

· 思路与方法学 ·

中西医结合治疗迟发性性腺功能减退症的思路

闵 潇^{1,2} 解圣麟¹ 焦拥政¹

摘要 迟发性性腺功能减退症(LOH)是一种与男性年龄增长相关的临床和生物化学综合征。睾酮补充治疗(TRT)是现代医学治疗 LOH 的主要手段,但单一 TRT 治疗无法满足 LOH 治疗需要。中西医结合治疗 LOH,可以靶向治疗与整体治疗同行,性激素检测与中医证型同行。中西医结合治疗 LOH,实现治疗层次的多样化,规避治疗风险,缩短病程。积极探索中西医结合治疗 LOH 的思路,有利于提高临床诊治本病的水平,值得深入系统研究。

关键词 迟发性性腺功能减退症;性激素;中医药

Thought of Treating Late-onset Hypogonadism by Integrative Medicine MIN Xiao^{1,2}, XIE Shenglin¹, and JIAO Yong-zheng¹ 1 Department of Andrology, Guang'an Men Hospital, Affiliated China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100053); 2 Graduate School of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100700)

ABSTRACT Late-onset hypogonadism (LOH) is a clinical and biochemical syndrome associated with male age. Testosterone replacement therapy (TRT) is the common method for treating LOH on modern medical, but single TRT can not meet the needs of LOH treatment. Treating LOH by integrated Chinese and Western medicine is a clinical requirement which can achieve targeted treatment and holistic treatment at the same time. To achieve this goal, sex hormone test and traditional Chinese medicine syndrome differentiation can be comprehensively used. Treating LOH by integrated traditional Chinese and Western medicine can enrich the means of treatment. Further more, it can avoid the risk of treatment and shorten the course of disease. Actively exploring the thought of integrated traditional Chinese and Western medicine in the treatment of LOH is conducive to improving the level of clinical diagnosis and treatment of this disease.

KEYWORDS late-onset hypogonadism; sex hormone; Chinese medicine and pharmacy

迟发性性腺功能减退症(late-onset hypogonadism, LOH), 曾名“中老年男性雄激素缺乏综合征”、“男性更年期综合征”,是指中老年男性随着年龄的增加而睾酮水平进行性下降,血清睾酮水平低于健康青年男性的正常范围,并出现一系列雄激素部分缺乏的相应临床症状和体征的综合征。LOH 与代谢综合征、腹型肥胖、贫血等多种疾病联系紧密,临床症状复杂多样,关系到每一位中老年男性的身心健康。睾酮补充治疗(testosterone replacement therapy, TRT)是现代医学治疗 LOH 的主要治疗手段,但其有

着诸多的禁忌症,且不适用于所有 LOH 患者。LOH 在中医学属于“脏躁”“郁证”“阳痿”等范畴。中医药在 LOH 的治疗上优势明显,可避免 TRT 治疗所带来的风险。中西医结合治疗 LOH 是实际临床工作的需要,有助于更好地帮助患者取得获益。本文现就中西医结合治疗 LOH 的相关问题做一探讨。

1 单一 TRT 治疗无法满足 LOH 治疗需要,中西医结合治疗 LOH 是临床所需

当出现以下情况时应进行 LOH 的筛查:低性欲、晨勃减少、勃起功能障碍(erectile dysfunction, ED)、郁闷的心情、疲劳、活力下降、认知障碍、胰岛素抵抗、肥胖、腹部肥胖、代谢综合征、动脉性高血压、2 型糖尿病、肌肉质量和力量下降、骨密度降低和骨质疏松症、使用糖皮质激素及阿片类药物和精神类药品的病史^[1]。LOH 的临床症状可分为“性”与“非性”两种类型:“性”症状主要包括阴茎晨勃频率的减少、低

作者单位: 1. 中国中医科学院广安门医院男科(北京 100053);

2. 中国中医科学院研究生院(北京 100700)

通讯作者: 焦拥政, Tel: 010-64089825, E-mail: yzhjiao@126.com

DOI: 10.7661/j. cjim. 20180606. 086

性欲、达到性高潮的难度增加、性高潮强烈程度的降低等。“非性”症状则主要是乏力,注意力不集中,情志抑郁,活力和或幸福感下降等精神心理症状。症状单独存在时不构成睾酮缺乏,症状必须附有血清总睾酮(total testosterone, TT)或游离睾酮(free testosterone, FT)浓度降低才能支持迟发性性腺功能减退症的诊断。

目前主张重复(至少 2 次)血清 TT 水平 $< 8 \text{ nmol/L}$, 或血清 TT 在 $8 \sim 11 \text{ nmol/L}$ (灰色地带)、 $\text{FT} < 220 \text{ pmol/L}$ 时, LOH 诊断成立且可以进行 TRT 治疗^[2]。血清 TT 水平高于 12 nmol/L (350 ng/dL) 或血清 $\text{FT} > 40.9 \text{ pmol/L}$ (1.18 ng/dL), 不推荐 TRT 治疗^[3]。然而研究表明: TT $> 15 \text{ nmol/L}$ 以上时, 也可出现睾酮缺乏的症状^[4]。同时有研究显示: 中老年男性血清 TT 水平生理性降低与男性 LOH 样症状中精神心理及躯体方面症状的加重并无联系, 精神心理及躯体症状可能是非生理性睾酮水平下降的主要表现^[5]。一项在上海闵行社区开展的研究也显示, 尽管 97.4% 老年男性存在 LOH 相关症状, 但是其 TT、FT 水平并不一定低下, LOH 相关症状与 TT、FT 无明显的相关性^[6]。可见 TRT 治疗并不适用于所有的 LOH 患者, 对于血清 TT 水平正常或处于灰色地带者, 不宜进行 TRT 治疗。另外 TRT 治疗的禁忌症较多, 诸如已经确诊或怀疑为前列腺癌或乳腺癌的患者; 未控制的良性前列腺增生伴严重下尿路梗阻患者; 未控制的严重充血性心力衰竭或肝肾功能障碍者; 未控制的严重睡眠呼吸暂停综合征患者; 明显的红细胞增多症患者(血细胞比容 $> 50\%$); 前列腺特异性抗原(prostatic specific antigen, PSA)为 $2 \sim 4 \mu\text{g/L}$ 者慎用, $> 4 \mu\text{g/L}$ 者禁用^[7]。因此, 单一的 TRT 治疗无法满足 LOH 治疗的需要, 中西医结合治疗 LOH 是临床实际的需要。

2 中西医结合治疗 LOH: 靶向治疗与整体治疗同行

LOH 是一种与男性年龄增长相关的临床和生物化学综合征。其特征包括典型的临床症状和血清睾酮水平低下。现代医学 LOH 的治疗方法主要是 TRT。研究证实 TRT 可安全地治疗 LOH, 可改善患者的性欲低下、ED、下尿路症状(lower urinary tract symptoms, LUTS)、红细胞生成、情绪、认知力和心血管疾病, 影响骨密度、肌肉量和脂肪量^[8]。ED 是 LOH 患者最常见症状之一。在中老年男性 ED 的复杂致病因素中, 睾酮水平低下是其中的重要因素之一。睾酮在阴茎勃起的生理生化方面发挥着重要的作用。TRT 联合磷酸二酯酶 5 型抑制剂能提高磷酸二酯酶 5 型

抑制剂单一治疗 ED 合并 LOH 失败患者的性功能^[9]。睾酮补充也可改善 LUTS 症状, 但发挥疗效需要一定的疗程, 这可能和排尿涉及的多器官的睾酮受体有关^[10]。小剂量 TRT 对 LOH 合并代谢综合征(metabolic syndrome, MS)患者的治疗安全有效^[11]。TRT 对糖尿病合并 LOH 患者安全有效, 且有利于纠正患者的代谢紊乱, 减少心血管患病风险^[12]。另外研究也证实对于 LOH 伴轻中度良性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia, BPH)的患者进行生理剂量 TRT 治疗是安全有效的, 并且在一定程度上对于改善 LUTS 有所帮助^[13]。可见 TRT 确实是 LOH 安全有效的治疗方法, 能针对睾酮降低这一病理关键起到靶向治疗作用。

然而 TRT 在改善 LOH 患者的生活质量、健康状况的同时也存在许多明显缺陷。LOH 患者雄激素下降水平个体差异性明显, 因此在临床上雄激素的补充剂量通常难以掌握, 剂量过少难以奏效, 剂量过大易于出现不良反应。在临床工作中也常常发现, 对于 LOH 症状中失眠、烦躁易怒、心悸、潮热、自卑、恐惧、缺乏自信、健忘、注意力不集中、幸福感下降等精神心理症状, 单纯用睾酮补充治疗, 改善不十分明显^[14]。中医药在治疗 LOH 上注重整体性, 特别是对 TRT 治疗改善不明显的 LOH 精神心理症状及血管舒缩症状疗效明显, 可有效弥补 TRT 治疗的不足。研究显示男科常见疾病中抑郁焦虑发病率高, 而 LOH 伴随的抑郁症状要远高于 ED 和慢性前列腺炎等男科疾病, 在男科常见疾病中, LOH 抑郁发病率最高^[15]。针对于 LOH 患者常见的失眠健忘、焦虑抑郁、烦躁易怒、自卑胆怯等“肝郁”表现, TRT 治疗收效甚微, 而中医通过疏肝解郁则可起到较好的疗效; 对于 LOH 患者潮热、出汗、心悸等“阴虚内热”表现, 通过滋阴降火便可解决问题。

因此, TRT 治疗对于 TT 及 FT 下降的 LOH 患者疗效确切。对于性欲减退、ED 等性功能障碍症状改善明显, 能起到靶向治疗的作用。中医药的“整体观念”、“辨证论治”又可弥补 TRT 治疗在改善 LOH 精神心理、身体体能、血管舒缩症状方面的不足。以 TRT 治疗侧重改善机体低睾酮状态, 以中医药调节阴阳、条达气血、补肾疏肝, 改善 LOH 患者肾虚肝郁的整体状态。靶向治疗与整体治疗同行, 能更好地治疗 LOH 的四大症候群, 提高临床疗效。

3 中西医结合治疗 LOH: 性激素检测与中医证型同行

研究显示 LOH 中医证型繁多, 可多达 15 种证候类型, 各证型在血清性激素指标上存在一定的差异及

相关性^[16]。郁超等^[17]对 461 例 LOH 患者进行证候学研究时发现, LOH 中医证型主要是肝肾阴虚证和肾阳亏虚证, 睾酮水平与各证型的临床症状存在一定的差异性; 肾阳亏虚型以性功能症状为突出表现, 肝肾阴虚型以血管舒缩症状为突出表现, 肾虚肝郁型以精神心理症状为突出表现, 心脾两虚型以体能症状为突出表现; 心脾两虚型、肾阳亏虚型的血清 TT 水平要明显低于肝肾阴虚型和肾虚肝郁型。张春和等^[18]在 562 例 LOH 患者中开展的证型与性激素水平相关性的研究中发现, 血清性激素水平的个别指标与 LOH 中医各辨证分型之间存在一定的相关性。562 例调查对象 TT 含量以肾阳虚证最低, 与其他各证型比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。FT 含量从低到高依次为肾阳虚证、肾阴虚证、心阳虚证、肝阴虚证、心阴虚证、心肾不交证、肝气郁结证, 其中肾阳虚、肾阴虚证、心阳虚证与其他各证型比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。雌二醇含量以肾阴虚证最高, 其次是肝阴虚证, 以肾阳虚证及心阳虚证含量较低, 两者比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。孕酮以肝气郁结证含量最高, 与其他各证型比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。泌乳素 (prolactin, PRL)、黄体生成素 (luteinizing hormone, LH)、卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 值各组均数间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。李玉秀等^[19]将纳入的 200 例 LOH 合并 2 型糖尿病中老年男性患者按照中医辨证分为肾阴虚型、肾阳虚型、肾精亏虚型、肾气不固型 4 组, 检测所有患者的性激素。结果显示: 肾阳虚及肾气不固证型患者的下丘脑-垂体系系统激素水平升高明显, 表现在 LH、FSH 升高明显, 雌二醇升高明显。TT 水平方面, 肾阴虚证型较其他 3 种证型下降不显著。在老龄化男性雄激素缺乏问卷 (Androgen Deficiency in the Aging Males Questionnaire, ADAM) 评分方面, 体能症状及性功能减退症状上肾阳虚及肾气不固明显; 血管运动症状上肾阴虚表现明显; 精神心理症状, 肾阳虚表现明显。

因此充分运用性激素指标与中医证型之间的相关性, 将性激素指标融入中医辨证, 有利于提高辨证用药准确性。如 LOH 患者性激素检查显示雌二醇含量偏高, 根据性激素指标与中医证型之间的相关性提示, 雌二醇含量偏高多为肾阴虚证和肝阴虚证, 对于此类患者则宜从滋补肝肾肾阴入手。如果患者孕酮水平较高, 根据性激素指标与中医证型之间的相关性提示, 孕酮水平较高多为肝郁证, 对于此类患者则可考虑运用疏肝解郁之品。如果患者 TT 水平较低, 根据性激素

指标与中医证型之间的相关性提示, TT 水平较低多为肾阳虚证, 对于此类患者则可直接选用温补肾阳之品。

4 中西医结合治疗 LOH 的优势与具体方药运用

中西医结合治疗 LOH, 可以实现治疗层次的多样化。睾酮水平达到 TRT 治疗的标准, 中医中药可配合 TRT 治疗; 睾酮水平未达到 TRT 治疗的标准, 中医中药可单独作为 LOH 的一线治疗; TRT 治疗效果不明显或失败时, 或不宜进行 TRT 治疗时可改为中医中药治疗。中医中药与 TRT 治疗可序贯用于 LOH 的治疗。

中西医结合治疗 LOH, 可以规避治疗风险。对于具有 TRT 治疗禁忌症的 LOH 患者; 血清 TT 水平介于 $8 \sim 11 \text{ nmol/L}$ (或 $200 \sim 400 \text{ ng/dL}$) 的灰色地带, 但是 FT、Bio-T 水平未见明显下降时; 血清 TT、FT 水平均在正常范围之内, 却出现了 LOH 的相关临床症状; 经 TRT 治疗后未见明显临床疗效者; 以精神心理、躯体症状为突出表现的 LOH 患者, 均不宜进行 TRT 治疗, 此时采用中医药治疗既可有效规避风险, 又能起到积极的治疗作用。

中西医结合治疗 LOH, 可以缩短病程。TRT 治疗改善 LOH 患者不同器官系统症状体征具有一定的时效性。如患者的性欲得到改善通常在 TRT 治疗 3 ~ 6 周后, 勃起和射精功能的显著改善可能需要长达 12 个月的 TRT 治疗; 对抑郁情绪的积极影响大概出现在 TRT 治疗 3 ~ 6 周后, 最大的改进却需要治疗 18 ~ 30 周; 对血脂的积极影响大概在治疗 4 周后出现, 最大的影响却需要 6 ~ 12 个月的治疗^[20]。因此中西医结合治疗 LOH, 有利于缩短 TRT 治疗的疗程。

中西医结合治疗 LOH 的具体方药运用思路。如睾酮水平达到 TRT 治疗的标准, 首选进行 TRT 治疗, 此时可辅以中医药提高疗效; 如睾酮水平未达到 TRT 治疗的标准, 可依据患者主要的症候表现, 选用相关方药。由于 LOH 性功能减退症候群主要与“肾”有关; 情志精神症候群主要与“肝”有关; 生理体能症候群主要与“脾”有关; 血管舒缩症候群主要与“心”有关, 但侧重提示机体处于“阴虚”的状态^[21]。因此, 对于以性功能减退症候群表现为主要的患者, 应重在补肾。阳虚者可选用右归丸、金匱肾气丸, 阴虚者可选用六味地黄丸、左归丸。对于以情志精神症候群表现为主要的患者, 应重在疏肝。肝郁气滞时选用逍遥丸、柴胡疏肝散, 肝郁气滞化火时选用加味逍遥丸。对于以生理体能症候群表现为主要的患者, 应重在健脾; 可选用补中益气丸、参苓白术散等。若性功能减退症候群伴见情志精神症候群, 则应补肾疏肝, 可选用滋水清肝饮。若性功能减退症候群伴见生理体能症候

群,则补益脾肾,可选用还少丹。若情志精神症候群伴见生理体能症候群,则调和肝脾。若性功能减退症候群伴见血管舒缩症候群,可选用知柏地黄丸。另外,也可以将补肾药等同于睾酮。比如性功能减退症候群伴见情志精神症候群,可选用十一酸睾酮与逍遥丸同时进行治疗,但中西药物联用的安全性尚有待进一步大样本的研究。

5 结语

LOH 作为一种与男性年龄增长相关的健康问题,关乎到每一位中老年男性的身心健康,但一直以来学界对于 LOH 的关注有限,重视不够。能够检索查阅到的关于 LOH 的文献要远低于男科其他病种。目前就如何中西医结合诊疗 LOH 的文献也比较匮乏,尚未有 LOH 中西医结合诊疗的指南或是专家共识形成颁布。但 LOH 不仅能表现为男性功能障碍等症状,同时其可以给多器官、多系统的功能带来不良影响,值得重视与关注。单一 TRT 治疗无法满足 LOH 治疗需要,中西医结合治疗 LOH 是临床所需。中西医结合治疗 LOH,可以靶向治疗与整体治疗同行,性激素检测与中医证型同行。中西医结合治疗 LOH,实现治疗层次的多样化,规避治疗风险,缩短病程。

参 考 文 献

- [1] Bruno L, George M, Michael Z, et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men[J]. Aging Male, 2015, 18(1): 5-15.
- [2] 王晓峰,朱积川,邓春华主编.中国男科疾病诊断治疗指南[M].北京:人民卫生出版社,2013:168-192.
- [3] 张志超.男性迟发性性腺功能减退症的雄激素补充治疗[J].国际生殖健康/计划生育杂志,2011,30(1):33.
- [4] Huhtaniemi I. Late-onset hypogonadism: current concepts and controversies of pathogenesis, diagnosis and treatment[J]. Asian J Androl, 2014, 16(2): 192-202.
- [5] 夏磊,张贤生,叶元平,等.合肥地区中老年男性更年期综合征样症状初步调查[J].中华男科学杂志,2012,18(2):150-154.
- [6] 贺兴云,屠民琦,王伟,等.老年男性 LOH 症状与血清 T 和 FT 水平相关性分析—来自上海闵行社区的调查[J].临床泌尿外科杂志,2016,31(4):367-370.
- [7] McCullough A. A review of testosterone pellets in the treatment of hypogonadism[J]. Curr Sex Health Rep, 2014, 6(4): 265-269.
- [8] 高勇,项鹏,邓春华.男性迟发性性腺功能减退症的基础研究进展[J].国际生殖健康/计划生育杂志,2011,30(1):34-38.
- [9] 赵学军,冯亮. TRT 在 ED 合并 LOH 患者中应用的研究进展[J].临床医学工程,2012,19(1):158-160.
- [10] 宫大鑫,刘贤奎,孔垂泽.迟发性性腺功能减退症合并下尿路症状患者的睾酮补充治疗[J].中华男科学杂志,2014,20(6):569-571.
- [11] 杨佳佳,张贤生,高晶晶,等.小剂量睾酮补充治疗男性迟发性性腺功能减退症合并代谢综合征的临床研究[J].安徽医科大学学报,2014,49(6):815-819.
- [12] 吴炎,王薇,周宇,等.雄激素替代治疗对糖尿病合并男性迟发性性腺功能减退症的疗效[J].中国老年学杂志,2015,35(13):3578-3580.
- [13] 周刚,彭境罗,刘幸生,等. TRT 在男性迟发性性腺功能减退症伴轻中度前列腺增生的应用[J].局解手术学杂志,2015,24(1):73-76.
- [14] 胡海翔,董静,马新英.补肾疏肝方治疗男性迟发性性腺功能减退症的临床研究[J].空军总医院学报,2007,23(4):195-197.
- [15] 袁亦铭,方冬,张志超,等.男科门诊常见疾病患者抑郁焦虑患病特点的单中心大样本调查研究[J].临床泌尿外科杂志,2016,31(4):303-307.
- [16] 闵潇,焦拥政.迟发性性腺功能减退症证型研究评析[J].环球中医药,2016,9(3):369-371.
- [17] 郁超,曹宏文,陈磊,等.迟发性性腺功能减退症的中医证型分布及临床特征初探[J].上海中医药杂志,2015,49(2):14-16.
- [18] 张春和,李焱民,陈天波,等.男性更年期综合征中医证型与性激素水平相关性研究[J].云南中医学院学报,2012,35(1):41-44.
- [19] 李玉秀,许筱颖,王竹风,等.浅析肾主藏精的中医证型与男性生殖激素及 ADAM 评分的关系[J].世界中医药,2017,12(7):1531-1537.
- [20] 白刚.睾酮补充治疗的多器官系统效应及时效性[J].中华男科学杂志,2013,19(8):748-752.
- [21] 闵潇,焦拥政.迟发性性腺功能减退症中医诊治规律探[J].环球中医药,2016,9(4):432-434.

(收稿:2016-06-10 在线:2018-08-29)

责任编辑:汤 静