

MtF HRT 资料 (v1.0.6) by shizu

这是一份关于跨性别激素治疗(HRT)的医学资料

由于作者察觉到在亚洲,特别是中国的MtF圈子对这方面的知识非常缺乏,所以就写了份个人认为可能有少许帮助的资料.

希望一点小知识可以帮助随使用药的姐妹们.

同时也写有作者推荐的外国药商一列,可能在价钱上会比某些姐妹的药商更便宜 (特别是比卡鲁胺), 有需要的话可以看看.

作者是日本人所以这份资料可能在中文语法上有些不流利, 请大家多多见谅.

链接

QQ群: 1075287432

Telegram: [shizu's HRT群](#)

[Google Docs](#) (持续更新)

Changelog

v1.0.6

- 一些细节改进
- 使用[语义化版本](#)

v1.0.5

- 全ppt的字体更换
- 目录、错字修改
- 一些页面改写得更容易看了、页面循序更改

v1.1

- WIP...

目录链接

Part 0 HRT介绍与基本

- 0.1. 跨性别激素疗法(HRT)的介绍、目的
- 0.2. 性激素 —— 种类、作用
- 0.3. 性激素 —— 正常水平
- 0.4. 性腺抑制
- 0.5. HRT效果/变化时间线
- 0.6. 性激素水平 —— 参考文献
- 0.7. 给药途径
- 0.8. 不推荐使用的药物 (例子)
- 0.9. 概要/重点 —— 简单化
- 0.10. 小常识与道具

Part 1 Work-in-Progress...

Part 2 雌激素 (Estrogens)

- 2.1. 雌激素的种类与介绍
- 2.2. 雌二醇 —— 给药途径
- 2.3. 雌二醇 —— 剂量
- 2.4. 雌二醇酯注射 —— 水平 (图表)
- 2.5. 雌二醇 —— 水平

- 1.1. 雌二醇 —— 舌下含服
- 1.2. 雌二醇 —— 口服 vs 舌下含服 (图表)
- 1.3. 舌下含服 —— 备注
- 1.4. 雌二醇 —— 透皮给药

Part 3 雌激素 —— 血栓篇

- 3.1. 雌激素 —— 血栓风险
- 3.2. 雌激素 —— 血栓风险率 (图表)
- 3.3. VTE/血栓风险率 —— 其他因素
- 3.4. 非天然雌激素 —— 肝脏代谢抗性

Part 4 雌酮 (Estrone) 篇

- 4.1. 口服雌二醇的效果、雌酮的作用
- 4.2. 口服雌二醇的风险 —— 雌酮与乳癌、血栓关系

Part 5 孕激素 (Progestogens) 篇

- 5.1. 孕激素 —— 介绍
- 5.2. 孕激素 —— 给药途径
- 5.3. 孕激素 —— 推荐剂量
- 5.4. 口服黄体酮 —— 低水平、极弱的孕激素作用
- 5.5. 口服黄体酮 —— 作用、影响

	1.1.	口服黄体酮 —— 生物半衰期、持续时间、利用度
	1.2.	口服黄体酮 —— 高剂量与神经甾体的副作用
	1.3.	黄体酮 —— 非口服给药途径
	1.4.	黄体酮 —— 直肠给药途径 by Dr Will Powers
	1.5.	黄体制剂作为HRT中的孕激素替代
	1.6.	泌乳素 (PRL) —— 监测指南
Part 6		乳房发育 (Breast Development) 篇
	6.1.	黄体酮 —— 青春期女性乳房发育中的作用
	6.2.	黄体酮 —— CAIS女性与乳房发育 (上)
	6.3.	黄体酮 —— CAIS女性与乳房发育 (下)
	6.4.	早期导入孕激素造成乳房发育不良的可能性
	6.5.	产前雄激素的暴露导致跨性别女性乳房发育限制的可能性
	6.6.	高剂量雌激素与乳房发育的关系

Part 7		5 α -还原酶抑制剂;双氢睾酮 (DHT) 篇
	7.1.	5 α -还原酶抑制剂 —— 价格、药商链接、仿制药名
	7.2.	非那雄胺、度他雄胺 (介绍、副作用、推荐剂量)
	7.3.	DHT的合成途径
	7.4.	DHT异常 —— 例子

Part 8		抗雄激素药物 (Antiandrogens) 篇
	8.1.	抗雄激素药物一列、排名
	8.2.	醋酸环丙孕酮 (CPA) —— 价格、药商链接、仿制药名
	8.2.1.	过量的孕激素作用
	8.2.2.	低剂量 vs 高剂量
	8.2.3.	CPA配合雌激素使用 —— 睾酮抑制作用
	8.2.4.	高剂量CPA的AR拮抗作用
	8.2.5.	推荐剂量
	8.2.6.	副作用 (上)
	8.2.7.	副作用 (下)
	8.2.8.	血药浓度 (图表)
	8.2.9.	CPA —— 血液检查项目、建议与结论

1.1.	螺内酯 (Spironolactone) —— 价格、药商链接、仿制药名
1.1.1.	介绍、抗雄机理、推荐剂量
1.1.2.	副作用、药物相互作用
1.1.3.	排除半衰期 —— 图表
1.1.4.	螺内酯 —— 血液检查项目、建议与结论
1.2.	比卡鲁胺 (Bicalutamide) —— 价格、药商链接、仿制药名
1.2.1.	介绍、抗雄机理
1.2.2.	副作用
1.2.3.	单疗副作用 —— 乳房发育 (Gynecomastia)
1.2.4.	推荐剂量
1.2.5.	稳态血药浓度 (图表)
1.2.6.	单疗的抗雄激素作用 —— 图表 (上)
1.2.7.	单疗的抗雄激素作用 —— 图表 (下)
1.2.8.	比卡鲁胺 —— 血液检查项目
1.2.9.	比卡鲁胺Q&A (上)
1.2.10.	比卡鲁胺Q&A (下)
1.2.11.	比卡鲁胺 —— 留意事项、结论
1.2.12.	有关比卡鲁胺的文献

Credits

Part 0

HRT介绍与基本

跨性别激素替代疗法 (Transfem HRT)

跨性别HRT的目的是为了女性化以及去男性化来缓解性别焦虑症 (gender dysphoria).为跨性别女性提供性激素药物、孕激素类药物、抗雄激素药物等来取代体内原有的激素,把体内的激素转换成女性的激素水平状态.

文献中通常推荐的激素水平为雌二醇(E2)——100–200 pg/mL;睾酮(T)——低于50 ng/dL ([Wiki-Table](#)).但是,较高的E2水平可以有效地抑制睾酮.测量激素水平可以使用血液检查.血液检查是为了达到目标激素水平非常有用的方法.

性激素 —— 种类、作用

性激素有三种, 分别为: **雌激素 (E)**、**孕激素 (P)**、**雄激素**. 决定个人体内主要激素差异是与生俱来的性腺类型. 男性拥有睾丸, 而女性拥有卵巢. 睾丸分泌大量的雄激素以及少量的雌激素, 卵巢则分泌大量的雌激素和孕激素以及少量的雄激素. 体内主要的雌激素——**雌二醇 (E2)**; 孕激素——**黄体酮 (P4)**; 雄激素——**睾酮 (T)**、**双氢睾酮 (DHT)**. 性激素负责形成第二性征. 它们通过作为细胞内受体的激动剂来介导其效果作用. 这些受体包括——雄激素受体 (AR)、雌激素受体 (ERs)、孕酮受体 (PRs). 被激活后, 这些受体调控基因表达来影响细胞与组织.

雌激素(E)导致女性化, 这包括: 乳房发育、皮肤柔化、女性脂肪分布 (集中在胸部、臀部、大腿)、盆骨变宽 (在骨骼发育完成前) 等.

孕激素(P)则在女性化或青春期乳房发育上基本不起作用. P不作为女性化的中介, 而是在女性生殖系统上起到重要作用, 并且是怀孕期间必要的激素. 同时, P也拮抗雌激素(E)在身体某些部位的作用, 如: 子宫、阴道、乳房.

雄激素导致男性化, 这包括: 阴茎成长、肩部扩大、肋骨扩展、肌肉生长、声音变低沉、男性脂肪分布 (集中在腹部、腰部)、胡须与体毛生长等. 雄激素同时也会导致各种不良的皮肤与头发作用, 包括: 油性皮肤、痤疮、脂溢性皮炎、油脂性脱发、体臭等. 同时, 雄激素也拮抗雌激素可造成的乳房发育.

除了对人体有影响外, 性激素在脑内也起到作用. 这些作用影响认知、情感、举止等. 雄激素会在男性中产生明显的性欲、性唤起 (包括自发性勃起); 而雌激素则负责产生女性的性欲 ([Cappelletti & Wallen, 2016](#)). 性激素也对健康方面有着重要的正面与负面作用. 例如雌激素保持骨骼强度, 并也可能预防心脏疾病, 但同时也会提高乳癌风险.

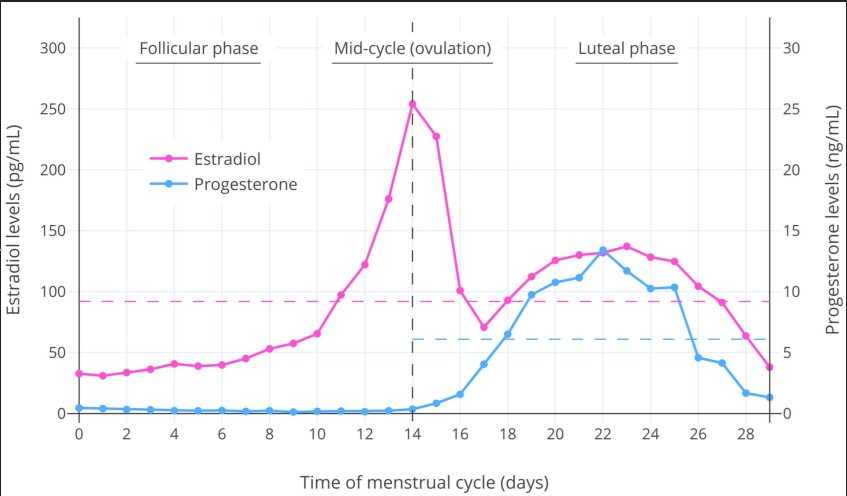
雌激素(E)、孕激素(P)以及雄激素有抗促性腺激素作用. 也就是说, 它们能抑制促性腺激素释放激素(GnRH)所引起的促性腺激素(gonadotropins)——促黄体生成素(LH)、促卵泡激素(FSH)从脑下垂体分泌. 促性腺激素(LH,FSH)对性腺发出信号, 使性腺分泌性激素来提供精子或卵细胞来为生育做准备. 因此, 低量的促性腺激素会导致性腺的性激素分泌减少, 从而导致生育能力下降. 如果促性腺激素(LH,FSH)得到充分的抑制, 性腺将会停止分泌一切性激素并且生育能力将会停止. 人体大量的雌二醇(E2)、睾酮(T)、黄体酮(P4)都是由性腺生产的, 而少量残留的大部分都是由肾脏顶部的肾上腺(adrenal glands)生产的.

性激素——正常水平

女性月经周期：

- 卵泡期——前半 (1—14天)
- 排卵期——中期 (12—16天~)
- 黄体期——后期 (14—28天)

其他图表显示个体差别
：[Wiki-Graph](#); [Wiki-Graph](#);
[Wiki-Graph](#)



Graph: 绝经前女性的雌二醇和黄体 酮水平中位数 ([Stricker et al., 2006](#); [Abbott, 2009](#))

女性平均雌二醇水平为~100 pg/mL，而男性则为~25 pg/mL；女性平均睾酮水平为~30 ng/dL，而男性则为~600 ng/dL.根据这些数值，男性睾酮水平比女性平均20倍更高.接受过性腺切除手术的男性，睾酮水平与女性相似(<50 ng/dL) ([Nishiyama, 2014](#); [Itty & Getzenberg, 2020](#)).在患有雄激素过多症状或多囊卵巢综合征(PCOS)的女性中，睾酮水平为约~60 ng/dL ([Steinberger et al., 1998](#)).因此，睾酮水平即使相对于正常女性值略微较高也可能产生不良的雄激素反应/男性化.

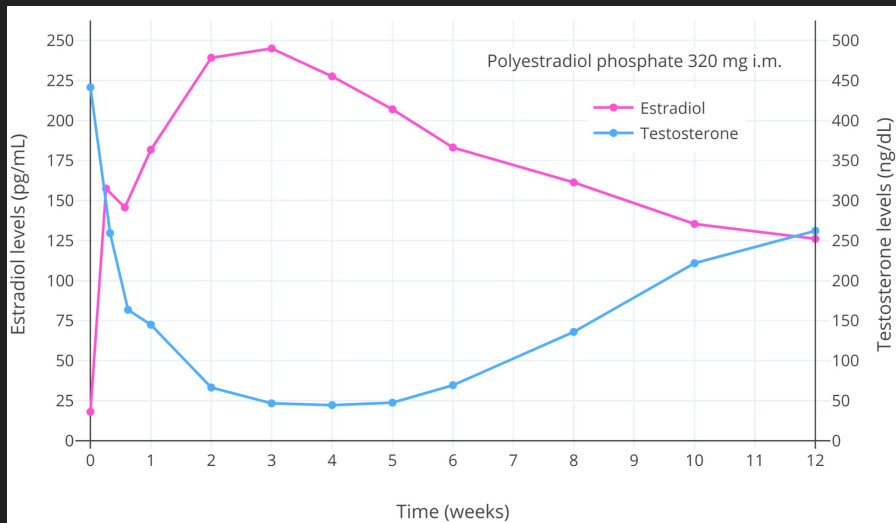
激素	性别	时间	水平范围
雌二醇 (E2)	女性	月经周期	6–373 pg/mL
		卵泡期	6–182 pg/mL
		排卵期	44–373 pg/mL
		黄体期	18–219 pg/mL
	男性	N/A	≤29 pg/mL
黄体酮 (P4)	女性	月经周期	≤0.3–22 ng/mL
		卵泡期	≤0.3 ng/mL
		排卵期	0.1–1.5 ng/mL
		黄体期	6.7–22 ng/mL
	男性	N/A	≤0.4 ng/mL
睾酮 (T)	女性	月经周期	5–45 ng/dL
	男性	N/A	250–1100 ng/dL

Table: 采用最 顶尖技术-血液测试——激素水平范围 ([Nakamoto, 2016](#))

性腺抑制

雌激素与雄激素在足够高量的影响下是能完全抑制性腺原有的性激素分泌的, 而孕激素本身基本上 则能部分的抑制性腺激素分泌 .更具体地说, 研究发现雌二醇(E2)水平约200 pg/mL通常能抑制90%睾酮水平 (至约50 ng/dL), 而E2约500 pg/mL能平均抑制95%睾酮水平 (至约20–30 ng/dL) ([Wiki-Graphs](#)).E2水平在200 pg/mL以下也发现能抑制睾酮水平, 但是抑制能力 较低.

孕激素本身能够最大程度地抑制 50–70%睾酮水平 (至约150–300 ng/dL平均). 雌激素与孕激素同时使用, 在抗促性腺激素作用上具有 协同作用, 雌激素与最高有效孕激素 剂量的使用能达到95%睾酮抑制 (至约20–30 ng/dL). 因此, 比起单一使用高量的孕激素或雌激素来达到睾 酮抑制目的, 使用较低剂量的雌激素与孕激素的 组合来达到有效的睾 酮抑制是更好的选择.



雌激素与孕激素的抗促性腺激素作用在跨性 别HRT中被用于抑制性腺来达到女性激素水平目 标.但同时也必须注意, 这些数值是平均数值, 个人可达到的睾 酮抑制因人而异.有些人可能会需要更高或更低的激素 药物剂量来达到同等参考数 值的睾 酮抑制.

Figure: 单次320mg聚磷酸雌二醇 (PEP)注射后前列腺癌患者的雌二醇与睾 酮水平 ([Stege et al., 1996](#))

HRT效果/生理变化时间线

男女性发育期间, 性激素水平在数年中逐渐增加 (这大约为>5年时间长) ([参考](#)).在非发育期的跨性别女性中投入性激素可能导致生理变化的时间较快.

起效时间/完成时间: 存在各种因素如——遗传、饮食/营养状态、激素水平会导致个体之间的差异.

胡须/体毛: HRT通常对跨性别女性的毛发量影响很小.永久性脱毛可能选择激光与电解脱毛 ([Laser hair removal](#) ; [Electrolysis](#)).

肌肉质量、体力下降: 根据个人运动或锻炼量可能会有很大差异

盆骨变宽: 仅发生在尚未完成发育的年轻人中. (可能完全不会对发育完成后的人有影响)

精子产量降低/不育: 主要是高剂量雌激素的使用, 才可能导致永久性不育.由抗雄激素药物导致的生育能力受损一般上在停止药物后是可逆的.

声音变化: 过了变声期后, 声音不会因雌激素而女性化伪声是个非常好的选择.

效果	起效时间 (Onset)	完成时间 (Completion)	永久性
乳房发育	2–6个月	1–3年	永久
脸部和躯体毛 发成长速度变慢、变细	3–12个月	>3年	可逆
停止和逆转头皮脱发	1–3个月	1–2年	可逆
皮肤柔化, 油脂、痤疮减少	3–6个月	不明	可逆
身体脂肪再分布 (女性脂肪分布)	3–6个月	2–5年	可逆
肌肉质量和体力下降	3–6个月	1–2年	可逆
盆骨变宽	不明	不明	永久
情绪与行为变化	即时	不明	可逆
性欲下降, 自发性勃起减少	1–3个月	3–6个月	可逆
勃起障碍, 射精量减少	1–3个月	可变	可逆
精子产量降低/不育	不明	>3年	永久/可逆 (Mixed)
睾丸体积变小	3–6个月	2–3年	不明
声音变化	不变	N/A	N/A

性激素水平 —— 参考文献

雌激素

[Esoterix/LabCorp \(2020\)](#)

[Frederiksen et al. \(2020\).](#)

[Kushnir et al. \(2008\)](#)

[Bae et al. \(2019\)](#)

[Biro et al. \(2014\)](#)

[Ankarberg-Lindgren, Dahlgren & Andersson \(2018\)](#)

- Include estrone sulfate levels

[Madsen et al. \(2020\)](#)

黄体酮

[Esoterix/LabCorp \(2020\)](#)

[Quest Diagnostics \(2007\)](#)

[Wu \(2006\)](#)

雄激素

[Esoterix/LabCorp \(2020\)](#)

[ARUP Laboratories](#)

[Kushnir et al. \(2006\)](#)

[Kushnir et al. \(2010\)](#)

给药途径

跨性别HRT中使用的药物包括雌激素、孕激素、抗雄激素药物.雌激素产生女性化并抑制睾酮.孕激素与抗雄激素药物可以进一步的抑制或拮抗睾酮.在某些睾酮水平非常低的跨性别女性中，特殊情况下会投入低量的雄激素这些药物有许多类型，也具有各自的益处与风险.

雌激素、孕激素与抗雄激素药物有多种不同的配方以及给药途径.给药途径会影响激素在体内的吸收、分布、代谢与消除，从而导致在生物利用度上、血清与特定组织中的激素水平、以及代谢产物方面上存在显著的差异.这些差异可具有在治疗上的意义.

给药途径	缩写	含义	形式
口服	PO	通过嘴吞服药物	片剂、胶囊
舌下含服	SL	含服在舌下，通过舌下毛细血管吸收	片剂
颊给药	BUC	贴在口腔颊，药物直接由粘膜吸收	片剂
透皮给药	TD	通过皮肤吸收	贴剂、凝胶、乳霜
直肠给药	REC	将药物从肛门投入肠管，通过直肠粘膜吸收	栓剂
肌肉注射	IM	将药液通过注射器注入肌肉组织内	药液 (小瓶/安瓿瓶)
皮下注射	SC	将药液注入皮下组织	药液 (小瓶/安瓿瓶)
皮下植入	SCi	通过手术切口植入皮下组织	Pellet

详细请看: ([雌二醇——给药途径 篇](#))

不推荐使用的HRT药物例子

炔雌醇 (Ethinylestradiol / EE) +
醋酸环丙孕酮 (CPA)

→ Diane-35 (达因 35)

炔雌醇 (Ethinylestradiol / EE) +
屈螺酮 (Drospirenone)

→ 优思明 (Yasmin)

炔雌醇 (Ethinylestradiol / EE) +
去氧孕烯 (Desogestrel)

→ 妈富隆 (Marvelon)

结合雌激素 (Conjugated Estrogens /
CEE)

→ 倍美力 (Premarin)

抗雄激素类药物
(Antiandrogens)

→ 氟他胺 (Flutamide)

Others (其他)

→ 西咪替丁 (Cimetidine)

避免使用合成激素可以大幅地降低风险
Avoid using synthetic hormones to
lower the risk.

合成孕酮 / 黄体制剂 (Progestins)

→ 醋酸环丙孕酮 (Cyproterone
Acetate / CPA)

◆ >50mg

→ 甲羟孕酮
(Medroxyprogesterone Acetate /
MPA)

→ 醋酸甲地孕酮 (Megestrol
Acetate / MGA)

→ 炔诺酮 (Norethindrone / NET)

→ 几乎任何合成孕激素
([Wiki-Table](#))

概要、重点——简单化

1. 尽量避免使用任何合成激素药物 (避孕药、合成孕酮), 合成激素带来较大的风险.只使用天然激素的HRT在安全上是与顺性别一样的.
2. 没有一个适用于全部人的HRT方法, 每个人的内分泌系统反应有很大的差异.最好的HRT是使用血液检查后调整为个人定制的HRT.
3. 合成雌激素, 特别是炔雌醇(E2 / Ethinylestradiol), 与血栓风险有很大的关系.雌二醇并没有这问题, 但是口服途径的雌二醇会增加一定的血栓风险以及给肝脏带来压力.
4. 乳房发育的因素非常大部分是被基因遗传影响的、目前没有已知的激素药物“丰胸”方法.传闻的“孕激素会使胸部长得更大”没有科学根据.
5. 孕激素主要两种: 黄体酮 (Progesterone) 与 黄体制剂 (Progestin).这两种是有差别的, 天然的黄体酮与人工合成的黄体制剂在结构上是不同的, 对身体带来的副作用与风险也不同.
6. 大家常使用的孕激素“日孕”注射剂不是天然黄体酮, 而是OHPC ([Hydroxyprogesterone caproate](#)).OHPC是一种黄体制剂/Progestin (合成孕激素药物) .所以在已经使用着CPA (色普龙) 的前提下使用OHPC注射其实没有意义.孕激素不是长大胸的激素.
7. 有些人使用的“土补” (蓝盒子; 含有norgestrel的雌二醇组合物), 由于里面含有小剂量的黄体制剂, 避免使用CPA高剂量或额外添加别的孕激素使用.
8. 雌二醇水平不是越高就越好的, 人体不能处理超过1000 pg/mL的雌二醇.但是如果雌二醇和睾酮的水平太低是会造成疲倦、没力气的.人体需要一个主要的性激素, 不能两者都低下.
9. 目标的激素水平 (全部以谷浓度为标准):
 - a. 口服雌二醇
 - i. E2: 100 pg/mL – 200 pg/mL
 - b. 雌二醇注射 (单疗)
 - i. E2: 300 pg/mL – 400 pg/mL
 - c. 睾酮水平
 - i. T: 50 ng/dL 以下
10. 血液检查必须为谷浓度(trough level).任何时间 (如: 服用雌激素后不久采取的血液) 完全不能作为一个可靠的参考数据.血液必须在服用下一份雌激素剂量前采取. (如果剂量时间是中午12点, 最好在上午11:00 ~ 11:59内采血)
11. 避免使用超过每天12.5 mg剂量的CPA (色普龙), 使用更高剂量并不会带来更强力的睾酮抑制.
12. 剂量不重要, 重要的只是激素水平.使用血液检查来调整适合个人的剂量.
13. “注射比口服雌二醇在女性化效果上更好” —— 这说法没有任何科学根据.并没有研究能证明某些给药途径会在女性化效果上有差异, 有的只是生物利用度的差异, 而这会导致体内雌二醇(E2)水平的差异.如果E2水平太低, 那可能就是女性化作用缓慢的原因.
14. 雌二醇注射是最安全的给药方式, 在健康风险上最低.

小常识与道具

1 - HRT 最重要的是抗雄, 接下来是把激素调整到理想值. 以下是理想目标值:

- 睾酮 (T) 低于 <50 ng/dl
- 雌二醇 (E2) 建议最少 >100 pg/ml (理想的E2值与雌二醇摄取途径有很大关联)

2 - 关于促性腺激素 (Gonadotropins) 的主要两个:

❖ 促黄体生成素 (LH)

➤ 与睾酮生产有关的激素

- LH刺激睾丸中的Leydig细胞合成, 产生睾酮
- <0.03mIU/mL 以下, 性腺将会停止生产睾酮

❖ 促卵泡激素 (FSH)

➤ 与精子生产有关的激素

- FSH在睾丸中提高Sertoli细胞合成雄激素结合蛋白, 是在制造精子过程中起到重要作用的激素
- <0.03mIU/mL 以下, 性腺将会停止制造精子

3 - HRT的血液检查

HRT中最重要的是血液检查. 除了基本的健康检验之外, 由于每个人身体与内分泌系统反应有差异, 血液检查对调整好药物与激素剂量来说是非常重要的.

HRT期间的血液检查必须为**谷浓度 (trough level)** ——在服用下一份剂量前采血, 检测血清激素浓度**最低值**.

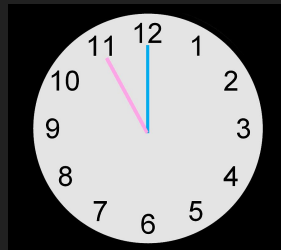
此外, 检查血清睾酮最理想时间段为早晨. 这是因为我们体内睾酮的日变化(diurnal variation/cycle)巅峰期在**0530 ~ 0800**时间段.

激素计量单位转换——链接 (UnitsLab):

- 雌二醇 (E2)
- 睾酮 (Testosterone)
- 黄体酮 (P4)

HRT前的血液检查 (Pre-labs)

- 肝功能试验 (Liver Function Test / LFT)
- 血常规 (全血细胞计数) (Full Blood Count / FBC / Complete Blood Count / CBC)
- 肾功能试验 (Renal Function Test / RFT)
- 雌二醇 (E2)
- 睾酮 (Testosterone)
- 甲功五项 (Thyroid Function Test / TFT)



谷浓度 (trough level) Example:

蓝: 雌激素服用时间 (1200)

粉: 采血时间 (1100~1200)

Part 1

Work-in-progress...

Work-in-progress...

Part 1 会在v1.1完成, ETA:5月份

Part 2

雌激素 (Estrogens) 篇

雌激素的种类与介绍

在跨性别女性中使用的雌二醇有——雌二醇与雌二醇酯(esters).雌二醇酯是雌二醇的前体药物(既,在体内转换成雌二醇),与雌二醇有着相似的生物活性但它们被用于注射时会有更长久的活性,由于在注射部位的吸收较慢,这使它们能够在给药时间上的频率降低.聚磷酸雌二醇(PEP)是一种以聚合物(polymer)形式存在的雌二醇前药.它的代谢较缓慢,持续时间也很长.

雌二醇酯 (esters)

- 戊酸雌二醇 (Estradiol Valerate / EV)
 - 补佳乐
- 庚酸雌二醇 (Estradiol Enanthate / EEn)
- 环戊丙酸雌二醇 (Estradiol Cypionate / EC)
- 苯甲酸雌二醇 (Estradiol Benzoate / EB)
- 聚磷酸雌二醇 (Polyestradiol phosphate / PEP)

人工合成雌激素,具有肝脏代谢抗性,在对雌激素调节的肝脏合成有不成比例的影响而这结果导致它们拥有更大的风险如:血栓与心血管疾病同时因为风险原因以及在跨性别女性中需要使用较高剂量的雌激素来达到有效地睾酮抑制,合成雌激素绝不应该使用于跨性别HRT中.

合成雌激素 (Non-bioidentical estrogens)

- 炔雌醇 (Ethinylestradiol / EE)
 - 避孕药等药物 (如:优思明、妈富隆、英达 35)
- 结合雌激素 (Conjugated estrogens / CEEs)
 - 绝经期激素治疗药物
- 己烯雌酚 (Diethylstilbestrol / DES)

雌激素可以高剂量单独使用来抑制睾酮至女性范围水平.而低剂量的雌激素可以与抗雄激素或孕激素联合使用来达到比较接近生理水平的E2.这将会导致雌激素部分地抑制睾酮,并通过抗雄激素药物或孕激素来进一步地抑制或拮抗剩余的睾酮.但是,在HRT导入抗雄激素药物或孕激素药物也将增加这些药物带来的副作用与风险.

低水平的雌激素能带来的女性化作用在雄激素存在的影响下是有限的高剂量的雌激素,除了能带来更强力的睾酮抑制能力之外,并不会带来更强的女性化作用.事实上,有迹象表明高剂量雌激素可能会导致更差的乳房发育.高剂量雌激素的使用包括雌二醇,也将会提高血栓与心血管疾病的风险([雌激素——血栓风险篇](#)).所以使用生理水平剂量的雌激素可能较佳.但同时,高剂量雌激素在睾酮抑制方面上非常有用,而且非口服雌二醇给药途径所带来的风险较低.这也特别限于特定高风险人群如:高龄、缺乏活动、肥胖症、伴随孕激素药物使用、吸烟、手术、易栓症等等.在健康年轻的人身上,高剂量非口服雌二醇的使用,在一定范围中,是可以接受的

雌二醇 —— 给药途径

口服 (吞服)、含服：口服雌二醇的形式有雌二醇与戊酸雌二醇(EV).雌二醇口服途径存在生物利用度问题, 并且常导致低水平的雌二醇浓度, 从而可限制其雌激素作用以及导致睾酮抑制不足 ([Wiki](#); [Leinung et al., 2018](#); [Leinung, 2014](#)).口服用的雌二醇片可以用于舌下含服**雌二醇含服途径拥有比起口服5倍更高的生物利用度, 这约为~25%, 相比于口服的3-5% ([Wiki](#))**.但是由于含服雌二醇的持续时间较短, 所以建议分次服用来维持较稳定的雌二醇水平口服EV片也像雌二醇片, 可以被用于含服颊给药途径(buccal)也与舌下含服一样, 具有相似的特性, 但不常被使用(详细看——[舌下含服篇](#))

透皮给药：雌二醇贴片可以被用于此给药途径, 但可能需要2~4张贴片来达到足够的雌二醇水平以抑制睾酮(雌二醇单疗的情况下).同样的, 雌二醇凝胶也能用于此给药途径, 但是可能必须使用较多分量的凝胶来达到足够的雌二醇水平.凝胶可以选择在生殖器上使用, 特别是在阴囊或术后阴唇上, 在此部位使用凝胶比用于其他部位如手臂、腹部、臀部相比更能达到较高的雌二醇水平.(详细看——[透皮给药篇](#))

注射：对于雌二醇酯的注射, 可以选择肌肉注射或皮下注射.皮下注射比较容易实行, 更不痛且比肌注更方便, 是优选的注射方式.雌二醇酯注射能达到高水平的雌二醇, 并且取决于使用的酯(ester), 持续时间可长达数天或数周.一种雌二醇注射——聚磷酸雌二醇(PEP)与其他雌二醇酯不同, 必须使用肌注, 其效用持续时间可长达数月(半衰期为70天).但是PEP大多仅限于北欧地区 ([Wiki](#)).

由于口服雌二醇会导致在肝脏内非常高的雌酮(E1)水平, 而且对雌激素调节的肝蛋白合成有着不成比例的影响, 虽然非口服途径比较不方便, 但还是优选的.特别是在需要使用更高雌激素剂量来抑制睾酮的情况下, 口服途径会提高血栓、心血管疾病等风险.这些风险在选择非口服途径时能大幅地降低.

雌二醇 —— 剂量

药物	给药途径	形式	剂量
雌二醇	口服	片剂	2–8 mg/天
	含服/口服给药	片剂	0.5–2 mg (1–4次/天)
	透皮给药	贴剂	50–300 µg/天
	透皮给药	凝胶	2–6 mg/天
	皮下植入	Pellet	25–150 mg/6个月
戊酸雌二醇 (EV)	口服	片剂	2–10 mg/天
	含服/颊给药	片剂	0.5–2 mg (1–4次/天)
	肌注/皮下注射	油溶液	2–6 mg/周; 1.5–4 mg/5天; 或 5–7 mg/5天
庚酸雌二醇 (EEn)	肌注/皮下注射	油溶液	4–12 mg/两周; 11 mg/周 ; 或 15mg/10天
环戊丙酸雌二醇 (EC)	肌注/皮下注射	油溶液	2–6 mg/周
苯甲酸雌二醇 (EB)	肌注/皮下注射	油溶液	1–3 mg 两次/周
聚磷酸雌二醇 (PEP)	肌注	水溶液	40–160 mg/月**

**PEP的情况，起初的第一次或两次剂量可以使用240–320 mg，以更快速地达到稳态血液浓度。

雌二醇治疗中个体之间能达到的雌二醇水平差异非常大也就是说，使用相同剂量下达到的雌二醇水平在每个人之间可能存在着非常大的差异这差异在口服与透皮雌二醇途径中最大.因此，雌二醇的推荐剂量不是绝对的，而应该根据情况以及血液检查来进行个体化.同时也应注意的是，检测出的雌二醇水平数值在每份报告中存在着差异，特别是含服与注射途径.但是，这种变化是可以预测，并且可以通过适当的血液检查时机将其最小化的

在性腺去除后(睾丸切除手术或SRS)，雌激素剂量可以降低或调整至女性生物水平范围.绝经前女性的平均雌二醇分泌水平在一个月经周期内为约6 mg ([Rosenfield et al., 2008](#)).

雌二醇注射单药治疗 (monotherapy) 的推荐剂量

EV 注射剂量 —— 5–7 mg/5天

最佳的注射剂量是把剂量调低，但是把注射周期调整为其半衰期 (5天).这可以避免高剂量EV所导致在注射后的1~2天内产生非常高的峰值水平.用于绝经后女性的标准治疗剂量 (10 mg/7天) 不适合用于跨性别女性中，这剂量会导致注射后1~2天内非常高的E2水平峰值.符合其半衰期的5–7 mg/5天的剂量可以避免身体经历巨大的峰值与非常低的谷浓度带来的影响.大幅变化的E2水平可能会产生情绪影响等生理现象.

EEn 注射剂量 —— 11 mg/周 (7天)

每周11 mg的EEn剂量平均所能产生的E2水平为平均300–400 pg/mL.这剂量所能产生的E2水平能有效地把睾酮抑制至 <50 ng/dL以下，而这注射周期也符合EEn半衰期的~7天.

雌二醇酯注射 —— 水平 (图表)

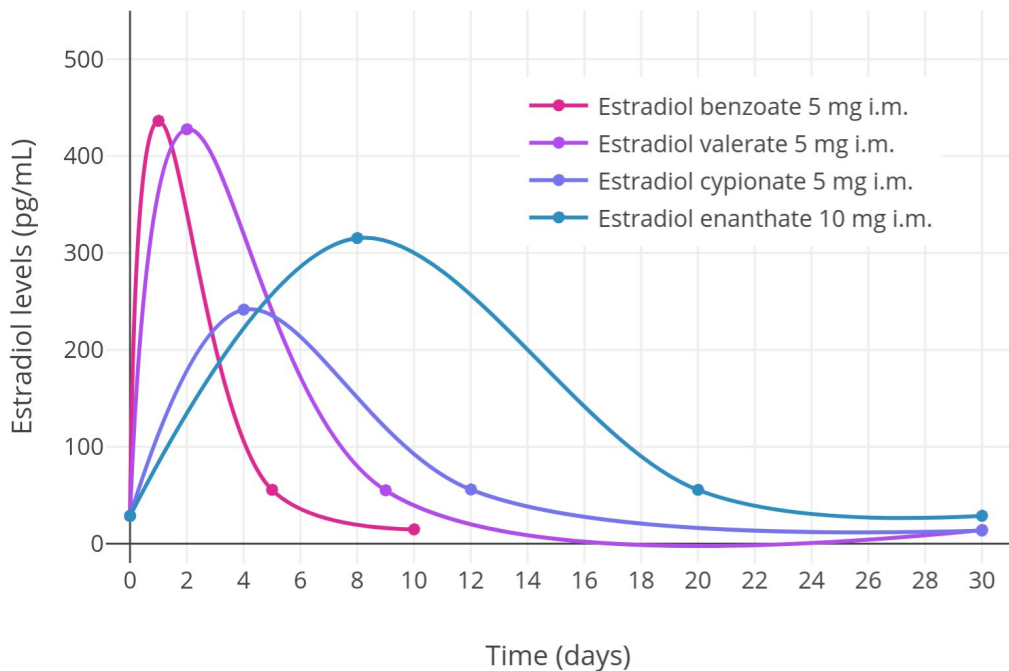
Estradiol benzoate (EB): 苯甲酸雌二醇

Estradiol valerate (EV): 戊酸雌二醇

Estradiol cypionate (EC): 环戊丙酸雌二醇

Estradiol enanthate (EEn): 庚酸雌二醇

*此图表的曲线是拟合的且检测间隔较长, 所以实际情况可能会与其有较大偏差



Graph: **Simplified curves** of estradiol levels after intramuscular injection of different estradiol esters in oil solution in women.

([Garza-Flores, 1994](#))

雌二醇 —— 水平

- ★ 这些剂量不是绝对性的, 所以只应该作为一个非常粗略的参考. 这些数据基于不同研究的广义模型, 且具有非常大的个体差异.
- ★ 这些剂量只是一般估计的等效剂量, 不是典型或推荐的临床剂量.

给药途径	低剂量	中剂量	高剂量	超高剂量
口服(A)	2 mg/天	4 mg/天	8 mg/天	12 mg/天
含服/口颊给药(B)	0.5–1 mg/天	1–2 mg/天	2–4 mg/天	3–6 mg/天
透皮贴片	50 µg/天	100 µg/天	200 µg/天	300 µg/天
透皮凝胶	1.5 mg/天	3 mg/天	6 mg/天	9 mg/天
肌注/皮下注射	1 mg/周	2 mg/周	4 mg/周	6 mg/周
皮下植入	25 mg/6个月	50 mg/6个月	100 mg/6个月	150 mg/6个月
平均雌二醇 (E2)水平	50 pg/mL (184 pmol/L)	100 pg/mL (367 pmol/L)	200 pg/ml (734 pmol/L)	300 pg/mL (1101 pmol/L)
相等月 经周期	卵泡期	全周期	黄体期	排卵期

- A. 口服雌二醇 1.5 mg = 口服雌二醇酯 2 mg.
- B. 含服雌二醇 拥有比口服高~2–5倍的生物利用度 .
- C. 如果用于生殖器上, 可以使用更低剂量的透皮雌二醇 .
- D. 肌注或皮下注射: 一周的雌二醇 酯总剂量(EV/EE_n/EC/EB). 这些酯之间的分子量差异非常小所以可忽略不计 ([Wiki-Table](#)). 最佳注射间隔取决于所用的雌二醇 酯的半衰期 .

请注意: 雌二醇剂量能达到的雌二醇水平存在着非常大的个体差异剂量导致的水平因人而异. 同时也该注意的是, 某些给药途径存在着较大的时间依赖性的水平波动, 主要是含服/口颊给药、肌注/皮下注射 ([Wiki-Graphs](#); [Wiki-Graphs](#); [Wiki-Graphs](#)).

对于还没经历或不打算进行性腺切除手术的跨性别女性, 可以使用较高剂量的雌二醇来达到强力的睾酮抑制. 平均上, 高剂量雌二醇的使用会抑制90%的睾酮水平 (至约50 ng/dL) . 所以“高剂量”与“超高剂量”的使用通常用于雌二醇单疗 (不使用抗雄激素药物, 而只是使用雌二醇) .

Sources: [Kuhl \(2005\)](#); [Bruni, V., & Pampaloni, F. \(2019\)](#)

雌二醇——舌下含服

由于跨性别者之间对于口服与含服的差别有些许困惑, 这篇将会粗略地讲解下这背后的原理.

当微粉化雌二醇(micronized estradiol)被用于口服(吞服)时, 它的生物利用度最大为~5%. 简单地来说, 95%其实都会被浪费掉. 而舌下含服的生物利用度为最大~25%, 是口服的5倍. 这主要是因为如果当雌二醇用于口服时, 一部分在体内会被胃酸破坏, 而剩下的则被肝脏代谢掉(Kuhl, Zhang). 肝脏将会把有效的雌二醇转化成效力较低的雌酮(Estrone; E1)与硫酸雌酮(Estrone sulfate; E1S), 这在长期的使用下也会加重对肝脏的负担. 但如果把雌二醇作为含服来使用, 口腔粘膜能将一定分量的雌二醇直接吸收到血液中, 这能大量的避免经过肝脏代谢, 从而导致更高的利用度(Zhang). 虽然最终肝脏也会代谢掉大量的雌二醇, 但这比口服的时候被肝代谢的分量较少. 虽然口内唾液也会破坏掉一部分的雌二醇, 但这也比胃酸能破坏掉的雌二醇少(Kuhl).

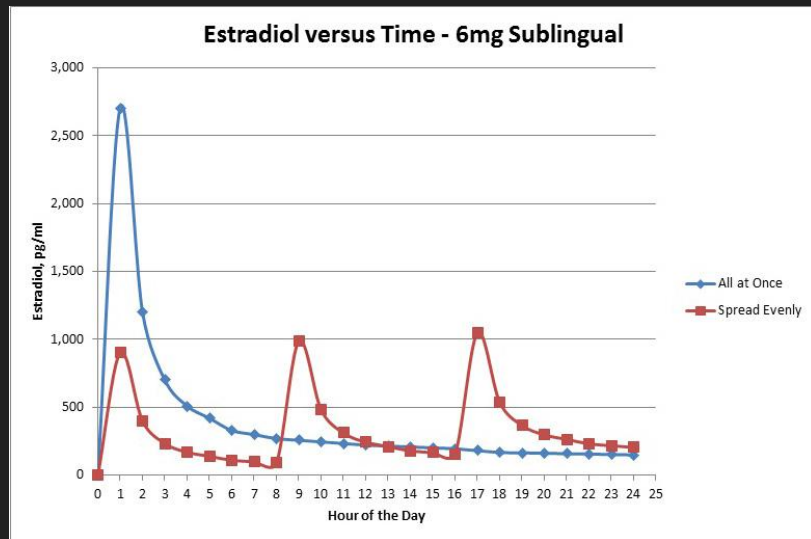
另外一点关于口服雌二醇的是——当雌二醇作为口服使用时, 肝脏把有效的雌二醇(E2)转化成雌酮(E1), 而这E1:E2的比例一般为5:1(Kuhl, 2005), 但也发现可高达10:1、20:1(Kuhn, Gansau, & Mahler, 1993), 也可能高达30:1.

雌酮是种非常低效力的雌激素. 同时雌酮在硫酸雌酮(E1S)形态时除了拥有比雌二醇较长的半衰期以及可以转化成雌二醇之外, 它在体内真正的作用还未被完全了解.

剂量服用: 含服雌二醇时最理想的方式是分次服用这是因为含服时会导致庞大的峰值与低谷, 并不像口服雌二醇一样能保持较稳定的水平. 含服导致的雌二醇水平在片剂完全融化后5分钟内开始迅速上升, 30–60分钟后达峰值浓度, 可达的峰值浓度水平是口服的10倍高. 这雌二醇水平在4小时后开始急速下降, 而含服雌二醇的半衰期为~8小时起.

基于(Price, 1997)这项研究, 我们可以参考这图表(Graph A)来评估含服一次性服用与分次服用的差别.

这图表显示了一次性服用6 mg剂量会达到非常高的峰值水平. 但是, 许多研究已经证明了人体不能处理超过800–1000 pg/mL的雌二醇, 所以超过该极限的雌二醇基本上都只流淌在血液而不带来任何好处, 完全被浪费掉.



Sources: [Kuhl \(2005\)](#); [Price et al. \(1997\)](#); [Zhang et al. \(2002\)](#)

Graph A: 含服6 mg剂量一次服用 vs 含服6 mg剂量分次服用(2 mg x3次)

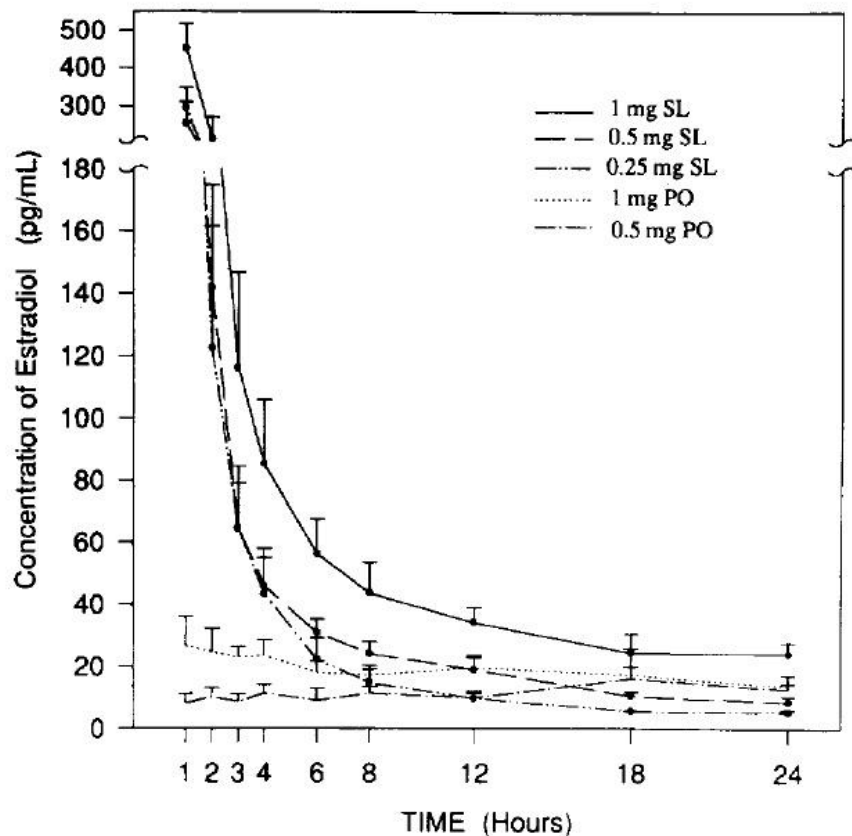


Figure 1. Serum concentrations of estradiol (mean $\pm$ standard deviation) during a 24-hour period after single oral (PO) or sublingual (SL) dosing with micronized 17β -estradiol.

SL = 含服
PO = 口服

此图表显示主要1 mg雌二醇含服与口服在女性体内24小时的雌二醇水平。

含服导致非常高的尖峰水平，而口服导致的雌二醇水平非常低但是较稳定。同时也需注意，含服导致的峰值不但更高，其导致的平均雌二醇水平值也比口服更高。这显示了口服雌二醇大幅劣于含服。

舌下含服——备注

有时候听见一些乱传闻的跨性别女性说戊酸雌二醇(EV)片不能含服, 这不正确. 这篇将格外为困惑的姐妹们说明.

右图为分别Serhal & Craft的研究. 此研究使用了戊酸雌二醇(EV)片——补佳乐(Proginova), 绝经前女性含服3-4次/天 剂量.

- [Serhal, P. & Craft, I. \(1989\). Oocyte donation in 61 patients. The Lancet, 333\(8648\), 1185-1187.](#)
- [Serhal, P. \(1990\). Oocyte donation and surrogacy. British Medical Bulletin, 46\(3\), 796-812.](#)

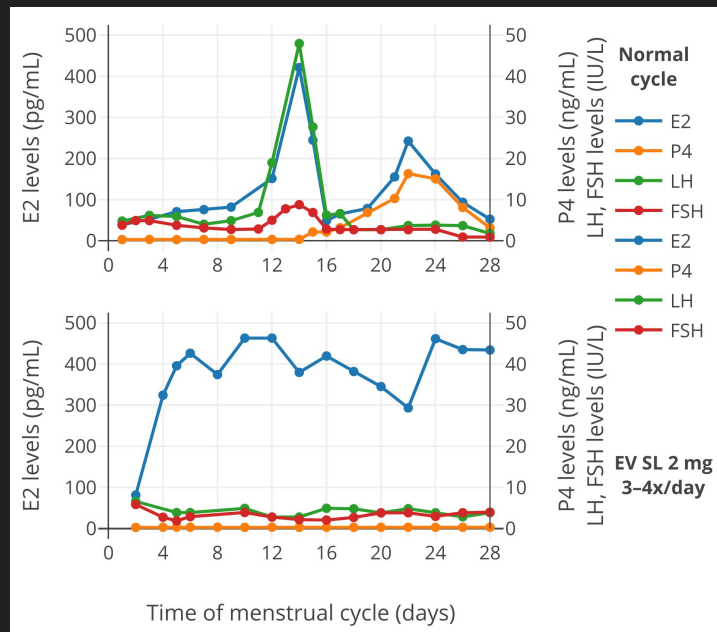
这研究显示了EV (补佳乐) 被良好地吸收并且与含服雌二醇一样达到了相似的雌二醇水平

另外值得注意的文献摘录: [Lim et al. \(2019\)](#)

全部口服雌二醇片都是经过微粉化过的, 而Serhal & Craft研究中使用的口服戊酸雌二醇(EV)也是如此. 微粉化(micronization)被认为是对于舌下含服途径的吸收上非常重要的处理 ([Sayeed & Ashraf 2014](#)).

似乎补佳乐(Proginova), 或可能全部口服EV片都是与口服雌二醇片一样, 都是被微粉化过的 ([Devroey & Pados, 1998](#)).

然而可能要注意的是, 口服雌二醇EV片一般上是被作为口服药物而制造的, 不是专门用于舌下含服途径的. 虽然许多此类片剂显然可以通过舌下含服途径被很好地吸收, 但是这些片剂可能会在外层上有差异——糖衣或薄膜衣(sugar-coated or film-coated), 而这可能会影响片剂溶解时间. 这似乎对EV片的生物利用度没有不利影响, 但应牢记不同品牌的雌二醇EV片在含服使用时可能会在溶解度中有所不同.



雌二醇——透皮给药

透皮途径是一种被广泛使用的雌二醇给药途径，现有的研究显示透皮雌二醇在女性化效果上与口服雌二醇相比没有任何差异。虽然两种途径都可以被使用，但口服导致的代谢问题是非生理性的，也同时与血栓、心血管疾病有着很大的关联。而低量的透皮雌二醇使用不存在这种风险，是比口服雌二醇更优势的给药途径。

药理：雌二醇贴剂的话必须持续贴在皮肤上，一般上一周两个贴剂、或一周一次。雌二醇贴片50 µg/天的剂量被认为具有与口服雌二醇的1–2 mg/天剂量、或1.5 mg/天的凝胶剂量具有同等效力(Kuhl, 2005; Järvinen, Nykänen & Paasiniemi, 1999)。但是这存在着非常大的个体差异，所以这剂量不是通用剂量。

雌二醇在女性体内是从卵巢分泌到循环系统的，所以肝脏不会暴露在过量激素的影响下(Gravholt et al., 2017)。透皮雌二醇能有效地模仿这行为。而口服雌二醇由于会通过胃肠道，与雌激素的过量暴露有关(Bińkowska, 2014)。这行为导致口服与透皮雌二醇存在着许多差异。口服雌二醇的95%被代谢成为雌酮以及其他微弱的雌激素(Kuhz, Blode & Zimmermann, 1993)。雌酮(E1)与雌二醇(E2)在成人女性、青春期女性中是1:1比例，这与透皮雌二醇途径带来的比例相似(Kuhl, 2005; Frederiksen et al., 2020)。而一份口服雌二醇剂量在绝经后女性中发现雌酮的浓度为比雌二醇高5倍(Kuhl, 2005)。在某些患者中，雌酮的浓度可高达20倍。由于这原因，口服雌二醇的代谢被认为是非生理性的(Gravholt et al., 2017; Mauras et al., 2019)。

功效：在跨性别者之间最常讨论的话题“哪个HRT方式最有效助于乳房发育？”。迄今为止，不存在可以评估乳房发育效果的随机对照试验(Reisman, Goldstein & Safer, 2019; Iwamoto et al., 2019)。同时在科学界内也没有被普遍认可的乳房发育衡量指标。但尽管如此，许多观察性研究已经研究过并量化了通过雌激素治疗导致的女性化——(Wierckx et al., 2014; de Blok et al., 2018)。虽然乳房发育没被衡量，但一项回顾性研究发现在不同雌激素使用者之间的丰胸需求率没有统计性差异(Seal et al., 2012)。这表明口服雌二醇(EV)可能与其他的雌激素(口服结合雌激素、口服炔雌醇)没有功效差异。最后，在一项针对跨性别女性的大型研究发现，女性型脂肪与男性型脂肪在口服与透皮雌二醇之间不存在统计性差异(Klaver et al., 2018)。

结论，目前所有临床研究表明雌二醇给药途径之间没有可测量的差异。综合起来，这些研究表明了乳房发育或女性化与雌激素的给药途径无关。

安全性：一项关键的研究发现低剂量的口服雌二醇(2 mg/天 或更低)对静脉血栓栓塞发生率有着轻微但值得重视的负面影响，而低剂量透皮雌二醇(100 µg/天或更低)则不会导致此风险的上升(Scarabin, 2014)。因此，透皮雌二醇与口服雌二醇相比，在此风险上有极大优势(Files & Kling, 2020)。

结论

口服与透皮雌二醇在代谢上有差异。口服雌二醇在进入循环系统之前，大量都会被肝脏代谢转化为雌酮和其他雌激素代谢物。而相反的，透皮雌二醇能避免肝脏的代谢，从而避免雌二醇转化为低效力的雌激素代谢物。

同时，没有研究表明口服雌二醇与透皮雌二醇在女性化效果中有任何差异。反而现有的研究显示乳房发育、脂肪分配等女性化效果与雌二醇摄取途径没有任何关系。因此，透皮雌二醇在生理性剂量上可比口服雌二醇在长期使用中更安全。

Part 3

雌激素——血栓篇

雌激素——血栓风险

各种雌激素被用于医学中.这包括天然雌激素——雌二醇(E2), 以及非天然雌激素——结合雌激素(CEEs; Premarin)、炔雌醇(EE)、己烯雌酚(DES).雌二醇(E2)是人体中主要的天然雌激素.CEEs虽然使用雌二醇作为主要成分, 但也含大量从马尿提炼出来的雌激素如马烯雌(7-dehydroestrone)与17β-二氢马烯雌酮(7-dehydroestradiol).EE、DES属于由人类制造出来的合成雌激素.DES在几十年前已经被禁用.雌二醇(E2)被作为口服与非口服途径使用, 而非天然雌激素通常被作为口服来使用.右表显示各种雌激素剂量所带来的同等雌二醇水平.

在一项妇女健康倡议(WHI)的RCTs中, 低剂量CEEs本身(0.625 mg/天)稍微提高了血栓风险, 这风险在伴随醋酸甲羟孕酮的使用中大量增高 (Wiki-Table).大型观察性研究发现低剂量口服雌二醇的使用(≤2 mg/天)与血栓风险有关 (Vinogradova et al., 2019a; Konkle & Sood, 2019; Wiki-Table).在此风险上口服雌二醇似乎比口服CEEs低 (Smith et al., 2014).与口服雌激素相反地, 透皮雌二醇在低/中剂量(50–100 µg/天)并未提高血栓或心血管风险 (Mohammed et al., 2015; Konkle & Sood, 2019; Vinogradova, Coupland, & Hippisley-Cox, 2019a; Abou-Ismaïl, Sridhar, & Nayak, 2020).

雌激素类/途径	超低剂量	低剂量	中剂量	高剂量
口服 E2	1 mg/天	2 mg/天	4 mg/天	8 mg/天
透皮 E2	25 µg/天	50 µg/天	100 µg/天	200 µg/天
口服 CEEs	0.625 mg/天	1.25 mg/天	2.5 mg/天	5 mg/天
口服 EE	7.5 µg/天	15 µg/天	30µg/天	60 µg/天
口服 DES	0.375 mg/天	0.75 mg/天	1.5 mg/天	3 mg/天
E2水平	~25 pg/mL	~50 pg/mL	~100 pg/mL	~200 pg/mL

使用口服雌二醇(4–8 mg/天剂量)配合抗雄激素药物和/或孕激素药物的跨性别HRT疗法已经被有限地评估, 在这些研究内显示与低剂量口服雌二醇相比, 这些血栓风险大幅增加 (Wierckx et al., 2013; Weinand & Safer, 2015; Arnold et al., 2016; Getahun et al., 2018; Irwig, 2018; Connelly et al., 2019; Connors & Middeldorp, 2019; Goldstein et al., 2019; Iwamoto et al., 2019; Khan et al., 2019; Konkle & Sood, 2019; Quinton, 2019; Swee, Javaid, & Quinton, 2019; Abou-Ismaïl, Sridhar, & Nayak, 2020)

现代含有EE中等剂量(20–35 µg/天)与生理性剂量孕激素的避孕药会提高血栓风险.另外, 它们也提高心脏病与中风的风险至1.5–2倍 (Lidegaard, 2014; Konkle & Sood, 2019).但是, 这并没有提高整体的死亡率, 至少在使用避孕药的年轻女性中 (Hannaforð et al., 2010).EE与雌二醇不同, 给药途径似乎不会影响血栓风险.

短效的雌二醇酯注射如戊酸雌二醇(EV)、环戊丙酸雌二醇(EC)经常被跨性别者以达到高雌二醇水平的剂量使用.与高剂量透皮雌二醇贴剂一样, 目前没有足够质量的数据能证明血栓风险的几率.另外, 研究也发现高剂量EV注射 (10–40 mg/每两周) 导致凝血增加 (Kohli & McClellan, 2001; Kohli et al., 2004; Kohli, 2005).目前并不清楚这类短效雌二醇酯注射剂量所导致的庞大峰值是否与凝血、血栓风险有关 (Hembree et al., 2017).

综上所述, 各种雌激素似乎会因剂量而提高血栓风险.这些研究表明在足够的雌二醇暴露下, 凝血与血栓等风险是雌激素的共同特性但是, 合成与非天然雌激素持有更高的血栓风险.同时, 口服雌二醇也比非口服雌二醇持有更高的风险.事实上, 在女性中的生理性雌二醇水平与低/中剂量的透皮雌二醇没有明显的血栓风险.伴随着孕激素药物的使用似乎会提高雌激素带来的血栓风险, 而更高剂量的孕激素药物会更大幅的提高此风险.

雌激素 —— 血栓风险率

- A. 一般更年期HRT剂量 (大约不超过双倍剂量)
- B. 醋酸甲羟孕酮(MPA)、炔诺酮(NET)、Norgestrel, Drospirenone
- C. 现代 EE+孕——含有20–35 µg/天的EE; 高剂量 EE+孕——含有50–150 µg/天的EE (旧时代避孕药:60-70年代)
- D. 风险大约于现代避孕药的双倍
- E. 未发表研究/分析, **borderline statistical significance (95% CI 0.99–4.22)**
- F. 不包括产后阶段.如果包括产后期, 血栓风险率为5–10× (McLintock, 2014)

右表的数值主要来自观察性研究, 并不是RCTs.所以很多情况下存在着尚未确定的因果关系.另外, 这些数值是具有95%置信区间 (CI) 的概算平均数值.因此, 精度与准确性在某些情况下可能较低.同时, 血栓风险率会因研究以及其定义和方法而异 (包括的因素有:抽样误差、控制混淆变量的方法、残余混杂的影响等等) .

Sources of the table:

- ❖ E2, CEEs
 - [Vinogradova et al. \(2019a\); Wiki-Table](#)
- ❖ 现代 EE + 孕 (避孕药)
 - [Heit, Spencer, & White \(2016\)](#)
- ❖ 高剂量 EE + 孕 (避孕药)
 - [PCASRM \(2017\); Wiki-Table](#)
- ❖ 高剂量口服 DES、EE、或 EMP
 - [Seaman et al. \(2007\); Klil-Drori et al. \(2015\); Ravery et al. \(2011\)](#)
- ❖ SERMs (他莫昔芬、雷洛昔芬)
 - [Deitcher & Gomes \(2004\); Iqbal et al. \(2012\); Konkle & Sood \(2019\)](#)
- ❖ 怀孕 (总体)
 - [Heit, Spencer, & White \(2016\)](#)
- ❖ 怀孕 (第三期)
 - [Sultan et al. \(2015\); Wiki-Table](#)
- ❖ 高剂量 CPA (单独)
 - [Seaman et al. \(2007\); Bever-Westendorf et al. \(2010\); Van Hemelrijck et al. \(2010\)](#)

雌激素类型	血栓风险率
口服 E2 ≤1 mg/天	1.2×
口服 E2 >1 mg/天(A)	1.4×
口服 E2 ≤ 或 >1 mg/天(A) + 孕(B)	1.4–1.8×
透皮 E2 ≤50 µg/天	0.9×
透皮 E2 >50 µg/天(A)	1.1×
口服 CEEs ≤0.625 mg/天	1.4×
口服 CEEs >0.625 mg/天(A)	1.7×
口服 CEEs ≤ 或 >0.625 mg/天(A) + 孕(B)	1.5–2.4×
现代 EE + 孕 — 避孕药(C)	4.2×
高剂量 EE + 孕 — 避孕药(C)	高(D)
高剂量 PEP 注射(E)	2.1×
高剂量口服 DES、EE、或 EMP	5.7–10×
SERMs (他莫昔芬、雷洛昔芬)	~2–3×
怀孕 (总体) (F)	4.0×
怀孕 (第三期)	5.1–7.1×
高剂量 CPA (单独)	3–5×

VTE 血栓风险率 —— 其他因素

图表: 非激素性VTE风险因素 ([Heit et al., 2000](#); [Rosendaal, 2005](#); [Lijfering, Rosendaal, & Cannegieter, 2010](#); [Timp et al., 2013](#))

- A. 因癌症类型和阶段而异; 乳癌与前列腺癌的风险明显较低 (Timp et al., 2013)
- B. 吸烟本身与VTE并没有一致的关系 (Lijfering, Rosendaal, & Cannegieter, 2010)

风险因素	相对风险率
年龄	1-∞×
癌症	4-20× ^(A)
HIV	3-10×
超重/肥胖症	2-3×
手术、创伤、制动	5-50×
卧床休息	9×
航空旅行	1.5-3×
吸烟	0.8-1.5× ^(B)
静脉曲张	1-4×
怀孕	4×
产后	15-20×

非天然雌激素——肝脏代谢抗性

EE —— 炔雌醇 (避孕药常含有的合成雌激素)
CEEs —— 结合雌激素
DES —— 己烯雌酚

非天然(non-bioidentical)雌激素如——EE、CEEs、DES, 比口服与非口服雌二醇对肝蛋白合成造成更大的影响 (Kuhl, 1998; Kuhl, 2005; Phillips et al., 2014; Turo et al., 2014; Wiki-Table).这是因为肝脏会强烈地代谢和灭活雌二醇, 而非天然雌激素由于在化学结构上与雌二醇不同, 导致它们更具有肝脏代谢抗性 (Connors & Middeldorp, 2019; Swee, Javaid, & Quinton, 2019).

EE可以视为一个例子.EE的口服利用度为45%, 而口服雌二醇的为5%;EE的血液半衰期为20小时, 而雌二醇的为约1小时.由于这种差异, EE以一般雌激素作用而言, 比雌二醇强120倍 (Wiki-Table).因此EE以微克剂量(μg)使用, 而口服雌二醇则以100倍高的毫克剂量(mg)使用.这些差异反映EE对肝脏代谢强烈的抗力.

由于EE对肝脏代谢与灭活具有显著性的抵抗力, 它能在肝脏中持续存在很长的时间——通常经过多次循环直到最终被分解.EE拥有比口服雌二醇约100倍的一般效能, 肝效能则约350–1500倍更高 (von Schoultz et al., 1989; Kuhl, 2005).仅1 μg /天的EE剂量已显示能影响肝脏代谢功能 (Trémollières, 2012).此外, 无论是口服、透皮、阴道给药途径都显示EE拥有相似的肝功能影响以及血栓风险.这表明EE与雌二醇不同, 不需经过肝脏首过效应也能导致血栓风险.由于EE对代谢的抗力如此之高, 无论给药途径如何, 它对肝脏的影响都是巨大的

雌激素	肝效能 (Liver potency) 比较	
	相对于 口服 E2	相对于 透皮 E2
透皮 E2	$\sim 0.25\times_{(A)}$	$1.0\times_{(A)}$
口服 E2	$1.0\times$	$\sim 4.0\times$
口服 CEEs	$1.3\text{--}4.5\times$	$5.2\text{--}18\times$
口服 EE	$2.9\text{--}5.0\times$	$\sim 12\text{--}20\times$
口服 DES	$5.7\text{--}7.5\times$	$\sim 23\text{--}30\times$

A. 根据一项研究发现口服雌二醇拥有比透皮雌二醇在SHBG水平上高4倍的效果, 当被用于产生同等E2水平的剂量时 (Nachtigall et al., 2000).

图表: 根据肝产物 (如SHBG、其他) 得出的肝雌激素效能与雌激素一般效能的概算 (Kuhl, 2005; Wiki-Table).

Part 4

雌激素 —— 雌酮 (Estrone / E1) 篇

*雌酮是雌激素的一种，它的激素作用非常弱

(这篇主要为某些对雌酮错误的理解做些解释)

口服雌二醇的效果、雌酮的作用

错误的说法 (源自于美国医生“Dr Will Powers”) : 口服雌二醇由于会被肝脏灭活而代谢掉, 转化成大量的雌酮(E1). E1只有4%的雌激素效果 (与E2相比) . 这会让体内充满雌酮, 而雌酮会与雌二醇(E2)竞争雌激素受体(ERs), 导致受体结合处的雌激素大部分是E1而不是E2, 造成“E1拮抗了E2, 导致女性化作用弱”.

解释

雌酮, 根据一项研究显示拥有约4%的人体ERs亲和力 (Escande et al., 2006). 但许多使用人类蛋白质的研究 (包括Escande et al., 2006) 表明了尽管其低的ERs亲和力, 雌酮(E1)与雌三醇(E3)都是完全或接近完全的ERs激动剂, 有能力诱导出与雌二醇相等的反应 (Kloosterboer, Schoonen, & Verheul, 2008; Perkins, Louw-du Toit, & Africander, 2017; Perkins, Louw-du Toit, & Africander, 2018). 因此, 雌酮可能不存在任何有意义的雌二醇拮抗能力.

有些跨性别女性声称口服雌二醇给她们带来的女性化效果较差, 而雌酮的拮抗力是造成这现象的原因. 这其实可能是因为口服雌二醇比非口服造成的雌酮浓度较高. 虽然不太可能发生雌酮拮抗, 单纯的雌二醇在肝脏内被灭活且大量地转化为雌酮, 从而导致雌二醇水平降低, 是可以解释在一些跨性别女性睾酮抑制的不足、女性化效果差、以及乳房发育不良等结果的.

口服雌二醇的风险 —— 雌酮与乳癌、血栓关系

错误的认识: 口服雌二醇造成的过量雌酮(E1)是导致乳癌与血栓的罪魁祸首.

解释

根据研究, 雌二醇、雌酮(E1)、硫酸雌酮(E1S)的循环浓度都与乳癌风险密切相关 ([Rezvanpour & Don-Wauchope, 2017](#)). 雌二醇被认为是导致增加乳癌风险的最终原因, E1与E1S仅是用来测量雌激素活性的间接物. 这是因为雌二醇是个强力的ER激动剂, 而E1与E1S本身作为ER激动剂的效力是非常低的 (也就是说, 需要更高的浓度才能够达到与E2相同的效果), 并且其活性主要来自于 E2 → E1的转化. 此外, E2被代谢成E1与E1S, 因此乳癌风险不仅与E2水平有关, 也与其代谢物有关. 有非常少的证据特别表明E1和E1S比雌二醇(E2)更能导致乳癌. 大型RCTs使用SERMs表明了绝经后女性的乳癌风险强烈依赖于ER的激活 ([Li et al., 2016](#)). 大型观察性研究显示口服与透皮雌二醇在乳癌风险上没有任何差异 ([CGHFBC, 2019](#); [Wiki-Table](#)).

Part 5

孕激素 (Progestogens) 篇

孕激素——介绍

孕激素 (Progestogens) 分别包括两种——**黄体酮 (Progesterone)**、**黄体制剂 (Progestins)**。黄体制剂是一种通过黄体酮(P4)与睾酮的结构改造所衍生的合成孕激素。一些主要的黄体制剂包括：**醋酸甲羟孕酮(MPA)**、**炔诺酮(NET)**、**地屈孕酮(Dydrogesterone)**、以及**屈螺酮(Drospirenone)**。存在着非常多的黄体制剂，它们在结构上不同且拥有不同的特性([Wiki-Table](#))。黄体制剂被研发是因为它们在体内更适合用作药物。虽然从理论上任何孕激素都可以被使用，但只有少数临床上的孕激素被使用在跨性别HRT中。

大多数的孕激素都具有不良的脱靶激素活性(off-target hormonal activities) ([Kuhl, 2005](#); [Stanczyk et al., 2013](#); [Wiki-Table](#))。黄体酮具有能导致各种大脑作用的神经甾体活性，而黄体制剂不具有其活性。MPA以及NET与其衍生物具有微弱的雄激素活性，这对跨性别女性HRT比较不利。NET与某些相关的黄体制剂在高剂量的使用下可产生**炔雌醇(EE)**作为其代谢物，并会导致类似EE的雌激素作用——包括**血栓、心血管疾病等风险**。其他孕激素的脱靶活性包括**抗雄激素、糖皮质激素、以及抗盐皮质激素活性**。这些作用会导致治疗效果(如：雄激素抑制或拮抗)、副作用、健康风险发生变化。

另外，在雌激素治疗上添加孕激素可增加许多不利的健康风险。这些风险包括**血栓、冠状动脉疾病、乳癌等**。高剂量孕激素也与某些非癌性的脑瘤有关，这包括**泌乳素瘤与脑膜瘤**。冠状动脉疾病风险可能是由特定的孕激素所持有的弱雄激素活性，从而导致的血脂变化所引发的 ([Stanczyk et al., 2013](#); [Jiang & Tian, 2017](#))。除了健康风险之外，孕激素也与不良的情绪变化有关，但目前这没有足够的证据来证明。

与黄体制剂相反地，**黄体酮没有不良的脱靶活性，而且在雌激素治疗上添加黄体酮不会增加血栓风险**。此外，口服黄体酮的短期使用似乎比黄体制剂的使用拥有更低的乳癌风险，虽然长期的影响下并不如此。因此，黄体酮已被提议应该首选黄体酮来代替黄体制剂在治疗上使用。但同时，黄体酮的安全性可能与口服黄体酮能产生的水平非常低以及其低剂量的使用有关。非口服黄体酮在能造成强烈孕激素作用的剂量下还未在健康、风险上进行过适当的评估，所以或许存在着与黄体制剂相同的风险。

黄体酮在女性化或乳房发育上除了有助于抑制睾酮之外，目前还尚无明确或已知的益处。尽管有些跨性别女性声称孕激素可改善乳房发育，但在目前所有的理论与研究结果并不支持**孕激素可助于改善乳房大小或形状这一论点**。而过早引入孕激素反而可能会对乳房发育产生不利的影响。许多跨性别女性也声称孕激素会带来对性欲正面/有益的影响。但是，现有文献表明情况正好相反——**孕激素具有对性欲的抑制作用——但这可能只是高剂量所持有的特性**。

由于它们对女性化和乳房发育缺乏影响力，并且能导致如健康风险等不利影响，孕激素目前不被常规使用在跨性别HRT中。但是一个例外为——**醋酸环丙孕酮(CPA)**，一种被广泛使用在跨性别HRT中的抗雄激素药物，也同时在典型的治疗剂量下是个非常强力的孕激素。虽然孕激素有许多风险，但女性体内也有**黄体酮(P4)**且决定性风险在健康个体中是非常低的。乳癌也是需要数年来形成的而且孕激素所带来的睾酮抑制在跨性别女性中非常有用。短期的孕激素使用可以在进行睾丸切除术前作为睾酮抑制的一种方法。

孕激素 —— 给药途径

黄体酮可以用于口服、直肠给药途径、或肌注和皮下注射而黄体制剂(Progestins)通常用于口服, 但是某些黄体制剂也以注射液形式存在(如:“日孕”OHPC)。

口服: 使用最先进^{[LC-MS](#)}分析法已发现口服途径的**黄体酮**能达到的**P4水平非常低** ($<2 \text{ ng/mL @ } 100 \text{ mg/天}$ 剂量), 不足以产生让人满意的孕激素作用。因此, 即使是高剂量的口服黄体酮也在男性身上没有抗促性腺激素作用。这与非口服黄体酮和黄体制剂形成了鲜明的对比。另外, 口服黄体酮会过度转化为强效的神经甾体代谢物如——别孕烷醇酮(allopregnanolone)、孕烯醇酮(pregnanolone), 而这会导致不良的酒精类似副作用如: 镇静作用、认知/记忆障碍、情绪变化。因此, 虽然不方便, 非口服黄体酮可能是较优选的。另外一方, 黄体制剂(progestins)具有非常高的口服生物利用度以及对肝脏代谢的抗力。与ERs相反, 孕激素受体(PRs)在肝脏内表达得非常少或完全不表达(^{[Lax, 1987](#)})。由于这原因, 黄体制剂在口服途径上没有明显问题。

舌下含服: 含服用的黄体酮片比较少见, 仅在某些东欧地区可用。口服黄体酮一般上被配制为油胶囊, 这使得它们难以通过舌下含服途径服用。

直肠给药: 黄体酮可以作为肛门栓剂使用。微粉化口服黄体酮胶囊可以通过直肠给药途径来达到比口服途径更高的**P4水平**。虽然不方便, 但**直肠给药途径可能是跨性别女性能服用黄体酮的最佳给药途径**。(详细看——^{[黄体酮 —— 非口服给药途径](#)})

注射: 黄体酮注射分别为肌注和皮下注射两种形式存在。但是黄体酮注射的持续时间相对较短, 必须每1~3天注射一次。这使得大多数的人使用起来不方便。与雌二醇不同, 在化学上不可能有比黄体酮本身更长持续时间的黄体酮酯。另一方面, 可注射的黄体制剂的持续时间可长达数周~数月。

孕激素 —— 推荐剂量

药物	给药途径	形式	推荐剂量
黄体酮 (Progesterone)	口服	充油胶囊	100–300 mg, 1–2x/天
	直肠	栓剂; 充油胶囊	100–200 mg, 1–2x/天
	肌肉注射	油溶液	25–75 mg/1–3天
	皮下注射	水溶液	25 mg/天
黄体制剂 (Progestins)	口服; 肌注或皮下注射	片剂; 油/水溶液	~多样~

各种黄体酮剂量、形式、途径所达的 P4水平, 可以看: [Wiki-Table](#)

与雌二醇一样, 黄体酮所达到的P4水平存在着很大的个体差异 .但是黄体制剂的情况则相反, 个体之间水平差异相对较小. 除去性腺后可以降低或 调整孕激素的剂量来使其接近正常女性生理水平, 或者可以完全停止使用孕激素 .

口服黄体酮 —— 低水平、极弱的孕激素作用

微粉化口服黄体酮(oral micronized progesterone), 一种用于口服途径的黄体酮药物.这是一种明胶胶囊, 里面含有微粉化黄体酮晶体的油悬浮剂.口服途径的黄体酮会首先通过肠道与肝脏, 导致它的生物利用度非常低($\leq 10\%$).由于首过效应的原因, 大量的黄体酮会在抵达血液前转化为别孕烷醇酮(allopregnanolone)、孕烯醇酮(pregnanolone)等神经甾体代谢物.这是为什么口服黄体酮会导致与非口服途径没有的酒精类似副作用(如:镇静作用).尽管口服途径的生物利用度非常低, 但根据以前的报道, 使用IAs分析法测量的结果, 典型临床剂量100–300 mg/天仍可产生与月经后期——黄体期同等的P4水平 ([Wiki-Graph](#)).

但现在我们知道那是错误的.IA是一种较早期的分析法, 存在着准确性和可靠性问题.用于测定黄体酮所使用的抗血清(antiserum)会与其代谢产物(如:[5 \$\alpha\$ -DHP](#)、孕烷醇酮、孕烯醇酮)发生交叉反应, 并将它们计入黄体酮(P4)的总数中.这导致明显地高估了口服黄体酮产生的P4水平.使用先进分析法的研究, 包括“[LC-MS](#)”, 是被视为测量性激素水平的“黄金标准” ([Kuhl & Schneider, 2013](#); [Woodward & Rumsby, 2019](#); [Conklin & Knezevic, 2020](#)), 以及使用适量[色谱分离](#)IAs的研究表明了口服途径导致的黄体酮水平确实非常低 ([Kuhl, 2011](#); [Kuhl & Schneider, 2013](#); [Davey, 2018](#)).

一项使用LC-MS的研究发现口服100 mg黄体酮后, 24小时内最高的P4水平为2 ng/mL, 而平均水平只有仅仅的0.14 ng/mL (图1; [Wiki-Table](#)).最新一项使用LC-MS/MS的研究发现, 在100 mg剂量口服黄体酮与食物的一同服用所导致的峰值P4水平为2.5–3 ng/mL, 而24小时内的平均水平为0.6 ng/mL ([Wiki-Graph](#)). (食物提高口服黄体酮的生物利用度数倍; [Wiki](#))

但是这些P4水平还是与通常黄体期水平的7–22 ng/mL相差非常大(with LC-MS/MS; [Table](#)).有些比较过IAs与其他更可靠分析法的结果后, 并发现IAs高估了P4水平至5–8倍 ([Kuhl, 2011](#); [Kuhl & Schneider, 2013](#); [Davey, 2018](#))

这些研究在科学与医学界仍然鲜为人知, 但是现在我们可以很清楚口服黄体酮达到的P4水平远低于先前已了解的, 并大幅低于跨性别女性理想的生理性水平.

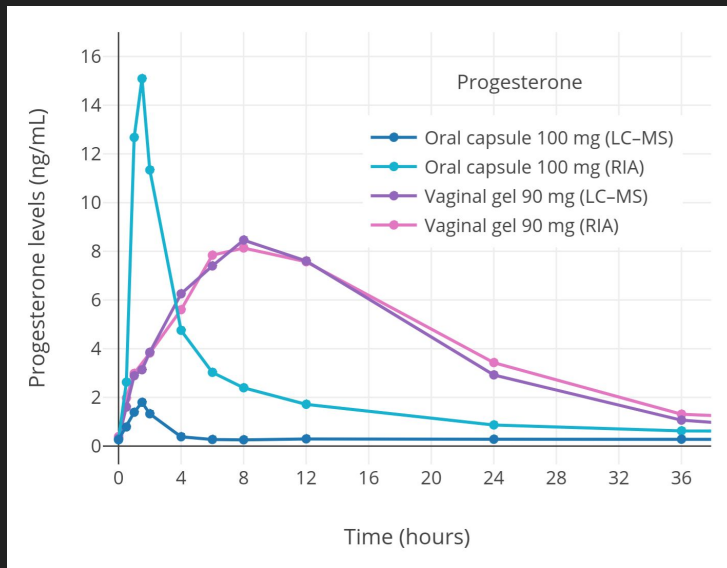


图1:服用口服与阴道黄体酮后, 使用IA和LC-MS检测到绝经后女性的P4水平 —— 口服黄体酮所达最高水平不超过2 ng/mL ([Levine & Watson, 2000](#); [Kuhl & Schneider, 2013](#))

口服黄体酮 —— 作用、影响

数十年来, 人们对口服黄体酮的临床孕激素作用所产生的各种令人困惑的发现, 都可以用现在更先进可靠的分析方式、最新的数据 轻松解明. 口服黄体酮在临床医学中主要用于在更年期女性中保护子宫内膜被雌激素无抵抗的刺激 ([Wiki](#)).即使口服途径产生的P4水平较低, 它也能够可靠地预防由雌激素介导的子宫内膜增生 ([Wiki](#)).但是在一项大型观察性研究中, 它却未能提供足够的保护以抵抗雌激素介导的子宫内膜癌风险 ([Davey, 2018](#)).口服黄体酮也在产生完整的子宫内膜转化上失败 (黄体期P4水平的正常作用), 即使使用非常高的剂量.而注射与阴道内给药途径却有效.由于这原因, 口服黄体酮被认为不适用于辅助生殖上 ([de Ziegler et al., 2013](#)).另外, 口服黄体酮即使在高剂量中也无法抑制男性体内的睾酮 ([Trollan et al., 1993](#)).而相反的, 黄体制剂(Progestins)、直肠途径黄体酮、以及黄体酮注射都在睾酮抑制作用上非常有效 ([Wiki](#)).同样的, 口服黄体酮在更年期女性中也没有明显的抗促性腺激素作用 ([Holst, 1983](#); [Holst et al., 1983](#); [Ottosson, 1984](#); [Maxson & Hargrove, 1985](#); [Saarikoski, Yliskoski, & Penttilä, 1990](#)).

与其他临床上使用过的孕激素不同, 在更年期女性的雌激素治疗中短期(<5年)添加口服黄体酮不会造成VTE/血栓等风险或乳癌风险.但是, 长期(≥5年)在雌激素治疗中与口服黄体酮的组合与乳癌风险显著相关 ([Wiki-Table](#)).这与口服黄体酮对乳房增殖作用非常弱 这点一致, 因此需要更长的暴露下才能体现出可量化的乳癌风险增加 (Kuhl & Schneider, 2013; Davey, 2018).这也与临床前研究一致, 该研究清楚表明了黄体酮与孕激素受体激活的致癌作用 (Kuhl & Schneider, 2013; [Trabert et al., 2020](#)).先前关于口服黄体酮的子宫内膜作用、睾酮与促性腺激素的抑制、血栓风险、乳癌风险的临床研究与几乎所有临床上使用的黄体制剂(Progestins)相反.这些以前让人非常困惑的黄体酮与黄体制剂的差异很容易由我们现在所知道的口服黄体酮只能达到非常低的P4水平来解释.

口服黄体酮 —— 生物半衰期、持续时间、利用度

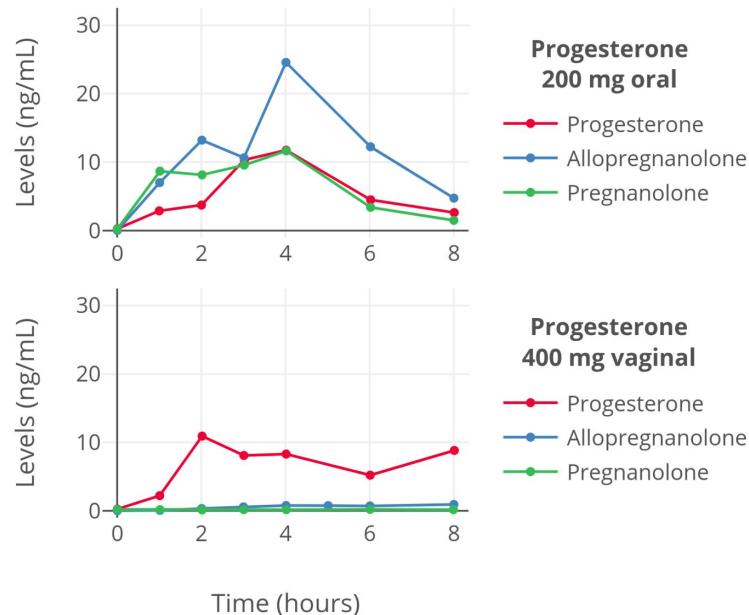
使用更可靠的分析法 获得的P4水平数据可以用来解释先前使用IAs得到的16–18小时生物半衰期 ([Wiki](#)).该半衰期是反常的, 因为通过静脉注射(IV)给予的黄体酮拥有非常短的半衰期 —— 为3分钟 – 1.5小时.达峰值浓度所需时间(T_{max})为1–3小时, 所以口服黄体酮会从胃肠道迅速地吸收, 因此其长半衰期不归因于缓慢或延迟的吸收.使用更可靠分析法的研究发现半衰期仅为5小时, 而P4水平在4–8小时内维持相对较高 ([Wiki-Graph](#)).这些发现表明了口服黄体酮的作用时间比先前认为的要短的多, 所以 如果要使用口服黄体酮, 建议每天分次服用, 以保持 P4水平的平衡.

除了半衰期与作用时间之外, 口服黄体酮其他的药代动力学参数还必须被重新评估, 例如其生物利用度 (约10% by IAs) .它目前真正的口服利用度为不明, 但根据最新的发现其利用度可能为1–2%左右.

口服黄体酮 —— 高剂量与神经甾体的副作用

非常高剂量的口服黄体酮使用可能会达到更高的P4水平,但是由于更可靠分析法的研究所发现使用口服黄体酮达到的极低P4水平,可能在大多数情况下,即使非常高的剂量也只能达到低水平.同时,高剂量的口服黄体酮会导致其代谢物的神经甾体水平上升,从而产生酒精类似副作用 ([Wiki](#); [Wiki](#)).这导致口服途径被认为是不实用的黄体酮给药途径.

右图表: 黄体酮(P4)、别孕烷醇酮(allopregnanolone)、孕烯醇酮(pregnanolone)在绝经前女性使用口服(oral)和阴道(vaginal)给药途径黄体酮剂量后的水平.测量别孕烷醇酮与孕烯醇酮水平使用的是MS-based assays, 而P4水平则使用色谱分离IA.因此准确度应该非常高 ([de Lignieres, Dennerstein, & Backstrom, 1995](#)).



关于口服黄体酮的代谢产物

尽管口服黄体酮产生的P4水平非常低,但它通过首过效应产生的代谢物数量是不成比例的([Sitruk-Ware et al., 1987](#); [de Lignieres, Dennerstein, & Backstrom, 1999](#); [de Ziegler & Fanchin, 2000](#); [Lobo, 2000](#); [Kuhl, 2005](#)).虽然其代谢物的效力远低于黄体酮,但已发现其中一些代谢物具有类似的孕激素活性([Besch et al., 1965](#); [Junkermann, Runnebaum, & Lisboa, 1977](#); [Lobo, 2000](#)).该活性可能源自于它们自身具有的孕激素活性,或可能源自于它们被转化回黄体酮或其他代谢产物(包括在组织内,如:子宫).这些代谢物包括: [20 \$\alpha\$ -DHP](#)、[20 \$\beta\$ -DHP](#)、[5 \$\alpha\$ -DHP](#)、[3 \$\beta\$ -DHP](#)、[allopregnanolone](#)、[11-deoxycorticosterone](#).如果口服黄体酮的代谢物能有效地促进其孕激素活性,那么口服黄体酮的孕激素强度将大于其P4值所能表达的.但是这只是理论上的可能性,需要更多的研究来确定口服黄体酮的代谢物是否能够在孕激素效果上带来有意义的影响.以现在临床研究上来看,口服黄体酮能造成的孕激素作用是非常弱的

黄体酮 —— 非口服给药途径

非口服途径黄体酮, 如: 阴道内给药途径、直肠给药途径、舌下含服、注射等黄体酮途径, 已被发现能大幅达到比口服更高的P4水平 ([Wiki](#)). 这些给药途径可以代替口服以达到有意义的P4水平. 然而不幸的是, 非口服途径虽然比口服更有效, 但它们也有各自的局限性.

阴道给药途径 (Vaginal progesterone): 阴道黄体酮途径对于还没接受阴道成形术前的跨性别女性是实行不了的. 而且对于术后的跨性别女性, 新阴道的内膜一般都是由皮肤([penile inversion vaginoplasty](#))或肠([sigmoid colon vaginoplasty](#))形成的, 并不是正常阴道粘膜. 所以在吸收特性上可能与正常的阴道不同. 另外也值得注意的是, 透皮黄体酮与口服一样, 只能达到非常低的P4水平 ([Wiki-Graph](#)), 所以不是黄体酮治疗的好选择. 因此, 接受过阴茎倒置阴道成形术([penile inversion vaginoplasty](#))的女性也可能会与透皮黄体酮一样达到非常低的P4水平.

直肠给药途径 (Rectal progesterone): 直肠黄体酮是个非常优秀的途径, 可达到与女性黄体期相等的P4水平 ([Wiki](#); [Wiki-Graphs](#)). 它的持续时间有点短, 要达到最佳水平的话应该要每天服用两次. 但是用于直肠途径的栓剂只在某些国家发售. 而口服用的黄体酮胶囊则无处不在, 并且已成功用于阴道途径 ([Miles et al., 1994](#)). 把微粉化口服黄体酮胶囊用于直肠似乎是有效的, 并且也成功达到了更高的P4水平. 然而, 口服黄体酮胶囊的直肠给药还未经过正式的研究, 根据一些跨性别女性报告称通过这给药途径只能获得低P4水平. 直肠黄体酮虽然有效, 但可能不方便, 特别是长期使用. 但无论如何, 与其他非口服途径比较, 直肠给药可能是最佳黄体酮给药途径.

舌下含服途径 (Sublingual progesterone): 含服黄体酮似乎能达到较高/生理性P4水平但是其作用时间非常短, 因此每天需要多次服用 ([Wiki](#); [Wiki-Graph](#)). 含服黄体酮在以前较被广泛地使用, 而至今只在东欧的几个国家被使用. 虽然未被研究过, 有些人描述了将口服黄体酮胶囊用于含服. 但是由于这种形式的黄体酮悬浮在胶囊内的油液中, 这使含服途径的使用非常困难且令人不快. 有人也建议将口服黄体酮胶囊冷冻, 以方便舌下使用, 但这目前尚无相关资料来支持此用法.

肌注/皮下注射 (IM/SubQ progesterone): 黄体酮注射可以达到非常高的P4水平 ([Wiki](#); [Wiki-Graph](#); [Wiki](#); [Wiki-Graph](#)). 但是这途径的持续时间相对较短, 并且需要每1-3天注射一次, 这对大多数人来说太频繁了, 尤其是长期治疗. 与其他性激素如雌二醇相反, 在化学上黄体酮不可能靠酯化来延长其作用持续时间, 因为黄体酮没有可用于酯化的羟基([hydroxyl groups](#)). 作用时间较持久的水溶液黄体酮注射因为造成注射部位疼痛反应, 所以导致它们被停用. 但似乎水溶液形式的黄体酮注射仍还在某些东欧国家使用.

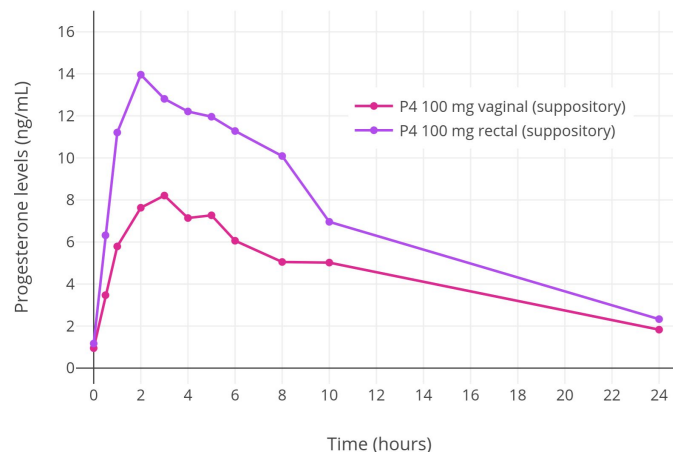


图: 女性使用阴道与直肠途径100 mg剂量的黄体酮后, 24小时内的P4水平, 直肠途径达到比阴道黄体酮更高的峰值水平 ([Chakmakjian & Zachariah, 1987](#)).

黄体酮 —— 直肠给药途径 by Dr Will Powers

由于口服途径导致的生物利用度问题,口服黄体酮只能达到非常低的P4水平,并只能产生非常弱的孕激素作用.因此,绕过首过效应的非口服途径是最佳选择.但是其他非口服途径存在不便以及不实用问题(如地区限制).直肠黄体酮则是非口服途径中最实用的途径.虽然世界上大多数地区都可能没售卖特别用于直肠途径的黄体酮栓剂(suppository),但是口服黄体酮的胶囊剂已经成功地用于女性阴道途径,所以在理论上是通过直肠给药来达到类似效果的.而根据未发布轶事临床经验(特别是来自于Dr Powers),口服用的黄体酮胶囊剂当作栓剂用于直肠途径,被观测到P4可达到更高水平,并与雌二醇一同使用可产生强大的睾酮抑制作用.

Dr. Will Powers —— from [Powers Family Medicine](#) in Farmington Hills, Michigan, USA ([Reddit](#); [Facebook](#))

Dr Powers 在他的跨性别女性患者中使用微粉化口服黄体酮(充油胶囊形式)作为栓剂.他在这一领域的发现都是基于他的临床实践中患者的血液报告,具有一定的价值.

但同时必须注意,这些都是未发布且都是轶事证据,他所声称的都还未经证实.尽管如此,在已发表的文献中,口服黄体酮胶囊已经成功应用于女性阴道作为给药途径([Miles et al., 1994](#)),而阴道与直肠途径的药代动力学相似([Goletiani, Keith, & Gorsky, 2007](#); [Wiki](#)).因此,该方法作为黄体酮的有效给药途径具有良好的理论基础.

以下是Dr Powers以他对跨性别女性患者使用直肠黄体酮(仿制药名:Prometrium)的经验,所声称的评论概要:

- ★ 他一般上在晚上睡前使用200 mg剂量.他通过这途径与剂量所要调整的目标P4水平为12–24 ng/mL.他声称根据他在患者中观察到使用黄体酮胶囊通过直肠给药能达到的P4水平为——“3倍”,“4–16倍”,“10–16倍”,或“16倍”比口服途径更高.而且他在某些患者身上发现这给药途径可达到的P4水平太高,需要调低剂量来维持生理性水平.
- ★ 由于作用持续时间很短,血液检查必须在给药后12–24小时内进行.但他观察到给药后18–24小时还留有非常理想的P4水平(女性峰值水平范围),所以他还未需要使用每日两剂.
- ★ 在患有慢性便秘或其他原因的患者身上,肠内如果太过干燥会造成吸收缓慢问题.在这些人中,他建议使用针头刺穿胶囊,或放入肠内前润湿胶囊以助于溶解吸收.
- ★ 与雌二醇一同使用,在投入直肠黄体酮后的1–2周内,会使促性腺激素水平下降至无法检测的水平范围,这使睾酮水平受到强大抑制.他称雌二醇+直肠黄体酮的组合在睾酮抑制方面上非常有用,不需使用任何抗雄激素药物.
- ★ 他声称从来没有患者报道过像口服黄体酮途径导致的酒精类似副作用.
- ★ 他也描述了口服黄体酮胶囊作为舌下含服使用可达到比口服途径“4倍”更高的P4水平.

黄体制剂作为HRT中的孕激素替代

如果有需要,黄体制剂(Progestins)可以作为代替天然黄体酮的孕激素来使用.某些黄体制剂具有如:微弱的雄激素活性和/或糖皮质激素活性这类脱靶激素活性,使其不适用于跨性别HRT.在这种情况下,可以使用某些具有对HRT目的更有利特征的黄体制剂.

此类黄体制剂包括:

- 醋酸环丙孕酮 (CPA) —— 色普龙 / Androcur
- 屈螺酮 (Drospirenone) —— 优思明 / Yasmin
- 地诺孕素 (Dienogest)
- 己酸羟孕酮 (OHPC) —— プロゲステンデポー (Progeston depot); 大家所熟悉的“日孕”

与黄体酮相反,黄体制剂不会产生神经甾体代谢产物或其相关活性.

泌乳素 (PRL) —— 监测指南

水平 (ng/mL)	水平 (mIU/L)	行动
<25	530	继续进行监控
25–40	530–850	**这是在使用CPA时由于其副作用, 是还可以接受的范围
40–100	850–2100	降低雌激素剂量 (前提是使用的CPA剂量为12.5 mg), 6–8周后再检测
>100	>2100	停止使用雌激素或CPA, 6–8周后再检测. 如果PRL水平仍然在高量范围, 进行垂体MRI. 如果PRL水平降下, 重启雌激素的使用(在较低的剂量下) .

[Iwamoto et al. \(2019\)](#)

Callen-Lorde Community Health Center (2018) —— Protocols for the Provision of Hormone Therapy
[\[URL\]](#) [\[PDF\]](#)

Part 6

乳房发育 (Breast Development) 篇

黄体酮 —— 青春期女性乳房发育中的作用

黄体酮在乳房发育上的作用以及在跨性别女性HRT中助于乳房发育的可能性，可通过顺性别女性青春期有关生物学来解释。黄体酮基本上在排卵期前的青春期阶段期间不会出现。初潮([Menarche](#))，第一次月经，一般上在乳房发育第4分期(Tanner 4)发生，虽然也可发生在某些女性的第3分期、以及第5分期中(Tanner 5 - 乳房发育完成阶段) ([Marshall & Tanner, 1969](#); [Hillard, 2007](#))。乳房发育第4分期平均上是在乳房发育2.5年后开始，而乳房发育全期所需时间平均为3.5年。因此，[黄体酮的出现在正常女性发育期中是相对较晚的事](#) ([Marshall, 1978](#); [Begley, Firth, & Hoult, 1980](#); [Drife, 1986](#))。

生殖轴/系统在青春期女性中是未成熟的([Rosenfield, 2013](#); [Gunn et al., 2018](#); [Sun et al., 2019](#); [Carlson & Shaw, 2019](#))。在初潮后的1–2年，大多数的月经周期是无排卵的([Döring, 1963-Table](#); [Apter, 1980](#); [Lemarchand-Béraud et al., 1982](#); [Talbert et al., 1985](#); [Venturoli et al., 1987](#); [Rosenfield, 2013](#); [Gunn et al., 2018](#); [Carlson & Shaw, 2019](#))。在非排卵期中，黄体不会从破裂后的卵泡形成，就不会有黄体酮的产生。只有大约一半的月经周期在第5分期时会排卵。此外，月经周期在初潮后的一段时间内异常的长(50天，相比于成人时的28天)，所以月经频率在每个生殖年后会减少。就算发生了排卵，初潮后少女的黄体期所导致的P4水平也比成年期更低([McArthur, 1966 - Figure](#); [Apter et al., 1987](#); [Venturoli et al., 1989](#); [Sun et al., 2019](#))。即使在女性青春后期，黄体酮的出现也是偶尔发生且非常有限的。而这不只是在Tanner 5分期，在之后的数年也是如此。生殖轴需要在初潮后6年以上来完全成熟并持续地排卵。在这段时间里排卵周期的速率逐渐增加直到100%。只有到那时才会产生完全性黄体酮的接触。

有些发现表明，黄体酮对于青春期乳房发育是必不可少的。但是其中一个例子是，患有完全性雄激素不敏感综合征(简称 — [CAIS](#))的女性。她们体内没有黄体酮但是却拥有良好且丰满的乳房发育。如上所述的另一个例子是，一部分在初潮前就到达Tanner 5(即：完全乳房成长)的女性，也是在没有黄体酮影响的情况下拥有良好的乳房发育。因为缺乏研究资料，我们不清楚黄体酮是否会影响青春期乳房发育，但是我们知道的是黄体酮在这方面上不是非常有希望的。从理论上来说，过早引入黄体酮可能会对最终的乳房发育结果会产生不利影响，但这还需要更多的研究来证实这种可能性，这也可能仅适用于高剂量的孕激素使用(详情请看——“[孕激素 —— 早期导入造成乳房发育不良的可能性](#)”篇)。

黄体酮 —— CAIS女性与乳房发育

说法 (主要源自于Dr Will Powers) :“黄体酮可助于乳房成长, 使其长得更大” 或 “黄体酮不能长胸, 但是可以把胸变完整、变圆, 把乳房的形状从尖变圆 (从第4分期成长至第5分期)”

并没有证据能证实黄体酮是青春期乳房发育需要、或从Tanner 4发育至Tanner 5的必要激素.

关于黄体酮对于啮齿类动物乳腺形成的关系

([Ismail et al., 2003](#))

此研究把老鼠的黄体酮受体(PRs)敲除后, 并发现在乳房发育结果上与普通老鼠没有差别.黄体酮对于在老鼠怀孕期时乳腺小叶(milk lobules)的成熟是非常重要的, 而不是乳房成长, 至少对于动物 (当P4水平比人类女性黄体期高20倍时) .

“As a way of directly delineating progesterone’s involvement in general reproductive endocrinology and in mammary gland development in particular, a progesterone receptor knockout (PRKO) mouse was generated in which both isoforms of the PR were functionally ablated through gene targeting approaches [37]. As expected, abrogation of the progesterone signal resulted in an overt female infertility phenotype in which normal ovarian-, uterine-, and behavioral-functions were severely compromised.

Despite the above reproductive phenotypes, the PRKO mammary epithelium responded to the pubertal rise in serum levels of estrogen to generate a ductal architecture that was morphologically indistinguishable from that of the wild type (WT) virgin [37]. The normal development of the PRKO pubertal gland contrasted with the ER- α knockout (ERKO) gland in which the absence of the ER- α resulted in a defect in mammary ductal outgrowth at puberty [38]. In sum, the comparative analysis of the PRKO and ERKO mammary glands underscored the unique importance of ovarian estrogen, rather than progesterone, in the early postnatal stages of mammary gland development.”

患有CAIS (完全型雄激素不敏感 综合征) 女性的乳房发育

患有CAIS ([Wiki](#)) 的女性拥有被评估为“优秀”、“正常”、“丰满”、“完全”、“发达”、“肉感的”、“高于平均水平”的乳房发育。

([Morris, 1953](#); [Roy hertz et al., 1966](#); [Valentine, 1969](#); [Adams et al., 1970](#); [Polani, 1970](#); [Weisberg, Malkasian, & Pratt, 1970](#); [Dewhurst, 1971](#); [Glenn, 1976](#); [McPhaul, & Hughes, 1994](#); [Quigley et al., 1995](#); [McPhaul, 2002](#); [Galani et al., 2008](#); [Oakes et al., 2008](#); [Tiefenbacher & Daxenbichler, 2008](#); [Barbieri, 2017](#))

[John McLean Morris](#) 这名妇科医生在1953年时对所有文献进行了回顾与总结 (包括82病例), 并把她们的状况命名为“睾丸女性化”(现在已过时的病名), 描述了她们的乳房为“异常的大”、“超大形”(Morris, 1953; Quigley et al., 1995).他1953年著名的评论说, 这些女性都拥有“正常的女性乳房, 但是往往有过度发育的倾向”(Morris, 1953).

但事实上, 有些CAIS女性的乳房较大, 而有些女性的较小 ([Wisniewski et al., 2000](#)), 并且我们也没有明确的数据能表明她们的乳房实际上比平均更大.就一般而言, CAIS女性的乳房成长变化与普通女性个体之间的大小变化大体上相同.这是来自于文献中已发表的病例报告中, CAIS女性的乳房发育照片集 ([Photo](#)).

在跨性别女性群体内的乳房发育一般上都不佳 ([Wierckx, Gooren, & T'Sjoen, 2014](#); [de Blok et al., 2018](#); [Reisman, Goldstein, & Safer, 2019](#)), 而从以上CAIS女性的乳房发育照片集所观察到的, 她们的乳房发育结果都非常良好.只有某些非常幸运的跨性别女性, 在具有最佳情况下才成功达成与平均上CAIS女性的乳房成长.

CAIS女性的乳房从来没有被描述为“圆锥形”、“尖头”、或其他异常乳房形状.唯一的例外是她们的乳房有时候会被描述为“少女大小”、“相对上较小”、以及“乳头/乳晕较苍白” ([Photo](#)).这可能是因为她们的雌二醇水平在平均上为35 pg/mL左右 ([Table](#)), 而与雌激素剂量所诱导的乳晕、乳头增大、色素等有关 ([Davis et al., 1945](#); [Kennedy & Nathanson, 1953](#)).因此, 完整成人性乳晕/乳头的发育可能需要更高的雌激素水平.

CAIS女性也不止是有第3分期的乳房发育, 她们都能到达与普通女性一样的完全性乳房成长——第5分期/Tanner 5 ([Quigley, 1988](#); Quigley et al., 1995; [Fortner, 2007](#); [Cheikhelard et al., 2008](#); [Ramos et al., 2018](#)).文献中描述的患有较轻度——部分雄激素不敏感综合征 (AIS) 的女性也同样的拥有丰满的乳房发育 ([Lee et al., 2015](#); [Saito et al., 2014](#)).

患有CAIS的女性更值得注意的是因为她们拥有的黄体酮(P4)水平非常低, 与男性的水平相似 ([Wiki-Table](#); Barbieri, 2017).CAIS女性再次证明, 或许比其他来源更令人信服, 黄体酮确实是在普通乳房发育中不必要的性激素.

尽管她们的乳房一般上很大, 她们的乳房组织相对较少 (与脂肪和结缔组织相比), 和较小的肺泡发育, 而这与她们缺乏黄体酮有关 (Morris, 1953; [Simmer, Pion, & Dignam, 1965](#); [McMillan, 1966](#); [Perez-Palacios & Jaffe, 1972](#); [Dewhurst & Spence, 1977](#); [Shapiro, 1982](#)).

目前比较有限的研究发现, 黄体制剂(Progestins)并没有带来更好的乳房发育 ([Wierckx, Gooren, & T'Sjoen, 2014](#); [Reisman, Goldstein, & Safer, 2019](#)).事实上, 使用CPA的研究发现乳房发育比使用其他抗雄激素药物来的更差.这可能是因为孕激素(Progestogens)的过早引入会干扰正常的乳房发育, 这值得注意的是CPA在典型临床剂量下是个非常强力的孕激素.

当然, 黄体酮对于乳房发育这方面未被真正地对顺性别与跨性别女性中研究过, 就只有某些黄体制剂.有人认为由于黄体酮与黄体制剂不同所以带来的孕激素作用不同.但是黄体酮与黄体制剂都是孕激素受体激动剂, 所以并没有理由证明它们对于乳房发育会有所不同.

孕激素——早期导入造成乳房发育不良的可能性

文献中曾提起过早期孕激素的影响可能会引起乳房发育不良。一项动物研究发现，对兔子使用高剂量黄体酮可导致乳腺发育不良问题，而这在较低剂量下并不会发生 ([Lyons & McGinty, 1941](#))。目前对于这种现象是否会在人类中还不清楚。并且如果确实可能发生这现象，能产生这种现象的P4水平依然不明。这页面是有关该主题的文献集合。

关于孕激素与人体乳房发育主题的所有已发表文献：[Zacharin \(2000\)](#); [Bondy et al. \(2007\)](#); [Colvin, Devineni, & Ashraf \(2014\)](#); [Wierckx, Gooren, & T'Sjoen \(2014\)](#); [Kaiser & Ho \(2015\)](#); [Bauman, Novello, & Kreitzer \(2016\)](#); [Gawlik et al. \(2016\)](#); [Randolph \(2018\)](#); [Donaldson et al. \(2019\)](#); [Heath & Wynne \(2019\)](#); [Iwamoto et al. \(2019\)](#); [Crowley & Pitteloud \(2020\)](#)

CPA在跨性别女性HRT的使用

关于孕激素对于乳房发育不良问题，CPA是值得提起的。这是因为CPA作为抗雄激素药物之外同时也是个强效的孕激素，在用于跨性别HRT的典型剂量下足以导致非常强大的孕激素作用。对跨性别女性使用雌激素+CPA组合的研究一般上都显示了乳房发育不良问题 (Tanner 2–4, <A cup size) ([Kanhai et al., 1999](#); [Sosa et al., 2003](#); [Sosa et al., 2004](#); [Wierckx et al., 2014](#); [Fisher et al., 2016](#); [Tack et al., 2017](#); [de Blok et al., 2018](#); [Reisman, Goldstein, & Safer, 2019](#); [de Blok et al., 2020](#); [Meyer et al., 2020](#))。但是，这可能是跨性别女性本身的乳房发育不佳，而与CPA或孕激素的使用无关。目前，澳大利亚正在进行一项关于此问题的随机对照试验(RCTs)，该试验可能会提供更多关于此问题的答案 ([ANZCTR](#))。

关于治疗乳房肥大症(Macromastia)的孕激素使用

关于治疗乳房肥大症所使用的孕激素这主题，有许多已经发表的病理报告与系列——([Sperling & Gold, 1973](#); [Boyce, Hoffman, & Mathes, 1984](#); [Ryan & Pernoll, 1985](#); [Gliosci & Presutti, 1993](#); [Sridhar & Iya Sinha, 1995](#); [Baker et al., 2001](#); [Dancey et al., 2008](#); [Sun et al., 2008](#); [Bland, Howard, Romrell, 2009](#); [Hoppe et al., 2011](#))。在假设能在乳房组织中发挥抗雌激素作用的前提下，为了阻止或减缓乳房成长所投入的孕激素有——地屈孕酮(dydrogesterone)以及醋酸甲羟孕酮(MPA)。这些临床试验取得了成败参半的结果。由于巨乳症的自治性质和其他局限性，在孕激素是否成功限制了乳房成长这方面无法得到可靠的结论。

17 α -羟化酶 / 17,20裂解酶缺乏症 (17 α -Hydroxylase/17,20-Lyase Deficiency)

据报道，患有17 α -羟化酶 / 17,20裂解酶缺乏症的女性经历雌激素治疗导致了乳房发育不良。据推测，这是由于此病导致早期高度黄体酮水平的影响下造成的 ([Turan et al., 2009](#); [Athanasoulia et al., 2013](#); [Deeb et al., 2015](#); [Çamtosun et al., 2017](#); [Fernández-Cancio et al., 2017](#); [Kardelen et al., 2018](#))。但这仅是个理论，并没有因果关系能证明孕激素是造成乳房发育不良的具体原因。

产前雄激素的暴露导致跨性别女性乳房发育限制的可能性

这篇会提到的可能性是会令各位跨性别女性非常沮丧的, 但有必要提起的

跨性别女性一般上的乳房发育比顺性别女性欠佳很多([Wierckx, Gooren, & T'Sjoen, 2014](#); [de Blok et al., 2018](#); [Reisman, Goldstein, & Safer, 2019](#)). 这可能是因为乳腺在产前(胎儿时期)的时候暴露在高量的雄激素下, 导致乳腺内拥有低数量的雌激素受体(ERs), 从而造成对雌激素的反应性降低, 最终削弱了乳房发育能力. 这可能是造成乳房发育不良情况的多个因素之一. 非常不幸的是, 这很有可能是不可逆, 治疗不了的. 虽然目前已知产前激素暴露是会对老鼠的乳腺造成性别分化, 而且在某些临床发现中也表明了这种情况在人类的可能性, 但是还未确定在人类上是否也确实如此. 另外, 有许多数据也可以被认为是反对此可能性的(如: 男性拥有乳头, 男女新生儿拥有非常相似的乳腺构造). 也可能是其他因素(如: 激素治疗方法)所导致跨性别女性的乳房发育不良. 无论如何, 产前雄激素暴露作为一种可能性是非常合理的, 而且仍然可以证明的. 目前需要更多研究来证实此现象是否会发生于人类上.

支持此可能性的临床发现的病情一列:

- 3 β -羟类固醇脱氢酶缺陷 所导致的CAH ([Congenital adrenal hyperplasia \(CAH\) due to 3 \$\beta\$ -HSD2 deficiency](#))
- 完全性雄激素不敏感综合征 ([Complete androgen insensitivity syndrome / CAIS](#))
- 芳香酶过量综合征 ([Aromatase excess syndrome / AEXS](#))
- 5 α -还原酶2型缺陷症 ([5 \$\alpha\$ -Reductase type 2 deficiency](#))

***关于这些病情与乳房发育不良的关系在以后可能会做个 详细的文章

高剂量雌激素与乳房发育的关系

“胸部的疼痛感就代表着正在成长中的胸部”

这说法被广泛流传在跨性别界内, 但这不正确. 在女性中使用的高剂量雌激素治疗导致的高雌二醇水平, 150 pg/mL以上的E2 ([Sitruk-Ware et al., 1984](#)), 是与乳房疼痛感有关的. 暂时性或依赖于雌激素的暴露下造成的乳房增大也会因体液潴留导致, 而这现象会因停药而逆转, 并不会导致永久乳房增大或发育. 乳房疼痛感一般上都会因为高雌二醇水平而发生, 而不一定是因为乳房正在发育.

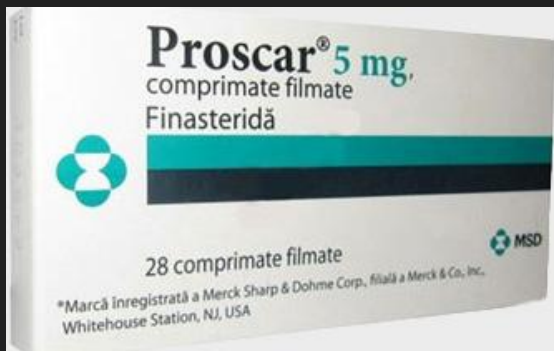
关于将雌二醇凝胶涂抹在乳房上来刺激乳房发育的这方法, 已发布的临床研究显示将雌二醇应用在乳房上只能导致暂时性的乳房增大 ([Cernea, 1944](#); [Kaiser & Leidenberger, 1991](#); [Ribas, 2010](#)). 患者通常怀有希望的“含有雌激素的乳房增大软膏”等药物, 充其量只能导致暂时性且不深刻的结果 ([Keller, 1984](#)). 在女性中投用口服雌二醇也得到如此的结果.

Part 7

5 α -还原酶抑制剂
双氢睾酮 (DHT) 篇

5 α -还原酶抑制剂

非那雄胺 (Finasteride); 度他雄胺 (Dutasteride)
Brand name: "Proscar"; "Avodart"



价格

非那: ~US\$0.05 /mg
度他: ~US\$0.35~0.7 /0.5mg
【价格参考来自 HRT.Cafe】

外国药商一例:

非那: [HRT.Cafe \(Finasteride\)](#)
度他: [HRT.Cafe \(Dutasteride\)](#)

5 α -还原酶抑制剂

双氢睾酮(DHT)是一种比睾酮更强力的雄激素,其活性比睾酮高数倍。睾酮在人体某些组织内转化为DHT,而这转化是由5 α -还原酶所引发的 ([Swerdlloff et al., 2017](#))。存有5 α -还原酶的组织非常有限,主要的有包括皮肤、毛囊和前列腺导管。DHT比睾酮更强大,它作为循环激素的生物作用较低 ([Horton, 1992](#)),而睾酮则是主要的循环激素。

5 α -还原酶抑制剂 (5 α -RIs) 抑制5 α -还原酶所导致的睾酮 $\rightarrow$ DHT转化,从而降低循环、组织中的DHT浓度。由于DHT主要是作为一个组织内的介质存在而不是循环激素,5 α -RIs带来的抗雄作用有限。事实中证明5 α -RIs在男性中不会引起明显的脱男性化现象 ([Hirshburg, 2016](#))。5 α -RIs在医学上主要用于治疗雄性激素源性脱发、多毛症、前列腺增生。由于其特异性,5 α -RIs不适合作为一般的抗雄激素药物来使用。此外,由于跨性别女性HRT中的雌激素使用所造成的睾酮抑制,DHT浓度一般上会随着睾酮浓度一同降低,所以5 α -RIs的使用在大多数情况下是不必要的([Irwig, 2020](#))。但在特殊情况下,如果在跨性别女性中出现DHT造成的持续体毛生长或脱发(像在少数女性中发生的案例),5 α -RIs可以作为有用的治疗药物使用 ([Barriónuevo et al., 2018](#))。然而在这方面上,有更好的证据表示AR拮抗剂更加适合这治疗 ([van Zuuren et al., 2015](#)),因为AR拮抗剂能同时拮抗睾酮与DHT而5 α -RIs只能抑制5 α -还原酶所转化的DHT。

非那雄胺、度他雄胺的区别

5 α -还原酶有三种同工酶,分别为SRD5A1 (I型)、SRD5A2 (II型)、SRD5A3 (III型)。度他雄胺能抑制**全三个亚型**,而非那雄胺只能抑制**I型与II型**。由于这原因,度他雄胺是比非那雄胺更完全的5 α -RIs。

度他雄胺可有效降低**98%的血清DHT水平**;而非那雄胺只能降低65–70%。

各种研究发现度他雄胺在治疗男性脱发中是比非那雄胺更有效的5 α -RIs ([Zhou et al., 2018](#); [Dhurat et al., 2020](#))。

5 α -RIs的副作用

- ❑ 一个有可能发生的副作用是5 α -RIs的使用**可能会在没有任何睾酮抑制的情况下导致睾酮水平上升** ([Leinung et al., 2018](#); [Traish et al., 2019](#); Irwig, 2020)。似乎在睾酮水平较低且拥有睾丸的男性上,DHT增加了垂体上促性腺激素分泌的负反馈。这对于跨性别女性在HRT上的影响还不明。
- ❑ 另外一个潜在的不良作用是5 α -RIs除了抑制5 α -还原酶的DHT转化,也抑制了某些神经甾体。神经甾体是在神经组织中的甾体激素——主要是大脑。5 α -RIs抑制的**神经甾体包括**:黄体酮的代谢产物——**四氢孕酮 (allopregnanolone)**,睾酮与DHT的代谢产物——**雄烷二醇 (3 α -androstane-2 α -diol)**。研究发现这些神经甾体有对情绪、焦虑、压力、和其他认知/情绪中有一定的生物调节作用 ([King, 2013](#))。同时这也可能与少数抑郁等风险有关 ([Welk et al., 2018](#); [Deng et al., 2020](#); [Dyson, Cantrell, & Lund, 2020](#); [Nguven et al., 2020](#); [Wiki](#))

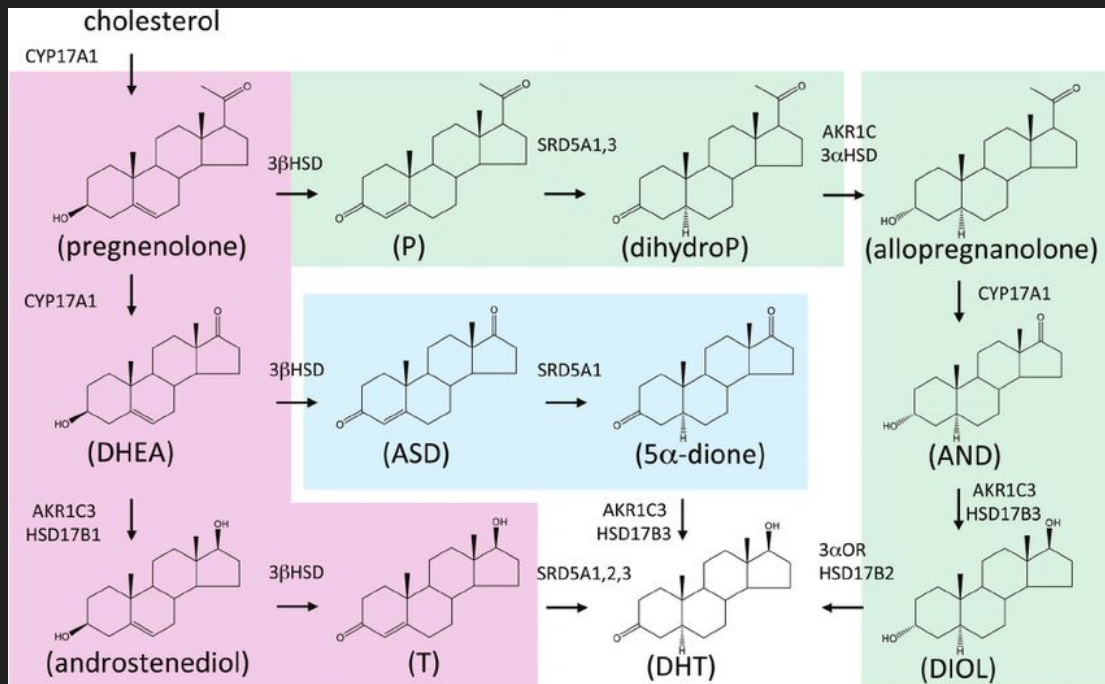
推荐剂量

- 度他雄胺 —— 口服:0.5mg/天
- 非那雄胺 —— 口服:0.25 ~ 5mg/天

DHT的合成途径

以下会非常粗略的讲解一下DHT合成问题, 以后如果有机会可能会对这DHT有关主题做个完整且深入的资料...

5 α -还原酶抑制剂(5 α -RIs)虽然有时候被称为DHT抑制剂, 但事实上并不是. 在大多数情况下, 由于DHT是睾酮的代谢产物(睾酮 $\rightarrow$ DHT 合成), 而这个合成过程是5 α -还原酶导致的, 使用5 α -RI确实是可以抑制此合成途径并降低DHT浓度. 但是在非常罕见的情况下, DHT可以不通过此途径, 而是从其他两个已知的合成途径产生. 如果是从其他两个途径合成的DHT, 非那雄胺或度他雄胺这种5 α -RIs是对DHT抑制没效的. 如果是肾上腺DHEA-S导致的DHT合成, 这应该是最难治疗的情况, 目前据作者我所知只能使用 —— ([Abiraterone acetate](#)). 但这种DHT异常问题在跨性别女性中可能是非常罕见的, 估计为少于4%.



DHT的3个来源途径为:

- 普通途径 (5 α -还原酶)
 - 睾酮 (T) $\rightarrow$ DHT
- 前门途径
 - DHEA-S $\rightarrow$ DHT
- 后门途径
 - 黄体酮 (P) $\rightarrow$ DHT

DHT异常 —— 例子

一般上被认为接受过“睾丸切除术或SRS”后的跨性别女性是完全不需要担心雄激素问题的, 但这个认识是不正确的. 在可能性上是完全有可能在术后还是会因为雄激素的影响造成男性化症状的. 术后的女性一般上不用担心睾酮问题, 但是在非常罕见的情况下, 非常少数的人可能会拥有高水平DHT问题.

如果在术后, 或是在使用高剂量雌激素、使用抗雄激素 (如: CPA) 来抑制睾酮的情况下DHT水平还是非常高, 可以尝试使用比卡鲁胺和/或5 α -RIs. CPA在这种异常DHT合成问题上是完全没用的; 而螺内酯由于其AR拮抗作用太弱, 是无法有效拮抗大量DHT的.

而且如果DHT的来源不是5 α -还原酶合成, 5 α -RIs也是没用的.

右图是来自一名接受过SRS (性别重置手术) 后的跨性别女性. 她由于感到身上的雄激素反应所以把雌二醇剂量调高, 因此E2水平为1146 pg/mL. 尽管这名女性的E2水平非常高, 睾酮也是还处于女性值范围的情况下, DHT水平异常的高. 这名术后跨性别女性拥有的DHT水平比一般持有睾丸的男性还更高.

DHT标准水平:

- [Esoterix/LabCorp \(2020\)](#) — HPLC-MS/MS
 - 成年男性 —— 30–80 ng/dL
 - 成年女性 —— 4–22 ng/dL
- [Nakamoto \(2016\)](#) — LC-MS/MS
 - 成年男性 —— 16–79 ng/dL
 - 成年女性 —— 5–46 ng/dL

DIHYDROTESTOSTERONE		Show test details
OBSERVATION	RESULT	REFERENCE / UoM
DIHYDROTESTOSTERONE ... LC/MS/MS	92	12-65 ng/dL Above high normal
TESTOSTERONE, TOTAL, MS		
	54	250-1100 ng/dL Below low normal
OBSERVATION	RESULT	REFERENCE / UoM
ESTRADIOL, FREE	15.48	pg/mL Above high normal
Vendor note 10/13/2020 10:45 pm		Reference Range: ADULTS: < 0R = 0.45
ESTRADIOL	1146	pg/mL Above high normal
PROGESTERONE		Show test details
OBSERVATION	RESULT	REFERENCE / UoM
PROGESTERONE	4.5	<1.4 ng/mL Above high normal
OBSERVATION	RESULT	REFERENCE / UoM
SEX HORMONE BINDING GLOBULIN	234	10-50 nmol/L Above high normal
OBSERVATION	RESULT	REFERENCE / UoM
PROGESTERONE	4.5	<1.4 ng/mL Above high normal
FSH	0.9	1.6-8.0 mIU/mL Below low normal
LH	<0.2	1.5-9.3 mIU/mL Below low normal

Part 8

抗雄激素药物 (Antiandrogens) 篇

抗雄激素药物 (Antiandrogens)

受体拮抗剂 (AR Antagonists)

螺内酯 (Spironolactone)

- 甾体抗雄激素 (Steroidal antiandrogen)
- 保钾利尿药 (Potassium-sparing diuretics)

比卡鲁胺 (Bicalutamide)

- 非甾体类抗雄激素 (Nonsteroidal antiandrogen)
- 沉默性受体拮抗剂 (Silent AR Antagonist)

抗促性腺激素 (Antigonadotropins)

醋酸环丙孕酮 (CPA/Cyproterone Acetate)

- 甾体抗雄激素 (Steroidal antiandrogen)
- 黄体制剂 (Progestin)

5 α -还原酶抑制剂 (5 α -RIs)

非那雄胺 (Finasteride)

度他雄胺 (Dutasteride)

大致的排名 (Ranking, roughly)

安全性 (Safety): 比卡鲁胺 $\geq$ 螺内酯 $\gg$ CPA

效力、单药治疗 (Effectiveness - Monotherapy): CPA $>$ 比卡鲁胺 $\gg$ 螺内酯

效力、与雌激素并用时 (Effectiveness w/Estrogens): 比卡鲁胺 $>$ CPA $\gg$ 螺内酯

可忍受度 (Tolerability): 比卡鲁胺 $\gg$ 螺内酯 $>$ CPA

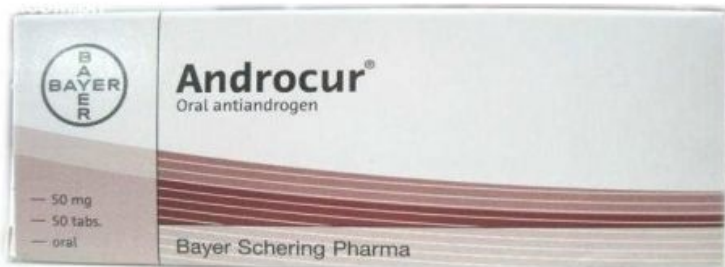
价格 (Cost, Inexpensiveness/便宜): CPA $>$ 螺内酯 $>$ 比卡鲁胺

醋酸环丙孕酮 (Cyproterone Acetate / CPA)

“色普龙”

Brand name: “Androcur”

仿制药: “Siterone” etc.



价格

约US\$0.16 ~ 0.30 /天 (12.5 mg剂量)
(¥30 ~ 60 /月)

【价格参考来自 HRT.Cafe】

外国药商一例: [HRT.Cafe \(CPA\)](https://www.hrt.cafe/)

醋酸环丙孕酮 / CPA

CPA是一种黄体制剂(Progestin)和抗雄激素药物, 在跨性别界内被常使用.这篇将为低剂量的使用做更深入的讲解.

CPA导致过量的孕激素作用

CPA是个强效的孕激素, 1 mg/天 剂量已具有女性排卵抑制作用, 而子宫内膜转化剂量为1–3 mg/天 ([Wiki-Table](#); [Endrikat et al., 2011](#)).这CPA的剂量范围与绝经前女性黄体期的正常黄体酮分泌 (15 ng/mL) 的孕激素作用相似当作为孕激素药物使用时 (如:避孕药、更年期激素疗法), 它通常被配制为1–2 mg/片 形式 ([Wiki](#)).

与其孕激素作用相反, CPA作为雄激素(AR)拮抗剂的作用非常弱.当作为抗雄激素使用时, 一般在男性和女性中以50–300 mg/天 剂量服用.50–300 mg/天 剂量通常用于治疗雄激素依赖性的头发与皮肤问题 (如:女性痤疮与多毛症), 而50–300 mg/天 剂量则用于男性的前列腺癌(具体为100–200 mg/天, 与手术/药物去势 联合使用、单药治疗的话为200–300 mg/天) ([Wiki](#)).因此, CPA一般配制为50或100 mg片剂作为治疗雄激素依赖性病症使用.

由于CPA作为孕激素比作为AR拮抗剂更加有效, 所以**当作为典型临床剂量抗雄激素药物使用时会导致非常过量的孕激素作用** ([Hammerstein et al., 1975](#); [Hammerstein, 1990](#); [Hammerstein, 1979](#)).**这剂量所导致的超过量孕激素作用可能是造成已知的不良影响和风险的原因**, 如:疲倦、抑郁症、体重增加、泌乳素水平过高、良性脑肿瘤、血栓、心血管并发症 ([Wiki-Table](#); [Wiki-Table](#)).这些风险都是剂量依赖性的, 与1–2 mg/天 剂量CPA使用无关(除了避孕药组合里含有的炔雌醇所带来的血栓风险之外).CPA的肝毒性风险也是剂量依赖性的, 肝酶升高只在20 mg/天 以上的剂量才会发生, 罕见的肝衰竭病例几乎只在100 mg/天 剂量以上才会发生 ([Wiki](#); [Wiki-Table](#)).因此有充分的理由使用尽可能最低的CPA有效剂量, 以大幅地降低风险.

在跨性别女性中, CPA历来都是以每天50–100 mg剂量使用.然而内分泌学会在2017年发布了最新版本的跨性别HRT指南, 并将其建议的CPA剂量从50–100 mg/天 降低至25–50 mg/天 ([Hembree et al., 2017](#); [Hembree et al., 2009](#)).这可能是因为他们对于此问题的认识, 但是内分泌学会最新的推荐剂量可能还是远超过实际需要使用的剂量.

低剂量与高剂量——睾酮抑制能力的差别

孕激素本身, 包括 CPA, 都能有效地抑制睾酮水平.从70–80年代的研究发现, 在健康男性中, 每天 5–10 mg 剂量成功地抑制睾酮水平约 40%–70% ([Table of studies](#)).几项研究报告(individual studies)表示 5 mg vs 10 mg 剂量所达到的睾酮抑制作用几乎相同 (两方都约~50%抑制; [Wiki-Graph](#)), 10 mg vs 20mg也是几乎相同 (两方都约~60–70%抑制; [Wiki-Graph](#)).在研究之间对比的两种剂量 (5–10mg; 10–20 mg) 所缺乏额外的睾酮抑制可能证实了**CPA在5–10 mg/天的剂量下实际上已可能达最大值**.现代2002年的一项研究使用了一种更先进可靠的分析方式对血液中的睾酮进行定量分析, 发现**10 mg/天剂量CPA可使睾酮水平降低约66%**, 从约 600 ± 150 ng/dL 下降至 ~185 ng/dL ([Merigiola et al., 2002a](#)).

其他孕激素的研究 (如: [去氧孕烯/desogestrel](#)、[地诺孕素/dienogest](#)、[醋酸甲羟孕酮/MPA](#)) 发现最大程度的睾酮抑制所需剂量为抑制女性排卵剂量的5–10倍.基于CPA抑制排卵所需剂量为1 mg/天, 这意味着在5–10 mg剂量下, CPA的睾酮抑制作用可能已经达接近最大值.

使用比较高剂量的CPA发现在睾酮抑制作用上似乎得到些许增加.现代研究发现对健康年轻成人和跨性别女性只使用**50–100 mg/天的CPA剂量可抑制46–61%睾酮水平** (在4–12个月内, 从 456–602 ng/dL 降低至 226–294 ng/dL) ([Toorians et al., 2003](#); [Giltay et al., 2004](#); [T'Sjoen et al., 2005](#); [Tack et al., 2017](#)).而先前关于高龄患者的前列腺癌治疗的研究发现更强的睾酮抑制作用, 使用 CPA 单药治疗达到 70–80% (睾酮水平下降至约 50–200 ng/dL) ([Gräf, Brotherton, & Neumann, 1974](#); [Jacobi et al., 1980](#); [Wiki-Graph](#); [Knuth, Hano, & Nieschlag, 1984](#); [Wiki-Graph](#); [Schröder & Radlmaier, 2002](#); [Nelson, 2011](#)).在前列腺癌治疗研究里达到更高睾酮抑制的原因可能与研究之间的血液测试方法有关, 和/或与老年男性的HPG轴较弱且睾酮激素水平较低有关 ([Liu, Takahashi, & Veldhuis, 2017](#); [Winters, Wang, & Fortigel Study Group, 2010](#)).以上研究可能证实了CPA在一般情况下的睾酮抑制不超过70%.

虽然孕激素(progestogens)可以在最大有效剂量下显著降低睾酮, 但长期使用孕激素单药治疗后, 可能会出现“复原”或“逃逸现象”, 其睾酮水平最终会恢复至较高的水平.被观察到最明显的相关孕激素是醋酸甲羟孕酮(MPA), 但也发现在CPA上 ([Goldenberg & Bruchovsky, 1991](#); [Saborowski, 1988](#); [Jacobi, Tunn, & Senge, 1982](#)).在这些研究之中, 最初睾酮水平被CPA抑制约70%, 但是在6–12个月内发现睾酮水平上升回基线的约50%, 到24个月都保持同样水平.这现象只是在孕激素单药使用时才发现, 孕激素和雌激素组合的使用并没有发现此现象.

CPA配合雌激素的使用 —— 睾酮抑制作用

在跨性别女性中, CPA一般上与雌激素一同使用. 雌激素与孕激素相似, 都可以抑制睾酮水平. 雌激素与孕激素的组合在睾酮抑制方面上具有协同作用, 可达到比单使用雌激素或孕激素时达到更强的睾酮水平抑制 ([Fink, 1979](#); [Geller & Albert, 1983](#)). 虽然雌激素本身能抑制睾酮到手术/药物去势水平 (睾丸切除术、GnRH激动剂/拮抗剂), 但这必须达到非常高的雌激素水平. **约200–300 pg/mL雌二醇(E2)水平可将睾酮水平抑制约90%, 平均降低至~50 ng/dL; 而约500 pg/mL的E2水平则可抑制95%, 平均降低至~15 ng/dL ([Wiki-Graph](#)).** 由于需要非常高的雌二醇水平来达到最大或接近最大值的睾酮抑制, 一般上都会使用较低剂量的雌二醇与抗雄激素药物或孕激素一起使用, 以抑制剩余的睾酮水平.

2016年的一项研究显示对跨性别女性使用CPA 50mg/天+透皮雌二醇凝胶 1–2 mg/天 剂量达到的雌二醇(E2)水平为45 pg/mL不足以把睾酮抑制下女性标准值, 睾酮水平为120–190 ng/dL ([Gava et al., 2016](#); [Wiki-Graph](#)). 而相反的, 85 pg/mL的E2水平+CPA则成功地把睾酮水平抑制下20 ng/dL. 因此, 完全把睾酮水平抑制下女性值似乎需要一定水平的雌二醇(E2). 在一项2019年的研究中, CPA+口服戊酸雌二醇(EV)成功达到睾酮抑制所需要的雌二醇(E2)水平中间值为76 pg/mL ([Angus et al., 2019](#); [Wiki-Graph](#)).

Fung et al. (2017) 的研究显示**25或50 mg/天 CPA剂量, 与中等剂量的口服雌二醇(~3.5mg/天)或透皮雌二醇(凝胶~3.5mg/天; 贴剂~100µg/天)的结合使用可导致与女性雌二醇水平同等的完全睾酮分泌抑制 (约95%睾酮水平抑制) ([Fung, Hellstern-Lavefsky, & Lega, 2017](#)).** 一般上这剂量能达到的E2水平为100 pg/mL左右. 这项研究在2017年版本的内分泌学会指南6个月前发表. 这可能是内分泌学会将指南内CPA推荐剂量的50–100 mg降低为25–50mg的原因.

虽然较少研究对低剂量CPA与中等剂量雌激素的联合使用的睾酮抑制作用做出评估. 但由于5–10 mg似乎在睾酮抑制作用上已接近最高值, 所以这剂量可能与更高剂量同样有效. 据此, 一些研究使用5–12.5 mg的CPA + 较高生理替代剂量的睾丸激素(T), 成功把促性腺激素(LH, FSH)降低至<0.5 IU/L水平, 从而完全抑制了健康年轻男性体内的睾酮分泌功能 ([Meriggiola et al., 1998](#); [Meriggiola et al., 2002b](#)). 雌二醇是个比睾酮更要强力的抗促性腺激素, 所以这些研究结果可能适用于雌二醇的生理替代水平 (如: 平均E2水平的100–200 pg/mL).

另外, [Meyer et al. \(2020\)](#) 评估了各种CPA剂量对155名跨性别女性, 发现使用了**10、25、或50 mg/天 CPA剂量的睾酮水平没有变化. 睾酮水平在这3个剂量下都被强力地抑制 (至15–20 ng/dL平均, 或女性水平范围的下限)**. 本研究使用的是口服EV (中间值为6 mg/天, 范围为3–10 mg/天)、透皮雌二醇凝胶 (中间值为2.25 mg/天, 范围为1.5–6 mg/天)、以及透皮雌二醇贴剂 (100 µg/天), 而平均E2水平为100 pg/mL. 这研究证明了雌二醇水平如果足够, 是不需要使用比10 mg更高剂量的CPA来完全抑制跨性别女性体内的睾酮分泌的. 另一项研究也发现在睾酮抑制能力上, <20mg/天 与 >50mg/天 剂量的CPA没有差异 ([Even-Zohar et al., 2020](#)).

如果雌二醇(E2)水平够高的话, 就算5 mg/天 以下剂量也可能有效地抑制睾酮, 虽然这较低剂量范围还未被证实/研究过. 但这在其他孕激素的研究中有先例. 其中一个例子为: 一项研究使用了10 mg/天的口服醋酸甲羟孕酮/MPA (MPA在排卵抑制作用上与1 mg的CPA同等; [Wiki-Table](#)) 加入雌二醇与螺内酯治疗中, 发现睾酮水平降低了63% (215 ng/dL vs 79 ng/dL) ([Jain, Kwan, & Forcier, 2019](#)).

CPA临床剂量范围 —— 第二抗雄机理

CPA高剂量 —— 雄激素受体拮抗作用 (AR antagonism)

CPA的雄激素受体(AR)拮抗效力相对较弱, **要产生有意义或较强的AR拮抗作用必须使用典型临床剂量的50–300 mg/天**.但不幸的是, 这剂量范围会导致过量的孕激素作用, 并且造成相当大的风险与不良副作用.所以这种剂量的使用对于跨性别HRT是被认为非常不明智的.从理性角度来看, **CPA应该以较低的剂量作为一个孕激素来抑制睾酮, 而不是作为AR拮抗剂来使用**.因此, CPA的最高有效剂量10–12.5mg/天 应该作为跨性别HRT的使用上限.

必须强调的是, **由于CPA和雌激素的组合可以非常容易地抑制睾酮水平至女性/去势水平范围, AR拮抗作用在大多数情况下是不必要的**.但如果存在需要AR拮抗作用的时候(如: 治疗痤疮、把乳房发育潜力最大化、或其他目的), 可以导入低剂量的“非孕激素性”AR拮抗剂 (如: 比卡鲁胺 或 螺内酯) 来拮抗剩余女性范围的睾酮水平.CPA + 比卡鲁胺或螺内酯的使用比单纯使用高剂量的CPA更安全.

CPA 推荐剂量

形式	分配	最高剂量
10 mg/片	½ 片	10 mg/天
50 mg/片	¼ 片	12.5 mg/天
100 mg/片	¼ 片	25 mg/两天

补充: CPA的半衰期 (Elimination half-life) 一般为1.5–2天 (但也可能长达4天) .因此每隔一天服用一次, 是有合理基础的.

CPA主要的副作用

肝脏毒性 (Liver Toxicity)

CPA的肝毒性取决于剂量, 风险从3%开始(1–20 mg/day)上升至20–30%(50–300 mg/day).但除了1个病例之外, 肝损害与肝癌病例只在100–300 mg/day剂量范围观察到.虽然已报道过几百个肝毒性的病例, 但绝大多数的病例都是患有前列腺癌的老年男子因此年龄与剂量似乎是主要造成肝毒性的首要原因目前没观测到跨性别女性中的肝损坏病例, 但使用CPA时和口服雌激素的组合可能会稍微增加此风险.CPA的肝毒性风险可以通过肝功能试验(Liver Function Tests)来确保肝酶维持在正常水平.因此, 肝功能检查是**极力推荐**的, 尽管风险在20 mg剂量范围时可能较低.

血栓 (Blood Clots)

CPA单独使用、或与雌激素同时使用时有需要注意的血栓风险.该风险可能与剂量有关, 25–300 mg/天 剂量范围的血栓风险似乎非常相似, 但在非常低的剂量时可能会大幅降低(2 mg 避孕药剂量).尽管如此, 即使低剂量也似乎明显地增加了血栓风险.血栓风险在特定个体上必须留意(如:年龄、肥胖、吸烟、癌症、基因遗传、口服雌激素或合成激素的高剂量使用).在使用高剂量**炔雌醇+CPA**的跨性别女性中, 血栓发生率达到了惊人的5%, 特别是40岁以上高龄组(12%).非口服途径雌二醇与更低剂量的CPA使用(~10mg/day)会降低此风险, 但还是值得注意的.

脑瘤 (Brain Tumors)

CPA有个严重的脑瘤风险——泌乳素瘤、脑膜瘤(Prolactinoma, Meningioma).已知的病例都是使用高剂量CPA(50 mg–200 mg/天)、除了一个2 mg/day的病例(这病例使用了高量的雌激素).泌乳素瘤的风险似乎强烈取决于CPA和雌激素的剂量, 使用低剂量的CPA和雌激素可降低此风险.泌乳素瘤一般于6个月–15年来成长.泌乳素瘤能造成中枢神经系统问题, 也可能会需要手术.在任何状况之下, 这风险在~10 mg/天 剂量左右可能相对较低.

脑膜瘤(Meningioma)的病例比起泌乳素瘤病例较多(50个病例).与泌乳素瘤相反, 这些病例所使用的剂量范围较广, 从10 mg到200 mg/天都有, 而且有相当数量的病例来自于10mg–25 mg/天 剂量.雌激素造成脑膜瘤的风险较低, 并且相当多的病例来自于CPA的服用.虽然脑膜瘤的病例比泌乳素瘤较多, 一项对2500个跨性别女性的研究所显示的风险几率为1/320 (0.31%).虽然脑膜瘤较不取决于CPA使用剂量, 低剂量地使用CPA是可以大幅降低这风险的(<10 mg/天).

CPA主要的副作用

糖皮质激素作用 (Glucocorticoid Effects)

CPA的糖皮质激素作用非常弱, 主要在高剂量(200 mg–300 mg/天)可能会降低促肾上腺皮质激素(ACTH), 在突然戒断时可能会导致肾上腺皮质功能不全(adrenal insufficiency). 虽然在50 mg以下剂量这不常见, 但使用50mg剂量时戒断前不妨可以选择每隔一、两周降低剂量.

由于其CPA的睾酮抑制能力较强, 并且在临床上高剂量拥有微弱的受体拮抗作用, 如果长期服用后突然戒断可能会导致雄激素反扑作用, 在这基础上可以考虑在戒断之前花时间缓慢地降低剂量.

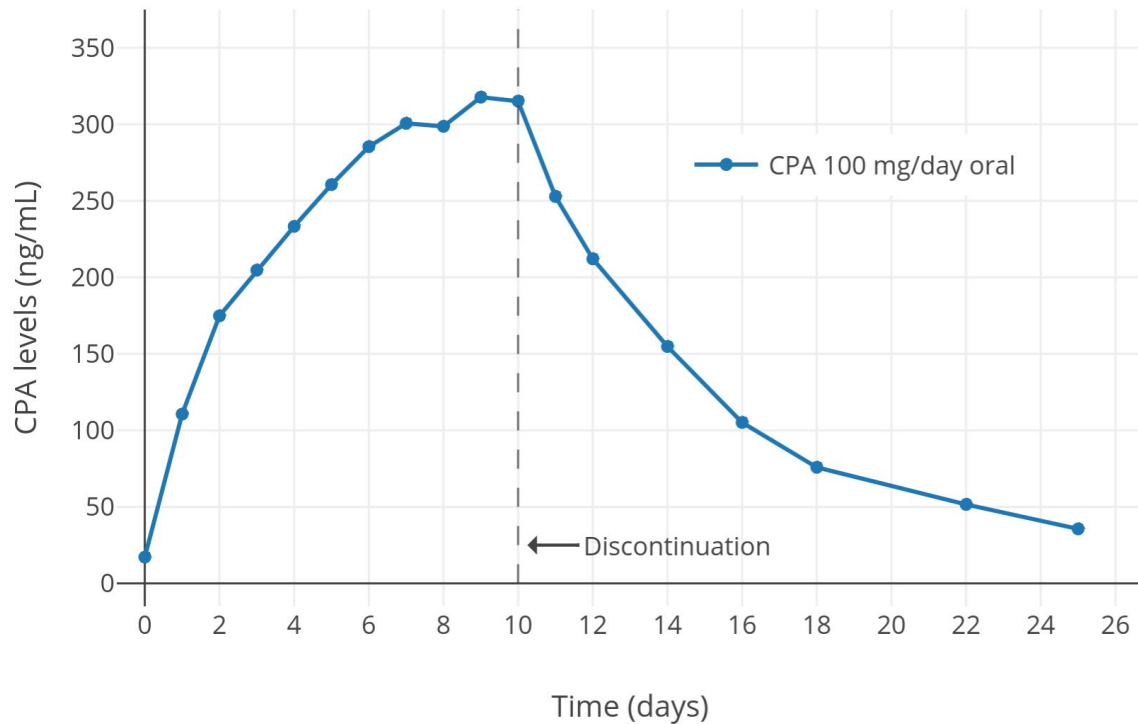
抑郁症、维生素B12缺乏症、疲倦 (Depression, B12 Deficiency, Fatigue)

目前对CPA本身所引发的抑郁症相关研究的样本数量以及质量不足, 所以不能极力认为CPA是造成抑郁等情绪问题的主要原因.

CPA有可能在50 mg剂量以上会造成B12缺乏, 对于CPA造成B12缺乏症的严重度有必要再进行更多的研究来断定缺乏B12可能与抑郁、情绪问题等有关联.

以上两项副作用与疲倦等有可能是性激素(睾酮/雌二醇)低下间接造成的, 而非CPA本身所导致的副作用.

CPA血药浓度



每天服用100 mg CPA女性体内药物浓度水平, 服用在第十天停止
([Neumann & Wiechert, 1988](#); [Hammerstein et al., 1983](#); [Hammerstein, 1990](#))

血液检查 (Blood Test)

- 肝功能 试验 (Liver Function Test / LFT)
 - AST、ALT、胆红素 (Bilirubin)
- 血常规 (全血细胞计数) (Full Blood Count / FBC / Complete Blood Count / CBC)
- 泌乳素 (Prolactin / PRL) **
- 雌二醇 (E2)
- 睾酮 (Testosterone)
- 维生素B12 (Vit B12)、叶酸 (Folate) = 贫血检测 (Anemia Profile) *特别情况下*

药代动力学 (Pharmacokinetics)

- ❖ 口服生物利用度 (Oral Bioavailability)
 - 68 – 100%
- ❖ 生物半衰期 (Elimination Half-life)
 - 1.5 – 2天 (最高4天)
- ❖ 达稳态血药浓度所需时间 (Time to steady-state / Tss)
 - ~8天
- ❖ 稳态血药浓度 (Steady-state levels / C_{ss})
 - 2 – 3倍

CPA建议

- ★ CPA应该只在低剂量范围使用 (5~12.5mg/day)
- ★ CPA应该作为一个短期药物使用 (5年以下)
- ★ 尽可能选择使用其他抗雄激素疗法 (比卡鲁胺、螺内酯、雌二醇单药疗法、睾丸切除术、雌二醇+直肠黄体酮)
- ★ 不应该在高龄组中使用 (>50岁)
- ★ 不应该对家属内患有过脑膜瘤病史的人使用
- ★ CPA的使用应该尽可能地在医生的监督下使用或定期进行MRI等等。

结论

高剂量CPA与口服/合成/高剂量雌激素一同使用, 在某些高风险的个体上可能会造成危险的不良反应. 但是这些副作用和风险在低剂量能够大幅地降低. 同时, 由于CPA的睾酮抑制能力被观测为可能在5–10mg/天 剂量时已经接近或抵达最大值, 高剂量CPA的使用是不必要的. 如果某些情况下需要雄激素受体拮抗能力 (AR Antagonism), 强力推荐在服用低剂量CPA (12.5mg/天) 的情况下加入低剂量的受体拮抗剂 (如: 螺内酯、比卡鲁胺), 或完全转用受体拮抗剂. 至于抑郁、B12缺乏等副作用在使用低剂量的时候不常见, CPA剂量极力推荐为12.5mg/天.

螺内酯 (Spironolactone)

Brand name: "Aldactone"

仿制药: "Hyles", "Spiractin" etc.



价格

约US\$0.23 ~ 0.5 /天 (100 mg剂量)
(¥45 ~ 100 /月)

【价格参考来自 HRT.Cafe】

外国药商一例: [HRT.Cafe](https://www.hrtcafe.com/)
([Spironolactone](https://www.hrtcafe.com/spironolactone))

螺内酯 (Spironolactone)

螺内酯是一种抗雄激素药物、也是个弱效的雄激素合成抑制剂(Androgen Synthesis Inhibitor).在Trans医学文献、跨性别界内广泛流传着一个对于螺内酯错误的认识——螺内酯能抑制睾酮分泌/降低睾酮水平, 而这是螺内酯的抗雄激素机理

但从各种医学文献上来看, 其实有大量数据能证明事实与该认识完全相反.从1970到2019有大量研究数据评估了螺内酯对睾酮水平的影响, 并发现关于螺内酯是否会**影响睾酮水平**的证据不足 (Mixed Evidence).
支持这个文章的一系列研究报告:[\[WIP Table of Documents\]](#)

共26项研究(individual studies)显示, 15项研究(58%)发现睾酮水平没变化;6项研究(23%)发现睾酮水平降低;而4项研究(15%)无法得出任何结论.这些研究大多数都属于小规模研究, 而近年来对跨性别女性的研究是属于较大规模的.
在这些研究中, 即使长期使用非常高剂量的螺内酯所得到的结论也是如此.其中一项研究使用了400mg/天 螺内酯剂量长达6个月, 在年轻男性上发现促性腺激素(gonadotropins)、睾酮(T)、与雌二醇(E2)水平上没变化.然而, 近年来有两项研究发现相反的结果——这两项研究使用了雌二醇+ 螺内酯的组合, 发现明显的睾酮水平减少 ([Cheung et al., 2018](#); [Angus et al., 2019](#)).造成这些研究差异的原因目前还不清楚.

事实上睾酮值大多数情况不被螺内酯影响, 这些研究结果表明了螺内酯可能是个具有在临床意义上的睾丸激素合成抑制剂(Testosterone Synthesis Inhibitor), 但也只是个对睾丸激素带来效果极弱且效果不一致的药物.无论如何, 即使在近年的研究中发现的矛盾也可能需要执行更好的研究设计与更多的研究来达到结论.

螺内酯抗雄机理

螺内酯主要是个雄激素受体拮抗剂(AR antagonist), 生物目标为睾酮、双氢睾酮(DHT)等雄激素.通过拮抗受体来降低雄激素的生理活性这效果比CPA强但劣于比卡鲁胺, 因此一般上比较适用于拮抗标准女性值的睾酮水平 (<100 ng/dL).
由于螺内酯的抗雄效力较弱, 一般要达到较有意义的抗雄作用所需的剂量将会比较高, 但这也会造成不良副作用

螺内酯推荐剂量

推荐剂量	<100 mg/天
内分泌学会指南推荐 剂量	100–200 mg/天
高剂量上限 (不推荐)	200–400 mg/天

由于螺内酯的半衰期较短, 建议每日服用两次 (b.i.d)

螺内酯主要的副作用

高钾血症 (Hyperkalemia)

螺内酯最罕见、严重的风险是高钾血症，在某些情况下可能会致命。患有心脏病的人使用此药可导致高钾血症发生率增加至10–15%、高剂量的话可达24%。这风险在高龄组或肾功能不全个体中会大幅增加。由于此药的利尿性把钾存留在体内，如果在服药期间同时服用其他保钾药物、食用过量含有高钾的食物可能会导致体内钾量的累积。此药也可能对患有肠胃问题的人造成不适感。

高钾症状如：

- 肌肉痉挛
- 作呕
- 心律失常
- 感觉异常 (Paresthesia)

这风险取决于剂量，一般情况下适量的使用 (~100mg/day) 不会带来任何严重的副作用与症状。然而有些研究表示高钾血症风险在健康肾功能人群内也可能发生，所以高剂量的使用在安全性上可能需要定时地检验肾功能。

低钠血症 (Hyponatremia)、低血压 (Hypotension)

螺内酯可能会引起低血钠或轻度缺钠，身体可能会渴望盐分 (副作用)。

螺内酯一般用来治疗高血压 (剂量于40–80mg)，所以有降低血压的作用，已患有低血压的话在使用此药时请注意。

药物相互作用 (Drug Interactions)

服用螺内酯时需要注意的药物，与以下药物一同使用可能会增加螺内酯的副作用和风险：

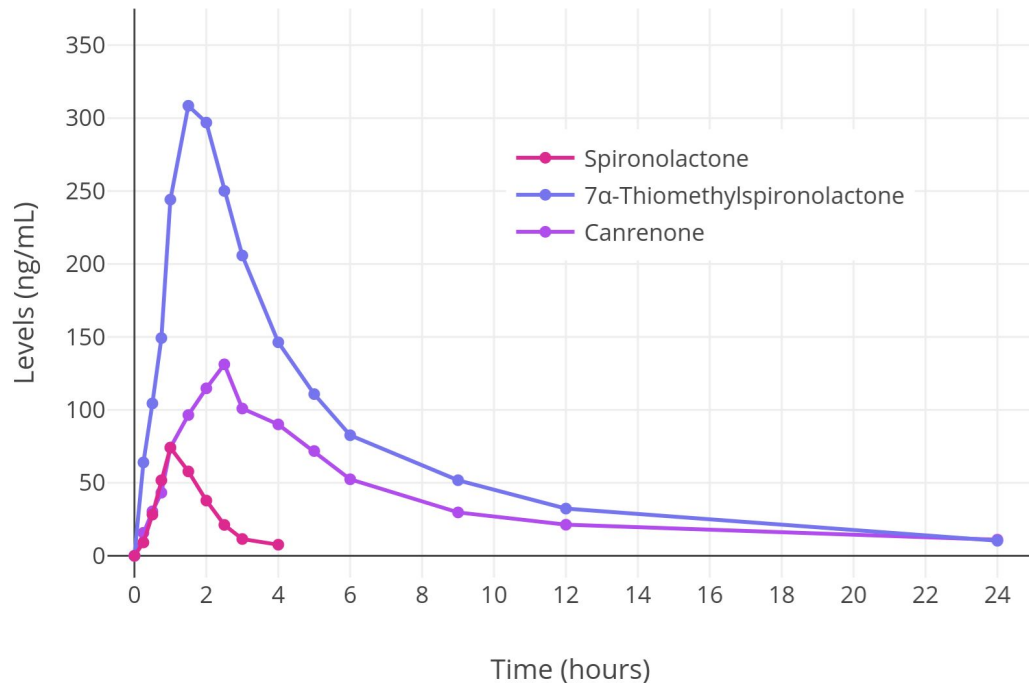
- ➔ 血管紧张素转换酶抑制剂 (ACE Inhibitors)
 - ◆ 高钾血症风险会提高
- ➔ 血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB)
- ➔ 非甾体类消炎镇痛药 (NSAIDs)
 - ◆ 如：吲哚美辛、布洛芬
- ➔ 钾补充剂
- ➔ 任何具有肾毒性药物

主要副作用：

- 尿频
- 脱水 (Dehydration)
- 低钠血症 (Hyponatremia)
- 轻度低血压 (Mild Hypotension)
- 高钾血症 (Hyperkalemia)

排除半衰期 (Elimination Half-life)

螺内酯进入体内后80%由肝脏迅速代谢为有活性的坎利酮(Canrenone)



图表:服用100mg后, 螺内酯与其代谢产物的水平
([Jankowski et al., 1996](#))

血液检查 (Blood Test)

- 肾功能试验 (Renal Function Test / RFT)
 - 钾 (Potassium)、钠 (Sodium)
- 血常规 (全血细胞计数) (Full Blood Count / FBC / Complete Blood Count / CBC)
- 肝功能试验 (Liver Function Test / LFT)
- 雌二醇 (E2)
- 睾酮 (Testosterone)
- 黄体生成素 (LH)

药代动力学 (Pharmacokinetics)

- ❖ 口服生物利用度 (Oral Bioavailability)
 - 60 ~ 90%
- ❖ 生物半衰期 (Elimination Half-life) ([Graph](#))
 - 螺内酯: 1.4小时
 - 7 α -TMS: 13.8小时
 - 6 β -OH-7 α -TMS: 15小时
 - 坎利酮 (Canrenone): 16.5小时
- ❖ 达稳态血药浓度所需时间 (Time to steady-state / Tss)
 - 8 ~ 10天

结论

螺内酯是一种主要用来治疗心衰、体液潴留、高血压的利尿药, 但因其副作用会对跨性别女性所需的女性化目的有利, 而且也不是非常的危险, 所以被内分泌学会指定为合格的抗雄激素药物。

根据现有的研究结果来看, 螺内酯似乎在大多数情况下不会降低体内睾酮水平, 而是主要作为一个受体拮抗剂来作用。在这方面, 除了此药的抗盐皮质激素作用 (antimineralocorticoid) 以及其他的激素作用外, 螺内酯与比卡鲁胺这种受体拮抗剂相似。由于螺内酯的受体拮抗作用比较弱, 一般上如果要拮抗较高水平的睾酮可能会需要使用较高的剂量 (>200 mg), 但这也会提高此药带来的副作用和风险。

在非常多的情况下, 使用螺内酯+雌二醇组合的HRT所导致的睾酮抑制一般来自于雌二醇本身。螺内酯能拮抗的睾酮一般为女性水平 <80 ng/dl。

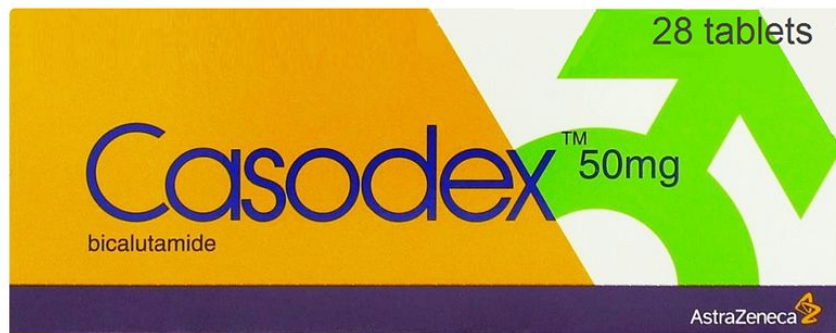
所以推荐使用血液报告来判断或调整螺内酯的剂量来拮抗剩下雌二醇所抑制不了的睾酮。

在效力方面上, 螺内酯作为一个抗雄药物可能不是非常理想的选择。

比卡鲁胺 (Bicalutamide)

Brand name: "Casodex"

仿制药: "Calutide", "Binarex", "Procalut", "Bicana", "Bicalutamide Canon"
etc.



价格

约US\$0.5 ~ 1 /天 (50mg剂量)
(¥100 ~ 200 /月)

【价格参考来自 HRT.Cafe】

外国药商一例: [HRT.Cafe \(Bicalutamide\)](#)

比卡鲁胺 (Bicalutamide)

比卡鲁胺属于非甾体类抗雄激素药物 (Nonsteroidal antiandrogen), 是一种强力的选择性雄激素受体拮抗剂 (Selective Androgen Receptor Antagonist). 它与其他甾体类抗雄药物不同, 完全没有任何脱靶激素作用同时, 比卡鲁胺属于沉默性受体拮抗剂 (Silent AR antagonist), 所以没有任何受体激动能力.

比卡鲁胺专为治疗前列腺癌而开发, 在1995年首次投入与其他抗雄激素药物(CPA、螺内酯)相比, 在效力、选择性、可忍受度(effectiveness, selectivity, tolerability)上有绝对的优势. 由于多年来药品专利保护使此药非常贵, 比卡鲁胺的使用在一般跨性别HRT中还比较少见. 但从2007~2009年时期, 比卡鲁胺的仿制药开始发售, 而新一代更强的抗雄药物 (恩杂鲁胺) 也在2012年被投入前列腺癌治疗中, 这使得比卡鲁胺的价格大幅降低

比卡鲁胺抗雄机理

比卡鲁胺活动在雄激素受体处, 直接与雄激素(如: 睾酮、DHT) 竞争. 它能阻止雄激素与受体结合, 防止雄激素激动受体, 从而完全去除雄激素活性 (图1)

比卡鲁胺不存在任何雄激素抑制能力, 它没有任何抗促性腺激素作用以及雄激素合成抑制作用, 只靠在受体处阻碍雄激素来达到抗雄目的

比卡鲁胺不会抑制雄激素, 反而会提高雄激素的分泌. 当作为单一疗法药物使用时 / Monotherapy). 这是因为雄激素受体处发生的阻滞, 使HPG轴上丧失了雄激素带来的负反馈 (negative feedback); 导致雄激素受体信号下降 (low AR signaling), 导致体内上调睾酮分泌.

由于它的高选择性, 比卡鲁胺一般上不会与其他类固醇激素受体有任何互动, 因此不具有其他脱靶激素作用 (off-target hormonal activity).

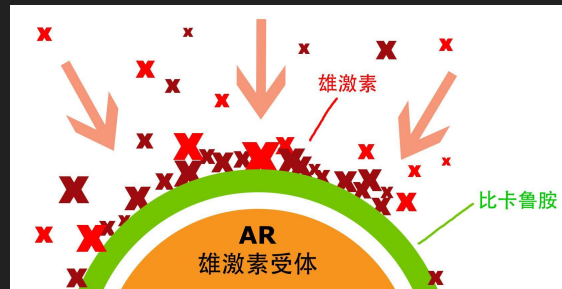


图1 - AR antagonism of Bicalutamide roughly illustrated

比卡鲁胺 —— 副作用

比卡鲁胺在女性中基本上没有副作用([Müderis et al., 2002](#); [Moretti et al., 2018](#)).但是, 它被观测在少数使用者身上产生异常的肝功能试验结果(肝毒性前兆)、肺毒性.肝与肺毒性在某些情况下可能致命,这导致了将比卡鲁胺导入跨性别HRT治疗中的延迟.由于存在以上的罕见的风险, 使用比卡鲁胺时必须意识到这点并进行适当的检查.

肝脏毒性 (Liver toxicity)

在一项非常大型的III期RCT中 ($n \approx 8,000$ total) ([Wiki-Table](#))——患有早期前列腺癌的老年男性中, 150mg/day剂量的使用与肝酶升上有关——为3.4%, 相对对照组的1.9% (比卡鲁胺导致**1.5%**的显著性差异).

另一项III期RCT中 ([Wiki-Table](#))——患有晚期前列腺癌的老年男性中, 50mg/day比卡鲁胺+GnRH激动剂的使用造成7.5%肝酶升上、显著性升上0.5% (这一组为 $n \approx 400$) .这研究没有使用无效对照组(placebo); 反而对照组使用了750mg/day氟他胺+GnRH激动剂, 这组肝酶升上观测为11.3%、显著性升上2.5% (这组也为 $n \approx 400$) .

几项已发布的关于比卡鲁胺造成肝毒性的病例报告, 有两项造成致命结果 ([Wiki-Table](#)).而在临床上造成肝毒性的剂量为50mg~150mg/day, 没有明确的剂量依赖性, 病发时间为两天 – 4.5个月.

目前在大约8000名男性中没观测到临床上比卡鲁胺造成严重的肝毒性或肝衰竭 ([Blackledge, 1996](#); [Kolvenbag & Blackledge, 1996](#); [McLeod, 1997](#); [Anderson, 2003](#); [Iversen et al., 2004](#)).氟他胺的肝毒性风险预测为~0.03% (FDA's MedWatch/FAERS database).比卡鲁胺被认为比氟他胺具有更低的肝毒性.

由于比卡鲁胺存在此风险, 肝功能检查必须定时进行.如果肝酶大量升高, 必须立刻停止使用 (或调低剂量) .**由于大多数的病例都是在治疗的早期阶段发生 (前6个月内), 这段时间必须留意观察肝功能.**

肺毒性 (Lung toxicity)

比卡鲁胺曾被报道为与间接性肺炎有关, 可导致肺纤维化、和嗜酸性细胞性肺炎([Wiki](#)).存在数个已发表的间质性肺炎和嗜酸性细胞性肺炎与比卡鲁胺有关的病例报告, 有少数为致命的([Wiki-Table](#)).造成的剂量为50~200mg/day、病发时间为两周–6年, 大部分为第一年发病.一项使用FDA's MedWatch/FAERS数据的研究估计使用比卡鲁胺造成间接性肺炎的几率为0.01% (1 in 10,000) ([Bennett, Raisch, & Sartor, 2002](#)).但这也可能存在FDA漏报以及其他的因素 ([Ahmad & Graham, 2003](#)).这目前是被视为比卡鲁胺极度罕见的一个风险.

比卡鲁胺单药治疗最大的副作用——乳房发育 (Gynecomastia)

造成男性乳房发育的机理主要为两点:

- 1) 乳房组织内的雄激素信号
- 2) 体内雌激素水平浓度

雌激素是造成一般上乳房发育的因素, 雄激素则强力地抑制乳房发育. 在雌激素浓度较低的情况下如果没有或只是低下的雄激素信号是足够刺激乳房发育的.

比卡鲁胺单药治疗(Bicalutamide Monotherapy)造成的乳房发育比较常见. 由于比卡鲁胺不会抑制睾酮分泌, 反而会提高睾酮分泌量, 这使睾酮由芳香酶转化为雌二醇(Aromatization). 在治疗患有前列腺癌男性的剂量研究之间发现乳房疼痛感与乳房发育率高达80% (100 mg/day), 再高的剂量并没有持续提高这效果.

剂量研究发现比卡鲁胺造成乳房发育的几率为: 9% (10 mg/day), 26% (30 mg/day), 36% (50 mg/day), 79% (100 mg/day), 78% (150 mg/day), 79% (200 mg/day) ——[Wiki-Table](#). 比卡鲁胺单药治疗使这些男性体内的睾酮上升至400–600 ng/dL、平均约500 ng/dL, 并且基本上与剂量无关.

比卡鲁胺造成的乳房发育率比螺内酯高.(图 1)

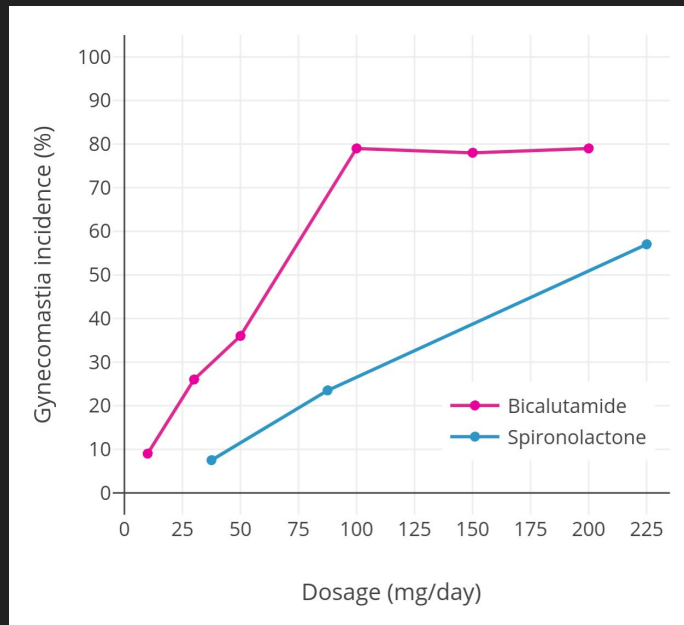


图 1: 比卡鲁胺 vs 螺内酯 —— 单药治疗的乳房发育发生率

比卡鲁胺使用剂量

比卡鲁胺不会抑制/降低雄激素, 而只靠拮抗雄激素受体(AR)来发挥作用, 所以此药的有效剂量完全取决于体内雄激素水平

[Gooren \(2011\)](#)、[Randolph \(2018\)](#) 推荐在跨性别女性中使用50 mg/day, 配合雌激素所带来的睾酮抑制来有效地消除雄激素活性
[Fishman et al. \(2019\)](#) 则推荐25–50mg/day剂量.

另外, [Neyman, Fuqua, and Eugster \(2019\)](#) 使用50 mg/day单药治疗在跨性别女性中作为发育阻滞剂(Puberty blocker)来使用.虽然这剂量在临床上单药治疗中能刺激乳房发育和女性化, 此低剂量在单药治疗中可能不会完全避免雄激素为身体带来的影响.这是因为比卡鲁胺单药治疗会造成睾酮水平的上升 ([数据图表1](#); [数据图表2](#)).

用于治疗女性中多毛症的剂量为25 mg/day.这通常与含炔雌醇(EE)的避孕药同时使用, 可降低血清睾酮水平、并使游离睾酮水平(Free Testosterone)降低40–80% (通过SHBG水平的上升).在绝经前的女性中血清睾酮水平为5–45 ng/dL (平均为30 ng/dL), 而游离睾酮为男性的~50% (由于绝经前女性~2倍高的SHBG).因此, 血清睾酮水平在绝经前女性一般低于男性平均水平的20倍、游离睾酮则为40倍.于是, 更低剂量比卡鲁胺能带来的抗雄效果能在女性中使用,这包括顺性别女性与跨性别女性 (睾酮水平已经被雌激素降低的个体).

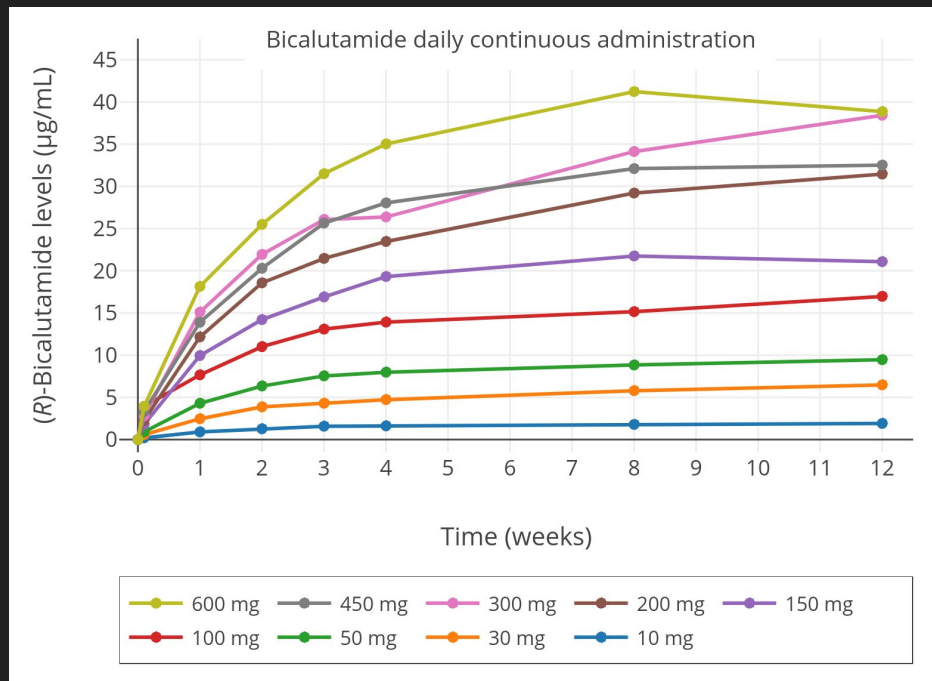
根据参考全部现有的临床研究, 我们能大约把使用剂量定为**6.25–50mg/day**, 适用于睾酮已经被抑制到一定水平下的情况(约 <200–300 ng/dL). 而更高剂量150–300mg/day可作为单药治疗, 在睾酮没被抑制下的情况使用(约 >600 ng/dL).

形式	可拮抗的睾酮水平	推荐剂量
50 mg/片	<100 ng/dL	25 mg/天
50 mg/片	<200–300 ng/dL	50 mg/天
150 mg/片	<200–300 ng/dL	150 mg/3天
150 mg/片	<600 ng/dL	150 mg/天

比卡鲁胺稳态血药浓度

稳态血药浓度

	50mg/day	150mg/day
C _{max} (峰值浓度)	0.77 µg/mL (1.8 µmol/L)	1.4 µg/mL (3.3 µmol/L)
T _{max} (达峰值浓度所需时间)	31小时	39小时
C _{ss} (稳态血药浓度)	8.85 µg/mL (20.6 µmol/L)	21.6-28.5 µg/mL (50.2-66.3 µmol/L)
t _{ss} (达稳态血药浓度所需时间)	4-12周	4-12周



Graph: 比卡鲁胺的血药浓度在起初时非常迅速地增加, 达~50%的时间为一周, 达~90%所需时间为四周; 后期则缓慢地增加, 从90%~100%所需时间为4-12周.

([Tyrrell et al., 1998](#); [Tyrrell et al., 2006](#); [Cockshott, 2004](#))

比卡鲁胺 —— 单药治疗的抗雄激素作用

	10 mg	30 mg	50 mg	100 mg	150 mg	200 mg
LH水平	+40-64%	+34-41%	+52-69%	+71-88%	+83-97%	+79-105%
睾酮水平	+21-29%	+55-73%	+46-62%	+45-55%	+60-70%	+64-73%
E2水平	+17-36%	+20-32%	+47-65%	+54-84%	+48-61%	+52-63%
PSA降低	57%	73%	90%	93%	82%	95%
前列腺癌的改善 _(A)	63%	79%	85%	96%	98%	100%
乳房发育	9%	26%	36%	79%	78%	79%
乳房压痛感	11%	42%	48%	86%	89%	79%

A. Percentage with partial regression or stable disease instead of objective progression.

图 1: 比卡鲁胺抗雄激素作用 —— 剂量范围研究 ([Tyrrell et al., 1998](#))

比卡鲁胺 —— 单药治疗的抗雄激素作用

	300 mg	450 mg	600 mg	去势
LH水平	+40-64%	+34-41%	+52-69%	-
睾酮水平	+21-29%	+55-73%	+46-62%	-95-96%
E2水平	+17-36%	+20-32%	+47-65%	-33-44%
PSA降低	57%	73%	90%	95%
前列腺癌的改善 _(A)	63%	79%	85%	-

A. Percentage with partial regression or stable disease instead of objective progression.

图 2: 比卡鲁胺抗雄激素作用 —— 高剂量研究
([Tyrrell et al., 2006](#))

血液检查 (Blood Test)

- 血常规 (全血细胞计数) (Full Blood Count / FBC / Complete Blood Count / CBC)
- 肝功能试验 (Liver Function Test / LFT)
- 雌二醇 (E2)
- 睾酮 (Testosterone)

药代动力学 (Pharmacokinetics)

- ❖ 口服生物利用度 (Oral Bioavailability)
 - 吸收良好;绝对生物利用度**不明**
- ❖ 生物半衰期 (Elimination Half-life)
 - 单剂:5.8天
 - 持续服用:7 – 10天
- ❖ 达稳态血药浓度所需时间 (Time to steady-state / Tss)
 - 4 – 12周

关于使用比卡鲁胺时, 血清睾酮测试的重要性

由于比卡鲁胺完全不会抑制睾酮分泌, 并且反而在没有睾酮抑制 (雌激素的使用) 的情况下单一服用会提升睾酮分泌量, **血清睾酮测试并不能作为用来评估比卡鲁胺抗雄作用的方法**.但是, 由于比卡鲁胺的抗雄激素作用取决于体内循环睾酮水平, 所以知道一个人的睾酮水平能更好的判断或调整正确的使用剂量.此外, 雌激素、孕激素、GnRH受体激动剂等可以强力地抑制睾酮, 所以血液检查同时也是为监测这类激素药物效力的好方法, 无论是否有在使用比卡鲁胺.

比卡鲁胺问答 (Q&A)

Q1 - 比卡鲁胺是否比螺内酯或CPA具有更强的抗雄激素作用？

是的, 但是完整的答案可能有些微妙。所有临床研究显示比卡鲁胺是比CPA更有效得多的雄激素受体拮抗剂 (AR拮抗剂), 也同时是比螺内酯强力许多的AR拮抗剂。螺内酯比较适用于拮抗女性睾酮水平(≤ 50 ng/dL), 比卡鲁胺则在足够的剂量上能有效地拮抗男性睾酮水平(>300 ng/dL)。另一边, CPA不止能够在受体处拮抗雄激素, 它也能够抑制性腺的睾酮分泌。事实上, CPA的睾酮抑制也是跨性别女性使用的低剂量(12.5 mg)主要的抗雄激素作用在睾酮抑制(Testosterone suppression)这方面上, CPA+雌激素的组合同时也可以称“CPA是更强大的抗雄激素药物”。

Q2 - 比卡鲁胺的药效持续多长时间？可以每几天服用一次吗？

比卡鲁胺有非常长的半衰期, 单剂量(single dose)的半衰期为约6天、持续剂量服用(continuous dose)则为7–10天。简单来说, 比卡鲁胺体内浓度下降一半需要花6–10天的时间。因此, 比卡鲁胺不必每天服用, 而可为每几天服用一次, 或在某些情况下每周服用一次但是要注意比卡鲁胺的吸收在200 mg剂量以上不稳定——[Graph](#)。如果服用频率少于一天一次的话, 必须增加每次该摄入的剂量以补偿未服药天数的剂量, 从而维持一周的总剂量 (以50 mg/天 剂量来作为参考, 每周总剂量 = 350 mg)。

Q3 - 比卡鲁胺要花很长时间才开始作用吗？

由于比卡鲁胺很长的半衰期, 在开始服用此药时它会在体内逐渐地积聚。比卡鲁胺稳态血药浓度在过了4–12周后不再增加但是, 血药浓度水平起初时非常迅速地增加, 后期则缓慢地增加。研究显示达50%浓度只需一周, 达80%~90%却需要3~4周的持续服用 (详细看——[稳态血药浓度](#))。

Q4 - 比卡鲁胺如何作用？能降低睾酮水平吗？

比卡鲁胺作为一种选择性雄激素受体(AR)拮抗剂来作用，它的主要拮抗的生物目标为像睾酮(Testosterone)、双氢睾酮(DHT)这类雄激素。比卡鲁胺直接在受体处结合，从而置换掉雄激素，防止雄激素激活受体。比卡鲁胺与其他抗雄激素药物(如：螺内酯、CPA)不同，它不会与其他类固醇激素互动，使其成为更少副作用、更安全的药物。同时也与其他抗雄激素药物相反，**比卡鲁胺不会降低睾酮水平**。

Q5 - 比卡鲁胺能同时拮抗睾酮和双氢睾酮(DHT)吗？

是的。比卡鲁胺能同时拮抗睾酮与DHT。这两者都是雄激素，所以都是同个生物目标(AR)的激动剂。DHT是比睾酮强2-3倍的受体激动剂。比卡鲁胺能在受体处一同拮抗睾酮与DHT来防止其造成活性。

Q6 - 比卡鲁胺会导致睾酮水平上升或导致睾酮尖峰(Testosterone Spike)吗？

比卡鲁胺如果单一服用会引起男性体内睾酮水平上升。这是由于失去了受体处由雄激素为HPG轴带来的负反馈信号，从而造成体内尝试上调睾酮分泌来补偿雄激素信号的低下。比卡鲁胺在单药治疗下高剂量使用会大量提升睾酮水平至1.5 ~ 2倍。在睾酮水平为400 ng/dL的前列腺癌男性患者中，比卡鲁胺单药治疗一般上会把睾酮水平提升至大约600 ng/dL。

比卡鲁胺所导致的睾酮水平升上不会发生在顺性别女性、睾丸切除后的男性、跨性别女性、GnRH调节剂(GnRH modulator)使用者、或主要是服用适量雌激素孕激素的使用者身上。这是因为GnRH调节剂、雌激素、孕激素类都是抗促性腺激素，并能代替雄激素来维持HPG轴上的负反馈。**由于一般跨性别女性都会服用雌激素，比卡鲁胺导致的睾酮水平上升不会发生** (只需要少量的雌激素就能为HPG轴上带来负反馈)。**比卡鲁胺不会影响肾上腺分泌的雄激素，无论性腺状态如何。**

Q7 - 比卡鲁胺能穿越血脑屏障(Blood-brain barrier)并阻断脑内的雄激素作用吗？

比卡鲁胺能穿越血脑屏障，进而抑制雄激素带来的心理/认知效果。同时也必须指出，比卡鲁胺的单药使用对性欲、性功能的影响微乎其微，但这并不是未能穿越血脑屏障或拮抗脑内的雄激素失败的信号(详细看——[Wiki: Distribution](#))。

从CPA转用比卡鲁胺需留意的事项、戒断建议/指示

由于比卡鲁胺需要花4周达到90%稳态血药浓度, 所以建议正在使用CPA的跨性别女性在未戒断CPA的情况下开始服用比卡鲁胺4周后才戒断CPA. 这可以保护身体遭受戒断抗雄激素药物时的雄激素反扑作用.

注意: 这是为了避免各位女性不想遭受各种雄激素反扑带来的风险的最好方法. 由于比卡鲁胺为肝脏带来的损伤非常罕见, 12.5mg的CPA剂量与50mg比卡鲁胺的并用一般不会造成足量的肝脏负担. 但是无论风险如何, 最好在确保肝功能良好的情况下执行双药服用. 如果要减少为肝脏带来的负担, 可以选择使用25mg剂量.

结论

比卡鲁胺是个强力且拥有高选择性的雄激素受体(AR)拮抗剂. 由于其药性, 在较高的剂量下能有效地拮抗男性的睾酮水平. 同时也由于其选择性, 它没有其他的激素作用, 并且在女性中几乎没有副作用. 而作为一种选择性AR拮抗剂, 比卡鲁胺不会抑制睾酮分泌.

比卡鲁胺与CPA相比有更低的肝毒性风险. 在肝毒性上风险率比氟他胺更低, 是个较安全的AR拮抗剂.

关于比卡鲁胺作为跨性别女性HRT抗雄激素药物——已发布的所有文献

All Published Literature on Bicalutamide

WIP (可能以后整理完后再更新)

一项目前最主要关于比卡鲁胺作为Mtf HRT抗雄激素药物使用的临床研究:

Neyman, A., Fuqua, J. S., & Eugster, E. A. (2019). Bicalutamide as an androgen blocker with secondary effect of promoting feminization in male-to-female transgender adolescents. *Journal of Adolescent Health*, 64(4), 544–546. [DOI: [10.1016/j.jadohealth.2018.10.296](https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2018.10.296)]:

Purpose: The purpose of the study was to describe the novel use of bicalutamide in transgender youth.

Methods: This is a retrospective review of patients with gender dysphoria followed in the pediatric endocrine clinic at Riley Hospital for Children.

Results: Of 104 patients with gender dysphoria, 23 male-to-female adolescents received bicalutamide 50 mg daily as a second-line puberty blocker after insurance company denial of a gonadotropin-releasing hormone analog. Six patients received estrogen concurrently. Of 13 patients treated exclusively with bicalutamide seen in follow-up, 84.6% had breast development within 6 months, the majority being $\geq$ Tanner stage III.

Conclusions: Bicalutamide may be an alternative to gonadotropin-releasing hormone analogs in transgender male-to-female youth who are also ready to undergo physical transition.

Credits

しず / shizu —— [Twitter](#)

来自日本的跨性别女性, 此Slides的作者.

Aly W. —— [Reddit](#)

来自南加州的跨性别女性.Aly也是在2015~2018内前六名医学百科(Wikipedia)的编辑之一.她在Wikipedia上的性激素药理学领域贡献了大量的内容.有关她的作品目录请参阅 —— [编辑统计信息](#)、[编辑页面](#)、[创建文章](#)、[图像上传](#) ([alt](#)).同时也是西方跨性别界Reddit论坛的管理员.

Sam S. —— [Reddit](#)

一名跨性别女性.在雌激素与血栓、孕激素与乳癌等有关题材上贡献了高质量的文献评估与文章.

Kay C. —— [Reddit](#)

在住于加拿大的跨性别女性. 著名的跨性别Facebook ([MTF Trans HRT](#)) 组、[MtF HRT \(groups.io\)](#) 的管理员.

春河晴 —— [Twitter](#)

来自中国的跨性别女性, 负责本文档的维护.