DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.11.023
第25卷第11期 第三军医大学学报 Vol. 25, No. 11
990 2003年6月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Jun. 2003

论著

文章编号:1000-5404(2003)11-0990-03

增龄对大鼠阴茎组织中NO-cGMP通路及性激素的影响研究

吴晓军,张家华,宋 波,金锡御 (第三军医大学附属西南医院全军泌尿外科专科中心,重庆 400038)

提 要:目的 探讨增龄对大鼠阴茎组织中"NO-cGMP通路"及性激素的影响和意义。方法 以不同月龄(2、8、16、24月)大鼠为对象,进行了以下研究:①阴茎组织中一氧化氮(Nitric oxide, NO)、环磷酸鸟苷(Cyclic Guanosine monophosphate, cGMP)含量测定;②阴茎组织一氧化氮合酶(Nitric Oxide Synthase, NOS)活性变化;③血中睾酮(Testosterone, T)、促黄体生成素(Luleinizing hormone, LH)含量测定。结果 (随月龄增加):①阴茎组织中NO含量先升高后降低,8月龄最高,24月龄最低,NOS活性变化与其一致,各月龄组间差别均非常显著($P<0.001$);②cGMP含量表现为显著降低($P<0.001$);②血中睾酮先升高后降低,8月龄最高,24月龄最低,血中LH逐渐升高,各月龄组间差别均非常显著($P<0.001$)。结论 ①随龄增加睾酮的变化与NOS活性密切相关,而NO含量与NOS活性相关;②阴茎组织中cGMP含量可能决定着平滑肌细胞舒缩状态;③cGMP不全由NO产生,可能存在非依赖NO途径。

关键词:阴茎勃起;增龄;一氧化氮;cGMP;性激素
中图法分类号:R339.2;R339.34;R977.12 文献标识码:A

Study of the effects of aging on NO-cGMP pathway and sexual hormone in rat penile tissue

WU Xiao-jun, ZHANG Jia-hua, SONG Bo, JIN Xi-yu (Department of Urology, Southwest Hospital, Third Military Medical Universty, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To explore the effects of aging on NO-cGMP pathway and sexual hormone in penile tissue of different age rats. Methods The nitric oxide(NO) and cyclic guanosine monophosphate(cGMP) contents, nitric oxide synthase(NOS) activity in penile tissue and testosterone(T) and luteinizing hormone(LH) contents in blood of rats of different ages(2, 8, 16 and 24 months) were detected. Results With age increasing, ① The NO content of penile tissue firstly rose(8 months, the highest) then dropped(24 months, the lowest), being the same as the variation of NOS($P<0.001$); ② The cGMP contents decreased markedly($P<0.001$); ③ The testosterone content in blood firstly rose(8 months, the highest) then dropped(24 months, the lowest) and the LH content in blood increased gradually($P<0.001$). Conclusion ① With age increasing, the alteration of rat sexual activity is closely related to NOS activity relevant to NO content; ② The relaxation and contraction of smooth muscle cell are probably determined by cGMP; ③ cGMP is not totally produced by NO. There might be a non-NO-dependent pathway.

Key words: penile erection; aging; nitric oxide(NO); cGMP; sexual hormone

勃起功能障碍(Erectile dysfunction, ED)是泌尿外科的常见病。在ED的病因中,年龄被认为是一显著的高危因素[1]。随着人口老龄化趋势的加快,老年人的生活质量引起了世界性关注。而随龄增加出现的ED对老年男性生活质量影响很大。因此,对衰老与ED的关系进行研究相当必要。近10年来,关于ED的研究已开展得较为广泛,尤其是一氧化氮(Nitric Oxide, NO)与阴茎勃起的关系研究较多[2]。但衰老对"NO-cGmp通路"的影响研究不多,而作为衰老过程中必然出现的性激素变化与阴茎勃起的关系,研究也较少。

1 材料与方法

1.1 研究对象

不同月龄(2、8、16、24月)健康、雄性Wistar大鼠,各16~20只。由第三军医大学实验动物中心提供。

1.2 主要试剂

NOS活性测试盒(军事医学科学院放射医学研究所)、NO测定药盒(南京建成生物工程研究所)、cGMP放免测定药盒(上海中医药大学核医学研究室)、T、LH测定药盒(天津九鼎医学生物工程有限公司)。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30000063)
作者简介:吴晓军(1970-),男,贵州省凯里县人,硕士,讲师,主要从事男性勃起功能障碍方面的研究,发表论文7篇。电话:(023)68754186
收稿日期:2002-06-14;修回日期:2002-08-23

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

1.3　实验方法

1.3.1　动物准备　　分别取各月龄组动物 6～8 只, 用戊巴比妥钠液(2%)腹腔注射(30 mg/kg)麻醉大鼠, 下腹正中低位切口, 仔细分离、解剖出阴茎组织, 包括球部, 去除龟头(含阴茎软骨)。

1.3.2　观测指标及测定方法　　①氧化氮合酶(Nitric oxide sythase, NOS)活性检测[3]; ②NO 含量测定, 按试剂盒说明书进行; ③cGMP 含量测定, 按试剂盒说明书进行; ④T、LH 含量测定, 按试剂盒说明书进行。

1.4　统计学处理

实验数据均以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 采用 Microsoft Excel 程序对数据进行统计学处理。根据不同情况行单因素方差分析、t 检验。

2　结果

NOS 活性先升高后降低, 其中 8 月龄最高, 24 月龄最低, 各年龄组间有显著差异。阴茎组织中 NO 含量变化与 NOS 活性变化一致, 也是先增高后降低, 8 月龄最多, 24 月龄最少。cGMP 含量逐渐降低, 各月龄组间差别显著。血中 T 含量先升高后降低, 其中 8 月龄最高, 2 月龄最低, 各月龄组间差别显著; LH 含量逐渐升高, 各月龄组间差别显著, 见表 1。

表 1　大鼠阴茎组织中 NOS 活性、NO、cGMP 含量及血中 T、LH 随增龄的变化($\bar{x}\pm s$)

Tab 1　Changes of NOS activity, NO and cGMP contents in rat penile tissue and T and LH in blood of rats with aging($\bar{x}\pm s$)

	NOS activity ($nmol\cdot L^{-1}\cdot min^{-1}$)	NO ($\mu g/g$)	cGMP (pmol/g)	T (ng/dl)	LH (IU/L)
2 months	0.36±0.10 #	24.21±3.41 #	3.17±0.10 #	25.38±1.66 #	0.71±0.07 #
8 months	1.09±0.22 #	39.80±1.69 #	1.27±0.10 #	286.80±2.79 #	2.02±0.10 #
16 months	0.59±0.17 #	29.64±6.48 #	0.90±0.06 #	98.90±2.39 #	3.75±0.17 #
24 months	0.11±0.03 #	20.69±1.52 #	0.28±0.03 #	17.80±1.33 #	5.08±0.10 #

#: $P<0.001$ *vs* 2 months

3　讨论

3.1　应用衰老大鼠模型研究 ED 的意义

阴茎勃起的机制十分复杂, 从神经调节、动静脉血液供应到阴茎局部的改变, 均与勃起密切相关。对阴茎勃起机制及 ED 的病因、发病机制、治疗等进行研究比较困难, 尤其是动物模型难以建立, 目前尚无关于 ED 的理想动物模型。而年龄已被公认为是 ED 的高危因素。近年来已有学者开始应用不同年龄的动物来研究衰老对阴茎勃起的影响, 但研究项目较少, 不同作者所得结果不全一致, 且年龄分组较少, 尤其缺少壮年组[4]。曾用作研究阴茎勃起的动物, 有大鼠、狗、猫、猴等, 大鼠有较多优点: ①勃起神经易于识别、分离; ②电刺激易于应用并发生作用; ③行为及神经生理方面的研究可行; ④容易获得及饲养, 价廉[5]。因此, 我们以大鼠为研究对象, 并将其细分为 2、8、16、24 月 4 个组, 以期从衰老与 ED 的密切关系出发, 开展更广泛的研究项目, 探讨随龄变化过程中阴茎勃起的相关变化。

3.2　增龄对阴茎组织中 NO、NOS、cGMP 的影响及 T、LH 的相关变化

NO 在许多方面发挥着重要作用, 而与阴茎勃起更有着十分密切的关系。目前, 在此领域国内外学者已作过大量的研究, 证实 NO 是舒张海绵体平滑肌的重要因子, "L-Arginine-NO-cGMP 通路"是控制阴茎勃起的重要途径。关于增龄对"L-Arginine-NO-cGMP 通路"影响的研究, 尚不多见, 有学者检测过随龄增加时 NOS 活性、NOS 染色及海绵体肌条勃起能力的变化, 发现 NOS 分布减少, 海绵体肌条对舒张物质及电刺激所致的舒张反应(最大海绵体压)逐渐下降[6]。但关于 NOS 活性, 结论尚不完全一致[7], 而 NO 含量随增龄的变化, 目前尚未见报道。

3.2.1　增龄对 NOS 活性的影响及 T、LH 的相关变化

一氧化氮合成酶(NOS)是催化 L-Arginine 转化为 L-瓜胺酸及 NO 的关键酶, 其活性的高低直接影响着 NO 含量的多少。本实验显示, 年龄对 NOS 活性确有显著影响, 但 NOS 活性变化的机制尚不很清楚。Penson 等[8]报道, 阉割导致大鼠阴茎组织 NOS 活性及最大海绵体压(MIP)/平均动脉压(MAP)比值明显下降, 雄激素受体阻滞剂氟硝酰胺(Flutamide)对未阉割鼠引起了相同的反应。若阉割鼠合并应用 Flutamide, 则勃起反应几乎被完全阻滞, 但 NOS 活性并未降至阉割鼠的 NOS 活性值之下。提出阴茎勃起依赖雄激素。我们通过对不同月龄大鼠血中雄激素及 LH 水平进行了检测, 发现睾酮随增龄先升高后降低, 8 月龄最高, 24 月龄最低, 与 NOS 活性变化一致。而 LH 逐渐升高, 其机制可能是睾酮降低所致代偿性增高。可见, 雄激素在决定 NOS 活性方面可能起着重要作用。NOS 活性变化及睾酮的变化也符合大鼠性功能强弱变化规律。生后大鼠性成熟时间为 60 d, 开始具备生精、产生雄激素功能, 而体成熟时间为生后 110 d, 此时机体发育完善, 性功能较强, 才可进行交配, 其交配能力可延续至生后 1～1.5 年, 而老年鼠性功能明显减弱, 丧失交配能力。8 月龄大鼠正是性功能强盛时期, 故 NOS 活性最高。因此, NOS 活性可能与年龄相适应的性功能状态有关。

3.2.2　增龄对 NO 含量的影响及意义　　NO 由 L-Arginine 经 NOS 催化而生成, L-Ariginine 的多少及 NOS 含量和活性高低决定着 NO 含量。目前的研究大都围绕 NOS 进行。已表明 NOS 活性高低与阴茎勃起组织对 EFS 的反应密切相关。NOS 分布减少也会使勃起能力减弱。但关于 NOS 活性、NOS 分布及 NO 含量 3 者的关系, 目前尚无报道。我们通过对不同月龄大鼠阴茎组织中上述 3 种成分进行了检测, 发现 NOS 活性及

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

NO含量均先增高后降低，8月龄最高，24月龄最低。而NOS分布则逐渐减少。表明小龄鼠NOS分布丰富，但NOS活性不高，故NO含量也不多，老龄鼠NOS活性及NOS分布均最低，故NO含量最少。

3.2.3 增龄对阴茎组织中cGMP的影响 NO-cGMP通路已是目前公认的cGMP产生途径，即cGMP的变化应与NO一致。但是否cGMP一定由NO产生呢？我们的实验发现：小龄鼠（2月龄）NO含量低，但cGMP含量最高，而壮年鼠（8月龄）NO最丰富，但cGMP并非最高。故我们认为，cGMP的产生可能存在非依赖NO途径，有其它因子可能激活鸟苷酸环化酶而产生cGMP。

本实验还发现：随龄增加，阴茎组织中cGMP含量逐渐减少。结合大鼠性功能随年龄的强弱变化规律以及国外学者对不同月龄大鼠海绵体肌条的药物、神经刺激性舒张研究，其提出的大鼠海绵体肌条舒张能力随龄增加而递减规律[6]，而提出：cGMP含量很多时，阴茎不一定勃起，但对舒张物质及神经刺激的敏感性大大增强，即cGMP决定着平滑肌细胞舒缩状态。而阴茎是否勃起，不仅取决于阴茎组织中内生性cGMP的高低，还决定于舒血管物质的多少。

总之，增龄对阴茎组织中NO-cGMP通路及性激素有显著影响，睾酮的变化与NOS活性非常相关。提示适量补充雄激素对随龄增加出现的ED有一定的治疗价值。而NO与cGMP的变化不一致性，提示应寻找其它的引起cGMP增加的途径。

参考文献：

[1] Monga M. The aging penis: erectile dysfunction[J]. Geriatr Nephrol Urol, 1999, 9(1): 27—37.
[2] Padma N H. A new era in the treatment of erectile dysfunction[J]. Am J Cardiol, 1999, 84(5B): 18N—23N.
[3] 吴晓军，张家华，金锡御. 增龄及喂养L-精氨酸对大鼠阴茎组织NOS活性的影响[J]. 中华泌尿外科杂志，1999, 20(6): 331.
[4] Ari G, Vardi Y, Hoffman A, *et al*. Possible role for endothelins in penile erection[J]. Eur J Pharmacol, 1996, 307(1): 69—74.
[5] Feldman H A, Goldstein I, Hatzichristou D G, *et al*. Impotence and its medical and phychosocial correlates: results of the massachusetts male aging study[J]. J Urol, 1994, 151(1): 54—61.
[6] Garban H, Vernet D, Freedman A, *et al*. Effect of aging on nitric oxide-mediated penile erection in rats[J]. Am J physiol, 1995, 268(1 Pt 2): H467—H475.
[7] 高 冰，薛兆英，郭应禄，等. 不同月龄大鼠阴茎组织一氧化氮合成酶合性测及生理意义[J]. 中华泌尿外科杂志，1995, 16(2): 423—425.
[8] Penson D F, Ng C, Cai L, *et al*. Androgen and pituitary control if pinile nitric oxide synthase and erectile function in the rat[J]. Biol Reprod, 1996, 55(3): 567—574.

（编辑 薛国文）

个案与短篇

文章编号：1000-5404(2003)11-0992-01

前庭大腺囊（脓）肿激光造口引流38例疗效观察

Efficacy of laser incision and drinage in treatment of patient with Bartholin′s gland cyst: a report of 38 cases

杨合荣，常 青 （第三军医大学附属西南医院妇产科，重庆 400038）

前庭大腺囊（脓）肿是女性外阴部常见的囊肿之一。多数情况是慢性感染导管粘连，引起开口部堵塞，使腺体分泌物不能排出而潴留时形成囊肿，急性感染可形成脓肿。目前常规的治疗方法有保守治疗和手术治疗2种，手术治疗有：①前庭大腺囊肿切开引流术；②前庭大腺造口术；③前庭大腺摘除术[1]。我院2002年1月至7月开展激光治疗新技术，对38例患有前庭大腺囊（脓）肿者行激光造口引流术，改变了传统的治疗方法，减少了手术步骤，缩短了手术时间，创口小出血少，获得了理想的效果，现报告如下。

作者简介：杨合荣（1956—），女，重庆市人，主管护师，主要从事计划生育手术方面的研究。电话：(023)68754000-73043

收稿日期：2002-07-15；修回日期：2003-01-11

1 资料与方法

我院门诊2002年1月至7月收治前庭大腺囊（脓）肿病人38例，年龄18～46岁，囊肿直径1.5～8 cm，1例曾经手术治疗，4例多次复发。（使用LJL35-CB型CO_2激光机）。

方法：患者取膀胱截石位、阴道内及外阴局部以碘伏溶液消毒，铺置有孔洞巾，暴露前门庭大腺囊肿。将患侧小阴唇外翻，露出阴道前庭粘膜，在处女膜根部外侧，以囊（脓）肿凸出点低0.5 cm处，用1%利多卡因行局部麻醉。以此为造口点，开放激光电流强度5 A、对准造口点进行烧灼10～30 s，使囊肿外面的粘膜组织和筋膜组织极快地达到碳化、气化、凝固形成造

（下转996页）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net