

性别发育异常的评估、诊断和治疗研究进展

陈光杰, 王晓豪, 唐达星

浙江大学医学院附属儿童医院泌尿外科, 浙江 杭州 310003

[摘要] 性别发育异常(DSD)是指由于先天性的染色体、性腺或性别解剖结构发育出现异常,导致疾病谱广泛、有不同病理生理改变且临床表现各异的一组疾病,新生儿常表现为生殖器异常,而青少年则表现为青春发育期异常的性发育。随着对DSD的深入研究,国际上已形成共识,即DSD的基本临床评估(内外生殖器及内分泌激素)、诊断建立(包括染色体、基因诊断)、患儿及家庭的心理评估、治疗(包括性别分配、激素的替代及外科手术选择)、潜在的生育能力保护及长期的追踪随访等一系列工作已非小儿泌尿外科单一学科能承担,需要小儿内分泌科,小儿泌尿外科、临床心理科、遗传学科、影像学科及其他相关学科的共同参与。本文就近年来DSD的评估、诊断和治疗等方面的进展作一综述。



[关键词] 性发育障碍/诊断;性发育障碍/治疗;规范;综述

[中图分类号] R726.9 **[文献标志码]** A

Progress on evaluation, diagnosis and management of disorders of sex development

CHEN Guangjie, WANG Xiaohao, TANG Daxing (Department of Urology, the Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China)

Corresponding author: TANG Daxing, E-mail: tangdx0206@zju.edu.cn, <https://orcid.org/0000-0003-2103-4931>

[Abstract] Disorders of sex development (DSD) refer to a group of diseases characterized by abnormal congenital development of chromosomes, gonad or genitals with different pathophysiological changes and clinical manifestations. DSD is more common in neonates and adolescents, and neonates often show genital abnormalities while adolescents show abnormal sexual development during puberty. It is the international consensus that the scope of DSD should include basic clinical evaluation (internal and external genitalia and endocrine hormones), diagnostic confirmation (chromosome, genetic diagnosis), psychological assessment for children and family, treatment (sex assignment, hormone replacement and surgical intervention), potential fertility protection

收稿日期:2019-03-13 接受日期:2019-05-30

基金项目:国家重点研发计划(2018YFC1002700)

第一作者:陈光杰(1978—),男,硕士,副主任医师,主要从事小儿泌尿外科学研究;E-mail: dr.chenguangjie@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0002-5561-2237>

通信作者:唐达星(1961—),男,博士,硕士生导师,主任医师,主要从事小儿泌尿外科学研究;E-mail: tangdx0206@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0003-2103-4931>

and long-term follow-up, which require the expertise of pediatric endocrinology, pediatric urology, clinical psychology, genetic disciplines, medical images and other related disciplines; that is, individualized management of children with DSD requires an experienced multidisciplinary team (MDT). This article reviews the recent progress on the evaluation, diagnosis and management of disorders of sex development.

[**Key words**] Disorders of sex development/diagnosis; Disorders of sex development/therapy; Benchmarking; Review

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2019, 48(4):358-366.]

一直以来,人们习惯以假两性畸形(pseudohermaphroditism)、两性畸形(intersex, hermaphroditism)等词来描述生殖器外观模棱两可状态的患者,但这些词汇包含着对患者的贬损,也未能阐明具体的发病机制。由于这类疾病表现多样,且经常无法确定病因,其分类和诊断较为混乱。近年来,随着分子生物学和基因诊断技术的发展,越来越多此类疾病的病因得以探明^[1-2]。2005年芝加哥共识^[3]提出了性别发育异常(disorders of sex development, DSD)的概念,并以染色体为基础进行了新的分类。在此共识发表后,国际上发表的文献基本都采用新的名词和分类。本文复习了近年来关于DSD评估、诊断和治疗等方面的文献和进展,以期提高对这类疾病的认知和诊治水平。

1 性别发育异常的概念和分类

DSD是指由于染色体、性腺或性别解剖结构异常发育而出现的一种先天性的状态^[3],是疾病谱广泛、有不同病理生理改变且临床表现各异的一组疾病^[4],最常见于新生儿或青少年。新生儿常表现为生殖器异常,而青少年则表现为青春发育期异常的性发育^[1]。

根据芝加哥共识,DSD可分为性染色体DSD、46,XY DSD和46,XX DSD三大类。性染色体DSD主要与性染色体核型异常有关,主要包括45,X特纳综合征(Turner综合征)、47,XXY克兰费尔特综合征(Klinefelter综合征)及各种嵌合体;46,XY DSD主要与睾丸发育异常、雄激素合成/作用异常有关,米勒管永存综合征、重度尿道下裂也归于其中;46,XX DSD主要与卵巢发育异常、雄激素过量等因素有关。其中,46,XY DSD的病因和表象最为复杂,临床处理最具挑战^[5-8]。

2 性别发育异常的临床评估和诊断

2.1 DSD的临床评估及原则

DSD的诊断和治疗充满挑战,已非小儿(泌尿)外科单一学科能胜任,需要一个包括小儿内分泌科、泌尿外科、新生儿科、心理/精神科、遗传、放射影像、小儿妇科、护理等专业多学科治疗团队(multidisciplinary team, MDT)和家庭参与^[1-5]。专业的MDT评估结果可以为建立诊断、性别分配、内分泌激素替代治疗、手术方式选择、成年后生育可能、家庭的意见、社会文化因素和患儿大脑性别的评估等提供支持。

在芝加哥共识中,下列情况建议进行DSD评估^[3,9]:①明显的外生殖器模糊不清;②明显女性外生殖器伴阴蒂增大、大阴唇后融合、腹股沟/大阴唇肿块;③明显男性外生殖器伴双侧隐睾、小阴茎、单发的会阴型尿道下裂、轻中度尿道下裂伴有隐睾;④有DSD家族史,如完全性雄激素不敏感综合征(complete androgen insensitivity syndrome, CAIS);⑤生殖器外形与产前染色体不符合。

DSD评估的核心在于必须认识到每一个DSD患儿都有良好地适应社会、成为具有正常功能的社会成员的可能^[3,5]。评估需遵循的基本原则有:①避免在MDT评估前对DSD新生儿进行性别分配;②应在一个有丰富经验的MDT中心进行DSD评估和长期管理;③所有DSD病例都应该得到一个性别分配;④与患儿及其家庭的交流必不可少,并鼓励其参与决策;⑤必须尊重和重视患儿及其家庭的意见^[3]。

2.2 DSD的诊断

临床大多数DSD患儿在新生儿期因为外生殖器异常即可被发现。按照Prader分级标准^[10],根据外阴男性化程度及阴道和尿道汇合点的高

度可分为 I ~ V 型,以评估外生殖器的解剖状况是接近于正常男性还是正常女性。由于先天性肾上腺皮质增生患儿外生殖器既可以表现为阴蒂增大的女性外观,也表现为双侧隐睾的男性外观,Ahmed 等^[1,11]认为要从阴唇/阴囊融合、阴茎/阴蒂大小、尿道口位置和双侧性腺位置等 4 个方面综合评估外生殖器特征,创建了 EMS 评分系统(0 ~ 12 分)对外生殖器进行量化评估。对 423 名足月男性新生儿进行调查发现,98% 的新生儿 EMS 得分均为 12 分,仅 1 例低于 11 分,故建议足月男性新生儿 EMS 得分低于 11 时就需要进行内分泌评估和 MDT 会诊。目前,EMS 评分系统在西方一些国家开始应用,国内尚未广泛开展。

部分 DSD 患儿在青少年时期发现,可能就诊的原因有:①患儿外生殖器不典型;②女童腹股沟疝囊内发现睾丸样物;③青春期发育不全/发育延迟;④女性男性化症状;⑤原发性闭经;⑥男性乳房发育;⑦男性周期性血尿等^[1]。其中以女性原发性闭经、女性男性化和男性青春期发育不全/发育延迟多见^[1,5]。

DSD 的诊断除了病史、家族史、体检(包括外生殖器雄性化评分)外,临床上还需要一系列的生化、基因、影像学等辅助检查。新生儿期一线检

查包括染色体检查、腹部-盆腔超声、17-羟孕酮、睾酮、促性腺激素和抗米勒管激素测定、血电解质和尿液分析。超声无法显示内生殖器情况时可以进行磁共振、生殖道造影和腹腔镜检查。这些检查结果有助于得出大致诊断,如果还存在疑惑可进行二线评估检查:人绒毛膜促性腺激素和促肾上腺皮质激素刺激试验评估睾丸和肾上腺类固醇激素的合成功能、性腺活检及分子生物学检测^[1,9]。

以往许多 DSD 只能通过表象和激素水平变化来推测病因,临床处理较为困难。近年来,随着分子生物技术的提高,尤其是染色体微阵列和外显子测序技术的应用,再加上对性别发生和分化研究的不断深入,发现越来越多的基因与 DSD 相关^[12],并能被快速准确地检测出来。如 DSD 的转录因子 SOX9、WT1 和 SF1 等,此外,hedgehog、WNT、细胞周期蛋白依赖性激酶和 Ras/MAP 激酶信号通路的异常也与 DSD 有关。染色体微阵列分析及其他技术已能用缺失、重复、纯合子、杂合子和调控区域改变来解释临床上 DSD 的不同表型^[13]。所以,有学者建议将分子生物学检测作为一线评估内容,这样可以快速建立诊断,从而为后续治疗提供依据^[12-13]。46,XY DSD 病因和表象最为复杂,临床处理最为困难^[5-8],表 1 列出了与其相关的常见基因^[14]。

表 1 46,XY 性别发育异常相关基因一览表

Table 1 Genes associated with 46, XY disorders of sex development

基 因	蛋白质	基因座	遗传特性	性 腺	米勒管结构	外生殖器	伴发临床特点
单个基因							
WT1	转录因子	11p13	AD	发育不全 睾丸	阳性/阴性	模棱两可至完全女性外阴	WAGR 综合征、 Denys-Drash 和 Frasier 综合征
SFI	核受体转录因子	9q33	AD/AR	发育不全 睾丸	阳性/阴性	模棱两可至完全女性外阴	严重者合并原发性肾上腺功能衰竭、轻者单发部分性性腺发育不全
SRY	转录因子	Yp11.3	Y 连锁遗传	发育不全 睾丸或 卵睾	阳性/阴性	模棱两可至完全女性外阴	
SOX9	转录因子	17q24 ~ 25	AD	发育不全 睾丸或 卵睾	阳性/阴性	模棱两可至完全女性外阴	躯干发育异常
DHH	信号分子	12q13.1	AR	发育不全 睾丸	阳性	完全女性外阴	严重者合并微束神经病变

续表 1

基 因	蛋白质	基因座	遗传特性	性 腺	米勒管结构	外生殖器	伴发临床特点
<i>ATRX</i>	解旋酶	Xq13.3	X 连锁遗传	发育不全 睾丸	阴性	男性、模棱两可或 完全女性外阴	合并 α 地中海贫血、 智力发育迟缓
引起染色体改变的 关键候选基因							
<i>DMRT1</i>	转录因子	9P24.3	单体缺失	发育不全 睾丸	阳性/阴性	模棱两可至完全 女性外阴	智力发育迟缓
<i>DAX1</i>	核受体转录 因子	Xp21.3	Xp21 复制	发育不全 睾丸或 卵巢	阳性/阴性	模棱两可至完全 女性外阴	合并智力发育迟缓、 唇腭裂等畸形
<i>WNT4</i>	信号分子	1p35	1p35 复制	发育不全 睾丸	阳性	模棱两可	合并智力发育迟缓、 唇腭裂、宫内发育 迟缓、小头畸形、 法洛四联症等
导致激素合成或作 用异常的基因							
<i>LHCGR</i>	G 蛋白受体	2p21	AR	睾丸	阴性	模棱两可至完全 女性外阴或 小阴茎	Leydig 细胞发育不全
<i>DHCR7</i>	酶	11q12 ~ 13	AR	睾丸	阴性	男性、模棱两可或 完全女性外阴	Smith-Lemli-Opitz 综合征
<i>STAR</i>	线粒体膜 蛋白	8p11.2	AR	睾丸	阴性	完全女性外阴	先天性类脂性肾上腺 增生、青春期发育 障碍
<i>CYP11A1</i>	酶	15q23 ~ 24	AR	睾丸	阴性	模棱两可或完全 女性外阴	CAH、青春期发育 障碍
<i>HSD3B2</i>	酶	1p13.1	AR	睾丸	阴性	模棱两可	CAH、原发性肾上腺 功能衰竭
<i>CYP17</i>	酶	10q24.3	AR	睾丸	阴性	模棱两可至完全 女性外阴或 小阴茎	CAH、高血压
POR(P450 氧化 还原酶)	CYP 酶电 子供体	7q11.2	AR	睾丸	阴性	男性、模棱两可	Antley-Bixler 综合征
<i>HSD17B3</i>	酶	9q22	AR	睾丸	阴性	模棱两可或完全 女性外阴	青春期男性化不全
<i>SRD5A2</i>	酶	2p23	AR	睾丸	阴性	模棱两可或小 阴茎	青春期男性化不全
<i>AMH</i>	信号分子	19p13.3 ~ 13.2	AR	睾丸	阳性	正常男性表型	米勒管永存综合征
AMH 受体	丝氨酸/苏 氨酸激酶 跨膜受体	12q13	AR	睾丸	阳性	正常男性表型	米勒管永存综合征、 双侧隐睾
<i>AR</i>	核受体转录 因子	Xq11 ~ 12	X 连锁 遗传	睾丸	阴性	男性、模棱两可、 小阴茎或完全 女性外阴	完全性雄激素不敏感 综合征、部分性雄 激素不敏感综合征

AD:常染色体显性遗传;AR:常染色体隐性遗传;CAH:先天性肾上腺皮质增生。

3 性别发育异常的治疗

3.1 性别分配

性别分配是 DSD 处理中最具挑战的项目,必

须在 MDT 指导下进行,需要考虑的方面包括诊断、内外生殖器情况、性心理特征、手术选择、终身激素替代治疗、潜在的生育能力、性功能以及社会、家庭、文化等因素^[1,3,5]。

46,XX 先天性肾上腺皮质增生症 (congenital adrenal hyperplasia, CAH) 是最常见的 46,XX DSD,在发达国家由于通常在新生儿甚至胎儿期确诊,因此超过 90%的病例在新生儿期就被分配为女性。在发展中国家和地区,有部分病例误诊,按会阴型尿道下裂治疗,或延误至青春期或成年,经严格心理评估后可将性别分配为男性^[1,3,5]。

46,XY DSD 的性别分配最为棘手。目前公认所有 46,XY CAIS 病例都应该被分配为女性,有证据显示这一人群多对女性性别感到满意,并能获得满意的性生活^[3,5,8]。5 α 还原酶 II 缺乏 DSD 和 17 β 羟类固醇脱氢酶缺乏 DSD 大多因外阴模糊在婴幼儿期被分配为女性,约 60%的病例在青春期/成年后男性特征明显,要求转为男性^[8,15-19]。在部分性雄激素不敏感综合征 (partial androgen insensitivity syndrome, PAIS) 中,由于雄激素合成障碍和不完全的性腺发育,不管性别分配为男性还是女性,成年后约 25%对此不满意。对于小阴茎,有限的证据表明不论最初性别分配为男性或女性,成年后满意度相仿,但是对于男性者而言,可以避免女性化手术,并且具有潜在的生育可能性^[20]。最近的研究显示,46,XY DSD 中的性腺发育不全、雄激素合成障碍、PAIS 等,不论其外生殖器雄性化评分如何,越来越多在最初的性别分配中被选择为男性^[21],性别分配不再完全依赖外生殖器形态,即使幼年时期手术效果不理想,成年后仍可通过其他手术或治疗来弥补。

卵巢睾丸 DSD 应基于性腺分化情况考虑潜在生育可能、生殖管道发育情况来分配性别。混合性腺发育不全性别分配的参考因素包括产前雄激素暴露、青春期/成年后睾丸功能、阴茎/阴蒂发育情况和性腺的位置^[3]。

3.2 激素替代治疗

激素替代治疗包括肾上腺皮质激素、雄激素或雌激素的替代。DSD 激素治疗的目的是改善患者总体的性生理健康、完善男女性解剖的要求和长期的预后。有时性激素治疗还可以避免不必要的生殖器和性腺手术。但性激素治疗也有许多不良反应,必须做好效益和风险的评估,充分告知家长并获得知情同意。46,XX CAH 的激素替代治疗已有标准的治疗方法,目前国内尚没有其他 DSD 性激素替代的指南。

DSD 女童青春期发育通常在 11 岁,迟于 13 岁

为青春期延迟。雌激素治疗的目的在于促进女性性别特征的发育以及使存在子宫的患者产生月经。雌二醇多采用经皮给药,这样可避免肝脏的首过代谢,提高血浆浓度。黄体酮有多种类型(人工合成、天然及微粒化的天然剂型)和给药方式(口服、肌内注射、静脉注射和经皮、直肠等)。人工合成的黄体酮应用广泛但有疲劳、液体潴留、脂质代谢异常、烦躁不安、高凝状态、男性化等不良反应,而经过微粒化处理的天然剂型有着更好的生物活性和更轻微的不良反应,是雌激素替代治疗更为安全有效的选择^[22]。Mendonca 等^[17]推荐给药方案:9~11 岁时给予低剂量雌二醇(0.07~0.3 mg/d),身材较高者给予成人剂量;乳房发育完全后,给予成人剂量(0.625~1.25 mg/d),在每个月的第 1~12 天给予甲羟孕酮 5~10 mg 以产生月经。

DSD 男童青春期发育通常在 12 岁,迟于 14 岁为青春期延迟。雄激素的剂型和给药方式多种多样。近来主张长效睾酮肌内注射,以维持更稳定的雄激素水平和减少注射次数^[23]。Mendonca 等^[17,19]推荐给药方案:10~11 岁时根据患者的心理评估和身高来决定是否开始给药;初始剂量为 25~50 mg/月,成人维持剂量为每两周 200~250 mg;在雄激素不敏感的患者中,予大剂量治疗(250~500 mg,2 次/周)以促进阴茎和男性第二性征发育,注射 6 个月后再调整为维持剂量。近来有用双氢睾酮霜剂局部外用以促进阴茎发育,效果好于睾酮,同时可减少男性乳房发育和对骨代谢的影响^[6]。

3.3 外科手术

DSD 外科手术主要包括四个方面^[24]:①生殖结节的手术包括阴蒂短缩成形术或重建性手术如尿道下裂修补术/阴茎成形术等;②米勒管(阴道、子宫)的处理;③性腺手术如睾丸下降固定、性腺切除、活检等;④会阴重建手术。必须充分考虑手术适应证、手术时机、手术技术、可能的并发症和长期预后结果。分析各项评估结果,与 MDT 及患儿、家长讨论性别分配,明确方向后确定手术方案,分析难易利弊,制订从幼年到成年的手术计划,要特别考虑成年后的性功能和生育能力^[3,5]。

Lee 等^[5]与全球 DSD 联盟(the Global DSD Update Consortium)的 32 位外科专家讨论 DSD 手术事宜,没法就 DSD 手术的适应证、时机、手术操

作和结果的评估达成共识。但是,尽管缺乏高质量的循证医学证据,绝大部分专家赞同以下观点:①必须有 DSD MDT 参与^[1];②保守处置 CAIS 患者的性腺^[25-26];③在孩童期避免阴道扩张;④孩童期保留没有症状的米勒管残留物,如有必要,后期可再次切除^[27];⑤切除条索样性腺^[28];⑥分配 46,XY 泄殖腔外翻的患者为男性性别^[29-30]。

雄性化的女性 46,XX DSD 最常见于 CAH 患儿,女性化手术的基本步骤包括^[31]:①阴道成形术:向下游离尿生殖窦,分开汇合的阴道和尿道;②阴蒂短缩成形术:保留肥大的阴蒂的血管神经束,切除海绵体后短缩成形;③会阴成形术:重建大小阴唇。手术的争议点在于:①手术的最佳时机是在 2~6 个月还是青春发育期后;②CAH 患儿外阴雄性化程度达到何种程度需要手术。芝加哥共识^[3]认为外生殖器重建,功能比外观更重要,不论手术中如何保护好神经,阴蒂的感觉都会受损,从而影响成年后勃起的敏感性和性高潮的发生,因此建议外生殖器 Prader 评分 3 分以上才手术。但这个建议较难被广泛接受,因为一个明显肥大的阴蒂会给患儿及家庭带来巨大的心理压力^[32]。

雄性化不足的 46,XY DSD 主要表现为隐睾、尿道下裂和小阴茎。隐睾患儿目前推荐的手术年龄为 6~12 个月^[33]。尿道下裂的轻重程度应在手术中参考海绵体和尿道板发育、龟头直径、阴茎下弯程度、尿道开口位置和包皮是否充裕等情况确定,如尿道板发育良好,首先考虑应用保留尿道板的手术方式,对于重度尿道下裂,目前大多数外

科医生考虑分期重建^[34]。对于小阴茎,可能存在激素抵抗,在手术前要向家长充分告知阴茎海绵体勃起组织的有限性,成年后可能还需要阴茎增大或其他阴茎手术,不要让家长抱有不切实际的期望。

CAIS 和按女性抚养的 PAIS 应当切除双侧性腺以防恶变^[35]。雌激素替代治疗提供了在诊断时就可予早期切除的可能,同时可处理伴发的腹股沟斜疝和因睾丸存在而出现的心理问题。近来有研究发现 CAIS 睾丸恶变概率较低,最早发生于 14 岁,因此可延迟到青少年期再行手术^[36]。含 Y 染色体片段的性腺发育不全患者设计为女性时应早期行双侧性腺切除术,雄激素生物合成缺陷的患者设计为女性时应在青春期前进行性腺切除术。性腺发育不全患者,即使睾丸位于阴囊内也有恶变的可能,目前的观点认为在青春期时应行睾丸活检以了解有无癌前病变。如果结果阳性,在接受低剂量放射治疗前储存精子以备体外授精^[36]。表 2 汇总了各种 DSD 性腺发生恶变的风险和相应的处理方法^[37-39]。

3.4 心理治疗

对 DSD 患者的心理评估和干预是不可或缺的。DSD 患儿在完成性别分配及之后的治疗中,常需要多次手术,其外生殖器外观和功能常与正常人群有差异,本人及家庭成员常表现为严重的焦虑。

性心理发育包括^[3]:①性别特征(gender identity),指个人的表现是男性或女性;②性角色,指与性别相关的行为,通常在 3 岁以下即可表现出男女差异,如玩具选择、攻击性行为等方面;

表 2 不同性别发育异常疾病性腺恶变风险

Table 2 Risk of germ cell malignancy according to diagnosis

风险	疾病	恶变概率(%)	推荐方案
高	GD(有 Y 染色体) ^a 腹腔内性腺	15~35	性腺切除(诊断时)
	PAIS(性腺不位于阴囊内)	50	性腺切除(诊断时)
	Frasier 综合征	60	性腺切除(诊断时)
	Denys-Drash 综合征(有 Y 染色体)	40	性腺切除(诊断时)
中等	特纳综合征(有 Y 染色体)	12	性腺切除(诊断时)
	17β-HSD	28	密切观察
	GD(有 Y 染色体) ^a 阴囊内性腺	未知	活检(青春期)+放疗
低	PAIS(性腺位于阴囊内)	未知	活检(青春期)+放疗
	CAIS	2	活检(青春期)
	卵巢睾丸性别发育异常	3	去除睾丸组织
	特纳综合征(无 Y 染色体)	1	无

^aGBY 基因(包括 TSBY 基因)阳性。GD:性腺发育不良;PAIS:部分性雄激素不敏感综合征;CAIS:完全性雄激素不敏感综合征;17β-HSD:17β 羟类固醇脱氢酶。

③性取向,指色情爱好方向,包括性行为、性幻想和性吸引等。性心理发育受到多种因素影响,如胎儿时期的雄激素暴露、性染色体、大脑结构、家庭和社会文化因素等^[3]。性不满意是指对拥有的性别不满,正常人群或 DSD 人群均存在,但 DSD 人群明显更多,其原因目前仍不明确。不管分配哪种性别,正常的生活都应包括恋爱、结婚、生育、正常的性功能、发展人际关系的能力等。对 DSD 患者来说,最常见的问题是性厌恶和性冷淡^[40]。Hughes 等^[3]建议应定期组织大龄患者,给予其交流倾诉的机会,重点在于建立良好的人际关系而不仅仅是性的问题。目前,临床心理科医师已有多种心理评估量表来评估 DSD 患者的心理问题。

从 20 世纪六七十年代以来不断有动物实验和关于 DSD 儿童的研究表明产前和出生后早期雄激素暴露会对神经系统发育产生重大影响,从而导致男女大脑结构和性心理发育上的性别差异,形成“大脑性别(brain sex)”^[41-43]。临床治疗分配的性别须与大脑性别一致,不然可能会出现患儿对分配的性别不满意,甚至要求变性的情况。虽然有心理评估量表可以评估性心理特征,但 DSD 儿童常常表现模糊。目前仍有学者认为性别分配需要至青春发育期或以后,待患儿有完全自我意识时来决定性别归属,在幼年由医生和家长替他们做的性别分配并不一定能完全符合他们的“大脑性别”,侵犯了他们的基本人权^[44]。因此,目前有少数国家在新生儿注册时允许“第三性别”,即最后的性别待患者成年后由其自行决定。

综上所述,2005 年芝加哥共识发表以来,越来越多的人认识到 DSD 的治疗必须在专业的 MDT 指导下进行。DSD 病因复杂,表现多样,其评估、诊断和治疗给临床医师带来了巨大挑战。随着对 DSD 认识的深入,分子生物学技术的广泛应用,DSD 神秘的面纱正逐步被揭开。多数 DSD 在新生儿期即发现,而最终治疗结果的评估常需要追踪 30 年或更久^[45]。中国人口基数大,DSD 患儿数量多,我们必须认识到开展多中心合作的必要性,建立临床数据库,对 DSD 患儿进行长期跟踪随访,探索符合中国特色的 DSD 处理临床路径或指南。

参考文献

- [1] AHMED S F, ACHERMANN J C, ARLT W, et al. Society for Endocrinology UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development (revised 2015) [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016, 84 (5): 771-788.
- [2] DOUGLAS G, AXELRAD M E, BRANDT M L, et al. Consensus in guidelines for evaluation of DSD by the texas children's hospital multidisciplinary gender medicine team[J]. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2010, 2010:919707.
- [3] HUGHES I A, HOUK C, AHMED S F, et al. Consensus statement on management of intersex disorders[J]. *Arch Dis Child*, 2006, 91 (7): 554-563.
- [4] BIASON-LAUBER A. Control of sex development[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2010, 24 (2):163-186.
- [5] LEE P A, NORDENSTRÖM A, HOUK C P, et al. Global disorders of sex development update since 2006: perceptions, approach and care[J]. *Horm Res Paediatr*, 2016, 85(3):158-180.
- [6] DE PAULA G B, BARROS B A, CARPINI S, et al. 408 cases of genital ambiguity followed by single multidisciplinary team during 23 years; etiologic diagnosis and sex of rearing[J]. *Int J Endocrinol*, 2016, 2016:4963574.
- [7] PALMER B W, WISNIEWSKI A B, SCHAEFFER T, et al. A model of delivering multi-disciplinary care to people with 46 XY DSD[J]. *J Pediatr Urol*, 2012, 8 (1):7-16.
- [8] MENDONCA B B, DOMENICE S, IVO J. P AMHOLD I J, et al. 46, XY disorders of sex development (DSD) [J]. *Clin Endoc*, 2009, 70(2): 173-187.
- [9] AHMED S F, RODIE M. Investigation and initial management of ambiguous genitalia [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2010, 24(2):197-218.
- [10] QUIGLEY C A, DE BELLIS A, MARSCHKEK B, et al. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives[J]. *Endocr Rev*, 1995, 16(3):271-321.
- [11] AHMED S F, KHWAJA O, HUGHESI A. The role of a clinical score in the assessment of ambiguous genitalia[J]. *BJU Int*, 2000, 85(1):120-124.
- [12] BAXTER R M, VILAIN E. Translational genetics for diagnosis of human disorders of sex development[J]. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2013, 14: 371-392.
- [13] BARSEGHYAN H, DÉLOT E, VILAIN E. New genomic technologies: an aid for diagnosis of

- disorders of sex development [J]. **Horm Metab Res**,2015,47(5):312-320.
- [14] ACHERMANN J C, OZISIK G, MEEKS J J, et al. Genetic causes of human reproductive disease[J]. **J Clin Endocrinol Metab**,2002,87(6):2447-2454.
- [15] LEE Y S, KIRK J M, STANHOPER G, et al. Phenotypic variability in 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency and diagnostic pitfalls [J]. **Clin Endocrinol (Oxf)**,2007,67(1):20-28.
- [16] MENDONCA B B, INACIO M, ARNHOLD I J, et al. Male pseudohermaphroditism due to 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency. Diagnosis, psychological evaluation, and management [J]. **Medicine (Baltimore)**, 2000, 79 (5) : 299-309.
- [17] MENDONCA B B, INACIO M, COSTA E M, et al. Male pseudohermaphroditism due to steroid 5alpha-reductase 2 deficiency. Diagnosis, psychological evaluation, and management [J]. **Medicine (Baltimore)**,1996,75(2):64-76.
- [18] COHEN-KETTENIS P T. Gender change in 46,XY persons with 5alpha-reductase-2 deficiency and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency [J]. **Arch Sex Behav**,2005,34(4):399-410.
- [19] MENDONCA B B, INACIO M, COSTA EM F, et al. Male pseudohermaphroditism due to 5 α -reductase 2 deficiency: outcome of a Brazilian cohort [J]. **Endocrinologist**,2003,13(3):201-204.
- [20] MAZUR T. Gender dysphoria and gender change in androgen insensitivity or micropenis [J]. **Arch Sex Behav**,2005,34(4):411-421.
- [21] KOLESINSKA Z, AHMED S F, NIEDZIELA M, et al. Changes over time in sex assignment for disorders of sex development [J]. **Pediatrics**,2014,134(3):e710-e715.
- [22] GOLETIANI N V, KEITH D R, GORSKY S J. Progesterone: review of safety for clinical studies [J]. **Exp Clin Psychopharmacol**, 2007, 15 (5) : 427-444.
- [23] HOWELL S, SHALET S. Testosterone deficiency and replacement [J]. **Horm Res**,2001,56 Suppl 1:86-92.
- [24] VIDAL I, GORDUZA D B, HARAUX E, et al. Surgical options in disorders of sex development (dsd) with ambiguous genitalia [J]. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**,2010,24(2):311-324.
- [25] BOUVATTIER C. Androgen receptor defects: syndromes of androgen insensitivity [M] // GEARHART J, RINK R, MOURIQUAND P. **Disorders of sex development: endocrine aspects**. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010: 472e3.
- [26] NAKHAL R S, HALL-CRAGGS M, FREEMAN A, et al. Evaluation of retained testes in adolescent girls and women with complete androgen insensitivity syndrome [J]. **Radiology**,2013,268(1):153-160.
- [27] JOSSO N, BELVILLE C, DI CLEMENTE N, et al. AMH and AMH receptor defects in persistent Müllerian duct syndrome [J]. **Hum Reprod Update**,2005,11(4):351-356.
- [28] VAN DER ZWAN Y G, BIERMANN K, WOLFFENBUTTELK P, et al. Gonadal maldevelopment as risk factor for germ cell cancer: towards a clinical decision model [J]. **Eur Urol**, 2015,67(4):692-701.
- [29] DIAMOND D A, BURNS J P, HUANG L, et al. Gender assignment for newborns with 46XY cloacal exstrophy: a 6-year followup survey of pediatric urologists [J]. **J Urol**,2011,186(4 Suppl):1642-1648.
- [30] MEYER-BAHLBURGH F. Gender identity outcome in female-raised 46,XY persons with penile agenesis, cloacal exstrophy of the bladder, or penile ablation [J]. **Arch Sex Behav**,2005,34(4):423-438.
- [31] VIDAL I, GORDUZA D B, HARAUX E, et al. Surgical options in disorders of sex development (dsd) with ambiguous genitalia [J]. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**,2010,24(2):311-324.
- [32] HIORT O, AHMED S F. Understanding differences and disorders of sex development. Foreword [J]. **Endocr Dev**,2014,27: VII-VIII.
- [33] KOLON T F, HERNDON C D, BAKERL A, et al. Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA guideline [J]. **J Urol**,2014,192(2):337-345.
- [34] DASON S, WONG N, BRAGAL H. The contemporary role of 1 vs. 2-stage repair for proximal hypospadias [J]. **Transl Androl Urol**,2014,3(4):347-358.
- [35] GRUMBACH M M, HUGHES I A, CONTE F A. Disorders of sex differentiation [M] // Larsen P R, Kronenberg H M, Melmed S, et al. **Williams textbook of endocrinology**. 10th ed. Pennsylvania: W. B. Saunders Company,2003:842-1002.
- [36] RØRTH M, RAJPERT-DE MEYTS E, ANDERSSON L, et al. Carcinoma in situ in the testis [J]. **Scand J Urol Nephrol Suppl**,2000,(205):166-186.
- [37] COOLS M, VAN AERDE K, KERSEMAEKERS A M, et al. Morphological and immunohistochemical differences between gonadal maturation delay and early germ cell neoplasia in patients with

undervirilization syndromes [J]. **J Clin Endocrinol Metab**, 2005, 90(9):5295-5303.

[38] RAMANI P, YEUNG C K, HABEEBUS S. Testicular intratubular germ cell neoplasia in children and adolescents with intersex [J]. **Am J Surg Pathol**, 1993, 17(11):1124-1133.

[39] HANNEMA S E, SCOTT I S, RAJPERT-DE MEYTS E, et al. Testicular development in the complete androgen insensitivity syndrome [J]. **J Pathol**, 2006, 208(4):518-527.

[40] BASSON R, LEIBLUM S, BROTTO L, et al. Definitions of women's sexual dysfunction reconsidered: advocating expansion and revision [J]. **J Psychosom Obstet Gynaecol**, 2003, 24(4):221-229.

[41] HRABOVSKY Z, HUTSON J M. Androgen imprinting of the brain in animal models and humans with intersex disorders: review and recommendations [J]. **J Urol**, 2002, 168(5):2142-2148.

[42] HERBISON A E, THEODOSIS T.

Immunocytochemical identification of oestrogen receptors in preoptic neurones containing calcitonin gene-related peptide in the male and female rat [J]. **Neuroendocrinology**, 1992, 56(5):761-764.

[43] TOBET S, KNOLL J G, HARTSHORN C, et al. Brain sex differences and hormone influences: a moving experience? [J]. **J Neuroendocrinol**, 2009, 21(4):387-392.

[44] DIAMOND M, SIGMUNDSONH K. Management of intersexuality. Guidelines for dealing with persons with ambiguous genitalia [J]. **Arch Pediatr Adolesc Med**, 1997, 151(10):1046-1050.

[45] MIGEON C J, WISNIEWSKI A B, BROWN T R, et al. 46, XY intersex individuals: phenotypic and etiologic classification, knowledge of condition, and satisfaction with knowledge in adulthood [J/OL]. **Pediatrics**, 2002, 110(3):e32.

[本文编辑 余方沈敏]

· 学术动态 ·

孙毅教授团队揭示赖氨酸特异性去甲基化酶 1 调控 E3 连接酶 FBXW7 的分子生物学机制

2019 年 5 月 31 日,浙江大学孙毅教授团队在《美国科学院院刊》(*PNAS*)在线发表题为“LSD1 destabilizes FBXW7 and abrogates FBXW7 functions independent of its demethylase activity”的研究论文 (<https://doi.org/10.1073/pnas.1902012116>),揭示了赖氨酸特异性去甲基化酶 1(LSD1)通过去甲基化酶活性非依赖性途径影响 F 框/WD-40 域蛋白 7 (FBXW7)稳定性和功能的分子生物学机制。

FBXW7 是 SCF E3 泛素连接酶中负责底物识别特异性的亚基 F 框蛋白质,它通过识别底物上的结合位点与底物结合,由 SCF E3 连接酶进行泛素降解。LSD1 是首个被鉴定的蛋白质去甲基化酶,它可以催化组蛋白 H3K4/H3K9 的去甲基化过程而作为基因转录活性的调控因子。研究人员发现 LSD1 是 FBXW7 的一个假底物。FBXW7 可以通过经典的结合位点与 LSD1 特异性结合,然而两者的结合却并不催化 LSD1 的多泛素化降解。反过来,LSD1 可通过打断 FBXW7 的二聚体形成而促进其自身泛素化,最终影响 FBXW7 的稳定性。重要的是,LSD1 对 FBXW7 的这一调控过程不依赖于其去甲基化酶活性,而依赖于 LSD1 与 FBXW7 之间的直接结合。

该研究首先报道了 LSD1 之前未知的去甲基化酶活性之外的功能。LSD1 作为 FBXW7 第一个被发现的假底物,可以反过来促进 FBXW7 自身降解。而泛素化的 FBXW7 除了通过蛋白酶体途径降解外,还可以通过 p62 介导的自噬溶酶体途径降解。研究结果为 LSD1 相关抗肿瘤药物开发提供了一种新的思路;除靶向其去甲基化酶活性之外,开发能与 LSD1 特异性结合的小分子化合物,有可能通过 PROTAC 技术将其降解,从而重新激活 FBXW7,最终实现抗肿瘤效果。

论文第一作者为博士研究生蓝辉银。研究得到国家重点研发计划、美国国家癌症研究所基因和国家自然科学基金等资助。