

· 综 述 ·

# 根治性前列腺切除术所致勃起功能障碍的预防和治疗

姚 裘 综述, 胡自力 审校

(重庆医科大学附属第二医院泌尿外科 400010)

**关键词:** 前列腺肿瘤; 前列腺切除术; 勃起功能障碍

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.23.039

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)23-2382-03

前列腺癌(prostate cancer)是欧美地区男性最常见的恶性肿瘤之一,在我国其发病率亦逐年上升,对于局限性前列腺癌,根治性前列腺切除术(radical prostatectomy, RP)仍是标准治疗方法。自 1905 年 Young<sup>[1]</sup>完成了首例经会阴根治性前列腺切除术,RP 已经过了一个世纪的发展,然而术后勃起功能障碍(erec-tile dysfunction, ED)却严重影响患者生活质量,同时也困扰着临床医师。Walsh 等<sup>[2]</sup>根据解剖学研究成果提出的保留性神经的根治性前列腺切除术(nerve sparing radical prostatectomy, NSRP)大大降低了术后 ED 发生率,随着腹腔镜技术、机器人辅助技术的应用为进一步降低术后 ED 的发生率提供了技术支持。同时,不少研究结果表明,5 型磷酸二酯酶抑制剂(phosphodiesterase 5 inhibitors, PDE5)等药物对 RP 术后患者勃起功能的恢复有积极作用。本组就 RP 所致 ED 的预防及治疗作一综述。

## 1 根治性前列腺切除术所致勃起功能障碍形成机制

阴茎勃起是中枢神经、周围神经及内分泌调节下的阴茎海绵体血流动力学变化过程,需要血管、神经、心理、激素及海绵体等因素的协调。其中任一因素异常均可导致 ED。而前列腺与阴茎勃起的相关神经及血管在解剖学上有紧密的毗邻关系,其中海绵体神经(cavernous nerves, CN)是支配阴茎勃起的主要传出神经,它起源于盆神经丛末端,与伴行的血管组成神经血管束(neurovascular bundle, NVB),走行于前列腺包膜及 Denonvillier 筋膜后外侧,在阴茎根部进入海绵体,RP 所致 ED 主要是因为损伤了海绵体神经,海绵体因缺乏经常性的勃起而发生组织缺氧、坏死、纤维化,不利于勃起功能恢复<sup>[3-4]</sup>。其他可能因素还有:患者年龄、术前性功能情况、肿瘤侵袭范围、术后的海绵体的血流情况及心理因素等。

## 2 术前勃起功能的评估

据统计 40~70 岁男子中有 52% 患有不同程度的 ED<sup>[5]</sup>。故 RP 术前对患者的性功能作全面评估对分析术后 ED 产生原因及指导治疗有重要的意义,应着重了解的有:患者术前是否存在 ED、起病情况、进展及严重程度、夜间或晨起勃起状况、自我刺激及视觉性刺激诱导后有无勃起、是否服用 PDE5 抑制剂等药物、勃起硬度及勃起维持时间等,并可行国际勃起功能评分、夜间阴茎膨胀试验等检查。同时还应了解患者是否存在糖尿病、高血压、吸烟等危险因素。

## 3 保留性神经的根治性前列腺切除术

传统的非保留性神经的 RP 术后 ED 的发生率几乎达 100%,有学者根据解剖学研究成果提出了 NSRP<sup>[2,6]</sup>,许多研究结果表明术中对 NVB 的保留与患者术后勃起功能的保存和恢复存在明显相关性,如:Loeb 等<sup>[7]</sup>对 3 533 例接受保留性神经的根治性前列腺切除术患者随访 18 个月,74% 阴茎可以勃起并可保持进入阴道。可见术中 NVB 的保留对患者术后勃起功能的保存具有重要意义。

对于术中保留 NVB 技巧, Walsh 等做了较全面的总结。术中需要注意的有<sup>[2,8]</sup>:保持解剖清楚,术野清晰,切开盆侧筋膜后,于前列腺尖部两侧找到 NVB,游离前列腺尖部及膜部尿道时,应紧贴尿道分离,仔细沿尿道两侧的盆侧筋膜层剥离,避免损伤盆侧筋膜内的 NVB,此时,自 NVB 进入前列腺的血管可能影响 NVB 的游离,应用小血管钳结扎后离断,而不能用电凝,避免损伤 NVB。除了对海绵体神经的保留外,近来又有学者报道术中保留灌注阴茎海绵体的动脉如副会阴动脉也对术后勃起功能的保留及恢复有积极的作用<sup>[9]</sup>。

同时,术中使用头灯及手术放大镜可提高手术可视性,对保留 NVB 十分有益,故亦建议用于该手术<sup>[10]</sup>,由于 NVB 解剖变异、术中出血等原因可能造成 NVB 定位困难,有学者建议术中采用神经刺激器来对 NVB 走行进行较为精确的定位,有利于提高手术的成功率<sup>[11]</sup>。亦有报道称,术中使用高压水枪,能使 NVB 解剖更精确,而且还有操作快捷、减少术中出血的优点<sup>[12]</sup>。

## 4 神经移植

尽管 NSRP 已广泛开展,但肿瘤浸润、解剖变异等因素可能使神经难以保留,针对这一问题, Kim 等<sup>[13]</sup>自 1997 年首先运用自体腓肠肌神经供体在 RP 术中修复海绵体神经,并通过 1 年的随访发现,在 12 例双侧海绵体神经修复的患者中有 4 例(33%)恢复了自发勃起并能进行满意的性交,另外 5 例(42%)患者恢复了部分自发性勃起。据统计现在临床上运用自体腓肠肌神经供体移植修复海绵体神经可获得 40%~60% 术后勃起功能恢复率<sup>[14-17]</sup>。它使 NVB 难以保留的患者术后勃起功能的保留和恢复成为可能,但神经移植不可避免地增加了手术的创伤,造成供体区域的麻木、疼痛等并发症,并可能造成临床医生不积极保留 NVB。

## 5 微创根治性前列腺切除术

近年来,由于技术的发展,使得微创的 RP 成为现实, Schuessler 等<sup>[18]</sup>最早于 1997 年报道了 9 例腹腔镜根治性前列腺癌切除术(laparoscopic radical prostatectomy, LRP),随着医学技术的发展、设备的改良及手术经验的积累,LRP 技术逐渐成熟,其创伤小、出血少、手术视野清晰等优点使其成为了早期前列腺癌的又一规范手术,而其视野清晰及视镜的放大作用可使解剖结构更精细,对 NVB 的辨认及保留十分有益,Guillon-neau 等<sup>[19]</sup>报道 LRP 术中保留性神经的 47 例患者中,81% 的患者恢复了自然勃起。

随着手术机器人的诞生, Binder 和 Kramer<sup>[20]</sup>于 2000 年完成了首例机器人辅助下腹腔镜根治性前列腺切除术(Robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy, RLRP),对 NVB 的保留其具有以下优势:清晰的三维空间视野,对手术野观察更加全面;灵活、平稳的机械手,可消除外科医生不同程度的手的颤抖,能精细、稳定地完成各种外科操作动作<sup>[21]</sup>。正因如此,

RLRP 目前已在欧美地区得到了广泛应用,在美国 RLRP 已成为局限性前列腺癌的主流手术<sup>[22]</sup>。有学者报道 RLRP 与传统腹腔镜及开放式手术相比在出血量、留置导尿管时间、住院时间、术后勃起功能恢复均具有优势<sup>[23-24]</sup>,但该手术器械、操作系统及维护费用高,国内尚没有广泛开展。作为外科技术的又一次飞跃,将是以后的发展趋势。

## 6 RP 所致 ED 的治疗

RP 术中通过对 NVB 的保留及神经移植等方法保证海绵体神经的完整是术后勃起功能保留和恢复的基础,但术后仍需要通过有效措施促进患者勃起功能的恢复。目前术后 ED 的治疗主要是基于促进阴茎勃起、改善局部血流。

PDE5 抑制剂可通过选择性提高海绵体平滑肌中环鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)浓度,使海绵体平滑肌细胞舒张,增加阴茎血流量,辅助阴茎勃起,促进 RP 术后勃起功能恢复。Bannowsky 等<sup>[25]</sup>对 43 例术前有性生活的 NSRP 患者中的 23 例予以每晚口服 25 mg 西地那非,对照组 18 例未服用 PDE5 抑制剂,于术后 6、12、24、36 和 52 周采用国际勃起功能问卷-5 进行调查,服用西地那非的患者评分明显高于对照组,说明术后每晚服用低剂量西地那非可促进勃起功能恢复。

前列腺素 E1 可提高阴茎海绵体平滑肌环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)浓度而诱发阴茎勃起,目前主要有两种给药方式:海绵体注射及与透皮剂混合制成乳膏剂通过尿道给药。Raina 等<sup>[26]</sup>将 91 例接受 NSRP 患者分为两组,其中 56 例患者每周接受 3 次前列腺素 E1 乳膏剂治疗,另外 35 例患者未服用任何促进勃起的药物,6 个月后,实验组有 74% 的患者阴茎可勃起并完成性交,远高于对照组(37%),可见前列腺素 E1 对患者勃起功能的恢复有积极的作用,但由于口服 PDE5 抑制剂的出现,前列腺素 E1 并没有得到广泛应用及研究。目前主要用于单独服用 PDE5 抑制剂效果不理想的患者。

真空负压装置通过将空心圆柱体套于阴茎根部通过负压将血液吸入阴茎海绵体内,然后用橡皮圈束于阴茎根部阻断静脉回流来维持阴茎勃起。RP 术后使用可改善海绵体缺血,减少术后海绵体的缺氧、坏死和纤维化,有利患者术后勃起功能的恢复。Kohler 等<sup>[27]</sup>对 28 例前列腺根治术后随即分为两组,试验组给予真空负压装置治疗,随访 6 月,试验组国际勃起功能评分明显高于对照组。

## 7 总 结

随着医学水平的提高,患者的生活质量越来越受到重视,为了达到预防及治疗 RP 所致勃起功能障碍、改善患者的生活质量的目的,临床医生要注意以下几点:术前全面评估患者病情及术前性功能情况,熟悉掌握局部解剖知识,特别是 NVB 的走行;术中通过运用 Walsh 等总结的手术技术保留 NVB 或运用神经移植维持海绵体神经的完整;术后运用 PDE5 抑制剂等有效措施促进患者勃起功能的恢复;另外,积极研究、学习及开展新技术,改进手术技巧,提高 RP 的治愈率,减小手术创伤,控制术后 ED 等并发症,改善患者术后生活质量。

## 参考文献:

[1] Young HH. Conservative perineal prostatectomy: the results of two years' experience and report of seventy-five cases[J]. Ann Surg, 1905, 41(4): 549-557.  
[2] Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy

with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations[J]. Prostate, 1983, 4(5): 473-485.

- [3] Kendirci M, Bejma J, Hellstrom WJ. Update on erectile dysfunction in prostate cancer patients. [J]. Urology, 2006, 16(3): 186-195.  
[4] Hatzimouratidis K, Burnett AL, Hatzichristou D, et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in postprostatectomy erectile dysfunction: a critical analysis of the basic science rationale and clinical application[J]. Eur Urol, 2009, 55(2): 334-347.  
[5] 陈昭典, 谭付清. 勃起功能障碍治疗的现状与进展[J]. 中华男科学杂志, 2005, 11(7): 548-551.  
[6] Nielsen ME, schaeffer EM, Marschke P, et al. High anterior release of the levator fascia improves sexual function following open radical retropubic prostatectomy[J]. Urology, 2008, 18(6): 2557-2564.  
[7] Loeb S, Roehl KA, Helfand BT, et al. Complications of open radical retropubic prostatectomy in potential candidates for active monitoring [J]. Urology, 2008, 72(4): 887-891.  
[8] 梅骅, 陈凌武, 高新. 泌尿外科手术学. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 970-998.  
[9] Muhall JP, Secin FP, Guillonneau B, et al. Artery sparing radical prostatectomy-myth or reality [J]. Urology, 2008, 179(3): 827-831.  
[10] Magheli A, Burnett AL. Erectile dysfunction following prostatectomy: prevention and treatment [J]. Nat Rev Urol, 2009, 6(8): 415-427.  
[11] 叶定伟, Boxer R. 前列腺癌根治手术的进展[J]. 中国癌症杂志. 2007, 17(3): 181-187.  
[12] Khurshid A, Guru MD, Adam E. Hydrodissection for preservation of neurovascular bundle during robot-assisted radical prostatectomy[J]. Can J Urol, 2008, 15(2): 4000-4003.  
[13] Kim ED, Nath R, Slawin KM, et al. Bilateral nerve grafting during radical retropubic prostatectomy: extended follow-up[J]. Urology, 2001, 58(6): 983-987.  
[14] Mancuso P, Rashid P. Nerve grafting at the time of radical prostatectomy: should we be doing it[J]. ANZ J Surg, 2008, 78(10): 859-863.  
[15] Sim HG, Kliot M, Lange PH, et al. Two-year outcome of unilateral sural nerve interposition graft after radical prostatectomy[J]. Urology, 2006, 68(6): 1290-1294.  
[16] Nelson BA, Chang SS, Cookson MS, et al. Morbidity and efficacy of genitofemoral nerve grafts with radical retropubic prostatectomy[J]. Urology, 2006, 67(4): 789-792.  
[17] Secin FP, Koppie TM, Scardino PT, et al. Bilateral cavernous nerve interposition grafting during radical retropubic prostatectomy: Memorial Sloan Kettering Cancer Centre experience[J]. J Urol, 2007, 177(2): 664-668.  
[18] Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience [J]. Urology, 1997, 50(6): 854-857.  
[19] Guillonneau B, Cathelineau X, Doublet D, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: assessment after 550 proce-

- dures[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2007, 43(2): 123-133.
- [20] Binder J, Kramer W. Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy[J]. BJU Int, 2001, 87(4): 408-410.
- [21] Frota R, Turna B, Barros R, et al. Comparison of radical prostatectomy techniques: open, laparoscopic and robotic assisted[J]. Int Braz J Urol, 2008, 34(3): 259-269.
- [22] Wirth MP, Froehner M. Robot-assisted radical prostatectomy: the new gold standard[J]. Eur Urol, 2010, 57(5): 750-751.
- [23] Menon M, Shrivastava A, Kaul K, et al. Vattikuti institute prostatectomy: contemporary technique and analysis of results[J]. Eur Urol, 2007, 51(3): 648-658.
- [24] Ficarra V, Novara G, Artibani W, et al. Retropubic, laparoscopic, and Robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies[J]. Eur Urol, 2009, 55(5): 1037-1063.
- [25] Bannowsky A, Schulze H, Hautmann S, et al. Recovery of erectile function after nerve-sparing radical prostatectomy: improvement with nightly low-dose sildenafil[J]. BJU Int, 2008, 101(10): 1279-1283.
- [26] Raina R, Pahlajani G, Agarwal A, et al. The early use of transurethral alprostadil after radical prostatectomy potentially facilitates an earlier return of erectile function and successful sexual activity[J]. BJU Int, 2007, 100(6): 1317-1321.
- [27] Kohler T, Pedro R, Hendlin K, et al. A pilot study on the early use of the vacuum erection device after radical retro-pubic prostatectomy[J]. BJU Int, 2007, 100(4): 858-862.

(收稿日期: 2011-01-09 修回日期: 2011-03-22)

· 综 述 ·

## 雌激素替代疗法改善老年痴呆的基础与临床研究进展

罗 鹏<sup>1</sup>, 邢方凯<sup>1</sup>, 武泽新<sup>1</sup>, 王 磊<sup>1</sup>综述, 张吉强<sup>2△</sup>审校

(第三军医大学: 1. 学员旅 13 队; 2. 基础医学部神经生物教研室、  
神经生物学重庆市重点实验室, 重庆 400038)

关键词: 雌激素类; 受体, 雌激素; 雌激素替代疗法; 学习记忆; 老年痴呆症

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2011. 23. 040

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)23-2384-04

神经系统中的雌激素不仅来源于外周, 也可以由脑内的芳香化酶催化雄激素所产生。动物实验研究发现雌激素在调节学习记忆、改善老年痴呆方面具有重要作用; 临床观察发现老年痴呆症(Alzheimer's disease, AD)等神经退行性疾病的发生与体内雌激素含量的降低有着密切的关系, 因此雌激素替代疗法(estrogen replacement therapy, ERT)得到了广泛的应用。位于细胞核内的经典雌激素受体(estrogen receptor, ER)以及位于细胞膜、内质网、线粒体和高尔基体等膜性结构的膜性受体共同介导着雌激素对学习记忆和老年痴呆的调节。现对 ERT 的基础研究与临床应用进展进行综述。

### 1 ERT 的基础研究

**1.1 增强突触可塑性** 中枢神经系统的突触可塑性与学习记忆密切相关。神经细胞的树突数目和密度对雌激素的浓度变化非常敏感, 它随动物性周期中雌激素的水平波动而变化, 雌激素水平增高时可诱导海马神经元产生新的树突和突触。研究发现, 将海马区神经元暴露于雌激素后, 其树突密度增加了 2 倍, 突触可塑性明显增强。最近 Gong 等<sup>[1]</sup>通过观察敲除  $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -amino butyric acid, GABA)转运体(GAT1)后的活体动物海马区的  $\theta$  振荡发现, 雌激素对突触可塑性的影响可能与海马内的 GABA 能神经元有关。

**1.2 促进脑部血液循环** 统计学资料表明, 50% 以上的 AD 患者大脑血流量明显减少, 并伴有脑血管病。用正电子发射断层摄影术监测发现, ERT 后患者脑局部血流量显著增加, 其机制可能是雌激素通过作用于血管内皮、抑制血管收缩因子并刺激血管舒张因子的释放, 从而增加大脑血流量, 改善 AD 患者的认知功能。Kitamura 等<sup>[2]</sup>通过电子显微镜等分析了实验鼠脑部血液循环不良对脑的影响, 结果也证实了雌激素能够促进

脑部血液循环从而改善学习和记忆能力。

**1.3 维持细胞内的  $Ca^{2+}$  平衡**  $Ca^{2+}$  内流引起的细胞内  $Ca^{2+}$  超载是受损脑组织内神经元死亡的重要原因。研究发现雌激素可以通过作用于 L 型电压门控  $Ca^{2+}$  通道, 抑制由  $\beta$  样淀粉蛋白( $\beta$  amyloid protein,  $A\beta$ ) 等引起的海马神经元内  $Ca^{2+}$  的升高, 防止线粒体的  $Ca^{2+}$  超载并维系其膜电位, 从而减缓神经元退行性病变。Zhang 等<sup>[3]</sup>在用 ER $\beta$  选择性激动剂刺激由小鼠胚胎干细胞衍生的神经元时也发现了类似现象。

**1.4 减少脑内毒性  $A\beta$  的产生和沉积**  $A\beta$  是淀粉样肽前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)的正常代谢产物。生理情况下, APP 在  $\alpha$ -分泌酶作用产生可溶性 APP(sAPP), 对神经元有保护作用; 病理情况下,  $\beta$  和  $\gamma$  分泌酶协同作用加强, 产生不溶性  $A\beta$ , 聚集形成不溶性纤维丝沉积在脑内成为典型的老年斑, 从而导致 AD 的发生。Amtul 等<sup>[4]</sup>以生理浓度的雌激素处理转基因的 AD 早发型小鼠, 发现神经元内 sAPP 释放增加,  $A\beta$  产生减少。其机制可能是雌激素通过增强  $\alpha$ -分泌酶活性并抑制  $\beta$ -分泌酶活性从而调节 APP 代谢, 最终发挥神经保护效应。

**1.5 抗氧化作用** 氧自由基(reactive oxygen species, ROS)是存在于细胞内由有氧代谢产生的一类活性基团, 包括超氧阴离子和脂质过氧化物自由基等。正常情况下, 机体的 ROS 代谢处于动态平衡。在某些病理状态比如局部缺血性损伤和线粒体损伤等, 由于抗氧化能力减弱或者 ROS 生成增多, 导致过量的 ROS 作用于机体, 称为氧化应激。神经系统的氧化应激会损伤神经元膜蛋白的功能, 影响离子稳态平衡, 导致 AD 的发生。Kumar 等<sup>[5]</sup>在体外细胞培养实验和动物模型中发现, 雌激素可以通过减少 ROS 的产生、中和多余的活性氧以及增强