

天然维生素 E 辅助治疗特发性少弱精子症 多中心前瞻性随机对照研究(附 106 例报告)

陈向锋¹, 李 铮¹, 平 萍¹, 戴继灿¹, 张峰彬², 商学军³

(1. 上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿科, 上海 200001; 2. 浙江大学医学院附属妇产科医院男科, 浙江 杭州 310006; 3. 南京军区南京总医院男科, 江苏 南京 210001)

【摘要】 目的: 观察天然维生素 E (VitE) 作为少弱精子症辅助用药的临床疗效, 评估其治疗男性不育症的安全性与有效性。 方法: 采用多中心、前瞻性、随机对照、观察性研究 2011 年 1~4 月共计入组病例 106 例, 其中少精子症 64 例(对照组 31 例, 他莫昔芬 10 mg/bid; 研究组 33 例, 他莫昔芬 10 mg/bid + VitE 100 mg/tid), 弱精子症 42 例(对照组 20 例, 左卡尼汀口服液 1 支/bid; 研究组 22 例, 左卡尼汀口服液 1 支/bid + VitE 100 mg/tid), 对其用药前和用药 3 个月后精液分析中的精子浓度、前向运动精子比例, 以及配偶自然受孕情况进行观察分析, 同时记录观察研究中出现的不良反应。 结果: 少精子症患者中, 对照组和研究组用药前的精子浓度均值为 8.00×10^6 /ml 和 10.66×10^6 /ml, 两组比较无统计学差异 ($P > 0.05$); 用药治疗结束后, 对照组和研究组精子浓度改善不明显的分别为 10 例和 9 例, 两组比较无统计学差异 ($P > 0.05$); 轻度改善的分别为 16 例和 14 例, 两组比较无统计学差异 ($P > 0.05$); 中度改善的分别为 5 例和 4 例, 两组比较无统计学差异 ($P > 0.05$); 明显改善的分别为 0 例和 0 例, 两组比较无统计学差异 ($P > 0.05$); 女方自然受孕的分别为 0 例和 6 例, 两组比较有显著差异 ($P < 0.01$)。 弱精子症患者中, 对照组和研究组用药前的前向运动精子比例均值为 17.00% 和 18.10%, 两组比较无统计学差异 ($P > 0.05$); 用药治疗结束后, 对照组和研究组前向运动精子比例改善不明显的分别为 7 例和 2 例, 两组比较有显著差异 ($P < 0.01$); 轻度改善的分别为 4 例和 8 例, 两组比较有显著差异 ($P < 0.01$); 中度改善的分别为 3 例和 2 例, 两组比较无统计学差异 ($P > 0.05$); 明显改善的各 1 例, 两组比较无统计学差异 ($P > 0.05$); 女方自然受孕的分别为 5 例和 9 例, 两组比较有显著差异 ($P < 0.01$)。 观察研究中没有出现不良反应。 结论: 天然 VitE 作为特发性少弱精子症辅助用药安全有效, 能够改善精子浓度和前向运动精子比例, 有助于提高女方自然受孕。

【关键词】 少精子症; 弱精子症; 天然维生素 E; 随机对照研究

中图分类号: R321.1 文献标志码: A 文章编号: 1009-3591 (2012) 05-0428-04

Efficacy of natural vitamin E on oligospermia and athenospermia: A prospective multi-centered randomized controlled study of 106 cases

CHEN Xiang-feng¹, LI Zheng¹, PING Ping¹, DAI Ji-can¹, ZHANG Feng-bin², SHANG Xue-jun³

1. Department of Urology, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200001, China; 2. Department of Andrology, Women's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, Zhejiang 310006, China; 3. Department of Andrology, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Region, Nanjing, Jiangsu 210001, China

【Abstract】 Objective: To explore the therapeutic effect of natural vitamin E (VitE) on oligospermia and athenospermia in in-

* 作者简介: 陈向锋(1977-) 男, 河南洛阳市人, 主治医师, 医学博士, 从事泌尿男科学专业。

通讯作者: 李 铮, Email: lizhengboshi@163.com; 商学军, Email: shangxj@androl.cn

fertile men. **Methods:** We conducted a prospective multi-centered randomized controlled study on 64 infertile men with oligospermia (31 as controls treated with Tamoxifen 10 mg bid and 33 as experimental cases treated with Tamoxifen 10 mg bid + VitE 100 mg tid) and 42 cases of athenospermia (20 as controls treated with Levocarnitine oral solution 1 bottle bid and 22 as experimental cases treated with Levocarnitine oral solution 1 bottle bid + VitE 100 mg tid). We compared the control and experimental groups in sperm concentration and percentage of progressively motile sperm before and 3 months after medication, as well as the rate of clinical pregnancy and adverse events. **Results:** Among the oligospermia patients, the average sperm concentrations in the control and experimental groups were 8.00×10^6 /ml and 10.66×10^6 /ml before medication ($P > 0.05$). After medication, the numbers of cases evaluated as with no, slight, moderate and marked improvement in sperm concentration were 10 and 9 ($P > 0.05$), 16 and 14 ($P > 0.05$), 5 and 4 ($P > 0.05$) and 0 and 0 ($P > 0.05$); and the numbers of natural pregnancies were 0 and 6 in the control and experimental groups ($P < 0.01$). Among the athenospermia patients, the average rates of progressively motile sperm were 17.00% and 18.10% in the control and experimental groups before medication ($P > 0.05$). After medication, the numbers of cases evaluated as with no, slight, moderate and marked improvement in the percentage of progressively motile sperm were 7 and 2 ($P < 0.01$), 4 and 8 ($P < 0.01$), 3 and 2 ($P > 0.05$) and 1 and 1 ($P > 0.05$), and the numbers of natural pregnancies were 5 and 9 in the two groups ($P < 0.01$), but no adverse events were observed. **Conclusion:** As a safe and effective adjuvant agent for the treatment of oligospermia and athenospermia, vitamin E can improve sperm concentration, the percentage of progressively motile sperm, and finally the rate of natural pregnancy. *Natl J Androl, 2012, 18 (5): 428-431*

【Key words】 oligospermia; athenospermia; natural vitamin E; randomized controlled trial

Correspondence to: LI Zheng, email: lizhengboshi@163.com; SHANG Xue-jun, email: shangxj@androl.cn

Received: September 15, 2011; accepted: February 13, 2012

临床上特发性少弱精子症是导致男性不育的常见因素。由于其病因不明,临床多采用经验性的治疗,缺乏统一的规范化治疗方案。维生素E(Vit E)作为常用的抗氧化制剂,在生殖领域应用广泛。本文旨在观察和评估Vit E天然制剂(来益,浙江医药股份有限公司)在治疗少弱精子症方面的有效性和安全性,探索临床有效的治疗方案。

1 资料与方法

1.1 临床资料 采用多中心的临床观察性研究,2011年1月5日至4月5日上海仁济医院、浙江大学医学院附属妇产科医院和南京军区南京总医院3家医院门诊入组后的患者随机分配为对照组和研究组,按照既定的研究方案给药,收集临床数据进行统计学分析。

1.1.1 入组标准 女方生育力正常;按WHO手册要求男方精液2次检查为少精子症(精子浓度 $< 15 \times 10^6$ /ml)或弱精子症(前向运动精子比例 $< 32\%$)且未接受任何药物治疗;性激素检查,FSH、LH、T、PRL、E在正常范围内;血常规、肝肾功能、尿常规检查在正常范围内;年龄20~50岁。

1.1.2 排除标准 细菌性前列腺炎、睾丸炎、附睾炎患者;精索静脉曲张患者;严重内分泌异常;依从性差的患者;有心脑血管、肝脏或造血系统等严重原发性疾病;难治性糖尿病;严重精神心理疾患未控制者。

1.1.3 脱落标准 试验过程中,受试者依从性差,影响有效性和安全性判断者;发生严重不良反应,不宜继续接受试验者,并计入不良反应;试验过程中自行退出试验或失访病例;资料不全,影响有效性和安全性判断者;非规定范围内联合用药,特别是对试验用药影响较大的药物,影响有效性和安全性判断者。

1.1.4 合格病例 按照上述标准,本研究共入组121例患者。少精子症73例,脱落9例,合格病例64例,其中对照组31例,研究组33例;弱精子症48例,脱落6例,合格病例42例,其中对照组20例,研究组22例。共计合格病例106例,年龄为(28.26 ± 3.52)岁(20~42岁);结婚时间为(2.58 ± 0.87)年(1~5年);不育时间为(1.67 ± 0.57)年(1~3年)。

1.2 方法

1.2.1 少精子症治疗组 对照组31例,他莫昔芬10 mg/bid,治疗3个月;研究组33例,他莫昔芬10 mg/bid + VitE 100 mg/tid,治疗3个月。枸橼酸他莫昔芬片,10 mg \times 60片,上海复旦复华药业有限公司。

1.2.2 弱精子症治疗组 对照组20例,左卡尼汀口服液1支/bid,治疗3个月;研究组22例,左卡尼汀口服液1支/bid + VitE 100 mg/tid,治疗3个月。左卡尼汀口服液,10 ml:1 g,东北制药总厂。

1.2.3 合并用药 观察期间禁止使用其他治疗不育症相关的中西药物;合并其他疾病所必须继续服用的药物,可维持不变。

1.2.4 观察指标 记录用药前、用药3个月治疗结束后精液分析中的精子浓度以及前向运动精子比例。少精子症:精子浓度($10 \sim 15$) $\times 10^6$ /ml为轻度;($5 \sim 10$) $\times 10^6$ /ml为中度;($1 \sim 5$) $\times 10^6$ /ml为重度; $< 1 \times 10^6$ /ml为极度。弱精子症:前向运动精子比例(15%~32%)为轻度;(10%~15%)为中度;(1%~10%)为重度; $< 1\%$ 为极度。变化在同级别则认为改善不明显;超越1级为轻度改善;超越2级为中度改善;超越3级以上为明显改善;治疗过程中女方自然受孕者单列计数。

1.3 统计学分析 采用SPSS 11.5统计软件包录入数据,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 总体情况 少精子症组和弱精子症组用药前精液分析中的精子浓度分别为(9.34 ± 5.69) $\times 10^6$ /ml和(21.15 ± 7.98) $\times 10^6$ /ml,前向运动精子比例分别为(38.80 ± 9.67)%和(17.58 ± 6.23)%;用药治疗结束后精子浓度分别为(12.14 ± 4.22) $\times 10^6$ /ml和(22.58 ± 5.81) $\times 10^6$ /ml,前向运动精子比例分别为(51.53 ± 8.43)%和(25.15 ± 5.90)%。

2.2 少精子症组 对照组和研究组用药前的精子浓度为(8.00 ± 2.94) $\times 10^6$ /ml和(10.66 ± 3.01) $\times 10^6$ /ml,两组比较没有显著差异($P > 0.05$),前向运动精子比例为(44.34 ± 8.96)%和(33.60 ± 6.79)%。用药后两组精子浓度改善不明显的分别为10例和9例,两组比较没有显著差异($P > 0.05$),轻度改善的分别为16例和14例,两组比较没有显著差异($P > 0.05$),中度改善的分别为5例和4例,两组比较没有显著差异($P > 0.05$),明显改善的分别为0例和0例,两组比较没有显著差异($P > 0.05$),女方自然受孕的分别为0例和6例,两组比较有显著差异($P < 0.01$)。

2.3 弱精子症组 对照组和研究组用药前的前向运动精子比例为(17.00 ± 5.94)%和(18.10 ± 6.12)%,两组比较没有显著差异($P > 0.05$),精子浓度为(25.50 ± 2.90) $\times 10^6$ /ml和(17.20 ± 2.13) $\times 10^6$ /ml。用药后前向运动精子比例改善不明显的分别为7例和2例,两组比较有显著差异($P < 0.01$),轻度改善的分别为4例和8例,两组比较有显著差异($P < 0.01$),中度改善的分别为3例和2例,两组比较没有显著差异($P > 0.05$),明显改善的分别为1例和1例,两组比较没有显著差异($P > 0.05$),女方自然受孕的分别为5例和9例,两组比

较有显著差异($P < 0.01$)。

2.4 不良反应 观察研究中没有出现严重不良反应。

3 讨论

精子的生成和发育需要良好的睾丸内环境,作为睾丸生精小管重要组成部分的支持细胞起着信号传导的作用,将来自垂体激素(主要是FSH)的刺激信号传导给位于生精小管内壁的生精细胞,促使其阶段性发育而产生精子;另外,分布于生精小管之间的间质细胞则分泌雄激素,同样有利于精子的生成。既往的研究显示,少弱精子症的发病机制可能与生精内环境的改变和破坏有关,由此各种临床治疗方案应运而生^[1],其中针对少精子症的他莫昔芬(一种雌激素受体的竞争性抑制剂,阻断下丘脑和垂体的雌激素负反馈,进而促进促性腺激素的释放,刺激下游的睾丸产生精子)治疗和针对弱精子症的肉碱(参与精子的能量代谢,进而改善精子的活力)治疗较为常用^[2]。

近年来研究发现,不育男性的精浆中活性氧(ROS)含量增高,检测精液ROS含量成为区分生育力低下患者和正常捐精者的有效方法之一,但尚未对不育患者进行严格的统计分析^[3-5]。有资料显示^[6],氧化应激反应产生的损伤取决于ROS的活性与细胞间和细胞内保护精子的抗氧化剂间的平衡。一些不育男性的精浆中常出现抗氧化剂含量不足,导致其精子更易受到氧化损伤。换言之,ROS对生育的影响取决于其与抗氧化剂的对抗平衡。这也为临床治疗男性不育症提供了思路,在一些研究中尝试使用了抗氧化剂,其结果各异。Tremellen^[7]报道显示,通过抗氧化剂治疗生育力得到显著提高。在本研究中,选用天然的Vit E作为抗氧化剂,其对膜磷脂有着特殊的亲和性,能预防或阻止脂质过氧化,保护精子膜的完整性。同时,Vit E被认为是精子抗氧化系统中最基本的组成成分,也是针对ROS和脂质过氧化的一种主要的膜保护物质,通过终止生物膜和膜蛋白的脂质过氧化反应链起作用。另外,Vit E可以抑制自由基的形成,阻止其诱发的膜脂质过氧化,从而维持精子顶体膜的完整性,降低精子畸形率^[8]。本研究结果显示,在少精子症组中,对照组和研究组用药前的精子浓度均值为 8.00×10^6 /ml和 10.66×10^6 /ml,两组比较无统计学差异($P > 0.05$),而用药治疗结束后两组精子浓度改善不明显的分别为10例和9例,两组比较无统计学差异($P > 0.05$),轻度改善的分别为16例和14例,两组

比较无统计学差异 ($P > 0.05$), 中度改善的分别为 5 例和 4 例, 两组比较无统计学差异 ($P > 0.05$), 明显改善的分别为 0 例和 0 例, 两组比较无统计学差异 ($P > 0.05$), 女方自然受孕的分别为 0 例和 6 例, 两组比较有显著差异 ($P < 0.01$), 提示 Vit E 治疗少精子症时, 有助于提高女方自然受孕。在弱精子症组中, 对照组和研究组用药前的前向运动精子比例均值为 17.00% 和 18.10%, 两组比较无统计学差异 ($P > 0.05$), 而用药治疗结束后两组前向运动精子比例改善不明显的分别为 7 例和 2 例, 两组比较有显著差异 ($P < 0.01$), 轻度改善的分别为 4 例和 8 例, 两组比较有显著差异 ($P < 0.01$), 中度改善的分别为 3 例和 2 例, 两组比较无统计学差异 ($P > 0.05$), 明显改善的各 1 例, 两组比较无统计学差异 ($P > 0.05$), 女方自然受孕的分别为 5 例和 9 例, 两组比较有显著差异 ($P < 0.01$), 提示 Vit E 治疗可以改善弱精子症患者的精子活动力, 同时有助于提高女方自然受孕。

氧化应激无疑成为治疗男性不育的重要靶点, 蛋白质、脂质和 DNA 都易受氧化应激的损伤, 但对精子而言, 则集中在后两大因素上。精子质膜富含多不饱和脂肪酸, 容易受到过氧化作用的影响, 从而削弱了精子的顶体反应以及穿透仓鼠卵透明带的能力^[9-10]; DNA 氧化导致 DNA 链的断裂及缺失, 精子的受精能力下降, 即使精子能够使卵母细胞受精, 胚胎常无法正常发育或产生有缺陷的后代。为了提高干预的准确性, 需要建立有效的检测和诊断体系。由于 ROS 测定容易出现假象^[11], 将诊断性试验建立在氧化应激反应产物的测定上或许会更好。临床上, 以抗氧化剂为核心的针对氧化应激的治疗方案有待优化和标准化^[12], Vit E 作为重要的辅助用药, 安全而有效。

参考文献

- [1] 姜辉, 商学军, 郭军, 等. 复方玄驹胶囊治疗少弱精子症患者的多中心临床研究. 中华男科学杂志, 2008, 14(8): 755-758.
- [2] 李铮, 陈国武, 商学军, 等. 左旋肉碱和乙酰左旋肉碱合用治疗少弱精子症有效性与安全性的多中心随机对照临床研究. 中华男科学杂志, 2005, 11(10): 761-764.
- [3] Williams AC, Ford WC. Relationship between reactive oxygen species production and lipid peroxidation in human sperm suspensions and their association with sperm function. *Fertil Steril*, 2005, 83(4): 929-936.
- [4] de Lamirande E, Jiang H, Zini A, et al. Reactive oxygen species and sperm physiology. *Rev Reprod*, 1997, 2(1): 48-54.
- [5] Baumber J, Ball BA, Gravance CG, et al. The effect of reactive oxygen species on equine sperm motility, viability, acrosomal integrity, mitochondrial membrane potential, and membrane lipid peroxidation. *J Androl*, 2000, 21(6): 895-902.
- [6] Agarwal A, Sharma RK, Nallella KP, et al. Reactive oxygen species as an independent marker of male factor infertility. *Fertil Steril*, 2006, 86(4): 878-885.
- [7] Tremellen K. Oxidative stress and male infertility — a clinical perspective. *Hum Reprod Update*, 2008, 14(3): 243-258.
- [8] 杨海涛, 贾永红. 维生素 E 和 C 保护精子的作用研究进展. 畜牧兽医杂志, 2009, 28(3): 39-40.
- [9] Aitken RJ, Clarkson JS, Fishel S. Generation of reactive oxygen species, lipid peroxidation, and human sperm function. *Biol Reprod*, 1989, 41(1): 183-197.
- [10] Whittington K, Ford WC. The effect of incubation periods under 95% oxygen on the stimulated acrosome reaction and motility of human spermatozoa. *Mol Hum Reprod*, 1998, 4(11): 1053-1057.
- [11] Richer SC, Ford WC. A critical investigation of NADPH oxidase activity in human spermatozoa. *Mol Hum Reprod*, 2001, 7(3): 237-244.
- [12] Chi HJ, Kim JH, Ryu CS, et al. Protective effect of antioxidant supplementation in sperm-preparation medium against oxidative stress in human spermatozoa. *Hum Reprod*, 2008, 23(5): 1023-1028.

(收稿日期: 2011-09-15; 接受日期: 2012-02-13)

(本文编辑: 黄婷婷)