

· 综述 ·

肛门生殖器距离的生物学特征及其在男性泌尿生殖系统疾病中的研究进展



全文二维码

潘文锋 谢华 陈方

上海交通大学附属儿童医院,上海市儿童医院泌尿外科,上海 200062

通信作者:陈方,Email:chenfang01@sjtu.edu.cn

【摘要】 男性泌尿生殖疾病的发病率呈逐年上升趋势,对于男性生殖健康产生了不利影响,其中产前雄激素作用中断或雄激素水平不足可能是导致男性泌尿生殖疾病的重要原因之一。肛门生殖器距离(anogenital distance, AGD)是一种区别性别二态性的重要指标,同时也是雄激素暴露水平、环境内分泌干扰、生殖毒理学的重要生物标志物。本文通过文献复习,对 AGD 的生物学特征及其在男性泌尿生殖疾病中的研究进展进行综述。

【关键词】 肛门生殖器距离;产前雄激素作用;环境内分泌;男性生殖健康

基金项目:上海市科学技术委员会科研计划项目(14411950403);上海申康医院发展中心临床三年行动计划资助(SHDC2020CR3013A)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202012034-017

Biological characteristics of anogenital distance and its clinical research advances in male genitourinary disorders

Pan Wenfeng, Xie Hua, Chen Fang

Department of Urology, Shanghai Children's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200062, China

Corresponding author: Chen Fang, Email: chenfang01@sjtu.edu.cn

【Abstract】 The incidence of male genitourinary disorders is rising annually. It has a negative impact on male reproductive health. An interruption or an insufficient level of prenatal androgen may be one of the important reasons for this phenomenon. Anogenital distance (AGD) is not only an important indicator for sex dimorphism, but also an important biomarker for androgen exposure, environmental endocrine disruptors (EDCs) and reproductive toxicology. This review offered a brief review of biological characteristics of AGD and its clinical research advances in male genitourinary disorders.

【Key words】 Anogenital Distance; Prenatal Androgen Action; Environmental Endocrine; Male Reproductive Health

Fund program: Shanghai Municipal Committee of Science & Technology Research Project (14411950403); Clinical Research Plan of SHDC (SHDC2020CR3013A)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202012034-017

近年来,男性小儿泌尿生殖系统疾病,如尿道下裂、隐睾、睾丸癌等发病率逐年上升,并造成成年男性不育、经济负担、心理健康等社会问题,越来越成为人们重视的问题^[1]。这些疾病的表型和发生时间存在差异,病因和发病机制也不完全明晰,产前雄激素作用不足可能是导致上述现象发生的重要原因。环境内分泌干扰物(environmental endocrine disrupting chemicals, EDCs)是导致产前雄激素作用不足的一个重要因素。而肛门生殖器距离(anogenital distance, AGD)可以评估产前雄激素作用水平和程度、预测成年男性的生殖健

康结局等方面起重要作用^[2]。因此,本文就 AGD 的生物学特征及其在男性泌尿生殖疾病中的研究进展进行综述。

一、AGD 的概述和生物学特征

(一) AGD 的概述

AGD 最早由人类生殖毒理学家在进行啮齿类动物实验时发现。在啮齿类动物中,即从肛门中点到生殖器之间的距离^[3]。对于人类来说,目前文献报道公认度较高的男性 AGD 测量标准是:肛门中点到阴囊基底部(anoscrotal distance, ASD)、阴茎基底部背侧(anogenital distance-1, AGD-1)、

基底部腹侧(anogenital distance-2, AGD-2)的距离^[4]。测量时,患者取仰卧位,双髋屈曲外展、双脚相互接触,大腿内侧与水平面成 45 度,形成“青蛙腿”样的体位,也可采取截石位等^[4]。同时让患儿的会阴部得到充分暴露,由经过一定培训的人员进行测量,可多人协助测量,尽可能降低其活动度。现在的 AGD 测量工具包括游标卡尺、自制软尺、超声等,国际上一般采用游标卡尺测量 AGD^[4]。AGD 测量受到多种因素的影响,其中测量对象的个体差异可能大于测量误差^[5]。个体差异包括患儿的体重、身高(长)、年龄、人种、头围等,其中体重对 AGD 测量准确性的影响较大。为此 Swan 等^[6]提出一个新的衡量指标,即 AGD 的体重标准化指数(anogenital index, AGI), $AGI = AGD / \text{weight}$ (计量单位: mm/kg)。此外,测量误差也有一定的影响,包括测量时体位、患儿是否完全安静、是否有轻微牵引或压迫等其他情况。

(二) AGD 的生物学特征

了解正常的性别分化过程,对于理解 AGD 的形成和评估其在男性泌尿生殖领域、环境毒理、遗传突变中的应用至关重要。性别分化一般包括性别的决定、性腺、生殖道和外生殖器的分化等过程。在 Y 染色体决定性别的基因 SRY、其他相关基因和因子(常染色体基因、INSL3、Hedgehog、Wnt、睾酮、抗苗勒激素等)的参与下,外生殖器开始分化和发育,男性生殖结节和尿生殖窦皱襞分化成阴茎和尿道,阴唇、阴囊皱襞融合成阴囊;而女性阴唇、阴囊皱襞和尿生殖窦皱襞分化成大小阴唇,生殖结节分化成阴蒂,尿生殖窦分化成阴道和尿道。男性生殖器的发育在 14 ~ 16 周龄时完成,由此形成了 AGD 的表型^[7]。

AGD 不仅能表现出性别二态性,还是雄激素暴露水平、环境内分泌干扰物、生殖毒理学的重要生物标志物。EDCs 是一类具有拟雌激素或抗雄激素的作用,使内分泌系统平衡发生紊乱,从而造成机体出现雄激素暴露紊乱的化合物。最常见的化合物是邻苯二甲酸酯,包括邻苯二甲酸二丁酯(dibutyl phthalate, DBP)和邻苯二甲酸二乙基己酯(diethyl hexyl phthalate, DEHP)^[8-9]。动物实验中,啮齿类孕鼠暴露于邻苯二甲酸盐时,会呈剂量依赖性地抑制胎鼠睾丸产生睾酮的能力,造成小鼠后代出现与睾丸源性生殖障碍综合征(testicular dysgenesis syndrome, TDS)相似的症状^[10]。多项临床流行病学研究发现孕妇接触 DEHP 或某些其他邻苯二甲酸盐与后代男婴 AGD 缩短之间有着显著的关联^[6,11]。不同化学类别的物质也会影响子代的 AGD,这些化合物具有抗雄激素效应模式,可能比强效的抗雄激素剂邻苯二甲酸盐对 AGD 的影响更严重。需要注意的是,动物实验中化学物暴露的剂量通常远远高于人类临床流行病学研究中的暴露水平,这可能与啮齿动物和人类之间代谢率的差异有关^[12]。

二、AGD 在男性泌尿生殖疾病中的临床研究进展

尿道下裂、隐睾、性发育异常、男性生殖功能缺陷等是常见的男性泌尿生殖疾病。这些疾病的发生机制并不清晰,可能与遗传基因突变、环境内分泌干扰等因素导致雄激素异常或受体缺陷有关^[13]。

(一) AGD 与尿道下裂

前期动物实验发现,雄激素不足所致生殖器畸形动物模型的 AGD 更短,这与人类研究中的结果基本一致^[14]。Hsieh 等^[15]通过回顾前期数据发现,男性尿道下裂患儿的 AGD 较对照组短,可能是由于环境内分泌紊乱导致雄性化不足所致。在初步研究中, Sathyanarayana 等^[16]发现患有尿道下裂的儿童 AGD 更短, Thankamony 等^[17]在测量 2 岁以下儿童 AGD 时发现,尿道下裂患儿的 AGD 平均值要短于健康儿童,但其研究结果受到样本量和统计偏倚的影响。为此, Hsieh 等^[18]、Thankamony 等^[19]扩大了临床样本量且采取相同的测量方式进行了一项横断面研究,进一步验证了尿道下裂与 AGD 缩短的相关性,并推测这种异常可能与雄激素不足有关。在这些回顾性研究验证的基础上, Singal^[20]、Cox^[21]通过前瞻性研究来探究 AGD 与尿道下裂的严重程度之间的联系,发现尿道下裂患儿的 AGD 较短,同时与中段型和远段型尿道下裂相比,近段型尿道下裂患儿的 AGD 更短,这表明重度尿道下裂可能会存在更加严重的宫内雄激素作用缺陷。同时在先天畸形产前诊断领域, Arfi 等^[22]初步验证了可以通过超声测量宫内胎儿 AGD 来早期判断胎儿性别,随后 Aydin 等^[23]进一步验证了这一结论的可行性, Gilboa 等^[24]发现与健康胎儿相比,患有尿道下裂的胎儿 AGD 超声测量结果明显缩短,这更表明了 AGD 可能可以作为产前男性外生殖器评估的补充超声参数和外生殖器雄性化的指标,进一步早期诊断先天性泌尿生殖畸形。

(二) AGD 与隐睾

Hsieh 等^[15]发现患有隐睾的男性患儿可能 AGD 较短。随后 Sathyanarayana 等^[16]通过回顾性研究发现隐睾患儿有较短的 AGD,但其样本量较小。为了明确隐睾与 AGD 的关系, Jain 等^[25]和 Thankamony 等^[19]分别通过大样本的前瞻性研究以及出生队列对比研究完善了之前的结论,前一项研究还证实了 AGD 与睾丸位置存在关联性,高位隐睾患儿的 AGD 更短,这也间接说明人类可能存在男性化编程窗口(masculine programming window, MPW)。Jiang 等^[26]探究了 AGD 与隐睾之间的内在联系,结果表明高位隐睾新生儿 AGD 较低位隐睾患儿短,但两组间差异无统计学意义,单侧隐睾与双侧隐睾新生儿 AGD 值差异也无统计学意义;但需注意该研究采用软尺测量 AGD,精确性可能较差。

(三) AGD 与性发育异常

性发育异常(disorders of sex development, DSD)是一类染色体、性腺或解剖结构发育异常的先天性疾病,需要早期进行综合性治疗^[27]。DSD 对于研究 AGD 具有重大的研究价值,但在确定此类疾病的 AGD 测量标准上存在困难,尤其是生殖器模糊的情况下。在动物实验中,雄激素受体敲除小鼠动物模型表现出与雌性小鼠相似的 AGD,妊娠早期暴露于雄激素的雌性恒河猴表现出类似于人类多囊卵巢综合征(polycystic ovarian disease, PCOS)的特征,如雄激素分泌过高、排卵异常、胰岛素抵抗等表现^[28-29]。一组小样本研究表明患有先天性肾上腺皮质增生症(congenital adrenal cortical hyper-

plasia, CAH) 的女性表现出较长的 AGD。有研究表明, 年轻健康女性的 AGD 与卵泡数目、血清睾酮分泌水平之间存在正相关^[30-31]。由此可见, AGD 可以作为评估 DSD 中产前雄激素暴露作用的指标, 宫内雄激素暴露水平对 CAH 或 PCOS 母亲的雌性后代 AGD 的影响值得进一步研究。

(四) AGD 与男性生殖功能缺陷

在全球范围内, 有 20%~70% 的不孕夫妇是男性因素导致的, 而且隐睾、尿道下裂等先天性畸形与男性不育有关^[32]。由于缺乏前瞻性研究, 最佳治疗时机尚不明确, 而 AGD 可能是评估雄性化不足的指标, 这为早期预测男性生殖功能提供了可能性。研究发现, AGD 与年轻成年男性的精液参数有关, 也可作为评估年轻成年男性睾丸功能、区分阻塞性无精症 (obstructive azoospermia, OA) 与非阻塞性无精症 (nonobstructive azoospermia, NOA) 的新方法^[33]。但 Niederberger 等^[34]认为大量精液分析是一个相对较差的生育力评估方法, 与 AGD 之间的关联有待验证, Zhou 等^[35]研究表明 AGD 与精液质量无关, 还有研究发现生育能力男性的 AGD 较无生育能力者长, 且 AGD 也与成年男性的生殖激素水平有关。

三、结论及展望

AGD 在动物实验与人类临床研究中的初步结果基本一致, 支持 AGD 与产前雄激素暴露存在密切联系, 并提示胎儿泌尿生殖系发育过程存在男性化编程窗口这一关键期。越来越多的研究表明, AGD 可作为胎儿雄激素水平、内分泌干扰物效应、睾丸功能的生物标志物, 并评估环境内分泌因素对于人类从胎儿到成年泌尿生殖发育的影响。尽管 AGD 在临床决策中起到的具体作用并不明确, 但我们认为 AGD 仍将是啮齿动物毒性研究和风险评估的标准回顾性生物标志物, 并可作为男性生殖问题的一种前瞻性生物标志物, 但还需要更多的前瞻性大样本研究来解释其内在机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 文献检索为潘文锋, 论文调查设计为谢华、潘文锋, 论文讨论分析为陈方、谢华、潘文锋

参 考 文 献

- [1] Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Buck Louis GM, et al. Male reproductive disorders and fertility trends: influences of environment and genetic susceptibility[J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(1): 55-97. DOI:10.1152/physrev.00017.2015.
- [2] Thankamony A, Pastorski V, Ong KK, et al. Anogenital distance as a marker of androgen exposure in humans[J]. *Andrology*, 2016, 4(4): 616-625. DOI:10.1111/andr.12156.
- [3] Manno FAM. Measurement of the digit lengths and the anogenital distance in mice[J]. *Physiol Behav*, 2008, 93(1-2): 364-368. DOI:10.1016/j.physbeh.2007.09.011.
- [4] Fischer MB, Ljubicic ML, Hagen CP, et al. Anogenital distance in healthy infants: method-, age- and sex-related reference ranges[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(9): 2996-3004. DOI: 10.1210/clinem/dgaa393.
- [5] Salazar-Martinez E, Romano-Riquer P, Yanez-Marquez E, et al. Anogenital distance in human male and female newborns: a descriptive, cross-sectional study[J]. *Environ Health*, 2004, 3(1): 8. DOI:10.1186/1476-069X-3-8.
- [6] Swan SH, Main KM, Liu F, et al. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure[J]. *Environ Health Perspect*, 2005; 113(8): 1056-1061. DOI:10.1289/ehp.8100.
- [7] Grinspon RP, Loreti N, Braslavsky D, et al. Spreading the clinical window for diagnosing fetal-onset hypogonadism in boys[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2014, 5: 51. DOI: 10.3389/fendo.2014.00051.
- [8] Wang Y, Zhu H, Kannan K. A review of biomonitoring of phthalate exposures[J]. *Toxics*, 2019, 7(2): 21. DOI: 10.3390/toxics7020021.
- [9] 刘国昌, 伏雯, 温英泉, 等. 邻苯二甲酸二丁酯对雄性大鼠生殖器官的影响[J]. *临床小儿外科杂志*, 2010, 9(3): 195-197. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2010.03.015.
- [10] Liu GC, Fu W, Wen YQ, et al. Effects of di-n-butyl phthalate on reproductive organ development in male rats[J]. *J Clin Pediatr Surg*, 2010, 9(3): 195-197. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2010.03.015.
- [11] Schwartz CL, Christiansen S, Vinggaard AM, et al. Anogenital distance as a toxicological or clinical marker for fetal androgen action and risk for reproductive disorders[J]. *Arch Toxicol*, 2019, 93(2): 253-272. DOI:10.1007/s00204-018-2350-5.
- [12] Martino-Andrade AJ, Liu F, Sathyanarayana S, et al. Timing of prenatal phthalate exposure in relation to genital endpoints in male newborns[J]. *Andrology*, 2016, 4(4): 585-593. DOI:10.1111/andr.12180.
- [13] Dorman DC, Chiu W, Hales BF, et al. Systematic reviews and meta-analyses of human and animal evidence of prenatal diethylhexyl phthalate exposure and changes in male anogenital distance[J]. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 2018, 21(4): 207-226. DOI: 10.1080/10937404.2018.1505354.
- [14] Sharpe RM. Androgens and the masculinization programming window: human-rodent differences[J]. *Biochem Soc Trans*, 2020, 48(4): 1725-1735. DOI:10.1042/BST20200200.
- [15] Smart E, Macdonald J, Smith LB, et al. Reconstitution of rat fetal testis during the masculinisation programming window induces focal dysgenesis consistent with testicular dysgenesis syndrome[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 19022. DOI:10.1038/s41598-020-75803-1.
- [16] Hsieh MH, Breyer BN, Eisenberg ML, et al. Associations among hypospadias, cryptorchidism, anogenital distance, and endocrine disruption[J]. *Current Urology Reports*, 2008, 9(2): 137-142. DOI:10.1007/s11934-008-0025-0.
- [17] Sathyanarayana S, Schetter E, Jenkins A, et al. Anogenital distance in children with genitourinary disorders: a pilot study[J]. *Epidemiology*, 2009, 20(6): S182-S183. DOI:10.1097/01.ede.0000362616.94663.a8.
- [18] Thankamony A, Ong KK, Dunger DB, et al. Anogenital distance from birth to 2 years: a population study[J]. *Environ Health Perspect*, 2009, 117(11): 1786-1790. DOI: 10.1289/ehp.090881.
- [19] Hsieh MH, Eisenberg ML, Hittelman AB, et al. Caucasian male infants and boys with hypospadias exhibit reduced anogenital distance[J]. *Hum Reprod*, 2012, 27(6): 1577-1580. DOI: 10.1093/humrep/des087.
- [20] Thankamony A, Lek N, Carroll D, et al. Anogenital distance and penile length in infants with hypospadias or cryptorchidism: comparison with normative data[J]. *Environ Health Perspect*, 2014,

- 122(2):207-211. DOI:10.1289/ehp.1307178.
- [20] Singal AK, Jain VG, Gazali Z, et al. Shorter anogenital distance correlates with the severity of hypospadias in pre-pubertal boys [J]. Hum Reprod, 2016, 31(7):1406-1410. DOI: 10.1093/humrep/dew115.
- [21] Cox K, Kyriakou A, Amjad B, et al. Shorter anogenital and anoscrotal distances correlate with the severity of hypospadias: A prospective study [J]. J Pediatr Urol, 2017, 13(1):57. e51-e55. DOI:10.1016/j.jpuro.2016.08.006.
- [22] Arfi A, Cohen J, Canlorbe G, et al. First-trimester determination of fetal gender by ultrasound: measurement of the ano-genital distance [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2016, 203:177-181. DOI:10.1016/j.ejogrb.2016.06.001.
- [23] Aydin E, Holt R, Chaplin D, et al. Fetal anogenital distance using ultrasound [J]. Prenat Diagn, 2019, 39(7):527-535. DOI: 10.1002/pd.5459.
- [24] Gilboa Y, Perlman S, Kivilevitch Z, et al. Prenatal anogenital distance is shorter in fetuses with hypospadias [J]. J Ultrasound Med, 2017, 36(1):175-182. DOI:10.7863/ultra.16.01006.
- [25] Jain VG, Singal AK. Shorter anogenital distance correlates with undescended testis: a detailed genital anthropometric analysis in human newborns [J]. Hum Reprod, 2013, 28(9):2343-2349. DOI:10.1093/humrep/det286.
- [26] 姜大朋, 耿红全, 林厚维, 等. 新生儿肛门生殖器距离与隐睾的相关性分析 [J]. 中华男科学杂志, 2015, 21(5):432-435. DOI:10.13263/j.cnki.nja.2015.05.010.
- Jiang DP, Geng HQ, Lin HW, et al. Relationship between anogenital distance and cryptorchidism in neonates [J]. National Journal of Andrology, 2015, 21(5):432-435. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2015.05.010.
- [27] van de Grift TC, Rapp M, Holmdahl G, et al. Masculinising surgery in disorders/differences of sex development: clinician and participant-evaluated appearance and function [J]. BJU international, 2022, 129(3):394-405. DOI:10.1111/bju.15369.
- [28] Esparza LA, Terasaka T, Lawson MA, et al. Androgen suppresses in vivo and in vitro lh pulse secretion and neural kiss1 and tac2 gene expression in female mice [J]. Endocrinology, 2020, 161(12):bqaa191. DOI:10.1210/endo/bqaa191.
- [29] Abraham Gnanadass S, Divakar Prabhu Y, Valsala Gopalakrishnan A. Association of metabolic and inflammatory markers with polycystic ovarian syndrome (PCOS): an update [J]. Arch Gynecol Obstet, 2021, 303(3):631-643. DOI: 10.1007/s00404-020-05951-2.
- [30] Callegari C, Everett S, Ross M, et al. Anogenital ratio: measure of fetal virilization in premature and full-term newborn infants [J]. J Pediatr, 1987, 111(2):240-243. DOI: 10.1016/s0022-3476(87)80075-6.
- [31] Mira-Escolano MP, Mendiola J, Mínguez-Alarcón L, et al. Longer anogenital distance is associated with higher testosterone levels in women: a cross-sectional study [J]. BJOG, 2014, 121(11):1359-1364. DOI:10.1111/1471-0528.12627.
- [32] Nassau DE, Chu KY, Blachman-Braun R, et al. The pediatric patient and future fertility: optimizing long-term male reproductive health outcomes [J]. Fertil Steril, 2020, 113(3):489-499. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.01.003.
- [33] Priskorn L, Bang AK, Nordkap L, et al. Anogenital distance is associated with semen quality but not reproductive hormones in 1106 young men from the general population [J]. Hum Reprod, 2019, 34(1):12-24. DOI:10.1093/humrep/dey326.
- [34] Niederberger C. Re: The relationship between anogenital distance, fatherhood, and fertility in adult men [J]. J Urol, 2012, 187(1):240. DOI:10.1016/j.juro.2011.08.093.
- [35] Zhou N, Sun L, Yang H, et al. Anogenital distance is associated with serum reproductive hormones, but not with semen quality in young men [J]. Hum Reprod, 2016, 31(5):958-967. DOI: 10.1093/humrep/dew052.

(收稿日期:2020-12-11)

本文引用格式:潘文锋, 谢华, 陈方. 肛门生殖器距离的生物学特征及其在男性泌尿生殖系统疾病中的研究进展 [J]. 临床小儿外科杂志, 2022, 21(7):684-687. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202012034-017.

Citing this article as: Pan WF, Xie H, Chen F. Biological characteristics of anogenital distance and its clinical research advances in male genitourinary disorders [J]. J Clin Ped Sur, 2022, 21(7):684-687. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202012034-017.

本刊报道范围

①对临床诊疗策略、存在问题或研究方向、技术方法以及基础理论研究现状与目标的见解、建议和发展思路, 小儿外科疾病诊疗指南、专家共识、指南解读。

②小儿外科临床诊疗实践、手术运用及相关基础与实验研究结果报告。

③微创技术、腔镜内镜技术及机器人手术的临床应用, 各类新技术、新器械、新方法、新术式的介绍与探讨。

④疾病流行病学调查、随访评价、预后评估以及康复经验, 复杂疑难罕见病例、MDT 诊治案例的分享与析评。

⑤针对小儿外科理论与实践意义重大或分歧较多问题开展的学术争鸣与讨论, 针对学术文献中的概念、观点、方法或者存在问题的思考与评价。

⑥小儿外科相关专业的研究进展与研究成果。