

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.28.026

疏肝益阳胶囊联合万艾可对糖尿病男性性功能障碍患者血清睾酮、雌二醇水平及性功能的影响*

张会波 尤建军 杜宏宏 武昌学 裴书文[△]

(陕西中医药大学附属医院 泌尿外科 陕西 咸阳 712000)

摘要 目的:探讨疏肝益阳胶囊联合万艾可对糖尿病男性性功能障碍患者血清生殖激素睾酮(T)、雌二醇(E2)水平和性功能的影响。**方法:**选择 2015 年 7 月到 2016 年 7 月我院接诊的 94 例糖尿病男性性功能障碍患者,通过随机数表法分作观察组及对照组,每组 47 例。对照组使用万艾可进行治疗,观察组在其基础上加用疏肝益阳胶囊进行联合治疗。比较两组的临床疗效、治疗前后国际勃起功能指数-5(IIEF-5)问卷表测评评分、部分雄激素缺乏(PADAM)问卷评分、生殖激素睾酮(T)、雌二醇(E2)水平的变化。**结果:**治疗后,观察组的临床总有效率明显高于对照组($P<0.05$),IIEF-5 评分显著高于对照组($P<0.05$),PADAM 评分明显低于对照组($P<0.05$),血清 T 激素水平明显高于对照组($P<0.05$),血清 E2 激素水平明显低于对照组($P<0.05$),治疗组不良反应总发生率明显低于对照组($P<0.05$)。**结论:**疏肝益阳胶囊联合万艾可治疗糖尿病男性性功能障碍可有效提高临床疗效,改善患者性功能,可提高血清 T 水平,降低 E2 水平。

关键词:疏肝益阳胶囊;万艾可;糖尿病;性功能障碍

中图分类号:R587.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)28-5512-04

Effect of Shugan Yiyang Capsule Combined with Viagra on Serum Testosterone and Estradiol Levels and Sexual Function of Male Diabetic Patients with Sexual Dysfunction*

ZHANG Hui-bo, YOU Jian-jun, DU Hong-hong, WU Chang-xue, PEI Shu-wen[△]

(Department of Urology, Affiliated Hospital of Shaanxi University of traditional Chinese medicine, Xianyang, Shaanxi, 712000, China)

ABSTRACT Objective: To study the effect of Shugan Yiyang capsule combined with viagra on the serum testosterone (T), estradiol (E2) levels and sexual function in diabetic male sexual dysfunction patients. **Methods:** A total of 94 male patients with diabetic sexual dysfunction who were admitted to our hospital from July 2015 to July 2016 were divided into the observation group and the control group according to the random number table. The control group was treated with Viagra, and the observation group was treated with Shugan Yiyang capsule on the basis of control group. Then the clinical efficacy, international erectile function index 5 (IIEF-5) questionnaire score, partial androgen deficiency (PADAM) questionnaire score, serum testosterone (T), estradiol (E2) levels were compared between two groups before and after treatment. **Results:** After treatment, the overall effective rate of observation group was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). The IIEF-5 score was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). The PADAM score was significantly lower than that of the control group ($P<0.05$). The serum T hormone level was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$), the serum E2 level was significantly lower than that of the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Shugan Yiyang capsule combined with viagra could effectively enhance the clinical efficacy and improve the patient's sexual function in the treatment of male diabetes mellitus patients with sexual dysfunction, which might be related to the increase of serum T levels and the decrease of serum E2 levels.

Key words: Shugan Yiyang capsule; Viagra; Diabetes; Sexual dysfunction

Chinese Library Classification(CLC): R587.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)28-5512-04

前言

性功能障碍属于糖尿病的并发症之一,且十分多见,神经系统病变、心血管系统病变和心理症状都可能引起糖尿病性

功能障碍,其主要表现为勃起障碍、射精异常、阳痿、性欲低下等,其中男性性功能障碍主要以阳痿、勃起障碍为主^[1]。据有关报道显示,男性糖尿病患者中超过 75%有性功能障碍,其中阳痿的发病率是正常人的 2~5 倍,且随着年龄增加不断升高^[2]。目

* 基金项目:陕西省科技攻关项目(201102394)

作者简介:张会波(1980-),男,硕士,主治医师,研究方向:泌尿外科,E-mail: yxyt05am@163.com

[△] 通讯作者:裴书文(1968-),男,副主任医师,研究方向:泌尿外科疾病的微创治疗

(收稿日期:2017-04-06 接受日期:2017-05-02)

前,临床上治疗糖尿病男性性功能障碍多使用 PDE5 抑制剂(5 型磷酸二酯酶抑制剂),而其中的代表就是万艾可。万艾可治疗男性性功能障碍已经得到了较理想的治疗效果,但在糖尿病男性性功能障碍患者中对治疗部分雄激素缺乏上效果并不明显^[3]。近年来,研究表明采用中药制剂进行联合治疗糖尿病男性性功能障碍的效果更佳^[4]。为进一步探讨疏肝益阳胶囊联合万艾可治疗糖尿病男性性功能障碍的应用价值,本研究观察疏肝益阳胶囊联合万艾可对糖尿病男性性功能障碍患者血清生殖激素睾酮(T)、雌二醇(E2)水平和性功能的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将 2015 年 7 月到 2016 年 7 月我院接诊的 94 例糖尿病男性性功能障碍患者选作研究对象。纳入标准^[5]:①符合 2 型糖尿病诊断标准;②国际勃起功能指数-5 评分<21 分;③空腹血糖<8 mmol/L;④有固定性配偶;⑤患者及家属同意。排除标准^[6]:①患有前列腺癌;②存在动静脉血管病变;③存在泌尿系统感染;④存在吸毒病史;⑤存在心肝肾等重要器官功能障碍。将所有患者随机分为观察组和对照组,每组分别 47 例。观察组年龄 37~68 岁(56.41±3.65),病程 6 个月~8 年;对照组年龄 39~67 岁(54.35±3.75),病程 6 个月~9 年。整个研究均在患者知情同意并签署知情同意书的情况下进行,两组患者一般资料比较差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。

1.2 治疗方法

对照组给予口服万艾可(生产厂商:辉瑞制药有限公司,国药准字 H20020528,规格:50 mg/片),1 片/次,1 次/晚;观察组在此基础上,加用疏肝益阳胶囊(生产厂商:上海雷允上药业

有限公司,国药准字 Z20030116,规格:0.25 g/粒)口服,4 粒/次,3 次/d。持续治疗 1 月为一个疗程,疗程结束后分别对两组患者进行临床疗效的对比。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 治疗后,比较两组患者的临床疗效(IIEF-5 评分>21 分即为痊愈,增加 5 分但≤21 分即为显效,增加 2~4 分但≤21 分即为有效,痊愈、显效和有效之和即是总有效)。

1.3.2 IIEF-5 与 PADAM 评分 通过国际勃起功能指数-5(IIEF-5)问卷表来评测 IIEF-5 评分,评分越高,提示治疗效果越好;部分雄激素缺乏(PADAM)问卷评测 PADAM 评分,评分越低,提示治疗效果越好;

1.3.3 血清 T、E2 激素水平检测 晨起取所有患者空腹静脉血,使用超薄荷尔蒙检测仪(生产厂商:广州海婷仪器设备厂)对生殖激素睾酮(T)、雌二醇(E2)水平进行检测分析(T 激素水平和 E2 激素水平分别使用北京科瑞美科技有限公司生产的睾酮 ELISA 试剂盒检测和雌二醇 ELISA 试剂盒检测)。

1.3.4 不良反应观察 治疗结束后,记录和比较两组患者不良反应的发生情况。

1.4 统计学分析

数据用 spss18.0 软件包处理,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,并采用 t 检验,计数资料的比较采用 χ^2 检验,以 P<0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,观察组临床指标总有效率明显较对照组更高(70.21% vs 44.68%,P<0.05)。详见表 1。

表 1 两组临床疗效的比较(例,%)

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

Groups	Cure	Markedly	Effective	Invalid	Total efficiency
Observation group (n=47)	7(14.89)	11(23.40)	15(31.91)	14(29.79) [#]	33(70.21) [#]
Control group(n=47)	3(6.38)	6(12.77)	12(25.53)	26(55.32)	21(44.68)

Note: compared with the control group, [#]P<0.05.

2.2 两组治疗前后 IIEF-5、PADAM 评分比较

治疗前,两组 IIEF-5、PADAM 评分比较差异无统计学意义(P>0.05);治疗后,两组 IIEF-5 评分均较治疗前有所上升,且观

察组明显高于对照组(P<0.05);两组 PADAM 评分均较治疗前有所下降,且观察组明显低于对照组(P<0.05)。详见表 2。

表 2 两组治疗前后 IIEF-5、PADAM 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 2 Comparison of the IIEF-5 and PADAM scores between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, scores)

Groups		IIEF-5 score	PADAM score
Observation group(n=47)	Before treatment	11.10±3.84	31.43±4.38
	After treatment	19.72±5.16 ^{**}	21.45±2.76 ^{**}
Control group(n=47)	Before treatment	11.19±4.03	31.32±4.56
	After treatment	17.32±5.17 [*]	25.57±2.95

Note: Compared with before treatment, ^{*}P<0.05; compared with the control group, [#]P<0.05.

2.3 两组治疗前后血清生殖激素水平比较

治疗前,两组血清 T、E2 水平比较差异无统计学意义(P>0.

05);治疗后,两组血清 T 激素水平均较治疗前有所升高,且观察组明显高于对照组(P<0.05);两组 E2 激素水平均较治疗前有

所减少,且观察组明显低于对照组($P<0.05$)。详见表 3。

表 3 两组治疗前后血清生殖激素水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of the serum reproductive hormones between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

Groups		T(ng/mL)	E2(pg/mL)
Observation group(n=47)	Before treatment	7.15± 3.01	73.54± 58.63
	After treatment	8.73± 2.67* [#]	32.47± 11.67* [#]
Control group(n=47)	Before treatment	7.14± 3.03	73.57± 59.67
	After treatment	7.65± 2.47	69.56± 56.78

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

2.4 两组不良反应发生情况比较

对照组(31.91%, $P<0.05$)。见表 4。

治疗后,观察组不良反应总发生率为 8.51%,明显低于对

表 4 两组不良反应发生情况的比较(例,%)

Table 4 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups(n,%)

Groups	Headache	Face flushing	Rhinitis	Total incidence rate
Observation group(n=47)	2(4.26)	1(2.13)	1(2.13)	4(8.51) [#]
Control group(n=47)	6(12.77)	4(8.51)	5(10.64)	15(31.91)

Note: compared with the control group, [#] $P<0.05$.

3 讨论

糖尿病患者在高血糖长期存在的情况下神经系统、心血管系统、代谢系统和内分泌系统等都会产生病变,从而使多种神经递质水平发生异常,造成性功能障碍^[7]。糖尿病性功能障碍的发病机制复杂,主要有以下几点:糖尿病患者机体内的胰岛素会较健康者更少,从而使胰岛素参与精子活动变少,影响精子活动度;糖尿病患者因其高血糖的状态,机体血管内血糖含量过高,从而粘附血管内壁,造成血管壁钙化、变窄,使血流量受到降低,而阴茎的血流量明显不足时,就导致患者无法正常勃起^[6]。国内外学者认为长期有效地控制糖尿病患者的血糖可使患者的神经系统病变和血管得以缓解,可有效延缓糖尿病的性功能障碍的病症进程^[9]。

有关研究显示内分泌系统和神经系统联合作用引起阴茎血流变化从而出现阴茎勃起现象^[10]。当出现性刺激时,阴茎的细胞 NO 表达上升,而 NO 可激活细胞内鸟苷酸环化酶从而使得鸟苷酸环化酶表达升高,进而使阴茎海绵体组织中存在的平滑肌得以扩张,使阴茎动脉血流灌注量比静脉血流流出量多,从而使得阴茎勃起^[11]。而 5 型磷酸二酯酶(PDE5)会水解患者体内环磷酸鸟苷,从而引起勃起消退。因此,PDE5 抑制剂可抑制 PDE5 表达,从而改善患者勃起功能^[12]。万艾可作为全世界的第一个通过口服来起作用的 PDE5 抑制剂,也是治疗糖尿病男性性功能障碍的一线治疗药物,其临床效果十分显著^[13]。万艾可对勃起功能障碍效果明显,但部分糖尿病男性性功能障碍患者其治疗效果并不理想,可能和雄激素作用下降有关,也可能存在中老年男子雄激素部分缺乏(PADAM)。

中医里并没有关于糖尿病男性性功能障碍的疾病称谓,因其临床表现可类属“阴痿”“消渴”“范畴。据“黄帝内经”等中

医理论文献提出,勃起功能障碍和肝经病变关系密切,消渴症和厥阴病也存在内在联系^[14]。中医理论中对疾病机制一般总结为心肝脾肾等脏器受损,阴阳失衡、发生瘀阻、气血亏虚或经络失荣等。疏泄是肝的主要功能,还可调节气血,其机体表现组织为筋,而筋经过阴器。因此中医看来尿病男性性功能障碍主要疾病机制是肝郁血瘀、肝失疏泄,可通过活血通脉、滋补肾阳、疏肝解郁来进行治疗^[15]。疏肝益阳胶囊作为中药制剂,其主要成分包括露蜂房、蛇床子、地龙、白蒺藜、柴胡等 15 味中药材,其中地龙可通利经络,白蒺藜和柴胡有疏肝解郁、调达肝气之效,露蜂房和蛇床子能温肾壮阳,诸药合用可起补肾振痿、活血通络、疏肝解郁之效,是临床上治疗糖尿病男性性功能障碍常用的中药制剂^[16]。本研究中,使用疏肝益阳胶囊联合万艾可治疗的糖尿病男性性功能障碍患者,其临床疗效明显优于使用万艾可治疗的患者,这可能与万艾可仅对勃起功能障碍患者有作用的药理作用有关,提示疏肝益阳胶囊联合万艾可可能更好改善临床疗效。

目前医学上对糖尿病男性性功能障碍患者性功能的评测方法很多,本研究主要使用国际勃起功能指数-5(IIEF-5)问卷表和部分雄激素缺乏(PADAM)问卷对所有患者进行性功能评测。使用疏肝益阳胶囊联合万艾可治疗的糖尿病男性性功能障碍患者,其 IIEF-5 评分较治疗前明显增加,PADAM 评分较治疗前明显减少,评测结果均较使用万艾可治疗的患者更优,表明使用疏肝益阳胶囊联合万艾可进行性治疗,可更好改善患者的性功能,这也和上述结论基本相符。

睾酮(T)是一种雄激素,主要通过男性性特征发育、促进精子成熟发育、蛋白质合成和生长发育发挥作用^[17]。有研究显示血糖代谢水平和睾酮关系密切。糖尿病患者自身存在炎症现象,而炎症会使自下丘脑轴胰岛素受体而来的信号受到影响并

减少,从而造成睾酮水平的变低^[18]。雌二醇(E2)是雌激素的成分之一,而雄性动物体内也含有雌激素,都是雄激素转化而来,1/3来自睾丸,2/3来自睾丸以外。而能把雄激素成功转化为雌激素的唯一酶系就是芳香化酶。因糖尿病患者大多肥胖,而肥胖会提高周围血液中含有的芳香化酶的活性,从而使雄激素转化为雌激素的含量增多,进而加速雄激素代谢,降低性激素的结合球蛋白浓度^[19]。而随着周围血液中雌激素的增加,会抑制下丘脑-垂体系统,从而造成糖尿病患者血液循环里雄激素水平下降和雌激素上升。研究显示疏肝益阳胶囊可明显增加IGF基因表达、血清内毒素(ET)和大鼠阴茎组织CX43来使血管内皮功能得以改善,阴茎血循环得以调节,静脉血回流速度得以减慢从而使勃起功能得到改善,有增加提肛肌和睾丸重量,提高睾酮作用,降低雌激素水平,改善性欲、射精功能和勃起时间的作用^[20]。本研究中,使用疏肝益阳胶囊联合万艾可治疗的糖尿病男性性功能障碍患者,其T激素水平明显增加,E2激素水平显著降低,表明疏肝益阳胶囊联合万艾可能有效改善糖尿病男性性功能障碍患者的T、E2激素水平,疗效确切;而使用万艾可治疗的糖尿病男性性功能障碍患者,其T、E2激素水平较治疗前并无太大差别,这可能和万艾可自身对雄激素和雌激素并无太大作用的药理机制有关,同样也和上述结论相符。

综上所述,疏肝益阳胶囊联合万艾可治疗糖尿病男性性功能障碍可有效提高临床疗效,改善患者性功能,可能与其提高血清T水平,降低血清E2水平有关。

参考文献(References)

- [1] Seid A, Gerense H, Tarko S, et al. Prevalence and determinants of erectile dysfunction among diabetic patients attending in hospitals of central and northwestern zone of Tigray, northern Ethiopia: a cross-sectional study[J]. BMC Endocr Disord, 2017, 17(1): 16
- [2] Furukawa S, Sakai T, Niiya T, et al. Diabetic peripheral neuropathy and prevalence of erectile dysfunction in Japanese patients aged <65 years with type 2 diabetes mellitus: The Dogo Study[J]. Int J Impot Res, 2017, 29(1): 30-34
- [3] Furukawa S, Sakai T, Niiya T, et al. Depressive symptoms and prevalence of erectile dysfunction in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: the Dogo Study [J]. Int J Impot Res, 2017, 29(2): 57-60
- [4] Braffett BH, Wessells H, Sarma AV. Urogenital Autonomic Dysfunction in Diabetes[J]. Curr Diab Rep, 2016, 16(12): 119
- [5] Shivananda MJ, Rao TS. Sexual dysfunction in medical practice[J]. Curr Opin Psychiatry, 2016, 29(6): 325-331
- [6] Furukawa S, Sakai T, Niiya T, et al. Self-reported sitting time and prevalence of erectile dysfunction in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: The Dogo Study [J]. J Diabetes Complications, 2017, 31(1): 53-57
- [7] Maiorino MI, Bellastella G, Caputo M, et al. Effects of Mediterranean diet on sexual function in people with newly diagnosed type 2 diabetes: The MÈDITA trial [J]. J Diabetes Complications, 2016, 30(8): 1519-1524
- [8] Kizilay F, Gali HE, Serefoglu EC. Diabetes and Sexuality[J]. Sex Med Rev, 2017, 5(1): 45-51
- [9] Braffett BH, Wessells H, Sarma AV. Urogenital Autonomic Dysfunction in Diabetes[J]. Curr Diab Rep, 2016, 16(12): 119
- [10] Podlasek CA, Mulhall J, Davies K, et al. Translational Perspective on the Role of Testosterone in Sexual Function and Dysfunction[J]. J Sex Med, 2016, 13(8): 1178-1183
- [11] Abdelhamed A, Hisasue S, Nada EA, et al. Relation Between Erectile Dysfunction and Silent Myocardial Ischemia in Diabetic Patients: A Multidetector Computed Tomographic Coronary Angiographic Study [J]. Sex Med, 2016, 4(3): e114-127
- [12] Hackett G, Cole N, Saghir A, et al. Testosterone undecanoate improves sexual function in men with type 2 diabetes and severe hypogonadism: results from a 30-week randomized placebo-controlled study[J]. BJU Int, 2016, 118(5): 804-813
- [13] Hackett G, Krychman M, Baldwin D, et al. Coronary Heart Disease, Diabetes, and Sexuality in Men[J]. J Sex Med, 2016, 13(6): 887-904
- [14] Majzoub A, Arafa M, Al-Said S, et al. Premature ejaculation in type II diabetes mellitus patients: association with glycemic control [J]. Transl Androl Urol, 2016, 5(2): 254-258
- [15] Corona G, Giorda CB, Cucinotta D, et al. Sexual Dysfunction in Type 2 Diabetes at Diagnosis: Progression over Time and Drug and Non-Drug Correlated Factors[J]. PLoS One, 2016, 11(10): e0157915
- [16] Hamilton EJ, Davis WA, Makepeace A, et al. Prevalence and prognosis of a low serum testosterone in men with type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study Phase II [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2016, 85(3): 242-444
- [17] Corona G, Cipriani S, Rastrelli G, et al. High Triglycerides Predicts Arteriogenic Erectile Dysfunction and Major Adverse Cardiovascular Events in Subjects With Sexual Dysfunction [J]. J Sex Med, 2016, 13(9): 1358-1367
- [18] Chaudhary RK, Shamsi BH, Tan T, et al. Study of the relationship between male erectile dysfunction and type 2 diabetes mellitus/metabolic syndrome and its components [J]. J Int Med Res, 2016, 44(3): 741-755
- [19] Hsieh CJ, Huang B. Rosuvastatin decreases testosterone levels but not sexual function in men with type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2016, 16(20): 80-81
- [20] Fabian UA, Charles-Davies MA, Fasanmade AA, et al. Male Sexual Dysfunction, Leptin, Pituitary and Gonadal Hormones in Nigerian Males with Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes Mellitus [J]. J Reprod Infertil, 2016, 17(1): 17-25