

· 综述 ·

男性更年期综合征的中医研究进展*

张婷¹ 崔云^{2▲} 徐新宇³

摘要 随着男性更年期综合征(Male climacteric syndrome)发病率的大幅增长,其一系列相应的临床表现,涉及机体的多个器官和系统,严重降低了中老年男性的身心健康和生活质量水平。现代医学广泛应用睾酮替代疗法(TST)进行治疗,虽疗效确切,但有着诸多禁忌和增加罹患前列腺癌、诱发心脑血管等疾病的风险。研究表明,中医药对本病可在达到有效治疗的同时规避西药带来的不良影响和长期运用的风险,对其机制的研究多认为与Leydig细胞生成睾酮、雄激素受体对睾酮的敏感性降低以及下丘脑-垂体-性腺轴的调控相关。现根据近年文献对中医药在该病中的应用进行综述,以期临床诊疗提供参考。

关键词 男性更年期综合征;综述;中医药优势病种;老龄化;辨证;治疗

男性更年期综合征(Male climacteric syndrome)是男性生命过程中出现的类似女性更年期综合征临床表现的一段特殊时期,关于其命名至今仍存在争议。迟发性性腺功能低下(late-onset hypogonadism, LOH)、中老年男性雄激素部分缺乏征(Partial androgen deficiency in the aging male, PADAM)^[1]都仅描述了这一疾病的部分临床症候,而其临床表现如体能、精神心理方面的症状作为这一特殊时期的关键性要素同样不可轻视,单纯的低睾酮指标和性腺功能低下不足以完全覆盖这一时期的全部事件,故笔者拟选“男性更年期综合征”来综述这一系列复杂的疾病症候群。由于对其定义的不同,相关流行病学研究对其患病率的报道从2.1%到38.7%不等^[2-5],Mulligan的一流流行病学研究发现,中老年男性年龄每增加10年,性腺功能减退的风险增加17%。本病西医多采用睾酮替代疗法(TST)^[6],虽对部分患者临床疗效确切,但对比西药严格的应用指征及长期应用的安全性争议,例如增加罹患前列腺癌、诱发中风等心脑血管系统疾病发生的潜在危险因素^[7-8],中医药治疗男性更年期综合征

这一优势病种,独具特色,在改善症状方面同西药相当,但对精神心理方面的改善优于西药^[9],现作如下综述。

1 病因病机

古代医籍虽无“男性更年期综合征”这一病名,但多部经典中已对其症候群的病因病机有较为全面的认知,并将其归属于“郁证”“不寐”“阳痿”等范畴。早在《素问·上古通天论》中记载的“男子八八”生理过程,已言明从五八到八八肾气渐衰、天癸渐竭、肝气渐衰的自然周期,首次提出男性机能衰退主要在肝、肾二脏。《千金翼方·卷十二·养老大例》中详细描述了这一时期的症状表现:“人年五十以上,阳气日衰,损与日至,人力渐退,忘前失后,兴居怠情,计授皆不称心……健忘瞋目,情性变异,食欲无味,寝处不安。”《素问·阴阳应象大论》言:“年四十而阴气自半也,起居衰矣;年五十,体重,耳目不聪明矣;年六十,阴萎,气大衰,九窍不利……”王琦^[10]认为,肾之精气主导人体各项生命活动并为物质转换供能,肾之阴阳则为一身阴阳之根本,是故肾之阴阳偏颇失调便是男性更年期综合征的核心病机。胡海翔^[11]认为肾藏精,肾阴和肾阳资助脏腑气血运行,肾精日损、天癸渐衰是男性更年期病发的主要原因。崔云^[12]认为男性更年期综合征病位责于肝肾,关乎心、脾,核心的病机为肾虚肝郁,痰浊、瘀血等致病因素胶结为患。李曰庆^[13]认为该病当以“虚”为基本病机和其演变的病理趋势,多表现为

※基金项目 崔云全国名老中医专家传承工作室建设项目(国中医药人教函[2022]75号);浙江省中医药科学研究基金项目(No.2022ZB337; No.2022ZB311);浙江省中医药科技计划项目(No.2023ZF161; No.2023ZF041; No.2023ZF042)

▲通信作者 崔云,男,主任医师,博士研究生导师。研究方向:中西医结合泌尿外科、男科。E-mail:nbszyy@sina.com

•作者单位 1.浙江中医药大学第三临床医学院(浙江 杭州 310053); 2.浙江中医药大学附属宁波中医院(浙江 宁波 315010); 3.上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院(上海 200437)

肝郁,而“瘀”则是其病理产物,“虚、郁、瘀”互为影响,相兼致病。

综上所述,各医家在男性更年期病因归属天癸竭、肾精亏,病位主责肝肾,兼有心脾,病机上总属肾虚肝郁兼杂,以虚证居多的认识上达到统一。

2 证型分类

徐福松^[14]将本组症候群归纳为五种证型,即肝肾阴虚、心肾不交、脾肾阳虚、阴阳两虚、肝胆郁热。谢作钢^[15]将本病分为阴虚内热型、肾阳亏虚型、阴阳两虚型、肾精亏虚型、心肾不交型、肾气不固型、心脾两虚型、肝郁脾虚型八类。崔云^[16]在王琦的肾阴虚、阳虚、阴阳两虚的基础上细化出八种类型,即阴虚内热、肝肾阴虚、肾阳亏虚、心肾不交、脾肾阳虚、肾阴阳俱虚、肝气郁结、肝郁脾虚。闵潇^[17]采用大样本量从多角度对LOH的中医症候群进行统计学研究,概括出高频证型为:心肾不交证、肝肾阴虚证、阴阳两虚证、脾肾阳虚证、肝郁气滞证,且以复合类证型居多,同时将Padam评分量表中的四组症候群同中医四种辨证分析相对应,即心脾两虚—生理体能下降、肾阳亏虚—性功能障碍证候群、肝肾阴虚—心血管舒缩证候群、肾虚肝郁—精神心理证候群。郁超等^[18]选取了461例LOH患者对其中医证型分布进行研究,结果为肝肾阴虚型占比34.49%,肾阳亏虚型占比27.98%,肾虚肝郁型占比15.18%,心脾两虚型占比14.76%,符合现代医家对于该症候的病因病机的认识。张春和等^[19]将1252例PADAM阳性评分的患者纳入证型研究,结果最常见的证型为:肾阴虚证、肝气郁结证、心肾不交证。

3 中医辨证治疗

各位医家结合多年的临床经验,在治疗本病上,形成各具特色的辨证体系,多维度地丰富了男性更年期综合征这一中医药优势病种的辨证治疗。多项研究^[20-22]表明,采用中医药经方及自拟方辨证治疗男性更年期综合征在临床上均能取得一定疗效,在PADAM症状评分表和血清睾酮水平上的改善上和TRT疗法无明显差异,但在性功能评分、潮热盗汗、记忆力减退等方面的改善,中医药有显著优势。赵春利等^[23]的研究显示,血清睾酮水平正常而临床症状明显的患者,西医唯有对症治疗,服药期间还需克服食欲减退、失眠、乏力等多重不良反应,中药采用固肾疏肝汤治疗后,PADAM的四组评分均有改善,验证了在整体观

指导下运用中医辨证论治和单纯TST疗法相比的独特优势。李曰庆^[24,25]认为本病责之肾、肝、脾三脏,肾虚肝郁、湿热互结是本病的基本病机,故将补肾疏肝、清利湿热作为本病的治疗大法,灵活运用陈士铎的解郁名方开郁至神汤进行加减变化。崔云^[12,26]强调肝、肾为本病的核心病位,认为天癸衰竭、肾脏虚衰是本病发病的内在基础,肾虚无以荣肝血、育肝阴,使得肝气郁结成为本病的关键病机,治疗时法当肝肾同补以达益虚损之效,补中寓疏成畅气血之功,方用六味地黄汤为基础方,切中病机贴合病证组合化裁。由此可见,医家将肾之虚损作为核心,重视肾、脾、肝三脏在本病发生发展的迁延过程中作用,多采取补肝益肾佐以疏肝理脾来达到滋肾、疏肝、祛邪三方之效。

4 中西医结合治疗

西医治疗本病以口服十一酸睾酮胶囊制剂为主,药物不经肝脏代谢由淋巴循环进入血液,从而达到维持血清睾酮水平的目的^[27],其次可选用kisspeptin和神经激肽—B激动剂,GnRh、抗雌激素和芳香化酶抑制剂,PDE5抑制剂等药物,然而前者的疗效和禁忌仍存在较大争议,后者多处于理论推理阶段,缺少基础研究和临床推广应用。研究^[28-30]表明中西医结合治疗男性更年期综合征较单一疗法临床效果更加显著,通过中医辨病—辨证相结合的模式认识疾病的本质,同时结合西药为患者提供更为精准的治疗方案。目前主要采用经方、自拟方、中成药同西药联合使用。曹琳等^[31]对86例糖尿病合并迟发性性腺功能减退的患者采用口服十一酸睾酮胶囊联合五子衍宗丸治疗,发现观察组的总有效率显著高于单纯运用西药组($P < 0.05$)。王孙亚等^[32]采用雄蚕益肾方与小剂量他达拉非口服治疗53例男性迟发性性腺功能减退症(LOH)伴男性勃起功能障碍(ED)患者,与单纯西药治疗相比显效率更优($P < 0.05$),且安全可靠。张颖^[33]通过临床观察十一酸睾酮联合雪芙蓉胶囊治疗52例LOH患者,对比单纯口服睾酮组别,总有效率分别为75.0%、54.5%($P < 0.05$)。认为中西医联合治疗,可以将西药优势最大化的同时,减少其因为大量外源性睾酮摄入引发的下丘脑—垂体的负反馈功能亢进,从而避免GnRH和Gn的分泌量长时间锐减造成的睾丸萎缩、精子生成成熟障碍,为有生育要求的患者造福^[34]。但因以上临床观察均存在远期随访追踪时长较短、纳入临床病例样本较小等缺陷,故对于上述组合方案的运用

来治疗男性更年期综合征有待更深入的研究。

5 其他治疗

金东明^[35]等发现针刺背俞穴同时配合关元等募穴,俞募配伍,调气助阳,联合汤剂对比单一的中药疗法,临床疗效更佳,症状评分改善更优($P<0.05$)。肖邈等^[36]采用汤药结合中医情志疗法,将 98 例 LOH 患者随机分为对照组 48 例和试验组 48 例,对照组服用六味地黄汤结合常规护理,试验组服用六味地黄汤结合中医情志护理,疗程均为 1 个月,结果均有效地改善了 LOH 患者的临床症状和睾酮分泌水平,试验组改善评分优于对照组($P<0.05$)。殷常青等^[37]将 50 例男性更年期患者进行回顾性分析,其中对照组 25 例给予口服十一酸睾酮胶丸,观察组 25 例则行中药足浴治疗,结果观察组的总有效率明显高于对照组($P<0.05$)。

6 实验研究

中医药目前相关的实验研究以本病的生理、病理发生机理作为着眼点,通过网络药理学构建靶标等手段来阐明复方药物和部分单味草药的作用机制,以伴随男性更年期患者增龄带来的睾酮水平变化切入,从睾酮合成靶器官、作用靶器官、内分泌调节轴(下丘脑-垂体-睾丸轴)三个角度来展开。Leydig 细胞作为睾酮合成的靶器官,受增龄影响,其细胞内线粒体、内质网内多种睾酮合成酶的活性及表达发生异常,使得线粒体膜内外调控胆固醇、类固醇的蛋白(StAR、TSPO)转运异常^[38]。同时,增龄带来的活性氧簇(ROS)蓄积于 Leydig 细胞加速细胞凋亡,抑制睾酮合成酶的基因表达过程^[39]。闵潇^[40]发现益精方可以调控蛋白基因表达来改善睾丸 Leydig 细胞的凋亡,同时恢复 T 合成的睾丸内环境,促进 Leydig 细胞分泌功能,促进 T 合成。周兴^[41]发现雄蚕益肾方可以调控 Leydig 细胞内胆固醇转运蛋白和合成酶来介导睾酮合成。

从其作用的靶器官来看,雄激素受体(AR)同睾酮相结合,刺激组织发生反应,增龄过程中,男性多个组织、靶器官的 AR 水平减低同时伴随对 T 的敏感度下降。研究表明^[42],枸杞子等中草药可以有效增加 AR 受体在大鼠睾丸组织中的表达。

T 的分泌依赖于下丘脑-垂体轴的严格调控,雄激素缺乏患者的卵泡雌激素(FSH)、促黄体生成素(LH)均存在不同程度的减少。周少虎^[43]等推测男更宁汤可能通过下丘脑-垂体-性腺轴来调控睾丸分泌,改善

T 水平,从而发挥治疗作用。

综上,中药物和传统治疗手段等方式治疗男性更年期综合征的具体机制,可能同睾酮分泌、成熟和转运的过程中,涉及 Leydig 细胞、雄激素受体、下丘脑-垂体-性腺轴等多靶点、多途径相关。

7 小结与展望

面对我国或成为世界上人口老龄化最严重的国家之一这一国情^[44],男性更年期综合征的发病率也会随之攀升,完善中医药治疗男性更年期综合征优势病种的诊疗,进一步优化治疗方案,探索和研究其机制对健康中国的战略具有重要意义。实验室指标和临床症状的不完全一致性更加凸显出中医药辨证治疗的优势。如前所论,各医家对此病的病因病机和治法虽有区别,但治疗核心不离补肾、疏肝、理脾。基于此,后期相关的临床研究均当以此为基础,将中医诊疗的“黑箱”打开,明确其具体机制。经过笔者文献搜集调研发现,基础类研究多集中在复方和针刺等对于睾酮生发环节的探究,研究^[45]表明,采用干细胞移植手段可规避大量外源性睾酮冲击带来的危害,但与其相关的中医药机制类的研究尚缺。因此,将干细胞作为新的研究分支,也可为今后阐明中医药多成分、多分子通路、多位点作用提供设计思路。期待更多大样本量、多中心的临床研究,为中医药优势病种规范化诊疗体系的建设和中西医结合治疗的模式提供有力支持。

参考文献

- [1]郭应禄,李宏军.男性更年期综合征[J].中华男科学杂志,2004,10(8):563-566.
- [2]TAJAR A, FORTI G, O'NEILL TW, et al. EMAS Group. Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(4): 1810-1818.
- [3]VENTIMIGLIA E, IPPOLITO S, CAPOGROSSO P, et al. Primary, secondary and compensated hypogonadism: a novel risk stratification for infertile men. *Andrology*, 2017, 5(3): 505-510.
- [4]DEFUUDIS G, MAZZILLI R, GIANFRILLI D, et al. The CATCH checklist to investigate adult-onset hypogonadism. *Andrology*, 2018, 6(5): 665-679.
- [5]MULLIGAN T, FRICK MF, ZURAW QC, et al. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract*, 2006, 60(7): 762-9.
- [6]SHIN YS, PARK JK. The optimal indication for testosterone replacement therapy in late onset hypogonadism. *J Clin Med*, 2019, 8(2): 209.

- [7] JENSEN CF, FODE M, ØSTERGREN P, et al. Testosterone replacement therapy for hypogonadism in men with prostate cancer. *Ugeskr Laeger*, 2017, 179(9): V10160711.
- [8] GALBIATI FF, GOLDMAN AL, GATTU A, et al. Benefits and risks of testosterone treatment of older men with hypogonadism. *Urol Clin North Am*, 2022, 49(4): 593–602.
- [9] 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.
- [10] 王琦. 王琦男科学[M]. 河南: 河南科学技术出版社, 2007: 806–807.
- [11] 李昌成, 胡海翔. 胡海翔治疗男性更年期综合征经验[J]. 河南中医, 2013, 33(9): 1413–1415.
- [12] 李培轮, 陶方泽, 郑军状, 等. 崔云教授运用膏方调治男性更年期综合征经验撷萃[J]. 浙江中医药大学学报, 2021, 45(5): 497–500.
- [13] 徐洪胜, 李海松, 王世植, 等. 李曰庆教授从虚、郁、瘀论治男性更年期综合征经验[J]. 现代中医临床, 2023, 30(5): 98–101, 106.
- [14] 徐福松. 徐福松实用中医男科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2009: 30–31.
- [15] 谢作钢. 中老年男子雄激素部分缺乏综合征(PADAM)研究进展[C]//浙江省中西医结合学会. 浙江省中西医结合学会生殖医学专业委员会第八次学术年会暨国家级继续教育学习班资料汇编, 2008: 5.
- [16] 崔云. 男科诊治指南[M]. 宁波: 宁波出版社, 2008: 285–289.
- [17] 闵潇. 迟发性性腺功能减退症中医证候特点及中西医结合诊疗思路研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [18] 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.
- [19] 张春和, 李焱风, 秦国政, 等. 1252例男性更年期综合征中医证候分布规律研究[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(2): 338–342.
- [20] 周兴, 何清湖, 周青, 等. 中医药治疗男性更年期综合征随机对照试验的系统评价[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(9): 2771–2775.
- [21] 范圣凯, 吴剑坤, 王和天, 等. 十子育春丸治疗迟发性性腺功能减退症61例临床观察[J]. 北京中医药, 2018, 37(8): 789–791.
- [22] 郁超, 龚华, 何晓锋, 等. 杞贞滋阴合剂治疗迟发性性腺功能减退症的临床评价[J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(5): 68–71.
- [23] 赵春利, 马涛, 杨文增, 等. 疏肝固肾汤治疗睾酮正常男性更年期综合征患者的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(6): 931–932.
- [24] 马健雄, 陈望强, 王彬, 等. 李曰庆治疗男性迟发性性腺功能减退药对浅析[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(10): 5015–5019.
- [25] 代恒恒, 冯隽龙, 王继升, 等. 李曰庆教授运用开郁至神汤加减治疗男性更年期综合征的临床经验[J]. 现代中医临床, 2020, 27(4): 43–45.
- [26] 徐新宇, 崔云. 崔云身心同调治疗男性更年期综合征临床经验[J]. 新中医, 2023, 55(6): 219–222.
- [27] HONIG S, GITTELMAN M, KAMINETSKY J, et al. Two-year analysis of a new oral testosterone undecanoate (tu) formulation in hypogonadal men: efficacy, impact on psychosexual function, and safety. *J Sex Med*, 2022, 19(12): 1750–1758.
- [28] 李波男, 孙天松, 宁港, 等. 男性迟发性性腺功能减退症中西医结合思路与方法探讨[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(4): 723–728.
- [29] 王凡, 梁军, 张忠民, 等. 中西医结合治疗中老年男子部分雄激素缺乏综合征的临床观察[J]. 湖北中医杂志, 2013, 35(5): 37–38.
- [30] 梅春林. 十一酸睾酮与补肾通脉方合用治疗男性迟发性性腺功能减退的临床观察[J]. 中华男科学杂志, 2017, 23(11): 1051–1053.
- [31] 曹琳, 赵晓丽, 谢绍锋, 等. 五子衍宗丸联合十一酸睾酮胶丸治疗男性2型糖尿病合并迟发性性腺功能减退症42例[J]. 西部中医药, 2019, 32(12): 73–76.
- [32] 王孙亚, 李望辉, 周兴, 等. 雄蚕益肾方联合小剂量他达拉非治疗男性迟发性性腺功能减退症伴男性勃起功能障碍的临床研究[J]. 中国性科学, 2019, 28(6): 19–22.
- [33] 张颖. 雪芙蓉胶囊联合十一酸睾酮治疗中年男性迟发性性腺功能减退症的疗效分析[J]. 中国性科学, 2014, 23(8): 68–70.
- [34] WYLIE K, FROGGATT N. Late onset hypogonadism, sexuality and fertility. *Hum Fertil (Camb)*, 2010, 13(3): 126–33.
- [35] 金东明, 韩富强, 陈玲. 二仙汤结合针刺治疗肾虚型男性更年期综合征56例观察[J]. 浙江中医杂志, 2010, 45(11): 793–794.
- [36] 肖逸, 宾东华. 六味地黄汤结合中医情志护理对男性迟发性性腺功能减退的影响[J]. 西部中医药, 2018, 31(11): 99–102.
- [37] 殷常青, 陈金华, 魏红沁, 等. 中药足浴治疗男性更年期综合征临床疗效[J]. 中医临床研究, 2016, 8(6): 33–34.
- [38] CHUNG JY, BROWN S, CHEN H, et al. Effects of pharmacologically induced Leydig cell testosterone production on intratesticular testosterone and spermatogenesis†. *Biol Reprod*, 2020, 102(2): 489–498.
- [39] DING X, YU L, GE C, et al. Protective effect of DHEA on hydrogen peroxide-induced oxidative damage and apoptosis in primary rat Leydig cells. *Oncotarget*, 2017, 8(10): 16158–16169.
- [40] 闵潇. 益精方调控慢性缺氧诱导的睾丸Leydig细胞凋亡治疗的机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2021.
- [41] 周兴, 李波男, 周海亮, 等. 雄蚕益肾方对LOH大鼠Leydig细胞胆固醇转运蛋白、睾酮合成酶和SF-1表达的影响[J]. 中华男科学杂志, 2020, 26(3): 258–264.
- [42] RUÍZ-SALINAS AK, VÁZQUEZ-ROQUE RA, DÍAZ A, et al. The treatment of Goji berry (*Lycium barbarum*) improves the neuroplasticity of the prefrontal cortex and hippocampus in aged rats. *J Nutr Biochem*, 2020, 83: 108416.
- [43] 周少虎, 翁治委, 李堂林. 益肾活血法对肾虚型LOH患者睾酮分泌指数的影响[J]. 中华男科学杂志, 2013, 19(7): 647–651.
- [44] 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. *Asian J Androl*, 2021, 23(2): 170–177.
- [45] CHEN P, ZIRKIN BR, CHEN H. Stem leydig cells in the adult testis: characterization, regulation and potential applications. *Endocr Rev*, 2020, 41(1): 22–32.

(收稿日期:2023-09-07)

(本文编辑:金冠羽)