

·规范与标准·

男性不育症的内分泌治疗中国专家共识

中国医师协会生殖医学专业委员会生殖男科学组男性不育症的内分泌治疗中国专家共识编写组

通信作者:熊承良,Email:clxiong951@sina.com,电话:+86-27-82742288;谷翊群,Email:yqgu90@126.com,电话:+86-10-62148629;康跃凡,Email:fjkyf@163.com,电话:+86-591-87556044

【摘要】 内分泌因素是导致男性不育的重要原因之一,而内分泌治疗是改善男性生育能力的重要手段。本共识由中国医师协会生殖医学专业委员会生殖男科学组组织专家编写,从男性不育症的内分泌因素及分类、男性生殖内分泌的调控、常用的内分泌药物及相关制剂、常用的内分泌治疗方案以及内分泌治疗的展望等多个方面进行了深入的探讨。此外,针对男性不育症的不同病因或不同临床表现,本文提出了广泛认可的内分泌治疗策略。本共识的建立有助于规范男性不育症的内分泌治疗,为从事生殖男科的专业医务人员提供专家建议。

【关键词】 不育,男性; 内分泌因素; 内分泌治疗; 生殖男科学; 专家共识

基金项目:国家重点研发计划(2018YFC1004601);国家科技支撑计划(2012BAI32B03)

指南注册:国际实践指南注册与透明化平台,IPGRP-2022CN384

Chinese expert consensus on endocrine therapy of male infertility

Chinese Expert Consensus Compilation Group for Endocrine Therapy of Male Infertility, Reproductive Andrology Group, Reproductive Medicine Professional Committee of Chinese Medical Doctor Association
Corresponding authors: Xiong Chengliang, Email: clxiong951@sina.com, Tel: +86-27-82742288; Gu Yiqun, Email: yqgu90@126.com, Tel: +86-10-62148629; Kang Yuefan, Email: fjkyf@163.com, Tel: +86-591-87556044

【Abstract】 Endocrine disorder is one of the important causes of male infertility, and endocrine therapy can help improve male fertility. This consensus was prepared by experts from the Reproductive Andrology Group of the Reproductive Medicine Special Committee of the Chinese Medical Association. Here, we discussed in depth the endocrine factors and classification of male infertility. We also discussed the regulation of male reproductive endocrine, commonly used endocrine drugs and related preparations, commonly used endocrine treatment schemes and the prospect of endocrine treatment. In addition, according to the different causes or clinical features of male infertility, this paper put forward widely recognized endocrine treatment schemes. The establishment of this consensus will help regulate the endocrine treatment of male infertility and provide expert advice for medical personnel engaged in reproductive medicine or andrology.

【Key words】 Infertility, male; Endocrine factor; Endocrine therapy; Reproductive andrology; Expert consensus

Fund program: National Key Research and Development Program (2018YFC1004601); National Science and Technology Support Program (2012BAI32B03)

Guideline registration: Practice guideline REGISTRATION for transPAREncy, IPGRP-2022CN384

DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20220928-00420

收稿日期 2022-09-28 本文编辑 孙敏

引用本文:中国医师协会生殖医学专业委员会生殖男科学组男性不育症的内分泌治疗中国专家共识编写组. 男性不育症的内分泌治疗中国专家共识[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2023, 43(3): 235-245. DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20220928-00420.



一、本共识编写的背景与意义

随着诊疗技术的不断发展,男性不育症的病因和机制也逐步被阐释,但仍有 50% 左右病因不明,值得进一步探索^[1]。精子发生以及男性性功能的启动和维持都依赖神经内分泌系统的调控,随着下丘脑-垂体-睾丸轴(hypothalamic-pituitary-testis axis, HPT)的各种分子通路不断被发现,新的生物标志物和干预靶点亟待临床验证和推广。内分泌干预作为重要手段在男性不育症诊疗中具有重要的价值,但也存在争议,值得关注。为了进一步规范男性不育症的内分泌治疗,在广泛阅读相关文献并结合国内男性不育症内分泌治疗临床实践的基础上,中国医师协会生殖医学专业委员会生殖男科学组组织专家编写此共识,旨在为从事生殖男科的专业医务人员提供专家建议。

二、男性不育症内分泌治疗的概述

1. 男性不育症的流行病学:世界卫生组织(World Health Organization, WHO)推荐,备孕夫妇同居一年,未采取任何避孕措施,因男方原因造成不育者称为男性不育。根据 WHO 给出的信息,不孕不育影响着全球众多的育龄夫妇,并对其家庭和社区产生影响。不孕不育的人群发病率在 15% 左右,其中男方独立因素约占 30%,男女共同因素约 20%^[2]。

有关男性不育症的发生率,由于宗教文化的不同、诊断标准的差异、个体间的变异、研究人群的纳入标准不同、生活方式及环境因素的影响、精液分析方法的差异等多种原因^[3-4],很难有一个具体数值。Agarwa 等^[3]通过搜索术语“流行病学、男性不育症和患病率”调查了世界主要地区男性不育发生率。在不孕夫妇中男性因素占 20%~70%,全球男性不育发生率在 2.5%~12% 之间。全球至少有 3 000 万男性不育患者,其中非洲和中欧/东欧的比率最高。在我国,男性不育的发生率一般认为在 10%~12% 之间^[5]。

2. 男性不育症的病因学分类:男性不育症不是一种独立疾病,而是由某一种或很多疾病/因素造成。根据欧洲泌尿外科协会(European Association of Urology, EAU)指南,男性生育能力可能因以下原因受损:先天性或获得性泌尿生殖系统异常;恶性肿瘤;泌尿生殖道感染;阴囊温度升高;内分泌干扰;遗传异常;免疫因素^[6-7]。另有 30%~40% 的病例没有发现与男性不育相关的明确病因,称为特发性男性不育,这些男性仅表现为精液分析结果异常。

通常将男性不育症的病因分为睾丸前、睾丸和睾丸后 3 个因素^[8]。睾丸前因素由下丘脑或脑垂体

病变引起,或者内源性或外源性因素异常导致 HPT 轴功能紊乱。常见的下丘脑或脑垂体病变包括先天性低促性腺激素性腺功能减退症(congenital hypogonadotropic hypogonadism, CHH)、选择性黄体生成素(luteinizing hormone, LH)或卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)缺乏症等。内源性或外源性激素异常常见于口服类固醇激素、先天性肾上腺增生、甲状腺疾病等。睾丸因素是指睾丸本身的病变,称为原发性睾丸机能障碍,主要包括无睾、睾丸发育不全/隐睾症、Y 染色体微缺失等^[9],以及创伤、睾丸扭转、精索静脉曲张等^[6,10]。睾丸后因素可以分为梗阻因素、性功能相关因素、精子成熟相关因素以及男性附属性腺感染等。

3. 常见的男性不育症内分泌因素及分类:男性不育症的内分泌因素可分为 HPT 轴异常及 HPT 轴以外的内分泌异常。HPT 轴异常包括下丘脑、垂体及睾丸的相关疾病,其任何水平的先天性或后天性紊乱都可能导致男性生殖功能受损和性腺功能减退症的临床综合征^[11]。男性性腺功能减退症是一种与睾丸功能活动降低、雄激素、FSH、LH 和/或精子生成受损相关的疾病^[11],其随年龄增长发病率增加,在 40~79 岁的男性中,发病率为 2.1%~5.7%^[12]。在 30 岁以上的男性中,循环总睾酮浓度每年下降 0.5%~1.5%,游离睾酮浓度每年下降 2%~3%。此外,在特定人群包括 2 型糖尿病、肥胖、心血管疾病、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、肾脏疾病、癌症、长期使用激素类药物、营养不良、消瘦或神经性厌食、过度运动及高龄男性等,性腺功能减退症的发病率较高^[7,12]。男性性腺功能减退症可分为原发性和继发性两类。前者是由睾丸内的固有缺陷引起的,包括遗传原因、损伤、炎症或感染等引起的睾丸水平功能障碍,这类患者的睾酮水平较低,促性腺激素(gonadotropins, Gn)水平高,精子发生通常严重受损,对激素治疗效果差;后者是由下丘脑和/或垂体功能障碍引起的,包括卡尔曼综合征,由于肿瘤、手术、创伤、感染或浸润性疾病引起的垂体或下丘脑功能障碍以及上述特定人群等,这类患者的 Gn 水平及总睾酮水平一般均较低,精子发生受损,但通常对激素治疗有效。

HPT 轴以外的内分泌异常包括甲状腺疾病(如甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退)、肾上腺疾病[如先天性肾上腺皮质增生症(congenital adrenal hyperplasia, CAH)、Cushing 综合征、原发性醛固酮增多症、Addison 病]、胰腺疾病(如糖尿病)。HPT



轴以外的内分泌异常在原发病康复/控制后,生育能力可有所恢复。

三、男性生殖内分泌的调控

1. HPT: HPT 是调控男性性发育和睾丸生殖及内分泌功能的主要系统。下丘脑的神经内分泌细胞可分泌促性腺激素释放激素 (gonadotrophin-releasing hormone, GnRH)。GnRH 受 KNDy 神经元调节,同时多种因素如营养状况、环境、代谢、疾病、心境、性刺激及某些激素[kisspeptin、Leptin、糖皮质激素、前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)和胰岛素]等均能调节 GnRH 分泌^[13-14]。GnRH 的主要功能是促进 Gn(FSH 和 LH)合成和分泌。GnRH 分泌呈脉冲样^[15],脉冲频率随年龄等因素不同而改变。持续的 GnRH 分泌抑制 LH 和 FSH 分泌,机制可能与受体敏感性减退有关。因此,GnRH 分泌的脉冲特征至关重要,临床上使用的 GnRH 泵则是模拟这种脉冲释放^[16]。该脉冲特性也是性激素清晨分泌高峰的可能原因,因此一般推荐清晨空腹检测性激素^[13]。

垂体分为腺垂体和神经垂体两部分,前者含大量合成 FSH 和 LH 的内分泌细胞。FSH 在男性可诱导青春期精子发生的启动,并与睾酮一起参与维持成人睾丸精子发生^[15]。LH 可促进睾丸间质细胞成熟,并促进间质细胞分泌雄激素[如双氢睾酮(dihydrotestosterone, DHT)、睾酮等]^[15]。

睾丸的生精功能和内分泌功能均受到 HPT 轴的调控。FSH 受体主要位于睾丸支持细胞和精原细胞,可促进精子发生。值得注意的是,FSH 单独作用于支持细胞可刺激芳香化酶 CYP19 合成,后者可将睾酮转化为雌二醇,进而降低局部睾酮水平^[15]。FSH 还能促进支持细胞抗苗勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)的转录^[17]。LH 受体位于睾丸间质细胞,可刺激分泌雄激素[睾酮、DHT、脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone, DHEA)等]。体内约 95% 的睾酮由睾丸间质细胞分泌,使得睾丸内睾酮浓度上百倍于血清睾酮。雄激素可促进性分化和第二性征的出现,刺激精子发生、分化。此外,雄激素对于附睾精子成熟、前列腺发育、人体成长、代谢等均发挥重要作用。雄激素受体在睾丸内广泛分布于睾丸支持细胞、管周细胞、间质细胞、血管内皮细胞,该受体变异性较大,目前已报道数百个突变位点^[18],突变可导致受体与雄激素结合状态改变,导致雄激素不敏感综合征。男性循环中 80% 以上的雌二醇来自睾酮的芳构化^[19]。雌激素(或睾酮/雌二醇比值)在男性参与对中枢的负反馈、骨代谢、

体脂调节和维持性欲、勃起和生殖功能^[20],雌激素受体无功能突变男性的睾丸大小和精子数量正常,但精子活力降低,提示雌激素在男性生育中也可能起着重要作用^[20],因此临床应用抗雌疗法应注意。

2. HPT 轴的反馈调节: HPT 轴的反馈调节包括超短反馈、短反馈和长反馈。下丘脑分泌 GnRH 对其自身有反馈抑制作用,即下丘脑对其自身的反馈调节,我们称之为超短反馈。FSH 和 LH 均对 GnRH 有负反馈抑制作用,即垂体激素对下丘脑的负反馈调节,我们称之为短反馈。睾丸激素对垂体和下丘脑的负反馈调节,我们称之为长反馈。雌、雄激素均可负反馈抑制垂体分泌 LH。在芳香化酶缺陷的男性中发现高雄激素、低雌激素和高 LH,提示低雌激素相比高雄激素对 LH 的反馈作用更大^[16],这是临床用药的分子基础。雄激素对 FSH 的抑制不明显,甚至可能促进 FSH 分泌,而雌激素是 FSH 分泌的重要负反馈调节因子^[21]。支持细胞分泌的抑制素可反馈抑制垂体分泌 FSH,而激活素可刺激 FSH 分泌。对下丘脑分泌 GnRH 的负反馈抑制主要来自雄激素,而雌激素的负反馈作用弱于雄激素。另外值得注意的是,睾丸激素对下丘脑或垂体激素的分泌只有负反馈作用,而没有正反馈作用,因而男性没有激素分泌峰和配子的周期性产生。这是与女性生殖内分泌的重大区别。

3. 临床常用的 HPT 轴干预靶点: 中枢激素的替代物、重组物、作用类似物、提取物等,如 GnRH、生长激素(growth hormone, GH)、重组 FSH、人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)、尿促性腺激素(human menopausal gonadotrophin, hMG)等^[15,22]。主要作用于中枢的药物如克罗米芬、他莫昔芬、托瑞米芬等,可与中枢雌激素受体竞争性结合,降低雌激素的负反馈作用,促进分泌 Gn。同时作用于中枢和外周的药物如芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AIs)阿那曲唑、来曲唑等,能有效抑制雄激素向雌激素转化,一方面抑制外周局部雌激素产生,同时降低雌激素在中枢的负反馈。

四、男性不育症的内分泌评估

1. 常规评估: 性激素五项是男性不育的常规评估方法,广泛应用于临床,包括 FSH、LH、催乳素、雌二醇、睾酮。

2. 特殊评估: 如需评估垂体对 GnRH 的反应性,可行垂体兴奋试验。如需评估睾丸支持细胞功能,可检测抑制素 B,后者也可用于评估睾丸生精。如疑似甲状腺疾病,可检测游离甲状腺素、总甲状



腺素、促甲状腺激素以及促甲状腺受体抗体等。如疑似肾上腺疾病,可检测皮质醇、促肾上腺皮质激素、醛固酮等。

五、男性不育症常用的调控内分泌激素分泌的药物

药物及推荐剂量详见表 1。

表 1 男性不育症内分泌治疗的常用药物及推荐剂量

药物分类	HPT作用靶点	推荐剂量
GnRH	垂体	戈那瑞林, 10 μg/90 min, 泵入
SERMs	下丘脑	克罗米芬, 50 mg, qd 或 qod, 口服; 他莫昔芬, 10 mg, qd 或 bid, 口服
Gn	睾丸	重组 FSH, 75~150 U, biw, 肌肉注射; hCG, 2 000~4 000 U, biw, 肌肉注射; hMG, 75~150 U, biw, 肌肉注射
GH	睾丸	GH, 2~4 U, qd, 皮下注射
AIs	雄激素/雌激素转化	来曲唑, 2.5 mg, qd, 口服; 阿那曲唑, 1 mg, qd, 口服
外源性睾酮补充剂	靶器官及反馈调节	十一酸睾酮软胶囊, 40~80 mg, bid, 口服; 十一酸睾酮注射液, 125~250 mg, qm, 肌肉注射; 双氢睾酮凝胶, 经皮适量涂抹

注: GnRH 示促性腺激素释放激素; SERMs 示选择性雌激素受体调节剂; Gn 示促性腺激素; GH 示生长激素; AIs 示芳香化酶抑制剂; FSH 示卵泡刺激素; hCG 示人绒毛膜促性腺激素; hMG 示尿促性腺激素; HPT 示下丘脑-垂体-睾丸轴; qd 示每日 1 次; qod 示隔日 1 次; biw 示每周 2 次; qm 示每月 1 次; bid 示每日 2 次

1. GnRH: 是一种模拟下丘脑生理性 GnRH 脉冲式分泌的肽类物质, 经下丘脑-垂体-门脉循环进入垂体前叶, 促进垂体也呈脉冲式释放 Gn, 进而促进睾丸发育和精子生成。它适用于所有 GnRH 脉冲分泌异常, 且垂体-性腺储备功能完好、有生育意愿的患者, 如体质性青春发育延迟 (constitutional delayed puberty, CDP) 和特发性低促性腺激素性腺功能减退症 (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism, IHH) 等。

2. 选择性雌激素受体调节剂 (selective estrogen receptor modulators, SERMs): 是指通过竞争性抑制下丘脑中雌激素受体, 减少雌激素对 HPT 轴的负反馈, 促进 GnRH 以及 FSH、LH 的释放, 从而间接调控睾丸类固醇激素合成和精子产生的一类制剂。SERMs 能有效提高精子浓度、总数、活力以及血清 Gn 水平, 主要适用于 LH、睾酮等低下少弱精子症患者, 同时也是特发性不育男性的经验性治疗药物。由于缺乏确凿的循证医学证据, SERMs 治疗后的妊娠结局至今尚无定论。常用的药物主要是克罗米芬和他莫昔芬。SERMs 服药期间需定期检测生殖激素水平^[23]。

3. Gn: 是调节脊椎动物性腺发育, 促进性激素生成和分泌的糖蛋白激素, 主要包括 LH 和 FSH。临床上常用的 Gn 包括 hCG、hMG 及 FSH。hCG 在分子结构上与 LH 类似, 具有相同的 α 亚单位, β 亚单位上 85% 的氨基酸相同; hCG 能够刺激间质细胞产生内源性雄激素。hMG 具有类似 FSH 和 LH 的作用, 能促使睾丸生精小管发育, 促进精母细胞分裂和精子生成。hCG 联合 hMG 使用, 可使血清游离睾酮水平升高, 增加生精小管内结合雄激素的浓度, 从而改善生精功能^[24-25]。对于临床考虑由于 FSH 对于生精小管刺激不足而导致生精功能障碍的患者, 可以考虑使用 FSH 的治疗^[26-27]。

4. GH: 是垂体分泌的重要的肽类激素, 受下丘脑生长激素释放激素和生长抑素的双重调节。GH 调节性成熟、类固醇激素合成、配子生成和性腺分化以及 Gn 分泌和反应, 是生殖系统的重要内分泌和自分泌/旁分泌调节因子。GH 可刺激睾丸支持细胞和/或间质细胞产生胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1), 以自分泌/旁分泌形式促进精子成熟, 也可以增强睾丸间质细胞合成睾酮与 FSH 协同作用于支持细胞以调节生精功能^[28-29]。

5. AIs: 芳香化酶是催化生物体内雄激素向雌激素转化的关键酶和限速酶^[30]。AIs 能够以芳香化酶为靶点, 阻断雄激素转变为雌激素的过程而减少内源性雌激素生成^[31]。根据作用机制不同, AIs 可分为两类: 甾体类和非甾体类。甾体类 AIs 包括睾丸内酯 (第一代)、福美斯坦 (第二代) 和依西美坦 (第三代), 非甾体类 AIs 包括氨基谷丙酰胺 (第一代)、法曲唑 (第二代) 以及来曲唑、阿那曲唑 (第三代)。第一、二代因不良反应较多现已很少使用。非甾体类 AIs 能够可逆地与底物结合从而抑制雌激素的合成^[32]。近年来三代 AIs 在生殖男科得到更多的应用, 常用药物包括阿那曲唑和来曲唑。

6. 外源性睾酮补充剂: 睾酮又称睾丸酮、睾甾酮, 分子式为 $C_{19}H_{28}O_2$, 是一种类固醇激素, 主要产生于睾丸生精小管之间的间质细胞, 另外肾上腺、女性卵巢亦可分泌少量睾酮。它是主要的男性性激素, 经由血液中的雄激素结合球蛋白或白蛋白运送至身体的目标组织。

外源性雄激素通过抑制 Gn 水平和睾丸内睾酮水平, 诱导生精细胞凋亡, 抑制精子发生^[33]。因此, 慎用于少弱精子症的治疗。在男性睾丸功能减退症、非梗阻性无精子症患者中, 部分患者由于内源性雄激素的严重缺乏, 又需要补充外源性雄激素, 常用的外源性雄激素有十一酸睾酮软胶囊、十一酸



睾酮注射液、双氢睾酮凝胶等。

六、男性不育症常用的内分泌治疗方案

1. 性功能障碍合并男性不育症的内分泌治疗: 男性性功能障碍是指正常男性性功能的活动过程(包括性唤起、阴茎勃起、阴茎插入阴道、性欲高潮、射精和性满足 5 个环节)中,任何一个环节发生的障碍。

性功能障碍合并男性不育症的内分泌因素常见有以下几种:①性腺功能减退症。分为原发性和继发性两类。前者是睾丸功能障碍,临床常见有 Klinefelter 综合征(Klinefelter syndrome, KS)、睾丸损伤、睾丸炎;后者是由于下丘脑或垂体缺陷,导致 FSH 和 LH 分泌不足。治疗方案在其他章节叙述。②甲状腺疾病。甲状腺功能亢进/减退可伴性欲减退、性功能障碍。治疗应控制原发病。③糖尿病。糖尿病可导致勃起困难、早泄、逆向射精等症状。治疗应控制原发病及对症处理。④高催乳素血症。催乳素过高能抑制垂体 FSH 和 LH 分泌,导致雄激素缺乏和性腺功能减低。内分泌治疗应积极治疗原发病,首选药物为溴隐亭,其次为卡麦角林^[34-35]。

2. 少弱精子症的内分泌治疗:内分泌治疗可优化伴睾酮水平低的少弱精子症患者睾丸内睾酮(intratesticular testosterone, ITT)水平^[36]。首选药物为合成的抗雌激素药物克罗米芬和他莫昔芬^[37-38]。一项纳入 120 例特发性少弱精子症患者的临床试验中,持续 3 个月他莫昔芬治疗可降低精子活性氧水平,从而提高精子数量、活力及前向运动精子比例^[39]。如果口服抗雌激素药物治疗后未观察到睾酮水平的有效升高,则推荐使用 hCG、重组人 FSH 或两种药物的联合治疗^[38]。然而现有的证据质量较差,不足以得出少弱精子症患者接受抗雌激素治疗后精液质量改善的结论性建议。AIs 可增加血清及睾丸内睾酮水平^[40]。一项对低睾酮水平的不育男性口服阿那曲唑的研究显示,性腺功能低下接受治疗后 95% 的患者睾酮水平提高,25% 的患者精液质量改善,且精子质量的改变与睾酮/雌二醇比值呈正相关^[41]。AIs 的临床疗效和安全性需大规模随机对照试验进行确证^[42]。

Gn 水平低下的男性不育患者,可通过 hCG、重组人 FSH 诱导精子生成。在 CHH 和睾丸体积正常的成年患者中,单独进行 hCG 治疗可能是有效的^[43-44]。以 hCG 为基础的联合治疗方案也可恢复补充睾酮所致的生精功能损害^[45]。此外,有 meta 分析显示,对于 Gn 水平正常的特发性少精子症患者,使用 FSH 治疗可显著改善患者的精子参数及生

育能力^[46],初始睾丸体积较大是成功诱导生精的最佳预后因素^[47]。CHH 和/或基线睾丸体积 <4 mL 的男性可能需要同时使用 hCG 和 FSH 进行治疗^[43]。

3. 特发性无精子症的内分泌治疗:特发性非梗阻性无精子症(idiopathic nonobstructive azoospermia, iNOA)是指不明原因的睾丸生精功能障碍引起的射出精液中无精子存在的一类疾病^[48]。内分泌药物可能通过提高患者 ITT 及雄/雌激素比值,进而促进精原细胞 DNA 合成和精子发生^[36,42],但尚存在一定的争议。

目前,对 iNOA 患者的内分泌治疗仍以经验性治疗为主,常用的药物及方案为:①Gn 类,如 GnRH、hCG、hMG、重组 FSH、尿 FSH 等。Hu 等^[49]报道对 25 例 iNOA 患者采用戈舍瑞林皮下注射(每次 3.6 mg,每 4 周 1 次),其中 2 例患者在治疗 6 个月后可在射出精液中获得精子。Peng 等^[50]在一项大型单中心队列研究纳入了接受睾丸显微取精的 569 例 iNOA 患者,其中 395 例术前接受 3 个月的 hCG/hMG 联合高纯度尿 FSH 治疗,结果显示 27 例患者射出精液分析中发现精子(6.8%, 27/395),术前 Gn 治疗可使 iNOA 的手术获精率(sperm retrieval rate, SRR)提高。针对首次睾丸显微取精失败的 28 例 iNOA 患者接受为期 3 个月的 hCG 治疗(每次 5 000 U,每周 3 次)后有 6 例通过二次手术成功获取精子^[51]。②SERMs,如他莫昔芬、克罗米芬。研究报道,372 例患者接受克罗米芬治疗(每次 50 mg,隔日 1 次),结果显示 41 例(11%)患者可在射出精液中找到精子,191 例患者通过睾丸显微取精术后可获得精子(57.7%, 191/331)^[52]。③AIs 如来曲唑、阿那曲唑等。少数的队列研究及系列病例报道了 AIs 在 iNOA 患者中的疗效^[53-54]。Saylam 等^[53]对 17 例 NOA 患者采用相同治疗方案,4 例患者获得精子。

4. CHH 的内分泌治疗:CHH 的内分泌治疗有 3 种常用方案,包括睾酮替代、hCG/hMG 联合促生精治疗和脉冲式 GnRH 泵促生精治疗。睾酮替代治疗(testosterone replacement therapy, TRT)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,适合于暂时无生育需要的 CHH 患者;hCG/hMG 联合促生精治疗可促进自身睾丸产生睾酮和精子,价格相对便宜,适合于大部分有生育需要的 CHH 患者;脉冲式 GnRH 泵促生精治疗通过促进垂体分泌 Gn 而促进睾丸发育,出现精子时间往往较早,但价格昂贵,治疗前需与患者交待相关治疗费用。虽有研究提示基因突变异常是 CHH 的



重要发病原因,目前已发现 40 余个 CHH 致病基因,这些基因突变可解释近 50% 的 CHH,但这些基因突变与治疗的选择暂无必然联系^[55]。

(1)TRT:若患者暂无生育需求,可选择 TRT 来促进男性化表现。初始口服十一酸睾酮 40 mg 1~3 次/d,或十一酸睾酮注射剂 125 mg 肌肉注射每月 1 次。6 个月后增加到十一酸睾酮 80 mg 2~3 次/d 或十一酸睾酮注射剂 250 mg 肌肉注射每月 1 次。此方案模拟正常青春期发育过程,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^[55-56]。

(2)hCG/hMG 联合促生精治疗:适用于有生育需求的 CHH 患者^[57]。先 hCG 2 000~3 000 U 肌肉注射,每周 2 次,共 3 个月,期间调整 hCG 剂量,尽量使血清睾酮维持在 10.41~17.35 nmol/L(300~500 ng/dL);然后添加 hMG 75~150 U 肌肉注射,每周 2~3 次,进行促生精治疗。间隔 2~3 个月随访 1 次,需监测血清睾酮和 β -hCG 水平、睾丸体积和精液参数;70%~85% 的患者在联合用药 0.5~2.0 年内产生精子。如精液中未检测到精子,可尝试显微镜下睾丸切开取精术取精,据报道有较大机会取到精子^[58]。

(3)脉冲式 GnRH 泵促生精治疗:适用于有生育需求的 CHH 患者,且垂体功能良好^[57,59]。可选择 GnRH(戈那瑞林)10 μ g/90 min 置入 GnRH 泵,带泵 3 d 后,如血 LH $\geq$ 1 U/L,提示初步治疗有效;如 LH 无升高,提示垂体前叶 Gn 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。治疗 3 个月后就可能有精子生成。非隐睾患者 2 年精子生成率接近 100%。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 泵和 hCG/hMG 联合治疗生精效果相似,但也有研究显示,脉冲式 GnRH 生精疗效优于 hCG/hMG 治疗,前者更接近生理状态,但价格昂贵^[60-61]。

5. KS 的内分泌治疗:KS 是导致男性不育症最常见的遗传原因^[62]。多数患有 KS 的男孩有足够的循环睾酮水平来启动青春发育,但不能长期维持,从而造成睾丸大小在青春发育期开始短暂增加,直到青春发育期中期,随后下降,并伴有低血清睾酮和 Gn 水平升高^[63-64]。在青春发育期和青春发育后,KS 患者主要表现为小睾丸和雄激素缺乏的不同症状。因此,对 KS 的早期识别和内分泌治疗可以显著提高患者的生活质量。TRT 应尽早开始,以避免雄激素缺乏引起的症状和后遗症^[65]。TRT 包括外源性睾酮、阿那曲唑

和 hCG,已被提倡用于青少年 KS^[66]。研究显示,对青少年 KS 补充睾酮有益于青春期的发展,早期的 TRT 治疗可增加男性的气概、力量、性欲、骨密度和体毛、认知发展、自尊和社会行为的良好影响^[67-68],但对 KS 青少年生育能力影响尚不清楚。目前的研究没有确定青少年 KS 开始启动 TRT 的理想时间。此外,TRT 治疗可以预防骨质疏松、肥胖、糖尿病和代谢综合征^[68]。目前,睾酮制剂包括肌肉注射庚酸睾酮和丙酸睾酮、口服十一酸睾酮、颊部睾酮、皮下植入物和透皮制剂^[65]。经皮凝胶制剂提供了最好的药效学特征;由于易于给药,肌肉注射仍然受欢迎;对儿童和青少年的治疗存在特殊问题,可以考虑增加剂量^[67]。治疗的目的应该包括促进 LH 和睾酮水平在中距范围内的正常化,而不是低于正常睾酮的最低值。未来仍需更大规模的随机对照试验阐明 TRT 最佳治疗方案,以及评估睾酮治疗的潜在不良影响^[69]。

6. CAH 的内分泌治疗:CAH 是一组由肾上腺皮质类固醇合成过程中各阶段各类催化酶的缺陷,引起的以皮质类固醇合成障碍为主的常染色体隐性遗传病,其中以 21-羟化酶缺陷型(21-hydroxylase deficiency, 21-OHD)最为常见(90%~95%)。21-OHD 由 CYP21A2 基因突变引起,可分为典型 21-OHD(失盐型和单纯男性化型)及非典型 21-OHD。

CAH 男性患者少精子症或者无精子症的主要原因是睾丸内肾上腺残余瘤、Gn 受抑制和睾丸功能衰竭。CAH 患者皮质醇合成受损,低水平的皮质醇,反馈抑制作用减弱,使促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)的分泌增加,刺激肾上腺皮质增生,产生过量的中间产物 17-羟孕酮和孕酮;由于雄激素合成通路正常,堆积的 17-羟孕酮和孕酮向雄激素转化增多,导致高雄激素血症。部分雄激素转化为雌激素,升高的雌激素和雄激素可反馈性抑制 FSH、LH 的释放,从而导致睾丸生精小管及间质细胞发育异常、内源性睾酮水平降低、精子发生障碍等^[70]。CAH 的内分泌治疗方案包括以下 3 种。

(1)皮质醇替代治疗:首选氢化可的松,成人 15~25 mg/d,分 2~3 次口服;也可用半衰期相对长的制剂替代,如泼尼松 5.0~7.5 mg/d,每日 2 次口服;甲泼尼龙 4~6 mg/d,每日 2 次口服;地塞米松 0.25~0.5 mg/d,每日 1 次服用。替代治疗期间,需定期监测 ACTH、17-OHP 和雄烯二酮,开始每 1~3 个月 1 次,剂量调整好后,每 3~6 个月 1 次,使 17-OHP 和



雄烯二酮控制在稍高于参考值范围上限为宜,但无统一的切点值。有指南建议,血 17-OHP 控制的理想范围为 4~12 $\mu\text{g/L}$ (120~360 nmol/L),血睾酮在正常范围内^[71]。另外,需注意糖皮质激素长期应用可能出现的风险,如肥胖、高血压和骨质疏松等。

(2) Gn 联合治疗:对于单用皮质醇替代治疗效果差或者 Gn 水平始终偏低的无精子症患者,可尝试使用 Gn 联合治疗^[72]。具体方法可参照 CHH。hCG 初始剂量一般为 2 000~3 000 U,肌肉注射,每周 2 次,共 3 个月,然后添加 hMG 75~150 U 或 FSH 75~150 U,肌肉注射,每周 2 次。

(3) 其他药物治疗:如缓释多颗粒氢化可的松、持续皮下注射氢化可的松,或者替代性的非糖皮质激素治疗策略,如肾上腺细胞毒性药物米托坦、CYP17A1 抑制剂阿比特龙、CRH 受体拮抗剂。但这些治疗方法目前研究报道极少,不推荐使用^[73-74]。

7. 雄激素受体 (androgen receptor, AR) 异常:雄激素不敏感综合征 (androgen insensitivity syndrome, AIS) 是由于 AR 基因隐性突变 (X 染色体连锁隐性遗传),使得 AR 功能受损而导致的性发育异常疾病,其染色体核型为 46,XY,属于男性假两性畸形。根据 AR 功能受损程度,AIS 可分为完全性 AIS、部分性 AIS 和轻度 AIS^[75]。

完全性 AIS 为正常女性化外生殖器表型,无男性化表现,建议按女性性别治疗和生活^[76]。轻度 AIS 通常表现为正常男性表型,儿童期难以发现,多因青春期乳房女性化或成年后不育而就诊^[77]。男性乳房发育者通常需要手术切除乳房或加用 AIs、雌激素受体抑制剂^[76,78]。因男性不育就诊的轻度雄激素不敏感综合征 (mild androgen insensitivity syndrome, MAIS) 患者,经口服或肌肉注射大剂量睾酮治疗后,精子数量能恢复^[79-80]。

部分雄激素不敏感综合征 (partial androgen insensitivity syndrome, PAIS) 因 AR 受体残存功能不同,常表现为不同程度的外生殖器畸形,临床表型差异大,可根据男性化程度、对睾酮治疗的反应以及患者或家属的意愿等综合考虑,决定性别的选择^[81-82]。性别分配为男性的 PAIS 患者,建议 2 岁前完成隐睾和尿道下裂的矫治手术^[77],并予以大剂量激素替代治疗,以促进第二性征发育、其他部位的生长发育及社会心理与性心理发展^[80]。为避免体内过量的睾酮经芳香化酶转化为雌激素,常需要加用 AIs、雌激素受体抑制剂^[76,78]。PAIS 患者成年后,常伴有性功能障碍和少精子症,大剂量睾酮治疗后,精液指标能得

到显著改善^[83]。值得注意的是,除了外科干预和激素替代治疗,AIS 患者的综合治疗还应考虑到为患者提供持续的社会心理支持^[76]。

七、内分泌治疗的原则、目的和预测指标

1. 内分泌治疗的原则:①对因治疗。在能够明确病因的前提下,应首先对因治疗。②病因不明时,纠正异常的睾丸功能,应主要关注内源性睾酮的分泌。③单纯恢复激素水平不是最终目的,而应关注患者生育能力的恢复。

2. 内分泌治疗的目的:目前,多数研究内分泌治疗的目的设为恢复血清睾酮、精液参数或生育能力^[15],其他目标包括睾丸内睾酮、FSH、LH、雌二醇或睾酮/雌二醇比值、催乳素、睾丸体积、第二性征、睾丸病理等^[15,22]。

3. 内分泌治疗的预测指标取决于不同的病因,已知如下。

(1) 睾丸体积:在 CHH 患者中,有研究者认为睾丸体积大于 4 mL,内分泌治疗 (hCG/hMG) 后更易出现精子和受孕^[84]。内分泌治疗有效者比无效者治疗前的睾丸体积更大^[85]。

(2) 睾酮合成对内分泌治疗的反应:在 KS 患者中,内分泌治疗后睾酮升高至 250 ng/dL 或更高的患者显微取精 SRR 较高^[86],但也有研究者认为仅术前睾酮水平可预测获精情况^[87]。

(3) 睾酮/雌二醇比值过低:在肥胖人群、雌激素过高或者睾酮/雌二醇比值过低的患者预测应用睾内酯或阿那曲唑的效果较好,精子计数和活力增加^[22,88]。

(4) 单纯的甲状腺激素异常、雄激素过高 (外源性) 以及催乳素过高提示内分泌治疗效果^[22]。

(5) 明确与生育相关的遗传异常,如 Y 染色体微缺失、相关核型/基因异常等,均提示内分泌治疗效果差。

(6) 部分明确病因导致的男性不育,如腮腺炎后睾丸炎、放化疗后、精索静脉曲张等,虽有内分泌功能受损,但内分泌治疗效果欠佳。

八、男性不育症内分泌治疗的研究进展及展望

1. 新型内分泌治疗方案 (Gn 受体的重启):近年来,针对主要病因是 NOA 的高促性腺激素性腺功能减退患者,为了更好地利用 HPT 轴所能驱动的内源性激素的生物学效应,有学者尝试通过外源性干预,强制性下调 Gn 的分泌水平,最大限度地释放睾丸间质细胞和支持细胞上相应的 Gn 受体,再通过合理补充外源性 Gn,重启生精过程。主要的干预靶点包括下丘脑 GnRH 神经元和腺垂体 Gn 分泌细胞。



高 Gn 性 NOA 患者,给予 GnRH 激动剂的同时序贯给予 hCG 和 FSH,可能有效恢复生精,甚至在精液里出现精子,避免创伤性的睾丸取精手术,大规模的前瞻性研究值得开展^[49]。有研究显示,特殊类型的 NOA 患者在睾丸手术取精之前,给予 hCG 注射,如果可以有效提高血清睾酮的水平,预示获取精子的成功率较高,例如 KS,但也需注意,内分泌治疗总体上并未明显提高 KS 的 SRR^[50-51,87]。另外,给予大剂量外源性睾酮或是孕酮,可以有效启动 HPT 轴负反馈,也可以抑制 Gn 的分泌,相关的治疗方案需要进一步探索和优化^[89-90]。

2. 其他: Kisspeptin 是 *KISS1* 基因的编码产物,其受体的失活突变可导致 CHH^[91],而其激活突变可导致性早熟^[92]。促性腺激素抑制激素(gonadotropin-inhibitory hormone, GnIH)在大部分物种中能够抑制 Gn 释放^[93]。催乳素可维持性欲,增加睾丸间质细胞上 LH 受体的浓度,但催乳素过高可干扰 GnRH 的脉冲释放进而影响睾丸功能。ACTH、GH、促甲状腺激素、脂肪因子等多种激素可影响 HPT 轴,进而调控生殖功能^[22]。此外,众多环境内分泌干扰物、药物等也可影响 HPT 轴^[15,94]。在机制研究方面,外泌体可能参与 HPT 轴相关激素的调控^[95]。此外,性刺激(如性交)可促进 GnRH 的分泌;长期且严重的焦虑抑制 GnRH 分泌;营养不良减少 GnRH 分泌;一些疾病状态,如免疫抑制或感染可抑制 GnRH 分泌;运动可升高 LH 和睾酮水平。总之,随着生殖领域相关研究的不断深入,男性不育症的内分泌治疗也将不断进步和完善,提供更精准的临床诊疗策略。

执笔作者: 陈向锋(上海交通大学医学院附属仁济医院)、安庚(广州医科大学附属第三医院)、郭海彬(河南省人民医院)、刘贵华(中山大学附属第六医院)、陆金春(东南大学附属中大医院)、卢少明(山东大学生殖医院)、麦选诚(云南省第一人民医院)、马逸(上海交通大学医学院附属仁济医院)、潘峰(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、杨险峰(郑州大学第三附属医院)、尹太郎(武汉大学人民医院)、赵小东(兰州大学第一医院)

共识编写组成员(以姓氏汉语拼音排序): 安庚(广州医科大学附属第三医院)、陈向锋(上海交通大学医学院附属仁济医院)、陈耀平(宁夏医科大学总医院)、谷翊群(国家卫生健康委科研所)、郭海彬(河南省人民医院)、康跃凡(福建省妇幼保健院)、贺小进(安徽医科大学第一附属医院)、李红钢(华中科技大学同济医学院)、刘贵华(中山大学附属第六医院)、陆金春(东南大学附属中大医院)、卢少明(山东大学生殖医院)、马逸(上海交通大学医学院附属仁济医院)、麦选诚(云南省第一人民医院)、潘峰(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、熊承良(武汉华科

生殖专科医院)、杨险峰(郑州大学第三附属医院)、尹太郎(武汉大学人民医院)、赵小东(兰州大学第一医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 衷心感谢中国医师协会生殖医学专委会对本共识的审阅与修订

作者贡献声明 陈向锋负责文章撰写、共识提纲的构架及全文最终审阅和定稿;安庚、郭海彬、刘贵华、陆金春、卢少明、麦选诚、马逸、潘峰、杨险峰、尹太郎、赵小东负责文章撰写;陈耀平、贺小进、李红钢负责共识的修改和讨论;熊承良、谷翊群、康跃凡负责共识的修改和讨论、共识提纲的构架及全文最终审阅和定稿

参 考 文 献

- [1] Krzastek SC, Smith RP, Kovac JR. Future diagnostics in male infertility: genomics, epigenetics, metabolomics and proteomics[J]. Transl Androl Urol, 2020, 9 Suppl 2: S195-S205. DOI: 10.21037/tau.2019.10.20.
- [2] World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen[M]. 5th ed. Geneva: World Health Organization Press, 2010.
- [3] Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, et al. A unique view on male infertility around the globe[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2015, 13: 37. DOI: 10.1186/s12958-015-0032-1.
- [4] Skakkebaek NE, Lindahl-Jacobsen R, Levine H, et al. Environmental factors in declining human fertility[J]. Nat Rev Endocrinol, 2022, 18(3): 139-157. DOI: 10.1038/s41574-021-00598-8.
- [5] 刘瑜, 何林. 男性不育实验诊断的现状及其意义[J]. 中国男科学杂志, 2004, 18(1): 3-5. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0848.2004.01.001.
- [6] Minhas S, Bettocchi C, Boeri L, et al. European Association of Urology guidelines on male sexual and reproductive health: 2021 update on male infertility[J]. Eur Urol, 2021, 80(5): 603-620. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.08.014.
- [7] Minhas S, Bettocchi C, Boeri L, et al. European association of urology guidelines on male sexual and reproductive health: 2021 update on male infertility[J]. Eur Urol, 2021, 80(5): 603-620. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.08.014.
- [8] 中华医学会男科学分会. 中国男科疾病诊断治疗指南与专家共识(2016版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 39-56.
- [9] Houston BJ, Riera-Escamilla A, Wyrwoll MJ, et al. A systematic review of the validated monogenic causes of human male infertility: 2020 update and a discussion of emerging gene-disease relationships[J]. Hum Reprod Update, 2021, 28(1): 15-29. DOI: 10.1093/humupd/dmab030.
- [10] Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Buck Louis GM, et al. Male reproductive disorders and fertility trends: influences of environment and genetic susceptibility[J]. Physiol Rev, 2016, 96(1): 55-97. DOI: 10.1152/physrev.00017.2015.
- [11] Salonia A, Rastrelli G, Hackett G, et al. Paediatric and adult-onset male hypogonadism[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 38. DOI: 10.1038/s41572-019-0087-y.
- [12] Salonia A, Bettocchi C, Boeri L, et al. European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health-



- 2021 Update: male sexual dysfunction[J]. *Eur Urol*, 2021, 80(3): 333-357. DOI: 10.1016/j.eururo.2021.06.007.
- [13] Sharma A, Jayasena CN, Dhillon WS. Regulation of the hypothalamic-pituitary-testicular axis: pathophysiology of hypogonadism[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2022, 51(1): 29-45. DOI: 10.1016/j.ecl.2021.11.010.
- [14] Chen X, Xiao Z, Cai Y, et al. Hypothalamic mechanisms of obesity-associated disturbance of hypothalamic-pituitary-ovarian axis[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2022, 33(3): 206-217. DOI: 10.1016/j.tem.2021.12.004.
- [15] Corradi PF, Corradi RB, Greene LW. Physiology of the hypothalamic pituitary gonadal axis in the male[J]. *Urol Clin North Am*, 2016, 43(2): 151-162. DOI: 10.1016/j.ucl.2016.01.001.
- [16] Leder BZ, LeBlanc KM, Schoenfeld DA, et al. Differential effects of androgens and estrogens on bone turnover in normal men[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(1): 204-210. DOI: 10.1210/jc.2002-021036.
- [17] Xu HY, Zhang HX, Xiao Z, et al. Regulation of anti-Müllerian hormone (AMH) in males and the associations of serum AMH with the disorders of male fertility[J]. *Asian J Androl*, 2019, 21(2): 109-114. DOI: 10.4103/aja.aja_83_18.
- [18] Hornig NC, Holterhus PM. Molecular basis of androgen insensitivity syndromes[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2021, 523: 111146. DOI: 10.1016/j.mce.2020.111146.
- [19] Longcope C, Kato T, Horton R. Conversion of blood androgens to estrogens in normal adult men and women[J]. *J Clin Invest*, 1969, 48(12): 2191-2201. DOI: 10.1172/JCI106185.
- [20] Cooke PS, Nanjappa MK, Ko C, et al. Estrogens in male physiology[J]. *Physiol Rev*, 2017, 97(3): 995-1043. DOI: 10.1152/physrev.00018.2016.
- [21] Hayes FJ, DeCruz S, Seminara SB, et al. Differential regulation of gonadotropin secretion by testosterone in the human male: absence of a negative feedback effect of testosterone on follicle-stimulating hormone secretion[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(1): 53-58. DOI: 10.1210/jcem.86.1.7101.
- [22] Sengupta P, Dutta S, Karkada IR, et al. Endocrinopathies and male infertility[J]. *Life (Basel)*, 2021, 12(1): 10. DOI: 10.3390/life12010010.
- [23] Cannarella R, Condorelli RA, Mongioi LM, et al. Effects of the selective estrogen receptor modulators for the treatment of male infertility: a systematic review and meta-analysis[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2019, 20(12): 1517-1525. DOI: 10.1080/14656566.2019.1615057.
- [24] Farrag A, Sagnella F, Pappalardo S, et al. The use of r-hFSH in treatment of idiopathic male factor infertility before ICSI[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(12): 2162-2167.
- [25] 胡皓睿, 聂洪川, 杨卫民, 等. 尿促性腺素与绒促性腺素联合应用在不明确原因非梗阻性无精子症治疗中的扳机作用[J]. *中华男科学杂志*, 2017, 23(9): 813-816. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2017.09.009.
- Hu HR, Nie HC, Yang WM, et al. Trigger effect of hMG and hCG in the treatment of unexplainable non-obstructive azoospermia[J]. *Natl J Androl*, 2017, 23(9): 813-816. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2017.09.009.
- [26] Cannarella R, La Vignera S, Condorelli RA, et al. FSH dosage effect on conventional sperm parameters: a meta-analysis of randomized controlled studies[J]. *Asian J Androl*, 2020, 22(3): 309-316. DOI: 10.4103/aja.aja_42_19.
- [27] La Vignera S, Condorelli RA, Duca Y, et al. FSH therapy for idiopathic male infertility: four schemes are better than one[J]. *Aging Male*, 2020, 23(5): 750-755. DOI: 10.1080/13685538.2019.1590696.
- [28] Rowland JE, Kerr LM, White M, et al. Heterozygote effects in mice with partial truncations in the growth hormone receptor cytoplasmic domain: assessment of growth parameters and phenotype[J]. *Endocrinology*, 2005, 146(12): 5278-5286. DOI: 10.1210/en.2005-0939.
- [29] Colao A, De Rosa M, Pivonello R, et al. Short-term suppression of GH and IGF-I levels improves gonadal function and sperm parameters in men with acromegaly[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(9): 4193-4197. DOI: 10.1210/jc.2002-020453.
- [30] Caron-Beaudoin É, Viau R, Sanderson JT. Effects of Neonicotinoid pesticides on promoter-specific aromatase (CYP19) expression in Hs578t breast cancer cells and the role of the VEGF pathway[J]. *Environ Health Perspect*, 2018, 126(4): 047014. DOI: 10.1289/EHP2698.
- [31] 陈昊, 马晓欣. 年轻早期高分化子宫内膜样腺癌患者保守治疗新进展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2018, 45(3): 295-300. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1870.2018.03.015.
- Chen H, Ma XX. Fertility-preserving treatment in young women with early stage well-differentiated endometrioid endometrial cancer[J]. *J Inter Obstet Gynecol*, 2018, 45(3): 295-300. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1870.2018.03.015.
- [32] 孟春艳, 张付菊, 苏永平. 来曲唑在乳腺癌辅助内分泌治疗中的研究进展[J]. *癌症进展*, 2021, 19(5): 438-441. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2021.19.05.02.
- Meng CY, Zhang FJ, Su YP. Research progress of letrozole in adjuvant endocrine therapy of breast cancer[J]. *Oncol Prog*, 2021, 19(5): 438-441. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2021.19.05.02.
- [33] Wang C, Swerdloff RS. Male hormonal contraception[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2004, 190(4 Suppl): S60-S68. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.01.057.
- [34] McGriff SC, Lo EM, Hotaling JM, et al. Optimal endocrine evaluation and treatment of male infertility[J]. *Urol Clin North Am*, 2020, 47(2): 139-146. DOI: 10.1016/j.ucl.2019.12.002.
- [35] 岳焕勋. 高泌乳素血症与男性不育[J]. *实用妇产科杂志*, 2016, 32(7): 489-491. DOI: CNKI:SUN:SFCZ.0.2016-07-006.
- Yue HX. Hyperprolactinemia and male infertility[J]. *J Prac Obstet Gynecol*, 2016, 32(7): 489-491. DOI: CNKI:SUN:SFCZ.0.2016-07-006.
- [36] Shiraishi K, Matsuyama H. Gonadotropin actions on spermatogenesis and hormonal therapies for spermatogenic disorders[J]. *Endocr J*, 2017, 64(2): 123-131. DOI: 10.1507/endocrj.EJ17-0001.
- [37] Chua ME, Escusa KG, Luna S, et al. Revisiting oestrogen antagonists (clomiphene or tamoxifen) as medical empiric therapy for idiopathic male infertility: a meta-analysis[J]. *Andrology*, 2013, 1(5): 749-757. DOI: 10.1111/j.2047-2927.2013.00107.x.
- [38] Shiraishi K. Hormonal therapy for non-obstructive azoospermia: basic and clinical perspectives[J]. *Reprod Med Biol*, 2015, 14(2): 65-72. DOI: 10.1007/s12522-014-0193-1.
- [39] Guo L, Jing J, Feng YM, et al. Tamoxifen is a potent antioxidant modulator for sperm quality in patients with idiopathic oligoasthenospermia[J]. *Int Urol Nephrol*, 2015, 47(9): 1463-1469. DOI: 10.1007/s11255-015-1065-2.
- [40] Raman JD, Schlegel PN. Aromatase inhibitors for male infertility[J]. *J Urol*, 2002, 167(2 Pt 1): 624-629. DOI: 10.1097/00005392-200202000-00038.
- [41] Shoshany O, Abhyankar N, Mufarreh N, et al. Outcomes of anastrozole in oligozoospermic hypoandrogenic subfertile men[J]. *Fertil Steril*, 2017, 107(3): 589-594. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.11.021.
- [42] Yang C, Li P, Li Z. Clinical application of aromatase inhibitors to treat male infertility[J]. *Hum Reprod Update*,



- 2021, 28(1): 30-50. DOI: 10.1093/humupd/dmab036.
- [43] Prior M, Stewart J, McEleny K, et al. Fertility induction in hypogonadotropic hypogonadal men[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2018, 89(6): 712-718. DOI: 10.1111/cen.13850.
- [44] Morris GC, Lloyd-Evans E, Cahill DJ. Induction of spermatogenesis in men with hypogonadotropic hypogonadism[J]. J Assist Reprod Gen, 2021, 38(4): 803-807. DOI: 10.1007/s10815-020-02058-0.
- [45] Wenker EP, Dupree JM, Langille GM, et al. The use of hCG-based combination therapy for recovery of spermatogenesis after testosterone use[J]. J Sex Med, 2015, 12(6): 1334-1337. DOI: 10.1111/jsm.12890.
- [46] Barbonetti A, Calogero AE, Balercia G, et al. The use of follicle-stimulating hormone (FSH) for the treatment of the infertile man: position statement from the Italian Society of Andrology and Sexual Medicine (SIAMS)[J]. J Endocrinol Invest, 2018, 41(9): 1107-1122. DOI: 10.1007/s40618-018-0843-y.
- [47] 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. DOI: 10.1210/jc.2008-1648.
- [48] Das A, Halpern JA, Darves-Bornoz AL, et al. Sperm retrieval success and testicular histopathology in idiopathic nonobstructive azoospermia[J]. Asian J Androl, 2020, 22(6): 555-559. DOI: 10.4103/aja.aja_137_19.
- [49] Hu X, Ding Z, Hong Z, et al. Spermatogenesis improved by suppressing the high level of endogenous gonadotropins in idiopathic non-obstructive azoospermia: a case control pilot study[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2018, 16(1): 91. DOI: 10.1186/s12958-018-0401-7.
- [50] Peng T, Liao C, Ye X, et al. Gonadotropins treatment prior to microdissection testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia: a single-center cohort study[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2022, 20(1): 61. DOI: 10.1186/s12958-022-00934-1.
- [51] Shiraishi K, Ohmi C, Shimabukuro T, et al. Human chorionic gonadotrophin treatment prior to microdissection testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia[J]. Hum Reprod, 2012, 27(2): 331-339. DOI: 10.1093/humrep/der404.
- [52] Hussein A, Ozgok Y, Ross L, et al. Optimization of spermatogenesis-regulating hormones in patients with non-obstructive azoospermia and its impact on sperm retrieval: a multicentre study[J]. BJU Int, 2013, 111(3 Pt B): E110-E114. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11485.x.
- [53] Saylam B, Efesoy O, Cayan S. The effect of aromatase inhibitor letrozole on body mass index, serum hormones, and sperm parameters in infertile men[J]. Fertil Steril, 2011, 95(2): 809-811. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.021.
- [54] Kyrou D, Kosmas IP, Popovic-Todorovic B, et al. Ejaculatory sperm production in non-obstructive azoospermic patients with a history of negative testicular biopsy after the administration of an aromatase inhibitor: report of two cases[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2014, 173: 120-121. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.11.006.
- [55] Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism--pathogenesis, diagnosis and treatment[J]. Nat Rev Endocrinol, 2015, 11(9): 547-564. DOI: 10.1038/nrendo.2015.112.
- [56] 中华医学会男科学分会生殖内分泌学组. 男性青春发育延迟诊治专家共识[J]. 中华男科学杂志, 2021, 27(8): 753-758. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2021.08.015.
- Reproductive Endocrinology Group of Andrology Branch of Chinese Medical Association. Expert consensus on diagnosis and treatment of male puberty development delay[J]. Natl J Androl, 2021, 27(8): 753-758. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2021.08.015.
- [57] 中华医学会内分泌学会性腺学组. 特发性低促性腺激素性腺功能减退症诊治专家共识[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(8): 739-744. DOI: 10.3760/cmaj.issn.0578-1426.2015.08.021.
- Gonadology Group of Endocrinology Branch of Chinese Medical Association. Expert consensus on diagnosis and treatment of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism[J]. Chin J Intern Med, 2015, 54(8): 739-744. DOI: 10.3760/cmaj.issn.0578-1426.2015.08.021.
- [58] Chen YK, Huang IS, Chen WJ, et al. Reproductive outcomes of microdissection testicular sperm extraction in hypogonadotropic hypogonadal azoospermic men after gonadotropin therapy[J]. J Assist Reprod Genet, 2021, 38(10): 2601-2608. DOI: 10.1007/s10815-021-02211-3.
- [59] 中华医学会男科学分会, 下丘脑促性腺激素释放激素脉冲泵在男科疾病中应用专家共识编写组. 下丘脑促性腺激素释放激素脉冲泵在男科疾病中应用专家共识[J]. 中华男科学杂志, 2022, 28(3): 273-280. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2022.03.013.
- Andrology Branch of Chinese Medical Association, Expert Consensus Compilation Group of the Application of Hypothalamic Gonadotropin-releasing Hormone Pulse Pump in Andrological Diseases. Expert consensus on the application of hypothalamic gonadotropin-releasing hormone pulse pump in andrological diseases[J]. Natl J Androl, 2022, 28(3): 273-280. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2022.03.013.
- [60] Mao JF, Liu ZX, Nie M, et al. Pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy is associated with earlier spermatogenesis compared to combined gonadotropin therapy in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism[J]. Asian J Androl, 2017, 19(6): 680-685. DOI: 10.4103/1008-682X.193568.
- [61] Gong C, Liu Y, Qin M, et al. Pulsatile GnRH is superior to hcg in therapeutic efficacy in adolescent boys with hypogonadotropic hypogonadism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(7): 2793-2799. DOI: 10.1210/jc.2015-1343.
- [62] Fullerton G, Hamilton M, Maheshwari A. Should non-mosaic Klinefelter syndrome men be labelled as infertile in 2009?[J]. Hum Reprod, 2010, 25(3): 588-597. DOI: 10.1093/humrep/dep431.
- [63] Wikström AM, Raivio T, Hadziselimovic F, et al. Klinefelter syndrome in adolescence: onset of puberty is associated with accelerated germ cell depletion[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(5): 2263-2270. DOI: 10.1210/jc.2003-031725.
- [64] Wikström AM, Dunkel L, Wickman S, et al. Are adolescent boys with Klinefelter syndrome androgen deficient? A longitudinal study of Finnish 47,XXY boys[J]. Pediatr Res, 2006, 59(6): 854-859. DOI: 10.1203/01.pdr.0000219386.31398.c3.
- [65] Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S. Testosterone: action, deficiency, substitution[M]. London: Cambridge University Press, 2012.
- [66] Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, et al. Klinefelter's syndrome[J]. Lancet, 2004, 364(9430): 273-283. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16678-6.
- [67] Rogol AD, Tartaglia N. Considerations for androgen therapy in children and adolescents with Klinefelter syndrome (47, XXY)[J]. Pediatr Endocrinol Rev, 2010, 8 Suppl 1: 145-150.
- [68] Groth KA, Skakkebaek A, Høst C, et al. Clinical review: Klinefelter syndrome--a clinical update[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(1): 20-30. DOI: 10.1210/



- jc.2012-2382.
- [69] Gravholt CH, Chang S, Wallentin M, et al. Klinefelter syndrome: integrating genetics, neuropsychology, and endocrinology[J]. *Endocr Rev*, 2018, 39(4): 389-423. DOI: 10.1210/er.2017-00212.
 - [70] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢病学组. 先天性肾上腺皮质增生症 21-羟化酶缺陷诊治共识[J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(8): 569-576. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.08.003.
Group of Endocrine, Genetic and Metabolic Diseases, Pediatric Branch of Chinese Medical Association. Consensus on diagnosis and treatment of 21 hydroxylase deficiency in congenital adrenal hyperplasia[J]. *Chin J Pediatr*, 2016, 54(8): 569-576. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.08.003.
 - [71] Mass Screening Committee; Japanese Society for Pediatric Endocrinology; Japanese Society for Mass Screening, Ishii T, Anzo M, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2014 revision)[J]. *Clin Pediatr Endocrinol*, 2015, 24(3): 77-105. DOI: 10.1297/cpe.24.77.
 - [72] Rohayem J, Tüttelmann F, Mallidis C, et al. Restoration of fertility by gonadotropin replacement in a man with hypogonadotropic azoospermia and testicular adrenal rest tumors due to untreated simple virilizing congenital adrenal hyperplasia[J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 170(4): K11-K17. DOI: 10.1530/EJE-13-0449.
 - [73] Turcu AF, Auchus RJ. Novel treatment strategies in congenital adrenal hyperplasia[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2016, 23(3): 225-232. DOI: 10.1097/MED.0000000000000256.
 - [74] Bry-Gauillard H, Cartes A, Young J. Mitotane for 21-hydroxylase deficiency in an infertile man[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(21): 2042-2044. DOI: 10.1056/NEJMc1410041.
 - [75] Hughes IA, Davies JD, Bunch TJ, et al. Androgen insensitivity syndrome[J]. *Lancet*, 2012, 380(9851): 1419-1428. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60071-3.
 - [76] 邓姗, 田秦杰. 性发育异常的诊治要点及现状[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2020, 12(3): 23-30. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4020.2020.03.07.
Deng S, Tian QJ. Key points and current situation of diagnosis and treatment of sexual dysplasia[J]. *Chin J Fam Plann Gynecotokol*, 2020, 12(3): 23-30. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4020.2020.03.07.
 - [77] 张帅, 唐达星, 傅君芬. 雄激素不敏感综合征的临床处理研究进展[J]. *中华小儿外科杂志*, 2021, 42(9): 856-864. DOI: 10.3760/cma.j.cn421158-20200325-00199.
Zhang S, Tang DX, Fu JF. Research progress in clinical management of androgen insensitivity syndrome[J]. *Chin J Pediatr Surg*, 2021, 42(9): 856-864. DOI: 10.3760/cma.j.cn421158-20200325-00199.
 - [78] 张梅莹, 狄文. 雄激素不敏感综合征的诊疗进展[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2015, 35(12): 1900-1903. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2015.12.026.
Zhang MY, Di W. Progress in diagnosis and treatment of androgen insensitivity syndrome[J]. *J Shanghai Jiaotong Univ (Med Sci)*, 2015, 35(12): 1900-1903. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2015.12.026.
 - [79] Yong EL, Ng SC, Roy AC, et al. Pregnancy after hormonal correction of severe spermatogenic defect due to mutation in androgen receptor gene[J]. *Lancet*, 1994, 344(8925): 826-827.
 - [80] Wisniewski AB, Batista RL, Costa E, et al. Management of 46,XY differences/disorders of sex development (DSD) throughout life[J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(6): 1547-1572. DOI: 10.1210/er.2019-00049.
 - [81] Gulía C, Baldassarra S, Zangari A, et al. Androgen insensitivity syndrome[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(12): 3873-3887. DOI: 10.26355/eurev.201806_15272.
 - [82] Fukami M. Long-term healthcare of people with disorders of sex development: predictors of pubertal outcomes of partial androgen insensitivity syndrome[J]. *EBioMedicine*, 2018, 37: 29-30. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.10.026.
 - [83] Tordjman KM, Yaron M, Berkovitz A, et al. Fertility after high-dose testosterone and intracytoplasmic sperm injection in a patient with androgen insensitivity syndrome with a previously unreported androgen receptor mutation[J]. *Andrologia*, 2014, 46(6): 703-706. DOI: 10.1111/and.12126.
 - [84] Miyagawa Y, Tsujimura A, Matsumiya K, et al. Outcome of gonadotropin therapy for male hypogonadotropic hypogonadism at university affiliated male infertility centers: a 30-year retrospective study[J]. *J Urol*, 2005, 173(6): 2072-2075. DOI: 10.1097/01.ju.0000158133.09197.f4.
 - [85] Farhat R, Al-zidjaji F, Alzahrani AS. Outcome of gonadotropin therapy for male infertility due to hypogonadotrophic hypogonadism[J]. *Pituitary*, 2010, 13(2): 105-110. DOI: 10.1007/s11102-009-0203-1.
 - [86] Ramasamy R, Ricci JA, Palermo GD, et al. Successful fertility treatment for Klinefelter's syndrome[J]. *J Urol*, 2009, 182(3): 1108-1113. DOI: 10.1016/j.juro.2009.05.019.
 - [87] Guo F, Fang A, Fan Y, et al. Role of treatment with human chorionic gonadotropin and clinical parameters on testicular sperm recovery with microdissection testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection outcomes in 184 Klinefelter syndrome patients[J]. *Fertil Steril*, 2020, 114(5): 997-1005. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.043.
 - [88] Roth MY, Amory JK, Page ST. Treatment of male infertility secondary to morbid obesity[J]. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2008, 4(7): 415-419. DOI: 10.1038/ncpendmet0844.
 - [89] Shekter CB, Matsumoto AM, Bremner WJ. Testosterone administration inhibits gonadotropin secretion by an effect directly on the human pituitary[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1989, 68(2): 397-401. DOI: 10.1210/jcem-68-2-397.
 - [90] Matsumoto AM, Bremner WJ. Modulation of pulsatile gonadotropin secretion by testosterone in man[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1984, 58(4): 609-614. DOI: 10.1210/jcem-58-4-609.
 - [91] de Roux N, Genin E, Carel JC, et al. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(19): 10972-10976. DOI: 10.1073/pnas.1834399100.
 - [92] Teles MG, Bianco SD, Brito VN, et al. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(7): 709-715. DOI: 10.1056/NEJMoa073443.
 - [93] Tsutsui K, Saigoh E, Ukena K, et al. A novel avian hypothalamic peptide inhibiting gonadotropin release[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 275(2): 661-667. DOI: 10.1006/bbrc.2000.3350.
 - [94] Plunk EC, Richards SM. Endocrine-disrupting air pollutants and their effects on the hypothalamus-pituitary-gonadal axis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9191. DOI: 10.3390/ijms21239191.
 - [95] Ma Y, Zhou Y, Zou SS, et al. Exosomes released from Sertoli cells contribute to the survival of Leydig cells through CCL20 in rats[J]. *Mol Hum Reprod*, 2022, 28(2): gaac002. DOI: 10.1093/molehr/gaac002.

