

“花朵”绽放——性发育相关疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003005

雄激素不敏感综合征临床与遗传学分析

吴 婷, 朱 岷

(重庆医科大学附属儿童医院内分泌科、儿童发育疾病研究教育部重点实验室、国家儿童健康与疾病临床医学研究中心、
儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地、儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

【摘要】目的:分析雄激素不敏感综合征(androgen insensitivity syndrome, AIS)的临床特征与遗传学特点。**方法:**收集 2015 年至 2020 年重庆医科大学附属儿童医院就诊的 10 例 AIS 患者临床资料,提取患儿及父母外周血 DNA,对患儿 DNA 样本进行内分泌疾病相关基因高通量测序,并进行家系 DNA 样本 Sanger 测序验证。**结果:**10 例患者均检测到雄激素受体(androgen receptor, AR)基因变异,其中 5 个变异以前未报道过,分别是 c.401dupA(p.P135Afs23)、1 350 bp 缺失突变、c.2505C>G(p.Y835X)、c.1747T>C(p.F583L)和 c.610G>T(p.E204X),其中 c.610G>T(p.E204X)为嵌合体突变。**结论:**本研究中 5 例未报道变异均可能致病,提示基因检测有助于 AIS 的确诊,有利于 AIS 患者的临床决策和遗传咨询。

【关键词】雄激素不敏感综合征;雄激素受体;基因变异;儿童

【中图分类号】R725.8

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-10-13

Clinical and genetic analysis of androgen insensitivity syndrome

Wu Ting, Zhu Min

(Department of Endocrinology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics)

【Abstract】Objective: To analyze the clinical and genetic characteristics of androgen insensitivity syndrome (AIS). **Methods:** Clinical data of 10 AIS patients who were treated in the Children's Hospital of Chongqing Medical University from 2015 to 2020 were collected in the study. The DNA was extracted from the peripheral blood of the children and their parents. The endocrine disease-related genes were sequenced, and family DNA samples were verified by Sanger sequencing. **Results:** Androgen receptor (AR) gene mutations were identified in all patients, of which five mutations had not been described previously, namely c.401dupA(p.P135Afs23), 1 350 bp deletion mutation, c.2505C>G(p.Y835X), c.1747T>C(p.F583L) and c.610G>T(p.E204X). Among them, c.610G>T(p.E204X) was a chimera mutation. **Conclusion:** All five undescribed mutations in this study may be pathogenic, suggesting that gene testing is helpful to the diagnosis of AIS, and is beneficial to clinical decision-making and genetic counseling of AIS patients.

【Key words】androgen insensitivity syndrome; androgen receptor; gene mutation; child

雄激素不敏感综合征 (androgen insensitivity syndrome, AIS; OMIM 300068) 是一种罕见的 X 连锁隐性遗传病, 属 46 XY 性发育异常 (disorders of sexual development, DSD) 疾病。AIS 在出生男婴中的发病率

为 1/99 000~1/20 400^[1], 主要由雄激素受体 (androgen receptor, AR) 基因变异所致。根据 AR 缺陷程度, 临床可分为完全型 AIS (complete AIS, CAIS)、部分型 AIS (partial AIS, PAIS) 和轻型 AIS (mild AIS, MAIS) 3 个表型。CAIS 患者表现为女性外生殖器, 无子宫、卵巢及阴道上 1/3 等结构, 阴道呈盲端, 青春期可有正常的乳房发育, 多因原发性闭经或婴幼儿期腹股沟区包块就诊。PAIS 患者表型差异较大, 呈现一系

作者介绍: 吴 婷, Email: 1935575738@qq.com,

研究方向: 儿童内分泌系统疾病。

通信作者: 朱 岷, Email: 15922915823@163.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220330.1552.052.html>

(2022-04-01)

列不同程度雄性化不足表现,如小阴茎、尿道下裂、阴囊对裂等,甚至部分出现乳房发育。MAIS 临床表现最轻,患者通常外生殖器正常,部分伴有青春期乳房发育或成年后不育^[2]。

AR 基因是目前已知唯一与 AIS 有关的基因,位于 Xq11-12,由 8 个外显子和 7 个内含子组成,长 90 kb。AR 属核受体超家族成员之一,和其他核受体一样,由以下 4 个功能域组成:①N 末端转录激活域(N-terminal transactivation domain,NTD),参与 AR 的氨基端(N 端)和羧基端(C 端)相互作用,并负责 AR 的反式激活;②DNA 结合域(DNA binding domain,DBD),与激素反应元件(hormone response element,HRE)结合,诱导靶基因的转录;③铰链区(hinge region),介导活化的 AR 由细胞质移向细胞核;④配体结合域(ligand binding domain,LBD),参与配体的特异性结合^[3]。已有相关报道显示,同一家系中携带相同变异的个体间仍存在巨大的表型差异^[4],具体机制尚不十分明确。本研究对 10 例 AIS 患者的临床特征及 AR 变异情况进行分析,旨在发现 AIS 的表型与基因型之间的联系,为患者的临床决策提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

以 2015 年至 2020 年至重庆医科大学附属儿童医院就诊的 10 例 AIS 患者为研究对象。所有患者符合以下诊断标准:核型为 46,XY,睾酮(testosterone,T)合成正常,临床表现为不同严重程度的雄性化不足,无子宫、卵巢等结构,经基因检测证实 AIS 同时排除导致雄性化不足的其他疾病。根据外生殖器特征,进一步将患者分为 CAIS 和 PAIS;其中 CAIS 表现女性外阴,无阴蒂肥大;PAIS 表现不同程度的雄性化不足。本研究通过重庆医科大学附属儿童医院伦理委员会批准,并获得患者家属知情同意。

1.2 临床资料收集和相关检查

收集患者的资料,包括一般信息(社会性别、年龄、家族史)、主诉、体格检查(如生殖器外观、阴蒂/阴茎长度、尿道开口、睾丸大小和位置),采用外生殖器雄性化评分(external masculinization score,EMS)进行外生殖器评估。所有患者进行染色体核型分析、内分泌激素测定。完善人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin,hCG)激发试验了解睾丸功能,完善腹股沟、盆腔及睾丸 B 超影像学检查。

1.3 基因检测

1.3.1 外周血基因组 DNA 的提取

征求患者及其家属同意

后,抽取患者及其父母外周血 2 mL 抗凝保存,采用 Solpure Blood DNA kit 试剂盒(货号 D3311-02,Magen)提取 DNA,使用 Sim-100 超微量分光光度计(杭州迅捷)测定 DNA 浓度,-20℃保存待用。

1.3.2 高通量测序检测 通过探针捕获内分泌系统疾病(包括 DSD 在内)共 1 324 个相关基因的外显子及邻近内含子区域,构建文库,利用 Illumina Nextseq 500 测序仪进行测序,平均测序深度大于 200×,10×覆盖度大于 98%。应用 BWA、Picard、GATK 及 SAM-tools 等软件对测序数据进行分析。

1.3.3 变异注释及预测 对检测到的高质量变异进行各大数据库(如 dbSNP、千人基因组、ExAC、ESP 等频率数据库及 OMIM、HGMD、ClinVar 等)的关联注释。借助 PolyPhen-2、SIFT 和 MutationTaster 等蛋白结构预测软件和 MaxEntScan 剪切位点预测软件等对其危害性进行分析,筛选出对蛋白结构可能有害的变异。

1.3.4 Sanger 测序 根据高通量测序筛选出的可疑基因变异位点设计扩增引物。30 L 反应体系包括 2×KAPA Taq ReadyMix PCR Kit 15 L,上、下游引物(2.5 mol/L)各 2 L,2 L DNA 模板(约 50 ng),去离子水 10 L。PCR 扩增反应条件为 95℃预变性 3 min,95℃变性 30 s,60℃退火 1.5 min,72℃延伸 1 min,共 35 个循环,末次循环后 72℃再次延伸 10 min。将 PCR 扩增产物纯化后进行一代测序,测序所使用引物与 PCR 引物相同,一代测序文件应用 DNASTAR 软件分析。

2 结果

2.1 临床特征和检查结果

10 例患者中 5 例(50%)诊断 CAIS,5 例(50%)诊断 PAIS。所有患者核型为 46,XY,无子宫、卵巢等结构。CAIS 患者外生殖器均呈女性外阴,睾丸位于腹股沟或腹腔,无阴蒂肥大,EMS 得分 1~2 分,按女性抚养。PAIS 患者均表现为阴茎长度不足、不同程度尿道下裂,EMS 得分 3~7 分,按男性抚养。3 例(例 3、例 4、例 9)有阳性家族史,其中例 3 姨外祖母不育,例 4 姨妈无子宫,例 9 表哥有小阴茎、尿道下裂。激素测定结果显示,例 1 和例 10 基础 T 值处于正常男性青春期范围,例 7 基础 T 值处于正常男童小青春期范围。其中例 2、例 3、例 5 和例 6 完善 hCG 激发试验,激发后的 T 值较基础值明显升高,提示睾丸间质细胞功能正常。其余患者实验室结果具体见表 1。

2.2 基因检测结果

10 例患者均检测到 AR 基因变异,包括 5 个错义突变、2 个无义突变(其中例 6 为嵌合体突变)、1 个重复突变、1 个缺失突变、1 个内含子突变。所有变异中有 3 例是新生变异,7 例遗传自携带者母亲。共发现 5 个未报道的变异,分别是 c.401dupA(p.P135Afs23)、1 350 bp 缺失突变、c.2505C>

G (p.Y835X)、c.1747T>C (p.F583L) 和 c.610G>T (p.E204X), 其中 c.610G>T (p.E204X) 为嵌合体突变 (表 2)。除了例 6 诊断 PAIS, 其他未报道变异均导致 CAIS。其中, c.401dupA、1 350 bp 缺失突变、c.2505C>G 和 c.610G>T 等变异均可导致 AR 部分功能域缺失, 严重影响 AR 功能。由于例 6 所携带变异 (c.610G>T) 为嵌合体, 因为野生型 AR 的存在, 结合患儿的临床表型, 故诊断 PAIS。错义突变 c.1747T>C 导致第 583 位苯丙氨酸变为亮氨酸, 破坏了 AR 结构的保守性, 从而影响 AR 功能。另外 5 例已报道的变异包括 4 例错义突变 (c.2117A>G、c.1823G>A、c.528C>A 和 c.2128G>A), 1 例内含子突变 (c.2450-42G>A) (表 3)。其中 c.2117A>G 导致 CAIS, 其余已报道变异导致 PAIS。变异后蛋白功能预测结果具体见表 2、表 3。

3 讨论

本研究对 10 例 AIS 患者的临床特征进行分析, 所有患者均符合 AIS 特点, 最终通过基因检测证实为 AIS。目前 HGMD 数据库中与 AIS 有关的变异超过 600 种, 遍及整个外显子, 包括点突变、插入、缺失及内含子突变等, 其中错义突变是最常见的变异类型, 约 70% 为母系遗传。在 CAIS 及 PAIS 患者中, 变异最常发生于 LBD, 其次是 DBD。MAIS 虽占 AIS 的一小部分, 但其变异多与 NTD 中的错义突变相关。王毅等^[4]对 27 例大部分来自我国北方的 AIS 患者研

表 1 10 例 AIS 患者临床特征和相关检查结果

病 例	就诊年龄	社会 性别	外生殖器特点				外生殖 器雄性 化评分	激素测定结果						分型	家族 史
			外阴	阴蒂或	尿道下裂 及分型	睾丸位置和 容积/mL		卵泡 刺激素/ (mIU·mL ⁻¹)	黄体生成素/ (mIU·mL ⁻¹)	雌二醇/ (pmol·L ⁻¹)	睾酮值/ (nmol·L ⁻¹)				
				阴茎长 度/cm							基础	激发后			
1	12岁	女	女性	0.2	无	腹股沟,1.5	2	2.22	2.87	76.4	5.51	/	CAIS	阴性	
2	4岁 10个月	女	女性	0.4	无	腹腔,1.5	1	7.69	0.33	<59.5	<0.69	5.03	CAIS	阴性	
3	4岁 8个月	女	女性	0.2	无	腹股沟,1.5	2	4.75	0.52	155.0	<0.69	5.34	CAIS	阳性	
4	1岁 1个月	女	女性	0.0	无	腹股沟,1.7	2	1.43	1.64	119.0	1.67	/	CAIS	阳性	
5	1岁 4个月	女	女性	0.0	无	腹股沟,0.7	2	5.98	0.44	<73.4	<0.69	3.54	CAIS	阴性	
6	1岁 7个月	男	男性	1.5	会阴型	阴囊,1.6	3	1.36	0.19	76.7	<0.69	17.10	PAIS	阴性	
7	1个月	男	男性	2.5	阴囊型	阴囊,2.0	6	2.88	3.11	87.0	8.46	/	PAIS	阴性	
8	2岁 2个月	男	男性	2.5	阴茎体型	阴囊,1.0	7	0.44	<0.10	<73.4	<0.69	/	PAIS	阴性	
9	4个月 26 d	男	男性	1.0	阴囊型	阴囊,1.5	4	5.56	3.31	<59.5	<0.69	/	PAIS	阳性	
10	10岁 10个月	男	男性	2.0	会阴型	阴囊,2.0	6	5.83	6.79	113.0	18.50	/	PAIS	阴性	

表 2 未报道 AR 基因变异及蛋白功能预测结果

病例	分型	变异基因位点	外显子/功能域	氨基酸改变	变异类型	生物学分析结果			变异来源
						PolyPhen-2	SIFT	MutationTaster	
1	CAIS	c.401dupA	1/NTD	p.P135Afs*23	重复突变	/	/	Disease-causing	母亲
2	CAIS	/	1a/-	/	缺失突变	/	/	/	母亲
4	CAIS	c.2505C>G	7/LBD	p.Y835X	无义突变	/	/	Disease-causing	母亲
5	CAIS	c.1747T>C	2/DBD	p.F583L	错义突变	0.992	0	Disease-causing	母亲
6	PAIS	c.610G>T	1/NTD	p.E204X	无义突变	/	/	Disease-causing	新生变异

注: a, 该变异导致外显子 1 的 1 222 bp 和内含子 1 的 128 bp 缺失

表 3 已报道 AR 基因变异及蛋白功能预测结果

病例	分型	变异基因位点	外显子/功能域	氨基酸改变	变异类型	生物学分析结果			变异来源
						PolyPhen-2	SIFT	MutationTaster	
3	CAIS	c.2117A>G	4/LBD	p.N706S	错义突变	0.967	0	Disease-causing	母亲
7	PAIS	c.1823G>A	3/DBD	p.R608Q	错义突变	0.998	0	Disease-causing	新生变异
8	PAIS	c.528C>A	1/NTD	p.S176R	错义突变	0.94	0.002	Disease-causing	母亲
9	PAIS	c.2450-42G>A	/	/	内含子突变	/	/	/	母亲
10	PAIS	c.2128G>A	4/LBD	p.E710K	错义突变	0.928	0.005	Disease-causing	新生变异

注: polyphen-2 预测值越靠近 1 提示对蛋白功能影响越大, SIFT 预测值 <0.05 提示存在致病性

究显示,所检出的 23 个 AR 变异中,16 个变异位于 LBD,4 个位于 DBD,3 个位于 NTD,并且错义突变是主要的变异类型,与数据库中描述的相符。本研究 10 例患者均发现 AR 基因变异,3 例为新生变异,其余遗传自携带者母亲。所有变异中有 5 例(50%)错义突变,2 例(20%)无义突变,重复、缺失及内含子突变各 1 例(10%),与文献报道一致。

其中 c.401dupA(p.P135Afs23)、1 350 bp 缺失突变、c.1823G>A (p.Y835X)、c.1747T>C (p.F583L) 和 c.610G>T(p.E204X)是以前未报道的变异。c.401dupA (p.P135Afs23)变异导致第135 位脯氨酸变为丙氨酸,同时引起阅读框改变,并在 23 个氨基酸后提前出现终止密码子,使 AR 大部分功能域丢失。例 1 患者根据临床表现诊断 CAIS,与上述改变相符。患者随访 12 岁时在外院行性腺切除术,性腺活检证实为睾丸,按女性抚养,术后予口服戊酸雌二醇片替代治疗。

例 2 患者 AR 基因携带 1 350 bp 缺失突变,即缺失 1 222 bp 的 1 号外显子和 128 bp 的 1 号内含子。该变异包含 AR 基因 1 号外显子的剪接区域,会造成 p.C131 氨基酸之后的其他 1 号外显子氨基酸编码蛋白质功能缺失,并且可能会影响剪接。NTD 由外显子 1 编码,拥有重要的转录激活功能域 1 (activation function-1, AF-1),其通过与 LBD 中的 AF-2 相互作用,从而稳定受体并减缓配体解离^[3]。因此该 1 350 bp 缺失突变可能严重影响 AR 功能。本例患者呈女性外阴,诊断 CAIS,按女性抚养。

p.Y835X 位于外显子 7,该变异在第 835 位氨基酸提前出现终止密码子,导致 AR 截断,缺失部分 LBD 功能域。曾有报道该位点类似变异 p.Y835C 导致 CAIS 的病例^[5]。本研究例 4 呈现 CAIS 表型, MutationTaster 软件预测 p.Y835X 具有致病性,该截断突变可能改变 AR 的晶体结构,从而影响 AR 功能。

例 5 患者诊断 CAIS,基因检测提示携带 p.F583L (c.1747T>C)变异,位于外显子 2。Audi L 等^[6]曾报道 p.F583L 但不同位点 (c.1749C>G) 变异,患者表现为原发性闭经,诊断 CAIS。此外该位点类似变异 p.F583Y (c.1748T>A) (可导致 CAIS、PAIS) 和 p.F583S (c.1748T>C) (导致 PAIS) 也均有报道^[7-8]。F583 位于 DBD 第一个锌指结构的 α 螺旋内,在类固醇受体家族中高度保守^[8],因此认为 F583 在 AR 功能中起重

要作用。PolyPhen-2、SIFT 及 MutationTaster 预测结果均提示 p.F583L 存在致病性,该变异可能影响 DBD 与 DNA 结合,从而导致本例患者的严重表型。

与同为截断突变但诊断 CAIS 的例 4 患者不同,例 6 患者临床呈现较轻的表型,诊断 PAIS。基因检测提示患者携带 p.E204X (c.610G>T),为嵌合体突变,嵌合率约 26.5%。Jiang XY 等^[9]曾对相同氨基酸改变但不同碱基改变 p.E204X (c.610G>A) 的嵌合体进行报道,报道中患者临床表现为阴囊对裂、小阴茎,诊断 PAIS。p.E204X 位于外显子 1,导致 NTD 的绝大部分、DBD 及 LBD 功能域缺失,严重影响 AR 功能。但由于野生型 AR 的存在,本例患者临床呈现较轻的表型,且随访过程中患儿阴茎有增长趋势。与家属充分沟通后,考虑患儿青春期存在雄性化程度提高的可能,最终遵循家属意见按男性抚养。

此外,本研究还检测到其余 5 例已报道的变异,包含 4 例错义突变 (c.1823G>A (p.R608Q)、c.2128G>A (p.E710K)、c.2117A>G (p.N706S)、c.528C>A (p.S176R),1 例内含子突变 (c.2450-42G>A)。例 8 患者携带 p.S176R (c.528C>A) 变异,位于外显子 1。Su L 等^[10]对 15 例中国南部患者的研究中发现有 4 例 PAIS 患者携带该变异,因此作者猜想该变异可能在东亚人群更容易被发现。本例变异由于 AR 基因第 528 位碱基 C 置换成 A,导致第 176 位中性丝氨酸被碱性精氨酸替代,改变了氨基酸的等电点。AR 变异数据库中显示位于外显子 1 的错义突变多与 MAIS 相关,本例患者有小阴茎、阴茎体型尿道下裂,诊断 PAIS,呈现较重的表型,推测可能与 NTD 中 CAG 的重复次数以及非编码序列中调控区的变异有关^[6]。蛋白功能预测提示该变异具有较高的致病性,因此该变异可能影响 NTD 的反式激活作用,导致 AR 转录能力下降。

例 7 患者携带位于 DBD 的 p.R608Q (c.1823G>A) 变异。体外功能实验表明,AR 与配体的结合接近正常,该变异可能影响 AR 二聚体形成及与 HRE 的结合^[11]。本例患者表现为男性外阴、阴囊型尿道下裂,诊断 PAIS。以往也有多例该变导致 PAIS、MAIS 的报道^[7,12-13],提示该位点是热点变异。

另外 2 例位于 LBD 的错义突变 c.2117A>G (p.N706S)、c.2128G>A (p.E710K) 分别在例 3、例 10 患者中发现。p.N706S 位于 AR 的中至高度保守区域,影响 AR 与配体的高亲和力结合^[14]。例 3 患者

表现女性外阴、腹股沟内隐睾,诊断 CAIS,与文献报道相符。而邻近部位的 p.E710K 位于 LBD 中的螺旋 3,功能试验证明该位置的谷氨酸被体积更小的赖氨酸替代可破坏 AR 稳定性,进一步导致转录能力下降^[15],主要在 PAIS 患者中被报道^[15-16],也有可导致 CAIS 的报道^[17]。蛋白功能预测结果提示该突变有较高的致病性。携带此变异的例 10 患者表现为会阴尿道下裂、小阴茎,诊断 PAIS,按男性抚养。和文献报道的类似^[16],本例患者随访过程中也出现乳房发育,并行手术治疗。

Ono H 等^[18]曾对携带 c.2450-42G>A 变异的一个 PAIS 家系研究发现,该变异创造了一个新的剪接受体基序,导致大量异常 mRNA 和较少的野生型 mRNA 产生。报道中该 PAIS 先证者表现为生后尿道下裂、小阴茎,局部应用雄激素治疗后阴茎增长欠佳。此外,其他 2 例携带相同变异的 PAIS 患者也有报道,均按女性抚养^[19]。例 9 患者外生殖器表型为阴囊型尿道下裂、小阴茎,诊断 PAIS,与文献报道一致,最终遵循家属意愿按男性抚养。其表哥也有小阴茎、尿道下裂表现,染色体核型结果为 46,XY,不排除 AIS 可能,但沟通后家属拒绝进一步检查。

综上所述,本研究 10 例患者通过基因检测均证实为 AIS,提示基因检测有助于 AIS 的诊断。通过基因检测,本研究共发现 5 个未报道 AR 基因变异,扩充了 AR 变异数据库,有利于患者家庭进行遗传咨询。经过分析认为这些未报道变异均具有致病可能,需进一步行功能研究证实。本研究同样观察到相同变异导致不同表型的现象,这可能与 NTD 中三核苷酸重复序列的长度不同及非编码区的变异有关,故对上述区域的检测也至关重要。

参 考 文 献

- [1] Boehmer AL, Brinkmann O, Brüggewirth H, et al. Genotype versus phenotype in families with androgen insensitivity syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(9): 4151-4160.
- [2] Batista RL, Costa EMF, Rodrigues AS, et al. Androgen insensitivity syndrome: a review[J]. Arch Endocrinol Metab, 2018, 62(2): 227-235.
- [3] Jääskeläinen J. Molecular biology of androgen insensitivity[J]. Mol Cell Endocrinol, 2012, 352(1/2): 4-12.
- [4] 王 毅, 巩纯秀, 王希欧, 等. 27 例雄激素不敏感综合征患儿 AR 基因突变[J]. 中国科学: 生命科学, 2018, 48(9): 1012-1019. Wang Y, Gong CX, Wang XO, et al. AR mutations in 27 patients with androgen insensitivity syndrome (Prader grade 0-3)[J]. Scientia Sinica (Vita), 2018, 48(9): 1012-1019.
- [5] McPhaul MJ, Marcelli M, Zoppi S, et al. Mutations in the ligand-binding domain of the androgen receptor gene cluster in two regions of the gene[J]. J Clin Invest, 1992, 90(5): 2097-2101.
- [6] Audi L, Fernández-Cancio M, Carrascosa A, et al. Novel (60%) and recurrent (40%) androgen receptor gene mutations in a series of 59 patients with a 46,XY disorder of sex development[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(4): 1876-1888.
- [7] Hiort O, Sinnecker GH, Holterhus PM, et al. The clinical and molecular spectrum of androgen insensitivity syndromes[J]. Am J Med Genet, 1996, 63(1): 218-222.
- [8] Imasaki K, Okabe T, Murakami H, et al. Androgen insensitivity syndrome due to new mutations in the DNA-binding domain of the androgen receptor[J]. Mol Cell Endocrinol, 1996, 120(1): 15-24.
- [9] Jiang XY, Teng YL, Chen X, et al. Six novel mutation analysis of the androgen receptor gene in 17 Chinese patients with androgen insensitivity syndrome[J]. Clin Chim Acta, 2020, 506: 180-186.
- [10] Su L, Cheng J, Yin X, et al. Clinical and molecular characteristics in 15 patients with androgen receptor gene mutations from South China[J]. Andrologia, 2017, 49(10): e12763.
- [11] Poujol N, Lobaccaro JM, Chiche L, et al. Functional and structural analysis of R607Q and R608K androgen receptor substitutions associated with male breast cancer[J]. Mol Cell Endocrinol, 1997, 130(1/2): 43-51.
- [12] Ferlin A, Vinanzi C, Garolla A, et al. Male infertility and androgen receptor gene mutations: clinical features and identification of seven novel mutations[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2006, 65(5): 606-610.
- [13] Bouvattier C, Carel JC, Lecomte C, et al. Postnatal changes of T, LH, and FSH in 46,XY infants with mutations in the AR gene[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(1): 29-32.
- [14] de Bellis A, Quigley CA, Cariello NF, et al. Single base mutations in the human androgen receptor gene causing complete androgen insensitivity: rapid detection by a modified denaturing gradient gel electrophoresis technique[J]. Mol Endocrinol, 1992, 6(11): 1909-1920.
- [15] Georget V, Bourguet W, Lumbroso S, et al. Glutamic acid 709 substitutions highlight the importance of the interaction between androgen receptor helices H3 and H12 for androgen and antiandrogen actions[J]. Mol Endocrinol, 2006, 20(4): 724-734.
- [16] Lee SW, Kwak DS, Jung IS, et al. Partial androgen insensitivity syndrome presenting with gynecomastia[J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2015, 30(2): 226-230.
- [17] Narumi S, Amano N, Hachiya R, et al. A novel mutation of androgen receptor gene in complete androgen insensitivity syndrome[J]. Clin Pediatr Endocrinol, 2007, 16(2): 59-61.
- [18] Ono H, Saito H, Horikawa R, et al. Partial androgen insensitivity syndrome caused by a deep intronic mutation creating an alternative splice acceptor site of the AR gene[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 2287.
- [19] Liu QX, Yin XQ, Li P. Clinical, hormonal and genetic characteristics of androgen insensitivity syndrome in 39 Chinese patients[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2020, 18(1): 34.

(责任编辑:唐秋姗)