

男性青春期发育延迟诊治专家共识

中华医学会男科学分会生殖内分泌学组

【关键词】青春期; 发育延迟; 睾丸; 雄激素; 促性腺激素释放激素

中图分类号: R588 文献标志码: A doi: 10.13263/j.cnki.nja.2021.08.015 ①

青春期是从儿童发育为成人的重要时期,也是性发育的关键时期。青春期发育延迟(delayed puberty, DP)是青春期常见的一种内分泌疾病,以男性多见。该病不仅影响患儿的生长发育与心理健康,还预示成年可能不育,而且还可能为一些慢性疾病或内分泌综合征的表现,需及时诊治。因青春期发育延迟的病因、临床表现和治疗方法较复杂,临床医生存在诸多疑惑。为规范和提高对男性青春期发育延迟的诊治水平,中华医学会男科学分会生殖内分泌学组与内科和儿科的内分泌专家进行了专题讨论,制定本共识,以供临床参考。

1 定义

男孩年满14岁或在正常青春期启动平均年龄2.5个标准差以上,仍无第二性征发育的征兆(睾丸容积<4 ml)即为男性青春期发育延迟。此外,即便青春期启动正常,若其进程受阻,5年后仍未完成第二性征的发育也被认为是青春期发育延迟^[1]。

2 流行病学

国内数据尚缺乏。国外数据显示,青春期发育延迟影响大约2%的青少年^[2]。特发性/孤立性低促性腺激素性腺功能减退症(idiopathic/isolated hypogonadotropic hypogonadism, IHH)的总发病率为1~10/100 000^[3],男性IHH发病率约为1/30 000^[4]。克兰费尔特(Klinefelter)综合征发病率为1~2/1 000,占成年男性不育症的3%~4%^[5]。

3 分类、病因和临床特征

下丘脑-垂体-性腺(Hypothalamus-pituitary-gonadal, HPG)轴在胎儿期及男性出生后6个月内处于激活状态,称为“小青春期”,然后转为抑制状态,直到青春期启动再次激活^[6]。青春期启动的确切机制仍未明确,主要由中枢系统的内在调节及HPG轴负反馈调节共同作用,受遗传、环境、经济、文化等诸多因素的影响。

男性青春期发育延迟,根据有无自主青春期发育,分为暂时性的和永久性的两型,根据青春期发育延迟的发病机制,分为四类(表1)^[7]: ①体质性青春期生长发育延迟(constitutional delay of growth and puberty, CDGP),占患病率的53%,为暂时性的,表现为“晚发育”; ②功能性低促性腺激素性腺功能减退(functional hypogonadotropic hypogonadism, FHH),占患病率的19%;去除慢性疾病或营养不良影响之后可恢复正常的青春期发育,也为暂时性的; ③低促性腺激素性腺功能减退(hypogonadotropic hypogonadism, HH),是由下丘脑-垂体功能先天发育异常或后天疾患所致,占患病率的12%; ④高促性腺激素性腺功能减退(hypergonadotropic hypogonadism, Hyper H),由睾丸组织自身病变所致,占患病率的13%。低促或高促性腺激素性腺功能减退症均为永久性的,不经治疗终生不会有第二性征的发育或发育不全。此外,还有约3%的患者不能归于以上任何分类。

① 通讯作者: 李芳萍, Email: 472655037@qq.com

表1 男性青春期发育迟缓的病因分类

Table 1. The etiological classification of male delayed puberty

分类	举例
体质性青春期生长发育延迟 (CDGP)	下丘脑 GnRH 脉冲发生器活动延迟
功能性低促性腺激素性腺功能减退 (FHH)	慢性疾病或营养不良,如:慢性胃肠疾病、慢性贫血,长期应用糖皮质激素治疗,厌食症,过度的精神压力,剧烈的运动等
低促性腺激素性腺功能减退 (HH)	先天或后天因素导致下丘脑分泌促性腺激素释放激素减少或垂体分泌促性腺激素减少,如: IHH、垂体柄阻断综合征、颅咽管瘤、垂体瘤、头颅损伤后等
高促性腺激素性腺功能减退 (Hyper H)	先天或后天因素影响睾丸功能,如: Klinefelter 综合征、无睾或隐睾征及放疗、化疗、炎症等致睾丸损伤等

3.1 CDGP CDGP 又称自限性青春期发育延迟,是青春期发育延迟中最多见的类型。其发病机制尚未完全阐明,可能与遗传或环境因素影响基因,使下丘脑促性腺激素释放激素 (GnRH) 脉冲发生器的再激活延迟有关。50% ~ 75% 的 CDGP 患者具有相关阳性家族史,如母亲初潮年龄比同时代同龄女性偏大或父亲出现青春期变声及生长加速时间延迟^[8]。CDGP 患者大多形体偏瘦,但近来陆续出现有关肥胖男性青少年也存在 CDGP 的文献报道,可能与芳香化酶作用脂肪组织导致雌激素产生增加有关^[9]。

一般 CDGP 患者出生及幼儿时体重和身高无特殊,儿童期生长缓慢、青春期仍身材矮小和性幼稚,身高往往落后于实际年龄 2 岁 ~ 3 岁,而生长速率和身高与其骨龄基本一致,但 CDGP 患者有充足的生长潜力,不干预可以在 15 岁 ~ 18 岁时获得正常的青春期发育,不会影响成年后的身高和生育能力^[10]。但 CDGP 身材矮小和性幼稚的特征会对患者造成负面心理影响,包括抑郁、对抗性行为及缺乏自尊等。CDGP 和 IHH 具有相似的临床和生化的特征,均为青春前期,HPG 轴尚未成熟到足以分泌青春期水平的 GnRH,导致血清黄体生成素 (LH)、卵泡刺激素 (FSH) 及睾酮均处于低水平状态,两者的鉴别常需观察到 18 岁^[11]。CDGP 是一种自限性疾病,常在 18 岁前自发完成青春期发育,可通过这一点来与 IHH 相鉴别。

3.2 FHH FHH 是一种可逆性 GnRH 缺乏症,主要是由于慢性疾病影响了 HPG 轴的成熟或抑制下丘脑 GnRH 的释放,从而出现青春期发育延迟或停滞。慢性疾病,如:儿童出现反复感染、免疫缺陷、消化系统、慢性肾病、呼吸系统疾病、血液系统病、内分泌疾病、饮食失调、过度运动等均可能出现青春期发育延迟,这些慢性疾病对青春期发育延迟的产生与营养不良、糖皮质激素使用、炎症因子等有关^[12]。

患有慢性疾病是此类青春期发育延迟的特征。慢性疾病发病越早、病程越长、病情越严重,对生长发育的影响就越大。原发疾病得到恰当的治疗以及

营养状态改善后青春期发育将会逐渐完成^[13]。

3.3 HH HH 是由于先天或后天因素影响下丘脑-垂体导致永久性低促性腺激素性腺功能减退,主要见于 IHH、垂体柄阻断综合征 (pituitary stalk interruption syndrome, PSIS)、获得性低促性腺激素性腺功能减退症 (acquired hypogonadotropic hypogonadism, AHH) 及伴低促性腺激素性腺功能减退的遗传综合征等疾病。HH 男性青春期发育延迟的患者,病变在下丘脑-垂体,而睾丸的储备功能正常,血清 LH、FSH 和睾酮水平均明显降低,不进行 HPG 轴激素的替代治疗,第二性征不会发育。

IHH 是指因先天性下丘脑 GnRH 神经元功能受损,GnRH 合成、分泌或功能障碍,导致垂体分泌性腺激素减少,进而引起性腺功能不足的一类疾病。已知 50 余种基因与 IHH 相关^[14]。IHH 患者中有 1/3 ~ 1/2 的患者可获得明确的基因诊断,有 5% 的患者存在双基因或多基因突变,因此有学者提出 IHH 致病可能归因于多个微效基因的共同作用^[15]。IHH 患者男性表现为童声、无胡须、小阴茎、外生殖器幼稚。青春期无身高猛增,但由于性激素低,骨龄明显延迟,骨骺闭合晚,身高一直缓慢增加,最终多身材高,四肢长^[16]。约 40% ~ 60% IHH 患者合并嗅觉障碍,称之为卡尔曼 (Kallmann) 综合征^[17]。

PSIS 是近年来才受到关注的疾病,是指垂体柄纤细或缺如导致下丘脑分泌的促性腺激素释放激素不能通过垂体柄运送到垂体所致的一系列临床症候群。目前认为此病的发病与胚胎期下丘脑-垂体发育异常或分娩时下丘脑-垂体的损伤有关^[17]。男性 PSIS 除血清促性腺激素及睾酮水平均低外,常合并多种垂体前叶激素减少。极少患者有垂体后叶功能受损而需要接受去氨加压素的治疗。

AHH 的发病原因包括垂体和下丘脑部位及其附近区域的炎症、外伤或放疗等物理化学损伤,垂体和下丘脑肿瘤及鞍区病变及大脑中线异常 (如视隔发育不良) 等。AHH 除性腺功能低下外,常有全垂体功能减退,表现为乏力、怕冷、身材矮小及多尿等。

HH可与其他遗传性疾病合并存在,例如: Laurence-Moon-Biedl综合征表现为HH合并极度肥胖、智力障碍、视网膜色素变性和多指畸形。Prader-Willi综合征表现为肥胖、智力障碍、糖尿病和HH^[18]。

3.4 Hyper H 此类青春期发育延迟为先天性后天获得的睾丸自身病变或功能障碍所致。其病因有。先天性的以Klinefelter综合征最常见,为先天性精曲小管发育不全,是一种性染色体异常疾病,80%~90%染色体核型为47XXY,少数为46XY/47XXY、48XXXY、49XXXYY等^[19]。另一个常见病因是产前或获得性睾丸损伤,如睾丸退化综合征或无睾症,考虑可能与产前或围产期睾丸血栓形成或扭转有关;放疗、化疗、炎症、手术损伤等原因所致的睾丸损伤。此外,一些影响雄激素合成酶活性的遗传性疾病,如:17 α -羟化酶缺乏症、17 β -羟类固醇脱氢酶缺陷症等,可导致不同程度的睾酮合成障碍,继而出现促性腺激素水平反馈性升高。

Hyper H患者,青春期启动时间可以正常,根据睾丸功能缺陷程度的不同,可有不同程度的第二性征发育,但不能达到完全发育的程度。如:克氏综合征患者,多有一定程度的青春期发育,但青春期发育速度延缓或青春期发育不完全,表现为:身材较高,胡须少,男性乳腺发育,阴毛稀少,睾丸小而硬,不育,语言智力稍低下。

4 诊断及鉴别诊断

男性青春期延迟的诊断及病因的鉴别靠详细询问病史、仔细的体格检查与必要的辅助检查。对暂时难以明确病因者,应随访观察到18岁以后,以明确最终诊断。诊治流程见图1,具体可从以下几个方面进行。

4.1 病史采集 出生的具体时间,目前是否年满14岁。有无难产,出生时窒息抢救史。有无隐睾、小阴茎。饮食、运动、嗅觉、智力及心理等生活和生长模式。青春期是完全未启动,还是启动后“停滞不前”。有无慢性病史及头颅或睾丸损伤病史。父母及兄弟姐妹的身高,青春期启动年龄,是否有不孕不育史。

4.2 体格检查 测量身高,上、下部量,指间距,体重指数(BMI),检查胡须,乳房,阴毛,阴茎的发育情况,仔细评估睾丸是否在阴囊内及其容积大小(一般用Prader睾丸计测量),根据检查的情况进行Tanner分期。

4.3 辅助检查

4.3.1 血清睾酮和促性腺激素测定 男性青春期发育延迟患者血清睾酮水平均低。促性腺激素(LH、FSH),除促性腺激素性腺功能减退患者升高外,其余三类青春期发育延迟的患者低于正常青春期已启动者。重视基础状态LH水平:LH在0~0.7 IU/L,提示IHH;LH \geq 0.7 IU/L,提示CDGP^[3]。

4.3.2 垂体功能的评估 除高促性腺激素性腺功能减退患者外,其余三类青春期发育延迟的患者均需评估全垂体功能,以明确病因,做出分类,从而恰当治疗。主要检测的指标:生长激素(GH)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、泌乳素(PRL)、甲状腺轴激素(FT4/TSH)、肾上腺轴激素(ACTH/皮质醇(8am))的检测及测量24h的尿量等。

4.4 外周血染色体核型分析 克氏综合征患者的染色体核型异常,其典型核型为47,XXY。IHH染色体核型正常,为46XY。

4.5 骨龄测量 骨龄是衡量生长发育的重要标尺。骨龄测定有多种方法,通常是拍左手腕部X线片,用GP图谱,根据手掌和腕关节的骨骼形态来判定骨龄。正常男性骨龄达到12岁时,青春发育自然启动。青春期延迟患者的骨龄一般落后生物年龄2年以上。

4.6 鞍区MRI检查 以明确下丘脑-垂体是否有病变。IHH鞍区无异常,部分患者出现嗅球和嗅束发育不良。PSIS可表现为垂体柄缺如或变细、垂体后叶异位、垂体前叶偏小等影像学异常。AHH多有鞍区病变。

4.7 GnRH兴奋试验 GnRH促进垂体促性腺激素的合成和释放,用来评价垂体前叶促性腺激素细胞的储备功能。正常成人男性在注射GnRH后,血清LH水平明显升高。垂体病变者,注射GnRH后,血清LH水平几乎不升高。体质性或慢性疾病导致的青春发育延迟者,血清LH基础值低,刺激后血清LH水平会明显升高。

目前GnRH兴奋试验用药多用类似物(例如:曲普瑞林,规格:100 μ g/支),其作用强于GnRH(戈那瑞林)。具体方法为:上午皮下注射曲普瑞林100 μ g,于注射前和注射后60 min采血测LH及FSH。此方法简单经济、依从性好。北京协和医院的研究发现:如果60 min LH \geq 12 IU/L提示HPG轴完全启动或CDGP;如60 min LH \leq 4 IU/L提示性腺轴未启动,可诊断为IHH;60 min LH在4~12 IU/L,提示性腺轴功能部分受损,需随访观察其变化^[3]。

4.8 绒毛膜促性腺激素(hCG)兴奋试验 hCG化学结构和生物学效应均类似LH,可促进睾丸间质细

胞合成及释放睾酮。hCG 兴奋试验主要有两种方法: 单次肌注 hCG 2 000 ~ 5 000 IU, 测定注射前及注射后 24 时、48、72 h 血清睾酮水平或肌注 hCG 2 000 IU, 每周 2 次, 连续 2 周, 测定注射前及注射后第 4、7、10、14 天血清睾酮水平。血清睾酮 ≥ 100 ng/dl

提示存在睾丸间质细胞, 血清睾酮 ≥ 300 ng/dl 提示间质细胞功能良好。该试验可能存在假阴性, 应慎重评估试验结果, 必要时重复试验或试验性促性腺激素治疗 3 个月, 观察血清睾酮水平变化^[3]。

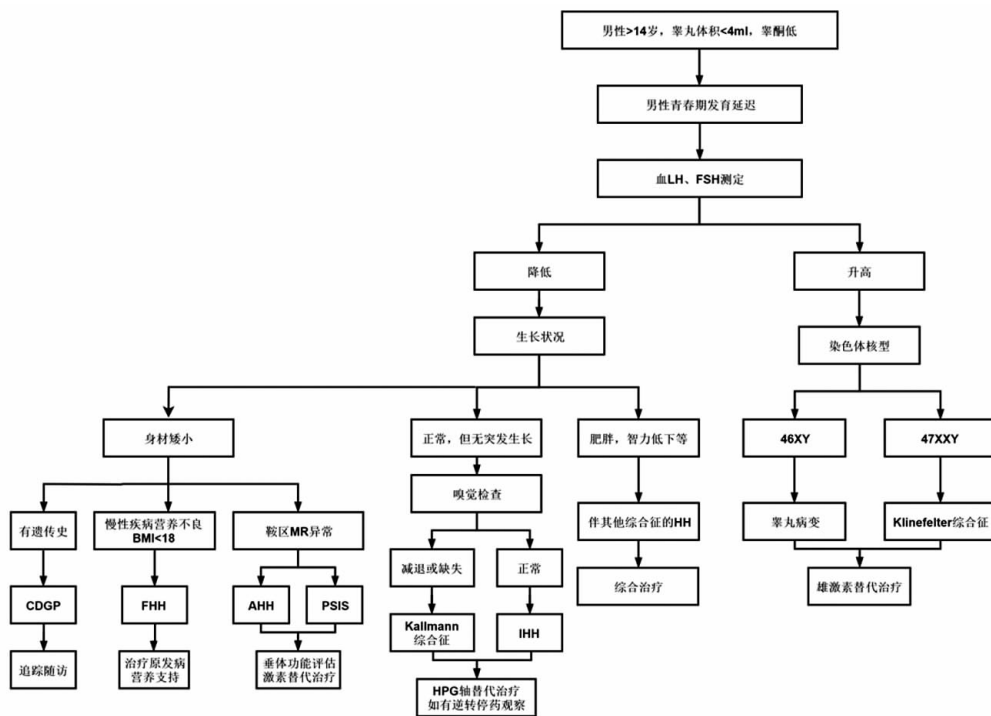


图1 男性青春期发育延迟诊治流程

Figure 1. The diagnosis and treatment flow chart of male delayed puberty

IHH 与 Hyper H 及 AHH 鉴别较为容易, 因为 Hyper H 患者的血清 LH 和 FSH 增高, 而 AHH 患者往往有鞍内或鞍上器质性病变。HH 中, 一些遗传综合征有各自的特殊临床表现, 例如: Kallmann 综合征和 Prader-Willi 综合征等较易确诊。但是, IHH 患者与 CDGP 患者, 因为在青春期均无明显发育表现, 促性腺激素水平和性激素水平都很低, 所以临床鉴别比较困难, 近期大多数研究提示青春发育前期男孩抑制素 B < 35 pg/ml 提示 IHH^[20]。此外, 仔细比较两者的睾丸容积大小、基础状态和 GnRH 兴奋实验后血清 LH 升高的幅度, 亦有助于两者的鉴别诊断。如果在完成各种检查以后还是不能明确诊断, 随诊观察是一个合适的治疗方案。CDGP 的患者, 随诊年龄的增加青春发育会出现逐渐进展。而 IHH 的患者, 如不治疗永不会青春发育。

5 治疗目的和方法

对男性青春期延迟患者进行治疗的主要目的为: ①促进男性第二性征的发育; ②使患儿成年后获

得生育能力; ③解除患儿因发育延迟带来的心理问题。治疗的方法主要为去除病因和 HPG 轴激素补充替代治疗。HPG 轴激素补充替代的原则为: 模拟生理性分泌模式, 按需、按时、按量补充。下面按男性青春期发育延迟的分类来分别阐述。

5.1 体质性青春期延迟 如果 CDGP 的诊断已经明确, 建议生活方式干预及随访观察, 一般无需药物治疗。均衡的营养摄入、充足的睡眠及适当的体育运动是青春期发育的必要保障。若患儿骨龄已达到 12 岁, 可每 3 ~ 6 个月随访 1 次, 观察第二性征发育的演进过程, 并用 Tanner 分期法详细记录患儿第二性征发育情况, 尤其要注意睾丸容积大小的变化。随访时需采血测定 LH、FSH、睾酮水平和评估骨龄。大多数患儿会逐渐的青春发育。

如果患儿心理压力较大, 家属及患儿强烈要求, 可采取小剂量雄激素诱导青春发育。用药原则是: ①患儿满 14 岁, 并有明显的骨龄延迟(延迟 2 岁以上); ②治疗时应避免骨龄增长过快对终身高产生不良影响; ③出现第二性征发育即可停止治疗。给

药方法:口服十一酸睾酮软胶囊 40 mg,每天 1~3 次(随餐服用),或十一酸睾酮注射剂 100~125 mg,肌肉注射,每月 1 次。每 3 个月随访 1 次,评价疗效反应,通常半年到 1 年可看到明显青春发育。如果雄激素补充治疗 1 年以上仍未发育或停止治疗后发育终止则应重新考虑是否诊断有误。

5.2 慢性疾病或营养不良导致 FHH 治疗重点在于明确和去除原发病因,改善患儿的营养状态。一般情况下,病因去除或营养状态改善后,青春期发育会自发出现,并表现出追赶生长现象,身高的增长速度出现一过性加快,回归到同龄男孩的正常生长曲线范围之内。最终身高和青春期发育均与同龄人相似。

5.3 HH 的治疗 HH 的治疗方案可根据不同的年龄及需求而进行个体化的选择和切换。对于缺乏第二性征发育的患者,其治疗目的首先是启动青春期发育,然后是生育功能的恢复。但要注意合并垂体前叶功能减退者同时还需予以相应激素替代治疗,应首先给予肾上腺皮质激素和甲状腺激素替代治疗,然后给予生长激素治疗,最后才考虑雄激素替代治疗。

目前主要治疗方案包括雄激素替代、促性腺激素治疗、GnRH 脉冲治疗。HH 一般需要终身激素替代治疗,但最近的研究数据显示有 10%~30% 初诊为 IHH 的患者^[20-21],经过一段时间的睾酮或促性腺激素治疗后,HPG 轴功能可逐渐恢复正常,称为“性腺轴功能逆转”,可能与性激素促使 GnRH 神经元成熟有关^[22]。

5.3.1 雄激素替代治疗 初始口服十一酸睾酮软胶囊 40 mg/次,每天 1~3 次(随餐服用),或十一酸睾酮注射剂 125 mg 肌肉注射每月 1 次。6 个月后增加到成人剂量:十一酸睾酮软胶囊 80 mg/次 每天 2~3 次或十一酸睾酮注射剂 250 mg 肌肉注射每月 1 次。此方案模拟正常青春发育过程,一般用药 6 个月后可有明显男性化,2~3 年后可接近正常成年男性水平。起始治疗 2 年内,2~3 个月随访 1 次,监测第二性征、睾丸容积、血 LH、FSH 和睾酮变化。如发现睾丸容积有进行性增大,应停止治疗,重新评价患者的 HPG 轴功能是否逆转为正常。

5.3.2 促性腺激素治疗 此方法适用于有生育要求的低促性腺激素性性腺功能减退症患者。hCG/人绝经期促性腺激素(hMG)联合治疗可促进其睾丸组织的生长发育,使其恢复自身合成和分泌雄激素功能的同时,启动精子发生和成熟过程,最终达到

生育目的。治疗方案为:hCG 2 000 IU,肌注,每周 2 次,治疗过程中尽量使血睾酮维持在成人正常范围;3~6 个月后添加 hMG 75~150 IU,肌注每周 2~3 次。北京协和医院研究发现将 5 000 IU hCG 和 150 U hMG 混溶于生理盐水(或注射用水)中,肌注,每周 1 次,其疗效与每周总剂量相同而分 2~3 次方案的疗效相当,这样大大减少了注射次数,提高了患者的依从性^[23]。治疗期间每 2~3 个月随访 1 次,需监测血睾酮和 LH、水平、睾丸容积和精液常规;70%~85% 患者在联合用药 0.5~2 年内产生精子^[3]。如治疗过程中血睾酮水平均低于 100 ng/dl 或治疗 2 年期间睾丸容积无进行性增大且精液中不能检测到精子,可考虑停药或试用脉冲式 GnRH 治疗。

5.3.3 GnRH 脉冲治疗 GnRH 脉冲治疗是利用人工智能控制的微型 GnRH 输入装置,通过脉冲皮下注射戈那瑞林的方式,模拟下丘脑 GnRH 生理性脉冲分泌模式,从而达到有效刺激垂体分泌 LH 与 FSH。与 hCG/hMG 双促性腺激素的疗法相比,GnRH 脉冲治疗更符合生理模式,疗效更佳,并且还能避免长期肌肉注射的痛苦。GnRH 脉冲治疗适用于 GnRH 脉冲分泌异常,且垂体-性腺储备功能完好、有生育意愿的低促性腺激素性性腺功能减退症患者,不适用于垂体促性腺功能细胞储备差的患者。治疗方案为初始戈那瑞林 10 μg/90 min。带泵 3 d 后,若血 LH≥1 IU/L,提示初步治疗有效^[24]。此后 2~3 个月随访 1 次,监测血 FSH、LH、T 和精液常规,调整戈那瑞林的剂量,戈那瑞林最大剂量 25 μg/90 min,尽可能将血 T 稳定在正常中值水平。

经促性腺激素或脉冲式促性腺激素释放激素治疗后,虽有一定数量的精子生成,但精子数量少或质量不高的,不能自然使配偶怀孕的患者,可考虑采取辅助生殖技术治疗。治疗期间,睾丸容积明显增大超过 6ml,但精液检查中一直未检测到精子的患者,可考虑显微镜下微创睾丸手术取得精子,进行辅助生殖技术助孕。

5.4 Hyper H 的治疗 Hyper H 的根本病变在于睾丸组织本身,此类患者一般用雄激素终身替代治疗,其原则和具体方案与 HH 患者雄激素治疗方案相同。通过雄激素补充完善和维持第二性征,维持正常性功能。目前通过显微镜下睾丸取精术,可使约 40% 克氏综合征患者获得精子用于辅助生殖技术助孕^[25]。

专家共识组成员

组长:

谷翊群(国家卫生健康委科学技术研究所)

专家组成员(按姓氏拼音排序):

邓军洪(广州市第一人民医院)

傅强(山东第一医科大学附属省立医院)

谷翊群(国家卫生健康委科学技术研究所)

李芳萍(中山大学附属第七医院)

廖勇彬(中山大学附属江门医院)

唐文豪(北京大学第三医院)

许蓬(海南和京生殖医院)

徐浩(华中科技大学同济医学院附属同济医院)

杨镒飏(四川大学华西第二医院)

周善杰(北京大学国际医院)

郑连文(吉林大学第二医院)

执笔:

李芳萍(中山大学附属第七医院)

谷翊群(国家卫生健康委科学技术研究所)

致谢: 特别感谢北京协和医院内分泌科茅江峰教授和四川大学华西第二医院小儿遗传代谢内分泌科吴瑾教授对于本共识的指导与帮助。

参考文献

- [1] Palmert MR, Dunkel L. Delayed puberty. *N Engl J Med*, 2012, 366(5): 443-453.
- [2] Howard SR, Dunkel L. The genetic basis of delayed puberty at the cutting edge. *Neuro Endocrinol*, 2018, 106: 283-291
- [3] 中华医学会内分泌学会性腺学组. 特发性低促性腺激素性性腺功能减退症诊治专家共识. *中华内科杂志*, 2015, 54(8): 739-744.
- [4] Stamou MI, Georgopoulos NA. Kallmann syndrome: Phenotype and genotype of hypogonadotropic hypogonadism. *Metabolism*, 2018, 86(10): 124-134.
- [5] Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, et al. Klinefelter syndrome (KS): Genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest*, 2017, 40(2): 123-124.
- [6] Kuiri-Hänninen T, Sankilampi U, Dunkel L. Activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in infancy: Minipuberty. *Horm Res Paediatr*, 2014, 82(2): 73-80
- [7] Wei C, Crowne EC. Recent advances in the understanding and management of delayed puberty. *Arch Dis Child*, 2016, 101(5): 481-488.
- [8] Bozzola M, Bozzola E, Montalbano C, et al. Delayed puberty versus hypogonadism: A challenge for the pediatrician. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2018, 23(2): 57-61.
- [9] Wagner IV, Sabin MA, Pfäffle RW, et al. Effects of obesity on human sexual development. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8(4): 246-254.
- [10] Howard SR, Dunkel L. Delayed puberty-phenotypic diversity. *Mol Genet Mechan Recen Dis Endocr Rev*, 2019, 40(5): 1285-1317.
- [11] Young J, Xu C, Papadakis GE, et al. Clinical management of congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Endocrine Rev*, 2019, 40(2): 669-710
- [12] Andrew AD, Niraj RC, Hilana LS, et al. Functional hypogonadotropic hypogonadism in men: Underlying neuroendocrine mechanisms and natural History. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(8): 3403-3414.
- [13] Pozo J, Argente J. Delayed puberty in chronic illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2002, 16(1): 73-90.
- [14] Cangiano B, Swee D S, Quinton R, et al. Genetics of congenital hypogonadotropic hypogonadism: Peculiarities and phenotype of an oligogenic disease *Hum Genet*, 2021, 140(1): 77-111
- [15] Topaloglu AK. Update on the Genetics of Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2017, 9(Suppl 2): 113-122.
- [16] Reinehr T, Hoffmann E, Rothermel J, et al. Characteristic dynamics of height and weight in preschool boys with constitutional delay of growth and puberty or hypogonadotropic hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2019, 3(91): 1-8.
- [17] 茅江峰, 窦京涛, 伍学焱. 特发性低促性腺激素性性腺功能减退症诊治专家共识解读. *中国实用内科杂志*, 2016, 36(3): 204-207.
- [18] Vergier J, Castinetti F, Saveanu A, et al. Diagnosis of endocrine disease: Pituitary stalk interruption syndrome: Etiology and clinical manifestations. *Eur J Endocrinol*, 2019, 181(5): R199-R209.
- [19] Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, et al. Prader-will syndrome. *Genet Med*, 2012, 14(1): 10-26.
- [20] Flannigan R, Patel P, Paduch DA, et al. Klinefelter syndrome. The effects of early androgen therapy on competence and behavioral phenotype. *Sex Med Rev*, 2018, 6(4): 595-606
- [21] Howard S, Dunkel L. Sex steroid and gonadotropin treatment in male delayed puberty. *Endocr Dev*, 2016, 29: 185-197.
- [22] King TF, Hayes FJ. Long-term outcome of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2012, 19(3): 204-210.
- [23] Ma Wl, Mao JF, Wu XY, et al. Gonadotropin therapy once a week for spermatogenesis in hypogonadotropic hypogonadism. *Endocr Pract*, 2021, (Online ahead of print.)
- [24] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 促性腺激素释放素(GnRH)脉冲治疗专家共识. *中华内分泌代谢杂志*, 2016, 32(8): 628-633.
- [25] 刘容菊, 李志凌, 周永翠. 克氏综合征患者的助孕治疗研究进展. *医学综述*, 2014, 19(20): 3559-3561.

(收稿日期: 2021-06-08; 接受日期: 2021-07-20)

(本文编辑: 夏佳东)