

· 临床应用指南 ·

中成药治疗特发性少、弱精子男性不育症
临床应用指南（2021 年）

《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组

1 背景、目的及意义 世界卫生组织（World Health Organization, WHO）规定，男性不育症是指夫妇有规律性生活 1 年以上，未采用任何避孕措施，由于男方因素造成女方无法自然受孕^[1]。全球约有 15% 的育龄夫妇不能生育，其中男性不育症大约占 50%，少、弱精子症是导致男性不育症最常见的病因^[2]。少、弱精子症病因复杂，如感染因素、遗传因素以及其他自身疾病等，但仍有一部分找不到明确的原因，称为特发性少、弱精子症^[1]。目前治疗特发性少、弱精子症引起的男性不育症，西医以经验性用药为主，中成药在该病的治疗方面获得了广泛运用，取得了较好疗效，且有较好的安全性^[3-5]。

中成药的运用应当遵循中医辨证论治的基本原则，但目前缺乏特发性少、弱精子男性不育症的中成药应用指南。为此，国家中医药管理局立项《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目，由中国中药协会负责实施，组织行业内中西医临床专家、指南研究方法学专家、药学专家成立中成药治疗特发性少、弱精子男性不育症指南研究课题组，遵照 GRADE 方法，并依据 WHO 指南制定手册，遵循“循证为主、共识为辅、经验为鉴”原则，参考当前最佳证据，制定了本《中成药治疗特发性少、弱精子男性不育症临床应用指南》，以规范并推广中成药在特发性少、弱精子男性不育症中的应用，提高临床疗效。

本指南主要针对综合医院及专科医院的西医专科医生、全科医生，为临床选用中成药治疗特发性少、弱精子男性不育症提供参考，适用于《国际疾病分类第十一次修订本（ICD-11）中文版》疾病名称为男性不育症（编码：GB04）的治疗。

2 指南制定方法

2.1 临床问题构建 通过对临床医生进行访谈

基金项目：国家中医药管理局《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目（No.SATCM-2015-BZ402）

通讯作者：孙自学，Tel: 0371-60908730，E-mail: sunhzhx@163.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20220323. 103

的方式收集临床问题及结局指标，整理归纳后，对 13 名全国各地中、西医临床专家以及 1 名方法学专家进行开放式临床问题问卷调查。临床问题及结局指标重要性通过评分进行排序，分值为 1~9^[6]。临床问题：7~9 分表示至关重要，4~6 分表示重要，1~3 分表示不重要。结局指标分级：7~9 分表示关键指标，4~6 分表示重要指标，1~3 分表示不重要指标。将收集到的临床问题及结局指标根据重要性排序，根据本指南目的，经专家讨论，形成本指南研究拟解决的重要临床问题：（1）中成药治疗特发性少精子男性不育症的有效性和安全性？（2）中成药治疗特发性弱精子男性不育症的有效性和安全性？（3）中成药治疗特发性少弱精子男性不育症的有效性和安全性？（4）中成药治疗特发性少、弱精子男性不育症，在改善中医证候方面的疗效如何？

通过对临床问题按照研究对象、干预措施、对照措施和结局指标（participants, intervention, comparison, outcome, PICO）原则进行结构化。根据疾病不同得到以下内容：（1）特发性少精子男性不育症：P：特发性少精子男性不育症；O：关键结局指标：精子浓度、精子活力（A+B 级精子率）、A 级精子率，重要结局指标：有效精子总数、中医证候疗效、妊娠率，次要结局指标：正常形态精子率、精子顶体完整性、精子 DNA 碎片百分率（DNA fragmentation index, DFI）。（2）特发性弱精子男性不育症：P：特发性弱精子男性不育症；O：关键结局指标：A 级精子率、精子活力（A+B 级精子率）、有效精子总数，重要结局指标：中医证候疗效、精子浓度、正常形态精子率，次要结局指标：妊娠率、DFI、精子顶体完整性。（3）特发性少弱精子男性不育症：P（患者类别）：特发性少弱精子男性不育症；O：关键结局指标：A 级精子率、有效精子总数、精子活力（A+B 级精子率），重要结局指标：精子浓度、中医证候疗效、妊娠率，次要结局指标：正常形态精子率、DFI、精子顶体完整性。各疾病 I 及 C 均相同，I：中成药单独使用或者联合西药（抗氧化剂或激素类药

物); C: 单独使用西药(抗氧化剂或激素类药物)或安慰剂。

2.2 中成药筛选 通过查询《中华人民共和国药典》全文筛选药物,其中说明书功能主治中提及“不育”“少精”“弱精”“补肾”“填精”“益肾”的药物共计 55 种,其中 2 种中成药与不育症相关,53 种与不育症发生相关的临床症状相关。将 55 种药物放在中外文数据库中检索,其中具有治疗少、弱精子症随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)的中成药 2 种。在文献检索过程中,根据标准文献检索式,检索补充具有 RCT 研究的药品 6 种。制作开放式问卷对上述中成药进行投票推荐,并补充有临床效果无 RCT 文献数据支持的药物。

2.3 检索策略 通过计算机检索 EMBASE、PubMed、The Cochrane Library、中国知网(CNKI)、中文科技期刊全文数据库(VIP)、万方全文数据库(Wanfang Data)中与特发性少、弱精子症治疗相关文献,检索年限均为建库起至 2020 年 12 月 31 日。检索采取“疾病病名+干预措施+研究方法”三步检索进行,以知网数据库为例,中文检索式:(SU=“不育症”+“男性不育”+“弱精症”+“弱精子症”+“少精症”+“少精子症”+“少弱精症”+“少弱精子症”)AND (SU=“中成药”+“中医”+“中西医结合”+“中药”)AND (FT=“随机”+“对照”)。英文检索采取“疾病病名+干预措施”进行检索,英文检索式:[“Oligozoospermia”(MeSH Terms) OR “Asthenozoospermia”(MeSH Terms)] AND [“Chinese Traditional Patent Medicine”(Title/Abstract) OR “Traditional Chinese medicine”(Title/Abstract)]。同时补充检索纳入文献的参考文献,根据返回文献的引文补充必要文献,并以药名和病名组合将以上涉及到的所有中成药分别进行中外文数据库二次检索。将检索到的文件导出到 NoteExpress 进行阅读和筛选。

2.4 文献纳入及排除标准和资料提取

2.4.1 纳入标准 根据 PICO 原则制定研究的纳入标准:(1)明确诊断为特发性少、弱精子症的不育患者且中、西医诊断标准、中医辨证分型标准及疗效评价标准符合现行公认的行业标准;(2)观察组采用单个中成药品种或者是联合西医经验用药;(3)对照措施为单独使用西药(经验用药)或安慰剂;(4)结局指标按照上文内容,针对每一临床问题,可能有所不同;(5)纳入研究设计类型为 RCT 文献。

2.4.2 排除标准 (1)非临床随机试验,如经

验总结、文献综述、理论探讨、动物实验、细胞实验、自身对照临床试验等;(2)治疗组不含中成药的文献(中药汤剂、单纯西药、生物制剂或其他疗法);(3)两种中成药对比的文献或两种中成药联合应用的文献;(4)对照措施为医院自制药物;(5)应用辅助生育技术的文献;(6)原始数据存在常识性或逻辑性错误或涉嫌抄袭数据的文献;(7)结局无关键指标,或数据不完整,无法进行数据合并。

2.4.3 文献筛选 由 2 人分成两组,每组 1 人,背对背检索,如出现检索结果不一致的情况,第 3 名研究者核对、审查相关资料,评价不一致之处,通过讨论达成一致意见。电子检索中文、英文数据库、灰色文献共获得文献 2 243 篇,其中中文数据库 CNKI、Wanfang Data、VIP 获得文献 2 219 篇,英文数据库 PubMed、EMBASE、The Cochrane Library 获得文献 24 篇,排除重复文献 488 篇,排除基础研究文献、综述文献、队列及病例报告文献、专家经验文献 1 678 篇,获得文献总数 77 篇。阅读全文,严格按纳入排除标准筛选文献,并根据获得的中成药名称再次检索,最终纳入文献 20 篇。

2.4.4 资料提取 由 2 名研究者背对背进行文献数据提取,结果不一致则通过咨询第三名研究者核对、审查相关资料。评价不一致之处,通过讨论达成一致意见。提取的数据包括:第一作者、发表时间、研究对象的一般特征、样本量、试验组和对照组的干预措施、用药剂量和频率、试验周期和结局指标。

2.5 纳入文献的方法学质量评价 对所纳入的随机临床试验研究选择风险偏移评估工具(risk of bias, ROB)量表,采用 Cochrane 手册制订的标准进行偏倚风险评价。包括“随机序列的产生”“分配隐藏”“对受试者、实验人员实施盲法”“对结局评估者实施盲法”“结果数据的完整性”“选择性报告研究结果”及“其他偏倚来源”7 个条目。针对每个条目做出风险判断,“低风险”表示偏倚风险较低,文献可信度较高,“高风险”表示文献数据可能有较大的偏倚可能,“风险不确定”表示文献中缺少足够的信息以对相关条目做出明确的判断,代表中度偏倚风险。

2.6 证据综合分析 应用 RevMan 5.3 软件对数据进行综合分析。在数据合并阶段,参考临床问题将数据分成 2 类,单独中成药与西药治疗措施比较,中成药联合西药与西药比较,同时考虑文献数量,未考虑西医治疗措施的分类。计数资料采用相对危险度(relative risk, RR)表示;计量资料采用均值差(mean difference, MD)或标准化均值差(standard mean

difference, *SMD*) 表示; 所有资料均采用 95% 置信区间 (confidence interval, *CI*) 表示。如果 $I^2 \leq 50\%$, 表示研究间异质性小, 可采用固定效应模型进行整合分析; 如果 $I^2 > 50\%$, 表示研究间异质性较大, 首先分析异质性的来源, 如研究对象、干预措施等, 可根据异质性可能的来源进行亚组分析, 如仍有较大的异质性, 可采用随机效应模型进行整合分析。

2.7 证据体质量评价与推荐标准 将新制作的系统评价纳入证据体, 采用 **GRADE** 方法对纳入的中成药的有效性和安全性的证据体进行汇总和质量评价。根据 **GRADE** 方法, 将证据质量分为高、中、低、极低 4 个等级 (表 1)。在证据分级过程中, 考虑 5 个降级因素: 偏倚风险、不精确性、不一致性、不直接性以及发表偏倚, 3 个升级因素: 效应量大, 剂量反应关系和可能的混杂因素 (负偏倚)。基于专家意见达成共识, 形成证据总结表及概要表, 结合专家意见, 得到初步的中成药推荐意见 (表 2、3)。

2.8 推荐意见形成 工作组制作 **GRADE** 证据

表 1 **GRADE** 证据质量分级与定义

级别	定义
高 A	非常确信真实的效应值接近估计值
中 B	对效应估计值有中等程度的信心: 真实值有可能接近估计值, 但仍存在二者大不相同的可能性低
低 C	对效应估计值的确定程度有限: 真实值可能与估计值大不相同
极低 D	对效应估计值几乎无信心: 真实值很可能与估计值大不相同

表 2 采用 **GRADE** 推荐分级标准形成推荐意见

推荐强度	含义
强推荐	对患者: 在这种情况下, 多数患者会采纳推荐方案, 只有少数不会; 此时若未予推荐, 则应说明; 对临床医生: 多数患者应该接受该推荐方案; 对政策制订者: 该推荐方案在大多数情况下会被采纳作为政策
弱推荐	对患者: 在这种情况下, 大多数患者会采纳推荐方案, 但仍有不少患者不采用; 对临床医生: 应该认识到不同患者有各自适合的方案, 帮助每个患者做出体现他 (她) 价值观和意愿的决定; 对政策制订者: 制订政策需要实质性讨论, 并需要众多利益相关者参与
不推荐	利弊相当; 未明确目标人群; 制定推荐意见的证据不足

表 3 **GRADE** 推荐强度分级与定义

推荐强度	说明	本指南 表达语	推荐强度 表示方法
强推荐	干预措施明显利大于弊	推荐	1
弱推荐	干预措施可能利大于弊	考虑	2
弱不推荐	干预措施可能弊大于利	不建议	-2
强不推荐	干预措施明显弊大于利	不推荐	-1

注: 针对经典方剂、临床应用广泛、疗效确切, 但没有研究证据的药品, 当专家认为有必要在指南中提及该药品时, 可采用“依据专家共识, 弱推荐”

决策表, 利用改良的德尔菲 (**Delphi**) 方法, 采用调查问卷投票的方式, 对基于临床证据的拟推荐意见达成共识。由专家参与并完成调查问卷咨询, 如某条拟推荐意见的共识度 $\geq 75\%$, 则认为该条意见达成共识, 只需根据专家意见进行小的修改; 如某条拟推荐意见的共识度 $< 75\%$, 则该条意见未通过共识; 如针对某条拟推荐意见的强推荐及弱推荐之和, 或强不推荐及弱不推荐之和 $\geq 75\%$, 则该条意见达成共识, 仅予以弱推荐或弱不推荐。如第一轮投票结果未得到统一结论, 进行第二轮投票, 最终对推荐意见达成共识。

3 推荐意见及证据描述

3.1 临床问题 1 中成药治疗特发性少精子男性不育症有效性与安全性?

3.1.1 推荐意见 1 推荐五子衍宗丸联合西医常规疗法治疗特发性少精子男性不育症, 可改善精子浓度 (专家共识)。

使用条件: 适用于肾精亏虚患者 (主症: 腰酸、神疲乏力; 次症: 健忘、头晕耳鸣、性功能减退) 或无症状患者。湿热体质 (舌质红苔黄厚腻) 禁用。口服, 丸剂, 每次 6 g, 1 日 2 次, 用药 12 周。

证据描述: 目前许多文献报道该方治疗少精子男性不育症疗效较好。但本指南在制定过程中未纳入符合标准的文献, 而在开放式推荐意见调查问卷中, 17 位专家中有 13 位专家提出增加五子衍宗丸, 故对该药做出推荐意见。

3.1.2 推荐意见 2 推荐复方玄驹胶囊联合雌激素拮抗剂治疗特发性少精子男性不育症, 可改善精子浓度 (2C)。

使用条件: 适用于肾阳亏虚患者 (主症: 精液清稀、怕冷、手脚凉、腰酸; 次症: 神疲乏力、性功能减退) 或无症状患者。湿热体质 (舌质红苔黄厚腻) 或阴虚火旺患者 (小便少黄、手脚心热、潮热盗汗) 禁用。口服, 胶囊剂, 每次 3 粒, 1 日 3 次, 用药 12 周。

安全性: 纳入文献未见不良事件, 少数患者出现皮肤过敏、恶心、胃胀、胃脘灼热感等, 该药物以蚂蚁为主药, 有一定致过敏性, 过敏体质慎用。

证据描述: 1 项 **RCT** 研究^[7] (120 例) 报道了复方玄驹胶囊联合西药 (他莫昔芬) 与单用西药 (他莫昔芬) 对照治疗特发性少精子症男性不育, 结果显示: 在改善精子浓度方面, 联合用药优于单用西药 [$MD=6.91$, 95%*CI* (1.65, 12.17), $Z=2.57$]。

3.2 临床问题 2 中成药治疗特发性弱精子男性不育症有效性与安全性?

3.2.1 推荐意见 1 推荐生精片联合抗氧化剂

治疗特发性弱精子男性不育症,可改善 A 级精子率、A+B 级精子率 (1C)。

使用条件:适用于肾阳亏虚患者(主症:精液清稀、怕冷、手脚凉、腰酸;次症:头晕耳鸣、神疲乏力、性功能减退)或无症状患者。湿热体质(舌质红苔黄厚腻)或阴虚火旺患者(小便少黄、手脚心热、潮热盗汗)禁用。口服,片剂,每次 4 粒,1 日 3 次,用药 12 周。

安全性:纳入文献未见不良事件,个别患者服药后出现头晕、恶心等。

证据描述:共纳入 1 项研究^[8](128 例)对生精片进行了报告,研究结果显示:生精片联合西药(左卡尼汀口服液+维参锌胶囊+他莫昔芬微胶囊)对比西药,在改善 A 级精子率方面,生精片联合西药优于单用西药 $[MD=4.58, 95\%CI(2.51, 5.65), Z=8.37]$;在改善 A+B 级精子率方面,生精片联合西药优于单用西药 $[MD=5.12, 95\%CI(4.05, 6.29), Z=9.06]$ 。

3.2.2 推荐意见 2 推荐五子衍宗丸联合西医常规疗法治疗特发性弱精子男性不育症,可改善精子活力(专家共识)。

使用条件:适用于肾精亏虚患者(主症:腰酸、神疲乏力;次症:健忘、头晕耳鸣)或无症状患者。湿热体质(舌质红苔黄厚腻)禁用。口服,丸剂,每次 6 g,1 日 2 次,用药 12 周。

证据描述:本指南在制定过程中仅纳入 1 项 RCT 研究^[9],结果无统计学意义。在开放式推荐意见调查问卷中,17 位专家中有 17 位专家给予强推荐,故对该药做出推荐意见。

3.3 临床问题 3 中成药治疗特发性少弱精子男性不育症有效性与安全性?

3.3.1 推荐意见 1 推荐五子衍宗丸联合抗氧化剂治疗特发性少弱精子男性不育症,可改善 A 级精子率、A+B 级精子率、精子浓度 (1C)。

使用条件:适用于肾精亏虚患者(主症:腰酸、神疲乏力;次症:健忘、头晕耳鸣、性功能减退)或无症状患者。湿热体质(舌质红苔黄厚腻)禁用。口服,丸剂,每次 6 g,1 日 2 次,用药 12 周。

安全性:纳入文献未见不良事件。

证据描述:共纳入 1 项研究^[10](55 例)对五子衍宗丸提高 A 级精子率进行了报告,结果显示:五子衍宗丸联合西药(左卡尼汀口服液+维生素 E)与西药比较,在改善 A 级精子率方面,五子衍宗丸联合西药优于单用西药 $[MD=6.40, 95\%CI(3.04, 9.76),$

$Z=3.73]$ 。

共纳入 3 项研究^[10-12](283 例)对五子衍宗丸提高 A+B 级精子率进行了报告。(1)五子衍宗丸与西药(维生素 E+维生素 C)比较^[11],在改善 A+B 级精子率方面,五子衍宗丸优于西药 $[MD=8.07, 95\%CI(6.93, 9.21), Z=13.86]$ 。(2)五子衍宗丸联合西药(左卡尼汀口服液+维生素 E)与西药比较^[10],在改善 A+B 级精子率方面,五子衍宗丸联合西药优于单用西药 $[MD=3.70, 95\%CI(0.23, 7.17), Z=2.09]$ 。(3)五子衍宗丸联合西药(左卡尼汀口服液)与西药比较^[12],在改善 A+B 级精子率方面,五子衍宗丸联合西药优于单用西药 $[MD=11.50, 95\%CI(4.93, 18.07), Z=3.43]$ 。

共纳入 3 项研究^[10-12](283 例)对五子衍宗丸提高精子浓度进行了报告。(1)五子衍宗丸与西药(维生素 E+维生素 C)对比^[11],在改善精子浓度方面,五子衍宗丸优于西药 $[MD=11.02, 95\%CI(9.47, 12.57), Z=13.89, P<0.01]$ 。(2)五子衍宗丸联合西药(左卡尼汀口服液+维生素 E)与西药比较^[10],在改善精子浓度方面,五子衍宗丸联合西药优于单用西药 $[MD=10.00, 95\%CI(6.89, 13.11), Z=6.30]$ 。(3)五子衍宗丸联合西药(左卡尼汀口服液)与西药比较^[12],在改善精子浓度方面,五子衍宗丸联合西药优于单用西药 $[MD=15.40, 95\%CI(10.72, 20.08), Z=6.44]$ 。

3.3.2 推荐意见 2 推荐麒麟丸联合抗氧化剂或雌激素拮抗剂治疗特发性少弱精子男性不育症,可改善 A 级精子率、A+B 级精子率、精子浓度 (1C)。

使用条件:适用于肾虚精亏伴气血不足患者(主症:腰酸、神疲乏力;次症:面色苍白、性功能减退)或无症状患者。湿热体质(舌质红苔黄厚腻)禁用。口服,丸剂,每次 6 g,1 日 3 次,用药 12 周。

安全性:纳入研究中未出现不良事件。

证据描述:共纳入 5 项研究^[13-17](779 例)对麒麟丸治疗特发性少弱精子男性不育症进行了报告。(1)对联合用药进行 meta 分析,结果显示:麒麟丸联合西药在改善 A+B 级精子率方面优于单用西药 $[MD=11.39, 95\%CI(9.43, 13.34), Z=11.42, I^2=65\%]$ ^[13-15],在改善精子浓度方面优于单用西药 $[MD=6.69, 95\%CI(6.13, 7.25), Z=23.26, I^2=59\%]$ ^[13-16],改善 A 级精子率方面优于单用西药 $[MD=7.94, 95\%CI(6.87, 9.01), Z=14.55]$ ^[13]。(2)单用麒麟丸与安慰剂对照^[17],在改善 A 级精子率方面优于安慰剂 $[MD=9.28, 95\%CI(6.56,$

12.00), $Z=6.70$], 在改善 A+B 级精子率方面优于安慰剂 [$MD=16.49$, 95%CI (14.20, 18.78), $Z=14.09$], 在改善精子浓度方面优于安慰剂 [$MD=12.27$, 95%CI (10.19, 14.35), $Z=11.57$]。

3.3.3 推荐意见 3 推荐生精胶囊 / 片联合抗氧化剂或雌激素拮抗剂治疗特发性少弱精子男性不育症, 可改善 A 级精子率、A+B 级精子率、精子浓度 (1C)。

使用条件: 适用于肾阳亏虚患者 (主症: 精液清稀、怕冷、手脚凉、腰酸; 次症: 头晕耳鸣、神疲乏力、性功能减退) 或无症状患者。湿热体质 (舌质红苔黄厚腻) 或阴虚火旺患者 (小便少黄、手脚心热、潮热盗汗) 禁用。口服, 胶囊或片剂, 每次 4 粒, 1 日 3 次, 用药 12 周。

安全性: 纳入文献未见不良事件, 个别患者服药后出现头晕、恶心等。

证据描述: 共纳入 2 项研究^[18, 19] (355 例) 对生精胶囊 / 片改善 A 级精子率进行了报告。(1) 生精胶囊与维生素 E 对比^[18], 在改善 A 级精子率方面, 生精胶囊优于对照组 [$MD=11.60$, 95%CI (10.42, 12.78), $Z=19.33$]。(2) 生精片联合西药 (维生素 E+ 他莫昔芬片) 与西药比较^[19], 在改善 A 级精子率方面, 生精片联合西药优于单用西药 [$MD=5.47$, 95%CI (3.08, 7.86), $Z=4.49$]。

共纳入 6 项研究^[18-23] (685 例) 对生精胶囊 / 片改善 A+B 级精子率进行了报告。(1) 对联合用药的 3 项研究 (265 例) 进行 Meta 分析^[19-21], 结果显示: 生精胶囊 / 片联合西药对比西药, 在改善 A+B 级精子率方面, 联合用药优于单用西药 [$MD=7.86$, 95%CI (4.86, 10.86), $Z=5.13$, $I^2=31\%$]。(2) 对单独用药的 2 项研究 (360 例) 进行 Meta 分析^[18, 23], 结果显示: 在改善 A+B 级精子率方面, 生精胶囊优于对照组 [$MD=9.37$, 95%CI (7.89, 10.86), $Z=12.36$, $I^2=33\%$]。

共纳入 6 项研究^[18-23] (685 例) 对生精胶囊 / 片改善精子浓度进行了报告。(1) 对联合用药的 3 项研究 (240 例) 进行 Meta 分析^[20-22], 结果显示: 在改善精子浓度方面, 生精胶囊联合西药优于单用西药 [$MD=10.53$, 95%CI (6.46, 14.61), $Z=5.07$, $I^2=50\%$]。(2) 生精片联合西药 (他莫昔芬) 对比西药^[19], 结果显示: 在改善精子浓度方面, 生精片联合西药优于单用西药 [$MD=3.29$, 95%CI (2.75, 3.83), $Z=11.94$]。(3) 对单独用药的 2 项研究 (360 例) 进行 Meta 分析^[18, 23], 结果显

示: 在改善精子浓度方面, 单用生精胶囊优于西药 [$MD=27.07$, 95%CI (25.60, 28.54), $Z=36.11$, $I^2=64\%$]。

3.3.4 推荐意见 4 推荐复方玄驹胶囊联合抗氧化剂治疗特发性少弱精子男性不育症, 可改善 A 级精子率、A+B 级精子率、精子浓度 (2C)。

使用条件: 适用于肾阳亏虚患者 (主症: 精液清稀、怕冷、手脚凉、腰酸; 次症: 神疲乏力、性功能减退) 或无症状患者。湿热体质 (舌质红苔黄厚腻) 或阴虚火旺患者 (小便少黄、手脚心热、潮热盗汗) 禁用。口服, 胶囊剂, 每次 3 粒, 1 日 3 次, 用药 12 周。

安全性: 纳入研究中未出现不良事件, 少数患者出现皮肤过敏、恶心、胃胀、胃脘灼热感等, 该药物以蚂蚁为主药, 有一定致过敏性, 过敏体质慎用。

证据描述: 共纳入 2 项研究^[24, 25] (180 例) 对复方玄驹胶囊改善 A 级精子率进行了报告。(1) 复方玄驹胶囊联合西药 (左卡尼汀口服液、十一酸睾酮胶丸) 与西药比较^[24, 25], 在改善 A 级精子率方面, 联合用药优于单用西药 [$MD=9.10$, 95%CI (7.00, 11.21), $Z=8.49$, $I^2=49\%$]。(2) 复方玄驹胶囊对比十一酸睾酮胶丸^[24], 在改善 A 级精子率方面, 复方玄驹胶囊优于西药 [$MD=4.90$, 95%CI (2.56, 7.24), $Z=4.10$]。

共纳入 2 项研究^[24, 25] (180 例) 对复方玄驹胶囊改善 A+B 级精子率进行了报告。(1) 复方玄驹胶囊与西药 (十一酸睾酮胶丸) 对比^[24], 在改善 A+B 级精子率方面, 复方玄驹胶囊优于对照组 [$MD=23.40$, 95%CI (21.26, 25.54), $Z=21.45$]。(2) 复方玄驹胶囊联合西药 (十一酸睾酮胶丸) 与西药比较^[24], 在改善 A+B 级精子率方面, 联合用药优于单用西药, [$MD=27.10$, 95%CI (24.69, 29.51), $Z=22.05$]。(3) 复方玄驹胶囊联合西药 (左卡尼汀口服液) 与西药比较^[25], 在改善 A+B 级精子率方面, 联合用药优于单用西药, [$MD=14.60$, 95%CI (5.54, 23.66), $Z=3.16$]。

共纳入 2 项研究 (180 例)^[24, 25] 对复方玄驹胶囊改善精子浓度进行了报告。(1) 复方玄驹胶囊与西药 (十一酸睾酮胶丸) 对比^[24], 在改善精子浓度方面, 复方玄驹胶囊优于西药 [$MD=3.40$, 95%CI (0.21, 6.59), $Z=2.09$]。(2) 复方玄驹胶囊联合西药 (左卡尼汀口服液、十一酸睾酮胶丸) 与西药比较^[24, 25], 在改善精子浓度方面, 联合用药优于单用西药 [$MD=8.77$, 95%CI (5.92, 11.61), $Z=6.04$, $I^2=0\%$]。

3.3.5 推荐意见 5 推荐右归胶囊联合抗氧化剂治疗特发性少弱精子男性不育症，可改善 A 级精子率、A+B 级精子率、精子浓度（2C）。

使用条件：适用于肾阳亏虚患者（主症：精液清稀、怕冷、手脚凉、腰酸；次症：性功能减退、遗精、尿频而清）或无症状患者。湿热体质（舌质红苔黄厚腻）或阴虚火旺患者（小便少黄、手脚心热、潮热盗汗）禁用。口服，胶囊剂，每次 4 粒，1 日 3 次，用药 12 周。

安全性：纳入研究中未出现不良事件，服药后偶可发生轻度便秘，本品含乌头碱，服药后如果出现唇舌发麻，腹痛腹泻，心烦欲呕，呼吸困难等情况，应立即停药并到医院就治。

证据描述：共纳入 1 项研究（192 例）^[26]。右归胶囊联合西药，在改善 A 级精子率方面优于单用西药 [$MD=5.00$, 95%CI (2.86, 7.14), $Z=4.59$]，在改善 A+B 级精子率方面优于单用西药 [$MD=19.50$, 95%CI

(14.45, 24.55), $Z=7.57$]，在改善精子浓度方面优于单用西药 [$MD=15.20$, 95%CI (11.59, 18.81), $Z=8.25$]。

4 中成药治疗特发性少、弱精子不育症推荐意见 见图 1。

5 本指南的局限和不足之处 指南对特发性少精子男性不育症、特发性弱精子男性不育症、特发性少弱精子男性不育症分开进行药物推荐，使临床用药更精准。但由于正常精子形态率受检验师检测技术影响较大，且各地方实验室检测结果异质性较明显，故在形成临床问题时，经专家投票达成共识，未将畸形精子症纳入研究。此外指南只回答了 3 个临床问题，第 4 个问题无法寻找到临床研究证据支持，亦暂时未形成专家共识，因此本版指南暂时无法回答。期待日后有更多临床文献证据，并结合专家共识的方法，可回答临床问题 4。

在文献整理过程中发现研究男性不育症的文献较

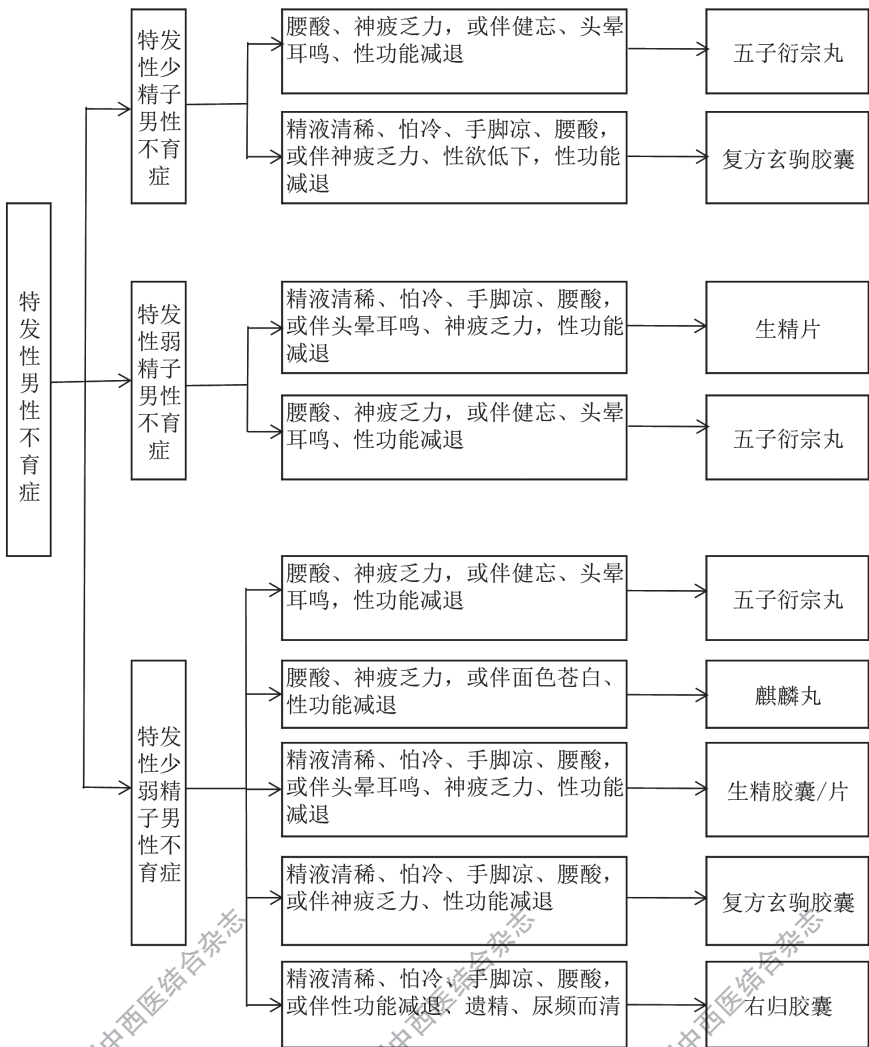


图 1 中成药治疗特发性少、弱精子男性不育症推荐意见汇总

多,但是有关中成药的研究相对较少,此外研究对象不够细化,多数文献将少精子症、弱精子症及少弱精子症放在一起进行研究,缺乏精准性,导致最终很多文献不能被纳入。因此期待更多的研究将少精子症、弱精子症及少弱精子症分开研究。纳入的 RCT 研究,多数存在设计不规范,和偏移风险较高的问题,如随机化描述不清,非盲法对照设计,样本量小,以及研究间的异质性等,直接影响了 Meta 分析结果的可靠性。本指南的更新期待更多的设计严谨、多中心、大样本的 RCT,以提供更高级别的循证证据。

在对药典及上市中成药进行筛选时,发现绝大部分不育相关的中成药说明书中未提及不育、少精子症、弱精子症等不育相关词语。这种情况可能会让临床医生忽略掉许多有效的中成药,也会造成这些中成药无法获得循证医学的评价。无法很好的回答预期提出的临床问题,也影响了研究结果的证据水平。另外因部分中成药的知名度不高,比较多的医院并未进药使用,以致临床专家对其知晓率低下,亦无法达成专家共识。因此本指南予以推荐的中成药品种有限。此外中成药说明书存在不规范的情况,部分药物说明书禁忌症尚不明确,注意事项中对药物的安全性监测未予明确提示。对此,本指南根据文献不良反应报道、药品说明书以及中成药的组方,在相关内容部分作了补充说明。

6 更新计划 本指南拟定每 3~5 年进行更新一次,更新内容取决于指南发布后是否有新的相关证据出现,证据变化对指南推荐意见和推荐强度是否有影响。按照目前国际上发布的指南更新报告规范“CheckUp”进行更新。更新步骤包括:识别新的科学证据、评估更新的必要性、更新指南推荐意见和发布更新的指南,整个过程通过文献研究和专家讨论相结合的方式实现。

利益冲突:本指南由中国中药协会资助,无潜在利益冲突。为防止在指南研制过程中出现其他利益冲突,凡参与指南制定工作的所有成员,在正式参与指南制定相关工作前均签署利益冲突声明,申明无所有与本部指南主题相关的任何商业的、专业的或其他方面的利益,和所有可能被本指南成果影响的利益。

指南标准化项目组核心成员:张伯礼、陈可冀、高学敏、田金洲、李幼平、陈香美、张俊华、房书亭、王桂华、孙媛媛等

执笔人:孙自学(河南省中医院)、张志超(北

京大学第一医院)

主审:郭应禄(北京大学第一医院)、李曰庆(北京中医药大学东直门医院)

共识小组:孙自学(河南省中医院)、张志超(北京大学第一医院)、秦国政(云南省中医医院)、李海松(北京中医药大学东直门医院)、商学军(东部战区总医院)、金保方(东南大学附属中大医院)、袁少英(广东省中医院珠海医院)、李宏军(北京协和医院)、李湛民(辽宁省中医院)、毕焕洲(北京中医药大学深圳医院)、宾彬(广西中医药大学第一附属医院)、张敏建(福建中医药大学附属人民医院)、王传航(中日友好医院)、周青(湖南中医药大学第一附属医院)、王瑞(郑州大学第一附属医院)、陈磊(上海中医药大学附属龙华医院)、陈建设(河南省中医院)、李兰群(中日友好医院)

咨询小组

中医临床专家:秦国政(云南省中医医院)、金保方(东南大学附属中大医院)、李海松(北京中医药大学东直门医院)、李湛民(辽宁省中医院)、袁少英(广东省中医院珠海医院)、毕焕洲(北京中医药大学深圳医院)、宾彬(广西中医药大学第一附属医院)、张敏建(福建中医药大学附属人民医院)、王传航(中日友好医院)、周青(湖南中医药大学第一附属医院)、陈磊(上海中医药大学附属龙华医院)

西医临床专家:商学军(东部战区总医院)、王瑞(郑州大学第一附属医院)、李宏军(北京协和医院)

药学专家:李学林(河南中医药大学第一附属医院)

循证方法学专家:余学庆(河南中医药大学第一附属医院)

工作组:孙自学(河南省中医院)、张志超(北京大学第一医院)、王传航(中日友好医院)、陈建设(河南省中医院)、刘保兴(中日友好医院)、彭靖(北京大学第一医院)、李兰群(中日友好医院)、张宸铭(河南省中医院)、樊立鹏(河南省中医院)

秘书组:张宸铭(河南省中医院)、袁亦铭(北京大学第一医院)、樊立鹏(河南省中医院)、李鹏超(河南省中医院)

参 考 文 献

- Patrick JR, Frank HC, Timothy BH, et al. WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male[M]. New York: Cambridge University Press, 2000: 5-6, 55.

- [2] 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): 324-332.
- [3] 安琪, 邹练. 生精类中成药治疗男性少、弱精子症的 Network Meta 分析和系统评价[J]. 生殖与避孕, 2016, 36 (1): 42-48, 74.
- [4] 安琪, 邹练, 刘德忠, 等. 麒麟丸治疗男性少弱精子症的 Meta 分析[J]. 中国男科学杂志, 2016, 30 (2): 45-51.
- [5] 袁平成, 陈小刚, 姜卫东, 等. 西药联合生精胶囊治疗少、弱精子症的 meta 分析[J]. 时珍国医国药, 2014, 25 (8): 1910-1912.
- [6] 靳英辉, 韩斐, 王强, 等. 临床实践指南制定方法——指南范围、主题及问题的确定[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10 (3): 257-261.
- [7] 张迅, 梁季鸿, 梁世坤, 等. 复方玄驹胶囊联合他莫西芬治疗特发性少精子症的临床研究[J]. 中华男科学杂志, 2012, 18 (7): 661-664.
- [8] 薛娟, 李丽, 刘运磊, 等. 生精片联合维参锌胶囊、他莫昔芬微胶囊治疗弱精症疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26 (30): 3334-3337.
- [9] 姚文亮, 陈胜辉. 补肾强精颗粒改善特发性弱精子症患者 DNA 完整性的临床研究[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 10: 25-28.
- [10] 张利, 段晓明, 徐计秀, 等. 左旋肉碱加五子衍宗丸治疗少弱精子症[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2010, 16 (5): 535-537.
- [11] 王志强, 梁兵, 黄耀全. 五子衍宗丸治疗男性不育少弱精子症的疗效观察[J]. 广西医科大学学报, 2010, 27 (2): 291-292.
- [12] 欧阳洪根, 黄灵聪. 中西医结合治疗少弱精子症 45 例临床观察[J]. 中国男科学杂志, 2010, 24 (11): 43-44.
- [13] 杨明根, 郑国达, 许振强, 等. 麒麟丸联合克罗米芬治疗特发性少弱精子症疗效观察[J]. 中华男科学杂志, 2015, 21 (6): 549-554.
- [14] 徐云森, 严文兵, 郭宇明. 麒麟丸联合辅酶 Q10 用于成年男性少弱精子症的临床效果及作用机制研究[J]. 当代医学, 2019, 25 (19): 28-30.
- [15] 冯轩, 杨振辉. 麒麟丸联合辅酶 Q10 治疗少弱精子症临床观察[J]. 光明中医, 2019, 34 (1): 131-132.
- [16] 李韬, 谢胜, 谭艳, 等. 麒麟丸联合枸橼酸他莫昔芬片治疗特发性少弱畸精子症的临床疗效观察[J]. 中国性科学, 2018, 27 (4): 28-30.
- [17] 黄鹏, 刘小良, 冷远景, 等. 麒麟丸对少弱精子症治疗效果的临床观察[J]. 中华男科学杂志, 2019, 25 (7): 647-650.
- [18] 宋方闻, 钟惟德. 生精胶囊治疗少弱精子症的临床疗效观察[J]. 中华男科学杂志, 2009, 15 (8): 762-764.
- [19] 代淑静, 杨颖, 梁真, 等. 生精片联合他莫昔芬对男性弱精症患者精液参数的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25 (15): 1642-1644, 1710.
- [20] 戴继灿, 李铮, 刘勇, 等. 生精胶囊治疗男性不育症安全性和有效性探讨[J]. 中国男科学杂志, 2007, 21 (9): 44-45, 50.
- [21] 季明勇, 黄明孔, 孟衍建, 等. 生精胶囊联合左旋肉碱治疗少弱精子症的疗效评价[J]. 中华男科学杂志, 2011, 17 (9): 856-858.
- [22] 王志, 李建勇. 联合生精胶囊治疗少、弱精子症 60 例疗效观察[J]. 四川医学, 2009, 30 (1): 124-125.
- [23] 白双勇, 彭林, 欧阳武, 等. 生精胶囊治疗少弱精子症疗效观察[J]. 中国男科学杂志, 2007, 21 (12): 64-65.
- [24] 刘刚, 刘淳, 崔志刚, 等. 复方玄驹胶囊联合十一酸睾酮胶丸治疗少弱精子症的临床观察[J]. 现代药物与临床, 2014, 29 (9): 998-1002.
- [25] 张朝德, 陈刚, 杨进. 复方玄驹胶囊联合左卡尼汀口服液治疗少弱精子症 30 例临床观察[J]. 中医药导报, 2012, 7: 24-26.
- [26] 王金菊, 刘永生, 张秋颖. 右归胶囊联合左卡尼汀口服液治疗少弱精子症 96 例疗效观察[J]. 中医杂志, 2014, 55 (17): 1491-1492.

(收稿: 2021-08-27 在线: 2022-04-24)

责任编辑: 邱禹