

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.03.035

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201204.1117.004.html\(2020-12-04\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201204.1117.004.html(2020-12-04))

SR Y 基因在先天性尿道下裂中的研究进展^{*}

耿 天¹综述,孙 发^{2△}审校

(1. 贵州医科大学,贵阳 550004;2. 贵州省人民医院,贵阳 550002)

[摘要] 尿道下裂是一种较常见的男性先天性生殖器畸形,主要表现为尿道开口部位异常伴阴茎下弯畸形,影响患儿排尿及成年后性功能及生育力。目前,手术矫正是唯一的治疗措施,但术后并发症较多,手术失败率高,易造成尿道下裂残废。其发病机制尚未明确,研究表明造成尿道下裂的病因有很多种,主要包括遗传、内分泌及环境因素等。有多篇文献报道,Y 染色体性别决定区(SRY)基因与性别分化及生殖器官的发育密切相关。SR Y 基因的缺失与突变可导致性发育的一系列异常改变,尿道下裂的发生可能与 SR Y 基因的缺失、变异有关。由于 SR Y 基因与男性生殖系统关系密切,所以该基因的研究也备受男性生殖方面学者的关注。但 SR Y 基因与尿道下裂疾病的易感性相关研究报道仍然比较少,有的研究报道需要进一步验证。该文对 SR Y 基因与尿道下裂的相关性作一综述。

[关键词] 基因,sry;尿道下裂;基因调控网络;基因改变;基因诊断;综述

[中图分类号] R697 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)03-0515-05

Advances in SR Y gene in congenital hypospadias^{*}

GENG Tian¹,SUN Fa^{2△}

(1. Guizhou Medical University,Guiyang,Guizhou 550004,China;

2. Guizhou Provincial People's Hospital,Guiyang,Guizhou 550002,China)

[Abstract] Hypospadias is a relatively common male congenital genital malformation, which mainly manifests as abnormal urethral opening and penile curvature deformity, which affects urination, sexual function and fertility in adults. At present, surgical correction is the only treatment, but there are many postoperative complications and a high rate of surgical failure, which is likely to cause hypospadias. Its pathogenesis is not yet clear. Studies have shown that there are many causes of hypospadias, mainly including genetic, endocrine and environmental factors. There are many reports in the literature that sex-determining region Y (SR Y), is closely related to sex differentiation and the development of reproductive organs. The deletion and mutation of SR Y gene can lead to a series of abnormal changes in sexual development. The occurrence of hypospadias may be related to the deletion and mutation of SR Y gene. Since the SR Y gene is closely related to the male reproductive system, research on this gene has also attracted the attention of scholars in male reproduction. However, there are still few research reports about SR Y gene and the susceptibility of hypospadias disease, and some research reports need further verification. This article reviews the correlation between SR Y gene and hypospadias.

[Key words] genes,sry;hypospadias;gene regulatory networks;gene alteration;gene diagnosis;review

尿道下裂是一种男性阴茎及前尿道发育不全及开口位置异常的先天性生殖器畸形,在小儿泌尿系统畸形疾病中比较常见,国外报道尿道下裂发病率可达 4%~8%^[1-2]。目前尿道下裂的病因和机制尚不明确,已报道的研究表明多数尿道下裂与产妇年龄、内

分泌水平、服用药物(促排卵药、抗癫痫药等)、新生儿体重、先兆子痫及环境因素相关,少数的尿道下裂形成可能是由于单基因突变引起,也可能与各种性染色体或常染色体异常有关。

Y 染色体性别决定区(sex-determining region

^{*} 基金项目:贵州省科技厅科技新苗计划项目(黔科合平台人才[2018]5779-41);贵州省卫生和计划生育委员会科学技术项目(gzwmkj2018-1-037);贵州省高层次创新型人才培养“百”层次项目(黔科合人才[2016]4017 号);贵州省泌尿外科研究生工作站项目(黔教研合 GZZ 字[2016]04);贵州省男性生殖障碍基础研究与临床应用科技创新人才团队项目(黔科合平台人才[2017]5650);贵州省贵阳市科技计划项目(筑科合同[2019]9-1-17)。作者简介:耿天(1993—),在读硕士研究生,主要从事男性生殖医学研究。△ 通信作者,E-mail:sfguizhou@163.com。

Y, SRY) 基因与性别分化及生殖器的发育密切相关。研究表明 SRY 基因可能是性别分化某个关键环节中起开关作用的因子之一, 在哺乳动物中 SRY 基因的作用和地位可能更加明显^[3]。近年来随着表观遗传学、分子诊断技术的发展, 有学者提出 SRY 基因的改变与先天性尿道下裂的发生有关。本文主要对国内外 SRY 基因在先天性尿道下裂中的作用研究进行综述。

1 SRY 基因的结构、功能和分化机制

1.1 SRY 基因的结构

SRY 基因位于男性 Y 染色体短臂 Yp11.3, 采用逆向遗传学方法对该基因的结构、转录单位及其启动子进行了初步鉴定, 及通过对 SRY 基因的 cDNA 序列和基因组比对发现, SRY 基因无内含子结构, 只含有 1 个外显子, 转录单位全长约 1.1 kb, 该基因有 1 个多聚腺苷酸位点(AATAAA)和两个转录起始点, 其间是 1 个开放阅读框架(open reading frame, ORF), 可编码 204 个氨基酸, 在基因的 5'端和 3'端的两侧分别是长达 1.1 和 1.0 kb 的富含 AT 区。在 SRY 基因上游非翻译区及富含 GC 区内还有 2 个 SRY 蛋白质的结合位点 SRY-CS⁺ 和 SRY-CS⁻。

1.2 SRY 基因的功能

SRY 基因是编码睾丸发育中的一种决定性基因, 研究发现 SRY 基因在小鼠受精后胚胎发育的第 10~12 天于生殖嵴体细胞表达, 第 11 天表达水平最高, 一旦生殖嵴发生性别分化, SRY 基因表达水平就开始降低。小鼠的性别明显分化发生在受精后胚胎发育的第 11 天, 此时雄性性腺呈条纹状, SRY 基因的表达正好发生在睾丸开始形成之前到结束的 2 d 内, 这恰好验证了 SRY 基因对性别分化的调控, 这种极短时间的表达峰也表明 SRY 基因启动睾丸的发育, 但却不维持睾丸的发育^[4-6]。与小鼠类似, 人类 SRY 基因的表达也决定了睾丸的形成。人类生殖嵴大约在妊娠后 33 d 形成, 而 SRY 基因的表达在妊娠第 41 天的 XY 型胚胎内可以开始检测到, 表达水平达到高峰的时间为妊娠后第 44 天, 此时睾丸索刚好可见。但人类 SRY 基因在性腺中表达并不消失, 成年时仍有表达, 且存在于许多组织中, 且在人类中表达开始于妊娠的第 6 周后的整个妊娠期间^[7]。研究发现, SRY 基因是决定性别的遗传基础^[3], 也是睾丸决定因子(testis determining factor, TDF)之一, 能够启动哺乳动物睾丸的发育与分化, 是睾丸发育负调节的抑制因子^[4-5]。有学者研究的转基因鼠实验是 SRY 基因的性别决定功能最好的证明, 他们将 SRY 基因 14 kb 的 DNA 片段注射到具有正常 XX 基因组小鼠的受精卵中, 该 XX 胚胎继而具有睾丸、雄性附属器官和阴茎的发育^[8]。SU 等^[9]研究也证明 SRY 基因与胎儿睾丸的成熟、雄性附属器官分化发育、阴茎的发育、精子发生、成熟及早期胚胎发育都密切相关。可以看出

SRY 基因存在于 Y 染色体的性别决定区内, 该区域也调控哺乳动物的雄性发育^[10], 且 SRY 基因可能除性别决定的功能外还有其他与雄性发育相关的广泛作用。

1.3 SRY 基因影响性别分化的机制

雄性胎儿正常的性别分化过程包含 3 个阶段, 且是在连续、有序和相互级联的关系下形成的, 其正常胚胎分化和发育的过程以 SRY 基因为主导, 在一系列基因的共同协调表达下调控完成。第 1 阶段在受精时已被确定, 即性染色体(XY)。第 2 阶段在 SRY 基因的诱导下, 未分化的生殖腺始基分化成睾丸, 即生殖腺性别的确定。第 3 阶段是在睾丸分泌的雄性激素及前睾丸因子等诱导下, 内外生殖器分化为男性的阶段, 即性别的表型确定。SRY 基因可能是男性性别决定的起点, 也是胚胎早期干预人类性分化的重要枢纽, 并在胚胎早期的性分化的级联反应中起着调控作用, 同时也对其下游的基因起着重要的开关调节作用^[11]。胚胎发育的第 7 周, 在 SRY 基因编码蛋白的影响下, 启动下游的基因表达, 诱导体腔中的上皮细胞分化出支持细胞, 同时间质分化出间质细胞, 睾丸支持细胞和间质细胞共同作用参与睾丸的发育^[12]。约在妊娠 8 周时胚胎睾丸发育中的间质细胞分泌雄激素, 雄激素睾酮在胚胎发育中主要诱导中肾管的男性化, 睾酮在 II 型 5 α 还原酶(steroid 5-reductase, SRD5A2)作用下转化为双氢睾酮, 双氢睾酮则依次诱导外生殖器、尿道和前列腺的形成^[13], 所以 SRY 基因诱导胚胎男性化方向的分化。性发育障碍是影响性腺或生殖器发育的条件, 已知关键基因 SRY 的变异是 46, XY 性发育障碍的确切原因^[14]。因此, SRY 基因与先天性尿道下裂的发生联系紧密。

2 SRY 基因的改变及与尿道下裂的关系

SRY 基因位于男性性发育的顶端, 是决定睾丸发育的主要因素。睾丸分泌的雄性激素主要促使胚胎期男性生殖器的发育, 阴茎和尿道在孕 6 周开始形成, 在孕 16 周阴茎部尿道和阴茎头开始发育。由上可知 SRY 基因的突变、缺失及异位将导致性腺发育不全、畸形或无性腺等, 尿道下裂这种先天性畸形是由于胚胎发育过程中尿生殖沟未能自后向前在中线完全闭合所造成。因此, 尿道下裂的发生与 SRY 基因的突变、缺失和异位有一定的相关性^[15]。具体如下。

2.1 SRY 基因的突变

SRY 基因的突变可引起两性畸形, 这种两性畸形是由性别分化期间胚胎发育过程中的调控性别决定、性腺发育或激素及其受体表达的基因异常引起的。现已有研究通过新西兰兔的实验证明了这一结论, 在兔 SRY 的高迁移率族(HMG)区域引入了 CRISPR/Cas9 介导的突变后, 再进行观察发现 SRY-突变的嵌合兔被诊断为雌雄同体, 其特征是同时具有卵巢、辜

丸和子宫^[16]。组织病理学分析显示睾丸组织未成熟且缺乏生精细胞,而卵巢部分表现正常,并在卵巢变化的不同阶段都显示有卵泡存在。因 SRY 是哺乳动物 Y 染色体上的性别决定基因,负责启动男性性别决定,所以高迁移率族(HMG)中的突变(SRY 的保守 DNA 结合域)诱导 XY 个体出现了两性畸形综合征^[17]。其中尿道下裂是两性畸形的一种表现形式。

2.2 SRY 基因的缺失

在 XY 性腺中,SRY 基因的缺失可以导致涉及 RSPO1/WNT4/CTNNB1 和 FOXL2 的卵巢促进途径的激活。目前,性腺发育的调节与成熟的发生机制有一个较为公认的学说是:在 NR5A1 等基因的作用下,首先形成双潜能生殖嵴,XY 性腺在 GATA4/FOG2/NR5A1/WT1 通路的调节下表达 SRY,并抑制 SOX9 表达;在 XX 性腺中,因 RSPO1/WNT4 和 SOX9 通路被激活,支持细胞的前体细胞积聚 β -连环蛋白,一旦 SOX9 达到阈值水平,即启动正性调节通路,FGF9 或 PGD2 形成前馈环;后期,FOXL2 抑制 SOX9 表达。但在睾丸中,SOX9 促进 AMH 活化,抑制卵巢 WNT4 与 FOXL2 的作用。因此 SRY 基因的缺失,会导致 XY 染色体的胚胎体细胞前体细胞在无负性调节的 RSPO1/WNT4/ β -catenin 和 FOXL2 信号传导的影响下分化为颗粒细胞,从而导致 XY 染色体的胚胎体生殖器脊形成卵巢^[18],这种情况称之为 XY 染色体性腺逆转。已有研究证明在小鼠 XX 染色体胚胎性腺中,通过 SRY 与 NR5A1(SF1)协同直接上调 Sox9(SRY 相关 HMG9)的表达和 SOX9 激活基因调控网,是可以控制支持细胞的分化和睾丸形成所需的形态发生事件的^[19]。

2.3 SRY 基因的异位

SRY 基因的异位在生物个体中对器官的发育和生理学进程却有很大的影响。为了确定 SRY 异位表达在发育和生理学进程的全局影响,KIDO 等^[20]通过使用转基因激活系统,人类 SRY 基因在小鼠的单细胞胚胎中被激活的实验方法。建立 Cre-LoxP 转基因激活系统,并评估转基因小鼠中人类 SRY 基因的异位激活所出现的情况。其结果表明,在单细胞胚胎阶段有异位 SRY 激活(SRY ON)幼崽的出生时间与非转基因或 Ddx4-Cre 转基因同窝小鼠相比,在生长中显著延迟,且在出生前均死亡。该研究实验动物的后续组织病理学分析显示 SRY ON 中的心脏、肺、肝和脑发育严重受损,包括:胸腺分化受抑制,心肌细胞坏死、凋亡,心脏纤维化,肺泡发生迟缓,大脑神经发生受损,肝脏脂肪变性等病变结果,出生后死亡率显著升高,这些器官的损伤和不足可能相互交织,共同促成各种器官中观察到的表型。也有研究通过对哺乳动物有性别差异的测序,发现大多数 Y 染色体(MSY)基因都在 X 染色体上存在同源基因,并有可能在转录、翻译、染色质修饰、RNA 加工和蛋白质的

稳定性上有着相似的功能^[21]。非性腺细胞中位于 Y 染色体(MSY)的 SRY 异常激活可破坏或修改正常的基因调控程序,从而对受影响的细胞或组织的发育,生理或病理进程施加雄性的特异性作用^[22]。当 SRY 基因异位表达时,SRY 可以差异性地影响体细胞,组织或器官的正常发育和生理学进程,且可能是导致具有显著男性倾向的众多疾病^[23-24]。所以 SRY 基因异位是导致 SRY 基因在男性个体生命不同阶段中异常激活的方式之一,时间、地点和程度的改变,导致的异常激活会在性别分化方面有所异常,当影响尿道海绵体的发生、分化时就会导致尿道下裂的形成,也可能导致除尿道下裂的其他各种生殖畸形的发生。

3 SRY 基因诊断在尿道下裂诊断临床应用中的研究进展

SRY 基因检测在儿童性发育疾病诊断中提供的信息对于大致评估 Y 染色体的结构及功能状态提供了一定的帮助,并对儿童性发育疾病的明确诊断及下一步诊疗方向的确定起到一定的促进作用。SRY 基因作为性别决定基因对于性分化是否正常具有不可替代的作用,对于临床上性发育障碍疾病(如尿道下裂、隐睾症、小阴茎、两性畸形等)的治疗也具有指导意义。通过对 SRY 基因的诊断,广泛用于临床诊断、产前诊断、法医鉴定,使对于性发育障碍疾病的诊断水平上升至分子水平,并对研究性反转、性发育异常病因、优生优育政策提供了有价值的资料^[25]。

3.1 套式 PCR 检测

在性发育障碍的患者中有很大部分患者表现形式为尿道下裂。在常规的基因诊断的过程中,可以从患者的外周血中提取 DNA,采用套式 PCR 的方法(加入 Y 染色体 SRY 基因核心片段引物)使用琼脂糖凝胶电泳和紫外线荧光显像技术检测,与正常的对照做对比。有研究发现,SRY 基因的存在与否是判断患者生物学性别的最重要的客观指标之一,如果 SRY 基因有缺失或突变则直接影响到性分化的过程,引起性逆转或性分化不良,因此对于重型尿道下裂,性别判断有困难的,应行 SRY 基因检测,为临床性别取向提供生物学依据^[26]。且套式 PCR 检测 SRY 基因的缺失和双重 PCR 检测 SRY 基因的突变的方法稳定可靠,简单便捷迅速,可在临床检验中推广应用。

传统的诊断方式主要通过临床表现来诊断,但对于一些特殊型的尿道下裂,一时无法准确诊断。所以,通过染色体或 SRY 基因诊断有助于鉴别。

3.2 基因探针检测

在不孕症的患者中通过检测 SRY 基因以明确不孕症的原因,目前在不孕症的男性患者中可以通过基因探针的方式检测 SRY 基因的位置,检测基因是否异位或缺失,同时通过多重 PCR 技术进行 SRY 基因的 DNA 测序,明确该基因是否突变^[27-28]。当前通过 PCR 技术检测 SRY 基因的方法已广泛使用于患有男

性不育(如 46,XX 男性综合征)的遗传学诊断上,并具有一定的临床意义^[29]。

3.3 其他新出现的基因检测技术

在产前检查领域的诊断中也应用到检测 SRY 基因的方法来预防性连锁遗传病和单基因疾病,其中有传统的常规核型分析(采用羊膜穿刺技术抽取羊水提取 DNA),原位荧光杂交基因探针和 PCR 技术的方法来进行基因检测。目前,采用抽取孕母的外周血提取 DNA 通过基因探针和 PCR 技术可以达到无创产前诊断的标准,通过此途径检测胎儿 SRY 基因来预防性染色体疾病具有无创、安全、快速、有效、简便等优点^[30]。当前新出现的基因检测技术也是可以很好地快速地检测 SRY 基因的,例如:荧光素酶报告基因、基因组高通量测序等,对于基因检测来说更准确、更便捷。

4 小 结

SRY 基因作为男性的性别决定基因,在男性生殖系统中起到起点的作用。随着对 SRY 基因认识的深入,发现 SRY 基因与男性生殖系统的发生、发育及疾病有密切的关系。当前,SRY 基因的检测已被用于常规的检测基因之一,也为研究更多与 SRY 基因介导有关疾病机制的层面做出了推动的作用。因此,通过多方面的研究探索 SRY 基因与尿道下裂的相关性,有利于为临床上男性相关的先天性疾病的诊断和治疗提供新思路。期望未来可以通过基因的层面提前诊断、干预并治疗尿道下裂,造福人类。

参考文献

- [1] CUNHA GR, SINCLAIR A, RISBRIDGER G, et al. Current understanding of hypospadias: relevance of animal models[J]. *Nat Rev Urol*, 2015, 12(5): 271-280.
- [2] VALLASCIANI S, MINOLI D G, MANZONI G. Hypospadias repair: the ongoing challenge// LIMA M, MANZONI G. *Pediatric urology* [M]. Milan: Springer, 2015: 259-271.
- [3] SÁGODI L, KISS A, KISS-TÓTH E, et al. Prevalence and possible causes of hypospadias [J]. *Orv Hetil*, 2014, 155(25): 978-985.
- [4] MONTAZER-TORBATI F, KOCER A, AUGUSTE A, et al. A study of goat SRY protein expression suggests putative new roles for this gene in the developing testis of a species with long-lasting SRY expression [J]. *Dev Dyn*, 2010, 239(12): 3324-3335.
- [5] KIMURA R, MURATA C, KUROKI Y, et al. Mutations in the testis-specific enhancer of SOX9 in the SRY independent sex-determining mechanism in the genus *Tokudaia* [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e108779.
- [6] POSTLMAYR A, DUMEAU C E, WUTZ A. Cdk8 is required for establishment of H3K27me3 and gene repression by Xist and mouse development [J]. *Development*, 2020, 147(11): dev175141.
- [7] NICOL B, YAO H H. Gonadal identity in the absence of pro-testis factor SOX9 and pro-ovary factor beta-catenin in mice [J]. *Biol Reprod*, 2015, 93(2): 35.
- [8] OHNESORG T, VILAIN E, SINCLAIR A H. The genetics of disorders of sex development in humans [J]. *Sex Dev*, 2014, 8(5): 262-272.
- [9] SU A L, LOCH-CARUSO R. Comparison of rat fetal sex determination using placental gDNA and mRNA via qRT-PCR [J]. *J Mol Biol Methods*, 2020, 3(2): 107.
- [10] CHOUDHURY M N, UDDIN A, CHAKRA BORTY S. Nucleotide composition and codon usage bias of SRY gene [J]. *Andrologia*, 2018, 50(1): 1-11.
- [11] 徐哲明, 徐珊. 男性先天性尿道下裂易感基因的研究进展 [J]. *中华小儿外科杂志*, 2012, 33(3): 229-233.
- [12] SVINGEN T, KOOPMAN P. Building the mammalian testis: origins, differentiation, and assembly of the component cell populations [J]. *Genes Dev*, 2013, 27(22): 2409-2426.
- [13] 孔祥斌, 董治龙, 王志平. 尿道下裂相关基因研究进展 [J]. *中华男科学杂志*, 2014, 20(11): 1043-1046.
- [14] CROFT B, OHNESORG T, HEWITT J, et al. Author correction: human sex reversal is caused by duplication or deletion of core enhancers upstream of SOX9 [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3351.
- [15] CARMICHAEL SL, MA C, CHOUDHRY S, et al. Hypospadias and genes related to genital tubercle and early urethral development [J]. *J Urol*, 2013, 190(5): 1884-1892.
- [16] SONG Y, XU Y, LIANG M, et al. CRISPR/Cas9-mediated mosaic mutation of SRY gene induces hermaphroditism in rabbits [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(2): BSR20171490.
- [17] NEYMEYER J. Diagnostic and treatment of female urinary incontinence [J]. *MMW Fortschr Med*, 2013, 155(2): 69-73.
- [18] ZHAO L, ARSENAULT M, NG E T, et al.

- SOX4 regulates gonad morphogenesis and promotes male germ cell differentiation in mice [J]. *Dev Biol*, 2017, 423(1):46-56.
- [19] CARRÉ G A, SIGGERS P, XIPOLITA M. et al. Loss of p300 and CBP disrupts histone acetylation at the mouse Sry promoter and causes XY gonadal sex reversal [J]. *Hum Mol Genet*, 2018, 27(1):190-198.
- [20] KIDO T, SUN Z, LAU Y C. Aberrant activation of the human sex-determining gene in early embryonic development results in postnatal growth retardation and lethality in mice [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):4113.
- [21] BELLOTT D W, HUGHES J F, SKALETSKY H, et al. Mammalian Y chromosomes retain widely expressed dosage-sensitive regulators [J]. *Nature*, 2014, 508(7497):494-499.
- [22] KHOSRAVI P, ZAHIRI J, GAZESTANI V H, et al. Analysis of candidate genes has proposed the role of y chromosome in human prostate cancer [J]. *Iran J Cancer Prev*, 2014, 7(4):204-211.
- [23] SARKAR A, HOCHEDLINGER K. The sox family of transcription factors: versatile regulators of stem and progenitor cell fate [J]. *Cell Stem Cell*, 2013, 12(1):15-30.
- [24] LI Y M, KIDO T, GARCIA-BARCELO M M, et al. SRY interference of normal regulation of the RET gene suggests a potential role of the Y-chromosome gene in sexual dimorphism in Hirschsprung disease [J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(3):685-697.
- [25] 陈巧媛, 王树玉. Y 染色体基因与男性生殖 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2017, 25(2):1-4.
- [26] NAGARAJA M R, GUBBALA S P, DELPHINE S C, et al. Molecular diagnostics of disorders of sexual development: an Indian survey and systems biology perspective [J]. *Syst Biol Reprod Med*, 2019, 65(2):105-120.
- [27] 向萍霞, 戴翔, 冷培, 等. SRY 基因检测在儿童性发育疾病诊断中的应用 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(7):555-558.
- [28] BARNABAS L C, SUMATHY A, INDUMATHI M A, et al. Localization of the SRY gene on Chromosome 3 in a patient with azoospermia and a complex karyotype 45, X/46, X, i(Y)(q10)/46, XX/47, XX, i(Y)(q10) [J]. *Cytogenet Genome Res*, 2018, 156(3):134-139.
- [29] 贺静, 唐新华, 朱宝生, 等. 46, XX 男性综合征的遗传学诊断和临床分析 [J]. *中华男科学杂志*, 2011, 17(1):68-72.
- [30] ZHANG L, REN M H, SONG G N, et al. Prenatal diagnosis of sex chromosomal inversion, translocation and deletion [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(2):2811-2816.

(收稿日期:2020-04-18 修回日期:2020-09-22)

(上接第 514 页)

- et al. IL-6 increases SDCBP expression, cell proliferation, and cell invasion by activating JAK2/STAT3 in human glioma cells [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(10):4617-4626.
- [48] CHENG Z K, ZHANG M, LING C L, et al. Neuroprotective effects of ginsenosides against cerebral ischemia [J]. *Molecules*, 2019, 24(6):1102.
- [49] ASLAN K, TURCO V, BLOBNER J, et al. Heterogeneity of response to immune checkpoint blockade in hypermutated experimental gliomas [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):931.
- [50] SUSOBHAN S, AXINIA D, FRANZ J Z et al. Therapeutic activation of macrophages and microglia to suppress brain tumor-initiating cells (Article) [J]. *Nat Neurosci*, 2014, 17(1):46-55.
- [51] ANA R P A, ISABELLE S, JOHNNY D, et al. Understanding the glioblastoma immune microenvironment as basis for the development of new immunotherapeutic strategies [J]. *Elife*, 2020, 9:e52176.
- [52] KAMINSKA B. Microglia in gliomas: friend or foe? // SEDO A, MENTLEIN R. *Glioma Cell Biology* [M]. Vienna: Springer, 2014:241-270.
- [53] LI H L, HUANG N, ZHU W K, et al. Modulation the crosstalk between tumor-associated macrophages and non-small cell lung cancer to inhibit tumor migration and invasion by ginsenoside Rh2 [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):579.

(收稿日期:2020-05-22 修回日期:2020-10-21)