

## · 指南与共识 ·

## 性别发育异常中国专家诊疗共识

中华医学会小儿外科学分会泌尿外科学组

通信作者:陈方,Email:doctorchenfang@126.com

基金项目:国家重点研发计划(2016YFC0905103);新兴前沿技术联合攻关项目(SHDC12015111);上海市科学技术委员会医学和农业领域项目(14411950403);上海交通大学医学院转化医学协同创新中心合作研究项目(TM201611)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2019.04.001



开放科学  
(资源服务)

标识码(OSID)

## Chinese expert consensus on disorders of sexual development

Group of Urological Surgery, Branch of Pediatric Surgery, Chinese Medical Association

Corresponding author: Chen Fang, Email: doctorchenfang@126.com

Fund program: National Research & Development Program (2016YFC0905103); Frontier Technology Cooperation Program (SHDC12015111); Medical & Agricultural Projects of Shanghai Association of Science & Technology (14411950403); Cooperative Research Project of Translational Medicine Collaborative Innovation of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (TM201611)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2019.04.001

性别发育异常(disorders/differences of sex development, DSD)是一种先天性染色体、性腺和表型性别的发育异常或不匹配<sup>[1]</sup>。DSD 是一种非常复杂的疾病,包含一系列先天的代谢异常和畸形,主要表现为外生殖器的异常。

为了尊重患儿的感受,原来“两性畸形”(hermaphroditism)的称呼被摒弃,由“性别发育异常”所替代。2006 年芝加哥会议达成共识,使性别畸形的命名标准化<sup>[1]</sup>。但仍有不少患儿觉得“异常(disorder)”这个词难以接受,故也有人建议用“差异(difference)”或“分歧(divergence)”来替代“异常”<sup>[2]</sup>。本文仍以芝加哥共识为准,采用 DSD 的命名。此外,一些严重的男性生殖器畸形,如阴茎发育不良和泄殖腔外翻,被归入 DSD,根据定义,特发性小阴茎也归入 DSD<sup>[3]</sup>。

染色体性别遵从孟德尔遗传规律,每个子代接受每个亲代的一个染色体。卵母细胞包含一个 X 染色体,精母细胞包含一个 Y 或 X 染色体。XY 受精卵通常发育为男性表型的胎儿,XX 受精卵通常发育为女性胎儿。Y 染色体的性别决定区(sex-determining region of Y, SRY)启动睾丸发育。非整倍体性染色体可导致不同的性别发育异常个体。性染色体嵌合体是由于受精后性染色体增多或减少。嵌合发生于同一个体不同来源的细胞<sup>[1]</sup>。

性心理发育是一个复杂和长期的过程,目前性

心理发育的研究多来源于动物实验,而人类的性心理发育及性别认定更复杂,并且尚未被深入理解。人类被认为具有双向性行为,表现为以下几个方面<sup>[4]</sup>:①性别认定,认为自己是男性还是女性;②性别身份、行为、态度及人格特征表现为男性还是女性;③性取向,面对性刺激的反应,选择性伴侣(异性、同性、双性);④认知差异。越来越多的证据表明产前、新生儿期和青春期大脑雄激素的暴露比环境对男性性别决定的影响更大,但是社会风俗和习惯也发挥很大作用。支持产前性心理分化的学者质疑了既往所坚信的儿童出生时为中性,可以被后天环境影响的理论。进一步理解“先天的”还是“培养的”的假说对于正确处理 DSD 患儿至关重要。通常大脑和身体的男性化是一致的,但也存在不一致的情况,如大脑雄激素印记的缺陷或失败可能导致健康男性中的同性恋。生理上正常的人也存在“性焦虑(gender dysphoria, GD)”现象,提示外生殖器的男性化程度并不能完全反映大脑的男性化程度。GD 可能是性激素的异常仅影响了大脑和行为,而没有影响生殖器所致。因此,广义而言,DSD 可以定义为染色体、性腺、表型或性心理的不一致<sup>[4]</sup>。

## 一、常见病因

性发育包括性染色体的确定、性腺的发育和其他内外生殖器的发育。任何干扰这一过程的因素都可导致性发育异常。这些因素分为内源性和外源性

因素,内源性因素包括性腺发育相关基因的异常、类固醇和性激素合成路径中一些重要酶和各类激素受体异常等;外源性因素包括环境污染、药物、母体因素等。克氏综合征是最常见的非整倍性染色体疾病,发病率为 1/600<sup>[5]</sup>。Turner 综合征为第二常见非整倍性染色体疾病,发病率为1/2 500<sup>[6]</sup>。先天性肾上腺皮质增生症(congenital adrenal hyperplasia, CAH)是新生儿阶段导致外阴性别模糊最常见的原因,发病率为 1/5 000<sup>[7]</sup>。混合性腺发育不良是第二常见导致外阴性别模糊的原因,发病率为 1.5/10 000<sup>[8]</sup>。雄激素受体功能障碍是 46,XY DSD 最常见病因,新生男婴中发病率为 1/64 000~1/20 000<sup>[9]</sup>。不同类型 DSD 发病率跟人种关系较大。

二、分型

根据芝加哥会议共识,目前推荐将 DSD 据染色体检查分为三大类<sup>[1]</sup>(表 1),将既往“两性畸形”的分型和术语与现在 DSD 的概念进行对照(表 2)。

表 1 DSD 的分型及表现

| 分型          | 表现                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 染色体异常型 DSD  |                                                                                                                                                                                                                                                |
| 45,X        | Turner 综合征及各种亚型                                                                                                                                                                                                                                |
| 47,XXY      | 克氏综合征及各种亚型                                                                                                                                                                                                                                     |
| 45,X/46,XY  | 混合性腺发育不良,卵睾型 DSD                                                                                                                                                                                                                               |
| 46,XX/46,XY | 嵌合型,卵睾型 DSD                                                                                                                                                                                                                                    |
| 46,XY 型 DSD | 性腺(睾丸)发育异常:1. 完全性腺不发育(Swyer 综合征);2. 部分性腺发育不良;3. 双侧性腺退化;4. 卵睾型 DSD<br>雄激素合成或作用异常:1. 雄激素合成缺陷(例:17-羟化酶缺乏,5α-还原酶缺乏,StAR 突变);2. 雄激素作用缺陷(例:完全性雄激素不敏感综合征,部分性雄激素不敏感综合征);3. LH 受体缺陷(例:Leydig 细胞发育不良或发育不全);4. 抗苗勒管激素及其受体异常(苗勒管永存症)<br>其他(例:重度尿道下裂,泄殖腔外翻) |
| 46,XX 型 DSD | 性腺(卵巢)发育异常:1. 卵睾型 DSD;2. 46,XX 男性(睾丸型 DSD);3. 单纯性腺发育不良<br>雄激素过多:1. 胎儿因素(例:21-羟化酶缺乏,11-羟化酶缺乏);2. 胎盘因素(芳香化酶缺乏,P450 氧化还原酶缺乏);3. 母体因素(黄体瘤,外源性雄激素补充过度等)<br>其他(例:泄殖腔外翻,阴道闭锁,苗勒管、肾、颈胸体节异常等)                                                           |

注:DSD,性别发育异常;LH,促黄体生成激素

三、诊断

(一)体检

若新生儿体格检查有如下情况,考虑可能存在 DSD:有严重尿道下裂合并阴囊分裂;有单侧或双侧隐睾合并尿道下裂;双侧不可触及睾丸的足月男婴;任何程度的阴蒂肥大,且无可触及的性腺;外阴只有一个开口;性别不确定;模糊的外生殖器<sup>[3]</sup>。

表 2 既往“两性畸形”和现在 DSD 分型与术语对照表

| 现在            | 既往                                  |
|---------------|-------------------------------------|
| DSD           | 间性/两性畸形                             |
| 46,XY 型 DSD   | 男性假两性畸形<br>XY 男性雄性化不足<br>XY 男性男性化不足 |
| 46,XX 型 DSD   | 女性假两性畸形<br>XX 女性过度雄性化<br>XX 女性男性化   |
| 真雌雄同体         | 卵睾型 DSD                             |
| XX 男性或 XX 性逆转 | 46,XX 睾丸型 DSD                       |
| XY 性逆转        | 46,XY 完全性腺发育不全 DSD                  |

注:DSD,性别发育异常

重点检查外生殖器及内分泌疾病的特殊体征,包括①牵拉阴茎长度、阴茎体直径;②会阴处开口的数量、各开口的位置、形状和色素沉着;③阴唇融合情况;④肛门的位置是否前移;⑤外生殖器男性化程度依据外生殖器男性化评分或 Prader 分级评估[Prader 0 级:正常女性;Ⅰ级:女性外生殖器合并阴蒂肥大;Ⅱ级:阴蒂肥大合并部分阴唇融合,形成漏斗形泌尿生殖窦(urogenital sinus, UGS);Ⅲ级:阴蒂似阴茎,阴唇阴囊完全融合,UGS 开口于会阴;Ⅳ级:阴囊完全融合,UGS 开口于阴茎根部;Ⅴ级:正常男性]<sup>[10]</sup>;⑥外生殖器不对称也是一重要体征,卵睾 DSD 和混合性腺发育不良常表现为单侧外生殖器偏男性化,另一侧偏女性化<sup>[1]</sup>。检查外生殖器后需对性腺进行触诊,检查阴囊/阴唇、腹股沟,确定是否存在性腺,若存在还需确定性腺的大小、质地、硬度和是否对称;直肠指检是否可扪及子宫,但青春期前女性子宫很小,正常子宫触诊也可能为阴性。此外,要做人体测量,检查面部、肢体、手指和脚趾。脊椎异常合并 Antlery-Bixler 综合征提示 POR 缺乏,躯干发育异常提示 SOX9 突变。失盐型 CAH 患儿需要测量血压。青春期患儿需评价乳腺发育,阴毛分布。

体格检查对诊断的提示:①双侧性腺均不可触及时可为任一类型的 DSD,46,XX DSD 最常见,45,X/46,XY DSD 为其次;②一侧性腺可扪及高度提示为睾丸,少见的情况为卵睾,可排除 46,XX 卵巢型 DSD(因为卵巢和条索性腺位于腹腔,不下降);③双侧性腺可触及,提示 46,XY DSD、46,XX 睾丸型 DSD 或 Klinefelter 综合征,罕见情况为卵睾 DSD;④与其他畸形同时存在的生殖器畸形常为性腺发育不全;⑤阴茎发育很好,提示宫内曾有相当水平的睾酮;⑥直肠指检触诊有子宫,提示存在苗勒管结构;⑦皮肤色素沉着提示 3β-羟类固醇氧化还原酶缺乏导致的 CAH;⑧年长儿身材矮小提示 XO 染色体 DSD;⑨颈项、

盾胸、两耳低位、两乳头距宽提示为 Turner 综合征。

## (二) 基因学

基因的突变和变异是导致 DSD 的最重要原因, 已知有数百种不同的突变和变异与人类 DSD 相关。自 2001 年第一次发布人类基因组, 就开始用测序检测来发现和诊断 DSD。随着检测方法改进, 基因分子诊断率逐步提高。已有 30%~50% 的 DSD 患儿能得到准确的基因学诊断<sup>[11]</sup>。但大多数 DSD 患儿仍无法在分子水平找到病因。总体而言, 已知 DSD 患儿中最常见的突变类型是单核苷酸变异 (SNV), 例如错义突变、剪接位点改变和过早出现终止密码子。现有的遗传学检测手段较多, 一般分为两类: 细胞遗传学和分子遗传学技术。常用的细胞遗传学技术有染色体核型检测、荧光原位杂交 (FISH)、染色体微阵列、高通量测序 (CNV-seq), 主要用于检测染色体病导致的 DSD, 临床上常用后两种方法诊断基因组拷贝数变异 (CNVs) 导致的 DSD。常用分子遗传学技术有多重连接依赖探针扩增 (MLPA)、桑格测序、CNV-seq 等。现临床上针对 SNV 的诊断, 运用最多的方法是 CNV-seq, 并以此方法进行目标基因靶向测序、全外显子组测序、全基因组测序。现已知有 64 个致病基因和 967 个候选基因用于诊断 DSD<sup>[12]</sup>。这一数量随着分子遗传学技术的进步仍在增加。检出率较高的突变基因有: ①与性激素合成和作用相关的基因 CYP21A2、SRD5A2、HSD17B3、HSD3B2; ②与性腺发育相关的基因 NR5A1、DHH、MAP3K1、SOX9、SRY、WT1; ③导致低性腺功能障碍的基因 CHD7、WDR11; ④导致尿道下裂和隐睾的基因 MAMLD1、INSL3<sup>[13]</sup>。

## (三) 内分泌相关检测

DSD 患儿必须进行内分泌相关检测, 这对鉴别 DSD 的病因至关重要。

1. 性激素检测 最基本的评估指标包括: 促黄体生成激素 (luteotropichormone, LH)、促卵泡激素 (follicle-stimulating hormone, FSH)、催乳素、孕酮、睾酮和雌二醇。如果 LH/FSH 升高, 但相应性激素 (睾酮、雌二醇) 水平低下甚至测不到, 应考虑性腺发育不良可能, 多见于 Klinefelter 综合征、Turner 综合征、睾丸退化综合征、无睾症、睾丸间质细胞发育不全、单纯性腺发育不全、17 $\alpha$ -羟化酶缺乏症等; 反之若性激素正常或升高, 则可能存在性激素不敏感, 如完全性雄性激素不敏感综合征。如果 LH/FSH 正常, 则需结合临床表现综合判断, 如部分性雄激素不敏感综合征、5 $\alpha$ -还原酶缺陷症、CAH 等。

2. 肾上腺轴功能评估 促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) (8AM, 4PM)、血清皮质醇 (8AM, 4PM)、睾酮 (testosterone, T)、孕酮 (progesterone, P)、17-羟孕酮 (17-hydroxy progesterone, 17-OHP)、脱氢表雄酮、雄烯二酮等检测有利于排除肾上腺疾病, 还可以通过 ACTH 激发试验鉴别不同类型 CAH。若 46, XX DSD 患儿血 P、17-OHP、T、雄烯二酮增高, 伴或不伴血 ACTH 增高、皮质醇降低, 则提示可能存在 CAH。若新生儿期出现呕吐、腹泻、脱水, 皮肤色素沉着, 伴有低血钠、高血钾、代谢性酸中毒、甚至低血容量性休克, 需要警惕失盐型 CAH, 应及时进行急症评估, 并立即纠正脱水及电解质紊乱, 静脉滴注糖皮质激素。

3. 激发试验 当基础性激素检测很难鉴别病因时, 则需进行兴奋试验。如运用促性腺激素释放激素 (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) 激发试验检查下丘脑-垂体-性腺轴功能, 人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotrophin, HCG) 激发试验检查睾丸间质细胞功能。

GnRH 激发试验: 正常 LH 反应峰值出现在 30 min, 峰值 > 基础值的 3 倍。基础值低、峰值增加不到基础值的 2 倍为低弱反应。若 LH 注射前后无变化为无反应。峰值于 60~90 min 出现为延迟反应。无反应、低弱反应及延迟反应均提示垂体促性腺激素分泌缺陷疾病可能, 有助于 DSD 病因鉴别。

HCG 激发试验: HCG (500~1 500 IU/次), 根据年龄不同调整 HCG 用量, 每日 1 次或隔日 1 次, 共 3 次肌注, 肌注第三次后的次日抽血检查血清 T、双氢睾酮 (DHT) 的水平。HCG 刺激前后睾酮差值  $\Delta T > 1$  ng/ml 为正常反应;  $\Delta T < 1$  ng/ml 为低弱反应, 提示可能存在原发性睾丸功能低下。T/DHT 的比值对于帮助诊断 5 $\alpha$ -还原酶缺乏症非常重要。Bertelloni 等<sup>[14]</sup>认为若 HCG 激发试验 T 反应正常, DHT 升高不理想, T/DHT 比值在婴儿期 > 8, 在儿童期 > 10 提示可能存在 5 $\alpha$ -还原酶缺乏症。但最终仍需要 5 $\alpha$ -还原酶基因 (SRD5A2) 检测来确诊。

4. 血清抗苗勒氏管激素 (AMH) 和抑制素 B (InhB) 测定 AMH 及 InhB 主要由睾丸支持细胞分泌, 评估它们有助于判断睾丸是否存在及功能, 其敏感性优于 HCG 激发试验, 在“小青春期”性腺评估中也有重要意义。如果两项均检测不到提示睾丸组织缺失或退化。此外 AMH 检测有助于鉴别性腺发育不良和雄激素合成障碍疾病。

5. 血尿类固醇激素检测 利用液相色谱质谱或

气相色谱质谱技术进行检测,有助于类固醇代谢障碍疾病的鉴别诊断,如尿中 5 $\alpha$ /5 $\beta$  (C21-和 C19-)类固醇的比值降低,对 5 $\alpha$ -还原酶II型缺乏症具有诊断意义。

(四)泌尿外科检查

从泌尿外科角度而言,辅助检查首选超声<sup>[4]</sup>。超声检查的主要目的在于探查性腺的位置与性状,为下一步探查做准备,但其并不能提高性腺肿瘤的检出率<sup>[15]</sup>。超声检查的另一个目的在于评估患儿泌尿系统状况,包括上尿路有无畸形、膀胱形态与容量等,必要时还可以探查子宫与阴道情况,但在儿童不推荐使用经阴道超声探查子宫与卵巢<sup>[16]</sup>。对于 CAH 等 UGS 畸形的患儿,可以通过经会阴超声测量尿道、阴道及共同通道的长度<sup>[17]</sup>。

MRI 作为超声检查的补充手段近年来逐渐显示出其优越性,尤其对于盆腔内结构 MRI 可以提供很好的帮助<sup>[16]</sup>。但 Alaniz 等<sup>[18]</sup>研究发现对于发育不良的性腺,超声的敏感度远高于 MRI。因此临床上还是应将超声作为 DSD 第一线的筛查手段。

对于 UGS 畸形的患儿而言,最直观与精准的检查方式是内镜检查联合逆行造影<sup>[19]</sup>。在内镜检查时应准确记录尿道、阴道及共同通道各自的长度、发育情况及有无子宫颈样结构。尤其是尿道的长度,目前认为比共同通道的长度更具有实际临床意义<sup>[20]</sup>。内镜检查后可以在各通道内留置 3Fr 输尿管导管并进行逆行造影检查,这不仅可以留下各通道解剖关系的影像资料,也可以进一步测量阴道开口及尿道远端至会阴皮肤的直线距离或垂直距离,为之后的整形手术提供更好的依据。

性腺活检应根据内分泌检查结果而定,若内分泌无法明确病因及性质,就应考虑活检<sup>[19]</sup>。性腺活检时应尽量取深部以及两极组织,因卵巢的卵巢组织大多包绕睾丸生长或位于性腺的两极<sup>[21]</sup>。

其他相关但并非必须的检查包括心脏超声、骶尾部 MRI 等,可以排除其他器官或系统的合并畸形。

(五)家族史、母孕史、用药史

详细询问家族史、母孕史及孕期用药史。父母是否近亲结婚;家族中有不育、闭经、多毛提示家族性疾病;家族中不能解释的新生儿死亡,提示为 CAH;很大一部分 DSD 患儿有遗传因素,通过家族史可提示为常染色体隐性遗传疾病,如类固醇生物合成缺陷;X-连锁遗传疾病,如雄激素不敏感综合征;母孕期暴露史包括口服外源性激素、避孕药、辅助生殖技术的应用;母亲异常男性化或库欣综合征面容,提示可能为母亲因素导致的 46,XX DSD<sup>[4]</sup>。

四、性别决定

大部分 DSD 的性别是可选择的,因此性别决定是 DSD 治疗中的最重要的一环,性别决定之后才能进行相应的外生殖器整形。性别决定是一个复杂的过程,需要多学科诊疗团队 (multiple disciplinary team,MDT)、家长和/或患儿本人共同参与和讨论后才能得出结论,而且决定后的性别仍然有再改变的可能。性别决定需考虑到疾病诊断、性腺类型及功能、性腺癌变风险、外生殖器形态、性和生育潜能、心理性别和状态、父母的观点和社会文化环境等问题。尽管每一个 DSD 患儿都是独一无二的,性别决定需要遵从个性化的原则,但我们仍然可以针对一些常见的 DSD 类型,给出性别选择的推荐(表 3)。

表 3 基于诊断对常见 DSD 性别选择的推荐

| 诊断                      | 推荐性别                                    |
|-------------------------|-----------------------------------------|
| CAH                     | 女性,Prader V 级伴性别焦虑可考虑男性 <sup>[22]</sup> |
| 克氏综合征                   | 男性                                      |
| Turner 综合征              | 女性                                      |
| 46,XX 睾丸型 DSD           | 男性                                      |
| 卵巢型 DSD                 | 女性或男性(女性存在生育潜能)                         |
| 小阴茎                     | 男性                                      |
| CAIS                    | 女性                                      |
| PAIS                    | 男性或女性                                   |
| 5 $\alpha$ -还原酶缺乏症      | 男性或女性(男性存在生育潜能)                         |
| 17 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶缺乏症 | 男性或女性                                   |
| 完全性腺发育不良                | 女性                                      |
| 部分性腺发育不良                | 男性或女性                                   |
| 混合性腺发育不良                | 男性或女性                                   |
| 苗勒管永存综合征                | 男性                                      |

注: DSD, 性别发育异常; CAH, 先天性肾上腺皮质增生症; CAIS, 完全型雄激素不敏感综合征; PAIS, 部分型雄激素不敏感综合征

1. 时机 性别选择时机一直存在较大争议<sup>[23]</sup>, 没有足够证据说明何时性别选择更好,但家属应该被告知早期或推迟决定性别的利弊。虽然伦理学家和社会团队强烈建议暂停在婴儿期进行外生殖器整形手术,直到患儿能够充分行使知情同意权后再做决定,但这种做法遭到多数患儿和家属的反对<sup>[24]</sup>。我们认为可以在婴幼儿期决定性别,但对于诊断不明确、决定性别和推荐性别不符合、涉及切除有生育功能的性腺、预期青春期可能出现性别焦虑、性别冲突等情况时,可推迟决定及手术,甚至可在青春期初始使用 GnRH 类似物暂时阻断患儿第二性征出现,直到患儿可以参与决策并决定性别<sup>[25]</sup>。

2. 目标 性别决定的主要目标是让决定的性别与最终自我认同的性别相一致,以防止将来可能出现的性别焦虑和性别冲突所带来的巨大痛苦,并且

能较好地融入社会,减少患儿和家属的心理与身体创伤,提高生活质量。

3. 原则 性别决定的原则应包括:①诊断明确;②需 MDT 团队、家属和/或本人共同探讨决定;③降低性别认同混乱的风险;④减小家庭的压力;⑤降低羞辱感和心理创伤。

## 五、治疗

### (一)内分泌治疗

根据 DSD 患儿性别指认,在青春期年龄 13 或 14 周岁开始内分泌激素治疗,治疗方法包括:①诱导模拟正常青春期,促进第二性征发育,需要性激素替代治疗(hormone replacement therapy, HRT)如雌激素替代及雄激素替代治疗;②满足身高要求,如 Turner 综合征可使用生长激素、钙片、维生素 D;低剂量激素替代治疗诱导青春期,减少成年身高损失;③如存在肾上腺皮质功能减退,则需要肾上腺皮质激素替代治疗。

作为男性生活的患儿,雄激素替代治疗应根据患儿的心理和身高评估模拟正常青春期。若身高正常,可在男性正常青春期年龄约 12 岁时行低剂量雄激素替代治疗,而在身材矮小的青少年中可能延迟治疗会获得更多的身高。尤其在 46,XY DSD 患儿中强调需要根据病因个性化治疗。雄激素替代可通过肌肉注射、口服或局部给药。常用睾酮酯类制剂如庚酸睾酮,初始剂量是 25~50 mg/月,肌肉注射,每 6~12 个月增加 50 mg,直到 250 mg/月后,可以使用成年睾酮制剂,维持剂量为每 2 周 200~250 mg 或每 3 个月 1 000 mg。在雄激素不敏感的男性患儿中,可用更高剂量的睾酮(250~500 mg/周,每周 2 次)来增加阴茎大小和男性次级特征,经 6 个月大剂量睾酮治疗后阴茎增长至最大,之后的剂量需重新设定。也可选择作用持久的长效睾酮十一酸睾酮肌肉注射或口服十一酸睾酮胶丸,或使用透皮制剂(凝胶或贴片)。DHT 凝胶比睾酮活性高 50 倍,有助于增加阴茎大小,优点是不引起男性乳房发育,并促进阴茎尺寸快速增加。5 $\alpha$ -还原酶 II 型缺乏症患儿中,DHT 凝胶是有效的治疗方法同时也可作为诊断性治疗手段。DHT 凝胶用量为 0.3 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,每日 2 次涂擦阴茎(可不包括阴茎头),观察阴茎增长情况。部分性腺发育不良患儿若存在小阴茎合并尿道下裂,因不能站立排尿,会存在心理障碍,建议尽早使用雄性激素或 DHT 凝胶外用,待阴茎增大后行尿道下裂手术。若青春期仍存在性腺发育不良,需考虑雄性激素替代治疗。

作为女性生活的患儿:雌激素替代治疗目的是

模拟正常性发育过程,促进乳房发育和女性体征形成。10~11 岁之后予以低剂量雌激素(为成人剂量的 1/6~1/4)治疗,避免骨骺过早闭合和成年身高受损,逐渐增加剂量直至成人剂量 1~2 mg/d。一般 2~3 年逐步完成女性化过程。有子宫的 DSD 患儿,还要加用孕激素模拟月经周期。而没有子宫者仅需雌激素治疗,目的是形成女性乳房特征。

### (二)外科治疗

1. 手术目的 恢复生殖器官功能可完成成人后性交;如果可能,利于未来生育功能;降低和泌尿生殖道异常相关的风险,如泌尿系感染,潜在的上尿路损害和尿失禁;避免尿液、血液在阴道和子宫聚集;避免青春期女性发生男性化及男性乳腺发育;降低性腺肿瘤发生风险;培养“独特个体”及“社会身份”;避免不典型生殖器带来的耻辱;满足患儿父母渴望尽可能以最好的状态抚养孩子的心情。

2. 手术时机 手术时机依赖于疾病的严重程度和性别<sup>[3]</sup>。一旦确定了患儿的认定性别,可以择期行手术治疗矫正生殖器畸形。目前手术时机仍存在争议,争议的核心是在不知道个体最终性别身份的情况下做性别认定。最近,大多数学者质疑对患儿施行影响未来性功能和/或生殖能力的非医疗必须的不可逆手术,特别是由父母决定而患儿并无能力参与决定的手术<sup>[4]</sup>。《2017 欧洲泌尿外科学会 DSD 指南》建议阴道成形术应推迟至青春期,轻度男性化患儿不应手术治疗<sup>[3]</sup>。但目前大多数学者还是建议早期行阴道成形术,尤其是高位合流的患儿、严重男性化的女孩及男性化不足的男孩。

3. 性腺处理原则 腹腔内的性腺需移出腹腔放到腹股沟,最好是阴囊内,以便监测恶变。若不能移出腹腔,必要时需切除性腺。关于选择女性的患儿其睾丸切除时间(青春期前还是青春期后)仍存争议,取决于预期恶变风险。由于肿瘤多发生在青春期后,在可安全监测性腺的前提下可选择延迟手术,但合并腹股沟疝或存在与性腺相关的心理问题时,青春期开始后出现与选择性别不一致的男性化或女性化者,需在青春期前切除性腺。Cools 等<sup>[26-27]</sup>认为对于部分性腺发育不全,若腹腔内性腺不能下降至易于监测的部位时应切除。完全型雄激素受体不敏感者的性腺恶变风险极低,在青春期后延迟切除此类患儿性腺的观点已经被广泛接受,但对一些不同意切除性腺的成年女性,则需将性腺放置在一个更表浅更易监测的位置。46,XY 睾酮合成障碍者的性腺恶变风险同样很低(<1~15%),但是对于选

择女性性别者,仍建议儿童期切除睾丸以防恶变。对于任何切除未成年人性腺的手术均应慎重,除非有健康风险或评估显示完全丧失生育功能者。

目前没有可靠且特异的方法监测性腺恶变的发生,不建议应用超声、MRI 或 CT 等手段监测位于腹腔内的性腺。同时因性腺活检较易遗漏性腺肿瘤,尤其是对于排查小的肿瘤,所以也不可完全依靠性腺活检结果。建议睾丸位于阴囊内的患儿,从青春期后每月进行自检;位于阴囊内或腹股沟的患儿,建议从青春期后每年行 B 型超声检查性腺情况。

性腺切除指征:①(早期)生殖细胞瘤;②(预期)性腺分泌的激素对选择的性别有相反作用;③患儿自检或通过影像学检查监测性腺恶变的依从性差、难度高,患儿本身要求切除性腺;④存在 Y 染色体物质的条索状性腺(Turner 综合征、46,XY 完全型性腺发育不全、混合型性腺发育不全)<sup>[28-29]</sup>。

### (三)男性外生殖器整形

与尿道下裂修复相似,可对 3 个月以上健康儿童进行外生殖器男性化修复,但考虑到麻醉风险、局部发育情况等因素,通常推荐在 1 岁后进行手术。包括阴茎伸直、尿道成形、矫正阴茎阴囊转位、矫正阴囊对裂、将睾丸固定于阴囊内。部分性腺切除或缺失的患儿青春期后可行睾丸假体植入<sup>[30]</sup>。随着阴茎再造技术的进步,对于严重的雄激素不敏感患儿可行阴茎再造手术<sup>[31]</sup>。

1. 术前评估及激素处理 大多数医生对于阴茎发育不良的患儿会在术前进行雄激素治疗。我们推荐对于阴茎头最大横径 $\leq 10$  mm 的患儿术前先使用雄激素治疗以增长阴茎体积利于手术施行,但对术后并发症发生率有无影响仍存在不少争议<sup>[32]</sup>。通常在小青春期结束后(出生 6 个月后)可考虑使用雄激素治疗。术前雄激素使用方法包括:①HCG 肌肉注射,100 IU/kg,1 周 2 次,为期 1 个月;②丙酸睾酮肌肉注射,2 mg/kg 肌注,每周注射 2~3 次,为期 1 个月;③口服十一酸睾酮,2~3 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ d<sup>-1</sup>,分 2~3 次口服,口服 3 个月;④外用 2.5% DHT 或 1%睾酮霜,每天 1~2 次,可涂抹于阴茎体(包括或不包括阴茎头),每次 0.2~0.3 mg/kg,持续 1~3 个月<sup>[33-34]</sup>。雄激素使用不超过 3 个月通常不会发生明显副作用,但延长治疗可能会导致骨龄提前。除了 5 $\alpha$ 还原酶缺乏患儿只能外用 DHT 霜进行治疗外,其余阴茎发育不良的 DSD 患儿在选择男性性别后可选用上述的雄激素进行治疗促进阴茎发育。对于部分雄激素受体不敏感的患儿,可以使用超生理量的雄激素促进阴茎

发育,最多可以用至常规剂量的 5 倍<sup>[35]</sup>,或在使用 DHT 时加大频次,如每 4 h 一次<sup>[36]</sup>。

2. 目标 男性外生殖器整形的目标是接近正常的外生殖器外观和功能,近端型尿道下裂目标重在阴茎及尿道的功能,远端型者的目标重在整体外观。功能主要包括:站立排尿、尿流尿线适当、勃起时阴茎直伸或接近直伸、无勃起疼痛、有正常或接近正常的性功能。外观主要包括貌似包皮环切术后外观,或完全正常外生殖器外观。

3. 残存苗勒管的处理原则 由于睾丸支持细胞发育不良或者 AMH 受体基因突变的原因可导致苗勒管退化不全而残存。部分学者认为无症状的残存苗勒管可以予以保留。但是有时苗勒管残存可导致尿道修复术后反复尿路及生殖系统感染、青春期周期性血尿、以及苗勒管残件癌变<sup>[37]</sup>。因此也有学者支持可在腹腔镜下进行苗勒管残件的切除。是否切除前列腺小囊也存在较大争议,通常认为无症状者不宜在尿道成形同期进行,若因前列腺小囊反复引起尿路感染,可考虑在腹腔镜下或经会阴再次手术切除<sup>[38]</sup>。

4. 男性乳房发育的处理 多种类型的 DSD 会出现乳房发育,例如克氏综合征、雄激素受体不敏感、卵睾型、17 $\beta$ -羟类固醇氧化还原酶缺乏症、46,XX 睾丸型等,其乳腺癌发生概率是正常男性的 8 倍<sup>[39]</sup>。选择男性性别后,对于新生儿因胎内受到母体或自身激素刺激已发育的乳房应避免在 1 岁前进行评估和治疗<sup>[40]</sup>。除非怀疑乳腺癌,不需要行乳房 X 线摄影检查。对于青春期出现乳房发育的 DSD 患儿,轻型(乳房增大小于 6 cm)可以观察,半年随访一次,并给予安慰以减轻心理负担。早期药物治疗对持续存在的不同程度的乳房发育均有效。药物治疗主要有 3 类:①阻断雌激素对乳房作用的药物(如克罗米芬、他莫昔芬、雷洛昔芬);②雄激素(达那唑);③抑制雌激素产生的药物(阿那曲唑、睾酮内酯)。观察 1 年及以上已发育的乳房仍未消退、有明显皮肤过度扩张、药物效果不佳或复发、发育至近似女性乳房的情况,可考虑手术<sup>[41]</sup>。

### (四)女性外生殖器整形

1. 术前评估及激素处理 术前需进行肾上腺功能评估,如 17-OHP、雄烯二酮、T、血孕酮、ACTH (8AM,4PM)、皮质醇(8AM,4PM)等,并监测血压、血钠及血钾水平。如果激素原替代量口服治疗期间肾上腺功能正常,那么可根据手术的大小调整静脉用药的时间和剂量。具体如下:术前 1~3 d 静脉滴

注氢化可的松  $50 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ , 分 2 次, 手术日可增加至  $100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ , 术后 1~2 d 可减至  $50 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ , 之后根据患儿情况快速减少剂量并改为口服。第三天减至原替代量的 2 倍, 第四天 1.5 倍, 第五天恢复原替代量。对于大手术可用长效甲泼尼龙以覆盖整个手术时段。但甲泼尼龙无调整电解质的作用, 故术前清晨需吞服原替代量药物。术中及术后需要补充氯化钠  $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。当术前无醋酸去氧皮质酮制剂肌肉注射时, 因麻醉需禁食者, 可在术前清晨用小量清水吞服原替代量的  $9\alpha$ -氟氢可的松。因患儿的髓质功能不佳, 需术中输注 0.25% GS 和 0.45% 生理盐水, 防止低血糖并保证血容量。外科术前评估主要是对外生殖器的 Prader 评分及尿道阴道的位置与长度的评估, 具体操作不再赘述。

2. 目标 手术的最终目的是重建一个正常或接近正常的女性外生殖器外观。但是近年来逐渐关注患儿成人后的性体验及心理状态, 所以手术的目标又增加了成人后能正常完成性生活及自我认同感<sup>[42]</sup>。但是一次手术基本无法同时满足如此多的目标, 而且其中一些目标又有明显的个体差异, 因此, 目前对于女性外生殖器整形的目标并无强制要求, 医师应牢记需要根据患儿的实际情况进行整形手术, 并尽可能让患儿本身参与到手术与治疗的过程中, 参考患儿自身的需求进行诊治<sup>[43]</sup>。对于手术时机的确定以及不同手术方式的选择<sup>[44]</sup>, 需要外科医生在有足够熟练的手术技巧的同时, 耐心全面地与患儿及其家属进行详细沟通后决定。

3. 高位阴道汇入的处理 一般来说共同通道  $> 3 \text{ cm}$  或尿道  $< 2 \text{ cm}$  就可以归于高位阴道汇入的范畴<sup>[45]</sup>。由于考虑到术后尿控的问题及尿道与阴道开口距离会阴皮肤的距离, 一般不推荐使用 UGS 整体游离拖出的方法, 而是采用将阴道从 UGS 上分离, 单独拖出至会阴的方法<sup>[19]</sup>。但是这种方法难度较大且术后并发症(包括阴道缺血坏死、阴道外口狭窄、会阴疼痛等)较多, 尽管可采用前矢状位入路减少暴露难度<sup>[46]</sup>, 或在腹腔镜辅助下游离阴道<sup>[47]</sup>, 但实际效果仍有较大争议。因此, 虽然传统观点认为由于出生后皮肤延展性较好, 阴道成形手术应尽快进行, 但由于幼儿时期阴道无生理作用, 除非 UGS 畸形引起大量阴道积液等特殊状况, 不少医生主张推迟难度较大的阴道成形手术至青春期后, 以避免不必要的并发症并尽量争取一次手术完成整形<sup>[43, 48]</sup>。因此有关高位阴道汇入的手术选择应该高度个体化。

4. 阴蒂成形的原则 外科医生要认识到阴蒂成形不仅是一个外观上的整形手术, 更是一个功能重建的手术。阴蒂是女性重要的性器官之一, 感觉异常会严重影响成年后性生活, 因此在成形(多数是缩减)的同时要注意保护阴蒂的血管神经束, 这样不易引起阴蒂感觉异常或阴蒂萎缩<sup>[49]</sup>。对于阴蒂头应缩减到多大仍存在很大争议<sup>[43]</sup>, 应术前与家属交流成形后的外观及其希望达到的效果, 如有可能, 让患儿自身参与术前讨论将会更有利于提升术后满意度。

## 六、随访

### (一)内分泌科

DSD 患儿在手术及激素替代治疗后, 不论对于心理还是性腺功能都需密切随访。青春期诱导期间, 3~6 个月随访一次, 主要监测患儿身高、骨龄、骨密度、性激素水平、性腺发育分期等, 同时需要注意激素替代治疗药物的相关副作用, 调整激素治疗剂量, 达到生长及性发育的最佳平衡。等到青春期发育后或达到成年身高后, 可延长随访时间。此外, 在 DSD 随访中需重点评估性腺肿瘤风险。部分性腺发育不良患儿青春期后如其性腺仍未下降至阴囊, 有近 20%~30% 的性腺易发生生殖细胞肿瘤(gonadal germ cell tumor, GCT), 需重点随访。DSD 基因突变表型与 GCT 风险评估有密切关系, 目前已经出现新的 GCT 筛查工具, 包括外周血 miRNA 检测和性腺组织的非侵入性标记成像<sup>[50]</sup>, 有助于 DSD 手术评估及个性化 GCT 风险评估体系的建立。

### (二)泌尿外科

DSD 患儿在没有接受任何手术治疗前, 应至少 1 年进行 1 次泌尿外科的随访, 主要包括外生殖器体检及性腺的超声检查, 并与之前的数据进行比对以了解发育情况。接受男性外生殖器整形术后随访要求同尿道下裂术后, 如术后仍保留苗勒管组织, 应行超声检查了解管道有无变化。接受女性外生殖器整形术者, 术后短期随访重点是关注有无排尿异常及阴蒂坏死萎缩, 长期需关注阴道开口有无狭窄、阴蒂的感觉及性生活体验等, 必要时需长期接受阴道扩张治疗<sup>[51]</sup>, 另外还需通过超声排除膀胱及上尿路是否受到手术影响, 必要时需行排泄性尿路造影、尿路动力学及静态同位素肾图确诊<sup>[52]</sup>。

参与本共识制定和执笔的专家(按单位及姓名首字拼音排序): 广州中山大学附属第一医院内分泌遗传代谢科(马华梅); 上海市儿童医院, 上海交通大学附属儿童医院泌尿外科(陈方、吕逸清); 上海市儿童医院, 上海交通大学附属儿童医

院内内分泌科(李斌、王斐);四川省人民医院小儿外科(毛宇、唐耘熯);中国医科大学附属盛京医院小儿泌尿外科(杨屹、殷晓鸣)

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al. International consensus conference on intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders. International consensus conference on intersex [J]. *Pediatrics*, 2006, 118(2): e488-500. DOI:10.1542/peds.2006-0738.
- [2] Miller L, Leeth EA, Johnson EK, et al. Attitudes toward 'Disorder of Sex Development' nomenclature among physicians, genetic counselors, and mental health clinicians[J]. *J Pediatr Urol*, 2018, 14(5): 418. e1-418. e7. DOI:10.1016/j.jpuro.2018.08.009.
- [3] Tekgül S, Dogan HS, Kocvara R, et al. Disorders of sex development. EAU Guidelines on Paediatric Urology, 2017[EB/OL].
- [4] Diamond DA, Yu RN. Disorders of sexual development: etiology, evaluation, and medical management[M]. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al. *Campbell-Walsh Urology*. 11th edition. Philadelphia: WB Saunders, 2016: 3469-3497.
- [5] Morris JK, Alberman E, Scott C, et al. Is the prevalence of Klinefelter syndrome increasing? [J]. *Eur J Hum Genet*, 2008, 16(2): 163-170. DOI:10.1038/sj.ejhg.5201956.
- [6] Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, et al. Turner's syndrome in adulthood[J]. *Endocr Rev*, 2002, 23(1): 120-140. DOI: 10.1210/edrv.23.1.0457.
- [7] Thyen U, Lanz K, Holterhus PM, et al. Epidemiology and initial management of ambiguous genitalia at birth in Germany[J]. *Horm Res*, 2006, 66(4): 195-203. DOI:10.1159/000094782.
- [8] Wu Q, Wang C, Shi H, et al. The clinical manifestation and genetic evaluation in patients with 45, X/46, XY mosaicism[J]. *Sex Dev*, 2017, 11(2): 64-69. DOI:10.1159/000455260.
- [9] 胡金天,李森恺. 46,XY 性发育疾病的分类和病因学研究进展[J]. *中华整形外科杂志*, 2012, 28(3): 237-240. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-4598.2012.03.024.
- [10] Hu JT, Li SK. The progress of classification and etiology in 46,XY DSD[J]. *Chin J Plastic Surg*, 2012, 28(3): 237-240. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-4598.2012.03.024.
- [10] Prader A. Die häufigkeit der kongenitalen androgenitalen syndroms [J]. *Helv Paediatr Acta*, 1958, 13(5): 426-431.
- [11] Munger SC, Capel B. Sex and the circuitry: progress toward a systems-level understanding of vertebrate sex determination [J]. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, 2012, 4(4): 401-412. DOI:10.1002/wsbm.1172.
- [12] Eggers S, Sadedin S, van den Bergen JA, et al. Disorders of sex development: insights from targeted gene sequencing of a large international patient cohort [J]. *Genome Biol*, 2016, 17(1): 243. DOI:10.1186/s13059-016-1105-y.
- [13] Dong Y, Yi Y, Yao H, et al. Targeted next-generation sequencing identification of mutations in patients with disorders of sex development [J]. *BMC Med Genet*, 2016, 17: 23. DOI:10.1186/s12881-016-0286-2.
- [14] Bertelloni S, Russo G, Baroncelli GL. Human chorionic gonadotropin test: old uncertainties, new perspectives, and value in 46, XY disorders of sex development [J]. *Sex Dev*, 2018, 12(1-3): 41-49. DOI:10.1159/000481552.
- [15] Ebert KM, Hewitt GD, Indyk JA, et al. Normal pelvic ultrasound or MRI does not rule out neoplasm in patients with gonadal dysgenesis and Y chromosome material [J]. *J Pediatr Urol*, 2018, 14(2): 154. e1-154. e6. DOI:10.1016/j.jpuro.2017.11.009.
- [16] Malone PS, Hall-Craggs MA, Mouriquand PD, et al. The anatomical assessment of disorders of sex development (DSD) [J]. *J Pediatr Urol*, 2012, 8(6): 585-591. DOI:10.1016/j.jpuro.2012.08.009.
- [17] Lindert J, Hiort O, Tüshaus L, et al. Perineal ultrasound offers useful information in girls with congenital adrenal hyperplasia [J]. *J Pediatr Urol*, 2016, 12(6): 427. e1-427. e6. DOI:10.1016/j.jpuro.2016.08.010.
- [18] Alaniz VI, Kobernik EK, Dillman J, et al. Utility of ultrasound and magnetic resonance imaging in patients with disorders of sex development who undergo prophylactic gonadectomy [J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2016, 29(6): 577-581. DOI:10.1016/j.jpaga.2016.03.007.
- [19] Rink RC. *Surgical Management of Disorders of Sex Development and Cloacal and Anorectal Malformations*. Campbell-Walsh Urology[M]. 11th ed, Philadelphia: WB Saunders, 2016: 3498-3520.
- [20] Ludwikowski BM, Gonzalez R. The surgical correction of urogenital sinus in patients with DSD: 15 years after description of total urogenital mobilization in children [J]. *Front Pediatr*, 2013, 1: 41. DOI:10.3389/fped.2013.00041.
- [21] Schnitzer JJ, Donahoe PK. Surgical treatment of congenital adrenal hyperplasia [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2001, 30(1): 137-154. DOI:10.1016/S0889-8529(08)70023-9.
- [22] Houk CP, Lee PA. Approach to assigning gender in 46, XX congenital adrenal hyperplasia with male external genitalia: replacing dogmatism with pragmatism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(10): 4501-4508. DOI:10.1210/jc.2010-0714.
- [23] Mouriquand PD, Gorduza DB, Gay CL, et al. Surgery in disorders of sex development (DSD) with a gender issue: if (why), when, and how? [J]. *J Pediatr Urol*, 2016, 12(3): 139-149. DOI:10.1016/j.jpuro.2016.04.001.
- [24] Romao RL, Salle JL, Wherrett DK. Update on the management of disorders of sex development [J]. *Pediatr Clin North Am*, 2012, 59(4): 853-869. DOI:10.1016/j.pcl.2012.05.020.
- [25] Fisher AD, Ristori J, Fanni E, et al. Gender identity, gender assignment and reassignment in individuals with disorders of sex development: a major of dilemma [J]. *J Endocrinol Invest*, 2016, 39(11): 1207-1224. DOI:10.1007/s40618-016-0482-0.
- [26] Cools M, Drop SL, Wolffenbuttel KP, et al. Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers [J]. *Endocr Rev*, 2006, 27(5): 468-484. DOI:10.1210/er.2006-0005.
- [27] Cools M, Looijenga LH, Wolffenbuttel KP, et al. Managing the risk of germ cell tumorigenesis in disorders of sex development patients [J]. *Endocr Dev*, 2014, 27: 185-196. DOI:10.1159/000363642.
- [28] Deans R, Creighton SM, Liao LM, et al. Timing of gonadectomy in adult women with complete androgen insensitivity syndrome (CAIS): patient preferences and clinical evidence [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 76(6): 894-898. DOI:10.1111/j.1365-2265.2012.04330.x.
- [29] Wolffenbuttel KP, Hersmus R, Stoop H, et al. Gonadal dysgenesis in disorders of sex, development: diagnosis and surgical management [J]. *J Pediatr Urol*, 2016, 12(6): 411-416. DOI:10.1016/j.jpuro.2016.08.015.
- [30] 陈慧兴, 宁晔, 蔡志康, 等. 睾丸假体植入术治疗睾丸缺失的安全性及有效性临床观察(附 18 例报告) [J]. *中华男科学杂志*, 2012,

- 18(4): 349-352.
- Chen HX, Ning Y, Cai ZK, et al. Safety and effectiveness of testicular prosthesis implantation for testis loss: clinical observation of 18 cases[J]. Natl J Androl, 2012, 18(4): 349-352.
- [31] Yao A, Ingargiola MJ, Lopez CD, et al. Total penile reconstruction: A systematic review[J]. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2018, 71(6): 788-806. DOI: 10.1016/j.bjps.2018.02.002.
- [32] Bush NC, Villanueva C, Snodgrass W. Glans size and urethroplasty complications after hypospadias repair[J]. J Pediatr Urol, 2015, 11(6): 355.e1-5. DOI: 10.1016/j.jpuro.2015.05.029.
- [33] Kaya C, Bektic J, Radmayr C, et al. The efficacy of dihydrotestosterone transdermal gel before primary hypospadias surgery: a prospective, controlled, randomized study[J]. J Urol, 2008, 179(2): 684-688. DOI: 10.1016/j.juro.2007.09.098.
- [34] 陈佳佳, 巩纯秀, 曹冰燕, 等. 短期口服小剂量十一酸睾酮治疗青春前期 46, XY 男阴茎短小自身前后对照研究[J]. 中国循证儿科杂志, 2012, 7(3): 167-171. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2012.03.002.
- Chen JJ, Gong CX, Cao BY, et al. Clinical observation of short-term oral testosterone undecanoate treatment for 46, XY DSD Chinese boys with small penis: a self-comparison study[J]. Chin J Evid-based Pediatr, 2012, 7(3): 167-171. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2012.03.002.
- [35] Hewitt J, Zacharin M. Hormone replacement in disorders of sex development: current thinking[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2015, 29(3): 437-447. DOI: 10.1016/j.beem.2015.03.002.
- [36] Hewitt JK, Zacharin MR. Adverse effects of adult topical androgen use on children[J]. Med J Aust, 2012, 197(9): 490. DOI: 10.5694/mja12.11042.
- [37] Farikullah J, Ehtisham S, Nappo S, et al. Persistent Mullerian duct syndrome: lessons learned from managing a series of eight patients over a 10-year period and review of literature regarding malignant risk from the Mullerian remnants[J/OL]. BJU Int, 2012, 110(11 Pt C): E1084-1089. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11184.x.
- [38] 王学军, 陈月娇, 毛宇, 等. 尿道下裂术后尿路感染的原因及治疗分析[J]. 临床小儿外科杂志, 2017, 16(3): 229-232. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2017.03.007.
- Wang XJ, Chen YJ, Mao Y, et al. Causes and management of urinary tract infections after hypospadias surgery[J]. J Clin Pediatr, 2017, 16(3): 229-232. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2017.03.007.
- [39] Harnden DG, Maclean N, Langlands AO. Carcinoma of the breast and Klinefelter's syndrome[J]. J Med Genet, 1971, 8(4): 460-461. DOI: 10.1136/jmg.8.4.460.
- [40] Baumgarten L, Dabaja AA. Diagnosis and management of gynecomastia for urologists[J]. Curr Urol Rep, 2018, 19(7): 46. DOI: 10.1007/s11934-018-0796-x.
- [41] Soliman AT, De Sanctis V, Yassin M. Management of adolescent gynecomastia: an update[J]. Acta Biomed, 2017, 88(2): 204-213. DOI: 10.23750/abm.v88i2.6665.
- [42] Zhen G, Bowen G, Feng X, et al. Effects of feminizing reconstructive surgery on sexual function and genital sensitivity in patients with female pseudohermaphroditism versus healthy controls[J]. Int Urol Nephrol, 2016, 48(8): 1281-1285. DOI: 10.1007/s11255-016-1313-0.
- [43] Jesus LE. Feminizing genitoplasties: where are we now? [J]. J Pediatr Urol, 2018, 14(5): 407-415. DOI: 10.1016/j.jpuro.2018.03.020.
- [44] Binet A, Lardy H, Geslin D, et al. Should we question early feminizing genitoplasty for patients with congenital adrenal hyperplasia and XX karyotype? [J]. J Pediatr Surg, 2016, 51(3): 465-468. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2015.10.004.
- [45] Braga LH, Pippi Salle JL. Congenital adrenal hyperplasia: a critical appraisal of the evolution of feminizing genitoplasty and the controversies surrounding gender reassignment[J]. Eur J Pediatr Surg, 2009, 19(4): 203-210. DOI: 10.1055/s-0029-1233490.
- [46] Salle JL, Lorenzo AJ, Jesus LE, et al. Surgical treatment of high genital sinuses using the anterior sagittal transrectal approach: a useful strategy to optimize exposure and outcomes[J]. J Urol, 2012, 187(3): 1024-1031. DOI: 10.1016/j.juro.2011.10.162.
- [47] Fuchs J, Warmann SW, Seitz G, et al. Laparoscopically assisted vaginal pull-through for high urogenital sinus: a new surgical technique[J]. Urology, 2012, 79(5): 1180-1183. DOI: 10.1016/j.urology.2012.01.009.
- [48] Stikkelbroeck NM, Beerendonk CC, Willemsen WN, et al. The long term outcome of feminizing genital surgery for congenital adrenal hyperplasia: anatomical, functional and cosmetic outcomes, psychosexual development and satisfaction in female adult patients[J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2003, 16(5): 289-296. DOI: 10.1016/S1083-3188(03)00155-4.
- [49] O'Connell HE, Sanjeevan KV, Hutson JM. Anatomy of the clitoris[J]. J Urol, 2005, 174(4 Pt 1): 1189-1195. DOI: 10.1097/01.ju.0000173639.38898.cd.
- [50] Pyle LC, Nathanson KL. A practical guide for evaluating gonadal germ cell tumor predisposition in differences of sex development[J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2017, 175(2): 304-314. DOI: 10.1002/ajmg.c.31562.
- [51] Couchman A, Creighton SM, Wood D. Adolescent and adult outcomes in women following childhood vaginal reconstruction for cloacal anomaly[J]. J Urol, 2015, 193(5 Suppl): 1819-1822. DOI: 10.1016/j.juro.2014.10.112.
- [52] Braga LH, Lorenzo AJ, Dave S, et al. Long-term renal function and continence status in patients with cloacal malformation[J]. Can Urol Assoc J, 2007, 1(4): 371-376. DOI: 10.2215/CJN.03310807.

(收稿日期: 2018-10-22)