

成人发生的特发性低促性腺激素性腺功能减退症研究进展

陈钊颖¹, 李长贵^{1,2*}

¹青岛大学附属医院内分泌与代谢性疾病科, 山东 青岛

²山东省代谢性疾病重点实验室, 山东 青岛

Email: lichanggui@vip.163.com

收稿日期: 2021年9月13日; 录用日期: 2021年10月6日; 发布日期: 2021年10月15日

摘要

男性的促性腺激素(gonadotropins)包括卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)及黄体生成激素(luteinizing hormone, LH), 下丘脑分泌的促性腺激素释放激素(gonadotropin releasing hormone, GnRH)可兴奋垂体分泌LH及FSH。男性特发性低促性腺激素性腺功能减退症(idiopathic hypogonadotropic hypogonadism, IHH)是一种先天性疾病, 表现为睾丸小, 阴茎短, 没有青春期发育。然而, 一些经历过完整青春期发育的成年男性, 也可出现特发性的低促性腺激素性腺功能减退症, 目前其发病原因未明, 可能与下丘脑GnRH神经元的功能缺失有关, 临床表现为性欲减退、勃起障碍和男性乳房发育, 治疗上, 可给予脉冲性GnRH治疗, 促进促性腺激素分泌的恢复和精子的产生。本文旨在对成人发生的特发性低促性腺激素性腺功能减退症的发病机制、临床特点、诊断与治疗进行综述, 以便更好地为临床和科研提供依据。

关键词

性腺功能减退症, 发病机制, 诊断, 治疗

Research Progress of Adult-Onset Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism

Zhaoying Chen¹, Changgui Li^{1,2*}

¹Department of Endocrinology and Metabolism, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Shandong Provincial Key Laboratory of Metabolic Diseases, Qingdao Shandong

Email: lichanggui@vip.163.com

*通讯作者。

Abstract

Male gonadotropins include follicle stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH). Gonadotropin releasing hormone (GnRH) secreted by hypothalamus can excite pituitary gland to secrete LH and FSH. Male idiopathic hypogonadotropic hypogonadism (IHH) is a congenital disease characterized by small testicles, short penis and no puberty. However, isolated hypogonadotropic hypogonadism can also occur in some adult men who have experienced complete puberty. At present, the cause of its pathogenesis is unknown, which may be related to the loss of function of GnRH neurons in hypothalamus. The clinical manifestations are hypolibido, erectile dysfunction (ED) and male breast development. In treatment, pulsed GnRH can be given to promote the recovery of gonadotropin secretion and sperm production. This paper aims to review the pathogenesis, clinical characteristics, diagnosis and treatment of adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism, so as to provide a better basis for clinical and scientific research.

Keywords

Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism, Pathogenesis, Diagnosis, Treatment

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 概述

成人发生的特发性低促性腺激素性腺功能减退症(adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism, Adult-onset IHH)是一种持续的下丘脑 - 垂体 - 性腺轴的抑制性疾病,是一类十分罕见的内分泌疾病,表现为经历过完整青春期发育的成年男性,在缺乏各种诱因和疾病的情况下,出现孤立性低促性腺激素性腺功能减退症[1]。Adult-onset IHH 的临床表现包括性欲下降,青春期发育完成后的勃起功能障碍和男性乳房发育。

1997年,Nachtigall等人首次报告了10例成人发病的IHH[1]。到目前为止,文献报道的成人发病的IHH病例数不足50例[2],且缺乏来自下丘脑或垂体组织的病理学和免疫组化信息,其潜在机制尚未阐明,因此对该疾病的系统阐述较少。本文结合已报道的案例,就成人发生的特发性低促性腺激素性腺功能减退症的发病机制、临床特点、诊断与治疗进行综述,为进一步的临床研究提供参考。

2. 成人发生的特发性低促性腺激素性腺功能减退症的病理生理机制

由于该病十分罕见,临床上难以获取病理学或免疫学证据来准确推测其发病的具体病理生理机制,但从现有的病例来看,多数 adult-onset IHH 患者对外源性促性腺激素释放激素(GnRH)有反应,提示该病可能与下丘脑 GnRH 神经元的功能缺失有关[1][3]。Nachtigall 等人对 10 例患者给予脉冲性 GnRH 给药,10 例患者均出现几乎一致的良好反应使得他们将他们的功能缺陷定位于下丘脑内的 GnRH 细胞[1]。此外,基于以下几点,我们推测这种疾病很可能属于一种自身免疫疾病:1)从现有病例看,这种疾病似乎只影响下丘脑 GnRH 神经元,使得垂体促性腺激素分泌受损,而下丘脑和垂体中的其他细胞则完全幸免。这种现象在自身免疫性疾病中并不少见。对 IHH 的基础研究发现了针对促性腺激素的一些特异性抗体的

积聚[4]。2) 一种与成人发病的 IHH 非常相似的疾病——特发性促肾上腺皮质激素缺乏症, 被研究证实是由特异性自身免疫抗体引起的[5]。3) 所有病例垂体(鞍区) MR 均未发现异常。4) 部分病例发病前有上呼吸道感染、间歇性腹泻等情况, 可能增加了自身免疫疾病的发病机会[2]。此外, 有部分学者认为, 男性在自身免疫疾病的相对较低发病率, 与该病十分罕见有关[4]。

3. 成人发生的特发性低促性腺激素性腺功能减退症的临床特点

与先天性 IHH 不同, 成人发病的 IHH 是一种罕见的 GnRH 缺乏症, 特征是在男性正常性成熟后发生孤立的促性腺激素分泌不足[6]。临床上这类患者多以性欲减退或不孕就诊, 少部分最初以勃起和射精功能障碍或乳房发育为主要主诉。实验室检查表现为血清睾酮、黄体生成素和促卵泡激素水平极低, 其他垂体激素水平正常, 包括催乳素(PRL)、生长激素(GH)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、促甲状腺激素(TSH)。颅脑 X 光、计算机断层扫描(CT)和磁共振成像(MRI)均未发现蝶鞍、垂体和下丘脑等异常。激素刺激试验, 包括生长激素释放激素、促肾上腺皮质激素释放激素和促甲状腺激素释放激素在内的多重负荷试验显示垂体激素对下丘脑释放激素的反应良好[7]。

4. 成人发生的特发性低促性腺激素性腺功能减退症的诊断

下丘脑-垂体-性腺(睾丸)轴主司男性生殖内分泌功能, 调控睾酮和精子的生产。成年男性的性腺轴功能, 虽然受到年龄、急慢性疾病和肥胖等因素影响, 但总体比较稳定。在不良影响因素解除后, 成年男性性腺功能一般恢复正常[8]。

成人发病的 IHH 的诊断基于以下标准[6]: 1) 18 岁时青春期发育完全; 2) 性腺机能减退的临床症状, 包括性功能障碍和/或特发性不孕症; 3) 在促性腺激素水平低或正常的情况下, 性腺激素水平降低(<130 ng/dl); 4) 垂体前叶功能正常; 5) 正常铁蛋白浓度; 6) 蝶鞍正常 X 线/MR 成像; 7) 缺乏促性腺激素分泌不足的易感解剖或功能因素[11]。在诊断该疾病时, 要注意除外其他病因导致的获得性性腺功能减退症, 如肥胖、营养不良、垂体或下丘脑占位性病变、垂体炎、抑郁症、周围神经病变、酒精或药物滥用等。

5. 成人发生的特发性低促性腺激素性腺功能减退症的治疗及预后

近期研究表明, 成人发病的 IHH 是一种持久性的下丘脑-垂体-性腺轴(HPG)受抑制的疾病。目前对与成人发病的 IHH 与其他 IHH 治疗方式一样, 通过给予 GnRH 或人绒毛膜促性腺激素来治疗, 另外, 使用便携式 GnRH 泵给予 GnRH 脉冲式注射更符合人体激素分泌特点, 副作用更少[9]。

成人发病的 IHH 发病率极低, 预后并不明确。现有的证据表明, 该病是下丘脑-垂体-性腺轴(HPG)的永久性抑制。Andrew A. Dwyer 等人[5]对 10 名成人发病的 IHH 患者的 10 年随访显示, 10 名患者均未出现下丘脑-垂体-性腺轴(HPG)的自主恢复, 尽管在随访中给予 GnRH 刺激可诱导 LH 出现脉冲式分泌。然而, 由于患者的支持细胞和睾丸间质细胞完全发育, 成人发病的 IHH 患者生精治疗效果优于先天性 IHH。TAKASHI KOBAYASHI [10]等人给予患者脉冲式皮下注射 GnRH 几个月后患者的精子分析恢复正常。值得一提的是, 北京协和医院内分泌科对 6 例随访 6 个月后, 其中 1 例病例出现自发性促性腺激素和睾酮水平升高到正常水平, 性欲和勃起功能也恢复正常[2]。遗憾的是, 这一病例并未获得更长时间随访, 不能除外病情反复的可能。总之, 由于目前报道的病例数较少, 大部分病例随访时间短, 关于该疾病的预后仍存在争议。

6. 结论与展望

综上所述, 成人发生的特发性低促性腺激素性腺功能减退症虽然罕见, 一旦发生将对患者的健康、心理和生活产生极大的影响。病因与下丘脑 GnRH 分泌缺陷有关, 但具体机制不清。临床表现为经历过

完整青春期发育的成年男性, 在缺乏疾病诱因的情况下出现性腺功能减退, 包括性欲减退、勃起障碍、男性乳房发育、精子数量不足/质量下降导致的不孕症。已报道的病例大多数呈现终身病程, 不可逆转, 治疗方式是给予外源性 GnRH 或人绒毛膜促性腺激素。对于该病的研究有赖于更多的病例报道和长期的随访调查。

参考文献

- [1] Nachtigall, L.B., Boepple, P.A., Pralong, F.P. and Crowley Jr, W. (1997) Adult-Onset Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism—A Treatable Form of Male Infertility. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, **57**, 410-415. <https://doi.org/10.1056/NEJM199702063360604>
- [2] Mao, J.F., Wang, X., Yu, B.Q., Gao, Y.J., Nie, M., and Wu, X.Y. (2018) [Diagnosis and Management of Adult-Onset Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. *National Medical Journal of China*, **98**, 1597-1600.
- [3] Mao, J.F., Nie, M., Lu, S.Y. and Wu, X.Y. (2010) Adult-Onset Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism: Possible Aetiology, Clinical Manifestations and Management. *Asian Journal of Andrology*, **12**, 611-614. <https://doi.org/10.1038/aja.2010.34>
- [4] De Bellis, A., Sinisi, A.A., Conte, M., Coronella, C., Bellastella, G., *et al.* (2007) Antipituitary Antibodies against Gonadotropin Secreting Cells in Adult Male Patients with Apparently Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **92**, 604-607. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1216>
- [5] Andrioli, M., Giraldi, F.P. and Cavagnini, F. (2006) Isolated Corticotrophin Deficiency. *Pituitary*, **9**, 289-295. <https://doi.org/10.1007/s11102-006-0408-5>
- [6] Dwyer, A.A., Hayes, F.J., Lacey, P., Nelly, P. and Crowley, W.F. (2010) The Long-Term Clinical Follow-Up And Natural History of Men with Adult-Onset Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **9**, 4235-4243. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0245>
- [7] Kobayashi, T., *et al.* (2002) Adult-Onset Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism Presented with Erectile and Ejaculatory Disorder. *International Journal of Urology*, **9**, 604-606. <https://doi.org/10.1046/j.1442-2042.2002.00522.x>
- [8] Corona, G., Rastrelli, G., Monami, M., Saad, F., Luconi, M., Lucchese, M., *et al.* (2013) Body Weight Loss Reverts Obesity-Associated Hypogonadotropic Hypogonadism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Endocrinology*, **168**, 829-843. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0955>
- [9] Jin, N. and Mu, Y.M. (2013) GnRH Pump Treatment of Hypogona-Dotropic Hypogonadism. *Drug Evaluation*, **10**, 10-13. [https://doi.org/10.1016/S1359-6128\(13\)70403-8](https://doi.org/10.1016/S1359-6128(13)70403-8)
- [10] Kobayashi, T., Okuno, H., Nishiyama, H., *et al.* (2002) Adult-Onset Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism Presented with Erectile And Ejaculatory Disorder. *International Journal of Urology*, **9**, 604-606. <https://doi.org/10.1046/j.1442-2042.2002.00522.x>