

·临床研究·

本文引用:王孙亚,李望辉,宾东华,周 兴,何清湖.雄蚕益肾方联合小剂量睾酮补充治疗男性迟发性性腺功能减退症临床观察[J].湖南中医药大学学报,2018,38(8):903-907.

雄蚕益肾方联合小剂量睾酮补充治疗男性迟发性性腺功能减退症临床观察

王孙亚¹,李望辉¹,宾东华²,周 兴²,何清湖^{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男性杂病科,湖南 长沙 410007)

[摘要] 目的 观察雄蚕益肾方联合小剂量睾酮补充治疗男性迟发性性腺功能减退症(late-onset hypogonadism, LOH)的临床疗效。方法 将符合 LOH 诊断标准的 106 例患者按随机数字表法分为对照组和试验组各 53 例,对照组采用常规睾酮补充治疗,试验组服用雄蚕益肾方联合小剂量睾酮补充治疗,疗程均为 3 个月。比较两组治疗前后的老年男性症状量表(AMS)评分、血清性激素水平及中医证候评分。结果 (1)两组治疗后较治疗前 AMS 各项症状评分和总分均有显著下降($P<0.05$),总睾酮(TT)水平及睾酮分泌指数(TSI)值均显著提高($P<0.05$),促黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)水平均下降($P<0.05$),且试验组改善效果优于对照组($P<0.05$)。(2)两组治疗后较治疗前中医症状分级量化评分均显著下降($P<0.05$),且试验组下降更为明显($P<0.05$);试验组的中医证候改善总有效率达 81.1%,明显高于对照组的 54.7%($P<0.05$)。结论 雄蚕益肾方联合小剂量睾酮补充治疗 LOH 疗效确切。

[关键词] 男性迟发性性腺功能减退症;雄蚕益肾方;小剂量睾酮补充治疗

[中图分类号]R256.5;R698.3

[文献标志码]B

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2018.08.015

Clinical Observation of Xiongcan Yishen Prescription Combined with Low-dose Testosterone Supplementation in Treatment of Late-Onset Hypogonadism in Males

WANG Sunya¹, LI Wanghui¹, BIN Donghua², ZHOU Xing², HE Qinghu^{1*}

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

[Abstract] **Objective** To evaluate the clinical efficacy of Xiongcan Yishen Prescription combined with low-dose testosterone supplementation in the treatment of late-onset hypogonadism (LOH) in males. **Methods** A total of 106 male patients diagnosed with LOH were randomly and equally divided into control group and experimental group using a random number table. The control group was treated with routine testosterone supplementation therapy for 3 months, while the experimental group was treated with Xiongcan Yishen Prescription combined with low-dose testosterone supplementation for 3 months. The Aging Male's Symptoms (AMS) scores, serum sex hormone levels, and traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores before and after treatment were compared between the two groups. **Results** After treatment, both groups had significantly reduced individual and total scores of AMS, significantly increased total testosterone and testosterone secretion index, and significantly reduced levels of luteinizing hormone and follicle stimulating hormone (all $P<0.05$); the experimental group had significantly greater improvements in

[收稿日期]2018-03-22

[基金项目]国家自然科学基金(81673984);湖南省教育厅优秀青年项目(16B200);湖南中医药大学研究生创新课题(1023-0002001032);湖南中医药大学“一方研究生科研创新项目”(YF201701)。

[作者简介]王孙亚,男,在读硕士研究生,主要研究方向为中西医结合男科。

[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。

the above indices than the control group ($P<0.05$). After treatment, the scores for TCM symptom classification and quantification scales were significantly reduced in both groups ($P<0.05$); the experimental group had significantly greater reductions in the scores than the control group ($P<0.05$); the overall response rate for TCM syndromes was significantly higher in the experimental group than in the control group (81.1% vs 54.7%, $P<0.05$). **Conclusion** Xiongan Yishen Prescription combined with low-dose testosterone supplementation is effective in the treatment of LOH.

[Keywords] late-onset hypogonadism in males; Xiongan Yishen Prescription; low-dose testosterone supplementation

男性迟发型性腺功能减退症(late-onset hypogonadism, LOH)是男性群体随着年龄的增长而出现的一种临床及生物化学综合征。其特征为自主神经功能紊乱、精神心理障碍及性功能的下降等典型临床症状,并伴有血清雄激素水平下降,其能对人体多器官系统产生不良影响,进而扰乱老年男性人群的身心健康及生活质量^[1]。据研究报道,40岁以上的男性群体中约有40%存在LOH的临床表现^[2]。当前研究认为,雄激素水平低下及其生物活性的下降是LOH的基本病因,药物、饮食、肥胖、不良生活方式及社会环境压力等因素亦能促进LOH的发生^[3]。而在LOH治疗上依据睾酮低下是LOH的直接因素,在排除生育要求的状况下,睾酮补充疗法(testosterone supplementation therapy, TST)已成为治疗LOH的主要手段^[4]。但由于睾酮(testosterone, T)本身对下丘脑-垂体-睾丸轴的激素分泌存在抑制作用,且能增加患良性或恶性前列腺疾病的风险等,因此其用药的安全性仍存在疑问,且不利于患者生理及心理状态的恢复^[5]。近年来中医药已成为LOH治疗的重要组成部分,临床疗效确切,且毒副作用少。本研究通过观察雄蚕益肾方联合小剂量睾酮补充治疗LOH的临床疗效,为中西医结合治疗LOH提供临床依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

观察病例均来自湖南中医药大学第一附属医院门诊及住院部2015年10月至2016年10月男性患者共106例,年龄在40~65岁之间,按随机数字表法平均分为试验组和对照组各53人。试验组患者年龄(54.1±9.9)岁,病程为(5.2±4.8)年,体质质量指数(baric index, BMI)为(23.3±3.5)kg/m²;对照组年龄(53.9±10.1)岁,病程为(5.6±5.1)年,BMI为(23.9±3.3)kg/m²。

两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 病例选择标准

1.2.1 西医诊断标准 (1)症状诊断:采用老年男性症状量表(the aging males,symptoms scale,AMS)^[6]进行筛查,阳性者转指标诊断。(2)指标诊断^[7]:总睾酮(total testosterone, TT)≤11.5 nmol/L, 睾酮分泌指数(testosterone secretion index, TSI)≤2.8 nmol/IU, 计算游离睾酮(calculated free testosterone, cFT)≤0.3 nmol/L, 游离睾酮指数(free testosterone index, FTI)≤0.42 可诊断为LOH。

1.2.2 中医诊断标准 根据LOH的主要症状及体征,中医主要从“虚劳”“郁证”论治,依据其肾阴阳失调的基本病机,结合《中西医结合男科学》^[8]中关于“男性更年期综合征”的诊断标准,国家《中药新药临床研究指导原则》^[9]中“肾阳虚证及肾阴虚证的临床研究指导原则”为诊断标准。

1.2.3 排除标准 (1)患前列腺增生、恶性肿瘤者;(2)有生育要求者;(3)有严重的肝肾及造血系统疾病者;(4)较重的心脑系统疾病者;(5)患有严重的代谢性疾病者;(6)有任何严重的心理和精神异常疾病者;(7)近6个月参与其他试验者;(8)近3个月使用过激素药物治疗者。

1.2.4 脱落与剔除标准 (1)在试验期间出现其他疾病,影响试验进行者;(2)患者本人或家属要求退出者;(3)试验过程中使用其他影响试验结果药品者;(4)依从性差,未按照规定接受治疗者。

1.3 治疗方法

1.3.1 试验组 雄蚕益肾方(雄蚕蛾30 g,淫羊藿15 g,熟地黄15 g,枸杞子15 g,白芍10 g,刺蒺藜15 g)为科室协定方,由湖南中医药大学第一附属医院药房购买并鉴定。每天1剂,水煎300 mL,复煎,早晚分服;配合十一酸睾酮胶囊(N.V.Organon生产,

国药准字:J20100060,湖南中医药大学第一附属医院药房购买),40 mg/次,2次/d,口服,疗程为3个月。

1.3.2 对照组 十一酸睾酮胶囊(N.V.Organon生产,国药准字:J20100060,湖南中医药大学第一附属医院药房购买),120 mg/次,2次/d,口服,疗程为3个月。

嘱患者观察期间禁止使用其他相关治疗药物,按时起居,规律饮食,适当运动,禁烟禁酒。

1.4 观察指标及疗效评价标准

(1)治疗前后两组患者采用老年男子症状(AMS)量表进行评分。

(2)检测患者的血清性激素水平,包括TT、卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone,FSH)和促黄体生成素(luteotropichormone,LH),并依据TT/LH值计算出TSI值。

(3)中医症候疗效评价:参照《中药新药临床研究指导原则》^[9],根据治疗前后中医症候积分变化判定疗效,对患者治疗前后进行中医症状分级量化评分。量化评定参照《中药新药临床研究指导原则》症状体征分级量化标准^[9]执行。显效:治疗后中医症状分级量化评分较治疗前降低≥70%;有效:治疗后中医症状分级量化评分较治疗前降低≥30%;无效:治疗后中医症状分级量化评分较治疗前降低<30%或者增加。

1.5 统计学分析

试验数据用SPSS 19.0统计软件分析,各组计数资料均以率或构成比的形式表示,组间比较,选用Fisher's Exact Test检验;等级资料组间比较采用秩和检验;各组计量资料以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,组内治疗前后比较采用配对t检验,两组间比较如符合正态性和方差齐性使用t检验,不符合者采用非参数检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 试验组与对照组患者治疗前后AMS量表评分比较

试验组与对照组患者治疗前AMS量表各项评分比较,差异无统计学意义($P < 0.05$);试验组与对照组治疗后AMS量表体能情况、心理状态、性功能评

分及总分均较治疗前明显下降($P < 0.05$),且试验组下降更为明显($P < 0.05$)。见表1。

表1 试验组与对照组患者治疗前后AMS评分比较($\bar{x} \pm s$,n=53,分)

组别	时间	体能情况	心理状态	性功能	总计
试验组	治疗前	18.8±4.3	13.9±3.4	14.5±4.0	47.2±11.7
	治疗后	8.6±4.0▲△	7.1±3.1▲△	8.0±3.2▲△	23.7±10.3▲△
对照组	治疗前	19.6±4.1	14.1±3.5	14.3±3.9	48.0±11.5
	治疗后	11.8±3.8▲	10.2±3.2▲	10.6±3.1▲	32.6±10.1▲
<i>t1/P</i>		4.052/0.000	3.508/0.000	5.562/0.000	12.064/0.000
<i>t2/P</i>		6.633/0.000	6.429/0.000	5.327/0.000	4.957/0.000
<i>t3/P</i>		10.523/0.014	15.360/0.005	0.325/0.040	11.236/0.000

注:与同组治疗前比较,▲ $P < 0.05$;组间治疗后相比较,△ $P < 0.05$;*t1*为对照组治疗前后比较的*t*值,*t2*为试验组治疗前后比较的*t*值,*t3*为两组治疗后比较的*t*值。

2.2 试验组与对照组治疗前后患者LH、TT、FSH水平及TSI值比较

试验组与对照组患者治疗前LH、TT、FSH水平及TSI值比较,差异无统计学意义($P < 0.05$);试验组与对照组治疗后TT水平及TSI值均有显著提升($P < 0.05$),LH、FSH水平均下降($P < 0.05$),且试验组各项指标改善更显著($P < 0.05$)。见表2。

表2 试验组与对照组患者治疗前后LH、TT、FSH

组别	时间	水平及TSI值比较			$(\bar{x} \pm s, n=53)$
		TT/nmol·L ⁻¹	FSH/U·L ⁻¹	LH/U·L ⁻¹	
试验组	治疗前	9.76±2.20	6.59±1.98	7.97±2.92	1.22±0.75
	治疗后	25.99±2.25▲△	3.10±1.61▲△	5.42±2.84▲△	4.80±0.79▲△
对照组	治疗前	9.68±2.16	6.44±2.12	8.25±2.33	1.17±0.93
	治疗后	19.59±1.96▲	4.56±1.74▲	6.48±2.57▲	3.03±0.76▲
<i>t1/P</i>		10.325/0.000	4.823/0.025	5.325/0.000	3.748/0.000
<i>t2/P</i>		19.521/0.000	3.353/0.011	4.004/0.000	2.025/0.015
<i>t3/P</i>		9.012/0.000	2.351/0.000	6.100/0.000	2.537/0.000

注:与同组治疗前比较,▲ $P < 0.05$;组间治疗后相比较,△ $P < 0.05$;*t1*为对照组治疗前后比较的*t*值,*t2*为试验组治疗前后比较的*t*值,*t3*为两组治疗后比较的*t*值。

2.3 试验组与对照组治疗前后患者中医症候疗效比较

试验组与对照组患者治疗前中医症状评分差异无统计学意义($P < 0.05$);试验组与对照组治疗后中医症状评分明显下降($P < 0.05$),且试验组下降更为明显($P < 0.05$)。观察组中医症候疗效总有效率81.1%,对照组为54.7%,试验组总有效率高于对照组($P < 0.05$)。见表3-4。

表3 试验组与对照组患者治疗前后中医症状评分比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)

组别	n	治疗前	治疗后	前后差值
试验组	53	24.05±5.68	10.95±4.28 ^{▲△}	13.10±1.40 [△]
对照组	53	23.98±5.36	15.89±4.93 [▲]	8.09±0.43
t		0.276	6.748	5.144
p		0.584	0.000	0.000

注:与治疗前比较,▲P<0.05;与对照组比较,△P<0.05。

表4 两组中医症候疗效比较 (例)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率/%
试验组	53	25	18	10	81.1 [△]
对照组	53	14	15	24	54.7

注:与对照组比较, $\chi^2=8.747$, △P=0.005<0.05。

3 讨论

现代医学认为,LOH 是由于睾丸功能的减退,睾酮的分泌减少,反馈增加垂体腺体的分泌,而使体内 FSH 及 LH 的水平升高,但睾丸功能减退,对促性腺激素的刺激反应性低,而使激素的应答障碍,进而使人体下丘脑-垂体-睾丸轴激素分泌的调节功能紊乱引起一系列的临床症状,多见于 50 岁左右的男性^[10]。当前研究认为,LOH 的起病是源于睾酮的分泌减少及其生物活性下降。而在 LOH 的治疗上,临床常使用睾酮补充治疗,但由于睾酮本身对于人体具有多重生物功能,故睾酮补充治疗的不良反应及副作用仍不容忽视^[11]。据研究表明,睾酮补充治疗能增加前列腺增生及前列腺癌发病风险,诱导男性不育,亦可使血液黏度增加,增加急性心脑血管意外的发生机率^[12]。而中医药在治疗 LOH 中具备睾酮补充治疗作用,且不良反应较少,因此中医药在治疗 LOH 上具有很大的应用前景。

中医历代虽无“LOH”之名,但有其相关记载,中医认为“天癸”为本病病机关键,《素问·上古天真论》云:“丈夫八岁肾气盛,发长齿更;……八八,天癸竭,精少,肾脏衰”。突出了“天癸”在人体生命活动中的作用。人的生长发育衰老死亡的过程中肾精肾气天癸的盈亏贯穿始终,故而调养护卫人体健康的重中之重在于保养人之肾精肾气及天癸。男性的生长、发育、成熟、衰老均可以肾气盛衰、天癸之至竭表示,由此可见天癸和睾酮对男性的生理病理意义有着相似之处。中医学认为:男性由中年步入老年阶段,由

于精血日益亏虚,肾气逐渐衰少,天癸即将衰竭,导致肾之阴阳失衡,而肾之阴阳为人体阴阳之本,肾阳的推动、激发以及肾阴的宁静、抑制作用协调则机体的精气血津液的新陈代谢与能量转化方可正常进行。然肾之阴阳失调,对脏腑气化的推动和调控作用失衡,进而导致各脏腑的气化功能紊乱,故而引发此病。

雄蚕益肾方为湖南中医药大学第一附属医院男性杂病科科室验方,具有养肝益肾、温肾壮阳之功,为阴阳双补之剂。基本药物、剂量组成:雄蚕蛾 30 g,淫羊藿 15 g,熟地黄 15 g,枸杞子 15 g,白芍 10 g,刺蒺藜 15 g。方中雄蚕蛾味咸性温,入肝肾二经,具有补益肝肾、壮阳涩精之功,为君药,《本草纲目》载其具有“益精气、壮阳事、止泄精”的功效^[13],现代研究表明雄蚕蛾体内含有丰富的活性物质,雄蚕蛾提取液具有雄激素样作用,能有效增强人体免疫力和提高性功能,并能有效抗衰老^[14];淫羊藿味辛性温燥烈,长于补肾壮阳,实验研究表明,淫羊藿可促进人体内分泌系统如性腺轴、肾上腺、胸腺等的生理机能,增加体内激素及活性物质的释放,从而对人体性功能、骨质代谢及免疫功能产生良性影响^[15];熟地黄甘温而润,擅入肝肾而补益肝肾,填精益髓,为补肾阴之要药,《本草纲目》云:“填骨髓,长肌肉,生精血……男子五劳七伤……”,研究显示,熟地黄可作用于下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴,促进皮质激素合成与分泌,增强人体免疫功能,其提取成分能消除体内的氧自由基,对抗其对机体的氧化损害,并能改善人体造血功能、延缓衰老等^[16];枸杞子主归肝肾二经,味甘而善补,故能养肝血、滋肾阴,为平补肾精肝血之佳品,研究显示,枸杞子能改善机体免疫,其提取成分可抗氧化、缓解疲劳,提高血睾酮水平及降压降脂降糖^[17];白芍味酸甘而寒,主人肝经,收敛肝阴以养肝血,善养肝柔肝,药理学研究表明,白芍能调节下丘脑-垂体-肾上腺周功能,促进巨噬细胞的吞噬功能,从而调节人体免疫,且具有抗氧化、抗衰老等功效^[18];四药阴阳同调,肝肾并补,共为臣药,加强雄蚕蛾以达补益肝肾、壮阳涩精之效;刺蒺藜苦泄辛散,归肝经,功能疏肝而散郁结,以达补而不滞之效,研究表明,刺蒺藜能调节睾酮在体内的含量,促进蛋白

质合成,以提高机体免疫功能、抗疲劳、抗衰老等作用,此外,其还具有较好的抗抑郁作用^[19]。诸药共奏养肝益肾、温肾壮阳之功。

本研究结果表明,LOH 可使男性患者体力情况、心理状况及性功能下降,血清 TT、TSI 值下降,并反馈使 LH 及 FSH 的水平升高,从而出现一些特定的中医临床症候。而雄蚕益肾方联合小剂量睾酮补充治疗及正常剂量睾酮补充治疗均能改善 LOH 患者体力情况、心理状况及性功能,促使血清 TT、TSI 值提升,从而使 LH 及 FSH 的水平下降,并能使中医临床症候得以改善,但雄蚕益肾方联合小剂量睾酮补充治疗较正常剂量睾酮补充治疗能更有效地改善患者症状,促进睾酮分泌水平。试验结果表明,雄蚕益肾方联合小剂量睾酮补充治疗能改善雄性激素的分泌,且效果优于常规的睾酮补充治疗,说明雄蚕益肾方在一定程度上有类似睾酮的功能,能作用于下丘脑-垂体-性腺轴,对雄性激素的分泌产生良性影响;而用其治疗 LOH 患者的临床疗效明显优于常规睾酮补充治疗,说明 LOH 的发病不仅仅为男性体内睾酮缺乏,其发病除了与下丘脑-垂体-性腺轴功能的异常、雄激素分泌和应答水平下降有关之外,还有其他因素在其发病中起了重要作用。

参考文献:

- [1] HUHTANIEMI I, FORTI G. Male late-onset hypogonadism: pathogenesis, diagnosis and treatment[J]. Nat Rev Urol, 2011,8(6):33–44.
- [2] HERMANN M. Behre. Long-Term Morbidity of Late-Onset Hypogonadism[J]. European Urology Supplements, 2005, 4(6):10–15.
- [3] ANATOLIJS POŽARSKIS, JURIS ĒRENPREISS. Late-onset hypogonadism: Review of the problem [J]. Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B. Natural, Exact, and Applied Sciences., 2010,64(3–4):93–97.
- [4] WANG C, NIESCHLAGE E, SWERDLOFF R. Examination, treatment and monitoring of delayed hypogonadism in men[J]. IntReprod Health / Fam Plan, 2011,30(1):29–32.
- [5] 商学军,黄宇烽.风险与效益:迟发型性腺功能减退症的治疗新理念[J].中华男科学杂志,2014,20(6):483–489.
- [6] CHEN W, LIU Z Y, WANG L H, et al. Are the Aging Male's Symptoms (AMS) scale and the Androgen Deficiency in the Aging Male (ADAM) questionnaire suitable for the screening of late-onset hypogonadism in aging Chinese men [J]. The Aging Male, 2013,16(3):92–96.
- [7] ILPO HUHTANIEMI. Late-onset hypogonadism: Current concepts and controversies of pathogenesis, diagnosis and treatment [J]. Asian Journal of Andrology, 2014,16(2):192–202.
- [8] 何清湖.中西医结合男科学[M].北京:人民卫生出版社,2005:383–390.
- [9] 梁茂新,高天舒.《中药新药临床研究指导原则》脏腑诸证考察与分析[J].中国中医基础医学杂志,2008(5):330–331,342.
- [10] PETER HUAT CHYE LIM. Epidemiology: Late-Onset Hypogonadism in Singapore[M]. Springer London: 2013,6:3–7.
- [11] MOHIT KHERA. Controversies in testosterone supplementation therapy[J]. Asian Journal of Andrology, 2015,17(2):175–176.
- [12] STEWART G, ALBERT, JOHN E. Morley. Testosterone therapy, association with age,initiation and mode of therapy with cardiovascular eventsa systematic review[J]. Clinical Endocrinology, 2016, 85(3):436–443.
- [13] 王继升,姚泽宇,祝雨田,等.李曰庆教授应用雄蚕蛾治疗男科疾病临床经验[J].中国性科学,2017,26(7):83–85.
- [14] 李 轩,何清湖,刘朝圣,等.天蚕壮阳散治疗男性更年期综合征临床观察[J].湖南中医药大学学报,2013,33(3):73–75.
- [15] 李 文,管连城,陈 功,等.淫羊藿苷对维生素 D 缺乏大鼠肾上腺皮质维生素 D 轴及 VDR 蛋白表达的影响[J].中华中医药学刊,2018,36(1):87–90.
- [16] 李乃谦.熟地黄活性成分药理作用的研究进展[J].中国处方药,2017,15(1):14–15.
- [17] 王 赞,丁晨晨,李伟鑫,等.研究枸杞子对小鼠抗缺氧抗疲劳能力的影响[J].中西医结合心血管病电子杂志,2017,5(34):167–168.
- [18] 丛茜玉,王晓敏,周志渝,等.白芍总苷对应激大鼠的行为和下丘脑神经内分泌的影响[J].医药导报,2018,37(1):16–19.
- [19] 张 伟,俞仲毅,梅泰中,等.蒺藜皂苷抗抑郁作用及机制研究[J].中国药理学通报,2017,33(3):343–348.

(本文编辑 马 薇)