“润精汤”与还少胶囊治疗脾肾亏虚型特发性少弱精子症疗效比较

杨凯¹ 张天宇² 董盼攀^{2,3} 卢桂林² 严丰¹ 曾庆琪⁴

(1.张家港市中医医院,江苏张家港215600;2.南京中医药大学,江苏南京210023;
3.浙江省立同德医院,浙江杭州310012;4.江苏卫生健康职业学院,江苏南京210029)

摘要 目的:比较润精汤与还少胶囊治疗脾肾亏虚型特发性少弱精子症的临床疗效。方法:将72例特发性少弱精子症患者随机分为润精汤组与还少胶囊组,每组36例。润精汤组予中药汤剂润精汤口服,还少胶囊组予还少胶囊口服,2组疗程均为3个月。观察并比较2组患者治疗前后精液质量、性激素水平和中医证候积分变化情况,并评估临床疗效。结果:治疗后2组患者精液质量[精液量、精子浓度、精子总数、精子前向运动百分率(PR)、精子非前向运动百分率(NP)、精子总活动力(PR+NP)]和性激素水平[卵泡刺激素(FSH)、睾酮(T)、泌乳素(PRL)]均较治疗前明显改善($P<0.05$),润精汤组上述指标改善程度明显优于还少胶囊组($P<0.05$)。治疗后2组患者中医证候积分均较治疗前明显降低($P<0.05$),润精汤组明显低于还少胶囊组($P<0.05$)。润精汤组总有效率为83.33%,明显高于还少胶囊组的69.44%($P<0.05$)。结论:润精汤和还少胶囊均可显著改善脾肾亏虚型特发性少弱精子症患者的精液质量,调节激素水平,提高患者配偶妊娠率,有较好的临床疗效,润精汤效果更加显著。

关键词 少精子症;弱精子症;脾肾亏虚;润精汤;还少胶囊;精液分析;性腺甾类激素;疗效比较研究

中图分类号 R698.205 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2021)01-0036-04

基金项目 2018年度苏州市科技计划发展计划(民生科技-医疗卫生应用基础研究,第三批,SYSD2018174);2018年度张家港市科技计划项目(科技支撑计划-社会发展,ZKS1835);2019年度张家港市卫生青年科技项目(ZJGQNKJ201927)

据世界卫生组织统计,我国约有12.5%的育龄夫妇存在不孕不育问题,因男性因素导致的不孕不育者约占40%,其中有60%~70%的男性不育症

病因不明,医学上称之为特发性不育症,最常见的原因有精子数量少、活力低、畸形率高^[1]。目前西医并无特效药,一般采用克罗米芬、左卡尼汀、维

[9] 张福先,赵辉.下肢慢性静脉功能不全的评价方式及临床应用[J].中国实用外科杂志,2015,35(12):1267.
[10] 周晔.早期小切口大隐静脉高位结扎剥脱术治疗伴急性血栓性浅静脉炎大隐静脉曲张的临床疗效[J].当代医学,2019,25(33):18.
[11] 尚立新,张一博,石红晓,等.单纯性下肢浅静脉曲张合并血栓性静脉炎早期手术效果观察[J].中国实用医药,2016,11(7):43.
[12] WANG X H, WANG X P, SU W J, et al. Microwave ablation versus laser ablation in occluding lateral veins in goats[J].Journal of Huazhong University of Science & Technology Medical Sciences, 2016, 36(1):106.
[13] TAMURA K, MARUYAMA T. Mid-term report on the safety and effectiveness of endovenous radiofrequency ablation for varicose veins[J].Ann Vasc Dis, 2017, 10(4):398.
[14] 邵长刚,王斌,迟国庆,等.大隐静脉射频消融术疗效分析

[J].中国医刊,2019,54(8):887.
[15] 张百亮.中西医结合优化方案治疗血栓性静脉炎的临床观察[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学,2014.
[16] 蔺爽,李辉,于森,等.四妙勇安汤研究进展[J].世界中西医结合杂志,2012,7(1):84.
[17] 程江雪,唐志书,郭东艳,等.当归-赤芍配伍对热毒血症证模型大鼠的影响[J].中国现代应用药学,2019,36(23):2894.

第一作者:左敬雅(1995—),女,硕士研究生在读,中西医结合临床专业,周围血管病方向。

通讯作者:马云龙,医学博士,主任医师,教授,硕士研究生导师。xgb717@163.com

修回日期:2020-07-22

编辑:吴宁

生素E和辅酶Q10等经验性药物治疗^[2],其中部分药物的适应证并不包括男性不育,为临床超说明使用,给临床用药带来一定的风险。中医学认为“肾藏精、主生殖”,少弱精子症其本为肾虚,但临证我们不能囿于肾,应当分清脏腑虚实,掌握病机的转变,采用相应的治疗方法。江苏省名中医曾庆琪教授基于精室理论针对男性不育症创制经验方“润精汤”,临床使用治疗特发性少弱精子症取效明显。本研究我们采用润精汤与还少胶囊分别治疗脾肾亏虚型特发性少弱精子症,对疗效进行比较,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2018年1月至2019年9月于张家港市中医医院确诊为轻中度特发性少弱精子症且符合“脾肾亏虚型”证候的患者72例,按就诊顺序编号采用随机数字表法分为润精汤组与还少胶囊组,每组36例。润精汤组平均年龄(30.03 ± 4.90)岁,平均病程(19.53 ± 6.99)个月,精液量(1.92 ± 0.33) mL,精子浓度(15.06 ± 0.73) $\times 10^6$ /mL,精子总数(29.22 ± 1.71) $\times 10^6$;还少胶囊组平均年龄(30.47 ± 4.38)岁,平均病程(21.80 ± 6.00)个月,精液量(1.93 ± 0.21) mL,精子浓度(15.10 ± 0.83) $\times 10^6$ /mL,精子总数(29.03 ± 1.57) $\times 10^6$ 。2组患者年龄、病程、精液质量等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究通过张家港市中医医院医学伦理委员会批准并备案(批件号:2020-26-2)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 特发性男性不育症诊断标准参照《EAU男性不育症指南(2017年版)》:男性不育症的定义为夫妻同居1年以上,性生活正常且未采取任何避孕措施,女方的生殖功能检查正常,由于男方的原因造成女方不孕者^[3]。少弱精子症的诊断标准参照《男性不育症中西医结合诊疗指南(试行版)》^[4]。轻、中度少精子症: 5×10^6 /mL $\leq$ 精子浓度 $< 15 \times 10^6$ /mL或 $5 \times 10^6 \leq$ 精子总数 $< 39 \times 10^6$;轻、中度弱精子症: $10\% \leq$ 精子前向运动百分率 $< 32\%$ 。2次精液检查同时符合上述诊断指标,即可诊断为轻中度少弱精子症。

1.2.2 中医辨证标准 参照《男性不育症中西医结合诊疗指南(试行版)》^[4]及《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5]中“脾肾亏虚”证候辨证标准。主症:腰膝酸软,纳差。次症:阳痿,遗精,耳鸣目眩,疲倦乏力,面色无华,精神萎靡,肌体瘦弱。舌脉:

舌淡苔白,舌体胖大,边有齿痕,脉沉细弱。具备主症及次症2项及2项以上者,参考舌脉,即辨为脾肾亏虚证。

1.3 纳入标准 符合上述轻中度少弱精子症西医诊断及脾肾亏虚证中医辨证标准;年龄22~45岁;女方检查正常,排除女方因素导致的不孕不育症;自愿参加本研究并签署知情同意书。

1.4 排除标准 有本研究用药或类似药物过敏史,或有多种药物过敏史,属于过敏性体质者;有明确病因可以影响到精子质量,如泌尿生殖系统感染、染色体异常、先天发育异常(如先天的睾丸发育不良或睾丸萎缩或隐睾等)者;合并有严重心脑血管疾病、呼吸系统疾病、消化系统疾病、内分泌系统疾病、神经系统疾病者;近3个月内采用其他药物、物理或针灸治疗少弱精子症者。

2 治疗方法

2.1 润精汤组 予润精汤中药汤剂口服。药物组成:菟丝子12 g、山药15 g、黄精15 g、淫羊藿12 g、枸杞12 g、水蛭3 g、刺五加12 g、陈皮6 g、红景天9 g、川牛膝9 g。每日1剂,水煎400 mL,早晚饭后半小时各温服200 mL。

2.2 还少胶囊组 予还少胶囊(重庆三峡云海药业有限公司生产,国药准字Z50020249,批号200505N0120,规格:0.42 g $\times$ 50粒,药物组成:杜仲、巴戟天、肉苁蓉、熟地、山萸肉、山药等)口服,5粒/次,3次/d,饭前服用。

2组疗程均为3个月。

3 疗效观察

3.1 观察指标 于治疗前后记录2组患者精液质量、性激素水平和中医证候积分变化情况。若治疗期间患者配偶怀孕,则不再检测治疗后精液质量、性激素水平。

3.1.1 精液质量 使用精子质量检测分析系统(江苏瑞祺生命科学仪器有限公司,型号:CFT-920系列)检测2组患者精液量、精子浓度、精子总数、精子前向运动百分率(PR)、精子非前向运动百分率(NP)、精子总活动力(PR+NP)。

3.1.2 性激素水平 使用免疫分析仪(雅培有限公司,型号:ARCHITECT i4000SR系列,化学发光法CLIA)检测2组患者血清卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E₂)、睾酮(T)、泌乳素(PRL)水平。

3.1.3 中医证候积分 参照《男性不育症中西医结合诊疗指南(试行版)》^[4]及《中药新药临床研究指

导原则(试行)》^[5]制定临床症状分级量化表,将主症(腰膝酸软、纳差)按无、轻、中、重分别记0、2、4、6分;将次症(阳痿、遗精、耳鸣目眩、神疲乏力、面色无华、精神萎靡、形体瘦弱)按无、轻、中、重分别记0、1、2、3分。

3.2 疗效判定标准 参照《男性不育症中西医结合诊疗指南(试行版)》^[4]拟定疗效判定标准。治愈:患者治疗期间配偶自然怀孕;显效:治疗3个月后患者配偶虽未怀孕,但患者精液检查各项指标正常;有效:治疗3个月后精液检查显示精子浓度、总数、PR、PR+NP等指标至少有1项提高 $\geq 30\%$;无效:治疗3个月后患者精液检查各项指标未见明显改善,甚至出现下降。

3.3 统计学方法 采用SPSS 22.0软件进行统计学处理。符合正态分布计数资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 进行统计描述,采用配对 t 检验;不符合正态分布采用中位数和四分位数间距进行统计描述,采用秩和检验。疗效差异采用 χ^2 检验进行比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组患者治疗前后精液质量比较 见表1。

3.4.2 2组患者治疗前后性激素水平比较 见表2。

表1 润精汤组与还少胶囊组治疗前后精液质量比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	例数	时间	精液量/mL	精子浓度/ $(\times 10^6/mL)$	精子总数/ $(\times 10^9)$	PR/%	(PR+NP)/%
润精汤组	36	治疗前	1.92 $\pm$ 0.33	15.06 $\pm$ 0.73	29.22 $\pm$ 1.71	26.70 $\pm$ 1.99	42.76 $\pm$ 2.92
	31	治疗后	2.85 $\pm$ 0.40 [△]	29.20 $\pm$ 1.93 [△]	83.56 $\pm$ 6.59 [△]	45.25 $\pm$ 2.55 [△]	59.37 $\pm$ 2.21 [△]
还少胶囊组	36	治疗前	1.93 $\pm$ 0.21	15.10 $\pm$ 0.83	29.03 $\pm$ 1.57	26.03 $\pm$ 1.02	41.80 $\pm$ 1.23
	33	治疗后	2.50 $\pm$ 0.53 [*]	22.46 $\pm$ 1.55 [*]	57.23 $\pm$ 5.22 [*]	35.53 $\pm$ 2.07 [*]	49.98 $\pm$ 2.38 [*]

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与还少胶囊组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$ 。

表2 润精汤组与还少胶囊组治疗前后性激素水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	例数	时间	FSH/(mIU/mL)	LH/(mIU/mL)	E ₂ /(pg/mL)	T/(nmol/L)	PRL/(ng/mL)
润精汤组	36	治疗前	7.83 $\pm$ 3.56	3.27 $\pm$ 0.25	26.29 $\pm$ 1.28	20.80 $\pm$ 6.48	8.85 $\pm$ 5.49
	31	治疗后	5.99 $\pm$ 4.34 [△]	3.28 $\pm$ 0.24	33.94 $\pm$ 4.29	28.40 $\pm$ 2.67 [△]	6.74 $\pm$ 2.36 [△]
还少胶囊组	36	治疗前	8.29 $\pm$ 1.80	2.83 $\pm$ 0.21	27.24 $\pm$ 1.38	21.62 $\pm$ 5.49	8.58 $\pm$ 3.54
	33	治疗后	7.67 $\pm$ 2.55	3.19 $\pm$ 0.30	28.67 $\pm$ 1.64	24.04 $\pm$ 2.70 [*]	5.47 $\pm$ 2.69 [*]

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,与还少胶囊组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$ 。

3.4.3 2组患者治疗前后中医证候积分比较 润精汤组与还少胶囊组治疗前中医证候积分分别为(14.92 $\pm$ 0.34)分、(15.08 $\pm$ 0.30)分,治疗后分别为(4.42 $\pm$ 0.34)分、(6.03 $\pm$ 0.26)分,均明显低于本组治疗前($P < 0.05$)。治疗后润精汤组中医证候积分明显低于还少胶囊组($P < 0.05$)。

3.4.4 2组患者临床疗效比较 见表3。

表3 润精汤组与还少胶囊组临床疗效比较 单位:例

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效率/%
润精汤组	36	5	16	9	6	83.33 [△]
还少胶囊组	36	3	6	16	11	69.44

注:与还少胶囊组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

4 讨论

少弱精子症可由先天性发育异常、精索静脉曲张等疾病及感染、内分泌、免疫等因素引起,西医治疗一般采取经验性治疗,如采用抗氧化、补充微量元素等方法改善精子能量代谢、改善微循环,但仍存在一定治疗局限性,主要表现在单用药物临床疗效不明显,以及激素类药物存在许多不良反应^[6]。辅助生殖技术对部分不孕不育症药物治疗或者手术治疗无效者疗效显著,但其治疗风险及对后代的影响,医学界尚有争议。

特发性少弱精子症可归属于中医学“精少”“精薄”“精清”“无子”等范畴,其病位在肾,与肾子和精室有关,病性属本虚标实。虚证以肝、脾、肾三脏亏虚为主,是发病之本,治疗以补虚为主,匡扶人体正气,达到“扶正”的目的;实证以湿热、痰浊、气滞、血瘀等为主,是发病之标,治疗以泄实为主,祛除人体毒邪,达到“祛邪”的目的;最终使人体“阴平阳秘”^[7]。男子之胞为精室,位居下焦,乃男子的奇恒之腑之一,具有奇恒之腑的生理特性,即“亦脏亦腑、非脏非腑”,同时具有“能藏能泻”的生理特点^[8]。基于精室属奇恒之腑的生理特点,曾庆琪教授运用精室理论,以补泻兼施为治则^[9],总结出以“通补并用”为核心的治疗法则,创制了治疗少弱精子症的经验方——润精汤。全方平调阴阳、清温并用、清而不寒、温而不燥,同时通补并用、通而不损、补而不滞。方中菟

丝子、黄精、山药为君药,健脾益肾、补气养阴;枸杞、淫羊藿、水蛭为臣药,补肾活血,其中枸杞滋补肝肾、补肾填精,淫羊藿温补肾阳,水蛭活血化痰通络;刺五加、红景天为佐药,健脾益气、补气活血;川牛膝、陈皮为使药,川牛膝滋补肝肾、活血化瘀,引药下行,直达精室,陈皮行气利湿,使得全方滋而不腻。现代

药理研究证实,菟丝子黄酮、薯蓣皂苷元、黄精多糖具有抗氧化作用,可增强睾丸组织的抗氧化能力,抑制睾丸生精细胞凋亡、促进生精细胞增殖,起到保护睾丸正常生精功能的作用^[10-12]。

还少胶囊源于宋代《洪氏集验方》,功效以温补脾肾、养血益精为主,补益药多于祛邪药,补肾药物多于健脾药,侧重于脾肾亏虚证中肾虚精亏型的虚证患者,对实证为主或者虚实夹杂型患者疗效欠佳。临床研究发现,还少胶囊可以显著提高精子数量和精子活力,在治疗男性不育症运用较为广泛^[13],实验证明还少胶囊能干预氧化应激的损伤、保护精子膜的结构和功能,从而促进精子的生成,提高精子的活力和浓度^[14]。

精液分析可用来了解男性生殖系统或内分泌器官的功能状态,为诊断和评估男性不育症提供实验依据,精子浓度、精子前向运动百分率和精子总活动力水平的高低与男性的生育能力有直接的关系^[15]。而精子的产生需要在下丘脑-垂体-睾丸轴的调控下进行,如果睾丸受损,生精功能障碍,往往表现为睾酮的降低和黄体生成素的升高,因此性激素水平也是衡量男性生育能力的参考指标之一^[16]。

本研究结果显示,2组患者治疗后精子浓度、总数、PR、总活动力(PR+NP)和性激素水平均较治疗前明显改善,润精汤组上述指标改善情况均明显优于还少胶囊组。润精汤中既有养肝、补肾、健脾的药物,又有填精、益气、温阳、滋阴的药物,以协调脏腑的生理功能,纠正气血阴阳之盛衰,同时润精汤中有清热、利湿、行气、活血、化瘀、通络的药物,较单纯补肾填精法或补肾活血法更为全面^[17]。下一步我们将完善实验设计,扩大样本量,增加观察指标,进行多中心的临床研究,以提高临床研究说服力和可信度。由于中药复方组方较大、成分复杂、作用靶点多,我们将进一步探索润精汤治疗特发性少弱精子症的药理机制。

参考文献

- [1] JUNGWIRTH A, GIWERCMAN A, TOURNAYE H, et al. European association of urology guidelines on male infertility: the 2012 update[J]. Eur Urol, 2012, 62 (2): 324.
- [2] HAGHIGHIAN H K, HAIDARI F, MOHAMMADI-ASL J, et al. Randomized, triple-blind, placebo-controlled clinical trial examining the effects of alpha-lipoic acid supplement on the spermatogram and seminal oxidative stress in infertile men[J]. Fertil Steril, 2015, 104 (2): 318.
- [3] 宋春生, 陈志威, 赵家有. 《EAU男性不育症指南(2017年版)》精索静脉曲张性不育症解读[J]. 中国性科学, 2017, 26 (6): 97.
- [4] 中国中西医结合学会男科专业委员会. 男性不育症中西医结合诊疗指南(试行版)[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35 (9): 1034.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 163.
- [6] 钟小冬, 俞旭君, 安幼. 少、弱精子症治疗进展[J]. 中国性科学, 2016, 25 (2): 98.
- [7] 张跃辉, 许洪飞, 孙玉华, 等. 当代中医对男性不育的辨证思路[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46 (7): 1422.
- [8] 李其凤. 肾脏藏精在“精室”[J]. 中医杂志, 2010, 51 (S2): 50.
- [9] 朱勇, 陈强, 杨凯, 等. 精室理论在慢性前列腺炎临床治疗中的指导意义[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32 (3): 1224.
- [10] 陶金良. 菟丝子黄酮对双酚A致小鼠睾丸间质细胞凋亡的缓解作用[D]. 保定: 河北农业大学, 2019.
- [11] 吴雷涛. 薯蓣皂素调控ESR及其ERK/Akt信号通路促进SCs增殖的机制研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2015.
- [12] 杨致生. 黄精对染镉小鼠睾丸损伤保护作用的研究[D]. 合肥: 安徽农业大学, 2018.
- [13] 杨长海, 孙中义, 王波, 等. 还少胶囊治疗少弱精子症的多中心临床观察[J]. 中华男科学杂志, 2018, 24 (7): 635.
- [14] 张鹤云, 李健, 赵云, 等. 还少胶囊联合左卡尼汀治疗少、弱、畸精子症的疗效观察[J]. 中华男科学杂志, 2018, 24 (1): 67.
- [15] 成艳君, 李雪梅, 杨则宝, 等. 计算机辅助精液检查及精子形态分析在不孕症诊疗中的应用价值探讨[J]. 中国医学工程, 2016, 24 (5): 48.
- [16] 曾勇, 宋明哲, 赵明, 等. 性激素负反馈作用在男性不育诊疗中的应用[J]. 生殖医学杂志, 2017, 26 (8): 743.
- [17] 杨凯, 曾明月, 董盼攀, 等. 曾庆琪运用润精汤治疗不育症经验总结[J]. 山东中医杂志, 2020, 39 (8): 836.

第一作者: 杨凯(1988—), 男, 医学博士, 主治中医师, 从事男科疾病的临床、教学和科研工作。

通讯作者: 曾庆琪, 医学博士, 主任中医师, 教授, 博士研究生导师。zengqq111@126.com

收稿日期: 2020-06-21

编辑: 蔡强