

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.09.017

东革阿里治疗更年期男性勃起功能障碍的临床研究*

林立国¹, 王文杰², 张教飞², 汤兰花¹

(1. 梅州市中医医院泌尿科, 广东梅州 514071; 2. 平远县中医院内科, 广东梅州 514600)

[摘要] **目的** 探讨东革阿里治疗更年期男性勃起功能障碍(ED)的疗效和安全性。**方法** 将134例更年期男性ED患者分为观察组与对照组, 每组67例, 观察组予东革阿里治疗, 对照组用十一酸睾酮治疗。治疗3个月后, 比较两组患者治疗前后勃起硬度分级量表(EHS)、男性性健康量表(SHIM)评分、老年男性症状量表(AMS)、勃起功能障碍治疗满意度问卷(EDITS)评分和血清总睾酮(TT)、血清游离睾酮(FT)、黄体生成激素(LH)、促卵泡激素(FSH)和性激素结合球蛋白(SHGB)变化情况及并发症的发生率。**结果** 经3个月治疗后, 两组患者的EHS、SHIM、AMS评分和血清TT、FT水平与治疗前比较均明显改善($P < 0.05$), 观察组的结果明显优于对照组($P < 0.05$); 观察组患者血清LH、FSH水平较治疗前无明显变化($P > 0.05$), 而对照组患者血清LH、FSH水平较治疗前明显降低($P < 0.05$); 观察组患者血清SHGB水平较治疗前降低($P < 0.05$), 对照组患者血清SHGB水平较治疗前升高($P < 0.05$); 观察组患者EDITS评分较对照组高($P < 0.01$); 观察组患者并发症发生率为2.99%, 明显低于对照组(16.41%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 东革阿里能明显提高更年期男性ED患者的性欲和性功能。

[关键词] 东革阿里; 十一酸睾酮; 更年期; 勃起功能障碍**[中图分类号]** R698.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)09-1204-03

Clinical study of eurycoma longifolia in treatment of erectile dysfunction in climacteric males*

LIN Ligu¹, WANG Wenjie², ZHANG Jiaofei², TANG Lanhua¹

(1. Department of Urology, Meizhou Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Meizhou, Guangdong 514071, China; 2. Department of Internal Medicine, Pingyuan County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Meizhou, Guangdong 514600, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect and safety of eurycoma longifolia in the treatment of erectile dysfunction(ED) in climacteric males. **Methods** One hundred and thirty-four climacteric males with ED were divided into the observation group and control group, 67 cases in each group. The observation group was given the therapy of eurycoma longifolia and the control group was treated with testosterone undecanoate. After 3-month treatment, the scores of EHS, SHIM, AMS, EDITS, changes of serum total testosterone(TT), free testosterone(FT), luteinizing hormone(LH), follicle stimulating hormone(FSH) and sex hormone-binding globulin(SHGB) and complication occurrence rate were compared between the two groups. **Results** After 3-month treatment, the scores of EHS, SHIM, AMS and EDITS, and serum TT and FT levels in the two groups were significantly improved ($P < 0.05$), moreover the results in the observation group were better than those in the control group ($P < 0.05$); serum LH and FSH in the observation group had no obvious changes compared with before treatment ($P > 0.05$), while which in the control group were significantly decreased compared with before treatment ($P < 0.05$); serum SHGB level in the observation group was decreased compared with before treatment ($P < 0.05$), while which in the control group was increased compared with before treatment ($P < 0.05$); the EDITS score in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.01$); the complication incidence rate in the observation group was 2.29%, which was significantly lower than 16.41% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Eurycoma longifolia can significantly improve sexuality and sexual function in climacteric males.

[Key words] eurycoma longifolia; testosterone undecanoate; climacterium; erectile dysfunction

勃起功能障碍(erectile dysfunction, ED)是更年期男性最常见的症状,严重影响着男性的生殖健康和生活质量。有研究认为更年期男性ED主要由患者血清睾酮水平下降所致,所以临床上主要使用十一酸睾酮等睾酮补充疗法治疗本病,但该疗法有肝功能异常、前列腺增生等并发症^[1]。东革阿里是近年来新发现的一种植物药,已有研究证明定期服用东革阿里根部提取物可以提高血清睾酮水平和增强性能力,而且并未发现有副作用^[2-3]。目前国内有关东革阿里治疗更年期男性ED的研究少有报道。为此,本研究对67例更年期男性ED患者予东革阿里治疗,并与同期67例采用十一酸睾酮胶丸治疗的患者的治疗结果进行比较,以评价东革阿里治疗更年期男性勃起功能障碍疗效和安全性,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析梅州市中医医院2012年1月至

2016年12月收治的ED患者134例,年龄44~68岁,符合男性更年期综合征和ED的诊断标准,按就诊顺序分为观察组和对照组,每组67例。本研究通过该院伦理委员会审批,患者及家属均签署知情同意书。观察组年龄44.0~68.0岁,病程6个月至10.5年,对照组年龄44.3~68.0岁,病程5个月至10.7年。两组患者的年龄、病程、严重程度和勃起硬度分级量表(EHS)评分、男性性健康量表(SHIM)评分、老年男性症状量表(AMS)评分,以及血清总睾酮(TT)、血清游离睾酮(FT)、黄体生成激素(LH)、促卵泡激素(FSH)和性激素结合球蛋白(SHGB)水平等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1、2。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准^[4-5] (1)男性更年期综合征:采用伊斯坦布尔Bosphorus大学心理系使用的自我评分量表,诊断标准为精神

* 基金项目:梅州市科技计划资助项目(2016B044)。 作者简介:林立国(1979—),副主任医师,硕士,主要从事泌尿系及男性科疾病研究。

表 5 两组患者治疗后 EHS、SHIM、AMS、EDITS 评分及血清 TT、LH、FSH、FT、SHGB 水平比较($\bar{x} \pm s, n=67$)

组别	EHS (分)	SHIM (分)	AMS (分)	EDITS (分)	TT (nmol/L)	FT (pmol/L)	LH (U/L)	FSH (U/L)	SHGB (pmol/L)
观察组	3.45±0.17	19.38±1.34	20.84±1.32	85.72±9.13	21.63±2.31	410.23±18.41	8.89±5.11	9.98±4.96	33.69±3.65
对照组	2.67±0.24	14.75±1.68	25.35±2.33	81.28±8.53	18.66±3.81	358.71±15.22	6.62±4.47	7.12±5.13	39.98±3.17
t	21.71	17.64	13.79	2.91	5.46	17.66	2.74	3.28	10.65
P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.4 两组患者主要不良反应情况 两组患者均完成 1 个疗程治疗,无一例死亡,未见有肝肾功能异常者。观察组 1 例患者血压超过正常值,1 例患者尿流率异常,并发症发生率为 2.99%。对照组 2 例患者出现胰岛素抵抗现象,3 例患者血糖升高,3 例患者血压超过正常值,3 例患者尿流率异常,并发症发生率为 16.41%。两组患者并发症发生率比较差异有统计学意义($\chi^2=5.45, P=0.02$)。

3 讨论

男性由中年步入老年之际的过渡时期就是男性更年期,一般发生于 40~55 岁年龄段^[1]。国内外研究报道,35%~40% 更年期男性可以同时或先后出现精神紧张或抑郁、容易疲劳、记忆力下降、注意力不集中、失眠、阵发性潮热、出汗、性欲低下和勃起功能障碍等一系列临床症状和体征,对多器官系统造成不良影响,并降低生活质量^[1]。性欲低下和勃起功能障碍是更年期男性最常见的症状,传统观点认为这与患者雄激素缺乏密切相关。因此,目前临床主要采用十一酸睾酮等睾酮补充疗法治疗更年期男性 ED。本研究结果显示十一酸睾酮能明显提高患者血清睾酮水平并改善患者的性欲和勃起功能,与以往研究报道一致^[7]。然而,该疗法需要服药时间长,停药后也容易复发。近年来,越来越多的文献报道显示该疗法常导致肝功能损害、脂质代谢紊乱、水钠潴留、消化系统症状、男性乳腺增大等不良反应及前列腺增生、前列腺癌、睡眠呼吸暂停等疾病的发生,患者常难以坚持治疗^[1]。本研究显示,十一酸睾酮治疗 3 个月后对照组 2 例患者出现胰岛素抵抗现象,3 例患者血糖升高,3 例患者血压超过正常值,3 例患者尿流率异常,并发症发生率为 16.41%,表明长期服用十一酸睾酮的不良不良反应并不少见。

东革阿里是近年来国外医药界新推崇的治疗 ED 的植物药。东革阿里性味微甘如人参,在当地的民间乡村作为治疗 ED 的传统药材和男性滋补品已有数百年历史,既可作单味药也可作药方中的重要配药,而且并未发现有毒副作用。东革阿里在民间的广泛应用引起了马来西亚和美国医学界的高度重视^[2]。从 1999 年起,由马来西亚专家组对东革阿里进行专项研究,发现它具有明显的提高雄性血清睾酮水平并提高雄性性功能的功效,而且几乎无毒副作用。SOLOMON 等^[8]将 42 只雄性大鼠分为对照组、低剂量灌胃组和高剂量灌胃组,给两灌胃组大鼠以不同剂量的东革阿里根的水浸液提取物灌胃 14 d,结果显示与对照组比较,水浸液对各器官的质量没有影响,血清睾酮浓度增加了 30.2%。WAHAB 等^[9]对经雌激素处理的雄性 SD 大鼠连续灌胃东革阿里根的水浸液提取物 14 d,发现在一定程度上扭转雌激素的影响,提高了血清睾酮水平。HENKEL 等^[10]给 13 例男性每日口服 400 mg 东革阿里提取物,连续 5 周,之后发现他们的血清睾酮及 FT 浓度升高。ANG 等^[11]用有性经验的雄鼠给予东革阿里灌胃连续 10 d,结果显示雄鼠增加了性交跨骑频率,说明东革阿里对雄鼠是一种非常有效的性兴奋剂,具有诱导和提高性欲的作用,随后通过对照实验发现东革阿里能缩短实验雄鼠性行为犹豫时间,明显提高雄鼠的性能力及持续增强其性动机。本研究显示,东革阿里治疗 3 个月后观察组患者的 EHS、SHIM、AMS、EDITS 评分及血清 TT、FT 水平较治疗前有明显改善($P<0.05$),也优

于对照组结果($P<0.05$),表明东革阿里能明显提高更年期男性 ED 患者的血清睾酮水平及性欲和性功能,其疗效优于十一酸睾酮。此外,本研究结果还显示,观察组患者并发症发生率明显低于对照组($P<0.05$),表明东革阿里治疗更年期男性 ED 患者比十一酸睾酮更安全,尤其是对于需要长期服药治疗患者这点尤为重要。

通过本研究结果和相关文献,本课题组认为东革阿里治疗更年期男性 ED 疗效优于十一酸睾酮的原因与以下几点密切相关:本研究显示,观察组患者东革阿里治疗 3 个月后血清 LH、FSH 水平较治疗前无明显变化($P>0.05$),而对照组患者治疗 3 个月后血清 LH、FSH 水平较治疗前明显降低($P<0.05$),表明东革阿里与十一酸睾酮治疗男性更年期 ED 的机理存在差异,十一酸睾酮在提高患者血清睾酮水平的同时对下丘脑-垂体-性腺轴产生了“负反馈”效应;东革阿里除了通过孕烯醇酮→孕酮→皮质醇→去氢表雄酮→睾酮途径直接提高血清睾酮水平外,还可以通过下丘脑-垂体-性腺轴对睾酮、FSH、LH 等激素的分泌进行整体调节,从而使睾酮及靶细胞结合恢复效应,从而实现标本兼治的治疗效果。本研究结果显示,东革阿里治疗后观察组患者血清 SHGB 与治疗前和十一酸睾酮治疗后比较均有明显降低($P<0.05$),表明东革阿里能降低患者血清 SHGB 水平,进而提高体内的游离睾酮水平和增强性功能;既往对更年期男性 ED 的病因治疗多集中在外源性雄激素补充方面,但新近的研究发现部分患者的血清雄激素水平处在正常范围,单纯依靠睾酮补充疗法并不能解决所有患者的全部问题^[1]。而东革阿里具有类雄激素样作用,还有健身强肌、提高免疫力、补充体力及改善精神心理状态等多种功效^[3,12]。本课题组认为东革阿里可能通过身体整体的综合协调作用进而改善性功能,提高患者生活质量。

总之,本研究表明东革阿里能通过整体调节体内激素分泌和身体整体的综合协调作用进而提高更年期男性 ED 患者的性欲和性功能,提高患者生活质量,而且其疗效和安全性优于十一酸睾酮。

参考文献

- [1] 李宏军. 男性更年期综合征的研究现状[J]. 现代泌尿外科杂志, 2008, 13(3): 157-159.
- [2] 凌敏, 何春梅, 高健敏, 等. 药用植物东哥阿里的研究进展[J]. 广东林业科技, 2013, 29(6): 66-73.
- [3] 樊松. 东哥阿里对性功能影响及相关功效研究进展[J]. 中国男科杂志, 2014, 28(10): 68-69.
- [4] 郭应禄, 李宏军. 男性更年期综合征[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2005: 96-203.
- [5] 邓春华, 王晓峰. 男性性腺功能减退症诊疗手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 39-41.
- [6] 蔡阳. 男性性功能障碍相关问卷的应用进展[J]. 中华男科学杂志, 2014, 20(9): 840-845.
- [7] 周伟强, 邵丹丹, 林锦春. 益肾逍遥饮对肝肾肾虚型男性更年期综合征患者性激素水平的影响[J]. 广东医学, 2014, 35(11): 1771-1774.

3 讨 论

PD-1 是 CD28/CTLA-4 共刺激受体家族中的一员,与其配体 PD-L1 相互作用向 T 细胞传递一个抑制信号从而在肿瘤部位产生免疫抑制的肿瘤微环境^[4]。肿瘤细胞可异常上调 PD-1 及 PD-L1 的表达,抑制 T 细胞的免疫活性,造成肿瘤免疫逃逸,导致肿瘤发生、发展^[5]。PD-L1 不仅表达于抗原提呈细胞(APC)和树突状细胞,也表达于活化的单核细胞和 B 细胞,不同器官的非淋巴组织^[6]。研究表明,PD-L1 亦表达于人类多种肿瘤细胞表面,例如肺癌、肾癌、黑色素瘤、乳腺癌等,抑制 T 细胞的活化,诱导其凋亡,促进肿瘤进展^[7]。

本研究纳入 114 例乳腺浸润性导管癌患者,免疫组织化学法检测乳腺癌组织中 PD-L1 蛋白表达情况,结果显示 PD-L1 表达于乳腺癌组织的细胞膜和细胞质中,染色均匀,着色明显,共 35 例 PD-L1 阳性表达,阳性率为 30.7%。区燕华等^[8]用免疫组织化学方法检测了 154 例乳腺癌组织中 PD-L1 的表达情况,结果显示其阳性表达率为 22.7%,与本课题研究结果相近。耿卫朴^[9]研究了 40 例乳腺浸润性导管癌中 PD-L1 的表达情况,发现 PD-L1 阳性表达率为 45%,与本课题研究结果有一定差别。本研究采用 Fisher 确切概率法分析 PD-L1 与临床病理特征的相关性,结果显示 PD-L1 表达与肿瘤大小、组织学分级、Ki-67 的表达情况相关($P < 0.05$),与 ER、PR、Her-2、淋巴结状态无明显关联性。PD-L1 主要表达于肿瘤大于 5 cm、Ki-67 高表达及高组织学分级患者中,与 QIN 等^[10]报道的结果相似,提示 PD-L1 的表达与更差的病理学特征相关。本研究采用独立样本秩和检验对 PD-L1 阳性表达组与 PD-L1 阴性表达组患者淋巴细胞亚群计数进行了比较,结果显示 PD-L1 阴性表达组患者 CD3⁺、CD3⁺CD4⁺、CD3⁻CD16⁺CD56⁺ 细胞的水平高于 PD-L1 阳性表达组患者,两组 CD3⁺CD8⁺、CD3⁻CD19⁺、CD4⁺/CD8⁺ 的细胞表达水平差异无统计学意义,而以上标记细胞亚群所代表的功能分别为:CD3⁺ 与人体 T 细胞免疫相关,其降低提示着机体免疫功能低下;CD3⁺CD4⁺ 和 CD3⁺CD8⁺ 代表着辅助/诱导型 T 细胞和抑制/细胞毒性 T 细胞,其升高与降低与总 T 细胞相似;CD3⁻CD19⁺ 细胞水平的高低可反映机体细胞免疫的状态;CD3⁻CD16⁺CD56⁺ 细胞的水平则反映机体内 NK 细胞的活性,其可见于某些肿瘤细胞及病毒感染的细胞毒性作用;CD4⁺/CD8⁺ 比值的异常提示患者机体免疫功能处于失衡状态。本研究的结果提示,PD-L1 的高表达可以恶化乳腺癌患者自身的细胞免疫,其机制可能与 PD-L1 相关通路抑制患者机体细胞免疫相关。

肿瘤的免疫治疗已然成为一种治疗肿瘤的重要方式。得益于癌细胞对常规治疗较敏感,使得部分乳腺癌患者的生存时间较其他恶性肿瘤患者更长,但复发转移性乳腺癌目前尚不可治愈,现有治疗手段终将会对这部分患者失效。这些肿瘤患者

有可能在现有治疗方法全部失败后再次获益于抗 PD-1/PD-Ls 治疗,使其生存期进一步延长。本研究采用免疫组织化学法,以乳腺癌组织中 PD-L1 蛋白的表达情况为切入点,探讨 PD-L1 蛋白与乳腺癌临床病理特征的相关性,并分析 PD-L1 蛋白表达水平与乳腺癌患者细胞免疫的相关性,结果显示 PD-L1 的表达与乳腺癌更差的临床病理特征密切相关,PD-L1 的表达可以提示患者细胞免疫功能的下降。

参考文献

- [1] 陈万青,郑荣寿. 中国女性乳腺癌发病死亡和生存状况[J]. 中国肿瘤临床,2015,42(13):668-674.
- [2] MU K, LI L, YANG Q, et al. A standardized method for quantifying proliferation by Ki-67 and cyclin A immunohistochemistry in breast cancer[J]. Ann Diagn Pathol, 2015,19(4):243-248.
- [3] 刘琳,赵坡,张忠梅,等. 乳腺癌 TMSG-1 蛋白的表达及临床病理意义[J]. 中国现代医学杂志,2013,23(13):59-61.
- [4] BACHY E, COIFFIER B. Anti-PD1 antibody: a new approach to treatment of lymphomas[J]. Lancet Oncol, 2014,15(1):7-8.
- [5] HAWKES E A, GRIGG A, Chong G. Programmed cell death-1 inhibition in lymphoma[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(5):234-245.
- [6] TOPALIAN S L, HODI F S, BRAHMER J R, et al. Safety, activity, and immune correlates of Anti-PD-1 antibody in cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 366(26):2443-2454.
- [7] BOLAND J M, KWON E D, HARRINGTON S M, et al. Tumor B7-H1 and B7-H3 expression in squamous cell carcinoma of the lung[J]. Clin Lung Cancer, 2013,14(2):157-163.
- [8] 区燕华,林骏,罗深秋. 程序性死亡因子配体 1 在乳腺癌中的表达及意义[J]. 广东医学,2015,36(10):1515-1517.
- [9] 耿卫朴. 人乳腺癌中共刺激分子 PD-L1、PD-L2 的表达及其临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志,2017,33(1):59-62.
- [10] QIN T, ZENG Y, QIN G, et al. High PD-L1 expression was associated with poor prognosis in 870 Chinese patients with breast cancer[J]. Oncotarget, 2015, 6(32):33972-33981.

(收稿日期:2017-10-18 修回日期:2017-12-24)

(上接第 1206 页)

- [8] SOLOMON M, ERASMUS N, HENKEL R R. In vivo effects of Eurycoma longifolia Jack(Tongkat Ali) extract on reproductive functions in the rat [J]. Andrologia, 2015, 46(4):339-348.
- [9] WAHAB N A, MOKHTAR N M, HALIM W N, et al. The effect of eurycoma longifolia Jack on spermatogenesis in estrogen-treated rats[J]. Clinics(Sao Paulo), 2010, 65(1):93-98.
- [10] HENKEL R R, WANG R, BASSETT S H, et al. Tongkat Ali as a potential herbal supplement for physically active

male and female seniors-a pilot study[J]. Phytother Res, 2014,28(4):544-550.

- [11] ANG H H, LEE K L, KIYOSHI M. Sexual arousal in sexually sluggish old male rats after oral administration of Eurycoma longifolia Jack [J]. J Basic Clin Physiol Pharmacol, 2004, 15(3/4):303-309.
- [12] 程贝,柳琴. 东革阿里提取物抗疲劳作用的实验研究[J]. 药学与临床研究,2015,23(4):358-360.

(收稿日期:2017-10-21 修回日期:2017-12-05)