

少腹逐瘀汤联合小剂量他达拉非治疗腹膜透析患者勃起功能障碍临床研究

韩美香, 黄益麒, 沈伟钢

绍兴第二医院, 浙江 绍兴 312000

[摘要] 目的: 观察少腹逐瘀汤联合小剂量他达拉非治疗腹膜透析患者勃起功能障碍(ED)的临床疗效。方法: 选取68例男性腹膜透析伴ED患者, 按随机数字表法分为观察组和对照组各34例。对照组给予小剂量他达拉非治疗, 观察组在对照组基础上给予少腹逐瘀汤治疗。2组均治疗30d。评价2组临床疗效, 比较2组治疗前后国际勃起功能问卷调查表-5(IEF-5)评分、勃起硬度分级(EHS)评分、中医证候积分、阴茎血流动力学参数[收缩期峰值流速(PSV)、舒张末期流速(EDV)、阻力指数(RI)、背深静脉流速(VV)]及氧化应激指标[丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、一氧化氮(NO)]等, 同时记录不良反应。结果: 观察组总有效率为88.24%, 高于对照组73.53% ($P < 0.05$)。治疗后, 2组IEF-5、EHS评分较治疗前升高, 且观察组高于对照组 ($P < 0.05$); 2组中医证候积分较治疗前降低, 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2组PSV和RI水平较治疗前升高, 且观察组高于对照组 ($P < 0.05$); 2组EDV、VV较治疗前降低, 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2组SOD和NO水平较治疗前升高, 且观察组高于对照组 ($P < 0.05$); 2组MDA水平较治疗前降低, 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。观察组不良反应发生率为5.88%, 低于对照组14.71% ($P < 0.05$)。结论: 少腹逐瘀汤联合小剂量他达拉非治疗腹膜透析伴ED疗效确切, 可有效改善阴茎血流动力学和氧化应激状态。

[关键词] 勃起功能障碍; 腹膜透析; 少腹逐瘀汤; 他达拉非; 血流动力学; 氧化应激

[中图分类号] R697 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 17-0067-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.17.011

Clinical Study on Shaofu Zhuyu Decoction Combined with Small-Dose Tadalafil for Erectile Dysfunction in Peritoneal Dialysis Patients

HAN Meixiang, HUANG Yiqi, SHEN Weigang

Shaoxing Second Hospital, Shaoxing Zhejiang 312000, China

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of the therapy of Shaofu Zhuyu Decoction combined with small-dose Tadalafil on erectile dysfunction (ED) in peritoneal dialysis patients. **Methods:** A total of 68 male peritoneal dialysis patients with ED were selected and divided into the observation group and the control group according to random number table method, with 34 cases in each group. The control group was given small-dose of Tadalafil, and the observation group was additionally given Shaofu Zhuyu Decoction based on the treatment of the control group. Both groups were treated for 30 days. The clinical effects in the two groups were evaluated. The scores of International Index of Erectile Function-5 (IIEF-5), the scores of Erection Hardness Grading Scale (EHS), traditional Chinese medicine (TCM) syndrome

[收稿日期] 2023-01-29

[修回日期] 2023-06-12

[基金项目] 浙江省医药卫生科技计划 (2023XY059); 绍兴市柯桥区社会类经费自筹项目 (2018KZ14)

[作者简介] 韩美香 (1983-), 女, 主管护师, E-mail: pjh140629@163.com。

[通信作者] 沈伟钢 (1976-), 男, 主任医师, E-mail: weigangsheng@126.com。

scores, penile hemodynamic parameters, including peak systolic velocity (PSV), end-diastolic velocity (EDV), resistance index (RI) and deep dorsal vein velocity (VV), and oxidative stress indexes, including malonaldehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) and nitric oxide (NO), were compared between the two groups before and after treatment. The adverse reactions were also recorded. **Results:** The total effective rate was 88.24% in the observation group, higher than that of 73.53% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the IIEF-5 and EHS scores in the two groups were increased when compared with those before treatment, and those in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$); the TCM syndrome scores in the two groups were decreased when compared with those before treatment, and the scores in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the PSV and RI levels in the two groups were increased when compared with those before treatment, and the above levels in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$); the EDV and VV levels in the two groups were decreased when compared with those before treatment, and the above levels in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the SOD and NO levels in the two groups were increased when compared with those before treatment, and the above two levels in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$); the MDA levels in the two groups were decreased when compared with those before treatment, and the level in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was 5.88%, lower than that of 14.71% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The therapy of Shaofu Zhuyu Decoction combined with small-dose Tadalafil has a definite therapeutic effect on the treatment of peritoneal dialysis complicated with ED, which can effectively improve penile hemodynamics and oxidative stress state.

Keywords: Erectile dysfunction; Peritoneal dialysis; Shaofu Zhuyu Decoction; Tadalafil; Hemodynamics; Oxidative stress

勃起功能障碍(ED)是男性腹膜透析患者的常见并发症,已成为引起负性情绪、降低生活质量甚至导致腹膜透析失败的重要因素^[1]。他达拉非是一种长效的磷酸二酯酶 5 抑制剂,通过抑制环磷酸鸟苷水解促使阴茎海绵体平滑肌舒张,从而改善 ED 症状,但有研究表明他达拉非在给药 2 h 后有效率达到高峰时仅为 67%~81%,且在治疗过程中易引起头疼、消化不良等不良反应^[2]。目前针对轻中度 ED 已有相关指南及专家共识推荐使用中西医结合治疗方案^[3-4]。少腹逐瘀汤是活血化瘀的经典方,已被证实可有效改善瘀血阻滞型前列腺炎、不射精症、精索静脉曲张等男科疾病^[5-6]。本研究采用少腹逐瘀汤联合小剂量他达拉非治疗腹膜透析伴 ED 患者,报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 根据《勃起功能障碍诊断与治疗指

南》^[7]诊断为 ED。阴茎不能达到或维持充分勃起以完成满意的性交,病程 ≥ 3 个月;8分 $\leq$ 国际勃起功能问卷调查表-5(IIEF-5)评分 ≤ 21 分^[8]。

1.2 辨证标准 参考《勃起功能障碍中西医结合多学科诊疗指南(2022版)》^[4]制定瘀血阻滞证辨证标准。阴茎不能勃起或勃起无力;坚而不久;痿而不举;举而不坚;小腹、会阴区胀痛;射精刺痛;舌质紫暗,或见瘀点,苔少,脉涩或结代。

1.3 纳入标准 符合诊断及辨证标准;男性,18~60岁;已婚或有固定性伴侣;规律腹膜透析 ≥ 3 个月。

1.4 排除标准 既往1个月内使用过影响阴茎勃起的药物;合并严重感染、器质性病变或恶性肿瘤等;存在出血症状或风险;临床资料缺失。

1.5 一般资料 选取2020年1月—2022年6月于绍兴第二医院就诊的68例腹膜透析伴ED患者作为

研究对象,按随机数字表法分为观察组和对照组各34例。观察组平均年龄(54.37 ± 5.46)岁,平均腹膜透析病程(3.27 ± 1.16)年,平均体质指数(BMI) 24.16 ± 3.39 。对照组平均年龄(53.66 ± 6.03)岁,平均腹膜透析病程(3.18 ± 1.17)年,平均 BMI 23.95 ± 3.58 。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已取得绍兴第二医院医学伦理委员会批准同意。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予他达拉非片(长春海悦药业股份有限公司,国药准字 H20193041)口服,每次 5 mg,每天 1 次。

2.2 观察组 在对照组基础上加服少腹逐瘀汤。处方:当归 15 g,川芎、赤芍各 12 g,蒲黄、五灵脂、干姜、延胡索各 9 g,没药 6 g,肉桂、小茴香各 5 g。每天 1 剂,水煎 2 次取汁 300 mL,早晚分服。

2 组均连续治疗 30 d。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①勃起功能状态。治疗前后根据 IIEF-5 和勃起硬度分级(EHS)量表进行评分,其中 IIEF-5 评分范围为 0~25 分, <7 分提示重度 ED, 8~11 分提示中度 ED, 12~21 分提示轻度 ED, >21 分提示无 ED。EHS 评分范围为 1~4 分, 1 分提示阴茎充血但不硬, 4 分提示阴茎完全坚硬,评分越高代表阴茎越坚硬。②中医证候积分。治疗前后评估患者的阴茎勃起无力、小腹胀痛、射精刺痛和舌质紫暗等证候,按无、轻、中、重分别计 0、2、4、6 分,证候积分越高提示病情越重。③阴茎血流动力学。治疗前后采用彩色多普勒超声检查阴茎海绵体动脉与背深静脉的血流动力学参数,包括收缩期峰值流速(PSV)、舒张末期流速(EDV)、阻力指数(RI)及背深静脉流速(VV)等。④氧化应激指标。治疗前后采集晨起静脉血,离心分离血清,检测血清丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、一氧化氮(NO)水平。⑤不良发应。记录治疗期间 2 组发生的不良反应事件。

3.2 统计学方法 采用 SPSS24.0 统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 治愈:ED 症状完全缓解,性生活恢复正常,中医证候积分减少 $\geq 95\%$, IIEF-5 评分 ≥ 22 分;显效:ED 症状基本缓解,基本能进行性生活, $70\%\leq$ 中医证候积分减少 $<95\%$, IIEF-5 评分较前升高 $\geq 60\%$;有效:ED 症状好转,偶尔能进行性生活, $30\%\leq$ 中医证候积分减少 $<70\%$, $30\%\leq$ IIEF-5 评分较前升高 $<60\%$;无效:ED 症状未控制,中医证候积分减少 $<30\%$, IIEF-5 评分较前升高 $<30\%$ 。总有效率=(治愈+显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

4.2 2 组临床疗效比较 见表 1。观察组总有效率为 88.24%, 高于对照组 73.53%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 2 组临床疗效比较						例(%)
组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	34	9(26.47)	14(41.18)	7(20.59)	4(11.76)	30(88.24) ^①
对照组	34	5(14.71)	12(35.29)	8(23.53)	9(26.47)	25(73.53)

注:①与对照组比较, $P<0.05$

4.3 2 组治疗前后 IIEF-5、EHS 评分及中医证候积分比较 见表 2。治疗前, 2 组 IIEF-5、EHS 评分及中医证候积分比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 2 组 IIEF-5、EHS 评分均较治疗前升高, 且观察组高于对照组($P<0.05$); 2 组中医证候积分均较治疗前降低, 且观察组低于对照组($P<0.05$)。

表 2 2 组治疗前后 IIEF-5、EHS 评分及中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$)							分
组别	时间	例数	IIEF-5 评分	EHS 评分	中医证候积分		
观察组	治疗前	34	13.21 $\pm$ 3.72	2.53 $\pm$ 0.56	20.47 $\pm$ 5.84		
	治疗后	34	22.68 $\pm$ 2.21 ^②	3.47 $\pm$ 0.61 ^②	9.65 $\pm$ 2.12 ^②		
对照组	治疗前	34	13.56 $\pm$ 3.51	2.47 $\pm$ 0.51	19.64 $\pm$ 5.65		
	治疗后	34	19.35 $\pm$ 4.30 ^①	3.06 $\pm$ 0.55 ^①	13.32 $\pm$ 3.64 ^①		

注:①与本组治疗前比较, $P<0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P<0.05$

4.4 2 组治疗前后阴茎血流动力学比较 见表 3。治疗前, 2 组 PSV、EDV、RI 及 VV 比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 2 组 PSV 及 RI 水平均较治疗前升高, 且观察组高于对照组($P<0.05$); 2 组 EDV、VV 均较治疗前降低, 且观察组低于对照组($P<0.05$)。

4.5 2 组治疗前后氧化应激指标比较 见表 4。治疗

前, 2组MDA、SOD、NO水平比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 2组SOD及NO水平均较治疗前升高, 且观察组高于对照组($P<0.05$); 2组MDA水平均较治疗前降低, 且观察组低于对照组($P<0.05$)。

表3 2组治疗前后阴茎血流动力学比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	PSV(cm/s)	EDV(cm/s)	RI	VV(cm/s)
观察组	治疗前	34	35.86±8.61	5.56±1.54	0.97±0.38	0.73±0.26
	治疗后	34	51.35±12.98 ^{①②}	3.38±0.85 ^{①②}	1.17±0.43 ^{①②}	0.41±0.13 ^{①②}
对照组	治疗前	34	34.91±8.39	5.71±1.47	0.99±0.39	0.77±0.26
	治疗后	34	44.53±10.65 ^①	4.41±1.05 ^①	1.06±0.41 ^①	0.62±0.21 ^①

注: ①与本组治疗前比较, $P<0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P<0.05$

表4 2组治疗前后氧化应激指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	MDA(nmol/mL)	SOD(U/mL)	NO(μ mol/L)
观察组	治疗前	34	4.16±1.28	122.46±15.39	49.78±7.18
	治疗后	34	1.97±0.74 ^{①②}	173.25±21.54 ^{①②}	89.36±14.31 ^{①②}
对照组	治疗前	34	4.21±1.13	125.16±16.22	46.09±7.35
	治疗后	34	2.89±0.96 ^①	147.81±18.86 ^①	67.24±11.23 ^①

注: ①与本组治疗前比较, $P<0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P<0.05$

4.6 2组不良发应发生率比较 在治疗过程中, 观察组发生头疼1例、消化不良1例, 不良反应发生率为5.88%; 对照组发生头疼2例、消化不良1例及面部潮红2例, 不良反应发生率为14.71%。观察组不良发应发生率低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

5 讨论

ED是指男性阴茎不能达到或充分维持勃起状态以获得令对方满意的性行为, ED在男性腹膜透析患者中普遍存在。而男性腹膜透析伴ED患者常因传统观念对性行为羞以启齿, 加之性知识社会普及度不高及性疾病临床关注度较低, 导致该并发症被低估和忽视。长期ED会减少男性腹膜透析患者自信心, 阻碍夫妻正常情感交流, 引起社会回归感及生活质量降低, 最终影响腹膜透析效果及预后。

ED属于中医学阳痿、早泄、宗筋弛纵等范畴。男性腹膜透析患者多因尿毒症疾病本身造成肾主水及纳气功能障碍, 出现血液循环不利, 精微物质无法下至肾及阴茎, 渐致宗筋松弛, 阴器不用, 表现为勃起无力、举而不坚、坚而不久等症状; 出现血

脉滞涩不通, 不通则痛, 表现为小腹及会阴区偶有刺痛, 或伴射精疼痛等症状。根据腹膜透析患者发生ED的临床表现及症状, 辨证为瘀血阻滞型, 治疗应以活血祛瘀、通络止痛为原则。少腹逐瘀汤方中赤芍、当归、川芎三者为君药, 入肝经, 相互配伍以活血祛瘀; 五灵脂、蒲黄、延胡索、没药为臣药, 四药联用可增强君药活血祛瘀的功效, 使气行则瘀祛, 血活则痛止; 干姜、肉桂、小茴香为佐药, 入肝肾而归脾, 以配合君、臣药理气活血, 温通经脉。诸药配伍合用, 共奏活血化瘀之效。

本研究结果显示, 与同组治疗前及对照组治疗后比较, 观察组治疗后IIEF-5和EHS评分均升高, 而中医证候积分则明显降低; 且观察组总有效率高于对照组, 提示少腹逐瘀汤联合小剂量他达拉非在改善腹膜透析伴ED患者的勃起功能、中医证候和临床疗效等方面明显优于单用他达拉非, 这可能与少腹逐瘀汤抑制血小板聚集、降低全血及血浆黏稠度、延长凝血酶及凝血酶原时间和促进血液微循环等作用有关^[9]。现代药理学证实, 蒲黄-五灵脂药对能明显扩张血管, 降低血管阻力, 增加血流量; 当归-赤芍配伍产生的镇痛作用较少腹逐瘀汤中其他药物组合更为明显; 干姜、肉桂、小茴香等温里药在扩张血管、增加血流量上亦起一定效果^[10]。

PSV、RI、EDV及VV等血流动力学参数是研究阴茎勃起功能、供血状态的重要指标, 其中PSV代表阴茎海绵体动脉的供血状态; EDV代表阴茎背深静脉的闭合功能; RI代表阴茎海绵体血管阻力; VV代表阴茎背深静脉的供血状态。有研究显示, ED与非ED患者的PSV、RI、EDV等参数存在明显差异^[11]。本研究发现, 2组治疗后PSV和RI水平较治疗前升高, 且观察组高于对照组; 2组治疗后EDV及VV较治疗前降低, 且观察组低于对照组, 提示少腹逐瘀汤联合小剂量他达拉非能明显改善腹膜透析伴ED患者阴茎的供血和血流状态, 这可能与少腹逐瘀汤的活血功效有关。

MDA、SOD和NO等介导的氧化应激反应是ED发生的重要病理机制^[12], 其中MDA是多不饱和脂肪酸在脂质过氧化作用下产生的终产物^[13], 通过刺激炎症细胞释放大量细胞因子, 引起氧化平衡紊乱, 从而损伤内皮细胞功能, 增加ED发生风险。SOD是一种保护内皮细胞免受氧化损伤的抗氧化酶, 已有证

据表明提高 SOD 水平可明显阻断炎性细胞因子浸润^[14], 修复氧化应激对内皮细胞的损伤, 降低 ED 发生风险; NO 是勃起反应发生的关键介质, 通过抑制巨噬细胞极化, 加重氧化应激反应^[15], 破坏内皮细胞完整性。国内研究表明少腹逐瘀汤可调节人及小鼠等动物体内的氧化应激水平^[16]。本研究结果显示, 2 组治疗后 SOD、NO 水平均较治疗前升高, 且观察组高于对照组; 2 组治疗后 MDA 水平均较治疗前降低, 且观察组低于对照组, 提示少腹逐瘀汤联合小剂量他达拉非可能通过改善腹膜透析患者的氧化应激状态从而纠正 ED。此外, 观察组不良反应发生率低于对照组, 说明少腹逐瘀汤联合小剂量他达拉非治疗腹膜透析伴 ED 患者安全性佳。

综上所述, 少腹逐瘀汤联合小剂量他达拉非治疗瘀血阻滞型腹膜透析伴 ED 效果显著, 能有效增加阴茎血流动力学, 改善氧化应激状态, 且安全性佳。

[参考文献]

- [1] ZEIGHAMI S, DEGHANKHALILI S, HEIRAN K, et al. Comparison of Male and Female Sexual Dysfunction between Hemodialysis and Peritoneal Dialysis in Patients with End-Stage Renal Disease: An Analytical Cross-Sectional Study[J]. *Int J Endocrinol*, 2022, 2022: 9404025.
- [2] CURRAN M, KEATING G. Tadalafil[J]. *Drugs*, 2003, 63(20): 2203-2214.
- [3] 李海松. 勃起功能障碍中西医融合药物治疗专家共识[J]. *中国男科学杂志*, 2021, 35(4): 59-62.
- [4] 于文晓, 王浩. 勃起功能障碍中西医结合多学科诊疗指南(2022版)[J]. *中国男科学杂志*, 2022, 36(4): 3-9.
- [5] 张长胜, 曲小勇, 孙天明. 显微精索静脉结扎手术联合少腹逐瘀汤治疗精索静脉曲张致少弱精子症[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2020, 40(1): 102-105.
- [6] 邵耀宁, 梁宝坚, 廖光辉. 少腹逐瘀汤治疗寒凝血瘀型慢性前列腺炎临床研究[J]. *新中医*, 2019, 51(9): 68-70.
- [7] 中华医学会男科学分会勃起功能障碍诊断与治疗指南编写组. 勃起功能障碍诊断与治疗指南[J]. *中华男科学杂志*, 2022, 28(8): 722-755.
- [8] ROSEN R C, 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.
- [9] 吴修红, 赵闯, 杨东霞, 等. 少腹逐瘀汤药理作用及临床应用的研究进展[J]. *中国临床保健杂志*, 2017, 20(5): 612-616.
- [10] 吴修红, 孙泽, 赵闯, 等. 少腹逐瘀汤组成药化学成分及质量控制研究进展[J]. *中医药学报*, 2016, 44(4): 97-101.
- [11] 耿丽艳, 孙自学, 李鹏超, 等. 加味右归丸联合督灸治疗肾阳亏虚型勃起功能障碍的疗效评价及对性激素水平、阴茎血流动力学的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(15): 8-14.
- [12] 牛阳九, 杨培, 牛立盼, 等. 氧化应激诱导勃起功能障碍机制的研究进展[J]. *医学综述*, 2022, 28(10): 1890-1895.
- [13] AYALA A, MUNOZ M F, ARGUELLES S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 360438.
- [14] NGUYEN N H, TRAN G B, NGUYEN C T. Anti-oxidative effects of superoxide dismutase 3 on inflammatory diseases[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2020, 98(1): 59-69.
- [15] 胡剑麟, 陈斌. 一氧化氮合酶与阴茎勃起功能障碍相关研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2008, 24(7): 1449-1453.
- [16] 李凤金, 牛雯颖, 刘欣欣, 等. 基于 Nrf2/ARE 信号通路探讨少腹逐瘀汤对寒凝血瘀证大鼠血管内皮损伤的保护作用及机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(1): 31-37.

(责任编辑: 郑锋玲)