

五子衍宗丸治疗男性少弱精子症的 Meta 分析

段锦龙, 马卫国*

(中国中医科学院广安门医院, 北京 100053)

摘要: 目的 系统评价五子衍宗丸治疗少弱精子症的有效性。方法 检索 CNKI、Wanfang Database、VIP、CBM、Pubmed、Cochrane Library、Embase 数据库中五子衍宗丸治疗少弱精子症的随机对照试验, 检索时限为自建库-2022 年 7 月 31 日, 对文献进行筛选、资料提取, 评估偏倚风险, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 最终共纳入 16 项研究, 包含 1 960 例患者, 依据干预措施进行亚组分析, Meta 分析结果显示, 五子衍宗丸组治疗后在精子密度[MD=5.28, 95%CI(1.55, 9.02), P=0.006]、A 级精子[MD=6.69, 95%CI(5.01, 8.38), P<0.000 01]、A+B 级精子[MD=10.57, 95%CI(7.28, 13.85), P<0.000 01]、配偶妊娠率[RR=1.25, 95%CI(1.13, 1.39), P<0.000 01]、总有效率[RR=1.46, 95%CI(1.3, 1.63), P<0.000 01]均显著高于西药组; 联合用药组治疗后在精液量[MD=0.88, 95%CI(0.71, 1.04), P<0.000 01]、精子密度[MD=7.19, 95%CI(1.92, 12.46), P=0.007]、A 级精子[MD=7.9, 95%CI(4.59, 11.2), P<0.000 01]、A+B 级精子[MD=8.52, 95%CI(3.99, 13.04), P=0.000 2]、配偶妊娠率[RR=1.79, 95%CI(1.31, 2.44), P=0.000 3]、总有效率[RR=1.23, 95%CI(1.12, 1.35), P<0.000 01]均显著高于西药组。结论 五子衍宗丸单用或联合西药在改善精子密度、A 级精子、A+B 级精子、配偶妊娠率、总有效率指标上优于西药。

关键词: 少弱精子症; 男性不育症; 五子衍宗丸; Meta 分析

中图分类号: R277.5

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2024)04-0106-07

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2024.04.018

Wuzi Yanzong Pill in the Treatment of Male Oligoasthenospermia: A Meta-Analysis

DUAN Jinlong, MA Weiguo

(Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

ABSTRACT: Objective To systematically evaluate the effectiveness of Wuzi Yanzong pills in the treatment of oligoasthenospermia. **Methods** CNKI, Wanfang Database, VIP, CBM, Pubmed, Cochrane Library and Embase databases were searched for the randomized controlled trials of Wuzi Yanzong pill in treatment of oligoasthenospermia. The search time was from the self-established database to July 31, 2022. Literature screening and data extraction were performed to assess the risk of bias, and Meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. **Results** A total of 16 studies were included, including 1 960 patients, and subgroup analysis was performed according to the intervention measures. The results of Meta-analysis showed that after treatment, sperm density [MD=5.28, 95%CI(1.55, 9.02), P=0.006], grade A sperm [MD=6.69, 95%CI(5.01, 8.38), P<0.000 01] and grade A+B sperm [MD=10.57, 95%CI(7.28, 13.85), P<0.000 01] pregnancy rates, spouse [RR=1.25, 95%CI(1.13, 1.39), P<0.000 01], the total effective rate(RR=1.46, 95%CI(1.3, 1.63), P<0.000 01] were significantly higher than those in western medicine group. Combination group after treatment in semen volume [MD=0.88, 95%CI(0.71, 1.04), P<0.000 01], sperm density [MD= 7.19, 95%CI(1.92, 12.46), P=0.007], grade A sperm[MD=7.9, 95%CI(4.59, 11.2), P<0.000 01], A+B grade sperm [MD=8.52, 95%CI(3.99, 13.04), P=0.000 2], spouses pregnancy rate (RR=1.79, 95%CI(1.31, 2.44), P=0.000 3), the total effective rate (RR=1.23, 95%CI(1.12, 1.35), P<0.000 01) were significantly higher than western medicine group. **Conclusion** Wuzi Yanzong pill alone or combined with western medicine is superior to western medicine in improving sperm density, grade A sperm, grade A+B sperm, conjugal pregnancy rate and total effective rate.

KEY WORDS: oligoasthenospermia; male infertility; Wuzi Yanzong pill; meta analysis

基金项目: 吴阶平医学基金会资助项目(320.6750.18055)

作者简介: 段锦龙(1987-), 男, 博士, 副主任医师, 研究方向: 中西医结合治疗男科疾病, E-mail: 524133606@qq.com

* 通信作者: 马卫国(1966-), 男, 博士, 主任医师, 研究方向: 中西医结合治疗男科疾病, E-mail: wgma1966@sina.com

不孕不育的发病率逐年上升,在已婚人群中甚至高达 10%~15%,其中男性因素约占 50%^[1-2]。流行病学研究表明,少弱精子症是男性不育的重要原因。虽然关于少弱精子症的首次研究可以追溯到 20 世纪 50 年代,但几十年后,少弱精子症仍然是医生和研究人员尚未解决的问题。

五子衍宗丸在临床上被广泛用于治疗男性不育症,并显出一定疗效。目前已发表很多采用五子衍宗丸治疗少弱精子症的临床试验,但这些研究大多存在干预方式、样本量大小、结局指标不同等问题,且缺少与之相应的系统评价。为此本研究应用 Meta 分析对五子衍宗丸治疗少弱精子症的有效性进行系统评价。

1 资料与方法

1.1 筛选标准

1.1.1 纳入标准 ①研究类型:五子衍宗丸治疗少弱精子症的随机对照研究。②研究对象:诊断为少弱精子症患者,参照 WHO《人类精液检查与处理实验室手册》(第 5 版)^[3] 诊断标准。③干预措施:观察组采用五子衍宗丸或联合西药治疗,对照组单纯采用西药治疗。

1.1.2 排除标准 研究数据不全、综述类文献、病例报告及经验总结、基础实验性研究。

1.2 结局指标 精液量、精子密度、A 级精子、A+B 级精子、配偶妊娠率、总有效率。

1.3 检索策略 计算机全面检索 CNKI、Wangfang database、VIP、CBM、Pubmed、Cochrane Library、EMbase 数据库。检索时间:建库-2022 年 7 月 31 日。中文以“五子衍宗丸”“少弱精子症”“男性不育症”为检索词。英文以“wuzi yanzong pill”为检索词。

1.4 文献筛选、资料提取 根据以上纳排标准,2 位研究者独立进行检索和阅读文献,筛选符合条件的文献,当出现意见不统一时,双方进行商讨统一意见,或者由第三方做出评价。

1.5 质量评价 采用 Cochrane Reviewers Handbook 5.1^[4] 内置的风险偏倚评估工具,在 7 个方面进行评估,具体为:序列生成、分配隐藏、盲法、不完整结果数据、选择性结果报告、其他偏倚来源。

1.6 数据处理 采用 Revman 5.3 软件,计数资料采用相对危险度(RR),定量资料用平均差(MD)。根据 I^2 检验结果确定异质性,若 $I^2 \leq 50\%$ 采用固定效应模型;若 $I^2 > 50\%$ 则采用随机效应模型。根据实验组是否联合西药进行亚组分析。采用绘制漏斗图确定是否存在发表偏倚。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选过程及结果 根据上述检索策略,初步检索出相关文献 1 636 篇。删除 1 211 篇重复项后剩余 425 篇,阅读标题和摘要后排除 356 篇,阅读全文后剔除 53 篇,最终共纳入 16 篇^[5-20] 文献。见图 1。

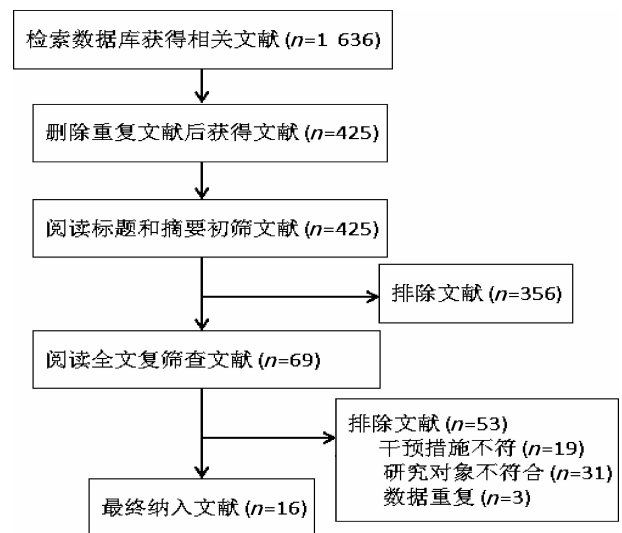


图 1 文献筛选流程图

2.2 基本特征和质量评价 纳入 16 项研究,包含 1 960 例患者,纳入研究的基本特征。见表 1。所有文献均未描述样本量计算方法、分配隐藏方式。见图 2。

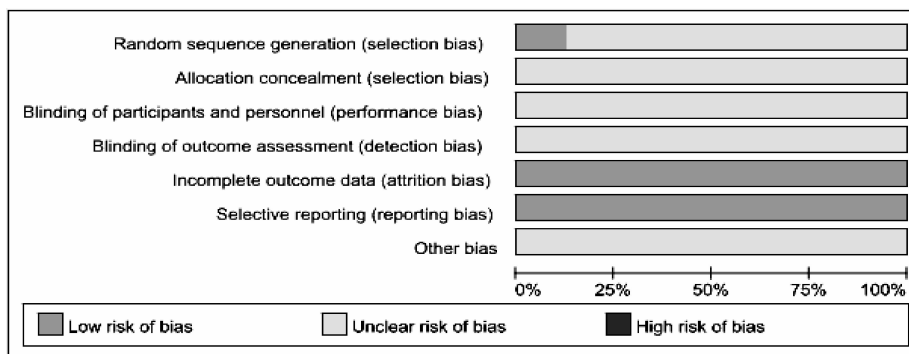


图 2 纳入研究的偏倚风险图

表 1 纳入研究的基本特征(例)

研究者	样本量		疗程	干预措施		结局指标
	T	C		T	C	
李 浩 ^[5] 2020	30	30	3 个月	五子衍宗丸	Vit.C、Vit.E	②④⑥
黄雯晖 ^[6] 2020	35	35	12 周	五子衍宗丸+C	Vit.E+硒酵母片	②③④⑤⑥
邱海明 ^[7] 2018	60	60	2 个月	五子衍宗丸	枸橼酸氯米芬胶囊	⑤⑥
张春玲 ^[8] 2017	A 组:26;B 组:25;C 组:26		3 个月	A 组:五子衍宗丸;B 组:注射用尿促性素;C 组:安慰剂		②④
张 杰 ^[9] 2017	300	280	3 个月	五子衍宗丸	Vit.C、Vit.E	①②③⑤
莫晓彬 ^[10] 2016	50	50	3 个月	五子衍宗丸+C	十一酸睾酮	②④
范 凯 ^[11] 2016	40	40	3 个月	五子衍宗丸+C	左卡尼汀	②③④⑤⑥
朱纪伟 ^[12] 2014	45	45	3 个月	五子衍宗丸	克罗米芬	②③④⑥
韩 亮 ^[13] 2013	60	56	12 周	五子衍宗丸	枸橼酸氯米芬胶囊	①②③④⑤⑥
李南杭 ^[14] 2013	60	60	90 天	五子衍宗丸	Vit.C、Vit.E	②③⑤⑥
陈绪军 ^[15] 2011	57	26	90 天	五子衍宗丸	Vit.C、Vit.E	②④⑤
刘 峰 ^[16] 2011	40	40	12 周	五子衍宗丸+C	左卡尼汀	②③④⑤⑥
朱寅州 ^[17] 2011	50	50	90 天	五子衍宗丸+C	克罗米芬+强的松	①⑤⑥
李 轩 ^[18] 2009	71	46	90 天	五子衍宗丸+C	十一酸睾酮	②③⑤⑥
王志强 ^[19] 2010	83	55	90 天	五子衍宗丸	Vit.C、Vit.E	②④⑤
张 利 ^[20] 2010	A 组:26;B 组:29;C 组:27		3 个月	A 组:五子衍宗丸+左卡尼汀+Vit.E; B 组:左卡尼汀+Vit.E; C 组:五子衍宗丸+Vit.E		①②③④⑤

注:①精液量;②精子密度;③A 级精子;④A+B 级精子;⑤配偶妊娠率;⑥总有效率

2.3 Meta 分析结果 基于干预措施进行亚组分析,分为亚组 1:五子衍宗丸组 vs 西药组;亚组 2:联合用药组 vs 西药组。

2.3.1 精液量 共 4 项研究^[9,13,17,20]报道了精液量。亚组 1 异质性检验 $I^2=92\%$, $P<0.0003$, 采用随机效应模型,结果显示:五子衍宗丸组治疗后精液量与西药

组相比差异无统计学差异 [$MD=0.41, 95\%CI(-0.16, 0.98)$, $P=0.16$]。亚组 2 异质性检验 $I^2=0\%$, $P=0.5$, 采用随机效应模型,结果显示:联合用药组治疗后精液量显著高于西药组 [$MD=0.88, 95\%CI(0.71, 1.04)$, $P<0.00001$]。见图 3。

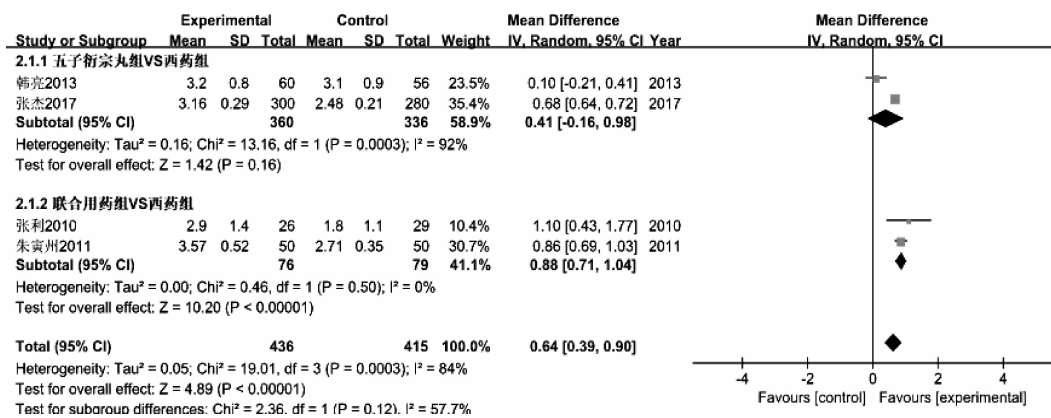


图 3 亚组 1、亚组 2 治疗后精液量比较的森林图

2.3.2 精子密度 共 14 项研究^[5,6,8-16,18-20] 报告了精子密度。亚组 1 异质性检验结果显示:五子衍宗丸组治疗后精子密度显著高于西药组 [$MD=5.28, 95\% CI$

(1.55, 9.02), $P=0.006$]。亚组 2 异质性检验结果显示:联合用药组治疗后精子密度显著高于西药组 [$MD=7.19, 95\% CI$ (1.92, 12.46), $P=0.007$]。见图 4。

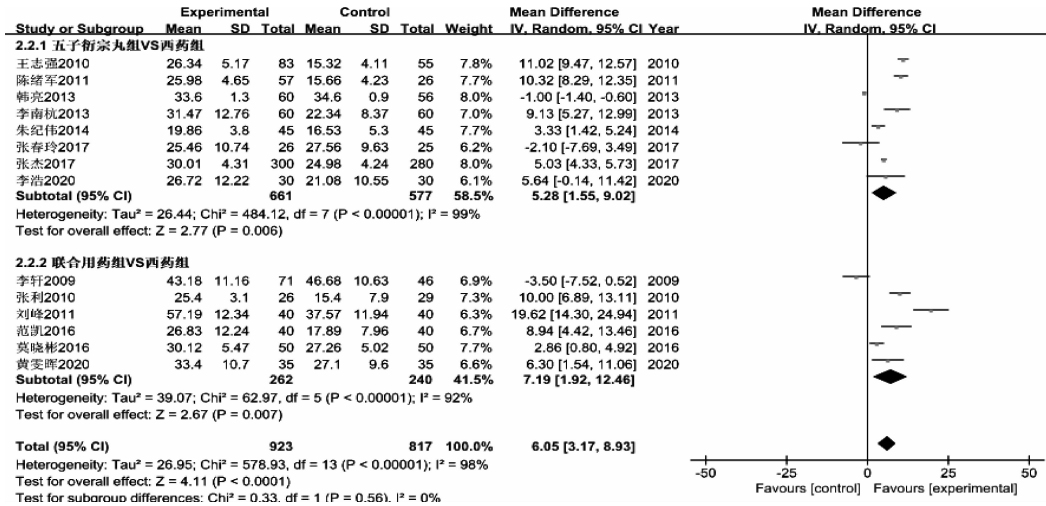


图 4 精子密度比较的森林图

2.3.3 A 级精子 共 9 项研究^[6,9,11-14,16,18,20] 报道了 A 级精子。亚组 1 异质性检验 $I^2=72\%$, $P<0.01$, 结果显示:五子衍宗丸组治疗后 A 级精子百分比显著高于西药组 [$MD=6.69, 95\% CI$ (5.01, 8.38), $P<0.000 01$]。亚

组 2 异质性检验 $I^2=83\%$, $P=0.000 1$, 采用随机效应模型, 结果显示:联合用药组治疗后 A 级精子百分比显著高于西药组 [$MD=7.9, 95\% CI$ (4.59, 11.2), $P<0.000 01$]。见图 5。

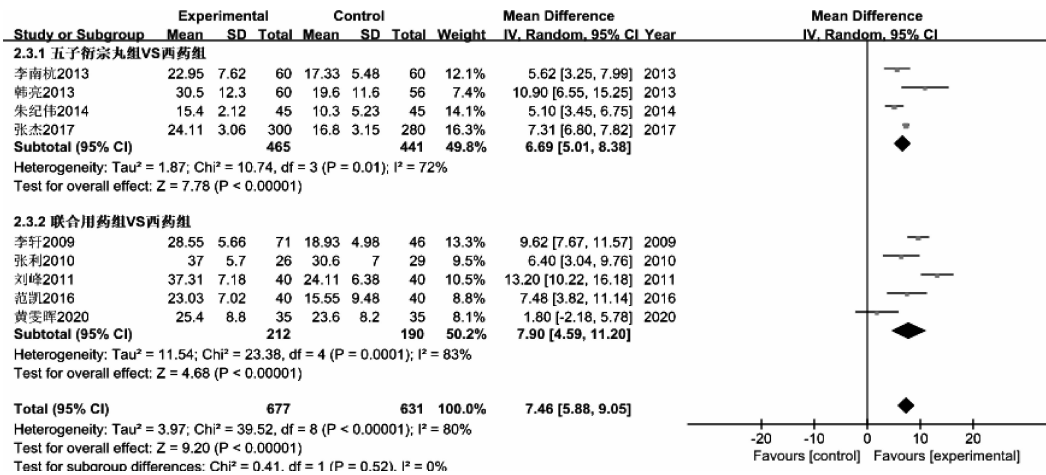


图 5 A 级精子比较的森林图

2.3.4 A+B 级精子 共 9 项研究^[5,6,8,11-13,15,16,19,20] 报道了 A+B 级精子。亚组 1 异质性检验 $I^2=91\%$, $P<0.000 01$, 结果显示:五子衍宗丸组治疗后 A+B 级精子百分比显著高于西药组 [$MD=10.57, 95\% CI$ (7.28, 13.85), $P<0.000 01$]。亚组 2 异质性检验 $I^2=79\%$, $P=0.003$, 采用随机效应模型, 结果显示:联合用药组治疗后 A+B 级精子百分比显著高于西药组 [$MD=8.52, 95\% CI$ (3.99, 13.04), $P=0.000 2$]。见图 6。

2.3.5 配偶妊娠率 共 12 项研究^[6-7,9,11,13-20] 报道了总有效率, 亚组 1 异质性检验 $I^2=54\%$, $P=0.06$, 采用固定效应模型, 结果显示:五子衍宗丸组配偶妊娠率显著高于西药组 [$RR=1.25, 95\% CI$ (1.13, 1.39), $P<0.000 01$]。亚组 2 异质性检验 $I^2=0\%$, $P=0.97$, 采用固定效应模型, 结果显示:联合用药组配偶妊娠率显著高于西药组 [$RR=1.79, 95\% CI$ (1.31, 2.44), $P=0.000 3$]。见图 7。

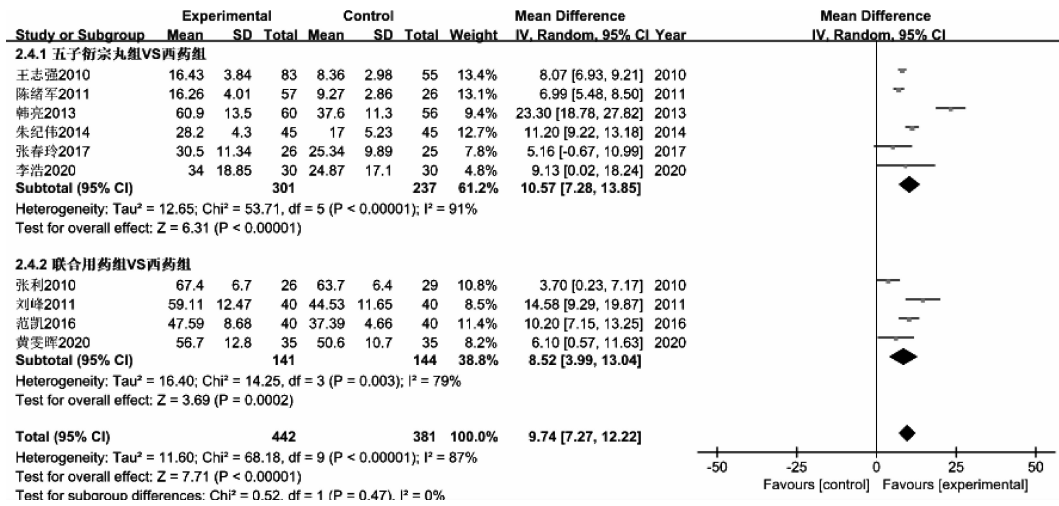


图 6 亚组 1、亚组 2 治疗后 A+B 级精子比较的森林图

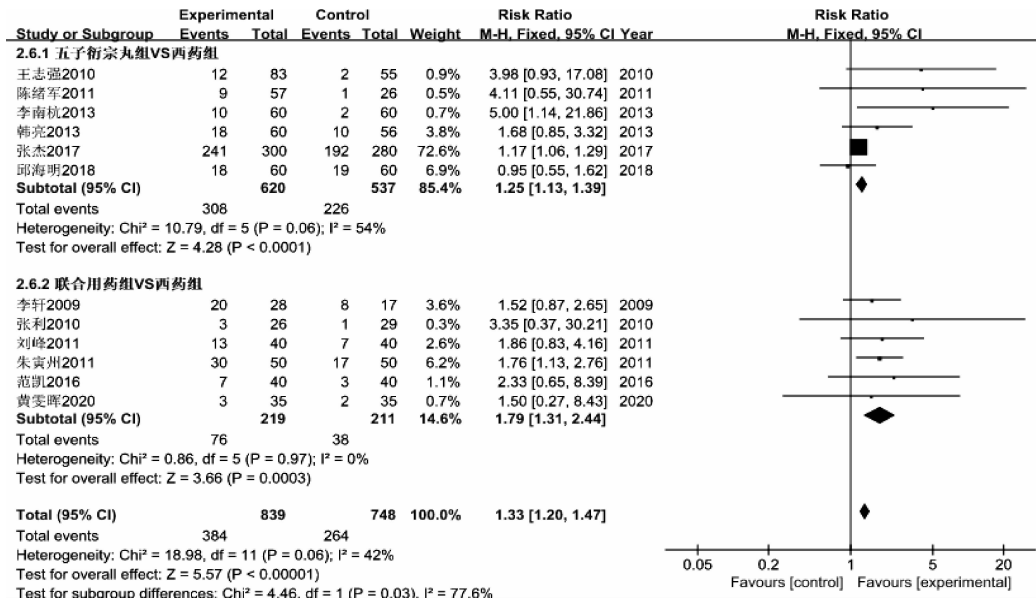


图 7 亚组 1、亚组 2 治疗后配偶妊娠率比较的森林图

2.3.6 总有效率 共 10 项研究^[5-7,11-14,16-18]报道了总有效率,亚组 1 异质性检验 $I^2=67%, P=0.02$,采用固定效应模型,结果显示:五子衍宗丸组总有效率显著高于西药组 $[RR=1.46, 95%CI(1.3, 1.63), P<0.000 01]$ 。亚组 2 异质性检验 $I^2=0%, P=0.49$,采用固定效应模型,结果显示:联合用药组总有效率显著高于西药组 $[RR=1.23, 95%CI(1.12, 1.35), P<0.000 01]$ 。见图 8。

2.4 发表偏倚 采用总有效率绘制倒漏斗图,结果提示有发表偏倚可能。见图 9。

3 讨论

现代医学研究发现少弱精子症的发生与内分泌紊乱、生殖系统感染、精索静脉曲张、微量元素缺乏等

有关,但具体发病机制目前尚不完全清楚,缺乏有效的治疗药物,临床上多采用内分泌治疗、抗氧化治疗、补充微量元素等经验性治疗方法^[21]。

男性不育症在中医属于“精少”“无子”等范畴。中医学认为“肾藏精,主生殖”,《素问·上古天真论》述男子“二八,肾气盛,天癸至,精气溢泄,阴阳和,故能有子……八八,天癸竭,精少,肾脏衰,形体皆极”,人的生育能力受肾中精气影响,因而中医在治疗男性不育症方面多应用补肾填精法。五子衍宗丸最早可以追溯到唐代《悬解录》中,方中枸杞以填精补血见长;菟丝子具有温肾壮阳的功效;五味子补中寓涩,敛肺补肾;覆盆子固精益肾;车前子泻而通之,涩中兼通,补而不

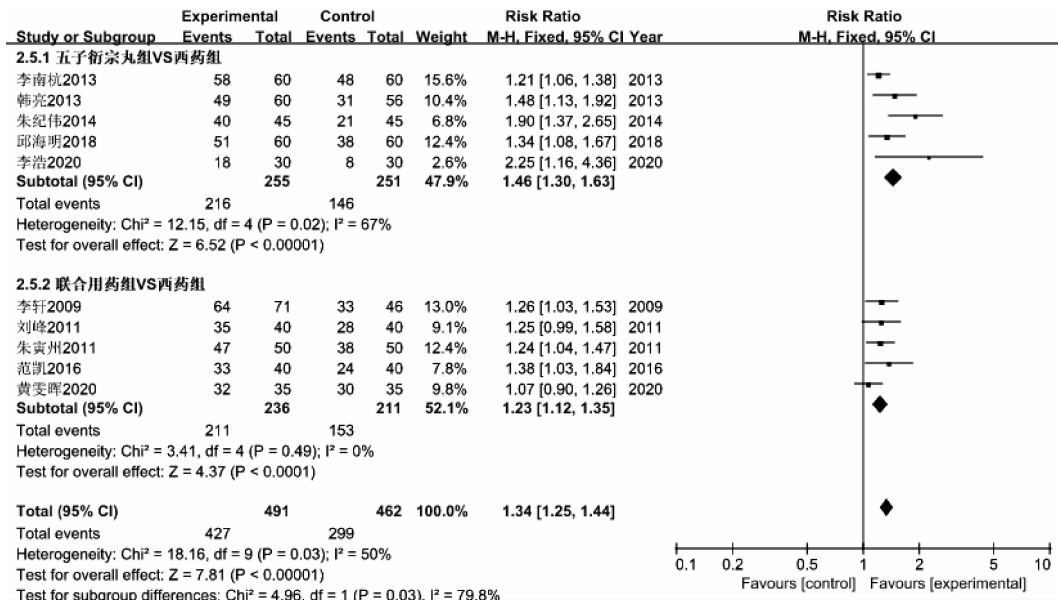


图 8 亚组 1、亚组 2 总有效率比较的森林图

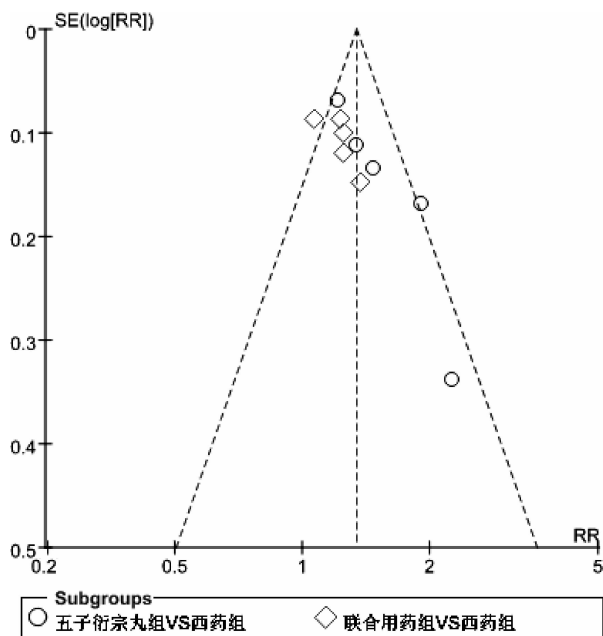


图 9 总有效率漏斗图

滞。全方具有填精补髓、补益精气的功能,临床上常被用来治疗男性不育症。

现代研究表明五子衍宗丸在一定程度上可以抑制老龄小鼠生精细胞凋亡^[22]。秦茂等^[23]研究发现五子衍宗丸可以改善肾精亏虚证大鼠生精功能,其机制可能与调控睾丸支持细胞骨架蛋白的表达有关。李莉等^[24]研究证实五子衍宗丸可通过抑制大鼠精子线粒体 MPTP 开放以提高少弱精子症大鼠精子质量。而柯明辉等^[25]证实五子衍宗丸可能作用于细胞凋亡主要执

行者之一的 Caspase-3 蛋白,下调其在精子中的表达,进而改善少精症患者的精子质量。张春玲等^[26]同样观察到五子衍宗丸能一定程度上可增加不育患者精子活力、减轻精子 DNA 损伤、提高精子顶体酶活性。以上相关研究在一定程度上证实了五子衍宗丸治疗少弱精症的有效性及其可能的作用机制。

本研究共纳入 16 项临床试验,共 1 960 例少弱精子症患者。Meta 分析结果显示,五子衍宗丸组治疗后精子密度 $[MD=5.28, 95\%CI(1.55, 9.02), P=0.006]$ 、A 级精子 $[MD=6.69, 95\%CI(5.01, 8.38), P<0.000 01]$ 、A+B 级精子 $[MD=10.57, 95\%CI(7.28, 13.85), P<0.000 01]$ 、配偶妊娠率 $[RR=1.25, 95\%CI(1.13, 1.39), P<0.000 01]$ 、总有效率 $[RR=1.46, 95\%CI(1.3, 1.63), P<0.000 01]$ 均显著高于西药组;联合用药组治疗后精液量 $[MD=0.88, 95\%CI(0.71, 1.04), P<0.000 01]$ 、精子密度 $[MD=7.19, 95\%CI(1.92, 12.46), P=0.007]$ 、A 级精子 $[MD=7.9, 95\%CI(4.59, 11.2), P<0.000 01]$ 、A+B 级精子 $[MD=8.52, 95\%CI(3.99, 13.04), P=0.000 2]$ 、配偶妊娠率 $[RR=1.79, 95\%CI(1.31, 2.44), P=0.000 3]$ 、总有效率 $[RR=1.23, 95\%CI(1.12, 1.35), P<0.000 01]$ 均明显高于西药组,说明五子衍宗丸单用或联合西药使用在治疗少弱精子症方面优于西药组。

本系统评价存在一定的局限性:①所纳入的文献中,临床试验设计不够严谨和规范,存在一定的偏倚风险。②大部分研究纳入病例数量过少,在一定程度

上会影响结果。③有6篇文献^[5,8,13,15,19-20]描述了失访及退出病例数,描述具体不良反应的文献较少,故未对不良反应做进一步的具体分析。

综上所述,五子衍宗丸单用或联合西药能够明显提高少弱精子症患者的精子活力和密度,临床疗效显著。但本研究最终纳入的临床试验设计还存在很多缺陷,希望今后开展多中心的随机、对照、双盲试验,为药物的临床使用提供循证依据。

参考文献:

- [1] STARC A, TRAMPUS M, JUKIC D P, et al. Infertility and sexual dysfunctions: a systematic literatuer review[J]. Acta Clin Croat, 2019, 58(3):508-515.
- [2] CHOY J T, EISENBERG M L. Comprehensive men's health and male infertility[J]. Transl Androl Urol, 2020, 9(Suppl 2):S239-S243.
- [3] WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen-5th ed [S]. World Health Organization Labrary Cataloguing-in-Publication Data, 2010.
- [4] GREEN J P H A. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0[EB/OL]. [2019-05-11]. <http://handbook-5-1.cochrane.org/>
- [5] 李浩, 俞旭君, 阳方, 等. 五子衍宗丸治疗男性不育症64例临床研究[J]. 中国性科学, 2020, 29(10):123-126.
- [6] 黄雯晖, 张荣东, 郑秀霞, 等. 五子衍宗丸治疗弱精子症导致的男性不育的临床疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(5):958-960, 964.
- [7] 邱海明. 五子衍宗丸在治疗男性不孕不育中的应用效果[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(49):171.
- [8] 张春玲, 曲文玉, 刘丽英, 等. 五子衍宗丸对精子DNA损伤及精子活力影响及机制[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(1):206-208.
- [9] 张杰. 五子衍宗丸治疗精液异常男性不育300例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2017, 15(2):47-48.
- [10] 莫晓彬. 五子衍宗丸联合少量雄激素治疗弱精子症临床研究[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(10):175-176.
- [11] 范凯, 肖友平, 王波, 等. 五子衍宗丸联合左卡尼汀治疗少弱精子症的临床观察[J]. 内蒙古中医药, 2016, 35(15):91.
- [12] 朱纪伟, 苏娜, 杜鹏. 五子衍宗丸汤剂治疗男性少弱精子症45例疗效观察[J]. 新中医, 2014, 46(10):88-89.
- [13] 韩亮, 李海松, 王彬, 等. 五子衍宗丸治疗精液异常男性不育60例临床观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2013, 8(1):41-43.
- [14] 李南杭. 五子衍宗丸治疗男性不育症60例[J]. 中国药业, 2013, 22(4):84-85.
- [15] 陈绪军. 五子衍宗丸治疗少弱精子症的疗效观察[J]. 实用临床医药杂志, 2011, 15(11):116-117, 120.
- [16] 刘峰. 中西药治疗少弱精子症临床观察[J]. 中国当代医药, 2011, 18(2):94-95.
- [17] 朱寅州. 五子衍宗丸联合西药治疗男性不育症的疗效观察[J]. 海峡药学, 2011, 23(4):87-89.
- [18] 李轩, 白勇, 萧汉达, 等. 五子衍宗丸配合十一酸睾酮治疗精子活力低下症[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(21):2552-2553.
- [19] 王志强, 梁兵, 黄耀全. 五子衍宗丸治疗男性不育少弱精子症的疗效观察[J]. 广西医科大学学报, 2010, 27(2):291-292.
- [20] 张利, 段晓明, 徐计秀, 等. 左旋肉碱加五子衍宗丸治疗少弱精子症[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2010, 16(5):535-537.
- [21] BABAKHANZADEH E, NAZARI M, GHASEMIFAR S, et al. Some of the factors involved in male infertility: a prospective review[J]. Int J Gen Med, 2020, 13:29-41.
- [22] 张晨曦, 王永辉, 许凯霞, 等. 不同补益方剂对老龄小鼠生精细胞凋亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(8):148-153.
- [23] 秦茂, 柯明辉, 刘保兴, 等. 五子衍宗丸对肾精亏虚证大鼠睾丸支持细胞骨架蛋白表达及生精功能的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2019, 42(6):490-495.
- [24] 李莉, 戴宁, 那莎, 等. 五子衍宗丸对实验性少弱精子症大鼠的保护作用与机制研究[J]. 中华男科学杂志, 2016, 22(9):827-833.
- [25] 柯明辉, 陆兴, 刘保兴, 等. 基于Caspase-3研究五子衍宗丸治疗少精子症的疗效及机制[J]. 中国男科学杂志, 2018, 32(5):29-34.
- [26] 张春玲, 曲文玉, 刘丽英, 等. 五子衍宗丸对精子DNA损伤及精子活力影响及机制[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(1):206-208.

(收稿日期:2023-12-20)