

中医药治疗迟发性性腺功能减退症的系统评价与Meta分析

司红梅, 于旭东, 商建伟, 王鑫, 李佳萌, 汪林刚, 张耀圣*
(北京中医药大学东直门医院, 北京 100700)

[摘要] 目的:运用Meta分析方法系统评价中医药治疗迟发性性腺功能减退症(late onset hyponatremia, LOH)的临床疗效。方法:通过检索PubMed, Web of Science, 中国知网数据库(CNKI), 万方数据库(WanFang Data), 维普全文期刊数据库(VIP), 中国生物医学文献数据库(CBM)等, 收集中医药治疗LOH的随机对照试验, 由2名研究人员独立筛选文献、提取资料, 选用Cochrance偏倚风险评估工具进行质量评估后, 采用RevMan5.3.5软件进行Meta分析。结果:最终纳入9篇符合要求的文献, 纳入患者739例。Meta分析结果显示, 观察组在改善患者的体能/心血管评分[均方差(MD)=-1.42, 95%可信空间(CI)(-2.39, -0.45), $P=0.004$], 精神心理评分[MD=-0.74, 95% CI(-1.26, -0.22), $P=0.005$]方面优于对照组, 在改善性功能评分[MD=-0.68, 95% CI(-1.38, -0.03), $P=0.06$], 提高血清睾酮(TT)浓度[MD=-0.68, 95% CI(-1.38, -0.03), $P=0.06$]及有效率[比值比(OR)=1.57, 95% CI(0.64, 3.88), $P=0.33$]方面, 观察组与对照组之间的差异不具有统计学意义。结论:在治疗LOH时, 中药与西药(十一酸睾酮)的疗效相当, 且在改善患者体能/心血管评分、精神心理评分方面, 中药优于西药。

[关键词] 迟发性性腺功能减退症; 男性更年期综合征; 随机对照试验; 中医药; Meta分析

[中图分类号] R285; R289; R22; R2-031 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)03-0191-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20202013

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200723.1214.020.html>

[网络出版日期] 2020-7-23 14:26

Systematic Review and Meta-analysis of Effect of Traditional Chinese Medicine in Treating Late Onset Hyponatremia

SI Hong-mei, YU Xu-dong, SHANG Jian-wei, WANG Xin, LI Jia-meng, WANG Lin-gang,
ZHANG Yao-sheng*

(Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** The Meta-analysis was used to systematically evaluate the clinical efficacy of traditional Chinese medicine in treating Late onset hyponatremia (late onset hyponatremia, LOH). **Method:** Pubmed, Web of Science, China Knowledge Base Database (CNKI), Wanfang Database (WanFang), Weipu Full-text Periodical Database (VIP), Chinese Biomedical Literature Database (CBM) were retrieved to collect randomized controlled trials of traditional Chinese medicine (TCM) for treatment of LOH. Two researchers independently screened out the literatures, extracted the data, conducted quality assessment by Cochrance bias risk assessment tool, and made Meta-analysis by RevMan 5.3.5 software. **Result:** Nine eligible documents were finally included. Meta-analysis results showed that the test group was superior to the control group in improving patient's physical fitness/cardiovascular score [mean deviation (MD)=-1.42, 95% CI(-2.39, -0.45), $P=0.004$] and psycho-psychological score [MD=-0.74, 95% CI(-1.26, -0.22), $P=0.005$], with no statistically significant difference between test group and control group in sexual function score [MD=-0.68, 95% CI(-1.38, -0.03), $P=0.06$], serum testosterone (TT) concentration [MD=-0.68, 95% CI(-1.38, -0.03), $P=0.06$] and effective rate

[收稿日期] 20200305(027)

[基金项目] 北京中医药“薪火传承3+3工程”项目; 基于“肾藏精”“肾主水”理论探讨补肾经方的临床疗效及机制研究项目

[第一作者] 司红梅, 在读硕士, 从事中医泌尿男科方向研究, E-mail: 1727328932@qq.com

[通信作者] * 张耀圣, 主任医师, 教授, 博士生导师, 从事中医泌尿男科方向研究, E-mail: ysz3129@163.com

[odds ratio (OR)=1.57, 95% CI(0.64, 3.88), $P=0.33$]. **Conclusion:** TCM is equivalent to western medicine (testosterone undecanoate) in the treatment of late onset hypogonadism, and better than western medicine in improving patients' physical fitness/cardiovascular score and mental and psychological score.

[Key words] late onset hyponatremia; male menopause syndrome; randomized controlled trial; traditional Chinese medicine; Meta-analysis

迟发性性腺功能减退症(LOH)又称为男性更年期综合征、中老年男子部分性雄激素缺乏综合征(PADAM),是指随着中老年男性年龄的增长,血清睾酮水平逐渐下降,较正常青年男性血清睾酮水平范围低,由于雄激素的缺乏,机体出现一系列与之相关的症状或体征^[1]。患者为中老年男性,临床表现主要分为三类症状,一是精神神经系统症状如潮热、心悸、焦虑、记忆力下降、反应慢、注意力难以集中等;二是体能和心血管症状如乏力、食欲下降、脂肪增加、腹式肥胖、骨密度降低以及容易患慢性心血管及代谢性疾病;三是性功能和生殖器官方面症状,如性功能减弱、性欲低下、勃起功能障碍等^[2],同时伴随或者不伴随血清睾酮水平进行性下降。其原因是部分雄激素缺乏导致雄激素作用减弱,其中包括雄激素水平绝对下降和相对下降,相对下降是指靶器官组织对雄激素的敏感性下降,即雄激素受体状态异常,是导致LOH发生的主要原因。经流行病学调查研究发现,LOH好发年龄在40~55岁,也有少数男性患者提前至35岁,或者推迟到70岁。通过了解国内外有关LOH研究发现,在中老年男性中,大约40%的人出现不同程度与LOH相关的临床症状^[3],LOH使得中老年男性生活质量下降,健康情况受到威胁,给患者和家人带来很大的心理压力。

经查阅近几年相关文献发现,针对LOH的治疗,西医主要采取睾酮替代疗法(TRT),即通过口服药物外源性补充睾酮,将男性睾酮提高至正常水平,从而改善男性更年期综合征症状,但是长期口服外源性补充睾酮类药物会导致以下风险的发生:①增加心血管疾病风险如高血压心肌肥厚等;②增加患前列腺癌风险;③增加下尿路症状风险;④红细胞增多;⑤睡眠呼吸暂停。由于用药后导致的风险较多,所以通过TRT补充睾酮时,需要严格监测患者的其他情况^[4]。张耀圣教授从事中医泌尿男科疾病研究治疗多年,认为中老年男性患LOH本质在于肾脏阴阳失衡,气血不足,主要治法在于平衡肾之阴阳,选用药物如淫羊藿、山茱萸、沙苑子、茯苓、威灵仙等,寓补于通之内,在临床上常收获良好的

效果。

近年来中医药治疗LOH的案例不断增加,且在临床上也收获较好的效果,但是尚缺乏系统的评价和分析。因此,笔者通过Meta分析的方法,系统评价中医药治疗迟发性性腺功能减退症的有效性与安全性,且在原有评价的基础上评估西药和中药在改善LOH不同症状评分方面的差异,并对治疗疗程进行亚组分析,旨在为中医药治疗LOH提供更高的循证医学证据,同时也为临床医生提供更多的治疗选择。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 公开发表的有关于中医药治疗迟发性性腺功能减退症的随机对照试验,无论是否有随机隐藏或盲法。

1.1.2 研究对象 年龄为40~70岁的中老年男人,关于LOH的诊断标准,参考伊斯坦布尔Bosphorus大学心理科应用的PADAM症状评分量表,即体能+血管症状评分 ≥ 5 分,或精神心理症状 ≥ 4 分,或性功能减退症状 ≥ 8 分,可诊断为男性更年期综合征;或睾酮(TT) $\leq 11.5 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$,睾酮分泌指数(TSI) $\leq 2.8 \text{ nmol} \cdot \text{IU}^{-1}$ ($\text{TSI}=\text{TT}/\text{LH}$,LH是黄体生成素)^[5]。

1.1.3 干预措施 观察组给予中药治疗,对照组给予十一酸睾酮替代治疗。

1.1.4 结局指标 PADAM评分量表(体能/心血管评分、精神心理评分、性功能评分),血清TT浓度,总体有效率。

1.2 排除标准 以下研究将被拒绝纳入:①非随机对照试验;②患有严重的心脑血管疾病、前列腺癌、糖尿病、传染病以及肝肾功能明显异常的患者;③文献重复发表、数据不完整;④对照组治疗措施不是睾酮替代疗法的文献。

1.3 文献检索策略 计算机检索PubMed, Web of Science, 中国知网数据库(CNKI), 万方数据库(WanFang Date), 维普全文期刊数据库(VIP), 中国生物医学文献数据库(CBM)。收集中医药治疗迟发性性腺功能减退症的随机对照试验(RCT), 检索时间为各数据库建库至2020年2月期间发表的

有关于中医药治疗 LOH 的所有文献。检索词包括主题词和自由词,同时配合手工检索,中文检索词包括中药、中医药、中草药、迟发性性腺功能减退症、男性更年期综合征、中老年男子部分性雄激素缺乏综合征。英文检索词包括 Chinese medicine, Chinese herbal medicine, menopause syndrome, late onset hyponatremia, partial androgen deficiency syndrome in middle-aged and elderly men。反复检索,以免遗漏。

1.4 文献筛选和信息提取 应用 EndNote X8 纳入检索后的文献,文献筛选由两名独立的研究者共同进行;通过阅读文献题目和摘要,严格剔除重复和明显不符合研究的文献;然后进行二次筛选,通篇阅读文献,剔除个案报道、无对照组或对照组不是十一酸睾酮、选择性报告结局的文献。对于纳入的文献,若有不确定者,需要经过两名研究员共同商讨,或请第三方裁决是否纳入;文献筛选后根据自制的数据库提取表,提取文献中作者 ID,发表年份,研究人群,干预措施,结局指标,安全性评价等信息。

1.5 质量评价 采用 Cochrane 协作网提供的偏倚风险评估工具,进行文献的质量评价,内容包括①随机分配方案,②分配方案是否隐藏,③研究中是否对研究者和受试者使用盲法,④结局指标数据是否完整、是否选择性报告研究结果,⑤有无其他偏倚来源。在对应的选项下,按照高风险、低风险、不清楚三个指标对文献内容进行评价,若文章中没有提及的信息,则表示为不清楚;质量评价由两名独立研究员共同决定,如有异议,由第三方裁定。

1.6 统计分析 应用 RevMan 5.3.5 软件进行 Meta 分析,二分类变量(有效率)采用比值比(OR)为效应分析统计量;连续型变量数据(体能/心血管评分,精神心理评分,性功能评分,TT 浓度)采用均方差(MD)或标准化平均差(SMD)为效应分析统计量,并且均用 95% 可信区间(CI)表示。然后对文献进行异质性分析,纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验,通过 I^2 判断异质性大小;若无异质性,选用固定效应模型,否则选用随机效应模型进行 Meta 分析。

2 结果

2.1 文献检索结果 总共检索出 307 篇文献,经逐步筛选,最终纳入 9 篇 RCT^[6-14],包括 739 名患者,详见图 1。

2.2 纳入文献基本特征 纳入的 9 篇文献^[6-14]均为 RCT,总共包括 739 名患者,其中观察组 408 例,对照组 331 例,观察组采用中药或中成药治疗,对照组采

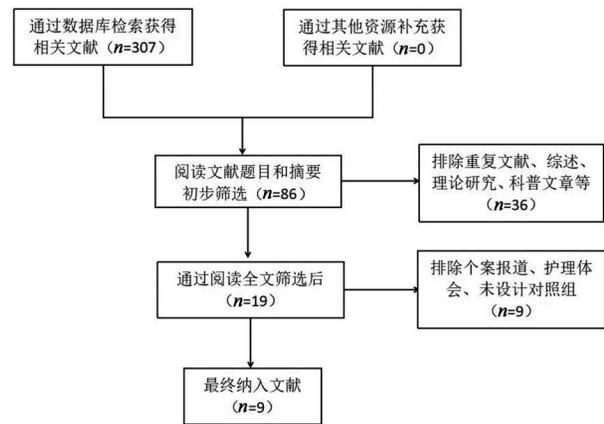


图1 LOH 相关文献检索流程

Fig. 1 Flow chart of document retrieval of LOH

用睾酮替代疗法,文献年份均处于 2009 年至 2019 年。纳入文献基本特征见表 1。

2.3 文献质量评价 在纳入的 9 篇文献中,2 篇提出了随机序列产生的方法,均未提及分配隐藏方案、盲法以及是否存在其他偏倚,文献质量评价详见表 2 和图 2。

2.4 Meta 分析

2.4.1 体能/心血管评分改变 共纳入 9 篇 RCT^[6-14] 对患者体能/心血管评分进行了评估,结果显示, [MD=-1.42, 95% CI(-2.39, -0.45), P=0.004]; 由于 P=0.004, I²=96%, 故采用随机效应模型, Meta 分析结果显示观察组和对照组在改善患者体能心血管评分方面的差异有统计学意义,且观察组优于对照组。同时根据不同疗程进行亚组分析;亚组分析显示,当疗程为 8 周时, [MD=-3.24, 95% CI(-6.85, -0.36), P=0.08], 观察组疗效与对照组相比,统计学无差异,二者疗效相当;当疗程为 12 周时, [MD=-0.54, 95% CI(-0.88, -0.20), P=0.002], 观察组疗效优于对照组,见图 3。

2.4.2 精神心理评分 共纳入 9 篇 RCT^[6-14] 对患者精神心理评分进行了评估,结果显示, [MD=-0.74, 95% CI(-1.26, -0.22), P=0.005]; 由于 P=0.005, I²=88%, 故采用随机效应模型合并,并且根据疗程做亚组分析;亚组分析结果显示,当疗程为 8 周时, [MD=-2.03, 95% CI(-4.29, -0.23), P=0.08], 观察组与对照组之间的差异无统计学意义;当疗程为 12 周时, [MD=-0.35, 95% CI(-0.55, -0.15), P=0.000 6], 观察组疗效优于对照组,见图 4。

2.4.3 性功能评分 对 9 篇文献^[6-14] 进行性功能评分的评估, Meta 分析结果显示 [MD=-0.68, 95% CI(-1.38, -0.03), P=0.06], P=0.06, I²=88%, 故采用随

表1 中医药治疗LOH研究纳入文献的基本特征

Table 1 Basic characteristics of literature included in study of traditional Chinese medicine treatment of LOH

纳入文献	例数 (T/C)/例	患者年龄(T/C)(x±s)/岁	干预措施		疗程 /周	结局指标
			T	C		
高慧强 2018 ^[6]	30/30	53.43±4.83/54.20±6.17	十宝汤	十一酸睾酮胶囊	8	①②③④
李轩等 2013 ^[7]	53/53	56.50±6.90/58.50±7.30	天蚕壮阳散	十一酸睾酮胶囊	8	①②③④
尚坤等 2014 ^[8]	68/32	54.36±10.96/55.27±11.23	宁心更年片	十一酸睾酮胶囊	12	①②③
汤瑞珠等 2019 ^[9]	45/45	53.82±4.71/54.37±4.52	六味地黄丸合逍遥汤	十一酸睾酮胶囊	12	①②③④
王凡等 2019 ^[10]	30/30	63.04±7.46/62.90±6.35	十宝丸	十一酸睾酮胶囊	8	①②③
王凡等 2015 ^[11]	29/31	54.43±6.56/55.31±7.39	振雄汤	十一酸睾酮胶囊	12	①②③
杨明等 2009 ^[12]	75/52	40~60/40~60	二仙汤	十一酸睾酮胶囊	12	①②③④
周少虎等 2013 ^[13]	40/20	55.02±11.37/54.56±12.12	男更宁汤	十一酸睾酮胶囊	12	①②③
周伟强等 2014 ^[14]	38/38	55.40±8.60/53.70±7.90	益肾逍遥饮	十一酸睾酮胶囊	12	①②③④

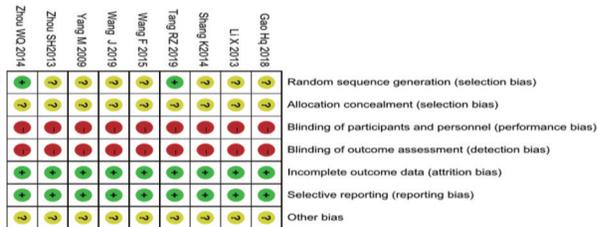
注: T. 观察组; C. 对照组。①. 为体能/心血管评分; ②. 精神心理评分; ③. 性功能评分; ④. 为血清睾酮(TT)浓度。LOH诊断标准均采用AD-AM症状评分量表。

表2 LOH纳入研究质量评价

Table 2 Evaluation of included LOH research quality

纳入文献	随机序列产生
高慧强等 2018 ^[6]	不清楚
李轩等 2013 ^[7]	不清楚
尚坤等 2014 ^[8]	不清楚
汤瑞珠等 2019 ^[9]	随机数字表法
王键等 2019 ^[10]	不清楚
王凡等 2015 ^[11]	不清楚
杨明等 2009 ^[12]	不清楚
周少虎等 2013 ^[13]	不清楚
周伟强等 2014 ^[14]	就诊先后顺序

注: 分配隐藏均为不清楚, 盲法均为高风险, 不完整的结局数据、选择性结局报告均为低风险, 其他可能的偏倚均为不清楚。



+ . 低风险; - . 高风险; ? . 不清楚

图2 LOH纳入文献偏倚风险

Fig. 2 Risk of LOH included studies

机效应模型合并, 由于 $P>0.05$, 所以观察组与对照组在改善患者性功能评分方面疗效相当; 根据疗程进行亚组分析; 亚组分析显示, 当疗程为 8 周时, $[MD=-2.04, 95\% CI(-3.89, -0.20), P=0.03]$, 观察组疗效优于对照组; 当疗程为 12 周时, $[MD=-0.07, 95\% CI(-0.67, -0.54), P=0.83]$, 二者疗效相当,

见图 5。

2.4.4 血清 TT 浓度 在 9 篇文献中只有 5 篇结局指标涉及血清 TT 浓度, 故纳入 5 篇文献^[5-6, 9, 11, 13]对患者血清 TT 水平进行评估, 结果显示, $[MD=-0.68, 95\% CI(-1.38, -0.03), P=0.06], P=0.06, I^2=88\%$, 故采用随机效应模型合并, 由于 $P>0.05$, 故在提高患者血清 TT 浓度的疗效方面, 观察组与对照组疗效相当; 根据不同疗程进行亚组分析, 亚组分析结果显示, 当疗程为 8 周时, $[MD=-2.04, 95\% CI(-3.89, -0.20), P=0.03]$, 观察组疗效优于对照组; 当疗程为 12 周时, $[MD=-0.07, 95\% CI(-0.67, -0.54), P=0.83]$, 观察组与对照组疗效相当, 见图 6。

2.4.5 有效率 在 9 篇文献中, 只有 4 篇文献涉及有效率, 故纳入四篇文献^[6, 8, 10, 12], 对有效率进行评估。结果显示, $[OR=1.57, 95\% CI(0.64, 3.88), P=0.33], P=0.33, I^2=50\%$, 采用随机效应模型合并, 由于 $P>0.05$, 故观察组和对照组在临床有效率作用相当; 根据疗程做亚组分析后发现无论疗程是 8 周还是 12 周, P 值均 >0.05 , 不具备统计学意义, 二者在临床有效率方面疗效相当, 见图 7。

2.4.6 不良反应 纳入的 9 例文献^[6-14]研究中, 有两例^[8, 14]出现了不良反应, 其余 7 例均未见不良反应。1 篇文献^[8]中观察组有两名患者出现恶心呕吐, 对照组有 3 名患者出现头痛, 有 4 例出现恶心呕吐, 有 1 例出现过敏现象。另一篇文献^[14]中报道, 在随访 1 年后观察组出现 1 例胰岛素抵抗现象, 1 例血压超过正常值, 并同时伴有腹围增加现象; 对照组出现 4 例胰岛素抵抗现象, 5 例血糖升高现象, 13 例腹围增加现象。由此可见观察组不良事件发生的概率小于

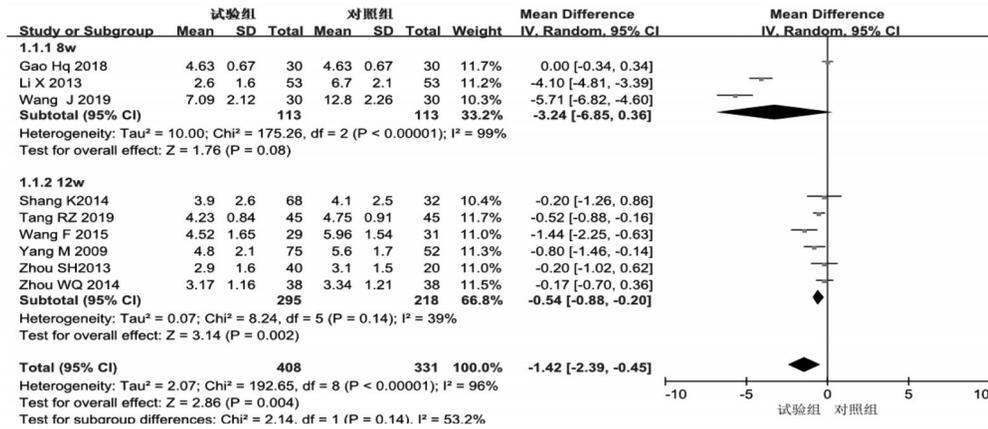


图3 观察组与对照组患者体能/心血管评分 Meta 分析森林

Fig. 3 Meta-analysis forest chart of fitness/cardiovascular score of patients in observation group and control group

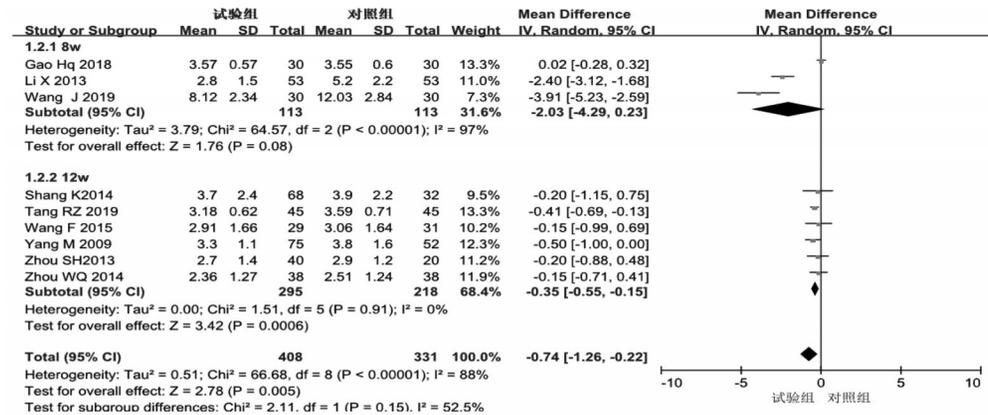


图4 观察组与对照组患者精神心理评分 Meta 分析森林

Fig. 4 Meta-analysis forest chart of mental and psychological scores of patients in observation group group and control group

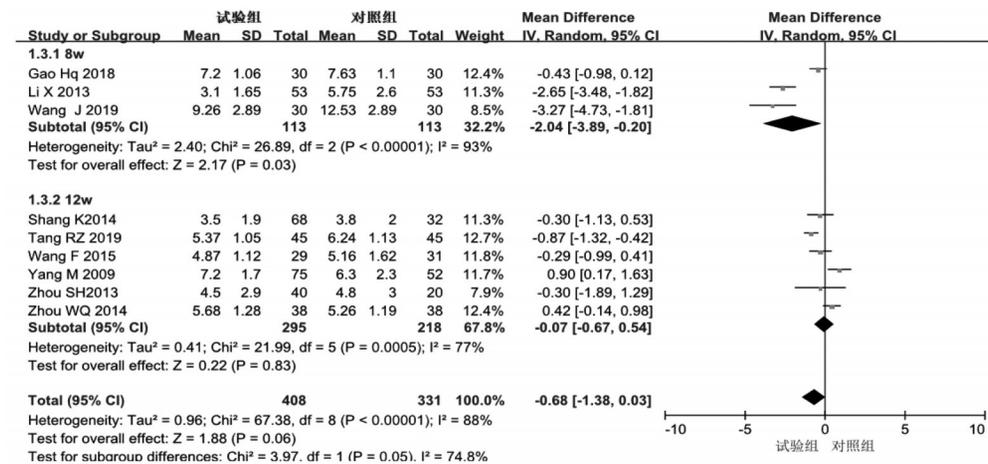


图5 观察组与对照组患者性功能评分 Meta 分析森林

Fig. 5 Meta-analysis forest map of sexual function scores of patients in observation group and control group

对照组,可见中药的安全性相对高于西药。

3 讨论

随着中国老龄化人口的增加,男性更年期发病率呈现逐渐增多的趋势。《黄帝内经》记载“八八天癸竭,精少,肾脏衰,形体皆极,则齿发去。”中医学

认为中老年男性之所以出现不同程度的更年期症状,是由于脏腑阴阳失调所致,男性步入更年期后肾精衰少,气血不足,阴阳失调进而导致脏腑功能紊乱^[15]。有研究者统计,在LOH患者的中医证型中,最常见的为肝肾阴虚型,之后是肾阳不足、肝郁

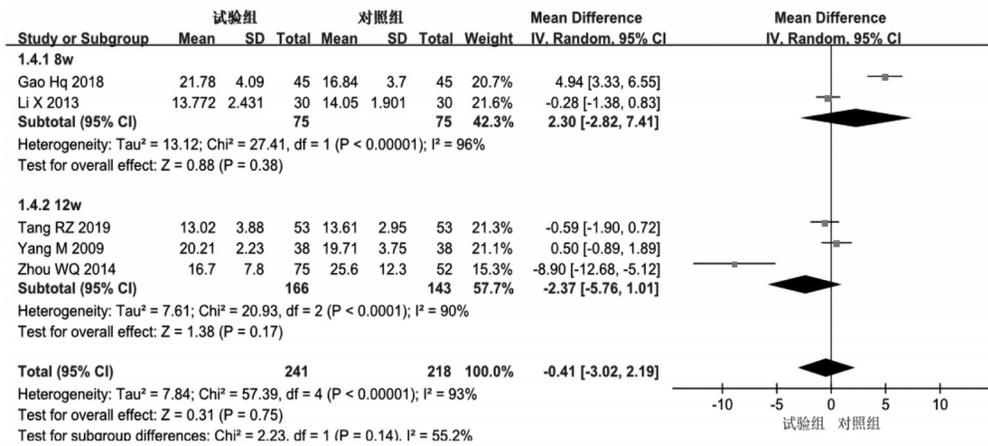


图6 观察组与对照组患者血清TT浓度Meta分析森林

Fig. 6 Meta-analysis forest graph of serum TT concentration in observation group and control group

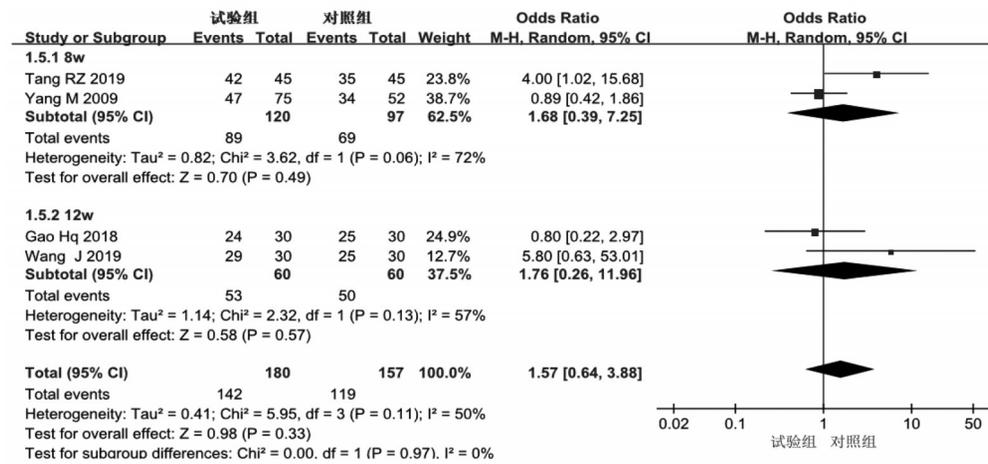


图7 观察组与对照组患者有效率Meta分析森林

Fig. 7 Effective analysis of forest map of patients in experimental and control groups

肾虚、心脾两虚型^[16]。也有研究者针对LOH患者的中医证候学进行研究,研究结果表明性功能症状为突出表现的多见于肾阳亏虚型,血管舒缩症状为突出表现的多见于肝肾阴虚型,精神心理症状以及体能症状为突出表现的多见于肝郁肾虚型;在血清睾酮方面,肝肾阴虚、肾虚肝郁型患者的睾酮水平明显高于心脾两虚、肾阳不足型患者^[17]。根据不同证型采用相应中药治疗,调整脏腑功能,从而缓解LOH患者的临床症状。

本研究主要通过对LOH患者的体能/心血管评分、精神心理评分、性功能评分、血清睾酮浓度、有效率这5个指标进行Meta分析,从而评估出观察组和对照组治疗LOH,二者疗效是否存在差异。Meta分析结果显示,中医药在改善患者的体能/心血管评分、精神心理评分方面优于对照组,在改善性功能评分、提高血清TT浓度及有效率方面,观察组与对照组之间无统计学差异;同时将5个指标根据不同

疗程做亚组分析,结果显示,在改善患者体能/心血管以及精神心理评分方面,疗程为12周时,观察组相对于对照组,效果较好;在疗程是8周时,二者疗效相当;在改善性功能评分以及提高血清睾酮浓度水平方面,疗程为8周时,观察组的疗效优于对照组;而当疗程为12周时,二者疗效相当;在临床有效率方面,无论疗程为8周或12周,观察组与对照组之间不具有统计学差异。由此可见,中医药治疗LOH在某些方面要优于西药,但是具体疗效可能与疗程有一定的相关性。另外,在安全性评价方面,纳入的9篇文献中,有两篇文献提出了不良反应,且观察组对比对照组,其发生率较低,可见中药安全性相对更高。

目前西医学认为血清TT水平<8 nmol·L⁻¹,或血清TT在8~11 nmol·L⁻¹,FT<220 pmol·L⁻¹时,LOH诊断成立且可以进行睾酮补充治疗^[18]。血清TT水平高于12 nmol·L⁻¹ (3.5 μg·L⁻¹) 或者血清FT>

40.9 pmol·L⁻¹ (11.8 ng·L⁻¹), 不推荐睾酮补充治疗^[19]; 据此笔者认为对于LOH患者可采用中西医结合的方式治疗, 在患者血清TT, FT水平达到使用睾酮替代治疗的情况下, 使用睾酮替代治疗, 同时应严格检测不良反应; 在患者血清TT, FT水平达不到使用睾酮替代治疗的情况下, 或者患者患有心脑血管疾病、前列腺癌、睡眠呼吸暂停等疾病时, 可采用中医药辨证论治。

本次研究纳入的9篇文献, 均未涉及对研究者和受试者使用盲法以及并未隐藏随机分配方案, 而且由于语言限制, 笔者只搜索了中文及英文文献数据库。目前针对LOH, 高质量的研究尚欠缺, 数量不足。因此, 希望今后能够进行更多数量、更高质量的有关于LOH的随机对照试验研究。并且通过提高原始研究质量和开展高质量的多中心随机对照试验来探究中医药治疗迟发性性腺功能减退症的临床疗效, 使结论更加客观合理。

4 结论

综上所述, 中医药在治疗LOH的疗效方面与睾酮替代治疗相当, 且在改善患者体能/心血管评分以及精神心理评分方面优于西药; 若患者的体能/心血管、精神心理症状较为严重时, 可优先考虑中医药治疗, 并且需要长期服用(如3个月); 若患者的血清TT水平较低(<8 nmol·L⁻¹), 性功能方面症状较为突出, 无其他禁忌症时, 可选用睾酮替代治疗, 并严格检测不良反应, 若采用中医药治疗, 疗程可设置在两个月左右, 这时中药疗效高于西药; 中药相比于西药, 不良反应的发生率低, 安全性好, 临床上可根据不同情况选择不同的治疗方案。

[参考文献]

[1] 高丰衣, 李国平. 中老年男性迟发性性腺功能减退症的研究进展[J]. 中华老年医学杂志, 2017, 36(11): 1267-1270.

[2] 崔毓桂. 说说男人更年期和更年期综合征[J]. 江苏卫生保健, 2019(8): 54.

[3] 李宏军, 谷翊群. 男性迟发性性腺功能减退症的发病机制与流行病学[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2011, 30(1): 10-13.

[4] 饶志方, 王婉钢, 程振玲, 等. 长期睾酮替代疗法的风

险概述[J]. 药物流行病学杂志, 2015, 24(9): 558-561.

[5] 邓春华. 男性性腺功能减退症诊疗手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 22-23.

[6] 高慧强. 十宝汤对男性更年期综合征的临床疗效观察[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2018.

[7] 李轩, 何清湖, 刘朝圣, 等. 天蚕壮阳散治疗男性更年期综合征临床观察[J]. 湖南中医药大学学报, 2013, 33(3): 73-75.

[8] 尚坤, 姚金福, 王德友, 等. 宁心更年期片治疗男性更年期综合征的临床疗效[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(24): 7112-7113.

[9] 汤瑞珠, 李轩, 陈绮云, 等. 补肾疏肝法对男性更年期综合征患者血清脱氢表雄酮水平和性功能影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(4): 177-180.

[10] 王键, 黄冬梅, 王延璞, 等. 温肾健脾法治疗脾肾阳虚型男性更年期综合征的临床疗效观察[J]. 养生保健指南, 2019(42): 27.

[11] 王凡, 黄骏, 李俊. 振雄汤治疗男性更年期综合征29例[J]. 云南中医中药杂志, 2015, 36(5): 71-72.

[12] 杨明, 朱首伦, 丁春燕, 等. 二仙汤治疗肾虚型男性部分雄激素缺乏综合征75例疗效评价[J]. 新中医, 2009, 41(2): 53-54.

[13] 周少虎, 翁治委, 张滨, 等. 男更宁汤治疗男性更年期综合征临床观察[J]. 新中医, 2013, 45(6): 60-61.

[14] 周伟强, 邵丹丹, 林锦春. 益肾逍遥饮对肝郁肾虚型男性更年期综合征患者性激素水平的影响[J]. 广东医学, 2014, 35(11): 1771-1774.

[15] 李亚峰, 付杰娜, 崔伟锋, 等. 中医治疗男性更年期综合征用药规律探析[J]. 中医研究, 2019, 32(11): 72-75.

[16] 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.

[17] 闵潇, 解圣麟, 焦拥政. 中西医结合治疗迟发性性腺功能减退症思路[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(3): 365-368.

[18] 王晓峰, 朱积川, 邓春华. 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.

[19] 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/计划生育志, 2011, 30(1): 33.

[责任编辑 顾雪竹]