

fMRI study on Trazodone in the treatment of the psychogenic erectile dysfunction

YANG Bo^{1*}, LI Gui-ping², ZHANG Jin-shan¹, ZHOU Yi-cheng³, MA Lin¹,
ZHU Wen-zhen³, WANG Tao⁴, XIA Li-ming³, LIU Ji-hong⁴, WANG Cheng-yuan³

(1. Department of Radiology, PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 2. Department of Radiology, Hubei Xinhua Hospital, Wuhan 430015, China; 3. Department of Radiology, 4. Department of Urology Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the central nervous system mechanism of action of Trazodone for the psychogenic erectile dysfunction, and to explore the possible distribution and density of neurotransmitter of the 5-HT receptors and uptake sites by fMRI. **Methods** Participants were thirty patients with psychogenic erectile dysfunction and thirty potent volunteers. Thirty potent volunteers were as group A, thirty patients with psychogenic erectile dysfunction were divided into group B (treated with Trazodone) and group C (treated with placebo), with fifteen patients in each group, following a randomized, single blind design. Group A was performed with fMRI only once, while group B and group C were performed with a 7-week interval. Before the treatment, all the participants take nothing before fMRI acquisition. After treatment of 7 weeks, 60 minutes before fMRI acquisition, the group B take trazodone 100 mg, and the group C take the placebo 100 mg. All the patients were assessed with fMRI using the stimulation with movie sequences of neutral and erotic contents. **Results** Before the treatment, in comparison with the group A, the patients (group B + group C) demonstrated a significant and extended activation in the bilateral anterior cingulate cortex ($t = 6.715, P < 0.001$). By the evaluation of the clinical diagnosis, there were 14 patients in the group B had a better curative effect, there was no one in the group C who felt better than before; After the treatment, among the patients in the group B who had a better curative effect, the activation of the bilateral anterior cingulate cortex ($t = 1.930, P < 0.05$) and bilateral insula was inhibited, but activation of the bilateral hippocampus was more evident and extensive than before treatment (left: $t = 3.790, P < 0.001$; right: $t = 4.203, P < 0.001$), that was similar to the one seen in the picture in the group A except that the bilateral insula gyrus activation were lower. There were not any change of the activated neural systems of the brain of both the group A and group C compared with the before treatment with placebo. **Conclusion** Anterior cingulate cortex, insula gyrus and the hippocampus are rich in 5-HT receptors, Trazodone significantly modulates the biological activity of the anterior cingulate cortex, insula gyrus and the hippocampus of the patients with psychogenic erectile dysfunction, bilaterally, and the effect of the trazodone in modulating the different subtype 5-HT receptors is polyphenic.

[Key words] Trazodone; Magnetic resonance imaging; Penile erection; Erectile dysfunction

曲唑酮治疗心理性勃起功能障碍的功能磁共振研究

杨波^{1*}, 黎桂平², 张金山¹, 周义成³, 马林¹, 朱文珍³,
王涛⁴, 夏黎明³, 刘继红⁴, 王承缘³

(1. 中国人民解放军总医院放射科, 北京 100853; 2. 湖北省新华医院放射科, 湖北 武汉 430015;
3. 华中科技大学同济医学院放射科, 4. 泌尿外科, 湖北 武汉 430030)

[摘要] **目的** 用功能磁共振技术结合药物磁共振技术研究正常男性和心理性勃起功能障碍患者中枢神经系统激活的差异, 探讨曲唑酮治疗心理性勃起功能障碍的可能机制。 **方法** A 组为 30 例健康成年男性志愿者, 均为右利手; 30 例心理性勃起功能障碍患者单盲、随机分为 B 组 (用曲唑酮治疗 7 周) 和 C 组 (用安慰剂治疗 7 周), 每组 15 个患者, 所有患者人均均为右利手。A 组仅进行一次功能磁共振检查; B 组和 C 组在治疗前后均进行功能磁共振检查, 治疗前 B 组和 C 组不服用任

[作者简介] 杨波 (1974 -), 男, 湖北咸宁人, 博士。研究方向: 影像诊断和介入治疗。

[通讯作者] 杨波, 中国人民解放军总医院放射科, 100853。E-mail: bjyangbo@yahoo.com.cn

[收稿日期] 2007-08-08 **[修回日期]** 2008-04-02

何药物;治疗后 B 组患者在磁共振扫描前 60 分钟服用曲唑酮 100 mg;C 组服用安慰剂 100 mg。所有参与者均用色情录像和非色情录像刺激,用 GE 1.5T MR 扫描系统进行血氧水平依赖的功能磁共振扫描。**结果** 在色情录像的刺激下,与正常男性相比,心理性勃起功能障碍(ED)患者(B 组+C 组)双侧前扣带回激活范围明显增大($t=6.715, P<0.001$),两者存在显著性差异。B 组经曲唑酮治疗后,在曲唑酮的干预下,心理性 ED 患者的双侧前扣带回激活被抑制与正常人接近,而双侧海马激活范围较前增大,双侧脑岛的激活被抑制;B 组病人治疗前后前扣带回激活体积存在显著性差异($t=1.930, P<0.05$);双侧海马激活较前明显,前后激活体积存在显著性差异(左侧: $t=3.790, P<0.001$;右侧: $t=4.203, P<0.001$);脑岛的激活被抑制。C 组病人治疗前后在安慰剂的干预下,脑激活图前后无明显改变。**结论** 心理性 ED 患者在中枢神经系统可能存在潜在的病因;脑岛、前扣带回、海马可能富含 5-HT 受体;曲唑酮对心理性 ED 的治疗可能在于调节了脑岛、前扣带回、海马的神经元生物活性;曲唑酮对不同亚型的 5-HT 受体的调节具有多肽性。

[关键词] 曲唑酮;磁共振成像;阴茎勃起;勃起障碍

[中图分类号] R397.1; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2008)05-0653-04

阴茎勃起本质上是神经内分泌调控下的一种复杂的血管活动,这种活动需要神经、内分泌、阴茎海绵体及心理因素的密切协同,其中任何一方面的异常均可导致勃起障碍。目前,在治疗心理性勃起功能障碍中枢性药物中,有一种叫曲唑酮(Trazodone,又名美抒玉)的药物在临床应用中有较好的疗效^[1-2],但其对神经递质的调节确切机制还不明确。近年来,用 PET 去探索研究某些特殊神经递质受体的分布、浓度及其相关受体的靶器官已经取得了可喜的成果^[5],但由于缺乏合适的放射标记配合基团和有效的示踪剂,对 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)受体的分布以及 5-HT 神经递质的释放的评估,用 PET 作为研究手段尚不能解决问题。功能磁共振成像技术提供了一种间接显示神经递质受体的研究方法:首先定位受体激活的血流动力反应位置;然后评估药物干预下对相关活动的调节。目前很少有用于临床的研究和报道,本研究尝试把功能磁共振技术和磁共振药物探针技术结合起来研究曲唑酮治疗心理性 ED 的药物作用的可能靶器官,并探索其治疗心理性 ED 的可能机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 研究对象的选择 所有 ED 患者均在知情的情况下进行国际勃起功能评分(IIEF-5,总分 25 分,≤21 分为异常,>21 分为正常),并在男科中心接受常规临床体格检查,夜间阴茎勃起试验(nocturnal penile tumescence, NPT),阴茎化学假体试验(阴茎海绵体内注射血管活性药物后,记录阴茎勃起时间、硬度和维持时间等参数,注射后 15 分钟内勃起角度大于 90°,维持时间超过 15 分钟为阳性),其中有 7 个病人还接受了彩超检查。同时,所有患者均在专业精神科医生的指导下,用统一的指导语,用 MMPI(明尼苏达多相个性调查表),结合 Hamilton 抑郁量表、Hamilton 焦虑量表对患者进行评价和筛选,再使用症状自评量表(symptom check list 90, SCL-90)对患者进行问卷调查,分别记录并计算患者的总分、阳性症状分及各因子分,并与国内常模作比较,最后结合临床,由一名经验丰富的男科教授确诊为心理性 ED。对先有抑郁症和/或焦虑症等精神性疾病,后出现勃起功能障碍者的患者均不在研究范围之内。

健康对照组为 30 例年龄性别匹配的志愿者,均为右利的讲话和走路,避免故事情节的产生,与色情录像具有可比

手,无任何性功能障碍史,无器质性病变和其他可能影响脑结构和功能的不良生活习惯和药物滥用史,国际勃起功能评分最高 25 分,最低分 22 分,平均 23.5 分。

1.1.2 研究对象的实验分组 A 组为 30 例健康成年男性志愿者,A 组仅进行一次功能磁共振检查;30 例心理性勃起功能障碍患者单盲、随机分为 B 组(用曲唑酮治疗 7 周)和 C 组(用安慰剂治疗 7 周),每组 15 个病人,所有病人均为右利手。B 组和 C 组在治疗前后均进行功能磁共振检查,其中在治疗前 B 组和 C 组不服用任何药物;治疗后 B 组在磁共振扫描前 60 分钟服用曲唑酮 100 mg,C 组在磁共振扫描前 60 分钟服用安慰剂 100 mg。

1.2 研究方法

1.2.1 扫描设备 美国 GE 公司生产,机型为 GE 3.0T 超导型扫描系统。装备 EPI 硬软设备和标准头线圈。

1.2.2 功能 MRI(fMRI)结构像 T2 加权像,采用自旋回波(spin echo, SE)序列;以 AC-PC 为参考线获取从枕大孔到头顶共 19 层轴位图像,TR/TE 2000/60 ms,FOV 28 cm×28 cm,距阵:64×64。

1.2.3 功能磁共振数据采集 功能磁共振检查采用回波平面成像(echo planar imaging, EPI)技术,参数 TR 2000 ms,TE 60 ms, NEX=1;翻转角 90°,矩阵 64×64,FOV=28 cm×28 cm,扫描层面平行于前联合和后联合(AC-PC),层厚为 7.0 mm,层间距为 0。

1.2.4 三维全脑结构像 T1 加权,采用 3D SPGR 扫描(FAST spiol grass)序列,获得全脑结构解剖图扫描参数 3D SPGR 扫描参数:TE Minimum,TR 11.3 ms,翻转角 30°,Bandwidth=15.63,FOV=26 cm×26 cm,层厚 2.0 mm,层间距 0, Nex=2。

1.2.5 实验任务 所有志愿者均在知情的情况下,采取自愿的原则,实验扫描前告诉志愿者实验目的和方法,要求病人尽可能放松,进一步避免情绪因素对实验结果的影响,用海绵条填塞制动。志愿者仰卧平躺于检查床上,通过半透明荧幕观看由投影仪投射过来的录像内容,佩带磁场下工作的配套耳机聆听录像声音并辅以耳帽屏蔽磁共振系统噪音。用自制录像内容,包括色情和非色情片段,色情录像的内容是男女交配,非色情录像有男有女,着装庄重,言行端庄自然,主要是人性。每个色情和非色情录像片段之间的间隔 12 秒。每个色

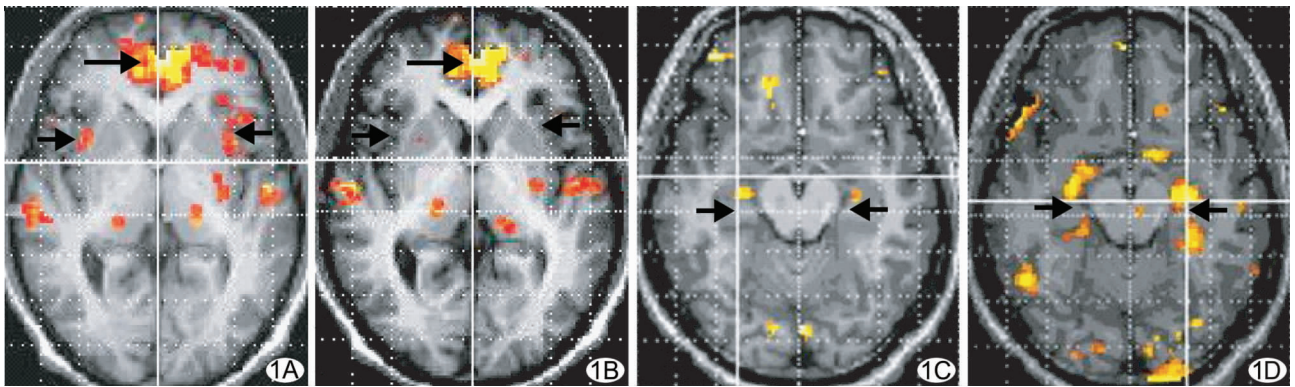


图 1 A. B 组资料治疗前扣带回及双侧岛叶的激活; B. B 组资料治疗后扣带回激活范围减小, 双侧岛叶的激活被抑制; C. B 组资料治疗前双侧海马激活范围较小; D. B 组资料治疗后双侧海马激活范围明显增大

情/非色情片段持续 60 秒, 120 秒一个循环, 共三个循环。刺激模式为非色情片段-色情片段-非色情片段-色情片段-非色情片段-色情片段。健康志愿者每人只进行一次 fMRI 检查, 对脑激活进行评估; B 组及 C 组患者治疗前先行脑功能评估, 然后给予药物治疗 7 周 (B 组给予美抒玉治疗, C 组给予安慰剂治疗; 用法: 第 1 周 50 mg/d; 第 2 周 100 mg/d; 第 3 周 150 mg/d; 第 4 周 200 mg/d; 第 5、6、7 个周 200 mg/d)。第 49 天进行疗效评估, 评分提高 30% 作为有效的标准 (B 组评分提高程度低于 30%, C 组评分提高程度高于 30% 并排除在对比分析之外)。然后进行第二次 fMRI 扫描 (扫描前 60 分钟 B 组给予口服美舒玉 100 mg, C 组口服安慰剂)。

1.2.6 数据处理 脑功能成像数据采用 SPM2 软件进行数据分析。首先对功能像进行头动矫正, 然后进行空间标准化和空间平滑处理, 再对三维全脑像进行标准化并与功能像匹配 (有效统计分析域值设定为 $P < 0.01$), 并叠加于平均三维结构像上生成统计参数图。获得每个激活区域的 talairach 坐标值, 采用 talairach Daemon client 软件进行脑区定位。心理性 ED 患者与正常男性前扣带回的激活体积采用独立样本 t 检验, 激活区前后体积的比较采用配对资料 t 检验进行差异检测, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 B 组资料 1 例患者治疗后 IIEF-5 评分小于 30%, C 组资料用安慰剂治疗后 2 例患者主观感觉和症状稍有改善, 其他患者症状无明显改善。

2.2 在色情录像的刺激下, 心理 ED 患者前扣带回平均激活体积为 $(984.57 \pm 27.46) \text{ mm}^3$, 正常男性前扣带回平均激活体积为 $(798.43 \pm 30.53) \text{ mm}^3$, 与正常男性相比, 心理性 ED 患者前扣带回激活范围明显增大, 两者存在显著性差异 ($t = 6.715, P < 0.001$)。

2.3 B 组经曲唑酮治疗后, 在曲唑酮的干预下, 心理性 ED 的双侧前扣带回激活被抑制与正常人接近, 而双侧海马激活范围较前增大, 双侧脑岛的激活被抑制 (图 1A、1B)。B 组病人治疗前后前扣带回激活体积存在显著性差异 ($t = 1.930, P < 0.05$)。双侧海马激活较前明显, 两者前后激活体积存在显著性差异 (左: $t = 3.790, P < 0.001$; 右: $t = 4.203, P < 0.001$), 脑

岛的激活被抑制 (图 1C、1D)。

2.4 C 组病人治疗前后脑激活图无明显差异, 前扣带回治疗前后激活范围无统计学差异 ($t = 0.843, P > 0.05$), 海马治疗前后无显著性差异 (左: $t = 1.368, P > 0.05$; $t = 0.544, P > 0.05$), 双侧脑岛治疗前后无显著性差异 (左: $t = 1.285, P > 0.05$; 右: $t = 0.603, P > 0.05$)。

3 讨论

边缘系统是与人类性生理活动密切相关的神经中枢。对于边缘系统 (如海马、扣带回、脑岛) 在性生理活动的控制作用已经被许多动物实验所证明^[6], 海马、扣带回、脑岛、下丘脑等边缘系统的传入和传出纤维在结构上互相交错, 功能上密切相关, 在信息传递、调节内脏活动、躯体运动、情绪活动和内分泌方面具有重要意义。同时, 海马-乳头体-丘脑前核-扣带回-海马旁回-海马这个回路被认为是情感行为的解剖基础。目前的动物实验^[7-9] 以及 Arnow^[6] 和 Rauch 等^[11] 利用 fMRI 和 PET 等对人的性唤起以及性高潮的研究说明边缘系统在人类性行为的执行过程中起着至关重要的作用。

心理性 ED 患者中, 在色情录像的刺激下, 前扣带回的激活比正常人明显^[11], 这一点与 Montorsi 等^[12] 的研究报道一致。在用曲唑酮的干预下, 前扣带回, 双侧的脑岛激活受到抑制, 而海马的激活更明显, 一方面说明了脑岛、前扣带回、海马可能都是 5-HT 受体浓度较高的器官, 是曲唑酮在中枢神经系统作用的靶器官; 另一方面进一步说明双侧的脑岛、前扣带回、海马可能参与了男性性欲和阴茎勃起的调控过程, 心理性 ED 患者在中枢神经系统可能存在潜在的病因; 同时也说明脑岛、前扣带回、海马在调节男性性欲和阴茎的勃起过程中互相影响, 相互协调。

脑岛、前扣带回、海马同样是 5-HT 受体器官, 为什么 5-HT 受体抑制剂曲唑酮对前扣带回和脑岛是抑制作用, 对海马的激活起加强作用? 我们推测, 一种可能是患者海马神经元本来就存在结构和/或功能的异常, 曲唑酮对海马的神经元起到保护和修复作用; 另外一种可能是由于 5-HT 受体存在不同的种类和亚型, 海马 5-HT 受体与脑岛和前扣带回存在差别, 曲唑酮对男性性功能的影响具有受体选择性。明确的原因, 需要进一步的研究。

多巴胺系统主要包括三个部分:黑质纹状体部分、中脑边缘系统部分和结节-漏斗部分,其神经纤维分别投射到纹状体、边缘前脑、正中隆起。多巴胺在雄性动物的性唤起过程中起着至关重要的作用^[13]。在对老鼠的阴茎勃起过程的研究中发现,对老鼠进行皮下注射 apomorphine(一种多巴胺激动剂),可以引起老鼠的阴茎勃起,而可被 haloperidone(一种中枢神经系统多巴胺拮抗剂)所阻断,但不能被 doperidone(一种周围神经多巴胺拮抗剂)所阻断^[14-16]。5-羟色胺递质系统比较集中,其神经元主要位于低位脑干近中线区的中缝核内,脑内的 5-羟色胺主要是来自中缝核上部,破坏自中缝核上部可以使脑内的 5-羟色胺含量明显降低。5-HT 系统和多巴胺系统在男性性唤起和阴茎的勃起上扮演不同的角色, Montorsi 等^[12]对心理性 ED 和正常男性的性唤起和用阿朴吗啡治疗心理性 ED 的研究中认为阿朴吗啡对扣带回,中央前回和基底核的激活具有调理作用,作者对调理机制没有作出明确的阐述。我们的研究结果在抑制前扣带回的激活上与他们的研究结果一致。既然阿朴吗啡属于多巴胺的激动剂,而曲唑酮是 5-HT 再摄取抑制剂,为什么在抑制前扣带回的激活上是一致的? Maeda 等^[17]在一系列的动物实验研究中提出多巴胺能激活中缝-海马 5-HT 通路,从而增强隔-海马胆碱通路所引发的阴茎勃起,在这一模式中, 5-HT₁ 及 5-HT₃ 受体起到了调节作用,这一模式说明了多巴胺系统和 5-HT 系统在调节男性性活动中可能并不是两个绝对独立的过程。

本研究表明心理性 ED 在中枢神经系统可能存在潜在的病因,曲唑酮在治疗心理性 ED 患者中调节了扣带回、脑岛、海马神经元的活性;另一方面支持前扣带回、脑岛、海马富含 5-HT 受体;同时,曲唑酮在对心理性 ED 治疗中对不同亚型的 5-HT 受体的作用存在多样性。

把功能磁共振成像技术和磁共振药物探针技术科学地结合起来,在曲唑酮干预下探讨 5-HT 再摄取抑制剂在心理性 ED 治疗中对中枢神经系统的作用,并探讨心理性 ED 可能的发病机制以及分析验证 5-HT 受体可能的解剖位置,尽管此研究尚处于初步阶段,但为分子影像学的研究提供了新的思路和未来,无论在药物的药理研究,神经细胞的信息传递以及疾病的发病和治疗机制的研究等方面具有重要的价值。

[参考文献]

- [1] Scher M, Kieger JN, Juergens S, et al. Trazodone and priapism. *Am J Psychiatry*, 1983, 140(10): 1362-1363.
- [2] Abber JC, Lue TF, Luo JA, et al. Priapism induced by chlorpromazine and trazodone: mechanism of action. *J Urol*, 1987, 137(5): 1039-1042.
- [3] Kurt U, OzkardesH, Altug U, et al. The efficacy of anti-serotonergic

- agents in the treatment of erectile dysfunction. *J Urol*, 1994, 152(2): 407-409.
- [4] Aydin S, Odabas O, Ercan M, et al. Efficacy of testosterone, trazodone and hypnotic suggestion in the treatment of non-organic male sexual dysfunction. *Br J Urol*, 1996, 77(2): 256-260.
- [5] Koeppe MJ, Gunn RN, Lawrence AD, et al. Evidence for striatal dopamine release during a video game. *Nature*, 1998, 393(6682): 266-268.
- [6] Arnov BA, Desmond JE, Banner LL, et al. Brain activation and sexual arousal in healthy, heterosexual males. *Brain*, 2002, 125(5): 1014-1023.
- [7] Baum MJ, Everitt BJ. Increased expression of c-fos in the medial pre-optic area after mating in male rats: role of afferent inputs from the medial amygdala and midbrain central tegmental field. *Neuroscience*, 1992, 50(3): 627-646.
- [8] Coolen LM, Peters HJ, Veening JG. Fos immunoreactivity in the rat brain following consummatory elements of sexual behavior: a sex comparison. *Brain Res*, 1996, 738(1): 67-82.
- [9] Heeb MM, Yahr P. C-fos immunoreactivity in the sexually dimorphic area of the hypothalamus and related brain regions of male gerbils after exposure to sex-related stimuli or performance of specific sexual behaviors. *Neuroscience*, 1996, 72(4): 1049-1071.
- [10] Yang B, Zhang JS, Zhou YC, et al. A fMRI study of the psychogenic erectile dysfunction. *Chin J Med Imaging Technol*, 2006, 122(11): 1638-1641.
杨波, 张金山, 周义成, 等. 心理性勃起功能障碍的功能磁共振研究. *中国医学影像学技术*, 2006, 22(11): 1638-1641.
- [11] Rauch SL, Shin LM, Dougherty DD, et al. Neural activation during sexual and competitive arousal in healthy men. *Psychiatry Res*, 1999, 91(1): 1-10.
- [12] Montorsi F, Perani D, Anchisi D, et al. Brain activation patterns during video sexual stimulation following the administration of apomorphine: results of a placebo-controlled study. *Eur Urol*, 2003, 43(4): 405-411.
- [13] Melis MR, Argiolas A. Dopamine and sexual behavior. *Neurosci Biobehav Rev*, 1995, 19(1): 19-38.
- [14] Benassi-Benelli A, Ferrari F, Quarantotti BP. Penile erection induced by apomorphine and N-n-propyl-norapomorphine in rats. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 1979, 242(2): 241-247.
- [15] Heaton JP, Varrin SJ. Metoclopramide decreases apomorphine-induced yawning and penile erection. *Pharmacol Biochem Behav*, 1991, 38(4): 917-920.
- [16] Chen KK, Chan JY, Chang LS. Dopaminergic neurotransmission at the paraventricular nucleus of the hypothalamus in central regulation of penile erection in the rat. *J Urol*, 1999, 162(1): 237-242.
- [17] Maeda N, Matsuoka N, Yamaguchi I. Possible involvement of the septo-hippocampal cholinergic and raphe-hippocampal serotonergic activations in the penile erection induced by fenfluramine in rats. *Brain Res*, 1994, 652(2): 181-189.