·论 著·

复方玄驹胶囊治疗男性LOH的疗效研究

张晖辉[1] 许 亮[2] 祖雄兵[2] 齐 范[2] 曹友汉[1] 许韩峰[1]

1南华大学附属第一医院泌尿外科 湖南衡阳 421001 2中南大学湘雅医院泌尿外科 湖南长沙 410008

摘要：目的 探讨复方玄驹胶囊联合安特尔治疗男性迟发性性腺功能减退（LOH）的疗效及安全性。**方法** 根据Androgen deficiency in aging male (ADAM)量表和睾酮水平筛选出57例迟发性性腺功能减退患者，分为A组(30例)和B组(27例)。两组均给予安特尔口服治疗(每次120mg，1次/天)，B组加用复方玄驹胶囊(每次1.26g，3次/天)，疗程为3个月。疗程前后均对患者进行Aging male symptoms(AMS)量表、IIEF-5症状评分，检测性激素、肝功能、血脂、血糖、红细胞比容、尿流率、前列腺特异性抗原(TPSA)和前列腺体积，根据其变化评估治疗效果和安全性。**结果** 与治疗前比较，治疗后两组AMS症状评分明显下降（P<0.05)，IIEF-5症状评分明显上升（P<0.05)，总睾酮水平明显上升（P<0.05)。B组在AMS和IIEF-5症状方面疗效优于A组（P<0.05)。B组在治疗后睾酮水平亦明显高于A组（P<0.01)。治疗前后两组肝功能、红细胞比容、血脂、血糖、TPSA、尿流率、前列腺体积均未见明显变化。**结论** 复方玄驹胶囊联合安特尔治疗男性LOH的疗效比单用安特尔治疗效果更显著，且不增加不良反应，在保证疗效的同时，可以减少安特尔的用量和时间，并降低睾酮补充治疗（TST）的风险。

关键词：迟发性性腺功能减退 安特尔 复方玄驹胶囊

中图分类号：R277.5 **文献标识码：**A **文章编号：**1009-5187（2017）03-001-03

基金项目：本课题受湖南省中医药科研计划项目资助（编号2010114）。

Research of the therapeutic effect and safety on treating LOH in males with the combination of Andriol and Xuanju Compound capsule

Zhang Hui-hui[1], Cao You-han[1], Xu Han-feng[1], Zu Xiong-bing[2], Qi Fan[2](1. Department of Urology, The First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, 421001, Hunan, PR China ; 2. Department of Urology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, 410008, Hunan, PR China)

Abstract : Objective To research the therapeutic effect and safety of treating late-onset hypogonadism in males with the combination of Andriol and Xuanju Compound capsule.**Methods** The 57 patients diagnosed as late-onset hypogonadism by Androgen deficiency in aging male (ADAM) questionnaire and Testostrone level were divided into A group (n=30) and B group (n=27), both treated by Andriol (80mg qd) and the former given Xuanju compound capsule in addition(1.26g tid). The treatment period was of 3 months. Before and after treatment, all patients underwent an Aging male symptoms (AMS) rating scale and a sexual hormone examination, which helped to evaluate the therapeutic effect. The liver function, blood lipid, blood glucose, hematocrit value, uroflow ratio, total prostate-specific antigen and prostate volume were determined, which helped to evaluate the therapeutic safety. **Results** Compared with pre-treatment, the AMS and IIEF-5 symptoms were improved notably in both groups, with the scores descending and ascending significantly, respectively (P<0.05). The serum level of total testosterone increased remarkably(P<0.05). The patients in B group gained better therapeutic effects than A group in AMS and IIEF-5 symptoms (P<0.05). The serum level of total testosterone had a more significant increase in B group (P<0.01). The liver function, hematocrit value, blood lipid, blood glucose, total prostate-specific antigen, prostate volume in both groups were not significantly changed. **Conclusions** Treatment with combination of Andriol and Xuanju Compound capsule is better than treatment only with Andriol. The risk of adverse reactions was not increased.Treatment with combination of Andriol and Xuanju Compound capsule may lead to better therapeutic effects of LOH, and therefore less therapeutic dose and course of Andriol. This may decrease the risks of testosterone supplement therapy (TST).

Key words : Late-onset hypogonadism Andriol Xuanju Compound capsule

男性迟发性性腺功能减退（Late-onset hypogonadism, LOH）是一种与男性年龄老化密切相关的临床和生化的综合征。目前，LOH的治疗手段主要以外源性补充睾酮（TST）为主。复方玄驹胶囊是一种中成药产品，在临床应用过程中对治疗男性勃起功能障碍、早泄和少弱精子症表现出满意的疗效[1, 2]。然而，目前对于复方玄驹胶囊治疗LOH鲜有报道。在本研究中，我们应用复方玄驹胶囊联合安特尔治疗迟发性性腺功能减退患者57例，疗效满意，现报道如下。

1对象与方法

1.1 研究对象

本研究共纳入57例男性。所有对象随机入组，其中A组(30例)，B组(27例)。经统计学分析，两组患者的年龄、病程、身高和体重均无显著性差异（P ＜ 0.05)（见表1-1)。入选标准：Androgen deficiency in aging male (ADAM)量表筛选阳性（问题1或问题7或任意3个其他问题回答“是”且血清总睾酮<11.5nmol/L)。排除标准：(1) 肿瘤患者；(2) 血糖大于7mmol/L者；(3) 国际前列腺症状评分(IPSS)大于7的前列腺增生患者；(4) 对安特尔或复方玄驹胶囊有过敏反应者；(5) 心理异常者（包括严重的抑郁症或精神分裂症)；(6) 红细胞增多症患者；(7) 患有睡眠呼吸暂停综合征者；(8) 心、肝、肾等功能不全者；(9) 血清PSA异常(TPSA>4 ng/ml)。

1.2 方法

1.2.1治疗方法：A组给予安特尔口服治疗（Catalent France Beinheim S.A，南京欧加农制药有限公司分装，默沙东公司代理销售，国药准字J20070053），每例患者每次120mg口服，每天1次，连续服用3个月。B组在口服安特尔的前提下，加用复方玄驹胶囊（施强中国药业有限公司，国药准字Z20060462），每例患者每次1.26 g口服，每天三次，连续服用3个月。

1.2.2观察指标：所有进入研究的患者分别于治疗前，治疗结束后两周内给予AMS量表和IIEF-5量表进行症状评分，测定总睾酮(TT)、黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、雌二醇(E2)、孕酮(P)、催乳素(PRL)、血常规、肝肾功能、血脂、血糖、尿流率、TPSA、前列腺体积（经直肠前列腺B超测定），治疗期间观察治疗中的不良反应。抽血于用药前，用药3个月后的早晨8 :00左右前臂采血，分离血清测定。

1.3 统计学分析

实验数据以均数 ± 标准差（$\bar{\chi}\pm s$） 表示，采用SPSS 13.0统计软件分析，各组比较采用t检验。当P ＜ 0.05时，认为差异具有显著性。

作者简介：张晖辉（1984.10-），男，博士，主治医师，从事男科学、泌尿系肿瘤研究。

2 结果

2.1 治疗的不良反应

在治疗的 3 个月中，A 组和 B 组均无患者因为服药不规范或不能坚持服药而退出随访。在完成随访的 57 例患者中，A 组有 4 例患者诉食欲下降，B 组有 2 例患者出现轻微恶心、腹胀，但均无需停药，均无其他严重不良反应，患者依从性好，在结束治疗后两周内复诊完成随访。

2.2 患者性激素全套检查结果

治疗前两组各项性激素水平均无统计学差异（ P >0. 05)。在治疗后，两组患者的 TT 水平均明显上升，FSH、LH 水平较治疗前均明显降低（ P < 0. 05)。治疗后 B 组的 TT 水平明显高于 A 组（ P < 0. 01)。见表 1。

表 1：治疗前后两组性激素水平的比较

Comparison of sexual hormone levels before and after treatment

检查项目	A 组		B 组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
FSH(mIU/ml)	9.5±2.1	7.8±2.9*	8.9±2.4	5.8±2.9*
LH(mIU/ml)	6.8±1.3	5.2±1.1*	7.1±1.4	4.8±1.5*
E2(pmol/L)	154.5±63.9	143.8±51.3	161.6±49.8	152.8±44.3
P(nmol/L)	1.2±0.6	1.8±0.3	1.4±0.7	1.6±0.2
PRL(ng/ml)	5.7±0.5	4.8±0.4	5.1±0.1	4.7±0.7
TT(nmol/L)	8.9±1.3	12.3±1.1*	9.2±1.5	15.5±1.8* △

* 与治疗前比较，P<0.05； △与 A 组比较，P<0.01。

2.3 治疗前后 AMS 症状评分结果

治疗前两组 3 项症状评分及总分比较均无统计学差异（ P >0. 05)。在结束 3 个月的治疗后，两组患者的心理、体能、性功能症状 3 组评分及总分方面较治疗前均明显降低（ P<0.05) 。治疗后 B 组的各项评分明显低于 A 组（ P<0.05)。见表 2。

表 2：治疗前后两组 AMS 症状评分的比较

Comparison of AMS scores before and after treatment

评分组别	A 组		B 组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
心理症状	11.4±3.1	8.3±1.5*	11.8±2.6	6.5±1.3* △
体能症状	13.5±5.7	9.8±5.0*	13.1±6.1	7.4±2.2* △
性功能症状	15.7±4.2	10.8±3.7*	14.9±3.8	7.9±1.2* △
总分	40.6±9.0	28.9±6.9*	39.8±8.4	21.8±5.8* △

* 与治疗前比较，P < 0. 05； △与 A 组比较，P < 0. 05。

2.4 患者 IIEF-5 评分结果

治疗前两组各项 IIEF-5 评分均无统计学差异（ P >0. 05)。在治疗后，两组患者的评分较治疗前均明显升高（ P < 0. 05)。治疗后 B 组的评分明显高于 A 组（ P < 0. 01)。见表 3。

表 3：治疗前后两组 IIEF-5 症状评分的比较

Comparison of IIEF-5 scores before and after treatment

问题	A 组		B 组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
Q1	1.5±0.2	2.8±0.3	1.6±0.3	4.3±0.7*
Q2	2.5±1.1	4.0±1.7	2.2±1.3	4.5±1.5 △
Q3	1.4±1.2	3.5±1.1	1.9±0.8	4.7±0.8 △
Q4	2.5±1.6	4.1±1.3	2.4±1.4	5.0±1.6*
Q5	2.3±1.8	3.3±1.6	2.7±1.2	3.9±1.5 △
总分	10.2±5.2	17.7±5.1	10.8±5.6	22.4±6.5 △

* 与治疗前比较，P < 0. 05； △与 A 组比较，P < 0. 05。

2.5 其他观察指标变化

所有患者的肝功能、红细胞比容、血脂、血糖、尿流率、TPSA 和前列腺体积检查结果与治疗前无明显变化（ P>0.05)。

3 讨论

男性迟发性性腺功能减退（Late-onset hypogonadism, LOH）是一种与男性年龄老化密切相关的临床和生化的综合征，它最明显的特征是血浆睾酮的下降[3]。

目前认为，LOH 患者的症状主要是由体内雄激素水平降低引起的。国外的横向和纵向研究[4, 5]发现，中老年男性随着年龄的增加，体内雄激素以每年 1%-2% 左右的量递减。另一方面，性激素结合球蛋白则以每年 1.2% 的量递增，它可以与血浆睾酮相结合，从而导致组织可利用睾酮水平的下降。这为 LOH 的睾酮补充治疗提供了理论依据。当前，国内外对于 LOH 的诊断标准及治疗时机的把握尚未达成统一意见。国际男科学学会（ISA)、国际老年男子研究学会（ISSAM) 和欧洲泌尿科学会（EAU) 认为[6]：血清总睾酮 <8nmol/L(230 ng/dl) 和游离睾酮 <225 pmol/L(65 pg/ml) 是治疗的合适指征，具有症状且总睾酮水平在 8 - 12nmol/L 亦应考虑治疗。由于地区、种族和测定方法等因素影响，不同国家的男性血清睾酮水平的界限值可能存在差异。目前我国尚没有统一的判定血清睾酮水平下降的切点值。根据李江源[7]对北京、上海、西安和重庆四个城市 1080 名 20 岁以上健康男子的一项研究，其计算出的血清总睾酮切入值为 11.5nmol/L。因此，本研究采用李江源研究的切入点，对血清总睾酮 < 11.5nmol/L 的患者诊断为 LOH。

ADAM 和 AMS 量表是目前国内外研究 LOH 的常用量表。ADAM 量表于 2000 年由 Morley[8] 等提出用于筛查 LOH，其敏感性为 88%，特异性为 60%。其不足之处是没有评分系统，不能区分症状在程度上的差别。AMS 量表则于 1999 年由 Heinemann 等[9]提出，内容包括体能、心理、性功能 3 方面症状，共计 17 个问题，其中 11 个问题有进一步的注解说明。该量表的优点是能对患者症状进行具体的评分。Moore[10] 利用 AMS 量表作为男性雄激素缺乏治疗效果的监测工具，证明 AMS 结果有助于医生对治疗效果的判断，其阳性预测值是 89%，阴性预测值是 59%。因此，本研究综合使用两个量表，ADAM 用于筛查 LOH 患者，AMS 用于比较治疗前后患者的症状评分变化，评估治疗效果。周善杰[11] 的研究亦指出，ADAM 的敏感性明显高于 AMS，而 AMS 的特异性则明显高于 ADAM，提示筛查和诊断 LOH 时使用 ADAM 可提高筛查的阳性率、降低假阴性率，而监测治疗效果时使用 AMS 可降低假阳性率。

目前国内外治疗 LOH 主要采用 TST 方法，取得了较好的效果。TST 可使患者增加性欲和增强性功能，维持和增加骨密度，增加肌肉量和力量，改善脂质代谢，改善情绪和认知功能。安特尔是带有不饱和脂肪酸侧链的睾丸酮酯，口服后通过肠道淋巴系统吸收，经胸导管进入体循环，避免了烷基化睾酮吸收后的肝脏首过效应和肝毒性。其进入血循环后缓慢地分解为睾酮，从而发挥雄激素的生物活性。通过本研究安特尔治疗前后比较，患者心理、体能、性功能症状 3 组评分均明显下降，且均有统计学差异 (P<0.05)，说明了 TST 疗法从多方面改善了 LOH 患者的症状。

从理论上讲，TST 有诱发前列腺增生和前列腺癌的可能。但近年来研究[12-13]也表明，LOH 患者接受 TST 并不会增加患前列腺增生或前列腺癌的风险。因此，目前西医学界对应用 TST 治疗 LOH 的风险仍有不少争议。事实上，近年来传统中药在治疗 LOH 方面亦取得了较好的疗效。王玺坤[14]采用六味地黄汤加减疗法治疗男性 LOH 均能明显提高患者睾酮水平，改善患者症状。那么，在 LOH 治疗中将中医的辨证论治和西医的对症治疗相结合的疗法是否可展示出良好的前景呢？

复方玄驹胶囊的主要成分包括玄驹、淫羊藿、枸杞子、蛇床子等。淫羊藿的提取物淫羊藿甙具有雄激素样作用。谢金鲜[15]证明蛇床子素可升高环磷酰胺致生殖系统损伤小鼠血清睾酮含量的降低；增强睾丸肌样细胞 AR 的表达。在以上基础上，我们进一步设想：复方玄驹胶囊可能有助于提高 LOH 患者的血清睾酮水平，进而改善其症状。有动物实验[16]证明，复方玄驹胶囊能够提高雄性 SD 去势大鼠外周血中 TT 水平，可能与该中药作用于睾丸外的雄激素分泌器官（ 如肾上腺皮质网状带），促进雄激素分泌有关；或者该中药有效成分在体内转化为类似内生雄激素，从而提高了血清睾酮水平。

因此，本研究进一步探讨了安特尔联合复方玄驹胶囊治疗 LOH 患者的疗效。通过组间比较，我们发现治疗后 B 组在心理、体能、性功能症状方面评分明显低于 A 组 (P<0.05)，B 组在治疗后总睾酮水平亦明显高于 A 组 (P<0.01)。可见，安特尔联合复方玄驹胶囊治疗 LOH 比单一使用安特尔的疗效更为显著。在本研究中，两组患者分别给予安

特尔或安特尔联合复方玄驹胶囊治疗，肝功能、红细胞比容、血脂、血糖、PSA、尿流率、前列腺体积在治疗前后均无明显变化，亦未见明显不良反应。这说明短期睾酮补充治疗是安全的。但其长期疗效和安全性还有待进一步的研究。

勃起功能障碍(ED)是LOH的常见症状，也是患者求诊的常见原因。因为睾酮是维持男性正常性功能的主要性激素，所以睾酮水平的下降可以导致性勃起功能障碍。有一项国外研究[17]估计约有12%ED患者的睾酮水平低于正常范围。一氧化氮合成酶（NOS）是介导阴茎勃起时血管舒张过程的主要神经递质。去势小鼠接受TST处理后能够逆转海绵体神经的萎缩，并且恢复海绵体组织一氧化氮合成酶的表达，从而改善勃起功能[18]。睾酮的另一个重要作用是调节5型磷酸二酯酶（PDE5）的表达。小鼠经去势处理后，海绵体组织中PDE5的mRNA和蛋白质表达均明显下降，被电刺激诱导的勃起反应次数也显著减少，但这种抑制作用经TST治疗后却能够被完全逆转[19]。在既往的文献报道中，复方玄驹胶囊对ED的疗效较好，但关于其在改善LOH患者性功能的疗效报道不多。在本研究中，根据治疗前后IIEF-5评分，复方玄驹胶囊对LOH患者的勃起功能也有较明显的疗效，这种效果可能是与其各种成分的综合作用有关：蛇床子素则能够促使窦内皮细胞释放一氧化氮，然后激活cGMP和/或cAMP信号通路，抑制5型磷酸二酯酶，舒张海绵体平滑肌。这导致海绵体小梁间隙的血流增加，使阴茎勃起[20]。类似的，另一成分淫羊藿甙也同样具有选择性抑制PDE5的作用[21]。

可见，复方玄驹胶囊联合安特尔治疗男性LOH的疗效比单用安特尔治疗效果更显著，且并未增加不良反应的发生率，在保证疗效的同时，可以减少安特尔的用量和时间，可能成为降低TST治疗潜在风险的有效途径。

参考文献

[1]蔡健，邓哲献，蒋海波.复方玄驹胶囊治疗勃起功能障碍的疗效观察[J].中华男科学杂志，2006，12(6):568-569.

[2]刘永杰，黄宇烽，邵永，等.复方玄驹胶囊改善精液质量的临床观察[J].中华男科学杂志，2007，13(4):364-366.

[3]Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males [J]. Aging Male,2005,8(2):56-58.

[4]Muller M, den Tonkelaar I, Thijssen JH, et al. Endogenous sex hormones in men aged 40-80 years [J]. Eur J Endocrinol,2003,149(6):583-589.

[5]Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging [J]. J Clin Endocrinol Metab,2001,86(2):724-731.

[6]Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations [J]. Eur Urol,2009,55(1):121-130.

[7]Li JY, Li XY, Li M, et al. Decline of serum levels of free testosterone in aging healthy Chinese men [J]. Aging Male,2005,8(3-4):203-206.

[8]Morley JE, Charlton E, Patrick P, et al. Validation of a screening questionnaire for androgen deficiency in aging males [J]. Metabolism,2000,49(9):1239-1242.

[9]Heinemann LAJ ZT, Vermeulen A, et al. A new 'Aging Male's Symptoms' (AMS) Rating Scale [J]. The Aging Male,1999,2(105-114.

[10]Moore C, Huebler D, Zimmermann T, et al. The Aging Males' Symptoms scale (AMS) as outcome measure for treatment of androgen deficiency [J]. Eur Urol,2004,46(1):80-87.

[11]周善杰，卢文红，袁冬，等.迟发性性腺功能减退症筛查量表的临床验证研究[J].中华男科学杂志，2010，16(2):106-111.

[12]Coward RM, Simhan J, Carson CC, 3rd. Prostate-specific antigen changes and prostate cancer in hypogonadal men treated with testosterone replacement therapy [J]. BJU Int,2009,103(9):1179-1183.

[13]Shabsigh R, Crawford ED, Nehra A, et al. Testosterone therapy in hypogonadal men and potential prostate cancer risk: a systematic review [J]. Int J Impot Res,2009,21(1):9-23.

[14]王玺坤.六味地黄汤加减治疗中老年男性部分性雄激素缺乏综合征的临对照研究[J].新中医，2008，40(6):43.

[15]谢金鲜，王乃平，李萍，等.蛇床子素对生殖系统损伤小鼠血清睾酮和AR表达的影响[J].辽宁中医杂志，2007，34(11):1650-1651.

[16]周少虎，翁治委，陈扬前，等.复方玄驹胶囊对去势雄性大鼠性激素水平及性器官重量的影响[J].中华男科学杂志，2011，17(10):953-956.

[17]Gore J, Rajfer J. The role of serum testosterone testing: routine hormone analysis is an essential part of the initial screening of men with erectile dysfunction [J]. Rev Urol, 2004,6(4):207-210.

[18]Rogers RS, Graziottin TM, Lin CS, et al. Intracavernosal vascular endothelial growth factor (VEGF) injection and adeno-associated virus-mediated VEGF gene therapy prevent and reverse venogenic erectile dysfunction in rats [J]. Int J Impot Res, 2003,15(1):26-37.

[19]Zhang XH, Morelli A, Luconi M, et al. Testosterone regulates PDE5 expression and in vivo responsiveness to tadalafil in rat corpus cavernosum [J]. Eur Urol, 2005, 47(3):409-416; discussion 416.

[20]Chen J, Chiou WF, Chen CC, et al. Effect of the plant-extract osthole on the relaxation of rabbit corpus cavernosum tissue in vitro [J]. J Urol,2000, 163(6): 1975-1980.

[21]Zhang ZB, Yang QT. The testosterone mimetic properties of icariin [J]. Asian J Androl,2006,8(5):601-605.

（上接第5页）

[7]许燕，李银喜，刀丽梅.2004～2008年某航空公司飞行员高脂血症和脂肪肝的调查分析[J].西南国防医药，2011，21(12):1419-1420.

[8]门可，姜艳，肖丹，等.飞行员年度体检疾病谱比较分析[J].中华航空航天医学杂志，2014，25(3):161-166.

[9]刘晶，王露今，徐先荣，等.歼（强）击机飞行员心血管危险因素调查分析[J].空军总医院学报，2009，31(3):129-130.

[10]刘瑜.民航飞行学院飞行教员脂肪肝与体重指数的相关性调查分析[J].航空航天医学杂志，2013，24(4):413-415.

[11]曹男，林连捷，郑长青，等.脂肪肝相关危险因素的研究[J].中国全科医学，2013，16(10):1115-1119.

[12]蒋晓璇，张玲，徐先荣.直升机和歼击机飞行员年度体检病症谱分析[J].解放军医学院学报，2015，36(1):33-35.

[13]Ang B, Linder J, Harms-Ringdahl K. Neck strength and myoelectric fatigue in fighter and helicopter pilots with a history of neck pain[J]. Aviat Space Environ Med, 2005,76(4):375-380.

[14]陈汝雪，徐洪涛，王宏.4129名干部体检结果分析[J].解放军医院管理杂志，2012，19(1):34-36.

[15]汪荷，黄津芳，李学书，等.2011年沈阳地区军队干部体检结果分析[J].中国卫生统计，2011，28(6):709-711.

[16]李德明.西北某空军医院飞行员住院患者消化系统疾病影响因素分析[J].2011，17(8):1263-1264.