

# 促性腺激素、小剂量睾酮、他莫昔芬联合用药 治疗少精子症的临床疗效

鄢卫红, 解 迪, 谢守珍

【关键词】 促性腺激素; 小剂量睾酮; 他莫昔芬; 联合用药; 少精子症

【中图分类号】 R 698

【文献标识码】 B

doi: 10.3969/j.issn.1009-2595.2015.05.024

少精子症是男性不育的重要原因之一, 目前常用的治疗方法是药物治疗, 其主要机制是促进睾丸的生精功能, 但用药单一, 临床报道中治疗效果不尽相同, 尚未形成完整的用药体系。根据下丘脑-垂体-睾丸性腺轴对生精功能的作用, 本中心采用促性腺激素、小剂量睾酮、他莫昔芬三种药物联合使用治疗少精子症, 获得较满意的临床效果, 现报道如下。

## 1 临床资料

### 1.1 一般资料

选择 2011-06/2014-05 月就诊作者医院生殖中心男科门诊的少精子症患者共 438 例, 患者取精前禁欲 3~7 d, 采用手淫法取精, 将精液全部收集在 20 ml 的取精杯中, 36 °C 恒温箱温至液化, 采用计算机辅助精液分析(computer aided semen analysis, CASA), 分析标准采用《世界卫生组织人类精液检查与处理实验室手册》第 5 版标准<sup>[1]</sup>。入选标准: 患者年龄在 22~24 (30.5 ± 4) 岁, 不育史时间均 ≥ 2 年, 精子浓度 < 15 × 10<sup>6</sup>/ml, 精液分析白细胞 < 1 × 10<sup>6</sup>/ml、精液细菌培养阴性, 血清及精浆中抗精子抗体阴性, 空腹血清卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、催乳素(prolactin, PRL)及睾酮(testosterone, T)水平均低于正常范围, 外周血染色体核型分析及 Y 染色体微缺失检测正常。排除标准: 染色体异常; 双侧睾丸体积之和小于 12 ml; 空腹血清性激素水平(FSH、LH、T、PRL)增高; 先天性生殖系统畸形; 严重附属性腺炎症、结核; 梗阻型无精子症、经直肠超声发现异常的患者。

### 1.2 治疗方法

1.2.1 分组 将 438 例少精子患者随机分为 5 组, 促

性腺激素组 85 例, 小剂量睾酮组 76 例, 他莫昔芬组 87 例, 联合用药组(促性腺激素、小剂量睾酮、他莫昔芬联合用药)128 例, 对照组按照前述标准选取同期行辅助生殖技术助孕患者 62 例。

1.2.2 给药方式 促性腺激素组肌肉注射人绝经期促性腺激素(human menopausal gonadotropin, hMG), 75 IU/支, 丽珠医药集团股份有限公司生产, 75 IU/次, 2/周; 人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG), 2000 IU/支, 丽珠医药集团股份有限公司生产, 2000 IU/次, 2 次/周, 连用 3 个月<sup>[2]</sup>; 小剂量睾酮组口服安特尔 40 mg/次, 1/d(十一酸睾酮胶囊, 40 mg/粒, 南京欧加农制药生产, 商品名安特尔), 连续服用三个月; 他莫昔芬组患者服用枸橼酸他莫昔芬片 10 mg/次, 2 次/d(枸橼酸他莫昔芬片, 10 mg/片, 扬子江药业集团公司生产), 连续三个月。联合用药组以上三种药物使用方法同上, 连续服用三个月。对照组每日口服维生素 E 胶丸 100 mg/次, 2/d(维生素 E 胶丸, 100 mg/粒, 北京双鹤现代医药技术有限责任公司生产), 连续服用 3 个月。

1.2.3 疗效判定标准 患者治疗前及治疗后进行精液分析, 测定患者精液参数(精子浓度、精子总数、前向运动精子比率、精子正常形态率)。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 11.0 统计软件对数据进行统计学分析, 所有数据以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 计量资料采用 *t* 检验,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 治疗情况

各组治疗前精液参数差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。联合用药组与 3 个单独用药组治疗后分别于治疗前比较, 精液参数均显著升高, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 但精子形态率在各用药组治疗前后和对照组在

【作者单位】 430070 湖北武汉, 广州军区武汉总医院生殖中心[鄢卫红(现为武汉大学基础医学院在读研究生)、解 迪、谢守珍]

【通讯作者】 谢守珍, E-mail: 18995546025@qq.com

治疗前后,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。联合用药组治疗后与 3 个单独用药组治疗后比较,精液参数均显著升高,比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。提示三种药物单独使用均有明显疗效,联合用药疗效更佳,见表 1。

2.2 不良反应  
促性腺激素组 1 例注射 hMG 及 hCG 后低热。小剂量睾酮组及他莫昔芬组未见不良反应。联合用药组 3 例轻微乳房发育,停药后缓解。

表 1 各组患者治疗前后的精液参数变化结果 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	精子浓度( $10^6/\text{ml}$ )		精子总数( $10^6/\text{次}$ )		前向运动率(%)		正常形态率(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合用药组 ( $n=128$ )	10.7 $\pm$ 3.7	32.4 $\pm$ 5.4▲★	21.6 $\pm$ 5.1	49.4 $\pm$ 8.2▲★	24.6 $\pm$ 9.4	35.8 $\pm$ 7.5▲★	9.8 $\pm$ 3.2	10.7 $\pm$ 3.4
促性腺激素组 ( $n=85$ )	9.7 $\pm$ 5.4	16.6 $\pm$ 7.1▲★	15.8 $\pm$ 7.1	30.4 $\pm$ 5.7▲★	22.4 $\pm$ 5.8	27.2 $\pm$ 3.5▲★	6.9 $\pm$ 4.2	7.1 $\pm$ 3.7
小剂量睾酮组 ( $n=76$ )	10.2 $\pm$ 2.9	15.4 $\pm$ 6.7▲★	19.8 $\pm$ 5.5	28.7 $\pm$ 4.8▲★	21.5 $\pm$ 6.7	23.5 $\pm$ 5.8▲★	7.4 $\pm$ 3.5	8.0 $\pm$ 2.1
他莫昔芬组 ( $n=87$ )	10.5 $\pm$ 3.8	18.9 $\pm$ 3.8▲★	21.2 $\pm$ 3.2	37.5 $\pm$ 7.1▲★	22.9 $\pm$ 5.3	28.2 $\pm$ 7.0▲★	7.1 $\pm$ 2.6	7.9 $\pm$ 4.1
对照组 ( $n=62$ )	10.4 $\pm$ 2.7	10.8 $\pm$ 4.4	18.9 $\pm$ 4.8	21.8 $\pm$ 4.8	18.7 $\pm$ 4.8	17.8 $\pm$ 5.4	7.2 $\pm$ 2.9	8.1 $\pm$ 1.9

注:各组治疗前后比较,▲ $P<0.05$ ;联合用药组治疗后与其他组治疗后比较,★ $P<0.05$

3 讨论

一项国内研究<sup>[3]</sup>分析了 16 835 例不育男性的精液质量,提示男性不育的病因主要是弱精症,其后依次是无精症、少弱精症和少精症。临床上少精症治疗的研究相较弱精症偏少,现阶段主要是针对睾丸因素导致的生精功能低下进行治疗,因为其病理机制并未完善,临床治疗一般只是针对精子发生和成熟过程中的单一环节,尚未形成完整的用药体系<sup>[4]</sup>。本研究试图从多个环节治疗少精子症,结果较单一用药更为显著。  
Foresta 等<sup>[5]</sup>研究发现,FSH 可以增加精原细胞数量,提示 FSH 治疗对于血浆中 FSH 水平正常,且睾丸中仅是精子发生过少,无精子成熟障碍的患者有效。使用 FSH 100 IU 治疗少精症患者 4 个月后,发现精子计数显著增加,且活力提高,提示高剂量 FSH 治疗对于少精症患者的精子计数有明显改善<sup>[6]</sup>。一项随机对照实验证实,FSH 和 LH 能独立维持精子发生,FSH 在粗线期精母细胞的数目维持上作用更明显。运用 FSH 结合 LH 治疗可使得睾丸内雄激素发挥最大效能,向精子细胞转化时功能更强<sup>[7]</sup>。国内学者<sup>[8]</sup>也报道,hMG 联合 hCG 治疗特发性少精症,其精子总数、精子密度及前向运动比率均显著提高,本研究中联合用药组与促性腺激素组治疗后精液参数较治疗前均有显著提高,效果与上述研究一致。

雄激素通过对附睾及精囊的直接作用,影响精液的构成和生育能力。Leydig 细胞生成雄激素通过旁分泌作用于 Sertoli 细胞内雄激素受体,调节 FSH、T 水平而影响精子发生,附睾中雄激素浓度进一步升高,

可促进精子成熟及增强其运动能力。Pusch<sup>[9]</sup>研究发现,用安特尔对特发性少弱精患者治疗 3 个月可以明显改善精子质量。本研究也证实了单纯的小剂量睾酮能比较明显的改善少精子症患者的精子质量。  
一项采用枸橼酸他莫昔芬和十一酸睾酮联合治疗特发性少精子症患者的随机对照研究发现枸橼酸他莫昔芬可明显提高少精子症患者的生育力<sup>[10]</sup>。枸橼酸他莫昔芬是属于抗雌激素药物,其作用机理是在下丘脑和垂体竞争性结合雌激素受体,雌激素的负反馈作用被有效抑制,导致促性腺激素释放激素、FSH、LH 分泌增加,FSH、LH 等刺激间质细胞使局部睾酮产生增加,有利于精子发生。本研究应用枸橼酸他莫西芬后精子治疗较治疗前明显改善。  
本研究发现,联合用药组在效果上最为理想,精子质量改善显著性优于三种药物的单独使用。其原因可能在于三种药物联合的协同作用。他莫昔芬能抑制雌激素的负反馈作用,促进 GnRH 的释放,从而促进 FSH、LH 的分泌。LH 调控着睾丸睾酮的分泌,FSH 主要作用于曲细精管的支持细胞,合成和分泌雌激素结合蛋白,与睾酮相结合,以使曲细精管内有足够浓度的雄激素,以利于精子发生。三者之间相互促进,相互协调,最终促进精子的生成与成熟,增强精子运动能力。hMG/hCG、小剂量睾酮、他莫昔芬联合用药可以显著改善精子浓度,精子总数及前向运动率;稍改善精子正常形态率,但无统计学意义。在临床上值得推广使用。需要注意的是,在使用促性腺激素时,部分患者可能会出现如发热等的不良反应,一般停药即可缓解。

国外一项研究显示, 相较精子浓度、精液量、活力等参数, 精子正常形态更能反映男性生育能力, 任何精子形态上的缺陷都可能导致其功能下降<sup>[11]</sup>、精子是由精子细胞经过复杂的形态变化形成, 经历高尔基期、顶体帽期、顶体期、成熟期等四个时期, 在形成过程中受各种理化因素影响均可导致异常, 目前其中机制并不清楚。本研究中无论三种药物单用或是三种药物联合应用, 都没有显著改善精子正常形态率, 可能是因为药物并没有改善精子的超微结构和精子的核蛋白组型。国内有学者研究认为, 精子形态学参数与运动性参数间低度相关或不相关<sup>[12]</sup>。如何改善精子正常形态率有待进一步探讨。

### 参 考 文 献

- [1] 谷谔群, 陈振文, 卢文红, 等译. 世界卫生组织. 世界卫生组织人类精液检查与处理实验室手册[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 168-169
- [2] Miyagawa Y, Tsujimura A, Matsumiya K, *et al.* Outcome of gonadotropin therapy from male hypogonadism at university affiliated male infertility centers: a 30 year retrospective study[J]. J urol, 2005, 173(6): 2072-2075
- [3] 李维娜, 朱文兵, 唐章明, 等. 16 835 例中国不育男性的精液质量分析[J]. 中南大学学报: 医学版, 2014, 39(2): 157-160
- [4] 杨立, 申吉泓. 少精症的药物治疗进展[J]. 现代泌尿外科杂志, 2007, 12(6): 418-420
- [5] FORESTA C, Bettella A, Merico M, *et al.* Use of recombinant human follicle stimulating hormone in the treatment of male factor infertility[J]. Fertil Steril, 2002, 77(2): 238-244
- [6] Paradisi R, Busacchi P, Seracchioli R, *et al.* Effects of high doses of recombinant human follicle stimulating hormone in the treatment of male factor infertility: results of a pilot study[J]. Fertil Steril, 2006, 86(3): 728-731
- [7] Matthiesson KL, McLachlan RI, O'Donnell IL, *et al.* The relative roles of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in maintaining spermatogonial maturation and spermiogenesis in normal men[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(10): 3962-3969
- [8] 汤秀明, 刘海宁. hMG 联合 hCG 素治疗特发性少精子症[J]. 山东医药, 2009, 49(34): 71-72
- [9] Pusch HH. Oral treatment of a double blind placebo controlled trial[J]. Andrologia, 1989, 21(1): 76-82
- [10] Adamopoulos DA, Pappa A, Billa E, *et al.* Effectiveness of combined tamoxifen citrate and testosterone undecanoate treatment in men with idiopathic oligozoospermia[J]. Fertil Steril, 2003, 80(4): 914-920
- [11] Yu JJ, Xu YM. Ultrastructural defects of acrosome in infertile men[J]. Arch Androl, 2004, 50(6): 405
- [12] 孟繁玉, 蒋彦. 精子正常形态百分率与精液主要参数关系的研究[J]. 中国妇幼保健, 2009, 33(24): 4719-4720

(2014-12-25 收稿)