

阴茎硬结症非手术治疗现状与展望*

王茹艺^{1,2}综述 柳良仁¹ 董强¹ 审校

(1. 四川大学华西医院泌尿外科, 四川 成都 610041; 2. 成都大学附属医院泌尿外科, 四川 成都 610000)

【摘要】 阴茎硬结症(PD)是遗传易感者阴茎反复的微血管或白膜损伤后愈合紊乱导致结缔组织形成纤维化斑块的疾病,表现为阴茎畸形、勃起功能障碍和阴茎疼痛。PD发病机制尚不完全清楚,其治疗仍然是一个难题。非手术治疗主要用于PD早期患者,以减轻疼痛,防止疾病进展,包括口服药物治疗、局部治疗、机械治疗等;近年来出现一些新的治疗方法,然而由于缺乏大样本的临床研究,这些治疗方法的评估价值很难评估。为了更好地指导阴茎硬结症早期治疗,现对阴茎硬结症的非手术治疗现状做一综述。

【关键词】 阴茎硬结症;非手术治疗;联合治疗

【中图分类号】 R697.17 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.08.030

Current status and prospects of non-surgical management of Peyronie’s disease

WANG Ruyi^{1,2} reviewing LIU Liangren¹, DONG Qiang¹ checking

(1. Department of Urology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China;

2. Department of Urology, The Affiliated Hospital of Chengdu University, Chengdu 610000, China)

【Abstract】 Peyronie’s disease (PD) is considered to be a disease in which the connective tissue forms fibrotic plaques after repeated capillary or albuginea injuries in the penis of genetically susceptible individuals. Manifested as penile erectile deformity, erectile dysfunction and penile pain. Because the pathogenesis is not fully understood, the treatment of PD is still a difficult problem. Non-surgical treatments are mainly used for patients in the early stage of the disease to relieve pain and prevent disease progression, including oral drug treatment, topical treatment, mechanical treatment, etc. In recent years, some new treatment methods have emerged. However, there are little large sample clinical studies accurately evaluating the safety and effectiveness of these treatments. In this review, we provide an overview of the current non-surgical treatments of Peyronie’s disease.

【Key words】 Peyronie’s disease; Non-surgical treatments; Combination therapy

目前认为阴茎硬结症(Peyronie’s disease, PD)是遗传易感者阴茎反复的微血管或白膜损伤后愈合紊乱导致结缔组织形成纤维化斑块的疾病,导致阴茎畸形、勃起功能障碍和阴茎疼痛。根据阴茎疼痛缓解和阴茎曲率是否稳定超过3个月可将疾病区分为早期(急性期),常表现为痛性阴茎勃起和勃起时阴茎畸形;晚期(稳定期),表现为疼痛消失、斑块形成,部分患者伴勃起时阴茎畸形和勃起功能障碍。当前PD的治疗方法较多,对早期患者首选非手术治疗,包括口服药物治疗、局部治

疗、机械治疗等。手术治疗适用于有明显阴茎畸形和性交困难的患者,以恢复阴茎外观及功能,减少阴茎曲率,改善勃起功能障碍;PD治疗术式有阴茎白膜缩短术、阴茎白膜延长/移植术以及阴茎假体植入术,术式的选择取决于阴茎硬结性质、弯曲程度、性功能状况和患者的预期效果^[1]。但手术治疗的患者需处于疾病稳定期,如果斑块不稳定,手术成功的可能性较小^[2];且术后患者可能出现阴茎缩短、复发/残留弯曲、龟头感觉减退和延迟勃起功能障碍等并发症,术后性生活的维持或改善率相对较低^[3]。近年来部分非手术治疗方式的出现或改进可能无创或微创地达到一定的疗效,因此本文就近年来PD非手术治疗的研究进展做一综述。

1 流行病学

PD患者年龄50~60岁,各个年龄段的男性均可能发病,而青少年患病相对较少^[4]。2020年欧洲泌尿外科指南公布的最新人群患病率为0.39%~20.3%,最近的一项针对美国人口

基金项目:四川省科技厅科技计划项目(2020YJ0054)

通信作者:柳良仁,副主任医师,硕士生导师, E-mail: liuliangren5-17@163.com

引用本文:王茹艺,柳良仁,董强. 阴茎硬结症非手术治疗现状与展望[J]. 西部医学, 2022, 34(9): 1244-1248, 封三. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2022.08.030

基于互联网的横断面调查显示,11240 名男性中有 0.5% 的人被诊断为 PD,但 13% 的调查对象报告了包括阴茎瘢痕和勃起弯曲在内的症状,其实际的患病率可明显被低估^[5]。

2 PD 的发病机制

2.1 分子机制 PD 的具体发病机制尚不清楚,但反复的微血管或白膜损伤仍然是当前常见的病因假说。这种损伤后的炎症反应,除导致氧自由基、转化生长因子- β (TGF β) 和肿瘤坏死因子(TNF)的增加之外^[6],还诱导一氧化氮合酶水平代偿性增加全身一氧化氮水平,导致成纤维细胞和肌成纤维细胞的增殖,胶原过量堆积形成斑块硬结^[7-8]。

2.2 危险因素 PD 的危险因素包括肥胖、吸烟、血脂异常、过度饮酒、低睾酮水平、盆腔内镜及开放手术,如经尿道前列腺手术、膀胱镜检查、根治性前列腺切除术等^[9];另外,PD 与糖尿病、高血压、高脂血症、肥胖、缺血性心肌病等有关^[10-11]。

2.3 遗传基础 与 PD 易感性相关的基因调控机制还不清楚,但 PD 与另一种纤维化疾病 Dupuytren 挛缩的关系已经暗示了遗传易感性。Herati^[12]总结了 30 年来与 PD 和 Dupuytren 挛缩的遗传联系相关的研究,在确定两种疾病之间的相似性方面取得了显著的进展,并提出 PD 与 MMP2、MMP9、TMSB10、TMSB4、CTTN、RHOA 等相关,同时提出了通过调控其来进行更有效的靶向治疗和疾病预防的良好愿景。

3 诊断

PD 的临床表现包括阴茎畸形、勃起疼痛、可触及的结节、勃起功能障碍、心理症状、药物滥用、焦虑障碍、抑郁症、自残行为等,通过典型的临床表现可对 PD 进行诊断^[13]。PD 疾病特异性问卷可用于评估患者的心理症状、疾病进展、治疗反应,目前已经通过临床试验证实可用于临床实践^[14]。诊断 PD 时应区分急性期和稳定期,这将影响非手术治疗或手术治疗的选择;阴茎疼痛缓解和阴茎曲率稳定至少 3 个月是公认的疾病稳定标准。勃起时阴茎弯曲程度和长度可能对治疗策略的选择有影响,获取勃起时阴茎弯曲程度的方法有自然勃起(自我家庭摄影)、使用真空辅助勃起测试或海绵体内血管活性药物注射^[15]。诊断 PD 的辅助检查当中,超声检查具有无辐射,容易检测到斑块,可评估阴茎血流动力学的优势^[16]。最近的一项研究显示,超声检查对 PD 患者阴茎斑块的检出明显优于阴茎触诊,同时也被提到可了解斑块类型和阴茎曲率而有助于决定 PD 的治疗方案^[17]。高场强磁共振成像对阴茎硬结斑块检查敏感性及准确性优于超声,同时可更好地区分炎性、纤维性或是钙化斑块,有较好的疗效观察和早期诊断前景^[18]。

4 非手术治疗

4.1 口服药物 大多数患者更能接受使用口服药物治疗 PD,并且口服药物治疗花费的时间短、费用更低。与其他治疗方式相比较,当前用于治疗 PD 的口服药物的耐受性好,不良反应较少,但有效性仍待研讨^[19]。目前治疗 PD 的口服药物包括维生素 E、对氨基苯甲酸钾、他莫昔芬、PDE5 抑制剂、秋水仙碱、左卡尼汀、己酮可可碱、蜂胶等^[20-21]。

4.1.1 维生素 E 维生素 E 是 PD 最广泛的非手术治疗药物,可以通过其抗氧化特性减少氧自由基来减少蛋白膜中的胶原沉积。目前维生素 E 治疗 PD 疗效尚存争议。仅有一项对照

研究显示维生素 E 可以帮助减缓 PD 的发展,同时建议 PD 的治疗应是多模式的^[22]。

4.1.2 对氨基苯甲酸钾 对氨基苯甲酸钾可通过增加单胺氧化酶活性,抑制成纤维细胞来减缓疾病进展防止阴茎弯曲^[23]。一项前瞻性随机双盲安慰剂对照试验纳入 103 例病史 < 12 个月、无钙化斑块和未接受治疗的 PD 患者,结果表明对氨基苯甲酸钾治疗组斑块变小,但对已有的阴茎畸形无明显改善^[24]。

4.1.3 他莫昔芬 他莫昔芬是一种雌激素受体拮抗剂,已被证实通过减少成纤维细胞中转化生长因子 β 1(TGF β 1)的分泌来减少纤维化^[6]。由于 TGF β 在 PD 的发病机制中的关键作用,他莫昔芬是一种合理的治疗选择^[25]。一项研究在体外 PD 模型中显示,影响成纤维细胞激活的药物给药时间可能比较重要,同时证明他莫昔芬不能逆转已经形成的纤维化,因此仅用于 PD 的早期患者以获得抗纤维化的效果^[26]。

4.1.4 5 型磷酸二酯酶抑制剂 目前在动物实验中有较有力的证据支持持续长期使用 5 型磷酸二酯酶抑制剂有抗纤维化作用^[27],但 PD 患者中的临床试验尚缺乏有力证据。另外,5 型磷酸二酯酶抑制剂作为 PD 患者勃起功能障碍的治疗是可行和安全的,可能通过增加阴茎脆性或增加阴茎损伤导致 PD 的发生,但其治疗时机目前尚有争议^[28]。

4.1.5 秋水仙碱 秋水仙碱常用于治疗痛风,通过与微管蛋白结合并抑制微管聚合来减少炎症介质,进而减少胶原合成^[29]。一项纳入 45 名早期 PD 患者(发病时间 < 6 个月,阴茎弯曲畸形 < 30 度)的随机对照试验将秋水仙碱联合维生素 E 与单用非甾体类抗炎药进行了比较,非甾体抗炎药组斑块大小增加,而联合用药组斑块大小和阴茎弯曲均有获益^[30];而另一项纳入 84 例 PD 患者的随机对照试验中患者被随机分为 0.5~2.5 mg 秋水仙碱治疗和安慰剂对照组,使用动态阴茎超声进行客观评估,并使用国际勃起功能指数问卷和疼痛、疾病持续时间、阴茎弯曲和斑块大小的测量进行主观评估,结果显示秋水仙碱和安慰剂治疗的患者中分别有 60% 和 63.6% 的疼痛得到缓解 ($P > 0.05$),经治疗后受试者和对照组分别观察到 17.1% 和 18.4% 的患者阴茎畸形减少 ($P > 0.05$),斑块大小分别减少 10.5% 和 10% ($P > 0.05$),客观测量证明对秋水仙碱的治疗无实质性差异^[31]。总之,使用秋水仙碱治疗 PD 尚存疑问,可能通过与其他药物联用达到治疗效果,但目前暂不推荐单用。

4.1.6 左卡尼汀 左卡尼汀通过清除氧自由基减少氧化应激来减轻炎症反应,一项回顾性研究分析了 2011 年 1 月~2014 年 12 月治疗的 109 例 PD 患者,将其分为对氨基苯甲酸钾组和他莫昔芬联合左卡尼汀治疗组,并进行性交的能力、勃起时的疼痛、斑块大小和阴茎弯曲角度的评估,结果显示对于早期 PD 的患者,联合治疗组有更好的缓解率 (44.4% vs 79.1%, $P = 0.048$),且性交成功率显著更高 (42.8% vs 78.3%, $P = 0.034$),同时对氨基苯甲酸钾组接受药物治疗后仍需手术矫正的患者人数较多 (35.7% vs 13.3%, $P = 0.048$)^[32]。另一项纳入 48 例早期 PD 患者的随机双盲研究比较了左卡尼汀与他莫昔芬治疗的两组患者,结果显示使用左卡尼汀治疗患者的阴茎疼痛减轻、曲率降低和减缓病情进展方面更加有效^[33]。使用

左卡尼汀对早期 PD 治疗有效,同时更推荐与其他药物联用达到更佳疗效^[34]。

4.1.7 己酮可可碱 己酮可可碱是一种非特异性磷酸二酯酶抑制剂,减少 TNF 分泌。另外,对 PD 大鼠模型的研究显示己酮可可碱通过降低 TGF β 1 的组织水平来产生抗纤维化作用^[35]。一项回顾性研究中己酮可可碱被用作联合治疗方案(己酮可可碱、秋水仙碱、阴茎牵引治疗)的一部分,可有效地治疗 PD 引起的阴茎弯曲和斑块^[36]。一项病例对照研究结果表明,己酮可可碱与其他抗氧化剂和局部双氯芬酸联合进行多模式联合治疗可有效治疗早期 PD,且口服及阴茎注射己酮可可碱均被证明更有效,无严重不良反应^[37]。但目前仍需进行随机对照试验,以更好地评估己酮可可碱的疗效。

4.1.8 非甾体类抗炎药 口服非甾体抗炎药早期用于 PD 急性期患者控制阴茎疼痛,在评估治疗效果及决定后续治疗策略时,需重新评估疼痛水平^[15]。Paulis 等^[38]发现外用双氯芬酸凝胶在联用口服抗氧化剂后在阴茎疼痛、阴茎斑块体积、阴茎弯曲等方面的疗效存在显著改善。但目前仍需要进一步的随机对照试验来证实非甾体类抗炎药对 PD 的疗效。

4.2 局部治疗 将药物或物理因素直接作用于病灶的部位,从而实现局部治疗。局部治疗全身不良反应较小,相对口服药物治疗较明显,相对于手术治疗风险仍较低,疗效较显著^[19]。

4.2.1 外用透皮药物

4.2.1.1 透皮维拉帕米凝胶 一项纳入 57 例患者的随机双盲安慰剂对照研究证实了维拉帕米局部用凝胶可有效消除 PD 患者的勃起疼痛,减少斑块大小,降低弯曲度并改善勃起质量^[39]。

4.2.1.2 H-100 一个小样本的随机安慰剂对照试验显示,局部应用鸱鹌鸟油、尼卡地平 and 超氧化物歧化酶组成的凝胶(H-100)治疗急性期 PD 的安全性和有效性,患者的药物耐受性较好,在阴茎畸形和疼痛方面有显著改善^[40]。目前需要增加研究样本量来对试验结论进行进一步验证。

4.2.2 斑块内注射

4.2.2.1 胶原酶溶组织性梭状芽孢杆菌(Collagenase clostridium histolyticum, CCH) 2016 年 Ziegelmann^[41]等发表了一项纳入 69 例患者的前瞻性研究,在斑块内注射 CCH 的第一个周期治疗后阴茎曲率改善 14%,第二个周期治疗后阴茎曲率改善 28%,第三个周期治疗后阴茎曲率改善 30%,第四个周期治疗结束后阴茎曲率改善 37%。CCH 可选择性攻击斑块组织中的胶原蛋白成分。国内专家对 CCH 斑块内注射的治疗方法进行了总结:每 6 周为一个治疗周期(共不超过 4 个周期),每个周期 2 次注射(间隔 24~72 h),注射 24 h 后开始进行每日矫形(持续 6 周),由于少数患者可能出现海绵体破裂和阴茎血肿,每个周期注射 2 周内禁止性活动^[42]。目前 CCH 已被美国食品药品监督管理局(FDA)和欧洲药品管理局(EMA)批准为 PD 患者的有效治疗选择之一^[41]。

4.2.2.2 维拉帕米 钙通道阻滞剂维拉帕米已在体内、外研究中显示出抑制细胞外基质分子的合成和分泌以及增加胶原酶活性的作用。斑块内注射维拉帕米在临床上是安全的,并在部分患者中可产生快速而有效的作用,可使阴茎斑块变小^[43];

另外维拉帕米还可以通过电离子渗入给药,在一项双盲安慰剂对照试验中纳入了 42 名患者,将维拉帕米电离子渗入给药与斑块内注射维拉帕米进行比较结果显示,两组患者阴茎曲率的改善程度比较差异无统计学意义^[44]。

4.2.2.3 透明质酸 透明质酸具有阻断炎症和减少氧自由基的作用,可以有效地减少瘢痕形成,因此广泛用于许多医疗领域,包括关节和整形外科^[45]。一项来自意大利的多中心前瞻性双臂随机双盲研究显示,病灶内注射维拉帕米或透明质酸都能改善斑块大小和总体性满意度,但病灶内注射透明质酸在阴茎弯曲和患者满意度方面更有优势,且不良反应的风险较低^[46]。

4.2.2.4 干扰素 α -2b 干扰素 α -2b 通过降低成纤维细胞的增殖,减少细胞外基质产生,减少胶原蛋白生成来改善阴茎曲率、斑块大小和疼痛症状^[47]。一项纳入了 117 例 PD 患者的单盲多中心安慰剂对照平行研究验证了病灶内干扰素 α -2b 治疗的疗效和安全性,同时提出 5×10^6 U 的干扰素 α -2b 每周 2 次持续 12 周是有效且安全的^[48]。

4.2.2.5 干细胞治疗 病灶内的干细胞治疗为 PD 提供了一种潜在的治疗选择,干细胞在 PD 治疗中的作用机制尚不清楚,可能是干细胞诱导的免疫调节产物导致宿主对创伤的反应减弱,从而防止纤维化的形成^[49]。目前利用干细胞治疗 PD 的第一项前瞻性研究中对 5 例 PD 患者进行胎盘基质来源的间充质干细胞注射,每隔 6 周、3 个月和 6 个月进行随访,评估斑块量、阴茎弯曲和勃起功能状态的变化,结果表明间充质干细胞作为 PD 的非手术治疗可能是有效的,将来还需要增加样本量进行长期随访研究^[50]。

4.2.2.6 糖皮质激素 糖皮质激素最早被用于 PD 的斑块内注射,但近年来的研究未能证明斑块内注射糖皮质激素有任何显著的益处^[51]。糖皮质激素有导致局部组织萎缩影响后期手术治疗的可能,同时考虑到副作用和缺乏临床疗效的证据,不推荐使用糖皮质激素治疗 PD^[20]。

4.2.3 体外冲击波治疗 体外冲击波治疗是一种比较有前景的治疗措施,其中以低强度体外冲击波治疗为甚,可以刺激血管生长相关因子的表达,如内皮一氧化氮合酶、增殖细胞核抗原,以及血管内皮生长因子等^[52]。体外冲击波用于治疗 PD 的风险很小,大多数的副作用比较轻微,包括治疗时的局部疼痛、皮肤水肿,治疗后的局部瘀点以及血尿。当前体外冲击波治疗 PD 的机制主要为两种假说:一种假说认为冲击波可损伤阴茎斑块,导致组织结构重建;而另一种假说认为冲击波产生的能量可引起炎症反应,巨噬细胞的活性增加后溶解斑块^[53]。一项纳入 325 名 PD 患者的单臂观察研究显示经过每周一次的体外冲击波治疗治疗 3 月后阴茎斑块大小、阴茎长度、阴茎曲率、疼痛均有所改善^[54]。由于阴茎疼痛通常会随着时间变化而自发缓解,可能影响研究结果^[55]。一项 Meta 分析显示体外冲击波治疗可能是减轻 PD 男性阴茎斑块和缓解疼痛的有效且安全的治疗方法,但不能改善阴茎弯曲和性功能^[56]。如有一项多中心随机对照试验,采用标准化的方法以及关于疾病持续时间的严格纳入标准将有助于确定体外冲击波疗法在 PD 中的真正疗效^[57]。因此上述研究以及一些队列研究的结论可

能是还需要进一步验证的。

4.2.4 放射治疗 体外和体内实验已确定了放射治疗 PD 的机制,如诱导一氧化氮合酶和调节白细胞的粘附^[58]。虽然低剂量放射治疗 PD 患者后在疼痛、阴茎曲率、斑块大小等方面有善,但由于缺乏疗效评估标准,也缺乏随机对照试验,因此很难与其他现有治疗进行比较;加之放射治疗对勃起组织结构和功能的潜在负面影响,增加了后期勃起功能障碍的风险,暂不建议使用放射治疗 PD^[59]。

4.3 机械治疗 常见的机械治疗包括牵引疗法和真空勃起装置,都需要患者积极配合和参与,因实施治疗流程较为繁琐,并且需大量的时间才能达到疗效,因此对患者的依从性有较高要求。机械治疗由于无创、无全身不良反应等优势,其与药物治疗结合使用,可能有更好的疗效^[60]。

4.3.1 牵引疗法 牵引疗法通过牵引逐渐扩张的组织可通过细胞增生形成新的结缔组织,以延长阴茎长度,改善阴茎曲率。Joseph 等^[61]发明了一种新的 PD 牵引装置-RestoreX,并进行了随机对照单盲的临床试验,结果显示 PTT 组中阴茎长度明显增加(1.7~2.0 cm),阴茎弯曲度得到改善(18%~20%),证实了每天使用 RestoreX 30 min 可在无明显不良反应的 PD 男性中显著改善长度和弯曲度,是一种安全、保守、低成本的选择。而且与之前接受过其他阴茎牵引治疗的患者相比,RestoreX 获得了更高的患者满意度^[62]。

4.3.2 真空勃起装置 真空勃起装置可机械性地引起阴茎海绵窦扩张,静脉血流受阻,动脉血流增加,额外的阴茎血供增强了海绵体组织的氧合,其用于治疗 PD 的机制尚不明确^[63]。一项纳入 53 例 PD 患者的回顾性研究显示,真空勃起装置是一种有效、保守的减少阴茎曲率的疗法^[64]。而另一项纳入 40 例 PD 患者的随机对照试验结果提示真空负压治疗联合口服维生素 E、他莫昔芬能使 PD 患者更好获益^[65]。真空勃起装置具有无创性和副作用较小的优点,可能成为一种安全有效的治疗手段。然而由于评估其有效性的研究数量及样本量有限,目前这种治疗方式使用较少。

4.4 联合治疗 联合治疗可能在药物的化学效应与局部的物理效应之间产生协同效应,使整体的治疗收益大于单个治疗方式的疗效总和,由此可能产生最佳的非手术治疗方案^[20]。一项对 87 名 PD 患者进行的前瞻性多中心的单臂研究显示,与单独使用 CCH 相比,CCH 和牵引疗法同时使用可能会减少达到较好疗效所需的治疗时间^[66]。另一项纳入 53 名患者的研究比较了斑块内注射维拉帕米联合口服抗氧化剂治疗与单独使用斑块内维拉帕米治疗,结果显示斑块内维拉帕米与口服抗氧化剂的联合使用的疗效更优^[21]。联合几种抗氧化剂治疗已经被证明比单一疗法更有效^[67]。目前尚未确定理想的 PD 非手术治疗方案,后续的研究可能将致力于探索出更多的联合治疗方案并对比相应的疗效^[68]。另外,联合治疗对不同几个靶点作用而产生的协同效果也可以是一个研究方向。

5 小结与展望

PD 的非手术治疗常被用于急性期的患者,目前因疗效有限或证据不足,标准且理想的治疗方案还未能确定。在现有的治疗方式中,斑块内注射 CCH 可以显著改善阴茎曲率、斑块大

小;低强度体外冲击波治疗可缓解阴茎疼痛;牵引疗法可安全、低成本地改善阴茎长度和曲率;同时,H100、透明质酸、干扰素 α -2b、真空勃起装置也展示出了较好的前景,但有待大规模的随机安慰剂对照临床研究来验证。在口服用药中,对己酮可可碱和抗氧化剂疗效的研究证据支持较多,但更倾向于与其他治疗方式联用来达到更快或更好的疗效。目前联合治疗是一个热门的研究方向,最佳的治疗方案可能涉及多种模式,下一步将通过研究不同疗法组合的协同效应来为标准的治疗方案提供依据。另外,由于 PD 对患者夫妻双方性生活的影响,可能产生患者及伴侣的心理问题,应从疾病过程的社会心理方面将 PD 视为夫妻双方的一种障碍来进行心理治疗,这也将是一个研究的方向。

【参考文献】

- [1] 王亚民,宋乐彬,张嘉宜,等. 自体睾丸鞘膜移植治疗阴茎硬结症 [J]. 中华男科学杂志,2016,22(7): 617-620.
- [2] MULHALL J P,SCHIFF J,GUHRING P. An analysis of the natural history of Peyronie's disease [J]. Journal of Urology, 2006,175(6):2115-2118.
- [3] BALDINI A, MOREL-JOURNEL N, PAPAREL P, et al. Patient-reported long-term sexual outcomes following plication surgery for penile curvature: A retrospective 58-patient study [J]. Progres en Urologie,2017,27(1):10-16.
- [4] TAL R, HALL M S, ALEX B, et al. Peyronie's disease in teenagers [J]. The Journal of Sexual Medicine, 2012, 9(1): 302-308.
- [5] DIBENEDETTI D B, NGUYEN D, ZOGRAFOS L, et al. A Population-Based Study of Peyronie's Disease: Prevalence and Treatment Patterns in the United States [J]. Advances in Urology,2011,2011:282503. doi: 10.1155/2011/282503.
- [6] PAULIS G,BRANCATO T. Inflammatory mechanisms and oxidative stress in Peyronie's disease: therapeutic "rationale" and related emerging treatment strategies [J]. Inflamm Allergy Drug Targets,2012,11(1):48-57.
- [7] FERRINI M G, VERNET D, MAGEE T R, et al. Antifibrotic role of inducible nitric oxide synthase [J]. Nitric Oxide,2002,6(3):283-294.
- [8] 朱秀波,姜睿. 阴茎硬结症研究进展 [J]. 中华男科学杂志. 2013, 19(4):355-359.
- [9] BJEKIC M D,VLAJINAC H D,SIPETIC S B, et al. Risk factors for Peyronie's disease: a case-control study [J]. BJU International,2006,97(3):570-574.
- [10] VENTIMIGLIA E, CAPOGROSSO P, COLICCHIA M, et al. Peyronie's disease and autoimmunity-a real-life clinical study and comprehensive review [J]. Journal of Sexual Medicine, 2015,12(4):1062-1069.
- [11] SHARMA KL, ALOM M, TROST L. The Etiology of Peyronie's Disease: Pathogenesis and Genetic Contributions [J]. Sexual Medicine Reviews, 2020,8(2):314-323.
- [12] HERATI A S,PASTUSZAK A W. The Genetic Basis of Peyronie Disease: A Review [J]. Sexual Medicine Reviews,2016,4(1):85-94.

- [13] KUJA-HALKOLA R, HENNINGSOHN L, D'ONOFRIO B M, *et al.* Mental Disorders in Peyronie's Disease: A Swedish Cohort Study of 3.5 Million Men [J]. *Journal of Urology*, 2021, 205(3): 864-870.
- [14] HELSTROM W J, FELDMAN R A, COYNE K S, *et al.* Self-report and Clinical Response to Peyronie's Disease Treatment; Peyronie's Disease Questionnaire Results From 2 Large Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Studies [J]. *Urology*, 2015, 86(2): 291-298.
- [15] SALONIA A, BETTOCCHI C, CARVALHO J, *et al.* EAU guidelines on Sexual and Reproductive Health [J]. *European Urology*, 2020; 87-105.
- [16] 李进兵, 刘宇, 郑德全, 等. 超声诊断阴茎硬结症的价值 [J]. *中国医学影像技术*, 2019, 35(4): 582-585.
- [17] DE JESUS M R, RAMASAMY R, IBRAHIM E, *et al.* The use of ultrasonography in the evaluation and management of peyronie's disease [J]. *Urology Video Journal*, 2020, 7: 100047.
- [18] 王焕军, 关键, 林晋华, 等. 高场强磁共振成像对阴茎硬结症的诊断价值 [J]. *中华男科学杂志*, 2016, 22(9): 787-791.
- [19] CAPOCCIA E, LEVINE LA. Contemporary Review of Peyronie's Disease Treatment [J]. *Current Urology Reports*, 2018, 19(7): 51.
- [20] TSAMBARLIS P, LEVINE LA. Nonsurgical management of Peyronie's disease [J]. *Nature Reviews, Urology*, 2019, 16(3): 172-186.
- [21] FAVILLA V, RUSSO GI, PRIVITERA S, *et al.* Combination of intralesional verapamil and oral antioxidants for Peyronie's disease: a prospective, randomised controlled study [J]. *Andrologia*, 2014, 46(8): 936-942.
- [22] PAULIS G, BRANCATO T, D'ASCENZOR, *et al.* Efficacy of vitamin E in the conservative treatment of Peyronie's disease; legend or reality? A controlled study of 70 cases [J]. *Andrology*, 2013, 1(1): 120-128.
- [23] ROY J, CARRIER S. Acute hepatitis associated with treatment of Peyronie's disease with potassium para-aminobenzoate (Potaba) [J]. *Journal of Sexual Medicine*, 2008, 5(12): 2967-2969.
- [24] WEIDNER W, HAUCK E W, SCHNITKER J, *et al.* Potassium paraaminobenzoate (POTABA) in the treatment of Peyronie's disease: a prospective, placebo-controlled, randomized study [J]. *European Urology*, 2005, 47(4): 530-535.
- [25] CARTHY JM, SUNDQVIST A, HELDIN A, *et al.* Tamoxifen Inhibits TGF- β -Mediated Activation of Myofibroblasts by Blocking Non-Smad Signaling Through ERK1/2 [J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2015, 230(12): 3084-3092.
- [26] ILG M M, STAFFORD S J, MATEUS M, *et al.* Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors and Selective Estrogen Receptor Modulators Can Prevent But Not Reverse Myofibroblast Transformation in Peyronie's Disease [J]. *Journal of Sexual Medicine*, 2020, 17(10): 1848-1864.
- [27] GONZALEZ-CADAVID N F, RAJFER J. Treatment of Peyronie's disease with PDE5 inhibitors; an antifibrotic strategy [J]. *Nature Reviews Urology*, 2010, 7(4): 215-221.
- [28] LEVINE L A, LATCHAMSETTY K C. Treatment of erectile dysfunction in patients with Peyronie's disease using sildenafil citrate [J]. *International Journal of Impotence Research*, 2002, 14(6): 478-482.
- [29] TOSCANO L JR, REZENDE MV, MELLO LF, *et al.* A prospective, randomized, single-blind study comparing intraplaque injection of thiocolchicine and verapamil in Peyronie's Disease: a pilot study [J]. *International Braz J Urol: Official Journal of the Brazilian Society of Urology*, 2016, 42(5): 1005-1009.
- [30] PRIETO CASTRO, R M, LEVA VALLEJO M E, REGUEIRO LOPEZ J C, *et al.* Combined treatment with vitamin E and colchicine in the early stages of Peyronie's disease [J]. *BJU International*, 2003, 91(6): 522-524.
- [31] SAFARINEJAD M R. Therapeutic effects of colchicine in the management of Peyronie's disease: a randomized double-blind, placebo-controlled study [J]. *International journal of impotence research*, 2004, 16(3): 238-243.
- [32] PARK T Y, JEONG H G, PARK J J, *et al.* The Efficacy of Medical Treatment of Peyronie's Disease: Potassium Para-Aminobenzoate Monotherapy vs. Combination Therapy with Tamoxifen, L-Carnitine, and Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor [J]. *World Journal of Men's Health*, 2016, 34(1): 40-46.
- [33] BIAGIOTTI G, CAVALLINI G. Acetyl-L-carnitine vs tamoxifen in the oral therapy of Peyronie's disease: a preliminary report [J]. *BJU International*, 2001, 88(1): 63-66.
- [34] CAVALLINI G, BIAGIOTTI G, KOVERECH A, *et al.* Oral propionyl-L-carnitine and intraplaque verapamil in the therapy of advanced and resistant Peyronie's disease [J]. *BJU International*, 2002, 89(9): 895-900.
- [35] RAETSCH C, JIA J D, BOIGK G, *et al.* Pentoxifylline downregulates profibrogenic cytokines and procollagen I expression in rat secondary biliary fibrosis [J]. *Gut*, 2002, 50(2): 241-247.
- [36] IBRAHIM A, GAZZARD L, ALHARBI M, *et al.* Evaluation of Oral Pentoxifylline, Colchicine, and Penile Traction for the Management of Peyronie's Disease [J]. *Journal of Sexual Medicine*, 2019, 7(4): 459-463.
- [37] PAULIS G, BARLETTA D, TURCHIP, *et al.* Efficacy and safety evaluation of pentoxifylline associated with other antioxidants in medical treatment of Peyronie's disease; a case-control study [J]. *Research and Reports in Urology*, 2016, 8: 1-10. doi: 10.2147/RRU.S97194.
- [38] PAULIS G, PAULIS A, ROMANO G, *et al.* A. Rationale of combination therapy with antioxidants in medical management of Peyronie's disease; results of clinical application [J]. *Research and Reports in Urology*, 2017, 9: 129-139. doi: 10.2147/RRU.S141748.
- [39] FITCH W P, EASTERLING W J, TALBERT R L, *et al.* Topical verapamil HCl, topical trifluoperazine, and topical magnesium sulfate for the treatment of Peyronie's disease—a placebo-controlled pilot study [J]. *Journal of Sexual Medicine*, 2007, 4(2): 477-484.
- [40] TWIDWELL J, LEVINE L. Topical treatment for acute phase Peyronie's disease utilizing a new gel, H-100: a randomized, prospective, placebo-controlled pilot study [J]. *International*

- Journal of Impotence Research, 2016, 28(2): 41-45.
- [41] ZIEGELMANN M J, VIERS B R, MCALVANY K L, *et al.* Restoration of Penile Function and Patient Satisfaction with Intralesional Collagenase Clostridium Histolyticum Injection for Peyronie's Disease [J]. Journal of Urology, 2016, 195(4 Pt 1): 1051-1056.
- [42] 林浩成, 张海涛, 姜辉. 溶组织梭菌胶原酶治疗阴茎硬结症: 一种新的微创有效的治疗方法 [J]. 中华男科学杂志, 2017, 23(9): 771-775.
- [43] ASALI M, ASALI M. Intralesional injection of the calcium channel blocker Verapamil in Peyronie's disease: A critical review [J]. Archivio Italiano di Urologia Andrologia, 2020, 92(3).
- [44] GREENFIELD J M, SHAH S J, LEVINE L A. Verapamil versus saline in electromotive drug administration for Peyronie's disease: a double-blind, placebo controlled trial [J]. Journal of Urology, 177(3): 972-975.
- [45] MASUKO K, MURATA M, YUDOH K, *et al.* Anti-inflammatory effects of hyaluronan in arthritis therapy: Not just for viscosity [J]. International Journal of General Medicine, 2009, 2: 77-81.
- [46] FAVILLA V, RUSSO G I, ZUCCHI A, *et al.* Evaluation of intralesional injection of hyaluronic acid compared with verapamil in Peyronie's disease: preliminary results from a prospective, double-blinded, randomized study [J]. Andrology, 2017, 5(4): 771-775.
- [47] SOKHA AK, JAIN NK, JHANWAR A, *et al.* Prospective study to evaluate the clinical outcome of intralesional interferon- α 2b in the management of Peyronie's disease [J]. Urology Annals, 2018, 10(2): 154-158.
- [48] HELLSTROM W J, KENDIRCI M, MATERNR, *et al.* Single-blind, multicenter, placebo controlled, parallel study to assess the safety and efficacy of intralesional interferon alpha-2B for minimally invasive treatment for Peyronie's disease [J]. Journal of Urology, 2006, 176(1): 394-398.
- [49] CHAMBERLAIN G, FOX J, ASHTON B, *et al.* Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing [J]. Stem Cells, 2007, 25(11): 2739-2749.
- [50] LEVY J A, MARCHAND M, IORIO L, *et al.* Effects of Stem Cell Treatment in Human Patients With Peyronie Disease [J]. J Am Osteopath Assoc, 2015, 115(10): e8-13.
- [51] LARSEN S M, LEVINE L A. Review of non-surgical treatment options for Peyronie's disease [J]. International Journal of Impotence Research, 2012, 24(1): 1-10.
- [52] 李荣欣, 杨小刚, 丁永强, 等. 微能量医学在治疗男科疾病中的应用进展 [J]. 中国男科学杂志, 2019, 33(3): 70-72.
- [53] 李鹏程, 陈鑫, 朱晓博, 等. 低能量体外冲击波治疗阴茎硬结症初步探讨 (附 32 例报告) [J]. 中华男科学杂志, 2018, 24(4): 340-344.
- [54] DI MAURO M, RUSSO G I, DELLA CAMERA P A, *et al.* Extracorporeal Shock Wave Therapy in Peyronie's Disease: Clinical Efficacy and Safety from a Single-Arm Observational Study [J]. World Journal of Men's Health, 2019, 37(3): 339-346.
- [55] FODE M, OSTERGREN P B. Contemporary Thoughts on the Role of Shockwave Therapy in Peyronie's Disease [J]. J Sex Med, 2020, 17(2): 174-179.
- [56] GAO L, QIAN S, TANG Z, *et al.* A meta-analysis of extracorporeal shock wave therapy for Peyronie's disease [J]. International Journal of Impotence Research, 2016, 28(5): 161-166.
- [57] KRIEGER J R, RIZK P J, KOHN T P, *et al.* Shockwave Therapy in the Treatment of Peyronie's Disease [J]. Sex Med Rev, 2019, 7(3): 499-507.
- [58] ENG T Y, ABUGIDEIRI M, CHEN T W, *et al.* Radiation Therapy for Benign Disease: Keloids, Macular Degeneration, Orbital Pseudotumor, Pterygium, Peyronie Disease, Trigeminal Neuralgia [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2020, 34(1): 229-251.
- [59] MULHALL J P, HALL M, BRODERICK G A. Radiation therapy in Peyronie's disease [J]. J Sex Med, 2012, 9(5): 1435-1441.
- [60] AVANT RA, ZIEGELMANN M, NEHRA A, *et al.* Penile Traction Therapy and Vacuum Erection Devices in Peyronie's Disease [J]. Sex Med Rev, 2019, 7(2): 338-348.
- [61] JOSEPH J, ZIEGELMANN M J, ALOM M, *et al.* Outcomes of RestoreX Penile Traction Therapy in Men With Peyronie's Disease: Results From Open Label and Follow-up Phases [J]. J Sex Med, 2020, 17(12): 2462-2471.
- [62] ZIEGELMANN M, SAVAGE J, TOUSSI A, *et al.* Outcomes of a Novel Penile Traction Device in Men with Peyronie's Disease: A Randomized, Single-Blind, Controlled Trial [J]. J Urol, 2019, 202(3): 599-610.
- [63] QIAN SQ, QIN F, ZHANG S, *et al.* Vacuum therapy prevents corporeal veno-occlusive dysfunction and penile shrinkage in a cavernosal nerve injured rat model [J]. Asian J Androl, 2020, 22(3): 274-279.
- [64] MACDONALD L P, ARMSTRONG M L, LEHMANN K J, *et al.* Outcome analysis of patients with Peyronie's disease who elect for vacuum erection device therapy [J]. Can Urol Assoc J, 2020, 14(9): E428-E431.
- [65] 杨应国, 徐和平, 周晓皮, 等. 真空负压联合药物治疗阴茎硬结症的疗效探讨 [J]. 现代诊断与治疗, 2018, 29(17): 2789-2790.
- [66] GARCÍA-GÓMEZ B, GARCÍA-ROJO E, ALONSO-ISA M, *et al.* Treatment of peyronie's disease with combination of clostridium histolyticum collagenase and penile traction therapy: a prospective, multicenter, single-arm study [J]. Int J Impot Res, 2020, 33(3): 325-331.
- [67] PAULIS G, DASCENZO R, NUPIERI P, *et al.* Effectiveness of antioxidants (propolis, blueberry, vitamin E) associated with verapamil in the medical management of Peyronie's disease: a study of 151 cases [J]. Int J Androl, 2012, 35(4): 521-527.
- [68] SAFARINEJAD MR, HOSSEINI SY, KOLAH AA. Comparison of vitamin E and propionyl-L-carnitine, separately or in combination, in patients with early chronic Peyronie's disease: a double-blind, placebo controlled, randomized study [J]. J Urol, 2007, 178(4 Pt 1): 1398-403.