

·临床研究·

2型5 α 还原酶缺乏症合并中枢性性早熟的临床特征分析

王冰, 陈秋莉, 郭松, 郑如江, 肖黄梦, 马华梅, 李燕虹, 张军
(中山大学附属第一医院儿科, 广东广州 510080)

摘要:【目的】总结2型5 α 还原酶缺乏症合并中枢性性早熟的临床特征,为临床医生提供经验。【方法】回顾性分析本院儿科生长发育中心2型5 α 还原酶缺乏症患者且随访至青春期的患儿,6例发生中枢性性早熟。总结这6例患儿的临床资料和诊治过程,结合文献探讨2型5 α 还原酶缺乏症合并中枢性性早熟可能的发病机制。【结果】6例2型5 α 还原酶缺乏症合并中枢性性早熟的患儿初次就诊的中位年龄5.55(3.50~7.20)岁,最常见的临床表现为小阴茎及尿道下裂,中位阴茎牵拉长度(SPL)2.25(1.8~2.8)cm, SPL-SDS -4.5(-3.1~-5.8),中位外部男性化评分(EMS)8.5(5.0~9.0),中位Prader分期4.5(3.0~5.0)。青春发育的年龄为8.70(7.80~9.00)岁,其中3例合并超重/肥胖,5例曾接受2.5%DHT凝胶治疗,进入青春期前的药物累积剂量为205.5(72.0~660.3)mg/kg。1例未曾给予任何形式的雄激素制剂或者促性腺激素治疗且体质量指数(BMI)正常,仍于8.4岁出现青春期启动。【结论】2型5 α 还原酶缺乏症患者出现中枢性性早熟可能与使用双氢睾酮(DHT)凝胶有关,BMI升高可能促进了该过程的发生,但不排除跟疾病本身相关,仍需要进一步研究来证实。

关键词:2型5 α 还原酶缺乏症;中枢性性早熟;肥胖;超重;性发育障碍性疾病

中图分类号:R725.8

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2025)06-1079-08

DOI:10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2025.0618

Analysis of Clinical Features of 5 α -Reductase Type 2 Deficiency with Central Precocious Puberty

WANG Bing, CHEN Qiuli, GUO Song, ZHENG Rujiang, XIAO Huangmeng,
MA Huamei, LI Yanhong, ZHANG Jun

(Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Correspondence to: ZHANG Jun; E-mail: zhjun29@mail.sysu.edu.cn

Abstract:【Objective】To sum up the clinical features of 5 α -reductase type 2 deficiency (5 α -RD2) complicated by central precocious puberty (CPP), and provide experience for clinicians.【Methods】A retrospective review was conducted of child patients with 5 α -RD2 followed up to puberty at a single tertiary pediatric center, in whom 6 cases developed CRP. Clinical characteristics and treatment history of them were analyzed. A literature review was also performed to investigate possible mechanisms underlying the co-occurrence of 5 α -RD2 and CPP.【Results】The median age at initial presentation was 5.55 years (IQR 3.50-7.20). Common clinical features included micropenis and hypospadias. Median stretched penile length (SPL) was 2.25 cm (IQR 1.8-2.8), with an SPL-SDS of -4.5 (IQR -3.1 to -5.8). Median external masculinization score (EMS) and Prader scores were 8.5 (IQR 5.0-9.0) and 4.5 (IQR 3.0-5.0), respectively. Pubertal onset occurred at a median age of 8.70 years (IQR 7.80-9.00). Three patients were overweight or obese. Five had received 2.5% dihydrotestosterone (DHT) gel prior to pubertal onset, with a median cumulative dose of 205.5 mg/kg (IQR 72.0-660.3).

收稿日期:2025-05-20

录用日期:2025-11-04

作者简介:王冰,第一作者,研究方向:儿童生长发育与内分泌遗传代谢,E-mail:wangb295@mail.sysu.edu.cn;张军,通信作者,副主任医师,研究方向:谷固醇血症,高甘油三酯血症,家族性高胆固醇血症,性发育障碍,肾上腺疾病,儿童肿瘤患者的内分泌并发症等,E-mail:zhjun29@mail.sysu.edu.cn

mg/kg) with DHT gel therapy. Notably, one patient with normal body mass index (BMI) and no history of androgen or gonadotropin therapy also exhibited early pubertal onset at 8.4 years.【Conclusion】 CPP in children with 5 α -RD2 may be associated with prior dihydrotestosterone (DHT) gel therapy and elevated BMI; however, a potential intrinsic link to the underlying disorder cannot be excluded. Further studies are needed to elucidate the pathophysiological mechanisms.

Key words: 5 α -reductase type 2 deficiency; central precocious puberty; obesity; overweight; disorders of sex development

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2025, 46(6): 1079-1086]

2型5 α 还原酶缺乏症(5 α -reductase type 2 deficiency, 5 α -RD2 deficiency, OMIM #264600)是属46,XY性发育异常(disorders of sex development, DSD)的一种罕见疾病,却是46,XYDSD的常见病因之一,约占此类患者的11.2%~15.5%^[1]。该疾病为常染色体隐性遗传,由编码5 α -RD2的基因SRD5A2失功能性突变所致,SRD5A2位于2p23,由5个外显子和4个内含子构成^[2],胎儿期在生殖组织中表达,成年后在前列腺、附睾、精囊、生殖器皮肤和肝脏中表达^[3-5]。5 α -RD2以烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)为辅因子,催化睾酮(testosterone, T)向双氢睾酮(dihydrotestosterone, DHT)的转化,导致T转化为DHT障碍^[6]。DHT的生物活性显著高于T(约10倍),对男性外生殖器、前列腺及尿道发育至关重要^[7]。5 α RD2缺乏症患者可表现出从基本正常男性外观、轻度男性化不足至外生殖器完全女性化外观的一系列生殖器模糊表型,其严重程度与酶活性残留程度相关^[8-10]。1974年,对来自多米尼加共和国的24名患者和来自美国得克萨斯州两个兄弟姐妹患者的研究中,首次在生化和临床表现上描述5 α -RD2缺乏症^[11-12]。近年来随着医疗卫生水平的提高及基因检测的广泛开展,5 α -RD2缺乏症的报道渐多,包括性别认同、生育要求、性生活和谐、青春期前/青春期雄激素(睾酮、经皮双氢睾酮治疗促阴茎生长疗效)、线性生长模式、性腺功能、远期成人生育力等均有报道。但关于患者的青春发育特征未见报道,合并中枢性性早熟的发生情况亦未见报道。本研究旨在填补这一空白,首次报道6例5 α -RD2缺乏症合并中枢性性早熟(central precocious puberty, CPP)病例,同时探讨5 α -RD2缺乏症合并CPP可能的发病机制,为临床提供更多经验。

1 材料与方法

1.1 研究对象及方法

研究对象为2011年6月至2024年6月本院儿科生长发育中心就诊,经基因检测确诊为5 α -RD2缺乏症且在随访过程中出现CPP的6例患儿。搜集患儿初诊时的临床表现(包括Prader分期, EMS),治疗情况,进入青春期的年龄、Tanner分期及后续随访情况等。本研究得到患儿的监护人和患儿知情同意。本研究已得到中山大学附属第一医院医学伦理委员会批准,批件号:伦审临[2023]516号。

1.2 激素检测方法和试剂

血清性激素检测方法和试剂:卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、T(本院,免疫化学发光法,雅培14000配套试剂),DHT(委托广州金域医学检验中心有限公司检验,放射免疫法)。

人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)兴奋试验:绒促性素(根据年龄500~2 000 U),肌注,连续3 d,于试验前、试验第4天采血测定T和DHT浓度。

简易促性腺激素释放激素类似物(gonadotropin-releasing hormone analogue, GnRHa)兴奋试验^[13-14]:曲普瑞林剂量100 μ g/m²(\leq 0.1 mg),皮下注射,于注射前0 min、注射后60 min采血测定FSH、LH浓度。

1.3 基因检测方法

SRD5A2基因Sanger测序(2015年及以前),检测委托广州金域医学检验中心有限公司。性别发育障碍相关基因套餐的高通量测序(2016年至今),检测委托广州金域医学检验中心有限公司。

对于疑似致病变异,采用Sanger测序验证。基因检测阳性者加做父母验证。所鉴定变异依据美国医学遗传与基因组学学会(ACMG)指南分类,并结合家系共分离分析确定遗传模式。

1.4 相关定义

男童中枢性性早熟^[13]:①9.0岁前出现睾丸增大;②睾丸容积 ≥ 4 mL;③血清促性腺激素及性激素达青春期水平;④伴或不伴骨龄提前,即骨龄超过实际年龄 ≥ 1 岁;⑤有线性生长加速,年生长速率高于同龄健康儿童。

超重/肥胖定义:对同年龄、同性别的儿童,BMI $\geq P85$ 且 $< P95$ 者诊断为超重,BMI $\geq P95$ 诊断为肥胖^[15]。界值参考“中国0~18岁儿童、青少年体块指数的生长曲线”^[16]。

外生殖器男性化表型评分Prader评分^[17-18]:0期:正常女性外生殖器;I期:女性外生殖器伴有阴蒂肥大;II期:阴蒂肥大伴部分阴唇融合形成漏斗状泌尿生殖道;III期:阴蒂增大似阴茎,单泌尿生殖窦,阴唇几乎完全融合;IV期:阴蒂增大似阴茎,阴唇阴囊完全融合,泌尿生殖窦开口于阴茎根部或体部;V期:正常男性外生殖器。

外生殖器男性化程度评分(external masculinization score, EMS)^[19]:阴囊完全融合记3分,分裂记0分;小阴茎:有记0分,无记3分;尿道开口:位于远端记2分,中间记1分,近端记0分;性腺位置:左侧性腺位于阴唇或阴囊记1.5分,腹股沟记1分,腹腔记0.5分,未探及记0分,右侧性腺记分标准同左侧。

小阴茎诊断标准^[20]:非勃起状态下,SPL低于同种族、同年龄或相同青春分期人群-2.5个标准差(-2.5 standard deviation, -2.5 SD)。

阴茎牵拉长度(stretched penile length, SPL)参考标准,来自2010年文献^[21]。阴茎牵拉长度标准差分值=(阴茎牵拉长度测量值-正常同性别同龄儿均值)/正常同性别同龄儿标准差。

2.5%DHT凝胶用法^[22-23]:处方剂量为0.1~0.3 mg/(kg·d),疗程3个月,指导患儿家长将DHT凝胶涂抹在患儿阴茎根部阴阜处。

1.5 统计学分析

非正态分布的计量资料以中位数和四分位数

$M(P_{25}\sim P_{75})$ 表示。所有统计分析均利用SPSS 26.0软件(IBM公司,芝加哥)完成。

2 结果

本院儿科生长发育中心5 α -RD2缺乏症患者共83例,随访过程中排除未达9岁仍在随访者($n=21$)、用药剂量及用药疗程资料缺失者($n=13$)、失访($n=31$)及按女性抚养($n=1$)者共66例,最终有青春发育资料的患儿17例,其中6例发生CPP。这6例患儿父母均为非近亲婚配,初次就诊年龄为5.55(3.50~7.20)岁,最常见的临床表现为小阴茎及尿道下裂,SPL为2.25(1.8~2.8)cm,SPL-SDS为-4.5(-3.1~-5.8),中位EMS为8.5(5.0~9.0),中位Prader分期4.5(3.0~5.0)。青春发育的年龄为8.70(7.80~9.00)岁,其中3例合并超重/肥胖,详见表1。

6例患儿均为基因确诊,共鉴定出3种SRD5A2基因变异,所有患儿均含c.680G>A(p.Arg227Gln)位点变异,另发现1个新变异c.171G>C(p.Glu57Asp),详见表1。

5例曾接受2.5%DHT凝胶治疗(所有患儿此前均未接受其他类型雄激素或促性腺激素治疗),进入青春期前的药物累积剂量为205.5(72.0~660.3)mg/kg。1例未曾给予任何形式的雄激素制剂或者促性腺激素治疗且体质量正常,仍于8.4岁出现青春期启动。患儿3依从性欠佳,自行使用0.98 mg/(kg·d)2.5%DHT凝胶治疗剂量,累积治疗41个月,累积剂量为1 205.4 mg/kg,此后未规律复诊,9岁来诊时已进入青春期。

患儿1、3、4、6预测最终成年身高(final adult height, FAH)无明显受损,也无CPP相关心理问题,定期随访观察,未予GnRHa干预治疗。患儿2在发现青春期启动后未再复诊。

患儿5在5.8岁时开始2.5%DHT凝胶治疗,采用处方剂量[0.3 mg/(kg·d)]累计治疗10个月,DHT凝胶累积量为90 mg/kg。治疗后第3年(8.6岁)出现青春发育,诊断为CPP,同时合并超重,BMI 18.8 kg/m²(P85~P90)。由于预测成年身高受损(PAH -2.4 SD),开始GnRHa治疗。GnRHa治疗1.5年停药,预测成年身高获益5 cm(PAH -1.6 SD),生长曲线详见图1。

表1 6例5 α -RD2缺乏症合并中枢性性早熟患儿的临床特征、治疗及随访资料Table 1 Clinical characteristics, treatment and follow-up data of 6 patients with 5 α -RD2 deficiency complicated by CPP

Item	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6
First visit CA/year	5.0	7.2	3.5	2.9	6.1	8.4
Characteristics	micropenis, Perineal hypospadias	micropenis	micropenis Perineal hypospadias	micropenis	micropenis	micropenis, Coronal sulcus hypospadias
EMS	5	9	3	9	9	8
Prader	3	5	3	5	5	4
SPL/cm (Z-score)	2.0 (-5.4 SD)	3.5 (-1.7 SD)	1.8 (-5.8 SD)	1.5 (-6.0 SD)	2.8 (-3.1 SD)	2.5 (-3.6 SD)
T/DHT (After the HCG stimulation test)	16.2	44.8	NA	23	NA	117.86
DNA sequence, protein effect and parental origin	c.680G>A p.Arg227Gln (Farther) c.171G>C p.Glu57Asp (Mother)	c.680G>A p.Arg227Gln (Farther) c.680G>A p.Arg227Gln (Mother)	c.680G>A p.Arg227Gln (Farther) c.607G>A p.Gly203Ser (NA*)	c.680G>A p.Arg227Gln (Farther) c.607G>A p.Gly203Ser (Mother)	c.680G>A p.Arg227Gln (Farther) c.680G>A p.Arg227Gln (Mother)	c.680G>A p.Arg227Gln (Mother) c.607G>A p.Gly203Ser (Farther)
Treatment	2.5%DHT gel	2.5%DHT gel	2.5%DHT gel	2.5%DHT gel	2.5%DHT gel	Treatment-naive before visit
Age at treatment initiation /year	2.8	7.2	3.4	3.4	5.8	NA
2.5% DHT gel Dose /[mg/(kg·d)]	0.36	0.3	0.98	0.274	0.3	NA
Duration /month	24	6	41	25	10	NA
Cumulative dose / (mg/kg)	259.2	54	1 205.4	205.5	90	NA
Time of discontinuation at puberty onset /month	11	3	0	0	21	0
Onset of puberty CA/year	7.7	7.8	9.0	9.0	8.6	8.4
Height/cm (Z-score)	127.9 (-0.04 SD)	136.8 (+1.55 SD)	134.5 (-0.16 SD)	140.6 (0.90 SD)	130.3 (-0.58 SD)	143 (+1.91 SD)
Weight/kg (Z-score)	26 (0 SD)	39 (+2.1 SD)	27.5 (-0.6 SD)	38 (+1.1 SD)	32 (+0.4 SD)	30 (0 SD)

续表

Item	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6
BMI/(kg/m ²)	15.9 (P50)	20.8 (>P97)	15.2 (P25)	19.2 (P85-P90)	18.8 (P85-P90)	14.7 (P10-P25)
SPL/cm (Z-score)	4.0 (-0.5 SD)	4.0 (-0.5 SD)	3.5 (-1.6 SD)	5.5 (+2.4 SD)	3.5 (-1.5 SD)	2.5 (-3.6 SD)
TV/mL (left/right)	4/4	4/4	8/8	7/7	5/5	6/6
GV/(cm/year)	7.5	8.2	7.0	7.2	7.1	10.0
BA/year	7.5	NA	7.25	9	11.25	9
HtSDSBA (Z-score)	+0.15 SD	NA	+1.75 SD	+0.90 SD	-2.44 SD	+1.31 SD
T/(ng/mL)	1.01	NA	<0.13	0.19	0.19	<0.13
Pre/Post GnRHa	LH/(U/L) 10.15	NA/ NA	NA/ NA	1.15/ 8.47	0.6/ 9.96	0.39/ 6.44
stimula- tion test	FSH/(U/L) 5.11	NA/ NA	NA/ NA	2.07/ 4.42	1.56/ 5.82	0.90/ 8.33
CPP-related therapy	Follow-up	Lost after 7.8y	Follow-up	Follow-up	GnRHa	Follow-up
Final fol- low-up	CA/year 7.7	NA	13.9	9.0	10.7	10.3
	Height/cm 127.9	NA	166.6	140.6	147.2	154.5
	BA/year 7.5	NA	NA	9	13.5	12.5
	HtSDSBA (Z-score) +0.15 SD	NA	NA	+0.90 SD	-2.08 SD	-0.14 SD

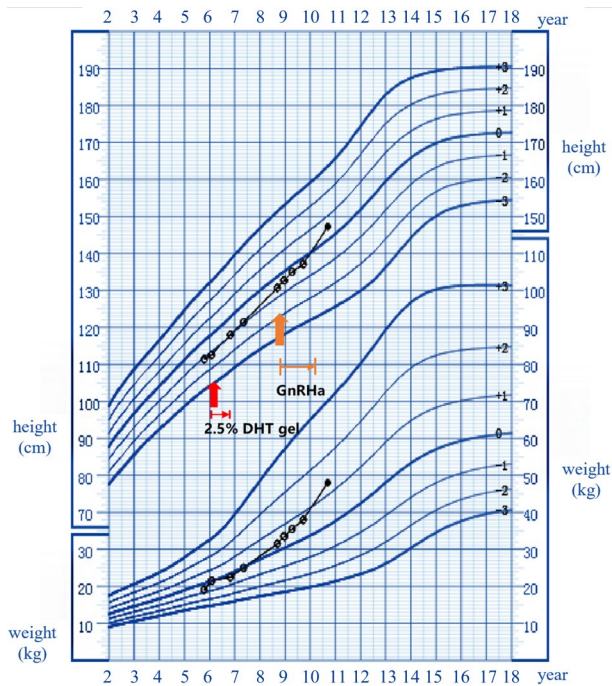
*Maternal verification not performed; CA: chronological age; TV: testicular volume; BA: bone age; GV: growth velocity; HtSDSBA: height standard deviation score for bone age; NA: not available; EMS: external masculinization score; T: testosterone; DHT: dihydrotestosterone; HCG: human chorionic gonadotropin; BMI: body mass index; GnRHa: gonadotropin-releasing hormone analogue; LH: luteinizing hormone; FSH: follicle-stimulating hormone; CPP: central precocious puberty.

3 讨论

5 α -RD2 缺乏症是 46,XYDS 常见的病因,但有关该类患者的长程随访,譬如青春期发育情况,鲜有文献报道。本研究首次报道了 5 α -RD2 缺乏症合并 CPP 的 6 例病例。在 6 例合并 CPP 的患儿中,5 例曾使用过 2.5%DHT 凝胶治疗,3 例患儿合并不同程度的超重/肥胖,其中 2 例超重/肥胖患儿同时存在治疗累积量高于处方累积剂量的情况。值得注意的是,当累积量显著高于处方剂量,如患儿 3 治疗累积量为 1 205.4 mg/kg,即使不伴有超重/肥胖,仍出现 CPP。此外,当 BMI 显著升高,如患儿 2, BMI 大于同年龄、同性别儿童第 97 百分位,即使使用标准累积剂量治疗,也出现了 CPP。这提示 5 α -RD2 缺乏症患儿出现 CPP 可能与 DHT 凝胶使用有关, BMI 升高可能促进了该过程的发生。但我们

依然有 1 例患儿,既未使用过雄激素制剂,也未出现超重肥胖情况,提示 5 α -RD2 缺乏症患儿出现 CPP,也不排除跟疾病本身有关。

既往有案例报道,外源性雄激素暴露可能导致儿童出现中枢性性早熟,可能是因为长期接触雄激素后,一旦接触环境停止,血清雄激素水平的下降导致对中枢抑制减少,进而继发中枢性性早熟的戒断现象^[24-25]。此外,也有细胞试验表明,超生理剂量的 DHT 可显著增加 Kiss1 和 TAC3 基因表达和上调 Kisspeptins(由 Kiss1 编码)和神经激肽 B 蛋白(全称 NKB,由 TAC3 编码)的表达^[26-27]。目前已有多项人类、动物和体外研究表明, GnRH 分泌需要 Kisspeptins 的刺激作用^[28-31]。Kisspeptins 通过 Kiss1 受体(在人类胎盘及包括下丘脑在内的多个大脑区域表达)作用于 GnRH 神经元,刺激 GnRH 的脉冲式释放,导致青春期的发生^[28]。TAC3 基因编码的



Horizontal arrows indicate 10-month treatment with 2.5% DHT gel and 1.5-year treatment with GnRHa, respectively.

图1 患儿5生长曲线图

Fig. 1 Growth curve of patient 5

NKB亦可刺激 Kisspeptins 的释放,从而影响脉冲式 GnRH 和 LH 分泌^[28]。本研究中使用 DHT 凝胶治疗的患儿青春期发育提前,其机制可能是长期使用 DHT 凝胶使得 Kiss1 和 TAC3 基因表达增加,上调 Kisspeptins 和 NKB 的表达,进而激活 GnRH 神经元而导致青春期的发生。但由于本研究仅为回顾性病例系列观察,未曾留取发生 CPP 前的生物样本来做验证分析。该推测有待在未来前瞻性的研究中考证。

在本研究报道的 6 例患儿中,2 例合并超重,1 例合并肥胖。既往研究对于肥胖男童与性发育启动时间的关系尚有争议。2021 年挪威学者 Oehme 等^[32]对 324 名 9~16 岁健康男孩进行了横断面研究, Logistic 回归分析结果表明,在调整年龄变量后,与 BMI 处于平均水平的男孩相比,高 BMI (BMI 大于同年龄、同性别儿童 1SD) 的男孩青春期启动时间不会更早 (OR 值 1.3, 95%CI 0.4 至 3.9)。而智利学者 Pereira 等^[33]对 494 名男孩进行了从出生到整个青春期的跟踪随访研究,发现正常体质量、超重和肥胖男孩睾丸开始青春发育的年龄分别为 11.2 (11.0~11.3) 岁、10.9 (10.6~11.1) 岁和 10.7 (10.4~

11.1) 岁,4~7 岁年龄段肥胖儿童平均 BMI 与性早熟发生率呈显著相关,其中 4~5 岁肥胖者风险最高 (OR 值 2.1, 95%CI 1.3 至 3.5)。综上,在正常人群中,超重/肥胖与青春期提前可能具有相关性,同理 5 α -RD2 缺乏症男童青春性发育提前可能也与超重/肥胖具有相关性。但本中心观察到的结果可能受到样本量较小的限制,因此,超重/肥胖在 5 α -RD2 患儿 CPP 发生中的具体作用和是否为独立风险因素,仍需在更大样本的研究中加以验证。

本研究报道的 6 例患者,均含有 p.Arg227Gln 突变,该变异是东亚人群中的创始突变^[8-10],其通过破坏 NADPH 的结合降低 5 α -RD2 活性^[34-35]。第 227 位氨基酸为精氨酸,其侧链与 NADPH 核糖环之间的距离约为 8.4 Å。当该位点精氨酸被谷氨酰胺替代 (p.R227Q 突变) 后,该距离增大至约 9.6 Å,提示该变异可能削弱了 5 α -RD2 与 NADPH 之间的关键结合力^[34-35]。在 Seo 等^[36]和 Liu 等^[10],对于基因型和临床表现关系分析文章里,提示含有 p.Arg227Gln 突变的患者,倾向出现更轻的临床表型,同时 Liu 等^[10]还提及携带 Arg227Gln 变异的患者,有相对更高的 AMH 水平,提示有更好的睾丸 Sertoli 细胞功能。本文的 6 例患儿初始 EMS 评分为 8.5 (5~9),亦提示临床表型均相对轻,他们出现 CPP,可能跟基因型以及 HPG 轴的相对完整性有关,但具体的机制有待基础研究的进一步证实。

综上所述,本研究首次报道了 6 例 5 α -RD2 缺乏症合并中枢性性早熟的病例,其中 5 例曾使用 2.5% DHT 凝胶治疗,3 例合并超重或肥胖, DHT 凝胶累积剂量高可能与 2 型 5 α 还原酶缺乏症患者出现 CPP 相关, BMI 升高可能促进 CPP 的发生。有 1 例患儿,既未使用任何雄性激素,也未出现超重肥胖现象,提示该疾病也有一定概率出现青春期提前情况,这类患儿仍需与正常儿童一样警惕性早熟发生的风险。本研究的报道拓宽了 5 α -RD2 缺乏症患者的青春期临床表现谱。然而由于本研究为回顾性观察研究,且样本量小,尚无法发现 5 α -RD2 发生 CPP 的确切因素,未来亟需通过多中心、大样本的前瞻性研究和长期随访,为 5 α -RD2 缺乏症患者的科学管理和青春期临床表现谱提供更可靠的依据。

参考文献

- [1] Ittiwut C, Pratuangdejkul J, Supornsilchai V, et al. Novel mutations of the SRD5A2 and AR genes in Thai patients with 46, XY disorders of sex development [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2017, 30(1): 19–26.
- [2] Swerdloff RS, Dudley RE, Page ST, et al. Dihydrotestosterone: biochemistry, physiology, and clinical implications of elevated blood levels [J]. *Endocr Rev*, 2017, 38(3): 220–254.
- [3] Thigpen AE, Silver RI, Guileyardo JM, et al. Tissue distribution and ontogeny of steroid 5 alpha-reductase isozyme expression [J]. *J Clin Invest*, 1993, 92(2): 903–910.
- [4] Aumuller G, Eicheler W, Renneberg H, et al. Immunocytochemical evidence for differential subcellular localization of 5 alpha-reductase isoenzymes in human tissues [J]. *Acta Anat (Basel)*, 1996, 156(4): 241–252.
- [5] Azzouni F, Godoy A, Li Y, et al. The 5 alpha-reductase isozyme family: a review of basic biology and their role in human diseases [J]. *Adv Urol*, 2012, 2012: 530121.
- [6] Mendonca BB, Batista RL, Domenice S, et al. Steroid 5alpha-reductase 2 deficiency [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2016, 163: 206–11.
- [7] Cheon CK. Practical approach to steroid 5alpha-reductase type 2 deficiency [J]. *Eur J Pediatr*, 2011, 170(1): 1–8.
- [8] Cheng J, Lin R, Zhang W, et al. Phenotype and molecular characteristics in 45 Chinese children with 5 α -reductase type 2 deficiency from South China [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015, 83(4): 518–526.
- [9] Fan L, Song Y, Polak M, et al. Clinical characteristics and genotype-phenotype correlations of 130 Chinese children in a high-homogeneity single-center cohort with 5alpha-reductase 2 deficiency [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2020, 8(10): e1431.
- [10] Liu Q, Yin X, Li P. Clinical, hormonal, and genetic characteristics of 5alpha-reductase type 2 deficiency in 103 chinese patients [J]. *Endocr Pract*, 2022, 28(9): 859–866.
- [11] Walsh PC, Madden JD, Harrod MJ, et al. Familial incomplete male pseudohermaphroditism, type 2. decreased dihydrotestosterone formation in pseudovaginal perineoscrotal hypospadias [J]. *N Engl J Med*, 1974, 291(18): 944–949.
- [12] Imperato-Mcginley J, Guerrero L, Gautier T, et al. Steroid 5alpha-reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism [J]. *Science*, 1974, 186(4170): 1213–1215.
- [13] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 中枢性性早熟诊断与治疗专家共识(2022) [J]. *中华儿科杂志*, 2023, 61(1): 16–22.
The Subspecialty Group of Endocrinologic, Hereditary and Metabolic Diseases. Expert consensus on the diagnosis and treatment of central precocious puberty (2022) [J]. *Chin J Pediatr*, 2023, 61(1): 16–22.
- [14] 马华梅, 杜敏联, 陈红珊, 等. 促性腺激素释放激素类似物简易激发试验对性早熟诊断的评价 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2002, 18(4): 300–304.
Ma HM, Du ML, Chen HS, et al. Evaluation of simplified gonadotropin releasing hormone analogue stimulation test for precocious puberty diagnosis [J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2002, 18(4): 300–304.
- [15] Yi DY, Kim SC, Lee JH, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of pediatric obesity: recommendations from the Committee on Pediatric Obesity of the Korean Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition [J]. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 22(1): 1–27.
- [16] 李辉, 季成叶, 宗心南, 等. 中国0~18岁儿童、青少年体块指数的生长曲线 [J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47(7): 493–498.
Li H, Ji CY, Zong XN, et al. Body mass index growth curves for Chinese children and adolescents aged 0 to 18 years [J]. *Chin J Pediatr*, 2009, 47(7): 493–498.
- [17] Prader A. Incidence of congenital adrenogenital syndrome [J]. *Helv Paediatr Acta*, 1958, 13(5): 426–431.
- [18] Auer MK, Nordenstrom A, Lajic S, et al. Congenital adrenal hyperplasia [J]. *Lancet*, 2023, 401(10372): 227–444.
- [19] Ahmed SF, Khwaja O, Hughes IA. The role of a clinical score in the assessment of ambiguous genitalia [J]. *BJU Int*, 2000, 85(1): 120–124.
- [20] 中国医师协会儿科医师分会内分泌遗传代谢学组. 先天性小阴茎临床管理中国专家共识 [J]. *中华儿科杂志*, 2023, 61(8): 679–684.
Chinese Medical Doctor Association Pediatric Endocrinology, Genetics and Metabolism Professional Committee. Expert consensus for the management of congenital micropenis [J]. *Chin J Pediatr*, 2023, 61(8): 679–684.
- [21] 付超, 李旭良. 正常男性阴茎生长发育调查 [J]. *中华小儿外科杂志*, 2010, 31(6): 432–434.
Fu C, Li XL. Normal penile growth amongst Chinese [J]. *Chin J Pediatr Surg*, 2010, 31(6): 432–434.
- [22] Xu D, Lu L, Xi L, et al. Efficacy and safety of percutaneous administration of dihydrotestosterone in children of different genetic backgrounds with micropenis [J]. *J pediatr endocrinol metab*, 30(12): 1285–1291.
- [23] Charmandari E, Dattani MT, Perry LA, et al. Kinetics and effect of percutaneous administration of dihydrotestosterone

- in children [J]. *Horm Res*, 56(5–6): 177–181.
- [24] Brachet C, Heinrichs C. Central precocious puberty after interpersonal transfer of testosterone gel: just a coincidence? [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2012, 25(7–8): 757–760.
- [25] Huynh T, Stewart CI. Virilisation in siblings secondary to transdermal 'bioidentical' testosterone exposure [J]. *J Paediatr Child Health*, 2017, 53(3): 301–305.
- [26] Okada H, Kanasaki H, Tumurbaatar T, et al. Hyperandrogenism induces proportional changes in the expression of Kiss-1, Tac2, and DynA in hypothalamic KNDy neurons [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2022, 20(1): 91.
- [27] Osuka S, Iwase A, Nakahara T, et al. Kisspeptin in the hypothalamus of 2 rat models of polycystic ovary syndrome [J]. *Endocrinology*, 2017, 158(2): 367–377.
- [28] Argente J, Dunkel L, Kaiser UB, et al. Molecular basis of normal and pathological puberty: from basic mechanisms to clinical implications [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2023, 11(3): 203–216.
- [29] Sobrino V, Avendano MS, Perdices-Lopez C, et al. Kisspeptins and the neuroendocrine control of reproduction: recent progress and new frontiers in kisspeptin research [J]. *Front Neuroendocrinol*, 2022, 65: 100977.
- [30] Clarkson J, Herbison AE. Postnatal development of kisspeptin neurons in mouse hypothalamus; sexual dimorphism and projections to gonadotropin-releasing hormone neurons [J]. *Endocrinology*, 2006, 147(12): 5817–5825.
- [31] Bentsen AH, Ansel L, Simonneaux V, et al. Maturation of kisspeptinergic neurons coincides with puberty onset in male rats [J]. *Peptides*, 2010, 31(2): 275–283.
- [32] Oehme NHB, Roelants M, Bruserud IS, et al. Low BMI, but not high BMI, influences the timing of puberty in boys [J]. *Andrology*, 2021, 9(3): 837–845.
- [33] Pereira A, Busch AS, Solares F, et al. Total and central adiposity are associated with age at gonadarche and incidence of precocious gonadarche in boys [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(5): 1352–1361.
- [34] Xiao Q, Wang L, Supekar S, et al. Structure of human steroid 5 α -reductase 2 with the anti-androgen drug finasteride [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5430.
- [35] Han Y, Zhuang Q, Sun B, et al. Crystal structure of steroid reductase SRD5A reveals conserved steroid reduction mechanism [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 449.
- [36] Seo J, Shin S, Kim SW, et al. The genotype-phenotype correlation in human 5 α -reductase type 2 deficiency: classified and analyzed from a SRD5A2 structural perspective [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3297.

(编辑 孙慧兰)