

- to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity [J]. JAMA, 2012, 307(3): 275-282.
- [5] AI HAZZANI F. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity [J]. J Clin Neonatal, 2012, 1(2): 64-66.
- [6] 柳国胜. 新生儿呼吸暂停 [J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(2): 89-92.
- [7] 张雪峰, 童笑梅, 叶鸿瑁.  $\beta$ -内啡肽在早产儿原发性呼吸暂停发病中的作用及纳洛酮疗效观察 [J]. 小儿急救医学, 2004, 11(6): 376-378.
- [8] VATLACH S, ARAND J, ENGEL C, et al. Safety profile comparison between extemporaneous and a licensed preparation of caffeine citrate in preterm infants with apnea of prematurity [J]. Neonatology, 2013, 105(2): 108-111.
- [9] ABU JAWDEH EG, O'RIORDAN M, LIMRNNGSIKUL A, et al. Methylxanthine use for apnea of prematurity among an international cohort of neonatologists [J]. J Neonatal Perinatal Med, 2013, 6(3): 251-256.
- [10] GRAY PH, FLENADY VJ, CHARLES BG, et al. Caffeine Collaborative Study Group. Caffeine citrate for very preterm infants: effects on development, temperament and behaviour [J]. J Paediatr Child Health, 2011, 47(4): 167-172.
- [11] SCHMIDT B, ROBERTS RS, DAVIS P, et al. Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity [J]. N Engl J Med, 2007, 357(19): 1893-1902.
- [12] VATLACH S, ARAND J, ENGEL C, et al. Safety profile comparison between extemporaneous and a licensed preparation of caffeine citrate in preterm infants with apnea of prematurity [J]. Neonatology, 2014, 105(2): 108-111.
- [13] MAITRE NL, STARK AR. Neuroprotection for premature infants: another perspective on caffeine [J]. JAMA, 2012, 307(3): 304-305.

(收稿: 2015-09-28 编辑: 吴淑金)

## 贝前列素钠联合复方玄驹胶囊治疗 阴茎勃起功能障碍

延敏博 路静 郑浩 江东 郭振宇 冯旭升

**摘要** 目的: 探讨贝前列素钠联合复方玄驹胶囊治疗阴茎勃起功能障碍(ED)的有效性及安全性。方法: 将 62 例阴茎勃起功能障碍患者随机分为两组。观察组: 32 例, 口服贝前列素钠(20  $\mu$ g/次, 3 次/d)及复方玄驹胶囊(3 粒/次, 3 次/d); 对照组: 30 例, 口服同等剂量的复方玄驹胶囊及维生素 E(10 mg/次, 3 次/d); 疗程 4 周。观察患者治疗前后 IIEF-5 评分、阴茎海绵体血流量的变化, 以及不良反应的发生。结果: 两组较治疗前 IIEF-5 评分显著提高( $P < 0.01$ ), 阴茎海绵体血流量明显增加( $P < 0.01$ ), 而观察组在治疗后的评分及血流量均明显高于对照组( $P < 0.05$ ); 在主观感受满意度上, 观察组中明显高于对照组( $P < 0.05$ ); 两组间不良反应比较无明显差异( $P > 0.05$ )。结论: 贝前列素钠联合复方玄驹胶囊能显著改善 ED 患者的阴茎勃起功能。

**关键词** 阴茎勃起功能障碍; 贝前列素钠; 复方玄驹胶囊

阴茎勃起功能障碍(ED)是指持续性的出现阴茎不能达到和(或)保持充分勃起以致不能获得满意的性活动<sup>[1]</sup>。40 岁以上男性有 70% 存在不同程度的勃起功能障碍, 且发病率与年龄呈正相关。目前临床上常选用以万艾可为代表的 5 型磷酸二酯酶抑制剂治疗 ED, 但资料显示仍有部分 ED 患者对万艾可无效<sup>[2]</sup>。而贝前列素钠是一种前列环素类似物口服制剂, 有扩张血管、抑制血小板聚集作用, 临床主要应用于治疗外周血管病变, 而对于治疗 ED

的临床报道目前尚无。本研究中, 我们通过随机对照试验来探讨贝前列素钠联合复方玄驹胶囊治疗 ED 患者的有效性及安全性。具体报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 62 例患者均符合 ED 的诊断指南, 按国际勃起功能指数-5(International Index of Erectile Function IIEF-5)问卷表测评<sup>[3]</sup>, 全部病例评分  $< 21$  分。

全部病例均经详细病史询问, 包括婚姻、性生活史、服药史及生活习惯(吸烟和饮酒), 并排除血友病、毛细血管脆弱症、上消化道出血、尿路出血、咯血、眼底出血等出血性疾病、心绞痛、心肌梗死、肝功能异常及妊娠患者。

doi: 10.3969/j.issn.1006-5725.2016.05.041

作者单位: 519000 广东省珠海市, 中山大学附属第五医院泌尿外科(延敏博, 郑浩, 江东, 郭振宇, 冯旭升), 消化内科(路静)

通信作者: 江东 E-mail: yanminbo86@163.com

62例患者按治疗药物随机分成两组:观察组32例,年龄42~63岁,平均(46.7±5.76)岁,ED病程2~6年,平均(4.1±1.85)年,ED严重程度分级为:轻度13例(41%),中度11例(34%),重度8例(25%)。对照组30例,年龄44~65岁,平均(49.3±5.11)岁,ED病程2~5年,平均(3.7±1.71)年,ED严重程度分级为:轻度12例(40%),中度10例(33%),重度8例(27%)。两组的 IIEF-5 问卷评分及阴茎海绵体血流量见表1。由表1可见,两组基本资料间差异无统计学意义,具有可比性。

**1.2 研究方法** 观察组:给予贝前列素钠(60 μg/d,20 μg/次,3次/d)以及复方玄驹胶囊(9粒/d,3粒/次,3次/d);1.2 对照组:给予同等剂量的复方玄驹胶囊以及维生素E(30 mg/d,10 mg/次,3次/d)。所有药物均为三餐时口服,疗程均为4周。所有患者在试验开始前均签署知情同意书。

**1.3 观察指标** 治疗前后分别进行 IIEF-5 问卷调查并评分,根据结果判定勃起功能改善程度;由专业人员用 D-CDU (dynamic color duplex ultrasound)测定阴茎海绵体血流量。询问患者主观感受的变化,同时观察有无头痛、出血、肝功能异常、心绞痛等并发症,并检测血常规、肝肾功能等变化。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS 13.0 软件;计量数据用  $\bar{x} \pm s$  表示,治疗前后采用配对 *t* 检验,组间比较采用两样本均数 *t* 检验。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗前后 IIEF-5 问卷评分及阴茎海绵体血流量变化** 治疗前两组基本资料间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组在治疗后 IIEF-5 问卷评分及阴茎海绵体血流量均明显增加,治疗前后的差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )。而观察组在治疗后的评分及血流量均明显高于对照组( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 两组患者治疗前后的检测指标变化  $\bar{x} \pm s$

组别	IIEF-5 评分	阴茎海绵体血流量 (cm/s)
观察组		
治疗前	12.2 ± 3.3	21.5 ± 3.5
治疗后	20.8 ± 2.6* <sup>△</sup>	33.2 ± 3.3* <sup>△</sup>
对照组		
治疗前	11.9 ± 3.0	20.1 ± 2.9
治疗后	16.1 ± 3.2*	27.9 ± 3.2*

注:与治疗前比较,\* $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

**2.2 主观感受的变化** 通过 IIEF-5 问卷发现,观察组中有24例(75%)患者性交时阴茎能满意地勃起,而对照组中仅有13例(43%)性交时阴茎能满意地勃起,两组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.3 不良反应** 观察组中,有4例(12.5%)患者出现阵发性头痛,1例(3.1%)发生轻微消化道出血,2例(6.2%)出现肝功能轻度异常,主要表现为转氨酶的升高。而对照组中2例(6.7%)发生腹胀、恶心,1例(3.3%)发生肝功能轻度异常。两组间不良反应比较无明显差异( $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

阴茎勃起是一系列复杂的神经血管活动过程,其基础是阴茎动脉的扩张和海绵体小梁平滑肌的舒张<sup>[4]</sup>。目前研究认为 NO 是产生和维持勃起的关键神经递质<sup>[5-6]</sup>,而海绵体内的 PDE5 可分解 cGMP,从而减弱了 NO 的作用,因此,以万艾可为代表的 PDE5 抑制剂是当今治疗 ED 的首选药物。但是仍有 20%~30%的 ED 患者对万艾可治疗无效<sup>[2]</sup>,这可能是由于阴茎动脉弥漫受损和(或)雄激素下降<sup>[7]</sup>。其他口服药物,如育亨宾主要用于治疗心理性 ED,且不良反应较多<sup>[8]</sup>;而十一酸睾酮联合中成药治疗 ED 也处于初步探索阶段<sup>[9]</sup>。注射的血管活性药物包括罂粟碱、酚妥拉明、前列腺素 E1(PGE1)等效果较好,但由于注射时疼痛并会产生海绵体硬结、淤斑等并发症,不易被患者接受。因此,探索临床适用的治疗 ED 的新药物就尤为重要。

复方玄驹胶囊的主要成分包括玄驹、淫羊藿、枸杞子、蛇床子等。玄驹含有多种氨基酸、微量元素、辅酶及丰富的维生素,具有补肾益精作用。王忠等<sup>[10]</sup>通过动物试验发现玄驹制剂能够增加试验动物阴茎勃起功能和交配能力。而辛钟成等<sup>[11]</sup>研究发现从天然淫羊藿中分离出来的单体淫羊藿甙具有较强的对阴茎海绵体平滑肌松弛的作用,其作用机制与抑制 PDE-5 活性、增强 NO cGMP 通路有关。综合来看,复方玄驹胶囊具有良好的温肾、壮阳、益精作用,对 ED 有一定的疗效<sup>[12]</sup>。

前列环素(Prostacyclin, PGI<sub>2</sub>)是由血管内皮细胞合成的血管活性物质,它与血小板及血管平滑肌前列环素受体结合,激活腺苷酸环化酶,使得细胞内环磷酸腺苷(cAMP)的浓度升高<sup>[13]</sup>,可抑制 Ca<sup>2+</sup>内流、血栓素 A<sub>2</sub> 生成,产生抗血小板及扩张血管的作用<sup>[14]</sup>。但单纯的 PGI<sub>2</sub> 半衰期较短,药理作用有限,必需静脉注射,并可产生血管刺激不良反应,大大限制了它的应用。而贝前列素钠被开发为一种长效、口服活性稳定 PGI<sub>2</sub> 类似物<sup>[15]</sup>,具有 PGI<sub>2</sub> 的生物学特性,有抗血小板和扩张血

管的作用,且能抑制中性粒细胞的趋化、黏附、聚集、活化、颗粒酶的释放及氧自由基的产生等多种功能。另外还具有口服方便、半衰期长、结构稳定等优点,临床应用安全可靠。目前主要应用于治疗外周血管病变,而对于治疗 ED 的临床报道目前尚无。

为探讨贝前列素钠联合复方玄驹胶囊治疗 ED 的有效性及安全性,本研究将 62 例 ED 患者随机分成两组,分别予不同药物口服,结果显示,两组在治疗后 IIEF-5 问卷评分及阴茎海绵体血流量均明显增加( $P < 0.01$ ),而观察组在治疗后的评分及血流量均明显高于对照组( $P < 0.05$ )。且观察组中有 24 例(75%)患者性交时阴茎能满意地勃起,在主观感受满意度上,观察组中明显高于对照组( $P < 0.05$ )。由此可知,贝前列素钠联合复方玄驹胶囊通过其扩张外周血管的作用可明显改善 ED 患者勃起功能。而观察组部分患者疗效不佳,分析原因可能为:(1)患者勃起功能障碍较严重;(2)对该药物敏感度不够;(3)药物剂量不足。

此外,卢伟波等<sup>[16]</sup>学者研究发现,贝前列素钠还具有保护血管内皮细胞、减轻内皮细胞损伤的作用,这可能有助于改善阴茎动脉弥漫受损的情况,对于部分万艾可治疗无效的 ED 患者来说可能有一定疗效。

在本研究中,观察组有 4 例(12.5%)患者出现阵发性头痛,1 例(3.1%)发生轻微消化道出血,2 例(6.2%)出现肝功能轻度异常,表现为转氨酶的升高,均予调整药物剂量、更改服药时间及对症支持治疗后症状可缓解。这提示,在贝前列素钠的临床应用中需严格把握适应证和禁忌证,发现不良反应及时对症处理。

综上所述,贝前列素钠联合复方玄驹胶囊可显著改善患者的 ED,还具有一定的血管内皮保护作用,且口服制剂使用方便,价格适中,值得临床推广应用。但是,应用中应该注意观察出血、肝功能异常、心绞痛、血脂异常等不良反应的发生。

#### 4 参考文献

- [1] BELLA AJ, LEE JC, CARRIER S, et al. 2015 CUA Practice guidelines for erectile dysfunction [J]. Can Urol Assoc J, 2015, 9(1):23-29.
- [2] 孙祥宙, 邓春华. 安特尔联合万艾可治疗对万艾可无效的中老年勃起功能障碍 28 例 [J]. 中国男科学杂志, 2004, 18(3):43-44.
- [3] ROSEN RC, CAPPELLERI JC, SMITH M, et al. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction [J]. Int J Impot Res, 1999, 11(6):319-326.
- [4] JUNG J, JO HW, KWON H, et al. Clinical neuroanatomy and neurotransmitter-mediated regulation of penile erection [J]. Int Neurourol J, 2014, 18(2):58-62.
- [5] BASU A, RYDER RE. New treatment options for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus [J]. Drugs, 2004, 64(23):2667-2688.
- [6] MAS M. Molecular mechanisms of penile erection [J]. Arch Esp Urol, 2010, 63(8):589-598.
- [7] GUAY AT, PEREZ JB, JACOBSON J, et al. Efficacy and safety of sildenafil citrate for treatment of erectile dysfunction in a population with associated organic risk factors [J]. Journal of Andrology, 2001, 22(5):793-797.
- [8] 肖恒军. 阴茎勃起功能的治疗 [J]. 新医学, 2011, 42(2):120-122.
- [9] 蒋毅, 易正金, 王勇, 等. 十一酸睾酮联合血府逐瘀片治疗中老年男性 MS 合并 ED 疗效观察 [J]. 实用医学杂志, 2015, 31(1):127-130.
- [10] 王忠, 袁国英, 张继贵, 等. 复方玄驹口服液补肾壮阳药理学研究 [J]. 中药新药与临床药理, 1996, 7(2):51-53.
- [11] 辛钟成, KIM EK, 田贞姬, 等. 淫羊藿甙对阴茎海绵体的松弛效应及其作用机制 [J]. 科学通报, 2001, 46(6):485-489.
- [12] 蔡健, 邓哲献, 蒋海波. 复方玄驹胶囊治疗勃起功能障碍的疗效观察 [J]. 中华男科学杂志, 2006, 12(6):568-569.
- [13] RASMUSSEN R, WETTERSLEV J, STAVNGAARD T, et al. Effects of Prosta-cyclin on cerebral blood flow and vasospasm after subarachnoid hemorrhage: randomized, pilot trial [J]. Stroke, 2015, 46(1):37-41.
- [14] MIYAMOTO M, OHNO M, YAMADA N. TRA-418, a thromboxane A2 receptor antagonist and prostacyclin receptor agonist, inhibits platelet-leukocyte interaction in human whole blood [J]. Thromb Haemost, 2010, 104(4):788-795.
- [15] MORIYA H, ISHIOKA K, HONDA K, et al. Beraprost sodium, an orally active prostaglandin I(2) analog, improves renal anemia in hemodialysis patients with peripheral arterial disease [J]. Ther Apher Dial, 2010, 14(5):472-476.
- [16] 卢伟波, 李舒敏, 吕以培, 等. 贝前列素钠对早期糖尿病肾病患者尿蛋白排泄率血清光抑素 C 及血管内皮功能的影响 [J]. 中国临床新医学, 2014, 7(4):317-320.

(收稿:2015-06-05 编辑:王冰)