

# 先天性小阴茎的病因学、诊断评估和治疗进展

肖跃海, 李彦锋

贵州医科大学附属医院 泌尿外科(贵阳 550004)

**【摘要】**小阴茎是指阴茎外观结构正常,其拉伸长度小于同年龄组人群阴茎平均值减2.5倍标准差的异常短小阴茎。导致小阴茎的常见病因包括:下丘脑-垂体-性腺轴(HPG轴)功能障碍、雄激素合成和作用障碍、常染色体或性染色体非整倍体引起的综合征、阴茎发育不良或缺如、母亲抗真菌药物或抗雄激素药物使用、环境内分泌干扰物影响、特发性小阴茎等。小阴茎患者常合并小睾丸、男性第二性征不足、成年后不育症、身材矮小等表现。对阴茎长度的精准规范评估应测量其拉伸长度。小阴茎患者应由多学科团队进行临床、遗传学和内分泌综合评估,在明确病因基础上,积极临床干预,个性化选择治疗方案,以期有效改善阴茎长度,提高生活质量。根据性激素作用于HPG轴环节的不同,可将药物治疗分为应用GnRH脉冲泵治疗的青春期全模拟方案、应用促性腺激素治疗的部分模拟方案及应用睾酮或双氢睾酮的终端模拟方案。但目前尚无针对小阴茎的诊治规范和专家共识,其最佳治疗时机、药物方案选择和最佳适应证等均值得深入研究。

**【关键词】**小阴茎;病因;诊断;治疗

**【中图分类号】** R4

**文献标志码** A

**DOI:** 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.06.007

## Etiology, diagnostic evaluation and progress in treatment of micropenis

XIAO Yuehai, LI Yanfeng

Department of Urology, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China

**【Abstract】** Micropenis is defined as a penis that is normal in terms of shape and function, but is more than 2.5 standard deviations (SD) smaller than mean size in terms of length. The common causes of micropenis include: Hypothalamic-pituitary dysfunction, gonadal dysfunction, androgen synthesis and action disorders, syndromes caused by autosomal or sex chromosome aneuploidy, penile agenesis (aphallia), maternal use of antifungal and antiandrogenic drug, environmental endocrine disruptors, idiopathic micropenis, etc. Patients with micropenis are often combined with small testicles, lack of male secondary sexual characteristics, infertility after adulthood, short stature and other manifestations. An accurate normative assessment of the length of the penis should measure stretching penile length (SPL). Patients with micropenis should be evaluated by a multidisciplinary team in a comprehensive clinical, genetic, and endocrine manner. The Patients should actively accept clinical interventions and personalized treatment on the basis of definitive etiology, in order to effectively improve the length of the penis and quality of life. Drug therapy can be divided into adolescent full simulation using GnRH pulse pump therapy, partial simulation using gonadotropin therapy, and terminal simulation using testosterone or dihydrotestosterone based on the different effects of sex hormones on the HPG axis. However, there is currently no consensus or guidelines on micropenis for its diagnosis and treatment. The optimal treatment timing, drug regimen selection, and optimal indications are all worthy of in-depth study.

**【Key words】** Micropenis; Etiology; Diagnosis; Treatment



**专家简介:**李彦锋,贵州医科大学附属医院泌尿外科主任,主任医师,教授,博士生导师,著名泌尿男科专家。第三军医大学医学博士,北京大学第一医院博士后,美国弗吉尼亚大学博士后,曾在美国约翰·霍普金斯大学及乔治·华盛顿大学进行专项技术培训。现任中华医学会男科学分会常务委员,中国性学会微能量医学专委会副主任委员,中国性学会性医学专委会副主任委员,中国中西医结合学会男科分会副主任委员,重庆医学会男科学分会副主任委员,《中华男科学杂志》《陆军军医大学学报》《重庆医学》《保健医学与实践》编委。先后主持国家自然科学基金4项,省部级课题10余项,发表国内外论著110余篇,主编及参编专著24部、国内泌尿及男科领域各类常见疾病指南和专家共识18项。曾受邀赴美国、英国、法国、爱尔兰、韩国、瑞典等国进行学术演讲和交流。2018年获中国男性生殖健康杰出贡献奖(中国性学会,中华医学会男科分会)。2021年荣获康中会(Cornell China Circle)金刀奖。

**通信作者:**李彦锋, E-mail: 1738401063@qq.com

**引用本文:**肖跃海,李彦锋.先天性小阴茎的病因学、诊断评估和治疗进展[J].西南医科大学学报,2024,47(2):494-501.DOI:10.3969/j.issn.2096-3351.2024.06.007.

阴茎发育是一个复杂的多步骤过程。众所周知,雄激素在阴茎的发育过程中具有主导作用,同时阴茎发育还受雄激素以外某些特定因素的影响<sup>[1]</sup>。世界各地均有各年龄段正常阴茎大小的相关研究,并发表了针对具体国家的足月新生儿及不同年龄段阴茎拉伸长度(stretched penile length, SPL)的规范性数据(见表1)<sup>[2-9]</sup>。目前国际上将小阴茎定义为:阴茎外观结构正

常,SPL小于同年龄组人群平均值减2.5倍标准差的异常短小阴茎<sup>[10]</sup>。临床上将与同年龄段男性预期阴茎相比,显著短小的阴茎称为小阴茎。本文就阴茎的正常发育过程、小阴茎的病因学和病理生理机制、小阴茎的流行病学和环境因素影响、阴茎大小的规范测量和鉴别、小阴茎病因学诊断评估、小阴茎的治疗选择等6个方面的内容进行详细阐述。

表1 不同文献所报道的各年龄段男性阴茎拉伸长度  
Table 1 Male length in various age groups reported in different literature

年龄(岁)	男性阴茎拉伸长度(均值 ± 标准差)(cm)							
	2018年中国 ZENG,等 <sup>[2]</sup>	2010年保加利亚 TOMOVA,等 <sup>[3]</sup>	2007年巴西 GABRICH,等 <sup>[4]</sup>	2012年韩国 LEE,等 <sup>[5]</sup>	2016年韩国 PARK,等 <sup>[6]</sup>	2018年埃及 EL-AMMA WI,等 <sup>[7]</sup>	2013年土耳其 HATİPOĞLU,等 <sup>[8]</sup>	2014年印度 TECKCHAN DANI,等 <sup>[9]</sup>
0	2.78 ± 0.50	3.55 ± 0.46	4.70 ± 0.80	4.40 ± 0.60	4.10 ± 0.80	3.50 ± 0.60	3.50 ± 0.40	4.02 ± 0.49
1	3.93 ± 0.19	3.75 ± 0.54	5.10 ± 0.80	4.80 ± 0.60	4.40 ± 0.80	4.60 ± 0.70	4.70 ± 0.80	4.50 ± 0.53
2	4.17 ± 0.15	3.87 ± 0.55	5.50 ± 0.80	5.10 ± 0.60	4.60 ± 0.90	4.90 ± 0.60	5.10 ± 0.90	5.01 ± 0.56
3	4.30 ± 0.20	4.03 ± 0.60	6.10 ± 0.90	5.30 ± 0.70	4.60 ± 0.80	5.10 ± 0.80	5.50 ± 0.90	5.52 ± 0.63
4	4.36 ± 0.20	4.26 ± 0.67	6.30 ± 0.90	5.60 ± 0.70	4.90 ± 0.90	5.50 ± 0.90	5.70 ± 0.90	5.82 ± 0.63
5	4.45 ± 0.20	4.39 ± 0.62	6.70 ± 0.90	5.80 ± 0.80	5.20 ± 1.00	5.60 ± 0.80	6.00 ± 0.90	6.11 ± 0.61
6	4.55 ± 0.27	4.53 ± 0.60	6.70 ± 0.90	6.00 ± 0.60	5.40 ± 0.90	5.60 ± 0.90	6.10 ± 0.90	6.31 ± 0.66
7	4.67 ± 0.23	4.66 ± 0.68	6.90 ± 1.00	5.90 ± 0.90	5.70 ± 1.00	5.80 ± 0.70	6.20 ± 1.00	6.50 ± 0.68
8	4.81 ± 0.26	4.71 ± 0.67	7.00 ± 1.00	5.90 ± 0.50	5.40 ± 1.10	5.80 ± 0.80	6.30 ± 1.00	6.61 ± 0.75
9	4.94 ± 0.26	4.66 ± 0.67	7.00 ± 1.00	6.30 ± 0.80	5.80 ± 1.00	5.90 ± 0.90	6.30 ± 1.00	6.71 ± 0.75
10	5.08 ± 0.29	4.84 ± 0.75	7.40 ± 1.10	6.40 ± 0.90	6.00 ± 1.10	6.10 ± 0.90	6.40 ± 1.10	
11	5.44 ± 0.44	5.10 ± 0.88	7.80 ± 1.20	7.20 ± 1.60	6.50 ± 1.50	6.70 ± 0.60		
12	6.28 ± 0.49	5.86 ± 1.44	8.60 ± 1.20	7.40 ± 1.00	7.10 ± 1.60	7.00 ± 0.70		
13	7.17 ± 0.70	7.11 ± 1.65	10.00 ± 1.20	11.00 ± 2.40	9.60 ± 3.00			
14	8.20 ± 0.72	8.04 ± 1.28	11.00 ± 1.30					
15	8.63 ± 0.56	8.69 ± 1.16	12.00 ± 1.50					
16	8.87 ± 0.54	9.01 ± 1.08	13.00 ± 1.50					
17	9.07 ± 0.43	9.15 ± 1.07	14.00 ± 1.60					
18		9.07 ± 1.05	14.00 ± 1.60				13.30 ± 1.60 (成人)	

## 1 阴茎正常发育过程

人类阴茎由生殖结节(genital tubercle, GT)发育而来<sup>[11]</sup>。生殖结节包含3个胚层的组织:外胚层,发育为阴茎皮肤;中胚层,发育为阴茎海绵体;内胚层,发育为尿道板,并最终形成尿道<sup>[12]</sup>。在妊娠第10周之前,男性和女性的生殖结节在大小形态上是相同的<sup>[13-14]</sup>。在妊娠9~10周,双向潜能的性腺开始分化,男性尿道板管状化,在生殖结节的腹面形成一个宽的菱形凹槽,凹槽外侧褶皱往腹侧中线融合,在阴茎干内形成管状尿道<sup>[14-15]</sup>。在该阶段,雄激素受体(androgen receptor, AR)在尿道褶皱的上皮细胞和间充质细胞中充分表达,睾酮和双氢睾酮(dihydrotestosterone, DHT)通过AR发挥关键作用<sup>[16]</sup>。在妊娠8~18周,胎儿阴茎长度从0.5 mm显著增加到8 mm<sup>[17]</sup>。与此对应,该阶段胎儿睾丸产生睾酮显著增加,血清睾酮为150~400 ng/dL(5.2

~13.9 nmol/L)。在此之后,从妊娠第20周到出生,血清睾酮逐渐下降,出生前保持在低于100 ng/dL(3.5 nmol/L)的稳定状态但胎儿阴茎可能会再长2 cm,达到新生儿的全长<sup>[11,14-15]</sup>。

胎儿出生后6个月之内,性腺轴仍处于活跃状态,睾酮仍处于较高水平,阴茎保持快速生长,该阶段称为小青春期,其中在第1~3个月雄激素水平最高<sup>[18]</sup>。6个月后至青春期前阶段,睾酮则处于极低的去势水平,阴茎在长达10余年的儿童阶段生长极为缓慢。在12~13岁进入青春期阶段,下丘脑促性腺激素释放激素(gonadotropin releasing hormone, GnRH)神经元活化,垂体促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)和卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)分泌增加,睾丸间质细胞分泌睾酮显著提高,其与生长激素(growth hormone, GH)协同作用,促进男性完成生殖器官及第二性征正常发育。青春期后,阴茎海绵体和白膜上AR逐

渐减少并消失,阴茎停止生长发育。可见,男性阴茎生长在妊娠早期、小青春期和青春期受到雄激素的严格调节。

从妊娠第20周到小青春期阶段及从出生后6~8个月到青春期前阶段,存在其他激素旁路促进阴茎的生长<sup>[14,17]</sup>。有研究表明,生长激素和胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)可能与阴茎生长有关<sup>[1,19]</sup>。此外,在健康足月新生儿中,阴茎长度可能与产前雄性化的其他标志物相关,如肛门生殖器距离;也可能与出生身高相关<sup>[20]</sup>,这表明决定骨骼和生殖器发育的多种因素具有相互重叠的作用。

## 2 小阴茎病因学及病理生理机制

胎儿睾丸产生的睾酮是阴茎发育的动力。在妊娠早期,母体胎盘产生的人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)刺激胎儿睾丸间质细胞产生睾酮,进而导致生殖结节分化。在妊娠第12周时,生殖结节就已经分化形成龟头,在阴茎轴内形成管状尿道,生殖隆起融合形成阴囊。若12周前雄激素缺乏可能导致生殖器发育分辨不清。鉴于小阴茎患者的阴茎形成是正常的,因此,妊娠12周前该类患者的生殖器发育很可能是正常进行的。一旦生殖隆起融合完成并形成阴茎的正常解剖结构,男性生殖器进入线性生长期,此阶段若各种原因导致雄激素缺乏,则会导致小阴茎,因此,推测小阴茎是由妊娠12周后发生的激素异常引起的。12周后胎儿下丘脑-垂体功能发育渐趋成熟,由下丘脑产生的GnRH刺激腺垂体分泌促性腺激素,与胎盘产生的HCG共同作用,刺激睾丸间质细胞分泌睾酮,并转化为DHT后与靶细胞的受体结合,刺激阴茎正常发育。因此,下丘脑-垂体-性腺轴(HPG轴)及雄激素合成和转化过程中任何一个环节出现异常、激素受体及其后信号传导系统的异常,均可影响阴茎的发育,形成小阴茎<sup>[10]</sup>。

小阴茎可以是一种孤立的生殖器疾病,也可以伴有其他生殖器异常,如隐睾、尿道下裂或阴囊裂,还可能是先天性多系统异常综合征的表现之一<sup>[8]</sup>。引起小阴茎的常见原因有:①下丘脑-垂体功能障碍(主要表现为低促性腺素性性腺功能减退症):病变原发于下丘脑或垂体,其中包括孤立性低促性腺素性性腺功能减退症、伴有嗅觉障碍的Kallmann综合征、孤立性生长激素或IGF-1缺乏、具有多种垂体激素缺乏的先天性垂体功能低下症、其他综合征(如Prader-Willi综合征<sup>[21]</sup>、Bardet-Biedl综合征<sup>[22]</sup>、Laurence Moon综合征、Charge综合征、Silver-Russel综合征和Rud综合征等)。这些综合征性病变部分也可以表现为高促性腺素性性腺功能减退症。②性腺功能障碍(主要表现为高促性腺素性性腺功能减退症):病变原发于睾丸,其中包括先天

性无睾症、隐睾、性腺发育不良、LHCG基因突变(LH受体部分缺陷)等;③雄激素合成障碍:由3 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶缺乏、17 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶缺乏、17 $\alpha$ -羟化酶缺陷、5- $\alpha$ 还原酶缺乏等引起;④雄激素作用障碍:染色体Xq11-12上的雄激素受体基因突变引起其功能异常所致,表现为完全性或部分性雄激素不敏感综合征(complete or partial androgen insensitivity syndrome, CAIS or PAIS);⑤由常染色体或性染色体非整倍体引起的综合征:8、13、18和21三体或多X综合征(如Klinefelter综合征和49 XXXXY)<sup>[23]</sup>;⑥阴茎发育不良或缺如;⑦母亲抗真菌药物、抗雄激素药物使用;⑧环境内分泌干扰物影响;⑨特发性小阴茎(没有任何内分泌和基因异常的证据)。上述多种病因,如染色体非整倍体、性腺发育不良、睾酮生物合成或作用障碍等,均可导致患者表现为性发育异常(disorders of sex development, DSD),患者除存在小阴茎外,常伴发泌尿生殖系统其他异常,如尿道下裂、阴囊裂、阴囊融合不完全和隐睾等。

## 3 小阴茎流行病学及环境因素影响

迄今为止,国内尚缺乏有关小阴茎的大规模流行病学研究数据,其在世界各地及各种族人群中发病率的研究也极为有限。目前最有代表性的数据来自美国一项针对先天性阴茎发育异常的流行病学研究,其结果显示在美国1997年至2000年间出生的每10000名男性新生儿,存在1.5例小阴茎,发生率为0.015%。埃及一项针对20000名男性新生儿及6个月内婴儿进行的外生殖器发育异常的调查研究显示,6例患儿为孤立性小阴茎,发生率为0.03%。法国一项针对1442例男性新生儿外生殖器发育异常的研究显示,5例患儿为小阴茎,发生率为0.35%。非洲加纳进行的一项针对4812例男性新生儿DSD发病率的流行病学研究显示,2例患儿为孤立性小阴茎(其标准为小于2.1 cm),发生率为0.042%<sup>[24]</sup>。巴西一项针对密集使用杀虫剂的地区2710名男性新生儿进行的一项调查显示,18例患儿为小阴茎,发生率为0.66%。一项保加利亚的研究对其国内不同地区310例1岁以下婴幼儿的SPL进行了测量,结果显示有4例(1.29%)达到小阴茎的诊断标准。

近30多年来,产前暴露于环境内分泌干扰物对雄性后代雄性化的有害影响持续受到人们关注。部分观察结果支持环境内分泌干扰物对雄性后代外生殖器的发育存在有害影响,例如有研究显示产前母亲使用抗真菌药物出现小阴茎,说明暴露于内分泌干扰物与小阴茎之间存在关联性<sup>[25-26]</sup>。然而,也有研究通过测量产前尿液中邻苯二甲酸酯代谢物的浓度来评估暴露于内分泌干扰物与阴茎长度之间的关系,结果显示邻苯二甲酸酯代谢物浓度与新生儿的阴茎长度之间并没有

相关性<sup>[27-28]</sup>。此外,在过去70年里,男性新生儿SPL并没有出现随时间推移而缩短的现象<sup>[19]</sup>。韩国一项研究对相隔25年两个时间段的新生儿SPL进行了比较,并没有显示出阴茎长度随年代变化的相关性<sup>[6]</sup>。这些研究结果同其他可能与扰乱雄激素暴露相关的疾病(如尿道下裂和隐睾)发生率增加的报道相矛盾<sup>[29]</sup>。

#### 4 小阴茎的规范测量和鉴别

小阴茎必须与埋藏阴茎、蹼状阴茎或束缚阴茎等相区分。在蹼状阴茎异常中,阴囊延伸到阴茎轴的腹侧,呈现出小阴茎的视觉外观,但对阴茎体的触诊可揭示其真实状态。有3%~4%的新生儿,阴茎干可能埋在耻骨周围脂肪中,在年龄较大、超重的男孩中更为常见<sup>[9]</sup>。束缚阴茎是指被疤痕组织卡住的阴茎或者在诸如包皮环切术干预之后过度切除包皮或阴茎干皮肤的阴茎。其他相关的阴茎畸形包括先天性阴茎弯曲,也会给人一种小阴茎的印象。因此,在对阴茎长度进行测量或判断之前,需要仔细检查阴茎及相关生殖器官。阴茎长度应测量其SPL,具体方法为:耻骨上脂肪应尽可能向内按压,包皮必须缩回,用拇指和食指握住龟头并拉伸;然后,在背侧从耻骨到龟头远端进行测量。另一种改良的测量技术是使用10 mL注射器,切除注射器的针头侧尖端,并将活塞插入切除侧的注射器中,将注射器的原开口侧倒扣于阴茎上,在向下按压脂肪垫的同时将活塞向后拉,阴茎由于负压而被拉入注射器内。一旦阴茎在注射器内被充分拉伸,阴茎长度就可获得准确的测量数据<sup>[8]</sup>。这种技术可以避免由耻骨上脂肪垫引起的测量差异。新生儿及各年龄段男性SPL存在明显种族和地区差异。有研究显示新生儿平均阴茎长度,白人为2.6 cm,东印度为2.5 cm,中国为2.3 cm。在有关正常阴茎长度研究基础上,日本和墨西哥将足月新生儿小阴茎界定为SPL小于1.5 cm,欧洲界定为1.8 cm,巴西界定为2.7 cm。基于上述这些数据,在考虑到区域和遗传差异的情况下,为避免不必要的混淆,根据国际标准,一般评估小阴茎的合适截点是出生时低于2 cm,5岁后低于4 cm。TULADHAR等<sup>[30]</sup>对于在24~36周之间出生的早产儿,建议使用的计算公式为 $(0.16 \times \text{妊娠周}) - 2.27$ ,从而获得其正常SPL值。

#### 5 小阴茎的病因学诊断评估

无论是孤立性小阴茎还是伴有非典型性外生殖器相关表现的小阴茎患者,均应由多学科团队进行临床、遗传学和内分泌评估<sup>[31]</sup>。小阴茎通常被看作是一种男性疾病状态,但患有雄激素过多症,如先天性肾上腺增生(congenital adrenal hyperplasia, CAH)的46XX女婴和儿童也可能表现为类似具有小阴茎和双侧隐睾的男孩。孤立性小阴茎或伴有其他泌尿生殖系统异常(尿

道下裂、隐睾、阴囊畸形)的小阴茎可能与内分泌紊乱有关,其鉴别诊断具有很大挑战性,应考虑新生儿代谢或神经异常(如新生儿低血糖、长期黄疸、张力减退)和/或生理缺陷的共存,以排除伴随的其他垂体前叶激素缺乏(如先天性垂体功能减退症)和(或)上述综合征性疾病。对于小阴茎男孩,如果怀疑身材矮小或生长迟缓,还应评估其生长激素值是否降低。鉴于小阴茎的病因包括与DSD相关的多种疾病,故针对孤立性小阴茎的儿童,还应仔细评估其是否存在DSD<sup>[31]</sup>。在婴儿早期,尤其是1~3个月,如怀疑为先天性低促性腺素性腺功能减退症(congenital hypogonadotropic hypogonadism, CHH),测量LH、FSH和睾酮可能有助于捕捉到小青春期阶段的峰值。但如果促性腺激素或睾酮水平低下,则几乎没有诊断价值,需要后续进行激发试验,包括GnRH激发试验和HCG激发试验。对可能患有CHH的男孩,这些动态试验结果需要仔细分析,因为GnRH激发试验正常并不一定排除CHH<sup>[32]</sup>。而且,在CHH中,HCG刺激后睾酮升高不佳也并不罕见<sup>[33]</sup>。在这种情况下,进行更长时间的HCG试验,包括标准HCG试验和随后的2周内每周再注射2次HCG,并在最后一次注射后第二天采血检测可能更加适合<sup>[34]</sup>。CHH患者的血清抗米勒管激素(anti-müllerian hormone, AMH)和抑制素B也可能降低,但鉴于它们在DSD患者中可能也降低,故应结合其他内分泌研究结果来进行判断。

在怀疑患有DSD的病例中,腹部超声或磁共振成像有助于检测米勒管结构,并观察是否存在腹部隐睾的情况<sup>[35]</sup>。怀疑CHH的病例应进行大脑磁共振成像,包括垂体和嗅束。在遗传学诊断方面,人们已经越来越多地利用高通量测序或全外显子/基因组测序的方法来分析基因异常。鉴于小阴茎的病因范围广泛,详细的分子遗传学分析应以临床评估结果为指导,建立包括DSD和CHH相关基因的基因面板可能更加有利于进行针对性的遗传学分析。另外,分子遗传学分析还应结合微阵列来识别基因拷贝数的变化,尤其是在存在相关外生殖器特征性改变的情况下<sup>[36]</sup>。同样,越来越清楚的是在基因检测确诊的CHH病例中,某些筛查性检测如AMH和抑制素B也可能是正常的。

针对小阴茎,临床上的规范诊断方法和步骤是:

1. 详细的母亲病史询问是评估小阴茎的第一步。例如有无近亲结婚、有无生殖器发育不良家族史、有无母体抗雄激素药物或抗真菌药物使用史等。

2. 体检是小阴茎评估的最关键部分。阴茎长度的精确测量至关重要。评估阴茎长度时,应使阴茎干最大限度地伸展,测量从耻骨联合(按压耻骨上脂肪)到阴茎头尖端(包皮尽可能缩回)的距离,取多次测量的平均值可以提高准确度;对性腺进行仔细触诊,以缩小

鉴别诊断范围;所有患者都应使用Prader氏睾丸计评估睾丸大小;观察阴囊的外观和成熟度、尿道口的位置、阴茎干有无弯曲或其它畸形;注意评估身材发育情况、询问嗅觉和听力是否异常等。

3.激素水平测量,一般包括睾酮、双氢睾酮、LH和FSH。另外,测定由功能性支持细胞产生的抑制素B和AMH水平,可用于评估功能性睾丸组织的存在。如AMH水平低下,而抑制素B水平正常,提示AMH基因的罕见缺陷,表明存在持续性米勒管综合征。

4. GnRH激发试验和HCG激发试验,用于评估HPG轴功能。HCG刺激试验是肌肉注射HCG 1 000单位,持续3天,或每两天注射1 500单位,持续14天,然后测定睾酮水平,如低于300 ng/dL,可能表明睾丸发育不良或功能障碍;如睾酮水平没有增加,则应考虑睾丸缺如或功能障碍。

5. CAH的评估,是导致男性化不足的一种罕见情况。应检测孕酮、17-OH孕酮、雄烯二酮和17-OH孕烯醇酮。

6. 盆腔超声或CT,评估性腺和内生生殖器结构。

7. 脑部MRI,主要进行垂体的评估,可判断中线结构缺损,如垂体柄发育不良综合征、中枢性尿崩症、垂体发育不良等。如发现垂体后叶变小、垂体柄变薄或消失、垂体后异位常提示可能存在垂体功能低下。

8. 遗传学评估,染色体核型分析可进行核型鉴定以确定性别。进行高通量测序或全外显子/基因组测序,可明确或排除某些综合征或基因异常。

## 6 小阴茎的治疗选择

小阴茎治疗的目标是增加阴茎长度,提高男性自尊和身体形象,解除患儿家长顾虑,并改善将来的生育能力。小阴茎在儿童时期就可对患者造成心理影响,引起焦虑,故一般认为宜早期治疗,使小阴茎在青春期前或青春期得到纠正,可减少成长过程中及成年后的性心理障碍。治疗前应尽量明确小阴茎的病因。对于疑有DSD的病例,治疗也可以评估雄激素反应性。有研究显示雄激素和促性腺激素治疗可改善小阴茎,但其长期疗效尚不明确。有研究表明,性腺功能正常的男性,无论青春期前小阴茎的严重程度如何及是否进行过激素治疗,在青春期SPL均可增加,而且青春期前阴茎最短的男性,青春期的增长程度最大,但内分泌紊乱相关性小阴茎患者的长期治疗结果差异较大<sup>[37]</sup>。根据性激素作用于HPG轴环节的不同,可将药物治疗分为青春期全模拟、部分模拟及终端模拟方案。全模拟方案是指应用可替代下丘脑功能的GnRH脉冲泵,适用于下丘脑功能异常者;部分模拟方案是指应用HCG替代垂体促性腺激素,适用于下丘脑或垂体功能异常者;终端模拟方案是指应用睾酮替代或补充睾丸功能,

适用于睾丸功能异常或睾酮受体异常者。

### 6.1 GnRH脉冲泵治疗

HOFFMAN和CROWLEY等<sup>[38]</sup>于1982年首次将戈那瑞林(合成GnRH)脉冲式皮下输注用于治疗CHH患者,并成功诱导精子生成。GnRH脉冲泵主要通过模拟下丘脑脉冲式分泌GnRH的模式,每90 min脉冲式泵药一次,每次5~20 μg GnRH如戈那瑞林,通过促进垂体分泌促性腺激素,从而促进睾丸发育及提高睾丸睾酮水平等。该方式尤其适用于存在下丘脑病变患者,包括卡尔曼综合征在内的CHH或继发性CHH所致的小阴茎患者。该治疗方式有效的前提是垂体及睾丸储备功能良好。GnRH脉冲泵给药方式完全模拟自身下丘脑GnRH的脉冲式分泌,最接近于生理情况下的青春期启动状态。但该治疗患者需长期佩戴脉冲泵并定期更换或补充药物,医疗费用较昂贵,临床使用略有不便。

### 6.2 促性腺激素治疗

用HCG治疗小阴茎的首份报告可追溯到1993年,当时ALMAGUER等<sup>[39]</sup>描述了6例新生儿在肌肉注射3次HCG后阴茎显著增长。随后,重组促性腺激素作为一种模拟下丘脑-垂体-性腺轴生理激活的治疗方法,用于患有CHH的男婴和青春期男孩睾酮的替代疗法<sup>[40]</sup>。2002年,MAIN等<sup>[41]</sup>首次报道了对诊断为CHH的婴儿使用重组促性腺激素进行治疗,包括重组LH(20~40 IU)和FSH(21.3 IU),每周2次,持续约7个月,成功改善了阴茎长度,同时诱导了睾丸生长并模拟了生理学上的小青春期。进一步的研究报道了CHH男孩出生后一年内应用促性腺激素治疗增加SPL的有效性<sup>[40,42]</sup>。BOUGNÈRES等<sup>[43]</sup>报道2名患有小阴茎和CHH的新生儿,应用胰岛素泵持续泵入促性腺激素的方法进行治疗。患儿的SPL分别从8 mm和12 mm增加到30 mm和48 mm,同时患儿的睾丸体积和血清睾酮、抑制素B和AMH增加。总的来说,关于新生儿和婴儿期促性腺激素治疗的报道非常有限。对于下丘脑或垂体病变所引起的CHH小阴茎患者,青春期阶段,HCG联合FSH治疗常可有效促进阴茎和睾丸发育,改善第二性征,并可望恢复睾丸产生雄激素和生成精子的功能。

### 6.3 睾酮治疗

研究表明短期肌肉注射睾酮酯可用于小阴茎患儿的治疗,其不良反应包括生长速度的暂时加快和骨龄成熟的短暂进展,但对最终身高的影响尚未见报道<sup>[42]</sup>。目前对于小阴茎患儿睾酮治疗的剂量、给药方法或持续时间,没有标准指南或共识。自20世纪70年代以来,多项研究报道了一种肌肉内注射25 mg睾酮缓释剂的方案,每月给药1次,3个月为1个疗程,进行1~2个疗程治疗<sup>[44,45]</sup>。这种每4周25 mg庚酸睾酮的治疗方

案显示,患有CHH、无睾症、孤立性小阴茎和尿道下裂且没有明显AR或SRD5A2变异体的青春期前男孩的阴茎长度可增加100%以上。ARISAKA等<sup>[46]</sup>还报道了50名年龄在5个月到8岁之间的青春期前男孩,使用5%的睾酮乳膏(每天10 mg,直接涂抹在阴茎上)治疗30天,结果显示SPL显著增加。在这项研究中,年龄较大的男孩SPL增加幅度更大。由于雄激素治疗的效果可能与AR在组织内最高表达基础上的雄激素敏感性最强的时期有关,因此,应用雄激素能够获得最大疗效的最佳治疗年龄尚有待进一步研究和探讨<sup>[47]</sup>。鉴于在婴儿早期组织内AR的表达很高,在这一时期使用雄激素治疗似乎是恰当的,但目前尚不清楚早期使用雄激素是否对成年后的阴茎长度有益。

#### 6.4 局部DHT凝胶治疗

CARPENTER等<sup>[48]</sup>于1990年首次报道DHT局部给药对5 $\alpha$ -还原酶缺乏症儿童的影响。从此,许多研究将2.5% DHT凝胶作为肌肉注射睾酮的替代品,尤其是针对患有PAIS或5 $\alpha$ -还原酶缺乏症的男性<sup>[18,49-50]</sup>。在睾酮治疗方面,DHT经皮凝胶应用于生殖器皮肤的治疗方案尚没有标准化的指南或共识。多数研究显示对<10岁的男孩使用12.5 mg的日剂量,对 $\geq$ 10岁的男孩则使用25 mg的每日剂量,治疗4~16周,对SPL有明显效果<sup>[50]</sup>。CHARMANDARI等<sup>[51]</sup>报告应用0.2~0.3 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ d<sup>-1</sup>/天的较低剂量下,治疗3~4个月也可获得SPL的显著增加。DHT临床治疗可能因诊断和治疗的年龄不同而效果不同。在PAIS患者中,对DHT的反应可能因特定AR变异体不同而有差异<sup>[49]</sup>。有报道显示青春期前和青春期的PAIS和5 $\alpha$ -还原酶缺乏患者应用DHT治疗可增加患者SPL,但对成年人则无效<sup>[49-50]</sup>。应用DHT治疗对于5 $\alpha$ -还原酶缺乏症患者的效果也没有预期的那么显著。有学者认为DHT可能在AR表达、促进合成和抑制降解方面发挥重要作用,因此,细胞内DHT缺乏可导致DHT依赖性组织中的雄激素敏感性降低,这也解释了为什么外源性DHT在5 $\alpha$ -还原酶缺乏患者治疗中的作用有限<sup>[50]</sup>。

#### 6.5 小阴茎的外科治疗

自从HINMAN等<sup>[52]</sup>在20世纪70年代初首次报道重建干预以来,已经开发了多种外科技术。然而,总体而言,外科手术在小阴茎治疗中的作用非常有限,应在成年后进行。1996年,WESSELS等<sup>[53]</sup>提供了进行阴茎延长手术的指导意见,建议只有疲软长度小于4 cm或SPL小于7.5 cm的男性才应考虑进行手术治疗。手术可分为阴茎延长<sup>[54]</sup>、阴茎增粗、阴茎完全替换、滑动伸长<sup>[55]</sup>和阴茎拆卸等。为了增加阴茎长度,可以松解悬韧带,也可以将其与V-Y背侧切口联合使用。手术能够增加的阴茎长度有限(1~3 cm),随后的疤痕可导致阴茎收缩和长度缩短,阴茎的稳定性和勃起功能也可

能存在问题,从而影响最终的性功能状态<sup>[54]</sup>。通过在阴茎干周围注射透明质酸、液体硅胶、聚丙烯酰胺和自体脂肪等物质可增加阴茎的周长,但成效有限,主要问题是这些注射的物质后续可重吸收或出现疤痕沉积,从而影响勃起功能或导致阴茎回缩<sup>[56]</sup>。阴茎的感知长度可以通过去除耻骨上的脂肪而增加,去除脂肪可以通过尝试减肥、抽脂或手术去脂来实现<sup>[57]</sup>。阴茎本身也可以通过阴茎再造成形术来进行取代,至今已有多种阴茎再造技术报道<sup>[58]</sup>。目前,应用前臂桡动脉游离皮瓣的阴茎再造具有恰当的美容效果,且其并发症也是可接受的。然而,尽管这类技术不断发展,但仍无法复制阴茎正常的解剖结构和功能,因此,仍需要不断研究可为患者提供更高长期满意度和更低术后并发症的最佳手术方式。

## 7 小结和展望

小阴茎是临床上一类较为常见的外生殖器发育异常。它并不是一种单一疾病,其病因复杂多样。小阴茎患者应由多学科团队进行临床、遗传学和内分泌综合评估,在明确病因基础上,积极临床干预,为患者制定个性化治疗方案,以期有效改善阴茎长度,提高生活质量。目前尚缺乏系统的研究来比较各种激素疗法对其长期结果包括生活质量和性满意度的影响。到目前为止,研究一直受到样本量小、诊断和评估工具异质性的阻碍。将来的研究应该在收集标准化数据方面加大合作,以便在成年后对所有在幼年时进行的现实世界研究或实验干预进行系统性评价。

## 8 参考文献

- [1] HUSMANN DA. Micropenis: an animal model and its human correlates[M]//Advances in Experimental Medicine and Biology. Boston, MA: Springer US, 2002: 41-56.
- [2] ZENG Y, WANG YN, ZENG Q, *et al.* Male external genitalia growth curves and charts for children and adolescents aged 0 to 17 years in Chongqing, China[J]. Asian J Androl, 2018, 20(6): 567-571.
- [3] TOMOVA A, DEEPINDER F, ROBEVA R, *et al.* Growth and development of male external genitalia[J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2010, 164(12): 1152 - 1157.
- [4] GABRICH PN, VASCONCELOS JSP, DAMIÃO R, *et al.* Penile anthropometry in Brazilian children and adolescents[J]. J Pediatr (Rio J), 2007, 83(5): 441-446.
- [5] LEE JH, JI YH, LEE SK, *et al.* Change in penile length in children: preliminary study[J]. Korean J Urol, 2012, 53(12): 870-74.
- [6] PARK S, CHUNG JM, KANG DI, *et al.* The change of stretched penile length and anthropometric data in Korean children aged 0 - 14 years: comparative study of last 25 years[J]. J Korean Med Sci, 2016, 31(10): 1631-1634.
- [7] EL-AMMAWI TS, ABDEL-AZIZ RT, MEDHAT W, *et al.* Measurement of stretched penile length in prepubertal boys in Egypt[J]. J Pediatr Urol, 2018, 14(6): 553.e1-553.e5.
- [8] HATİPOĞLU N, KURTOĞLU S. Micropenis: etiology, diagnosis and treatment approaches[J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol,

- 2013,5(4): 217-223.
- [9] TECKCHANDANI N, BAJPAI M. Penile length nomogram for Asian Indian prepubertal boys[J]. *J Pediatr Urol*, 2014, 10 (2): 352-354.
- [10] STANCAMPIANO MR, SUZUKI K, O' TOOLE S, *et al.* Congenital micropenis: etiology and management[J]. *J Endocr Soc*, 2022,6(2): bvab172.
- [11] BASKIN L, SHEN J, SINCLAIR A, *et al.* Development of the human penis and clitoris[J]. *Differentiation*, 2018, 103: 74-85.
- [12] LIU X, LIU G, SHEN J, *et al.* Human glans and preputial development[J]. *Differentiation*, 2018, 103: 86-99.
- [13] SHEN J, CUNHA GR, SINCLAIR A, *et al.* Macroscopic whole-mounts of the developing human fetal urogenital-genital tract: in-different stage to male and female differentiation[J]. *Differentiation*, 2018, 103: 5-13.
- [14] CUNHA GR, LIU G, SINCLAIR A, *et al.* Androgen-independent events in penile development in humans and animals[J]. *Differentiation*, 2020, 111: 98-114.
- [15] SHEN J, OVERLAND M, SINCLAIR A, *et al.* Complex epithelial remodeling underlie the fusion event in early fetal development of the human penile urethra[J]. *Differentiation*, 2016, 92 (4): 169-182.
- [16] BASKIN L, CAO M, SINCLAIR A, *et al.* Androgen and estrogen receptor expression in the developing human penis and clitoris[J]. *Differentiation*, 2020, 111: 41-59.
- [17] BASKIN L, DERPINGHAUS A, CAO M, *et al.* Hot spots in fetal human penile and clitoral development[J]. *Differentiation*, 2020, 112: 27-38.
- [18] 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*, 2017, 30(12): 1285-1291.
- [19] LEE PA, MAZUR T, HOUK CP, *et al.* Growth hormone deficiency causing micropenis: lessons learned from a well-adjusted adult[J]. *Pediatrics*, 2018, 142(1): e20174168.
- [20] SHAH R, ALSHAIKH B, SCHALL JI, *et al.*, Endocrine-sensitive physical endpoints in newborns: ranges and predictors[J]. *Pediatr Res*, 2021, 89(3):660-666
- [21] HIRSCH HJ, ELDAR-GEVA T, BENNAROCHE F, *et al.* Sexual dichotomy of gonadal function in Prader - Willi syndrome from early infancy through the fourth decade[J]. *Hum Reprod*, 2015, 30(11): 2587-2596.
- [22] MUJAHID S, HUNT KF, CHEAH YS, *et al.* The endocrine and metabolic characteristics of a large bardet-biedl syndrome clinic population[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103 (5): 1834-1841.
- [23] MAZZILLI R, DELFINO M, ELIA J, *et al.* Testosterone replacement in 49,XXXXY syndrome: andrological, metabolic and neurological aspects[J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2016, 2016: 150114.
- [24] AMEYAW E, ASAFO-AGYEI SB, HUGHES IA, *et al.* Incidence of disorders of sexual development in neonates in Ghana: prospective study[J]. *Arch Dis Child*, 2019, 104(7): 636-638.
- [25] MOGENSEN DM, PIHL MB, SKAKKEBÆK NE, *et al.* Prenatal exposure to antifungal medication may change anogenital distance in male offspring: a preliminary study[J]. *Environ Health*, 2017, 16(1): 68.
- [26] GUJRAL J, COSTIN G, KHURANA D, *et al.* Undervirilized male infant with *in utero* exposure to maternal use of high dose antifungal therapy[J]. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2020, 2020: 16.
- [27] ROMAO RLP, DODDS L, ASHLEY-MARTIN J, *et al.* Prenatal exposure to phthalates and male reproductive system development: results from a Canadian pregnancy cohort study[J]. *Reprod Toxicol*, 2020, 95: 11-18.
- [28] SWAN SH, SATHYANARAYANA S, BARRETT ES, *et al.* First trimester phthalate exposure and anogenital distance in newborns [J]. *Hum Reprod*, 2015, 30(4): 963-972.
- [29] YU X, NASSAR N, MASTROIACOVO P, *et al.* Hypospadias prevalence and trends in international birth defect surveillance systems, 1980-2010[J]. *Eur Urol*, 2019, 76(4): 482-490.
- [30] TULADHAR R, DAVIS PG, BATCH J, *et al.* Establishment of a normal range of penile length in preterm infants[J]. *J Paediatr Child Health*. 1998, 34(5):471-3.
- [31] AHMED SF, ACHERMANN JC, ARLT W, *et al.* Society for Endocrinology UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development (Revised 2015) [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016. 84(5): 771-88.
- [31] MOSBAH H, BOUVATTIER C, MAIONE L, *et al.* GnRH stimulation testing and serum inhibin B in males: insufficient specificity for discriminating between congenital hypogonadotropic hypogonadism from constitutional delay of growth and puberty[J]. *Hum Reprod*. 2020;35(10):2312-2322..
- [33] WANG Y, GONG CX, QIN M, *et al.* Clinical and genetic features of 64 young male paediatric patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism[J]. *Clin Endocrinol*, 2017, 87 (6): 757-766.
- [34] LUCAS-HERALD AK, KYRIAKOU A, ALIMUSSINA M, *et al.* Serum Anti-Müllerian Hormone in the Prediction of Response to hCG Stimulation in Children With DSD. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020;105(5):1608-1616.
- [35] GUERRA-JUNIOR G, ANDRADE KC, BARCELOS IHK, *et al.* Imaging techniques in the diagnostic journey of disorders of sex development[J]. *Sex Dev*, 2018, 12(1-3): 95-99.
- [36] BYERS HM, FOSSUM M, WU HY. How geneticists think about Differences/Disorders of Sexual Development (DSD): a conversation[J]. *J Pediatr Urol*, 2020, 16(6): 760-767.
- [37] HAN JH, LEE JP, LEE JS, *et al.* Fate of the micropenis and constitutional small penis: do they grow to normalcy in puberty?[J]. *J Pediatr Urol*, 2019, 15(5): 526.e1-526.e6.
- [38] HOFFMAN AR, CROWLEY WF JR. Induction of puberty in men by long-term pulsatile administration of low-dose gonadotropin-releasing hormone[J]. *N Engl J Med*, 1982, 307 (20): 1237-1241.
- [39] ALMAGUER MC, SAENGER P, LINDER BL. Phallic growth after hCG. A clinical index of androgen responsiveness[J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 1993, 32(6): 329-333.
- [40] KOHVA E, HUOPIO H, HIETAMÄKI J, *et al.* Treatment of gonadotropin deficiency during the first year of life: long-term observation and outcome in five boys[J]. *Hum Reprod*, 2019, 34 (5): 863-871.
- [41] MAIN KM, SCHMIDT IM, TOPPARI J, *et al.*, Early postnatal treatment of hypogonadotropic hypogonadism with recombinant human FSH and LH[J]. *Eur J Endocrinol*, 2002, 146(1): 75-9.
- [42] STOUPA A, SAMARA-BOUSTANI D, FLECHTNER I, *et al.* Efficacy and safety of continuous subcutaneous infusion of recombinant human gonadotropins for congenital micropenis during early infancy[J]. *Horm Res Paediatr*, 2017, 87(2): 103-110.
- [43] BOUGNÈRES P, FRANÇOIS M, PANTALONE L, *et al.* Effects of an early postnatal treatment of hypogonadotropic hypogonadism with a continuous subcutaneous infusion of recombinant follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(6): 2202-2205.
- [44] ISHII T, HAYASHI M, SUWANAI A, *et al.*, The effect of intramuscular testosterone enanthate treatment on stretched penile length in prepubertal boys with hypospadias[J]. *Urology*, 2010, 76(1): 97-100.
- [45] NERLI RB, GUNTAKA AK, PATNE PB, *et al.* Penile growth in response to hormone treatment in children with micropenis[J]. *In-*

- dian J Urol, 2013, 29(4):288-291.
- [46] ARISAKA O, HOSHI M, KANAZAWA S, *et al.* Systemic effects of transdermal testosterone for the treatment of micropallus in children[J]. *Pediatr Int*, 2001, 43(2): 134-136.
- [47] DORN LD, HOSTINAR CE, SUSMAN EJ, *et al.* Conceptualizing puberty as a window of opportunity for impacting health and well-being across the life span[J]. *J Res Adolesc*, 2019, 29(1): 155-176.
- [48] CARPENTER TO, IMPERATO-MCGINLEY J, Boulware SD, *et al.* Variable expression of 5 alpha-reductase deficiency: presentation with male phenotype in a child of Greek origin[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990, 71(2): 318-322.
- [49] BECKER D, WAIN LM, CHONG YH, *et al.* Topical dihydrotestosterone to treat micropenis secondary to partial androgen insensitivity syndrome (PAIS) before, during, and after puberty - a case series[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2016, 29(2): 173-177.
- [50] SASAKI G, ISHII T, HORI N, *et al.* Effects of pre- and post-pubertal dihydrotestosterone treatment on penile length in 5 $\alpha$ -reductase type 2 deficiency[J]. *Endocr J*, 2019, 66(9): 837-842.
- [51] CHARMANDARI E, DATTANI MT, PERRY LA, *et al.* Kinetics and effect of percutaneous administration of dihydrotestosterone in children[J]. *Horm Res*, 2001, 56(5-6): 177-181.
- [52] HINMAN F JR. Micropallus: characteristics and choice of treatment from a study of 20 cases[J]. *J Urol*, 1972, 107(3): 499-505.
- [53] WESSELLS H, LUE TF, MCANINCH JW. Penile length in the flaccid and erect states: guidelines for penile augmentation[J]. *J Urol*, 1996, 156(3):995-997.
- [54] CAMPBELL, J. AND J. GILLIS. A review of penile elongation surgery[J]. *Transl Androl Urol*, 2017, 6(1): 69-78.
- [55] EGYDIO PH, KUEHHAS FE. Penile lengthening and widening without grafting according to a modified 'sliding' technique[J]. *BJU Int*, 2015, 116(6): 965-972.
- [56] XU LS, ZHAO MX, YANG Z, *et al.* Modified penile augmentation by dermal-fat graft in post-hypospadias adults[J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2016, 40(1): 120-129.
- [57] FIGLER BD, CHERY L, FRIEDRICH JB, *et al.* Limited panniculectomy for adult buried penis repair[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2015, 136(5): 1090-1092.
- [58] HESTON AL, ESMONDE NO, DUGI DD, *et al.* Phalloplasty: techniques and outcomes[J]. *Transl Androl Urol*, 2019, 8(3): 254-265.

(利益冲突:无)

(收稿日期:2024-06-28;修回日期:2024-10-11)

(上接第493页)

- [58] NOUR KIBBI, JOSHUA L OWEN, BRANDON WORLEY, *et al.* Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Extramammary Paget Disease[J]. *JAMA Oncol*. 2022, 8(4):618-628
- [59] OGATA D, HOKAMA Y, TSUCHIDA T. Successful treatment of bilateral multiple lymph node metastases in extramammary Paget's disease with surgery and sequential chemotherapy of S-1 and docetaxel[J]. *J Dermatol*, 2015, 42(12): 1193-1194.
- [60] WADA S, OGATA D, NAKANO E, *et al.* Efficacy of chemotherapies for unresectable extramammary Paget disease: a single-centre retrospective study[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2023, 48(9): 1019-1023.
- [61] DAMASCELLI B, TICHA V. Successful intra-arterial chemotherapy for extramammary Paget's disease of the axilla in a patient with Parkinson's disease[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2011, 34(Suppl 2): S167-S170.
- [62] YANCI A ALGARIN, ANOKHI JAMBUSARIA-PAHLAJANI, EMILY RUIZ, *et al.* Advances in Topical Treatments of Cutaneous Malignancies[J]. *Am J Clin Dermatol*. 2023, 24(1):69-80
- [63] MA XB, LI YF. Prognostic value of treatment options for extramammary Paget's disease: a SEER database analysis[J]. *Transl Cancer Res*, 2021, 10(6): 2873-2881.
- [64] ESCOLÀ H, LLOMBART B, ESCOLÀ-RODRÍGUEZ A, *et al.* Treatment of extramammary Paget disease with imiquimod in a real-life setting: a multicentre retrospective analysis in Spain[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2024, 49(10): 1140-1147.
- [65] HELENA ESCOLÀ, BEATRIZ LLOMBART, ALBA ESCOLÀ-RODRÍGUEZ, *et al.* Treatment of extramammary Paget disease with imiquimod in a real-life setting: a multicentre retrospective analysis in Spain[J]. *Clin Exp Dermatol*. 2024, 49(10):1140-1147
- [66] ANGELICO G, SANTORO A, INZANI F, *et al.* Hormonal environment and HER2 status in extra-mammary Paget's disease (eMPD): a systematic literature review and meta-analysis with clinical considerations[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(12): 1040.
- [67] CHILELLI MG, SIGNORELLI C, GIRON BERRIOS JR, *et al.* Long-term complete response and survival in metastatic extramammary Paget's disease treated with trastuzumab plus paclitaxel: a case report[J]. *Cureus*, 2024, 16(4): e58924.
- [68] ZHU H, LEWIS DJ. Efficacy of trastuzumab in HER-2-positive advanced extramammary Paget's disease[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2022, 22(5): 673-674.
- [69] FUJIMOTO A, TAKATA M, HATTA N, *et al.* Expression of structurally unaltered androgen receptor in extramammary Paget's disease[J]. *Lab Invest*. 2000; 80(9):1465-1471.
- [70] NISHI M, TASHIRO M, YOSHIDA H. Stimulation of Growth by Both Androgen and Estrogen of the EMP-K1 Transplantable Tumor With Androgen and Estrogen Receptors From Human Extramammary Paget's Disease in Nude Mice[J]. *Journal of the National Cancer Institute*, 1992; 84(7):519-523.
- [71] IJIMA M, UHARA H, IDE Y, *et al.* Estrogen-receptor-alpha-positive extramammary Paget's disease treated with hormonal therapy[J]. *Dermatology*, 2006, 213(2): 144-146.
- [72] CARUSO G, BARCELLINI A, MAZZEO R, *et al.* Vulvar Paget's disease: a systematic review of the MITO rare cancer group[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(6): 1803.

(利益冲突:无)

(收稿日期:2024-05-27;修回日期:2024-10-21)