

迈之灵联合常规药物治疗精索静脉曲张的临床研究

叶纪伟*, 沈远径(南阳市第二人民医院泌尿外科, 河南 南阳 473000)

中图分类号 R697.24 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)26-3663-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.26.18

摘要 目的:探讨迈之灵联合常规药物治疗精索静脉曲张(VC)的临床效果。方法:选择2015年2月—2016年1月我院收治的86例VC患者为研究对象,按照就诊单双号分为对照组和观察组,各43例。对照组患者给予常规药物(枸橼酸氯米芬、左卡尼汀)治疗;观察组患者在对照组基础上加用迈之灵片300 mg, po, bid。两组患者疗程均为3个月。比较两组患者的临床疗效,治疗前后的睾丸动脉血流动力学参数、精浆实验室检查指标、精液质量,以及不良反应发生情况。结果:观察组患者的总有效率为90.70%,明显高于对照组的72.09%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前,两组患者的上述指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者睾丸动脉向心支的收缩期峰值流速、阻力指数和搏动指数均较治疗前明显降低, α -葡萄糖苷酶、精浆酸性磷酸酶、精浆果糖含量和前向运动精子活动率、精子总活动率均较治疗前明显升高,精子密度均较治疗前明显增大,且观察组各指标均优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);但治疗前后两组患者睾丸动脉向心支的舒张末期流速比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者均未见明显不良反应发生。结论:迈之灵联合常规药物有助于改善VC患者睾丸动脉血流状态,调节精浆相关分子含量,提高精液质量,从而提高临床疗效,且安全性较高。

关键词 精索静脉曲张;迈之灵;睾丸动脉血流;精浆实验室检查指标;精液质量

Clinical Study on Aescufen Forte Combined with Routine Drugs in the Treatment of Varicocele

YE Jiwei, SHEN Yuanjing (Dept. of Urinary Surgery, Nanyang Second People's Hospital, Henan Nanyang 473000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate clinical effects of aescufen forte combined with routine drugs in the treatment of varicocele (VC). METHODS: A total of 86 patients with VC selected from our hospital during Feb. 2015-Jan. 2016 were divided into control group and observation group according to odd and even number, with 43 cases in each group. Control group was given routine drug therapy. Observation group was additionally given Aescufen forte tablet 300 mg, po, bid, on the basis of control group. Treatment course of 2 groups lasted for 3 months. Clinical efficacies as well as testicular artery blood flow parameters, seminal plasma lab indexes and semen quality were compared between 2 groups. The occurrence of ADR was also compared between 2 groups. RESULTS: Total response rate of observation group was 90.70%, which was significantly higher than 72.09% of control group, with statistical significance ($P < 0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in above indexes between 2 groups

- 研究, 2014, 31(7):1277-1279.
- [4] 杨晓莉, 牟建军. 丹参酮 II_A 磺酸钠注射液对冠心病不稳定性心绞痛血瘀证患者血小板活化功能的价值评价[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2014, 11(3):76-78.
- [5] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病分类诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6):379.
- [6] 卫生部. 中药新药临床研究指导原则: 第二辑[S]. 1995: 9.
- [7] 陈清棠. 脑卒中病人神经功能缺损程度疗效评定标准: 1995[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6):381-382.
- [8] 黄晓红, 王正中. 血塞通联合依达拉奉治疗急性脑梗死的临床观察[J]. 中国药房, 2013, 24(32):3018-3020.
- [9] 李龙珠, 刘家军, 张梅, 等. 丹参酮 II_A 磺酸钠联合依达拉奉对脑梗死局部脑血流及血液流变学影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(2):182-184.
- [10] 顾平. 丹参酮 II_A 磺酸钠注射液对老年缺血性脑卒中患者超敏 C 反应蛋白和白细胞介素-8 水平的影响及疗效[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(8):1674-1675.
- [11] 李春雷, 张峰. 丹参酮 II_A 磺酸钠注射液治疗脑梗死的疗效及对血清中 Fibulin-5、vWF 和 P-选择素的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(9):2406-2408.
- [12] Brouns R, De VB, Cras P, et al. Neurobiochemical markers of brain damage in cerebrospinal fluid of acute ischemic stroke patients[J]. *Clin Chem*, 2010, 56(3):451-458.
- [13] 陈景红, 李娜, 高俊淑, 等. 急性脑梗死患者血清胶质纤维酸性蛋白和 S100- β 蛋白水平变化[J]. 临床误诊误治, 2012, 25(7):71-73.
- [14] 陈静, 汪鸿志. 血管内皮生长因子的研究进展[J]. 中华内科杂志, 1998, 37(1):62-64.
- [15] 郁洁, 丁新生, 叶民, 等. 脉血康胶囊联合奥拉西坦治疗急性脑梗死的临床疗效[J]. 江苏医药, 2014, 40(7):812-814.
- [16] 孟庆春, 王玲玲, 孔小燕, 等. 丹参酮 II_A 磺酸钠对大鼠肢体缺血再灌注损伤时 IL-8、TNF- α 的影响[J]. 西部医学, 2013, 25(3):353-356.

* 主治医师。研究方向:泌尿外科微创治疗及男性病。E-mail: 490233166@qq.com

(收稿日期:2016-10-08 修回日期:2016-12-09)
(编辑:胡晓霖)

($P>0.05$)。Compared to before treatment, testicular artery peak systolic velocity, resistance index and pulsatility index of 2 groups were decreased significantly after treatment, while plasma α -glucosidase, acid phosphatase, Fructose, sperm activate rate of forward movement, total sperm activate rate and sperm density were increased significantly; each index of observation group was better than that of control group, with statistical significance ($P<0.05$); there was no statistical significance in end diastolic velocity between 2 groups before and after treatment ($P>0.05$). No obvious ADR was found in 2 groups. CONCLUSIONS: Aescuven forte combined with routine drug therapy help to improve testicular artery blood flow status of VC patients, regulate the content of seminal plasma related molecules and improve semen quality so as to improve clinical efficacy with good safety.

KEYWORDS Varicocele; Aescuven forte; Testicular artery blood flow; Seminal plasma lab index; Semen quality

精索静脉曲张(Varicocele, VC)是指精索内蔓状静脉丛发生不同程度的伸长、扩张和迂曲。VC会造成血液循环障碍,使睾丸内环境呈不同程度的紊乱,影响睾丸生精功能及精子成熟,导致精子密度和活动度下降^[1]。枸橼酸氯米芬、睾酮、左卡尼汀和维生素E等均是临床常用的促精子成熟药物^[2],但并不能完全缓解VC。迈之灵是一种纯天然中药制剂,能有效改善VC引起的血流障碍^[3]。国内外学者有关迈之灵联合用药治疗VC的文献报道较多,但观察指标多从精液质量展开研究。本研究主要探讨了迈之灵联合常规药物对VC患者睾丸动脉血流动力学参数、精浆实验室检查指标和精液质量等的影响,以探讨迈之灵治疗VC的可能作用机制。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《中华男性学》中关于VC的诊断标准^[4],并结合临床体检及阴囊彩超予以确诊;(2)实验室检查中精子密度 $<20 \times 10^6 \text{ mL}^{-1}$,A级精子 $<25\%$ 或A级+B级精子 $<50\%$ 或A级+B级+C级精子 $<60\%$;(3)婚后正常同居1年以上,配偶经妇科检查生育力正常,未采取避孕措施却未怀孕;(4)1个月内未使用相关药物治疗。

排除标准:(1)生殖道、附属性腺伴有炎症或肿瘤者;(2)先天性发育异常、遗传性疾病者;(3)合并心血管、肝、肾等全身性疾病或精神性疾病者。

1.2 研究对象

选择2015年2月—2016年1月我院收治的86例VC患者为研究对象,按照就诊单双号分为对照组和观察组,各43例。两组患者的年龄、不育时间、发病部位、曲张分度等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准,患者均知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较($n=43$)

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups($n=43$)

组别	年龄($\bar{x} \pm s$),岁	不育时间($\bar{x} \pm s$),年	发病部位,例		曲张分度,例		
			左侧	右侧	I度	II度	III度
对照组	33.76 \pm 2.39	3.97 \pm 0.48	31	12	19	23	1
观察组	34.18 \pm 2.47	4.06 \pm 0.52	33	10	20	21	2
t/χ^2	0.801	0.834	0.244		0.450		
P	0.102	0.985	0.654		0.521		

1.3 治疗方法

对照组患者给予常规药物治疗,包括枸橼酸氯米芬

胶囊(上海衡山药业有限公司,批准文号:国药准字H31021107,规格:50 mg)50 mg, po, qd;左卡尼汀口服溶液(大连美罗中药厂有限公司,批准文号:国药准字H20103448,规格:10 mL:1 g)1 g, po, tid。观察组患者在对照组基础上加用迈之灵片(德国礼达大药厂,注册证号:Z20090001,规格:每片含马栗提取物150 mg)300 mg, po, bid。两组患者疗程均为3个月。治疗期间嘱患者保持心情轻松,性生活适当,戒烟戒酒,加强运动,养成合理的作息习惯。

1.4 观察指标及检测方法

1.4.1 临床疗效 参照文献[5]拟定疗效判断标准——显效:治疗后精子密度增加 $>100\%$;有效:治疗后精子密度增加 $30\% \sim 100\%$;无效:治疗后精子密度增加 $<30\%$ 。总有效=显效+有效。

1.4.2 睾丸动脉血流动力学参数 分别于治疗前后,采用Siemens 2000型彩色多普勒超声诊断仪检测两组患者患侧睾丸内动脉向心支的收缩期峰值流速(Peak systolic velocity, PSV)、舒张末期流速(End diastolic velocity, EDV)、阻力指数(Resistance index, RI)和搏动指数(Pulsatility index, PI)。每次测量3个连续心动周期内的稳定波形和振幅,取3次平均值作为最终结果。

1.4.3 精浆实验室检查指标 两组患者分别于治疗前后采用自慰法取精液,置于无菌容器内,室温液化后以离心半径为3 cm、转速为3 000 r/min离心10 min分离精浆,采用日立7600型全自动生化分析检测 α -葡萄糖苷酶(α -glucosidase, α -GI)、精浆酸性磷酸酶(Acid phosphatase, ACP)和精浆果糖(Fructose, Fru)的含量。其中, α -GI采用葡萄糖氧化酶法,ACP采用 α -磷酸萘酚法,Fru采用己糖激酶法,所有试剂均购自重庆博士泰生物技术有限公司,均严格按照试剂盒说明书操作。

1.4.4 精液质量 两组患者分别于治疗前后采用自慰法收集精液,参照《世界卫生组织人类精液及精子-宫颈黏液相互作用实验室检验手册》^[6]进行精液质量分析,采用北京伟力WLJY-9000型彩色精子质量检测系统检测精子密度、前向运动精子活动率和精子总活动率。

1.4.5 不良反应 观察两组患者治疗过程中不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料和等级资料以例数

和(或)率表示,前者采用 χ^2 检验,后者采用秩和检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者的总有效率为90.70%,明显高于对照组的72.09%,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=43$]

Tab 2 Comparison of clinical efficacies between 2 groups[case(%), $n=43$]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	17(39.53)	14(32.56)	12(27.91)	31(72.09)
观察组	26(60.47)	13(30.23)	4(9.30)	39(90.70)
Z	5.921			
P	0.010			

2.2 两组患者治疗前后睾丸动脉血流动力学参数比较

治疗前,两组患者睾丸动脉PSV、EDV、RI和PI比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者睾丸动脉PSV、RI和PI均明显降低,且观察组3项参数均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);但治疗前后两组患者的EDV比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后睾丸动脉血流动力学参数比较($\bar{x}\pm s$, $n=43$)

Tab 3 Comparison of testicular artery blood flow parameters between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$, $n=43$)

组别	时期	PSV, cm/s	EDV, cm/s	RI	PI
对照组	治疗前	7.08±1.10	3.12±0.49	0.58±0.07	0.91±0.13
	治疗后	6.49±0.79*	3.04±0.36	0.52±0.09*	0.85±0.10*
观察组	治疗前	7.12±1.15	3.13±0.52	0.57±0.08	0.92±0.12
	治疗后	6.04±0.83**	3.08±0.47	0.47±0.06**	0.78±0.09**

注:与治疗前比较, $t=4.994, 6.557, 6.120, 2.857, 3.451, 5.391$, $*P<0.05$;与对照组比较, $t=2.575, 3.031, 3.412$, $*P<0.05$

Note: vs. before treatment, $t=4.994, 6.557, 6.120, 2.857, 3.451, 5.391$, $*P<0.05$; vs. control group, $t=2.575, 3.031, 3.412$, $*P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后精浆实验室检查指标比较

治疗前,两组患者的 α -Gl、ACP和Fru含量比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的 α -Gl、ACP和Fru含量均明显高于治疗前,且观察组指标含量均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

2.4 两组患者治疗前后精液质量比较

治疗前,两组患者的精子密度、前向运动精子活动率和精子总活动率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的精子密度较治疗前明显增大,前向运动精子活动率和精子总活动率较治疗前明显提高,且观察组精液质量明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表5。

2.5 不良反应

治疗过程中,两组患者均未见明显不良反应发生。

3 讨论

表4 两组患者治疗前后精浆实验室检查指标比较($\bar{x}\pm s$, $n=43$)

Tab 4 Comparison of seminal plasma lab indexes between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$, $n=43$)

组别	时期	α -Glu, U/mL	ACP, U/mL	Fru, g/L
对照组	治疗前	43.01±5.44	106.20±12.14	2.28±0.42
	治疗后	51.12±5.65*	136.24±15.21*	2.67±0.44*
观察组	治疗前	42.65±5.32	104.68±11.12	2.25±0.41
	治疗后	60.02±6.45**	176.01±20.14**	3.54±0.45**

注:与治疗前比较, $t=13.623, 20.331, 13.895, 6.780, 10.122, 4.204$, $*P<0.05$;与对照组比较, $t=6.806, 10.333, 9.065$, $*P<0.05$

Note: vs. before treatment, $t=13.623, 20.331, 13.895, 6.780, 10.122, 4.204$, $*P<0.05$; vs. control group, $t=6.806, 10.333, 9.065$, $*P<0.05$

表5 两组患者治疗前后精液质量比较($\bar{x}\pm s$, $n=43$)

Tab 5 Comparison of semen quality between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$, $n=43$)

组别	时期	精子密度, $\times 10^6$ mL ⁻¹	前向运动精子活动率, %	精子总活动率, %
对照组	治疗前	15.19±2.04	27.05±4.07	38.52±4.91
	治疗后	24.42±4.29*	34.73±5.18*	43.58±6.20*
观察组	治疗前	15.46±2.35	26.39±4.18	38.47±5.16
	治疗后	32.86±6.85**	42.26±6.52**	58.61±7.38**

注:与治疗前比较, $t=15.783, 13.437, 14.666, 12.742, 7.665, 4.195$, $*P<0.05$;与对照组比较, $t=6.847, 5.930, 6.558$, $*P<0.05$

Note: vs. before treatment, $t=15.783, 13.437, 14.666, 12.742, 7.665, 4.195$, $*P<0.05$; vs. control group, $t=6.847, 5.930, 6.558$, $*P<0.05$

VC是男性泌尿外科常见疾病,发病率约为10%~15%,在男性不育患者中,发病率高达21%~41%^[1]。正常情况下,阴囊内睾丸的温度低于人体直肠温度2~3℃,以利于精子的产生和成熟。VC患者精索蔓状静脉丛扩张、迂曲,静脉回流受阻、静脉瓣膜功能损害、血液反流等因素导致睾丸血液循环障碍,使局部温度增高,影响精子的正常产生及成熟,导致精液质量下降^[8-9]。西医保守治疗多采用促精子成熟药物,而相关研究表明,单纯促精子成熟的药物虽然能够改善精子的生成情况,但是难以从根本上解决VC的解剖学基础问题^[10-11],因此整体疗效并不理想。这也可以从本研究两组患者临床疗效比较中得到证实。

左卡尼汀即左旋肉碱,是精子成熟过程中的必需物质,补充左卡尼汀也是治疗男性不育的主要药物治疗方案。精子由睾丸产生后,进入附睾进一步发育及获能,在附睾的尾部中富含左卡尼汀,能够结合和携带脂肪酸进入线粒体,通过氧化反应为精子成熟提供所需的能量;当左卡尼汀含量不足时,就会影响附睾内的能量供应,直接影响精子的成熟^[12]。另外,枸橼酸氯米芬也可促进精子的生成和成熟,且不良反应少,因而常用于治疗男性不育^[13]。迈之灵是一种从欧洲马栗树籽中提取制备的纯天然中药制剂,能降低毛细血管内壁的通透性,减少液体向组织间渗漏,有效减轻或消除组织水肿、

肿胀;还可以阻断蛋白质的代谢和降解,维持静脉壁正常的胶原结构和含量,提高血管壁的力度,增强静脉壁的弹性和张力,促进静脉内液体回流,降低静脉内压,从而去除诱发静脉曲张的病理基础^[14]。

有效的血液供应是保证睾丸正常生精的基础。有研究认为,左卡尼汀等药物虽然能够改善精子的生成和成熟,但无法从根本上解决VC所致的精液质量下降^[15]。随着彩色多普勒在VC诊断中的广泛应用,通过观察睾丸动脉血流动力学参数能够准确评估药物治疗效果^[16]。本研究中,观察组患者的PSV、RI和PI均明显低于对照组,提示迈之灵联合左卡尼汀和枸橼酸氯米芬可有效改善VC患者睾丸实质内的动脉血流量。

VC的发病原因很多,睾丸生精功能受损对VC的影响已得到研究者的广泛认同^[17]。 α -GI主要分泌于附睾上皮细胞,是反映精子成熟的特异性酶与标记酶^[18];ACP多源自前列腺,主要用于催化磷酸脂键水解,是检验前列腺疾病的重要指标;Fru由精囊腺分泌,是反映精囊与睾丸间质细胞功能的敏感性指标。相关研究表明,随着VC程度的加重, α -GI、ACP和Fru含量均呈不同程度的下降^[19]。汤忠木^[5]通过对120例VC伴弱精子症患者的随机对照研究发现,采用迈之灵联合常规西医治疗的观察组患者精液中 α -GI、ACP和Fru含量均明显高于对照组,推测迈之灵能够为精子的成熟提供必要的能量。本研究结果与此一致,这也可以从两组患者精液质量指标比较中得到证实。

综上所述,迈之灵联合常规药物治疗有助于改善VC患者睾丸动脉血流状态,调节精浆相关分子含量,提高精液质量,从而提高临床疗效,且安全性较高。需要指出的是,本研究存在两处局限:一是研究对象来源于同一家医院,且样本较小;二是缺乏联合用药可能作用机制的深入分析,这均有待于今后扩大样本作进一步研究。

参考文献

[1] Ur Rehman K, Zaneb H, Numan A, *et al.* Venous blood gases of varicocele veins: correlation with testicular blood flow and semen quality in varicocele patients [J]. *Urology*, 2016, S0090-4295 (16): 30395-30398.

[2] Gamidov CI, Ovchinnikov RI, Popova AI, *et al.* Current approach to therapy for male infertility in patients with varicocele[J]. *Ter Arkh*, 2012,84(10):56-61.

[3] 孟庆杰,张炜,尹吉明,等.迈之灵治疗轻度精索静脉曲张伴弱精子症效果观察[J].*中国医药*,2014,9(5):710-712.

[4] 中华男性学编委会.中华男性学[M].北京:军事医学科学出版社,1999:895.

[5] 汤忠木.迈之灵联合药物治疗对精索静脉曲张伴弱精子症及精液质量的影响[J].*中国优生与遗传杂志*,2015,23(2):110-112.

[6] 世界卫生组织.世界卫生组织人类精液及精子-宫颈黏液相互作用实验室检验手册[M].古翊群,陈振文,卢文红,等,译.5版.北京:人民卫生出版社,2011:191-193.

[7] 史秋华,李沙沙,王磊.精索静脉曲张高位结扎术联合抗氧化剂治疗对精索静脉曲张不育患者精液质量的影响[J].*中国继续医学教育*,2015,25(26):110-112.

[8] 陆正明.精索静脉曲张高位结扎与转流对精子的影响[J].*海南医学院学报*,2012,18(7):923-924.

[9] Kim YS, Kim SK, Cho IC, *et al.* Efficacy of scrotal Doppler ultrasonography with the valsalva maneuver, standing position, and resting-valsava ratio for varicocele diagnosis[J]. *Korean J Urol*, 2015, 56(2):144-149.

[10] 王权胜,王蔚,王中,等.加味大黄蟅虫颗粒对实验性精索静脉曲张模型大鼠精子质量的影响[J].*中医药信息*,2014,31(3):106-109.

[11] Kim HJ, Seo JT, Kim KJ, *et al.* Clinical significance of subclinical varicocele in male infertility: systematic review and Meta-analysis[J]. *Andrologia*, 2016, 48(6):654-661.

[12] 崔刚,徐文华,武广平.五子衍宗口服液联合左卡尼汀治疗少精、弱精症的临床分析[J].*海南医学院学报*,2011,17(3):347-349.

[13] 刘真,翟所迪.多囊卵巢综合征患者2种促排卵治疗方案的决策树分析[J].*中国药房*,2012,23(2):108-110.

[14] 马敏,汪克纯.迈之灵在慢性心力衰竭顽固性下肢水肿治疗中的临床疗效[J].*中国老年学杂志*,2015,35(1):233-234.

[15] 丁劲,商建伟,闫博,等.益气扶元颗粒治疗Ⅲ度以下精索静脉曲张不育症45例临床观察[J].*中国性科学*,2015,24(2):64-67.

[16] Semiz I, Tokgoz O, Tokgoz H, *et al.* The investigation of correlation between semen analysis parameters and intraparenchymal testicular spectral Doppler indices in patients with clinical varicocele[J]. *Ultrasound Q*, 2014, 30(1):33-40.

[17] Micheli L, Cerretani D, Collodel G, *et al.* Evaluation of enzymatic and non-enzymatic antioxidants in seminal plasma of men with genitourinary infections, varicocele and idiopathic infertility[J]. *Andrology*, 2016, 4(3):456-464.

[18] Vivas-Acevedo G, Lozano-Hernandez R, Camejo MI. Varicocele decreases epididymal neutral α -glucosidase and is associated with alteration of nuclear DNA and plasma membrane in spermatozoa[J]. *BJU Int*, 2014, 113(4):642-649.

[19] 孙祥,魏永.精索静脉曲张患者精浆生化指标测定及临床意义[J].*中华男科学杂志*,2012,18(1):74-75.

(收稿日期:2016-10-19 修回日期:2017-03-14)

(编辑:胡晓霖)