

加味桂枝茯苓汤治疗肾虚血瘀型精索静脉曲张性不育患者疗效观察

黄小庆¹, 苏劲松¹, 徐云森¹, 王晓文², 郭宇明¹,
严文兵¹, 吴江平^{1*}, 龙云¹, 招活¹, 高荣芳¹

(1. 广州市中医医院, 广州 510130; 2. 中山大学附属第三医院, 广州 510630)

[摘要] **目的:**观察加味桂枝茯苓汤治疗肾虚血瘀型精索静脉曲张性不育患者的临床疗效,并探讨其作用机制。**方法:**收集精索静脉曲张性不育患者,随机分为治疗组和对照组,治疗组口服加味桂枝茯苓汤治疗,对照组口服迈之灵治疗。两组共治疗 3 个月,治疗结束后随访 3 个月。比较两组患者临床疗效、精液质量、精索静脉管径、血清性激素水平变化,随访观察患者配偶受孕情况。**结果:**治疗组临床总有效率 84.78%,对照组为 67.50%,治疗组临床疗效优于对照组($P < 0.05$)。两组患者治疗后精子密度、精子活动力均比治疗前提高($P < 0.05$),且治疗组治疗后精子密度、精子活动力优于对照组($P < 0.05$)。两组治疗后精索静脉管径均较治疗前缩窄($P < 0.05$)。两组治疗后血清卵泡刺激素(FSH)明显下降,睾酮(T)明显上升($P < 0.05$),其中,治疗组 T 升高明显优于对照组($P < 0.05$);两组治疗后 LH 无明显变化。**结论:**加味桂枝茯苓汤可改善肾虚血瘀型精索静脉曲张性不育患者的精液质量,缩窄曲张静脉管径,调节生殖相关激素水平,改善生精功能。

[关键词] 精索静脉曲张性不育; 肾虚血瘀; 加味桂枝茯苓汤; 迈之灵; 疗效观察

[中图分类号] R277.5; 287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)08-0173-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017080173

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170214.0832.004.html>

[网络出版时间] 2017-02-14 8:32

Clinical Observation of Modified Guizhi Fuling Tang for Varicocele Type Infertility Caused by Kidney Deficiency and Blood Stasis

HUANG Xiao-qing^{1*}, SU Jin-song¹, XU Yun-sen¹, WANG Xiao-wen², GUO Yu-ming¹,
YAN Wen-bing¹, WU Jiang-ping^{1*}, LONG Yun¹, ZHAO Huo¹, GAO Rong-fang¹
(1. Guangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510130, China;
2. The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510630, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy of modified Guizhi Fuling Tang for varicocele type infertility caused by kidney deficiency and blood stasis, and investigate its mechanism. **Method:** The 86 patients with varicocele type infertility were randomly divided into treatment group (46 cases) and control group (40 cases). Patients in treatment group were treated with modified Guizhi Fuling Tang, and patients in control group took aescufen forte. Both groups were treated for 3 months, and the patients were followed up for 3 months after the end of the treatment. The clinical efficacy, changes of sperm quality, spermatic vein diameter, and sex hormone levels after the treatment were compared between two groups, meanwhile the pregnancy results of their spouses were observed. **Result:** The total effectiveness was 84.78% in treatment, higher than 67.50% in control group ($P < 0.05$). The sperm density and sperm motility were improved after treatment in both groups ($P < 0.05$). After

[收稿日期] 20160906(021)

[基金项目] 国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教函[2012]49号)

[第一作者] 黄小庆,副主任医师,从事中西医结合男科研究,Tel:020-81226004,E-mail:H6785432@163.com

[通讯作者] * 吴江平,主任医师,从事泌尿外科及男科研究,Tel:020-81226081,E-mail:pepys@21.com

treatment, the spermatic vein diameter was narrowed in both groups ($P < 0.05$), and there was no statistically significant difference between two groups after treatment ($P < 0.05$). After treatment, follicle stimulating hormone (FSH) level was significantly decreased and testosterone (T) level was significantly increased in both groups ($P < 0.05$), and the increase of T in treatment group was significantly superior to that in control group ($P < 0.05$); but there was no obvious change in luteinizing hormone (LH) level in both groups after treatment. **Conclusion:** The modified Guizhi Fuling Tang can improve the semen quality in patients with varicocele type infertility caused by kidney deficiency and blood stasis, narrow varicose vein diameter, adjust the reproductive hormone levels and improve the function of sperm production.

[**Key words**] varicocele type infertility; kidney deficiency and blood stasis; modified Guizhi Fuling Tang; aescuven forte; clinical observation

目前认为精索静脉曲张(varicocele, VC)可影响生育,是导致男性不育的主要原因之一^[1]。VC 的手术治疗仍是目前最常见的男性不育外科治疗手段之一,但手术有一定创伤,可能引起并发症,且疗效并不确切,费用较高,临床上大多数患者更倾向于接受简单经济的非手术治疗,因此,有效的药物治疗手段有着广阔的应用前景。中医药治疗男性不育越来越多的受到关注。

VC 属中医“筋瘤”、“偏坠”等范畴,是以瘀滞为特点的病证。中医认为本病患者多因先天禀赋不足,肾气亏虚,气血运行不畅,瘀血积聚宗筋,造成筋脉延长盘曲而成瘤,使瘀血阻络,外肾失养,生精不足而导致不育。总之,肾虚与血瘀并存,在病理上相互影响,互为因果,是精索静脉曲张性不育的主要病因病机^[2]。桂枝茯苓汤为东汉张仲景《金匱要略·妇人妊娠病》中经典名方,其现代中成药剂型为桂枝茯苓胶囊(或丸),由桂枝、牡丹皮、桃仁、茯苓、白芍组成,具有化瘀、活血、消癥之功效,临床上主要用于治疗卵巢囊肿、子宫肌瘤、痛经、慢性盆腔炎、子宫内膜异位等妇科疾病^[3],近年来在男科临床上用于治疗 VC 所致不育也取得较满意的疗效^[4-5]。本研究针对本病“肾虚血瘀”的病因病机特点,以肾虚为本,血瘀为标为辨证要点,确立“补肾活血”之大法,在桂枝茯苓汤方单纯活血化瘀基础上辅以补肾生精药物,拟加味桂枝茯苓汤治疗肾虚血瘀型精索静脉曲张性不育患者,以探讨其临床疗效及作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例均来源于 2014 年 5 月—2016 年 6 月广州市中医医院泌尿外科门诊,本组共观察肾虚血瘀型精索静脉曲张性不育患者 92 例,剔除不符合标准者 6 例。86 例患者随机分为治疗组和对照组。治疗组 46 例,年龄 23 ~ 45 岁,平均年龄(32.15 ± 5.12)岁;病程 12 ~ 52 个月,平均病程为

(26.38 ± 5.12)个月;VC 程度:Ⅰ度左侧 18 例(双侧 5 例),Ⅱ度左侧 23 例(双侧 10 例),Ⅲ度左侧 5 例(双侧 4 例)。对照组 40 例,年龄 24 ~ 45 岁,平均(32.36 ± 4.85)岁;病程 12 ~ 51 个月,平均(25.78 ± 4.79)个月;VC 程度:Ⅰ度左侧 16 例(双侧 3 例),Ⅱ度左侧 20 例(双侧 8 例),Ⅲ度左侧 4 例(双侧 2 例)。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。所有病例均完成治疗,无脱落,无失访。

1.2 西医诊断标准

1.2.1 精索静脉曲张性不育症诊断标准 ①经血管彩色多普勒超声检查左侧或双侧精索静脉管径 ≥ 0.2 cm,即可确诊为精索静脉曲张^[6-7];②婚后夫妇同居 1 年以上,性生活正常,未避孕而不育;精子密度 20×10^6 个/mL 以下,或(和)前向运动精子 a + b 级少于 50% 或 a 级少于 25%^[8]。符合以上两项者即可诊断。

1.2.2 精索静脉曲张分度标准 根据《吴阶平泌尿外科学》^[9]拟定,Ⅰ度,局部触不到曲张的静脉,但令患者屏气、增加腹压时可触及曲张静脉,此检查方法称之为 Valsalva 试验;Ⅱ度,正常立位可触及曲张静脉,但外观正常;Ⅲ度,在阴囊表面就可见曲张的静脉,触诊可扪及软性蚯蚓团块肿块。

1.3 中医辨证标准 肾虚血瘀证参照《中药新药临床研究指导原则》^[10]及相关文献^[11]制定,主证,婚后不育。次证,①腰膝酸软,头晕耳鸣;②睾丸坠,刺痛;③舌质暗红或有瘀斑,体胖或瘦,苔白或少苔,舌下青筋变粗、迂曲,脉沉弱或细数或沉弦涩。具备主证加次证①和②,③中任何 1 项或主证加次证②和①,③中任何一项即可。

1.4 纳入标准 ①符合上述西医诊断标准及中医辨证标准者;②年龄 23 ~ 45 岁已婚男性;③本试验经广州市中医医院伦理委员会批准,患者自愿参加

并签署知情同意书;④近 3 个月内未采用其他治疗本病的方法。

1.5 排除标准 ①配偶有不孕疾患,性生活不正常者;②精路梗阻,泌尿生殖系统感染者;③正在服用抗癫痫、抗肿瘤等有碍生精的药物者;④合并严重心血管、肝、肾和血液系统等疾病者;⑤依从性差、未按规定用药、无法判断疗效或资料不全者。

1.6 治疗方法 治疗组服用加味桂枝茯苓汤治疗,方剂组成:桂枝 10 g,茯苓 10 g,桃仁 10 g,白芍 10 g,牡丹皮 10 g,熟地黄 20 g,枸杞子 10 g,菟丝子 10 g,淫羊藿 10 g,黄芪 20 g,太子参 10 g(均为广州市中医医院中药饮片),药材首煎加水 400 mL,煎 40 min,取汁 200 mL,二煎加水 300 mL,煎 40 min,取汁 200 mL,两煎混合,分早晚 2 次温服,每天 1 剂,连续服药 3 个月;对照组给予迈之灵片(德国礼达大药厂生产的马栗种子提取物,国药准字 Z20050017,150 mg/片)口服,每次 2 片,2 次/d,连续服药 3 个月。结束治疗后对两组患者进行随访。

1.7 观察指标

1.7.1 精液分析 检查患者治疗前后精液,主要观察评估精子密度、精子活力、精子活率的变化。取精

前禁欲 3 ~ 5 d,均采用中科恒业精子自动检测分析系统进行精液检查。

1.7.2 精索静脉管径 观察治疗前后精索静脉血管管径的变化(以左侧为主),均采用多普勒彩超进行检查。

1.7.3 血清性激素检测 电化学发光法检测治疗前后患者血清卵泡刺激素(FSH),黄体生成素(LH),睾酮(T),试剂盒均为 Roche Diagnostics 公司产品。

1.7.4 受孕情况 统计疗程结束后对两组患者随访 3 个月,观察患者配偶受孕情况。

1.7.5 安全性检测 包括肝、肾功能检测,血常规、尿常规、便常规检测,治疗前后各检测 1 次,并记录相关不良事件。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 16.0 软件统计数据。计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后两样本均数比较采用配对 *t* 检验,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 治疗组治愈率、显效率及总有效率明显优于对照组(*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效
治疗	46	8(17.39) ¹⁾	20(43.47) ¹⁾	11(23.91)	7(15.21)	39(84.78) ¹⁾
对照	40	3(7.50)	14(35.00)	10(25.00)	13(32.50)	27(67.50)

注:与对照组比较¹⁾*P* < 0.05。

2.2 两组患者治疗前后精液质量和精索静脉管径比较 治疗前两组患者精子密度、精子活力(a 级, a + b 级,精子活率)比较无统计学差异。两组患者治疗后精子密度,精子活力均比治疗前明显提高(*P* <

0.05);治疗组治疗后精子密度, a 级精子, a + b 级精子、精子活率均高于对照组(*P* < 0.05)。两组治疗后精索静脉管径均较治疗前缩窄(*P* < 0.05);两组治疗后精索静脉管径差异无统计学意义。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后精液参数和精索静脉内径比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of sperm parameters and inner diameter changes of spermatic vein between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	精子密度/ $\times 10^6$ 个/mL	a 级精子/%	a + b 级精子/%	精子活率/%	精索静脉管径/mm
治疗	治疗前	46	15.43 \pm 3.34	12.74 \pm 5.57	22.21 \pm 15.15	26.38 \pm 5.22	2.95 \pm 0.52
	治疗后		33.68 \pm 8.22 ^{1,2)}	28.56 \pm 3.57 ^{1,2)}	56.23 \pm 14.18 ^{1,2)}	65.32 \pm 6.14 ^{1,2)}	2.02 \pm 0.36 ¹⁾
对照	治疗前	40	16.34 \pm 8.55	13.46 \pm 2.56	23.26 \pm 14.28	24.12 \pm 4.10	2.97 \pm 0.56
	治疗后		22.60 \pm 6.28 ¹⁾	20.32 \pm 5.33 ¹⁾	40.33 \pm 12.18 ¹⁾	39.40 \pm 8.03 ¹⁾	2.03 \pm 0.38 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾*P* < 0.05;与对照组治疗后比较²⁾*P* < 0.05(表 3 同)。

2.3 两组患者治疗前后血清性激素水平比较 治疗前两组患者 FSH, LH, T 水平无统计学差异。与治疗前比较,两组治疗后 FSH 水平明显下降, T

水平明显上升(*P* < 0.05),其中,治疗组 T 水平上升明显高于对照组(*P* < 0.05);两组治疗后 LH 水平与治疗前比较无明显变化。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血清性激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum sex hormone levels between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	FSH/U·L ⁻¹	LH/U·L ⁻¹	T/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$
治疗	治疗前	46	5.32 ± 0.76	3.67 ± 1.22	2.36 ± 0.88
	治疗后		2.48 ± 0.95 ¹⁾	3.85 ± 1.28	7.63 ± 2.20 ^{1,2)}
对照	治疗前	40	5.51 ± 1.30	3.48 ± 1.25	2.52 ± 0.56
	治疗前		2.88 ± 1.18 ¹⁾	3.78 ± 1.20	4.68 ± 0.85 ¹⁾

2.4 两组患者受孕情况 治疗结束后 3 个月随访,患者配偶共有 11 例确诊妊娠,其中治疗组 8 例,对照组 3 例。

2.5 安全性评价 治疗期间治疗组出现 4 例轻度腹泻;对照组 1 例腹胀,2 例胃痛,未作任何处理均自行缓解。两组患者治疗前后血常规、尿常规、便常规以及肝、肾功能检查均未出现明显异常。

3 讨论

VC 是指静脉回流受阻或瓣膜功能障碍,血液反流等因素导致精索蔓状静脉丛的异常伸长、扩张和迂曲。VC 所致男性不育发病机制目前还不清楚,研究内容主要涉及细胞凋亡、毒素、温度升高、氧自由基及免疫等多方面^[12]。总之,由于精索静脉血管病变导致“血瘀”而引起的一系列病理变化是 VC 所致不育的根本原因。血瘀证研究表明,在血瘀证的病理状态下,血液流变学异常,其表现为血液黏度、浓度、聚集性、凝固性都增高;微循环障碍而导致微血管缩窄或闭塞而阻塞了微循环通路^[13]。因而,如何“祛瘀”一直是各种疗法共同探讨的问题。

中医多从“肾虚”论治男性不育,认为肾藏精,主生长发育与生殖,本病主要责之于肾,若肾阳虚损,温煦生化功能失职,或肾阴不足,精气化生乏源以及虚火内灼津液,可导致精少清冷,精弱无力而造成不育。虽然不育症的病因病机变化多端,治疗方法多种多样,但补肾法一直是中医药治疗男性不育的重要方法。本研究根据 VC 所致不育“肾虚血瘀”的病因病机特点,自拟加味桂枝茯苓汤,意在取原方“祛瘀”之长,辅以补肾,补其“肾虚”之短。方中桂枝能温通经脉而行瘀滞,茯苓能清痰利水,渗湿健脾,助消癥之力,牡丹皮散血行瘀,与茯苓相合,散水利水,消痞块;桃仁为化瘀消癥之要药,能破血化瘀攻坚,与桂枝相合,倍增化瘀、畅和气血之功;白芍能和血养血,与诸祛瘀药合用有活血养血之功^[14];熟地黄、枸杞子、淫羊藿、菟丝子、黄芪、太子参补肾填精,温阳行气,既可提高生精功能,又可助化瘀之功,全方标本皆治,共奏活血化瘀、消肿散结、调和气血、

益肾生精之效。

本组结果显示,加味桂枝茯苓汤治疗后可以提高患者的精子密度,精子活力及生育力,并能调节生殖相关激素水平,且优于对照组。其可能的作用机制,一是针对“肾虚血瘀”的病因病机,通过补肾使精气得充,纠正气虚无力,既推动血行又益肾生精;活血化瘀的作用则可能与改善睾丸组织缺血缺氧状态,促进有害物质的排泄,使睾丸生精功能得到恢复等有关。二是现代药理研究证实,补肾中药能够通过减轻性腺激素细胞超微结构的损伤,改善下丘脑-垂体-性腺轴的功能而治疗不育^[15],本组 FSH 水平下降,T 水平上升,均表明睾丸生精功能得到了较好的改善。此外,据研究报告,方中枸杞子的主要成分枸杞多糖对动物生殖系统具有保护作用,其保护作用可能是通过抗氧化作用及调节下丘脑-垂体-性腺轴实现的^[16];淫羊藿可防止睾丸退行性变化,增加精子数量,并对精子膜的过氧化损伤起到保护作用^[17-19];菟丝子对精子运动能力和膜的功能有促进作用^[20];黄芪可增加精子线粒体活性,提高精子 ATP 含量,改善精子活力及活率^[21]。活血化瘀药物已被证实可以改善组织缺血缺氧状况,增加毛细血管开放数目,降低毛细血管通透性,改善微循环,促进组织缺血缺氧造成损害的修复^[22]。总之,“补肾活血”二者相辅相成,相得益彰,从而改善睾丸的生精环境,提高精液质量和生育力。另外,通过观察发现,两组治疗后精索静脉管径均较治疗前缩窄,表明二者都能够有效改善血管病变,缓解血流瘀滞,并且使精子质量得到不同程度的提高,相比之下,加味桂枝茯苓汤在提高精子密度、精子活力和生育力等方面更为显著。

综上所述,桂枝茯苓汤是广泛应用于临床的经典名方,凡有瘀血阻络之病证都可应用,并不限于某一类疾病,加味桂枝茯苓汤用以治疗肾虚血瘀型精索静脉曲张性不育疗效显著,充分体现了中医辨证论治特色,其作用机制可能是多层次多环节的综合效应。目前,桂枝茯苓汤或其加减方应用于男科

领域的临床报道及实验研究甚少,值得进一步拓展和深入研究。

[参考文献]

[1] 那彦群,叶章群,孙光,等. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南手册(2011版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2011:478-479.

[2] 张长城,周安方. 精索静脉曲张性不育的病机探讨[J]. 中国中医基础医学杂志,2004,10(11):56-58.

[3] 苏真真,李娜,曹亮,等. 桂枝茯苓胶囊主要药理作用及临床应用研究进展[J]. 中国中药杂志,2015,40(6):289-290.

[4] 赵家有,宋春生. 桂枝茯苓丸加味治疗精索静脉曲张探析[J]. 北京中医药,2014,33(9):674-675.

[5] 杜宝俊,闫朋宣,罗然,等. 桂枝茯苓胶囊治疗精索静脉曲张性不育症60例临床观察[J]. 中医杂志,2014,55(4):311-314.

[6] 周永昌,郭万学. 超声医学[M]. 北京:科学技术文献出版社,2002:952-954.

[7] 李敏,李风华. 精索静脉曲张的超声诊断研究现状及展望[J]. 中国男科学杂志,2011,25(1):64-68.

[8] 世界卫生组织. 人类精液及精子-宫颈黏液相互作用实验室检验手册[M]. 4版. 北京:人民卫生出版社,2001:51-52.

[9] 吴阶平. 吴阶平泌尿外科学[M]. 济南:山东科学技术出版社,2007:1951-1954.

[10] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:人民卫生出版社,1993:192-195.

[11] 孙自学,门波,曹永贺,等. 益肾通络方联合手术治疗精索静脉曲张性不育27例[J]. 中医研究,2007,20(3):33-35.

[12] 丁小明. 精索静脉曲张对睾丸生精功能影响研究进展[J]. 四川解剖学杂志,2015,23(3):31-34.

[13] 侯家玉. 中药药理学[M]. 北京:中国中医药出版社,2002:140-142.

[14] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知[M]. 北京:中国医药科技出版社,2011:629-36.

[15] 宋春风,马洪骏,吕佩源,等. 补肾中药对肾虚大鼠垂体-睾丸超微结构的影响[J]. 中医药研究,2001,17(4):45-46.

[16] 黄晓兰,杨明亮,吴晓文,等. 枸杞多糖对大鼠生殖系统保护作用的机制探讨[J]. 武汉大学学报:医学版,2004,25(1):29-31.

[17] 刘忠平,李质馨,李守远,等. 淫羊藿对生殖系统影响的研究进展[J]. 中国妇幼保健,2013,28(5):884-886.

[18] 章振保,田生平,杨镜秋,等. 淫羊藿苷与睾酮治疗亚急性衰老雄性大鼠的实验研究[J]. 中国男科学杂志,2006,20(8):13-18.

[19] 杨欣,张永华,丁彩飞,等. 应用体外培养法研究淫羊藿水提物对人精子膜功能损伤的保护作用[J]. 中国临床药理学与治疗学,2007,12(6):663-667.

[20] 彭守静,陆仁康,俞丽华,等. 菟丝子、仙茅、巴戟天对人体精子体外运动和膜的功能影响的研究[J]. 中国中西医结合杂志,1997,17(3):145-147.

[21] 梁培育,李浩勇,肖劲逐,等. 添加黄芪注射液对人精子线粒体功能的影响[J]. 中国男科学杂志,2004,18(3):11-13.

[22] 廖福龙,陈可冀. 活血化瘀功效的药理学诠释[J]. 中国中西医结合杂志,2006,26(10):869-870.

[责任编辑 张丰丰]