

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.05.013

金萆地黄汤治疗男性不育症合并畸形精子症患者 81 例疗效观察

陈小均¹, 张志杰¹, 宁鹏¹, 陈小超¹, 李雪松¹, 贾玉森^{*}, 王哲²

(1. 北京中医药大学东方医院, 北京市丰台区方庄芳星园一区 6 号, 100078; 2. 天津中医药大学中医学院)

摘要 目的 观察金萆地黄汤治疗男性不育症合并畸形精子症的临床疗效。方法 100 例男性不育症合并畸形精子症患者采用金萆地黄汤治疗, 每日 1 剂, 治疗 12 周。观察治疗前后患者畸形精子指数、精子畸形指数、正常形态精子总数、正常形态精子率、正常形态前向运动精子总数的变化, 并评价临床疗效、观察精子畸形不同程度患者治疗后精子形态正常率。结果 81 例患者完成研究, 治疗 12 周后临床痊愈 34 例 (42.0%), 有效 26 例 (32.1%), 无效 31 例 (38.3%)。治疗后正常形态精子率升高, 畸形精子指数、精子畸形指数降低 ($P < 0.01$)。治疗后正常形态精子总数、正常形态前向运动精子总数均多于治疗前 ($P < 0.05$)。治疗后精子畸形不同程度患者正常形态精子率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 畸形程度轻者治疗后正常率高。治疗过程中患者均未出现不良事件。结论 金萆地黄汤能改善男性不育症合并畸形精子症患者畸形精子和精子多重缺陷指标, 且精子畸形程度越轻, 疗效越佳。

关键词 畸形精子症; 精子多重缺陷; 男性不育症; 金萆地黄汤

我国男性不育症患者中精子形态异常发生率为 26.26% ~ 51.6%^[1]。西医目前尚缺乏针对性治疗方法。本课题组前期通过对男性不育症研究发现, 畸形精子症患者的证候以肾阴虚、湿热、血瘀为主, 故而我们选取具有滋肾通络、化痰祛湿功效的金萆地黄汤进行临床治疗, 探讨金萆地黄汤对精子形态及精子多重缺陷指标的作用, 报告如下。本研究方案通过北京中医药大学东方医院伦理委员会批准 (批件号: JDF-IRB-2015030602)。

1 临床资料

1.1 诊断标准

男性不育症西医诊断标准参照世界卫生组织颁布的《世界卫生组织男性不育标准化检查与诊疗手册》^[2]: 夫妻婚后同居 1 年以上, 性生活规律而未采取任何避孕措施, 由于男方原因造成女方不孕者, 为男性不育症。畸形精子症西医诊断标准参照《世界卫生组织人类精液检验与处理实验室手册》^[3]标准, 正常形态精子率 $< 4\%$, 为畸形精子症。

中医辨证标准参照《中医病证诊断疗效标

准》^[4]、《中医外科学》^[5]及《中西医结合男科学》^[6]制定: 1) 肾阴亏虚证。主症: 腰膝酸软, 五心烦热, 头晕, 耳鸣; 次症: 口燥咽干, 潮热盗汗, 或骨蒸潮热, 形体消瘦, 失眠健忘, 脱发, 遗精, 早泄, 舌质红、少津, 少苔或无苔, 脉细数。主症具备 2 项 (腰膝酸软必备), 次症至少具备 2 项即可确诊。2) 络脉瘀阻证。主症: 骨盆或生殖区域刺痛、痛有定处, 脉络瘀血 (诸如口唇、牙龈、爪甲紫暗, 或腹部青筋外露), 皮下瘀斑, 舌质紫暗或有瘀斑、瘀点, 脉涩、无脉或沉弦、弦迟; 次症: 肌肤甲错, 肢体麻木, 善忘, 局部感觉异常, 有外伤史、手术史。主症 2 项, 或主症 1 项、次症 2 项, 即可诊断。3) 湿热下注证。主症: 小便短赤, 尿道灼热, 阴囊潮湿; 次症: 余沥不尽, 尿频尿急, 精液黄稠、有凝块, 舌红苔黄腻, 脉滑实或滑数。具备主症 2 项及次症 2 项, 即可诊断。

1.2 纳入标准

1) 符合上述西医诊断及中医辨证标准者; 2) 年龄 22 ~ 45 岁; 3) 签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 合并性功能和/或射精功能障碍; 2) 合并

基金项目: 北京中医药大学基本科研业务费项目 (2015-JYB-JSMS099)

* 通讯作者: jysen60@126.com, 13501280613

严重原发疾病,如严重泌尿系感染、Ⅲ度精索静脉曲张^[4]及任何影响男性生殖轴的内分泌疾病等;

3) 合并其他系统的慢性或严重疾病,如糖尿病、肾功能衰竭等。

1.4 脱落标准

1) 患者失访; 2) 患者主动退出研究; 3) 发生不良事件。

1.5 一般资料

选择 2015 年 7 月至 2017 年 1 月就诊于北京中医药大学东方医院泌尿男科门诊的男性不育症合并畸形精子症患者 100 例。脱落 19 例, 81 例完成研究, 年龄 (32 ± 5) 岁; 病程 12 (12 ~ 30) 个月; 其中伴有少精 10 例、弱精 47 例; 原发不育 58 例, 继发不育 23 例; 病情程度^[5]: 轻度 22 例, 中度 31 例, 重度 28 例。

2 方法

2.1 治疗方法

以滋肾通络为主兼祛湿化痰为法, 自拟金草地黄汤, 配方颗粒由北京康仁堂药业有限公司统一制备。处方: 生地黄 15 g, 山萸肉 12 g, 山药 12 g, 茯苓 15 g, 牡丹皮 12 g, 黄柏 9 g, 黄芪 20 g, 麸炒白术 15 g, 菟丝子 9 g, 女贞子 12 g, 沙苑子 12 g, 淫羊藿 9 g, 当归 10 g, 丹参 20 g, 车前子 12 g, 萆薢 9 g, 金银花 9 g, 白花蛇舌草 12 g, 石菖蒲 9 g。每日 1 剂, 制成 2 袋, 每次 1 袋, 早晚冲服。4 周为 1 个疗程, 共治疗 3 个疗程。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 精液质量 精子浓度和活力采用清华同方精子动态图像检测系统分析; 精子形态采用人工分析, 进行制片、染色 (diff-quick 法) 及读片, 分别记录头部、中段、主段及其他异常个数, 并分别计算正常形态精子率 (正常形态精子数/精子总数)、精子多重缺陷指标^[6]: 1) 畸形精子指数 = 畸形精子总数 / (头部畸形精子数 + 中段畸形精子数 + 主段畸形精子数 + 其他畸形精子数); 2) 精子畸形指数 = 精子总数 / (头部畸形精子数 + 中段畸形精子数 + 主段畸形精子数 + 其他畸形精子数); 3) 正常形态精子总数; 4) 正常形态前向运动精子总数, 治疗前后各检测 1 次。精子畸形的严重程度分为三级^[7], 轻度: 3% ≤ 正常形态精子率 < 4%; 中度: 2% ≤ 正常形态精子率 < 3%; 重度: 1% ≤ 正常形态精子率 < 2%。研究过程中对精液进行检测, 每月进行内部质控 (每月初参与该

检验的医师一同分别对 1 份随机标本进行评估, 评价结果是否超出控制范围, 若是, 寻找原因并纠正), 保证检测结果的可靠性。

2.2.2 安全性观察 记录试验期间发生的任何不良事件, 将其种类、程度、出现时间、持续时间、处理措施、处理经过等记录于病例报告表, 并且在综合考虑并发症、合并用药的基础上, 评价不良事件与试验药物的相关性。

2.3 疗效判定标准

参照文献 [2-3] 制定, 临床痊愈: 正常形态精子率 ≥ 4%; 有效: 正常形态精子率 < 4%, 但较前上升 ≥ 1%; 无效: 正常形态精子率上升 < 1%, 或无变化, 或较前降低。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件, 数据符合正态分布且方差齐性时采用 *t* 检验, 以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示; 不符合正态分布时采用 Wilcoxon 符号秩检验, 以 *M* (*P*₂₅, *P*₇₅) 表示。计数资料采用 χ^2 检验, 多个样本率的比较采用 SNK 检验。**P* < 0.05 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 81 例患者治疗后不同时间临床疗效结果

治疗 1 个疗程后, 临床痊愈 1 例 (1.2%), 有效 32 例 (39.5%), 无效 48 例 (59.3%); 治疗 2 个疗程后, 临床痊愈 9 例 (11.1%), 有效 39 例 (48.1%), 无效 33 例 (40.8%); 治疗 3 个疗程后, 临床痊愈 34 例 (42.0%), 有效 26 例 (32.1%), 无效 31 例 (38.3%)。

3.2 81 例患者治疗前后精子形态参数比较

表 1 示, 81 例精子畸形症患者治疗后正常形态精子率升高, 畸形精子指数、精子畸形指数降低 (**P* < 0.01)。

表 1 81 例男性不育症合并精子畸形症患者治疗前后精子形态参数比较 [*M* (*P*₂₅, *P*₇₅)]

时间	正常形态精子率 (%)	畸形精子指数	精子畸形指数
治疗前	2(1,3)	1.745(1.642,1.867)	1.701(1.613,1.836)
治疗后	3(2,4)	1.658(1.456,1.791)	1.615(1.404,1.752)
<i>P</i> 值	<0.001	0.001	<0.001

3.3 81 例患者治疗前后正常形态精子总数比较

81 例患者治疗前正常形态精子总数为 2.675 (1.145, 4.977) × 10⁶ 个, 治疗后为 3.310 (1.799, 8.751) × 10⁶ 个, 治疗后多于治疗前 (**Z* = -2.262, **P* = 0.024)。

3.4 81 例患者治疗前后正常形态前向运动精子总数比较

81 例患者治疗前正常形态前向运动精子总数为 $0.490 (0.158, 1.113) \times 10^6$ 个, 治疗后为 $0.820 (0.225, 1.884) \times 10^6$ 个, 治疗后多于治疗前 ($Z = -2.298, P = 0.022$)。

3.5 不同程度精子畸形患者治疗后正常形态精子率比较

表 2 示, 治疗后不同程度精子畸形患者正常形态精子率比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.088, P = 0.048$)。

表 2 不同程度男性不育症合并精子畸形症患者治疗后正常形态精子率比较 例 (%)

程度	例数	正常	异常
轻度	22	13 (59.1)	9 (40.9)
中度	31	14 (45.2)	17 (54.8)
重度	28	7 (25.0)	21 (75.0)

3.6 安全性结果

治疗过程中患者均未出现不良事件。

4 讨论

本课题组在总结古人经验的基础上, 提出了男性性腺轴的观点^[1], 认为畸形精子症常见病因为先天禀赋不足、后天失养、劳倦过度、久病不愈, 导致肾精亏损; 又因不良生活方式、环境因素、医源性因素等, 而感受湿热邪毒, 蕴结精窍, 最终导致精室被扰, 从而产生畸形精子。该病病位在精室及精窍 (奇恒之府), 与肾关系最为密切。我们认为肾阴虚、湿热、血瘀为畸形精子症患者的最常见证型, 故而以滋肾通络、利湿化痰为法, 自拟金草地黄汤治疗。金草地黄汤是在六味地黄丸的基础上, 增加补肾、活血通络、利湿化痰等药物化裁而成。本方配伍补泄并存, 其中补药多于泻药, 以补为主; 肾、肝、脾三脏并补, 以补肾为主; 同时精室及精窍之湿热邪毒被清除后, 以活血通络药物畅通经络, 使补药直达病所。研究发现, 补肾类中药具有调节下丘脑-垂体-性腺轴功能及机体免疫功能的作用^[2], 活血化痰中药具有改善微循环、抑制炎症及调节免疫功能的作用^[3], 清热、利湿类药物具有调节免疫、抗氧化等作用^[4]。药理实验研究发现, 丹参、当归能改善微循环、增加血供; 当归还能抵抗放射损伤, 淫羊藿能增加大鼠辜、附辜及前列腺重量, 修复辜丸间质细胞及生精细胞的损伤, 促进精子的产生, 六味地黄丸能增加大鼠辜、

附辜及前列腺重量, 增加附辜精子的数量^[5]; 菟丝子能显著提高精液超氧化物歧化酶 (SOD) 活力, 降低丙二醛 (MDA) 含量, 干预活性氧 (ROS) 对精子膜的脂质过氧化反应^[6]; 沙苑子能提高精子的质量及前列腺和精囊腺指数, 同时可改善血清性激素水平^[7]; 牡丹皮能增强免疫力、改善微循环^[8]。这些作用均有利于产生精子、精子微环境改善及有害因素的清除, 有利于精子形态及功能的恢复。

精子形态是影响受孕的重要参数, 正常形态精子率比精子浓度、精子活力更能在受孕中起预测作用^[9], 精子形态会对精子活力产生影响, 与精子 DNA 的完整性有关, 还可以影响到精卵结合^[10-12]。正常形态前向运动精子是精液中的最优精子, 其数目直接关系精子的质量, 对辅助生殖, 特别是人工授精的结局有很好的预测作用^[13]。另外, 精子总数比其他参数更具有参考意义, 详细评价各种异常发生的频率远比单纯计算正常精子的百分率更有意义, 每次射精时精子的总数和浓度均与妊娠时间及妊娠率有关, 可通过其预测受孕^[14]。

本研究结果显示, 金草地黄汤对男性不育症合并畸形精子症患者的形态及精子多重缺陷指标具有改善作用, 并且对后者的改善更优于前者; 对患者的正常形态精子总数及正常形态前向运动精子总数均有明显改善作用; 同时研究还发现, 金草地黄汤对轻、中、重度畸形精子症患者均有疗效, 畸形程度越轻, 正常形态精子率越高。

本研究未设立对照组, 研究结果较为单一, 在进一步的研究中将增加对照组进行观察, 增加结果的准确性。研究中安全性监测仅有主观指标, 未有客观检查, 在今后研究中将增加相关安全性指标的监测, 进一步观察药物的安全性。

参考文献

- [1] 张璐璐, 沈亚娟, 许瑞, 等. 男性不育 3016 例精液常规检验结果分析 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2017, 20 (2): 169-172.
- [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]. 李铮, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 1.
- [3] 世界卫生组织. 世界卫生组织人类精液检查与处理实验手册 [M]. 5 版. 国家人口计生委研究所, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 98.
- [4] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [S]. 南京大学出版社, 1994: 45.

- [3] 李曰庆. 中医外科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 271.
- [4] 张敏建, 郭军. 中西医结合男科学 [M]. 北京: 科学出版社, 2011: 201.
- [5] 贾玉森. 浅论男性中医生殖轴与生殖环节 [J]. 中医杂志, 2008, 49 (2): 187-188.
- [6] 宋根伟, 张晓燕, 姚霜, 等. 补肾中药的药理作用研究概况 [J]. 山西医药杂志, 2011, 40 (8): 787-789.
- [7] 高冲, 刘璐, 胡爱菊, 等. 活血化瘀中药的药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2013, 36 (1): 64-68.
- [8] 庞博, 董军杰, 庞国勋. 清热解毒类中药的药理作用及临床应用探讨 [J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6 (31): 180-181.
- [9] 沈映君. 中药药理学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 231-986.
- [10] 杨欣, 丁彩飞, 张永华, 等. 菟丝子水提物对人精子膜结构和功能氧化损伤的干预作用 [J]. 中国药理学杂志, 2006, 41 (7): 515-518.
- [11] 黄崇刚, 李恒华, 梅小利, 等. 沙苑子补肾固精的作用研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17 (1): 123-126.
- [12] 王云. 牡丹皮有效成分药理及分析方法研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2016, 12 (16): 63-64.
- [13] SALLAM HN, EZZELDIN F, SALLAM A, et al. Sperm velocity and morphology, female characteristics, and the hypo-osmotic swelling test as predictors of fertilization potential: experience from the IVF model [J]. Int J Fertil Womens Med, 2003, 48 (2): 88-95.
- [14] BINSALAH S, AL-QAHTANI R, MADBOULY K, et al. Evaluation of sperm DNA damage in men from infertile Saudi couples [J]. J Reprod Med, 2015, 60 (3-4): 135-140.
- [15] LIU DY, BAKER HW. Frequency of defective sperm-zona pellucida interaction in severely teratozoospermic infertile men [J]. Hum Reprod, 2003, 18 (4): 802-807.
- [16] 蔡靖, 尹彪, 刘红杰, 等. 正常形态前向运动精子总数与体外受精结局关系的探讨 [J]. 生殖医学杂志, 2013, 22 (5): 329-333.

Clinical Effect of Jinbi Dihuang Decoction (金萆地黄汤) in Treating 81 Patients with Male Infertility and Teratospermia

CHEN Xiaojun¹, ZHANG Zhijie¹, NING Peng¹, CHEN Xiaochao¹, LI Xuesong¹, JIA Yusen¹, WANG Zhe²

(1. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100078; 2. Chinese Medicine School, Tianjin University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To examine the clinical effect of Jinbi Dihuang Decoction (金萆地黄汤) in treating male infertility combined with teratospermia. **Methods** One hundred patients with male infertility and teratospermia were treated by Jinbi Dihuang Decoction, ONE dose every day, for 12 weeks. The changes of patients' teratozoospermia index, sperm deformity index, normal morphology sperm rate, normal sperm count and normal forward motile sperm count were examined before and after treatment. The clinical effect and the normal morphology sperm rates in patients with different level of teratospermia were evaluated. **Results** Eighty-one patients completed the research. After treating for 12 weeks, 34 patients (42.0%) attained clinical recovery; 26 patients (32.1%) seemed effective, with 31 patients (38.3%) ineffective. After treatment, normal morphology sperm rate increased; teratozoospermia index and sperm deformity index decreased ($P < 0.01$). Compared before treatment, normal sperm count and normal forward motile sperm count increased after treatment ($P < 0.05$). After treatment, there was significant difference in the normal morphology sperm rates of patients with different level of teratospermia, with more normal sperms in the mild teratospermia increased ($P < 0.05$). No side effect was found in patients during the treatment. **Conclusion** Jinbi Dihuang Decoction might improve male infertility combined with teratospermia patients' teratospermia and multiple sperm defects indexes. Moreover, the milder the level of sperm deformity, the effect better.

Keywords teratospermia; multiple sperm defects; male infertility; Jinbi Dihuang Decoction

(收稿日期: 2017-05-02; 修回日期: 2017-12-25)

编辑: 王利芬