

阿伐那非联合助阳活血方治疗勃起功能障碍的 临床研究[△]

王志强^{1*}, 关雁², 刘春辉¹, 孙大林³, 陕文生^{1#} (1. 甘肃省妇幼保健院/甘肃省中心医院男科, 兰州 730050; 2. 甘肃省妇幼保健院/甘肃省中心医院老年病科, 兰州 730050; 3. 东南大学附属中大医院中西医结合男科, 南京 210000)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)06-0651-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.06.003



摘要 目的:探讨阿伐那非联合助阳活血方治疗勃起功能障碍的疗效及安全性。方法:选取2022年6月至2023年5月甘肃省妇幼保健院收治的勃起功能障碍患者108例,以随机数表法分为对照组(54例)和观察组(54例)。对照组患者给予阿伐那非片治疗,观察组患者在对照组的基础上联合助阳活血方治疗。比较两组患者的临床疗效和不良反应,在治疗前后评估并比较两组患者的勃起硬度评分(EHS)、国际勃起功能障碍指数(IIEF-5)以及夜间勃起功能。结果:观察组患者的总有效率为92.59%(50/54),高于对照组的77.78%(42/54),差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者的EHS评分和IIEF-5评分均高于治疗前,且观察组患者高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者的夜间勃起总持续时间、根部硬度 $\geq 60%$ 持续时间和头部硬度 $\geq 60%$ 持续时间长于治疗前,勃起次数、根部周径变化比和头部周径变化比高于治疗前;且观察组患者的夜间勃起总持续时间、根部硬度 $\geq 60%$ 持续时间和头部硬度 $\geq 60%$ 持续时间长于对照组,勃起次数、根部周径变化比、头部周径变化比高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者的不良反应发生率为11.11%(6/54),与对照组的12.96%(7/54)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:阿伐那非联合助阳活血方治疗勃起功能障碍的临床疗效较好,可有效改善患者的勃起功能,具有较好的安全性。

关键词 勃起功能障碍;阿伐那非;助阳活血方;疗效

Clinical Study on Avanafil Combined with Zhuyang Huoxue Formula in the Treatment of Erectile Dysfunction[△]

WANG Zhiqiang¹, GUAN Yan², LIU Chunhui¹, SUN Dalin³, SHAN Wensheng¹ (1. Dept. of Andrology, Gansu Provincial Maternal and Child Care Hospital/Gansu Provincial Central Hospital, Lanzhou 730050, China; 2. Dept. of Geriatrics, Gansu Provincial Maternal and Child Health Hospital/Gansu Provincial Central Hospital, Lanzhou 730050, China; 3. Dept. of Andrology of Integrated Chinese and Western Medicine, Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University, Nanjing 210000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the efficacy and safety of avanafil combined with Zhuyang Huoxue formula in the treatment of erectile dysfunction. **METHODS:** A total of 108 patients with erectile dysfunction admitted into Gansu Provincial Maternal and Child Care Hospital from Jun. 2022 to May 2023 were selected and randomly divided into control group (54 cases) and observation group (54 cases) by random number table method. The control group was given Avanafil tablets, while the observation group was given Zhuyang Huoxue formula based on the control group. The clinical efficacy and incidences of adverse drug reactions were compared between two groups, the erectile hardness score (EHS), international index of erectile dysfunction (IIEF-5) and nocturnal erectile function were compared between two groups before and after treatment. **RESULTS:** The total effective rate of the observation group was 92.59% (50/54), higher than 77.78% (42/54) of the control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). After treatment, the EHS and IIEF-5 scores of both groups were higher than those before treatment, and the

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81874472)

* 副主任医师,硕士。研究方向:中西医结合治疗男科疾病。E-mail:wangzhiqiang5452@126.com

通信作者:主任医师。研究方向:男科疾病。E-mail:547984292@qq.com

observation group was higher than the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). After treatment, the total duration of nocturnal erection, duration of root hardness $\geq 60\%$ and duration of head hardness $\geq 60\%$ of both groups were longer than those before treatment, the number of erections, root circumference change ratio and head circumference change ratio of both groups were higher than those before treatment; and the total duration of nocturnal erection, duration of root hardness $\geq 60\%$ and duration of head hardness $\geq 60\%$ of the observation group were longer than those of the control group, the number of erection, root circumference change ratio and head circumference change ratio of the observation group were higher than those of the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The incidence of adverse drug reactions of the observation group was 11.11% (6/54), while the control group was 12.96% (7/54), the difference was not statistically significant ($P > 0.05$).

CONCLUSIONS: The clinical efficacy of avanafil combined with Zhuyang Huoxue formula in the treatment of erectile dysfunction is remarkable, which can effectively improve the erectile function, with good safety.

KEYWORDS Erectile dysfunction; Avanafil; Zhuyang Huoxue formula; Efficacy

勃起功能障碍是指患者阴茎难以达到正常勃起硬度或不能持续勃起获得正常性生活,患者因性生活不如意导致整体的生活质量下降,同时还常因病情而感到自卑羞愧,长期如此易滋生不良情绪,进而增加心理疾病的发生风险^[1-2]。40岁以上男性是勃起功能障碍的高发群体,该病不但会影响性生活,还是心血管疾病的危险因素^[3]。因此,应尽早对该病进行有效治疗。目前,临床常通过药物、物理疗法和外科手术等方式治疗勃起功能障碍,其中药物治疗是最为安全且常用的方式,5型磷酸二酯酶抑制剂(PDE5i)在勃起功能障碍的治疗中应用广泛。阿伐那非为新型速效高选择性PDE5i,可快速改善勃起功能障碍患者的勃起功能,与传统PDE5i西地那非相比,具有更好的临床疗效^[4-5]。尽管西药治疗勃起功能障碍见效快,但部分患者在停药后病情反复,导致难以完全停药,中医治疗勃起功能障碍由来已久,该病属于“阳痿”范畴,近年来中西医结合治疗勃起功能障碍取得了较为满意的效果^[6]。助阳活血方是由江苏省中医院徐福松教授的起萎方化裁而来,是甘肃省妇幼保健院(以下简称“我院”)治疗勃起功能障碍的经验方剂,在临床实践中联合西药有较好的治疗效果。本研究分析了阿伐那非联合助阳活血方治疗勃起功能障碍的疗效及安全性,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2022年6月至2023年5月于我院接受治疗的勃起功能障碍患者108例。(1)纳入标准:参考《勃起功能障碍诊断与治疗指南》^[7],确诊为勃起功能障碍,病程>3个月;国际勃起功能障碍指数(IIEF-5)评分为8~21分,即轻度或中度勃起功能障碍;生殖器和第二性征正常;患者对本研究内容知情同意。(2)排除标准:合并前列腺癌、前列腺外伤史和泌尿系统感染性疾病者;脊髓损伤引起的勃起功能障碍者;心、肝、肾、肺等重要脏器存在严重功能障碍者;对本研究药物过敏者;治疗依从性欠佳,难以按医嘱用药者;正在参与其他研究者。本研究已获得我院伦理委员会的批准(伦理批号:20220043)。

采用随机数表法将患者分为对照组(54例)和观察组

(54例)。对照组患者年龄36~55岁,平均(44±7)岁;病程4~27个月,平均(18±6)个月;平均体重指数(22.4±2.7) kg/m²;有吸烟史39例;合并高血压4例,糖尿病3例,高脂血症3例;疾病严重程度:轻度24例,中度30例。观察组患者年龄37~53岁,平均(45±6)岁;病程5~25个月,平均(17±5)个月;平均体重指数(22.8±3.1) kg/m²;有吸烟史35例;合并高血压6例,糖尿病4例,高脂血症4例;疾病严重程度:轻度26例,中度28例。两组患者年龄、病程、体重指数、吸烟史比例、合并疾病和疾病严重程度相似,具有可比性。

1.2 方法

对照组患者给予阿伐那非片(规格:100 mg),于性活动前约15 min口服100 mg。观察组患者在对照组的基础上联合助阳活血方进行治疗,组方:川楝子12 g,柴胡10 g,延胡索12 g,淫羊藿10 g,郁金10 g,九香虫10 g,巴戟天10 g,金樱子10 g,蚕沙10 g,蜂房10 g,枸杞子10 g,甘草8 g;用水煎制后口服,1日1剂,1日服用2次,1次服用量200 mL,于早餐、晚餐后服用。两组患者均连续治疗4周。

1.3 观察指标

(1)治疗前后,评估两组患者的勃起硬度评分(EHS)评分和IIEF-5评分。EHS评分是根据勃起情况和持久性进行评分,分值为1~4分,得分越高代表勃起硬度越好^[7]。IIEF-5评分是根据近6个月的性生活情况进行评分,共5个条目,每个条目根据具体情况评为0~5分,总分为各条目分数相加,总分越高代表勃起功能障碍越轻^[7]。(2)治疗前后,采用阴茎硬度测量仪监测两组患者的夜间勃起功能,主要记录夜间勃起总持续时间、勃起次数、根部硬度 $\geq 60\%$ 持续时间、头部硬度 $\geq 60\%$ 持续时间、根部周径变化比和头部周径变化比等。(2)记录两组患者的不良反应。

1.4 疗效评定标准

采用IIEF-5评分提升幅度评价疗效,提升幅度=(治疗后IIEF-5评分-治疗前IIEF-5评分)/治疗前IIEF-5评分 $\times 100\%$ ^[8]。痊愈:治疗后IIEF-5评分>21分;显效:IIEF-5评分的提升幅度>50%;有效:IIEF-5评分的提升幅度为25%~50%;无效:IIEF-5评分的提升幅度<25%。总有效率=痊愈

1.5 统计学方法

应用 SPSS 22.0 软件对相关数据进行分析。夜间勃起功能指标、IIEF-5 评分等计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例 (%) 表示,采用 χ^2 检验。以 $\alpha = 0.05$ 为检验标准, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者的总有效率为 92.59%, 高于对照组的 77.78%, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.696, P = 0.030$), 见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较

组别	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效/例	总有效率/%
观察组 (n=54)	10	19	21	4	50	92.59
对照组 (n=54)	6	18	18	12	42	77.78

2.2 两组患者 EHS 评分和 IIEF-5 评分比较

治疗后, 两组患者的 EHS 评分和 IIEF-5 评分高于治疗前, 且观察组患者高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 3 两组患者治疗前后夜间勃起功能比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	勃起总持续时间/min		勃起次数/次		根部硬度 $\geq 60\%$ 持续时间/min	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n=54)	58.79 \pm 14.32	94.86 \pm 17.11 ^{ab}	2.25 \pm 0.81	4.34 \pm 0.91 ^{ab}	31.22 \pm 8.02	47.69 \pm 9.58 ^{ab}
对照组 (n=54)	58.13 \pm 15.69	82.79 \pm 16.32 ^a	2.12 \pm 0.78	3.36 \pm 0.82 ^a	30.65 \pm 8.73	41.56 \pm 9.34 ^a
t	0.228	3.751	0.850	5.879	0.353	3.367
P	0.820	0.000	0.397	0.000	0.725	0.001
组别	头部硬度 $\geq 60\%$ 持续时间/min		根部周径变化比/%		头部周径变化比/%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n=54)	30.12 \pm 7.89	46.97 \pm 7.52 ^{ab}	27.81 \pm 5.86	50.19 \pm 7.12 ^{ab}	31.02 \pm 7.02	47.69 \pm 9.58 ^{ab}
对照组 (n=54)	29.33 \pm 6.94	40.96 \pm 8.15 ^a	27.36 \pm 5.69	40.58 \pm 6.28 ^a	30.28 \pm 6.15	42.59 \pm 7.33 ^a
t	0.552	3.983	0.405	7.438	0.583	3.107
P	0.580	0.000	0.686	0.000	0.561	0.002

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组比较, ^b $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者不良反应发生情况比较

组别	头痛/例	鼻塞/例	面部潮红/例	合计/例	不良反应发生率/%
观察组 (n=54)	1	1	4	6	11.11
对照组 (n=54)	2	2	3	7	12.96

3 讨论

在全球范围内, 勃起功能障碍困扰着 1.5 亿男性, 吸烟、饮酒、不健康饮食、心血管疾病和缺乏运动等均是勃起功能障碍的危险因素, 随着上述危险因素的流行, 导致勃起功能障碍的发病率一直居高不下^[9-10]。阴茎正常勃起是由感官刺激、神经递质释放、海绵体平滑肌舒张和血液流入阴茎海绵窦等步骤相互协调、共同参与来完成的生理现象, 是一个完整的血流动力学过程, 其中任意环节发生差错则可能导致勃起功能障碍^[11]。PDE5i 类药物是目前临床治疗勃起功能障碍的常用药, 过往多在性生活前服用, 以改善此次性生活的质量, 但近期研究发现, 在医务人员指导下规律性服用 PDE5i 类药物对勃起功能障碍有更好的长期疗效^[12-13]。然而在临床实践中, 虽

组别	EHS 评分		IIEF-5 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 (n=54)	1.49 \pm 0.63	3.34 \pm 0.56 ^{ab}	10.23 \pm 3.18	19.32 \pm 3.64 ^{ab}
对照组 (n=54)	1.46 \pm 0.52	2.47 \pm 0.61 ^a	10.86 \pm 2.15	16.93 \pm 3.23 ^a
t	0.270	7.721	1.206	3.609
P	0.788	0.000	0.230	0.000

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者夜间勃起功能比较

治疗后, 两组患者夜间勃起总持续时间、根部硬度 $\geq 60\%$ 持续时间和头部硬度 $\geq 60\%$ 持续时间长于治疗前, 勃起次数、根部周径变化比和头部周径变化比高于治疗前; 且观察组患者夜间勃起总持续时间、根部硬度 $\geq 60\%$ 持续时间和头部硬度 $\geq 60\%$ 持续时间长于对照组, 勃起次数、根部周径变化比和头部周径变化比高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者不良反应发生情况比较

观察组患者的不良反应发生率为 11.11%, 与对照组的 12.96% 比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.087, P = 0.767$), 见表 4。

然大部分勃起功能障碍患者在规律性服用 PDE5i 类药物后可获得较为满意的疗效, 但依然有部分患者在停药后病情反复, 整体疗效还有待进一步提高, 因此, 探讨新的治疗策略具有重要的临床意义。

本研究结果显示, 观察组患者在总有效率、EHS 评分、IIEF-5 评分和夜间勃起功能改善方面均优于对照组, 提示阿伐那非联合助阳活血方治疗勃起功能障碍具有较好的临床疗效, 可有效改善患者的勃起功能。阿伐那非为第 2 代 PDE5i 类药物, 口服后可快速弥散到血液中, 在性生活前 15 min 服用即可显著改善勃起功能, 药效可持续 4~6 h, 其起效时间较西地那非、他达拉非和伐地那非等 PDE5i 类药物更快^[14]。在性刺激过程中释放的一氧化氮会刺激平滑肌细胞合成环磷鸟苷, 环磷鸟苷可促进平滑肌松弛, 进而增加阴茎海绵体血流, 使得阴茎正常勃起, PDE5i 是环磷鸟苷结构的类似物, 可有效抑制环磷鸟苷分解, 进而有效提高体内环磷鸟苷水平, 保证了阴茎海绵体血流量充足, 因此对勃起功能障碍有较好的治疗效果^[15]。

中医认为,血液充养宗筋是阴茎兴举之根本,“阳痿”者多因劳伤肾虚、纵欲过度、情志不畅、六淫侵袭和年高体衰等因素导致瘀血阻滞脉络,气滞血瘀致使宗筋失养,进而痿软不举,肾虚、肝郁是该病的主要病理机制,而气滞血瘀是最终病理结局,因此,治疗宜以温肾、活血、解郁为主^[16-17]。助阳活血方中川楝子、延胡索疏肝理气、活血通络,气行则血行;柴胡疏肝理气,升举阳气;郁金解郁通络;淫羊藿、巴戟天温肾阳、兴阳振痿;“善补阳者,必于阴中求阳,则阳得阴助而生化无穷”,故在方中应用枸杞子补阴、养血益精,从阴中求阳;金樱子补肾益精;蚕沙活血通经;蜂房益肾温阳;九香虫温肾壮阳;甘草调和诸药。诸药配伍,共奏温肾助阳、活血通络、疏肝解郁之效,切中勃起功能障碍的中医病机,因此,用药后可使宗筋充盈、阳事得兴。现代药理学研究结果证实,淫羊藿的主要活性成分淫羊藿苷可通过促进核因子类红细胞 2-相关因子 2 表达,改善大鼠的勃起功能^[18]。勃起功能障碍与下丘脑-垂体-性腺轴功能受到抑制有关^[19]。相关研究发现,巴戟天与甘草的炮制品可有效改善肾阳虚模型大鼠的下丘脑-垂体-性腺轴功能,可能是巴戟天能改善勃起功能障碍的作用机制之一^[20]。本研究结果显示,两组仅少数患者出现头痛、鼻塞和面部潮红等不良反应,且症状轻微,无需干预可自行消除,提示本研究所用的两种治疗方案均具有较高的安全性。

综上所述,阿伐那非联合助阳活血方治疗勃起功能障碍具有较好的临床疗效,可有效改善患者的勃起功能,不良反应发生率较低,且不良反应症状较轻微,具有较好的安全性。阿伐那非联合助阳活血方有潜力成为临床治疗勃起功能障碍的新型治疗策略。

参考文献

[1] MACDONALD S M, BURNETT A L. Physiology of erection and pathophysiology of erectile dysfunction[J]. Urol Clin North Am, 2021, 48(4): 513-525.

[2] 早泄与勃起功能障碍共病诊疗中国专家共识编写组. 早泄与勃起功能障碍共病诊疗中国专家共识[J]. 中华男科学杂志, 2021, 27(5): 461-466.

[3] TERENTES-PRINTZIOS D, IOAKEIMIDIS N, ROKKAS K, et al. Interactions between erectile dysfunction, cardiovascular disease and cardiovascular drugs[J]. Nat Rev Cardiol, 2022, 19(1): 59-74.

[4] ELKAMSHOUSHI A M, BADAIE N M, KABARY M G, et al. Evaluation of daily avanafil efficacy in improving the endothelial function in Egyptian males with erectile dysfunction[J]. Andrologia, 2021, 53(1): e13833.

[5] KUMAR M, PATHADE A D, GUPTA S V, et al. Efficacy and safety of avanafil as compared with sildenafil in the treatment of erectile dysfunction: a randomized, double blind, multicenter clinical trial[J]. Int J Urol, 2022, 29(4): 351-359.

[6] 中国中医药信息学会男科分会. 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.

[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] HATZIMOURATIDIS K, AMAR E, EARDLEY I, et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation[J]. Eur Urol, 2010, 57(5): 804-814.

[9] NIK-AHD F, SHINDEL A W. Pharmacotherapy for erectile dysfunction in 2021 and beyond[J]. Urol Clin North Am, 2022, 49(2): 209-217.

[10] ZHANG H B, ZHU G D, REN H M, et al. Comprehensive perspectives for erectile dysfunction pharmacotherapy: from mechanism to application[J]. Curr Med Chem, 2022, 29(41): 6276-6287.

[11] HASHIMOTO D, FUJIMOTO K, KIM S W, et al. Emerging structural and pathological analyses on the erectile organ, corpus cavernosum containing sinusoids[J]. Reprod Med Biol, 2023, 22(1): e12539.

[12] 王瑞, 魏文扬, 郑涛, 等. PDE5i 联合山海丹颗粒治疗勃起功能障碍的临床疗效观察[J]. 中国男科学杂志, 2021, 35(6): 88-92.

[13] ARGIOLAS A, ARGIOLAS F M, ARGIOLAS G, et al. Erectile dysfunction: treatments, advances and new therapeutic strategies[J]. Brain Sci, 2023, 13(5): 802.

[14] HAMZEHNEJADI M, RANJBAR TAVAKOLI M, ABIRI A, et al. A review on phosphodiesterase-5 inhibitors as a topical therapy for erectile dysfunction[J]. Sex Med Rev, 2022, 10(3): 376-391.

[15] WARLI S M, STEVEN S, KADAR D D, et al. The efficacy and safety of avanafil during a treatment of male erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Ther Clin Risk Manag, 2023, 19: 629-644.

[16] 中国中西医结合学会泌尿外科专业委员会, 浙江省中西医结合学会泌尿外科专业委员会. 中西医结合诊疗勃起功能障碍专家共识[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2022, 28(6): 763-768.

[17] 温瞿华, 赵凡, 杨荣超, 等. 勃起功能障碍(阳痿)中医治法研究现状[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(12): 1738-1743.

[18] 杨焜木, 杨志惠, 姜睿. 淫羊藿苷上调 NRF2 改善 SHR 大鼠勃起功能[J]. 中华男科学杂志, 2021, 27(2): 106-113.

[19] TAVAKOLI M R, FARAJI M, SAM S, et al. Erectile dysfunction from mechanisms to medicines with a focus on the application of topical Minoxidil[J]. Sex Med Rev, 2023, 11(2): 114-123.

[20] 黎祖荣, 郑宝玉, 王瑞国, 等. 巴戟天经不同比例甘草炮制后对腺嘌呤致肾阳虚模型大鼠肾功能和 HPG 轴改善作用的比较[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(19): 128-138.

(收稿日期:2023-10-07 修回日期:2024-02-26)

(上接第 650 页)

[20] 邱梓峰, 卢宇轩, 孙永安, 等. 高同型半胱氨酸血症对缺血性脑卒中影响的研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2023, 25(8): 879-881.

[21] 张长青, 李子孝, 王春娟, 等. 他汀类药物服用持续性对缺血

性卒中患者复发的影响[J]. 中国卒中杂志, 2022, 17(2): 122-127.

[22] 孙默一, 张玉梅, 刘然, 等. 不同时间康复介入对卒中患者运动功能的影响[J]. 中国卒中杂志, 2022, 17(11): 1209-1215.

(收稿日期:2023-10-07 修回日期:2024-02-05)