

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.13.006

不同致伤原因对大鼠勃起功能障碍的影响*

吴涛,李敏,陈宗平[△],陈婵娟,彭义娟,邱兆雨,梁国标,崔伟,简毓,张能,罗旭,赵泽驹
(遵义医学院附属医院泌尿外科,贵州遵义 563099)

[摘要] **目的** 探讨不同组合切断雄鼠勃起神经、勃起血管及坐骨海绵体肌对勃起功能障碍(ED)的影响。**方法** 根据切断方式不同,将 285 只生殖期雄性 Wistar 大鼠分成单侧切断 A1~A7 组(勃起神经;勃起血管;坐骨海绵体肌;勃起神经和血管;神经和坐骨海绵体肌;勃起血管和坐骨海绵体肌;勃起神经、勃起血管和坐骨海绵体肌);双侧切断 B1~B3 组(勃起神经;勃起血管;坐骨海绵体肌);一侧勃起神经和对侧勃起血管组(C1 组);一侧勃起神经和对侧坐骨海绵体肌组(C2 组);一侧勃起血管和对侧坐骨海绵体肌组(C3 组);假手术组(D 组),以上各组 20 只,健康对照组(E 组, $n=5$)。育龄期未孕雌鼠 285 只,随机与上述各组一一配对饲养。观察配对雌鼠受孕情况(3 个月)。**结果** A1~A4 组死亡分别为 4、2、3 和 2 只,配对雌鼠受孕率 100%;A5~A7 组死亡分别为 4、5 和 4 只,配对雌鼠受孕率分别为 88.9%、83.3%和 94.1%;B1~B3、C1~C3 组死亡分别为 3、2、3、2、5 和 5 只,配对雌鼠均未受孕;D 组死亡 2 只,配对雌鼠受孕率 100%;E 组无死亡,配对雌鼠受孕率 100%。**结论** 不同组合切断雄鼠同侧勃起神经、勃起血管、坐骨海绵体肌均不会导致永久性 ED,不同组合切断雄鼠双侧勃起神经、勃起血管、坐骨海绵体肌均导致永久性 ED。

[关键词] 勃起功能障碍;病因学;损伤;大鼠,Wistar**[中图分类号]** R698**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)13-1747-03

Influence of different injury causes on erectile dysfunction in rats*

Wu Tao, Li Min, Chen Zongping[△], Chen Chanjuan, Peng Yijuan, Qiu Zhaoyu,

Liang Guobiao, Cui Wei, Jian Yu, Zhang Neng, Luo Xu, Zhao Zeju

(Department of Urology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563099, China)

[Abstract] **Objective** To explore the influence of different combination cuttings of male rat erectile nerves, erection vessels and ischiocavernosus muscle on erectile dysfunction(ED). **Methods** According to different cutting modes, 285 reproductive male Wistar rats were randomly divided into: unilateral cutting group A1-A7 (erectile nerve, erection vessel; ischiocavernosus muscle; erection vessel; nerve and ischiocavernosus muscle, erection vessel and ischiocavernosus muscle; erection vessel and ischiocavernosus muscle); bilateral cutting group B1-B3 (erectile nerve, erection vessel and ischiocavernosus muscle); unilateral erection nerve and contralateral erection vessel cutting group (C1); unilateral erection nerve and contralateral ischiocavernosus muscle cutting group (C2); unilateral erection vessel and contralateral ischiocavernosus muscle cutting group(C3); sham operation group (D), 20 cases in each group, and the healthy control group(E, 5 cases). 285 non-pregnant childbearing rats were randomly paired with the above groups for feeding. The pregnant situation(3 months) in the paired female rats was observed. **Results** The death in the group A1-A4 was 4, 2, 3 and 2 cases respectively; the pregnancy rate in paired female rats was 100%; the death in the group A5-A7 was 4, 5 and 4 cases respectively; the pregnancy rates in paired female rats were 88.9%, 83.3% and 94.1% respectively; the death in the group B1-B3 and group C1-C3 was 3, 2, 3, 2 and 5 cases respectively; all paired female rats were not pregnant; 2 cases in the group D died, the pregnancy rate in paired female rats was 100%; no case in the group E died and all paired female rats were pregnant with the pregnancy rate of 100%. **Conclusion** Different combination cuttings of ipsilateral erection nerves, erection vessels and ischiocavernosus muscle do not lead to permanent ED; different combination cuttings of bilateral erection nerves, erection vessels and ischiocavernosus muscle lead to permanent ED.

[Key words] erection dysfunction; etiology; injury; rats, Wistar

外伤性勃起功能障碍(erectile dysfunction, ED)是泌尿外科治疗的难点,目前对器质性 ED 的病因考虑有勃起神经、勃起血管及坐骨海绵体肌损伤。阴茎的勃起神经、血管及坐骨海绵体肌均为双侧性。单侧和双侧性神经或血管损伤引起 ED 临床上均有报导,但多数并未指明其单双侧性^[1-6],这些结果提示临床上对 ED 的病因判断仍然模糊,不够精确。单侧坐骨海绵体肌损伤不会导致永久性 ED,而双侧损伤会导致永久性 ED^[7-9]。双侧勃起神经、勃起血管及坐骨海绵体肌之间的不同组合方式的损伤对 ED 有何影响,目前未完全清楚。本研究

通过对生殖期雄鼠的双侧勃起神经、勃起血管及坐骨海绵体肌以不同组合方式切断,术后与生殖期未孕雌鼠配对饲养。根据配对雌鼠受孕率间接判断雄鼠勃起功能障碍,从而推断勃起神经、勃起血管及坐骨海绵体肌之间不同组合方式的损伤对导致勃起功能障碍的关系,为临床诊治外伤性勃起功能障碍病因提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 试验大鼠 生殖期雄性 Wistar 大鼠 285 只,月龄 4~6

* 基金项目:贵州省科技厅基金[黔科合 J 字 LKZ(2011)07]。 作者简介:吴涛(1981-),硕士,主治医师,主要从事泌尿外科方面的研究。

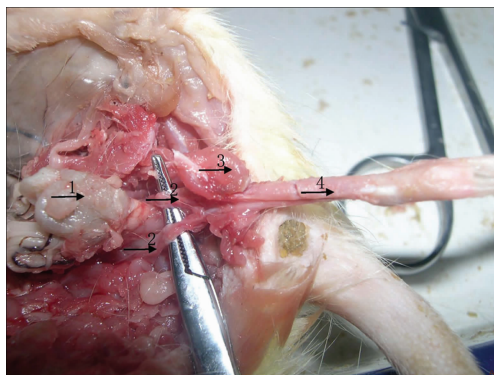
[△] 通讯作者, E-mail: czpingzhang@qq.com。

个月,体质量 200~300 g,分组如下,A1:单侧勃起神经切断组;A2组:单侧勃起血管切断组;A3组:单侧坐骨海绵体肌切断组;A4组:单侧勃起神经和血管切断组;A5组:单侧勃起神经和坐骨海绵体肌切断组;A6组:单侧勃起血管和坐骨海绵体肌切断组;A7组:单侧勃起神经、勃起血管和坐骨海绵体肌切断组;B1组:双侧勃起神经切断组;B2组:双侧勃起血管切断组;B3组:双侧坐骨海绵体肌切断组;C1组:一侧勃起神经和对侧勃起血管切断组;C2组:一侧勃起神经和对侧坐骨海绵体肌切断组;C3组:一侧勃起血管和对侧坐骨海绵体肌切断组;D组:假手术组(以上各组 20 只);E组:健康对照组(5 只)。育龄期未孕雌性大白鼠 285 只,月龄 4~6 个月,体质量 200~300 g,随机与上述各组一一配对饲养。

1.1.2 试剂与器械 麻醉剂:20%水合氯醛,采用腹腔内注射,剂量按 0.1 mL/100 g。消毒剂:0.5%聚维酮碘。手术器械:输精管分离钳、眼科剪、线剪、持针器、手术刀各 1 把,皮钳 2 把,镊子 2 只,蚊钳 4 把,小圆针及三角针,1 号、4 号丝线。

1.2 方法与观察指标 将各手术组每只雄鼠分别称质量及麻醉后,仰卧位固定于手术台上,按无菌操作原则手术,按不同分组要求,采用经腹腔切断勃起神经、勃起血管,经会阴部切断坐骨海绵体肌。D 组仅模拟手术过程并不切断勃起神经、勃起血管及坐骨海绵体肌。术后腹腔内注射长效青霉素 12.5 万单位/只预防感染。手术后 1 周将上述各组雄鼠各自单独分开,并与未孕雌鼠一一配对饲养。E 组不作手术处理,同期与未孕雌鼠一一配对饲养。观察 3 个月,了解各组雄鼠死亡及配对雌鼠受孕情况。实验结束后将鼠断颈处死。

在建立大鼠神经、血管性 ED 模型时,显露膀胱及膀胱颈,在膀胱的两侧后方可清晰看见阴茎的勃起血管神经束通过膀胱颈两侧出盆腔前行进入阴茎脚。根据手术要求,打开勃起神经血管束鞘,小心分离勃起神经及勃起血管,予以切断、结扎相应的勃起神经、血管,见图 1。



1:膀胱;2:勃起神经血管束;3:坐骨海绵体肌;4:阴茎。

图 1 雄鼠勃起神经血管束解剖术中图

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件进行统计学处理,计数资料用频数表示,采用 χ^2 检验,并进一步用确切概率法行两两比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 雄鼠死亡情况 A1 组雄鼠死亡 4 只,分别死于术后 8、12、24、36 h;A2 组雄鼠死亡 2 只,分别死于术后 12、16 h;A3 组雄鼠死亡 3 只,分别死于术后 12、16 h 及术后 5 d;A4 组雄鼠死亡 2 只,分别死于术后 12、18 h;A5 组雄鼠死亡 4 只,分别死于术后 12 h、3、9、11 d;A6 组雄鼠死亡 5 只,分别死于术后 8、24 h、10、12、16 d;A7 组雄鼠死亡 4 只,分别死于术后 24、48 h、5、10 d;B1 组雄鼠死亡 3 只,分别死于术后 12、24 h、9 d;B2

组雄鼠死亡 2 只,分别死于术后 24 h、5 d;B3 组雄鼠死亡 3 只,分别死于术后 8 h、6、15 d;C1 组雄鼠死亡 2 只,分别死于术后 24 h、8 d;C2 组雄鼠死亡 5 只,分别死于术后 12、16 h、8、11、15 d;C3 组雄鼠死亡 5 只,分别死于术后 8、16 h、9、13、16 d;D 组雄鼠死亡 2 只,分别死于术后 16 h、3 d;E 组无死亡。

2.2 配对雌鼠受孕情况及受孕率 E 组、D 组以及 A1~A7 组之间两两比较差异无统计学意义($P > 0.05$),B1~B3、C1~C3 组之间两两比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),E 组、D 组以及 A1~A7 组中的任意一组与 B1~B3、C1~C3 组中的任意一组两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 各组配对雌鼠受孕情况比较

组别	合计(n)	受孕(n)	未受孕(n)	受孕率(%)
A1 组	16	16	0	100
A2 组	18	18	0	100
A3 组	17	17	0	100
A4 组	18	18	0	100
A5 组	18	16	2	88.9
A6 组	18	15	3	83.3
A7 组	17	16	1	94.1
B1 组	18	0	18	0
B2 组	18	0	18	0
B3 组	18	0	18	0
C1 组	19	0	19	0
C2 组	18	0	18	0
C3 组	18	0	18	0
D 组	18	18	0	100
E 组	5	5	0	100
合计	254	139	115	54.7

3 讨论

ED 是指在有性欲要求时,阴茎不能达到或维持持续的勃起,因而妨碍性交或不能完成性交。阴茎勃起过程是一系列神经血管的活动,勃起程度取决于动脉流入血和静脉流出血之间的平衡。在勃起过程中,坐骨海绵体肌起到阻断勃起血管内血液回流的作用,维持阴茎硬勃起^[7]。外伤性 ED 是泌尿外科治疗的难点,目前器质性 ED 的病因包括勃起神经、勃起血管损伤,即神经性 ED 及血管性 ED。有研究发现切断雄鼠双侧坐骨海绵体肌必然导致 ED,而仅切断单侧坐骨海绵体肌可能会引起短暂的 ED,但不会导致永久性 ED^[7-10]。临床上对于骨盆骨折后勃起血管及勃起神经的损伤引起的 ED 报道较多^[6],但这些报道并未指明单侧还是双侧神经或血管损伤导致,说明临床上对 ED 的病因判断仍然不够精确。此外,两侧勃起神经、勃起血管及坐骨海绵体肌的单侧、双侧损伤以及三者之间的不同组合的复合性损伤对 ED 有何关系,目前不甚清楚。由于大鼠在盆腔、阴茎的血管及神经解剖、受体分布以及性反应的感觉、运动、反射等方面都与人相似^[11-12]。因此本研究通过建立不同致伤原因导致大鼠 ED 的模型,探讨不同致伤原因对大鼠 ED 的影响,为临床诊治外伤性 ED 的病因提供参考。

阴茎海绵体动脉是阴茎勃起的主要供血动脉。海绵体动脉从两侧阴茎脚汇合处进入阴茎海绵体,此处耻骨或坐骨支骨折时易损伤海绵体动脉,造成血管性 ED。通过实验前对雄性大鼠解剖发现,其勃起血管与勃起神经相伴行,包裹于纤维的结缔组织鞘内,共同形成勃起血管神经束。在建立大鼠神

经、血管性 ED 模型时,根据手术要求,打开勃起神经血管束鞘,小心分离勃起神经及勃起血管,予以切断、结扎相应的勃起神经、血管。

实验结果显示,切断同侧的勃起神经、勃起血管、坐骨海绵体肌的任何一种组合其有效配对雌鼠全部或绝大部分均受孕,与 D 组及 E 组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),推断其未导致永久性的 ED。原因考虑为支配阴茎的勃起神经、勃起血管及坐骨海绵体肌均为双侧性,当一侧损伤后,仍有另一侧作为代偿并协调统一,完全支配整体的勃起功能。实验中我们还观察发现,切断同侧的勃起神经、勃起血管、坐骨海绵体肌的任何一种组合,其有效配对雌鼠虽然全部或绝大部分均受孕,但与 D 组及 E 组比较,其受孕时间一般需推迟 5~16 d。考虑在损伤早期,对侧可能发生代偿而功能增强,代偿期间会出现短暂的 ED。而切断不同侧的勃起神经、勃起血管、坐骨海绵体肌的任何一种组合方式其有效配对雌鼠全部均未受孕,与 D 组及 E 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),推断其导致永久性的 ED。原因考虑为支配阴茎的勃起神经、勃起血管及坐骨海绵体肌均为双侧性,当不同侧的任何一种组合性损伤后,其健存的另一侧的不同组合不能达到协调统一,失去支配整体的勃起功能的能力。需要说明的是在实验中由于大鼠的勃起血管与勃起血管紧密伴行,且勃起血管纤细,尤其勃起血管中的静脉血管,分离时容易损伤。因此在切断勃起神经时,一部分勃起血管可能一并损伤。相当于在切断单侧勃起神经时有可能同时损伤同侧的勃起血管,虽然这对我们的实验结论并不会产生明显影响。即单侧的勃起神经、勃起血管、坐骨海绵体肌的任何一种组合方式的损伤均不会导致 ED。而不同侧的勃起神经、勃起血管、坐骨海绵体肌的任何一种组合方式的损伤均会导致临床上的血管性 ED、神经性 ED 以及坐骨海绵体肌损伤性 ED 或者是混合性 ED。这为临床上寻找外伤性 ED 的病因以及针对病因采取有针对性的治疗提供了理论参考。

实验结果显示, A5 组有效配对雌鼠 18 只,其中 16 只受孕,2 只未受孕,受孕率 88.9%; A6 组有效配对雌鼠 18 只,其中 15 只受孕,3 只未受孕,受孕率 83.3%; A7 组有效配对雌鼠 17 只,其中 16 只受孕,1 只未受孕,受孕率 94.1%。这 3 组中共计 6 只雌鼠未受孕,通过记录分析均为配对后短期死亡的雄鼠的配对雌鼠。引起未受孕的原因,考虑为雄鼠死亡前未发生性交或未发生有效的性交,从而未导致雌鼠受孕有关。

ED 是骨盆骨折合并后尿道损伤的常见并发症,其发生率为 54%~62%^[6],其中神经性占 72%、动脉性占 28%^[12],均未指明单、双侧性损伤。其原因多认为有以下几点:(1)骨盆骨折易损伤阴部内动脉,影响阴茎的血管,导致血管性 ED;(2)阴茎勃起神经位于前列腺尖部的后外侧的血管神经内,骨盆骨折易损伤这些结构及自主神经可引起 ED^[3]。陈宗平等^[14]对大鼠骨盆骨折后 ED 的病因学分析发现:骨盆骨折后的器质性 ED 主要表现为坐骨海绵体肌损伤及勃起神经损伤,勃起血管损伤不明显。可以考虑在临床上是否能够通过骨盆骨折后尿道损伤患者的坐骨海绵体肌进行二期修复来改善患者的勃起功能。其他外伤如腰、骶椎压缩性骨折或骑跨伤会阴部外伤,均会引起勃起神经、勃起血管、坐骨海绵体肌不同程度的损伤,导致 ED。因此,对此类患者在进行相关检查如血管造影、神经诱发电位等明确病因后可采取有针对性的修复手术来治疗。

此外,临床上外科手术如盆腔大血管手术、前列腺癌根治术、膀胱根治性切除术、子宫根治性切除术、盆腔淋巴结清扫

术、直肠癌根治术及脊柱手术等,均有可能引起支配性功能的神经不同程度损伤和血管不同程度的损伤或栓塞,从而导致性功能障碍。这提醒一方面,在术中操作时须仔细,谨慎,对盆底的血管和神经应采取尽可能多的保护;另一方面,在术中需要而不得不损伤的情况下,应尽可能避免对双侧的勃起血管和勃起神经同时造成损伤,以免造成永久性性功能障碍。

参考文献

- [1] King J. Impotence after fractures of the pelvis[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1975, 57(8): 1107-1109.
- [2] 汤育新, 蒋先镇, 谭靖, 等. 骨盆骨折后勃起功能障碍[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2004, 29(4): 478-479, 493.
- [3] Zhang X, Hu L, Yin J, et al. Rat model of erectile dysfunction caused by cavernous nerve ablation[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2002, 115(8): 1179-1182.
- [4] Rayt HS, Bown MJ, Lambert KV, et al. Buttock claudication and erectile dysfunction after internal iliac artery embolization in patients prior to endovascular aortic aneurysm repair[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2008, 31(4): 728-734.
- [5] Dhabuwala CB, Hamid S, Katsikas DM, et al. Impotence following delayed repair of prostatomembranous urethral disruption[J]. *J Urol*, 1990, 144(3): 677-678.
- [6] Shenfeld OZ, Kiselgorf D, Gofrit ON, et al. The incidence and causes of erectile dysfunction after pelvic fractures associated with posterior urethral disruption[J]. *J Urol*, 2003, 169(6): 2173-2176.
- [7] 陈宗平, 赵泽驹, 李本根, 等. 切断雄鼠坐骨海绵体肌致不育对勃起机制的探讨[J]. *中国男科学杂志*, 2006, 20(11): 22-24.
- [8] 陈宗平, 赵泽驹, 吴涛, 等. 切断雄鼠单侧坐骨海绵体肌对勃起功能影响的探讨[J]. *中国男科学杂志*, 2006, 20(12): 13-17.
- [9] 陈宗平, 罗旭, 赵泽驹, 等. 切断雄鼠坐骨海绵体肌致不育的研究[J]. *贵州医药*, 2005, 29(6): 509-510.
- [10] 陈宗平, 梁国标, 吴涛, 等. 不同时段修复雄鼠坐骨海绵体肌对改善勃起功能障碍的影响[J]. *第三军医大学学报*, 2011, 33(19): 2037-2039.
- [11] Mehta N, Sikka S, Rajasekaran M. Laboratory Forum: Rat as an Animal Model for Male Erectile Function Evaluation in Sexual Medicine Research[J]. *J Sex Med*, 2008, 5(6): 1278-1283.
- [12] Melman A. Pathophysiologic basis of erectile dysfunction. What can we learn from animal models[J]. *Int J Impot Res*, 2001, 13(3): 140-142.
- [13] Lue TF, Zeineh SJ, Schmidt R A, et al. Nruoanatomy of penile erection; its relevance to iatrogenic impotence[J]. *J Urol*, 1984, 131(2): 273-280.
- [14] 陈宗平, 梁国标, 陆立, 等. 大鼠骨盆骨折后勃起功能障碍的病因学分析[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2010, 31(12): 855.