

高血压与勃起功能障碍的相关性研究进展

徐思颖, 冯颖青*

暨南大学附属珠海医院 (珠海市人民医院) 广东珠海

【摘要】 勃起功能障碍 (ED) 作为当今社会一大棘手的常见疾病, 不仅在中老年男性中有较高的发病率, 其在年轻男性中的患病率也呈上升趋势。目前的研究广泛认为, ED 是一种血管性疾病, 与高血压的发生密切相关, 本综述总结了目前高血压与 ED 的相关发病机制, 为未来高血压合并 ED 患者的临床诊治及预防有一定的指导意义。

【关键词】 高血压; 勃起功能障碍; 机制预测

【收稿日期】 2022 年 11 月 23 日 **【出刊日期】** 2023 年 1 月 13 日 **【DOI】** 10.12208/j.ijcr.20230004

Research progress on the correlation between hypertension and erectile dysfunction

*Siyang Xu, Yingqing Feng**

Zhuhai Hospital Affiliated to Jinan University (Zhuhai People's Hospital) Zhuhai City, Guangdong

【Abstract】 Erectile dysfunction (ED), as a common and intractable disease in today's society, has a high incidence rate not only in middle-aged and elderly men, but also in young men. The current research widely believes that ED is a vascular disease, which is closely related to the occurrence of hypertension. This review summarizes the current pathogenesis of hypertension and ED, which has certain guiding significance for the clinical diagnosis, treatment and prevention of hypertension patients with ED in the future.

【Keywords】 Hypertension; Erectile dysfunction; Mechanism prediction

1 高血压靶器官损害及 ED 的定义

高血压是现代最常见慢性之一, 持续的高血压通过对靶器官的损害危害人类健康, 高血压介导的靶器官损害 (hypertension-mediated organ damage, HMOD) 是指由高血压引起的动脉血管系统和/或其供应器官 (心脏、血管、大脑、眼睛和肾脏) 的结构或功能的改变, 并且是临床前或无症状性 CVD 的标志^[1]。HMOD 主要见于严重或长期的高血压患者, 但目前随着成像技术的广泛运用和迅速发展, HMOD 在无症状高血压患者中正变得日益显著。研究表明, 某些 HMOD 通过有效的治疗是有可能发生逆转的。因此, 快捷有效地检测并识别早期或亚临床靶器官损害有利于开展对 HMOD 的早期干预, 降低随着 HMOD 存在而升高的心血管风险, 进而减少心血管事件的发生。

勃起功能障碍 (erectile dysfunction, ED) 指男性持续或反复无法达到和/或维持阴茎勃起以获得满意的性生活, 是一种常见的神经血管疾病。长期以来, ED 被认为是心血管疾病的并发症或继发于全身动脉疾病。近

几年大量国外研究表明, ED 可能是继发性心血管疾病的一个独立标志, 警告心血管疾病的存在, 因此对患有 ED 的非心脏病患者进行心血管评估有望在未来广泛运用。

2 ED 的发病机制及其与高血压之间的相互作用

阴茎的生理勃起是心理、神经及激素调节、正常的血管功能和阴茎海绵体组织等因素的协同作用下产生的生理活动, 其本质为血管神经活动。以上某一种或多种因素的异常即可引起 ED, 其中血管内皮功能失调在近年关于 ED 发生发展机制的研究中占有尤为重要的地位, 也是高血压和 ED 之间的重要桥梁。

2.1 血管内皮功能障碍内皮细胞 (endothelial cells, ECs) 是衬托于血管腔面单层扁平上皮细胞, 越来越多的研究发现: ECs 具有多种重要的生理功能, 可通过分泌一系列 NO、PGI₂、ET-1 等血管活性物质发挥调节血管紧张性、抗血栓形成、抑制平滑肌细胞增殖及血管壁炎症反应等。ECs 既能产生释放内皮源性舒张因子 (endothelium-derived relaxing factors, EDRFs), 也能产生和释放内皮源性收缩因子 (endothelium-

*通讯作者: 冯颖青

derived contractile factors, EDCFs), 两者共同维持血管平衡稳态。内皮功能障碍是包括 ED 及多种心血管病变发展的核心环节, 有研究采用血清蛋白质组学分析, 共发现 35 种蛋白质在 ED 大鼠中差异表达, 其中 9 种蛋白质与血管内皮功能相关, 1 种蛋白质与平滑肌功能相关, 提示血管内皮功能的变化可能在 ED 的发生发展中起关键作用^[2]。引起内皮功能障碍的主要因素 NO 生物利用度降低, 血管平滑肌对血管扩张剂反应的损害, EC 对血管收缩剂的敏感性增加^[3]。在勃起过程中 NO 的枢纽作用已在动物实验和人的离体组织以及动物模型上得到证实。分子机制方面, 研究表明 S1177 处 eNOS 磷酸化的减少和 NO 与超氧化物快速反应形成过氧亚硝酸盐阴离子(Beckman 和 Koppenol, 1996 年) 及不对称二甲基精氨酸 (ADMA) 可能与精氨酸竞争以减少内皮 NO 的生成。在高血压患者中, 持续较高的血压状态会导致内皮细胞过早衰老和更新, 导致内皮细胞释放 NO 的能力降低, 这是高血压和 ED 联系的经典机制之一。但 Hurt 等人的研究指出, 与阴茎持续勃起相关的 NO 是由神经元型一氧化氮合酶 (nNOS) 而不是内皮型 NO 合酶传递的, 引起 ED 患者血管内皮功能障碍的机制还有待进一步研究明确。

2.2 慢性低度炎症慢性低度炎症是 ED 发病机制的关键组成部分, 也是内皮功能障碍的可能中间阶段, 尤其是在代谢疾病中, 包括肥胖、代谢综合征和糖尿病。研究显示 ED 的存在和严重程度与亚临床炎症的标志物和介质有关。ED 患者的血浆高敏 CRP(hsCRP) 水平显著高于无 ED 的受试者。一项临床研究表明 ED 与内皮血栓前和炎症参数的循环水平呈负相关, 如 hsCRP、IL-6、IL-1beta、TNF-alpha、vWF、tPA、PAI-1、纤维蛋白原, 且 ED 与 CAD 结合时, 会对这些标记物/介体的循环水平产生越来越不利的影响。此外, 尚有研究表明 ED 与代谢综合征或肥胖男性的炎症状态增强有关。急性期蛋白 C 反应蛋白 (CRP) 被认为是炎症标志物, 其与高血压的相关性已有众多研究表明。研究已经证明, 高血压患者的血浆 CRP 水平通常较高。据报道, 高血压患者血浆中促炎细胞因子浓度较高, 炎症可以降低 NOS 的活性, 慢性炎症也可能引发氧化应激, 而氧化应激与高血压有一定关系。ED 的炎症过程包括细胞因子、趋化因子和粘附分子之间复杂相互作用的转变, 这些结论已被证实, 抗炎剂可以作为治疗 ED 的机会, 需要进一步研究 ED 的炎症相关机制以更好地了解 ED 的发病机制和有效的治疗 ED 患者。

2.3 激素水平睾酮是维持阴茎正常结构和功能的

所必需的, 其在男性性反应中的主要生理作用是根据性欲调节勃起过程的时间, 从而协调阴茎勃起与性过程。Mirone 等通过对 1998 年至 2008 年关于雄激素在阴茎和心血管形态内稳态和重塑中作用机制的相关研究内容进行检索, 发现在睾酮水平较低的男性中, 阴茎动脉供血不足更为常见, 激素水平低下可致病理性结构重塑。此外, 适当的睾酮水平可能是维持阴茎内 NO 合酶水平不可或缺的因素, 综上所述, 睾酮低下似乎是多数 ED 患者的共同特征。在一项纳入了 2162 例在美国初级保健机构就诊的 45 岁以上男性的临床研究发现, 与血压正常的男性相比, 14 名高血压男性睾酮水平低的风险更高。据报道, 男性高血压患者血浆睾酮水平出现不同程度降低, 并且随着血压分级递增而逐渐递减。但有临床研究表明, 男性血管和肾脏中的血管紧张素 II 1 型受体与血管紧张素 II 2 型受体比率高于女性, 雄性激素能够活化血管紧张素 II 1 型受体, 使肾素血管紧张素醛固酮系统的偏向于升压路径, 致血管收缩, 血压升高; 也有动物实验研究表明, 睾酮可促进高血压的发生和发展。睾酮缺乏或性功能减退与心血管疾病发病率和死亡率密切相关。除此之外, 醛固酮/盐皮质激素^[4]、高泌乳素、去甲肾上腺素^[5]等似乎也与 ED 的发病机制相关, 但尚缺乏定论。

2.4 阴茎海绵体结构异常阴茎勃起发生在位于海绵体小动脉和海绵体窦的血管平滑肌细胞松弛时, 在平均动脉压的驱动下, 导致流入海绵体窦的血流量增加。当海绵体窦充满血液时, 静脉闭合机制被激活, 从而限制血液从阴茎流出, 达到勃起所需的血流量。凡是造成进入勃起组织的血流受阻的因素都会导致 ED 的发生。在高血压患者中, 血管会发生结构变化, 阴茎组织的结构也会发生变化, 如海绵体平滑肌细胞数量的增加、弹性纤维减少、海绵体窦内胶原沉积等, 这些结构变化可以通过减少进入海绵窦的血液流量以及降低海绵窦的顺应性来影响勃起反应, 从而导致 ED 的发生。

2.5 神经损伤海绵体神经 (CN) 损伤所致的 ED 在临床上时有发生, 在前列腺癌术后尤为常见。海绵体神经损伤后, 阴茎平滑肌和内皮细胞凋亡, NOS 阳性神经密度降低, 进而出现海绵体平滑肌纤维化, 最终促使神经损伤性 ED 的发生。Toblli, J. E 等人的研究表明, 与对照动物相比, 自发性高血压大鼠海绵体中的不仅有平滑肌细胞数量增加, 海绵体神经组织周围的结缔组织也增加, 进而影响了阴茎的神经结构, 这可能说明, 高血压可能通过作用于阴茎海绵体神经组织从而影响正常的勃起功能, 神经损伤作为一个高血压合并 ED 患者

的潜在治疗靶点, 具有一定的研究意义。

2.6 免疫系统异常最近的研究表明免疫系统参与了阴茎功能异常的病理生理^[6]。Toll 样受体 4 (TLR4) 作为一种先天性免疫受体, 其激活所致的氧化应激、促炎因子的分泌、血管的过度收缩及 NO 利用率的减小造成海绵体功能的异常。Haishan Zhang 等人的研究发现, 接受 Ang-II 诱导的 ED 大鼠含有上调的 TLR4、MyD88、MPO 和 COX2 以及下调的 eNOS。MyD88 过度表达会恶化海绵状结构损伤, 逆转抗 TLR4 抗体对 Ang-II 诱导 ED 大鼠的治疗效果^[7], 进一步揭示了 TLR4 在 ED 发展过程中的作用。相似的, 较早的研究证实了免疫系统也参与了高血压的整个过程^[8], TLR4 激活所致的各种生理病理变化在高血压发展过程中的作用已有大量文献支持。血管紧张素 II (AngII), 一种 TLR4-MD2 复合物的内源性配体, 可调节 Toll 样受体 (TLR) 的表达, 可能是高血压与 ED 之间免疫相关机制的新桥梁。Kenia, P. N 等人发现抑制 TLR4 可改善 AngII 所致的海绵体松弛, 降低 TNF- α 水平, 并恢复 NO 生物利用度, 表明 TLR4 部分介导了血管紧张素 II 诱导的海绵体功能障碍。AngII 在病理条件下导致血管功能受损, 近几年不断有研究者发现高表达的 Ang-II 有助于 ED 的发展, 而阻断肾素-血管紧张素系统或 Ang-II 沉默可能有助于 ED 的治疗^[9], 有研究表明部分血管紧张素 II 受体拮抗剂似乎可以改善糖尿病大鼠的勃起功能。总之, 免疫系统对高血压及其靶器官损害与 ED 等血管相关疾病的病理生理学改变发挥着越来越重要的作用。

3 高血压及 ED: 心血管疾病的预测因子

随着大众对生活水平要求的不断提高, 越来越多的研究者对 ED 的诊治及相关发病机制进行了深入探索。ED 作为常见的男性功能障碍之一, 常与高血压伴随发生, 性功能障碍影响了高血压患者的生活质量以及降压治疗的依从性。基于对高血压与 ED 共同发病机制的研究, 让我们更加深入的了解了高血压与 ED 发生发展的内在关系, 这似乎也提示我们在对高血压患者诊治的同时需要将 ED 的管理也纳入考虑之中, 联合治疗将有利于高血压患者的血压管理。此外, 对于首次因 ED 就诊但尚未出现心血管症状的患者, 我们是否能将 ED 的诊断联合其他实验室指标预测此类患者未来心血管事件的发生, 这是一个值得深入探索的问题, 有研究发现, 在新诊断的高血压患者中, ED 的存在和严重程度与心外膜脂肪组织和颈动脉内膜中层厚度之间存在显著关系^[10], 表明了 ED 和高血压所致靶器官损害的征象高度相关, 未来有望指导心血管疾病的早期筛查工作。

参考文献

- [1] Unger, T., et al., 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertens*, 2020. 38(6): p. 982-1004.
- [2] Ma, W., et al., iTRAQ-based identification of differentially expressed proteins in ED rat model induced by cold stress combined with environmental oestrogen. *Andrologia*, 2022: p. e14382.
- [3] 刘绍明等, 基于系统生物学理论对高血压 ED 发病机制的探讨. *现代诊断与治疗*, 2020. 31(22): 第 3560-3564 页.
- [4] Wu, F., Y. Lin and Q. Liu, The emerging role of aldosterone/mineralocorticoid receptors in the pathogenesis of erectile dysfunction. *Endocrine*, 2018. 61(3): p. 372-382.
- [5] Mitidieri, E., et al., Pharmacology and perspectives in erectile dysfunction in man. *Pharmacol Ther*, 2020. 208: p. 107493.
- [6] Kenia, P.N., et al., Blockade of Toll-Like Receptor 4 Attenuates Erectile Dysfunction in Diabetic Rats. *The Journal of Sexual Medicine*, 2018. 15(9).
- [7] Zhang, H., et al., MyD88 overexpression deteriorates Ang-II-induced ED via upregulating MPO and COX2 and downregulating eNOS in the corpus cavernosum of rats. *Journal of cellular biochemistry*, 2018. 120(5).
- [8] Caillon, A., P. Paradis and E.L. Schiffrin, Role of immune cells in hypertension. *British journal of pharmacology*, 2019. 176(12).
- [9] Zhang, Y., et al., Angiotensin II Silencing Alleviates Erectile Dysfunction Through Down-Regulating the RhoA/Rho Kinase Signaling Pathway in Rats with Diabetes Mellitus. *Cell Physiol Biochem*, 2018. 45(1): p. 419-427.
- [10] Karakurt, D., et al., [Evaluation of the relationship between erectile dysfunction and epicardial fat tissue thickness and carotid intima-media thickness in patients with newly diagnosed hypertension]. *Turk Kardiyol Dem Ars*, 2020. 48(8): p. 746-753.

版权声明: ©2023 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

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



OPEN ACCESS