

慢性疾病对血管性ED影响的研究进展

黄基崑^{1,2}, 宋伟杰¹, 何乐业²

(中南大学湘雅三医院 泌尿外科, 湖南 长沙 410013)

摘要: 勃起功能障碍(ED)是成年男性最常见的一种性功能障碍,发病率随着男性的年龄增长而增高,严重影响了病人的生活质量。许多因素可以引起ED,但其具体的发病机制仍未完全清楚。ED按病因分为精神心理性、器质性及混合性三大类。近年来血管性ED引起了较多的关注。随着研究的深入,发现许多慢性疾病,如心血管、内分泌、呼吸系统等疾病的过程中均会出现血管内皮细胞的损伤,同时这些慢性病病人的ED发病率也较对照组高。目前,有关慢性病病人ED为何发生率高,原因尚不完全清楚,不少的报道显示血管性因素是主要原因。本文就临床上常见的一些慢性疾病对血管性ED影响的研究进展做一综述。

关键词: 慢性疾病; 血管性勃起功能障碍; 血管内皮细胞

中图分类号: R588.1

文献标识码: A

文章编号: 2095-512X(2021)01-0108-05

RESEARCH PROGRESS ON THE IMPACT OF CHRONIC DISEASES ON VASCULAR ED

HUANG Ji-wei, SONG Wei-jie, HE Le-ye

(Department of Urology, Xiangya Third Hospital of Central South University, Chang sha 410013 China)

Abstract: Erectile dysfunction (ED) is the most common sexual dysfunction in adult men, its incidence increases with the age of men, which seriously affects the quality of life of patients. Many factors can cause ED, but its specific pathogenesis is still not fully understood. According to the etiology, ED can be divided into three categories: psychosomatic, organic and mixed. Vascular ED has attracted more attention in recent years. With the deepening of research, it is found that vascular endothelial cells would be damaged in the process of chronic diseases of various systems, and the incidence of ED in these patients with chronic diseases is also higher than that in the control group. At present, the reasons for the high incidence of ED in patients with chronic diseases are not fully understood, but many reports indicate that vascular factors are the main cause. This article reviews the research progress of the impact of some common clinical diseases on vascular ED.

Key words: chronic diseases; vascular erectile dysfunction; vascular endothelial cell

勃起功能障碍(erectile dysfunction, ED),指无法获得或维持足以成功进行阴道性交的阴茎勃起^[1]。中国男性ED的患病率为49.69%,年龄小于30岁为20.86%;30~39岁为25.30%;40~49岁为40.48%;50~59岁为60.12%;60~69岁为79.10%;70岁以上为93.72%^[2]。预计到2025年全世界将会有3.22亿例的ED病人^[1]。虽然这种性功能障碍并不会危及生命,但它可能会对病人的人际关系产生严重的负面影响,危及病人的健康和生活方式^[3]。

正常的性功能需要心理、内分泌、血管和神经系统的协调^[1]。ED可分类为心理性或器质性的,后者又可分为非内分泌性或内分泌性。在非内分泌原因中,血管致病机制是迄今为止最常见的一种,此又细分为动脉流入异常和静脉流出异常(静脉阻塞机制中的缺陷)^[4]。成功勃起需要正常血管内皮细胞(vascular endothelial cell, VEC)和一氧化氮(nitric oxide, NO)的存在。神经末梢释放的乙酰胆碱刺激内皮型一氧化氮合酶(endothelial NO synthase,

收稿日期: 2020-09-16;修回日期: 2020-12-17

作者简介: 黄基崑(1993-),男,中南大学湘雅三医院泌尿外科住院医师。

通讯作者: 何乐业,主任医师,博士研究生研究导师, E-mail: heleye@aliyun.com 中南大学湘雅三医院泌尿外科, 410013

eNOS),使VEC生成NO。NO激活海绵体平滑肌(cavernous smooth muscle, CSM)中的鸟苷环化酶,使环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)的产生增加。cGMP通过释放细胞内某些蛋白激酶打开钾离子通道,有利于CSM舒张,使得海绵体动脉血流量增加,阴茎海绵体肿胀压力升高,阻断静脉血回流,达到阴茎牢固勃起^[5]。慢性疾病病程较长,常在各种因素的互相影响下出现VEC的损伤,影响NO、eNOS的产生或生物利用度,从而导致血管性ED的发生。本文就临床上一些常见的慢性疾病对血管性ED影响的研究进展综述如下。

1 心血管系统疾病

1.1 高血压

高血压被定义为平均收缩压 ≥ 140 mmHg和/或舒张压 ≥ 90 mmHg。中国成年男性中有1.786亿人患有高血压^[6]。有研究报道,高血压病人发生ED的几率是血压正常者的1.84倍^[3]。

高血压可能影响血管性ED的机制有:(1)血管阻力的增加。高血压病人的外周动脉系统中,动脉介质内的凋亡使动脉介质的放松能力受到损害,导致动脉硬化,周围血管阻力增加。动脉硬化同样会发生在阴茎海绵体内,使阴茎血管阻力增加,动脉充盈不充分,导致ED^[3];(2)阴茎超微结构的改变。研究发现高血压大鼠的阴茎平滑肌细胞处于凋亡的早期阶段,阴茎的小动脉发生了结构上的变化,如内侧增厚、管腔变窄、血管阻力增加,提示高血压可能影响阴茎的超微结构^[3];(3)内皮功能发生障碍。长期高血压会导致内皮功能障碍,这种失衡是由内皮源性NO从其神经末梢释放到内皮细胞的生物利用度降低所致。不过Hurt等人认为这部分勃起反应可能是由于神经元NO而不是内皮衍生的NO引起的^[7]。

另外,治疗高血压的药物可以导致或加重ED的发生。ED在单独或联合使用不同降压药的高血压病人中经常出现。Chrysant等人表明,某些降压药,如噻嗪类利尿剂、血管紧张素受体拮抗剂(ARBs)和 β 受体阻滞剂(除奈比洛尔外)与ED有关。相反,阻断肾素-血管紧张素系统的药物,如血管紧张素转换酶抑制剂(ACEIs)和ARBs,以及钙通道阻滞剂(CCBs),对ED有中性或有益的作用,不过这些结论存在一些不确定性^[5]。Viigimaa指出,接受过治疗的高血压病人比未接受过治疗的高血压病

人更容易出现性功能障碍,这提示抗高血压治疗可能对勃起功能有不利影响。不过接受过治疗的高血压的病人往往病情比未接受过治疗的高血压病人更为严重,靶器官损伤程度较大,因此ED可能更为高发^[8]。

1.2 冠心病

冠心病主要是由于冠状动脉变窄或堵塞,进而造成心肌细胞出现缺氧缺血甚至坏死所致的一种缺血性心脏病^[9]。通常,ED的症状比冠心病的症状早5年出现,50%~70%的冠心病病人有不同程度的ED^[10]。

冠心病可能影响血管性ED的机制有:(1)动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)。AS可导致阴茎动脉的灌注减少/缺血,是血管性ED的主要原因之一。AS是内皮功能障碍的征兆,大量证据表明内皮功能障碍在ED的发病机理中发挥作用^[4];(2)动脉大小学说。动脉大小学说被认为是ED和冠心病之间关系的潜在解释。动脉的大小因位置而异,与冠状动脉(3~4mm)、颈动脉(5~6mm)和股动脉(6~8mm)相比,阴茎动脉要小一些(1~2mm)。阴茎动脉丛出现动脉粥样斑块后,所产生的负担和内皮功能障碍会比较大的动脉更为明显,并且会早于较大的动脉出现相应的临床表现。70%以上经血管造影证实有冠状动脉疾病的病人,其ED的发生比冠状动脉疾病的发生早3年^[8];(3)内皮功能发生障碍。Park等人发现ED的严重程度与阴部内动脉(IPA)狭窄程度无明显相关性,认为ED的进展是由内皮细胞功能障碍引起的,而不是由于机械阻塞导致血流减少引起的。在ED的危险因素的长期影响下,内皮细胞内源性抗炎系统的保护作用会减弱,血管内皮功能会发生障碍,NO的产生减少,活性氧物质(reactive oxygen species, ROS)如超氧化物,过氧化氢和过亚硝酸盐的产生增加,ROS会使NO失活,降低NO的生物利用度。内皮功能障碍的发生可能早于AS的病变, Park等人认为血管造影阴性的ED病人正处于这个阶段。此时内皮细胞可能失去完整性,走向衰老,并脱离循环。内皮功能障碍引起的环境变化会导致白细胞粘附和炎症、脂质沉积、血管平滑肌细胞增殖、血管收缩、血小板聚集和血栓形成,最终,动脉粥样硬化形成腔内斑块。不过Park等人的研究样本量相对较小,结果可能存在一定的局限性^[10]。

2 内分泌系统及代谢异常疾病

2.1 代谢综合征

代谢综合征 (metabolic syndrome, MetS) 主要是指人体内碳水化合物、脂肪、蛋白质等物质发生代谢紊乱, 临床上表现为肥胖、高血压、高脂血症和糖尿病等一系列综合征^[11]。MetS 的定义在文献中有所不同, 但三个或以上上述表现的存在通常被定义为 MetS。MetS 已被证实是 ED 的危险因素之一^[12]。

MetS 可能影响血管性 ED 的机制主要与磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (PKB/Akt) 信号通路有关。PI3K/Akt 信号通路是细胞内主要的调控网络之一, 几乎影响所有细胞活动。PI3K 被各种细胞外信号激活。PI3K 通过产生磷脂将各种细胞因子和生长因子的信号转导到细胞内的信息中, 从而激活包括 Akt 和 eNOS 在内的下游影响因子。Akt 是一种下游的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 作为核心信号输入, 调节下游的转导因子, 维持细胞的稳态。被激活的 Akt 可通过丝氨酸残基 1177 位点 (Ser1177) 磷酸化直接激活 eNOS, 使 NO 合成增强, 从而产生更多 cGMP^[12]。MetS 引起的代谢紊乱会导致内皮功能异常, 从而减少 eNOS 的生成和 Ser1177 处的 eNOS 磷酸化, 而激活 PI3K/Akt/eNOS 信号通路可以逆转内皮功能障碍^[13]。因此, PI3K/Akt/eNOS 信号通路可能是代谢综合征相关性 ED (MED) 发生的机制^[12]。

2.2 糖尿病

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是胰岛素分泌或胰岛素作用缺陷或两者兼有导致的一种以高血糖为特征的代谢性疾病^[14]。DM 是 ED 最常见的原因之一。研究表明, DM 病人 ED 整体发病率是血糖正常者的 3 倍^[15]。

DM 可能影响血管性 ED 的机制有: (1) 内皮功能发生障碍。长期糖耐量异常导致的代谢紊乱会增加氧化应激, 导致 eNOS 解耦, eNOS 功能障碍, 使 NO 生物利用度下降^[16]。增多的 ROS 也会促进 eNOS 解耦和凋亡, 降低 NO 的生物利用度。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 氧化酶激活会使 eNOS 解耦并增加氧化应激。NADPH 氧化酶和 eNOS 解耦产生的高氧化应激, 在 T2DM 早期就会使阴茎局部发生氧化还原平衡的改变, 导致内皮功能障碍^[17]; (2) GRK2 的过度表达。蛋白偶联受体激酶 2 (GRK2) 是 GRKs 家族中广泛表达的成员之一, 因其在 G 蛋白偶联受体 (GPCRs) 磷酸化脱敏和调节 GPCR 介导的信号转导等方面的功能而被广泛研究^[17]。Liu 等人报道过 GRK2 的过表达通过抑制蛋白激酶 B (Akt)/eNOS 信号转导通路来减少肝窦内

皮细胞中 NO 的释放^[18]。Taguchi 等人研究表明, GRK2 是胰岛素诱导的 VEC Akt/eNOS 信号通路的重要负调控因子, 提示其在糖尿病内皮功能障碍中有一定作用。此外, GRK2 的过度表达会增加 NAPDH 氧化酶的表达, 进而导致细胞氧化应激和凋亡, 导致内皮功能障碍。选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂帕罗西汀已被证明能够有效地抑制 GRK2 的表达和活性, 使用帕罗西汀抑制 GRK2 可以改善 Akt/eNOS 信号通路, 恢复 NO 的生成, 下调 NADPH 氧化酶, 进而抑制 ROS 的生成, 最终维持勃起功能。不过帕罗西汀降低 GRK2 表达的机制尚不清楚, 需要进一步研究^[17]。

2.3 肥胖

世界卫生组织将肥胖定义为不正常的脂肪堆积, 体重指数 (body mass index, BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 时可诊断为肥胖^[19]。亚洲肥胖病人 ED 的发病率是体重正常者的 1.62 倍, 有研究发现腹型肥胖病人每增加 1 cm, 腹围 ED 的患病风险就增加 3%^[20]。

肥胖可能影响血管性 ED 的机制有: (1) 影响睾酮水平, 从而影响内皮功能。过量的脂肪组织中芳香化酶会使睾酮向雌二醇转化。Vermeulen 等人发现血浆游离睾酮与 BMI 呈显著负相关, 而雌二醇水平与 BMI 呈正相关^[21]。睾酮水平的降低有助于瘦肌肉质量的减少和肥胖的增加, 性腺激素的减退使内脏脂肪增加, 会导致内皮损伤、动脉粥样硬化增加, 并导致 ED^[22]; (2) 炎性介质的增加。脂肪细胞还可表达大量炎症介质, 产生大量的氧化性代谢产物, 间接造成环氧合酶、ROS 增加, 加剧 VEC 的损伤, 影响 ED^[20]。

2.4 高脂血症

高脂血症主要包括高胆固醇血症和高甘油三酯血症, 高胆固醇血症指: 总胆固醇 $\geq 6.2 \text{ mmol/L}$, 高甘油三酯血症: 空腹血清甘油三酯 $\geq 2.3 \text{ mmol/L}$ ^[23]。Wei 等人的研究表明脂质紊乱与 ED 之间存在独立的关系, 每增加 1 mmol/L 总胆固醇 ED 的风险就增加 0.32 倍^[21]。

高脂血症可能影响血管性 ED 的机制主要与内皮功能发生障碍及氧化应激的增加有关。高脂血症时脂质在内皮及内皮下聚集, NO 的扩散会受到影响。高胆固醇血症时 ROS 和超氧阴离子 O⁻ 的产生增加, 氧化应激增强, 会导致 VEC 损伤^[24]。高甘油三酯血症时, VEC 的完整性会被代谢产生的大量游离脂肪酸破坏, 小低密度脂蛋白 (sLDL) 会破坏内皮功能, 直接降低 NOS 和 eNOS 的活性, 减少 NO 的生

成。氧化LDL可通过诱导VEC中粘附分子表达,介导血管内皮与血小板以及与基质间的炎症反应,损伤VEC。VEC损伤后,血管平滑肌细胞暴露于血液中,在生长因子的作用下,血管平滑肌细胞和海绵体平滑肌细胞会大量增生,舒缩功能受损,导致ED^[20]。

3 呼吸系统疾病

3.1 慢性阻塞性肺疾病

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)的特点是气流受限,不能完全逆转,并伴有气道和肺的慢性炎症,是一种进行性疾病^[21]。COPD是一种全身性疾病,不仅累及肺部,也可引起肺外的其他合并症。Kahraman等人发现在42~81岁之间的男性中,80%的COPD病人存在ED,而没有被诊断为COPD的病病人的ED比例为56%。

COPD可能影响血管性ED的机制主要是低氧血症。NO的合成是由NOS介导的,同时需要L-精氨酸和O作为底物。O通过调节海绵体组织中NO的合成参与阴茎勃起机制。缺氧导致NOS活性显著降低。这说明O可能是阴茎海绵体产生NO的限速因子。Turan等人证实COPD合并ED的病人在统计学上有较低的O水平,这表明低氧血症可能在COPD相关的ED的病因学中起关键作用。缺氧可导致阴茎海绵体纤维化,长期的慢性缺氧会导致阴茎平滑肌细胞及内皮细胞受损和凋亡增加。Sasso等人认为慢性缺氧可引起阴茎海绵体氧分压和血氧饱和度下降,减少NO等舒血管物质的合成,增加缩血管物质合成,影响ED。

3.2 阻塞性睡眠呼吸暂停

阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)的特征是在睡眠中反复出现呼吸停止,是最常见的一种睡眠呼吸暂停。这通常与睡眠碎片化和血氧饱和度降低有关。以睡眠医疗中心病人为研究对象的一系列研究表明,OSA病人的ED患病率为41%~80%。

OSA可能影响血管性ED的机制主要是慢性间歇性缺氧(CIH)。在一项啮齿动物的研究中,给小鼠模拟了人类OSA的CIH后,其自发性和接触性活动均受到抑制。此外,CIH还通过降低组成型NOS的表达和诱导阴茎内皮细胞的凋亡显著降低了海绵窦内压力,从而导致ED。Zheng等人提出了使用血氧累积分布面积指数(BOADAI)来评估OSA与ED之间的联系。BOADAI不仅有效地整合了呼吸

暂停和缺氧事件的信息,同时还表现出了时间累积效应,因此BOADAI优于其他呼吸暂停/低氧血症指标(如呼吸障碍指数和最低血氧饱和度)。

4 其他类型疾病

4.1 慢性肝病

慢性肝病是一种以肝细胞进行性坏死导致肝纤维化和肝硬化的疾病,在我国以慢性病毒性肝炎为主。在慢性肝病中,酒精性肝病的ED患病率较非酒精性肝病高,提示酒精是主要的病因。然而,Wang等人发现酒精与乙肝病毒相关肝硬化的ED无差异,提示肝病本身是ED的驱动因素。

慢性肝病可能影响血管性ED的机制有:(1)血管压力增高。Paternostro等人研究了80名肝硬化的男病人,其中51例患有ED(63.8%),发现肝功能障碍、肝静脉压梯度(HVPG)升高以及动脉性高血压和糖尿病似乎是男性肝硬化ED的主要危险因素。在已知HVPG信息的病人亚组(n=48)中,升高的HVPG绝对水平可独立预测ED,提示门脉高压具有相关性;(2)血清白蛋白减少。血清白蛋白减少可能会影响游离白蛋白与结合睾酮的比例,从而改变睾酮反应;(3)内皮功能发生障碍。Gong等人研究表明部分丙型肝炎病毒(HCV)非结构蛋白会诱导氧化应激和炎症反应,刺激线粒体ROS的产生,损害内皮功能,可能导致ED。

4.2 慢性牙周炎

慢性牙周炎作为牙龈组织的慢性炎症反应,可影响机体的内皮功能。30~40岁的男性慢性牙周炎与ED高度相关。

慢性牙周炎可能影响血管性ED的机制有:(1)炎症因子的作用。牙周炎时血清c反应蛋白(CRP)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)会抑制eNOS mRNA的表达,使eNOS解偶联,抑制eNOS活性;(2)影响相关信号通路。牙周炎可以影响AMPK α 1-Akt-eNOS信号通路来降低eNOS的活性,从而影响内皮功能;(3)炎症状态。牙周炎引起的全身炎症反应,还会导致生化反应级联激活斑块形成,加速AS的发展。牙周炎时慢性细菌的感染使机体长期处于毒血症状态,高血清水平的CRP和炎症递质可使组织表面胰岛素受体数目减少、活性降低,还会导致胰岛素抵抗,这些因素均会导致ED的形成。

4.3 强直性脊柱炎

强直性脊柱炎是一种好发于男性的累及脊柱

和骶髂关节的慢性炎症性风湿性疾病。强直性脊柱炎病人ED的发生与病人年龄、晨僵呈正相关。

强直性脊柱炎可能影响血管性ED的机制主要和炎症状态有关。红细胞沉降率(ESR)和CRP被认为是强直性脊柱炎活动的标志。CRP、ESR升高和晨僵逐渐加重提示病人有明显的炎症反应,会损害内皮细胞功能,可能是引起ED的机制。

5 总结

临床上ED的病因往往非常复杂,各个系统的多种慢性疾病、治疗药物的不良反应等都能影响病人的勃起功能。本文就临床上一些常见的慢性疾病与血管性ED的关系进行了综述,希望能够为对这些慢性疾病与血管性ED的进一步研究提供依据,同时希望能够给临床上预防、诊治血管性ED提供帮助。

参考文献

- [1] Shamloul R, Ghanem H. Erectile dysfunction. *Lancet*. 2013; **381**(9861):153–156
- [2] Wang W, Fan J, Huang G, et al. Meta-Analysis of Prevalence of Erectile Dysfunction in Mainland China: Evidence Based on Epidemiological Surveys. *Sex Med*. 2017; **5**(1):e19–e30
- [3] Wang XY, Huang W, Zhang Y. Relation between hypertension and erectile dysfunction: a meta analysis of cross-section studies. *Int J Impot Res*. 2018; **30**(3):141–146
- [4] La Vignera S, Condorelli RA, Cannarella R, et al. Arterial erectile dysfunction is an early sign of vascular damage: the importance for the prevention of cardiovascular health. *Ann Transl Med*. 2019; **7**(Z3):S124
- [5] Chrysant SG. Antihypertensive therapy causes erectile dysfunction. *Curr Opin Cardiol*. 2015; **30**(4):383–390
- [6] Bundy JD, He J. Hypertension and Related Cardiovascular Disease Burden in China. *Ann Glob Health*. 2016; **82**(2):227–233
- [7] Hurt KJ, Sezen SF, Lagoda GF, et al. Cyclic AMP dependent phosphorylation of neuronal nitric oxide synthase mediates penile erection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; **109**(41):16624–16629
- [8] Viigimaa M, Vlachopoulos C, Doumas M, et al. Update of the position paper on arterial hypertension and erectile dysfunction. *J Hypertens*. 2020; **38**:000–008
- [9] 肖闯, 夏从乐, 周雄, 等. 冠心病患者采用微创介入治疗的生存质量评价[J]. *中国继续医学教育*, 2020; **12**(1):104–106
- [10] Park HW, Her SH, Park BH, et al. Correlation between internal pudendal artery stenosis and erectile dysfunction in patients with suspected coronary artery disease. *PLoS One*. 2019; **14**(11):e0225179
- [11] 李坤. 代谢综合征与尿酸结石关系的研究进展[J]. *泌尿外科杂志(电子版)*, 2019; **11**(2):23–27
- [12] Li R, Cui K, Liu K, et al. Metabolic syndrome in rats is associated with erectile dysfunction by impairing PI3K/Akt/eNOS activity. *Sci Rep*. 2017; **7**(1):13464
- [13] El Assar M, Sánchez-Puelles JM, Royo I, et al. FM19G11 reverses endothelial dysfunction in rat and human arteries through stimulation of the PI3K/Akt/eNOS pathway, independently of mTOR/HIF-1 α activation. *Br J Pharmacol*. 2015; **172**(5):1277–1279
- [14] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013; **36**(Z1):S67–74
- [15] 卢元帅, 徐宁, 杨茂光, 等. 糖尿病性勃起功能障碍发病机制研究进展[J]. *中国实验诊断学*, 2019; **23**(8):1476–1478
- [16] Musicki B, Hannal JL, Lagoda G, et al. Mechanistic link between erectile dysfunction and systemic endothelial dysfunction in type 2 diabetic rats. *Andrology*. 2016; **4**(5):977–83
- [17] Wan ZH, Zhang YJ, Chen L, et al. G protein-coupled receptor kinase 2 inhibition improves erectile function through amelioration of endothelial dysfunction and oxidative stress in a rat model of type 2 diabetes. *Asian J Androl*. 2019; **21**:74–79
- [18] Liu S, Premont RT, Kontos CD, et al. A crucial role for GRK2 in regulation of endothelial cell nitric oxide synthase function in portal hypertension. *Nat Med*. 2005; **11**(9):952–958
- [19] Vecchi \acute{e} A, Dallegri F, Carbone F, et al. Obesity phenotypes and their paradoxical association with cardiovascular diseases. *Eur J Intern Med*. 2018; **48**:6–17
- [20] 方庆华, 胡雷, 陈栋. 代谢综合征与勃起功能障碍相关机制的研究进展[J]. *中华肥胖与代谢病电子杂志*, 2017; **3**(3):158–161
- [21] Schulster ML, Liang SE, Najari BB. Metabolic syndrome and sexual dysfunction. *Curr Opin Urol*. 2017; **27**(5):435–440
- [22] Ryan JG, Gajraj J. Erectile dysfunction and its association with metabolic syndrome and endothelial function among patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2012; **26**(2):141–147
- [23] Gan W, Liu Y, Luo KH, et al. The prevalence change of hyperlipidemia and hyperglycemia and the effectiveness of yearly physical examinations: an eight-year study in Southwest China. *Lipids Health Dis*. 2018; **17**(1):70
- [24] Fraga-Silva RA, Costa-Fraga FP, Faye Y, et al. An Increased Arginase Activity Is Associated with Corpus Cavernosum Impairment Induced by Hypercholesterolemia. *J Sex Med*. 2014; **11**(5):1173–81
- [25] Oh EG, Yoo JY. Progression of erectile function in men with chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *BMC Pulm Med*. 2019; **19**(1):139