

文章编号: 1003-2754(2018)12-1144-02

中图分类号: R742.1

丙戊酸对男性性激素与生殖功能影响的研究进展

王晓银, 李仕文, 陈艳综述, 赵珊珊审校

癫痫是一种常见的慢性中枢神经系统紊乱性疾病,药物治疗是其主要治疗方法。约60%~70%的癫痫患者可通过药物控制发作。丙戊酸(valproic acid, VPA)是一种广谱抗癫痫药物,可有效控制多种类型的癫痫发作,特别是全面强直-阵挛发作、强直性发作和失神发作^[1]。此外,VPA还可作为情绪稳定剂应用于双向情感障碍、精神分裂症和人格障碍等的治疗^[2]。VPA的副反应除胃肠道反应、肝功能异常、体重增加、震颤和嗜睡等外^[3],研究发现VPA可影响女性癫痫患者的中枢及外周激素水平,引发高雄激素血症、月经紊乱、卵巢早衰和多囊卵巢综合征等生殖内分泌功能障碍性疾病^[2]。VPA是否会影响到男性癫痫患者的生殖内分泌功能目前还存在争议。有研究认为癫痫本身可引起男性生殖功能障碍^[4],还有研究认为VPA可通过改变体内的激素水平影响生殖功能和性功能^[5],但具体的激素改变和相关作用机制尚不清楚。因此,本文将通过阐述VPA在体内的代谢途径,相关代谢酶的基因多态性对其代谢的影响,并分别从细胞学、动物及人体实验3方面就VPA对男性激素水平和生殖功能的影响进行综述。

1 VPA的代谢

1.1 VPA的体内代谢 VPA的体内药代动力学复杂,已有研究证实VPA通过3条代谢途径排出体外^[2]:(1)葡萄糖醛酸化途径:肝细胞产生的尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(diphosphates glucuronosyltransferase, UGT)是VPA的II相代谢酶,约50%的VPA经UGT及其他相关酶催化结合一分子尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基(UDPGA)形成水溶性高的葡萄糖醛酸丙戊酸,经肾脏过滤随尿液排出^[6]。(2)线粒体途径:VPA是一种短链脂肪酸,约40%的VPA经肉毒碱介导穿过线粒体膜,经内源性途径在线粒体内进行氧化代谢。(3)剩余约10%的VPA由细胞色素P450(CYP)代谢产生生物活性物质2-丙基-4-戊烯酸(4-ene-VPA)进入线粒体后,通过 β 氧化途径进一步完成代谢^[7]。

1.2 药物代谢酶基因多态性对VPA代谢的影响 VPA在体内的有效血药浓度波动范围较大(50~100 mg/L),个体差异大,不同个体使用丙戊酸发生不良反应的可能性也不同。目前研究证明除年龄、性别、体重、肝功能、合并用药、疾病的异质性、营养代谢状态和是否吸烟等因素外,基因多态性也在VPA的代谢过程中发挥了举足轻重的作用^[6]。

1.2.1 UGT基因多态性对VPA代谢的影响 既往有研究发现人类肝脏的UGT1A6和UGT1A9基因存在个体差异,可导致重要的生理学和药理学反应,体内、体外实验均已确定上述基因的多态性与个体间存在的葡萄糖醛酸化差异有关^[2]。在中国人群中,UGT1A6基因密码区有3个最常见的单核苷酸T19G、A541G和A552C,具有多态性。也有研究发现除UGT1A6外,UGT1A3及UGT2B7的基因多态性也可显著影响自身的转录及酶活性,引起药物体内反应的个体差异及疾病易感性,且相比于CYP450的基因多态性,UGT的表达差异对VPA的血药浓度影响更大,发生副作用的可能性也更大^[6,8]。

1.2.2 CYP450基因多态性对VPA代谢的影响 尽管CYP途径在成人VPA的代谢途径中所占比例较小,但随着对CYP的深入研究发现,大多数酶存在基因多态性,且这些基因多态性的突变可通过改变酶活性造成药物反应的个体差异性并改变疾病发生的易感性。CYP在中国人群中的突变频率较高,与此相关的基因突变包括:CYP2A6*4、CYP2A6*6、CYP2B6*6、CYP2C9*3、CYP2C9*13、CYP2C19*2和CYP2C19*3,与非携带者相比,上述等位基因携带者在服用相同剂量的VPA的血药浓度较高,但其相关的毒性副作用还需进一步明确^[8]。

1.3 个体化给药 考虑到VPA代谢酶(UGT和CYP450)的基因多态性及其对VPA代谢的影响,有研究认为在有条件的情况下,医生应该对患者进行群体化药理学指导下的个体化给药。目前国内外已将该方法应用于VPA的治疗,结合患者体内代谢相关的酶的基因多态性,定量探讨影响其药理学参数的因素,预测VPA血药浓度,实现个体化给药^[8]。

2 男性生殖内分泌功能障碍

迄今为止,VPA对男性激素水平改变和生殖功能的影响尚不明确,近年来一些研究者分别在基础及临床研究中对此进行了相关探索。

2.1 基础研究 体外实验发现VPA可以在不引起激素改变的情况下直接影响精子的活性,Death等对酵母的类固醇受体 β -半乳糖苷酶的研究发现治疗剂量的VPA对雄激素受体和黄体激素受体有非甾体类封闭作用,而对雌激素受体无作用,得出VPA具有抗雄激素和抗黄体激素的作用的结论^[9]。Krogenaes等通过对山羊的研究发现VPA可引起体重增加,睾丸直径减小,使血清促黄体生成素(LH)和睾酮水平明显下降,青春期出现延迟和精子DNA破坏率增加,但对卵泡刺激素(FSH)暂未发现具有统计学差异的含量改变^[10]。其他对狗和大鼠的研究也得出了类似结论:VPA可直接作用于睾丸,引起男性精子生成减少、畸形率增加、活性下降,睾丸体积减小,性功能及生殖功能障碍^[3]。

2.2 临床研究

2.2.1 VPA可引起体内LH及FSH的降低 在人类男性体内,LH、FSH作为男性内分泌生殖功能的重要激素发挥着不可替代的作用。由垂体分泌的LH与Leydig细胞上的LH受体结合后激活腺苷酸环化酶促进睾酮的生物合成。FSH与Sertoli细胞上的FSH受体结合形成雄激素结合蛋白与输精管上的睾酮结合促进精子形成。其中睾酮是男性最重要的雄激素,在维持性功能和性欲方面起着重要作用^[11]。因此,LH、FSH和睾酮水平的下降可影响精子发生和精子成

收稿日期:2018-08-10; 修订日期:2018-09-29

作者单位:(中国医科大学附属第一医院神经内科,辽宁沈阳110001)

通讯作者:赵珊珊,E-mail:zhaoshsh826@hotmail.com

熟,引起辜丸萎缩和性功能下降^[12]。有研究认为 VPA 可通过抑制脑内 γ -氨基丁酸(GABA)转氨酶,减慢脑内抑制性神经递质 GABA 的代谢转化,增加 GABA 的合成而增强其抑制作用^[13]。GABA 浓度的增加可反馈性抑制 LH 和 FSH 的释放。此外,GABA 能神经元还可通过直接调节去甲肾上腺素的水平,或激活下丘脑-垂体-辜丸(hypothalamic-pituitary-testicular,HPT)轴负反馈调节,降低 LH 和 FSH 血清水平^[14]。

2.2.2 VPA 可引起体内脱氢异雄酮硫酸盐的升高 此外,有研究显示激活 HPT 轴可引起脱氢异雄酮硫酸盐(DHEAS)和雄烯二酮的增高。DHEAS 是雄烯二酮的前体物质,代表了高雄激素负荷,可转化为辜酮、二氢辜酮和雄烯二酮,雄烯二酮是一种雄激素,通过转化为辜酮和二氢辜酮发挥作用^[15]。

2.2.3 VPA 对体内性激素结合球蛋白的影响 性激素结合球蛋白(sex hormone-binding globulin,SHBG)可与辜酮、二氢辜酮等雄激素结合,参与其转运、调节活性激素的水平、促进精子发生。VPA 对 SHBG 含量的影响目前尚存在争议。多个观察性研究发现与正常人相比,接受 VPA 的男性患者 SHBG 值明显增高^[12]。Rattya 等对 21 名男性癫痫患者进行研究,发现其 SHBG 值与正常人相似,无明显变化^[16]。而 Roste 等对 16 名癫痫患者进行研究,发现其血清值较正常人明显下降^[17]。有研究认为尽管 VPA 无肝酶诱导作用,但与正常健康人群相比接受 VPA 治疗的癫痫患者肝脏对 SHBG 的代谢明显增加,使 SHBG 水平下降^[2]。因此,VPA 对 SHBG 的确切作用还有待进一步的探索。

2.2.4 VPA 对体内辜酮的影响 对接受 VPA 治疗的男性癫痫患者进行观察性研究发现其辜酮水平较健康正常人下降,但目前尚不明确,此外,癫痫患者辜酮水平的改变还受癫痫本身的影响。研究发现与健康正常人相比癫痫患者的活性辜酮水平随年龄的增加而下降的现象发生的更早^[18],而有些特殊类型的癫痫如颞叶癫痫可引起血清辜酮水平下降。Bauer 等对成功完成癫痫手术的患者进行研究,发现其血清总辜酮和游离辜酮水平较前明显增高,可能与术后癫痫放电减少有关^[2]。不同研究显示的辜酮的不同改变可能与 VPA 的用药时间、患者的年龄、种族与研究纳入的样本量均有关,具体改变及作用机制还需进一步研究加以证实^[16,17]。

3 小结与展望

VPA 治疗可通过影响男性性激素的分泌而引起男性癫痫患者生殖内分泌功能障碍。VPA 对各种性激素的确切影响和引起生殖内分泌功能障碍的作用机制还需要高质量大样本的随机对照试验针对不同种族人群进行进一步的研究。VPA 现作为广谱的一线抗癫痫药仍广泛地应用于广大癫痫患者,其疗程较长,激素水平改变和生殖功能的副作用会对育龄期患者产生较严重的不良后果。但有研究表明 VPA 治疗后引起的激素改变是可逆的,甚至在治疗数年之后仍然可以在停药后得以恢复^[19]。因此,将 VPA 应用于男性癫痫患者时需要采用个体化的给药方式,严密监测患者性功能和生殖功能的改变,并观察出现的功能障碍是否与 VPA 治疗有关,若存在明显的相关性,需要及时调整 VPA 用量或改用其他 AED 继续治疗。

[参考文献]

[1] Luef G, Madersbacher H. Sexual dysfunction in patients with epilepsy

- [J]. *Handb Clin Neurol* 2015, 130(5):383-394.
- [2] Verrotti A, Mencaroni E, Cofini M, et al. Valproic acid metabolism and its consequences on sexual functions [J]. *Curr Drug Metab* 2016, 17(6):573-581.
- [3] Koseozlece H, Ilik F, Cecen K, et al. Alterations in semen parameters in men with epilepsy treated with valproate [J]. *Iran J Neurol* 2015, 14(3):164-167.
- [4] Hamed SA. Neuroendocrine hormonal conditions in epilepsy: relationship to reproductive and sexual functions [J]. *Neurologist* 2008, 14(3):157-169.
- [5] Hamed SA, Moussa EM, Tohamy AM, et al. Seminal fluid analysis and testicular volume in adults with epilepsy receiving valproate [J]. *Journal of Clinical Neuroscience* 2015, 22(3):508-512.
- [6] 柴长凤, 毕晓莹. 丙戊酸盐的药物基因组学研究进展 [J]. *世界临床药物* 2018, 2:135-141.
- [7] Budi T, Toth K, Nagy A, et al. Clinical significance of CYP2C9-status guided valproic acid therapy in children [J]. *Epilepsia* 2015, 56(6):849-855.
- [8] 袁磊, 马慕白, 彭麒麟, 等. 丙戊酸个体化给药研究进展 [J]. *医药导报* 2017, 36(10):1083-1091.
- [9] Death AK, Mcgrath KC, Handelsman DJ. Valproate is an anti-androgen and anti-progestin [J]. *Steroids* 2005, 70(14):946-953.
- [10] Krogenaes AK, Tauboll EA, Oskam IC, et al. Valproate affects reproductive endocrine function, testis diameter and some semen variables in non-epileptic adolescent goat bucks [J]. *Theriogenology* 2008, 70(1):15-26.
- [11] Montouris G, Rd MG. Reproductive and sexual dysfunction in men with epilepsy [J]. *Epilepsy & Behavior* 2005, 7(Suppl 2):7-14.
- [12] Isojarvi JI, Lofgren E, Juntunen KS, et al. Effect of epilepsy and anti-epileptic drugs on male reproductive health [J]. *Neurology* 2004, 62(2):247-253.
- [13] Tang W, Palaty J, Abbott FS. Time course of alpha-fluorinated valproic acid in mouse brain and serum and its effect on synaptosomal gamma-aminobutyric acid levels in comparison to valproic acid [J]. *J Pharmacol Exp Ther* 1997, 282(3):1163-1172.
- [14] Xiaotian X, Hengzhong Z, Yao X, et al. Effects of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function, sexual function and sperm parameters in Chinese Han men with epilepsy [J]. *J Clin Neurosci* 2013, 20(11):1492-1497.
- [15] Janne M, Deol HK, Power SG, et al. Human sex hormone-binding globulin gene expression in transgenic mice [J]. *Mol Endocrinol* 1998, 12(1):123-136.
- [16] Rattya J, Turkka J, Pakarinen AJ, et al. Reproductive effects of valproate, carbamazepine and oxcarbazepine in men with epilepsy [J]. *Neurology* 2001, 56(1):31-36.
- [17] Raste LS, Tauboll E, Morkrid L, et al. Antiepileptic drugs alter reproductive endocrine hormones in men with epilepsy [J]. *Eur J Neurol* 2015, 12(2):118-124.
- [18] Herzog AG, Klein P, Jacobs AR. Testosterone versus testosterone and testolactone in treating reproductive and sexual dysfunction in men with epilepsy and hypogonadism [J]. *Neurology* 1998, 50(3):782-784.
- [19] Lossius MI, Tauboll E, Mowinckel P, et al. Reversible effects of anti-epileptic drugs on reproductive endocrine function in men and women with epilepsy—a prospective randomized double-blind withdrawal study [J]. *Epilepsia* 2007, 48(10):1875-1882.