

· 临床论著 ·

3 种不同中医治则治疗少弱精子症
患者的随机对照观察郭 军¹ 王 福¹ 张 强¹ 耿 强² 余国今¹ 赵家有¹ 高庆和¹ 宋春生³

摘要 **目的** 评价 3 种不同中医治则治疗男性不育症(少弱精子症)患者的疗效及安全性。**方法** 128 例男性不育症患者中医辨证分别为肾精亏虚证、脾肾两虚证、肾虚血瘀证。按分层随机以 3:1 比例分为中药组(96 例)与西药对照组(32 例),中药组分别采用补益肾气、补肾健脾、补肾活血等中药治疗;西药对照组采用克罗米芬(25 mg/次,每天 1 次)治疗,两组连续服药 3 个月为 1 个疗程,共观察 1 个疗程。观察精液参数、怀孕率及不良反应等指标。**结果** 2 组共脱落 24 例,其中中药组脱落 17 例(肾虚血瘀证 9 例,脾肾两虚证 5 例,肾精亏虚证 3 例),西药对照组脱落 7 例;与治疗前比较,2 组治疗 3 个月时,精液量改善差异无统计学意义($P > 0.05$);而精液密度、A 级精子、A+B 级精子、1 h 活动率改善差异有统计学意义($P < 0.05$);其中肾虚血瘀证改善最明显,脾肾两虚证、肾精亏虚证次之,西药对照组改善最弱。治疗 3 个月组间比较,2 组改善精液量、精液密度、A 级精子、1 h 活动率差异均无统计学意义($P > 0.05$);而在改善 A+B 级精子方面,肾虚血瘀证提高明显,与其他两证及西药对照组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。治疗期间 2 组均未出现明显的不良反应。**结论** 补肾活血法在提高男性不育症(少弱精子症)精子密度,改善精子的活动方面优于补肾健脾及补益肾气法。

关键词 补肾活血;补肾健脾;补益肾气;少弱精子症;随机对照观察

Treatment of Oligospermia/Asthenozoospermia Patients by Three Different Chinese Medical Principles: a Randomized Control Clinical Study GUO Jun¹, WANG Fu¹, ZHANG Qiang¹, GENG Qiang², YU Guo-jin¹, ZHAO Jia-you¹, GAO Qing-he¹, and SONG Chun-sheng³ 1 Department of Andrology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091), China; 2 Department of Andrology, First Affiliated Hospital, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin (300192), China; 3 Postgraduate School, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100700), China

ABSTRACT **Objective** To assess the efficacy and safety of three different Chinese medical principles in treating patients with male infertility (oligospermia/asthenozoospermia). **Methods** Totally 128 patients with male infertility were classified into 3 groups, i.e., Shen-essence deficiency syndrome, Pi-Shen deficiency syndrome, Shen-deficiency blood-stasis syndrome. They were assigned to the Chinese medical treatment group (96 cases) and the Western medical treatment group (32 cases) by stratified randomization in the ratio of 3:1. Those in the Chinese medical treatment group were treated with Chinese drugs for Shen invigorating and blood activating, Shen invigorating and Pi supplementing, Shen-qi benefiting. Those in the Western medical treatment group were treated with Clomifene (at the daily dose of 25 mg per day, once daily). Three months consisted of one therapeutic course. The parameters of semen, the pregnancy rate, and adverse reactions were observed. **Results** Totally 24 patients dropped out in the two group, 17 in the Chinese medical treatment group (9 patients of Shen deficiency blood stasis syndrome, 5 of Shen-Pi deficiency syndrome, and 3 of Shen-essence deficiency syndrome) and 7 in the Western medical treatment

基金项目:中国中医科学院优势病种资助项目(No.CACMS08Y0025)

作者单位:1.中国中医科学院西苑医院男科(北京 100091);2.天津中医药大学第一附属医院男科(天津 300192);3.中国中医科学院研究生院(北京 100700)

通讯作者:王 福, Tel:010-62835134, E-mail:fu311306@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2013.09.1170

group. Compared with before treatment, there was no statistical difference in the improvement of semen amount at 3 months after treatment between the two groups ($P > 0.05$). There was statistical difference in the improvement of semen density, class A semen, class A + B semen, and 1-h activity ratio ($P < 0.05$). The improvement was most obvious in Shen deficiency blood stasis syndrome, followed by Shen-Pi deficiency syndrome and Shen-essence deficiency syndrome. The improvement was the weakest in the Western medical treatment group. There was no statistical difference in the improvement of semen amount, semen density, class A semen, or 1-h activity ratio at 3 months after treatment between the two groups ($P > 0.05$). Best effect was obtained in improving class A + B semen quality in patients of Shen deficiency blood stasis syndrome, showing statistical difference when compared with the other two syndrome types and the Western medical treatment group ($P < 0.05, P < 0.01$). No obvious adverse reaction occurred in the two groups during the treatment course. Conclusion Shen invigorating and blood activating method could improve the semen density and semen activities, and it was superior to other therapeutic methods.

KEYWORDS Shen invigorating and blood activating; Shen invigorating and Pi supplementing; Shen-qi benefiting; male infertility; randomized controlled trial

随着社会的发展,生活节奏加快,加上环境污染日益严重等多种因素的影响,男性精液质量近年来呈下降趋势,男性不育症患者逐渐增多^[1],已成为主要的医学和社会问题之一。目前,大部分男性不育症的病因不明,现代医学尚无理想的治疗方法。笔者 2009 年 12 月—2011 年 11 月采用随机、开放、对照研究方法,观察 3 种不同中医治则在治疗男性不育症(少弱精子症)的方面安全性和疗效,现将结果报道如下。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 西医诊断标准 参照《世界卫生组织男性不育标准化检查与诊疗手册》^[2,3]拟定。即指夫妇婚后同居 1 年以上,性生活正常而未采取任何避孕措施,由于男方的原因造成女方不孕,女方的生殖功能检查正常。具体:精子密度 $< 20 \times 10^6/\text{mL}$ 为少精子症;精子活动力 1 h, A + B 级 $< 50\%$ 或 A 级 $< 25\%$ 为弱精子症。

1.2 中医辨证分型标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[4]分为 3 型。即肾精亏虚证:主症:(1)腰膝酸软;(2)性欲减退。次症:(1)精神萎靡;(2)头晕耳鸣;(3)偏肾阴虚者,舌红苔少,脉细数;偏肾阳虚者,舌淡,苔薄,脉沉细。以上具备主症 2 项或具备主症(1)和次症 2 项,即可诊断。脾肾两虚证:主症:(1)食少纳呆;(2)腰脊酸痛;(3)疲倦乏力。次症:(1)性欲减退;(2)面色无华;(3)头晕;(4)舌淡,苔白腻;(5)脉沉细;以上具备主症 2 项和次症 2 项,即可诊断。肾虚血瘀证:主症:(1)腰膝酸软;(2)睾丸疼痛;(3)性欲减退。次症:(1)头晕耳鸣;(2)精索静脉曲张;(3)睾丸或附睾有结节;(4)舌质暗或舌体有

瘀斑、瘀点;(5)脉沉弦或细涩。以上具备主症 3 项或具备主症 2 项和次症 2 项,即可诊断。

2 纳入标准 (1)年龄 23 ~ 40 岁男性;(2)女方检查正常,男方精子检查符合少弱精子症诊断标准;(3)符合中医辨证分型标准;(4)性功能正常,无其他生殖系统器质性病变,排除无精子症;(5)患者签署知情同意书,自愿参加。

3 排除标准 (1)配偶有严重的妇科疾病并不能排除对生育的影响甚至确诊有不孕疾患;(2)有规律的、无保护的性生活少于 12 个月或勃起障碍、射精异常者;(3)服用抗癫痫药、抗肿瘤等有碍生精及精子活力的药物者;(4)先天畸形、精路梗阻、睾丸萎缩、精索静脉曲张 II 度以上;(5)合并心血管、肝、肾及造血系统等严重原发性疾病;(6)精神病患者。

4 脱落标准 (1)发生严重不良反应者;(2)研究期间因不良反应以外的原因未按照规定用药,无法判断疗效者;(3)症状加重,改用其他方法治疗者;(4)研究中途失访者。

5 一般资料 128 例为 2009 年 12 月—2011 年 11 月中国中医科学院西苑医院男科门诊就诊的不育症患者,符合纳入标准。首先将患者进行中医辨证分别为肾精亏虚证、脾肾两虚证、肾虚血瘀证,然后按分层(3:1)随机分为中药组和西药对照组。各组患者年龄、病程、病情程度、精液量、精子密度、A 级精子以及活动率比较(表 1),差异无统计学意义($P > 0.05$)。

6 治疗方法 中药组:根据中医分型不同采用不同的治法。肾精亏虚证:采用补肾益气法,口服中成药五子衍宗丸[组成:枸杞子、菟丝子(炒)、覆盆子、五味子(蒸)、车前子(盐炒),辅料为蜂蜜。由洛阳君山制药有限公司生产,每瓶 60 g,批号:Z41020225]治疗,

每次 6 g,每日 2 次,连服 3 个月。脾肾两虚证:采用补肾健脾的生精汤 I 号治疗。即基本方(组成:熟地黄 10 g 山药 10 g 山茱萸 10 g 五味子 10 g 菟丝子 15 g 枸杞子 15 g 覆盆子 10 g 刺五加 15 g 仙灵脾 10 g)加白术 15 g,云苓 15 g。肾虚血瘀证:采用补肾活血的生精汤 II 号治疗。即基本方加柴胡 15 g,当归 15 g,丹参 10 g,红景天 20 g。西药对照组:采用克罗米酚(上海衡山药业有限公司生产) 25 mg,每天 1 次,温水送服。2 组均连续服药 3 个月为 1 个疗程,共观察 1 个疗程。

7 观察项目及检测方法 所有患者分别在观察第 0、2、4、6、8、10、12 周就诊,进行病史采集以及药物干预,其中在第 0、4、8、12 周进行精液检查。

7.1 精液参数 患者取精前均需无排精 2~7 天,采用手淫法或性交中断法,获取全部精液于干净容器,30 min 内送检。注意不能使用避孕套或影响精子质量的容器,冬天送检过程中要注意保温。所有精液标本送到后均静置待液化,先肉眼观察其颜色、黏稠

度等,液化后测精液量及用广泛精密 pH 试纸测 pH 值,再采用中科恒业精子自动检测分析系统(型号 ZK-PACS-E)作全套相关参数分析,按说明书操作。

7.2 受孕率 评估各个观察点各组配偶受孕率(怀孕患者/各组总患者)的情况。

7.3 不良反应 患者在用药前后各行 1 次血、尿、便常规,肝、肾功能等安全性检查。

8 统计学方法 采用 SAS 6.12 统计分析软件进行分析。计量资料将采用表示,组内治疗前后采用配对 t 检验,组间比较采用成组 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 脱落情况 治疗结束后,2 组共脱落 24 例。中药组 17 例,其中肾虚血瘀证脱落 9 例,脾肾两虚证脱落 5 例,肾精亏虚证脱落 3 例;西药对照组 7 例。

2 各组精液参数比较(表 2) 与治疗前比较,2 组治疗后各个时间段精液量改善差异无统计学意义

表 1 2 组基线资料比较

项目	中药组(96 例)			西药对照组 (32 例)	t 值	P 值
	肾虚血瘀证(33 例)	脾肾两虚证(35 例)	肾精亏虚证(28 例)			
平均年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	29.61 $\pm$ 4.74	31.51 $\pm$ 4.35	31.11 $\pm$ 4.07	31.07 $\pm$ 4.55	2.87	0.41
平均病程(月, $\bar{x} \pm s$)	21.42 $\pm$ 11.11	25.09 $\pm$ 12.64	22.00 $\pm$ 9.70	20.13 $\pm$ 5.58	2.89	0.41
病情程度[例(%)]					8.88	0.18
轻度	1(3.03)	4(11.43)	3(10.71)	2(6.25)		
中度	19(57.58)	14(40.00)	12(42.86)	8(25.00)		
重度	13(39.39)	17(48.57)	13(46.43)	22(68.75)		
精液量(mL, $\bar{x} \pm s$)	2.62 $\pm$ 0.43	2.52 $\pm$ 0.57	2.61 $\pm$ 0.60	2.37 $\pm$ 0.56	1.38	0.25
精子密度($\times 10^6$ /mL, $\bar{x} \pm s$)	34.67 $\pm$ 29.97	39.34 $\pm$ 29.67	47.25 $\pm$ 33.80	34.76 $\pm$ 24.28	1.18	0.32
a 级精子(% , $\bar{x} \pm s$)	10.95 $\pm$ 7.26	10.55 $\pm$ 7.85	9.61 $\pm$ 7.95	7.41 $\pm$ 6.82	1.43	0.24
(a+b)级精子(% , $\bar{x} \pm s$)	22.82 $\pm$ 12.62	22.22 $\pm$ 15.10	21.74 $\pm$ 13.39	16.93 $\pm$ 11.90	1.29	0.28
1 h 活动率(% , $\bar{x} \pm s$)	50.12 $\pm$ 22.06	54.52 $\pm$ 25.08	54.61 $\pm$ 19.74	46.50 $\pm$ 22.80	0.93	0.43

表 2 2 组精液各参数测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	精液量(mL)	精子密度($\times 10^6$ /mL)	a 级精子(%)	(a+b)级精子(%)	1 h 活动率(%)
中药 肾虚血瘀证	治疗前	33	2.62 $\pm$ 0.43	34.67 $\pm$ 29.97	10.95 $\pm$ 7.26	22.82 $\pm$ 12.62	50.12 $\pm$ 22.06
	治疗 4 周	30	2.61 $\pm$ 0.47	41.06 $\pm$ 31.74 *	12.51 $\pm$ 8.94 *	27.16 $\pm$ 16.34 *	56.62 $\pm$ 24.14 *
	治疗 8 周	28	2.56 $\pm$ 0.46	46.93 $\pm$ 35.41 *	15.84 $\pm$ 9.31 *	31.85 $\pm$ 15.95 *	63.70 $\pm$ 24.17 *
	治疗 12 周	24	2.58 $\pm$ 0.37	48.99 $\pm$ 39.13 *	17.69 $\pm$ 11.31 *	35.96 $\pm$ 18.07 *	66.22 $\pm$ 25.73 *
脾肾两虚证	治疗前	35	2.52 $\pm$ 0.57	39.34 $\pm$ 29.67	10.55 $\pm$ 7.85	22.22 $\pm$ 15.10	54.52 $\pm$ 25.08
	治疗 4 周	33	2.35 $\pm$ 0.58	46.84 $\pm$ 32.12 *	12.61 $\pm$ 8.93 *	26.47 $\pm$ 17.21 *	60.02 $\pm$ 24.98 *
	治疗 8 周	31	2.39 $\pm$ 0.55	43.47 $\pm$ 28.78 *	12.47 $\pm$ 8.83 *	25.04 $\pm$ 14.70 *	57.96 $\pm$ 22.30 *
	治疗 12 周	30	2.42 $\pm$ 0.50	49.59 $\pm$ 30.77 *	16.43 $\pm$ 12.92 *	29.65 $\pm$ 19.12 * $\Delta\Delta$	63.18 $\pm$ 25.79 *
肾精亏虚证	治疗前	28	2.61 $\pm$ 0.60	47.25 $\pm$ 33.80	9.61 $\pm$ 7.95	21.74 $\pm$ 13.39	54.61 $\pm$ 19.74
	治疗 4 周	27	2.52 $\pm$ 0.52	50.26 $\pm$ 37.91 *	10.97 $\pm$ 7.31 *	24.52 $\pm$ 11.97 *	59.23 $\pm$ 20.09 *
	治疗 8 周	27	2.43 $\pm$ 0.48	46.27 $\pm$ 37.24 *	10.80 $\pm$ 7.30 *	23.74 $\pm$ 11.48 *	54.21 $\pm$ 21.41 *
	治疗 12 周	25	2.43 $\pm$ 0.48	60.79 $\pm$ 47.85 *	13.51 $\pm$ 10.64 *	28.82 $\pm$ 15.79 * $\Delta\Delta$	62.53 $\pm$ 22.33 *
西药对照	治疗前	32	2.37 $\pm$ 0.56	34.76 $\pm$ 24.28	7.41 $\pm$ 6.82	16.93 $\pm$ 11.90	46.50 $\pm$ 22.80
	治疗 4 周	28	2.46 $\pm$ 0.43	46.01 $\pm$ 29.89 *	8.29 $\pm$ 9.25 *	19.18 $\pm$ 14.36 *	52.48 $\pm$ 23.65 *
	治疗 8 周	26	2.43 $\pm$ 0.38	42.81 $\pm$ 30.21 *	10.78 $\pm$ 7.92 *	21.36 $\pm$ 13.63 *	52.93 $\pm$ 23.84 *
	治疗 12 周	25	2.36 $\pm$ 0.37	38.89 $\pm$ 27.77 *	9.25 $\pm$ 7.95 *	20.29 $\pm$ 15.08 * $\Delta\Delta$	49.96 $\pm$ 25.43 *

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与中药组肾虚血瘀证同期比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;与西药对照组比较, $\Delta P < 0.05$

($P > 0.05$); 精子密度、A 级精子、A + B 级精子、1 h 活动率较治疗前改善明显, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 组在改善精子密度、A 级精子、1 h 活动率方面, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 而在改善 A + B 级精子方面, 在治疗 12 周后存在差异, 中药组肾虚血瘀证改善最明显, 与本组其他两证型及西药对照组比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$)。

3 两组患者配偶受孕情况比较 (表 3) 中药组肾虚血瘀证的患者在各个时段的配偶受孕率均高于同组其他 2 证型及西药对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 3 两组患者配偶受孕情况比较 [例(%)]				
组别	例数	受孕率		
		治疗 4 周	治疗 8 周	治疗 12 周
中药				
肾虚血瘀证	33	2(6.06)	3(11.00)	5(15.15)
脾肾两虚证	35	0(0.00) *	1(2.86) *	1(2.86) *
肾精亏虚证	28	0(0.00) *	1(3.25) *	1(3.57) *
西药对照	32	0(0.00) *	1(3.12) *	2(6.25) *

注: 与中药组肾虚血瘀证同期比较, * $P < 0.05$

4 不良反应 治疗后不同时段血、尿常规及肝、肾功能检查均未见明显异常。怀孕者在妊娠期间未发现因药物引起的明显的不良反应。中药组(肾虚血瘀证、脾肾两虚证各有 2 例)患者偶见胃部不适, 未影响治疗。

讨 论

男性不育症是 21 世纪影响人类健康的主要问题之一, 其发病率占已婚夫妇的 15%, 其中男方因素约占 50%^[5,6]。精液异常是导致男性不育症的主要原因, 目前现代医学缺乏有效的针对性治疗手段^[7,8]。

男性不育症属中医学“无子”、“精冷”、“求嗣”等范畴。男性不育症首先认为是由肾精的亏耗引起, 早在《素问·上古天真论》提出了以肾为轴心, 以先天之精为中心的生殖学说, 说明填精补肾是治疗男性不育症的基本治疗方法^[9]。

本观察结果表明, 男性不育症的 3 种中医治疗方案中, 补肾活血法治疗的临床疗效显著。补肾活血方中, 采用“熟地黄、山药、山茱萸”, 其性微温平和不伤阳, 善补阴血填精; 仙灵脾、菟丝子、刺五加补肾壮阳, 鼓动肾气以提高生精功能; 覆盆子、五味子固肾涩精, 益气生津; 红景天、当归、丹参在补肾同时, 兼以活血。

临床实践中, 按照传统的辨证方法常无证可辨, 此时在单纯补肾同时加以活血通络药物治之, 常能明显提

高精液质量。男子不育症的血瘀因素, 古人曾有“精瘀窍道”、“难病从瘀”之说。补肾活血方中, 红景天、当归、丹参补肾活血化瘀, 可增加睾丸及附睾血液供应, 为生精提供较多的营养基础。现代医学发现, 活血化瘀中药可改善血液循环及神经营养, 促进损伤组织的修复, 改善血液理化性质, 有助于改善睾丸及附睾功能, 促进了炎性物质的吸收; 此外, 活血化瘀中药还有抑制纤维细胞产生胶原, 促进已形成的纤维蛋白溶解, 促进输精管道阻塞者再通^[10]; 增强体内抗氧化酶活性、抑制活性氧、增强附睾功能, 保护附睾精子免受氧化损伤等作用^[11,12]。诸药合用共收阴阳并补、化瘀生新之效。本次临床试验中, 未发现与药物相关的明显的不良反应, 显示了补肾活血法治疗男性不育症良好的安全性及耐受性, 值得临床进一步研究。

参 考 文 献

[1] 张敏建, 郭军. 中西医结合男科学[M]. 北京: 科学出版社, 2011: 84-86.

[2] 世界卫生组织. 世界卫生组织男性不育标准化检查与诊疗手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 3-21.

[3] Dohle GR, Colpi GM, Hargreave TB, et al. EAU guidelines on male infertility[J]. Eur Urol, 2005, 48(5): 703-711.

[4] 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: 129-134.

[5] Sharlip ID, Jarow JP, Belker AM, et al. Best practice policies for male infertility[J]. Fertil Steril, 2002, 77(5): 873-882.

[6] Fritz MA. The modern infertility evaluation[J]. Clin Obstet Gynecol, 2012, 55(3): 692-705.

[7] Kumar R, Gautam G, Gupta NP. Drug therapy for idiopathic male infertility: rationale versus evidence[J]. Urology, 2006, 176(4Pt1): 1307-1312.

[8] 郭军, 宋春生, 耿强, 等. 六五生精汤治疗少、弱精子症不育的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(11): 996-988.

[9] 耿强, 郭军, 张建, 等. 补肾法治疗男性不育症的 META 分析[J]. 中国计划生育杂志, 2012, 20(5): 303-306.

[10] 迎春, 陈子江. 补肾活血中药对弱精子症大鼠抗氧化作用的研究[J]. 南京中医药大学学报, 2006, 22(4): 231-233.

[11] 赵士亮. 补肾活血法治疗男子不育症探讨[J]. 四川中医, 2002, 20(2): 17-18.

[12] 郭军, 宋春生, 耿强, 等. 男性不育症辨证论治思路与方法总结[J]. 北京中医药, 2012, 31(1): 65-66.

(收稿: 2013-06-03 修回: 2013-07-10)