

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.00207

• 学术园地 •

内源性硫化氢与阴茎勃起

骆华,冯爱平,邱明权

德阳市第二人民医院泌尿外科,德阳 618000

[摘要] 内源性硫化氢(H_2S)是继一氧化氮(NO)和一氧化碳(CO)之后发现的第3种气体信号分子,通过胱硫醚- β -合成酶(CBS)和胱硫醚- γ -裂解酶(CSE)途径合成或产生。它通过直接作用于 K_{ATP} 通道、减少细胞外 Ca^{2+} 的内流及与睾酮、NO、CO协同作用等方式来舒张阴茎海绵体血管平滑肌,改善血管舒张功能;还可抑制血管平滑肌细胞增殖,促进其凋亡,改善血管重构。因此,深入研究 H_2S 在阴茎勃起调节中的作用,可为治疗勃起功能障碍(ED)提供新的途径。

[关键词] 硫化氢;胱硫醚- β -合酶;胱硫醚- γ -裂合酶;阴茎勃起;勃起功能障碍

[中图分类号] R 698 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2010)02-0207-03

Gaseous signal molecule hydrogen sulfide and penile erection

LUO Hua, FENG Ai-ping, QIU Ming-quan

Department of Urology, the Second People's Hospital of Deyang, Deyang 618000, Sichuan, China

[Abstract] Endogenous hydrogen sulfide is the third gaseous signal molecule after nitric oxide and carbon monoxide; it is synthesized through cystathionine- β -synthase and cystathionine- γ -cleavage pathway. Hydrogen sulfide can directly react with the K_{ATP} channel, reduce extracellular Ca^{2+} influx, and work together with testosterone, nitric oxide, carbon monoxide, relaxing corpus cavernosum smooth muscle and improving diastolic function of blood vessels. It can also inhibit vascular smooth muscle cell proliferation, promote apoptosis, and improve vascular remodeling. Therefore, in-depth study of H_2S in the regulating penile erection can provide a new way for the treatment of erectile dysfunction.

[Key words] hydrogen sulfide; cystathionine-beta-synthase; cystathionine- γ -lyase; penile erectile; erectile dysfunction

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(2):207-209]

硫化氢(hydrogen sulfide, H_2S)是一种无色、有刺激性气味的有毒气体。自20世纪90年代以来的研究发现,哺乳动物的组织、器官中存在内源性 H_2S 。 H_2S 是继一氧化氮(NO)和一氧化碳(CO)之后发现的又一种新型的气体信号分子,具有类似NO和CO的某些特征,故将 H_2S 归为第3类内源性气体信息分子^[1]。它通过多种调节方式和信号转导形式发挥生理和病理作用,如参与血管平滑肌细胞舒张的调节等。近年来,流行病学调查显示随着年龄的增加,勃起功能障碍(ED)的发病率增加。在ED的研究中,以往侧重于NO和CO对阴茎海绵体血管平滑肌的作用,随着对勃起生理机制的深入理解, H_2S 的作用越来越受到重视,本文参考相关文献,总结了 H_2S 在阴茎勃起中的功能、机制及与其他气体信号分子的关系。

1 H_2S 的生物学特性

内源性 H_2S 在哺乳动物体内的产生有3条途径,其中最主要的是胱硫醚- β -合酶(CBS)和胱硫醚- γ -裂合酶(CSE)途径。CSE主要存在于各种血管组织中,而CBS主要存在于神经系统内。研究发现阴茎组织含有CBS和CSE,通过L-半胱氨酸/ H_2S 途径调节阴茎海绵体平滑肌的舒张^[2],进而影

响阴茎的勃起功能。 H_2S 在体内可能有两种存在形式,1/3以气体 H_2S 形式存在,2/3可能以硫氢化钠(NaHS)形式存在。NaHS在体内可解离成 Na^+ 和 HS^- ,后者与体内 H^+ 结合生成 H_2S , H_2S 与NaHS形成一种动态平衡,在疾病的发生发展中发挥重要作用。

2 H_2S 在阴茎勃起中的作用和机制

2.1 阴茎勃起的生理机制 阴茎海绵体内网状海绵窦和小动脉壁的平滑肌细胞以及内皮细胞,在各种收缩和舒张因子的作用下,通过舒缩来调节海绵体内的血流量,影响阴茎海绵体内压力(intracavernous pressure, ICP),使阴茎处于不同的状态。在平静状态下,阴茎海绵窦和小动脉的平滑肌细胞在收缩因子的作用下发生收缩,使血流阻力增大,进入阴茎海绵体的血量减少,阴茎内ICP维持在低水平,阴茎处于疲软状态。当受到性刺激后,副交感神经活动增强,阴茎海绵窦小动脉的平滑肌细胞和内皮细胞舒张,在体循环压力的驱动下,血液充满阴茎内脉管系统,使ICP升高,由于阴茎白膜的可扩张性,使阴茎长度和宽度增加;同时激活了依赖于压力的静脉闭塞机制,导致阴茎内血管阻力增加,血液流出减少,流入与流出阴茎海绵体血流两者处于不平衡状态,ICP进

[收稿日期] 2009-08-06 **[接受日期]** 2009-11-13

[作者简介] 骆华,硕士. E-mail: luohua060046@163.com

一步升高,导致阴茎勃起。Srilatha等^[3]研究发现,外源性 H₂S对阴茎海绵体具有血管舒张和促进勃起的功能;进一步研究发现,海绵体具有合成内源性 H₂S的能力,环磷酸腺苷途径可能参与了这一过程^[4]。这说明 H₂S在阴茎勃起中起着重要的作用。

2.2 H₂S可能通过离子通道参与调节阴茎勃起 离子通道广泛存在于生物体的各种细胞膜中,这些通道共同参与了突触传递、细胞的兴奋性、不应性和传导性等反应。目前认为,离子通道表达的调节也参与了阴茎勃起的生理过程。在阴茎海绵体平滑肌细胞的离子通道中,Ca²⁺和K⁺通道起着重要作用。H₂S可通过ATP敏感的K⁺通道(K_{ATP})途径作用于血管平滑肌细胞,尽管作用机制尚未完全阐明,但已有的研究表明,在不需要第2信号分子参与的情况下H₂S可直接增强K_{ATP}通道的电流使细胞膜超极化而发挥其松弛主动脉的调节作用^[5]。K⁺通道是平滑肌细胞膜电位和张力水平主要的调控因素。阴茎勃起时,K⁺通道开放使K⁺外流增多,细胞膜电位超极化,L型电压依赖性Ca²⁺通道开放概率降低,Ca²⁺内流减少,张力降低,平滑肌舒张^[6]。可以推测H₂S与阴茎勃起关系密切。也有实验证明小部分H₂S的舒张血管效应被内皮放大,推测H₂S可能成为一种功能被内皮放大的超极化因子^[7]。

2.3 H₂S可能在阴茎勃起中参与细胞增殖、凋亡 阴茎勃起是神经血管共同作用的结果,依赖于神经的完整性、有功能的血管系统和正常的海绵体组织。在血管内皮细胞与非肾上腺非胆碱能神经系统(NANC)均有一氧化氮合酶(NOS)。当副交感神经接受来自中枢的冲动时,会释放乙酰胆碱,后者作用于内皮细胞和NANC神经系统,使左旋精氨酸(L-Arg)在NOS催化下生成NO。NO进入平滑肌细胞后刺激鸟苷酸环化酶(GC),后者使三磷酸鸟苷(GTP)转化为环磷酸鸟苷(cGMP)。cGMP可以打开Ca²⁺通道使Ca²⁺进入内质网,胞质中Ca²⁺浓度降低,封闭了因Ca²⁺与肌钙蛋白结合而产生的平滑肌收缩作用,从而使平滑肌松弛,允许血液进入阴茎动脉和海绵体窦间隙,阴茎增大增粗而勃起。当各种因素刺激机体导致勃起组织细胞大量凋亡影响L-Arg-NO-cGMP的正常作用,或者阴茎导静脉受白膜的剪切作用不够,使海绵体压力降低时,导致ED。以往认为H₂S通过继发缺血而非直接作用于血管平滑肌细胞,最新研究证实,H₂S可抑制平滑肌细胞增殖^[8]。有实验选择增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen,PCNA)和人尾加压素(u-II)两个与平滑肌细胞及内皮细胞增殖有关的指标,探讨H₂S对平滑肌细胞增殖的调节作用及其可能的信号转导途径。结果显示,在低氧大鼠中PCNA和u-II表达均明显增加,给予外源性H₂S后平滑肌PCNA和u-II表达减弱,表明H₂S对大鼠平滑肌细胞有明显抑制作用,抑制了u-II促分裂作用,其机制可能与H₂S抑制蛋白激酶C有关^[9]。在体外培养的大鼠血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell,VSMC)上发现,H₂S呈浓度依赖地抑制内皮素-1(ET-1)诱导的细胞增殖效应,其效应与抑制ET-1激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)有关,经H₂S处理的细胞MAPK活性比单独用ET-1组降低。实验结果证明,H₂S抑制VSMC增殖可能与

其能抑制MAPK途径的激活有关,并从分子水平上说明H₂S可直接调节血管平滑肌细胞的张力^[10]。同时可升高血管平滑肌细胞中caspase-3的水平,显著降低Bcl-2及NF-κB的表达,诱导其凋亡,改善血管重构^[11]。因而推测H₂S可以通过调节阴茎海绵体平滑肌组织的增殖和凋亡影响勃起功能。当凋亡的促进因素增强或是抑制因素减弱,凋亡强度大于增殖能力,正常的生理功能不能有效代偿的时候,就会引发组织功能的障碍。

2.4 阴茎勃起过程中睾酮对H₂S的影响 睾酮可通过增强性欲、性唤起等间接促进阴茎勃起,在维持阴茎正常的勃起组织结构方面起重要作用。睾酮与H₂S具有一定关系,Eto等^[12]提出H₂S生成由睾酮和S-腺苷甲硫氨酸(SAM)调节,睾酮通过升高SAM的量继而升高CBS的活性,而最终升高H₂S的生成量。睾酮在阴茎勃起反应中具有中枢性和外周性调节作用,可以推测H₂S与阴茎勃起有一定的关系。脑内H₂S的生成是针对神经兴奋的反应,且可能调节某些形式的突触活动。H₂S在大鼠脑内可选择性提高N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体介导的反应,生理基础浓度的H₂S升高NMDA受体介导的反应,通过灌注H₂S,突触后膜的NMDA受体可能在兴奋性突触后膜电位(EPSPS)的抑制前发生兴奋,电刺激使神经末梢产生H₂S,H₂S可在电刺激通过突触间隙弥散而兴奋突触后膜NMDA受体前抑制EPSPS。H₂S对下丘脑-垂体-肾上腺轴的神外分泌功能也有影响^[13],下丘脑受到刺激时,促性腺激素分泌增多,从而促进肾上腺和睾丸分泌睾酮增加,生成的睾酮影响缝隙连接蛋白Cx43的合成和代谢,使阴茎海绵体小梁平滑肌细胞的结构发生改变,进而影响其勃起功能。

2.5 H₂S与NO在阴茎勃起中的相互影响 近年来研究表明,NO是诱发阴茎勃起的主要神经递质,在阴茎勃起过程中起着决定性作用。NO源于血管内皮细胞,通过激活可溶性鸟苷酸环化酶使胞内环磷酸鸟苷水平升高,发挥舒张血管、抑制平滑肌细胞增殖等生物学效应^[14]。Hosoki等^[15]报道小剂量H₂S能增强NO对平滑肌细胞的舒张作用。王燕飞等^[16]发现内源性NO可以显著增加H₂S的血管舒张效应,上调硫化氢生成酶CSE在平滑肌细胞的表达,NO抑制剂则可明显削弱H₂S的血管扩张效应;而H₂S又可使NO的舒血管活性增加13倍。同时,NO又可通过促进促性腺激素释放激素的释放及直接调节垂体释放黄体生成素,通过垂体-睾丸轴调节雄激素水平维持正常的性功能。上述实验证实NO可以促进H₂S的产生,但还有一些研究认为NO对H₂S起抑制作用,如有学者在动物模型上研究发现内源性NO在低氧性肺动脉高压大鼠中对H₂S/CSE体系呈现为抑制作用,机制可能为NO是一种性质活泼的气体分子,而在CSE蛋白中又有一不稳定巯基,NO可以直接作用于CSE蛋白,使其活性下降^[17]。推测NO调节内源性H₂S水平可能通过两种机制,一方面NO可上调血管平滑肌上CSE的表达,增加血管鸟苷酸环化酶依赖的蛋白激酶的活性,从而诱导H₂S生成;另一方面NO也可能直接作用于CSE蛋白中亚硝基中的自由巯基,从而抑制CSE活性。

2.6 H₂S与CO在阴茎勃起中的相关性 CO在体内有着

重要的生理作用,如舒张血管平滑肌、抑制血小板聚集、调节内皮细胞等功能,人类和哺乳动物几乎所有的器官、组织、细胞都能合成和释放内源性 CO,其主要由血红素加氧酶(heme oxygenase,HO)催化血红素分解而产生。阴茎勃起是神经内分泌调节下血管平滑肌的反射过程,勃起过程中阴茎海绵体平滑肌起着主要作用,内源性 CO 表现出浓度依赖性松弛阴茎海绵体平滑肌的作用,说明内源性 CO 是阴茎勃起的一种基本递质,参与阴茎勃起过程^[18-19]。CO 可以直接调节血管平滑肌细胞的舒缩状态,与 NO 类似,CO 也可以激活、升高胞质中鸟苷酸环化酶水平,进而舒张血管。同时,CO 能激活平滑肌细胞膜上大电导型钙依赖性钾通道(big-conductance calcium-activated K^+ channel, BKca),增加其开放概率及对胞内钙离子浓度的敏感性,促使膜超极化,从而舒张血管平滑肌^[20],与 H_2S 通过升高 K_{ATP} 通道的电流而使细胞膜超极化进而松弛血管平滑肌的作用相似,故可认为 CO 和 H_2S 具有相关性。关于 H_2S 对阴茎平滑肌细胞 CO/HO-1 体系调节作用的机制目前尚不清楚。张清友等^[21]研究发现, H_2S 可以通过增加 HO-1 基因的转录水平,使其 mRNA 表达增加,并进一步提高 HO-1 蛋白的表达这一机制来发挥其对 CO/HO-1 的促进作用。

3 小结

H_2S 、NO 和 CO 这 3 种气体信号分子作为独特的血管活性物质参与了阴茎勃起的生理过程,并起到重要的调节作用,但是细胞信号转导重要的特征之一是不同信号转导途径之间通过复杂的相互作用形成信号网络,以整合调控的模式精确调控细胞活动。 H_2S 作为一种新发现的气体信号分子,对它在阴茎勃起中的功能及它与其他气体信号分子之间相互作用的进一步了解,可为治疗 ED 提供新的途径。

[参考文献]

[1] Wang R. Two's company, three's a crowd; can H_2S be the third endogenous gaseous transmitter[J]? *FASEB J*, 2002, 16: 1792-1798.

[2] d'Emmanuele di Villa Bianca R, Sorrentino R, Maffia P, Mirone V, Imbimbo C, Fusco F, et al. Hydrogen sulfide as a mediator of human corpus cavernosum smooth-muscle relaxation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 4513-4518.

[3] Srilatha B, Adaikan P G, Moore P K. Possible role for the novel gasotransmitter hydrogen sulphide in erectile dysfunction—a pilot study[J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 535(1-3): 280-282.

[4] Srilatha B, Adaikan P G, Li L, Moore P K. Hydrogen sulphide; a novel endogenous gasotransmitter facilitates erectile function[J]. *J Sex Med*, 2007, 4: 1304-1311.

[5] Zhao W, Zhang J, Lu Y, Wang R. The vasorelaxant effect of H_2S as a novel endogenous gaseous $K(ATP)$ channel opener[J]. *EMBO J*, 2001, 20: 6008-6016.

[6] 刘本春, 林桂亭, 辛钟成. 阴茎海绵体平滑肌收缩的分子机理研究进展[J]. *中国男科学杂志*, 2006, 20: 52-53.

[7] 杨昕, 黄秀榕, 祁明信. 内源性硫化氢——一种新型气体信号分子[J]. *广州医学院学报*, 2005, 33: 65-66.

[8] Tang G, Wu L, Liang W, Wang R. Direct stimulation of $K(ATP)$ channels by exogenous and endogenous hydrogen sulfide in vascular smooth muscle cells[J]. *Mol Pharmacol*, 2005, 68: 1757-1764.

[9] Jin H, Cong B, Zhao B, Zhang C, Liu X, Zhou W, et al. Effects of hydrogen sulfide on hypoxic pulmonary vascular structural remodeling[J]. *Life Sci*, 2006, 78: 1299-1309.

[10] Du J, Hui Y, Cheung Y, Bin G, Jiang H, Chen X, et al. The possible role of hydrogen sulfide as a smooth muscle cell proliferation inhibitor in rat cultured cells[J]. *Heart Vessels*, 2004, 19: 75-80.

[11] 陈晓波, 杜军保, 张春雨, 唐朝枢, 周伟仪. 新型气体信号分子硫化氢对低氧大鼠肺动脉平滑肌细胞凋亡的影响[J]. *北京大学学报: 医学版*, 2004, 36: 341-344.

[12] Eto K, Kimura H. The production of hydrogen sulfide is regulated by testosterone and S-adenosyl-L-methionine in mouse brain[J]. *J Neurochem*, 2002, 83: 80-86.

[13] Dello Russo C, Tringali G, Ragazzoni E, Maggiano N, Menini E, Vairano M, et al. Evidence that hydrogen sulphide can modulate hypothalamo-pituitary-adrenal axis function; *in vitro* and *in vivo* studies in the rat[J]. *J Neuroendocrinol*, 2000, 12: 225-233.

[14] Zhong G, Chen F, Cheng Y, Tang C, Du J. The role of hydrogen sulfide generation in the pathogenesis of hypertension in rats induced by inhibition of nitric oxide synthase[J]. *J Hypertens*, 2003, 21: 1879-1885.

[15] Hosoki R, Matsuki N, Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous smooth muscle relaxant in synergy with nitric oxide[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, 237: 527-531.

[16] 王燕飞, 杜军保. 硫化氢与一氧化氮的相互作用[J]. *实用临床儿科杂志*, 2005, 20: 928-929.

[17] 张清友, 杜军保, 张春雨, 闫辉, 唐朝枢. 内源性一氧化氮对低氧大鼠肺动脉硫化氢胱硫醚 γ 裂解酶体系的影响[J]. *实用儿科临床杂志*, 2003, 18: 865-867.

[18] Shamloul R. The potential role of the heme oxygenase/carbon monoxide system in male sexual dysfunctions[J]. *J Sex Med*, 2009, 6: 324-333.

[19] Abdel Aziz M T, Mostafa T, Atta H, Wassef M A, Fouad H H, Rashed L A, et al. Putative role of carbon monoxide signaling pathway in penile erectile function[J]. *J Sex Med*, 2009, 6: 49-60.

[20] Hou S, Heinemann S H, Hoshi T. Modulation of BKCa channel gating by endogenous signaling molecules[J]. *Physiology (Bethesda)*, 2009, 24: 26-35.

[21] 张清友, 杜军保, 张春雨, 唐朝枢. 低氧性肺动脉高压形成中气体信号分子硫化氢对一氧化碳/血红素加氧酶途径的影响[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2004, 27: 659-663.

[本文编辑] 孙岩