

枸橼酸克罗米酚治疗少弱精子症不育 578 例临床报告

河北医科大学附属第二医院泌尿外科(石家庄 050000)

蔡广增 杨书文 霍红旭 黎伟 李景东 张勇

提要 本研究对少弱精子症患者 578 例采用每日口服克罗米酚 50 mg 作治疗观察。并以精液参数和其它临床资料与上述患者相当的志愿者 30 例,服安慰剂作为对照,每 3 个月为一疗程。用药前后检查精液及 FSH、LH、T,并于每一疗程后随访。结果服克罗米酚组妊娠 217 例,妊娠率 37.5%,精子密度及活动力改善 242 例,改善率 41.9%。对照组妊娠 2 例,妊娠率 6.7%,精子参数改善 5 例,改善率 16.7%。经统计学处理,两组间妊娠率和精子参数改善率差异有显著意义($P < 0.01$)。妊娠和精子参数改善大多数(90.8%)发生在第二、三疗程。本文认为克罗米酚是治疗少、弱精子症的有效药物。

关键词 克罗米酚 少弱精子症 不育治疗

枸橼酸克罗米酚是一种人工合成的非类固醇类抗雌激素类药物,能竞争结合下丘脑、垂体部的雌激素受体,从而减弱体内正常雌激素的负反馈效应,导致促性腺激素释放激素(GnRH)和促性腺激素分泌增多,从而刺激睾丸分泌睾酮,增进睾丸的生精功能^[1,2,3,5]。克罗米酚最早(1961年)用于促进排卵,治疗女子不孕症^[3]。Jungck(1964年)、Mellinger和Thompson(1966年)等报道用克罗米酚治疗男性不育症^[1]。目前,国外广泛应用克罗米酚治疗特发性少精子症^[5]及精索静脉曲张术后少精子症不育患者^[2],并取得一定效果。但各家报道的疗效差异很大,可能与病人的选择、用药方法、随访时间及评估标准等因素的不同有关^[1,2,6]。现将我院 6 年来用克罗米酚治疗少、弱精子症不育 578 例结果报告如下。

临床资料

一、一般资料

本组随机选择少、弱精子症不育患者共 608 例,其中 578 例为克罗米酚治疗组,30 例为对照组,年龄 20~36 岁(平均 26.4 岁)。

二、病人选择

克罗米酚治疗组:婚后正常性生活一年以上。女方妇科检查无不孕症。精液检查:精子密度 2000 万/ml 以下,前向运动精子 A+B 级少于 50% 或 A 级少于 25%。

FSH、LH、及 T 正常或低于正常。全身检查无其它内分泌疾病、代谢性疾病和肝病。

对照组:30 例与克罗米酚组年龄及其它各方面条件相当的志愿者作为对照组。

三、用药方法

克罗米酚治疗组每日口服克罗米酚 50 mg,连服 3 个月为一疗程。对照组服维生素 C 600 mg/d。服药前及每一疗程后嘱患者复诊并作下列观察:有无妊娠发生。精液分析。FSH、LH 及 T 测定。性欲改变。有无其它不良反应。

结 果

克罗米酚治疗组 578 例中妊娠者 217 例,妊娠率 37.5%,精子密度和活动力改善(精子密度 2000 万/ml 以上,前向运动精子 A+B 级大于 50% 或 A 级大于 25%) 242 例,改善率 41.9%。对照组 30 例中妊娠 2

例, 妊娠率 6.7%, 精子参数改善 5 例, 改善率 16.7%。两组数据经统计学处理差异有显著意义($P < 0.01$)。妊娠和精子参数改善

率绝大多数发生在第 2~3 疗程, 精子参数改善早于妊娠约一个疗程(见表 1)。

用药一个月时部分患者血浆 FSH、LH、

表 1 两组妊娠、精子参数改善与疗程关系

组别	随访项目	疗程								合计(例)	%
		1	2	3	4	5	6	7	8		
克罗米酚	妊娠	3	84	113	8	5	2	1	1	217	37.5
	精子参数改善	51	170	21	0	0	0	0	0	242	41.9
对照组	妊娠	1	0	1	0	0	0	0	0	2	6.7
	精子参数改善	1	0	2	0	1	1			5	16.7

两组比较 $P < 0.01$

表 2 治疗前后生殖激素的变化与精子参数对照比较($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗前	治疗后(1 疗程 3 个月)						正常参数值
		1	2	3	4	5	6	
FSH	8.74	* 17.33	* 25.63	* 27.36	* 28.85	* 30.47	* 30.86	3~30
	3.21	5.27	20.72	16.30	12.25	12.53	14.16	
LH	7.13	* 22.63	* 32.73	* 41.23	* 43.36	* 45.31	* 47.12	5~30
	2.45	1.35	18.56	32.13	15.81	8.60	11.21	
T	418.00	* 974.78	* 987.62	* 988.21	* 974.18	* 876.24	* 798.13	420~720
	113.31	117.20	103.13	136.31	203.42	113.96	132.46	
精子密度 ($10^6/ml$)	16.32	17.64	* 26.79	* 29.11	18.86	19.12	17.82	20.00 00
	12.75	4.23	12.31	13.22	17.21	3.31	17.21	
A+B 级 精子(%)	21.51	22.64	* 59.53	* 48.36	* 41.31	* 32.75	22.13	50.00 00
	1.65	3.71	4.14	4.56	5.72	11.28	6.30	

* 与治疗前比较差异有显著意义

T 即开始有所升高, 第 1~3 疗程有明显升高, 第 4~6 疗程一直保持在较高水平, 与用药前相比差异有显著意义($P < 0.01$) (见表 2)。精子参数改善最明显是在第 2~3 疗程, 与用药前比较差异有显著意义($P < 0.01$), 第 4 疗程后有缓慢下降趋势。精子参数改善与妊娠率的增加相一致。生殖激素升高 375 例, 多在服药 1~3 月后出现。生殖激素与精子参数在第 2~3 疗程时均有明显增高, 第 4 疗程后两者出现分离, 生殖激素仍保持较高水平, 而精子参数则缓慢下降。

本组每日用药 50 mg, 一旦妊娠即停药, 不妊娠者继续用药 6 个疗程, 个别患者达 26 个月, 16 例(2.8%) 初期有恶心, 15 例(2.6%) 有头晕, 10 例(1.7%) 出现皮疹, 对症处理后症状消失。一般无需停药。

讨 论

关于用药剂量目前国内外意见尚不一致, 归纳起来有如下几种: 12.5~25 mg/d, 30 天为一疗程, 用药 25 天停药 5 天, 连用 3~12 个月。50 mg/d, 3 个月一疗程, 连用 12~24 个月。100 mg/d。多数学者^[1,2,4] 认为 50 mg/d 为宜。用低剂量时(12.5~25 mg/d) 起效缓慢, 效果较差, 大剂量(100 mg/d) 时并不能提高妊娠率, 且精子密度降低。50 mg/d 可使精子密度明显增高^[2,3]。本文采用 50 mg/d, 连用 12~18 个月, 个别达 26 个月。多数患者在服药后 6 个月时 FSH、LH、T 升高和精子参数改善, 妊娠多在服药后 6~9 个月时(见表 1)。本文作者最初曾用 25 mg/d 或 50 mg, 隔日一次, 其起效时间比 50 mg/d 约推迟 2~3 个月,

后改用 50 mg/d, 精子改善和妊娠时间明显提前, 疗效增加。作者认为: 服药时间 6~12 个月为宜, 过于延长用药时间并不能改善精子和提高妊娠率。

克罗米酚适用于治疗各种少、弱精子症不育患者, 如特发性少精子症、放射性少精子症和精索静脉曲张术后少精子症, 尤其适用于活力较好的单纯性少精子症^[3]。有作者^[2]提出以下情况不宜用克罗米酚治疗。 FSH、LH 增高者。 睾丸活检生精功能严重障碍者。

严重少精子症(精子密度 200 万/ml 以下)及无精子症(如睾丸活检生精功能良好且无输精管梗阻者, 仍可用克罗米酚治疗)。 精子形态和活力明显异常者不应单纯使用克罗米酚, 可加用提高精子活力的药物。本组有 21 例患者精子存活率 30% 以下且均为 C 级, 经用克罗米酚 4~6 疗程, 精子密度上升, 但活力无改善, 配偶无妊娠, 后加用维生素 E、硫酸锌和葡萄糖酸钙一疗程后, 活力明显改善, 配偶妊娠 2 例。作者认为对于精子活力低下不严重者, 单纯用克罗米酚后精子活力即可随生殖激素和精子密度的提高而改善(见表 2); 对活力明显低下者则需要加用某些提高精子活力的药物。作者曾治疗 23 例严重少精子症患者, FSH、LH 高于正常而 T 低于正常, 其中 17

例作了睾丸活检, 有不同程度的生精功能障碍, 服克罗米酚 1~3 疗程, 精子参数无明显改善, 亦无一例配偶妊娠。这与上述作者的论点是一致的。

James 和 Mark Sigman 报告使用克罗米酚可引起体重和性欲改变, 轻度抑郁, 恶心晕眩, 视觉障碍, 胃肠道反应和皮疹等副作用^[1, 5]。本组每日用药 50 mg, 最长用药时间 26 个月, 性欲增强 375 例(64.9%), 用药初期恶心 16 例(2.8%), 头晕 15 例(2.6%), 皮疹 10 例(1.7%)。一般不需停药, 对症处理后症状消失。

参考文献

- [1] James H, et al. Nonsurgical treatment of male infertility. *Urol Clin North Am* 1994; 21: 3, 531.
- [2] Pamela J Sorbie Ramon Perez- Marrero. The use of clomiphene citrate in male infertility. *J Urol* 1984; 131: 425.
- [3] 黄平治, 李永海. 男性不育. 第一版, 北京科学技术出版社, 1990: 291-293.
- [4] 吴文斌. 枸橼酸克罗米酚治疗精子减少症. *中华泌尿外科杂志* 1985; 6: 179.
- [5] Mark Sigman, Mary Lee Vance. Medical treatment of idiopathic infertility. *Urol Clin North Am* 1987; 14: 3, 460.
- [6] 郑兴龙. 特发性精子减少症治疗的进展. *国外医学泌尿系统分册*. 1989; 9: 248.

(1996-07-10 收稿)

The use of clomiphene citrate in oligospermic infertility

CAI Guangzeng, YANG Shuwen, Huo Hongxu, LI Wei, LI Jingdong,

Zhang Yong

Department of Urology, The Second Affiliated

Hospital of Hebei Medical College (Shijiazhuang 050000)

From January 1989 to January 1995, 578 of randomized oligospermic patients were selected and were treated with clomiphene (50 mg/d) against vitamin C 600 mg every day and other 30 of patients with same semen parameters served as controlled group. for 3 months Serum FSH, LH, PRL, T and the semen analyses were monitored before and after treatment. In this randomized study, 217 pregnancies (37.5%) and 242 seminal parameters improvement (41.9%) were occurred in the clomiphene group, and in the placebo-controlled group were 2(6.7%) and 5(16.7%) respectively. Significant difference were noted between the two groups ($P < 0.01$).

Key words: Clomiphene; Oligospermia; Treatment; Infertility