

· 综述 ·

脊髓损伤大鼠勃起功能障碍的实验研究

马绣林 何世铭 郭铁成

脊髓含有控制阴茎勃起的中枢神经网络,该网络接受来自外周和脊髓以上的信息而激活。人们已经认识到:阴茎勃起是一系列神经特别是植物神经血管机制的结果。那么,脊髓作为反射中枢和重要的中枢通路,在阴茎勃起调控中的具体机制如何?本文对脊髓损伤大鼠勃起功能障碍的实验研究进行了综述,为进一步探讨阴茎勃起的神经机制提供线索。

大鼠模型

制作脊髓损伤勃起功能障碍的动物模型,首先要考虑所选脊髓损伤的节段,Hubscher 等^[1]选用 T₈ 脊髓半切和挫伤大鼠,研究阴茎感觉传入的脊髓内通路,认为该节段靠近头侧的脊髓勃起和射精反射中枢,也是足够靠近尾侧、能保证各组实验动物稳定性和生存性的部位。Hubscher 等和 Ishizuka 等^[1,2]均选择 T₈ 脊髓节段为损伤水平观察大鼠阴茎勃起功能。其他学者则以 T₁₀ 脊髓节段为损伤水平^[3,4]。另外,在脊髓损伤的方式上,普遍应用标准重物自由落下损伤脊髓模型^[4]。

实验方法与结果

一、神经电生理学的方法

一种是刺激大鼠阴茎,记录其脑干网状结构神经元的电信号,实验结果:脊髓半切或中度挫伤后,来自生殖器的输入在脑干网状结构有相应的神经电反应,而脊髓完全背侧损伤或严重挫伤后,脑干网状结构无神经电反应,提示上行脊髓投射的双侧性,而且,投射通路位于中胸段脊髓的背侧象限^[1]。不过,更多学者选择记录生殖肌肌电反射活动作为观察指标^[5-7]。Vargas 等^[7]运用腹腔注射毒菌碱激动剂诱导阴茎勃起,在慢性脊髓横断大鼠记录球海绵体肌电活动,观察大鼠阴茎反射。结果:串样勃起潜伏期缩短、数量增加,杯状勃起持续时间延长,此外,66% 大鼠出现射精。

二、生物力学的方法

Nout^[4]用阴茎海绵体压力测量装置观察脊髓损伤大鼠自发阴茎勃起事件和交媾反射性勃起试验的发生情况,记录时间分别为术后 1~7 d 和第 10,14,17,21,24 天(每天 24 h),除了脊髓损伤后第 2 天外,其他时间点 24 h 完全勃起事件均显著减少,第 7 天和第 21 天的压力波峰值和持续时间却显著增加,而所有时间点反射性勃起试验潜伏期均显著缩短,在第 7 和 21 天,勃起次数显著增加。Giuliano 等^[8]行鞘内注射催产素观察麻醉大鼠海绵体内压变化。

三、免疫细胞化学的方法

Marson 等^[6]的方法是使用尿道注水短暂夹闭尿道口诱发尿生殖反射,在记录球海绵体和会阴肌电活动的同时,采用免疫细胞化学方法观察 fos 免疫反应细胞在 T₁₃~S₁ 脊髓节段的分布。

勃起功能脊髓中枢的定位

有学者对脊髓生殖中枢的定位进行了深入研究,实验采用神经示踪法,结果显示支配阴茎的骶副交感神经核主要位于 L₆~S₁ 节段^[9]。在 T₉~T₁₀ 脊髓横断大鼠的研究中发现:尿生殖反射活动引起 fos 阳性细胞在 T₁₃~S₁ 脊髓节段显著增多,其中,少部分交感神经节前神经元在 T₁₃~L₂ 节段,副交感神经节前神经元在 L₅~S₁ 节段^[6]。

Giuliano 等^[8]从颈部插管到达 L₄₋₆ 或 T₁₂₋₁₃ 脊髓水平,然后从管内注入催产素,结果:在 T₁₂₋₁₃ 水平注入催产素对海绵体内压无影响,而在腰骶水平注射催产素使海绵体内压大幅升高。静注乙烷双胺阻断烟碱受体,抑制盆神经节前纤维和海绵体神经节后纤维之间的突触传递后,催产素的这种作用消失。双侧盆神经切断也可阻止注射催产素后海绵体内压的升高。因此认为:催产素的勃起效应可能是由于骶副交感传出的激活所致。

脊髓网络调控勃起的机制

通过大鼠阴茎注射病毒跨节逆行运送的神经通路示踪技术显示:髓内网络分布在下胸、腰和骶部脊髓内,联系不同的区域和节段^[10]。许多实验已经证实不同的刺激均可诱发勃起(如:触觉、视觉)。因而,根据外周不同刺激的性质,可有不同的勃起反射通路^[11]。有实验运用电或化学刺激外周神经通路、脊髓和脊髓上神经核,从这些实验中得到的概念是:脊髓是整合来自外周和脊髓上神经核兴奋和抑制信息的关键结构。当这些信息引起胸腰交感抑制勃起通路活动降低、骶副交感兴奋勃起通路和阴部通路活动增加时,易于发生勃起。

在胸髓完全切断的动物实验中,刺激生殖器诱发不同的反应:勃起、附属性腺分泌、会阴横纹肌收缩、后肢活动,这些反应是由损伤水平以下的脊髓节段介导的。在清醒大鼠,包皮鞘的张力性回缩能触发成串的反射性勃起,两次勃起之间有几分钟的间隔,每串勃起包括几个阴茎头的勃起和阴茎伸展。串样勃起的频率在脊髓完整大鼠和脊髓损伤大鼠相同。因此,这些参数纯粹是依靠脊髓机制。而在脊髓损伤大鼠第一个勃起的潜伏期较短,提示下行抑制通路的存在^[12]。通过丁卡因麻醉 T₄ 或 T₁₀ 节段,大鼠第一个勃起的潜伏期消失、勃起频率降低,提示兴奋和抑制的下行影响^[13]。

在麻醉大鼠,电刺激阴茎背神经引起海绵体神经的反射性诱发电位、阴茎压力增加和会阴横纹肌肉收缩^[14]。证实阴茎感觉通路的刺激能整合到脊髓控制勃起的不同自主和躯体神经核。来自阴茎的感觉传入的脊髓投射主要在腰骶部脊髓^[15]。起源于海绵体的感觉纤维偶尔也投射到胸腰部脊髓。总之,支持勃起反射通路的神经网络位于大鼠的腰骶髓^[12]。这一网络受刺激阴茎、阴茎背神经的激动,也受刺激尿道的激动。

腰骶神经元不论是骶副交感节前神经元、阴部运动神经元,

作者单位:430071 武汉,武汉大学中南医院康复医学科(马绣林、何世铭);华中科技大学同济医学院附属同济医院康复医学科(郭铁成)

还是中间神经元,都有大量的受体,这些神经元被大量来自局部的、外周的以及脊髓上的神经纤维所环绕,神经纤维释放大量的神经递质。以骶副交感节前神经元为例,其受体就包括: α -1A-a,b,d 和 α -2A-a,b,多巴胺 D2,血清素 5HT1A,5HT1B 和 5HT2C,催产素受体,NK1,PGE3,谷氨酸 GluR1-R4 和 NMDA-R1,黑色素 MC3 和 MC4 受体^[16,17]。所有这些受体相关的神经递质在脊髓调节阴茎勃起中的作用还远没有了解清楚,目前,有限的实验仅仅是在尝试研究部分神经递质对脊髓勃起神经元的兴奋作用,如:5-HT2C 受体激动剂(阿朴吗啡、催产素、谷氨酸等)在不需外周刺激的情况下引起麻醉大鼠阴茎压力升高^[8,18,19]。除了谷氨酸是阴茎感觉传导脊髓的代表性激动剂外,其他递质分子主要介导脊髓以上勃起兴奋性信号输入。

综上所述,目前用于勃起功能障碍实验研究的大鼠脊髓损伤模型主要选择损伤 T₈、T₁₀ 脊髓水平。在实验方法上,有用海绵体测压观察自发勃起和反射性勃起的、用刺激阴茎记录脊髓上神经元电信号或/和记录生殖肌肌电的、用尿道注水诱发尿生殖反射记录会阴肌电活动的,还有用腹腔注射药物诱发勃起的等等。脊髓作为阴茎勃起的重要中枢结构,在调控阴茎勃起功能的作用中,具有承上启下的作用。腰骶髓包含有控制阴茎勃起的副交感神经核,其位置主要在 L₆~S₁ 节段。交感神经节前神经元在胸腰段的主要部位尚有待进一步研究。

参 考 文 献

- Hubscher CH, Johnson RD. Effect of acute and chronic midthoracic spinal cord injury on neural circuits for male sexual function. I. Ascending pathways. *J Neurophysiol*, 1999, 82:1381-1389.
- Ishizuka O, Gu BJ, Nishizawa O, et al. Effect of apomorphine on intracavernous pressure and blood pressure in conscious, spinalized rats. *Int J Impot Res*, 2002, 14:128-132.
- Rivas DA, Chancellor MB, Huang B, et al. Erectile response to topical, intraurethral and intracorporal pharmacotherapy in a rat model of spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*, 1995, 18:245-250.
- Nout YS, Schmidt MH, Tovar CA, et al. Telemetric monitoring of corpus spongiosum penis pressure in conscious rats for assessment of micturition and sexual function following spinal cord contusion injury. *J Neurotrauma*, 2005, 22:429-441.
- Carro-Juarez M, Rodriguez-Manzo G. Sensory and motor aspects of the coital reflex in the spinal male rat. *Behav Brain Res*, 2000, 108:97-103.
- Marson L, Gravitt K. Spinal nervous activated with the urethrogenital reflex in the male rat. *Brain Res*, 2004, 1026:108-115.
- Vargas VM, Torres D, Corona F, et al. Cholinergic facilitation of erection and ejaculation in spinal cord-transected rats. *Int J Impot Res*, 2004, 16:86-90.
- Giuliano F, Bernabe J, McKenna K, et al. Spinal proerectile effect of oxytocin in anesthetized rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2001, 280:1870-1877.
- Banreze B, Andrey P, Maschino E, et al. Spatial segregation within the sacral parasympathetic nucleus of nervous innervating the bladder or the penis of the rat as revealed by three-dimensional reconstruction. *Neuroscience*, 2002, 115:97-109.
- Marson L, Platt KB, McKenna KE. Central nervous system innervation of the penis as revealed by the transneuronal transport of pseudorabies virus. *Neuroscience*, 1993, 55:263-280.
- Sachs BD. The false organic-psychogenic distinction and related problems in the classification of erectile dysfunction. *Int J Impot Res*, 2003, 15:72-78.
- Sachs BD, Garinello LD. Spinal pacemaker controlling sexual reflexes in male rats. *Brain Res*, 1979, 171:153-156.
- Sachs BD, Bitran D. Spinal block reveals roles for brain and spinal cord in the mediation of reflexive penile erections in rats. *Brain Res*, 1990, 528:99-108.
- Steers WD, Mallory B, DeGroat WC. Electrophysiological study of neural activity of penile nerves of the rat. *Am J Physiol*, 1988, 254: 989-1000.
- Nunez R, Gross GH, Sachs BD. Origin and projections of rat dorsal penile nerve: possible direct projections to autonomic and somatic neurons by primary afferents of nonmuscle origin. *J Comp Neurol*, 1986, 247: 417-429.
- Rampin O, Monnerie R, Jerome N, et al. Spinal control of erection by glutamate in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2004, 286: 710-718.
- Giuliano F, Rampin O. Central neural regulation of penile erection. *Neurosci Biobehav Rev*, 2000, 24:517-533.
- Giuliano F, Allard J, Rampin O, et al. Spinal pro-erectile effect of apomorphine in the anesthetized rat. *Int J Impot Res*, 2001, 13:110-115.
- Rampin O, Monnerie R, Jerome N, et al. The spinal control of erection by glutamate in rats. *Am J Physiol*, 2004, 286:710-718.

(修回日期:2006-08-12)

(本文编辑:阮仕衡)

· 短篇论著 ·

射频热疗联合腹腔热灌注化疗治疗恶性腹腔积液近期疗效观察

徐伟 吕晓萍 张艳 李雪

消化道恶性肿瘤晚期会出现不同程度的癌性腹水及癌性腹膜炎,治疗比较棘手。我科于 2004 年 3 月至 2005 年 10 月采用射频热疗联合腹腔热灌注化疗治疗恶性腹腔积液患者 31 例,取得较满意的疗效,现报道如下。

一、资料与方法

63 例患者均为经病理确诊而未行手术的胃肠道恶性肿瘤或肿瘤根治术后复发转移并发腹水的晚期患者,随机分为射频热疗联合腹腔热灌注化疗组(联合组)和单纯腹腔热灌注化疗组(化疗组)。联合组 31 例,其中男 23 例,女 8 例;年龄 34~65 岁,平均 50.0 岁;胃癌 8 例,直肠、结肠癌 21 例,胆囊癌 2 例。化疗组 32 例,其中男 24 例,女 8 例;年龄 32~67 岁,平均 50.0 岁;胃癌 9 例,直肠、结肠癌 20 例,胆管癌 3 例。