

本文引用:吴 悔, 宁 港, 李波男, 石若冰, 周 兴. 从“天癸-肝肾”论治男性迟发性性腺功能减退症[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(2): 354-358.

从“天癸-肝肾”论治男性迟发性性腺功能减退症

吴 悔¹, 宁 港¹, 李波男², 石若冰¹, 周 兴^{1*}

1.湖南中医药大学第一附属医院,湖南 长沙 410007;2.湖南中医药大学研究生院,湖南 长沙 410208

[摘要] 男性迟发性性腺功能减退症(late onset hypogonadism, LOH)临床症状多样,影响广泛,患病率较高,对中老年男性身心健康危害重大。基于天癸理论,从中医视角辨治LOH具有重要临床价值。天癸源于肾精,受肝脏疏泄而发挥正常功能,天癸竭、肾虚、肝郁三者相互作用共同导致LOH发病。在此过程中,“天癸渐竭”是LOH发病的根本因素;“肾虚肝郁”是LOH发病的主要因素,其中,“肾虚”导致天癸化生乏源而亏虚更甚;“肝郁”则导致天癸疏泄失司而功能失调。“天癸渐竭、肾虚肝郁”构成LOH发病的中医核心病机,因此,治疗上强调未病调天癸,既病调肝肾,以期为LOH的论治提供新思路。

[关键词] 男性迟发性性腺功能减退症;病机;天癸;肾虚;肝郁

[中图分类号]R259

[文献标志码]A

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.02.029

Treating late onset hypogonadism in male based on "Tian Gui-liver and kidney"

WU Hui¹, NING Gang¹, LI Bonan², SHI Ruobing¹, ZHOU Xing^{1*}

1. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China;

2. Graduate School of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China

[Abstract] Late onset hypogonadism (LOH) in male manifests various clinical symptoms with high prevalence rate, and it brings great harm to the physical and mental health of middle-aged and elderly males. It is of clinical value to differentiate and treat LOH from the perspective of Chinese medicine. Tian Gui is derived from kidney essence and plays its normal function by the free flow of qi governed by the liver. Thus, Tian Gui decline, kidney deficiency, liver depression can interact with each other to cause LOH. To sum up, "Tian Gui gradually declines" is the root cause of LOH; "kidney deficiency and liver depression" is the main factor of LOH, among which "kidney deficiency" results in the poor generation of Tian Gui, leading to more serious deficiency of it; "liver depression" fails Tian Gui in draining and thus leads to dysfunction; "gradual decline of Tian Gui, and kidney deficiency and liver depression" constitute the core pathogenesis of LOH in Chinese medicine. Therefore, it is emphasized to regulate Tian Gui before the onset of disease, and regulate liver and kidney when being diseased in Chinese medicine. This study could provide new ideas for the treatment of LOH.

[Keywords] late onset hypogonadism in male; pathogenesis; Tian Gui; kidney deficiency; liver depression

男性迟发性性腺功能减退症(late onset hypogonadism, LOH)是中老年男性随着年龄增加而血清睾酮水平进行性降低,随之出现一系列症状及体征的临床综合征。主要表现为性与生殖机能方面的性

欲减退、性功能下降、勃起功能障碍及精液质量异常等;精神心理方面的焦虑紧张、烦躁易怒、抑郁情绪、记忆力减退、注意力不集中、睡眠质量下降等;体能代谢方面的体力下降、乏力、骨密度降低、肥胖等。

[收稿日期]2022-10-22

[基金项目]国家自然科学基金项目(82074444, 81673984);湖南省教育厅重点项目(20A368);长沙市科技计划项目经费资助-长沙市杰出创新青年培养计划项目(kq1802015);湖南中医药大学中西医结合一流学科开放基金项目(2020ZXYJH64)。

[第一作者]吴 悔,男,硕士研究生,研究方向:中医男科学方向。

[通信作者]*周 兴,男,博士,主任医师,博士研究生导师,E-mail:zhouxing@hnucm.edu.cn。

一项对长沙地区城镇居民的调查显示,LOH 的临床患病率为 10.85%^[1]。另一项针对我国 6 个省份(河北、江苏、广东、湖北、陕西、贵州)的 5078 名 40~79 岁中老年男性受试者的流行病学调查显示,LOH 的总体估计患病率为 7.8%^[2]。LOH 因其临床症状多样,临床患病率较高,成为危害中老年男性身心健康的重大因素。

中医古籍中没有关于 LOH 的直接记载,根据其临床表现及特征,归属于中医学“郁证”“阳痿”“脏躁”“不寐”等疾病范畴。中医药治疗 LOH 具有显著优势,中医药治疗 LOH 的疗效不仅与西药相当,并且在改善体能、心血管评分、精神心理评分、性功能减退症状总分、血清总睾酮水平及中医证候评分的勃起障碍、潮热盗汗方面优于西药治疗,且相比于西药治疗,其安全性好,不良反应发生率低^[3-4]。现代医家对于 LOH 的临床论治多从肾、肝二脏入手。在对 1252 例男性更年期综合征患者的中医临床证候调查研究中发现,肾阴虚(41.13%)、肝气郁结(35.70%)、心肾不交(69.97%)3 种证型最为多见^[5];或认为“肾虚”贯穿于 LOH 发病的始终,包括肾阳虚、肾阴虚、肾阴阳两虚、肾虚精亏、肾虚肝郁及肾虚血瘀^[6];或认为“肾精日损、天癸渐衰”为 LOH 发病的根本原因^[7];或从“肾虚、肝郁、气血失和”入手,治以补肾疏肝,调和气血^[8]。可见,对于天癸及肾、肝二脏在 LOH 发病过程中的作用,现代医家已有所认识,但很少阐述三者之间的相互关系。因此,结合 LOH 的临床症状及体征,探讨天癸与肾、肝二脏的相互联系及 LOH 发病的中医病机及其治法,将有助于更好地认识 LOH 的发病过程,并为 LOH 的临床治疗提供指导。

1 “天癸渐竭”是 LOH 发生的根本因素

无论是古代医家或者现代学者,大多都将天癸与肾脏联系起来,认为天癸化生来源于肾精,这一点是一致的。同时,也认识到天癸对人体的重要意义。一是促进并维持人体发育及生殖机能:天癸如期而至是机体具备生殖机能的必要条件。如《医方考》记载:“天癸者,男之精,女之血,先天得知以成形,后天得之以有生者也,故曰天癸。”相反,天癸的衰竭则是导致机体失去生殖机能的直接原因,如《素问·上古通天论》记载:男子“八八,天癸竭,精少,肾藏衰”而“无子”。二是促进并维持机体正常生理功能:天

癸是促进男子精液排泄的重要保障,男子“二八,天癸至”而使精气得以满泄。此外,性欲的启发和维持也与天癸相关。基于此,笔者认为将天癸视为源出于肾精,并由后天精微物质不断充养,对促进并维持人体正常生理功能及生殖机能具有重要意义的精微物质,更能体现其独特生理特性及重要生理意义。

此外,本研究团队发现睾酮与天癸在分泌节律及功能上存在相似性^[9],随着年龄的增加,男性睾酮的节律性分泌减少,契合“天癸渐竭”的生理性衰竭过程,为从天癸层面认识 LOH 的发病机制提供了现代医学依据。同时,现代研究表明,天癸功能异常与诸多临床疾病的的发生存在联系。如排卵障碍疾病^[10]、痤疮^[11]、骨痛^[12]、特发性少弱畸形精子症^[13]等。进一步说明天癸参与许多疾病的发生,从天癸出发论治疾病具有实际的临床指导价值。

“天癸渐竭”为 LOH 的发病基础。正常生理状态下,男子从“五八”开始,伴随着身体机能的退化,天癸便呈现出生理性衰竭,表现出轻微的临床症状及体征,有性与生殖机能下降,如勃起功能减退、晨勃减少、性欲下降等;精神心理状况异常,如容易焦虑、抑郁、睡眠质量下降等;机体代谢变慢,如容易疲劳、腹型肥胖等。通过对天癸生理病理特性的认识,LOH 未病之前,通过早期预防可以有效避免相关临床症状及体征,延缓发病过程。若失于预防,伴随着后期“肾虚”“肝郁”等病理性过程的影响,机体失去调控便会导致 LOH 的发病。

2 “肾虚肝郁”是 LOH 发生的主要因素

2.1 “肾虚”与 LOH 发生

“肾虚”导致天癸生化乏源。《医宗金鉴·妇科心法要诀》记载:“男子二八,先天肾气盛,天癸至,与后天所生之精会合而盈。”天癸化生于肾精,肾精的充盈是天癸得以化生的前提。肾精由来源于父母的先天之精与来源于脾胃化生的后天之精组成,先、后天之精互生互用,共同保持肾精的充盈以维持机体的需要。天癸随着肾精的充盈而产生,随着肾精的衰竭而衰减。

“肾虚”导致性与生殖机能减退。肾藏精,主生殖,生理状态下肾精藏于肾中,一则滋养五脏六腑,二则司职人体生长发育及生殖机能的发育成熟。肾脏的机能调控着人体的整个生命过程。一方面,肾精、

肾气的充盈是机体正常发育的保障,男子“八岁”时肾精、肾气在后天之精的充养下逐渐充盈,机体开始发育;“二八”至“四八”期间肾精、肾气盈盛,机体逐渐发育成熟,并具备生殖机能。另一方面,肾精、肾气的衰竭也是机体生理机能衰退的主要原因,“五八”开始,肾精、肾气开始衰竭,人体机能开始出现下滑;“六八”至“八八”期间则是肾精、肾气加速衰竭的阶段,除了表现为机体衰老外,生殖机能也随之退化。

男性“五八,肾气衰”,肾脏机能最先开始衰退而导致“肾虚”。“肾虚”直接导致天癸化源不足,加剧了天癸生理性衰竭过程,推动 LOH 发病;同时还造成天癸维持性与生殖机能的能力减退,进一步加重了相关临床症状及体征,常表现为性欲减退、晨勃消失、男性勃起功能障碍^[14]、精液质量异常^[15]等。此外,“肾主骨”,肾精不足,骨髓不充还可致骨密度降低而出现骨质疏松^[16];肾阴亏虚无以涵养心火而致心肾不交出现失眠^[17]。这说明“肾虚”会导致 LOH 多方面的临床症状及体征。基于此,在“天癸竭”基础上,“肾虚”是 LOH 发病的主要因素之一。

2.2 “肝郁”与 LOH 发生

“肝郁”导致天癸疏泄失司。“肝主疏泄”是肝脏主要的生理功能。正如《格致余论》记载:“主闭藏者,肾也;司疏泄者,肝也。”天癸由肾精化生后,需要经过肝脏疏泄布散到各脏腑而发挥作用。精液及月经的正常排泄是肝脏发挥其疏泄功能的具体体现,肝脏疏泄失职则会导致精液及月经的排泄失常。例如,因“肝郁”导致气机郁结,精血运行不畅,导致诸如精瘀、月经不调、痛经、闭经等疾病的产生^[18-20]。

“肝郁”导致精神心理异常。调畅情志也是“肝主疏泄”的另一个重要方面,机体良好情志活动的前提是肝脏疏泄有时,气机畅达。因此,情志疾病的病位主要在肝,情志怫郁,肝失疏泄,脏腑失和是导致情志疾病发生的原因^[21]。或因气机郁结,情志不畅,出现心情抑郁、焦虑紧张等;或因怒而伤肝,郁而化火,出现烦躁易怒、焦虑不安等。此外,“肝主疏泄”与“肝藏血”功能相互协调,肝脏疏泄功能的畅达是“肝藏血”功能正常发挥的前提,同时,肝血通过濡养肝脏使肝脏保持条达而发挥正常的疏泄机能。肝血虚不仅可导致宗筋失于濡养而发生阳痿,还可导致魂失所养而出现失眠、多梦等睡眠问题。这说明“肝郁”对于 LOH 的影响也是多方面的,“肝郁”构成

LOH 发病的又一主要因素。

3 “天癸渐竭,肾虚肝郁”构成 LOH 发生的核心病机

天癸化生于肾精、受肝脏疏泄调控的生理特性,使其与肾、肝二脏产生密切的联系。天癸的化生疏泄受肾、肝二脏调控,在 LOH 发病过程中,“天癸渐竭”的生理性过程与“肾虚肝郁”的病理过程缺一不可。天癸的生理性衰竭并不会直接导致 LOH 的发生,只有在其衰竭过程中出现肾、肝等脏腑的功能失调,进一步加剧天癸的衰竭才是导致 LOH 发生的根本原因。首先,这是由天癸促进机体生长发育及维持性与生殖机能的生理特性决定的;其次,天癸与睾酮的内在一致性表明“天癸渐竭”的衰竭过程与机体睾酮的分泌减少相契合,进一步说明天癸在 LOH 发病过程中的根本作用。肾、肝二脏的功能失调在 LOH 的发病过程中起推动促进作用,这是导致 LOH 发病的主要因素。一方面,“肾虚”导致天癸生化乏源,同时出现以性与生殖机能减退为主的症状及体征;另一方面,“肝郁”导致天癸疏泄失司,同时引起以精神心理状态下降为主的症状及体征。

因此,“天癸渐竭”构成 LOH 发病的根本因素;“肾虚肝郁”因其与天癸的内在联系及其功能异常导致的相关临床症状及体征而构成 LOH 发病的主要因素。基于此,“天癸渐竭,肾虚肝郁”构成 LOH 发病的核心病机。详见图 1。

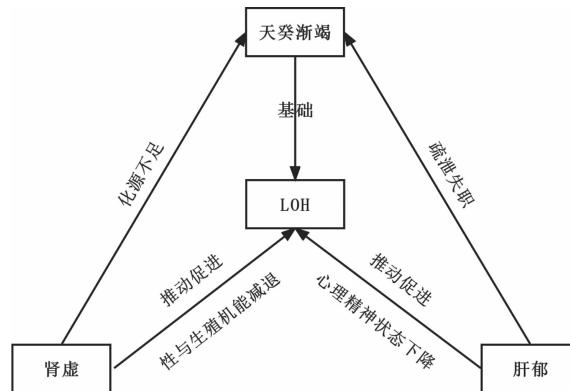


图 1 天癸、肾虚、肝郁与 LOH 发病

4 “天癸渐竭,肾虚肝郁”指导 LOH 治疗

4.1 未病“调天癸”为重

LOH 在“未病”时以预防为主,应遵循中医“未病先防”的治未病思想,总体以调节天癸为重。在无

相关临床症状及体征时以预防保养为主,如保持情志调畅、适当运动改善体质、避免熬夜保持充足睡眠、避免过度劳累保持体力等。而在出现相关临床症状及体征后,则应以改善相关临床症状及体征为主。临床还有两种情况,一种是患者出现 LOH 相关症状及体征,但血清睾酮水平正常;另一种是患者血清睾酮水平低下,但无 LOH 相关症状及体征。笔者认为也可以将这两种情况归为 LOH 未病状态。上述情况西医睾酮补充替代治疗存在争议,中医药尽早干预既能缓解临床症状,又能防止发展为 LOH。如早期出现性与生殖机能减退的患者,往往表现为性欲减低、晨勃减少、精液质量下降等,此时多从肾论治,补肾为主,多兼以疏肝畅天癸。故治疗上可在补肾基础上酌加疏肝药物,如蒺藜、柴胡、香附等,不仅可畅达肝气而避免“肝郁”情志不舒,还有助于天癸的疏泄;如出现精神心理状态变差的患者,常常表现为情绪抑郁、焦虑、失眠等,则多从肝论治,以疏肝为主,兼以补肾助天癸。治疗上可在疏肝基础上,酌加补肾药物。其中,肾阳虚者可酌加淫羊藿、仙茅、菟丝子、巴戟天等;肾阴虚者可酌加熟地黄、生地黄、龟甲、知母等;肾阴阳两虚者可合用二仙汤(仙茅、淫羊藿、知母、黄柏、当归、巴戟天)加减^[22]。总之,LOH 发病的早期以调天癸为重,无临床症状及体征以预防保养为主,目的在于避免 LOH 的发病;出现临床症状及体征则应尽早干预治疗,目的在于保证天癸的化生有源,疏泄有度,以此延缓 LOH 的发病过程。

4.2 既病“调肝肾”为要

年龄的增长导致以肾、肝二脏为主的全身脏腑功能异常,当“肾虚肝郁”对机体的影响超过机体自身的调控能力后便会导致 LOH 的最终发病。此时,往往伴随有相关临床症状及体征的加重。如“肾虚”造成性与生殖机能的加速减退,常表现为性欲减弱或消失、晨勃极少或消失、勃起功能障碍、精液异常等等。“肝郁”则导致精神心理状态急剧变差,常表现为精神抑郁、焦虑、睡眠质量下降等等。此时的治疗,多从整体论治,以益肾疏肝为主。临幊上常以自拟方“雄蚕益肾方”为基础方随证加减。雄蚕益肾方主要由雄蚕蛾、淫羊藿、熟地黄、枸杞子、白芍、蒺藜等组成。本方集益肾调肝于一体,方中雄蚕蛾味咸性温,功能温肾壮阳为君药;熟地黄益肾填精为臣药;淫羊藿温补肾阳而助雄蚕蛾补肾阳之力为佐

药;枸杞子补益肝肾、白芍养血柔肝、蒺藜理气疏肝而共为使药。临幊治疗多以相关症状及体征随证加减,如肾阳虚明显,以阳痿、性欲减退、手足不温、舌淡苔白、脉沉细为主,可酌加菟丝子、巴戟天、仙茅等;肾阴虚明显,以五心烦热、阳痿、早泄、失眠、舌红苔薄黄、脉细数为主,可酌加龟甲、知母、黄柏、生地黄等;肝郁明显,以极度焦虑、抑郁、胸胁胀闷不适、舌红苔薄黄、脉弦为主,可酌加柴胡、香附等或加重蒺藜用量至 30 g;若合并脾虚,合以四君子汤或可酌加白扁豆、党参、黄芪、白术等;合并心肾不交者,合以交泰丸或黄连阿胶汤等。

5 讨论

LOH 的发病过程是天癸与肝、肾三者共同作用的结果,“天癸渐竭”的生理过程构成发病的根本因素,“肾虚肝郁”的病理过程构成发病的主要因素。三者相互影响。因此,“天癸渐竭,肾虚肝郁”是 LOH 发病的核心病机。根据天癸的节律性衰竭过程及“肾虚肝郁”造成的相关临床症状及体征,在治疗上以中医治未病思想为指导,强调未病时以调天癸为重,既病后以调肝肾为要。当然,LOH 的发病是一个复杂而长期的过程,除了天癸、肾、肝三者的相互作用,其他脏腑因素也参与其中。在认识 LOH 的过程中,应该全面把握。如脾功能失调,一方面导致后天之精亏虚而天癸充养不足加剧天癸的衰竭,另一方面则易致乏力、肥胖、饮食不佳、大便不调等体能代谢方面的症状及体征,治疗上可酌加党参、茯苓、白扁豆、山药、砂仁等;若脾虚湿盛,郁而化热,湿热为患,则可用合用开郁至神汤加减^[23];又如心脏功能失调引起精神不振、失眠、心悸等精神方面症状及体征,治疗上可酌加酸枣仁、黄芪、茯神、人参等。

基础研究证实,以“天癸渐竭,肾虚肝郁”病机理论指导下组方的雄蚕益肾方治疗 LOH 具有多通路、多靶点的调控作用。包括:提高 LOH 模型大鼠睾丸组织胆固醇转运蛋白及睾酮合成酶的表达水平^[24];提高大鼠阴茎组织中 eNOS、cGMP 的表达^[25];提高大鼠睾丸中 P450scc、StAR、NR5A1 的表达^[26]等。此外,相关临幊研究也为雄蚕益肾方的临幊治疗提供了参考依据,通过对 106 例符合 LOH 伴男性勃起功能障碍的患者进行为期 1 个月的临幊观察发现,雄蚕益肾方联合小剂量他达拉非的实验组在改善患者的临幊

症状及性激素的分泌水平的疗效上均较对照组效果显著^[27]。临床及基础研究从不同角度为雄蚕益肾方应用于临床 LOH 的治疗提供了依据,也间接说明从“天癸渐竭,肾虚肝郁”出发,认识 LOH 具有科学性及可行性,拓展了 LOH 中医药治疗的思路与方法。

参考文献

- [1] 周 兴,周 青,赖永金,等.长沙地区城镇居民迟发性性腺功能减退症发病调查分析[J].湖南中医药大学学报,2017,37(12):1353–1357.
- [2] LIU Y J, SHEN X B, YU N, et al. Prevalence of late-onset hypogonadism among middle-aged and elderly males in China: Results from a national survey[J]. Asian Journal of Andrology, 2021, 23(2): 170–177.
- [3] 司红梅,于旭东,商建伟,等.中医药治疗迟发性性腺功能减退症的系统评价与 Meta 分析[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(3):191–197.
- [4] 周 兴,何清湖,周 青,等.中医药治疗男性更年期综合征随机对照试验的系统评价[J].中华中医药杂志,2013,28(9):2771–2775.
- [5] 张春和,李焱风,秦国政,等.1252 例男性更年期综合征中医证候分布规律研究[J].中华中医药杂志,2012,27(2):338–342.
- [6] 张奇峰.从肾论治男性迟发性性腺功能减退症的研究进展[J].中医药导报,2020,26(10):147–150.
- [7] 马健雄,陈望强,王 彬,等.李曰庆治疗男性迟发性性腺功能减退药对浅析[J].中华中医药杂志,2020,35(10):5015–5019.
- [8] 沈泽铖,徐新宇,崔 云,等.崔云基于“肝肾同源”理论辨治男性更年期综合征经验[J].浙江中医杂志,2021,56(9):635–636.
- [9] 宁 港,吴 悔,周 兴.浅析天癸与睾酮的相关性[J].湖南中医药大学学报,2022,42(1):73–77.
- [10] 刘晓倩,马 塑,杨 斌,等.排卵障碍性疾病“异病同治”:“天癸”本质及与排卵障碍性疾病关系的探讨[J].中国中药杂志,2022,47(12):3397–3401.
- [11] 江 凤,宋 珮,陈明岭.基于“肾–天癸–冲任”辨治痤疮经验[J].中华中医药杂志,2021,36(5):2773–2775.
- [12] 索上喻,张 黎,张石磊,等.从“天癸论”论绝经过渡期膝痹[J].中民族民间医药,2019,28(13):86–90.
- [13] 朱文雄,杨 晶,袁铁峰,等.贺菊乔教授辨治特发性少弱畸形精子症经验[J].南京中医药大学学报,2017,33(2):177–179.
- [14] 刘子毓,张正元,张伦忠,等.国医大师熊继柏辨治阳痿经验[J].中华中医药杂志,2020,35(4):1797–1800.
- [15] 许建桥.148 例不同证型男性不育者精液的实验室特征[J].中国中医基础医学杂志,2006,12(11):846–847.
- [16] 李 焘,窦群立,杨 锋.“肾为封藏之本”理论与原发性骨质疏松症发病机制的研究[J].中国骨质疏松杂志,2021,27(9):1369–1372.
- [17] 杨 磊,岳广欣,樊新荣.基于卫气昼夜循行路线探讨“阳不入阴”不寐机制[J].中医杂志,2022,63(19):1806–1811.
- [18] 田笑新,王国为,王晓梅,等.徐世杰老师治疗月经不调的学术经验[J].时珍国医国药,2021,32(12):3022–3024.
- [19] 杨益萍,马凤岐,白 钰,等.周兰若痛经经验探析[J].中华中医药杂志,2021,36(2):876–879.
- [20] 段彦青,王梦妮,刘 松,等.门九章从肝脾论治寒凝血瘀型继发性闭经经验[J].环球中医药,2021,14(7):1273–1276.
- [21] 叶娜妮,何若莘.情志病治疗经验探析[J].中华中医药杂志,2021,36(12):7145–7147.
- [22] 李亚峰,付杰娜,崔伟锋,等.中医治疗男性更年期综合征用药规律探析[J].中医研究,2019,32(11):72–75.
- [23] 代恒恒,冯隽龙,王继升,等.李曰庆教授运用开郁至神汤加减治疗男性更年期综合征的临床经验[J].现代中医临床,2020,27(4):43–45.
- [24] 周 兴,李波男,周海亮,等.雄蚕益肾方对 LOH 大鼠 Leydig 细胞胆固醇转运蛋白、睾酮合成酶和 SF-1 表达的影响[J].中华男科学杂志,2020,26(3):258–264.
- [25] 李波男,周海亮,肖 丹,等.雄蚕益肾方对肝郁肾虚 ED 大鼠阴茎 eNOS、cGMP 表达的影响[J].中华男科学杂志,2020,26(2):167–173.
- [26] 李波男,何清湖,周海亮,等.雄蚕益肾方对肝郁肾虚阳痿大鼠性腺轴及睾丸 P450scc、StAR、NR5A1 表达的影响[J].中华中医药杂志,2021,36(11):6447–6452.
- [27] 王孙亚,李望辉,周 兴,等.雄蚕益肾方联合小剂量他达拉非治疗男性迟发性性腺功能减退症伴男性勃起功能障碍的临床研究[J].中国性科学,2019,28(6):19–22.

(本文编辑 贺慧娥)