

雄激素不敏感综合征的研究现状

杨瑞娟, 周裕林, 李健, 郭奇伟 厦门大学医学院, 福建 厦门 361000; 厦门市妇幼保健院, 福建 厦门 361003

关键词: 雄激素不敏感综合征; 雄激素受体; AR 基因; SRD5A2 基因

中国图书分类号: R725.8 文献标识码: A 文章编号: 1001-4411(2017)05-1083-04; doi: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2017.05.73

雄激素不敏感综合征 (AIS) 是临床上较为常见的男性假两性畸形, 属于性发育障碍疾病 (DSD) 的一种。患者的染色体核型为 46, XY, 目前认为是一种伴 X 连锁隐性遗传性疾病, 患者可表现为一系列雄激素抵抗性临床症状, 从无生育能力但外貌正常的女性到完全正常表型有原发性不育或者无精少精症的男性不等, 给患者的身心健康带来严重的影响。本文就 AIS 的病因、临床特征、诊断和治疗等方面进行阐述, 旨在提高临床医师对本疾病的认识, 对提高患者的诊疗有所帮助。

1 病因

研究^[1]表明, 与 AIS 有关的基因是位于 Xq11-12 上的雄激素受体 (AR) 基因, 此受体基因的异常可导致 AIS。AR 基因含有 8 个外显子 (NCBI Reference Sequence: NG_009014.2), 此基因编码长 110KDa, 含 919 个氨基酸, 具有 4 个结构域的雄激素受体蛋白^[2]。此受体属于核受体家族的一员, 是一种配体依赖性的核受体。4 个结构域分别是: 外显子 1 编码的 N-末端转录激活区 (NTD)、外显子 2 和 3 编码的 DNA 结合区 (DBD)、铰链区 (结合了 NTD 和 DBD 以及由 628-669 氨基酸构成)、外显子 4-8 编码的配体结合区 (LBD)^[3]。目前发现与 AIS 有关的 AR 基因突变遍及此基因的 8 个外显子以及部分内含子, 根据 2012 年 Human Mutation Datedase 中所列出的与 AIS 有关突变类型可以看出, 位于外显子 4-8 的突变是引起完全型雄激素不敏感综合征 (CAIS) 和部分型不敏感综合征 (PAIS) 的主要突变部位, 而位于外显子 1 的突变是引起温和型雄激素不敏感综合征 (MAIS) 的主要突变部位。见表 1。

SRD5A2 基因缺陷所致的 5 α -还原酶 2 缺乏 (OMIM#264600) 是引起 46, XY, DSD 的第 2 个常见单基因缺陷病因, 可生产与 AIS 相似的表现和内分泌特征^[4]。2014 年 Akcay 等^[5]研究证实, 部分不存在 AR 基因突变而被临床拟诊断为 AIS 的患者确实存在 SRD5A2 基因的突变。此外, 他们的研究还发

现, 有 66% 的 AIS 患者既不存在 AR 基因突变也不存在 SRD5A2 基因突变, 可能是由于调控 AR 基因表达的转录因子改变而引起雄激素作用的缺陷。

表 1 与 AIS 有关的 AR 基因突变类型及其在各个结构域所占突变类型的数量

基因	突变类型	NTD ^a	DBD ^b	铰链区 ^c	LBD ^d	剪切位点	内含子
CAIS	单碱基突变	8	28		121	15	1
	终止突变	35	4	1	18		
	完全基因缺失突变	4 ^e					
	部分基因缺失突变	9	8		4		
	缺失 1-4 个碱基	20	4		10		
	插入突变	11	2		3	1	
	重复突变	2	3		1		
PAIS	单碱基突变	9	20	3	93	2	1
	多碱基突变		1		1		
	终止突变	2					
	缺失 1-4 个碱基	2			2		3
MAIS	单碱基突变	22	4		15 ^f		
	部分基因缺失突变				1		
	缺失 1-4 个碱基				1		

注: a. 氨基酸 1-534; b. 氨基酸 559-624; c. 氨基酸在 DBD 和 LBD 之间的 625-663; d. 氨基酸 664-919; e. 适用于所有结构域; f. 表型模糊。

2 临床特征

2.1 CAIS CAIS 患者典型的临床表现是青春期的原发性闭经或者婴幼儿期的腹股沟肿块。患有此疾病的青春女性乳房发育正常, 乳头、乳晕发育差, 并无月经来潮^[6]。腋毛稀少或者缺如, 阴毛呈女性型分布但较稀少。患者的性腺通常是隐睾, 位于腹股沟管、骨盆或阴唇。患者无生精功能的睾丸组织能正常分泌抗苗勒氏管激素 (AMH), 此激素可使苗勒氏管退化, 所以患者女性内生殖系统如子宫、宫颈、卵巢一般是缺如的, 但一般有一盲端阴道, 长短不一, 从只有一小隙到正常不等。

CAIS 患者青春期身高增长快, 身高常高于同龄

基金项目: 福建省自然科学基金杰青项目 (2015D012)

通讯作者: 郭奇伟, E-mail: guoqiwei@gmail.com

女性身高的平均值,但低于同龄男性身高的平均值^[7]。有研究表明^[8],推迟做去势手术的患者身高更高。但目前没有研究证据表明 AIS 女孩的青春期启动迟于无此征的女孩^[9]。AIS 患者的身高相对较高主要是位于 Y 染色体长臂上的生长调节区域起作用的结果^[10]。AIS 的婴儿出生时平均身长与正常男婴相同,表明 Y 染色体上基因的因素对患者身高造成影响,而不是产前暴露于高雄激素所致^[11]。

CAIS 的女性具有激素抵抗状态的内分泌特征,血清睾酮(T)浓度位于或高于正常男性的正常值范围,黄体生成素(LH)常有不同程度的异常升高^[12],卵泡刺激和抑制素常在正常范围内。体内过量的雄激素在外周芳香化酶的作用下转变为雌激素和 LH 直接刺激睾丸组织分泌雌激素,导致血清中的雌激素水平高于正常男性,但低于无此征的正常女性^[13]。虽然 AIS 患者体内有较高水平的雄激素,但对 AIS 患者体内下丘脑-垂体轴进行负反馈调节的不是体内的雄激素,而是体内雌激素的局部负反馈作用。

2.2 PAIS PAIS 患者的临床表现具有多样性,其表现主要取决于外生殖器对雄激素反应的敏感程度。此类患者外生殖器多表现为男性或者呈男性倾向的假两性畸形。典型的临床表现包括:小阴茎、严重尿道下裂(会阴阴囊型)以及可能含有性腺的双歧阴囊。患者常有隐睾,少数患者睾丸下降,此睾丸无生精功能,但睾丸支持细胞是正常的,与 CAIS 一样无苗勒氏管结构,可有中肾管衍生器官存在,但常发育不良。青春期男性第二性征发育不良,如阴毛稀少、睾丸较小、生殖细胞停止发育等,部分有男性乳房女性化。除了阴蒂增大的程度不同,外生殖器的外观与 CAIS 较为一致的临床表现也偶有报道。这是一种严重 PAIS,在性别归类时一般归为女性^[6]。同 CAIS,患者血清中的睾酮和 LH 也有不同程度异常升高。

2.3 MAIS MAIS 近几年来被频繁报道,此类患者并无外生殖器的异常^[14],常因不育而来院就诊^[15]。患者有雄激素不敏感的表现,如睾酮水平正常和 LH 水平增高,但精子数量减少^[16]。在经过高剂量的雄激素治疗后如果精子数量有所恢复,患者的生育功能是有可能恢复的^[17]。在小鼠雄激素受体敲除条件下的实验研究表明^[18],正常功能的雄激素受体表达是支持细胞和间质细胞正常产生精子所必不可少的。所以 MAIS 患者一般是无精子或精子数量较少。

3 诊断和鉴别诊断

3.1 诊断 AIS 临床表现复杂,只根据临床表现来诊断是很困难的,应结合多方面综合分析。对此疾病的诊断包括临床诊断和病因学诊断。

临床诊断:(1)结合病史和上述临床表现、体格检查和血性激素的内分泌特征。(2)辅助检查,

①盆腹部 B 型超声检查,常表现为盆腔的正常位置无子宫和卵巢组织存在,阴囊内无正常的睾丸组织,但很难发现异常位置的性腺组织;②盆腹部的 CT、MR 检查可更清晰的体现出组织的解剖位置,而更易发现异常位置的性腺组织,对术前评估提供帮助^[19]。(3)手术切除性腺组织的病理特点,大体标本可有 3 种:①多个棕黄或白色结节;②融合在睾丸中线上的一一个白色螺纹样的坚硬平滑肌体;③其旁边有大小不等的附属囊肿。镜下睾丸组织实质的改变为睾丸组织中的曲细精管萎缩和僵硬,生殖细胞的发育常不成熟,组织内无精原细胞,而睾丸间质及间质成纤维细胞异常增生^[20]。AIS 的继发性睾丸肿瘤有支持细胞瘤、精原细胞瘤、支持间质细胞瘤、间质细胞瘤、性腺母细胞瘤和发育不良的睾丸组织伴错构瘤样结构,其中支持细胞瘤发病率最高^[21]。

病因学诊断:染色体核型分析,AR 基因检测,SRD5A2 基因检测,甚至做雄激素和 AR 结合的实验等均有助于病因学的诊断。

3.2 鉴别诊断 ①MRKH 综合征或苗勒氏管发育不全,其染色体核型为 46,XX,是一种更为常见的引起原发性闭经的原因,发病率约为 1/5 000^[22]。这类患者乳房发育正常、阴道发育异常,但通常腋毛和阴毛能够正常发育^[23]。因 AIS 的染色体核型是 46,XY,所以染色核型分析是鉴别诊断的关键。②Swyer 综合征和 46,XY 单纯性腺发育不全,此类患者通常缺乏乳房发育,身材矮小。一般有发育不良的女性内生殖器存在,故超声检查和 MR 将有助于进行鉴别诊断。③PAIS 要与局部性腺发育不全,17 β -羟类固醇脱氢酶缺乏症,5 α -还原酶缺乏症,混合性腺发育不全关联镶嵌特纳综合征(45,XO/46,XY)相鉴别^[13]。根据染色体核型分析和酶活性检测等可以对此类疾病进行鉴别诊断。④MAIS 要与其他原因引起的少精、无精症相鉴别,血清 LH 和睾酮刺激实验可用来筛选 MAIS 引起的不育。

4 治疗

对于 DSD 的病人来说,Y 染色体的存在使其异常性腺易发生生殖腺肿瘤。Abaco 等^[24]研究发现,由 AIS 和 5 α -脱氢酶缺乏导致的 DSD 其性腺发展为生殖细胞肿瘤的风险最低(<5%),而由 46,XY 单纯性腺发育不全导致的 DSD 其性腺发展为生殖细胞肿瘤的风险最高(15%~60%)。所以对患者进行明确诊断并给予相应的处理措施极其重要。对患者明确诊断以后要给予相应的处理措施,目前治疗方法有:①性腺切除术:以前提倡对 DSD 患者应尽早进行性腺切除,以防止生殖腺肿瘤的发生,但现有研究^[25]表明,根据患者的临床诊断结果和在严密监测下能适当延长患者进行性腺切除的时间,如 AIS 的患

者可以延长到青春期以后,让其第二性征充足发育。

②激素替代:激素替代可以诱导去势后患者的青春期发育、维持第二性征和保持骨质健康、防止骨质疏松的发生等。对于女性病人通常使用雌激素,如果有子宫的存在可以与孕激素结合,男性病人通常使用雄激素。目前对于AIS患者如何使用激素替代治疗没有统一规定,使用何种激素以及使用激素的剂量多数是由临床医生根据自己的临床经验而定^[26]。Birnbaum等^[27]提出,对于AIS患者可以使用雄激素,这是由他们的生殖腺分泌的主要类固醇激素,但这种方法仍有待探讨。③身心健康维护和社会支持:为患者和患者家属提供专业的心理支持和咨询,建立治疗组、患者间团队合作或者建立与家长的沟通,代替传统的个体心理支持模式,并鼓励多个学科团队合作。这将更有利于患者的身心健康发展。

综上所述,AIS是目前研究相对较多的一种疾病,对于AIS患者,CAIS和MAIS患者的管理相对较为容易。CAIS患者预期会有完整的女性外部解剖,MAIS患者预期会有男性外部解剖,他们可以拥有正常的性生活,此类患者的自我认同感一般较高。对于这类患者可通过鼓励家长和病人寻求心理学家的支持和援助来进一步提高自我认同感和生活质量。而PAIS的情况要复杂得多,无论是对病人或她/他的家人还是对医疗界和社会都是一个挑战。多年来,对于PAIS患者处理的临床经验并不充分,这给我们带来了很大困惑。目前还没有关于如何决定这类患者性别的共识,我们只能希望将来病人能够参与性别决定的最终选择,这可能会提高患者的总体预后。或者像Claire Ainsworth于2015年在Sex Redefined一文中提出的不再以二次元的男性与女性模式来定义性别,而是允许除男性和女性以外的第3种不确定性的性别存在。这样对于PAIS患者或许可以不用再为如何确定患者的性别而困惑,而是更加合理化和人性化的来治疗和管理这类患者。

参考文献

[1] Lubahn DB, Joseph DR, Sullivan PM, et al. Cloning of human androgen receptor complementary DNA and localization to the X chromosome [J]. *Science (New York, NY)*, 1988, 240(4850): 327-330.

[2] Lee HJ, Chang C. Recent advances in androgen receptor action [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2003, 60(8): 1613-1622.

[3] Werner R, Holterhus PM, Binder G, et al. The A645D mutation in the hinge region of the human androgen receptor (AR) gene modulates AR activity, depending on the context of the polymorphic glutamine and glycine repeats [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(9): 3515-3520.

[4] Imperato-McGinley J, Zhu YS. Androgens and male physiology the syndrome of 5alpha-reductase-2 deficiency [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2002, 198(1-2): 51-59.

[5] Akcay T, Fernandez-Cancio M, Turan S, et al. AR and SRD5A2 gene mutations in a series of 51 Turkish 46, XY DSD children with a

clinical diagnosis of androgen insensitivity [J]. *Andrology*, 2014, 2(4): 572-578.

[6] Hughes IA, Werner R, Bunch T, et al. Androgen insensitivity syndrome [J]. *Semin Reprod Med*, 2012, 30(5): 432-442.

[7] Danilovic DL, Correa PH, Costa EM, et al. Height and bone mineral density in androgen insensitivity syndrome with mutations in the androgen receptor gene [J]. *Osteoporos Int*, 2007, 18(3): 369-374.

[8] Han TS, Goswami D, Trikudanathan S, et al. Comparison of bone mineral density and body proportions between women with complete androgen insensitivity syndrome and women with gonadal dysgenesis [J]. *Eur J Endocrinol*, 2008, 159(2): 179-185.

[9] Papadimitriou DT, Lingart A, Morel Y, et al. Puberty in subjects with complete androgen insensitivity syndrome [J]. *Horm Res*, 2006, 65(3): 126-131.

[10] Lango Allen H, Estrada K, Lettre G, et al. Hundreds of variants clustered in genomic loci and biological pathways affect human height [J]. *Nature*, 2010, 467(7317): 832-838.

[11] Miles HL, Gidlöf S, Nordenström A, et al. The role of androgens in fetal growth: observational study in two genetic models of disordered androgen signalling [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2010, 95(6): F435-F438.

[12] Melo KF, Mendonca BB, Billerbeck AE, et al. Clinical, hormonal, behavioral, and genetic characteristics of androgen insensitivity syndrome in a Brazilian cohort: five novel mutations in the androgen receptor gene [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(7): 3241-3250.

[13] Hughes IA, Deeb A. Androgen resistance [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2006, 20(4): 577-598.

[14] Zuccarello D, Ferlin A, Vinanzi C, et al. Detailed functional studies on androgen receptor mild mutations demonstrate their association with male infertility [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, 68(4): 580-588.

[15] Gottlieb B, Lombroso R, Beitel LK, et al. Molecular pathology of the androgen receptor in male (in) fertility [J]. *Reprod Biomed Online*, 2005, 10(1): 42-48.

[16] Oakes MB, Eyvazzadeh AD, Quint E, et al. Complete androgen insensitivity syndrome--a review [J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2008, 21(6): 305-310.

[17] Yong EL, Ng SC, Roy AC, et al. Pregnancy after hormonal correction of severe spermatogenic defect due to mutation in androgen receptor gene [J]. *Lancet*, 1994, 344(8925): 826-827.

[18] Wang RS, Yeh S, Tzeng CR, et al. Androgen receptor roles in spermatogenesis and fertility: lessons from testicular cell-specific androgen receptor knockout mice [J]. *Endocr Rev*, 2009, 30(2): 119-132.

[19] Tank J, Knoll A, Gilet A, et al. Imaging characteristics of androgen insensitivity syndrome [J]. *Clin Imaging*, 2015, 39(4): 707-710.

[20] Gîngu C, Dick A, Pătrușcoiu S, et al. Testicular feminization: complete androgen insensitivity syndrome. Discussions based on a case report [J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2014, 55(1): 177-181.

[21] 白枫, 郭海燕, 陈蓉, 等. 雄激素不敏感综合征手术治疗及探查结果分析 [J]. *生殖医学杂志*, 2010, 19(5): 381-384.

[22] Aittomäki K, Eroila H, Kajanoja P. A population-based study of the incidence of müllerian aplasia in finland [J]. *Fertil Steril*, 2001, 76(3): 624-625.

[23] Buster JE. Clinical gynecologic endocrinology and infertility, 7th edition [J]. *Fertil Steril*, 2005, (5): 1558.

[24] Abaco A, Çatlo G, Berberoğlu M. Gonadal malignancy risk and

prophylactic gonadectomy in disorders of sexual development [J]. *Pediatr Endocrinol Metab*, 2015, 28 (9-10): 1019-1027.

[25] Patel V, Casey RK, Gomez-Lobo V. Timing of Gonadectomy in Patients with Complete Androgen Insensitivity Syndrome—Current Recommendations and Future Directions [J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2016, 29 (4): 320-325.

[26] Hoefgen HR, Merritt DF. Invasive Ductal Carcinoma in a 46, XY Partial Androgen Insensitivity Syndrome Patient on Hormone Therapy

[J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2015, 28 (4): e95-e97.

[27] Birnbaum W, Bertelloni S. Sex hormone replacement in disorders of sex development [J]. *Endocr Dev*, 2014, 27: 149-159.

[28] D'Alborton F, Assante MT, Foresti M, et al. Quality of life and psychological adjustment of women living with 46,XY differences of sex development [J]. *J Sex Med*, 2015, 12(6): 1440-1449.

收稿日期: 2016-03-17 责任编辑: 邹庆红/柳明秀

剖宫产术后切口感染危险因素的 Meta 分析

李静静, 吴菲, 刘妙玲, 李正梅, 邹晓妮 广东省妇幼保健院医院感染管理科, 广东 广州 510010

摘要: 目的 综合评估产妇剖宫产术后切口感染的危险因素及关联程度, 为剖宫产术后切口感染的防控提供循证依据。方法 以“剖宫产”、“切口感染/手术部位感染”、“危险因素”为关键词和主题词, 系统检索收集国内外 2000-2015 年研究产妇剖宫产术后切口感染危险因素的相关文献, 并参照 NOS 标准对纳入分析的文献进行质量评价。采用 Meta 分析方法进行综合定量评估分析, 运用 Comprehensive Meta Analysis 2.0 软件进行数据分析, 计算各危险因素的合并 OR 值及 95% CI。结果 共纳入 32 篇文献, 病例对照研究 21 篇, 前瞻性队列研究 11 篇。Meta 分析结果表明, 剖宫产术后切口感染的危险因素及 OR 值 (95% CI) 依次为: 超重 2.13 (1.53~2.95) 或肥胖 2.26 (2.06~2.47)、胎膜早破 2.04 (1.52~2.72)、急诊手术 1.47 (1.19~1.83)、阴道指检>3 次 2.65 (1.69~4.16)、无预防用药 2.12 (1.79~2.52)、手术时间>1 h 3.79 (2.20~6.54)、术中出血量多 1.43 (1.04~1.97)、双胎 1.57 (1.32~1.86)、妊娠期高血压疾病/先兆子痫 1.87 (1.57~2.22)、糖尿病 1.66 (1.39~1.98) 和贫血 2.50 (1.82~3.43)。结论 超重/肥胖、胎膜早破、急诊手术、阴道指检次数多、无预防用药、手术时间>1 h、术中出血量多、双胎、妊娠期高血压疾病/先兆子痫、糖尿病和贫血是剖宫产术后切口感染的危险因素。控制以上危险因素对产妇剖宫产术后切口感染的预防和控制可起到积极作用。

关键词: 剖宫产; 切口感染; 危险因素; Meta 分析

中国图书分类号: R719.8 文献标识码: A 文章编号: 1001-4411(2017)05-1086-04; doi: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2017.05.74

近年来我国剖宫产率仍处于高水平阶段, 多中心调查^[1]显示, 剖宫产率为 54.5%, 远高于世界卫生组织 15% 的要求。切口感染是剖宫产术后常见的并发症之一, 感染率为 0.3%~15.0%^[2], 与住院费用增加和产妇死亡率升高密切相关。随着国家二胎政策的全面放开, 针对高龄、高危和既往剖宫产史孕产妇实施剖宫产手术的可能性大幅增加, 预防术后并发症及切口感染将是妇产科医生面临的首要问题。本研究通过系统评价, 对国内外 32 篇有关剖宫产术后切口感染危险因素的文献进行 Meta 分析, 旨在综合评估剖宫产术后切口感染的危险因素及关联程度, 为有效预防剖宫产术后切口感染提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索 使用中国期刊网全文数据库 (CNKI)、万方等中文数据库和 Pubmed 英文数据库, 应用高级检索途径对所收录的全部文献进行检索, 收集 2000-2015 年发表的有关剖宫产术后切口感染危险因素的文章。中文检索的主题词和关键词包括“剖宫产/剖腹产”、“切口感染/手术部位感染”、“危

险因素”; 英文的检索式为 (“caesarean delivery” OR “caesarean section” OR “uterine-incision delivery”) AND (“surgical site infection” OR “wound infection”) AND “risk factor”。全面收集相关文献, 并通过文献追溯的方法查找相关文献。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准: ①国内外发表的关于剖宫产术后切口感染危险因素的研究, 包括病例对照研究、巢式病例对照、前瞻性队列研究; ②病例组对象均按照研究所在地的统一标准予以明确诊断; ③文中提供相关危险因素的 OR 值及 95% CI, 或有相关数据可对其进行计算, 并对混杂因素进行校正。排除标准: 剔除重复发表、数据不完整而无法利用的文献, 以及文中无可供分析数据的研究、综述及评论等。

1.3 数据摘录 设计统一的数据摘录 EXCEL 表格, 摘录纳入文献的相关信息, 包括第一作者、发表年份、研究方法、研究对象招募或队列随访期限、病例组和对照组对象个数、研究的危险因素、OR 值及 95% CI、标准误 (SE)、P 值等。信息摘录完成后, 逐一核对以保证信息的准确性。

1.4 文献质量评价 参照 NOS 标准^[3]对纳入分析的文献进行质量评价, 每条评价标准赋值 1 分, 得 8 分的文献质量为 A 级, 7 分的文献质量为 B 级。

1.5 统计学分析 运用 Comprehensive Meta Analysis

基金项目: 广东省医学科学技术研究基金项目 (B2015136)

通讯作者: 邹晓妮, E-mail: 418058154@qq.com