

# 2型糖尿病型勃起功能障碍治疗的最新进展

毕睿\* 曹会峰 崔力成

佳木斯大学临床医学院 黑龙江 佳木斯 154002

**【摘要】**：勃起功能障碍（ED）是无法实现和维持勃起。勃起功能取决于神经和血管通路的复杂相互作用。促进勃起功能的主要神经递质是一氧化氮。由2型糖尿病引起的男性勃起功能障碍是2型糖尿病患者最易引起的并发症之一。在出现并发症之后，对男性的身心和自信以及对家庭都造成的不同程度的伤害。因此，对于2型糖尿病型勃起功能障碍的治疗一直处于不断的探索中。此篇文章将对2型糖尿病型勃起功能障碍的最新治疗方法进行阐述。

**【关键词】**：2型糖尿病；勃起功能障碍；干细胞治疗；手术治疗

## 1 背景

勃起功能障碍（ED）是糖尿病最容易被忽视的并发症，主要是与该疾病相关的社会心理问题。过去，医生和病人都被误导，认为性功能下降是年龄增长的必然结果。这种误解，加上男人天生不愿意讨论他的性问题，以及医生对性问题缺乏经验和不安，导致了这个问题没有得到解决。然而，近年来，对ED作为糖尿病的一种重要并发症的认识有所增加，这主要是由于对男性性功能知识的增加以及对阳痿的快速扩展和新疗法的开发。这是一种常见的异常现象，勃起功能障碍已被发现是一种年龄依赖性疾病，在患有糖尿病的男性中会加速。研究表明，糖尿病患者中阳痿的发病率估计在35%到75%之间。在疾病诊断后的10年内，至少有50%的患者出现这种情况，并且可能有多达12%的男性出现这种症状。正常的男性勃起功能需要血管、神经、激素和心理系统的复杂相互作用。一个有正常性能力的男性必须对他的性伴侣有欲望力，能够将血液从髂动脉转移到阴茎海绵体，以达到阴茎膨胀和勃起足以插入女性阴道，然后通过他的尿道排出精子。因此，当一个男人不能获得或维持足够的勃起硬度来进行性交时，他就被认为是阳痿。任何男人都可能在一生中的某个时候经历周期性的或孤立的性功能障碍。然而，“阳痿”这个术语是为那些在75%以上的时间里尝试性交时经历勃起失败的男性保留的。一氧化氮是一种非肾上腺素能，由海绵体神经和内皮细胞在响应性刺激时释放。一氧化氮激活鸟苷酸环化酶，这是一种诱导平滑肌细胞内转化产生环磷酸鸟苷（cGMP）的酶。一氧化氮的第二信使通过一系列复杂的反应提供平滑肌松弛的信号，导致细胞内钙的减少。海绵体内小梁的这种平滑肌松弛使血流和阴茎充血最大化。当一氧化氮诱导的松弛由于5型磷酸二酯酶（PDE5）而消失时，就会发生勃起障碍，这种酶存在于海绵体组织中并分解cGMP。

## 2 药物治疗

目前可用于治疗勃起功能障碍有许多的药物治疗方案，其中，PDE5是大多数患者的一线治疗。PDE5，一种位于海绵体组织中的酶，降解3,5-环磷酸鸟苷（cGMP），从而逆转平滑肌阴茎松弛并引起肿胀，有四种PDE5被FDA批准。这些药物包括西地那非、伐地那非、他达拉非和阿伐那非。此外，伐地那非已被制成口腔分散片剂（ODT）。虽然由于阿伐那非最近才发布，所以关于它的的数据很少，但研究已经证明了其他PDE5的疗效相当。其中他达拉非经过研究表明，它具有更长的作用时间。目前单独或联合使用的药物包括前列腺素E1、酚妥拉明、血管活性肠多肽（VIP）和罂粟碱。大多数这些药物的常见副作用包括注射时疼痛、血肿、阴茎异常勃起和阴茎纤维化。在糖尿病患者中，内皮功能障碍、内皮氧化氮合酶活性降低、收缩敏感性增加和氮能神经信号减少导致ED，使目前的药物效果不佳。在术后患者中，由于随后的神经损伤、炎症和缺血，也可能发生ED，那些被诊断患有记录在案的性腺机能减退的患者需要睾酮替代治疗，因为睾酮负责维持性欲和调节阴茎内NO合酶和PDE5的表达。黑皮质素也调节性活动，特别是通过黑皮质素-3受体和黑皮质素-4受体4R。这种激活影响多巴胺能

神经元，通过NO/cGMP途径传递信号，然后刺激催产素的释放。研究表明，黑皮质素在大脑、脊髓和阴茎神经中提供前整流信号。正在开发调节多巴胺、血清素和黑皮质素受体（MCRs）的药物，所有这些受体都在中枢发挥作用，试图激活通路。

## 3 干细胞疗法

间充质干细胞（MSC）疗法被证明可以改善DMED的勃起功能。间充质干细胞（MSC）是一种成体干细胞群体，能够自我更新，并能分化为多种谱系，包括肌肉、软骨、骨和脂肪。间充质是一种胚胎结缔组织，来源于中胚层。因此，间充质干细胞可以从它们形成的组织中获得。康家奇，宋玉轩等人研究发现，Col2a1、Col6a5、Col7a1、Col13a1和Col17a1在DMED大鼠模型中的表达。编码胶原蛋白超家族基因的同时下调表明，胶原蛋白合成和组成的改变可能在DMED的发展中起作用。富含生物因子的条件培养基（CM）可能是一种有效的治疗方式。这一概念已经在伤口愈合的背景下得到彻底的检验。Lee等人57检测了来源于人类胚胎干细胞的内皮前体细胞的分泌因子。他们确定这些细胞的CM在局部治疗和皮下注射后都加速了伤口愈合。蛋白质分析表明，在CM中发现了组织修复的几个关键因子，如表皮生长因子、成纤维细胞生长因子、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、白细胞介素、血小板衍生生长因子AA和血管内皮生长因子<sup>[1]</sup>。尽管在勃起功能障碍的干细胞治疗领域取得了巨大进展，但许多问题仍有待回答。干细胞注射的确切方法、注射的最佳细胞浓度、通过分化的再生效果以及不同种类ED的具体作用机制是一些应该解释的重要问题（Vakalopoulos等人，2018）。此外，适当的注射的剂量和频率尚未确定，值得确定一次注射是否足够，或者在不同时间点多次注射是否有利（Matz等人，2019年）。除此之外，还应优先考虑免疫原性的不确定性（Matz等人，2019）。因此，需要进一步的深入研究来证实干细胞在ed中的长期应用。

## 4 低强度冲击波疗法

冲击波疗法已被用于其他医学领域的治疗，包括心脏或肢体缺血、糖尿病足溃疡和伤口愈合的治疗。其中低强度体外冲击波疗法（Li-ESWT）被用作ED的一种新型微创治疗方法。冲击波可以直接增加阴茎组织中一氧化氮（N<sub>2</sub>O）的合成，因为体外研究表明，冲击波可以在含有过氧化氢和L-精氨酸的溶液中非酶促生成NO<sup>[2]</sup>。NO可以增加阴茎的血流，进而使阴茎海绵体充血增加，使阴茎出现勃起现象。最近由Lin等人提出的李-ESWT作用的新理论18表明，基于冲击波的干细胞刺激可以独立发生，也可以与微创机制一起发生。在这项研究中，雄性大鼠被注射了放射性核苷酸5-乙基-20-脱氧尿苷（EdU），这是一种被新细胞吸收的标记物，并用锂-ESWT治疗它们的阴茎。对照组大鼠注射EdU，但不进行冲击波治疗<sup>[3]</sup>。在治疗后48小时和1周，经冲击波治疗的大鼠在两个时间点的EdU阳性率显著增加，支持更大的细胞增殖，可能来自祖细胞（P<0.01）<sup>[4]</sup>。大多数新细胞位于被膜下空间。这些经冲击波处理的细胞对EdU的摄取增加，似乎表明干细胞在暴露于冲击波后被激活<sup>[5]</sup>。此外，与老年大鼠相比，接受治疗的年

轻大鼠细胞活化增加, 这表明动物年龄可能预测治疗的疗效。

## 5 社会心理评估与联合治疗

正常的性功能是一个生物心理社会过程, 依赖于心理、内分泌、血管和神经因素的协调。有研究表明, 集体心理治疗可以改善勃起功能。患者亚组之间的治疗反应各不相同, 但针对性别的治疗比对照组(不治疗)显示出更大的疗效。在一项比较加用枸橼酸西地那非和西地那非组治疗的荟萃分析中, 随机接受加用西地那非组治疗的男性在成功性交方面有显著改善, 并且比只接受西地那非组的男性更不容易退出。与单独使用枸橼酸西地那非相比, 集体心理治疗也显著改善了ED。关于心理社会干预治疗勃起功能障碍的有效性, 与局部注射、真空装置和其他心理社会技术相比, 没有发现差异。

## 6 手术治疗

手术方式可以通过阴茎假体的植入来实现阴茎勃起的功能。自从20世纪70年代最初的可膨胀阴茎假体以来, 已经又出现了几种对阴茎假体植入物设计、植入物外科技术和术后护理的改进, 以提高患者(和伴侣)的总体满意率。从可膨胀阴茎假体(IPP)的出现到现在出

现了一连串的设备创新。圆柱体的材料和设计已经发展到提高耐用性, 同时最大化阴茎长度和周长。保留阴茎长度对病人和外科医生都很重要。不幸的是, 许多男性希望拥有他们青少年时期的阴茎周长和长度。阴茎长度和周长减少的患者有更高的不满意度和生活质量下降。男性通常将他们阴茎的长度与他们的男性特征联系在一起。因此, 外科手术的改进被引入来保持阴茎的长度。阴茎海绵体成形术(阴茎海绵体网松解)结合假体植入越来越受欢迎, 因为它增加了阴茎的感知长度。据 Miranda-Sousa 等人<sup>29</sup>报道, 阴茎海绵体网的释放已被证明可增强患者对阴茎长度增加的感知, 并进一步提高满意度。还有一种更新的技术, 即背侧阴茎成形术, 它可以通过使用永久性缝线将真皮和耻骨前脂肪固定到耻骨联合上, 从而增加可见的阴茎长度对于勃起的构造。当男人抓住阴囊, 用一只手固定泵, 用另一只手多次压缩泵体, 直到肿胀的身体圆柱体完全充满, 从而变得坚硬。性活动后, 泵上的烧蚀系统再手工操作, 使液体从缸中再次流入水库。烧蚀系统的配置因制造商和型号而异。它可以是一个小按钮, 也可以是泵的可压缩部分<sup>61</sup>。要完全排空, 托架通常需要在排空阶段结束时手动压缩膨胀体。待液体完全排空后阴茎就完全松弛了。

## 参考文献:

- [1] Lin H, Dhanani N, T seng H, et al. Nanoparticle improved stem cell therapy for erectile dysfunction in a rat model of cavernous nerve injury. *J Urol* 2016;195:788-795.
- [2] Lin G, Reed-Maldonado AB, Wang B, et al. In situ activation of penile progenitor cells with low-intensity extracorporeal shockwave therapy. *J Sex Med* 2017;14:493-501.
- [3] Lu Z, Lin G, Reed-Maldonado A, Wang C, Lee Y-C, Lue TF. Low-intensity extracorporeal shock wave treatment improves erectile function: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2017;71:223-233.
- [4] Sriniv VS, Reddy RK, Shultz T, Denes B. Low intensity extra-corporeal shockwave therapy for erectile dysfunction: a study in an Indian population. *Can J Urol* 2015;22:7614-7622.
- [5] Fojecki GL, Tiessen S, Osther P JS. Effect of low-energy linear shockwave therapy on erectile dysfunction-a double-blinded, sham-controlled, randomized clinical trial. *J Sex Med* 2017.
- [6] PubMed Abstract | Publisher Full Text | Free Full Text Burnett AL, Nehra A, Breau RH, et al.: Erectile Dysfunction: AUA Guideline. *J Urol*. 2018; 200(3): 633-41.