

少弱精子症中西医融合药物治疗共识

北京中医药学会男科疾病专家共识组

一、概述

男性不育症是指夫妇未采用任何避孕措施,有正常性生活一年以上,由于男方因素导致女方无法自然受孕的一类病症^[1]。属于中医“无子”、“精少”、“精薄”等范畴。据统计,单纯由男方因素导致的不育约占30%^[2]。相关文献报道中国的不育症发病率呈增高趋势^[3-4],主要表现为精液质量下降,以少、弱精子症多见。对患者进行病史采集、体格检查、实验室检验、影像学检查有助于医师查明具体病因。临床约30%~40%的患者只表现为精液质量异常而不能找到确切的病因^[5],无法查明病因时归类于特发性少弱精子症。

男性不育症的治疗有药物治疗、外科治疗(显微)、辅助生殖技术等多种方式,治疗方案的制定要结合具体病因、患者自身情况等多方面因素进行考量。对于少弱精子症而言,药物治疗是最常用的治疗方式,包括特异性治疗、非特异性治疗(经验性治疗)和中医药治疗。对于有明确病因的患者,采用特异性治疗效果较好;无法明确具体病因或发病机制尚不明确患者可使用非特异性治疗,但疗效有待进一步肯定。在我国,中西医融合治疗少、弱精子症有独特优势。本共识通过德尔菲法收集问卷方式,结合临床实际、专家经验,梳理中西医融合下少弱精子症的诊疗思路。

二、治疗策略

(一)特发性少精子症

少精子症诊断标准为生育期具备正常性功能的男性,禁欲2-7日,3次以上精液化验,精子浓度小于 $15 \times 10^6/\text{ml}$ 或每次射精精子总数少于 $39 \times 10^6/\text{ml}$,而其他精液参数基本正常。中医认为本病核心病机为肾虚血瘀^[6];现代医学认为,少精子症与内分泌、感染、精索静脉曲张、遗传、环境、药物等因素相关,无法查明病因时归类于特发性少精子症。

【推荐用药】

特发性少精子症除了表现为精子数量减少外,可无明显临床症状。

无明显伴随症状者,推荐使用左归丸、五子衍宗丸或六味地黄丸;经验性用药考虑使用他莫昔芬、氯米

芬、胰激肽原酶;

左归丸(9g/次,bid)由熟地黄、菟丝子、龟板胶等药物组成,具有滋肾补阴的功效,长期服用未见不良反应。根据流行病学调查结果显示,男性不育症基本证型以肾阴虚证最为多见^[7]。肾阴虚较轻者可无明显全身症状,仅表现为精液异常。研究显示左归丸对肾阴虚所导致的少、弱精子症有较好的治疗效果^[8]。

五子衍宗丸(6g/次,bid)由枸杞子、菟丝子等组成,具有补肾益精功效,用于肾虚精亏所致的少精子症。临床上多根据患者情况配合其他药物共同治疗少弱精子症。

六味地黄丸(6g/次,bid)由熟地黄、酒萸肉、牡丹皮等组成,具有滋阴补肾功效,但效果弱于左归丸。临床用于少弱精子症治疗时,单独使用效果一般,常需根据不同情况搭配其他药物一同使用。

特发性少精子症经验性用药,可考虑使用他莫昔芬(10mg/次,bid)、氯米芬(口服前5日50mg/次,qd;后20日改为25mg/次,qd;每用25天停药5天)、胰激肽原酶肠溶片(120-240IU/次,tid,空腹服用)。

他莫昔芬为抗雌激素类药物,作用机制为与雌二醇竞争雌激素受体;氯米芬为雌激素受体部分激动剂,具有较强的抗雌激素作用和较弱的雌激素活性。用药期间要定期检查精液常规和性激素水平;服药后一般经2-3月始能生效。用药原则是低剂量、长疗程,要注意高剂量会抑制精子的发生。无精子病人,除睾丸活检证明尚有精子发生外,一律不推荐使用。此外有研究指出,口服他莫昔芬起效时间较快,治疗少精子症效果优于氯米芬^[9],但仍有待于更多证据支撑。

胰激肽原酶,又称血管舒缓素或胰激肽释放酶,有扩张血管、改善血液循环和微循环的作用。对于少精子症患者,胰激肽原酶可以改善精子生成环境,多用于少精子症的经验性治疗^[10]。

(二)特发性弱精子症

特发性弱精子症诊断标准为精子总活动力低于40%或前向运动的精子小于32%。研究显示本病病机以脾肾亏虚及湿热下注多见^[11-12],临床治疗首重补肾健

脾、清热利湿之法,在辨证的基础上根据不同情况进行论治。西医认为弱精子症的发生与生殖道感染、精索静脉曲张等因素等相关,无法查明病因时归类于特发性弱精子症。

【推荐用药】

无明显伴随症状者,推荐使用左归丸、五子衍宗丸或六味地黄丸;经验性用药考虑使用左卡尼汀、维生素 E;

左归丸、五子衍宗丸、六味地黄丸均为治疗男性不育症少、弱精子症的常用药物,且安全性高。左归丸、六味地黄丸均偏于补肾阴,且左归丸补肾阴强于六味地黄丸,五子衍宗丸则药性平和。药物用法详见少精子症部分。

特发性弱精子症经验性用药,推荐使用左卡尼汀口服液(成人 1-3g/d,分 2-3 次服用,用餐时口服);也可考虑口服维生素 E(1 粒/次,2-3 次/d)。

左卡尼汀是哺乳动物能量代谢中必需的体内天然物质,其主要功能是促进脂类代谢,为细胞提供能量。对于弱精子症而言,左卡尼汀可以为精子提供可利用的能量,在精子能量代谢中起关键作用^[13]。维生素 E 是一类脂溶性维生素,包括了四种生育酚和四种生育三烯酚,是一种抗氧化剂^[14]。

(三)伴有特定病因或症状的少弱精子症

1. 伴精液不液化

精液不液化多为前列腺炎所致,前列腺液中蛋白水解酶和纤维蛋白酶有促进精液液化的作用。临床常见伴疼痛症状或排尿不适症状。依据中医微观辨证,精液不液化常见于血瘀、湿热。

【推荐用药】

对于少弱精子症患者兼见精液不液化情况时,若患者以疼痛症状为主,推荐使用前列安栓或者前列欣胶囊;若患者以排尿不适症状为主,推荐使用癃清片或宁泌泰胶囊。

前列安栓(1 粒/次,qd,药栓置入肛门约 3-4cm)为栓剂,由黄柏、虎杖、栀子等药物组成,具有清热化瘀、散结止痛功效,精液不液化伴或不伴小腹痛、会阴痛、睾丸疼痛等情况均可使用。药物透肠作用于局部,对疼痛症状改善明显,但有部分患者反馈出现肛门不适、腹泻等反应。

前列欣胶囊(4-6 粒/次,tid)由炒桃仁,炒没药,丹参,川楝子等药组成,具有活血化瘀,清热利湿功效,不良反应报道较少,对于前列腺炎导致精液不液化伴有疼痛症状患者改善明显。

癃清片(6 片/次,bid;重症则 8 片/次,tid)由泽

泻,车前子,败酱草等药物组成,具有清热解毒,凉血通淋功效。对于精液不液化伴小便频急,尿后余沥不尽,尿道灼热等症状者,效果较好。

宁泌泰胶囊(3-4 粒/次,tid)由白茅根、大风藤等药物组成,具有清热解毒,利湿通淋功效。对于精液不液化伴尿道灼热疗效较好^[15-18]。

2. 伴精索静脉曲张

精索静脉曲张时,可导致静脉血液回流受阻,进而影响睾丸功能,从而影响精液质量。

【推荐用药】

伴精索静脉曲张时,推荐使用迈之灵片(1-2 片/次,bid);

迈之灵片主要有效成分为五环三萜类糖苷,具有降低毛细血管通透性、改善微循环等作用,临床常用于治疗慢性静脉功能不全、静脉曲张、静脉性水肿等静脉血管疾病,安全性高。有研究证明,迈之灵片在改善精索静脉曲张临床症状的同时,对精液质量也有改善作用,临床常与其他药物联合治疗男性少弱精子症^[19]。

3. 伴其他情况

此外,内分泌疾病、男性性功能异常、生殖道感染等多种因素都可以影响男性生育。临床上对于不同病因或伴有特定症状的少弱精子症患者需根据具体情况进行治疗。

【推荐用药】

(1)兼见泌乳素升高时,推荐使用溴隐亭(2.5mg/次,tid,就餐时口服);

溴隐亭为多巴胺受体激动剂,临床可用于治疗高泌乳素血症导致的不育^[20],使用前需排除宜手术治疗的垂体肿瘤导致的高泌乳素血症。

(2)伴促性腺激素低下的性腺功能减退症时,推荐使用人绒毛膜促性腺激素 HCG(2000-5000IU/次,2-3 次/w,肌注)。根据情况还可在上述基础上加用 HMG(75-150IU/次,2-3 次/w,肌注)。

(3)伴甲状腺功能减退时,推荐使用甲状腺素片;

(4)兼见勃起功能下降时,推荐使用 PDE-5 抑制剂、复方玄驹胶囊(3 粒/次,tid)、疏肝益阳胶囊(4 粒/次,tid);

对于勃起功能下降,PDE-5 抑制剂为一线用药,对于大多数患者可明显改善勃起功能。复方玄驹胶囊由黑蚂蚁、淫羊藿、蛇床子等组成,具有温肾、壮阳、益精的作用;疏肝益阳胶囊由蒺藜、柴胡、蜂房等组成,具有疏肝解郁、活血补肾功效。这两种药对于少弱精子症伴有勃起功能障碍有较好疗效^[21-22],可根据患者情况配合其他治疗少弱精子症药物一同服用。

(5)兼见微生物感染时,推荐使用敏感抗生素。

对于兼见微生物感染者,可根据具体病原体选用敏感性抗生素治疗。

(6)兼见疲倦乏力者,酌情考虑使用人参固本口服液(1支/次,bid);

人参固本口服液由人参、麦冬、山药等药物组成,具有滋阴益气功效,中医认为疲倦乏力为气阴两虚常见症状,因此,临床上考虑使用人参固本口服液治疗少弱精子症兼有疲倦乏力等状况。

附表一:中西医融合诊治少弱精子症
专家共识治疗方案推荐

适应症		推荐药物	
特发性少精子症	-	左归丸、五子衍宗丸、六味地黄丸	
	-	他莫昔芬、氯米芬、胰激肽原酶	
特发性弱精子症	-	左归丸、五子衍宗丸、六味地黄丸	
	-	左卡尼汀、维生素E	
伴有特定病因或症状的少弱精子症	不液化	疼痛症状为主	前列安栓 前列欣胶囊
		排尿不适为主	癉清片 宁泌泰胶囊
	伴精索静脉曲张	迈之灵片	
	泌乳素升高	溴隐亭	
	促性腺激素低下的性腺功能减退症	HCG、HMG	
	甲状腺功能减退	甲状腺素片	
	勃起功能下降	复方玄驹胶囊、疏肝益阳胶囊	
		PDE5抑制剂	
	感染	抗生素	
	疲倦乏力	人参固本口服液	

三、总结与展望

临床治疗少弱精子症的药物繁多,本共识通过梳理现有文献资料,结合专家意见,从中西医融合角度区分少弱精子症不同情况用药,旨在为本病临床合理用药提供指导意见。本共识尚有不完善之处,不能解决少弱精子症临床诊疗中的所有问题。临床医师应在充分了解少弱精子症最佳临床证据的基础上,联系患者病情与医疗资源,为患者制定合理治疗方案。

专家委员会:

顾问:李曰庆(北京中医药大学东直门医院)、郭应禄(北京大学第一医院)

执笔人:李海松(北京中医药大学东直门医院)、王继升(北京中医药大学东直门医院)

专家委员会成员(按姓氏拼音排序):毕焕洲(北京中医药大学深圳医院)、宾彬(广西中医药大学第一附属医院)、戴继灿(上海交通大学医学院附属仁济医院)、谷现恩(北京市垂杨柳医院)、贾玉森(北京中医药大学东方医院)、金保方(东南大学附属中大医院)、李海松(北京中医药大学东直门医院)、李宏军(中国医学科学院北京协和医院)、李晓阳(西安市中医医院)、孙自学(河南省中医院)、王彬(北京中医药大学东直门医院)、王传航(中日友好医院)、袁少英(广东省中医院珠海医院)、张志超(北京大学第一医院)、周青(湖南省中医附一医院)、朱朝辉(武汉协和医院)

工作组:王继升(北京中医药大学东直门医院)、孟繁超(北京中医药大学东直门医院)、邝浩(北京中医药大学东直门医院)、代恒恒(北京中医药大学东直门医院)、赵琦(北京中医药大学东直门医院)、鲍丙豪(北京中医药大学东直门医院)、邓省(北京中医药大学东直门医院)、彭爱进(北京中医药大学东直门医院)

关键词 少弱精子症; 中西医融合; 专家共识

doi:10.3969/j.issn.1008-0848.2021.05.016

中图分类号 R698.2

参 考 文 献

- Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Mouzon JD, *et al.* The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009. *Fertility & Sterility* 2009; 92(5): 1520-1524
- Winters BR, Walsh TJ. The epidemiology of male infertility. *Urol Clin North Am* 2014; 41(1): 195-204
- Cong J, Li P, Zheng L, *et al.* Prevalence and Risk Factors of Infertility at a Rural Site of Northern China. *Plos One* 2016; 11(5): e0155563
- Zhou Z, Zheng D, Wu H, *et al.* Epidemiology of infertility in China; a population-based study. *BJOG* 2017; 125: 432-441
- Nieschlag E, Behre HM. *Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction*. Springer, 2001
- 李曰庆, 李海松著. 新编实用中医男科学. 北京:人民卫生出版社, 2018: 244-246
- 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. *中国男科学杂志* 2013; 27(6): 38-41
- 孙松, 李海松, 祝雨田, 等. 左归丸治疗男性不育少弱精子症(肾阴亏虚型)临床观察. *中国性科学* 2018; 27(4): 117-119

(下转第86页)

- 17 Pintana H, Chattipakorn N, Chattipakorn S. Testosterone deficiency, insulin-resistant obesity and cognitive function. *Metab Brain Dis* 2015; 30(4): 853-876
- 18 Helo S, Ellen J, Mechlin C, et al. A Randomized Prospective Double-Blind Comparison Trial of Clomiphene Citrate and Anastrozole in Raising Testosterone in Hypogonadal Infertile Men. *J Sex Med* 2015; 12(8): 1761-1769
- 19 de Boer H, Verschoor L, Ruinemans-Koerts J, et al. Letrozole normalizes serum testosterone in severely obese men with hypogonadotropic hypogonadism. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(3): 211-215
- 20 Zumoff B, Miller LK, Strain GW. Reversal of the hypogonadotropic hypogonadism of obese men by administration of the aromatase inhibitor testolactone. *Metabolism* 2003; 52(9): 1126-1128
- 21 Roth MY, Amory JK, Page ST. Treatment of male infertility secondary to morbid obesity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4(7): 415-419
- 22 van Landeghem AA, Poortman J, Nabuurs M, et al. Endogenous concentration and subcellular distribution of androgens in normal and malignant human breast tissue. *Cancer Res* 1985; 45(6): 2907-2912
- 23 Plourde PV, Reiter EO, Jou HC, et al. Safety and efficacy of anastrozole for the treatment of pubertal gynecomastia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(9): 4428-4433
- 24 Boccardo F, Rubagotti A, Battaglia M, et al. Evaluation of tamoxifen and anastrozole in the prevention of gynecomastia and breast pain induced by bicalutamide monotherapy of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(4): 808-815
- 25 Saltzstein D, Sieber P, Morris T, et al. Prevention and management of bicalutamide-induced gynecomastia and breast pain: randomized endocrinologic and clinical studies with tamoxifen and anastrozole. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005; 8(1): 75-83
- 24 Perez EA, Josse RG, Pritchard KI, et al. Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen: a companion study to NCIC CTG MA.17. *J Clin Oncol* 2006; 24(22): 3629-3635
- 25 Lønning PE, Geisler J, Krag LE, et al. Effects of exemestane administered for 2 years versus placebo on bone mineral density, bone biomarkers, and plasma lipids in patients with surgically resected early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(22): 5126-5137
- 28 Shoshany O, Abhyankar N, Mufarreh N, et al. Outcomes of anastrozole in oligozoospermic hypoandrogenic subfertile men. *Fertil Steril* 2017; 107(3): 589-594
- 29 Shuling L, Sie Kuei ML, Saffari SE, et al. Do men with normal testosterone-oestradiol ratios benefit from letrozole for the treatment of male infertility. *Reprod Biomed Online* 2019; 38(1): 39-45

(上接第 82 页)

- 9 吴军, 黄华武, 黄勇平, 等. 他莫昔芬和枸橼酸氯米芬治疗少弱精症效果比较. *中国计划生育学杂志* 2013; 21(6):407-408
- 10 姜辉, 戴继灿, 李宏军. 胰激肽原酶在男性不育中的临床应用专家共识(2018 版). *中国男科学杂志* 2018; 32(3): 59-63
- 11 王继升, 邓省, 代恒恒, 等. 基于数据挖掘分析李海松教授治疗少弱精子症用药特点与规律. *世界中西医结合杂志* 2021; 16(2): 245-248+253
- 12 王永. 弱精子症中医体质与中医证型分布规律及其相关性分析. *现代中西医结合杂志* 2017; 26(33): 3692-3694
- 13 姜辉, 邓春华, 商学军, 等. 左卡尼汀在男性不育中临床应用专家共识(2014 版). *中华男科学杂志* 2015; 21(1): 82-85
- 14 姜辉, 邓春华, 商学军, 等. 维生素 E 在男性不育中临床应用专家共识(2014 版). *中华男科学杂志* 2015; 21(3): 277-279
- 15 果建安. 前列安栓与常规西医药物治疗男性精液不液化不育症的临床对比研究. *中国医药指南* 2015; 13(34): 196-197
- 16 双卫兵, 王东文, 刘春, 等. 前列欣胶囊治疗精液不液化的临床观察. *中华医学会泌尿外科学分会论文汇编(下册)* 2005: 2
- 17 夏康, 庞然, 莫君甫, 等. 癉清片治疗精液不液化症疗效观察. *实用中医药杂志* 2019; 35(1): 9-10
- 18 蔡鸿财, 商学军. 宁泌泰胶囊在男科疾病中的研究进展. *中华男科学杂志* 2017; 23(10): 933-937
- 19 叶纪伟, 沈远径. 迈之灵联合常规药物治疗精索静脉曲张的临床研究. *中国药房* 2017; 28(26): 3663-3666
- 20 中华医学会男科学分会. *中国男科疾病诊断治疗指南与专家共识* 2016 版. 北京: 人民卫生出版社. 2017
- 21 柴琦琦, 丁晶, 卞廷松. 复方玄驹胶囊治疗男性不育症的 Meta 分析. *中国性科学* 2017; 26(10): 83-87
- 22 刘德凤, 张哲, 梁季鸿, 等. 疏肝益阳胶囊治疗少、弱精子症患者的多中心临床观察. *中国男科学杂志* 2018; 32(4): 30-34