

文章编号 1006-8147(2022)01-0108-04

综述

# 尿道下裂的病因与诊疗现状

刘楠 综述,蔡春泉 审校

(天津市儿童医院/天津大学儿童医院儿科研究所,天津市儿科研究所/天津市儿童出生缺陷防治重点实验室,天津 300134)

**摘要** 尿道下裂是儿童泌尿系外生殖器最常见的先天畸形之一,发病率逐年上升。当前研究认为尿道下裂是一个多因素疾病,与基因突变、内分泌、环境及染色体因素等均有密切关系。尿道下裂患儿的主要临床表现为尿道外口异位、阴茎异常弯曲及其背侧包皮堆积和尿道海绵体发育不全等轻度性别发育异常。严重者常合并隐睾、阴茎阴囊转位、鞘膜积液、重复尿道等其他泌尿生殖系统畸形。尿道下裂不仅会造成患儿排尿以及生殖功能受损,而且对患儿的心理健康发育造成影响,已成为严重的医学和社会问题,部分需要进行内分泌学评估和或染色体核型分析以排除性分化障碍的存在。因此,早期发现并正确选择尿道成形手术方式,对于纠正尿道畸形以及促进功能恢复具有重要价值。

**关键词** 尿道下裂;儿童;性别发育异常**中图分类号** R726.9**文献标志码** A

尿道下裂是仅次于隐睾的男性第二常见先天性疾病,且是最常见的阴茎先天性畸形<sup>[1]</sup>。据报道,美国尿道下裂的发病率为0.4%,而丹麦的发病率为0.5%~0.8%<sup>[2]</sup>。尿道下裂患儿主要临床表现为尿道外口异位、阴茎异常弯曲及其背侧包皮堆积和尿道海绵体发育不全等轻度性别发育异常。尿道板两侧隆起向腹侧卷曲并在中线处融合是尿道形成的关键,融合过程受阻是导致尿道下裂发生的重要原因<sup>[3]</sup>。尿道下裂的发生给患儿及其家属带来了心理和经济的双重负担,本文拟针对该疾病的发病原因及诊断与治疗方法的研究现状予以综述。

## 1 病因和发病机制

尿道下裂的发病原因目前尚不明确,当前研究认为其是一个多因素疾病,与基因突变、内分泌、环境及染色体等均有密切关系。

**1.1 内分泌因素** 尿道下裂的发生与多种内分泌途径相关,包括雄激素受体拮抗作用、芳香烃受体拮抗作用、抗雄激素作用、拟雌激素作用等,异常的内分泌系统通过降低抗雄激素活性、雄激素水平,或细胞内芳香烃受体、雌激素受体的结合力,改变体内多种内分泌激素水平,从而导致尿道下裂的发生<sup>[4]</sup>。睾酮缺乏或者睾酮因各种原因不能转化为双氢睾酮,以及雄激素受体与双氢睾酮结合障碍也与尿道下裂的发生有关<sup>[5-6]</sup>。

**1.2 环境因素** 动物模型(尤其是小鼠)揭示了产前激素暴露(雌激素、孕酮)与抗雄激素如氟他胺、非那雄胺、抗雄激素杀菌剂(长春花啞啉)和邻苯二甲酸盐之间的因果关系,以及与尿道下裂形成的关系<sup>[7]</sup>。其中,非那雄胺是5 $\alpha$ -还原酶特异性抑制剂,也是临床常用的抗雄激素类药物,可以通过阻断睾酮转化为双氢睾酮,从而导致尿道下裂的发生<sup>[8]</sup>。研究报道孕期母亲职业接触重金属、邻苯二甲酸盐、具有雌激素或抗雄激素特性的内分泌干扰物,父亲职业暴露于多氯有机化合物和双酚类化合物均导致胎儿尿道下裂风险的增加<sup>[9]</sup>。

**1.3 染色体异常** 与正常人群相比,尿道下裂患儿的染色体畸变率明显增高,包括常染色体变异和性染色体变异。从细胞遗传学角度分析,尿道下裂的发生与染色体畸变可能存在一定的相关性<sup>[10]</sup>。X、Y性染色体上携带有性别相关基因,包括性别决定基因及促进性别分化基因,其数目或结构的异常均可导致性腺发育不良<sup>[11]</sup>。常染色体的畸变也会导致性腺发育不全或外生殖器发育不良等。大约7%的尿道下裂患者伴有性腺异常,异常染色体核型包括:Klinefelter综合征(47,XXY);嵌合体(45,XO/46,XY);混合性性染色体异常,45,XO/46,XY q-,45,XO/46,X,ide(Yp),45,XO/47,XXY等<sup>[12]</sup>。

**1.4 基因突变** 尿道下裂与多种基因突变相关,包括雄激素受体基因、性别决定基因、5 $\alpha$ -还原酶基因等。研究发现,阴茎发育相关基因(如HOX、FGF、Shh)和睾丸决定基因(如WT1、SRY)、黄体生成素受体和雄激素受体基因、以及SF1、BMP4、BMP7、AR、HSD3B2、SRD5A2、ATF3、MAMLD1、MID1和BNC2等,

基金项目 国家自然科学基金(81771589);天津市重大疾病防治科技重大专项(18ZXDBSY00170);天津市卫生健康科技项目(ZC20063, KJ20166)

作者简介 刘楠(1981-),女,副主任医师,硕士,研究方向:遗传学;  
通信作者:蔡春泉,E-mail:tjln002@sina.com。

共20多个基因与尿道下裂的形成相关<sup>[10-13]</sup>。

最近对尿道下裂的全基因组关联研究表明,轻度尿道下裂患者多存在二酰甘油激酶  $\kappa$  (*DGKK*)基因或其附近的基因突变,而中重度尿道下裂患者中不存在上述突变。这为尿道下裂病因学的临床表现异质性提供了支持<sup>[14]</sup>。

从分子遗传学角度分析,男性尿道发育受一系列基因的协同调节,这些基因的变异会影响患儿的临床表型和病情发展。其中,*SRD5A2*基因突变是最常见的<sup>[15]</sup>。*SRD5A2*基因位于2p23,编码类固醇5 $\alpha$ -还原酶2型,催化睾酮转化为二氢睾酮(DHT),从而影响尿道和外生殖器的形成<sup>[16]</sup>。截至目前,人类基因突变数据库(Human Gene Mutation Database, HGMD)收录的*SRD5A2*基因突变已超过100个<sup>[17]</sup>,变异类型包括错义变异、无义变异、剪切变异等。除极少数突变使类固醇5 $\alpha$ -还原酶2型活性增加外<sup>[18]</sup>,多数突变均引起酶活性的减弱<sup>[19]</sup>。类固醇5 $\alpha$ -还原酶2的功能缺失突变会导致类固醇5 $\alpha$ -还原酶2缺乏症,这是导致尿道下裂发病的重要病因。研究报道,第4外显子是*SRD5A2*基因的热点突变区域,大约1/10的尿道下裂患儿存在不同程度的该基因结构异常<sup>[20]</sup>。

不同基因位点的单核苷酸多态性也是尿道下裂的发病机制之一<sup>[21-22]</sup>。研究发现,*HAAO*基因(rs3816183)和*IRX6*基因(rs6499755)多态性可增加尿道下裂的易感性,*HAAO*基因的单核苷酸多态性与各型尿道下裂易感性显著相关,而*IRX6*基因的单核苷酸多态性rs6499755则与轻、中度尿道下裂易感性相关<sup>[23-24]</sup>,而这两个位点在中国汉族人群中的分析极少。

## 2 临床诊断与治疗方案

2.1 临床表现 尿道下裂可有以下表现:(1)尿道口异位位于阴茎的腹侧,靠近正常部位,并且可能通向阴囊或会阴。约70%的患者尿道通道位于阴茎干的远侧,与其他泌尿生殖系统畸形无关。其余30%位于近端的,通常更为复杂<sup>[25]</sup>。(2)阴茎向腹侧弯曲,不能正常排尿和性生活。导致阴茎下弯的原因有阴茎腹侧发育不全及组织轴向短缩。(3)因未能在中线融合,阴茎头腹侧的包皮帽状堆积于背侧,呈V形缺损,包皮系带缺如。(4)排尿时尿液喷射。

严重尿道下裂常合并隐睾、阴茎阴囊转位、鞘膜积液、重复尿道等其他泌尿生殖系统畸形,部分需要进行内分泌学评估和(或)染色体核型分析以排除性分化障碍<sup>[25]</sup>。(1)隐睾和腹股沟斜疝:尿道开口越靠近阴囊,尿道下裂合并隐睾和腹股沟斜疝的发

生率越高。(2)尿路畸形:后型尿道下裂患儿该合并症的发生率较高,若合并有其他系统畸形,则其发生率升高,合并多个系统畸形时,尿路畸形发生率最高。(3)前列腺囊:在胚胎发育过程中,由于苗勒管抑制不全或尿生殖窦男性化不全所导致的一种疾病,在后型尿道下裂患儿中,前列腺囊的发生率较高。前列腺囊可导致多种并发症,如尿路梗阻、囊内结石形成以及感染等。(4)两性畸形:如果尿道下裂症状较重,且含有以下合并症,如睾丸下降不全、小阴茎、阴茎阴囊转位以及阴囊分裂等,则应注意患儿是否合并有两性畸形,此时应行染色体检查以及相关内分泌功能的检查。(5)其他:肛门闭锁、脊髓膨出等较少见。

### 2.2 临床诊断与鉴别诊断

2.2.1 临床诊断 尿道下裂是男性新生儿最常见的泌尿生殖异常,但在出生前往往漏诊。应用三维超声产前检查可以对生殖器及其解剖关系进行最佳评估<sup>[26]</sup>。产前MRI诊断胎儿尿道下裂具有较高的临床应用价值,能提高尿道下裂诊断的准确率,并能对畸形的分型及严重程度进行初步评估,为患儿的早干预、早治疗提供可靠依据<sup>[27]</sup>。使用实时超声和彩色多普勒(动态超声成像)观察主动排尿有助于确定尿道的确切位置,对于后尿道下裂和至少有一个其他器官系统异常的患者,应考虑通过肾脏超声检查筛查尿路异常<sup>[28]</sup>。隐睾症或生殖器不易辨别的患者应进行核型分析。还应考虑的其他检查包括血清电解质、17-羟孕酮、睾丸激素、黄体生成激素、卵泡刺激素和性激素结合球蛋白、腹部超声检查、人绒毛膜促性腺激素刺激试验以及雄激素受体基因和5 $\alpha$ 还原酶基因。内分泌检查的顺序应根据病史、体格检查和异常实验室检查结果来确定。对于伴有微小阴茎的患者,应进行垂体评估,然后进行睾丸激素治疗<sup>[9]</sup>。结合细胞遗传学、FISH和SNP-array-CGH技术,有助于准确诊断核型预测预后,制定有效的治疗方案<sup>[11]</sup>。

2.2.2 鉴别诊断 (1)女性假两性畸形:由于先天性缺乏某些酶,导致肾上腺皮质合成激素障碍以及代谢途径异常,从而使雄激素性质的中间代谢产物增加,这就使得女性胎儿的外生殖器向男性方向转化,在女性婴儿出生后这一转化过程继续发展,患儿阴蒂肥大,如同男性婴儿的阴茎,尿道外口位于肥大的阴蒂根部,阴道狭小,酷似会阴型尿道下裂。女性假两性畸形主要从以下几个方面与尿道下裂相鉴别:①认真检查外阴:假两性畸形的患儿除含有尿道口外,还有阴道开口;并且女性患儿肥大的阴蒂



内没有睾丸。②尿17-酮类固醇检查:假两性畸形的患儿尿17-酮类固醇升高。③性染色质检查:经特殊染色后检查口腔黏膜上皮或阴道黏膜上皮细胞性染色质的阳性率,假两性畸形患儿为女性,其阳性率应高于10%。④性染色体检查:假两性畸形的患儿应为XX,必要时可做肾上腺影像学检查,以排除肾上腺皮质肿瘤的诊断。(2)真两性畸形:真两性畸形的患儿其生殖腺同时含有睾丸和卵巢,或为卵巢,因此外生殖器既可表现为两种性别同时存在的外观,也可表现为典型的尿道下裂外观。真两性畸形患儿的性染色质既可以是阳性,也可以为阴性;其性染色体核型分析结果中,大约2/3为XX,剩余为XY。若真两性畸形患儿的性染色质为阳性,性染色体为XX,则可以排除尿道下裂的诊断;如果不能确定性别,则以性腺活体组织检查结果作为真两性畸形的确诊依据。有文献报道,真两性畸形最常见的性腺是卵睾丸,而睾丸通常位于右侧,卵巢位于左侧<sup>[29]</sup>。(3)肾上腺性征异常症:肾上腺性征异常症又称肾上腺生殖综合征,是由于肾上腺的某种先天性或后天性疾病所引起的以外生殖器及性征异常为主要特征的一种疾病。肾上腺性征异常症主要临床表现为性别转化。但肾上腺性征异常症患儿的性别转化,仅表现为生殖器外形的变化,患儿的真实性别并没有改变,这是因为决定患儿性别的性腺和性染色体没有改变。肾上腺性征异常症诊断要点包括:①显微镜检查细胞核:在肾上腺性征异常症女性患儿的染色质结果为阳性,染色体核型为XX型;而男性患儿的染色质结果则为阴性,染色体核型为XY型。②生化试验:肾上腺性征异常症患儿尿中固醇含量增多。③检查女性肾上腺性征异常症患儿的尿生殖窦,可以见到阴道;若用尿道镜检查女性患儿的阴道,可以见到宫颈。

### 3 治疗方案

3.1 手术时间的选择 尿道下裂修补术的目标是尽量达到外观和功能的正常,目前建议在6~18个月行手术。尿道下裂可以在任何年龄矫正,其并发症风险、功能和美容效果均相当。然而,其最佳修复年龄仍是确凿的<sup>[25]</sup>。

3.2 手术方法的选择 尿道成形手术是现阶段临床治疗小儿尿道下裂的唯一方式,对于纠正尿道畸形以及促进功能恢复具有重要价值。手术目的是矫正阴茎下弯,使尿道口尽量恢复到正常或接近正常阴茎头的位置,并且小儿能够站立排尿,成人后拥有正常的性生活和生殖功能。(1)一期手术:矫正阴茎畸形与尿道成形术一次完成,多用于阴茎型尿道

下裂。尿道大部分选用包皮成形。包皮优点是皮肤菲薄、有弹性、无毛、距离近、血运好,因此形成的尿道不致坏死,成功率高。也有选用膀胱黏膜皮条形成尿道者,优点是合乎尿道生理,缺点是一旦失败,整个形成的尿道坏死无法弥补。不论用什么组织形成尿道,一期手术的共同优点是一次手术完成,痛苦少,治疗周期短。一期手术虽然有这些优点,但在实际应用过程中仍受到一定程度的限制,如有限的重建尿道的材料或者阴茎海绵体伸直不够理想等<sup>[30-31]</sup>。(2)分期手术:分期手术是阴茎畸形矫正与尿道成形术分期进行。手术方法很多,不少是由Thietsch、Denis Browne及Cecil 3种手术方法演变而来的,这3种方法仍为尿道成形术的基本方法。研究发现,尿道下裂分期手术优于一期手术,主要包括住院时间、手术时间、功能、外观及并发症等方面<sup>[32-33]</sup>。

3.3 术后随访及预后 目前尿道下裂手术并发症仍较多,失败率仍较高,细致的手术技巧、彻底止血、预防感染等均可提高手术成功率,但相关的并发症在尿道修复术数年后仍有可能发生,因此尿道下裂术后的患儿需要长期随访。

手术矫正通常可以很好地治疗远端和中轴尿道下裂的男孩,具有良好的美容和功能修复,并可获得令人满意的生殖器、性能力和生育能力。但无论采用何种技术修复尿道下裂,近端尿道下裂的手术治疗仍然具有挑战性,其术后并发症尿道皮肤瘘管在修复很长一段时间后仍很常见<sup>[34]</sup>。近端尿道下裂患者由于治疗过程相对繁杂,患儿排尿方式不同于其他人,所以需要额外的社会心理支持,避免造成心理问题。

综上所述,尿道下裂是常见的儿童先天性泌尿系统发育异常性疾病,原因复杂,临床表现多样且常伴有合并症,早期诊断可以帮助患儿查找病因,选择最佳手术时机及方案,为日后的预后随访及遗传咨询提供客观依据。

#### 参考文献:

- [1] KEAYS M A, DAVE S. Current hypospadias management: diagnosis, surgical management, and long-term patient-centred outcomes [J]. Can Urol Assoc J, 2017, 11: S48-S53.
- [2] ARENDT L H, ERNST A, LINDHARD M S, et al. Accuracy of the hypospadias diagnoses and surgical treatment registrations in the Danish National Patient Register [J]. Clin Epidemiol, 2017, 9: 483-489.
- [3] CUNHA G R, SINCLAIR A, RISBRIDGER G, et al. Current understanding of hypospadias: relevance of animal models [J]. Nat Rev Urol, 2015, 12(5): 271-280.
- [4] 吕拥芬, 李斌, 朱志颖, 等. 122例尿道下裂男性患儿临床表现型与

- 染色体核型关系分析[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2013, 33(2): 181-183.
- [5] ALBERS N, ULRICH S, GLÜER S, et al. Etiologic classification of severe hypospadias: implications for prognosis and management[J]. *J Pediatr*, 1997, 131(3): 386-392.
- [6] THAI H T, KALBASI M, LAGERSTEDT K, et al. The valine allele of the V89L polymorphism in the 5- $\alpha$ -reductase gene confers a reduced risk for hypospadias[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(12): 6695-6698.
- [7] RÜBBEN I, STEIN R. Hypospadias: insights and challenges[J]. *Urologe A*, 2017, 56(10): 1256-1265.
- [8] ROQUE L V, DIAS IS, CRUZ N, et al. Design of finasteride-loaded nanoparticles for potential treatment of alopecia[J]. *Skin Pharmacol Physiol*, 2017, 30(4): 197-204.
- [9] NASSAR N, ABEYWARDANA P, BARKER A, et al. Parental occupational exposure to potential endocrine disrupting chemicals and risk of hypospadias in infants[J]. *Occup Environ Med*, 2010, 67(9): 585-589.
- [10] JOODI M, AMERIZADEH F, HASSANIAN S M, et al. The genetic factors contributing to hypospadias and their clinical utility in its diagnosis[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 5519-5523.
- [11] SI Y M, DONG Y, WANG W, et al. Hypospadias in a male infant with an unusual mosaic 45, X/46, X, psu idic (Y)(p11.32)/46, XY and haploinsufficiency of SHOX: a case report[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(1): 201-207.
- [12] MORENO-GARCIA M, MIRANDA E B. Chromosomal anomalies in cryptorchidism and hypospadias [J]. *J Urol*, 2002, 168(5): 2170-2172.
- [13] VAN DER ZANDEN L F, VAN ROOIJ I A, FEITZ W F, et al. A etiology of hypospadias: a systematic review of genes and environment[J]. *Hum Reprod Update*, 2012, 18(3): 260-283.
- [14] RICHARD M A, SOK P, CANON S, et al. The role of genetic variation in DGKK on moderate and severe hypospadias[J]. *Birth Defects Res*, 2019, 111(13): 932-937.
- [15] ZHANG W, SHI J, ZHANG C, et al. Identification of gene variants in 130 Han Chinese patients with hypospadias by targeted next-generation sequencing[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7(8): e827.
- [16] RAHIMI M, GHANBARI M, FAZELI Z, et al. Association of SRD5A2 gene mutations with risk of hypospadias in the Iranian population[J]. *J Endocrinol Invest*, 2017, 40(4): 391-396.
- [17] NAGARAJA M R, GUBBALA S P, DELPHINE SILVIA C, et al. Molecular diagnostics of disorders of sexual development: an Indian survey and systems biology perspective[J]. *Syst Biol Reprod Med*, 2019, 65(2): 105-120.
- [18] VILCHIS F, VALDEZ E, RAMOS L, et al. Novel compound heterozygous mutations in the SRD5A2 gene from 46, XY infants with ambiguous external genitalia[J]. *J Hum Genet*, 2008, 53(5): 401-406.
- [19] SAHAKITRUNG RUANG T, WACHARASINDHU S, YEETONG P, et al. Identification of mutations in the SRD5A2 gene in Thai patients with male pseudohermaphroditism[J]. *Fertil Steril*, 2008, 90(5): 1511-1515.
- [20] 徐家杰, 李森恺, 李强, 等. 尿道下裂患者 SRD5A2 基因变异的研究[J]. *中华整形外科杂志*, 2006, 22(2): 139-141.
- [21] VAN DER ZANDEN L F, VAN ROOIJ I A, FEITZ W F, et al. Common variants in DGKK are strongly associated with risk of hypospadias[J]. *Nat Genet*, 2011, 43(1): 48-50.
- [22] MAO Y, ZHANG K, MA L, et al. Interaction between CYP11A1/CYP17A1 polymorphisms and parental risk factors in the risk of hypospadias in a Chinese population[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 4123.
- [23] GELLER F, FEENSTRA B, CARSTENSEN L, et al. Genome-wide association analyses identify variants in developmental genes associated with hypospadias[J]. *Nat Genet*, 2014, 46(9): 957-963.
- [24] KOJIMA Y, KOGUCHI T, MIZUNO K, et al. Single nucleotide polymorphisms of HAAO and IRX6 genes as risk factors for hypospadias[J]. *J Urol*, 2019, 201(2): 386-392.
- [25] VAN DER HORST H J, DE WALL L L. Hypospadias, all there is to know[J]. *Eur J Pediatr*, 2017, 176(4): 435-441.
- [26] RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ V, LÓPEZ RAMÓN Y CAJAL C, MARÍN ORTIZ E, et al. Accurate diagnosis of severe hypospadias using 2D and 3D ultrasounds[J]. *Case Rep Obstet Gynecol*, 2016, 2016: 2450341.
- [27] 李奎, 颜国辉, 郑伟增, 等. 胎儿尿道下裂产前 MRI 检查的诊断价值分析[J]. *中华妇产科杂志*, 2019, 54(8): 548-551.
- [28] GONCALVES L F, HILL H, BAILEY S. Prenatal and postnatal imaging techniques in the evaluation of disorders of sex development[J]. *Semin Pediatr Surg*, 2019, 28(5): 150839.
- [29] GANIE Y, ALDOUS C, BALAKRISHNA Y, et al. The Spectrum of ovotesticular disorders of sex development in south Africa: a single-centre experience[J]. *Horm Res Paediatr*, 2017, 87(5): 307-314.
- [30] GREENFIELD S P. Two-stage repair for proximal hypospadias: a reappraisal [J]. *Curr Urol Rep*, 2003, 4(2): 151-155.
- [31] GERSHBAUM M D, STOCK J A, HANNA M K. A case for 2-stage repair of perineoscrotal hypospadias with severe chordee[J]. *J Urol*, 2002, 168(4 Pt 2): 1727-1728.
- [32] SAMUEL M, CAPPS S, WORTHY A. Distal hypospadias: which repair?[J]. *BJU Int*, 2002, 90(1): 88-91.
- [33] SHANDILYA G, KUREEL S N, GUPTA A, et al. Bracka urethroplasty with buccal mucosa graft: ergonomic management of penile skin dartos in the first stage to facilitate second-stage neourethral coverage[J]. *J Indian Assoc Pediatr Surg*, 2021, 26(1): 11-15.
- [34] PIPPI SALLE J L, SAYED S, SALLE A, et al. Proximal hypospadias: a persistent challenge. Single institution outcome analysis of three surgical techniques over a 10-year period[J]. *J Pediatr Urol*, 2016, 12(1): 28.e1-e7.

(2021-03-03 收稿)