

· 综 述 ·

中医药治疗男性不育症的研究

曾金雄¹ 齐 聪² 郑东海³

(基金项目:福建省科技攻关计划重点资助项目 No. 2002Y022; 1 福州东方医院中医专科中心;

2 上海中医药大学附属曙光医院; 3 北京东方伟达中医研究院)

关键词 不育症 男性/中医药疗法

在不育夫妇中,大约有40%是由男方原因造成的或与男方有关,男性因素应结合病史、体格检查、精液分析和激素水平等来系统综合地进行评估。随着分子生物学、分子遗传学和辅助生殖技术的发展,男性不育症的病因诊断和治疗已取得很大进展,以卵泡浆内精子注射(ICSI)技术为代表的辅助生殖技术(ART)改变了男性不育的治疗状况。然而现代生殖技术并不可以克服所有因素,虽然近期的技术进步已经提高了某些传统治疗方法的有效率,但对全面的预后效果仍然有限^[1]。中医药在我国仍然是治疗男性不育的主要手段之一。如何科学评价中医药在男性不育症的地位与作用是值得研究的课题。

1 精子发生的调控及中医学的认识

在世界范围内,约达20%的夫妇不育,而由女方原因引起者约占40%~50%,有男方原因引起者约占25%~40%,由夫妇双方共同引起者占10%~15%。环境污染、性病蔓延、吸毒、酗酒、过度吸烟等生物、物理和化学因素造成男性生殖器官睾丸损害,生精功能障碍是导致男性不育的最常见原因。

从精原干细胞发育为精子的过程,是在睾丸的曲细精管(生精小管)内进行的。这个过程包括一个精子细胞的有丝分裂增殖、减数分裂和单倍体精子细胞到成熟精子的形态变化。曲细精管上除了生精细胞以外,还有一种支持细胞(Sertoli cell)。Sertoli细胞在精子发生中发挥重要的作用,将生精细胞包住,通过细胞间的缝隙连接负责向生精细胞提供养分及信号分子。精子发生受垂体分泌的促黄体激素(LH)、促卵泡激素(FSH)及睾丸间质细胞(Leydig cell)分泌的睾酮调节,间质细胞分泌的睾酮调节精子发生过程,而睾酮的分泌受垂体释放的LH所控制。

精子发生过程中有许多睾丸特异基因的表达^[2],以产生新的酶类或其他蛋白大分子,从而调控精子发生。生殖系统的特异基因可在Sertoli细胞、Leydig细胞和生殖细胞表达。这些基因包括:原癌基因、编码睾丸特异的RNA结合蛋白的基因、调节生精细胞周期的

各种细胞周期蛋白基因、减数分裂基因、调节核蛋白转型的基因和细胞骨架蛋白基因等。

对中医肾本质的研究证实了中医的肾有类似下丘脑-垂体-性腺轴的作用^[3]。沈自尹教授曾对“肾阳虚”的本质进行了系统的研究,认为肾阳虚证不仅可引起下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴(HPA)功能紊乱,而且对于不同靶腺轴(如下丘脑-垂体-甲状腺轴/胸腺轴/性腺轴)的不同环节,均可引起不同程度的功能紊乱和退行性病变。肾虚是男性不育的主要病理机制,肾气的盛衰体现了机体主要内分泌功能的状态及体质的状况,是主导生育能力的核心因素。

历代医家都强调肾精在男性生育中的重要作用,认为肾精的盛衰决定着男子的生育能力,肾精亏虚是男性不育的主要原因。肾为天癸之源,天癸是促进生殖机能成熟的一种物质,能促使“任脉通、太冲脉盛”、调节精液的生成及排泄,从而使机体具有生殖能力。《素问·上古天真论》所说:“丈夫……二八,肾气盛,天癸至,精气溢泻,阴阳和,故能有子……七八……天癸竭,精少,肾脏衰……。”

肾是先天之本,是发育生殖之源。治疗由少精症、精子活力低下症所致的男性不育症以补肾填精为要旨。补肾是中医治疗男性不育的一个重要方法,它不仅用于肾虚一证,即使在各种不同病因的治疗过程中也往往不同程度地被运用。由于肾有阴阳之分,肾阴、肾阳偏胜的病理性质及其程度的不同,补肾又有温阳、滋阴、降火、活血等不同的具体治法。补肾中药在调整下丘脑-垂体-性腺轴的功能以及内分泌的异常,改善精子的质量,调节免疫机能等方面对男性助育取得显著功效。补肾法促进睾丸生精原理的研究证实,补肾药对睾丸有专一作用,有类似但又不完全同于性激素和促性激素的作用,能促使损伤的睾丸组织学(曲细精管及间质细胞等)得到改善和恢复^[4]。但临床上常见肾虚夹瘀血阻滞症。男子不育的血瘀因素,古人曾有“精瘀窍道”之说,但中医的“难病从瘀”、“久病入络”可为血瘀不育提供理论依据^[5]。

王琦认为现代男性不育症的病机为“肾虚挟湿热瘀毒虫”病性是“邪实居多,正虚为少”,病位上重点

把握“肾、肝、脾”三脏^[6]。通过对438例男性不育症的调研发现,实证最多(54.11%),其次为虚证(21.00%),无证可辨(13.70%)及虚实夹杂证(11.20%)。在实证中瘀血阻络与湿热下注居前两位(21.69%和15.75%),虚证以肾阳不足和肾精亏虚为主(7.76%及7.08%),虚实夹杂证以肾虚挟瘀、肾虚湿热居多(4.11%和3.89%),可看出瘀血阻络、湿热下注、肾阳不足和肾精亏虚是男性不育最常见的四种证型。调查结果表明,男性不育症实证和虚实夹杂证占据了证型中的大部分,单纯虚证仅有一小部分(21%)。在实证中瘀血阻络和湿热下注两种证型出现机率远高于其他证型。由此可见,肾虚、瘀血、湿热三者是构成不育症病变的核心,它们可以单独为患,也可以相互夹杂,对疾病发生发展及演变起着重要的作用。

2 中医药治疗男性不育症临床研究现状

中医药治疗男性不育症的特点是以综合调治,药物治疗为主,运用大量的专方专药,如治疗不育的五子衍宗丸等至今仍广泛运用。同时应用针灸、按摩等治疗,强调心理疏导、饮食宜忌在不育症治疗中的作用。

少弱精症多由肾气不足,或肾阳虚弱、气血两亏等,最终导致肾精不足所致。现代医学研究表明弱精子症主要病因为生殖道感染、精浆异常、精索静脉曲张、免疫性疾病、特发性精子活力低下症、内分泌疾病。中医对少、弱精子症的治疗,根据“肾藏精,主生殖”的理论应补肾生精,以调补肾阴肾阳,填补肾精或益气养血为治疗大法。选用金匱肾气丸、右归饮温补肾阳、温肾益精;六味地黄丸滋补肾阴;五子衍宗丸补益肾精;补中益气汤益气养血。

生殖系特异性和非特异性感染可影响精子的发生、运动、抑制附腺性分泌。抗精子抗体是导致男性不育一个复杂的问题,其治疗方法有应用皮质类固醇药物、精子洗涤、宫腔内人工授精(IUI)、体外授精(IVF)、显微授精(ICSI)等。精液不液化症主要从阴虚火旺、热灼津液论治,以知柏地黄汤为主方,滋阴降火;亦有从阳不化气,精冷血凝论治,用金匱肾气丸之类。可选用水蛭、丹参、赤芍等活血化瘀药以及清热化痰药配伍,清热利湿药(天花粉、败酱草等)抑制生殖道炎症,改善液化因素。中药对Ⅱ度以内的精索静脉曲张有一定疗效,治则治法为行气、活血、化瘀、通络,常用方为血府逐瘀汤、桃红四物汤。高泌乳素血症性不育,西药以溴隐亭治疗,中药治疗应降低血清泌乳素(PRL)水平,解除对性腺轴抑制,促进性腺激素的释放(FSH、LH),提高血中性激素含量。代表方为芍药甘草汤,芍药甘草汤有调节激素作用,可使血清睾丸酮、泌乳素水

平恢复正常。

中药对无精子症治疗报道虽多,但因缺乏病因学分类依据,其疗效很难评估。对梗阻性无精子症(感染因素引起者)可选用血府逐瘀汤或桃红四物汤加三棱、莪术、土茯苓、蒲公英、白花蛇舌草等。而对睾丸源性无精子症的疗效有待进一步评价。

南勋义等采用复方生精冲剂(胶囊)治疗397例男性不育症^[7],并结合文献报道进行综合分析。发现3~6个月后第1组少精症组全部治愈,配偶怀孕率69.2%(126/182例);第2组弱精症治愈率93.8%,配偶怀孕率70%(91/130例);第3组4项精液常规不正常组治愈率为81.6%,其配偶怀孕率60.5%(43/71例)。因此,复方生精冲剂治疗男性少、弱精症等所致男性不育有显著效果,而对死精症和无精症疗效不佳。

孙少鹏等比较应用藿蓉补肾颗粒与吡啶美辛片治疗少弱精子症的临床疗效^[8]。将男性不育门诊中少弱精子症患者86例,随机分为A、B两组,每组43例,A组服用藿蓉补肾颗粒16g/次,3次/d,B组服用吡啶美辛片25mg/次,2次/d,连用3个月。分别于治疗前及治疗3个月后进行计算机辅助精液分析,比较每组治疗前后精子密度、前向精子活动率、总活动率、直线运动速率、平均运动速率等精液参数。发现A组各项精液观察指标治疗前后差异均有显著性($P < 0.05$),B组除精子密度外其他精液观察参数指标治疗后较治疗前改善有显著性差异($P < 0.05$)。两组间比较精子密度A组比B组改善差异显著($P < 0.05$),其他观察参数改善在A、B两组间无显著性差异($P > 0.05$)。因此,藿蓉补肾颗粒治疗少弱精子症疗效明显,且不良反应轻微。

杨南松等用黄精赞育胶囊治疗肾虚精亏兼湿热证型弱精子症、少精子症引起的男性不育302例^[9],总显效率52.6%,总有效率84.4%,与对照药五子衍宗丸相比,有极显著性差异。该药在提高精子浓度,改善精子存活率和精子活动力,提高精子穿透能力,减少畸型精子及改善肾虚精亏兼湿热证候等方面的疗效明显优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。通过对服用黄精赞育胶囊痊愈者配偶妊娠期及新生儿随访,未发现药物引起的妊娠期异常,新生儿体格、智力发育均正常。

郑瑞芹等观察锌硒宝、生精种子丸、枸橼酸氯米芬胶囊联合应用治疗男性精液异常的临床效果^[10]。102例男性精液异常不育患者服用锌硒宝、生精种子丸、枸橼酸氯米芬胶囊3个月,对其治疗前后精液质量进行比较,发现锌硒宝、生精种子丸、枸橼酸氯米芬胶囊联用对改善精液的数量和质量有显著作用。因此,锌硒

宝、生精种子丸、枸橼酸氯米芬胶囊联合应用,能提高男性精液异常治愈率。

王怀秀等研究精之助胶囊对生殖功能尤其是对精子密度、活动力及形态的影响^[11]。对50例少精子症及(或)弱精子症患者应用“精之助”一个月,观察精液指标变化情况。结果“精之助”胶囊可显著改善少精子症及(或)弱精子症患者精液指标。

李金昆^[12]等拟生精助育汤治疗不育症120例。药用:生地黄、黄芪、仙茅、淫羊藿、女贞子、茯苓、牡丹皮、丹参、山药、人参、阿胶、覆盆子等2个月为1个疗程,1个疗程后复查精液。结果显示,可明显改善精子的各项运动指标及精子头部形态,可提高精子活动率及快速活动率,治疗前后比较有极显著性差异($P < 0.01$)。治疗组120例,经1个疗程后,停药1~3个月,有16例的配偶已妊娠。

孙中明等^[13]用消支益精汤治疗不育症53例。药用:川草薢、车前子、知母、黄柏、淫羊藿、肉苁蓉、丹参、山茱萸、生地黄、熟地黄、黄芪、土茯苓、鱼腥草、大青叶、蜈蚣、蛇床子、炒当归、炒白芍、橘红、甘草,精液有脓细胞加蒲公英、败酱草,31日为1个疗程。对照组52例,均夫妻并用强力霉素片0.1g,每日1次,用14日停3日,再用14日,均首次加倍。结果显示,两组分别治愈28、12例,显效15、8例,有效6、27例,无效4、5例,总有效率92.45%、90.38%,中药组疗效比对照组有极显著性差异($P < 0.01$)。

戴宁等^[14]自拟免不II号治疗不育症48例。药用:知母、黄柏、生地黄、山茱萸、山药、生大黄、牡丹皮、丹参、茯苓、赤芍、柴胡、蒲公英、金银花、牡蛎。抗精子抗体转阴后加用毓麟1号(含五子衍宗丸、当归芍药散等)。对照组30例,用强的松5mg,每日2次,口服,有炎症者用抗生素。3个月为1个疗程,用3个疗程。结果显示,两组分别治愈31、9例(其中配偶妊娠15、3例),有效10、7例,无效7、14例。治疗组疗效优于对照组($P < 0.01$)。精子质量、精浆生化指标治疗组治疗后明显改善($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。

分析以上临床报道可知,中医药治疗男性不育症重视病、证结合,亦强调辨证论治思想中的个体化治疗。但临床研究多限于经验总结和体会,突出的问题是临床诊断标准及疗效评定标准不统一,缺乏科学规范的临床疗效评价。

3 中医药治疗男性不育症的研究思路

临床研究应建立适合评价中医药疗效的临床评价体系。循证医学(Evidence-based medicine,EBM)提倡在个人经验和已有的客观科学依据基础上作出医疗

决策,倡导结合个人经验和研究依据(指临床研究依据)处理患者。临床流行病学认为,大样本、多中心、随机对照的临床试验(Randomized controlled trial,RCT)是评价一种治疗措施的最佳方法,也是该疗法有效性和安全性最可靠的依据^[15]。目前在中医男科的临床研究中,采用多中心、随机、对照的研究很少,但RCT方法是否完全适合现阶段中医药治疗男性不育症的临床试验,有待进一步探讨。

我们认为,队列研究(cohort study)是值得采用的临床研究的方法。队列研究是随机对照试验(RCT)的基础,在循证医学证据等级中仅次于RCT研究,适用于复杂干预和综合疗效的评价;可吸纳西医权威机构参加,能够对治疗过程进行随访观察,干预因素少,更加符合临床实际,能得出综合治疗与预后等相关结论。前瞻性队列研究根据患者是否接受中医药治疗而形成两个自然队列,随访观察的结果可以将多种治疗和影响疗效的因素加以考虑,是科学而可行的方法,其优点是可最大限度地减少对临床治疗的干扰,更符合中医辨证论治的思想。

中医药治疗男性不育应针对病理因素对患者进行分层,评价疗效才具有更强的说服力,同一方药或辨证论治作用于哪种病因所致的不育更有效,这样评价才客观。如分层为射精功能障碍、脓性精液症、免疫性不育、精索静脉曲张、射精管梗阻、激素或氧化功能失调。同时必须考虑精子的生成和成熟要经过80~90天的时间,改善精子质量的药物治疗其疗效的评价应在治疗启动的3~4个月之后。

现代生命科学的发展加速了多学科交叉与融合,形成了许多新的学科和技术平台,例如基因组学、蛋白质组学、代谢组学、生物信息学等。研究中可以也必须借鉴现代生命科学研究思路和方法。通过基因或蛋白质的生物芯片等技术测定治疗前后的基因表达谱及蛋白质谱可能揭示通过哪些靶点起作用。在后基因组时代,依据多基因致病的相关特性,通过基因表达谱和表达产物的差比性分析,可以揭示证候发生和发展分子水平的调控规律,进而可能揭示中药复方的作用靶点、作用环节和作用过程,从而可能会阐明中药复方在分子水平的作用机理。如果能够阐明中药复方作用机理,也就可能发现复方中的有效成分及各成分间的协同关系。采用蛋白质组学技术,并对质谱鉴定所获得的差异表达蛋白点从蛋白和分子水平确证,以期获得补肾中药干预睾丸生精功能的分子靶点,探讨其在分子水平的作用机制。另外,要重视中医医生生殖毒理的研究,可采用代谢组学研究的方法。在不同时点采集

精液 通过核磁共振 液 - 质联用等检测一系列样品的谱图 再结合化学模式识别方法 ,可以判断出生物体的病理生理状态 药物的毒性和药效等 动态观察中医药对精子生成的影响。

参考文献

- 1 Marcell I. Cedars. Infertility. The McGraw-Hill Companies ,Inc. 2005 2.
- 2 Sha JH ,Zhou ZM ,Li JM ,Yin LL ,Yang HM ,Hu GX ,Luo M ,Chan HC ,Zhou KY. Identification of testis development and spermatogenesis-related genes in human and mouse testis using Cdna arrays. Molecular Human Reproduction 2002 8(6) 511 ~ 517.
- 3 王文健 沈自尹 张新民 等. 补肾法对老年男性下丘脑 - 垂体 - 性腺轴作用的临床和实验研究. 中医杂志 1986 19(4) 32.
- 4 曾金雄 戴西湖 刘建华. 还精方胶囊主要药效学的研究. 中药新药与临床 2002 13(6) 363 ~ 365.
- 5 贾金铭 马卫国. 中西医结合治疗男性不育症的思路. 中国男科学杂志 2006 20(7) 1.
- 6 孙自学 陈建设. 王琦教授治疗男性不育经验介绍. 四川中医 2004 , 22(1) 7 ~ 8.
- 7 南勋义 王明珠 贺大林 等. 复方生精冲剂(胶囊) 治疗男性不育. 中

- 8 孙少鹏 高学军 黄宇烽. 藿蓉补肾颗粒与吡啶美辛片治疗少弱精子症的临床疗效对比. 中华男科学杂志 2005 11(8) 621 ~ 623.
- 9 杨南松 孙照普 张亚强. 黄精赞育胶囊治疗男性不育症的临床观察. 江苏药学与临床研究 2003 11(1) 311.
- 10 郑瑞芹 郑瑞莲. 中西医结合治疗男性不育 102 例临床观察. 生殖与避孕 2003 23(4) 256.
- 11 王怀秀 李弘 王毅民. “精之助”胶囊对生殖功能影响的研究. 中国男科学 2002 16(3) 201 ~ 204.
- 12 李金昆 沈明 徐小林 等. 生精助育汤治疗男性不育症 120 例临床观察. 中医杂志 2000 41(12) 728 ~ 729.
- 13 孙中明 金东明. 中西医结合治疗解脲支原体所致男性不育症 53 例. 实用中医药杂志 2001 17(2) :19 ~ 20.
- 14 戴宁 王望九 胡德宝 等. 免不 II 号治疗男性阴虚火旺型免疫性不育症 48 例临床观察. 中国中西医结合杂志 1998 18(4) 239 ~ 240.
- 15 王永炎 刘保延 谢雁鸣. 应用循证医学方法构建中医临床评价体系. 中国中医基础医学杂志 2003 9(3) :177 ~ 183.

(2006 - 11 - 29 收稿)

越鞠丸治疗功能性消化不良 35 例

杨 静 波*

(* 河南省中医院 郑州市东风路 6 号 450002)

关键词 功能性消化不良 / 中医药疗法 越鞠丸

功能性消化不良亦称非溃疡性消化不良 临床较常见 以餐后上腹部隐痛 饱胀不适 暖气恶心 呕吐等为主要表现 属于中医学“胃脘痛”、“痞满”等范畴。笔者应用越鞠丸加减治疗功能性消化不良 疗效满意 现报告如下。

1 临床资料

65 例病例均为我院内科门诊患者 随机分为两组。治疗组 35 例 男性 13 例 女性 22 例 年龄 20 ~ 58 岁 平均 39 岁 病程 6 周 ~ 2 年 其中 19 例为反复发作 16 例为初次就诊。对照组 30 例 男性 9 例 女性 21 例 年龄 22 ~ 61 岁 平均 41.5 岁 病程 5 周 ~ 2 年 其中 15 例为反复发作 15 例为初次就诊。所有观察对象经内镜检查均未发现溃疡 糜烂 肿瘤等器质性病变 实验室、B 超、X 线等检查排除肝、胆、胰及肠道器质性病变 无糖尿病及精神病等全身性疾病 并均有不同程度的情志诱发致病的因素。两组资料经统计学处理 无显著差异 ($P > 0.05$) 具有可比性。

2 治疗方法

治疗组 用越鞠丸加减。方药组成 香附 12g 川芎 10g 苍术 10g 神曲 12g 栀子 10g。肝郁气滞明显者加柴胡 10g 木香 12g 脾胃虚弱者去栀子 加黄芪 15g 炒白术 12g 饮食内停者加山楂 20g 莱菔子 10g(包煎) 泛酸明显者加乌贼骨 12g 瓦楞子 12g(先煎) 夜眠欠安者加远志 15g 茯神 20g。每日 1 剂 水煎 2 次共取汁 400ml 早晚分 2 次温服 2 个月为 1 个疗程。对照组 口服西沙必利 10mg 每日 3 次 2 个月为 1 个疗程。治疗期间 保持精神愉快 少食刺激性食物。

3 治疗结果

3.1 疗效评定标准 根据 1998 年《临床疾病诊断依据治愈好转标准》中非溃疡性消化不良疗效标准判断。治愈 症状消失 随诊复查未发现有相关的器质性疾病。好转 症状部分消失或好转。无效 未达到上述指标者。

3.2 结果 从表 1 中可以看出 中药治疗组的总有效率明显高于西药对照组 差异具有显著性 ($P < 0.01$)。

表 1 两组疗效比较(例)

组别	总例数	治愈	好转	无效	总有效率(%)
治疗组	35	24	9	2	94.3
对照组	30	6	15	9	70.0

4 讨论

功能性消化不良是一种临床常见病 发病率约为消化性溃疡的 2 倍 病因较为复杂 西药常给予口服全消化道动力药西沙必利以增强胃动力 改善食管下段括约肌功能 缓解消化不良症状 但需要长期用药 且有一定的副作用。中医学认为本病病机多为情志不遂 肝郁气滞 横逆犯胃 肝胃不和 胃失和降。病变部位在胃 病机却在肝脾。中药给予越鞠丸加减 其方出自元·朱丹溪《丹溪心法》 具有疏肝解郁 理气消痞之功效 使肝气得疏 胃气得降 痞满自消。方中香附 川芎疏肝理气 活血解郁 苍术 神曲燥湿健脾 消食除痞 栀子泻火解郁。现代药理证明 香附镇痛抗炎 川芎镇静 解痉止痛 苍术促进胃肠运动 促进消化液分泌 抗溃疡作用 神曲消食化积 减少胃酸分泌 提高胃蛋白酶活性 栀子促进胰腺分泌且有利胆作用。诸药合用缩短了疗程 提高了疗效 取得了满意的效果。

(2007 - 01 - 05 收稿)