

男性乳腺发育症病因的研究进展

王 妍¹, 申良荣^{2*}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²西安交通大学第一附属医院, 陕西 西安

收稿日期: 2023年1月28日; 录用日期: 2023年2月21日; 发布日期: 2023年3月1日

摘 要

男性乳腺发育症(gynecomastia, GYN)是由多因素导致雌/雄激素平衡失调而出现的乳腺良性增生性疾病, 可见于正常男性新生儿期、青春期以及老年期。根据致病因素不同将GYN分为生理性、病理性、肿瘤性、药物性和特发性五个亚型。GYN虽为良性疾病, 但患者因女性化的外观往往会出现较多社会心理问题, 比如社交恐惧、抑郁等, 常对患者健康产生影响。现就国内外关于GYN的危险因素综述如下, 以期为早期发现及干预治疗提供参考依据。

关键词

男性乳腺发育症, 病因, 机制

Research Progress on Etiology of Gynecomastia

Yan Wang¹, Liangrong Shen^{2*}

¹Medicine School, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an Shaanxi

Received: Jan. 28th, 2023; accepted: Feb. 21st, 2023; published: Mar. 1st, 2023

Abstract

Gynecomastia (GYN) is a benign hyperplastic disorder of the breast that results from a multifactorial imbalance of estrogen/androgen balance and is seen in normal males during the neonatal period, adolescence, and old age. GYN is classified into five subtypes: physiologic, pathologic, neoplastic, pharmacologic, and idiopathic, depending on the causative factors. Although GYN is a benign

*通讯作者。

disease, patients often have more psychosocial problems, such as social fear and depression, due to their feminine appearance, which often affect their health. The following is a review of domestic and international risk factors for GYN, in order to provide a reference basis for early detection and intervention treatment.

Keywords

Gynecomastia (GYN), Etiology, Mechanism

Copyright © 2023 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

男性乳腺发育症(gynecomastia, GYN)又称男性乳腺增生症,指男性乳腺组织和结缔组织的异常增生,可伴随乳腺溢液、乳腺增大以及肿块形成等体征[1]。研究[2]发现 GYN 约占男性乳腺疾病的 80%。在组织学层面,男性乳腺与女性无异,发育差异由内分泌系统激素水平调控,雌激素作用于乳腺导管刺激其发育,睾酮抑制乳腺生长,当雌激素过多和/或雄激素过少时会引发 GYN,故 GYN 的主要原因是有效雌/雄激素水平的失衡[3]。现将造成激素水平失衡而引发 GYN 的原因进行综述。

2. 危险因素

2.1. 生理性 GYN

GYN 被认为是一种生理现象,依据时间划分为三个时期—新生儿期、青春期和老年期。

2.1.1. 新生儿 GYN

男性新生儿中大约 90%会出现短暂性的 GYN [3]。在新生儿期,母体胎盘雌激素会引发初步的生理性乳腺肿胀,并在出生后几周内消退[4]。此时的 GYN 通常是良性的。

2.1.2. 青春期 GYN

青少年患者多数属于一过性的生理性增大[2]。在青春期后期,睾丸的睾酮产量增加,GYN 会自发消退。青春期男性患者乳腺增生的原因尚未完全明确,考虑和性激素比例失调有关[5]。发病较早者可从 10 岁开始出现乳腺发育,发病年龄以 13 周岁、14 周岁、12 周岁 3 个年龄段居多,疾病持续时间短则数月,长则数年,少数可成为持续性 GYN 患者[2]。通常 GYN 持续时间 > 1 年才建议接受治疗[6]。因此,对于大多数青春期 GYN,健康教育及心理疏导作用尤为重要[3]。

2.1.3. 老年性 GYN

老年男性的 GYN 发病率约为 24%~65% [7]。老年期睾丸的生理性萎缩会引发激素代谢功能障碍,使雄激素向雌激素的转化量增加[8],以及体脂增加活化体内的芳香化酶均可导致雌激素增多,对乳腺的增大起到了叠加作用[9]。老年男子乳腺发育病因复杂[8],应注意药物和其他疾病引起老年男性 GYN 的可能。

2.2. 药源性 GYN

药源性 GYN 一般预后较好,停用致病药物后,此类反应一般不需特殊治疗可逐渐消退[10]。

2.2.1. 激素和雄激素拮抗药物

雌激素和雄激素的额外补充,如雌二醇的过量补充及过多的睾酮在芳香化酶作用下转化成为雌激素,最终均会导致 GYN 发生[3]。 5α -还原酶抑制剂度他雄胺、非那雄胺也可引起男性 GYN 发生[3]。研究[11]表明长期使用非甾体类抗雄激素药物比卡鲁胺,会对健康状况产生慢性影响,生理副作用包括睾丸萎缩、男性乳房发育和性功能丧失,以往研究也发现比卡鲁胺可诱发 GYN [12] [13]。

2.2.2. 消化系统用药

易引发男性 GYN 的常见胃肠道用药包括质子泵抑制剂和 H2 受体拮抗剂。一项队列研究[14]表明质子泵抑制剂奥美拉唑的使用与男性 GYN 的风险之间存在显著相关性。H2 受体拮抗剂西咪替丁的大剂量使用可引起乳头压痛、乳突痛和短暂性乳房肿胀[15]。

2.2.3. 心血管系统用药

胺碘酮、卡托普利、苯妥英钠、硝苯地平、维拉帕米、地高辛均和 GYN 相关[10] [16] [17]。虽然许多抗高血压药物会导致 GYN,但利尿剂(螺内酯)与 GYN 的关联性最强[18]。研究[17]显示,使用醛固酮拮抗剂后发生的不良反应中男性乳腺女性化居于第一位。第一代醛固酮拮抗剂螺内酯长期使用后,需特别关注乳房发育[10],而第二代醛固酮受体拮抗剂依普利酮的选择性更强,GYN 发生率较低[18],可使用该药替代螺内酯。

2.2.4. 精神类用药

精神病常用药物奥氮平、舒必利可增加 GYN 风险[16]。一项研究[19]报道了哌醋甲酯(MPH)引起 GYN 的病例,与睾酮水平降低引起的雄激素效应降低有关。

2.2.5. 抗肿瘤药

长春新碱、甲氨蝶呤、舒尼替尼、伊马替尼、氟他胺等会导致睾酮水平降低,引起 GYN 发生[15] [16] [20]。Yan 等[20]报道了一例以甲磺酸阿帕替尼作为二线治疗药物的患者,在治疗期间,该男性患者除其他常见不良反应外,还出现了乳腺发育,该病例报告是首次报道口服阿帕替尼后男性乳腺发育的病例。赵昆等[15]报道了一例使用阿糖胞苷治疗急性髓系白血病的男性病例,该患者治疗后出现了乳腺发育并伴有疼痛,提示临床男性病人应用此药时应注意观察。

2.2.6. 抗感染药物

抗菌药物如甲硝唑,酮康唑的使用与男性 GYN 有关[15] [21];抗病毒药如 HIV 感染患者服用的抗逆转录病毒药物,司他夫定、齐多夫定、依法韦仑和地达诺辛也会引起 GYN [22],抗结核药异烟肼也与 GYN 相关[23]。

2.2.7. 其它药物

刘庆辉等[24]报道了一例应用非甾体抗炎镇痛药双氯芬酸钠治疗后引起 GYN 的病例。中草药如旁通、当归、甘草、姜黄、马鞭草等,以及酒精、大麻也可引起男性 GYN [3] [5]。

2.3. 病理性 GYN

2.3.1. 肥胖

雄激素在腺体外组织的芳香化酶是男性雌激素的主要来源[25]。芳香化酶将 T 转为 E2,这一芳香化过程也发生在脂肪组织中,所以脂肪被认为是男性雌激素的主要来源[26],肥胖能增强脂肪组织芳香化作用,致使血液中 E2 量升高,故肥胖男性雌激素水平也较高。另外肥胖男性常伴有脂肪肝,导致肝脏对雌激素灭活能力下降,易引发男性乳腺发育表现。

肥胖更易产生胰岛素抵抗, 胰岛素清除率降低, 高胰岛素可抑制雄激素合成, 打破雄激素 / 雌激素的相对平衡, 使雌激素水平相对增高, 刺激乳腺发育[27]。

有研究[28]认为腺病毒-36 (Ad-36)与脂肪组织的亲和力可导致脂肪组织沉积增加, 是肥胖发生的潜在病因, Ad-36 可能通过区域脂肪增加而在 GYN 的发展中发挥作用。

2.3.2. 过敏性真菌性鼻窦炎(AFRS)

一项研究[29]报道了一例蝶骨真菌病导致高催乳素血症的儿童, 该患儿免疫功能正常, 最初表现为乳房发育, 并伴有高催乳素血症, 应为变应性真菌性鼻窦炎导致垂体功能障碍。

2.3.3. 肝肾疾病

肝、肾功能障碍均可引发雌、雄激素代谢异常。肝硬化伴随的肝功能减退在临床上常表现为内分泌紊乱, 使肝脏灭活雌激素的作用减弱, 干扰丘脑-垂体-性腺轴的正常功能, 性激素水平从而失去平衡导致 GYN [9]。肾功能不全时睾酮水平下降, 而泌乳素水平升高, 高泌乳素血症导致性腺功能减退, 进而导致雄激素缺乏[3] [30]。

2.3.4. 内分泌疾病

1) 性腺病变

雌激素分泌过多或雄激素分泌不足, 都可诱发乳腺发育[2]。睾丸病变史可引发雄激素合成障碍, 对雌激素的分泌影响较小, 同时通过反馈调节使促性腺激素分泌增加, 促进芳香化酶活性, 最终致雌雄激素比值上升[31], 打破雌雄激素平衡, 导致乳腺发育[32]。

2) 肾上腺病变

有学者[33]报道了一例从 Addison 病到 POEMS 综合征的男性患者, 并指出性腺功能减退是该病最常见的内分泌异常, 男性患者往往有类似于女性的乳房发育。

3) 甲状腺功能亢进

研究[34]认为甲亢也可导致 GYN 发生, 约 10%的甲亢患者首诊原因是乳房发育[31]。主要与两种机制相关。第一个也是主要的因素是甲状腺激素诱导肝脏中血浆蛋白 SHBG 的产生增加, 它可以结合睾酮和雌激素, 但与雄激素的结合亲和力更高。第二个潜在的病理生理原因是由于甲状腺激素增加了芳香酶活性, 而芳香酶可将雄激素转化为雌激素。当治疗后 SHBG 浓度开始下降, 使性激素的稳态恢复到发病前状态, 患者乳腺发育的症状也消失了。

2.3.5. 基因突变及染色体异常性疾病

Klinefelter 综合征(KS)是男性中最常见的一种性染色体异常疾病, KS 患者通常身材高大, 睾丸小而坚固并伴有 GYN [35]。一项研究[36]发现了三例无血缘关系的染色体结构异常的病例, 其中一例男性患者为 568kb 纯重复, 表现为严重少弱畸形精子症和 GYN。此项研究重点评估了胰岛素样生长因子 1 受体 (IGF1R)基因在 15 号染色体结构异常患者中的表达和功能。另有研究[37]报道了一例由 FGFR1 基因的新突变引起的男孩 Kallmann 综合征(KS)。KS 的特征是不同程度的性腺功能减退和嗅觉功能障碍, 对该患者临床评估显示 GYN、高音调、肥胖和膝外翻。

2.3.6. 肿瘤

乔治等[31]报道了一例肾上腺皮质腺瘤致无精子症伴 GYN 的病例, 其主要机制有两项。一项是肿瘤会分泌大量雄烯二酮(4-AD)和去氢表雄酮(DHEA), 在局部或外周芳香化酶作用下大量转化为雌二醇; 另一项是肾上腺腺瘤直接分泌雌激素。研究[38]报道了一例以乳房发育为特征的肾上腺皮质癌(ACC)的患者, 此病例中编码 P53 蛋白的肿瘤抑制基因 TP53 突变, 与 ACC 组织中的芳香酶活性过高有关, 并有助于增加雌激

素的合成, 导致 GYN 的出现。由睾丸肿瘤引起的青春期前乳房发育症是一种非常罕见的疾病, 近 5% 的睾丸肿块患者伴有 GYN。研究[39]报告了一位 4 岁男童, 因 Sertoli 细胞瘤而患上女性乳房发育症。

2.3.7. 低锌水平

锌是人体必需的微量元素, 在生殖、性激素合成、性成熟、雄激素代谢等方面发挥着重要作用。众所周知, 高浓度的锌存在于睾丸和附性腺中, 这一现象表明锌在男性生殖系统的功能中发挥着重要作用, 男性性腺功能减退可能是由于严重或中度缺锌, 缺锌可能是女性乳房发育症的潜在因素之一, 其重要性有待进一步阐明[40]。

2.3.8. 急性组织创伤和压力

一项研究[41]报道了一名 34 岁的拳击手左胸部被击中四周后受伤侧出现单侧乳房增大, 并开始随着时间的推移而进展, 并表明急性组织损伤是 GYN 发生和发展的触发因素, 单发乳房钝挫伤可能是 GYN 进展的主要原因。既往也有学者认为压力可以导致局部释放生长因子, 这些生长因子被认为可触发前体细胞分化为新的成熟腺体, 进而导致乳房发育[42]。

2.3.9. 其他因素

1) 母亲初潮年龄

研究[43]表明母亲初潮年龄与幼儿的 GYN 潜在相关。初潮较早的母亲所生的孩子更容易发生 GYN (初潮年龄 < 12 岁), 母亲在 10 岁前月经初潮所生的孩子发生 GYN 的风险特别高。

2) 不良的饮食习惯

喜食零食, 喝饮料, 高红肉、滋补品及过量鸡蛋的摄入等不良饮食习惯会形成不良膳食结构, 引发肥胖及营养失衡, 从而出现不同程度内分泌功能失调, 加大了发生 GYN 的风险[44]。零食及饮料多采用塑料制品包装, 可能存在双酚 A 等环境内分泌干扰物污染, 滋补类食材和药品本身含有天然激素或类激素成分, 可能干扰机体内分泌功能, 导致 GYN。研究[43]发现鸡蛋的摄入量和乳房发育有关, 食用蛋类较多的儿童 GYN 患病率明显较高, 具体原因目前尚不清楚, 可能和营养过剩相关。

3) 与祖辈同住

与祖辈长期同住的被抚养人发生肥胖症的可能性明显增加, 因为我国祖孙辈之间多存在“隔辈亲”现象, 由于这种特殊的教养方式易导致孩子热量摄入过量而活动减少, 从而引起肥胖发生, 增加 GYN 的发病风险[27]。沈滨杰等[2]认为大多数祖父母及外祖父母抚养时会过度溺爱被抚养人, 被抚养人诉求也易被过度满足, 因此被抚养人容易形成不良饮食和生活习惯, 从而更容易出现乳房发育。

4) 环境暴露/内分泌干扰物(EDC)

部分精油以及精油产品, 如薰衣草油(LO)和茶树油(TTO)因具有 EDC 活性以及雌激素和抗雄激素特性也可引起 GYN [45]。有研究[46]认为邻苯二甲酸盐经常被认为是幼儿早期乳房发育的根本原因, 这些物质很可能通过食物污染影响儿童。

5) 家庭的社会经济地位

研究[43]发现 GYN 与家庭收入显著相关。与家庭收入在 3000 至 15,000 元之间的同龄人相比, 月收入 < 3000 元或 > 15,000 元的家庭, 其孩子患 GYN 的风险更高。贫困家庭儿童的早期乳房发育可能与更多地接触环境污染物有关, 而在富裕家庭的儿童中, 这种关联可能归因于营养过剩和/或内分泌干扰化学物质和雌激素样物质的摄入量增加。

3. 小结

GYN 是一种男性乳腺疾病, 可发生于任何年龄, 大多数男性乳腺发育可自行消退, 并不需要治疗,

不会影响患者机体功能,少数有症状者需要临床干预,但 GYN 会对患者心理产生较大的不良影响,故应当引起重视[3]。GYN 发病因素较复杂,有效掌握病因可对高危男性进行针对性、科学性的干预,从而预防 GYN 发生,降低 GYN 发病率。

参考文献

- [1] Guss, C.E. and Divasta, A.D. (2017) Adolescent Gynecomastia. *Pediatric Endocrinology Reviews: PER*, **14**, 371-377.
- [2] 沈滨杰, 杨一飞, 姚海明, 赵宝喜, 诸云华, 张秀侠. 青少年男性乳腺发育症临床特点及其影响因素分析[J]. 浙江医学, 2022, 44(8): 837-840, 845.
- [3] 韩景健, 晏文华. 男性乳腺发育症的病因及发病机制研究进展[J]. 中国美容整形外科杂志, 2020, 31(2): 89-91.
- [4] 孔攀, 张莹莹, 邱新光. 男性乳房发育症的诊治进展[J]. 国际外科学杂志, 2017, 44(9): 580-582.
- [5] 慎琳, 袁珂, 赵方圆, 胡建红, 梁黎, 王春林. 儿童青少年男性乳腺增生的影响因素分析[J]. 中国循证儿科杂志, 2019, 14(1): 40-43.
- [6] Thiruchelvam, P., Walker, J.N., Rose, K., Lewis, J. and Al-Mufti, R. (2016) Gynaecomastia. *BMJ*, **354**, Article ID: i4833. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4833>
- [7] Cuhaci, N., Polat, S.B., Evranos, B., Ersoy, R. and Cakir, B. (2014) Gynecomastia: Clinical Evaluation and Management. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, **18**, 150-158. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.129104>
- [8] 朱艳艳, 沈治祥, 汤志奇, 顾超. 小金胶囊治疗老年男性乳腺发育症的疗效评价[J]. 老年医学与保健, 2018, 24(4): 427-430.
- [9] 操焰林, 王栋, 史恒峰. 肝硬化老年男性病人影像指标与乳腺发育症的相关性分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2022, 47(9): 1249-1253.
- [10] 孙钟慧, 王铀, 段海洁, 谭月桂, 梁乐, 姚鸿萍. 1 例螺内酯致男性肝硬化患者乳房发育的不良反应分析[J]. 药学实践杂志, 2017, 35(2): 165-166170.
- [11] Zahnow, R., Mcveigh, J., Ferris, J. and Adam, W. (2017) Adverse Effects, Health Service Engagement, and Service Satisfaction among Anabolic Androgenic Steroid Users. *Contemporary Drug Problems*, **44**, 69-83. <https://doi.org/10.1177/0091450917694268>
- [12] Baumgarten, L. and Dabaja, A.A. (2018) Diagnosis and Management of Gynecomastia for Urologists. *Current Urology Reports*, **19**, Article No. 46. <https://doi.org/10.1007/s11934-018-0796-x>
- [13] Chianakwalam, C.I., McCahy, P. and Griffiths, N.J. (2005) A Case of Male Breast Cancer in Association with Bicalutamide-Induced Gynaecomastia. *The Breast*, **14**, 163-164. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2004.04.007>
- [14] He, B., Carleton, B. and Etminan, M. (2019) Risk of Gynecomastia with Users of Proton Pump Inhibitors. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, **39**, 614-618. <https://doi.org/10.1002/phar.2245>
- [15] 朱昆, 赵亚男, 白元松, 代恩勇. 阿糖胞苷治疗急性髓系白血病导致男性乳腺发育伴疼痛一例[J]. 药学服务与研究, 2018, 18(3): 237-240.
- [16] 徐璐, 沈慧玲, 王馨, 盛玉青, 蒋亚萍, 魏渊, 邹圣强, 赵向东, 于绍帅. 卡培他滨致男性乳房发育 1 例[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(2): 221-222.
- [17] Seferovic, P.M., Pelliccia, F., Zivkovic, I., Ristic, A., Lalic, N., Seferovic, J., Simeunovic, D., Milinkovic, I. and Rosano, G. (2015) Mineralocorticoid Receptor Antagonists, a Class beyond Spironolactone—Focus on the Special Pharmacologic Properties of Eplerenone. *International Journal of Cardiology*, **200**, 3-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.02.096>
- [18] Baumann, K. (2018) Gynecomastia-Conservative and Surgical Management. *Breast Care*, **13**, 419-424. <https://doi.org/10.1159/000494276>
- [19] Karayagmurlu, A., Varli, A.T. and Coskun, M. (2020) Gynecomastia: A Rare Adverse Effect of Methylphenidate in an Adolescent Boy. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, **18**, 337-339. <https://doi.org/10.9758/cpn.2020.18.2.337>
- [20] Hui, Y., Wang, J., Han, J., Guo, Z., Sun, S., Wu, Z., Wang, Y., Han, Z. and Chen, X. (2020) Male Mammary Gland Development after Apatinib Therapy in Advanced Gastric Cancer: A Case Report. *Medicine*, **99**, e20727. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020727>
- [21] 张爱玲, 秦贵军, 孟海洋, 刘艳霞, 张晓坚. 药源性男性乳腺发育症研究进展[J]. 药物不良反应杂志, 2015, 17(5): 357-360.

- [22] Saka, B., Akakpo, A.S., Bassowa, A., Dapam, A.N., Mahamadou, G., Teclessou, J.N., Mouhari-Toure, A., Laouali, A.Y., Mensah, E., Kombaté, K. and Pitché, P. (2018) Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs)-Induced Stevens-Johnson Syndrome and Gynecomastia in an HIV-Infected Child: A Case Report. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, **145**, 773-776. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2018.07.022>
- [23] Singano, V., Amberbir, A., Garone, D., Kandionamaso, C., Msonko, J., van Lettow, M., Kalima, K., Mataka, Y., Kawalazira, G., Mateyu, G., Kwekwesa, A., Matengeni, A. and van Oosterhout, J.J. (2017) The Burden of Gynecomastia Among men on Antiretroviral Therapy in Zomba, Malawi. *PLOS ONE*, **12**, e0188379. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188379>
- [24] 刘庆辉, 尹振中. 双氯芬酸钠缓释片致男性乳房发育、白发变黑 1 例[J]. 名医, 2020(4): 251.
- [25] Costanzo, P.R., Pacenza, N.A., Aszpis, S.M., Suárez, S.M., Pragier, U.M., Usher, J.G.S., Vásquez Cayoja, M., Iturrieta, S., Gottlieb, S.E., Rey, R.A. and Knoblovits, P. (2018) Clinical and Etiological Aspects of Gynecomastia in Adult Males: A Multicenter Study. *BioMed Research International*, **2018**, Article ID: 8364824. <https://doi.org/10.1155/2018/8364824>
- [26] Reinehr, T., Kulle, A., Barth, A., Ackermann, J., Lass, N. and Holterhus, P.-M. (2020) Sex Hormone Profile in Pubertal Boys with Gynecomastia and Pseudogynecomastia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **105**, 1025-1032. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa044>
- [27] 陈达丰, 周松, 张雪惠, 陈月凤, 刘舜辉, 金娥. 青年男性乳房发育症的流行病学特点及其危险因素分析[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(7): 1151-1155.
- [28] Kocazeybek, B., Saribas, S. and Ergin, S. (2015) The Role of Ad-36 as a Risk Factor in Males with Gynecomastia. *Medical Hypotheses*, **85**, 992-996. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.08.020>
- [29] Menendez, J.Y., Woodworth, B.A. and Johnston Jr., J.M. (2016) Gynecomastia and Hyperprolactinemia Secondary to Advanced Allergic Fungal Rhinosinusitis in a Pediatric Patient. *Turkish Neurosurgery*, **26**, 166-168. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.12143-14.3>
- [30] Karagiannis, A. and Harsoulis, F. (2005) Gonadal Dysfunction in Systemic Diseases. *European Journal of Endocrinology*, **152**, 501-513. <https://doi.org/10.1530/eje.1.01886>
- [31] 乔治, 赵耀瑞, 毛加明, 姜辉, 赵连明. 肾上腺皮质腺瘤致无精子症 1 例与文献复习[J]. 中国性科学, 2020, 29(6): 17-21.
- [32] Kasielska-Trojan, A., Danilewicz, M. and Antoszewski, B. (2019) The Role of Expression of Estrogen and Progesterone Receptors in Idiopathic Gynecomastia Etiology. *The Breast Journal*, **25**, 331-333. <https://doi.org/10.1111/tbj.13221>
- [33] Xie, X., Li, R., Lu, Y., Li, X., Kuang, P., Wang, C., Tong, N. and Lü, Q. (2021) Not the Final Diagnosis: From Addison's Disease to POEMS Syndrome: A Case Report and Literature Review. *The Journal of International Medical Research*, **49**. <https://doi.org/10.1177/03000605211066239>
- [34] Mohammadnia, N., Simsek, S. and Stam, F. (2021) Gynecomastia as a Presenting Symptom of Graves' Disease in a 49-Year-Old Man. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports*, **2021**, Article ID: 20-0181. <https://doi.org/10.1530/EDM-20-0181>
- [35] Spaziani, M. and Radicioni, A.F. (2020) Metabolic and Cardiovascular Risk Factors in Klinefelter Syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, **184**, 334-343. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31792>
- [36] Cannarella, R., Mattina, T., Condorelli, R.A., Mongioì, L.M., Pandini, G., La Vignera, S. and Calogero, A.E. (2017) Chromosome 15 Structural Abnormalities: Effect on IGF1R Gene Expression and Function. *Endocrine Connections*, **6**, 528-539. <https://doi.org/10.1530/EC-17-0158>
- [37] Scavone, M., Chiarello, P., Talarico, V., Mascaro, I., Caglioti, C., Galati, M.C. and Raiola, G. (2019) A Case of Kallmann Syndrome Associated to a Novel Missense Mutation of the FGFR1 Gene. *Acta Biomedica: Atenei Parmensis*, **90**, 577-579.
- [38] Takeuchi, T., Yoto, Y., Ishii, A., Tsugawa, T., Yamamoto, M., Hori, T., Kamasaki, H., Nogami, K., Oda, T., Nui, A., Kimura, S., Yamagishi, T., Homma, K., Hasegawa, T., Fukami, M., Watanabe, Y., Sasamoto, H. and Tsutsumi, H. (2018) Adrenocortical Carcinoma Characterized by Gynecomastia: A Case Report. *Clinical Pediatric Endocrinology*, **27**, 9-18. <https://doi.org/10.1297/cpe.27.9>
- [39] Dursun, F., Su Dur, Ş.M., Şahin, C., Kırmızıbekmez, H., Karabulut, M.H. and Yörük, A. (2015) A Rare Cause of Pre-pubertal Gynecomastia: Sertoli Cell Tumor. *Case Reports in Pediatrics*, **2015**, Article ID: 439239. <https://doi.org/10.1155/2015/439239>
- [40] Erkekoglu, P., Durmaz, E., Kızılgün, M., Özmert, E.N., Derman, O., Yurdakök, K. and Kocer-Gumusel, B. (2017) Low Zinc Levels May Contribute to Gynecomastia in Puberty. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, **44**, 274-278. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.09.001>

- [41] Yordan, P.Y. and Shef, A. (2017) Acute Tissue Trauma as a Trigger for Gynecomastia Development and Progression. *Journal of Trauma & Treatment*, **6**, Article ID: 1000409. <https://doi.org/10.4172/2167-1222.1000409>
- [42] Kang, S.G., Song, W.J., Kim, C.H., Kim, J.W. and Tark, M.S. (2012) Unilateral Gynecomastia in a Tennis Player. *Archives of Plastic Surgery*, **39**, 675-678. <https://doi.org/10.5999/aps.2012.39.6.675>
- [43] Zhang, J., Xu, J., Liu, L., Xu, X., Shu, X., Yang, Z., Lv, L., Cai, X., Jin, X., Gu, Z. and Fu, J. (2019) The Prevalence of Premature Thelarche in Girls and Gynecomastia in Boys and the Associated Factors in Children in Southern China. *BMC Pediatrics*, **19**, Article No. 107. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1426-6>
- [44] 竺益. 肥胖儿童血糖血脂代谢指标特征及与性早熟的相关性分析[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(3): 619-621.
- [45] Ramsey, J.T., Li, Y., Arao, Y., Naidu, A., Coons, L.A., Diaz, A. and Korach, K.S. (2019) Lavender Products Associated with Premature Thelarche and Prepubertal Gynecomastia: Case Reports and Endocrine-Disrupting Chemical Activities. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **104**, 5393-5405. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01880>
- [46] Jurewicz, J. and Hanke, W. (2011) Exposure to Phthalates: Reproductive Outcome and Children Health. A Review of Epidemiological Studies. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, **24**, 115-141. <https://doi.org/10.2478/s13382-011-0022-2>