

·临床经验·

DOI: 10.11656/j.issn.1673-9043.2024.03.16

基于“肾主生殖”理论探讨少弱精子症的病机及龟鹿育麟汤组方思路*

黄念文,李海松,王彬,王继升,冯隽龙,孙龙吉,党进
(北京中医药大学东直门医院男科,北京 100700)

摘要:少弱精子症是导致男性不育的主要原因,目前临床上治疗少弱精子症多以经验性药物为主。中医治疗少弱精子症经验丰富,中医药在改善男性生殖功能方面效果显著,是临床上治疗本病的重要手段之一。北京中医药大学东直门医院男科团队基于“肾主生殖”理论,结合现代相关研究,在传统补肾治疗的基础上,创新性提出“以肾精亏虚为本,补肾益精为法,微调阴阳为则”的理念治疗少弱精子症。龟鹿育麟汤是基于这一理念而创立治疗少弱精子症的协定方,为经典方剂龟鹿二仙胶和五子衍宗丸的组合化裁而成,具有补肾益精、温阳不燥、滋阴不寒、微调阴阳等特点,并取得了良好的临床疗效,以期中医药治疗少弱精子症提供更为直观的参考。

关键词:少弱精子症;肾主生殖;补肾益精;微调阴阳;龟鹿育麟汤

中图分类号:R256.5

文献标志码:A

文章编号:1673-9043(2024)03-0285-04

不孕不育是一种全球性疾病,根据世界卫生组织调查结果显示,约有15%的已婚育龄夫妇存在生育问题困扰^[1],与男方因素相关导致的不育约占50%,其中少弱精子症是造成男性生育能力下降的主要原因^[2]。随着自然环境改变及男性生育年龄的推迟,少弱精子症的发病率在逐年增加^[3],严重影响人类生殖健康。因此,如何有效提高精子活力及密度,改善男性生殖功能已成为一个迫在眉睫的社会医疗问题。

少弱精子症属于中医“无子”范畴,中医药在治疗少弱精子症方面具有疗效显著、安全性高、价格低廉等优势^[4]。北京中医药大学东直门医院男科团队一直致力于少弱精子症的研究,认为肾精亏虚为

少弱精子症的发病之本^[5],而单纯的湿热、痰浊、肝郁、血瘀等病机是在影响到肾藏精的功能基础之上才可导致少弱精子症,并在传统补肾治疗的基础上,提出了“以肾精亏虚为本,补肾益精为法,微调阴阳为则”的理论治疗少弱精子症,能取得良好的临床效果。

1 “肾主生殖”的功能基础

中医理论的“肾”为一个功能系统,很少描述为实质器官,在中医男科学的概念亦如此,一般是指泌尿生殖系统的相关功能^[6]。“肾主生殖”的功能基础可从以下几个方面阐释。1)肾藏精,《素问·六节藏象论》言:“肾者,主蛰,封藏之本,精之处也。”肾所藏之精,包括先天之精和后天之精。肾精可在天癸的作用下化生为人体生殖之精,而男子生殖之精具有繁殖作用,能排出体外与女性生殖之精相结合而成胎孕。2)肾司天癸,天癸孕育于胚胎时期,与肾气关系密切,随着肾气的充盛而渐趋成熟,具有促进外肾发育、激发性功能和维持男性第二性征的作用^[7]。天癸可通过冲任两脉促使生殖之精的化生、发育及成熟,进而影响男性生殖功能^[8]。3)肾主阴器,能使精关开启,排泄生殖之精,进而繁衍新的生命。综上所述,“肾主生殖”的功能基础主要与肾藏精、天癸的充实及精的排泄密切相关。

* **基金项目:**中华中医药学会青年求实项目(2021-QNQS-03);国家中医药管理局全国名中医传承工作室建设项目(国中医药人教函[2022]75号);北京中医药大学东直门医院与龟鹿药业集团有限公司横向合作项目(HX-DZM-202302)。

作者简介:黄念文(1994-),男,博士研究生在读,主要从事泌尿男科疾病治疗与预防工作。

通讯作者:党进,E-mail:bjdangjin@163.com。

引用格式:黄念文,李海松,王彬,等.基于“肾主生殖”理论探讨少弱精子症的病机及龟鹿育麟汤组方思路[J].天津中医药大学学报,2024,43(3):285-288.

2 肾精亏虚为少弱精子症的发病之本

中医对无子病的认识历史悠久,虽然古往今来的众多医书对该病多有论述,但追根溯源,《黄帝内经》乃其活水源头。《黄帝内经》对男性生育特点进行了高度概括,提出以肾为轴心的生育观^[9],后代医家在此基础上不断补充完善。《素问·上古天真论》言:“丈夫二八,肾气盛,天癸至,精气溢泻,阴阳和,故能有子……八八,天癸竭……行步不正而无子耳。”认为肾藏精,肾精可化生肾气,肾气充则天癸至,天癸可使肾精转化为生殖之精,方能受孕有子,故肾精的盛衰决定着男子生育能力的强弱^[10]。肾聚五脏六腑之精而藏之,肾精的充足依赖于其他脏腑功能的正常,男性的生殖虽以肾藏精为关键,但实质也是机体五脏六腑功能的综合体现。肾精亏虚是少弱精子症的直接病因,而饮食失调、情志内伤、久病劳倦、毒邪侵袭等病理因素也可以损伤其他脏腑,进而伤及肾精,造成肾精亏虚,以致出现少弱精子症。因此,肾精亏虚为少弱精子症发病之根本。

3 补肾益精为少弱精子症的核心治法

历代医家虽对本病的治法有诸多观点,归纳起来不外乎“虽不止于肾,亦不离于肾”。明代王肯堂在《女科证治准绳·求子》中言:“医之上工,因人无子,语男则主于精,语女则主于血。着论立方,男从补肾为要,女以调血为先。”王肯堂在该求子篇中,再次强调了男子不育以补肾益精为主的治疗观点。补肾益精法治疗少弱精子症不仅有中医理论的支持,亦有西医相关研究的佐证。从近年的文献资料分析,诸多研究者对中药治疗少弱精子症的机制进行了深入的研究,但大部分仅局限于补肾一法^[11],其作用机制主要体现在以下3个方面:一是调节机体下丘脑-垂体-性腺轴的内分泌功能,降低血液中催乳素水平以及提高血中睾酮浓度^[12];二是改善性腺及附属性腺的生长及发育,增强造精能力,促进精子的产生及成熟^[13];三是改善生精内环境,清除氧自由基,促进精子能量代谢,提高精子前向运动能力及总活力等^[14]。

4 微调阴阳为少弱精子症的用药原则

根据“阳化气、阴成形”“阳主动、阴主静”理论,精子活力下降多与“肾阳化气”不足有关,而精液量减少、精子密度下降多与“肾阴成形”不足有关。因此,韩亮等^[15]认为“阳化气、阴成形”功能失调是少弱精子症的重要病机,治疗上应以补肾益精,微调阴阳为主,要充分利用阴阳互根、互用之效能,达到阴

阳协调之目的,方能使精子活力、数量及密度恢复到正常状态。微调阴阳还要注重药性的温和性,肾为阴阳之宅,藏精之所,用药须谨慎,以免损伤生殖之精,故以微调阴阳为主^[16]。用药太过燥热则耗伤阴液,容易导致精液量减少,亦可扰动相火,使男子纵欲无度,精清薄而无子;更不能攻伐过度,过于寒凉则损伤阳气,容易引起精子活力下降。全国名中医李曰庆教授治疗少弱精子症时,遣方用药时多选择枸杞子、菟丝子、覆盆子、山药、鹿角胶、龟甲胶等药性平和、血肉有情之品,而少用附子、干姜、肉桂等大辛大热以及黄连、石膏、黄芩等过于苦寒之品^[17]。故而,少弱精子症的遣方用药应以微调为主,缓而图之,循序渐进,攻伐有度,调和阴阳。

5 龟鹿育麟汤的组方分析、现代研究及加减运用

5.1 组方分析 龟鹿育麟汤是北京中医药大学东直门医院男科团队治疗少弱精子症的协定方,由龟甲胶、鹿角胶、枸杞子、菟丝子、覆盆子、当归、车前子、生黄芪、山药、怀牛膝10味中药组成,具有补肾益精、阴阳双补的功效。方中龟甲胶甘咸而质重,入肝肾心经,善养阴益精、滋补营血;鹿角胶甘咸性温,归肝肾经,具有温补肝肾、益精养血之作用,两药均为血肉有情之品,一阴一阳,而无寒热偏颇之虑,共为君药。枸杞子、菟丝子补肾填精;覆盆子补肾固精,共为臣药。黄芪、山药健脾益气,补后天以濡养先天;当归补血养血,为“精血同源”之理;车前子利湿泄浊,补中有泻,补而不滞,共为佐药。牛膝引药下行,以达精室,为使药。全方呈滋而不腻、补而不滞、温阳不燥、滋阴不寒等特点,体现了治疗少弱精子症“以肾精亏虚为本,补肾益精为法,微调阴阳为则”的理念。

5.2 现代研究 龟鹿育麟汤为经典方剂龟鹿二仙胶和五子衍宗丸的组方化裁而成。龟鹿二仙胶始载于明代王三才辑著的《医便》,由龟甲胶、鹿角胶、枸杞子、人参4味中药组成,有温肾益精、补气养血之功效。实验研究证实^[18],龟鹿二仙胶能够有效改善少弱精子症模型小鼠精子密度及活率,提高血中睾酮含量,减轻睾丸组织损伤。五子衍宗丸最早记载于明代张时彻撰写的《摄生众妙方·卷之十一·子嗣门》,是治疗无子病的经典名方,被誉为“古今种子第一方”。实验研究发现^[19],五子衍宗丸可提高少弱精子症模型小鼠的精子质量和睾酮水平,以及改善睾丸组织病理损伤。临床研究表明^[20],五子衍宗丸治疗少弱精子症不良反应小,安全性高,能够显著改

善患者的精子活力及密度。

5.3 加减应用 清代徐灵胎在《兰台轨范·序》首次提出“主病主方”的观点,曰:“一病必有主方,一方必有主药”。王琦院士在此基础上提出“主病主方主药”的诊疗思路,强调应高度针对贯穿整个疾病始终的主导病机,把握疾病走向,以一方为主,并可结合病情、兼顾证候、体质的多样性,据主方加减治疗^[1]。少弱精子症病位在于肾,主导病机为肾精亏虚,阴阳不足,导致“阳化气、阴成形”功能失调进而出现少、弱精子症。龟鹿育麟汤是东直门医院男科团队针对少弱精子症的主导病机创立的主方,可根据患者兼症、次症,在龟鹿育麟汤基础上加减治疗,以发挥对症用药的作用。

6 龟鹿育麟汤治疗少弱精子症的病案

患者男性,34岁,2023年1月30日初诊,主诉:婚后未避孕2年未育。配偶28岁,月经正常,妇科检查未见异常,夫妻同居,患者性生活规律,每周2~3次,偶有睡眠不佳,余无明显不适,舌淡红,苔薄白,脉沉。否认腮腺炎病史。专科查体:外生殖器发育正常,双侧睾丸质地、大小正常,未触及精索静脉曲张。精液常规:pH值7.6,量3.0 mL,液化时间30 min,精子浓度 $9.2 \times 10^6/\text{mL}$,总数 27.6×10^6 个,前向运动(PR)精子为18.4%,总活力[PR+非前向运动(NP)精子]为30.8%;性激素6项正常;生殖系统彩超未见异常。西医诊断:男性不育症,少弱精子症;中医诊断:男性不育症(肾精亏虚型)。治法:补肾益精,微调阴阳。方药:龟鹿育麟汤。处方:龟甲胶6g,鹿角胶6g,枸杞子15g,菟丝子15g,覆盆子6g,当归6g,车前子6g,黄芪15g,山药6g,怀牛膝6g。共14剂,免煎,开水冲服,每日1剂,早晚分服。嘱咐患者在配偶排卵期,适当增加性生活次数,平常戒烟酒,少熬夜。

2诊(2月13日):病史同前,无明显不适,舌淡红,苔薄白,脉弦细。处方:前方加黄精10g。共14剂,免煎,开水冲服,每日1剂,早晚分服。嘱咐患者注意休息,避免感冒。

3诊(2月27日):大便偏稀,余无明显不适,舌淡红,苔薄白,脉弦细。处方:上方减当归,加白术15g,茯苓15g。共14剂,免煎,开水冲服,每日1剂,早晚分服。嘱咐患者减少油腻、辛辣食物摄入,适当运动以控制体质量。

4诊(3月13日):大便正常,复查精液:精液体积3.1 mL,精子浓度 $18.2 \times 10^6/\text{mL}$,总数 56.4×10^6 个,

PR精子为36.4%,总活力(PR+NP)为50.2%。上方加陈皮12g,继服用14剂,巩固疗效,用法、调护同前。两个月后来电告知,其妻怀孕。

按语:患者婚后有规律性生活,在配偶身体健康且未避孕的情况下,2年未有生育迹象,病属男性不育症无疑。中医认为“肾藏精,主生殖”,男性生殖以肾为本,以精为用,肾精亏虚是男性不育症的关键病机,故治疗多以补肾益精为主。该患者临床症状表现不明显,但查精液常规提示少弱精子症。针对此类临床症状不显著的不育患者,可从微观辨证,即辨精论治。结合“阳化气,阴成形”理论,弱精子症多是“肾阳化气”不足导致精子失去温煦,活力低下,而少精子症多是“肾阴成形”不足导致精子生成减少,浓度下降,因此少弱精子症的治疗用药自然也要阴阳双补,以期达到更好的临床效果。龟鹿育麟汤具有补肾益精、温阳不燥、滋阴不寒、微调阴阳等特点,符合该患者少弱精子症的发病机制,故能奏效。

7 结语

生殖医学是当今生命科学与医学发展的前沿学科与研究热点^[2],是“人口与健康”的重要命题。少弱精子症病因复杂,发病机制尚不完全明确,目前临床上治疗少弱精子症缺少有循证医学证据的口服药物推荐^[3],多以经验性药物治疗为主。中医治疗少弱精子症历史悠久,从《黄帝内经》的“肾主生殖”理论开始,补肾法一直是该病的重要治法。东直门医院男科团队在传统补肾治疗的基础上,创新性提出了“以肾精亏虚为本,补肾益精为法,微调阴阳为则”的理论,基于这一理论而创立的协定处方龟鹿育麟汤应用于临床治疗少弱精子症,并取得了良好的疗效,值得进一步推广与研究。

参考文献:

- [1] DE JONGE C J, GELLATLY S A, VAZQUEZ-LEVIN M H, et al. Male attitudes towards infertility: results from a global questionnaire[J]. The World Journal of Men's Health, 2023, 41(1): 204-214.
- [2] JAFARI H, MIRZAIINAJMABADI K, ROUDSARI R L, et al. The factors affecting male infertility: a systematic review[J]. International Journal of Reproductive Biomedicine, 2021, 19(8): 681-688.
- [3] WANG Z, ZHOU Z Y, ZHANG L J, et al. Efficacy and safety of nonpharmacological strategies for the treatment of oligoasthenospermia: a systematic review and Bayesian network meta-analysis[J]. European Journal of Medical Research, 2023, 28(1): 6.

- [4] 黄念文,李香斌,毕焕洲,等.国家中药复方专利治疗男性不育症的用药规律分析[J].湖南中医药大学学报,2022,42(2):285-290.
- [5] 冯隽龙,代恒恒,王继升,等.基于五脏气化论治不育症探析[J].现代中医临床,2022,29(3):69-72.
- [6] 李伟男,谢立寒,王小琴.基于解剖结构和生理功能探讨中西医对肾脏认识的异同[J].中国中西医结合肾病杂志,2017,18(1):65-67.
- [7] 苏亮,曹葵,朱健,等.从男性迟发性性腺功能减退症探析男性“天癸”内涵[J].中国中医基础医学杂志,2022,28(11):1791-1793.
- [8] 范伟森,齐英华,张英杰.从中医“男子生殖轴”论治精液异常性不育症[J].中华中医药杂志,2022,37(12):6910-6913.
- [9] 李波.基于《黄帝内经》探讨精子发生原理及少弱精子症辨证规律[J].中国男科学杂志,2023,37(1):108-112.
- [10] 刘春英,王浩浩,王传航.对《黄帝内经》肾藏精的再认识及男性不育临证心悟[J].北京中医药大学学报,2019,42(8):633-636.
- [11] 王继升,孟繁超,李海松,等.补肾法治疗男性不育症相关动物实验[J].中国实验方剂学杂志,2023,29(5):229-235.
- [12] 王继升.补肾生精法治疗少弱精子症的数据挖掘及其调控生精细胞的机制研究[D].北京:北京中医药大学,2021.
- [13] JEONG H C, JEON S H, QUN Z G, et al. Lycium chinense Mill improves hypogonadism via anti-oxidative stress and anti-apoptotic effect in old aged rat model[J]. The Aging Male, 2020,23(4):287-296.
- [14] 曹葵.基于 ROS-MAPK-线粒体途径探讨补肾益精方治疗少弱精子症的作用机制[D].北京:中国中医科学院,2021.
- [15] 韩亮,厉将斌,李海松.基于“阳化气,阴成形”理论探讨精液异常男性不育症辨治思路[J].环球中医药,2022,15(1):46-48.
- [16] 代恒恒,李海松,王继升,等.基于微调阴阳论治男性不育症[J].世界中西医结合杂志,2020,15(12):2329-2331.
- [17] 韩亮,张新荣,刘清尧,等.李曰庆教授男科临证菁菁[J].环球中医药,2020,13(9):1561-1564.
- [18] 谢希,黄家望,甘广,等.龟鹿二仙胶对少弱精子症小鼠的保护作用及机制研究[J].中医药学报,2023,51(6):19-24.
- [19] 刘红娟.五子衍宗丸对 TAp73 基因抑制所致少弱精子症模型小鼠的防治作用及机制研究[D].合肥:安徽中医药大学,2022.
- [20] 王永超,赵慧玲,宋蕾,等.基于肠道菌群探讨五子衍宗丸对少弱精子症的作用[J].中华中医药学刊,2023,42(3):219-222.
- [21] 赵蔚波,白明华,王雅琦,等.国医大师王琦“主病主方”论治尿频经验[J].中华中医药杂志,2021,36(1):183-185.
- [22] ZIEGLER D D, AYOUBI J M. The last frontier of reproductive medicine[J]. Fertility and Sterility, 2023,119(6):917.
- [23] 李海松,王继升.少弱精子症中西医融合药物治疗共识[J].中国男科学杂志,2021,35(5):80-82,86.

(收稿日期:2023-11-20)

Exploring the pathogenesis of oligoasthenozoospermia based on the theory of “kidney governing reproduction” and the formulation of Guilu Yulin Tang

HUANG Nianwen, LI Haisong, WANG Bin, WANG Jisheng, FENG Juanlong, SUN Longji, DANG Jing

(Department of Andrology, Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Abstract: Oligoasthenozoospermia is the main cause of male infertility, and currently, empirical drugs are mainly used for the treatment of oligoasthenozoospermia in clinical practice. Traditional Chinese medicine (TCM) has rich experience in treating oligoasthenospermia, and it has a significant effect in improving male reproductive function, which is one of the important means to treat this disease clinically. The andrology team of Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, based on the theory of “kidney governing reproduction”, combined with modern related research, innovatively put forward the concept of treating oligoasthenospermia with “deficiency of kidney essence as the foundation, tonifying kidney essence as the method, and fine-tuning yin and yang as the principle” on the basis of traditional kidney tonifying treatment. Guilu Yulin Tang is a protocol established based on this concept to treat oligozoospermia and asthenospermia. It is a combination of the classic formula Guilu Erxian Jiao and Wuzi Yanzong Wan. It has the characteristics of tonifying the kidney and tonifying the essence, warming yang without dryness, nourishing yin without cold, and fine-tuning yin and yang. It has achieved good clinical efficacy, aiming to provide a more intuitive reference for the treatment of oligozoospermia and asthenospermia with TCM.

Keywords: oligoasthenozoospermia; kidney governs reproduction; tonifying the kidney and tonifying the essence; fine tune yin and yang; Guilu Yulin Tang