



MALE HYPOGONADISM

男性性腺功能减退症

主编 刘继红 主审 姜 辉



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

国家科学技术学术著作出版基金资助出版

MALE HYPOGONADISM

男性性腺功能减退症

主 编 刘继红

副主编 商学军 王少刚 王 涛 伍学焱 邢俊平

主 审 姜 辉

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

男性性腺功能减退症 / 刘继红主编. —北京: 人民卫生出版社, 2016

ISBN 978-7-117-23936-3

I. ①男… II. ①刘… III. ①男性 - 性腺障碍 - 诊疗
IV. ①R588

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 008586 号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有, 侵权必究!

男性性腺功能减退症

主 编: 刘继红

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 中国农业出版社印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 23

字 数: 560 千字

版 次: 2017 年 3 月第 1 版 2017 年 3 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-23936-3/R · 23937

定 价: 98.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

编者名单(按姓氏笔画排序)

- | | |
|-----|-------------------|
| 王少刚 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 |
| 王 涛 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 |
| 王 曦 | 北京协和医院 |
| 牛永华 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 |
| 卢灿峰 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 |
| 邢俊平 | 西安交通大学医学院第一附属医院 |
| 权伟合 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 |
| 伍学焱 | 北京协和医院 |
| 刘继红 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 |
| 刘 卓 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 |
| 刘夏铭 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 |
| 李明超 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 |
| 杨 俊 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 |
| 杨 竣 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 |
| 吴立成 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 |
| 宋 文 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 |
| 张志成 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 |
| 张 岩 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 |
| 陈 智 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 |
| 转 黎 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 |
| 孟祥虎 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 |
| 饶 可 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 |
| 栾 阳 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 |
| 袁慧星 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 |
| 贾招辉 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 |
| 徐 浩 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 |
| 凌 青 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 |
| 郭水明 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 |
| 商学军 | 南京军区南京总医院 |
| 蔡 威 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 |
| 臧光辉 | 华中科技大学同济医学院附属同济医院 |

主编简介



刘继红 医学博士,教授,主任医师,博士生导师。先后留学日本、德国和美国。现任华中科技大学同济医学院副院长、同济医院副院长、泌尿外科副主任、泌尿外科研究所副所长,湖北省泌尿外科研究所副所长。学术任职:国家自然科学基金、教育部留学回国人员科研启动基金、博士后基金、国家科技进步奖、教育部科技奖、创新人才推进计划、国家食品药品监督管理局药品审评中心等评审专家。卫生部住院医师规范化培训规划教材评审委员会副主任委员。亚太性医学会理事、亚太男性健康与老年学会理事、中华医学会男科学分会副主委、中华医学会泌尿外科分会男科学组副组长、中国医师协会男科

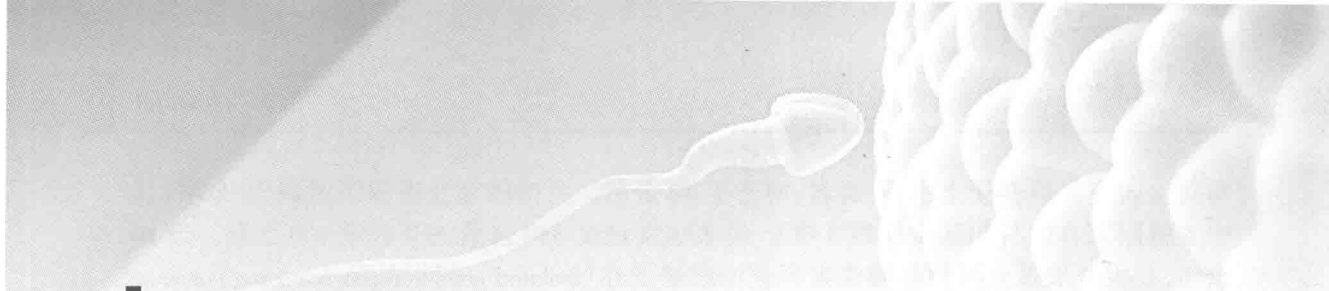
医师分会副会长、中国性学会性医学专业委员会副主委、中国中西医结合学会男科专业委员会副主委、中国医促会泌尿生殖医学专业委员会副主委、中国医师协会青春期医学专业委员会第一届青春期医学男科学组副组长;中国学位与研究生教育学会医药科工作委员会委员;中国卫生信息学会电子病历与医院信息化专委会副主委;湖北省中西医结合学会男科专业委员会主任委员、湖北省医师协会常务理事、湖北省医院协会理事。武汉市医学会男科学专业委员会主任委员、武汉医师协会理事、武汉医院协会理事。任《中华男科学杂志》和《现代泌尿生殖肿瘤杂志》副主编、《医药导报》常务编委、《Asia J Androl》、《Austin J Urol》、《ISRN Urology》、《Nature Reviews Urology (中文版)》、《SM J Endocrin & Metab》、《Translational Androl & Urol》、《中华泌尿外科杂志》、《中华实验外科杂志》、《中国男科学杂志》、《中国性科学杂志》、《临床泌尿外科杂志》、《现代泌尿外科杂志》、《医学新知杂志》和《药学进展》等编委。《J Urol》、《J Sex Med》、《J Androl》、《World J Urol》、《Andrologia》、《Indian J Pharm》、《Gynecology & Obstetrics》、《Case Reports in Urol》、《Medical Journals》、《Medical & Surgical Urology》、《Minerva Urologica e Nefrologica》、《中华医学杂志(中、英文)》、《中华物理与康复医学杂志》、《华中科技大学学报 医学版(中、英文)》、《北京大学学报(医学版)》、《生殖与避孕》和《护理学杂志》等审稿人。《大众医学》杂志专家顾问团顾问。

多年来,主要从事泌尿外科和男科医疗、教学和科研工作,擅长泌尿外科和男科疑难疾病的诊治,能熟练开展复杂的泌尿男科开放和微创手术。尤其能熟练开展勃起功能障碍的三件套假体手术及血管手术、阴茎延长及增粗术、显微输精管吻合术、阴茎硬结症斑块磨削术、前列腺癌根治术和泌尿外科腔镜手术等。主要研究方向为男科学研究和尿石症的病因

与防治研究。培养硕士生 60 余名、博士生 40 余名。主持国家及省部级课题 30 余项(其中主持国家自然科学基金课题 8 项)。发表中文论文 350 余篇,SCI 收录 100 余篇。近 10 余年,积极开展孤立性促性腺激素释放激素缺乏症(isolated gonadotropin-releasing hormone deficiency, IGD)的临床与基础研究,已经建立了大型 IGD 标本资源库,目前已收集各类 IGD 患者资料及血样本 300 余份,其中包括男性孤立性低促性腺激素性性腺功能减退症(isolated hypogonadotropic hypogonadism, IHH)300 余例, IHH 家系 20 余个,成人发病的孤立性低促性腺激素性性腺功能减退症(Adult-onset isolated hypogonadotrophic hypogonadism, AHH)5 例。尤其重视对 IGD 的诊治与研究工作,在广大患者中具有极佳的声誉,并对患者进行了长期随访,部分 IGD 患者接受恰当的治疗后已获得自然生育。有关 IGD 的研究成果已发表在《Fertil Steril》(2011, 2013)、《Asian J Androl》(2011)和《Andrologia》(2015)。

“尿石成因研究”获湖北省卫生厅医药卫生科技成果一等奖。“抗精子抗体阳性不育患者外周血淋巴细胞亚群测定和精浆免疫抑制活性观察”获湖北省卫生厅医药卫生科技成果二等奖。“腹腔镜在泌尿外科的应用研究”获武汉市政府科技二等奖、湖北省科技进步一等奖、中华医学奖三等奖、教育部二等奖。“勃起功能障碍致病机制研究和人造器官研制应用”获上海市科技进步奖三等奖。获专利 2 项。荣获武汉市硚口区十大杰出青年、卫生部抗震救灾先进个人和全国医药卫生系统先进个人等称号。

主编学术专著《尿石症》、《男科手术学》、《性功能障碍学》、《生殖疾病学》、《人类精子学》等 5 部;副主编《泌尿系结石》、《男科诊断学》、《不孕与不育》、《性医学》、《肾脏外科学》和《男科手术技巧与并发症防治》等 6 部;参编《英汉医学词汇》、《外科学(第 8 版)》(人卫社 5 年制教材)、《外科学》(中国医师协会专科医师培训教材)、《临床技能学》(人卫社 5 年制教材)、《泌尿外科手术学》、《男科学》、《实用男科学》以及《男性性功能减退症诊疗手册》、《男性迟发性性腺功能减退症专家共识》等 40 余部。并任中华医学会泌尿外科学分会《前列腺炎诊断治疗指南》编委及副主编、中华医学会男科学分会《阴茎硬结症诊断治疗指南》分编主编、卫生部《男性勃起功能障碍诊断治疗和质量控制》编委等。



序

男性性腺功能减退症是男科学的重要范畴,与男性健康息息相关,近年来越来越受到重视。目前国际上已有众多文献报道该症的分子机制,而且已经有专门的男性性腺功能减退症诊治指南。而我国目前对该症的研究与诊治多分散于内分泌科与男科等学科的专著中,缺乏一本全面介绍该症、基础与临床并重的学术专著。

从医学发展的历史来看,基础研究与临床诊疗两者相互统一,密不可分。临床上发现的问题,往往能够通过基础研究获得解决的方法,而将其应用到临床后,又可以反过来验证基础研究的结果,两者相得益彰。因此,在整合最新研究成果的基础之上,编写一本基础与临床并重的专著,不但有助于读者更加全面地认识疾病,提高诊疗水平,而且有助于推动对该病的研究,推动学科的建设与发展。

华中科技大学同济医学院附属同济医院泌尿外科刘继红教授主编的《男性性腺功能减退症》首先详细介绍了正常男性内分泌生理的经典理论,继而又全面、重点地介绍了每种疾病从基础到临床的研究状况及诊疗规范。该书内容丰富,紧密结合临床,实用性强,不仅介绍了既往研究的成果和经典理论,还介绍了男性性腺功能减退症在基础和临床研究方面的最新进展。此外,该书还对一些罕见疾病的基础与临床诊治进行了较为详细的介绍。

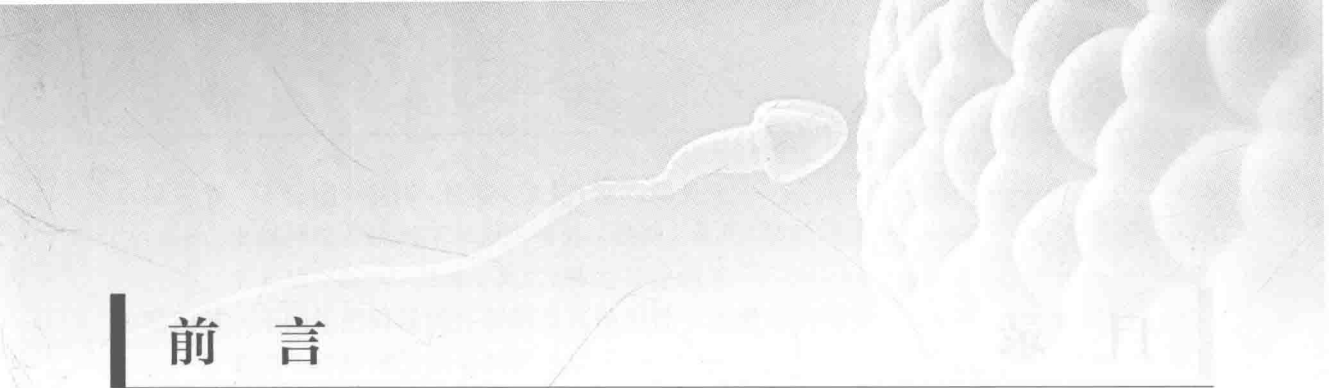
随着我国经济高速发展,生活水平不断提高,加之老龄化社会已经到来,故关注男性性健康显得越来越重要。《男性性腺功能减退症》一书的出版,将填补我国在这一领域的空白。相信必将引起更多的专家学者对男性性腺功能减退症的关注。该书的问世必将造福于广大患者,尤其是众多的中老年患者。

在此,我衷心祝贺《男性性腺功能减退症》一书即将出版。



中华医学会泌尿外科学分会前任主任委员
湖北省医学会泌尿外科学分会主任委员

2015年6月15日



前 言

早在两千多年前,祖国医学奠基之作《黄帝内经》中就记载:男子“二八,肾气盛,天癸至,精气溢泻,阴阳和,故能有子”,“七八,肝气衰,筋不能动,天癸竭,精少,肾藏衰,形体皆极”。这与近现代生理学与医学上男性青春发育及中老年男性易患的所谓“男性更年期”(迟发性性腺功能减退症)等概念相一致。可见古人凭直观经验,已经意识到男性不同时期的生理功能与性腺功能戚戚相关。

随着现代医学的发展,尤其是近几十年来分子生物学、分子遗传学的发展,男性生殖内分泌学、生殖生理学的奥秘得到了基本阐明:如阐明了下丘脑-垂体-性腺(睾丸)轴的功能及其调控机制,阐明了雄激素的作用及其机制,初步阐明了精子发生发育生理学及其分子生物学基因调控机制等。在这个背景下,人们对与雄性激素密切相关的男性性腺功能减退症的认识也获得了极大的提高,对该症的临床诊疗水平也大大提高。21世纪以来,美国临床内分泌学会、欧洲泌尿外科学会相继推出了多个版本的男性性腺功能减退症的诊疗指南。国内于2009年9月出版的《男性性腺功能减退症诊疗手册》是目前国内唯一介绍该症的专著;《男性性腺功能减退症诊疗手册》一书侧重于临床诊疗,目前国内尚缺少一本结合基础与临床全面介绍男性性腺功能减退症的学术专著。因此,我们组织了国内一批知名男科学与生殖内分泌学专家编写了这本《男性性腺功能减退症》。

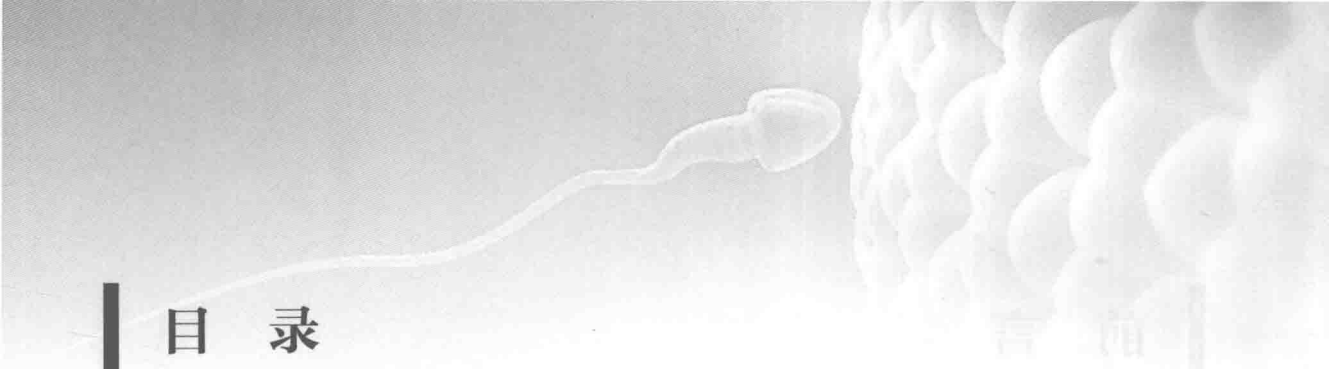
全书共分为基础和临床两个部分,基础部分主要介绍男性正常性分化、下丘脑-垂体-性腺(睾丸)轴的功能及其调节等基本理论与最新进展;临床篇以欧洲泌尿外科学会的男性性腺功能减退症最新指南为分类标准,全面而详细地介绍了各种性腺功能减退症的病因、发病机制、诊断与治疗等内容。同时附录中还介绍了常用的实验室检查项目及雄激素的应用情况。该书既可以供临床男科医生、内分泌科医生参考,也可为男科学研究人员提供一定的借鉴。

在本书编写过程中,得到了中华医学会男科学分会主任委员姜辉教授及中华医学会泌尿外科分会前任主任委员叶章群教授的大力支持,他们以渊博的学识为本书的编写提供了宝贵意见。另外,人民卫生出版社对本书的出版也给予了大力支持,在此一并表示衷心地感谢。

由于时间仓促,水平有限,书中错漏之处在所难免,恳请广大同道批评指正。



2015年6月于武汉



目 录

基 础 篇

第一章 男性生殖系统的胚胎发育与解剖学	3
第一节 睾丸的决定、分化	3
一、睾丸的决定	3
二、睾丸的分化	4
第二节 生殖管道及外生殖器官的分化	5
一、男性生殖管道的分化	5
二、男性外生殖器的分化	5
三、女性生殖管道及外生殖器官的分化	6
第三节 影响生殖系统胚胎发育的因素	6
一、性腺分化异常	6
二、性腺分化正常,但生殖管道和外生殖器分化异常	7
第四节 男性性分化异常	7
一、男性真两性畸形	7
二、男性假两性畸形	9
第二章 男性生殖内分泌代谢与调控	15
第一节 下丘脑-垂体-性腺(睾丸)轴	15
一、下丘脑	15
二、垂体	16
三、男性不同生长期促性腺激素释放激素的正常分泌	17
四、促性腺激素分泌的调控	18
五、下丘脑-垂体-性腺(睾丸)轴的调节	19
第二节 雄激素	20
一、雄激素生物合成与分泌	20
二、雄激素的转运和代谢	22
三、雄激素的作用途径与调控	23
四、雄激素的生理作用	23
五、雄激素受体	25

第三节 下丘脑 - 垂体 - 性腺(睾丸)轴的调节	28
一、中枢神经系统对下丘脑 - 垂体 - 性腺(睾丸)轴的调节	28
二、下丘脑 - 垂体 - 性腺(睾丸)轴的自身调节	29
第四节 不同年龄阶段男性睾酮及其他男性生殖激素的特征	31
一、不同年龄阶段男性睾酮的特征	31
二、不同年龄阶段男性的 LH、FSH、PRL 特征	31
第三章 男性青春期发育	34
第一节 男性青春期发育及其内分泌调控	34
一、青春期的启动机制	34
二、与青春期的启动有关的代谢信号	36
三、男性青春期内分泌器官发育和身体的变化	36
四、青春期的内分泌变化	39
第二节 男性青春期发育延迟的定义及分类	42
一、男性青春期发育延迟的定义	42
二、男性青春期发育延迟的分类	42
三、男性青春期发育延迟的鉴别诊断思路	45
第三节 体质性青春发育延迟	46

临 床 篇

第四章 男性性腺功能减退症概论	57
一、男性性腺功能减退症的定义	57
二、男性性腺功能减退症的分类	57
第五章 原发性性腺功能减退症	60
第一节 无睾症	60
第二节 隐睾症	61
第三节 Klinefelter 综合征	65
第四节 46,XX 男性综合征	86
第五节 XYY 综合征	88
第六节 性腺发育不全综合征	89
一、46,XY 单纯性性腺发育不全综合征	89
二、混合性性腺发育不全	90
三、Noonan 综合征	91
四、胚胎睾丸退化综合征	94
五、男性 Turner 综合征	95
第七节 Leydig 细胞发育不全	96
第八节 唯支持细胞综合征	97

第九节 强直性肌营养不良症	99
第十节 结构性染色体异常	100
一、性染色体结构异常	100
二、常染色体结构异常	101
第十一节 促性腺激素受体基因突变	101
一、LH 受体基因失活突变	101
二、LH 受体基因活化突变	101
三、FSH 受体基因失活突变与活化突变	103
第十二节 获得性睾丸异常	104
一、睾丸炎	104
二、睾丸损伤	111
三、睾丸肿瘤	112
四、X 线照射	113
五、中毒性损害	115
六、药物性损伤	116
七、自身免疫性损害	117
第六章 继发性性腺功能减退症	134
第一节 孤立性低促性腺激素性性腺功能减退症	134
第二节 孤立性 LH 缺乏症及 LH- β 亚单位基因突变	192
第三节 孤立性 FSH 缺乏症	193
第四节 X- 连锁先天性肾上腺发育不良和低促性腺激素性性腺功能减退	195
第五节 肌张力低下 - 智力减低 - 性发育低下 - 肥胖综合征	197
第六节 性幼稚 - 色素性视网膜炎 - 多指(趾)畸形综合征	199
第七节 肥胖性生殖无能综合征	201
第八节 Rud 综合征	202
第九节 家族性小脑性运动失调	203
第十节 Alstrom 综合征	204
第十一节 多发性雀斑综合征	209
第十二节 后天获得性低促性腺激素性性腺功能减退	210
一、垂体腺瘤	210
二、血色病	210
三、组织细胞增生症 X	211
第七章 迟发性性腺功能减退症	222
第八章 雄激素合成缺陷及雄激素不敏感综合征	235
第一节 雄激素合成缺陷	235
一、类固醇激素合成急性调节蛋白缺乏	235

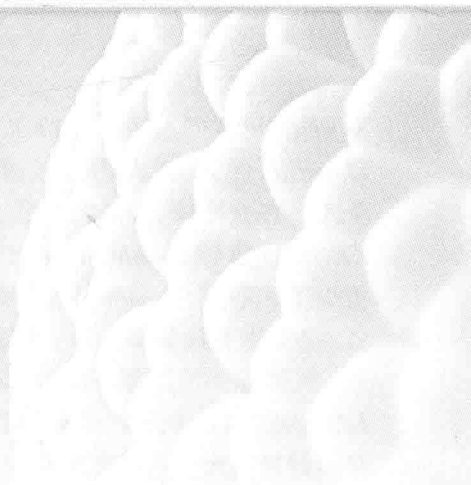
二、胆固醇侧链裂解酶缺乏·····	236
三、3 β -羟类固醇脱氢酶缺乏·····	237
四、17 α -羟化酶/17,20-碳链裂解酶缺乏·····	238
五、17 β -羟类固醇脱氢酶缺乏·····	240
第二节 雄激素靶器官异常·····	241
一、5 α -还原酶缺乏·····	241
二、雄激素受体和受体后失调·····	243
第九章 其他内分泌疾病相关男性性功能减退症·····	249
第一节 糖尿病与男性性腺功能减退症·····	249
第二节 甲状腺功能与男性性腺功能减退症·····	252
第三节 皮质醇增多症与男性性腺功能减退症·····	255
第四节 高泌乳素血症与男性性腺功能减退症·····	256
附 录	
附录一 实验室检查·····	261
第一节 生殖激素检测与临床意义·····	261
一、促性腺激素释放激素·····	261
二、卵泡刺激素·····	261
三、黄体生成素·····	262
四、睾酮·····	262
五、泌乳素·····	262
六、雌二醇·····	263
第二节 功能试验·····	263
一、GnRH 兴奋试验·····	263
二、HCG 兴奋试验·····	264
第三节 遗传学检测·····	264
一、染色体检测·····	264
二、SRY 基因鉴定·····	266
三、候选基因序列分析·····	266
附录二 治疗男性生殖内分泌疾病常用激素类药物·····	270
第一节 促性腺激素释放激素及其类似物·····	270
第二节 促性腺激素·····	271
一、人绒毛膜促性腺激素·····	272
二、人绝经期促性腺激素·····	273
第三节 雄激素·····	274
一、睾酮替代治疗·····	274

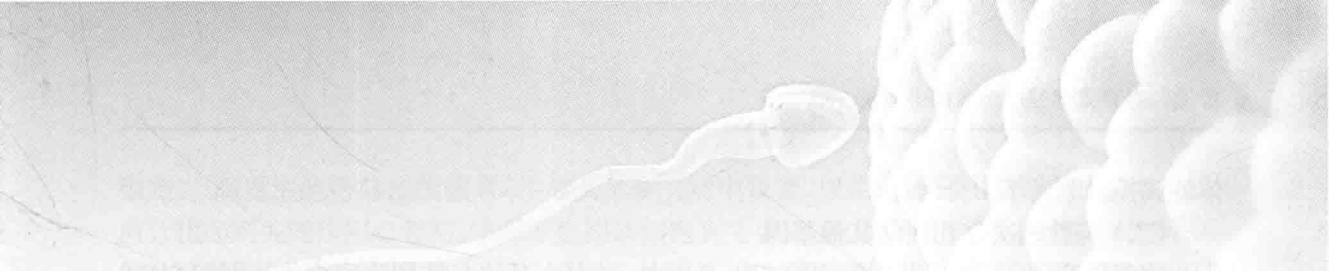
二、雄激素同化激素	283
附录三 相关指南	285
第一节 英国性医学学会《男性性问题管理指南:雄激素的作用》	285
一、背景	285
二、男性	286
第二节 英国性医学学会《女性性功能障碍治疗指南:雄激素的作用》	291
一、背景	291
二、女性	291
三、治疗流程	293
第三节 美国内分泌协会临床诊疗指南《睾酮治疗在成年男性雄激素缺乏综合征中的应用》	294
一、摘要	296
二、建议总结	296
三、循证临床诊疗指南的制定方法	299
四、性腺功能减退症的诊断	299
五、雄激素缺乏症的睾酮治疗	306
六、参考文献	317
七、致谢	327
第四节 欧洲泌尿外科学会《男性性腺功能减退症指南》	327
一、引言及定义	328
二、方法学	328
三、流行病学	330
四、病因学(原发性、继发性及迟发性性腺功能减退症)	333
五、诊断	337
六、性腺功能减退症的临床演变结果	340
七、治疗的适应证和禁忌证	341
八、治疗收益	342
九、治疗选择	344
十、睾酮治疗的危险因素	346
十一、接受睾酮替代治疗患者的监测	349
十二、缩写索引	350
附录四 英汉名词对照	352

基础篇

MALE HYPOGONADISM

男性性腺功能减退症





第一章 男性生殖系统的胚胎发育与解剖学

第一节 睾丸的决定、分化

目前,学者们认为胎儿性别分化经历了三个阶段:首先是在受精时确定性染色体(XY或XX),然后在特定时间、特定基因的调控下性腺分化为睾丸或卵巢,最后在性腺分泌的激素作用下,生殖管道和外生殖器向男性或女性方向分化。在未分化期,人类胚胎具有生殖嵴(即原始性腺,将来发育为睾丸或卵巢)、两套生殖管道(即中肾管和中肾旁管,将来分别发育成男性生殖管道和女性生殖管道)和泄殖腔(进一步形成泌尿生殖窦、泌尿生殖褶、阴唇阴囊褶和生殖结节,将来可发育成男性外生殖器或女性外生殖器)。

一、睾丸的决定

(一) SRY 基因的发现、结构及功能

20世纪前,人们尚无法解释正常性别分化的现象。随着X和Y染色体的发现,1959年学者们发现核型为47,XXY的Klinefelter综合征患者为男性,而核型为45,X的Turner综合征患者为女性,因此推测Y染色体上存在决定性腺向睾丸发育的基因,即睾丸决定因子(testis-determining factor, TDF)。经过随后31年的不断研究,1990年Sinclair等在对46,XX男性性反转的患者研究中,通过探针技术发现了一段具有雄性特异性的序列,被称为Y染色体性别决定区(sex-determining region Y gene, SRY)。1991年,Koopman等将SRY的DNA片段转到核型为XX的小鼠胚胎中,结果引起睾丸的发育,因而证实SRY是睾丸决定因子。

人类SRY基因定位于Yp11.3,无内含子,序列高度保守,转录单位全长1.1kb,编码DNA结合蛋白,即一种转录因子。SRY蛋白在睾丸支持细胞中表达,在细胞质内合成后被转运到细胞核,与DNA结合发挥调控目的基因表达的作用。SRY蛋白分为3个区域,其中部含有一个约80个氨基酸的区域,称为高迁移率组蛋白盒(high-mobility group box, HMG box),为其核心区域。HMG可分为3族:HMG-14/-17族、HMG-1/-2族和HMG-I/-Y族,其中SRY编码的HMG属于HMG-1/-2族,也称为HMG box。HMG-box可通过非极性蛋白侧链嵌入DNA特定区域内 α -螺旋的小沟的方式与核心序列AACAAAG特异性结合,使DNA发生弯曲,从而加速蛋白质-蛋白质相互作用,抑制或激活下游基因的表达。当编码HMG box的基因发生突变时,SRY蛋白结合DNA的能力丧失,可导致XY女性性反转。HMG box两端还携带有两个独立的核定位信号区,当该区发生突变时,SRY亦不能发挥作用。此外,当SRY蛋白N端的丝氨酸残基被磷酸化后,其与DNA结合的活性增强。目前,大量的研究证据表明SRY就是TDF,对性腺向睾丸分化起着开关的作用。但是,对与SRY直接作用的基因及具

体的调控机制尚不十分清楚。

(二) 与性别决定相关的其他基因

随着研究的深入,学者们发现除 *SRY* 基因外,还存在其他与性别决定相关基因如 *SOX9* (*SRY*-related HMG box 9)、*WT1* (Wilm tumor suppressor gene-1)、*SF1* (steroidogenic factor 1)、*DAX1* (DSS-AHC critical region on the X chromosome gene 1) 和 *WNT4* (wingless-type MMTV integration site 4) 等。

1. 与睾丸决定相关的常染色体基因 *SOX9* 基因的结构与 *SRY* 基因相似,位于人类染色体 17q24~25.1 区段内,含两个内含子和一个外显子,编码一个含有 509 个氨基酸残基的蛋白。*SOX9* 蛋白的 HMG-box 氨基酸序列与 *SRY* 蛋白的同源性达 71%,可特异地识别 DNA 的序列,使 DNA 发生弯曲,从而调控靶基因的转录。研究表明 *SOX9* 蛋白对 II 型胶原和抗苗勒管激素 (Anti-Mullerian hormone, AMH) 基因具有转录激活作用。动物实验发现 *SOX9* 在原始生殖嵴细胞中表达,并随着 *SRY* 蛋白的表达,在雄性小鼠生殖嵴中明显升高,而在雌性生殖嵴中明显降低,与性腺向睾丸分化的过程一致。同时,*SOX9* 基因发生突变后,可引起 XY 女性性反转,表明其可能是 *SRY* 调节的下游基因。

WT1 基因定位于人类染色体 11p13,全长约 50kb,包含 10 个外显子,所编码的蛋白具有 4 个 C_2H_2 型锌指结构和一个富含脯氨酸 / 谷氨酸的区域。该基因与 *SRY* 具有协同激活转录的作用,同时可对 *AMH* 基因进行转录调节。*WT1* 基因在肾脏和性腺的发育中起重要作用,当其发生突变时,可引起 Frasier 和 Denys-Drash 综合征,伴有生殖器官发育异常和 XY 女性性反转。动物实验表明敲除 *WT1* 基因的小鼠除肾上腺和脾脏发育不全外,还会出现性腺缺失,表明其是性腺发育所必需的基因。

SF1 基因定位于人类染色体 9q34,属于核激素受体家族,参与类固醇的生成,在睾丸、卵巢被膜和肾上腺皮质等组织中表达。研究发现敲除 *SF1* 的小鼠,不仅会出现肾上腺和性腺的发育停滞,还会发生 XY 女性性反转。此外,*SF1* 蛋白可与 *AMH* 基因结合,激活其表达。

2. 与卵巢决定相关的基因 *DAX1* 基因定位于 X 染色体短臂 DSS (dosage sensitive sex reversal) 区,属于激素核受体超家族,具有拮抗 *SRY* 基因的作用。当 *DAX1* 基因多拷贝时,可抵消 *SRY* 基因的作用,引起 XY 女性性反转,而在正常情况下单倍剂量的该基因不能活化。同样,定位于常染色体的 *WNT4* 基因也可以这种剂量敏感的方式对抗性腺向睾丸的分化,引起 XY 女性性反转。

二、睾丸的分化

男性或女性胚胎的原始性腺即生殖嵴,是由中肾管细胞和体腔上皮细胞在中肾内侧增殖形成。在妊娠第 5 周,原始生殖细胞经过卵黄囊和背侧系膜进入生殖嵴。在妊娠第 6 周时,生殖嵴内部的间叶组织形成原始性索,分为外层的皮质区和中央的髓质区,包绕生殖细胞。在妊娠的前 6 周,胚胎的生殖嵴、生殖细胞、生殖管道和外生殖器都具有双向分化的潜能。随后,男性胚胎在 *SRY* 基因的调控下,开启相应的基因表达,引导原始性腺向睾丸分化。

当原始性索细胞内表达 *SRY* 蛋白时,其髓质区细胞开始分化成为支持细胞 (Sertoli 细胞),而皮质区细胞退化,形成睾丸索。在妊娠第 7~8 周,支持细胞开始分泌抗苗勒管激素 (AMH, β -转化生长因子家族中的一员),可引起苗勒管在妊娠第 8~10 周快速退化。

在妊娠第 9~10 周,睾丸索间的间叶细胞在 *SRY* 蛋白的影响下,分化为间质细胞 (Leydig