

## · 论著 ·

## 青春期前儿童阴茎发育不良的治疗探讨

赵天望 殷 波 刘小青 彭潜龙 刘 李 涂 磊

**【摘要】 目的** 探讨青春期前儿童阴茎发育不良的最佳治疗方法。**方法** 近 10 年来作者收治阴茎测量值低于当地儿童青少年正常标准 1~2.5 个标准差的青春期前阴茎发育不良患儿 1 385 例,性激素水平无明显异常,依据治疗方法,分为物理治疗组、绒毛膜促性腺激素(HCG)治疗组以及综合治疗组,另设确诊病例但未行治疗为同期对照组。计算治疗前及治疗后 3 个月、1 年、5 年的阴茎测量指数,对各组阴茎发育不良治疗有效率进行比较。**结果** 物理治疗组经 1 个疗程后 3 个月复诊,阴茎发育明显改善 34/169 例,1 年后阴茎发育明显改善 3/169 例。HCG 治疗组 1 个疗程后 3 个月复诊,阴茎发育明显改善 192/265 例,1 年后阴茎发育明显改善 212/265 例,5 年后阴茎测量值达同龄儿正常标准以上 204/265 例。综合治疗组 1 个疗程后 3 个月复诊,阴茎发育明显改善 916/951 例,1 年后阴茎发育明显改善 922/951 例,5 年后阴茎发育达同龄儿正常标准以上 928/951 例。各组比较,1 个疗程后 3 个月,HCG 及综合治疗组阴茎发育改善率均显著高于物理治疗组。长期疗效评定:1 年后综合治疗组阴茎发育改善率显著高于 HCG 治疗组( $P < 0.05$ );经 5 年长期随访,综合治疗组完全治愈率亦明显高于 HCG 治疗组( $P < 0.05$ )。**结论** 联用物理治疗仪、中药及 HCG 的综合治疗,是目前治疗青春期前儿童阴茎发育不良较为理想的方法。

**【关键词】** 阴茎疾病;性发育;儿童

**About the treatment of penis dysplasia in pre-adolescent boys.** ZHAO Yao-wang, YIN Bo, LIU Xiao-qing, et al. Department of Urology, The Hunan Childrens Hospital, Changsha, 410007, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the optimal treatment of penis dysplasia in prepubertal children. **Methods** There were 1385 prepubertal cases with penis dysplasia, whose penis measured values were lower than 1~2.5 standard deviation of normal level. All their sex hormone level was normal. According to the treatment method, the 1 385 cases were divided into group of single-use physical therapy, group of single-use HCG therapy, and another group of comprehensive treatment. Some confirmed but not treated cases at the same period was set as the control group. **Results** Measured penile length before treatment, in 3 ms after treatment, in 1 y after treatment, and in 5 ys, and then compared the efficiency of that three treatments. Among the physical therapy group, 34/169 cases' penile length were significantly increased on the fist review in 3ms pro-treatment, and 3/169 cases in 1y. Among the HCG therapy group, 192/265 cases' penile length were significantly increased in 3ms pro-treatment, 212/265 cases in 1y, and 5 ys after treatment, 204/265 cases' penile length achieved the normal standards. Among the comprehensive treatment group, 916/951 cases' penile length were significantly increased on the fist review in 3ms, 922/951 cases in 1y, and 5 ys after treatment, 928/951 cases' penile length achieved the normal standards. Comparison on the penile length, HCG and the comprehensive treatment group were both increased significantly higher than the physical therapy group. The more about long-term efficacy in the time of 1 y pro-treatment, the comprehensive treatment group showed a obviously higher rate than the HCG therapy group ( $P < 0.05$ ); Moreover, in 5 ys of long-term follow-up, complete cure rate of the comprehensive treatment group was significantly higher than the HCG treatment group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Currently, the comprehensive treatment, combined with physical therapy, Chinese medicine and HCG, was an optional treatment of penis dysplasia in prepubertal children.

**【Key words】** Penile Disease; Sexual Development; Child

不良的治疗尚无公认的措施,单一的治疗方法不理想。现回顾性分析作者 10 年来应用不同方法治疗男童阴茎发育不良的临床资料,探讨青春期前男童阴茎发育不良的最佳治疗方法。

## 材料与方法

### 一、临床资料

随机抽取 2000 年至 2006 年在本院儿童性发育中心治疗的阴茎发育不良患儿 1 385 例,年龄 5~14 岁,平均年龄 7.8 岁。另设确诊阴茎发育不良但家长拒绝治疗,定期门诊复诊的 34 例患儿为对照组。所有患儿均仔细体格检查,记录身高、体重值,筛查染色体核型及性激素全套。合并其他泌尿生殖系统疾患如隐睾、尿道下裂以及继发性肥胖者均不纳入本组。

### 二、入选条件和测量方法

阴茎形态正常,尿道开口于龟头顶端。阴茎体长度小于同年龄正常阴茎长度平均值 1~2.5 个标准差以上者为阴茎发育不良<sup>[1]</sup>。测量方法:被检查者放松、平卧于检查台,于阴茎未勃起状态下,用游标卡尺测得耻骨联合上阴茎根部至尿道外口处的直线距离,在冠状沟下 1 cm 处用游标卡尺测得阴茎直径。在同样条件下,用游标卡尺分别测量睾丸的长度(除外附睾)、宽度和厚度。记数均精确到 0.1 mm。

### 三、分组方法

各治疗组入选患儿均为首次治疗。依据治疗方法,分单用物理治疗仪的物理治疗组、单用绒毛膜促性腺激素(HCG)的 HCG 治疗组以及综合治疗组。其中物理治疗组 169 例, HCG 治疗组 265 例,综合治疗组 951 例,对照组 34 例。各组年龄及体质指数见表 1。

### 四、治疗方法

表 1 4 组间年龄构成、体质指数(BMI)比较

分组	年龄(岁)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )
对照组	8.27 ± 2.42	23.05 ± 3.21
物理治疗组	8.04 ± 2.24	23.41 ± 3.54
HCG 治疗组	7.84 ± 2.12	22.73 ± 2.74
综合治疗组	7.64 ± 2.97	22.35 ± 3.07
P 值	0.28	0.31

物理治疗组:采用短小阴茎治疗仪治疗,20 min/次,每天 1 次。20 d 为 1 个疗程。

HCG 治疗组:HCG 1 000 U/次,肌肉注射,隔日 1 次。10 次为 1 个疗程。

综合治疗组:短小阴茎治疗 20 min,每天 1 次;内分泌治疗 20 min,每天 1 次;HCG 1 000/次,肌肉注射,隔日 1 次;菟丝育长合剂 50 mL 口服,每天 2 次。20 d 为 1 个疗程。

### 五、随访

所有患儿在随访周期内进行行为、饮食、运动指导。对于肥胖患儿,使其能量供应负平衡,既达到减重目的,亦可保证身体均衡营养。HCG 治疗组和综合治疗组要求 5 年以上随访。各组所有患儿治疗前、治疗后 3 个月、治疗后 1 年及治疗后 5 年的阴茎睾丸指数均在我院儿童性发育诊疗中心测量登记。

### 六、统计学处理

采用 SPSS16.0 软件进行统计学处理,组间计量资料比较采用 *t* 检验,涉及 3 组以上比较采用方差分析;计数资料比较采用卡方检验。

## 结 果

### 一、性激素水平

4 组在各时间点均复查性腺轴,因考虑年龄增长引起的内分泌水平变化,主要取治疗前、治疗后 3 个月做短期性激素水平比较,见表 2。

表 2 HCG、综合治疗前、治疗后 3 个月性腺轴结果比较

不同时间	FSH mIU/L	LH mIU/L	E2 pg/mL	TTT ng/dL	PRL ng/mL
HCG 治疗前	1.74 ± 1.07	1.25 ± 1.13	31.25 ± 15.12	15.05 ± 8.62	15.27 ± 4.32
HCG 后 3 个月	2.45 ± 1.58	1.35 ± 1.02	23.65 ± 17.54	21.05 ± 11.43 *	14.52 ± 4.03
综合治疗前	2.04 ± 1.12	1.33 ± 0.94	33.25 ± 18.62	12.15 ± 7.55	17.05 ± 4.27
综合治疗后 3 个月	2.27 ± 1.35	1.53 ± 1.302	21.65 ± 14.75	24.05 ± 10.05 <sup>Δ</sup>	15.98 ± 3.83

\* 与 HCG 治疗前相比, *P* < 0.05; <sup>Δ</sup> 与综合治疗前相比, *P* < 0.05

### 二、效果判定

物理治疗组于 1 个疗程后 3 个月复诊,阴茎发育明显改善 34/169 例,1 年后阴茎发育明显改善 3/

169 例。3 例明显改善者均为肥胖儿,5 年随访中经饮食调整、适当中药及运动指导,体重明显下降,阴茎发育与同龄儿同步,无一例反弹。其余阴茎发育

无明显改善患儿,在家长同意下均行综合治疗。HCG 治疗组 1 个疗程后 3 个月复诊,阴茎发育明显改善 192/265 例,1 年后阴茎发育明显改善 212/265 例,5 年后阴茎测量值达同龄儿正常标准 204/265 例。综合治疗组 1 个疗程后 3 个月复诊,阴茎发育明显改善 916/951 例,1 年后阴茎发育明显改善 922/951 例,5 年后阴茎发育达同龄儿正常标准者

824/951 例。

3 组比较,1 个疗程后 3 个月,HCG 及综合治疗组阴茎发育改善率均显著高于物理治疗组。长期疗效判定,1 年后综合治疗组阴茎发育改善率显著高于 HCG 治疗组 ( $P < 0.05$ );经 5 年长期随访,综合治疗组完全治愈率亦明显高于 HCG 治疗组 ( $P < 0.05$ )。详见表 3。

表 3 不同方法治疗各时间点性发育改善率(治愈率)比较(例,%)

分组	n	1 疗程后 3 个月	1 年后	5 年后
对照组	32	0(0)	0(0)	1(3.13)
物理治疗组	169	34(20.19) **	3(1.78) *	3(1.78)
HCG 治疗组	265	192(72.45) **△△	212(80.00) **△△	204(76.98) **△△
综合治疗组	951	916(96.32) **△△※	922(96.95) **△△※	824(86.65) **△△※

注: \* 与对照组相比,  $P < 0.05$ ; \*\* 与对照组相比,  $P < 0.01$ ; △与物理治疗组相比,  $P < 0.05$ ; △△与物理治疗组相比,  $P < 0.01$ ; ※与 HCG 治疗组相比,  $P < 0.05$ 。

## 讨 论

阴茎发育不良定义为阴茎长度未达到小于 2.5 个标准差(小阴茎)的诊断标准,但已接近此标准,临床以阴茎小于 1 ~ 2.5 个标准差为诊断标准<sup>[1]</sup>。阴茎发育不良临床上并不罕见,可能系一些内分泌及遗传性疾病的外在表现,大部分临床诊断病例难以进行病因诊断。少部分患儿可伴睾丸发育不良、小阴囊等,可影响成年后生育能力及性生活质量。

阴茎的发育主要依赖于由睾丸间质细胞分泌的睾酮(T),在 5 $\alpha$ -还原酶作用下转化为双氢睾酮(DHT),再作用于靶细胞的雄激素受体并刺激阴茎发育。因此,下丘脑-垂体-睾丸轴及雄激素合成和转化的任何一个环节出现异常,激素受体及其后信号转导系统的异常,均可影响阴茎的正常发育。由于睾丸间质细胞合成睾酮主要受黄体生成素(LH)调节,而精子发生受 LH、卵泡刺激素(FSH)、HCG 的共同调节,所以影响阴茎发育的因素大多影响生育<sup>[1]</sup>。过去对于青春期前阴茎发育不良多不予治疗,等到青春期发育后才决定是否干预,这样不仅治疗效果不理想,而且对患儿身心发育及健康造成不良影响。有研究表明在青春期开始后会发生雄激素受体蛋白和 5 $\alpha$ -还原酶活性的下调<sup>[2]</sup>,故多主张早期诊断,并且在青春期前治疗<sup>[1]</sup>。

HCG 是胎盘滋养层细胞分泌的一种糖蛋白激素,它在结构和功能上和 LH 近似。作为胚胎期刺激生殖系统发育的自然生理活性物质,HCG 可直接作用于睾丸 Leydig 细胞上的 LH/HCG 受体,促进睾

丸合成及分泌<sup>[3]</sup>。动物实验表明,HCG 可诱导前体细胞向 Leydig 细胞转化并伴 5 $\alpha$ -还原酶活性增强,引起 Leydig 细胞增殖,使其粗面内质网表达改变,类固醇激素生物合成增加<sup>[4]</sup>。而 HCG 治疗组及综合治疗组患儿血清 T 值均有所升高(表 2),进一步证实在 HCG 的刺激下,Leydig 细胞产生睾酮能力提高。

造成阴茎发育不良的已知病因主要有低促性腺激素性腺发育不良,高促性腺激素性腺发育不良和特发性三类。临床上以低促性腺激素性腺发育不良型最多见,其内分泌特点为 LH、FSH、T 处于低水平,而 HCG 刺激试验阳性。HCG 治疗组及综合治疗组经 1 个疗程治疗后,大部分患儿阴茎发育改善明显,考虑应用 HCG 治疗后,LH、FSH 分泌水平上调,使睾酮分泌增加(表 2),从而促进阴茎发育,这一点与其他文献报道相符<sup>[5]</sup>。

相较于上述 3 种引起阴茎发育不良的病因而言,雄激素不敏感较罕见,且单用 HCG 治疗效果不好。若辅以睾酮治疗,可能会导致儿童性早熟<sup>[6]</sup>。而对于该类患儿的病因诊断复杂,除 HCG 刺激试验外,还需进行诊断性治疗。临床上,对于 HCG 治疗后性激素水平无明显上升,且阴茎发育状况无改善者,需高度考虑此症。我中心应用 HCG、物理治疗及中药辅助这一综合方法,不仅对低促性腺激素性腺发育不良患儿疗效确切,而且对 HCG 刺激试验阴性患儿,也有一定效果。究其原因,一方面考虑为中药的调理功效。菟丝育长合剂由 14 味中药精制而成,具有健脾补气等功效,甚至对造血系统有刺激作用<sup>[7]</sup>。另一方面,物理治疗可促进局部血液循环,

加快睾丸及阴茎靶细胞代谢,再通过严格控制时间,可有效减少阴茎包皮水肿的发生。除以上 3 种不同的治疗方式联合应用外,再配以饮食、行为、运动的调整,既无明显不良反应,亦无后遗症;且通过分组比较,综合治疗对于阴茎发育不良患儿的长期疗效确实优于单用 HCG 治疗( $P < 0.05$ )。

近年来已有较多研究证实肥胖影响儿童性发育,表现在青春期迟早及青春发育周期长短两个方面<sup>[8]</sup>。各组年龄构成、体质指数无统计学差异(表 1),排除年龄、体格因素所致误差。物理治疗组 3 例长期治愈患儿,治疗后的首次测量时间选择为 3 个月,为 HCG 的起效周期内,阴茎水肿亦完全消退,可排除假阳性。追踪测量身高、体重等,发现其体质指数均从肥胖标准以上降至正常范围内,所以,除物理治疗本身作用外,更多应考虑其治疗有效性与体质含量的下调有关。但综合治疗组仍有 33 例阴茎发育未达同年龄正常标准,考虑可能与个体差异、肥胖以及遗传因素有关。

### 参考文献

- 1 刘小青. 4854 例青少年阴茎睾丸测量值的调查分析[J]. 临床小儿外科杂志, 2003; 2(2): 95-98.
- 2 Douglas N, Greg Y, Donald J, et al. Characterization of penile androgen receptor expression in micropenis due to hypogonadotropic hypogonadism[J]. J urol. 1998; 160: 1075-1079.
- 3 Manna PR, Pakarinen P, El-Hefnawy T, et al. Functional assessment of the calcium messenger system in cultured mouse Leydig tumor cells: regulation of human chorionic gonadotropin-induced expression of the steroidogenic acute regulatory protein[J]. Endocrinology, 1999, 140(4): 1739-1751.
- 4 Murono EP, Washburn AL, Goforth DP. Enhanced stimulation of 5 alpha reductase activity in cultured Leydig cell precursors by human chorionic gonadotropin[J]. J steroid Biochem Mol Biol, 1994, 48: 377-380.
- 5 陈海涛, 郑新民, 杨星海, 等. HCG 治疗青春期前低促性腺激素性腺发育不良型小阴茎[J]. 中华内分泌外科杂志, 2010; 4(1): 68-69.
- 6 Amrit B, Francoise P, Pascal P, et al. Isolated micropenis reveals partial androgen insensitivity syndrome confirmed by molecular analysis[J]. Asian Journal of Andrology (2010) 12: 561-566.
- 7 王晓梅, 刘小青, 刘筱英, 等. 菟丝育长合剂辅助治疗儿童阴茎发育不良 100 例疗效观察[J]. 中国中医药科技, 2008, 15(8): 433.
- 8 李洪玲, 陈世林, 李琳琳, 等. 综合康复治疗单纯性肥胖儿童阴茎短小 30 例. 实用儿科临床杂志[J]. 2006, 21(7): 402-403.

### · 消息 ·

## 2012 中国小儿外科临床论坛 暨《临床小儿外科杂志》第 3 届编辑委员会会议通知

为交流探讨小儿外科新知识、新观点,促进我国小儿外科学术的沟通与合作,临床小儿外科杂志社拟于 2012 年 6 月 8 日至 10 日在湖南省长沙市举行“2012 中国小儿外科临床论坛”。论坛特别邀请美国洛杉矶儿童医院副院长 Henri Ronald Ford MD 以及国内李仲智、金先庆、施诚仁、蔡威、赵群、孙宁、王维林、魏光辉、郑珊、夏慧敏、李龙等知名专家作专题讲座,同时出席湖南省儿童医院建院 25 周年庆典和“中美儿科医学国际高峰论坛”(网址: [www.hnetyy.net](http://www.hnetyy.net)),分享来自美国、加拿大、澳大利亚、德国、荷兰、日本等国医学精英的专题报告。欢迎各儿童医院、综合性医院及妇幼保健院从事小儿外科各相关专业的外科医师、麻醉师及护理人员踊跃参加。学习结束授予国家 I 类医学继续教育学分 10 分。

本次论坛以专题演讲、现场提问与研讨的形式进行。每个专题演讲时间 30~40 min。欢迎参会代表现场提问、交流、讨论与答疑。时间: 2012 年 6 月 9 日至 6 月 10 日(8 日报到)。另外,《临床小儿外科杂志》第 3 届编辑委员会全体会议也将在在此期间隆重举行,请各位编委拨冗参加。参会代表请于 5 月 30 日前通过短信、电子邮件、传真或信函报名。

联系人: 周小渔 (13308498510, 0731-85356886)、王爱莲 (13755042693, 0731-85356896)、贾佩君: 13755040897, 0731-85356896; 电子邮箱: [china\\_jcps@sina.com](mailto:china_jcps@sina.com)。邮政编码: 410007; 联系地址: 长沙市梓园路 86 号(湖南省儿童医院内), 临床小儿外科杂志编辑部。