

抗高血压药物的男性生殖风险

秦博¹, 陈诚¹, 黄银¹, 阎鸿焰¹, 张灵¹, 杨勇²

(1. 电子科技大学医学院, 个体化药物治疗四川省重点实验室, 成都 611731; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院药学部, 成都 610072)

摘要 目的 探讨育龄期男性使用抗高血压药物时的生殖风险。方法 以 PubMed、Web of Science、EMbase、Scopus、中国知网 (CNKI)、维普中文期刊数据库 (VIP) 和万方数据库 (Wanfang Data) 为数据源, 计算机检索建库至 2017 年 12 月公开发表的有关抗高血压药物男性生殖风险的研究, 手工检索纳入文章中的重要参考文献作为补充, 概述抗高血压药物对男性生殖功能的影响及其机制。结果 β 受体阻断药和利尿药与男性性功能障碍的发生有一定相关性, 血管紧张素转换酶抑制药、血管紧张素受体阻断药和钙通道阻滞药对男性性功能影响较小, 甚或有正向影响。卡托普利和依那普利能改善精子质量参数, 推荐育龄期高血压患者优先选择使用。 β 受体阻断药、利尿剂和钙通道阻滞剂在体外和动物实验中显示对精子质量有一定的负面影响, 但缺乏进一步的临床研究。结论 目前抗高血压药物生殖风险的相关研究较少, 且多局限于动物研究和体外研究, 尚需要长期和大规模临床研究进一步证实。育龄期男性在使用抗高血压药物时, 建议医生或药师充分告知患者不同抗高血压药物的生殖风险, 消除患者的顾虑, 避免患者因考虑到药物的生殖风险而自行停药。服药期间出现生殖相关问题时, 应该考虑到药物因素。

关键词 抗高血压药物; 男性生殖; 男性生殖风险; 精子

中图分类号 R972.4; R588

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2019)07-0843-06

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2019.07.002

开放科学 (资源服务) 标识码 (OSID)



Male Reproductive Risk with Antihypertensive Drugs

QIN Bo¹, CHEN Cheng¹, HUANG Yin¹, YAN Hongyan¹, ZHANG Ling¹, YANG Yong² (1. *Personalized Drug Therapy Key Laboratory of Sichuan Province, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 611731, China*; 2. *Department of Pharmacy, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China*)

ABSTRACT **Objective** To explore the reproductive risk of antihypertensive drugs in men of childbearing age. **Methods** PubMed, Web of Science, EMbase, Scopus, Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI), VIP Information and Wanfang Data were used as data sources. The studies on male reproductive risk of antihypertensive drugs published until December 2017 were collected by search strategy, and supplemented by manual retrieval of important references. **Results** The analysis showed that β receptor blockers and diuretics were related to the occurrence of male sexual dysfunction, however, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and calcium channel blockers had little effect, or even a positive impact on male sexual function. Captopril and enalapril can improve sperm quality parameters and are recommended for use in hypertensive patients of child bearing age. The β -blockers, diuretics and calcium channel blockers have some negative effects on sperm quality *in vitro* and in animal experiments, but there is a lack of further clinical research. **Conclusion** Currently, there are few studies focused on reproductive risk of antihypertensive drugs, and most of them are based on animal or *in vitro* studies. It is still a problem need to further confirm by long-term and large-scale clinical studies. When male patients of childbearing age using antihypertensive drugs, it is recommended that doctors or pharmacists fully inform patients of the reproductive risks of different antihypertensive drugs, dispel patients' concerns, and prevent patients from stopping drugs on their own because of the reproductive risks. At the same time, drug factors should be taken into account when reproductive problems occur during these medications use.

KEY WORDS Antihypertensive drugs; Male fertility; Male reproductive risk; Sperm

心血管疾病是全球病死率最高的疾病之一, 高血

收稿日期 2018-08-22 修回日期 2018-10-25

作者简介 秦博 (1994-), 女, 四川成都人, 在读硕士, 研究方向: 临床药学。ORCID: 0000-0003-0927-254X, E-mail: 18308310683@sina.cn.

通信作者 杨勇 (1974-), 男, 四川富顺人, 主任药师, 博士, 研究方向: 临床药学。ORCID: 0000-0001-6747-8592, 电话: 028-87771932, E-mail: yxpower@126.com。

压是心血管疾病的重要危险因素^[1], 我国高血压患者越来越年轻化, 而长期服用抗高血压药物可能存在一定生殖风险, 因此抗高血压药物相关的男性生殖风险需要受到更多重视。美国食品药品监督管理局 (FDA) 在《关于生殖与发育毒性的工业指南》中定义了男性生殖毒性, 包括: 生殖器官的损害、配子成熟和释放、内分泌激素水平的改变、精子参数的改变、异常的交配行为

和生育能力的全面降低^[2]。药物的不规范使用,可能对男性生殖造成不良影响,阻碍夫妇的生育计划,甚至导致不必要的辅助生殖技术的使用^[3]。文献研究表明,大部分抗高血压药物均对男性生殖功能有影响。因此,在药物使用过程中,选择对生殖功能影响较小的药物,做好患者教育和心理疏导工作,不仅可以避免药物的男性生殖风险,更能在一定程度上改善患者的依从性,促进临床合理用药。

1 资料与方法

以 PubMed、Web of Science、EMbase、Scopus、中国知网(CNKI)、维普中文期刊数据库(VIP)和万方数据库(Wanfang Data)为数据源,计算机检索建库以来至2017年12月公开发表的有关抗高血压药物男性生殖风险的研究,中文检索词包括“抗高血压药物”“β受体阻断药”“利尿药”“ACEI”“ARB”“男性生殖”“性功能障碍”“精子”等,英文检索词包括“antihypertensive”“β-blocker”“diuretics”“ACEI”“ARB”“Male reproductive”“Sexual dysfunction”“sperm”等。共检索到英文文献43篇,中文文献5篇,检索文献中没有纳入到参考文献中的、不计入纳入研究的文献。对检索到的文章通过阅读题目和摘要确定是否纳入研究,手工检索纳入文章中的重要参考文献作为补充,概述抗高血压药物对男性生殖功能的影响及机制。

2 抗高血压药物的男性生殖风险

2.1 β受体阻断药 β受体阻断药能轻微增加男性勃起功能障碍的发生率^[4],这种不良反应与药物剂量和β受体阻断药的选择性有关^[5],具有心脏β受体选择性的药物对男性性功能的影响较小^[6]。β受体阻断药引起男性性功能障碍的机制可能为:①抑制交感神

经,减少阴茎血流量^[3];②降低男性体内的雄激素水平^[7-8];③β受体被阻断后引起外周α受体相对增强^[9],导致血管收缩,阴茎血供减少等。

β受体阻断药能干扰精子的运动,脂溶性越强的β受体阻断药可能对精子运动性的干扰越大^[10]。表1中列出了目前文献中已有的关于β受体阻断药男性生殖风险的研究。β受体阻断药引起生殖风险的具体机制可能与以下因素有关:①β受体阻断药的膜稳定作用^[11-12];②局部表面麻醉作用^[9];③降低细胞内cAMP的含量^[13];④抗氧化应激^[13];⑤降低睾丸激素^[3]等。

β受体阻断药的体外杀精作用曾被尝试用于作为女性外用避孕药,但目前缺乏临床试验证实β受体阻断药体内对男性精子的影响。一般认为口服β受体阻断药后,精液中药物浓度不会达到抑制精子活力的水平,但考虑到其对男性性功能的影响,不推荐将β受体阻断药作为育龄期男性抗高血压药物的首选。

2.2 利尿药 利尿药是导致性功能障碍发生率最高的一类抗高血压药物,主要机制可能是:①影响交感神经系统,干扰儿茶酚胺的合成^[3];②降低血容量,减少阴茎的血流灌注^[3];③降低体内雄激素水平^[18]等。

2.2.1 噻嗪类利尿药 据报道^[19],氢氯噻嗪常见性不良反应包括:性欲降低、勃起功能障碍和精子数下降。OPIE^[20]提出,小剂量噻嗪类药物使性功能障碍发生率升高2倍,大剂量时能升至4倍。作用机制可能与低血容量、低钾血症和血糖升高有关^[21],也可能直接影响通过影响阴茎血管平滑肌或干扰儿茶酚胺的作用而介导^[3]。一项临床研究资料显示^[22],使用氢氯噻嗪的患者,血清睾酮和促黄体生成素浓度降低,这种改变可逆,提示其可能抑制睾丸间质细胞对睾酮的分泌及合

表1 β受体阻断药及其所致男性生殖风险

Tab.1 Beta receptor blockers and their associated male reproductive risk

药物	男性生殖影响	文献资料
普萘洛尔	①抑制体外获能、顶体反应和精卵融合过程;②精子头尾部畸形,运动性降低,睾丸激素水平显著下降,生殖器官发生组织病理学改变;可逆;③精子活力率和运动速度呈剂量依赖性下降,氧化应激明显;④生殖器官质量和性激素水平下降,各级精母细胞数减少,精子密度和活力较低,繁殖力减弱	①动物实验 ^[9] ;②动物实验 ^[14] ;③动物实验 ^[15] ;④动物实验 ^[16]
卡维地洛	抗炎,抗氧化,能减轻顺铂所致生殖毒性	动物实验 ^[13]
阿替洛尔	①精子头尾部畸形,运动性降低,睾丸激素水平显著下降,生殖器官组织病理学改变;可逆;②大鼠受孕率轻度降低,无显著差异	①动物实验 ^[14] ;②动物实验 ^[17]
美托洛尔	精子头尾部畸形,运动性降低,睾丸激素水平显著下降,生殖器官发生组织病理学改变;可逆	动物实验 ^[13]

成。与之矛盾的是,刘培君等^[21]的研究表明,噻嗪类药物对睾酮水平无显著影响($P>0.05$)。同时,一项动物实验^[17]结果显示,氢氯噻嗪能增加睾酮水平,且单独使用噻嗪类利尿药降压会增加性功能障碍的发生率。由于现有报道相互矛盾,噻嗪类药物对睾酮水平的影响还需进一步研究。噻嗪类药物能使大鼠受孕率轻微降低,但缺少临床研究数据。鉴于其对性功能的影响,不推荐用于育龄期男性的抗高血压治疗。

2.2.2 螺内酯 螺内酯是醛甾酮受体竞争性抑制药,常用于治疗伴醛甾酮升高的顽固性高血压。螺内酯具有类孕酮结构,能抑制 C17 羟基化,减少睾酮合成,增加睾酮向雌激素的转化,其代谢物能竞争性削弱双氢睾酮与雄激素受体结合^[17,21],具有很强的抗雄激素活性。长期大剂量用药可致男性乳房发育、性欲下降和性功能障碍^[23]。

WONG 等^[24]给予大鼠螺内酯后,观察到附睾质量增加,附睾中钾和精子浓度下降,但精子活力和生育能力不变。JENKINS 等^[25]发现螺内酯对附睾或其他取样区域的钾离子浓度无影响。精子浓度的降低可能因为液体体积增加后导致浓度下降。研究结果差异提示,精子对干扰电解质和水的药物具有较强的耐受力,精子活力不受药物影响。但更多的研究表明,螺内酯可能引起男性性欲低下、性功能障碍和精液质量下降^[3,18,22],从而对生育能力造成不利影响。

依普利酮是新一代醛甾酮受体拮抗药,对雄激素和孕酮受体亲和力更低。一项多中心、随机、双盲的平行设计试验证实,虽然螺内酯降压作用更强,但依普利酮的性不良反应发生率比螺内酯低得多,可以作为育龄期伴醛甾酮升高的顽固性高血压患者的替代药物^[2]。

2.3 血药紧张素转化酶抑制剂(angiotension converting enzyme inhibitors,ACEI)和血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(angiotensin Ⅱ receptor antagonist,ARB) 肾素血管紧

张素系统(renin-angiotensin system,RAS)与男性生殖功能密切相关^[26-27]。ACEI 和 ARB 通过作用于 RAS 系统达到降压作用。研究表明,ACEI 和 ARB 不增加男性性功能障碍发生,甚至具有改善作用^[3,17,27],这可能是由于 ACEI 能释放一氧化氮(NO),舒张血管,改善阴茎海绵体灌注;同时,ACEI 和 ARB 能通过阻断血管紧张素Ⅱ生成,抑制其引起的阴茎血管胶原组织增殖和血管管腔变窄。ACEI 类药物对男性生殖系统的影响见表 2。

目前对 ACEI 和 ARB 类药物的男性生殖风险研究数据有限,已有的证据表明,其造成的生殖风险较小,且对男性性功能无影响或有正向作用^[17]。虽然卡托普利的动物实验和人类精子体外实验结果存在矛盾,但在一项人类随机双盲对照实验中,口服卡托普利的患者精子密度显著改善^[28]。动物实验则提示,依那普利可能对精子有保护作用^[31,35-36]。

2.4 钙通道阻滞药

2.4.1 钙通道阻滞药的男性生殖风险 钙通道阻滞药与男性性功能的发生没有相关性,甚至可能有正面影响^[37]。钙离子对精子的运动性和胚胎植入前的发育具有重要意义。钙通道阻滞药可能的男性生殖风险见表 3。

硝苯地平可能比维拉帕米对精子功能的不良影响更大^[38],但这些影响可逆。现有的研究仍存在很多矛盾的结论,需进一步研究。

2.4.2 钙通道阻滞药对男性生殖功能影响的机制 硝苯地平不改变睾酮水平,其损伤大鼠性腺的作用不依赖于垂体-性腺轴^[41,45]。钙通道阻滞药的抗生育作用机制可能为:①氧化应激^[46-47],降低过氧化氢酶、超氧化物歧化酶和谷胱甘肽酶的活性,升高丙二醛,显著增加氧化应激水平;②脂质代谢^[38],进入精子质膜,改变分子填料,降低胆固醇在获能条件下离开精子浆膜的

表 2 ACEI 类药物及其所致男性生殖风险
Tab.2 ACEI drugs and their associated male reproductive risk

药物	男性生殖影响	文献资料
卡托普利	①口服卡托普利治疗 12 周后,精子密度显著改善,其他精液参数保持不变,怀孕率没有提高;②精子活力下降;③通过对缓激肽的影响而增强精子活力;④精子运动性、数目、形态等其他参数不变	①人类随机双盲对照实验 ^[28] ;②人类体外研究 ^[29] ;动物体外实验 ^[30] ;③动物体外实验 ^[31] ;④动物实验 ^[32]
赖诺普利	①精子数和活力增加;②精子密度、运动力、透明带渗透能力和顶体反应均下降	①动物实验 ^[33] ;②动物实验 ^[34]
依那普利	①通过对缓激肽的影响而增强精子活力;②保护睾丸不受高血压影响,恢复正常精子的产生;③改善糖尿病引起的精子 DNA 损伤,降低氧化应激	①动物体外实验 ^[34] ;②动物实验 ^[35] ;③动物实验 ^[36]

表 3 钙通道阻滞药及其所致男性生殖风险

Tab.3 Calcium channel blockers and their associated male reproductive risk

药物	男性生殖影响	文献资料
硝苯地平	①男性不育;②精子头尾部破坏性形态学改变,抑制自发性顶体反应;③精囊和前列腺的质量减轻;精子活力、数量、密度和形态差异显著;生育力降低;生精小管中生殖细胞的数量降低;血清睾酮水平不变	①人类案例报道 ^[38] ;②人类精子的体外实验 ^[39] ;③动物实验 ^[40-41]
维拉帕米	①抑制自发性顶体反应;②精子头尾部出现破坏性形态学改变,三磷酸腺苷(ATP)活性降低;受精率降低,降低男性生育力;③降低精子密度、数量、活力和ATP浓度,显著降低精子穿透卵子透明带的能力;④可能增加精子活力和加速顶体反应	①综述文献 ^[42] ;②人类精子体外实验 ^[43] ;③动物实验 ^[40-41] ;④动物实验 ^[44]
地尔硫	精子活力正常或下降,数量减少,受精率降低	动物实验 ^[41]

速率,精子一旦充满胆固醇,就会丧失其生育能力。③降低甘露糖受体表达^[43],抑制精子顶体反应等。

3 结束语

抗高血压药物在育龄期男性中的使用越来越普遍,同时抗高血压药物对男性生殖功能的影响也引起广泛关注。临床选择抗高血压药物时,不仅需要考虑药物疗效,更要注意药物对男性生育能力的影响。

现有资料表明,β受体阻断药和利尿药与男性性功能障碍的发生有一定相关性^[1-2],ACEI、ARB和钙通道阻滞药对男性性功能影响较小,甚至有正面影响^[35]。

4类常用抗高血压药物均在体外实验或动物实验中表现出对精子质量有程度不一的影响,但是对于人体内用药风险证据较少。卡托普利和依那普利能改善精子质量参数,推荐育龄期高血压患者优先选择使用,发生不可耐受的不良反应时可以换用ARB类药物,如奥美沙坦^[48]。β受体阻断药、利尿药和钙通道阻滞药在体外和动物实验中显示对精子质量有一定负面影响,但缺乏进一步临床研究。β受体阻断药和钙通道阻滞药对生殖功能的不利影响可在停药一段时间后恢复,将来有望进一步研究其作为可逆性男性避孕药的潜力。

在为育龄期男性选择降压药物时,建议医生或药师充分告知不同降压药物对其生育功能的影响,并且在出现生殖问题时,应该考虑到药物的可能影响。目前报道的抗高血压药物大部分是基于动物实验对男性精子数量和活动性的影响,笔者未见胎儿致畸的报道,所以认为使用抗高血压药对胎儿安全。目前对抗高血压药物的男性生殖风险的相关研究多局限于动物研究和体外研究,且研究结果存在一些矛盾结论,尚需要长

期和大规模临床研究数据。

参考文献

[1] ALKHAJA K A, SEQUEIRA R P, ALKHAJA A K, et al. Antihypertensive drugs and male sexual dysfunction: a review of adult hypertension guideline recommendations[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2016, 21 (3) : 233–244.

[2] PARTHASARATHY H K, JOEL M, WHITE W B, et al. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism[J]. J Hypertens, 2011, 29 (5) : 980–990.

[3] SAMPLASKI M K, NANGIA A K. Adverse effects of common medications on male fertility[J]. Nat Rev Urol, 2016, 12 (7) : 401–413.

[4] MANOLIS A, DOUMAS M. Antihypertensive treatment and sexual dysfunction[J]. Curr Hypertens Rep, 2012, 14 (4) : 285–292.

[5] 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.

[6] ALBERTO C, VICENTE B M, PILAR M, et al. Erectile dysfunction in high-risk hypertensive patients treated with beta-blockade agents[J]. Cardiovasc Ther, 2010, 28 (1) : 15–22.

[7] FOGARI R, ZOPPI A, POLETTI L, et al. Sexual activity in hypertensive men treated with valsartan or carvedilol: a crossover study[J]. Am J Hypertens, 2001, 14 (1) : 27–31.

[8] FERDINANDO F, MARCO F, NICOLA L, et al. The impact of non-urolologic drugs on sexual function in men[J]. Arch Ital Urol Androl, 2014, 86 (1) : 50–55.

[9] 钟翠玲, 葛仁山. 消旋普萘洛尔抑制豚鼠精子体外获能, 顶体反应和精卵融合[J]. 中国药理学报, 1990, 2 (11) :

- 169–172.
- [10] HONG C Y, TURNER P. Influence of lipid solubility on the sperm immobilizing effect of beta-adrenoceptor blocking drugs [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2012, 14(2): 269–272.
- [11] ABERG G, ADLER G, DUKER G, et al. Effects of adrenergic beta-blockers and a membrane stabilizing agent on ouabain-induced cardiac arrhythmias in anaesthetized guinea pigs [J]. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*, 2010, 45(2): 102–106.
- [12] HAYASHI T, MIYATA A, YAMADA T. The impact of commonly prescribed drugs on male fertility [J]. *Hum Fertil (Camb)*, 2008, 11(3): 191–196.
- [13] EID A H, ABDELKADER N F, EL-RAOUF O M A, et al. Carvedilol alleviates testicular and spermatological damage induced by cisplatin in rats via modulation of oxidative stress and inflammation [J]. *Arch Pharm Res*, 2016, 39(12): 1693–1702.
- [14] EL-SAYED M G, EL-SAYED M T, EL S E A, et al. Effects of some beta-adrenergic blockers on male fertility parameters in rats [J]. *Dtsch Tierarztl Wochenschr*, 1998, 105(1): 10–12.
- [15] SHALIUTINA O, GAZO I, SHALIUTINA-KOLEŠOVÁ A, et al. The *in vitro* effect of nonylphenol, propranolol, and diethylstilbestrol on quality parameters and oxidative stress in sterlet (*Acipenser ruthenus*) spermatozoa [J]. *Toxicol In Vitro*, 2017, 43(1): 9–15.
- [16] NUSIER M K, BATAINEH H N, DARADKA H M. Adverse effects of propranolol on reproductive function in adult male mice [J]. *Pak J Biol Sci*, 2007, 10(16): 2728–2731.
- [17] LI-LI L, DONG W, WEI W, et al. Long-term treatment of clonidine, atenolol, amlodipine and dihydrochlorothiazide, but not enalapril, impairs the sexual function in male spontaneously hypertensive rats [J]. *PLoS One*, 2015, 10(1): 116–129.
- [18] NUDELL D M, MONOSKI M M, LIPSHULTZ L I. Common medications and drugs: how they affect male fertility [J]. *Urol Clin North Am*, 2002, 29(4): 965–973.
- [19] 陈义珊, 蓝朝廷. 氢氯噻嗪合 ACEI 致性功能障碍 37 例 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2008, 18(6): 390–391.
- [20] OPIE L H. Diuretic downsides-but in low doses they still seem among the best authenticated antihypertensives [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2000, 14(4): 407–409.
- [21] 刘培君, 余静, 康秀峰, 等. 不同药物联合对男性高血压患者勃起功能的影响 [J]. *中华高血压杂志*, 2010, 4(18): 365–369.
- [22] MILLSOP J W, HELLER M M, ELIASON M J, et al. Dermatological medication effects on male fertility [J]. *Dermatol Ther*, 2013, 26(4): 337–346.
- [23] 贺汉军. 螺内酯小剂量短期治疗引起男性乳房肿大及性功能低下 [J]. *药物不良反应杂志*, 2010, 12(1): 41.
- [24] WONG P Y, LEE W M. Effects of spironolactone (aldosterone antagonist) on electrolyte and water content of the cauda epididymidis and fertility of male rats [J]. *Biol Reprod*, 1982, 27(4): 771–777.
- [25] JENKINS A D, LECHENE C, HOWARDS S S, et al. The effect of spironolactone on the elemental composition of the intraluminal fluids of the seminiferous tubules, eete testis and epididymis of the rat [J]. *J Urol*, 1983, 129(4): 851–854.
- [26] KÖHN F M, MÜLLER C, DRESCHER D, et al. Effect of angiotensin converting enzyme (ACE) and angiotensins on human sperm functions [J]. *Andrologia*, 1998, 30(4–5): 207–215.
- [27] CHRYSANT S G. Antihypertensive therapy causes erectile dysfunction. [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2015, 30(4): 383–390.
- [28] SCHILL W B, PARSCH E M, MISKA W. Inhibition of angiotensin-converting enzyme: a new concept of medical treatment of male infertility? [J]. *Fertil Steril*, 1994, 61(6): 1123–1128.
- [29] 姚华雄, 刘继红. 卡托普利体外对人精子运动参数的影响 [J]. *中华男科学杂志*, 2006, 12(5): 435–437.
- [30] NAGAOKA S, KAWASAKI S, KAWASAKI H, et al. The angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor, captopril disrupts the motility activation of sperm from the silkworm, *Bombyx mori* [J]. *J Insect Physiol*, 2017, 2017(103): 18–28.
- [31] SOMLEV B, SUBEV M. Effect of kininase II inhibitors on bradykinin-stimulated bovine sperm motility [J]. *Theriogenology*, 1998, 50(4): 651–657.
- [32] KHLER-SAMOUILIDIS G, SCHMIDT-ADAMOPOULOU B, SAMOUILIDIS S, et al. Effects of captopril on the male reproductive organs and various semen parameters of rabbits [J]. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr*, 1997, 110(6): 201–205.
- [33] OKEAHIALAM B N, AMADI K, AMEH A S. Effect of lisinopril, an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor on spermatogenesis in rats [J]. *Arch Androl*, 2006, 52(3): 209–213.
- [34] SAHA L, GARG S K, BHARGAVA V K, et al. Role of angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on spermatozoal functions in rats [J]. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 2000, 22(3): 159–162.
- [35] BECHARA G R, SOUZA D B D, MICHELE S, et al. Testicular morphology and spermatozoid parameters in spontaneously hypertensive rats treated with enalapril [J]. *J Urol*, 2015, 194(5): 1498–1503.

- [36] KUSHWAHA S, JENA G B. Enalapril reduces germ cell toxicity in streptozotocin-induced diabetic rat; investigation on possible mechanisms [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2012, 385(2): 111–124.
- [37] BAUMH KEL M, SCHLIMMER N, KRATZ M, et al. Cardiovascular risk, drugs and erectile function: a systematic analysis [J]. *Int J Clin Pract*, 2015, 65(3): 289–298.
- [38] DING J, SHANG X, ZHANG Z, et al. FDA-approved medications that impair human spermatogenesis [J]. *Oncotarget*, 2016, 8(6): 10714–10725.
- [39] KANWAR U, ANAND R J, SANYAL S N. The effect of nifedipine, a calcium channel blocker, on human spermatozoal functions [J]. *Contraception*, 1993, 48(5): 453–470.
- [40] LATIF R, ASLAM M, MEHMOOD T. Spermatogenesis following discontinuation of calcium channel blocker amlodipine in rats [J]. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2009, 21(1): 25–27.
- [41] MORAKINYO A O, IRANLOYE B O, ADEGOKE O A. Antireproductive effect of calcium channel blockers on male rats [J]. *Reprod Med Biol*, 2009, 8(3): 97–102.
- [42] KATSOFF D, CHECK J H. A challenge to the concept that the use of calcium channel blockers causes reversible male infertility [J]. *Hum Reprod*, 1997, 12(7): 1480–1482.
- [43] ANAND R J K, KANWAR U, SANYAL S N. Calcium channel antagonist verapamil modulates human spermatozoal functions [J]. *Res Exp Med (Berl)*, 1994, 194(1): 165–178.
- [44] MEHDI S, ALI N, SAIED K D, et al. Comparison of the protective effects of papaverine, lidocaine and verapamil on the sperm quality of the testis after induced torsion-detorsion in rats [J]. *Scand J Urol Nephrol*, 2010, 44(3): 133–137.
- [45] IRANLOYE B O, MORAKINYO A O, UWAH J, et al. Effect of nifedipine on reproductive functions in male rats [J]. *Nig Q J Hosp Med*, 2009, 19(3): 165–168.
- [46] AYODELE M, BOLANLE I, OLUFEYISIPE A. Calcium antagonists modulate oxidative stress and acrosomal reaction in rat spermatozoa [J]. *Arch Med Sci*, 2011, 7(4): 613–618.
- [47] MORAKINYO A O, IRANLOYE B O, DARAMOLA A O, et al. Antifertility effect of calcium channel blockers on male rats: association with oxidative stress [J]. *Adv Med Sci*, 2011, 56(1): 95–105.
- [48] SHIMIZU S, TSOUNAPI P, HONDA M, et al. Effect of an angiotensin II receptor blocker and a calcium channel blocker on hypertension associated penile dysfunction in a rat model [J]. *Biomed Res*, 2014, 35(3): 215–221.

《医药导报》加入开放科学计划(OSID)启事

自2018年10期起,《医药导报》杂志加入开放科学计划(Open Science Identity, OSID)。通过在期刊每篇文章上添加 OSID 开放科学(资源服务)标识码,为读者提供增值服务。凡经本刊发表论文都将添加 OSID 开放科学(资源服务)标识码。作者需要创建 OSID 码,将本文1分钟语音介绍及开放的科学内容与数据等补充材料上传到 OSID 码中。在论文中添加 OSID 码并上传补充材料,可以帮助审稿专家更快速理解论文,加速审稿流程;使论文成果更加立体化展现,增强论文质量,促进传播与交流;使作者获得直接拓展学术人脉的渠道,并为作者与研究同领域课题的学者交流互动提供途径。OSID 注册方式分为手机和电脑注册(注册网址: <https://author.says.ren/A10000088860/register>),也可参考本刊网站公告(网址: www.yydbzz.com)。

《医药导报》编辑部