

尿道下裂流行病学及其危险因素的研究现状

徐国顺, 倪建鑫, 薛庆, 于磊*

【摘要】 尿道下裂居于常见的男性先天性生殖器畸形第2位, 近20~40年, 全世界范围发病率报道不一, 其病因及发病机制尚不明确, 且存在地理、区域及种族差异。目前绝大多数相关研究数据来自国外, 国内尿道下裂流行病学及其危险因素的调查研究相对匮乏。本文就尿道下裂流行病学及其危险因素的研究现状做一综述, 旨在为今后该领域的继续研究提供帮助。

【关键词】 尿道下裂; 流行病学; 危险因素; 综述

【中图分类号】 R 695 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.06.y38

徐国顺, 倪建鑫, 薛庆, 等. 尿道下裂流行病学及其危险因素的研究现状 [J]. 中国全科医学, 2017, 20 (30): 3827-3834. [www.chinagp.net]

XU G S, NI J X, XUE Q, et al. Research status of epidemiology and risk factors of hypospadias [J]. Chinese General Practice, 2017, 20 (30): 3827-3834.

Research Status of Epidemiology and Risk Factors of Hypospadias XU Guo-shun, NI Jian-xin, XUE Qing, YU Lei*

Department of Urologic Surgery, Xijing Hospital, Xi'an 710032, China

*Corresponding author: YU Lei, Associate professor, Associate chief physician; E-mail: yulei1@fmmu.edu.cn

【Abstract】 Hypospadias is the second most common malformation of the male genitalia. In recent 20 to 40 years, there are conflicting reports about the overall morbidity of hypospadias worldwide, and the etiology and pathogenesis are not fully clear. Moreover, there are geographical, regional and ethnic differences in the prevalence of hypospadias. At present, most of the research data are from abroad. In contrast, the investigation of epidemiology and risk factors is lacking domestically. In this article, the research status of epidemiology and risk factors of hypospadias were reviewed, in order to provide an assistance for future research in this field.

【Key words】 Hypospadias; Epidemiology; Risk factor; Review

尿道下裂指尿道异常开口于阴茎、阴囊腹部或会阴, 是最常见的男性泌尿生殖器畸形, 是继隐睾症之后第2位常见的男性先天性疾病^[1]。尿道下裂可能与基因突变、内分泌紊乱、环境污染、雄激素受体异常等相关, 其发病原因及机制至今在学术界尚未达成共识。由于患者不能正常排尿, 严重影响其身心健康, 给个人及家庭均带来沉重的思想和经济负担。因此, 尿道下裂越来越受到各国学者的广泛关注, 然而目前国内尿道下裂流行病学及其危险因素的研究匮乏, 开展此类研究显得尤为重要。现对全世界范围内尿道下裂流行病学及其危险因素的研究进行综述如下。

1 尿道下裂流行病学特征

1.1 尿道下裂发病率及趋势 尿道下裂是由于前尿道发育不全而导致尿道开口达不到正常位置的先天性畸形, 然而病因机制尚不清楚。世界各地的相关研究表明, 从19世纪80年代开始尿道下裂发病率呈现上升趋势, 其主要证据来源于数据库的

本研究背景:

尿道下裂作为常见的男性生殖系统先天性畸形之一, 多数研究报道表明全世界范围其发病率呈上升趋势, 且存在地理、区域及种族差异。尿道下裂的病因及发病机制目前尚不明确, 绝大多数尿道下裂流行病学及其危险因素的相关研究数据来自国外, 国内的调查研究相对匮乏。本文通过整理分析大量文献数据, 了解目前尿道下裂流行病学及其危险因素的研究前沿, 为下一步尿道下裂的相关研究奠定基础。

资料分析及流行病学研究, 也有基础研究佐证, 匈牙利和英国最早开始, 澳大利亚、美国、北欧国家紧随其后; 相反, 也有大量研究表明尿道下裂发病率处于稳定或下降趋势^[2]。

基于人群的研究报道中, 来自匈牙利先天性畸形病例对照研究表明, 1980—1996年, 匈牙利尿道下裂发病率呈上升趋势^[3]。来自美国阿肯色州出生缺陷监测中心数据表明, 1998—2007年, 新生儿尿道下裂发病率为74.2‰, 其中1998—2002年为66.9‰, 2003—2007年为81.0‰^[4]。来自丹麦的研究表明, 1986—2009年, 丹麦菲英郡新生儿尿道下裂总体发病率

710032 陕西省西安市, 西京医院泌尿外科

*通信作者: 于磊, 副教授, 副主任医师;

E-mail: yulei1@fmmu.edu.cn

为 16.9‰, 2000—2009 年与 1986—1999 年相比, 新生儿尿道下裂发病率呈明显升高趋势^[5]。一项来自瑞典的全国范围的研究表明, 1973—1990 年新生儿尿道下裂发病率约 4.5‰, 且在接下来的 10 年将上升至 8.0‰^[6]。一项来自中国的研究表明, 1999—2008 年, 中国男性婴儿尿道下裂发病率呈上升趋势^[7]。然而, 来自澳大利亚的研究显示, 2001—2010 年, 澳大利亚新南威尔士州新生儿尿道下裂总体发病率为 35.1‰, 且基本保持不变^[8]。来自欧洲 23 个先天异常监测中心的一项大样本研究表明, 2001—2010 年, 欧洲的尿道下裂总体发病率为 18.61‰, 基本维持稳定^[9]。来自波多黎各卫生部门出生缺陷预防与监测系统的一项病例对照研究显示, 2007—2010 年, 波多黎各新生儿尿道下裂发病率为 30.2‰, 且保持相对稳定^[10]。并且, 来自美国德克萨斯州出生缺陷登记所的数据表明, 1999—2008 年新生儿尿道下裂总体发病率为 46.8‰, 中段型、后段型尿道下裂发病率为 3.9‰。相对于 1999 年, 2005—2007 年中段型、后段型尿道下裂发病率明显下降^[11]。

基于医院的研究报道中, 来自 6 个不同国家 (哥伦比亚、玻利维亚、巴西、阿根廷、智利、乌拉圭) 159 家医院的一项研究表明, 全球范围内新生儿尿道下裂发病率为 11.3‰, 区域聚集增加了尿道下裂的发生风险, 海拔高于 2 000 m 是发生尿道下裂的保护因素^[12]。另外, 来自伊朗东北部的一家私人医院 2006 年 10 月—2008 年 9 月的出生监测数据显示, 该地区新生儿尿道下裂发病率为 4.0‰, 且尿道下裂患儿大多数出生在夏季, 而冬季较少^[13]。

一项关于全球范围尿道下裂发病率的研究表明, 世界各地新生儿尿道下裂平均发病率不尽相同, 欧洲为 19.9‰, 北美洲为 34.2‰, 南美洲为 5.2‰, 亚洲为 0.6‰~69.0‰, 非洲为 5.9‰, 澳大利亚为 17.1‰~34.8‰, 这其中有地理、区域、种族的差异^[2]。亚洲马来西亚新生儿尿道下裂发病率最低 (0.6‰), 欧洲北部丹麦新生儿尿道下裂发病率最高 (464‰); 然而, 多数研究报道新生儿尿道下裂发病率为 5‰~50‰^[2]。

1.2 尿道下裂的区域差异 尿道下裂的分布存在区域差异。来自美国北卡罗莱纳州出生缺陷监测中心的数据研究表明, 2003—2005 年, 该州严重的尿道下裂患儿高度聚集在东部中心区域, 包括从事农业工作在内的环境因素可能在尿道下裂区域分布中发挥重要作用^[14]。一项波多黎各的病例对照研究表明, 尿道下裂患者主要聚集在波多黎各北部中心区域^[10]。来自美国德克萨斯州的数据表明, 该州北部地区新生儿尿道下裂发病率明显高于墨西哥湾沿岸地区^[11]。

2 尿道下裂的分类及特征

目前, 尿道下裂最为公认的临床分型为 DUCKETT 临床分型, 主要分为前段型 (尿道口位于阴茎头腹侧面, 正常尿道口的下端或冠状沟)、中段型 (尿道口位于阴茎干)、后段型 (尿道口位于阴茎根部及阴囊之间、阴囊、会阴)。尿道下裂常表现为一个孤立状态, 但也可同时合并其他畸形, 特别是泌尿生殖系统畸形, 最常见的畸形是单侧或双侧隐睾症、小阴茎 (新生儿阴茎背侧长度小于 2.5 cm)^[15]。而来自欧洲^[9]和波多黎各^[10]的研究结果证实了尿道下裂中单纯性尿道下裂最为常

见的观点, 但不同的是在合并其他畸形时, 以合并心血管畸形的患儿最常见^[10]。同时, 来自美国^[4]、澳大利亚^[8]、丹麦^[5]、荷兰^[16-17]的研究均表明, 尿道下裂临床分型中以前段型最为常见。许海华等^[18]研究表明, 尿道下裂的严重程度与直肠肛门畸形的发病率存在关系, 两种疾病可能拥有共同的致病或易患因素。林云华等^[19]研究发现, 不同类型的先天性心脏病合并尿道下裂的发病率不同, 先天性心脏病与尿道下裂可能拥有共同的致病或易患因素。COX 等^[20]研究发现, 低出生体质量与除尿道下裂之外的其他生殖器畸形也存在关系。

3 尿道下裂危险因素的研究现状

3.1 内分泌干扰物 1991 年 7 月, Wingspread 会议首次提出“内分泌干扰物” (EDs) 这一术语, 认为人工合成化学物质可以通过各种途径干扰人类的内分泌系统 (胚胎发育阶段尤为敏感), 对人类的健康特别是生殖健康产生不同程度的危害, 还可危及后代。自此, EDs 对人类内分泌系统的干扰作为全球性公共卫生问题而受到广泛关注。EDs 主要来源于农药、石油、电子、涂料、塑料、医药及某些食物, 分为三大类: 工业化合物类、农药类和激素类。工业化合物类包括树脂原料及增塑剂、防腐剂、工业副产品以及某些重金属等; 农药类包括杀真菌剂、杀虫剂、除草剂等; 激素类包括合成雌激素和植物类雌激素等。伴随着全球工业化进程的快速发展和人类科学技术的进步, 大量人工合成的化学物质进入人类生产、生活领域, 为人类生活带来极大便利的同时, 也造成了严重的环境污染, 并通过空气、水源、土壤、食物链等多种暴露途径危害人类的健康, 甚至潜在威胁人类的生存。在曾经被认为是“安全”的低剂量暴露条件下, 人们生产生活中广泛接触的一些化学合成物质也会干扰人类的内分泌系统, 从而对人体的生殖、发育等产生严重影响。

随着尿道下裂发病率的不断上升, 许多国家尤其是发达国家已经提出假设: 人们暴露于雌激素环境和抗雄激素环境频率的增加可能促进了尿道下裂的发病^[21-22]。一项来自法国的未发生基因突变的尿道下裂患儿的多中心前瞻性研究结果显示, EDs 是尿道下裂的一项危险因素, 职业暴露和环境暴露的共同作用明显增加了新生儿尿道下裂的发生风险, 其中包括涂料 (16.0%)、洗涤剂 (11.0%)、农药 (9.0%)、化妆品 (5.6%)、工业化学物 (4.0%)^[23]。QIN 等^[24]研究已证实, EDs 在尿道下裂的发生中发挥着重要作用。

3.1.1 工业化合物类 在工业中, 邻苯二甲酸酯类化合物 (PAEs) 是一种产量大、用途广的有机化合物, 被广泛应用于软性聚氯乙烯 (PVC) 产品中。塑料、儿童玩具及常用的日用品 (如香皂、洗发水和香水等) 外包装均含有 PAEs。在有关 PAEs 与尿道下裂关系的研究中, 关于邻苯二甲酸酯 (DEHP)、双酚基丙烷 (BPA)、环氧氯丙烷 (PECH) 的研究相对较多, 且主要集中在分子水平层面。DEHP 是一种使用非常广泛的增塑剂, 其在患者体内的水平与尿道下裂之间的关联已被证实^[25]。相关研究表明, 暴露于 BPA 与尿道下裂的发生存在联系^[26-27]。常用于橡胶制造等的 PECH 也被证实对泌尿生殖系统有毒害作用, 易导致尿道下裂的发生^[28]。

3.1.2 农药类 杀虫剂和除草剂及其代谢产物是环境中最主要

要的农药残留物。2009年一项荟萃分析结果显示,母亲与父亲职业性暴露于农药环境与新生儿尿道下裂均存在正相关关系[母亲: $RR = 1.36$, $95\% CI = (1.04, 1.77)$; 父亲: $RR = 1.19$, $95\% CI = (1.00, 1.41)$]^[29]。莠去津(一种除草剂)也被证实对泌尿生殖系统有害,与尿道下裂的发生存在关系^[28]。

3.1.3 激素类

3.1.3.1 雌激素 具有抗雄激素性能类固醇激素可诱发尿道下裂,虽然尚未在临床试验中获得证实,但相关动物实验已证实^[30-33]。来自匈牙利的研究表明,快雌烯醇、快雌醇与单纯性尿道下裂的发生风险增加存在关系^[3]。CARMICHAEL等^[34]研究发现,在使用黄体酮保胎的母亲中,其新生儿尿道下裂发生风险增加1倍,但是口服避孕药中的黄体酮与尿道下裂无关联。另有研究表明,尽管避孕药富含雌激素,但口服避孕药未被证实与尿道下裂的发生风险增高存在关联^[35]。这种不一致性可能是因为二者黄体酮类型和剂量以及作用机制不同。然而,一项美国多中心的病例对照研究表明,母亲口服避孕药中的黄体酮与尿道下裂存在关联^[36]。同时,一项荷兰的病例对照研究也表明,母亲孕期服用避孕药增加了中段型、后段型尿道下裂的发生风险^[17]。

己烯雌酚(DES)是一种人工合成的雌激素,1940—1971年被指定用于预防流产、早产及妊娠相关的并发症。KLIP等^[37]研究发现,孕期服用DES的母亲生育的男性后代患尿道下裂的风险增加20倍。同样,其他研究结果也证实了DES会增加尿道下裂发生风险^[38-41]。这表明DES在胎儿生殖结构发育过程中可能起到一定作用。

3.1.3.2 植物雌激素 300多种植物可产生至少20种植物雌激素,植物雌激素对泌尿生殖系统存在毒害作用已被证实,其可导致尿道下裂的发生^[28]。然而,一项基于人群的多国病例对照研究发现,大量摄入一些植物雌激素(如大豆黄素、染料木黄酮、甘油、亚麻木脂素等)与中段型、后段型尿道下裂存在低风险相关性,但是低摄入与尿道下裂发生风险增加无关联^[42]。

3.2 辅助生殖技术及胎儿异常

3.2.1 辅助生殖技术 辅助生殖技术可增加新生儿尿道下裂的发生风险。大量研究发现,卵母细胞胞质内单精子注射(ICSI)^[43-49]和体外受精联合胚胎移植技术[试管婴儿(IVF)]^[6,43,50]会增加尿道下裂的发生风险。一项以医院为基础的研究表明,ICSI/IVF可增加早产和低出生体质量的风险,从而增加尿道下裂的发生风险^[51]。并且,一项荟萃分析结果显示,对于增加泌尿生殖系统畸形的发生风险而言,ICSI较IVF稍高^[50]。然而,一些研究并没有发现或不确定IVF会增加尿道下裂的发生风险^[45-46,49]。

3.2.2 胎儿异常 一项基于人群的病例对照研究表明,早产和低出生体质量会明显增加单纯性尿道下裂的发生风险^[52]。同时,丹麦一项关于1980-01-01至2008-12-31出生的934 538例男性胎儿的研究结果表明,早产和低出生体质量均与包括尿道下裂在内的泌尿生殖系统畸形存在强相关性^[53]。其他相关研究也表明,早产与低出生体质量与尿道下裂存在关

联^[10,54]。另有研究进一步证明,低出生体质量与尿道下裂特别是后段型尿道下裂存在强相关性^[55]。一项丹麦的研究还表明,尿道下裂与极低出生体质量(VLBW)之间存在关联,二者可能存在共同的致病因素^[5]。

一项来自瑞典全国范围的研究表明,小于胎龄儿、双胞胎会增加尿道下裂的发生风险^[6]。同样,一项来自荷兰的病例对照研究表明,双胞胎/三胞胎、小于胎龄儿及早产儿与尿道下裂,特别是后段型尿道下裂存在关联^[17]。一项来自美国全国出生缺陷预防研究所(National Birth Defects Prevention Study)的大样本量研究发现,与中段型尿道下裂相比,早产儿、低出生体质量儿和小于胎龄儿与后段型尿道下裂的关联性更强^[43]。来自伊朗东北部一家私人医院和我国安徽省某医院的研究数据均表明,双胞胎或三胞胎会增加尿道下裂的发生风险^[13,56]。同样,来自美国犹他州的研究也表明,双胞胎会增加尿道下裂的发生风险,并且这种风险不会因母亲的年龄而改变^[57]。

3.3 母亲特征及孕期情况

3.3.1 母亲特征 相关研究发现,肥胖的母亲生育的后代患尿道下裂的风险增加^[58-59]。有研究表明,母亲年龄 ≥ 40 岁与尿道下裂的发生风险增加存在关联^[10-11,60]。另有研究表明,与对照组相比,尿道下裂病例组母亲年龄更大^[14,61-62]。国内一项研究发现,母亲年龄 > 35 岁和 < 18 岁会增加尿道下裂的发生风险^[56]。然而,一项欧洲多中心大样本研究表明,母亲年龄与尿道下裂无明显关联^[9];中国的一项研究也得到同样的结果^[7];但也有研究结论恰恰相反^[63]。同时也有研究表明,母亲体质量偏低与尿道下裂的发生存在关联^[64]。

大量研究表明,与对照组相比较,尿道下裂病例组母亲常分娩次数更少^[13-14,17,61]。国内研究结果显示,尿道下裂与母亲分娩次数并无关联^[7,56]。来自美国的研究表明,非西班牙裔母亲生育的后代患尿道下裂的概率更高^[11,14,61]。一项针对瑞典全国范围的研究发现,来自亚洲或欧洲大陆的父母生育的后代患尿道下裂的风险更高^[6]。一项来自新西兰的研究发现,欧洲人生育的后代患尿道下裂的风险最高,相比之下,太平洋、亚洲及毛利人生育的后代患此病的风险要低40%左右^[65]。一项关于中段型、后段型尿道下裂危险因素的研究表明,母亲年龄、分娩次数与中段型、后段型尿道下裂均存在关联;后段型尿道下裂患儿的母亲更可能是非西班牙裔黑人或亚洲人;母亲年龄、初产与后段型尿道下裂的关联性较中段型尿道下裂更强^[43]。

在针对母亲自身疾病与尿道下裂之间的关系研究中,一项来自匈牙利的研究表明,母亲宫颈糜烂与新生儿单纯性尿道下裂的发生风险存在关联^[3]。但来自丹麦的研究未发现确切的证据证实母亲炎症性肠病与新生儿尿道下裂之间存在关联^[66]。

3.3.2 母亲孕期情况 相关研究发现,母亲孕早期恶心呕吐会增加新生儿尿道下裂的发生风险^[58,67],妊娠期高血压、子痫前期与新生儿尿道下裂也存在相关性^[7,54]。一项基于人群的病例对照研究结果证实,母亲妊娠期高血压而未治疗和孕后期用药治疗均与新生儿尿道下裂存在关联^[68]。相关研究显示,妊娠期高血压和子痫前期的母亲生育的后代患尿道下裂的风险

增加2~3倍^[52,58,69~70]。

一项病例对照研究结果表明,慢性高血压母亲在孕早期用药治疗会增加胎儿前段型尿道下裂的发生风险,未用治疗的子痫前期与中段型、后段型尿道下裂存在关联^[71]。另一项研究也表明,妊娠期高血压与中段型、后段型尿道下裂均存在关联^[43]。来自美国德克萨斯州的研究表明,新生儿单纯性尿道下裂和严重的尿道下裂与母亲妊娠期高血压存在关联,未观察到与孕前高血压有关联^[72]。一项基于人群的病例对照研究发现,病例组母亲子痫前期的发生率较高^[52]。然而,国内研究发现,母亲孕期发生上呼吸道感染(病毒或细菌感染)和应用抗生素类药物(具体种类无法考证)可增加新生儿尿道下裂的发生风险^[56]。王金平等^[73]研究发现,母亲流产史、孕期先兆流产及应用保胎药与新生儿尿道下裂均存在关联。

3.4 母亲饮食及用药

3.4.1 母亲饮食 饮食可能成为暴露于EDs的潜在来源。相关研究显示,孕妇素食与胎儿尿道下裂发生风险存在关联,这可能是由于其更多地暴露于植物雌激素^[74],或是更多地摄入杀虫剂和除草剂^[75]。这说明EDs暴露与尿道下裂之间可能存在潜在联系。

研究发现,母亲孕期过量摄入维生素E与尿道下裂发病存在关联^[75~76]。同时,一项流行病学调查发现,母亲过量摄入鱼类、肝脏和新鲜水果与胎儿尿道下裂的发生存在关联^[67]。一项来自瑞典和丹麦的共同研究发现,母亲孕期饮食缺乏鱼类和肉类会使胎儿尿道下裂的发生风险增加4倍^[58]。然而,一项大样本数据研究表明,肉类或其他动物制品、铁剂或其他营养素的摄入频次与胎儿尿道下裂无关联,并不支持母亲素食、糟糕的饮食质量与胎儿尿道下裂发生风险增加相关的结论^[61]。一项来自挪威的研究还表明,母亲孕期摄入有机食物与尿道下裂的低发病率存在关联^[77]。

3.4.2 母亲用药 母亲应用一些药物可导致后代尿道下裂发生风险增高,例如丙戊酸钠(抗癫痫药)^[3,78]、氯苯哌酰胺(止泻、抗动力药)^[79]、万拉法新(抗抑郁药)^[36]、克罗米酚(人工合成助生育药)^[36]、帕罗西汀^[80]、制霉菌素^[3,81]、咪唑类药物^[28]、避孕药^[17]、DES^[37~41]、炔雌烯醇/炔雌醇^[3]、降压药^[70]等。但WOUND等^[43]研究发现,孕妇孕早期服用降压药与尿道下裂无关联,但孕后期用药和未治疗的妊娠期高血压与胎儿中段型、后段型尿道下裂均相关。

3.5 生活习惯、生活环境和工作环境

3.5.1 生活习惯 母亲吸烟可增加后代尿道下裂的发生风险^[38],同时与尿道下裂危险因素之一的低出生体质量也存在关联^[82]。然而一项系统性回顾研究指出,母亲吸烟与后代尿道下裂之间无明确的关联^[83]。一项国内研究发现,母亲孕期饮酒可增加后代尿道下裂的发生风险^[56]。两项以医院为基础的研究表明,父亲吸烟、饮酒与新生儿尿道下裂无关联^[51,56]。然而有趣的是,PIERIK等^[84]研究发现,父亲吸烟增加了尿道下裂的发病率。ESTORS SASTRE等^[62]研究发现,父亲吸烟、饮酒增加了后代尿道下裂的发生风险。

3.5.2 生活环境和工作环境 一项前瞻性研究发现,尿道下裂病例组中母亲和父亲职业暴露更加频繁,对母亲而言,特别

是清洁工、美发师、美容师、实验室人员更加明显^[23]。该研究还发现,生育尿道下裂患儿的母亲在半径3公里以内存在工厂、焚化厂、垃圾厂的环境中生活的概率很高^[23]。同时,对于生活在危险废物处理站附近的居民来说,后代患尿道下裂的风险也高^[85],但这个结论随后遭到质疑和反驳^[86]。一项多重分析结果表明,母亲职业性暴露于EDs和母亲孕早期在家中使头发生长化妆品与新生儿尿道下裂之间存在强相关性,是尿道下裂发生的危险因素^[87]。关于职业暴露,从事皮革相关产业的母亲^[88]和军事人员^[89],从事农业劳动人员^[7,56]的后代患尿道下裂的风险会更高。对于父亲而言,一些工作(比如司机、警察、消防员)^[90]和暴露于研磨金属粉尘^[41]会增加其后代尿道下裂的发生风险。一项研究显示,尿道下裂病例组母亲职业性暴露于EDs(主要是邻苯二甲酸盐)和父亲职业性暴露于EDs(主要是杀虫剂和除草剂)与对照组存在显著性差异^[62]。

3.6 家族聚集及遗传性 大量证据表明,迄今为止,家庭成员中存在尿道下裂患者是尿道下裂遗传因素中最主要的危险因素^[56,91~92]。尿道下裂的遗传率为57%~77%^[93~94],并且通过父系和母系的遗传率大致相等^[94]。0~10%的尿道下裂患者存在家族聚集现象^[22],尿道下裂患者的兄弟患病风险为9%~17%^[94]。来自伊朗和美国的表明,家族史与尿道下裂存在关联,是尿道下裂的潜在危险因素^[13,43]。然而,2015年欧洲曾报道,一对没有血缘关系的健康夫妇生育的5个男孩均为尿道下裂患儿,出现如此极端的家族聚集现象此前还从未有过报道^[95]。尿道下裂的遗传概率因其严重程度而有所不同,前段型、中段型尿道下裂患者较后段型尿道下裂患者发生家族聚集更常见^[41,96]。

4 小结

综上所述,我国人口数量众多,尿道下裂患者样本量丰富,非常必要在我国开展多中心、大样本的尿道下裂流行病学及其危险因素的调查研究,以充分了解中国国内尿道下裂流行病学特征,筛选出中国人群中尿道下裂的危险因素,为后期病因学研究、相关预防策略及措施奠定前期研究基础。同时,随着分子层面技术的不断发展,临床医生期待对尿道下裂的环境及基因因素获取更进一步的理解,并为预防和干扰尿道下裂的形成提供路径。环境暴露与基因多态性之间复杂的相互作用和尿道下裂表现型及严重程度的不同,仍需要进一步的研究,以更好地了解这个复杂的疾病。即使在生物因素与尿道下裂之间可能存在一些无法改变的关联,但普及、宣教优生优育知识,向每个家庭充分阐明危险因素,优化健康理念,便能降低尿道下裂的发生风险。

作者贡献:徐国顺进行综述的设计、文献搜索整理、撰写论文并对文章负责;倪建鑫、薛庆进行部分文献的搜集与整理;于磊进行质量控制及审核。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] SAGODI L, KISS A, KISS -TOTH E, et al. Prevalence and possible causes of hypospadias [J]. Orv Hetil, 2014, 155 (25): 978 - 985. DOI: 10.1556/OH.2014.29858.
- [2] SPRINGER A, VAN DEN HEIJKANT M, BAUMANN S. Worldwide

- prevalence of hypospadias [J]. *J Pediatr Urol*, 2016, 12 (3): 151 – 152. DOI: 10.1016/j.jpuro.2015.12.002.
- [3] MAVROGENIS S, URBAN R, CZEIZEL A E, et al. Maternal risk factors in the origin of isolated hypospadias: a population – based case – control study [J]. *Congenit Anom (Kyoto)*, 2014, 54 (2): 110 – 115. DOI: 10.1111/cga.12041.
- [4] CANON S, MOSLEY B, CHIPOLLINI J, et al. Epidemiological assessment of hypospadias by degree of severity [J]. *J Urol*, 2012, 188 (6): 2362 – 2366. DOI: 10.1016/j.juro.2012.08.007.
- [5] NISSEN K B, UDESEN A, GARNE E. Hypospadias: prevalence, birthweight and associated major congenital anomalies [J]. *Congenit Anom (Kyoto)*, 2015, 55 (1): 37 – 41. DOI: 10.1111/cga.12071.
- [6] NORDENVALL A S, FRISEN L, NORDENSTROM A, et al. Population based nationwide study of hypospadias in Sweden, 1973 to 2009: incidence and risk factors [J]. *J Urol*, 2014, 191 (3): 783 – 789. DOI: 10.1016/j.juro.2013.09.058.
- [7] SUN G, TANG D, LIANG J, et al. Increasing prevalence of hypospadias associated with various perinatal risk factors in Chinese newborns [J]. *Urology*, 2009, 73 (6): 1241 – 1245. DOI: 10.1016/j.urology.2008.12.081.
- [8] SCHNEUER F J, HOLLAND A J, PEREIRA G, et al. Prevalence, repairs and complications of hypospadias: an Australian population – based study [J]. *Arch Dis Child*, 2015, 100 (11): 1038 – 1043. DOI: 10.1136/archdischild-2015-308809.
- [9] BERGMAN J E, LOANE M, VRIJHEID M, et al. Epidemiology of hypospadias in Europe: a registry – based study [J]. *World J Urol*, 2015, 33 (12): 2159 – 2167. DOI: 10.1007/s00345-015-1507-6.
- [10] AVILES L A, ALVELO – MALDONADO L, PADRO – MOJICA I, et al. Risk factors, prevalence trend, and clustering of hypospadias cases in Puerto Rico [J]. *J Pediatr Urol*, 2014, 10 (6): 1076 – 1082. DOI: 10.1016/j.jpuro.2014.03.014.
- [11] AGOPIAN A J, LANGLOIS P H, RAMAKRISHNAN A, et al. Epidemiologic features of male genital malformations and subtypes in Texas [J]. *Am J Med Genet A*, 2014, 164A (4): 943 – 949. DOI: 10.1002/ajmg.a.36389.
- [12] FERNANDEZ N, LORENZO A, BAGLI D, et al. Altitude as a risk factor for the development of hypospadias. Geographical cluster distribution analysis in South America [J]. *J Pediatr Urol*, 2016, 12 (5): 301 – 307. DOI: 10.1016/j.jpuro.2016.03.015.
- [13] MOHAMMADZADEH A, FARHAT A, ESMAIELI H, et al. Prevalence and risk factors of hypospadias in a private hospital in northeast iran [J]. *Iran J Pediatr*, 2011, 21 (4): 497 – 501.
- [14] WINSTON J J, MEYER R E, EMCH M E. Geographic analysis of individual and environmental risk factors for hypospadias births [J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2014, 100 (11): 887 – 894. DOI: 10.1002/bdra.23306.
- [15] BOUTY A, AYERS K L, PASK A, et al. The genetic and environmental factors underlying hypospadias [J]. *Sex Dev*, 2015, 9 (5): 239 – 259. DOI: 10.1159/000441988.
- [16] VAN DER ZANDEN L F, GALESLOOT T E, FEITZ W F, et al. Exploration of gene – environment interactions, maternal effects and parent of origin effects in the etiology of hypospadias [J]. *J Urol*, 2012, 188 (6): 2354 – 2360.
- [17] VAN ROOIJ I A, VAN DER ZANDEN L F, BROUWERS M M, et al. Risk factors for different phenotypes of hypospadias: results from a Dutch case – control study [J]. *BJU Int*, 2013, 112 (1): 121 – 128. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11745.x.
- [18] 许海华, 徐国栋, 张富义, 等. 男性儿童尿道下裂与先天性直肠肛门畸形的关联性 [J]. *广东医学*, 2015, 36 (14): 2202 – 2204.
- XU H H, XU G D, ZHANG F Y, et al. The correlation between the hypospadias of the male and congenital rectal abnormality [J]. *Guangdong Medical Journal*, 2015, 36 (14): 2202 – 2204.
- [19] 林云华, 肖倩, 王俊生, 等. 先天性心脏病合并尿道下裂的临床研究 [J]. *中华男科学杂志*, 2014, 20 (2): 169 – 171. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2014.02.015.
- [20] COX K, BRYCE J, JIANG J, et al. Novel associations in disorders of sex development: findings from the I – DSD registry [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99 (2): E348 – 355. DOI: 10.1210/jc.2013-2918.
- [21] LUND L, ENGEBJERG M C, PEDERSEN L, et al. Prevalence of hypospadias in Danish boys: a longitudinal study, 1977–2005 [J]. *Eur Urol*, 2009, 55 (5): 1022 – 1026. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.01.005.
- [22] KALFA N, PHILIBERT P, BASKIN L S, et al. Hypospadias: interactions between environment and genetics [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, 335 (2): 89 – 95. DOI: 10.1016/j.mce.2011.01.006.
- [23] KALFA N, PARIS F, PHILIBERT P, et al. Is hypospadias associated with prenatal exposure to endocrine disruptors A French collaborative controlled study of a cohort of 300 consecutive children without genetic defect [J]. *Eur Urol*, 2015, 68 (6): 1023 – 1030. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.05.008.
- [24] QIN X Y, SONE H, KOJIMA Y, et al. Individual variation of the genetic response to bisphenol a in human foreskin fibroblast cells derived from cryptorchidism and hypospadias patients [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (12): e52756. DOI: 10.1371/journal.pone.0052756.
- [25] CHOI H, KIM J, IM Y, et al. The association between some endocrine disruptors and hypospadias in biological samples [J]. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng*, 2012, 47 (13): 2173 – 2179. DOI: 10.1080/10934529.2012.680387.
- [26] LIU D, SHEN L, TAO Y, et al. Alterations in gene expression during sexual differentiation in androgen receptor knockout mice induced by environmental endocrine disruptors [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 35 (2): 399 – 404. DOI: 10.3892/ijmm.2014.2015.
- [27] FERNANDEZ M F, ARREBOLA J P, JIMENEZ – DIAZ I, et al. Bisphenol A and other phenols in human placenta from children with cryptorchidism or hypospadias [J]. *Reprod Toxicol*, 2016, 59: 89 – 95. DOI: 10.1016/j.reprotox.2015.11.002.
- [28] NASSAR N, ABEYWARDANA P, BARKER A, et al. Parental occupational exposure to potential endocrine disrupting chemicals and

- risk of hypospadias in infants [J]. *Occup Environ Med*, 2010, 67 (9): 585 – 589. DOI: 10.1136/oem.2009.048272.
- [29] ROCHELEAU C M, ROMITTI P A, DENNIS L K. Pesticides and hypospadias: a meta – analysis [J]. *J Pediatr Urol*, 2009, 5 (1): 17 – 24. DOI: 10.1016/j.jpuro.2008.08.006.
- [30] NEGULESCU R I, STRECKER J R, LAURITZEN C, et al. The influence of betamethasone on the feto – placental unit: a preliminary report [J]. *J Perinat Med*, 1977, 5 (3): 120 – 132.
- [31] YUCEL S, DESOZA A, BASKIN L S. In utero prednisone exposure affects genital development [J]. *J Urol*, 2004, 172 (4 Pt 2): 1725 – 1730.
- [32] AJAYI G O, FADIRAN E O. The effect of combined iron therapy (Chemiron) and single iron therapy on the dexamethasone – estriol reaction test for placenta insufficiency during normal pregnancy [J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 1999, 26 (1): 27 – 30.
- [33] REINISCH J M, SIMON N G, KAROW W G, et al. Prenatal exposure to prednisone in humans and animals retards intrauterine growth [J]. *Science*, 1978, 202 (4366): 436 – 438.
- [34] CARMICHAEL S L, SHAW G M, LAURENT C, et al. Maternal progesterone intake and risk of hypospadias [J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2005, 159 (10): 957 – 962.
- [35] NORGAARD M, WOGELIUS P, PEDERSEN L, et al. Maternal use of oral contraceptives during early pregnancy and risk of hypospadias in male offspring [J]. *Urology*, 2009, 74 (3): 583 – 587. DOI: 10.1016/j.urology.2009.04.034.
- [36] LIND J N, TINKER S C, BROUSSARD C S, et al. Maternal medication and herbal use and risk for hypospadias: data from the National Birth Defects Prevention Study, 1997–2007 [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2013, 22 (7): 783 – 793.
- [37] KLIP H, VERLOOP J, VAN GOOL J D, et al. Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study [J]. *Lancet*, 2002, 359 (9312): 1102 – 1107.
- [38] BROUWERS M M, FEITZ W F, ROELOFS L A, et al. Risk factors for hypospadias [J]. *Eur J Pediatr*, 2007, 166 (7): 671 – 678.
- [39] PONS J C, PAPIERNIK E, BILLON A, et al. Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero [J]. *Prenat Diagn*, 2005, 25 (5): 418 – 419.
- [40] PALMER J R, WISE L A, ROBBOY S J, et al. Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero [J]. *Epidemiology*, 2005, 16 (4): 583 – 586.
- [41] BROUWERS M M, VAN DER ZANDEN L F, DE GIER R P, et al. Hypospadias: risk factor patterns and different phenotypes [J]. *BJU Int*, 2010, 105 (2): 254 – 262. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08772.x.
- [42] CARMICHAEL S L, COGSWELL M E, MA C, et al. Hypospadias and maternal intake of phytoestrogens [J]. *Am J Epidemiol*, 2013, 178 (3): 434 – 440. DOI: 10.1093/aje/kws591.
- [43] WOOD S G, VAN ROOIJ I A, VAN GELDER M M, et al. Differences in risk factors for second and third degree hypospadias in the national birth defects prevention study [J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2014, 100 (9): 703 – 711. DOI: 10.1002/bdra.23296.
- [44] EISENBERG E. Long – term outcomes in children conceived with assisted reproductive technologies [J]. *Minerva Ginecol*, 2014, 66 (5): 431 – 441.
- [45] KALLEN B, FINNSTROM O, LINDAM A, et al. Congenital malformations in infants born after in vitro fertilization in Sweden [J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2010, 88 (3): 137 – 143. DOI: 10.1002/bdra.20645.
- [46] FUNKE S, FLACH E, KISS I, et al. Male reproductive tract abnormalities: more common after assisted reproduction? [J]. *Early Hum Dev*, 2010, 86 (9): 547 – 550. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2010.06.015.
- [47] PINBORG A, LOFT A, NYBOE ANDERSEN A. Neonatal outcome in a Danish national cohort of 8602 children born after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection: the role of twin pregnancy [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2004, 83 (11): 1071 – 1078.
- [48] KALLEN B, FINNSTROM O, NYGREN K G, et al. In vitro fertilization (IVF) in Sweden: risk for congenital malformations after different IVF methods [J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2005, 73 (3): 162 – 169.
- [49] ERICSON A, KALLEN B. Congenital malformations in infants born after IVF: a population – based study [J]. *Hum Reprod*, 2001, 16 (3): 504 – 509.
- [50] MASSARO P A, MACLELLAN D L, ANDERSON P A, et al. Does intracytoplasmic sperm injection pose an increased risk of genitourinary congenital malformations in offspring compared to in vitro fertilization? A systematic review and meta – analysis [J]. *J Urol*, 2015, 193 (5 Suppl): 1837 – 1842. DOI: 10.1016/j.juro.2014.10.113.
- [51] BANG J K, LYU S W, CHOI J, et al. Does infertility treatment increase male reproductive tract disorder? [J]. *Urology*, 2013, 81 (3): 644 – 648. DOI: 10.1016/j.urology.2012.12.003.
- [52] MAVROGENIS S, URBAN R, CZEIZEL A E. Pregnancy complications in the mothers who delivered boys with isolated hypospadias – a population – based case – control study [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015, 28 (4): 489 – 493. DOI: 10.3109/14767058.2014.921902.
- [53] JENSEN M S, WILCOX A J, OLSEN J, et al. Cryptorchidism and hypospadias in a cohort of 934, 538 Danish boys: the role of birth weight, gestational age, body dimensions, and fetal growth [J]. *Am J Epidemiol*, 2012, 175 (9): 917 – 925. DOI: 10.1093/aje/kwr421.
- [54] VAN DER ZANDEN L F, VAN ROOIJ I A, FEITZ W F, et al. Aetiology of hypospadias: a systematic review of genes and environment [J]. *Hum Reprod Update*, 2012, 18 (3): 260 – 283. DOI: 10.1093/humupd/dms002.
- [55] GIORDANO F, ABBALLE A, DE FELIP E, et al. Maternal exposures to endocrine disrupting chemicals and hypospadias in offspring [J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2010, 88 (4): 241 – 250. DOI: 10.1002/bdra.20657.
- [56] XU L F, LIANG C Z, LIPIANSKAYA J, et al. Risk factors for hypospadias in China [J]. *Asian J Androl*, 2014, 16 (5): 778

- 781. DOI: 10.4103/1008-682X.131704.
- [57] RIDER R A, STEVENSON D A, RINSKY J E, et al. Association of twinning and maternal age with major structural birth defects in Utah, 1999 to 2008 [J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2013, 97 (8): 554-563. DOI: 10.1002/bdra.23156.
- [58] AKRE O, BOYD H A, AHLGREN M, et al. Maternal and gestational risk factors for hypospadias [J]. *Environ Health Perspect*, 2008, 116 (8): 1071-1076. DOI: 10.1289/ehp.10791.
- [59] MARENGO L, FARAG N H, CANFIELD M. Body mass index and birth defects: Texas, 2005-2008 [J]. *Matern Child Health J*, 2013, 17 (10): 1898-1907. DOI: 10.1007/s10995-012-1214-5.
- [60] GILL S K, BROUSSARD C, DEVINE O, et al. Association between maternal age and birth defects of unknown etiology: United States, 1997-2007 [J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2012, 94 (12): 1010-1018. DOI: 10.1002/bdra.23049.
- [61] CARMICHAEL S L, MA C, FELDKAMP M L, et al. Nutritional factors and hypospadias risks [J]. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2012, 26 (4): 353-360. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2012.01272.x.
- [62] ESTORS SASTRE B, BRAGAGNINI RODRÍGUEZ P, FERNÁNDEZ ATUAN R, et al. Endocrine disrupting chemicals exposure and other parental factors in hypospadias and cryptorchidism etiology [J]. *Cir Pediatr*, 2015, 28 (3): 128-132.
- [63] ADAMS S V, HASTERT T A, HUANG Y, et al. No association between maternal pre-pregnancy obesity and risk of hypospadias or cryptorchidism in male newborns [J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2011, 91 (4): 241-248. DOI: 10.1002/bdra.20805.
- [64] RANKIN J, TENNANT P W, STOTHARD K J, et al. Maternal body mass index and congenital anomaly risk: a cohort study [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2010, 34 (9): 1371-1380. DOI: 10.1038/ijo.2010.66.
- [65] GURNEY J K, STANLEY J, SHAW C, et al. Ethnic patterns of hypospadias in New Zealand do not resemble those observed for cryptorchidism and testicular cancer: evidence of differential aetiology? [J]. *Andrology*, 2016, 4 (1): 82-86. DOI: 10.1111/andr.12121.
- [66] ANDERSEN A B, EHRENSTEIN V, ERICHSEN R, et al. Maternal inflammatory bowel disease and hypospadias in male offspring: a population-based study in Denmark [J]. *BMJ Open Gastroenterol*, 2016, 3 (1): e000121.
- [67] GEORGE M, SCHNEUER F J, JAMIESON S E, et al. Genetic and environmental factors in the aetiology of hypospadias [J]. *Pediatr Surg Int*, 2015, 31 (6): 519-527. DOI: 10.1007/s00383-015-3686-z.
- [68] VAN ZUTPHEN A R, WERLER M M, BROWNE M M, et al. Maternal hypertension, medication use, and hypospadias in the national birth defects prevention study [J]. *Obstet Gynecol*, 2014, 123 (2 Pt 1): 309-317. DOI: 10.1097/AOG.000000000000103.
- [69] NELSON D B, CHALAK L F, MCINTIRE D D, et al. Is preeclampsia associated with fetal malformation? A review and report of original research [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015, 28 (18): 2135-2140. DOI: 10.3109/14767058.2014.980808.
- [70] CATON A R, BELL E M, DRUSCHEL C M, et al. Maternal hypertension, antihypertensive medication use, and the risk of severe hypospadias [J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2008, 82 (1): 34-40.
- [71] VAN GELDER M M, VAN BENNEKOM C M, LOUIK C, et al. Maternal hypertensive disorders, antihypertensive medication use, and the risk of birth defects: a case-control study [J]. *BJOG*, 2015, 122 (7): 1002-1009. DOI: 10.1111/1471-0528.13138.
- [72] AGOPIAN A J, HOANG T T, MITCHELL L E, et al. Maternal hypertension and risk for hypospadias in offspring [J]. *Am J Med Genet A*, 2016, 170 (12): 3125-3132. DOI: 10.1002/ajmg.a.37947.
- [73] 王金平, 王滨有. 尿道下裂危险因素病例对照研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2004, 25 (3): 83-86. DOI: 10.3760/j.issn:0254-6450.2004.03.020.
- [74] NORTH K, GOLDING J. A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias. The ALSPAC Study Team. *Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood* [J]. *BJU Int*, 2000, 85 (1): 107-113.
- [75] GIORDANO F, CARBONE P, NORI F, et al. Maternal diet and the risk of hypospadias and cryptorchidism in the offspring [J]. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2008, 22 (3): 249-260. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2007.00918.x.
- [76] GILBOA S M, LEE K A, COGSWELL M E, et al. Maternal intake of vitamin E and birth defects, national birth defects prevention study, 1997 to 2005 [J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2014, 100 (9): 647-657. DOI: 10.1002/bdra.23247.
- [77] BRANTSÆTER A L, TORJUSEN H, MELTZER H M, et al. Organic food consumption during pregnancy and hypospadias and cryptorchidism at birth: the Norwegian mother and child cohort study (MoBa) [J]. *Environ Health Perspect*, 2016, 124 (3): 357-364. DOI: 10.1289/ehp.1409518.
- [78] RODRIGUEZ-PINILLA E, MEJIAS C, PRIETO-MERINO D, et al. Risk of hypospadias in newborn infants exposed to valproic acid during the first trimester of pregnancy: a case-control study in Spain [J]. *Drug Saf*, 2008, 31 (6): 537-543.
- [79] KALLEN B, NILSSON E, OTTERBLAD OLAUSSON P. Maternal use of loperamide in early pregnancy and delivery outcome [J]. *Acta Paediatr*, 2008, 97 (5): 541-545. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2008.00718.x.
- [80] REIS M, KALLEN B. Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy: an update using Swedish data [J]. *Psychol Med*, 2010, 40 (10): 1723-1733. DOI: 10.1017/S0033291709992194.
- [81] CZEIZEL A E, KAZY Z, PUHO E. A population-based case-control teratological study of oral nystatin treatment during pregnancy [J]. *Scand J Infect Dis*, 2003, 35 (11/12): 830-835.
- [82] VARVARIGOU A A, ASIMAKOPOULOU A, BERATIS N G.

- Impact of maternal smoking on birth size: effect of parity and sex dimorphism [J]. *Neonatology*, 2009, 95 (1): 61 – 67. DOI: 10.1159/000151756.
- [83] HAKONSEN L B, ERNST A, RAMLAU – HANSEN C H. Maternal cigarette smoking during pregnancy and reproductive health in children; a review of epidemiological studies [J]. *Asian J Androl*, 2014, 16 (1): 39 – 49. DOI: 10.4103/1008 – 682X.122351.
- [84] PIERIK F H, BURDORF A, DEDDENS J A, et al. Maternal and paternal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a case – control study in newborn boys [J]. *Environ Health Perspect*, 2004, 112 (15): 1570 – 1576.
- [85] ELLIOTT P, BRIGGS D, MORRIS S, et al. Risk of adverse birth outcomes in populations living near landfill sites [J]. *BMJ*, 2001, 323 (7309): 363 – 368.
- [86] MORRIS S E, THOMSON A O, JARUP L, et al. No excess risk of adverse birth outcomes in populations living near special waste landfill sites in Scotland [J]. *Scott Med J*, 2003, 48 (4): 105 – 107.
- [87] HARAUX E, BRAUN K, BUISSON P, et al. Maternal exposure to domestic hair cosmetics and occupational endocrine disruptors is associated with a higher risk of hypospadias in the offspring [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 14 (1): E27. DOI: 10.3390/ijerph14010027.
- [88] GARCIA A M, FLETCHER T. Maternal occupation in the leather industry and selected congenital malformations [J]. *Occup Environ Med*, 1998, 55 (4): 284 – 286.
- [89] ARANETA M R, SCHLANGEN K M, EDMONDS L D, et al. Prevalence of birth defects among infants of Gulf War veterans in Arkansas, Arizona, California, Georgia, Hawaii, and Iowa, 1989 – 1993 [J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2003, 67 (4): 246 – 260.
- [90] SCHNITZER P G, OLSHAN A F, ERICKSON J D. Paternal occupation and risk of birth defects in offspring [J]. *Epidemiology*, 1995, 6 (6): 577 – 583.
- [91] THORUP J, NORDENSKJOLD A, HUTSON J M. Genetic and environmental origins of hypospadias [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2014, 21 (3): 227 – 232. DOI: 10.1097/MED.0000000000000063.
- [92] BOUTY A, AYERS K L, PASK A, et al. The genetic and environmental factors underlying hypospadias [J]. *Sex Dev*, 2015, 9 (5): 239 – 259. DOI: 10.1159/000441988.
- [93] STOLL C, ALEMBIK Y, ROTH M P, et al. Genetic and environmental factors in hypospadias [J]. *J Med Genet*, 1990, 27 (9): 559 – 563.
- [94] SCHNACK T H, ZDRAVKOVIC S, MYRUP C, et al. Familial aggregation of hypospadias: a cohort study [J]. *Am J Epidemiol*, 2008, 167 (3): 251 – 256.
- [95] MAVROGENIS S, CZEIZEL E. Isolated hypospadias in 5 brothers [J]. *Orv Hetil*, 2015, 156 (33): 1348 – 1352. DOI: 10.1556/650.2015.30230.
- [96] FREDELL L, ISELIUS L, COLLINS A, et al. Complex segregation analysis of hypospadias [J]. *Hum Genet*, 2002, 111 (3): 231 – 234.
- (收稿日期: 2017 – 02 – 06; 修回日期: 2017 – 06 – 08)
(本文编辑: 毛亚敏)

• 全科医生知识窗 •

《美国家庭医学》2017 年 9 月目次选登

- Exercise stress testing: indications and common questions
运动压力测试: 适应证和常见问题
- Aseptic and bacterial meningitis: evaluation, treatment, and prevention
无菌性和细菌性脑膜炎: 评价、治疗和预防
- Differences between the AAFP Atrial Fibrillation Guideline and the AHA/ACC/HRS Guideline
AAFP 心房颤动指南与 AHA / ACC / HRS 指南之间的差异
- Vitamin D for the management of asthma
维生素 D 在哮喘治疗中的应用
- Predictors of acute myocardial infarction
急性心肌梗死的预测因子
- Varenicline for smoking cessation

伐尼克兰对于戒烟

- Screening for syphilis infection in nonpregnant adults and adolescents
非妊娠成年人和青少年梅毒感染筛查
- Low back pain: American College of Physicians Practice Guideline on Noninvasive Treatments
下腰痛: 美国医科大学非侵入性治疗实践指南
- Screening for celiac disease: recommendation statement
乳糜泻筛查: 推荐声明
- Corticosteroid injections ineffective for knee osteoarthritis
激素注射治疗膝关节炎无效

(详见 <http://www.aafp.org/afp/2017/0915/>)

(本刊编辑部整理)