补肾活血疏肝汤联合他达拉非治疗难治性勃起功能障碍的临床观察

吴堪助 肖珍荣 戴蕾 张嘉男 庄庆煊

(福建省泉州市中医院不孕不育科 泉州 362000)

摘要:目的:观察补肾活血疏肝汤联合他达拉非治疗难治性勃起功能障碍的临床疗效。方法:筛选男科就诊的难治性勃起功能障碍患者 64 例,随机分为观察组和对照组,各 32 例。观察组给予补肾活血疏肝汤联合他达拉非治疗,对照组给予他达拉非治疗,疗程均为 8 周。对比两组患者治疗前后国际勃起功能评分、临床疗效及不良反应。结果:观察组治疗前后国际勃起功能评分分别为(8.53±2.39)分、(14.50±5.25)分,差异有统计学意义($P<0.05$);对照组治疗前后国际勃起功能评分分别为(8.66±2.33)分、(12.56±4.86)分,差异有统计学意义($P<0.05$);两组治疗后国际勃起功能评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组治疗总有效率为 37.50%,观察组总有效率为 65.62%,两组总有效率比较,差异有统计学意义($P<0.05$);两组均未出现严重不良反应。结论:补肾活血疏肝汤联合他达拉非治疗难治性勃起功能障碍,能改善患者的国际勃起功能评分,临床疗效明显,安全性较高。

关键词:难治性勃起功能障碍;补肾活血疏肝汤;他达拉非;中西医结合

中图分类号:R698.1

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2021.14.014

勃起功能障碍(Erectile Dysfunction, ED)是指阴茎不能持续获得和维持足够的勃起以完成满意的性生活,是男科最常见的性功能障碍之一。虽然不会危及患者生命,但是会降低患者幸福指数,影响夫妻感情,甚至导致心理疾病。随着 NO 通路的发现和磷酸二酯酶 5 抑制剂(PDE5I)的上市,ED 治疗的有效率达到 80%^[1],但仍有部分疗效不佳的难治性 ED。难治性 ED 是指除 PDE5I 使用不当的情况外,单独使用 PDE5I 治疗无效的 ED,常与心血管疾病、糖尿病、前列腺术后以及其他不明原因有关。难治性 ED 的治疗目前尚无特效药。本研究从中西医结合的角度出发,观察自拟补肾活血疏肝汤联合他达拉非治疗难治性 ED 的临床疗效。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月~2020 年 12 月我院就诊的难治性 ED 患者 64 例,采用随机数字表法分为观察组和对照组,每组 32 例。观察组年龄 31~60 岁,平均年龄(47.92±8.76)岁;病程 9~27 个月,平均病程(18.34±4.33)个月;国际勃起功能评分(IIEF-5)6~10 分,平均评分(8.53±2.39)分。对照组年龄 30~60 岁,平均年龄(47.58±8.55)岁;病程 9~28 个月,平均病程(18.59±4.67)个月;IIEF-5 评分 6~10 分,平均(8.66±2.33)分。两组患者年龄、病程及 IIEF-5 评分相比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 (1)符合《中国男科疾病诊断治疗指南与专家共识(2016 版)》^[2]ED 的定义:男性不能持续获得和维持足够的阴茎勃起以完成满意的性生活。(2)病情分级标准:按照 IIEF-5 评估患者的病情。评分小于 7 分为重度 ED,8~11 分为中度 ED,

12~21 分为轻度 ED,22~25 分为无 ED。(3)中医诊断:参照《勃起功能障碍中西医结合诊疗指南(试行版)》^[3]相关标准,肾虚血瘀肝郁证:阳痿,腰膝酸软,性欲下降,少腹或会阴部疼痛,情志抑郁,或伴畏寒怕冷,或伴胸胁窜痛,或伴善太息,舌质黯,舌苔薄白或白润,脉弦细,或脉涩,或脉沉迟。

1.3 纳入和排除标准 纳入标准:(1)符合 ED 诊断标准;(2)符合中医肾虚血瘀肝郁证型;(3)除 PDE5I 服用不当的情况外,单独使用 PDE5I 治疗无效。排除标准:(1)严重的心理疾病者;(2)有明显影响勃起功能的解剖学损伤或畸形者;(3)血糖控制不理想的糖尿病患者;(4)严重高血压控制不佳者;(5)中风、心肌梗死或其他严重心脑血管疾病者;(6)服用硝酸酯类药物者。

1.4 治疗方法 观察组采用补肾疏肝活血汤:熟地黄 15 g,山药 15 g,山茱萸 15 g,柴胡 10 g,枸杞子 10 g,菟丝子 10 g,远志 10 g,香附 10 g,鹿角胶 10 g,杜仲 10 g,丹参 10 g,水蛭 3 g,牛膝 10 g,蜈蚣 3 g,炙甘草 3 g。剂型为三九配方颗粒,每天 1 剂,早晚开水冲服;同时口服他达拉非片(注册证号 H20170022)5 mg,每天 1 次,每次 1 粒。对照组口服他达拉非 5 mg,每天 1 次,每次 1 粒。两组均连续治疗 8 周。

1.5 观察指标 (1)对比两组治疗前后的 IIEF-5 评分。(2)对比两组的临床疗效。显效:治疗后 IIEF-5 评分 ≥ 22 分;好转:治疗后 IIEF 评分 < 22 分,但是评分由重度到中度,或由重度到轻度,或中度到轻度;无效:未达上述标准。总有效率=(显效例数+好转例数)/总例数 $\times 100\%$ 。(3)观察两组面部潮红、消化不良、头痛等不良反应发生情况。

1.6 统计学处理 数据采用 SPSS17.0 统计软件进行处理。计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 t 检验,计数资料采用 % 表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后 IIEF-5 评分比较 观察组和对照组治疗后评分较治疗前均有提高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);观察组治疗后评分和对照组治疗后评分比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组治疗前后 IIEF-5 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后	P
观察组	32	8.53± 2.39	14.5± 5.25	0.00
对照组	32	8.66± 2.33	12.56± 4.86	0.00
P		0.85	0.16	

2.2 两组治疗总有效率比较 观察组治疗总有效率高于对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗总有效率比较

组别	n	显效(例)	好转(例)	无效(例)	总有效[例(%)]
观察组	32	11	10	11	21(65.62)
对照组	32	5	7	20	12(37.50)
P					0.02

2.3 两组不良反应发生情况比较 观察组轻度面部潮红 1 例,出微头痛 1 例,对照组轻度面部潮红 2 例,消化不良 1 例,均可自行缓解。两组均未出现严重不良反应。

3 讨论

ED 是困扰全球男性的重要疾病之一, 难治性 ED 更是临床难题。有研究预测,到 2025 年全球将有 3.22 亿男性遭遇 ED,而单独使用 PDE5I 治疗无效的难治性 ED 的发生率大约为 20%^[4]。难治性 ED 发病机制复杂,目前无明确的结论,可能机制包括 NO-cGMP 信号通路障碍、PDE5 活性及表达降低、CO 通路紊乱、H₂S 通路障碍、RhoA/Rho 通路的激活、Raf/MEK1/2 通路的激活和血管神经损伤等。由于发病机制复杂,难治性 ED 目前无特效治疗方案,主要采用 PDE5I 交替治疗、PDE5I 联合其他药物治疗,比如 PDE5I 联合前列腺素、PDE5I 联合雄性激素、PDE5I 联合阿托伐他汀等。本研究中对对照组单独使用他达拉非 8 周后,IIEF 有明显提高,也可能是 PDE5I 交替使用后产生的效应。低能量冲击波、基因治疗和干细胞治疗难治性 ED 也取得了一些进展,但目前尚无大量确切的循证医学的数据。阴茎假体植入术对难治性 ED 有确切疗效,但有创性手术术

后可能出现一些并发症,而且价格昂贵,目前患者的接受程度仍然有限。

难治性 ED 属于中医“阳痿、筋痿、不能、不举”的范畴。中医对本病早有描述。《素问·痿论》中认为肝郁所致,宗筋弛纵,导致筋痿;《诸病源候论》中认为肾虚所致,肾虚不能荣于阴器,导致痿弱;《丹溪手镜》中认为肝热所致;《医镜》中认为“精惫”所致;《阳痿论》中认为血瘀所致,瘀血阻滞,阳气不能到达阴茎,导致不举。现代医家结合古代文献和临床研究,提出了各自的观点。王琦教授认为本病与肝有密切关系,其中虚责其肝脾肾,实则常为血瘀、痰凝、气郁等;李海松教授认为瘀血阻滞,络风内动,兼夹肝郁、湿热、痰浊、肾虚等;秦国政教授认为本病的基本病机为肝郁肾虚血瘀,治疗应以疏肝补肾活血为基本原则^[5]。综上所述,阳痿的病因病机较为复杂,证候虚实不一,但基本病理变化为肾虚、瘀血和肝郁,故以补肾、活血、疏肝为主要治则。

本研究中, 难治性 ED 患者年龄偏大,病程较长,辨证为肾虚血瘀肝郁,故治疗上在补肾的同时进行活血疏肝,处方为自拟补肾活血疏肝汤,方中熟地黄、山药、山茱萸、鹿角胶、菟丝子、枸杞子和杜仲为右归丸中重要组成,滋阴益肾的同时温补肾中元阳,肾精得补,阴器得养;丹参、水蛭、牛膝、蜈蚣活血祛瘀通络,血脉畅通,真阳之气方能到达阴茎;柴胡、远志、香附共筑行气疏肝、安神解郁之功,肝气条达,疏泄有度,宗筋得润。故全方总奏补肾疏肝活血之功。既往单独使用 PDE5I 疗效不佳,故本研究采用中西医结合的方法,中药治疗的同时联合他达拉非,结果显示能明显提高患者的 IIEF-5 评分,有效率达到 65.62%,明显高于对照组,且差异有统计学意义。张高岳等^[6]采用益气活血法联合小剂量他达拉非降阶梯治疗轻中度 ED,结果显示能提高患者的 IIEF 评分,疗效也明显高于单独使用他达拉非组,与本研究的结果相符。同时洪佳辉等^[7]的一项 Meta 分析显示中西医结合治疗 ED 比单纯使用西药在总效率、IIEF-5 评分及中医证候评分等方面效果明显。

综上所述, 补肾活血疏肝汤联合他达拉非治疗难治性 ED 能改善患者的 IIEF 评分,有明显的临床疗效。但由于本研究样本量小,观察周期短,缺乏双盲、多中心的观察,研究结果可能存在偏差,所以长期治疗的有效性和安全性有待进一步设计研究,作用的机制需开展动物实验进行研究。

参考文献

[1]中国中西医结合学会男科专业委员会.勃起(下转第 65 页)

($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较[例(%)]

组别	n	无效	好转	改善	总有效
参照组	35	7(20.00)	13(37.14)	15(42.86)	28(80.00)
试验组	35	1(2.86)	14(40.00)	20(57.14)	34(97.14)
χ^2					4.429
P					<0.05

表 2 两组治疗前后心功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BNP (pg/ml)		LVEF (%)		E/A		6MWT (m)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
参照组	35	731.56± 50.25	367.35± 34.25	40.42± 5.67	45.36± 6.57	0.76± 0.38	1.09± 0.41	302.13± 40.34	358.68± 35.67
试验组	35	732.31± 50.25	269.34± 32.67	40.32± 5.34	67.56± 6.45	0.77± 0.35	1.42± 0.42	300.24± 39.45	515.34± 60.27
t		1.404	5.226	0.994	3.295	1.392	6.251	1.107	3.199
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

2.3 两组并发症发生情况比较 参照组发生心律失常 3 例、肺部感染 3 例、肾衰竭 2 例，并发症总发生率 22.86% (8/35)，试验组心律失常 1 例、肺部感染 1 例，并发症总发生率 5.71% (2/35)，试验组并发症发生率低于参照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

PCI 手术为冠心病患者常用治疗手段，可促进患者病情缓解，但是血管再通后患者出现心肌坏死以及小血管阻塞的风险较高，部分患者可能会出现心力衰竭，不但会对其循环系统功能造成影响，还容易导致肝肾功能及呼吸功能受损并增加肾衰竭、肺栓塞、电解质紊乱等严重并发症发生风险，危及患者生命安全^[3-5]。中医学将心力衰竭归于“心悸、喘症”等范畴，本虚标实为主要发病机制，临床应以通脉宽胸、补益心气、化痰活血、除痰利水为治疗原则^[6]。

心痛舒汤合真武汤加减是我院省名老中医冯小燕教授在临床多年致力于心血管方面疾病的中医理论及理法方药的研究成果，针对冠心病 PCI 术后患者的专用方药，已应用于临床多年。方中白术燥湿健脾，可生化气血、滋养心肾，茯苓有健脾渗湿之效，可提升心肌收缩力，促进患者水肿等症状改善，白术与茯苓合用可使健脾功效得到充分发挥；制附子大热大辛，具有强心效果，冠状动脉扩张效果理想，有助于显著改善心肌缺氧缺血表现；麦冬安神养心；枳壳除痞化痰、宽中降气；黄芪、红参能够补益元气；水蛭可逐瘀破血；三七及丹参止痛、祛瘀、活血；竹茹安

2.2 两组治疗前后心功能指标比较 治疗前，两组患者 BNP、E/A、LVEF、6MWT 比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；治疗后两组患者 BNP、E/A、LVEF、6MWT 均优于治疗前，且试验组显著优于参照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

神养心；陈皮利湿理气；法半夏散结祛痰；薤白止痛行气；瓜蒌皮具有理想的祛痰散结功效；生姜具有宣散之效。诸药合用能够阳气宣通以及安神宁心，有效提升患者心肌收缩力，改善心肌血氧供应，同时还有助于增加尿量，改善呼吸困难、水肿、心慌等心力衰竭缺血症状。

本研究结果显示，试验组总有效率高于参照组，治疗后 BNP、LVEF、6MWT 均优于参照组，并发症发生率低于参照组，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。综上所述，为冠心病 PCI 术后心力衰竭患者实施常规西医治疗 + 心痛舒汤合真武汤加减治疗可取得利水、补肾阳、温心阳的疗效，心功能改善效果理想，有助于加快心力衰竭病症改善。

参考文献

- [1]赵亚梅. 冠状动脉粥样硬化性心脏病 PCI 术后疗效的相关影响因素[J]. 实用中西医结合临床, 2019, 19(7): 118-120.
- [2]周晓露, 王健. 温阳益心活血方治疗冠心病经皮冠状动脉介入治疗后心力衰竭患者 41 例[J]. 环球中医药, 2019, 12(2): 276-278.
- [3]袁国良. PCI 治疗仅单支冠状动脉开放冠心病心力衰竭患者的近期疗效[J]. 中国医药指南, 2019, 17(26): 105-106.
- [4]宫淑颖, 宫丽鸿. 稳斑汤联合增强型体外反搏治疗冠心病 PCI 术后的临床疗效及对病人血栓素 A₂ 的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(20): 2929-2933.
- [5]陈用贵, 宫丽鸿, 杨柏松, 等. 稳斑汤联合增强型体外反搏治疗冠心病不稳定型心绞痛临床研究[J]. 临床军医杂志, 2018, 46(10): 1169-1171.
- [6]赵金龙, 李大锋, 管益国, 等. 加味真武汤对慢性心力衰竭心脾肾阳虚水泛兼血瘀证患者临床疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(12): 2915-2917.

(收稿日期: 2021-03-20)

(上接第 36 页) 功能障碍中西医结合诊疗指南(试行版)[J]. 中华男科学杂志, 2016, 22(8): 751-757.

[2]中华医学会男科学分会. 中国男科疾病诊断治疗指南与专家共识(2016 版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 119-124.

[3]中国中西医结合学会男科专业委员会. 勃起功能障碍中西医结合诊疗指南(试行版)[J]. 中华男科学杂志, 2016, 22(8): 751-757.

[4]何清湖, 秦国政. 中西医结合男科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 217-232.

[5]汤林, 邓洋, 袁卓珺. 秦国政教授疏肝益肾活血法治疗阳痿的经验[J]. 云南中医中药杂志, 2015, 36(4): 1-3.

[6]张高岳, 赵剑锋, 颜俊峰, 等. 益气活血法联合小剂量他达拉非降阶梯治疗轻中度勃起功能障碍探讨[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(8): 77-80.

[7]洪佳辉, 黄杰龙, 张仁荣. 中西医结合治疗阴茎勃起功能障碍 Meta 分析[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(20): 76-81.

(收稿日期: 2020-04-22)