

Obesity and Male Sexual Dysfunction

Jiangnan Xu¹, Yuhui Zhang², Changsong Pei^{1*}

¹Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou Jiangsu

²Soochow University, Suzhou Jiangsu

Email: *changsongpei@qq.com

Received: Sep. 15th, 2018; accepted: Oct. 12th, 2018; published: Oct. 19th, 2018

Abstract

Obesity is one of the fastest-growing and most challenging public health problems, with serious medical, psychological and emotional consequences. Despite numerous studies demonstrating the deleterious effects of obesity, it is difficult to effectively motivate obese people to change their lifestyle or choose surgery for weight loss. In recent years, a number of studies have found that obesity is associated with male sexual dysfunction, but there is still a lack of comprehensive discussion on the mechanism, and there is controversy over whether weight loss can help the prognosis of obese sexual dysfunction patients. This paper reviews the evidence and mechanism of the association between obesity and sexual dysfunction and the effect of weight loss on the prognosis of male sexual dysfunction, aiming to motivate obese people to lose weight by informing the potential negative effects of obesity and sexual dysfunction and providing ideas for the prevention and treatment of male sexual dysfunction.

Keywords

Obesity, Sexual Dysfunction, Premature Ejaculation, Erectile Dysfunction, Lose Weight

肥胖与男性性功能障碍

徐姜南¹, 张宇慧², 裴昌松^{1*}

¹苏州大学附属第一医院泌尿外科, 江苏 苏州

²苏州大学, 江苏 苏州

Email: *changsongpei@qq.com

收稿日期: 2018年9月15日; 录用日期: 2018年10月12日; 发布日期: 2018年10月19日

*通讯作者。

摘要

肥胖是增长最快、最具挑战性的公共卫生问题之一，具有严重的医学、心理和情感后果。尽管有大量研究阐述了肥胖的有害影响但仍难以有效地激励肥胖人群改变生活方式或选择手术减肥。近年来有多项研究发现肥胖与男性性功能障碍有关，但机制仍缺乏综合性论述，且在减肥是否对肥胖性功能障碍患者的预后有帮助存在争议。本文综述了有关肥胖与性功能障碍之间联系的各种证据和机制以及减肥对男性性功能障碍预后的影响，旨在通过告知肥胖与性功能障碍的潜在负面影响激励肥胖人群减肥并为男性性功能障碍的预防与治疗提供思路。

关键词

肥胖，性功能障碍，早泄，勃起功能障碍，减肥

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肥胖是增长最快、最具挑战性的公共卫生问题之一，据 WHO 估计 2015 年全球约有 23 亿人成为超重，7 亿多人成为肥胖[1]。2009 年，我国已经超过美国(1.1 亿人肥胖)，成为全球肥胖者最多的国家，2009 年中国的中心型肥胖人口为 6.9 亿，腹型肥胖人口为 6.7 亿，超过了欧洲和美国的总和[2]。肥胖是一种慢性代谢性疾病，是导致早期死亡、更高发病率和慢性疾病的危险因素，如心脏病、高血压、中风、2 型糖尿病等[3]。尽管有大量研究阐述了肥胖的有害影响但仍难以有效地激励肥胖人群改变生活方式或选择手术减肥[4]。近年来，越来越多的研究表明肥胖与男性性功能障碍存在密切的关系，主要表现在勃起功能障碍(ED)，射精障碍(早泄)，但其机制仍缺乏综合性论述且在减肥是否对肥胖性功能障碍患者的预后有帮助存在争议。故本文对目前的研究观点予以论述并展开讨论。旨在通过告知肥胖与性功能障碍的潜在负面影响激励肥胖人群减肥并为男性性功能障碍的预防与治疗提供思路。

2. 肥胖与勃起功能障碍(ED)

2.1. 概述

勃起功能障碍是常见的男性性功能障碍之一，指男性持续至少 3 个月不能维持勃起或未达到满意性交，据统计中国 40 岁以上男性 ED 患病率约为 40.56% [5]。近年来，越来越多的研究表明肥胖与男性性功能障碍的发生存在密切的关系。从动物到人类研究都有证据支持肥胖和 ED 之间的联系。实验室通过高热量喂养引起内皮细胞损伤诱导出了勃起功能障碍的大鼠[6]。一项研究发现 79% 患有勃起功能障碍的男性 BMI(体重指数) $> 25 \text{ kg/m}^2$ 。BMI 在 25~30 kg/m^2 的范围内勃起功能障碍风险 1.5 倍相关，在 30 kg/m^2 以上的范围内勃起功能障碍的风险高达 3 倍[7]。一项为期 14 年的前瞻性研究更是表明，肥胖是 ED 的独立危险因素[8]。

2.2. 肥胖引起勃起功能障碍的相关机制

2.2.1. 瘦素抵抗和低睾酮水平

肥胖并不是脂肪组织本身的病理状态，而是一种全身性疾病，影响从下丘脑到周围组织的各种组织。

肥胖的主要病理特征是血脂浓度升高[9]；脂肪细胞分泌脂肪因子同时免疫细胞浸润到脂肪组织产生炎症反应，从而导致瘦素和胰岛素抵抗[10]。游离脂肪酸(FFA)的升高会引起外周组织的脂毒性和氧化应激，并在下丘脑(新陈代谢和生殖的控制中心)产生炎症反应。下丘脑的炎症反应干扰其正常的调节过程，如神经内分泌调节和维持瘦素敏感性。在这些干扰中，与瘦素抗性相关的促性腺激素释放激素(GnRH)分泌减少，降低了睾丸素水平，这是ED的原因之一[11]。瘦素抵抗诱导下丘脑GnRH抑制的可能机制之一是过表达，这是由于瘦素缺乏抑制，导致小鼠GnRH分泌的抑制。除了瘦素对GnRH分泌的刺激作用外，瘦素还抑制睾丸水平的睾丸激素分泌。因此，有瘦素抵抗和继发性高瘦素血症的肥胖人群，由于瘦素对GnRH分泌的刺激作用减弱，以及瘦素对睾丸睾酮分泌的抑制作用，睾酮水平降低。

肥胖患者睾酮水平低的另一个机制是，脂肪组织内的芳香酶升高会增加睾丸激素向雌二醇的转化，而雌二醇升高会通过负反馈机制抑制下丘脑的GnRH，从而降低了睾酮水平[12]。

睾酮可调节所有的勃起功能，同时也可以调节勃起过程的时间，低睾酮水平促进了ED的发生[13]。直到30年前，人们还认为雄激素只是通过刺激性兴趣/性动机(中枢机制)对勃起的间接作用，但现在人们普遍认为雄激素还通过细胞、分子和生理机制影响外周的勃起调节[14]。睾酮，直接或经5-α还原酶转化为更活跃的代谢物二氢睾酮后，与雄激素受体结合并发挥作用。睾丸激素在维持阴茎神经系统、血管内皮细胞、小梁平滑肌和白膜的结构和功能方面起着关键作用。动物研究表明，雄激素缺乏可能导致一氧化氮合酶(NOS)基因表达减少，神经和上皮细胞NOS活性降低，含有NOS的神经纤维数量减少，钾通道活性下降，以及PDE-5表达和活性降低。较低的雄激素水平也可能有助于激活RhoA/Rho激酶信号通路，减少白膜背神经直径和弹性纤维数量，导致白膜下脂肪细胞聚集，小梁平滑肌减少，并增加细胞外基质沉积[15]。窦状平滑肌萎缩和胶原沉积在血管原性勃起功能障碍的男性中很常见，而在阉割的大鼠模型中，使用睾酮替代治疗则可以减少这种平滑肌萎缩和胶原沉积[16]。在阉割时接受睾丸激素替代治疗的动物可能会保持正常的勃起功能，而那些没有睾丸激素替代治疗的动物可能会出现勃起功能障碍[14]。目前利用睾酮替代治疗勃起功能障碍的研究也证实了睾酮水平在勃起功能调节中的重要作用，低睾酮水平则会促进ED的发生。

2.2.2. 肥胖相关的代谢紊乱和内皮功能障碍

肥胖和ED之间的另一个联系是由肥胖相关的代谢紊乱引起的内皮功能障碍，如FFA水平升高、胰岛素抵抗、脂肪因子升高、炎症和氧化应激。内皮功能依赖性血管舒张功能损害被认为是ED的重要发病机制之一，特别是对于动脉性勃起功能障碍(arteriogenic ED)[17]。其主要特征是一氧化氮(NO)的生成减少，导致血管在扩张和收缩之间的平稳切换存在困难[18]。慢性高脂喂养小鼠可以降低大鼠中阴茎eNOS的表达，棕榈酸酯通过活性氧种类(ROS)的产生诱导内皮细胞损伤以及ED。与高脂喂养相关的FFA水平升高介导ROS激活及NOS抑制并通过下调血管内皮5'-腺苷单磷酸激活蛋白激酶(AMPK)-磷酸亚磷酸肌醇3-激酶(PI3K)-eNOS通路来减少NO的水平。FFA升高诱导炎症的一个可能的机制是FFA激活toll样受体，并触发细胞内信号分子，主要针对促炎性细胞因子的转录因子如基因88以及核因子κB，进而产生炎性细胞因子，抑制eNOS/NO通路，进而导致内皮功能障碍[19]。

胰岛素可以通过增加eNOS表达和NO的生成，通过激活PI3K-Akt通路来诱导血管舒张。因此，通常认为肥胖相关的胰岛素抵抗在肥胖和NO缺乏之间发挥作用。这一结论得到了一项人类研究的支持。该研究表明，没有胰岛素抵抗的肥胖患者对内皮功能的维持优于胰岛素抵抗的肥胖患者，胰岛素抵抗与内皮功能障碍可能是ED的发病机制之一。一项对1316名儿童的实验也证实了胰岛素抵抗是内皮功能障碍的危险因素之一[20]。胰岛素抵抗提高了内皮细胞的氧化应激和炎性细胞因子，降低了NO的生物利用度[21]，从而引起内皮功能障碍。

脂肪因子是脂肪组织分泌的细胞因子。它们涉及各种代谢过程，如能量代谢、炎症反应和血管功能。正常健康的血管周围脂肪组织(PVAT)确保血管扩张，而肥胖相关的PVAT导致脂肪因子的释放发生变化，从而降低血管舒张作用[22]。如脂联素是由脂肪分泌的激素，具有抗糖尿病、抗炎、抗动脉粥样硬化等作用同时增强胰岛素敏感性，但在肥胖状态下其分泌则会减少从而导致胰岛素抵抗、促炎症激活，最终导致内皮功能障碍[23]。

内皮细胞分泌许多活性物质，包括内皮源性收缩因子及内皮源性舒张因子，两种因子共同调节血流，以维持稳定充足的组织灌注。其中海绵窦内皮细胞分泌的NO是阴茎正常勃起最重要的神经介质，其由血管内皮细胞产生后，通过弥散方式进入平滑肌细胞，引起平滑肌松弛而诱发勃起[24]。因此，血管内皮既保证血管机能的正常，又可合成释放扩血管介质诱发勃起。当肥胖相关的代谢紊乱引起的内皮功能障碍时，常常会引起的NO减少、NO利用率降低从诱发勃起功能障碍。

2.2.3. 社会因素和心理因素

有研究发现抑郁，缺乏自我认同，常常与勃起功能障碍相伴出现，很多ED病人往往没有发现明显的器质性障碍[25]。心理社会和认知因素已被广泛认可为勃起功能障碍的发病机制之一。临幊上使用心理疏导或者疏肝解郁治疗的良好疗效也很好呼应了心理因素影响勃起功能的观点。有研究表明肥胖人群主观上对形象不满意，缺乏自信以及与体型有关的耻辱感促进了抑郁的发生[26]。因此我们有理由认为肥胖人群抑郁，缺乏自我认同的心理会促进ED特别是心因性ED的发生。

2.3. 减肥与勃起功能的改善

肥胖从各方面导致了ED的发生，通过改变生活习惯以及增加运动来减重可以改变体内肥胖相关的紊乱如FFA水平、脂肪因子释放紊乱炎症、氧化应激和胰岛素抵抗等减少对血管内皮的损害。同时减肥可以在激素水平上提高睾酮水平，心理上可以增强自身形象认同和自尊解除抑郁焦虑情绪，均可以改善男性勃起功能，该研究还发现减重甚至可以增强磷酸二酯酶5抑制剂治疗勃起功能障碍的疗效[19]。有研究也证实使用二甲双胍用于减重对减少胰岛素抵抗，改善血管内皮功能，治疗ED均有良好的效果[17]。一项为期三年的观察通过生活习惯改变减肥与勃起功能改善关系的实验发现，三年内减重10%，有大约三分之一患有勃起功能障碍的肥胖男性勃起功能改善[27]。

3. 肥胖与早泄(PE)

3.1. 概述

早泄是最常见的男性性功能障碍。国际性医学学会(ISSM)将早泄定义为“从初次性生活开始，射精往往或总是在插入阴道1min或之前发生(原发性早泄)或最初正常，后射精潜伏时间有显著缩短，通常少于3min(继发性早泄)总是或几乎总是不能控制或延迟射精并产生消极的身心影响，如苦恼、忧虑、沮丧和躲避性生活等[28]”。有研究发现原发性早泄与肥胖没有明显的联系[29]，但继发性早泄与肥胖密切相关。一项对中年男性阴道内射精潜伏时间(IELT)的研究发现所有研究对象的BMI和IELT均呈反比关系[30]。在一项对克罗地亚男性的研究中也证实了随着BMI的增加，男性中PE者所占比例增加，BMI与男性PE呈正相关[31]。文海燕等人在国内人群的研究的结果也支持该观点[13]。

3.2. 肥胖与早泄的相关机制

肥胖引起早泄的机制尚不完全明确，目前的研究多倾向于①肥胖引起的代谢改变即代谢综合征以及由其引发的相关疾病如高血压，糖尿病等导致的继发性早泄②由肥胖引起勃起功能障碍导致的反应性的早泄。

3.2.1. 代谢综合征(Met S)与继发性早泄

肥胖流行迅速且与多种代谢改变联系密切是代谢综合征的重要组成部分。它的特点是集合了心血管疾病和 2 型糖尿病的危险因素，如腹部肥胖，甘油三酯水平升高，高血糖，高血压[32]。一项前瞻性研究发现男性在 Met S 组中 PE 的患病率明显高于对照组(35.2% vs 7.6%， $p < 0.001$) [33]。另一项以 met S 成分为基础的研究也证实除血压和 HDL 水平外，Met S 成分在调整年龄和总睾酮后是影响 PE 的重要危险因素[34]。另外，不仅代谢综合征本身，以其为高危因素引起的疾病也会导致继发性早泄。有研究表明 2 型糖尿病患者的早泄发病率明显高于非糖尿病人群($P < 0.001$)，且 IELT 缩短明显($P < 0.014$) [35]。因此，肥胖作为代谢综合征的重要组成部分以多种代谢紊乱以及相关疾病促进继发性早泄的发生。

3.2.2. 肥胖引起的勃起功能障碍与早泄

有研究发现肥胖患者的男性勃起功能受损后往往会引起早泄的发生，该研究者认为 PE 和 ED 处于一个恶性循环中，一个男性试图控制他的射精本能地降低他的兴奋程度(这可能导致 ED)，一个男性试图达到勃起基本上试图增加他的兴奋(这可能导致 PE) [30]。一项 57,000 样本的荟萃研究也证实了 PE 与 ED 在某种情况下确实存在着互相促进的关系[36]。基于这种恶性循环的学说，当肥胖的男性勃起功能受到影响时往往会导致反应性的早泄。也有研究认为 PE 与 ED 的联系是基于心理学原因，肥胖引起的勃起功能障碍导致患者产生了抑郁与焦虑的情绪，而这种心理状态又促进了心因性早泄的发生[37]。

3.3. 减肥与早泄的改善

目前减肥与早泄的关系仍缺乏直接的前瞻性研究，但有研究证明改变生活方式，增加体育锻炼能够有效的延长阴道内射精潜伏期IELT) [38]。从代谢综合征学说而言，减肥可以纠正体内的代谢紊乱，使甘油三酯、血压、血糖等恢复正常，减少糖尿病以及心血管疾病的危险因素从而降低继发性早泄的发病率。从恶性循环学说而言，减肥对勃起功能的改善可以打破这种恶性循环，从而减少 PE 的发生。

4. 小结

综上所述，肥胖会明显增加勃起功能障碍和早泄的发病率，且减肥对勃起功能的改善和阴道内射精潜伏期的延长有明显作用。鉴于目前肥胖人群增长速度快，由肥胖导致早期死亡以及慢性疾病如心脏病、高血压、中风、2 型糖尿病等发病率日益增高的人群日益增多，但仍难以有效地激励肥胖人群改变生活方式或选择手术减肥的现状。本文充分把握男性心理，从男性尊严入手，通过阐明男性性功能障碍与肥胖的关系以及减肥对性功能障碍的改善程度，从而激励肥胖人群通过健康的生活方式以及锻炼来减肥有着重要的现实意义。同时，也为男性性功能障碍的预防与治疗提供了可靠的临床思路。目前虽然已有研究发现有氧运动可以明显提高 ED 患者睾酮水平[39]，但针对最佳减肥和预防男性性功能障碍措施的研究仍然不足。在充分激励肥胖人群积极性的同时，最佳的减肥与预防男性性功能障碍的措施需要进一步的探索与研究。

参考文献

- [1] 本刊编辑部, 陈东方. WHO, 狙击全球肥胖症[J]. 医药世界, 2007(8): 24-27.
- [2] 倪国华, 张璟, 郑凤田. 中国肥胖流行的现状与趋势[J]. 中国食物与营养, 2013, 19(10): 70-74.
- [3] Hokkanen, M., Jarvinen, O., Huhtala, H., et al. (2018) The Effect of Obesity on Long-Term Survival and Health-Related Quality of Life after Coronary Artery Bypass Grafting: A 12-Year Follow-Up. *Coronary Artery Disease*, 29, 378-383. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000622>
- [4] Martin, C.B., Herrick, K.A., Sarafrazi, N., et al. (2018) Attempts to Lose Weight among Adults in the United States, 2013-2016. *NCHS Data Brief*, No. 313, 1-8.

- [5] Zhang, X., Yang, B., Li, N., et al. (2017) Prevalence and Risk Factors for Erectile Dysfunction in Chinese Adult Males. *Journal of Sexual Medicine*, **14**, 1201-1208. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2017.08.009>
- [6] De Souza, I.L.L., Barros, B.C., De Oliveira, G.A., et al. (2017) Hypercaloric Diet Establishes Erectile Dysfunction in Rat: Mechanisms Underlying the Endothelial Damage. *Frontiers in Physiology*, **8**, 760. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00760>
- [7] Skrypnik, D., Bogdanski, P. and Musialik, K. (2014) [Obesity—Significant Risk Factor for Erectile Dysfunction in Men]. *Polski Merkuriusz Lekarski*, **36**, 137-141.
- [8] Bacon, C.G., Mittleman, M.A., Kawachi, I., et al. (2006) A Prospective Study of Risk Factors for Erectile Dysfunction. *The Journal of Urology*, **176**, 217-21. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(06\)00589-1](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(06)00589-1)
- [9] Crowther, N.J., Ferris, W.F., Ojwang, P.J., et al. (2006) The Effect of Abdominal Obesity on Insulin Sensitivity and Serum Lipid and Cytokine Concentrations in African Women. *Clinical Endocrinology (Oxford)*, **64**, 535-541. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02505.x>
- [10] Kryvenko, V.I., Fedorova, O.P., Hrinenko, T., et al. (2014) [Relationship between Leptin Level, Index of Insulin Resistance and the Main Indicators of Carbohydrate and Lipid Metabolism in Patients with Varying Degrees of Obesity]. *Wiad Lek*, **67**, 341-343.
- [11] Sharma, S., Morinaga, H., Hwang, V., et al. (2013) Free Fatty Acids Induce Lhb mRNA but Suppress Fshb mRNA in Pituitary LbetaT2 Gonadotropes and Diet-Induced Obesity Reduces FSH Levels in Male Mice and Disrupts the Proestrous LH/FSH Surge in Female Mice. *Endocrinology*, **154**, 2188-2199. <https://doi.org/10.1210/en.2012-2218>
- [12] Loves, S., De Jong, J., Van Sorge, A., et al. (2013) Somatic and Psychological Effects of Low-Dose Aromatase Inhibition in Men with Obesity-Related Hypogonadal Hypogonadotropic Hypotestosteronemia. *European Journal of Endocrinology*, **169**, 705-714. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0190>
- [13] 文海燕, 杜娟, 于海涛, 等. 肥胖对男性性功能障碍的影响[J]. 吉林医药学院学报, 2018, 39(1): 1-4.
- [14] Efesoy, O., Cayan, S. and Akbay, E. (2018) The Effect of Testosterone Replacement Therapy on Penile Hemodynamics in Hypogonadal Men with Erectile Dysfunction, Having Veno-Occlusive Dysfunction. *American Journal of Men's Health*, **12**, 634-638. <https://doi.org/10.1177/1557988318754931>
- [15] Musicki, B., Karakus, S., Akakpo, W., et al. (2018) Testosterone Replacement in Transgenic Sickle Cell Mice Controls Priapic Activity and Upregulates PDE5 Expression and eNOS Activity in the Penis. *Andrology*, **6**, 184-191. <https://doi.org/10.1111/andr.12442>
- [16] Huh, J.S., Chung, B.H., Hong, C.H., et al. (2018) The Effects of Testosterone Replacement on Penile Structure and Erectile Function after Long-Term Castration in Adult Male Rats. *International Journal of Impotence Research*, **30**, 122-128. <https://doi.org/10.1038/s41443-017-0010-6>
- [17] Patel, J.P., Lee, E.H., Mena, C.I., et al. (2017) Effects of Metformin on Endothelial Health and Erectile Dysfunction. *Translational Andrology and Urology*, **6**, 556-565. <https://doi.org/10.21037/tau.2017.03.52>
- [18] Virdis, A. (2016) Endothelial Dysfunction in Obesity: Role of Inflammation. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, **23**, 83-85. <https://doi.org/10.1007/s40292-016-0133-8>
- [19] Moon, K.H., Park, S.Y. and Kim, Y.W. (2018) Obesity and Erectile Dysfunction: From Bench to Clinical Implication. *The World Journal of Men's Health*. <https://doi.org/10.5534/wjmh.180026>
- [20] Parrinello, C.M., Hua, S., Carnethon, M.R., et al. (2017) Associations of Hyperglycemia and Insulin Resistance with Biomarkers of Endothelial Dysfunction in Hispanic/Latino Youths: Results from the Hispanic Community Children's Health Study/Study of Latino Youth (SOL Youth). *Journal of Diabetic Complications*, **31**, 836-842. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.01.019>
- [21] Prieto, D., Contreras, C. and Sanchez, A. (2014) Endothelial Dysfunction, Obesity and Insulin Resistance. *Current Vascular Pharmacology*, **12**, 412-426. <https://doi.org/10.2174/15701611266140423221008>
- [22] Engin, A. (2017) Endothelial Dysfunction in Obesity. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **960**, 345-379. https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_15
- [23] Achari, A.E. and Jain, S.K. (2017) Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, E1321.
- [24] 马洁桦, 程童大, 潘连军, 等. 内皮损伤与勃起功能障碍研究进展[J]. 中华男科学杂志, 2011, 17(8): 734-738.
- [25] Roose, S.P. (2003) Depression: Links with Ischemic Heart Disease and Erectile Dysfunction. *Journal of Clinical Psychiatry*, **64**, 26-30.
- [26] Gebcka-Kuczerowska, A., Wysocki, M.J., Supranowicz, P., et al. (2011) Depression, Overweight and Perceived Body Image among Adolescents Living in Suburban Areas. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*, **62**, 427-431.
- [27] Esposito, K., Giugliano, F., Di Palo, C., et al. (2004) Effect of Lifestyle Changes on Erectile Dysfunction in Obese Men: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, **291**, 2978-2984. <https://doi.org/10.1001/jama.291.24.2978>

-
- [28] Althof, S.E., McMahon, C.G., Waldinger, M.D., *et al.* (2014) An Update of the International Society of Sexual Medicine's Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Premature Ejaculation (PE). *Journal of Sexual Medicine*, **11**, 1392-1422. <https://doi.org/10.1111/jsm.12504>
 - [29] Gokce, A. and Ekmekcioglu, O. (2010) Insight on Pathogenesis of Lifelong Premature Ejaculation: Inverse Relationship between Lifelong Premature Ejaculation and Obesity. *International Journal of Impotence Research*, **22**, 251-254. <https://doi.org/10.1038/ijir.2010.11>
 - [30] Aversa, A., Francomano, D., Bruzziches, R., *et al.* (2012) A Pilot Study to Evaluate the Effects of Vardenafil on Sexual Distress in Men with Obesity. *International Journal of Impotence Research*, **24**, 122-125. <https://doi.org/10.1038/ijir.2011.52>
 - [31] Stulhofer, A. and Bajic, Z. (2006) Prevalence of Erectile and Ejaculatory Difficulties among Men in Croatia. *Croatian Medical Journal*, **47**, 114-124.
 - [32] Esposito, K. and Giugliano, D. (2011) Obesity, the Metabolic Syndrome, and Sexual Dysfunction in Men. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **90**, 169-173. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.91>
 - [33] Salama, N., Eid, A., Swidan, A., *et al.* (2017) Increased Prevalence of Premature Ejaculation in Men with Metabolic Syndrome. *Aging Male*, **20**, 89-95. <https://doi.org/10.1080/13685538.2016.1277515>
 - [34] Bolat, D., Kocabas, G.U., Gunlusoy, B., *et al.* (2017) The Relationship between Acquired Premature Ejaculation and Metabolic Syndrome: A Prospective, Comparative Study. *International Journal of Impotence Research*, **29**, 105-109. <https://doi.org/10.1038/ijir.2017.3>
 - [35] Majzoub, A., Arafa, M., Al-Said, S., *et al.* (2016) Premature Ejaculation in Type II Diabetes Mellitus Patients: Association with Glycemic Control. *Translational Andrology and Urology*, **5**, 248-254. <https://doi.org/10.21037/tau.2016.03.11>
 - [36] Corona, G., Rastrelli, G., Limoncin, E., *et al.* (2015) Interplay between Premature Ejaculation and Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Sexual Medicine*, **12**, 2291-2300. <https://doi.org/10.1111/jsm.13041>
 - [37] Corona, G. and Maggi, M. (2015) Response and Rebuttal to Editorial Comment on "The Interplay between Premature Ejaculation and Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis". *Journal of Sexual Medicine*, **12**, 2302. <https://doi.org/10.1111/jsm.13055>
 - [38] Yildiz, Y., Kilinc, M.F. and Doluoglu, O.G. (2018) Is There Any Association between Regular Physical Activity and Ejaculation Time? *Urology Journal*, **15**, 285-289.
 - [39] Yeo, J.K., Cho, S.I., Park, S.G., *et al.* (2018) Which Exercise Is Better for Increasing Serum Testosterone Levels in Patients with Erectile Dysfunction? *The World Journal of Men's Health*, **36**, 147-152. <https://doi.org/10.5534/wjmh.17030>

Hans 汉斯

知网检索的两种方式：

1. 打开知网首页 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2161-8712，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>
期刊邮箱：acm@hanspub.org