调肝益肾汤、帕罗西汀单用和联用治疗早泄临床观察

李大伟[1]，戴 宁[2]

（1.安徽省中西医结合医院男科，安徽 合肥 230031；2.安徽中医药大学第一附属医院，安徽 合肥 230031）

[摘要]目的 观察单用帕罗西汀、调肝益肾汤及帕罗西汀联合调肝益肾汤治疗早泄的临床疗效。**方法** 将96例早泄患者随机分为帕罗西汀组、调肝益肾汤组、中西医结合组，每组32例。帕罗西汀组予以帕罗西汀，每次20 mg，口服，每晚1次；调肝益肾汤组予以中药调肝益肾汤口服，每日1剂，早晚分服；中西医结合组联合服用帕罗西汀与中药调肝益肾汤。3组疗程均为8周，比较3组患者治疗前后及停药10周末阴道内射精潜伏时间（intravaginal ejaculatory latency time，IELT）、中国早泄患者性功能指数（Chinese index of sexual function for premature ejaculation，CIPE）及不良反应。**结果** 治疗后及停药10周末，3组患者IELT均较治疗前明显延长（$P<0.05$），CIPE评分及各条目评分均较治疗前明显升高（$P<0.05$）；与帕罗西汀组、调肝益肾汤组比较，治疗后及停药10周末中西医结合组患者IELT明显延长（$P<0.05$），CIPE评分及各条目评分明显升高（$P<0.05$）。停药10周末，调肝益肾汤IELT显著大于帕罗西汀组（$P<0.05$），而CIPE评分及各条目评分与帕罗西汀组比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。3组不良反应发生率比较，差异无统计学差异（$P>0.05$）。**结论** 调肝益肾汤联合帕罗西汀治疗早泄的短期疗效和长期疗效较好，不良反应少。单用调肝益肾汤因其较好的安全性及长期疗效，亦有一定的临床应用价值。

[关键词]早泄；调肝益肾汤；帕罗西汀；中西医结合治疗

[中图分类号]R277.58 [DOI]10.3969/j.issn.2095-7246.2020.03.007

早泄是可以导致患者情绪低落、抑郁、自我否定甚至排斥性活动的一种男科疾病。由于早泄临床表现的不稳定性、定义的主观性以及患者的隐瞒，在一定程度上影响了其流行病学调查数据的真实性，各地区所调查、统计的数据亦有明显差异。国外流行病学调查显示，有16%～38%的男性存在早泄[1]。Althof等[2]发现早泄发病率为20%～30%。蔺小峰等[3]认为全球男性中早泄的患病人数高达1/3左右。Gao等[4]调查3 016名中国成年男性后发现，早泄的发病率为25.8%。尽管各地区、各机构统计的数据不一，但总体上来说，早泄的患者群体较为庞大，严重影响患者及其配偶的身心健康。目前西医学对早泄的治疗主要有选择性5-羟色胺再摄取抑制剂（selective serotonin reuptake inhibitors，SSRIs）如西酞普兰、帕罗西汀、舍曲林[5]，局部麻醉药物治疗，心理治疗以及磷酸二酯酶5抑制剂等，但治疗效果存在明显缺陷，或是效果差或是复发率高或是药物不良反应明显，不能长期服用。中医药因其辨证论治和不良反应少的治疗特色，越来越多地被运用到早泄的治疗中。但单独的中医治疗往往因起效慢，疗程长而被早泄患者所放弃。本研究选取96例早泄患者为研究对象，探讨帕罗西汀、调肝益肾汤及帕罗西汀联合调肝益肾汤治疗早泄的临床效果。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参照《精神障碍诊断与统计手册》[6]第五版规定，即阴茎插入阴道1 min左右发生射精，总是或几乎总是不能延迟射精；或是抽动次数少于15下就发生射精；由此造成消极的心理等。

1.2 纳入标准 ①患者年龄达20周岁以上者；②治疗前后均有规律的性生活及稳定的性伴侣3个月以上者；③早泄的原因不包括外伤、药物、精神障碍或是身体其他疾患所导致者；④对本研究知情并签署同意书者；⑤符合上述早泄诊断者。

1.3 排除标准 ①中重度勃起功能障碍，生殖器官畸形（包括先天性、外伤及医源性等），性染色体疾病或严重的心肝肾、内分泌疾病等；②精神病患者，或是性伴侣不能配合观察研究者；③正在服用其他可能影响观察结果的药物者。

1.4 一般资料 选取2017年10月至2019年3月在安徽省中西医结合医院男科门诊治疗的早泄患者共96例，随机分为帕罗西汀组、调肝益肾汤组、中西医结合组（调肝益肾汤联合帕罗西汀），每组32例。帕罗西汀组，年龄22～49岁，平均年龄（31.2±7.9）岁；病程7个月至13年，平均病程（3.5±3.1）年。调肝益肾汤组，年龄21～46岁，平均年龄（30.7±7.4）岁；病程6个月至12年，平均病程（3.7±2.6）年。中西医结合组，年龄22～48岁，平均年龄（30.1±6.9）岁；病程6个月至13年，平均病程

作者简介：李大伟（1981- ），男，硕士，主治医师

(3.2±3.4)年。3组患者年龄、病程比较,差异均无统计学意义[年龄:$F_{(2,93)}=0.155$,$P=0.856$;病程:$\chi^2=3.382$,$P=0.184$],具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法 帕罗西汀组予以盐酸帕罗西汀片(北京万生药业有限责任公司生产,国药准字号为H20133084,每片20 mg)20 mg,晚餐后口服,每日1次。调肝益肾汤组予调肝益肾汤口服,方药组成:芡实、莲须、煅龙骨、煅牡蛎各20 g,柴胡、白芍、巴戟天各15 g,炒白术、茯苓、当归、炒沙苑子、莲子、葎草各10 g,薄荷8 g,干姜6 g,蜈蚣2 g。采用新绿中药配方颗粒剂(生产厂家:四川新绿色药业科技发展股份有限公司;许可证号:川20160134),每日1剂,分早、晚服用,每次冲水200 mL,充分搅拌后温服。气滞明显者,加木香、郁金;下焦湿热明显者,加黄柏、车前草;纳食差者,加焦山楂、神曲等。中西医结合组将调肝益肾汤和西药帕罗西汀联合服用,方法同上。3组均持续服药8周。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 阴道内射精潜伏时间(intravaginal ejaculatory latency time,IELT) 分别在治疗前、治疗后及停药10周末记录3组患者的IELT,每个时间阶段至少记录5次,取其平均值。

2.2.2 性生活满意度 3组患者根据个人性功能情况填写中国早泄患者性功能指数(Chinese index of sexual function for premature ejaculation,CIPE)[7],包括控制射精难易程度(Q5)、患者性生活满意度(Q6)、配偶性生活满意度(Q7)、患者性生活自信度(Q9)、患者性生活焦虑程度(Q10),每一项由重到轻计为1~5分,最后计算5项问题的总分。

2.2.3 不良反应 治疗期间随时记录3组研究对象所出现的不良反应,比较不良反应发生率。

2.3 统计学方法 采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析。连续型变量采用"均数±标准差($\bar{x}\pm s$)"表示。3组不同时点均数比较采用含有一个重复测量变量的两因素方差分析,不良反应发生率比较采用χ^2检验。采用双侧检验,显著性水准为$\alpha=0.05$。

3 结果

3.1 3组患者治疗前后及停药10周末IELT比较 治疗前3组患者IELT比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后3组患者IELT均较治疗前明显升高($P<0.05$),停药10周末3组患者IELT均较治疗后显著降低($P<0.05$),但仍显著高于治疗前IELT($P<0.05$)。治疗后和停药10周末,中西医结合组IELT明显高于帕罗西汀组和调肝益肾汤组($P<0.05$)。停药10周末,调肝益肾汤组IELT显著大于帕罗西汀组($P<0.05$)。见表1。

表1 3组患者治疗前后及停药10周末IELT比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	IELT/min		
		治疗前	治疗后	停药10周末
帕罗西汀	32	1.06±0.19	4.72±2.16[a]	2.31±1.14[ab]
调肝益肾汤	32	1.02±0.21	4.09±1.93[a]	2.97±1.51[ab]*
中西医结合	32	1.11±0.27	6.68±1.79[a]*#	4.70±1.03[ab]*#

注:与治疗前比较,[a]$P<0.05$;与治疗后比较,[b]$P<0.05$;与帕罗西汀组比较,* $P<0.05$;与调肝益肾汤组比较,# $P<0.05$

3.2 3组患者治疗前后及停药10周末CIPE评分及各条目评分比较 治疗前3组患者CIPE评分及各条目评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后及停药10周末,3组患者CIPE评分及各条目评分较治疗前明显升高($P<0.05$),中西医结合组CIPE评分及各条目评分均明显高于帕罗西汀组、调肝益肾汤组($P<0.05$)。停药10周末,调肝益肾汤组CIPE评分及各条目评分与帕罗西汀组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 3组治疗前后及停药10周末CIPE评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CIPE评分			Q5评分			Q6评分		
		治疗前	治疗后	停药10周末	治疗前	治疗后	停药10周末	治疗前	治疗后	停药10周末
帕罗西汀	32	8.34±1.29	15.75±2.78[a]	12.91±1.92[ab]	1.47±0.51	2.75±0.72[a]	3.03±0.59[a]	1.41±0.50	2.91±0.78[a]	2.38±0.98[ab]
调肝益肾汤	32	8.59±1.21	15.25±2.60[a]	13.31±2.15[ab]	1.63±0.71	3.31±0.64[a]*	3.13±0.66[a]	1.44±0.50	2.75±0.92[a]	2.34±0.75[a]
中西医结合	32	8.72±1.49	21.94±2.03[a]*#	18.41±2.27[ab]*#	1.66±0.60	4.56±0.62[a]*#	4.03±0.65[ab]*#	1.44±0.50	3.97±0.59[a]*#	3.69±0.86[a]*#

组别	n	Q7评分			Q9评分			Q10评分		
		治疗前	治疗后	停药10周末	治疗前	治疗后	停药10周末	治疗前	治疗后	停药10周末
帕罗西汀	32	1.69±0.69	3.28±0.89[a]	2.28±0.85[ab]	1.56±0.50	3.13±0.42[a]	2.25±0.95[ab]	2.22±0.91	3.69±0.90[a]	2.97±0.69[ab]
调肝益肾汤	32	1.69±0.64	3.22±0.83[a]	2.66±0.70[ab]	1.59±0.50	3.03±0.69[a]	2.50±0.95[ab]	2.25±0.84	2.94±0.95[a]*	2.69±0.86
中西医结合	32	1.75±0.57	4.25±0.92[a]*#	3.56±0.76[ab]*#	1.53±0.51	4.56±0.84[a]*#	3.59±0.71[ab]*#	2.34±0.83	4.59±0.76[a]*#	3.53±0.92[ab]*#

注:与治疗前比较,[a]$P<0.05$;与治疗后比较,[b]$P<0.05$;与帕罗西汀组比较,* $P<0.05$;与调肝益肾汤组比较,# $P<0.05$

3.3 3组患者不良反应比较 服药过程中,帕罗西汀组2例患者出现恶心,2例患者出现便秘,1例患者出现头晕,2例患者出现倦怠乏力,不良反应发生率为21.88%;调肝益肾汤组仅1例患者出现恶心、胃肠道不适,不良反应发生率为3.12%;中西医结合组1例患者出现恶心,2例患者出现倦怠乏力,不良反应发生率为9.38%。3组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

4 讨论

近年来，随着社会、经济的快速发展，男性在工作、生活中所面临的压力越来越大，再加上自然环境、食品污染的日益加重及不良的生活习惯等，男性早泄的发病率日趋升高。早泄的发病原因、机制尚不明确，既往人们多将其纳入心理疾病范畴，认为焦虑、恐惧或是早期仓促性经验等影响男性的射精潜伏期。目前解释早泄的多种生物因素包括中枢神经系统5-羟色胺神经递质紊乱，阴茎头敏感度过高，遗传变异，勃起功能障碍与前列腺疾病，心理因素等[8]。现代研究发现，中枢神经递质5-羟色胺及其受体对射精调节起到重要的作用[9]，而在此理论基础上研发的SSRIs已成为早泄治疗的一线方案[10]。帕罗西汀作为一种高选择的SSRIs，其作用机制是通过选择性抑制神经细胞突触前膜5-羟色胺再摄取，提高突触间隙5-羟色胺的浓度，从而激活突触后膜5-羟色胺受体，提高射精阈值，发挥其延迟射精的功能[11-12]。本研究中帕罗西汀组单用帕罗西汀治疗早泄8周，治疗后患者的IELT值、CIPE评分均较治疗前明显升高，说明该药治疗早泄具有一定的临床效果。但通过对该组患者停药后10周疗效的观察，其IELT值、CIPE评分均下降，出现早泄复发，说明帕罗西汀存在停药后症状“反跳”。

早泄属中医学“臻疾”“溢精”“鸡精”“泄精”等[5]范畴。陈士铎《辨证录·种嗣门》中记载：“男子有精滑之极，一到妇女之门，即便泄精，欲勉强图欢不得，且泄精甚薄。”[13]对于其病因病机，中医学认为精液的藏泄与心、肝、脾、肾密切相关，肾为藏精之本，肝为精液藏泄之枢机，心脾协调，四脏共调精液的储藏与排泄[14]。故早泄的治疗原则以调肝益肾为主，佐以健脾宁心。本研究中所采用的调肝益肾汤为逍遥散合金锁固精丸组方加减。逍遥散出自宋代《太平惠民和剂局方》，方中柴胡味辛、苦，性升散，入肝经，主疏肝、调肝；当归味甘、辛，白芍味酸、苦，两者均入肝、脾经，主柔肝、健脾、养血；白术味苦、甘，归脾、胃经，茯苓味甘、淡，归心、肺、脾、肾经，两药合用主健脾利湿，使中焦得运，气血有源；甘草益气补中之时兼调和诸药；少佐薄荷清肝郁之热以助柴胡之功，三片生姜温中以培后天之土。金锁固精丸出自《医方集解》，方中沙苑子味甘，入肝、肾经，补肾固精，《本经逢源》称其“为泄精虚劳要药，最能固精”[15]；芡实、莲须、莲子三药均味甘、涩，入脾、肾经，主补脾益肾固精；龙骨味涩、甘，牡蛎味咸、平，两药皆入肝、肾经，煅制而用固涩止遗，此外尚具重镇安神之效，神安则精藏。本研究所用调肝益肾汤，将上述两方加减，去甘草，易生姜为干姜，以增强其温中、回阳、通脉之效，加巴戟天温肾阳、固肾精；葎草清热利尿，防下焦湿热积聚；“久病必致瘀”，故加用辛温之蜈蚣，疏通瘀滞之经脉。全方治疗早泄，标本兼顾，共奏调肝、健脾、益肾、固精之效。

本研究通过观察单用帕罗西汀、调肝益肾汤及帕罗西汀联合调肝益肾汤3种方法治疗早泄的临床疗效，发现治疗后3组IELT值、CIPE评分均较治疗前明显升高，其中中西医结合组治疗效果最佳，其次为帕罗西汀组，最后为调肝益肾汤组。停药10周末，中西医结合组临床疗效仍明显优于单用帕罗西汀组和调肝益肾汤组。值得注意的是，此期调肝益肾汤组的临床疗效则稍优于帕罗西汀组，这与SSRIs停药后的“反跳”现象相吻合，而本研究中差异无统计学意义，可能与样本量小有关。3组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），这也可能与样本量小有关。其中调肝益肾汤组低于帕罗西汀组，中西医结合组稍低于帕罗西汀组，这是因为中药在治疗早泄的同时，亦可减少或消除帕罗西汀所产生的不良反应。

总体来看，中西医结合治疗方法是治疗早泄的理想方案，不管是短期疗效还是长期疗效，亦或是安全性方面。这与王中等[13]、张健[16]、闫向前[17]的研究结果一致。当然，单用中药调肝益肾汤因其极低的不良反应发生率及较好的长期疗效，尤其适用于一些从事特殊职业，不方便服用帕罗西汀的患者，如高空作业者、司机。因本研究中所纳入病例来源有限，样本量较小，观察指标IELT值、CIPE评分受主观因素影响较多，故结果可能存在一定误差。未来将尽可能进行大样本、多中心研究，以取得更准确结果。

参考文献：

[1] SEREFOGLU E C, SAITZ T R. New insights on premature ejaculation: a review of definition, classification, prevalence and treatment[J]. Asian J Androl, 2012, 14(6): 822-829.

[2] ALTHOF S E, MCMAHON C G, WALDINGER M D, et al. An update of the International Society of Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation(PE)[J]. J Sex Med, 2014(11): 1392-1422.

[3] 蔺小峰，雷光辉，王珂，等. 疏肝益阳胶囊联合文拉法辛治疗早泄伴有勃起功能障碍的临床观察[J]. 中国性科学，2017，26(5)：18-21.

[4] GAO J, ZHANG X, SU P, et al. Prevalence and factors associated with the complaint of premature ejaculation and the four premature ejaculation syndromes: a large observational study in China[J]. J Sex Med, 2013, 10

(7):1874-1881.
[5] 张敏建,张春影,金保方,等.早泄中西医结合诊疗指南:试行版[J].中华男科学杂志,2018,24(2):176-181.
[6] 美国精神医学学会.精神障碍诊断与统计手册[M].张道龙,译.北京:北京大学出版社,2015:434-435.
[7] 袁亦铭,辛钟成,金泰乙,等.中国早泄患者性功能评价表对早泄患者的多维评估[J].中国男科学杂志,2003,17(5):302-306.
[8] 李培勇.帕罗西汀联合疏肝益阳胶囊治疗早泄疗效观察[J].中国性科学,2018,27(10):17-19.
[9] 吴小伟,曾玉燕.疏肝益阳胶囊联合舍曲林治疗早泄临床观察[J].中华男科学杂志,2015,21(11):1010-1013.
[10] 郭军,张春影,张国喜,等.PE筛查与医患沟通-PE诊治中国专家共识[J].中国男科学杂志,2016,30(6):57-60.
[11] 张超.帕罗西汀联合坦索罗辛治疗原发性早泄的临床研究[D].重庆:第三军医大学,2014.
[12] LINTON K D,WYLIE K R. Recent advances in the treatment of premature ejaculation[J]. Drug Des Devel Ther,2010,18(4):1-6.
[13] 王中,刘东波.自拟固精汤联合帕罗西汀治疗早泄的临床观察[J].中国男科学杂志,2018,32(1):53-54.
[14] 海艺贝,冯万利,梁沛华.柴胡疏肝散加味联合达泊西汀治疗肝气郁结型早泄临床研究[J].中医学报,2017,32(5):852-855.
[15] 张向伟,柳红芳,王养忠,等.金匮肾气丸在慢性肾功能不全治疗中应用探讨[J].中华中医药杂志,2017,32(7):3106-3108.
[16] 张健.安神固阳方联合盐酸帕罗西汀治疗原发性早泄的临床观察[J].四川中医,2018,36(11):119-121.
[17] 闫向前.用伊木萨克片联合盐酸帕罗西汀片治疗早泄的效果分析[J].当代医药论丛,2015,13(23):254-255.

(收稿日期:2019-10-10;编辑:曹健)

Clinical Effect of Tiaogan Yishen Decoction and Paroxetine Used Alone or in Combination in Treatment of Premature Ejaculation

LI Da-wei[1], *DAI Ning*[2]

(1. *Department of Andrology, Anhui Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Anhui Hefei* 230031, *China*; 2. *The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Anhui Hefei* 230031, *China*)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the clinical effect of paroxetine and Tiaogan Yishen Decoction used alone or in combination in the treatment of premature ejaculation. **Methods** A total of 96 patients with premature ejaculation were randomly divided into paroxetine group, Tiaogan Yishen Decoction group, and paroxetine+Tiaogan Yishen Decoction group, with 32 patients in each group. The patients in the paroxetine group were given oral administration of paroxetine (20 mg) once every night, those in the Tiaogan Yishen Decoction group were given oral administration of the traditional Chinese medicine Tiaogan Yishen Decoction 1 dose per day (divided into two portions and taken in the morning and evening), and those in the paroxetine+Tiaogan Yishen Decoction group were given oral administration of paroxetine and Tiaogan Yishen Decoction. The course of treatment was 8 weeks for all groups, and the three groups were compared in terms of intravaginal ejaculatory latency time (IELT), Chinese Index of Sexual Function for Premature Ejaculation (CIPE), and adverse events before and after treatment and at week 10 after drug withdrawal. **Results** After treatment and at week 10 after drug withdrawal, all three groups had significant increases in IELT and the total score and the scores of each item of CIPE ($P<0.05$). Compared with the paroxetine group and the Tiaogan Yishen Decoction group, the paroxetine+Tiaogan Yishen Decoction group had a significant increase in IELT after treatment and at week 10 after drug withdrawal ($P<0.05$). At week 10 after drug withdrawal, the Tiaogan Yishen Decoction group had a significantly longer IELT than the paroxetine group ($P<0.05$), while there were no significant differences in the total score and the scores of each item of CIPE between the two groups ($P>0.05$). There was no significant difference in the incidence rate of adverse events between the three groups ($P>0.05$). **Conclusion** Tiaogan Yishen Decoction combined with paroxetine has good short- and long-term effects and few adverse effects in the treatment of premature ejaculation. The traditional Chinese medicine Tiaogan Yishen Decoction also has a certain application value in clinical practice because of its good safety and long-term effect.

[**Key words**] Premature ejaculation; Tiaogan Yishen Decoction; Paroxetine; Integrated traditional Chinese and Western Medicine therapy