

## 宁泌泰胶囊联合地红霉素肠溶片治疗解脲脲原体阳性精液不液化症临床研究

张春和\*, 白强民, 李焱风, 黄子彦, 杨毅坚

云南省中医医院/云南中医学院第一附属医院, 云南 昆明 650021

**摘要:**目的 观察宁泌泰胶囊联合地红霉素肠溶片治疗精液解脲脲原体(Uu)培养阳性精液不液化症的临床疗效。方法 将精液 Uu 培养阳性的精液不液化症患者 120 例按 2:1 比例随机分为治疗组 80 例, 对照组 40 例, 连续用药 2 周为 1 个疗程, 观察 2 个疗程。治疗组口服宁泌泰胶囊 4 粒/次, 3 次/d, 同时口服地红霉素肠溶片 0.5 g/次, 1 次/d, 均饭后服用, 对照组仅口服地红霉素肠溶片。主要观察 Uu 转阴率、精液液化时间, 并观察不良反应。结果 治疗 2 周、4 周后治疗组和对照组 Uu 转阴率分别为 72.5%、95.0% 和 55.0%、92.5%, 治疗 2 周后治疗组转阴率明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 总的转阴率两组比较无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗组和对照组精液液化时间治疗前分别为  $(76.19 \pm 14.13)$ 、 $(77.08 \pm 13.34)$  min, 治疗 2 周后分别为  $(58.64 \pm 13.15)$ 、 $(67.12 \pm 12.52)$  min, 治疗 4 周后分别为  $(48.64 \pm 12.38)$ 、 $(56.12 \pm 12.86)$  min, 两组治疗前后精液液化时间比较差异显著 ( $P < 0.05$ ), 组间比较治疗组明显优于对照组 ( $P < 0.01$ )。结论 宁泌泰胶囊联合地红霉素肠溶片能部分缩短 Uu 转阴的时间, 明显缩短精液液化时间, 对 Uu 阳性精液不液化症有明显的临床疗效。

**关键词:** 精液不液化症; 宁泌泰胶囊; 地红霉素肠溶片; 解脲脲原体; 临床疗效

中图分类号: R287.3 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)09-2146-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.09.020

## A clinical study on effectiveness of Ningmitai Capsule combined with Dirithromycin Enteric Tablets in treatment of semen nonliquefaction with positive Ureaplasma urealyticum

ZHANG Chun-he, BAI Qiang-min, LI Yan-feng, HUANG Zi-yan, YANG Yi-jian

Yunnan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine/First Affiliated Hospital of Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650021, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of Ningmitai Capsule combined with Dirithromycin Enteric Tablets in the treatment of positive semen nonliquefaction in the culture of Ureaplasma urealyticum (Uu). **Methods** A total of 120 cases of semen liquefaction patients with positive semen Uu culture were randomly divided into treatment group with 80 cases and control group with 40 cases, which were continuous administrated for two weeks for a period of treatment and observed for two courses of treatment. In the treatment group, four Ningmitai Capsules were taken orally per time, three times per day, and 0.5 g Dirithromycin Enteric Tablets were taken orally per time, once per day, after meals, while the control group only took the Dirithromycin Enteric Tablets orally. Uu negative conversion rate and semen liquefaction time (min) were observed, and adverse reactions were also observed. **Results** The Uu negative conversion rate in the treatment group and control group after 2 weeks, 4 weeks was 72.5%, 95.0% and 55%, 92.5%, respectively, the negative conversion rate of treatment group was obviously higher than that of control group after 2 weeks treatment ( $P < 0.05$ ), and there has no statistical significance in the total negative conversion rate of two groups ( $P > 0.05$ ). The semen liquefaction time before treatment in the treatment group and control group respectively was  $(76.19 \pm 14.13)$  min and  $(77.08 \pm 13.34)$  min, which was  $(58.64 \pm 13.15)$  min and  $(67.12 \pm 12.52)$  min two weeks after treatment,  $(48.64 \pm 12.38)$  min and  $(56.12 \pm 12.86)$  min 4 weeks after treatment were, semen liquefaction time of the two groups before and after treatment was significant different ( $P < 0.05$ ), and the treatment group was better than control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Ningmitai Capsule combined with Dirithromycin Enteric Tablets can partly shorten the Uu negative conversion time, obviously shorten the semen liquefaction time, and has obvious clinical efficacy for Uu positive semen nonliquefaction disease.

收稿日期: 2018-12-25

\*通信作者 张春和 (1968—), 男, 四川南江人, 医学博士, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事泌尿外科、男科疾病治疗。

E-mail: zhangchunhe0426@126.com

**Key words:** semen nonliquefaction; Ningmitai Capsule; Dirithromycin Enteric Tablets; *Ureaplasma urealyticum*; clinical curative effect

近年来,男性不育症的发病率呈明显上升趋势,其中因精液不液化引起的男性不育症占有一定比例,而解脲脲原体<sup>[1]</sup>(*Ureaplasma urealyticum*, Uu)则是引发精液不液化的主要病原体之一,Uu阳性使精液在正常液化时间内无法液化,精子在非液化状态下运动较慢,致使精子活力下降,从而引起男性不育症,给患者及其家庭造成较大危害;同时由于治疗不规范、抗生素滥用等原因,使Uu耐药菌株不断出现,导致药物选择难度加大。为优化临床治疗Uu阳性精液不液化症的有效药物,根据宁泌泰胶囊中医功效与解脲脲原体阳性精液不液化症中西医病机的相关性<sup>[2]</sup>及地红霉素肠溶片耐药率低<sup>[3]</sup>,且药动学特征优异、易吸收的特点,综合前人对此二药与支原体感染与精液不液化的临床研究<sup>[2,4-6]</sup>,本研究采用宁泌泰胶囊联合地红霉素肠溶片治疗Uu感染引起的精液不液化症,为Uu阳性精液不液化症的临床治疗方案提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

此临床试验严格遵守赫尔辛基宣言(2013年版)和中国药物临床试验质量管理规范(GCP, 2003年版)规定的道德、伦理和科学原则进行,并通过本单位伦理审核(批准文号 LZ0546-18)。本研究根据临床研究“重复性”原则,为尽量减少偏倚和控制的影响,选择研究样本量为120例,皆选自2017年2月—2018年2月来云南省中医医院男科门诊就诊的精液Uu培养阳性的精液不液化症患者为研究对象,采用简单随机化原则(抽签)按2:1比例分组,分成治疗组80例,平均年龄( $31.24 \pm 5.18$ )岁,婚龄( $3.42 \pm 1.57$ )年,病程( $3.28 \pm 1.46$ )年;对照组40例,平均年龄( $32.18 \pm 4.96$ )岁,婚龄( $3.52 \pm 1.62$ )年,病程( $3.46 \pm 1.32$ )年。两组患者年龄、婚龄及病程经统计学分析,差异无显著性( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 病例入选标准

(1)精液Uu检测结果为阳性(取精液或尿道分泌物进行支原体培养鉴定及药敏试剂盒检测,24 h观察产Uu结果);(2)药敏试验结果提示地红霉素肠溶片对Uu敏感,同时无地红霉素药物过敏史;(3)室温下,射精后60 min以上精液仍无法液化者

(正常精液室温下10~20 min后开始液化,通常小于30 min,大于60 min则称之为不液化);(4)近2周以来未使用过其他抗生素及治疗精液不液化的药物;(5)患者已签署知情同意书。

### 1.3 病例排除标准

(1)患有其他影响精液液化时间的疾病者;(2)生殖器官有器质性病变者;(3)有严重的心脑血管疾病和重要脏器疾病者;(4)对地红霉素药物过敏者。

### 1.4 治疗及检测方法

对照组给予地红霉素肠溶片(湖南九典制药有限公司,规格0.25 g/片,批号160752),0.5 g/次,每日1次,餐后服用;治疗组在对照组用药的基础上加用宁泌泰胶囊(贵阳新天药业股份有限公司,规格0.38 g/粒,批号161009),4粒/次,每日3次,连续用药2周为1个疗程,观察2个疗程。分别于治疗2周、4周后检查Uu及精液液化时间。

检测方法:(1)患者留取精液后用无菌拭子插入精液杯中旋转拭子,停留20 s后取出置于无菌试管内立即送检或用无菌棉球拭去尿道口分泌物,用无菌拭子从尿道口插进去1~2 cm,旋转拭子,停留20 s后取出置于无菌试管内立即送检;(2)将采集的标本接种至培养液中,然后将培养液放置在37℃的电热恒温箱中,孵育24、48 h后分别观察结果,若培养液由黄色变成红色即判定为阳性。在25~35℃环境下每5分钟观察1次并记录其是否液化,超过60 min仍不液化者继续每5分钟观察1次并记录,如120 min仍不液化者按照120 min计算。

### 1.5 统计学分析

采用SPSS 20统计学软件,用 $t$ 检验处理计量资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用 $\chi^2$ 检验,不符合参数检验条件则用秩和检验。

## 2 结果

### 2.1 两组患者Uu转阴率比较

治疗2周后治疗组和对照组Uu转阴率分别为72.5%(58/80)和55.0%(22/40),治疗组的转阴率明显高于对照组,差异显著( $P < 0.05$ )。治疗4周后治疗组和对照组Uu转阴率分别为95.0%(76/80)和92.5%(37/40),两组比较无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 2.2 两组患者精液液化时间比较

两组治疗前与治疗 2 周、4 周后患者精液液化时间比较, 差异显著 ( $P < 0.05$ ), 组间比较, 治疗组明显优于对照组 ( $P < 0.01$ ), 见表 1。

## 2.3 不良反应

治疗期间, 治疗组有 4 例患者出现胃肠道不适, 对照组有 2 例患者出现胃肠道不适, 休息或调整饮食后可自行缓解。其余未出现不良反应。

表 1 两组患者精液液化时间比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of liquefaction time of semen between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | 总例数 | 精液液化时间/min    |                              |                              |
|----|-----|---------------|------------------------------|------------------------------|
|    |     | 治疗前           | 治疗 2 周                       | 治疗 4 周                       |
| 对照 | 40  | 77.08 ± 13.34 | 67.12 ± 12.52*               | 56.12 ± 12.86*               |
| 治疗 | 80  | 76.19 ± 14.13 | 58.64 ± 13.15* <sup>△△</sup> | 48.64 ± 12.38* <sup>△△</sup> |

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗同期比较: <sup>△△</sup> $P < 0.01$

\* $P < 0.05$  vs pre-treatment of same group; <sup>△△</sup> $P < 0.01$  vs control group at same time

## 3 讨论

正常的精液刚射出时呈现出胶冻凝块状态, 因含有前列腺分泌的液化因子, 在其作用下精液便从胶块状态转变成液体状态, 此变化过程更利于女方受孕, 室温下, 此过程常小于 60 min, 如 60 min 以上仍不能液化者, 可诊断为精液不液化症。在引起精液不液化的病原微生物中, Uu 备受关注。前列腺内含有丰富的 Uu 生长所需物质, 加之前列腺开口于尿道, 尿液易逆流而入, 为 Uu 提供了丰富的生长原料, 因此前列腺是 Uu 主要易感器官。Uu 胞浆中的尿素酶, 能分解尿素从而产生有害物质, 造成前列腺炎发生, 炎症刺激导致其内环境紊乱, 液化相关因子分泌不足, 从而导致精液液化异常<sup>[2]</sup>。Uu 感染所导致的精液不液化, 治疗难度较大, 由于前列腺结构特殊, 且炎症不断刺激易导致前列腺外形成一层特殊防护层, 致使药物难以通过, 导致进入前列腺的药物浓度降低, 无法达到理想的治疗效果。另外, 脂溶性的药物在前列腺内扩散难度大, 很难发挥其治疗作用。临床上, 一般根据支原体培养及药敏试验结果, 选用相应抗生素进行对症治疗, 但是随环境变化, 致使大量耐药菌株出现, 加之抗生素滥用或应用不规范, 有效抗生素选择更加难上加难。另外, 即使 Uu 感染治愈, 前列腺受损致使其功能短时间内也很难恢复正常, 液化因子仍然分泌不足。上述多种原因造成了 Uu 感染阳性的精液液化异常治愈率明显下降。因而单独抗生素治疗即使治愈 Uu 感染, 但部分患者仍有尿道不适、精液液化异常<sup>[2,4-7]</sup>、精子活力较差等症状。而宁泌泰胶囊不仅可以抑菌、抗炎, 同时又在修复前列腺功能方面具有独到优势, 因此抗生素联合中药制剂在支

原体性精液液化异常方面疗效肯定<sup>[4-6]</sup>。

中医认为精液的产生归属于肾, 涉及肝脾。与肾的蒸腾气化、肝的舒畅条达、脾胃的升清降浊功能关系密切。《素问·阴阳应象大论》云: “阳化气, 阴成形”。因此阴阳失去平衡, 清浊不分是导致精液不液化的重要因素, 而湿热瘀阻是导致本病的重要病理因素, 湿热内生, 流注于下, 耗伤阴精, 阴虚化火, 炼液为痰, 痰瘀闭阻, 清浊不分, 从而导致精液不液化。《灵枢·百病始生》所谓“湿浊伤下”正是如此。其主要症状为精液质稠, 颜色偏黄浊, 常带有腥臭, 或伴有射精痛, 尿道瘙痒, 排尿时伴灼热刺痛感, 尿道分泌黄白色脓性分泌物等, 舌质红, 苔黄腻, 脉滑数, 属于中医“精液稠厚”“精瘀”“精热”“精滞”范畴。与现代医学中的 Uu 阳性精液不液化症的症状和病因极其相似。故中医治疗以清热利湿去浊为主, 兼以化痰祛瘀通窍, 滋阴降火。精浊清则相火宁, 精道通则阴精润。宁泌泰胶囊主要由白茅根、四季红、大风藤、仙鹤草、三颗针、芙蓉叶、连翘等药物组成, 方中白茅根, 首载于《神农本草经》, 性味甘、寒, 归肺、胃、膀胱经, 能清热利尿, 有利水而不伤阴的特点。《药性解》曰: “茅根, 逐瘀血, 通血闭, 止吐衄, 下五淋, 利小便, 理劳伤, 补虚羸。”《本草求真》载: “清胃火, 消瘀血, 利水道。”皆充分说明白茅根具有清热生津、凉血解毒、活血祛瘀之功。此外《神农本草经》载其: “主劳伤虚羸, 补中益气”。说明白茅根尚能补中益气, 且性味甘凉纯美, 既能清燥火又能润养阴精, 从而助力精液液化, 改善精子质量。正如《景岳全书》记载: “味甘凉, 性纯美, 能补中益气, 此良药也”。现代药理研究表明白茅根水煎液具有一定的抗

炎作用,对多种炎症介质具有抑制作用,其不同溶剂提取物对革兰阳性、革兰阴性菌和真菌以及病原微生物都有一定的抑制作用<sup>[7]</sup>。《云南中草药》称四季红为太阳草,味苦、涩,具有清热利湿、解毒消瘀、利尿通淋之功。现代药理研究亦表明四季红提取物有较好的抑菌作用,能抑制多种细菌及病原微生物<sup>[8]</sup>。大风藤首载于《本草再新》:“行经络,和血脉,宽中理气,下湿除风。”其性味辛、苦,微温,归肝经,具有祛风湿、通络止痛之功效。经络通畅,血脉自营,瘀毒自消,从而精道流利。连翘首载于《神农本草经》:“味苦,平,主寒热,鼠瘻瘰癧,痈肿恶疮,瘰癧、结热”。本品苦、微辛、寒,主归心、小肠经,长于清心与小肠之火、解热毒,消痈散结,并有利尿之效。《本草经百种录》载其“能清气分之郁热。又味兼辛苦,故又能治肝家留滞之毒邪也。”精液不液化症涉及脏腑肝肾,肝气郁滞,瘀阻精道是此病重要病理因素,连翘清肝家留滞毒邪之功与其不谋而合;苦辛相兼,既清又散,气机舒畅,郁结通散,三焦水道调利,则上下通调,表里透散,从而精道通利。现代药理研究发现连翘提取物有较强的抑菌抗菌作用,并能增强细胞对炎性渗出的吞噬能力,从而起到清热消肿的作用,并能调节机体的免疫能力<sup>[9]</sup>。三颗针味苦,性寒,有清热解毒、利湿祛瘀的功效。《贵州草药》载其“解热,利湿,散瘀,止痛,凉血。”现代药理研究三颗针中所含的异喹啉生物碱有明显的抗菌活性<sup>[10]</sup>。芙蓉叶味辛、微苦,性凉,归肺、肝经,具有凉血解毒消肿之功效。《本草纲目》载其“清肺凉血,散热解毒。”现代药理研究表明芙蓉叶水煎剂有明确抗非特异性炎症作用<sup>[11-12]</sup>。仙鹤草首载于《图经本草》,味苦、涩,性平,具有收敛止血、扶正解毒杀虫之功效。现代药理研究表明仙鹤草水提液有明显的抑菌作用,仙鹤草提取物有明显的镇痛、抗炎作用<sup>[13]</sup>。现代药理研究发现,宁泌泰胶囊不仅能抑菌抗炎、抑制病原微生物、抗纤维化、提高机体免疫力、缓解前列腺疼痛,还可以清除体内过量的氧自由基,使机体的抗氧化能力明显提高,从而促进精子生成、成熟;亦能改善睾丸微环境,间接提高精子的密度和活率<sup>[14-15]</sup>。宁泌泰胶囊组方考究,针对多种泌尿男科疾病皆有疗效<sup>[16-18]</sup>。在治疗 Uu 阳性精液不液化症方面,综合分析其病理特点及相应治疗原则,方中君药白茅根凉血养阴、清热生津,四季红清热利尿通淋;臣药大风藤活血通络,连翘清热散结消肿,三颗针利湿散瘀排毒;

佐药仙鹤草凉血止血;使药芙蓉叶凉血消肿、排脓解毒。诸药合用,既能清热利湿、养阴生津、解毒消肿,又能利尿通淋、散瘀通络<sup>[19-21]</sup>。

由 Uu 引起的精液不液化症,如不积极治疗,不仅可以导致男性不育症的发生,并有发生其他合并症的可能。因此,此病一经发现需积极治疗,但由于 Uu 本身结构的特殊性,以及抗生素的滥用和耐药菌株的出现,致使抗生素的选择变得异常棘手。治疗支原体常用药物有阿奇霉素、多西环素、左氧氟沙星、强力霉素等,近年来随着药物不规范使用,导致许多常用抗生素的耐药性逐渐增加,可选用的抗生素种类也随之减少;而地红霉素作为新一代抗生素,使用较为规范,相比其他抗生素敏感性高而耐药率低,因易于吸收且速度快,仅口服给药就可获得较好的治疗效果,因此在临床上治疗支原体常常把地红霉素列为首选药物。本研究结果表明,对 Uu 阳性精液不液化症患者采用宁泌泰胶囊联合地红霉素肠溶片治疗能部分缩短 Uu 转阴时间,能明显缩短精液液化时间,从而提高临床疗效,缩短疗程。治疗期间,极少数患者出现不良反应,但症状轻微,无需特殊处理。可见,宁泌泰胶囊联合地红霉素治疗 Uu 阳性精液不液化症疗效佳,安全性高,不良反应小,为临床提供了一种更加合理的治疗选择。今后应进一步扩大样本量,深入研究其内在作用机制,为临床推广应用奠定坚实的基础。

#### 参考文献

- [1] 胡晓艳,张育华.解脲脲原体感染致男性不育的研究进展[J].西南军医,2009,11(1):92-94.
- [2] 郇亮,阮衍泰.精液液化异常与生殖道溶脲脲原体、沙眼衣原体感染相关性研究[J].中国妇幼保健,2011,26(35):5561-5563.
- [3] 李芑,赵星球,姚鹏,等.地红霉素治疗男性非淋菌性尿道炎疗效观察[J].中国药师,2005,8(8):662-663.
- [4] 谢毓芳,杨荣华,陈红.宁泌泰胶囊治疗慢性非细菌性前列腺炎及对患者血清炎症因子的影响[J].中国性科学,2015,24(11):13-16.
- [5] 杨世喜.宁泌泰联合生物反馈治疗 IIIB 型慢性前列腺炎合并不育症疗效观察[J].长江大学学报:自然科学版,2017,14(4):38-40.
- [6] 李莉华,黄勋彬,章慧平,等.宁泌泰胶囊联合盐酸多西环素治疗溶脲脲原体阳性慢性前列腺炎的临床研究[J].中华男科学杂志,2017,23(2):169-172.
- [7] 岳兴如,侯宗霞,刘萍,等.白茅根抗炎的药理作用[J].中国临床康复,2006,10(43):85-87.

- [8] 王培卿, 张橡楠, 刘瑜新, 等. 9 种蓼科植物抗菌活性 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(17): 109-112.
- [9] 李晓燕. 中药连翘抗菌活性的考察 [J]. 山东医药工业, 1997, 16(2): 46-47.
- [10] 徐 婵, 吴潇潇, 万定荣, 等. 三颗针抗菌活性成分研究 [J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2015, 44(5): 556-562.
- [11] 林浩然, 郑幼兰, 陈仁通, 等. 木芙蓉治疗滴虫性阴道炎及霉菌性阴道炎的实验和临床研究 [J]. 医学研究通讯, 1990, 19(10): 22-25.
- [12] 陈文吟, 余宙耀, 李灼亮. 肝毒清方单味药水提物的体外抗 HBV 作用 [J]. 中药材, 1999, 22(9): 463-465.
- [13] 龚纯贵, 张国庆, 王希营, 等. 仙鹤草提取物镇痛抗炎试验的实验研究 [J]. 药学实践杂志, 2006, 24(6): 339-341.
- [14] 张 飞, 窦圣姗, 张 杰. 宁泌泰胶囊的抗炎作用研究 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(11): 1317-1319.
- [15] 刘 薇, 黄精俸, 江振洲, 等. 宁泌泰胶囊对大鼠大肠杆菌感染性盆腔炎的改善作用研究 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(6): 612-616.
- [16] 俞旭君, 高庆和. 宁泌泰胶囊在下尿路症状中临床应用中国专家共识 [J]. 中华男科学杂志, 2017, 23(9): 852-855.
- [17] 夏明康, 胡珍真, 杨素娜, 等. 宁泌泰胶囊联合抗生素治疗慢性前列腺炎的 Meta 分析 [J]. 中草药, 2015, 46(11): 1704-1709.
- [18] 蔡 健, 陈熙猛, 汪广兵. 宁泌泰胶囊治疗精囊炎所致血精症的疗效观察 [J]. 中草药, 2014, 45(23): 3440-3442.
- [19] 陈思达, 刘步平, 钱丽欢, 等. 宁泌泰治疗慢性前列腺炎 Meta 分析 [J]. 现代医院, 2015, 15(12): 8-12.
- [20] 韩 伟, 张喜庄, 杨永军, 等. 单用宁泌泰胶囊治疗 BPH 疗效观察 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2012, 27(11): 853-854.
- [21] 胡珍真, 段燕康, 杨素娜, 等. 宁泌泰胶囊临床应用新进展 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2014, 20(6): 672-674.