

补肾调肝生精汤治疗特发性弱精子症 (肾虚肝郁型)临床研究

张继伟 高庆和 晏斌 邱俊峰 刘煜 刘胜京 王福

(中国中医科学院西苑医院,北京,100091)

摘要 目的:观察补肾调肝生精汤在治疗肾虚肝郁型特发性弱精子症有效性与安全性。方法:选取2016年6月至2016年11月中国中医科学院西苑医院男科门诊收治的特发性弱精子症辨证属于肾虚肝郁证患者66例作为研究对象,随机分为2组,每组33例。观察组给予补肾调肝生精汤免煎颗粒,每天1剂,早晚各1袋;对照组给予左卡尼汀口服液3次/d,1支/次。2组均连续治疗12周后评价临床疗效,比较2组治疗前后PR级、PR+NP级精子活力、中医症状积分,同时观察药物的安全性。结果:对2组治疗后进行比较,发现治疗第4周、8周时2组在改善患者PR级和PR+NP精子方面没有统计学意义($P>0.05$);治疗12周时2组PR和PR+NP精子改善存在统计学意义($P<0.05$),且观察组疗效较为显著;中医症状积分较前有改善,且观察组均优于对照组($P<0.05$)。2组均未发生明显不良反应。结论:观察组在提高PR精子、精子总活力及改善中医症状方面优于对照组($P<0.05$)。说明补肾调肝生精汤在治疗肾虚肝郁型特发性弱精子症方面疗效较好,值得临床推广应用。

关键词 男性不育症;肾虚肝郁证;补肾调肝生精汤;左卡尼汀

Clinical Study on Bushen Tiaogan Shengjing Decoction in Treating Idiopathic Asthenospermia (Kidney-Deficiency and Liver-Depression Syndrome)

Zhang Jiwei, Gao Qinghe, Yan Bin, Qiu Junfeng, Liu Yu, Liu Shengjing, Wang Fu

(Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

Abstract Objective: To observe the efficacy and safety of Bushen Tiaogan Shengjing Decoction in the treatment of idiopathic asthenospermia of kidney-deficiency and liver-depression syndrome. **Methods:** A total of 66 patients with idiopathic asthenospermia of kidney-deficiency and liver-depression syndrome in Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences from June to November 2016 were randomly divided into a control group and an observation group according to random number table, with 33 cases in each group. The control group was given Levocarnitine Oral Solution, 1 bottle at a time, 3 times a day. The observation group was given Bushen Tiaogan Shengjing Decoction, 1 dose per day, 1 bag each morning and evening. The clinical efficacy was evaluated after 12 weeks of continuous treatment in both groups. The sperm motility (PR, PR+NP) and TCM symptom scores were compared before and after the treatment, and the safety of the medicine was observed. **Results:** By comparing the 2 groups after treatments, it was found that there was no statistically significant difference between the 2 groups in improving the PR, PR+NP sperm at the 4th and 8th week of treatment ($P>0.05$). However, a significant difference was found in the improvement of PR, PR+NP sperm at the 12th week of treatment ($P<0.05$), and the observation group was more effective. The scores of TCM symptoms were better than before, and the observation group was better than the control group ($P<0.05$). No significant adverse reactions occurred in either group. **Conclusion:** The observation group is better than the control group in improving the sperm motility rate, the quality of semen, and TCM symptoms ($P<0.05$), indicating that Bushen Tiaogan Shengjing Decoction has better curative effects in treating kidney-deficiency and liver-depression syndrome of idiopathic asthenospermia and it is worthy of clinical application.

Key Words Male infertility; Kidney-deficiency and liver-depression syndrome; Bushen Tiaogan Shengjing Decoction; Levocarnitine

中图分类号:R242 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.10.038

特发性弱精子症是男科临床常见的疑难病,流行病学资料显示,男性不育症中特发性弱精子症占

33%^[1]。现代医学对特发性弱精子症的发病机制研究尚不明确,缺乏有效的治疗手段,中医药治疗本病

具有一定优势^[2]。特发性弱精子症属于中医学“艰嗣”“无子”范畴。根据“肾藏精,主生殖”“久病多郁”的病机特点,认为特发性弱精子症肾精亏虚为发病关键,本病病程较长,易致情志不畅,而形成肝郁气滞的特点,因此肾虚肝郁为本病的常见病机。故采用补肾调肝生精汤治疗特发性弱精子症,观察临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 6 月至 2016 年 11 月中国中医科学院西苑医院男科门诊收治的特发性弱精子症辨证属于肾虚肝郁证患者 66 例作为研究对象。样本量计算采用 SPSS 11 软件,计算得每组样本数为 30 例,根据失访 10%~20% 估计^[6],各组均设 33 例。按随机数字表法分为观察组和对照组,每组 33 例。其中观察组平均年龄为 (32.63 ± 3.98) ;对照组平均年龄为 (32.81 ± 4.11) 。2 组患者一般资料经统计学分析,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 男性不育症西医诊断标准 1) 夫妇同居 1 年以上;2) 性生活规律且未采取任何避孕措施;3) 女方的生殖功能检查正常^[3]。

1.2.2 特发性弱精子症诊断标准 1) 精子密度 $> 15 \times 10^6/\text{mL}$;2) 进行 2 次或以上精液分析精子活力 $\text{PR} < 32\%$ 和 $\text{PR} + \text{NP} < 40\%$;3) 原因不明^[4]。

1.2.3 中医辨证标准(肾虚肝郁证) 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5]并结合本临床试验证型拟定:主症:1) 腰膝酸软;2) 情志不畅;次症:1) 精冷滑泄;2) 失眠健忘;3) 少言善叹;4) 胸胁胀满舌脉:舌质红,苔薄微黄,脉弦细。2 项主症必须具备,次症至少具备 2 项,参考舌质、舌苔和脉象,即可辨证为肾虚肝郁证。

1.3 纳入标准 1) 年龄 23~40 岁;2) 明确诊断为特发性弱精子症;3) 中医辨证为肾虚肝郁证;4) 女方检查正常;5) 性功能正常,亦无其他泌尿生殖系统相关疾病;6) 患者自愿参加本研究,并且自愿签署知情同意书。

1.4 排除标准 1) 检测有性传播疾病者(如梅毒、淋病及非淋菌性尿道炎等);2) 检测具有免疫性不育(如抗精子抗体呈阳性);3) 生殖系统疾病如睾丸、精囊、附睾、输精管疾病;4) 精索静脉曲张;5) 性激素六项异常;6) 性功能障碍者;7) 配偶存在不孕症;8) 对治疗药物过敏者;9) 有严重不良生活习惯(包括过度吸烟酗酒、长期熬夜等)影响精子指标

者;10) 服用抑制生精及严重影响精子活力的药物如放化疗药物;11) 严重心理障碍患者;12) 合并严重的肝肾疾病及血液系统疾病者。

1.5 脱落与剔除标准

1.5.1 脱落标准 试验过程中,受试者依从性差,影响有效性者;2) 试验过程中自行退出者;3) 患者入组后,由于服用其他药物,特别是有严重影响精子质量者;4) 患者相关资料记录不完全,无法评估安全与疗效者。

1.5.2 剔除标准 1) 误诊、误纳;2) 符合排除标准;3) 未曾用药者;4) 无任何检测记录者;5) 由于使用某些禁用的药物,以致无法评价药效。

1.6 治疗方法 观察组:予以补肾调肝生精汤:熟地黄 15 g、枸杞子 10 g、柴胡 12 g、菟丝子 10 g、山萸肉 10 g、鸡血藤 20 g、当归 10 g、白芍 10 g、茯苓 15 g、山药 10 g、炒白术 15 g、炙甘草 10 g。由医院颗粒药房提供免煎颗粒,服用方法为:早晚饭后 30 min 各口服 10 g,温水冲服。对照组:予以左卡尼汀口服液(东北制药集团沈阳第一制药有限公司,国药准字 3H9971092),3 支/d,分早中晚饭后 3 次服用。2 组连续治疗 12 周。

1.7 观察指标 1) 主要疗效指标:精液参数前向运动精子(PR),精子总活力($\text{PR} + \text{NP}$);2) 次要疗效指标:参考《中药新药临床研究指导原则》制定中医症状积分^[7]。

1.8 疗效判定标准 本研究疗效判定标准主要参照《人类精液及精子—宫颈粘液相互作用实验室检验手册》拟定^[8]:1) 治愈:连续治疗 3 个月后, $\text{PR} \geq 32\%$,或 $\text{PR} + \text{NP} \geq 40\%$,或配偶受孕;2) 有效:精液分析各项精液参数未达标准值,但精子运动参数至少增加 30%。3) 无效:治疗后精子活动参数指标 $< 30\%$ ^[9]。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析,组内比较采用单因素方差分析进行分析,组间比较采用重复测量的方差分析,组内两两比较采用独立样本的 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

在临床观察过程中,共脱落 5 例,其中观察组 2 例,对照组 3 例。实际可评价病例 61 例。

2.1 2 组患者治疗前后 PR 级精子比较 2 组患者在治疗第 4 周、8 周时 PR 级精子的改善差异均无统计学意义($P > 0.05$);在治疗 12 周时,患者 PR 级精子方面改善有统计学意义($P < 0.05$),且观察组疗

效较明显。见表1,图1。

表1 PR 级精子变化比较

组别	例数(例)	PR 级精子($\bar{x} \pm s, \%$)
观察组		
治疗前	33	6.7 ± 6.1
治疗4周	32	11.6 ± 6.1
治疗8周	31	24.3 ± 6.7 [△]
治疗12周	31	33.1 ± 4.8 ^{*△}
对照组		
治疗前	33	7.5 ± 5.2
治疗4周	32	11.1 ± 5.3
治疗8周	31	15.4 ± 8.2 [△]
治疗12周	30	16.7 ± 7.8 [△]

注:与对照组比较, * $P < 0.05$; 与治疗前比较, $\Delta P < 0.05$

察组1例,对照组中3例均出现轻度可耐受的消化道症状。

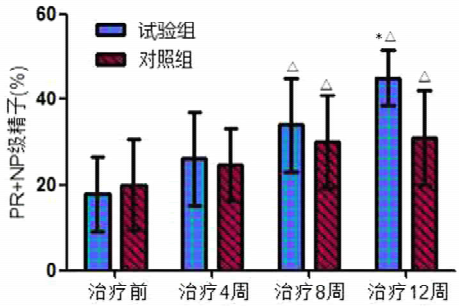


图2 PR + NP 级精子变化比较

注:与对照组比较, * $P < 0.05$; 与治疗前比较, $\Delta P < 0.05$

表3 中医症状积分变化情况

组别	例数(例)	中医症状积分($\bar{x} \pm s, \text{分}$)
观察组		
治疗前	33	21.0 ± 2.2
治疗4周	32	17.4 ± 2.5 [*]
治疗8周	31	15.0 ± 2.1 [*]
治疗12周	31	13.6 ± 1.4 [*]
对照组		
治疗前	33	20.9 ± 1.9
治疗4周	32	19.0 ± 2.2
治疗8周	31	18.6 ± 2.2
治疗12周	30	18.4 ± 2.3

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$

2.2 2组患者治疗前后PR + NP级精子比较 在治疗第4周、第8周时,2组精液PR + NP改善方面差异均无统计学意义($P > 0.05$);在治疗12周后,精液PR + NP改善差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组疗效显著。见表2,图2。

表2 PR + NP 级变化比较

组别	例数(例)	PR + NP($\bar{x} \pm s, \%$)
观察组		
治疗前	33	17.9 ± 8.8
治疗4周	32	26.2 ± 11.0
治疗8周	31	34.0 ± 10.9 [△]
治疗12周	31	45.0 ± 6.4 ^{*△}
对照组		
治疗前	33	20.1 ± 10.6
治疗4周	32	24.9 ± 8.4
治疗8周	31	30.3 ± 10.8 [△]
治疗12周	30	31.1 ± 11.0 [△]

注:与对照组比较, * $P < 0.05$; 与治疗前比较, $\Delta P < 0.05$

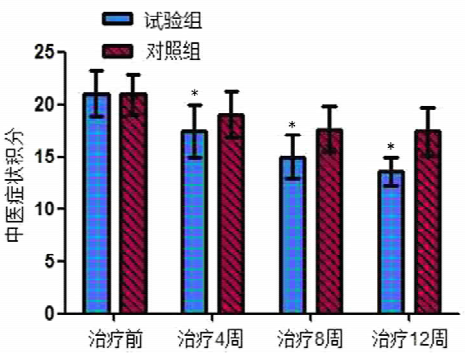


图3 中医症状评分比较

注:组内与治疗前比较, * $P < 0.05$

2.3 2组患者治疗前后中医症状积分比较 在治疗4、8、12周后,观察组和对照组在中医症状评分方面改善有统计学意义($P < 0.05$),观察组疗效显著。见表3,图3。

2.4 安全性 治疗期间对患者服药出现的不良反应详细记录,2组均未见严重的不良反应。其中观

3 讨论

特发性弱精子症属于中医的“艰嗣”范畴,随着现代人们社会心理压力的增大,二孩政策放开,晚婚晚育等多种原因,导致男性不育症的发病率特别是特发性弱精子症发病率越来越高。根据《黄帝内经》“肾主生殖”的理论,结合特发性弱精子症病程较长^[10],以及社会心理压力明显的特点,认为特发性弱精子症是以肾虚为根本,以肝郁为关键的病机状态^[11]。

补肾调肝生精汤为西苑医院男科经验方,主要应用于特发性弱精子症辨证属于肾虚肝郁证型

者^[12]。全方由 12 味药物组成,其中以柴胡与熟地黄作为全方君药,柴胡性辛味苦而寒,为“疏肝气之第一要药”,研究发现柴胡内提取物——白芍总皂苷通过调节体内神经递质来缓解焦虑、抑郁作用^[13];肾藏精,主蛰守位,熟地黄地黄性温而质厚,归肝肾之经,具有温补肝肾,填精养血之功,现代药理学研究熟地黄多糖可提高血中抗氧化相关酶的活性,降低相关组织的过氧化脂质水平以提高精子活力^[14]。二药相合,一为疏肝解郁一为补肾填精,直中病机。山药质润多汁善于平补肺脾肾山茱萸性温味酸,主要归于肝肾二经,不仅具有滋补肝肾之阴作用而且具有收敛肾气之功;当归善于补益肝血、白芍滋肝阴,因“肝体阴而用阳”二药相合补益“肝体”^[15],以上四味药均为臣药。肝气郁滞日久,导致肝木过旺,木胜则克脾土,因此以茯苓、炒白术补益脾胃,补益后天以济先天之功;菟丝子性温补益肾阳,采用中医取象比类的方法“以子助子”,研究表明菟丝子在一定程度上可以提高生殖细胞的活力^[16]。枸杞子性温归肝肾经,具补益肝肾之阴之能;因特发性弱精子症其病程相对较长,且病因不明确,根据“久病多瘀”“怪病多瘀”的特点^[17],予以鸡血藤以养血活血,鸡血藤药理研究表明具有多种抗氧化作用物质,对提高精子活力有一定作用^[18]。以上五味药物均为佐助之药,以助君臣疏肝解郁,补益肾气之功。炙甘草调和药性,为使药。

本研究结果显示,在连续治疗 12 周后,观察组改善 PR 级精子、精子总活力 (PR + NP) 及中医临床症状积分方面均优于对照组。综上所述,补肾生精调肝汤治疗肾虚肝郁型特发性弱精子症临床疗效显著,且无明显不良反应,值得在临床中推广应用。

参考文献

[1] 孙宝刚,管福来,曹井贺. 特发性少、弱精子症患者精液质量指标及辅助生殖妊娠结局相关性研究[J]. 中国男科学杂志,2018,32(2):37-41.

- [2] 辛重强,王福,高庆和,等. 郭军教授从脾胃论治少弱畸精子症经验探析[J]. 环球中医药,2016,9(5):606-607.
- [3] 贺海林,王芬芳,杨文杰,等. WHO2010 年新版男性不育症精液分析标准临床应用探讨[J]. 检验医学与临床,2013,10(12):1572-1573.
- [4] 陆金春,黄宇烽. 特发性精液质量异常的诊断与治疗[J]. 中华男科学杂志,2012,18(1):3-10.
- [5] 李攻成. 从技术评价角度对合理应用《中药新药临床研究指导原则》的几点思考[J]. 中药新药与临床药理,2008,19(4):319-321.
- [6] 王杨,李卫,成小如,等. 随机模拟法验证非劣效临床试验样本量计算公式[J]. 中国卫生统计,2008,25(1):26-28.
- [7] 国家食品药品监督总局. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:73.
- [8] 张欣宗,姚康寿,熊承良.《WHO 人类精液检查与处理实验室手册》第 5 版与第 4 版精子形态评估标准的比较研究[J]. 中华男科学杂志,2011,17(11):989-992.
- [9] 陈振文. 新版 WHO 人类精液分析与处理实验室手册解读. 2010 年微创技术在辅助生殖技术的应用及人类生育能力保护国际研讨会,2012.
- [10] 庞保珍,庞清洋,赵焕云. 中医药治疗少精子症不育研究进展[J]. 世界中医药,2009,4(6):353-356.
- [11] 郭军,王福,张强,等. 3 种不同中医治则治疗少弱精子症患者的随机对照观察[J]. 中国中西医结合杂志,2013,33(9):1170-1173.
- [12] 李重,王福,高庆和,等. 郭军辨治弱精子症经验[J]. 上海中医药杂志,2015,49(1):14-15.
- [13] 孙晓卉,张量. 柴胡药理作用的研究进展[J]. 中国医药导报,2017,14(10):52-54.
- [14] 朱妍,徐畅. 熟地黄活性成分药理作用研究进展[J]. 亚太传统医药,2011,7(11):173-175.
- [15] 王洪弘,李成卫,王庆国,王维广. 阴阳五行学说与肝脏象理论的三次变革[J]. 世界中医药,2015,10(11):1675-1679.
- [16] 宋来新,张长城,袁丁,等. 五子衍宗丸对生殖系统影响的研究进展[J]. 中成药,2016,38(7):1579-1582.
- [17] 王佳,李军. 李军教授“见痰及瘀”与“见瘀及痰”之思想探微[J]. 中医药导报,2017,23(16):45-47.
- [18] 张雅琪,陈家宝,梁宁. 壮药鸡血藤药理作用及临床应用研究进展[J]. 亚太传统医药,2018,14(5):23-26.

(2019-02-27 收稿 责任编辑:徐颖)

(上接第 2727 页)

- [17] Godier A, Parmar K, Manandhar K, et al. An in vitro study of the effects of t-PA and tranexamic acid on whole blood coagulation and fibrinolysis[J]. J Clin Pathol,2017,70(2):154-161.
- [18] Berer M. Response to “Progesterone for preventing pregnancy termination after initiation of medical abortion with mifepristone”: what’s the real point here? [J]. Eur J Contracept Reprod Health Care, 2018,23(2):169.
- [19] Mahdavi-pour M, Zarei S, Fatemi R, et al. Polymorphisms in the Estrogen Receptor Beta Gene and the Risk of Unexplained Recurrent

Spontaneous Abortion[J]. Avicenna J Med Biotechnol,2017,9(3):150-154.

- [20] 苏洁,陈素红,吕圭源,等. 杜仲及菟丝子对肾虚大鼠生殖力及性激素的影响[J]. 浙江中医药大学学报,2014,38(9):1087-1090.
- [21] Mumm H, Jensen DM, Sørensen JA, et al. Hyperandrogenism and phenotypes of polycystic ovary syndrome are not associated with differences in obstetric outcomes [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2015,94(2):204-211.

(2018-09-30 收稿 责任编辑:杨觉雄)