

特发性低促性腺激素性性腺功能减退症的诊疗进展

舒梦¹, 徐潮^{2*}

¹山东大学, 山东 济南

²山东省立医院, 山东 济南

收稿日期: 2022年2月29日; 录用日期: 2022年3月23日; 发布日期: 2022年4月1日

摘要

特发性低促性腺激素性性腺功能减退症(Idiopathic hypogonadotropic hypogonadism, IHH)是一种罕见的先天性遗传疾病, 它主要由于促性腺激素释放激素合成、分泌或作用障碍引起促性腺激素低下, 进而导致青春期发育延迟或缺失和不孕不育。IHH具有明显的临床和遗传异质性, 大多数病例为散发性, 其余病例为家族性, 即使在家族病例中, 相同遗传缺陷的临床表型在受影响的家庭成员中也可能存在很大差异。鉴于该病发病率较低、临床表现多样, 早期诊断和治疗该病对于患者正常性征的形成、生育能力的恢复以及健康性心理的形成至关重要。本文就IHH的病因、诊断和治疗作一综述, 希望可协助临床医生更新对IHH患者的认识, 对该疾病的早期诊断和治疗提供一定的帮助。

关键词

特发性低促性腺激素性性腺功能减退症, 卡尔曼综合征, 诊断, 治疗

Progress in Diagnosis and Treatment of Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism

Meng Shu¹, Chao Xu^{2*}

¹Shandong University, Jinan Shandong

²Shandong Provincial Hospital, Jinan Shandong

Received: Feb. 29th, 2022; accepted: Mar. 23rd, 2022; published: Apr. 1st, 2022

Abstract

Idiopathic hypogonadotropic hypogonadism (IHH) is a rare congenital genetic disorder, which is
*通讯作者。

mainly caused by the synthesis, secretion or action of gonadotropin-releasing hormone. Subsequently, it causes the low levels of gonadotropins and ultimately leads to delayed puberty and infertility. IHH is clinically and genetically heterogeneous. Most cases of IHH are sporadic and the rest are familial. Even in familial cases, the clinical phenotype of the same genetic defect can vary widely among affected family members. Given the low incidence and diverse clinical manifestations, early diagnosis and treatment of this disease are crucial for the formation of sexual characteristics, the recovery of fertility, and the formation of healthy sexual psychology. This article has reviewed the etiology, diagnosis and treatment of IHH, hoping to help clinicians update their understanding of IHH patients and providing some help for the early diagnosis and treatment of this disorder.

Keywords

Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism, Kallmann Syndrome, Diagnosis, Treatment

Copyright © 2022 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. 引言

特发性低促性腺激素性腺功能减退症(Idiopathic hypogonadotropic hypogonadism, IHH)是一种罕见的先天性遗传疾病,它主要由于促性腺激素释放激素合成、分泌或作用障碍引起促性腺激素低下,进而导致青春期发育延迟或缺失和不孕不育。IHH发病率约为1~10/100,000,男性发病率是女性的3~5倍[1][2]。当伴有嗅觉缺失或减退时,被称为卡尔曼综合征(Kallmann syndrome, KS),约占IHH病例的40%~60%;当嗅觉功能正常时,则认为是嗅觉正常的IHH(normosmic IHH, nIHH)[3][4]。与nIHH相比,KS病例常有其他先天性发育异常,如唇腭裂、肾发育不全、手脚分裂、掌骨短、听力减退、镜像运动等[5]。IHH具有明显的临床和遗传异质性,大多数病例为散发性,其余病例为家族性[6],即使在家族病例中,相同遗传缺陷的临床表型在受影响的家庭成员中也可能存在很大差异[7]。鉴于该病发病率较低、临床表现多样,早期诊断和治疗该病对于患者第二性征的形成、生育能力的恢复以及健康性心理的形成至关重要,本文就IHH的病因、诊断和治疗作一综述,希望可协助临床医生更新对IHH患者的认识,对该疾病的早期诊断和治疗提供一定的帮助。

2. IHH 病因

IHH的病因和发病机制并不十分明确。目前的研究发现,KS通常是由于胚胎发育不良和/或GnRH特异性神经元迁移中断所致,由于GnRH神经元从鼻侧胎盘向其最终目的地下丘脑的胚胎迁移过程是与嗅觉感受器神经元相关的,因此除了生殖表型还包括嗅觉障碍,而nIHH是由下丘脑正常定位的GnRH神经元功能障碍引起的,这些病例通常没有任何伴随的先天性病变[8]。然而,在使用这些术语时要小心,因为KS和nIHH之间的界限有时是模糊的,最典型的是FGFR1突变。目前认为IHH是一种遗传异质性疾病,所有IHH病例中存在遗传缺陷的占50%左右,大约有50余种基因突变可导致IHH[5],它们通过对GnRH神经元的发育、迁移、分泌和作用产生不同的影响,而导致疾病的发生,其中约20余种基因突变可导致KS,包括ANOS1(KALI),FGFR1,FGF8,FGF17,IL17RD,DUSP6,SPRY4,FLRT3,KLB,PROK2,PROKR2,HS6ST1,CHD7,WDR11,SEMA3A等等[9]。这些基因突变主要涉及三种遗传模式:X-连锁隐性

遗传、常染色体显性遗传和常染色体隐性遗传, 还有人提出了一种寡基因的遗传模式, 挑战了 IHH 是一种单基因疾病的传统观点[10]。但基因突变与临床表现并非简单的对应关系, 这需要更多更大的样本来提高临床医生对本病的认识, 当怀疑 IHH 时, 有条件的患者可以对以上致病基因进行二代测序, 协助该病的诊断与治疗, 但基因筛查并不推荐作为常规检查[11]。

3. IHH 临床表现

3.1. 婴幼儿时期

微小青春期(mini-puberty)是指男婴从出生到 6 个月(女婴从出生后到 2~3 岁), 体内性激素水平出现短暂的上升, 而后逐渐降低, 这种现象是通过 GnRH 分泌驱动引发的[12]。缺乏激活的下丘脑-垂体-性腺轴(hypothalamic-pituitary-gonadal, HPG)为婴幼儿时期 IHH 的早期诊断提供线索[13]。在婴幼儿时期, 男孩主要表现为小阴茎和隐睾[14], 这可能是 GnRH 缺乏的迹象, 但这些特征并不是一成不变的。由于阴茎生长发生在婴儿期和儿童期, 我们可以用现有的横断面标准数据对小阴茎进行评估[15]。同时, 要获得这两条临床线索, 需要在微小青春期对其进行激素监测。然而, 更严重的生殖器异常, 如尿道下裂, 可排除 IHH 的诊断。女孩在婴幼儿时期没有特殊的 IHH 表现, 早期不容易被发现。但无论性别如何, 当患有 IHH 的父母有婴儿出生时, 建议对孩子进行性激素的监测, 如果在父母中发现有 IHH 致病基因, 建议早期对孩子进行致病基因的筛查[16]。

3.2. 青春期

青春期开始的时间在普通人群中差别很大。青春期延迟通常是指男孩 14 岁时没有睾丸增大(体积小于 4 ml), 女孩 13 岁时没有乳房发育[17]。GnRH 脉冲发生器在青少年时期重新被唤醒, 但由于 IHH 患者缺乏激活的 HPG 轴, 表现为青春期延迟、缺席或部分发育。由于性激素水平较低, 骨垢闭合晚, 身高表现出缓慢稳定的线性增加, 缺乏生长突增, 80%的 IHH 患者存在骨龄落后[18]。患有 IHH 的青少年男性常有童声、小喉结、小阴茎、小睾丸或隐睾、无阴毛生长、性欲低、性功能障碍等临床表现[16]。由于睾酮/雌二醇比例失衡, 未经治疗的 IHH 男性患者还可以出现轻度男性乳腺发育。青少年女性则大多数表现为超过 13 岁无乳房发育和/或原发性闭经。然而, 约 50%的女性患者可有不同程度的第二性征发育, 部分患者第二性征可表现为完全正常, 少数患者可有一到两次月经来潮后出现继发性闭经[19]。无论男女, 都表现为性激素水平低下。此外, 还存在其他的非生殖表型, 例如: 嗅觉障碍、听觉障碍、唇腭裂、牙齿发育不全、肾发育不全、镜像运动等[5]。

3.3. 成年期

部分 IHH 成年患者婚后因为性功能障碍、不孕不育或骨折就诊。长期的低雌激素水平使患者骨质疏松的发病风险升高。这与患者青春期错过诊断机会或患者本人不愿进行医学评估有关。因此, 早期的诊断和治疗对于患者的预后非常重要。

3.4. IHH 逆转

IHH 以前被认为是一种终生性疾病, 近年来有研究发现, 10%~20%的 IHH 患者自发的或接受一段时间激素治疗停药后, 可恢复正常的生殖内分泌功能, 称为 IHH 逆转[20]。逆转的 IHH 患者 GnRH 缺乏的程度从轻度到重度不等, 部分患者存在基因突变, 如 *TAC3/TACR3* 基因突变。然而, 目前还没有明确的临床指标来预测 IHH 患者的逆转, 逆转的遗传特征也仍不清楚。有研究认为, IHH 逆转可能与 GnRH 神经系统的可塑性有关, 激素治疗可能触发了 GnRH 神经元网络的成熟[21]。然而, 即使发生了 IHH 逆转,

生殖轴功能的恢复可能不是永久性的, 因为一些患者会复发到 GnRH 缺乏的状态, 因此需要对生殖功能进行长期的临床监测和评估。

4. 诊断和鉴别诊断

临床上对 IHH 的诊断除了根据以上临床表现外, 还需要进行以下化验检查: 如外周血睾酮(testosterone, T)、雌二醇(estradiol, E2)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、促肾上腺皮质激素、泌乳素、促甲状腺激素、甲状腺素、生长因子 1、皮质醇等的测定, 以及影像学检查, 如头颅 MRI、垂体 MRI、嗅球 MRI, 以评估下丘脑-垂体轴是否有其他病变。同时, IHH 还需与继发性促性腺激素性腺激素减退症(Acquired hypogonadotropic hypogonadism, AHH)、体质性身高与青春发育延迟(constitutional delayed growth and puberty, CDGP)、高促性腺激素性腺激素减退症等相鉴别, 具体诊断和鉴别诊断流程见图 1。

结合患者病史和头颅 MRI, 即可鉴别 IHH 和 AHH, AHH 患者通常有头颅部位的器质性病变, 如垂体肿瘤、外伤等。IHH 与高促性腺激素性腺激素减退症的鉴别通过激素的测定即可鉴别, 高促性腺激素性腺激素减退症患者的 LH、FSH 水平较高。IHH 与 CDGP 的鉴别诊断则较困难, 因为两者有相似的临床表现和激素水平, 目前临床上广泛使用 GnRH 兴奋试验来鉴别两者[22], 但有研究发现 IHH 患者与 CDGP 患者垂体受体没有差别, 目前鉴别两者的金标准是对患者进行随访至 18 岁, 如果仍然没有青春启动, 则可诊断为 IHH [23]。区分 IHH 和 CDGP 对于 IHH 的早期诊断、避免激素替代治疗的延迟以及减轻与性成熟延迟相关的心理负担至关重要[24]。新的研究发现, 抑制素 B、抗缪勒氏管激素(Anti-Mullerian Hormone, AMH)有望作为新的评价 IHH 患者功能的指标[25]。因此, 未来需要更多的研究来探索新的早期诊断方法。

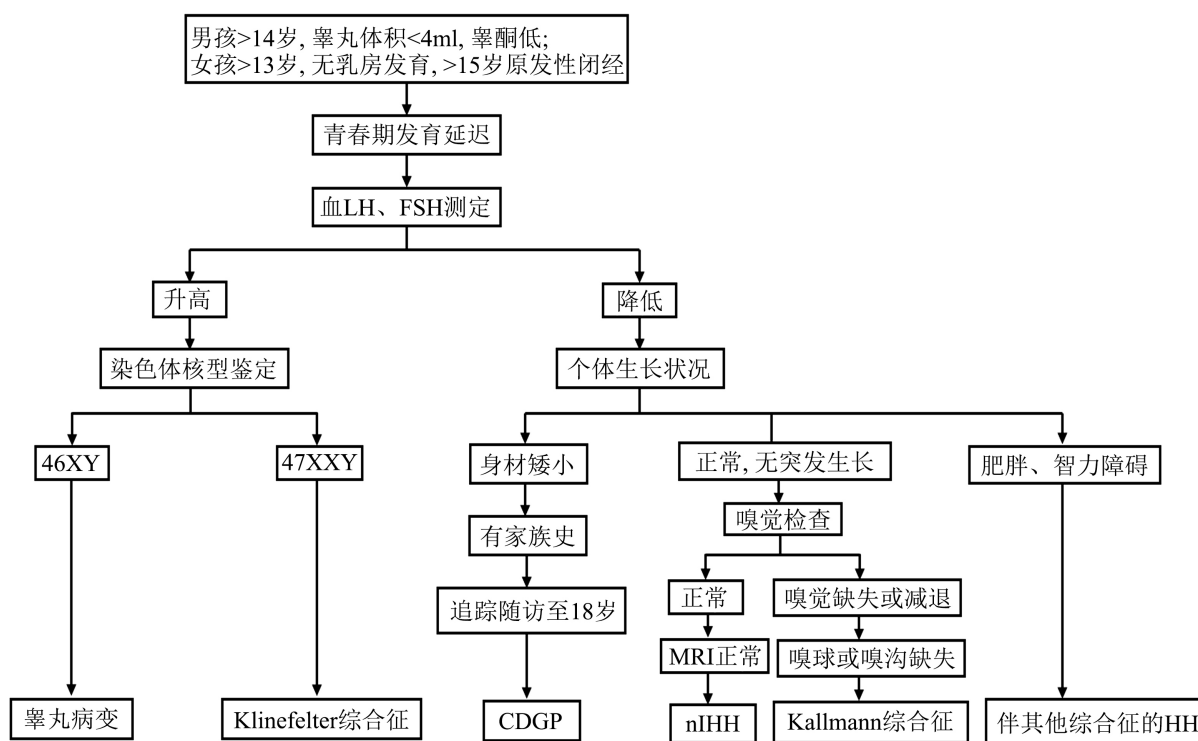


Figure 1. The diagnose and differential diagnosis of IHH

图 1. IHH 的诊断和鉴别诊断

5. 治疗

5.1. 睾酮/雌激素替代治疗

IHH 患者确诊后, 若无生育要求, 可以进行睾酮/雌激素的替代治疗, 以促进第一性征和第二性征的发育。然而, 有研究表明, 因“小阴茎”就诊的青春期前儿童男性患者, 短期应用睾酮替代治疗, 可以有效促进阴茎生长, 并未对患儿骨龄产生明显影响[26]。目前国内常用的口服睾酮制剂主要以十一酸睾酮为主。此外, 还有注射睾酮制剂、睾酮凝胶、睾酮贴片等。女性患者可以首先给予小剂量雌激素(如戊酸雌二醇 0.5~1 mg/d)替代治疗, 通常 1~2 年加至维持剂量(如戊酸雌二醇 2 mg/d), 以诱导乳房的发育和月经的来潮。当出现月经来潮后, 需周期性的加用孕激素, 以保护子宫内膜。无论男女, 当使用睾酮/雌激素替代治疗时, 需要考虑患者的终身高, 以避免雌激素促进骨骺闭合对患者的终身高产生影响[27]。

5.2. 促性腺激素治疗

促性腺激素治疗方案主要包括单独绒毛促性素(HCG)注射治疗和 HCG 联合尿促性素(HMG)治疗。新生儿单独 HCG 注射治疗可以提高睾酮的浓度, 而不用担心诱导精子发生或对支持细胞的最终数量(生育的一个重要决定因素)产生负面影响, 因为支持细胞在出生后的头 5 年不表达雄激素受体[28]。青少年或成年男性, 也可通过单独 HCG 注射治疗来诱导阴茎和睾丸的增大, 并促进精子的发生和第二性征的发育, 这是目前最常见及最方便的治疗方案。当患者有生育要求时, HCG 联用 HMG 注射治疗, 能更好的促进精子生成。Kirk 等人的研究发现, HCG 联用 HMG 治疗生精效果优于单独 HCG 治疗, HCG 联合 HMG 治疗组中有 66.7%出现了精子[29]。有生育要求的女性患者可以采用促性腺激素促排卵治疗, 绝大多数患者可成功诱导排卵并妊娠。有研究报道, 86% (12/14)的女性经过促性腺激素治疗后, 成功实现了妊娠[30]。

5.3. GnRH 治疗

GnRH 治疗通过脉冲泵模仿下丘脑脉冲发生器的活动, 以生理方式刺激垂体释放 LH 和 FSH, 是最符合下丘脑 - 垂体 - 性腺轴生理调节机制的治疗方式, 可以有效启动青春期发育, 促进第二性征和精子的生成, 适用于垂体功能正常的 IHH 患者。虽然 GnRH 治疗有助于增加婴幼儿或儿童患者睾丸的体积, 但由于此类人群年龄尚小, 天性好动, 配合性差, 因此有专家指南共识提出, 不提倡对婴幼儿或儿童患者选择 GnRH 治疗[31]。有文献报道, GnRH 治疗效果优于促性腺激素治疗, GnRH 治疗组的男性患者睾丸体积更大, 生精速度更快, 精子密度更大[32]。对于无精子症的男性患者来说, GnRH 治疗能使大约 80%的患者产生精子[33]。刘兆祥等人的研究发现, GnRH 脉冲式治疗同样可以使女性性激素水平升高, 诱导月经来潮, 甚至自然妊娠[34]。然而, 5%~10%的 IHH 患者对 GnRH 治疗无反应, 多为携带 *ANSOI* (*KALI*)突变的患者, 可能由于该突变严重影响了 GnRH 神经元的信号传导通路[35]。由于 GnRH 脉冲泵价格昂贵、配戴不便, 在临床上选择此类治疗方案的患者较少, 建议育龄期 IHH 患者短期使用[36]。

6. 小结

IHH 是一种临床和遗传异质性的疾病, 诊断往往具有挑战性, 尤其在青春期。小阴茎、小睾丸或隐睾提示男性新生儿 IHH, 在女性个体中则缺乏类似的有用体征, 嗅觉减退或消失以及嗅球 MRI 的异常可提示 KS。在青春期, IHH 很难与体质性身高与青春发育延迟鉴别, 这也提示基因诊断发挥着越来越重要的作用。治疗方面, 目前主要存在这三种管理路线的治疗方案, 但关于 IHH 激素治疗的随机对照试验很少, 临床观察性研究的数据也很有限, 国际上没有统一的治疗方案, 不同的治疗方案都有其优缺点。治疗方案的选择主要取决于治疗目标、治疗时机和患者个人的选择。通过适当的激素替代治疗, IHH 患者可以诱导第一、二性征的发育, 维持正常的性激素水平和健康的性生活, 并实现生育。

基金项目

国家自然科学基金(No. 81974124); 泰山学者计划(No. tsqn20161071)。

参考文献

- [1] Bonomi, M., Vezzoli, V. and Krausz, C. (2018) Characteristics of a Nationwide Cohort of Patients Presenting with Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism (IHH). *European Journal of Endocrinology*, **178**, 23-32. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0065>
- [2] Bianco, S.D. and Kaiser, U.B. (2009) The Genetic and Molecular Basis of Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. *Nature Reviews Endocrinology*, **5**, 569-576. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.177>
- [3] Silveira, L.F. and Latronico, A.C. (2013) Approach to the Patient with Hypogonadotropic Hypogonadism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **98**, 1781-1788. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3550>
- [4] Raivio, T., et al. (2007) Reversal of Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. *The New England Journal of Medicine*, **357**, 863-873. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa066494>
- [5] Topaloğlu, A.K. (2017) Update on the Genetics of Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, **9**, 113-122. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.2017.S010>
- [6] Oliveira, L.M., et al. (2001) The Importance of Autosomal Genes in Kallmann Syndrome: Genotype-Phenotype Correlations and Neuroendocrine Characteristics. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **86**, 1532-1538. <https://doi.org/10.1210/jc.86.4.1532>
- [7] Seminara, S.B., Hayes, F.J. and Crowley, W.F. (1998) Gonadotropin-Releasing Hormone Deficiency in the Human (Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism and Kallmann's Syndrome): Pathophysiological and Genetic Considerations. *Endocrine Reviews*, **19**, 521-539. <https://doi.org/10.1210/edrv.19.5.0344>
- [8] Crowley, W.F. (2011) The Developmental Biology of the GnRH Neurons. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **346**, 1-3. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.06.023>
- [9] Stamou, M.I. and Georgopoulos, N.A. (2018) Kallmann Syndrome: Phenotype and Genotype of Hypogonadotropic Hypogonadism. *Metabolism*, **86**, 124-134. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.10.012>
- [10] Balasubramanian, R., et al. (2010) Human GnRH Deficiency: A Unique Disease Model to Unravel the Ontogeny of GnRH Neurons. *Neuroendocrinology*, **92**, 81-99. <https://doi.org/10.1159/000314193>
- [11] Dearnaley, D., et al. (2016) Conventional versus Hypofractionated High-Dose Intensity-Modulated Radiotherapy for Prostate Cancer: 5-Year Outcomes of the Randomised, Non-Inferiority, Phase 3 CHHiP Trial. *The Lancet Oncology*, **17**, 1047-1060. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30102-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30102-4)
- [12] Donato, J., et al. (2011) Leptin's Effect on Puberty in Mice Is Relayed by the Ventral Premammillary Nucleus and Does Not Require Signaling in Kiss1 Neurons. *Journal of Clinical Investigation*, **121**, 355-368. <https://doi.org/10.1172/JCI45106>
- [13] Kaplan, J.D., Bernstein, J.A., Kwan, A. and Hudgins, L. (2010) Clues to an Early Diagnosis of Kallmann Syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, **152A**, 2796-2801. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33442>
- [14] Baetens, D., et al. (2014) Extensive Clinical, Hormonal and Genetic Screening in a Large Consecutive Series of 46,XY Neonates and Infants with Atypical Sexual Development. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **9**, Article No. 209. <https://doi.org/10.1186/s13023-014-0209-2>
- [15] Tomova, A., et al. (2010) Growth and Development of Male External Genitalia: A Cross-Sectional Study of 6200 Males Aged 0 to 19 Years. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, **164**, 1152-1157. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2010.223>
- [16] Boehm, U., et al. (2015) European Consensus Statement on Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism-Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, **11**, 547-564. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.112>
- [17] Palmert, M.R. and Dunkel, L. (2012) Clinical Practice. Delayed Puberty. *The New England Journal of Medicine*, **366**, 443-453. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1109290>
- [18] Lawaetz, J.G., et al. (2015) Evaluation of 451 Danish Boys with Delayed Puberty: Diagnostic Use of a New Puberty Nomogram and Effects of Oral Testosterone Therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **100**, 1376-1385. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3631>
- [19] 唐瑞怡, 马淼, 陈蓉. 女性特发性低促性腺激素性性腺功能减退症诊疗新进展[J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(12): 942-944.
- [20] Dwyer, A.A., Raivio, T. and Pitteloud, N. (2016) Management of Endocrine Disease: Reversible Hypogonadotropic

- Hypogonadism. *European Journal of Endocrinology*, **174**, R267-R274. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-1033>
- [21] Kim, J., *et al.* (2011) Regulation of Kiss1 Expression by Sex Steroids in the Amygdala of the Rat and Mouse. *Endocrinology*, **152**, 2020-2030. <https://doi.org/10.1210/en.2010-1498>
- [22] 陈芳, 窦京涛, 吕朝晖, 等. 女性特发性低促性腺激素性腺功能减退症与垂体柄中断综合征临床特征比较[J]. 山西医科大学学报, 2012, 43(2): 125-128.
- [23] Harrington, J. and Palmert, M.R. (2012) Clinical Review: Distinguishing Constitutional Delay of Growth and Puberty from Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism: Critical Appraisal of Available Diagnostic Tests. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **97**, 3056-3067. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1598>
- [24] Young, J., *et al.* (2019) Clinical Management of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. *Endocrine Reviews*, **40**, 669-710. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00116>
- [25] Bry-Gaillard, H., *et al.* (2017) Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Morphology in Women with Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism/Kallmann Syndrome: Effects of Recombinant Human FSH. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **102**, 1102-1111. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3799>
- [26] 陈佳佳, 巩纯秀, 曹冰燕, 吴迪, 李豫川. 短期口服小剂量十一酸睾酮治疗青春期前 46, XY 男童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] Trotman, G.E. (2016) Delayed Puberty in the Female Patient. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, **28**, 366-372. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000303>
- [28] Rey, R.A., *et al.* (2009) Ontogeny of the Androgen Receptor Expression in the Fetal and Postnatal Testis: Its Relevance on Sertoli Cell Maturation and the Onset of Adult Spermatogenesis. *Microscopy Research and Technique*, **72**, 787-795. <https://doi.org/10.1002/jemt.20754>
- [29] Kirk, J.M., *et al.* (1994) Gonadal Function and Response to Human Chorionic and Menopausal Gonadotrophin Therapy in Male Patients with Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. *Clinical Endocrinology*, **41**, 57-63. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1994.tb03785.x>
- [30] Milsom, S., *et al.* (2012) Treatment of Infertility with Hypogonadotropic Hypogonadism: 10-Year Experience in Auckland, New Zealand. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **52**, 293-298. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2012.01450.x>
- [31] 茅江峰, 窦京涛, 伍学焱. 特发性低促性腺激素性腺功能减退症诊治专家共识解读[J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(3): 204-207.
- [32] 黄炳昆, 茅江峰, 徐洪丽, 王曦, 刘兆祥, 聂敏, 伍学焱. GnRH 脉冲输注与 HCG/HMG 联合肌注对男性 IHH 患者生精治疗效果比较[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(20): 1568-1571.
- [33] Dwyer, A.A., Raivio, T. and Pitteloud, N. (2015) Gonadotrophin Replacement for Induction of Fertility in Hypogonadal Men. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, **29**, 91-103. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.10.005>
- [34] 刘兆祥, 茅江峰, 伍学焱, 聂敏, 黄炳昆, 徐洪丽, 王曦, 郑俊杰. GnRH 泵治疗女性特发性低促性腺激素性腺功能减退症的有效性和安全性[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(42): 3432-3435.
- [35] Sykiotis, G.P., *et al.* (2010) Congenital Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism: Evidence of Defects in the Hypothalamus, Pituitary, and Testes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **95**, 3019-3027. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2582>
- [36] 牛奔, 张馨子, 周文林, 张虹, 苏恒. 特发性低促性腺激素性腺功能减退症不同治疗方案的研究进展[J]. 中国男科学杂志, 2021, 35(2): 73-78.