

类固醇 5 α -还原酶 2 缺乏症研究进展

聂应玲, 朱岷 (重庆医科大学附属儿童医院, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 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)05-0053-05

Research Progress of Steroid 5 α -Reductase 2 Deficiency

Nie Yingling, Zhu Min (Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

类固醇 5 α -还原酶 2 (5 α -R2) 负责将睾酮还原为活性更强的双氢睾酮 (dihydrotestosterone, DHT), 在男性外生殖器及前列腺的发育中有关键性意义。5 α -R2 缺乏会引起外生殖器男性化不足, 包括小阴茎、尿道下裂等。类固醇 5 α -还原酶 2 缺乏症 (5 α -reductase type 2 deficiency, 5 α -RD2) 是由 2 号染色 *SRD5A2* 基因异常突变引起的代谢性缺陷病, 患者临床表现异质性强, 基因检测有助于早期诊断及治疗优化。虽然不同国家和不同种族的病例报道越来越多, 但目前对 5 α -RD2 认识仍然有限。本文将对 5 α -RD2 的发病机制、临床表现、诊疗、研究热点进行综述。

1 发病机制

在 46,XY 个体性发育过程中, Y 染色体性别决定区基因 (sex-determining region Y gene, SRY) 诱导未分化的原始生殖嵴形成睾丸。在 SOX9 和 SF1 协同作用下, 睾丸支持细胞前体开始增殖并分泌抗苗勒管激素 (anti-Müllerian hormone, AMH)。AMH 使苗勒管退化, 阻止其分化为输卵管、子宫等雌性生殖道。在人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, HCG)、促黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 刺激下, 睾丸间质细胞分泌睾酮。睾酮是男性循环中主要雄激素, 与雄激素受体 (androgen receptor, AR) 结合, 在胚胎期调节中肾管形成附睾、输精管、精囊^[1], 在青春发育期反馈调节促性腺激素并调控精子形成。此外, 睾酮对男性性心理有强烈影响。睾酮在靶组织细胞内, 可以被 5 α -R 转化为活性更强的 DHT^[2]。DHT 与 AR 结合发挥各种生理作用, 包括男性外生殖器 (阴囊、阴茎、尿道) 分化及成熟、前列腺分化发育、胡须及体毛生长等^[3]。

类固醇 5 α -还原酶 (5 α -R) 包含 5 α -R1、5 α -R2、5 α -R3, 其中 5 α -R1、5 α -R2 与睾酮转化为 DHT 密切相关^[4]。5 α -R1 由染色体 5p15 上 *SRD5A1* 基因编码, 5 α -R2 由染色体 2p23 上 *SRD5A2* 基因编码。5 α -R1、5 α -R2 在蛋白质序列上有 50% 的同源性, 但两者在表达部位及理化性质等方面有明显差异^[1]。免疫印迹分析显示, 5 α -R1 胎儿期在头皮和非生殖器皮肤中表达, 出生后在中枢神经系统、肝脏、肾脏、非生殖器皮肤等组织中均有表达。5 α -R1 在成人中的表达比

胎儿期高 5~10 倍^[3]。5 α -R2 胎儿期主要在前列腺、生殖器皮肤中表达, 出生后主要在前列腺附睾、精囊、生殖器皮肤、肝脏中表达^[5]。出生后 5 α -R1、5 α -R2 在头皮和皮肤中短暂表达至 2~3 岁, 青春期 5 α -R1 会出现第二个表达高峰并持续终身^[6]。5 α -R2 对睾酮亲和力明显高于 5 α -R1, 在前列腺发育及外生殖器男性化过程有决定性意义。*SRD5A2* 基因突变导致 5 α -R2 酶活性降低或完全丧失, 睾酮还原为 DHT 受损, 引起外生殖器男性化不足及前列腺发育不全或不发育。*SRD5A1* 基因突变对泌尿生殖道分化似乎没有影响^[7]。5 α -R3 由染色体 4q12 上 *SRD5A3* 基因编码。5 α -R3 不参与类固醇激素形成及性别发育过程, 而是通过磷酸多萜途径在蛋白质 N 端糖基化中起关键作用^[8]。*SRD5A3* 基因突变可导致 CHIME 综合征、Kahrizi 综合征等, 患者常出现智力障碍、视觉障碍、小脑缺陷^[9]。

2 临床特征

2.1 外生殖器表型

5 α -RD2 患者男性内生殖器 (附睾、精囊、输精管、射精管) 正常, 苗勒管结构退化, 外生殖器表型异质性强, 小阴茎 (阴蒂样阴茎)、尿道下裂、阴囊对裂、盲道袋阴道、前列腺发育欠佳在受影响的个体中均有报道, 严重者无男性化迹象, 呈现几乎女性样外生殖器表型^[4]。近期一项纳入 434 例 5 α -RD2 患者的临床分析^[2]发现, 外生殖器男性化程度与性别决定有明显相关性, 既往大多数患者性别分配为女性 (69.4%), 但男性性别分配从 1999 年以后有显著增加。青春期 5 α -RD2 患者性腺轴正常启动, 男性第二性征发育, 出现声音低沉、肌肉发达等表现。同时, 外生殖器会出现不同程度男性化, 即使在 *SRD5A2* 基因完全缺失的患者中也能观察到这种现象^[3]。考虑到 DHT 是调控青春期内生殖器成熟的主要激素, 目前认为 5 α -RD2 患者青春期内生殖器化与 5 α -R2 残余酶活性及 5 α -R1 表达有关, 部分临床观察及实验研究表明 5 α -R1 占主导地位^[6]。

2.2 性别认同

人类性心理发展受多种因素影响, 如雄激素暴露、社会

作者简介: 聂应玲 (1996.03-), 女, 硕士, 主要从事儿童内分泌疾病研究, E-mail: 1197269053@qq.com。

通讯作者: 朱岷 (1963.03-), 女, 硕士, 主任医师, 主要从事儿童内分泌疾病研究, E-mail: 15922915823@163.com。

文化、家庭情况。 5α -RD2 患者无论外生殖器表型如何,都更倾向于男性性心理^[10-11]。出生后按女性抚养的 5α -RD2 患者,往往会出现性别认同障碍,尽管一些患者终生保持女性社会性别,但更多患者会出现女性社会性别到男性社会性别的转换^[2,12],部分研究报道 5α -RD2 患者性别转换率高达 50%^[10]。性别转换与外生殖器表型无关,可发生在儿童期、青春期、成年期,甚至是在儿童期切除性腺的患者中^[2,13]。按男性抚养的 5α -RD2 患者尚无性别转换相关报道。

2.3 生育

选择男性社会性别并渴望拥有亲子关系的 5α -RD2 患者有生育的可能性,但许多研究证实 5α -RD2 患者初级精母细胞缺乏,精子发生受损^[12]。睾丸下降不全、 5α -R2 酶活性受损与精子发生障碍密切相关^[14]。前列腺发育不良引起前列腺液及前列腺抗体不足,精子不能液化。而患者外生殖器畸形如果不予矫正,也将成为自然受孕的障碍^[12]。尽管有临床研究报道 5α -RD2 患者自然生育的情况^[15],但大多数 5α -RD2 患者生育情况不乐观。选择女性社会性别的 5α -RD2 患者无生育能力。

2.4 其他

5α -RD2 患者往往出现前列腺发育不全。由于 DHT 影响睾丸下降, 5α -RD2 患者可出现睾丸位置异常,临床研究显示睾丸多位于腹股沟区。大多数 5α -RD2 患者骨密度正常^[16]。部分研究提到患者身高未受累,但目前仍缺乏身高随访对照研究。与正常男性相比, 5α -RD2 患者体毛减少,但 5α -R2 缺乏不会导致脱发^[4]。

3 基因型与临床表型关系

SRD5A2 由包含了 4 个内含子和 5 个外显子,编码 254 个氨基酸,其 N 末端与雄激素结合,C 末端为还原型辅酶 II (NADPH)结合区。有研究表明,保守结构域主要位于氨基酸序列中部和 C 末端^[17]。1991 年首次报道的 *SRD5A2* 基因突变几乎为整个 *SRD5A2* 基因片段缺失。迄今为止,已有 100 余种不同的 *SRD5A2* 基因突变被描述。*SRD5A2* 基因突变主要集中在 1 号外显子和 4 号外显子^[2]。一项纳入 190 例中国 5α -RD2 患者的临床分析也证实,1 号和 4 号外显子是中国人热点突变外显子^[18]。错义突变是最常见的突变类型,缺失突变、无义突变、插入突变、剪切突变也多有报道^[4]。*SRD5A2* 基因纯合突变比例更高^[2,18],部分单研究中心报道复杂杂合突变比例更高^[19],可能与样本量有关。对来自不同国家和种族的 5α -RD2 患者研究发现,*SRD5A2* 基因 196、227、235 和 246 位点突变是热点突变^[2]。如 p. Arg246Gln 在中国、韩国、印度、意大利、埃及、墨西哥等多个种族中均有报道^[4]。一些 *SRD5A2* 突变目前只在特定的种族中被报道^[20-21]。不同基因突变可导致不同的临床表型,但携带相同基因突变的患者也会呈现出不同的临床表型^[22]。有研究报道 5α -R2 酶活性完全丧失的患者外生殖器仍出现一定程度的男性化^[23-24]。因此,基因突变导致酶活性受损可能是引起 5α -RD2 临床表型的重要因素,但并非唯一决定性因素。目前报道多集中在临床表型、激素水平、*SRD5A2* 基因测序上,只有部分 *SRD5A2* 突变因其有害潜能进行了功能研究,基因突变可通过影响蛋白与 NADPH、睾酮的亲合力损害酶活性^[2]。近年来越来越多生物信息学工

具也用于 *SRD5A2* 功能性研究。*SRD5A2* 蛋白三维模型有助于研究 5α -R2 雄激素结合域和 NADPH 结合域特殊位点氨基酸残基^[25]。通过同源建模和分子对接可研究基因突变对酶活性影响^[26]。随着研究深入,越来越多的证据表明多态性能改变表型并导致疾病^[27]。P. V89L 是 *SRD5A2* 基因最常见的多态性,P. V89L 导致 5α -R2 活性下降约 30%,是中国和印度儿童孤立性尿道下裂的危险因素^[28-29]。p. A49T 是 *SRD5A2* 基因另一个多态性,体外研究表明,该多态性使 5α -R2 活性增强^[30]。一项有关高加索人群的研究^[31]显示,p. A49T 纯合突变见于重度尿道下裂患者,p. A49T 杂合突变与轻度尿道下裂有关联,其引起尿道下裂的原因尚不清楚。

4 诊断

4.1 体格检查

5α -RD2 患者生后常因外生殖器异常就诊,需重点关注外生殖和性腺情况,包括阴唇/阴囊融合情况、牵拉阴茎长度、阴茎体直径、尿道开口位置、阴道开口位置、性腺位置等。外生殖器男性化程度可依据 Prader 分级评估(0 级:正常女性外观;I 级:女性外生殖器合并阴蒂肥大;II 级:阴蒂肥大合并部分阴唇融合,形成漏斗形泌尿生殖窦;III 级:阴蒂似阴茎,阴唇完全融合,泌尿生殖窦开口于会阴;IV 级:阴囊完全融合,泌尿生殖窦开口于阴茎根部;V 级:正常男性外观)^[32],也可依据外生殖器男性化(EMS)评分评估(从阴囊融合情况、阴茎大小、尿道口位置、性腺位置 4 个方面进行评分,总分为 12 分;EMS 评分>6 分为轻度表型,>3~6 分为中度表型, ≤ 3 分为重度表型)^[33]。生后按女性抚养的患者,青春期常因原发性闭经及不同程度男性化表现就诊,还需注意乳腺及阴毛发育等情况。总之,全面仔细的体格检查有助于发现可疑患者。

4.2 实验室检查

4.2.1 激素水平检测 AMH、抑制素 B(InhB)、LH、促卵泡刺激素(FSH)、睾酮(T)、DHT 等有助于诊断 5α -RD2。青春期或成年患者,血清睾酮正常,DHT 降低或正常低值,T/DHT 值往往有增高。青春前期怀疑为 5α -RD2 患者,基础激素水平不足以协助诊断,应完善 HCG 激发试验。

4.2.2 HCG 激发试验 HCG 根据年龄调整剂量(每次 500~1 500 IU),肌肉注射,隔日一次,第 3 次肌肉注射次日检查血清睾酮、DHT 水平。HCG 刺激后睾酮增值>1 ng/mL 为正常,<1 ng/mL 提示原发性睾丸功能低下可能。T/DHT 值受年龄、酶活性等多种因素影响,T/DHT 切割值也在不断变化^[23]。在睾酮反应正常情况下,DHT 升高不理想,HCG 激发后 T/DHT 值在儿童期>10,婴儿期>8 提示 5α -RD2 可能^[34]。 5α -RD2 患者 T/DHT 可能正常,正常受试者 T/DHT 可有不同程度升高。仅依靠 T/DHT 并不能诊断该疾病。

4.2.3 尿类固醇激素检测 通过气相色谱串联质谱(GC-MS)检测尿液中 $5\alpha/5\beta$ (c21-/c19)类固醇代谢产物对青春前期患者和去势成人患者诊断具有重要意义。但尿类固醇分析不适用于 1~3 月龄小婴儿,此外甲状腺功能减退症、库欣综合征等情况也可能出现类似结果^[35]。受限于技术等方面原因,目前该实验并未在临床

上广泛开展。

4.2.4 基因检查 5α -RD2 遗传学基础是 *SRD5A2* 基因突变, *SRD5A2* 基因检测对 5α -RD2 有诊断性意义, 早期诊断对治疗优化有重要意义。

5 治疗

5.1 性别分配

性别分配是 5α -RD2 治疗中最重要的一环, 主要目标是使患者社会性别与性别认同保持一致, 避免性别冲突和性别焦虑带来的心理创伤, 提高生活质量。现有指南关于 5α -RD2 患者性别选择是非指令性的, 但男性社会性别患者有生育潜能的优势。此外, 越来越多证据表明, 产前、新生儿期、青春期大脑雄激素暴露对性心理有重要影响, 5α -RD2 患者由于雄激素影响更倾向于男性性心理^[36]。研究^[11]表明, 大多数男性社会性别患者有更高的生活质量, 越来越多 5α -RD2 患者按男性社会性别抚养。既往很多按女性抚养的患者在早期被移除睾丸^[37]。早期性腺切除对女性性别认同影响尚有争议^[38], 且会造成不可逆的改变, 目前缺乏对这类患者长期随访研究。Fisher A D 等^[39]认为, 对于涉及切除有功能性腺以及性别分配可能导致青春性别焦虑等情况, 可推迟决定及手术, 直到患儿可以参与决策并选择性别。总之, 性别分配是 5α -RD2 患者治疗的前提, 需要多学科诊疗团队、患者和/或患者父母共同参与讨论作出细致评估。

5.2 内分泌治疗

根据 5α -RD2 患者性别分配结果, 使用不同激素替代治疗。以男性社会性别生活的患者, 常因男性化不足需雄激素替代治疗。DHT 凝胶活性强, 能快速增加阴茎大小, 且不引起男性乳房发育和骨龄提前, 是治疗 5α -RD2 安全有效的药物。儿童期 DHT 0.2~0.3 mg/kg, 每日外涂阴茎 2 次, 持续数月阴茎情况可有明显改善。在难以获得 DHT 制剂的国家和地区, 睾酮替代治疗更为常见。高剂量睾酮治疗 6 个月后可获得最佳阴茎长度^[37]。有研究发现在儿童期予十一酸睾酮短期口服的 5α -RD2 患者阴茎显著增长^[40]。需要注意的是, 睾酮制剂使用时间超过 3 个月可能会引起骨龄提前。部分患者小阴茎合并尿道下裂患者, 建议尽早使用雄激素或 DHT 凝胶外用, 阴茎增大后有利于外生殖器整形手术。以女性社会性别生活的患者, 应予雌激素替代治疗诱导模拟正常的青春期, 促进女性第二性征发育。青春期启动年龄予低剂量雌激素 (成人剂量的 1/6~1/4), 以免骨骺过早闭合, 逐渐增加至成人剂量 (1~2 mg/d), 2~3 年逐步完成女性化过程。乳房发育完成后, 继续雌激素治疗。 5α -RD2 患者没有子宫, 无需加用孕激素模拟月经周期。

5.3 手术治疗

外科手术治疗目的在于矫正外生殖器畸形, 恢复生殖器官功能, 有利于男性患者潜在生育功能, 尽可能避免女性患者青春期出现男性化, 避免外生殖器异常带来的心理问题, 增加患者性别认同感, 以利于患者个人培养

和家庭幸福。确定以男性社会性别生活的患者, 可择期行外生殖器整形, 包括近端或远端尿道成型术、阴茎再造术、阴囊对裂矫正术、盲端阴道切除术等^[41]。考虑到局部发育情况、麻醉风险等, 通常推荐在 1 岁以后行外生殖器整形手术。若患者合并隐睾, 应早期将睾丸固定于阴囊, 以保留男性生育功能。确定以女性社会性别生活的患者, 其手术时机一直存在较大争议。有学者认为 5α -RD2 患者往往出现较高的促性腺激素水平和睾丸位置异常, 有发生性腺肿瘤的风险^[42], 既往报道过 5α -RD2 女性社会性别患者合并巨大精原细胞瘤^[43], 因此建议儿童期切除性腺以防恶变。虽然早期手术会缓解部分焦虑情绪, 但是早期性腺切除会造成不可逆的影响。目前大趋势认为 5α -RD2 患者性腺恶变风险极低, 性腺肿瘤发生在青春后期可能性大^[32], 在安全监测性腺的前提下可延迟睾丸切除术, 使患者本人参与到性别决定及手术治疗过程中^[44]。保留睾丸的患者, 应定期检查性腺。双侧睾丸切除术首选腹腔镜。此外, 外阴女性化成形术也是有必要的, 包括阴道成形术、阴蒂成形术、大小阴唇整形术。

6 结语

随着临床研究的深入, 5α -RD2 患者的报道越来越多。 5α -RD2 外生殖器表型复杂多样, 部分患者出生时呈现完全女性化表型, 早期诊断对性别决定有重要意义, 性别决定影响治疗方案。*SRD5A2* 基因突变分析对诊断 5α -RD2 有重要的意义, 因此对 5α -RD2 的基因型、临床表型的研究越来越受到重视。现有研究表明, 按男性社会性别生活的患者有更高的生活质量。目前缺乏对 5α -RD2 的大规模长期随访对照研究以及产前诊断、生殖系统组织病理变化等方面的研究, 这将对 5α -RD2 进行进一步研究的方向。

参考文献:

- [1] CHEON C K. Practical approach to steroid 5alpha-reductase type 2 deficiency [J]. European journal of pediatrics, 2011, 170(1): 1-8.
- [2] BATISTA R L, MENDONCA B B. Integrative and analytical review of the 5-alpha-reductase type 2 deficiency worldwide [J]. 2020, 13: 83-96. doi: 10.2147/TACG.S198178.
- [3] WILSON J D, GRIFFIN J E, RUSSELL D W. Steroid 5 alpha-reductase 2 deficiency [J]. Endocrine reviews, 1993, 14(5): 577-593.
- [4] MENDONCA B B, BATISTA R L, DOMENICE S, et al. Steroid 5alpha-reductase 2 deficiency [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2016, 163(5): 206-211.
- [5] SARAFOGLOU K, HOFFMANN G F, ROTH K S. Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism [M]. Blackwell Publishing Asia, 2009.
- [6] THIGPEN A. Tissue distribution and ontogeny of steroid 5alpha-reductase isozyme expression [J]. Journal of clinical investigation, 1993, 92(2): 903-910.
- [7] MAWHINNEY M G, MARIOTTI A. Physiology, pathology and pharmacology of the male reproductive system [J]. Periodontology 2000, 2013, 61(1): 232-251.

- [8] CANTAGREL V, LEFEBER D J, NG B G, et al. *SRD5A3* is required for converting polyprenol to dolichol and is mutated in a congenital glycosylation disorder [J]. *Cell*, 2010, 142(2): 203-217.
- [9] 王金国, 萧云备, 武志刚, 等. 5α 还原酶 III 型的生物学特性及其相关研究进展[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2015, 30(1): 79-83.
- [10] BATISTA R L, INÁCIO M, ARNHOLD I J P, et al. Psychosexual aspects, effects of prenatal androgen exposure, and gender change in 46 XY disorders of sex development [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(4): 1160-1170.
- [11] KOLESIŃSKA Z, AHMED S F, NIEDZIELA M, et al. Changes over time in sex assignment for disorders of sex development [J]. *Pediatrics*, 2014, 134(3): e710-e715.
- [12] KANG H J, IMPERATO-MCGINLEY J, ZHU Y S, et al. The effect of 5α -reductase-2 deficiency on human fertility [J]. *Fertility & sterility*, 2014, 101(2): 310-316.
- [13] COHEN-KETTENIS P T. Gender change in 46 XY persons with 5α -reductase-2 deficiency and 17β -hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency [J]. *Archives of sexual behavior*, 2005, 34(4): 399-410.
- [14] VIJA L, FERLICOT S, PAUN D, et al. Testicular histological and immunohistochemical aspects in a post-pubertal patient with 5 alpha-reductase type 2 deficiency: case report and review of the literature in a perspective of evaluation of potential fertility of these patients [J]. *BMC endocrine disorders*, 2014, 14(1): 43.
- [15] DEEB A, SUWAIDI H A, IBUKUNOLUWA F, et al. Phenotype, sex of rearing, gender re-assignment, and response to medical treatment in extended family members with a novel mutation in the *SRD5A2* gene [J]. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 2016, 8(2): 236-240.
- [16] BERTELLONI S, BARONCELLI G I, MORA S. Bone health in disorders of sex differentiation [J]. *Sex Dev*, 2010, 4(4-5): 270-284.
- [17] KATHAROPOULOS E, SAUTER K, PANDEY A V, et al. In silico and functional studies reveal novel loss-of-function variants of *SRD5A2*, but no variants explaining excess 5α -reductase activity [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2019, 190(1): 263-272.
- [18] GUI B H, SONG Y N, SU Z, et al. New insights into 5α -reductase type 2 deficiency based on a multi-centre study: regional distribution and genotype-phenotype profiling of *SRD5A2* in 190 Chinese patients [J]. *Journal of medical genetics*, 2019, 56(10): 685-692.
- [19] 宋艳玲, 范丽君, 赵岫, 等. 5α -还原酶缺乏症 86 例 *SRD5A2* 基因检测结果与临床表型分析[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(2): 131-135.
- [20] MARCO C D, BULOTTA A L, VARETTI C, et al. Ambiguous external genitalia due to defect of 5α -reductase in seven Iraqi patients: prevalence of a novel mutation [J]. *Gene*, 2013, 526(2): 490-493.
- [21] SHABIR I, KHURANA M L, MARUMUDI E, et al. Novel nucleotide insertions in two unrelated Indian patients with 5α reductase 2 deficiency leading to premature termination of *SRD5A2* enzyme [J]. *Steroids*, 2013, 78(12): 1159-1163.
- [22] MAIMOUNL, PHILIBERT P, CAMMAS B, et al. Phenotypical, biological, and molecular heterogeneity of 5α -reductase deficiency: an extensive international experience of 55 patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(2): 296-307.
- [23] ZHU H, LIU W, HAN B, et al. Phenotypic and molecular characteristics in eleven Chinese patients with 5α -reductase type 2 deficiency [J]. *Clinical endocrinology*, 2014, 81(5): 711-720.
- [24] BERRA M, WILLIAMS E L, MURONI B, et al. Recognition of 5α -reductase-2 deficiency in an adult female 46 XY DSD clinic [J]. *European journal of endocrinology*, 2011, 164(6): 1019-1025.
- [25] KATHAROPOULOS E, SAUTER K, PANDEY A V, et al. In silico and functional studies reveal novel loss-of-function variants of *SRD5A2*, but no variants explaining excess 5α -reductase activity [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2019, 190(1): 263-272.
- [26] JIA W Y, ZHENG D M, ZHANG L Y, et al. Clinical and molecular characterization of 5α -reductase type 2 deficiency due to mutations (p. Q6X, p. R246Q) in *SRD5A2* gene [J]. *Endocrine Journal*, 2018, 65(6): 645-655.
- [27] TIRABASSI G, CIGNARELLI A, PERRINI S, et al. Influence of CAG repeat polymorphism on the targets of testosterone action [J]. *Int J Endocrinol*, 2015; 298107. doi: 10.1155/2015/298107.
- [28] YUAN S M, MENG L L, ZHANG Y N, et al. Genotype-phenotype correlation and identification of two novel *SRD5A2* mutations in 33 Chinese patients with hypospadias [J]. *Steroids*, 2017, 125(6): 61-66.
- [29] PALMER B W, REINER W, KROPP B P. Proximal hypospadias repair outcomes in patients with a specific disorder of sexual development diagnosis [J]. *Adv Urol*, 2012, 2012(1): 708301.
- [30] LI Q X, ZHU Y, HE J, et al. Steroid 5-alpha-reductase type 2 (*SRD5A2*) V89L and A49T polymorphisms and sporadic prostate cancer risk: a meta-analysis [J]. *Mol Biol Rep*, 2013, 40(5): 3597-3608.
- [31] SAMTANI R, BAJPAI M, GHOSH P K, et al. A49T, R227Q and TA repeat polymorphism of steroid 5 alpha-reductase type II gene and hypospadias risk in North Indian children [J]. *Meta Gene*, 2015, 3(11): 1-7.
- [32] 中华医学会小儿外科学分会泌尿科学组. 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.
- [33] FAN L J, SONG Y N, POLAK M, et al. Clinical characteristics and genotype-phenotype correlations of 130 Chinese children in a high-homogeneity single-center cohort with 5α -reductase 2 deficiency [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2020, 8(10): e1431.
- [34] BERTELLONI S, RUSSO G, BARONCELLI G I. 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.
- [35] CHAN A O, BUT B W, LEE C Y, et al. Diagnosis of 5α -reductase 2 deficiency: is measurement of dihydrotestosterone essential? [J]. *International journal of pediatric endocrinology*, 2013, 59(5): 798.
- [36] BATISTA R L, INÁCIO M, ARNHOLD I J P, et al. Psychosexual aspects, effects of prenatal androgen exposure, and gender change in 46 XY disorders of sex development [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(4): 1160-1170.
- [37] ELAINE C, SORAHIA D, MARIA S, et al. DSD due to 5α -reductase 2 deficiency - from diagnosis to long term outcome [J]. *Seminars in reproductive medicine*, 2012, 30(5): 427-431.
- [38] BYERS H M, MOHNACH L H, FECHNER P Y, et al.

- Unexpected ethical dilemmas in sex assignment in 46 XY DSD due to 5- α reductase type 2 deficiency [J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2017, 175(2): 260-267.
- [39] FISHER A D, RISTORI J, FANNI E, et al. Gender identity, gender assignment and reassignment in individuals with disorders of sex development: a major of dilemma [J]. Journal of endocrinological investigation, 2016, 39(11): 1207-1224.
- [40] CHEN J J, GONG C X, CAO B Y, et al. Clinical observation of short-term oral testosterone undecanoate treatment for 46 XY DSD Chinese boys with small penis: a self-comparison study [J]. Chinese journal of evidence-based pediatrics, 2012, 7(3): 167-171.
- [41] SIRCILI M H, SILVA F A, COSTA E M, et al. Long-term surgical outcome of masculinizing genitoplasty in large cohort of patients with disorders of sex development [J]. The journal of urology, 2009, 184(3): 1122-1127.
- [42] JIA W Y, ZHENG D M, ZHANG L Y, et al. Clinical and molecular characterization of 5 α -reductase type 2 deficiency due to mutations (p. Q6X, p. R246Q) in *SRD5A2* gene [J]. Endocr J, 2018, 65(6): 645-655.
- [43] SASAKI G, NAKAGAWA K, HASHIGUCHI A, et al. Giant seminoma in a patient with 5 α -reductase type 2 deficiency [J]. Journal of urology, 2003, 169(3): 1080-1081.
- [44] JESUS L E. Feminizing genitoplasties: where are we now? [J]. J Pediatr Urol, 2018, 14(5): 407-415.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2020-10-01 修回日期:2020-11-26)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.05.016

• 综述 •

钙调磷酸酶抑制剂治疗难治性川崎病的应用进展

蒋志敬, 薛桐, 曲辉 (哈尔滨医科大学附属第二医院, 哈尔滨 150086)

[中图分类号] R725.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)05-0057-04

Application Progress of Calcineurin Inhibitors in the Treatment of Refractory Kawasaki Disease

Jiang Zhijing, Xue Tong, Qu Hui (The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

川崎病(Kawasaki disease, KD)是一种病因不明的急性自限性血管炎,主要发生于5岁以下儿童^[1]。KD主要累及中小动脉,最严重的并发症是冠状动脉损害(coronary artery lesions, CAL),目前已成为发达国家儿童获得性心脏病的主要原因^[2]。在未治疗的KD患儿中大约有25%可导致冠状动脉瘤,发热10 d内使用静脉注射人免疫球蛋白(IVIG)可将这一风险降至3%^[3]。然而,10%~20%的KD患儿对初次IVIG治疗无反应,表现为持续发热>36 h或再度发热^[4]。3%~4%的KD患儿在初始治疗失败后使用第二剂IVIG治疗仍无反应且预后差^[5]。IVIG无反应型KD又称难治性KD,为KD患儿在发病10 d内接受IVIG 2 g/kg及阿司匹林口服标准治疗,IVIG注射完成后36~48 h体温仍>38℃; IVIG给药3~7 d甚至2周内再次发热,并具有皮肤黏膜炎症临床表现^[6]。难治性KD的治疗已成为当前研究热点,2017年版《川崎病的诊断、治疗及远期管理——美国心脏学会对医疗专业人员的科学声明》^[7]建议,钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI)用于第二剂IVIG、英夫利昔单抗、激素治疗无效的难治性KD(II b、C级)。近年来CNI治疗难治性KD受到越来越多的关注,本文就其进展进行综述。

1 CNI及其作用机制

钙调磷酸酶(calcineurin, CN)又称蛋白磷酸酶2B

(protein phosphatase 2B, PP2B),是一种在真核生物中高度保守、钙/钙调素(calmodulin, CaM)依赖的丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶,为Ca²⁺信号调控途径的关键酶。CNI是一类以CN为作用靶点的免疫抑制剂,目前临床中广泛使用的CNI为环孢素(ciclosporin, CsA)和他克莫司(tacrolimus, FK506)^[8]。KD的发病机制尚不清楚。一些证据表明KD是一种由T细胞介导的疾病,在局部解剖组织中可见CD8⁺ T细胞浸润冠状动脉壁^[9]。目前研究认为宿主基因易感性在疾病中起着重要作用,已证实3种钙通道基因(*ITPKC*、*ORAI1*和*SLC8A1*)的多态性与KD易感性和/或动脉瘤形成有关^[10]。2008年,Onouchi Y等^[11]首次指出,肌醇1,4,5-三磷酸3-激酶C(ITPKC)基因中的一个功能性SNP(rs28493229)与KD的易感性和冠状动脉病变的发生有关。ITPKC是ITPK家族的3种同工酶之一,它可将肌醇1,4,5-三磷酸(IP3)磷酸化为1,3,4,5-四磷酸(IP4),负调控活化T细胞核因子(the nucleus factors of activated T cells, NFAT)的激活。现有研究证明,Ca²⁺/NFAT信号通路是KD患者血清诱导激活的内皮细胞功能紊乱和炎症的原因,从而参与了KD血管炎的发病。CsA治疗对KD所致的血管炎具有重要的细胞保护作用,可以改善KD引起的内皮细胞功能障碍和炎症反应^[12]。目前已公布多种靶向Ca²⁺/NFAT信号通路的KD药物,如CsA和FK506,有望成为治疗KD的替

作者简介:蒋志敬(1993.08-),女,硕士,主要从事儿童风湿免疫疾病研究,E-mail: jzjlw23@163.com。

通讯作者:曲辉(1978.07-),女,博士,副教授,主要从事儿童风湿免疫疾病研究,E-mail: fdquhui@163.com。