

## 缩宫素与男性性功能

滕若冰<sup>1</sup> 综述, 张新华<sup>1,2</sup> 审校

(1. 广西医科大学泌尿科学研究所, 广西 南宁 530021;

2. Department of Urology, Albert Einstein College of Medicine of Yeshiva University, Bronx, NY 10461, USA)

**【摘要】**缩宫素是一种女性激素,其主要功能是参与子宫收缩及乳汁排泄。但是近年来发现,缩宫素参与多种中枢及外周信号通路,主要调控生殖生理及生殖行为,包括男性生殖及性行为。缩宫素对于阴茎勃起功能的调控是双向的,在中枢是促进而在海绵体内则抑制阴茎勃起,也参与射精及射精后阴茎疲软,以及射精后阴茎长久不应期。中枢性缩宫素及其受体可作为开发治疗阴茎勃起功能障碍药物的新靶点,而缩宫素海绵体内注射可望成为治疗阴茎异常勃起的有效药物之一。本文综述缩宫素在男性性功能方面的作用。

**【关键词】**缩宫素; 性功能; 男性

中图分类号: R698<sup>+</sup>.1 文献标志码: A 文章编号: 1009-3591(2011)06-0558-04

### Oxytocin and male sexual function

TENG Ruo-bing<sup>1</sup>, ZHANG Xin-hua<sup>1,2</sup>

1. Institute of Urology and Nephrology, Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China; 2. Department of Urology, Albert Einstein College of Medicine of Yeshiva University, Bronx, NY 10461, USA

**【Abstract】**Oxytocin (OT) is a female hormone with the main function of facilitating uterine contraction and milk ejection. Recent studies show that OT is involved in multiple signaling pathways in the central and peripheral nerve system and mainly regulates the physiology and activity of reproduction, including male reproduction and sexual behavior. The roles of OT in penile erection are bi-phasic with proerectile effect in the central nerve system while peripherally inhibiting erection. OT also mediates ejaculation, post-ejaculatory detumescence and the post-orgasm refractory period. OT and OT-receptor in the central nerve system will be a new target in the drug development for the treatment of erectile dysfunction, while OT intracavernous injection promises to be an effective therapy for priapism. This review focuses on the effects of OT on male sexual activities. *Natl J Androl*, 2011, 17(6): 558-561

**【Key words】**oxytocin; sexual function; male

Correspondence to: ZHANG Xin-hua, email: zxhmd2000@yahoo.com

Received: November 2, 2010; accepted: March 8, 2011

通常认为缩宫素(oxytocin)是垂体产生的一种女性激素,其传统功能是分娩时加强子宫收缩及哺乳时促进乳汁的排泄。现在发现缩宫素参与多种中枢及外周信号通路,主要调控生殖生理及生殖行为。笔者综述其在男性性功能方面的作用。

### 1 缩宫素的产生

缩宫素基因在下丘脑室旁核(PVN)及视上核(SON)的巨细胞神经元有丰富的表达,其轴突神经末梢终止于神经垂体,受刺激时释放缩宫素于其内,

①作者简介:滕若冰(1973-),男,广西桂林市人,副主任医师,博士,从事男性生殖等研究。

通讯作者:张新华,Email:zxhmd2000@yahoo.com

PVN的小细胞(parvocellular)前庭神经元也产生缩宫素,不过与垂体无轴突连接,其轴突止行于海马等脑区。仅有少部分(0.2%)缩宫素神经元同时释放缩宫素至垂体后叶及其他部位,如海马。循环血液中的缩宫素主要由垂体后叶的巨细胞神经元轴突末梢释放。缩宫素不易通过血-脑屏障,SON的细胞外液中缩宫素浓度是血液的100~1000倍,而外周刺激,如吮乳可致血中缩宫素大幅度增加,但脑脊液中的缩宫素浓度可能没有变化。缩宫素在脑脊液中的半衰期长达28 min,而在外周循环中仅1~2 min。除中枢神经系统外,外周组织也合成缩宫素,如子宫、胎盘、羊膜、黄体及心脏等,起自分泌或旁分泌作用。男性生殖道也分泌缩宫素,睾丸Leydig细胞产生缩宫素,参与生精小管的收缩,调节睾酮的生成及精子的发育,此外附睾和阴茎海绵体可能也自分泌缩宫素<sup>[1-2]</sup>。前列腺中缩宫素浓度远比血清中高,现认为缩宫素作为旁分泌因子,调节5 $\alpha$ 还原酶的活性而参与良性前列腺增生的病理过程<sup>[3]</sup>。最近有报道尿道Littre腺也分泌缩宫素<sup>[4]</sup>。

## 2 缩宫素与阴茎勃起功能

20世纪80年代发现缩宫素能诱发阴茎勃起反应,实际上它是诱发阴茎勃起强有效药物之一,微量( $\geq 3$  ng)的缩宫素脑室内注射能致大鼠阴茎勃起<sup>[5]</sup>。随后在小鼠、兔及猴等实验动物模型上相继证实。缩宫素也可能参与人类阴茎勃起过程,因为性刺激时,血液中的缩宫素浓度增高,在射精时达到高峰<sup>[1,6]</sup>。另外D1/D2多巴胺受体激动药阿朴吗啡(APO)通过激活PVN的缩宫素神经元而诱发阴茎勃起。盐酸阿朴吗啡已经在欧洲上市,作为治疗阴茎勃起功能障碍的有效口服药物之一。

缩宫素中枢作用敏感部位是PVN,缩宫素激活其内自身缩宫素神经元。已发现PVN存在缩宫素受体(OTR)。体内外实验均证实缩宫素能兴奋PVN自身神经元而释放缩宫素,电融或化学破坏PVN,中枢神经系统包括脊髓在内的缩宫素完全消失,药物诱发的和非接触性勃起反应也随之受损。侧脑室内注射纳克剂量的OTR拮抗剂,也观察到类似现象<sup>[1-2,7]</sup>。

缩宫素与PVN自身缩宫素神经元OTR结合,增加神经元细胞体钙离子内流,而兴奋自身神经元。钙离子阻滞药 $\omega$ -conotoxin GVIA能减少缩宫素诱发的阴茎勃起的次数。钙内流激活钙调蛋白依赖的一氧化氮合酶(NOS),NOS最终致一氧化氮(NO)产生。后者反过来兴奋缩宫素神经元释放缩宫素,缩

宫素通过轴突释放到下丘脑以外的脑区及脊髓而诱发阴茎勃起<sup>[8]</sup>。因此缩宫素通过激活PVN细胞内NOS而诱发阴茎勃起。无论是中枢还是外周,NO是调控阴茎勃起的主要神经递质,而PVN是NOS含量最丰富的脑区之一。其次NOS抑制剂PVN注射降低缩宫素诱导的勃起反应,而且缩宫素拮抗剂侧脑室内注射能抑制NO供体(如硝普钠)PVN给药诱发的阴茎勃起。另外,缩宫素诱导大鼠阴茎勃起的同时,其PVN内NO产生增加<sup>[9]</sup>。至于NO如何激活PVN缩宫素神经元,目前仍不清楚,没有证据表明是通过NOS-cGMP信号通路。

缩宫素诱发中枢性阴茎勃起神经通路有2条:一是PVN-海马,另外一条是PVN-腹侧延髓及脊髓,Chen等<sup>[10]</sup>发现大鼠海马内注射缩宫素能致海绵体内压(ICP)的增加,而同时注射拮抗剂则无反应。Vignozzi等<sup>[11]</sup>将缩宫素注入胸腰段脊髓,不能诱发大鼠阴茎勃起,而注入腰骶段(L4~L6),则剂量依赖性诱发ICP的增加。此外,当切断双侧海绵体神经时,上述作用消失。表明PVN的缩宫素神经元释放缩宫素,通过下行神经纤维至腰骶脊髓。缩宫素可能激活腰骶副交感勃起中枢而诱发阴茎勃起。Melis等<sup>[12]</sup>将缩宫素100 ng注射入雄性大鼠的腹侧海马下托,结果显示NO和谷氨酸增加,导致阴茎勃起。

PVN的缩宫素神经元经轴突释放缩宫素至垂体后叶,然后进入血液循环。缩宫素的经典作用是收缩平滑肌,因此外周循环中缩宫素不可能诱发阴茎勃起。已发现血液缩宫素在男性性活动时增加,于性高潮及阴茎开始疲软时达到高峰,因此缩宫素可能与性高潮时生殖道及盆底的肌肉收缩有关。

Zhang等<sup>[13]</sup>研究发现在大鼠及人阴茎海绵体存在OTR。受体结合试验(binding test)显示<sup>125</sup>I-OTA与阴茎OTR有高亲和力( $K_d = 17 \pm 6.5$  pm),定量RT-PCR及Western印迹进一步表明阴茎海绵体存在OTR基因及蛋白质的表达,免疫组织化学发现OTR定位于海绵体平滑肌及内皮细胞。体外收缩实验证实缩宫素及选择性OTR激动剂CThr4、Gly7浓度依赖性收缩海绵体组织条,而选择性加压素V1及V2受体激动药作用很差,并且缩宫素拮抗剂atosiban能完全抑制缩宫素体外收缩功能,缩宫素(2.6、20、60、200、600 mU)海绵体内注射剂量依赖性地抑制电刺激海绵体神经及海绵体内注射罂粟碱诱发的勃起反应,而预先注入atosiban时能拮抗上述反应。另外,atosiban单独注射时,能增加低频率电刺激诱发的ICP增加。以上结果率先证实阴茎海

绵体存在 OTR, 并且介导体内外海绵体平滑肌的收缩。血液中缩宫素在射精及阴茎开始疲软时增加 5 倍之多, 约 30 min 恢复至正常水平, 提示缩宫素可能介导射精后阴茎疲软及此后长久的不应期。总之, 中枢性缩宫素是强有力的致阴茎勃起因子, 而外周缩宫素则可能参与阴茎的疲软, 特别是性高潮及射精后的不应期。

### 3 缩宫素与射精功能

射精实际上包括 2 个独立的过程, 一是精液和精子从附睾末端、输精管、精囊及前列腺进入前列腺尿道, 其次是精液从尿道外口射出。涉及附睾、输精管、射精管、膀胱颈、前列腺及盆底肌肉。射精主要由胸腰段交感神经 (T0 ~ L2) 及体神经 (S2 ~ S4) 控制。此外, 其他激素也参与射精过程, 如来自肾上腺髓质的肾上腺素及来自垂体后叶的缩宫素。

20 世纪 60 年代, 用交叉循环 (cross circulation) 技术将雄雌羊颈静脉吻合, 然后经直肠刺激公羊的精囊腺, 发现母羊泌乳, 此反应类似于向母羊注射缩宫素 50 ~ 100 mU<sup>[14]</sup>, 而且, Carmichael 等<sup>[15]</sup>发现性活动时, 生殖道盆腔肌肉的收缩强度与血液缩宫素浓度密切相关。实际上, 血液缩宫素于射精及性高潮时达到高峰, 因此缩宫素可能参与射精过程。

Filippi 等<sup>[16]</sup>对兔及大鼠的雄性生殖道 (male genital tract, MGT) 的 OTR 基因及蛋白质表达进行研究, MGT 包括睾丸、附睾、精囊、输精管、前列腺及阴茎海绵体, 以结肠、肝脏及角膜为阴性对照, 以子宫和乳腺为阳性对照, RT-PCR 发现 OTR mRNA 在 MGT 有丰富表达, 虽然低于子宫和乳腺, 不过表达水平类似于其他缩宫素靶器官, 而且显著高于阴性对照的结肠和肝脏。Western 印迹显示与基因表达一致结果, 所有 MGT 均检测出相对分子质量为 55 000 的单一蛋白质条。该团队进一步对附睾 OTR 体内外功能进行研究<sup>[17]</sup>。附睾的主要功能是贮存及运输精子, 其头部与体部几乎没有神经支配, 靠自主节律收缩, 而尾部神经丰富, 间歇性收缩。因此, 实际上尾部主要参与精液排泄与射出。Filippi 等<sup>[17]</sup>发现 OTR 在人类整个附睾均有表达, 并且缩宫素浓度依赖性介导人附睾组织条体外收缩反应, 反应类似于缩宫素激动剂, 而被 OTR 拮抗剂抑制。免疫组织化学显示 OTR 在头部与体部定位于内皮细胞及平滑肌细胞, 在尾部仅平滑肌细胞强染色。还发现缩宫素能诱导大鼠附睾内皮细胞释放内皮素-1 (ET-1), 后者是强有力平滑肌收缩因子。因此认为缩宫素与 ET-1 的相互作用, 介导附睾头体部的

非神经性自主节律运动, 而在尾部, 仅肌层表达 OTR, 缩宫素增加射精时精子的排出。缩宫素能否增加活动精子的排出颇为争议。缩宫素能增加羊及好斯坦公牛的精子排出, 而对兔没有效果。Walch 等<sup>[18]</sup>观察到健康男性鼻腔内给予缩宫素 16 U, 精液参数及射精时间没有影响。Filippi 等<sup>[16]</sup>对 5 例严重少精子症患者进行缩宫素 (2.5 U) 静脉给药治疗, 发现活动精子数增加, 而射精量没有改变, 精子总数虽有增加趋势, 但差异无显著性。虽然缩宫素于射精时浓度增加, 但 Ogawa 等<sup>[19]</sup>发现与不育者比较, 射精时血清缩宫素浓度没有差别。另外, 缩宫素基因缺失小鼠附睾形态结构及精子的发育与正常对照无差别, 生殖功能也没有影响。

最近有研究报道, 在大鼠和兔的射精管道组织体外实验中发现, 缩宫素对于射精和勃起组织的收缩是通过血管紧张素的 V1A 受体介导, 而不是缩宫素受体<sup>[20]</sup>。

### 4 结束语

总之, 缩宫素对于阴茎勃起功能的调控是双向的, 在大脑中枢是促进而在海绵体内则抑制阴茎勃起。中枢性缩宫素及 OTR 可作为开发治疗阴茎勃起功能障碍药物的新靶点, 而缩宫素海绵体内注射如临床试验成功, 可望成为治疗阴茎异常勃起的有效药物之一。缩宫素对于射精功能及精液的排泄仍存在争议, 需继续研究。

### 参考文献

- [1] Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: Structure, function, and regulation. *Physiol Rev*, 2001, 81(2): 629-683.
- [2] Melis MR, Succu S, Mascia MS, et al. PD-168077, a selective dopamine D4 receptor agonist, induces penile erection when injected into the paraventricular nucleus of male rats. *Neurosci Lett*, 2005, 379(1): 59-62.
- [3] Assinder SJ. Oxytocin increases 5alpha-reductase activity of human prostate epithelial cells, but not stromal cells. *Prostate*, 2008, 68(2): 115-121.
- [4] Isola M, Cossu M, Delisa A, et al. Oxytocin immunoreactivity in the human urethral (Littre's) glands. *J Reprod Dev*, 2010, 56(1): 94-97.
- [5] Melis MR, Argiolas A, Gessa GL. Oxytocin-induced penile erection and yawning: Site of action in the brain. *Brain Res*, 1986, 398(2): 259-265.
- [6] Murphy MR, Seckl JR, Burton S, et al. Changes in oxytocin and vasopressin secretion during sexual activity in men. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987, 65(4): 738-741.
- [7] Argiolas A, Melis MR, Mauri A, et al. Paraventricular nucleus lesion prevents yawning and penile erection induced by apomor-

- phine and oxytocin but not by ACTH in rats. *Brain Res*, 1987, 421(1-2): 349-352.
- [8] Melis MR, Argiolas A. Central oxytocinergic neurotransmission: A drug target for the therapy of psychogenic erectile dysfunction. *Curr Drug Targets*, 2003, 4(1): 55-66.
- [9] Melis MR, Argiolas A. Role of central nitric oxide in the control of penile erection and yawning. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1997, 21(6): 899-922.
- [10] Chen K, Chang LS. Oxytocinergic neurotransmission at the hippocampus in the central neural regulation of penile erection in the rat. *Urology*, 2001, 58(1): 107-112.
- [11] Vignozzi L, Filippi S, Luconi M, *et al.* Oxytocin receptor is expressed in the penis and mediates an estrogen-dependent smooth muscle contractility. *Endocrinology*, 2004, 145(4): 1823-1834.
- [12] Melis MR, Succu S, Cocco C, *et al.* Oxytocin induces penile erection when injected into the ventral subiculum: Role of nitric oxide and glutamic acid. *Neuropharmacology*, 2010, 58(7): 1153-1160.
- [13] Zhang XH, Filippi S, Vignozzi L, *et al.* Identification, localization and functional *in vitro* and *in vivo* activity of oxytocin receptor in the rat penis. *J Endocrinol*, 2005, 184(3): 567-576.
- [14] Debackere M, Peeters G, Tuytens N. Reflex release of an oxytocic hormone by stimulation of genital organs in male and female sheep studied by a cross-circulation technique. *J Endocrinol*, 1961, 22: 321-334.
- [15] Carmichael MS, Warburton VL, Dixen J, *et al.* Relationships among cardiovascular, muscular, and oxytocin responses during human sexual activity. *Arch Sex Behav*, 1994, 23(1): 59-79.
- [16] Filippi S, Vannelli GB, Granchi S, *et al.* Identification, localization and functional activity of oxytocin receptors in epididymis. *Mol Cell Endocrinol*, 2002, 193(1-2): 89-100.
- [17] Filippi S, Morelli A, Vignozzi L, *et al.* Oxytocin mediates the estrogen-dependent contractile activity of endothelin-1 in human and rabbit epididymis. *Endocrinology*, 2005, 146(8): 3506-3517.
- [18] Walch K, Eder R, Schindler A, *et al.* The effect of single-dose oxytocin application on time to ejaculation and seminal parameters in men. *J Assist Reprod Genet*, 2001, 18(12): 655-659.
- [19] Ogawa S, Kudo S, Kitsunai Y, *et al.* Increase in oxytocin secretion at ejaculation in male. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1980, 13(1): 95-97.
- [20] Gupta J, Russell R, Wayman C, *et al.* Oxytocin-induced contractions within rat and rabbit ejaculatory tissues are mediated by vasopressin V1A receptors and not oxytocin receptors. *Br J Pharmacol*, 2008, 155(1): 118-126.

(收稿日期: 2010-11-02; 接受日期: 2011-03-08)

(本文编辑: 吕年青)