

性发育异常的儿科内分泌诊断与治疗共识



扫一扫下载指南原文

中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组

通信作者:李嫔,上海交通大学附属儿童医院内分泌科 200040, Email: lipin21@126.com; 罗小平, 华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科, 武汉 430030, Email: xpluo@tjh.tjmu.edu.cn

Consensus statement on the diagnosis and endocrine treatment of children with disorder of sex development

The Subspecialty Group of Endocrinologic, Hereditary and Metabolic Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association

Corresponding author: Li Pin, Department of Endocrinology, Shanghai Children's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200040, China, Email: lipin21@126.com; Luo Xiaoping, Department of Pediatrics, Tongji Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China, Email: xpluo@tjh.tjmu.edu.cn

【摘要】 性发育异常(DSD)是染色体核型、性腺表型以及性腺解剖结构不一致的一大类遗传异质性疾病。DSD表型繁多、病因复杂,诊疗随访涉及多学科的通力合作,临床诊疗对团体的要求较高。为了规范和提高儿科内分泌专业医生DSD的诊治水平,中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组组织专家就此进行了深入讨论,制定本共识,以供临床参考。

基金项目:国家自然科学基金(81871131);国家重点研发计划(2016YFC0905103);转化医学协同创新项目(TM201611);新兴前沿技术联合攻关项目(SHDC12015111);上海市卫生计生系统重点薄弱学科建设(2016ZB0102)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.06.003

性发育异常(disorders of sex development, DSD)是染色体核型、性腺表型以及性腺解剖结构不一致的一大类遗传异质性疾病的总称。2006年欧洲儿科内分泌协会(European Society for Pediatric Endocrinology, ESPE)和美国劳森威尔金斯儿科内分泌协会(Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, LWPES)达成共识,将此类与性发育相关的疾病统称为DSD,以前使用的两性畸形、性反转、间性等含有歧视性含义的术语建议不再使用^[1]。DSD患者的外生殖器可兼有男、女两性特征甚至性别模糊难以确定,据统计每300名活产婴儿中,就可能有1例外生殖器表型性别特征不典型^[2],但最终检测确认为DSD的患儿,在每5000名活产婴儿中仅有1例^[3]。DSD表型繁多、病因复杂,诊疗随访涉及多学科的通力合作,对诊疗团队的要求较高^[2]。对性腺功能作出正确预判评估并给予合理治疗,是小儿内分泌医生的重要职责,为了规范和提高儿科内分泌医生DSD的诊治水平,中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组组织专家就此进行了深入讨论,制定本共识以供临床参考。

一、DSD的术语与分类

1. DSD相关术语: DSD的概念在2006年ESPE和LWPES的专家共识中首次确切提出并规范,已被医学界广泛接受和应用,但国际上对DSD概念的认识仍存在争议^[1,3]。一些人文、社会学者以及间性性别支持组织认为:性发育是一个兼具生物医学和社会心理学的概念,以染色体核型和性腺特征为基础的分类命名方法存在缺陷,主观上把躯体,尤其性腺变异定义为异常是不正确的,可能对DSD人群造成心理不适,倡议使用间性性别概念,认为使用“差异”或者“变异”更合适^[3],但未被大多数专家认可。国内对DSD的翻译也存在差异,有些专家将DSD翻译为“性发育障碍”,有些专著则将DSD翻译为“性分化异常”^[4],DSD内在的含义是性分化、发育存在偏差或障碍,异常的概念外延更大,既包括了偏离正常的发育,也包含了方向正常但停滞的发育(性早熟除外)^[5],因此推荐使用规范中文表述:“性发育异常”,以往使用的一些不规范术语:雌雄间体、男性假两性畸形、女性假两性畸形、真两性畸形、XX男性或XX性反转及XY性反转等表述建议不再使用。

2. DSD 的分类: DSD 的临床表型具有高度异质性, 临床表现差异显著, 对其进行合理的分类较为困难, 国际上较为普遍接受的分类方法是 2006 年 ESPE 和 LWPES 共识提出的病因分类法。以染色体核型作为主要分类标准, 将 DSD 分为 3 类, (1) 性染色体异常 DSD 主要包括 47, XXY (Klinefelter 综合征及变异型)、45, X (Turner 综合征及变异型)、45, X/46, XY 嵌合(混合型性腺发育不良)、46, XX/46, XY (嵌合体, 卵睾型 DSD)。(2) 46, XY DSD, 主要包括睾丸发育异常(完全或部分型性腺发育不良, 卵睾型 DSD 及睾丸退化等); 雄激素合成障碍: 包括黄体生成素(Luteinizing Hormone, LH)受体变异、类固醇合成急性调节蛋白变异、先天性肾上腺皮质增生症(congenital adrenocortical hyperplasia, CAH)、5 α -还原酶 2 缺乏症、Smith-Lemli-Opitz 综合征等; 雄激素作用异常: 如部分雄激素不敏感综合征(partial androgen insensitivity syndrome, PAIS)或完全雄激素不敏感综合征(complete androgen insensitivity syndrome, CAIS), 药物和环境影响等; 其他原因: 如缪勒管永存综合征, 睾丸缺失综合征, 单纯性尿道下裂, 低促性腺激素性性腺发育不良, 隐睾等引起的男性外生殖器表型模糊。国外报道最常见为 PAIS 或 CAIS, 国内巩纯秀和李乐乐^[6]对 400 余例 DSD 患儿病因分析, 认为低促性腺激素性性功能减退症诊断频率最高, 其次是 5 α -还原酶缺乏症。(3) 46, XX DSD, 主要包括卵巢发育异常(卵巢发育不良, 卵睾型 DSD, 睾丸型 DSD); 母亲或者胎儿因素的雄激素增多(CAH, 糖皮质激素受体变异, 母源性性化肿瘤, 母亲使用雄激素类药物等); 其他原因(缪勒结构发育不良, 子宫畸形, 阴道闭锁, 阴唇融合等)导致的女性外生殖器表型模糊。46, XX DSD 以 CAH 最为常见^[7]。该分类方法以遗传学和分子生物学病因为分类基础, 对临床工作而言, 避免了过去因命名混乱给临床诊治带来的不便^[8-9]; 对社会而言避免了过去分类命名对性器官表型的直接描述, 对 DSD 患者的社会心理伤害较轻, 易于为大众接受。但也存在缺点, 如仍有部分病例不能明确病因诊断, 临床上能够明确遗传基因异常的仅占小部分^[1], 相信随着分子遗传诊断技术的逐渐进步, 该分类方式会得到进一步的完善。本共识仍推荐以染色体核型分析为基础的病因分类法。

二、DSD 的临床评估

1. DSD 评估对象及团队组成^[10]: 性分化、发育是一个连续的程序化的精细过程, 涵盖了从胚胎发育、

个体形成、性发育启动到成熟的连续进程。其中任何阶段的异常均可能导致性分化发育以及成熟的异常偏移或障碍停滞。生殖器官发育异常是 DSD 最常见的临床表现, 可通过产前超声检查、出生后体检或在以后性发育过程中被发现, 但 DSD 的临床表型存在高度异质性, 其临床表现多种多样, 各个年龄段关注的重点, 临床表型出现的频率不尽相同。新生儿及婴幼儿期以外性别不明, 染色体核型和表型不一致, 隐睾, 尿道下裂和(或)小阴茎, 女孩腹股沟疝以及肾上腺皮质功能不足最为多见。儿童及青少年期则需重点关注与尿道下裂和(或)小阴茎, 肾上腺皮质功能不足, 女孩腹股沟疝, 性早熟, 高血压, 女性雄性化, 闭经以及性腺肿瘤等相关的特征性临床表现。

儿科领域 DSD 的评估对象主要有 3 大类: (1) 有可能生育 DSD 患儿的高危孕妇; (2) 生殖器性别特征不确定的新生儿、婴幼儿; (3) 出现 DSD 迹象的儿童。临床评估主要包括详细的体检、实验室检查以确定激素水平和染色体异常, 以及泌尿生殖道和邻近器官的影像检查确定解剖结构。DSD 临床评估涉及的工作非常复杂, 需要多学科协作解决患者的实际医疗需要以及相关社会心理问题。理想情况下, 多学科团队(multidisciplinary team, MDT)应该由内分泌科、泌尿外科、妇产科、精神心理、分子遗传等相关科室的医护人员组成, 同时必须能够获得必要的伦理、组织病理、临床检验以及医学影像等专业支持。临床 MDT 的主要任务是尽可能快速确定诊断、确定性别分配和管理计划, 但决定不能仓促。对新发现的 DSD 患儿, 评估应按如下流程进行, (1) 发现 DSD 新生儿, 首先要确认生殖器异常是否真实存在, 然后再将此特殊情况告知家长, 并告知家属将有一个专业团队(或由小儿内分泌医生负责组织多学科会诊)进行评估和诊治。不能回避问题, 回避会增加父母焦虑, 反而使其感到不知所措。(2) 对暂不确定性别的婴儿统称“宝宝”按中性抚养。(3) 由儿科内分泌医生进行遗传性别及激素水平评估, 新生儿需在出生后 24 h 内, 进行下列化验: 睾酮、双氢睾酮、LH、卵泡刺激素(Follicle-Stimulating Hormone, FSH)、染色体核型分析, 此时激素检测有利于反映胎内激素水平。怀疑母亲有男性化表现者, 建议留存脐带血和胎盘标本, 尽早明确诊断, 并确定抚养性别。生后 72 h 采血检测 17-羟孕酮、孕酮、促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)及皮质醇协助排除 CAH。其他阶段的儿童在就诊后应立即完善

上述检测。(4)必要的影像学检查:B超检测是否存在子宫或其他男性生殖结构、性腺及性腺位置。(5)根据初步诊断,组织包括泌尿外科、遗传、影像、精神心理、医学伦理的MDT会诊。(6)依据获得的医学证据,MDT小组内部讨论,就患儿抚养性别达成初步共识。(7)医疗团队核心成员与家庭成员会面,讨论并建议合适的抚养性别及诊疗计划。

2.DSD病史采集要点:详尽的病史是临床诊断的重要基石,带着问题采集病史有助于指导医生进行鉴别诊断和针对性的开具实验室检查,推荐围绕以下程序性的问题展开病史采集^[11-13], (1)是否是由于雄激素暴露导致女性外生殖器外观男性化(即46,XX DSD);(2)是否是由于雄激素的产生不足或作用减弱而导致的雄激素不足男性女性化(即46,XY DSD);(3)是否有复杂的性染色体疾病(如卵睾型DSD);(4)是否存在先天的生殖缺陷导致了严重的生殖器异常(如尿道下裂、泄殖腔外翻、阴茎或阴蒂缺如)。重点关注,(1)孕产妇用药史(如合成代谢类固醇、雄激素、辅助生殖用药),是自然怀孕还是医学助孕;(2)孕期一般健康状况和内分泌状态(如孕产妇多毛症或男性化,包括怀孕期间发生的女性男性化);(3)家族史(如不孕不育、闭经、外生殖器发育异常、隐睾、母亲家系中与雄激素不敏感相关的阴毛和腋毛发育不良、男性乳房发育等);(4)产前超声检查和基因遗传学检测结果对确定胎儿的性别非常重要,如胎儿的核型(46,XY)和产前超声生殖器女性型不相符的情况提示雄激素不敏感或外生殖器发育不良;(5)绒毛膜和(或)绒毛取样或羊膜穿刺获得的产前资料。

3.DSD体格检查:生殖器及性腺解剖结构是DSD体格检查的关注重点。新生儿期体检存在以下情况提示DSD可能,(1)明显的生殖器模糊(如泄殖腔外翻);(2)女性生殖器特征明显,但阴蒂增大,阴唇后部融合(如CAH);(3)男性生殖器特征明显,但有双侧隐睾、尿道下裂或小阴茎;(4)生殖器外观与产前染色体核型诊断不一致。婴幼儿、儿童青少年及青春期体检发现以下异常,提示DSD可能:(1)生殖器性别特征不明确;(2)女孩腹股沟疝(如CAIS);(3)青春期发育延迟或外生殖器表型与抚养性别不一致(如女性青春期阴蒂异常增大);(4)原发性闭经或女性男性化;(5)男性乳房女性化;(6)男性周期性的严重血尿。体检时需要注意的事项,(1)位于腹股沟管的性腺触诊或超声检查非常重要,大多数情况下体表可以触及的外部性腺均为睾丸。以下4种情

况外部性腺不能触及,性别无法通过体检或超声检查确定;46,XY DSD男性化不全、46,XX DSD过度男性化、卵睾型DSD、混合性腺发育不良。在诊断未明确前,建议不使用肯定性的术语如阴囊、阴茎或阴蒂描述模糊不清的性腺。(2)外生殖器测量,男性仰卧位拉直后的阴茎长度低于相同年龄或同性发育状态人群平均值-2.5个标准差以上,诊断小阴茎。女性阴蒂样组织的宽度>4 mm,长度>5 mm诊断阴蒂肥大。实际测量时需要注意阴茎弯曲、脂肪垫等对测量准确性的影响^[14]。(3)查看尿道开口的位置,评估尿道下裂的程度:一级(龟头不对称)、二级(阴茎中部)、三级(阴茎与阴囊的连接处)或四级(会阴部靠近肛门)。(4)查看是否有阴道开口,并记录形态和位置。患有CAIS的婴儿往往具有正常女性外观的外生殖器、正常位置的尿道开口和阴道盲端。(5)除生殖器外观外,还应记录有无特征性的畸形体貌、智力低下、身材矮小、骨骼异常或其他可能有助于诊断的体检结果。(6)母亲雄性化的体征也是婴儿DSD诊断的重要线索。比较通用的外生殖器评分方法主要有,(1)根据外生殖器表型评分的普拉德分级系统:正常女性外观记0分;轻度阴蒂肥大记1分;阴蒂肥大,尿道和阴道分别开口记2分;阴蒂肥大,单一的尿生殖窦开口记3分;阴蒂肥大及尿道下裂记4分;接近正常男性,尿道开口接近前端记5分;正常男性外观记6分。(2)外生殖器男性化程度评分系统:阴囊完全融合记3分,分裂记0分;小阴茎:有记0分,无记3分;尿道开口位于远端记2分,中间记1分,近端记0分;左侧性腺位于阴唇或阴囊记1.5分,腹股沟记1分,腹腔记0.5分,未探及记0分;右侧性腺记分标准同左侧。

4.实验室检查及意义:(1)染色体核型及X和Y染色体特异性基因探针检测,如荧光原位杂交法(fluorescence in situ hybridization, FISH)检测Y染色体性别决定区(sex determining region Y, SRY)基因,确定染色体性别。(2)血清性激素水平是最基本的评估指标,包括LH、FSH、催乳素、孕酮、睾酮、雌二醇。LH、FSH升高,性激素水平低下甚至测不到,需考虑性腺发育不良可能,可见于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 α -羟化酶缺乏症等;若性激素正常或升高,则可能存在性激素不敏感,如CAIS。LH、FSH正常,则需结合患者具体临床表现综合判断,如PAIS、5 α -还原酶2缺乏症、CAH等。(3)肾上腺轴功能评估,ACTH(8:00和

16:00)、血清皮质醇(8:00和16:00)、睾酮、血孕酮、17-羟孕酮、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患儿血孕酮、17-羟孕酮、睾酮、雄烯二酮增高,伴或不伴血ACTH增高、皮质醇降低,则提示CAH可能。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,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。(4)血清抗缪勒管激素(Anti-Mullerian hormone, AMH)和抑制素B测定,AMH及抑制素B是提示睾丸支持细胞存在的标志物,评估AMH和抑制素B有助于判断睾丸存在及功能,其敏感性优于人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)激发试验,在“小青春期”性腺评估中也有重要意义。在双侧隐睾患者中,检测不到血清AMH和抑制素B提示睾丸组织缺失。此外AMH检测有助于性腺发育不良和雄激素合成障碍类疾病的鉴别。(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类疾病的鉴别诊断,如尿5 α 和5 β 类固醇的比值降低,对5 α -还原酶2缺乏症具有诊断意义。(6)激发试验,当基础性激素检测很难鉴别病因时,则需进行激发试验。如促性腺激素释放激素(gonadotrophin releasing hormone, GnRH)激发试验用来检查下丘脑-垂体-性腺轴功能,hCG激发试验检查睾丸间质细胞功能。①GnRH激发试验:正常LH的反应峰值出现在30 min,峰值>基础值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注射前后无明显变化称为无反应。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,对DSD病因鉴别有重要价值。②hCG激发试验,单次注射法,hCG 5 000 U/m²一次注射(儿童期和青春期),注射前及注射后72 h采血检测睾酮、双氢睾酮。多次注射法:根据不同年龄选择不同剂量的hCG(婴幼儿500 U/次,儿童期1 000 U/次,青春期前期1 500 U/次),每天或隔天肌肉注射,共3次,第1次注射前、第3次注射后次日早晨采血检测睾酮、双氢睾酮和雄烯二酮等。结果判断通常为血睾酮激发值应较基础值增加,婴儿期2~10倍,儿童期5~10倍,青春期2~3倍以上,提示睾丸间质细胞功能正常^[15]。睾酮和双氢睾酮的比值对于帮助诊断5 α -还原酶2缺乏

症非常重要。若hCG激发试验睾酮反应正常,双氢睾酮升高不理想,睾酮和双氢睾酮比值婴儿期>8,儿童期>10提示可能存在5 α -还原酶2缺乏症,但最终确诊仍需要5 α -还原酶基因检测^[16]。(7)尽管在人类性发育遗传基础研究上取得了相当大的进展,但DSD病例基因检测的阳性率并不高,大多数DSD的临床诊断仍需要结合临床表现、生化检查来综合判断^[17-19]。已知DSD相关常见基因变异主要有SRY基因(常导致46,XY完全性或部分性腺发育不良、46,XY原发性闭经等),核受体亚家族5组A成员1基因(常导致46,XX睾丸DSD、46,XX卵睾DSD、46,XY DSD伴肾上腺功能不全、46,XX原发性肾上腺功能衰竭、46,XY完全性或部分性腺发育不良、46,XY尿道下裂、小阴茎、46,XY无睾、46,XX原发性卵巢功能不全、46,XY无精症),SRY-盒包含蛋白9基因(常导致广泛性发育不良、Cooks综合征、Pierre Robin序列征),GATA结合蛋白4基因(常表现为46,XY部分性腺发育不良伴心脏杂音、46,XY外生殖器表型模糊、无精症、心脏杂音或心脏正常、46,XY小阴茎伴心脏杂音),威尔姆瘤基因1(可导致Denys-Drash综合征),地中海贫血伴智力低下综合征基因(常表现为Alpha型地中海贫血伴严重的精神运动迟缓,典型的面部特征,矮小、心脏、骨骼和泌尿生殖系统异常),丝裂原激活蛋白激酶激酶1基因(可导致46,XY完全性或部分性腺发育不良),类Y染色体编码睾丸特异性蛋白1基因(常表现为46,XY男性睾丸发育不全、生殖器表型模糊),5 α -还原酶2基因(可导致5 α -还原酶2缺乏症、外生殖器表型模糊、小阴茎),雄激素受体基因(常表现为正常女性、外生殖器表型模糊、小阴茎或正常男性),其他影响类固醇激素代谢的众多基因变异也是导致DSD的重要原因。另外,DSD相关的染色体微缺失及微重复也是遗传基因检测关注的重点,如9号染色体p24.3缺失(可导致46,XY性腺发育不全、46,XX 9p缺失女性卵巢发育及功能可正常),X染色体p21.2重复(可表现为46,XY完全性腺发育不良或46,XY部分性腺发育不良或不伴多发畸形),10号染色体q26.1缺失(可导致46,XY泌尿生殖发育异常)等。

5. 影像检查:作为DSD检查的一线选择,重点关注(1)腹股沟区或盆腔B超确定子宫及性腺的结构和位置;(2)泌尿系超声检测肾脏及肾上腺结构。超声对腹腔内隐睾检测的准确性有限,但对腹股沟区性腺及缪勒结构的识别较准确。此外,泌尿系造

影、生殖道造影以及排泄性膀胱造影不作为一线常规的影像检查,但有时为明确尿道、阴道的解剖结构、定位尿道和阴道在泌尿生殖窦的位置和入口以及是否存在反流,需要进行此项检查。

6. 外科腹腔镜探查:创伤性的外科直视手术或腹腔镜探查不作为DSD诊断的常规检查,仅适用于以下情况,(1)常规检查无法探及性腺,高度怀疑腹腔内存在发育异常的性腺,尤其是睾丸,或常规检查不能明确诊断,必须依赖开放手术或腹腔镜探查的其他情况;(2)DSD的鉴别诊断必须依赖于性腺组织学检测的情况;(3)对于无法通过核型和血清检测获得准确诊断,腹腔疑似睾丸组织、卵睾组织,需要对性腺做纵向取样活检的情况。

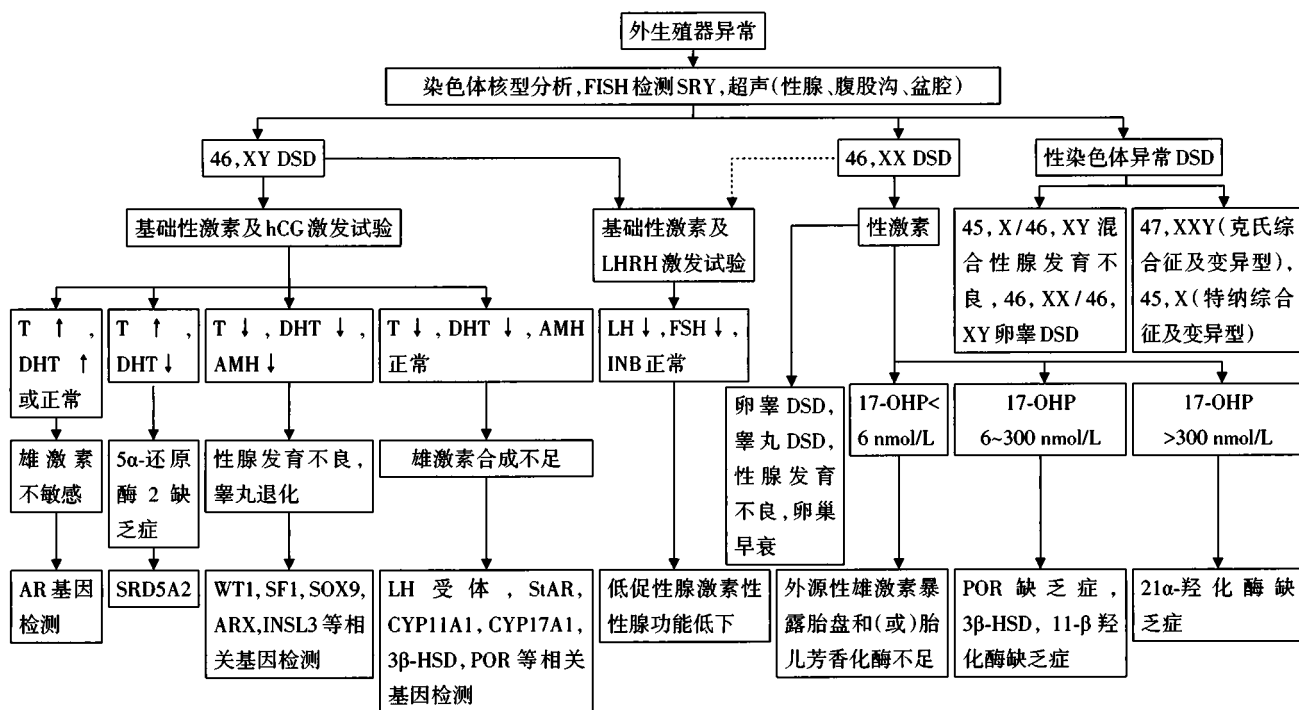
7. DSD诊断流程:见图1。

三、性别认定及性别再修正

新生儿期即出现的性别不确定性,对家庭而言是非常严重的精神心理负担,从生物心理社会医学模式的角度上考虑,DSD新生儿性别确定是一种医疗紧急情况,建议在条件具备的情况下,医疗团队能够尽快针对抚养性别给予确定建议。但是,性别确定是一个不依赖医疗或手术干预的社会和法律

程序,医疗专业人员在最初性别判别中,要尽可能地将解剖学和生理学的状态(例如激素的水平、激素的受体、解剖结构等)以及病因和预后阐释详细,以便父母及MDT团队其他人员能够共同作出最有利于当事人本身的性别认定。

46,XY DSD 阴茎严重短小患儿的性别确定非常困难,这些患儿可伴有尿道下裂、隐睾或睾丸发育不全。越来越多的研究证明,46,XY 小阴茎患儿成年后尽管仍对阴茎大小感到担忧,但性功能尚能满足。大多数儿科内分泌学者均认同46,XY 孤立小阴茎和融合阴囊的患儿应该在婴儿期接受短期的长效睾酮(25 mg 肌肉注射,1次/月,注射3次),可以使阴茎在短期内获得较好的增长,也有学者提出局部应用睾酮或双氢睾酮也可以收获较好的疗效^[20-22]。需要特别指出的是:DSD 患儿也可能存在于外阴正常或接近正常的婴儿中,比如完全雄激素不敏感综合征以及17 α -羟类固醇脱氢酶严重不足的46,XY 男性患者,在出生时可以拥有完全女性化的生殖器外观,这种情况会给早期诊断带来困难。在最初性别认定时要考虑的影响因素包括病因诊断、生殖器外观、生育能力、治疗和手术选择以及与



FISH为荧光原位杂交;SRY为Y染色体性别决定区基因;DSD为性发育异常;hCG为人绒毛膜促性腺激素;LHRH为黄体生成素释放激素;T为睾酮;↑为升高;DHT为双氢睾酮;↓为降低;AMH为抗缪勒管激素;FSH为卵泡刺激素;INB为抑制素B;17-OHP为17羟孕酮;AR为雄激素受体;SRD5A2为类固醇5 α -还原酶2;WT1为威尔姆瘤基因1;SF1为类固醇生成因子1;SOX9为性别决定区Y框蛋白9;ARX为无芒相关同源框;INSL3为胰岛素样因子3;StAR为类固醇生成急性调节蛋白基因;CYP11A1为细胞色素P450家族成员11A1;CYP17A1为类固醇17 α -羟化酶;3 β -HSD为3 β -羟类固醇脱氢酶;POR为细胞色素P450氧化还原酶基因

图1 DSD的诊断流程

文化、宗教背景相关的家庭观念和和生活环境习俗等,还需要关注大脑性别即心理性别的影响,不同情况区别对待。本共识对于 DSD 患儿初始性别认定的具体建议如下:46, XX CAH 建议选择女性。46, XY DSD 中 5α -还原酶 2 缺乏症及 17β -羟基类固醇脱氢酶缺乏症偏向选择男性,建议保留睾丸,这类患者有男性生育潜力,一般不需要外源性激素启动和维持第二性征,较 PAIS 或部分性腺发育不全更倾向于男性特征。Swyer 综合征、CAIS 偏向选择女性,这类患者尽管拥有 Y 染色体,但典型的女性社会性别认同和没有雄激素效应,选择女性对患者有利,文献报道仅有极少数选择男性。PAIS 选择男性的情况越来越普遍,PAIS 无论选择男性还是女性,较 CAH、CAIS 或 Swyer 综合征更容易出现性别不认同。单纯性小阴茎选择男性,建议在婴儿期接受短期睾酮或双氢睾酮治疗,可以使阴茎获得较好的增长。泄殖腔外翻报道有超过 60% 选择女性者出现了性别不认同,选择男性趋势增多。卵睾 DSD 可选择男性或女性,选择女性者较易出现性别不认同,选择男性趋势增多。混合性腺发育不良可选择男性、女性或中性,综合产前雄激素暴露、性腺解剖、性腺功能以及青春期后的性腺发育情况考虑。性染色体异常 DSD (Klinefelter 综合征及变体) 建议选择男性,但性别焦虑的发生率较高^[13,23]。

性发育及性别认同是基因与环境相互作用的结果,医疗团队不可能完全有把握地预测一名儿童最终会认同什么性别。团队成员应该意识到,从法律层面上讲,父母、监护人或者有自我判别能力的青少年在性别选择中居于绝对地位,当事人对最初性别认定的认同至关重要。MDT 团队及家长应该知晓患有某些 DSD 的儿童,比一般人群更有可能不认可出生时分配给他们的性别。在一些特殊情况下,DSD 儿童在进入青春期后会对性别表现出强烈的不认同,因此必要时需要综合内分泌、解剖、心理、行为、伦理等情况,在经过必要的心理评估后,尊重儿童自身选择进行必要的修正。

DSD 患儿最佳抚养性别选择尚没有明确统一可遵循的指南,本共识推荐 DSD 患者的性别认定应当遵循以下原则^[24-26]:(1)在病理生理及解剖结构上将生物功能及结构损害降到最低(如肿瘤风险、骨质疏松、肾上腺危象以及泌尿生殖道感染、梗阻等);(2)将心理和社会的不利影响最小化(如性别混乱、父母亲情淡薄、教育不公平以及社会歧视、孤立、心理压力等);(3)尽量保留生育功能(如保护生殖器官

解剖结构和功能、冻存生殖细胞、人工辅助生育等);(4)尽量保护性功能,维持一定的性生活满意度(如避免损伤性兴奋相关的神经血管,尽量采用可能的先进手术方式保留现有生殖器官功能);(5)如果有可能,在性器官选择手术上要留有余地,为后续抚养性别不能得到患者认同时保留修正的可能(如性腺切除、性器官组织切除时要慎重,最好能留有余地)。

四、DSD 的内分泌激素治疗

DSD 激素治疗的目的是维护男性或女性性器官发育,改善并维持其基本的生理功能。但是,激素干预在带来益处的同时,相关风险也不能完全避免,随着临床实践的进一步完善,尽量将激素不良影响控制在可控的最小范围。

1. DSD 雄性激素治疗:(1)小阴茎^[21-22],给予小阴茎婴儿肌肉注射外源性睾酮,可以模拟小青春期促性腺激素介导的雄激素分泌从而实现阴茎生长。大多数研究支持肌肉注射十一酸睾酮 25 mg,每月 1 次,持续 3 个月,可以促进小阴茎婴儿的外生殖器生长发育。对青春期前期直立排便困难或社会压力负担较大的小阴茎患儿,短期给予每月肌肉注射十一酸睾酮 25~50 mg,共 3 个月,也可起到促进阴茎增长的效果^[27]。但是,青春期前使用低剂量睾酮必须要谨慎,避免睾酮治疗潜在的诱导骨龄提前或青春期性发育提前的风险,对于青春前期的小阴茎患儿,应该避免在骨龄 8 岁后注射睾酮。(2)雄激素不敏感综合征,PAIS 男性,由于雄激素受体结合亲和力较低,通常需要给予超过同年龄生理水平的睾酮(最高可达 5 倍生理剂量)才能够对抗雄激素抵抗效应。超高剂量的睾酮转换导致的雌激素增高,可引起男性乳房女性化,必须引起重视,必要时需要加用芳香化酶抑制剂或手术切除乳房^[28]。(3) 5α -还原酶的缺乏症,大部分 5α -还原酶缺乏症的男性患者在青春发育期睾丸功能可以维持正常,不需要睾酮常规替代。对于由于 5α -还原酶的缺乏导致的男性化不足或 DSD 患儿,临床通过给予高剂量睾酮治疗,可以弥补 5α -还原酶的功能不足,增加雄激素效应,获得较为满意的临床效果。另外,也可以局部使用 2.5% 双氢睾酮凝胶,同样可以较好改善男性外生殖器的外观,促进阴茎生长。双氢睾酮比睾酮活性高近 50 倍,可以更好促进阴茎的快速增长。此外,由于双氢睾酮不能被芳香化,因此它不会促进骨成熟或促进男性乳房发育,避免了高剂量睾酮的不良反应。但是,双氢睾酮凝胶来源有限,在国际上使用尚不广泛,限制了临床应用^[29-30]。(4)低促性腺激

素性腺功能低下,针对低促性腺激素性腺功能低下患儿的青春期诱导,尚无统一的国际共识,各临床中心使用的治疗方案也不完全相同。通用方案均以间歇性注射重组FSH和LH或hCG为主要治疗手段。诱导起始剂量为hCG 500 U,每周2次,肌肉注射,然后每6个月增加500 U,直到成人剂量1 500 U,每周2次。达到成人剂量后,可以开始加用重组FSH 150 U,每周3次,皮下注射,4个月后增加到300 U,每周3次。治疗过程中需监测血清INH B水平和精液分析,直到精子数量达到10亿/L以上,可以改用雄激素替代治疗^[31]。(5)男性青春期发育诱导^[31],男性DSD患者青春期诱导的主要目的是促进男性第二性征发育,促进骨线性生长,改善身高,促进骨矿沉积、改善骨密度以及促进心理健康。男性DSD患者青春期诱导一般从12岁开始,而在身材矮小的青少年中延迟治疗可能会获得更多的身高,强调根据病因个性化治疗。通常使用低剂量睾酮,在2~3年的时间内逐渐增加到成人剂量。肌肉注射、口服或局部给药均可以选择,常用的有丙酸睾酮、十一酸睾酮,起始剂量为每月50 mg肌肉注射,每隔6~12个月增加50 mg,达到每月250 mg的剂量时就可以开始长期使用成人睾酮制剂,维持剂量为每2周200~250 mg或每3个月1 000 mg。也可以口服十一酸睾酮胶丸40 mg/d,每6个月后增加40 mg/d,最终达成成人剂量160~240 mg/d。睾酮凝胶和透皮制剂也可以使用,但目前缺乏儿童剂型,成人剂量为5 g 1%睾酮凝胶或5 mg睾酮贴剂。雄激素诱导青春期的不良反应主要包括红细胞增多和体重增加,对存在性别焦虑的患者,男性第二性征不可逆也要引起重视。

2.DSD女性激素治疗:(1)女性青春期发育诱导,主要目的是促进女性第二性征发育,促进骨线性生长改善身高,促进骨矿沉积、改善骨密度以及促进心理健康。对由于性激素合成不足、性腺发育不良或性腺切除术而缺乏内源性雌激素的DSD女孩,雌激素替代开始的时间、初始剂量,尚没有广泛的共识。大多研究认为青春期诱导可从11岁开始。雌激素治疗应从低剂量开始,应个体化,并根据观察到的临床(次要性特征)和骨成熟度缓慢增加。推荐使用天然雌激素口服或透皮吸收均可以,起始剂量17- β 雌二醇0.25 mg每日1次,口服,每隔6个月增加0.25 mg,直到成人剂量每日2 mg,或者采用经皮给药模式,初始剂量每24小时3.1~6.2 μ g,每隔6个月增加3.1~6.2 μ g,直到成人剂量100 μ g/24 h^[32],一

般需要2年时间达到成人剂量。有子宫存在的DSD患儿,当雌激素剂量增加到接近成人水平或出现第一次突破性出血时,必须加用孕激素替代治疗,建立正常的月经周期,使子宫内膜癌的风险尽量降低。方法为每月服用雌激素21 d,在第12天或2周末联用孕激素,联用8~10 d同时停药,以产生撤退性出血。最好选用天然或接近天然的孕激素,如甲地孕酮、地屈孕酮或微粒化黄体酮。醋酸甲羟孕酮5~10 mg每日,或者微粒化的孕酮100~200 μ g每日,或者地屈孕酮10~20 mg每日。治疗过程中注意监控雌激素治疗的相关不良反应,包括肝功能异常、血栓形成及高血压等。天然雌激素相对而言不良反应更少,透皮剂肝脏毒性更低,有条件的情况下推荐使用。(2)CAIS,由于雄激素受体对循环中的雄激素绝对不敏感,导致受影响的个体尽管睾丸分泌雄激素功能正常但却表现为女性性别特征。在高促性腺激素作用下雄激素不敏感综合征患者血清睾酮水平高于雄激素受体正常的男性,同时在芳香化酶作用下血清雌二醇水平远远高于青春期后的男性,虽然低于正常女性,但仍足以诱导女性第二性征和维持女性的体形特征。但由于缺乏雄激素作用以及雌二醇水平相对较低,骨质疏松症的风险较高,因此仍推荐给予补充适量的雌激素,使血清雌二醇水平维持在300~400 pmol/L的范围内较为合适^[31]。(3)Swyer综合征,患者睾丸决定基因或其蛋白作用过程中所涉及的基因异常,导致睾丸停止发育或形成条索状性腺,不分泌睾酮和AMH。临床表现为第二性征不发育,原发性闭经,促性腺激素水平升高,性激素水平低下,性腺为条索状纤维结缔组织。其外阴为女性,有输卵管、子宫和阴道。身材正常或高大,这可能是由于Y染色体的影响或性激素水平低导致的骨骺闭合延迟所致。由于Swyer综合征患者性腺易肿瘤化,虽多为良性肿瘤,但性腺母细胞瘤可发展为无性细胞瘤,恶性肿瘤风险极大,因此一经诊断,应尽早行性腺切除。由于大多数患者按女性抚养,心理和社会性别均为女性,所以多选择继续维持女性社会性别。条索状性腺切除后应给予雌激素替代治疗诱导青春期,之后加孕激素模拟人工周期,以促进其第二性征的发育及预防骨质疏松^[33]。治疗方法参见上述其他DSD女性雌激素治疗方案。(4)性染色体异常DSD,45,X/46,XY混合型性腺发育不全患者具有典型的类Turner综合征临床特征,如身材矮小、心脏及肾脏畸形,外生殖器可以表现为正常的女性外阴、外生殖器模糊或正常的男性阴茎等。主要治疗

为手术切除有肿瘤发生风险的性腺组织,生长激素促进患儿身高增长以及性激素替代治疗。表型为类 Turner 综合征女性患儿,生长激素开始应用的时机及持续应用时间的选择仍存在很多争议^[34]。推荐雌激素诱导青春期的起始年龄为 12 岁,2 年内缓慢增加剂量,使骨骺闭合前身高生长最大化^[31]。46,XX/46,XY,嵌合型,卵睾型 DSD 患者往往同时存在卵巢和睾丸组织(即卵睾),性别的分配主要取决于外生殖器的功能状态。(若按女性抚养,可参照其他女性 DSD 患者雌激素替代治疗。)

五、DSD 相关肿瘤风险

性腺肿瘤发生的风险是 DSD 随访治疗中必须重点关注的问题^[35],根据 DSD 的病因不同肿瘤发生风险也不完全相同。总体上,携带 Y 染色体物质,睾丸特异性蛋白 Y 编码基因(testes-specific protein Y-linked region, TSPY)阳性的 DSD 患者,罹患 II 型生殖细胞瘤的风险较高。既往对 46,XY DSD 患者均建议早期行性腺切除术预防,推荐应当根据分子诊断,预测性腺肿瘤的风险,何时行性腺切除术则需要多学科团队共同权衡利弊正确决策。关于儿童和青少年性腺切除术时机的前瞻性研究资料仍非常有限,缺乏被普遍接受的指南共识。本共识制定人员均为儿科内分泌遗传代谢专业人士,未邀请外科医师参加,故仅对 DSD 性腺恶性肿瘤风险做评述,关于性腺切除术时机、术式及适应证不在本共识中阐述。DSD 罹患生殖细胞瘤或生殖母细胞瘤的相关风险,(1)高风险:Fraser 综合征(40%~60%);Denys-Drash 综合征伴 Y 染色体上的性腺母细胞瘤位点(Gonadoblastoma Locus on Y Chromosome, GBY)阳性或 TSPY 基因阳性(风险 40%~60%);性腺发育不良(GBY 区阳性, TSPY 基因)腹腔内性腺(风险 15%~35%);PAIS(非阴囊性腺)(风险 50%)。(2)中等风险:特纳综合征伴 GBY 区阳性,包含 TSPY 基因(风险 12%);17 β -OH 脱氢酶缺乏症(风险 15%~28%);PAIS 阴囊性腺发育不全伴 GBY 区阳性(风险不确切);低风险:CAIS 阴囊性腺(风险 0.8%~2.0%);卵睾 DSD(风险 2.6%~3.0%);(3)极低风险:5 α -还原酶 2 缺乏症及睾丸间质细胞发育不全(风险未知)。

总之,DSD 的精准诊断,个体化治疗,需要多学科包括儿科内分泌科医生、小儿泌尿外科医生、精神心理及社会工作者等共同合作努力实现。DSD 患儿管理应当以为患儿提供稳定的性别认同,为家庭提供心理、医疗支持,维护患儿潜在的性功能和生育能力,通过合理的激素支持、替代、维护健康的

个体形象、体态以及心理行为特征为目标。外科手术干预需根据医疗条件、外科医生的临床经验和每个病例的复杂性,尽量做到个体化治疗。对 DSD 的诊治和预后的评估还需要更大样本的前瞻性研究,关于 DSD 患者成年期心理、性生活以及生育能力等方面的研究也有待广泛深入。

(郭盛 李嫔 罗小平 执笔)

参加本共识制定的专家(以成员单位及姓氏拼音为序):北京大学第一医院(熊晖、杨艳玲);北京协和医院(邱正庆);成都市妇女儿童中心医院(程昕然);重庆医科大学附属儿童医院(朱岷);复旦大学附属儿科医院(罗飞宏);福建医科大学附属福建省福州儿童医院(陈瑞敏);广西妇幼保健院(陈少科);广州市妇女儿童医疗中心(黄永兰);贵阳市妇幼保健院(刘毓);哈尔滨医科大学附属第一医院(崔岚巍);华中科技大学同济医学院附属同济医院(梁雁、罗小平);吉林大学第一医院(杜红伟);江西省儿童医院(杨玉);军事医学科学院附属医院第三〇七医院(何玺玉);空军军医大学西京医院(成胜权);南方医科大学附属深圳妇幼保健院(董国庆);南京医科大学第二附属医院(王安茹);青岛大学附属青岛妇女儿童医院(李堂);山东省立医院(李桂梅);山西省儿童医院(宋文惠);上海交通大学附属儿童医院(郭盛、李嫔);上海交通大学附属瑞金医院(董治亚、王伟);上海交通大学医学院附属新华医院(顾学范、叶军);首都儿科研究所(李辉);首都医科大学附属北京儿童医院(巩纯秀、吴迪);四川大学华西第二医院(杨凡);苏州大学附属儿童医院(陈临琪);天津市儿童医院(孟英韬);天津医科大学总医院(刘戈力);武汉市儿童医院(姚辉);云南省第一人民医院(李利);浙江大学医学院附属第一医院(梁黎、王春林);浙江大学医学院附属儿童医院(傅君芬);郑州大学第三附属医院(王伟);郑州大学附属儿童医院(卫海燕);中国福利会国际和平妇幼保健院(徐晨明);中国医科大学附属盛京医院(辛颖、赵云静);中南大学湘雅二医院(张星星);中日友好医院(张知新);中山大学附属第一医院(杜敏联、李燕虹、马华梅);中山大学孙逸仙纪念医院(梁立阳)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, et al. Consensus statement on management of intersex disorders[J]. J Pediatr Urol, 2006, 2(3): 148-162. DOI:10.1016/j.jpuro.2006.03.004.
- [2] Gomez-Lobo V. Multidisciplinary care for individuals with disorders of sex development[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2014, 26(5): 366-371. DOI:10.1097/GCO.000000000000101.
- [3] Aaronson IA, Aaronson AJ. How should we classify intersex disorders? [J]. J Pediatr Urol, 2010, 6(5): 443-446. DOI: 10.1016/j.jpuro.2010.04.008.
- [4] 陈家伦, 宁光, 潘长玉. 临床内分泌学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2011.
- [5] 巩纯秀, 秦森, 武翔靓. 儿科内分泌医生对性发育异常患儿的评估和管理[J]. 中国循证儿科杂志, 2014, 9(2): 140-149. DOI:10.3969/j.issn.1673-5501.2014.02.011.
- [6] 巩纯秀, 李乐乐. 性发育异常的诊疗规程——基于大量临床实践和 400 余例 46, XY 性发育异常基因研究[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(20): 1521-1525. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2017.20.001.
- [7] 罗小平, 应艳琴. 关注儿童性发育障碍疾病的诊治[J]. 中国

- 实用儿科杂志, 2013, 28(10): 721-724.
- [8] Hughes IA, Nihoul-Fékété C, Thomas B, et al. Consequences of the ESPE/LWPES guidelines for diagnosis and treatment of disorders of sex development[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2007, 21(3): 351-365. DOI: 10.1016/j.beem.2007.06.003.
- [9] Hughes IA. Disorders of sex development: a new definition and classification[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2008, 22(1): 119-134. DOI: 10.1016/j.beem.2007.11.001.
- [10] Brain CE, Creighton SM, Mushtaq I, et al. Holistic management of DSD[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2010, 24(2): 335-354. DOI: 10.1016/j.beem.2010.01.006.
- [11] Majumdar I, Mazur T. Management of infants born with disorders / differences of sex development[M]. *Pediatric Endocrinology*, Springer, 2018: 617-639.
- [12] Hutson JM, Warne GL, Sonia G. Disorders of sex development: an integrated approach to Management. [M]. Springer Ebooks, 2012.
- [13] Kim KS, Kim J. Disorders of sex development[J]. *Korean J Urol*, 2012, 53(1): 1-8. DOI: 10.4111/kju.2012.53.1.1. (PMID: 22323966)
- [14] Kaefer M, Rink RC. Treatment of the enlarged clitoris[J]. *Front Pediatr*, 2017, 5: 125. DOI: 10.3389/fped.2017.00125.
- [15] 中华医学会儿科学分会. 儿科内分泌与代谢性疾病诊疗规范[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 91-109.
- [16] Bertelloni S, Russo G, Baroncelli GI. 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.
- [17] Ahmed SF, Bashamboo A, Lucas-Herald A, et al. Understanding the genetic aetiology in patients with XY DSD[J]. *Br Med Bull*, 2013, 106: 67-89. DOI: 10.1093/bmb/ldt008.
- [18] Kremen J, Chan YM, Swartz JM. Recent findings on the genetics of disorders of sex development[J]. *Curr Opin Urol*, 2017, 27(1): 1-6. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000353.
- [19] Bashamboo A, McElreavey K. Human sex-determination and disorders of sex-development (DSD)[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2015, 45: 77-83. DOI: 10.1016/j.semdb.2015.10.030.
- [20] Kayes O, Shabbir M, Ralph D, et al. Therapeutic strategies for patients with micropenis or penile dysmorphic disorder[J]. *Nat Rev Urol*, 2012, 9(9): 499-501. DOI: 10.1038/nrurol.2012.150.
- [21] Wiygul J, Palmer LS. Micropenis[J]. *ScientificWorldJournal*, 2011, 11: 1462-1469. DOI: 10.1100/tsw.2011.135.
- [22] Cimador M, Catalano P, Ortolano R, et al. The inconspicuous penis in children[J]. *Nat Rev Urol*, 2015, 12(4): 205-215. DOI: 10.1038/nrurol.2015.49.
- [23] Bakula D M, Mullins A J, Sharkey C M, et al. Gender identity outcomes in children with disorders / differences of sex development: Predictive factors[J]. *Semin Perinatol*, 2017, 41(4): 214-217. DOI: 10.1053/j.semperi.2017.03.010.
- [24] 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.
- [25] Ahmed SF, Achermann JC, 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. DOI: 10.1111/cen.12857.
- [26] Grumbach MM. A window of opportunity: the diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(5): 3122-3127. DOI: 10.1210/jc.2004-2465.
- [27] Ishii T, Hayashi M, Suwanai A, et al. The effect of intramuscular testosterone enanthate treatment on stretched penile length in prepubertal boys with hypospadias[J]. *Urology*, 2010, 76(1): 97-100. DOI: 10.1016/j.urology.2009.12.065.
- [28] Wit JM, Hero M, Nunez SB. Aromatase inhibitors in pediatrics [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 8(3): 135-147. DOI: 10.1038/nrendo.2011.161.
- [29] Bertelloni S, Scaramuzza RT, Parrini D, et al. Early diagnosis of 5alpha-reductase deficiency in newborns[J]. *Sex Dev*, 2007, 1(3): 147-151. DOI: 10.1159/000102103.
- [30] Costa EM, Domenice S, Sircili MH, et al. DSD due to 5alpha-reductase 2 deficiency -from diagnosis to long term outcome[J]. *Semin Reprod Med*, 2012, 30(5): 427-431. DOI: 10.1055/s-0032-1324727.
- [31] 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.
- [32] Palmert MR, Dunkel L. Clinical practice. Delayed puberty[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(5): 443-453. DOI: 10.1056/NEJMc1109290.
- [33] Michala L, Goswami D, Creighton SM, et al. Swyer syndrome: presentation and outcomes[J]. *BJOG*, 2008, 115(6): 737-741. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2008.01703.x.
- [34] Bertelloni S, Baroncelli GI, Massart F, et al. Growth in boys with 45, X/46, XY mosaicism: effect of growth hormone treatment on statural growth[J]. *Sex Dev*, 2015, 9(4): 183-189. DOI: 10.1159/000441342.
- [35] 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.

(收稿日期: 2019-03-06)

(本文编辑: 刘瑾)

·作者须知·

关于提供伦理委员会批准文件及受试对象知情同意书的通知

根据中华医学杂志社的相关规定, 当论文的主体是以人为研究对象的试验时, 作者应该说明其遵循的程序是否符合负责人体试验的委员会(单位性的、地区性的或国家

性的)所制定的伦理学标准, 请提供该委员会的批准文件复印件, 并在正文中说明受试对象(或其监护人)是否知情同意。