

口服补肾类中成药联合左卡尼汀治疗少弱精子症的网状 meta 分析

王真¹, 张丽娟¹, 周梓洋¹, 李绪杰¹, 李苗秀¹, 王永泉^{2*}, 王从安^{3*} (1.山东中医药大学研究生院, 济南 250355; 2.山东中医药大学附属医院, 济南 250014; 3.山东第一医科大学附属颈肩腰腿痛医院, 济南 250000)

摘要: 目的 采用网状 meta 分析方法评价补肾类中成药联合左卡尼汀(L-carnitine, LC)治疗男性少弱精子症的有效性及安全性。方法 运用计算机检索 Web of Science、Cochrane Library、EMbase、PubMed、维普、万方、中国知网、中国生物医学文献数据库, 搜寻有关补肾类中成药联合 LC 治疗少弱精子症的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs), 检索时间为建库至 2022 年 2 月, 对符合质量标准的研究采用 Stata 16.0 和 Review Manager 5.4 软件进行分析。结果 共检索出 2 820 篇文献, 最终纳入 33 个 RCTs, 包括 8 种中成药和 3 896 例患者。网状 meta 分析结果表明, 8 种中成药与 LC 联用在改善各指标方面均优于单独使用。在改善总有效率、精子活力 a 级和精子活力 a+b 级方面, 麒麟丸+LC 具有最好的疗效(SUCRA=90.9%, 90.4% 以及 98.0%)。而复方玄驹胶囊+LC 改善精子浓度和精子存活率的效果最好(SUCRA=91.0%, 98.0%)。安全性方面, 仅 3 篇文献报道了不良反应的具体发生情况, 均未因不良反应事件而停药。结论 8 种中成药联合 LC 治疗少弱精子症皆具有较好的临床疗效, 其中麒麟丸+LC 与复方玄驹胶囊+LC 在所有疗效指标中排名靠前且稳定, 具有良好的临床应用价值。由于报道不良反应的文献较少, 其安全性仍待进一步验证。

关键词: 中成药; 左卡尼汀; 补肾; 少弱精子症; 网状 meta 分析; 麒麟丸; 复方玄驹胶囊

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2023)06-0812-12

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20221484

引用本文: 王真, 张丽娟, 周梓洋, 等. 口服补肾类中成药联合左卡尼汀治疗少弱精子症的网状 meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(6): 812-823.

Network Meta-analysis of Oral Kidney-tonifying Chinese Patent Medicine Combined with L-carnitine in the Treatment of Oligoasthenozoospermia

WANG Zhen¹, ZHANG Lijuan¹, ZHOU Ziyang¹, LI Xujie¹, LI Miaoxiu¹, WANG Yongquan^{2*}, WANG Cong'an^{3*} (1. Graduate School of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China; 3. Neck, Shoulder, Waist and Leg Pain Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the efficacy and safety of different kidney-tonifying Chinese patent medicines combined with L-carnitine(LC) in the treatment of oligoasthenozoospermia by network meta-analysis. **METHODS** Web of Science, Cochrane Library, EMbase, VIP, Wanfang, CNKI and Chinese Biomedical Literature Database were searched by computer for randomized controlled trials(RCTs) on related kidney-tonifying Chinese patent medicines combined with LC in the treatment of oligoasthenozoospermia. The retrieval time was from the establishment of the database to February 2022. Studies that met the quality criteria were analyzed using Stata 16.0 software and Review Manager 5.4. **RESULTS** A total of 2 820 articles were retrieved and finally 33 RCTs involving 8 Chinese patent medicines and 3 896 patients were included. The results of network meta-analysis showed that: eight Chinese patent medicines combined with LC were better than single use in improving each index. In terms of improving the total effective rate and sperm motility a% and (a+b)%, Qilin pill+LC had the best efficacy(SUCRA=90.9%, 90.4% and 98.0%). Fufang Xuanju capsule+LC had the best effect on improving sperm concentration and sperm survival rate(SUCRA=91.0%, 98.0%). In terms of safety, only 3 literatures reported the specific occurrence of adverse reactions, and no drug was discontinued due to adverse reactions. **CONCLUSION** Eight Chinese patent medicines combined with LC have good clinical efficacy in the treatment of oligoasthenozoospermia. Among them, Qilin pill+LC and Fufang Xuanju capsule+LC rank high and stable in all efficacy indicators, and have good clinical application value. Due to the lack of literature reporting adverse reactions, their safety remain to be further verified.

KEYWORDS: Chinese patent medicine; L-carnitine; kidney-tonifying; oligoasthenozoospermia; network meta-analysis; Qilin pill; Fufang Xuanju capsule

基金项目: 国家自然科学基金项目(82004495); 山东省自然科学基金项目(ZR2020QH318)

作者简介: 王真, 男, 硕士生 E-mail: 1163294641@qq.com *通信作者: 王永泉, 男, 主任医师, 硕士 E-mail: 3053451770@qq.com
王从安, 男, 副主任医师, 硕士 E-mail: 2544861615@qq.com

少弱精子症是少精子症和弱精子症的统称,为男性不育的重要原因,临床以精子浓度和精子活力降低为主要特征^[1]。随着生活习惯改变、工作压力加大及环境污染加剧,少弱精子症患者的发病率逐年递增,已经占全球男性人群的10%~15%,给个人和社会医疗保障体系带来沉重负担^[2-3]。左卡尼汀(L-carnitine, LC)又称左旋肉碱,可促进脂类代谢,产生三磷酸腺苷,为精子提供能量,进而促进和调节精子的发育成熟^[4]。多项指南和共识将LC列为推荐用药,明确了该药在少弱精子症治疗中的价值,但仍存在不良反应明显、撤药反应及远期效果不佳等问题^[5-6]。因此,寻求疗效显著、作用稳定且安全的治疗方法是必要的。

少弱精子症属于中医“精少”“精冷”等范畴,病位在精室,其本在肾,正如《素问·六节脏象论》曰:“肾者,主蛰,封藏之本,精之处也”,说明少弱精子症与肾虚密切相关。

大量研究表明,补肾类中成药治疗少弱精子症疗效显著、作用稳定,尤其和LC联用后,可产生显著的协同作用,同时可降低彼此不良反应的发生^[7-8]。已有多个传统meta分析证明^[9-12]中成药和LC治疗少弱精子症确有优势,但多为单种药物之间的对比,无法对多种药物治疗方法进行比较。因此,本研究采用网状meta分析方法,通过比较治疗少弱精子症常用的补肾类中成药和LC之间的临床疗效并进行排序,并研究二者的协同效果,探寻各种治疗方法在各结局指标的作用优势,为临床治疗少弱精子症提供一些思路和循证医学支持。

1 资料和方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 公开发表的临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),语种不限。

1.1.2 研究对象 依据国内或国际权威组织制定的标准^[13-16],确诊为男性少弱精子症的患者,其年龄、种族不限。

1.1.3 干预措施 试验组:口服补肾类中成药(该中成药明确具有补肾功效,且为通过药品监管部门审批上市者)联用LC;对照组:单用LC或运用试验组1种中成药或LC与中成药联用(联用时与试验组的药物不同,如虫草补肾胶囊+LC vs 五子衍宗丸+LC)。

1.1.4 结局指标 ①总有效率,参考国家中医药管理局和WHO制定^[13-14]的疗效标准,总有效率=

[(痊愈+显效+有效)例数/总例数]×100%;②精子浓度;③精子活力[a级/(a+b)级];④精子存活率;⑤不良反应。

1.2 排除标准

①非RCT试验;②中英文发表重复的文献;③干预措施不符;④未提及本研究涉及的结局指标;⑤诊断标准无参考或自拟;⑥数据不全或有错误;⑦合并尿毒症、急性肾小球肾炎、脑垂体瘤等严重并发症。

1.3 文献检索

计算机检索Cochrane Library、Web of Science、Embase、PubMed、维普(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)和万方(Wanfang)数据库,并手工查询中国药典、《国家基本药物目录》、药品说明书等,筛选临床常用的口服补肾类中成药。中文检索词包括少弱精子症、少、弱精子症、少弱精症、中医、中成药、丸、散、胶囊、片、颗粒、口服液等;英文检索词oligoasthenospermia、oligoasthenozoospermia、oral liquid、pill、capsule、Chinese patent medicine、randomized controlled trial等。检索策略以主题词与自由词结合的方式,检索时限从建库至2022年2月25日。

1.4 文献筛选及资料提取

按照筛选标准由2名研究者独立操作,提取资料后互相核对,如有问题,可通过第三方决定。采用Endnote软件对文献进行查重初筛,然后阅读文献标题和摘要进行复筛,将不符合纳入标准的文献删除,然后进一步阅读全文,决定是否纳入。如文献资料不全时,可与原始研究的作者取得联系,以获得详细数据。将所提取的文献资料输入Excel表备用,主要包括纳入文献的作者、见刊时间、样本量、病程和年龄、干预措施、疗程、结局指标等内容。

1.5 文献质量评价

使用Cochrane Reviewers Handbook 6.1.0^[17]对最终纳入文献进行风险偏倚评价,由2名评价员独立完成并交叉核对。

1.6 统计分析

所有结局指标的数据分析根据异质性采用随机或固定效应模型,二分类变量采用比值比(odds ratio, OR)作为效应量,连续性变量采用标准化均数差(standardized mean difference, SMD)为效应

量,并算出 95%可信区间(credibility interval, CI);采用 Stata16.0 软件进行网状 meta 分析,通过使用 network 组命令将数据预处理,绘制各指标证据网络图,将各指标疗效进行排序得到曲线下面积(surface under the cumulative ran-king, SUCRA),并将概率排序绘制成图。证据网络图中圆点表示所运用的干预措施,面积越大说明该干预措施的患者例数越多,2 种干预措施间连线表示 2 种干预措施存在直接比较,其粗细代表纳入研究的数量^[18-19]。用百分数表示 SUCRA,百分比越大说明干预措施越有效,为 0 时则表明该干预措施完全无效^[20-21]。当出现闭合环时,采用节点劈裂法进行不一致检验和收敛性检验。当结局指标研究数量>10 时,绘制漏斗图来确定是否有小样本效应存在的可能。文献质量评价采用 Review Manager 5.4 软件。

2 结果

2.1 文献检索

检索得到 2 820 篇文献,按“2.4”项下方法筛选后最终纳入 33 篇^[22-54],其中 10 篇^[24-25,27-28,32,35,46,50-51,54]为 3 臂试验,其余 23 篇均为双臂试验,筛选流程见图 1。共 3 896 例患者被纳入,均符合少弱精子症的诊断标准,其中试验组 1 731 例,对照组 2 165 例,涉及 8 种中成药,包括右归胶囊、仙鹿口服液、五子衍宗丸/软胶囊、四子种王胶囊、生精片/胶囊、麒麟丸、复方玄驹胶囊、虫草补肾胶囊;共涉及 13 种干预措施,包括 LC、中成药单用、中成药+LC。纳入研究的基本特征见表 1。

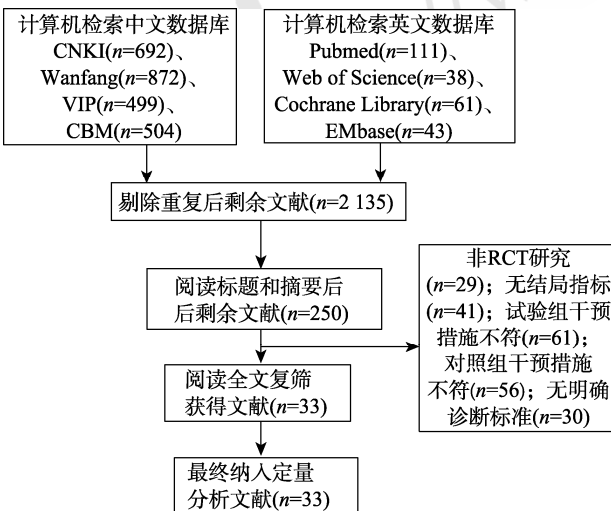


图 1 纳入研究的筛选流程图

Fig. 1 Screening flow diagram of included studies

2.2 文献质量评价

19 项研究报道了随机序列产生的具体方案,15 项^[23,29,31-32,36,42-47,49,52-54]采用随机数字表法评为低风险,4 项^[24,26,28,31]根据治疗方案不同进行随机评为高风险,其余 14 项仅提到随机。所有研究均未提及盲法实施。33 项研究均未告知分配隐藏。33 项研究均报道了本研究所取的结局指标,研究并未发现有数据造假或不完整,报道不全和提前停止试验的现象,评为低风险。所有研究均未提及其他偏倚。结果见图 2。

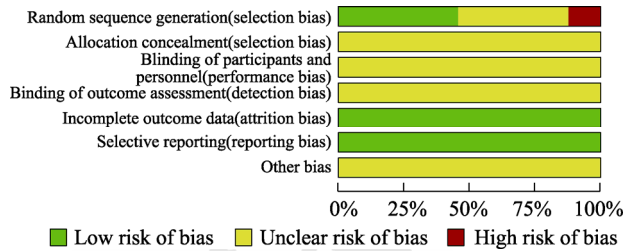


图 2 纳入研究的偏倚风险评价

Fig. 2 Bias risk assessment of included studies

2.3 总有效率

2.3.1 证据网络图 17 项研究^[22-24,26,29-31,34,38-41,48-49,52-54]报告了总有效率,有 2 项^[24,54]为三臂研究,其余为双臂研究,涉及 10 种治疗方法,证据网络总体以 LC 为中心,可知其包含 2 个闭合环,见图 3。

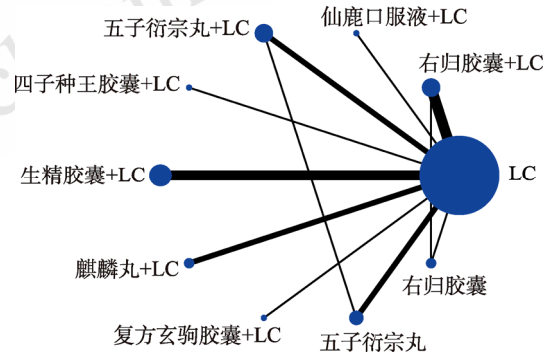


图 3 中成药联合 LC 治疗少弱精子症总有效率的证据网络

Fig. 3 Network diagram of total effective rate of Chinese patent medicine combined with LC in the treatment of oligoasthenozoospermia

2.3.2 不一致性检验与收敛性检验 节点劈裂法结果显示,每 2 种干预措施直接比较与间接比较差异无统计学意义,说明一致性较好。

2.3.3 网状 meta 分析 对纳入研究进行网状 meta 分析,产生 45 个两两比较,见图 4。网状 meta 分析结果显示,与 LC 相比较,麒麟丸+LC、复方玄驹胶囊+LC、生精胶囊+LC、五子衍宗丸+LC、右

表1 纳入研究的基本特征

Tab.1 Characteristic of included studies

纳入研究	平均年龄/岁		样本量/例		病程/年		干预措施		疗程	结局指标
	T	C	T	C	T	C	T	C		
李路凯 2014 ^[22]	26~48	26~48	200	200	1.5~8	1.5~8	右归胶囊+LC	LC	3个月	①③④⑤
王金菊 2014 ^[23]	27.6±4.5	26.1±4.0	96	96	2.9±0.6	2.7±0.4	右归胶囊+LC	LC	3个月	①③④⑤⑥
罗福 2021(1) ^[24]	36.56±1.91	36.43±1.82	30	30	4.12±1.54	4.07±1.51	右归胶囊+LC	右归胶囊	3个月	①②④
		36.51±1.86		30		4.01±1.45		LC		
杨险峰 2011(1) ^[25]	24~41	24~41	50	50	1~8	1~8	仙鹿口服液+LC	仙鹿口服液	3个月	②④
		24~41		50		1~8		LC		
朱小军 2013 ^[26]	32.87±4.26	33.43±4.86	35	35	3.87±1.54	3.64±1.68	仙鹿口服液+LC	LC	3个月	①②④⑤
张利 2010 ^[27]	23~40	23~40	26	27	1~8	1~8	五子衍宗丸+LC	五子衍宗丸	3个月	②③④⑤
		23~40		29		1~8		LC		
罗福 2021(2) ^[28]	36.53±2.87	36.51±2.84	40	40	3.79±1.12	3.69±1.02	五子衍宗丸+LC	五子衍宗丸	3个月	②④⑥
		36.57±2.91		40		3.75±1.07		LC		
李林虎 2018 ^[29]	29.6±3.3	30.1±4.6	60	60	1.8±0.5	1.7±0.3	五子衍宗软胶囊+LC	LC	3个月	①②③④
索杰 2017 ^[30]	31.7±2.6	31.5±2.8	58	58	3.3±1.5	3.1±1.6	五子衍宗软胶囊+LC	LC	3个月	①②③④⑤⑥
郑加涛 2020 ^[31]	25~40	25~40	42	42	1~8	1~8	四子种王胶囊+LC	LC	3个月	①②④⑤⑥
王旭初 2019 ^[32]	30.15±6.33	29.07±5.51	80	80	2.39±1.92	2.79±1.76	四子种王胶囊+LC	四子种王胶囊	3个月	④
		29.31±6.16		80		2.75±2.13		LC		
王琰 2018 ^[33]	22~31	22~31	63	63	1~8	1~8	四子种王胶囊+LC	LC	3个月	②④⑤⑥
攸毅 2020 ^[34]	30.12±4.03	29.32±3.45	50	50	4.01±2.13	4.32±1.87	生精片+LC	LC	3个月	①②④
吉鹏 2013 ^[35]	24~40	24~40	40	40	—	—	生精片+LC	生精片	3个月	②③④⑤
		24~40		38		—		LC		
倪云波 2009 ^[36]	23~38	23~38	43	42	1~11	1~11	生精胶囊+LC	生精胶囊	3个月	②④
张云霞 2010 ^[37]	24~38	24~38	50	59	1~11	1~11	生精胶囊+LC	生精胶囊	3个月	②④
季明勇 2011 ^[38]	23~39	23~39	40	40	1~12	1~12	生精胶囊+LC	LC	3个月	①②④
沙漠 2017 ^[39]	35.3±9.7	34.6±9.4	62	62	4.4±1.4	4.1±1.2	生精胶囊+LC	LC	3个月	①②④
季明勇 2012 ^[40]	22~41	22~41	30	30	1~14	1~14	生精胶囊+LC	LC	3个月	①②④⑤
王志 2009 ^[41]	27~40	27~40	30	30	—	—	生精胶囊+LC	LC	3个月	①②④⑤
张石军 2016 ^[42]	29.18±6.75	28.34±6.11	30	30	3.41±0.47	3.28±0.43	麒麟丸+LC	LC	3个月	②
薛云峰 2017 ^[43]	29.7±4.1	30.4±3.7	43	36	2.1±2.8	2.3±2.7	麒麟丸+LC	LC	3个月	②③④
张明明 2016 ^[44]	28.2±2.6	27.2±2.1	50	50	3.1±0.6	3.2±0.4	麒麟丸+LC	LC	3个月	②③④
陈亮 2019 ^[45]	33.28±5.08	32.89±4.20	104	104	3.02±1.39	2.93±1.25	麒麟丸+LC	LC	3个月	②④
储继凯 2015 ^[46]	29.5±4.6	28.3±5.1	40	40	2.7±2.3	2.8±2.1	麒麟丸+LC	麒麟丸	2个月	②④
		28.9±5.1		40		2.9±2.5		LC		
夏虎雄 2021 ^[47]	32.62±4.19	33.10±4.08	42	40	1~9	1~9	麒麟丸+LC	LC	3个月	②④
黄军 2020 ^[48]	33.79±7.45	34.16±7.88	50	50	2.88±0.39	2.76±0.42	麒麟丸+LC	LC	3个月	①②③④⑤
王勇 2018 ^[49]	31.79±6.65	32.82±6.09	39	39	2.68±0.47	2.71±0.45	麒麟丸+LC	LC	3个月	①②③④⑤
杨险峰 2011(2) ^[50]	22~45	22~45	40	40	1~10	1~10	复方玄驹胶囊+LC	复方玄驹胶囊	3个月	②④
		22~45		40		1~10		LC		
王界宇 2010 ^[51]	22~39	22~39	40	39	—	—	复方玄驹胶囊+LC	复方玄驹胶囊	3个月	②③④⑤
		22~39		40		—		LC		
张朝德 2012 ^[52]	30.6±4.7	29.2±4.3	30	30	3.3±1.4	3.1±1.4	复方玄驹胶囊+LC	LC	3个月	①②③④⑤
刘永存 2016 ^[53]	30.6±2.7	30.2±2.5	48	46	2.9±0.5	2.7±0.5	虫草补肾胶囊+LC	LC	3个月	①②③⑤⑥
刘永存 2017 ^[54]	31.02±1.79	32.11±1.61	50	50	—	—	虫草补肾胶囊+LC	五子衍宗丸+LC	3个月	①②④⑥
		31.82±1.51		50		—		LC		

注：T-试验组；C-对照组；—未提及；LC-左卡尼汀；①总有效率；②精子浓度；③精子活力a级；④精子活力a+b级；⑤精子存活率；⑥不良反应。

Note: T-test group; C-control group; —not mentioned; LC-L-carnitine; ①total effective rate; ②sperm concentration; ③sperm motility a%; ④sperm motility (a+b)%; ⑤sperm viability; ⑥adverse reactions.

		精子浓度																
精子活力 (a+b)级	麒麟丸+LC	0.79 (-2.66, 4.24)	1.44 (-3.16, 0.05)	1.03 (-1.58, 3.64)	1.10 (-1.30, 3.51)	5.15 (1.53, 8.77)	0.25 (-2.98, 3.48)	4.65 (1.26, 8.03)	9.78 (6.43, 13.13)	7.98 (3.67, 11.49)	8.05 (4.84, 11.25)	9.87 (8.27, 11.48)	10.85 (6.61, 15.09)	10.58 (5.76, 15.41)	9.12 (5.75, 12.49)	-		
	复方玄驹胶囊+LC	1.97 (-2.15, 6.06)	2.23 (-2.06, 7.52)	1.82 (-1.87, 5.50)	1.89 (-1.66, 5.44)	5.94 (1.48, 10.40)	0.54 (-3.61, 4.69)	5.44 (1.16, 9.71)	10.57 (6.39, 14.82)	8.37 (3.40, 12.34)	8.83 (4.70, 12.97)	10.66 (7.60, 13.72)	11.64 (6.67, 16.62)	11.37 (5.89, 16.06)	9.91 (6.60, 13.22)	7.68 (4.48, 11.70)	-	
	右归胶囊+LC	0.20 (-1.98, 5.92)	0.41 (-4.55, 4.96)	0.41 (-4.37, 5.19)	0.41 (-4.33, 5.01)	4.12 (-1.70, 9.11)	1.28 (-3.46, 6.84)	3.20 (-2.04, 8.45)	8.34 (3.11, 13.56)	6.14 (0.31, 11.97)	6.50 (1.47, 11.74)	8.43 (4.11, 12.75)	9.41 (5.08, 13.74)	9.14 (2.80, 15.41)	7.68 (2.44, 12.91)	-	-	
	生精胶囊+LC	3.56 (0.53, 6.58)	1.59 (-2.63, 5.81)	1.39 (0.30, 7.97)	0.07 (-2.65, 2.79)	4.12 (0.28, 7.97)	1.28 (-2.20, 4.75)	3.02 (0.00, 7.24)	8.75 (6.17, 11.34)	6.55 (2.13, 10.97)	7.02 (3.56, 10.47)	8.84 (6.79, 10.90)	9.82 (5.40, 14.25)	9.55 (4.56, 14.55)	8.09 (4.48, 11.70)	-	-	
	五子衍宗丸+LC	6.33 (3.40, 9.26)	4.37 (0.24, 8.90)	4.16 (0.36, 7.97)	2.78 (-0.32, 5.87)	4.05 (-0.31, 8.05)	1.35 (-0.32, 5.87)	3.55 (0.07, 7.02)	8.68 (5.23, 12.13)	6.48 (2.17, 10.79)	6.94 (4.09, 9.79)	8.77 (6.98, 10.96)	9.75 (5.44, 14.06)	9.48 (4.99, 14.37)	8.02 (4.55, 11.49)	-	-	
	仙鹿口服液+LC	7.42 (3.30, 11.48)	5.46 (0.46, 10.45)	5.25 (0.53, 9.98)	3.87 (-0.31, 8.05)	1.09 (-3.02, 5.20)	0.50 (-3.91, 4.91)	4.63 (0.25, 9.02)	2.43 (-2.66, 7.52)	2.89 (-1.38, 7.17)	4.72 (1.47, 7.97)	5.70 (0.61, 10.80)	5.43 (1.03, 9.83)	3.97 (-0.43, 8.37)	-	-	-	
	虫草补肾胶囊+LC	7.86 (3.20, 12.52)	5.90 (0.40, 11.39)	5.70 (0.45, 10.95)	4.31 (-0.45, 9.07)	1.53 (-2.67, 5.73)	0.44 (-5.03, 5.92)	4.90 (0.80, 8.99)	10.03 (5.97, 14.10)	7.83 (3.02, 12.65)	8.29 (4.46, 12.13)	10.12 (7.32, 12.93)	11.10 (6.28, 15.93)	10.83 (5.48, 16.18)	9.37 (5.29, 13.45)	-	-	
	四子种王胶囊+LC	8.45 (4.77, 12.13)	6.48 (1.79, 11.18)	6.29 (1.88, 10.68)	4.89 (1.09, 8.70)	2.12 (-1.61, 5.85)	1.03 (-3.64, 5.70)	5.13 (-4.61, 5.78)	2.93 (0.94, 9.33)	3.40 (-1.99, 7.96)	5.23 (-0.68, 7.47)	6.21 (2.24, 8.21)	5.93 (1.28, 11.13)	4.47 (0.49, 11.38)	0.66 (0.26, 8.68)	-	-	
	生精胶囊	9.41 (5.74, 13.07)	7.44 (2.75, 12.13)	7.24 (2.85, 11.63)	5.85 (3.34, 8.36)	3.07 (-0.64, 6.79)	1.98 (-2.68, 6.64)	1.54 (-3.65, 6.73)	0.96 (-3.37, 5.28)	2.30 (-2.70, 7.10)	1.74 (-2.31, 5.79)	0.09 (-2.85, 3.04)	1.07 (-3.83, 5.98)	0.80 (-4.62, 6.22)	0.66 (-3.52, 4.84)	-	-	
	麒麟丸	12.66 (6.34, 18.98)	10.70 (3.50, 17.89)	10.49 (3.49, 17.50)	9.10 (2.46, 15.75)	6.33 (-0.27, 12.93)	5.24 (-1.94, 12.42)	4.80 (-2.73, 12.33)	3.26 (-2.75, 11.18)	0.46 (-3.70, 10.21)	2.29 (-3.90, 10.05)	3.27 (-1.62, 6.21)	3.00 (-2.27, 8.82)	1.54 (-3.00, 9.00)	1.54 (-3.37, 6.45)	-	-	
	五子衍宗丸	15.74 (12.05, 19.43)	13.77 (9.05, 18.49)	13.57 (9.16, 17.98)	12.18 (8.37, 15.99)	7.87 (6.23, 12.57)	7.29 (3.63, 13.00)	6.33 (2.86, 12.89)	3.08 (2.94, 11.64)	0.23 (-2.00, 10.67)	0.98 (-2.94, 9.56)	0.71 (-2.80, 3.31)	0.75 (-2.00, 7.62)	1.07 (-2.80, 7.87)	1.07 (-2.99, 5.14)	-	-	
	仙鹿口服液	15.96 (13.94, 17.99)	14.00 (10.45, 17.55)	13.80 (10.64, 16.95)	12.41 (10.16, 14.66)	9.63 (7.52, 11.75)	8.54 (5.03, 12.06)	8.10 (3.91, 12.30)	6.56 (4.45, 10.58)	3.30 (3.51, 9.61)	0.25 (-2.95, 9.56)	0.02 (-2.80, 3.31)	0.98 (5.48, 16.18)	0.71 (5.29, 13.45)	-	-	-	
	四子种王胶囊	15.90 (11.34, 20.63)	14.02 (8.52, 19.51)	13.82 (9.40, 18.23)	12.43 (7.68, 17.18)	9.65 (4.96, 14.34)	8.56 (3.09, 14.03)	8.12 (2.20, 14.05)	6.58 (2.35, 12.72)	3.32 (1.40, 11.75)	0.25 (-4.20, 10.85)	0.02 (-4.95, 5.44)	0.98 (-4.16, 4.20)	0.71 (-2.94, 4.90)	0.66 (-3.19, 6.06)	-	-	
	右归胶囊	16.42 (10.68, 22.15)	14.45 (8.02, 20.88)	14.25 (8.03, 20.47)	12.89 (7.04, 18.68)	10.08 (4.32, 15.85)	8.99 (3.56, 14.43)	8.55 (1.74, 15.36)	7.97 (1.79, 14.15)	7.01 (0.84, 13.18)	3.76 (-4.48, 11.99)	0.88 (-5.51, 6.87)	0.43 (-4.91, 5.81)	0.45 (-6.37, 7.23)	1.40 (-3.97, 6.89)	-	-	
	仙鹿口服液	16.43 (12.20, 20.65)	14.46 (10.59, 18.34)	14.26 (9.39, 19.13)	12.87 (8.54, 17.21)	10.10 (5.83, 14.37)	9.01 (3.89, 14.12)	8.56 (2.97, 14.16)	7.98 (3.17, 12.79)	7.02 (2.22, 11.82)	3.77 (-3.50, 11.04)	0.69 (-4.13, 5.51)	0.46 (-3.24, 4.17)	0.44 (-5.14, 6.03)	1.01 (-6.51, 6.53)	-	-	
	复方玄驹胶囊	18.45 (13.04, 23.86)	16.48 (10.34, 22.63)	16.28 (10.35, 22.21)	14.89 (9.39, 20.39)	12.12 (6.67, 17.56)	11.03 (4.90, 17.15)	10.58 (4.04, 17.12)	10.00 (4.97, 15.02)	9.04 (3.17, 14.91)	5.79 (-2.23, 13.80)	2.71 (-3.18, 8.60)	2.48 (-2.53, 7.50)	2.46 (-4.07, 9.00)	2.03 (-5.31, 9.37)	2.02 (-4.22, 8.26)	-	-
	四子种王胶囊																-	

图 6 精子浓度和精子活力 a+b 级的网状 meta 分析
加粗代表具有统计学意义($P<0.05$); -表示两干预措施无直接比较。

Fig. 6 Network meta-analysis of sperm concentration and sperm motility a+b
Bold indicated statistical significance($P<0.05$); -indicated no direct comparison between the two interventions.

2.5 精子活力 a+b 级

2.5.1 证据网络图 31 项研究^[22-41,43-52,54]报告了精子活力 a+b 级, 有 10 篇^[24-25,27-28,32,35,46,50-51,54]为三臂研究, 其余为双臂研究, 涉及 16 种治疗方法, 证据网络总体以 LC 为中心, 可知其包含 8 个闭合环, 见图 7。

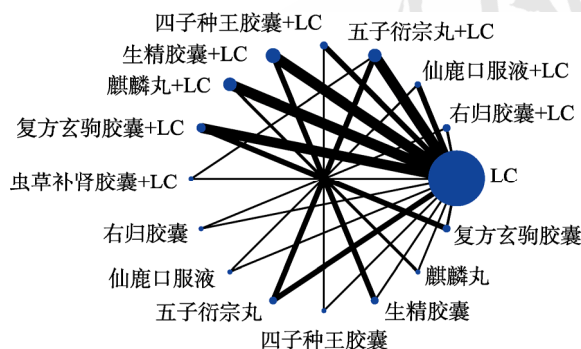


图 7 中成药联合 LC 治疗少弱精子症精子活力 a+b 级的证据网络

Fig. 7 Network diagram of sperm motility a+b of Chinese patent medicine combined with LC in the treatment of oligoasthenozoospermia

2.5.2 不一致性检验与收敛性检验 节点劈裂法结果显示, 每 2 种干预措施直接比较与间接比较差异无统计学意义, 说明一致性较好。

2.5.3 网状 meta 分析 对纳入研究进行网状 meta 分析, 产生 120 个两两比较, 见图 6。网状 meta 分析结果显示, 与五子衍宗丸+LC、仙鹿口服液+LC、虫草补肾胶囊+LC、四子种王胶囊+LC、生精胶囊、麒麟丸相比较, 麒麟丸+LC、复方玄驹

胶囊+LC、右归胶囊+LC 提升精子活力 a+b 级的效果更好; 麒麟丸+LC 优于生精胶囊+LC; 生精胶囊+LC 优于四子种王胶囊+LC、生精胶囊、麒麟丸; 与五子衍宗丸、LC、右归胶囊、仙鹿口服液、复方玄驹胶囊、四子种王胶囊相比较, 麒麟丸+LC、复方玄驹胶囊+LC、右归胶囊+LC、生精胶囊+LC、五子衍宗丸+LC、仙鹿口服液+LC、虫草补肾胶囊+LC、四子种王胶囊+LC、生精胶囊改善精子活力 a+b 级的效果更好, 以上差异均有统计学意义($P<0.05$), 其余差异无统计学意义。

2.5.4 SUCRA 概率排序 在提升精子活力 a+b 级方面, 麒麟丸+LC 可能是最有效的干预措施, 概率排序依次为麒麟丸+LC(98.0%)>复方玄驹胶囊+LC(89.4%)>右归胶囊+LC(88.7%)>生精胶囊+LC(82.4%)>五子衍宗丸+LC(68.8%)>仙鹿口服液+LC(62.1%)>虫草补肾胶囊+LC(59.7%)>四子种王胶囊+LC(56.1%)>生精胶囊(51.0%)>麒麟丸(37.1%)>五子衍宗丸(22.1%)>LC(20.7%)>右归胶囊(20.2%)>仙鹿口服液(18.2%)>复方玄驹胶囊(17.4%)>四子种王胶囊(8.1%)。结果见表 2。

2.6 精子活力 a 级

2.6.1 证据网络图 13 项研究^[22-23,27,29-30,35,43-44,48-49,51-53]报告了精子活力 a 级, 有 3 篇^[27,35,51]为三臂研究, 其余为双臂研究, 涉及 10 种治疗方法, 证据网络总体以 LC 为中心, 可知其包含 3 个闭合环, 见图 8。

2.6.2 不一致性检验与收敛性检验 节点劈裂法结果显示, 每 2 种干预措施直接比较与间接比较差异无统计学意义, 说明一致性较好。

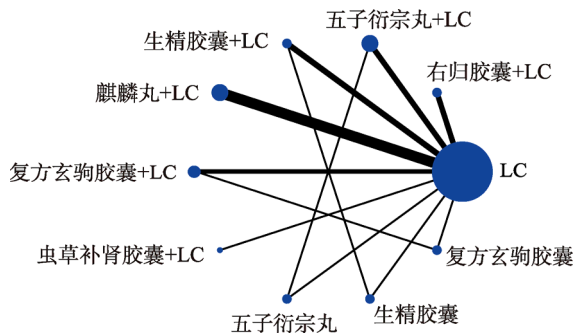


图 8 中成药联合 LC 治疗少弱精子症精子活力 a 级的证据网络

Fig. 8 Network diagram of sperm motility a of Chinese patent medicine combined with LC in the treatment of oligoasthenozoospermia

2.6.3 网状 meta 分析 对纳入研究进行网状 meta 分析, 产生 45 个两两比较, 见图 9。网状 meta 分析结果显示, 与复方玄驹胶囊、LC、生精胶囊相比较, 麒麟丸+LC、虫草补肾胶囊+LC、复方玄驹胶囊+LC、五子衍宗丸+LC 提升精子活力 a 级的效果更好; 右归胶囊+LC 优于 LC、生精胶囊; 与右归胶囊+LC、生精胶囊+LC、五子衍宗丸相比较, 麒麟丸+LC 更能提升精子活力 a 级, 以上差异均有统计学意义($P<0.05$), 其余差异无统计学意义。

2.6.4 SUCRA 概率排序 在提升精子活力 a 级方面, 麒麟丸+LC 可能是最有效的干预措施, 概率排序依次为麒麟丸+LC(90.4%)>虫草补肾胶囊+LC(82.5%)>复方玄驹胶囊+LC(79.2%)>五子衍宗丸+LC(71.0%)>右归胶囊+LC(48.9%)>生精胶囊+LC(41.3%)>五子衍宗丸(40.6%)>复方玄驹胶囊(17.0%)>LC(16.9%)>生精胶囊(12.2%), 结果见表 2。

2.7 精子存活率

2.7.1 证据网络图 15 项研究^[22-23,26-27,30-31,33,35,40-41,48-49,51-53]

报告了精子存活率, 有 3 篇^[27,35,51]为三臂研究, 其余为双臂研究, 涉及 12 种治疗方法, 证据网络总体以 LC 为中心, 可知其包含 3 个闭合环, 见图 10。

2.7.2 不一致性检验与收敛性检验 节点劈裂法结果显示, 每 2 种干预措施直接比较与间接比较差异无统计学意义, 说明一致性较好。

2.7.3 网状 meta 分析 对纳入研究进行网状 meta 分析, 产生 66 个两两比较, 见图 9。网状 meta 分析结果显示, 与生精胶囊+LC、四子种王胶囊+LC、虫草补肾胶囊+LC、五子衍宗丸、复方玄驹胶囊、LC、生精胶囊相比较, 复方玄驹胶囊+LC、仙鹿口服液+LC、麒麟丸+LC、右归胶囊+LC、五子衍宗丸+LC 提升精子存活率的效果更好; 生精胶囊+LC 优于四子种王胶囊+LC、五子衍宗丸、复方玄驹胶囊、LC、生精胶囊; 四子种王胶囊+LC 优于复方玄驹胶囊; 与 LC、生精胶囊相比较四子种王胶囊+LC、虫草补肾胶囊+LC、五子衍宗丸更能提升精子存活率, 以上差异均有统计学意义($P<0.05$), 其余差异无统计学意义。

2.7.4 SUCRA 概率排序 在提升精子存活率方面, 复方玄驹胶囊+LC 可能是最有效的干预措施, 概率排序依次为复方玄驹胶囊+LC(98.0%)>仙鹿口服液+LC(82.2%)>麒麟丸+LC(78.5%)>右归胶囊+LC(77.8%)>五子衍宗丸+LC(72.5%)>生精胶囊+LC(52.5%)>四子种王胶囊+LC(41.3%)>虫草补肾胶囊+LC(40.4%)>五子衍宗丸(28.2%)>复方玄驹胶囊(13.4%)>LC(11.9%)>生精胶囊(3.4%)。结果见表 2。

	精子活力a级										
	复方玄驹胶囊+LC	仙鹿口服液+LC	麒麟丸+LC	右归胶囊+LC	五子衍宗丸+LC	生精胶囊+LC	四子种王胶囊+LC	虫草补肾胶囊+LC	五子衍宗丸	复方玄驹胶囊	LC
精子存活率	4.14 (-1.94, 10.22)	4.70 (-0.62, 10.02)	4.78 (-1.08, 10.63)	5.38 (-0.03, 10.80)	10.42 (5.25, 15.59)	12.20 (7.08, 17.31)	12.63 (5.58, 19.67)	15.48 (9.33, 21.63)	19.58 (13.29, 25.87)	20.38 (15.38, 25.38)	21.41 (16.17, 26.64)
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	0.56 (-3.35, 4.47)	0.64 (-3.97, 5.25)	1.25 (-2.79, 5.28)	6.28 (2.58, 9.98)	8.06 (4.43, 11.68)	8.49 (2.44, 14.54)	11.34 (6.36, 16.32)	15.44 (8.89, 21.99)	16.24 (12.78, 19.70)	17.27 (13.86, 20.88)
	-	-	0.08 (-3.47, 3.63)	0.69 (-2.08, 3.45)	5.72 (3.48, 7.97)	7.50 (5.38, 9.62)	7.93 (2.65, 13.21)	10.78 (6.77, 14.80)	14.88 (8.46, 21.14)	15.68 (12.56, 18.64)	16.71 (13.22, 20.04)
	-	-	-	0.61 (-3.08, 4.29)	5.65 (2.33, 8.96)	7.42 (4.19, 10.65)	7.85 (2.03, 13.67)	10.70 (6.01, 15.40)	14.80 (8.25, 21.33)	15.60 (12.91, 17.08)	16.63 (13.43, 19.81)
	-	-	-	-	5.04 (2.58, 7.50)	6.81 (4.47, 9.16)	7.24 (1.87, 12.62)	10.10 (1.25, 8.87)	14.19 (9.15, 19.23)	14.99 (9.96, 15.27)	16.02 (10.98, 21.06)
	-	-	-	-	-	1.77 (0.07, 3.47)	0.43 (-2.92, 7.34)	3.28 (-3.26, 9.97)	7.38 (-0.45, 7.02)	8.18 (7.10, 9.26)	9.21 (7.33, 11.10)
	-	-	-	-	-	-	-	6.70 (-2.40, 15.81)	6.95 (-3.26, 9.97)	7.75 (2.79, 12.71)	8.78 (2.79, 12.71)
	-	-	-	-	-	-	-	-	4.10 (-2.52, 10.71)	4.90 (1.32, 8.48)	5.93 (1.83, 10.03)
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.03 (-0.52, 2.57)
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

图 9 精子存活率和精子活力 a 级的网状 meta 分析

加粗代表有统计学意义($P<0.05$); -表示两干预措施无直接比较。

Fig. 9 Network meta-analysis of sperm viability and sperm motility a

Bold indicates statistical significance($P<0.05$); -indicates no direct comparison between the two interventions.

表 2 各干预措施概率排序表

Tab. 2 Ranking list of different interventions

干预措施	总有效率		精子浓度		精子活力 a+b 级		精子活力 a 级		精子存活率	
	SUCRA/%	RANK	SUCRA/%	RANK	SUCRA/%	RANK	SUCRA/%	RANK	SUCRA/%	RANK
麒麟丸+LC	90.9	1	86.2	3	98.0	1	90.4	1	78.5	3
复方玄驹胶囊+LC	76.9	2	91.0	1	89.4	2	79.2	3	98.0	1
虫草补肾胶囊+LC	46.9	7	87.5	2	59.7	7	82.5	2	40.4	8
右归胶囊+LC	51.9	6	74.4	6	88.7	3	48.9	5	77.8	4
仙鹿口服液+LC	44.3	8	51.5	8	62.1	6	—	—	82.2	2
五子衍宗丸+LC	55.7	5	75.0	5	68.8	5	71.0	4	72.5	5
四子种王胶囊+LC	57.6	4	53.9	7	56.1	8	—	—	41.3	7
生精胶囊+LC	59.5	3	76.2	4	82.4	4	41.3	6	52.5	6
LC	9.4	9	16.6	13	20.7	12	16.9	9	11.9	11
右归胶囊	6.5	10	11.9	15	20.2	13	—	—	6.4	8
仙鹿口服液	—	—	13.9	14	18.2	14	—	—	—	—
五子衍宗丸	—	—	33.1	10	22.1	11	40.6	7	28.2	9
四子种王胶囊	—	—	—	—	8.1	16	—	—	—	—
生精胶囊	—	—	18.5	12	51.0	9	12.2	10	3.4	12
麒麟丸	—	—	35.9	9	37.1	10	—	—	—	—
复方玄驹胶囊	—	—	24.3	11	17.4	15	17.0	8	13.4	10

注：SUCRA 为曲线下面积，RANK 为排名，—表示未提及。

Note: SUCRA was the area under the curve, RANK was the ranking, — meant not mentioned.

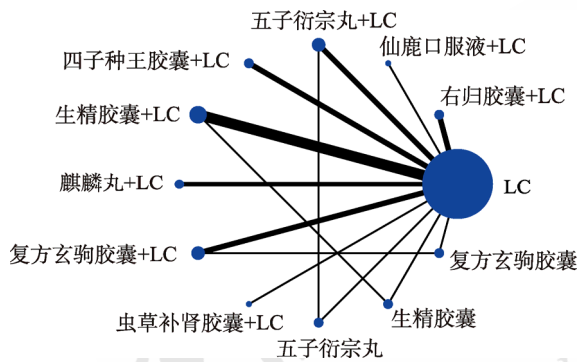


图 10 中成药联合 LC 治疗少弱精子症精子存活率的证据网络

Fig. 10 Network diagram of sperm viability of Chinese patent medicine combined with LC in the treatment of oligoasthenozoospermia

2.8 发表偏倚

采用 Stata16.0 对各结局指标进行小样本效应的检测，包括总有效率、精子浓度、精子活力和精子存活率，并制作漏斗图，见图 11。结果显示，总有效率和精子存活率的漏斗图对称性较好，提示纳入研究的质量较高，发表偏倚可能性较小；其余结局指标的漏斗图对称性欠佳，提示可能存在一定的发表偏倚。

2.9 不良反应发生情况

7 项研究报道了不良反应情况，其中 4 项研究^[23,30,33,54]对照组与试验组均未出现不良反应，其

余 3 项研究^[28,31,53]报道了不良反应发生的具体情况及例数，见表 3。

2.10 敏感性分析

为了检验本次网状 meta 分析的可靠性和稳定性，采用 Stata16.0 进行敏感性分析。首先，将疗程不是 3 个月的 1 篇^[46]文献剔除，然后将剔除前和剔除后的文献进行敏感性分析。其次，将文献质量评价为高风险的 4 篇^[24,26,28,31]文献剔除，然后将剔除前和剔除后进行敏感性分析。最后，4 篇^[23,26,31-32]文献提及具体中医证型，由于文献较少，未能进行亚组分析，为了保证文献一致性，将这 4 篇文献剔除，然后将剔除前和剔除后进行敏感性分析。结果表明，3 次敏感性分析剔除前后的结果均差异不大，说明文献质量较好，此次网状 meta 分析可靠且稳定。

3 讨论

少弱精子症是男性不育的主要致病因素，具体发病机制尚未阐明，多与各类炎症、内分泌功能紊乱失调、免疫异常、精索静脉曲张、基因遗传等相关^[55]。中医学认为肾藏精，主生殖，正如《素问·上古天真论》曰：“肾者主水，受五脏六腑之精而藏之”，说明少弱精子症的发生和发展与五脏中的“肾”密切相关。研究表明，补肾类中成药可以调节下丘脑-垂体-性腺轴、睾丸、附属

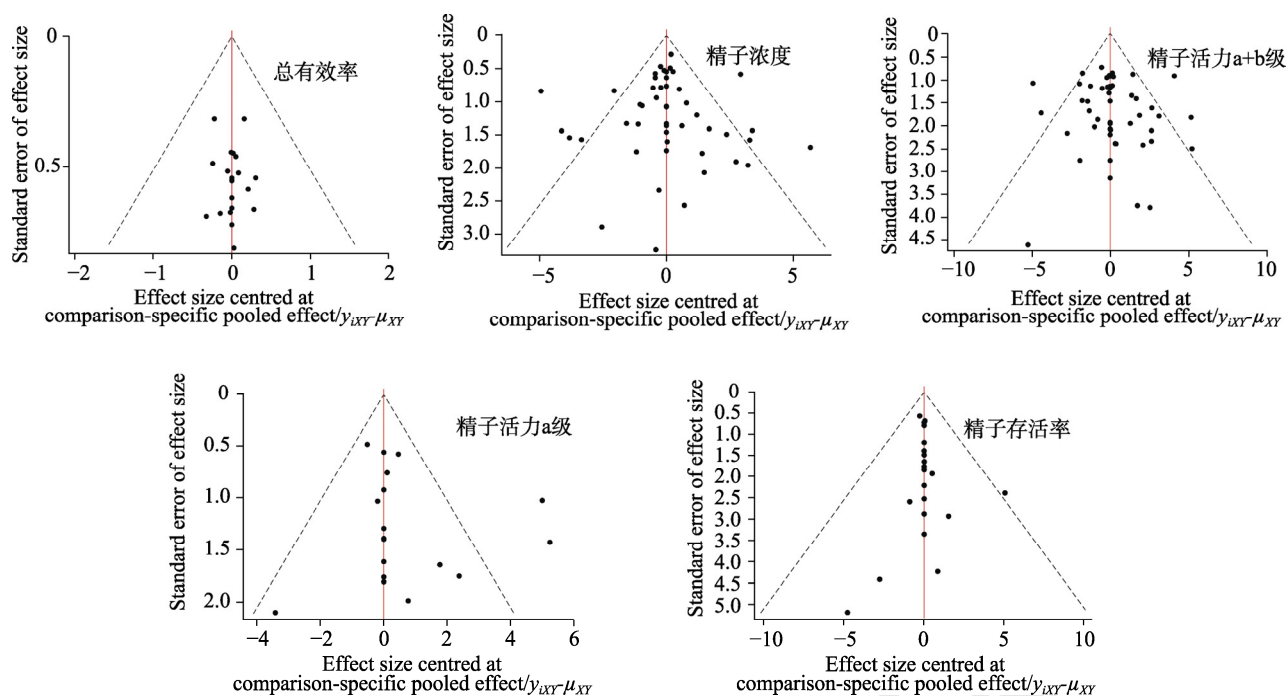


图 11 各结局指标的漏斗图
Fig. 11 Funnel plot of different interventions

表 3 不良反应发生情况

Tab. 3 Occurrence of adverse reactions

文献	干预措施		不良反应	
	试验组	对照组	试验组	对照组
王金菊 2014 ^[23]	右归胶囊+LC	LC	无不良反应	无不良反应
罗福 2021 ^[28]	五子衍宗丸+LC	五子衍宗丸	胃肠道不适 2 例，口干 1 例，便秘 1 例	胃肠道不适 1 例，便秘 1 例
		LC		胃肠道不适 1 例，口干 1 例，便秘 1 例
索杰 2017 ^[30]	五子衍宗软胶囊+LC	LC	无不良反应	无不良反应
郑加涛 2020 ^[31]	四子种王胶囊+LC	LC	恶心 2 例，头晕 1 例	恶心 2 例，头晕 3 例
王琰 2018 ^[33]	四子种王胶囊+LC	LC	无不良反应	无不良反应
刘永存 2016 ^[53]	虫草补肾胶囊+LC	LC	胃肠道不适 1 例	无不良反应
刘永存 2017 ^[54]	虫草补肾胶囊+LC	五子衍宗丸+LC	无不良反应	无不良反应
		LC		无不良反应

性腺等功能，从而影响精子的产生与成熟，最终促进精子浓度和精子活力的增加^[56-57]。虽然补肾类中成药疗效显著，但起效较慢，短期效果较差，患者常难坚持治疗^[58]。近年来中西医药物结合运用已成趋势，多项报道证明补肾类中成药与 LC 联用可有效改善少弱精子症患者的症状，同时具有疗程短，不良反应少等优点^[59-60]。以往研究多为单一药物的比较，而临床药物种类繁多，何种药物效果最佳，是单独运用还是联合使用疗效更好也尚未可知，直接比较证据不足，故最佳用药方案难以确定。作为常规 meta 分析的扩展，网状 meta 分析具有一次同时比较多种干预措施的能

力，弥补了之前研究仅对单一药物的评价分析。本研究运用网状 meta 分析对各药进行直接、间接比较，对其有效性进行量化排序，以期为临床用药提供循证参考。

本研究评价了 8 种常用的补肾类中成药，根据其组成及功效大致可分为 2 种：一种为单纯补肾益精中成药，如五子衍宗丸、右归胶囊、仙鹿口服液等；另一种在补肾药物中添加了具有行气活血通脉功效的药物，如麒麟丸、复方玄驹胶囊、生精胶囊等。通过对各结局指标排序进行综合分析后发现，中成药与 LC 联合运用均优于单独使用，具有行气活血通脉功效的补肾类中成药的效

果更好。其中麒麟丸+LC 与复方玄驹胶囊+LC 在所有疗效指标中排名靠前且稳定。麒麟丸擅长提升精子活力,通过药物配伍应用可以看出,该药在补肾益精的基础上,加入了青皮、郁金等具有行气活血功效的药物,使精子运动的通道畅通无阻;现代药理研究证实,麒麟丸可调节下丘脑-垂体-性腺轴,控制促卵泡激素和黄体生成素的分泌以改善精子活力,这与 LC 的机制类似,二者共用可发挥协同作用^[61-62]。而复方玄驹胶囊在提升精子浓度和改善精子存活率方面具有独特优势,其中玄驹活血通络、枸杞子益肾填精、蛇床子和淫羊藿温肾益精,诸药配伍,共奏温肾壮阳,活血通络之效。研究表明,该药能改善睾丸内环境,提高生精功能,同时可清除体内过多活性氧和降低精子 DNA 的损伤以提升精子存活率,与 LC 联用时效果更为显著^[63-64]。安全性方面,仅 3 篇文献报道了不良反应的具体发生情况,症状较轻微,均未因不良反应事件而停药。由于报道的文献较少,未能进行定量统计分析,其安全性仍待进一步验证。

同时本研究也存在一些局限性:①由于报道黄精赞育胶囊、还少胶囊、金匱肾气丸等药物的文献较少,未能满足网状 meta 分析的条件,因此未对上述常用药物进行统计分析;②对于漏斗图的解读具有一定主观性,无法对偏倚进行量化分析也存在潜在偏倚风险;③纳入文献存在中医证型的差异,由于文献数量问题,未能进行亚组分析;④纳入研究的样本量参差不齐,且仅有几篇文献提及随访流程;⑤本研究纳入的文献均未公布前期试验方案,可能存在选择性报告而产生偏倚。

综上所述,麒麟丸+LC 与复方玄驹胶囊+LC 治疗少弱精子症的整体疗效较好,麒麟丸+LC 擅长提升精子活力,而复方玄驹胶囊+LC 在提高精子浓度和改善精子存活率方面具有独特优势,上述干预措施的应用应根据患者的特点和病情进行定制,概率排序结果仅供临床医师参考。

REFERENCES

- [1] COLPI G M, FRANCAVILLA S, HAIDL G, et al. European academy of andrology guideline management of oligoastheno-teratozoospermia[J]. Andrology, 2018, 6(4): 513-524.
- [2] BOGUENET M, BOCCA C, BOUET P E, et al. Metabolomic signature of the seminal plasma in men with severe oligoastheno-teratozoospermia[J]. Andrology, 2020, 8(6): 1859-1866.
- [3] BALDI E, GALLAGHER M T, KRASNYAK S, et al.

Extended semen examinations in the sixth edition of the WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen: Contributing to the understanding of the function of the male reproductive system[J]. Fertil Steril, 2022, 117(2): 252-257.

- [4] MA J, ZHANG L, HAN R Y, et al. Application of L-carnitine in reproductive medicine[J]. Chin J Difficult Complicat Cases(疑难病杂志), 2017, 16(11): 1175-1178, 1184.
- [5] 李海松, 王继升. 少弱精子症中西医结合药物治疗共识[J]. 中国男科学杂志, 2021, 35(5): 80-82, 86.
- [6] 姜辉, 邓春华, 商学军, 等. 左卡尼汀在男性不育中临床应用专家共识(2014 版)[J]. 中华男科学杂志, 2015, 21(1): 82-85.
- [7] HAI Y B, LIANG P H. Brief thoughts on TCM treatment for asthenospermia[J]. Chin J Hum Sex(中国性科学), 2017, 26(1): 80-83.
- [8] ZHANG Z J, CHEN X J, JIA Y S, et al. Clinical research progress of the treatment of TCM on azoospermia and asthenospermia[J]. Chin J Hum Sex(中国性科学), 2015, 24(9): 71-74.
- [9] ZHAO M P, SHI X, KONG G W S, et al. The therapeutic effects of a traditional Chinese medicine formula Wuzi Yanzong pill for the treatment of oligoastheno-teratozoospermia: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Evid Based Complementary Altern Med, 2018(2018): 2968025.
- [10] JIN X, MAN C F, GONG D D, et al. Adjuvant treatment with Qilin pill for men with oligoastheno-teratozoospermia: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Phytother Res, 2017, 31(9): 1291-1297.
- [11] SHANG X J, WANG L L, MO D S, et al. Effect and safety of L-carnitine in the treatment of idiopathic oligoastheno-teratozoospermia: A systemic review[J]. Natl J Androl(中华男科学杂志), 2015, 21(1): 65-73.
- [12] XU J L, YING H L, ZHANG M, et al. Meta-analysis of Wuziyanzong prescription combined with levocarnitine in the treatment of male infertility[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2019, 36(10): 1255-1259.
- [13] NIEDERBERGER C, et al. WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male[J]. Urology, 2001, 57(1): 208.
- [14] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2012: 93-94.
- [15] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002.
- [16] 秦国政. 中医男科学[M]. 北京: 科学出版社, 2017.
- [17] HIGGINS J P T, ALTMAN D G, GÖTZSCHE P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2011(343): d5928.
- [18] ZHANG T S, DONG S J, ZHOU Z R. Advanced Meta-analysis in Stata[M]. Shanghai: Fudan Press, 2015: 383.
- [19] 田金徽, 李伦. 网状 Meta 分析方法与实践[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2017: 73.
- [20] PICCOLO R, GALASSO G, PISCIONE F, et al. Meta-analysis of randomized trials comparing the effectiveness of different strategies for the treatment of drug-eluting stent restenosis[J]. Am J Cardiol, 2014, 114(9): 1339-1346.

- [21] FU Y Y, HU X H, XUAN J W. Fixed-dose-combinations of olmesartan/amlodipine and valsartan/amlodipine for treatment of essential hypertension: A network meta-analysis[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2020, 37(24): 3034-3040.
- [22] 李路凯. 右归胶囊联合左卡尼汀口服液治疗少弱精子症 200 例临床观察[J]. 世界最新医学信息文摘: 连续型电子期刊, 2014, 14(25): 164.
- [23] WANG J J, LIU Y S, ZHANG Q Y. Clinical observation on Yougui capsules combined with levocarnitine oral liquid for 96 cases of oligoas-thenospermia[J]. *J Tradit Chin Med*(中医杂志), 2014, 55(17): 1491-1493.
- [24] 罗福, 吴俊长, 申雪慧子, 等. 右归胶囊联合左卡尼汀对男性少弱精子症的治疗效果观察[J]. *医药前沿*, 2021, 11(22): 63-64.
- [25] 杨险峰, 潘周辉, 孙琳, 等. 仙鹿口服液联合左旋卡尼汀治疗少弱精子症疗效观察[J]. *中国男科学杂志*, 2011, 25(10): 64-65.
- [26] ZHU X J. Effect of Xianlu oral liquid and L-carnitine on kidney deficiency type patients with oligoasthenozoospermia[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*(中国实验方剂学杂志), 2013, 19(12): 332-334.
- [27] 张利, 段晓明, 徐计秀, 等. 左旋肉碱加五子衍宗丸治疗少弱精子症[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2010, 16(5): 535-537.
- [28] 罗福, 吴俊长, 申雪慧子. 五子衍宗丸联合左卡尼汀口服液治疗男性少弱精子症的临床研究[J]. *大医生*, 2021, 6(13): 90-92.
- [29] LI L H, LUO X H, LI T. Clinical effect of Wuzi Yanzong soft capsule combined with L-carnitine oral liquid in the treatment of idiopathic oligospermia and asthenospermia[J]. *Clin Res Pract*(临床医学研究与实践), 2018, 3(7): 107-109.
- [30] SUO J, LUO X H, LI T, et al. Wuziyanzong soft capsule joint left-carnitine oral treatment on asthenozoospermia[J]. *Chin J Hum Sex*(中国性科学), 2017, 26(4): 105-108.
- [31] ZHENG J T, WANG X C, MA J X, et al. Effect of Sizizhongwang capsules in treating patients with oligoasthenospermia[J]. *Chin J Hum Sex*(中国性科学), 2020, 29(12): 116-119.
- [32] WANG X C, ZHENG J T, MA J X, et al. Health economics evaluation of Si Zi Zhong Wang capsule in treating asthenospermia and abnormal spermatozoa[J]. *J China Prescr Drug*(中国处方药), 2019, 17(12): 9-10.
- [33] WANG Y, WANG X C, LU N, et al. Effect of Sizi Zhongwang capsule on the sperm quality, oxidative stress injury and the expression of ACP, HYD and ACE in patients with oligoasthenozoospermia[J]. *Pract Pharm Clin Remedies*(实用药物与临床), 2018, 21(8): 917-921.
- [34] 攸毅. 生精片联合左卡尼汀治疗特发性少弱精子症患者的效果[J]. *中国民康医学*, 2020, 32(10): 59-61.
- [35] JI P, XU J X, WANG J Q, et al. Clinical observation of spermatogenic tablet combined with levocarnitine therapy for idiopathic oligospermia and asthenospermia[J]. *China Mod Dr*(中国现代医生), 2013, 51(4): 73-74.
- [36] NI Y B, ZHANG Y X. Effect of Shengjing-capsule combined with L-carnitine on patients with oligoasthenozoospermia[J]. *J Kunming Med Univ*(昆明医学院学报), 2009, 30(4): 74-76.
- [37] 张云霞. 生精胶囊与左旋卡尼汀并用治疗少弱精子症 100 例临床观察[J]. *中国男科学杂志*, 2010, 24(6): 65-66.
- [38] 季明勇, 黄明孔, 孟衍建, 等. 生精胶囊联合左旋肉碱治疗少弱精子症的疗效评价[J]. *中华男科学杂志*, 2011, 17(9): 856-858.
- [39] 沙漠, 王岩斌, 马超, 等. 生精胶囊联合左卡尼汀治疗男性少弱精子症临床疗效观察[J]. *医药前沿*, 2017, 7(24): 105-106.
- [40] 季明勇, 常德贵, 孟衍建, 等. 生精胶囊联合勃锐精治疗少弱精子症的疗效观察[J]. *中国男科学杂志*, 2012, 26(4): 53-55.
- [41] 王志, 李建勇. 联合生精胶囊治疗少、弱精子症 60 例疗效观察[J]. *四川医学*, 2009, 30(1): 124-125.
- [42] ZHANG S J, KUANG J G, REN T, et al. Assessment of sperm quality, oxidative stress injury as well as ACP, AC and PDE expression in patients with oligoasthenozoospermia before and after Qilin pill treatment[J]. *J Hainan Med Univ*(海南医学院学报), 2016, 22(18): 2105-2107, 2111.
- [43] XUE Y F. Therapeutic effects on Qilin pills on sterility[J]. *World J Integr Tradit West Med*(世界中西医结合杂志), 2017, 12(10): 1418-1421.
- [44] ZHANG M M. Effect of the Qilin pills combined with L-carnitine in the treatment of idiopathic oligoasthenospermia[J]. *Chin J Reprod Contracept*(生殖与避孕), 2016, 36(4): 332-335.
- [45] 陈亮, 张宏斌, 彭爱琴, 等. 麒麟丸联合左卡尼汀治疗特发性少弱精子症的临床观察[J]. *中外医学研究*, 2019, 17(10): 43-44.
- [46] CHU J K, LIAN Q W, ZHANG C Q, et al. Curative effect of Qilin pill combined with levocarnitine in treating oligoasthenospermia[J]. *Chin J Hum Sex*(中国性科学), 2015, 24(7): 66-68.
- [47] XIA H X, ZHANG J C, JIN Z Z, et al. Effect of Qilin pills combined with levocarnitine in the treatment of asthenospermia patients[J]. *Med J Natl Defending Forces Northwest China*(西北国防医学杂志), 2021, 42(2): 107-111.
- [48] HUANG J. Effect of Qilin pills combined with Levocarnitine Oral Liquid treating oligospermia and asthenospermia[J]. *China Mod Med*(中国当代医药), 2020, 27(19): 139-141.
- [49] 王勇, 陈茹, 周瑾, 等. 麒麟丸联合左卡尼汀口服液对少弱精症患者激素水平及精液质量的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(21): 2328-2331.
- [50] 杨险峰, 潘周辉, 孙琳, 等. 复方玄驹胶囊联合左卡尼汀治疗少弱精子症疗效观察[J]. *中国误诊学杂志*, 2011, 11(21): 5140-5141.
- [51] 王界宇, 曹信杰, 王玉山. 复方玄驹胶囊联合左卡尼汀口服液治疗少弱精子症临床分析[J]. *中国误诊学杂志*, 2010, 10(27): 6582-6583.
- [52] 张朝德, 陈刚, 杨进. 复方玄驹胶囊联合左卡尼汀口服液治疗少弱精子症 30 例临床观察[J]. *中医药导报*, 2012, 18(7): 24-26.
- [53] 刘永存, 张钊, 张亚利, 等. 虫草补肾胶囊与左卡尼汀治疗少弱精子症患者的临床疗效比较[J]. *结直肠肛门外科*, 2016(S2): 150-151.

- [54] LIU Y C, ZHANG Z, ZHANG Y L, et al. Clinical observation of the effect of *Cordyceps sinensis* and kidney capsule on the treatment of the patients with less[J]. Chin J Med Guide(中国医药导刊), 2017, 19(5): 490-491, 493.
- [55] ABD-ELRAZEK A M, EL-DASH H A, SAID N I. The role of propolis against paclitaxel-induced oligospermia, sperm abnormality, oxidative stress and DNA damage in testes of male rats[J]. Andrologia, 2020, 52(1): e13394.
- [56] LIU Y, GUO J, WANG F, et al. Discussion on the differentiation and treatment of oligospermia and asthenospermia from the perspective of “filling the sperm deficiency with taste”[J]. Chin J Hum Sex(中国性科学), 2021, 30(2): 116-118.
- [57] SHEN Y H, CHEN G H, WANG G J, et al. Research progress on the treatment of oligoasthenospermia by using the method of tonifying the kidney and replenishing essence based on the “kidney-storing essence” theory[J]. Chin J Hum Sex(中国性科学), 2020, 29(4): 118-121.
- [58] HUANG J N. Study on the mechanism of Bushen Shengjing medicine in the treatment of male infertility based on the theory of “kidney dominates reproduction”[D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2020.
- [59] ZHAO J, XIAO Z, LIU J, et al. Study on the efficacy and safety of Chinese and western medicine in the treatment of idiopathic oligoasthenospermia[J]. Shenzhen J Integr Tradit Chin West Med(深圳中西医结合杂志), 2019, 29(8): 1-3.
- [60] LI J, SUN X L, LI Y Y, et al. L-carnitine alone vs. L-carnitine-based combination therapy on male infertility: A meta-analysis[J]. J Mod Urol(现代泌尿外科杂志), 2015, 20(10): 722-725.
- [61] ZHANG K S, FU L L, SHANG X J, et al. Qilin pills for oligoasthenospermia: Advances in clinical studies[J]. Natl J Androl(中华男科学杂志), 2017, 23(10): 938-941.
- [62] ZHANG K S, ZHOU F, AN Q, et al. Protective effect of Qilin pills on the reproductive function of oligoasthenospermia rats[J]. Natl J Androl(中华男科学杂志), 2017, 23(9): 821-827.
- [63] 张敏建, 郭军, 陈磊, 等. 男性不育症中西医结合诊疗指南(试刊版)[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(9): 1034-1038.
- [64] WANG Y, LI X S, LIU X. Meta-analysis of Compound Xuanju capsule in the treatment of oligozoospermia[J]. Jilin J Chin Med(吉林中医药), 2019, 39(2): 196-201.

收稿日期: 2022-04-25

(本文责编: 李艳芳)