

本文引用:黎志清,何清湖,宾东华,周青,周兴,李玲,李波男.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.

知柏地黄丸治疗肾阴亏损型精液不液化的临床观察

黎志清¹,何清湖^{1*},宾东华²,周青²,周兴²,李玲¹,李波男¹

(1.湖南中医药大学中西医结合学院,湖南长沙 410208;2.湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙 410007)

[摘要] **目的** 观察知柏地黄丸治疗精液不液化的临床疗效。**方法** 采用随机、对照的研究方法,将60例精液不液化的男性患者随机分为治疗组和对照组,各30例,对照组口服维生素E软胶囊,0.1 g/次,3次/d,葡萄糖酸锌片,0.105 g/次,2次/d,治疗组口服知柏地黄丸,1次8丸,3次/d,两组各治疗60 d。比较两组治疗前后的中医证候评分、精液分析及精液液化情况。**结果** 治疗组治疗后的前向运动精子率、精子畸形率、精浆锌及精浆果糖水平较治疗前差异有统计学意义($P<0.05$);两组治疗后精液液化情况均有所改善,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),治疗组在缩短精液液化时间方面优于对照组;两组治疗后临床症状均有所改善,对照组有效率42.86%,治疗组有效率82.76%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),治疗组在改善临床症状方面优于对照组。**结论** 知柏地黄丸治疗精液不液化疗效确切,值得临床应用。

[关键词] 精液不液化;知柏地黄丸;肾阴亏损;知母;黄柏

[中图分类号]R256.56 **[文献标志码]**B **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2019.01.017

Clinical Efficacy of Zhibai Dihuang Pill in Treatment of Semen Non-liquefaction with Kidney Yin Deficiency

LI Zhiqing¹, HE Qinghu^{1*}, BIN Donghua², ZHOU Qing², ZHOU Xing², LI Ling¹, LI Bonan¹

(1. School of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the clinical efficacy of Zhibai Dihuang Pill in the treatment of semen non-liquefaction. **Methods** In a randomized controlled clinical trial, 60 male patients with semen non-liquefaction were randomly and equally divided into treatment group and control group. The control group received oral administration of vitamin E soft capsules 0.1 g each time, 3 times daily and zinc gluconate pills 0.105 g each time, 2 times daily. The treatment group received oral administration of Zhibai Dihuang Pill 8 pills each time, 3 times daily. Both groups were treated for 60 days. The scores for traditional Chinese medicine syndrome, semen analysis results, and semen liquefaction were evaluated in the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, the treatment group had significantly improved percentage of forward motile sperm, rate of sperm deformation, and levels of zinc and fructose in seminal plasma (all $P<0.05$). Both groups showed a significant improvement in semen liquefaction after treatment, and there was a significant difference in semen liquefaction between the two groups ($P<0.05$). The treatment group was superior to the control group in shortening semen liquefaction time. Both groups had improved clinical symptoms after treatment; the treatment group had a significantly higher response rate than the control group (82.76% vs 42.86%, $P<0.05$), suggesting that the treatment group was superior to the control group in improving clinical symptoms. **Conclusion** Zhibai Dihuang Pill is effective in the treatment of semen non-liquefaction, which holds promise for clinical application.

[Keywords] semen non-liquefaction; Zhibai Dihuang Pill; kidney Yin deficiency; Rhizoma Anemarrhenae; Phellodendri Chinensis Cortex

[收稿日期]2018-11-07

[基金项目]国家自然科学基金资助项目(81774324,81603634)。

[作者简介]黎志清,男,在读博士研究生,研究方向:中西医治疗男性病临床与实验研究。

[通讯作者]*何清湖,男,医学博士,教授,博士研究生导师,E-mail:hqh1111@tom.com。

精液不液化是指人类精液射出体外后,在25℃室温下,超过60 min不液化,或仍含有不液化的凝块,是男性不育症的常见原因之一^[1-2]。据统计^[3],约2.51%~42.65%的男性不育是由精液不液化引起的。现代医学对精液不液化有一定认识,但是目前尚缺乏针对本症的特效药物。而中医学采用辨证论治的诊疗思路,临床上运用中医药治疗精液不液化取得了一些成果,发挥了一定的优势^[4]。精液不液化在中医学中属于“淋证”“精浊”等范畴^[2]。本研究使用知柏地黄丸治疗精液不液化获满意疗效,现将方法与结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将2014年8月至2018年6月湖南中医药大学第一附属医院门诊及住院部经筛查符合入选标准的病例共60例,采用随机、对照的研究方法,使用SPSS 22.0软件产生的随机数字表,随机分为治疗组和对照组各30例。治疗组病程1~7年,年龄24~44岁,平均26.9岁。对照组病程1~7年,年龄24~45岁,平均27.4岁。两组在年龄、病程等分布上差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 病例选择标准

1.2.1 西医诊断标准 参照世界卫生组织《WHO人类精液及精子-宫颈粘液相互作用实验室检验手册》第4版^[5]标准,禁欲2~7 d后,以自慰法收集整份精液置于室温下,超过60 min不液化,连续检验2次,结果相同,诊断为精液不液化。

1.2.2 中医诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]中有关内容,并结合《中西医结合男科学》^[2]中“肾阴亏损证的临床表现”为辨证标准。

主要症状:(1)精液黏稠,良久不化;(2)腰膝酸软,五心烦热;(3)性欲旺盛,阳事易兴。

次要症状:(1)失眠多梦;(2)潮热或盗汗;(3)耳鸣;(4)咳血、衄血或溃疡;(5)口咽干燥,尿黄;(6)遗精或血精;(7)舌质红;(8)苔黄少津或少苔;(9)脉细数。

根据中医症状评分表判断,其中至少主要症状中含1项得6分,次要症状含2项得3分,即中医症状评分 ≥ 9 ,方可诊断。

1.2.3 纳入标准 (1)年龄在20~45岁之间的男性;(2)符合精液不液化西医诊断标准;(3)符合中医辨证辨病标准;(4)签署知情同意书者。

1.2.4 排除标准 (1)性生活不规律,射精异常及先天发育异常或梗阻性无精者;(2)同时患有危及生命或严重的原发性疾病如严重的心脑血管疾病、肝肾功能异常等,或者有精神系统疾病不能配合者;(3)正在服用有碍生精及精子活力或已服用锌剂药物者;(4)血清(精浆)抗精子抗体阳性者;(5)服用试验药物过敏者。

1.2.5 脱落与剔除标准 (1)因其他因素而自行退出试验者;(2)试验中对药物的敏感度较低,严重影响有效性评价者;(3)试验中出现肝肾功能异常或其他严重不良反应者,出现合并症或者并发症者;(4)依从性差,未按照规定接受治疗者。

1.3 治疗方法

对照组口服维生素E软胶囊(海南海神同洲制药有限公司生产,国药准字:H20044487),0.1 g/次,3次/d,葡萄糖酸锌片(哈药集团制药总厂生产,国药准字:H10890025),0.105 g/次,2次/d。治疗组口服知柏地黄丸(九芝堂股份有限公司生产,国药准字:Z20023069),1次8丸,3次/d。两组各治疗60 d。治疗期间规律饮食,忌烟酒、辛辣刺激及油腻的饮食,忌熬夜,避免久坐、劳累。

1.4 观察项目与方法

两组治疗前后分别观察并记录:精液分析及精液液化情况,参考世界卫生组织《WHO人类精液及精子-宫颈粘液相互作用实验室检验手册》第4版^[5]标准化程序进行。

1.5 疗效判定标准

1.5.1 西医判定标准 参照世界卫生组织《WHO人类精液及精子-宫颈粘液相互作用实验室检验手册》第4版^[5]。(1)显效:精液在60 min内完全液化;(2)有效:精液在60 min液化,但液化不完全;(3)无效:精液在60 min内不液化。

1.5.2 中医判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]症状体征分级量化标准^[5]。(1)痊愈: $\geq 95\%$;(2)显效: $\geq 75\%$ 且 $<95\%$;(3)有效: $\geq 30\%$ 且 $<75\%$;(4)无效: $<30\%$ 。

计算公式:疗效指数=(疗前分值-疗后分值)/疗

表 1 两组治疗前后前向运动精子率、精子畸形率、精浆锌及精浆果糖水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	前向运动精子率/%	精子畸形率/%	精浆锌/(mmol·L ⁻¹)	精浆果糖/(mmol·L ⁻¹)
对照组	28	治疗前	20.27±7.58	38.77±6.53	1.89±0.82	10.24±3.64
		治疗后	23.16±7.63	38.30±7.79	1.92±0.31	10.69±2.76
治疗组	29	治疗前	20.35±7.42	39.17±5.84	1.84±0.97	10.37±2.38
		治疗后	31.51±8.28 ^{▲△}	28.61±9.26 ^{▲△}	2.46±0.58 ^{▲△}	15.58±4.68 ^{▲△}

注:与同组治疗前比较,▲ $P<0.05$;治疗后组间比较,△ $P<0.05$

前分值×100%。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计软件进行处理,所有数据均经正态性检验,各组计量资料用“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,组内治疗前后比较采用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验,等级资料用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 统计描述

符合入选标准并进入临床研究的 60 例患者在治疗过程中发生 3 例脱落,其中治疗组 1 例因个人原因无法继续参加,对照组 2 例因治疗效果不理想而主动脱落。最终进行结果分析的治疗组为 29 例,对照组 28 例。

2.2 两组治疗前后前向运动精子率、精子畸形率、精浆锌及精浆果糖水平比较

两组治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性;治疗组治疗后的前向运动精子率、精子畸形率、精浆锌及精浆果糖水平较治疗前改善明显($P<0.05$)。治疗后,治疗组各指标较对照组改善明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.3 两组治疗后精液液化情况比较

两组治疗后比较,精液液化情况均有所改善,对照组有效率 42.86%,治疗组有效率 82.76%。经 χ^2 检验,两组比较差异有统计学意义($\chi^2=13.02, P<0.05$),说明治疗组在缩短精液液化时间方面优于对照组。见表 2。

表 2 两组治疗后精液液化情况比较

组别	n	显效	有效	无效	有效率/%
对照组	28	2	10	16	42.86
治疗组	29	7	17	5	82.76*

注:有效率=(显效+有效)/总例数×100%,与对照组比较, $\chi^2=13.02$,* $P<0.05$

2.4 两组治疗后中医证候评分比较

两组治疗后比较,临床症状均有所改善,对照组有效率 46.43%,治疗组有效率 86.21%。经 χ^2 检验,两组比较差异有统计学意义($\chi^2=12.38, P<0.05$),说明治疗组在改善临床症状方面优于对照组。见表 3。

表 3 两组治疗后中医证候评分比较

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	有效率/%
对照组	28	1	3	9	15	46.43
治疗组	29	3	7	15	4	86.21*

注:有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数×100%,与对照组比较, $\chi^2=12.38, *P<0.05$

2.5 两组治疗后对其他参数的影响

两组治疗后比较,精液量、精子浓度及精液 pH 值等均差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

随着社会的发展与进步,环境污染、食品安全问题、不良生活习惯及社会生活压力等因素,致使由精液不液化引起的男性不育的发病率逐年升高,寻求治疗精液不液化的有效方法成为亟待解决的重大课题。

目前,西医临床上主要采用对症、对因治疗相结合的方法应对精液不液化,其中对症治疗有大剂量使用维生素 C 或维生素 E 等抗氧化剂、阴道局部使用由糜蛋白酶或 α 淀粉酶等酶类制成的栓剂或混悬液及精子体外行人工授精等;对因治疗有抗生素治疗、补充锌或硒等微量元素及激素调节等^[9]。锌是人体第二大微量元素,在人体精液中浓度很高,有研究指出锌是重要的抗炎因子,锌元素的缺乏会导致精子质量低下和特发性男性不育症,补充生物肽锌剂能有效治疗前列腺炎^[7]。维生素 E 是人体内主要的抗氧化剂之一,能够减少过多的活性氧导致的损伤,能够补充精浆中微量元素(主要是锌和硒)的含量。同时,维生素 E 又被称为生育酚,本身具有促进

生殖的作用^[7]。本临床观察表明:联合补充锌元素维生素 E 对治疗精液不液化具有一定的效果,但疗效不佳。

中医认为肾阴不足、阴虚火旺、相火偏亢;或脾肾阳虚、精室寒冷、气化失常;或湿热蕴积下焦、热灼阴液等均可导致精液黏稠不化。本研究团队长期临床发现,精液不液化患者以肾阴亏损者居多,并针对该病证运用知柏地黄丸开展了临床与基础研究。肾阴亏损,导致虚火内蕴,炼液为痰,痰热胶着而易形成精液不液化。《素问·逆调论》云:“肾者水藏,主津液。”痰饮形成后,停滞于下焦,影响肾气蒸化,使水液进一步停留于体内,使精液不液化的病情愈加恶化。谭新华教授治疗精液不液化常从阴阳失衡着手,肾阴不足,“无阴则阳无已化”,由肾阴所化生的肾阳减少,肾的气化功能失常,导致精液不液化^[8]。知柏地黄丸出自《医宗金鉴》,由“三补三泻”的六味地黄丸加上相须为用的知母、黄柏化裁而成,功能滋阴降火。阴阳平衡得以恢复,则精液能够正常液化,行使正常繁衍后代的功能。本临床观察表明:知柏地黄丸能有效缩短精液液化时间,提高前向运动精子率、精浆锌及精浆果糖水平,降低精子畸形率,改善患者临床症状,治疗精液不液化属肾阴亏损者疗效确切。研究团队前期研究表明:知柏地黄丸治疗 UU 感染性男性不育症患者,能提高精子顶体酶活性及精子膜尿激酶型纤溶酶原激活因子(urokinase-type plasminogen activator, uPA)的含量,提高精子活率与活力,提高男性生育力^[9-10];影响 UU 感染大鼠睾丸组织白细胞介素-2 及肿瘤坏死因子- α 的表达水平而发挥抗感染作用^[11]等。

中医药治疗疾病的机制复杂,具有多靶点、多途径双向平衡调节等特点。而精液不液化的发病机制尚未明确,不是所有的精液不液化都是由感染引起。因此,深入探究知柏地黄丸治疗精液不液化的作用机制具有重要意义。

参考文献

- [1] 世界卫生组织.WHO 人类精液及精子-宫颈粘液相互作用实验室检验手册[M].4 版.北京:人民卫生出版社,2001:23-27.
- [2] 何清湖,秦国政.中西医结合男科学[M].北京:人民卫生出版社,2005:279-281.
- [3] 王琦.王琦男科学[M].2 版.郑州:河南科学技术出版社,2007:343-344.
- [4] 于然,朱春燕,马杰,等.精液不液化症的中医药治疗进展[J].世界中医药,2015,10(8):1276-1279,1283.
- [5] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:388-390.
- [6] 曾智承.加味二陈汤对痰湿阻滞型精液不液化的临床研究[D].福州:福建中医药大学,2018.
- [7] FALLAH A, MOHAMMAD-HASANI A, COLAGAR A H. Zinc is an essential element for male fertility: a review of zn roles in men's health, germination, sperm quality, and fertilization[J]. J Reprod Infertil, 2018,19(2):69-81.
- [8] 李波男,何清湖,周青,等.谭新华教授治疗精液不液化临证经验[J].湖南中医药大学学报,2018,38(10):1143-1145.
- [9] 李轩,何清湖,刘朝圣,等.知柏地黄丸对解脲脲原体感染性不育患者精子顶体酶影响的临床观察[J].中华中医药杂志,2013,28(6):1731-1733.
- [10] 李轩,何清湖,王益俊,等.知柏地黄丸对解脲脲原体感染不育患者 uPA 的影响[J].中国中西医结合杂志,2014,34(12):1449-1452.
- [11] 卢芳国,何清湖,张波,等.知柏地黄汤对解脲脲原体感染大鼠睾丸组织 IL-2 及 TNF- α 表达水平的影响[J].中华中医药杂志,2011,26(3):448-450.

(本文编辑 贺慧斌)