

· 临床研究 ·

糜蛋白酶对改善精液不液化的体外实验及恢复生育的临床观察

陈宗平, 邱兆雨, 杨丽, 梁国标, 赵法亮, 苗向阳, 张发明, 简毓, 罗旭, 吴涛

(遵义医学院附属医院泌尿外科, 贵州遵义 563099)

摘要:目的 探讨糜蛋白酶改善精液不液化及性生活时阴道内使用的方法及恢复生育的效果。方法 选取精液不液化致不育的门诊患者 76 例, 3~7 d 后重新检查其精液, 并在其内加入糜蛋白酶 4 000 U, 通过精液质量分析, 了解其对精液不液化的改善情况。并将糜蛋白酶能改善精液的患者, 采用糜蛋白酶 4 000 U 用生理盐水 3 mL 稀释后, 于夫妻性生活过程中自行阴道内注射, 了解受孕情况。另选用精液质量正常的健康志愿者 15 例及液化正常的异常精液志愿者 17 例, 同样在 3~7 d 后重新检查其精液, 并在其内加入糜蛋白酶 4 000 U, 通过精液质量分析, 了解糜蛋白酶对正常精液及液化正常的异常精液有无影响。结果 76 例患者加入糜蛋白酶后 30 min 内精液完全液化, 并能改善精子的活率与活力。76 例患者均采用糜蛋白酶于夫妻性生活过程中自行阴道内注射治疗, 其配偶受孕 37 例, 受孕率 48.7%; 未受孕 7 例, 未受孕率 9.2%; 24 例因夫妻双方嫌操作麻烦, 试用 1~4 次后放弃, 放弃率 31.6%; 8 例失访, 失访率 10.5%。糜蛋白酶对正常精液及液化正常的异常精液无明显影响。结论 糜蛋白酶能有效改善精液不液化和精子的活率与活力。通过夫妻性生活过程中自行注射糜蛋白酶可恢复生育, 但阴道内用药方式有待改进。

关键词: 精液不液化症; 糜蛋白酶; 不育, 男(雄)性; 阴道注射

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.34.015

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)34-3612-02

Clinical observation of chymotrypsin to improve nonliquefaction of semen in vitro and to recover fertility through endovaginal medication

Chen Zongping, Qiu Zhaoyu, Yang Li, Liang Guobiao, Zhao Faliang,

Miao Xiangyang, Zhang Faming, Jian Yu, Luo Xu, Wu Tao

(Department of Urology, The Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563099, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of improving nonliquefaction with chymotrypsin and recovering fertility through endovaginal medication. **Methods** 76 infertility sufferers of nonliquefaction of semen who come from clinic service were selected to recheck their semen with chymotrypsin for 4 000 international unit in 3-7 days, then through semen quality analysis we got the message about the improvement of nonliquefaction of semen. Choosing the patients whose semen could be improved by chymotrypsin to use 4 000 international unit of chymotrypsin with physiological saline for 3 milliliter to inject vagina in sexual activity to know the conceive situation. At the same time, 15 health volunteers and 17 volunteers of abnormality semen with normal liquefaction were selected and their semens were rechecked after 3-7 days. We put 4 000 international unit of chymotrypsin in them to know the effects of chymotrypsin on health semens and abnormality semens with normal liquefaction to act as control. **Results** All of 76 nonliquefaction of semen sufferers got improve to their semen when added chymotrypsin in vitro and it could improve the motility rate and vitality of spermatozoa. And all of them got treated by chymotrypsin through inject vagina in sexual activity. 37 patients' spouses got pregnant; the conception rate was 48.7%. 7 did not get pregnant, the rate was 9.2%. 24 gave up under the treatment because of the failure to insist, and the rate was 31.6%. 8 lost follow, the rate was 10.5%. It was no significant effect to normal semen and abnormality semen with normal liquefaction. **Conclusion** Chymotrypsin could improve nonliquefaction of semen and the motility rate and vitality of spermatozoa effectively. And it could recover fertility through inject vagina in sexual activity, while endovaginal medication is to be improved.

Key words: semen unliquefaction; chymotrypsin; infertility, male; vaginal injection

精液不液化是导致男性不育的常见原因之一, 据报道其发生率国外为 11.8%^[1], 国内为 9.8%^[2-3]。引起精液不液化的原因目前并不完全清楚, 临床对其治疗方法较多, 但总体效果均不理想。糜蛋白酶为其中的一种治疗方法之一, 有选择肌肉注射、用于辅助生殖技术筛选精子或制成栓剂阴道内使用^[4-6]。采用蛋白水解酶进行体外替代治疗是目前国内外发展趋势, 但替代方法有待探讨。笔者于 2003 年 9 月至 2011 年 3 月对 76 例精液不液化致不育患者采用糜蛋白酶在体外能改善精液不液化, 并用其通过夫妻性生活过程中自行阴道内注射, 探讨其

治疗效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集精液不液化致不育患者 76 例(治疗组), 年龄 22~45 岁, 3~7 d 后重新检查其精液, 并在其内加入糜蛋白酶(长春天诚药业有限公司生产, 批号: H22022843) 4 000 U, 通过精液质量分析(监测精液的 pH 值、黏稠度、液化状态、液化时间、精子密度、精子活率、精子活力、正常形态精子及异常形态精子), 了解其对精液不液化的改善情况。并将糜蛋白酶能改善精液的患者, 采用糜蛋白酶阴道内注射(具体方法: 糜

表 1 不液化精液、液化正常的异常精液及正常精液对糜蛋白酶治疗前/后的质量分析($\bar{x} \pm s$)

检验参数	不液化精液	液化正常的异常精液	正常精液
pH 值	7.4±0.2/7.5±0.1	7.3±0.1/7.3±0.2	7.4±0.2/7.5±0.2
黏稠度	黏稠/适中	适中/适中	适中/适中
液化状态	不全液化/液化	液化/液化	液化/液化
液化时间(min)	>60/23±2 ^a	21±4/22±4	20±5/20±4
精子密度($\times 10^6$ /mL)	46±28/48±22	26±19/24±20	52±31/57±32
精子活率(%)	32±24/64±18 ^b	30±24/31±23	71±10/69±11
精子活力(%)	a 级 23±12/26±14	a 级 20±11/21±14	a 级 36±9/35±9
	b 级 26±19/9±5	b 级 24±15/24±16	b 级 30±12/29±14
正常形态精子数(%)	27±14/26±15	13±11/12±11	28±6/29±6
异常形态精子数(%)	72±11/75±10	87±13/89±9	70±11/70±10
例数(n)	76	17	15

蛋白酶 4 000 U 用生理盐水 3 mL 稀释后,于夫妻每次性生活时,男方射精后用注射器阴道内注射,再将阴茎插入阴道反复抽动数次使得糜蛋白酶能很好地与射入阴道的精液混合。了解受孕情况。另选用精液质量正常的健康志愿者 15 例(正常对照组,年龄 22~26 岁)及液化正常的异常精液志愿者 17 例(异常对照组,年龄 20~39 岁),同样在 3~7 d 后重新检查其精液,并在其内加入糜蛋白酶 4 000 U,通过精液质量分析,了解糜蛋白酶对正常精液及液化正常的异常精液有无影响。

1.2 精液不液化致不育的诊断标准 76 例患者夫妇同居 1 年以上,有正常的性生活,未采用任何避孕措施,经夫妇双方于本院门诊检查,多次精液检查(2~6 次,平均 3.5 次)证实男方存在精液不液化而排除其他疾患导致女方不孕。其中 7 例患者女方存在宫颈炎(3 例)、输卵管不通(1 例)或欠通畅(2 例)及子宫内膜异位症(1 例)。

1.3 统计学处理 采用 SP13.0 软件处理数据,数据计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间采用 *t* 检验,计数资料以百分比表示,组间采用 χ^2 分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 糜蛋白酶对不液化精液、正常精液及液化正常的异常精液的质量分析 76 例患者加入糜蛋白酶后 30 min 内精液完全液化(治疗前 >60 min,治疗后 23±2 min, $P < 0.05$),并能改善不液化精液的精子活率[治疗前(32±24)%,治疗后(64±18)%, $P < 0.05$]及活力[治疗前 a 级(23±12)%、治疗后 a 级(26±14)%, $P < 0.05$;治疗前 b 级(26±19)%、治疗后 b 级(29±15)%, $P < 0.05$],而对精液的 pH 值、精子密度、正常形态精子及异常形态精子比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。且对正常精液及液化正常的异常精液比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 2 糜蛋白酶对不液化精液患者性生活过程中配偶阴道内注射治疗不育疗效观察

组别	配偶受孕	配偶未受孕	放弃治疗	失访	合计
例数(n)	37	7	24	8	76
比率(%)	48.7	9.2	31.6	10.5	100

2.2 随访情况 76 例患者均采用糜蛋白酶于夫妻性生活过程中自行阴道内注射治疗,随访 3~15 个月,其配偶受孕 37 例,受孕率 48.7%;未受孕 7 例,未受孕率 9.2%;24 例因夫妻双方嫌操作麻烦,试用 1~4 次后放弃,放弃率 31.6%;8 例失访,失访率 10.5%,见表 2。

3 讨 论

目前,已研究表明糜蛋白酶对改善精液不液化的体外实验是肯定的^[4-10],本研究同样证实了这一点。而对不液化精液中的质量分析参数国内外学者存在一定的争议,有的学者认为糜蛋白酶对精液中的其他参数如 pH 值、精子密度、精子活率、精子活力、正常形态精子及异常形态精子无明显影响^[9-10],有的学者则认为糜蛋白酶还能改善不液化精液精子的存活率及活力。笔者支持后者,原因在于糜蛋白酶改善精液的黏稠度,使精液处于液化状态,从而解除了束缚精子游动的障碍。

精液的液化主要依靠前列腺腺泡和腺管上皮细胞分泌的蛋白水解酶完成,各种原因导致前列腺腺疾病使得其分泌的蛋白水解酶缺乏或异常,导致精液中缺乏蛋白水解酶而致液化异常。临床上采用中医中药口服,抗菌药物治疗前列腺炎,以及某种水解酶进行肌肉注射,来改善精液不液化,但是往往因为复杂代谢机制而不能达到满意的效果,笔者也曾用上述方法进行过治疗,效果并不理想。既然通过全身用药很难达到理想的效果,采用局部使用蛋白水解酶类就成为了一种替代方法,并且通过体外替代治疗已成为目前国内外的的发展趋势^[4-10]。有学者使用 α -糜蛋白酶阴道栓剂治疗取得一定的效果^[6],而笔者采用糜蛋白酶于每次夫妻性生活时射精后自行阴道内注射治疗,结果显示:76 例中其配偶受孕 37 例,受孕率 48.7%;7 例其配偶未受孕,未受孕率 9.2%;24 例因夫妻双方嫌操作麻烦,试用 1~4 次后放弃,放弃率 31.6%;8 例失访,失访率 10.5%。约有 50% 的患者恢复生育;仅有 9.2% 未恢复生育,通过对其配偶进行妇检,发现存在宫颈炎、输卵管不通或欠通畅及子宫内膜异位症,是因夫妇双方共同存在不育、不孕因素造成。治疗过程中,因夫妇双方不愿意接受或坚持放弃治疗的占 31.6%,说明该方法还有待改进。笔者试图设计发明一种“佩戴药物的阴茎套”装置,通过性交过程中与射精同步注射糜蛋白酶以达到改善精液不液化,使不育患者在性生活的(下转第 3616 页)

滑肌细胞增殖,血管重构,参与动脉粥样硬化的发生、发展。

在 CHD 二级预防中不仅需要降血压、降血糖、降血脂等对症治疗,而且能根据 HTWP 评估处于心脏代谢风险的肥胖人群,从而早期抑制或延缓动脉粥样硬化的进程^[12]。

参考文献:

- [1] Lemieux I, Pascot A, Couillard C, et al. Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men[J]. *Circulation*, 2000, 102(2): 179-184.
- [2] Lamarche B, Tchernof A, Mauriège P, et al. Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease[J]. *JAMA*, 1998, 279(24): 1955-1961.
- [3] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心血管病预防指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(1): 3-22.
- [4] 刘晓宇, 高岩, 叶王玉, 等. 小而密低密度脂蛋白与脑卒中及危险因素的关系[J]. *中华医学杂志*, 2003, 83(22): 1939-1941.
- [5] Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, et al. The Residual Risk Reduction initiative: A call to action to reduce Residual vascular Risk in dyslipidemic patients. A condensed position paper by the Residual Risk Reduction Initiative (R3j)[J]. *Diabetes Vasc Dis Res*, 2008, 5(4): 319-335.
- [6] Taskinen MR, Adiels M, Westerbacka J, et al. Dual metabolic defects are required to produce hypertriglyceridemia

in obese subjects[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(9): 1946-1948.

- [7] Atar IA, Atar I, Aydinalp A, et al. Is there any relationship between coronary artery disease and postprandial triglyceride levels[J]. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2011, 11(3): 201-206.
- [8] Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, et al. Nonfasting Triglycerides and Risk of Myocardial Infarction, Ischemic Heart Disease, and Death in Men and Women[J]. *JAMA*, 2007, 298(3): 299-308.
- [9] Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome[J]. *Nature*, 2006, 444(14): 881-887.
- [10] Arsenault BJ, Lemieux I, Després JP, et al. The hypertriglyceridemic-waist phenotype and the risk of coronary artery disease: results from the EPIC-Norfolk Prospective Population Study[J]. *CMAJ*, 2010, 182(13): 1427-1432.
- [11] Tanko LB, Bagger YZ, Qin G, et al. Enlarged waist combined with elevated triglycerides is a strong predictor of accelerated atherogenesis and related cardiovascular mortality in postmenopausal women[J]. *Circulation*, 2005, 111(15): 1883-1890.
- [12] Arsenault BJ, Lemieux I, Despres JP, et al. The hypertriglyceridemic-waist phenotype and the risk of coronary artery disease: results from the Epic-Norfolk prospective population study[J]. *CMAJ*, 2010, 182(13): 1427-1432.

(收稿日期: 2012-06-19 修回日期: 2012-08-22)

(上接第 3613 页)

同时,达到生育的目的。该装置初步命名为“促孕套”,已申请并获得国家专利,可望得到市场开发。

值得提出的是,部分精液不液化的患者精液中加入糜蛋白酶后发现存在弱精症或少精症,经加用十一酸睾酮 40 mg 口服 2 次/日及氯米芬 50 mg 口服 1 次/日,2~3 个月后,弱精症或少精症改善,配偶获得受孕。说明针对此类患者在改善精液不液化的同时追加生精及强精治疗是必不可少的。

参考文献:

- [1] Wilson VB, Bunge RG. Infertility and semen nonliquefaction[J]. *J Urol*, 1975, 113(4): 509.
- [2] 梁善荣, 王晓霞, 席庆兰, 等. 精化胶囊治疗精液不液化症临床观察[J]. *中华男科学杂志*, 2006, 12(7): 658-659.
- [3] 罗日有. 81 例精液不液化症原因分析[J]. *广西医学*, 2004, 26(8): 1195.
- [4] 范勇, 孙洪福, 甘兆红, 等. 血府逐瘀胶囊加 α -糜蛋白酶治疗精液不液化症 40 例[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2007, 13(4): 380-381.
- [5] 应俊, 王忠, 姚德鸿. 蛋白酶对降低异常精液黏稠度的实验对比研究[J]. *中国男科学杂志*, 2006, 20(11): 14-16, 21.

[6] 陈士祥, 李金华, 张先觉, 等. α -糜蛋白酶阴道栓剂治疗精液不液化的实验与临床研究[J]. *男性学杂志*, 1995, 9(4): 204-206.

- [7] Xu HR, Lu JC, Chen F, et al. The effect of chymotrypsin on the determination of total alpha-glucosidase activity in seminal plasma and the correlation between alpha-glucosidase level and semen parameters[J]. *Arch-Androl*, 2006, 52(6): 441-446.
- [8] Chen F, Lu JC, Xu HR, et al. Chymotrypsin effects on the determination of sperm parameters and seminal biochemistry markers[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2006, 44(11): 1335-1339.
- [9] Chen F, Lu JC, Xu HR, et al. Preliminary investigations on the standardisation and quality control for the determination of gamma-glutamyltranspeptidase activity in seminal plasma[J]. *Andrologia*, 2007, 39(1): 1-6.
- [10] Lu JC, Chen F, Xu HR, et al. Preliminary investigations on the standardization and quality control for the determination of acid phosphatase activity in seminal plasma[J]. *Clin Chim Acta*, 2007, 375(1/2): 76-81.

(收稿日期: 2012-06-09 修回日期: 2012-08-30)