标题：哺乳动物性腺发育：卵巢和睾丸细胞谱系的起源、命运决定与分化。

作者： Serge Nef[1,2,*]、Maëva Guy[1,2], Marie-Christine Chaboissier[3,*]。

所属单位：
[1]日内瓦大学遗传医学与发育系，1211 日内瓦，瑞士。[2]日内瓦大学日内瓦遗传学与基因组学研究所 iGE3，瑞士。[3]蔚蓝海岸大学、法国国家健康与医学研究院、法国国家科学研究中心、瓦尔罗斯生物学研究所（iBV），06108 尼斯，法国。

[*]通讯作者：电子邮箱： Serge.Nef@unige.ch,
Marie-Christine.Chaboissier@univ-cotedazur.fr

摘要：
睾丸和卵巢的发育需要多种细胞类型协调形成并组装，使这些器官能够发挥其在性分化、生殖和内分泌功能中的作用。性腺发育的一个显著特点是，睾丸和卵巢均源自共同的双潜能原基——生殖嵴，其由多能祖细胞组成。在这篇综述中，我们主要依据小鼠和人类研究，综合阐述了主要胎儿性腺体细胞谱系的起源、命运决定、分化和功能。我们介绍肾上腺-性腺原基（AGP）如何形成性腺原基（GP），体腔上皮来源的祖细胞如何产生支持细胞、类固醇生成细胞/基质细胞以及支持样细胞谱系，以及这些祖细胞如何逐渐受到命运限制。我们重点介绍了近期有关体腔上皮空间组织区域内早期谱系预决定的证据。我们还探讨了调控这些谱系性别特异性分化的分子通路和细胞过程，并讨论了我们对于双潜能性腺如何分化为睾丸或卵巢仍有哪些认识空白，以及这些空白对人类健康的影响。

引言

有性生殖对大多数动物物种至关重要，使生物多样性和新颖性得以代代相传。这一过程依赖于单倍体配子——精子和卵母细胞——的产生，以及两种不同性别的存在；每种性别都具有专门的生殖器官和功能。然而，两种性别的存在给发育带来了显著复杂性，因为胚胎发生必须在单一物种内产生两种生理上不同的个体。在真兽类哺乳动物中，性别由染色体决定：XY个体发育形成睾丸，XX个体形成卵巢。除产生配子外，性腺还作为内分泌器官发挥作用，协调生殖系统的发育，确保性二态性和生育力。因此，性腺发育在性发育和生殖生物学中发挥着核心作用。

双潜能性腺分化为睾丸或卵巢的过程，被称为初级性别决定或性腺性别决定。性腺形成后，会通过分泌激素来引导表型性别，推动内部和外部生殖结构的发育，并最终在青春期实现生殖成熟和配子产生。性腺性别决定是发育生物学中的核心范式，因为它涉及共同胚胎结构——生殖嵴——的性二态性分化。该原基被认为具有双潜能，因为它能够发育为睾丸或卵巢。尽管睾丸和卵巢具有共同的起源和相似的功能，但二者在结构和功能上存在显著差异，反映出不同的细胞组织方式和基因调控程序。

性腺分化在几个方面与众不同。许多细胞谱系最初具有双向分化潜能，其分化过程高度相互依赖。尤其是支持细胞谱系——睾丸中的支持细胞和卵巢中的颗粒细胞——发挥着核心组织者的作用，协调包括生殖细胞在内的其他细胞类型的性分化。性腺形成还涉及来源不同的细胞：来自体腔上皮（CE）和中肾的局部细胞，以及起源于尾侧上胚层的原始生殖细胞。这些特点共同要求谱系特化、细胞分化、组织形态发生和细胞间信号之间实现紧密协调。

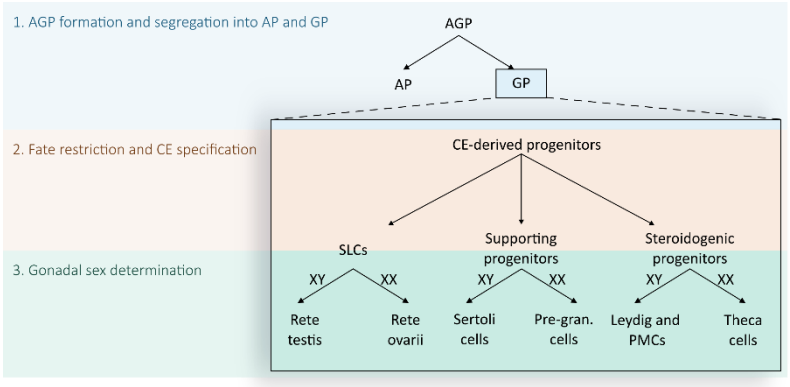

图1. 性腺发育与性别决定的三阶段模型。缩写：CE，体腔上皮；AGP，肾上腺-性腺原基；AP，肾上腺原基；GP，性腺原基；SLCs，支持样细胞；PMCs，睾丸周围肌样细胞。

性腺发育大致可分为依次发生的三个阶段（**图1**）。第一阶段涉及肾上腺-性腺原基（AGP）的形成，以及其分化为肾上腺原基（AP）和性腺原基（GP）。第二阶段是多能CE祖细胞受到限制，并命运决定为不同的体细胞祖细胞群，这些细胞群将形成支持细胞、类固醇生成细胞和支持样谱系。第三阶段是性腺性别决定，在此期间，这些祖细胞以性别特异性的方式分化。虽然大多数研究都聚焦于这最后一步，尤其是在性发育障碍（DSDs）的背景下，但调控祖细胞命运决定的早期过程

以及性腺形成受到的关注较少。这些上游事件可能同样至关重要，并可能是许多性发育障碍、不孕不育及其他性腺病变病例的根源。

在本综述中，我们综合阐述了目前关于构成胎儿性腺的主要体细胞谱系的起源、命运决定、分化和功能的认识。我们介绍了这些谱系如何获得自身特性，以及早期发育事件如何塑造卵巢和睾丸发育的最新发现。我们重点介绍了性腺发育、初级性别决定和分化背后的关键分子通路与遗传调控因子，尤其关注人类和小鼠研究，包括体内转基因模型和基因敲除模型。最后，我们指出尚待解决的问题，并展望未来研究方向，以深入理解双潜能性腺如何分化为睾丸或卵巢，以及这一过程与人类健康的相关性。

性腺和肾上腺的共同起源：肾上腺-性腺原基（AGP）

肾上腺皮质和性腺在发育上共同起源于肾上腺-性腺原基（AGP）（Bandiera et al., 2013; Val et al., 2007; Zubair et al., 2006; Zubair et al., 2008）。尽管过去认为AGP源自中间中胚层（Fraser, 1950），但近期单细胞转录组研究支持其起源于侧板中胚层（Neirijnck et al., 2023; Qiu et al., 2024）；这与人类体外研究结果一致，后者显示，侧中胚层定向后性腺分化效率更高（Knarston et al., 2020）。在小鼠胚胎E9.5时，以及人类受孕后第4–5周（卡内基分期13–15期），AGP表现为中肾腹侧表面的体腔上皮（CE）增厚，可被辨认出来（Hatano et al., 1996; Ikeda et al., 1994; Sucheston and Cannon, 1968）。它通过体腔上皮增殖和基底膜重塑形成，从而使上皮内陷并形成多层结构（Kusaka et al., 2010）。AGP的体腔上皮祖细胞表达多种关键转录因子，包括WT1（Sasaki et al., 2021; Wilhelm and Englert, 2002）和GATA4（Hu et al., 2013），随后还表达LHX9（Birk et al., 2000）和EMX2（Miyamoto et al., 1997）。

由于肾上腺-性腺原基（AGP）可产生肾上腺和性腺谱系，其形成或命运决定受到干扰，可能会损害这两个器官的发育（Val 和 Swain，2010）。靶向失活*Nr5a1*、*Wt1*、*Cbx2*、*Cited2*、*Lhx9* *Pbx1*、*Odd1*等关键调控因子或*Six1/4*，或扰乱 IGF信号通路，会导致一系列肾上腺和性腺缺陷，包括生殖嵴形成受损、性腺发育不全或退化，在某些情况下还会导致性逆转（Birk 等，2000；Fujimoto 等，2013；Katoh-Fukui 等，2005；Kreidberg 等，1993；Luo 等，1994；Pitetti 等，2013；Schnabel 等，2003；Val 等，2007；Wang 等，2005）。

在小鼠和人类中，肾上腺皮质谱系均在肾上腺-性腺原基（AGP）的前部 CE 中被指定，而性腺谱系则在稍后的尾侧区域出现（Cheng 等，2022；Neirijnck 等，2023）。然而，不同物种间原基形成的空间和时间动态存在差异（**图 2**）。在人类中，肾上腺原基较早在前部 CE 中被指定，并与随后在尾侧区域形成的性腺原基明显分离（Cheng 等，2022）。在小鼠中，AGP 分裂为相邻的头侧肾上腺原基和尾侧性腺原基，二者大约在同一时间被指定（Neirijnck 等，2023）。前部 CE细胞迁移并凝聚形成肾上腺原基，而后部 CE细胞则与原始生殖细胞共同参与性腺形成。在小鼠中，这些结构到 ~E11.0 时已在形态上出现区别（Hatano 等，1996），在人类中则于 ~4-5 孕周时出现区别（Hanley 等，1999；Hanley 等，2001）。

体腔上皮祖细胞沿前后轴的区域化控制肾上腺和性腺谱系特化

近期研究阐明了肾上腺-性腺原基（AGP）如何分隔为两个不同的原基（Cheng 等，2022；Neirijnck 等，2023）。在人类中，CE 的前后模式形成与不同的 HOX结构域相关（**图 2**）：肾上腺皮质谱系优先表达前部*HOX*基因（*HOX1-7*），而性腺谱系则表达更多后部*HOX*基因（*HOX8-13*）（Cheng 等，2022）。同样，早期小鼠肾上腺祖细胞中前部*Hox*旁系同源基因的表达水平更高，包括*Hoxa2*、*Hoxb5*、和*Hoxc5-6*（Neirijnck 等，2023）。因此，差异性*Hox/HOX*表达可能建立沿前后轴分布的区域特性，进而引导肾上腺或性腺命运。这些命运的差异性诱导也可能通过调节前后区域化的特异性信号通路实现。在小鼠中，未定向的 AGP 细胞中经典WNT信号受到抑制，并在肾上腺谱系中维持较低水平，而在性腺祖细胞中则被激活。与此同时，AGP 和肾上腺原基中的细胞激活 Rho/平面细胞极性通路，经历细胞骨架重塑、上皮-间充质转化，并与细胞外基质组分发生相互作用。

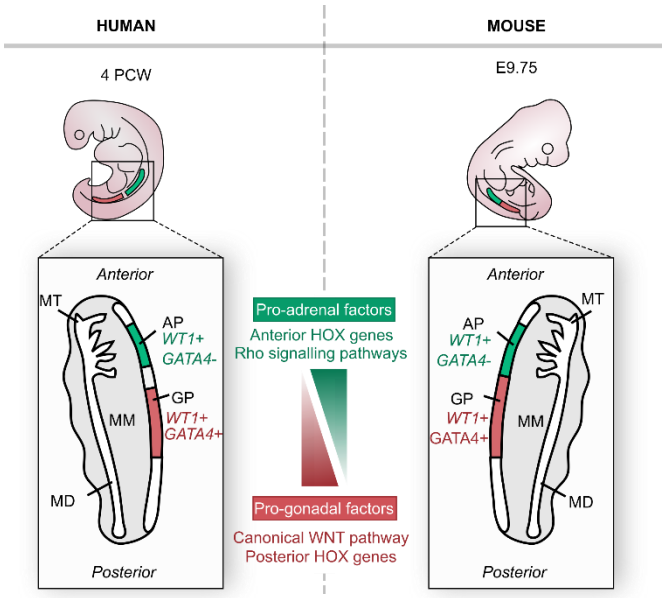

图 2. 沿前后轴形成肾上腺与性腺原基。

肾上腺皮质与性腺谱系以协调的时空方式起源于体腔上皮祖细胞。在人类中，肾上腺原基（AP）较早形成，并与性腺原基（GP）明显分离；而在小鼠中，两者均源自共同的肾上腺-性腺原基，随后分化为头侧的 AP 和尾侧的 GP。这种区域化受 HOX基因及局部信号通路调控，包括 Rho 和经典WNT信号，它们共同引导细胞走向肾上腺或性腺命运。 缩写：AP，肾上腺原基；GP，性腺原基；MT，中肾小管；MD，中肾管。改编自（Wilhelm等人，2025年）。

总体而言，越来越多的证据表明，体腔上皮祖细胞在内迁之前可能已偏向肾上腺或性腺命运，这提示谱系特化始于上皮本身（Neirijnck等人，2023）。这种空间预模式化整合了区域性转录特征与局部信号，之后也可能在性腺原基内发挥作用，促进卵巢和睾丸发育过程中不同体细胞谱系的形成，详见下文。

体腔上皮祖细胞形成双潜能性腺

在小鼠胚胎第~E11.0天以及人类胚胎发育的第~4—5周，性腺原基（即生殖嵴）从肾上腺-性腺原基（AGP）的尾侧部分形成。谱系追踪研究表明，在XY和XX性腺中，从体腔上皮（CE）脱离的细胞都是性腺体细胞的主要来源（Karl and Capel，1998年；Schmahl 等，2000年）。与此一致，转录组轨迹分析显示，大多数支持细胞、支持细胞样细胞和类固醇生成祖细胞均源自共同的祖细胞群体（Garcia-Alonso 等，2022年；Lardenois 等，2026年；Mayere 等，2022年；Stevant 等，2019；Stevant 等，2018年）。这些体腔上皮多能祖细胞的特征是表达多种关键转录因子，包括GATA4、WT1和NR5A1。性腺原基的生长依赖于体腔上皮祖细胞的不对称分裂：一些子细胞留在上皮中，而另一些则经历上皮-间充质转化（EMT），并迁移进入

发育中的性腺（Karl and Capel，1998年；Kusaka 等，2010年；Lin 等，2017；Schmahl 等，2000年）。到~E10.5—胚胎第11.5天时，下方的基底膜已不连续，从而有利于细胞通过迁移或定向细胞分裂内迁。此过程依赖于正常的上皮极性，其调控部分由NOTCH拮抗因子NUMB介导。NUMB在体腔上皮细胞中呈不对称定位，并引导祖细胞分配至性腺体细胞命运（Lin 等，2017）。

鉴于其发挥着核心作用，CE来源细胞可分化为三种主要的性腺体细胞谱系：支持细胞谱系、类固醇生成/基质细胞谱系和支持样细胞（SLCs）（Ademi 等，2022年；Capel，2000年；DeFalco 等，2011；Garcia-Alonso 等，2022年；Karl and Capel，1998年；Liu 等，2016；Mayere 等，2022年；Mork 等，2012年；Schmahl and Capel，2003年；Stevant 等，2019；Stevant and Nef，2018年）。支持细胞谱系在 XY性腺中分化为塞托利细胞，在 XX性腺中分化为前颗粒细胞；而类固醇生成/基质细胞谱系则分别形成 Leydig 细胞和卵泡膜/基质类固醇生成细胞。支持样细胞最早在 E10.5 时便已确定命运，并参与形成睾丸网和卵巢网（Kulibin and Malolina，2020年；Mayere 等，2022年；McKey 等，2022年）。

与此同时，发育中的性腺被迁移而来的原始生殖细胞（PGC）以及来自邻近中肾的细胞所定殖（Buehr 等，1993年；DeFalco 等，2011；McLaren，2003年；Molyneaux 等，2001年；Rotgers 等，2018年）。由于本综述聚焦于体细胞谱系，我们建议读者参阅有关生殖细胞生物学的专门综述（Cooke 和 Moris，2021；Hancock 等，2021；Roelen 和 Chuva de Sousa Lopes，2022年；Saitou 和 Yamaji，2012年）。

一个尚未解决的核心问题是，多能体腔上皮祖细胞如何变得受命运限制。谱系偏倚可能在内迁之前于体腔上皮内建立，也可能在祖细胞进入性腺之后形成，或者通过这两种机制共同形成。因此，确定这种限制在何时何地发生、其是否在XX性腺和XY性腺之间存在差异，以及控制这一过程的分子通路，至关重要。近期研究开始着手回答这些问题，并揭示早期谱系特化如何塑造睾丸和卵巢发育。

性腺体细胞谱系的起源：人类和小鼠卵巢体腔上皮祖细胞中的早期命运决定

一项近期研究揭示，覆盖于发育中的卵巢之上的体腔上皮祖细胞具有转录异质性，并动态偏向支持细胞或基质/类固醇生成（SP）命运

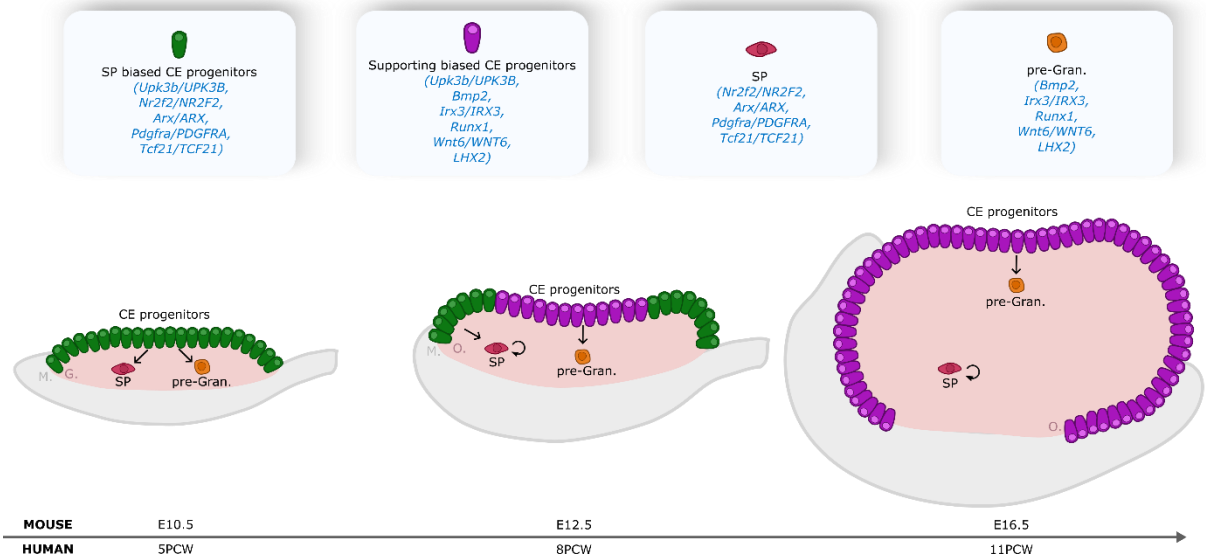

图3。卵巢表面体腔上皮祖细胞的时空预备。 发育中的卵巢的体腔上皮（CE）祖细胞具有转录异质性，并动态地预备为支持细胞或基质/类固醇生成细胞命运。在人类和小鼠中，体腔上皮预备过程均从早期的基质/类固醇生成细胞偏向状态开始，经过短暂的双重预备阶段，最终转变为以支持细胞偏向状态为主。就空间分布而言，体腔上皮命运偏向区域在局部形成不同的卵巢谱系，为体细胞分化建立了早期蓝图。

在小鼠和人类中均是如此（Djari等人，2026）（**图3**）。所有CE细胞均表达经典上皮标志物*Upk3b/UPK3B*，但某些亚群共表达SP（*Nr2f2/NR2F2*、*Arx/ARX, Pdgfra/PDGFRA, Tcf21/TCF21*）或支持细胞（*Bmp2, Irx3/IRX3, Runx1, Wnt6/WNT6, LHX2*）标志物，以及与各自靶谱系相似的转录特征，这与命运预编程相符。在这两个物种中，体腔上皮祖细胞从早期SP偏向状态过渡到支持细胞偏向群体与基质/类固醇生成偏向群体共存的短暂阶段，再转变为以支持细胞偏向状态为主。CE命运偏向沿卵巢表面亦呈空间组织：SP偏向的CE富集于性腺-中肾交界附近，而支持细胞偏向的CE主要位于卵巢中央区域。重要的是，性腺内SP和前颗粒细胞定位于其相应CE区域的正下方，支持这样一种模型：命运预编程的CE细胞在局部脱离上皮，从而建立不同的体细胞区室。

这些发现与Bunce等人（Bunce等人，2023）一致，他们报道支持细胞祖细胞在XY性腺和XX性腺中均发生中央偏向内移，从而在中央区域产生更高的支持细胞密度。

这些数据共同支持一种模型，即体腔上皮祖细胞的时空模式形成调控谱系分配以及卵巢体细胞结构的建立。

XX性腺和XY性腺发育过程中的体细胞分化

以下章节将讨论性腺性别决定和分化的过程。在此过程中，三种主要体细胞谱系会走向性别特异性命运（**图 4**）。这包括支持细胞祖细胞分化为发育中的睾丸中的塞托利细胞，或发育中的卵巢中的前颗粒细胞；类固醇生成/基质细胞谱系分化为胎儿

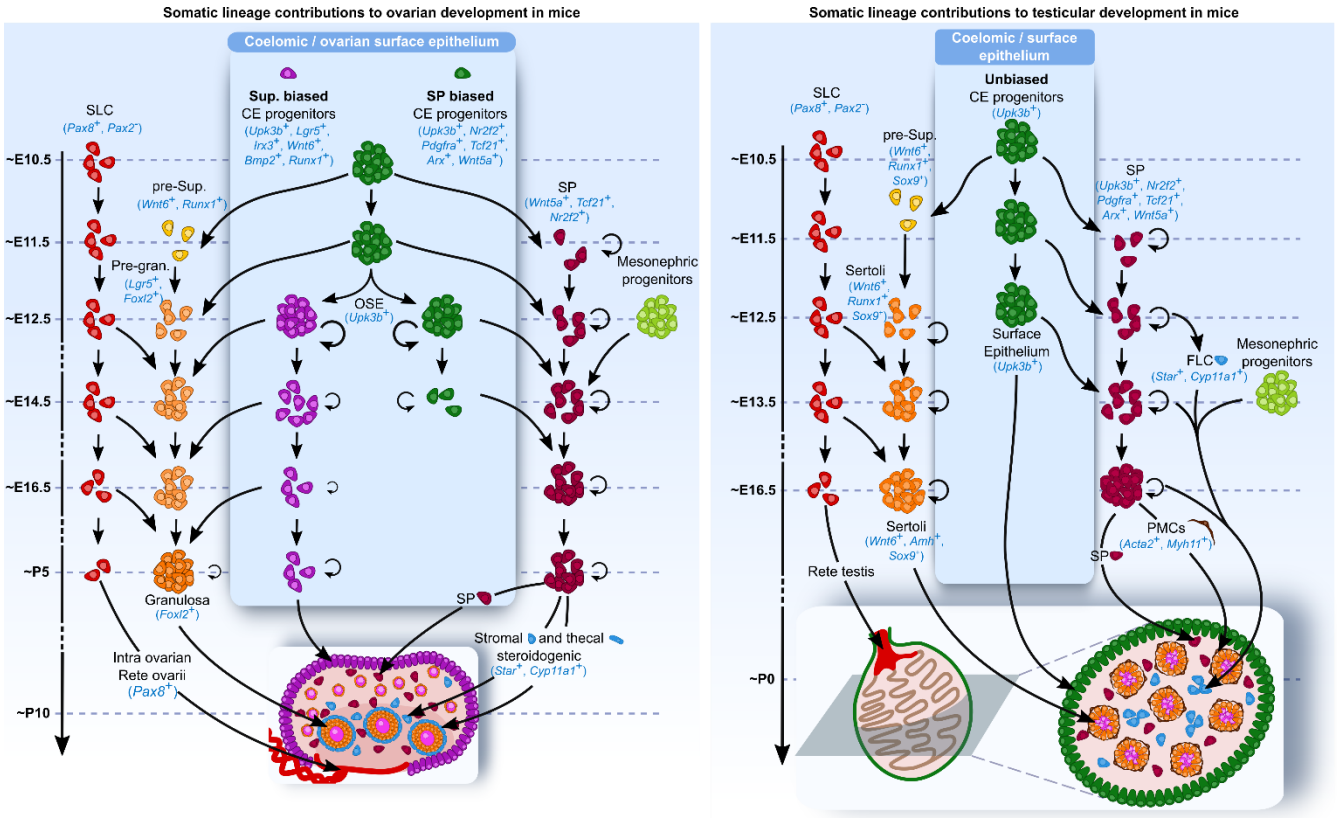

图4. XX性腺和XY性腺发育过程中的体细胞分化。 三条主要体细胞谱系在小鼠发育过程中对睾丸（A）和卵巢（B）形成的贡献。各体细胞群体的代表性标志物以蓝色标示。 缩写：CE，体腔上皮；SLCs，支持样细胞；SPs，类固醇生成/基质祖细胞；IPs，间质类固醇生成祖细胞；pre-gran.，前颗粒细胞；PMCs，管周肌样细胞；FLCs，胎儿莱迪希细胞。

Leydig细胞或卵泡膜细胞；以及支持样细胞（SLC）谱系分化为睾丸网或卵巢网。

支持细胞谱系的形成及其分化为塞托利细胞或前颗粒细胞

发育中性腺的支持细胞祖细胞

多能CE祖细胞在分化为塞托利细胞或前颗粒细胞之前，便已受到命运限制，趋向支持细胞谱系。在XX性腺和XY性腺中，部分CE祖细胞都会受到限制，归入支持细胞谱系（Stevant等人，2019；Stevant等人，2018）。此后，这些支持细胞祖细胞才会激活性别特异性遗传程序，驱动其分化为支持细胞或前颗粒细胞。支持细胞谱系的命运决定发生在胚胎第11.0至12.0天左右，且两种性别中涉及相似的转录程序（Stevant等人，2019；Stevant等人，2018）。这一短暂的双向潜能状态包括表达促塞托利细胞基因（如*Fgf9*和*Dmrt1*），以及前颗粒细胞相关基因（包括*Wnt4, Runx1,*和*Dax1*）（Jameson等人，2012年b；Munger等人，2013年）。因此，支持细胞祖细胞仍有能力选择任一命运。与此一致，在正常发育窗口期内于XX支持细胞中异位表达*Sry*，足以诱导支持细胞分化（Albrecht和Eicher，2001年；Harikae等人，2013年）。到~胚胎第11.5天时，XY性腺中的支持细胞祖细胞已经开始分化为支持细胞（Hiramatsu等人，2003年）；而在XX性腺中，这一过程发生得较晚，支持细胞祖细胞会在后续阶段分化为前颗粒细胞（Stevant等人，2019）。尽管已有这些进展，支持细胞谱系命运决定的过程仍未得到充分理解，尤其是内在决定因素与来自性腺微环境的外源信号各自发挥何种作用。近期研究表明，发育中的小鼠和人类卵巢的CE中已经形成支持细胞谱系偏倚（Djari等人，2026年）。研究人员已发现支持细胞预定向CE细胞的一个亚群，该亚群主要分布于卵巢表面上皮的中央区域。XY性腺中是否也存在类似的预定向现象，仍不清楚。由于塞托利细胞分化始于胚胎第11.5天左右，比前颗粒细胞分化早约一天（Stevant等人，2019），XY性腺中的支持细胞谱系限制可能涉及一种不同且更迅速的机制，或许无需事先进行CE预定向。。

发育中的睾丸内的支持细胞祖细胞及支持细胞分化20世纪90年代初，利用XY和XX小鼠嵌合体开展的开创性实验表明，XY和XX细胞均会参与主要的睾丸谱系（Palmer and Burgoyne, 1991）。然而，只有支持细胞表现出偏向XY细胞成分的趋势，这表明其分化由一种细胞自主机制驱动，该机制依赖于位于XY支持细胞祖细胞内Y染色体上的睾丸决定基因。随后，这一基因被鉴定为*Sry*（Y染色体性别决定区）（Berta et al., 1990; Gubbay et al., 1990; Sinclair et al., 1990）。*Sry*编码一种属于高迁移率族（HMG）盒家族的转录因子，该因子与DNA小沟结合并诱导DNA弯曲，从而调控基因表达（Ferrari et al., 1992; Pontiggia et al., 1994; Pontiggia et al., 1995）。

在小鼠中，*Sry*在一个狭窄的时间窗口内表达，大约从E10.5到胚胎第12.5天，标志着睾丸决定的起始（Bullejos和Koopman，2001年；Hacker等人，1995年；Jeske等人，1995年；Sekido等人，2004年；Warr等人，2012年）。其表达最初被报道为从性腺中心向两极扩散，随后迅速下调（Bullejos和Koopman，2001年；Warr等人，2012年；Wilhelm 等，2005），尽管这一空间模式最近受到质疑（Bunce等人，2023）。这一狭窄的时间窗口在小鼠中至关重要，因为*Sry*表达的延迟或减少——例如在携带Y^{POS} 染色体的C57BL6/J小鼠中——可损害睾丸决定（Bullejos和Koopman，2005年；Eicher等人，1982年；Hacker等人，1995年；Taketo等人，1991）。在人类中，*SRY*的表达仅限于

支持细胞前体，但发生在一个更宽、界定不那么明确的时间窗口内，大约始于受孕后6–7周（Garcia-Alonso等人，2022年；Hanley等人，2000年；O'Shaughnessy等人，2007年）。

Sry 对睾丸发育既是必要的，也是充分的（Gubbay 等，1990；Kato 等，2013；Koopman 等，1991）。*Sry* 缺失会使 XY性腺发育为卵巢（Lovell-Badge 和 Robertson，1990）。在人类中，*SRY* 突变约占 46,XY性腺发育不全病例的 10–20%。这些突变通常影响HMG盒结构域，损害 DNA结合、核定位或转录活性，从而阻止*SOX9*及下游睾丸决定通路的激活（Cameron 和 Sinclair，1997；Harley 等，2003）。在 HMG盒结构域之外，不同物种的 SRY蛋白差异很大（Zhao 和 Koopman，2012）。小鼠SRY含有一个人SRY所不具备的富含谷氨酰胺的C端结构域。此外，小鼠*Sry*基因由两个外显子组成，只有双外显子异构体（SRY-T）而非经典单外显子形式（SRY-S）才是真正的睾丸决定因子（Miyawaki 等，2020）。尽管存在这些序列差异，SRY的功能仍然保守：在人类*SRY*受小鼠调控机制控制而表达，以及山羊*SRY* BAC转基因，均可诱导 XX小鼠发生雄性发育（Lovell-Badge 等，2002；Pannetier 等，2006）。

在XY胚胎中，*Sry*表达于支持细胞前体，直接上调*Sox9*，从而启动其分化为前支持细胞（Koopman 等，1991；Sekido 等，2004年；Sinclair 等，1990）。*SOX9*是一种常染色体HMG盒转录因子，随后作为支持细胞分化的主调控因子发挥作用，而*Sry*的主要作用是在狭窄的发育窗口期内激活*Sox9*（Sekido 等，2004年；Sekido 和 Lovell-Badge，2008；Wilhelm 等，2005）。与此一致，*Sox9*的异位表达可在XX胚胎中诱导支持细胞分化和睾丸发育， 而 *Sox9*在XY性腺中失活则导致卵巢发育（Barrionuevo 等，2006；Chaboissier 等，2004年；Vidal 等，2001年）。
在小鼠中，*Sox9*最初在双潜能性腺中低水平表达，但在*Sry*激活后于XY支持细胞中迅速上调，同时在卵巢的前颗粒细胞中被主动抑制（Morais da Silva 等，1996；Sekido 等，2004年；Stévant 等，2025年）。一旦SOX9达到临界阈值，它便下调*Sry*，并通过涉及NR5A1的正反馈环路维持自身表达，从而稳定支持细胞身份（Gonen 和 Lovell-Badge，2019；Sekido 和 Lovell-Badge，2008）。SOX9还上调多个下游靶标，包括成纤维细胞生长因子9（*Fgf9*）、抗苗勒管激素（*Amh*）和前列腺素D2合酶（*Ptgds*）（Arango 等，2008；Kim 等，2006；Moniot 等，2009；Rahmoun 等，2017；Wilhelm 等，2007年）。在*SOX9*激活不足时，支持细胞祖细胞转而进入卵巢通路（Lavery 等，2011）。

早期模型认为，塞托利细胞分化始于中央区域，这与*Sry*和*Sox9*的表达由中央向*Sox9*两极延伸的模式相吻合；分化随后通过FGF9或前列腺素等旁分泌信号向两极扩散（Bullejos和Koopman，2001年；Hiramatsu等人，2010年；Wilhelm 等，2005）。较新的数据对这一模型提出质疑，表明*Sry* 和*Sox9*最初在性腺中分布更广，而且塞托利细胞命运并非通过简单的旁分泌接力传播。相反，支持细胞前体的中央偏向内移会使中央区域的细胞密度更高，并可能通过局部的密度依赖机制促进并稳定塞托利细胞分化（Bunce等人，2023）。

睾丸发育需要达到一定临界数量的*Sox9*阳性支持细胞。在XY-XX嵌合体中，XY成分低于~20%会导致卵睾或卵巢发育（Palmer 和 Burgoyne，1991）。多种相互强化的机制共同作用，扩增并维持发育中的睾丸内*Sox9*阳性前支持细胞的数量。XY细胞可通过前列腺素D2（PGD2）信号，将邻近的XX细胞募集为支持细胞命运；该信号会诱导相邻细胞中的*Sox9*

表达，并通过*Ptgds*建立正反馈环路（Moniot 等，2009年；Wilhelm 等，2005年）。与此同时，FGF9信号有助于维持*Sox9*表达并促进睾丸发育，尽管其主要作用可能是抑制*Wnt4*等促卵巢通路（Jameson 等，2012年a；Kim 等，2006）。这些机制共同确保*Sox9*表达得到强有力的扩增和维持，使睾丸分化能够在*Sry*短暂表达的情况下继续进行。

前支持细胞聚集成原始睾丸索及睾丸索分隔 在*Sox9*激活后，前支持细胞围绕生殖细胞聚集形成睾丸索，此时它们被称为支持细胞。 睾丸索形成建立起两个功能不同的区室：支持精子发生的生精索/生精小管，以及负责产生雄激素和胰岛素样肽3的间质区室。此外，睾丸索形成通过在物理上隔离性原细胞并防止其过早进入减数分裂，在生殖细胞调控中发挥关键作用。尽管支持细胞表达CYP26B1，最初认为其通过降解视黄酸并抑制STRA8表达来阻断减数分裂（Bowles 等，2006；MacLean 等，2007年），但近期证据表明，CYP26B1可能转而代谢一种尚未鉴定的减数分裂诱导因子，或通过促成一种未知的阻止减数分裂信号的产生而发挥作用（Bellutti 等，2019；Kumar 等，2011；Perrotta 等，2025年）。

尽管睾丸索组装十分重要，但人们对其仍知之甚少。在缺乏生殖细胞的情况下，睾丸索形成仍可正常进行，这表明生殖细胞对于睾丸索的起始并非必需（Escalante-Alcalde 和 Merchant-Larios，1992；McCoshen，1982，1983；Merchant，1975）。因此，睾丸索组装主要由支持细胞间相互作用驱动，而不是由围绕生殖细胞的聚集所驱动。
与生殖细胞不同，已有研究表明，血管内皮细胞在睾丸索形成中发挥着重要作用（Combes 等，2009b；Cool 等，2011；Coveney 等，2008）。在胚胎第11.5天，与性腺相邻的中肾含有密集的微血管丛，由广泛的微血管网络组成。在 Sry 激活睾丸发育通路后，这一中肾血管丛经历快速重塑和解体，释放出单个内皮细胞；这些细胞脱离并迁移进入性腺，在那里参与发育中的血管系统的形成。到胚胎第12.5天，这些细胞重新组织形成原始体腔血管。值得注意的是，内皮细胞迁移将性腺分隔成大约十个无血管区域，睾丸索随后在这些区域中于接下来的 ~12 小时内形成（Coveney 等，2008）。破坏内皮细胞迁移会损害睾丸索形成的发育过程，凸显了这些细胞在早期性腺模式形成中的关键作用（Combes 等，2009b；Coveney 等，2008）。随着发育推进，支持细胞增殖、加强细胞间接触，并驱动睾丸索延长和重塑，使其形成直径更加均一的结构（Nel-Themaat 等，2011）。到 ~胚胎第13.5天，睾丸索形成上皮样组织结构，并被管周肌样细胞和细胞外基质包围，随后延长、弯曲并盘绕，最终形成成年睾丸的复杂结构（Combes 等，2009a；Nel-Themaat 等，2009）。
Hedgehog信号传导受扰进一步凸显了支持细胞与间质谱系之间的相互作用对睾丸索形态发生的重要性。在*Dhh*或*Hhat*突变小鼠中，胎儿期Leydig细胞和管周肌样细胞命运决定异常，并伴随睾丸索数量减少且形态异常（Callier et al., 2014; Clark et al., 2000; Pierucci-Alves et al., 2001）。然而，仍有若干重要的机制问题 有待解答：前支持细胞如何自我组织形成细长的睾丸索，而非简单的细胞聚集体；在睾丸索形成过程中，它们如何逐步包裹生殖细胞。此外，新生睾丸索与睾丸网连接的机制仍不清楚，包括睾丸网细胞如何与支持细胞协同，将每条睾丸索锚定并整合到连续的管状网络中。

发育中的卵巢中的支持细胞祖细胞与前颗粒细胞分化卵泡是卵巢的功能单位，支持卵母细胞

前颗粒细胞以两个异步波产生（Mork等，2012年；Niu和Spradling，2020年；Zheng等，2014）（**图5A**）。第一波大约在性腺性别决定时期出现，由早期FOXL2表达细胞组成，这些细胞至胚胎第12.5天已与生殖细胞囊相结合（Pisarska等，2011）。这些细胞发育为髓质卵泡的颗粒细胞（Mork等，2012年；Zheng等，2014）。第二波起源于卵巢表面上皮中的*Lgr5*$^{+}$ 祖细胞，时间大约从胚胎第14.5天持续至出生后一周（Mork等，2012年；Ng等，2014；Rastetter等，2014）。这些细胞在出生后下调*Lgr5*，并上调*Foxl2*，从而发育为构成长期卵泡储备的皮质卵泡（Cai等，2020年；Feng等，2016；Ng等，2014；Niu和Spradling，2020年；Rastetter等，2014；Stevant等，2019）。

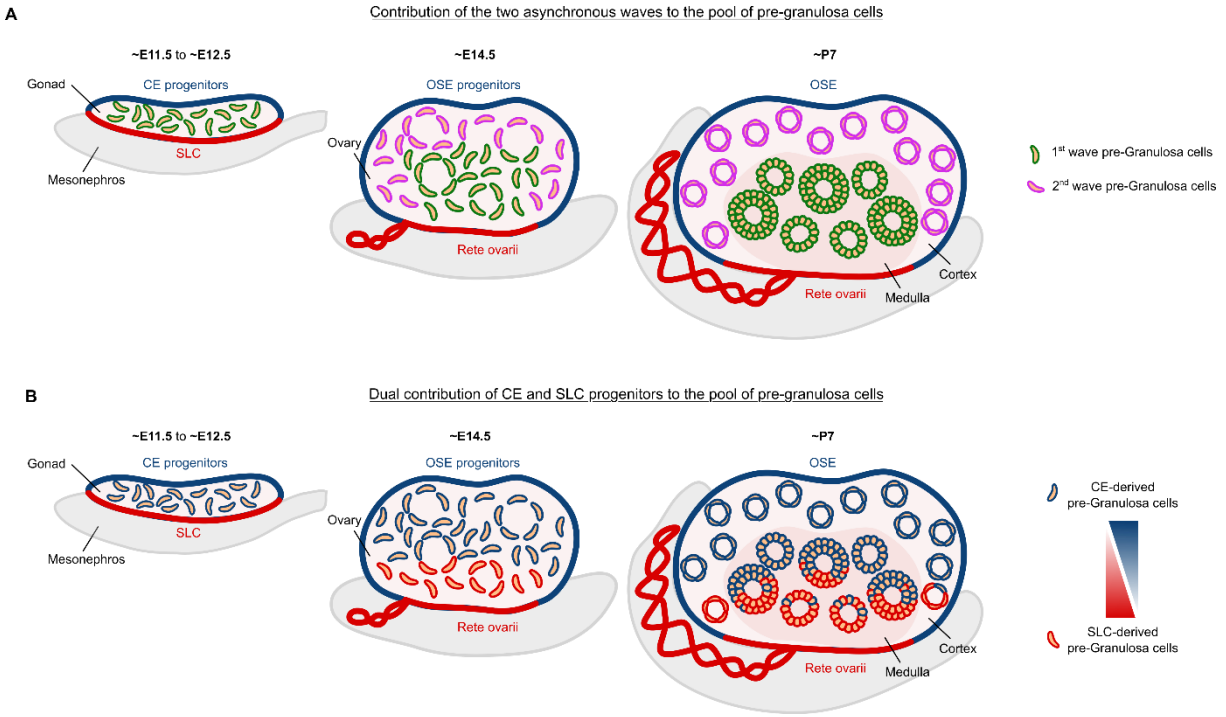

图5. 小鼠卵巢发育过程中颗粒细胞的出现。（A）两波异步的前颗粒细胞命运决定分别构成髓质（第1波，~胚胎第11.5天至~胚胎第12.5天）和皮质（第2波，~胚胎第14.5天至~出生后第7天）卵泡区室。（B）体腔上皮和SLC祖细胞汇聚向共同的前颗粒细胞命运，各自均参与髓质区室和皮质区室。源自SLC的前颗粒细胞在卵巢网附近富集，而源自体腔上皮的前颗粒细胞在卵巢表面附近占优势。缩写：CE，体腔上皮；OSE，卵巢表面上皮；SLC，支持样细胞。

近期研究进一步阐明了小鼠中这两波卵泡的功能意义（Yin和Spradling，2025年）。大多数第一波卵泡在青春期前发生闭锁，对生育力即使有贡献也很少。在到达窦前期并形成卵泡膜层后，大多数卵泡失去其卵母细胞和颗粒细胞，同时保留参与构成髓质类固醇生成区室的卵泡膜细胞。早期生育力主要由位于髓质-皮质交界处的“边界”或“1.5波”卵泡支持。这些卵泡大约从两周龄开始被募集，并产生大部分最早的成熟卵母细胞，而皮质第二-

波状卵泡则在更晚的时候被激活，大约在青春期。人类中可能也存在类似过程，卵泡在远早于能够对生育力作出贡献之前便已开始发育。卵泡发生始于胎儿期，有4%–6%的卵泡在出生前达到初级阶段。然而，这些胎儿期和幼年期人类卵泡的发育意义仍知之甚少。

在XX性腺中，谱系示踪和转录组学研究表明，体腔上皮是前颗粒细胞的主要来源（Albrecht和Eicher，2001年；Karl和Capel，1998年；Mayere等人，2022年；Stevant等人，2019）。近期研究指出，在小鼠和人类卵巢中，这一过程可能涉及空间组织的体腔上皮区域内的命运预编程（Djari等人，2026）。如上所述，支持细胞预定型体腔上皮祖细胞主要分布于中央区域，并在局部生成其下方的前颗粒细胞。有趣的是，前颗粒细胞出现的这两波在时间上恰逢体腔上皮身份从SP偏向状态转变为支持细胞偏向状态。这提示，第一波前颗粒细胞可能来源于偏向SP的体腔上皮祖细胞；这些祖细胞在早期发育阶段仍保留脱离上皮并进入支持细胞谱系的能力。而第二波前颗粒细胞则可能来源于后来出现的支持细胞偏向型体腔上皮细胞群。

最后，CE并非前颗粒细胞的唯一来源。支持样细胞（SLCs）也会参与前颗粒细胞谱系的形成（Djari等人，2026；Mayere等人，2022）。谱系追踪研究表明，SLC来源的FOXL2^{+} 细胞在胚胎第16.5天最多占前颗粒细胞的~22%，成年后则降至~10%。到出生后第5天（P5），这些细胞分布于髓质和皮质区，并呈现从卵巢门向卵巢中央延伸的梯度，表明其参与过程具有空间组织性。

*Wt1-KTS*异构体作为卵巢决定基因

近年来，经过可变剪接的*WT1*异构体——含有赖氨酸-苏氨酸-丝氨酸（KTS）插入序列的WT1-KTS——已成为卵巢发育的关键决定因素。事实上，WT1-KTS异构体具备人们长期寻寻觅觅的卵巢决定因子的所有特征：它是卵巢分化所必需的，而其异位表达则会阻止睾丸发育。在小鼠中，*Wt1-KTS*促使支持细胞祖细胞走向前颗粒细胞命运，并作用于RSPO1-WNT/β-连环蛋白信号等促卵巢通路的上游（Gregoire 等，2023；Motamedi 等，2014）。Wt1-KTS缺失会扰乱前颗粒细胞分化并损害卵巢发育，而在XY性腺中异位表达则会诱导由雄性向雌性的性逆转（Gregoire 等，2023；Hammes 等，2001）。在人类中，影响*WT1*剪接的突变是Frasier综合征的病因，这是一种以性腺发育不全为特征的46,XY性发育差异（Barbaux 等，1997；Klamt 等，1998）。综上，这些发现表明，WT1-KTS是卵巢命运的关键调节因子，其功能类似于决定睾丸发育的SRY。然而，关于早期性腺发育过程中*WT1/Wt1*可变剪接的调控及功能，仍有重要问题有待解答。具体而言，体腔上皮祖细胞的预备状态是否会影响*WT1/Wt1*异构体的相对丰度，以及可变剪接是否有助于这些细胞向支持细胞谱系定向分化，目前仍不清楚。WT1-KTS促进RSPO1/WNT/β-连环蛋白信号和FOXL2表达；这两者是卵巢发育的核心调节因子，控制前颗粒细胞分化并维持卵巢身份（Chassot 等，2008；Liu 等，2009；Migale 等，2024；Uhlenhaut 等，2009；Vainio 等，1999）。经典WNT信号在受体水平受到ZNRF3/RNF43与R-spondin蛋白相反作用的严格调控。E3泛素连接酶ZNRF3和RNF43通过促进WNT受体复合物的泛素化和降解，对WNT信号进行负向调节（de Lau 等，2014；Hao 等，2012；Koo 等，2012）。相反，R-spondin蛋白与LGR4–6受体结合，并促进ZNRF3/RNF43内化，从而稳定WNT受体并维持β-连环蛋白信号（de Lau

这提示WT1可能同样会促进它们在XX性腺中的表达（Essafi 等，2011；Motamedi 等，2014）。在XY性腺中，WNT/β-连环蛋白信号的异位激活会扰乱正常的睾丸发育（Maatouk 等，2008）。相反，ZNRF3介导的抑制可限制WNT信号通路活性，有助于维持祖细胞命运决定的适当平衡。因此，扰动ZNRF3或不适当激活WNT信号会改变支持细胞特化和睾丸发育（Gregoire 等，2018；Harris 等，2018；Jeays-Ward 等，2004；Kay 等，2024）。

经典WNT信号对于建立和维持卵巢身份同样至关重要，可防止前颗粒细胞过早分化及其随后向塞托利样命运转分化 （Chassot 等，2008年；Koizumi 等，2015年；Lavery 等，2012年；Maatouk 等，2013年；Nicol 和 Yao，2015年；Richardson 等，2020年；Tomizuka 等，2008年；Vainio 等，1999年）[illegible]006；Tomaselli 等，2008年）。

在小鼠中，*Rspo1*的表达在出生后下降，因为FOXL2对于维持卵巢身份和支持卵泡发生变得越来越重要（De Cian 等，2017；Ottolenghi 等，2005年；Pailhoux 等，2002；Schmidt 等，2004）。在初级卵泡形成过程中，FOXL2是颗粒细胞由鳞状向立方状转变所必需的，并与TRIM28共同维持颗粒细胞身份[illegible]2009年）。FOXL2还调控参与卵泡形成和类固醇生成的广泛转录程序（Migale 等，2024年）。在山羊中，FOXL2缺失会导致雌性向雄性性逆转，凸显其在建立和维持卵巢身份中的关键作用（Boulanger 等，2014）。

总体而言，WT1-KTS、RSPO1/WNT/β-连环蛋白信号通路和FOXL2构成一条核心调控轴，建立并维持卵巢身份（Imaimatsu 等，2022年；Suzuki 等，2015年）。然而，这些通路建立稳定卵巢发育程序的机制仍未得到充分理解。

类固醇生成谱系的出现以及胎儿莱迪希细胞和卵泡膜细胞的分化

雄激素合成对两性的性发育和生育力都至关重要。在雄性中，雄激素驱动性发育并支持精子发生；在雌性中，雄激素则有助于卵泡发育，并作为雌二醇合成的前体（Franks 和 Hardy，2018年；Li 等，2024年；Walters 和 Handelsman，2018年）。雄激素主要由睾丸中的间质莱迪希细胞和卵巢中的卵泡膜细胞生成。尽管发挥着核心作用，类固醇生成祖细胞的起源以及调控其命运决定和分化的机制仍未得到充分理解

比较发育中的睾丸和卵巢的类固醇生成时，还需考虑一个关键方面：二者的时间动态截然不同，睾丸分化更早、进程也更快（Nicol 等，2022；Stevant and Nef，2019；Wilhelm 等，2013）。胎儿莱迪希细胞在睾丸分化后不久便开始分泌雄激素；这一时间点在小鼠约为胚胎第12.5天，在人类为受孕后6–7周。相比之下，卵巢卵泡膜细胞出现得晚得多，且只有在出生后才获得完整的类固醇生成活性；这一过程最显著地发生于青春期，此时它们在卵泡发生过程中开始响应促黄体生成素（Barsoum and Yao，2010；Fortune and Armstrong，1977；Magoffin，2005；Mannan and O'Shaughnessy，1991；Richards 等，2018）。卵泡膜层由产生雄激素的卵泡内膜细胞和提供结构支持的卵泡外膜细胞组成（Magoffin，2005）。在人类中，TCF21和NR5A1的相互作用调节着结构性细胞命运与雄激素生成细胞命运之间的平衡（Guahmich 等，2023）。

发育中的睾丸中的类固醇生成祖细胞与*Leydig*细胞分化

在小鼠睾丸中，胎儿莱迪希细胞约于胚胎第12.5天出现，时间略晚于支持细胞命运指定（Barsoum and Yao，2010）。其数量在胚胎第12.5天至胚胎第16.5天期间大幅增加，随后在出生后早期逐渐减少，并被成年莱迪希细胞取代（Chen 等，2017；Teerds and Huhtaniemi，2015）。由于胎儿莱迪希细胞和成年莱迪希细胞基本不增殖（Byskov，1986；Migrenne 等，2001；Orth，1982），其数量扩增依赖于间质区室中类固醇生成祖细胞的募集和分化（Estermann 等，2025）。这些祖细胞是胎儿睾丸中的主要细胞群体，到胚胎第16.5天时占总细胞数的50%以上（Ademi 等，2022），并表达包括*Wnt5a*、*Arx*、*Nr2f2*、*Tcf21* 和 *Pdgfra*在内的经典标志物（Ademi 等，2022；Brennan 等，2003；Cui 等，2004；Eliveld 等，2019；Estermann 等，2025；Ge 等，2006；Gui and Yuan，2021；Kilcoyne 等，2014；Miyabayashi 等，2013；Perea-Gomez 等，2025；Qin 等，2008）。

睾丸和卵巢中的雄激素生成细胞来源多样（DeFalco 等，2011；Karl and Capel，1998年；Kumar and DeFalco，2018年；Liu 等，2015年；Liu 等，2016；Rotgers 等，2018年）。在小鼠睾丸中，体内谱系示踪和单细胞转录组分析表明，类固醇生成祖细胞既来源于体腔上皮，也来源于中肾来源细胞群（Ademi 等，2022；Kumar and DeFalco，2018年）。早期胎儿莱迪希细胞主要来源于体腔上皮；中肾祖细胞则到发育后期才逐渐作出更多贡献（Kumar and DeFalco，2018年）。这些祖细胞具有多能性，其命运受时间调控：早期祖细胞产生胎儿莱迪希细胞，而晚期祖细胞则参与形成睾丸周围肌样细胞，并在出生后形成成年莱迪希细胞（Ademi 等，2022年）。

类固醇生成祖细胞分化为胎儿莱迪希细胞受到塞托利细胞来源信号的促进，包括 DHH 和 PDGFRA 通路（Barsoum and Yao, 2011; Brennan 等, 2003; Schmahl 等, 2008; Yao 等, 2002）；而血管细胞和血管周围细胞分泌的 NOTCH 配体则对这一过程起负向调控作用（Defalco et al., 2013; Kumar and DeFalco, 2018; Liu 等, 2016; Tang 等, 2008）。有趣的是，胚胎第14.5天之后，塞托利细胞来源信号对于胎儿莱迪希细胞的分化和维持已不再必需（Souali-Crespo 等, 2023）。除邻近细胞提供的旁分泌信号外，胎儿莱迪希细胞的分化还受类固醇生成祖细胞中 ARX、TCF21、PBX1、NR2F2、MAF 和 MAFB 等转录因子的细胞自主活性调控，但这些因子的确切作用仍不清楚（Ademi 等, 2022; Cui 等, 2004; Estermann 等, 2025; Li 等, 2021; Miyabayashi 等, 2013; Perea-Gomez 等, 2025; Schnabel 等, 2003）。尽管数量众多，类固醇生成祖细胞仍未得到充分表征，尤其是为何部分祖细胞较早分化，而另一些则保持静止，直到稍后才产生成年莱迪希细胞，这一点仍不清楚。

近期一种能够特异性消融成年莱迪希细胞的小鼠模型揭示了持久存在的类固醇生成祖细胞，这些细胞能够再生出具有完整功能的成年莱迪希细胞群体（Boudreau 等，2026年），与早期在乙烷二甲磺酸（EDS）处理的大鼠中获得的发现一致（Molenaar 等，1985年；Teerds 等，1990）。成年莱迪希细胞消融后，NR2F2阳性细胞（很可能代表持久存在的类固醇生成祖细胞）仍位于管周肌样细胞层旁。一些细胞随后获得了TdTomato表达，提示其分化为Leydig细胞。这些发现表明，管周区室可能是一个含有持久存在的类固醇生成祖细胞的潜在再生生态位，但仍需进行谱系示踪，以确认类固醇生成祖细胞的贡献。驱动成年莱迪希细胞再生的局部信号仍不明确，但血小板衍生生长因子和Hedgehog信号传导是很有前景的候选因素，这与胎儿莱迪希细胞发育中的情况相似（Chen 等，2020年；Wang 等，2026年）。

发育中的睾丸中的类固醇生成祖细胞与管周肌样细胞（*PMCs*）管周肌样细胞（PMCs）是特化的平滑肌样细胞，围绕睾丸索和曲细精管分布（Maekawa 等，1996；Mayerhofer，2013）。在啮齿动物中，管周肌样细胞形成单层；而在人类中，它们在固有层内排列成多层

（Maekawa 等，1996）。管周肌样细胞具有收缩特性，并有助于精子和管腔液的运输。

睾丸周围肌样细胞还通过在生精上皮周围形成收缩性鞘，并与支持细胞协同沉积细胞外基质（ECM），促进睾丸索形态发生（Skinner 等，1985年；Tung 等，1984年）。它们对于基底膜的形成和维持睾丸索结构至关重要。在胎儿发育过程中，睾丸周围肌样细胞在睾丸索形成后不久出现，在小鼠中胚胎第13.5天左右、在人类妊娠约12周时可通过形态学辨认（Jeanes 等，2005年；Ostrer 等，2008）。值得注意的是，睾丸周围肌样细胞是睾丸特有的，在卵巢中没有直接对应的细胞。

近期研究表明，睾丸周围肌样细胞源自类固醇生成祖细胞；后者也可分化为胎儿和成年Leydig细胞（Ademi 等，2022年）。早期类固醇生成祖细胞（胚胎第12.5天至胚胎第13.5天）优先分化为胎儿莱迪希细胞，而较晚出现的类固醇生成祖细胞逐渐失去这种能力，转而在胚胎第16.5天左右获得分化为睾丸周围肌样细胞的潜能。这种可塑性在出生后消失。此外，转录分析表明，小鼠睾丸中至少存在两个不同的睾丸周围肌样细胞亚群（Ademi 等，2022年）。利用 *Nestin* 和 *Tcf21* 等类固醇生成祖细胞标记物进行的谱系追踪研究，进一步支持Leydig细胞和睾丸周围肌样细胞均源自间质祖细胞这一观点（Kumar and DeFalco，2018；Shen 等，2021）。

很少有动物模型表现出睾丸周围肌样细胞发育的早期缺陷，但证据表明，支持细胞在这些细胞的命运决定中发挥关键作用。尤其是，支持细胞来源的DHH信号传导已成为睾丸周围肌样细胞和莱迪希细胞分化的核心调节因素（Pierucci-Alves 等，2001年；Yao 等，2002年）。DHH通过PTCH1受体发挥作用，该受体在类固醇生成祖细胞分化时表达（Yao 等，2002年）。正如在*Dhh*或*Hhat*突变小鼠中观察到的那样，Hedgehog信号传导受损会导致睾丸周围肌样细胞和莱迪希细胞发育缺陷，凸显了支持细胞-间质细胞串扰的重要性（Callier 等，2014；Clark 等，2000年；Pierucci-Alves 等，2001年；Yao 和 Capel，2002年）。然而，决定类固醇生成祖细胞分配至莱迪希细胞谱系还是睾丸周围肌样细胞谱系的机制仍知之甚少。

类固醇生成*genic prog*祖细胞在发育　　*ping ovary* 和卵泡膜细胞分 *ff*化

在小鼠卵巢中，卵泡膜细胞最早约在出生后一周出现于次级卵泡中。这一时间点与获得促黄体生成素（LH）反应性以及类固醇生成酶的激活相吻合（Magoffin和Weitsman，1994）。卵泡膜细胞在促黄体生成素刺激下产生雄激素，随后这些雄激素被相邻颗粒细胞中由促卵泡激素（FSH）诱导的芳香化酶转化为雌激素（Edson等，2009年）。

与睾丸中的情况类似，卵泡膜细胞来源于多个来源，其中包括一个主要来源，即内在的卵巢祖细胞（*Wt1*$^{+}$ 细胞），其中包括*Nr2f2*$^{+}$ 基质细胞以及从中肾迁移而来的*Gli1*$^{+}$ 间充质细胞（Brown等，2025年；Liu 等，2015年）。近期研究进一步表明，基质/类固醇生成谱系在发育中的小鼠和人类卵巢的体腔上皮内已预先启动（Djari等人，2026）。如上所述，偏向SP的体腔上皮祖细胞最初分布广泛，但逐渐局限于性腺-中肾交界，并在此处局部脱离，直接贡献于卵巢内类固醇生成祖细胞（SPs）（Djari等人，2026）。

类固醇生成祖细胞在增殖过程中显著扩增，在人类和小鼠胎儿卵巢细胞中均约占一半，这与发育中的睾丸内类固醇生成祖细胞的扩增情况相似（Ademi 等，2022年；Djari等人，2026）。在人类和小鼠中，卵巢类固醇生成祖细胞均表达经典标志物，例如 *Arx/ARX*、*Pdgfra/PDGFRA*，*Wnt5a*、*Nr2f2* 和 *Tcf21/TCF21*，这些标志物同样是睾丸类固醇生成祖细胞的特征（Brennan 等，2003年；Cui 等，2004年；Eliveld 等，2019年；Estermann 等，2025年；Ge 等，2006；Kilcoyne 等，2014；Miyabayashi 等，2013年；Perea-Gomez 等，2025年；Qin 等，2008年；Shen 等，2021）。谱系追踪研究还表明，胎儿期的 *Wnt5a*$^{+}$ 类固醇生成祖细胞会持续存在，并分化为具有类固醇生成能力的卵泡膜细胞和基质细胞

在卵巢中，以及睾丸中的胎儿莱迪希细胞（Ademi 等，2022年；Brown 等，2025年；Estermann 等，2025年）。
类固醇生成祖细胞分化为卵泡膜细胞，始于类固醇生成谱系标志物 *Gli1* 的表达；该表达由颗粒细胞来源因子沙漠刺猬蛋白（DHH）和印度刺猬蛋白（IHH）发出的旁分泌信号诱导（Cowan and Quirk, 2021; Richards et al., 2017）。 缺乏 *Dhh/Ihh* 的卵巢会出现卵泡膜层缺失、类固醇生成减少、卵泡发生停滞以及无法形成黄体的情况（Liu 等, 2015）。颗粒细胞中的 DHH/IHH 生成本身受卵母细胞来源的生长分化因子9（GDF9）调控（Liu 等, 2015）。这凸显了卵母细胞、颗粒细胞和卵泡膜细胞之间的关键相互作用；这种相互作用对于形成具有功能的卵泡膜层至关重要，而卵泡膜层是卵泡正常发育和卵巢功能所必需的（Liu 等, 2015）。

支持样细胞（SLC）谱系的出现及其对睾丸网结构、塞托利细胞和颗粒细胞的贡献

除了在产生支持细胞谱系和类固醇生成谱系方面已确立的作用外，体腔上皮（CE）还会在小鼠和人类中产生一群支持样细胞（SLCs）（Garcia-Alonso等人，2022年；Kulibin和Malolina，2020年；Lardenois等人，2026年；Mayere等人，2022年；Taelman等人，2024年）。这些细胞因其转录特征与支持细胞谱系相似并表达转录因子*Pax8*而被称为支持样细胞。支持样细胞早在E10.5、性别决定之前即被特化，使其成为双潜能性腺中最早被特化的体细胞谱系之一。在此阶段，一部分CE细胞已表达*Pax8*，表明其早期即向SLC命运定向（Mayere等人，2022年）。支持样细胞沿XY和XX性腺的性腺-中肾交界定位，并表达经典性腺标志物（*Nr5a1, Gata4, Wt1*），同时还共表达促睾丸（*Sox9*）和促卵巢（*Wnt4*）基因，这与其最初的性别未分化状态一致。从胚胎第12.5天起，支持样细胞分别在发育中的睾丸和卵巢中逐渐获得塞托利样或前颗粒细胞样身份。谱系追踪实验进一步表明，*Pax8*$^{+}$ 祖细胞主要贡献于睾丸网和卵巢网，同时也产生一部分塞托利细胞和前颗粒细胞（Djari等人，2026年；Mayere等人，2022年）。
在成年睾丸中，睾丸网形成一个位于纵隔内、相互连通的上皮小管网络，收集来自曲细精管的管腔液，并将其导向输出小管、附睾和输精管（Major et al., 2021）。睾丸网形成缺陷会损害精子运输，导致梗阻性无精子症和不孕不育。尽管其胎儿发育仍未得到充分了解，但在小鼠中，睾丸索、睾丸网与中肾小管之间的连接约于 E15.5 建立（Nakata and Iseki, 2019）。在小鼠和人类中，睾丸网细胞均表现出双重分子身份，同时表达支持细胞标志物（*Sox9, Gata4, Wt1, Nr5a1*）和睾丸网相关标志物（*Pax8, Krt8, Cdh1*）（Magers et al., 2016; Malolina and Kulibin, 2019; Omotehara et al., 2020）。

卵巢网是睾丸网的女性对应结构，由位于卵巢门并延伸至髓质的管道网络组成（McKey等人，2022；Wenzel和Odend'hal，1985）。它包含三个不同区域，且这些区域会持续存在至成年：卵巢内网（IOR）、卵巢外网（EOR）和连接网（CR）。这三个区域均表达PAX8，但似乎只有卵巢内网来源于SLC谱系，而卵巢外网和连接网则起源于中肾小管。尽管其生理作用尚不明确，有研究提出，卵巢网可能参与减数分裂启动，并在胚胎发育期间作为前颗粒细胞的来源（Byskov，1974年；Smith等人，2014）。近期研究表明，卵巢网也可能发挥分泌结构的作用，管腔流朝向卵巢，并可能参与卵巢发育和稳态（Anbarci等人，2025年）。

SLC谱系一个尤为显著的特征是，它不仅能够形成睾丸网结构，还能形成一部分支持细胞，包括支持细胞和颗粒细胞。。在小鼠睾丸中，谱系追踪实验表明，出生时SLCs约占支持细胞总群体的10%，且在睾丸网附近密度更高（Mayere等人，2022年）。同样，在发育中的卵巢里，SLCs也会形成一部分前颗粒细胞（Mayere等人，2022年）（**图5B**）。 单细胞转录组学、空间定位和谱系示踪分析显示，至胚胎第12.5天，~5%的前颗粒细胞来源于SLC。至胚胎第16.5天，这一比例增加到~22%，且SLC来源的细胞富集于卵巢网和卵巢门附近；成年后，这一比例降至~10%（Djari等人，2026）。这些发现表明，颗粒细胞源自两个不同的祖细胞库：CE来源祖细胞产生大多数皮质颗粒细胞，形成长期存在的卵泡储备；SLC则形成数量较少、空间分布受限的亚群。这些不同的发育起源是否会导致颗粒细胞在功能上存在差异，目前仍不清楚。。

结论、尚待解决的问题及未来研究方向

我们对哺乳动物性腺发育的理解，正从主要以性别特异性分化为核心的模型，转向一种新的认识：在对性别决定信号作出响应之前，祖细胞发育潜能、谱系预决定、空间组织和命运限制已先行发生，并塑造了这一响应。近期研究表明，卵巢CE并非同质的祖细胞区室，而是包含在命运上偏向支持细胞、类固醇生成细胞/基质细胞及SLC的转录特征各异的细胞群。这些发现引出了一个更广泛的问题：最初具有多能性的祖细胞如何在器官发生过程中获得并维持谱系偏倚，最终又如何消解这些偏倚。

要回答这些问题，需要整合空间转录组学、谱系示踪、功能扰动、表观基因组分析、体外模型和计算建模。在不同发育阶段和物种中应用这些方法，尤其是在小鼠和人类中开展研究，应能揭示祖细胞定型的哪些原则是保守的，哪些具有物种特异性。除了完善性腺发育模型外，这一框架还应有助于解释祖细胞定型、谱系分配或分化受扰如何导致性发育差异和不孕不育，同时为开发更忠实的人类性腺发育体外模型提供指引。

致谢

我们感谢 Aitana Perea-Gomez、Chloé Mayère 和 Cyril Djari 对稿件的认真审阅，并提出宝贵的意见和建议。我们也感谢众多研究人员，他们的贡献推动了我们对性腺发育的认识。鉴于这一领域范围广泛且篇幅有限，我们无法引用所有相关研究，并对未能纳入其重要成果的同行深表歉意。

本研究得到瑞士国家科学基金会（SNSF；向 S.N. 提供的资助项目 31003A_173070、310030_200316 和 10.001.251）、日内瓦州公共教育部（日内瓦州；S.N.）、法国国家研究署（ANR；向 M.-C.C. 提供的资助项目 ANR-23-CE14-0012 HeteroSex 和 ANR-24-CE14-2476 Anaform）以及欧洲研究委员会（ERC；高级资助项目 ERC-2024-ADG-101199244，TESorOVA，向 M.-C.C. 提供）的支持。

.

参考文献

Ademi, H., Djari, C., Mayere, C., Neirijnck, Y., Sararols, P., Rands, C.M., Stevant, I., Conne, B. 和 Nef, S.（2022）。解析小鼠睾丸中类固醇生成谱系的起源与命运。《Cell Rep》 *39*，110935。Albrecht, K.H. 和 Eicher, E.M.（2001）。Sry 在前支持细胞中表达，且支持细胞和颗粒细胞具有共同前体的证据。《发育生物学》 *240*，92–107。Anbarci, D.N., McKey, J., Levic, D.S., Bagnat, M. 和 Capel, B.（2025）。重新发现卵巢网：卵巢的一种分泌性辅助结构。《Elife》 *13*。Arango, N.A., Kobayashi, A., Wang, Y., Jamin, S.P., Lee, H.H., Orvis, G.D. 和 Behringer, R.R.（2008）。Amhr2-lacZ小鼠中苗勒管分化与退化的间充质视角。Mol Reprod Dev *75*，1154–1162。Bandiera, R., Vidal, V.P., Motamedi, F.J., Clarkson, M., Sahut-Barnola, I., von Gise, A., Pu, W.T., Hohenstein, P., Martinez, A. 和 Schedl, A.（2013）。WT1维持肾上腺-性腺原基的身份，并标记肾上腺内一群类似AGP的祖细胞。《Developmental Cell》 *27*，5–18。Barbaux, S., Niaudet, P., Gubler, M.C., Grünfeld, J.P., Jaubert, F., Kuttenn, F., Fékété, C.N., Souleyreau-Therville, N., Thibaud, E., Fellous, M.*, et al.*（1997）。WT1中的供体剪接位点突变是Frasier综合征的原因。《自然遗传学》 *17*，467–470。Barrionuevo, F., Bagheri-Fam, S., Klattig, J.r., Kist, R., Taketo, M.M., Englert, C. 和 Scherer, G.（2006）。Sox9纯合失活导致小鼠完全XY性逆转1。《生殖生物学》 *74*，195–201。Barsoum, I. 和 Yao, H.H.（2011）。转录因子Gli1和Gli2在小鼠胎儿莱迪希细胞发育中的冗余和差异性作用。Biol Reprod *84*，894–899。Barsoum, I.B. 和 Yao, H.H.（2010）。胎儿莱迪希细胞：祖细胞维持与分化。J Androl *31*，11–15。Bellutti, L., Abby, E., Tourpin, S., Messiaen, S., Moison, D., Trautmann, E., Guerquin, M.- J., Rouiller-Fabre, V., Habert, R. 和 Livera, G.（2019）。CYP26B1与内源性视黄酸在小鼠胎儿性腺中的不同作用。Biomolecules *9*，536。Berta, P., Hawkins, J.R., Sinclair, A.H., Taylor, A., Griffiths, B.L., Goodfellow, P.N. 和 Fellous, M.（1990）。将SRY与睾丸决定因子等同起来的遗传学证据。《自然》 *348*，448–450。Birk, O.S., Casiano, D.E., Wassif, C.A., Cogliati, T., Zhao, L., Zhao, Y., Grinberg, A., Huang, S., Kreidberg, J.A., Parker, K.L.*, et al.*（2000）。LIM同源盒基因Lhx9对小鼠性腺形成至关重要。《自然》 *403*，909–913。Boudreau, L., Robert, N.M. 和 Tremblay, J.J.（2026）。成年莱迪希细胞谱系的遗传消融揭示了小鼠中的干细胞样莱迪希细胞和管周再生微环境。Endocrinology。Boulanger, L., Pannetier, M., Gall, L., Allais-Bonnet, A., Elzaiat, M., Le Bourhis, D., Daniel, N., Richard, C., Cotinot, C., Ghyselinck, N.B.*, et al.*（2014）。FOXL2是山羊的雌性性别决定基因。Curr Biol *24*，404–408。Bowles, J., Knight, D., Smith, C., Wilhelm, D., Richman, J., Mamiya, S., Yashiro, K., Chawengsaksophak, K., Wilson, M.J., Rossant, J.*, et al.*（2006）。类视黄醇信号传导决定小鼠的生殖细胞命运。《科学》 *312*，596–600。Brennan, J., Tilmann, C. 和 Capel, B.（2003）。Pdgfr-alpha介导XY性腺中的睾丸索组织形成和胎儿莱迪希细胞发育。《基因与发育》 *17*，800–810。

Brown, P.R., Estermann, M.A., Gruzdev, A., Scott, G.J., Hagler, T.B., Ray, M.K., and Yao, H.H.-C.（2025年）。生成一种由 Nr2f2 驱动的诱导型 Cre 小鼠，用于靶向生殖系统中的间质细胞†。《生殖生物学》 *113*, 220–230。Buehr, M., Gu, S., and McLaren, A.（1993年）。中肾对胎鼠睾丸分化的贡献。《发育》 *117*, 273–281。Bullejos, M., and Koopman, P.（2001）。Sry 在小鼠生殖嵴中的动态空间表达。Dev Dyn *221*, 201–205。Bullejos, M., and Koopman, P.（2005年）。发育中的小鼠性腺中 Sry 和 Sox9 表达延迟，是 B6-Y(DOM) 性逆转的基础。《发育生物学》 *278*, 473–481。Bunce, C., Barske, L., Zhang, G., and Capel, B.（2023）。前体细胞内移存在偏向性，是小鼠雄性性别决定由中心向两极形成模式的基础。《发育》*150*。Byskov, A.G.（1974年）。卵巢网是否会触发减数分裂的启动？《自然》 *252*, 396–397。Byskov, A.G.（1986年）。哺乳动物胚胎性腺的分化。《生理学评论》 *66*, 71–117。Cai, H., Liu, B., Wang, H., Sun, G., Feng, L., Chen, Z., Zhou, J., Zhang, J., Zhang, T., He, M.*, et al.*（2020年）。SP1 通过调控小鼠前颗粒细胞发育，控制原始卵泡发生。《分子细胞生物学杂志》 *12*, 230–244。Callier, P., Calvel, P., Matevossian, A., Makrythanasis, P., Bernard, P., Kurosaka, H., Vannier, A., Thauvin-Robinet, C., Borel, C., Mazaud-Guittot, S.*, et al.*（2014）。棕榈酰转移酶 HHAT 的功能缺失突变会阻碍 Hedgehog蛋白棕榈酰化和信号传导，导致综合征性 46,XY性发育障碍。PLoS Genet *10*, e1004340。Cameron, F.J., and Sinclair, A.H.（1997年）。SRY 和 SOX9 突变：睾丸决定基因。《Human Mutation》 *9*, 388–395。Capel, B.（2000年）。两性的较量。《发育机制》 *92*, 89–103。Chaboissier, M.C., Kobayashi, A., Vidal, V.I., Lutzkendorf, S., Van De Kant, H.J., Wegner, M., De Rooij, D.G., Behringer, R.R., and Schedl, A.（2004年）。Sox8 和 Sox9 在小鼠性别决定过程中的功能分析。《发育》 *131*, 1891–1901。Chassot, A.A., Ranc, F., Gregoire, E.P., Roepers-Gajadien, H.L., Taketo, M.M., Camerino, G., de Rooij, D.G., Schedl, A., and Chaboissier, M.C.（2008）。Rspo1 激活 β-连环蛋白信号传导，控制哺乳动物卵巢的分化。Hum Mol Genet *17*, 1264–1277。Chen, H., Wang, Y., Ge, R., and Zirkin, B.R.（2017）。莱迪希细胞干细胞：鉴定、增殖与分化。Mol Cell Endocrinol *445*, 65–73。Chen, P., Zirkin, B.R., and Chen, H.（2020年）。成年睾丸中的干细胞样莱迪希细胞：特征、调控与潜在应用。《内分泌学评论》 *41*, 22–32。Cheng, K., Seita, Y., Moriwaki, T., Noshiro, K., Sakata, Y., Hwang, Y.S., Torigoe, T., Saitou, M., Tsuchiya, H., Iwatani, C.*, et al.*（2022年）。人类和食蟹猴肾上腺皮质的发育起源与命运决定。Sci Adv *8*, eabn8485。Clark, A.M., Garland, K.K., and Russell, L.D.（2000年）。小鼠睾丸中的沙漠刺猬基因（Dhh）是成年型莱迪希细胞形成以及小管周细胞和曲细精管正常发育所必需的。Biol Reprod *63*, 1825–1838。

Combes, A.N., Lesieur, E., Harley, V.R., Sinclair, A.H., Little, M.H., Wilhelm, D., and Koopman, P.（2009a）。睾丸索形态发生的三维可视化：发育过程中的一种新型管状结构形成机制。Dev Dyn *238*, 1033–1041。Combes, A.N., Wilhelm, D., Davidson, T., Dejana, E., Harley, V., Sinclair, A., and Koopman, P.（2009b）。内皮细胞迁移引导睾丸索形成。《发育生物学》*326*, 112–120。Cooke, C.B., and Moris, N.（2021）。哺乳动物生殖细胞发育中的组织与细胞相互作用。《发育》*148*。Cool, J., DeFalco, T.J., and Capel, B.（2011）。血管与间充质通过 Vegf 和 Pdgf 相互作用，驱动器官模式形成。Proc Natl Acad Sci U S A *108*, 167–172。Coveney, D., Cool, J., Oliver, T., and Capel, B.（2008）。对性腺这一器官初次发育过程中血管化的四维分析。Proc Natl Acad Sci U S A *105*, 7212–7217。Cowan, R.G., and Quirk, S.M.（2021）。响应 Hedgehog 信号的细胞参与卵巢卵泡的卵泡膜形成。Reproduction *161*, 437–448。Cui, S., Ross, A., Stallings, N., Parker, K.L., Capel, B., and Quaggin, S.E.（2004年）。Pod1基因敲除小鼠的性腺发生受损及雄性向女性性逆转。《发育》*131*, 4095–4105。De Cian, M.C., Pauper, E., Bandiera, R., Vidal, V.P., Sacco, S., Gregoire, E.P., Chassot, A.A., Panzolini, C., Wilhelm, D., Pailhoux, E.*, et al.*（2017）。增强 R-spondin1信号传导会导致成年小鼠卵巢中的颗粒细胞命运缺陷和癌症。Oncogene *36*, 208–218。de Lau, W., Barker, N., Low, T.Y., Koo, B.K., Li, V.S., Teunissen, H., Kujala, P., Haegebarth, A., Peters, P.J., van de Wetering, M.*, et al.*（2011）。Lgr5同源物与 Wnt受体结合，并介导 R-spondin信号传导。《自然》*476*, 293–297。de Lau, W., Peng, W.C., Gros, P., and Clevers, H.（2014）。R-spondin/Lgr5/Rnf43模块：Wnt信号强度的调节因子。《基因与发育》*28*, 305–316。Defalco, T., Saraswathula, A., Briot, A., Iruela-Arispe, M.L., and Capel, B.（2013）。睾酮水平通过 Notch信号通路影响小鼠胎儿间质细胞祖细胞。Biol Reprod *88*, 91。DeFalco, T., Takahashi, S., and Capel, B.（2011）。胎儿睾丸中的间质细胞祖细胞有两种不同的起源。《发育生物学》*352*, 14–26。Djari, C., Mayère, C., Guy, M., Perea-Gomez, A., Bellutti, L., Barreau, P., Ademi, H., Rozier, A., Martinez, A.S., Gibson, T.J.*, et al.*（2026年）。卵巢发育由体腔上皮早期的时空预备驱动。bioRxiv, 2025.2009.24.678234。Edson, M.A., Nagaraja, A.K., and Matzuk, M.M.（2009年）。哺乳动物卵巢：从发生到揭示。《内分泌学评论》*30*, 624–712。Eicher, E.M., Washburn, L.L., Whitney, J.B., 3rd, and Morrow, K.E.（1982）。Mus poschiavinus Y染色体置于 C57BL/6J小鼠基因组中会导致性逆转。Science *217*, 535–537。Eliveld, J., van den Berg, E.A., Chikhovskaya, J.V., van Daalen, S.K.M., de Winter-Korver, C.M., van der Veen, F., Repping, S., Teerds, K., and van Pelt, A.M.M.（2019）。原代人睾丸 PDGFRalpha+ 细胞具有多能性，可在体外分化为具有间质细胞特征的细胞。Hum Reprod *34*, 1621–1631。

Escalante-Alcalde, D., and Merchant-Larios, H. (1992). 小鼠胎儿睾丸组织发生性聚集过程中的体细胞与生殖细胞相互作用。《实验细胞研究》 *198*, 150–158. Essafi, A., Webb, A., Berry, R.L., Slight, J., Burn, S.F., Spraggon, L., Velecela, V., Martinez-Estrada, O.M., Wiltshire, J.H., Roberts, S.G., 等 (2011). WT1调控的染色质转换机制支撑组织特异性WNT4激活与抑制。《Developmental Cell》 *21*, 559–574. Estermann, M.A., Grimm, S.A., Kitakule, A.S., Rodriguez, K.F., Brown, P.R., McClelland, K., Amato, C.M., and Yao, H.H. (2025). 胚胎小鼠睾丸中NR2F2对间质细胞命运的调控及其对性发育差异的影响。《自然·通讯》 *16*, 3987. Feng, L., Wang, Y., Cai, H., Sun, G., Niu, W., Xin, Q., Tang, X., Zhang, J., Wang, C., Zhang, H., 等 (2016). ADAM10-Notch信号传导调控卵巢前颗粒细胞的募集，并控制小鼠卵泡发生。《细胞科学杂志》 *129*, 2202–2212. Ferrari, S., Harley, V.R., Pontiggia, A., Goodfellow, P.N., Lovell-Badge, R., and Bianchi, M.E. (1992). SRY与HMG1一样，能够识别DNA中的锐角结构。Embo j *11*, 4497–4506. Fortune, J.E., and Armstrong, D.T. (1977). 大鼠发情前期卵泡中分离的卵泡膜细胞和颗粒细胞产生雄激素。Endocrinology *100*, 1341–1347. Franks, S., and Hardy, K. (2018). 雄激素在卵巢中的作用。《内分泌学前沿》（洛桑） *9*, 452. Fraser, E.A. (1950). 脊椎动物排泄系统的发育。《剑桥哲学学会生物学评论》 *25*, 159–187. Fujimoto, Y., Tanaka, S.S., Yamaguchi, Y.L., Kobayashi, H., Kuroki, S., Tachibana, M., Shinomura, M., Kanai, Y., Morohashi, K., Kawakami, K., 等 (2013). 同源盒蛋白Six1和Six4调控雄性性别决定和小鼠性腺发育。《Developmental Cell》 *26*, 416–430. Garcia-Alonso, L., Lorenzi, V., Mazzeo, C.I., Alves-Lopes, J.P., Roberts, K., Sancho- Serra, C., Engelbert, J., Marečková, M., Gruhn, W.H., Botting, R.A., 等 (2022). 人类性腺发育的单细胞图谱。《自然》 *607*, 540–547. Ge, R.S., Dong, Q., Sottas, C.M., Papadopoulos, V., Zirkin, B.R., and Hardy, M.P. (2006). 探寻大鼠干细胞样莱迪希细胞：鉴定、分离及谱系特异性发育。Proc Natl Acad Sci U S A *103*, 2719–2724. Gonen, N., and Lovell-Badge, R. (2019). 性腺中Sox9表达的调控。Curr Top Dev Biol *134*, 223–252. Gregoire, E.P., De Cian, M.C., Migale, R., Perea-Gomez, A., Schaub, S., Bellido- Carreras, N., Stévant, I., Mayère, C., Neirijnck, Y., Loubat, A., 等 (2023). WT1的-KTS剪接变体是小鼠卵巢决定所必需的。Science *382*, 600– 606. Gregoire, E.P., Stevant, I., Chassot, A.A., Martin, L., Lachambre, S., Mondin, M., de Rooij, D.G., Nef, S., and Chaboissier, M.C. (2018). NRG1信号传导调控小鼠睾丸支持细胞储备的建立。《分子与细胞内分泌学》 *478*, 17–31. Guahmich, N.L., Man, L., Wang, J., Arazi, L., Kallinos, E., Topper-Kroog, A., Grullon, G., Zhang, K., Stewart, J., Schatz-Siemers, N., 等 (2023). 人类卵泡膜源自卵巢基质，由三种离散亚型构成。《通讯生物学》 *6*, 7. Gubbay, J., Collignon, J., Koopman, P., Capel, B., Economou, A., Munsterberg, A., Vivian, N., Goodfellow, P., and Lovell-Badge, R. (1990). 一个定位于小鼠Y染色体性别决定区的基因属于一类新型胚胎期表达基因,

该基因家族此前未有报道。《自然》 *346*, 245–250. Gui, Y., and Yuan, S. (2021). 哺乳动物精子发生中的表观遗传调控：RNA m^{6}A修饰及其他。《细胞与分子生命科学》 *78*, 4893–4905. Hacker, A., Capel, B., Goodfellow, P., and Lovell-Badge, R. (1995). 小鼠性别决定基因Sry的表达。《发育》 *121*, 1603–1614. Hammes, A., Guo, J.K., Lutsch, G., Leheste, J.R., Landrock, D., Ziegler, U., Gubler, M.C., and Schedl, A. (2001). Wilms肿瘤1基因的两种剪接变体在性别决定和肾单位形成过程中具有不同功能。《细胞》 *106*, 319–329. Hancock, G.V., Wamaitha, S.E., Peretz, L., and Clark, A.T. (2021). 哺乳动物原始生殖细胞命运决定。《发育》 *148*. Hanley, N.A., Ball, S.G., Clement-Jones, M., Hagan, D.M., Strachan, T., Lindsay, S., Robson, S., Ostrer, H., Parker, K.L., and Wilson, D.I. (1999). 类固醇生成因子1和Wilms肿瘤1在人类早期性腺发育和性别决定过程中的表达。《发育机制》 *87*, 175–180. Hanley, N.A., Hagan, D.M., Clement-Jones, M., Ball, S.G., Strachan, T., Salas-Cortés, L., McElreavey, K., Lindsay, S., Robson, S., Bullen, P., 等 (2000). SRY、SOX9和DAX1在人类性别决定和性腺发育过程中的表达模式。《发育机制》 *91*, 403–407. Hanley, N.A., Rainey, W.E., Wilson, D.I., Ball, S.G., and Parker, K.L. (2001). SF-1、DAX1和CYP17在人类胎儿肾上腺中的表达谱：基因调控中的潜在相互作用。《分子内分泌学》 *15*, 57–68. Hao, H.X., Xie, Y., Zhang, Y., Charlat, O., Oster, E., Avello, M., Lei, H., Mickanin, C., Liu, D., Ruffner, H., 等 (2012). ZNRF3以R-spondin依赖的方式促进Wnt受体周转。《自然》 *485*, 195–200. Harikae, K., Miura, K., Shinomura, M., Matoba, S., Hiramatsu, R., Tsunekawa, N., Kanai-Azuma, M., Kurohmaru, M., Morohashi, K., and Kanai, Y. (2013). 发育中的小鼠卵巢内颗粒细胞性双向分化潜能和可塑性的异质性。《细胞科学杂志》 *126*, 2834–2844. Harley, V.R., Clarkson, M.J., and Argentaro, A. (2003). 睾丸决定因子SRY（Y染色体性别决定区）和SOX9 [SRY相关高迁移率族（HMG）盒的分子作用及调控。《内分泌学评论》 *24*, 466–487. Harris, A., Siggers, P., Corrochano, S., Warr, N., Sagar, D., Grimes, D.T., Suzuki, M., Burdine, R.D., Cong, F., Koo, B.K., 等 (2018). ZNRF3通过抑制经典WNT信号，在哺乳动物性别决定中发挥作用。Proc Natl Acad Sci U S A *115*, 54745479– . Hatano, O., Takakusu, A., Nomura, M., and Morohashi, K. (1996). Ad4BP/SF-1的表达谱揭示肾上腺皮质与性腺具有相同起源。《基因与细胞》 *1*, 663–671. Hiramatsu, R., Harikae, K., Tsunekawa, N., Kurohmaru, M., Matsuo, I., and Kanai, Y. (2010). FGF信号通路引导小鼠睾丸分化过程中小管形成由中心向两极扩展。《发育》 *137*, 303–312. Hiramatsu, R., Kanai, Y., Mizukami, T., Ishii, M., Matoba, S., Kanai-Azuma, M., Kurohmaru, M., Kawakami, H., and Hayashi, Y. (2003). 受前后轴影响，小鼠XY生殖嵴不同区域启动睾丸分化的能力各不相同。Dev Dyn *228*, 247–253.

Hirshfield, A.N. (1991). 哺乳动物卵巢中卵泡的发育。Int Rev Cytol*124*, 43–101. Hu, Y.C., Okumura, L.M., and Page, D.C. (2013). Gata4是小鼠生殖嵴形成所必需的。PLoS Genet *9*, e1003629. Ikeda, Y., Shen, W.H., Ingraham, H.A., and Parker, K.L. (1994). 小鼠类固醇生成因子1的发育性表达：类固醇羟化酶的重要调节因子。Mol Endocrinol *8*, 654–662. Imaimatsu, K., Uchida, A., Hiramatsu, R., and Kanai, Y. (2022). 哺乳动物沿皮质-髓质轴的性腺性别分化与卵巢器官发生。Int J Mol Sci *23*. Jameson, S.A., Lin, Y.T., and Capel, B. (2012a). 睾丸发育需要通过FGF信号通路抑制Wnt4。Dev Biol *370*, 24–32. Jameson, S.A., Natarajan, A., Cool, J., Defalco, T., Maatouk, D.M., Mork, L., Munger, S.C., and Capel, B. (2012b). 对体细胞和生殖细胞进行时间序列转录谱分析，揭示胎鼠性腺中性别命运的谱系预决定存在偏向。PLoS Genet *8*, e1002575. Jeanes, A., Wilhelm, D., Wilson, M.J., Bowles, J., McClive, P.J., Sinclair, A.H., and Koopman, P. (2005). 评估发育中的小鼠睾丸中管周肌样细胞谱系的候选标志物。Reproduction *130*, 509–516. Jeays-Ward, K., Dandonneau, M., and Swain, A. (2004). Wnt4对于正常的雄性和雌性性发育均必不可少。Dev Biol *276*, 431–440. Jeske, Y.W., Bowles, J., Greenfield, A., and Koopman, P. (1995). 小鼠生殖嵴中线性Sry转录本的表达。Nat Genet *10*, 480–482. Karl, J., and Capel, B. (1998). 小鼠睾丸的支持细胞起源于体腔上皮。Developmental Biology *203*, 323–333. Kato, T., Miyata, K., Sonobe, M., Yamashita, S., Tamano, M., Miura, K., Kanai, Y., Miyamoto, S., Sakuma, T., Yamamoto, T., *et al.* (2013). 通过卵母细胞注射TALEN制备Sry基因敲除小鼠。《科学报告》 *3*, 3136. Katoh-Fukui, Y., Owaki, A., Toyama, Y., Kusaka, M., Shinohara, Y., Maekawa, M., Toshimori, K., and Morohashi, K. (2005). 小鼠Polycomb M33通过调节Ad4BP/SF1表达，参与脾脏血管和肾上腺的形成。《血液》 *106*, 1612–1620. Kay, R.G.G., Reeves, R., Siggers, P., Greenaway, S., Mallon, A.M., Wells, S., Koo, B.K., Mayère, C., Nef, S., Greenfield, A., *et al.* (2024). Znrf3缺陷小鼠的性腺性别逆转：单细胞分辨率分析。《发育》 *151*. Kilcoyne, K.R., Smith, L.B., Atanassova, N., Macpherson, S., McKinnell, C., van den Driesche, S., Jobling, M.S., Chambers, T.J., De Gendt, K., Verhoeven, G., *et al.* (2014). 雄激素对干/祖细胞的作用对成年莱迪希细胞功能的胎儿期编程。Proc Natl Acad Sci U S A *111*, E1924–1932. Kim, Y., Kobayashi, A., Sekido, R., DiNapoli, L., Brennan, J., Chaboissier, M.C., Poulat, F., Behringer, R.R., Lovell-Badge, R., and Capel, B. (2006). Fgf9和Wnt4作为拮抗信号调节哺乳动物性别决定。PLoS Biol *4*, e187. Klamt, B., Koziell, A., Poulat, F., Wieacker, P., Scambler, P., Berta, P., and Gessler, M. (1998). Frasier综合征由WT1可变剪接缺陷引起，导致WT1 +/-KTS剪接异构体比例改变。Hum Mol Genet *7*, 709–714. Knarston, I.M., Pachernegg, S., Robevska, G., Ghobrial, I., Er, P.X., Georges, E., Takasato, M., Combes, A.N., Jørgensen, A., Little, M.H., *et al.* (2020). 一种体外

人胚胎双潜能性腺和睾丸细胞发育的分化方案。干细胞报告 *15*, 1377–1391. Koizumi, M., Oyama, K., Yamakami, Y., Kida, T., Satoh, R., Kato, S., Hidema, S., Oe, T., Goto, T., Clevers, H.*, et al.* (2015). Lgr4调控小鼠雌性性腺的特化。Biol Reprod *93*, 90. Koo, B.K., Spit, M., Jordens, I., Low, T.Y., Stange, D.E., van de Wetering, M., van Es, J.H., Mohammed, S., Heck, A.J., Maurice, M.M.*, et al.* (2012). 肿瘤抑制因子RNF43是一种干细胞E3连接酶，可诱导Wnt受体内吞作用。《自然》 *488*, 665–669. Koopman, P., Gubbay, J., Vivian, N., Goodfellow, P., and Lovell-Badge, R. (1991). 携带Sry转基因的染色体雌性小鼠发生雄性发育。《自然》 *351*, 117–121. Kreidberg, J.A., Sariola, H., Loring, J.M., Maeda, M., Pelletier, J., Housman, D., and Jaenisch, R. (1993). WT-1是早期肾脏发育所必需的。《细胞》 *74*, 679–691. Kulibin, A.Y., and Malolina, E.A. (2020). 小鼠胚胎发育过程中睾丸网的形成。Dev Dyn *249*, 1486–1499. Kumar, D.L., and DeFalco, T. (2018). 胎儿睾丸中多能祖细胞的血管周微环境。《自然·通讯》 *9*, 4519. Kumar, S., Chatzi, C., Brade, T., Cunningham, T.J., Zhao, X., and Duester, G. (2011). 减数分裂起始的性别特异性时间安排由Cyp26b1调控，且不依赖于视黄酸信号。《自然·通讯》 *2*, 151. Kusaka, M., Katoh-Fukui, Y., Ogawa, H., Miyabayashi, K., Baba, T., Shima, Y., Sugiyama, N., Sugimoto, Y., Okuno, Y., Kodama, R.*, et al.* (2010). Emx2敲除胚胎性腺中出现异常的上皮细胞极性和异位表皮生长因子受体（EGFR）表达。Endocrinology *151*, 5893–5904. Lardenois, A., Suglia, A., Moore, C.L., Evrard, B., Noël, L., Rivaud, P., Besson, A., Toupin, M., Blévinal, J., Dumortier, C.*, et al.* (2026). 单细胞层面探索人类性别决定过程中性腺体细胞谱系的特化。《Developmental Cell》 *61*, 400–415.e406. Lavery, R., Chassot, A.A., Pauper, E., Gregoire, E.P., Klopfenstein, M., de Rooij, D.G., Mark, M., Schedl, A., Ghyselinck, N.B., and Chaboissier, M.C. (2012). 小鼠性逆转中，即使缺乏R-spondin1和Sox9，也会发生睾丸分化。PLoS Genet *8*, e1003170. Lavery, R., Lardenois, A., Ranc-Jianmotamedi, F., Pauper, E., Gregoire, E.P., Vigier, C., Moreilhon, C., Primig, M., and Chaboissier, M.C. (2011). XY Sox9胚胎缺失小鼠突变体发生完全性逆转，并产生部分具有生育能力的XY卵母细胞。Dev Biol *354*, 111–122. Li, L., Lin, W., Wang, Z., Huang, R., Xia, H., Li, Z., Deng, J., Ye, T., Huang, Y., and Yang, Y. (2024). 睾丸发育与功能中的激素调控。《国际分子科学杂志》 *25*, 5805. Li, S.Y., Gu, X., Heinrich, A., Hurley, E.G., Capel, B., and DeFalco, T. (2021). Mafb和Maf缺失会扰乱髓系细胞比例，并破坏胎鼠睾丸的血管化和器官发生†。Biol Reprod *105*, 958–975. Lin, Y.T., Barske, L., DeFalco, T., and Capel, B. (2017). NUMB在小鼠性腺发生早期调控体细胞谱系定向。Development *144*, 1607– 1618. Liu, C., Peng, J., Matzuk, M.M., and Yao, H.H. (2015). 卵巢卵泡膜细胞的谱系特化需要通过卵母细胞和颗粒细胞介导的多细胞相互作用。《自然·通讯》 *6*, 6934。

Liu, C., Rodriguez, K., and Yao, H.H. (2016). 小鼠胎儿睾丸体细胞祖细胞谱系进展图谱。《发育》 *143*, 3700–3710. Liu, C.F., Bingham, N., Parker, K., and Yao, H.H. (2009). β-连环蛋白在小鼠性腺发育中的性别特异性作用。Hum Mol Genet *18*, 405–417. Lovell-Badge, R., Canning, C., and Sekido, R. (2002). 小鼠性别决定基因：构建信号通路。Novartis Found Symp *244*, 4–18；讨论 18–22, 35–42, 253–257. Lovell-Badge, R., and Robertson, E. (1990). 由主要睾丸决定基因Tdy的遗传性突变导致的XY雌性小鼠。《发育》 *109*, 635–646. Luo, X., Ikeda, Y., and Parker, K.L. (1994). 细胞特异性核受体对肾上腺和性腺发育及性分化至关重要。《细胞》 *77*, 481–490. Maatouk, D.M., DiNapoli, L., Alvers, A., Parker, K.L., Taketo, M.M., and Capel, B. (2008). XY性腺中β-连环蛋白的稳定化导致雄性向雌性性别逆转。Hum Mol Genet *17*, 2949–2955. Maatouk, D.M., Mork, L., Chassot, A.A., Chaboissier, M.C., and Capel, B. (2013). 有丝分裂停滞的破坏先于围产期Wnt4突变体卵巢中前颗粒细胞的过早分化和转分化。《发育生物学》 *383*, 295–306. MacLean, G., Li, H., Metzger, D., Chambon, P., and Petkovich, M. (2007). Cyp26b1基因敲除小鼠睾丸中生殖细胞的凋亡性清除。Endocrinology *148*, 4560– 4567. Maekawa, M., Kamimura, K., and Nagano, T. (1996). 睾丸中的管周肌样细胞：结构与功能。Arch Histol Cytol *59*, 1–13. Magers, M.J., Udager, A.M., Chinnaiyan, A.M., French, D., Myers, J.L., Jentzen, J.M., McHugh, J.B., Heider, A., and Mehra, R. (2016). 成年及胎儿睾丸、排泄管系统以及睾丸和附睾附件的全面免疫表型特征分析。Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*24*, e50–e68. Magoffin, D.A. (2005). 卵巢卵泡膜细胞。Int J Biochem Cell Biol *37*, 1344–1349. Magoffin, D.A., and Weitsman, S.R. (1994). 胰岛素样生长因子-I对大鼠卵巢卵泡膜间质细胞促黄体生成素（LH）受体信使核糖核酸表达及LH刺激的信号转导的调控。Biol Reprod *51*, 766–775. Maheshwari, A., and Fowler, P.A. (2008). 人类原始卵泡组装：重新审视。Zygote *16*, 285–296. Major, A.T., Estermann, M.A., and Smith, C.A. (2021). 睾丸网的解剖结构、内分泌调控与胚胎发育。Endocrinology. Malolina, E.A., and Kulibin, A.Y. (2019). 睾丸网中存在能够表达DMRT1的塞托利样细胞。Reproduction *158*, 399–413. Mandel, H., Shemer, R., Borochowitz, Z.U., Okopnik, M., Knopf, C., Indelman, M., Drugan, A., Tiosano, D., Gershoni-Baruch, R., Choder, M.*, et al.* (2008). SERKAL综合征：由WNT4功能缺失突变引起的常染色体隐性遗传病。《美国人类遗传学杂志》 *82*, 39–47. Mannan, M.A., and O'Shaughnessy, P.J. (1991). 小鼠卵巢出生后发育过程中的类固醇生成。《Journal of Endocrinology》 *130*, 101–106. Mayere, C., Regard, V., Perea-Gomez, A., Bunce, C., Neirijnck, Y., Djari, C., Bellido- Carreras, N., Sararols, P., Reeves, R., Greenaway, S.*, et al.* (2022). 发育中小鼠性腺内一种罕见支持细胞样谱系的起源、命运决定与分化。Sci Adv *8*, eabm0972.

Mayerhofer, A. (2013). 人睾丸周管细胞：所见不止于表面。Reproduction *145*, R107–116. McCoshen, J.A. (1982). 同基因生殖细胞缺失性腺的体内性别分化。《美国妇产科杂志》 *142*, 83–88. McCoshen, J.A. (1983). 体内胎儿性腺体细胞生长所受性染色体影响的定量研究。《美国妇产科杂志》 *145*, 469–473. McKey, J., Anbarci, D.N., Bunce, C., Ontiveros, A.E., Behringer, R.R., and Capel, B. (2022). 小鼠卵巢形态发生与输卵管、卵巢韧带及卵巢网发育动态的整合研究。Elife *11*. McLaren, A. (2003). 小鼠原始生殖细胞。《发育生物学》 *262*, 1–15. Merchant, H. (1975). 有无生殖细胞时大鼠性腺和卵巢的器官发生。超微结构研究。《发育生物学》 *44*, 1–21. Migale, R., Neumann, M., Mitter, R., Rafiee, M.R., Wood, S., Olsen, J., and Lovell-Badge, R. (2024). FOXL2与不同结合伙伴的相互作用调控卵巢发育动态。Sci Adv *10*, eadl0788. Migrenne, S., Pairault, C., Racine, C., Livera, G., Geloso, A., and Habert, R. (2001). 促黄体生成素依赖性活性与大鼠胎儿莱迪希细胞的促黄体生成素非依赖性分化。《分子与细胞内分泌学》 *172*, 193–202. Miyabayashi, K., Katoh-Fukui, Y., Ogawa, H., Baba, T., Shima, Y., Sugiyama, N., Kitamura, K., and Morohashi, K. (2013). Aristaless相关同源盒基因Arx可能通过在祖细胞中表达参与小鼠胎儿莱迪希细胞分化。PLoS ONE *8*, e68050. Miyamoto, N., Yoshida, M., Kuratani, S., Matsuo, I., and Aizawa, S. (1997). 缺失Emx2的小鼠泌尿生殖系统发育缺陷。《发育》 *124*, 1653–1664. Miyawaki, S., Kuroki, S., Maeda, R., Okashita, N., Koopman, P., and Tachibana, M. (2020). 小鼠Sry 基因座包含一个对雄性性别决定至关重要的隐匿外显子。Science *370*, 121–124. Molenaar, R., de Rooij, D.G., Rommerts, F.F., Reuvers, P.J., and van der Molen, H.J. (1985). 体内给予乙烷二甲基磺酸酯后成熟大鼠Leydig细胞的特异性破坏。Biol Reprod *33*, 1213–1222. Molyneaux, K.A., Stallock, J., Schaible, K., and Wylie, C. (2001). 活体小鼠生殖细胞迁移的延时分析。《发育生物学》 *240*, 488–498. Moniot, B., Declosmenil, F., Barrionuevo, F., Scherer, G., Aritake, K., Malki, S., Marzi, L., Cohen-Solal, A., Georg, I., Klattig, J., *et al.* (2009). 在雄性性分化过程中，PGD2通路独立于FGF9，增强支持细胞中的SOX9活性。《发育》 *136*, 1813–1821. Morais da Silva, S., Hacker, A., Harley, V., Goodfellow, P., Swain, A., and Lovell-Badge, R. (1996). 性腺发育过程中的Sox9表达表明，该基因在哺乳动物和鸟类的睾丸分化中具有保守作用。Nat Genet *14*, 62–68. Mork, L., Maatouk, D.M., McMahon, J.A., Guo, J.J., Zhang, P., McMahon, A.P., and Capel, B. (2012). 卵巢中颗粒细胞命运决定的时间差异反映了小鼠卵泡命运的不同。Biol Reprod *86*, 37. Motamedi, F.J., Badro, D.A., Clarkson, M., Lecca, M.R., Bradford, S.T., Buske, F.A., Saar, K., Hübner, N., Brändli, A.W., and Schedl, A. (2014). WT1在早期肾脏祖细胞中调控相互拮抗的FGF和BMP-pSMAD通路。Nat Commun *5*, 4444.

Munger, S.C., Natarajan, A., L.L. Looger, U. Ohler, and Capel, B.（2013）。精细时间序列表达分析揭示了激活与抑制级联，并定位了哺乳动物性别决定的一个推定调节因子。PLoS Genet *9*, e1003630。H. Nakata和S. Iseki（2019）。小鼠输出管和附睾管的三维结构。J Anat *235*, 271–280。Neirijnck, Y., Sararols, P., F. Kühne, Mayère, C., L.C. Weerasinghe Arachchige, V. Regard, Nef, S., and Schedl, A.（2023）。单细胞转录组分析重新界定了早期肾上腺-性腺祖细胞的起源和命运决定。Cell Rep *42*, 112191。L. Nel-Themaat、C.W. Jang、M.D. Stewart、H. Akiyama、R.S. Viger和Behringer, R.R.（2011）。小鼠发育中睾丸索及出生后曲细精管中的支持细胞行为。Biol Reprod *84*, 342–350。L. Nel-Themaat、T.J. Vadakkan、Wang, Y.、M.E. Dickinson、H. Akiyama和Behringer, R.R.（2009）。对Sox9-EGFP小鼠睾丸索形成的形态计量分析。Dev Dyn*238*, 1100–1110。A. Ng、S. Tan、G. Singh、P. Rizk、Y. Swathi、T.Z. Tan、R.Y. Huang、Leushacke, M.和Barker, N.（2014）。Lgr5标记卵巢和输卵管上皮中的干/祖细胞。Nat Cell Biol *16*, 745–757。B. Nicol、Estermann, M.A.、Yao, H.H.和N. Mellouk（2022）。成为雌性：从进化视角看卵巢分化。Front Cell Dev Biol *10*, 944776。B. Nicol和Yao, H.H.（2015）。小鼠中缺乏促睾丸因子SOX9和促卵巢因子β-连环蛋白时的性腺身份。Biol Reprod *93*, 35。W. Niu和Spradling, A.C.（2020）。两条不同的前颗粒细胞分化途径支持小鼠卵巢中的卵泡形成。Proc Natl Acad Sci U S A*117*, 20015–20026。O'Shaughnessy, P.J.、P.J. Baker、A. Monteiro、S. Cassie、S. Bhattacharya和Fowler, P.A.（2007）。妊娠中期人类胎儿睾丸细胞数量及信使核糖核酸水平的发育变化。J Clin Endocrinol Metab*92*, 4792–4801。T. Omotehara、X. Wu、M. Kuramasu和M. Itoh（2020）。曲细精管与附睾管之间的连接最初在性别分化之前以不依赖性别的方式形成。Dev Dyn *249*, 754–764。J.M. Orth（1982）。胎儿期和出生后大鼠支持细胞的增殖：定量放射自显影研究。Anat Rec *203*, 485–492。H. Ostrer、H.Y. Huang、R.J. Masch和E. Shapiro（2008）。人类睾丸发育的细胞研究。Sexual Development *1*, 286–292。C. Ottolenghi、S. Omari、J.E. Garcia-Ortiz、M. Uda、L. Crisponi、A. Forabosco、G. Pilia和D. Schlessinger（2005）。FOXL2是卵巢分化决定所必需的。Hum Mol Genet *14*, 2053–2062。E. Pailhoux、B. Vigier、D. Vaiman、N. Servel、S. Chaffaux、E.P. Cribiu和C. Cotinot（2002）。XX无角山羊雌性向雄性性别逆转的发生过程。Dev Dyn *224*, 39– 50。S.J. Palmer和P.S. Burgoyne（1991）。对胎儿期、青春期前和成年期XX- ---XY嵌合小鼠睾丸的原位分析：支持细胞主要为XY型，但并非全部如此。《发育》 *112*, 265–268。M. Pannetier、G. Tilly、A. Kocer、M. Hudrisier、L. Renault、N. Chesnais、J. Costa、F. Le Provost、D. Vaiman、J.L. Vilotte, 等。（2006）。山羊SRY可诱导XX转基因小鼠发育出睾丸。FEBS Lett *580*, 3715–3720。

P. Parma、O. Radi、Vidal, V.、M.C. Chaboissier、Dellambra, E.、Valentini, S.、Guerra, L.、Schedl, A.和Camerino, G.（2006）。R-spondin1对性别决定、皮肤分化和恶性肿瘤至关重要。Nat Genet *38*, 1304–1309。E. Pelosi、A. Forabosco和D. Schlessinger（2015）。卵巢储备的遗传学。Front Genet *6*, 308。Pepling, M.E.（2012*143*, 139149 ）。卵泡组装：作用机制。Reproduction – 。A. Perea-Gomez、Bellido Carreras, N.、Dhellemmes, M.、Tang, F.、Le Gallo, C.和Chaboissier, M.C.（2025）。胚胎睾丸中的NR2F2是胎儿莱迪希细胞发育所必需的。Elife *14*。G. Perrotta、Condrea, D.和Ghyselinck, N.B.（2025）。小鼠胎儿性腺中的减数分裂与视黄酸：一个意外转折。Curr Top Dev Biol *161*, 59–88。Pierucci-Alves, F.、Clark, A.M.和Russell, L.D.（2001）。沙漠刺猬蛋白缺失小鼠睾丸的发育研究。Biol Reprod *65*, 1392–1402。Pisarska, M.D.、Barlow, G.和Kuo, F.T.（2011）。迷你综述：叉头转录因子FOXL2在颗粒细胞生物学和病理学中的作用。Endocrinology *152*, 1199–1208。J.L. Pitetti、Calvel, P.、Romero, Y.、Conne, B.、Truong, V.、Papaioannou, M.D.、Schaad, O.、Docquier, M.、Herrera, P.L.和Wilhelm, D, 等。（2013）。胰岛素和IGF1受体对小鼠XX和XY性腺分化及肾上腺发育至关重要。PLoS Genet *9*, e1003160。Pontiggia, A.、Rimini, R.、Harley, V.R.、Goodfellow, P.N.、Lovell-Badge, R.和Bianchi, M.E.（1994）。性别逆转突变会影响SRY-DNA复合物的结构。Embo j *13*, 6115–6124。Pontiggia, A.、Whitfield, S.、Goodfellow, P.N.、Lovell-Badge, R.和Bianchi, M.E.（1995）。灵长类SRY蛋白HMG盒的DNA结合与弯曲特性的进化保守性。Gene *154*, 277–280。Qin, J.、Tsai, M.J.和Tsai, S.Y.（2008）。COUP-TFII在莱迪希细胞分化和雄性生育力中发挥关键作用。PLoS ONE *3*, e3285。Qiu, C.、Martin, B.K.、Welsh, I.C.、Daza, R.M.、Le, T.M.、Huang, X.、Nichols, E.K.、Taylor, M.L.、Fulton, O.、O'Day, D.R, 等。（2024）。从原肠胚到出生的小鼠产前发育单细胞延时成像。《自然》 *626*, 1084–1093。Rahmoun, M.、Lavery, R.、Laurent-Chaballier, S.、Bellora, N.、Philip, G.K.、Rossitto, M.、Symon, A.、Pailhoux, E.、Cammas, F.、Chung, J, 等。（2017）。在哺乳动物胎儿睾丸中，SOX9通过结合具有保守特征的基因组区域来调控其靶基因的表达。Nucleic Acids Res *45*, 7191–7211。Rastetter, R.H.、Bernard, P.、Palmer, J.S.、Chassot, A.A.、Chen, H.、Western, P.S.、Ramsay, R.G.、Chaboissier, M.C.和Wilhelm, D.（2014）。标记基因可识别胎儿小鼠卵巢中的三种体细胞类型。《发育生物学》 *394*, 242–252。Richards, J.S.、Ren, Y.A.、Candelaria, N.、Adams, J.E.和Rajkovic, A.（2017）。卵巢卵泡膜细胞募集、分化及其对生育力的影响：2017年更新。Endocrine Reviews *39*, 1–20。Richards, J.S.、Ren, Y.A.、Candelaria, N.、Adams, J.E.和Rajkovic, A.（2018）。卵巢卵泡膜细胞募集、分化及其对生育力的影响：2017年更新。Endocr Rev *39*, 1–20。Richardson, N.、Gillot, I.、Gregoire, E.P.、Youssef, S.A.、de Rooij, D.、de Bruin, A.、De Cian, M.C.和Chaboissier, M.C.（2020）。Sox8和Sox9在卵巢向

在小鼠性逆转中，缺乏R-spondin1时的睾丸命运重编程。Elife *9*。Roelen, B.A.J. 和 Chuva de Sousa Lopes, S.M. (2022)。坚守正道：从哺乳动物生殖细胞命运决定到性腺定植。伦敦皇家学会哲学汇刊B辑：生物科学 *377*, 20210259。Rossitto, M., Déjardin, S., Rands, C.M., Le Gras, S., Migale, R., Rafiee, M.R., Neirijnck, Y., Pruvost, A., Nguyen, A.L., Bossis, G, *et al.* (2022)。TRIM28依赖性SUMO化可保护成年卵巢免于激活睾丸发育通路。《自然·通讯》 *13*, 4412。Rotgers, E., Jorgensen, A. 和 Yao, H.H. (2018)。命运的十字路口——胎儿性腺中的体细胞谱系决定。《内分泌学评论》 *39*, 739–759。Saitou, M. 和 Yamaji, M. (2012)。小鼠原始生殖细胞。《冷泉港生物学展望》 *4*。Sasaki, K., Oguchi, A., Cheng, K., Murakawa, Y., Okamoto, I., Ohta, H., Yabuta, Y., Iwatani, C., Tsuchiya, H., Yamamoto, T, *et al.* (2021)。小鼠和猴性腺体细胞的胚胎发生。《细胞》 *35*, 109075。Schmahl, J. 和 Capel, B. (2003)。细胞增殖是性腺中雄性命运决定所必需的。《发育生物学》 *258*, 264–276。Schmahl, J., Eicher, E.M., Washburn, L.L. 和 Capel, B. (2000)。Sry诱导小鼠性腺中的细胞增殖。《发育》 *127*, 65–73。Schmahl, J., Rizzolo, K. 和 Soriano, P. (2008)。PDGF信号通路调控多种类固醇生成细胞谱系。《基因与发育》 *22*, 3255–3267。Schmidt, D., Ovitt, C.E., Anlag, K., Fehsenfeld, S., Gredsted, L., Treier, A.C. 和 Treier, M. (2004)。小鼠翼状螺旋转录因子Foxl2是颗粒细胞分化和卵巢维持所必需的。《发育》 *131*, 933–942。Schnabel, C.A., Selleri, L. 和 Cleary, M.L. (2003)。Pbx1对肾上腺发育和泌尿生殖系统分化至关重要。Genesis *37*, 123–130。Sekido, R., Bar, I., Narvaez, V., Penny 和 Lovell-Badge, R. (2004)。SRY在支持细胞前体中的短暂表达可特异性上调SOX9。《发育生物学》 *274*, 271–279。Sekido, R. 和 Lovell-Badge, R. (2008)。性别决定涉及SRY和SF1在特定Sox9增强子上的协同作用。《自然》 *453*, 930–934。Shen, Y.C., Shami, A.N., Moritz, L., Larose, H., Manske, G.L., Ma, Q., Zheng, X., Sukhwani, M., Czerwinski, M., Sultan, C, *et al.* (2021)。TCF21(+)间充质细胞参与小鼠睾丸体细胞发育、稳态维持和再生。《自然·通讯》 *12*, 3876。Sinclair, A.H., Berta, P., Palmer, M.S., Hawkins, J.R., Griffiths, B.L., Smith, M.J., Foster, J.W., Frischauf, A.M., Lovell-Badge, R. 和 Goodfellow, P.N. (1990)。来自人类性别决定区域的一个基因编码了一种与保守DNA结合基序具有同源性的蛋白质。《自然》 *346*, 240–244。Skinner, M.K., Tung, P.S. 和 Fritz, I.B. (1985)。支持细胞与睾丸周管细胞在细胞外基质组分的生成和沉积过程中的协同作用。《细胞生物学杂志》 *100*, 1941–1947。Smith, P., Wilhelm, D. 和 Rodgers, R.J. (2014)。哺乳动物卵巢的发育。《Journal of Endocrinology》 *221*, R145–161。Souali-Crespo, S., Condrea, D., Vernet, N., Féret, B., Klopfenstein, M., Grandgirard, E., Alunni, V., Cerciat, M., Jung, M., Mayere, C, *et al.* (2023)。小鼠中NR5A1缺失

性别决定后支持细胞发生改变细胞身份，并通过失巢凋亡诱导细胞死亡。《发育》 *150*。Stévant, I., Abberbock, E., Ridnik, M., Weiss, R., Swisa, L., Futtner, C.R., Maatouk, D.M., Lovell-Badge, R., Malysheva, V. 和 Gonen, N. (2025)。驱动小鼠性腺支持细胞分化的基因调控图谱。Sci Adv *11*, eadv1885。Stevant, I., Kuhne, F., Greenfield, A., Chaboissier, M.C., Dermitzakis, E.T. 和 Nef, S. (2019)。利用单细胞转录组学剖析性腺体细胞中的细胞谱系决定与性别命运决定。Cell Rep *26*, 3272–3283 e3273。Stevant, I. 和 Nef, S. (2018)。单细胞转录组测序：研究哺乳动物性别决定的新方法。《分子与细胞内分泌学》 *468*, 11–18。Stevant, I. 和 Nef, S. (2019)。性腺性别决定与发育的遗传调控。《Trends in Genetics》 *35*, 346–358。Stevant, I., Neirijnck, Y., Borel, C., Escoffier, J., Smith, L.B., Antonarakis, S.E., Dermitzakis, E.T. 和 Nef, S. (2018)。利用单细胞RNA测序解析雄性性别决定过程中的细胞谱系决定。Cell Rep *22*, 1589–1599。Sucheston, M.E. 和 Cannon, M.S. (1968)。人肾上腺带状结构的发育。《Journal of Morphology》 *126*, 477–491。Suzuki, H., Kanai-Azuma, M. 和 Kanai, Y. (2015)。从性别决定到哺乳动物卵巢的初始卵泡发生：沿前后轴和背腹轴的形态发生波。《Sexual Development》 *9*, 190–204。Taelman, J., Czukiewska, S.M., Moustakas, I., Chang, Y.W., Hillenius, S., van der Helm, T., van der Meeren, L.E., Mei, H., Fan, X. 和 Chuva de Sousa Lopes, S.M. (2024)。利用单细胞转录组学表征人类胎儿性腺和生殖道。《Developmental Cell》 *59*, 529–544.e525。Taketo, T., Saeed, J., Nishioka, Y. 和 Donahoe, P.K. (1991)。通过苗勒管抑制物质的免疫细胞化学染色证明B6.YDOM 卵睾的睾丸分化延迟。《发育生物学》 *146*, 386–395。Tang, H., Brennan, J., Karl, J., Hamada, Y., Raetzman, L. 和 Capel, B. (2008)。Notch信号通路在小鼠睾丸中维持Leydig细胞祖细胞。《发育》 *135*, 3745–3753。Teerds, K.J., de Rooij, D.G., Rommerts, F.F. 和 Wensing, C.J. (1990)。大鼠中通过乙烷二甲磺酸破坏现有Leydig细胞后新Leydig细胞群的发育：一项放射自显影研究。《Journal of Endocrinology》 *126*, 229–236。Teerds, K.J. 和 Huhtaniemi, I.T. (2015)。Leydig细胞的形态和功能成熟：从啮齿动物模型到灵长类。《Human Reproduction Update》 *21*, 310–328。Tomaselli, S., Megiorni, F., De Bernardo, C., Felici, A., Marrocco, G., Maggiulli, G., Grammatico, B., Remotti, D., Saccucci, P., Valentini, F*, et al.* (2008)。由R-spondin1 (RSPO1)纯合突变导致的综合征性真两性畸形。《Human Mutation》 *29*, 220–226。Tomizuka, K., Horikoshi, K., Kitada, R., Sugawara, Y., Iba, Y., Kojima, A., Yoshitome, A., Yamawaki, K., Amagai, M., Inoue, A*, et al.* (2008)。R-spondin1通过正向调控Wnt-4信号通路，在卵巢发育中发挥关键作用。Hum Mol Genet *17*, 1278–1291。Tung, P.S., Skinner, M.K. 和 Fritz, I.B. (1984)。支持细胞与管周肌样细胞在曲细精管基底板形成过程中的协同作用。《Annals of the New York Academy of Sciences》 *438*, 435–446。

Uhlenhaut, N.H., Jakob, S., Anlag, K., Eisenberger, T., Sekido, R., Kress, J., Treier, A.C., Klugmann, C., Klasen, C., Holter, N.I.，等（2009年）。通过消除FOXL2，将成年卵巢中的体细胞性别重编程为睾丸。《细胞》 *139*，1130–1142。Vainio, S., Heikkila, M., Kispert, A., Chin, N., and McMahon, A.P.（1999年）。哺乳动物的雌性发育受Wnt-4信号传导调控。《自然》 *397*，405–409。Val, P., Martinez-Barbera, J.P., and Swain, A.（2007年）。Cited2和Wt1通过调节Sf-1剂量启动肾上腺发育。《发育》 *134*，2349–2358。Val, P., and Swain, A.（2010）。早期哺乳动物肾上腺皮质发育中的基因剂量效应与转录调控。《分子与细胞内分泌学》 *323*，105–114。Vidal, V.P., Chaboissier, M.C., de Rooij, D.G., and Schedl, A.（2001年）。Sox9在XX转基因小鼠中诱导睾丸发育。Nat Genet *28*，216–217。Walters, K.A., and Handelsman, D.J.（2018年）。雄激素在卵巢中的作用。《分子与细胞内分泌学》 *465*，36–47。Wang, Q., Lan, Y., Cho, E.S., Maltby, K.M., and Jiang, R.（2005年）。Odd-skipped相关蛋白1（Odd 1）是心脏和泌尿生殖系统发育的关键调控因子。《发育生物学》 *288*，582–594。Wang, Y., Li, X., Li, H., and Ge, R.S.（2026年）。当前对莱迪希细胞生物学中成体干细胞的认识。Curr Top Dev Biol *168*，163–209。Warr, N., Carre, G.A., Siggers, P., Faleato, J.V., Brixey, R., Pope, M., Bogani, D., Childers, M., Wells, S., Scudamore, C.L.，等（2012年）。Gadd45gamma与Map3k4的相互作用通过p38丝裂原活化蛋白激酶介导的Sry表达调控，控制小鼠睾丸决定。《Developmental Cell》 *23*，1020–1031。Wenzel, J.G., and Odend'hal, S.（1985年）。哺乳动物卵巢网：文献综述。《康奈尔兽医》 *75*，411–425。Wilhelm, D., and Englert, C.（2002年）。Wilms肿瘤抑制因子WT1通过激活Sf1调控早期性腺发育。《基因与发育》 *16*，1839–1851。Wilhelm, D., Hiramatsu, R., Mizusaki, H., Widjaja, L., Combes, A.N., Kanai, Y., and Koopman, P.（2007年）。SOX9在体内调控前列腺素D合酶基因转录，以确保睾丸发育。J Biol Chem *282*，10553–10560。Wilhelm, D., Martinson, F., Bradford, S., Wilson, M.J., Combes, A.N., Beverdam, A., Bowles, J., Mizusaki, H., and Koopman, P.（2005年）。在哺乳动物性别决定过程中，塞托利细胞分化既由细胞自主性机制诱导，也由前列腺素信号传导诱导。《发育生物学》 *287*，111–124。Wilhelm, D., Perea-Gomez, A., Newton, A., and Chaboissier, M.C.（2025年）。脊椎动物的性腺性别决定：重新思考既有机制。《发育》 *152*。Wilhelm, D., Yang, J.X., and Thomas, P.（2013年）。第三章——哺乳动物性别决定与性腺发育。载于《发育生物学当前主题》，P. Thomas编（学术出版社），第89–121页。Yao, H.H., and Capel, B.（2002年）。环巴胺或毛喉素破坏睾丸索，揭示睾丸器官发生中的独立细胞通路。《发育生物学》 *246*，356–365。Yao, H.H., Whoriskey, W., and Capel, B.（2002年）。沙漠刺猬/Patched 1信号传导在睾丸器官发生过程中决定胎儿莱迪希细胞命运。《基因与发育》 *16*，1433–1440。Yin, Q., and A.C. Spradling（2025年）。不同波次的卵巢卵泡参与小鼠卵母细胞生成。Elife *14*。Zhao, L., and Koopman, P.（2012年）。性别决定中的SRY蛋白功能：跳出固有思维。《染色体研究》 *20*，153–162。

Zheng, W., Zhang, H., Gorre, N., Risal, S., Shen, Y., and Liu, K.（2014）。两类卵巢原始卵泡具有不同的发育动态和生理功能。Hum Mol Genet *23*，920–928。
Zubair, M., Ishihara, S., Oka, S., Okumura, K., and Morohashi, K.（2006）。胎儿肾上腺发育过程中Ad4BP/SF-1基因转录的两步调控：由Hox-Pbx1-Prep1复合物启动，并通过Ad4BP/SF-1自我调节维持。Mol Cell Biol *26*，4111–4121。Zubair, M., Parker, K.L., and Morohashi, K.（2008）。谱系示踪揭示肾上腺皮质胎儿区与成年区之间的发育联系。Mol Cell Biol *28*，7030–7040。