

男性迟发性 性腺功能减退 **专家共识**

● 主编 孙颖浩



第二军医大学出版社
Second Military Medical University Press

本书由上海市科学技术委员会重大基础性研究：男性更年期性腺轴功能减退及相关疾病发生机制和诊疗的研究基金资助出版

男性迟发性性腺功能减退 专家共识

孙颖浩 主编



第二军医大学出版社
Second Military Medical University Press

图书在版编目(CIP)数据

男性迟发性性腺功能减退专家共识/孙颖浩主编. —上海:
第二军医大学出版社, 2013. 11

ISBN 978-7-5481-0726-2

I. ①男… II. ①孙… III. ①男性-性腺障碍-诊疗
IV. ①R588

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 250010 号

出 版 人 陆小新

责任编辑 李睿旻

男性迟发性性腺功能减退专家共识

主 编 孙颖浩

第二军医大学出版社出版发行

上海市翔殷路 800 号 邮政编码: 200433

电话/传真: 021-65493093

全国各地新华书店经销

江苏句容市排印厂印刷

开本: 850×1168 mm 1/32 印张: 5.125 字数: 107 千字

2014 年 2 月第 1 版 2014 年 2 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5481-0726-2/R·1493

定价: 17.80 元

编委会人员名单

主 编	孙颖浩(第二军医大学附属长海医院)
编委会成员	(按姓氏拼音排序)
	白文俊(北京大学人民医院)
	高 峰(华中科技大学同济医学院附属协和医院)
	靳风烁(第三军医大学大坪医院)
	李宏军(北京协和医院)
	李 铮(上海交通大学医学院附属仁济医院)
	刘继红(华中科技大学同济医学院附属同济医院)
	刘智勇(第二军医大学附属长海医院)
	毛向明(南方医科大学南方医院)
	商学军(南京军区南京总医院)
	王林辉(第二军医大学附属长海医院)
	伍学焱(北京协和医院)
	许传亮(第二军医大学附属长海医院)
	张志超(北京大学第一医院男科中心)
	周任远(复旦大学附属上海市第五人民医院)

目 录

第一部分 男性迟发性性腺功能减退的诊断

中国人诊断 LOH 可否采用国外的标准? 目前国外普遍采用 AMS、ADAM 调查问卷来进行诊断和评估是否适合国人?	(3)
由于激素水平存在周期性变化,在诊断 LOH 时测量睾酮或其他指标的时间如何把握?	(18)
在诊断 LOH 时,评价游离睾酮的水平是采用测量值还是计算值? 游离睾酮水平是否可作为诊断标准之一?	(29)
如何筛选 LOH 患者?	(35)

第二部分 男性迟发性性腺功能减退的治疗

雄激素补充选择什么类型药物最合适?	(41)
在补充雄激素过程中,是否需要按照睾酮的 24 小时生理节律进行补充?	(53)
雄激素补充治疗是否可以采用试探性补充,试探性补充的时间是多长?	(56)
评估雄激素补充治疗后患者症状的改善: 需要观察哪些临床表现? 观察时间是如何确定的?	(64)

雄激素补充达到什么标准表明补充充分？雄激素补充需要一直持续吗？何时结束补充治疗？睾酮补充治疗后应该缓慢停药，还是即时停药？可否实行试探性停药？患者在进行睾酮补充治疗后，如果症状复发，是否需要再次进行睾酮补充治疗，剂量和时间是否需要调整？……………（68）

睾酮补充治疗与治疗性功能障碍之间的关系如何？……………（71）

睾酮补充治疗期间的随访项目包括哪些？……………（82）

第三部分 男性迟发性性腺功能减退睾酮补充治疗的安全性

雄激素补充治疗对前列腺增生患者安全吗？什么类型的前列腺增生患者不宜进行雄激素补充治疗？……………（95）

雄激素补充治疗对怀疑前列腺癌、根治手术无生化复发及前列腺癌未行根治手术而接受其他治疗的患者安全吗？……………（104）

睾酮补充治疗的绝对禁忌证和相对禁忌证有哪些？……………（124）

第四部分 男性迟发性性腺功能减退的相关基础研究

睾酮与游离睾酮水平是否与年龄相关？……………（133）

年龄、体重和性激素水平等因素与前列腺增生	
的关系?	(141)
睾酮补充疗法对前列腺组织内睾酮、双氢睾酮	
和雌激素水平有无明显影响?	(151)
如何认识雌激素在 LOH 中的角色? 雌激素水平	
与 LOH 的相关性如何?	(154)

中国人诊断 LOH 可否采用国外的标准？ 目前国外普遍采用 AMS、ADAM 调查问卷来进行诊断和评估是否适合国人？

1 LOH 国外诊断标准

早在 2002 年，国际老年男性研究协会 (International Society for the Study of the Aging Male, ISSAM) 就发布了关于男性迟发性性腺功能减退 (late-onset hypogonadism, LOH) 的诊断、治疗和监测的推荐意见^[1]。2005 年，国际男科协会 (International Society of Andrology, ISA)、国际老年男性研究协会 (International Society for the Study of the Aging Male, ISSAM)、欧洲泌尿外科协会 (European Association of Urology, EAU) 联合成立的编写委员会针对 LOH 的调查、治疗和监测专门编写了相关推荐意见，发表于《国际男科杂志》(International Journal of Andrology)、《男科学杂志》(the Journal of Andrology)、《老年男性》(Aging Male)、《欧洲泌尿外科》(European Urology) 等杂志并进行推广^[2-5]。由于 LOH 日益受到国际社会的重视，从 2005 年至今，推荐意见经过编委会的多次修改。2009 年，新的推荐意见发表于各国际权威专业杂志^[6-7]。总体来说，关于 LOH 的诊断国外尚无完全统一的标准，但大家逐渐形成共识，就是 LOH 诊

断必须基于患者有睾酮缺乏相关的症状和体征,同时还肯定存在血清睾酮(testosterone, T)水平的低下,两者缺一不可^[8-10]。

1.1 睾酮缺乏相关的症状和体征

1.1.1 国外对于症状和体征的共识

睾酮缺乏所致的症状主要有4类^[11,12]:①性功能障碍症状;②体能下降症状;③心血管舒缩症状;④精神心理症状。这些症状都缺乏明显的特异性,其他很多疾病也可能存在,其发生程度主要与睾酮缺乏的程度、持续时间以及年龄有关。为了明确究竟哪些症状与睾酮缺乏有相关性,Wu等^[13]在欧洲8个不同医学中心招募3369名志愿者,预设32种可能的症状,然后测定血清总睾酮(total testosterone, TT)和血清游离睾酮(free testosterone, FT)水平并进行调查分析。结果显示有9种症状,即3项性功能症状(晨勃频率降低、性欲减退、勃起障碍)、3项体能状态(高强度运动下降、步行1千米困难、弯腰困难)、3项心理状态(疲惫、精力减退、情绪低落)与TT缺乏存在相关性。只有3项性功能症状发生的程度与TT和FT都有相关性,且呈负相关。2012年EAU推荐^[14]与睾酮缺乏相关最常见的症状有:性欲和性活力减退、性功能障碍、晨间勃起差以及潮热,且前3个症状是最强的LOH预测因子。睾酮缺乏的体征还包括:身体构成的改变(肌力和肌块的减小、身体脂肪增加);骨密度的降低(骨矿物质减少或骨质疏松症);情绪低落;易疲劳等^[6]。此外,睾酮缺乏还与代谢综合征、胰岛素抵抗、2型

糖尿病以及认知能力减退等有关^[15,16]。

1. 1. 2 症状评估问卷的临床应用

在临床上,睾酮缺乏相关症状的发现主要是通过问卷采集来完成的。目前常用的 LOH 症状评估问卷有德国 Heinemann^[11]提出的 AMS 评分(the aging males symptoms scale, AMS)、美国 Morley^[17]制订的 ADAM 问卷(androgen deficiency in the aging males questionnaire, ADAM)、美国 Smith 提出的 MMAS 问卷(massachusetts male aging study questionnaire, MMAS)、土耳其伊斯坦布尔 Bosphorus 心理学系评分表等。其中 ADAM 问卷、AMS 量表、MMAS 问卷敏感性分别为 97%、83%、60%;而特异性分别为 30%、39%和 59%^[18]。此外,还有 ANDROTEST 问卷^[19]。据报道,这种问卷敏感性和特异性均为 70%,较前两种更高,但其应用并未得到推广。AMS 和 ADAM 分别有 33 种和 60 种语言版本,在不同国家已得到广泛应用。但是,Tsujimur 等^[20]调查发现,AMS 问卷在 LOH 患者与正常人中得分并无统计学差异。Park 等^[21]的研究也显示 AMS 及 ADAM 与血清 TT、FT 无明显相关性,而与体重、腹围、体重指数(BMI)呈负相关。EAU 认为,这些问卷不适合单独作为诊断 LOH 的工具,不推荐将其用于临床的症状评估和筛查^[9,14,18,22]。国内学者也进行了类似研究,大陆周善杰等^[23]研究了 40~69 岁 1 498 例小区老年人的 LOH 患病情况及 AMS 量表和 ADAM 问卷在我国人群的敏感度、特异度及适用性。他们发现,利用 ADAM 问卷或 AMS 量表筛查 40~69 岁研究对象,LOH 的平均筛查阳性率分别为 80.77%和 32.34%。使用游离睾

酮切点评定的 ADAM 问卷、AMS 量表的敏感度分别为 86.63% 和 35.29%，特异度分别为 24.48% 和 63.49%，敏感度和特异度与国际上的多数研究结论基本一致，故认为，对于我国人群来说，两个筛查量表都具有较好的适用性，因 ADAM 问卷敏感度高，省时、易操作，可作为筛查量表使用，而 AMS 量表则可作为疗效监测量表使用。只有将两者联合应用于 LOH 的筛查，才能发挥更好的效用。上海长海医院泌尿外科中心也进行了相关方面的临床研究，该中心选取了上海市社区 985 名中老年男性进行筛查量表的填写，并测定 TT、FT 等激素含量，以总睾酮 $<300 \text{ ng/dl}$ ($3 \mu\text{g/L}$) 并且游离睾酮 $<5 \text{ ng/dl}$ (50 ng/L) 作为 LOH 的诊断标准^[12]，从而评价 AMS 量表和 ADAM 问卷的敏感度和特异度。研究发现，AMS 量表的敏感度和特异度分别为 54.0% 和 41.2%，ADAM 问卷的敏感度和特异度分别为 78.7% 和 14.8%。故认为，将这两个量表作为中国人 LOH 的筛选工具存在一定的局限性，需要研究制定符合国人的 LOH 筛查量表。台湾地区学者 Chueh 等^[24]研究了 ADAM 问卷和 AMS 量表在台湾地区人群中的适用情况。他们发现，AMS 量表和 ADAM 问卷均不具备良好的敏感度和特异度，所以他们认为，不能仅仅依据量表数据，生理及生物学检测结果对于诊断 LOH 同样重要。

总之，诊断 LOH 需要有睾酮缺乏相关的症状或体征，但由于这些症状缺乏特异性，所以不能单独作为诊断依据，仅可作为诊断 LOH 的参考，最终的诊断还必须结合血清睾酮水平。

1.2 血清睾酮水平

1.2.1 血清睾酮检测要求

当怀疑患者有 LOH 时,首先应检测 TT 以评估患者雄激素水平状况。为了能较准确地反映血清中睾酮的真实水平,2012 年 EAU 推荐^[14]:检测 TT 抽血时间在上午 7:00~11:00^[25];TT 检测的次数不少于 2 次;TT 检测的方法要可靠。TT 的检测方法主要有两种:一种是免疫测定方法,又分为放射免疫方法和酶联免疫方法,目前酶联免疫方法逐渐替代放射免疫方法。免疫测定对正常人群结果尚满意,但是对 TT 低下的患者检测精确度不够,约 30% 临床检验值与实际值不符。另一种是液相色谱-质谱仪联测法(liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS),检测结果更可靠、更准确,但检测方法较复杂。此外,针对以上两种方法,检测前要评估和排除全身性疾病(如营养不良、吸收不良或急性疾病),了解是否服用某些药物(如大麻、麻醉药、酒类以及类固醇等),因为它们会影响血清睾酮水平^[26-28]。

1.2.2 血清睾酮缺乏的阈值

目前,诊断 LOH 血清睾酮水平尚无统一的标准,大都公认采用 20~40 岁正常男性 TT 水平 2.5 百分位点作为睾酮缺乏的标准^[9,14,26]。Bhasin^[29]根据社区男性样本调查分析,血清 TT 缺乏的阈值是 348 ng/dl(3.48 μ g/L)和计算游离睾酮(calculated free testosterone, CFT)70 pg/ml(70 ng/L)。也就是说当 TT<350 ng/dl 或 CFT<70 pg/ml 时,可认为睾酮缺乏。

目前,各大医疗机构如:欧洲男科学院(European Academy of Andrology, EAA)、ISA、ISSAM、EAU、美国男科协会(American Society of Andrology, ASA)、国际性医药协会(International Society for Sexual Medicine, ISSM)共同推荐血清 $TT < 340 \text{ ng/dl}$ ($3.40 \mu\text{g/L}$) 时可诊断睾酮轻度缺乏;血清 $TT < 234 \text{ ng/dl}$ ($2.34 \mu\text{g/L}$) 时可诊断睾酮重度缺乏。而内分泌协会(Endocrine Society, ES)推荐当血清 $TT < 300 \text{ ng/dl}$ ($3.00 \mu\text{g/L}$) 时才诊断睾酮缺乏;美国临床内分泌医师学会(American Association of Clinical Endocrinologists, AACE)则推荐当血清 $TT < 200 \text{ ng/dl}$ ($2.00 \mu\text{g/L}$) 时才诊断睾酮缺乏^[5,8,29,30]。目前大家达成共识是,当睾酮 $> 12 \text{ nmol/L}$ (350 ng/dl) 时,不应补充睾酮;而当睾酮 $< 8 \text{ nmol/L}$ (230 ng/dl) 时,给患者补充睾酮将会获益。若睾酮水平介于 $8 \sim 12 \text{ nmol/L}$ ($230 \sim 350 \text{ ng/dl}$) 之间,则需再次检测睾酮,并建议测 CFT,若 TT 或 CFT 低于正常值应考虑 LOH^[29,31]。

1.2.3 游离睾酮和生物活性睾酮的价值

男性约 38% 的睾酮与清蛋白疏松结合,约 2% 的睾酮为不结合的 FT,两者组成生物活性睾酮(bioavailable testosterone, BAT)。其余 60% 与性激素结合球蛋白(sex hormone-binding globulin, SHBG)紧密结合形成没有活性的睾酮。随着年龄的增长,FT 和 BAT 水平的下降比 TT 更快,理论上,FT 和 BAT 比 TT 更能反映睾酮缺乏所带来的影响^[32]。但是,由于 FT 和 BAT 检测过程复杂、难以获得精确值,所以 FT 和 BAT 检测极少真正用于临床。而是通过检测 TT、SHBG 和血清蛋白来计

算 FT 或 BAT 值, FT 计算值与检测值具有很好的相关性。目前尚没有公认的 FT 正常值, 但当 $FT < 65 \text{ pg/ml}$ (65 ng/L) 时, 高度提示 LOH 可能^[31,32]。日本 LOH 诊疗指南认为 FT 是诊断 LOH 理想的生化指标^[33]。当有睾酮缺乏相关症状和体征, 若 TT 水平不低, 应计算 FT 或 BAT, 若 CFT 缺乏则可诊断 LOH。欧洲老年男性研究 (European Male Aging Study, EMAS)^[30] 则提出诊断 LOH 不但需要 $TT < 320 \text{ ng/dl}$, 还要求 $FT < 64 \text{ pg/ml}$ 。

2 国外 LOH 的患病率

研究者按照各自的诊断标准进行 LOH 流行病学调查, 得出患病率存在明显差异, 其报道的患病率范围可自 $2.1\% \sim 40\%$ 不等^[13,34-37]。

表 1 不同机构诊断标准国外 LOH 的患病率

研究机构	人群	诊断标准	LOH 患病率
欧洲中老年男性研究 ^[13]	3 219 名, 40~79 岁	至少 3 种性功能症状; $TT < 320 \text{ ng/dl}$ 和 $FT < 64 \text{ pg/ml}$ (MS 方法)	2.1%
巴尔的摩增龄研究 ^[34]	890 名, 40~69 岁	$TT < 325 \text{ ng/dl}$ (RIA 方法)	60 岁人群约 20% 70 岁人群约 30%
马萨诸塞州增龄研究 ^[35]	1 667 名, 40~70 岁	至少 3 种症状或体征和 $TT < 200 \text{ ng/dl}$; 或 $TT 200 \sim 400 \text{ ng/dl}$ $FT < 89 \text{ pg/ml}$ (RIA 法)	$6\% \sim 12.3\%$

(续表)

研究机构	人群	诊断标准	LOH 患病率
波士顿社区健康调查 ^[36]	1 475 名, 30~79 岁 (平均 37.3 岁)	至少 3 种症状 TT<300 ng/dl 和 FT<50 pg/ml	5.6% 24%(以 TT<300 ng/dl) 11%(以 FT<50 pg/ml)
美国男性性腺功能减退研究 ^[37]	2 165 名, 46~96 岁 (平均 60.5 岁)	TT<300 ng/dl FT<52 pg/ml	38.7%(以 TT<300 ng/dl) 40%(以 FT<52 pg/ml)

3 我国目前 LOH 诊断标准如何？

在我国,LOH 的诊断尚无统一标准。由于缺乏诊断标准,所以流行病学调查中多采用国外标准,也有些研究不用 TT 诊断标准,单凭筛查量表计算患病率,LOH 患病率结果差异很大,主要分布在 2.3%~84.6%^[38-41]。

表 2 不同诊断标准国内 LOH 的患病率

研究机构	人群	诊断标准	LOH 患病率
台湾地区老年男性睾酮缺乏调查 ^[38]	734 名, 43~87 岁 (平均 57.4 岁)	至少一种症状和 TT<300 ng/dl 和 FT<50 pg/ml	12.0%(以症状和 TT<300 ng/dl) 24.1%(以 TT<300 ng/dl) 16.6%(以 TT<300 ng/dl 和 FT<50 pg/ml)

(续表)

研究机构	人群	诊断标准	LOH 患病率
上海社区中老年男性 LOH 调查 ^[39]	977 名, 40~70 岁	AMS 阳性或 ADAM 阳性	59.88% (以 AMS 阳性) 84.65% (以 ADAM 阳性)
江苏省老年男性健康调查 ^[40]	3 551 名, 46~69 岁	有至少一种症状或 TT<270 ng/dl	9.9% (有性方面症状) 2.3% (以 TT<270 ng/dl)

4 评论

我国与西方国家的人种和文化存在明显差异,所以描述我国 LOH 患者与西方国家的 LOH 患者的症状和体征不同,尤其是血清睾酮水平方面可能存在差异。国内学者^[42]曾对 1 951 例上海市社区男性(平均年龄 61.9 岁)抽样调查,发现 37.6% 男性因传统观念的影响或身心修养的考虑,主动放弃性生活。可见若单纯以问卷或量表形式调查这部分人群,必将因认知的偏移而诊断出大量 LOH 患者。正是由于我国传统文化观念,许多老年男性已经不认为性功能障碍是一种疾病,甚至主动放弃性活动。除了症状和体征的差异,血清睾酮水平的阈值也可能存在不同。我国对于 LOH 的研究尚处于起步阶段,尚没有建立适合本国国情的 LOH 诊断标准,很多时候只能生硬的套用其他国家的标准。由此可见,摸索并确立适合于我国的 LOH 诊断