·综 述·

睾酮的临床用药研究进展与风险获益评估

陈凯栋[1]，方泽卿[2]，罗华菲[2*]
（1. 华润紫竹药业有限公司，北京 100024；2. 中国医药工业研究总院医药先进制造国家工程研究中心，上海 201203）

摘要：睾酮是人体重要的激素之一，男性缺乏睾酮激素会导致精神、生理等多方面功能障碍。睾酮补充治疗的临床有效性和安全性需通过临床试验、长期观察和药物相互作用评估确定，并密切监测患者的用药反应和相关不良事件发生情况。透皮贴剂等睾酮缓控释制剂可为治疗睾酮缺乏症（testosterone deficiency）提供较优选择。该文对国内外上市的睾酮剂型、给药途径、临床疗效以及其安全性作一综述，以期为临床相关用药提供参考。

关键词：睾酮；临床用药；风险获益

中图分类号：R977.1＋　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2024)12-1314-009

引用：陈凯栋, 方泽卿, 罗华菲. 睾酮的临床用药研究进展与风险获益评估[J]. 2024, 45(12): 1314-1322. DOI：10.13683/j.wph.2024.12.017

Advances in the clinical use of testosterone and risk-benefit assessment

CHEN Kaidong[1], FANG Zeqing[2], LUO Huafei[2*]
(*1. China Resources Zizhu Pharmaceutical Co., Ltd., Beijing 100024, China;*
2. National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203, China)

Abstract: Testosterone is one of the most important hormones in the human body, and the lack of testosterone in men can lead to mental and physiological and other dysfunction. The clinical efficacy and safety of testosterone supplementation should be determined through clinical trials, long-term observation, and drug interaction evaluation, with close monitoring of patient responses and associated adverse events. Transdermal patch and other testosterone controlled release preparations provide a better choice for the treatment of testosterone deficiency. This article reviewed the testosterone dosage forms, administration routes, clinical efficacy and safety in domestic and foreign markets, in order to provide reference for the use of clinical related drugs.

Key words: testosterone; clinical medication; risk-benefit assessment

睾酮（testosterone）是调节男性生长发育、雄性特征以及心理健康的一种非常重要的激素[1]。男女睾酮水平的遗传决定因素存在显著差异[2]。睾酮水平的变化可能与多种因素相关，包括遗传因素、年龄以及其他健康状况[3—4]。下丘脑 - 垂体 - 睾丸轴（hypothalamic-pituitary-testicular axis，HPT）在胎儿期建立，下丘脑向底部的垂体发送促性腺激素释放激素（gonadotropin-releasing hormone，GnRH），随后垂体释放黄体生成素（luteinizing hormone，LH）以增加胆固醇可用性、激活限速类固醇生成酶和胆固醇转运蛋白，进而刺激睾丸间质细胞的睾酮生成。当血液中的睾酮水平过高时，可抑制下丘脑 GnRH 进而抑制垂体 LH 分泌，最终实现睾酮水平稳定[5—6]。在睾酮缺乏或性腺机能减退男性中，临床表现为血清睾酮持续低水平，可通过睾酮补充治疗（testosterone replacement therapy，TRT）和其他

收稿日期：2024-07-16
作者简介：陈凯栋，博士，高级工程师，研究方向：甾体激素药物及缓控释药物研发。
通信作者：罗华菲，博士，研究员，博士生导师，研究方向：经皮药物递送与新型黏附技术的研究。

药物弥补体内缺乏的性激素，有助于恢复男性正常的睾酮水平，以维持男性正常的性欲、性功能以及精子产生[7—8]。符厚圣等[9]采用小剂量十一酸睾酮（testosterone undecanoate）胶丸联合他达拉非（tadalafil）治疗男性迟发性性腺功能减退症（late onset hypogonadism），其临床疗效较为确切，且安全性较高。此外，改变生活方式如合理饮食和定期锻炼可提高睾酮水平，代谢综合征（metabolic syndrome，MS）男性患者低碳水化合物饮食可能增加其血清睾酮水平并改善勃起功能[10—11]。

睾酮缺乏患者的护理应侧重于准确评估总睾酮水平、症状和体征，以及治疗中适当的监测，以确保达到治疗性睾酮水平并改善症状[12]。本文旨在综述睾酮各种剂型、给药途径以及其制剂与临床疗效和安全之间的关系，探讨睾酮临床用药获益与风险。

1 国内外上市的睾酮剂型和给药途径

睾酮给药途径和剂型多样，其剂型主要包括口服片剂、口服胶囊、注射剂、胶丸植入剂、鼻腔黏膜凝胶剂以及透皮凝胶剂和贴剂等[13]。不同剂型的睾酮药物在药代动力学方面的差异主要体现在给药方式、血药浓度的变化以及对睾酮水平的影响方面。口服睾酮的生物利用度较低[14]，且可能对肝脏造成不良影响。注射剂型可直接将药物输送至血液循环，导致睾酮水平上升且会带来疼痛，患者顺应性差[15]。胶丸植入剂需专业医生手术植入操作。因此，对于不同患者需选择合适的剂型和给药途径，以减少不良反应和不适感的发生。

1.1 国内上市药品

目前，我国上市的睾酮药品包括丙酸睾酮（testosterone propionate）注射液、十一酸睾酮注射液、十一酸睾酮软胶囊、复方八维甲睾酮（compound octavitamins and methyltestosterone）胶囊、甲睾酮片及睾酮贴剂等[16]。

1.2 国外上市药品

在美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）上市的睾酮制剂中，口服给药有片剂（Methyltestosterone）和胶囊剂（Jatenzo、Kyzatrex 和 Tlando 等）[17]。口腔黏膜途径给药的制剂有经颊给药长效片剂［Striant（已退市）］和经颊或舌下给药片剂［Metandren（已退市）］等。注射给药途径给药的制剂有十一酸睾酮注射剂和环戊丙酸睾酮（testosterone cypionate）注射剂，以及庚酸睾酮（testosterone enanthate）皮下注射剂。透皮给药的制剂有透皮凝胶剂、透皮控释膜剂和透皮定量溶液剂等。睾酮透皮凝胶剂分为非定量透皮凝胶剂（Testim）和定量透皮凝胶剂（Androgel、Vogelxo 等），此类剂型通常涂抹在干燥的皮肤上，具有维持相对较稳定的血液睾酮水平的效果，但需要定期使用。此外，睾酮透皮控释膜剂（如 FDA 退市的 Androderm 等）和透皮定量溶液剂（如 Testosterone 等）在透皮给药中也发挥重要作用。睾酮鼻腔黏膜给药（如凝胶剂 Natesto）可定量泵入鼻腔，通过鼻腔黏膜吸收，速度较快，但可能引起鼻腔刺激或不适感。睾酮皮下植入微丸剂型 Testopel 以植入物的形式埋置皮下，通常在臀部或上臂内侧。该剂型可持续释放睾酮，减少给药频率。因此患者需在医生指导下，选择合适的睾酮给药途径和剂型。

2 睾酮制剂的临床疗效

睾酮水平与年龄呈负相关，临床应用时需考虑年龄[18]。血清睾酮的准确测量对诊断和治疗性腺功能减退症、多囊卵巢综合征（polycystic ovary syndrome，PCOS）、男性雄激素缺乏以及性早熟（precocious puberty）或延迟等疾病至关重要。治疗睾酮缺乏时，应准确评估总睾酮水平、症状和体征，并进行适当监测，以确保疗效[19]。

2.1 睾酮在男性治疗中的效果评估

2.1.1 性功能障碍

睾酮缺乏且血清睾酮浓度持续偏低的男性，为性腺功能减退症。为避免卡路里摄入导致血清睾酮浓度急骤且短暂下降，应在晨起空腹时测定总睾酮

浓度，并通过平衡透析或精确公式估算游离睾酮浓度[20]。目前免疫测定法在测定血清睾酮水平时准确性较低，尤其是对于女性低睾酮浓度和男性雄激素缺乏症的情况。王海娟等[21]改良国际检验医学溯源联合委员会推荐的基于液相色谱串联质谱技术的血清睾酮参考方法，不仅简单快捷，还可提高常规检测方法溯源准确性。

确诊雄激素缺乏的男性，建议进行诊断性评估，以确定雄激素缺乏的原因。TRT 是用任何已批准的制剂使治疗期间的睾酮浓度达到正常的中值范围，以诱导和维持第二性征，纠正性腺功能减退的症状。临床医师应使用标准化计划监测接受 TRT 的男性，包括：评估症状、不良反应和依从性，测定血清睾酮和红细胞压积浓度，以及评估开始 TRT 后第 1 年的前列腺癌（prostate carcinoma）风险[12]。

中老年男性雄激素部分缺乏征（partial androgen deficiency）主要表现为体内睾酮水平下降或对睾酮敏感性降低，导致精神心理、生理体能、性功能和血管舒缩等多方面的功能障碍。治疗上，TRT 是改善患者症状和生活质量的有效手段，可改善老年人的性功能，特别是勃起功能障碍[22]。在 65 岁及以上的老年男性中，通过提升睾酮水平至 19 ～ 40 岁男性的正常中等范围，并维持 1 年，可显著增强性功能，同时对情绪和抑郁症状产生积极影响[23]。

2.1.2 男性不育症（male infertility）

男性不育症可能与多种因素相关，包括第二性征，性腺功能减退，以及外生殖器检查中的异常发现等。其中，精索静脉曲张（varicocele，VC）和梗阻性无精子症（obstructive azoospermia）以及非梗阻性无精子症（nonobstructive azoospermia，NOA）导致男性不育的情况尤为突出。睾酮在精子生成过程中扮演至关重要的角色，而 NOA 和 VC 可能与睾酮缺乏有关[24]。因此，治疗后监测 NOA 和 VC 患者的睾酮水平，以及在临床上评估男性不育症患者是否存在雄激素缺乏是十分重要的。部分无精子症（azoospermia）和少弱精子症（oligoasthenozoospermia）患者中，外周血睾酮水平降低，但也有少数患者的睾酮水平保持在正常范围内[25]。在 LH 受体敲除的小鼠模型中，低剂量的睾酮补充能维持精子发生[26]。然而，外源性睾酮激活下丘脑 - 垂体 - 性腺（hypothalamic-pituitary-gonadal，HPG）轴的负反馈机制，抑制促卵泡激素（follicle-stimulating hormone，FSH）和 LH 的产生，可对生育造成风险[27]。因此，TRT 需考虑平衡内源性睾酮水平的提升与维持生育能力及 HPG 轴的功能。

2.1.3 男性激素避孕

男性避孕药的发展是生殖医学研究的重要领域，其策略包括睾酮单独使用或与黄体酮联合抑制睾丸内睾酮的产生[28]。局部或注射给药的睾酮可通过对 HPG 轴的负反馈机制减少精子的发生，从而引发不孕风险。

LH 和 FSH 在男女生殖系统中均发挥重要作用，LH 刺激睾丸的间质细胞产生睾酮，而 FSH 则刺激塞尔托利氏细胞增加雄激素结合蛋白的产生，这对精子的生成至关重要。目前，自我给药、每日 1 次的联合睾酮和醋酸烯诺孕酮（nestorone）凝胶能显著抑制 FSH 和 LH 水平，作为一种男性避孕方法正在被研究。经皮给药的凝胶旨在提供一种非注射、非医疗预约的避孕选择，可能更适合长期使用[29—30]。

2.1.4 睾酮与前列腺癌

睾酮在男性和女性体内的水平均需维持在适当范围内，高水平的睾酮与男性前列腺癌的发展相关[2]。前列腺癌是一种高度依赖雄激素的疾病，其治疗中常采用雄激素剥夺治疗（androgen deprivation therapy，ADT）。ADT 是通过降低睾酮水平抑制肿瘤细胞的增殖。研究显示，前列腺癌根治术前的睾酮水平对术后生化复发具有预测价值，而接受 ADT 治疗的转移性前列腺癌患者的睾酮最低水平和达到该水平所需的时间对预测疾病进展至去势抵抗性前列腺癌（castration-resistant prostate cancer）具有重要

意义[31]。

在前列腺癌治疗领域，监控睾酮水平至关重要。传统上，睾酮的去势水平被定义为低于 50 ng/dL，但随着医学检测技术的进步，现认为将这一阈值降至 20 ng/dL 能更精确地反映去势状态。即便经过 ADT，部分患者的睾酮水平仍可能无法达到这一标准，因此需要结合前列腺特异性抗原等指标，密切关注疾病进展，并调整治疗方案[32]。

晚期前列腺癌的标准治疗方案包括使用 GnRH 激动剂如亮丙瑞林（leuprorelin）、第二代非甾体雄激素受体（androgen receptor，AR）拮抗剂如恩杂鲁胺（enzalutamide）、阿帕鲁胺（apalutamide）和达洛鲁胺（darolutamide），以及雄激素生物合成抑制剂如阿比特龙（abiraterone）。这些治疗方法不仅涉及性腺睾酮的剥夺，还包括阻断肾上腺和其他性腺外雄激素的生成，以及直接结合和抑制 AR 的策略[33]。为了更有效地治疗前列腺癌，了解个体的雄激素生理学是至关重要的。

2.2 睾酮在女性治疗中的疗效评估

睾酮在女性性功能中也扮演重要角色，获得睾酮治疗的女性性欲减退的需求仍未得到满足[34]。研究表明，首选睾酮非口服给药对引起性欲低下的绝经后妇女有效[35—36]。此外，TRT 可降低侵入性乳腺癌（breast cancer）发病率方面的益处[37]。

睾酮不仅在血液中发挥作用，且在大脑中活跃合成，能快速影响神经生理学和行为。间接证据表明，雌性大脑可能合成大量睾酮来调节认知、生殖和行为。大脑中的睾酮水平能对社会相关环境刺激做出快速反应，突出神经雄激素在生殖和认知功能中的潜在作用[38]。

此外，睾酮水平的遗传决定因素在性别间有显著差异，且性别特异性的遗传影响也表现在与代谢疾病和恶性肿瘤结果的关系上。较高的睾酮水平与女性 2 型糖尿病（diabetes mellitus）和 PCOS 风险增加相关，但与男性相关风险降低相关[2]。PCOS 与多种临床并发症和长期代谢性疾病相关，包括胰岛素抵抗（insulin resistance）、糖尿病、血脂异常和心血管疾病[39]。而低水平睾酮被认为是 MS 的潜在危险因素，特别是在 40 岁以上的女性中。对于绝经后女性，血清睾酮水平可能是预测 MS 的一个可选指标[40—41]。

2.3 睾酮与 MS

MS 主要包括胰岛素抵抗、高血压（hypertension）、血脂异常和向心性肥胖（central obesity）等[42]。睾酮缺乏（testosterone deficiency，TD）和 MS 之间存在双向关系，TD 会增加 MS 的风险；反之亦然，MS 患者的总睾酮和游离睾酮水平通常较低，且随着 MS 病情加重，睾酮水平会进一步降低。MS 可能通过 HPT 轴调控失衡、胰岛素抵抗、瘦素抵抗、炎症状态、线粒体 - 内质网应激以及芳香化酶与雌激素等方面影响男性睾酮水平[43]。Pizzocaro 等[44]研究克氏综合征（Klinefelter syndrome，KS）患者接受 TRT 疗效，结果显示，TRT 可改善 KS 患者的体成分和骨密度，但对代谢参数如空腹血糖、稳态模型评估指数以及胆固醇等的改善作用有限。睾酮还可改善三酰甘油水平和减小腰围[42]。

此外，有学者研究功能性性腺功能减退症（hypogonadism）和 2 型糖尿病肥胖男性患者长期接受 TRT 持续超过 1 年的效果，结果显示，患者恢复血糖控制、内皮功能、血脂和胰岛素敏感性，TD 症状减轻，心血管风险可能降低[45]。为期 2 年的 TRT 可将患 2 型糖尿病高风险男性的风险降低 40%，并对体成分和血糖浓度有积极影响[46]，超出改善生活方式的效果，但血细胞比容的增加可能会限制治疗[47]。

2.4 睾酮与心血管系统

美国 FDA 发布关于 TRT 安全性的公告，指出该药物的益处和安全性尚未建立，且可能增加心脏病发作和脑卒中（stroke）的风险[48]。TRT 可能同时

产生有益和有害的心血管影响，其净效应尚不明确，需要进一步大规模、长期的临床研究来评估[49]。在Siltari等[50]18年的跟踪调查中，使用TRT的男性患者未增加患前列腺癌的风险，也未增加前列腺癌或心血管疾病特异性死亡率。

在有心血管疾病史或高风险的TD男性中，TRT主要不良心脏事件[首次发生心血管原因死亡、非致命性心肌梗死（myocardial infarction，MI）或非致命性卒中]的发生率与安慰剂组相当，且整体不良事件的发生率较低。研究期间，尽管睾酮组中心房颤动（atrial fibrillation）、急性肾损伤（acute kidney injury）和肺栓塞（pulmonary embolism）的发生率更高，但随访期间TRT并未增加心血管事件的发生风险[51]。

较高的内源性睾酮水平可能具有保护作用，降低女性心血管疾病事件的风险。睾酮疗法可改善心力衰竭（heart failure，HF）女性患者的功能状况。对于男性，短期随机对照试验显示TRT可改善心血管代谢参数。但对于跨性别男性，TRT可能增加心血管事件的风险，包括内皮功能障碍、静脉血栓栓塞、缺血性卒中和ST段抬高型MI[52]。与正常睾酮水平的男性相比，TD男性更易出现心血管事件[53]。

指南建议对于HF未控制、近6个月内经历MI或脑卒中、红细胞压积升高、有血栓形成倾向，以及未治疗阻塞性睡眠呼吸暂停综合征（obstructive sleep apnea syndrome）的患者，应避免进行TRT。该患者在接受TRT前需要对相关风险因素进行全面评估和管理，以确保治疗的安全性[54]。

2.5 睾酮与精神认知疾病

TD会提高男性患糖尿病和MS的风险[21]，而MS组患者的注意力、言语功能、视觉广度、即刻记忆、延迟记忆均低于非MS组，说明睾酮水平与认知功能有关[55]。侯钦强等[56]发现在有言语性幻听的青少年男性首发精神分裂症（schizophrenia）患者的精神症状评定量表-幻听分量表分值和言语性幻听相关的物理特征、情绪特征、认知解释的分值与血清睾酮水平呈负相关。睾酮对于男性在不同压力环境下的生理反应具有调节作用，能适应性地调节自主神经系统的激活，是促进适应性行为的一个重要机制[57]。

在肥胖和低睾酮水平的高风险老年人群中，TRT结合生活方式干预可能对认知功能具有积极影响[58]。睾酮可能与抑郁、焦虑等心理健康问题相关，TRT可显著减少TD和性别多样化成年人群的性别焦虑、抑郁症状和自杀行为等情况[59]。

2.6 睾酮的其他临床应用

TRT可改善前列腺炎症标志物，包括超声、分子和组织学指标水平[60]。此外，TRT还可改善迟发性性腺功能减退症患者的下尿路症状（lower urinary tract symptoms，LUTS），特别是国际前列腺症状评分较高或伴有MS的患者，TRT改善LUTS的效果可能较佳[61]。

TD与代谢风险和系统性炎症增加相关，睾酮可能通过作用于脂肪组织调节促炎细胞因子增加相关。另外，其通过增加抗炎细胞因子和降低促炎细胞因子可抑制冠状动脉粥样硬化性心脏病（coronary atherosclerotic heart disease）、前列腺癌和糖尿病患者的炎症[62]。肠易激综合征（irritable bowel syndrome，IBS）老年男性患者的临床症状与雄性激素水平有关，且雄性激素水平下降者的腹痛症状较为明显[63]。研究表明，为期6个月的TRT可改善患有迟发性性腺功能减退症的中老年男性的腹痛、精神健康和睡眠障碍等问题[64]。

3 睾酮制剂的安全性分析

睾酮制剂的安全性分析需考虑多个方面，包括剂型的使用安全性、潜在不良反应和并发症、药物相互作用以及患者个体差异等因素。不同剂型在使用时有各自安全性考量，如口服剂型可能增加肝脏损伤的风险；而注射剂型可能引起注射部位疼痛或感染；贴剂需确保正确的贴敷位置和避免与他人接

触，以免造成药物转移。因此，需对患者进行个体化治疗，并监测不良事件。对于长期接受 TRT 的患者，需要考虑治疗的长期安全性。

3.1 关于睾酮药品的不良反应监测情况

3.1.1 国外睾酮药品的安全性监管情况

自 2014 年起，美国 FDA、欧洲 EMA 和加拿大卫生部等国际监管机构对睾酮药品的安全性进行深入评估，重点关注其潜在的心血管风险。美国 FDA 在 2014 年初基于两项研究启动评估程序，并在随后几年内多次更新警告，指出睾酮药品可能与心脏病发作、脑卒中和死亡风险增加有关，同时要求药品说明书进行相应更新。欧洲 EMA 在 2014 年 4 月启动评估，并于同年 11 月得出结论，认为未有充分证据显示睾酮药品会增加心脏问题的风险，但建议药品说明书进行更新以反映最新信息。加拿大卫生部在 2014 年 7 月的评估中发现，睾酮药品的使用可能与严重的心血管风险相关，并要求药品说明书中增加相应的风险提示。综合以上评估，虽睾酮药品存在一定的心血管风险，但在正确使用的情况下，仍可安全用于其获批的适应证 [65]。

3.1.2 国内睾酮药品不良反应数据库情况

从 2004 年 1 月 1 日至 2016 年 5 月 31 日，国家药品不良反应监测中心的数据库共记录了 311 例睾酮药品的病例报告，其中严重病例 28 例，占总数 9.00%，未发现死亡病例。不良反应主要影响消化系统 (20.86%)、皮肤及其附件 (17.01%) 和全身性损害 (10.43%)。心血管系统损害报告占 5.47%，主要症状包括心悸、高血压、心律失常和 HF。数据库中未收到国外关注的心脏病发作、脑卒中和静脉血栓等不良反应报告 [65]。

3.1.3 WHO 药品不良反应数据库情况

以睾酮的英文名称“testosterone”检索 WHO 药品不良反应 VigiBase 数据库，截止至 2024 年 5 月 31 日，药物不良反应在不同身体系统和分类中的分布情况，其中“一般疾病和给药部位条件”以 18%/14 893 例次占据榜首，其次是“伤害、中毒 (intoxication) 和手术并发症”占 12%/9 841 例次。心脏疾病和神经系统疾病分别为 8%/6 443 例次和 8%/6 353 例次。其他如精神障碍、皮肤和皮下组织疾病以及血管疾病分别为 6%/5 096 例次、6%/5 150 例次和 6%/4 634 例次的比例报告 [66]。

3.2 睾酮剂型的安全性比较

睾酮各剂型的安全性比较需进行全面评估，以指导临床决策。总体而言，透皮系统为患者提供方便、舒适且具有明显疗效和安全性优势的治疗选择。睾酮透皮系统（如透皮贴剂）作为一种有效的睾酮给药方式，具有显著的优势：①睾酮透皮系统不仅使用更安全的未经化学修饰的睾酮作为补充剂，其还避免口服剂型所固有的肝脏首过效应，提高生物利用度并减少对肝脏的潜在损害。②睾酮透皮系统可产生生理血清睾酮的昼夜节律变化，平稳的保持血清睾酮水平。③操作简便，患者可自行应用，无需专业医生进行手术植入，显著降低患者疼痛并提高治疗顺应性。透皮凝胶剂如 Testim、Androgel 和 Vogelxo 等提供稳定的血药浓度，有助于维持治疗效果。与注射剂型相比，透皮系统使睾酮水平在短期内缓慢地增加，且每日重复使用可保持稳定的水平 [15]，进一步增强患者的依从性。透皮系统还可能减少口服或注射引起的不良反应，特别是对老年患者更为友好。此外，透皮贴剂使用的便利性和隐私性对患者来说至关重要。多种透皮制剂选择可为患者提供个性化的治疗选项。综合以上，睾酮透皮系统（如透皮贴剂）是治疗睾酮缺乏症的较优剂型选择。

4 结语

TRT 可改善低睾酮水平患者的性功能及身体机能，帮助增加肌肉质量和力量，增加骨密度，以及改善贫血、抑郁等症状。缓释剂型如透皮贴剂提供便捷、稳定、安全的治疗选择，患者依从性高。然而，TRT 对心血管疾病和前列腺癌患者的长期影响尚未

明确，尚需予个体化治疗，期待未来开展更多相关长期研究，明确 TRT 的临床有效性和安全性。

参考文献：

[1] Kraemer WJ, Ratamess NA, Hymer C, *et al*. Growth hormone(s), testosterone, insulin-like growth factors, and cortisol: roles and integration for cellular development and growth with exercise[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 33.

[2] Ruth KS, Day FR, Tyrrell J, *et al*. Using human genetics to understand the disease impacts of testosterone in men and women[J]. Nat Med, 2020, 26(2): 252-258.

[3] Wrzosek M, Woźniak J, Włodarek D. The causes of adverse changes of testosterone levels in men[J]. Expert Rev Endocrinol Metab, 2020, 15(5): 355-362.

[4] Leinonen JT, Mars N, Lehtonen LE, *et al*. Genetic analyses implicate complex links between adult testosterone levels and health and disease[J]. Commun Med (Lond), 2023, 3(1): 4.

[5] Nassar GN, Leslie SW. Physiology, testosterone[EB/OL]. (2023-01-02) [2024-06-30]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526128/.

[6] Handelsman DJ. Androgen physiology, pharmacology, use and misuse[EB/OL]. (2020-10-05) [2024-06-30]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279000/.

[7] Heidelbaugh JJ, Belakovskiy A. Testosterone replacement therapy for male hypogonadism[J]. Am Fam Physician, 2024, 109(6): 543-549.

[8] Witherspoon L, Flannigan R. It puts the T's in fertility: testosterone and spermatogenesis[J]. Int J Impot Res, 2022, 34(7): 669-672.

[9] 符厚圣, 王为服, 康新立. 十一酸睾酮胶丸联合他达拉非片治疗男性迟发性性腺功能减退症患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(19): 3010-3012.

[10] da Silva Schmitt C, da Costa CM, Souto JCS, *et al*. The effects of a low carbohydrate diet on erectile function and serum testosterone levels in hypogonadal men with metabolic syndrome: a randomized clinical trial[J]. Bio Med Central Endocr Disord, 2023, 23(1): 30.

[11] 吕友缘 , 于春晓 , 管庆波 . 代谢综合征对男性睾酮水平的影响及其机制的研究进展 [J]. 老年医学研究 , 2022, 3(3): 42-46.

[12] Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, *et al*. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(5): 1715-1744.

[13] Swerdloff RS, Wang C, White WB, *et al*. A new oral testosterone undecanoate formulation restores testosterone to normal concentrations in hypogonadal men[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(8): 2515-2531.

[14] Srinivas-Shankar U, Wu FC. Drug Insight: testosterone preparations[J]. Nat Clin Pract Urol, 2006, 3(12): 653-665.

[15] Layton JB, Meier CR, Sharpless JL, *et al*. Comparative safety of testosterone dosage forms[J]. J Am Med Assoc Internal Medicine, 2015, 175(7): 1187-1196.

[16] 中华人民共和国国家卫生健康委员会 . 国家基本药物目录 -2018 年版 [EB/OL]. (2018-10-25) [2024-06-30]. http://www.nhc.gov.cn/ewebeditor/uploadfile/2018/10/20181025195256627.pdf.

[17] Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs[EB/OL]. [2024-08-30]. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process.

[18] 蒙立业, 刘稚, 杨家良, 等. 成都地区健康成人血清游离睾酮和生物可利用睾酮水平调查[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(4): 493-496.

[19] Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, *et al*. Evaluation and management of testosterone deficiency: AUA Guideline[J]. J Urol, 2018, 200(2): 423-432.

[20] Dhindsa S, Ghanim H, McPhaul MJ, *et al*. Glucose ingestion does not lower testosterone concentrations in men on testosterone therapy[J]. J Invest Med, 2024, 72(5): 487-491.

[21] 王海娟, 薛利宁, 余韶华, 等. ID LC-MS/MS法检测血清睾酮参考方法的改良及临床常规检测试剂溯源应用[J]. 中国医药科学, 2023, 13(21): 159-162.

[22] Yang HJ, Kim KH, Kim DS, *et al*. The effect of testosterone replacement on sexual function in the elderly: a systematic review and meta-analysis[J]. World J Mens Health, 2023, 41(4): 861-873.

[23] Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, *et al*. Effects of testosterone treatment in older men[J]. N Engl J Med, 2016, 374(7): 611-624.

[24] 彭靖, 方冬, 张志超, 等. 精索静脉曲张或无精子症男性的睾酮水平[J]. 北京大学学报(医学版), 2022, 54(2): 294-298.

[25] 安琪. 睾酮治疗少弱精子症的疗效与作用机制的实验动物研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2020.
[26] Oduwole OO, Huhtaniemi IT, Misrahi M. The roles of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and testosterone in spermatogenesis and folliculogenesis revisited[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(23): 12735.
[27] Khodamoradi K, Khosravizadeh Z, Parmar M, *et al*. Exogenous testosterone replacement therapy versus raising endogenous testosterone levels: current and future prospects[J]. F S Rev, 2021, 2(1): 32-42.
[28] Lee MS, Bunin DI, Furimsky AM, *et al*. Novel progestogenic androgens for male contraception: design, synthesis, and activity of C7 α-substituted testosterone[J]. Biol Reprod, 2023, 109(6): 851-863.
[29] Anawalt BD, Roth MY, Ceponis J, *et al*. Combined nestorone-testosterone gel suppresses serum gonadotropins to concentrations associated with effective hormonal contraception in men[J]. Andrology, 2019, 7(6): 878-887.
[30] Amory JK, Blithe DL, Sitruk-Ware R, *et al*. Design of an international male contraceptive efficacy trial using a self-administered daily transdermal gel containing testosterone and segesterone acetate (Nestorone) [J]. Contraception, 2023, 124: 110064.
[31] 马麒, 邱瑞莹, 李钊, 等. 转移性前列腺癌(mPCa)患者睾酮水平的控制与疾病进展的相关性研究[J]. 新疆医学, 2021, 51(6): 622-626.
[32] 王伟, 刘丹, 陈山. 睾酮在前列腺癌诊疗中的意义[J]. 现代泌尿外科杂志, 2018, 23(3): 169-172.
[33] Desai K, McManus JM, Sharifi N. Hormonal therapy for prostate cancer[J]. Endocr Rev, 2021, 42(3): 354-373.
[34] Parish SJ, Simon JA, Davis SR, *et al*. International Society for the Study of Women's Sexual Health clinical practice guideline for the use of systemic testosterone for hypoactive sexual desire disorder in women[J]. J Womens Health (Larchmt), 2021, 30(4): 474-491.
[35] Islam RM, Bell RJ, Green S, *et al*. Safety and efficacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7(10): 754-766.
[36] Vignozzi L, Reisman Y. Testosterone in women: are we closing the gender gap?[J]. Nat Rev Urol, 2020, 17(2): 67-68.
[37] Donovitz G, Cotten M. Breast cancer incidence reduction in women treated with subcutaneous testosterone: testosterone therapy and breast cancer incidence study[J]. Eur J Breast Health, 2021, 17(2): 150-156.
[38] de Bournonville C, McGrath A, Remage-Healey L. Testosterone synthesis in the female songbird brain[J]. Horm Behav, 2020, 121: 104716.
[39] Abbasi E, Bagherniya M, Soleimani D, *et al*. The effects of propolis supplementation on high-sensitivity C-reactive protein, testosterone hormone, and metabolic profile in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, triple-blinded, placebo-controlled clinical trial[J]. Phytother Res, 2023, 37(11): 5366-5377.
[40] 万惠卿, 蔡玉群, 李薇, 等. 女性血清睾酮水平及年龄与代谢综合征的关系[J]. 中华全科医学, 2016, 14(2): 251-253.
[41] 叶柳, 翁清. 女性血清睾酮水平与代谢综合征的相关性分析[J]. 健康研究, 2016, 36(3): 249-251.
[42] Liu S, Mu Z, Chen X, *et al*. The impact of sex hormones on metabolic syndrome: univariable and multivariable Mendelian randomization studies[J]. Diabetol Metab Syndr, 2024, 16(1): 215.
[43] Gleicher S, Daugherty M, Ferry E, *et al*. Looking beyond hypogonadism: association between low testosterone and metabolic syndrome in men 20—59 years[J]. Int Urol Nephrol, 2020, 52(12): 2237-2244.
[44] Pizzocaro A, Vena W, Condorelli R, *et al*. Testosterone treatment in male patients with Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. J Endocrinol Invest, 2020, 43(12): 1675-1687.
[45] Groti Antonic K, Antonic B, Zuran I, *et al*. Testosterone treatment longer than 1 year shows more effects on functional hypogonadism and related metabolic, vascular, diabetic and obesity parameters (results of the 2-year clinical trial) [J]. Aging Male, 2020, 23(5): 1442-1454.
[46] Yeap BB, Wittert GA. Testosterone, diabetes risk, and diabetes prevention in men[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2022, 51(1): 157-172.
[47] 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.

[48] Mobley DF, Khera M, Baum N. Recent advances in the treatment of erectile dysfunction[J]. Postgrad Med J, 2017, 93(1105): 679-685.

[49] Bhasin S, Lincoff AM, Basaria S, *et al*. Effects of long-term testosterone treatment on cardiovascular outcomes in men with hypogonadism: rationale and design of the TRAVERSE study[J]. Am Heart J, 2022, 245: 41-50.

[50] Siltari A, Murtola TJ, Kausz J, *et al*. Testosterone replacement therapy is not associated with increased prostate cancer incidence, prostate cancer-specific, or cardiovascular disease-specific mortality in Finnish men[J]. Acta Oncol, 2023, 62(12): 1898-1904.

[51] Lincoff AM, Bhasin S, Flevaris P, *et al*. Cardiovascular safety of testosterone-replacement therapy[J]. N Engl J Med, 2023, 389(2): 107-117.

[52] Elagizi A, Gersh FL, Lavie CJ, *et al*. Testosterone and cardiovascular health[J]. Eur Heart J, 2024, 45(2): 139-141.

[53] 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.

[54] 刘伟, 李圣贤. 男性低雄激素血症睾酮补充治疗的困境及其原因分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(2): 93-98.

[55] 林建轩, 黄雅洁, 蚁舜雁. 男性精神分裂症患者认知功能、睾酮水平与代谢综合征的关系[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2023, 7(21): 13-15.

[56] 侯钦强, 郎小娥, 梁瑛, 等. 首发精神分裂症病人言语性幻听与血清睾酮水平的相关性研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(14): 2664-2668.

[57] Kutlikova HH, Durdiakova JB, Wagner B, *et al*. The effects of testosterone on the physiological response to social and somatic stressors[J]. Psychoneuroendocrinology, 2020, 117: 104693.

[58] Gregori G, Celli A, Barnouin Y, *et al*. Cognitive response to testosterone replacement added to intensive lifestyle intervention in older men with obesity and hypogonadism: prespecified secondary analyses of a randomized clinical trial[J]. Am J Clin Nutr, 2021, 114(5): 1590-1599.

[59] Nolan BJ, Zwickl S, Locke P, *et al*. Early access to testosterone therapy in ttransgender and gender-diverse adults seeking masculinization: a randomized clinical trial[J]. J Am Med Assoc Network Open, 2023, 6(9): e2331919.

[60] 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.

[61] 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.

[62] Mohamad NV, Wong SK, Wan Hasan WN, *et al*. The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men[J]. Aging Male, 2019, 22(2): 129-140.

[63] 孙文静, 湛斌, 彭斌. 老年男性肠易激综合征的临床特征及血清睾酮水平分析[J]. 重庆医学, 2023, 52(24): 3756-3759.

[64] 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.

[65] 国家药品监督管理局. 药品不良反应信息通报(第73期)关注睾酮药品的心血管事件风险[EB/OL]. (2016-12-30)[2024-06-01]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjjsh/ypblfytb/20161230163701468.html.

[66] World Health Organization. Reported potential side effects[EB/OL]. (2024-05-26)[2024-05-31]. https://www.vigiaccess.org/#/.

(编辑：沈佳婕)