

· 标准与讨论 ·

特发性低促性腺激素性性腺功能减退症诊治专家共识

中华医学会内分泌学分会性腺学组

特发性/孤立性低促性腺激素性性腺功能减退症 (idiopathic/isolated hypogonadotropic hypogonadism, IHH) 是一种逐渐被认识的内分泌疾病。因发病机制、临床表现和治疗方法较复杂,因此很多临床医生对其正确诊治存在诸多疑惑。为规范和提高 IHH 诊治水平,中华医学会内分泌学分会性腺学组组织专家进行了专题讨论,制订本共识,以供临床参考。

一、定义

因先天性下丘脑促性腺激素释放激素 (GnRH) 神经元功能受损,GnRH 合成、分泌或作用障碍,导致垂体分泌促性腺激素减少,进而引起性腺功能不足,称为 IHH,又称为先天性低促性腺激素性性腺功能减退症 (congenital hypogonadotropic hypogonadism, CHH)。临床根据患者是否合并嗅觉障碍将 IHH 细分为两大类:伴有嗅觉受损者称为卡尔曼综合征 (Kallmann syndrome);嗅觉正常者,称为嗅觉正常的 IHH (normosmic IHH, nIHH)。

二、流行病学

国内数据尚缺乏。国外数据显示,IHH 总体发病率为 1 ~ 10/100 000^[1],男女比例为 5:1^[2]。

三、病因学

目前已明确 20 余种基因突变可导致 IHH^[3-5],如 KAL1、FGFR1、FGF8、GnRH、GNRHR、PROK2、PROKR2、TAC3、TACR3、DAX1、NELF、CHD7、SEMA3A、SOX2、FEZF1 等^[6]。有家族史患者,详细分析其遗传方式,可提示某些基因突变。例如,KAL1 突变以 X 染色体隐性遗传为主,而 FGFR1 和 PROKR2 突变以常染色体显性遗传为主^[1]。若对患者进行以上基因筛查,约 1/3 患者可找到突变基因^[1]。近年来每年发现 1 ~ 2 种 IHH 新致病基因。虽有研究提示,FGFR1 突变患者可合并骨骼畸形和牙齿发育异常^[7],PROKR2 突变患者常伴随超重或肥胖^[8],KAL1 和 FGFR1 突变患者易出现隐睾^[9],但基因突变和临床特点之间并非简单的对应关系。鉴于此,鼓励有条件的医疗中心或多中心协作开展对 IHH 患者进行致病基因筛查,以便积累更多临床经验,提高和加深对此类疾病的认识。

四、临床表现

1. 第二性征不发育和配子生成障碍:男性表现为童声、小阴茎、无阴毛生长、小睾丸或隐睾、无精子生成;女性表现

为乳腺不发育、幼稚外阴和原发闭经。

2. 骨骺闭合延迟,上部量/下部量 < 1,指间距 > 身高,易患骨质疏松症。

3. 嗅觉障碍:因嗅球和嗅束发育异常,40% ~ 60% IHH 患者合并嗅觉减退甚至丧失,不能识别气味。

4. 其他表现:面中线发育缺陷,如唇裂、腭裂;孤立肾;短指(趾)、并指(趾)畸形;骨骼畸形或牙齿发育不良;超重和肥胖;镜像(连带)运动等。

五、诊断

男性骨龄 > 12 岁或生物年龄 ≥ 18 岁^[10]尚无第二性征出现和睾丸体积增大,睾酮水平 ≤ 3.47 nmol/L (100 ng/dl)^[11],且促性腺激素[促卵泡激素(FSH)和黄体生成素(LH)]水平低或“正常”;女性到生物年龄 14 岁^[12]尚无第二性征发育和月经来潮,雌二醇(E₂)水平低且促性腺激素水平低或“正常”;且找不到明确病因者,拟诊断本病。

因青春发育是一个连续变化的动态过程,因此 IHH 的诊断需综合考虑年龄、第二性征、性腺体积、激素水平和骨龄等诸多因素。14 岁尚无青春发育的男性,应进行青春发育相关检查^[13]。对暂时难以确诊者,应随访观察到 18 岁以后,以明确最终诊断。

1. 病史:了解患者出生史尤其是否存在臀位产、足先露或肩先露等难产史或有出生时窒息抢救史、有无青春期身高增长加速和 18 岁后仍有身高持续增长(提示骨骺闭合延迟)、有无阴毛生长、从小能否识别气味、有无青春发育延迟或生育障碍或嗅觉障碍家族史、有无唇腭裂手术修复史。男性患者需询问阴茎勃起和遗精情况以及有无隐睾手术史;女性患者需询问有无乳腺发育和月经来潮。

2. 体检:对男性患者,应测定身高、上下部量、指间距、体重和 BMI,阴毛 Tanner 分期、非勃起状态阴茎长度和睾丸体积(一般用 Prader 睾丸计测量)。应重视睾丸体积在诊断 IHH 中的重要意义:隐睾或体积 1 ~ 3 ml,常提示 IHH 诊断;体积 ≥ 4 ml,提示青春发育延迟或部分性 IHH;对女性患者,应测定身高、乳腺和阴毛 Tanner 分期和外阴发育成熟度。

3. 辅助检查:

(1) 一般检查:肝肾功能、血常规等化验,以除外慢性系统性疾病或营养不良所导致的青春发育延迟。

(2) 性激素:FSH、LH、睾酮、E₂、孕酮;重视基础状态 LH 水平:LH 在 0 ~ 0.7 IU/L,提示 IHH;LH ≥ 0.7 IU/L,提示青春发育延迟或部分性 IHH。

(3) 其他相关激素:生长激素(GH)/胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、催乳素(PRL)、促肾上腺皮质激素(ACTH)/

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.08.021

通信作者: 窦京涛,解放军总医院内分泌科,100853, Email: jingtaodou@163.com

皮质醇(8:00)/24h 尿游离皮质醇、游离 T₄(FT₄)/促甲状腺激素(TSH)。

(4) 影像学检查:鞍区 MRI,以除外各种垂体和下丘脑病变;骨密度、双肾超声检查和骨龄测定。骨龄是衡量生长发育的重要标尺,对疾病鉴别判断有重要价值。骨龄测定有多种方法,目前常用 G-P 图谱法:根据手掌和腕关节的骨骼形态来评定年龄,必要时加拍肘、踝、足跟和髌骨翼的 X 线片,用以帮助更准确地判定骨龄。正常男性骨龄达到 12 岁时,青春发育自然启动。IHH 患者或暂时性青春发育延迟者,骨龄一般落后生物学年龄 2~3 年。暂时性青春发育延迟者,骨龄进展到 12 岁时就会自发启动青春发育;如骨龄 > 12 岁仍无青春发育迹象,且 LH、FSH 和睾酮水平低下,可确诊 IHH 而非暂时性青春发育延迟。

(5) 戈那瑞林兴奋试验:静脉注射戈那瑞林 100 μg, 0 min 和 60 min 时测定 LH 水平。在男性, 60 min LH ≥ 8 IU/L, 提示下丘脑-垂体-性腺轴启动或青春发育延迟;或曲普瑞林兴奋试验^[14-15]:肌肉注射曲普瑞林 100 μg, 0 min 和 60 min 时测定 LH 水平。对男性,60 min LH ≥ 12 IU/L 提示下丘脑-垂体-性腺轴完全启动或青春发育延迟;60 min LH ≤ 4 IU/L 提示性腺轴未启动,可诊断 IHH。60 min LH 在 4~12 IU/L,

提示性腺轴功能部分受损,需随访其变化;对女性,60 min LH ≥ 18 IU/L,提示性腺轴功能完全启动;60 min LH ≤ 6 IU/L 提示性腺轴未启动,可诊断 IHH;60 min LH 在 6~18 IU/L,提示性腺轴功能部分受损^[16]。

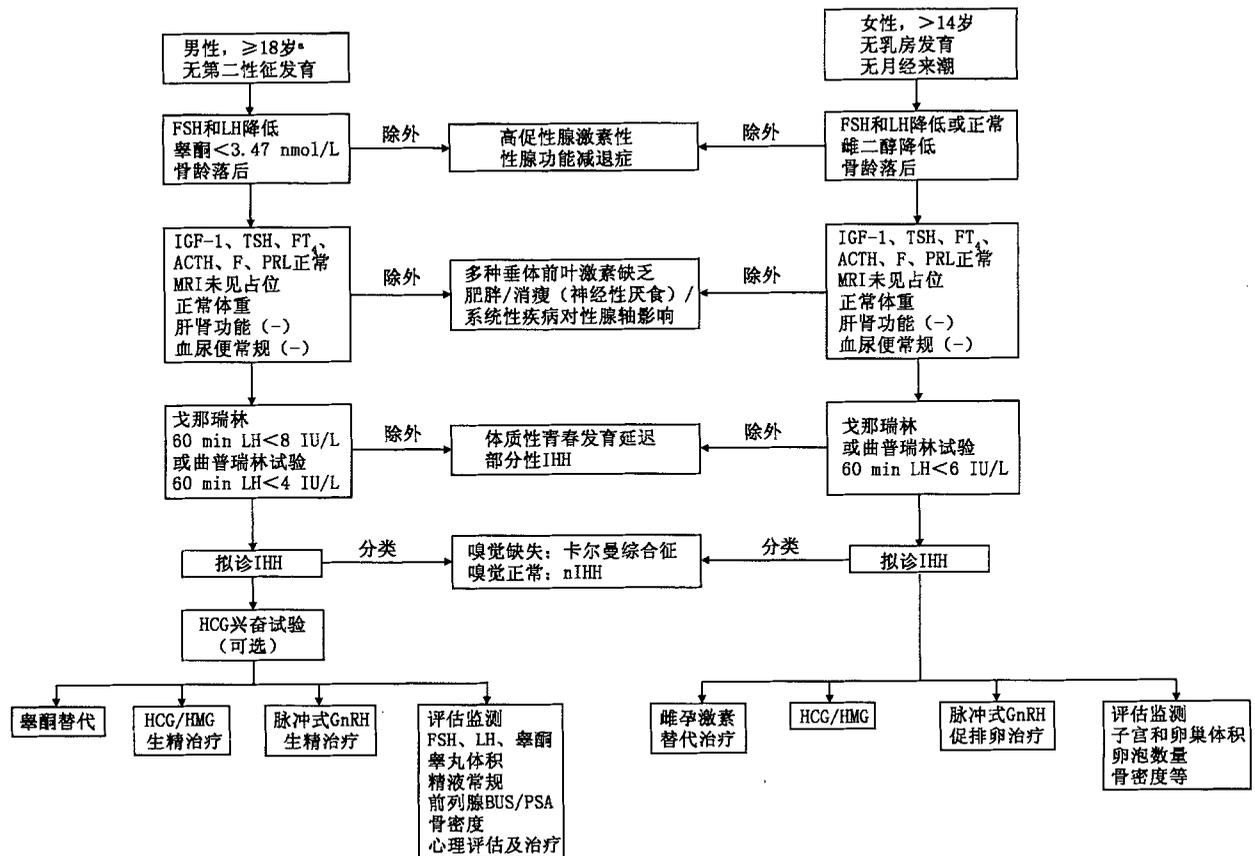
(6) 绒毛膜促性腺激素(HCG)兴奋试验(可选):用来评价睾丸间质细胞(Leydig 细胞)功能,主要有两种方法^[17]:单次肌肉注射 HCG 2 000~5 000 IU,测定 0、24 h、48 h 和 72 h 血睾酮水平。或肌肉注射 HCG 2 000 IU,每周 2 次,连续 2 周,测定注射前、注射后第 4、第 7、第 10、第 14 天睾酮水平。睾酮 ≥ 3.47 nmol/L(100 ng/dl) 提示存在睾丸间质细胞,睾酮 ≥ 10.41 nmol/L(300 ng/dl) 提示间质细胞功能良好。该试验可能存在假阴性,应慎重评估试验结果,必要时重复试验或试验性促性腺激素治疗 3 个月,观察睾酮水平变化。

(7) 嗅觉测试:若不能鉴别酒精、白醋、水和香波等的气味,可拟诊卡尔曼综合征。嗅觉诱发电位和嗅球嗅束薄层 MRI(可选)可客观评价嗅觉损伤程度和嗅球嗅束的发育状态。

IHH 筛查及治疗方案选择流程图见图 1。

六、鉴别诊断

1. 多种垂体前叶激素分泌障碍:除下丘脑-垂体-性腺轴



*14岁尚无青春发育的男性, 应进行青春发育相关检查

FSH:促卵泡激素;LH:黄体生成素;IGF-1:胰岛素样生长因子-1;TSH:促甲状腺激素;FT₄:游离 T₄;ACTH:促肾上腺皮质激素;F:皮质醇;PRL:催乳素;nIHH:嗅觉正常的 IHH;HCG:绒毛膜促性腺激素;HMG:人绝经期促性腺激素;GnRH:促性腺激素释放激素;BUS:B 型超声检查;PSA:前列腺特异抗原

图 1 特发性低促性腺激素性性腺功能减退症(IHH)筛查及治疗方案选择流程图

功能受损外,可同时存在一种或多种其他垂体前叶激素分泌缺陷。因此需筛查 PRL、GH-IGF-1 轴、TSH-FT₄ 轴、ACTH-皮质醇轴功能。垂体前叶发育不良、垂体柄中断综合征、垂体和下丘脑肿瘤以及其他鞍区病变均可致垂体前叶多种激素分泌不足。

2. 体质性青春发育延迟^[18]:为暂时性青春发育延迟。绝大多数男孩在 14 岁之前出现青春发育表现^[13, 19]。少数男孩青春发育时间会延迟到 14~18 岁,甚至更晚。虽然青春发育较晚,但他们成年后身高、性腺轴功能和骨密度均正常。体质性青春发育延迟可能和体形偏瘦或存在青春发育延迟家族史的遗传因素有关。如患者在骨龄达到 12 岁时,戈那瑞林兴奋试验中 60 min LH \geq 8 IU/L,或曲普瑞林兴奋试验中 60 min LH \geq 12 IU/L^[15],提示体质性青春发育延迟的诊断。随访观察或小剂量睾酮补充,均为可选治疗方案。女性体质性青春发育延迟少见。

3. 营养状态对青春发育的影响:过度节食、长期腹泻等病因造成营养不良,会引起两性青春发育延迟或 IHH。神经性厌食是女性闭经常见原因。肥胖可致男性隐匿性阴茎和睾酮水平降低,易被误诊为 IHH。在肥胖患者,睾酮水平随着体重增加而降低,他们的促性腺激素水平和睾丸体积一般接近正常。饮食控制或胃肠道手术减轻体重后,睾酮水平可明显提高^[20]。

4. 慢性系统性疾病对青春发育影响:肾病综合征、严重甲状腺功能减退症、肝硬化、炎症性肠病等可致青春发育延迟,称为功能性青春发育延迟。处理或去除原发疾病后,青春发育可恢复正常。

5. 合并有性腺轴功能减退的各种遗传性疾病或综合征:常见的有 Prader-Willi 综合征,表现为极度肥胖和 IHH; DAX-1 基因突变,表现为先天性肾上腺发育不全和 IHH; Laurence-Moon-Biedl 综合征,表现为极度肥胖、糖尿病和 IHH^[19]。

6. 部分性 IHH:下丘脑-垂体-性腺轴受损程度存在个体差异。有些患者可有自主性部分性第二性征发育,睾丸体积增大到 4~10 ml,有勃起和遗精,促性腺激素和睾酮水平低于正常值。这类患者的性腺轴功能将来可能会恢复到正常;对他们进行生精治疗,疗效优于完全性 IHH 患者。

7. 儿童期 IHH^[21-22]:男性儿童往往在 18 岁后才能确诊 IHH。但一些儿童在幼年就呈现 IHH 特征性临床表现,如缺乏微小青春期(新生儿 0~12 个月促性腺激素水平异常降低)、小睾丸(或隐睾)、小阴茎和嗅觉缺失。对这些儿童,可间断短期小剂量雄激素或 HCG 治疗,使阴茎发育始终接近同龄人,以减轻患儿和家长心理负担,同时应监测骨龄变化。

8. 高促性腺激素性性腺功能减退症:各种原因导致原发性性腺发育不良或功能衰竭,辅助检查提示性激素水平降低和促性腺激素水平明显升高。如女性 Turner 综合征(典型核型 45,XO),以矮小、多痣、肘外翻等多种畸形和青春不发育为特征;男性 Klinefelter 综合征(典型核型 47,XXY)以青春部分发育、男性乳腺发育和精子生成障碍为

特征。

七、治疗

(一)男性 IHH 治疗

目前治疗方案主要有 3 种,包括睾酮替代、促性腺激素生精治疗和脉冲式 GnRH 生精治疗。3 种方案可根据患者下丘脑-垂体-性腺轴的功能状态以及患者的年龄、生活状态和需求进行选择,并可互相切换^[23-24]。雄激素替代治疗可促进男性化,使患者能够完成正常性生活和射精,但不能产生精子;促性腺激素治疗可促进自身睾丸产生睾酮和精子;脉冲式 GnRH 治疗通过促进垂体分泌促性腺激素而促进睾丸发育^[25]。

1. 睾酮替代治疗:(1)IHH 确诊后若患者暂无生育需求,睾酮替代治疗可促进男性化表现。初始口服十一酸睾酮胶丸 40 mg 1 次/d~40 mg 3 次/d,或十一酸睾酮注射剂 125 mg 肌内注射 每月 1 次。6 个月后增加到成人剂量:十一酸睾酮胶丸,80 mg 2 次/d~80 mg 3 次/d 或十一酸睾酮注射剂 250 mg 肌内注射每月 1 次;此方案逐渐增加睾酮剂量,模拟正常青春发育过程,让患者逐渐出现男性化表现,避免睾酮升高过快导致痛性勃起。(2)<18 岁而因小阴茎就诊患者:短期小剂量睾酮治疗(十一酸睾酮胶丸,40 mg 1~2 次/d,3 个月),有助于阴茎增大接近同龄人,一般不影响骨龄和成年终身高^[26]。(3)口服十一酸睾酮胶丸,以乳糜微粒形式通过肠道淋巴管吸收,因此宜在餐中或餐后即刻服用。进食含有一定量脂肪的食物,有助于药物吸收。(4)十一酸睾酮注射剂为油性制剂,深部肌内注射后,油滴内的十一酸睾酮被逐渐吸收入血,因此一次注射可维持较高睾酮水平达 1 个月。(5)疗效:用药 6 个月后可有明显男性化表现,2~3 年后可接近正常成年男性水平。(6)随访:起始 2 年内,2~3 个月随访 1 次,监测第二性征、睾丸体积、促性腺激素和睾酮变化。此后可每年 1 次随诊,常规体检,包括身高、体重、睾丸体积、促性腺激素、睾酮、前列腺超声检查和前列腺特异抗原(PSA)、血红蛋白和骨密度;如睾丸体积有进行性增大,应停药观察,警惕下丘脑-垂体-性腺轴功能逆转为正常的可能性。

2. HCG/人绝经期促性腺激素(HMG)联合生精治疗:(1)适用人群:有生育需求的 IHH 患者。(2)原理:HCG 和 LH 的 α 亚单位相同而 β 亚单位相似,可模拟 LH 对睾丸间质细胞产生刺激作用,促进睾酮产生。HMG 含有 FSH 和 LH 成分。因此,HCG+HMG 联合肌内注射,可促进睾丸产生精子。(3)剂量和方案:先肌内注射 HCG 2 000~3 000 IU,每周 2 次,共 3 个月,期间调整 HCG 剂量,尽量使血睾酮维持在 10.41~17.35 nmol/L(300~500 ng/dl);然后添加肌内注射 HMG 75~150 IU,每周 2~3 次,进行生精治疗。为提高依从性,可将 HCG 和 HMG 混溶于生理盐水(或注射用水)中肌内注射,每周 2 次。(4)随访:间隔 2~3 个月随访 1 次,需监测血睾酮和 β -HCG 水平、睾丸体积和精液常规;70%~85%患者在联合用药 0.5~2.0 年内产生精子。基因重组工程合成的 LH 和 FSH 纯度更高,患者可自行皮下注射,但价

格昂贵,疗效和 HCG + HMG 联合治疗类似^[27]。(5)疗效预测因素:初始睾丸体积和治疗过程中睾丸体积增大的幅度是预测精子生成最重要指标^[28-29]。睾丸初始体积大于 4 ml 是生精治疗成功的有利因素,而隐睾(史)却正相反;既往雄激素治疗史,不影响生精疗效^[30]。(6)疗效不佳的处理:如治疗过程中睾酮水平均低于 3.47 nmol/L(100 ng/dl)或治疗 2 年期间睾丸体积无进行性增大且精液中不能检测到精子,可考虑停药或试用脉冲式 GnRH 治疗^[31-32]。(7)其他:有文献提示,在大量精子生成后,单用 HCG 可维持生精功能^[33];当有大量精子生成时,如患者暂无生育需求,可行精子冻存;如长期治疗仅少量精子生成,且长时间妻子不能自然妊娠者,需借助辅助生育技术提高妊娠机会;如精液中未检测到精子,可尝试附睾或睾丸穿刺取精;成功生育后,如患者无再次生育计划,可切换到睾酮替代治疗方案。

3. 脉冲式 GnRH 生精治疗:(1)适用人群:有生育需求 IHH 患者,并且垂体前叶存在足够数量的功能完整的促性腺激素细胞。(2)原理:通过微小泵脉冲式皮下注射 GnRH,模拟下丘脑生理性 GnRH 释放,促进垂体分泌促性腺激素,进而促进睾丸发育和精子生成^[34]。因此,垂体前叶存在足够数量功能完好的促性腺激素细胞是治疗成功的前提。(3)起始剂量和随访:GnRH(戈那瑞林)10 μg/90 min。带泵 3 d 后,如血 LH ≥ 1 IU/L,提示初步治疗有效;如 LH 无升高,提示垂体前叶促性腺激素细胞缺乏或功能严重受损,治疗预后不佳。此后,每月随访 1 次,监测 FSH、LH、睾酮和精液常规,调整戈那瑞林的剂量和频率,尽可能将睾酮维持在正常中值水平,稳定后可 3 个月随访 1 次,依据患者的具体情况调整药物剂量。(4)生精疗效:治疗 3 个月后就可能有精子生成。非隐睾患者 2 年精子生成率 100%^[35]。治疗过程中,睾丸体积逐渐增大提示预后良好。尽管文献报道脉冲式 GnRH 和 HCG/HMG 联合治疗生精治疗效果相似^[36],但国内的治疗经验提示,脉冲式 GnRH 生精疗效优于 HCG/HMG 治疗^[37],前者更接近生理状态。

(二)女性 IHH 治疗

无生育需求时,予周期性雌孕激素联合替代治疗,促进第二性征发育。有生育需求时,可行促性腺激素促排卵治疗或脉冲式 GnRH 治疗。

1. 雌孕激素替代治疗^[38]:尽量模拟正常青春发育过程补充性激素^[39]。参考方案:起始小剂量雌激素(戊酸雌二醇 0.5~1 mg 1 次/d)6~12 个月,然后增加 E₂ 剂量(戊酸雌二醇 2 mg 1 次/d)6~12 个月;如乳腺发育和子宫大小(B 超检查)接近或达到成年女性水平,随后可行周期性雌孕激素联合治疗(戊酸雌二醇 2 mg 1 次/d × 11 d,戊酸雌二醇 2 mg + 醋酸环丙孕酮 1 mg × 10 d,停药期间可有撤退性阴道出血);治疗的前 2 年,间隔 2~3 个月随访 1 次,观察乳腺和子宫大小变化。此后,应 6~12 个月随访 1 次。

2. 促排卵治疗:脉冲式 GnRH 治疗,可诱导规律月经和排卵,获得妊娠机会^[11]。戈那瑞林 10 μg/90 min;间隔 2~3 个月随访 1 次,监测促性腺激素、雌二醇、孕酮、子宫体积、卵

巢体积和卵泡数目;警惕卵巢过度刺激(OHSS)和卵泡破裂风险。或在辅助生育专科医生指导下,行促性腺激素促排卵治疗,获卵子率近 100%^[40]。

八、其他治疗相关的注意事项

1. HCG 治疗隐睾和小阴茎:2 岁内儿童,HCG 治疗可促进隐睾下降至阴囊^[41],但有文献报道可造成睾丸损伤^[42-43]。在儿童,短期 HCG 治疗 500~1 000 IU 肌内注射 每周 2 次,3 个月,可通过促进睾丸产生雄激素而促进阴茎长大。用药期间要监测阴茎、血睾酮、身高和骨龄变化。

2. 下丘脑-垂体-性腺轴功能自主恢复正常(reversal,逆转):约 3%~20% 的患者在长期治疗过程中,下丘脑-垂体-性腺轴功能可自主恢复到正常,称为逆转^[10,44]。临床表现为内源性促性腺激素水平逐渐升高,睾丸体积逐渐增大,并自主产生睾酮和精子。诊断时基础状态或曲普瑞林兴奋试验中较高的 LH 水平、基础睾丸体积相对较大是将来性腺轴功能发生逆转的重要指标^[45]。因此在治疗过程中,必须监测睾丸体积和促性腺激素水平变化。对内源性 LH ≥ 1 IU/L 患者,应间断停药观察自主性性腺轴功能是否启动,必要时重复曲普瑞林兴奋试验评价下丘脑-垂体-性腺轴功能状态。

3. 遗传咨询:一旦患者致病基因诊断明确,可粗略推测子代患病风险。KAL1 为 X 染色体连锁隐性遗传;FGFR1 和 PROKR2 为常染色体显性遗传^[46]。大部分患者致病基因诊断并不明确。即使相同基因突变,性腺轴功能也可存在很大差异^[47]。由于基因型和临床表型之间的复杂关系,目前尚难以准确评估子代致病的风险。

4. 常规补充钙和维生素 D:间隔 2~3 年复查骨密度^[48]。长期补充睾酮,一般情况下骨密度可恢复至正常水平。

5. 心理评估及治疗:长期性腺轴功能减退和第二性征发育差可导致患者自卑心理,严重影响生活质量。补充雄激素或生精治疗后,随着第二性征发育及精子的生成,情绪会有所改善。因此在诊治过程中要及时给予心理支持。

6. 睾酮对物质代谢的影响:长期睾酮缺乏和肥胖、胰岛素抵抗以及糖尿病的发生有关^[49],睾酮替代治疗会改善身体组分,增加胰岛素敏感性,降低 C 反应蛋白,从而改善血糖、血脂等代谢^[50]。因此在诊疗过程中应常规监测血糖、血脂水平,鼓励患者保持良好的生活方式,维持理想体重。

共识专家组名单(按姓名汉语拼音):窦京涛(解放军总医院内分泌科);高洪伟(北京大学第三医院内分泌科);谷伟军(解放军总医院内分泌科);李冬梅(内蒙古自治区医院内分泌科);李芳萍(中山大学孙逸仙纪念医院内分泌科);茅江峰(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院内分泌科);秦贵军(郑州大学第一附属医院内分泌科);孙首悦(上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢科);伍学焱(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院内分泌科);向光大(广州军区武汉总医院内分泌科);张南雁(第四军医大学西京医院内分泌代谢科)

执笔 茅江峰、伍学焱、窦京涛

学术秘书 崔佳(解放军总医院内分泌科);王曦(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院内分泌科)

参 考 文 献

- [1] Bianco SD, Kaiser UB. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2009, 5(10):569-576.
- [2] Fromantin M, Gineste J, Didier A, et al. Impuberism and hypogonadism at induction into military service. Statistical study [J]. *Probl Actuels Endocrinol Nutr*, 1973, 16:179-199.
- [3] 刘儒雅, 李小英. 特发性低促性腺激素性腺功能减退症的遗传学研究进展[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2012, 28(3):244-248.
- [4] Bonomi M, Libri DV, Guizzardi F, et al. New understandings of the genetic basis of isolated idiopathic central hypogonadism[J]. *Asian J Androl*, 2012, 14(1):49-56.
- [5] 蒋毅弘, 孙首悦, 王卫庆. 神经激肽 B 及其受体与特发性低促性腺激素性腺功能减退症[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(1):88-90.
- [6] Kotan LD, Hutchins BI, Ozkan Y, et al. Mutations in FEZF1 cause Kallmann syndrome[J]. *Am J Hum Genet*, 2014, 95(3):326-331.
- [7] Jarzabek K, Wolczynski S, Lesniewicz R, et al. Evidence that FGFR1 loss-of-function mutations may cause variable skeletal malformations in patients with Kallmann syndrome[J]. *Adv Med Sci*, 2012, 57(2):314-321.
- [8] Sarfati J, Guiochon-Mantel A, Rondard P, et al. A comparative phenotypic study of Kallmann syndrome patients carrying monoallelic and biallelic mutations in the prokineticin 2 or prokineticin receptor 2 genes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(2):659-669.
- [9] Salenave S, Chanson P, Bry H, et al. Kallmann's syndrome: a comparison of the reproductive phenotypes in men carrying KAL1 and FGFR1/KAL2 mutations [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(3):758-763.
- [10] Raivio T, Falardeau J, Dwyer A, et al. Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(9):863-873.
- [11] Santoro N, Filicori M, Crowley WJ. Hypogonadotropic disorders in men and women: diagnosis and therapy with pulsatile gonadotropin-releasing hormone[J]. *Endocr Rev*, 1986, 7(1):11-23.
- [12] 孔伶俐, 许良智. 原发性闭经的治疗效果[J]. *实用妇产科杂志*, 2014, 30(5):331-333.
- [13] 伍学焱, 史铁繁, 邓洁英, 等. 大庆市健康男性青少年正常青春发育时间调查[J]. *中华医学杂志*, 2007, 87(16):1117-1119.
- [14] 丁艳霞, 李志臻, 王庆祝, 等. 曲普瑞林兴奋试验对青春发育延迟的诊断意义:128 例报告[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30(6):482-485.
- [15] 伍学焱, 聂敏, 卢双玉, 等. 曲普瑞林兴奋试验在评价男性下丘脑-垂体-性腺轴功能中的价值[J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(10):679-682.
- [16] 茅江峰, 伍学焱, 聂敏, 等. 曲普瑞林兴奋试验用于评价女性下丘脑-垂体-性腺轴功能研究[J]. *中国实用内科杂志*, 2012, 32(4):282-285.
- [17] Dunkel L, Perheentupa J, Sorva R. Single versus repeated dose human chorionic gonadotropin stimulation in the differential diagnosis of hypogonadotropic hypogonadism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1985, 60(2):333-337.
- [18] 伍学焱, 茅江峰, 金自孟, 等. 男性青春发育延迟的治疗原则和具体方法[J]. *中国男科学杂志*, 2007, 21(3):67-69.
- [19] 刘会苗, 杜培洁, 余勤, 等. Laurence-Moon-Biedle 综合征 1 例[J]. *山东医药*, 2011, 51(8):108.
- [20] 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.
- [21] Singh J, Handelsman DJ. Neonatal administration of FSH increases Sertoli cell numbers and spermatogenesis in gonadotropin-deficient (hpg) mice[J]. *J Endocrinol*, 1996, 151(1):37-48.
- [22] Grumbach MM. A window of opportunity: the diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(5):3122-3127.
- [23] 狄福松, 崔毓桂, 贾悦. 促性腺激素治疗男性低促性腺激素性腺功能减退症的疗效评估[J]. *中华内科杂志*, 2005, 44(11):836-839.
- [24] 赵芳雅, 陈海冰. 男性低促性腺激素性腺功能减退症的诊治[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(11):998-1001.
- [25] 金楠, 母义明. GnRH 泵治疗低促性腺激素性腺功能减退[J]. *药品评价*, 2013, (7):10-13.
- [26] 陈佳佳, 巩纯秀, 曹冰燕, 等. 短期口服小剂量十一酸睾酮治疗青春前期 46, XY 男婴阴茎短小自身前后对照研究[J]. *中国循证儿科杂志*, 2012, 7(3):167-171.
- [27] Matsumoto AM, Snyder PJ, Bhasin S, et al. Stimulation of spermatogenesis with recombinant human follicle-stimulating hormone (follitropin alfa; GONAL-f): long-term treatment in azoospermic men with hypogonadotropic hypogonadism [J]. *Fertil Steril*, 2009, 92(3):979-990.
- [28] Warne DW, Decosterd G, Okada H, et al. A combined analysis of data to identify predictive factors for spermatogenesis in men with hypogonadotropic hypogonadism treated with recombinant human follicle-stimulating hormone and human chorionic gonadotropin [J]. *Fertil Steril*, 2009, 92(2):594-604.
- [29] Liu PY, Baker HW, Jayadev V, et al. Induction of spermatogenesis and fertility during gonadotropin treatment of gonadotropin-deficient infertile men: predictors of fertility outcome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(3):801-808.
- [30] WHO. Guidelines for the use of androgens in men [S]. Geneva: World Health Organization, 1992. 69.
- [31] Blumenfeld Z, Makler A, Frisch L, et al. Induction of spermatogenesis and fertility in hypogonadotropic azoospermic men by intravenous pulsatile gonadotropin-releasing hormone (GnRH) [J]. *Gynecol Endocrinol*, 1988, 2(2):151-164.
- [32] Berezin M, Weissenberg R, Rabinovitch O, et al. Successful GnRH treatment in a patient with Kallmann's syndrome, who previously failed HMG/HCG treatment [J]. *Andrologia*, 1988, 20(4):285-288.
- [33] Finkel DM, Phillips JL, Snyder PJ. Stimulation of spermatogenesis by gonadotropins in men with hypogonadotropic hypogonadism [J]. *N Engl J Med*, 1985, 313(11):651-655.
- [34] 孙首悦, 王卫庆, 蒋怡然, 等. 微量泵脉冲输注戈那瑞林治疗特发性低促性腺激素性腺功能减退症[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2011, 27(8):654-658.
- [35] Pitteloud N, Hayes FJ, Dwyer A, et al. Predictors of outcome of long-term GnRH therapy in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(9):4128-4136.
- [36] Liu L, Banks SM, Barnes KM, et al. Two-year comparison of testicular responses to pulsatile gonadotropin-releasing hormone and exogenous gonadotropins from the inception of therapy in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988, 67(6):1140-1145.
- [37] 黄炳昆, 茅江峰, 徐洪丽, 等. GnRH 脉冲输注与 HCG/HMG 联合肌注对男性 IHH 患者生精治疗疗效比较[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(20):1568-1571.
- [38] 中华医学会妇产科分会绝经学组. 性激素补充疗法应用指南 (2003 年) [J]. *中国妇幼保健*, 2004, 19(7):11-12.
- [39] 张婷婷, 李昕, 曲玲, 等. 女性特发性低促性腺激素性腺功能减退症的临床研究——附 16 例病例回顾 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2012, 28(12):1001-1004.

[40] 孟昱时, 马兰, 杨晓玲. 低促性腺激素性腺功能减退症的临床特征和助孕治疗分析[J]. 实用妇产科杂志, 2011, 27(3): 217-218.

[41] 谢肖俊, 蒋学武, 石磊, 等. 激素治疗小儿隐睾的系统评价[J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21(11):655-657.

[42] Ritzén EM. Undescended testes; a consensus on management [J]. Eur J Endocrinol, 2008, 159(Suppl 1):S87-S90.

[43] Cortes D, Thorup J, Visfeldt J. Hormonal treatment may harm the germ cells in 1 to 3-year-old boys with cryptorchidism[J]. J Urol, 2000, 163(4):1290-1292.

[44] Sidhoum VF, Chan YM, Lippincott MF, et al. Reversal and relapse of hypogonadotropic hypogonadism; resilience and fragility of the reproductive neuroendocrine system[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(3):861-870.

[45] Mao JF, Xu HL, Duan J, et al. Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: a cohort study in Chinese patients[J]. Asian J Androl, 2014, 17(3):497-502.

[46] Au MG, Crowley WJ, Buck CL. Genetic counseling for isolated GnRH deficiency[J]. Mol Cell Endocrinol, 2011, 346(1-2): 102-109.

[47] Pitteloud N, Acierno JS Jr, Meysing AU, et al. Reversible kallmann syndrome, delayed puberty, and isolated anosmia occurring in a single family with a mutation in the fibroblast growth factor receptor 1 gene[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(3):1317-1322.

[48] 马晓莉, 母义明, 张耀, 等. 女性特发性低促性腺激素性腺功能减退症合并骨质疏松症一例[J]. 中华内科杂志, 2009, 48(1):57-58.

[49] 茅江峰, 伍学焱, 李乃适, 等. 青少年男性性腺功能减退与胰岛素抵抗关系的初步研究[J]. 中华男科学杂志, 2006, 12(7):612-614.

[50] 茅江峰, 伍学焱, 李乃适, 等. 睾酮替代治疗改善性腺功能减退青少年男性的胰岛素敏感性[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(36):2550-2552.

(收稿日期:2015-06-05)

(本文编辑:侯鉴君)

· 医海拾贝 ·

一项随机对照试验研究了吸入小颗粒糖皮质激素(环索奈德)对难治性嗜酸粒细胞哮喘的疗效,主要终点是8周后痰中嗜酸性粒细胞计数。数据显示,额外吸入环索奈德可持续抑制气道嗜酸粒细胞增多,但肺泡一氧化氮减少值差异没有达到统计学意义(Thorax, 2015, 70:559-565)。

日前一项随机对照试验研究了阿奇霉素治疗肺移植后闭塞性细支气管炎综合症的疗效和安全性。结果显示,完成整个研究的患者中,治疗组间平均1秒用力呼气容积的差异估计值有显著统计学意义,阿奇霉素似优于安慰剂但需进一步研究证明(Thorax, 2015, 70:442-450)。

近日一项随机、双盲、延伸研究评估了利奥西呱联合西地那非用于肺动脉高压患者的安全性和有效性。主要终点是仰卧位收缩压(SBP)在给药4h内从基线的最大变化值。分析显示,利奥西呱联合治疗在主要终点方面无明显差异,且存在不良事件,提示不应同时使用利奥西呱与磷酸二酯酶5抑制剂(Eur

Respir J, 2015, 45:1314-1322)。

日前一项对照试验评估了增加剂量的利福平治疗肺结核的安全性和耐受性、药代动力学、延长早期杀菌活性。数据显示,35 mg/kg的利福平是安全的,且耐受性良好,利福平血药浓度随剂量非线性增加,且在较高剂量组的细菌负载下降更多(Am J Respir Crit Care Med, 2015, 191:1058-1065)。

鼻塞与打鼾有关,但经鼻腔糖皮质激素药物的应用是否能降低口腔/口-鼻呼吸和增加鼻呼吸,并减少打鼾指数仍未知。一项随机安慰剂对照交叉研究评估了鼻腔布地奈德对呼吸模式和打鼾影响的效果。结果显示,鼻腔布地奈德用于打鼾者可以增加鼻呼吸时期,适度降低打鼾频率,增加快速眼动睡眠(J Sleep Res, 2015, 24:160-166)。

一项随机交叉试验研究了用β-内酰胺类单药治疗、β-内酰胺类和大环内酯类联合治疗或氟喹诺酮类单药治疗策略用于疑似获得性肺炎成年患者的疗

效。结论是,就90 d病死率而言,首选用β-内酰胺类单药治疗的策略不劣于与β-内酰胺类-大环内酯类组合或单用氟喹诺酮类策略(N Engl J Med, 2015, 372:1312-1323)。

一项病例对照研究评价了吸入N-乙酰半胱氨酸(NAC)和吡非尼酮的联合治疗用于中晚期特发性肺纤维化(IPF)患者的疗效。结果表明,吸入NAC和口服吡非尼酮联合治疗可降低肺活量每年下降速度,并在IPF晚期改善无进展生存期(Respirology, 2015, 20:445-452)。

一项双盲、对照试验研究了在哮喘且气道阻塞的患者中,吸入糖皮质激素(ICS)是否可急性增强沙丁胺醇引起的气道平滑肌松弛。结论是,当ICS在沙丁胺醇30 min之前给药时,其对沙丁胺醇诱导的气道血管舒张的相关增强作用幅度更大并可保持(Chest, 2015, 147:1037-1042)。

(中国医科大学医学信息学系 隋明爽 黄亚明 编译)