

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.19.040

## 复方玄驹胶囊联合枸橼酸氯米芬和维生素 E 治疗男性肾阳虚型不育症的临床研究\*

武学海<sup>1</sup> 张树娜<sup>1</sup> 张国华<sup>2</sup> 张佩佩<sup>3</sup> 李正平<sup>4</sup>

(1 青海红十字医院生殖中心 青海 西宁 810000; 2 青海大学附属医院肝胆胰科 青海 西宁 810016;

3 青海大学附属医院肿瘤内科 青海 西宁 810016; 4 青海省第四人民医院泌尿外科 青海 西宁 810000)

**摘要 目的:**探讨复方玄驹胶囊联合枸橼酸氯米芬和维生素 E 对男性肾阳虚型不育症的治疗效果。**方法:**选择 2017 年 1 月-2019 年 12 月于我院就诊并辨证为肾阳虚型男性不育症患者 120 例,采用随机数字表法分为研究组和对照组。对照组 58 例患者给予枸橼酸氯米芬和维生素 E 治疗,研究组 62 例患者在此基础上加用复方玄驹胶囊,比较两组临床疗效、治疗前后精子形态正常率、精液量、精子密度、前向运动率、精子液化时间、睾酮(testosterone, T)、黄体生成激素(luteotropic hormone, LH)、卵泡刺激素(follicle stimulin hormone, FSH)及雌二醇( $17\beta$ -estradiol, E2)水平的变化。**结果:**治疗后,研究组患者的总有效率为 85.48%,显著高于对照组(72.41%,  $P<0.05$ )。与治疗前相比,两组患者精子形态正常率、精液量、精子密度和前向运动率均显著升高,而精子液化时间明显缩短( $P<0.05$ ),研究组患者精子形态正常率、精液量、精子密度和前向运动率均显著高于对照组,而精子液化时间较对照组显著缩短( $P<0.05$ )。与治疗前相比,两组患者血清 T、LH、FSH 水平显著增加, E2 水平无明显变化;与对照组相比,研究组血清 LH 水平显著增加( $P<0.05$ ), T 和 FSH 水平无显著差异。**结论:**复方玄驹胶囊联合枸橼酸氯米芬和维生素 E 对男性肾阳虚型不育症患者有较好的疗效,可显著提高精子质量,改善患者生殖激素水平。

**关键字:**男性肾阳虚型不育症;复方玄驹胶囊;枸橼酸氯米芬;维生素 E

**中图分类号:** R698.2; R256.56 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2020)19-3784-04

## A Clinical Study on Compound Xuanju Capsule Combined with Clomiphene Citrate and Vitamin E in Treating Male Infertility Due to Kidney Yang Deficiency\*

WU Xue-hai<sup>1</sup>, ZHANG Shu-na<sup>1</sup>, ZHANG Guo-hua<sup>2</sup>, ZHANG Pei-pe<sup>3</sup>, LI Zheng-ping<sup>4</sup>

(1 Qinghai Red Cross Hospital Reproductive Center, Xining, Qinghai, 810000, China;

2 Department of Hepatobiliary and Pancreatic Diseases, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining, Qinghai, 810016, China;

3 Department of Oncology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining, Qinghai, 810016, China;

4 Department of Urology, the Fourth People's Hospital of Qinghai Province, Xining, Qinghai, 810000, China)

**ABSTRACT Objective:** To explore the therapeutic effect of compound Xuanju capsule combined with clomiphene citrate and vitamin E on male infertility due to kidney-yang deficiency. **Methods:** A total of 120 patients with male infertility with kidney-yang deficiency syndrome who were treated in our hospital from January 2017 to December 2019 were selected and divided into a research group and a control group by random number table method. 58 patients in the control group were treated with clomiphene citrate and vitamin E. In the study group, 62 patients were added with compound Xuanju capsules to compare the clinical efficacy, normal rate of sperm morphology, semen volume and sperm before and after treatment. Changes in density, forward movement rate, sperm liquefaction time, T, LH, FSH and E2 levels. **Results:** After treatment, the total effective rate of patients in the study group was 85.48%, significantly higher than of the control group (72.41%,  $P<0.05$ ). Compared with before treatment, the sperm morphology normal rate, semen volume, sperm density and forward movement rate of the two groups of patients also increased significantly, sperm density and forward movement rate of the two groups of patients were significantly increased, while the sperm liquefaction time was significantly shortened ( $P<0.05$ ). The normal rate of sperm morphology, semen volume, sperm density and forward movement rate of the study group were significantly higher than the control group, while the sperm liquefaction time was significantly shorter than that in the control group ( $P<0.05$ ). Compared with before treatment, the serum T, LH and FSH levels of the study group was significantly increased ( $P<0.05$ ), and the T and FSH levels were not significant difference. **Conclusion:** Compound Xuanju Capsule combined with clomiphene citrate and vitamin E had a good effect on male patients with infertility, which can significantly improves sperm quality and improves reproductive hormone levels.

**Key words:** Male infertility of kidney-yang deficiency type; Compound Xuanju capsule; Clomiphene citrate; Vitamin E

**Chinese Library Classification(CLC):** R698.2; R256.56 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2020)19-3784-04

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81060368)

作者简介:武学海(1975-),男,本科,主治医师,研究方向:生殖男科,电话:18697165877, E-mail: xuehaiW12@163.com

(收稿日期:2020-04-08 接受日期:2020-04-30)

## 前言

不育症是指夫妻结婚后同居 1 年以上,性生活正常且未采取任何避孕措施,而女方未怀孕<sup>[1]</sup>。目前,我国不育症的患者越来越多,对夫妇关系和生活质量产生严重影响。有很多不良因素会引起男性不育症的发生与发展,如生活作息紊乱、不规律不健康的饮食、生活环境的污染、长期酗酒抽烟、缺乏运动锻炼、精神压力增加等<sup>[2-6]</sup>。男性不育症发病机制复杂,目前对病机缺乏全面认识,对治疗有很大影响。临床治疗男性不育常用补充微量元素锌硒、维生素、抗氧化、抗雌激素、促性腺激素等药物治疗,但疗效不确定,部分患者治疗后效果不理想<sup>[7]</sup>。而中医药治疗男性不育症,副作用小,且疗效稳定持久,受到广泛的关注。

中医理论认为“肾藏精、主生殖”,男性不育症主要原因在于肾,其病机为虚证,肾阳虚男性患者多有不同程度的腰膝酸软、有性功能减退现象,伴随阳痿、早泄、等症状<sup>[8,10]</sup>,对患者的心理生理健康均有严重影响。中医药对治疗肾阳虚型男性不育症具有一定优势,治疗上应以温肾补阳为主,所使用的补肾阳的中药安全性高且有较好的治疗效果。复方玄驹胶囊以玄驹为君药,配以淫羊藿、枸杞子、蛇床子等药,温肾壮阳、补气益精,调节气血、增强免疫作用,对肾阳虚所致的腰膝酸软、性欲减退低下及功能性阳痿有很好的疗效<sup>[11-13]</sup>。枸橼酸氯米芬(克罗米芬),为非甾体类药物,是一种选择性雌激素受体调节剂,具有中等强度抗雌激素和弱雌激素活性,临床上主要用于无排卵的女性不育症,少精子的男性不育证等<sup>[14-16]</sup>。维生素 E,是一种具有生物活性酚类化合物,能够提高精子活力,增加精子浓度、提高正常精子率<sup>[17-19]</sup>。本研究以男性肾阳虚型不育症患者为对象,探讨了复方玄驹胶囊联合枸橼酸氯米芬和维生素 E 对男性肾阳虚型不育症治疗效果,结果报道如下。

## 1 研究对象

### 1.1 研究对象

回顾性选择 2017 年 1 月-2019 年 12 月于我院就诊并辨证为肾阳虚型男性不育症患者 120 例,采用随机数字表法将其分为研究组和对照组。研究组 62 例,年龄 23~37 岁;平均(28.46±1.54)岁;病程 2.1~3.3 年,平均(2.57±0.63)年。对照组 58 例,年龄 24~38 岁,平均(28.63±1.25)岁;病程 2.0~3.4 年,平均(2.66±0.24)年。两组基本资料对比无统计学差异( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 纳入标准

①符合肾阳虚不育症诊断标准:《男性不育症中西医结合诊疗指南(试行版)》<sup>[20]</sup>;②夫妻性生活正常 1 年以上不育,女方生殖功能正常;③主要症状表现为不育,精液清冷,精子稀少,活动率低下,死、畸形精子多;性欲减退,畏寒肢冷,腰膝酸软,阴茎痿软不举,大便溏泻,小便清长;舌淡苔薄白,脉沉迟无力或沉细。④1 个月内未服用改善精子质量的药物。

### 1.3 排除标准

①伴有原发性生精功能障碍、睾丸萎缩或发育不全、性腺功能减退症、隐睾症、精索静脉曲张、射精功能障碍等患者;②遗传性不育症、睾丸微石症特发性不育症、等其他不育症患者;③高血压、糖尿病、心肝肺等器官功能不全者;④有性传播疾病、生殖系统感染患者;⑤其他不符合纳入标准者。

## 1.4 治疗方法

研究组和对照组均给予常规治疗:给予患者精神鼓励与支持,增强其信心,改善不良情绪;改变抽烟、喝酒等不良习惯,养成良好的饮食和作息规律;纠正不良坐姿,着宽松衣裤,注意卫生;减少不良环境因素,远离有毒有害化学品、不接触辐射性设备及物品,不进行高温作业等。在此基础上对照组均进行枸橼酸氯米芬和维生素 E 治疗,其中枸橼酸氯米芬口服 1 次/d,50 mg/次,维生素 E 口服 1 次/d,100 mg/次,一个疗程为 3 个月,连续治疗 2 个疗程。研究组在枸橼酸氯米芬和维生素 E 的基础上加用复方玄驹胶囊(施强药业集团有限公司,0.42 g/粒),3 粒/次,3 次/d,一个疗程为 3 个月,连续治疗 2 个疗程。

## 1.5 观察指标

**1.5.1 临床疗效** 痊愈:精子数量显著增多,活动力、正常形态百分比、密度等精液检查正常,治疗过程中女方怀孕;显效:精子数量明显增多,活动力、正常形态百分比、密度提升率 $\geq 60\%$ ,2 个疗程后女方怀孕;有效:精子数量有所增多,活动力、正常形态百分比、密度提升率 $\geq 20\%$ 且 $<60\%$ ,2 个疗程后女方未怀孕;无效:精子数量、活动力、正常形态百分比、密度提升率等无明显变化,女方未孕<sup>[20]</sup>。

**1.5.2 治疗前后睾酮及精子形态** 所有患者均在治疗前后进行一次进行 1 次精液检查,取精前需禁欲 3~5 d,于检查室采用手淫法采集精液标本,将标本收集在干净、干燥的取精杯内,37℃保温,在 30 min 内送检。

将样本充分混匀后,取 5  $\mu$ L 滴于计数板上,采用 CASA 型多功能精液图像自动分析系统(生产厂家:北京华方神火科技有限公司)对患者治疗前后的精子形态、精液量、液化时间、精子密度、前向运动率及精子占比等进行统计分析。

两组患者均在治疗前后分别取静脉血,采用 CF10 型化学发光免疫分析系统(生产厂家:武汉明德生物科技股份有限公司)进行 T、E2、LH 以及 FSH 水平的检测。

## 1.6 统计学分析

应用 SPSS 19.0 进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以率(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效的比较

治疗后,研究组的总有效率为 85.48%,显著高于对照组(72.41%, $P<0.05$ ),见表 1。

### 2.2 两组治疗前后精子形态学对比

治疗后,两组精子形态正常率、精液量、精子密度和前向运动率均显著升高,且研究组以上指标均显著高于对照组( $P<0.05$ ),精子液化时间明显缩短( $P<0.05$ ),且研究组较对照组明显缩短,见表 2。

### 2.3 两组治疗前后生殖激素变化情况的比较

治疗前,两组生殖激素 T、E2、LH 以及 FSH 水平对比无明显差异( $P>0.05$ );治疗后,两组患者 T、LH、FSH 水平较治疗前显著增加( $P<0.05$ ),E2 水平无明显变化( $P>0.05$ );且研究组血清 LH 水平高于对照组( $P<0.05$ ),T 和 FSH 水平无显著差异( $P>0.05$ ),见表 3。

表 1 两组临床疗效的比较(例,%)

Table 1 Comparison of the clinical efficacy between two groups (n,%)

| Groups         | n  | Cured | Markedly effective | Effective | Ineffective | Total efficiency |
|----------------|----|-------|--------------------|-----------|-------------|------------------|
| Control group  | 58 | 14    | 16                 | 12        | 16          | 42(72.41)        |
| Research group | 62 | 24    | 19                 | 10        | 9           | 53(85.48)*       |

Note: Compared with the control group, \* $P<0.05$ .

表 2 两组患者治疗前后精子形态学对比

Table 2 Comparison of the morphology of sperm before and after treatment between two groups of patients

| Index                        | Control group (n=58) |                 | Research group (n=62) |                 |
|------------------------------|----------------------|-----------------|-----------------------|-----------------|
|                              | Before treatment     | After treatment | Before treatment      | After treatment |
| Normal morphology rate (%)   | 28.31± 2.34          | 50.43± 3.67*    | 28.53± 3.42           | 68.38± 4.18**   |
| Semen volume (mL)            | 1.65± 0.84           | 3.34± 1.36*     | 1.69± 0.79            | 4.21± 1.53**    |
| Liquefaction time(min)       | 65.19± 8.32          | 37.78± 4.97*    | 66.25± 6.92           | 24.83± 1.45**   |
| Sperm density (million / mL) | 13.12± 3.5           | 15.76± 4.8*     | 12.89± 2.3            | 18.54± 4.4**    |
| Forward movement rate (%)    | 43.36± 12.37         | 59.57± 13.37*   | 44.53± 13.32          | 70.16± 14.98**  |

Note: Compared with before treatment, \* $P<0.05$ ; compared with the control group, \*\* $P<0.05$ .

表 3 两组患者治疗前后生殖激素变化情况的比较

Table 3 Comparison of the changes of reproductive hormones before and after treatment between two groups of patients

| Index        | Control group (n=58) |                 | Research group (n=62) |                 |
|--------------|----------------------|-----------------|-----------------------|-----------------|
|              | Before treatment     | After treatment | Before treatment      | After treatment |
| T(nmol/L)    | 1.22± 0.31           | 2.12± 0.38*     | 1.25± 0.27            | 2.41± 0.41*     |
| E2 (pg/mL)   | 21.43± 10.12         | 20.17± 8.39     | 20.37± 9.78           | 20.77± 9.32     |
| LH (ml U/mL) | 4.05± 2.44           | 5.62± 2.47*     | 4.11± 2.33            | 7.49± 2.93**    |
| FSH(ml U/mL) | 5.29± 1.99           | 8.31± 2.67*     | 5.15± 2.02            | 8.74± 2.82*     |

### 3 讨论

近年来,受环境污染、生活压力大、作息紊乱等因素影响,男性不育症日益增多中医称之为"无子"、"艰嗣"、"无嗣"等<sup>[21]</sup>,常见内因包括肾精不足、肾阳虚微、气血两虚、阴阳失调等,外因包括房事过频、疲劳过度、七情劳伤、跌打闪挫等。肾精亏损,使肾阳不潜藏于内,引起真阳虚衰,可导致患者多年不育乃至终身不育。

男性不育症多归责于肾阳虚。主要治疗手段应为温肾补阳。复方玄驹胶囊以玄驹为君,扶正固本、补肾壮阳<sup>[22]</sup>,淫羊藿具补肾阳、强筋骨、祛风湿之功<sup>[24]</sup>,蛇床子能温肾壮阳、燥湿祛风<sup>[25]</sup>,枸杞子可滋补肝肾,益精明目,诸药配伍,共奏温肾壮阳、补气益精之效。现代研究表明复方玄驹胶囊有很好的免疫调节和抗菌消炎作用,可能通过改善患者体内炎症和内分泌状态发挥治疗作用。枸橼酸氯米芬是一种选择性雌激素受体调节剂,其作用的发挥与机体雌激素受体的分布有密切关系<sup>[26]</sup>,临床常用于治疗无排卵的女性不育症、精子量过少型男性不育以及用于探测男性患者下丘脑-垂体-性腺轴的功能异常情况<sup>[27]</sup>。枸橼酸氯米芬可竞争性干扰内源性雌激素对患者下丘脑-垂体-性腺轴的负反馈调节作用,引起垂体 LH 及 FSH 分泌量增多,加强对睾丸 Leydig 细胞和支持细胞的刺激强度,引起内源性睾酮和雄激素结合蛋白生成增多,促进精子的产生和成熟<sup>[28]</sup>。维生素 E 又名生育酚,是人体内最主要的抗氧化剂之一,能对

改善精子活力、精子浓度,提高正常精子占比,还可减少活性氧过量对精子的损伤,对补充硒和锌等微量元素有促进作用,降低高龄男子的精子 DNA 的损伤,从而提高男性生育能力<sup>[29-31]</sup>。本研究中,复方玄驹胶囊联合枸橼酸氯米芬和维生素 E 较单纯使用枸橼酸氯米芬和维生素 E,对男性肾阳虚型不育症有更好的治疗效果。

精液质量是衡量男性生殖能力强弱的重要指标,常规检查如精子形态、精液量、液化时间、精子密度及前向运动率等,是男性不育症临床检测和疗效指示的重要指标<sup>[32]</sup>。本研究中,研究组治疗后精子形态正常率、精液量、精子密度和前向运动率均显著高于对照组,而精子液化时间显著缩短,提示复方玄驹胶囊联合枸橼酸氯米芬和维生素 E 较单纯使用枸橼酸氯米芬和维生素 E,对男性肾阳虚型不育症各项指标的改善更显著,分析其原因为复方玄驹胶囊具有益精、壮阳、抑菌效果,服用后显著的改善了精液质量,增加了男性的性功能<sup>[33]</sup>。

血清生殖激素水平能准确反映男性生殖系统调控情况,其中 T、E2、LH 以及 FSH 直接参与调控生殖功能,LH、FSH 等激素的合成和分泌在睾丸的生精过程不可或缺,这些指标的检测对男性不育症疗效的判断有重要指导意义<sup>[34]</sup>。本研究中,研究组治疗后血清 LH 水平显著增加,T 和 FSH 水平无显著差异,提示复方玄驹胶囊联合枸橼酸氯米芬和维生素 E 较单纯使用枸橼酸氯米芬和维生素 E,能明显改善患者生殖激素水平,主要是复方玄驹胶囊具有补肾壮阳、促进生殖内分泌功能的生物

学机制可能直接通过下丘脑-垂体-性腺轴起作用,调节血清生殖激素水平<sup>[35]</sup>。

综上所述,复方玄驹胶囊联合枸橼酸氯米芬和维生素E对男性肾阳虚型不育症患者有较好的疗效,可显著提高精子质量,改善患者生殖激素水平。

#### 参考文献(References)

- [1] Fakhro KA, Elbardisi H, Arafat M, et al. Point-of-care whole-exome sequencing of idiopathic male infertility [J]. *Genet Med*, 2018, 20(11): 1365-1373
- [2] Pisarska MD, Chan JL, Kate L, et al. Genetics and Epigenetics of Infertility and Treatments on Outcomes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(6): 1871-1886
- [3] Radwan M, Dziewirski E, Radwan P, et al. Air Pollution and Human Sperm Sex Ratio[J]. *Am J Mens Health*, 2018, 12(1): 907-912
- [4] Olooto WE. Infertility in male risk factors, causes and management-A review[J]. *J Microbiol. Biotech Res*, 2012, 2(4): 641-645
- [5] Damian B, Alison A, Siladitya B. How effective are weight-loss interventions for improving fertility in women and men who are overweight or obese? A systematic review and meta-analysis of the evidence[J]. *Hum Reprod Update*, 2017, 23(6): 681-705
- [6] Carnelli L, Mattei VED, Mazzetti M, et al. Illness Perception in Gestational Trophoblastic Disease Patients: How Mental Representations Affect Anxiety, Depression, and Infertility-Related Stress [J]. *Open J Med Psychol*, 2017, 6(1): 1-15
- [7] Ackland, Gareth, Gourine, Alexander V. Treatment of inflammatory diseases [J]. *Biomedical Demographic Determinants Reproduction*, 2018, 10(8): 1-19
- [8] Mumtaz A, Khalid A, Jamil Z, et al. Kisspeptin: A Potential Factor for Unexplained Infertility and Impaired Embryo Implantation [J]. *Int J Fertil Steril*, 2017, 11(2): 99-104
- [9] 李宪锐, 张耀圣, 何军琴, 等. "从瘀论治"在男性不育症临床诊疗中的应用[J]. *中国性科学*, 2019, 28(7): 129-131
- [10] 樊威伟, 张大宇. 从虚、瘀、湿、逆论治慢性肾功能衰竭经验[J]. *中医杂志*, 2019, 60(11): 916-919
- [11] 肖静. 复方玄驹胶囊联合优思明治疗多囊卵巢综合症的临床疗效观察[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 54(8): 24-25
- [12] 叶坤, 方娟, 蔡志勇, 等. 针药结合治疗肾阳虚型功能性早泄临床研究[J]. *现代中医药*, 2018, 38(4): 45-47
- [13] 唐健生. 复方玄驹胶囊联合维生素C、维生素E改善男性精液质量的临床疗效[J]. *现代诊断与治疗*, 2019, 30(22): 3905-3906
- [14] Pourali L, Ayati S, Tavakolizadeh S, et al. Clomiphene citrate versus letrozole with gonadotropins in intrauterine insemination cycles: A prospective randomized trial [J]. *International J Reproductive Biomedicine*, 2017, 15(1): 49-54
- [15] Kim MJ, Byeon J Y, Kim YH, et al. Effect of the CYP2D6\* 10 allele on the pharmacokinetics of clomiphene and its active metabolites[J]. *Archives of Pharmacol Research*, 2018, 41(7): 347-353
- [16] Manish Banker, Azadeh Patel, Ashwini Deshmukh, et al. Comparison of Effectiveness of Different Protocols Used for Controlled Ovarian Hyperstimulation in Intrauterine Insemination Cycle [J]. *J Obstet Gynaecol India*, 2018, 68(1331-1337): 65-69
- [17] Mesdaghinia E, Mohammad-Ebrahimi B, Foroozanfar F, et al. The effect of vitamin E and aspirin on the uterine artery blood flow in women with recurrent abortion: A single-blind randomized controlled trial [J]. *International J Reproductive Biomedicine*, 2017, 15(10): 635-640
- [18] Itzel Moctezuma Pérez, Martha Martínez-García, Contreras JEC, et al. Propiedades nutraceuticas de Morchella vulgaris (Pers.) Boud[J]. *Interiencia*, 2017, 42(7): 423-429
- [19] Andriola YT, Moreira F, E Anastácio, et al. Boar sperm quality after supplementation of diets with omega-3 polyunsaturated fatty acids extracted from microalgae[J]. *Andrologia*, 2017, 50(1): e12825
- [20] 陶方泽, 崔云, 周小敏, 等. 基于数据挖掘的崔云教授治疗男性不育症用药规律研究[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(1): 45-50
- [21] 张杰, 吕伯东, 黄晓军, 等. 男性不育症明清时期临床医集相关文献整理研究[J]. *浙江中医药大学学报*, 2019, 43(8): 776-785
- [22] 唐健生. 复方玄驹胶囊联合维生素C、维生素E改善男性精液质量的临床疗效[J]. *现代诊断与治疗*, 2019, 22: 3905-3906+4042
- [23] 陶方泽, 崔云, 周小敏, 等. 基于数据挖掘的崔云教授治疗男性不育症用药规律研究[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 1: 45-50
- [24] 王丹, 贾德贤, 李真真, 等. 淫羊藿的安全性评价与风险控制措施探讨[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(8): 1715-1723
- [25] 王平, 田茂军, 刘源. 地黄炮制蛇床子工艺条件研究[J]. *山东化工*, 2019, 14(2): 36-39
- [26] Kim MJ, Byeon JY, Kim YH, et al. Effect of the CYP2D6\* 10 allele on the pharmacokinetics of clomiphene and its active metabolites[J]. *Archives Pharmacol Research*, 2018, 41(7): 347-353
- [27] Bordewijk EM, Weiss NS, Nahuis MJ, et al. Gonadotrophins versus clomiphene citrate with or without IUI in women with normogonadotropic anovulation and clomiphene failure: a cost-effectiveness analysis[J]. *Hum Reprod*, 2019, 34(2): 276-284
- [28] Miller GD, Chad M, Vinod N, et al. Hypothalamic-Pituitary-Testicular Axis Effects and Urinary Detection Following Clomiphene Administration in Males [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(3): 906-914
- [29] Thurnham DI, Smith E, Flora PS. Concurrent liquid-chromatographic assay of retinol, alpha-tocopherol, beta-carotene, alpha-carotene, lycopene, and beta-cryptoxanthin in plasma, with tocopherol acetate as internal standard[J]. *Clin Chem*, 1988, 34(2): 377-381
- [30] Zedan H, Ismail S, Gomaa A, et al. Evaluation of reference values of standard semen parameters in fertile Egyptian men [J]. *Andrologia*, 2018, 50(4): e12942
- [31] Gomez-Pomar E, Hatfield E, Garlitz K, et al. Vitamin E in the Preterm Infant: A Forgotten Cause of Hemolytic Anemia [J]. *American J Perinatology*, 2017, 35(3): 305-310
- [32] Fanny Zufferey, Rita Rahban, Arnaud Garcia, et al. Steroid profiles in both blood serum and seminal plasma are not correlated and do not reflect sperm quality: Study on the male reproductive health of fifty young Swiss men[J]. *Clin Biochem*, 2010, 62: 39-46
- [33] 于之恒, 陈恩, 刘维, 等. 中成药治疗特发性男性不育的国内文献计量学研究[J]. *中华男科学杂志*, 2018, 24(11): 1029-1035
- [34] 史振铎, 郝林, 周荣升, 等. 无精症及少精症患者血清生殖激素水平与睾丸生精功能的相关性分析 [J]. *中国保健营养*, 2018, 28(34): 127-127
- [35] 周少虎, 翁治委, 陈扬前, 等. 复方玄驹胶囊对去势雄性大鼠性激素水平及性器官重量的影响 [J]. *中华男科学杂志*, 2011, 17(10): 953-956