DOI:10.16016/j.1000-5404.201501065

专家述评

融合医学在防治勃起功能障碍治疗中的应用前景



辛钟成,雷洪恩 (100034 北京,北京大学第一医院男科中心)

[关键词] 融合医学;勃起功能障碍;低能量冲击波治疗;低能量脉冲超声波
[中图法分类号] R698 [文献标志码] A

Application prospect of convergence medicine in treatment of erectile dysfunction

Xin Zhongcheng, Lei Hong'en (Andrology Center, Peking University First Hospital, Peking University, Beijing, 100034, China)

[**Abstract**] The prevalence of erectile dysfunction (ED) is as high as about 50% in males, of which organic diseases take up 50%, and its severity is associated with the degree of tissue damage. Current management for ED consists of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE5is), intracavernosal injection therapy with vasodilating agents, and vacuum devices. However, these therapies are usually taken on demand just prior to the sexual activity, and can not alter the underlying pathophysiology of erectile tissue. Convergence medicine is defined as the merging of engineering, physical sciences and life sciences into a unity that provides different kinds of tools for the benefit of human health, and it is called the third revolution in the field of life science research, following the birth of molecular biology (the discovery of the structure of DNA in 1953) and the birth of genomics (the completion of the human genome project in 2001). Currently, as successful examples in the convergence medicine, low-energy shock wave therapy (LESWT) and low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) in the treatment of ED bright a new era to men's healthcare.

[**Key words**] convergence medicine; erectile dysfunction; low-energy shock wave therapy; low-intensity pulsed ultrasound

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81270693, 81272531, 81470921). Corresponding author: Xin Zhongcheng, E-mail: xinzc@bjmu.edu.cn

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81270693,81272531,81470921)

[通信作者] 辛钟成,男,博士,主任医师,教授,北京大学第一医院男科中心副主任,博士研究生导师。担任中国医疗保健国际交流促进会理事兼泌尿生殖医学专业委员会主任委员、中国医师协会泌尿外科分会常委及男科医师分会副主任委员、中华医学会男科学分会北京市常委、北京大学泌尿外科医师培训学院专家委员、长城国际泌尿男科转化医学论坛(GTAUF)秘书长、国际性医学学会(ISSM)理事兼亚太性医学学会(APSSM)理事长、亚太地区男性健康与抗衰老学会(APSMHA2014)主席、WHO性功能障碍顾问委员会委员;《中华泌尿外科学杂志》、《中华男科学杂志》、《中国男科学杂志》编委。主持国家自然科学基金、北京市自然科学基金科研课题12项,主编《勃起功能障碍的手术治疗》、《实用泌尿外科手术彩色图谱》、《男子生殖医学》等,参编《吴阶平泌尿外科学》、《男科学》等多部著作。指导研究生及博士后20多名,发表相关国际、国内核心期刊学术论文180余篇,获得发明专利权4项,申请专利权4项。主要从事男科学及生殖医学基础与临床研究工作。E-mail: xinzc@bjmu.edu.cn

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20150702.1654.007.html(2015-07-02)

勃起功能障碍(erectile dysfunction, ED)发病率占成年男性50%,其中接近50%的患者为器质性ED,而且这些患者病理变化的轻重程度与疾病轻重程度密切相关[1]。当今勃起功能障碍的治疗方法包括口服PDE5is药物、阴茎海绵体药物注射疗法以及真空负压装置疗法,但这些方法对阴茎海绵体病理变化及临床症状较重的患者效果不佳,而且这种性生活需要时一次性使用疗法不能修复其病理变化。融合医学(convergence medicine)研究主要是将生命科学、物理学和工程学等不同学科的基础理论与方法有机结合成为一个整体,并将其应用于医学研究为人类健康服务的科学[2]。融合医学研究是一个跨学科概念,被认为是继分子生物学诞生和基因组学诞生之后生命科学领域的第三次科技革命。近来,随着融合医学研究的理念深入,一种低能量冲击波治疗(low energy shock wave therapy, LESWT)在治疗ED研究中观察到对ED的阴茎海绵体病理变化具有修复的作用[3-5],对依赖PDE5is药物治疗的患者具有治疗作用。这种融合医学研究结果得到广泛关注,将为防治ED研究开辟崭新的时代。

1 勃起功能障碍的治疗现状与发展方向

ED是男科学常见病,定义为阴茎持续地不能达到或维持充分勃起从而不能完成满意的性生活,其在40~70岁男性人群中患病率高达52%,并且随着年龄的增加ED患病率显著增加[1]。目前已知的ED发生危险因素与心血管病发生的危险因素类似,如缺乏锻炼、肥胖、吸烟和高胆固醇血症等。新近研究显示轻度的ED可能是心血管病发生的前兆[6]。ED的发生与许多病理因素有关,包括神经病变、雄激素不足、糖尿病和焦虑等[7]。器质性ED常发生勃起功能相关组织的病理改变,如平滑肌纤维化、内皮功能紊乱和神经性病变等,包括阴茎海绵体平滑肌含量减少而胶原纤维比例增加、阴茎海绵体血管内皮细胞以及神经病理变化、阴茎海绵体白膜病理变化等,且这些病理组织变化与NO-cGMP、TGF-β1/Smad、VEGF和IGF-1等信号通路有关,是ED发生的病理变化相关分子基础[8]。

目前ED的第一线治疗方法有口服磷酸二酯酶抑制剂(PDE5is)药物(如西地那非、他达拉非和伐地那非),第二线治疗方法有海绵体内注射前列地尔(ICI)或尿道内应用前列地尔以及应用真空勃起装置疗法(VEDs),第三线治疗方法为阴茎起勃器植入手术治疗(PPI)。临床研究表明,第一线和第二线治疗的临床总体有效率接近70%,对阴茎海绵体病理变化较重且临床症状较重的患者效果不佳,而且这种性生活需要时一次性使用的疗法不能修复其病理变化。目前ED患者对第一线及第二线治疗无效的严重ED患者通常才需要考虑第三线治疗方法。

对于ED患者来说,最理想的治疗手段应该是能恢复或逆转阴茎海绵体组织病理变化,使其能够拥有自主满意的性生活,而且没有严重的副作用。但是,以上这些疗法仅能改善患者症状而不能从根本上恢复勃起器官病理变化和生理功能。根据ED组织损伤与严重程度的不同,未来再生医学针对ED治疗的新型方法有基因治疗、干细胞治疗和组织工程治疗等(图1[9])。这些方法虽具有恢复ED模型中阴茎海绵体病理变化的潜能,却存在许多伦理和不确定性因素等待解决[9]。本课题组以往的研究发现,一种从中草药淫羊藿中提取的淫羊藿苷和淫羊藿次苷Ⅱ等有效成分,可以对STZ诱导的糖尿病ED大鼠的勃起功能有明显改善作用[10-11]。两种药物对nNOS阳性神经、内皮和平滑肌等勃起相关组织有改善作用,可以通过调节TGF-β1/Smad信号通路,改善海绵体纤维化改变。但这两种药的毒性、副作用、剂量和给药方式还有待进一步的研究。

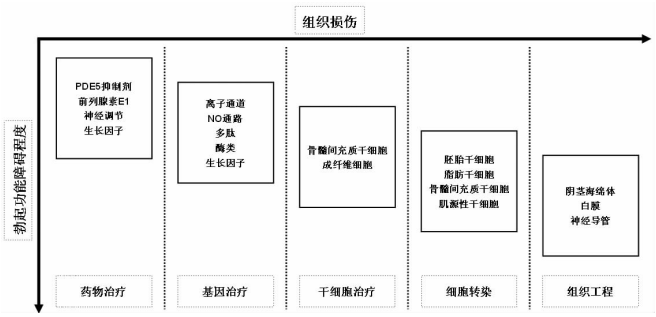


图1 ED治疗的现有与新型方法

2 融合医学研究现状

融合医学是21世纪明确提出的一种医学模式,其主要是将生命科学、物理学和工程学等不同学科的基础理论与方法有机结合起来成为一个整体,由此产生学科突破与技术革新,并将其应用于医学研究与实践中[2]。在此之前,生命科学领域已经经历了两次科技革命:1953年Watson和Crick解开了人类遗传物质DNA双螺旋结构之谜,标志着分子生物学的诞生,被认为是生命科学的第一次科技革命;2001年中、美、日、德、法、英六国科学家和美国Celera公司同时公布了人类基因组图谱及初步分析结果,至此完成了人类基因组计划,是人类迈进基因组学时代的重大事件,被认为是生命科学的第二次科技革命。现在,融合医学的提出被认为是继分子生物学诞生和基因组学诞生之

后生命科学领域的第三次科技革命[12]。

2011年1月,以Phillip A. Sharp[13]为首的12名科学家强力倡导并明确融合医学作为未来医学科学发展的方向,提出多学科的真正融合与互通将推动生命科学的快速发展,融合医学必将成为生命科学领域的第三次科技革命。并同时由美国麻省理工学院(MIT)发表了一份白皮书,提出生命科学、物理学、工程学的融合将会改变我们的世界。但是,融合跨学科知识应用于医学中并不是一个新的模式。1895年,伦琴发现了X射线并革命性地将其应用于医学成像中,标志着医学影像学的诞生。在现代生命科学领域,随着多学科和多中心合作日益增多,融合医学迄今已经有很多成功的例证,如材料学、工程学和生物化学等学科联合,实现将抗癌药物纳米颗粒靶向输送到癌细胞,避免对正常细胞的损害[14];计算机技术、生物物理技术和生物医学技术相结合,实现对病毒抗原决定簇的高通量筛查加快疫苗的研制等[15]。

3 融合医学在勃起功能障碍治疗中的应用进展

近年来,随着融合医学的提出与生命科学、物理学、工程学的融合医学研究的发展,发现低能量冲击波治疗(low energy shock wave therapy, LESWT)可同时恢复勃起功能和勃起器官病理变化,开启了治疗ED的一个崭新领域,使得这一目标成为可能。随着融合医学的提出和生命科学领域第三次科技革命的到来,特别是近年来低能量冲击波治疗在勃起功能障碍中的成功应用与发展,勃起功能障碍的治疗进入了一个崭新的时代。

冲击波是一种频率介于16~20 MHz的高能量双相声波,其每一个声波持续时间都不超过10 μs,而且每个声波都可以分为两个时相:一个压缩相,声压峰值达30~100 MPa;紧跟着一个拉伸时相,此时声压为负压[16]。按冲击波释放能流密度的大小不同,冲击波主要可以分为三种:高能量冲击波、中能量冲击波和低能量冲击波,对于LESWT的能流密度大家通常认为是小于0.1 mJ/mm^2。目前冲击波在医学中的应用主要有促进成骨细胞的粘附和迁移、促进神经细胞和轴突再生、缓解氧化应激和炎症损伤、促进内皮细胞微管连接、基质胶原改变和招募和促进干细胞及祖细胞分化等,而LESWT可应用于股骨头缺血性坏死、跟痛症、肩周炎、桡肱关节滑囊炎、软组织炎症、糖尿病足和创伤愈合等[17-18]。

Vardi等[3]在2010年第一次将LESWT应用于治疗ED的临床研究中。他们使用LESWT对阴茎远端、中部、近端和两个阴茎脚共5个部位进行治疗,每个部位每次应用300次冲击波,冲击波频率为120次/min,能流密度为0.09 mJ/mm^2,连续治疗3周,每周2次,疗程为连续治疗3周后休息3周再重复治疗3周。结果发现,治疗后ED患者的IIEF评分较治疗前均大幅增加,勃起持续时间、勃起硬度和阴茎内皮功能同时也有显著的改善。6个月后的随访显示,有50%(10/20)的患者已经不再需要依赖PDE5is即可完成性生活。LESWT应用于器质性与重症ED治疗的几项临床研究[19-21]证实,LESWT应用于治疗ED是一个方便而且安全的方法,它可以恢复勃起器官的勃起功能,但其具体机制还有待进一步的研究。

2013年Qiu等[5]选用STZ诱导的Ⅰ型糖尿病大鼠ED模型,利用EdU来追踪大鼠体内内源性间充质干细胞的动态变化,探讨LESWT在改善大鼠ED勃起功能方面的作用机制。结果发现,LESWT可能是通过招募体内的间充质干细胞,促进大鼠阴茎平滑肌细胞、内皮细胞和神经nNOS的再生,从而修复受到糖尿病损伤的组织,在一定程度上缓解大鼠的ED状况。同年,本课题组Liu等[4]也选用STZ诱导的I型糖尿病大鼠ED模型来研究LESWT治疗ED中作用相关分子机制,使用湛江海滨医疗器械公司的HB-ESWT-01型冲击波治疗仪,发现经LESWT治疗后,大鼠阴茎中平滑肌细胞和内皮细胞的含量增加,与其相关的分子α-SMA、vWF、nNOS和VEGF表达均较未治疗组明显增加,而反映糖尿病严重程度指标的RAGE蛋白在LESWT治疗后表达下降,并且LESWT改善糖尿病大鼠ED的能力跟剂量有依赖关系。

本课题组近期利用STZ诱导的I型糖尿病ED模型观察北京万孛力医疗器械有限公司制造的WBL-ED型超声理疗仪对ED的治疗效果,结果发现经超声波声波固有频率1.7 MHz、脉冲频率1 kHz和输出间歇比1∶4的低能量脉冲超声波(low-intensity pulsed ultrasound, LIPUS)治疗后,糖尿病性ED大鼠阴茎勃起功能(ICP)和大鼠阴茎海绵体病理变化得到显著改善,阴茎海绵体内皮细胞(eNOS)和神经(nNOS)病理变化显著改善,这些病理变化修复作用与纤维化相关信号通路TGF-β/Smad下调具有相关性(论文待发表)。这些结果提示LIPUS也有望成为治疗ED的一种新方法。

在2013年版修订的欧洲泌尿外科临床诊治指南中,LESWT已经作为治疗ED的新方法被纳入其中,虽然指南将其列入一线治疗方法,但因目前相关研究数据还比较薄弱,因此并没有将其作为常规治疗方法明确推荐应用[22]。在现阶段,LESWT相关基础机制研究及临床应用研究还比较薄弱,在最终应用于临床前,还需要我们做进一步的研究去探索其分子作用机

制和验证其作用效果。

4 展望

融合医学研究主要是将生命科学、物理学和工程学等不同学科的基础理论与方法有机结合成为一个整体,并将其应用于医学研究为人类健康服务的科学。近来,随着融合医学研究的理念深入,LESWT 在治疗 ED 研究中观察到对 ED 的阴茎海绵体病理变化具有修复的作用,对依赖 PDE5is 药物治疗的患者具有治疗作用,这种融合医学研究结果得到广泛关注,将为防治 ED 研究开辟崭新的时代。尽管能量医学方法 LESWT 的物理学和工程学与生命科学领域相关机制仍然需要深入的研究,但在不远的将来 LESWT 极有可能成为 ED 患者的常规治疗方法甚至是一线治疗方法,尤其是 LESWT 同时具有修复 ED 患者勃起器官的病理变化和勃起功能的效果,其应用前景十分值得我们期待。

参考文献:

[1] Shamloul R, Ghanem H. Erectile dysfunction [J]. Lancet, 2013, 381(9861): 153 – 165.

[2] Kafatos F C. A revolutionary landscape: the restructuring of biology and its convergence with medicine [J]. J Mol Biol, 2002, 319(4): 861 – 867.

[3] Vardi Y, Appel B, Jacob G, *et al*. Can low-intensity extracorporeal shockwave therapy improve erectile function? A 6-month follow-up pilot study in patients with organic erectile dysfunction [J]. Eur Urol, 2010, 58(2): 243 – 248.

[4] Liu J, Zhou F, Li G Y, *et al*. Evaluation of the Effect of Different Doses of Low Energy Shock Wave Therapy on the Erectile Function of Streptozotocin (STZ)-Induced Diabetic Rats [J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(5): 10661 – 10673.

[5] Qiu X, Lin G, Xin Z, *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.

[6] Lee J C, Benard F, Carrier S, *et al*. Do men with mild erectile dysfunction have the same risk factors as the general erectile dysfunction clinical trial population? [J]. BJU Int, 2011, 107(6): 956 – 960.

[7] Patel D V, Halls J, Patel U. Investigation of erectile dysfunction [J]. Br J Radiol, 2012, 85 Spec No 1: S69 – S78.

[8] Angulo J, Gonzalez-Corrochano R, Cuevas P, *et al*. Diabetes exacerbates the functional deficiency of NO/cGMP pathway associated with erectile dysfunction in human corpus cavernosum and penile arteries [J]. J Sex Med, 2010, 7(2 Pt 1): 758 – 768.

[9] Hakim L, Van-der-Aa F, Bivalacqua T J, *et al*. Emerging tools for erectile dysfunction: a role for regenerative medicine [J]. Nat Rev Urol, 2012, 9(9): 520 – 536.

[10] Zhou F, Xin H, Liu T, *et al*. Effects of icariside II on improving erectile function in rats with streptozotocin-induced diabetes [J]. J Androl, 2012, 33(5): 832 – 844.

[11] Liu T, Xin H, Li W R, *et al*. Effects of icariin on improving erectile function in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. J Sex Med, 2011, 8(10): 2761 – 2772.

[12] Kuhn T S, Hacking I. The structure of scientific revolutions. Thomas S. Kuhn. with an introductory essay by Ian Hacking [M]. 50th-Anniversary ed. Chicago; London: The University of Chicago Press, 2012.

[13] Sharp P A, Bhatia S N, Cooney C L, *et al*. MIT White Paper on Convergence. The Third Revolution: The Convergence of the Life Sciences, Physical Sciences, and Engineering [M]. Massachusetts Institute of Technology, 2011: 1 – 40.

[14] Amoozgar Z, Goldberg M S. Targeting myeloid cells using nanoparticles to improve cancer immunotherapy [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2014, [Epub ahead of print].

[15] Graham B S. Advances in antiviral vaccine development [J]. Immunol Rev, 2013, 255(1): 230 – 242.

[16] Rassweiler J J, Knoll T, Kohrmann K U, *et al*. Shock wave technology and application: an update [J]. Eur Urol, 2011, 59(5): 784 – 796.

[17] Bara T, Synder M, Studniarek M. The application of shock waves in the treatment of delayed bone union and pseudoarthrosis in long bones [J]. Ortop Traumatol Rehabil, 2000, 2(3): 54 – 57.

[18] Goertz O, Lauer H, Hirsch T, *et al*. Extracorporeal shock waves improve angiogenesis after full thickness burn [J]. Burns, 2012, 38(7): 1010 – 1018.

[19] Gruenwald I, Appel B, Vardi Y. Low-intensity extracorporeal shock wave therapy--a novel effective treatment for erectile dysfunction in severe ED patients who respond poorly to PDE5 inhibitor therapy [J]. J Sex Med, 2012, 9(1): 259 – 264.

[20] Palmieri A, Imbimbo C, Creta M, *et al*. Tadalafil once daily and extracorporeal shock wave therapy in the management of patients with Peyronie's disease and erectile dysfunction: results from a prospective randomized trial [J]. Int J Androl, 2012, 35(2): 190 – 195.

[21] Vardi Y, Appel B, Kilchevsky A, *et al*. Does low intensity extracorporeal shock wave therapy have a physiological effect on erectile function? Short-term results of a randomized, double-blind, sham controlled study [J]. J Urol, 2012, 187(5): 1769 – 1775.

[22] 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.

(收稿:2015-01-15;修回:2015-03-13)

(编辑 龙 亮)