

周康,叶妙勇,赵凡,等. 两种黄芪剂量补阳还五汤对海绵体神经损伤性大鼠勃起功能障碍的治疗效果[J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(6): 788-795.

Zhou K,Ye MY,Zhao F, et al. Effect of the Astragalus dose in Buyang Huanwu decoction on erectile dysfunction in rats with cavernous nerve injury [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2020, 28(6): 788-795.

Doi:10. 3969/j.issn.1005-4847. 2020. 06. 008

两种黄芪剂量补阳还五汤对海绵体神经损伤性大鼠勃起功能障碍的治疗效果

周康^{1#},叶妙勇^{2#},赵凡³,马轲¹,吕伯东^{4,5,6*},许增宝^{7*}

(1. 浙江中医药大学第二临床医学院,杭州 310053; 2. 温岭市第一人民医院泌尿外科,浙江 温岭 317500; 3. 南通大学附属医院泌尿外科/男科,江苏 南通 226001; 4. 浙江中医药大学附属第二医院泌尿男科,杭州 310005; 5. 浙江省中医药重点实验室/男科实验室,杭州 310053; 6. 浙江中医药大学泌尿男科研究所,杭州 310005; 7. 湖州市中医院,浙江 湖州 313000)

【摘要】 目的 探究两种黄芪剂量补阳还五汤对海绵体神经损伤性大鼠勃起功能障碍的治疗效果。**方法** 将 32 只 SD 大鼠随机平均分成假手术组、模型组、30 g 组(模型 + 含黄芪 30 g 补阳还五汤)、120 g 组(模型 + 黄芪 120 g 补阳还五汤);通过手术对 SD 大鼠海绵体神经进行钳夹(但不剪断)以造成海绵体神经损伤所致勃起功能障碍(erectile dysfunction,ED)大鼠模型;术后 5 d 采用不同剂量黄芪(分别设置黄芪 30、120 g)的补阳还五汤灌胃干预,假手术组与模型组均予以等量生理盐水灌胃,每日 1 次,连续 30 d。30 d 后测定大鼠阴茎海绵体内压(intracavernous pressure,ICP),Masson 染色技术观察海绵体组织平滑肌与胶原沉积含量,免疫荧光技术和 Western Blot 检测各组神经型一氧化氮合酶(neuronal nitric oxide synthase,nNOS),神经丝蛋白轻链多肽(neurofilament light polypeptide,NF-L),生长相关蛋白 43(growth associated protein 43,GAP-43)变化。**结果** 与假手术组相比,模型组大鼠 ICP 明显降低($P<0.01$),阴茎海绵体平滑肌面积/胶原面积减少($P<0.01$),NF-L、nNOS、GAP43 水平明显下降($P<0.01$);与模型组相比,30 g 组与 120 g 组大鼠 ICP 明显增高($P<0.01$),阴茎海绵体平滑肌面积/胶原面积增高($P<0.01$),nNOS、NF-L、GAP43 水平明显增高($P<0.01$),其中与 30 g 组相比,120 g 组大鼠 ICP 明显增高($P<0.05$),阴茎海绵体平滑肌面积/胶原面积增高($P<0.05$),nNOS、NF-L、GAP43 水平明显增高($P<0.01$)。**结论** 补阳还五汤可以明显改善大鼠勃起功能障碍,且《医林改错》原方所载的补阳还五汤治疗效果更优。

【关键词】 补阳还五汤;海绵体神经损伤;勃起功能障碍;黄芪;海绵体内压

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2020) 06-0788-08

Effect of the Astragalus dose in Buyang Huanwu decoction on erectile dysfunction in rats with cavernous nerve injury

ZHOU Kang^{1#}, YE Miaoyong^{2#}, ZHAO Fan³, MA Ke¹, LYU Bodong^{4,5,6*}, XU Zengbao^{7*}

[基金项目] 浙江省自然科学基金(LY18H270002)。
Funded by Natural Science Foundation of Zhejiang Province(LY18H270002).

[作者简介] 周康(1995—),男,硕士研究生,研究方向:泌尿外科及男科基础与临床研究。Email: 844310446@qq.com;
叶妙勇(1993—),男,硕士研究生,研究方向:泌尿外科及男科基础与临床研究。Email: yemiaoyong1993@163.com。
#共同第一作者

[通信作者] 吕伯东(1966—),男,主任医师,博士生导师,研究方向:泌尿外科及男科学方向。Email: lbd168@126.com;
许增宝,男,主任医师,研究方向:中医学及泌尿外科研究。Email: 1643394189@qq.com。
* 共同通信作者

(1. Second School of Clinical Medicine, Zhejiang University of Chinese Medicine, Hangzhou 310053, China. 2. Department of Urology, Wenling First People's Hospital, Wenling 317500. 3. Department of Urology and Andrology, the Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001. 4. Department of Urology, the Second Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou 310005. 5. Zhejiang Provincial Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine/Laboratory of Andrology, Hangzhou 310053. 6. Research Institute of Urology and Andrology, Zhejiang University of Chinese Medicine, Hangzhou 310005. 7. Huzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Huzhou 313000) Corresponding author: LYU Bodong. E-mail: lbd168@126.com; XU Zengbao. E-mail: 1643394189@qq.com

[Abstract] Objective To explore the therapeutic effects of two different doses of Buyang Huanwu decoction containing Astragalus on erectile dysfunction (ED) in rats with cavernous nerve injury. **Methods** Thirty-two Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into four groups: sham operation model, 30 g (model + Buyang Huanwu decoction containing 30 g Astragalus) and 120 g (model + Buyang Huanwu decoction containing 120 g Astragalus). The cavernous nerve of the rats was surgically clamped (but not cut) to establish the rat model of ED caused by cavernous nerve injury. Five days after the operation, a 30 g or 120 g dose of Astragalus was used for the gavage intervention of Buyang Huanwu decoction, or the same volume of normal saline (sham and model groups) was given, once a day for 30 consecutive days. After 30 days, the intracavernous pressure (ICP) of the rat corpus cavernosum was measured. Masson staining was used to observe the content of smooth muscle and collagen deposition in the spongy tissue. Fluorescence and western blotting were used to detect changes in neuronal nitric oxide synthase (nNOS), neurofilament light polypeptide (NF-L), growth associated protein 43 (GAP-43) expression in each group. **Results** Compared with the sham group, the model group showed significantly decreased ICP ($P < 0.01$), decreased area of penile smooth muscle/collagen ($P < 0.01$), and significantly decreased levels of NF-L, nNOS and GAP43 ($P < 0.01$). Compared with the model group, the rats in the 30 g and 120 g Astragalus groups showed significantly increased ICP ($P < 0.01$), increased area of penile smooth muscle/collagen ($P < 0.01$), and significantly increased levels of nNOS, NF-L and GAP43 ($P < 0.01$). Compared with the 30 g group, the rats in the 120 g Astragalus group showed significantly increased ICP ($P < 0.05$), increased area of penile smooth muscle/collagen ($P < 0.05$), and significantly increased levels of nNOS, NF-L and GAP43 ($P < 0.01$). **Conclusions** Buyang Huanwu decoction containing Astragalus obviously improved ED in cavernous nerve injury model rats. The higher dose of Astragalus (120 g), which is used in the original prescription of "Medical Forest Correction", was more efficacious.

[Keywords] Buyang Huanwu decoction; cavernous nerve injury; erectile dysfunction; Astragalus; intracavernous pressure

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

勃起功能障碍(erectile dysfunction, ED)是前列腺癌根治术(radical prostatectomy, RP)后最为常见的长期并发症^[1]。尽管目前 RP 在不断改进,但即使采用保留双侧神经和微创 RP 仍不可避免地出现一定程度的海绵体神经(cavernous nerves, CN)损伤或神经失用,进而导致 ED^[2]。5 型磷酸二酯酶抑制剂(phosphodiesterase type 5 inhibitors, PDE5i)通常作为 RP 后 ED 的一线治疗,然而据调查显示,RP 后 ED 患者于术后服用 3~36 个月 PDE5i,其国际勃起功能指数-5(IIEF-5)评分没有显著变化($P = 0.87$)^[3],可见 PDE5i 对 RP 后 ED 治疗效果较为局限。从中医角度来看,笔者所在团队前期研究得出“气血失和”可能是勃起功能障碍的基本病因这一结论^[4-5],故治以益气活血。

补阳还五汤出自《医林改错》,由清代医家王清

任所创,功主益气活血,且近来大量研究表明补阳还五汤具有神经保护功能^[6-7]。胡卫东等^[8]运用加味补阳还五汤治疗糖尿病性 ED,取得较好的疗效,但细观文献中所用黄芪量仅为 30 g,而原方中所记载的 120 g 相差甚远。那么,补阳还五汤中黄芪剂量的高低与其神经保护功能从而改善勃起功能障碍是否密切相关,值得深入研究。本文就这一问题,探讨不同黄芪剂量补阳还五汤对海绵体神经损伤性大鼠勃起功能障碍的治疗效果。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

32 只 8 周龄 SPF 级雄性 SD 大鼠,体重(200 ±

15)g,由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供,【SCXK(沪)2017-0005】,并由浙江中医药大学实验动物中心饲养,【SYXK(浙)2019-0022】。饲养期间给予啮齿类动物标准颗粒饲料及自由饮水,控制温度(23 ± 2)℃、湿度 60%,12 h 循环灯光。实验过程中对动物的处理符合 2006 年科技部发布的《关于善待实验动物的指导性意见》,所有操作均符合实验动物伦理学要求(伦理审批号:IACUC-20190909-26)。32 只大鼠随机分为 4 组,即假手术组、模型组、30 g 组(模型 + 30 g 黄芪补阳还五汤)、120 g 组(模型 + 120 g 黄芪补阳还五汤),每组 8 只。

1.1.2 药物

补阳还五汤中:赤芍:15 g、桃仁:15 g、当归:15 g、川芎:15 g、地龙:15 g、红花:6 g,30 g 组黄芪为 30 g,120 g 组黄芪为 120 g(所有药材由浙江中医药大学名中医馆提供)。将所有中药浸于 10 倍体积纯水中 30 min,然后煮沸 2 次,每次约 1 h,合并水煎液后,浓缩至水煎液浓度为 1 g/mL,4℃ 冰箱保存备用。

1.1.3 主要试剂与仪器

戊巴比妥钠(上海优宁维生物科技股份有限公司,批号:abs47047376),Masson 三色染色试剂盒购于南京建成科技有限公司(批号:D026-1-3),神经型一氧化氮合酶(neuronal nitric oxide synthase, nNOS)抗体(Abcam,批号:ab15280),神经丝蛋白轻链多肽(neurofilament light polypeptide, NF-L)抗体(Abcam,批号:ab134460),生长相关蛋白 43(growth associated protein 43, GAP-43)抗体(CST,批号:5307S)。

MP160 型 16 通道生理记录分析系统购于美国 BIOPAC 公司;Master-8 可编程刺激器购于以色列 AMPI;SDS-PAGE 垂直电泳槽(MP-8001,北京凯元伯乐生物科技有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 造模及干预方法

参考课题组前期研究的造模方法^[9],将 SD 大鼠腹腔内注射 3% 戊巴比妥钠进行麻醉。剃除腹部绒毛,并用碘酒进行术前消毒。于大鼠下腹部中线处作一纵行切口,暴露前列腺组织。在外科显微镜下于背侧前列腺外侧叶表面找到盆腔神经节及其发出的海绵体神经,利用止血钳钳夹海绵体神经 2 min,继而还原周围组织正常解剖结构并逐层缝合关服。术后抗生素喂养 5 d。假手术组分离出海绵

体神经后,不作钳夹处理,余同上。术后 5 d 起开始给药,给药剂量根据常用实验动物及人的体表面积比例进行剂量换算,给以 12.8 g/kg 对应黄芪剂量的补阳还五汤灌胃,假手术组与模型组均予以等量生理盐水灌胃。每天 1 次,连续 30 d。

1.2.2 ICP 检测

灌胃 30 d 后,腹腔内注射 3% 戊巴比妥钠进行麻醉后仰卧固定,如造模方法中所操作暴露海绵体神经;阴茎包皮纵行切口,分离皮肤与白膜,暴露阴茎海绵体,插入 25G 金属针头后连接 PE50 管,置管连接于压力换能器,以测定阴茎海绵体内压。双极电钩刺激海绵体神经,记录 ICP,电刺激参数:5 V, 15 Hz, 5 ms,刺激持续时间 1 min,每次刺激间隔 5 min^[10]。

1.2.3 样本收集

ICP 测定后,使用眼科剪离断阴茎根部,分离阴茎龟头部分,取阴茎,于 PBS 中冲洗,去除海绵体内血液。冲洗完的阴茎组织分为三段,一段在预冷 PBS 中分离去除尿道、筋膜后放入 -80℃ 冰箱保存,用于后续 Western Blot 检测;剩余阴茎组织放入 4% 多聚甲醛中固定。

1.2.4 Masson 染色

经聚甲醛溶液固定的阴茎组织,常规石蜡包埋切片,蒸馏水润湿玻片 30 s,核染液染色 60 s,丢弃,冲洗液冲洗 30 s。浆染液染色 30 s,丢弃,冲洗液冲洗 30 s。黄色分色液分色 8 min 左右弃去分色液,直接用蓝色复染液染色 5 min 左右,丢弃,使用无水乙醇冲洗干净,载玻片吹干后使用封片剂封片,显微镜下观察。

1.2.5 免疫荧光检测

经聚甲醛溶液固定的阴茎组织,常规石蜡包埋切片,石蜡切片常规脱蜡至水,PBS 冲洗 3 次,每次 3 min;3% H_2O_2 室温孵育 10 min,PBS 冲洗;微波温 and 修复 15 min;PBS 冲洗 3 次;5% 山羊血清室温封闭 30 min;按 1:200 稀释比例分别加入抗 nNOS、NF-L、GAP43 一抗,DAPI 行细胞核染色,4℃ 过夜后分别加入 1:1000 稀释的荧光二抗,避光孵育 1 h,滴加抗荧光衰减封片剂封片后置于 4℃ 条件下保存,荧光显微镜下观察拍片,并用 Image J 软件测定阳性区域的面积。

1.2.6 Western Blot 检测

取剩余阴茎组织研磨成匀浆,加入 RIPA 裂解液置于冰上裂解 30 min 后,12 000 r/min 4℃ 离心 15 min。离心获得蛋白用 BCA 法测定浓度,加入

5 × 蛋白上样缓冲液 95℃ 变性 10 min; 10% SDS-PAGE 凝胶电泳分离蛋白, 电泳后的蛋白样品转移到 PVDF 膜上, 然后用 5% 的脱脂奶粉室温封闭 1 h, TBST 洗膜 3 次后加入相应一抗 4℃ 孵育过夜; 次日 TBST 洗去一抗, 加入对应种属的二抗, 室温孵育 1 h, TBST 洗膜 3 次, 去离子水洗膜 1 次之后, 用 ODYSSEY 双色红外激光成像系统扫膜, 并使用 Image Studio Ver 2.0 软件处理实验结果。

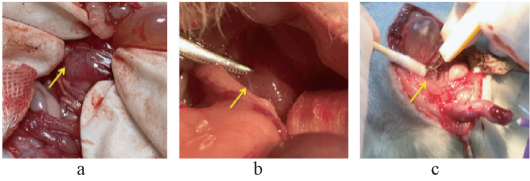
1.3 统计学分析

计量资料均采用平均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 并采用 SPSS 20.0 软件分析数据。两组间比较采用独立样本 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 海绵体神经解剖位置、夹损及阴茎海绵体内压测定

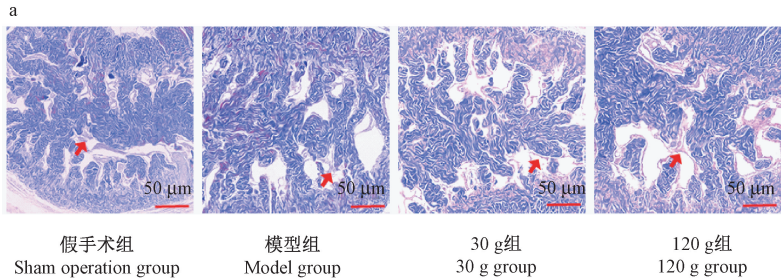
盆神经节于两侧前列腺背外侧方, 呈“人”字形, 其传出神经即为海绵体神经 (图 1a); 海绵体神经夹损 (图 1b); ICP 测定方法 (图 1c)。



注: a: 海绵体神经解剖位置; b: 海绵体神经夹损造成 ED; c: ICP 测定。

图 1 海绵体神经解剖位置、夹损及阴茎海绵体内压测定
Note. a. anatomic location of cavernous nerve. b. ED caused by cavernous nerve clipped. c. ICP determination.

Figure 1 Anatomical location of cavernous nerve, clip injury and ICP measurement



注: 红色箭头所指为平滑肌。与假手术组比较, $\&\&P < 0.01$; 与模型组比较, $^{**}P < 0.01$; 与 30 g 组比较, $^{#}P < 0.05$, $^{###}P < 0.01$ 。(下图同)

图 2 Masson 三色染色显示大鼠阴茎海绵体组织中平滑肌和胶原纤维含量 (*n* = 3)

Note. The red arrows indicate smooth muscles. Compared with sham operation group, $\&\&P < 0.01$. Compared with model group, $^{**}P < 0.01$. Compared with group 30 g, $^{#}P < 0.05$, $^{###}P < 0.01$. (The same in the following figures)

Figure 2 Masson trichrome stain shows the content of smooth muscle and collagen fibers in the spongy tissues of rat penises (*n* = 3)

2.2 大鼠阴茎海绵体组织 Masson 三色染色

各组大鼠阴茎海绵体组织 Masson 三色染色中, 大鼠海绵窦内平滑肌如图 2a, 红色箭头所示。与假手术组比较, 模型组大鼠阴茎海绵体平滑肌面积/胶原面积显著下降 (*P* < 0.01); 与模型组比较, 30 g 组及 120 g 组大鼠阴茎海绵体平滑肌面积/胶原面积明显提高 (*P* < 0.01); 与 30 g 组比较, 120 g 组大鼠阴茎海绵体平滑肌面积/胶原面积提高有统计学意义 (*P* < 0.05) (见图 2b)。

2.3 大鼠阴茎海绵体内压测定

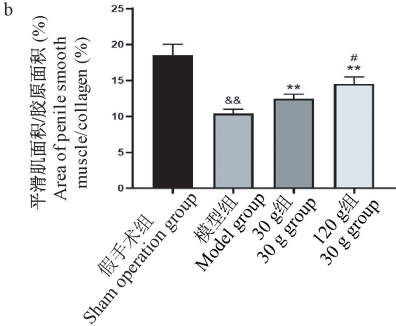
与假手术相比, 模型组大鼠勃起时 ICP 具有显著性差异 (*P* < 0.01), 即造模成功, 与模型组相比, 30 g 组与 120 g 组 ICP 均有显著提高 (*P* < 0.01), 与 30 g 相比, 120 g 组大鼠 ICP 明显升高 (*P* < 0.05) (见图 3)。

2.4 大鼠海绵体神经免疫荧光检测

相对于假手术组, 模型组大鼠海绵体神经中 nNOS、NF-L、GAP43 含量在海绵体神经损伤后显著降低 (*P* < 0.01), 经补阳还五汤治疗后, 30 g 组和 120 g 组大鼠阴茎海绵体神经中 nNOS、NF-L、GAP43 表达量显著增高 (*P* < 0.01), 且 120 g 组表达量显著高于 30 g 组 (*P* < 0.01) (见图 4)。

2.5 各组大鼠海绵体组织 nNOS、NF-L、GAP43 含量变化

与假手术组相比, 模型组大鼠海绵体组织中 nNOS、NF-L 显著下降 (*P* < 0.01), GAP43 显著提高 (*P* < 0.01); 与模型组相比, 30 g 组和 120 g 组 nNOS、NF-L、GAP43 含量显著升高 (*P* < 0.01); 与 30 g 组相比, 120 g 组 nNOS、NF-L、GAP43 含量明显增加 (*P* < 0.01) (见图 5)。



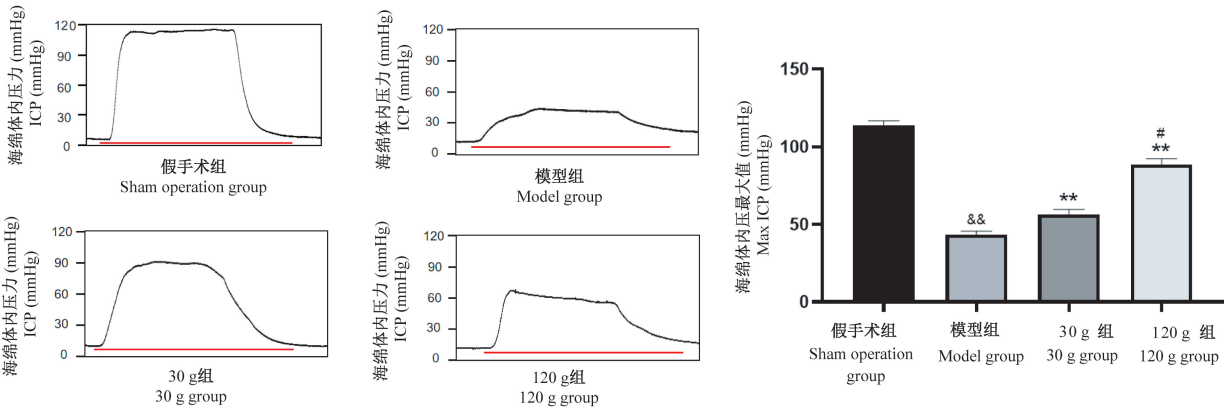


图 3 各组大鼠海绵体内压测定结果(n=3)

Figure 3 ICP measurement results in each group(n=3)

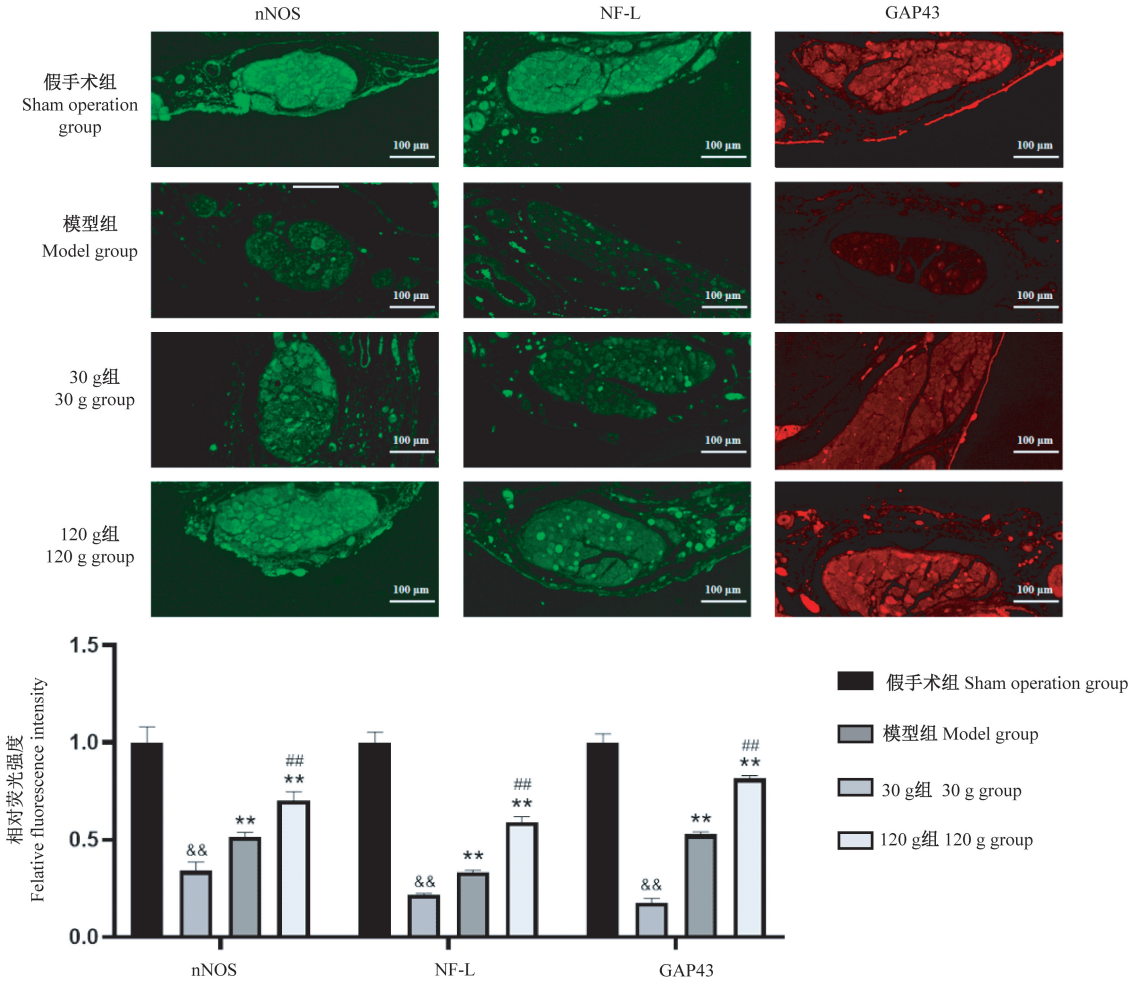


图 4 大鼠海绵体神经免疫荧光检测(× 100,n=3)

Figure 4 Immunofluorescence assay of cavernosum nerve in rats(× 100,n=3)

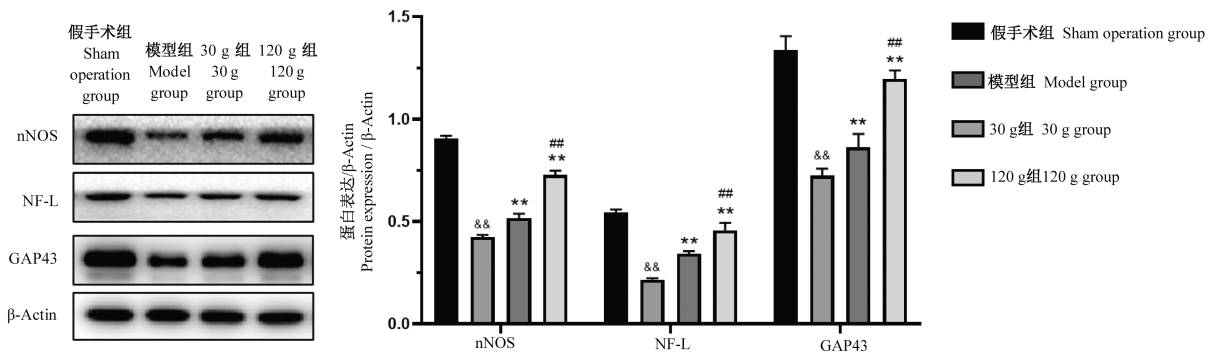


图5 各组大鼠海绵体 nNOS、NF-L、GAP43 表达变化(n=3)
Figure 5 Expression changes of nNOS、NF-L and GAP43 in cavernous of rats in each group(n=3)

3 讨论

海绵体神经损伤属于周围神经损伤,祖国医学中无此病名,但据其临床表现症状,与中医所谓“痹症”和“痿证”颇为相似,当属经络伤之范畴。《广嗣纪要·协期》曰:“气至则血至,阴茎则勃起刚”,可见男性的勃起需要健全的血气运行^[11],反而言之,当气血运行受阻则“血少不充,阴茎不怒”。RP 后 ED 病机多为经络不通,经气不续,气虚血滞,以致阴茎痿而不用。针对此病机,可考虑将益气活血法运用于临床治疗 RP 术后 ED。且中药药理学研究表明,益气活血方剂具有改善微循环、血液流变学、抗氧化等药理作用,可见,益气活血法或可于多方面调节、纠正 RP 后 ED。

补阳还五汤出自《医林改错》,是经典的益气活血方,大量研究结果表明,补阳还五汤可通过 SIRT1/VEGF 通路、减少自然杀伤细胞浸润、改善微循环等多个方面修复大鼠神经损伤^[12-14];Pan 等^[15]通过手术造成大鼠中动脉闭塞性神经损伤大鼠模型,随后予以补阳还五汤灌胃干预,灌胃后第 7 天与第 14 天大鼠神经损伤明显改善;刘青龙^[16]以补阳还五汤口服加药浴的方式干预坐骨神经损伤大鼠模型,干预后第 2、4、6 周,模型组大鼠坐骨神经传导速度较对照组显著增快;且临床数据显示,补阳还五汤能够明显改善缺血性卒中患者神经功能,经治疗后 NIHSS 评分、ADL 评分显著提高^[17]。也有学者通过研究证实,补阳还五汤能够改善博莱霉素诱导的小鼠肺纤维化^[18]。而临床上使用补阳还五汤治疗勃起功能障碍也有报道,胡卫东等^[8]运用加味补阳还五汤治疗糖尿病性 ED,亦取得较好的疗效,但细观文献中所用黄芪量仅为 30 g;且中华人民共和国药典中生黄芪最大用量也仅为 30 g^[19],而原方

中重用黄芪 120 g;全小林认为“重剂起沉疴”,治疗 ED 时一般重用生黄芪 120 g^[20]大补元气,令气旺血行。那么黄芪用量是否与其神经保护效果、改善勃起效果具有密切相关性,值得研究。

本实验通过钳夹 SD 大鼠海绵体神经造成 ED 模型后予以不同黄芪剂量的补阳还五汤灌胃干预,使用 ICP 测定评估大鼠勃起功能;实验结果表明:模型组大鼠 ICP 水平显著降低,而相对于模型组而言,30 g 组与 120 g 组大鼠 ICP 明显升高,且 120 g 组高于 30 g 组,这表明了补阳还五汤确实能改善大鼠勃起功能障碍,且 120 g 组治疗效果优于 30 g 组。从分子水平来看,模型组大鼠阴茎海绵体组织 NF-L、nNOS、GAP43 表达量显著降低,阴茎海绵体组织胶原纤维面积增大,补阳还五汤灌胃干预后,30 g 组与 120 g 组大鼠 nNOS、NF-L、GAP43 表达量基于模型组有所提高,且 120 g 组与 30 g 组的差异有统计学意义。nNOS 可以通过催化左旋精氨酸来产生 NO,而 NO 则为体内主要的舒张血管的物质,通过舒张神经滋养血管进而发挥保护神经的作用^[21-22],GAP43 在神经元支撑、营养、保护、轴突再生等方面起到重要的作用^[23-24],在神经修复过程中表达上调,被认为是神经损伤后再生的重要指标^[25];NF-L 作为细胞骨架组成主要组成成分,对于维持神经形态具有十分重要的作用^[26],神经损伤后失去营养作用,不能维持正常形态导致神经细胞结构发生改变,最终导致 NF-L 表达量下降。本研究中各组大鼠 nNOS、NF-L、GAP43 表达量的变化为补阳还五汤在神经保护再生方面作用提供了确切依据,也说明了补阳还五汤可通过保护、修复海绵体神经从而改善勃起功能障碍。然而从 Masson 染色中可看到,模型组大鼠海绵体平滑肌含量下降,胶原含量增加,而 30 g 组与 120 g 组大鼠阴茎海绵体胶平滑肌含量

增加,原纤维含量降低,海绵体平滑肌在海绵体组织中占 45%,其作为阴茎的重要组成部分,在阴茎勃起的启动和维持中发挥关键作用^[27],Cho 等^[28]提出海绵体损伤是引起阴茎纤维化的重要因素,与本实验结果相符;同时也意味着补阳还五汤在保护修复神经的同时还能在一定程度上改善阴茎组织纤维化从而改善勃起功能,但其确切机制有待深入研究。

综上所述,补阳还五汤可以通过神经修复有效改善大鼠勃起功能障碍并能在一定程度上改善阴茎海绵体组织纤维化,且《医林改错》原方所用高剂量黄芪用量的补阳还五汤治疗效果更为显著。

参 考 文 献(References)

- [1] Clavell HJ, Wang R. The controversy surrounding penile rehabilitation after radical prostatectomy[J]. Transl Androl Urol, 2017, 6(1): 2-11.
- [2] Capogrosso P, Salonia A, Briganti A, et al. Postprostatectomy erectile dysfunction: a review[J]. World J Mens Health, 2016, 34(2): 73-88.
- [3] Sridhar AN, Cathcart PJ, Yap T, et al. Recovery of baseline erectile function in men following radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: a prospective analysis using validated measures[J]. J Sex Med, 2016, 13(3): 435-443.
- [4] 赵凡, 赵剑锋, 张春和, 等. 基于“气血理论”论阳痿病机及治法[J]. 中国性科学, 2017, 26(8): 90-92.
Zhao F, Zhao JF, Zhang CH, et al. A preliminary discussion on the pathogenesis and therapy of Impotence based on qi-blood theory[J]. Chin J Hum Sex, 2017, 26(8): 90-92.
- [5] 赵凡, 张翔, 石兵, 等. 结合根治性前列腺切除术后勃起功能障碍的发病机制初探其中医药防治思路[J]. 中国男科学杂志, 2017, 31(6): 66-69.
Zhao F, Zhang X, Shi B, et al. A preliminary study on the pathogenesis of erectile dysfunction after radical prostatectomy[J]. Chin J Androl, 2017, 31(6): 66-69.
- [6] 李宏松, 龙潭, 吴惠琴, 等. 加味补阳还五汤在大鼠视神经损伤修复中的作用研究[J]. 眼科新进展, 2019, 39(11): 1032-1035.
Li HS, Long T, Wu HQ, et al. Effects of modified Buyang Huanwu Decoction on optic nerve repair after injury in rats[J]. Recent Adv Ophthalmol, 2019, 39(11): 1032-1035.
- [7] 郭晓辉, 卜保献, 李艳侠, 等. 补阳还五汤对大鼠 SCII 自噬相关蛋白影响的实验研究[J]. 华南国防医学杂志, 2020, 34(1): 5-8, 36.
Guo XH, Bo BX, Li YX, et al. Experimental study on the effect of Buyang Huanwu Decoction on the autophagy related proteins of SCII in rats[J]. Mil Med J South Chin, 2020, 34(1): 5-8, 36.
- [8] 胡卫东, 陈德宁, 邹达民, 等. 加味补阳还五汤治疗糖尿病性勃起功能障碍的疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(1): 86-87.
Hu WD, Chen ND, Zou DM, et al. Observation of clinical curative effect of modified Buyang Huanwu Decoction on diabetic erectile dysfunction[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2014, 32(1): 86-87.
- [9] Ye MY, Zhao F, Ma K, et al. Effect of HongJing I in treating erectile function and regulating RhoA pathway in a rat model of bilateral cavernous nerve injury[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 1083737.
- [10] 叶妙勇, 赵凡, 马轲, 等. 静脉注射针与自制 Pe-50 管针头用于大鼠阴茎海绵体内压测定的比较[J]. 中国实验动物学报, 2019, 27(6): 753-759.
Ye MY, Zhao F, Ma K, et al. Comparison of the use of intravenous infusion needle and self-made Pe-50 tube needle in the measurement of intracavernosal pressure in rat penis[J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2019, 27(6): 753-759.
- [11] 王琦. 宗筋论[J]. 中华中医药杂志, 2006, 10: 579-581.
Wang Q. On theory of male external genitals[J]. Chin J Tradit Chin Med, 2006, 10: 579-581.
- [12] Dou B, Zhou W, Li S, et al. Buyang Huanwu Decoction attenuates infiltration of natural killer cells and protects against ischemic brain injury[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 50(4): 1286-1300.
- [13] Zheng XW, Shan CS, Xu QQ, et al. Buyang Huanwu Decoction targets SIRT1/VEGF pathway to promote angiogenesis after cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. Front Neurosci, 2018, 12: 911.
- [14] 罗琳, 邓叔华, 易健, 等. 脑卒中后抑郁大鼠行为学的动态变化及中药补阳还五汤的干预作用[J]. 中国比较医学杂志, 2015, 25(4): 8-13.
Luo L, Deng SH, Yi J, et al. Dynamic changes of ethology and interventional effect of a traditional Chinese medicine Buyang Huanwu Decoction in rats with post-stroke depression[J]. Chin J Comp Med, 2015, 25(4): 8-13.
- [15] Pan R, Cai J, Zhan L, et al. Buyang Huanwu decoction facilitates neurorehabilitation through an improvement of synaptic plasticity in cerebral ischemic rats[J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17(1): 173.
- [16] 刘青龙. 补阳还五汤口服和药浴对损伤的大鼠坐骨神经传导速度的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2013, 23(2): 48-49.
Liu QL. Beneficial effect of oral administration and medicated bath of BuYang HuanWu decoction on the conduction velocity of injured rat sciatic nerve[J]. Chin J Comp Med, 2013, 23(2): 48-49.
- [17] 王晓棠. 补阳还五汤治疗脑梗死后遗症的临床疗效及安全性分析[J]. 中国医药指南, 2020, 18(14): 186-187.
Wang XT. Clinical efficacy and safety analysis of Buyang Huanwu Decoction in the treatment of sequelae of cerebral infarction[J]. Guide Chin Med, 2020, 18(14): 186-187.
- [18] Wang X, Li X, Wang LN, et al. Buyang Huanwu Decoction ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats via downregulation of related protein and gene expression[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 9185485.

- [19] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 1372 - 1373 [S]. 2015.
Chinese Pharmacopoeia Committee-Pharmacopoeia of the People's Republic of China: 1372-1373 [S]. 2015.
- [20] 万方. 全小林从络辨治阳痿验案 1 则[J]. 上海中医药杂志, 2011, 45(11): 37-38.
Wan F. Professor Tong Xiaolin's clinical experience in differentiating and treating impotence from collaterals: a case report[J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2011, 45(11): 37-38.
- [21] Li JR, Zhao YS, Chang Y, et al. Fasudil improves endothelial dysfunction in rats exposed to chronic intermittent hypoxia through RhoA/ROCK/NFATc3 pathway[J]. PLoS One, 2018, 13(4): e0195604.
- [22] 吴永杰, 顾文勇. 加减补阳还五汤对易卒中自发性高血压大鼠海马区一氧化氮的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2006, 16(8): 463-465.
Wu YJ, Gu WY. Effect of a Chinese traditional medicine Bu-Yang-Huan-Wu-Tang on the nitric oxide level in hippocampus in stroke-prone spontaneously hypertensive (SHR/SP) rats [J]. Chin J Comp Med, 2006, 16(8): 463-465.
- [23] Ma L, Shen CA, Gao L, et al. Anti-inflammatory activity of chitosan nanoparticles carrying NF- κ B/p65 antisense oligonucleotide in RAW264.7 macrophage stimulated by lipopolysaccharide[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2016, 142: 297-306.
- [24] Lei L, Tang L. Schwann cells genetically modified to express S100A4 increases GAP43 expression in spiral ganglion neurons in vitro[J]. Bioengineered, 2017, 8(4): 404-410.
- [25] Talman V, Amadio M, Osera C, et al. The C1 domain-targeted isophthalate derivative HMI-1b11 promotes neurite outgrowth and GAP-43 expression through PKC α activation in SH-SY5Y cells[J]. Pharmacol Res, 2013, 73: 44-54.
- [26] Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes[J]. Epilepsia, 2006, 47(7): 1094-120.
- [27] 乐岭, 王永, 向光大, 等. 津力达对高糖环境下大鼠阴茎海绵体平滑肌细胞表型转化的影响[J]. 华南国防医学杂志, 2018, 32(12): 817-821, 837.
Le L, Wang Y, Xiang GD. Effect of Jinlida on phenotypic conversion of corpus cavernosum smooth muscle cells in rats under high glucose conditions[J]. Mil Med J South Chin, 2018, 32(12): 817-821, 837.
- [28] Cho MC, Song WH, Paick JS. Suppression of cavernosal fibrosis in a rat model[J]. Sex Med Rev, 2018, 6(4): 572-582.

[收稿日期] 2020-07-14