

· 综述 ·

阴茎胚胎发育与尿道下裂发生的研究进展



全文二维码

沈一丁¹ 孙琰² 燕翔²¹ 浙江大学医学院附属第二医院儿科, 杭州 310052; ² 浙江大学医学院附属儿童医院泌尿外科, 杭州 310052

通信作者: 燕翔, Email: yanxiang@zju.edu.cn

【摘要】 阴茎是男性外生殖器的一部分, 其结构和功能的异常会产生严重生理影响和社会心理影响。在胚胎发育的早期, 原始胚基是双向分化的, 直到 18 周左右才形成严格意义上的阴茎, 其过程对理解尿道下裂等先天畸形的发生以及手术修复的探索有指导意义。本文旨在综述近年来阴茎组织胚胎学发育和尿道下裂发生的研究进展, 包括正常情况下的早期胚胎发育、胚胎时期尿道及包皮的发育过程, 以及发育异常情况下尿道下裂的发生过程。

【关键词】 阴茎; 胚胎; 发育; 尿道下裂

基金项目: 浙江省科技厅公益研究计划 (LGF22H040006)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202206002-020

Research advances of penile embryonic development and hypospadias

Shen Yiding¹, Sun Long², Yan Xiang²¹ Department of Pediatrics, Affiliated Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310052, China; ² Department of Urology, Affiliated Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310052, China

Corresponding author: Yan Xiang, Email: yanxiang@zju.edu.cn

【Abstract】 Penis is an integral part of male external genitalia. Its abnormal structures and functions may cause serious physiological and psychosocial effects. Embryonic development is essential for penile formation and aids in understanding the occurrence of hypospadias and other congenital malformations and exploring surgical repairs. This review focused upon the latest advances of penile developments, hypospadias, early embryogenesis under normal conditions, embryonic development of urethra and malformations of prepuce and hypospadias under abnormal conditions.

【Key words】 Penis; Embryo; Development; Hypospadias

Fund program: Public Welfare Research Program of Zhejiang Science and Technology Department (LGF 22H040006)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202206002-020

阴茎作为男性外生殖器的一部分, 其结构功能异常会对生育、排尿和肾功能产生严重生理影响, 同时也会在个体成长过程中产生负面的心理影响^[1]。阴茎的正常结构和功能不仅涉及正常发育的阴茎海绵体和尿道等组织, 同时也需要精准的交感和副交感神经支配, 这取决于其在胚胎时期是否正常发育。有关胚胎时期发育过程的研究对了解阴茎成形至关重要, 对理解和研究阴茎相关先天畸形的发生以及探索矫正修复畸形方法也有重大意义^[2-3]。如 Baskin 等^[3]研究发现阴茎背侧神经沿着阴茎体走行, 且在 11 点、1 点位置沿着海绵体外侧面延伸至远端。然后转向腹侧的白膜表面至

阴茎海绵体和尿道海绵体交界处, 这个解剖基础决定了运用背侧 12 点位置的阴茎海绵体白膜折叠纠正阴茎下弯可行且安全, 为矫正阴茎下弯提供了一个选择^[4]。

一、研究历史及演变

关于男性外生殖器发育的早期认识多基于假说的提出和大体组织形态学研究。1888 年有学者提出尿道起源于外胚层, 19 世纪晚期和 20 世纪早期有学者提出阴茎起源于内胚层, 1937 年有学者提出阴茎部位的尿道由内胚层来源的顶部和外胚层来源的底部构成, 其交界点位于尿道口附近。1954 年有学者提出假说, 认为阴茎头部的尿道是外胚层 (皮

肤)向内生长而形成,其在阴茎体部和阴茎头部交界处与内胚层发育的尿道相遇。1991 年有学者基于大体标本解剖及组织连续切片观察提出,阴茎头部尿道是尿道上皮的延伸,而非起源于皮肤。进入 21 世纪后,出现大量基于动物模型的外生殖器发育研究,大部分是尿道下裂相关的小鼠模型^[5]。在进一步研究人类胚胎组织后,有学者提出人类阴茎发育更加复杂,小鼠不适合作为研究人类阴茎发育以及尿道下裂起因的理想模型^[6-7]。

光学投影断层摄影术对组织胚胎学的研究意义重大,运用该技术使得人类阴茎发育过程的全胚胎三维成像得以实现^[8]。随着相关技术的进步和研究方法的多样化,有学者运用先进的成像技术(光学投影断层摄影术、荧光显微镜和扫描电子显微镜)获得精准的图片,综合组织学及免疫学技术详细描述了人类胚胎时期阴茎的发育过程^[9-12]。

二、早期胚胎发育

外生殖器的早期胚胎发育不依赖于雄激素,妊娠第 5 周开始,在泄殖腔膜的两侧发育成一对隆突,称为泄殖腔褶。妊娠第 6~7 周时,泄殖腔褶在泄殖腔的腹侧汇合形成尿生殖褶;尿生殖褶头端靠拢,增殖隆起为生殖结节;生殖结节伸长形成原始的外生殖器,即阴茎的原基。妊娠第 7 周之前外生殖器均未分化,其分化依赖于性腺的预先分化。性腺分化通常是由 Y 染色体短臂上的 *SRY* 基因决定^[13]。*SRY* 基因触发级联反应的产物直接影响性腺分化发育成睾丸^[14]。在妊娠第 8~9 周,间质细胞在睾丸内分化并开始分泌睾酮,睾酮在 2 型 5 α 还原酶介导下转化为双氢睾酮,睾酮及双氢睾酮促使生殖结节、中肾管以及尿生殖窦雄性化^[15]。雄性化的第一个迹象是肛门和生殖器结构之间的距离增加^[16]。其次是生殖结节伸长和尿道板形成,妊娠第 8~18 周期间生殖结节在雄激素作用下发育成阴茎和阴囊^[3,9,11]。通过免疫荧光染色证实阴茎组织由 3 个胚层发育而来。尿道板来源于内胚层^[17]。外胚层产生阴茎阴囊皮肤及包皮^[18]。中胚层产生海绵体组织及周围结缔组织。

三、尿道的发育

早期尿道板从骨盆开始一直延伸至未来阴茎头的顶端^[12]。以冠状沟为分界标志,阴茎体部和头部尿道的发育机制并不相同:阴茎体部尿道的发育需要通过尿道板渠化形成开放的尿道沟,而阴茎头部尿道的发育则不涉及这一过程。此过程高度依赖雄激素,无雄激素的分泌则尿道板上皮不融合,雄激素受体相关基因的缺陷可导致尿道异常发育,但其分子机制尚不明确^[19-20]。

正常阴茎体部尿道发育包括两个过程,类似拉链拉开和闭合过程:①尿道板渠化形成开放的尿道沟;②尿道沟两侧尿生殖褶的融合。阴茎体尿道板的渠化发生在妊娠第 8~12 周之间,在阴茎体腹侧表面从近到远形成一条开放、近似菱形的尿道沟(即拉开拉链过程)^[9]。阴茎体部尿道沟边缘尿生殖褶的融合是一个复杂过程,当尿生殖褶的内侧边缘相互靠近时,纵向的脊线形成,这些脊线起初仅是紧密相连而未融合,随后会逐步闭合^[11]。随着阴茎尿道的发育,尿生殖褶

的上皮边缘在中线处融合(即闭合拉链过程)。相比于其他组织形成过程中上皮表面简单接触式融合而言,尿生殖褶融合更为复杂,包括三个独立的融合过程。首先,内胚层发育的上皮融合及尿道沟的关闭^[21]。其次,在尿道腹侧中线的间充质融合,使尿道和外胚层来源的表皮分离。再次,表皮融合成为阴茎腹侧皮肤。然而由于尿生殖褶边缘复杂的上皮细胞融合过程并不统一,阴茎皮肤中缝常偏离中线。

在妊娠第 10~16 周,阴茎头部尿道板的渠化直接在尿道板内部发生,其最初发生在阴茎头部尿道板的腹侧。在妊娠第 17 周,渠化从腹侧向背侧持续扩张。阴茎头部尿道形成的另一个必要过程依赖于尿道腹侧间充质组织的填充,此过程促使尿道和腹侧表皮分离。阴茎头部尿道的完成需要以下 5 个过程同步作用来完成:①尿道板向远端延伸至阴茎头顶端与表面外胚层上皮相遇;②阴茎头部的尿道板渠化形成尿道内腔;③两侧的间充质向中线汇合,使阴茎头部尿道和表皮分开;④腹侧多余的尿道板内胚层上皮被汇合后的间充质重吸收;⑤阴茎头部远端,内胚层来源的上皮重塑,形成阴茎头部的管状尿道^[3,9-10,18]。

四、包皮的发育

人类包皮约在妊娠第 12 周开始发育,起初阴茎头背侧的表皮逐渐增厚形成原始包皮基板,随后两侧表皮细胞层向腹侧延伸,直至完全覆盖阴茎头部,妊娠第 16 周左右在中线处融合^[18]。包皮发育的一个重要过程是早期包皮基板分层,由背侧包皮层和上覆表皮之间的间充质汇合填充来完成。包皮层的腹侧左右边缘在中线处并不融合,而是被一层很薄的间充质组织分开,此间充质组织最终形成包皮系带。完全成形后的包皮层是一种外胚层来源的上皮性结构,其内、外面均有基膜覆盖。出生前包皮层是完整、无腔的黏附于阴茎头上。出生后包皮层内部上皮空腔化,形成容纳阴茎头的空间;包皮的外表面表皮和内表面复层上皮逐步形成内外两层。

五、胚胎发育异常和尿道下裂的发生

尿道形成、腹侧包皮的融合以及阴茎伸直三者是同步发生的,其中任一环节异常均可导致先天性尿道下裂的发生,发育畸形通常包括 3 种异常:尿道开口位置异常、阴茎下弯以及腹侧包皮缺失。尿道板渠化或融合过程的中断会导致正常尿道发育的停滞,从而出现阴茎腹侧任何位置的异位尿道口^[9,11]。雄激素及其受体,2 型 5 α 还原酶以及胆固醇代谢关键酶的数量或质量缺陷,都可能干扰胚胎时尿生殖褶的正常闭合,导致胚胎发育停滞^[22]。尿道下裂中冠状沟附近尿道开口最常见,这个位置正对应着尿道发育的两种不同发育机制的交界处。还有一类尿道下裂通常在阴茎头腹侧存在尿道凹痕,或继发性上皮管道(即膜状尿道),这一额外的通道与正常阴茎头部尿道发育过程中腹侧间充质融合和细胞组织重塑的破坏相一致。还有一类变异型尿道下裂(如巨尿道口型尿道下裂),有可能是腹侧间充质融合异常所致^[2]。这种少见的尿道下裂类型可能是正常的阴茎头尿道上皮渠化和包皮形成时,间充质融合障碍导致了巨尿道口型尿道下裂的形成。

除了尿道形成过程中雄激素依赖部分的障碍会导致尿道下裂外,胚胎早期尿生殖褶融合中断可致更为严重的尿道下裂表型发生,生殖结节发育中非雄激素依赖型途径依赖于成纤维细胞生长因子、骨形成蛋白以及同源盒结构基因 A 的功能,其相关基因的突变可导致此类尿道下裂的形成^[23]。还有一部分存在相关遗传综合征的患者,遗传易感性及其在胚胎时期的环境暴露(生物因素,物理因素和化学因素)共同促使尿道下裂的发生。外源性雌激素严重影响阴茎和尿道的正常发育,雌激素暴露的时间窗口决定了尿道下裂的发生,阐明了异常激素环境对胚胎发育的部分影响机制,为进一步深入了解外生殖器形成的分子机制提供见解。

目前,对阴茎胚胎发育的研究大都基于胚胎解剖和免疫组化,阐明了阴茎发育过程和尿道发生的特点,佐证了部分尿道下裂表型产生的原因。虽然绝大多数尿道发育中断机制是未知的,未来基因分子水平的研究可能进一步阐明胚胎发育及组织生成的机制,比如雄激素介导的分子机制研究在尿道发育中的角色和运用基因组学来阐明发育缺陷的病因学研究等^[20]。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- Andersson M, Sjöström S, Wängqvist M, et al. Psychosocial and sexual outcomes in adolescents following surgery for proximal hypospadias in childhood [J]. J Urol, 2018, 200 (6): 1362-1370. DOI: 10.1016/j.juro.2018.06.032.
- Baskin L. What is hypospadias? [J]. Clin Pediatr (Phila), 2017, 56 (5): 409-418. DOI: 10.1177/0009922816684613.
- Baskin L, Shen J, Sinclair A, et al. Development of the human penis and clitoris [J]. Differentiation, 2018, 103: 74-85. DOI: 10.1016/j.diff.2018.08.001.
- 沈一丁, 孙珑, 诸林峰, 等. 阴茎背侧皮肤紧缩技术治疗儿童尿道下裂轻度阴茎下弯的效果 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2021, 42 (12): 915-918. DOI: 10.3760/cma.j.cn112330-20210406-00173.
- Shen YD, Sun L, Zhu LF, et al. Study on the effect of dorsal skin-tightening technique on the correction of mild penile curvature in children with hypospadias [J]. Chin J Urol, 2021, 42 (12): 915-918. DOI: 10.3760/cma.j.cn112330-20210406-00173.
- Sinclair AW, Cao M, Shen J, et al. Mouse hypospadias: a critical examination and definition [J]. Differentiation, 2016, 92 (5): 306-317. DOI: 10.1016/j.diff.2016.03.004.
- Liu G, Liu X, Shen J, et al. Contrasting mechanisms of penile urethral formation in mouse and human [J]. Differentiation, 2018, 101: 46-64. DOI: 10.1016/j.diff.2018.05.001.
- Sinclair AW, Glickman S, Catania K, et al. Comparative morphology of the penis and clitoris in four species of moles (talpidae) [J]. J Exp Zool B Mol Dev Evol, 2017, 328 (3): 275-294. DOI: 10.1002/jez.b.22732.
- Azkue JJ. External surface anatomy of the postfolding human embryo: computer-aided, three-dimensional reconstruction of printable digital specimens [J]. J Anat, 2021, 239 (6): 1438-1451. DOI: 10.1111/joa.13514.
- Li Y, Sinclair A, Cao M, et al. Canalization of the urethral plate precedes fusion of the urethral folds during male penile urethral development: the double zipper hypothesis [J]. J Urol, 2015, 193 (4): 1353-1359. DOI: 10.1016/j.juro.2014.09.108.
- Overland M, Li Y, Cao M, et al. Canalization of the vestibular plate in the absence of urethral fusion characterizes development of the human clitoris: the single zipper hypothesis [J]. J Urol, 2016, 195 (4 Pt 2): 1275-1283. DOI: 10.1016/j.juro.2015.07.117.
- Shen J, Overland M, Sinclair A, et al. Complex epithelial remodeling underlie the fusion event in early fetal development of the human penile urethra [J]. Differentiation, 2016, 92 (4): 169-182. DOI: 10.1016/j.diff.2016.06.003.
- Shen J, Cunha GR, Sinclair A, et al. Macroscopic whole-mounts of the developing human fetal urogenital-genital tract: Indifferent stage to male and female differentiation [J]. Differentiation, 2018, 103: 5-13. DOI: 10.1016/j.diff.2018.08.003.
- Lamey C, Bailey TL, Koopman P. Switching on sex: transcriptional regulation of the testis-determining gene Sry [J]. Development, 2014, 141 (11): 2195-2205. DOI: 10.1242/dev.107052.
- Windley SP, Wilhelm D. Signaling pathways involved in mammalian sex determination and gonad development [J]. Sex Dev, 2015, 9 (6): 297-315. DOI: 10.1159/000444065.
- Matsushita S, Suzuki K, Murashima A, et al. Regulation of masculinization: androgen signalling for external genitalia development [J]. Nat Rev Urol, 2018, 15 (6): 358-368. DOI: 10.1038/s41585-018-0008-y.
- Jain VG, Goyal V, Chowdhary V, et al. Anogenital distance is determined during early gestation in humans [J]. Hum Reprod, 2018, 33 (9): 1619-1627. DOI: 10.1093/humrep/dey265.
- Robboy SJ, Kurita T, Baskin L, et al. New insights into human female reproductive tract development [J]. Differentiation, 2017, 97: 9-22. DOI: 10.1016/j.diff.2017.08.002.
- Liu X, Liu G, Shen J, et al. Human glans and preputial development [J]. Differentiation, 2018, 103: 86-99. DOI: 10.1016/j.diff.2018.08.002.
- Chen LF, Wang JQ, Lu WL, et al. Characterization with gene mutations in Han Chinese patients with hypospadias and function analysis of a novel AR gene variant [J]. Front Genet, 2021, 12: 673732. DOI: 10.3389/fgene.2021.673732.
- Baskin L, Cao M, Sinclair A, et al. Androgen and estrogen receptor expression in the developing human penis and clitoris [J]. Differentiation, 2020, 111: 41-59. DOI: 10.1016/j.diff.2019.08.005.
- Ogura Y, Sasakura Y. Switching the rate and pattern of cell division for neural tube closure [J]. Neurogenesis (Austin), 2016, 3 (1): e1235938. DOI: 10.1080/23262133.2016.1235938.
- Sun LQ, Zhou M, Liu T. Association between SRD5A2 polymorphism and hypospadias: a meta-analysis [J]. Pharmazie, 2019, 74 (2): 125-128. DOI: 10.1691/ph.2019.8768.
- Joodi M, Amerizadeh F, Hassanian SM, et al. The genetic factors contributing to hypospadias and their clinical utility in its diagnosis [J]. J Cell Physiol, 2019, 234 (5): 5519-5523. DOI: 10.1002/jcp.27350.

(收稿日期: 2023-07-08)

本文引用格式: 沈一丁, 孙珑, 燕翔. 阴茎胚胎发育与尿道下裂发生的研究进展 [J]. 临床小儿外科杂志, 2024, 23 (1): 98-100. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202206002-020.

Citing this article as: Shen YD, Sun L, Yan X. Research advances of penile embryonic development and hypospadias [J]. J Clin Ped Sur, 2024, 23 (1): 98-100. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202206002-020.