

中药转阴丹联合激素治疗男性不育患者精浆抗精子抗体阳性的临床观察

于爱莲¹ 张凤珍¹ 张凤雪¹ 邢友莲²

摘要 目的 探讨自拟中药转阴丹联合激素治疗抗精子抗体阳性不育患者的临床疗效以及一氧化氮(NO)含量的变化。方法 选择精浆抗精子抗体阳性的男性不育患者 82 例,按数字表法随机分为西药组(20 例,用强的松)、中药组(28 例,用转阴丹)、中西药组(34 例,用强的松和转阴丹),并观察其临床疗效、治疗前后抗精子抗体的转阴率、精浆 NO 的含量变化及精子各项运动参数。结果 总有效率中西药组为 88.2%,中药组为 75.0%,西药组为 65.0%。中西药组和中药组精浆 NO 含量、精子运动参数中直线运动速度、直线性、前向性、鞭打频率、精子活力、平均移动角度,精液质量治疗前后比较差异均有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。西药组 NO 含量、前向性、鞭打频率、平均移动角度,精液质量中精子活力和活率治疗前后比较差异有显著性($P < 0.05$)。结论 转阴丹联合激素可降低精浆 NO 的含量、改善精子质量。

关键词 中药转阴丹 男性不育 抗精子抗体;一氧化氮

Clinical Observation on Effect of Combination of Zhuanyindan and Hormone in Treating Male Infertility with Positive Antisperm Antibody YU Ai-lian, ZHANG Feng-zhen, ZHANG Feng-xue, et al *Taishan Medical College, Shandong (271000)*

Objective To explore the therapeutic effect of combination of Zhuanyindan (ZYD, a self-made Chinese herbal preparation) and hormone in treating male infertility with positive antisperm antibody and its influence on nitric oxide (NO) level. **Methods** Eighty-two patients were randomly divided (according to the digital list) into the WM group ($n = 20$, treated with prednisone), the TCM group ($n = 28$, treated with ZYD) and the ICWM group ($n = 34$, treated with prednisone plus ZYD). The clinical effect, negative converting rate of anti-sperm antibody, changes of NO level in semen and various parameters of sperm motion before and after treatment were observed. **Results** The total effective rate in the ICWM group was 88.2%, that in the TCM group 75.0% and in the WM group 65.0%. Significant difference was seen in the ICWM and TCM group before and after treatment in NO level, sperm motion parameters, including linear motion speed, linearity, propulsion, whip frequency, sperm vitality and mean moving angle, and quality of semen ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). In the WM group, significant difference in comparison before and after treatment was seen in NO level, propulsion, whip frequency, mean moving angle and quality of semen, including vitality and survival rate ($P < 0.01$). **Conclusion** Combination of Chinese herbs and hormone could lower the NO level in semen and improve the quality of sperm.

Key words Zhuanyindan; male infertility; antisperm antibody; nitric oxide

近年来国内外大量的临床和实验室研究证实抗精子抗体(antisperm antibody, AsAb)与男性不育密切相关,在不明原因的不育夫妇中,AsAb 的阳性率为 5%~25% (国外 10%~30%),在梗阻性男性不育症患者中 AsAb 的检出率高达 60%^[1,2]。对 AsAb 阳性的不育患者的治疗,目前尚无特效疗法。1998 年 5

月—2003 年 3 月我们用采用自拟中药转阴丹和免疫抑制剂联合治疗 AsAb 阳性的不育患者 34 例,并与单用中药转阴丹(28 例)和免疫抑制剂(20 例)作对照,现报告如下。

临床资料

1 病例来源 病例来自本地区各医院及章丘市人民医院 1998 年 5 月—2003 年 3 月收治的 AsAb 阳性的男性不育患者。就诊前 2 个月未服用激素及其他与本病有关的中药。诊断按文献^[3]标准:即(1)育龄

基金项目 山东省计生委资助课题(No. 9708),2003 年获山东省科技进步二等奖

作者单位:1. 泰山医学院(山东 271000) 2. 山东省章丘市人民医院

通讯作者:于爱莲; Tel 0538-6222493; E-mail: jy@tsmc.edu.cn

夫妇结婚两年以上,性生活正常,双方均未采取任何避孕措施,无严重躯体性疾病,女方经检查无明显不孕因素。(2)精液异常 根据 WHO 推荐的精液变量正常项目与标准,精液异常的项目与标准,精液常规检查有下列情况之一者作为本研究对象。A 无精 B 少精症,精子密度 $<20 \times 10^6/\text{ml}$ C 精子活率 $<60\%$ D 精子活力:a 级 $<25\%$,a 级+b 级 $<50\%$ E 精子畸形率 $>20\%$ F 精液量 $<2\text{ml}$ G 精液液化不全(30min 液化不完全) H 精液 pH 值 <7.2 或 >7.9 ; I 精液白细胞数 >5 个/HP。

2 一般资料 82 例患者按数字表法随机分为 3 组,西药组 20 例,年龄 24~41 岁,平均 (29.3 ± 3.1) 岁 婚龄 2~12 年,平均 5 年。中药组 28 例,年龄 23~42 岁,平均 (28.5 ± 4.6) 岁 婚龄 2~11 年,平均 6 年。中西药组 34 例,年龄 24~42 岁,平均 (27.9 ± 4.6) 岁; 婚龄 2~11 年,平均 6 年。3 组资料经统计学处理差异无显著性($P>0.05$),具有可比性。

方 法

1 治疗方法 3 组患者伴有精浆解脲支原体(*ureaplasma urealyticum*, Uu)和沙眼衣原体(*chlamydiae trachomatis*, Ct)感染者男女双方同时服用克拉霉素,每次 2 粒,每天 3 次,共 12 天,停药后 7 天复诊。中药组用中药转阴丹(由桃仁 10g 红花 10g 生地 30g 赤芍 10g 丹参 10g 全蝎 5g 龟版 10g 徐长卿 9g 知母 9g 黄柏 9g 等组成,经烘干、粉碎、过筛等,按每粒 0.5g 装入 0 号胶囊内, ^{60}Co 照射灭菌),每次 5 粒,每天 3 次,温水送服,3 个月为 1 个疗程,一般服用 2 个疗程。西药组口服强的松片 20mg,每日 1 次,3 个月为 1 个疗程,服用 2 个疗程。中西药组同时服用中药转阴丹和强的松,剂量和疗程同中药组和西药组。

2 观察指标 治疗前及治疗 2 个疗程后,用伟力彩色精子质量检测系统测定精液各项指标,即精子运动参数[包括曲线速度(VCL)、直线速度(VSL)、平均路径速度(VAP)、平均移动角度(MAD)、侧动幅度(ALH)、鞭打频率(BCF)、直线性(LIN)、摆动性(WOB)和前向性(STR)],精液质量(包括精液液化时间、精子密度、精子活率和活力等)用硝酸还原酶法测定精浆 NO 的含量(试剂盒购自南京建成生物工程公司,按试剂盒说明操作);多聚酶联反应(polymerase chain reaction, PCR)测定精浆 Uu 和 Ct 的 DNA(试剂盒购自华美生物工程有限公司,按试剂盒说明操作);用免疫金标斑点法测定 AsAb(试剂盒购自华美生物工

程公司,按试剂盒说明操作)。

3 统计学方法 采用 SPSS 10.0 统计软件,计量资料采用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验。

结 果

1 疗效判定标准 治愈:精浆 AsAb 转阴,精液各项指标检查基本正常,或配偶受孕。有效:AsAb、精液各项指标好转。无效:精液各项指标均无改变,AsAb 为阳性。

2 3 组患者疗效比较 西药组 20 例,治愈 4 例,有效 9 例,无效 7 例,总有效率为 65.0%;AsAb 转阴率为 45.0% (9/20 例),妊娠率为 30.0% (6/20 例)。中药组 28 例,治愈 7 例,有效 14 例,无效 7 例,总有效率为 75.0%;AsAb 转阴率为 71.4% (20/28 例),妊娠率为 64.3% (18/28 例)。中西药组 34 例,治愈 10 例,有效 20 例,无效 4 例,总有效率为 88.2%;AsAb 转阴率为 79.4% (27/34 例),妊娠率为 73.5% (25/34 例)。3 组疗效比较,以中西药组最好(与单用西药和中药比较, $P<0.05$ 和 $P<0.01$),其次为中药组,西药组疗效次之。

3 3 组患者治疗前后精子运动参数测定结果见表 1。精子运动参数中 VSL、MAD、BCF、LIN、STR 中西药组、中药组治疗前后比较差异均有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$) 西药组精子运动参数中仅 MAD、BCF、STR 治疗前后比较差异有显著性($P<0.05$),其余各参数治疗前后比较差异无显著性。

表 1 3 组患者治疗前后精子运动参数情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

参数	中西药组 ($n=34$)	中药组 ($n=28$)	西药组 ($n=20$)
VCL 治疗前	52.00 $\pm$ 12.98	52.36 $\pm$ 11.10	50.21 $\pm$ 14.17
($\mu\text{m}/\text{s}$) 治疗后	49.96 $\pm$ 12.10	50.70 $\pm$ 11.48	49.06 $\pm$ 14.00
VSL 治疗前	25.46 $\pm$ 9.45	24.39 $\pm$ 32.10	25.88 $\pm$ 12.50
($\mu\text{m}/\text{s}$) 治疗后	33.30 $\pm$ 12.10**	30.16 $\pm$ 17.10*	29.33 $\pm$ 13.22
VAP 治疗前	31.67 $\pm$ 12.26	30.78 $\pm$ 13.10	30.18 $\pm$ 11.86
($\mu\text{m}/\text{s}$) 治疗后	33.36 $\pm$ 13.10	33.89 $\pm$ 14.68	31.16 $\pm$ 10.19
MAD 治疗前	49.60 $\pm$ 9.79	48.32 $\pm$ 15.22	49.29 $\pm$ 14.08
($^{\circ}$) 治疗后	59.99 $\pm$ 15.48*	55.66 $\pm$ 13.54*	55.96 $\pm$ 15.10*
ALH 治疗前	3.18 $\pm$ 1.50	3.36 $\pm$ 1.15	2.98 $\pm$ 1.00
(μm) 治疗后	3.96 $\pm$ 1.17	3.90 $\pm$ 1.01	3.16 $\pm$ 1.19
BCF 治疗前	4.01 $\pm$ 1.50	4.36 $\pm$ 13.10	4.50 $\pm$ 1.57
(H_2) 治疗后	6.36 $\pm$ 1.23**	5.57 $\pm$ 1.30*	5.65 $\pm$ 1.59*
LIN 治疗前	55.77 $\pm$ 16.68	55.30 $\pm$ 15.88	56.09 $\pm$ 16.01
(%) 治疗后	69.79 $\pm$ 18.46*	67.36 $\pm$ 13.10*	60.30 $\pm$ 14.55
WOB 治疗前	68.09 $\pm$ 12.41	70.11 $\pm$ 14.64	70.02 $\pm$ 12.22
(%) 治疗后	70.96 $\pm$ 12.10	71.77 $\pm$ 19.12	70.36 $\pm$ 11.10
STR 治疗前	73.20 $\pm$ 10.03	75.88 $\pm$ 13.11	73.89 $\pm$ 12.78
(%) 治疗后	89.36 $\pm$ 15.10**	84.23 $\pm$ 15.60*	84.96 $\pm$ 13.90*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

4 3 组患者治疗前后精液质量的变化情况 见表 2。中西药组和中药组精液质量中 4 项指标治疗前

后比较差异有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$) ,西医组仅精子活率和精子活力治疗前后比较差异有显著性($P<0.05$) ,治疗后 3 组患者精液质量比较差异无显著性。

表 2 3 组患者治疗前后精液质量的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	液化时间 (min)	精子密度 ($\times 10^6/\text{ml}$)	精子活率 (%)	精子活力 (%) a 级 + b 级
中西药治疗前	42.78 $\pm$ 11.03	54.97 $\pm$ 22.30	56.30 $\pm$ 12.11	41.32 $\pm$ 12.56
(34) 治疗后	30.54 $\pm$ 10.35 *	68.25 $\pm$ 30.27 *	76.37 $\pm$ 15.40 **	60.22 $\pm$ 13.55 **
中药治疗前	46.71 $\pm$ 13.41	53.56 $\pm$ 22.89	57.55 $\pm$ 13.44	42.54 $\pm$ 13.22
(28) 治疗后	36.81 $\pm$ 12.09 *	62.06 $\pm$ 26.56 *	69.50 $\pm$ 14.70 *	56.01 $\pm$ 14.28 *
西药治疗前	46.00 $\pm$ 10.21	50.33 $\pm$ 21.90	56.02 $\pm$ 11.04	41.90 $\pm$ 20.48
(20) 治疗后	40.00 $\pm$ 9.29	57.28 $\pm$ 25.67	65.87 $\pm$ 14.46 *	51.98 $\pm$ 19.12 *

注 与本组治疗前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; () 内数据为例数

5 3 组患者治疗前后精浆 NO 含量的变化情况见表 3。选择 20 例健康男性为正常对照组(结婚两年以上,有正常生育史,年龄 24~38 岁)。治疗前 3 组患者 NO 含量明显高于正常对照组($P<0.01$) ,治疗后 NO 的含量均下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$) ,且中西药组接近正常对照组。

表 3 3 组治疗前后精浆 NO 含量的变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NO($\mu\text{mol/L}$)
正常对照	20	75.43 $\pm$ 18.11
西药	20	治疗前 121.85 $\pm$ 29.30 *
		治疗后 104.80 $\pm$ 21.23 Δ
中药	28	治疗前 123.15 $\pm$ 28.50 *
		治疗后 95.49 $\pm$ 16.45 Δ
中西药	34	治疗前 122.65 $\pm$ 28.10 *
		治疗后 79.09 $\pm$ 14.75 $\Delta\Delta$

注 与正常对照组比较, * $P<0.01$;与本组治疗前比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

6 不良反应情况 治疗中 3 组患者均未见明显的不良反应发生。

讨 论

精子是一种隐蔽抗原,在正常情况下机体完整的血辜屏障隔绝各级生精细胞与免疫系统的接触,但在生殖系统受到病原体感染造成炎症或损伤时,单侧或双侧血辜屏障破坏,精子抗原暴露,诱发机体免疫细胞产生 AsAb,AsAb 通过多种途径影响生育力^[4] ,且具有细胞毒效应,使精子死亡或无动力,引起精子生成紊乱而导致少精症或无精症^[5] 。中医学认为 AsAb 阳性男性不育症与肾虚密切相关,因肾为先天之本,肾藏精、生髓、主生殖,肾与现代医学之下丘脑-垂体-肾上腺系统有许多相似之处,对免疫功能有稳定和调节作用。有研究表明,免疫功能减退表现为肾阳虚,免疫功能异常增高表现为肾阴虚火旺,AsAb 阳性多为肾阴不足所致^[6] 。根据男性不育症患者存在着肾虚这一病机,自拟转阴丹,方中龟版益肾补精 徐长卿祛风解毒 全蝎、桃仁、丹参、红花、赤芍活血化瘀 知母、黄柏、生地等有

滋阴清热降火之功。本研究显示,男性不育患者精浆中 NO 的含量明显高于健康人对照组,尤其在伴有解脲支原体和沙眼衣原体感染的男性不育患者 NO 含量升高更明显。也有报道 NO 的过度产生对精子产生毒性作用,这是由于过量的 NO 影响了精子膜脂质过氧化反应,造成精子膜的液态性、流动性及通透性发生改变,使精子膜损伤、断裂、甚至死亡。同时,脂质过氧化反应过程产生的脂质过氧化物及其代谢产物本身也具有明显的细胞毒性,会直接造成对精子的破坏,成为男性不育的主要病因之一^[7-9] 。

丹参、红花、赤芍具有改善微循环、减轻炎症反应,并具有调节蛋白代谢和免疫作用,抑制抗体,改善体液免疫功能。动物试验发现,黄柏可显著抑制小鼠腹腔巨噬细胞产生 IL-1 和 TNF 等炎症因子的产生和分泌,阻止细胞渗出,减轻炎症反应,并通过抑制 IFN 的产生,抑制多种细胞产生 NO。新近发现,丹参改善肾功能是由于其对 NO 产生及释放有强有力的抑制作用。红花通过清除自由基,抑制过氧化作用,间接抑制 NO 的产生^[10-12] 。笔者应用激素、中药和中西药结合治疗 AsAb 阳性的男性不育患者,研究发现,中西药结合治疗效果最好,其次为单用中药,单用激素效果最差。中西医结合治疗后,明显改善不育患者精子运动参数、精液质量、降低精浆中 NO 的含量,达到治疗的目的。

参 考 文 献

1 世界卫生组织编.北京协和医院和国家计划生育委员会科学技术研究所译.不育夫妇标准检查与诊断手册.1997:5, 33.
Edited by WHO. Translated by Beijing Union Hospital, Institute of Science and Technology of National Birth Control Specialty. Standard examination and diagnosis manual of infertile couple 1997:5,33.

2 Tsai CC. Antibodies affecting sperm motion. Fertil Steril 1987 ;47:460—464.

3 Bronson RA, Cooper GW, Rosenfeld DL. Sperm specific isoantibodies and autoantibodies inhibit the binding of human sperm to the human zona pellucida. Fertil Steril 1988 ;49: 1081—1085.

4 于爱莲,邢友莲,苏延友,等.生殖系多种病原体感染与男性不育的关系.中国寄生虫病防治杂志 2002 ;15(6) 324.
Yu AL, Xing YL, Su YY, et al. Relationship between poly-pathogen infection of genitourinary tract and male infertility. Chin J Parasit Dis 2002 ;15(6) 324.

5 Geng L, Ren FR, Han SX. The study on correlation between immune factor AsAb, IFN in infertility. Chin J Immunol (in

- Chinese) 2000;16:135—138.
- 6 陈荣安, 闻红. 生精丸治疗男性不育的临床研究. 中国中西医结合杂志 1995;15(4):205—207.
- Chen RA, Wen H. Clinical study on treatment of male infertility with Shengjing Pill. Chin J Integr Tradit West Med 1995;15(4):205—207.
- 7 Nobrnga T, Tokugawa Y, Hashimoto K, et al. Elevated nitric oxide concentration in the seminal plasma of infertile male: nitric oxide inhibits sperm motility. Am J Reprod Immunol 1996;36(4):193—197.
- 8 Battaglia C, Girilini S, Regnani G, et al. Seminal plasma nitrite/nitrate and intratesticular Dopple flow in fertile and infertile subjects. Hum Reprod 2000;15(12):2554—2558.
- 9 Ozbek E, Turkoz Y, Gokdeniz R, et al. Increased nitric oxide production in the spermatoc vein patients with varicocele. Eur Urol 2000;37(2):172—175.

- 10 李海松, 李曰庆. 补肾法在男性不育中的研究与应用. 中国中医基础医学杂志 2000;36(4):34—36.
- Li HS, Li YQ. Research and utilization of method of Shen-tonifying in male infertility. Chin J Basic Med TCM 2000;36(4):34—36.
- 11 张亚强, 卢建新, 吴志奎, 等. 丹蒲胶囊对慢性前列腺炎患者前列腺液 IL-2、IL-6 水平的影响. 中国中西医结合杂志 2002;22(11):828—829.
- Zhang YQ, Lu JX, Wu ZK, et al. Effect of Danpu capsule on IL-2 and IL-6 level in prostatic fluid in patients with chronic prostate. Chin J Integr Tradit West Med 2002;22(11):828—829.
- 12 Yokozawa T. Role of salviae miltiorrhiza radix extract and its compounds in enhancing nitric oxide expression. Phytomed 2000;7(1):55—61.

(收稿 2003-09-16 修回 2003-12-08)

藿香正气软胶囊防治肠道肿瘤化疗后毒副反应 45 例

吴国琳 余国友 李剑平

我们用藿香正气软胶囊防治肠道肿瘤化疗后出现的毒副反应 45 例, 并与化疗后不用药物的 30 例作对照, 现报告如下。

临床资料 80 例均为住院患者, 均经手术及病理活检证实为恶性肿瘤, 其中直肠癌 38 例, 直肠癌伴肝转移或骨转移 7 例, 乙状结肠癌 20 例, 升结肠癌 11 例, 十二指肠癌 4 例。将 80 例患者随机分为两组, 治疗组 45 例, 男 33 例, 女 12 例; 年龄 30~74 岁, 平均 57 岁。对照组 35 例, 男 28 例, 女 7 例; 年龄 28~71 岁, 平均 55 岁。两组资料比较差异无显著性, 具有可比性。

方 法

1 **治疗方法** 两组均用 5-氟尿嘧啶 (400mg/(m²·d) 静脉滴注, 连用 5 天)、甲酰四叶酸钙 (200mg/(m²·d) 静脉滴注, 连用 5 天) 及乐沙啉 (130mg/m², 静脉滴注, 化疗第一天) 联合化疗, 5 天为 1 个疗程, 停 3 周后继续化疗, 共进行 6 个疗程。治疗组于每次化疗前 1 周开始口服藿香正气软胶囊 (天津达仁堂制药厂生产), 每次 2 粒, 每日 3 次, 每次化疗时连续服 3 周。对照组化疗期间不用其他药物。统计学方法 采用卡方检验。

2 **观察指标** (1) 化疗过程中出现的毒副反应 (恶心、乏力、食欲不振和大便异常等) 例数, 化疗后白细胞低于 $4 \times 10^9/L$ 的例数。(2) 生活质量 (按 Karnofsky 评分, 见孙燕主编. 内科肿瘤学. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 994—996) 和体重变化。

结 果

1 **疗效判定标准** (1) 生活质量疗效标准: 显效: Karnofsky 评分上升 ≥ 10 分; 有效: Karnofsky 评分 < 10 分; 无效: Karnofsky 评分下降 ≥ 10 分。(2) 体重疗效标准: 增加: 体重增加 $\geq 1kg$; 稳定: 体重增加 $< 1kg$; 下降: 体重减少 $\geq 1kg$ 。

2 **两组患者生活质量疗效比较** 治疗组 45 例, 显效 10 例 (22.2%), 有效 30 例 (66.7%), 无效 5 例 (11.1%), 总有效率为 88.9%。对照组 35 例, 显效 12 例 (34.3%), 有效 10 例 (28.6%), 无效 13 例 (37.1%), 总有效率为 62.9%。两组总有效率比较差异有显著性 ($P < 0.05$)。

3 **两组患者体重变化比较** 治疗组 45 例, 体重增加 30 例 (66.7%), 稳定 10 例 (22.2%), 减少 5 例 (11.1%), 总有效率为 88.9%。对照组 35 例, 体重增加 10 例 (28.6%), 稳定 10 例 (28.6%), 减少 15 例 (42.9%), 总有效率为 57.1%。两组总有效率比较差异有显著性 ($P < 0.05$)。

4 **两组患者化疗后出现的毒副反应情况** 见表 1。治疗组出现的毒副反应例数均低于对照组 ($P < 0.05$)。

表 1 两组患者化疗后出现毒副反应情况 [例 (%)]

组别例数	恶心呕吐	乏力	食欲不振	大便异常	白细胞降低
治疗 45	26(57.8)*	16(35.6)*	29(64.4)*	13(28.9)*	30(66.7)*
对照 35	30(85.7)	31(88.6)	35(100.0)	34(97.1)	33(94.3)

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$

讨 论 化疗是治疗肿瘤及防止其复发的主要手段之一, 但常常会出现消化道诸症状和骨髓抑制现象。中医学认为肠道肿瘤患者术后脾胃虚弱, 气阴两虚, 复加化疗毒邪内侵, 损伤肝脾, 脾胃气虚则运化失职, 不能运化水湿, 湿浊内生, 肠道气机不畅, 久则郁而化热, 湿热内壅肠道, 阻碍胃肠运化, 出现上述症状。我们在临床观察过程中发现藿香正气软胶囊既能预防和减轻化疗过程中出现的胃肠道毒副反应和骨髓抑制现象, 又能改善患者生活质量, 且口感好、价廉, 易于患者接受, 值得临床推广应用。

(收稿 2004-01-18)