

复方五子地黄口服液治疗男性不育症的临床和实验研究

杨晓峰¹ 卫 焘¹ 佟 锦² 徐计秀²

内容提要 通过临床观察证实复方五子地黄口服液治疗男性不育症的有效率为 84%，主要适用于轻、中度少精症，对于合并前列腺炎、精索静脉曲张，抗精子抗体阳性。患者也有一定的疗效；而对重度少精症、无精症、睾丸体积 < 15 ml，内分泌、染色体异常者无效。动物实验结果表明，该药可以提高小鼠的生殖能力，另外体外研究发现该药的提取液对不育症患者的精子有一定的直接保护作用。

关键词 复方五子地黄口服液 男性不育症 少精症

Clinical and Experimental Study on Composite Wuzi Dihuang Liquor in Treating Male Infertility

Yang Xiao-feng, Wei Tao, Tong Jin, et al. *Taiyuan Central Hospital, Taiyuan (030009)*

Composite Wuzi Dihuang Liquor (CWDL) in treating male infertility was used. The results showed that the effective rate was 84%. CWDL is indicated in mild and medium idiopathic oligozoospermia. There was some effect in the male infertility which was complicated by prostatitis, varicocele, antisperm antibody positive patients, but was ineffective in severe oligozoospermia, azoospermia, testicular volume 15ml, endocrinologic and chromatic abnormality. Experimental study revealed that the drug could significantly increase the percentage of reproductivity in mice and could directly safeguard the sperm of male infertility patients.

Key words Composite Wuzi Dihuang Liquor, Male infertility, oligozoospermia

男性不育症病因复杂，目前各种治疗尚不理想，有关中医中药的治疗已有不少报道，其中种子类药物应用较多⁽¹⁾，传统方剂以六味地黄丸和五子衍宗丸为主⁽²⁾，但各家疗效不一^(2~4)。故我们采用复方五子地黄口服液应用于临床，疗效满意，同时为进一步探讨其可能的作用机制，进行了实验研究。

临 床 研 究

1 资料与方法

1.1 病例选择 选已婚生育期夫妇，同居 1 年以上不育，女方妇科检查正常，男方 3 次精液常规检查，至少有 2 次精子密度低于 $50 \times 10^6/\text{ml}$ ，活动率 < 50% 的男性不育患者

者 50 例，年龄 24~44 岁，平均 29.6 岁。婚后不育 1~12 年，平均 4.6 年。精子密度 $20 \times 10^6 \sim 50 \times 10^6/\text{ml}$ 为轻度少精症(14 例)， $10 \times 10^6 \sim 20 \times 10^6/\text{ml}$ 为中度少精症(17 例)， $< 10 \times 10^6/\text{ml}$ 为重度少精症(9 例)⁽⁵⁾，无精症 10 例。其中一侧睾丸切除 2 例，双侧睾丸体积 < 15 ml 7 例，精索静脉曲张 6 例。

1.2 实验室检查 (1)血清抗精子抗体(AsAb)，采用酶联免疫吸附试验，阳性者 5 例。(2)前列腺液常规检查，白细胞 > 10 个/HP 者 11 例。(3)血清卵泡刺激素(FSH)升高者 5 例；黄体生成素(LH)升高者 4 例；睾酮(T)低于正常者 8 例，采用放射免疫技术，天津德普公司药盒。(4)细胞遗传学检查，核型 47, xxy 3 例。

1.3 复方五子地黄口服液对精子的保护作用

1. 太原市中心医院(山西 030009)；2. 山西医学院第一附属医院

1.3.1 精子的分离 选用精子密度 $<50\times 10^6/\text{ml}$, 活动率 $<50\%$ 的20例男性不育症患者的精液, 采用Tyrode's液上游法^[6]分离精子。

1.3.2 复方五子地黄提取液(成分同复方五子地黄口服液)和五子衍宗提取液(成分同五子衍宗丸)的配制 各味药材精选后蒸馏水洗涤, 再加入500 ml蒸馏水, 浸润1 h, 然后分别用文火煎煮20 min, 各2次, 取滤液, 用NISSION OSA-21型冰点渗透压测定仪和PHS-2型pH值测定仪分别调整两种提取液的渗透压和pH值, 渗透压为282 mosm/kg $\cdot\text{H}_2\text{O}$, pH值7.4, 之后 $0.45\ \mu\text{m}$ 的醋酸纤维滤纸抽滤, 4°C 保存备用。

1.3.3 两种中药提取液、生理盐水和精子的直接作用 取试管3支, 分别加入复方五子地黄提取液、五子衍宗提取液和生理盐水, 将这3支试管置于 37°C 水浴恒温箱中, 5 min后各加入含有精子而去除精浆的Tyrode's液0.5 ml, 分别在1、2、3、4、5 h用Olympus相差显微镜定时曝光技术测定精子活动率和线性速度。

1.4 治疗方法 患者服用复方五子地黄口服液(含枸杞子9 g 菟丝子12 g 五味子4.5 g 覆盆子12 g 车前子12 g 淮山药12 g 生地黄12 g 当归9 g 泽泻9 g 丹参9 g 茯苓9 g 党参9 g 黄柏9 g 金樱子12 g 甘草4.5 g, 制成口服液200 ml), 由山西医学院制药厂提供生产, 每日2次口服, 每次100 ml, 3个月为1个疗程, 服用1~2个疗程。

1.5 统计学方法 活动率用百分数的平方根反正弦变换后方差分析, 其他用方差分析。

2 结果

2.1 疗效判断标准^[7] 治愈: 配偶怀孕或患者各项检查正常。显效: 精子密度增加 $\geq 20\times 10^6/\text{ml}$, 活动率增加 $\geq 30\%$ 。有效: 精子密度增加 $5\times 10^6\sim 20\times 10^6/\text{ml}$, 活动率增加 $20\%\sim 30\%$ 。无效: 精子密度增加 $<5\times$

$10^6/\text{ml}$ 。

2.2 结果

2.2.1 治愈17例(包括5例怀孕)占36%; 显效13例占26%; 有效11例占22%; 无效9例占16%。总有效率为84%。前列腺炎的治愈率为9/11例(81.9%), AsAb转阴率为3/5例(60%)。性激素在用药3~6个月后, FSH、LH、T水平变化显著, 而对在治疗前性激素高于或低于正常者, 激素水平虽有改善, 但治疗效果差 见附表。

附表 50例患者治疗前后血清FSH、T、LH的变化 ($\bar{x}\pm S$)

	FSH (IU/L)	LH (IU/L)	T (ng/L)
疗前	23.18 $\pm$ 12.24	14.21 $\pm$ 13.47	482.06 $\pm$ 43.26
疗后	19.41 $\pm$ 7.24**	30.24 $\pm$ 6.32*	680.17 $\pm$ 39.92**

注: 与治疗前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

精索静脉曲张有效率为5/6例(83.3%), 对无精症, 睾丸体积 $<15\text{ ml}$, 内分泌和染色体异常者无效。

2.2.2 用Tyrode's液分离后的精子活动率为 $75\%\pm 5\%$, 向前运动的速度为 $17.0\pm 5.3\ \mu\text{m/s}$ 。两种中药对精子活动率的影响无显著差异($P>0.05$); 实验1 h后精子在复方五子地黄提取液及五子衍宗提取液中运动速度分别为 $20.8\ \mu\text{m/s}$ 和 $17.6\ \mu\text{m/s}$; 5 h后运动速度分别为 $4.7\ \mu\text{m/s}$ 和 $2.9\ \mu\text{m/s}$, 故两种中药对精子运动速度的影响有显著差异($P<0.05$); 生理盐水和两种中药间对精子运动速度的影响无显著性差异($P>0.05$)。精子在3种液体中活动率和运动速度均下降, 但在复方五子地黄提取液中下降比在其他两种液体中慢, 且有显著性差异。说明复方五子地黄提取液对不育症患者的精子有一定的直接保护作用。

实验研究

1 材料和方法

1.1 动物分组 口龄70~80天的昆明种

小鼠 144 只, 体重 25~30 g, 由山西医学院动物室供给。饲养条件: 温度 20~25℃, 光控 14:10, 每日给予定量的饲料和水, 随机分为用药组和对照组, 每组又分成 4 小组, 每 1 小组有 6 只雄鼠和 12 只雌鼠, 雄性单笼喂养, 雌性每 6 只一笼。

1.2 药物及用法 复方五子地黄口服液小鼠日用量为 0.901 ml/g 体重⁽⁸⁾, 灌胃给药, 每日 2 次; 对照组用相应剂量的生理盐水, 用药时间分别为 2、4、6、8 周。

1.3 方法 分别在用药 2、4、6、8 周后, 将雌雄小鼠按 2:1 合笼 1 周, 然后杀死雄鼠, 15 天后杀死雌鼠。观察: (1) 雄性小鼠的体重、睪丸、附睪、精囊腺、前列腺的重量。(2) 改良的 Robb 氏法⁽⁹⁾检测左侧附睪尾内精子的密度和活动率。(3) 右侧睪丸用 Bouin 氏液固定, 石蜡包埋切片, HE 染色, Makler 积分法定量分析曲细精管的面积及各期生精细胞的变化。(4) 左侧睪丸组织制成 500 Å 的超薄切片, 铅铀双染后 LKB-IV 型透射电镜下观察间质细胞的高尔基体。(5) 计算雌鼠子宫内的胎仔数。

2 结果

2.1 对小鼠体重和附属性腺的影响 用药 6 周后, 前列腺和精囊腺的相对重量(mg/g, $\bar{x} \pm S$)为 2.77 ± 0.37 和 7.08 ± 2.37 , 而对照组为 2.34 ± 0.24 和 6.32 ± 1.82 , 用药 8 周后前列腺和精囊腺的重量显著增加($P < 0.05$)。睪丸重量及体重的改变无显著性差异。

2.2 对小鼠附睪尾内精子密度和活动率的影响 用药 4 周后精子密度及活动率逐步增加, 6 周时用药组为 $(0.49 \pm 0.10) \times 10^7$ 个/g, 活动率为 85%, 8 周时用药组精子密度为 $(0.56 \pm 0.18) \times 10^7$ 个/g, 活动率为 90%; 与对照组(6 周 $(0.35 \pm 0.14) \times 10^7$ 个/g, 活动率 76%; 8 周 $(0.38 \pm 0.13) \times 10^7$ 个/g, 活动率 76%)比较差异显著($P < 0.05$)。

2.3 对曲细精管面积及各期生精细胞的影响 曲细精管的管径未见显著改变, 管周膜未增厚, 6 周后生精细胞的层数增加, 管腔内

精子密度用药组比对照组显著增加。

2.4 对间质细胞超微结构的影响 用药 4 周后滑面内质网丰富, 高尔基体发达, 结构复杂, 分泌颗粒较多。

2.5 对雄性小鼠生殖能力的影响(以雌鼠的怀孕率和怀胎仔数表示) 用药 8 周后用药组怀孕率为 91.7%, 平均怀胎仔数为 11.5; 而对照组怀孕率及怀胎仔数分别为 83.3% 和 9.2, 两组间有显著性差异($P < 0.05$)。

讨 论

男性不育症病因复杂, 治疗十分困难。本研究采用复方五子地黄口服液治疗男性不育症 50 例, 有效率为 84%, 明显高于用枸橼酸克罗米芬治疗的结果(26.7%)⁽¹⁰⁾, 而且也优于单独使用六味地黄丸和五子衍宗丸的疗效^(11, 12), 但怀孕率仍较低(为 10%)。该药主要适应于轻、中度少精症, 而对由于睪丸发育不良, 内分泌和染色体异常引起的重度少精症和无精症无效。

通过实验研究发现, 该药同样可以提高小鼠的生殖能力, 与临床研究的结果基本相符。对小鼠间质细胞超微结构的影响, 与临床上用药后 T 水平升高、FSH 水平降低相一致, 说明该药有调节下丘脑-垂体-睪丸性腺轴的作用, 可以作用于间质细胞使 T 分泌增加, 改善性激素水平, 前列腺和精囊腺的重量增加, 精子密度和活动率显著提高, 因而使小鼠的生殖能力提高, 临床用于治疗男性不育症效果较好。

参 考 文 献

1. 王广见. 谈子类药物在男性不育症的应用. 贵阳中医学院学报 1990; 12(1): 24.
2. 徐福松. 中医治疗男性不育症的进展. 贵阳中医学院学报 1991; 13(3): 40.
3. 李秋贵. 日本应用汉方药治疗男性不育症概述. 国外医学·中医中药分册 1987; 9(4): 208.
4. 李振国. 男性不育症中医治疗近况. 辽宁中医杂志 1990; 17(1): 45.
5. 森明人, 堂地勉, 山元慎一, 他. 八味地黄丸の乏精子症

- たする効果。日本不妊学会杂志 1990; 35(2): 89.
6. 黄平治, 李永海编. 男性不育. 第1版. 北京: 科学技术文献出版社, 1990: 323.
7. Padron RS, Nodarse M. Effects of amitriptyline on semen of infertile men. *Brlurol* 1980;52: 226.
8. 施新猷. 医用实验动物学. 第1版. 西安: 陕西科学技术出版社, 1989: 421.
9. Robb GW, Amann RP, Killian GT. Daily sperm production and epididymal sperm reserves of pubertal and adult rats. *J Reprod Fert* 1987;54: 103.

10. Homonnai ZT, Yavetz H, Yogev L, et al. Clomiphene citrate treatment in oligozoospermia: Comparison between two regimens of Low dose treatment. *Fertil steril* 1988; 50(5): 801.
11. 内藤善文, 井上雄子, 田中昭一, 他. 乏精症に対す八味地黄丸の効果と末梢血中ホルモニ値の変動にフムユ. 日本不妊学会杂志 1985; 30(2): 12.
12. 邓小要. 五子衍宗口服液治疗男性不育症 20 例疗效观察. *中成药* 1991; 13(1): 20.

(收稿: 1993—09—30 修回: 1994—12—15)

中西医结合治疗智力低下儿 146 例疗效观察

李文权¹ 卫中华¹ 石荣香¹ 陈宗新¹ 张平忠²

我们自 1991 年 1 月~1993 年 5 月, 用智能散 I 号(中药)及智能散 II 号(西药)结合治疗智力低下儿(智低儿)146 例, 效果良好, 现报道如下。

临床资料 本组 235 例智低儿均为我院儿科遗传室及地区中华医学会儿科专家门诊治疗病例, 随机分为两组, 治疗组 146 例, 男性 92 例, 女性 54 例, 年龄 6 个月~12 岁, 平均 3.9 岁。对照组 89 例, 男性 55 例, 女性 34 例, 年龄 8 个月~12 岁, 平均 4.1 岁。其中治疗组与对照组脑缺氧后遗症分别为 21 例、13 例, 婴儿痉挛症 46 例、34 例, 脑发育不全 12 例、5 例, 脑炎后遗症 12 例、4 例, 颅内出血后遗症 13 例、7 例, 中毒性脑病 7 例、3 例, 癫痫 10 例、4 例, 其他 25 例、19 例。智商测定方法: 智商(IQ)=智龄×100/实际年龄。智龄测定: <7 岁用丹佛氏法, ≥7 岁用盖泽尔法(宋杰. 小儿智能发育检查. 第1版. 上海: 上海科学技术出版社, 1981: 144)。治疗组和对照组分别为: <20 者为 27 和 12 例, 20~35 者为 47 和 31 例, 36~49 者为 43 和 25 例, 50~70 者为 29 和 21 例。

治疗方法 治疗组用智能散 I 号和 II 号。I 号: 人参 3g 黄芪 6g 灵芝 6g 白术 6g 紫河车 5g 五味子 6g 狗脊 9g 龙骨 9g 牡蛎 9g 僵蚕 6g 蝉蜕 3g 山药 6g 何首乌 9g, 粉碎成末。用量计算: <7 岁 3 日总药量=(年龄+1)×5, ≥7 岁 3 日总药量=周岁数×5。用法: 将 3 日总药量分为 3 份, 每日 1 份, 用开水浸泡 15 min 后再煮沸片刻滤去药

渣, 分 3 次口服。II 号: 烟酰胺 25 mg 维生素 B₆ 5 mg 维生素 B₁₂ 25 mg 维生素 B₁ 10 mg 维生素 C 50 mg 叶酸 2.5 mg γ-氨酪酸 0.25 g 654-2 2.5 mg 谷氨酸 0.5 g 葡萄糖酸锌 35 mg 硫酸亚铁 0.3 g 有机锗 30 mg 葡萄糖粉 3 g, 粉碎成末为 1 包量(4.2 g)。<1 岁半包/d, 1~3 岁 1 包/d, 3~5 岁 1.5 包/d, 5~7 岁 2 包/d, >7 岁 3 包/d, 分 3 次口服。1 个疗程为 3 个月, 据病情可给 2 个或 3 个疗程。对照组用脑复新(盐酸吡硫醇 0.1 g/片, 江苏泗阳制药厂, 苏卫药准字(86)2644-8 号), 维脑路通(羟乙基芦丁 0.1 g/片, 河南驻马店制药厂, 豫卫药准字(87)12086 号), ATP 20 mg, 维生素 E 5 mg, 维生素 B₆ 10 mg。不用其他中药, 疗程同治疗组。

结果 两组患儿均于疗程结束后测定智商, 并作统计学处理。治疗组 1 个疗程 37 例, 2 个疗程 99 例, 3 个疗程 10 例。对照组依次为 16、67、6 例。治疗前后对比: 治疗组治疗前 IQ 平均为 37.01±10.16, 治疗后为 49.06±12.04, $t=8.41$, $P<0.001$ 。对照组治疗前 IQ 平均为 38.46±10.06, 治疗后为 43.19±9.84, $t=3.68$, $P<0.05$ 。治疗后 IQ 上升值: 治疗组平均为 12.05±7.31, 对照组为 4.73±3.98, $t=10.34$, $P<0.001$ 。

体会 智能散 I 号和 II 号均有改善脑部血液循环, 刺激脑细胞生长, 兴奋中枢神经和改善智能的作用, 因而治疗智低儿确有显效, 且无毒副作用, 具有简捷方便的特点。

(收稿: 1994—08—23 修回: 1994—10—30)

1. 河南省周口地区人民医院儿科(河南 466000); 2. 河南省周口地区中医院儿科