

氧化应激与勃起功能障碍

李正昊^{1,2}, 郭忠凯^{1,2}, 傅强^{1,2*}

¹山东大学, 齐鲁医学院, 山东 济南

²山东省立医院, 泌尿外科, 山东 济南

收稿日期: 2024年3月27日; 录用日期: 2024年4月21日; 发布日期: 2024年4月29日

摘要

氧化应激是一种生理和病理状态下细胞内外氧化还原平衡失调的情况, 已被证明与多种疾病的发生和发展密切相关。在勃起功能障碍(ED)的研究中, 氧化应激也被发现起着重要作用。本文综述了氧化应激与代谢综合征、心血管疾病以及勃起功能障碍的关系, 深入探讨了氧化应激对勃起功能的影响机制。研究表明, 氧化应激可以导致血管内皮功能损伤、阴茎组织结构和功能异常, 从而影响勃起的发生和维持。未来的研究需要进一步明确氧化应激在ED发展中的作用机制, 加强其诊断与监测方法, 探索针对氧化应激的治疗策略, 以期为预防和治疗ED提供更为有效的手段和策略。

关键词

氧化应激, 勃起功能障碍, 代谢综合征, 心血管疾病, 内皮功能障碍

Oxidative Stress and Erectile Dysfunction

Zhenghao Li^{1,2}, Zhongkai Guo^{1,2}, Qiang Fu^{1,2*}

¹Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan Shandong

²Department of Urology, Shandong Provincial Hospital, Jinan Shandong

Received: Mar. 27th, 2024; accepted: Apr. 21st, 2024; published: Apr. 29th, 2024

Abstract

Oxidative stress, characterized by an imbalance between the production of reactive oxygen species (ROS) and the antioxidant defense system, is closely associated with various physiological and pathological conditions. In the study of erectile dysfunction (ED), oxidative stress has emerged as a significant contributor. This review explores the relationship between oxidative stress and metabolic syndrome, cardiovascular diseases, and erectile dysfunction, delving into the mechanisms through which oxidative stress impacts erectile function. Research suggests that oxidative stress

*通讯作者。

文章引用: 李正昊, 郭忠凯, 傅强. 氧化应激与勃起功能障碍[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 2514-2518.

DOI: 10.12677/acm.2024.1441322

can induce endothelial dysfunction, structural and functional abnormalities in penile tissues, thereby affecting the occurrence and maintenance of erection. Future investigations should further elucidate the mechanisms by which oxidative stress contributes to ED development, enhance diagnostic and monitoring methods, and explore therapeutic strategies targeting oxidative stress to provide more effective means for the prevention and treatment of ED.

Keywords

Oxidative Stress, Erectile Dysfunction, Metabolic Syndrome, Cardiovascular Diseases, Endothelial Dysfunction

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 引言

氧化应激是一种生物学过程，涉及体内产生的活性氧(ROS)和活性氮(RNS)自由基。这个过程在生理和病理条件下发挥关键作用，影响细胞内的氧化还原平衡。

由于细胞内活性氧和活性氮的过多积累而导致的生物分子氧化损伤的现象称为氧化应激[1]。这些自由基可以来自内源性过程，如线粒体呼吸链，或外源性因素，如环境中的污染物。氧化应激的机制涉及氧化还原反应的失衡，可能导致蛋白质、脂质和核酸的氧化损伤。适量的氧化应激在生理上具有重要作用，包括参与细胞信号传导、免疫反应和调控细胞增殖。这种程度的应激有助于维持正常的生理功能。过量的氧化应激则可能导致炎症、细胞凋亡和多种慢性疾病，如癌症、心血管疾病和神经退行性疾病。VAZIRI 等人使用 Sprague-Dawley 大鼠，并在饮用水中连续给予谷胱甘肽合成酶抑制剂 buthionin sulfoximine (BSO, 500 mgm) 2 周，以导致谷胱甘肽耗竭并促进氧化应激。为了研究谷胱甘肽耗竭引起的氧化应激，一组大鼠继续同时接受 BSO 和抗氧化剂(维生素 E、C)。安慰剂治疗组和抗氧化剂治疗组大鼠作为对照组。BSO 处理的大鼠表现出谷胱甘肽耗竭、氧化应激、严重和持续的高血压、尿中一氧化氮(NO)代谢物排泄减少，以及所有主要器官中的硝基酪氨酸积累(表明 ROS 介导的 NO 失活和螯合)。联合抗氧化治疗后，尽管谷胱甘肽(GSH)耗竭仍然存在，但高血压减轻，组织中的硝基酪氨酸积累减少，尿中 NO 代谢物排泄减少。相反，抗氧化治疗对正常大鼠的血压、组织中的硝基酪氨酸积累和 NO 代谢物排泄没有影响[2] [3]。研究氧化应激在疾病中的作用为开发治疗策略提供了新的方向。抗氧化剂被广泛研究，以帮助减轻氧化应激引起的损伤。

2. 氧化应激与勃起功能障碍的关联

男性功能障碍指的是无法实现令人满意的性关系，包括勃起功能障碍。满意的性关系，包括勃起功能障碍(ED)、性欲减退和射精异常。其中，勃起功能障碍(ED)是性功能受损的最常见形式，被定义为持续或复发性无法到或维持足以满足性行为的勃起，也称为阳痿[4]。不仅对患者及其家人的身心健康产生负面影响，而且对他们的生活质量也产生负面影响。在 ED 的发病机制中，氧化应激扮演着关键的角色。研究表明，勃起功能障碍患者的阴茎组织中存在明显的氧化应激现象，包括增加的氧自由基水平和减少的抗氧化防御系统活性。这种氧化应激状态会导致阴茎组织的细胞损伤，进而影响勃起功能。

一方面，氧化应激可以通过损伤血管内皮细胞和阻碍一氧化氮(NO)的生成，从而影响平滑肌松弛和

勃起过程[5]。NO 是一种重要的信号分子，它在勃起中发挥着关键的舒张作用。而氧化应激引起的 NO 生成减少将直接影响阴茎血流，从而影响勃起功能[6]。

另一方面，氧化应激还可诱发炎症反应，导致阴茎组织的炎症。炎症反应不仅会加速组织损伤，还可能影响神经传导，进一步影响勃起反应。此外，氧化应激还可能引起阴茎组织中的纤维化和硬化，使组织失去弹性，从而影响勃起的硬度和持久性[7]。

综合而言，氧化应激与 ED 的关联主要表现在对阴茎组织的多方面影响，包括损伤血管内皮、影响 NO 生成、诱发炎症反应，以及导致组织纤维化和硬化。因此，针对氧化应激的治疗策略可能成为预防和治疗 ED 的重要手段，例如通过使用抗氧化剂来减轻氧化应激状态，有望改善勃起功能，提高患者生活质量。这一领域的深入研究将为开发更有效的治疗方法提供重要的理论基础[8]。

3. 氧化应激与代谢综合症和心血管疾病的关系

氧化应激在代谢综合症和心血管疾病的发病机制中发挥着关键作用[9]，而与这两者紧密相连的是它们与勃起功能障碍之间存在着深刻的关联。代谢综合症是一组相互关联的代谢异常的集合，包括高血压、高血糖、高胆固醇、腰围肥胖等多种因素。氧化应激在代谢综合症的发展中扮演了促进者的角色。慢性炎症、胰岛素抵抗和脂质代谢紊乱等因素均可引发细胞内氧自由基的过度产生，从而导致细胞氧化应激状态。这种状态促使胰岛素信号通路紊乱，加重葡萄糖代谢异常和脂质蓄积，最终助长了代谢综合症的进展[10]。

心血管疾病涵盖了冠心病、心脏瓣膜疾病、高血压等多种病症，而氧化应激在其发病机制中也扮演着关键的角色。氧化应激通过促使低密度脂蛋白胆固醇的氧化形成，引发血管内皮损伤、动脉粥样硬化和斑块形成，从而增加心血管事件的风险。此外，氧化应激还参与炎症过程，刺激动脉壁炎症反应，使血管弹性减弱，增加血栓形成的风险[11]。

与此同时，代谢综合症和心血管疾病与勃起功能障碍之间存在密切联系。研究表明，患有代谢综合症或心血管疾病的个体更容易出现勃起功能障碍。这种关联可能源于共同的病理生理机制，包括血管损伤、慢性炎症、神经损伤等。氧化应激在这个过程中可能是一个关键因素，通过损伤阴茎动脉和海绵体内皮细胞，干扰勃起所需的正常血液灌注和神经传导[12]。

4. 氧化应激对于勃起功能障碍的临床意义

内皮细胞是血管壁中的重要组成部分，负责维持血管的弹性和功能。当细胞遭受氧化应激的侵害时，产生的自由基可引起内皮细胞的损伤，导致一系列的生理和生化改变，包括一氧化氮(NO)生成减少。NO 在勃起过程中是一个关键的信号分子，它通过扩张血管和增加血流量来促进勃起。因此，氧化应激引起的内皮细胞损伤可能是 ED 发生的初步步骤。在阴茎组织中，平滑肌细胞的收缩和舒张是维持正常勃起功能的关键。氧化应激可能通过多种途径干扰平滑肌细胞的正常功能。例如，自由基的过度产生可能导致细胞膜的脂质过氧化，影响细胞膜的流动性和稳定性。这可能导致细胞膜上的受体和通道的功能异常，影响钙离子的内流和释放，从而影响平滑肌的收缩和舒张。氧化应激还可能通过影响神经系统参与勃起的调控，对 ED 产生影响。神经递质在勃起过程中扮演着关键的角色，而氧化应激可能通过损害神经元的结构和功能，干扰神经递质的正常释放和传递，从而导致勃起功能障碍[13]。因此，深入研究氧化应激与勃起功能的关系，探索抗氧化治疗的可行性，对于改善勃起功能障碍的临床治疗具有重要的指导意义。

5. 抗氧化治疗改善勃起功能障碍

氧化应激是诱导 ED 发生发展过程中的重要影响因素，其诱导勃起功能障碍的主要机制为超氧阴离子、NADPH 氧化酶过量产生，促进 Ras 同源物基因组成员 A/Rho 相关卷曲形成蛋白激酶通路上调；

诱导内皮型一氧化氮合酶解偶联,抑制一氧化氮产生,进而损害血管内皮功能。以往的研究表明,抑制氧化应激的发生对于勃起功能的恢复有明显的积极作用。目前已被验证可通过抗氧化而治疗勃起功能障碍的药物较多,现就主要药物概述如下。

1) 富马酸二甲酯

富马酸二甲酯(英文名称 Dimethyl Fumarate, DMF)俗称防霉保鲜剂霉克星 1 号。DMF 有高效、广谱的抗菌特性,尤其对霉菌效果显著,曾广泛应用于食品、化妆品等的防霉、防腐。此外,DMF 还是美国 FDA 批准治疗复发缓解型多发性硬化症(RRMS)的有效药物。一方面,DMF 及其代谢物富马酸单甲酯都显示出降解 Keap1 的能力,从而促进 Nrf2 的积累而发挥抗氧化的作用。另一方面,DMF 抑制 NF- κ B 信号通路并通过与 Nrf2 信号通路相互作用激活 HCAR2-AMPK-Sirt1 信号通路,进而调控氧化应激[14]。

2) N-乙酰半胱氨酸

N-乙酰半胱氨酸(英文名称 N-Acetyl-L-cysteine, NAC)是一种高效的谷胱甘肽前体物质,口服后可以明显提升体内谷胱甘肽的水平,同时,其本身也含有巯基,拥有和谷胱甘肽类似的抗氧化能力,可保护机体免受过氧化的损伤。其优势在于作为小分子物质,NAC 易于进入细胞,更容易发挥作用[15]。在阴茎组织中,既往的研究表明,NAC 可通过 Nrf2/HO-1 通路抑制阴茎组织中的氧化应激,进而改善勃起功能[16]。

3) 谷氨酰胺

谷氨酰胺是一种 L- α -氨基酸,是体内含量最丰富的氨基酸。在生理条件下,NADPH 和 G6PD 足以通过促进 GSH 从 GSSG 再生来维持 GSH 库主要处于还原状态。而在氧化应激状态时,NADPH 过量消耗而 GSSG 的迅速外流,GSH 的再生来源从 GSSG 逐渐转移到以谷氨酰胺为底物的从头合成途径。此外,谷氨酰胺转化来的谷氨酸可通过 NAD 合成酶的作用促进 NAD⁺的产生,进而导致 NADPH 的生成增多。M.A. Hamed 等人发现,在大鼠的阴茎中,谷氨酰胺上调 NO/cGMP 信号,进而抑制阴茎内氧化应激的发生发展[17]。

除此之外,尚有多种药物已被证实可抑制阴茎组织中的氧化应激,进而促进勃起功能改善,如:利拉鲁肽[18]、脂肪组织来源干细胞(ADSC) [19]、维生素 E [20]等。

6. 小结与展望

综合以上所述,氧化应激在勃起功能障碍中扮演着至关重要的角色。它通过影响血管内皮功能、损伤阴茎组织结构和功能以及调控神经递质释放等多种途径,直接或间接地影响着勃起的发生和维持。然而,尽管我们已经对氧化应激与勃起功能障碍的关系有了深入的认识,但仍有许多问题需要进一步探讨和解决。

未来的研究可能关注氧化应激在 ED 中的特定作用、发展更具针对性的治疗策略以及个体化治疗的探索。深入了解氧化应激的特定机制,发展定向研究特定自由基、相关酶和信号通路的作用,将为未来的 ED 治疗提供更为有效的手段。

参考文献

- [1] Solhaug, M.J. (2003) Pathophysiological Role for Oxidative Stress in Geriatric Vascular Dysfunction. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, **285**, R524-R525. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00302.2003>
- [2] Yang, S., Shi, W., Liu, Q., et al. (2023) Nrf2 Enhances the Therapeutic Efficiency of Adipose-Derived Stem Cells in the Treatment of Neurogenic Erectile Dysfunction in a Rat Model. *Basic and Clinical Andrology*, **33**, Article No. 39. <https://doi.org/10.1186/s12610-023-00214-x>
- [3] Vaziri, N.D., Wang, X.Q., Oveisi, F., et al. (2000) Induction of Oxidative Stress by Glutathione Depletion Causes Se-

- vere Hypertension in Normal Rats. *Hypertension*, **36**, 142-146. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.36.1.142>
- [4] Meng, Q., Chen, Y., Cui, L., *et al.* (2023) Comprehensive Analysis of Biological Landscape of Oxidative Stress-Related Genes in Diabetic Erectile Dysfunction. *International Journal of Impotence Research*. <https://doi.org/10.1038/s41443-023-00814-1>
- [5] Palanichamy, C., Nayak Ammunje, D., Pavadai, P., *et al.* (2023) *Mimosa pudica* Linn. Extract Improves Aphrodisiac Performance in Diabetes-Induced Male Wister Rats. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*, 1-20. <https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2292302>
- [6] Fang, Y., Dong, Z., Huang, T., *et al.* (2023) The Role of Socioeconomic Status and Oxidative Balance Score in Erectile Dysfunction: A Cross-Sectional Study. *Heliyon*, **9**, E22233. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e22233>
- [7] Andrade, M.R., Azeez, T.A., Montgomery, M.M., *et al.* (2023) Neurovascular Dysfunction Associated with Erectile Dysfunction Persists after Long-Term Recovery from Simulations of Weightlessness and Deep Space Irradiation. *The FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, **37**, e23246. <https://doi.org/10.1096/fj.202300506RR>
- [8] (2023) Diabetes Associated with Hypertension Exacerbated Oxidative Stress-Mediated Inflammation, Apoptosis and Autophagy Leading to Erectile Dysfunction in Rats: Erratum. *Journal of the Chinese Medical Association*, **86**, 1109. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000001015>
- [9] Almwallad, S. and Al-Massabi, R. (2024) Berberine Modulates Cardiovascular Diseases as a Multitarget-Mediated Alkaloid with Insights into Its Downstream Signals Using *in silico* Prospective Screening Approaches. *Saudi Journal of Biological Sciences*, **31**, Article 103977. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2024.103977>
- [10] Zhang, S., Wang, Z., Jiang, J., *et al.* (2024) *Lactobacillus reuteri*'s Multifaceted Role in Mitigating Ionizing Radiation-Induced Injury in *Drosophila melanogaster*. *Food & Function*, **15**, 3522-3538. <https://doi.org/10.1039/D3FO05422E>
- [11] Zhang, T., Xu, L., Guo, X., *et al.* (2024) The Potential of Herbal Drugs to Treat Heart Failure: The Roles of Sirt1/AMPK. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, **14**, 157-176. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2023.09.001>
- [12] Muhammad, A., Chukwuma, C.I., Erukainure, O.L., *et al.* (2024) Editorial: Therapeutic Potential of Natural Products in Oxidative and Metabolic Diseases. *Frontiers in Pharmacology*, **15**, Article ID: 1375788. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1375788>
- [13] Kulshrestha, R., Singla, N., Afzal, O., *et al.* (2024) Role of Nutraceuticals in Treating Erectile Dysfunction via Inhibition of Phosphodiesterase-5 Enzyme: A Mini Review. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. <https://doi.org/10.2174/0113892010256035231119071714>
- [14] Song, G., Wang, J., Liu, J., *et al.* (2023) Dimethyl Fumarate Ameliorates Erectile Dysfunction in Bilateral Cavernous Nerve Injury Rats by Inhibiting Oxidative Stress and NLRP3 Inflammasome-Mediated Pyroptosis of Nerve via Activation of Nrf2/HO-1 Signaling Pathway. *Redox Biology*, **68**, Article 102938. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102938>
- [15] Ding, W., Fan, J.-H., Zhong, L.-R., *et al.* (2023) N-Acetylcysteine Ameliorates Erectile Dysfunction in Rats with Hyperlipidemia by Inhibiting Oxidative Stress and Corpus Cavernosum Smooth Muscle Cells Phenotypic Modulation. *Asian Journal of Andrology*, **26**, 99-106. <https://doi.org/10.4103/aja202324>
- [16] Ma, Z., Wang, W., Pan, C., *et al.* (2022) N-Acetylcysteine Improves Diabetic Associated Erectile Dysfunction in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice by Inhibiting Oxidative Stress. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **26**, 3527-3537. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17394>
- [17] Hamed, M.A., Akhigbe, T.M., Akhigbe, R.E., *et al.* (2022) Glutamine Restores Testicular Glutathione-Dependent Antioxidant Defense and Upregulates NO/cGMP Signaling in Sleep Deprivation-Induced Reproductive Dysfunction in Rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **148**, Article 112765. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112765>
- [18] Yuan, P., Ma, D., Gao, X., *et al.* (2020) Liraglutide Ameliorates Erectile Dysfunction via Regulating Oxidative Stress, the RhoA/ROCK Pathway and Autophagy in Diabetes Mellitus. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article 1257. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01257>
- [19] Sun, T., Xu, W., Tu, B., *et al.* (2023) Engineered Adipose-Derived Stem Cells Overexpressing RXFP1 via CRISPR Activation Ameliorate Erectile Dysfunction in Diabetic Rats. *Antioxidants*, **12**, Article 171. <https://doi.org/10.3390/antiox12010171>
- [20] Helmy, M.M. and Senbel, A.M. (2012) Evaluation of Vitamin E in the Treatment of Erectile Dysfunction in Aged Rats. *Life Sciences*, **90**, 489-494. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2011.12.019>