

· 新进展 ·

2 型糖尿病伴勃起功能障碍的研究进展

聂莉¹, 李琰华^{2*}, 李俊伟³



扫描二维码查看
原文 + 培训视频

【摘要】 糖尿病是全球常见慢性病之一,而勃起功能障碍作为经常被忽视的2型糖尿病微血管并发症之一,其患病率呈上升趋势,严重影响患者生活质量、婚姻稳定及家庭和谐。现从2型糖尿病伴勃起功能障碍的流行病学、危险因素、发病机制及治疗等方面进行综述,旨在提高全民对2型糖尿病伴勃起功能障碍的认识,为2型糖尿病伴勃起功能障碍患者的治疗提供理论指导,从而提高患者生活质量。

【关键词】 糖尿病, 2型; 勃起功能障碍; 危险因素; 发病机制; 治疗

【中图分类号】 R 587.1 R 698.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.499

聂莉, 李琰华, 李俊伟. 2型糖尿病伴勃起功能障碍的研究进展[J]. 中国全科医学, 2020, 23(33): 4267-4273. [www.chinagp.net]

NIE L, LI Y H, LI J W. Recent advances in male type 2 diabetics with erectile dysfunction [J]. Chinese General Practice, 2020, 23(33): 4267-4273.

Recent Advances in Male Type 2 Diabetics with Erectile Dysfunction NIE Li¹, LI Yanhua^{2*}, LI Junwei³

1. Second Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

2. Department of General Medicine, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310005, China

3. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

*Corresponding author: LI Yanhua, Chief physician, Master supervisor; E-mail: liyanhua330@163.com

【Abstract】 Erectile dysfunction is a microvascular complication of type 2 diabetes, a common chronic disease with global prevalence, but is often neglected. Erectile dysfunction prevalence is increasing, which seriously affects life quality, marital stability and family harmony of the patients. We reviewed the epidemiology, risk factors, pathogenesis, and treatment of erectile dysfunction in type 2 diabetics, aiming to improve the public awareness of this disease, and enhance the life quality of these patients by providing them with theoretical treatment guidance.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 2; Erectile dysfunction; Risk factors; Pathogenesis; Therapy

糖尿病(DM)是一种由遗传、环境等多方面因素相互作用所致的慢性、非传染性疾病,而2型糖尿病(T2DM)占DM病例数的90%~95%^[1]。随着社会科技进步、人们生活水平提高、饮食结构改变、人口老龄化加剧和自然环境变化,DM的患病率呈上升趋势。国际糖尿病联合会(IDF)根据111个国家的数据来源,估计2015年全球20~79岁的DM患者有4.15亿,可能有500万人死于DM,全球因DM引起的卫生总费用估计为6730亿美元,3/4的DM患者生活在低收入国家;到2040年,预计全球20~79岁的DM患者例数将增加到6.42亿^[2]。可见,DM是世界上最大的流行病之一,是21世纪最重要的公共卫生挑战之一^[3],对社会、财务和

卫生系统产生重要影响。

机体长期高血糖水平会导致代谢功能紊乱,引起心脑血管疾病、肾病、视网膜病变、神经病变、糖尿病足等并发症;同时,还可能会导致其他健康问题,如抑郁/焦虑症、性功能障碍等^[4]。然而,在男性DM患者中,性问题主要表现为勃起功能障碍(ED)^[5]。ED的定义是指持续无法获得和维持足以使人满意的性行为的勃起^[6],是一种经常被忽视的T2DM微血管并发症,与心血管病变有着密切联系^[7]。T2DM伴ED强调共同治疗,本文通过对T2DM伴ED患者的流行病学、危险因素、发病机制及治疗等方面进行总结,为全科医生对T2DM伴ED疾病的预防、筛查、早期干预和健康管理提供理论依据,为专科医生对该疾病将来的临床研究及新药开发做出参考,旨在改善患者生活质量,延长其寿命。

1 流行病学

ED是一种全球性疾病,发病率较高,全球35%~90%的T2DM患者受ED困扰^[8],预计到2025年,全世界将有3亿多人患有ED^[9]。国外研究表明,T2DM与ED广泛相关^[10],

1.310053 浙江省杭州市,浙江中医药大学第二临床医学院

2.310005 浙江省杭州市,浙江中医药大学附属第二医院全科医学科

3.310053 浙江省杭州市,浙江中医药大学

*通信作者: 李琰华,主任医师,硕士生导师;

E-mail: liyanhua330@163.com

数字出版日期: 2020-06-24

是男性 ED 的独立危险因素^[11]，患有 DM 的男性患者 ED 发生率较无 DM 的男性高 2~3 倍^[8]。在 DM 患病率不断升高的情况下，DM 伴 ED 的患病率也显著增加，且文献报道 DM 患者较正常人早 10~15 年发生 ED^[12]。最新数据显示，全球 T2DM 男性 ED 患病率为 59.1%^[10]，中国 T2DM 男性 ED 患病率为 64.2%^[13]。如此庞大的患病人群，值得引起重视。特别在全社会“性保守”的大背景下，大多数患者心理饱受煎熬，生活质量严重下降，却依旧选择沉默。毋庸置疑，T2DM 伴 ED 影响着—个家庭的幸福，乃至国家及整个社会的和谐发展。

2 危险因素

T2DM 伴 ED 的致病因素众多，大致可归纳为与年龄、文化程度、吸烟、饮酒、运动、DM 病程、血脂和血糖水平、雄激素水平、肥胖、胰岛素抵抗、代谢综合征、高血压、DM 相关并发症、心理疾病等密切相关，部分抗精神类（如：三环类）、抗高血压（如：噻嗪类利尿剂）和抗心律失常（如：地高辛）的药物不良反应也可促进 ED 的发生^[13-21]。其中，运动是保护性因素，适量的运动可以改善 ED 症状^[22]。在某些研究中，适量饮酒可改善 ED^[16]。也有研究认为，控制血糖不足以改善 DM 引起的 ED 问题^[23]。总体来说，T2DM 伴 ED 的危险因素涉及广泛，T2DM 患者发生 ED 较其他人群早，患病率高，与 DM 其他并发症相比未引起广大医生和人民群众足够的重视，患者也很少得到充分的治疗。全科医生作为居民健康的“守门人”，应对男性 T2DM 患者进行 ED 常规筛查^[20]，提高群众对 T2DM 伴 ED 的知晓，发现其相关危险因素，进行早期预防和临床干预治疗，改善患者的生活质量。

3 发病机制

男性 T2DM 患者 ED 的发病较非 T2DM 男性更复杂，可能通过多种病理生理途径引起 ED，主要包括内皮功能障碍、神经病变、激素水平异常、血管病变、心理疾病等方面。

3.1 内皮功能障碍 阴茎勃起是海绵体和相关血管平滑肌松弛的结果^[24]。在人体器官中，血管内皮细胞（VEC）是内衬于血管表面的一层单层细胞，VEC 能分泌多种细胞因子如白介素 1（IL-1），其他活性物质如内皮源性收缩因子包括内皮素（ET）、前列腺素 E2（PGE2）、血栓素 A2（TXA2）等以及内源性舒张因子包括一氧化氮（NO）、前列腺素 I2（PGI2），其共同调节血管及海绵体平滑肌的舒缩，并有对抗血栓形成的功能^[25]。NO 通过副交感神经末梢和内皮细胞释放，是阴茎勃起的最主要和基本的神经传递递质，其他的递质也参与了其生理功能。同时，NO 能维持正常细胞的血流量、抑制炎症并抵抗血小板的凝血作用，而 NO 的水平高低与内皮功能障碍相关^[26]。性刺激时副交感神经通路的激活促使海绵状神经和内皮细胞释放 NO^[27]，NO 的释放会激活鸟苷酸环化酶，从而催化环状鸟苷单磷酸（cGMP）的形成，进而激活蛋白激酶 G，导致钾和钙通道的磷酸化，引起细胞超极化，使细胞内钙减少，肌动蛋白中肌球蛋白的解离，促使相关血管平滑肌以及阴茎海绵体平滑肌松弛^[28]，发生阴茎勃起事件。可见，整个勃起过程中所涉及的通路和产生的各类递质、细胞因子以及受体的变化对于阴茎的勃起和维持均很重要，缺一不可。

内皮功能障碍在 T2DM 伴 ED 的病理生理过程中做出重要贡献，其会影响 NO 的释放，使内皮一氧化氮合酶（eNOS）的活性降低^[29]，导致内皮 NO 的生物利用度降低和诱发氧化应激^[30]，而 NO 的生物利用度减少和氧化应激是整个 ED 发展的关键致病过程^[31]。新研究表明，精氨酸酶与内皮形式的 eNOS 底物 L-精氨酸之间竞争，其上调对于减少 NO 的生物利用度至关重要，同时，精氨酸酶还与氧化应激增加有关，进一步损害 NO 的生物利用度^[32]。T2DM 患者的长期高血糖会导致患者体内高级糖基化终产物（AGEs）积累，使阴茎血管增厚，发生动脉粥样硬化^[33]，导致阴茎无法得到充足的血液供给，从而影响勃起。另外，动物实验数据表明，AGEs 是内皮和神经元 NO 介导的海绵体平滑肌受损的重要原因，通过产生活性氧（ROS）引起大鼠肌肉松弛^[34]，而海绵体中 ET-1 水平的升高和内皮素受体（ETA）的上调有助于阴茎血管收缩^[35-36]，同时，ET-1 诱导的血管收缩也与 RhoA/Rho 激酶途径相关，该途径通过抑制海绵体中的 eNOS 和减少 NO 的产生来介导 ED 的发生^[15]。

3.2 神经病变 阴茎勃起的过程是在神经系统的支配下进行的，长期的高血糖引发高糖毒性和氧自由基的增加，导致机体发生神经病变，使支配阴茎的神经传导通路发生障碍，进一步引起支配阴茎海绵体的血管肠肽能、胆碱能和肾上腺素能等神经纤维受到损伤而产生阴茎静脉漏^[37]。DM 神经病变主要由激活多元醇、蛋白激酶 C（PKC）两条通路而产生^[38]。在多元醇通路中，醛糖转化酶使葡萄糖转化为山梨醇，并且在烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NAD⁺）的作用下被山梨醇脱氢酶氧化成果糖，如果山梨醇旁路代谢途径增强，则会引起山梨醇沉积，发生神经营养障碍，同时，周围神经末梢的结构和功能的非炎性改变会进一步损伤神经系统，导致 NO 的有效生成量减少，降低平滑肌内 cGMP 水平，使阴茎对性刺激的感觉和传导功能发生障碍，导致 ED 的发生^[39]。而在另外一条 PKC 通路中，内皮 PKC 的活化使血管扩张，从而抑制 NO、内皮源性超极化因子（EDHF）、ET-1、PGE2、TXA2 和血管内皮生长因子（VEGF）的表达，并激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADPH）氧化酶，生成 ROS，造成神经性病变，引起海绵体静脉闭合失常，发生 ED^[40]。

3.3 激素水平异常 在人体性欲的维持上，雄激素扮演重要角色。长期的高血糖环境会影响机体下丘脑—垂体—性腺分泌轴的激素分泌，使促性腺激素、垂体卵泡刺激素分泌减少，进一步导致睾丸间质细胞数量减少和形态改变，从而影响性功能^[41]。因此，T2DM 可通过使机体雄激素水平下降来影响性欲导致 ED 发生。国外一项随机对照试验证明了激素水平异常导致性功能下降的观点，在总睾酮激素水平（TT）≤ 8 nmol/L 时，应用十一酸睾酮激素可产生显著效果，改善 T2DM 伴 ED 患者的性功能^[42]。另外，睾丸间质细胞通常会通过线粒体电子转移链以及线粒体和微粒体细胞色素 P₄₅₀ 酶释放出大量 ROS，使睾丸间质细胞内的 PKC 增加，从而激活丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）级联反应，上调环氧化酶-2 的表达，影响睾酮合成，导致睾丸功能减退，使睾酮水平明显下降，抑制 RhoA/ROCK 通路能力减弱，NO 产生减少，最终

影响勃起功能^[43]。

3.4 血管病变 阴茎是高度血管化的器官,性刺激引起阴茎海绵体释放神经递质和阴茎内皮细胞释放 NO^[44]。神经递质与 NO 共同导致海绵体松弛并允许血液流入阴茎,使阴茎扩张并维持勃起,直到逆转^[45]。当机体罹患 T2DM 时,糖脂代谢异常,使血液黏稠度增加,血管内皮细胞结构和功能发生改变,导致血管管腔狭窄,血栓形成,使阴茎血液灌注不足,并与微血管病变起协同作用,导致阴茎海绵体处于缺血缺氧状态,减少了阴茎海绵体平滑肌细胞,使纤维化、白膜弹性蛋白以及胶原成分增多,导致阴茎海绵体平滑肌和阴茎小动脉平滑肌舒张功能障碍及静脉闭合功能丧失,血液注入海绵体受阻,最终导致 ED 发生^[46]。另外,VEC 产生的两种参与血小板活化过程的舒缩因子,共同参与了阴茎海绵体平滑肌的舒张与收缩,从而调节阴茎的勃起过程。PGI2 是一种前列腺素衍生物,能抑制血小板聚集,主要起舒张血管作用,而 TXA2 是一种血栓素,能激活血小板使其聚集,主要起收缩血管作用,两者生理学作用相互拮抗。机体高血糖状态使血管发生病理变化,导致内皮细胞调节功能异常,PGI2 和 TXA2 合成失调,增加氧自由基、降低 NO 活性、减少 PGI2 合成等加强血管收缩效应,影响勃起功能^[47]。

3.5 心理疾病 性欲是人类最为复杂的生理本能之一,发生机制尚不明确。有研究者认为人类的性活动受大脑皮质、下丘脑及边缘系统等控制。当人的情绪发生变化时,大脑皮质和边缘系统会产生兴奋或抑制信号对勃起行为产生影响^[48]。国外一项对中国 T2DM 伴 ED 患者的研究发现,T2DM 伴 ED 的发生与心理困扰呈正相关^[49]。且也有研究认为 ED 的发生与心理因素有关,人体交感神经张力增加和血液中儿茶酚胺水平升高,干扰了海绵体平滑肌松弛,从而引起 ED 的发生^[50]。总之,由于尴尬和文化背景,T2DM 伴 ED 患者较少与医生讨论性问题,其心理情况值得引起重视,应从生理和心理及社会三个层面进行分析并采取综合治疗。

3.6 其他 国外也有研究认为脂肪酸代谢异常在 T2DM 伴 ED 患者的病理生理过程中起着重要作用,研究通过评估 72 例 T2DM 伴 ED 患者、78 例男性 T2DM 非 ED 患者和 88 例年龄相似的健康志愿者的红细胞脂肪酸组成、脂质过氧化物参数和炎症细胞因子,发现脂肪酸代谢紊乱是 T2DM 伴 ED 患者发展进行中的潜在标志,是 T2DM 伴 ED 风险增加的指标^[51]。

4 治疗

T2DM 伴 ED 是较难治疗的 ED 患者亚组之一,尽管在治疗方面取得了重大进展,但仍然面临诸多困难。目前尚无针对 T2DM 伴 ED 治疗的专门研究,综合多篇文献,归纳出 T2DM 伴 ED 患者的治疗方法主要包括生活方式干预、心理性治疗、内科治疗、外科治疗和传统中医药治疗。其中,生活方式干预是治疗 T2DM 伴 ED 患者的基础;根据患者心理状况,适当辅以心理治疗;在内科治疗方面口服药物已作为一种最直接、最有效的 T2DM 伴 ED 患者的治疗方式,而且随着 T2DM 伴 ED 患者的发病机制研究的逐渐深入,未来 T2DM 伴 ED 患者治疗方式的开发研究方向仍然以非侵入性的口服药物为主,这将促进治疗此疾病的新型化合物的发掘;外科

治疗则作为后备选择方案。近年来,随着中医药治疗糖尿病及相关并发症的优势逐渐引起重视,中医对 T2DM 伴 ED 的认识也逐渐清晰深刻,相关研究为诊治 T2DM 伴 ED 提供了大量依据。

4.1 生活方式干预 生活方式的改变是管理 T2DM 伴 ED 患者的第一步^[15],而治疗 T2DM 伴 ED 患者的第一步是实施一般措施来纠正可改变的危险因素^[16]。研究证明戒烟、减轻体质量和增加体育锻炼等生活方式干预措施可显著改善 ED^[8]。另有文献总结多篇研究,认为生活方式的改变是治疗 ED 的组成部分,建议此类患者应该进行定期运动、适度饮酒和以地中海饮食为特点的饮食干预^[28]。现在大量研究倾向于内科和外科治疗,而忽视了生活方式干预这一重要措施,生活方式的改变不仅有利于改善 ED 症状,且对于男性 T2DM 患者发生 ED 的一级预防最为有益^[28]。预防及生活方式干预应成为首要关注问题。

全科医学的主旨是强调以人为中心。在如今快速发展的社会时代,人体整体健康非常重要。为了有效预防男性 T2DM 伴 ED 的发生,应该全面提高全科医生及内分泌科医生对该疾病的重视度,主动积极询问男性 T2DM 患者的“难言之隐”,对就诊的男性 T2DM 患者采用国际勃起功能指数(IIEF-5)调查表进行初步筛查,必要时转诊至泌尿外科。同时,在男性 T2DM 患者宣教内容中加入 T2DM 伴 ED 疾病的发病率、发病危险因素及危害程度等相关知识,提高男性 T2DM 患者对 T2DM 伴 ED 疾病的知晓率,消除患者讳疾忌医的心理。然而,全科医生作为家庭医生,与患者及其家庭建立了亲密关系,有益于生活方式干预的开展,可通过社区公众号及社交平台定期推送 T2DM 伴 ED 疾病的健康生活方式、地中海饮食的具体食谱和体育锻炼及康复训练方式等方面的科普文和短视频,制定防控手册,严格控制血糖血脂和血压,强调定期门诊,以便于早发现、早诊断和早治疗。

4.2 心理性治疗 心理疾病是男性 T2DM 患者发生 ED 的发病机制之一,应该准确鉴别心因性 ED 和器质性 ED,给予患者心理指导治疗,消除患者心理困扰,改善 ED 症状。有作者提出,虽然关于 T2DM 伴 ED 患者与心理因素的关系的研究越来越多,但是主要的科学兴趣仍集中在器质性 ED 的病理研究上,心理维度对这种疾病产生的影响不可忽视^[52]。一项随机分组对照试验,对 ED 患者分别进行单独心理治疗、心理治疗和药物治疗结合治疗,结果发现接受心理和药物结合治疗的男性在 6 个月的随访中 ED 病例数减少,症状改善成功率高达 95%,而且中途退出治疗的男性患者较少^[28]。另有研究为了观察心理干预对 DM 伴 ED 患者心理状态的影响,将 30 例 DM 伴 ED 患者进行规范化的心理干预,患者在接受一系列心理治疗 1 周后,干预后抑郁自评量表(SDS)和焦虑自评量表(SAS)评分均显著低于干预前,IIEF-5 评分较干预前增高^[53]。简而言之,心理治疗被认为是一线 ED 治疗,既无创又有效,还可以与其他治疗方式结合使用。

4.3 内科治疗

4.3.1 口服药物治疗 磷酸二酯酶 5(PDE5)抑制剂是 T2DM 伴 ED 的一线药物治疗^[16]。PDE5 抑制剂包括众多药物,其

中西地那非、他达拉非和伐地那非是目前使用最受欢迎的药物,其均抑制海绵体中高浓度的PDE5,从而阻止海绵体中3'5'-cGMP裂解并促进阴茎勃起。PDE5抑制剂的三种常见药物均已在正常男性中显示出疗效,可按需以及长期使用,但是有研究认为PDE5抑制剂在男性T2DM伴ED患者中的疗效较非T2DM患者要低^[15-16, 54],因为PDE5抑制剂的作用依赖于内源性NO的形成,严重的内皮功能障碍或神经损伤会导致内源性生物利用型NO不足,PDE5抑制剂可能无法将cGMP水平提高至必要的阈值之上,从而影响疗效^[55]。另有文献对目前可用的PDE5抑制剂的不良反应进行总结,发现服用此类药物可能会出现头痛、肌痛、背痛、消化不良、视力模糊、面部潮红、鼻塞和头晕等不良反应^[53],但是,这些不良反应通常是轻度至中度,并且在长期治疗期间会有所减轻。总体来说,虽然药物安全性和耐受性良好,但是没有足够的信息来选择其中任何一种药物的优越疗效,可能需要研究更积极的口服药物治疗。

4.3.2 腔内注射疗法 腔内给血管活性药物通常作为对PDE5抑制剂无反应者的二线药物治疗,注射疗法绕开了完整的神经通路来满足患者勃起的需求,罂粟碱、酚妥拉明和前列地尔的组合作为最有效的海绵内药物治疗选择^[15, 28]。此疗法虽然安全有效,但是患者必须进行腔内注射培训,学习正确的注射程序^[56],如此烦琐,患者中途辍学率较高,导致达不到预期治疗效果,且部分患者可能会出现阴茎痛、勃起时间延长、阴茎异常勃起和纤维化等不良反应^[53]。腔内注射疗法有待进一步研究,简化注射程序,便捷患者,提高患者使用满意度。

4.3.3 经尿道治疗 经尿道前列地尔给药是另一种递送血管活性药物的方法,虽然用途有限,但却是合理的二线或联合治疗^[28]。研究证明此方法与西地那非联合治疗有效^[57]。然而,前列地尔制剂需要放入阴茎尿道中,有25%~43%的患者可能出现阴茎疼痛不适^[28]。目前缺乏针对T2DM伴ED患者进行经尿道治疗的研究。

4.3.4 真空负压装置 真空负压装置通过机械性负压提高阴茎海绵体静脉流出阻力而诱发阴茎勃起,几乎可以应用于所有病因类型的ED患者,使其成为一线治疗,治疗效果接近PDE5抑制剂的效果^[28]。但由于阴茎勃起的不自然感觉和生产装置所需要的机械程序,真空负压装置总体接受度较低,长期停用率较高^[58],部分患者可能会出现收缩疼痛、性高潮质量下降和射精不适的问题^[53]。

4.3.5 激素补充治疗 男性阴茎海绵体上NOS的表达和NO的产量受机体睾酮影响。机体长期高血糖会引起睾丸间质细胞数量减少和氧化应激增加,从而影响睾酮的合成,使NO产量减少,同时雄激素下降,影响性欲而引发ED。国外一项随机对照试验证明十一酸睾丸激素可改善T2DM患者的性功能^[42],认为睾丸激素治疗是对PDE5抑制剂无反应的T2DM伴ED患者的潜在治疗方法,由于数据有限,尚不清楚睾丸激素治疗的长期风险^[59]。

4.4 外科治疗 阴茎假体植入被认为是T2DM伴ED患者的三线疗法,在患者药物治疗失败后使用。阴茎假体植入后,

患者和伴侣的性生活成功率很高,分别达到70%和90%,其中80%的患者表明性生活得到改善^[60]。但是,阴茎假体每8~15年需要更换1次,植入后最常见的并发症是感染^[61]。因此,选用需慎重考虑,并征求患者同意。阴茎血运重建的方法包括修复动脉狭窄和阴茎静脉结扎,具体取决于ED病因,然而这两种方法缺乏证据支持^[28],暂不建议选择。

4.5 辅助治疗 低强度体外冲击波治疗通过促进阴茎内血管再生,增强阴茎海绵体内的血液供应,从而改善DM所致的ED症状^[62]。针灸在西方国家越来越受欢迎,有研究认为针灸对T2DM伴ED显示出一定的疗效^[63]。

4.6 传统中医药治疗 由于T2DM伴ED的发病机制复杂,目前现代医学缺乏特异性的治疗手段和临床用药,而具有中国特色的中医药治疗在治疗此病方面取得了一定的成果。

DM在中医学中属于“消渴病”的范畴;ED与中医“阳痿”相近。中医学认为,T2DM伴ED的病因病机虽然以肾之为病为主要,但是其他脏腑以及气血津液的失调也与其息息相关,认为脏腑虚损、肾气不足、情志内伤、气滞血瘀、饮食失调和后天失养等方面共同导致消渴并阳痿的发生^[64]。一篇论述认为T2DM伴ED的中医药治疗主要体现在3个方面:补肾行气活血、疏肝解郁通络和健脾化湿,益气养阴^[64]。补肾法包括滋阴益肾法、温阳补肾法以及阴阳双补法等基本补肾法。许多研究证实了补肾填精药物能够提高阴茎海绵体NOS表达水平,降低高血糖诱发的氧化损伤,改善阴茎充血下的组织形态^[65-66]。肝主筋,主疏泄。肝气的正常输布和排泄,决定着宗筋功能的濡养。刘平等^[67]研究发现疏肝益阳胶囊治疗T2DM伴ED能够改善患者ED症状,提高阴茎勃起和充血,并对消渴及阳痿的症状有不错的疗效。总体来说,中医药在治疗糖尿病阳痿方面有着自己独特的优势和见解,并取得了一定的临床疗效和经验,但中药的具体作用机制和环节有待进一步研究。

5 新方向

DM是常见慢性病之一,是引起ED的重要原因。T2DM伴ED的发病机制复杂多变,尚未完全探明,有待进一步深究。目前,其发病机制研究重心主要在内皮功能、神经及血管损伤上,脂肪代谢途径、心理疾病方面的研究逐渐受到人们的关注。对于新治疗方法的研究倾向于联合治疗,或者开发其他口服药物治疗、介入治疗以及基因治疗,这些方法可能会改善或补充当前的治疗方法。T2DM伴ED患者发病过程中所涉及的通路、各类递质和细胞因子等方面有待进一步探讨,未来研究新方向可能从替代途径、血管生成和神经再生等方面着手^[55],治疗药物可能包括鸟苷酸环化酶抑制剂、钾通道抑制剂、黑皮质素系统激活剂和Rho激酶抑制剂^[28]。

6 小结

性健康是身体整体健康不可或缺的一部分,而性活动是评价生活质量的重要预测指标,ED严重影响了T2DM男性的生活质量,多数患者希望得到医生的管理,但是实际上只有少数患者会提出此要求,因为尴尬和保守,且不够重视该疾病的长期危害。全科医生作为健康“守门人”,擅长慢病管理,应该针对男性T2DM伴或不伴ED患者采取不同的防

治手段,对此类疾病人群的相关危险因素进行早期发现和干预,使用简短而标准的量表进行客观的ED筛查,并适当转诊给专科医生进一步治疗,做好定期随访,给予患者生活方式干预的指导和心理问题的咨询。同时,中国的公众需要进行适当的健康知识教育,以提高公众对T2DM伴ED疾病的认识、预防措施及治疗方法的知晓率。

本文文献检索策略:

以“2型糖尿病、勃起功能障碍、发病机制、治疗”为中文关键词检索中国知网、万方数据知识服务平台、维普网;以“type 2 diabetes mellitus、erectile dysfunction、Pathogenesis、treatment”为英文关键词检索PubMed、Web of Science。检索时间为1990年1月—2020年3月。选用有关2型糖尿病合并勃起功能障碍研究的中英文文献,少量年份稍长选用高引文献。排除有关1型糖尿病合并勃起功能障碍或1型糖尿病合并性功能障碍的中英文文献。

作者贡献:聂莉进行文章的构思与设计,文章的可行性分析,文献/资料收集及整理,撰写论文,进行论文的修订;聂莉、李琰华负责文章的质量控制及审校;李琰华、李俊伟对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] CHEN L, MAGLIANO D J, ZIMMET P Z. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 8 (4): 228–236. DOI: 10.1038/nrendo.2011.183.
- [2] OGURTSOVA K, DA ROCHA FERNANDES J D, HUANG Y, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 128: 40–50. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.03.024.
- [3] ZIMMET P, ALBERTI K G, MAGLIANO D J, et al. Diabetes mellitus statistics on prevalence and mortality: facts and fallacies [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12 (10): 616–622. DOI: 10.1038/nrendo.2016.105.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10 (1): 4–67.
- [5] ZHANG X Y, YANG B, LI N, et al. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in Chinese adult males [J]. *J Sex Med*, 2017, 14 (10): 1201–1208. DOI: 10.1016/j.jsxm.2017.08.009.
- [6] SELVINE E, BURNETT A L, PLATZ E A. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in the US [J]. *Am J Med*, 2007, 120 (2): 151–157. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.06.010.
- [7] FASELIS C, KATSIMARDOU A, IMPRIALOS K, et al. Microvascular complications of type 2 diabetes mellitus [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2020, 18 (2): 117–124. DOI: 10.2174/1570161117666190502103733.
- [8] MALAVIGE L S, LEVY J C. Erectile dysfunction in diabetes mellitus [J]. *J Sex Med*, 2009, 6 (5): 1232–1247. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2008.01168.x.
- [9] AYTA I A, MCKINLAY J B, KRANE R J. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences [J]. *BJU Int*, 1999, 84 (1): 50–56. DOI: 10.1046/j.1464-410x.1999.00142.x.
- [10] KOUIDRAT Y, PIZZOL D, COSCO T, et al. High prevalence of erectile dysfunction in diabetes: a systematic review and meta-analysis of 145 studies [J]. *Diabet Med*, 2017, 34 (9): 1185–1192. DOI: 10.1111/dme.13403.
- [11] GIUGLIANO F, MAIORINO M, BELLASTELLA G, et al. Determinants of erectile dysfunction in type 2 diabetes [J]. *Int J Impot Res*, 2010, 22 (3): 204–209. DOI: 10.1038/ijir.2010.1.
- [12] ASSOCIATION A D. Diagnosis and classification of diabetes mellitus [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36 (Supplement_1): S67–74. DOI: 10.2337/dc13-s067.
- [13] XU Y W, ZHANG Y Y, YANG Y J, et al. Prevalence and correlates of erectile dysfunction in type 2 diabetic men: a population-based cross-sectional study in Chinese men [J]. *Int J Impot Res*, 2019, 31 (1): 9–14. DOI: 10.1038/s41443-018-0060-4.
- [14] UGWUMBA F O, OKAFOR C I, NNABUGWU I I, et al. Prevalence of, and risk factors for erectile dysfunction in male type 2 diabetic outpatient attendees in Enugu, South East Nigeria [J]. *Ann Afr Med*, 2018, 17 (4): 215–220. DOI: 10.4103/aam.aam_3_18.
- [15] HATZIMOURLATIDIS K, HATZICHRISTOU D. How to treat erectile dysfunction in men with diabetes: from pathophysiology to treatment [J]. *Curr Diab Rep*, 2014, 14 (11): 545. DOI: 10.1007/s11892-014-0545-6.
- [16] NIKOLAIDOU B, NOURIS C, LAZARIDIS A, et al. Diabetes mellitus and erectile dysfunction [M] // *Erectile dysfunction in hypertension and cardiovascular disease*. Cham: Springer International Publishing, 2014: 119–128.
- [17] ELBENDARY M A, EL-GAMAL O M, SALEM K A. Analysis of risk factors for organic erectile dysfunction in Egyptian patients under the age of 40 years [J]. *J Androl*, 2009, 30 (5): 520–524. DOI: 10.2164/jandrol.108.007195.
- [18] 张高芝, 黄晓燕, 董海平, 等. 中青年2型糖尿病患者中勃起功能障碍及相关危险因素调查分析 [J]. *实用预防医学*, 2015, 22 (10): 1230–1231, 1217.
- [19] AZAD A K, SETUNGE S, SELIM S, et al. Dyslipidaemia as a risk factor for erectile dysfunction in type 2 diabetes mellitus patients [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13 (1): 748–753. DOI: 10.1016/j.dsx.2018.11.052.
- [20] NISAHAN B, KUMANAN T, RAJESHKANNAN N, et al. Erectile dysfunction and associated factors among men with diabetes mellitus from a tertiary diabetic center in Northern Sri Lanka [J]. *BMC Res Notes*, 2019, 12 (1): 210. DOI: 10.1186/s13104-019-4244-x.
- [21] ERDEN S, KAYA H. Sexual dysfunction and anxiety levels of type

- 2 male diabetics [J]. *Appl Nurs Res*, 2015, 28 (3): 239–243. DOI: 10.1016/j.apnr.2015.04.014.
- [22] SEFTTEL A D.Re: testosterone therapy for sexual dysfunction in men with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Urol*, 2018, 199 (5): 1096. DOI: 10.1016/j.juro.2018.02.057.
- [23] KIRILMAZ U, GUZEL O, ASLAN Y, et al. The effect of lifestyle modification and glycemic control on the efficiency of sildenafil citrate in patients with erectile dysfunction due to type-2 diabetes mellitus [J]. *Aging Male*, 2015, 18 (4): 244–248. DOI: 10.3109/13685538.2015.1072154.
- [24] GRATZKE C, ANGULO J, CHITALEY K, et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction [J]. *J Sex Med*, 2010, 7 (1 Pt 2): 445–475. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2009.01624.x.
- [25] 蒋波. 勃起功能障碍与血管内皮因子的相关性研究进展 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26 (6): 679–682.
- [26] TRZASKOWSKI B, LATEK D, YUAN S, et al. Action of molecular switches in GPCRs—theoretical and experimental studies [J]. *Curr Med Chem*, 2012, 19 (8): 1090–1109. DOI: 10.2174/092986712799320556.
- [27] CARETTA N, DE KREUTZENBERG S V, VALENTE U, et al. Hypovitaminosis D is associated with erectile dysfunction in type 2 diabetes [J]. *Endocrine*, 2016, 53 (3): 831–838. DOI: 10.1007/s12020-015-0851-z.
- [28] PASTUSZAK A W.Current diagnosis and management of erectile dysfunction [J]. *Curr Sex Health Rep*, 2014, 6 (3): 164–176. DOI: 10.1007/s11930-014-0023-9.
- [29] BIVALACQUA T J, USTA M F, CHAMPION H C, et al. Endothelial dysfunction in erectile dysfunction: role of the endothelium in erectile physiology and disease [J]. *J Androl*, 2003, 24 (6 Suppl): S17–37. DOI: 10.1002/j.1939-4640.2003.tb02743.x.
- [30] MUSICKI B, HANNAN J L, LAGODA G, et al. Mechanistic link between erectile dysfunction and systemic endothelial dysfunction in type 2 diabetic rats [J]. *Andrology*, 2016, 4 (5): 977–983. DOI: 10.1111/andr.12218.
- [31] HACKETT G, KRYCHMAN M, BALDWIN D, et al. Coronary heart disease, diabetes, and sexuality in men [J]. *J Sex Med*, 2016, 13 (6): 887–904. DOI: 10.1016/j.jsxm.2016.01.023.
- [32] PERNOW J, JUNG C.The emerging role of arginase in endothelial dysfunction in diabetes [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2016, 14 (2): 155–162. DOI: 10.2174/1570161114666151202205617.
- [33] SINGH R, BARDEN A, MORI T, et al. Advanced glycation end-products: a review [J]. *Diabetologia*, 2001, 44 (2): 129–146. DOI: 10.1007/s001250051591.
- [34] CARTLEDGE J J, EARDLEY I, MORRISON J F.Nitric oxide-mediated corpus cavernosal smooth muscle relaxation is impaired in ageing and diabetes [J]. *BJU Int*, 2001, 87 (4): 394–401. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2001.00065.x.
- [35] SULLIVAN M E, DASHWOOD M R, THOMPSON C S, et al. Alterations in endothelin B receptor sites in cavernosal tissue of diabetic rabbits: potential relevance to the pathogenesis of erectile dysfunction [J]. *J Urol*, 1997, 158 (5): 1966–1972. DOI: 10.1016/s0022-5347 (01) 64195-8.
- [36] TAKAHASHI K, GHATEI M A, LAM H C, et al. Elevated plasma endothelin in patients with diabetes mellitus [J]. *Diabetologia*, 1990, 33 (5): 306–310. DOI: 10.1007/BF00403325.
- [37] MISHRA R K, ALOKAM R, SRIRAM D, et al. Potential role of Rho kinase inhibitors in combating diabetes-related complications including diabetic neuropathy—a review [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2013, 9 (3): 249–266. DOI: 10.2174/1573399811309030006.
- [38] SANDIREDDY R, YERRA V G, ARETI A, et al. Neuroinflammation and oxidative stress in diabetic neuropathy: futuristic strategies based on these targets [J]. *Int J Endocrinol*, 2014, 2014: 674987. DOI: 10.1155/2014/674987.
- [39] GUR S, PEAK T C, KADOWITZ P J, et al. Review of erectile dysfunction in diabetic animal models [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2014, 10 (1): 61–73. DOI: 10.2174/1573399809666131126151024.
- [40] KIZUB I V, KLYMENKO K I, SOLOVIEV A I.Protein kinase C in enhanced vascular tone in diabetes mellitus [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 174 (2): 230–242. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.04.117.
- [41] MAIORINO M I, BELLASTELLA G, ESPOSITO K.Diabetes and sexual dysfunction: current perspectives [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2014, 7: 95–105. DOI: 10.2147/DMSO.S36455.
- [42] HACKETT G, COLE N, SAGHIR A, et al. Testosterone undecanoate improves sexual function in men with type 2 diabetes and severe hypogonadism: results from a 30-week randomized placebo-controlled study [J]. *BJU Int*, 2016, 118 (5): 804–813. DOI: 10.1111/bju.13516.
- [43] KELLY D M, JONES T H.Testosterone: a metabolic hormone in health and disease [J]. *J Endocrinol*, 2013, 217 (3): R25–45. DOI: 10.1530/JOE-12-0455.
- [44] CARETTA N, DE KREUTZENBERG S V, VALENTE U, et al. Hypovitaminosis D is associated with erectile dysfunction in type 2 diabetes [J]. *Endocrine*, 2016, 53 (3): 831–838. DOI: 10.1007/s12020-015-0851-z.
- [45] BIRD I M.Endothelial nitric oxide synthase activation and nitric oxide function: new light through old windows [J]. *J Endocrinol*, 2011, 210 (3): 239–241. DOI: 10.1530/JOE-11-0216.
- [46] THOMA C.Erectile dysfunction: Vardenafil in men with T2DM [J]. *Nat Rev Urol*, 2016, 13 (3): 126. DOI: 10.1038/nrurol.2016.30.
- [47] 林向楠, 石磊, 高振利, 等. 糖尿病性勃起功能障碍中血管因素发病机制的研究 [J]. *中国男科学杂志*, 2016, 30 (10):

- 66-69.
- [48] 周斌, 谢高宇, 齐敏友. 糖尿病性勃起障碍发病机制及治疗研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2015, 29(4): 626-632.
- ZHOU B, XIE G Y, QI M Y. Advances in pathogenesis and medication of diabetes-induced erectile dysfunction [J]. Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology, 2015, 29(4): 626-632.
- [49] CHEN S, PENG D, XU X, et al. Assessment of erectile dysfunction and associated psychological distress in Chinese men with type 2 diabetes mellitus [J]. Int J Impot Res, 2017, 29(5): 210-214. DOI: 10.1038/ijir.2017.25.
- [50] DEROSA G, ROMANO D, TINELLI C, et al. Prevalence and associations of erectile dysfunction in a sample of Italian males with type 2 diabetes [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2015, 108(2): 329-335. DOI: 10.1016/j.diabres.2015.01.037.
- [51] BEN KHEDHER M R, BOUHAJJA H, HAJ AHMED S, et al. Role of disturbed fatty acids metabolism in the pathophysiology of diabetic erectile dysfunction [J]. Lipids Health Dis, 2017, 16(1): 241. DOI: 10.1186/s12944-017-0637-9.
- [52] 李赛花, 黄萍. 心理干预对糖尿病勃起功能障碍患者心理状态的影响[J]. 大众科技, 2013, 15(7): 123-124, 126.
- LI S H, HUANG P. Effect of psychological intervention on mental state of patients with diabetic erectile dysfunction [J]. Popular Science & Technology, 2013, 15(7): 123-124, 126.
- [53] KAMENOV Z. A comprehensive review of erectile dysfunction in men with diabetes [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2014, 123(3): 141-158. DOI: 10.1055/s-0034-1394383.
- [54] HAMIDI MADANI A, ASADOLAHZADE A, MOKHTARI G, et al. Assessment of the efficacy of combination therapy with folic acid and tadalafil for the management of erectile dysfunction in men with type 2 diabetes mellitus [J]. J Sex Med, 2013, 10(4): 1146-1150. DOI: 10.1111/jsm.12047.
- [55] RYU J K, SUH J K, BURNETT A L. Research in pharmacotherapy for erectile dysfunction [J]. Transl Androl Urol, 2017, 6(2): 207-215. DOI: 10.21037/tau.2016.11.17.
- [56] PHÉ V, ROUPRÊT M. Erectile dysfunction and diabetes; a review of the current evidence-based medicine and a synthesis of the main available therapies [J]. Diabetes Metab, 2012, 38(1): 1-13. DOI: 10.1016/j.diabet.2011.09.003.
- [57] MYDLO J H, VOLPE M A, MACCHIA R J. Initial results utilizing combination therapy for patients with a suboptimal response to either alprostadil or sildenafil monotherapy [J]. Eur Urol, 2000, 38(1): 30-34. DOI: 10.1159/000020248.
- [58] MEULEMAN E J. Experiences with a vacuum apparatus in the treatment of erection disorders [J]. Ned Tijdschr Geneesk, 1993, 137(8): 412-416.
- [59] SEFTEL A D. Re: testosterone therapy for sexual dysfunction in men with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Urol, 2018, 199(5): 1096. DOI: 10.1016/j.juro.2018.02.057.
- [60] BETTOCCHI C, PALUMBO F, SPILOTROS M, et al. Patient and partner satisfaction after AMS inflatable penile prosthesis implant [J]. J Sex Med, 2010, 7(1 Pt 1): 304-309. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2009.01499.x.
- [61] WILSON S K, ZUMBE J, HENRY G D, et al. Infection reduction using antibiotic-coated inflatable penile prosthesis [J]. Urology, 2007, 70(2): 337-340. DOI: 10.1016/j.urol.2007.03.058.
- [62] QIU X F, LIN G T, XIN Z C, et al. Effects of low-energy shockwave therapy on the erectile function and tissue of a diabetic rat model [J]. J Sex Med, 2013, 10(3): 738-746. DOI: 10.1111/jsm.12024.
- [63] KHO H G, SWEEP C G, CHEN X, et al. The use of acupuncture in the treatment of erectile dysfunction [J]. Int J Impot Res, 1999, 11(1): 41-46. DOI: 10.1038/sj.ijir.3900381.
- [64] 尹向东, 方朝晖. 糖尿病性勃起功能障碍中医药研究进展[J]. 中医药临床杂志, 2019, 31(11): 2027-2030. DOI: 10.16448/j.cjtc.2019.0589.
- YIN Y D, FANG C H. Research progress of traditional Chinese medicine on diabetic erectile dysfunction [J]. Clinical Journal of Traditional Chinese Medicine, 2019, 31(11): 2027-2030. DOI: 10.16448/j.cjtc.2019.0589.
- [65] 商建伟, 穆俊, 盛文, 等. 填精通络方及其拆方对糖尿病性勃起功能障碍大鼠性激素及性功能的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(7): 937-940, 977. DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx.190713.
- SHANG J W, MU J, SHENG W, et al. Effect of tianjing tongluo formula and its herbal compositions on sexual hormone and function in the rats with diabetic erectile dysfunction [J]. World Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2019, 14(7): 937-940, 977. DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx.190713.
- [66] 商建伟, 盛文, 李宪锐, 等. 填精通络方及其拆方对糖尿病性勃起功能障碍大鼠的性激素及阴茎海绵体 eNOS 酶表达的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21(3): 547-552. DOI: 10.11842/wst.2019.03.034.
- SHANG J W, SHENG W, LI X R, et al. Effects of Tianjing Tongluo decoction and its disassembled formulae on sex hormones and the expression of penile cavernosa eNOS enzyme in diabetic rats with erectile dysfunction [J]. World Science and Technology-Modernization of Traditional Chinese Medicine, 2019, 21(3): 547-552. DOI: 10.11842/wst.2019.03.034.
- [67] 刘平, 孙树本, 王建强, 等. 疏肝益阳胶囊联合西地那非治疗糖尿病性勃起功能障碍效果观察[J]. 中国乡村医药, 2018, 25(12): 41-42. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5180.2018.12.023.

(收稿日期: 2020-04-03; 修回日期: 2020-06-10)

(本文编辑: 贾萌萌)