

复方玄驹胶囊治疗精液不液化的临床观察

张凯^{1△} 董业浩^{2△} 时荣同¹ 马楠¹

1. 皖北煤电集团总医院泌尿外科(安徽宿州 234000);

2. 济宁医学院附属医院生殖医学科

精液不液化是指精液离体后置于室温或37℃水浴箱内,超过60min仍不液化,它是引起男性不育症的常见原因之一^[1]。由精液不液化引起的男性不育患者约占2.51%~42.65%,并有逐年升高趋势^[2]。由于精液不液化涉及到多原因、多器官、多系统的疾病和功能异常,且液化机制还未被人们完全认识,故目前临床上没有特别有效的治疗方法。作者应用复方玄驹胶囊治疗精液不液化症有效缩短了液化时间,并显著提高精液量、精子浓度、精子活率、前向运动精子比率及各项运动参数,现报道如下。

资料与方法

一、一般资料

选取2014年2月至2014年11月在皖北煤电集团总医院泌尿外科、男科符合纳入标准的精液不液化症患者共178例,随机分为治疗组(110例)和对照组(68例)。治疗组年龄为22~44岁,平均年龄(28.2±6.85)岁,不育时间2~6年,平均精液液化时间(90±16)min,其中72例伴有慢性前列腺炎;对照组年龄为23~43岁,平均年龄(27.3±7.12)岁,不育时间2~7.5年,平均精液液化时间(85±15)min,其中35例伴有慢性前列腺炎。

1. 诊断标准:参照WHO《人类精液检查与处理实验室手册》第5版^[2]标准,所有患者禁欲2~7d,手淫取精至一次性精液采集器(10mL,带刻度)中,置于37℃恒温箱内,每10min观察一次,以精液呈均质流动液体为度。60min后仍不液化者纳入研究。

2. 入选标准:(1)病史资料:婚后未采取任何避孕措施1年以上,有规律的正常性生活,配偶未见怀孕或配偶曾有怀孕而后1年以上未采取避孕措施而未再怀孕者;(2)精液检查示精液液化时间>60min;(3)患者初治或既往有治疗但距本次治疗时间>4周。

3. 排除标准:(1)有明确的女方不孕因素;(2)内分泌或染色体检查异常者;(3)正在使用生精药或提高精子活力的药物者或正接受类似治疗

者;(4)既往有其他疾病引起睾丸萎缩或附睾、睾丸炎、精索静脉曲张;(5)生殖器官有器质性病变者。

二、治疗方法

对照组口服克拉霉素片(江苏恒瑞医药股份有限公司,规格:500mg×3粒/盒,批号:国药准字H20031041)250mg bid,每例先连续口服2周,停药1周,再连续服用2周,即共用药4周;治疗组口服复方玄驹胶囊(杭州施强制药有限公司,规格:0.42g×54粒/盒,批号:国药准字Z20060462)3粒 tid,口服。4周为一疗程,每例治疗2个疗程(无间隔)。两组治疗完成前后分别获取标本并统计各项数据。

三、观察指标

治疗前后根据WHO《人类精液检查与处理实验室手册》第5版^[3]精液检查程序,采用计算机辅助精子分析(CASA)技术进行精液分析,检测指标包括精液液化时间、精液浓度、活率、活力以及动态参数如精子平均曲线速(VCL)、平均直线速度(VSL)、运动前向性(STR)、路径速度(VAP)、运动直线性(LIN)、运动摆动性(WOB)、侧摆幅值(ALH)、鞭打频率(BCF)及移动角度(MAD),每份标本随机采样,至少200条精子。精子活率检测采用伊红染色方法计算至少200条精子。

四、疗效评定标准

治疗后精液检测在30min内完全液化为显效;精液在30min内完全液化而60min内未完全液化为有效;如果精液在60min后仍不液化为无效。

五、统计学处理

统计分析采用SPSS 13.0统计软件进行处理, χ^2 检验进行样本率比较,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验。

结 果

一、两组精液液化有效率比较

两组有效率比较,有统计学差异($P<0.01$),见表1。

[△]为共同第一作者

表1 两组治疗前后精液质量各项指标变化

组别	例数	显效	有效	无效	有效率(%)
治疗组	110	36	49	25	77.27 [*]
对照组	68	14	22	32	52.94

注:与对照组比较, * $P < 0.01$

二、两组间治疗前后精液质量各项指标变化

治疗前两组精液量、精子浓度、精子活率、活力、前向运动精子等指标比较,无统计学差异($P > 0.05$)。治疗后,对照组精子活率、活力和前向运

动精子均较治疗前显著提高($P < 0.05$),治疗组精液量、精子浓度、精子活率、活力和前向运动精子也较治疗前均明显提高($P < 0.05$);治疗后两组比较,治疗组明显优于对照组,差异具统计学意义($P < 0.05$),见表2。

两组精子运动参数比较:治疗后治疗组VSL、STR、MAD等指标均优于对照组($P < 0.05$),见表3。

两组患者均全部完成治疗,治疗期间对照组3例患者有胃肠道不适,改为餐后口服后缓解。

表2 两组治疗前后精液质量各项参数指标比较

组别		精液量(mL)	精子浓度(10^6 /mL)	精子活率(%)	精子活力(%)	前向运动精子(%)
治疗组(n=110)	治疗前	2.74±1.13	52.54±45.78	44.21±21.78	37.86±17.53	31.39±14.11
	治疗后	3.87±1.09 ^{**}	65.68±35.45 ^{**}	55.85±11.72 ^{**}	50.85±12.75 ^{**}	45.87±9.90 ^{**}
对照组(n=68)	治疗前	2.68±1.16	52.87±46.37	43.24±20.05	38.04±16.37	31.48±14.01
	治疗后	2.71±1.24	54.97±47.89	50.32±10.87 [*]	43.26±11.86 [*]	36.57±6.91 [*]

注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, [#] $P < 0.05$

表3 治疗后精子运动参数比较

	观察指标								
	VCL (μ m/s)	VSL (μ m/s)	VAP (μ m/s)	BCF (Hz)	MAD (度)	STR (%)	LIN (%)	WOB (%)	ALH (μ m)
对照组	20.54±7.11	13.77±5.07	20.25±6.52	9.85±3.44	40.12±7.68	67.23±10.33	62.46±11.41	92.07±4.53	3.65±1.03
治疗组	33.17±10.42 [*]	25.78±11.54 [*]	36.72±8.82 [*]	15.17±5.48 [*]	49.84±8.39 [*]	71.37±11.86 [*]	67.11±13.42 [*]	93.01±3.18	3.77±1.15

注:与对照组比较, * $P < 0.05$

讨 论

精液的凝固与液化为哺乳类和灵长类动物所特有的自然生理现象,精液凝固并在短时间内逐渐液化的这一特性能保护精子功能及正常的生育能力,凝固作用可以防止性交后精液自阴道内溢出、流失,并可延缓精子运动而赢得休息时间;而液化作用是使精子从羁绊束缚中解脱出来,向宫颈方向泳动,有利于精卵结合。精囊腺产生的凝固蛋白在精液的凝固中起主要作用,而前列腺产生的蛋白分解酶、纤溶蛋白酶等精液液化因子使精液液化^[4]。正常情况下,两者处于协调平衡状态,当液化因子与凝固蛋白之间的平衡被打破,精液就表现为液化异常。当精囊腺或前列腺发生病变,可使以上因子的分泌发生障碍,造成凝固因子增多或液化因子减少,而致精液不液化^[5],其原因可能与以下几个方面相关:(1)机体内的过氧化水平。当病理变化改变了精浆抗氧化剂和氧化剂之间的平衡时,精浆变得具有破坏性^[6],不仅使精子细胞DNA发生氧化损伤,而且会损伤附属性腺的腺泡细胞或血管内皮细胞,使其分泌功能或其分泌物的化学成分发生不同程度的变化,进而影响精液的液化;(2)激素内分泌紊乱。男性不育症患者多有生殖内

分泌激素紊乱表现,Shlipak等^[7]报道,当雄激素水平下降,雌、雄激素相互拮抗作用减弱,雌激素升高可增加包括纤维蛋白原、VII因子等各种凝血因子水平并抑制前列腺素的释放,使精液液化速度减缓;(3)组织损伤、炎症的影响。精浆由附属腺体分泌的液体组成,一旦这些组织受到损伤或炎症感染等,精液的化学成分就会受到影响或改变,继而导致前列腺分泌的纤维蛋白溶解酶不足,影响精液液化^[8];(4)金属微量元素(锌,镁等)与精液的凝固、液化密切相关,尤其锌是前列腺液中非常重要的抗感染因子,同时参与体内多种酶的合成,且体外精液加入锌制剂可以有效抑制精子DNA碎片形成^[9]。锌缺乏时,合成和分泌各种蛋白酶的多种液化因子也随之降低,导致精液液化异常。

克拉霉素属于半合成的大环内酯类光谱抗生素,可以有效杀灭各种需氧、厌氧菌及支原体,口服方便,副作用少,临床常用来治疗伴有前列腺炎和(或)支原体感染的精液不液化患者。祖国医学认为本病与精寒、精热、精滞、精浊、白浊等病症有关,并积累了大量宝贵的经验。依据“肾为先天之本,主生殖”的观点,指出其发病部位在肾,多

由寒凝、热烁、痰阻、血瘀所致,病因病机常见以下几种^[10-12]: (1) 肾阳不足,或后天失养,大病久病,戕伐肾阳,或寒邪侵袭,损伤肾阳,致肾阳虚衰,精失温煦而凝滞不化;(2) 酒色房劳过度,或劳心太甚,或五志化火,均可耗损肾阴,肾阴不足,则相火偏亢,热灼津液,致精液黏稠而不化;(3) 平素嗜食辛辣、醇甘厚腻,湿热蕴结下焦,热灼阴津,或湿热下注精囊,凝结精液而精液黏稠不化;

(4) 脾胃虚弱,脾虚及肾,或肾阳虚导致脾阳虚,则水湿不得运化,阻而成痰,痰湿结于精室,黏着阴精,而致精液黏稠不化;(5) 痰瘀互结或气虚血瘀,精窍淤阻,精血滞涩,致阴精凝结不化。

现代研究证实,多种中医药对生精功能,改善精液质量及改善性功能有较好疗效^[13, 14],亦有同类研究亦表明复方玄驹胶囊在精液不液化症方面有较好的疗效,同时还能提高精子活力和数量^[15]。本研究在监测精子密度、总数和活力的基础上,继续对精子各项运动参数进行了深入分析,更直观反映其效果。分析其作用机制:祖国医学观点,复方玄驹胶囊以玄驹为君药,辅以淫羊藿、蛇床子、枸杞子等佐药,用于治疗肾虚损引起的腹阴器发冷,精冷滑泄,神疲乏力,腰膝酸软等症^[16],并能改善精液质量,另外淫羊藿、枸杞子、蛇床子等也是中药制剂中常用的补肾壮阳中药;现代医学研究证明,玄驹(黑蚂蚁)被誉为微型动物营养宝库,含有多种氨基酸、微量元素、辅酶及维生素、蚁醛等生物活性成分,可通过增加体内氨基酸、微量元素等含量,尤其是锌元素,前列腺液中高水平的锌既可改善原有的前列腺炎症状,又增加了向精浆内分泌的锌离子,有助于提高蛋白酶活性,从而使精液液化异常得到改善。淫羊藿又名仙灵脾,富含具有抗氧化作用的黄酮类化合物,具有很强的促进生殖效果^[17],同时能抑制前列腺素的合成,从而达到抗炎的作用^[18]。另外,蛇床子可显著提高精浆果糖及中性 α -糖苷酶含量,补充ATP,为精子纤丝的收缩提供能量并催化精子糖原降解,提高精子活力,促进精液液化^[19]。玄驹、淫羊藿、蛇床子、枸杞子均有雄激素样作用,能增加前列腺内睾酮水平,加快前列腺上皮细胞功能修复,促进前列腺特异性抗原(PSA)的合成与分泌,同时明显提高抗氧化酶的活性,从而使精液易于液化。诸药配伍具有良好的温肾、壮阳、益精作用,在动物试验研究中证明具有较高的抗炎活性,可促进精液液化,提高精子活动能力,增加精子浓度,降低精子畸形率^[20],甚至增强动物阴茎勃起和交配功能,显著提高交配率^[21]。

综上所述,复方玄驹胶囊可能通过上述机制改善前列腺炎症状,免疫调节,产生雄激素样作用,补充机体多种微量元素等而促进精液液化,提高生精功能,改善精子质量。本组患者经复方玄驹胶囊治疗后,显效36例,有效49例,无效25例,总有效率达77.27%,表明复方玄驹胶囊在治疗精液不液化及提高精子活力方面具有较为理想的疗效。另外,口服克拉霉素的有效率也提示我们,中西医结合治疗精液不液化症可能有着更为可观的治疗前景,尽管其在精液液化方面显效机制有待于我们进一步的研究证实。

关键词 复方玄驹胶囊; 精液不液化症

doi:10.3969/j.issn.1008-0848.2015.07.014

中图分类号 R 698.2

参 考 文 献

- 1 郭桂林,张影. 男性不育症常见原因分析. 中国当代医药 2011; 18(28): 82-83
- 2 崔英霞,李宏军,黄宇烽. 男性不育的遗传学改变及可能对策. 中华男科学杂志 2003; 9(6): 462-465, 469
- 3 世界卫生组织 人类精液检查与处理实验室手册. 第5版. 北京:人民卫生出版社, 2011: 10, 116-119
- 4 吴权国. 精液不液化症证治探讨. 新中医 1994; 26(1): 13-14
- 5 李永海,刘文善. 精液液化异常. 男性学杂志 1990; 4(2): 22-24
- 6 陈芳,吕年青. 吸烟者精浆对非吸烟者精子功能的毒性效应. 中华男科学杂志 2005, 11(9): 647-651
- 7 Shlipak MG, Simon JA, Vatinghoff E, et al. Estrogen and progesterin, lipoprotein, and the risk of recurrent coronary heart disease events after menopause. *JAMA* 2000; 283(14): 1845-1852
- 8 王晓军. 慢性前列腺炎对精液影响研究. 中国性科学 2009; 18(2): 25, 29
- 9 吴金香,王正尧. 辅助生殖技术中Zn²⁺抑制精子DNA碎片形成. 中国男科学杂志 2014; 28(8): 48-50
- 10 谭毅,冯德勇. 中医药治疗男性不育症思路和方法的研究进展. 中华中医药学刊 2010; 28(11): 2258-2260
- 11 闵泽. 从肝肾关系探讨男性不育症的中医病机. 北京中医药 2009; 28(10): 783-784
- 12 曹继刚. 周安方治疗不育症从精液微观辨证用药经验. 湖北中医杂志 2009; 31(3): 29-30
- 13 姜熙,曹志刚,陈其超,等. 仙鹿口服液治疗特发性弱精子症患者的疗效观察. 中国男科学杂志 2014; 28(8): 43-45

(下转第68页)

- 63(2): 275-281
- 16 Afzelius BA. Situs inversus and ciliary abnormalities. What is the connection?. *Int J Dev Biol* 1995; 39(5): 839-844
- 17 Mittal V, Shah A. Situs Inversus total: the association of Kartagener's syndrome with diffuse bronchiolitis and azoospermia. *Arch Bronconeumol* 2012; 48(5): 179-182
- 18 Storm van's Gravesande K, Omaran H. Primary ciliary dyskinesia: clinical presentation, diagnosis and genetics. *Ann Med* 2005; 37(6): 439-449
- 19 Zuccarello D, Ferlin A, Cazzadore C, et al. Mutations in dynein genes in patients affected by isolated non-syndromic asthenozoospermia. *Hum Reprod* 2008; 23(8): 1957-1962
- 20 Popli K, Stewart J. Infertility and its management in men with cystic fibrosis: review of literature and clinical practices in the UK. *Hum Fertil* 2007; 10(4): 217-221
- 21 Chillon M, Casals T, Mercier B. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *N Engl J Med* 1995; 332(22): 1475-1480
- 22 Kaplan E, Shwachman H, Perlmutter AD, et al. Reproductive failure in males with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1968; 279(2): 65-69
- 23 Potts RJ, Newbury CJ, Smith G, et al. Sperm chromatin damage associated with amle smoking. *Mutat Res* 1999; 423(1-2): 103-111
- 24 Fraga CG, Motchnik PA, Wyrobek AJ, et al. Smoking and low antioxidant levels increase oxidative damage to sperm DNA. *Mutat Res* 1996; 351(2): 199-203
- 25 Zenzes MT, Puy LA, Bielecki R, et al. Detection of benzo[a]pyrene diol epoxide-DNA adducts in embryos from smoking couples: evidence for transmission by spermatozoa. *Mol Hum Reprod* 1999; 5(2): 125-131
- 26 Robbins WA, Elashoff DA, Xun L, et al. Effect of lifestyle exposures on sperm aneuploidy. *Cytogenet Gnome Res* 2005; 111(3-4): 371-377
- 27 Yauk CL, Berndt ML, Williams A, et al. Mainstream tobacco smoke causes paternal Germ-line DNA mutation. *Cancer Res* 2007; 67(11): 5103-5106
- 28 Jackson G, Rosen RC, Kloner RA, et al. The second Princetonn consensus on sexual dysfunction and cardiac risk: new guidelines fro sexual medicine. *J Sex Med* 2006; 3(1): 28-36
- 29 Kapoor D, Jones TH. Smoking and hormones in health and endocrine disorders. *Eur J Endocrinol* 2005; 152(4): 491-499
- 30 Kiziler AR, Aydemir B, Onaran I, et al. High levels of cadmium and lead in seminal fluid and blood of smoking men are associated with high oxidative stress and damage in infertile subjects. *Biol Trace Elem Res* 2007; 120(1-3): 82-91
- 31 Chia SE, Ong CN, Chua LH, et al. Comparison of zinc concentrations in blood and seminal plasma and the various sperm parameters between fertile and infertile men. *J Androl* 2000; 21(1): 53-57
- 32 Oldereid NB, Thomassen Y, Purvis K. Seminal plasma lead, cadmium and zinc in relation to tobacco consumption. *Int J Androl* 1994; 17(1): 24-28
- 33 Bertelsmann H, Sieme H, Behne D, et al. Is the distribution of selenium and zinc in the sublocations of spermatozoa regulated?. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1095: 204-208

(2014-11-08收稿)

(上接第63页)

- 14 朱晓博, 刘继红, 张祥生, 等. 川芎嗪对体外精子运动参数的影响. *中国男科学杂志* 2014; 28(8): 39-42
- 15 吴明贵, 吕文鑫, 谢广静, 等. 复方玄驹胶囊治疗精液液化异常的临床研究. *现代生物医学进展* 2013; 13(14): 2698-2701
- 16 邬贤德. 复方玄驹胶囊治疗虚证早泄: 附28例报告. *中国男科学杂志* 2006; 20(7): 61
- 17 张森, 谭建华, 伊鹏霏, 等. 淫羊藿苷对生殖系统影响研究进展. *中兽医医药杂志* 2011; 13(3): 76-77
- 18 安新涛. 复方玄驹胶囊治疗抗精子抗体阳性男性不育的疗效观察. *中国性科学* 2012; 21(4): 39-40, 51
- 19 刘建新, 连其深. 蛇床子素的药理学研究进展. *时珍国医国药* 2005; 16(12): 1235-1237
- 20 黄宇峰. 男性不育症的实验室诊断新进展. *中国男科学杂志* 2002; 16(4): 267-272
- 21 蔡健, 邓哲献, 蒋海波. 复方玄驹胶囊治疗勃起功能障碍的疗效观察. *中华男科学杂志* 2006; 12(6): 568-569

(2015-04-28收稿)