

影响男性生育功能的药物

刘鑫*,徐小薇#(中国医学科学院北京协和医院药剂科,北京 100730)

中图分类号 R969.3;R691.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)21-3021-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.21.40

摘要 目的:为避免或减少药源性男性生育功能损害的发生提供参考。方法:以“男性不育”“生育能力”“药物作用”“Male infertility”“Spermatogenesis”“Fertility”“Drug effects”等为关键词,组合查阅PubMed、ScienceDirect、中国期刊全文数据库、维普数据库和万方数据库中有关药物对男性生育功能影响的文献,进行整理、归纳和综述。结果与结论:共查阅到相关文献876篇,其中有效文献42篇。部分抗高血压药物(如普萘洛尔、硝苯地平)、皮肤科药物(如甲氨蝶呤)、精神神经系统药物(如阿米替林)、化疗药物(如环磷酰胺)可不同程度地影响男性生育功能。药物对男性生育功能损害的机制多样而复杂,影响大小具有个体差异。临床在选择用药时应权衡利弊、合理用药,严格掌握适应证、用药剂量、剂型和给药方法。

关键词 药物;男性;生育功能;影响

流行病学统计表明,世界范围内人类不孕不育的发生率约为15%,其中男性因素约占50%^[1]。临床和病理学证据显示,生殖器官畸形、睾丸癌、精子质量下降和生育能力降低等是影响男性生殖健康的主要因素^[2]。此外,各种环境污染物和某些药物对男性生殖系统的危害也不容忽视^[3]。通常情况下,人们比较重视妊娠期和哺乳期妇女用药,而对育龄男性用药安全缺乏关注。2016

年1月1日,我国开始全面实施“二孩政策”,据估算仅2017年就将增加300万~800万新生儿。而符合相关生育政策的男性人群中,不乏年龄偏大、患有慢性疾病需要长期接受药物治疗的患者,因此药源性男性生育功能损害问题值得重视。笔者以“男性不育”“生育能力”“药物作用”“Male infertility”“Spermatogenesis”“Fertility”“Drug effects”等为关键词,组合查阅PubMed、

- [19] Peerbhay F, Elsheikhomer AM. Intranasal midazolam sedation in a pediatric emergency dental clinic[J]. *Anesth Prog*, 2017, 63(3):122-130.
- [20] Chiaretti A, Barone G, Rigante D, et al. Intranasal lidocaine and midazolam for procedural sedation in children[J]. *Arch Dis Child*, 2011, 96(2):160-163.
- [21] Kurdi MS, Muthukalai SP. A comparison of the effect of two doses of oral melatonin with oral midazolam and placebo on pre-operative anxiety, cognition and psychomotor function in children: a randomised double-blind study[J]. *Indian J Anaesth*, 2016, 60(10):744-750.
- [22] Fallah R, Yadegari Y, Behdad S, et al. Melatonin and intravenous midazolam administered orally in drug induced sleep electroencephalography of children: randomized clinical trial of efficacy[J]. *Arch Iran Med*, 2014, 17(11):741-745.
- [23] Cimen ZS, Hanci A, Sivrikaya GU, et al. Comparison of buccal and nasal dexmedetomidine premedication for pediatric patients[J]. *Paediatr Anaesth*, 2013, 23(2):134-138.
- [24] Baier NM, Mendez SS, Kimm D, et al. Intranasal dexmedetomidine: an effective sedative agent for electroencephalogram and auditory brain response testing[J]. *Paediatr Anaesth*, 2016, 26(3):280-285.
- [25] 黄延辉,卜勇,薛彬,等.右美托咪定与水合氯醛在心脏彩超检查中镇静效果的比较[J]. *中国体外循环杂志*, 2016, 14(1):26-29.
- [26] Miller JW, Divanovic AA, Hossain MM, et al. Dosing and efficacy of intranasal dexmedetomidine sedation for pediatric transthoracic echocardiography: a retrospective study[J]. *Can J Anaesth*, 2016, 63(7):834-841.
- [27] Surendar MN, Pandey RK, Saksena AK, et al. A comparative evaluation of intranasal dexmedetomidine, midazolam and ketamine for their sedative and analgesic properties: a triple blind randomized study[J]. *J Clin Pediatr Dent*, 2014, 38(3):255-261.
- [28] Cheung CW, Ng KF, Liu J, et al. Analgesic and sedative effects of intranasal dexmedetomidine in third molar surgery under local anaesthesia[J]. *Br J Anaesth*, 2011, 107(3):430-437.
- [29] Reynolds J, Rogers A, Capehart S, et al. Retrospective comparison of intranasal dexmedetomidine and oral chloral hydrate for sedated auditory brainstem response exams[J]. *Hosp Pediatr*, 2016, 6(3):166-171.
- [30] Sulton C, McCracken C, Simon HK, et al. Pediatric procedural sedation using dexmedetomidine: a report from the pediatric sedation research consortium[J]. *Hosp Pediatr*, 2016, 6(9):536-544.

*药师,博士。研究方向:医院药学。电话:010-69156537。E-mail:twinsyuanxin@126.com

#通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:010-69156537。E-mail:xuxw6915@163.com

(收稿日期:2016-12-14 修回日期:2017-06-15)

(编辑:周 簪)

ScienceDirect、中国期刊全文数据库、维普数据库和万方数据库中有关药物对男性生育功能影响的文献,进行整理、归纳和综述,旨在为避免或减少药源性男性生育功能损害的发生提供参考。

1 药源性男性生育功能损害

男性的生殖系统包括睾丸及附属性器官。睾丸由曲细精管和间质细胞构成,其功能是生成精子和分泌以睾酮为主的雄性激素。药物对男性生育功能的损害可分为原发性损害和继发性损害两大类。其中,原发性损害包括:(1)睾丸毒性。具有睾丸毒性的药物直接作用于睾丸,可使精子形态异常、数量减少,精子成熟度和活力降低,直接影响精子的授精能力和所携带遗传物质的完整性,由此可造成不育、胎儿流产、染色体倍数异常和先天畸形等严重后果。(2)影响下丘脑-垂体-性腺反射轴。减少垂体促性腺激素的分泌,降低睾酮水平,引起男性生殖相关的内分泌功能紊乱,导致内分泌激素和激素受体水平的变化,进而影响生殖系统的正常功能,甚至对整个机体产生不利影响。继发性损害包括:(1)损害射精和勃起功能。某些药物可引起精液反流、抑制脊髓反射,导致射精功能障碍。而勃起功能障碍则通常是由于药物干扰神经和血管的正常生理活动而引起的。(2)降低性欲。药物通过抑制中枢和周围神经机制而降低性欲。

2 各类药物对男性生育功能的影响

2.1 抗高血压药物

据2010年的统计,我国33.5%的成年人患有高血压,即我国约有3.3亿成年高血压患者,且高血压患病率男性明显高于女性,并呈现年轻化的态势^[1]。长期给予抗高血压药物治疗、有效控制血压处于目标水平是目前预防高血压引起相关心脑血管事件的主要手段。抗高血压药物主要通过作用于交感神经系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统和内皮素系统等发挥降压效应。而有关研究表明,某些抗高血压药物可能引起男性性功能障碍,进而影响男性生育功能(详见表1)。

2.1.1 利尿药 长期服用袢利尿药(非噻嗪类)如呋塞米可增加睾酮的肝脏清除率,降低血中睾酮的浓度,从而影响男性性功能^[27]。另一种非噻嗪类保钾利尿药螺内酯作为醛固酮的竞争性抑制剂对下丘脑-垂体-性腺反射轴的影响显著,可阻断双氢睾酮与其受体结合,抑制睾酮的产生,不但可显著地引起性欲降低和勃起功能障碍,还可明显抑制精子生成^[18-19]。而服用噻嗪类利尿药可降低阴茎的血流量和血管阻力,引起性欲降低和勃起功能障碍^[9,16-17]。

2.1.2 钙离子通道阻滞药 钙离子的内流是正常的精子顶体反应发生的关键,而顶体反应过程所需的钙离子内流可被钙离子通道阻滞药直接或间接影响,因此该类药物可能会潜在影响正常的受精过程^[28-29]。

2.1.3 β受体阻滞药 β受体阻滞药如阿替洛尔、普萘洛

表1 抗高血压药物对男性生育功能的影响

药物类别	品种	对男性生育功能的影响
α及β受体阻滞药	卡维地洛	(-) ^[8]
	美托洛尔	(-) ^[8] , (+/-) ^[1]
	阿替洛尔	(-) ^[8-9] , (+/-) ^[10]
	醋丁洛尔	(+/-) ^[11]
非选择性β受体阻滞药	奈比洛尔	(+) ^[5,12-13]
	普萘洛尔	(-) ^[14]
	小动脉平滑肌松弛药	(-) ^[15]
	噻嗪类利尿药	(-) ^[16]
非噻嗪类利尿药	氢氯噻嗪	(-) ^[17]
	三氯噻嗪	(-) ^[8]
	呋塞米	(-) ^[17]
	螺内酯	(-) ^[18-19]
血管紧张素转换酶抑制剂	卡托普利	(+/-) ^[6]
	赖诺普利	(+/-) ^[8]
	雷米普利	(+/-) ^[20]
	氯沙坦	(+) ^[21]
血管紧张素Ⅱ受体阻滞药	缬沙坦	(+) ^[22] , (+/-) ^[23]
	伊贝沙坦	(+) ^[24-25]
	钙离子通道阻滞药	(-) ^[26] , (+/-) ^[17]
	维拉帕米	(-) ^[26] , (+/-) ^[17]
钙离子通道阻滞药	氨氯地平	(+/-) ^[11]
	硝苯地平	(-) ^[18]
	非洛地平	(+/-) ^[25]

注:(+)指具有有益作用;(-)指具有损害作用;(+/-)指无明显作用

尔等可通过多种机制影响男性性功能。一方面,其可对交感神经、阴茎海绵体血管平滑肌和睾酮生成等产生抑制作用;另一方面,长期服用该类药物对人的情绪有镇静作用,对性欲亦有一定的影响^[30]。

高血压患者性功能障碍的发生是多种因素作用的结果,患者服用抗高血压药物后可能对性功能产生影响,且高血压本身也对性功能有一定影响。当服用上述药物过程中出现明显的性功能障碍时,可考虑通过联合用药降低剂量或者换用血管紧张素Ⅱ受体阻滞药、血管紧张素转换酶抑制剂等对性功能无明显影响的药物。

2.2 皮肤科药物

皮肤科疾病病因多、临床表现复杂,给明确诊断带来一定困难,因此皮肤科药物具有种类多、剂型多和用药时间长等特点。而部分皮肤科药物与男性生育功能损害密切相关。

2.2.1 免疫抑制剂 甲氨蝶呤为一种免疫抑制剂,用于治疗银屑病等自身免疫性皮肤病。但是,甲氨蝶呤具有致突变性和致畸性,且男性长期服用甲氨蝶呤后亦可引起精子减少^[31]。

2.2.2 抗组胺药 有文献报道,长期服用抗组胺药西替利嗪可引起男性乳房发育并降低精子活力^[32-33]。

鉴于甲氨蝶呤的活性代谢产物停药后仍可在细胞和组织中滞留长达数月之久,因此建议夫妻双方在服药期间和停药后3个月内应避免怀孕^[34]。而由于缺乏西替利嗪对于男性生育功能影响的进一步临床资料,因此对于该药物并没有明确的用药建议。

2.3 精神神经系统药物

大部分精神神经系统药物可通过抑制性功能和性欲对男性生育功能产生不良影响。主要机制为:①阻断中枢神经系统多巴胺的释放,导致下丘脑-垂体-性腺反射轴的抑制和性欲减退;② α 肾上腺素能阻断作用,由此阻断内脏器官的神经支配。

2.3.1 三环类抗抑郁药 三环类抗抑郁药(如阿米替林)可导致勃起功能障碍,并通过其抗胆碱能神经和镇静作用,降低性欲,同时还可引起射精延迟^[18-19,35]。由于其对射精功能的影响,通常也被用于治疗成年男性的早泄。此外,三环类抗抑郁药最显著的副作用是可能升高血清催乳素浓度。高催乳素血症会抑制促性腺激素释放激素从下丘脑的分泌,并抑制促黄体生成激素与睾丸间质细胞结合,从而抑制精子生成。

2.3.2 其他精神神经系统药物 吩噻嗪类药物也可通过引起高催乳素血症而影响男性生育功能。单胺氧化酶抑制剂可引起勃起功能障碍和射精障碍。而碳酸锂也被证实能减弱多巴胺在中枢神经系统中的作用,从而降低性欲和性能力^[18-19,34,36]。

鉴于长期应用上述精神神经系统药物可引起男性生育功能损害,因此建议患者在使用相关药物期间避免怀孕或者根据医师和药师的指导改换相同类型的其他药物。

2.4 化疗药物

化疗药物通过作用于肿瘤细胞的DNA、RNA和蛋白质,起到杀伤肿瘤细胞的作用。但该类药物在杀伤肿瘤细胞的同时,也会影响正常的机体细胞,其中对毒性物质敏感的生殖细胞受到的影响更为明显,特别是处于分化增殖中的生殖细胞。该类药物对生殖细胞的损害可导致严重的少精症或无精症。具有性腺毒性的化疗药物包括烷化剂(如环磷酰胺、苯丁酸氮芥和白消安等)、抗代谢药(如阿糖胞苷等)、抗肿瘤植物药(如长春新碱等)等^[37-38]。此外,某些蒽环类化疗药物(如多柔比星、柔红霉素等)的体内分解代谢过程可产生大量的氧自由基,引起氧化应激,而氧化应激也是导致勃起功能障碍的关键因素之一。

化疗药物对于精子生成的影响程度取决于药物的剂量和疗程。一方面,通过联合用药而减少单一化疗药物的用量有助于减轻影响的程度。另一方面,可以通过选择对睾丸生殖细胞影响较小的替代性药物或降低烷化剂的剂量、缩短烷化剂的疗程来达到减轻对男性生育功能损害的目的^[37-42]。

3 结语

多种药物可引起男性生育功能损害,导致不育或者影响自身和子代健康,因此对于药源性男性生育功能损害问题必须重视和采取积极应对措施。药物对男性生育功能损害的机制多样而复杂,且其影响大小与个体差异有很大关系。大部分药物直接作用于睾丸产生毒性,或者通过影响下丘脑-垂体-性腺反射轴使精子的形态和

数量发生改变;也有部分药物通过降低性欲、影响勃起和射精功能损害男性生育功能。由于精子的生成与成熟的时间大约为3个月,所以建议患者在使用相关药物期间和停药至少3个月内不宜计划怀孕。同时,医师在选择用药时应权衡利弊、合理用药,严格掌握适应证、用药剂量、剂型和给药方法,从而尽可能避免或减少药源性男性生育功能损害的发生。

参考文献

- [1] Pasqualotto FF, Lucon AM, Sobreiro BP, *et al.* Effects of medical therapy, alcohol, smoking, and endocrine disruptors on male infertility[J]. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*, 2004, 59(6): 375-382.
- [2] Boisen KA, Main KM, Rajpert-De Meyts E, *et al.* Are male reproductive disorders a common entity? The testicular dysgenesis syndrome[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2001(948): 90-99.
- [3] 刘巍,王爱平.外源性物质对雄性生殖系统的影响[J]. *实用预防医学*, 2006, 12(5): 1246-1248.
- [4] 李镒冲,王丽敏,姜勇,等.2010年中国成年人高血压患病情况[J]. *中华预防医学杂志*, 2012, 46(5): 409-413.
- [5] Cordero A, Bertomeu-Martinez V, Mazon P, *et al.* Erectile dysfunction in high-risk hypertensive patients treated with beta-blockade agents[J]. *Cardiovasc Ther*, 2010, 28(1): 15-22.
- [6] Brixius K, Middeke M, Lichtenthal A, *et al.* Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2007, 34(4): 327-331.
- [7] Franzen D, Metha A, Seifert N, *et al.* Effects of beta-blockers on sexual performance in men with coronary heart disease: a prospective, randomized and double blinded study[J]. *Int J Impot Res*, 2001, 13(6): 348-351.
- [8] Fogari R, Zoppi A, Corradi L, *et al.* Sexual function in hypertensive males treated with lisinopril or atenolol: a cross-over study[J]. *Am J Hypertens*, 1998, 11(10): 1244-1247.
- [9] Suzuki H, Tominaga T, Kumagai H, *et al.* Effects of first-line antihypertensive agents on sexual function and sex hormones[J]. *J Hypertens Suppl*, 1988, 6(4): S649-651.
- [10] Wassertheil-Smoller S, Blaufox MD, Oberman A, *et al.* Effect of antihypertensives on sexual function and quality of life: the TAIM study[J]. *Ann Intern Med*, 1991, 114(8): 613-620.
- [11] Grimm RH Jr, Grandits GA, Prineas RJ, *et al.* Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS)[J]. *Hypertension*, 1997, 29(1 Pt 1): 8-14.
- [12] Doumas M, Tsakiris A, Douma S, *et al.* Beneficial effects of switching from beta-blockers to nebivolol on the

- erectile function of hypertensive patients[J]. *Asian J Androl*, 2006, 8(2):177-182.
- [13] Cheng JW. Nebivolol: a third-generation beta-blocker for hypertension[J]. *Clin Ther*, 2009, 31(3):447-462.
- [14] Beeley L. Drug-induced sexual dysfunction and infertility [J]. *Adverse Drug React Acute Poisoning Rev*, 1984, 3(1): 23-42.
- [15] Hogan MJ, Wallin JD, Baer RM. Antihypertensive therapy and male sexual dysfunction[J]. *Psychosomatics*, 1980, 21(3):234,236-237.
- [16] Anony. Adverse reactions to bendrofluazide and propranolol for the treatment of mild hypertension. Report of medical research council working party on mild to moderate hypertension[J]. *Lancet*, 1981, 2(8246):539-543.
- [17] Kroner BA, Mulligan T, Briggs GC. Effect of frequently prescribed cardiovascular medications on sexual function: a pilot study[J]. *Ann Pharmacother*, 1993, 27(11): 1329-1332.
- [18] Buffum J. Pharmacosexology update: prescription drugs and sexual function[J]. *J Psychoactive Drugs*, 1986, 18(2):97-106.
- [19] Monoski M, Nudell D, Lipshultz L. Effects of medical therapy, alcohol, and smoking on male fertility[J]. *Contemp Urol*, 2002, 14(6):57-67.
- [20] Bohm M, Baumhakel M, Teo K, *et al*. Erectile dysfunction predicts cardiovascular events in high-risk patients receiving telmisartan, ramipril, or both: the ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial/telmisartan randomized assessment study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (ON-TARGET/TRANSCEND) Trials[J]. *Circulation*, 2010, 121(12):1439-1446.
- [21] Chen Y, Cui S, Lin H, *et al*. Losartan improves erectile dysfunction in diabetic patients: a clinical trial[J]. *Int J Impot Res*, 2012, 24(6): 217-220.
- [22] Della Chiesa A, Pfflner D, Meier B, *et al*. Sexual activity in hypertensive men[J]. *J Hum Hypertens*, 2003, 17(8): 515-521.
- [23] Fogari R, Preti P, Derosa G, *et al*. Effect of antihypertensive treatment with valsartan or atenolol on sexual activity and plasma testosterone in hypertensive men[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2002, 58(3):177-180.
- [24] Segal RL, Bivalacqua TJ, Burnett AL. Irbesartan promotes erection recovery after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: a retrospective long-term analysis[J]. *BJU Int*, 2012, 110(11):1782-1786.
- [25] Yang L, Yu J, Ma R, *et al*. The effect of combined antihypertensive treatment (felodipine with either irbesartan or metoprolol) on erectile function: a randomized controlled trial[J]. *Cardiology*, 2013, 125(4):235-241.
- [26] Dombrowski RC, Romeo JH, Aron DC. Verapamil-induced hyperprolactinemia complicated by a pituitary incidentaloma[J]. *Ann Pharmacother*, 1995, 29(10): 999-1001.
- [27] 吴钧芳, 吴小宁. 抗高血压药物对患者性功能的影响[J]. *中国全科医学*, 2009, 12(21): 1978-1979.
- [28] Hershlag A, Cooper GW, Benoff S. Pregnancy following discontinuation of a calcium channel blocker in the male partner[J]. *Hum Reprod*, 1995, 10(3):599-606.
- [29] Benoff S, Jacob A, Hurley IR. Male infertility and environmental exposure to lead and cadmium[J]. *Hum Reprod Update*, 2000, 6(2):107-121.
- [30] Ma R, Yu J, Xu D, *et al*. Effect of felodipine with irbesartan or metoprolol on sexual function and oxidative stress in women with essential hypertension[J]. *J Hypertens*, 2012, 30(1):210-216.
- [31] Shamberger RC, Sherins RJ, Rosenberg SA. The effects of postoperative adjuvant chemotherapy and radiotherapy on testicular function in men undergoing treatment for soft tissue sarcoma[J]. *Cancer*, 1981, 47(10):2368-2374.
- [32] Hayashi T, Yoshida S, Ohno R, *et al*. Asthenospermia in hay fever patients improved by stopping treatment with histamine H₁ receptor antagonists[J]. *Int J Urol*, 2006, 13(7): 1028-1030.
- [33] Louis MP, Heran I, Peyriere H, *et al*. Two cases of gynecomastia with cetirizine, a second-generation antihistamine[J]. *Therapie*, 2004, 59(1):163-164.
- [34] Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation[J]. *Arch Intern Med*, 2000, 160(5): 610-619.
- [35] Buffum J. Pharmacosexology: the effects of drugs on sexual function a review[J]. *J Psychoactive Drugs*, 1982, 14(1/2):5-44.
- [36] Thompson ST. Prevention of male infertility: an update [J]. *Urol Clin North Am*, 1994, 21(3):365-376.
- [37] Costabile RA. The effects of cancer and cancer therapy on male reproductive function[J]. *J Urol*, 1993, 149(5 Pt 2): 1327-1330.
- [38] Costabile RA, Spevak M. Cancer and male factor infertility[J]. *Oncology (Williston Park)*, 1998, 12(4):557-562.
- [39] Turek PJ, Lowther DN, Carroll PR. Fertility issues and their management in men with testis cancer[J]. *Urol Clin North Am*, 1998, 25(3):517-531.
- [40] Hallak J, Kolettis PN, Sekhon VS, *et al*. Sperm cryopreservation in patients with testicular cancer[J]. *Urology*, 1999, 54(5): 894-899.
- [41] Hallak J, Kolettis PN, Sekhon VS, *et al*. Cryopreservation of sperm from patients with leukemia[J]. *Cancer*, 1999, 85(9):1973-1978.
- [42] Hallak J, Hendin BN, Thomas AJ Jr, *et al*. Investigation of fertilizing capacity of cryopreserved spermatozoa from patients with cancer[J]. *J Urol*, 1998, 159(4): 1217-1220.

(收稿日期:2016-12-18 修回日期:2017-06-15)

(编辑:周 簪)