Plast Surg, 2015 May 7.
[4] 仇树林, 汪　洋, 张培培, 等. 皮肤的极限扩张率及其超微结构变化的临床意义[J]. 中国美容整形外科杂志, 2007, 18(2):151-153.
[5] 张绪生, 姜　疆, 肖　斌, 等. 头面颈部深度创伤的皮瓣整形修复[J]. 中国美容整形外科杂志, 2014, 25(3):136－138.
[6] 董祥林, 秦　涛, 乔　星, 等. 皮肤软组织扩张术在头皮缺损伴颅骨外露修复中的应用[J]. 中华医学美学美容杂志, 2013, 19(3) 174-176.
[7] 马显杰, 董立维, 李　杨, 等. 扩张后上臂内侧皮瓣修复额部瘢痕[J]. 中国美容整形外科杂志, 2014, 25(1):36－38.
[8] 杨苓山, 江　榕. 用人工真皮重建伴颅骨外露的全层头皮缺损[J]. 中国美容医学, 2012, 21(7) 1099-1101.
[9] 杨　力, 朱小平, 郭贤钊. 应用人工真皮修复大面积颅骨外露创面[J]. 中华整形外科杂志, 2014, 30(2):136-137.
[10] 张申起, 陈谦学, 陈治标, 等. 大面积头皮缺损合并颅骨外露或缺损的皮瓣修复[J]. 临床外科杂志, 2012, 20(1):41-42.
[11] 杜永贵, 邹同荣, 毛　波, 等. 头皮缺损合并颅骨外露的皮瓣修复方法探讨[J]. 中国美容医学, 2013, 22(11):1140-1142.
[12] 葛礼正, 刘安军, 郭利刚, 等. 颞浅动脉及其吻合支为蒂的头皮瓣在修复头皮缺损颅骨外露中的临床应用[J]. 中华整形外科杂志, 2014, 30(6):466-468.
[13] 汤海萍, 滕国栋, 姜　凯. 游离皮瓣在颅骨外露的头皮缺损中的应用[J]. 中国美容医学, 2013, 22(4):431-433.
[14] Omranifard M, Heidari M, Farajzadegan Z. The volume of fluid injected into the tissue expander and the tissue expansion[J]. J Res Med Sci, 2014, 19(12):1163-1166.
[15] Song B, Xiao B, Liu C, et al. Neck burn reconstruction with pre-expanded scapular free flaps[J]. Burns, 2015, 41(3):624-630.

（收稿日期:2015-09-10）

综　　述

先天性无阴道病因学的研究进展

曹玉娇,　王延民,　李　强

作者单位:100144　北京,中国医学科学院北京协和医学院整形外科医院 整形十科(曹玉娇,李　强);大连红禾谷整形美容诊所(王延民)
第一作者:曹玉娇(1987-),女,河北保定人,医师,博士研究生.

【关键词】 先天性无阴道;　遗传性疾病;　胚胎基因
doi:10.3969/j.issn.1673-7040.2016.01.008

先天性无阴道,又称 MRKH 综合征(mayer rokitanksy kuster hauser syndrome)。主要表现为无阴道、无子宫或仅有始基子宫,卵巢一般正常。2009 年,C Sultan 等报道其发病率为 0.020% ~0.025%。因患者无法进行正常的性生活,且没有生育能力,严重影响了患者的心理健康和生活质量。目前,MRKH 综合征的病因不清,认为是一种多基因多因素的遗传疾病。由于发现的 MRKH 综合征患者多为散发病例,故认为其病因为非遗传因素或可能与环境因素有关,但有关研究并未证实该病与孕期疾病、用药、接触致畸剂等有关。然而,家族性聚集的病例,仍使人们认为该病存在遗传学病因,因其临床表现的不均一性, Wottgen 等[1]认为,MRKH 综合征为外显率降低的多因素所致的遗传性疾病。现将近年来关于 MRKH 病因学的研究进展作一综述。

1　MRKH 候选基因的相关研究

1.1　抗苗勒氏管激素 AMH 及其受体基因　抗苗勒氏管激素(anti-muller hormone, AMH)基因位于染色体 19p13.3,其编码为 560 个氨基酸的蛋白前体,是 β-转化生长因子超家族的成员。由于 AMH 在胚胎期的苗勒氏管退化过程中具有重要的作用[2],因此,AMH 及其受体基因一直是 MRKH 综合征病因学研究中的重点。在雌性的转基因小鼠的研究中,AMH 的过度表达会使其出现类似于先天性无阴道的异常发育,但是,近年来的一些研究并没有更多的阳性结果。2004 年,JC Zenteno 等对 15 例 MRKH 综合征患者的 AMH 及抗苗勒氏管激素受体(anti-muller hormone receptor, AMHR)基因的外显子及其与内显子的连接处进行了测序,未发现有缺失突变。2005 年,P Oppelt 等对30 例MRKH 综合征患者的 AMH 启动子进行测序发现,其序列变化不能引起其 AMH 蛋白的异常表达,与对照组 48 例患者相比,其血浆及腹水中的 AMH 蛋白水平没有差异。

1.2　WNT 基因　WNT 基因控制着胚胎早期的发育,通过复杂的信号传导通路对细胞的分化、增殖及生长起到调节作用。WNT 基因包括 WNT4、WNT5A、WNT7A、WNT9B 等,其中 WNT4 基因位于 1q35,含有 5 个外显子,其产物为转录调控因子;该因子影响其胚胎的性别、肾脏发育和女性生殖道的发生。有研究表明,WNT4 基因敲除的雌性小鼠表现为内生殖器器官的雄性化,并伴有高雄激素血症。在小鼠模型中,WNT9B 基因在苗勒氏管的发育中起着重要的作用,而 WNT9B 基因缺失的雌性小鼠表现也与人类 MRKH 综合征相似。Philibert 等[3]的研究发现,在非典型 MRKH 综合征并伴有高雄激素血症的患者中存在 WNT4 基因的异常,并认为 WNT4 是 MRKH 综合征的致病基因。Wang 等[4]对 42 例

MRKH 综合征患者的 WNT9B 基因编码区的研究发现，1 例患者存在 WNT9B 基因的两处新的杂合子突变。而这些发现，使人们认为可能找到了 MRKH 综合征的致病基因，但 M Clément-Ziza（2005 年）和 C Cheroki（2006 年）的研究均得出了相反的结论，即未在 MRKH 综合征患者中检测到 WNT4 基因的异常。Ravel 等[5]研究了 11 例高加索人，也未发现 WNT4、WNT5A、WNT7A 及 WNT9B 的编码区与 MRKH 综合征存在有关联性。国内一项针对 189 例苗勒氏管发育异常患者（包括 10 例 MRKH 综合征患者）的研究提示，WNT4 编码区基因突变与中国女性苗勒氏管发育异常无明显相关性[6]。因此，目前普遍认为，WNT4 基因突变引起的苗勒氏管发育异常伴有高雄激素血症为一个独立的临床症候群，不应该归入 MRKH 综合征的范畴。

1.3　HOX 基因　HOX 基因编码是一组高度保守的转录因子，在建立多细胞生物前后轴向的过程中起着重要作用。哺乳动物基因组中至少有 39 个 HOX 基因，分为 HOXA，B，C，D 4 大类，位于 2、12、7、17 号染色体上。它们在胚胎发育中精确的时空表达与在染色体上的排列一致。HOXA 基因在女性生殖管道发育中起着重要作用。HOXA10、HOXA11、HOXA13 基因缺失的小鼠会表现为苗勒氏管发育畸形，这些基因在肾脏也有表达，同时也是骨骼发育所必需的，而 MRKH 综合征患者常同时合并有肾脏、骨骼的畸形。近年来，尽管有文献报道了多项针对 HOXA 基因编码区的研究[7]，但是，仅有 Cheng 等[8]的研究发现了 1 例双子宫患者存在一个罕见的 HOXA10 基因突变，这一突变改变了 HOXA10 调节转录的能力。近年来，由于对于同卵双胞胎不同质的研究越来越深入，提示了表观遗传因素可能起到了更大的作用。随着整合基因组学日益凸显的重要性，在基因调控作用中其转录和表观遗传的协同作用，也许能更好地解释 MRKH 综合征的发病机制。因此，采取子宫组织，并第 1 次利用全基因组表达的方法，研究了 MRKH 综合征患者与对照组人群的基因转录和甲基化水平的差异；结果表明，MRKH 综合征患者的 HOXA5 和 HOXA9 基因存在低甲基化和过度表达，HOX 基因起到了重要作用，为此，成为进一步研究的重点[9]。随后，Ekici 等[10]对包含有 20 例 MRKH 综合征在内，共 27 例女性生殖道畸形患者的 HOXA10 和 HOXA13 基因序列进行了分析，但仅在 1 例非 MRKH 综合征患者中发现了 HOXA10 基因 DNA 序列的变异。Nodale 等[11]对 8 例 MRKH 综合征患者（5 为Ⅰ型，3 例为Ⅱ型）的阴道前庭组织进行了细胞培养，并对其基因表达图谱进行分析发现，HOXC8 基因上调了 6.4 倍，HOXB2、HOXB5 基因则下调。

1.4　其他基因　2004 年，E Plevraki 等首次采用巢式聚合酶链式反应（polymerase chain reaction，PCR），对 6 例 MRKH 综合征患者（46，XX）进行检测，其中 2 例患者的睾丸有特异性蛋白 1 基因，呈阳性。虽然不能得出 TSPY 基因是苗勒氏管退化的原因，但可以推测 MRKH 综合征可能是不同基因型的共同表型。高志敏[12]对国内汉族 30 例 MRKH 综合征患者进行了基因检测，发现 HLA-A*33、HLA-DRB1*13 等位基因与先天性无阴道的发生可能存在正相关。CTNNB1 基因编码的 β-连接素在细胞与细胞黏附及信号转导中起着重要作用。它在 AMH 和 WNT 信号传导通路中，通过下游效应引起苗勒氏管的退化。但是，JB Drummond 等（2008 年）对 12 例 MRKH 综合征患者进行了 CTNNB1 基因测序，未发现突变。有研究在Ⅰ型 MRKHS 患者中，发现了 SHOX 基因的部分重复，但这些发现未能得到一项有关对芬兰患者研究的证实[13-14]。2011 年，Ledig 等[15]利用微阵列技术发现，LHX1 和 HNF1B 两个基因可能为 MRKH 综合征的候选基因，并且发现在 1 例Ⅰ型患者中存在 LHX1 的错义突变；随后，作者针对 LHX1 和 HNF1B 在对另一组患者的进一步研究中，发现了 LHX1 的移码突变，但是未能检测出 HNF1B 的突变，从而证实了 LHX1 突变可能是 MRKH 综合征的致病原因[16]。因此，LHX1（LIM1）基因对于苗勒氏管和华夫氏管上皮的形成至关重要。LHX1 基因对于小鼠中枢神经系统的分化也具有重要的作用[17]。但是，目前在 MRKH 综合征患者中合并有智力低下表现的报道很少[18]。

2　与 MRKH 综合征有关的染色体结构改变

由于越来越多的可能候选基因被一一排除，使人们不得不改变思路，认为 MRKH 综合征很可能是因染色体结构的改变而导致的。2007 年，C Bendavid 报道了 1 例患 MRKH 综合征的女孩，其母亲有房间隔缺损、马蹄内翻足、双侧输卵管浆液性腺癌，母女均有染色体 4q34→qter 的缺失。随后，有学者在 MRKH 患者中，发现了 22q11 位点的缺失[19-20]，而 MRKH 综合征与其他的一些罕见的遗传性疾病，如 DiGeorge 综合征（22q11.2 缺失综合征）、velocardiofacial 综合征存在一定的关联[21-22]。由于苗勒氏管、肾、颈胸体节发育异常（mullerian aplasia，renal anomalies，and cervicothoracic somite dysplasia，MURCS）与 22q11.2 缺失综合征的临床表现有很大相似性，因此部分学者认为，MRKH 综合征为 22q11.2 缺失综合征的部分临床特征[19-20,23]。2011 年，另一项研究证实了 MRKH 综合征患者存在 17q12 和 22q11.2 的基因拷贝数的变异，通过对其进一步研究发现，6.3% 患者存在染色体 16p11.2 的微缺失[24]。2012 年，Hinkes 等[25]报道 1 例 MRKH 综合征合并先天性结缔组织异常症候群的患者存在染色体 17q12 的微缺失。Ledig 等[15]利用微阵列技术分析了 48 例MRKH 患者的基因，发现染色体 1q21.1（0.9%），16p11.2（1.8%），17q12（5.5%），22q11.21（1.8%）位点存在缺失，其中检出率最高的染色体 17q12 的缺失主要涉及 LHX1 和 HNF1B。2012 年，K Morcel 等列出了可能含有 MRKH 综合征候选致病基因的染色体片段，以及 MRKH 患者的突变范围。这些染色体片段包括 1q21.1，4q34-qter，8p23.1，10p14-15，16p11.2，17q12，22q11.21 及 Xpter-p22.32，一些能够解释 MRKH 综合征的重要基因很可能就在这些区域中。而相关研究结果的不一致性提示，MRKH 综合征的病因远比人们想像的更为复杂。

综上所述，MRKH 综合征临床表现多样，其病因也颇为复杂，是一种多因素引起的疾病。虽然有关其候选基因的研

究颇多,也发现了一些阳性结果,例如 HOXA5 和 HOXA9 基因存在低甲基化和过度表达,LHX1 基因突变等,但是目前仍没有特定的基因能够完美地解释 MRKH 综合征的发病原因,再加上近年来对染色体结构改变的阳性研究发现,如果 17q12 的缺失,MRKH 综合征很可能是“染色体病”。所以,未来新的分子生物学技术,如下一代基因组测序,将会成为 MRKH 综合征病因学研究的有力工具。而在临床表现一致的人群中进行 MRKH 综合征病因学研究,将成为未来的主要研究方向[26]。

参考文献:

[1] Wottgen M, Brucker S, Renner SP, et al. Higher incidence of linked malformations in siblings of Mayer-Rokitansky-Küster-Hausersyndrome patients[J]. Hum Reprod, 2008,23(5):1226-1231.

[2] MasséJ, Watrin T, Laurent A, et al. The developing female genital tract: from genetics to epigenetics[J]. Int J Dev Biol, 2009,53(2-3):411-424.

[3] Philibert P, Biason-Lauber A, Gueroguieva I, et al. Molecular analysis of WNT4 gene in four adolescent girls with mullerian duct abnormality and hyperandrogenism (atypical Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome)[J]. Fertil Steril, 2011,95(8):2683-2686.

[4] Wang M, Li Y, Ma W, et al. Analysis of WNT9B mutations in Chinese women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome[J]. Reprod Biomed Online, 2014,28(1):80-85.

[5] Ravel C, Lorenço D, Dessolle L, et al. Mutational analysis of the WNT gene family in women with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome[J]. Fertil Steril, 2009,91(4 Suppl):1604-1607.

[6] Chang X, Qin Y, Xu C, et al. Mutations in WNT4 are not responsible for Mullerian duct abnormalities in Chinese women[J]. Reprod Biomed Online, 2012,24:630-633.

[7] Liatsikos SA, Grimbizis GF, Georgiou I, et al. HOXA10 and HOX A11 mutation scan in congenital malformations of the female genital tract[J]. Reprod Biomed Online, 2010,21(1):126-132.

[8] Cheng Z, Zhu Y, Su D, et al. A novel mutation of HOXA10 in a Chinese woman with a Mullerian duct anomaly[J]. Hum Reprod, 2011,26(11):3197-3201.

[9] Rall K, Barresi G, Walter M, et al. A combination of transcriptome and methylation analyses reveals embryologically-relevant candidate genes in MRKH patients[J]. Orphanet J Rare Dis, 2011,28(6):32.

[10] Ekici AB, Strissel PL, Oppelt PG, et al. HOXA10 and HOXA13 sequence variations in human female genital malformations including congenital absence of the uterus and vagina[J]. Gene, 2013, 518(2):267-272.

[11] Nodale C, Ceccarelli S, Giuliano M, et al. Gene expression profile of patients with mayer-rokitansky-küster-hauser syndrome: new insights into the potential role of developmental pathways[J]. PLoS ONE, 2014,9(3):e91010.

[12] 高志敏. 先天性无阴道患者 HLA-A、DRB1 等位基因多态性研究及乙状结肠代阴道成形术后随访[D]. 石家庄:河北医科大学, 2007.

[13] Gervasini C, Grati FR, Lalatta F, et al. SHOX duplications found in some cases with type I Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome[J]. Genet Med, 2010,12(10):634-640.

[14] Sandbacka M, Halttunen M, Jokimaa V, et al. Evaluation of SHOX copy number variations in patients with Mullerian aplasia[J]. Orphanet J Rare Dis, 2011,6(8):53.

[15] Ledig S, Schippert C, Strick R, et al. Recurrent aberrations identified by array-CGH in patients with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome[J]. Fertil Steril, 2011,95(5):1589-1594.

[16] Ledig S, Brucker S, Barresi G, et al. Frame shift mutation of LHX1 is associated with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome[J]. Hum Reprod, 2012,27(9):2872-2875.

[17] Pedersen A, Skong C, Shawlot W. Lim1 is required for nephritic duct extension and ureteric bud morphogenesis[J]. Dev Biol, 2005,288(2):571-581.

[18] Cheroki C, Krepischi-Santos AC, Szuhai K, et al. Genomic imbalances associated with Mullerian aplasia[J]. J Med Genet, 2008,45(4):228-232.

[19] Sundaram UT, McDonald-McGinn DM, Huff D, et al. Primary amenorrhea and absent uterus in the 22q11.2 deletion syndrome[J]. Am J Med Genet, 2007,143A(17):2016-2018.

[20] Uliana V, Giordano N, Caselli R, et al. Expanding the phenotype of 22q11 deletion syndrome: the MURCS association[J]. Clin Dysmorphol, 2008,17(1):13-17.

[21] Morcel K, Watrin T, Pasquier L, et al. Utero-vaginal aplasia (Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome) associated with deletions in known DiGeorge or DiGeorge-like loci[J]. Orphanet J Rare Dis, 2011,6(3):9.

[22] Morcel K, Watrin T, Pasquier L, et al. High incidence of recurrent copy number variants in patients with isolated and syndromic Mullerian aplasia[J]. J Med Genet, 2011,48(3):197-204.

[23] Cheroki C, Krepischi-Santos AC, Szuhai K, et al. Genomic imbalances associated with mullerian aplasia[J]. J Med Genet, 2008,45(4):228-232.

[24] Nik-Zainal S, Strick R, Storer M, et al. High incidence of recurrent copy number variants in patientswith isolated and syndromic Müllerian aplasia[J]. J Med Genet, 2011,48(3):197-204.

[25] Hinkes B, Hilgers KF, Bolz HJ, et al. A complex microdeletion 17q12 phenotype in a patient with recurrent de novo membranous nephropathy[J]. BMC Nephrol, 2012,13(5):27.

[26] Herlin M, Højland AT, Petersen MB. Familial occurrence of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: a case report and review of the literature[J]. Am J Med Genet A, 2014,164(9):2276-2286.

(收稿日期:2015-11-28)

为方便读者、作者、编者交流,本刊已开通微信平台
微信号:zgmrzx,欢迎关注!