

46, XX 性发育异常基因诊断专家共识

中华医学会男科学分会

46, XX 性发育异常基因诊断专家共识编写组

【关键词】46, XX 性发育异常; 专家共识; 基因诊断

中图分类号: R588 文献标志码: A doi: 10.13263/j.cnki.nja.2023.05.015 ①

染色体核型为 46, XX 的性发育异常 (disorders/differences of sex development, DSD) 归类为 46, XX DSD, 主要分为雄激素过多、性腺发育异常和单纯生殖管道发育异常 3 大类。大多在出生后因外生殖器外观异常就诊, 也有部分因青春期后的男性化或青春发育延迟就诊, 约占所有 DSD 患者的 35%^[1-2]。不同病因引起的 46, XX DSD 的临床表现各异, 且解剖表型与激素谱常出现重叠, 单纯通过临床表现及内分泌检测进行病因诊断非常困难。

随着分子生物学技术日新月异的发展, 基因检测, 尤其是二代测序技术 (next-generation sequencing technology, NGS) 成为重要的遗传学病因精准诊断工具。但是, 由于 DSD 表型复杂, 涉及基因庞杂, 检测方法多样, 临床医生如何序贯、有针对性地选择基因检测方法, 尽可能避免漏诊、误诊的风险, 国内尚缺少共识指导。为此, 中华医学会男科学分会儿童男科学组组织小儿泌尿外科、儿童内分泌、遗传学及基因检测等专家, 结合国内临床应用及国内外研究

进展, 从 46, XX DSD 临床表型入手, 对相关遗传学检测现状、适应证、检测方法和临床意义等方面进行归纳总结, 制定本共识, 为我国 46, XX DSD 临床实践提供参考, 提高我国 46, XX DSD 的基因诊断水平。

2 分类

46, XX DSD 主要分为雄激素过多、性腺发育异常和单纯生殖管道发育异常 3 大类, 如图 1 所示, 其主要致病基因如表 1 所示。

2.1 雄激素过多 女性雄激素的主要来源是肾上腺、卵巢和外周组织转化, 其中卵巢卵泡膜细胞产生的睾酮占总量的 1/3, 其他 2/3 在外周组织合成及转化; 而雄烯二酮由肾上腺皮质和卵巢等比例产生^[3]。核型为 46, XX 个体雄激素过多将导致外生殖器不同程度男性化, 如阴蒂肥大、阴唇融合、尿生殖窦畸形等。导致 46, XX 个体雄激素过多的病因复杂, 最常见的为先天性肾上腺皮质增生症 (congenital adrenal hyperplasia, CAH), 现逐一阐述。

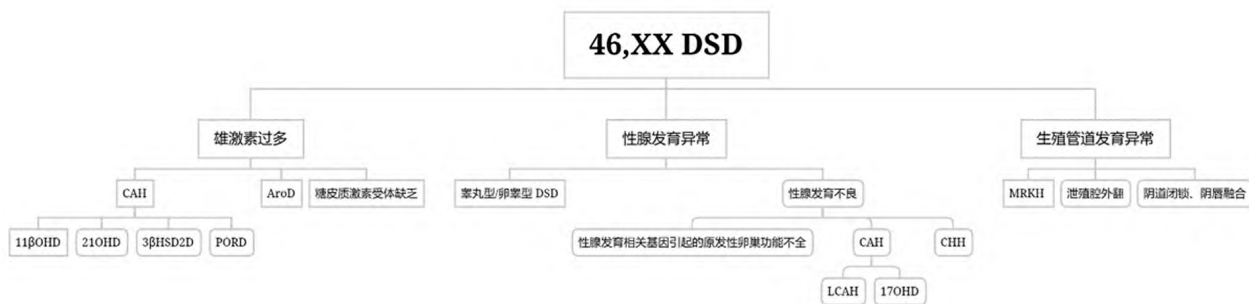


图 1 46, XX DSD 分类示意图

① 通讯作者: 刘国昌, Email: starbless2003@126.com

表 1 OMIM 收录的 46, XX DSD 致病基因

表型	基因	定位	基因 MIM 编号	遗传方式
性腺发育不良	<i>BMP15</i>	Xp11.22	300510	XLD
卵巢发育不良	<i>BRCA2</i>	13q13.1	113705	AR
睾丸型 DSD	<i>FGF9</i>	13q12.11	600921	AD
性腺发育不良	<i>FOXL2</i>	3q22.3	608996	AD
睾丸型 DSD	<i>NR2F2</i>	15q26.2	615779	AD
卵巢发育不良/睾丸型 DSD/卵睾型 DSD	<i>NR5A1</i>	9q33.3	612964	AD
性腺发育不良	<i>NUP107</i>	12q15	607617	AR
卵睾型 DSD	<i>RSP01</i>	1p34.3	610644	AR
卵睾型 DSD/睾丸型 DSD	<i>SOX3</i>	Xq27.1	313430	XLR
卵睾型 DSD/睾丸型 DSD	<i>SOX9</i>	17q24.3	608160	AR/AD
卵睾型 DSD/睾丸型 DSD	<i>SOX10</i>	22q13.1	278850	AD
卵睾型 DSD/睾丸型 DSD	<i>SRY</i>	Yp11.2	48000	XLD
卵睾型 DSD/睾丸型 DSD	<i>WNT4</i>	1p36.12	609136	AD
Hand-foot-uterus 综合征	<i>HOXA13</i>	7p15.2	140000	AD
3 β 羟类固醇脱氢酶 2 型异常	<i>HSD3B2</i>	1p12	201810	AR
P450 氧化还原酶异常	<i>POR</i>	7q11.23	201750	AR
糖皮质激素不敏感	<i>NR3C1</i>	5q31.3	615362	AD
雌激素不敏感	<i>ESR1</i>	6q25.1-q25.2	615963	AR
21 羟化酶异常	<i>CYP21A2</i>	6p21.33	201910	AR
芳香酶异常	<i>CYP19A1</i>	15q21.2	613546	AR
11 β 羟化酶异常	<i>CYP11B1</i>	8q24.3	202010	AR
促性腺激素分泌过多	<i>FSHR</i>	2p16.3	136435	AR
Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser 综合征	<i>LHX1</i>	17q12	601999	AD
卵巢发育不良	<i>PSMC3IP</i>	17q21.2	608665	AR
非典型女性生殖器, 阴蒂增大, 阴道变短	<i>WT1</i>	11p13	607102	AD
卵巢发育不良	<i>WWOX</i>	16q23.1-q23.2	605131	AD

XLD: X 染色体连锁显性遗传; XLR: X 染色体连锁隐性遗传; AD: 常染色体显性遗传; AR: 常染色体隐性遗传

2.1.1 CAH

2.1.1.1 概述 胆固醇到皮质醇的生物合成需要 11 α 羟化酶 (11 α -hydroxylase, CYP11A1)、21 羟化酶 (21-hydroxylase, CYP21)、11 β 羟化酶 (11 β -hydroxylase, CYP11 β)、3 β 羟类固醇脱氢酶 (3 β -hydroxysteroid dehydrogenase, 3 β -HSD) 和 17 α 羟化酶 (17 α -hydroxylase, CYP17) 等的参与。CAH 就是由于类固醇激素合成通路关键酶缺陷, 导致皮质醇合成不足, 继而下丘脑促肾上腺皮质激素 (corticotropin releasing hormone, CRH) 和垂体促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotropin hormone, ACTH) 代偿性分泌增加, 引起中间代谢产物堆积, 肾上腺皮质增生的一组常染色体隐性遗传疾病^[4]。

2.1.1.2 致病基因 主要致病基因包括 *CYP21A2*、

CYP11B1、*HSD3B2*、P450 氧化还原酶 (*POR*) 等基因。其中 *CYP21A2* 基因缺陷最常见, 占比 90% ~ 95%; *CYP11B1* 基因变异占 5% ~ 8%, *HSD3B2* 基因变异约占 1%^[5-6]。

21 羟化酶缺乏 (21-hydroxylase deficiency, 21-OHD) 是 CAH 最常见的病因, 临床可分为失盐型 (酶活性 < 1%)、单纯男性化型 (酶活性 1% ~ 2%) 和非经典型 (酶活性 20% ~ 50%), 其中非经典型患者男性化程度轻, 新生儿期筛查难以发现, 随年龄增长逐渐出现阴毛早现、痤疮、多毛、阴蒂肥大 (外阴一般不超过 Prader I 期)、生长加速及骨龄提前等而诊断。青春期或成年患者多因月经紊乱、闭经或不孕就诊, 部分可终身无症状^[7]。

CYP11 β 基因突变导致的 CAH 发生率为

1:200 000^[8],其特征是雄激素过多和高血压,是CAH的第二大原因^[6]。

3 β -HSD缺乏的发病率约为1/100万^[9],典型患者表现为失盐型肾上腺皮质功能不全、高肾素性低血压和低血糖,类似于21-OHD。另外,46,XX男性化程度轻,多表现为大阴唇融合和阴蒂肥大,而不伴有尿道口迁移^[10]。

*POR*基因缺乏在CAH中较罕见,部分患者可合并17 α -羟化酶缺乏症(17-hydroxylase deficiency,17-OHD)和21-OHD。临床表现以DSD为特征,男女均可患病,可伴有不同程度的骨骼畸形,主要表现为骨融合,包括颅面部畸形,如耳朵位置偏下、梨状鼻等,以及其他骨骼异常,如蜘蛛指、指趾弯曲及肱桡骨融合等;较严重的患儿表现为股骨弯曲、新生儿骨折和鼻后孔闭锁^[11]。

2.1.1.3 检测方法与意义 *CYP21A2*基因编码21-羟化酶,由10个外显子组成,长3.4 kb,基因组中存在一个高度同源(98%)的假基因。目前检测到*CYP21A2*的变异类型包括点突变(70%)、大片段缺失(20%)^[4]。不同突变类型与羟化酶残留活性存在相关性,目前已知大片段缺失及剪切位点变异是导致失盐型(酶活<1%)的主要原因^[12-13]。在单纯男性化(酶活1%~2%)的患者中,4号外显子上的非保守氨基酸替换(p. I73N)报道较多,该位点影响蛋白的跨膜结构域。其他与氧化还原酶相互作用,盐桥形成及氢键结构相关的点突变,如p. V282L, p. P454L, p. P31L,对酶活性影响相对较小(酶活20%~50%),患者大部分为非经典型,外生殖器男性化程度较轻^[13-15]。总的来说,由于大多数(>65%)的CAH患者是复合杂合表型差异较大,临床表型取决于受影响程度较轻的等位基因^[16]。

*CYP11B1*与*CYP11B2*的序列同源性较高,目前已报道的*CYP11B1*基因突变约130多种,其中R448H突变和其他8种突变(Q356X、G379V、T318M、c. 5354Inst、R454C、R448P和R148X)是最常见的,约占所有病例的40%^[17]。

*HSD3B2*与*HSD3B1*基因均编码人体内的3 β -HSD,其中*HSD3B2*在肾上腺与性腺中表达,*HSD3B2*基因突变导致3 β -HSD缺陷。目前报道的变异类型有点突变(95%)、大片段缺失、重排,突变类型与酶活性存在相关性,其中一些功能缺失突变导致失盐表型,错义突变大部分症状较轻,表现为盐皮质激素缺乏^[6]。

*POR*基因位于7号染色体,其突变导致蛋白活性部分缺失,引起P450氧化还原酶缺乏症。*POR*

基因以点突变类型为主,迄今为止报道过30多种致病变异^[6, 18],具有民族多样性和高多态性。

CAH一般根据临床表型、生化和激素检测即可诊断,但病因诊断仍依赖基因检测。*CYP21A2*与假基因之间具有极高的同源性,故90%以上的致病性变异来自基因间重组,约20%为片段缺失^[19],且在CAH中占比高;因此,可先行单基因多重连接探针扩增(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)检测,阴性者再行长片段聚合酶链反应(long polymerase chain reaction, long-PCR)+NGS二代测序。需要注意的是*HSD3B2*及*CYP11B1*存在高度同源的假基因,运用全外显子组测序(whole exome sequencing, WES)检测*CYP21A2*、*HSD3B2*及*CYP11B1*基因时,可能漏诊或假阳性,建议使用针对性检测面板适当提高测序深度,使真基因达到足够测序深度从而发现致病位点,再结合特异性PCR方法如抑制探针置换扩增技术(blocker displacement amplification, BDA)^[20],使用Sanger测序检测。

2.1.2 芳香化酶缺乏症(aromatase deficiency, AroD)

2.1.2.1 概述 芳香化酶缺乏导致雌激素合成障碍,雌激素中间代谢产物转化为雄激素。患者的临床特征因性别、年龄和酶活性而异^[21]。宫内雄激素暴露增加,导致女孩出生后外生殖器出现不同程度的男性化;而婴儿期和儿童期,通常没有芳香化酶缺乏的表现,但也有部分女孩出现卵巢囊肿;青春期女孩可有多种临床表现,如青春期延迟、高促性腺激素性腺功能减退、多囊卵巢、雌激素缺乏引起的原发性闭经、雄激素过量所致的男性化的表现,如痤疮、多毛症和阴蒂肥大等。另一方面,雌激素缺乏会导致骨骺闭合延迟、骨量减少和骨质疏松症。

2.1.2.2 致病基因 *AroD*是由位于染色体的*CYP19A1*基因突变引起,常染色体隐性遗传病。

2.1.2.3 检测意义与方法 迄今为止,在*CYP19A1*基因中发现了超过29种不同的致病变异,包括错义、无义、小片段缺失和插入、剪接位点突变和一个大片段基因缺失突变,这些突变大多位于外显子5和外显子9。

2.1.3 糖皮质激素受体缺陷(glucocorticoid receptor deficiency, GR) 该病是由编码GR的*NR3C1*基因突变导致GR功能丧失的一种常染色体显性遗传病。临床上表现为血皮质醇明显升高,但无皮质功能亢进的临床症状,ACTH水平升高且不被糖皮质激素抑制,进而导致旁路代谢产物(醛固酮、皮质醇和雄激素)增多,患儿出现高血压、低血钾、女性男

性化、阴毛过早和多毛等。

3 性腺分化异常

胚胎第4周,泌尿生殖嵴将分别发育为性腺、外生殖器、肾上腺、肾-泌尿系统结构。胚胎第5周原始性腺从泌尿生殖嵴与肾上腺原基分离,这一过程受 *WT1*、*NR5A1*、*NR0B1*、*CBX1/2*、*LHX9*、*EMX2*、*GATA4* 和 *SIX1/4* 调控^[22]。胚胎第6周前,原始性腺无性别之分,睾丸支持细胞(Sertoli 细胞)分化相关的基因 *SOX9*、*FGF9* 及 *PTGDS* 与卵巢颗粒细胞分化相关的基因 *WNT4*、*RSPO1*、*CTNNB1* 及 *FST* 在 XY 和 XX 胎儿中表达水平相似^[23]。胚胎第6~8周,前 Sertoli 细胞表达 *SRY*, *SRY* 上调 *SOX9* 表达,与 *NR5A1*、*WT1*、*MAP3K1*、*DMRT1* 等基因协同作用,参与 Sertoli 细胞分化和维持。46, XX 胎儿无 *SRY* 基因, *WNT4*、*RSPO1* 表达上调,原始性腺髓质部退化,皮质部分化成卵巢。性腺分化过程极其复杂,是由睾丸发育途径和卵巢发育途径相关基因协同调控、相互制约,任意环节异常都会引起性腺分化异常。

性腺若不能发育为正常卵巢的 46, XX 胎儿,部分或完全分化为睾丸者则为卵睾型或睾丸型 DSD;呈原始未分化、外观条索状者,则为性腺发育不良。根据性腺分化异常的程度分为睾丸型和卵睾型 DSD、原发性卵巢功能不全以及低促性腺激素性腺功能减退症。

3.1 46, XX 睾丸型及卵睾型 DSD

3.1.1 概述 46, XX 睾丸型 DSD 在男性新生儿中发病率为 1/20 000 ~ 1/25 000,临床表现为 46, XX 个体存在睾丸,但无精子;外生殖器正常或者发育不良,缺乏苗勒管结构的发育^[1, 24]。85% 作为男性抚养,约 15% 的患者出生时因外生殖器模糊而被诊断^[25];多数于青春期后因出现睾丸发育不良、男性乳房发育和无精子症而就诊。

卵睾型 DSD 发病率约为 1/20 000,临床表现为体内同时存在卵巢和睾丸两种性腺组织,既可分居左、右两侧,也可为同一性腺同时存在睾丸和卵巢组织。卵睾型 DSD 可发生于多种染色体核型,以 46, XX 最为常见,为 65% ~ 95%^[26],表型取决于卵巢和睾丸组织的百分比。

3.1.2 致病基因 睾丸决定基因,如 *SOX9*、*SOX10*、*SOX3* 过度表达或卵巢前基因,如 *RSPO1*、*WNT4* 缺失^[3],均能够导致 46, XX 个体性腺分化为睾丸或分化不良^[27]。90% 46, XX 睾丸型 DSD 患者是由于 *SRY* 基因易位至 X 染色体上引起,少数是由于 *SOX9*、*SOX3* 或 *SOX10* 基因的结构变异或存在染

色体重排导致。卵睾型 DSD 与睾丸型 DSD 的有很多相同的致病基因,如 *SRY*、*SOX9*、*SOX3*、*SOX10*、*NR5A1* 和 *WT1* 等^[28]。

SRY 基因属于 HMG (high mobility group)-box 家族的转录因子,位于 Y 染色体 p11.2 与 Y 染色体上的假常染色体区 PAR1 (pseudoautosomal region 1) 相邻^[26]。同源重组过程中,该区域与 X 染色体短臂上 PAR1 的同源区域联会环节发生错误,可能会导致 *SRY* 基因的易位^[28-31]。在 46, XX 个体 *SRY* 基因表达,进而启动睾丸发育,导致睾丸型 DSD 及卵睾型 DSD 的形成。与 46, XX 睾丸型 DSD 不同的是,46, XX 卵睾型 DSD 患者 90% 的 *SRY* 基因检测结果为阴性^[27]。

SOX9 基因属于 SOX 转录调节因子家族,包含与 *SRY* 相关的 HMGB 盒结构,在睾丸性腺分化中发挥功能^[32]。*SOX9* 启动子中的拷贝数变异 (copy number variation, CNV) 或 *SOX9* 启动子区域异常活化会导致 46, XX DSD^[33]。另外, *SOX9* 点突变也会导致 46, XX DSD。目前发现 1 例 *SOX9* 基因的功能获得性变异 (p. E50K), 导致 46, XX 卵睾型 DSD 的病例报道^[34]。此外, *SOX9* 上游 2 Mb 区域集中存在多个组织特异性的增强子,该区域重复也可导致 *SOX9* 的异常激活,进而在没有 *SRY* 存在情况下仍能激活下游性腺分化,导致 46, XX 个体出现睾丸发育^[35-37]。

SOX3 是 SOX 家族的另一成员,在结构和功能上与 *SRY* 相似,通常不在发育中的性腺表达。尽管对雄性性腺发育不是必需的,但在 46, XX 胚胎性腺中过度表达时,会导致性腺向睾丸分化^[35]。目前有研究显示 *SOX3* 上游调控区域 *SOX3* 的微重复可能与少数非综合征性 46, XX 睾丸型 DSD 或卵睾型 DSD 病例有关^[35, 38]。迄今为止,已报道的所有与 *SOX3* 相关的 46, XX DSD 的个体都是散发病例,父母表型正常。

SOX10 基因在正常睾丸分化中的功能尚不明确,但有报道 *SOX10* 的过表达可能会导致 46, XX 睾丸型 DSD 或卵睾型 DSD^[39]。此外, *FGF9*、*DMRT* 基因也被认为参与睾丸分化的调节,但目前临床案例的报道比较少见^[29]。

类固醇生成因子 1 (steroidogenic factor-1, SF-1, NR5A1) 是核受体家族的重要转录因子,在肾上腺和性腺发育中起重要作用,该基因的变异已被证明与不同程度的男性化不足相关。*NR5A1* 基因的遗传变异可通过下调女性抗睾丸基因的表达导致对雄性发育途径的抑制减少,从而导致 46, XX 个体睾

丸的异常发育^[40]。临床表型多样,从男性不育到明显的男性化特征不足。90% NR5A1 基因突变为 XY 核型,少数病例为 46, XX 睾丸型 DSD 或卵睾型 DSD,变异方式以点突变为^[41]。

另外,WT1 突变与 46, XX 睾丸型 DSD 或卵睾型 DSD(可伴性腺母细胞瘤或肾母细胞瘤以及肾功能异常)有关,RSP01 突变与 46, XX 性别逆转或睾丸型与卵睾型 DSD 相关。在 46, XX DSD 中,WNT4 杂合突变导致的表型比较温和,并与苗勒管衍生物发育不全和高雄激素血症相关^[22],但外生殖器正常,有时伴有原发性闭经;纯合突变导致 46, XX DSD(性反转伴有睾丸或卵睾),及肾上腺、肾和肺发育不良。

3.1.3 检测方法与意义 46, XX 睾丸型或卵睾型 DSD 涉及的基因较多,其中大部分睾丸型 DSD 致病原因为 SRY 基因易位或者睾丸分化前调控基因启动子区的 CNV,少数病例为致病基因多种单核苷酸变异(single nucleotide variants, SNV)导致。荧光原位杂交技术(fluorescence in situ hybridization, FISH)是检测基因易位的适宜技术。染色体芯片分析(chromosomal microarray analysis, CMA)及 CNV-seq 适宜检测 CNV^[1]。NGS 技术除了可以检测 SNV,也可以检测 CNV,但不同厂家 NGS 试剂(包括 WES 及 DSD 致病基因 panel)对 DSD 致病基因启动子区及已知致病基因其他非编码区的检测能力存在差异。对于 46, XX 卵睾型 DSD 患者,建议先行 NGS 测序。如检出 SRY 阳性,可进行 FISH 检测,明确发生 SRY 基因易位的具体染色体区域。如 NGS 测序未检出与表型相关致病变异,应明确所采用 NGS 方法是否已经覆盖 DSD 致病基因启动子区及已知致病的其它非编码区。如果未覆盖这些区域,建议采用 MLPA 或荧光定量 PCR 进行针对性检测。必要时采用 CNV-seq 或者 CMA 进行 CNV 检测的补充。

46, XX 检出 SRY 阳性者,大部分是胚胎新发突变,少数来自亲本遗传。Abbas 等^[42]、Kasdan 等^[43]分别报道了 2 个 46, XX DSD 的家系,3 个 46, XX 的男孩以及 1 个 46, XX 的女孩,均检出 SRY 基因,并且遗传自具有生育能力的 46, XY 的父亲。如果父母要求遗传咨询,则有必要对 SRY 阳性 46, XX 睾丸 DSD 的男性的父亲进行核型检查和 SRY 的 CNV 检测,以评估父亲的 X 染色体是否携带额外 SRY 拷贝。虽然这种情况比较的罕见,但一旦发生,子代患病的几率为 50%。SOX9 的 CNV 可能来自新发突变或者遗传,46, XY 个体携带 SOX9 的片段重复被认为没有影响^[33,44],而携带者遗传给

46, XX 个体导致患病的风险高达 50%。

3.2 46, XX 原发性性腺发育不全

3.2.1 概述 46, XX 原发性性腺发育不全是由于卵巢发育异常或对促性腺激素刺激的抵抗,导致卵泡储备过早耗竭、条索样性腺、青春期延迟、原发性闭经、雌激素不足和促性腺激素升高等表现^[45-46]。该表型在特纳综合征女性中常见,当发生在性染色体正常的女性患者身上,就会引起 46, XX 原发性性腺发育不全,也被认为是卵巢功能不全(premature ovarian insufficient, POI)相关的最严重临床类型^[47]。**3.2.2 致病基因** 目前报道最常见的致病基因为类固醇生成急性调节蛋白(steroid acute regulatory protein, STAR)^[48]与 CYP17A1^[49-51]。STAR 基因功能缺失突变导致先天性类脂肾上腺增生症(congenital adrenal hyperplasia of lipid, CLAH),是一种罕见的 CAH,除糖皮质激素分泌异常外,还有性腺类固醇生成障碍,及肾上腺肿大脂肪沉积表征;非典型的变异,导致糖皮质激素分泌异常。CYP17A1 基因功能缺失突变导致 17 α 羟化酶或 17,20 碳裂解酶缺乏症,较罕见,在 CAH 中占 1% 左右,是中国第二常见的 CAH。

3.2.3 检测方法与意义 STAR 基因位于 8 号染色体,缺失突变目前中国人群的队列研究中报道了两个热点,c. 707_708delinsCTT 突变与 c. 772C > T 导致典型的 CAH,患者均出现严重的肾上腺功能衰竭^[48]。

CYP17A1 基因位于 10 号染色体,目前超过 100 种基因突变被报道,包括点突变、小片段的插入或缺失、剪切位点的改变及罕见的大片段缺失。研究发现,R96W、R347H/C 和 F417C 是西方国家较为常见的突变类型,p. H373L 突变在亚洲人群中更为常见,而我国 p. Y329fs 和 D487_F489 是最常见的突变类型。国内外报道第 6、8 外显子是基因突变的高发区,在临床工作中对拟诊患者可作为首选检测^[52]。另外,FSHR、BMP15、PSMC3IP、MCM9、SOHLH1、NUP107、MRPS22、ESR2 和 SPIDR 等,其中大部分也是 POI 相关基因,但国内 46, XX 性腺发育不全队列及案例中报道较少,

3.3 低促性腺激素性性腺功能减退症

3.3.1 概述 先天性低促性腺激素性性腺功能减退症(congenital low gonadotropin gland hypofunction, CHH)多表现为青春期发育延迟或停滞。临床根据是否合并嗅觉障碍,分为伴嗅觉受损者的 Kallmann 综合征和嗅觉正常的 CHH,发病率 1/100 000 ~ 10/100 000。另外,还包括合并性腺轴功能减退的

综合征,如 Prader-Willi 综合征、Laurence-Moon-Biedl 综合征等。

3.3.2 致病基因 涉及 *ANOS1*、*FGFR1*、*GnRH* 等逾 20 种基因,有家族史者,约 1/3 患者可找到致病变异^[53]。其中与嗅觉正常 CHH 相关的基因包括 *GNRHR*、*GNRH1*、*KISS1R*、*KISS1*、*TACR3* 以及 *TAC3*^[54]。CHH 通常被认为是一种单基因病或寡基因病,多基因遗传互作会导致更严重的表型^[54-55]。

4 单纯生殖管道发育异常

内生殖管道由华氏管和苗勒管发育而来。正常情况下,女性 AMH 缺失,苗勒管分化为输卵管、子宫、宫颈和阴道上段;雄激素的缺失导致华氏管的完全退化。女性胎儿外生殖器在没有激素刺激情况下,生殖结节向阴蒂分化,生殖皱褶发育成小阴唇,生殖隆突发育成大阴唇,苗勒管尾部与泌尿生殖窦后部融合形成阴道原基,苗勒管尾部分化为阴道上 1/3,而泌尿生殖窦分化为阴道下 2/3。外生殖管道的分化发育存在雄激素暴露影响的关键期,被称为雌性化编辑窗口(妊娠 8~14 周)^[56]。女性胎儿如在这个窗口期暴露过多雄激素,会导致前列腺和精囊的发育,肛门生殖器的距离大、阴蒂肥大;而后期暴露则仅只影响生殖器结节的大小。生殖管道发育异常临床主要包括苗勒管发育不良(Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, MRKH)综合征、其他复杂的综合征、泄殖腔外翻、阴道闭锁、阴唇融合等。

4.1 MRKH 综合征

4.1.1 概述 MRKH 综合征,也称为苗勒管发育不良,是导致原发性闭经的第二大原因。该疾病的特征是染色体核型正常的女性先天性缺少子宫、子宫颈和阴道上部;输卵管、卵巢功能大部分是正常的,有女性第二性征的发育^[57-58]。MRKH 综合征的发病率约为 1/4 500,主要为散发病例^[59]。MRKH 综合征主要分为两个分型:I 型和 II 型。I 型为纯粹的生殖道畸形,也叫做 Rokitansky 综合征;II 型除生殖道畸形外,有累及其他器官的情况,如苗勒管、肾脏、颈胸部和体节发育异常。

4.1.2 致病基因 流行病学研究显示,MRKH 综合征主要以散发为主,家族性发病的案例相对较少。虽然 MRKH 的患者人群较多,但是该疾病确切的遗传机制仍未明确,涉及染色体异常与基因变异目前主要报道的 MRKH 综合征相关的候选基因有

GALT、*LHX1*、*HNF1B*、*TBX6*、*WNT* 家族基因、*HOX* 家族基因。

4.2 其他 髓鞘调节因子(myelin regulatory factor, *MYRF*)基因位于人染色体 11q12.2 上,作为调节体腔上皮及其衍生细胞增殖和迁移的转录因子^[60],*MYRF* 基因变异所致 DSD 可累及男性和女性,表现为性腺及内生殖管道均发育不良。46, XX 的患者主要表现为:卵巢小或缺如、输卵管缺如、子宫缺如/条索状宫颈、阴道缺如/盲端阴道,还可累及神经、膈肌、心脏和眼等多系统。

5 总结

对 DSD 患者进行早期确诊关乎“生物-心理-社会”的健康,有助于评估患者的生育能力和性腺肿瘤发生风险,以及心理及社会认可度,制定治疗方案,帮助建立性别认定,提高自我接纳及社会适应能力。不同类型的 46, XX DSD 患者的解剖表型和激素情况常常相似或者重叠,使得临床医生在诊断上困难重重,易导致误诊漏诊。遗传检测技术的发展也不断促进了 DSD 病因的精准基因诊断。

推荐 1:染色体核型分析可检测染色体数目和 5M 以上的结构异常,建议 DSD 患者首先进行染色体核型检查。

推荐 2:NGS 技术极大的提高了分子诊断的效率,建议将全外显子组测序及 DSD 致病基因 panel 等 NGS 技术作为 46, XX DSD 分子诊断的首选技术。

推荐 3:MLPA 可针对靶序列的多个点突变、缺失或重复进行检测,主要应用于染色体特定区段的 CNV 检测(如 9 号染色体 p24.3 缺失)和针对单个或少数基因的已知 CNV 检测(如 *CYP21A2* 的大片段缺失检测)。

推荐 4:Sanger 测序受限于检测通量,适合进行目标基因的突变热点检测或位点的家系验证。

推荐 5:FISH 利用特异的探针与目的片段杂交,多应用于 DSD 中 *SRY* 基因易位检测、性染色体数目异常的嵌合检测。

现将 46, XX DSD 常见的突变位点和表型以及推荐的检测方法总结如表 2 所示。需要强调的是,基因检测有助于准确诊断、治疗选择、性别认定,并能够预测患者的预后情况,最终有助于构建精准诊疗体系^[1-2]。

表 2 46, XX DSD 常见表型-基因-检测汇总

疾病及基因名称	典型表型	突变类型占比及分类	基因特点	主要检测方式	参考文献
雄激素过多					
先天性肾上腺皮质增生(CAH)					
CYP21A2	21-羟化酶缺乏症导致的先天性肾上腺皮质增生,血17-OHP水平增高,根据严重程度主要分为失盐型(酶活性<1%)、单纯男性化型(酶活性1~2%)和非经典型(酶活性20%~50%)	占比:SNV(70%~80%);CNV(20%~30%);已知突变类型:片段缺失、片段重复、碱基插入、碱基缺失、点突变	基因组中存在一个高度同源(98%)的假基因;存在热点(IVS2-13C/A>G;P30L;IVS2-13C/A>G;G110Δ8nt;H173N;Cluster ex6;V282L;F307-insT;Q319X;R357W);突变类型与羟化酶残留活性关系部分较明确(大片段缺失及剪切位点变异 酶活<1%,p.I73N 酶活性1~2%;p.V282L,p.P454L,p.P31L 酶活性20%~50%)	二代测序(需考虑真假基因验证)/MLPA(大片段缺失重复)	[4, 6, 15]
CYP11B1	11-β羟化酶缺乏导致的先天性肾上腺皮质增生,11-β脱氧皮质醇、11-β脱氧皮质酮增加,醛固酮及皮质醇减少,雄激素过量,高血压	占比:多数报道为SNV,少数CNV,SNV以错义变异为主;已知突变类型:片段缺失、片段重复、碱基插入、碱基缺失、点突变	与CYP11B2的序列同源性较高;存在热点(R43Q;A386V;R448H;Q356X;G379V;T318M;c.53_54 insT;R454C;R448P;R148X)	二代测序(需考虑高同源区的验证)	[17, 61]
HSD3B2	3-羟脱氢酶2缺乏,脱氢表雄酮增加;典型盐耗损,类似21-OHD,男性化程度轻微,无尿道口异位	占比:点突变(95%)、大片段缺失(2.5%)、重排(2.5%);已知突变类型:片段缺失、片段重复、碱基插入、碱基缺失、点突变	基因组中存在同源序列;突变类型与酶活性存在相关性(一些功能缺失突变导致盐耗损表型,错义突变大部分症状较轻,表现为盐皮质激素缺乏)	二代测序(需考虑高同源区的验证)/MLPA	[6, 62]
POR	P450氧化还原酶缺乏,孕酮升高,孕烯醇酮升高,可伴有不同程度的骨骼畸形(Antley-Bixler syndrome)	占比:点突变类型为主;已知突变类型:片段缺失、片段重复、碱基插入、点突变	POR基因具有民族多样性和高多态性(A287P是欧洲患者的特征,p.R457H在日本患者中较为常见,而p.A503V序列变异在中国血统的轻度患者中具有高复发率,而在非洲血统的患者中不存在。)	二代测序	[6, 18]
芳香化酶缺乏症(ArOD)					
CYP19A1	雌激素缺乏,雄激素增多	占比:点突变为主;已知突变类型:片段缺失、片段重复、碱基插入、点突变	NA	二代测序	[22]
糖皮质激素受体缺陷					
NR3C1	糖皮质激素抵抗,血皮质醇明显升高,但无功能亢进的临床症状,ACTH水平增高,促肾上腺皮质激素瘤	占比:点突变为主;已知突变类型:片段缺失、片段重复、点突变	NA	二代测序	
性腺发育不良					
睾丸型或卵巢型					
DSD					
SRX	大部分有明显的男性外生殖器(80%~90%),少数外生殖器模糊	易位到X染色体或者常染色体	NA	FISH	[63]
SOX9	大部分有明显的男性外生殖器,成年后因不育就诊(50%),少数出生时外生殖器模糊,可伴躯干发育异常(Campomelic Dysplasia)	占比:CNV为主,多数为上游调控区域重复;已知突变类型:片段缺失、片段重复、碱基插入、碱基缺失、点突变	非编码区域与疾病相关(2 Mb区域集中存在多个组织特异性的增强子,eSR-A、eSR-B、eALDI是3个主要调控区域)	二代测序(需考虑非编码区)/MLPA(缺失重复)	[64]

(转下表)

(接上表)

疾病及基因名称	典型表型	突变类型占比及分类	基因特点	主要检测方式 参考文献
<i>SOX3</i>	外生殖男性或者模糊	占比:拷贝数变异或上游调控区域重排为主; 已知突变类型:片段缺失、片段重复、碱基插入、碱基缺失、点突变	非编码区域与疾病相关,但整体检出较少,没有明确区段	二代测序/ MLPA (缺失重复) [36]
<i>WT1</i>	外生殖器模糊,可伴发性腺母细胞瘤或肾母细胞瘤,肾功能异常	占比:报道较少,均为 SNV;已知变异类型:碱基插入、点突变	NA	二代测序 [30]
<i>NR5A1</i>	大部分为模糊外生殖器,卵巢;少部分为外生殖器为男性,伴发隐睾或睾丸发育不良	占比:SNV,错义突变居多;已知突变类型:片段缺失、片段重复、碱基插入、碱基缺失、点突变	存在热点 (c. 274C > T (p. Arg92Trp) 在 46, XX 中为热点)	二代测序 [42]
先天性肾上腺皮质增生 CAH				
<i>CYP17A1</i>	17 α -羟化酶或 17,20 裂解酶缺乏症,早期无典型的临床表现,常以高血压、低血钾和性腺发育不良就诊	占比:目前报道的多数为 SNV;已知突变类型:片段缺失、片段重复、碱基插入、碱基缺失、点突变	存在热点 (87_F489 deletion (22.2%); p. Y329fs (43.3%); p. H373L (2.2%, 中国人群较多),第 6,8 外显子是基因突变的高发区)	二代测序 [52, 65]
<i>StAR</i>	类脂性肾上腺增生症,性腺类固醇生成障碍,及肾上腺肿大脂肪沉积表征;非典型的变异,导致糖皮质激素分泌异常。	占比:SNV 居多,少数 CNV;已知突变类型:片段缺失、片段重复、碱基插入、碱基缺失、点突变	存在热点 (Q258 *, . 707_708delinsCTT 中国人群常见)	二代测序 [19]
低促性腺激素性性腺功能减退				
<i>ANOS1</i> 、 <i>FGFR1</i> 、 <i>GnRH</i> 等 20 多种	FSH、LH 低于正常水平,第二性征不发育和配子生成障碍,伴或不伴嗅觉缺失,骨骺闭合延迟	基因数目较多,变异类型不做单独统计	NA	二代测序 [66]
生殖管道发育异常				
苗勒管发育不良 (<i>MRKH</i>)				
染色体异常及相关基因	I 型为纯粹的生殖道畸形;II 型有苗勒氏管、肾脏、颈胸部和体节异常	致病基因及遗传模式未明确,大部分为候选基因,不做单独变异统计	NA	NA
其他				
<i>MYRF</i>	卵巢小或缺如、输卵管缺如、子宫缺如/条索状宫颈、阴道缺如/盲端阴道,可伴心脏发育缺陷	报道较少,均为 SNV;已知突变类型:片段缺失、片段重复、碱基插入、碱基缺失、点突变	NA	二代测序 [67]

46, XX 性发育异常基因诊断专家共识编写组成员

顾问:

邓春华(中山大学附属第一医院)
商学军(南京大学医学院附属金陵医院/东部战区总医院)

组长:

刘国昌(广州医科大学附属妇女儿童医疗中心)

副组长:

陈仲中(上海市儿童医院)
张 毓(深圳市坪山区妇幼保健院/南方医科大学坪山总医院)
陶 畅(浙江大学医学院附属儿童医院)
吴盛德(重庆医学大学附属儿童医院)

专家组成员(按姓氏拼音排序)

何 蓉(中国医科大学附属盛京医院)
李 品(解放军总医院第七医学中心)
李明磊(首都医科大学附属北京儿童医院)
刘 鑫(中国医科大学附属盛京医院)
吕逸清(上海市儿童医院)
毛 宇(四川省医学科学院/四川省人民医院/电子科技大学附属医院)
邱文娟(上海交通大学附属新华医院)
苏 喆(深圳市儿童医院)
唐达星(浙江大学医学院附属儿童医院)
田红娟(浙江大学医学院附属儿童医院)
魏光辉(重庆医学大学附属儿童医院)
夏 凯(中山大学中山医学院)
徐国锋(上海交通大学附属新华医院)
薛慧琴(山西省儿童医院)
杨季云(四川省医学科学院/四川省人民医院/电子科技大学附属医院)
袁金娜(浙江大学医学院附属儿童医院)
张旭辉(山西省儿童医院)
朱高慧(重庆医学大学附属儿童医院)

执笔:

苏 尉(深圳市儿童医院)
杜 融(广州医科大学附属妇女儿童医疗中心)
唐向亮(广州医科大学附属妇女儿童医疗中心)
赵天鑫(广州医科大学附属妇女儿童医疗中心)
李莹莹(上海阅尔基因技术有限公司)

秘书

付 凯(广州医科大学附属妇女儿童医疗中心)

参考文献

- [1] Alkhzouz C, Bucerzan S, Miclaus M, *et al.* 46,XX DSD: Developmental, clinical and genetic aspects. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(8): 1379.
- [2] Delot EC, Vilain E. Towards improved genetic diagnosis of human differences of sex development. *Nat Rev Genet*, 2021, 22(9): 588-602.
- [3] Rey RA, Houk CP, Witchel S, *et al.* Disorders of sex development. In Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 10th ed. Gardner DG, Shoback D, Eds. McGraw-Hill Medical; New York, 2018. 501-547.
- [4] Merke DP, Auchus RJ. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *The N Eng J Med*, 2020, 383(13): 1248-1261.
- [5] 国家卫生健康委临床检验中心新生儿遗传代谢病筛查室间质评委员会. 新生儿先天性肾上腺皮质增生症筛查与诊断实验室检测技术专家共识. *中华检验医学杂志*, 2019, 42(12): 1014-1019.
- [6] Baronio F, Ortolano R, Menabò S, *et al.* 46, XX DSD due to androgen excess in monogenic disorders of steroidogenesis: Genetic, biochemical, and clinical features. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4605.
- [7] 黄淑容, 苏 喆, 张龙江, 等. CYP21A2 基因启动子区变异与非经典型 21-羟化酶缺乏症的关系. *中华医学遗传学杂志*, 2020, 37(8): 805-807.
- [8] Menabò S, Polat S, Baldazzi L, *et al.* Congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase deficiency: Functional consequences of four CYP11B1 mutations. *Eur J Hum Genet*, 2014, 22(5): 610-616.
- [9] Al Alawi AM, Nordenström A, Falhammar H. Clinical perspectives in congenital adrenal hyperplasia due to 3β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 deficiency. *Endocrine*, 2019, 63(3): 407-421.
- [10] Bongiovanni AM. The adrenogenital syndrome with deficiency of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *J Clin Investig*, 1962, 41: 2086-2092.
- [11] Krone N, Dhir V, Ivison HE, *et al.* Congenital adrenal hyperplasia and P450 oxidoreductase deficiency. *Clin Endocrinol*, 2007, 66(2): 162-172.
- [12] New MI, Abraham M, Gonzalez B, *et al.* Genotype-phenotype correlation in 1, 507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(7): 2611-2616.
- [13] Tusie-Luna MT, Traktman P, White PC. Determination of functional effects of mutations in the steroid 21-hydroxylase gene (CYP21) using recombinant vaccinia virus. *J Biol Chem*, 1990, 265(34): 20916-20922.
- [14] Simonetti L, Bruque C, Fernandez C, *et al.* CYP21A2 mutation update: Comprehensive analysis of databases and published genetic variants. *Hum Mut*, 2018, 39(1): 5-22.
- [15] Krone N. Predicting phenotype in steroid 21-hydroxylase deficiency? Comprehensive genotyping in 155 unrelated, well defined patients from southern Germany. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(3): 1059-1065.
- [16] Hannah-Shmouni F, Chen W, Merke DP. Genetics of congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2017, 46

- (2): 435-458.
- [17] Wang D, Wang J, Tong T, *et al.* Non-classical 11 β -hydroxylase deficiency caused by compound heterozygous mutations: A case study and literature review. *J Ovarian Res*, 2018, 11(1): 82-88.
- [18] Krone N, Reisch N, Idkowiak J, *et al.* Genotype-phenotype analysis in congenital adrenal hyperplasia due to P450 oxidoreductase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(2): E257-E267.
- [19] Carvalho B, Marques C J, Santos-Silva R, *et al.* Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: An update on genetic analysis of *cyp21a2* gene. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2021, 129(7): 477-481.
- [20] Lucia R, Wu LR, Chen Sherry X, Wu Y, *et al.* Multiplexed enrichment of rare DNA variants via sequence-selective and temperature-robust amplification. *Nat Biomed Eng*, 2017, 1: 714-723.
- [21] Belgorosky A, Guercio G, Pepe C. *et al.* Genetic and clinical spectrum of aromatase deficiency in infancy, childhood and adolescence. *Horm Res*, 2009, 72: 321-330.
- [22] Lucas-Herald AK, Bashamboo A. Gonadal development. *Endocr Dev*, 2014, 27: 1-16.
- [23] Stévant I, Nef S. Genetic control of gonadal sex determination and development. *Trends Genet*, 2019, 35: 346-358.
- [24] Marisol López M, Torres L, Juan Pablo Méndez JP, *et al.* Clinical traits and molecular findings in 46, XX males. *Clin Genet*, 1995, 48(1): 29-34.
- [25] Margarit E. *SRY* gene transferred to the long arm of the X chromosome in a Y-positive XX true hermaphrodite. *Am J Med Genet*, 2000, 90(1): 25-28.
- [26] Delforge X, Cécile Brachet C, Damry N, *et al.* A novel approach in the intraoperative management of ovotesticular DSD. *J Pediatr Urol*, 2020, 16(6): 768-770.
- [27] Ortenberg, J. *SRY* gene expression in the ovotestes of XX true hermaphrodites. *J Urol*, 2002, 167(4): 1828-1831.
- [28] Sinclair AH. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature*, 1990, 346(6281): 240-244.
- [29] Grinspon RP, Rey RA. Molecular characterization of XX maleness. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(23): 6089-6111.
- [30] Akar OS, Gunes S, Abur U, *et al.* Multiscale analysis of *SRY*-positive 46, XX testicular disorder of sex development: Presentation of nine cases. *Andrologia*, 2020, 52(11): e13739.
- [31] Gao X, Chen G, Huang J, *et al.* Clinical, cytogenetic, and molecular analysis with 46, XX male sex reversal syndrome: case reports. *J Assist Reprod Genet*, 2013, 30(3): 431-435.
- [32] Lefebvre V, Dumitriu B, Penzo-Méndez A, *et al.* Control of cell fate and differentiation by *Sry*-related high-mobility-group box (*Sox*) transcription factors. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, 39(12): 2195-2214.
- [33] Benko S, Gordon CT, Mallet D, *et al.* Disruption of a long distance regulatory region upstream of *SOX9* in isolated disorders of sex development. *J Med Genet*, 2011, 48(12): 825-830.
- [34] Kikumi U, Yuya O, Terao M, *et al.* Identification of the first promoter-specific gain-of-function *SOX9* missense variant (p. E50K) in a patient with 46, XX ovotesticular disorder of sex development. *Am J Med Genet A*, 2021, 185(4): 1067-1075.
- [35] Sutton E, Hughes J, White S, *et al.* Identification of *SOX3* as an XX male sex reversal gene in mice and humans. *J Clin Invest*, 2011, 121(1): 328-41.
- [36] Croft B, Ohnesorg T, Hewitt J, *et al.* Human sex reversal is caused by duplication or deletion of core enhancers upstream of *SOX9*. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 5319-5329.
- [37] Weiss J, Meeks JJ, Hurley L, *et al.* *Sox3* is required for gonadal function, but not sex determination, in males and females. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(22): 8084-8091.
- [38] Moalem S, Babul-Hirji R, Stavropoulos DJ, *et al.* XX male sex reversal with genital abnormalities associated with a de novo *SOX3* gene duplication. *Am J Med Genet A*, 2012, 158A(7): 1759-1764.
- [39] Falah N, Posey JE, Thorson W, *et al.* 22q11.2q13 duplication including *SOX10* causes sex-reversal and peripheral demyelinating neuropathy, central dysmyelinating leukodystrophy, Waardenburg syndrome, and Hirschsprung disease. *Am J Med Genet A*, 2017, 173(4): 1066-1070.
- [40] Baetens D, Stoop H, Peelman F, *et al.* *NR5A1* is a novel disease gene for 46, XX testicular and ovotesticular disorders of sex development. *Genet Med*, 2017, 19(4): 367-376.
- [41] Fabbri-Scallet H, de Sousa LM, Maciel-Guerra AT, *et al.* Mutation update for the *NR5A1* gene involved in DSD and infertility. *Hum Mutat*, 2020, 41(1): 58-68.
- [42] Abbas N, McElreavey K, Leconiat M, *et al.* Familial case of 46, XX male and 46, XX true hermaphrodite associated with a paternal-derived *SRY*-bearing X chromosome. *C R Acad Sci III*, 1993, 316(4): 375-383.
- [43] Kasdan R, Nankin HR, Troen P, *et al.* Paternal transmission of maleness in XX human beings. *N Eng J Med*, 1973, 288(11): 539-545.
- [44] Vetro A, Ciccone R, Giorda R, *et al.* XX males *SRY* negative: A confirmed cause of infertility. *J Med Genet*, 2011, 48(10): 710-712.
- [45] Aittomäki K. The genetics of XX gonadal dysgenesis. *Am J Hum Genet*, 1994, 54(5): 844-851.
- [46] Bramble MS, Goldstein EH, Lipson A, *et al.* A novel follicle-stimulating hormone receptor mutation causing primary ovarian failure: A fertility application of whole exome sequencing. *Hum Reprod*, 2016, 31(4): 905-914.
- [47] Cattoni A, Spano A, Tulone A, *et al.* The potential synergic effect of a complex pattern of multiple inherited genetic variants as a pathogenic factor for ovarian dysgenesis: A case report. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 540683.
- [48] Huang Z, Ye J, Han L, *et al.* Identification of five novel *STAR* variants in ten Chinese patients with congenital lipid adrenal hyperplasia. *Steroids*, 2016, 108: 85-91.
- [49] França MM, Mendonca BB. Genetics of ovarian insufficiency and defects of folliculogenesis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2022, 36(1): 101594.
- [50] Al-Agha AE, Ahmed IA, Nuebel E, *et al.* Primary ovarian insufficiency and azoospermia in carriers of a homozygous *PSMC3IP* stop

- gain mutation. *J Clin Endocrinol Metabol*, 2018, 103(2): 555-563.
- [51] Qin Y, Jiao X, Simpson JL, *et al*. Genetics of primary ovarian insufficiency: New developments and opportunities. *Hum Reprod Update*, 2015, 21(6): 787-808.
- [52] 马婧, 杜雅丽, 权金星. 17 α -羟化酶缺陷症诊治研究新进展. *国际内分泌代谢杂志*, 2020, 40(5): 323-326.
- [53] Bianco SD, Kaiser UB. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol*, 2009, 5(10): 569-576.
- [54] Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, *et al*. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism—pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(9): 547-564.
- [55] Pitteloud N, Quinton R, Pearce S, *et al*. Digenic mutations account for variable phenotypes in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Invest*, 2007, 117(2): 457-463.
- [56] Welsh M, Suzuki H, Yamada G. The masculinization programming window. *Endocr Dev*, 2014, 27: 17-27.
- [57] Rall K, Eisenbeis S, Henninger V, *et al*. Typical and atypical associated findings in a group of 346 patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2015, 28(5): 362-368.
- [58] Oppelt PG, Lermann J, Strick R, *et al*. Malformations in a cohort of 284 women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome (MRKH). *Reprod Biol Endocrinol*, 2012, 10: 57.
- [59] Backhouse B, Hanna C, Robevska G, *et al*. Identification of candidate genes for Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome using genomic approaches. *Sex Dev*, 2019, 13(1): 26-34.
- [60] 甄向凯. 髓鞘基因调节因子 MyRF DNA 结合结构域的结构与功能研究. 北京: 中国科学院大学, 2017.
- [61] Schiffer L, Anderko S, Hannemann F, *et al*. The CYP11B subfamily. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2015, 151: 38-51.
- [62] Baquedano MS, Guercio G, Costanzo M, *et al*. Mutation of *HSD3B2* gene and fate of dehydroepiandrosterone. *Vitam Horm*, 2018, 108: 75-123.
- [63] Fechner PY, Marcantonio SM, Jaswaney V, *et al*. The role of the sex-determining region Y gene in the etiology of 46, XX maleness. *J Clin Endocrinol Metabol*, 1993, 76(3): 690-695.
- [64] Gonen N, Lovell-Badge R. The regulation of Sox9 expression in the gonad. *Curr Topics Dev Biol*, 2019, 134: 223-252.
- [65] Kim YM, Kang M, Choi JH, *et al*. A review of the literature on common CYP17A1 mutations in adults with 17-hydroxylase/17, 20-lyase deficiency, a case series of such mutations among Koreans and functional characteristics of a novel mutation. *Metabolism*, 2014, 63(1): 42-49.
- [66] Zhou C, Niu Y, Xu H, *et al*. Mutation profiles and clinical characteristics of Chinese males with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril*, 2018, 110(3): 486-495.
- [67] Hamanaka K, Takata A, Uchiyama Y, *et al*. MYRF haploinsufficiency causes 46, XY and 46, XX disorders of sex development: Bioinformatics consideration. *Hum Mol Genet*, 2019, 28(14): 2319-2329.

(收稿日期:2023-02-20; 接受日期: 2023-04-10)

(本文编辑:徐建平)