

基于Meta分析评估补肾活血法在治疗糖尿病性勃起功能障碍中的效果与安全性

黄 砾¹, 张 瑞^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属二院男科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年8月23日; 录用日期: 2025年9月17日; 发布日期: 2025年9月26日

摘 要

目的: 系统评价补肾活血法治疗糖尿病性勃起功能障碍(diabetes mellitus erectile dysfunction, DMED)的临床疗效及安全性。方法: 通过计算机检索CNKI、万方、维普、SinoMed、PubMed、Cochrane Library、Embase和Web of Science等中外数据库, 筛选采用补肾活血法治疗DMED的随机对照试验, 检索时间范围为各数据库建库至2025年5月31日。文献质量使用Cochrane风险偏倚评估工具进行评价, Meta分析采用Stata 12.0软件进行。对于纳入研究超过10项时, 采用Egger检验评估发表偏倚。证据质量通过GRADE系统进行分级评价。结果: 共纳入16项研究, 涉及病人1539例。Meta分析结果表明, 试验组在临床总有效率[RR = 1.39, 95%CI (1.24, 1.56), $P < 0.0001$]、国际勃起功能指数-5 (International Index of Erectile Function-5, IIEF-5) [WMD = 4.16, 95%CI (2.17, 6.16), $P < 0.0001$]、空腹血糖(Fasting Blood Glucose, FBG) [WMD = -0.89, 95%CI (-1.35, -0.44), $P < 0.0001$]、睾酮(Testosterone, T) [WMD = 3.21, 95%CI (1.43, 4.99), $P < 0.0001$]、雌二醇(Estradiol, E₂) [WMD = -19.34, 95%CI (-30.54, -8.14), $P = 0.001$]上均优于对照组, 且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。糖化血红蛋白(Glycated Hemoglobin, HbA1c)由于研究数量不足, 仅1项研究报告了具体数据, 未能进行Meta分析, 仅对其进行描述性分析。两组间不良事件的发生率差异无统计学意义[RR = 1.00, 95%CI (0.51, 1.96), $P = 0.993$]。在GRADE证据质量评估中, 临床总有效率的证据质量被评为“极低”, 而其他各项指标的证据质量均为“低”。结论: 补肾活血法治疗DMED具有一定的临床疗效和安全性, 但考虑到纳入研究的方法学质量普遍偏低、高异质性, 且发表偏倚分析提示疗效可能被高估, 上述结论的可靠性有限, 未来需更多高质量研究予以验证。

关键词

糖尿病, 勃起功能障碍, 补肾活血法, Meta分析

*通讯作者。

A Meta-Analysis Evaluating the Efficacy and Safety of Tonifying Kidney and Activating Blood Therapy for Diabetic Erectile Dysfunction

Luo Huang¹, Rui Zhang^{2*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Andrology Department, Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Aug. 23rd, 2025; accepted: Sep. 17th, 2025; published: Sep. 26th, 2025

Abstract

Aim: This systematic review examines the clinical efficacy and safety of Tonifying Kidney and Activating Blood Therapy for treating diabetes mellitus erectile dysfunction (DMED). **Methods:** A computer-based search was conducted across both Chinese and international databases, including CNKI, Wanfang, VIP, SinoMed, PubMed, Cochrane Library, Embase, and Web of Science, to select randomized controlled trials (RCTs) that used Tonifying Kidney and Activating Blood Therapy for treating DMED. The search covered literature from the inception of each database to May 31, 2025. The quality of the included studies was assessed using the Cochrane Risk of Bias tool, and the meta-analysis was performed using Stata 12.0 software. When more than 10 studies were included, Egger's test was applied to evaluate publication bias. The quality of evidence was graded using the GRADE system. **Results:** A total of 16 studies, encompassing 1539 patients, were included in this analysis. The meta-analysis demonstrated that, compared with the control group, the experimental group showed significant superiority in overall clinical efficacy [$RR = 1.39$, 95% CI (1.24, 1.56), $P < 0.0001$], International Index of Erectile Function-5 (IIEF-5) score [$WMD = 4.16$, 95% CI (2.17, 6.16), $P < 0.0001$], fasting blood glucose [$WMD = -0.89$, 95% CI (-1.35, -0.44), $P < 0.0001$], testosterone [$WMD = 3.21$, 95% CI (1.43, 4.99), $P < 0.0001$], and estradiol [$WMD = -19.34$, 95% CI (-30.54, -8.14), $P = 0.001$], all with statistically significant differences ($P < 0.05$). Due to the insufficient number of studies, only one study reported specific data on glycated hemoglobin (HbA1c), and a meta-analysis could not be performed; instead, a descriptive analysis was conducted. The difference in the incidence of adverse events between the two groups was not statistically significant [$RR = 1.00$, 95% CI (0.51, 1.96), $P = 0.993$]. In the GRADE assessment of evidence quality, the level of evidence for clinical total efficacy was rated as "very low", while the evidence quality for all other indicators was rated as "low". **Conclusion:** Tonifying Kidney and Activating Blood Therapy may provide clinical benefit and exhibit an acceptable safety profile in DMED. However, because the included studies are generally of low methodological quality, display substantial heterogeneity, and show indications of publication bias suggesting that effects may be overestimated, the overall reliability of these conclusions is limited. Further high-quality studies are warranted to validate these findings.

Keywords

Diabetes Mellitus, Erectile Dysfunction, Tonifying Kidney and Activating Blood Therapy, Meta-Analysis



1. 引言

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一类以持续性高血糖为特征的慢性代谢性疾病, 其中男性患者常并发勃起功能障碍(erectile dysfunction, ED)。研究表明, 糖尿病患者的 ED 患病率比非糖尿病患者高出约 3.5 倍[1]。糖尿病性勃起功能障碍(diabetes mellitus erectile dysfunction, DMED)不仅严重影响患者的生活质量和家庭和谐, 更与心血管疾病等严重并发症密切相关, 需引起临床高度重视。目前, 西医首选治疗为 5 型磷酸二酯酶抑制剂(Phosphodiesterase type 5 inhibitors, PDE5i), 但该类药物可能引起头痛、面部潮红等不良反应, 且对存在严重血管内皮功能障碍的 DMED 患者疗效欠佳, 因此亟需探索更有效的治疗策略[2]-[4]。

DMED 在中医理论中归属于“消渴”“阳痿”范畴。阳痿的发生与肾气肾精亏虚密切相关, 如《诸病源候论》所云: “肾开窍于阴, 若劳伤于肾, 肾虚不能荣于阴器, 故痿弱也”[5]。此外, 消渴日久, 可致肾阴阳两虚, 一方面导致阴茎失养而发为阳痿, 另一方面因肾阴亏虚致精血不足、血行不畅, 以及肾阳虚损、气化失司, 进一步促使血瘀内生, 加重病情[6]。因此, 中医治疗 DMED 应以补肾为本, 辅以活血通络。当前, 关于补肾活血法治疗 DMED 的研究多为单中心、小样本, 疗效评价标准不一, 其整体疗效与安全性缺乏系统性的循证医学评估。本研究通过 Meta 分析方法, 系统评估了补肾活血法治疗 DMED 的疗效和安全性, 旨在为其临床应用提供循证支持。

2. 资料与方法

2.1. 文献查阅

本研究通过计算机检索中国知网(CNKI)、万方(Wanfang)、维普(VIP)、中国生物医学文献数据库(SinoMed)、PubMed、Cochrane Library、Embase 和 Web of Science 等中外数据库, 筛选自各数据库建立至 2025 年 5 月 31 日, 关于补肾活血法干预 DMED 的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。检索语言限制为中文和英文。中文检索词包括“糖尿病”“勃起功能障碍”“补肾活血”“益肾”“随机对照试验”等; 英文检索词包括“diabetes mellitus”“erectile dysfunction”“Medicine, Chinese Traditional”“RCT”等。检索策略采用主题词和自由词结合的方法, 并辅以参考文献追溯以进行补充检索。以 PubMed 数据库为例, 具体检索策略见图 1。

```
((("Diabetes Mellitus"[Mesh]) OR (((diabetes[Title/Abstract]) OR (diabetes mellitus[Title/Abstract])))) AND ((("Erectile Dysfunction"[Mesh]) OR (((((((Erectile Dysfunction[Title/Abstract]) OR (Dysfunction. Erectile[Title/Abstract]) OR (Impotence[Title/Abstract]) OR (Male Impotence[Title/Abstract]) OR (Impotence. Male[Title/Abstract]) OR (Male sexual Impotence[Title/Abstract]) OR (Impotence. Male sexual[Title/Abstract]) OR (Sexual impotence. Male[Title/Abstract]) OR (Erectile Dysfunction[Title/Abstract])))) AND ((("Medicine, Chinese Traditional"[Mesh]) OR (((((((((((Bu Shen Huo Xue[Title/Abstract]) OR (Nourishing kidney[Title/Abstract] AND activating blood[Title/Abstract]) OR (Nourishing kidney[Title/Abstract] AND removing stasis[Title/Abstract]) OR (Consolidate renal essence[Title/Abstract]) OR (Help build kidneys[Title/Abstract]) OR (Help build the kidney[Title/Abstract]) OR (Invigorate the kidney[Title/Abstract]) OR (kidney reinforcing[Title/Abstract]) OR (Tonify the kidney[Title/Abstract]) OR (Reinforce the kidney[Title/Abstract]) OR (Chinese medicine[Title/Abstract]) OR (Integrated traditional Chinese[Title/Abstract] AND Western Medicine[Title/Abstract]) OR (TCM[Title/Abstract]) OR (Chinese herbal medicine[Title/Abstract])))) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract]))))
```

Figure 1. PubMed search strategy

图 1. PubMed 检索策略

2.2. 纳入标准

2.2.1. 研究类型

公开发表的 RCT, 对盲法不作限制。

2.2.2. 研究对象

1) 符合 DMED 诊断的患者, 诊断标准参考《糖尿病合并男性性功能障碍多学科中国专家共识》[4]; 2) 病人年龄 ≥ 20 岁; 3) 基线资料具有可比性($P > 0.05$)。

2.2.3. 干预措施

两组患者均接受常规基础治疗(如健康教育、生活方式指导、常规降糖等)。对照组采用安慰剂、PDE5i 或其他西医药物等。试验组在常规治疗或对照组治疗基础上, 联合补肾活血法。补肾活血法的认定需满足双重标准: 一是所用中药复方或制剂的核心药物须包含至少 2 味具有明确“补肾”功效(如熟地黄、山茱萸、枸杞子、菟丝子、淫羊藿等)及至少 2 味具有明确“活血”功效(如丹参、川芎、当归、桃仁、红花、赤芍、牛膝等)的中药, 判定标准参考《中药学》[7]; 二是所纳入文献必须在理论或方法学部分明确阐述其核心治疗法则为“补肾活血”或使用了“补肾”、“益肾”、“温肾”、“活血”、“化瘀”、“通络”等直接相关的关键术语。

2.2.4. 观察指标

主要结局指标包括总有效率、国际勃起功能指数问卷表-5 (IIEF-5)评分、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、睾酮(T)、雌二醇(E2)及不良事件。

2.3. 排除标准

1) 重复发表或无法提取数据的文献; 2) 未报告相关结局的文献; 3) 非临床研究(如综述、动物实验、个案报告等); 4) 试验组联合其他中医疗法(如针灸)或对照组使用中成药的文献; 5) 学位论文及会议论文。

2.4. 文献筛选及资料提取

由两位研究者独立进行文献筛选与数据提取, 并相互交叉核对以确保一致性。首先, 使用 Endnote 20 软件进行去重处理, 随后根据预设纳排标准, 通过阅读文献标题、摘要及全文筛选符合条件的研究。若在筛选过程中出现分歧, 则由第三位研究者进行裁决。提取的数据包括: 1) 基本信息(作者、发表年份); 2) 研究对象特征; 3) 干预措施及其疗程; 4) 偏倚风险评估因素; 5) 各结局指标的数据。

2.5. 文献质量评价

两位研究者独立使用 Cochrane 偏倚风险评估工具对纳入研究的方法学质量进行评价, 评估的主要方面包括随机序列生成、分配隐藏、盲法实施、数据完整性、选择性报告以及其他潜在偏倚因素。若评价结果存在分歧, 可通过讨论协商解决, 必要时由第三方介入裁定。

2.6. 统计方法

数据分析使用 Stata 12.0 软件进行。对于二分类变量, 采用相对危险度(RR)及其 95%置信区间(CI)表示; 连续变量则使用加权均数差(WMD)及 95% CI。研究间异质性通过 I^2 和 Q 检验评估。若 $P \geq 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$, 表明异质性较低, 采用固定效应模型; 否则, 使用随机效应模型, 并通过亚组或敏感性分析探讨异质性来源。当纳入研究超过 10 项时, 采用漏斗图和 Egger 检验评估发表偏倚。最后, 采用 GRADE 框架评估各结局的证据质量。

3. 结果

3.1. 文献检索结果

初检获得 712 篇文献, 经去重并阅读标题和摘要, 筛选出 56 篇相关文献。通过阅读全文, 最终纳入 16 篇[8]-[23]符合标准的 RCT。文献筛选流程见图 2。

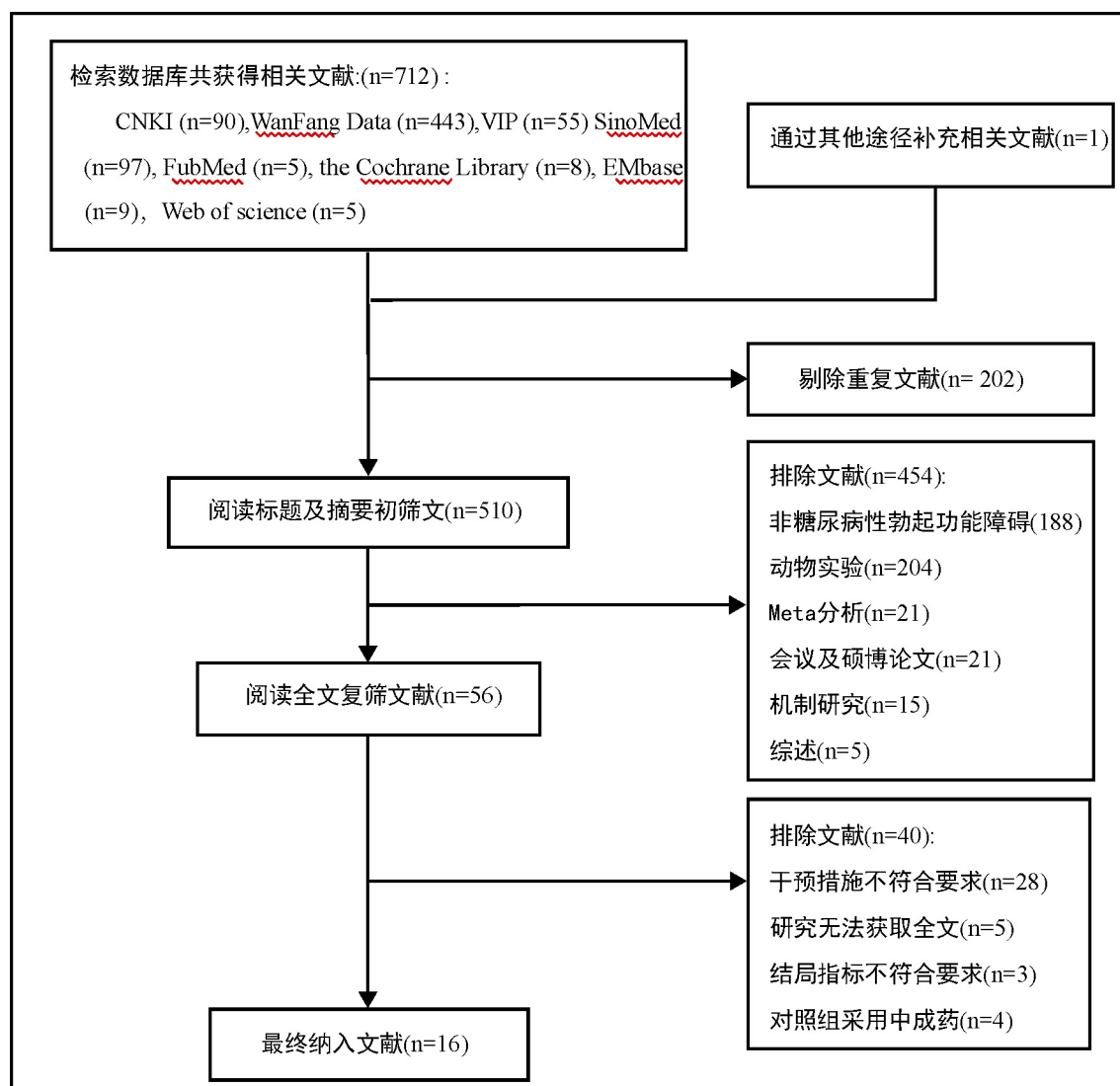


Figure 2. Flowchart of literature screening

图 2. 文献筛选示意图

3.2. 纳入文献概况

共纳入 16 项中文研究, 涉及 1539 名患者(试验组 782 例, 对照组 757 例)。基本信息见表 1。

3.3. 文献偏倚风险评估

借助 Cochrane 推荐的风险评估方法, 对纳入的 16 项文献进行了质量判定, 其中, 6 项[8] [12] [13] [21]-[23]研究采用随机数字表法, 1 项[14]采用抽签法, 故判定为“低风险”; 其余研究未对具体方法进

Table 1. Basic information of included studies
表 1. 纳入研究基本信息

纳入研究	样本量		年龄/岁		干预措施		疗程	观察指标
	T	C	T	C	T	C		
刘丽辉[15] 2017	90	90	41.6 ± 2.5	43.6 ± 2.9	对照组 + 自拟温肾活血通络汤	常规疗法 + 伐地那非, 10 mg, qd, po + 阿昔莫司, 0.25 g, bid, po	1 个月	①③⑤
刘剑新[14] 2012	95	95	35~49	35~49	常规疗法 + 温肾活血汤	常规疗法 + 安慰剂	3 个月	①③
刘爱华[13] 2008	39	39	24~60	28~55	常规疗法 + 补肾活血汤	常规疗法 + 阿司匹林肠溶片, 100 mg, qd, po + 前列地尔 5 μg/d, qd, ivgtt + 甲钴胺 500 μg, qd, im	3 个月	①②
吴庆恒[19] 2023	40	40	-	-	对照组 + 益肾通络方	常规疗法 + 他达拉非片 5 mg, qd, po	2 个月	①③
姚沛雨[20] 2013	60	60	40~70	40~70	常规疗法 + 十一味益肾降糖片	常规疗法 + 安慰剂	3 个月	①② ④⑤
孙松[17] 2021	33	33	-	-	对照组 + 活血通络起痿汤	常规疗法 + 他达拉非片, 5 mg, qd, po	1 个月	①③
张继伟[21] 2022	32	31	44.20 ± 14.20	42.25 ± 13.02	常规疗法 + 羊藿三七方颗粒	常规疗法 + 他达拉非片, 5 mg, qd, po	1 个月	③⑤
张茂根[22] 2012	20	20	30~49	30~46	常规疗法 + 温肾活血通络汤	常规疗法	1 个月	①③
李宪锐[12] 2022	41	41	41.35 ± 5.29	40.31 ± 6.48	对照组 + 填精通络汤	常规疗法 + 他达拉非片, 5 mg, qd, po	1 个月	①③④
潘章宇[16] 2020	20	20	41.00 ± 5.43	41.50 ± 5.13	常规疗法 + 益肾活血汤	常规疗法 + 依帕司他胶囊, 50 mg, tid, po	3 个月	①②
王健[18] 2009	40	40	26~67	28~65	对照组 + 玉母桃汤	常规疗法 + 育亨宾, 5.4 mg, tid, po	2 个月	①
胡卫东[9] 2014	30	30	42.6 ± 13.3	42.6 ± 13.3	常规疗法 + 加味补阳还五汤	常规疗法	2 个月	①
胡彦军[10] 2014	41	41	23~65	23~65	对照组 + 右归活血汤	常规疗法 + 枸橼酸西地那非片 50 mg (性生活前服用)	2 个月	①⑤
艾力亚斯·阿不拉[8] 2019	73	73	51.63 ± 4.15	51.87 ± 4.26	对照组 + 益肾活血汤	常规疗法 + 缬沙坦胶囊, 80 mg, qd, po	3 个月	①③④ ⑤
张倩[23] 2025	80	80	42.4 ± 3.1	42.4 ± 3.2	对照组 + 启阳胶囊	常规疗法 + 枸橼酸西地那非片 50 mg (性生活前服用)	2 个月	①③④ ⑤
黄晨昕[11] 2006	48	24	46.5 ± 14.2	44.2 ± 12.6	常规疗法 + 益肾通络法	常规疗法	3 个月	①③

注: T 代表试验组, C 代表对照组; qd 为每日一次, bid 为每日两次, tid 为每日三次; po 为口服, ivgtt 为静脉滴注, im 为肌肉注射。结局指标为: ① 总有效率; ② 血糖监测项目涵盖空腹血糖和/或糖化血红蛋白; ③ 国际勃起功能指数-5 评分; ④ 性激素相关指标: 睾酮和/或雌二醇; ⑤ 不良反应。

行描述, 因此判定为“不清楚”。由于所有文献均未明确说明分配隐藏情况, 因此该项风险评估为“不清楚”。仅有 1 项研究[14]明确采用双盲设计, 评定为“低风险”。其余研究未提及盲法, 均判定为“不清

楚”。3 项研究[14] [19] [21]存在病例脱落问题, 评定为“高风险”; 其余研究数据完整, 评定为“低风险”。所有纳入文献的结局指标报告充分, 均为“低风险”。此外, 各研究均未说明其他潜在偏倚, 故此项判定为“不清楚”。偏倚风险评估具体见图 3、图 4。

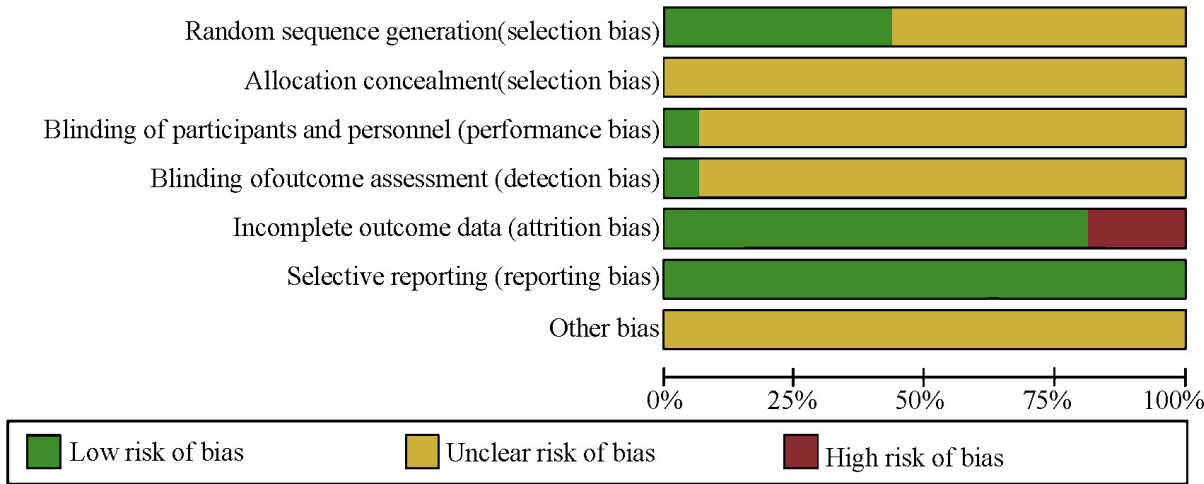


Figure 3. Proportional distribution of risk of bias
图 3. 偏倚风险比例分布图

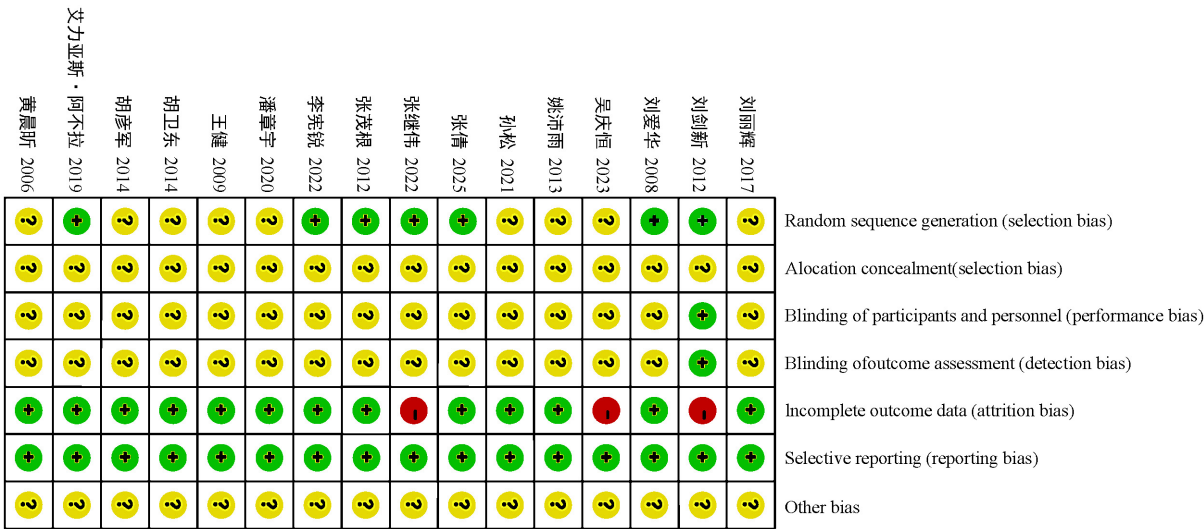


Figure 4. Risk of bias summary
图 4. 偏倚风险汇总图

3.4. Meta 分析结果

3.4.1. 临床总有效率

15 项研究[8]-[20] [22] [23]报告了该指标。各研究间存在较高的异质性($P < 0.0001$, $I^2 = 74.1\%$), 采用随机效应模型进行分析。结果显示, 试验组的总有效率高于对照组[$RR=1.39$, $95\%CI (1.24, 1.56)$, $P < 0.0001$], 详见图 5。

敏感性分析结果表明, 逐一剔除各研究后, 异质性未见明显变化, 提示结果具有良好的稳定性。根据对照组的干预方式进行了亚组分析(详见表 2), 结果显示, 试验组在不同对照组干预方式下均表现出一

定的疗效优势。进一步分析发现, 对照组使用的西药种类、剂量及治疗方案的差异, 可能是导致研究间异质性的主要因素。

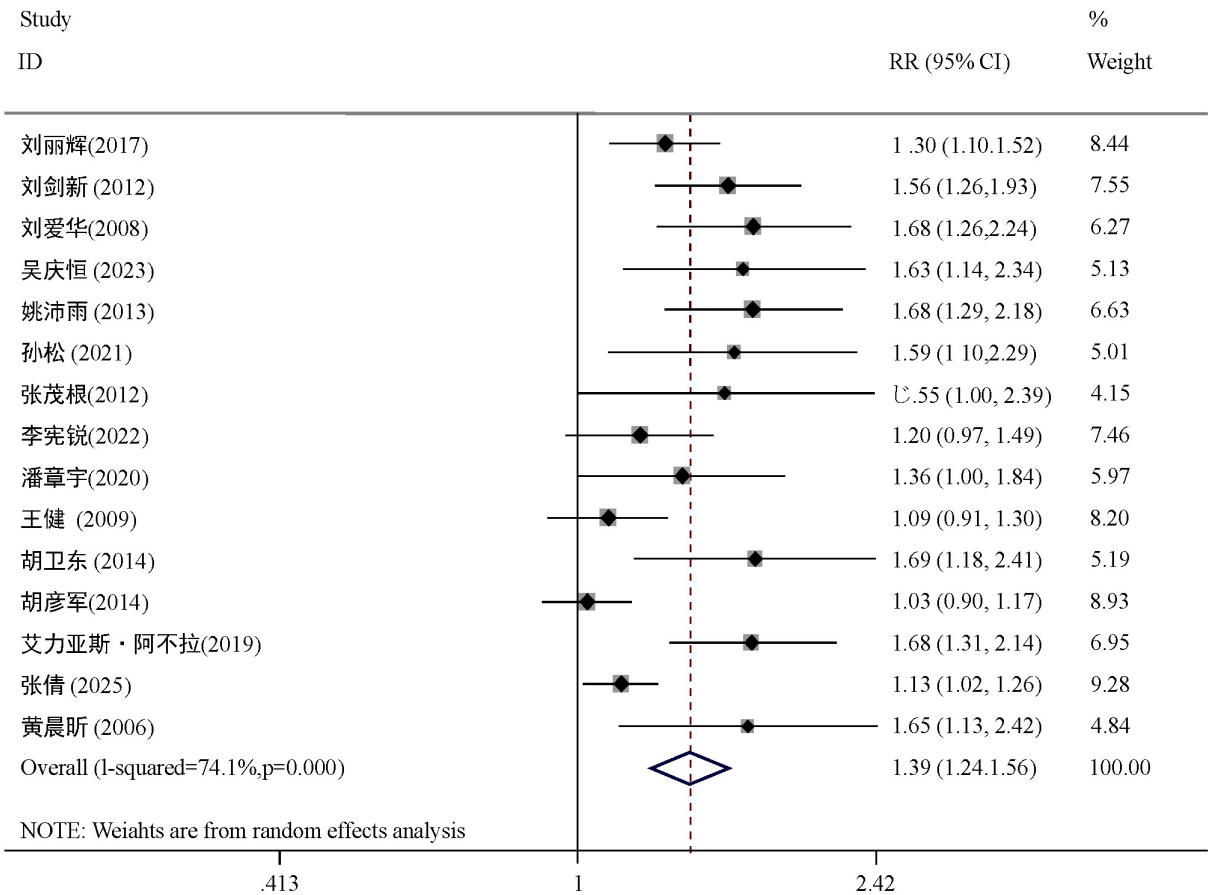


Figure 5. Forest plot of overall clinical efficacy
图 5. 总有效率的森林图

Table 2. Subgroup analysis results of overall clinical efficacy
表 2. 总有效率的亚组分析结果

亚组	纳入研究数	异质性	效应模型	RR (95%CI)	P
西药	10 [8] [10] [12] [13] [15]-[18] [20] [23]	$P < 0.0001, I^2 = 73.2\%$	随机效应模型	1.30 (1.15, 1.47)	<0.0001
安慰剂	2 [14] [20]	$P = 0.675, I^2 = 0\%$	固定效应模型	1.60 (1.36, 1.89)	<0.0001
仅常规治疗	3 [9] [11] [22]	$P = 0.952, I^2 = 0\%$	固定效应模型	1.64 (1.31, 2.05)	<0.0001

3.4.2. IIEF-5 评分

10 项研究[8] [11] [12] [14] [15] [17] [19] [21]-[23]报告了该指标。各研究间存在高度异质性($P < 0.0001, I^2 = 97.4\%$), 采用随机效应模型进行分析。结果显示, 试验组的 IIEF-5 评分高于对照组[WMD = 4.16, 95%CI (2.17, 6.16), $P < 0.0001$], 详见图 6。

敏感性分析结果表明, 逐一剔除各研究后, 异质性未见明显变化, 提示结果具有良好的稳定性。为进一步探讨异质性来源, 根据试验组是否联合使用 PDE5i 进行亚组分析(详见表 3)。结果显示, 两个亚组中试验组在提升 IIEF-5 评分方面均优于对照组, 但联合使用 PDE5i 的亚组仍表现出较高的异质性, 这可

能与不同研究中所用 PDE5i 的类型和剂量存在差异有关。此外, 干预疗程的不同也可能是导致研究间效应不一致的潜在因素。

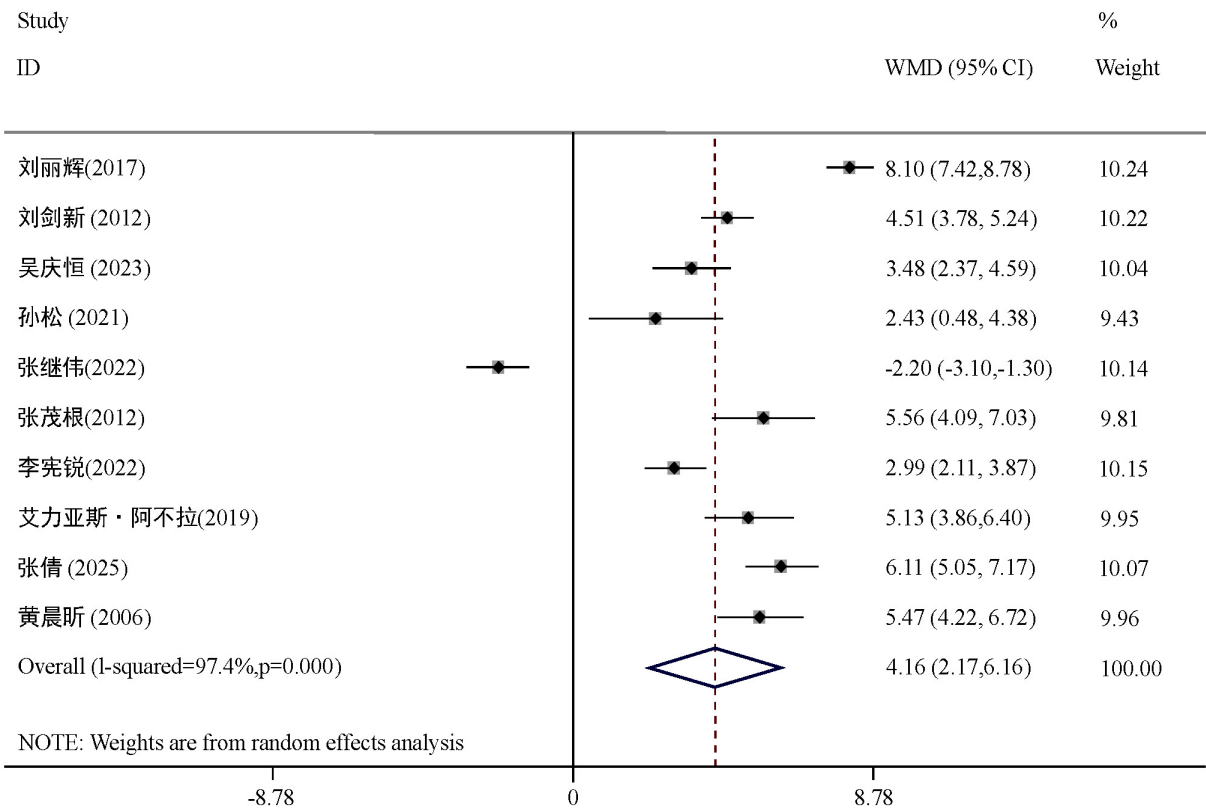


Figure 6. Forest plot of IIEF-5 score
图 6. IIEF-5 评分的森林图

Table 3. Subgroup analysis results of IIEF-5 score
表 3. IIEF-5 评分的亚组分析结果

亚组	纳入研究数	异质性	效应模型	WMD (95%CI)	P
联用 PDE5i	6 [12] [15] [17] [19] [21] [23]	$P < 0.0001, I^2 = 98.3\%$	随机效应模型	3.49 (0.18, 6.81)	<0.0001
未联用 PDE5i	4 [8] [11] [14] [22]	$P = 0.424, I^2 = 0\%$	固定效应模型	4.92 (4.40, 5.45)	<0.0001

3.4.3. 血糖指标

1. FBG

3 项研究[13] [16] [20]报告了该指标。研究间同质性较好($P = 0.383, I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型进行分析。结果显示, 试验组的 FBG 水平显著低于对照组[WMD = -0.89, 95%CI (-1.35, -0.44), $P < 0.0001$], 详见图 7。

2. HbA1c

仅有 1 篇文献[20]报告了相关数据, 因此本研究未进行 Meta 分析, 而采用描述性分析。姚沛雨等[20]的研究显示, 使用十一味益肾降糖片治疗 3 个月后, 治疗组患者 HbA1c 水平较治疗前有所降低, 差异具有统计学意义($P < 0.01$)。此外, 治疗结束后, 治疗组与对照组之间的 HbA1c 水平相比, 前者更具优势, 差异同样显著($P < 0.05$)。

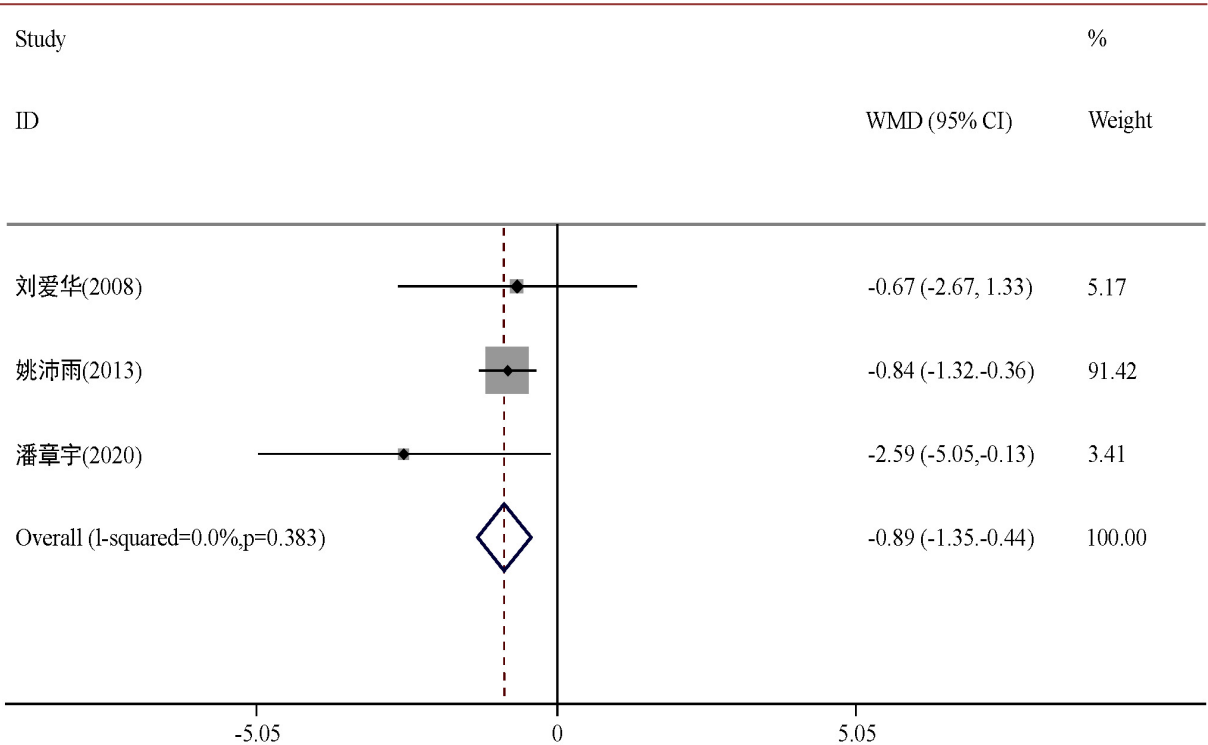


Figure 7. Forest plot of FBG
图 7. FBG 的森林图

3.4.4. 性激素指标

1. T

4 项[8, 12, 20, 23]研究报告了该指标。各研究间存在高度异质性($P < 0.0001$, $I^2 = 89.4\%$), 采用随机效应模型进行分析。结果显示, 试验组睾酮水平高于对照组[WMD = 3.21, 95%CI (1.43, 4.99), $P < 0.0001$], 详见图 8。

敏感性分析发现, 艾力亚斯·阿不拉等[8]的研究对结果影响较大, 剔除后异质性显著降低($I^2 = 0\%$, $P = 0.975$)。随后, 对其余 3 项研究采用固定效应模型分析, 结果表明, 试验组的睾酮水平仍高于对照组[WMD = 2.16, 95%CI (1.56, 2.77), $P < 0.0001$]。进一步分析发现, 艾力亚斯·阿不拉等[8]的研究中患者平均年龄较大, 而睾酮水平与年龄密切相关, 因此, 研究的异质性可能与受试人群的年龄分布差异有关。

2. E₂

4 项[8] [12] [20] [23]研究报告了该指标。各研究间存在高度异质性($I^2 = 91.2\%$, $P < 0.0001$), 采用随机效应模型进行分析。结果显示, 试验组 E₂ 水平低于对照组[WMD = -19.34, 95%CI (-30.54, -8.14), $P = 0.0001$], 详见图 9。

在敏感性分析中, 逐一剔除文献后, 异质性未见显著下降, 提示结果具有较好的稳定性。为探讨异质性来源, 按补肾活血法的给药剂型进行亚组分析(详见表 4)。结果显示, 按剂型分组后整体异质性有所下降, 但中成药亚组内仍存在较高异质性, 提示中成药间的差异可能受其他潜在变量影响。进一步分析发现, 张倩等[23]的研究采用了 2 个月疗程, 且对照组为安慰剂; 而姚沛雨等[20]的研究疗程为 3 个月, 且对照组为西地那非; 此外, 两项研究的组方存在明显差异。由此推测, 疗程长短、药物组方及对照设置的不同, 可能是导致中成药亚组异质性较高的主要原因。

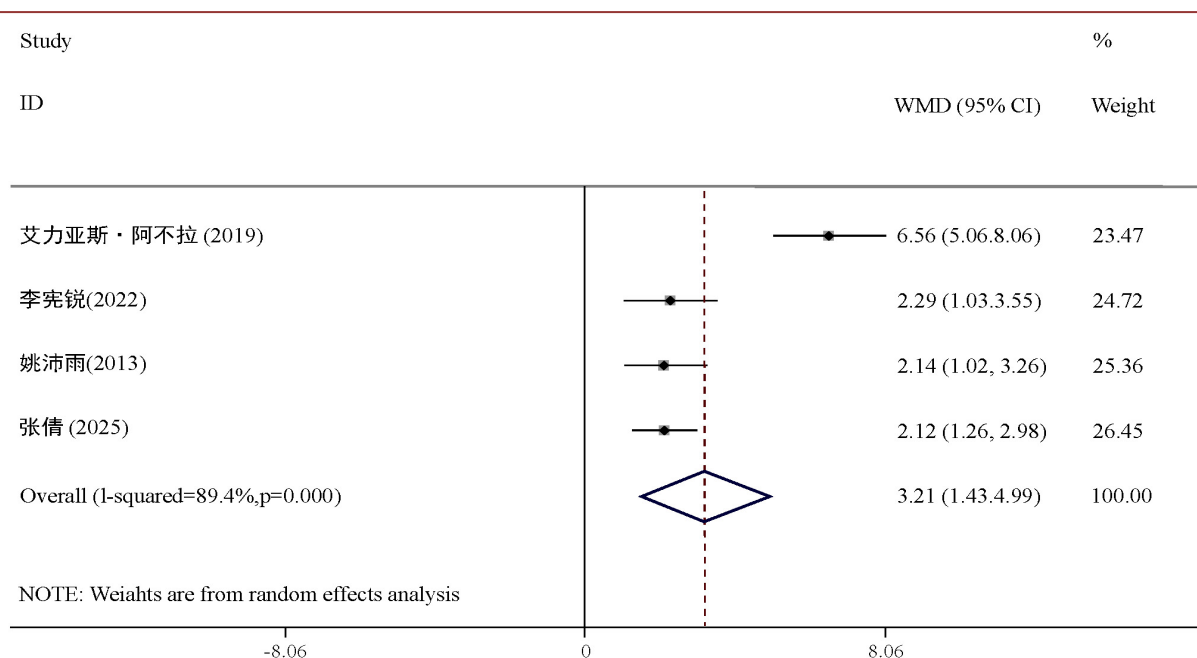
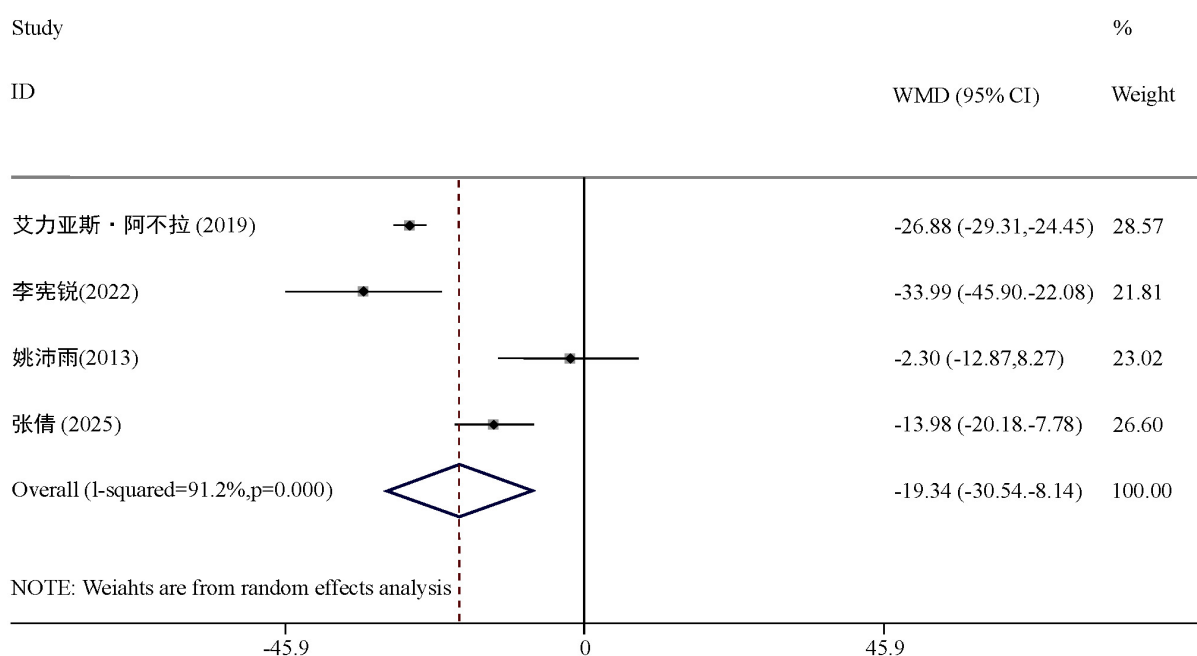


Figure 8. Forest plot of T

图 8. T 的森林图

Figure 9. Forest plot of E₂图 9. E₂ 的森林图Table 4. Subgroup analysis results of E₂ in both groups表 4. 两组患者 E₂ 的亚组分析结果

亚组	纳入研究数	异质性	效应模型	WMD (95%CI)	P
传统中药汤剂	2 [8] [12]	$P = 0.252, I^2 = 23.9\%$	固定效应模型	-27.17 (-29.55, -24.78)	<0.0001
中成药	2 [20] [23]	$P = 0.062, I^2 = 71.4\%$	随机效应模型	-10.99 (-16.34, -5.64)	<0.0001

3.4.5. 不良事件

6 项[8] [10] [15] [20] [21] [23]研究报告了不良事件, 其中 4 项[10] [15] [21] [23]研究中患者出现了具体不良事件, 胡彦军等[10]的研究仅报告试验组出现 1 例异常勃起, 而对照组仅有症状描述, 未提供具体例数, 故该研究未能被纳入 Meta 分析。其余 3 项[15][21][23]研究中, 试验组在治疗期间共发生 16 例不良事件, 包括头痛 5 例、消化系统反应 2 例、鼻窦炎 2 例、皮肤红疹 3 例、牙龈不适 1 例、口干 1 例、恶心 1 例及面部潮红 1 例。对照组共报告 15 例不良事件, 主要包括头晕 2 例、面部潮红 3 例、消化不良 3 例、鼻炎 1 例、背部肌肉疼痛 1 例、头痛 1 例、口干 1 例以及恶心 2 例。异质性检验结果显示 $I^2 = 0$, $P = 0.696$, 表明各研究间无异质性, 因此使用固定效应模型进行合并分析。结果显示, 两组在安全性方面无显著差异[RR = 1.00, 95% CI (0.51, 1.96), $P = 0.993$], 详见图 10。

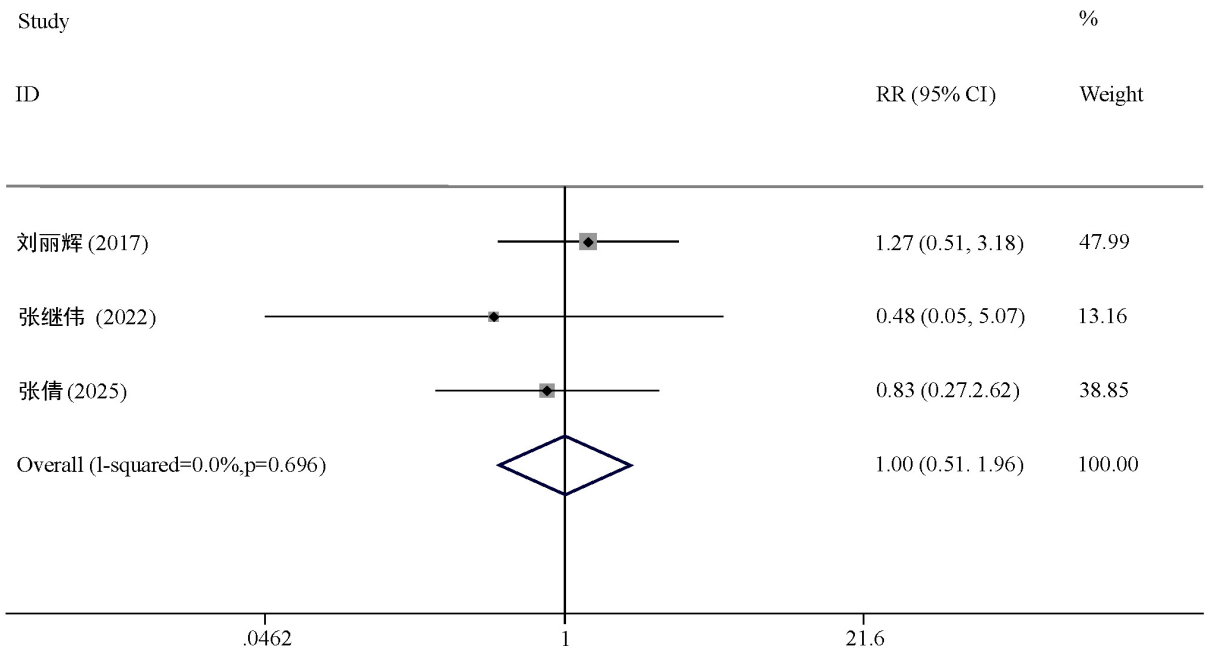


Figure 10. Forest plot of adverse events
图 10. 不良事件的森林图

3.5. 发表偏倚分析

以总有效率为评价指标, 采用 Stata 12.0 软件绘制漏斗图, 详见图 11。图中呈现出不对称分布, 部分散点偏向漏斗图的右侧, 提示可能存在发表偏倚。通过 Egger 检验($P = 0.000$, $P < 0.05$)进一步分析, 结果揭示纳入的 15 项研究存在一定的发表偏倚。可能原因包括小样本效应或部分未发表研究未被纳入本次 Meta 分析。采用剪补法(Trim-and-Fill)纳入 7 篇虚拟研究数据(图 12 方形点所示)之后, 重新对所有研究进行 Meta 分析, 异质性检验为 $Q = 82.97$, $P < 0.001$, $I^2 = 74.7\%$; 因此采用随机效应模型, 合并结果为[RR = 1.20, 95% CI (1.08, 1.34), $P = 0.001$]。与剪补前的合并效应值[RR=1.39, 95%CI (1.24, 1.56)]相比, 校正后的效应量明显下降, 提示发表偏倚可能导致了对补肾活血法疗效的高估。尽管校正后的结果仍具有统计学意义, 但这一变化强调了现有证据的局限性, 需要对结论的解读持谨慎态度。

3.6. GRADE 证据评价

根据 GRADE 评估, 临床总有效率的证据质量被评为“极低”, 而 IIEF-5 评分、FBG、T、E₂ 等指标的证据质量为“低”(详见表 5)。

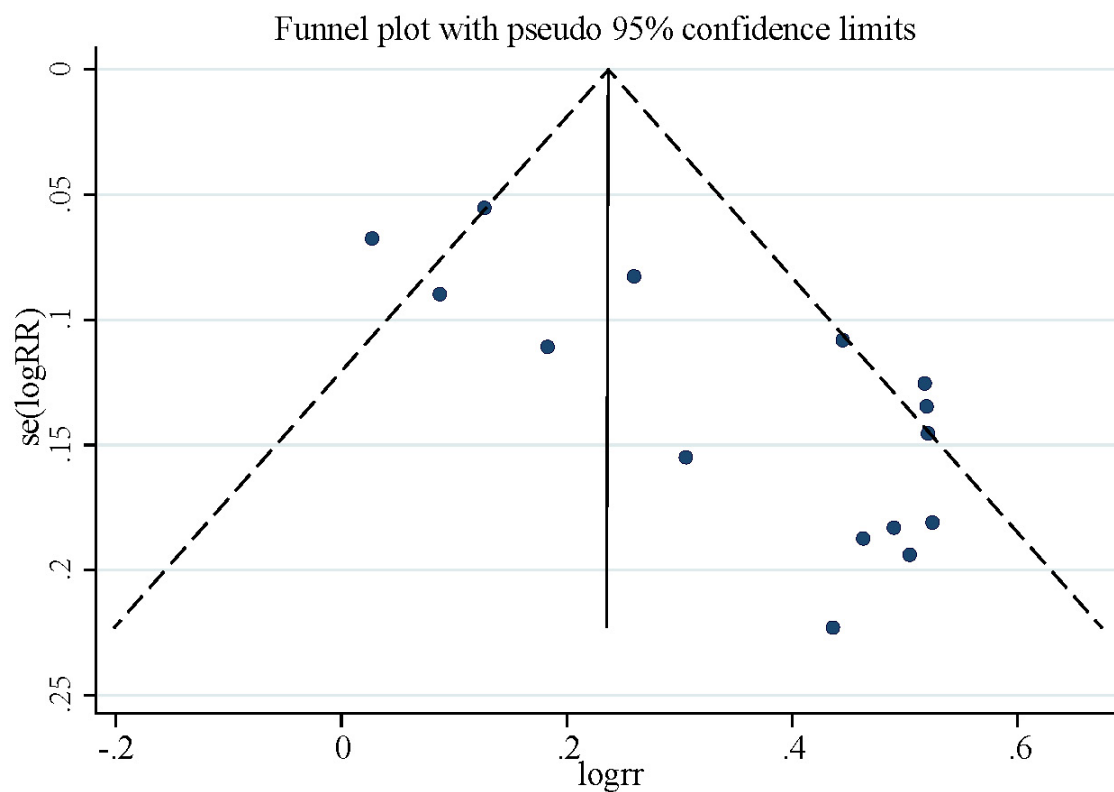


Figure 11. Funnel plot for publication bias of overall clinical efficacy

图 11. 有效率发表偏倚漏斗图

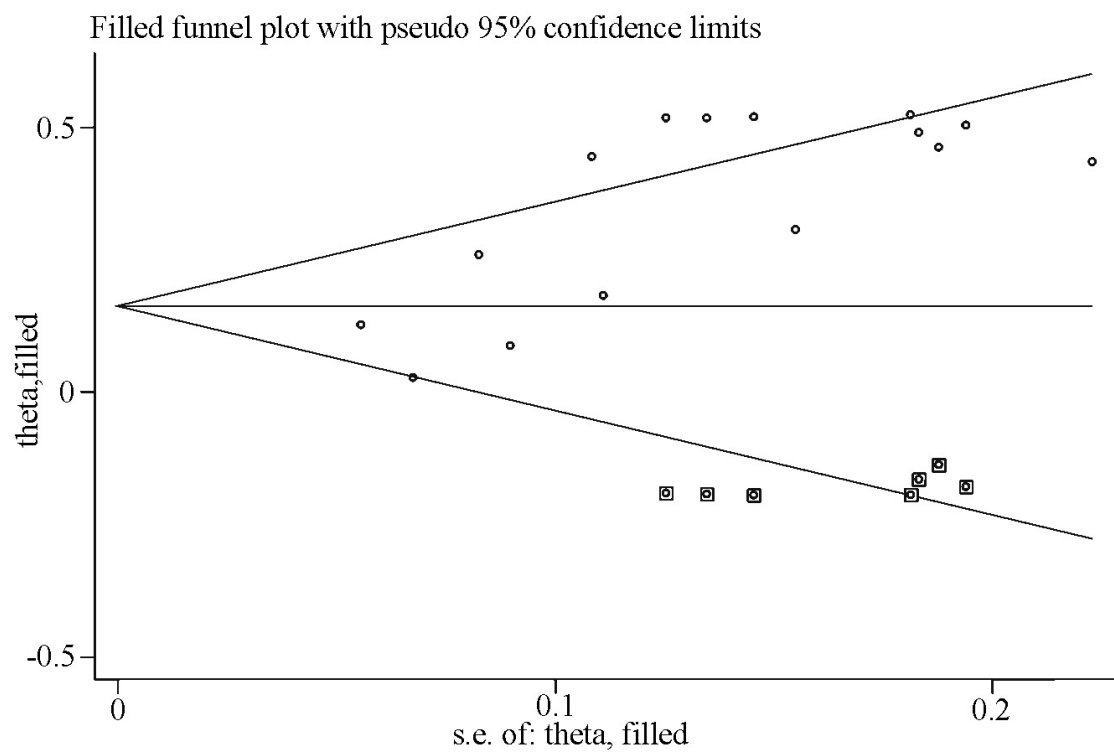


Figure 12. Funnel plot after trim-and-fill for publication bias of overall clinical efficacy

图 12. 有效率发表偏倚的剪补后漏斗图

Table 5. GRADE evaluation results of outcome indicators
表 5. 结局指标的 GRADE 评价结果

结局指标	研究数量	质量评价					证据等级
		偏倚风险	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	
临床总有效率	15	降一级 ^a	降一级 ^b	不降级	不降级	降一级 ^d	极低
IIEF-5	10	降一级 ^a	降一级 ^b	不降级	不降级	不降级	低
FBG	3	降一级 ^a	不降级	不降级	降一级 ^c	不降级	低
T	4	降一级 ^a	降一级 ^b	不降级	不降级	不降级	低
E ₂	4	降一级 ^a	降一级 ^b	不降级	不降级	不降级	低
不良事件	3	降一级 ^a	不降级	不降级	降一级 ^c	不降级	低

注：a：部分研究分配、盲法实施不明确 b：异质性高 c：样本量不足且置信区间宽 d：Egger's 检验和漏斗图均提示存在发表偏倚。

4. 讨论

尽管近年来 ED 的治疗取得了一定进展，但针对 DMED 的特异性干预策略尚未形成广泛共识，主要原因在于其复杂的病理生理机制。DMED 涉及血管、神经、平滑肌及内分泌等多系统功能障碍，且多因素间存在交互作用，使得单一治疗策略难以全面奏效[24]。近年来，中医药在 DMED 治疗中的潜力日益受到关注。研究表明，中药单体及复方可通过调控多条信号通路，减轻氧化应激、抑制炎症反应、调节细胞自噬及改善阴茎血管内皮功能，从而干预 DMED 的发病机制并改善临床症状[25]。最新的网络药理学及动物实验证据进一步揭示，这些多通路调控机制与中医“补肾活血”治则密切相关。其中，代表方剂“益肾通络方”通过抑制 AGE-RAGE、PI3K-AKT、RhoA-ROCK 等通路，发挥抗氧化、抗炎、调节自噬及上调 NOS3/VEGFA 等作用，从而改善内皮功能，达到“益肾填精、活血通络”的治疗目标[26]。作为该治则的经典方剂，“补肾活血汤”亦被证实具有多靶点、多通路调控作用，可有效改善勃起功能，并在 DMED 治疗中展现出显著疗效[27]。因此，探讨补肾活血法在 DMED 中的应用及疗效，对于丰富治疗手段、改善患者预后，具有重要的临床意义和推广价值。

本次 Meta 分析结果显示，相比于对照组，补肾活血法在提高临床总有效率、改善 IIEF-5 评分、降低空腹血糖及调节性激素水平方面具有统计学优势。此外，两组间不良事件发生率无统计学差异，提示该疗法可能具备一定的临床应用价值。然而，现有研究仍存在以下局限性：

1) 纳入研究的整体方法学质量不高，严重制约了本研究的内部效度。纳入的 16 项 RCT 中，多数研究未清晰报告随机序列生成和分配隐藏的方法，仅有 1 项研究实施了盲法，使得研究普遍存在选择性偏倚、实施偏倚和测量偏倚风险，进而显著影响了研究结果的可靠性。2) 关键结局指标的异质性明显，且来源尚未完全明确。临床总有效率及 IIEF-5 评分等关键指标的 I^2 值均超过 50%，提示各研究间存在显著异质性。尽管通过亚组和敏感性分析进行了探索，但各研究在干预方案(如药物组成、剂量、疗程)、对照措施(如安慰剂或不同西药)及患者基线特征(如年龄、糖尿病病程)等方面差异较大，因此异质性的具体来源未能充分阐明，增加了合并效应量解读的困难。3) 受上述局限性影响，本研究各项指标的证据质量普遍较低。根据 GRADE 系统评价，临床总有效率的证据质量为“极低”，其他指标的证据质量亦仅为“低”，表明目前的研究结果对真实效应的估计可能存在较大偏差，未来高质量研究很可能得出不同结论。因此，本研究的结果只能作为初步探索性的证据，而非确定性结论。4) 本研究在长期疗效及关键临床指标评估方面存在数据缺失。一方面，仅 1 项研究报告了糖尿病长期血糖控制的重要指标糖化血红蛋白，难以全面评价补肾活血法对长期血糖控制的真实影响；另一方面，纳入研究的干预周期普遍较短(多为 1~3 个月)，

且缺乏长期随访数据, 因此对远期疗效和安全性的评价仍存在不确定性。5) 存在显著的发表偏倚, 可能夸大了治疗效果。本研究通过漏斗图和 Egger 检验识别出明显的发表偏倚。剪补法分析显示, 在补充 7 个可能“缺失”的研究后, 合并效应值 RR 从 1.39 下降至 1.20。这一定量结果直观地表明, 现有已发表的研究可能倾向于报告阳性结果, 从而夸大了补肾活血法的真实疗效。

5. 结论

综上所述, 本次 Meta 分析的初步结果提示, 补肾活血法作为 DMED 治疗的一种选择, 在短期内提高临床疗效、改善 IIEF-5 评分以及调节部分生化指标方面具有一定的优势, 且未发现明显的安全性问题。然而, 考虑到纳入研究质量普遍偏低、偏倚风险较大、指标异质性显著及 GRADE 证据等级普遍偏低等局限性, 特别是剪补法分析显示发表偏倚导致了疗效的明显高估, 上述结论的强度受到严重削弱, 仅适合作为临床探索性依据, 尚不能直接指导临床决策。为了更准确评估补肾活血法治疗 DMED 的临床价值, 未来研究应开展更加严格、样本量更大且多中心参与的随机对照试验, 并严格遵循 CONSORT 声明等国际研究报告规范。具体建议包括: ① 严格实施随机序列生成、分配隐藏和盲法, 以降低研究偏倚风险; ② 统一干预方案(明确固定的药物组成、剂量及疗程)及关键结局指标(特别是 HbA1c 及长期随访数据), 以减少研究间异质性, 为临床实践提供更为高质量的循证依据。

参考文献

- [1] Defeudis, G., Mazzilli, R., Tenuta, M., Rossini, G., Zamponi, V., Olana, S., *et al.* (2021) Erectile Dysfunction and Diabetes: A Melting Pot of Circumstances and Treatments. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **38**, e3494. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3494>
- [2] 糖尿病合并男性性功能障碍多学科中国专家共识[J]. 中国男科学杂志, 2022, 36(1): 3-33.
- [3] He, J., Li, X., Dai, H., Wang, J., Li, H., Zhang, X., *et al.* (2019) The Safety and Efficacy of PDE5-Inhibitors-Vardenafil on Treating Diabetes Mellitus Erectile Dysfunction: A Protocol for Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*, **98**, e18361. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000018361>
- [4] Angulo, J., Cuevas, P., Fernández, A., Gabancho, S., Allona, A., Martín-Morales, A., *et al.* (2003) Diabetes Impairs Endothelium-Dependent Relaxation of Human Penile Vascular Tissues Mediated by NO and EDHF. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **312**, 1202-1208. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2003.11.034>
- [5] 赵凡, 李海松, 张春和, 等. 基于肾虚血瘀理论探讨补肾活血法在男科疾病中的运用及展望[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(2): 605-611.
- [6] 孙龙吉, 王彬, 王继升, 等. 李曰庆治疗糖尿病性勃起功能障碍临证思路[J]. 现代中医临床, 2024, 31(3): 108-112.
- [7] 钟赣生, 陈蔚文, 赵中振. 中药学[M]. 第 10 版. 北京: 中国中医药出版社, 2019: 1-5.
- [8] 艾力亚斯·阿不拉, 苏亚. 益肾活血汤联合缬沙坦治疗 2 型糖尿病合并男性性功能障碍的临床研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2019, 39(5): 644-648.
- [9] 胡卫东, 刘伟英, 严春梅, 等. 加味补阳还五汤治疗糖尿病性勃起功能障碍临床观察[J]. 山西中医, 2014, 30(10): 13-15.
- [10] 胡彦军, 李芳琴, 康玉斗. 右归活血汤合西药治疗糖尿病性勃起功能障碍 41 例[J]. 光明中医, 2014, 29(11): 2359-2361.
- [11] 黄晨昕, 夏于芳. 益肾通络法治疗 2 型糖尿病性勃起功能障碍疗效观察[J]. 中医药学刊, 2006(11): 2152-2153.
- [12] 李宪锐, 王景尚, 商建伟, 等. 填精通络汤联合他达拉非治疗肾虚血瘀型 2 型糖尿病勃起功能障碍的疗效观察[J]. 中国性科学, 2022, 31(6): 126-129.
- [13] 刘爱华, 赵鸿亮, 邹丽萍. 补肾活血汤治疗糖尿病阳痿 39 例临床观察[J]. 中国医药导报, 2008(25): 88-90.
- [14] 刘剑新, 曹焯民, 田长海, 等. 温肾活血汤药和胰岛素联合治疗糖尿病勃起功能障碍随机对照试验[J]. 中国男科学杂志, 2012, 26(1): 17-19.
- [15] 刘丽辉, 孙超, 王学民, 等. 伐地那非、阿昔莫司联合中药治疗糖尿病性勃起功能障碍疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(24): 2652-2654.

-
- [16] 潘章宇, 黄江涛. 益肾活血汤在糖尿病性阳痿患者治疗中的效果分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(32): 4+6.
- [17] 孙松, 王继升, 徐少强, 等. 活血通络起痿汤联合小剂量他达拉非治疗血瘀肾虚型糖尿病勃起功能障碍临床观察[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(1): 124-126.
- [18] 王健. 玉母桃汤治疗糖尿病性阳痿 40 例[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(6): 634-635.
- [19] 吴庆恒, 李鹏超, 张芳, 等. 益肾通络方联合小剂量他达拉非治疗肾虚血瘀证糖尿病性勃起功能障碍患者的疗效评价[J]. 中华男科学杂志, 2023, 29(6): 527-532.
- [20] 姚沛雨. 十一味益肾降糖片治疗糖尿病合并阳痿 6 例[J]. 河南中医, 2013, 33(11): 2009-2010.
- [21] 张继伟, 杜冠潮, 任凯, 等. 羊藿三七方治疗 2 型糖尿病合并勃起功能障碍(肾虚血瘀证)临床观察[J]. 中国男科学杂志, 2022, 36(1): 73-76+80.
- [22] 张茂根. 温肾活血通络方药治疗糖尿病性勃起功能障碍临床观察[J]. 中医药临床杂志, 2012, 24(12): 1193-1194.
- [23] 张倩, 姚雪锋, 丁乾, 等. 启阳胶囊辅助治疗肾虚血瘀型糖尿病勃起功能障碍疗效及对血清 TGF- β 1、BDNF、TSP-1、VEGF 水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2025, 34(8): 1073-1077.
- [24] Ma, J., Chen, Y., Si, Y., Qian, J., Wang, C., Jin, J., *et al.* (2024) The Multifaceted Nature of Diabetic Erectile Dysfunction: Uncovering the Intricate Mechanisms and Treatment Strategies. *Frontiers in Endocrinology*, 15, Article ID: 1460033. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1460033>
- [25] 刘银霞, 杨丹. 中药调控糖尿病性勃起功能障碍相关信号通路的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(5): 339-346.
- [26] 梁硕, 李勋, 余松林. 基于网络药理学及动物实验探讨益肾通络方治疗糖尿病性勃起功能障碍的作用机制[J]. 中国现代应用药学, 2025, 42(12): 2006-2014.
- [27] 王执栋, 王旭昀, 孙占学, 等. 基于网络药理学的补肾活血汤治疗糖尿病勃起功能障碍的作用机制研究[J]. 中国性科学, 2023, 32(6): 108-112.