

特发性男性不育症的药物治疗进展*

王鸿祥 陈斌

(上海交通大学医学院附属仁济医院泌尿外科、上海市男科学研究所 200001)

[摘要] 目前,男性不育症高发,其中约 33% 找不到明确的病因,称其为特发性男性不育症。临床可表现为少精子、弱精子和(或)畸形精子增多症等精子质量异常,在治疗方面通常是接受一系列经验性药物治疗或直接接受辅助生殖技术治疗。尽管《2010 年欧洲泌尿外科协会男性不育诊疗指南》中明确表示对于特发性男性不育症没有推荐治疗。但经验性药物治疗在临床上仍广泛使用。常用的药物治疗有:①激素治疗,包括抗雌激素治疗、促性腺激素治疗、纠正睾酮/雌二醇比值等;②抗氧化治疗,包括常用的维生素 E、辅酶以及最新研究的番红花等;③其他药物包括肉毒碱、己酮可可碱等。药物治疗效果各家报道不一。而联合用药,如克罗米芬联合维生素 E 等是目前研究的热点。此外,对特发性男性不育症患者的治疗时间选择一直是临床医师与患者感兴趣的问题,研究发现季节对药物治疗效果有一定影响,在秋冬季药物治疗效果最好。这也提示除了在药物选择方面进行研究外,对患者本身的用药时机选择也值得进一步探索尝试。

[关键词] 激素;维生素 E;男性不育症;特发性

[中图分类号] R979.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2011)12-1625-04

目前,全球有超过 10% 的夫妇婚后不能生育,其中男性因素所致约占一半^[1],而男性不育患者中约 33% 无明确病因,又称为特发性男性不育症,占所有可能导致不育因素的第一位^[2]。特发性男性不育症患者在临床上一般表现为少精子、弱精子和(或)畸形精子增多症等精子质量异常,在治疗方面通常是接受一系列的经验性药物治疗或直接接受辅助生殖技术治疗。有学者通过收集近 20 a 相关研究报道进行 Meta 分析后认为,已有的研究尚无法证实目前可选用的药物对特发性男性不育症患者具有确切疗效^[3]。在完全满足循证医学要求的药物尚未能面世前,经验性的药物治疗在临床上仍有广泛使用需求,事实上某些药物也确实对部分患者起到了一定治疗作用。因此,笔者就特发性男性不育症的药物治疗最新进展作一综述。

1 激素治疗

1.1 抗雌激素药物 抗雌激素药物是治疗男性特发性少精子症最为常用的药物之一。这类药物通过阻断雌激素的负反馈抑制效应而促进垂体分泌促性腺激素,继而可以提高血清中促卵泡激素(follicle stimulating hormone,FSH)和促黄体激素(luteinizing hormone,LH)水平,刺激间质细胞产生睾酮,利于精子发生。临床常用的抗雌激素药物为枸橼酸克罗米芬(clomiphene citrate)和他莫昔芬(tamoxifen)。克罗米

芬推荐使用剂量为 $25 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,剂量过大可以引起整个机体激素分泌水平的下调。CHECK 等^[4]研究认为,克罗米芬在 FSH、LH 和睾酮水平低于正常时对提高精子密度效果明显,常用口服剂量以 $50 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 为宜。建议必须在用药期间监测促性腺激素和睾酮水平,确保睾酮水平在正常范围内,因为睾酮水平一旦过高将抑制精子的发生。而他莫昔芬比克罗米芬具有更少的雌激素效应,常用剂量范围为 $10 \sim 30 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。但 VANDEKERCKHOVE 等^[5]通过 10 项随机安慰药对照试验的 Meta 分析发现,没有证据表明抗雌激素类药物能提高特发性男性不育症患者配偶的妊娠率。抗雌激素药物作为治疗特发性男性不育症的常用药物,一方面是因为它的价格相对便宜,另一方面它也是一种口服安全性高的药物。但由于疗效并不肯定,因此并不适合较长时间的治疗。

1.2 促性腺激素 促性腺激素 FSH 和 LH 作用于睾丸可分别刺激精子发生和睾酮形成。从绝经妇女和怀孕期妇女的尿液中可分别提取出人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin,HCG)和人绝经期促性腺激素(human menopausal gonadotropin,HMG);基于 HMG 和 HCG 对促性腺激素低下的性腺功能减退症患者治疗有效以及促性腺激素可刺激精子生成等理论,自 20 世纪 60 年代早期开始使用 HCG 和 HMG 治疗促性腺激素正常的特发性少精子症。但 SCHILL 等^[6]认为这一治疗方法效果有限,自然妊娠率 8%~14%。近年来 HCG/HMG 治疗特发性男性不育的报道很少。

此外,现在也可使用纯度更高的重组促性腺激素,如重组促卵泡激素(recombinant human follicle-stimulating hormone,rhFSH),希望得到比 HCG/HMG

[收稿日期] 2010-11-01 **[修回日期]** 2011-06-21

[基金项目] *上海市人口和计划生育委员会科研课题资助项目(基金编号:2010JG03)

[作者简介] 王鸿祥(1982-),男,上海人,住院医师,硕士,从事泌尿外科工作。电话:(0)13917921316,E-mail:Dr.whx_renji@163.com。

更好的治疗效果,但结果却存在争议。一项单中心的治疗研究^[7]表明,使用 rhFSH100 ~ 150 U,每周 2 或 3 次,对精子密度和活力均无明显提高。另一个 Meta 分析^[8]显示,在 223 例接受治疗的患者中,妊娠率并无显著变化。由于使用促性腺激素治疗费用较高且疗效不佳,因此,一般对于激素水平正常的患者不推荐使用促性腺激素治疗。

1.3 促性腺激素释放激素 使用促性腺激素释放激素是一种提高内源性垂体促性腺激素的方法,可以直接作用于垂体,促进垂体产生而非使用外源性 HCG/HMG 来提高垂体促性腺激素水平。因此,可使用促性腺激素释放激素脉冲疗法治疗下丘脑性低促性腺激素性性腺功能低下,如特发性低促性腺激素性性腺功能低下症(IHH)、性腺功能低下所致的少精子症等。促性腺激素释放激素治疗所需费用较高,且疗效欠佳^[8],因此对于特发性不育症的患者一般并不推荐。

1.4 雄激素 由于睾酮在精子发生和成熟过程中起重要作用,以往对睾酮治疗特发性少精子症的研究较多,主要的治疗方法包括小剂量持续用药和反跳治疗。一般认为大剂量经胃肠外途径补充睾酮会反馈性抑制促性腺激素分泌,导致自发性睾酮分泌减少和生精功能减弱或停止;随后再停止使用外源性睾酮,籍此希望患者的激素分泌功能会出现反弹,精子密度也随之反弹增高。正是基于这一原理而形成了所谓“睾酮反跳疗法”。与此对应的是“小剂量持续睾酮疗法”则认为小剂量雄激素有直接刺激生精效应和组织的特异性效应,可促进精子发生、改善精子活力及增加精液量^[9]。虽然何学西等^[10]认为用小剂量十一酸睾酮 40 mg 每天 2 次口服,治疗 10 周后发现精液质量和配偶妊娠率均明显增加,但 VANDEKERCKHOVE 等^[5]进行的 Meta 分析则认为无论是小剂量睾酮持续用药或大剂量反跳疗法,对精液质量和妊娠率均无明显改善作用。世界卫生组织曾发起了一项关于“美睾酮”的盲对照研究,结果并未发现美睾酮对患者的生育能力有改善的,且持续使用美睾酮可以使睾丸内睾酮的水平降低,继而产生避孕效果。因此,目前学术界认为除非有明确指征表明需要使用,否则雄激素不宜单独、直接用于男性不育症患者的治疗。

1.5 芳香化酶抑制剂 该类药物具有抑制雄激素转化为雌激素作用,从而增加睾酮水平,促进精子成熟和精子数量的增加。有学者使用芳香酶抑制剂治疗睾酮/雌二醇(T/E₂)比值低下的特发性男性不育症患者,经用药纠正 T/E₂比值后,精液质量得到明显改善^[11]。但 KUMAR 等^[12]进行的一项随机安慰药对照

研究则表明,这类药物治疗对改善精液质量无帮助。目前临床可选择的药物有睾内酯、阿那曲唑、来曲唑等,由于价格昂贵,一般在临床应用较少。

1.6 激素类药物联合治疗 以往对接受他莫昔芬治疗的不育患者本身并没有特殊的要求,但 CAKAN 等^[13]报道:大多数患者在他莫昔芬治疗过程中会出现 T/E₂比值降低,此时增加芳香化酶抑制剂(阿那曲唑)可以纠正 T/E₂比值,提高药物的治疗效果。但作者也提出需要进一步增加安慰药对照来最终明确效果。此外, KADIOGLU 等^[14]认为对于 FSH 水平较低的不育症患者使用他莫昔芬治疗效果更好,但该研究并非随机双盲安慰药对照试验,试验结果有待进一步验证。

2 抗氧化治疗

精液中过多氧自由基可通过氧化应激作用导致脂质过氧化而损伤精子,而精浆中的抗氧化剂具有清除氧自由基的作用,可防止精子受损。基于这一原理,临床上使用口服抗氧化剂来减轻氧化应激损伤,以期能改善男性生育力。

维生素 E 和维生素 C 是公认的抗氧化剂,在治疗畸形精子增多症和精液液化不良方面有重要作用。已有大量文献证实维生素 E 可用于治疗特发性男性不育症。如 AKMAL 等^[15]研究表明通过维生素 C 治疗可提高精子密度、精子活力和正常形态精子百分比。

辅酶 Q10 作为另一种抗氧化剂,也一直应用于临床治疗。研究表明,辅酶 Q10 在精浆中发挥重要的代谢和抗氧化作用^[16]。辅酶 Q10 能在精浆中被检测到,精浆辅酶 Q10 的浓度直接与精子密度和活力相关;通过体外补充辅酶 Q10 可同时增加精液中辅酶和泛醌水平,从而改善精子活力。另一项随机双盲安慰药对照试验也发现经辅酶 Q10 治疗 26 周后,患者精子密度、活力和精子形态均有明显改善,血清 FSH、LH 水平降低,顶体反应增加^[17]。

乙酰半胱氨酸也具有较弱的抗氧化作用, CIFTCI 等^[18]进行的一项随机双盲安慰药对照试验表明,对特发性男性不育症患者予以乙酰半胱氨酸, 600 mg · d⁻¹,口服连续 3 个月后,可增加患者的精液量和精子活力,降低精液黏度,但对精子密度和正常形态精子百分比方面无明显改善作用。

番红花(saffron)又称藏红花、西红花,是一种鸢尾科番红花属的多年生花卉。作为一种列入《本草纲目》的名贵中药材,已有相关报道证实它具有抗氧化作用,也可用于特发性男性不育症的治疗。HEIDARY 等^[19]使用番红花治疗(50 mg 冲服,每周 3 次,连续 3 个月)之后发现患者的精子活力和正常形态精子百分

比明显提高,但对提升精子密度的效果欠佳。而另一项随机双盲安慰药对照试验则表明^[20],使用番红花 60 mg·d⁻¹ 冲服,共 26 周后,用药组在精子参数(密度、形态、活力)方面与安慰药组无明显差异,也没有改善精浆抗氧化能力。

3 其他药物治疗

3.1 肉毒碱 人体内的肉毒碱是赖氨酸经甲基化后进一步修饰的衍生物,为附睾所分泌的物质,主要以游离态和乙酰化形式存在。在附睾运送精子过程中增加精子能量并提高精子活力,也具有一定抗氧化能力,防止氧化损伤以保护精子。目前,肉毒碱作为一种营养添加剂而广泛应用于临床治疗特发性男性不育症。程怀瑾等^[21]对 30 例特发性男性不育症患者治疗 3 个月后发现,联合使用肉毒碱和乙酰肉毒碱对精子密度和活率均有明显提升作用。但 SIGMAN 等^[22]报道用肉毒碱和乙酰肉毒碱联合治疗特发性少弱精子症患者,精子活力和活率无显著改善。

3.2 己酮可可碱 该药是甲基黄嘌呤衍生物,作为一种非选择性磷酸二酯酶抑制剂,能阻断环腺苷酸转变为腺苷酸,增加细胞糖酵解和三磷酸腺苷的产生。最初在男性不育患者中使用己酮可可碱是基于该类物质可能改善睾丸微环境,促进精子代谢和其他功能。实验研究已证明,己酮可可碱可在体外显著提高精子活力,还可用于卵泡浆内精子注射治疗前处理精子,从而提高受孕率^[23]。最新研究发现,使用己酮可可碱 400 mg,每日 2 次口服,治疗 24 周后患者精子密度、活力、正常形态精子百分比和顶体反应均明显增加^[24]。

3.3 溴隐亭 溴隐亭治疗高泌乳素血症患者可取得较好的效果。考虑到泌乳素可能对精子发生有直接的作用,因此,以往一直将溴隐亭作为特发性男性不育症的经验性治疗药物。但临床研究报道得出了相反的结论,VANDEKERCKHOVE 等^[5]研究发现溴隐亭可以降低血清催乳素水平,但对精液质量无明显的直接改善作用。

其他经验性治疗药物包括:甲状腺素、精氨酸、皮质类固醇激素、锌/硒元素、甲基黄嘌呤等,均可用于特发性男性不育症的治疗。但如果患者并不缺乏这些物质时,那么这些药物的治疗效果较微弱或无治疗作用。有报道应用血管舒缓素和谷胱甘肽等治疗特发性男性不育症,仅表现出微弱的治疗作用,结果似乎并不足以支持其可以进一步推广应用^[25-26]。

4 其他治疗进展

4.1 联合用药 许多药物在明确相关作用机制后,也开始考虑进行联合用药的尝试,有研究报道使用克罗

米芬联合维生素 E 治疗 6 个月后,治疗组精子密度和活力明显提高,自然妊娠率达 36.7% (11/30)^[27]。而 SAFARINEJAD 等^[28]联合使用硒和半胱氨酸治疗 3 个月后发现患者 FSH 水平降低,睾酮和抑制素 B 水平升高,精子密度、活力和正常形态精子百分比均明显提升。这些结果表明,在无法选择更多种类药物的情况下,联合用药或许是进一步提高治疗效果的有效途径之一。

4.2 用药时间的选择 对特发性男性不育症患者的治疗时间选择一直是临床医师与患者感兴趣的问题,ADAMOPOULOS 等^[29]对不育症患者的用药时间进行了相关研究,发现季节对特发性少精子症患者的药物治疗效果有一定影响:通过安慰药对照试验发现使用他莫昔芬和十一酸睾酮联合治疗,在秋冬季药物治疗效果最好。这也提示除了在选择药物方面进行考虑外,对患者本身的用药时机选择也值得进一步探索尝试。

5 结束语

特发性男性不育症由于病因不明,治疗理论均停留在假设的基础之上,临床治疗如缺乏针对性,则最终效果有限,因此各家报道结果也不尽一致。这也与绝大多数的药物治疗研究并没有按照循证医学的要求:即随机、前瞻性、安慰药对照有关,同时也和研究终点(改善精子质量、妊娠率、胎儿出生率)的选择不统一有关^[30]。因此,《2010 年欧洲泌尿外科协会男性不育诊疗指南》更是明确表示对于特发性男性不育症目前没有推荐治疗。

通过上述文献回顾可以发现,在药物治疗过程中应尽可能注重用药适应证和治疗时机的选择,如果准备进行经验性药物治疗,则时间不应少于 3~6 个月,这样就至少可以覆盖 1~2 个完整的精子生成周期。同时,也可通过药物联合应用、针对不同病因的综合治疗与辅助生殖技术的适时链接给男性不育症患者以最大的治疗效果和希望。虽然,辅助生殖技术的发展为特发性不育症的患者带来了希望,但是这一技术目前仍存在较高的遗传风险,且花费大、成功率有限。临床医师还是应该要着眼于不育症病因和发病机制的探索,加强基础研究,以解决更多特发性男性不育症患者的生育问题。

[DOI] 10.3870/yydb.2011.12.027

[参考文献]

- [1] HARGREAVE T B. Genetic basis of male fertility [J]. *Br Med Bull* 2000, 56(3): 650-671.
- [2] KAMICCHKE A, NIESCHLAG E. Conventional treatments of male infertility in the age of evidence-based andrology [J]. *Hum Reprod*, 1998, 13(Suppl 1): 62-75.
- [3] KUMAR R, GAUTAM G, GUPTA N P. Drug therapy for

- idiopathic male infertility: rationale versus evidence [J]. *J Urol* 2006 ,176(4 Pt 1) : 1307-1312.
- [4] CHECK J H. Treatment of male infertility [J]. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2007 ,34(4) : 201-206.
- [5] VANDEKERCKHOVE P ,LILFORD R ,VAIL A ,et al. With-drawn: clomiphene or tamoxifen for idiopathic oligo/asthenospermia [J]. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 ,18(4) : CD000148 ,CD000150 ,CD000152.
- [6] SCHILL W B. Medical treatment of male infertility. [M]. In: INSLER V ,LUNENFELD B. *Infertility: male and female* Edinburgh: Churchill Livingstone ,1986: 533.
- [7] EFESOY O ,CAYAN S ,AKBAY E. The efficacy of recombinant human follicle-stimulating hormone in the treatment of various types of male-factor infertility at a single university hospital [J]. *J Androl* 2009 ,30(6) : 679-684.
- [8] KAMISCHKE A ,NIESCHLAG E. Analysis of medical treatment of male infertility [J]. *Hum Reprod* ,1999 ,14(1) : 1-23.
- [9] NIESCHLAG E ,BEHRE H M. *Andrology* [M]. 2ed. Berlin: Springer Press 2000: 327-333.
- [10] 何学酉 ,宋涛 ,李钢 ,等. 小剂量雄激素治疗少弱精子症的临床研究 [J]. *中国男科学杂志* 2006 ,20(7) : 28-32.
- [11] SCHIFF J D ,RAMIREZ M L ,BAR-CHAMA N. Medical and surgical management male infertility [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007 ,36(2) : 313-331.
- [12] KUMAR R ,GAUTAM G ,GUPTA N P. Drug therapy for idiopathic male infertility: rationale versus evidence [J]. *J Urol* 2006 ,176(4 Pt 1) : 1307-1312.
- [13] CAKAN M ,ALDEMIR M ,TOPCUOGLU M ,et al. Role of testosterone/estradiol ratio in predicting the efficacy of tamoxifen citrate treatment in idiopathic oligoasthenoteratozoospermic men [J]. *Urol Int* ,2009 ,83(4) : 446-451.
- [14] KADIOGLU T C. Oral tamoxifen citrate treatment is more effective in normogonadotropic patients who have follicle-stimulating hormone levels within the lower half of normal [J]. *Int Urol Nephrol* 2009 ,41(4) : 773-776.
- [15] AKMAL M ,QADRI J Q ,AL-WAILI N S ,et al. Improvement in human semen quality after oral supplementation of vitamin C [J]. *J Med Food* 2006 ,9(3) : 440-442.
- [16] BALERCIA G ,MANCINI A ,PAGGI F ,et al. Coenzyme Q10 and male infertility [J]. *J Endocrinol Invest* 2009 ,32(7) : 626-632.
- [17] SAFARINEJAD M R. Efficacy of coenzyme Q10 on semen parameters ,sperm function and reproductive hormones in infertile men [J]. *J Urol* 2009 ,182(1) : 237-248.
- [18] CIFTCI H ,VERIT A ,SAVAS M ,et al. Effects of N-acetylcysteine on semen parameters and oxidative/antioxidant status [J]. *Urology* 2009 ,74(1) : 73-76.
- [19] HEIDARY M ,VAHHABI S ,REZA N J ,et al. Effect of saffron on semen parameters of infertile men [J]. *Urol J* ,2008 ,5(4) : 255-259.
- [20] SAFARINEJAD M R ,SHAFIEI N ,SAFARINEJAD S. A prospective double-blind randomized placebo-controlled study of the effect of saffron (*Crocus sativus* Linn.) on semen parameters and seminal plasma antioxidant capacity in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia [J]. *Phytother Res* ,2011 ,25(4) : 518-516.
- [21] 程怀瑾 ,陈廷. 左旋肉碱和乙酰左旋肉碱复合制剂对特发性弱精子症精子质量的影响 [J]. *中华男科学杂志* ,2008 ,14(2) : 149-151.
- [22] SIGMAN M ,GLASS S ,CAMPAGNONE J ,et al. Carnitine for the treatment of idiopathic asthenospermia: a randomized , double-blind , placebo-controlled trial [J]. *Fertil Steril* ,2006 ,85(5) : 1409-1414.
- [23] 李彤 ,李汉忠 ,李宏军 ,等. 己酮可可碱对精子活力的体外改善作用 [J]. *中国男科学杂志* 2005 ,19(3) : 34-35.
- [24] SAFARINEJAD M R. Effect of pentoxifylline on semen parameters , reproductive hormones , and seminal plasma antioxidant capacity in men with idiopathic infertility: a randomized double-blind placebo-controlled study [J]. *Int Urol Nephrol* ,2011 ,43(2) : 315-328.
- [25] O'DONOVAN P A ,VANDEKERCKHOVE P ,LILFORD R J ,et al. Treatment of male infertility: is it effective? Review and Meta-analyses of published randomized controlled trials [J]. *Hum Reprod* ,1993 ,8(8) : 1209-1222.
- [26] EBISCH I M ,THOMAS C M ,PETERS W H ,et al. The importance of folate , zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility [J]. *Hum Reprod Update* ,2007 ,13(2) : 163-174.
- [27] GHANEM H ,SHAEER O ,EL-SEGINI A. Combination clomiphene citrate and antioxidant therapy for idiopathic male infertility: a randomized controlled trial [J]. *Fertil Steril* ,2010 ,93(7) : 2232-2235.
- [28] SAFARINEJAD M R ,SAFARINEJAD S. Efficacy of selenium and/or N-acetyl-cysteine for improving semen parameters in infertile men: a double-blind , placebo controlled , randomized study [J]. *J Urol* ,2009 ,181(2) : 741-751.
- [29] ADAMOPOULOS D A ,PAPPA A ,BILLA E ,et al. Seasonality in sperm parameters in normal men and dyspermic patients on medical intervention [J]. *Andrologia* ,2009 ,41(2) : 118-124.
- [30] HAIDL G ,SCHUPPE H C ,KOHN F M ,et al. Evidence-based drug therapy for male infertility [J]. *Urologe A* ,2008 ,47(12) : 1555-1560.