

基于中西医临床病症特点的勃起功能障碍动物模型分析*

李亚青, 王 灿, 苗明三**

(河南中医药大学药学院 郑州 450046)

摘 要:目的 基于勃起功能障碍的中西医病症特点,对其现有动物模型进行整理分析,评估模型的临床吻合情况及其优缺点,以期改进现有的动物模型、为临床研究提供更直观的参考。方法 检索现有的勃起功能障碍动物模型资料进行分类,结合勃起功能障碍的中西医临床病症特点,对各模型进行赋值评估其临床吻合情况、评价模型优缺点。结果 现有的勃起功能障碍模型根据病因分为血管性模型、神经性模型、心理性模型、去势模型及内分泌模型等共10种,其中,中医临床吻合度较高的是药物注射联合高脂饮食复制2型糖尿病勃起功能障碍动物模型、高尿酸勃起功能障碍大鼠模型,中医吻合度均为63%,且能够全面地模拟临床病理特征和过程;西医吻合度较高的是双侧海绵体神经挤压模型、脊髓损伤模型,西医吻合度均为49%;各模型各有优缺点,普遍在于缺乏中医西医病证结合的造模方法。结论 现有的动物模型制备诱因单一,多符合西医病因病机,与中医病机联系较少,缺少中医证候的体现,中西医吻合度均普遍不高,中医药治病从多方位辨证论治,应将中西医病症特点结合,采用多因素造模方法,共同反映勃起功能障碍的病理病变过程,完善现有的模型,建立更符合中西医临床病症特点的勃起功能障碍动物模型,为临床防治提供参考。

关键词:勃起功能障碍 阳痿 病证结合 动物模型 吻合度 优缺点

doi: 10.11842/wst.20230926001 中图分类号: R-058 文献标识码: A

勃起功能障碍(Erectile dysfunction, ED)是指男性无法在性生活中或其他适当的情境中实现或维持勃起,从而导致性功能缺陷的一种疾病,是一种严重影响患者身心健康的慢性疾病^[1-2],主要表现为阴茎不能勃起或不能维持有效的勃起状态,一直以来都被认为是男性性生活质量的重要指标之一,同时也是夫妻关系和心理健康的重要影响因素。降低生活质量^[3]的同时,也成为了某些心血管疾病的前兆疾病^[4]。目前,全球超过1亿人受到ED的困扰,预计到2025年将超过3亿^[5-6]。目前,中医和西医在治疗ED方面都取得了一些进展。中医治疗ED注重调整人体阴阳平衡,通过中药服用、针灸、推拿等方法调节经络气血,改善机体

的整体状态。中药方剂如金匱肾气丸、五子衍宗丸等常被用于治疗ED,临床实践证明,这些中药具有良好的疗效,并且副作用较小。同时,针灸作为一种经络调理方法,也可以帮助提升勃起功能。在西医领域,ED的治疗主要依赖于药物疗法和手术疗法。西医药物治疗主要包括磷酸二酯酶-5(PDE5)抑制剂的使用,如西地那非(Viagra)、他达拉非(Cialis)等。这些药物通过抑制PDE5酶的活性,增加一氧化氮的释放,从而使海绵体的平滑肌松弛,增加血流量,达到勃起的效果。虽然这些药物在大多数患者中有效,但也存在一些不良反应,如头痛、面部潮红、视觉异常等。此外,对于某些特殊类型的ED,如病理性ED,可能需要进行

收稿日期:2023-09-26

修回日期:2023-12-12

* 国家自然科学基金委员会预算制项目(82274119):基于“组分-性-效”论的鲜小蓟治疗慢性肾炎的分子机制,负责人:苗明三;河南省科学技术厅、河南省财政厅重大科技专项(221100310400):道地宛药全产业链关键技术研究及应用,负责人:许二平;河南省科学技术厅重大科技专项(224400510011):基于体表机制的中药外用治疗黄褐斑分子机制研究,负责人:王灿。

** 通讯作者:苗明三,教授,主要研究方向:中药学。

手术疗法,如植入阴茎假体等。然而,无论是中医还是西医的治疗方法,都存在一些问题。虽然中医药能够调整整体体质,但由于中药疗效的个体差异性,导致对于勃起功能障碍的疗效不稳定。另外,中医的治疗方法需要一定的时间才能发挥作用,不能立竿见影。在西医领域,尽管PDE5抑制剂等药物疗法相对有效,但并非所有患者都适用,对于一些有器质性疾病或使用特定药物的患者可能存在禁忌。此外,药物治疗只是缓解症状,并不能从根本上解决问题。并且ED发病机制及治疗是目前亟需探究的问题,但因法律、伦理等限制,对ED的研究仍主要以动物模型为主^[7]。因此,本文对现有的ED动物模型进行分类,以中西医临床诊断标准为依据,设置动物模型评分标准,综合评估、分析各个模型的临床吻合情况,以期进一步完善ED动物模型,为临床防治提供基础。

1 ED病因病机

1.1 现代医学病因病机

现代医学认为,阴茎勃起是一个完整的血液动力学过程^[8]。心理、神经、内分泌、血管因素等导致中枢神经系统、性冲动异常,或引起阴茎海绵体、平滑肌等阴茎任何结构缺陷,或导致勃起过程中阴茎静脉、海绵体血流等任何环节出现功能障碍均可导致ED^[8-10]。

1.2 中医学病因病机

中医学将勃起功能障碍纳入“阳痿”的范畴,阳痿

最早命名为“老不起”^[9],中医认为,情志、饮食、六淫、跌仆损伤、禀赋、久病、年高体衰等因素使得宗筋血液不得充养而致ED^[4],中医将本病辨为肝郁气滞证、瘀血阻滞证、宗筋湿热证、脾肾两虚证、肾虚血瘀证、命门火衰证、脑心失调证7个证型^[2,9-10]。

2 ED中西医诊断标准

2.1 西医诊断标准

参照欧洲泌尿外科学会勃起功能障碍诊疗指南(2021年版)^[11]、《勃起功能障碍诊断与治疗指南》(2022年版)^[12]和《勃起功能障碍中西医结合多学科诊疗指南》(2022版)^[13]总结ED的临床诊断包括病史、体格检查、实验室辅助检查和相应的评估量表。根据动物模型研究需要,结合动物模型的相关指标,对病史、评估量表、体格检查、辅助检查进行不同程度的赋值^[14]:体格检查和实验室辅助检查是诊断ED直观指标,因此各赋值40%,符合任意一项体格检查、实验室辅助检查分别积分5%、4%,病史是诊断疾病的必要条件,因此赋值10%,符合任意一项病史积分2%,评估量表是常用的评价勃起功能状态的量化诊断工具,因此赋值10%,符合任意一种评估积分5%,总分100%^[15]。详见表1。

2.2 中医诊断标准

参照中华中医药学会编写的《中医外科临床诊疗指南》(2020版)^[9,17]和中华人民共和国中医药行业标准

表1 ED的西医诊断标准^[13,16]

序号	诊断标准	临床诊断内容
I	病史(10%)	①性生活史:发病与病程、阴茎勃起状况、性交频率、精神、心理、社会及家庭等因素 ②伴发疾病史:全身性疾病、神经系统疾病、生殖系统疾病、内分泌性疾病、精神心理性疾病等 ③手术、外伤史:盆腔外伤或手术史、中枢神经系统、腰椎/脊髓外伤/手术史、其他 ④药物史:抗抑郁药、抗精神病药、抗雄激素药、某些降血压药物如β受体阻滞剂等、有硝酸酯类药物服用史 ⑤生活习惯或嗜好史:吸烟史、嗜酒史、吸毒史、不洁性生活史,饮食习惯、运动等
II	体格检查 ^[13] (40%)	一般检查:①体型、有无男性乳房女性化、第二性征、毛发;②评估泌尿生殖系统、神经系统、心血管系统、内分泌系统 专科检查:①重点评估外生殖器和会阴部有无畸形、瘢痕、缺损;②阴茎大小、包皮、外形有无异常;③有无阴茎硬结症(PD); ④局部神经反射;⑤睾丸大小及质地;⑥有无精索静脉曲张
III	辅助检查 (40%)	实验室检查:①性激素检查;②血常规;③尿常规;④前列腺液常规;⑤血糖、血脂;⑥甲状腺功能检查 特殊检查:①阴茎勃起功能检测:夜间阴茎勃起硬度监测(NPTR)、视听性刺激(AVSS);②阴茎多普勒超声检查:阴茎海绵体注射(ICI)血管活性药物实验、阴茎彩色多普勒超声检查(CDDU);③海绵体血管造影检查 ^[16] :阴茎海绵体造影、阴茎海绵体内压力(ICP)、阴茎动脉造影;④早期血管功能评估:血管内皮损伤标志物、血管解剖结构、血管舒张功能
IV	评估工具 (10%)	①国际勃起功能指数(IIEF-5);②勃起硬度评分(EHS)

发布的《中医内科病证诊断疗效标准》^[17]总结:ED诊断依据:①青壮年男性,性生活时阴茎不能勃起,或勃而不坚,不能进行正常性生活;②青少年期多犯手淫史,或多有房事太过,常伴有腰膝酸软,神倦乏力,畏寒肢冷,或小便不畅,滴沥不尽等症;③排除性器官发育不全,或药物引起的阳痿^[18]。对中医证型诊断、辨证进行归纳总结,Ⅰ主症主要包括:①阴茎萎软不能勃起;②勃起不坚,性欲淡漠;③阴茎勃起坚而不久,晨勃次数减少;符合一项主症赋值15%。Ⅱ次症主要包括:①小便灼热短赤,尿道口时有滴白,大便黏腻;②小腹涨满;③急躁易怒,烦躁不安;④失眠多梦,遗精;⑤易焦虑抑郁;⑥倦怠乏力,小便清长;⑦四肢乏力,腰膝酸软;⑧大便溏薄,夜尿频多;⑨面色白,畏寒肢凉,小腹、会阴部发凉;⑩遗精、精液清冷;符合一项次症赋值5.5%^[19],总分100%,舌脉不便于用于动物模型评价,故不赘述。具体见表2。

3 现有ED动物模型分析

3.1 观察检测指标

ED动物模型的常用检测指标如下:①生长发育指标:不同月龄的体重、身长、胸围、腹围等。②体温、二便、饮食等表现情况。③阴茎勃起功能检测评估:电刺激法、负压吸引法、可视性兴奋刺激法、皮下注射阿朴吗啡等刺激法,评估阴茎勃起、阴茎头充血次数、勃起率。④颈平均动脉压(Mean arterial pressure, MAP)/阴茎海绵体内压(Intracavernous pressure, ICP)值(即ICP/MA),是评估勃起功能的主要指标^[7,20-23]。⑤动物性行为检测:插入次数、爬高潜伏期、射精潜伏期、插入潜伏期、爬高次数等^[24-25]。⑥光镜观察海绵体细胞凋亡情况、凋亡率。⑦HE观察大鼠阴茎组织形态变化及纤维化水平的变化。⑧血、尿液生化指标测定:空腹血糖/糖化血红蛋白(HbA1c)和血脂、血清尿素氮与肌酐比值(BUN/Cr)、全血细胞计数、尿液分析。

⑨性功能及性激素检测:黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、睾酮(T)、雌二醇(E2)、泌乳素(PRL)、游离睾酮(fT)、甲状腺激素(促甲状腺激素、游离T4)。⑩其他:性行为肌电图图谱:坐骨海绵体肌与球海绵体肌的肌电图、全身和阴茎激光多普勒血流监测等。

3.2 造模方法及临床吻合度

目前ED动物模型主要有血管性(急性、慢性)、神经性(海绵体、脊髓损伤)、心理性(抑郁、焦虑)、去势性、内分泌性(1型、2型糖尿病、高尿酸)ED模型等,共总结了10种常用ED模型,具体造模方法为:①急性ED模型:结扎新西兰家兔、Wistar大鼠双侧髂内动脉,导致血管灌注不足,建立急性ED模型^[26-27];②慢性ED模型:经腹股沟切口暴露髂窝和股动脉,使用2-Fr Fogarty动脉取栓导管通过股动脉的小切口插入,将导管向上放置至窝区后,进行空气灌注,并向下拉至股动脉起始位置,重复10次,造成股动脉内皮损伤,建立血管病变造成海绵体供血动脉栓塞,制备慢性ED模型^[28];③双侧海绵体神经挤压ED模型^[29-31]:暴露大鼠盆腔神经节和海绵体神经,用超细止血钳挤压大鼠双侧海绵体神经30 s,然后松开30 s,再次挤压30 s后^[32]缝合切口,海绵体神经受损引起ED;④脊髓损伤ED模型:麻醉大鼠后,沿T5-T12中线切开皮肤,剥离椎旁肌肉,切除T7-T10的棘突和椎弓板,距脊髓10 cm处采用不锈钢棒(顶端直径3 mm,10 g)垂直下落使脊髓受到100 g·cm⁻¹的撞击,造成脊髓损伤^[7];⑤抑郁ED模型:将实验鼠暴露于含有1.5%蔗糖溶液的瓶中1 h,持续6周,蔗糖消耗实验建立大鼠抑郁模型以诱导ED发生建立抑郁模型诱导ED发生;⑥焦虑ED模型:将大鼠暴露于超大型鼠注视压力下,使其产生焦虑情绪,建立焦虑模型诱导ED发生^[33-34];⑦去势ED模型:将大鼠麻醉固定后,在阴囊处作前正中线切口,暴露辜丸,分离并结扎输精管后行辜丸切除术,手术致性腺功能减退、雄激素合成减少或作用障碍引起

表2 ED的中医诊断标准^[13]

中医证型	主症	次症
宗筋湿热证	勃起不坚,阴囊潮湿,困倦身重,口苦口粘	小便灼热短赤,尿道口时有滴白;大便黏腻不爽
肝郁气滞证	阴茎勃起不坚,晨勃减少,勃起不佳因情志不畅而加重	小腹胀满不适;平素急躁易怒,善太息
瘀血阻滞证	阴茎勃起无力,晨勃次数减少	小腹、会阴区偶有刺痛;伴射精刺痛感
脑心失调证	阳痿不举、举而不坚,性欲淡漠	烦躁不安,失眠多梦,易焦虑抑郁;遗精健忘
肾虚血瘀证	阴茎不举,性欲淡漠,腰膝酸软或酸痛	倦怠乏力,小便清长;小腹或阴囊刺痛
脾肾两虚证	阴茎难举,或举而不坚	头晕,耳鸣,神疲倦怠,四肢乏力,腰膝酸软;大便溏薄,夜尿频多
命门火衰证	阴茎痿软不举,伴性欲减退,腰膝酸软	面色白,畏寒肢凉,小腹、会阴部发凉;精神不振;精液清冷,小便频数清长

表3 中西医临床病症特点与ED动物模型吻合度分析^[40]

ED动物模型	模型优缺点	吻合情况
①急性ED模型	优点:发生较快。缺点:血管性ED患者由多种损伤导致,该ED模型病变严重,不完全符合临床特点。	西医:Ⅰ②③,Ⅱ①②⑤⑥,Ⅲ⑤⑦⑧⑨,吻合度40%;中医:Ⅰ①,Ⅱ②⑩,吻合度26%
②慢性ED模型	优点:符合ED的主要病因。缺点:方法单一;病变过程耗时较长。	西医:Ⅰ②③,Ⅱ②⑤⑥,Ⅲ⑤⑦⑧⑨,吻合度35%;中医:Ⅰ①,Ⅱ②⑥⑩,吻合度31.5%
③双侧海绵体神经挤压ED模型	优点:不破坏神经鞘,神经损伤轻,利于轴突再生轻。缺点:影响骶骨分支;神经损伤不可逆,此法存在争议。	西医:Ⅰ②③,Ⅱ①②③④⑤,Ⅲ①②③⑨,吻合度49%;中医:Ⅰ①,Ⅱ①②③⑦,吻合度37%
④脊髓损伤ED模型	优点:SD大鼠海绵体神经分布与人类相似,模拟损伤该区域导致ED较为可行。缺点:神经损伤不可逆,死亡率较高。	西医:Ⅰ②③,Ⅱ①②③④⑤,Ⅲ①②③⑨,吻合度49%;中医:Ⅰ①,Ⅱ①②③⑦,吻合度37%
⑤抑郁诱导ED模型	优点:大鼠阴茎解剖结构与人类相似,勃起功能检测操作简便、成本低。缺点:模拟人类心理活动建立动物模型具有一定难度。	西医:Ⅰ①,Ⅱ①②,Ⅲ①②③④⑤⑥,Ⅳ①,吻合度41%;中医:Ⅰ①②,Ⅱ③④⑤,吻合度46.5%
⑥性行为焦虑ED模型	优点:操作简便、成本低。缺点:模拟人类心理活动建立动物模型具有一定难度。	西医:Ⅰ①,Ⅱ①②,Ⅲ①②③④⑤⑥,Ⅳ①,吻合度41%;中医:主Ⅰ①②,Ⅱ③④⑤,吻合度46.5%
⑦去势ED模型	优点:与性激素直接相关,符合病因。缺点:研究较少、应用不广。	西医:Ⅰ①③,Ⅱ①②,Ⅲ①②③④⑤⑥,吻合度38%;中医:Ⅰ①③,Ⅱ③⑤⑥⑦,吻合度55%
⑧1型糖尿病ED动物模型	优点:操作快速、简便,方法经典。缺点:不能完全阐明糖尿病性ED的病因和发病机制。	西医:Ⅰ③④,Ⅱ①②,Ⅲ①②⑤⑥,吻合度30%;中医:Ⅰ①,Ⅱ①②④⑦⑧⑨,吻合度48%
⑨2型糖尿病ED动物模型	优点:临床相似性、重复性好;符合多数糖尿病ED的疾病状态;评价指标更完善;比其他大鼠模型更可行;应用较多。缺点:建立过程相对较为复杂。	西医:Ⅰ③④⑤,Ⅱ①②,Ⅲ①②③④⑤⑥⑦,Ⅳ②,吻合度49%;中医:Ⅰ①②,Ⅱ①②④⑦⑧⑨,吻合度63%
⑩高尿酸ED大鼠模型	优点:符合人类高尿酸ED病因病理特点。缺点:造模周期较长易引起肾损害所致的动物死亡。	西医:Ⅰ④,Ⅱ①②③④,Ⅲ③⑦⑧⑨,吻合度38%;中医:Ⅰ①②,Ⅱ①④⑥⑦⑨⑩,吻合度63%

雄激素水平下降导致勃起功能障碍^[35];⑧1型糖尿病ED模型:腹腔注射链脲佐菌素(Streptozocin, STZ)(40 mg·kg⁻¹)药物诱导损伤胰岛细胞,导致阴茎海绵体病理生理改变^[36];⑨2型糖尿病ED模型:高脂饮食喂养2周,再腹腔注射STZ(30 mg·kg⁻¹)^[32],高脂饮食联合药物诱导损伤胰岛细胞,导致阴茎海绵体病理生理改变^[37];⑩高尿酸ED模型:酵母粉(15 g·kg⁻¹)饲料喂养,乙胺丁醇悬液(250 mg·kg⁻¹)灌胃,氧嗪酸钾(200 mg·kg⁻¹)皮下注射联合给药造模12周,制备高尿酸ED模型^[22]。这些模型各有优缺点,尚未形成统一的中西病症评价标准。根据以上“2.1”、“2.2”的中西医临床诊断标准以及关于动物模型临床吻合度赋值相关研究^[38-39],以西医为主、中医为辅,结合动物模型表观、行为、生化、病理等指标进行吻合度赋值,对现有的ED动物模型的临床吻合情况进行综合评价,详见表3。

4 讨论

勃起功能障碍是临床最常见的男科疾病,目前国内构建的ED动物模型,主要有血管性、神经性、心

理性、去势及内分泌性ED模型,造模原理主要以动静脉损伤、雄激素水平下降、神经受损、阴茎海绵体病变、心理损伤诱导为主^[7,32,41],综合评估各动物模型,其中,2型糖尿病ED模型、高尿酸ED模型中医吻合度最高,2型糖尿病ED模型以高脂饮食喂养联合药物STZ损伤大鼠胰岛细胞,造成阴茎海绵体组织中MDA含量升高,SOD活性降低,阴茎海绵体组织的氧化应激损伤引起糖尿病性勃起功能障碍^[42],大鼠的阴茎解剖结构与人类相似,该模型能更好地模拟多数糖尿病ED患者的疾病状态,勃起功能检测操作简便、低成本。高尿酸会导致肾经功能失调,使得肾气不足,进而影响勃起功能,此外,中医还指出,高尿酸引起的ED与湿热内蕴、痰湿阻滞等因素有关,在病理方面,高尿酸引起的ED主要表现为海绵体平滑肌细胞超微结构的改变、组织损伤以及功能缺陷,实验研究发现,高尿酸引起的ED可能与血管收缩、纤维化以及炎症反应有关。此外,高尿酸还可以通过影响一氧化氮合成与释放,导致勃起功能异常。此模型原理亦能反映当代人的生活、疾病状态,比其他大鼠模型更可行。仅采用动物髂内动脉结扎建立ED动物模型,不完全符合临床

血管损伤、神经病变、内皮功能紊乱、尿道或骨盆损伤等疾病导致^[43]病因;神经性ED模型不破坏神经鞘,有利于轴突再生,对神经损伤较轻,但该模型影响骶骨分支,神经损伤不可逆,此方法存在争议,且中医吻合度较低;心理性ED模型符合临床心理性ED的发病过程、原理通俗易懂,但模拟人类心理活动建立动物模型具有一定难度,心理检测指标难以把控;1型糖尿病ED模型操作快速、简便,是目前最经典的建模方法,但不能完全阐明糖尿病性ED的病因和发病机制;性腺功能减退ED模型目前研究较少,应用不广,尚需进一步研究。

现有ED模型与中医、西医临床吻合度普遍不高,尚不能完全反映疾病的临床状态,可能原因在于:中医症状特点在动物身上表现观测不易,指标易遗漏,人类的疾病表现不能完全复制,缺少对模型状态实时观察的描述,例如:何时何种情况、何种心理下会有勃起障碍,夜间或白天、有无性伴侣的情况下勃起状态如何,在现有的动物模型中未直观体现,无法定量评价;评价存在的不足之处:中医临床主要从症状入手分析,但对于动物模型是否符合西医临床,需要从病因、症状、病理(体征)以及药物的有效性4个角度综合进行评论。因此,可从以下3个方面对现有的ED模型进行中西医结合改进。①选择更贴合临床且在动物身上易于检测的指标,中医诊断中的二便情况可通过记录实验动物的日常代谢来辅助评估,但舌象不易观察和判断。因此构建动物模型时,应尽可能还原中医致病因素,将其与西医原理相融合,以便于评估,例如焦虑、抑郁诱导的ED模型可增加行为学指标检测。②中医临床吻合度高的模型,在现有的基础上增加西医病因造模方法,如在制备2型糖尿病ED模型、高尿酸ED模型时,增加手术致性腺功能减退、雄激素合成减少或作用障碍引起雄激素水平下降导致勃起功能障碍,或落重法撞击造成脊髓损伤、建立血管病变造成海绵体供血动脉栓塞等。③西医临床吻合度高的模型,在现有的基础上增加中医证候造模方法,如可用发育缺陷的幼鼠制备模型,复制先天禀赋不足的中医证型,以年老体衰的动物来复制肾虚、脾肾两虚、命门火衰的中医证型,增加高脂饲料饮食,可通过增加饮食、二便评估指标来提高中医脾肾两虚证的吻合度之后再以体现西医病因、病理的手术、药物等因素进行模型制备。中医药治病具有多靶点、多通路的特点,

ED致病因素复杂,可根据中西医临床疾病特点,中医证候特点,采用2种或多种造模方法制备既符合西医疾病特点,又符合中医证候特点的ED的复合模型,从而更加科学全面地阐释ED的疾病和疗效机制,进一步完善符合中西医临床病证特点的ED动物模型。

此外,针对各模型存在的弊端,仍有其他可供思考和实行的改进方法。血管性ED主要因血管病变引起的勃起功能异常,对此类模型进行改进,也可以结合糖尿病进行模型复制,糖尿病通过损害血管内皮细胞功能,导致血管扩张能力下降,从而影响勃起功能,例如通过给小鼠注射链脲佐菌素建立糖尿病模型,通过检测小鼠勃起反应、睾丸素水平以及阴茎海绵体组织形态等指标,评估血管性勃起功能障碍的严重程度,然而,血管性ED仅依靠糖尿病动物模型不能完全模拟出人类的病理情况,因此亟需研制出结合中医证候的血管性ED模型。神经性ED主要由神经损伤引起目前研究者们通常使用大鼠或小鼠的脊髓损伤模型。通过切断或损伤脊髓某些区域的神经纤维,模拟人类神经性勃起功能障碍,评估动物的勃起反应、阴茎神经电活动和海绵体内一氧化氮(NO)水平等指标来确定神经性勃起功能障碍的程度。然而,目前的神经性ED动物模型在实验中,可能无法精确切断神经纤维或损伤区域过于广泛,导致结果的可靠性有待改进。因此,未来的改进方向可以考虑使用基因编辑技术或特定神经途径的药物干预,以更准确地模拟和研究神经性勃起功能障碍。心理性ED主要原因是心理因素引起,常容易被低估,目前科学家们通常使用应激模型或焦虑模型,将小鼠置于不舒适的环境中,或者对其进行慢性应激处理,从而引起心理性勃起功能障碍,通过观察动物的行为表现、离心管海绵体收缩压力以及血浆儿茶酚胺水平等指标来评估心理性勃起功能障碍的严重程度。然而,当前的心理性ED动物模型的诱发过程往往比较复杂,不够规范化,因此,在建立动物模型时,需要更加精确地控制应激或焦虑的来源和强度,以获得更具可靠性的实验结果,目前复制去势ED动物模型,常选择雄性小鼠或大鼠进行去势手术,然后,通过测量动物的勃起反应、睾丸素水平以及海绵体组织形态等指标来评估去势引起的勃起功能障碍。去势手术可能导致动物激素水平改变,从而影响实验结果的可靠性,因此,未来的改进方向

可以考虑使用药物干预或基因编辑技术,以便更准确地模拟和研究去势勃起功能障碍。内分泌性勃起功能障碍主要由内分泌失调引起。目前,有研究者使用特定基因敲除小鼠或大鼠模型,利用基因编辑技术阻断或改变内分泌通路,从而模拟内分泌性勃起功能障碍,通过检测动物的勃起反应、激素水平以及相关基因表达水平等指标来评估内分泌性勃起功能障碍的程度。然而,仍然存在一些挑战,例如内分泌通路的复杂性使得模拟内分泌性勃起功能障碍的动物模型变得困难,因此,在建立动物模型时,需要充分了解内分泌通路的作用机制,选择适当的靶点和方法,以便更好地模拟和研究内分泌性勃起功能障碍。因此,血管性、神经性、心理性、去势以及内分泌性勃起功能障碍动物模型的改进是勃起功能障碍研究的重要方向之一,可通过不断改进动物模型,更好地模拟和理解

不同类型勃起功能障碍的发生机制,为相关疾病的治疗提供新的思路和方法。

研究勃起功能障碍动物模型的意义在于,提供了一种可以模拟人类疾病过程的方法,可以更好地理解勃起功能障碍的发生机制。通过对动物模型的研究,可以为寻找新的治疗方法提供理论和实验依据。此外,动物模型还可以评估新药物的疗效和安全性,为药物的研发提供重要参考。相比于临床研究,动物模型具有操作方便、时间成本低等优点,可以加速研究进程。值得一提的是,虽然动物模型研究存在一些局限性,例如与人类生理差异较大,但通过不断的改进和验证,动物模型已经成为研究勃起功能障碍的重要手段之一。未来,可以进一步开展跨学科的研究,将中医与西医融合起来,借鉴双方的优点,互相补充,以期能够更好地解决勃起功能障碍所带来的问题。

参考文献

- 1 Sánchez-Cruz J J, Cabrera-León A, Martín-Morales A, *et al.* Male erectile dysfunction and health-related quality of life. *Eur Urol*, 2003, 44(2):245-253.
- 2 Minhas S, Bettocchi C, Boeri L, *et al.* European association of urology guidelines on male sexual and reproductive health: 2021 update on male infertility. *Eur Urol*, 2021, 80(5):603-620.
- 3 Salonia A, Bettocchi C, Boeri L, *et al.* European association of urology guidelines on sexual and reproductive health-2021 update: male sexual dysfunction. *Eur Urol*, 2021, 80(3):333-357.
- 4 浙江省中西医结合学会泌尿外科专业委员会, 中国中西医结合学会泌尿外科专业委员会. 中西医结合诊疗勃起功能障碍专家共识. *中国中西医结合外科杂志*, 2022, 28(6):763-768.
- 5 Rastrelli G, Lotti F, Reisman Y, *et al.* Metabolically healthy and unhealthy obesity in erectile dysfunction and male infertility. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 2019, 14(5):321-334.
- 6 Najari B B, Kashanian J A. Erectile dysfunction. *JAMA*, 2016, 316(17):1838.
- 7 胡道远, 肖恒军. 勃起功能障碍动物模型的建立与研究进展. *中国男科学杂志*, 2021, 35(6):97-100.
- 8 徐福松. 徐福松实用中医男科学. 北京: 中国中医药出版社, 2009: 104-105.
- 9 中华中医药学会. 中医外科临床诊疗指南. 北京: 中国中医药出版社, 2020:254-282.
- 10 李曰庆. 新编实用中医男科学. 北京: 人民卫生出版社, 2018:1039-1157.
- 11 耿强, 郭军, 王嘉, 等. 欧洲泌尿外科学会勃起功能障碍诊疗指南(2011年版)简介. *中国男科学杂志*, 2012, 26(2):57-60.
- 12 中华医学会男科学分会. 勃起功能障碍诊断与治疗指南编写组. 勃起功能障碍诊断与治疗指南. *中华男科学杂志*, 2022, 28(8):722-755.
- 13 于文晓, 王浩. 勃起功能障碍中西医结合多学科诊疗指南(2022版). *中国男科学杂志*, 2022, 36(4):3-9.
- 14 谢逸轩, 王赛, 朱飞鹏, 等. 基于中西医临床病症特点的痔疮动物模型分析. *中药新药与临床药理*, 2022, 33(7):939-943.
- 15 余琳静, 王省, 赵艳媛, 等. 基于中西医临床病症特点的周围性面瘫动物模型分析. *中药新药与临床药理*, 2023, 34(1):91-95.
- 16 杨小刚. 不同剂量、频次枸橼酸西地那非治疗勃起功能障碍的临床研究. 兰州: 兰州大学硕士学位论文, 2020.
- 17 邹景霞, 王文平, 陈学忠, 等. 名老中医陈学忠经验方滋肾柔肝汤治疗眩晕(高血压病)的疗效分析. *中医临床研究*, 2019, 11(13):41-43.
- 18 韩宇健. 温针灸治疗阳痿30例临床观察. *长春中医药大学学报*, 2011, 27(6):1017-1018.
- 19 阳痿的诊断依据、证候分类、疗效评定——中华人民共和国中医药行业标准《中医内科病证诊断疗效标准》(ZY/T001.1-94). *辽宁中医药大学学报*, 2016, 18(11):206.
- 20 刘浩哲, 谢逸轩, 余琳静, 等. 基于中西医临床病症特点的白癜风动物模型分析. *中药新药与临床药理*, 2022, 33(11):1552-1557.
- 21 燕浩, 王琼, 肖冬冬, 等. 勃起功能障碍的动物模型建立及检测评价. *中华男科学杂志*, 2017, 23(11):1032-1037.
- 22 葛平玉, 郭银雪, 常青, 等. 高尿酸勃起功能障碍大鼠模型的建立. *中国老年学杂志*, 2020, 40(21):4642-4644.
- 23 李坚, 王君君, 鲁密. 基于线粒体氧化应激通路探讨牡蛎肽减轻大鼠神经性勃起功能障碍的作用. *中国优生与遗传杂志*, 2022, 30(8):1330-1336.
- 24 王可屹. 勃起功能障碍动物模型的建立及评价机制. *国际泌尿系统杂志*, 2020, 40(2):358-362.
- 25 陈红映, 孙建辉, 于泽玥, 等. 玛咖药理毒理研究进展. *世界中医药*,

- 2021, 16(7):1031–1035, 1040.
- 26 Abe Y, Hotta Y, Okumura K, *et al.* Temporal changes in erectile function and endothelium-dependent relaxing response of corpus cavernosal smooth muscle after ischemia by ligation of bilateral internal iliac arteries in the rabbit. *J Pharmacol Sci*, 2012, 120(3):250–253.
 - 27 宋志宇, 张纪周, 付彤, 等. 动脉性阴茎勃起功能障碍大鼠模型的建立及发生机制. 吉林大学学报(医学版), 2010, 36(5):926–929, 1003.
 - 28 Kim J H, Shim J S, Kim J W, *et al.* Molecular and histologic evidence of novel erectile dysfunction rat model as an aging atherosclerosis model: a preliminary study. *World J Mens Health*, 2020, 38(3):345.
 - 29 Liu C, Cao Y, Ko T C, *et al.* The changes of microRNA expression in the corpus cavernosum of a rat model with cavernous nerve injury. *J Sex Med*, 2018, 15(7):958–965.
 - 30 Kapoor M S, Khan S A, Gupta S K, *et al.* Animal models of erectile dysfunction. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2015, 76:43–54.
 - 31 Albayrak Ö, Şener T E, Erşahin M, *et al.* Mesenchymal stem cell therapy improves erectile dysfunction in experimental spinal cord injury. *Int J Impot Res*, 2020, 32(3):308–316.
 - 32 李柏霖, 陈文康, 刘寒飞, 等. 勃起功能障碍动物模型研究进展. 中国男科学杂志, 2022, 36(3):87–90.
 - 33 Chen G, Yang B, Chen J, *et al.* Changes in male rat sexual behavior and brain activity revealed by functional magnetic resonance imaging in response to chronic mild stress. *J Sex Med*, 2018, 15(2):136–147.
 - 34 Brien S E, Smallegange C, Gofton W T, *et al.* Development of a rat model of sexual performance anxiety: effect of behavioural and pharmacological hyperadrenergic stimulation on APO-induced erections. *Int J Impot Res*, 2002, 14(2):107–115.
 - 35 Mulhall J P, Verma N, Deveci S, *et al.* Sildenafil citrate improves erectile function after castration in a rat model. *BJU Int*, 2014, 113(4):656–661.
 - 36 Escrig A, Marin R, Abreu P, *et al.* Changes in mating behavior, erectile function, and nitric oxide levels in penile corpora cavernosa in streptozotocin-diabetic rats. *Biol Reprod*, 2002, 66(1):185–189.
 - 37 Albersen M, Lin G, Fandel T M, *et al.* Functional, metabolic, and morphologic characteristics of a novel rat model of type 2 diabetes-associated erectile dysfunction. *Urology*, 2011, 78(2):476.e1–476.
 - 38 田硕, 曹利华, 苗明三, 等. 基于临床中西医病症特点的中医药动物模型评价新方法. 中药药理与临床, 2017, 33(6):165–169.
 - 39 任珍, 彭孟凡, 苗明三. 中医药动物模型评价方法的现状与思考. 中药药理与临床, 2020, 36(4):219–222.
 - 40 留甜甜, 苗明三. 基于中西医临床病症特点的慢性肾衰竭动物模型分析. 中药药理与临床, 2023, 39(7):81–85.
 - 41 胡轩韩, 钱麟, 魏海彬, 等. 大鼠神经性勃起功能障碍模型在实验中的应用[J]. 中国医学科学院学报, 2023, 45(02):311–316.
 - 42 孔东波, 查文良, 郭宗华, 等. 2型糖尿病性勃起功能障碍大鼠模型的建立及氧化应激对海绵体组织内nNOS表达的影响. 湖北科技学院学报(医学版), 2014, 28(5):372–374, 377.
 - 43 鲍丙豪, 王继升, 王彬, 等. 动脉性勃起功能障碍的发病危险因素及治疗研究进展. 山东医药, 2020, 60(17):112–114.

Analysis of an Animal Model of Erectile Dysfunction Based on the Characteristics of Clinical Conditions in Chinese and Western Medicine

LI Yaqing, WANG Can, MIAO Mingsan

(School of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

Abstract: Objective Based on the characteristics of erectile dysfunction in Chinese and western medicine, we analyzed the existing animal models and evaluated the clinical match of the models as well as their strengths and weaknesses, with a view to improving the existing animal models and providing a more intuitive reference for clinical research. Methods The existing animal models of erectile dysfunction were searched, categorized, and combined with the clinical characteristics of erectile dysfunction in Chinese and Western medicine, the models were evaluated for their clinical compatibility and their strengths and weaknesses. Results The existing models of erectile dysfunction are divided into vascular models, neurological models, psychological models, detrusor models and endocrine models according to the etiology of the disease, a total of 10 kinds, of which, the higher degree of Chinese medicine clinical match is the drug injection combined with a high-fat diet to replicate the type 2 diabetes mellitus erectile dysfunction animal model, the high uric acid erectile dysfunction rat model, the degree of Chinese medicine match is 63%, and can be comprehensively simulated clinical The higher degree of match in Western medicine is the bilateral cavernous nerve compression model and spinal cord injury model, with the degree of match in Western medicine being 49%; each model has its own

advantages and disadvantages, generally due to the lack of a modeling method that combines TCM and Western medicine with disease evidence. Conclusion The existing animal models are prepared with a single causative factor, mostly in accordance with the etiology and mechanism of Western medicine, with less connection to the mechanism of Chinese medicine, and lack of reflection of Chinese medicine symptoms, and the degree of Chinese and Western medicine match is generally not high, Chinese and Western medicine treatment of disease from a multi-faceted diagnosis and treatment should be a combination of the characteristics of Chinese and Western medicine, using multifactorial modeling methods, to reflect the pathology of the pathological process of erectile dysfunction, to improve the existing model, and to establish a more in line with the characteristics of the Chinese and Western medicine clinical conditions of the erectile dysfunction animal models, to provide references for the prevention and control of the clinic.

Keywords: Erectile dysfunction, Impotence, Pathological combination, Animal model, Fit, Advantages and disadvantages

(责任编辑: 刘玥辰)