

## 补肾疏肝法对男性更年期综合征患者硫酸脱氢表雄酮的影响

廖敦, 王益俊, 陈凤兰, 汤瑞珠, 傅晓芸, 李向芳, 李轩

(南方医科大学附属东莞人民医院中医科, 广东 东莞 523100)

**摘要:**目的 通过观察补肾疏肝中药对男性更年期综合征(PADAM)患者血清硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)的影响,探讨补肾疏肝法治疗 PADAM 的可能机制。**方法** 选择符合纳入标准的 110 例 PADAM 患者,随机分为观察组和对照组,每组 55 例,观察组采用补肾疏肝法治疗,药用六味地黄汤合逍遥汤加减,每日 1 剂内服;对照组用雄激素补充疗法,予十一酸睾酮胶囊 80 毫克/次,2 次/日,餐时口服,1 个月后减为 40 毫克/次,2 次/日;两组 90 d 为 1 个疗程。治疗前后统计患者 PADAM 评分,检测血清 DHEAS、总睾酮(TT)、促卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)及雌二醇(E<sub>2</sub>),并将结果进行对比分析。**结果** 治疗后,两组患者体能+心血管症状、精神心理和性功能等评分均明显降低( $P < 0.05$ ),且观察组 PADAM 评分低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后,观察组血清 DHEAS、TT 水平均升高( $P < 0.05$ ),对照组血清 TT 水平明显升高( $P < 0.05$ ),DHEAS 水平变化不明显( $P > 0.05$ );治疗后观察组血清 DHEAS 水平高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 补肾疏肝法可通过调整肾上腺-性腺轴内分泌活动,改善肾上腺、睾丸等器官自身分泌功能,提升 PADAM 患者血清 DHEAS 表达水平,改善患者临床症状,有效治疗 PADAM。

**关键词:** 更年期综合征; 男性更年期; 补肾疏肝法; 硫酸脱氢表雄酮; 六味地黄汤/逍遥汤

**中图分类号:** R588 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2020)03-0353-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2020.03.021

## Effects of Bushen Shugan Recipe on dehydroepiandrosterone sulfate in patients with partial androgen deficiency of aging males

Liao Dun, Wang Yijun, Chen Fenglan, Tang Ruizhu, Fu Xiaoyun, Li Xiangfang, Li Xuan

(Department of Traditional Chinese Medicine, Dongguan People's Hospital Affiliated to Southern Medical University, Dongguan 523100, Guangdong, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the possible mechanism of Bushen Shugan recipe in partial androgen deficiency of aging male (PADAM) by observing the effect of Bushen Shugan recipe of Chinese medicine on serum dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) in patients with PADAM. **Methods** A total of 110 patients with PADAM were randomly divided into an observation group and a control group, each group included 55 cases. The observation group was treated with Bushen Shugan method using the combined drugs of Liuwei Dihuang decoction and Xiaoyao decoction by addition and subtraction, one oral dose daily. The control group was treated with testosterone undecanoate capsule for the supplement of androgens, 80 mg once, twice daily, after one month the dose were subtracted to 40 mg once, twice daily, the therapeutic course for all patients was 90 days. Before and after treatment, the PADAM scores were recorded; the serum total DHEAS, total testosterone (TT), follicular stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) and estradiol (E<sub>2</sub>) were detected and the results were comparatively analyzed. **Results** After treatment, the scores of physical fitness plus cardiovascular symptom, mental psychology and sexual function were significantly reduced in the two groups ( $P <$

**基金项目:** 广东省中医药局资助项目(20181263); 东莞市社会科技发展项目(2016105101018)

**第一作者简介:** 廖敦(1974-), 男, 本科, 副主任医师, 研究方向: 中医诊治男性泌尿生殖疾病, E-mail: liaodun133@163.com

**通讯作者简介:** 李轩(1973-), 男, 博士, 主任医师, 研究方向: 中西医结合诊治男性泌尿生殖疾病, E-mail: axuan5888@aliyun.com

0.05), furthermore, the PADAM scores in observation group were lower than those in control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, serum DHEAS and TT in observation group were increased significantly ( $P < 0.05$ ), and serum TT in control group was significantly increased ( $P < 0.05$ ), while serum DHEAS did not change significantly ( $P > 0.05$ ). After treatment, DHEAS was higher in observation group than those in control group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion** Bushen Shugan recipe may improve the self endocrinologic functions of adrenal glands and testis organs by regulating the endocrinologic activity of adrenal gland-sexual gland axis, and can effectively increase the expressions of serum DHEAs in PADAM patients, and improve the patients' clinical symptoms, and effectively cure PADAM.

**Key words:** climacteric syndrome; andropause; Bushen Shugan recipe; dehydroepiandrosterone sulfate; Liuwei Dihuang decoction/Xiaoyao decoction

男性更年期综合征亦称中老年男子部分雄激素缺乏综合征(PADAM),是以体能下降、血管舒缩功能异常、精神心理异常、性功能障碍等为主要表现的一组临床症候群<sup>[1]</sup>。随着我国人口构成中老年比例增加,男性更年期综合征发病呈逐年上升趋势<sup>[2]</sup>,威胁着中老年男性的身心健康。脱氢表雄酮及其硫酸脂是反映男性肾上腺及睾丸功能的重要指标,在维护男性精神心理、体能、性功能等方面具有重要的作用,与男性更年期发病密切相关。我们前期以补肾疏肝法治疗PADAM取得了明显的疗效,但其机制有待进一步探索。本课题拟通过观察补肾疏肝法治疗前后PADAM患者血清硫酸脱氢表雄酮的变化情况,探讨补肾疏肝法从调节肾上腺及睾丸功能方面治疗PADAM的可能机制。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 经东莞市人民医院伦理委员会审查通过本方案。选取从2016年10月—2019年10月就诊于我院中医男科门诊,符合诊断标准的110例男性更年期综合征的患者,随机分为观察组、对照组各55例。观察组平均年龄( $52.91 \pm 5.26$ )岁,平均病程( $9.13 \pm 2.52$ )年;对照组平均年龄( $55.30 \pm 6.70$ )岁,平均病程( $10.90 \pm 2.76$ )年。两组一般资料相比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

1.2 诊断标准 西医诊断标准:参照文献<sup>[3]</sup>以土耳其Bosphorus大学心理学系PADAM自我评分表结合总睾酮测定确立诊断,按乏力等体能下降症状,潮热多汗、心悸等血管舒缩症状,急躁、抑郁等精神心理症状,阳痿等性功能症状出现频次计分。如体能及血管舒缩症状总分 $\geq 5$ 分,或精神心理症状总分 $\geq 4$ 分,或性功能症状总分 $\geq 8$ 分;其中2项以上评分超过标准,且血清总睾酮 $\leq 11.5$  nmol/L则诊断为男性更年期综合征。中医证型判定参考《中西医结合男科学》<sup>[4]</sup>辨证为肝肾阴虚证,证见性欲减退,甚或阳痿,腰膝酸软,胸胁胀满,悲喜无常,或伴头晕耳鸣,失眠健忘,五心烦热,

心悸胸闷,舌淡红苔少,脉细或细弦。

1.3 排除标准 ①伴有心、脑、肾等重要器官或系统重大疾病者;②伴有神经、精神心理疾病或认知障碍者;③近期有使用激素及抗抑郁症药物者;④血清总睾酮 $> 11.5$  nmol/L者;⑤依从性较差,无法坚持完成治疗方案者;⑥其它有可能影响观察结果的情况者。

1.4 治疗方法 嘱患者保持健康生活习惯,适度锻炼并予心理疏导。观察组用六味地黄汤合逍遥汤加减。药用:熟地黄20g、山茱萸15g、淮山药15g、茯苓10g、牡丹皮10g、泽泻10g、当归15g、柴胡10g、白术10g、白芍10g、甘草5g、薄荷5g(各药均为广州一方集团提供中药的配方颗粒)。将各药混合后以250~300ml开水溶解,分早晚2次温服。对照组用十一酸睾酮胶囊(浙江医药股份有限公司新昌制药厂生产,批号:国药准字H10970240,规格:40毫克/粒)80毫克/次,2次/日,餐时服用,1个月后改为40毫克/次,2次/日;并根据病情适当加用谷维素20毫克/次,3次/日,或舍曲林50mg,1次/日,睡前服。两组均观察90d。

1.5 观察指标 ①PADAM症状评分:采用Bosphorus大学PADAM评分量表<sup>[3]</sup>进行评价,内容含体能、心血管、精神心理及性功能4个部分,每部分症状按出现频率分为总有、半数、少数和无,分别计3、2、1、0分,积分越低,症状越轻。②血清激素水平检测:患者空腹于清晨抽取外周静脉血5ml,采用ELISA法检测血清硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)、睾酮(TT)、促卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)及雌二醇( $E_2$ )水平。

1.6 统计学方法 采用R语言<sup>[5]</sup>进行数据处理,计数资料采用 $\chi^2$ 检验,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较用 $t$ 检验,设定 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 PADAM症状评分变化 治疗后,两组患者体能+心血管症状、精神心理和性功能等评分均明显降低( $P < 0.05$ ),观察组各症状评分低于对照组,差异有

统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1, 表明补肾疏肝法在改善临床症状方面的作用优于外源性睾酮补充治疗。

2.2 两组性激素及 DHEAS 变化情况 治疗后, 观察组血清 TT、DHEAS 水平均明显升高 ( $P < 0.05$ ), 对照组血清 TT 水平明显升高 ( $P < 0.05$ ), DHEAS 水

平变化不明显 ( $P > 0.05$ ), 且观察组血清 DHEAS 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。观察组 LH、FSH 较治疗前有所降低但差异无统计学意义, 两组  $E_2$  及对照组 LH、FSH 治疗前后变化不明显 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 1 治疗前后男性更年期各症状评分情况

单位: 分

项目	观察组 ( $n = 55$ )		对照组 ( $n = 55$ )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
精神心理症状	5.26 ± 1.14	3.15 ± 0.96 <sup>ab</sup>	5.44 ± 1.03	4.37 ± 0.81 <sup>a</sup>
体能 + 心血管症状	8.12 ± 1.83	4.63 ± 1.32 <sup>ab</sup>	7.86 ± 1.62	5.72 ± 1.02 <sup>a</sup>
性功能症状	9.92 ± 2.15	5.24 ± 1.31 <sup>ab</sup>	9.53 ± 1.96	6.92 ± 1.18 <sup>a</sup>

注: ①与本组治疗前比较, a:  $P < 0.01$ ; 治疗后两组比较, b:  $P < 0.05$ ; ②表内计量资料数据以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示。

表 2 治疗前后性激素与 DHEAS 变化情况

组别	$n$	TT/(nmol · L <sup>-1</sup> )	LH/(U · L <sup>-1</sup> )	FSH/(U · L <sup>-1</sup> )	$E_2$ /(pmol · L <sup>-1</sup> )	DHEAS/(μmol · L <sup>-1</sup> )
观察组	55					
治疗前		10.73 ± 2.62	6.73 ± 2.38	9.42 ± 2.34	41.66 ± 8.14	4.53 ± 1.82
治疗后		14.94 ± 3.87 <sup>a</sup>	6.09 ± 2.13	8.87 ± 1.81	44.24 ± 7.35	8.51 ± 2.06 <sup>a</sup>
对照组	55					
治疗前		9.96 ± 3.08	7.11 ± 2.19	10.13 ± 1.94	38.31 ± 9.43	3.94 ± 1.57
治疗后		15.46 ± 3.41 <sup>a</sup>	6.96 ± 1.96	9.22 ± 2.31	42.67 ± 8.07	4.61 ± 1.81 <sup>b</sup>

注: ①与本组治疗前比较, a:  $P < 0.01$ ; 治疗后两组比较, b:  $P < 0.05$ ; ②表内计量资料数据以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示。

### 3 讨论

随着我国逐步进入老龄化社会, 中老年男性健康已经成为社会及医疗工作者面临的重要课题。部分中老年男性因体内性激素水平下降或紊乱导致生理及心理状态的改变而出现 PADAM, 临床表现为失眠、体虚乏力、潮热多汗、心悸、烦躁易怒、性欲减退或阳痿等症状和体征。依据患者的临床症状、体征及血清睾酮持续性降低可以确立 PADAM 的诊断<sup>[6]</sup>。PADAM 可归属到中医“郁证”“不寐”“心悸”“阳痿”等范畴。在男性由中年向老年过渡时期, 人体肾气渐衰, 阴阳气血失衡, 机能衰惫, 从而引发本病。《内经》对本病病理机制阐述为:“丈夫七八, 肝气衰, 筋不能动; 八八……, 肾藏衰, 形体皆极。肾水不涵肝木, 肝疏泄失能, 气行不畅, 而至肝郁”。由此可见肾虚肝郁是 PADAM 的主要病机之一。肾虚是起病本源, 肝郁是致病之枢<sup>[7]</sup>, 吕双喜等<sup>[8]</sup>探讨中医在 PADAM 中的治疗思路及用药规律发现: 本病辨证分型 88.7% 与肾相关, 治疗上亦以补肾药物为主。邵灿灿等<sup>[9]</sup>认识到疏肝治疗本病的意义, 以柴胡疏肝散结合情志干预治疗 PADAM 取得了较好的疗效; 郁超等<sup>[10]</sup>调查分析 461 例迟发性性腺功能减退症中医证型发现肝肾阴虚证占比最高, 达到 34.49%, 肾虚肝郁证占比为 15.18%; 张春和等<sup>[11]</sup>对 512 例 PADAM 患者病因病机中研究发现: 199 例与

肾有关 (35.54%), 140 例与肝有关 (24.91%), 说明 PADAM 发病中肾虚肝郁起着重要作用。周伟强等<sup>[12]</sup>用益肾疏肝方治疗 38 例男性更年期患者, 并与十一酸睾酮治疗组进行比较, 发现停药 3 个月后益肾疏肝方治疗组血清睾酮与治疗结束时无明显变化, 而对照组血清睾酮则明显低于治疗结束时, 说明补肾疏肝方药治疗 PADAM 有更好的远期疗效。

脱氢表雄酮 (DHEA) 是一种甾体激素, 主要以脱氢表雄酮硫酸酯 (DHEAS) 的形式存在于血循环中, 在外周组织中转化为雄激素或雌激素发挥间接生物学效应。女性的 DHEA 全部由肾上腺皮质分泌, 而男性大部分由肾上腺皮质分泌, 其余 5%~30% 则由睾丸产生, 因此男性体内 DHEA 水平可以反映肾上腺及睾丸分泌功能。研究表明<sup>[13]</sup>, DHEA 随年龄增加而降低, 与老年性疾病的发生密切相关。DHEA 随着年龄的增长以每年约 2% 速度递减, 随着血循环中 DHEA 水平下降, 中老年男子出现勃起功能障碍以及情绪和躯体的不适等症状。美国学者 Gray A 等<sup>[14]</sup>研究发现中老年勃起功能障碍 (ED) 与血清 DHEA 水平具有直接的一致性, DHEA 水平越低, ED 的发生率越高。有研究<sup>[15]</sup>表明我国中老年男性抑郁症状和 DHEA 水平相关, 和总睾酮、游离睾酮、性激素结合蛋白等没有明显的相关性。服用 DHEA 治疗 1 年后的老年男性情绪、

性欲、疲劳及关节疼痛等症状逐步改善,生活质量明显提高<sup>[16]</sup>。以上研究表明,DHEA和男性更年期有着密切的关系。随着年龄的增长,中老年男性体内DHEA水平随年龄增长而逐渐下降可能是导致PADAM的重要原因之一。使中老年男性体内DHEA维持在一定水平有可能成为男性更年期治疗的一个途径。本观察发现,经补肾疏肝法治疗后,患者血清DHEAS较治疗前升高,而睾酮治疗组DHEAS在治疗前后变化不明显,提示补肾疏肝中药可以通过调整肾上腺轴整体的内分泌活动,提升肾上腺、睾丸等器官自身分泌功能,从而改善PADAM患者的临床症状。研究证实<sup>[3]</sup>,PADAM与血清睾酮水平随年龄增长而下降密切相关,补充睾酮可提高患者体内雄激素水平并缓解患者临床症状,但其长期用药的安全性尚存争议。我们针对男性更年期肝肾阴虚、肾虚肝郁、虚实夹杂的病因病机,确立了以六味地黄汤滋补肝肾,加用逍遥疏肝解郁、调达肝气的治法治则。本课题组前期研究发现<sup>[17-18]</sup>,补肾疏肝药物和睾酮补充治疗均可以使患者血清总睾酮增加,这和周兴等<sup>[19]</sup>通过对文献分析得出的中医药可以增加患者血清睾酮结论一致。本观察两组患者LH、FSH及E<sub>2</sub>治疗前后变化不明显,这与文献<sup>[12]</sup>报道益肾疏肝饮可以使男性更年期患者治疗后LH、FSH明显下降不一致,这可能与不同组方中药作用机制不同有关。观察组DHEAS上升,推测补肾疏肝法可通过促进DHEAS分泌并转化为睾酮。结合本观察经补肾疏肝法治疗后,患者精神症状、心血管及性功能症状积分均明显下降,同时,患者血清DHEAS水平较治疗前升高,由此我们认为补肾疏肝法有效改善PADAM患者症状,可能与药物调整肾上腺、睾丸分泌功能促使体内DHEAS升高,从而改善患者性能力、情绪、心血管等功能有关。

由于本研究样本容量较小,因此该结果尚需后续更多临床数据证实,而进一步探讨补肾疏肝中药能否通过调节旁分泌及自分泌功能如通过影响胰岛素生长因子-1(IGF-1)等的分泌达到改善本病症状的目的,可为该方案在临床推广应用提供更多的理论支持。

#### 参考文献:

- [1] Amore M, Innamorati M, Costi S, et al. Partial androgen deficiency, depression and testosterone supplementation in aging man [J]. *Int J Endocrinology*, 2012; 280724.
- [2] 张春和. 从肝论治男性更年期综合症的体会[J]. *云南中医学院学报*, 2008, 31(4): 51-52, 56.
- [3] 郭应禄, 李宏军. 男性更年期综合征[M]. 北京: 中国医药

科技出版社, 2005: 40-67.

- [4] 张敏建, 郭军. 中西医结合男科学[M]. 北京: 科学出版社, 2011: 269-277.
- [5] R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing[M]. Vienna: R Foundation for Statistical Computing, 2017.
- [6] Singh P. Andropause: Current concepts[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2013, 17(Suppl 9): 621-629.
- [7] 闵潇, 解圣麟, 焦拥政. 迟发性性腺功能减退症中医治疗思路与方法[J]. *中医杂志*, 2017, 58(6): 479-481.
- [8] 吕双喜, 曾凡雄, 邵魁卿, 等. 男性更年期综合症的中医用药规律及治疗思路探究[J]. *山东中医杂志*, 2017, 36(2): 136-139.
- [9] 邵灿灿, 燕树勋, 吕久省, 等. 情志干预疗法联合柴胡疏肝散治疗男性更年期综合征 30 例[J]. *中医研究*, 2017, 30(5): 29-32.
- [10] 郁超, 曹宏文, 陈磊, 等. 迟发性性腺功能减退症的中医证型分布及临床特征初探[J]. *上海中医药杂志*, 2015, 49(2): 14-16.
- [11] 张春和, 李焱风, 陈天波, 等. 男性更年期综合征中医证型与性激素水平相关性研究[J]. *云南中医学院学报*, 2012, 35(1): 41-44.
- [12] 周伟强, 邵丹丹, 林锦春. 益肾逍遥饮对肝郁肾虚型男性更年期综合征患者性激素水平的影响[J]. *广东医学*, 2014, 35(11): 1771-1774.
- [13] 覃旺军, 李明梅, 崔刚, 等. 脱氢表雄酮与老年性疾病关系的研究[J]. *临床药物治疗杂志*, 2015, 13(3): 5-8.
- [14] Gray A, Feldman HA, Mckinlay JB, et al. Age, disease, and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the Massachusetts Male Aging Study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991, 73(5): 1016-1025.
- [15] Wong SY, Leung JC, Kwok T, et al. Low DHEAS levels are associated with depressive symptoms in elderly Chinese men: results from a large study[J]. *Asian J Androl*, 2011, 13(6): 898-902.
- [16] Genazzani AR, Inglese S, Lombardi I, et al. Long-term low-dose dehydroepiandrosterone replacement therapy in aging males with partial androgen deficiency[J]. *Aging Male*, 2004, 7(2): 133-143.
- [17] 李轩, 白勇, 高琴, 等. 补肾疏肝法治疗男性更年期综合征 56 例[J]. *中医杂志*, 2009, 50(7): 654.
- [18] 汤瑞珠, 李轩, 陈绮云, 等. 补肾疏肝法对男性更年期综合征患者血清脱氢表雄酮水平和性功能影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2019, 21(4): 177-180.
- [19] 周兴, 何清湖, 周青, 等. 中医药治疗男性更年期综合征随机对照试验的系统评价[J]. *中华中医药杂志*, 2013, 28(9): 2771-2775.

收稿日期: 2020-04-09; 修回日期: 2020-04-12