

分 类 号: R 587.1

密 级:

学校代码: 1 0 0 6 2

学 号: 2015702349



天津医科大学

TIANJIN MEDICAL UNIVERSITY

硕 士 学 位 论 文

MASTER'S DISSERTATION

论文题目: 杞药消渴口服液治疗 2 型糖尿病合并
勃起功能障碍患者的临床研究

T I T L E Clinical Study on Qiyao Xiaoke Oral Liquid in
the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus with
Erectile Dysfunction

一级学科: 临床医学

二级学科: 内科学

内分泌与代谢病

论文作者: 杨 琚

导 师: 毋中明 教授

天 津 医 科 大 学 研 究 生 院

二〇二〇年六月

分类号: R 587.1

密 级:

学位类别: 科学学位 ☒ 专业学位 ☐

学校代码: 1 0 0 6 2

学 号: 2015702349

学科门类: 医学



天津医科大学
TIANJIN MEDICAL UNIVERSITY

硕 士 学 位 论 文

MASTER'S DISSERTATION

论文题目: 杞药消渴口服液治疗 2 型糖尿病合并勃起功能
障碍患者的临床研究

**T I T L E Clinical Study on Qiyao Xiaoke Oral Liquid in the
Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus with
Erectile Dysfunction**

一级学科: 临床医学

二级学科: 内科学

内分泌与代谢病

论文作者: 杨 珺

导 师: 毋中明 教授

天 津 医 科 大 学 研 究 生 院

二〇二〇年六月

学位论文原创性声明

本人郑重声明：所呈交的论文是我个人在导师指导下独立进行研究工作取得的研究成果。除了文中特别加以标注引用的内容和致谢的地方外，论文中不包含任何其他个人或集体已经发表或撰写过的研究成果，与我一同工作的同志对本研究所做的任何贡献均已在论文中作了明确的说明并表示了谢意。

学位论文作者签名：杨琰 日期：2020年6月25日

学位论文授权使用授权书

本学位论文作者完全了解天津医科大学有关保留、使用学位论文的规定，即：学校有权将学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，并采用影印、缩印或扫描等复制手段保存、汇编以供查阅和借阅。同意学校向国家有关部门或机构送交论文，并编入有关数据库。

保密 ☐，在 _____ 年解密后适用本授权书。

本论文属于

不保密 ☒。

（请在相对应的方框内打“√”）

学位论文作者签名：杨琰 日期：2020年6月25日

导师签名：杨永明 日期：2020年6月25日

中文摘要

目的

2 型糖尿病是一种以慢性高血糖为主要特征的内分泌代谢性疾病，其主要危害是以长期高血糖为病因导致的多种急慢性并发症。勃起功能障碍作为男性 2 型糖尿病患者最常见的并发症之一，正严重影响着人们的生活质量和心理健康。杞药消渴口服液是一种使用广泛的降糖药物，在临床用药过程中，发现其可能对 2 型糖尿病合并勃起功能障碍（Erectile dysfunction, ED）患者的临床症状有改善作用。本研究拟通过随机、双盲、安慰剂对照临床试验，评价杞药消渴口服液治疗 2 型糖尿病合并 ED 的有效性和安全性。

方法与结果

本研究采用随机、双盲、安慰剂对照的临床试验研究方法。根据随机化数字表，将 130 例 2 型糖尿病合并 ED 患者随机分为杞药治疗组（65 例）和安慰剂对照组（65 例）。杞药治疗组患者口服杞药消渴口服液（10 mL，1 日 3 次），安慰剂对照组患者口服同等剂量的安慰剂，随访时间 12 周。研究的主要疗效终点是患者在性行为中能够达到并维持勃起状态，采用国际勃起功能指数（International Index of Erectile Function, IIEF）问卷和治疗满意度量表（Treatment Satisfaction Scale, TSS）作为主要疗效终点的评价工具，评价患者及其伴侣的治疗满意度。次要疗效评价指标包括内分泌激素水平（睾酮、雌二醇、卵泡刺激素、促黄体生成素、孕激素和催乳素）和血糖水平（空腹血糖、餐后 2 小时血糖和糖化血红蛋白）。

研究期间，杞药治疗组和安慰剂对照组分别有 9 例和 12 例患者因个人原因中途退出。实际纳入观察结果的例数共 109 例，杞药治疗组 56 例，安慰剂对照组 53 例，患者的一般资料及基线特征（体重、年龄、体质指数、空腹血糖、糖化血红蛋白、2 型糖尿病病程、IIEF 勃起功能评分等）均无显著统计学差异。随访 12 周后，两组患者的观察指标变化如下：

1. 与安慰剂对照组相比，治疗 12 周后杞药治疗组患者的 IIEF 总体评分显著升高（ $p < 0.001$ ），同时 IIEF 评分中勃起功能、性欲、性高潮功能、性交满意度及整体满意度评分均有显著升高，差异具有统计学意义。

2. 随访 12 周后，除性高潮满意度评分外，杞药治疗组患者及其伴侣的 TSS 问卷的包括勃起的难易程度、满意度、性行为得到快感、对药物满意程度等项

目评分均明显升高，两组差异均具有统计学意义 ($p<0.05$)；患者完成性行为自信程度评分也显著升高 ($p<0.05$)，而患者伴侣完成性行为自信程度评分亦有明显升高趋势 ($p=0.056$)。

3. 杞药消渴口服液治疗 12 周后，实验组患者的血清睾酮水平显著上升，与安慰剂对照组相比，具有统计学意义 ($p=0.042$)。

4. 杞药治疗组患者的血糖随治疗时间逐渐改善，与安慰剂对照组相比，随访 12 周后，杞药治疗组患者的空腹血糖 ($p=0.013$)、餐后 2 小时血糖 ($p=0.034$) 及糖化血红蛋白 ($p=0.041$) 水平明显下降，组间差异具有统计学意义。

5. 试验期间，杞药治疗组出现的不良反应包括腹泻 (2/65, 3.08%) 和腹胀 (1/65, 1.54%)；安慰剂对照组出现的不良反应包括便秘 (2/65, 3.08%) 和腹胀 (2/65, 3.08%)，患者均可耐受，未做特殊处理。

结论

杞药消渴口服液是临床上常用的一种中成药制剂，在明显改善 2 型糖尿病患者的空腹血糖、餐后 2 小时血糖和糖化血红蛋白水平的同时，可显著改善 2 型糖尿病合并勃起功能障碍患者的临床症状和生活质量，随访 12 周后，患者的勃起功能、性欲、性高潮功能、性交满意度及整体满意度评分均明显升高，血清睾酮显著上升，患者及其伴侣的 TSS 问卷评分包括勃起的难易程度、满意度、性行为得到快感、对药物满意程度等均得到明显提升；患者完成性行为自信程度评分也显著升高，而患者伴侣完成性行为自信程度评分亦有明显升高趋势。同时，在治疗过程中，未出现严重的药物不良反应。杞药消渴口服液在有效降糖的同时，可显著改善 2 型糖尿病合并 ED 患者勃起功能，提升患者及其伴侣的性生活质量，且耐受性良好。

关键词：杞药消渴口服液 2 型糖尿病 勃起功能障碍 睾酮 血糖

Abstract

Objective

Diabetes mellitus (DM) is a chronic endocrine and metabolic disease characterized by elevated blood glucose, which has rapidly developed into a global public health problem in recent years. Most of diabetes patients are caused bad effects on important organs with long-term use of hypoglycemic drugs. And it lead to damage of the liver and kidney. Qiyao Xiaoke oral liquid is a kind of medicine can effectively control blood glucose of type 2 diabetes patients. Through the clinic trails, it was found that Qiyao Xiaoke oral liquid was also effective in the treatment of type 2 diabetes mellitus complicated with erectile dysfunction (ED). The quality of sexual life of patients and their partners were further improved in this study.

Methods and Results

Using randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group clinical trial research methods. According to the randomized number table, 130 patients with type 2 diabetes complicated with ED were randomLy divided into the QiYao group (65 cases) and the placebo control group (65 cases). All patients in QiYao group took Qiyao Xiaoke oral liquid while the patients in control group took placebo. All the patients in both groups took medicine three times a day, for the observation of 12 weeks. The main efficacy study was to evaluate the ability of patients to achieve and maintain successful erections during sexual behaviors. The International Index of Erectile Function (IIEF) questionnaire was used as the evaluated tool for the main efficacy end point, and meanwhile the therapeutic satisfaction of patients and their partners was evaluated. Other assessment included Treatment Satisfaction Scale (TSS) scores, and endocrine hormone levels (testosterone, estradiol, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, progesterone, and prolactin), and blood glucose levels (fasting blood glucose, 2-hour postprandial blood glucose, and glycosylated hemoglobin levels) were also studied.

During the clinic trails, a total of 9 cases fall off QiYao group while 12 cases fall off in the control group for individual reasons. The actual number of cases included in the clinic trails was 109, 56 in the Qiyao group and 53 in the control group separately.

There was no significant statistical difference in the general data characteristics (body weight, BMI, HbA1c, duration of type 2 diabetes, family history of diabetes, and erectile function) of the patients.

1. Compared with the placebo group, the IIEF score of Qiyao group increased significantly after 12 weeks of treatment ($p < 0.001$), and the scores of erectile function, libido, orgasm function, sexual intercourse satisfaction and overall satisfaction in the IIEF score increased significantly, the difference was statistically significant.

2. After 12 weeks follow-up, in addition to orgasm satisfaction score, TSS scores of patients and their partners in Qiyao treatment group, including erectile capacity, satisfaction, sexual pleasure, satisfaction with drug treatment were significantly higher than those in Control group ($p < 0.05$). The score of patients's self-confidence in sexual behavior was also significantly increased ($p < 0.05$), and there was a noticeable trend for the score of partner's self-confidence in sexual behavior ($p = 0.056$).

3. Compared with the control group, the increase of testosterone level ($p = 0.042$) in the Qiyao group was significant.

4. The decrease of FBG ($p = 0.013$) and P2BG ($p = 0.034$) indexes in the Qiyao group was statistically significant. The decrease level of HbA1c ($p = 0.041$) was obviously significant.

5. During the test period, the adverse reactions in the Qiyao group included diarrhea (2/65, 3.08%) and abdominal distension (1/65, 1.54%). Adverse reactions in the control group included constipation (2/65, 3.08%) and abdominal distension (2/65, 3.08%). All these side effects were tolerated by the patients without special treatment.

Conclusions

Qiyao Xiaoke oral liquid is a kind of Chinese medicine for the treatment of diabetes. Chinese wolfberry as main effective ingredient has a significant effect of reducing the blood glucose of type 2 diabetes. Patients with type 2 diabetes complicated with ED after taking Qiyao Xiaoke oral liquid for treatment showed significant improvement in various functional indexes of erectile function, patient satisfaction and partner satisfaction, which were statistically significant. The quality of sexual life of patients and their partners were improved. The drug is suitable for

patients with type 2 diabetes complicated with ED, and has a safe drug performance and good tolerance.

Keywords: Qiyao Xiaoke oral liquid Type 2 diabetes mellitus
Erectile dysfunction Testosterone Blood glucose

目录

中文摘要	I
Abstract	III
缩略语/符号说明	VIII
前言	1
研究现状、成果	1
研究目的、方法	4
杞药消渴口服液治疗 2 型糖尿病合并勃起功能障碍患者的临床研究	6
1 对象与方法	6
1.1 研究对象	6
1.1.1 2 型糖尿病诊断标准	6
1.1.2 ED 诊断标准	6
1.1.3 病例纳入标准	6
1.1.4 病例排除标准	7
1.1.5 病例剔除标准	7
1.1.6 病例中途退出标准	8
1.1.7 病例中止试验标准	8
1.2 研究方法	8
1.2.1 随机分组	8
1.2.2 给药方案	8
1.2.3 一般资料	9
1.2.4 临床指标的检测	9
1.2.5 药物安全性检查项目	10
1.3 统计学处理	10
2 研究结果	11
2.1 一般资料情况	11
2.2 疗效评定项目	12
2.2.1 IIEF 评分	12
2.2.2 TSS 评分	14
2.2.3 内分泌激素水平	15
2.2.4 血糖水平	16
2.3 药物安全性评价	17
3 讨论	18
3.1 2 型糖尿病合并 ED 患者的一般特征	18
3.2 杞药消渴口服液对血糖水平的影响	19
3.3 杞药口服液改善患者的勃起功能和性生活质量	20
3.4 杞药口服液对内分泌激素水平的影响	20
3.5 研究局限性	21
结论	22

参考文献·····	23
附录·····	30
综述·····	33
综述参考文献·····	39
致谢·····	43
个人简历·····	44

缩略语/符号说明

缩写名	英文全称	中文全称
DM	Diabetes mellitus	糖尿病
ED	Erectile dysfunction	勃起功能障碍
T1DM	Type 1 diabetes mellitus	1 型糖尿病
T2DM	Type 2 diabetes mellitus	2 型糖尿病
PDE5	Phosphodiesterase 5	磷酸二酯酶
LBL	Lycium barbarum L.	枸杞
LBP	Lycium barbarum polysaccharide	枸杞多糖
FBG	Fasting blood glucose	空腹血糖
P2BG	2h postprandial blood glucose	餐后 2 小时血糖
HbA1c	Glycated hemoglobin A1c	糖化血红蛋白
IIEF	International Index of Erectile Function	国际勃起功能指数
TSS	Treatment Satisfaction Scale	治疗满意度量表
T	Testosterone	睾酮
E2	Estradiol	雌二醇
FSH	Follicle-stimulating hormone	卵泡刺激素
LH	Luteinizing hormone	促黄体生成素
P	Progesterone	孕激素
PRL	Prolactin	催乳素
n NOS	Neuropathic nitric oxide synthase	神经元型一氧化氮合成酶
eNOS	Endothelial nitric oxide synthase	内皮型一氧化氮合成酶
NO	Nitric oxide	一氧化氮
GC	Guanylate cyclase	鸟苷酸环化酶
GTP	Guanosine triphosphate	三磷酸鸟苷
cGMP	Cyclic guanosine monophosphate	环磷酸鸟苷
PKG	Protein kinase G	蛋白激酶 G
NOS	Nitric oxide synthase	一氧化氮合成酶

前言

研究现状、成果

糖尿病是一种慢性的、以血糖升高为特征的内分泌代谢性疾病，这往往源于胰岛素分泌缺陷或生物作用受损，或两者兼而有之。据统计，糖尿病作为健康问题，已迅速发展成为全球性的公共卫生挑战，2019 年全球大约有 4.63 亿成年人（年龄在 20 岁至 79 岁之间）患有糖尿病，占此年龄段的世界人口总数的 9.3%，到 2030 年与 2045 年，预计这一数字将分别达到 5.78 亿（10.2%）与 7 亿（10.9%）^[1]。目前我国有 1.164 亿糖尿病患者，居于全球首位^[2-4]。

糖尿病可引发多种并发症，包括糖尿病视网膜病变、糖尿病神经病变、糖尿病肾病、糖尿病周围血管病变以及男性勃起功能障碍。勃起功能障碍（ED）在男性糖尿病患者中较为常见。根据 Vickers 和 Satyanarayana 的报道，ED 是一种常见的糖尿病并发症，表现为在性行为中无法实现或维持足够满意的勃起状态。糖尿病与 ED 的发生风险紧密相关，影响了全世界 10% 的男性^[5]。精神障碍诊断与统计手册第五版（DSM V）将 ED 定义为“显著的持续勃起困难，难以完成性行为，或勃起硬度显著降低，持续至少 6 个月并对个体产生巨大压力”^[6]。碍于各种原因，患者往往不愿将病情主动报告给医生，导致此类患者在临床上极易漏诊。研究显示，患有糖尿病的男性出现 ED 的概率是普通男性的 4 倍^[7]，目前全球已有超过 1.5 亿人正在受到 ED 问题的困扰，到 2025 年这个数字将成倍增长，达到 3.22 亿人^[8]。ED 的病因有很多，包括糖尿病高危因素、血糖控制因素、血管因素、神经源性因素、药物副作用和心理因素。

勃起功能是血管和神经共同参与并相互作用的复杂过程。主要由存在于海绵体神经细胞内的神经元型一氧化氮合成酶（Neuronal nitric oxide synthase, nNOS）与存在于动脉、海绵体内皮细胞和平滑肌细胞内的内皮型一氧化氮合成酶（Endothelial nitric oxide synthase, eNOS）共同作用，通过 NO-cGMP-PKG 信号传导通路完成阴茎勃起。外界无性刺激时，交感神经兴奋占主导作用，释放去甲肾上腺素神经递质，使血管平滑肌保持持续收缩，使阴茎处于疲软状态。外界给予性刺激时，副交感神经兴奋占主导作用，导致 nNOS 在内皮细胞合成并释放一氧化氮（Nitric oxide, NO）。内皮细胞内增多的 NO 扩散至平滑肌细胞内激活鸟苷酸环化酶（Guanylate cyclase, GC），催化大量位于细胞内的 5-

三磷酸鸟苷 (Guanosine triphosphate, GTP) 转化为 3,5-环磷酸鸟苷 (Cyclic guanosine monophosphate, cGMP)。cGMP 的增加激活蛋白激酶 G (c-GMP dependent protein kinase G, PKG), PKG 可以使钙离子通道关闭和钾离子通道开放, 使细胞内钙离子浓度降低, 诱导细胞膜超极化, 导致血管平滑肌松弛, 血液快速流入阴茎海绵体窦状隙, 海绵体窦状隙压力迅速增加, 压迫白膜, 使白膜下的静脉丛关闭, 血液外流受阻只进不出, 引发阴茎勃起^[9]。阴茎血管内皮细胞层具有调节血管及平滑肌收缩、保持稳态的作用, 仅存在于周围血管系统中。海绵体窦状隙增加的血流量引起血管内皮细胞剪切力变化, 激活并释放 eNOS, 导致 NO 合成增加, NO 具有扩血管作用, 进一步促进血管平滑肌松弛, 引发阴茎勃起。

引起勃起功能障碍的危险因素有多种, 包括衰老、吸烟、长期饮酒、肥胖、久坐不动的生活方式等。既往被诊断患有糖尿病, 高血压, 血脂异常, 或抑郁症这类疾病的患者, ED 的风险将显著增加^[10]。慢性糖尿病导致大血管、微血管病变会引起血管内皮损伤、周围神经病变等并发症, 增加了糖尿病患者发生 ED 的风险^[11]。

ED 的发病机制是多种因素共同作用, 包括血管及神经因素, 以及内分泌因素。其中, 血管因素是指, 阴茎海绵体血管内皮细胞层具有血管调节及引起平滑肌收缩的作用, 糖尿病的高血糖状态会引起机体代谢改变, 形成氧化应激反应。氧化应激反应在糖尿病合并 ED 的发生发展中起主导作用, 由活性氧直接参与细胞氧化损伤, 从而导致生殖细胞死亡^[12]。正常情况下, 由于机体存在抗氧化防御系统, 所以机体在生理情况下虽然存在一定量的活性氧, 也会被线粒体所消耗代谢, 在抗氧化酶的作用下在机体内形成氧化与抗氧化的平衡, 不会引起过氧化, 不会造成内皮血管损伤。糖尿病患者体内活性氧的产生增多, 生成抗氧化酶减少或其活性降低, 使机体处于过氧化状态, 造成机体氧化损伤, 使血管内皮受损^[13]。长期慢性高血糖干扰了血管的再生修复机制, 阴茎血管在长期高糖及缺氧环境下, 血管内皮细胞永久性功能紊乱, 造成血管内皮氧化受损导致局部血液供应不足, 阴茎海绵体充血障碍, 造成阴茎海绵体局部缺氧状态, 从而引发勃起功能障碍^[14-15]。神经因素是指, 阴茎勃起是在性刺激下, 神经末梢释放神经递质, 作用于平滑肌扩张和充血使阴茎勃起。神经细胞中的 nNOS 基因表达水平下降, 导致神经细胞分泌 NO 减少, 破坏了完成勃起的基本环节^[16]。内分泌因素是指, 雄激素在维持勃起功能方面的作用, 主要通过以下四种机制

来产生影响：一氧化氮合成酶（Nitric oxide synthase, NOS）释放受损；磷酸二酯酶（Phosphodiesterase 5, PDE5）表达和活性改变；海绵体神经功能受损；阴茎静脉闭塞性疾病^[17]。相关研究显示糖尿病引发的长期高血糖状态将对下丘脑-垂体-性腺轴的正常生理功能产生干扰，引起促性腺激素释放减少，睾酮合成减少^[18-19]和内皮功能受损，抑制 NOS 的活性，使机体出现勃起功能障碍^[20]。睾酮水平下降是糖尿病与 ED 的共同危险因素。

此外，糖尿病合并 ED 患者会受到心理及环境等因素的共同影响。2004 年对糖尿病患者的调研显示，ED 在 1 型糖尿病（Type 1 diabetes mellitus, T1DM）患者中发生率为 32%，在 2 型糖尿病（Type 2 diabetes mellitus, T2DM）患者中为 46%^[21]。2019 年的最新研究表明，72.7%的 T2DM 患者存在 ED 问题，比 2004 年增长了 26.7%，且其中约一半为中-重度患者^[8]。该健康问题可以对一个人的生活，产生深远的影响，降低了患者的自信心，使其产生自卑心理，影响其心理健康，进而影响其人际交往、家庭稳定程度、整体生活质量并造成不同程度的负面影响，导致幸福感的总体缺失，尤其对于育龄期的患者，其痛苦可想而知^[22-23]。因此，确定和实施便捷有效的干预措施非常重要。

ED 目前的治疗方式多种多样，非药物治疗、药物及手术治疗。非药物治疗包括生活方式的改变及心理治疗。药物及手术治疗包括 PDE5 抑制剂，睾酮替代治疗，阴茎海绵体药物注射，尿道栓剂治疗，真空勃起装置、假体植入治疗、干细胞移植治疗。药物治疗：PDE5 抑制剂作为 ED 的常用药及首选药由于服用方便、易于接受以及效果较好，口服 PDE5 抑制剂是目前大多数男性患者的选择，常见 PDE5 抑制剂药物有阿伐那非和伐地那非等^[24-27]。PDE5 抑制剂的常见不良反应为头痛、颜面潮红、鼻出血、背痛、视觉障碍等。PDE5 与硝酸酯类药物合用可出现严重低血压，因此既患有糖尿病心血管病变又合并 ED 的患者因其长期使用硝酸酯类药物并不适用 PDE5。睾酮替代治疗相对有效，但需要密切注意患者性激素水平，需定期复查肝功能是否异常、血常规中红细胞有无增多，随访时应详细询问患者家属患者是否在睡眠中出现呼吸暂停。阴茎海绵体药物注射属于二线治疗方法。注射血管活性药物，使平滑肌及血管舒张，改善勃起功能。注射后经过随访，41-68%的糖尿病并发 ED 患者在 2-3 个月之内对注射药物失效^[28]。尿道栓剂治疗，栓剂常为前列腺素 E1，经尿道吸收，改善勃起功能，但患者常出现局部疼痛和轻微的尿道出血和头痛等不适症状。真空勃起装置、假体植入治疗、干细胞移植治疗临床使用相对少见。

鉴于对治疗 ED 或 2 型糖尿病的单一药物的临床研究已经进行了数十年,其中关于 PDE5 抑制剂和降血糖药物的研究已被普遍应用于临床实践。然而,未发现一种安全有效且用药方便,并同时改善 ED 和 2 型糖尿病病情的口服药物。因此,为了同时控制 2 型糖尿病患者的血糖,避免西药可能产生的副作用,寻找一种既能稳定血糖又能改善 ED 症状,且疗效较为理想的口服药物就变得十分重要。

杞药消渴口服液是一种治疗糖尿病的中成药,其主要成分包括枸杞、山药、天花粉、生地、少量的山茱萸和黄连。枸杞作为一种著名的中草药,有着悠久的历史,许多亚洲国家用其来治疗男性不育症^[29]。枸杞中的主要成分为枸杞多糖。枸杞多糖主要由阿拉伯糖、鼠李糖、半乳糖、甘露糖、木糖和半乳糖醛酸构成,约占枸杞质量的 90-95%^[30-32]。祖国传统医学认为枸杞具有调节体内阴阳平衡的作用^[33]。长期以来枸杞多糖被证明具有多种对人体健康的促进作用^[34-36],其中包括控制血糖、抗氧化、抑制衰老、抑制血小板聚集、免疫调节、抗肿瘤、治疗阿尔茨海默症和增强生殖功能等^[30-45]。

研究目的、方法

1.研究目的:糖尿病合并 ED 是长期慢性高血糖患者最常见的并发症之一,正严重影响着人们的身心健康。杞药消渴口服液是临床上经常使用的一种降糖药物,在临床使用过程中,发现其对于 2 型糖尿病合并勃起功能障碍患者的临床症状可能有改善作用。本研究拟通过随机、双盲、安慰剂对照的临床试验,评价杞药消渴口服液治疗 2 型糖尿病合并勃起功能障碍的有效性和安全性。

2.研究方法:本研究采用随机、双盲、安慰剂对照的临床试验研究方法。根据随机化数字表,将 130 例 2 型糖尿病合并 ED 的患者随机分为杞药治疗组(65 例)和安慰剂对照组(65 例)。杞药治疗组患者口服杞药消渴口服液(吉林康乃尔药业有限公司,10 mL/次,3 次/日),安慰剂对照组患者口服同等剂量的安慰剂。为保证患者采样数值真实可靠,提前对患者进行为期 2 周的筛选导入期,即对患者进行 2 周的糖尿病宣教,其中包括控制饮食和适当运动的方法,使患者做到规律饮食、适当运动从而保持自我血糖数值相对平稳。随访时间 12 周,研究的主要疗效终点是患者在性行为中能够达到并维持勃起状态,采用国际勃起功能指数 IIEF 问卷和治疗满意度量表 TSS 问卷作为主要疗效终点的评价工具,同时评价患者及其伴侣的治疗满意度。次要疗效观察指标包括内分泌激素

水平（睾酮、雌二醇、卵泡刺激素、促黄体生成素、孕激素和催乳素）和血糖水平（空腹血糖、餐后 2 小时血糖和糖化血红蛋白）。

杞药消渴口服液治疗 2 型糖尿病合并勃起功能障碍患者的临床研究

1. 对象与方法

1.1 研究对象

本研究选取自 2016 年 4 月到 2018 年 3 月，就诊于天津医科大学代谢病医院糖尿病门诊，符合 2 型糖尿病合并 ED 诊断标准的患者 130 人。所有研究对象均自愿签署知情同意书。

1.1.1 2 型糖尿病诊断标准

1999 年 WHO 糖尿病专家委员会提出的糖尿病诊断标准^[46]如下：

诊断标准	静脉血浆葡萄糖水平(mmol/L)
(1) 糖尿病症状加随机血糖 或	≥ 11.1 mmol/L
(2) 空腹血糖 FPG 或	≥ 7.0 mmol/L
(3) OGTT 2 小时血糖	≥ 11.1 mmol/L

注：需再测一次予证实，诊断才能成立。随机血糖指不考虑上次用餐时间，一天中任意时间的血糖。

1.1.2 ED 诊断标准

第五版《精神障碍诊断与统计手册》（DSM V）将勃起功能障碍（ED）定义为“显著的性行为期间勃起困难，显著的持续勃起困难，难以完成性行为，或勃起硬度显著降低，持续至少 6 个月并对个体产生巨大压力^[6]。准确的病史采集为 ED 诊断提供重要意义。

1.1.3 病例纳入标准

- (1) 已婚男性，年龄 40 岁至 65 岁之间；
- (2) 符合 1999 年 WHO 糖尿病专家委员会提出的糖尿病诊断标准，非 1 型糖尿病，患者 2 型糖尿病病史 5-10 年；
- (3) 糖尿病病史较 ED 病史时间长且先于 ED 诊断；
- (4) 通过为期 2 周的筛选期（对患者进行为期 2 周的糖尿病宣教，其中包括控制饮食和适当运动的方法）。2 周后糖化血红蛋白（HbA1c） $\leq 8.5\%$ ，或空腹血糖（FBG） ≤ 10.0 mmol/L，或餐后 2h 血糖（P2BG） ≤ 12.0 mmol/L 纳入；

- (5) ED 患者病史时间不少于 6 个月；
- (6) 国际勃起功能指数（IIEF）8-21 分之间；
- (7) 近 6 个月夫妻关系稳定。

1.1.4 病例排除标准

(1) 阴茎因外伤、放射线、手术等原因存在解剖学异常从而影响性功能，患者性欲低下，患者曾因其他原因导致脊椎受损，以上三种原因导致 ED。

(2) 近一个月内曾采用针对 ED 的治疗（包括其他中西药物、治疗方法如：物理疗法、心理疗法和保健食品等）者；

(3) 既往前列腺切除手术史，近一个月内曾患有严重感染及外伤、重大手术者；

(4) 合并呼吸、消化、循环、泌尿、血液系统等严重原发性疾病者；

(5) 低血压 BP<90/60mmHg，或高血压 BP>160/100mmHg；

(6) 近一个月内有曾有酮症酸中毒；

(7) 合并严重慢性糖尿病并发症（如糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病、糖尿病足等）；

(8) 慢性胃肠病、全身情况较差者（如慢性营养不良、脱水、肿瘤）；

(9) 对中药成分过敏者或过敏体质者；

(10) 正在参加其他临床试验的患者；

(11) 精神病患者；

(12) 酗酒和/或精神活性物质，药物滥用者和依赖者；

(13) 根据研究者的判断，具有降低入组可能性或使入组复杂化的其他病变或情况，如工作环境经常变动、生活环境不稳定等容易造成失访的情况；

(14) 服用的控制血糖、血脂、血压的药物剂量及种类不能保持稳定，不遵医嘱者。

1.1.5 病例剔除标准

(1) 纳入后随即发现不符合纳入标准者。

(2) 虽符合纳入标准但在纳入后未按规律用药配合试验者。

(3) 病例入选后，虽然参与试验过程但无任何治疗后访视记录者。

1.1.6 病例中途退出标准

- (1) 试验过程中, 患者依从性差, 影响有效性和安全性判定者。
- (2) 发生严重不良事件、并发症或特殊生理变化, 不宜继续接受试验者, 并计入不良反应。
- (3) 试验过程中因个体原因自行退出试验者。
- (4) 因各种原因疗程未结束退出试验或失访病例。
- (5) 试验中使用对试验用药影响较大的药物, 影响有效性和安全性判定者。
- (6) 治疗后访视记录等资料不全, 影响有效性和安全性判断者。
- (7) 服药依从性小于 80%或大于 120%者。

1.1.7 病例中止试验标准

- (1) 试验中患者若对药物出现过敏反应或出现严重不良反应, 医生判断后应立即停止临床试验, 即中止该病例的临床试验。
- (2) 在试验期间患者出现病情逐渐加重或出现严重并发症, 需采取紧急措施者, 需立即中止该病例的临床试验。
- (3) 患者在进行试验后, 不愿继续进行此次临床试验, 可以向主管医生提出停止临床试验的要求, 并退出此次临床试验。

1.2 研究方法

1.2.1 随机分组

本研究采用随机、双盲、安慰剂对照的临床试验研究方法。根据随机化数字表, 将入组的 130 例 2 型糖尿病合并 ED 的患者随机分为杞药治疗组 (65 例) 和安慰剂对照组 (65 例)。杞药治疗组口服杞药消渴口服液 (吉林康乃尔药业有限公司), 安慰剂对照组患者口服同等剂量的安慰剂。为保证患者采样数值真实可靠, 提前对患者进行为期 2 周的筛选导入期, 即对患者进行 2 周的糖尿病宣教, 其中包括控制饮食和适当运动的方法, 使患者做到规律饮食适当运动从而自我血糖数值相对平稳。

1.2.2 给药方案

杞药治疗组: 杞药消渴口服液 (10 mL/支, 吉林康乃尔药业有限公司) 每日 3 次、每次 10 mL, 餐前半小时口服。

安慰剂对照组: 杞药消渴口服液模拟剂 (10 mL/支, 吉林康乃尔药业有限公司生产) 每日 3 次、每次 10 mL, 餐前半小时口服。

杞药消渴口服液成分: 每 1 毫升口服液中包含枸杞 0.33 g, 天花粉 0.1 g, 地

黄 0.1g, 山药 0.33 g, 山茱萸 0.166 g, 人参 0.1g, 黄连 0.066 g, 石膏 0.133g, 甘草 0.06g。

安慰剂成分:纯净水、食用色素、环己基氨基磺酸钠。杞药消渴口服液和安慰剂均被置于完全相同的小棕瓶中,二者味道和颜色一致。

1.2.3 一般资料

本研究由专职门诊管理人员进行资料采集及体格检查。一般资料调查内容包括(1)基本资料:姓名、性别、年龄、婚姻状况、民族、文化程度、职业、吸烟及饮酒情况等;(2)病史资料:2型糖尿病病程及用药史、ED病程及治疗史、其他病史等。(3)体格检查资料:血压、身高、体重、体质指数($BMI = \text{体重(kg)} / \text{身高(m)}^2$)。

1.2.4 临床指标的检测

(1) 血糖及 HbA1c 水平

采血前夜 20:00 后禁食,次日清晨 8:00 抽取肘部静脉血,检测空腹血浆葡萄糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c),血浆葡萄糖用己糖激酶(HK)法检测;HbA1c 使用离子交换层析法(NGSP 标准)检测。空腹血糖(FBG)和 2 两馒头餐后 2 小时血糖(P2BG)使用便携式血糖仪(罗氏,葡萄糖氧化酶法)

在每个时间间隔(0 w, 4 w, 8 w, 12 w)记录 FBG, P2BG。12 周再次检验 HbA1c 水平。从治疗前到治疗终点,做好糖尿病患者教育,监测患者血糖波动情况,HbA1c 水平来评估 3 个月的血糖控制情况,用于评估杞药口服液对于血糖的控制作用。

(2) 国际勃起功能指数(International Index of Erectile Function, IIEF)评分

IIEF 是对性功能的 5 个方面的问题进行自测,这 5 个方面包括:“勃起功能”、“性欲”、“性高潮功能”、“性交满意度”和“整体满意度”^[47-48]。问卷采用含 6 个数值分区的封闭式答案,其中 1 对应“几乎不/从不”,5 对应“几乎总是/总是”。0 分对应“没有尝试性交”。总分最低为 5,最高为 25。评估杞药消渴口服液治疗 2 型糖尿病合并 ED 患者的有效性,衡量患者从基线到治疗终点对治疗的满意度(0 w 和 12 w)。具体见附录中表 1

(3) 治疗满意度量表(TSS)评分

TSS 是一种有效、多维,采用自我填答方式,通过对治疗前后的比较,检测患者及其伴侣对于 ED 治疗的满意程度^[49]。该量表是为评估男性 ED 患者及其性

伴侣对治疗满意度而制订，通过患者及其伴侣进行自我填答，对比治疗前后的评分，用以评价 ED 患者及其伴侣对 ED 治疗的满意程度。评价内容包括 6 个方面：“勃起的难易度”、“对勃起功能的满意度”、“性快感”、“性高潮的满意度”、“自信心”以及“治疗满意度”。该量表具有可靠信效度并已取得广泛应用。该量表包括四部分：用药前的患者部分 8 项（具体见附录表 2）和用药后的患者部分 13 项（具体见附录表 3），用药前的伴侣部分 8 项（具体见附录表 4）和用药后的伴侣部分 12 项（具体见附录表 5）。每个部分包括以下内容：“勃起的难易度”、“对勃起功能的满意度”、“性行为中得到的快感”、“对性高潮的满意程度”和“完成性行为的自信程度”；用药后的部分增加了“对药物的满意程度”的评价。量表内每项计分采用 1-5 李克特等级评分，评分越高，满意度越高。

（4）内分泌激素水平

治疗前后，收集参与者的血液标本检测性激素水平。如：睾酮（Testosterone,T）、雌二醇（Estradiol,E）、卵泡刺激素（Follicle-stimulating hormone,FSH）、促黄体生成素（Luteinizing hormone,LH）、孕激素（Progesterone,P）、催乳素（Prolactin,PRL），最后用于评估 ED 并监测治疗效果。

1.2.5 药物安全性检查项目

（1）血、尿常规，肝、肾功能，心电图，患者在开始进行药物试验前，结束试验后各检查一次。

（2）出现不良反应的严重程度：

轻度：病人可忍受，不影响治疗，不需要特别处理，对病人康复无影响。

中度：病人难以忍受，需要停药或做特殊处理，对病人康复有直接影响。

重度：危及病人生命，致死或致残，需立即停药或做紧急处理。

在观察疗效的同时，密切注意观察不良反应或未预料到的毒副作用（包括症状、体征、实验室检查），分析原因，做出判断，并追踪观察和记录。统计不良反应发生率。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计软件，计量资料以均数±标准差（mean±SD）表示，组间比较采用独立样本 t 检验，组内比较采用配对 t 检验。采用 95% 可信区间， $p < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 研究结果

2.1 一般资料情况

经过为期 2 周的筛选导入期后, 130 名患者被最终纳入本研究, 随后按 1:1 的比例随机分为杞药治疗组和安慰剂对照组(图 1)。试验过程中, 9 例杞药治疗组患者和 12 例安慰剂对照组患者因个体原因中途退出, 故本试验最终对杞药治疗组 56 例和安慰剂对照组 53 例的临床资料进行了统计分析。如表 1 所示, 两组患者的总体年龄在 43 岁至 60 岁之间, 平均年龄 51.41 岁, 2 型糖尿病合并 ED 平均病程 6.17 年, 平均 HbA1c 7.56 %, 共有 52 例患者有糖尿病家族史, 占总人数的 47.7%。此外, 半数以上患者有吸烟史(57/109, 52.3%)和饮酒史(74/109, 67.9%)。我们对比了杞药治疗组和安慰剂对照组的主要基线特征, 包括年龄、体重、BMI、FBG、HbA1c、T2DM 病程、2 型糖尿病家族史、吸烟史、饮酒史、ED 严重程度, 发现两组之间没有统计学差异, 具有可比性。

表 1 两组患者的一般资料情况

项目	杞药治疗组 (n=56)	安慰剂 对照组 (n=53)	总数 (n=109)	p 值
年龄 (y)	51.23(8.05)	51.60(8.04)	51.41(8.04)	.805
体重(kg)	80.21(9.18)	82.62(12.34)	81.39(10.85)	.318
BMI (kg/m ²)	27.21(5.76)	27.20(3.55)	27.23(4.79)	.249
FBG (mmol/L)	8.05(1.32)	8.18(1.09)	8.12(1.26)	.571
HbA1c (%)	7.54(1.16)	7.59(0.99)	7.56(1.08)	.369
T2DM 病程 (y)	5.84(3.38)	6.53(4.18)	6.17(3.79)	.346
No. (%)2 型糖尿病家族史				.622
有	28(50.0%)	24(45.3%)	52(47.7%)	
没有	28(50.0%)	29(54.7%)	57(52.3%)	
No. (%) 吸烟史				.208
有	26(46.4%)	31(58.5%)	57(52.3%)	
没有	30(53.6%)	22(41.2%)	52(47.7%)	
No. (%) 饮酒史				.994
有	38(67.9%)	36(67.9%)	74(67.9%)	
没有	18(32.1%)	17(32.1%)	35(32.1%)	
ED 的严重程度	15.48(5.92)	16.45(4.02)	15.97(5.08)	.205

注: 年龄、体重、BMI、HbA1c、T2DM 病程和 ED 的严重程度等项目数值表示为 mean(SD); 2 型糖尿病家族史、吸烟史、饮酒史等项目数值表示为例数(发生

率); ED 的严重程度由 IIEF 评分确定

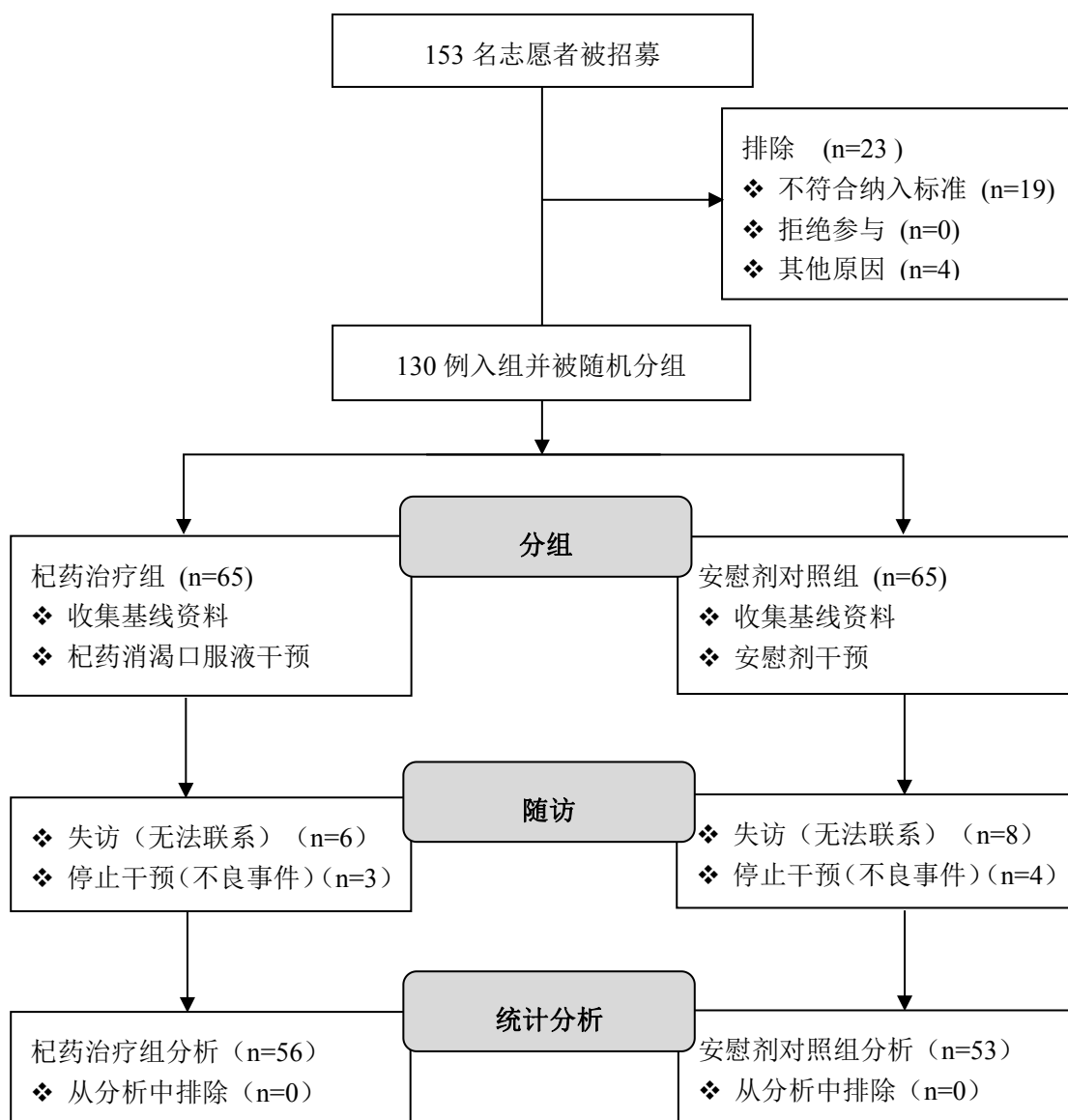


图 1 本研究的招募、入组、随机分组、随访和统计分析流程

2.2 疗效评定项目

2.2.1 IIEF 评分

治疗 12 周后, 杞药治疗组和安慰剂对照组的 IIEF 的总体评分均有所升高, 但杞药治疗组评分上升更为明显, 如表 2、图 2A 所示, 杞药治疗组的 IIEF 总体评分均值从治疗前的 (15.48 ± 3.92) 上升到 (18.46 ± 4.27), 总体评分升高了 19.3%, 与安慰剂对照组相比, 治疗前后的差值具有统计学意义 ($p < 0.001$)。图 2B-2F

显示了两组间勃起功能、性欲、性高潮功能、性交满意度以及整体满意度等 IIEF 亚项目评分的变化，与安慰剂对照组相比，所有亚项目评分均有显著提高，说明杞药消渴口服液治疗后能显著改善 2 型糖尿病合并 ED 患者的勃起功能和性生活主观体验。

表 2 治疗 12 周后两组患者的 IIEF 评分变化

项目	杞药治疗组 (n=56)		安慰剂对照组(n=53)		<i>p</i> 值
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
IIEF 总体评分	15.48(3.92)	18.46(4.27)	16.45(4.02)	17.78(3.81)	<0.001
勃起功能	2.60(1.26)	3.94(1.46)	2.73(1.09)	3.24(0.96)	<0.001
性欲	3.47(1.08)	3.66(1.12)	3.68(1.31)	3.83(1.34)	<0.01
性高潮功能	2.68(0.86)	2.93(1.02)	2.85(0.92)	3.03(1.15)	<0.001
性交满意度	3.21(1.05)	3.78(1.21)	3.60(1.08)	3.85(1.04)	<0.001
整体满意度	3.52(1.13)	4.15(1.06)	3.59(1.27)	3.83(0.93)	<0.001

注：数值为 mean (SD)；*p* 值为两组患者治疗前后差值的比较

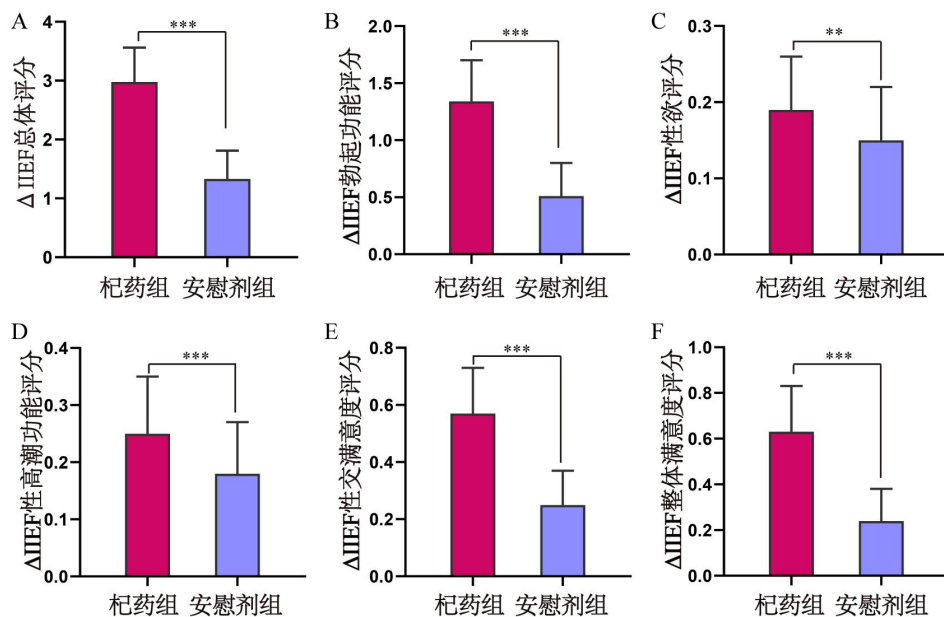


图 2 两组治疗前后 IIEF 评分差值的比较。A：ΔIIEF 总体评分；B：ΔIIEF 勃起功能评分；C：ΔIIEF 性欲评分；D：ΔIIEF 性高潮功能评分；E：ΔIIEF 性交满意度评分；F：ΔIIEF 整体满意度评分。**代表 $p < 0.01$ ，***代表 $p < 0.001$

2.2.2 TSS 评分

(1) 患者满意度

TSS 评分用于患者治疗后的满意度调查, 如表 3 所示, 除“性高潮满意度”外, TSS 问卷中的其他项目评分中, 杞药治疗组患者对治疗的满意度明显高于安慰剂对照组 ($p<0.05$), 具有统计学意义。其中, 杞药治疗组的勃起的难易程度评分由基线的 (40.07 ± 20.47) 上升到治疗后的 (44.64 ± 18.29), 评分升高了 11.4%, 而勃起功能满意度、性行为得到快感、完成性行为自信程度等 3 个亚项目评分分别上升了 10.4%、9.4%和 4.9%。以上结果表明, 经过 12 周的治疗后, 杞药消渴口服液可以显著改善患者的勃起状态及性交质量, 提高患者参与性生活的信心。

表 3 患者满意度 TSS 评分

项目	杞药治疗组 (n=56)		安慰剂对照组(n=53)		<i>p</i> 值
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
勃起的难易程度	40.07(20.47)	44.64(18.29)	42.45(17.24)	41.04(17.72)	.023
勃起功能满意度	37.05(20.09)	40.92(17.92)	37.57(18.53)	38.67(17.76)	.034
性行为得到快感	37.95(20.77)	41.52(18.01)	39.15(18.67)	39.62(16.58)	.041
性高潮满意程度	41.52(21.47)	41.52(18.63)	40.09(21.56)	41.98(16.82)	.484
完成性行为自信程度	63.61(19.71)	66.7(14.0)	65.06(18.9)	66.25(16.96)	.025
对药物满意程度	-	73.84(10.8)	-	68.58(14.6)	.034

注: 数值为 mean (SD); *p* 值为两组患者治疗前后差值的比较; “对药物满意程度”的 *p* 值为两组治疗 12 周后的比较

(2) 患者伴侣满意度

在患者的伴侣满意度方面, 如表 4 所示, 杞药治疗组患者伴侣对治疗的满意度 TSS 评分提高更明显, 两组间比较具有统计学意义。其中除伴侣在“性高潮的满意程度”和“完成性行为的自信程度”外, 杞药治疗组患者伴侣在“伴侣认为患者勃起难易度”、“对患者治疗满意度”、“在性行为中得到的快感”等 3 个亚项目评分分别升高 6.1%、6%和 7.1%, 两组治疗前后差值比较均有显著性

差异 ($p<0.05$)。同时,杞药治疗组患者“伴侣对药物的满意程度”亚项目评分显著高于安慰剂对照组,差异有统计学意义 ($p=0.038$)。以上统计结果表明,杞药消渴口服液治疗 12 周后可明显改善 2 型糖尿病合并 ED 患者伴侣参与性生活的信心,提高性行为过程中的正性体验。

表 4 患者伴侣满意度 TSS 评分

项目	杞药治疗组 (n=56)		安慰剂对照组 (n=53)		<i>p</i> 值
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
伴侣认为患者勃起难易度	36.61(20.20)	38.84(19.02)	37.74(19.38)	38.21(18.73)	.036
伴侣对患者治疗满意度	35.12(19.24)	37.22(15.02)	35.37(17.60)	35.69(17.24)	.041
伴侣在性行为中得到的快感	37.50(21.85)	40.18(20.04)	34.91(19.20)	34.91(18.56)	.035
伴侣在性高潮的满意程度	36.16(21.27)	38.84(21.30)	36.79(18.08)	38.68(17.38)	.571
伴侣完成性行为的自信程度	35.71(21.24)	36.45(19.65)	33.49(18.31)	33.96(17.74)	.056
伴侣对药物的满意程度	-	48.04(12.45)	-	45.41(16.21)	.038

注:数值为 mean (SD); *p* 值为两组患者治疗前后差值的比较;“伴侣对药物的满意程度”的 *p* 值为治疗 12 周后的比较

2.2.3 内分泌激素水平

表 5 中记录了从基线到治疗 12 周后两组患者的内分泌激素均值(标准差)。所有参与者的两次性激素检测结果均在参考范围内,无异常升高或降低。其中包括雌二醇、卵泡刺激素,促黄体生成素、孕激素和催乳素在内的 5 项激素水平未见明显升高,两组间差异无统计学意义。而与安慰剂对照组相比,杞药治疗组患者的血清睾酮水平治疗后明显升高,两组间比较有统计学差异 ($p=0.042$)。提示杞药消渴口服液可能通过提高患者的血清睾酮水平,改善患者的勃起功能,提高患者及其伴侣的性生活质量和信心。

表 5 两组患者的激素水平变化

项目	参考值	杞药治疗组 (n=56)		安慰剂对照组 (n=53)		<i>p</i> 值
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
睾酮 μg/mL	1.75-7.81	3.89 (1.34)	4.11 (1.35)	4.15 (1.31)	4.28 (1.21)	.042
雌二醇 pg/mL	20-75	39.14 (24.20)	40.6 (25.70)	41.4 (21.70)	40.8 (22.02)	.460
卵泡刺激素 mIU/mL	1.27-12.96	7.57 (3.49)	7.55 (3.64)	7.72 (3.72)	7.82 (3.72)	.393
促黄体生成素 mIU/mL	1.24-8.62	4.57 (1.99)	4.89 (1.92)	5.09 (1.70)	5.26 (1.74)	.176
孕激素 ng/mL	0.10-0.84	0.54 (0.54)	0.56 (0.23)	0.77 (1.92)	0.84 (1.89)	.599
催乳素 μg/mL	2.64-13.13	7.36 (2.68)	7.31 (2.78)	7.26 (2.72)	7.33 (2.75)	.357

注：数值为 mean (SD)；*p* 值为两组患者治疗前后差值的比较

2.2.4 血糖水平

图 3A、B 显示了从基线到第 12 周的血糖变化，在基线检测和 3 个月随访期间，与安慰剂对照组比较，杞药治疗组患者的 FBG (mmol/L) 和 P2BG (mmol/L) 有显著改善 (FBG: 8.05 ± 1.32 vs 8.18 ± 1.09 至 7.31 ± 1.08 vs 8.41 ± 1.28 , $p=0.013$; P2BG: 10.38 ± 1.07 vs 10.63 ± 1.10 至 10.14 ± 1.04 vs 10.89 ± 1.26 , $p=0.034$)。此外，如图 3C 所示，随着血糖的明显下降，杞药治疗组患者的 HbA1c (%) 水平显著降低 (7.54 ± 1.13 vs 7.59 ± 0.94 至 7.37 ± 1.15 vs 7.64 ± 1.07 , $p=0.041$)。提示在杞药消渴口服液可显著改善 2 型糖尿病患者的血糖。

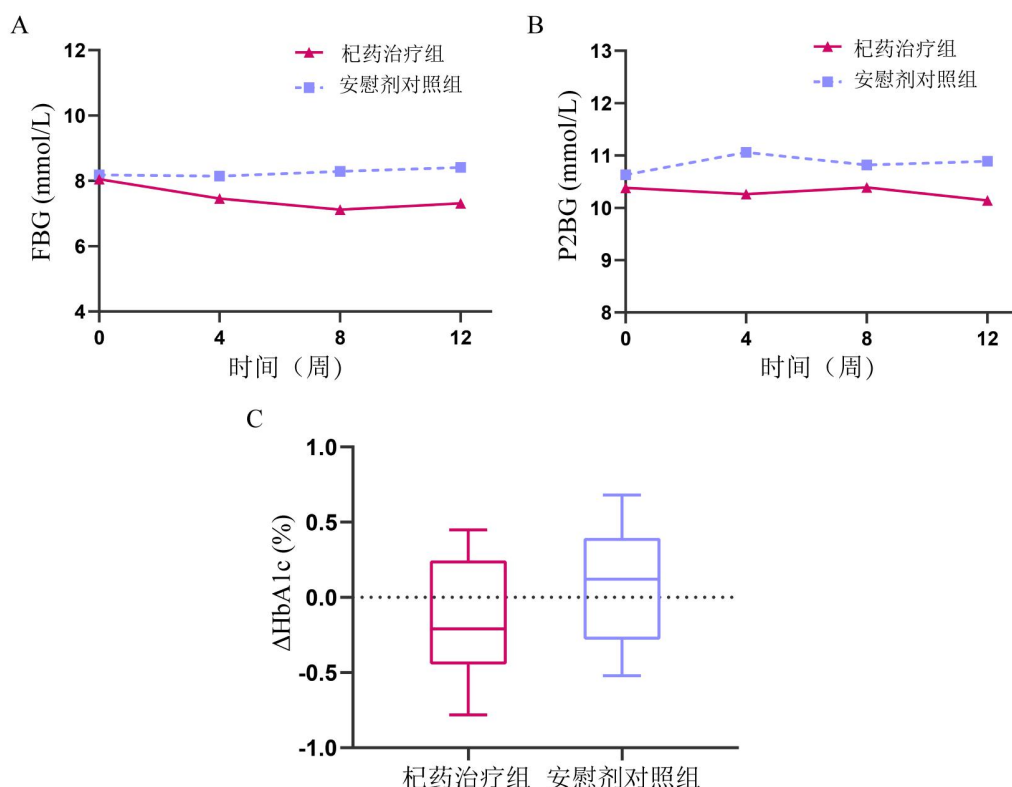


图 3 治疗前后两组的血糖水平变化。A: 两组患者的 FBG 水平变化; B: 两组患者的 P2BG 水平变化; C: 两组患者的 HbA1c 水平变化

2.3 药物安全性评价

在试验干预期间, 虽然有 14 例患者因为个人原因没有完成整个研究 (杞药治疗组 6 例, 安慰剂对照组 8 例), 考虑到药物不良反应多发生在治疗的前期阶段, 而在此期间这 14 例患者未反馈不良反应的发生, 故在本研究中, 药物安全性分析使用的数据来自所有被随机分组的 130 例患者 (每组 65 例受试者)。治疗期间, 两组患者的生命体征、血常规、尿常规、肝肾功能、心电图等均无明显异常变化。杞药治疗组出现的不良反应包括腹泻 (2/65, 3.08%) 和腹胀 (1/65, 1.54%), 安慰剂对照组出现的不良反应包括便秘 (2/65, 3.08%) 和腹胀 (2/65, 3.08%), 总的来说, 不良反应的强度从轻微到中等, 不需要增加任何额外的治疗即可缓解。药物安全性评价两组间无显著性差异, 说明杞药消渴口服液在该人群中的使用是安全的。

3.讨论

糖尿病（DM）是一种慢性的、伴有血糖升高为特点的内分泌代谢性疾病，由于胰岛素分泌缺陷或因其生物作用受损，或两者兼而有之。糖尿病可导致多种并发症其中包括糖尿病视网膜病变、糖尿病神经病变、糖尿病肾病、糖尿病周围血管病变以及男性勃起功能障碍。勃起功能障碍在男性糖尿病患者中较为常见,极大地影响着男性患者的性生活质量，但因本病的特殊性和隐私性，却极易被漏诊^[50]。本研究对 2 型糖尿并合并 ED 的患者使用杞药消渴口服液，进行分组对照试验，通过 IIEF、TSS 患者满意度及伴侣满意度、睾酮等内分泌激素水平和血糖水平的指标结果表明杞药消渴口服液对控制 2 型糖尿病患者的血糖水平具有显著疗效，并可以改善 2 型糖尿病患者并发的 ED 症状，提高血清睾酮水平。

3.1 2 型糖尿病合并 ED 患者的一般特征

病历资料采集结果显示，入组患者的平均年龄为 51 岁，有 52.3% 的患者有吸烟史，67.9% 的患者有饮酒史。BMI 简称体质指数，国际上使用 BMI 是来衡量人体的胖瘦程度，该指数是用体重（以千克为单位）除以身高（以米为单位）的平方来计算的。人们正常的 BMI 数值应该在 $18.5 \sim 23.9 \text{ kg/m}^2$ ； $\text{BMI} < 18.5 \text{ kg/m}^2$ ，说明营养不良； $\text{BMI} \geq 24 \text{ kg/m}^2$ 则说明超重； $\text{BMI} \geq 28 \text{ kg/m}^2$ 则提示肥胖^[51]。两组患者的 BMI 数值与 ED 和 2 型糖尿病呈正相关，均高于正常值（ 27.23 ± 4.79 ），提示体重超重以及肥胖会影响 ED 和 2 型糖尿病的发生发展。越来越多的研究表明，肥胖是 ED 的独立危险因素，并影响生育能力^[52-53]。

吸烟饮酒也是公认的 ED 危险因素，它在血管内皮中增加氧化应激和细胞凋亡，导致一氧化氮失活和过氧亚硝酸盐的形成，从而对血管内皮造成损伤，引发 ED 疾病的发生^[54-55]。因此患者长期形成吸烟与饮酒的习惯在一定程度上引起勃起功能障碍^[56-57]。生活方式的改变能够减轻 ED 患者的症状，建议药物或其他治疗方式基础上配合生活方式的治疗。合理的饮食结构、控制用餐量、保持适当的有氧运动既可以促进减轻体重又可以调节血糖,及时戒烟戒酒可以提高治疗的有效性,降低原发病与并发症的发生发展，同时减少伴有其他慢性疾病的风险。

在对杞药治疗组与安慰剂对照组患者采集的一般资料中，我们可以看到年龄、BMI、吸烟史、饮酒史提示两组之间没有显著的统计学差异，避免研究造成偏倚。

3.2 杞药消渴口服液改善患者勃起功能和性生活质量

IIEF 作为评价男性勃起功能的自测量表，在国际上被广泛采用。我们的试验结果显示，杞药治疗组的 IIEF 总分明显升高，相较于安慰剂对照组，有统计学意义 ($p<0.001$)。杞药治疗组的患者在 IIEF 勃起功能、性欲、性高潮功能、性交满意度和整体满意度等方面均表现出明显的提高，具有统计学意义，这说明杞药消渴口服液能够改善 ED 患者的症状和主观体验。以患者满意度作为疗效终点评价勃起功能障碍治疗的效果，具有一定的临床实用性。Goldstein 等人^[65]的研究结果表明，与对照组相比阿伐那非的 IIEF-勃起功能均值从基线到治疗结束出现显著提高 ($p<0.01$)，在我们的研究中，IIEF-勃起功能也具有明显的统计差异，两者的结果是一致的。在治疗 ED 方面，杞药消渴口服液的疗效可能不如 PDE5 抑制剂，但它同时还能改善血糖，在这方面要优于 PDE5 抑制剂。杞药消渴口服液还可以避免 2 型糖尿病患者对 PDE5 抑制剂的反应降低。综上所述，杞药消渴口服液具有改善勃起功能和控制血糖的双重作用。由于糖尿病和 ED 之间存在复杂的相互作用，该药尤其适用于 2 型糖尿病合并 ED 患者，并在临床应用中最大程度改善患者及其伴侣的生活质量

杞药治疗组患者和其伴侣对治疗的满意度在“勃起的难易程度”、“勃起功能/治疗的满意度”、“性行为中得到的快感”和“对药物的满意程度”方面均有明显提高 ($p<0.05$)，具有统计学意义。研究表明，杞药能够在确保药物安全作用的基础上，有效提升患者参与性生活的能力，并促使伴侣产生正性体验。在患者及伴侣的“高潮满意度”和伴侣“完成性行为的自信程度”方面未见明显效果，可能与患者和伴侣在性生活社会心理因素影响有关。作为 ED 的另一个评价工具，TSS 量表同时包含治疗前测量和治疗后测量两部分，并通过患者本人和伴侣共同进行治疗效果的评价，能够较为均衡的反馈患者对治疗期望与治疗效果之间的比较。研究显示，女性由于性伴侣患有 ED 而致其本身的性功能也有所下降，女性对患 ED 的伴侣所采取的对待态度及心理暗示会直接或间接的干预患者的治疗行为，包括治疗期望与体验过程，从而影响患者治疗预后^[66]。

从西医角度讲，睾酮水平往往与男性性功能健康程度相关^[67]，男性 2 型糖尿病患者体内睾酮水平低于健康个体^[22]。许多疾病都与睾酮低有关，其中包括胰岛素抵抗、2 型糖尿病、体重增加、肥胖和 ED 等^[68-69]。在中医看来，ED 属于肾阳虚疾病，作为一种常见的补肾阳的中成药制剂，它可以通过加强肾脏功能治疗与肾阳不足有关的代谢性疾病。枸杞多糖可以增加体内的睾酮水平^[70]，

促使睾酮水平升高即可改善许多患者的 ED 症状。在我们的研究中,含有枸杞多糖的杞药消渴口服液既可以使血糖更稳定也可以改善勃起功能。IIEF 量表中 5 个方面的数值变化表明服用杞药消渴口服液的患者可以从中受益,提高性行为满意度。与患者及其伴侣对于治疗的满意度更密切相关的 TSS 量表分析结果显示,这对长期治疗的成功非常重要。这一发现表明杞药消渴口服液治疗 2 型糖尿病合并 ED 患者的有效性,并且有可能成为治疗 ED 的常用药。这意味着患者勃起功能明显改善,能够在性行为中提升自信心。

综上所述, IIEF 与 TSS 量表共同显示,通过杞药消渴口服液的治疗后,患者勃起功能在生理层面上明显提升,并对患者治疗信念有积极的促进作用,在一定程度上可促使患者及伴侣寻求更佳的治疗行为。

3.3 杞药消渴口服液对内分泌激素水平的影响

本研究杞药治疗组与安慰剂对照组比较,杞药治疗组睾酮水平均值改善更明显($p=0.042$),具有统计学意义。睾酮水平的下降可导致性功能减退^[71],其中包括 ED 和睾丸功能障碍。睾酮是雄激素的主要成分,其在男性性别分化起到重要作用并能够维持阴茎在性行为中的勃起状态。雌二醇是雌激素的主要成分,雌激素是雄激素转化而成。雌二醇可以在体内抵抗雄激素的作用。NO-cGMP 信号传导途径在阴茎勃起中起主要调节作用。糖尿病患者高血糖状态导致阴茎内 NO 合成减少,并减少了 NO-cGMP 信号转导,使阴茎海绵体组织中 cGMP 的含量显著下降,导致 ED。此外,高血糖对下丘脑-垂体-性腺轴的正常生理功能产生干扰,引起促性腺激素释放减少,睾酮合成减少和内皮功能受损,抑制 NOS 的活性,使机体出现 ED。有动物研究证明,口服枸杞多糖可以使睾酮水平显著增加^[45],对生殖系统功能具有保护作用,这与本研究结果相符,进一步证明了枸杞多糖能够改善患者的勃起功能。

3.4 杞药消渴口服液对血糖水平的影响

经过治疗 12 周后,杞药治疗组患者的 FBG ($p=0.013$) 与 P2BG ($p=0.034$) 水平下降,较安慰剂对照组有统计学意义。此外,与安慰剂对照组相比,杞药治疗组患者的糖化血红蛋白数值显著降低($p=0.041$),具有统计学意义。

杞药消渴口服液中枸杞富含枸杞多糖,研究表明,枸杞多糖通过 PI3K / Akt/ Nrf2 信号通路,很大程度上调节细胞生长、细胞凋亡和其他重要的细胞信号转导。枸杞多糖可以增加葡萄糖转运体(GLUT4)的数量,促进细胞膜 GLUT4 从细胞溶质的易位,由细胞内膜结构转移至细胞膜表面上,提高组织对葡萄糖利用,

从而降低血糖。枸杞多糖通过提高胰岛素受体底物-2 水平, 增加丙酮酸激酶、葡萄糖激酶、糖原合成酶的酶活性,促进肝脏对葡萄糖的吸收, 加速外周组织对葡萄糖的利用, 改善胰岛素抵抗^[58-59]。此外, 枸杞多糖还可以抑制氧化应激反应, 提高葡萄糖的代谢, 从而降低血糖^[60-63]。研究证明枸杞多糖通过抑制氧化应激, 增加葡萄糖代谢、促进胰腺 β 细胞增殖和胰岛素分泌, 同时增加细胞对胰岛素敏感性从而达到明显的降糖效果^[33]。

杞药消渴胶囊, 一种与杞药消渴口服液成分类似的中成药制剂, 已在对 76 例患者的临床研究中证实对血糖具有改善作用^[64]。本研究中实验组患者的血糖和糖化血红蛋白水平均较对照组明显下降, 研究结果杞药消渴口服液对 2 型糖尿病患者血糖水平的控制有实际改善作用。

3.5 研究局限性

由于男性勃起功能障碍这一疾病的特殊性、个体原因以及研究时间限制, 本研究亦有诸多局限性, 我们的考虑如下:

(1) 此次研究只涉及了 2 型糖尿病合并 ED 患者, 1 型糖尿病患者也存在 ED 并发症, 但由于门诊 T1DM 患者合并 ED 病源较少, 未纳入本研究。

(2) 由于患者存在文化程度的差异, 对于思想较为传统的患者在问卷调查中存在某些不足, 这就需要我们参与研究的工作人员耐心的指导, 尽一切可能消除患者的疑虑。

(3) 患者对 ED 未有正确认识, 有一部分男性患者或其家属不愿意进行治疗, 获得病例存在一定意义上的难度, 因此存在样本量不足的情况, 需要我们进一步对 ED 患者做好疾病教育, 扩大样本量的收集, 充实本课题的研究结果。

结论

1. 杞药消渴口服液治疗 12 周后可显著提高 2 型糖尿病合并勃起功能障碍患者的国际勃起功能指数 IIEF 评分和治疗满意度 TSS 评分。IIEF 评分中勃起功能、性欲、性高潮功能、性交满意度及整体满意度等方面均有显著改善，而患者及其伴侣的 TSS 评分中，勃起的难易程度、勃起功能满意度、性行为得到的快感和对药物满意程度等 4 个方面均有明显改善；患者完成性行为自信程度评分也显著升高，而患者伴侣完成性行为自信程度评分亦有明显升高趋势。同时，经 12 周治疗后，杞药消渴口服液治疗组患者的血清睾酮水平明显升高。以上结果均提示杞药消渴口服液可有助于改善 2 型糖尿病合并勃起功能障碍患者的勃起功能，提升患者参与性生活的能力和信心，并促使伴侣产生正性体验。

2. 杞药消渴口服液可明显改善 2 型糖尿病患者的空腹血糖、餐后 2 小时血糖和糖化血红蛋白。糖化血红蛋白作为评估 2 型糖尿病患者近 12 周的血糖水平，提示杞药消渴口服液对血糖有实际控制作用。

3. 杞药消渴口服液治疗组 12 周的治疗期间，未发现血常规、尿常规、肝肾功能及心电图等异常变化。仅有 2 例腹泻和 1 例腹胀，可自行缓解，未做额外的治疗，提示杞药消渴口服液的安全性及耐受性良好。

综上所述，杞药消渴口服液是临床上应用广泛的一种中成药制剂，在显著控制血糖的同时，可明显改善患者勃起功能，对患者治疗信念有积极的促进作用，使患者能够在性行为中提升自信，在一定程度上提升患者及其伴侣的性生活质量。基于此，杞药消渴口服液有望成为临床上治疗 2 型糖尿病合并 ED 患者的优先药物选择，但限于本研究的局限性，有必要进一步扩大临床样本量以及基础研究数据以获得更为客观的结论。

参考文献

- [1] Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition[J]. Diabetes research and clinical practice, 2019, 157: 107843.
- [2] Jain GC, Jangir RN. Modulation of diabetes-mellitus-induced male reproductive dysfunctions in experimental animal models with medicinal plants[J]. Pharmacognosy Reviews, 2014, 8(16): 113.
- [3] Guariguata L, Whiting D R, Hambleton I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035[J]. Diabetes research & clinical practice, 2014, 103(2): 137-149.
- [4] Assaad Khalil SH, Megallaa MH, Rohoma KH, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in a sample of the adult population of Alexandria, Egypt[J]. Diabetes Research & Clinical Practice, 2018, 144: 63-73.
- [5] Vickers MA, Satyanarayana R. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus[J]. International Journal of Impotence Research, 2002, 14(6): 466-471.
- [6] Marty MA, Segal DL. DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders[M]. Encyclopedia of Clinical Psychology. American Psychiatric Association, 2015.
- [7] Burke J P, Jacobson D J, McGree M E, et al. Diabetes and sexual dysfunction: results from the Olmsted county study of urinar symptoms and health status among men [J]. Urology, 2007, 177: 1438-1442.
- [8] Azad AK, Setunge S, Selim S, et al. Dyslipidaemia as a risk factor for erectile dysfunction in type 2 diabetes mellitus patients[J]. Diabetes & metabolic syndrome, 2019, 13(1): 748-753.
- [9] Seftel Allen D. Erectile dysfunction is strongly linked with decreased libido in diabetic men[J]. The Journal of Urology, 2005, 174(2): 657.
- [10] Irwin GM. Erectile Dysfunction[J]. Prim Care, 2019, 46(2): 249-255.
- [11] Gabrielson AT, Sartor RA, Hellstrom WJG. The impact of thyroid disease on

- sexual dysfunction in men and women[J]. *Sexual Medicine Reviews*, 2019, 7: 57-70.
- [12] Udupa AS, Nahar PS, Shah SH, et al. Study of comparative effects of antioxidants on insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus[J]. *Journal of clinical and diagnostic research, JCDR*, 2012, 6(9): 1469-1473.
- [13] Nowotny K, Jung T, Höhn A, et al. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus[J]. *Biomolecules*, 2015, 5(1): 194-222.
- [14] Potterat O. Goji (*Lycium barbarum* and *L. chinense*): Phytochemistry, Pharmacology and Safety in the Perspective of Traditional Uses and Recent Popularity[J]. *Planta Med*, 2010, 76(1): 7-19.
- [15] Peng X, Tian G. Structural characterization of the glycan part of glycoconjugate LbGp2 from *Lycium barbarum* L[J]. *Carbohydr Res*, 2001, 331(1): 95-99.
- [16] Li X, Zhao Q, Wang J S, et al. Efficacy and safety of PDE5 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus erectile dysfunction: Protocol for a systematic review[J]. *Medicine*, 2018, 97(40): e12559.
- [17] Androgens KM. Androgens and erectile function: a case for early androgen use in postprostatectomy hypogonadal men[J]. *J Sex Med*, 2009, 23(5): 1743-6109.
- [18] Dursun M, Emin Ö, Otunctemur A, et al. Possible Association between Erectile Dysfunction and Osteoporosis in Men[J]. *Prague Medical Report*, 2015, 116(1): 24-30.
- [19] Wu CH, Lu YY, Chai CY, et al. Increased risk of osteoporosis in patients with erectile dysfunction: A nationwide population-based cohort study [J]. *Medicine*, 2016, 95(26): 4024-4024.
- [20] Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Diabetes and sexual dysfunction: current perspectives [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2014, (7): 95-105.
- [21] Vickers M A, Wright E A. Erectile dysfunction in the patient with diabetes mellitus[J]. *American journal of managed care*, 2004, 10(1): 12-6.
- [22] Ciocanel O, Power K, Eriksen A. Interventions to Treat Erectile Dysfunction and Premature Ejaculation: An Overview of Systematic Reviews[J]. *Sex Med*, 2019, 7(3): 251-269.

- [23] Yafi FA, Jenkins L, Albersen M, et al. Erectile dysfunction[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16003.
- [24] Goldstein I, Jones L A, Belkoff L H, et al. Avanafil for the Treatment of Erectile Dysfunction[J]. Rev Clin Pharmacol, 2012, 87(9): 843-852.
- [25] Malavige LS, Levy JC. Erectile dysfunction in diabetes mellitus. J Sex Med. 2009, 6(5): 1232-1247.
- [26] Abdel Aziz MT, Rezaq AM, Atta HM, et al. Molecular signalling of a novel curcumin derivative versus Tadalafil in erectile dysfunction[J]. Andrologia, 2015, 47(6): 616-625.
- [27] Redrow GP, Thompson CM, Wang R. Treatment strategies for diabetic patients suffering from erectile dysfunction: an update[J]. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2014, 15(13): 1827-1836.
- [28] Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Diabetes and sexual dysfunction: current perspectives[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2014(7): 95-105.
- [29] Luo Q, Li Z, Huang X, et al. Lycium barbarum polysaccharides: Protective effects against heat-induced damage of rat testes and H₂O₂-induced DNA damage in mouse testicular cells and beneficial effect on sexual behavior and reproductive function of hemicastrated rats[J]. Life Sciences, 2006, 79(7): 613-621.
- [30] Potterat O. Goji (Lycium barbarum and L. chinense): Phytochemistry, Pharmacology and Safety in the Perspective of Traditional Uses and Recent Popularity[J]. Planta Medica, 2009, 76(01): 7-19.
- [31] Yao Q, Yang Y, Lu X, et al. Lycium Barbarum Polysaccharides Improve Retinopathy in Diabetic Sprague-Dawley Rats[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 7943212.
- [32] Duan CL, Qiao SY, Wang NL, et al. Studies on the active polysaccharides from Lycium barbarum L[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2001, 36(3): 196-199.
- [33] Cheng J, Zhou ZW, Sheng HP, et al. An evidence-based update on the pharmacological activities and possible molecular targets of Lycium barbarum polysaccharides[J]. Drug Des Devel Ther, 2014, 9: 33-78.
- [34] Zhou ZQ, Xiao J, Fan HX, et al. Polyphenols from wolfberry and their

- bioactivities, [J]. Food Che, 2017, 214: 644-654.
- [35] Chen H, Li W, Guo L, et al. Residue, dissipation, and safety evaluation of etoxazole and pyridaben in Goji berry under open-field conditions in the China's Qinghai-Tibet Plateau[J]. Environ Monit Assess. 2019,191(8): 517.
- [36] Bartosz K, Anna GM. Goji Berry (*Lycium barbarum*): Composition and Health Effects – a Review[J]. Nephron Clinical Practice, 2016, 66(2): 67-76.
- [37] Lee YJ, Ahn Y, Kwon O, et al. Dietary Wolfberry Extract Modifies Oxidative Stress by Controlling the Expression of Inflammatory mRNAs in Overweight and Hypercholesterolemic Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial[J]. J Agric Food Chem, 2017, 65(2): 309-316.
- [38] Masci A, Carradori S, Casadei MA, et al. *Lycium barbarum* polysaccharides: Extraction, purification, structural characterisation and evidence about hypoglycaemic and hypolipidaemic effects. A review[J]. Food Chem, 2018, 254: 377-389.
- [39] Protti M, Gualandi I, Mandrioli R, et al. Analytical profiling of selected antioxidants and total antioxidant capacity of goji (*Lycium* spp.) berries[J]. J Pharm Biomed Anal, 2017, 143: 252-260.
- [40] Lin S, Al-Wraikat M, Niu L, et al. Degradation enhances the anticoagulant and antiplatelet activities of polysaccharides from *Lycium barbarum* L. leaves[J]. Int J Biol Macromol, 2019,133: 674-682.
- [41] Bo R, Zheng S, Xing J, et al. The immunological activity of *Lycium barbarum* polysaccharides liposome in vitro and adjuvant activity against PCV2 in vivo[J]. Int J Biol Macromol, 2016, 85: 294-301.
- [42] Zhu PF, Dai Z, Wang B, et al. The Anticancer Activities Phenolic Amides from the Stem of *Lycium barbarum*[J]. Nat Prod Bioprospect. 2017, 7(6): 421-431.
- [43] Deng X, Li X, Luo S, et al. Antitumor activity of *Lycium barbarum* polysaccharides with different molecular weights: An in vitro and in vivo study[J]. Food Nutr Res, 2017, 61(1): 1399770.
- [44] Zhou ZQ, Fan HX, He RR, et al. Lycibarbarspermidines A–O, New Dicafeoylspermidine Derivatives from Wolfberry, with Activities against Alzheimer's Disease and Oxidation[J]. J Agric Food Chem, 2016, 64(11):

2223-2237.

- [45] Shi GJ, Zheng J, Han XX, et al. Lycium barbarum polysaccharide attenuates diabetic testicular dysfunction via inhibition of the PI3K/Akt pathway-mediated abnormal autophagy in male mice[J]. Cell Tissue Res, 2018, 374(3): 653-666.
- [46] Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe[J]. Lancet, 1999, 354(9179): 617-621.
- [47] Rosen RC, Riley A, Wagner G, et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction[J]. Urology, 1997, 49(6): 822-830.
- [48] Rosen R C, Cappelleri JC, Gendrano N. The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the-science review[J]. Int J Impot Res, 2002, 14(4): 226-244.
- [49] Burns PR, Rosen RC, Dunn M, et al. Treatment satisfaction of men and partners following switch from on-demand phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy to tadalafil 5 mg once daily[J]. J Sex Med, 2015, 12(3): 720-727.
- [50] Tamás V, Kempler P. Sexual dysfunction in diabetes[J]. Handb Clin Neurol, 2014, 126: 223-232.
- [51] Wu YK, Berry DC. Impact of weight stigma on physiological and psychological health outcomes for overweight and obese adults: A systematic review[J]. J Adv Nurs, 2018, 74(5): 1030-1042.
- [52] Moon KH, Park SY, Kim YW. Obesity and Erectile Dysfunction: From Bench to Clinical Implication[J]. World J Mens Health, 2019, 37(2): 138-147.
- [53] Škurla M, Rybář R. Obesity and reduced fertility of men[J]. Obezita a snížení plodnosti mužů. Ceska Gynekol, 2018, 83(3): 212-217.
- [54] Peluffo G, Calcerrada P, Piacenza L, et al. Superoxide-mediated inactivation of nitric oxide and peroxynitrite formation by tobacco smoke in vascular endothelium: studies in cultured cells and smokers[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2009, 296(6): 1781-1792.
- [55] Huang YC, Chin CC, Chen CS, et al. Chronic Cigarette Smoking Impairs

- Erectile Function through Increased Oxidative Stress and Apoptosis, Decreased nNOS, Endothelial and Smooth Muscle Contents in a Rat Model[J]. PLoS One, 2015, 10(10): 0140728.
- [56] Azab SS, Salem A, Ismail NN, et al. Penile hemodynamics study in erectile dysfunction men: the influence of smoking obesity on the parameters of penile duplex[J]. Int Urol Nephrol, 2020.
- [57] Boddi V, Corona G, Monami M, et al. Priapus is Happier with Venus than with Bacchus[J]. J Sex Med, 2010, 7(8): 2831-2841.
- [58] Zhang L, Wang H, Xu J, et al. Inhibition of cathepsin S induces autophagy and apoptosis in human glioblastoma cell lines through ROS-mediated PI3K/AKT/mTOR /p70S6K and JNK signaling pathways[J]. Toxicol Lett, 2014, 228(3): 248-259.
- [59] Ma M, Liu GH, Yu ZH, et al. Effect of the Lycium barbarum polysaccharides administration on blood lipid metabolism and oxidative stress of mice fed high-fat diet in vivo[J]. Food Chemistry, 2008, 113(4): 872-877.
- [60] Tong XL, Dong L, Chen L, et al. Treatment of Diabetes Using Traditional Chinese Medicine: Past, Present and Future[J]. Am J Chin Med, 2012, 40(5): 877-886.
- [61] Zhao HL, Sui Y, Qiao CF, et al. Sustained Antidiabetic Effects of a Berberine-Containing Chinese Herbal Medicine Through Regulation of Hepatic Gene Expression[J]. Diabetes, 2012, 61(4): 933-943.
- [62] Cheng Q, Zhang X, Wang O, et al. Anti-diabetic effects of the ethanol extract of a functional formula diet in mice fed with a fructose/fat-rich combination diet[J]. J Sci Food Agric, 2015, 95(2): 401-408.
- [63] Zhu J, Liu W, Yu J, et al. Characterization and hypoglycemic effect of a polysaccharide extracted from the fruit of Lycium barbarum L.[J]. Carbohydr Polym, 2013, 98(1): 8-16.
- [64] Ni Q, Zhang XK, Cui N. Clinical observation of Qiyao Xiaoke capsule in intervening 76 patients with Type 2 pre-diabetes[J]. China Medical Abstracts, 2012, 32(12): 1628-1631.
- [65] Goldstein I, McCullough AR, Jones LA, et al. A Randomized, Double-Blind,

- Placebo-Controlled Evaluation of the Safety and Efficacy of Avanafil in Subjects with Erectile Dysfunction[J]. *J Sex Med*, 2012, 9(4): 1122-1133.
- [66] Fisher WA, Rosen RC, Eardley I, et al. Sexual experience of female partners of men with erectile dysfunction: the female experience of men attitudes to life events and sexuality(females) study[J]. *J Sex Med*, 2005, 2(5):675-684.
- [67] Ming L, Xianghua H, Yong G, et al. Testosterone Is Associated with Erectile Dysfunction: A Cross-Sectional Study in Chinese Men[J]. *Plos One*, 2012, 7(6): e39234.
- [68] Traish, Abdulmaged M. Adverse health effects of testosterone deficiency (TD) in men[J]. *Steroids*, 2014, 88: 106-116.
- [69] Wang C, Jackson G, Jones TH, et al. Low testosterone associated with obesity and the metabolic syndrome contributes to sexual dysfunction and cardiovascular disease risk in men with type 2 diabetes[J]. *Diabetes care*, 2011, 34(7): 1669-1675.
- [70] Edouard M J, Miao L, Fan GW, et al. Yang-tonifying traditional Chinese medicinal plants and their potential phytoandrogenic activity[J]. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 2014, 12(5): 321-334.
- [71] Lin G, Fandel TM, Shindel AW, et al. Modulation of smooth muscle tonus in the lower urinary tract: interplay of myosin light-chain kinase (MLCK) and MLC phosphatase (MLCP)[J]. *BJU International*, 2011, 108(2): 66-70.

附录

表 1 IIEF 评价表

请根据您的过去 6 个月的性生活实际情况回答以下问题，选择适当的编号标记 (√)

项目	0	1	2	3	4	5	评分
1.对阴茎勃起及维持勃起有多少信心?	无	很低	低	中等	高	很高	
2.受到性刺激后有多少次阴茎能够坚挺地插入阴道?	无性活动	几乎没有或完全没有	只有几次	有时或大约一半时候	大多数时候	几乎每次或每次	
3.性交时有多少次能在进入阴道后维持阴茎勃起?	没有尝试性交	几乎没有或完全没有	只有几次	有时或大约一半时候	大多数时候	几乎每次或每次	
4.性交时保持勃起至性交完毕有多大的困难?	没有尝试性交	非常困难	很困难	有困难	有点困难	不困难	
5.尝试性交时是否感到满足?	没有尝试性交	几乎没有或完全没有	只有几次	有时或大约一半时候	大多数时候	几乎每次或每次	
IIEF 评分:							

一般而言，IIEF 评分小于 7 分为重度勃起功能障碍，8-11 分为中度勃起功能障碍，12-21 分为轻度勃起功能障碍。

表 2 TSS 患者治疗前满意度量表

项目	评分
1.当有性刺激时，对您而言，有多容易可以有勃起？	
2.您对您能够有勃起所需时间长短的满意程度？	
3.您对您的勃起维持时间长短的满意程度？	
4.您对您勃起硬度的满意程度？	
5.您从您的性行为得到的快感有多少？	
6.您对您自己性高潮的满意程度？	
7.您觉得在性方面采取主动的自信程度？	
8.您对您能完成性行为的自信程度？	

表 3 TSS 患者治疗后满意度量表

题目	评分
1.当有性刺激时，对您而言，有多容易可以有勃起？	
2.您对您能够有勃起所需时间长短的满意程度？	
3.您对您的勃起维持时间长短的满意程度？	
4.您对您勃起硬度的满意程度？	
5.您从您的性行为得到的快感有多少？	
6.您对您自己性高潮的满意程度？	
7.您觉得在性方面采取主动的自信程度？	
8.您对您能完成性行为的自信程度？	
9.您对药物治疗每次都让您勃起的自信程度？	
10.您对服用这份药物治疗能够帮助您勃起时间长短的满意程度？	
11.这份药物治疗达到您期望的程度？	
12.整体而言，您对这份药物的满意程度？	
13.您是否想持续使用这份药物？	

表 4 TSS 患者伴侣治疗前满意度量表

题目	评分
1.当您性刺激您的伴侣时，对您伴侣而言，他有多容易可以有勃起？	
2.您对您伴侣能够有勃起所需时间长短的满意程度？	
3.您对您伴侣勃起维持时间长短的满意程度？	
4.您对您伴侣勃起硬度的满意程度？	
5.您从性行为得到的快感有多少？	
6.您对您自己性高潮的满意程度？	
7.您觉得在性方面采取主动的自信程度？	
8.您对您伴侣能完成性行为的自信程度？	

表 5 TSS 患者伴侣治疗后满意度量表

题目	评分
1.当您性刺激您的伴侣时，对您伴侣而言，他勃起的容易程度如何？	
2.您对您的伴侣在服用这份药物治疗后，您的伴侣能够有勃起所需时间长短的满意程度？	
3.您对您伴侣勃起维持时间长短的满意程度？	
4.您对您伴侣勃起硬度的满意程度？	
5.您从您的性行为得到的快感有多少？	
6.您对您自己性高潮的满意程度？	
7.您觉得在性方面采取主动的自信程度如何？	
8.您对您伴侣的药物治疗后，每次都会成功的自信程度如何？	
9.您对您伴侣在服用这份药物治疗后，能够帮助他勃起时间长短的满意程度如何？	
10.您伴侣的药物治疗达到您期望的程度如何？	
11.整体而言，您对您伴侣的药物治疗的满意程度如何？	
12.您是否想要您的伴侣持续使用他的药物治疗？	

综述

糖尿病合并勃起功能障碍的发病机制与治疗现状

糖尿病是一种慢性、代谢性疾病，可导致血糖异常升高、引发血管和神经系统并发症，影响患病群体的生活质量，其中，勃起功能障碍在男性糖尿病患者中较常见。有调查显示，男性糖尿病患者发生勃起功能障碍的患病率可能比非糖尿病患者的男性人群升高 4 倍^[1]，患病时间平均可提前 15 年^[2]。报道显示糖尿病并发 ED 对全世界 10% 的男性人群产生影响，其中 32% 患有 1 型糖尿病，46% 患有 2 型糖尿病^[3-4]。此外，十年内确诊糖尿病的男性人群预计将有超过半数会发生勃起功能障碍，中重度高达 50%，这对患者的生活质量造成极大困扰^[5]。由于糖尿病并发 ED 的发病机制较为复杂，目前尚未有统一有效循证，一线药物治疗主要为 PDE5 抑制剂或激素替代疗法，且存在禁忌证和副作用。祖国传统医学对此类疾病有较早的识记，已广泛应用于临床，且颇具临床受益评价。因此，结合糖尿病并发 ED 的中西医发病机制，开发与评价有效的口服药物是目前临床治疗的需求。本文对勃起功能的生理机制，糖尿病合并 ED 的中西医发病机制及目前治疗现状予以简要综述。

1. 勃起功能生理机制

勃起功能主要是由 NO-cGMP-PKG 信号通路传导，由 nNOS 与 eNOS 共同参与的生理过程。给予性刺激时，副交感神经传导为主，使 nNOS 在阴茎血管内皮细胞内合成并释放大量的 NO。NO 扩散至平滑肌细胞内激活 GC 催化大量位于细胞内 GTP 生成 cGMP。cGMP 的增加激活 PKG，使钙离子通道关闭和钾离子通道开放，使细胞内钙离子浓度降低，诱导细胞膜超极化，导致血管平滑肌松弛，血液快速流入阴茎海绵体窦状隙，引起血管内皮细胞剪切力变化，激活并释放 eNOS，使 NO 合成增加，NO 具有扩血管作用，进一步促进血管平滑肌松弛，海绵体窦状隙压力迅速增加，压迫白膜，使白膜下的静脉丛关闭，血液外流受阻，引发阴茎勃起^[6]。

2. 糖尿病合并 ED 的发病机制

2.1 传统医学发病机制

在《中医临床诊断术语·疾病部分》中，定义糖尿病的主要症状表现为“三多一少”或尿甜的脾系疾病。勃起功能障碍，在祖国传统医学中属“阳痿”、“宗筋弛

纵”等范畴。糖尿病合并勃起功能障碍，基本病理机理为心、脾、肝、肾受损，经脉空虚，或经络阻滞，导致宗筋失养而发病，病位在宗筋。中医描述，因消渴病引发全身代谢异常，从而导致男性阳事痿不举，或临房举不坚，又或坚而不久，进而导致房事不满。

众多中医专家解释了糖尿病合并 ED 的中医发病机制，其发病与肝肾、情志和后天饮食均有密切关联。

2.1.1 肾气不足，阴阳虚损

例如赵越等^[7]认为消渴的病理机理无非是阴虚火旺引起，长时间消渴就会出现肾精亏虚，阴阳不济，阳失所依，同时火邪灼伤经络进而脉络不畅，两者均可导致宗筋失养，发为阳痿；明代张景岳有“凡男子阳痿不起，多由命门火衰，精气清冷……但火衰者十居七八”的观点。消渴病之根本在于阴虚燥热，标为燥热，本为阴虚。或相火偏盛，平时恣情纵欲，房事过频，而致肾精匮乏，阴虚火旺，虚阳亢盛，以致勃而不坚，一遇消渴，阴虚更甚，虚阳生虚火，病程进展则阴损及阳，导致气阴两虚，终致阳痿。

2.1.2 情志耗伤，气滞血瘀

消渴患者如有情志耗伤，日久可致肝疏泄失常，气机不利，肝气郁结，血运不畅。中医有“久病多虚、久病多瘀”之说。由于消渴症病程较长，内有燥热，日久会耗伤气血津液，外有情志失调，加重宗筋失养。

2.1.3 饮食不节，后天失养

《素问·奇病论》有记：此肥美之所发也，此人必数食甘美而多肥也，肥者令人内热，甘者令人中满，故其气上溢，转为消渴。消渴病患过食肥甘厚味、辛辣香燥，使脾胃运化失职，蕴而化热化燥，进而暗耗津液。饮食不节加重消渴的同时，也是阳痿表现的重要因素。因此《景岳全书》有治疗阳痿“宜补心健脾益气养血”的观点。

2.2 现代医学发病机制

糖尿病是一组以慢性血葡萄糖水平升高为特征的代谢性疾病，主要是由于胰岛素分泌不足或作用缺陷或二种共同作用引起的全身代谢性疾病。《精神障碍诊断与统计手册》对勃起功能障碍的定义为“显著的性行为期间勃起困难，显著的持续勃起困难，难以完成性行为，或勃起硬度显著降低，持续至少 6 个月并对个体产生巨大压力^[8]。国内外研究显示，2 型糖尿病患者发生勃起功能障碍远超同龄人群。Kapoor 等^[9]调研 198 例 2 型糖尿病发现，与未合并 ED 的 2 型糖

尿病患者相比,合并ED的2型糖尿病患者睾酮水平明显降低。汪凌霄等^[10]研究显示,2型糖尿病患者有较高的合并勃起功能障碍患病率,其睾酮水平降低是发病的独立危险因素。

糖尿病引起免疫调节受损,高氧化应激和炎症环境,糖尿病并发ED的发生可能与高血糖毒性导致的阴茎血管内皮、平滑肌病变、感觉神经功能障碍、性激素水平紊乱^[11-12]以及心理精神因素等有关。糖尿病能够导致阴茎海绵体充血障碍,进而让勃起异常又或者勃起不坚。

2.2.1 血管及神经因素

阴茎血管内皮细胞层具有血管调节及引起平滑肌收缩的作用。糖尿病引起机体代谢改变并干扰损伤血管的再生修复机制,产生内皮细胞永久性功能紊乱,从而可引发勃起功能障碍。内皮细胞功能障碍发生后,对血管舒张剂的介质反应能力的下降或者对血管收缩分子敏感性上升^[13],血管扩张剂合成减少,eNOS/NO的生物活性及生物利用度降低,均可减少血管扩张,导致血管及平滑肌收缩而导致勃起功能障碍^[14]。另外,与血管内皮功能的关联因素如高氧化应激,胰岛素血症,糖基化终末产物的形成均可诱发糖尿病勃起功能障碍。糖尿病引起周围血管病变影响动脉血供,血管壁弹性减弱形成纤维糖基化反应,造成海绵体窦状隙内血管舒张受限,减少了海绵体的血供而造成局部缺氧状态,影响正常勃起^[15-16]。

高血糖水平引发神经传导功能障碍,可能加重胆碱能、肾上腺素能等支配阴茎内各级血管的自主神经产生损伤,从而影响勃起相关的动静脉收缩,干扰正常勃起功能;研究^[17]发现神经纤维处于病理状态下,神经细胞中的一氧化氮合酶基因表达水平下降,导致神经细胞分泌一氧化氮减少,神经原型一氧化氮合成酶(nNOS)神经纤维的分布减少,破坏了完成勃起的基本环节,神经营养因子反应性升高,无法完全修复受损神经,从而使支配勃起的神经进一步受损^[18]。血管或神经多种损伤机制交互作用下所致异常循环状态导致阴茎勃起功能障碍。

2.2.2 内分泌因素

雄激素在维持勃起功能方面主要通过以下四种机制来发挥关键作用:NO合酶释放受损;PDE5表达和活性改变;海绵体神经功能受损;阴茎静脉闭塞性疾病^[19]。相关研究^[20]显示糖尿病引发的长期高血糖状态将对下丘脑-垂体-性腺轴的正常生理功能产生干扰,引起促性腺激素释放减少,引发睾丸间质细胞数量降

低,相应形态发生变化,生精小管数目减少或细胞变性,雄激素合成减少,抑制 NOS 的活性,使机体出现勃起功能障碍。王海鹏^[21]等人研究表明睾酮通过作用于雄激素受体维持平滑肌细胞的形态与功能。糖尿病机体易感肺炎衣原体、巨细胞病毒等,使白细胞介素-1、转化生长因子- β 等释放引起氧化应激,睾丸发生组织结构改变,影响睾酮产生,性激素释放减少,影响正常勃起功能^[22]。

糖尿病患者发生勃起功能障碍与血管、神经病变以及内分泌紊乱因素存在不同程度的相关,并同时可能受到心理及环境等因素的共同作用^[23]。

3. 糖尿病合并 ED 的治疗现状

3.1 中医药治疗

辨证施治为中医治疗糖尿病患者并发 ED 的原则。根据证型病机,以肾虚为本,痰浊者化痰去浊,挟肝郁者疏肝、脾虚者健脾、血瘀者化瘀,运用祛痰化湿、疏肝解郁,以及清热解毒等方法予以辨证施治。

例如王永炎^[24]将阳痿以五种证型处方:肝气郁结者,治以疏肝解郁,方用逍遥散加减;惊恐伤肾者,治以补肾填精,予大补元煎加减;肾阳虚衰者,右归丸合赞育丹可温补肾阳;心脾不足、气血亏虚者,归脾汤可补气养血;湿热下注者,予龙胆泻肝汤清肝利湿。劳国平^[25]、周强等^[26]治疗糖尿病同时加用补肾活血理气(如熟地黄、当归、枸杞子、香附、山茱萸、丹参、柴胡、怀牛膝等)治疗糖尿病性阳痿。现代医学研究发现,补肾活血类中药可以改善高血糖环境对阴茎神经病变、血管灌注等病理影响,缓解氧化应激环境^[27-28],改善勃起功能。

杞药消渴口服液是一种治疗糖尿病的中成药,其主要成分包括枸杞、山药、天花粉、生地、少量的山茱萸和黄连。枸杞作为一种著名的中草药,许多亚洲国家用其来治疗男性不育症^[29]。枸杞中的主要成分为枸杞多糖,约占枸杞质量的 90-95%^[30-32]。长期以来枸杞多糖被证明对人体健康具有促进作用^[33-36],包括抗氧化、抑制血小板聚集、免疫调节、抗肿瘤、治疗阿尔茨海默症、增强性功能与睾丸功能等。

3.2 现代医学治疗

目前糖尿病并发 ED 的一线治疗药物主要为 PDE5 抑制剂和激素替代疗法。

3.2.1 一般治疗

糖尿病合并 ED 患者应改变不良生活方式。改善不良饮食习惯,戒烟,控制血压,增强体育锻炼并减轻体重可提升治疗效果。同时应降低其他慢性病的发

病风险。积极治疗糖尿病，高血压，高脂血症，甲状腺功能低下，抑郁症和睾酮水平低下等慢性疾病可以改善勃起功能障碍症状，并提高口服药物治疗效果。

3.2.2 PDE5 抑制剂

PDE5 抑制剂为作用于中枢神经的口服药物，为 ED 的常用药及首选药，具有良好的安全性和耐受性，是目前治疗勃起功能障碍的一线药物。已用于临床的 PDE5 抑制剂主要包括西地那非、伐地那非和他达那非，其作用机制为药物促进环磷酸鸟苷 cGMP 的降解，促使海绵体平滑肌舒张，增加阴茎动脉血流，使海绵窦充血膨胀，增加勃起功能^[37]，对不同年龄、不同病因及不同病情程度的疗效可达 80%，性交成功率可达到 70%^[38]。该药副反应主要有血管扩张、头晕、头痛、颜面潮红、鼻出血、背痛等，多为轻度短暂，无须特殊干预。临床上该药常与激素类药物联合使用以减少单药剂量，减轻不良反应^[39]。

3.2.3 激素替代疗法

雄激素对改善海绵体平滑肌组织功能有显著影响。研究表明，睾酮对维持阴茎勃起的生理和解剖基础具有重要作用，性腺功能减退和睾酮水平降低是导致勃起功能障碍发生的重要因素之一，并与治疗效果密切相关^[40]。睾酮水平正常的 ED 患者，激素替代治疗是否能改善勃起功能尚缺乏循证。目前用于临床治疗 ED 的雄激素包括庚酸睾酮、安特尔(十一酸睾酮胶囊)、长效油剂睾酮酯(内含丙酸睾酮)和绒毛促性腺激素(HCG)；对睾酮水平较低的 ED 患者，雄激素治疗能改善对 PDE5 抑制剂无反应患者的勃起功能，与 PDE5 抑制剂合用可产生协同效应^[41]。糖尿病并发 ED 的患者对该疗法相对有效^[42]。用药期间需要密切注意患者性激素水平，需定期复查肝功能是否异常、血常规中红细胞有无增多，随访时应详细询问患者家属患者是否在睡眠中出现呼吸暂停。

3.2.4 阴茎海绵体药物注射

阴茎海绵体药物注射属于有创性治疗属于二线治疗方法。注射血管活性药物，使平滑肌及血管舒张，改善勃起功能。注射后经过随访，41%至 68%的糖尿病并发 ED 患者在 2-3 个月之内对注射药物失效。

3.2.5 尿道栓剂治疗

栓剂常为前列腺素 E1，经尿道吸收，改善勃起功能。患者出现局部疼痛和轻微的尿道出血和头痛等不适症状。

3.2.6 其他治疗

其他治疗方式包括：真空勃起装置、假体植入、干细胞移植治疗。

在药物治疗糖尿病并发 ED 的同时,需兼顾糖尿病因素对勃起功能障碍的影响,其中血糖控制尤为重要。相关研究显示^[43],针对存在勃起功能障碍的 2 型糖尿病的病人,稳定的血糖控制能够有效减少其勃起功能障碍发生可能性和严重程度。虽然目前临床一线口服药物应用广泛,仍存在不良反应、价格昂贵或影响性交的情况。临床二线治疗方式或存在侵入性治疗或价格昂贵,患者接受程度低。因此开发与评价针对糖尿病并发 ED 患者的口服新药物是当前临床治疗的需求,以有效提高糖尿病并发 ED 人群的生活质量。

综述参考文献

- [1] Burke J P, Jacobson D J, McGree M E, et al. Diabetes and sexual dysfunction: results from the Olmsted county study of urinar symptoms and health status among men [J]. Urology, 2007, 177: 1438-1442.
- [2] Klein R, Klein B E, Ke L E, et al. Prevalence of self-reported erectile dysfunction in People with long-term IDDM [J]. Diabetes Care, 1996, 36(19): 135-141.
- [3] Vickers M A, Satyanarayana R. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus [J]. Int J Impot Res, 2002, 14: 466-471.
- [4] Vickers M A, Wright E A. Erectile dysfunction in the patient with diabetes mellitus [J]. Am J Manag Care, 2004, 10: 3-11.
- [5] Nagao K, Kobayashi H, Fujikawa K, et al. Vardenafil allows successful intercourse initiated rapidly after dosing in Japanese patients with diabetes mellitus and erectile dysfunction [J]. Sex Med, 2009, 6: 2851-2857.
- [6] Seftel Allen D. Erectile dysfunction is strongly linked with decreased libido in diabetic men[J]. The Journal of Urology, 2005, 174(2): 657.
- [7] 赵越.滋阴降火法为主治疗糖尿病性阳痿 12 例[J].浙江中医学院学报, 2001, 25(3): 44.
- [8] Marty MA, Segal DL. DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders[M]. Encyclopedia of Clinical Psychology. American Psychiatric Association, 2015.
- [9] Kapoor D, Clarke S, Channer K S, et al. Erectile dysfunction is associated with low bioactive testosterone levels and visceral adiposity in men with type 2 diabetes [J]. Int J Androl, 2007, 30(6): 500-507.
- [10] 汪凌霄,李勇杰等.糖尿病性勃起功能障碍与性激素水平相关性探究[J].中国性科学, 2015, 24(11): 3-5.
- [11] 刘安全, 代苗英, 陈挺, 等.复方玄驹胶囊联合十一酸睾酮治疗糖尿病性勃起功能障碍的疗效分析[J].中国性科学, 2019, 28(2): 46-48.
- [12] 杨志刚, 程宛钧, 谢瑜, 等. 丹瓜方联合枸橼酸西地那非片治疗痰瘀型 2 型

- 糖尿病勃起功能障碍的临床观察[J].中西医结合研究, 2019, 11(2): 41-43.
- [13] Behrendt D, Ganz P. From vascular biology to clinical applications[J]. American Journal of Cardiology, 2002, 90(10): 40-48.
- [14] Maxwell A J. Mechanisms of dysfunction of the nitric oxide pathway in vascular diseases [J]. Nitric Oxide, 2002, 6(2): 101-124.
- [15] De Y L, Yu D, Bateman RM, et al. Oxidative stress and antioxidant therapy: their impact in diabetes-associated erectile dysfunction[J]. J Androl, 2004, 25(5): 830-836.
- [16] Richardson D, Vinik A. Etiology and treatment of erectile failure in diabetes mellitus [J]. Curr Diab Rep, 2002, 2(6): 501-509.
- [17] 李江源. 糖尿病与勃起功能障碍[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2007, 23(5): 472-474.
- [18] 陈赞, 戴玉田, 孙则禹, 等. 晚期糖基化终产物对大鼠阴茎海绵体组织中一氧化氮含量及其合成酶活性的影响[J]. 南京大学学报自然科学版, 2006, 42(5): 463-469.
- [19] Khara M. Androgens and erectile function: a case for early androgen use in postprostatectomy hypogonadal men [J]. J Sex Med, 2009, 6: 234-238.
- [20] Maiorino M I, Bellastella G, Esposito K. Diabetes and sexual dysfunction: current perspectives [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2014, (7): 95-105.
- [21] 王海鹏, 姜华茂. 糖尿病性大鼠勃起功能障碍的机制[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(20): 5056-5058.
- [22] Li WJ, Wang H, Zhou J, et al. P144, A TGF- β 1 antagonist peptide synergizes with sildenafil and enhances erectile response via amelioration of cavernosal fibrosis in diabetic rats [J]. J Sex Med, 2013, 10(12): 2942-2951.
- [23] Goldstein I, Jones L A, Belkoff L H, et al. Avanafil for the Treatment of Erectile Dysfunction[J]. MayoClin Proc, 2012, 87(9): 843-852.
- [24] 王永炎. 中医内科学[M]. 上海科学技术出版社, 1997, 19.
- [25] 劳国平. 补肾活血理气法治疗糖尿病勃起功能障碍 32 例[J]. 四川中医, 2005, 23(2): 59.
- [26] 周强, 刘桂芳, 王佳, 等. 小议蜈蚣在糖尿病并发症中的运用[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(11): 1806-1808.

- [27] 岳增宝, 柯明辉, 马文君, 等. 论肾虚血瘀是糖尿病性勃起功能障碍的基本病机 [J]. 中国性科学, 2015, 24(01): 81-83.
- [28] 张磊, 仇让学. 益肾活血汤联合硫辛酸对 2 型糖尿病勃起功能障碍患者血清 Hcy、NO、ET-1 及氧化应激的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(12): 199-202.
- [29] Luo Q, Li Z, Huang X, et al. Lycium barbarum polysaccharides: Protective effects against heat-induced damage of rat testes and H₂O₂-induced DNA damage in mouse testicular cells and beneficial effect on sexual behavior and reproductive function of hemicastrated rats[J]. Life Sciences, 2006, 79(7): 0-621.
- [30] Potterat O. Goji (Lycium barbarum and L. chinense): Phytochemistry, Pharmacology and Safety in the Perspective of Traditional Uses and Recent Popularity[J]. Planta Medica, 2009, 76(01): 7-19.
- [31] Peng X, Tian G. Structural characterization of the glycan part of glycoconjugate LbGp2 from Lycium barbarum L[J]. Carbohydr Res, 2001, 331: 96-99.
- [32] Duan C L, Qiao S Y, Wang N L, et al. Studies on the active polysaccharides from Lycium barbarum L[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2001, 36(3): 196-199.
- [33] Cheng J, Zhou ZW, Sheng HP, et al. An evidence-based update on the pharmacological activities and possible molecular targets of Lycium barbarum polysaccharides[J]. Drug Des Devel Ther, 2014, 9:33-78.
- [34] Zhou ZQ, Xiao J, Fan HX, et al. Polyphenols from wolfberry and their bioactivities. Food Chemistry, 2017, 214: 644-654.
- [35] Chen H, Li W, Guo L, et al. Residue, dissipation, and safety evaluation of etoxazole and pyridaben in Goji berry under open-field conditions in the China's Qinghai-Tibet Plateau[J]. Environ Monit Assess, 2019, 191(8): 517.
- [36] Bartosz K, Anna GM. Goji Berry (Lycium barbarum): Composition and Health Effects – a Review[J]. Nephron Clinical Practice, 2016, 66(2): 67-76.
- [37] Dean RC, Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction[J]. Urol Clin North Am, 2005, 32(4): 379-395.
- [38] Gresser U, Gleiter CH. Erectile dysfunction: comparison of efficacy and side effects of the PDE5 inhibitors sildenafil, vardenafil, tadalafil review of the

- literature[J]. Eur J MED Res, 2002, 7(10): 435-446.
- [39] Aversa A, Isidori A M, De Martino M U, et al. Androgens and penile erection: evidence for a direct relationship between free testosterone and cavernous vasodilation in men with erectile dysfunction [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2000, 53(4): 517-522.
- [40] Corona G, Maggi M. The role of testosterone in erectile dysfunction [J]. Nat Rev Urol, 2010, 7(1): 46-56.
- [41] Yassin A, Saad F. erectile D. Testosterone and erectile dysfunction [J]. J Androl, 2008, 29(6): 593-604.
- [42] Martínez-Jabaloyas J M, Gil-Salom M, Villamón-Fort R, et al. Prognostic factors for response to sildenafil in patients with erectile dysfunction [J]. Eur Urol, 2001, (40): 641-646.
- [43] Wad H, Salem A, Gadalla A, et al. Erectile function in men with diabetes type 2: correlation with glycemic control [J]. Int J Impot Res, 2010, 22(1): 36-39.

致谢

光阴似箭，日月如梭，时光如白驹过隙般飞逝，我的硕士研究生求学生涯即将结束。回顾我的求学历程，除了感谢天津医科大学严谨的科研氛围以外，更多的是怀着一颗感恩的心，感谢那些曾经给予我帮助和指导的人。

首先最想感谢的是我的老师——天津医科大学朱宪彝纪念医院毋中明教授。我的学位论文是在毋老师耐心指导及帮助下顺利完成的，从研究设计选题、临床资料收集到最后的论文撰写和修改的整个过程，都倾注了老师大量的心血和宝贵的时间。毋老师孜孜以求的治学精神，谆谆不倦的教学态度和循循善诱的启发教育让我在研究生学习期间收获颇丰。毋老师经常教导我们“业精于勤，荒于嬉；行成于思，毁于随”，作为医务工作者应勤于钻研医学专业知识并不断更新前沿科学成果，真正做到笃学精术，修德济世。毋老师严谨的学术作风，精深的学术造诣，广阔的科研思路和豁达的人生态度对我产生潜移默化的影响，引领并激励着我一路前行。能够师从毋中明教授是我的幸运，我在学业上获得的每一点进步都凝聚着毋老师的栽培与期望。

其次感谢课题组的李静师姐、杨晓园师姐、向莹莹师姐、王才娟师姐在本研究的设计和病历资料的收集、整理工作中为我提供的热心帮助，师姐们出类拔萃的科研能力是我学习的目标。感谢郑银师兄在实验数据统计分析与科研论文撰写过程中给予我大量的指导和帮助，无论任何时候有任何问题，师兄都会耐心解答，师兄一丝不苟的科研态度是我学习的榜样。感谢张玉、史桂芳、陈雯婷、邓玉娇、张军等师弟师妹们在我实验迷茫时、疑惑时给予我行动上的支持和精神上的鼓舞，他们陪伴着我，使我的研究生生活丰富多彩、绚丽夺目。

在此还要感谢我的父母、先生及孩子，家人们无私的爱一直鼓励并支持着我，使我勇于克服困难，他们是我坚强的后盾，前进的动力。

最后衷心感谢各位答辩评审专家对本文的审阅和指导。回到工作岗位，我将结合自己的实际工作开展医学研究，争取更大的进步。

杨琚

二〇二〇年六月

个人简历

姓名：杨珺

性别：女

出生年月：1989 年 2 月

籍贯：天津

主要学习和工作经历：（从本科开始）

2007 年 9 月-2012 年 7 月

宁夏医科大学临床专业，获学士学位

2014 年 8 月-至今

天津市河西区天塔街社区卫生服务中心全科

2015 年 9 月-至今

天津医科大学内科学（内分泌与代谢病）专业，硕士学位

在学期间发表论文情况：

[1] Yu Z, Jun Y, Jun Z, et al. A bio-inspired injectable hydrogel as a cell platform for real-time glycaemic regulation[J]. J Mater Chem B, 2020, 8(21): 4627-4641.

在学期间参加科研情况：

2015-2017，杞药消渴口服液治疗气阴两虚型消渴（2 型糖尿病）有效性的随机、双盲、对照临床试验，编号 320.6750.12173，科技部吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金，15 万元，参加