

补肾祛湿法治疗男性不育症的研究进展[※]

● 孙苗苗 乔 斌 陆圣洁 唐志安[▲]

摘 要 男性不育症是临床常见的男性疾病,发病比例逐年增高。其病因复杂,现代医学尚无特效治疗方法。本文从治法溯源、临床研究、实验研究等三个方面对补肾祛湿法治疗男性不育症的研究现状进行总结,发现补肾祛湿法治疗男性不育症疗效确切,但其作用机制尚有待进一步深入研究。

关键词 补肾祛湿;不育;研究进展

男性不育症(male infertility, MI)是指夫妻同居有正常性生活,未避孕超过1年,由于男方因素致使女方未能受孕。据世界卫生组织(WHO)的调查,目前世界上大约有6千万~8千万对不育夫妇,约占已婚夫妇的10%~15%。其中约50%的不孕不育是由男方因素所致,且有逐年增多的趋势^[1]。男性不育症的主要表现为精液质量下降,其病因复杂,遗传、职业、环境和不良习惯等因素通过损伤男性生殖器官、影响内分泌功能、改变精液参数等方面致男性不育^[2]。因此,对于多数MI患者,目前现代医学仍缺乏特效治疗手段。传统中医药千百年来在治疗男性不育症方面积累了丰富的经验,疗效可靠,具有一定的优势。

1 治法溯源

“不育”之词最早见于《周

易》,渐卦中记载“妇孕不育”,并提出“男女媾精,万物化生”^[3],认识到“精”是男女生殖和孕育万物的基础。《黄帝内经》中以“不育”“无子”来命名,并率先提出了以肾为中心的生育观,认识到男子的生育能力,取决于肾中精气的强弱和天癸的盈亏,如“二八,肾气盛,天癸至,精气溢泻,阴阳和,故能有子”“今五脏皆衰,筋骨解堕,天癸尽矣,故发鬓白,身体重,行步不正,而无子耳”^[4]。晋唐以后,生育被赋予了家族延续及发扬的伦理意义,出现了“绝嗣”“无嗣”“艰嗣”等名,这种子嗣的传承观念一直延续至今。随着对该病的认识不断加深,“精清”“精薄”“少精”“精寒”“精冷”等有病因病机含义的名称亦多使用^[5]。《诸病源候论》曰:“丈夫无子者,其精清如水,冷如冰铁,皆为无子之候。”^[6]陈无择在《石室秘录·子嗣论》中亦云:

“凡男子不生育有六病。六病何谓?一精寒、二气衰、三痰多、四相火盛、五精稀少、六气郁。”^[7]《素问·至真要大论》中提出“诸病水液,澄澈清冷,皆属于寒”,可见“精清”“精薄”“精冷”皆为“精寒”之意。又云“诸寒收引,皆属于肾”,“诸痉项强,皆属于湿”,痉及项强均为寒主收引的表现,因此,可以推测出“精寒”之病机在于“肾”“湿”。由此可见,古代医家已经认识到了不育症与“肾”和“湿”密切相关。

现代对男性不育症的研究也从未停止。两项大样本的流行病学调查表明^[8,9],肾虚湿浊是男性不育症的最常见证型。潘明沃等^[10]对162例不育男性进行体质辨识,分析得出体质分布以湿热质、气虚质、阴虚质、血瘀质、气郁质为主,肾虚湿热是最常见的不育症体质类型。杨世坚^[11]发现102例特发性弱畸形精子症的患者中,最多见为湿热质(17%)和气虚质(16%),且这两种体质患者多有症状。肾为天癸本源,精液的盈亏、生育能力的有无取决于肾气的盛

※基金项目 国家自然科学基金面上项目(No. 8177150734)

▲通讯作者 唐志安,男,主任医师,硕士研究生导师。研究方向:中西医结合男科学。E-mail:staff617@yxph.com

●作者单位 扬州大学医学院宜兴临床学院 宜兴市人民医院(江苏 宜兴 214200)

衰。虚者因先天禀赋不足,或久病体弱,或房事无度,肾精亏虚,命门火衰,致使精子活动下降;实者因嗜食辛辣肥甘厚味,蕴湿生热,阻塞精道,困扰精室,致使精子活力下降^[12]。因此,诸多医家提出肾虚为本,湿浊为标是男性不育症的基本病机。补肾祛湿也成为治疗男性不育症十分重要而常用的方法。

2 临床研究

2.1 补肾祛湿法治疗畸形精子症

姜立伟^[13]观察自拟补肾利湿汤(熟地黄、山药、山茱萸、茯苓、五味子、覆盆子、菟丝子、枸杞子、肉苁蓉、淫羊藿、黄芩、栀子、泽泻、柴胡、木通、车前子)治疗男性畸形精子症 50 例,对照组给予麒麟丸口服,8 周后观察组的精子头部、中部、尾部畸形比例及中医证候评分都明显低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

陈小均等^[14]用金草地黄汤(生地、山萸肉、山药、黄芪、菟丝子、女贞子、淫羊藿、沙苑子、麸炒白术、当归、丹参、茯苓、丹皮、黄柏、车前子、萆薢、金银花、白花蛇舌草、石菖蒲)治疗 100 例男性不育症合并畸形精子症患者 12 周,完成观察的 81 例患者中,临床痊愈 34 例,有效 26 例,无效 31 例,治疗后正常形态精子数、正常形态前向运动精子数升高,畸形精子指数和精子畸形指数降低($P < 0.05$)。

2.2 补肾祛湿法治疗少弱精子症

柯维夫^[15]将 160 例少弱精子症患者随机分为观察组和对照组,观察组以补肾利湿生精方(覆盆子、菟丝子、鹿角霜、丹皮、丹参、山茱萸、桑寄生、桑螵蛸、川断、王不留行、通草、路路通、潼蒺藜、蛇床子、

桑叶、桑白皮)治疗,对照组以氯米芬口服,30 天为 1 个疗程,连续 5 个疗程后观察组总有效率为 78.75%,高于对照组的总有效率且治疗后精子质量优于对照组($P < 0.05$)。

孙建明等^[16]用益肾清利经验方(菟丝子、杜仲、枸杞子、熟地黄、炒黄柏、车前子)对照五子衍宗丸治疗肾虚湿热型少弱精子不育症患者各 45 例,3 个月后治疗组总有效率 91.11%,与对照组差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组精子密度、成活率、活动力、血清睾酮(T)、促卵泡激素(FSH)、促黄体生成素(LH)均较前明显改善,且治疗组精子密度及血清 T 改善更明显($P < 0.05$)。

王岩斌等^[17]将 31 例肾虚湿热型少弱精子症患者作为观察对象,予补肾利湿方药(菟丝子、覆盆子、五味子、枸杞子、补骨脂、何首乌、车前子、蜈蚣、川牛膝、萆薢、石菖蒲、龙胆草、黄芩)配合维生素 E 口服,用药 12 周后精子密度、a 级精子、a+b+c 级精子比例显著提高($P < 0.01$),精液中白细胞数明显下降($P < 0.05$)。

施慧等^[12]用益肾除湿丸(龟板、生地、山药、覆盆子、益智仁、菟丝子、怀牛膝、丹皮、苍术、豆蔻、金钱草、灯心草、琥珀)治疗肾虚湿浊型弱精子症 63 例,观察 3 个月,其中脱落 2 例,治愈 6 例,显效 18 例,有效 22 例,总有效率 75.41%。

2.3 补肾祛湿法治疗精液不液化症

黎志清等^[18]将 60 例精液不液化患者随机分为两组,治疗组口服知柏地黄丸(熟地黄、山药、山茱萸、丹皮、茯苓、泽泻、知母、黄柏),对照组口服维生素 E 软胶囊及葡萄糖酸锌片。60 天后治疗组的前向运动精子率、精子畸形率、精浆

锌及精浆果糖水平较治疗前明显改善($P < 0.05$),且缩短精液液化时间及改善临床症状有效率优于对照组。

钟邦兴等^[19]用自拟液化汤(熟地黄、生地黄、枸杞子、仙灵脾、蒲公英、败酱草、知母、黄柏、车前草、玄参、花粉、丹参、赤芍、麦冬、淡竹叶)治疗精液不液化症患者 120 例,治疗后患者精子密度、精子活力明显改善($P < 0.05$),精液的液化时间明显缩短,精液的黏稠度明显降低。

3 实验研究

3.1 补肾祛湿中药对鼠睾丸组织蛋白表达的影响

朱莹莹等^[20]研究促育生精方(仙茅、淫羊藿、巴戟天、蛇床子、黄柏、土茯苓、沙苑子、杜仲、枸杞子、牛膝、山萸肉、知母、黄精、何首乌)治疗环磷酰胺致小鼠少弱精症的效果及机制。将 50 只小鼠随机分为空白对照组、模型组和促育生精方低、中、高剂量组。给药 35 天后,促育生精方中、高剂量组精子密度显著高于模型组,低、中剂量组精子活力显著高于模型组,中剂量组睾丸特异性 CREM 激活因子(ACT) mRNA 和蛋白表达显著升高,低、中剂量组 cAMP 反应元件调节因子(CREM) mRNA 和蛋白表达显著升高,低剂量组 cAMP 反应元件结合蛋白(CREB) mRNA 和蛋白表达显著升高($P < 0.05$)。

张培海等^[21]选取 100 只雄性大鼠随机分为空白组、模型组、强精片高、中、低剂量组各 20 只。强精片主要由补肾益精药人参、熟地黄、山茱萸、枸杞子、五味子、菟丝子,温肾祛湿药淫羊藿、仙茅及利水祛湿药车前子、益母草组成。奥硝唑灌胃造模后给予不同剂量强

精片混悬液 20 天。与模型组相比,强精片组 a、b、c 级精子比例随强精片剂量增加而显著升高,且高剂量组大鼠睾丸组织中动力蛋白重链 7 (MDHC7)、血清微管蛋白 (TUBB) 表达增加 ($P < 0.05$)。

3.2 补肾祛湿中药对抗鼠氧化应激损伤的研究 刘绍明等^[22]把 72 只弱精子症大鼠随机分为正常组、模型组、左卡尼汀组和低、中、高剂量二仙补肾益精利湿解毒方组(中药方由熟地黄、当归、枸杞子、山萸肉、人参、血余炭、白术、仙茅、淫羊藿、巴戟天、蛇床子、白花蛇舌草、蒲公英、茯苓、萆薢、车前子组成)。给药 4 周后测量发现中药方组和左卡尼汀组 B 级精子百分率有改善趋势,丙二醛 (MDA) 含量降低,超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH) 含量升高 ($P < 0.01$),且中剂量中药方组和左卡尼汀组大鼠睾丸生精小管内可见大量生精细胞。

宾东华等^[23]研究知柏地黄汤治疗解脲脲原体感染所致男性不育机制时,将模型大鼠分为假手术组、模型组、知柏地黄汤组(熟地黄、淮山药、山茱萸、知母、牡丹皮、茯苓、泽泻、黄柏)、强力霉素组、知柏地黄汤 + 强力霉素组。给药 21 天后,各治疗组大鼠精子线粒体膜电位 (MMP) 水平上升,活性氧 (ROS) 水平、细胞色素 C (CytC) 含量下降,且以知柏地黄汤 + 强力霉素组差异最显著 ($P < 0.01$)。

3.3 补肾祛湿中药对鼠血清性激素的影响 廖建春等^[24]将腺嘌呤所致生精细胞损伤模型大鼠随机分为模型组、加味五子衍宗合剂组(加味五子衍宗合剂由枸杞子、菟丝子、覆盆子、五味子、肉苁蓉、巴戟天、制首乌、当归、牛膝、车前子、淫羊藿、仙茅、茯苓组成)、五子衍

宗方组、仙茅 + 淫羊藿水提物组、仙茅水提物组、淫羊藿水提物组、正常组各 10 只。灌胃相应药物 6 周后,加味五子衍宗合剂组大鼠精子数、精子活动率、精子指数显著升高,血清 T 升高、LH 降低,且优于其它组 ($P < 0.05$)。

4 总结与展望

男性不育症属于中医学“不育”“无子”“绝嗣”“无嗣”“艰嗣”“精清”“精薄”“少精”“精寒”“精冷”范畴。基于古代医家对不育的理论认识及现代流行病学调查,肾虚湿浊已成为引起男性不育的最常见和最重要的病机证型。

大量研究^[13-29]证实补肾祛湿中药可以提高精子密度、成活率、活动力,改善精子畸形率,对畸形精子症、少弱精子症及精液不液化症均有可靠的疗效,而无明显不良反应,且标准均符合《中药新药临床研究指导原则》^[30]。其机制可能是通过调节性激素含量,促进生殖细胞内信使生成,增加精子尾部鞭毛结构蛋白表达,降低氧化应激损伤,改善生殖细胞抗氧化作用来实现的。

虽然人们对补肾祛湿法治疗男性不育症作了大量的临床和实验研究,但很少涉及补肾祛湿中药作用的具体通路。随着生命科学技术及多学科交叉与融合,尤其是精原干细胞龛境 (niche) 的提出,为研究补肾祛湿法改善生精功能的具体机制提供了可能。我们通过前期研究^[31]发现,其改善男性不育症患者的精子质量,可能与调控精原干细胞 niche 有关,其具体作用机制尚有待进一步研究。这对于指导男性不育症的临床治疗、阐明补肾祛湿法的理论内涵具有重要的理论意义和现实价值。

参考文献

[1] Esteves SC, Chan P. A systematic review of recent clinical practice guidelines and best practice statements for the evaluation of the infertile male [J]. *Int Urol Nephrol*, 2015, 47 (9): 1441 - 1456.

[2] 路兴军, 李晓东, 孙立宁, 等. 男性不育症病因研究进展 [J]. *中国生育健康杂志*, 2018, 29 (4): 399 - 401.

[3] 王家辉, 贾金铭. 男性不育症中医理论源流 (一)——中医对男性不育病因病机的认识 [J]. *实用中医内科杂志*, 2007 (3): 1.

[4] 王冰注. 黄帝内经素问 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 4.

[5] 邢益涛, 张明强, 王定国, 等. 基于中医古籍数据挖掘的不育症病源流考辨 [J]. *河南中医*, 2018, 38 (4): 603 - 605.

[6] 丁光迪. 诸病源候论校注 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 69.

[7] 王家辉, 陈东, 贾金铭. 男性不育症中医诊疗理论源流 (二)——男性不育症中医理法方药体系的完善与发展考辨 [J]. *实用中医内科杂志*, 2008 (1): 12 - 13.

[8] 李海松, 贾玉森, 韩智超, 等. 800 例男性不育患者的中医证候分析 [J]. *中国男科学杂志*, 2013, 27 (6): 38 - 41.

[9] 王岩斌, 沙漠, 刘勤, 等. 新疆地区 272 例男性不育症患者中医证型临床研究 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2013, 19 (1): 60 - 62.

[10] 潘明沃, 潘佩光, 陈建宏, 等. 不育男性中医体质学探究及中医诊治的思考 [J]. *实用医学杂志*, 2013, 29 (13): 2217 - 2219.

[11] 杨世坚. 102 例特发性弱畸形精子症患者与中医体质辨识的相关研究 [D]. 广东广州: 广州中医药大学, 2016: 1 - 60.

[12] 施慧, 欧阳虹, 施璐璐, 等. 益肾除湿丸治疗肾虚湿浊型弱精子症临床研究 [J]. *云南中医中药杂志*, 2016, 37 (5): 32 - 33.

[13] 姜立伟. 补肾利湿汤治疗男性畸形精子症的疗效观察 [J]. *内蒙古中医药*, 2016, 35 (9): 11.

[14] 陈小均, 张志杰, 宁鹏, 等. 金草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 [J]. *中医杂志*, 2018, 59 (5): 411 - 414.

[15] 柯维夫. 补肾利湿生精方治疗少精或弱精症的效果观察 [J]. *中国当代医药*, 2015, 22 (1): 127 - 128 + 131.

(下转第 54 页)

一成不变,石老灵活圆变,见机易法,头痛苦疾,终获痊愈。

4 总结

石老临证时擅用经方,但又不拘泥于古训,见机易法,灵活圆变,遣方用药精当,才有覆杯而愈之功

效。我们要深研经典,博采众长,多思多悟,勤于实践,善于总结,圆机活法,精当用药,才能方效无穷,终获良效。

参考文献

[1]朱震亨.丹溪心法[M].北京:人民卫生出版社,2005:339.

效。我们要深研经典,博采众长,多思多悟,勤于实践,善于总结,圆机活法,精当用药,才能方效无穷,终获良效。

[2]田代华整理.灵枢经[M].北京:人民卫生出版社,2005:96.

[3]周仲瑛.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社,2007:395.

(收稿日期:2019-03-06)

(本文编辑:蒋艺芬)

(上接第 69 页)

[21]于学平,杨才佳,张洁玉.针刺膻中穴治疗中风后抑郁临床疗效观察[J].针灸临床杂志,2016,32(8):59-62.

[22]丁达.开窍解郁治神针刺法治疗中风后抑郁 25 例疗效观察[J].国医论坛,2016,31(5):43-44.

[23]洗益民,梁艳安,朱丽华,等.电针治疗肝气郁结气虚血瘀型缺血性中风后抑郁疗效观察[J].新中医,2018,50(9):185-187.

[24]戎伟,李江波,夏晓慧,等.脑卒中后抑郁患者心理干预的疗效观察[J].实用心脑血管病杂志,2012,20(12):2026-2027.

[25]郑晶晶,马新,刘洋,等.森田心理疗法联合调神解郁汤加减对中风后抑郁患者的疗效[J].国际精神病学杂志,2018,45(3):

519-521+537.

[26]田秀芹,祁华平,宣改丽.心理干预对脑卒中后抑郁患者的影响[J].中国误诊学杂志,2011,11(25):6124-6125.

[27]邓树峰,郑建宇,潘卫萍.河车路走罐治疗中风后抑郁症阳虚型的临床观察[J].右江医学,2017,45(04):406-409.

[28]王梅.耳穴压籽干预治疗中风后抑郁的疗效观察[J].中国中医药科技,2016,23(3):364-365.

[29]曾科学,杨霞,盖娟娟,等.经穴外敷中药治疗中风后抑郁症临床研究[J].河南中医,2017,37(7):1213-1215.

[30]陈运峰,李丽,王敏,等.五行音乐疗

法结合八段锦治疗脑卒中后抑郁临床研究[J].山东中医杂志,2017,36(1):23-25.

[31]杨惠杰,崔金玲,张志英.解郁丸联合帕罗西汀治疗卒中后抑郁临床研究[J].陕西中医,2018,39(11):1530-1532.

[32]何保军,朱盼龙.温胆汤加减联合氟西汀治疗中风后抑郁症疗效观察[J].中医学报,2018,33(8):1548-1551.

[33]孟宪璞,肖丽梅,郭连澍,等.丹栀通竹方结合黛力新治疗中风后抑郁症疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2017,26(12):1290-1292.

(收稿日期:2019-01-15)

(本文编辑:蒋艺芬)

(上接第 72 页)

[16]孙建明,蔡新华,肖中,等.叶景华益肾清利经验方治疗肾虚湿热型少弱精子不育症临床研究[J].新中医,2014,46(8):55-57.

[17]王岩斌,陈邦合,刘秀松,等.从肾虚湿热论治少弱精症[J].长春中医药大学学报,2016,32(3):539-541.

[18]黎志清,何清湖,宾东华,等.知柏地黄丸治疗肾阴亏损型精液不液化的临床观察[J].湖南中医药大学学报,2019,39(1):73-76.

[19]钟邦兴,裴军,白宏忠,等.液化汤治疗精液不液化症 120 例报告[J].中国中医药咨讯,2010,2(35):105,108.

[20]朱莹莹,王麟,凌勇,等.促育生精方治疗小鼠不育症的效果及其机制[J].青岛大学医学院学报,2017,53(3):300-304.

[21]张培海,李广森,常德贵,等.强精片对弱精子症大鼠精子鞭毛结构蛋白的影响[J].中国中医基础医学杂志,2018,24(7):924-926+971.

[22]刘绍明,郭军,张岳阳,等.二仙补肾益精解毒方对弱精子症大鼠模型氧化应激损伤的保护机制研究[J].中医药学报,2017,45(6):32-36.

[23]宾东华,王孙亚,韩忠,等.知柏地黄汤对解脲脲原体感染模型大鼠精子 MMP、ROS、CytC 的影响[J].中华中医药杂志,2018,33(9):3879-3882.

[24]廖建春,刘丽君.加味五子衍宗合剂及组分对生精细胞损伤模型大鼠生殖激素水平的影响[J].中国新药与临床杂志,2018,37(3):169-172.

[25]廖建春,刘丽君,王钱道.加味五子衍宗合剂及其组分对生精细胞损伤模型大鼠 MDA、SOD、α-葡糖苷酶、果糖的影响[J].江苏中医药,2018,50(4):81-83.

[26]许甜甜,裴松柳,屠家启,等.中医药治疗男性不育症研究进展[J].海峡药学,2015,

27(5):12-15.

[27]杜宝俊,闫朋宣,陈国卫.自拟正畸汤治疗畸形精子症 85 例临床观察[J].国际中医中药杂志,2013,35(9):863.

[28]宁鹏.金草地黄汤对畸形精子症患者精子形态及精子多重缺陷指标影响的研究[D].北京:北京中医药大学,2017:28-41.

[29]孙思淼.补肾利湿汤治疗男性不育畸形精子症的临床疗效观察[D].北京:北京中医药大学,2015:35-51.

[30]中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则(试行)[S].北京:中国医药科技出版社,2002.

[31]唐志安.中药复方优精颗粒治疗精子形态异常的机制研究[D].江苏南京:南京中医药大学,2014:28-58.

(收稿日期:2019-03-01)

(本文编辑:蒋艺芬)