been recognized as potential causes. And cryptorchidism may be also a concurrent trait in some rare syndromes and complex malformations cases with specific gene mutation.

【Key words】 Cryptorchidism/ET; Gene; Molecular genetics

隐睾症是指胎儿期睾丸未能按照正常发育过程通过腹股沟管沿腹膜鞘突迁移,导致一侧或双侧睾丸未能下降至同侧阴囊内的现象,是男性生殖系统先天畸形中最常见的一种^[1]。其在足月儿中的患病率为2%~9%,不同国家报道其患病率略有不同,隐睾症是成年男性不育和睾丸肿瘤的重要危险因素,临床上可仅表现为隐睾,或者同时合并身体其他部位畸形^[2,3,4]。其病因可能与基因、激素合成与分泌、解剖以及环境因素等有关。近年来隐睾症的研究主要集中在致病基因/易感基因及环境因素与隐睾症的关系。不同致病基因导致的隐睾症可伴随不同的症状,治疗方式及预后亦有所不同,因此尽早明确分子诊断对于拟定治疗方案、了解疾病预后、进行临床随访以及产前咨询至关重要。为更

好地了解隐睾症的发病机制,本文检索相关文献,就其相关基因的研究进展作一综述。

一、正常睾丸发育与下降的调控程序

睾丸下降是一个多阶段、多因素参与的复杂生理过程,包括经腹下降阶段和经腹股沟阴囊下降阶段^[5,6]。性腺在分化之前位于肾周,被背侧韧带和腹侧韧带松散固定。背侧韧带也称颅悬韧带(cranial suspensory ligament, CSL),腹侧韧带后分化为引带。在第一阶段,睾酮首先诱导 CSL 退化,胰岛素样因子-3 (insulin-like factor-3, INSL-3) 刺激引带生长牵拉睾丸,将其从肾周分离出来,使睾丸接近腹股沟区;此阶段发生于胚胎第10~23周,主要由 INSL-3 介导,有 *HOXA10*、*HOXA11*、*INSL3*、*LGR8*、*GREAT*、*P450arom* 等基因参与;在第二阶段,腹股沟管和阴囊形成,引带促进睾丸下降至阴囊。此阶段始于胚胎第26、28周,至出生完成,主要由睾酮调控生殖股神经(genitofemoral nerve, GFN)细胞释放神经递质,即降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)介导,期间有 *GnRH*、*GnRHR*、*LHR*、*AR*、*ERα*、*Desert*、*CGRP* 等基因参与。

整个下降过程依赖胎儿睾丸 Leydig 细胞功能。

DOI:10.12260/lcxewkzz.2021.10.018

基金项目:北京市医院管理中心儿科学科协同发展中心专项经费资助(编号:XTYB201808);北京市自然科学基金资助(编号:7204260);北京市医院管理中心“青苗”计划专项经费资助(编号:QML20201205)

作者单位:国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院内分泌遗传代谢科(北京市,100045)

通信作者:巩纯秀, Email: chunxiugong@sina.com

在孕早期,胎盘分泌的绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)可调节睾丸 Leydig 细胞功能;孕中期,胎儿下丘脑-垂体-性腺轴(hypothalamic-pituitary-gonadal axis, HPG 轴)建立后,也可调节 Leydig 细胞功能,并持续至出生后 3~6 个月,即“微小青春期”,继续促使阴茎、睾丸发育和睾丸进一步下降,此小青春期是男性生殖系统发育的另一个关键时期^[2]。

胚胎期睾丸的分化发育和移行下降过程需要多种基因、蛋白、信号分子以及内分泌激素进行复杂而精确地配合才能完成,期间任何影响和阻碍该进程的因素,比如基因突变、应激状态、环境生物化学制剂、机械性解剖学因素等,均可能导致睾丸发育不良或下降不全。近年来,分子生物学技术不断进步,高通量基因检测技术不仅能够快速对靶基因的突变状态进行准确、高效地检测,而且有助于发现罕见的致病基因,动物实验模型也证实了一些隐睾症候选基因,为揭示深层次的发病机制提供了线索和依据,也有助于深入了解睾丸下降的具体机制。

二、隐睾症相关基因以及临床表现

(一) *INSL-3* 和 *INSL-3* 受体基因

INSL-3 又称松弛素因子,是胰岛素样激素超家族中的一员,其编码基因位于 19p13.2-p12,仅含有一个外显子。*INSL-3* 蛋白包括信号肽、B 链、A 链和 C 肽,与其特异的受体即松弛素/胰岛素家族肽受体 2 (relaxin/insulin family peptide receptor 2, RXFP2),也称为富含亮氨酸 G 蛋白偶联受体 8 (leucine-rich G-protein-coupled receptor 8, LGR8),在睾丸曲细精管细胞膜表面结合,激活 G 蛋白,使位于内膜表面的腺苷酸环化酶活性上调,细胞内环磷酸腺苷(cyclic AMP)浓度增加,从而促进引带细胞分化,睾丸位置下降。*INSL-3* 基因突变可能影响 *INSL-3* 蛋白结构、活性及表达量,进而导致引带退化而使睾丸下降受阻,最终导致隐睾^[9,10]。*INSL-3* 突变导致隐睾的发生也与环境因素有关。有研究表明,小鼠在孕期受到塑料工业广泛使用的增塑剂邻苯二甲酸二己酯(dihexylphthalate, DEHP)的影响,可使 *INSL-3* mRNA 表达下调,造成睾丸引带发育畸形而发生隐睾^[11]。既往曾用于妊娠妇女的乙烯雌酚(diethylstilbestrol, DES)被禁用,也是因为该药物可使 *INSL-3* mRNA 表达下调,导致使用该药物的妇女分娩出隐睾患者比例更高^[12]。

(二) 雄激素合成和作用过程中涉及的基因

雄激素在睾丸下降过程中发挥至关重要的作

用。因此,体内完整的 HPG 轴对睾丸的下降至关重要^[2]。相反,HPG 轴任何部位的缺陷都将导致雄激素缺乏或作用障碍,进而影响睾丸下降过程。比如,在先天性低促性腺激素性腺功能减退(congenital hypogonadotropic hypogonadism, CHH)、雄激素受体基因缺陷所致的雄激素抵抗/不敏感(androgen insensitivity syndrome, AIS)以及睾丸发育不良综合征(testicular dysplasia syndrome, TDS)患者,均可能出现不同程度的隐睾。此外,在 *LHCGR* 基因失活突变的患者中,也存在隐睾表现。

1. CHH 相关基因:茅江峰教授团队针对特发性低促性腺激素性腺功能减退症(idiopathic hypogonadotropic hypogonadism, IHH)患者基因突变与临床表型关系的研究结果显示,在明确基因突变组, Kallmann 综合征(Kallmann syndrome, KS)和 nIHH 的隐睾发生率相似,分别为 30% 和 23%,在未检测到基因突变组的情况下,KS 和 nIHH 的隐睾发生率分别为 26% 和 7% ($P < 0.05$)^[13]。本性腺疾病研究团队对低促性腺激素性腺功能减退(hypogonadotropic hypogonadism, HH)患者的研究结果显示:孤立性隐睾占 7%,隐睾伴小阴茎是该组患者的主要表现(占 39%),可作为儿童 CHH 的早期诊断线索^[14]。上述研究提示隐睾是 HH 较常见的表现。目前已发现的与 HH 相关的基因包括:*KAL-1*(编码 anosmin 蛋白)、*FGFR1/FGF-8*、*PROKR2/PROK2*、*IL17RD*、*CHD7*、*DAX-1*、*Leptin/Leptin R*、*FSHB*、*PCSK1*、*HS6ST1*、*SOX2*、*SEMA3A*、*NELF*、*GnRH1/GnRHR*、*KISS1/KISS1R*、*TAC3/TACR3*、*WDR11* 等。其中,*KAL-1* 和 *DAX-1* 突变导致的 CHH 为 X 染色体显性遗传病。还有研究对孤立性隐睾的 HH 患者进行基因突变分析(*GnRH1/GnRHR*、*FGFR1*、*PROKR2/PROK2*、*TAC3/TACR3*),显示 54 例 HH 患者均未发现 *FGFR1*、*PROKR2/PROK2*、*TAC3/TACR3* 基因突变,仅 2 例单侧隐睾患者存在 *GnRHR* 突变,且在对照组中也同样发现存在该突变^[15]。因此,HH 相关基因可能并非孤立性隐睾的直接致病基因,二者的关系仍有待进一步研究,不伴有小阴茎的单纯隐睾患者可能另有独特的病因基础。

2. 雄激素合成和作用相关基因:*LHCGR* 基因位于 2p21,包含 12 个外显子,编码黄体生成素/绒毛膜促性腺激素受体(luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor, LHCGR)。LHCGR 主要表达于性腺,尤其在睾丸 Leydig 细胞中呈高表达,在男性胚胎发育早期,胎盘分泌的绒毛膜促性腺激素作

用于 Leydig 细胞表面的 LHCGR, 诱导雄激素合成, 促进外生殖器分化; 在胚胎发育晚期, 雄激素的合成主要由垂体分泌的黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 作用于 LHCGR 来维持, *LHCGR* 基因失活突变会导致 LH 抵抗, 睾酮水平低, 在人群中非常罕见^[16]。

POR 基因位于 7q11.2, 包括 15 个外显子, 编码细胞色素 P450 氧化还原酶 (cytochrome P450 oxidoreductase, POR), 作为传递电子的介质, POR 对很多药物和类固醇代谢起到非常重要的作用。P450 氧化还原酶缺陷症 (P450 oxidoreductase deficiency, PORD) 是由于 *POR* 基因失活突变导致, 可干扰肾上腺和性腺类固醇激素的生物合成, 且不同的突变位点对酶活性的影响不同, 可以表现为不同程度的男性化不足, 如小阴茎、尿道下裂、隐睾以及性腺发育不全^[17]。

HSD17B3 基因位于 9q22, 包含 11 个外显子, 编码 17 β 羟类固醇脱氢酶 3 (17 β hydroxysteroid dehydrogenase 3, 17 β -HSD3), 主要在睾丸组织中表达, 促进雄烯二酮转化为活性更高的睾酮, 进一步促进性腺分化。*HSD17B3* 基因突变可导致 17 β -HSD3 缺陷症, 由于雄烯二酮向睾酮转化障碍, 患者血清睾酮水平不足, 出生时可表现出完全女性外阴、女性阴蒂肥大, 也可表现出外生殖器模糊、男性小阴茎、隐睾、尿道下裂等^[18]。我们中心性腺疾病研究团队 2018 年报道了 2 例儿童 17 β -HSD3 缺陷症, 均以双侧腹股沟肿物、外生殖器模糊就诊^[19]。

AR 基因位于 Xq11-12, 包含 8 个外显子和 7 个内含子, 编码雄激素受体 (androgen receptor, AR)。*AR* 基因突变可导致 AR 功能障碍, 患者对雄激素抵抗或不敏感, 又称雄激素不敏感综合征 (androgen insensitivity syndrome, AIS), 表现为不同程度的男性化不足, 呈 X 染色体连锁隐性遗传。分为完全型 (complete androgen insensitivity syndrome, CAIS)、部分型 (partial androgen insensitivity syndrome, PAIS) 及轻微型 (mild androgen insensitivity syndrome, MAIS) 三类。有学者对文献中报道的 100 例 AIS (包括 CAIS 和 PAIS) 进行回顾分析, 发现 86% 的 CAIS 患者隐睾位于腹腔, 而 PAIS 患者中仅 3% 位于腹腔, 提示 CAIS 患者隐睾的发生机制可能是发育不良的睾丸 INSL-3 产生不足, 导致睾丸经腹下降的过程受阻, 而轻型 AIS 患者隐睾的发生机制则是雄激素作用障碍致睾丸经腹股沟阴囊下降受阻^[20]。本研究团队对 AIS 患者临床表型及基因型的分析结

果显示: 28 例患者中, 13 例为隐睾 (46%), 其中 11 例为双侧隐睾。不少患者同时伴小阴茎和尿道下裂^[21]。相反, 对孤立性隐睾患者进行 *AR* 基因突变筛查并未显示阳性结果^[22]。Ferlin^[22] 对 123 例因不育就诊且既往有隐睾病史的患者进行 *AR* 基因突变筛查, 发现有 2 例 (1.7%) 患者存在 *AR* 基因突变, 提示 *AR* 基因突变并非孤立性隐睾的常见病因。因此, 需要更深层次的研究来进一步探讨 *AR* 基因突变与睾丸下降之间的关系。

SRD5A2 基因定位于 2p23, 包括 5 个外显子和 4 个内含子, 编码 254 个氨基酸组成的 5 α 还原酶 2 型, 该基因突变可导致 5 α 还原酶 2 缺陷症 (5 α reductase deficiency, 5 α RD), 这是一种以男性外生殖器男性化不足为主要表现的常染色体隐性遗传病。我们团队进行的中国 5 α RD 患者多中心研究发现, 65 例 (34%) 无尿道下裂表现的患者中, 14 例 (22%) 存在孤立性隐睾, 3 例 (5%) 同时合并小阴茎和尿道下裂; 在 125 例 (66%) 有尿道下裂表现的患者中, 6 例 (5%) 同时伴有隐睾, 34 例 (27%) 同时合并小阴茎和尿道下裂^[23]。

除上述基因外, 雄激素合成和作用过程中涉及的相关基因还包括: *DHCR7*、*StAR*、*HSD3B2*、*CYP17A1*、*CYP5A* 等, 这些基因的异常均可导致隐睾。

(三) 雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 基因

既往研究已证实孕期应用雌激素可以导致隐睾和其他外生殖器畸形的发病率增加。机制包括: 作用于雌激素受体, 干扰下丘脑-垂体-睾丸轴, 进而影响睾丸间质细胞的增殖和发育; 降低睾酮和 INSL-3 的分泌, 导致睾丸引带发育不良和功能障碍^[24]; 也可以由雌激素受体 α 通过一种独特的机制直接抑制间质细胞睾酮和 INSL-3 的分泌, 而非间接通过下丘脑-垂体-睾丸轴系统^[25]; Kentaro 等^[26] 研究发现睾丸引带雄激素受体低表达和雌激素受体高表达可能是隐睾的病因之一; 雌激素可抑制胎儿睾丸间质细胞中 INSL-3 表达, 进而引起 HPG 轴负反馈, 导致 LH 浓度降低, 进而影响间质细胞分化^[27]。

(四) 其他基因

1. 降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 的相关基因: CGRP 是生殖股神经 (genitofemoral nerve, GFN) 的主要神经递质, 在睾丸下降至腹股沟阴囊阶段, 雄激素作用于 GFN, 通过其末端释放 CGRP 与睾丸引带上的相应受体结合使

其发生迁移,进而引导睾丸下降,GFN 和 CGRP 在睾丸下降过程中的作用已得到证实。不过,对隐睾患者 CGRP 候选基因(α CGRP、 β CGRP、CGRP β 和 CGRP-RCP)进行突变筛查并未发现致病突变^[28]。

2. 转录因子 *HOX* 基因:*HOX* 基因是一类转录调节因子,*HOXA10* 和 *HOXA11* 基因均是该家族成员。*HOXA10* 基因突变雄性小鼠表现为单侧或双侧隐睾。对隐睾患者 *HOXA10* 基因突变筛查也显示,隐睾症患者 *HOXA10* 基因 1 号外显子变异频率高于正常对照组^[29]。*HOXA11* 基因同样也被发现在隐睾的发病过程中起重要作用。

3. *AMH* 和 *AMHR* 基因突变:*AMH* 基因编码的抗缪勒管激素(anti-Müllerian hormone,AMH)与 *AMHR* 基因编码的抗缪勒管激素受体(anti-Müllerian hormone receptor,AMHR)结合,可促进 Müllerian 管结构退化。*AMH* 和 *AMHR* 基因突变可引起 Müllerian 管永存综合征(persistent Müllerian duct syndrome, PMDS),很多患者因行睾丸固定术时发现输卵管或子宫而得以确诊,其中约 50% 为双侧隐睾,20% 为单侧隐睾,25% 为横位隐睾^[30]。我们团队报道 1 例 PMDS 患者,以“右侧阴囊空虚,左腹股沟肿物”就诊,患者为左侧横过异位睾丸,双侧隐睾,高水平血清 AMH;基因检测证实为 *AMHR*-II 基因突变^[31]。

(五)染色体异常

据报道,隐睾患者中 3%~4% 存在染色体核型异常,孤立性隐睾患者比例略低,为 2.4%,若同时合并尿道下裂等其他畸形,则染色体核型异常的概率上升至 7.6%。染色体核型异常者双侧隐睾较单侧隐睾更为多见(5% vs. 3%)^[29]。最常见的核型异常为 47,XXY(Klinefelter 综合征)46,XY,ivv(Y)(p11q11)、46,XY/47,XXY、46,XX/46,XY 以及 46,XX/47,XXY。

(六)与隐睾相关的综合征

1. Robinow 综合征:又称胎儿面综合征。具有特征性“胎儿面容”、上肢短小侏儒、外生殖器发育不良、脊柱畸形。常染色体显性或隐性遗传,具有遗传异质性。据报道在常染色体显性遗传患者中隐睾发生率为 72%,隐性遗传患者中发生率为 68%^[32]。目前研究认为系 Wnt-5a/Ror-2 信号通路基因突变所致。

2. Aarskog 综合征:又称面-指-生殖器综合征。1970 年由 Aarskog 首先描述该病,表现为圆脸、眼间距增宽、眼睑下垂、上唇发育不全、上耳轮肥厚下垂、人中沟宽长及下唇皱痕等,部分患者还伴有

斜视、上下颌咬合不正及唇裂、腭裂等,以身材矮小、指骨畸形、泌尿外生殖器畸形为主。该类患者隐睾发生率约 70%。属于 X 染色体隐性遗传性疾病,*FGDI* 基因突变所致^[33]。

3. Noonan 综合征/LEOPARD 综合征:Noonan 综合征临床表现为眼距宽、内眦赘皮、眼睑下垂并下斜,招风耳、双耳位置低,短颈、颈蹼等头颈部表现;心血管系统表现为肺动脉缩窄(50%~60%)、肥厚性心肌病(20%)、房间隔缺损(10%)、主动脉缩窄(10%)、动脉导管未闭、心电图异常等;身材矮、盾胸、鸡胸、漏斗胸、肘外翻、骨龄落后;智能低下(15%)、斜视、屈光不正以及外生殖器畸形。合并隐睾的概率为 70%~80%,系 *PTPN11* 基因激活突变所致^[34]。

“LEOPARD”一词是 LEOPARD 综合征突出表现的缩写,L(lentigenes,多发雀斑)、E(ECG anomalies,心电图异常)、O(ocular hypertelorism,眼距宽)、P(pulmonary stenosis,肺动脉狭窄)、A(genital abnormalities,生殖器异常)、R(growth retardation,生长迟缓)、D(deafness,耳聋),其合并隐睾的概率约 50%^[35]。与 Noonan 综合征相反,此综合征是由 *PTPN11* 基因失活突变所致。

4. Cornelia de Lange 综合征:是一种罕见的生长发育迟缓疾病。1933 年由 Corneliade Lange 首次报道。临床表现为多发畸形,包括四肢短小、小头、大多数患者伴有严重智力低下、先天性心脏病(多数为室间隔缺损)、外生殖器发育不良;其他面部表现有连眉、弓形眉、眉毛浓、睫毛长而弯曲、鼻小、塌鼻梁、鼻孔朝天、人中长、上唇薄、口角下垂、腭弓高、耳位低。其合并隐睾的概率约 73%,为常染色体显性遗传,是 *NIPBL* 基因突变所致^[36]。

5. Rubinstein-Taybi 综合征:特征性表现为拇指(趾)短粗、精神发育障碍,面部表现有不同程度高眉弓,睑裂低斜,睑下垂,偶有内眦赘皮,眼球突出及斜视,宽鼻梁,上颌发育不全,耳的大小、形状、位置异常,腭弓高。可合并椎骨、胸骨和肋骨异常,先天性心脏畸形以及泌尿生殖系统异常等,合并隐睾的概率为 78%~100%,系 *CREB-BP* 基因突变所致^[37]。其他还包括 Ulnar-mammary 综合征(*TBX3* 基因突变)、HITCH 综合征(未明确致病基因)、FG 综合征(X 染色体连锁,*FANCB* 基因突变,合并隐睾的概率为 24%)、Prader-Willi 综合征等。

综上,隐睾症遗传背景复杂,涉及基因广泛,不同致病基因所致临床表现不同,具体发病机制尚不

清楚,仍有待进一步研究。结合遗传学研究有助于开展精准诊疗,使患者及其家庭得到更大的临床获益。

参考文献

- 1 鲍倩,张文. 小儿隐睾的诊断标准与治疗方案[J]. 实用儿科临床杂志,2012,27(23):1847-1848. DOI:10.3969/j.issn.1003-515X.2012.23.026.
Bao Q,Zhang W. Diagnostic criteria and treatment for cryptorchidism[J]. J Appl Clin Pediatr,2012,27(23):1847-1848. DOI:10.3969/j.issn.1003-515X.2012.23.026.
- 2 Kuiri-Hanninen T,Koskenniemi J,Dunkel L,et al. Postnatal testicular activity in healthy boys and boys with cryptorchidism[J]. Front Endocrinol,2019,10:489. DOI:10.3389/fendo.2019.00489.
- 3 Lane C,Boxall J,MacLellan D,et al. A population-based study of prevalence trends and geospatial analysis of hypospadias and cryptorchidism compared with non-endocrine mediated congenital anomalies[J]. J PediatrUrol,2017,13(3):284.e1-e7. DOI:10.1016/j.jpuro.2017.02.007.
- 4 Virtanen HE,Toppa J. Cryptorchidism and fertility[J]. Endocrinol Metab Clin North Am,2015,44(4):751-760. DOI:10.1016/j.ecl.2015.07.013.
- 5 Komarowska MD,Hernanowicz A,Debek W. Putting the pieces together: cryptorchidism-do we know everything?[J]. J Pediatr Endocrinol Metab,2015,28(11-12):1247-1256. DOI:10.1515/jpem-2015-0098.
- 6 Hutson JM,Southwell BR,Li R,et al. The regulation of testicular descent and the effects of cryptorchidism[J]. Endocr Rev,2013,34(5):725-752. DOI:10.1210/er.2012-1089.
- 7 Gurney JK,McGlynn KA,Stanley J,et al. Risk factors for cryptorchidism[J]. Nat Rev Urol,2017,14(9):534-548. DOI:10.1038/nrurol.2017.90.
- 8 Kojima Y,Mizuno K,Kohri K,et al. Advances in molecular genetics of cryptorchidism[J]. Urology,2009,74(3):571-578. DOI:10.1016/j.urology.2009.04.037.
- 9 Koskenniemi JJ,Virtanen HE,Wohlfahrt-Veje C,et al. Postnatal changes in testicular position are associated with IGF-1 and function of sertoli and leydig cells[J]. J Clin Endocrinol Metab,2018,103(4):1429-1437. DOI:10.1210/jc.2017-01889.
- 10 赵丽丽,聂敏,伍学焱. 胰岛素样肽 3 的功能及其研究进展[J]. 生殖医学杂志,2016,25(4):374-377. DOI:10.3969/j.issn.1004-3845.2016.04.017.
Zhao L,Nie M,Wu X. Function insulin-like peptide 3 and its research advances[J]. J Reprod Med,2016,25(4):374-377. DOI:10.3969/j.issn.1004-3845.2016.04.017.
- 11 Kong RC,Shilling PJ,Lobb DK,et al. Membrane receptors: structure and function of the relaxin family peptide receptors[J]. Mol Cell Endocrinol,2010,320(1-2):1-15. DOI:10.1016/j.mce.2010.02.003.
- 12 Song XF,Wei GH,Liu X,et al. Effects of diethylhexylphthalate (DEHP) on INSL-3 mRNA expression by Leydig cells derived from mouse embryos and in newborn mice[J]. J Int Med Res,2008,36(3):512-521. DOI:10.1177/147323000803600316.
- 13 茅江峰. 不同基因突变对特发性低促性腺激素性腺功能减退症患者的临床特点、隐睾和生精疗效的影响[D]. 北京协和医学院;中国医学科学院;清华大学医学部,2013.
Mao JF. Clinical features of different genetic mutations in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism, cryptorchidism and spermatogenic effect[D]. Peking Union Medical College Hospital,Chinese Academy of Medical Sciences;College of Medicine,Qingshua University,2013.
- 14 WangY,Gong C,Qin M,et al. Clinical and genetic features of 46 young male paediatric patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism[J]. Clin Endocrinol (Oxf),2017,87(6):757-766. DOI:10.1111/cen.13451.
- 15 Laitinen EM,Tommiska J,Virtanen HE,et al. Isolated cryptorchidism:no evidence for involvement of genes underlying isolated hypogonadotropic hypogonadism[J]. Mol Cell Endocrinol,2011,341(1-2):35-38. DOI:10.1016/j.mce.2011.05.015.
- 16 Ben HH,Mougou-Zerelli S,Haddad A,et al. Novel homozygous nonsense mutations in the luteinizing hormone receptor (LHCGR) gene associated with 46,XY primary amenorrhea[J]. Fertil Steril,2016,106(1):225-229. DOI:10.1016/j.fertnstert.2016.03.008.
- 17 Pandey AV,Sproll P. Pharmacogenomics of human P450 oxidoreductase[J]. Front Pharmacol,2014,5:103. DOI:10.3389/fphar.2014.00103.
- 18 Werner R,Kulle A,Sommerfeld I,et al. Testosterone synthesis in patients with 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency[J]. Sex Dev,2012,6(4):161-168. DOI:10.1159/000336605.
- 19 宋艳宁,陈佳佳,巩纯秀. 17 β -羟类固醇脱氢酶 3 型缺乏症 2 例并文献复习[J]. 中华实用儿科临床杂志,2018,33(8):618-620. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.08.015.
Song YN,Chen JJ,Gong CX. Two case of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency and literature review[J]. Chin J Appl Clin Pediatr,2018,33(8):618-620. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.08.015.
- 20 Barthold JS,Kumasi-Rivers K,Upadhyay J,et al. Testicular

- position in the androgen insensitivity syndrome: implications for the role of androgens in testicular descent [J]. *J Urol*, 2000, 164(2): 497-501.
- 21 Wang Y, Gong C, Wang X, et al. AR mutations in 28 patients with androgen insensitivity syndrome (Prader grade 0-3) [J]. *Sci China Life Sci*, 2017, 60(7): 700-706. DOI: 10.1007/s11427-017-9084-9.
 - 22 Ferlin A, Vinanzi C, Garolla A, et al. Male infertility and androgen receptor gene mutations: clinical features and identification of seven novel mutations [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2006, 65(5): 606-610. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02635.x.
 - 23 Gui B, Song Y, Su Z, et al. New insights into 5 α -reductase type 2 deficiency based on a multi-centre study: regional distribution and genotype-phenotype profiling of SRD5A2 in 190 Chinese patients [J]. *J Med Genet*, 2019, 56(10): 685-692. DOI: 10.1136/jmedgenet-2018-105915.
 - 24 高攀, 张贤生. 隐睾症发病的内分泌分子病因学研究进展 [J]. *中国男科学杂志*, 2015, 29: 67-72. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0848.2015.06.016.
Gao P, Zhang XS. Research advances in the molecular endocrinological etiology cryptorchidism [J]. *Chinese Journal of Andrology*, 2015, 29: 67-72. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0848.2015.06.016
 - 25 Hermanowicz A, Matuszczak E, Debek W, et al. Expression of estrogen receptors α and β in paratesticular tissues in boys operated on for unilateral cryptorchidism between the 1st and 4th years of life [J]. *Med Sci Monit*, 2012, 18(10): CR630-CR634. DOI: 10.12659/msm.883490.
 - 26 Mizuno K, Kojima Y, Kurokawa S, et al. Altered expression and localization of estrogen receptors alpha and beta in the testes of a cryptorchid rat model [J]. *Urol*, 2011, 77(1): 251.e1-e6. DOI: 10.1016/j.urology.2010.06.035.
 - 27 Bay K, Andersson AM. Human testicular insulin-like factor 3: in relation to development, reproductive hormones and andrological disorders [J]. *Int J Androl*, 2011, 34(2): 97-109. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2010.01074.x.
 - 28 Zuccarello D, Morini E, Douzgou S, et al. Preliminary data suggest that mutations in the CgRP pathway are not involved in human sporadic cryptorchidism [J]. *J Endocrinol Invest*, 2004, 27(8): 760-764. DOI: 10.1007/BF03347519.
 - 29 Foresta C, Zuccarello D, Garolla A, et al. Role of hormones, genes, and environment in human cryptorchidism [J]. *Endocr Rev*, 2008, 29(5): 560-580. DOI: 10.1210/er.2007-0042.
 - 30 Picard JY, Cate RL, Racine C, et al. The persistent müllerian duct syndrome: an update based upon a personal experience of 157 cases [J]. *Sex Dev*, 2017, 11(3): 109-125. DOI: 10.1159/000475516.
 - 31 Ren XY, Wu D, Gong CX. A case of Persistent Müllerian Duct Syndrome and the Literature Review [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(6): 5779-5784. DOI: 10.3892/etm.2017.5281.
 - 32 White JJ, Mazzeu JF, Coban-Akdemir Z, et al. WNT signaling perturbations underlie the genetic heterogeneity of Robinow syndrome [J]. *Am J Hum Genet*, 2018, 102(1): 27-43. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.10.002.
 - 33 Ahmed A, Mufeed A, Ramachamparambathu AK, et al. Identifying Aarskog syndrome [J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(12): ZD09-ZD11. DOI: 10.7860/JCDR/2016/22180.8982.
 - 34 Yart A, Edouard T. Noonan syndrome: an update on growth and development [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2018, 25(1): 67-73. DOI: 10.1097/MED.0000000000000380.
 - 35 Moatamedi M, Derakhshan M. LEOPARD syndrome: a case report and literature review [J]. *Clin Med (Lond)*, 2019, 19(Suppl 3): 23. DOI: 10.7861/clinmedicine.19-3-s23.
 - 36 Kline AD, Moss JF, Selicorni A, et al. Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first International consensus statement [J]. *Nat Rev Genet*, 2018, 19(10): 649-666. DOI: 10.1038/s41576-018-0031-0.
 - 37 Milani D, Manzoni FM, Pezzani L, et al. Rubinstein-Taybi syndrome: clinical features, genetic basis, diagnosis and management [J]. *Ital J Pediatr*, 2015, 41, 4. DOI: 10.1186/s13052-015-0110-1.

(收稿日期: 2020-02-22)

本文引用格式: 李乐乐, 巩纯秀. 隐睾症的相关基因研究进展 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2021, 20(10): 990-995. DOI: 10.12260/lexewkzz.2021.10.018.

Citing this article as: Li LL, Gong CX. Molecular genetics of cryptorchidism [J]. *J Clin Ped Sur*, 2021, 20(10): 990-995. DOI: 10.12260/lexewkzz.2021.10.018.