

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.029

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.029>

性发育异常患者的性腺组织病理学的研究进展

蔡永川¹ 综述 毛宇², 唐耘熲^{1,2} 审校

(1. 遵义医科大学研究生院, 贵州 遵义 563000; 2. 四川省人民医院儿童医学中心, 成都 610072)

[摘要] 性发育异常疾病(disorders of sex development, DSD)患者性腺的发育程度与患者的性腺癌变风险、性别选择、手术方案、性激素水平等密切相关。但关于DSD性腺的组织病理学特点及其与DSD临床诊治之间的联系、性腺发育异常的调控机制、性腺癌变的监测等研究仍不够完善。

[关键词] 性发育异常; 性腺; 组织病理学; 癌变

Research progress of gonadal histopathology in patients with disorders of sex development

CAI Yongchuan¹, MAO Yu², TANG Yunman^{1,2}

(1. Graduate School, Zunyi Medical University, Zunyi Guizhou 563000; 2. Children's Medical Centre, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China)

Abstract The degree of gonadal development in patients with DSD is closely related to the risk of gonadal carcinogenesis, sex selection, surgical plan, sex hormone levels, etc. However, studies on the histopathological characteristics of gonad in patients with DSD and its relationship with clinical diagnosis and treatment, the regulation mechanism of gonadal dysplasia, and the monitoring of gonadal carcinogenesis are far from perfect.

Keywords disorders of sex development; gonadal; histopathology; carcinogenesis

性发育异常疾病(disorders of sex development, DSD)是一类患者性染色体核型、性发育相关基因、性腺类型、外生殖器表型、性激素水平及性心理不一致的先天性疾病^[1]。DSD的诊治十分复杂,个体化的治疗方案尤为重要。其中,DSD性腺的发育情况往往决定着患者的性别选择、手术治疗时机、激素替代方案、性腺癌变风险等,对患者的个体化治疗十分关键^[2-3]。因此,本文总

结了DSD性腺组织病理学的研究进展,阐述了性腺功能与DSD之间的联系、DSD性腺的组织病理学改变及其相关机制假说、性腺癌变风险、临床上对各类型性腺之间混淆和误诊的原因等,并对“性腺发育异常”的组织病理学定义及描述方法进行了总结归纳,旨在为DSD的诊治提供更多的参考。

个体的性分化是一个动态且不间断的过程。

收稿日期 (Date of reception): 2020-03-04

通信作者 (Corresponding author): 唐耘熲, Email: tangyunman@126.com

基金项目 (Foundation item): 四川省卫生与计划生育委员会科研基金 (150206)。This work was supported by the Scientific Research Fund Project of Sichuan Provincial Health and Family Planning Commission, China (150206).

受精个体建立了染色体性别, 决定了原始性腺发育成睾丸性腺或卵巢性腺, 随后在性激素介导下完成内生殖道和外生殖器的分化^[4]。这一过程中, 任何阶段出现异常均可导致性腺中细胞的发生、发育和/或细胞功能出现不同程度的改变, 组

织病理学上可表现为性腺结构以及功能的异常, 从而导致DSD并出现不同的临床症状^[5]。DSD的性腺类型可分为以下5种类型: 发育异常的睾丸、条索性腺、未分化性腺、发育不良的卵巢、卵睾性腺(图1)。

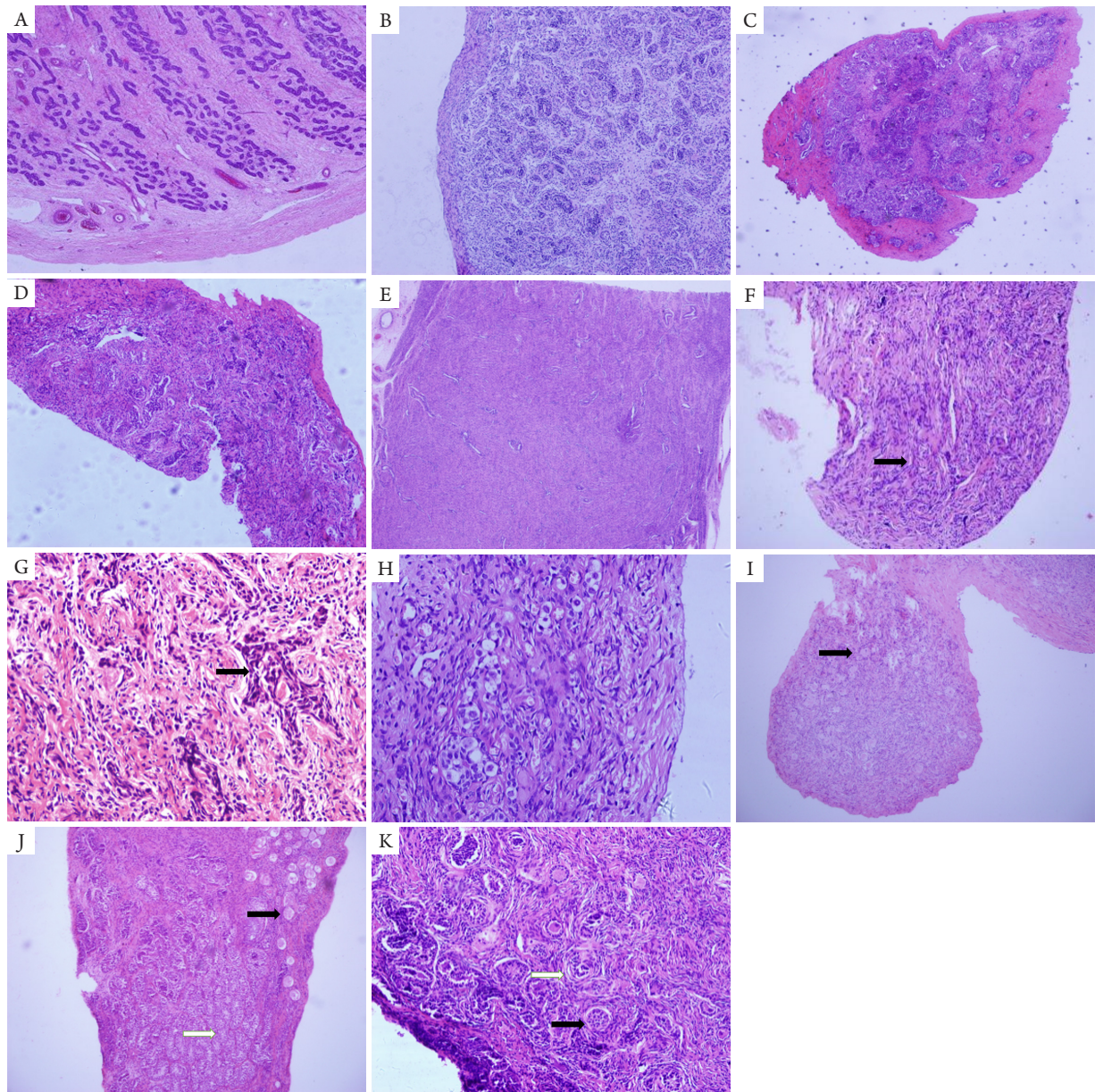


图1 不同类型性腺组织光镜下表现(HE, ×40)

Figure 1 Characteristics of different types of gonadal tissue under optical microscope (HE, ×40)

(A)发育不良睾丸; (B)轻度发育不全睾丸; (C)中度发育不全睾丸; (D)重度发育不全睾丸; (E)纤维条索性腺; (F)含卵巢间质样细胞的条索性腺(黑色箭头); (G)含性索结构的条索性腺(黑色箭头); (H)UGT; (I)黑色箭头示卵泡, 发育不良卵巢; (J)双极型卵睾, 黑色箭头示卵泡, 白色箭头示曲细精管; (K)混合型卵睾, 黑色箭头示卵泡, 白色箭头示曲细精管。

(A) Dysplastic testis; (B) Mildly hypoplastic testis; (C) Moderately underdeveloped testis; (D) Severely hypoplastic testis; (E) Fibrotic banded gonads; (F) Banded gonads containing ovarian interstitial cells (black arrow); (G) Banded gonads containing sexual cords (black arrow); (H) UGT; (I) Black arrows showing follicles and dysplastic ovaries; (J) Bipolar ovotestis with the black arrow indicating follicles and the white arrow indicating seminiferous tubules; (K) Mixed ovotestis with the black arrow indicating follicles and the white arrow indicating seminiferous tubules.

1 不同类型 DSD 性腺的组织病理学表现

1.1 发育异常的睾丸

发育异常的睾丸是DSD性腺中最常见的类型,有十分复杂的组织病理学表现,文献[6-8]直接用“发育不良睾丸”一词来描述所有不同发育程度的异常睾丸性腺,这显然是不够严谨的,例如重度发育异常睾丸性腺合并未分化性腺(undifferentiated gonadal tissue, UGT)时,其癌变风险远高于轻度发育不全睾丸^[9]。

睾丸发育异常最开始被描述为一种与性激素分泌相关的综合征,表现为46,XY个体中促性腺激素升高、抗苗勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)降低、睾酮(testosterone, T)降低,但在人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)刺激试验后T水平恢复正常,同时合并苗勒管残件^[10]。这一观点^[10]强调了性腺发育异常时性腺功能的异常,但未涉及具体的组织学特点。之后,部分学者^[11]认为睾丸发育不良应是形态学上的客观现象,主要表现为支持细胞(sertoli cells, SCs)的成熟障碍(细胞核细而长),生精小管结构紊乱,单独或成簇状排列,管腔狭窄,基底膜增厚,可含有少量生殖细胞,偶可见生殖细胞原位癌变。

同时,在对性腺发育异常的组织病理学类型的描述上,大部分学者仅是客观地对发现的异常结构改变进行单一描述,缺乏系统和规范的方法。而随着解剖学的发展和对发育异常睾丸组织的进一步研究,对照正常发育的睾丸的解剖学层次表现来系统的描述发育异常睾丸的形态学特征的观点得到了大多数学者的认同。Jaubert等^[12]提出可从睾丸白膜、间质、小管形态及构成、生殖细胞的形态及数量等多方面对睾丸进行系统的规则的描述。“发育不良的睾丸”被描述为睾丸白膜的缺失或变薄、间质纤维化或水肿或缺失、小管形态结构异常、功能细胞发育不良。

睾丸分化异常主要是因性染色和/或性发育相关基因表达异常,导致生殖细胞的迁移分化和/或其他性腺内细胞的异常生长发育形成的。睾丸的分化异常需与性腺轴功能异常(高促或低促)导致的性腺发育异常相区别,因为后一类型睾丸组织最初的分化是正常的^[13]。Lepais等^[14]总结了多位学者的观点,将性腺发育异常分为两大类,采用发育不全(dysplasia)一词来描述性腺结构的异常,纯粹描述组织学特征,而不考虑临床、激素或遗传信息。采用发育不良(hypoplasia)一词描述生殖细胞

和/或性腺功能异常导致的睾丸发育异常,而不是组织结构缺陷。

发育不良睾丸组织(图1A)外观类似于正常睾丸组织,体积较小,镜下睾丸结构规则,白膜完整,间质丰富且水肿或少量纤维化,小管结构规则,管径和小管数量减小,生殖细胞发育不良,青春期后固有层增厚。生殖细胞发育不良随年龄的增长而加重,青春期后精子发生稀少,成年后不育风险增加。发育不良睾丸多见于性激素合成障碍或性激素受体异常型DSD。Bukhari等^[15]和Weidler等^[16]等描述的雄激素不敏感综合征以及Mendonca等^[17]描述的5 α 还原酶2缺乏症患儿的性腺均表现为发育不良睾丸。

发育不全睾丸性腺可见于多种类型DSD中,包括混合性腺发育不良、卵睾型DSD、46,XY DSD、性染色体DSD等。根据发育程度可分为轻、中、重3种类型,轻度发育不全睾丸(图1B)的镜下整体结构较为规则,白膜变薄、部分缺失,局部区域可见水肿或纤维化的间质包绕异常分支结构紊乱的生精小管,部分小管可嵌插在白膜中。中度发育不全睾丸(图1C)的镜下结构紊乱,仅可见少量白膜,间质纤维化,小管形态异常可见小管相互吻合或分支,生殖细胞数量减少或缺失。重度发育不良睾丸(图1D)的镜下结构完全紊乱,无白膜,睾丸小叶结构消失,间质纤维化,小管相互吻合更常见,部分病例仅可见模糊小管轮廓。

1.2 条索性腺

条索性腺是基于形态学的定义,指外观类似于原始性腺的长条形性腺。条索性腺多见于混合性腺发育不良、睾丸消失综合征、特纳综合征、斯-詹综合征等,其形成可能与原始性腺发育停止或性腺退化相关^[18]。目前,条索性腺的定义尚存在争议,Nistal等^[19]将条索性腺定义是一种细长的由纤维组织组成的性腺,通常位于正常卵巢的位置,可能含有卵泡和/或卵巢间质样细胞和/或性索样结构。卵泡中的生殖细胞表现为DDX 4(VASA)和C-Kit阳性, OCT 3/4、胎盘碱性磷酸酶(placental Alkaline phosphatase, PLAP)和睾丸特异性蛋白(testis-specific protein Y-encoded, TSPY)阴性。性索样结构中可见2类细胞,一类是核深染的小细胞,通常认为是SCs或颗粒细胞,其AE1/AE3强阳性,抑制素和D2-40呈中度阳性,AMH染色较弱;另一类是少量的原始生殖细胞,免疫表型为OCT 3/4、C-Kit、PLAP、TSPY和DDX4阳性,组织学上与未分化性腺组织一样。上述观点中描述的条索性

腺极易与其他类型性腺混淆, 如Kim等^[20]在卵睾型DSD病理学的研究中发现将含UGT组织的条索性腺误诊为卵睾的情况。

部分学者^[14,21]认为条索性腺是发育不全性腺的终末形式, 表现为纤维结构(图1E)可含卵巢样间质结构(图1F)和/或性索样结构(图1G), 但无确切生殖细胞。Cools等^[22]在关于性腺母细胞瘤的研究中指出: 条索性腺中散在孤立分布的生殖细胞和性索细胞会随着时间推移退化或消失, 仅余下卵巢间质样细胞, 这一结论也提示条索性腺可能是性腺退化的终末形式。

UGT、重度发育不全睾丸也可表现为条索性腺外观且存在较高癌变风险。因此, 尽管条索性腺癌变风险不高, 且条索性腺不具备内分泌功能, 但临床中若不完整切除将无法排除条索性腺合并由其他高癌变风险类型性腺组织存在的可能^[20]。因此, 临床中条索性腺均应完全切除。

1.3 UGT

UGT(图1H)是性腺发育异常中较常见的一种表现形式, 可以独立存在, 也可和其他类型性腺并存, UGT在镜下表现为大而圆的原始生殖细胞, 位于以类似卵巢间质样细胞为背景的组织结构中, 这些生殖细胞既没有与颗粒细胞形成原始卵泡结构, 也不在曲细精管中, 而是独立散在地分布在间质细胞间, 或者与SCs或颗粒细胞聚集形成性索样结构^[23]。部分学者^[14]认为UGT可以看作是睾丸发育不全谱的一部分, 对应了一种极端的发育不全。在形态学上, UGT与卵巢性腺结构类似, 对于经验不足的病理科医生而言容易相互混淆, 一项回顾性研究^[24]发现在混合性腺发育不良患者中将UGT误诊为卵巢的现象较常见。

UGT结构中的未成熟性索内发育迟缓或在间质中独立的存在生殖细胞是研究者关注的重点, OCT4的表达与生殖细胞成熟延迟相关, 在UGT结构中一部分生殖细胞随着时间的推移将会逐渐退化, 而对于残留的生殖细胞, 特别是OCT3/4阳性的生殖细胞, 可能是性腺母细胞瘤的起源^[9]。研究^[25]证实了性腺母细胞瘤与UGT结构之间密切的联系, 在约67%的性腺母细胞瘤中均观察到与肿瘤密切相连的UGT组织, 且两者均可表达TSPY和OCT4, 同时UGT中的间质成分也可能是性腺母细胞瘤的组成部分之一, 因此UGT结构的存在提示了性腺的高风险癌变可能。

UGT仅存在于性染色体含全部或者部分Y染色体的个体中^[26], 常与含性索样结构的条索和重度

发育不全的睾丸性腺相混合, 镜下极易忽略。性腺中存在UGT时, 性腺癌变风险将增高, 性腺活检不能完全排除UGT的存在, 因此对于条索性腺及重度发育不全睾丸应仔细筛查UGT的存在, 从而尽量避免错误地保留高癌变风险的性腺组织。

1.4 发育异常的卵巢

发育异常的卵巢(图1I)常见于45,XO性腺发育不全和卵睾型DSD, 同发育异常睾丸性腺一样也表现为功能和结构两方面的异常。发育异常的卵巢多是一个小的卵圆形结构, 表面光滑。显微镜下可见各级卵泡包括原始卵泡、偶尔发育的卵泡以及闭锁的卵泡散在分布在卵巢皮质中, 偶可见卵巢包涵囊肿, 但与正常卵巢相比卵泡数量明显减少, 同时可观察到卵巢间质结构的紊乱以及数量上的减少^[15]。值得注意的是, 在卵巢性腺中, 生殖细胞以及卵泡处于一个不间断生长发育过程中, 部分发育不良卵巢中的生殖细胞在出生后1岁左右, 将逐渐减少甚至消失, 仅余卵巢间质, 组织病理学上同条索性腺类似, 因此重度卵巢发育不良与含卵巢样皮质的条索性腺之间的界限是十分模糊的。部分文献^[20,24]甚至将含极少量原始卵泡的发育不良卵巢组织认定为条索性腺组织, 这样的观点是有待商榷的, 性腺的活检是片面性的, 取材位置和方式的差异可能导致结论上的错误。另外, 原始卵泡的存在也为患者辅助生殖提供了可能^[27]。因此, 应将是否存在明确的卵泡结构作为卵巢和条索性腺的鉴别点。

1.5 卵睾型性腺

卵睾型性腺是指同一性腺中卵巢组织和睾丸组织一起混合存在, 卵巢组织部分可表现为分化正常的卵巢组织或发育不良的卵巢组织, 睾丸组织多为不同发育程度的发育不全睾丸组织, 其组织病理学表现同上述发育不全睾丸性腺^[28]。卵睾可分为两种类型, 一是卵巢组织和睾丸组织呈哑铃样的双极型结构(图1J), 二是外层为卵巢组织而内核为睾丸组织和卵巢组织混合存在或内核仅为睾丸组织的混合型结构(图1K)。

双极型卵睾中卵巢组织质韧, 黄色外观。睾丸组织部分质软, 组织病理学表现同发育不全睾丸。混合型卵睾相对较少见, 外观类似于卵巢, 仅在性腺组织中间存在1~2个与卵巢组织混合或独立存在的睾丸组织组成的内核^[29]。两种类型的卵睾性腺在卵巢性腺和睾丸性腺的交界处的组织病理学表现是不同的, 双极型卵睾性腺中两种性腺

组织分界较清,多表现为纤维组织和/或含卵巢间质样细胞的组织连接两类性腺,在术中,可以通过大体外观和质地区分并完整切除不同的性腺组织。而在混合型卵睾中,2种类型的性腺组织分界是相对模糊不清的,在交界处可见原始卵泡与生精小管相互混杂。睾丸组织的组织病理学特点同重度发育不全睾丸,卵巢组织的组织病理学表现同发育不良卵巢,皮质内以原始卵泡为主,可见少量卵巢间质成分存在^[30]。临床中对于混合型卵睾完整切除某一部分性腺组织是十分困难的,特别是卵泡和生精小管完全混杂的情况,因此对于这一类型性腺多采取完全切除整个性腺。

2 不同类型性腺的混合

在同一个体中,同时存在2类及2类以上性腺组织的情况极其常见,如混合性腺发育不良患者表现为一侧性腺为发育不全睾丸,另一侧为条索性腺或未分化性腺^[31]。特纳综合征可表现为发育不良卵巢性腺和条索性腺共存^[32]。卵睾型DSD表现为卵巢和睾丸同时出现在同一个体中,其原因主要和性腺组织中性发育相关基因SRY和SOX9异常表达和/或Y染色体的移位相关^[33]。另一方面,在同一性腺中,也可存在2类及以上性腺组织类型共存,如条索性腺合并UGT、发育不全睾丸性腺合并UGT、条索性腺组织合并睾丸性腺组织、卵睾型性腺等^[4],术中需仔细甄别避免误诊。

3 DSD 性腺组织的癌变

DSD患者的性腺组织中各细胞的异常分化、性腺异常的解剖位置、持续存在的多能生殖细胞、性腺组织男性化水平以及性腺发育的内分泌环境异常都是性腺癌变的高风险因素。尤其需要强调的是,当睾丸性腺处于腹腔或腹股沟时,由于温度的影响,睾丸恶变的风险将比阴囊内睾丸性腺高15%~30%,因此临床中对于保留的睾丸性腺均应下降并固定在阴囊内^[34]。

性腺癌变主要分为性腺母细胞瘤、原位癌、性索间质肿瘤以及II型生殖细胞肿瘤^[35]。原位癌主要发生于分化较好的睾丸组织,多见于男性化不足的患者,如雄激素不敏感综合征^[36]。性腺母细胞瘤主要见于含UGT的性腺组织中,镜下表现为生殖细胞、间质细胞、未成熟的SCs相互混杂,其中80%的性腺母细胞瘤患者表现为女性外生殖器^[37-38]。DSD中性腺母细胞瘤较为常见,1953年Scully等^[39]

首次报道了性腺母细胞瘤,并提出在Y染色体上存在一个性腺母细胞瘤易感性的基因片段(*GBY*);此后Arneemann等^[40]报道了首个*GBY*候选基因*TSPY*,进一步研究表明*TSPY*阳性性腺发生性腺母细胞瘤风险约为55%。临床上*TSPY*、*OCT3/4*、*PLAP*、*miR-371a-3p*、*WT-1*等可作为筛选性腺肿瘤的标志物,对于保留的高风险癌变的性腺要长期随访,发现癌变后应及时切除^[34,41-42]。

目前,关于DSD性腺癌变的研究多是基于芝加哥共识分型下的某一亚型DSD进行的,关于同一类型DSD不同发育程度的性腺的癌变风险研究较少。其中,*WT-1*基因突变所致的Denys-Drash综合征性腺多为发育不全睾丸,癌变风险约为40%~60%;部分性雄激素不敏感综合征性腺多为发育不良睾丸,性腺癌变风险约50%;特纳综合征性腺为发育不良卵巢和条索性腺和/或UGT,性腺癌变风险约为12%;完全性雄激素不敏感综合征性腺以发育不良睾丸为主,性腺癌变风险约为0.8%~2%;卵睾型DSD性腺以卵睾型性腺为主,性腺癌变风险约为3%。

4 结语

DSD性腺组织的组织病理学表现极其复杂,同一类型的DSD的性腺组织可有不同的组织病理学表现,同时,DSD性腺发育异常也是一个连续变化的谱系,从完全正常或发育不良到发育不全,最终表现为完全的纤维条索状性腺。目前对DSD性腺的组织病理学研究仍存在大量争议,包括性腺发育异常的调控网络、Langerhans细胞的起源与分化、性腺病理学表现与临床表型之间的关系、发育异常性腺的演变谱、性腺癌变的风险及性腺癌变的监测等,需进一步研究与讨论。

参考文献

1. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, et al. Consensus statement on management of intersex disorders[J]. Arch Dis Child, 2006, 91(7): 554-563.
2. Gurbuz F, Alkan M, Celik G, et al. Gender identity and assignment recommendations in disorders of sex development (DSD) patients: 20 years' experience and challenges[J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2020, 12(4): 347-357.
3. Nistal M, García-Fernández E, Mariño-Enríquez A, et al. Diagnostic value of the gonadal biopsy in the disorders of sex development[J].

- Actas Urol Esp, 2007, 31(9): 1056-1075.
4. El-Sherbiny M. Disorders of sexual differentiation: I. genetics and pathology[J]. Arab J Urol, 2013, 11(1): 19-26.
 5. Piprek RP, Kloc K, Kubiak JK. Early development of the gonads: origin and differentiation of the somatic cells of the genital ridges[J]. Results Probl Cell Differ, 2016, 58: 1-22.
 6. 伊鹏, 牛会林, 高秋, 等. 儿童性发育异常性腺病理学观察[J]. 中华病理学杂志, 2018, 47(7): 531-535.
YI Peng, NIU Huilin, GAO Qiu, et al. Pathologic features on gonadal changes of sexual developmental disorders in children[J]. Chinese Journal of Pathology, 2018, 47(7): 531-535.
 7. 陶畅, 田红娟, 顾伟忠, 等. 106例性别发育异常患儿性腺病理学特征及其临床意义的初步探讨[J]. 临床小儿外科杂志, 2019, 18(3): 206-210.
TAO Chang, TIAN Hongjuan, GU Weizhong, et al. Preliminary study on pathological features of gonadal gland in children with disorders of sex development and its clinical significance: a report of 106 cases[J]. Journal of Clinical Pediatric Surgery, 2019, 18(3): 206-210.
 8. 梁龔, 吕逸清, 谢华, 等. 83例性发育异常患儿的性腺探查结果分析[J]. 临床泌尿外科杂志, 2020, 35(1): 17-20.
LIANG Yan, LÜ Yiqing, XIE Hua, et al. Gonadal exploration of patients with disorders of sex development[J]. Journal of Clinical Urology, 2020, 35(1): 17-20.
 9. Berklite L, Witchel SF, Yatsenko SA, et al. Early bilateral gonadoblastoma associated with 45,X/46,XY mosaicism: the spectrum of undifferentiated gonadal tissue and gonadoblastoma in the first months of life[J]. Pediatr Dev Pathol, 2019, 22(4): 380-385.
 10. Rey RA, Belville C, Nihoul-Fékété C, et al. Evaluation of gonadal function in 107 intersex patients by means of serum antimüllerian hormone measurement[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84: 627-631.
 11. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects[J]. Hum Reprod, 2001, 16: 972-978.
 12. Jaubert F, Vasiliu V, Patey-Mariaud de Serre N, et al. Gonad development in Drash and Frasier syndromes depends on WT1 mutations[J]. Arkh Patol, 2003, 65: 40-44.
 13. Nistal M, Paniagua R, González-Peramato P, et al. Perspectives in pediatric pathology, Chapter 6. male undermasculinization[J]. Pediatr Dev Pathol, 2015, 18(4): 279-296.
 14. Macdonald J, Kilcoyne KR, Sharpe RM, et al. A novel morphological approach to gonads in disorders of sex development[J]. Hum Reprod, 2018, 33(11): 2107-2121.
 15. Bukhari I, Li G, Wang L, et al. Effects of androgen receptor mutation on testicular histopathology of patient having complete androgen insensitivity[J]. J Mol Histol, 2017, 48(3): 159-167.
 16. Weidler EM, Linnaus ME, Baratz AB, et al. A management protocol for gonad preservation in patients with androgen insensitivity syndrome[J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2019, 32(6): 605-611.
 17. Mendonca BB, Batista RL, Domenice S, et al. Steroid 5 α -reductase 2 deficiency[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2016, 163: 206-211.
 18. Matsumoto F, Matsuyama S, et al. Variation of gonadal dysgenesis and tumor risk in patients with 45, X/46, XY mosaicism[J]. Urology, 2020, 137: 157-160.
 19. Nistal M, Paniagua R, González-Peramato P, et al. Perspectives in pediatric pathology, chapter 5 gonadal dysgenesis[J]. Pediatr Dev Pathol, 2015, 18(4): 259-278.
 20. Kim KR, Kwon Y, Joung JY, et al. True hermaphroditism and mixed gonadal dysgenesis in young children: a clinicopathologic study of 10 cases[J]. Mod Pathol, 2002, 15(10): 1013-1019.
 21. Nistal M, Paniagua R, González-Peramato P, et al. Perspectives in pediatric pathology, chapter 4 pubertal and adult testis[J]. Pediatr Dev Pathol, 2015, 18(3): 187-202.
 22. Cools M, Stoop H, Anne-Marie F, et al. Gonadoblastoma arising in undifferentiated gonadal tissue within dysgenetic gonads[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(6): 2404-2413.
 23. Roth LM, Cheng L. Classical gonadoblastoma: its relationship to the 'dissecting' variant and undifferentiated gonadal tissue[J]. Histopathology, 2018, 72(4): 545-555.
 24. Andrade JGR, Andrade LALA, Guerra-Junior G, et al. 45, X/46, XY ovotesticular disorder of sex development revisited: undifferentiated gonadal tissue may be mistaken as ovarian tissue[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2017, 30(8): 899-904.
 25. Roth LM, Cheng L, et al. Gonadoblastoma: origin and outcome[J]. Hum Pathol, 2019, Online ahead of print.
 26. Hersmus R, van Bever Y, Wolffenbuttel KP, et al. The biology of germ cell tumors in disorders of sex development[J]. Clin Genet, 2017, 91(2): 292-301.
 27. Sciorio R. Cryopreservation of human embryos and oocytes for fertility preservation in cancer and non cancer patients: a mini review[J]. Gynecol Endocrinol, 2020, 36(5): 381-388.
 28. Nistal M, Paniagua R, González-Peramato P, et al. Perspectives in pediatric pathology, chapter 7 ovotesticular DSD (true hermaphroditism)[J]. Pediatr Dev Pathol, 2015, 18(5): 345-352.
 29. Wiersma R, Ramdial PK, et al. The gonads of 111 South African patients with ovotesticular disorder of sex differentiation[J]. J Pediatr Surg, 2009, 44(3): 556-560.
 30. Wettasinghe KT, Sirisena ND, Andraweera PH, et al. A case series of five Sri Lankan patients with ovotesticular disorder of sex development[J]. Clin Pediatr Endocrinol, 2012, 21(4): 69-73.
 31. Weidler EM, Pearson M, van Leeuwen K. Clinical management in mixed gonadal dysgenesis with chromosomal mosaicism:

- considerations in newborns and adolescents[J]. *Semin Pediatr Surg*, 2019, 28(5): 150841.
32. Kruszka P, AddissieYA, Tekendo-Ngongang C, et al. Turner syndrome in diverse populations[J]. *Am J Med Genet A*, 2020, 182(2):303-313.
33. Makiyan Z. Studies of gonadal sex differentiation[J]. *Organogenesis*, 2016, 12(1): 42-51.
34. Looijenga LHJ, Kao CS, Idrees MT. Predicting gonadal germ cell cancer in people with disorders of sex development, insights from developmental biology[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(20): 5017.
35. Hersmus R, de Leeuw BH, Wolffenbuttel KP, et al. New insights into type II germ cell tumor pathogenesis based on studies of patients with various forms of disorders of sex development (DSD)[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2008, 291(1/2): 1-10.
36. Cheng L, Albers P, Berney DM, et al. Testicular cancer[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018,4: 29.
37. Akan S, Ediz C, Tavukcu HH, et al. The clinical significance of seminoma component in testicular mixed germ cell tumour[J]. *Urol Int*, 2020, Online ahead of print.
38. Hersmus R, Stoop H, White SJ, et al. Delayed recognition of disorders of sex development (dsd): A missed opportunity for early diagnosis of malignant germ cell tumors[J]. *Int J Endocrinol*, 2012, 2012: 671209.
39. Scully RE. Gonadoblastoma a review of 74 cases[J]. *Cancer*, 1970, 25(6): 1340-1356.
40. Arnemann J, Jakubiczka S, Thüring S. Cloning and sequence analysis of a human Y-chromosome -derived, testicular cDNA, TSPY[J]. *Genomics*, 1991, 11(1): 108-114.
41. Vogt PH, Besikoglu B, Bettendorf M, et al. Gonadoblastoma Y locus genes expressed in germ cells of individuals with dysgenetic gonads and a Y chromosome in their karyotypes include DDX3Y and TSPY[J]. *Hum Reprod*, 2019, 34: 770-779.
42. Palma I, Garibay N, Pena-Yolanda R, et al. Utility of OCT3/4, TSPY and β -catenin as biological markers for gonadoblastoma formation and malignant germ cell tumor development in dysgenetic gonads[J]. *Dis Markers*, 2013, 34: 419-424.

本文引用: 蔡永川, 毛宇, 唐耘熈. 性发育异常患者的性腺组织病理学的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(5): 1163-1169. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.029

Cite this article as: CAI Yongchuan, MAO Yu, TANG Yunman. Research progress of gonadal histopathology in patients with disorders of sex development[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(5): 1163-1169. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.029