

微循环理论在男性不育症中西医诊治中的应用价值探讨

孙大林 金保方

(东南大学附属中大医院中西医结合男科, 南京 210009)

【摘要】微循环是人体循环的基础,可以调控生精内环境,与精子生成、成熟和排泄紧密相关,对维持生殖功能至关重要。中医学的气、血、经络理论与微循环密切相关,中医学对微循环障碍的病机概括为血瘀证。微循环障碍是男性不育的重要因素,是多种病因导致的共同病理结果。临床使用中、西药改善微循环,促进生精环境的营养代谢,在治疗男性不育中发挥重要价值。

【关键词】生殖微循环;男性不育症;生精内环境;血瘀证;精血同源

DOI: 10.16025/j.1674-1307.2022.12.005

微循环是直接参与细胞、组织物质交换的体液循环,是人体循环系统的基础。微循环承担着血液与组织液之间氧气、营养必需物质和代谢产物的交换,能量、信息传输,血液流通、分配、组织灌注以及一系列反馈调节和内环境稳定,在保持人体正常生理功能,以及各种疾病的发生、发展和药物作用机制中均占有突出地位。近年来研究^[1]发现,微循环在男性生殖功能中至关重要,与精子生成、成熟和排泄均密切相关,这对指导中、西医诊断和治疗男性不育症均有重要价值。

1 男性生殖微循环

男性生殖系统是由内生殖器官、外生殖器官和相关附属结构组成。其中,内生殖器睾丸负责产生精子和雄激素;附属性腺附睾、精囊和前列腺作为合成精浆的主要器官,新陈代谢和细胞增殖均比较活跃,需要大量氧气、营养和能量供应,以及代谢废物的排出。这决定了生殖系统需要充沛的血液供应,丰富而复杂的循环网络,以及与之相适应的解剖结构及功能特点。

1.1 睾丸微循环

从 20 世纪 40 年代开始出现有关睾丸微循环的研究,但直至 80 年代,有学者通过血管铸型扫描电镜,立体构筑了睾丸内部的微血管结构。睾丸动

脉起自腹主动脉,下行进入精索,于睾丸纵膈附近分支,部分分支直接穿入睾丸实质,走行于睾丸间质内,另一些分支在白膜下沿睾丸表面行进,同时发出分支穿入睾丸实质内。睾丸静脉起自睾丸实质内,微静脉相互汇合成较大静脉向睾丸门方向聚集,最终汇入精索静脉。睾丸微循环组成一个复杂的网络,为睾丸提供氧、微量元素、营养物质等,清除和带走二氧化碳等代谢产物,对睾丸功能的正常发挥至关重要。目前已发现^[2],睾丸微循环在雄激素运输,睾丸新陈代谢,调控睾丸温度方面发挥重要作用,进而维持正常的生精功能。

1.2 附属性腺微循环

附睾动脉沿结缔组织隔膜渗透到附睾小管之间,形成中隔动脉,分隔各个部分,在分支点处,动脉卷曲消失,形成一条相对较直的小血管通路。附睾静脉充盈不良且不均匀,附睾体尾部节段的微血管排列基本相似。结构致密且组织正常的毛细血管床,在附睾尾端的微血管床,形成两个独立的网络,外层位于结缔组织内,包裹着肌层,小动脉穿过整个肌层,形成致密的上皮下毛细血管网络。上层的上皮形成折叠和手指状突起,其中含有丰富的毛细血管。附睾各段微血管构筑无明显差别,微动脉和微静脉走行于附睾管间,由

基金项目:国家自然科学基金项目(82074440,81874472)

作者简介:孙大林,男,36岁,博士研究生。研究方向:中西医结合治疗男科病。

通信作者:金保方,E-mail: hexiking@126.com

引用格式:孙大林,金保方.微循环理论在男性不育症中西医诊治中的应用价值探讨[J].北京中医药,2022,41(12):1346-1350.

微动脉发出分支,进而形成附睾管毛细血管网。蔓状静脉起于睾丸后上区,收集睾丸和附睾的小静脉,可见到明显的静脉瓣压迹,较细的血管直接注入粗大静脉中,较大的静脉壁上也有毛细血管分布。附睾微循环对于维持上皮组织的吸收和分泌功能,血-附睾屏障的免疫屏障功能以及输出小管的转运功能都非常关键,与精子的发育、成熟、筛选以及迁移密切相关^[3]。目前,关于精囊和前列腺的微循环与生殖功能方面的研究较少,但基于调节微循环药物改善精液方面的报道,认为微循环在调控精囊和前列腺分泌功能中存在重要作用^[4]。

2 中医学对微循环的认识

中医历代医家通过长期的临床实践,总结出用气血的形成、输布及功能,经络的循行途径及结构功能等来阐明复杂的人体生理、病理过程,其中一些认识与西医学微循环理论内涵相似。

2.1 “气”与微循环

中医学的“气”包括元气、宗气、营气、卫气,具有推动、温煦、防御、固摄、气化的作用,能维持血的运行、津液的输布、水道的通畅、汗液和尿液的排泄。《灵枢经·脉度》谓:“流溢之气,内灌脏腑,外濡腠理”,气运行机体,周而复始,供养脏腑活动力。

能量和信息的传递,是微循环的三大功能中的两项,只有充分的能量供给(传递),机体、器官、组织和细胞才能完成各种功能;只有准确、及时的信息传递,机体、器官、组织和细胞才能保证执行正确、适时的功能。因此,气与微循环存在密切的关系。

2.2 “血”与微循环

“血”是构成人体和维持人体生命活动的基本物质之一。血循行于脉内,沿脉管循行于全身,为全身各脏腑组织的功能活动提供营养。《难经·二十二难》将血的这一作用概括为“血主濡之”。全身各部无一不是在血的濡养作用下而发挥功能的:“目得之而能视,耳得之而能听,手得之而能握,掌得之而能握,足得之而能步,脏得之而能液,腑得之而能气。是以出人升降,濡润宣通者,由此使然也。”血的濡养作用可以从面色、肌肉、皮肤、毛发等方面反映出来。濡养作用正常,则面色红润,肌肉丰满壮实,肌肤和毛发光滑等。而濡养作用减弱时,可见面色不华或萎黄,肌肤

干燥,肢体或肢端麻木,运动不灵活等营养功能不足的表现。这与微循环的给各器官和组织功能及时带来氧气和营养,进而保持细胞活性和器官、组织发挥正常功能相一致。由此可见,“血”是保障微循环正常进行的重要物质基础,与微循环功能息息相关。

2.3 经络与微循环

《素灵微蕴》载:血行“由脏而经,由经而络,由络而播宣皮腠,熏肤充身泽毛”“阴性亲内,自皮而络,自络而经,自经而归趋脏腑。”血液从心排出,经过经脉到络脉,反复分支逐渐变细为最细的孙络,疏布于全身组织,在组织细胞完成物质交换后,再由孙络到络脉,由络脉会合到经脉,最后返回心的过程。结合现代医学将血管分为大、中、小血管和微血管的层次,可认为孙络与微血管在解剖形态结构上具有同一性。此外孙络具有结构的网络性、分布的弥散性、气血流动的双向性和缓行性等特点,这与现代医学认为的循环系统末端结构-微循环具有网络结构、分布弥散、相互贯通、液体流动的特点具有一定的相似性^[5]。由此可见,中医学的经络,尤其是孙络与微循环的结构和功能单位极为相近。

2.4 血瘀证与微循环障碍

很多典型病理表现如炎症、水肿、创伤、休克、肿瘤等,都可能出现微循环障碍,其表现为血流缓慢、红细胞聚集、血管内栓塞、血管破裂、血液外溢、血块未被吸收等。而血瘀证临床表现主要包括疼痛如针刺,痛点固定、拒按,夜间加重;体表肿块青紫,腹内肿块坚硬而推之不移,出血紫暗或夹有血块;面色黧黑,唇甲青紫,眼下紫斑,肌肤甲错,腹部青筋显露,皮肤出现丝状红缕。舌质紫暗,舌下脉络曲张等。二者的临床表现有诸多共通之处。研究^[6]报道,血瘀证患者可表现为微血管形态、功能状态、血液流变性发生改变,组织代谢障碍等。从甲襞、球结膜、口唇、舌尖部位的微循环对多种临床疾病进行观察,均发现不同程度的微血管紊乱、畸形管袢增加、微血管扭曲瘤样改变、血液缓慢、管袢及微血管丛淤血、红细胞聚集、白细胞贴壁滚动及袢顶淤血或微血管周围渗液、出血等微循环障碍改变,这些改变可以反映血瘀的性质和程度^[7]。因此,基于现代医学对血瘀证的大量研究,表明微循环障碍实质上是中医学血瘀理论的客观表现,而血瘀证则是中医学对微循环障

碍一类疾病的病机概括。

3 微循环障碍与男性不育症

男性不育症是指由于男性因素引起的不育, 男性不育症病因复杂, 近年来研究表明, 微循环障碍是男性不育的重要病理因素之一^[8]。通过改善微循环, 促进生精环境的营养代谢成为临床治疗男性不育的重要方法和研究热点^[9]。

3.1 微循环障碍在男性不育症病因中的价值

男性不育症由多种疾病或因素造成, 大部分患者仅表现为精液检查结果异常。随着近年研究的深入, 发现微循环与精子生成、成熟与精液分泌有关系, 多种导致男性不育的病因均与生殖微循环功能障碍有关。

3.1.1 遗传因素: 克氏综合征患者的彩色多普勒超声检查可见睾丸内血管减少, 且睾丸纵隔动脉的阻力指数增高^[10]。临床上可根据超声检测睾丸曲细精管的血液供应, 指导在血流相对丰富的区域及精子最可能生成的部位进行穿刺, 可提高取精的成功率。AZF 基因微缺失无精子症患者的睾丸病理可表现生精上皮细胞脱落, 微血管纤维化, 睾丸血管数量减少等变化^[11]。先天性双侧输精管缺如 (CBAVD) 患者睾丸可表现为生精小管界膜增厚分层, 有基膜样物质沉积, 影响生精上皮与间质之间的微循环和物质交换, 导致 CBAVD 无精子症在梗阻的同时还合并睾丸的生精功能障碍^[12]。

3.1.2 内分泌因素: 睾丸血管或管周细胞上广泛分布着雄激素受体, 提示血管可能是雄激素的靶器官^[13]。雄激素可增加内皮细胞一氧化氮释放, 表现出扩张血管的作用^[14]。而雄激素受体缺乏或不敏感可影响睾丸内微血管的舒缩功能, 睾丸彩超的血流信号明显减少^[15]。垂体切除后会出现的血管舒缩异常, 而低剂量人绒毛膜促性腺激素 (HCG) 可预防这种血管功能问题^[16]。甲状腺激素可参与 Leydig 细胞合成睾酮和血管内皮生长因子 (VEGF)、一氧化氮等血管活性因子, 间接发挥调控睾丸微循环的功能^[17]。

3.1.3 精索静脉曲张 (varicocele, VC): 在男性人群中, VC 发病率为 15%~20%, 在不育男性中发病率为 25%~40%, 是导致男性不育最常见原因之一^[18]。VC 患者多由于精索内静脉瓣膜发育不良或缺失, 导致血流瘀滞、精索静脉内压过高, 诱发脊髓交感神经反射, 使睾丸小动脉、微动脉收缩; 也可直接刺激微动脉及毛细血管前括约肌收

缩, 因此血流阻力增大, 影响睾丸血液微循环障碍^[19]。动物实验^[20]也证实, VC 模型大鼠的睾丸微血管血流下降, 并随着结扎时间的延长, 血流降低越发严重, 最终导致生精功能异常。

3.1.4 生殖道感染: 腮腺炎病毒感染导致的腮腺炎性睾丸炎可引起睾丸内压增高, 睾丸实质缺血, 微循环障碍, 造成生精上皮不可逆的玻璃样变和纤维化, 50% 的患者会发生睾丸组织的广泛破坏和萎缩^[21]。螺旋体感染可造成睾丸毛细血管前血管内红细胞阻塞, 降低微循环血流, 后期可导致睾丸内血流减少和局灶性血管损伤, 血管通透性增加和红细胞微栓塞附近的间质性出血, 从而引发生精小管的细胞死亡^[22]。睾丸感染造成的睾丸微石症, 睾丸动脉收缩峰值血流速度显著降低, 可导致生精功能下降^[23]。附睾腺体的感染还可能导致微血管通透性改变, 组织水肿, 血管收缩, 进而影响腺体分泌, 导致精液量明显减少, 甚至无精液排出^[24]。

3.2 血瘀证与男性不育

中医学认为肾藏精, 主生殖, 肾精的盛与衰与男性生育能力密切相关。“精血同源”理论认为, 精和血都由水谷精微化生和充养, 化源相同, 两者之间又可以相互滋生, 相互转化。如《赤水玄珠》所云: “夫血者, 水谷之精气也, 和调于五脏, 洒陈于六腑, 男子化而为精, 女子上为乳汁, 下为经水。”《读书随笔·气血精神论》曰: “精者, 血之精微所成也。”若肾精亏虚, 无以化气生血, 气虚血枯, 血液运行失常致瘀。因此, 长期的肾精不足往往会伴随血瘀的出现。且男性不育症患者病程较长, 心理社会压力过大, 是引发血瘀证的因素。血瘀是 VC 发病的最基本、核心病机^[25]。近期 1 项临床调查研究^[26]证实, 大多男性不育症患者存在脉弦、舌暗等血瘀证的表现。同时, 血脉瘀滞不通, 也可导致精道不利, 瘀浊不去, 新精不生, 与男性不育形成恶性循环。

3.3 微循环在男性不育症治疗中的指导价值

微循环障碍是导致精子异常发生和发展的重要病理基础, 改善微循环已经被作为男性不育的基础性治疗方法写入男性不育诊疗指南^[27]。

胰激肽原酶又称为血管舒缓素, 可以刺激前列腺素的生成, 进而改善末梢血液循环, 增加睾丸与附睾血流量, 有助于改善睾丸的生精作用及附睾内的精子成熟, 提高精子质量及受精能力^[28]。

七叶皂苷能够改善精索静脉曲张所致不育患者的睾丸血流,降低毛细血管壁通透性,防止组织炎症水肿,进而改善精子质量^[29]。外源性补充人类绝经期促性腺激素 3 个月,可以显著增加男性不育患者睾丸血流量,进而提高精子质量^[30]。

中医药在治疗男性不育症方面历史悠久,积累了丰富的经验。金保方教授结合多年临床和科研经验,率先提出“生殖微循环”理论,结合中医“精血同源”理论,认为在治疗男性不育症方面,活血法应贯穿始终^[31]。活血法不仅行血以生精,还可以通过改善睾丸微循环,增加生精细胞的营养供应和代谢功能,提高精子质量。而对于临床症状不明显,无证可辨者,应当考虑从补肾活血论治。其中精子异常者,多在补肾的基础上加用当归、川芎、白芍、鸡血藤、丹参等兼有补益作用的活血药来改善睾丸微循环,提高精子质量;精浆异常者,常在补肾的基础上联合水蛭、王不留行、牛膝、泽兰、路路通等活血通络药来改善附属性腺微循环,优化生精微环境。通过临床试验研究^[32-33]表明,补肾活血中药可以在临床上提高男性不育症患者的精子数量、活力和精子 DNA 完整性,甚至可以使无精子基因缺失的无精子症患者产生精子,并能提高精浆 VEGF 含量,这提示其改善生精作用可能与微循环有关^[34]。基础研究^[35-36]表明,补肾活血方可以通过调控睾丸 Leydig 细胞和支持细胞内一氧化氮合酶、VEGF 及其受体的表达,促进睾丸微血管生成,增加微血管密度,进而促进生精细胞的增殖,提高生精功能。

综上所述,微循环参与生精功能,构建生精内环境中最重要的环节。生殖微循环障碍是多种病因导致男性不育的共性病理机制。因此,中、西医通过改善微循环,来提高生育功能,进而治疗男性不育症,具有重要价值和广阔前景。但目前关于生殖微循环的探索尚处于初级阶段,其参与生殖功能方面的研究还有待于更深入的基础研究和临床试验。

参考文献

- [1] 金亦涵,金保方,孙大林,等.养精胶囊在男性生殖微循环中的作用及机制研究进展[J].中国男科学杂志,2021,35(5):90-92.
- [2] 谷亚龙,张新东,金保方.睾丸微循环概述[J].中国男科学杂志,2015,29(2):61-65.
- [3] SCALA G, DE GIROLAMO P, CORONA M, et al. Microvasculature of the buffalo epididymis [J]. Anat Rec, 2002,266(1):58-68.
- [4] 王丹丹,孙大林,金保方.胰激肽原酶在男性生殖领域的研究进展[J].中华男科学杂志,2021,27(5):445-449.
- [5] 常成成,魏聪,吴以岭.络脉学说“孙络-微血管”概念及其临床指导意义[J].中医杂志,2016,57(1):7-11.
- [6] 李林森,田金洲,蔡艺灵,等.血瘀证生物学基础研究进展[J].山东中医杂志,2010,29(12):863-865.
- [7] 田牛,李玉珍,刘育英.血瘀证的微循环研究[J].中国中西医结合杂志,2001,21(4):248-251.
- [8] 顾磊,金保方,张新东.睾丸微循环结构及功能调控的研究进展[J].微循环学杂志,2014,24(3):65-67.
- [9] 姜辉,戴继灿,李宏军.胰激肽原酶在男性不育中的临床应用专家共识(2018 版)[J].中国男科学杂志,2018,32(3):59-63.
- [10] 王佳宇,周党侠.16 例克氏综合征患者的临床及病理分析[J].内蒙古医学杂志,2021,53(7):855-856,859,898.
- [11] 农君仁. AZF 基因微缺失无精子症患者睾丸病理观察[D].南宁:广西医科大学,2008:14-16.
- [12] 曾国华.先天性梗阻性无精子症患者 CFTR 基因突变及其睾丸超微结构的研究和 ICSI 治疗的临床观察[D].广州:中山医科大学,2000:18-20.
- [13] 闫振龙.牦牛睾丸促性腺激素受体和性激素受体增龄性变化与免疫调控研究[D].兰州:甘肃农业大学,2014:2-9.
- [14] UNEMOTO T, MATSUSHITA M, TAMURA K, et al. Role of BK channels in testosterone-induced relaxation of the aorta in spontaneously hypertensive rats [J]. Biol Pharm Bull.2007,30(8):1477-1480.
- [15] TSIMARIS P, DELIGEOROGLOU E, ATHANASOPOULOS N, et al. The effect of hormone therapy on biochemical and ultrasound parameters associated with atherosclerosis in 46, XY DSD individuals with female phenotype[J]. Gynecol Endocrinol,2014,30(10):721-725.
- [16] GONZALVO V, NAVALÓN P, LLORIS JM. Effect of LHRH agonists on testicular microcirculation with Doppler laser flowmetry [J]. Actas Urol Esp,1996,20(9):772-782.
- [17] DHOLE B, GUPTA S, KUMAR A. Triiodothyronine stimulates steroid and VEGF production in murine Leydig cells via cAMP-PKA pathway [J]. Andrologia, 2021,53(3):e13972.
- [18] ALSAIKHAN B, ALRABEEAH K, DELOUYA G, et al. Epidemiology of varicocele [J]. Asian J Androl,2016,18(2):179-181.
- [19] COZZOLINO DJ, LIPSHULTZ LI. Varicocele as a progressive lesion: positive effect of varicocele repair [J]. Hum Reprod Update,2001,7(1):55-58.

- [20] SALAMA N, BERGH A, DAMBER JE. Microvascular testicular blood flow as evaluated by laser Doppler flowmetry after the surgical induction of varicocele [J]. Arch Androl, 2001, 46(3): 197-204.
- [21] HVIID A, RUBIN S, MÜHLEMANN K. Mumps[J]. Lancet, 2008, 371(9616): 932-944.
- [22] 胡志祥, 邹丹阳, 廖春洁, 等. 梅毒螺旋体对新西兰兔睾丸的病理损伤及其对精子产生的影响[J]. 中国男科学杂志, 2019, 33(4): 15-20.
- [23] 郝东方, 张峰. 成年男性睾丸微石症的生精功能分析[J]. 中国性科学, 2020, 29(1): 24-26.
- [24] ZAFAR MI, YU J, LI H. Implications of RNA Viruses in the male reproductive tract: an outlook on SARS-CoV-2 [J]. Front Microbiol, 2021, 12: 783963.
- [25] 苏艺峰, 陈其华. 立足血瘀病机浅析以经方论治精索静脉曲张[J]. 环球中医药, 2022, 15(1): 128-130.
- [26] 邢益涛, 黄卫, 彭玉平, 等. 308 例男性不育症患者舌脉的流行病学研究[J]. 中国男科学杂志, 2022, 36(5): 68-72.
- [27] 李宏军, 洪锴, 李铮, 等. 男性不育诊疗指南[J]. 中华男科学杂志, 2022, 28(1): 66-76.
- [28] LEE SH, LEE S. Genetic association study of a single nucleotide polymorphism of kallikrein-related peptidase 2 with male infertility[J]. Clin Exp Reprod Med, 2011, 38(1): 6-9.
- [29] FANG Y, ZHAO L, YAN F, et al. Escin improves sperm quality in male patients with varicocele-associated infertility [J]. Phytomedicine, 2010, 17(3-4): 192-196.
- [30] MATTEO M, CICINELLI E, BALDINI D, et al. Influence of human menopausal gonadotrophin treatment on testicular blood flow and on seminal plasma nitric oxide levels in infertile males [J]. Int J Androl, 2006, 29(4): 441-445.
- [31] 金保方. 生殖微循环学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2022: 295-344.
- [32] 金保方, 黄宇烽, 夏欣一, 等. 养精胶囊联合锌硒宝对不育患者精子 DNA 完整性的影响[J]. 中国男科学杂志, 2006, 20(12): 45-49.
- [33] 张华俊. 养精胶囊治疗 DAZ 基因缺失所致无精子症的临床价值[D]. 南京: 南京中医药大学, 2010: 23.
- [34] 张靖, 孙大林. 补肾活血汤对特发性男性不育症精子质量和 VEGF 的影响[J]. 中国男科学杂志, 2020, 34(1): 52-55.
- [35] 董伟航, 金保方, 孙大林, 等. 补肾活血方通过 VEGF/VEGFR2 相关通路促进生精障碍模型小鼠睾丸微循环的研究[J]. 中国男科学杂志, 2018, 32(2): 30-35.
- [36] JIN B, SUN D, DONG W, et al. Yangjing Capsule can improve the function of the testicular angiogenesis through activating VEGFA/eNOS signaling pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020: 1957267.

Application value of microcirculation theory in the diagnosis and treatment of male infertility with traditional Chinese and western medicine

SUN Da-lin, JIN Bao-fang

(Andrology Department of Integrative Medicine, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 210009, China)

ABSTRACT Microcirculation, the basis of human circulation, can regulate the internal environment of spermatogenesis, is closely related to spermatogenesis, maturation and excretion, and plays an important role in maintaining reproductive function. The theory of qi and blood and the theory of meridians and collaterals in traditional Chinese medicine are closely related to microcirculation. Blood stasis syndrome is the summary of pathogenesis of microcirculation disorder in traditional Chinese medicine. Microcirculation disturbance is an important factor in male infertility, and is a common pathological result caused by a variety of etiologies. Clinical use of traditional Chinese medicine and/or western medicine to improve microcirculation and promote the nutrient metabolism of spermatogenic environment plays an important role in the treatment of male infertility.

Keywords Reproductive microcirculation; male infertility; internal environment of spermatogenesis; blood stasis syndrome; essence and blood sharing the same source of

(收稿日期: 2022-11-03)