

少精弱精方联合枸橼酸氯米芬和维生素 E 对少精弱精症患者的临床疗效

赫艳梅, 何旭锋

(嘉兴市中医医院, 浙江 嘉兴 314000)

摘要: **目的** 考察少精弱精方联合枸橼酸氯米芬和维生素 E 对少精弱精症患者的临床疗效。**方法** 102 例患者随机分为对照组和观察组, 每组 51 例, 对照组给予枸橼酸氯米芬和维生素 E, 观察组在对照组基础上加用少精弱精方, 疗程 3 个月。检测临床疗效、精液参数 (精子存活率、精液量、精子密度、精子向前活动率、a 级精子、a+b 级精子)、血清性激素 (睾酮、黄体生成素、促卵泡生成素)、精液凋亡因子 (Caspase-3、Caspase-8)、不良反应发生率变化。**结果** 观察组总有效率高于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 2 组精液参数、睾酮升高 ($P<0.05$), 黄体生成素、促卵泡生成素、精液凋亡因子降低 ($P<0.05$), 以观察组更明显 ($P<0.05$)。2 组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 少精弱精方联合枸橼酸氯米芬和维生素 E 可安全有效地改善少精弱精症患者血清性激素水平, 降低精液凋亡因子水平, 提高临床疗效、精子质量和活力。

关键词: 少精弱精方; 枸橼酸氯米芬; 维生素 E; 少精弱精症

中图分类号: R287

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2024)02-0474-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.02.020

Clinical effects of Shaojing Ruojing Prescription combined with clomiphene citrate and vitamin E on patients with oligoasthenospermia

HE Yan-mei, HE Xu-feng

(Jiaxing Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiaxing 314000, China)

KEY WORDS: Shaojing Ruojing Prescription; clomiphene citrate; vitamin E; oligoasthenospermia

研究表明, 全球约有 20% 的夫妇受不孕不育影响, 其中 40%~60% 是由男性因素引起^[1]。随着我国社会不断发展, 人们生活节奏持续加快, 生活压力也逐年上升, 以致少精弱精症发病率不断攀升^[2-3], 目前临床上西医治疗主要应用激素类药物, 但疗效欠佳, 而且长期服用会引发胃肠道刺激、药源性肥胖等不良反应^[4]。中医治疗少精弱精症遵循辨证论治原则, 讲究灵活用药、对症用药, 相关不良反应发生较少, 具有一定优势。因

此, 本研究考察少精弱精方联合枸橼酸氯米芬和维生素 E 对少精弱精症患者的临床疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2020 年 1 月至 2022 年 4 月收治于嘉兴市中医医院的 102 例少精弱精症患者, 随机分为对照组和观察组, 每组 51 例, 2 组一般资料见表 1, 可知差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。研究经医院伦理委员会批准。

表 1 2 组一般资料比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=51$)

Tab. 1 Comparison of general data between the two groups ($\bar{x}\pm s$, $n=51$)

组别	平均年龄/岁	病程/[例(%)]		平均 BMI/ ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	烟酒史/[例(%)]	
		≤ 2 年	>2 年		有	无
对照组	30.25 \pm 3.72	23(65.71)	28(34.29)	22.47 \pm 2.56	31(31.43)	20(68.57)
观察组	29.83 \pm 3.54	26(57.14)	25(42.86)	22.81 \pm 2.49	27(25.71)	24(74.29)

收稿日期: 2023-04-18

基金项目: 嘉兴市科技计划项目 (2019AD32115)

作者简介: 赫艳梅 (1986—), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为女性泌尿外科。Tel: 18258383463

1.2 纳入标准 ①精子密度 $<2.0 \times 10^7/\text{mL}$ (即少精症), a级精子 $<25\%$ 或 a+b级精子 $<50\%$ (即弱精症); ②婚后在不采取任何避孕措施的情况下正常性生活超过1年; ③女方无任何生殖系统性疾病; ④患者自愿参加本研究, 签署知情同意书。

1.3 排除标准 ①合并严重肝肾功不全; ②对本研究药物有既往过敏史; ③入组前1个月服用过其他影响生精功能、精液参数的药物; ④合并严重精神疾病, 无法正常沟通; ⑤合并不射精、勃起功能障碍; ⑥用药依从性差。

1.4 治疗手段 2组患者戒烟酒, 进行一定的体育锻炼, 合理膳食, 摄入充足氨基酸食品, 维持健康稳定的睡眠时间及其质量。同时, 对照组给予枸橼酸氯米芬片 (华润双鹤药业股份有限公司, 50 mg, 国药准字 H11020546), 每天1次, 每次25 mg, 服用25 d后间隔5 d; 维生素E软胶囊 (青岛双鲸药业股份有限公司, 50 mg, 国药准字 H37023085) 每天2次, 每次100 mg, 连续3个月。观察组在对照组基础上加用少精弱精方, 组方药材紫石英6 g、菟丝子15 g、紫河车10 g、鹿角霜15 g、山茱萸15 g、肉苁蓉10 g、枸杞子15 g、女贞子15 g、黄精20 g、当归15 g、白术15 g、山药10 g、太子参10 g、甘草6 g, 水煎取药汁400 mL, 分2次温服, 连续3个月。

1.5 疗效评价 参考文献 [5] 报道, (1) 治愈, 治疗期间配偶怀孕; (2) 显效, 精液参数恢复正常水平, 但配偶未怀孕; (3) 有效, 精子密度增加超过30%, a级精子或 a+b级精子增加超过30%, 精子存活率大于30%, 精子密度或精子活性显著好转; (4) 无效, 精子密度或精子活性未达到有效标准, 甚至病情加重。总有效率 = $[(\text{痊愈例数} + \text{显效例数} + \text{有效例数}) / \text{总例数}] \times 100\%$ 。

1.6 指标检测 取2组精液, 检测并记录精子存活率、精液量、精子密度、精子向前活动率、a级精子、a+b级精子, 以及半胱氨酸天冬酶-3 (Caspase-3)、半胱氨酸天冬酶-8 (Caspase-8) 水平。清晨抽取2组患者空腹肘静脉血, 离心取血清, 检测睾酮、黄体生成素、促卵泡生成素水平。治疗期间, 记录2组不良反应发生情况, 计算其发生率。

1.7 统计学分析 通过SPSS 24.0软件进行处理, 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组内比较采用配对样本 *t* 检验, 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 计数资料以百分率表示, 组间比较采用卡方检验 (检验水准 $\alpha = 0.05$)。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组总有效率高于对照组 ($P < 0.05$), 见表2。

表2 2组临床疗效比较 [例 (%), $n = 51$]

Tab. 2 Comparison of clinical effects between the two groups [case (%), $n = 51$]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效率/%
对照组	1(1.96)	19(37.25)	12(23.53)	19(37.25)	62.75
观察组	4(7.84)	23(45.10)	15(29.41)	9(17.65)	82.35*

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 精液参数 治疗后, 2组精子存活率、精液量、精子密度、精子向前活动率、a级精子、a+b

级精子升高 ($P < 0.05$), 以观察组更明显 ($P < 0.05$), 见表3。

表3 2组精液参数比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 51$)

Tab. 3 Comparison of semen parameters between the two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 51$)

组别	治疗前		治疗后	
	对照组	观察组	对照组	观察组
精子存活率/%	42.16 \pm 5.73	43.29 \pm 5.52	51.48 \pm 6.22*	64.91 \pm 8.13**
精液量/%	2.97 \pm 0.41	3.06 \pm 0.42	3.68 \pm 0.58*	4.12 \pm 0.71**
精子密度/%	15.27 \pm 2.63	15.54 \pm 2.75	22.61 \pm 3.52*	30.29 \pm 4.34**
精子向前活动率/%	16.37 \pm 3.10	17.04 \pm 3.13	21.58 \pm 3.67*	26.84 \pm 3.71**
a级精子/%	16.35 \pm 2.08	16.74 \pm 1.92	28.19 \pm 3.56*	35.42 \pm 3.83**
a+b级精子/%	34.73 \pm 3.94	34.51 \pm 4.26	45.61 \pm 4.77*	53.59 \pm 5.68**

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, # $P < 0.05$ 。

2.3 血清性激素水平 治疗后, 2组睾酮水平升高 ($P < 0.05$), 黄体生成素、促卵泡生成素水平降低 ($P < 0.05$), 以观察组更明显 ($P < 0.05$), 见

表4。

2.4 精液凋亡因子水平 治疗后, 2组 Caspase-3、Caspase-8 水平降低 ($P < 0.05$), 以观察组更明显

表4 2组血清性激素水平比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=51$)

Tab. 4 Comparison of serum levels of sex hormones between the two groups ($\bar{x}\pm s$, $n=51$)

组别	睾酮/(ng·dL ⁻¹)		黄体生成素/(U·L ⁻¹)		促卵泡生成素/(U·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	425.39±53.68	521.41±63.76*	8.24±2.37	5.69±1.56*	11.64±2.83	6.97±1.52*
观察组	417.22±43.57	626.84±73.82**	8.53±2.41	4.31±1.22**	12.01±2.75	5.48±1.39**

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,** $P<0.05$ 。

($P<0.05$),见表5。

差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表6。

2.5 不良反应发生率 2组不良反应发生率比较,

表5 2组精液凋亡因子水平比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=51$)

Tab. 5 Comparison of semen apoptotic factor levels between the two groups ($\bar{x}\pm s$, $n=51$)

组别	Caspase-3/(pmol·L ⁻¹)		Caspase-8/(pmol·L ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	12.17±2.45	8.92±1.65*	24.38±5.35	17.58±3.47*
观察组	11.94±2.37	7.13±1.26**	24.03±4.87	15.16±3.06**

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,** $P<0.05$ 。

表6 2组不良反应发生率比较 [例(%), $n=51$]

Tab. 6 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups [case(%), $n=51$]

组别	头晕	头痛	胃肠道反应	过敏性皮炎	总发生率/%
对照组	2(3.92)	1(1.96)	2(3.92)	1(1.96)	11.76
观察组	1(1.96)	1(1.96)	0	0	3.92

3 讨论

少精弱精症是临床常见病症,也是男性不育的重要构成因素^[6-7],其发病机制较为复杂,与环境因素、不良生活习惯、相关基因表达的缺失或过度表达等息息相关,一旦发病会使患者生活质量与心理健康受到严重影响^[8-10]。枸橼酸氯米芬为非甾体类药物,雌激素活性较弱,具有促进生精的作用,是临床西医治疗少精弱精症患者的常用药物^[11-12]。维生素E属于酚类化合物,具有一定抗氧化作用,可提升正常精子占比率、精子密度及精子活性^[13-14]。

中医认为,男性不育属于“肾阳虚”范畴,人体肾藏精,主生殖,如出现肾部精气缺乏则会直接影响人体的生殖功能与生长发育;脾胃乃生化气血之源头,人体后天之根本,肾部精气的形成需要借助脾胃化生而成的水谷精微促进,其好坏将直接或间接影响肾部精气生成^[15]。因此,中医治疗少精弱精症应以温肾补阳为主,健脾胃为辅。

少精弱精方中紫石英可镇坠归元、补中除寒;菟丝子可温补肾阳,具有调节生殖功能、抗氧化、调节性激素及激素受体水平、促进精子生成、提生精子活性等功效^[16];当归可活血养血;太子参可补益脾胃固精;甘草可调和诸药,本研究发现,观察组总有效率高于对照组。另外,精液参数水平是临床上反应精子质量与活力的常用重要指标,其水

平越高,患者精子质量与活力越优良^[17-18],本研究发现,观察组精液参数水平高于对照组。

张芳等^[19]指出,男性生殖功能由下丘脑-垂体-性腺轴系统进行主要的调控,其分泌产生的睾酮、黄体生成素、促卵泡生成素是机体调节生殖功能与性功能的重要激素,其中血清睾酮水平异常下降,以及黄体生成素、促卵泡生成素水平异常上升均会对精子生成与成熟产生不良影响,是引起精子质量下降,进而导致不育的重要原因。本研究发现,治疗后2组血清睾酮水平升高,黄体生成素、促卵泡生成素水平降低,以观察组更明显,表明中西医结合治疗效果更明显。

Caspase 是一组半胱氨酸蛋白酶家族,在程序性细胞死亡和炎症中起关键作用^[20],其中Caspase-3一般被认为是细胞程序性死亡过程中最关键的终末剪切酶,一旦被激活,细胞程序性死亡就进入不可逆的过程,故在细胞程序性死亡中发挥着至关重要的作用^[21-22];Caspase-8是上游启动因子,阻止其在细胞程序性死亡过程中表达,抑制执行因子Caspase-3活化,可使细胞程序性死亡受到阻碍^[23]。本研究发现,治疗后2组精液凋亡因子表达降低,以观察组更明显,表明中西医结合治疗效果更明显。另外,治疗期间2组不良反应发生率无明显差异,表明中西医结合治疗不会增加不良反应风险,安全性较高。

综上所述,少精弱精方联合枸橼酸氯米芬和维生素E可改善少精弱精症患者血清性激素水平,降低精液凋亡因子水平,提高临床疗效、精子质量与活力,而且安全可靠。

参考文献:

- [1] 杨滨,孟庆宇,陈昊,等. 针药结合治疗少弱精症有效性的Meta分析[J]. 针刺研究, 2020, 45(3): 243-250.
- [2] 路小轩,陈其华. 温阳补肾汤治疗少弱精症临床观察[J]. 中医药临床杂志, 2021, 33(4): 785-789.
- [3] Ke H L, Sun W W, Yu C H, *et al.* Associations of common single nucleotide polymorphisms in miR-34b/c and miR-499 with male infertility caused by oligospermia or azospermia in the Chinese population[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2020, 24(6): 359-363.
- [4] 吴胜年. 以五子衍宗汤为主方加减治疗少弱精症[J]. 中国社区医师, 2020, 36(19): 95-96.
- [5] 张华,孙自学. 益肾通络方治疗肾精亏虚型男性不育症的临床研究[J]. 中药材, 2018, 41(7): 1746-1749.
- [6] Daneshmandpour Y, Bahmanpour Z, Hamzeiy H, *et al.* MicroRNAs association with azospermia, oligospermia, asthenozoospermia, and teratozoospermia; a systematic review[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2020, 37(4): 763-775.
- [7] 单梦瑶,王维纲,董金香,等. 人参糖蛋白对少弱精症小鼠生精障碍的改善作用[J]. 吉林大学学报(医学版), 2022, 48(3): 575-583.
- [8] Hurtado A, Palomino R, Georg I, *et al.* Deficiency of the onco-miRNA cluster, miR-106b~25, causes oligozoospermia and the cooperative action of miR-106b~25 and miR-17~92 is required to maintain male fertility[J]. *Mol Hum Reprod*, 2020, 26(6): 389-401.
- [9] Zhu W Q, Du J, Chen Q, *et al.* Association of UHRF1 gene polymorphisms with oligospermia in Chinese males[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2019, 36(12): 2563-2573.
- [10] 刘杨青,王可欣,李真,等. 严重少弱精症和常规精液分析正常患者辅助生育结局的对比分析[J]. 中国实用医刊, 2022, 49(5): 1-5.
- [11] 张广涛,包振虎,史学珍,等. 加味六味地黄汤治疗少弱精男性不育症的临床观察[J]. 中国民间疗法, 2019, 27(22): 45-47.
- [12] Delu A, Kiltz R J, Kuznetsov V A, *et al.* Clomiphene citrate improved testosterone and sperm concentration in hypogonadal males[J]. *Syst Biol Reprod Med*, 2020, 66(6): 364-369.
- [13] 武学海,张树娜,张国华,等. 复方玄驹胶囊联合枸橼酸氯米芬和维生素E治疗男性肾虚型不育症的临床研究[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(19): 3784-3787.
- [14] Sabeti P, Pourmasumi S, Fagheirelahee N. Effect of selenium and vitamin E on the level of sperm HSPA2+, intracellular superoxide anion and chromatin integrity in idiopathic asthenoteratozoospermia; A double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Urol J*, 2021, 18(5): 549-555.
- [15] 李亦聪,潘恩山,陈翠萍. 生精种玉汤治疗少精弱精性不育的疗效及对精液中Caspase 3和Caspase 8的影响[J]. 世界中医药, 2019, 14(9): 2359-2362; 2366.
- [16] 刘桂敏,白雪,汤轶波,等. 菟丝子防治男性不育研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(4): 162-166.
- [17] 陈颖娴,邢琪,李志强,等. 小剂量氯米芬联合维生素E治疗特发性少精弱精症对患者精子质量及性激素的影响[J]. 药物生物技术, 2020, 27(1): 63-67.
- [18] 王杰. 维生素E联合氯米芬治疗成年特发性少精弱精症的临床效果[J]. 中国实用医刊, 2021, 48(23): 112-115.
- [19] 张芳,孙自学,邱荃,等. 益肾通络方治疗少弱精子型男性不育症肾虚瘀阻证的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(11): 112-116.
- [20] 潘朝旺,王伟,谢耀峰,等. 九龙虫对不同生长期自然衰老小鼠睾丸凋亡因子及血清相关激素的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(11): 2777-2779.
- [21] Kuo W T, Shen L, Zuo L, *et al.* Inflammation-induced occludin downregulation limits epithelial apoptosis by suppressing Caspase-3 expression[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(5): 1323-1337.
- [22] 张珈源,贾振,夏联恒,等. 桦褐孔菌水提物通过caspase 3介导细胞凋亡对口腔鳞癌抑制作用的研究[J]. 现代预防医学, 2022, 49(4): 727-732.
- [23] 凌益,任妮娜,徐晖,等. 金乌健骨胶囊对类风湿关节炎滑膜细胞增殖、迁移及凋亡的影响[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(1): 513-517.