

· 综述 ·

男性迟发型性腺功能减退症的诊断与治疗

胡欣 陈国芳 刘超

【摘要】 近年来,男性迟发型性腺功能减退症(LOH)成为全球研究的热点。对勃起功能障碍、下丘脑/垂体病变、肥胖、代谢综合征、2 型糖尿病、人类免疫缺陷病毒感染等高危人群,应进行 LOH 筛查,若出现 3 种或 3 种以上性功能减退症状,且伴随血清总睾酮 $< 11 \text{ nmol/L}$ 及游离睾酮 $< 225 \text{ pmol/L}$,可诊断为 LOH。LOH 主要依赖药物治疗,尤其是雄激素制剂。对于 LOH 合并肥胖、2 型糖尿病、代谢综合征的患者,提倡生活方式干预。对有生育需求的患者,可考虑促性腺激素或促性腺激素释放激素的脉冲式治疗。对无生育要求的患者,睾酮替代是治疗 LOH 的金标准。

【关键词】 迟发型性腺功能减退症;诊断;治疗

Diagnosis and therapeutic options for late-onset hypogonadism in men Hu Xin, Chen Guofang, Liu Chao. Endocrine and Diabetes Center, Jiangsu Province Hospital on Integration of Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Branch of China Academy of Chinese Medical Science, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Liu Chao, Email: liuchao@jsatcm.com

【Abstract】 In the past few years, late-onset hypogonadism (LOH) in men has been extensively studied. Subjects with erectile dysfunction, hypothalamic/pituitary diseases, obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus (T2DM), human immunodeficiency virus infection should evaluate LOH. The presence of at least three hypogonadism symptoms along with a reduced testosterone level (less than 11 nmol/L) and a decreased free testosterone level (less than 225 pmol/L) is considered as the minimum criteria for the diagnosis of LOH. Drug therapy, especially androgenic hormone, is mainly used in the treatment of LOH. Lifestyle modification should be strongly encouraged in hypogonadal subjects with obesity, T2DM and metabolic syndrome. Gonadotropin or pulsatile gonadotropin releasing hormone maybe recommended for those with the need of fertility, where as testosterone replacement therapy is the golden treatment for those without.

【Key words】 Late-onset hypogonadism; Diagnosis; Therapy

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35: 59-62)

传统观念认为男性性腺功能减退症应分为 3 类:原发性、继发性和性激素作用下降。然而,这种分类在临床应用上具有一定的局限性。因此,根据性腺功能减退症的年龄,对男性性腺功能减退症进行新的分类,分为妊娠早、中期性腺功能减退症、婴幼儿性腺功能减退症及迟发型性腺功能减退症(LOH)。

LOH 亦称为年龄相关的睾酮缺乏综合征,是一种与年龄增长相关的临床及生化异常,主要表现为性欲减退、勃起功能障碍(ED)、晨勃频率下降,同时伴有血清睾酮水平低下。LOH 可影响患者的生活

质量,对性能力、骨骼、肌肉、脂肪、认知功能、心血管等系统产生不利影响^[1]。

1 LOH 的流行特征

由于针对 LOH 的研究资料较少,流行病学筛查标准尚未统一,故难以准确估计 LOH 的实际患病率及相关危险因素。Tajar 等^[2]对欧洲 8 个中心 3 369 名 40 ~ 79 岁男性的研究显示,LOH 的患病率为 23.3%。Araujo 和 Wittert^[3]通过流行病学研究,发现 30 ~ 69 岁男性 LOH 患病率为 3.1% ~ 7.0%;在 70 岁以上男性中,其患病率达 18.4%,而其中仅有约 5% ~ 35% 的患者就诊并寻求治疗。反观国内,对 LOH 的普查及研究工作更为少见。一项针对浙江省一农村社区 996 名 40 ~ 80 岁的中老年男性的研究显示,采用中老年男性雄激素缺乏问卷及中老年男性症状量表,筛查 LOH 的患病率分别为 62.86% 和 23.05%^[4]。此外,孙凯等^[5]依据中老年

男性雄激素缺乏问卷及中老年男性症状量表,对上海市社区1 000名中老年男性进行筛查,发现 LOH 阳性率分别为84.65%和58.65%。因此,LOH 应受到国内临床医师及公众的重视。

2 LOH 的病因

损害睾酮的正常分泌和生物活性的多种机制均可导致 LOH, LOH 是原发性和继发性因素共同作用的结果。LOH 的常见病因主要有以下 5 类: (1) 下丘脑-垂体-性腺轴功能紊乱: 下丘脑分泌功能受损; 垂体对促性腺激素释放激素应答减少; 睾丸自身功能损害; 睾丸睾酮分泌的昼夜节律消失。 (2) 慢性疾病的影响: 糖尿病, 高血压, 心、肝、肾功能衰竭, 慢性阻塞性肺疾病, 炎性反应性关节炎, 肥胖等。 (3) 不良生活方式: 吸烟、饮酒、熬夜、饮用过量咖啡等。 (4) 药物: 阿片类制剂、糖皮质激素等。 (5) 遗传因素: 雄激素受体基因外显子中段 CAG 重复。

3 LOH 的危害

LOH 严重危害患者的身心健康, 其可对骨骼、肌肉、脂肪、血液、心血管、性功能、情绪和认知功能等造成不利影响。

LOH 可导致男性骨量及肌量减少, 继而出现肌力下降、易疲劳、日常活动能力下降、骨质疏松等表现, 并增加老年骨折的风险。相关报道称, LOH 可引起内脏脂肪和体重增加, 易致代谢综合征的发生^[6]。此外, LOH 是导致老年男性 ED、贫血的重要原因。且 LOH 对冠状动脉狭窄也有一定程度的影响。由于睾酮对情绪和认知功能有重要调节作用, LOH 将导致患者出现焦虑、惊恐不安、失眠、记忆力

减退以及思维反应和智力减退^[7]。

4 LOH 的诊断

筛查人群: 内分泌学会建议, 需要对 ED、下丘脑/垂体病变及服用影响睾酮分泌或作用药物的患者进行睾酮水平的测定。对肥胖、代谢综合征、糖尿病、人类免疫缺陷病毒感染及慢性阻塞性肺疾病患者也应进行 LOH 的筛查^[8]。

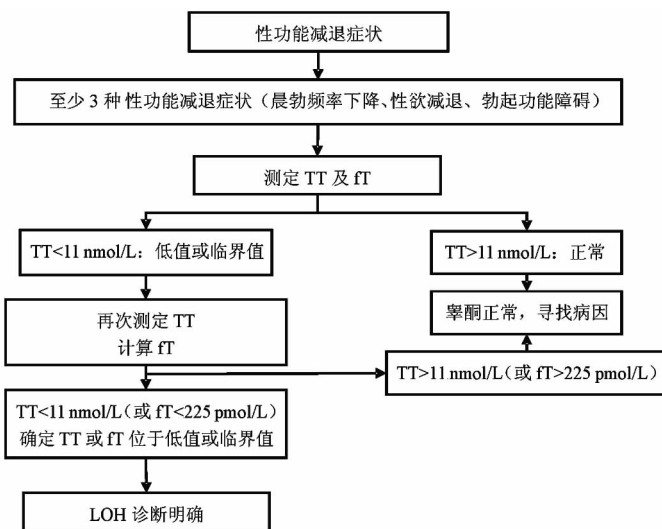
诊断标准: 由于采用流行病学的调查方法、切点值及人群结构不同, LOH 的诊断仍存在争议。目前, 多数研究者认为, 至少出现 3 种性功能减退症状 (晨勃频率下降、性欲减退及 ED), 且伴随血清总睾酮 < 11 nmol/L 及游离睾酮 < 225 pmol/L, 可考虑诊断为 LOH^[9]。总结诊断流程, 见图 1。

5 LOH 的治疗

5.1 启动 LOH 治疗的指征 相关指南建议: LOH 一旦明确诊断, 应立即给予相应干预措施^[10-11]。而对于总睾酮水平在 12 nmol/L (3.46 ng/mL 或 346 ng/dL) 以上患者, 无需启动睾酮替代治疗。当反复测定的总睾酮在 8 ~ 12 nmol/L, 同时伴随典型的性腺功能减退症状时, 应当考虑启用睾酮替代治疗方案。

5.2 LOH 的治疗方式 针对 LOH 的治疗方式主要有两种: 以加强体育锻炼和减重为主的生活方式干预及药物治疗。药物治疗主要根据 LOH 的病因及病患对生育能力的需求而定^[10-11]。此外, 积极去除和(或)控制 LOH 合并的慢性疾病对 LOH 的治疗有极大的益处。

5.2.1 生活方式干预 对于高危人群而言, 积极的



注: TT: 总睾酮; FT: 游离睾酮; LOH: 迟发型性腺功能减退症

图 1 LOH 诊断流程图

生活方式干预、营养指导、体育锻炼及减重能改善胰岛素抵抗,阻止其进展为糖尿病^[12]。因此,LOH 合并肥胖、2 型糖尿病、代谢综合征的患者应积极改变生活方式^[13-14]。相关研究报道,生活方式干预能够提高睾酮替代治疗(TRT)在改善 2 型糖尿病及代谢综合征的疗效。Heufelder 等^[15]对 16 例新诊断的 2 型糖尿病和代谢综合征患者进行 52 周的生活方式干预及 TRT 联合治疗,发现其在控制血糖及逆转代谢综合征方面达到了较好的效果。此外,一项针对肥胖合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征治疗 18 周的疗效评估研究显示,生活方式干预联合 TRT 在改善胰岛素抵抗、减轻脂肪肝及提高肌肉含量方面明显优于单纯生活方式干预组^[16]。

由于减重手术能快速减重及改善胰岛素抵抗,已经成为时下备受关注的治疗方式。研究发现,在经过减重手术治疗后,男性睾酮水平均有所上升^[17]。由于减重手术随访数量有限,减重手术治疗的影响仍不得而知。近期针对肥胖男性患者进行减重手术治疗的一项研究发现,患者雄激素结合蛋白水平升高^[18]。

5.2.2 LOH 的药物治疗 LOH 的药物治疗应着眼于改善患者的症状及体征。在治疗 3~6 个月后,若临床症状无明显改善,应终止治疗,行进一步检查,以排除患者的临床症状是否为其他原因所致。

目前,针对 LOH 的治疗药物主要有 5 类:促性腺激素释放激素及 Kiss-1 类似物、促性腺激素、抗雌激素、睾酮、选择性雄激素受体调节剂。LOH 的治疗须根据病因及患者的预期而形成个体化治疗^[10-11]。若对生育能力有需求时,可考虑促性腺激素或促性腺激素释放激素的脉冲式治疗。当对生育能力无要求及睾丸损伤时,睾酮替代是治疗 LOH 的金标准。

促性腺激素释放激素及 Kiss-1 类似物适用于有生育需求的男性 LOH 患者。因为促性腺激素释放激素能激发低促性腺激素性性腺功能减退症患者青春期发育和(或)生育力,已广泛应用于临床。Kiss-1 衍生物(kisspeptin-54) TAK-683 是更为符合人体生理需求的治疗方法,其在临床前期的研究显示,作为 Kiss-1 衍生的肽类受体(GPR54)拮抗剂,它对促性腺激素释放激素、黄体生成素和卵泡刺激素均有刺激作用。

促性腺激素治疗:对于有生育需求的男性 LOH 患者可选择促性腺激素治疗。目前,最常用的治疗药物是人绒毛膜促性腺激素^[19]。一项针对促性腺

激素疗效的研究证实,其对生育能力的恢复具有显著作用,但对老年男性的作用明显低于年轻男性。由于尚缺乏人绒毛膜促性腺激素用于治疗老年男性的效果及不良反应的相关研究,而且,其费用较高,因此,对于无生育要求者,不推荐使用人绒毛膜促性腺激素治疗。

睾酮治疗:对生育能力无需求或睾丸存在不可逆损害的患者,应使用天然睾酮制剂进行替代治疗。目前,睾酮替代治疗的剂型有肌肉注射、皮下、经皮、口服及口含睾酮制剂,各种剂型均安全有效,而国内仅有口服和肌肉注射两种剂型。药物剂型的选择应根据医师的决策及患者的意见。由于 17 α -羟基雄激素制剂如 17 α -甲基睾酮具有潜在的肝毒性,临床已不再使用。国内可供选择的主要是十一酸睾酮,有口服和肌肉注射两种给药方法。若治疗中出现不良反应,特别是红细胞压积增加或前列腺癌,应立刻终止睾酮治疗。此外,对于 LOH 的初始治疗应首选短效制剂。目前,推荐睾酮浓度处于正常生理范围的中等水平(14~17.5 nmol/L),同时应避免持续的超生理剂量。

抗雌激素治疗:抗雌激素治疗可通过阻断雌激素对下丘脑及垂体的作用,提高肥胖男性患者的睾酮水平,恢复内源性睾酮的分泌,同时维持睾丸容积及精子形成^[13]。因此,对 LOH 合并雌激素升高的肥胖或代谢综合征患者可以考虑该药物治疗。资料显示,经过治疗后部分性腺功能减退症状包括性欲减退得到了明显的改善^[19]。此外,其可促使睾酮及黄体生成素恢复至正常水平,提高精子活力、改善勃起功能^[20]。然而,当下丘脑-垂体-性腺轴功能存在缺陷时,抗雌激素不作为治疗的选择。

选择性雄激素受体调节剂是由睾酮衍生并通过芳香化酶或 5 α -还原酶转化而形成,可提高合成代谢,减少如男性乳房发育症或前列腺肥大等不良反应。由于对选择性雄激素受体调节剂的研究资料相对较少,其在临床上的使用仍存在疑虑。

5.2.3 药物不良反应及随访 睾酮替代治疗旨在维持男性体内睾酮浓度处于正常生理范围的中等水平(14~17.5 nmol/L)。临床上,此类制剂引起的不良反应主要是红细胞增多以及前列腺增生。睾酮替代治疗引起红细胞容积的升高多与剂量有关,与长效或经皮制剂相比,短效的睾酮注射剂所引起上述不良反应比例最高。在治疗第 1 年,患者需每 3~6 个月进行监测,之后每年进行 1 次监测。每次随访必须进行 1 次详细的临床评估(包括肛门指诊)及

男性性征评估。生化评估必须包括前列腺特异性抗原及红细胞压积。代谢参数诸如血糖和血脂也要进行检测。此外,在使用新睾酮剂型后无需对肝功能进行监测。

TAK-683 可能诱发低促性腺激素性腺功能减退,故其在临床上的应用仍有待评估。此外,促性腺激素治疗的资料来源于少数观察性研究,对其不良反应的报道也。抗雌激素治疗易导致静脉栓塞,尚可引起子宫内膜增生,增加子宫内膜癌的风险。选择性雄激素受体调节剂正处于研发之中,尚未应用于临床,其安全性尚不明确。

LOH 经常被公众及临床医师所忽略,因此,应对一些代谢性疾病及临床慢性疾病患者进行 LOH 的筛查。生活方式干预应作为治疗 LOH 的首选。药物治疗当属 LOH 治疗的二线选择,需根据病因、年龄、患者对生育的需求及相关并发症等进行选择。

参 考 文 献

- [1] Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al. International Society of Andrology (ISA); International Society for the Study of Aging Male (ISSAM); European Association of Urology (EAU); European Academy of Andrology (EAA); American Society of Andrology (ASA). Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA Recommendations[J]. J Androl, 2009, 30(1): 1-9.
- [2] Tajar A, Forti G, O'Neill TW, et al. Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(4): 1810-1818.
- [3] Araujo AB, Wittert GA. Endocrinology of the aging male[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2011, 25(2): 303-319.
- [4] 吴旻, 李建辉, 于晓华, 等. 浙江省一农村社区迟发性性腺功能减退症的调查研究[J]. 中华男科学杂志, 2013, 19(6): 522-526.
- [5] 孙凯, 梁国庆, 陈向锋, 等. 上海市社区中老年男性迟发性性腺功能减退流行病学调查和研究//中华医学会男科学分会第十三次全国男科学会议论文集, 郑州, 2012[C]. 北京:《中华医学杂志》社有限责任公司, 2012: 1.
- [6] Wu FC, von Eckardstein A. Androgens and coronary artery disease[J]. Endocr Rev, 2003, 24(2): 183-217.
- [7] Seidman SN. Testosterone deficiency and mood in aging men: pathogenic and therapeutic interactions[J]. World J Biol Psychiatry, 2003, 4(1): 14-20.
- [8] Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Task Force, Endocrine Society. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(6): 2536-2559.
- [9] Wu FC, Tajar A, Beynon JM, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men[J]. New Engl J Med, 2010, 363(2): 123-135.
- [10] Corona G, Rastrelli G, Forti G, et al. Update in testosterone therapy for men[J]. J Sex Med, 2011, 8(3): 639-654.
- [11] Huhtaniemi I, Forti G. Male late-onset hypogonadism: pathogenesis, diagnosis and treatment[J]. Nat Rev Urol, 2011, 8(6): 335-344.
- [12] Corona G, Rastrelli G, Vignozzi L, et al. Emerging medication for the treatment of male hypogonadism[J]. Expert Opin Emerg Drugs, 2012, 17(2): 239-259.
- [13] Wu FC, Tajar A, Pye SR, et al. European Male Aging Study Group. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(7): 2737-2745.
- [14] Corona G, Monami M, Rastrelli G, et al. Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study[J]. Int J Androl, 2011, 34(6 pt 1): 528-540.
- [15] Heufelder AE, Saad F, Bunck MC, et al. Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone[J]. J Androl, 2009, 30(6): 726-733.
- [16] Hoyos CM, Yee BJ, Phillips CL, et al. Body compositional and cardiometabolic effects of testosterone therapy in obese men with severe obstructive sleep apnoea: a randomised placebo-controlled trial[J]. Eur J Endocrinol, 2012, 167(4): 531-541.
- [17] Corona G, Rastrelli G, Monami M, et al. Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Endocrinol, 2013, 168(6): 829-843.
- [18] Luconi M, Samavat J, Seghieri G, et al. Determinants of testosterone recovery after bariatric surgery: is it only a matter of reduction of body mass index? [J]. Fertil Steril, 2013, 99(7): 1872-1879.
- [19] Katz DJ, Nabulsi O, Tal R, et al. Outcomes of clomiphene citrate treatment in young hypogonadal men[J]. BJU Int, 2012, 110(4): 573-578.
- [20] Ribeiro RS, Abucham J. Recovery of persistent hypogonadism by clomiphene in males with prolactinomas under dopamine agonist treatment[J]. Eur J Endocrinol, 2009, 161(1): 163-169.

(收稿日期: 2014-07-20)