

· 标准与规范 ·

男性迟发性性腺功能减退症的诊疗指南

中国老年保健协会生长发育和性腺疾病专业委员会

通信作者: 伍学焱, 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院内分泌科, 北京 100730, Email: wsheyan@vip.sina.com

【摘要】 迟发性性腺功能减退症(LOH)是中老年男性随着增龄而出现睾酮水平降低,引起性欲减退和勃起功能下降、体能下降和情绪低落等症状,伴随出现腹型肥胖、糖尿病和肌少症等代谢异常。LOH的诊断和治疗与广大中老年男性的健康状态和生活质量密切相关,因此成为医学界关注的焦点。近10年积累的临床数据,为LOH诊治相关的争议问题提供了充分的证据。中国老年保健协会生长发育和性腺疾病专业委员会组织了国内来自内分泌科、男科、泌尿外科、老年医学科、中医科、营养科、检验科、心血管科、神经内科、心理医学科、血液科、骨科、基础医学、药理学等领域52位专家,以牛津大学循证医学中心临床证据水平分级和推荐级别为依据,围绕LOH的诊断、睾酮补充的风险和获益等关键科学问题制订本指南。再结合德尔菲法评价意见,最终确定17条推荐意见,以帮助临床医师合理应对LOH。

【关键词】 性腺功能减退症; 男性; 睾酮; 睾酮补充治疗; 诊断

实践指南注册: 国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2025CN080)

Guidelines for diagnosis and treatment of late-onset hypogonadism in males

Growth and Development and Gonadal Diseases Committee of Chinese Aging Well Association

Corresponding author: Wu Xueyan, Department of Endocrinology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: wsheyan@vip.sina.com

【Abstract】 Late-onset hypogonadism (LOH) refers to the decline in serum testosterone levels in middle-aged and elderly men with aging, causing symptoms such as decreased libido, erectile dysfunction, and reduced physical and mental activity, as well as metabolic abnormalities such as abdominal obesity, diabetes and myopenia. The diagnosis and treatment of LOH are closely related to the health and quality of life of middle-aged and elderly men. It has been a focus of medical attention. The clinical data over the past decade provide substantial evidence for these issues. Consequently, Growth and Development and Gonadal Diseases Committee of Chinese Aging Well Association organized 52 experts in endocrinology, andrology, urology, geriatrics, traditional Chinese medicine, nutrition, laboratory medicine, cardiology, neurology, psychiatrics, hematology, orthopedics, basic medicine, pharmacology and other fields. Based on the Oxford Center for Evidence-Based Medicine's level of clinical evidence and recommendation levels, the guidelines have been developed around the diagnosis of LOH, the risks and benefits of testosterone supplementation. Combined with the evaluation opinions of Delphi method, 17 recommendations were finally formulated to help clinicians cope with LOH.

【Key words】 Hypogonadism; Male; Testosterone; Testosterone supplementation therapy; Diagnosis

Practice guideline registration: Practice Guideline Registration for Transparency (PREPARE-2025CN080)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20241206-02758

收稿日期 2024-12-06 本文编辑 陈莹

引用本文: 中国老年保健协会生长发育和性腺疾病专业委员会. 男性迟发性性腺功能减退症的诊疗指南[J]. 中华医学杂志, 2025, 105(9): 650-660. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20241206-02758.



中老年(年龄 ≥ 40 岁)男性随着增龄而出现血清睾酮水平降低,伴随性功能下降和代谢紊乱,称为迟发性性腺功能减退症(late-onset hypogonadism, LOH)。血清睾酮缺乏会引起男性性功能和体能下降^[1]。睾酮补充治疗(testosterone supplementation therapy, TST)可不同程度改善上述症状。影响血清睾酮水平的主要因素包括年龄、肥胖和慢性疾病等。慢性炎症、氧化应激反应、线粒体功能下降和细胞凋亡导致睾丸间质细胞功能下降,以及自噬障碍相关的支持细胞功能失调是发生 LOH 的主要机制^[2-3]。

虽然国内外多项 LOH 专家共识不断更新,但 TST 仍存在很多争议^[4-5]。如约 1/3 的 LOH 患者 TST 不能改善症状^[6],因此如何识别获益人群进行 TST 成为一个重要的临床问题;如何综合评价 TST 后性功能、物质代谢和心理状态三方面的获益;TST 是否增加心脑血管疾病风险?基于新出现的循证医学证据,中国老年保健协会生长发育和性腺疾病专业委员会组织了国内 52 位多学科专家探讨并制订了 LOH 指南。

一、本指南的制订方法及流程

(一)方法学

本指南的制订方法:(1)针对 LOH 的发病机制、诊断标准、TST 时机、疗效评价、治疗获益等信息,提出关键科学问题。(2)以“late-onset hypogonadism”“andropause”“male partial androgen deficiency”“androgen treatment”“迟发性性腺功能减退症”“男性更年期”“雄激素治疗”等为检索词,在 PubMed、万方数据库和中国知网等数据库进行文献检索(检索时间为 1990 年 1 月至 2024 年 6 月),全面获取 LOH 文献信息。文献纳入标准:LOH 临床诊治相关的系统评价/荟萃分析、随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究、队列研究、病例对照研究和综述。排除标准:(1)无法获取全文;(2)发表语言非中文或非

英文;(3)与主题无关文献;(4)重复文献;(5)基础研究。临床证据水平分级和推荐级别标准详见表 1。

(二)专家评估与数据分析

在全国范围内邀请有 LOH 诊治经验的专家组建专家组,52 位来自全国的专家加入研究。参考改良德尔菲法制订指南流程,包括 3 轮问卷调查和 3 次线下圆桌会议。第一轮问卷调查为开放式提问,评估结束后对专家意见进行统计并组织线下会议进行讨论。将专家赞同百分比 $\geq 70\%$ 的条目列入指南。赞同百分比在 65%~70% 的条目以百分数的形式列出。共识等级的划分,依据赞同百分比如下:基本共识为赞同率 $\geq 70\%$ ~80%;普遍共识为赞同率 $\geq 80\%$ ~90%;高度共识为赞同率 $\geq 90\%$ 。未达成共识的条目进入下一轮调查,并根据专家反馈意见对问卷进行修改,制订第二轮问卷。组织第二轮专家评估,并向专家提供第一轮问卷调查的结果以及条目相关的背景知识。专家再次对问卷中的选项进行判断。评估结束后对结果再次进行统计,形成第三轮问卷。第三轮为专家面对面讨论未达成共识的条目,经过专家讨论会进行修改和定稿。

(三)指南使用者和目标人群

本指南使用者为全科医师、内科医师、内分泌科医师、男科医师以及其他相关专业人员。

本指南的目标人群为男性迟发性性腺功能减退症患者。

(四)指南的传播与更新

本指南将通过学术会议、学术期刊、解读、宣讲、新媒体和推文等多种途径传播,促进本指南推广实施。计划在 3~5 年内,评估最新循证医学证据和临床应用情况,必要时进行更新。

二、LOH 的诊断和 TST 治疗

(一)LOH 诊断标准

推荐意见 1: LOH 的诊断标准:有性功能降低

表 1 本指南涉及的临床证据水平分级和推荐级别与定义

推荐级别	证据水平	定义
强推荐	1a	同质性 RCT 的系统综述(包括荟萃分析)
	1b	单一的 RCT(可信区间较窄)
	1c	全或无(未治疗前所有患者均死亡或部分死亡,治疗后仅部分死亡或全部存活)
中度推荐	2a	同质性队列研究的系统综述
	2b	单一的队列研究(包括低质量的 RCT,例:随访率 $< 80\%$)
	2c	“结局”研究:生态学研究
	3a	同质性病例对照研究的系统综述
	3b	单独的病例对照研究
弱推荐	4	病例系列(低质量的队列和病例对照研究)
	5	没有严格评价的专家意见,或完全基于生理学和基础研究

注:RCT 为随机对照试验



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究

症状或代谢异常者,且血清总睾酮 ≤ 3.5 ng/ml (12 nmol/L)(1 ng/ml=3.45 nmol/L)或有性功能降低症状或代谢异常,且计算血清游离睾酮 ≤ 65 pg/ml (225 pmol/L)。同时除外鞍区病变、原发性睾丸病变或其他严重系统性疾病导致的睾酮水平降低。(证据等级 1a,推荐等级:强推荐)

确定 LOH 诊断中睾酮切点值,一直是临床争议的焦点。一方面,多个国际共识推荐,性功能减退症状的中老年男性,且血清总睾酮 ≤ 3.5 ng/ml,可初步诊断为 LOH^[4-6]。另一方面,国内、日本和韩国的学会推荐的血清总睾酮水平诊断切点值较低,血清总睾酮 $\leq 2.0\sim 2.3$ ng/ml,详见表 2。参与讨论的多数专家认为,诊断 LOH 首要且最重要的依据是性功能减退症状和代谢异常的临床表现。在此基础上,血清总睾酮 2.3~3.5 ng/ml,并除外其他病因(如垂体瘤术后或睾丸切除术后)导致血清总睾酮水平降低,可进行试验性(诊断性)TST。血清总睾酮 ≤ 2.3 ng/ml 易引起明显性功能减退症状^[7],对糖脂代谢和骨代谢产生不利影响。因此在除外其他导致血清总睾酮降低的病因后,均应进行 TST。

表 2 9 个国外医学专业学会关于诊断 LOH 的血清总睾酮切点值汇总[nmol/L(ng/ml)]

学会(年份)	血清总睾酮
欧洲泌尿外科学会(2024)	12.0(3.50)
英国性医学学会(2023)	12.0(3.50)
国际老年男性研究学会(2021)	12.1(3.50)
欧洲男科学会(2020)	12.0(3.50)
国际性医学学会(2019)	12.1(3.50)
美国泌尿外科学会(2018)	10.4(3.00)
美国内分泌学会(2018)	9.2(2.64)
日本性医学学会(2018)	8.0(2.31)
日本性医学学会(2008)	6.9(2.01)
韩国性医学和男科学会(2013)	8.0(2.31)

注:LOH 为迟发性性腺功能减退症;睾酮两单位的换算关系为 1 ng/ml=3.45 nmol/L

血清总睾酮水平降低引起的症状和衰老症状之间存在很多重叠。老年男性症状评分包含性功能、体能和心理状态 17 个问题。总评分高低和血清总睾酮降低之间的相关性并不密切,但深入研究表明,其中有 4 个症状(肌肉力量下降、性活动能力或频率降低、晨勃减少、性欲降低)和血清总睾酮以及游离睾酮降低关系密切^[8],TST 后性功能症状改善最为明显。因此上述症状可作为诊断和疗效评价的重要指标。有上述症状患者均应筛查血

清总睾酮水平。血清总睾酮 ≤ 3.5 ng/ml 时,TST 可能改善性功能。

近 20 年的研究结果显示,血清总睾酮降低会导致肥胖、脂肪肝、糖尿病、肌少症和骨质疏松的发生风险增加。一项病例对照研究显示,将血清总睾酮水平从 3.9 ng/ml 升高到 4.9 ng/ml 治疗 2 年。在性功能改善同时,患者的糖耐量异常发生逆转^[9]。一项荟萃分析显示,TST 能使 2 型糖尿病患者体重下降 3.91 kg(95%CI: -4.14~-3.69, $P<0.001$),腰围减少 2.80 cm(95%CI: -4.38~-1.21, $P<0.001$),同时可改善胰岛素敏感性,降低糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)^[10]。鉴于 TST 改善物质代谢的证据不断增多,建议对存在肥胖、脂肪肝、2 型糖尿病、肌少症或骨质疏松等代谢紊乱的中老年男性,应测定血清总睾酮水平。

血清游离睾酮下降也可作为 LOH 的诊断标准基于以下证据:(1)中国人群中,随着年龄增加血清总睾酮下降并不显著,而血清游离睾酮下降更加明显^[11-12]。(2)中国人群中 LOH 症状和血清总睾酮下降程度之间的关系不密切^[1],而和血清游离睾酮下降之间的关系更加密切。Li 等^[12]对 6 个中心 6 000 余例样本的临床数据进行分析,将血清游离睾酮 ≤ 210 pmol/L 作为 LOH 的诊断切点,但未发现血清总睾酮作为诊断 LOH 的切点值。利用血清总睾酮、性激素结合球蛋白和白蛋白水平,可通过 Vermeulen 公式计算血清游离睾酮值(在线计算器 <https://www.issam.ch/freetesto.htm>)。

根据上述诊断标准,中国 40~70 岁男性 LOH 患病率为 5.3%~7.8%^[11-12]。据此标准而疑诊 LOH 患者,在除外禁忌证后,可行试验性(诊断性)TST。目前测定血清总睾酮的主流方法为化学发光免疫分析法和液相色谱质谱法。虽然液相色谱质谱法是测定血清总睾酮的金标准,但费时且价格高,当前我国大多数医疗单位不开展此项检查项目。临床最常用的是化学发光免疫分析法。建议患者在非同一日上午 7~11 点两次测定血清总睾酮,取均值作为 LOH 诊断依据。

(二)LOH 的 TST 治疗

推荐意见 2:常用 TST 方案为口服十一酸睾酮软胶囊,起始剂量 40~80 mg、2 次/d。根据症状改善调整剂量最高为 80 mg、3 次/d 或肌肉注射十一酸睾酮注射液 250 mg、1 次/月。(证据等级 1a,推荐等级:强推荐)

不同个体之间、同一个体在不同年龄阶段,血清总睾酮水平差异很大,且不同个体对睾酮敏感性



存在很大差异。因此建议年龄>55 岁男性,在条件允许情况下定期测定血清总睾酮和游离睾酮,建立血清总睾酮和游离睾酮变化的个人档案。当血清总睾酮和游离睾酮明显下降并伴随性功能减退症状或代谢紊乱时可考虑行试验性 TST。

在中国医院能够获得的药物有十一酸睾酮的口服和注射制剂。口服十一酸睾酮软胶囊,起始剂量为 40 mg 2 次/d,随含有一定脂肪量食物同服。如果疗效不佳,可增加到最高剂量 80 mg 3 次/d^[7]。在服药后 3~5 h 测定血清总睾酮,可获得治疗后的睾酮浓度。长期 TST 还可选择肌肉注射十一酸睾酮注射液 250 mg 1 次/3~4 周^[13]。国外推荐首选睾酮凝胶制剂,但目前国内难以获得。药物凝胶还可能污染衣物,增加污染他人的风险。芳香化酶抑制剂能显著提升血清总睾酮水平,但尚无证据显示药物能改善 LOH 症状和代谢紊乱状态,且长期雌激素缺乏可导致骨质疏松,因此不推荐用于治疗 LOH^[14-15]。

推荐意见 3:多数患者需行试验性 TST。(证据等级 1a,推荐等级:强推荐)

血清总睾酮降低和临床症状之间关系不密切,难以预判 TST 效果。因此临床常采用试验性 TST 3~6 个月,观察症状有无改善。治疗 3~6 个月后,如血清总睾酮达到 4.5~6.0 ng/ml 但症状或代谢异常无改善,应停止治疗^[16]。

试验性 TST 失败患者,需考虑其他系统性疾病(如抑郁症、生长激素缺乏症)对症状和代谢的影响,应行更全面病史询问和生化检查^[17]。小样本临床研究显示,治疗前睾酮/雌二醇比值高或血清总睾酮偏低,是治疗有效的预测指标。一项研究对 56 例 LOH 患者进行 TST,根据症状是否改善将患者分为治疗有效组($n=45$)和无效组($n=11$),两组之间治疗前血清总睾酮和游离睾酮水平相似,但睾酮/雌二醇比值分别为(21.0 ± 10.2 比 12.4 ± 5.6 , $P<0.05$)。多因素回归分析显示,血睾酮/雌二醇比值升高(即雌二醇水平降低)是 TST 有效的预测因子($OR=1.159$, $P<0.01$)^[14]。另一项研究纳入 100 例 LOH 患者接受 18 个月 TST,低血清总睾酮组(血清总睾酮 ≤ 2.6 ng/ml)和高血清总睾酮组增加的肌肉量分别为($7.3\%\pm 11.6\%$ 比 $2.4\%\pm 6.8\%$, $P=0.04$),提示血清总睾酮较低患者代谢获益更多^[18]。

推荐意见 4:若 TST 有效,LOH 患者可长期用药。(证据等级 1a,推荐等级:强推荐)

多项指南并未明确规定 TST 需要达到的血清

总睾酮目标浓度^[4-5]。有些临床研究中,TST 过程中血清总睾酮浓度可达 4.0 ng/ml^[9]。若经过试验性 TST 后症状改善,在权衡利弊后可长期维持治疗^[7, 19-20]。长期 TST 过程中,需定期评估用药风险和获益。风险监测包括前列腺超声和前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)、红细胞压积(hematocrit, HCT)和睡眠呼吸暂停严重程度等指标。获益评估包括生活质量、性功能、身体组分和血糖水平改善的程度。

三、TST 风险评估和疗效监测

推荐意见 5:TST 不增加前列腺癌风险,但治疗期间需监测前列腺超声和 PSA。(证据等级 1a,推荐等级:强推荐)

开始 TST 前需通过血清 PSA 和直肠指检、超声评估前列腺癌风险。睾酮水平与前列腺癌进展之间并非简单线性相关^[21-23],高剂量睾酮补充并不增加前列腺癌风险。在 TST 过程中,若 12 个月内 PSA 升高幅度 ≥ 1.4 $\mu\text{g/L}$ 或绝对值 ≥ 4 $\mu\text{g/L}$,应考虑停止继续治疗^[7]。完全切除前列腺癌后进行 TST 并不增加前列腺癌复发^[24-25]。但考虑到两者之间的重要联系,前列腺癌术后患者应慎用 TST。

推荐意见 6:良性前列腺增生症和轻中度下尿路症状可行 TST。(证据等级 1a,推荐等级:强推荐)

TST 不增大前列腺体积,不显著影响国际前列腺症状评分(international prostate symptom score, IPSS)^[26]。多个临床研究和荟萃分析显示,TST 不改善下尿路症状^[27-29]。一项长达 8 年的随访研究,纳入 805 例 LOH 患者,结果显示 TST 可改善中重度下尿路症状(IPSS 评分降低)^[30],不影响轻中度(IPSS 评分 ≤ 19 分)下尿路症状的评分^[31-32]。

推荐意见 7:TST 增加心血管疾病风险的证据不充分。(证据等级 1a,推荐等级:强推荐)

近 5 年出现大量临床数据和荟萃分析结果显示,TST 对心血管疾病的影响是安全的。探索血清总睾酮和心力衰竭相关性的研究显示,25% 的男性慢性心力衰竭患者存在血清总睾酮水平降低。TST 可改善心力衰竭患者的运动功能和代谢指标^[33]。TST 不增加轻中度心力衰竭患者的死亡风险^[34-35],长期 TST 甚至可减低患者死亡率^[36]。

探索血清总睾酮水平和冠心病相关性的研究显示,低血清总睾酮水平(<3 ng/ml)人群发生主要心血管事件(包括冠心病死亡、非致命性心肌梗死或非致死性缺血性脑卒中)风险增加,低血清总睾酮水平与全因或心血管病死亡率呈负相关^[37-39]。



多个荟萃分析结果显示,TST不增加、也不减少冠心病和心肌梗死风险^[40-41]。一项RCT纳入5 204例已有心血管疾病或存在心血管高危因素的LOH患者,结果显示TST组和安慰剂组的心血管疾病死亡率相似(7.0%比7.3%, $P<0.001$)^[42]。

推荐意见 8: TST期间HCT $\geq 54\%$ 应减少睾酮治疗的剂量或停药。(证据等级 1a,推荐等级:强推荐)

TST期间易发生HCT升高,升高幅度和血清总睾酮水平呈正相关。荟萃分析显示,口服、注射和皮肤贴片TST使HCT分别增加4.3%、4.0%和1.4%^[43]。大剂量TST(治疗后血清总睾酮达到4.9 ng/ml)治疗2年,有22%患者HCT超过54%^[9]。HCT偏高会增加心肌梗死、静脉血栓和脑卒中风险^[44-46]。需除外其他导致HCT升高的诱因,如阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)和吸烟等。一旦发现HCT异常升高,应减少睾酮剂量,2~3个月后复查HCT。如HCT仍然偏高 $\geq 54\%$,应考虑停药。然后定期监测HCT水平变化直至正常。

推荐意见 9: TST不加重OSAS。(证据等级 2b,推荐等级:中度推荐)

短期内(1~3个月)高剂量TST(肌肉注射十一酸睾酮注射液 1 000 mg 1次/6周)会一过性加重OSAS的症状(总睡眠时间减少1 h,低氧血症持续时间增加5 min)^[47-48]。长期(5个月以上)低剂量用药(肌肉注射十一酸睾酮注射液 100 mg,每周1次)可改善OSAS,可能归因于TST降低体重和增加肌肉^[49]。对超重伴OSAS患者,应慎重选择TST的起始药物剂量,治疗期间应定期行多导睡眠监测。

四、TST获益证据

推荐意见 10: TST可改善性功能。(证据等级 1a,推荐等级:强推荐)

性欲减退是血清总睾酮水平降低特异性的症状^[50]。多项临床研究和荟萃分析明确显示,TST可改善性功能^[50-53]。一项针对1 161例LOH患者的临床研究显示,睾酮凝胶治疗2年可显著改善性欲和性生活质量。TST组与安慰剂组比较在第6个月和第12个月时,每日性生活分别增加0.49和0.47次($P=0.011$),且效果持续到24个月^[52]。一项纳入了18项RCT研究的荟萃分析结果显示(其中1 810例接受TST,1 762例接受安慰剂治疗),TST可显著改善勃起功能,其中有10项研究表明TST可改善性欲、性交满意度和总体性满意度,其中有11项研究显示TST可显著提升性高潮评分^[54]。

推荐意见 11: TST可改善机体组分及糖脂代谢。(证据等级 1a,推荐等级:强推荐)

多项荟萃分析结果显示,TST可改善机体组分、降低体重、增加肌肉含量、减少脂肪百分数及改善胰岛素敏感性^[55-58]。一项荟萃分析纳入了29项研究共1 052例中老年男性患者,TST组($n=625$)减少脂肪1.6 kg(6.2%),增加瘦体重1.6 kg(2.7%),血总胆固醇降低^[56]。另一项研究纳入1 007例糖耐量异常或新确诊的2型糖尿病患者,随机分配到安慰剂组($n=503$)和高剂量TST组($n=504$)。治疗2年后再次进行糖耐量试验,安慰剂组和高剂量TST组的糖尿病比例分别为21%及12%($RR=0.59$, 95% $CI: 0.43\sim 0.80$, $P=0.0007$)。相较基线状态,安慰剂组糖耐量试验2 h的血糖下降0.95 mmol/L, TST组下降1.70 mmol/L($P<0.001$),此结果表明高剂量TST可降低血糖水平,改善糖耐量受损状态^[9]。另一项荟萃研究共纳入1 688例中老年LOH患者,TST组比安慰剂组总胆固醇及甘油三酯均降低(均 $P<0.05$)^[59]。针对767例代谢综合征和2型糖尿病患者的荟萃分析结果显示,TST可降低HbA1c(均数差 $=-0.67$, 95% $CI: -1.35\sim -0.19$, $P=0.006$)、胰岛素抵抗指数(标准均数差 $=-1.94$, 95% $CI: -2.65\sim -1.23$, $P<0.0001$)、低密度脂蛋白胆固醇(标准均数差 $=-0.50$, 95% $CI: -0.82\sim -0.90$, $P=0.002$)及甘油三酯(均数差 $=-0.64$, 95% $CI: -0.91\sim -0.36$, $P<0.0001$)^[10]。

推荐意见 12: TST可改善体能、心理精神认知状态和生活质量。(证据等级 1a,推荐等级:强推荐)

多项研究和荟萃分析显示TST可改善虚弱状态、情绪和认知状态^[60-61]。肌肉注射TST可增加肌肉力量10%~13%,皮肤贴片TST可增加肌肉力量2%~5%,并改善6 min步行距离^[62-63]。荟萃分析还显示,TST可改善患者自我认同感^[64]。一项LOH随机对照试验结果显示,6个月的TST能显著改善患者的身体疼痛感、睡眠质量、肌肉力量和心理健康评分^[65]。荟萃分析显示,情绪低落或抑郁症患者常伴随血清总睾酮降低,但难以确立两者之间的因果关系。TST能改善LOH患者的抑郁和焦虑^[66-67]。一项纳入27项研究1 890例患者的荟萃分析结果显示,TST显著降低抑郁症状($OR=2.30$, 95% $CI: 1.30\sim 4.06$),并且大剂量TST的改善作用更为显著^[68]。尽管如此,临床并不以TST作为单独的抗抑郁治疗手段。

五、其他治疗LOH的措施

推荐意见 13: 肥胖患者减轻体重能升高血清



总睾酮水平。(证据等级 1a, 推荐等级: 强推荐)

肥胖患者的血清总睾酮水平明显降低。饮食控制或手术减肥均可显著升高血清总睾酮水平, 升高幅度分别为 2.9 mmol/L 和 8.7 mmol/L^[69]。多因素回归分析显示, 体重下降幅度是影响血清总睾酮升高的相关因素 ($P=0.029$)^[70]。一项回顾性研究, 纳入 71 例肥胖合并轻至中度勃起功能障碍的 2 型糖尿病患者 (45~58 岁), 当减重超过 10% 时, 血清总睾酮和游离睾酮水平明显改善^[71]。胰高血糖素样肽-1 类似物利拉鲁肽也有降低体重和升高血清总睾酮的作用。研究对比利拉鲁肽和 TST 4 个月对体重和血清总睾酮的影响。用药后两组体重分别下降 7.9 和 0.9 kg, TST 组血清总睾酮从 (7.2 ± 3.2) nmol/L 增至 (13.1 ± 8.1) nmol/L, 利拉鲁肽组从 (7.6 ± 1.5) nmol/L 增至 (10.2 ± 4.2) nmol/L。同时发现, 两组患者改善 LOH 症状的效果相近^[72]。合用二甲双胍与利拉鲁肽, 可改善患者国际勃起功能 5 项评分 (international index of erectile function 5, IIEF-5)^[71]。应对患者进行肥胖和 LOH 相关科学信息的教育, 引导患者了解 LOH 发生机制以及运动和控制体重对健康的益处。

推荐意见 14: 高强度运动可改善血清总睾酮水平和勃起功能。(证据等级 1a, 推荐等级: 强推荐)

高强度运动和跑步能提高血清总睾酮水平^[73-74]。每周 3~4 次, 每次 30~60 min 的运动可升高血清总睾酮水平^[75-76]。一项临床试验纳入 41 名超重 [体质指数 = (29 ± 1) kg/m²] 男性, 除了每日摄入 1 680 kcal 食物外, 高体力活动组每日 3 586~10 486 步, 而低体力活动组每日 1 110~3 579 步。12 周后高体力活动组的血清总睾酮水平高于低体力活动组, 且步数增多与血清总睾酮水平升高呈正相关^[77]。另一项研究纳入 16 名 14~25 岁学生, 分为运动组和非运动组。运动组利用跑步机进行慢跑, 每次 30~45 min, 每周 3 次, 持续 4 周。结果显示, 运动组唾液游离睾酮水平从 (26 ± 3) pg/ml 提升至 (41 ± 3) pg/ml, ($P=0.001$), 对照组唾液游离睾酮没有变化^[75]。此外, 高强度运动能够改善勃起功能^[78-79]。一项 LOH 研究将患者分为对照组 ($n=20$) 和运动组 ($n=30$), 运动组成员每周进行 5 次中等强度有氧运动, 每次 ≥ 30 min。3 个月后, 运动组的 IIEF-5 评分从 (11.0 ± 1.0) 分上升至 (16.5 ± 1.0) 分 ($P<0.05$), 而对照组的评分无明显改变^[80]。

推荐意见 15: 具有益气、补肾、温阳、活血功效的中药可改善 LOH 症状。(证据等级 1a, 推荐等级:

强推荐)

中药治疗改善症状的有效率达到 70.9%, 其中 40.5% 为明显疗效, 30.4% 有效^[81]。荟萃分析显示, 中药可改善 LOH 患者的体能、心血管评分和精神心理评分^[82]。一项荟萃分析纳入 23 项研究、58 组数据和 1 261 例样本, 干预手段包括多种具有益气、补肾、温阳、活血功效中药汤剂和制成品, 结果显示中药制剂对运动员血清总睾酮的总效应量为 0.60 (达到中等效应程度); 治疗 1 个月内的效应值为 0.59, 1 个月以上的效应值为 0.83; 干预时间越长, 效应越明显 ($P=0.02$); 中药汤剂的效应值为 0.82, 优于中药制成品的效应 0.56 ($P=0.03$)^[83]。

推荐意见 16: 优化饮食结构和摄入功能食品可升高血清总睾酮水平。(证据等级 2b, 推荐等级: 中度推荐)

肥胖和糖尿病患者, 将普通饮食切换到低热量饮食并增加蔬菜摄入, 可降低体重和升高血清总睾酮水平。超重人群采用低热量饮食 (1 600~1 800 kcal) 3 周后, 血清总睾酮水平增加 ($P<0.05$)^[84]。与传统低热量饮食相比, 每天两顿代餐 (含碳水化合物 40 g, 蛋白质 28 g, 脂质 7 g) 可改善血清总睾酮水平^[85]。每天摄入富含不饱和脂肪酸的阿甘油和橄榄油 25 ml 可使血清总睾酮分别升高 19.9% 与 27.4% ($P<0.000 1$)^[86]。富含微量营养素和植物营养素的天然食品有助于改善男性生育能力和健康体重^[87]。

服用维生素 D、锌或 D-天冬氨酸类补剂也可提高血清总睾酮水平。一项病例对照研究纳入了 200 例超重非糖尿病男性, 分别接受维生素 D ($83 \mu\text{g/d}$) 和安慰剂治疗 12 个月。维生素 D 组的血清总睾酮水平从 (10.7 ± 3.9) nmol/L 升高到 (13.4 ± 4.7) nmol/L, ($P<0.001$), 血清游离睾酮从 (0.222 ± 0.080) nmol/L 增加到 (0.267 ± 0.087) nmol/L, ($P=0.001$), 而安慰剂组无显著变化^[88]。锌缺乏会导致血清总睾酮水平下降, 而补锌可提高血清总睾酮水平^[89]。此外, 一项 43 例的小样本随机对照研究显示, 服用天冬氨酸补剂 (含有 D-天冬氨酸 2.66 g) 12 d 可将血清总睾酮水平从 (4.5 ± 0.6) ng/ml 提高到 (6.4 ± 0.8) ng/ml, ($P<0.001$)^[90]。

综上所述, 小样本的研究结果显示, 优化饮食结构可通过降低体重而提升肥胖患者血清总睾酮水平。对正常体型中老年男性, 补充不同营养成分改善血清总睾酮和性功能的证据并不充分。

推荐意见 17: 对生长激素缺乏者补充生长激



素可改善 LOH 症状和代谢状态。(证据等级 2b, 推荐等级: 中度推荐)

生长激素水平随着年龄增加而降低。成人生长激素缺乏可导致腹型肥胖、脂肪肝、性功能下降和情绪低落等非特异性表现和 LOH 症状存在诸多重叠^[91]。生长激素和胰岛素生长因子-1 在下丘脑、垂体和睾丸多个层面改善性腺轴功能^[92]。生长激素能改善睾丸支持细胞和间质细胞功能, 促进精子数量增多^[93]。生长激素补充可改善勃起功能和代谢状态, 减少脂肪并增加肌肉量^[94-95]。

综上, LOH 主要表现为中老年男性随着增龄而出现血清总睾酮低和性功能减退, 常伴随糖脂代谢紊乱、肥胖、脂肪肝、肌少症、体能下降、情绪低落等症状。对存在症状或代谢紊乱的中老年男性, 应筛查血清总睾酮水平。若血清总睾酮在 2.3~3.5 ng/ml 或血清游离睾酮 ≤ 65 pg/ml, 在除外禁忌证后可行试验性 TST。若血清总睾酮 ≤ 2.3 ng/ml, 无论有无症状均可行 TST。主要禁忌证为前列腺癌、HCT $\geq 54\%$ 。TST 获益包括改善性功能、改善机体组分和糖脂代谢、提高精神心理状态和改善生活质量。TST 不增加心血管事件风险。若试验性 TST 能显著改善症状或物质代谢, 患者可长期维持治疗, 并定期评估 TST 风险和获益。临床实践中, LOH 的诊治和疗效评价受多种疾病(肥胖、糖尿病、抑郁症等)和其他因素(经济状态和生活习惯)的影响, 因此治疗过程需要药物、运动、生活方式、教育和心理等多方位的全面综合管理。对疑难病例, 需多学科讨论后制定合理诊疗方案。本指南不具备强制性, 不作为医疗事故鉴定和医学责任认定依据, 仅供相关医护人员参考。

参与本指南编写和讨论的名单(按照姓氏汉语拼音排序):

牵头专家: 伍学焱(北京协和医院内分泌科)

执笔专家: 茅江峰(北京协和医院内分泌科); 王曦(北京协和医院内分泌科)

制订专家组成员(按照姓氏汉语拼音排序): 陈善闻(复旦大学附属华山医院泌尿外科); 崔铭莹(北京大学人民医院营养科); 邓春华(中山大学附属第一医院泌尿外科); 窦京涛(解放军总医院第一医学中心内分泌科); 范忠杰(北京协和医院心内科); 房馨恭(中国中医科学院针灸医院针灸科); 葛楠(北京协和医院老年医学科); 龚燕冰(北京中医药大学东直门医院肾病内分泌科); 谷翊群(国家卫健委科学技术研究所); 管庆波(山东省立医院内分泌代谢病科); 郭军(中国中医科学院西苑医院男科); 郭盛杰(首都医科大学积水潭医院骨科); 郭野(北京协和医院检验科); 韩冰(北京协和医院

血液内科); 胡克平(中国医学科学院药用植物所); 胡文立(首都医科大学朝阳医院神经内科); 李博(首都医科大学附属北京中医医院/北京市中医药研究所/北京中医药循证医学中心内分泌科); 李芳萍[中山大学附属第七医院(深圳)内分泌科]; 李宏军(北京协和医院泌尿外科); 李海松(东直门医院男科); 李启富(重庆医科大学附属第一医院内分泌科); 李延峰(北京协和医院神经科); 李益明(复旦大学附属华山医院内分泌科); 林松柏(北京协和医院健康医学中心); 刘继红(华中科技大学同济医院泌尿外科); 柳青(北京协和医院神经科); 吕朝晖(解放军总医院第一医学中心内分泌科); 马方(北京协和医院营养科); 茅江峰(北京协和医院内分泌科); 聂敏(北京协和医院内分泌科); 秦贵军(郑州大学一附院内分泌科); 秦映芬(广西医科大学第一附属医院内分泌科); 曲伸(上海市第十人民医院内分泌科); 饶向荣(广安门医院肾病科); 商学军(南京军区总医院男科); 石川(北京大学第六医院精神科); 田龙(首都医科大学朝阳医院泌尿外科); 王宏才(中国中医研究院针灸医院针灸科); 王曦(北京协和医院内分泌科); 温俊平(福州大学附属省立医院内分泌科); 伍学焱(北京协和医院内分泌科); 徐雁(北京协和医院神经科); 杨卫彬(中国中医科学院西苑医院风湿病科); 于普林(北京医院老年医学科); 袁久洪(四川大学华西医院泌尿外科); 张睿(阜外医院内分泌中心); 张勇(首都大学附属北京天坛医院泌尿外科); 章振林(上海交通大学第六医院骨质疏松专科); 赵春华(中国医学科学院基础医学研究所); 郑超(浙江大学医学院附属第二医院内分泌科); 周任远(上海市静安区中心医院泌尿外科); 周媛(中国科学院心理研究所)

学术秘书: 王曦(北京协和医院内分泌科)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Wang J, Fan X, Yang M, et al. Sex-specific associations of circulating testosterone levels with all-cause and cause-specific mortality[J]. Eur J Endocrinol, 2021, 184(5):723-732. DOI: 10.1530/EJE-20-1253.
- [2] Xing D, Jin Y, Jin B. A narrative review on inflammaging and late-onset hypogonadism[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2024, 15: 1291389. DOI: 10.3389/fendo.2024.1291389.
- [3] Deng Z, Zhao L, Li S, et al. Targeting dysregulated phago-/auto-lysosomes in Sertoli cells to ameliorate late-onset hypogonadism[J]. Nat Aging, 2024, 4(5): 647-663. DOI: 10.1038/s43587-024-00614-2.
- [4] Isidori AM, Aversa A, Calogero A, et al. Adult-and late-onset male hypogonadism: the clinical practice guidelines of the Italian Society of Andrology and Sexual Medicine (SIAMS) and the Italian Society of Endocrinology (SIE)[J]. J Endocrinol Invest, 2022, 45(12): 2385-2403. DOI: 10.1007/s40618-022-01859-7.
- [5] Ide H, Akehi Y, Fukuhara S, et al. Summary of the clinical practice manual for late-onset hypogonadism[J]. Int J



- Urol, 2023, 30(5):422-430. DOI: 10.1111/iju.15160.
- [6] Matai A, Abdullahi M, Beahm NP, et al. Practice guideline for pharmacists: the management of late-onset hypogonadism[J]. Can Pharm J (Ott), 2022, 155(1):26-38. DOI: 10.1177/17151635211047468.
 - [7] Wu FC, Tajar A, Beynon JM, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men [J]. N Engl J Med, 2010, 363(2):123-135. DOI: 10.1056/NEJMoa0911101.
 - [8] Akehi Y, Tanabe M, Yano H, et al. A simple questionnaire for the detection of testosterone deficiency in men with late-onset hypogonadism[J]. Endocr J, 2022, 69(11):1303-1312. DOI: 10.1507/endocrj.EJ22-0073.
 - [9] Wittert G, Bracken K, Robledo KP, et al. Testosterone treatment to prevent or revert type 2 diabetes in men enrolled in a lifestyle programme (T4DM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, 2-year, phase 3b trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2021, 9(1): 32-45. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30367-3.
 - [10] Li SY, Zhao YL, Yang YF, et al. Metabolic effects of testosterone replacement therapy in patients with type 2 diabetes mellitus or metabolic syndrome: a meta-analysis [J]. Int J Endocrinol, 2020, 2020: 4732021. DOI: 10.1155/2020/4732021.
 - [11] Liu YJ, Shen XB, Yu N, et al. Prevalence of late-onset hypogonadism among middle-aged and elderly males in China: results from a national survey[J]. Asian J Androl, 2021, 23(2):170-177. DOI: 10.4103/aja.aja_59_20.
 - [12] Li H, Gu Y, Shang X, et al. Decreased testosterone secretion index and free testosterone level with multiple symptoms for late-onset hypogonadism identification: a nationwide multicenter study with 5 980 aging males in China[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(24): 26012-26028. DOI: 10.18632/aging.202227.
 - [13] Zhang GY, Gu YQ, Wang XH, et al. A pharmacokinetic study of injectable testosterone undecanoate in hypogonadal men[J]. J Androl, 1998, 19(6):761-768.
 - [14] Kondoh N, Kaizuka Y, Nagasawa S, et al. Predictive factors for efficacy of testosterone replacement therapy for late-onset hypogonadism in Japanese men: a preliminary report[J]. Asian J Androl, 2023, 25(5): 587-590. DOI: 10.4103/aja2022123.
 - [15] Awouters M, Vanderschueren D, Antonio L. Aromatase inhibitors and selective estrogen receptor modulators: unconventional therapies for functional hypogonadism? [J]. Andrology, 2020, 8(6): 1590-1597. DOI: 10.1111/andr.12725.
 - [16] Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, et al. Evaluation and management of testosterone deficiency: AUA guideline[J]. J Urol, 2018, 200(2): 423-432. DOI: 10.1016/j.juro.2018.03.115.
 - [17] Yuen KC, Biller BM, Radovick S, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guideline for management of growth hormone deficiency in adults and patients transitioning from pediatric to adult care[J]. Endocr Pract, 2019, 25(11): 1191-1232. DOI: 10.4158/GL-2019-0405.
 - [18] Deepika F, Ballato E, Colleluori G, et al. Baseline testosterone predicts body composition and metabolic response to testosterone therapy[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 915309. DOI: 10.3389/fendo.2022.915309.
 - [19] Jayasena CN, Anderson RA, Llahana S, et al. Society for endocrinology guidelines for testosterone replacement therapy in male hypogonadism[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2022, 96(2): 200-219. DOI: 10.1111/cen.14633.
 - [20] Mohammadi-Shemirani P, Chong M, Pigeys M, et al. Effects of lifelong testosterone exposure on health and disease using mendelian randomization[J]. Elife, 2020, 9: e58914. DOI: 10.7554/eLife.58914.
 - [21] Lenfant L, Leon P, Cancel-Tassin G, et al. Testosterone replacement therapy (TRT) and prostate cancer: an updated systematic review with a focus on previous or active localized prostate cancer[J]. Urol Oncol, 2020, 38(8):661-670. DOI: 10.1016/j.urolonc.2020.04.008.
 - [22] Xie T, Song XL, Wang C, et al. The role of androgen therapy in prostate cancer: from testosterone replacement therapy to bipolar androgen therapy[J]. Drug Discov Today, 2021, 26(5): 1293-1301. DOI: 10.1016/j.drudis.2021.01.034.
 - [23] 汪奇波, 朱绍兴. 前列腺癌患者睾酮替代治疗的安全性研究进展[J]. 中国当代医药, 2020, 27(8): 16-18. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2020.08.006.
 - [24] Teeling F, Raison N, Shabbir M, et al. Testosterone therapy for high-risk prostate cancer survivors: a systematic review and meta-analysis[J]. Urology, 2019, 126: 16-23. DOI: 10.1016/j.urology.2018.07.064.
 - [25] Kardoust Parizi M, Abufaraj M, Fajkovic H, et al. Oncological safety of testosterone replacement therapy in prostate cancer survivors after definitive local therapy: a systematic literature review and meta-analysis[J]. Urol Oncol, 2019, 37(10): 637-646. DOI: 10.1016/j.urolonc.2019.06.007.
 - [26] 张志超, 彭靖. 睾酮补充治疗与改善下尿路症状的研究进展 [J]. 中华男科学杂志, 2020, 26(5): 387-391. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2020.05.001.
 - [27] Barbonetti A, D'Andrea S, Francavilla S. Testosterone replacement therapy[J]. Andrology, 2020, 8(6): 1551-1566. DOI: 10.1111/andr.12774.
 - [28] 曹德宏, 刘定邦, 彭磊, 等. 睾酮和睾酮替代治疗与良性前列腺增生的研究进展[J]. 现代泌尿外科杂志, 2022, 27(12): 1064-1068. DOI: 10.3969/j.issn.1009-8291.2022.12.017.
 - [29] Rastrelli G, Cipriani S, Lotti F, et al. Testosterone does not affect lower urinary tract symptoms while improving markers of prostatitis in men with benign prostatic hyperplasia: a randomized clinical trial[J]. J Endocrinol Invest, 2022, 45(7): 1413-1425. DOI: 10.1007/s40618-022-01776-9.
 - [30] Saad F, Doros G, Haider KS, et al. Hypogonadal men with moderate-to-severe lower urinary tract symptoms have a more severe cardiometabolic risk profile and benefit more from testosterone therapy than men with mild lower urinary tract symptoms[J]. Investig Clin Urol, 2018, 59(6):399-409. DOI: 10.4111/icu.2018.59.6.399.
 - [31] Kohn TP, Mata DA, Ramasamy R, et al. Effects of testosterone replacement therapy on lower urinary tract symptoms: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Urol, 2016, 69(6): 1083-1090. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.01.043.
 - [32] Ponce OJ, Spencer-Bonilla G, Alvarez-Villalobos N, et al. The efficacy and adverse events of testosterone



- replacement therapy in hypogonadal men: a systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018. DOI: 10.1210/jc.2018-00404.
- [33] 谢龙, 刘检娣, 谢东明. 睾酮与心血管疾病关系的研究进展[J]. 赣南医学院学报, 2019, 39(4):426-432. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5779.2019.04.027.
- [34] Tao J, Liu X, Bai W. Testosterone supplementation in patients with chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 110. DOI: 10.3389/fendo.2020.00110.
- [35] Navarro-Peñalver M, Perez-Martinez MT, Gómez-Bueno M, et al. Testosterone replacement therapy in deficient patients with chronic heart failure: a randomized double-blind controlled pilot study[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2018, 23(6): 543-550. DOI: 10.1177/1074248418784020.
- [36] Wallis CJ, Lo K, Lee Y, et al. Survival and cardiovascular events in men treated with testosterone replacement therapy: an intention-to-treat observational cohort study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(6):498-506. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)00112-1.
- [37] Corona G, Rastrelli G, Di Pasquale G, et al. Endogenous testosterone levels and cardiovascular risk: meta-analysis of observational studies[J]. *J Sex Med*, 2018, 15(9): 1260-1271. DOI: 10.1016/j.jsxm.2018.06.012.
- [38] Boden WE, Miller MG, McBride R, et al. Testosterone concentrations and risk of cardiovascular events in androgen-deficient men with atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Am Heart J*, 2020, 224: 65-76. DOI: 10.1016/j.ahj.2020.03.016.
- [39] Kaur H, Werstuck GH. The effect of testosterone on cardiovascular disease and cardiovascular risk factors in men: a review of clinical and preclinical data[J]. *CJC Open*, 2021, 3(10):1238-1248. DOI: 10.1016/j.cjco.2021.05.007.
- [40] Corona G, Rastrelli G, Di Pasquale G, et al. Testosterone and cardiovascular risk: meta-analysis of interventional studies[J]. *J Sex Med*, 2018, 15(6):820-838. DOI: 10.1016/j.jsxm.2018.04.641.
- [41] Hudson J, Cruickshank M, Quinton R, et al. Adverse cardiovascular events and mortality in men during testosterone treatment: an individual patient and aggregate data meta-analysis[J]. *Lancet Healthy Longev*, 2022, 3(6): e381-e393. DOI: 10.1016/S2666-7568(22)00096-4.
- [42] Lincoff AM, Bhasin S, Flevaris P, et al. Cardiovascular safety of testosterone-replacement therapy[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(2): 107-117. DOI: 10.1056/NEJMoa2215025.
- [43] Nackeeran S, Kohn T, Gonzalez D, et al. The effect of route of testosterone on changes in hematocrit: a systematic review and bayesian network meta-analysis of randomized trials[J]. *J Urol*, 2022, 207(1): 44-51. DOI: 10.1097/JU.0000000000002188.
- [44] Ory J, Nackeeran S, Balaji NC, et al. Secondary polycythemia in men receiving testosterone therapy increases risk of major adverse cardiovascular events and venous thromboembolism in the first year of therapy[J]. *J Urol*, 2022, 207(6): 1295-1301. DOI: 10.1097/JU.0000000000002437.
- [45] 丁婕, 杨宇齐, 代露, 等. 红细胞压积与腹膜透析患者心血管事件的相关性[J]. 中华医学杂志, 2024, 104(20):1844-1851. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230912-00449.
- [46] Melehan KL, Hoyos CM, Yee BJ, et al. Increased sexual desire with exogenous testosterone administration in men with obstructive sleep apnea: a randomized placebo-controlled study[J]. *Andrology*, 2016, 4(1):55-61. DOI: 10.1111/andr.12132.
- [47] Melehan KL, Hoyos CM, Yee BJ, et al. Increased sexual desire with exogenous testosterone administration in men with obstructive sleep apnea: a randomized placebo-controlled study[J]. *Andrology*, 2016, 4(1):55-61. DOI: 10.1111/andr.12132.
- [48] Graziani A, Grande G, Ferlin A. The complex relation between obstructive sleep apnoea syndrome, hypogonadism and testosterone replacement therapy[J]. *Front Reprod Health*, 2023, 5: 1219239. DOI: 10.3389/frph.2023.1219239.
- [49] Payne K, Lipshultz LI, Hotaling JM, et al. Obstructive sleep apnea and testosterone therapy[J]. *Sex Med Rev*, 2021, 9(2):296-303. DOI: 10.1016/j.sxmr.2020.04.004.
- [50] Corona G, Maggi M. The role of testosterone in male sexual function[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2022, 23(6): 1159-1172. DOI: 10.1007/s11154-022-09748-3.
- [51] Corona G, Rastrelli G, Vignozzi L, et al. Androgens and male sexual function[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2022, 36(4): 101615. DOI: 10.1016/j.beem.2022.101615.
- [52] Pencina KM, Travison TG, Cunningham GR, et al. Effect of testosterone replacement therapy on sexual function and hypogonadal symptoms in men with hypogonadism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2024, 109(2): 569-580. DOI: 10.1210/clinem/dgad484.
- [53] Morelli A, Corona G, Filippi S, et al. Which patients with sexual dysfunction are suitable for testosterone replacement therapy? [J]. *J Endocrinol Invest*, 2007, 30(10):880-888. DOI: 10.1007/BF03349232.
- [54] Mailliez A, Guilbaud A, Puisieux F, et al. Circulating biomarkers characterizing physical frailty: CRP, hemoglobin, albumin, 25OHD and free testosterone as best biomarkers. Results of a meta-analysis[J]. *Exp Gerontol*, 2020, 139: 111014. DOI: 10.1016/j.exger.2020.111014.
- [55] Corona G, Sforza A, Maggi M. Testosterone replacement therapy: long-term safety and efficacy[J]. *World J Mens Health*, 2017, 35(2):65-76. DOI: 10.5534/wjmh.2017.35.2.65.
- [56] Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005, 63(3): 280-293. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02339.x.
- [57] 杜培培, 邵明伟, 刘艳霞, 等. 2型糖尿病与男性性腺疾病的临床进展[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(11):1017-1020. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210506-00248.
- [58] 王伟, 吴隼, 范尧夫, 等. 睾酮替代疗法改善性腺功能减退症患者代谢指标的 meta 分析[J]. 中华男科学杂志, 2022, 28(10):926-934. DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2022.10.010.
- [59] 田振华, 王佃国, 马旭之, 等. 睾酮替代治疗对中老年男性血脂影响的 Meta 分析[J]. 山东医药, 2020, 60(7):66-70. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2020.07.016.
- [60] Peng X, Hou L, Zhao Y, et al. Frailty and testosterone level



- in older adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Geriatr Med*, 2022, 13(3): 663-673. DOI: 10.1007/s41999-022-00614-8.
- [61] Tan S, Sohrabi HR, Weinborn M, et al. Effects of testosterone supplementation on separate cognitive domains in cognitively healthy older men: a meta-analysis of current randomized clinical trials[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2019, 27(11): 1232-1246. DOI: 10.1016/j.jagp.2019.05.008.
- [62] Skinner JW, Otzel DM, Bowser A, et al. Muscular responses to testosterone replacement vary by administration route: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2018, 9(3):465-481. DOI: 10.1002/jcsm.12291.
- [63] Nam YS, Lee G, Yun JM, et al. Testosterone replacement, muscle strength, and physical function[J]. *World J Mens Health*, 2018, 36(2): 110-122. DOI: 10.5534/wjmh.182001.
- [64] Elliott J, Kelly SE, Millar AC, et al. Testosterone therapy in hypogonadal men: a systematic review and network meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(11): e015284. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015284.
- [65] Kato Y, Shigehara K, Kawaguchi S, et al. Efficacy of testosterone replacement therapy on pain in hypogonadal men with chronic pain syndrome: a subanalysis of a prospective randomised controlled study in Japan (EARTH study) [J]. *Andrologia*, 2020, 52(9): e13768. DOI: 10.1111/and.13768.
- [66] Zitzmann M. Testosterone, mood, behaviour and quality of life[J]. *Andrology*, 2020, 8(6):1598-1605. DOI: 10.1111/andr.12867.
- [67] Hackett G, Cole N, Bhartia M, et al. Testosterone replacement therapy with long-acting testosterone undecanoate improves sexual function and quality-of-life parameters vs. placebo in a population of men with type 2 diabetes[J]. *J Sex Med*, 2013, 10(6): 1612-1627. DOI: 10.1111/jsm.12146.
- [68] Walther A, Breidenstein J, Miller R. Association of testosterone treatment with alleviation of depressive symptoms in men: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Psychiatry*, 2019, 76(1): 31-40. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2018.2734.
- [69] Ken-Dror G, Fluck D, Fry CH, et al. Meta-analysis and construction of simple-to-use nomograms for approximating testosterone levels gained from weight loss in obese men[J]. *Andrology*, 2024, 12(2): 297-315. DOI: 10.1111/andr.13484.
- [70] Corona G, Rastrelli G, Monami M, et al. Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 168(6): 829-843. DOI: 10.1530/EJE-12-0955.
- [71] Giagulli VA, Castellana M, Carbone MD, et al. Weight loss more than glycemic control may improve testosterone in obese type 2 diabetes mellitus men with hypogonadism [J]. *Andrology*, 2020, 8(3): 654-662. DOI: 10.1111/andr.12754.
- [72] Jensterle M, Podbregar A, Goricar K, et al. Effects of liraglutide on obesity-associated functional hypogonadism in men[J]. *Endocr Connect*, 2019, 8(3): 195-202. DOI: 10.1530/EC-18-0514.
- [73] Kumagai H, Yoshikawa T, Myoenzono K, et al. Role of high physical fitness in deterioration of male sexual function in Japanese adult men[J]. *Am J Mens Health*, 2019, 13(3): 1557988319849171. DOI: 10.1177/1557988319849171.
- [74] Kumagai H, Yoshikawa T, Zempo-Miyaki A, et al. Vigorous physical activity is associated with regular aerobic exercise-induced increased serum testosterone levels in overweight/obese men[J]. *Horm Metab Res*, 2018, 50(1): 73-79. DOI: 10.1055/s-0043-117497.
- [75] Alghadir AH, Gabr SA, Aly FA. The effects of four weeks aerobic training on saliva cortisol and testosterone in young healthy persons[J]. *J Phys Ther Sci*, 2015, 27(7): 2029-2033. DOI: 10.1589/jpts.27.2029.
- [76] Grandys M, Majerczak J, Duda K, et al. The effect of endurance training on muscle strength in young, healthy men in relation to hormonal status. [J] *J Physiol Pharmacol*, 2008, 59 Suppl 7 : 89-103.
- [77] Kumagai H, Zempo-Miyaki A, Yoshikawa T. Increased physical activity has a greater effect than reduced energy intake on lifestyle modification induced increases in testosterone[J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2016, 1(58): 84-89. DOI: 10.3164/jcbs.15.
- [78] Khera M, Bhattacharyya S, Miller LE. Effect of aerobic exercise on erectile function: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Sex Med*, 2023, 20(12): 1369-1375. DOI: 10.1093/jsxmed/qdad130.
- [79] Silva AB, Sousa N, Azevedo LE, et al. Physical activity and exercise for erectile dysfunction: systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Sports Med*, 2017, 51(19): 1419-1424. DOI: 10.1136/bjsports-2016-096418.
- [80] La Vignera S, Condorelli R, Vicari E, et al. Aerobic physical activity improves endothelial function in the middle-aged patients with erectile dysfunction[J]. *Aging Male*, 2011, 14(4):265-272. DOI: 10.3109/13685538.2010.544344.
- [81] Lee KW, Bae SR, Jeong HC, et al. A randomized, controlled study of treatment with ojaeyeonjonghwan for patients with late onset hypogonadism[J]. *Aging Male*, 2020, 23(4): 264-271. DOI: 10.1080/13685538.2018.1480599.
- [82] 司红梅, 于旭东, 商建伟, 等. 中医药治疗迟发性性腺功能减退症的系统评价与 Meta 分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(3):191-197. DOI: 10.13422/j.cnki.syfx.20202013.
- [83] 张晓羽, 林岭, 翟晴晴. 中药制剂对运动员血睾酮影响的元分析[J]. *沈阳体育学院学报*, 2019, 38(1):101-109, 122. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0560.2019.01.016.
- [84] Balliett M, Burke JR. Changes in anthropometric measurements, body composition, blood pressure, lipid profile, and testosterone in patients participating in a low-energy dietary intervention[J]. *J Chiropr Med*, 2013, 12(1):3-14. DOI: 10.1016/j.jcm.2012.11.003.
- [85] Khoo J, Ling PS, Tan J, et al. Comparing the effects of meal replacements with reduced-fat diet on weight, sexual and endothelial function, testosterone and quality of life in obese Asian men[J]. *Int J Impot Res*, 2014, 26(2): 61-66. DOI: 10.1038/ijir.2013.36.
- [86] Derouiche A, Jafri A, Driouch I, et al. Effect of argan and olive oil consumption on the hormonal profile of androgens among healthy adult Moroccan men[J]. *Nat Prod Commun*, 2013, 8(1):51-53.
- [87] Whittaker J. Dietary trends and the decline in male reproductive health[J]. *Hormones (Athens)*, 2023, 22(2):



- 165-197. DOI: 10.1007/s42000-023-00431-z.
- [88] Pilz S, Frisch S, Koertke H, et al. Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men[J]. Horm Metab Res, 2011, 43(3): 223-225. DOI: 10.1055/s-0030-1269854.
- [89] Te L, Liu J, Ma J, et al. Correlation between serum zinc and testosterone: a systematic review[J]. J Trace Elem Med Biol, 2023, 76:127124. DOI: 10.1016/j.jtemb.2022.127124.
- [90] Topo E, Soricelli A, D'Aniello A, et al. The role and molecular mechanism of D-aspartic acid in the release and synthesis of LH and testosterone in humans and rats [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2009, 7: 120. DOI: 10.1186/1477-7827-7-120.
- [91] Takahashi Y. Nonalcoholic fatty liver disease and adult growth hormone deficiency: an under-recognized association? [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2023, 37(6):101816. DOI: 10.1016/j.beem.2023.101816.
- [92] 朱伊祎, 伍学焱. 胰岛素样生长因子在下丘脑-垂体-睾丸轴中的作用[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(20):1555-1558. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220107-00047.
- [93] Zhu Y, Nie M, Wang X, et al. Growth hormone is beneficial for induction of spermatogenesis in adult patients with congenital combined pituitary hormone deficiency[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 868047. DOI: 10.3389/fendo.2022.868047.
- [94] 余志勇, 熊滕仙, 童旭先, 等. 重组人生长激素治疗难治性阴茎勃起功能障碍伴胰岛素样生长因子-1 低下的临床观察[J]. 实用临床医学, 2024, 25(3): 20-23. DOI: 10.13764/j.cnki.lcsy.2024.03.006.
- [95] Ahmad AM, Hopkins MT, Thomas J, et al. Body composition and quality of life in adults with growth hormone deficiency; effects of low-dose growth hormone replacement[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2001, 54(6): 709-717. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2001.01275.x.

·读者·作者·编者·

本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计研究设计: 应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究); 实验设计(应交代具体的设计类型, 如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等); 临床试验设计(应交代属于第几期临床试验, 采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕 4 个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明, 尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述: 用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料, 用 $M(Q_1, Q_3)$ 表达呈偏态分布的定量资料; 用统计表时, 要合理安排纵横标目, 并将数据的含义表达清楚; 用统计图时, 所用统计图的类型应与资料性质相匹配, 并使数轴上刻度值的标法符合数学原则; 用相对数时, 分母不宜 < 20 , 要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择: 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析; 对于定性资料, 应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和

频数所具备的条件以及分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析, 应结合专业知识和散布图, 选用合适的回归类型, 不应盲目套用简单直线回归分析, 对具有重复实验数据的回归分析资料, 不应简单化处理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达: 当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时, 应说明对比组之间的差异有统计学意义, 而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)的差别; 应写明所用统计分析方法的具体名称(如: 成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等), 统计量的具体值(如 $t=3.45$, $\chi^2=4.68$, $F=6.79$ 等)应尽可能给出具体的 P 值(如 $P=0.023$); 当涉及到总体参数(如总体均数、总体率等)时, 在给出显著性检验结果的同时, 再给出 95% 可信区间。

