

## 睾酮经皮给药系统的研究与临床应用

### 科普园地

睾酮 (testosterone, TS) 是一种 19 碳甾体化合物, 主要由睾丸细胞所分泌, 每天正常的分泌量为 3-10mg。睾酮是雄性激素中活性最高的成份, 在正常男性的生长发育中发挥着重要的作用, 维持着男性很多特性, 如肌肉的质量与力量、骨的重量、性能力、精子发育等。女性体内也有少量的雄激素睾酮, 由卵巢及肾上腺皮质合成, 每天正常的分泌量为 300  $\mu$ g。睾酮对女性的青春期发育、性功能、骨密度、肌肉的质量、红细胞生成、认知能力、心情等方面也有着很大的影响。因此, 保持适当的激素水平是维持机体正常功能的必要条件; 而在激素缺乏的状态下, 如何精准、适量地补充激素, 是药理学面临的挑战之一。临床上睾酮主要用于治疗雄激素缺乏症, 在男性中用于男性性功能减退的替代疗法, 在女性中主要是结合雌二醇用以绝经后的性心理障碍治疗。近年来, 随着睾酮经皮给药制剂的出现, 克服了口服、肌注时出现的不足 (表 1), 更好地满足了治疗雄激素缺乏症的要求。

经皮给药系统 (transdermal drug delivery

system, TDDS) 是指在进入体循环后产生全身或局部治疗作用的一类制剂。TDDS 的优点表现为: (1) 可避免口服给药可能发生的肝首过效应及胃肠灭活; (2) 可维持恒定的血药浓度和生理效应, 减少胃肠给药的副作用; (3) 延长有效作用时间, 减少用药次数; (4) 通过改变给药面积调节给药剂量, 减少个体差异, 且患者可以自主用药, 也可以随时停止用药。目前研究人员对睾酮经皮制剂的研究取得了一定的进展, 并已有了临床应用。

在用于更年期症状的替代疗法及性功能减退症的睾酮制剂中, 有口服睾酮片剂、睾酮注射剂、睾酮埋植剂、睾酮透皮制剂。其中睾酮透皮产品经历了由阴囊贴剂 Testoderm<sup>®</sup> 到非阴囊贴剂 Androderm<sup>®</sup> 到凝胶 Testogel<sup>®</sup> 的发展过程, 都能满足睾酮每天的正常生理量及维持正常的血浆睾酮浓度, 且生物利用度比其它传统剂型高, 副作用小, 更符合临床应用的要求。

### 一、睾酮贴剂

第一个睾酮的经皮给药制剂是贴剂 Testoderm<sup>®</sup>——阴囊皮肤贴剂, 分为 40cm<sup>2</sup> 及 60cm<sup>2</sup> 两种规格, 各含有睾酮 10mg 和 15mg,

每天释放量分别为 4mg 和 6mg, 但由于阴囊皮肤中含 5 $\alpha$ -还原酶, 可催化睾酮转化为二氢睾酮, 超过人体生理水平, 诱发前列腺肥大; 且用前需要对阴囊进行刮毛处理, 影响了可接受性; 当阴囊没有足够的表面积时, 此贴剂应用亦受阻。在阴囊贴剂的基础上, 接着出现了睾酮的第一个非阴囊经皮给药制剂——Androderm<sup>®</sup> 贴剂, 用于男性性功能减退的替代治疗, 贴于腹部、背部或者上臂。也有研究表明, 睾酮贴剂结合雌二醇使用, 能明显改善女性自然绝经或者手术绝经后的性心理障碍。在一项睾酮贴剂 (不结合雌二醇) 研究中, 睾酮的每天透过量为 300  $\mu$ g, 能改善女性性心理障碍。上述贴剂常见的不良反应是局部皮肤反应, 如暂时性的轻微红斑。

### 二、睾酮凝胶剂

在贴剂的基础上, 出现了睾酮经皮凝胶 (Testogel<sup>®</sup>、Testim<sup>®</sup>) 用于迟发型性功能减退的病案中, 能有效地增加血浆睾酮水平, 可改善机体功能, 包括性功能。在美国有用于女性性心理障碍的凝胶产品, 最常见的是 Tostrelle Gel。凝胶剂的使用不足为: 用量大, 涂布面积大, 可能会污染到接触的人。

### 三、睾酮喷雾剂

为了克服贴剂和凝胶剂的不足, 澳大利亚阿科鲁克斯 (Acrux) 公司研发了定量透皮喷雾释药技术平台, 主要由 3 个核心部分组成: (1) 专利技术制成的喷雾器, 使用简便, 含量准确, 剂量调节灵活; (2) 无贴片的贴片型储存, 在皮内形成不可见的储库; (3) ACROSS 增透剂, 可让药物快速通过皮肤。其使用方法简便: 只需采用一个手拿的敷料器, 在皮肤上喷洒快干易用的药物。三期临床结果表明, 心情、性欲及性能力均比用之前的状态明显改进, 且没有发生严重的不良反应事件。

目前, 世界透皮释药系统正以 15% 的年增长率发展, 从现阶段睾酮在整个透皮市场中所占的比例来看, 睾酮经皮给药系统有很大的发展空间。其中, 应用于男性性功能减退症较为成熟; 其应用于女性性心理障碍方面的研究也得到了越来越多的关注。随着定量透皮喷雾释药技术的发展, 以及一些先进的物理方法 (如离子导入法、微针等) 与药剂学手段的结合, 必将进一步推动睾酮透皮给药系统的研究和应用。

(药物室) ■

(该稿件摘自《生殖与避孕》, 2010, 30 (7) 上发表的论文“睾酮经皮给药系统的研究与临床应用”, 作者: 俸灵林, 谢谭芳, 黄婷等)

### 编委会名单

主编: 陆澄德  
副主编: 丛蓉  
李怡  
编委: 芦洁  
方广虹  
王颖  
责任编辑: 王颖

表 1 睾酮产品不同给药方式的相关情况

产品	给药方式	剂量	生物利用度	不足
Pantestone <sup>®</sup>	口服	40mg/day, 一天 3-4 次	血药浓度不规则, 药动学表明体内个体差异明显	睾酮首过效应明显, 需经过修饰才能使用
Androtardyl <sup>®</sup>	肌注	250mg	单剂量注射 250mg 10 小时后才能到达最大血药浓度	在注射部位较痛及产生肿块
Testopel pellets <sup>®</sup>	皮下埋植	6 $\times$ 100mg or 3 $\times$ 200mg	依靠埋植剂表面的溶解后符合零级反应吸收, 刚开始浓度较高, 在之后的几个月中慢慢减小	需经过皮下埋植小手术, 出现局部的不良反应, 如出血或者感染
Androderm <sup>®</sup>	透皮	2.5mg/24hour 5mg/24hour	恒定的血药浓度	出现局部的皮肤反应



# 上海计生所

Shanghai Institute of Planned Parenthood Research



上海市计划生育科学研究所  
世界卫生组织人类生殖研究合作中心

主办

2015年4月30日 (内部交流)  
第3期 总第44期



## 市科委秘书长林旭伟一行来所调研



日前,为了配合市委一号课题的顺利开展和实 施,市科委秘书长林旭伟带领相关课题调研专家一行5人来所,对市属科研院所分类改革及转制等情况进行调研。所长、党委副书记李元春,党委副书记、纪委书记陆澄镛,副所长王健、袁伟及相关部门负责人参加了会议。

所长李元春详细介绍了上海计生所作为计划生育/生殖健康科技领域地方性综合型社会公益类科研机构的职能定位、发展目标、专业能力和所属领域的国内外地位等概况;并重点介绍了自事业单位去行政化后,我所作为公益一类科研事业单位以提升科技创新能力建设为目标,在现代院所制度建设、科研管理、人才队伍建设、国际合作、成果转化及产业化、收

益分配等方面工作的举措和存在的问题,以及突破机制体制框架与相关行业内的科研及医疗机构共同开展计划生育与生殖健康研发类创新平台建设的有关情况。

市科委体改处副处长赵福祥从上海建设科创中心的角度,肯定了上海计生所目前在自身定位、技术前沿占位、国际影响力发挥、内部激励机制建设、产学研合作模式创建等方

面所发挥的不可替代的作用。

最后,市科委秘书长林旭伟表示,通过近期到多家单位现场调研和深入交流,对市属科研院所的情况有了更进一步的了解和熟悉,今后市科委将在政策指导扶持上加强对各转制院所所在课题预研和人才培养等方面的支持。同时,他对上海计生所近年来取得的成绩给予了充分肯定,并希望研究所在继续做好基础研究工作的同时,依托现有资源,结合国企国资改革的政策,不断寻求新的突破,切实发挥好科研院所创新源头的作 用,使科技成果产业化的道路越走越宽,不断提升国际影响力,为上海建成具有全球影响力的科技创新中心做出应有的贡献。

(办公室) ■

为全面落实上级党委和纪委对党风廉政建设和反腐败工作的要求,更好地履行党委主体责任和纪委监督责任,继2014年我所全面推动廉政风险防控工作后,2015年所党委、纪委进一步推进党风廉政建设和反腐败工作,强化监督、主动预防,积极探索开展对重点领域重要事项的监督检查工作。

今年3月以来,所党委、纪委对该项工作的开展给予高度重视,并将其纳入所党委重要议事日程。为此,在广泛征求职能部门意见的基础上,所党委、纪委研究制定了本所《关于加强重点领域重要事项监督检查的实施意见》(以下简称《实施意见》)。《实施意见》明确了纳入监督检查范围的重点领域重要事项,创新了开展监督检查的形式与方法,强化了对监督检查工作的结果运用,为所更有效地加强党风廉政建设,为保障科研、管理等各项工作的顺利开展奠定了重要基础。

根据《实施意见》的总体原则和要求,为增强对重点领域重要事项监督检查工作的操作性和针对性,细化明确监督检查工作的具体要求和操作步骤,所纪委配套制定了《重点领域重要事项监督检查工作细则》。4月21日,所纪委召开工作会议,就正式启动对重点领域重要事项监督检查工作进行了动员和部署,所各职能部门、工青妇组织及上海计生所医院负责人等参加会议。所党委副书记、(下转第2版)

我所探索开展对重点领域重要事项监督检查工作  
**强化监督 主动预防**

## 市科技妇委“妇女之家”试点建设考评会在我所召开

4月28日,市科技妇委“妇女之家”试点建设考察评估会议在我所召开,对我所的“妇女之家”创建工作 进行考评。市科技妇委及兄弟单位妇委负责人,所党委书记、副所长刘伟,所党委副书记、纪委书记陆澄镛,所妇委会、所医院相关人员参加本次会议。会议由市科技妇委主任张艳林主持。

根据市妇联《在党群共建创先争优活动中建设居(村)妇女之家的实施意见》及《关于开展大口系统“妇女之家”创建工作的通知》文件精神,为了进一步

拓展基层妇女组织阵地建设,积极提升科技系统妇女工作的凝聚力、影响力,更好地服务、促进科技系统女性的发展成才,市科技妇委拟从2014年开始组织市科技系统各级妇女组织开展“妇女之家”创建工作。为积极响应市科技妇委的号召,我所作为首批申报的8家单位之一,利用计生所多功能厅和所医院的“健康体验馆”,积极开展了“妇女之家”创建工作,希望使其成为广大科技女性信赖、热爱的温暖之家。

会上,所妇委会主任施惠娟就我所“妇女之家”的建设情况

向考评组进行了汇报,考评组与所妇委就“妇女之家”的长效化机制建设及妇委工作和“妇女之家”相结合等问题进行了深入探

讨和沟通。会后,与会人员参观了“妇女之家”基地之一的所医院“健康体验馆”,并体验了相关项目。

(所妇委) ■



## 注重科技创新 加强国际合作 美国比尔与美琳达·盖茨基金会北京代表处官员来访



4月20日,美国比尔与美琳达·盖茨基金会(Bill & Melinda Gates Foundation)北京代表处研发部高级项目官员孙文俊到访我所。我所所长李元春、药物发展研究室主任陈建兴和FHI 360资助项目的科研团队主要成员参加了会谈,主要就我所的科技创新情况、与上海达华药业有限公司等国内

药企合作模式和进展等情况进行了交流。

孙文俊表示,这已是该基金会本年度第二次来访,今后几个月还将保持此类高频度的联系及访问,以促进基金会与上海计生所之间更深入的了解和更密切的合作。所长李元春对此表示欢迎,并再次强调我所一直以来非常鼓励和注重科研人员科技创新,今后还会继续加快产品研发,深入探索有效的资源整合模式与国际合作模式,为中国乃至全球的生殖健康事业做贡献。

(药物室) ■

## 了解党的历史 追忆一代楷模 我所组织统战对象等参观宋庆龄故居

为深入贯彻落实党的十八大对统战工作的指示和有关要求,近日,所党委开展了以“了解党的历史,追忆一代楷模”为主题的统战活动,所领导班子成员、统战对象、支部书记等同志参加了活动,活动还特别邀请了市科技党委统战处有关领导。

在宋庆龄故居内,大家不仅认真领略了许多珍贵的历史瞬间,也深刻感受到了宋庆龄为祖国统一、人民解放事业鞠躬尽瘁的爱国情怀。随后,同志们参观了故居内“党风楷模周恩来”专题展,共同缅怀周

恩来总理的丰功伟绩和为民务实清廉的优良作风。

活动后,大家纷纷表示,老一辈革命者的精神永远是当

代人敬仰学习的典范,也是激励大家不断开拓、投身科研的不竭动力。

(党办) ■



本着增进情感交流、扩大青年科研人员交友范围为目的,由上海科学院机直团委牵头,上海市计划生育科学研究所团委、中船重工集团公司七二六研究所团委、上海电器科学研究所(集团)有限公司团委共同协办的2015年“春暖花开,爱在有情天”大型青年联谊交友活动于4月11日在东方绿舟举行。

“人间四月芳菲尽,山寺桃花始盛开”,在生机盎然的东方绿舟,一次浪漫的邂逅和青春的聚会正式拉开序幕。“自我介绍”、“剪刀石头布”、“奔跑吧爱情”、“飞夺趣桥”、“撕名牌”一个个趣味互动游戏,让来自各单位的60余名单身青年在活动中互生情愫,一解初次见面的尴尬与生涩。经历了一天的活动后,原本素未平生的人变得熟悉与亲近。在活动最后的表白环节,7对青年朋友表达了深入交往的意愿,并成功牵手。

借助此次青年联谊活动的良好契机,不仅发挥了我所团委“关爱青年,服务青年”的作用,使我所团员青年与兄弟院所团员青年之间架起了一座情感交流的桥梁,结识了志同道合的朋友,而且对增强我所团员青年的凝聚力,进一步做好团委工作起到了积极的推动作用。

(所团委) ■

## 我所团员青年参加大型青年联谊交友活动

春暖花开 爱在有情天

(上接第1版) 纪委书记陆澄镛主持会议并对如何实施监督检查工作作了具体阐述,对如何增强防控意识和加强工作中的积极配合明确了要求。所党委书记、副所长刘伟出席会议并讲话,他提出了三点要求:一要正确认识,开展监督检查工作不是找麻烦,而是防风险,不是设置障碍,而是权力制衡,不是多此一举,而是幸亏及时,不是有罪推定,而是人无完人;二要严格执行,通过认真学、仔细做、抓关键、重程序、勤沟通来强化该项工作的落实;三要持续改进,加强日常工作中的计划性、规范性、民主性和习惯性建设,不断优化完善对重点领域重要事项的监督检查工作。

(监察室) ■

## 所妇委会组织女职工参观自然博物馆

为了丰富我所女性职工的业余生活,同时搭建起女性职工沟通的平台,增强妇女组织凝聚力,提升女性职工归属感,作为年内开展的多项活动之一,所妇委会于日前组织全所女职工参观了最新落成的上海自然博物馆,共63名女职工参加了本次活动。

上海自然博物馆新馆座落于静安雕塑公园内,是由国外知名设计师设计,其主体外墙采用细胞核式样的镂空设计,形成独具一格的细胞墙。它象征着自然

生命从单细胞到多细胞、从低等到高等的演化过程,只要参观者穿过细胞墙,走进自然博物馆,便能探寻其中的奥秘。在两名讲解员的引导下,我所女职工分别参观了起源之谜、生命长河、恐龙盛世、演化之道等多个展区,参观了来自七大洲近1万多件展品,参观过程中女职工还就感兴趣的问题与讲解员进行了沟通,得到了满意的答复。

此次参观活动不仅缓解了女职工们的科研工作压力,还



丰富了生命科学知识,受到大家的一致好评。(所妇委) ■

## 我所召开安全工作会议

为了进一步落实好我所安全生产各项工作,更好地贯彻和执行新《中华人民共和国安全生产法》,4月23日,我所召开安全工作会议,按照平安建所、“谁主管,谁负责”的原则,由所长李元春代表所部与所各部门负责人分别签订了2015

年度《安全防范协议书》。会议由副所长袁伟主持。

会上,所长李元春首先对各部门负责人和全所员工一年来为所安全生产工作所付出的辛勤努力表示感谢,并对我所2015年的安全生产工作进行了部署,同时要求将安全生

产管理工作纳入全年考评,并希望各部门再接再厉,扎实推进,继续为科研工作创建平安环境。

2014年我所全年无重大安全事故发生,且顺利通过上级部门的平安单位和文明单位考核。

(办公室) ■



## 我所召开2015年度第一次团委会



4月14日,我所召开2015年度第一次团委会,所团委全体委员参加会议,所党委副书记、纪委书记陆澄镛出席会议,会议由所团委书记陈冬主持。

会上,所团委委员就本年度所团委如何进一步加强团员青年思想政治教育、团组织建设、信息化建设,更好地服务好青年创新创业,开展好志愿者服务活动,落实好团员青年文化文体活动,组织好各类评选表彰等方面的工作进行了沟通与讨论,并形成了初步的计划与分工。

陆澄镛同志代表所党委对所团委寄予殷切希望,并从计划性、凝聚性、活动性三个方面对开展好所团委工作提出了指导意见,同时要求所团委班子对待团委工作要进一步增强责任心,要有投入、显特色、出成效,共同努力将今年的团委工作描绘成一幅生动活泼的画卷。  
(所团委) ■

为了满足广大再生育家庭的需求,指导和帮助再生育家庭解决生育和抚育过程中所遇到的各种困惑,预防和减少出生缺陷的发生,4月11日,由上海科普大讲坛管理办公室主办,上海市计划生育科学研究所、上海市人口和家庭计划指导服务中心承办的上海科普大讲坛普及讲座在静安区举行。市家计中心特聘专家、《再生一个,你准备好了吗》一书

主编程利南教授作了题为“孕育二胎的准备”的主讲,来自静安区南京西路街道的90余位社区居民参加了本次讲座活动。

讲座中,程利南教授主要围绕如何制定生育单独二胎的计划、生育单独二胎前的避孕方法选择、单独二胎优生优育策略、单独二胎家庭培养策略及相关政策等问题进行了详

细的阐述。讲座现场,许多有生育两孩意愿的居民纷纷提出自己在计划生育两孩过程中遇到的问题,并都得到了程教授的一一解答。

讲座结束后,还开展了讲座问卷评估。大家对专家讲座感到非常满意,认为讲座内容对他们今后生育两孩有一定的指导意义。  
(家计中心) ■

## 我所研究员朱焰获得2014年度“上海市科协青年科技人才飞翔计划”资助

经评审委员会的专业评审,2014年度“上海市科协青年科技人才飞翔计划”(简称“飞翔计划”)的资助人员名单已揭晓,共20名参加国际学术大会的青年科研人员获得该项资助。其中,我所药物发展研究室生殖药理组研究员朱焰因在2014年7月13-18日在南非开普敦市召开的《第十七届基础与临床世界药理学大会》上主持专题论坛《生殖药理学进展》(Advances in reproductive pharmacology),并做《中国避孕药及其辅助治疗应用的前景》(Prospective

of contraceptives and its application of adjuvant therapy in China)专题报告而荣获该项殊荣。

第十七届基础与临床世界药理学大会由国际基础与临床药理学联合会(IUPHAR)主办,是全世界规模最大、水平最高的药理学盛会。近2000名来自世界各地的药理学工作者参加了会议。大会共设80余个专题论坛,其中仅4个论坛(Symposium)由中国学者主持,共有18位中国(含港澳台地区)学者分别在各专题会作了学术报告。  
(药物室) ■

## 我所科研人员揭示蛋白乙酰化修饰对精子功能调节的重要性

近50%的不孕不育涉及男性因素,但目前临床上仍缺乏对精子功能评价的可靠方法,还停留在传统的精液质量评估上。我所生殖生物学研究室分子男科学组刁华和于合国等科研人员通过人精子乙酰化组学的研究,第一次证明乙酰化可作为翻译后修饰的一种形式,参与调节精子功能,为筛选、鉴别可用于评价精子功能的生物标志物打下了基础。

该科研团队通过制备高质量的单克

隆抗体,富集并鉴定了大量新颖的乙酰化修饰蛋白和乙酰化修饰的位点,相关研究成果发表在蛋白质组学领域的顶级期刊《Molecular & Cellular Proteomics》。这是国际上第一个公开报道的经验证的适用于乙酰化组学研究的单克隆抗体,具有较大的科研和应用价值。通过生物信息学分析,该团队还发现了大量与精子功能相关的潜在生物标志物,为设计开发精子功能的新型分子评价技术提供了物质基础。  
(基础室) ■

## 市家计中心承办“孕育二胎的准备”科普大讲坛专题讲座

