

## 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% 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<sup>[1]</sup>。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<sup>[1]</sup>。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<sup>[2]</sup>, 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<sup>[1]</sup>。VPA 是否会影响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<sup>[3]</sup>, 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<sup>[4]</sup>, 但具体的激素改变和相关作用机制尚不十分清楚。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、动物及人体实验等方面就 VPA 对男性激素水平和生殖功能的影响进行综述。

### VPA 的代谢

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<sup>[1]</sup>: (1) 葡萄糖醛酸化 (UGT2B7 介导); (2) 氧化 (CYP2C9 介导); (3) 结合 (SULT2A1 介导)。

收稿日期: 2023-08-15; 修订日期: 2023-09-10

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: zhaoshan@163.com

熟,引起睾丸萎缩和性功能下降<sup>[#1]</sup>。有研究认为\_3\*可通过抑制脑内γ-氨基丁酸(F\*B\*)转氨酶,减慢脑内抑制性神经递质F\*B\*的代谢转化,增加F\*B\*的合成而增强其抑制作用<sup>[#\*]</sup>。F\*B\*浓度的增加可反馈性抑制@\和5G\的释放。此外,F\*B\*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-睾丸(MDZ:ΔM=H+8+Z>E<=9D+7;+<8E=9,\3))轴负反馈调节,降低@\和5G\血清水平<sup>[#']</sup>。

!X!X! \_3\*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\3)轴可引起脱氢异雄酮硫酸盐(2\/\*G)和雄烯二酮的增高。2\/\*G是雄烯二酮的前体物质,代表了高雄激素负荷,可转化为睾酮、二氢睾酮和雄烯二酮,雄烯二酮是一种雄激素,通过转化为睾酮和二氢睾酮发挥作用<sup>[#&]</sup>。

!X!X% \_3\*对体内性激素结合球蛋白的影响 性激素结合球蛋白(;7[ M:9H:??+>?0>?R RH:IEb?,G\BF)可与睾酮、二氢睾酮等雄激素结合,参与其转运、调节活性激素的水平、促进精子发生。\_3\*对G\BF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\_3\*的男性患者G\BF值明显增高<sup>[#1]</sup>。O=<<D=等对!#名男性癫痫患者进行研究,研究发现其G\BF值与正常人相似,无明显变化<sup>[#']</sup>,而O:;<7等对#( [