

人绒毛膜促性腺激素激发试验在性发育异常儿童中的诊断作用评估

梁翠丽¹ 刘国昌² 程静¹ 牛会林³ 伏雯² 张丽瑜² 贾炜² 张文¹ 刘丽¹

(广州医科大学附属广州市妇女儿童医疗中心 1.遗传与内分泌科; 2.泌尿外科; 3.病理科, 广东广州 510623)

[摘要] **目的** 探讨人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotrophin, hCG)激发试验在诊断不同分型性发育异常(disorder of sexual development, DSD)患儿中的价值。**方法** 回顾性分析132例DSD患儿,按染色体核型分为46,XX组($n=10$)、46,XY组($n=87$)、性染色体异常组($n=35$),比较各组患儿hCG激发试验前后的性激素水平,分析形态学上是否存在睾丸组织对hCG激发试验结果的影响。**结果** 3组患儿激发试验后睾酮(testosterone, T)增加倍数比较差异无统计学意义($P>0.05$)。46,XY组中,5 α -还原酶2缺乏症患者激发试验后的T与双氢睾酮(dihydrotestosterone, DHT)比值高于其他46,XY DSD患儿($P<0.05$)。形态学上,有睾丸组织的DSD患儿激发试验后T增加倍数高于无睾丸组织患儿($P<0.05$)。**结论** hCG激发试验对于评估不同类型的DSD患儿的睾丸间质细胞存在和功能均具有重要价值,对于性腺性质不明的DSD患儿,均建议行hCG激发试验。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26(2): 158-163]

[关键词] 性发育异常; 人绒毛膜促性腺激素激发试验; 睾丸间质细胞; 睾酮; 儿童

Value of the human chorionic gonadotropin stimulation test in the diagnosis of disorder of sexual development in children

LIANG Cui-Li, LIU Guo-Chang, CHENG Jing, NIU Hui-Lin, FU Wen, ZHANG Li-Yu, JIA Wei, ZHANG Wen, LIU Li. Department of Genetics and Endocrinology, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510623, China (Liu L, Email: liliuchina@qq.com)

Abstract: Objective To investigate the value of the human chorionic gonadotropin (hCG) stimulation test in the diagnosis of disorder of sexual development (DSD) in children. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 132 children with DSD. According to the karyotype, they were divided into three groups: 46,XX group ($n=10$), 46,XY group ($n=87$), and sex chromosome abnormality group ($n=35$). The above groups were compared in terms of sex hormone levels before and after hCG stimulation test, and the morphological manifestation of the impact of testicular tissue on the results of the hCG stimulation test was analyzed. **Results** There was no significant difference in the multiple increase of testosterone after stimulation among the three groups ($P>0.05$). In the 46,XY group, the children with 5 α -reductase type 2 deficiency had a testosterone-to-dihydrotestosterone ratio higher than that of the 46,XY DSD children with other causes. Morphological analysis showed that DSD children with testicular tissue demonstrated a significantly higher multiple increase in testosterone after stimulation compared to children without testicular tissue ($P<0.05$). **Conclusions** The hCG stimulation test has an important value in assessing the presence and function of testicular interstitial cells in children with different types of DSD, and it is recommended to perform the hCG stimulation test for DSD children with unclear gonadal type. [Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(2): 158-163]

Key words: Disorder of sexual development; Human chorionic gonadotropins stimulation test; Testicular interstitial cell; Testosterone; Child

[收稿日期] 2023-09-18; [接受日期] 2024-01-05

[基金项目] 中国儿童生长发育学术交流专项基金(Z-2019-41-2101-01); 广州市卫生健康科技项目(20231A010024)。

[作者简介] 梁翠丽,女,硕士,主治医师。

[通信作者] 刘丽,女,主任医师。Email: liliuchina@qq.com。

性发育异常 (disorder of sexual development, DSD) 是指一类先天性染色体、性腺和表型性别发育异常或不匹配的遗传异质性疾病^[1]。根据染色体核型不同, DSD 可分为性染色体异常 DSD、46,XY DSD 及 46,XX DSD^[2]。在 DSD 患儿中, 性腺功能的评估将为诊断、制定治疗方案和指导性别选择提供关键信息。然而青春期前儿童的下丘脑-垂体-性腺轴功能未完全启动, 传统的基础性激素检测无法准确反映患儿睾丸间质细胞功能^[3]。此时人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotrophin, hCG) 激发试验可为青春期前男性儿童睾丸间质细胞功能评估提供重要诊断依据^[4]。尽管国内外已有一些关于 hCG 激发试验应用于 DSD 患儿睾丸间质细胞功能评估的报道, 但这些研究主要聚焦于 hCG 对 46,XY DSD 患儿的诊断价值^[2, 5], 对于不同分型 DSD 儿童 hCG 激发试验结果报道较少, 且部分有诊断意义的阈值多基于西方国家的数据。为更深入了解我国不同染色体核型 DSD 儿童的 hCG 激发试验相关数据, 本研究对广州市妇女儿童医疗中心 DSD 多学科诊疗 (multidisciplinary team, MDT) 门诊的患儿进行回顾性研究, 测定 hCG 激发试验前后睾酮 (testosterone, T) 水平, 通过分析睾酮与双氢睾酮 (dihydrotestosterone, DHT) 比值 (T/DHT), 评价 hCG 激发试验在不同分型 DSD 中的差异。同时结合遗传学及生殖性腺活检的病理形态学结果, 对不同分型的 DSD 患儿进行分析比较, 为评估儿童睾丸功能及性别选择提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性选择 2018 年 8 月—2022 年 4 月广州市妇女儿童医疗中心 DSD-MDT 门诊接诊的 0~18 岁且接受 hCG 激发试验的 132 例患儿为研究对象。排除诊断为先天性肾上腺皮质增生症及特纳综合征的病例。所有 DSD 患儿均行染色体核型分析, 按染色体核型分为 46,XX 组 (10 例, 7.6%)、46,XY 组 (87 例, 65.9%)、性染色体异常组 (35 例, 26.5%)。

所有患儿的监护人均签署知情同意书, 本研究已得到我院医学伦理委员会批准, 批准号: 穗妇儿科伦批字 [2022 第 042A01 号]。

1.2 资料收集

(1) 患儿的出生史、三代内家族史, 母亲的孕产史; (2) 患儿的面部、肢体和外生殖器畸形等; (3) 外生殖器专科检查结果, 包括阴毛、阴茎牵长及直径、尿道开口位置、睾丸容积的测量、阴囊等, 由 DSD-MDT 专家进行检查; (4) 腹部、盆腔和性腺等的超声检查或磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 结果; (5) 64 例患儿因治疗需要^[6]进行生殖性腺手术活检, 收集病理学结果。

1.3 hCG 激发试验

hCG 激发试验采用多次注射法: 根据患儿年龄选择相应剂量的 hCG (婴幼儿期 500 U/次, 儿童期 1 000 U/次, 青春期前 1 500 U/次)^[7], 每天肌肉注射 1 次, 连续 3 d, 在第 1 次注射前及第 3 次注射后次日早晨进行血液采集, 检测 T、DHT 等水平, 并计算激发试验后 T/DHT。根据国际共识, hCG 激发试验后 T 低于特定阈值, 则被认为是睾丸间质细胞功能不足。这一阈值在不同的指南中略有差异, 通常界定在 0.38~0.52 nmol/L 之间^[8]。而 T 的增加倍数标准为: 婴幼儿期 2~10 倍, 儿童期 5~10 倍, 青春期 2~3 倍以上^[9-11]。本研究中, 婴幼儿期和青春期患儿 hCG 激发试验后 T 增加倍数低于 2 倍, 儿童期患儿 T 增加倍数低于 5 倍, 作为睾丸功能不足的阈值。

1.4 血清激素水平测定

采用德国西门子公司公司的 ADVIA Centaur XP 免疫分析系统, 通过全自动化学发光法测定患儿血清黄体生成素 (luteinizing hormone, LH)、卵泡刺激素 (follicle stimulating hormone, FSH)、雌二醇 (estradiol, E₂)、T 水平, 试剂由西门子公司提供。采用免疫检测法测定血清 DHT 水平, 试剂盒由安徽国科仪器科技有限公司提供。

1.5 统计学分析

数据分析采用 SPSS 25.0 软件。非正态分布的计量资料采用中位数 (四分位数间距) [$M (P_{25}, P_{75})$] 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验, 多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验, 多重比较采用 Dunn-Bonferroni 检验。计数资料以例数和百分率 (%) 表示, 率的比较采用 χ^2 检验、校正 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

共纳入 132 例 DSD 患儿，中位年龄 2.96 (1.50, 7.29) 岁，主要来自华南地区，其中广东 111 例 (84.1%)，广西 8 例 (6.1%)，湖南和江西各 3 例 (2.3%)，海南 2 例 (1.5%)，其他省份 (黑龙江、河南、福建、重庆、贵州) 各 1 例 (0.8%)。初诊时抚养性别为男性者 108 例 (81.8%)，女性者 24 例 (18.2%)。最常见的临床表现为外生殖器异常 (120 例，90.9%)，包括小阴茎、尿道下裂、隐睾、阴蒂肥大等，其他表现包括身材矮小 10 例 (7.6%)，青春期延迟、阴道出血各 1 例 (0.8%)。除上述临床表现外，2 例 (1.5%) 合并语言发育落后，2 例 (1.5%) 合并运动发育迟缓，4 例 (3.0%) 合并智力落后、读书成绩差。

2.2 病因分析

10 例 46,XX DSD 患儿均行染色体微阵列检测及全外显子组测序，其中 1 例 (10%) 存在 *CYP21A2* 基因突变，考虑为 21-羟化酶缺乏症；1 例 (10%) 存在 *SOX3* 基因重复变异；2 例 (20%) 存在 *NR5A1* 基因突变；其余 6 例 (60%) 未检测出明确变异。

87 例 46,XY DSD 患儿均行 Y 染色体性别决定区 *SRY* 基因检测，结果均正常。52 例 (60%) 通过遗传物质检测明确了性发育异常的遗传学病因，其中 18 例 (21%) 检出 5 α -还原酶 2 缺乏症 (5 α -reductase type 2 deficiency, 5 α -RD2) *SRD5A2* 基因异常；9 例 (10%) 检出雄激素不敏感综合征

(androgen insensitivity syndrome, AIS) *AR* 基因异常；其他病因 25 例 (29%)，包括 23 例通过全外显子组测序提示单基因异常 (引起低促性激素性腺功能减退症的 *FGFR1*、*PROKR2*、*CHD7* 基因，引起 46,XY 性转变综合征的 *DHX37*、*NR5A1* 基因，以及 *CCDC22*、*DVL3*、*GLI2*、*HSD3B2*、*LSS*、*SAMD9*、*TBX22* 等基因) 和 2 例通过染色体微阵列检测发现常染色体微缺失 (9 号染色体短臂微缺失、10 号染色体长臂微缺失)。35 例 (40%) 通过上述遗传物质检测未发现任何变异，病因未知。

35 例性染色体异常 DSD 患儿存在 5 种染色体核型，其中 25 例 (71%) 为 45,X/46,XY 核型，46,XX/46,XY、47,XXY 核型患儿各 3 例 (9%)，45,X/47,XXY、46,XY/47,XXY 核型患儿各 1 例 (3%)，46,XY/47,XXY 合并 *AR* 基因突变、47,XXY 合并 *NR5A1* 基因突变患儿各 1 例 (3%)。

2.3 3 组 DSD 患儿 hCG 激发试验前后性激素水平比较

132 例 DSD 患儿 hCG 激发试验前后 T 水平分别为 0.38 (0.24, 0.76)、8.17 (3.61, 13.71) nmol/L，T 增加倍数为 14.06 (4.74, 41.50) 倍，激发试验前后 DHT 水平分别 28.52 (18.80, 51.39)、94.40 (51.85, 186.51) pg/mL，激发试验后 T/DHT 比值为 21.08 (11.34, 34.91)。3 组患儿激发试验前 LH、FSH、T、DHT 水平，以及激发试验后 T 增加倍数、DHT、T/DHT 比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)。3 组间 hCG 激发试验后 T 水平比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)，多重比较显示，46,XY 组激发试验后 T 水平高于性染色体异常组 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 3 组 DSD 患儿 hCG 激发试验前后性激素水平比较 [M (P_{25} , P_{75})]

指标	46,XX 组 (n=10)	46,XY 组 (n=87)	性染色体异常组 (n=35)	H 值	P 值
激发前 LH (IU/L)	0.09(0.07, 0.31)	0.07(0.07, 0.47)	0.07(0.07, 0.15)	1.689	0.430
激发前 FSH (IU/L)	0.84(0.30, 1.59)	0.90(0.30, 1.95)	1.24(0.55, 4.17)	1.100	0.577
T					
激发试验前 (nmol/L)	0.43(0.24, 0.86)	0.38(0.24, 0.73)	0.35(0.24, 0.71)	0.316	0.854
激发试验后 (nmol/L)	7.11(4.21, 11.89)	9.16(4.43, 15.07)	6.04(1.64, 8.34) ^a	6.856	0.032
增加倍数	16.87(6.01, 39.86)	17.49(4.52, 45.41)	10.75(4.03, 33.64)	2.378	0.304
DHT (pg/mL)					
激发试验前	41.63(25.32, 76.91)	28.01(18.27, 52.05)	28.87(24.10, 47.92)	1.829	0.401
激发试验后	176.87(88.79, 516.92)	98.47(50.28, 184.23)	74.94(44.03, 140.87)	5.802	0.055
激发试验后 T/DHT	11.91(7.40, 25.93)	22.66(13.00, 37.78)	17.83(7.32, 30.49)	5.769	0.056

注：[DSD] 性发育异常；[LH] 黄体生成素；[FSH] 卵泡刺激素；[T] 睾酮；[DHT] 双氢睾酮。a 示与 46,XY 组比较， $P<0.05$ 。

10 例 46,XX DSD 患儿中 9 例激发试验后 T 水平增加 5.57~39.96 倍；1 例 T 水平增加不明显，仅为 1.09 倍，全外显子组测序提示为 *CYP21A2* 基因突变。

46,XY DSD 患儿按病因分为 4 个亚组：5 α -RD2 组、AIS 组、其他病因组及病因未知组，4 组间的

激发试验后 T 水平、T 增加倍数及 T/DHT 比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。多重比较显示，5 α -RD2 组激发试验后 T 水平高于其他病因组，T 增加倍数高于 AIS 组及其他病因组，T/DHT 高于其他 3 组 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 46,XY DSD 患儿不同亚组 hCG 激发试验结果比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

指标	5 α -RD2 组 ($n=18$)	AIS 组 ($n=9$)	其他病因组 ($n=25$)	病因未知组 ($n=35$)	H 值	P 值
T						
激发试验前 (nmol/L)	0.35(0.24, 0.49)	0.52(0.24, 0.88)	0.45(0.24, 0.73)	0.37(0.24, 0.92)	2.546	0.902
激发试验后 (nmol/L)	11.27(8.48, 19.28)	9.11(3.19, 12.07)	4.23(0.76, 11.31) ^a	8.97(4.44, 16.415)	15.466	0.003
增加倍数	38.56(22.94, 67.11)	13.76(2.85, 20.60) ^a	8.29(2.90, 17.46) ^a	21.44(6.30, 47.38)	18.434	<0.001
DHT (pg/mL)						
激发试验前	25.01(16.76, 39.49)	47.11(20.21, 76.99)	23.82(17.21, 35.27)	28.01(23.51, 49.53)	2.924	0.403
激发试验后	81.87(45.47, 179.51)	108.91(75.21, 204.37)	74.24(26.20, 151.36)	109.52(53.48, 219.27)	4.653	0.199
激发试验后 T/DHT	39.57(37.02, 45.00)	25.17(15.38, 32.67) ^a	13.53(10.88, 18.26) ^a	21.41(13.87, 30.79) ^a	20.256	0.001

注：[DSD] 性发育异常；[LH] 黄体生成素；[FSH] 卵泡刺激素；[hCG] 人绒毛膜促性腺激素；[T] 睾酮；[DHT] 双氢睾酮；[AIS] 雄激素不敏感综合征；[5 α -RD2] 5 α -还原酶 2 缺乏症。a 示与 5 α -RD2 组比较， $P<0.05$ 。

2.4 不同类型性腺形态学患儿的 hCG 激发试验结果分析

132 例 DSD 患儿均完成超声检查，15 例 (11.4%) 完成盆腔 MRI 检查。114 例 (86.4%) 存在睾丸组织 (含隐睾症)，包括 8 例 46,XX DSD 患儿、83 例 46,XY DSD 患儿及 23 例性染色体异常患儿；余 18 例 (13.6%) 未发现睾丸组织。有睾丸组

织的患儿激发试验后 T 水平、T 增加倍数高于无睾丸组织患儿 ($P<0.05$)。见表 3。

64 例患儿进行生殖性腺手术活检，其中 58 例 (91%) 病理结果显示存在睾丸组织。有睾丸组织的患儿激发试验后 T 水平、T 增加倍数高于无睾丸组织患儿 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 不同类型性腺形态学患儿 hCG 激发试验前后 T 水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	激发试验前 (nmol/L)	激发试验后 (nmol/L)	增加倍数
影像学检查				
有睾丸组织	114	0.42(0.24, 0.74)	8.71(5.02, 14.22)	17.22(6.00, 45.21)
无睾丸组织	18	0.35(0.24, 0.73)	1.64(0.75, 3.77)	3.30(1.30, 11.49)
U 值		998.000	381.500	503.000
P 值		0.620	<0.001	0.001
病理形态学				
有睾丸组织	58	0.37(0.24, 0.66)	7.75(3.54, 13.40)	13.35(5.57, 43.25)
无睾丸组织	6	0.52(0.24, 1.08)	0.90(0.24, 1.44)	1.27(1.00, 1.94)
U 值		153.000	22.000	23.000
P 值		0.537	<0.001	<0.001

3 讨论

hCG 激发试验已成为评估隐睾、尿道下裂、46,XY DSD 等疾病患儿睾丸间质细胞功能的重要临床工具^[12]。传统观念认为拥有 Y 染色体的 DSD 患

儿在接受 hCG 激发试验后，T 水平增加显著^[5, 13-14]。然而，本研究发现，46,XX DSD、46,XY DSD 和性染色体异常 DSD 患儿 hCG 激发试验后 T 增加倍数比较差异无统计学意义。这一现象可能与 DSD 遗传异质性、性腺发育状态等因素相关。

通过遗传物质分析,本研究揭示了DSD患儿遗传学的异质性。本研究中,3组患儿存在多种基因突变和染色体异常。具体来说,40%的46,XX DSD患儿和60%的46,XY DSD患儿存在遗传物质异常。性染色体异常DSD患儿中的染色体核型多样性进一步证实了DSD患儿的遗传异质性。遗传物质变异导致性别决定或性别分化过程调控异常,引发内外生殖器异常,从而影响患儿对药物或激素的反应^[15-16]。例如在46,XX DSD中发现影响性别决定的调控基因,如*SOX3*、*NR5A1*基因异常,直接影响患儿胎儿期早期的性别决定^[1],导致睾丸组织形成,引起hCG激发试验后T水平显著升高。

此外,性腺发育和功能状态的差异也可能影响hCG激发试验的结果。本研究发现,具有睾丸组织的患儿在接受hCG激发试验后,T增加倍数更为显著。这一发现与既往研究^[17]相呼应。超声和MRI的综合应用在确定DSD患儿性腺存在方面的准确率高达82.3%^[17]。既往研究提示,DSD患儿的性腺病理形态学类型呈现为一个逐步发展和分化的过程,从性腺不发育至发育完全的睾丸^[18-20],本研究中表现为病理形态学不存在睾丸至睾丸发育良好,而病理形态学存在睾丸组织的患儿,hCG激发试验后T增加倍数更显著。然而,即使在相同病因且均存在睾丸组织的患儿中,hCG激发试验后T增加倍数存在差异,并呈现一个偏态分布的情况。这种差异可能是由于手术活检仅能获取性腺的一小部分组织,无法完全代表整个性腺情况。此外,即使性腺的形态和数量完全一致,性腺间质细胞的功能可能也存在差异,从而导致T升高程度不同。因此,hCG激发试验能够更准确地反映患儿性腺间质细胞的形态和功能,hCG激发试验的应用范围应扩展至不同类型的DSD患儿,以全面地评估和诊断睾丸功能。

hCG激发试验在诊断46,XY DSD患儿的不同病因中发挥着关键作用。根据共识^[9],正常男性在接受hCG激发试验后,T通常增加2~10倍。本研究中,87例46,XY DSD患儿hCG激发试验后中位T增加倍数达17.49,超过10倍。这一显著差异可能源于病因的异质性、患儿的个体差异以及不同地区人群生物学差异。本研究中,5 α -RD2患儿在hCG激发试验后T增加倍数高于AIS组及其他病因组,由于5 α -RD2患儿受体缺陷,无法有效将T转化为DHT,导致hCG激发试验后T增加倍数和T/DHT显著升高^[21]。而AIS患儿由于AR基因突变

导致雄激素受体缺乏,表现出雄激素不敏感,可能导致患儿hCG激发试验后T水平较正常男性相似或更高^[5, 22],本研究结果与之一致。然而,与其他病因组及病因未知组相比,AIS患儿的T增加倍数无显著差异,这可能反映了样本量的局限性或其他病因组患儿雄激素敏感性的复杂性。hCG激发试验后T/DHT是辅助诊断5 α -RD2的重要指标,这一比值的阈值范围为8.5~30.0^[9, 21, 23-25]。本研究中5 α -RD2患儿在hCG激发试验后T/DHT为39.57(37.02, 45.00),显著高于其他3组,与预期一致。但此值超过国际8.5~30.0的阈值,可能与中国人群的遗传差异有关。hCG激发试验在诊断46,XY DSD患儿中具有重要价值,但其结果受多种因素影响,需要结合具体病因和个体差异进行综合评估。

综上所述,hCG激发试验对于评估不同类型DSD患儿的睾丸间质细胞存在和功能具有重要价值,对于性腺性质不明确的DSD患儿,均建议考虑行hCG激发试验。鉴于本研究样本量较小,研究时间较短,未来需更多大样本、多中心的高质量研究证据证实hCG激发试验在DSD患儿中的作用,以指导DSD患儿的诊治、预后评估及性别选择。

作者贡献声明:梁翠丽负责文章的撰写工作,刘国昌和程静共同负责研究设计,牛会林在数据分析方面提供了协助,伏雯、张丽瑜和贾炜参与数据的收集工作,张文和刘丽对研究提供了指导性的贡献。

利益冲突声明:所有作者声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Profeta G, Micangeli G, Tarani F, et al. Sexual developmental disorders in pediatrics[J]. Clin Ter, 2022, 173(5): 475-488. PMID: 36155734. DOI: 10.7417/CT.2022.2466.
- [2] Alimussina M, Diver LA, McGowan R, et al. Genetic testing of XY newborns with a suspected disorder of sex development[J]. Curr Opin Pediatr, 2018, 30(4): 548-557. PMID: 29782383. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000644.
- [3] Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, et al. Consensus statement on management of intersex disorders[J]. J Pediatr Urol, 2006, 2(3): 148-162. PMID: 18947601. DOI: 10.1016/j.jpuro.2006.03.004.
- [4] Ahmad A, Ayub F, Saleem I, et al. Initial assessment of a child with suspected disorder of sex development[J]. J Pak Med Assoc, 2019, 69(5): 711-717. PMID: 31105293.

- [5] Liu Q, Yin X, Li P. Clinical characteristics, AR gene variants, and functional domains in 64 patients with androgen insensitivity syndrome[J]. *J Endocrinol Invest*, 2023, 46(1): 151-158. PMID: 35974208. PMCID: PMC9829593. DOI: 10.1007/s40618-022-01894-4.
- [6] 中华医学会小儿外科学分会泌尿外科学组. 性别发育异常中国专家诊疗共识[J]. *中华小儿外科杂志*, 2019, 40(4): 289-297. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2019.04.001.
- [7] 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: 97-100.
- [8] Ishii T, Matsuo N, Sato S, et al. Human chorionic gonadotropin stimulation test in prepubertal children with micropenis can accurately predict leydig cell function in pubertal or postpubertal adolescents[J]. *Horm Res Paediatr*, 2015, 84(5): 305-310. PMID: 26352728. DOI: 10.1159/000439234.
- [9] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 性发育异常的儿科内分泌诊断与治疗共识[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(6): 410-418. PMID: 31216796. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.06.003.
- [10] 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. PMID: 29131089. DOI: 10.1159/000481552.
- [11] Oliveira LR, Homma TK, Woloszynek RR, et al. Gonadal response after a single-dose stimulation test with recombinant human chorionic gonadotropin (rhCG) in patients with isolated prepubertal cryptorchidism[J]. *Basic Clin Androl*, 2016, 26: 13. PMID: 27800162. PMCID: PMC5084384. DOI: 10.1186/s12610-016-0039-2.
- [12] Grinspon RP, Castro S, Rey RA. Up-to-date clinical and biochemical workup of the child and the adolescent with a suspected disorder of sex development[J]. *Horm Res Paediatr*, 2023, 96(2): 116-127. PMID: 34781296. DOI: 10.1159/000519895.
- [13] Fendereski K, Carey J, Timme K, et al. 46 XY undervirilized male DSD: reporting a patient with prenatally diagnosed disorder/difference of sex development (DSD) with heterozygous *LHCGR* mutations[J]. *Urol Case Rep*, 2021, 41: 101971. PMID: 34950567. PMCID: PMC8671494. DOI: 10.1016/j.eucr.2021.101971.
- [14] Das S, Saikia UK, Saikia KK, et al. "Spectrum of 46 XY disorders of sex development": a hospital-based cross-sectional study[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2020, 24(4): 360-365. PMID: 33088761. PMCID: PMC7540835. DOI: 10.4103/ijem.IJEM_98_20.
- [15] Jaruratanasirikul S, Engchaun V. Management of children with disorders of sex development: 20-year experience in southern Thailand[J]. *World J Pediatr*, 2014, 10(2): 168-174. PMID: 23775676. DOI: 10.1007/s12519-013-0418-0.
- [16] Zhuang J, Chen C, Li J, et al. The 46, XX ovotesticular disorder of sex development with Xq27.1q27.2 duplication involving the *SOX3* gene: a rare case report and literature review[J]. *Front Pediatr*, 2021, 9: 682846. PMID: 34178900. PMCID: PMC8225946. DOI: 10.3389/fped.2021.682846.
- [17] 王斯嘉, 方兰兰, 于医萍, 等. 核磁共振联合超声成像在性发育异常诊断中的应用研究[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2019, 39(9): 756-762. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2916.2019.09.012.
- [18] Spoor JA, Oosterhuis JW, Hersmus R, et al. Histological assessment of gonads in DSD: relevance for clinical management[J]. *Sex Dev*, 2018, 12(1-3): 106-122. PMID: 29131109. DOI: 10.1159/000481757.
- [19] Kim HI, Lee I, Kim SH, et al. Ovotesticular disorder of sex development in Korean children: a single-center analysis over a 30-year period[J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2021, 34(5): 626-630. PMID: 33667640. DOI: 10.1016/j.jpjg.2021.02.105.
- [20] 伊鹏, 牛会林, 高秋, 等. 儿童性发育异常性腺病理学观察[J]. *中华病理学杂志*, 2018, 47(7): 531-535. PMID: 29996319. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2018.07.010.
- [21] Han B, Zhu H, Yao H, et al. Differences of adrenal-derived androgens in 5 α -reductase deficiency versus androgen insensitivity syndrome[J]. *Clin Transl Sci*, 2022, 15(3): 658-666. PMID: 34755921. PMCID: PMC8932821. DOI: 10.1111/cts.13184.
- [22] de Oliveira LR, Longui CA, Guaragna-Filho G, et al. Suggested cutoff point for testosterone by liquid chromatography with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) after stimulation with recombinant human chorionic gonadotropin[J]. *Sex Dev*, 2022, 16(4): 266-269. PMID: 34903701. DOI: 10.1159/000519422.
- [23] Maimoun L, Philibert P, Cammas B, et al. Phenotypical, biological, and molecular heterogeneity of 5 α -reductase deficiency: an extensive international experience of 55 patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(2): 296-307. PMID: 21147889. DOI: 10.1210/jc.2010-1024.
- [24] Bertelloni S, Baldinotti F, Russo G, et al. 5 α -Reductase-2 deficiency: clinical findings, endocrine pitfalls, and genetic features in a large Italian cohort[J]. *Sex Dev*, 2016, 10(1): 28-36. PMID: 27070133. DOI: 10.1159/000445090.
- [25] Li L, Zhang J, Li Q, et al. Mutational analysis of compound heterozygous mutation p.Q6X/p.H232R in *SRD5A2* causing 46, XY disorder of sex development[J]. *Ital J Pediatr*, 2022, 48(1): 47. PMID: 35331321. PMCID: PMC8944008. DOI: 10.1186/s13052-022-01243-4.

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2024中国当代儿科杂志)