

# 雄激素不敏感综合征研究现状

吴婷 综述,朱岷 审校 (重庆医科大学附属儿童医院,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地,儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R725.8

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2023)04-0059-05

## Research Progress of Androgen Insensitivity Syndrome

Wu Ting, Zhu Min (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

性发育障碍 (disorder of sex development, DSD) 是指先天染色体性别、性腺性别或解剖性别发育异常者<sup>[1]</sup>,其中雄激素不敏感综合征 (androgen insensitivity syndrome, AIS) 是 46,XY DSD 中较为常见的一种。该病 1953 年由 Morris J M 等<sup>[2]</sup>提出,当时被称为“睾丸女性化综合征”,即完全型 AIS (CAIS),之后通过对其分子机制和病因的详细研究,被 Quigley C A 等<sup>[3]</sup>重新命名为 AIS。来自西方国家的统计显示,AIS 男婴中的发病率为 1/100 000~5/100 000<sup>[4]</sup>,并于 1988 年雄激素受体 (androgen receptor, AR) 基因被定位至 Xq11-12<sup>[5]</sup>。根据雄激素不敏感程度大小,临床可分为完全型雄激素不敏感综合征 (CAIS)、部分型雄激素不敏感综合征 (partial AIS, PAIS) 和轻型雄激素不敏感综合征 (mild AIS, MAIS) 三个类型<sup>[6]</sup>。接下来将根据文献从分子基础、临床特点及相应的诊疗情况对 AIS 进行综述,以增进临床工作者对 AIS 的认识。

### 1 分子基础

#### 1.1 AR 基因和蛋白结构

通过对该病的分子机制研究发现,AIS 主要由 AR 基因突变导致。AR 基因为单拷贝基因,位于 Xq11-12,由 8 个外显子 (1~8) 和 7 个内含子组成,长约 90 kb。其所编码 AR 为核受体超家族的类固醇受体之一,属配体依赖的反式转录调节蛋白,由 920 个氨基酸残基组成,分子质量约 99 kDa,包括以下 4 个功能域:N 末端转录激活域 (N-terminal transactivation domain, NTD)、DNA 结合域 (DNA binding domain, DBD)、铰链区 (hinge region) 及配体结合域 (ligand binding domain, LBD),见图 1。

NTD 占 AR 比例>50%,由外显子 1 编码,变异性最高,同源性最低。其中包含高度多态的三核苷酸重复序列,如 CAG (编码谷氨酰胺) 和 GGN (编码甘氨酸) 三核苷酸重复序列,前者重复长度与 AR 转录激活活性呈负相关,即当其长度 ≥38 时可能导致男性化不足、精子生成缺陷及肯尼迪综合征 (SBMA) 等<sup>[5]</sup>。DBD 由外显子

2、3 编码,是一个高度保守的富含 9 个半胱氨酸功能域,其中的 8 个半胱氨酸和 2 个 Zn<sup>+</sup> 形成一对锌指结构,能够识别激素反应元件 (hormone response element, HRE) 并稳定 AR 与靶基因上 HRE 的结合<sup>[6]</sup>。LBD 位于 AR 的 C 端,由外显子 4 的 3' 端至外显子 8 编码,是 AR 与激素特异性结合区域,由 12 个 α 螺旋和四个 β 片层折叠形成一个 α 螺旋“三明治”样结构<sup>[5]</sup>。和其他类固醇激素受体一样,AR 中包含 2 个重要的转录激活功能域 (activation function, AF),分别为位于 NTD 中的 AF-1 和 LBD 中的 AF-2。两者通过共激活剂共同参与 AR 的 N/C 端相互作用,起到稳定受体并减缓配体解离的作用<sup>[6]</sup>。外显子 4 的 5' 端编码铰链区,连接 DBD 和 LBD,拥有核定位信号,介导活化的 AR 由细胞质移至细胞核。

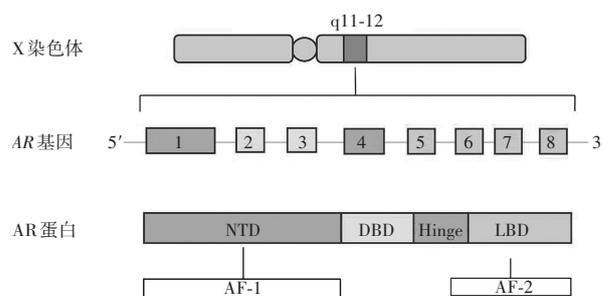


图 1 雄激素受体基因与蛋白质

当不存在配体时,主要位于细胞质中的 AR 与抑制性蛋白 (如热休克蛋白) 和辅助伴侣分子结合,一旦与配体结合,AR 则与上述蛋白分离,移向细胞核并二聚体化,通过与特定 HRE 结合以诱导靶基因的转录<sup>[5]</sup>。而通过对 Pro767Ala、Phe765Leu、Met743Val 和 Trp742Arg 等突变的研究发现,在细胞质中野生型 AR 以同源二聚体形式存在,与配体结合后的 AR 重新恢复单体状态,进入细胞核,再次二聚体化并与靶基因结合<sup>[7]</sup>。故携带上述突变的 AR 在细胞质中无法形成二聚体,提示脯氨酸-苯丙氨酸-蛋氨酸之间的联系在调节雄激素信号过程中可能起到结构转换作用。故发生在 AR 活化过程中的任

一环节受影响均可导致 AR 功能受损。

### 1.2 AR 基因缺陷类型

由于 AIS 主要由 AR 基因突变导致,随着分子生物学技术的发展及基因检测的普及,目前已有超过 500 种与 AIS 有关的不同突变类型,包括以下几种:(1)完全或部分基因缺失;(2)框移突变,由核苷酸插入或缺失导致;(3)单个点突变,导致氨基酸替换或提前出现终止密码子;(4)内含子突变,如剪接供体或受体位点突变<sup>[8-9]</sup>。在上述所有突变类型中约 30%属于新发突变,其余为母系遗传。其中最常见的是错义突变,多发生于 LBD 或 DBD;其次为提前出现终止密码子,多与 CAIS 相关联,大片或完全基因缺失则少见。大量研究显示在大部分 CAIS 患者中可发现突变,而 PAIS 患者突变检出率差异较大,常伴有相应的家族史。

发生在外显子 1 的突变可导致 CAIS、PAIS 及 MAIS<sup>[8]</sup>。其中 CAIS 多与提前终止密码子形成有关,PAIS 多见于错义突变。而引起 MAIS 的突变几乎均为错义突变,大部分仅表现为男性不育。CAG 的多态性似乎和某些表型有一定关联,即其重复次数过度增加可导致脊髓延髓肌萎缩症(spinal bulbar muscular atrophy, SBMA),其重复次数过少和前列腺癌有关<sup>[9]</sup>。外显子 2 和 3 编码的 DBD 由于具有稳定受体与靶基因结合的作用,故发生在该区的突变大多导致 CAIS,并且 CAIS 突变中大部分为错义突变,该区的 PAIS 和 MAIS 同样多见于错义突变。>50%的 AR 基因突变发生在 LBD,见于大部分 CAIS、PAIS 及部分 MAIS 患者。其中 CAIS 最多见于错义突变,其次为提前终止密码子形成,PAIS 和 MAIS 则错义突变最常见。Wang Y 等<sup>[10]</sup>对 28 例 AIS 患者研究显示,CAIS 和 PAIS 患者中分别有 66.7%和 93.8%的突变类型为错义突变,同时两者所有突变中分别有 66.7%、68.8%的突变位于 LBD。发生在铰链区的突变则罕见,甚至部分患者通过基因检测并未发现 AR 突变。

### 1.3 基因型-表型关联

基因检测发现,即使在同一家庭,相同基因型个体可呈现不同临床表型,故基因型-表型关联尚不完全明确,这可能与 CAG 和 GGN 的多态性以及不同个体间共激活剂、辅阻遏物的表达差异有关<sup>[8,11]</sup>。例如,同是携带 p. Y764H 突变,同一家庭中先证者和她的兄弟分别呈现 CAIS 和 PAIS 表型<sup>[12]</sup>。体外功能研究发现,在低剂量双氢睾酮(dihydrotestosterone, DHT)作用下的突变 AR 核易位过程受影响。但随着 DHT 浓度增加,该突变体可表现部分 AR 活性,提示按男性抚养 PAIS 患者存在青春期男性化及进行高剂量 DHT 治疗成功的可能。此外,发生于合子期后的体细胞嵌合现象也可部分解释临床表型差异<sup>[13]</sup>,并且这种现象发生的时间越早,临床表型越严重<sup>[9]</sup>。部分 AIS 患者经检测并未发现 AR 基因突变,这些患者一方面很可能是由于其他病因(如 SRD5A2 或 17BHS3 基因突变)导致产生类似 AIS 的表型<sup>[8]</sup>;另一方面可能存在 AR 基因检测假阴性,即启动子和内含子

等非编码区域突变,可能通过影响该基因转录、剪切等影响其蛋白质表达水平。

Hornig N C 等<sup>[14]</sup>提出 2 型 AIS 的概念,即 AR-编码区(AR coding sequence, AR-CDS)并未发现突变却存在雄激素抵抗的 AIS。通过对 AR-CDS 以外潜在调控区进行检测,发现潜在调控区的部分单核苷酸多态性可降低 AR 表达水平,这可能与 2 型 AIS 患者 AR 活性降低有关。同年 Hornig N C 等<sup>[15]</sup>研究发现,AR 基因近端启动子 GC 框的甲基化可降低生殖器皮肤成纤维细胞中 AR mRNA 水平,提出 2 型 AIS 的表观遗传机制。Batista R L 等<sup>[16]</sup>发现所有 PAIS 患者均存在 5'非翻译区(5' untranslated region, 5' UTR)截短的长散布核元件(Long interspersed element 1, LINE-1)的插入,提示逆转座子(基因组内通过 DNA 转录为 RNA 后,再经逆转录成为 cDNA 并插入基因组新位点上的因子)的移动可能是 AIS 的病因。此外,5'UTR 的 c. -547C>T 突变可导致一个编码多肽的上游开放阅读框(upstream open reading frame, uORF)形成,该多肽可在不影响 mRNA 水平情况下通过降低 AR 表达而影响 AR 功能<sup>[17]</sup>。因此,对 AR 基因编码区以外潜在调控区的检测也至关重要。

## 2 临床特点

### 2.1 CAIS

由于对雄激素完全抵抗,患儿出生时呈现女性外生殖器,阴道短而呈盲端,阴毛和腋毛稀少或缺如。受睾丸分泌抗苗勒管激素(antimüllerian hormone, AMH)影响,患者缺乏子宫、输卵管和阴道上端等苗勒管结构<sup>[18]</sup>。至青春期,血中升高的雌激素使患者有正常乳房发育,但乳头、乳晕发育欠佳。大多数患者因原发性闭经或婴幼儿期腹股沟或阴唇肿块而确诊。患者成年身高高于正常女性但低于正常男性平均水平<sup>[18]</sup>。研究发现相较于突变阳性患者,未发现 AR 基因突变患者多伴有出生体重显著降低、更高的小于胎龄儿出生率和伴随疾病的患病率增加等情况<sup>[19]</sup>。此型应与引起原发性闭经的其他疾病相鉴别,如完全性腺发育不全、Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser(MRKH)综合征、其他苗勒管发育异常疾病(如阴道横膈)以及雄激素合成障碍疾病等<sup>[18]</sup>。

### 2.2 PAIS

患者的临床表现差异较大,取决于外生殖器对雄激素的敏感程度。研究显示有 1/3 的 PAIS 家庭存在表型变异,导致抚养性别差异及外生殖器重建手术需求的不同<sup>[4]</sup>。典型表现为小阴茎、严重尿道下裂、有或无睾丸的对裂阴囊,甚至是仅伴有阴蒂肿大的 CAIS 表型<sup>[18]</sup>,部分患者青春期可出现乳房发育。利用外生殖器男性化评分(external masculinization score, EMS)对外生殖器畸形评估(范围为 0~12 分,其中 12 分为正常男性外生殖器,0 分代表完全缺乏男性化表现),对后续的性别分配及手术治疗可能有一定帮助。主要的鉴别诊断包括部分或混合性腺发育不全、雄激素合成障碍(如 5 $\alpha$ 还原酶缺乏症 2 型、17 $\beta$ HSD3 缺陷症)以及 NR5A1 基因缺陷引

起的 DSD 等<sup>[5-6]</sup>。

### 2.3 MAIS

患儿出生时为正常男性外生殖器,部分可表现为单纯小阴茎。患者阴毛稀少,音调高,青春期可出现乳房发育。部分患者有精子生成减少和不育的可能。SBMA 是由 AR 基因中 CAG 扩增导致的 X 连锁神经肌肉退行性疾病,患者通常也可有类似 MAIS 的表现,如乳房发育、生育力下降等<sup>[20]</sup>。

### 3 诊断

结合病史、临床表现、体格检查及相应的辅助检查进行综合评估。对出生时外生殖器模糊的新生儿均应进行染色体核型分析,确定患儿的染色体性别。通过内分泌检查,可判断睾酮的生物合成是否正常,有助于诊断与鉴别。CAIS 和 PAIS 的激素特点类似,表现为由于下丘脑对雄激素负反馈机制的部分抵抗,保留性腺的青春期后患者黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 明显升高<sup>[6,18,21]</sup>。升高的 LH 和雄激素的外周转化使血清雌激素 (estradiol, E<sub>2</sub>) 通常高于正常男性但低于正常成年女性范围,睾酮 (testosterone, T) 正常或稍高于男性正常范围,而卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 正常或稍增高。由于睾丸 Sertoli 细胞功能不受影响,故 AMH 分泌正常。对青春期前患者可行绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, HCG) 刺激试验,了解患儿是否存在有功能的睾丸组织以及睾丸间质细胞分泌睾酮功能是否正常。超声是评价内生殖器的首选辅助检查,具有无创、简便、快速和利于监测的优点。与超声相比,MR 能更精确的描述睾丸结构变化,但却仍不能及时发现癌前病变<sup>[22]</sup>,故定期随访及适时性腺切除至关重要。经上述检查仍不能确定性腺性别者,可行腹腔镜检查或性腺活检进一步明确,最终确诊依靠 AR 基因检测。Malcher A 等<sup>[23]</sup>对 3 例 CAIS 患者研究发现,这些患者体内一些参与信号传导和性发育过程中的基因存在不同水平表达,提示这些基因可能作为生殖细胞分化过程中的潜在生物标志物,如 SPATA16、TSACC、TCPI10L 和 DPY19L2 等基因表达水平的下降可能和患者不育有关。

### 4 治疗

涉及多学科(如内分泌科、妇科、泌尿外科、心理科)团队成员、患者及其家属应共同参与长期治疗过程,制定个体化、灵活的综合治疗方案,主要包括性别分配、手术治疗、激素替代、心理治疗和遗传咨询等。

#### 4.1 CAIS 的治疗

目前公认 CAIS 患者按女性抚养。通过对 14 例 CAIS 患者进行问卷调查和临床评估显示,所有患者均对按女性抚养满意,没有患者尝试进行变性<sup>[24]</sup>。由于存在性腺肿瘤发生风险,且发生率逐年增高,故需适时进行性腺切除。因为 CAIS 患者生后生殖细胞数目的迅速减

少(尤其 2 岁以后)<sup>[25]</sup>和较低的肿瘤发生率(15%)<sup>[26-27]</sup>,大多数学者建议青春期后切除性腺,以使性腺及雄激素外周转化产生的雌激素能够促进正常的青春期发育和维持骨密度。研究显示在有术后激素替代治疗的患者,其骨密度与性腺切除时机并无关联,且术后随访骨密度未见明显降低<sup>[28]</sup>。Tack L J W 等<sup>[29]</sup>调查显示,约有 11% 的患者青春期后仍选择保留性腺,其原因包括对疾病的了解、对手术风险和长期激素治疗结局的担忧等,此类患者应密切随访并适时进行性腺切除。

由于睾丸可位于下降过程中的任意位置,目前尚缺乏可靠的肿瘤标志物及癌前病变诊断依据,对此有学者建议可行腹腔镜手术将睾丸固定于前腹壁,同时进行性腺活检,之后通过超声监测睾丸结构的变化<sup>[30]</sup>,从而早期发现癌前病变并及时性腺切除。对青春期前切除性腺者,需激素诱导青春期发育。目前尚无证据表明最佳的激素治疗方案,为模拟生理激素分泌规律,可从小剂量开始[如口服乙炔雌二醇 2.6~5.0 μg/d 或 50~100 ng/(kg·d)],逐渐增加至成人剂量(如口服乙炔雌二醇 20~25 μg/d)<sup>[31]</sup>。一项长达 6 年的前瞻性研究显示,经皮较口服途径雌激素治疗在提高腰椎骨密度方面似乎更胜一筹<sup>[32]</sup>。有部分患者选择雄激素替代治疗,原因在于雄激素有助于提高性欲,从而改善性生活,但对雄激素替代治疗带来的影响仍需进行长期随访研究<sup>[33]</sup>。CAIS 患者阴道虽短,但大多不需要手术治疗,可利用阴道扩张器增加阴道长度,从而改善性生活<sup>[18]</sup>。

#### 4.2 PAIS 的治疗

PAIS 患者临床表型变异较大,性别分配时不能仅依据特定的基因型,应综合多方面因素决定。出生时的 EMS 值可以有效地预测青春期自发启动的可能性,对青春期治疗具有一定帮助<sup>[34]</sup>。大多数 PAIS 患者按男性抚养,部分患者需进行尿道下裂修补术、睾丸固定术、阴茎增长术或乳房成形术等<sup>[20]</sup>。部分患者需补充雄激素以诱导青春期发育或增加青春期后的男性化程度,以及使用芳香化酶抑制剂(如阿那曲唑)或抗雌激素药物(如他莫昔芬)抑制乳腺发育<sup>[20]</sup>。对按女性抚养的 PAIS 患者,为避免青春期男性化需尽早性腺切除,并行相应的外生殖器成形术,雌激素治疗以诱导青春期发育及维持女性第二性征<sup>[18]</sup>。嵌合体患者由于野生型 AR 的存在,性别分配时应考虑青春期男性化的可能,故所有患者应进行试验性雄激素治疗,对按女性抚养者应青春期前切除性腺<sup>[35]</sup>。

#### 4.3 MAIS 的治疗

关于 MAIS 治疗的信息相对较少,部分患者可能需行乳房成形术,以及补充雄激素以治疗少精症<sup>[18]</sup>。最近的研究表明,通过冷冻性腺以保留生育能力具有可行性,但手术时机、生殖细胞质量以及未来性腺利用的成功率值得进一步研究<sup>[36-37]</sup>。

灵活适时的告知患者病情,给予相应的社会心理支持治疗同等重要,从而缓解患者的性别焦虑,使其获得更高的自我认同感和融入角色行为。

## 5 总结

AIS 是一种罕见的 46,XY 性发育障碍疾病,由于雄激素受体不敏感程度不同,AIS 患者的临床表型差异较大,需联合多个学科、患者及其家属共同参与长期治疗过程。近年来随着分子生物学技术的发展,使得人们对 AIS 的发病机制有了更深入的了解。但对于性腺切除时机及最佳的激素治疗方案目前仍存有争议,希望未来有更多大样本数据及对照研究成果以指导临床治疗,从而提高患者的生活质量。

### 参考文献:

- [1] HUGHES I A, HOUK C, AHMED S F, et al. Consensus statement on management of intersex disorders [J]. *Arch Dis Child*, 2006, 91(7): 554-563.
- [2] MORRIS J M. The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1953, 65(6): 1192-1211.
- [3] QUIGLEY C A, DEBELLIS A, MARSCHKE K B, et al. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives [J]. *Endocr Rev*, 1995, 16(3): 271-321.
- [4] BOEHMER A L M, BRUGGENWIRTH H, VAN ASSENDELFT C, et al. Genotype versus phenotype in families with androgen insensitivity syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(9): 4151-4160.
- [5] JAASKELAINEN J. Molecular biology of androgen insensitivity [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 352(1-2): 4-12.
- [6] HUGHES I A, DEEB A. Androgen resistance [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2006, 20(4): 577-598.
- [7] SHIZU R, YOKOBORI K, PERERA L, et al. Ligand induced dissociation of the AR homodimer precedes AR monomer translocation to the nucleus [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 16734.
- [8] GOTTLIEB B, BEITEL L K, NADARAJAH A, et al. The androgen receptor gene mutations database: 2012 update [J]. *Hum Mutat*, 2012, 33(5): 887-894.
- [9] GULIA C, BALDASSARRA S, ZANGARI A, et al. Androgen insensitivity syndrome [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(12): 3873-3887.
- [10] WANG Y, GONG C, WANG X, et al. AR mutations in 28 patients with androgen insensitivity syndrome (Prader grade 0-3) [J]. *Sci China Life Sci*, 2017, 60(7): 700-706.
- [11] AUDI L, FERNANDEZ-CANCIO M, CARRASCOSA A, et al. Novel (60%) and recurrent (40%) androgen receptor gene mutations in a series of 59 patients with a 46,XY disorder of sex development [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(4): 1876-1888.
- [12] LIU C, LYU Y, LI P. A hemizygous mutation in the androgen receptor gene causes different phenotypes of androgen insensitivity syndrome in two siblings by disrupting the nuclear translocation [J]. *Mol Genet Genomics*, 2020, 295(5): 1103-1111.
- [13] WANG H, ZHU H, WANG N, et al. Somatic mosaicism of androgen receptor gene in an androgen insensitivity syndrome patient conceived through assisted reproduction technique [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7(10): e00906.
- [14] HORNIG N C, UKAT M, SCHWEIKERT H U, et al. Identification of an AR mutation-negative class of androgen insensitivity by determining endogenous AR activity [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(11): 4468-4477.
- [15] HORNIG N C, RODENS P, DORR H, et al. Epigenetic repression of androgen receptor transcription in mutation-negative androgen insensitivity syndrome (AIS type II) [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(12): 4617-4627.
- [16] BATISTA R L, YAMAGUCHI K, RODRIGUES A D S, et al. Mobile DNA in endocrinology: LINE-1 retrotransposon causing partial androgen insensitivity syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(12): 6385-6390.
- [17] HORNIG N C, DE BEAUFORT C, DENZER F, et al. A recurrent germline mutation in the 5' UTR of the androgen receptor causes complete androgen insensitivity by activating aberrant uORF translation [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0154158.
- [18] HUGHES I A, DAVIES J D, BUNCH T I, et al. Androgen insensitivity syndrome [J]. *Lancet*, 2012, 380(9851): 1419-1428.
- [19] POYRAZOGLU S, DARENDELILER F, AHMED S F, et al. Birth weight in different etiologies of disorders of sex development [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(3): 1044-1050.
- [20] MONGAN N P, TADOKORO-CUCCARO R, BUNCH T, et al. Androgen insensitivity syndrome [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2015, 29(4): 569-580.
- [21] MELO K F S, MENDONCA B B, BILLERBECK A E C, 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.
- [22] NNKHAL R S, HALL-CRAGGS M, FREEMAN A, et al. Evaluation of retained testes in adolescent girls and women with complete androgen insensitivity syndrome [J]. *Radiology*, 2013, 268(1): 153-160.
- [23] MALCHER A, JEDRZEJCZAK P, STOKOWY T, et al. Novel mutations segregating with complete androgen insensitivity syndrome and their molecular characteristics [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21): 5418.
- [24] WISNIEWSKI A B, MIGENON C J, MEYER-BAHLBURG H F L, et al. Complete androgen insensitivity syndrome: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(8): 2664-2669.
- [25] ALIBERTI P, PEREZ G N, MARINO R, et al. Androgen insensitivity syndrome at prepuberty: marked loss of spermatogonial cells at early childhood and presence of gonocytes up to puberty [J]. *Sex Dev*, 2017, 11(5-6): 225-237.
- [26] COOLS M, WOLFFENBUTTEL K P, HERSMUS R, et al. Malignant testicular germ cell tumors in postpubertal individuals with androgen insensitivity: prevalence, pathology and relevance of single nucleotide polymorphism-based susceptibility profiling [J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(12): 2561-2573.
- [27] HUANG H, WANG C, TIAN Q. Gonadal tumour risk in 292 phenotypic female patients with disorders of sex development containing Y chromosome or Y-derived sequence [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017, 86(4): 621-627.
- [28] KING T F J, WAT W Z M, CREIGHTON S M, et al. Bone mineral density in complete androgen insensitivity syndrome and the timing of gonadectomy [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017, 87(2): 136-140.
- [29] TACK L J W, MARIS E, LOOIJENGA L H J, et al. Management of gonads in adults with androgen insensitivity: an international survey [J]. *Horm Res Paediatr*, 2018, 90(4): 236-246.
- [30] PATEL V, CASEY R K, 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.
- [31] LANCIOTTI L, COFINI M, LEONARDI A, et al. Different clinical presentations and management in complete androgen insensitivity syndrome (CAIS) [J]. Int J Environ Res Public Health, 2019, 16(7): 1268.
- [32] GAVA G, MANCINI I, ORSILI I, et al. Bone mineral density, body composition and metabolic profiles in adult women with complete androgen insensitivity syndrome and removed gonads using oral or transdermal estrogens [J]. Eur J Endocrinol, 2019, 181(6): 711-718.
- [33] WISNIEWSKI A B, BATISTA R L, COSTA E M F, et al. Management of 46, XY differences/disorders of sex development (DSD) throughout life [J]. Endocr Rev, 2019, 40(6): 1547-1572.
- [34] LEK N, TADOKORO-CUCCARO R, WHITCHURCH J B, et al. Predicting puberty in partial androgen insensitivity syndrome: use of clinical and functional androgen receptor indices [J]. E Bio Medicine, 2018, 36: 401-409.
- [35] KOHLER B, LUMBROSO S, LEGER J, et al. Androgen insensitivity syndrome: somatic mosaicism of the androgen receptor in seven families and consequences for sex assignment and genetic counseling [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(1): 106-111.
- [36] JOHNSON E K, FINLAYSON C, FINNEY E L, et al. Gonadal tissue cryopreservation for children with differences of sex development [J]. Horm Res Paediatr, 2019, 92(2): 84-91.
- [37] ISLAM R, LANE S, WILLIAMS S A, et al. Establishing reproductive potential and advances in fertility preservation techniques for XY individuals with differences in sex development [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2019, 91(2): 237-244.
- (编辑:曾敏莉)  
(收稿日期:2020-08-08 修回日期:2020-10-15)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.04.017

• 综述 •

## 导管相关性血流感染的研究进展

熊月 综述,赵瑞秋 审校(重庆医科大学附属儿童医院,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,儿童感染免疫重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R472

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2023)04-0063-04

### Research Progress of Catheter-Related Bloodstream Infection

Xiong Yue, Zhao Ruiqiu (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Children's Infection and Immunity, Chongqing 400014, China)

随着医疗技术的进一步发展以及危重症患者的病情需要,静脉导管技术在临床上的应用逐渐增加。静脉导管主要用于血流动力学监测、重复采血、胃肠外营养、血液净化以及肿瘤患者的长期化疗等,给临床工作带来了极大的方便。但静脉留置导管作为一项侵入性的操作,容易出现相关并发症,导管相关性血流感染(catheter-related bloodstream infection, CRBSI)则是其中重要的并发症。静脉留置导管破坏了皮肤的完整性,病原体(包括细菌、真菌等)可经破损的皮肤处沿导管入侵患者体内并繁殖,导致血流感染甚至全身性感染,严重危害患者的健康,延长患者住院时间,增加患者病死率,增加住院费用。因此,导管相关性血流感染是医院感染的重点防控指标,在临床工作中受到极大关注。

#### 1 导管相关性血流感染的流行病学

导管相关性血流感染目前公认的定义来自于美国国家院内感染监控系统(National Nosocomial Infection

Surveillance System, NNIS)<sup>[1]</sup>:带有血管内导管或拔除血管内导管 48 h 内出现菌血症或真菌血症,并伴有发热(>38 ℃)、寒颤或低血压等感染表现,外周静脉血培养出细菌或真菌,或从导管端和外周血培养出相同种类、相同药敏结果的致病菌。近年来随着静脉导管应用增多,CRBSI 在成人有较多研究,儿童相关研究数量较少。

Maki D 等<sup>[2]</sup>对 1966 年 1 月 1 日至 2005 年 7 月 1 日发表的 200 篇成人 CRBSI 的报告进行系统评价,显示 CRBSI 发生率为每千导管日 1.7~2.7 例次。NNIS 报告 2002-2004 年成人 ICU 的 CRBSI 发生率为每千导管日 2.7~7.4 例次<sup>[1]</sup>。Peng S 等<sup>[3]</sup>报道 2013 年中国医科大学附属盛京医院 ICU 的 174 例患者 CRBSI 发生率为每千导管日 11.0 例次。上述研究显示成人 ICU 的 CRBSI 发生率较高。

Moon H 等<sup>[4]</sup>对 2011-2015 年在首尔国立大学儿童医院接受治疗的 155 例患儿的研究显示,CRBSI 发生率为每千导管日 0.93 例次。Miliaraki M 等<sup>[5]</sup>报道 2017 年