



中华医学会男科学分会

男性性腺功能减退症诊疗手册

主审 朱积川 王曉峰 主编 邓春华



雄激素治疗专家委员会



人民卫生出版社

男性性腺功能减退症诊疗手册

编审委员会

主任委员 朱积川 王晓峰

副主任委员 黄宇烽 黄翼然 邓春华
姜 辉

委 员 (以姓氏拼音为序)

邓庶民 贺占举 贾孟春
卢一平 孙 光 王 忠
王子明 吴 斌 伍学焱
杨书文 郑新民 朱选文

主 审 朱积川 王晓峰

主 编 邓春华

副 主 编 伍学焱 谷翊群

编 者 (以姓氏拼音为序)

戴继灿 邓春华 谷翊群
洪 锴 黄翼然 黄宇烽
姜 辉 李 铮 刘继红
商学军 王晓峰 伍学焱
许清泉 张志超 朱积川

审 校 戴继灿 商学军

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

男性性腺功能减退症诊疗手册/邓春华主编. —北京:人民卫生出版社, 2009. 9

ISBN 978-7-117-11670-1

I. 男… II. 邓… III. 男性-性腺-性功能障碍-诊疗手册 IV. R698-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 151505 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.hrhexam.com	执业护士、执业医师、 卫生资格考试培训

男性性腺功能减退症诊疗手册

主 编: 邓春华

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 三河市潮河印业有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/32 印张: 3.875

字 数: 72 千字

版 次: 2009 年 9 月第 1 版 2009 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-11670-1/R · 11671

定 价: 13.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)



男性性腺(睾丸)分泌的雄激素是体内决定男性特征的最重要物质。传统观念认为雄激素仅仅与男性生殖及性功能有关。实际上,雄激素的生理作用广泛,发挥生物活性效应的靶器官众多,诸如生殖、泌尿、皮肤、骨骼、肌肉、造血、心血管及神经系统等均有雄激素受体(androgen receptor, AR)。雄激素的生理作用贯穿从胚胎发育到衰老的全部男性生理活动中,因此对男性生活质量有重大影响。

男性性腺功能减退是指在男性一生中的不同时期可能因各种原因导致体内雄激素水平不足而造成其靶器官形态、功能异常,进而引起相应的临床症状,影响其生活质量。比较常见的有男性青春期发育延迟(delayed puberty)、男性迟发性性腺功能减退症(late-onset hypogonadism, LOH)。

准确诊断男性性腺功能减退症并进行恰当的治疗,掌握雄激素补充治疗的适应证及启动治疗的时机,避免不必要的不良反应,需要对相关的发病机制有深入的了解。为此,中华医学会男科学分会组织全国相关领域的专家,以循证医学资料为依

据,参考国内外有关男性性腺功能减退症的诊疗指南和经典著作,结合国内实际情况,重点就男性青春期发育延迟、LOH的有关问题进行反复研讨,达成共识,完成了中国《男性性腺功能减退症诊疗手册》。手册介绍了男性青春期发育延迟和 LOH 的病因、发病机制、诊断以及雄激素补充治疗及其不良反应的监测,并详细介绍了雄激素补充治疗的益处和风险,供男科及相关领域的医生在临床工作中参考。

由于我们的水平有限,加上编写时间仓促,书中难免存在不足甚至错误,希望广大同道给予批评指正!更希望读者能将实践中的各种经验以及对本书的改进意见通过电子邮件(androgen2009@126.com)反馈给我们,您的宝贵意见将使本书不断充实和完善。

邓春华

2009.08



第一章 雄激素的生理学	1
第一节 来源、存在形式	1
第二节 生理作用	2
一、对生殖系统的作用	3
二、对非生殖系统的作用 ^[2]	6
 第二章 青春期发育延迟	13
一、定义及分类	13
二、病理机制	15
三、体质性青春期发育延迟	16
四、功能性低促性腺激素性性腺功能 减退症	17
五、低促性腺激素性性腺功能减退症	17
六、高促性腺激素性性腺功能减退症	18
七、临床表现	19
八、诊断和鉴别诊断	20
九、体格检查	21
十、辅助检查	22
十一、体质性青春期发育延迟与低促性腺 激素性性腺功能减退症的鉴别	

诊断	23
十二、治疗目的和方法	25
十三、体质性青春期发育延迟的治疗	26
十四、慢性疾患或营养不良导致青春期 发育延迟的治疗	29
十五、低促性腺激素性性腺功能减退症的 治疗	29
十六、高促性腺激素性性腺功能减退症的 治疗	31
第三章 迟发性性腺功能减退症(LOH)	35
一、定义及其演变	36
二、流行病学	37
三、病因和病理生理	39
四、临床表现	42
五、辅助检查	42
六、诊断与鉴别诊断	48
七、治疗	52
附录一 老年男性症状问卷	97
附录二 中老年男性雄激素缺乏调查表	101
附录三 雄激素制剂的分类及特点	102

第一章

雄激素的生理学



第一节 来源、存在形式

睾酮是男性体内分泌量最多、生理作用最重要的雄激素,由睾丸间质细胞合成与分泌,受脑垂体前叶促性腺激素细胞所分泌的黄体生成素(LH)调控,而 LH 的分泌则受下丘脑所分泌的促性腺激素释放激素(LHRH 或 GnRH)调控。LH 则主要作用于睾丸间质细胞(Leydig cell),促进其合成和分泌大量的以睾酮(testosterone, T)为主的雄激素。睾酮既能反馈性地抑制垂体 LH 的分泌(短反馈),还可作用于下丘脑,抑制 LHRH 或 GnRH 的分泌(长反馈)。因此,三者和功能上既相互促进又彼此制约,共同构成下丘脑-垂体-睾丸轴这一内分泌功能完备的有机整体。此外,由垂体产生的卵泡刺激素(FSH)主要作用于睾丸的支持细胞(Sertoli cell),使其分泌大量的雄激素结合蛋白(androgen binding protein, ABP),其与雄激素尤其是与大量

的睾酮相结合,使睾丸组织内在局部形成睾酮浓度高出血液数百倍的微环境,如此微环境对精子的生成与成熟具有十分重要的意义。

睾酮在人体内以游离睾酮(FT)和结合睾酮两种形式存在,其中后者包括与白蛋白结合的睾酮和与性激素球蛋白(SHBG)结合的睾酮,游离睾酮和与白蛋白结合的睾酮又称为生物活性睾酮(bio-available testosterone, Bio-T)。

体内还有少部分雄激素来源于肾上腺,后者主要为睾酮前体,如:脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)和脱氢表雄酮硫酸盐(dehydroepiandrosterone sulfate, DHEAS)。

第二节 生理作用

雄激素的生理作用广泛,发挥生物活性效应的靶器官颇多,诸如睾丸、附睾、附属性腺、下丘脑、垂体、视丘、松果体、肌肉、骨骼以及皮脂腺等组织中均有雄激素受体(AR)。雄激素的生理作用贯穿于男性从胚胎发育到衰老的全部生理活动中。

睾酮既可以直接与 AR 结合发挥生理作用,也可以经过其代谢产物发挥作用,如在 5α -还原酶的氧化还原作用生成双氢睾酮(dihydrotestosterone, DHT)或经芳香化酶作用生成雌二醇(E_2)后再间接发挥其生物效能。因此,雄激素在男性体内的完整生理作用,应包括睾酮本身及其一部分在体内经转换变成 DHT 和雌二醇(E_2)之后所发挥的各种

生理作用的总和。

在骨骼肌、骨骼和睾丸等组织器官中,睾酮直接与 AR 结合而发挥生理作用;在外生殖器、附属性腺器(如前列腺)和皮肤等组织器官中,睾酮则需要先转变成 DHT,然后才与 AR 结合起作用。睾酮和 DHT 虽然与完全相同的 AR 相结合,但各自发挥的生理作用却有差异。当 5α -还原酶缺乏时,尽管体内睾酮水平正常,由于 DHT 生成不足,于是男性胎儿出生时仍表现出性分化障碍,为男性假两性畸形;此外,在脂肪组织和大脑中,睾酮是先经过芳香化酶的作用转变成 E_2 ,再通过雌激素受体发挥其生理作用。

一、对生殖系统的作用

雄激素对胚胎期的性分化、青春期男性性器官的发育、精子的发生与成熟、男性第二性征与性功能的维持均有重要作用。

(一) 对胎儿性别分化的作用

在胚胎发育过程中,睾酮对胎儿性别分化具有关键性的指导作用。如果没有雄激素的作用,胚胎自发向女性方向分化。遗传性别为 46,XY 的胚胎,如果在性分化时缺乏睾酮或睾酮作用障碍,则出生时表现为两性畸形。睾酮自身能促进胚胎 Wolffian 管(中肾管)发育成为男性精囊腺、附睾和输精管。男性外生殖器的正常分化和发育,则有赖于睾酮经 5α -还原酶的作用转化为 DHT 后才能发挥其正常生理效应。

(二) 对青春期男性生殖器官发育的作用

自青春期开始,雄激素便对睾丸产生直接刺激作用。若给予外源性雄激素可延缓大鼠因切除垂体而引起的睾丸萎缩,并使精子发生暂时得以维持。由此可见,雄激素对睾丸正常发育具有重要影响。此外,雄激素还刺激精囊与前列腺的发育,并促进阴茎与阴囊的正常发育。

(三) 促进与维持男性第二性征和性功能

男性从青春期开始,在雄激素的作用下出现男性第二性征:骨骼变粗,肌肉发达,皮下脂肪消失,皮下静脉显得清晰;皮肤变厚,皮脂腺增生;喉结增大,声带变厚,声音低沉;腋毛、阴毛出现并呈男性型分布,长出胡须;乳腺发育到一定程度后便逐渐消退。男性青春期前如果缺乏雄激素,则产生性幼稚症或呈阉割状态,第二性征亦发育不全。

雄激素对于男性正常性功能的产生和维持具有十分重要的生理意义。性欲的产生和阴茎自发勃起,有赖于睾酮的生理作用。睾丸功能低下的男性患者用雄激素进行替代治疗,可明显增加其性欲和自发阴茎勃起的频率。到目前为止,有关睾酮对睾丸功能正常男性的性行为 and 性功能影响的研究十分有限。但是,现有的大多数资料结果都一致表明药理剂量的睾酮对性冲动和性功能仅产生有限的提高作用。尽管睾酮对男性胎儿期、儿童期和青春期阴茎生长发育起到十分重要的促进作用,但它对阴茎勃起的直接刺激作用较小。

由于机体存在下丘脑-垂体-睾丸轴负反馈调

节机制,应用雄激素制剂可反馈抑制垂体促性腺激素分泌,睾丸内源性睾酮生成量下降,精子生成受到抑制,睾丸体积有所变小,质地变软。精子生成的启动和维持,有赖于睾丸组织局部存在着足量的内源性睾酮所发挥的生理作用。不管使用何种方法抑制内源性睾酮生成,或使用外源性睾酮通过负反馈调节机制,使睾丸分泌的内源性睾酮减少,睾丸组织局部睾酮浓度降低,均可抑制精子生成。

(四) 对精子发生和成熟的作用

促进精子发生是雄激素的主要生理作用之一,生精小管中局部睾酮的浓度对维持正常的生精至关重要,如给予大剂量的外源性睾酮,可抑制垂体间质细胞刺激素的分泌,从而减少间质细胞分泌内源性睾酮,以致抑制了精子的发生。

睾酮进入生精小管后与 ABP 结合为复合物,ABP 将睾酮运载到精原细胞与精母细胞上,然后释放睾酮,使其进入靶细胞,促进精子的发生。睾酮也能直接作用于生精上皮。也有一部分睾酮在 5α -还原酶的作用下变为 DHT,DHT 与 ABP 也可以形成复合物并运送到男性生殖细胞,促进精子发生。

睾酮与 FSH 对精子发生起到协同作用。FSH 参与支持细胞的分化、成熟及分泌功能,还涉及精原细胞的增生、精母细胞的分化、减数分裂过程以及抗精原细胞凋亡作用,与精子定量发生密切相关;而睾酮参与精子变态过程,如果睾丸内的睾酮

被剥夺,会出现精子发生停滞^[1]。

附睾是精子成熟的场所,附睾生理功能的完整性与附睾液中雄激素水平密切相关,附睾对雄激素的需要阈值比其他器官高。附睾体部的雄激素含量高,精子经过附睾体部而逐渐成熟,至附睾尾部的精子已是成熟精子,故尾部的雄激素含量低,只要足以维持精子的基本代谢即可,可见雄激素与精子成熟密切相关。

(谷翊群)

(五) 刺激前列腺和精囊的正常分泌

雄激素还具有刺激前列腺与精囊分泌果糖、麦芽糖、前列腺素等的作用,从而为精子的活动提供能源和良好环境(如:精液凝固和液化相关的因子),影响精子的活力。

(六) 其他

乳房组织内雄激素与雌激素水平不平衡,是发生男性乳房发育的重要病理生理机制之一。

二、对非生殖系统的作用^[2]

雄激素对非生殖系统也具有广泛的生理作用。用雄激素进行的各种治疗中,备受关注的不良反应主要集中在前列腺和心血管系统两个方面。

(一) 对中枢神经系统的影响

有关雄激素对人类中枢神经系统的认知、社会及性行为的影响方式和程度,目前仍然存在颇多争议,需要进一步深入观察研究。在低等动物,攻击性大小与其体内雄激素水平高低呈明显正相关;男

女性青春期的攻击行为与雄激素作用有关。但是,雄激素对成年男性攻击行为的影响程度究竟如何,至今仍不十分清楚。然而,在人类,由于其行为方式更大程度上受到社会环境制约以及知识素养等重要因素影响,攻击性大小与雄激素水平高低间的相关性就变得不十分明显。

(二) 对心血管系统和物质代谢的影响

雄激素对代谢和心血管系统具有重要的影响。尽管超生理水平的雄激素有可能会导导致胰岛素抵抗并表现为高胰岛素血症,但对男性性腺功能减退症患者或睾丸功能正常男性进行生理剂量雄激素治疗的大量临床研究,没有获得雄激素治疗导致糖耐量异常的确切证据。

男性因心血管疾病所致的病死率比绝经前妇女高出 5~6 倍。HDL-C 与 LDL-C 的比值,男性比绝经前妇女要低。这些事实表明,男女两性间心血管疾病的病死率差异可能与不同性别的脂质水平差异有关。但是,目前尚不十分清楚用某些种类雄激素制剂治疗所引起的 HDL-C 下降,以及 HDL-C 与 LDL-C 比值降低,是否的确会导致冠心病风险增加。

此外,雄激素治疗还会影响红细胞数量、血管平滑肌功能和血浆纤维蛋白溶解水平,对冠状动脉血管和心脏产生有利或有害的复杂作用。因此,迫切需要进行长期的、大样本的临床研究,来揭示睾丸功能异常或正常男性用雄激素治疗时对心血管系统的有利或有害作用。

(三) 对骨量的影响

雄激素作用于骨细胞刺激骨组织形成,对正常骨密度值的获得和维持具有重要的生理意义。大量的临床观察证实,男性性腺功能减退症患者容易过早地罹患骨质疏松症,且发生骨折的风险明显增加。对男性性腺功能减退症患者进行雄激素替代治疗,可以使其骨密度一定程度地增加。如果从自然的正常青春期发育的初始年龄就进行雄激素替代治疗,则骨皮质和骨小梁的骨密度均增加。若雄激素替代治疗延迟到正常青春期发育年龄之后才开始,则仅有骨皮质的骨密度增加。雄激素治疗对有正常睾丸功能男性骨密度的作用不明。

(四) 对肌肉容积和力量的影响

尽管对处于青春期发育前和睾丸功能减退的男性来说,使用雄激素治疗可明显地增加氮潴留和肌肉的容积,但雄激素是否增加有正常性功能男性的肌肉容积和力量,目前尚无定论。

有限的研究资料表明,使用睾酮制剂可以提高肌肉的蛋白质合成,使正常男性的肌肉容积略有增加。

(五) 对血液及纤溶系统的影响

许多哺乳动物注射雄激素后,其网织红细胞的计数、血红蛋白及骨髓红细胞生成均明显增加,可见雄激素具有刺激红细胞生成的作用。其机制为:
①直接作用:睾酮的代谢产物 5β -雄烷醇酮可直接刺激骨髓,增加血红蛋白酶系的活性,从而加速血

红蛋白的合成;②间接作用:雄激素能促进内源性促红细胞生长素的生成,并作用于干细胞,使干细胞分化为原红细胞,并促进红细胞的增殖、成熟和释放,同时也促使血红蛋白的合成和调节血红蛋白的合成速率,从而增加红细胞的生成。

正常男性或罹患性腺功能减退症的男性患者,雄激素治疗可使其红细胞压积增加,甚至可以使部分男性患者的红细胞压积高出正常。但是,雄激素治疗达到使红细胞压积增加到真性红细胞增多症的水平,以至需要立即停止雄激素治疗的情况十分少见。此类情况,往往仅见于同时还伴有呼吸道阻塞性疾患或睡眠呼吸障碍等其他导致红细胞增多疾病的患者。尽管如此,无论是正常男性还是性腺功能减退症患者用睾酮制剂治疗时,仍然需要定期进行血液常规检测。

有初步的临床观察资料显示,睾酮水平降低,血液纤溶活性下降,易于发生血栓性疾病。

(六) 对肝脏的影响

生理情况下,肝脏合成和分泌的多种血清蛋白受到雄激素作用的调节。药有的雄激素制剂可能会影响到肝脏功能。尚未发现使用睾酮酯类制剂后肝脏有不良反应发生。然而,17 α -烷基化雄激素制剂可对肝脏功能造成损害,表现为血清碱性磷酸酶活性、结合胆红素水平增高及磺溴酞钠(BSP)滞留增加。

(七) 对皮肤的影响

在皮肤组织,雄激素刺激胡须、腋毛和阴毛生

长;雄激素还刺激皮肤皮脂腺的分泌,引起男性双侧颞部发际线后退,并导致具有遗传脱发倾向男性发生秃顶。油脂分泌增多和出现痤疮是雄激素治疗时常见的皮肤不良反应。使用药理剂量的雄激素后,有少数人表现为严重的痤疮。选择使雄激素水平始终维持在正常生理浓度范围内的睾酮制剂,可大大减少此类不良反应发生。

(八) 对体重的影响

性腺功能减退症男性患者,使用雄激素制剂进行治疗可导致体内脂肪含量减少,但同时还导致机体瘦体质量增加及水、钠潴留,因而最终体重可能反而增加。性腺功能正常的男性,用雄激素制剂治疗后其体重增加的幅度一般不到治疗前体重的5%。体重增加主要是由于血容量和瘦体质量增加所致。

(九) 对青春期线性生长的作用

青春期,雄激素促进身体线性长高。青春期身高突增是因为雄激素除了本身就具有一定的促生长作用之外,更重要的是它还能刺激 GH 分泌,此外又具有协同和加强 GH 的促生长效应所致^[3]。雄激素还能直接刺激肝脏或其他组织,在这些组织局部产生较多的 IGF-1。在骨骼组织,雄激素刺激成骨细胞和软骨细胞的不断成熟,在促进身体长高的同时,导致骨骺闭合而达到一生中最终的成年身高。

(十) 对免疫功能的作用

人体内注入雄激素类制剂后,可加速机体形成