

论著 · 临床研究

抗苗勒管激素及其 II 型受体基因多态性与隐睾症关系的初步研究*

曹 科¹, 罗小娟^{1△}, 沈 丹¹, 姚 强¹, 吴苏伟¹, 杨志林², 陈运生¹, 马东礼¹

(深圳市儿童医院:1. 检验科;2. 泌尿外科, 广东深圳 518038)

摘 要:**目的** 初步探讨抗苗勒管激素(AMH)Ile49Ser 及抗苗勒管激素 II 型受体(AMHR II) IVS 10+77 A>G、IVS 5-6 C>T、482 A>G 基因多态性与隐睾发病的相关性。**方法** 采用聚合酶链反应(PCR)及 DNA 正、反向测序方法,检测 49 例单纯性隐睾患儿(病例组)及 40 例体检健康男童(对照组)AMH 和 AMHR II 基因型,并采用酶联免疫吸附试验(ELISA)方法测定血清 AMH 和睾酮(T)水平。**结果** (1)病例组血清 AMH、T 水平低于对照组,且双侧隐睾组低于单侧组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。(2)病例组和对照组 AMHR II IVS 5-6 C>T、AMHR II 482 A>G 基因型及等位基因频率分布比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。但 AMH Ile49Ser、AMHR II IVS 10+77 A>G 基因型及等位基因频率分布差异均无统计学意义($P>0.05$)。(3)病例组和对照组 AMH Ile49Ser、AMHR II IVS 10+77 A>G、AMHR II IVS 5-6 C>T、AMHR II 482 A>G 不同基因型之间血清 AMH 和 T 水平差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 隐睾患儿血清 AMH、T 水平显著降低,AMHR II 型受体基因多态性(AMHR II IVS 5-6 C>T、AMHR II 482 A>G)可能与隐睾发病有关,但 AMH 及 AMHR II 基因多态性并不影响激素水平。

关键词: 隐睾; 抗苗勒管激素; 抗苗勒管激素 II 型受体; 基因多态性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.16.007

中图法分类号:R726.9

文章编号:1673-4130(2019)16-1945-05

文献标识码:A

Preliminary study on the relationship between polymorphism of antimullerian hormone and its type II receptor gene and cryptorchidism*

CAO Ke¹, LUO Xiaojuan^{1△}, SHEN Dan¹, YAO Qiang¹, WU Suwei¹,
YANG Zhilin², CHEN Yunsheng¹, MA Dongli¹

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Urology, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518038, China)

Abstract: Objective To investigate the association between anti Mullerian hormone (AMH) Ile49Ser and anti Mullerian hormone receptor type II (AMHR II) IVS 10+77 A>G, IVS 5-6 C>T, 482 A>G gene polymorphism and cryptorchidism. **Methods** The genotypes of AMH and AMHR II in 49 children with simple cryptorchidism (case group) and 40 healthy children (control group) were detected by polymerase chain reaction (PCR) and DNA sequencing. The serum levels of AMH and testosterone (T) were determined by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** (1) The serum AMH and T levels in cryptorchidism group were lower than those in control group, and those in bilateral cryptorchidism group were lower than those in unilateral cryptorchidism group ($P<0.05$). (2) The frequency distribution of AMHR II IVS 5-6 C>T, AMHR II 482 A>G genotype and allele in case group and control group were significantly different ($P<0.05$). However, there was no significant difference in frequency distribution of AMH Ile49Ser, AMHR II IVS 10+77 A>G genotype and allele ($P>0.05$). (3) There was no significant difference in serum AMH and T levels between AMH Ile49Ser, AMHR II IVS 10+77 A>G, AMHR II IVS 5-6 C>T, AMHR II 482 A>G genotypes ($P>0.05$). **Conclusion** Serum AMH and T levels in children with cryptorchidism are significantly decreased. AMHR II IVS 5-6 C>T, AMHR II 482 A>G may be associated with cryptorchidism, but AMH and its type II receptor gene polymorphism do not affect hormone levels.

Key words: cryptorchidism; anti-mullerian hormone; anti-mullerian hormone type II receptor; gene

* 基金项目: 深圳市卫生计生系统科研项目(SZFZ2018054、201402041)。

作者简介: 曹科, 男, 副主任技师, 主要从事临床检验方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: luoxiaojuan1983@126.com。

本文引用格式: 曹科, 罗小娟, 沈丹, 等. 抗苗勒管激素及其 II 型受体基因多态性与隐睾症关系的初步研究[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40

polymorphism

隐睾是睾丸未能按正常发育过程从腰部腹膜后下降至阴囊底部,包括睾丸缺如、异位和下降不全^[1],是小儿外科常见的生殖系统先天性畸形,其病因复杂,众多遗传和内分泌因素都参与了睾丸下降过程^[2]。隐睾可能会引发睾丸萎缩、恶变及成年后男性不育和性功能障碍,严重影响男性生殖健康和心理健康而受到广泛关注^[3-6]。抗苗勒管激素(AMH)在男性由睾丸未成熟支持细胞分泌,具有调控生殖细胞生长发育、引起苗勒管退化及诱导睾丸下降等功能^[7]。AMH 主要是与抗苗勒管激素Ⅱ受体(AMHRⅡ)结合发挥生物学效应^[8]。本课题组前期研究表明隐睾患儿血清 AMH 水平显著下降,是反映隐睾患儿睾丸发育状况的一项重要指标^[9]。但 AMH、AMHRⅡ基因多态性是否与隐睾发病相关,不同基因型之间血清 AMH、睾酮(T)水平是否存在差异,尚不明确。本研究拟通过检测隐睾患儿及健康儿童 AMH 和 AMHRⅡ基因多态性及血清 AMH、T 激素水平,初步分析 AMH 和 AMHRⅡ基因多态性与单、双侧隐睾症及血清 AMH、T 水平的相关性,从基因多态性层面初步探讨儿童隐睾症的发病机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 4—8 月在本院泌尿外科住院隐睾患儿 49 例,年龄 9 个月至 7 岁 9 个月,所有病例经体格检查、B 超及手术探查得到确诊。纳入标准:符合 2012 年我国小儿隐睾的诊断标准^[1],所有入选病例均排除了尿道下裂、两性畸形、睾丸外伤,术前均未使用激素药物治疗。所有病例均为低位型隐睾(患侧睾丸在腹股沟管内环口下侧与阴囊上侧之间)。按隐睾睾丸的类型分为单侧隐睾组和双侧隐睾组。术中发现:单侧隐睾中,29 例可以一次手术固定至阴囊,1 例需要分期手术,术中发现 1 例隐睾严重发育不良,3 例为单睾症;双侧隐睾中 18 例可以一次手术固定至阴囊,1 例需分期手术,术中发现 1 例单侧隐睾严重发育不良。同时选取同年龄段 40 例(9 个月至

8 岁 3 个月)保健科体检健康男童作为对照组,纳入标准:无腹股沟斜疝、隐睾、尿道下裂、精索静脉曲张、鞘膜积液、两性畸形、睾丸外伤、性早熟等病史,无腹股沟区外伤手术史。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 试验方法

1.2.1 标本采集 所有儿童清晨空腹抽取静脉血 6 mL,其中乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝全血 2 mL 标本,分离胶促凝管 4 mL 标本,分离胶促凝管标本经 3 000 r/min 离心 10 min 后取上层血清,抗凝全血和血清标本置于一 20 ℃冰箱保存待测,抗凝全血和血清标本均为常规项目检测后的剩余标本。

1.2.2 血清 AMH、T 水平测定 采用上海心语生物科技有限公司生产的酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒检测 AMH、T 水平,AMH 试剂盒的线性范围为 0.8~35 ng/mL,T 试剂盒的线性范围为 0.4~18 nmol/L,严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.3 AMH 和 AMHRⅡ基因序列聚合酶链反应(PCR)及测序 采用 Qiagen DNA Mini 试剂盒提取 DNA(严格按照说明书进行),AMH 和 AMHRⅡ4 个基因多态性位点引物由 Life Technology 公司合成,引物序列见表 1。珠海 Hema 9600 基因扩增仪完成 PCR 扩增,PCR 反应总体积 25 μL,包含 2 μL 2.5 mmol/L dNTP,0.25 μL 20 mmol/L 正向引物,0.25 μL 20 mmol/L 反向引物,0.125 μL 5 U/μL Tag 聚合酶,2.5 μL 10×Buffer,0.5 μL DNA 模板,19.375 μL 灭菌蒸馏水。扩增反应程序为 94 ℃预变性 2 min,98 ℃变性 10 s,55 ℃退火 30 s,72 ℃延伸 30 s,从变性至延伸共 35 个热循环后,再 72 ℃延伸 2 min,12 ℃保存。反应完成后,取 5 μL 用 1.5%琼脂糖凝胶电泳观察 PCR 产物的扩增情况。PCR 产物送 Life Technology 公司进行产物纯化和测序分析。AMH 采用正向测序、AMHRⅡ采用反向测序。为保证分析的准确性,每个 SNP 位点均分析两次,两次分析均显示相同的结果。

表 1 AMH 和 AMHRⅡ4 个基因多态性位点引物序列

基因	位置	引物序列	产物长度(bp)
AMHRⅡ IVS 10+77A> G(rs11170555)	上游	5'-AGG CAG AAC TGG GCA ATA CC-3'	368
	下游	5'-AGA GAG GAG AGA CAG GCT GG-3'	
AMHRⅡ IVS 5-6 C> T(rs2071558)	上游	5'-CCT GAC CCT AAG GCT CTT GTC-3'	435
	下游	5'-GGC TGG CAG TGA TAA ATC GGA-3	
AMH Ile49Ser(rs10407022)	上游	5'-GGC TCT TTG AGA AGG CCA CT-3'	564
	下游	5'-TCC TCC AGG TGT AGG ACC AC-3'	
AMHRⅡ 482 A> G(rs2002555)	上游	5'-AGC TGA GAA CCC AGT GAT GC-3'	676
	下游	5'-TCA GCC TGT GAA CCA ATG TG-3'	

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行统计分析。基因型及等位基因频率采用直接计数法。AMH Ile49Ser、AMHR II IVS 10+77 A>G、AMHR II IVS 5-6 C>T、AMHR II 482 A>G 基因型分布在病例组和对照组均符合 Hardy-Weinberg 平衡。连续变量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行正态性检验,组间连续变量采用 *t* 检验和单因素方差分析,分类变量以率(%)表示,进行 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 病例组与对照组基本信息比较 49 例隐睾患儿中,单侧隐睾 30 例(66.7%),双侧隐睾 19 例(33.3%)。单侧隐睾组年龄(3.0±2.4)岁与双侧隐睾组年龄(3.3±2.4)岁比较,病例组年龄(3.1±2.4)岁与对照组年龄(3.1±2.4)岁比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 病例组和对照组血清 AMH、T 水平比较 单侧隐睾组 AMH、T 水平分别与双侧隐睾组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),而对照组 AMH、T 水平均高于单侧隐睾组和双侧隐睾组,差异均有统计学意义

($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 AMH 和 AMHR II 基因型分布及其等位基因频率分布 病例组和对照组 AMHR II IVS 5-6 C>T、AMHR II 482 A>G 基因型、等位基因频率分布差异均有统计学意义($P < 0.05$);病例组和对照组 AMH Ile49Ser、AMHR II IVS 10+77 A>G 基因型、等位基因频率分布差异均无统计学意义($P > 0.05$);单侧隐睾组和双侧隐睾组 AMH Ile49Ser、AMHR II IVS 10+77 A>G、AMHR II IVS 5-6 C>T、AMHR II 482 A>G 基因型、等位基因频率分布差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 血清 AMH、T 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	AMH(ng/ml)	T(nmol/L)
病例组	25.9±3.7	13.8±2.0
单侧隐睾组	26.9±3.6▲△	14.5±1.5▲△
双侧隐睾组	24.4±3.5△	12.6±2.3△
对照组	30.1±4.1	15.8±2.0

注:▲与双侧隐睾组比较,△单、双侧隐睾组分别与对照组比较,
 $P < 0.05$

表 3 AMH 和 AMHR II 基因型及其等位基因频率分布[n(%)]

组别	n	AMH Ile49Ser 基因型			等位基因频率		AMHR II IVS 10+77 A>G 基因型		等位基因频率	
		T/T	G/T	G/G	T	G	A/A	A/G+G/G	A	G
病例组	49	20(40.8)	21(42.9)	8(16.3)	61	37	17(34.7)	32(65.3)	66	32
单侧隐睾组	30	15(50.0)	10(33.3)	5(16.7)	40	20	11(36.7)	19(63.3)	41	19
双侧隐睾组	19	5(26.3)	11(57.9)	3(15.8)	21	17	6(31.6)	13(68.4)	25	13
对照组	40	13(32.5)	22(55.0)	5(12.5)	48	32	14(35.0)	26(65.0)	53	27

续表 3 AMH 和 AMHR II 基因型及其等位基因频率分布[n(%)]

组别	n	AMHR II IVS 5-6 C>T 基因型		等位基因频率		AMHR II 482 A>G 基因型		等位基因频率	
		C/C	C/T+T/T	C	T	A/A	A/G+G/G	A	G
病例组	49	37(75.5)	12(24.5)	86	12	38(77.6)	11(22.4)	87	11
单侧隐睾组	30	23(76.7)	7(23.3)	53	7	23(76.7)	7(23.3)	53	7
双侧隐睾组	19	14(73.7)	5(26.3)	33	5	15(78.9)	4(21.1)	34	4
对照组	40	19(47.5)	21(52.5)	58	22	20(50.0)	20(50.0)	57	23

表 4 不同 AMH Ile49Ser 基因型对应血清 AMH、T 水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	单侧隐睾组			对照组		
	T/T(n=15)	G/T(n=10)	G/G(n=5)	T/T(n=5)	G/T(n=11)	G/G(n=3)
AMH(ng/mL)	27.7±3.7	25.5±3.4	27.0±3.6	23.0±3.6	25.7±3.2	22.1±3.1
T(nmol/L)	14.4±1.4	14.1±1.4	15.7±1.9	13.2±2.2	12.2±2.6	13.4±0.51

续表 4 不同 AMH Ile49Ser 基因型对应血清 AMH、T 水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	双侧隐睾组			对照组		
	T/T(n=20)	G/T(n=21)	G/G(n=8)	T/T(n=13)	G/T(n=22)	G/G(n=5)
AMH(ng/ml)	26.6±4.2	25.6±3.2	25.2±4.1	30.2±4.1	29.7±4.4	31.3±2.2
T(nmol/L)	14.1±1.7	13.1±2.3	14.8±1.9	15.0±1.6	16.4±2.0	15.3±2.2

表 5 不同 AMHR II IVS10+77A>G 基因型对应血清 AMH、T 水平比较(±s)

指标	单侧隐睾组		双侧隐睾组		病例组		对照组	
	A/A	A/G+G/G	A/A	A/G+G/G	A/A	A/G+G/G	A/A	A/G+G/G
	(n=11)	(n=19)	(n=6)	(n=13)	(n=17)	(n=32)	(n=14)	(n=26)
AMH(ng/mL)	26.9±3.5	26.9±3.8	22.8±1.9	25.2±3.8	25.5±3.6	26.2±3.8	29.8±5.1	30.2±3.4
T(nmol/L)	14.2±1.3	14.7±1.7	12.9±2.3	12.5±2.3	13.7±1.8	13.8±2.2	15.9±1.9	15.8±2.0

表 6 不同 AMHR II IVS 5-6C>T 基因型对应血清 AMH、T 水平比较(±s)

指标	单侧隐睾组		双侧隐睾组		病例组		对照组	
	C/C	C/T+T/T	C/C	C/T+T/T	C/C	C/T+T/T	C/C	C/T+T/T
	(n=23)	(n=7)	(n=14)	(n=5)	(n=37)	(n=12)	(n=19)	(n=21)
AMH(ng/mL)	26.3±3.3	28.8±4.3	24.9±3.2	23.0±4.3	25.8±3.3	26.4±5.0	29.9±4.5	30.2±3.8
T(nmol/L)	14.6±1.4	14.2±2.0	12.2±2.0	14.0±2.6	13.7±2.2	14.1±2.2	15.8±1.8	15.9±2.1

表 7 不同 AMHR II 482 A>G 基因型对应血清 AMH、T 水平比较(±s)

指标	单侧隐睾组		双侧隐睾组		病例组		对照组	
	A/A	A/G+G/G	A/A	A/G+G/G	A/A	A/G+G/G	A/A	A/G+G/G
	(n=23)	(n=7)	(n=15)	(n=4)	(n=38)	(n=11)	(n=20)	(n=20)
AMH(ng/mL)	26.3±3.3	28.8±4.3	24.6±3.3	23.7±4.6	25.7±3.3	26.8±5.1	30.5±4.5	29.6±3.6
T(nmol/L)	14.6±1.4	14.2±2.0	12.5±2.0	14.3±1.9	13.7±2.1	14.2±1.9	15.8±1.9	15.8±2.1

2.4 不同 AMH、AMHR II 基因型对应血清 AMH、T 水平比较 单侧隐睾组内、双侧隐睾组内、病例组内、对照组内 AMH、AMHR II 不同基因型之间血清 AMH 和 T 水平差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 4~7。

3 讨 论

抗苗勒管激素又名苗勒抑制物(MIS),在男性,AMH 主要由未成熟睾丸支持细胞(Sertoli cell)分泌,而 T 主要由成熟睾丸间质细胞(Leydig cell)分泌。因此,测定血清 AMH 和 T 水平可以分别反映睾丸支持细胞和间质细胞的功能状态、发育程度。本研究结果显示,病例组血清 AMH、T 水平均低于对照组,说明隐睾患儿的睾丸功能受到了损害,这与 GRINSPON 等^[10]、MATUSZCZAK 等^[11]的研究结果相一致。同时笔者发现,双侧隐睾组血清 AMH、T 水平均低于单侧隐睾组,表明双侧睾丸未降者,其睾丸受损程度大于单侧睾丸未降者,这与 HAMDI 等^[12]研究结论一致,而与 VAN BRAKEL 等^[13]、KOMAROWSKA 等^[14]的研究结果不太一致,可能与各研究所选取的研究对象数量、年龄、隐睾类型不同等因素有关。

基因组单个核苷酸 A/T/C/G 的改变而引起的 DNA 序列的改变,造成包括人类在内的物种之间染色体基因组 DNA 序列的多样性,即单核苷酸多态性(SNP)。它是人类可遗传变异中最常见的一种,SNP 分析对疾病的易感性、早期风险性评估、预防、诊断和治疗等各方面均具有重要的作用和价值。既往研究表明,AXIN1^[15]、IL-27^[16]、IL-21^[17]、INSL3^[18]、HOXA11^[19]、RXFP2^[18]等基因多态性与隐睾症的发病风险相关。

本研究发现,AMH、AMHR II 基因型分布情况与 KOMAROWSKA 等^[14]研究结果相似,说明中国人与欧洲人的频率分布相似,不存在人种差异,但不同的是,笔者发现并不是所有 IVS 5-6 C>T 纯合子和杂合突变的病例都伴随有 IVS10+77A>G 和 482A>G 纯合子和杂合突变,这可能与人种差异有关。本研究显示隐睾病例组 AMHR II IVS 5-6 C>T、AMHR II 482 A>G 基因型及等位基因频率分布与对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。提示 AMHR II IVS 5-6 C>T、AMHR II 482 A>G 可能与隐睾发病有关。但不同基因型之间血清 AMH 和 T 水平差异无统计学意义($P>0.05$),提示血清 AMH 和 T 水平并不受 AMH、AMHR II 基因多态性影响。

本研究表明隐睾患儿血清 AMH 水平显著下降,但未发现 AMH 基因多态性与隐睾发病具有相关性。可能与其 SNP 位点的选择有关,在 EXAC 数据库中查到的 AMH 基因的错位突变位点有 189 个,分布于基因组不同区域,位于启动子区域的位点可参与 AMH 的转录表达,编码区的 SNP 可影响翻译后关键功能基团的氨基酸序列,从而影响蛋白质的功能,最终导致对病因或特定环境的反应敏感性,而内含子区域 SNP 可通过影响基因剪接、信使 RNA 降解、转录子结合、非编码区 RNA 序列或其他相关的 SNP 位点共同作用等最终影响基因功能。本研究只选取了 AMH Ile49Ser 非同义 SNP 位点,其改变了编码的氨基酸种类,导致第 49 位的异亮氨酸 Ile 为丝氨酸 Ser 所取代,虽然研究结果提示 AMH Ile49Ser 在研究地

区儿童隐睾症发病无明显作用,但仍不能排除 SNP 位点的局限性,且可能存在多个位点相互共同作用进而影响实验结果。隐睾是导致男性不育、睾丸肿瘤的重要因素,AMH 和 AMH R II 基因多态性是否可以作为遗传标记用于隐睾的基因诊断并预测不育症及睾丸肿瘤等,尚有待于今后扩大样本量更进一步的研究和探讨。

4 结 论

AMH、AMHR II 基因多态性是否与隐睾发病相关研究甚少报道,不同基因型之间血清 AMH、T 水平是否存在差异,尚不明确,笔者检测了隐睾患者和健康对照儿童 AMH 和 AMHR II 基因多态性及血清 AMH、T 激素水平,发现 AMHR II IVS 5-6 C>T、AMHR II 482 A>G 可能与隐睾发病有关。隐睾患儿血清 AMH、T 水平显著低于对照组,但不受 AMH、AMHR II 基因多态性影响。

参考文献

- [1] 鲍俏,张文. 小儿隐睾的诊断标准与治疗方案[J]. 实用儿科临床杂志,2012,27(23):1847-1848.
- [2] BARTHOLD J S, REINHARDT S, THORUP J. Genetic, maternal, and environmental risk factors for cryptorchidism: an update[J]. Eur J Pediatr Surg, 2016, 26(5): 399-408.
- [3] CITO G, DELLA CAMERA P A, DEGLI INNOCENTI S, et al. Testicular sperm extraction after laparoscopic orchiectomy for bilateral postpubertal intra-abdominal cryptorchidism: What chance of sperm retrieval[J]. Andrologia, 2018, 50(2): 163-165.
- [4] CHEN J, SØRENSEN H T, MIAO M, et al. Cryptorchidism and increased risk of neurodevelopmental disorders[J]. J Psychiatr Res, 2018, 96: 153-161.
- [5] THORUP J, CLASEN-LINDE E, LI R, et al. Postnatal germ cell development in the cryptorchid testis: the key to explain why early surgery decreases the risk of malignancy[J]. Eur J Pediatr Surg, 2018, 28(6): 469-476.
- [6] RÜBBEN I. Cryptorchidism and fertility[J]. Urologe A, 2016, 55(7): 890-897.
- [7] TOPPARI J, VIRTANEN H, SKAKKEBAEK N E, et al. Environmental effects on hormonal regulation of testicular descent [J]. Steroid Biochem Mol Biol, 2006, 102(1/5): 184-186.
- [8] JOSSO N, CLEMENTE N D. Transduction pathway of anti-Müllerian hormone, a sex-specific member of the TGF-beta family[J]. Trends Endocrinol Metab, 2003, 14

- (2): 91-97.
- [9] 罗小娟,曹科,郎家庆,等. 隐睾患儿血清苗勒氏抑制物水平研究[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(10):39-42.
- [10] GRINSPON R P, GOTTLIEB S, BEDECARRÁS P, et al. Anti-müllerian hormone and testicular function in prepubertal boys with cryptorchidism [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9: 182.
- [11] MATUSZCZAK E, HERMANOWICZ A, DEBEK W. Serum AMH concentration as a marker evaluating gonadal function in boys operated on for unilateral cryptorchidism between 1st and 4th year of life-why patients with inguinal hernia served as controls[J]. Endocrine, 2012, 41(3): 544-545.
- [12] HAMDI S M, ALMONT T, GALINIER P, et al. Altered secretion of Sertoli cells hormones in 2-year-old prepubertal cryptorchid boys: a cross-sectional study[J]. Andrology, 2017, 5(4): 783-789.
- [13] VAN BRAKEL J, DE MUINCK KEIZER-SCHRAMA SMPF, HAZEBROEK FWJ, et al. INSL3 and AMH in patients with previously congenital or acquired undescended testes [J]. J Pediatr Surg, 2017, 52(8): 1327-1331.
- [14] KOMAROWSKA M D, MILEWSKI R, CHARKIEWICZ R, et al. Are anti-Müllerian hormone and its receptor polymorphism associated with the hormonal condition of undescended testes[J]. Adv Med Sci, 2016, 61(2): 288-292.
- [15] ZHOU B, TANG T, CHEN P, et al. The variations in the AXIN1 gene and susceptibility to cryptorchidism [J]. J Pediatr Urol, 2015, 11(3): 132. e1-5.
- [16] CHEN P, PU Y, ZHOU B, et al. Association between two single nucleotide polymorphisms of interleukin-27 gene and increased cryptorchidism risk[J]. Andrologia, 2016, 48(2): 193-197.
- [17] ZHANG D, MA M, PU Y, et al. Genetic association between IL-21 polymorphisms and cryptorchidism in a chinese han population [J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2016, 20(5): 261-264.
- [18] CHÁVEZ-SALDAÑA M, VIGUERAS-VILLASEÑOR R M, YOKOYAMA-REBOLLAR E, et al. Single nucleotide polymorphisms associated with nonsyndromic cryptorchidism in Mexican patients [J]. Andrologia, 2018, 50(1): e12788.
- [19] LU P, WANG Y, WANG F, et al. Genetic analysis of HOXA11 gene in Chinese patients with cryptorchidism [J]. Andrologia, 2017, e12790.

(收稿日期:2018-11-28 修回日期:2019-02-08)