

文章编号: 1672-3384 (2004) -03-0051-07

雄激素的临床应用

【作者】 伍学焱 李乃适

中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院 (北京 100730)

【中图分类号】 R977.12

【文献标识码】 B

1 雄激素的定义

从狭义上来讲,典型的雄激素应具备以下四方面的特点:①为甾体类物质,具有氮潴留和维持机体氮平衡作用。②促进男性胚胎外生殖器以及精囊腺和前列腺等器官或组织的分化。③存在特异雄激素受体并能与之相结合。④促进男性青春发育,诱发男性第二性征和维持成年男性正常的性功能。

若要同时满足上述4个条件,只有睾酮和双氢睾酮才可称之为雄激素。但在实际临床工作中,将那些在体内能经代谢转化为睾酮或双氢睾酮的前体物质如雄烯二酮、去氢表雄酮等也纳入雄激素的范畴。

2 雄激素的生理作用

睾酮和双氢睾酮是男性体内两种最主要的雄激素,其结构相近但又有明显不同。它们能与结构完全相同的一种雄激素受体结合,表现出相似或者明显不同的生理效应。换句话说,也就是两种不同的雄激素共享同一种雄激素受体。这种特殊的、有趣的生理现象,是对激素-受体间一一对应经典“钥-锁”学说的挑战。研究表明,双氢睾酮与雄激素受体间的结合力比睾酮高出3~4倍。至于为何一种受体能够同时对应两种天然配基,且其与不同配基结合后效应各异,其确切生理机理目前尚不明了。

在男性一生中的不同时期,雄激素发挥着相对应的生理作用,不同阶段各有其生理特点。

2.1 胎儿期

在性别分化开始之前,男性和女性胚胎具有完全相同的内、外生殖器原基。到妊娠第8周,男性胚胎原始生殖腺细胞就已经具备了开始分泌睾酮的能力。此时,睾酮通过旁分泌作用到达Wolffian's管

组织,促进Wolffian's管的发育;在外生殖器原基组织中,同时也已经具有了 5α -还原酶活性和雄激素受体的表达。 5α -还原酶能将睾酮还原转变为双氢睾酮。双氢睾酮与雄激素受体结合后则起到诱导男性外生殖器分化形成的特异作用。如 5α -还原酶活性缺乏,虽有充足的睾酮分泌,但双氢睾酮生成不足,则仍然导致男性外生殖器分化异常,临床上表现为男性假两性畸形。

胚胎性分化的过程中,在睾酮分泌量充足、 5α -还原酶活性及雄激素受体量和量均正常的情况下,男、女两性相同的外生殖器原基组织分化为男性的龟头、阴茎体和阴囊,Wolffian's管分化为附睾、输精管、精囊腺和射精管,而泌尿生殖窦原基组织分化为尿道、前列腺及膀胱;当雄激素合成障碍或其受体功能异常、雄激素生理作用不能正常发挥时,则外生殖器原基组织就分化为女性的阴蒂、阴道、小阴唇和大阴唇,而Wolffian's管则萎缩,Muller's管就分化为输卵管、子宫及阴道上半部分。

综上所述,雄激素是指导性别分化最为重要的激素。缺乏雄激素的作用时,胚胎自然而然地向女性分化。因此,当男性胚胎受到正常雄激素的作用时,向正常男性分化;当雄激素作用不足时,则出现男性化不足、性分化异常;当完全没有雄激素作用时,即使染色体核型为46,XY,则也向女性分化。

2.2 青春期

雄激素在男性青春期第二性征的发育中起主导作用。男孩青春期,随着睾丸分泌雄激素(主要为睾酮)量的不断增加,阴茎和阴囊增大并出现色素沉着,阴囊皮肤出现皱褶;开始出现胡须生长、发

际后移,阴毛及腋毛逐渐长出;雄激素促进生长激素的分泌,并与生长激素发挥协同作用,使血中胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)水平明显增加,促成青春期身高的激增;在促进身材长高的同时,雄激素促进骨骼密度不断增加并达到一生中的最高峰值,还使骨骺闭合,停止生长,并获得最终成年身高;肌肉容积增加;前列腺和精囊腺受雄激素的刺激,开始增大并具有分泌功能;喉结突出,喉腔增大,声带变长与增厚,导致音调变为低沉;在精神心理方面,雄激素使男性更富有进取心,且引发男性性欲。

2.3 成年期

在成年期,雄激素维持男性第二性征;男性型脱发也与雄激素有关;维持男性行为方式和性能力;阻止骨量丢失和骨质疏松;与FSH共同作用,调节Sertoli细胞功能,促进精子发生;刺激肾脏合成并分泌红细胞生成素,同时还可直接作用于骨髓,刺激骨髓造血功能。

3 雄激素制剂的种类

按给药途径的不同,雄激素制剂可分为口服片剂,口服胶囊制剂,舌下含化剂,短、中、长效酯类肌肉注射剂,微囊控释肌肉注射剂,阴囊或非阴囊皮肤透皮贴剂和擦剂、皮下埋植剂以及肛门栓塞剂等等。目前临床上常用的雄激素制剂有3种,即口服十一酸睾酮胶囊制剂、酯类肌肉注射制剂、透皮贴剂和擦剂。透皮贴剂的睾酮吸收模式虽然接近生理节律,但因其价格较贵、夏天易出汗导致使用不便等原因,在我国较少应用。擦剂尚未在我国上市。

天然睾酮口服后经门静脉吸收,随后经肝的首过效应导致被吸收睾酮的大部分又遭降解,最终到达体循环的只是其中极少一部分。加之睾酮的血浆半衰期只有大约10min左右,因此一般剂量的给药不能达到和维持有效的血浆睾酮浓度;而胃肠道外的肌肉注射给药途径,能使睾酮被迅速吸收和很快降解,以至于同样也无法达到一个稳定的生理浓度。所以,现在临床上所使用的药用雄激素制剂除了缓释剂型(如睾酮贴剂)以外,均对睾酮化学结构作

了修饰和改造。主要分为三大类:第一类是第17 β -位羟基上的氢原子被一个长链脂肪酸基团所酯化。第二类是通过第17 α -位被烷基化;第三类是对A、B、C环进行修饰。

3.1 第一类:用长链脂肪酸对睾酮酯化后,随碳链的增长,分子的极性变小,就越易溶于油剂;这样,溶于油剂的睾酮衍生物就可在注射入体内后缓慢地释放到血循环中。所以,碳链越长,作用也就越持久,庚酸睾酮就可2~3周注射1次,而十一酸睾酮(十一烯酸睾酮)注射间隔时间可达4周。一般来说,此类制剂不能口服。但十一酸睾酮是一个例外,其胶囊制剂与食物一道口服后,仅约20%~30%的药量能与乳糜微粒一同通过小肠淋巴管吸收,随后直接进入体循环,如此就得以绕过了肝脏的“首过效应”。于是,睾酮可达到生理浓度并对肝脏的毒副作用减少。

3.2 第二类:17 α -位烷基化而形成的睾酮衍生物,主要包括甲基睾丸素和去氢甲基睾丸素。这两种制剂均可口服。它们自门静脉入肝后,由于17 α -位的烷基化改变,导致肝脏对其分解减少,故服用后可达到一定的血药浓度。但由于此烷基化基团有一定肝毒性和致癌的风险,故临床上已经停止使用。

3.3 第三类:对甾体的环结构进行了修改。仅有美睾酮只是单纯的修饰了环结构,其他制剂均同时有第一类或第二类变化。美睾酮为口服片剂,虽使用方便,但因其不能对垂体或下丘脑的激素产生有效的负反馈作用,故不作为雄激素替代治疗的常用药。

4 雄激素临床应用

雄激素治疗的初衷,就是要改善男性性腺功能低下症的临床表现。血清雄激素水平低下或雄激素作用障碍,是男性性腺功能减退症恒有的重要原因。临床上,可将男性性腺功能减退症粗略地分为低促性腺激素性性腺功能减退症和高促性腺激素性性腺功能减退症两大类。前者以下丘脑-垂体的功能异常为原因,后者因睾丸自身的功能不足而致病。在某些情况之下,男性性腺功能减退症的病因,可以是上述两种异常原因兼而有之。如中、老年男性雄激素部分缺乏症(俗称男性更年期综合征),其

病因既有下丘脑-垂体功能减退,又存在睾丸功能部分衰竭。除非有使用雄激素的禁忌证,雄激素水平低下的患者可考虑雄激素补充治疗。雄激素受体作用障碍,往往为先天性原因所致,并表现为性别分化异常。视其性分化异常程度大小以及阴茎对雄激素试验性治疗反应性的高低,最终决定是否继续大剂量雄激素治疗抑或进行整形手术。

由于具有广泛的生理作用,因此雄激素正越来越多地被临床上应用于对如贫血、恶液质和中老年男性肥胖型2型糖尿病等诸多疾病的治疗,而不仅仅只限于用在改善性功能的狭小范围。

4.1 男性性腺功能减退症的替代治疗

临床上,对男性性腺功能低下症患者所进行的雄激素替代治疗应从青春期开始,其目标有二:首先,是诱导、促进和维持男性第二性征以及性功能;其次,是诱导与维持精子发生,以恢复男性生育能力。对高促性腺激素性男性性功能减退症患者,只能用雄激素治疗,如此可以达到维持性功能和具备过正常夫妻生活能力的目标;而对低促性腺激素性男性性功能减退症患者,通过雄激素治疗达到促进男性第二性征发育并维持其性功能的目的是,与促性腺激素FSH和LH联合应用或促性腺激素释放激素(GnRH)泵进行脉冲治疗来恢复其生育能力。因此,在决定进行促生育治疗之前,弄清楚患者是高促性腺激素性抑或是低促性腺激素性性腺功能减退症,就具有十分重要的临床意义。遗憾的是,作者在临床工作中仍然还不时遇到对高促性腺激素性性腺功能减退症患者采用昂贵和复杂的促性腺激素或GnRH泵脉冲给药方案进行治疗的病例。

需要特别强调的是:单用雄激素治疗,一般不能解决男性不育问题。这是因为精子的发生和成熟,有赖于睾丸局部组织中有比血液高出至少30~50倍的睾酮浓度。可以想象,即使没有血-睾屏障的阻隔,单靠外源性的雄激素补充治疗,要使睾丸局部组织达到如此之高的雄激素水平,临床上也是不可能实现的。

对男性性腺功能低下症尤其是尚未经青春发

育的患者进行雄激素补充治疗,开始时宜用小剂量的雄激素治疗方案。一方面使患者逐渐适应雄激素的治疗作用,避免出现阴茎痛性勃起的不不良反应;另一方面,也是更加重要的是模仿正常男性青春发育时睾丸雄激素分泌量逐渐增加的模式,防止骨骺过早闭合以致影响最终成年身高。此外,对于睾丸体积相对较大而又不愿使其进一步变小的部分性低促性腺激素性性腺功能减退症患者,选用口服雄激素制剂治疗时,易于掌控合适的用药剂量,对垂体的负反馈作用相对较轻,较为有利于保持睾丸原有大小的体积。对有性格改变患者,尤其有XYY核型患者,开始雄激素替代治疗时更需从小剂量开始,逐渐加量,以防患者出现攻击行为。十一酸睾酮胶囊(Andriol,安特尔)是目前我国临床上应用最为广泛的、相对较为理想的一种口服胶囊制剂。初始用药剂量为每次40mg,每日2~3次。以后,根据患者阴茎勃起次数等反应和第二性征的发育状况,逐渐加大药量。此制剂应于饭后或随食物一道整粒吞服,如此可明显提高十一酸睾酮经小肠淋巴管吸收的效率。根据作者对口服十一酸睾酮胶囊的药效动力学研究和临床疗效观察,服用此制剂后2~4h可达到血浆峰浓度水平,其半衰期为1.5~2h。用安特尔胶囊对性腺功能低下的成年男性进行完全雄激素替代治疗时,每日用药总剂量达200~240mg,该剂量至少应分为3次给药。一般来说,早上的给药剂量相对较大,如此正好对应正常男性上午雄激素水平较高的生理节律。

对高促性腺激素性性腺功能减退症如Klinefelter综合征(克朗菲特综合征,又称先天性曲细精管发育不良)和无睾症患者,通常不考虑生育治疗。因睾酮水平不足所致性功能障碍、性欲低下和勃起功能障碍,可从小剂量的十一酸睾酮胶囊口服治疗开始,逐渐过渡到用十一酸睾酮注射制剂每次250mg,大约每月1次的肌肉注射治疗。

另外尚需注意,极少数Klinefelter综合征患者为XY或XYY嵌合体核型,其睾丸损害程度较轻,大小也可能接近正常,此类患者可能有生育的能力。对该

部分患者进行精液常规检查和垂体-性腺轴激素浓度测定,其结果可能处于正常水平。因此,不必对其进行雄激素替代治疗;否则,可能会因雄激素对垂体促性腺激素的负反馈作用使自身睾丸功能减退,精子生成受到明显抑制。与上述情况相反,也有少数的 Klinefelter 综合征患者化验血 FSH、LH 水平明显升高,但血总睾酮水平正常,此与 LH 水平明显升高刺激睾丸分泌雌激素量增加所致性激素结合蛋白大幅度升高有关。此时,具有真正生物活性的游离睾酮处于低下水平,故仍然需要进行雄激素替代治疗。

无睾症患者常因双侧阴囊内无睾丸组织,手感空虚,故一般均在青春期前就诊。鉴别该类疾病与隐睾症时,除 B 超或腹腔镜检查外,通常采用人绒毛膜促性腺激素(hCG)兴奋试验,而且常常一次 hCG 刺激无反应并不能完全说明问题,常需用试验治疗数周后方能确定。无睾症的具体治疗方法同 Klinefelter 综合征。

获得性睾丸疾病包括病毒性睾丸炎、外伤、药物性睾丸功能衰竭等,如果出现睾丸组织不可逆性损伤,则需用雄激素替代治疗。方法仍同 Klinefelter 综合征。若为可逆性损伤,如因服用阻断雄激素合成的药物如抗真菌药酮康唑所致,在停药后血睾酮水平即可逐渐恢复正常,则不必进行雄激素替代治疗。

低促性腺激素性男性性腺功能减退症如 Kallmann 综合征与特发性低促性腺激素性男性性腺功能减退症(IHH)患者,多为先天遗传性疾病,可通过常染色体显性、常染色体隐性、X 连锁 3 种遗传方式发病。发病机制主要是下丘脑完全或部分丧失合成或分泌促性腺激素释放激素(GnRH)的能力。Kallmann 综合征患者伴有嗅觉缺失或减退者,也可同时伴有面中线发育异常,如唇腭裂。特发性低促性腺激素性男性性腺功能减退症(IHH)患者青春期前常无异常表现,一般因青春不发育而就诊。此类患者身材通常较高,骨龄多落后于实际年龄。对此类患者最理想的治疗效果是,既要达到性成熟又要恢复生育功能。因患者就诊时通常尚未经青春发育,故应先模拟正常男性青春发育的过程,最先使用 hCG 治疗,促使睾丸增大,

至睾丸体积不再增加时用 hCG 和人促卵泡成熟素(hFSH)合并用药,以诱导生精过程。因生理生精过程即需 90d 左右,故至少 3 个月后才再考虑精液常规检查。理论上,用 GnRH 自动脉冲泵行 GnRH 脉冲式皮下给药治疗是最生理的治疗方法,但目前我国此治疗方法还不太普及。如不能恢复生育或因各种原因不考虑或不急于生育,则应先用十一酸睾酮胶囊 40mg, tid 口服治疗,循序渐进,促进男性第二性征逐渐出现后,改为十一酸睾酮注射剂 250mg 肌注,每月 1 次,长期维持治疗。若患者再次考虑生育,可将治疗方案切换到用 hCG 和 hFSH 合并用药或用 GnRH 自动脉冲泵行 GnRH 脉冲式皮下给药治疗。一般来说,低促性腺激素性性腺功能减退症患者先前的雄激素替代治疗过程,并不会对日后的促生育治疗造成太大的不良影响。假如患者身材较矮,一定要进行生长激素缺乏症筛查。

IHH 患者常常伴有垂体前叶其他激素分泌功能低减。男性多种垂体前叶激素分泌功能低减有多种原因。于青春期前起病者,常有难产史,多因身材矮小来就诊,往往经全面检查后还发现存在继发性的甲状腺和肾上腺皮质功能低减。该类患儿一般也存在继发性性腺功能低减的问题,随诊至青春期时,需注意其发育的情况。成年起病的低促性腺激素性性腺功能减退症患者,常常由垂体无功能腺瘤压迫所致,也可继发于垂体瘤手术损伤。治疗原则是补充各种缺乏的激素。在制定具体的治疗方案时,需遵循以下原则:激素补充治疗的顺序应是最先补充肾上腺皮质激素,再补充甲状腺激素,最后考虑雄激素。对儿童患者,必须在应用生长激素使其身高达到一定高度后,方可加用雄激素治疗(因其促进骨骺闭合),以保证患者的最终成年身高。对已经处于青春期的患者,雄激素治疗方案同于 IHH 患者。对成年患者可直接用十一酸睾酮 250mg, 每月肌注一次长期维持治疗。

4.2 儿童阴茎短小的治疗

至青春发育成熟,阴茎比出生时约长大 10 倍。与骨骼的生长发育规律相仿,阴茎的生长发育也具

有一定的时序性。青春发育前阴茎上的雄激素受体数目较多,对雄激素作用较为敏感,青春发育成熟时阴茎达到成年大小;青春发育后雄激素受体数量则明显下降,阴茎对雄激素的反应变得较为迟钝,于是阴茎停止生长。

基于上述理由,对儿童阴茎短小的治疗,应从发现时起就及时开始小剂量的雄激素治疗,以使患儿阴茎达到同年龄儿童的大小。通常选用安特尔40mg口服,每日1~2次。如此方案,一般不会明显促进第二性征发育和影响患儿骨龄。

儿童阴茎短小应与肥胖儿童阴茎体被过多皮下脂肪覆盖所致的部分性隐匿性阴茎相区别,应避免本末倒置,对后者乱用雄激素补充治疗而忽略减肥治疗。

4.3 青春发育延迟治疗

对体质性青春发育延迟者,如果骨龄明显落后,则可用小剂量雄激素治疗,以促进第二性征发育和骨龄缓慢进展。用十一酸睾酮胶囊口服,每次40mg tid治疗,维持半年后停药观察3~6个月,如仍无自发青春发育,则可重复2~3个疗程,对体质性青春发育延迟者常可诱发出自主青春发育。如患者骨龄已经达到12~14岁,经过上述方案治疗后仍无自主青春发育出现,则以永久性男性性腺功能减退症可能性大。

4.4 促进骨骺愈合,抑制男孩过度增长的身高

由于雄激素具有促进骨骺闭合的生理作用,因此临床上也用它来治疗某些身材过高的男孩。此时,所需要的雄激素剂量较大,如庚酸睾酮50mg,每两周注射1次,疗程持续至少1年以上,方可见明显疗效。由于身材过高仅是美观问题,因此实施此治疗方案治疗应慎重考虑。超大剂量的雄激素治疗,可能会对日后的睾丸功能有潜在的不良影响。

4.5 慢性消耗和恶液质状态的治疗

在理论上,雄激素有维持正氮平衡的作用,在罹患恶性肿瘤等慢性消耗性疾病时,用雄激素治疗促进机体蛋白质的合成代谢,对缓解重病患者衰弱的一般状况应有一定价值。此外,重症疾病患者的血睾酮水平也的确往往低于正常,但由于性腺功能

低下症并不威胁生命安全,因此目前尚未受到足够的重视,至于对此类患者进行雄激素治疗的确切疗效,也需要做出进一步的客观评价。

4.6 老年男性雄激素不足的补充治疗

国际上已有多项纵向研究结果表明,与女性更年期相对应,中老年男性存在着雄激素水平一定程度的降低,并以此来解释中老年男性所发生的易于疲乏、腹型肥胖以及性欲减低等一群症状的原因。与女性更年期雌激素水平短期内十分迅速下降不同,中老年男性的雄激素水平仅为缓慢的部分性降低。从理论上来说,对中老年男性雄激素的治疗,应为补充治疗。是要补足其雄激素缺乏的部分,而又要保留其自身睾丸的雄激素分泌功能。因此,有必要选用易于调节给药剂量和一旦发现不良反应就能立即停药的短效雄激素制剂。一般选用十一酸睾酮胶囊制剂口服,早上80mg、下午40mg是常用的剂量。个体化剂量可根据治疗前的雄激素水平及对治疗的反应来进行调整。治疗前应明确有无禁忌证,如前列腺增生引起排尿梗阻症状和PSA增高。治疗后应定期随访,一旦发现PSA明显升高,应马上停药并做相应检查,以除外前列腺癌发生。

4.7 男性避孕或不育的治疗

十一酸睾酮注射针剂,在中国最先得到临床应用,它是我国进行计划生育研究的产物。该制剂肌肉注射后,以十一酸睾酮的分子结构逐渐被吸收入血,在血液中再被水解为十一酸和有生物活性的睾酮成分。睾酮发挥生理或药理作用,负反馈抑制垂体促性腺激素的分泌,从而发挥干扰精子生成的作用,以达到避孕的目的。为了加强避孕的效果,还可加用长效GnRH类似物,抑制垂体促性腺激素的分泌,十一酸睾酮注射制剂则起到完全替代睾丸雄激素分泌功能、维持男性第二性征和性功能的治疗作用。雄激素用于男性避孕研究已有相当长时间,由于雄激素对前列腺有潜在不良影响,且其远期安全性尚无明确结论,这是当前雄激素补充治疗和作为男性避孕方法所最困惑而又希望得到解决的难题。

有关雄激素治疗男性不育是否有效,至今仍存

争议。极少数学者认为,对特发性男性不育患者用大剂量的雄激素治疗,可反馈抑制下丘脑-垂体的功能,使其能得到一定的休息。停药后,经过休整的垂体功能得到加强,精子生成质量得以改善。此即所谓的“雄激素对精子生成的反跳作用”。在临床实践中,此方法的疗效往往不佳,因此目前多已不被临床所采用。

4.8 女性患者的雄激素治疗

经整形后转化为男性的女性或完全缺乏性激素分泌的女性患者,为维持男性或女性特征,需要进行雄激素替代治疗。转性为男性的女性,用雄激素治疗可促进其男性第二性征的发育或阴蒂不同程度向阴茎长大。Turner 综合征患者外生殖器表型为女性,经雌孕激素联合序贯治疗,可出现明显的乳房发育和规律的人工月经,但不少患者由于缺乏生理水平的雄激素,而没有阴毛和性欲低下。小剂量的雄激素补充治疗,可使上述体征和症状明显改善。作者的临床经验表明,Turner 综合征患者根据月经周期的变化,隔 1~2d 或每日口服十一酸睾酮胶囊 40mg 治疗,效果良好。对 10 例核型为 45, XO 患者随诊观察 3~4 年,尚未见明显的男性化征象。女性更年期加用小剂量雄激素,对进一步改善其精神状态也能起到较好的临床效果。

4.9 再生障碍性贫血与肾性贫血的治疗

雄激素有刺激骨髓造血的功能,故以前其在对再生障碍性贫血和肾性贫血的治疗中曾起过不小的作用。但是,自从促红细胞生成素临床使用以来,肾性贫血治疗中雄激素的地位已被促红细胞生成素所取代。

4.10 遗传性血管神经性水肿的治疗

遗传性血管神经性水肿是一类罕见的常染色体遗传的疾病,可用 17α -烷基睾酮制剂治疗,但其作用机制尚不十分明确,似乎与雄激素的作用机制无关而与 17α -烷基睾酮制剂对肝脏的副作用有关。十一酸睾酮等酯类睾酮制剂无效。

5 雄激素的副作用

雄激素的临床应用,已有近 70 年的历史。早期

的烷基化口服雄激素制剂如甲基睾丸素等,因存在明显的肝脏毒性甚至有诱发肝癌的严重不良反应而已经停止临床使用。就目前临床上所常用的雄激素制剂来看,只要用药合理,应该说还是十分安全的。

雄激素的不良反应,与其生理作用密切相关。不良反应的发生,往往在使用雄激素剂量过大或所使用制剂的吸收过程以及给药方案不符合生理规律的情况下才会出现。如青春发育前的男童,当给予的雄激素剂量过大或用药时间过长时,将会导致成年身高变矮。这是由于雄激素有促进骨骺闭合的生理作用所致。一般来说,只要给药方案合理、用量得当,对雄激素缺乏的患者进行生理剂量的雄激素补充治疗,应不存在副反应问题。目前,由于每种雄激素制剂均存在一定的缺陷,不能完全模仿生理性的雄激素分泌模式,因此,必然存在着程度不同的潜在的不良反应。长效雄激素注射制剂,给患者用药的确带来了不少方便,但在每次用药后的最初几天,血清雄激素浓度会明显超出生理水平;到每次用药的后期,血清雄激素的水平又会明显的低于生理水平。雄激素水平如此大起大落的变化,与之相对应的是患者表现出情绪的波动和性欲等临床症状的不稳定性变化。

在某些特殊的情况下,要对雄激素不良反应提高警惕,以确保雄激素的用药安全。良性前列腺增生和前列腺癌,是老年男性常见的健康问题。前列腺是雄激素作用的经典的靶器官,盲目地应用雄激素,可能会激发前列腺癌的发展或加重良性前列腺增生的程度。因此,老年男性患者在欲进行雄激素补充治疗之前,首先要排除其体内存在前列腺癌或良性前列腺增生引起排尿梗阻的可能性。直肠指诊、前列腺 B 超检查和血清前列腺特异抗原(PSA)水平的测定,是目前临床上常用的前列腺癌或前列腺增生的筛选措施。用雄激素治疗的初期,应每 3 个月重复一次上述检查;持续用药达 1 年后,应每 6 个月复查一次。发现异常,要立即停药并予以相应的处理。

拥有完全生理作用的雄激素制剂,应是既能经过芳香化变成雌激素又能经氧化还原转化为双氢睾酮的睾酮制剂。由于雄激素的一部分生理作用是由

睾酮经芳香化变为雌二醇后起作用,因此雌激素生成过多、出现男性乳房发育是临床上较为常见的不良反应之一。与正常的青春发育相似,在雄激素治疗时多数患者的乳房发育程度较轻且为暂时性;也有极少数患者,因明显肥胖或对雌二醇过于敏感,使其乳房发育程度较重且长期不消退而需要接受手术治疗。不常见的情况还有,男性乳腺癌患者接受雄激素治疗后,可促进其发展或转移。

在动物界,雌性比雄性寿命要长些;在人类,情况也大致相仿。于是,有学者自然而然地进行推论,雄激素能使寿命缩短!但国外对数百年前,为保持高声调而行去势手术的男性歌唱演员的回顾性研究至少表明,雄激素缺乏并不使这些人寿命比他同时代正常男性要延长。尚未见到有关我国封建社会宫廷太监寿命长短的科学研究报道。

雄激素治疗时的其他少见不良反应还有:出现轻度水电解质潴留、红细胞增多症和阻塞性睡眠呼吸障碍等等。

【参考文献】

- [1] Melvin M. Grumbach and Dennis M. Styne. Ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders In: Wilson JD, Foster eds. The textbook of endocrinology. 4th ed. New York: Saunders,

(上接第24页)

- [3] 于岩岩,王勤环,朱理琨,等. 苦参素治疗慢性乙型肝炎的临床研究. 中华肝病杂志, 2002, 10 (4): 280~282
- [4] 缪晓辉. 合理应用 α 干扰素治疗慢性乙型肝炎. 中华传染病杂志, 2002, 20 (5): 322~323
- [5] Mchutchison JG, Gordon SC, Schiff ER et al. Interferon alfa-2b Alone or in Combination with Ribavirin as Initial Treatment for Chronic Hepatitis C. The New England Journal of Medicine 1998, 399 (21): 1485~1492
- [6] Reichard O, Norkran G, Fryden A et al. Randomised Double-Bland, Placebo-Controlled Trial of Interferon Alfa-2a with and Without Ribavirin for Chronic Hepatitis C. Lancet 1998, 351: 83~87
- [7] Perrillo R, Schiff E, Yoshida E et al. Adefovir Dipivoxil for the Treatment of Lamivudin-Resistant Hepatitis B Mutant. Hepatolo-

ders, 2000: 1509~1516

- [2] Maker D. Wheeler. Physical changes of puberty. Endocrinol & Metab Clin North America. 1991: 1~14
- [3] Herman-Giddens ME, Wang L and Koch G. Secondary sexual characteristics in boys: estimates from the national health and nutrition examination survey III, 1988~1994 Arch Pediatr Adolesc Med 2001; 155 (9): 1022~1028
- [4] Schaefer GB. Neuroendocrine and neurophysiologic changes of adolescence. Cleft Palate Craniofac J 1995; 32 (2): 95~98
- [5] Frances J. Hayes, Stephanie B. Seminara and William F. Crowley. Hypogonadotropic hypogonadism. Endocrinol & Metab Clin North America. 1998: 739~763
- [6] O'donnell L, Robertson KM, Jones ME and Simpson ER Estronegen and spermatogenesis. Endocrine Review, 2001; 22 (3): 289
- [7] Weinbauer GF and Nieschlag E. The role of testosterone in spermatogenesis. In: Nieschlag E and Behre HM eds. Testosterone. Berlin: Springer, 1998: 143~161
- [8] Griffin JE, Wilson JD. Disorders of the testis and the male reproductive tract. In: Wilson JD, Foster eds. The textbook of endocrinology. 4th ed. New York: Saunders, 2000: 819~859
- [9] Wu Xueyan, Shi Yifan, Lu Shuangyu. Comparison of clinical pharmacokinetics and effects of Xianxiong and Andriol. Chin New Drugs J. 1999, 8: 396~398
- [10] Graham Cooksley. Aphase II Open Label Study Evaluating The Safety and Efficacy of Peginterferon alfa-2a (40KD) vs Interferon-Naïve Patients with Chronic Hepatitis B. AASLD Annual Meeting Dallas, November 2001
- [11] Colonno RJ, Genovesi EV, Media I, et al. Long-term Entecavir Treatment Result in sustained Antiviral Efficacy and Prolonged Life Span in The Woodchuck Model of Chronic Hepatitis Infection. J Infect Dis. 2001, 184: 1236~1245
- [12] De Man RA, Wolters LMM, Nevens F, et al. Safety and Efficacy of Oral Entecavir Given for 28 Days in Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection. Hepatology 2001, 34: 578~582
- [13] Marcellin P, Asselah T, Boyer N et al. Fibrosis and Disease Progression in Hepatitis C. Hepatology 2002, 36 (5, suppl): 547~555