

性发育异常新生儿的临床评价和管理

刘慧 综述 童笑梅 审校

(北京大学第三医院儿科, 北京 100191)

[摘要] 性发育异常/性分化异常(DSD)是患儿染色体核型与性腺表型和(或)性腺的解剖结构不一致,表现为新生儿性别难辨。DSD 主要根据染色体核型分为 3 类: 46,XY DSD、46,XX DSD、性染色体 DSD。临床上需要结合病史、体格检查、实验室和影像学检查来进行新生儿 DSD 的诊断、综合评估以及明确潜在的病因。性别认定必须在所有诊断评估完成后才能做出。医学社会多因素包括基因型性别(核型)、激素性性别(睾酮、双氢睾酮、肾上腺类固醇系列激素水平)、表现型性别(内外生殖器的外观)、生殖性别(生育的潜能)和父母的感受乃至社会接受程度和宗教习俗等都会影响 DSD 患儿的性别认定。一个多学科合作的团队是必需的,患儿家人必须参与到有关性别认定的所有过程中。新生儿医师对于 DSD 的主要任务在于评估患儿状况及其管理。

[中国当代儿科杂志, 2016, 18(12): 1313-1318]

[关键词] 性发育异常; 评价; 管理; 新生儿

Clinical evaluation and management of neonates with disorder of sexual development

LIU Hui, TONG Xiao-Mei. Department of Pediatrics, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China (Email: adelebmu@126.com)

Abstract: Disorder of sexual development or disorder of sex differentiation (DSD) refers to the inconsistency between karyotype and gonad phenotype and/or gonad anatomy in neonates and is manifested as the difficulty in identifying neonates' sex. According to the karyotype, DSD is classified as 46,XY DSD, 46,XX DSD, and sex chromosome DSD. A combination of detailed medical history, physical examination, and laboratory and imaging examinations is required for the diagnosis and comprehensive assessment of neonatal DSD and the determination of potential causes in clinical practice. Sex identification can only be made after all diagnostic evaluations have been completed. Sex identification of DSD neonates is influenced by various medical and social factors, including genotype (karyotype), sex hormones (levels of testosterone, dihydrotestosterone, and adrenal steroids), sex phenotype (appearance of internal and external genitals), reproduction (fertility potential), feelings of their parents, and even social acceptance and religious customs. A team with multidisciplinary cooperation is required, and patients must be involved in the whole process of sex identification. The major task of neonatal physicians for DSD is to assess the condition of neonates and provide management.

[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(12): 1313-1318]

Key words: Disorder of sexual development; Evaluation; Management; Neonate

当新生儿性别难辨时,常常引起其父母和家庭的焦虑和痛苦,迫切希望尽快识别其性别问题以及获得可靠的信息和指导建议^[1]。性发育异常(disorders of sex development, DSD)或性分化异常(disorders of sex differentiation, DSD)是患儿染色体核型与性腺表型和(或)性腺的解剖结构不一致^[2],外生殖器可兼有男、女两性特征的一种状态,

造成性别难辨^[3]。性别不明的新生儿出生时,不能立即进行性别判断^[4]。

据初步统计,世界范围内 DSD 的患病率约为 1/1 500,其中明显生殖器性别不明的 DSD 约占 1/5 000^[5-6]。德国一项流行病学研究显示,新生儿 DSD 发病率为 2.2:10 000(不包括在新生儿期不明显,而后在儿童或青少年时确诊者),多数特定

类型的DSD发病率在1:100 000以下^[7]。DSD不是一个确切的疾病诊断,不同病因的DSD可有相同或相似的临床表型,同一病因的DSD因严重程度不同所致的临床表型也差异很大,预后也大不相同^[8]。新生儿DSD可能预示着某种潜在的危及生命的疾病,应作为新生儿内分泌专业的急诊问题。目前国内国外对DSD的研究主要集中在DSD的分类、临床评估和管理^[9-11],本文将重点介绍DSD新生儿的临床评估和管理。

1 DSD的分类

DSD具有高度遗传异质性和显著表型差异,根据染色体核型分为以下3类^[12]。

1.1 46,XY DSD

46,XY DSD主要与睾丸分化发育异常、雄激素合成障碍或作用异常有关,出现男性外生殖器模糊和不同程度的男性化不全,主要包括以下3种类型:

(1)性腺(睾丸)发育异常:①完全/部分性性腺发育不良(SRY、SOX9、SF1、WT1、DHH等);②卵睾性DSD;③睾丸退化综合征。

(2)雄激素作用异常:部分性或完全性雄激素不敏感综合征,为最常见病因^[13-14]。

(3)雄激素合成障碍:①睾酮合成不足:7-脱氢胆固醇还原酶缺陷、StAR/P450_{sc}缺陷、3β-羟化类固醇脱氢酶2(3β-HSDII)缺陷、17α-羟化酶/17,20裂解酶缺陷、17β-羟化类固醇脱氢酶-3缺陷;②5α还原酶2缺乏;③睾丸间质细胞发育不全。

1.2 46,XX DSD

46,XX DSD主要与卵巢发育异常、雄激素过量有关^[15],出现女性外生殖器模糊和不同程度的女性男性化,主要包括以下2种类型:

(1)性腺(卵巢)发育异常:①卵巢发育不良;②卵睾性DSD;③睾丸性DSD。

(2)雄激素过量:①先天性肾上腺皮质增生症(CAH),为最常见病因,包括21-羟化酶缺乏症、11β-羟化酶缺乏症、3β-羟化类固醇脱氢酶2缺乏症;②胎盘芳香酶缺乏;③母体因素:服用雄激素或孕激素药物、孕期肾上腺皮质肿瘤/卵巢肿瘤/黄体瘤^[13-14]。

1.3 性染色体DSD

性染色体DSD主要与性染色体核型异常有关。在亲本生殖细胞的减数分裂过程中,由于性染色体发生缺失、易位和不分离等现象,导致性染色体数目、结构等异常,使子代表现出各种异常的综合征表现^[16-17],主要包括45,X(Turner综合征)、47,XXY(Klinefelter综合征)和嵌合体核型(如45,X/46,XY;46,XX/46,XY)。Turner综合征(45,X)和Klinefelter综合征患者不表现为性别不明,而嵌合体核型的患者如45,X/46,XY表现为不同程度的性别不明^[13-14]。

2 DSD新生儿的临床评估

新生儿外生殖器模糊、性别难辨时可诊断为DSD^[15],但并非所有的DSD患儿都出现生殖性别难辨^[18],仅4%~7%的DSD婴儿在出生时生殖器模糊及性别难辨^[19]。为了对外生殖器性别不明的新生儿的表型性别进行评估,首先要明确不同性别正常新生儿外生殖器的特点。

正常足月男婴外生殖器特征包括^[14]:(1)双侧睾丸下降;(2)阴囊皱褶完全形成,包括中线融合;(3)阴茎体正常形成且阴茎长度正常,尿道口正常开口于阴茎体前端。美国统计足月男婴阴茎长度平均为 3.5 ± 0.4 cm^[18]。

正常足月女婴的外生殖器特征包括^[14]:(1)双侧阴唇皱褶分离;(2)大阴唇内未触及性腺;(3)尿道和阴道分别独立开口。美国统计足月女婴阴蒂长度和宽度分别平均为 4.0 ± 1.24 mm和 3.32 ± 0.78 mm。

疑诊DSD的男婴的外生殖器临床特征包括:(1)双侧隐睾和小阴茎;(2)会阴阴囊型尿道下裂;(3)孤立性阴茎阴囊型尿道下裂伴睾丸未降。小阴茎是指阴茎伸直后长度低于同年龄平均水平的2.5 SD值。单纯小阴茎而双侧睾丸下降以及单纯远端尿道下裂而不伴有其他男性生殖器异常表现,通常不是性发育异常的表现^[20]。

疑诊DSD女婴的外生殖器的临床特征包括:(1)阴蒂增大;(2)阴唇融合;(3)腹股沟或阴唇部位可触及性腺^[18]。阴蒂增大是指足月儿阴蒂长度>9 mm或阴蒂宽度>6 mm^[21]。需要注意的是早产女婴大阴唇相对发育不良,所以阴蒂看上

去肥大,通常不认为与性发育障碍有关^[18]。

新生儿 DSD 的诊断需要结合病史、体格检查、实验室和影像学检查来综合评估。

2.1 病史

询问患儿是否有呕吐腹泻,家族中是否有泌尿、生殖器畸形或肾上腺疾病、女性不孕/闭经、父母身体健康状况及是否近亲结婚、不明原因的婴儿猝死等。父母近亲结婚会增加常染色体隐性遗传病如 CAH 的发生,不明原因的婴儿猝死要考虑失盐型 CAH 可能。还要询问母亲的孕产史^[2],母亲是否吸毒、饮酒,是否暴露于影响婴儿生殖器发育的环境因素中,或是否应用过造成女性男性化的药物如含雄激素或孕激素作用的药物^[22],以及对胎儿生殖器发育有影响的药物,如西咪替丁、螺内酯、乙内酰脲和促孕剂^[23]。应注意母亲是否有男性化特征,如多毛症、严重痤疮、声音低沉、阴蒂肥大。母亲男性化可能提示母亲患有

产生过多雄激素的肿瘤。还要询问母亲孕期检查的所有结果,包括超声检查结果和染色体核型分析结果。

2.2 体格检查

体格检查首先要评估患儿一般情况,高血压和脱水与 CAH 某些类型有关。要注意任何异常的体格特征或畸形,如正中中线缺陷与下丘脑-垂体发育异常有关。仔细检查外生殖器,包括阴茎、阴蒂、阴唇、阴囊皱褶、阴囊以及会阴,检查尿道(阴道)开口位置、是否有可触及的性腺及其位置,以及肛门与生殖器之间的距离。要对外生殖器的异常程度进行评估。

2.2.1 外生殖器异常程度的评估 根据 Prader 分期评估外生殖器的解剖状况是接近正常男性还是正常女性^[24]。I 型仅表现为阴蒂轻度增大,V 型表现为外生殖器完全男性化,中间三型发育程度不同(图 1)^[25]。

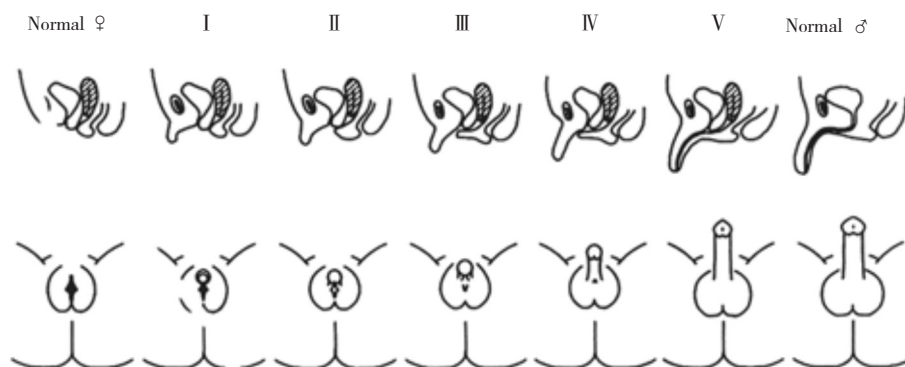


图 1 Prader 分期 I 型表现为阴蒂轻度增大,V 型表现为外生殖器完全男性化,中间三型发育程度不同^[25]。

2.2.2 阴茎(阴茎状物)/阴蒂 阴茎的伸直长度和阴茎体中段直径对于确定男性化程度非常重要。阴茎的伸直长度是指将阴茎伸直后测量从耻骨端到阴茎头最前端的长度(单位 cm)。美国 Feldamn 等^[24]测得的新生儿阴茎长度的正常值是 28~42 mm。如阴茎腹侧面存在残余尿道组织形成的系带结构,测量值会小于真实的阴茎长度,此时还应测量阴茎直径。正常足月男婴的阴茎直径大约为 1 cm^[26]。检查时还要注意观察有无阴茎勃起。明显的阴蒂肥大需要与阴蒂包皮相鉴别。

2.2.3 阴唇或阴囊皱襞和会阴的评估 记录下列观察结果:(1)阴唇或阴囊皱襞的融合程度(完全开裂、部分融合、完全融合);(2)生殖器皮

肤特点和色素沉着情况;(3)阴囊融合线是否在正中位置或者是否有两个阴囊;(4)阴茎是否在阴囊上方正常位置或者是否有蹼状阴囊;(5)阴唇襞是否存在皱褶或色素过度沉着;(6)尿道开口与阴道口位置和关系;(7)有无尿道下裂及其严重程度(从轻度龟头下裂至阴茎阴囊下裂不等);(8)有无尿道上裂;(9)测量肛门-生殖器距离。

生殖器过度色素沉着征象应警惕有 CAH 可能。单一会阴开口(泌尿生殖窦)可能存在泌尿道和生殖道分化障碍,注意阴道是否为盲端结构。多数性分化异常表现为严重的阴茎阴囊下裂或者阴囊尿道下裂。尿道上裂是指尿道或泌尿生殖窦的开口位于阴茎结构的背侧面上,相对罕见。肛门-

生殖器距离是指从肛门中点至阴唇系带后侧或阴囊-会阴连接处之间的长度，距离越长提示男性化程度越高，也提示出生前暴露于雄激素^[14,27-28]。

2.2.4 性腺评估 对所有性别不明的患儿都要仔细检查性腺。记录阴唇阴囊皱襞和两侧腹股沟区可否触及性腺以及数目、大小和位置。如果在阴唇阴囊皱襞可以触及到性腺，提示存在睾丸组织。在腹股沟区可触及的性腺组织则可能是睾丸或卵巢，罕见卵巢。在腹股沟区可触及单侧卵巢的可能性很小^[29]。如隐睾和尿道下裂同时存在，25% 以上的病例可能为 DSD 患儿^[27]。

2.3 实验室检查

内分泌学和遗传学实验室检查对性别不明新生儿的评估至关重要^[14,27,30-31]。在新生儿早期进行详细的实验室检查，可预防肾上腺危象的发生。

所有性别不明的患儿应首先进行染色体核型分析检查，争取生后 24 h 内完成，迟至生后 48~72 h 必须完成，推荐进行染色体微点阵分析以寻找常规核型分析不能发现的微小缺失和复制。

内分泌激素检测包括 17- 羟孕酮、17- 羟基孕（甾）烯醇酸、氢化可的松、孕酮、雄烯二酮、脱氢表雄酮、去氧皮质酮、11- 脱氧可的松、睾酮、双氢睾酮、促性腺激素、抗 Mullerian 管激素（AMH）以及促性腺激素类（黄体生成素和卵泡刺激素）的基础水平。由于睾酮水平在生后几天迅速下降，故生后第 1 天是测定血清睾酮和双氢睾酮的理想时间；17- 羟孕酮水平在生后第 1 天有生理性升高，而血清促性腺激素水平在新生儿早期往往被抑制，所以应该在生后 1 周再做检测。

当高度怀疑 CAH 时，应每天检测血电解质以明确有无失盐危象，检测血糖明确有无低血糖，检测 17- 羟孕酮以评估是否有 21- 羟化酶缺乏。ACTH 激发实验可进一步明确有无类固醇合成障碍，同时还应当测定肾素和醛固酮水平。

黄体生成素和卵泡刺激素有助于评价雄激素不敏感、性腺发育不全、促黄体激素受体异常。肾上腺髓质激素水平是提示存在睾丸组织和功能的可靠标志，有助于评估 XY 男孩男性化不全。AMH 水平降低见于胚胎睾丸退化症、XY 性腺发育不全、永久性副中肾管综合征，而在雄激素不敏感和促性腺激素分泌不足的性腺功能减退时，AMH 水平升高。

hCG 激发试验用来评估睾丸组织分泌睾酮的能力，通过测定睾酮和双氢睾酮的基础水平和激发后水平完成。睾酮水平 >200 ng/dL，睾酮/二氢睾酮 <8:1 可能是对 hCG 的正常反应。睾酮水平正常可排除睾酮合成缺陷。5 α - 还原酶缺乏时睾酮与双氢睾酮比率升高，睾酮/双氢睾酮比率正常时可排除 5 α - 还原酶缺乏。46XY 男性对 hCG 激发试验无正常反应，提示存在性腺发育不全、卵巢性 DSD、黄体化激素受体缺陷或促性腺激素分泌不足的性腺功能减退症。46XY 男性化不全患者的睾酮水平升高，应高度警惕存在雄激素不敏感，需进行遗传学检测。

应用 X 染色体和 Y 染色体特异性着丝粒探针进行荧光原位杂交（FISH）技术检测，可迅速确定新生儿性染色体组分，并发现低水平的染色体嵌合体，还有助于识别 Y 染色体上的性别决定区易位至 X 染色体。

为明确真两性畸形、性腺发育不全或睾丸间质细胞发育不全的诊断，通过腹腔镜检查进行性腺活检，以确定性腺类型，对少数性别不明患儿是必要的检查。当提示有性染色体镶嵌现象时，进行性腺组织的染色体核型将有助于明确诊断。

2.4 影像学检查

2.4.1 盆腔超声检查 盆腔超声检查是评估 DSD 的重要方法。新生儿期即可观察到子宫、卵巢、肾上腺等是否存在。子宫发育良好可除外女性男性化、两性畸形或永久性苗勒管综合征（PMDS）。性腺发育不全或两性畸形时可能存在子宫不发育。超声检查还可确定腹股沟区或腹腔内是否存在性腺以及性腺的大小、位置和形状。因新生儿性腺显影不明显，需注意复查超声检查。在卵巢性分化异常时，睾丸回声不均匀提示两性生殖腺。超声检查还可观察肾上腺是否增大，但肾上腺大小正常并不能排除 CAH。

2.4.2 磁共振成像 磁共振成像也可用于评估 DSD 患儿的内生殖器。通过扫描薄片（3~5 mm）可进行分析，但条索性性腺则很难显像。

3 DSD 新生儿的诊断流程

外生殖器性别不明新生儿的诊断流程见图 2~3^[27]。

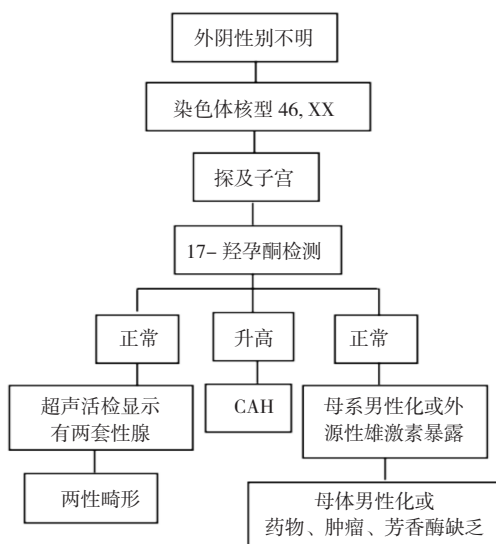


图 2 46,XX 婴儿性别不明的诊断流程

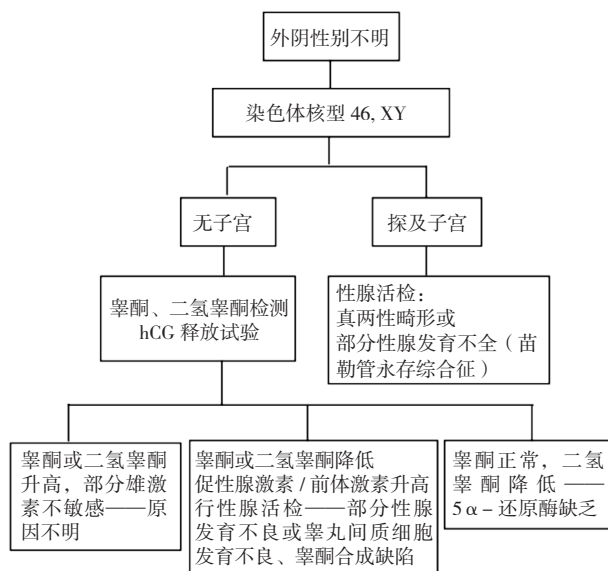


图 3 46,XY 婴儿性别不明的诊断流程

生殖性别（生育的潜能）和父母的感受乃至社会接受程度和宗教习俗等在内，都会影响 DSD 患儿的性别认定^[21]。小阴茎的婴儿建议确定为男性，已有研究认为存有潜在的生育力^[35]。65% 的 46,XY 泄殖腔外翻患者作为女性生活^[36]，通常建议确定为女性。对卵睾性 DSD 患者作性别认定要考虑由性腺分化、生殖器发育决定的生育潜能，或者与已选择的性别一致；混合性性腺发育不全（mixed gonadal dysgenesis, MGD）的患者要考虑产前雄激素暴露、青春期睾丸功能、阴茎发育和性腺位置确定性别^[37]。

在性别认定过程中，随着分子生物学技术和研究的进步，不断发现有新的基因和分子参与性发育和分化，很多 DSD 患者可通过基因检测进行病因诊断^[38]。DSD 的病因诊断不仅有助于了解同时存在何种激素缺乏，而且有助于解决即时的或长期的健康问题^[39]。

DSD 明确诊断后，外生殖器和认定性别严重不符时可由有经验的整形外科医生进行手术矫正（如阴道成形术、性腺切除术）。手术干预的必要性需要进行个体化评估，术前要评估手术风险和益处，并充分告知患儿父母和家庭，确保获益明显大于风险，任何无法确定是否必要的手术操作都应延迟至患儿成长到能够做出独立判断的年龄^[40-41]。

患儿父母必须参与到有关性别认定和手术管理的所有决定中。一旦做出性别认定的决定，需要由有 DSD 治疗经验的医生对患儿和家庭进行长期随访，DSD 患者的隐私及家属关注的问题都应受到尊重。

4 DSD 新生儿的管理

新生儿医师对于 DSD 的主要任务在于评估患儿状况及其管理^[32]。减轻 DSD 患儿家庭的耻辱感也是医师需要考虑的^[33]。

DSD 新生儿管理的第一步是性别认定，必须通过多学科合作综合评估，包括新生儿学、内分泌学、妇科学、泌尿科学、遗传学、伦理学和心理学^[8,34]，首先要排除有生命危险的急症如 CAH。

医学社会多因素包括基因型性别（核型）、激素性性别（睾酮、双氢睾酮、肾上腺类固醇皮质激素水平）、表现型性别（内外生殖器的外观）、

[参 考 文 献]

- [1] Crissman HP, Warner L, Gardner M, et al. Children with disorders of sex development: A qualitative study of early parental experience[J]. Int J Pediatr Endocrinol, 2011, 2011(1): 10.
- [2] Rothkopf AC, John RM. Understanding disorders of sexual development[J]. J Pediatr Nurs, 2014, 29(5): e23-e34.
- [3] McCann-Crosby B, Sutton VR. Disorders of sexual development[J]. Clin Perinatol, 2015, 42(2): 395-412.
- [4] Michala L, Liao LM, Wood D, et al. Practice changes in childhood surgery for ambiguous genitalia[J]. J Pediatr Urol, 2014, 10(5): 934-939.
- [5] Wherrett DK. Approach to the infant with a suspected disorder of sex development[J]. Pediatr Clin North Am, 2015, 62(4): 983-999.

- [6] Sax L. How common is intersex? A response to Anne Fausto-Sterling[J]. *J Sex Res*, 2002, 39(3): 174-178.
- [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.
- [8] 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(revised2015)[J]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2016, 84(5): 771-788.
- [9] Telles-Silveira M, Knobloch F, Kater CE. Development of a strategy of physician-patient relationship for improving care for patients with disorders of sex development: a qualitative study[J]. *Sao Paulo Med J*, 2016, 134(4): 300-305.
- [10] 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, 10: 1-18.
- [11] Davies K. Disorders of sex development-ambiguous genitalia[J]. *J Pediatr Nurs*, 2016, 31(4): 463-466.
- [12] Hughes IA. Consequences of the Chicago DSD Consensus: a personal perspective[J]. *Horm Metab Res*, 2015, 47(5): 394-400.
- [13] McCann-Crosby B, Sutton VR. Disorders of sexual development[J]. *Clin Perinatol*, 2015, 42(2): 395-412, ix-x.
- [14] Krishnan S, Wisniewski AB. Ambiguous genitalia in the newborn[M]//De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, et al. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc, 2015: 29.
- [15] Ostrer H. Disorders of sex development (DSDs): an update[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(5): 1503-1509.
- [16] Biason-Lauber A. The Battle of the sexes: human sex development and its disorders[J]. *Results Probl Cell Differ*, 2016, 58: 337-382.
- [17] 李忻, 杨鑫, 张韞, 等. 北京地区 78 例性染色体异常患者的细胞遗传学分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2012, 20 (11): 56-57.
- [18] Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex[J]. *Pediatrics*, 2006, 118(2): e488-e500.
- [19] 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.
- [20] Holmes NM, Miller WL, Baskin LS. Lack of defects in androgen production in children with hypospadias[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(6): 2811-2816.
- [21] Karen LS, Maria N. Ambiguous genitalia in the newborn[M]//Gleason CA, Devaskar SU. *Avery's Diseases of the Newborn*. 9th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2012: 1286-1306.
- [22] 丁健, 李强. 性发育疾病的诊断和治疗进展[J]. *中华整形外科杂志*, 2012, 28(5): 389-392.
- [23] MacGillivray MH, Morishima A, Conte F, et al. Pediatric endocrinology update: an overview. The essential roles of estrogens in pubertal growth, epiphyseal fusion and bone turnover: lessons from mutations in the genes for aromatase and the estrogen receptor[J]. *Horm Res*, 1998, 49(Suppl 1): 2-8.
- [24] Feldman KW, Smith DW. Fetal phallic growth and penile standards for newborn male infants[J]. *J Pediatr*, 1975, 86(3): 395-398.
- [25] Paris F, Gaspari L, Philibert P, et al. Disorders of sex development: neonatal diagnosis and management[J]. *Endocr Dev*, 2012, 22: 56-71.
- [26] Moshiri M, Chapman T, Fechner PY, et al. Evaluation and management of disorders of sex development: multidisciplinary approach to a complex diagnosis[J]. *Radiographics*, 2012, 32(6): 1599-1618.
- [27] Agramunt S, Kogevinas M, Carreras R. Anogenital distance in newborns: a sensitive marker of prenatal hormonal disruption [J]. *Med Clin (Barc)*, 2011, 137(10): 459-463.
- [28] Weiss B. Anogenital distance: defining "normal"[J]. *Environ Health Perspect*, 2006, 114(7): 399.
- [29] Barbaro M, Wedell A, Nordenstrom A. Disorders of sex development[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2011, 16(2): 119-127.
- [30] Faisal AS, Achermann JC, Arlt W, et al. UK Guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development[J]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2011, 75(1): 12-26.
- [31] Forest MG, Sizonenko PC, Cathiard AM, et al. Hypophysogonadal function in humans during the first year of life. 1. Evidence for testicular activity in early infancy [J]. *J Clin Invest*, 1974, 53(3): 819-828.
- [32] Hiort O, Birnbaum W, Marshall L, et al. Management of disorders of sex development[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(9): 520-529.
- [33] Fagerholm R, Santtila P, Miettinen PJ, et al. Sexual function and attitudes toward surgery after feminizing genitoplasty[J]. *J Urol*, 2011, 185(5): 1900-1904.
- [34] Kim KS, Kim J. Disorders of sex development[J]. *Korean J Urol*, 2012, 53(1): 1-8.
- [35] Mazur T. Gender dysphoria and gender change in androgen insensitivity or micropenis[J]. *Arch Sex Behav*, 2005, 34(4): 411-421.
- [36] Meyer-Bahlburg HF. 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.
- [37] Telles-Silveira M, Knobloch F, Kater CE. Management framework paradigms for disorders of sex development[J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2015, 59(5): 383-390.
- [38] Achermann JC, Domenice S, Bachega TA, et al. Disorders of sex development: effect of molecular diagnostics[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(8): 478-488.
- [40] 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.
- [40] Meyer-Bahlburg HF, Migeon CJ, Berkovitz GD, et al. Attitudes of adult 46,XY intersex persons to clinical management policies[J]. *J Urol*, 2004, 171(4): 1615-1619.
- [41] Sandberg DE, Callens N, Wisniewski AB. Disorders of sex development (DSD): networking and standardization considerations[J]. *Horm Metab Res*, 2015, 47(5): 387-393.

(本文编辑: 邓芳明)