

• 实验研究 •

膀胱出口梗阻大鼠膀胱过度活动的研究

潘峰¹ 韩晓敏¹ 海波¹ 杨雄¹ 李兵¹ 庞自力¹ 曾甫清¹

[摘要] 目的:建立膀胱出口梗阻大鼠模型,诱发逼尿肌不稳定(DI),研究膀胱出口梗阻伴发膀胱过度活动的病理生理学特征。方法:选择 38 只成年 SD 雌性大鼠,随机分为模型组和对照组,结扎膀胱颈部建立膀胱出口梗阻模型。建模后 3、6、9、12 周采用 BI-410 生物机能实验系统测定膀胱压,以充盈期出现 DI 作为膀胱过度活动存在的标准,记录并计算 DI 阳性率和频率、最大排尿压(MVP)、最大膀胱容量(MCC)、膀胱顺应性(BC)和剩余尿量(PVR)。用光镜观察建模不同时期膀胱组织的病理学改变。结果:模型组大鼠 3、6、9、12 周 DI 阳性率分别为 37.50%、75.00%、75.00%、62.50%。MVP、MCC、BC、PVR 和 DI 频率较对照组增高($P < 0.01$),第 9 周大鼠 PVR、MVP、MCC 高于第 3、6 和 12 周。不同时期病理学改变呈现出膀胱容量增加、肌层逐渐增厚和纤维化的过程。结论:膀胱出口梗阻与逼尿肌不稳定的发生具有潜在的相关性,其病理学改变和尿流动力学参数反映了膀胱的病理生理学特点。

[关键词] 逼尿肌不稳定;膀胱过度活动;膀胱出口梗阻

[中图分类号] R694 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-1420(2012)03-0224-04

Overactive bladder syndrome triggered by bladder outlet obstruction

PAN Feng HAN Xiaomin HAI Bo YANG Xiong Li Bing PANG Zili ZENG Fuqing
(Department of Urology, Xiehe Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: PAN Feng, Email: panfengdi@yahoo.cn

Abstract Objective: We induced bladder detrusor instability(DI) in a rat model of bladder outlet obstruction(BOO) to explore the pathophysiologic characteristics of bladder overactivity. **Methods:** 38 adult female Sprague Dawley rats were randomly assigned to 2 groups: the BOO model group, created by ligating the bladder neck, and the control group. The cystometry was performed on Weeks 3, 6, 9 and 12 after surgery. The appearance of DI during the bladder storage phase served as the indicator of overactive bladder(OAB). The prevalence and the frequency of DI, maximum voiding pressure(MVP), maximum cystometric capacity(MCC), bladder compliance(BC) and post void residual(PVR) were calculated, and histopathological changes in the model group were reported for each time period. **Results:** The incidence of OAB in the model group was 37.5%, 75.0%, 75.0% and 62.5%, during Week 3, 6, 9, and 12, respectively. The frequency of DI, MVP, MCC, BC and PVR were significantly higher in the model group compared with controls($P < 0.01$). Pathological changes reported for each time period indicated thickening of the musculature of the bladder wall accompanied by fibrosis. **Conclusions:** There is a underlying relationship between bladder outlet obstruction and detrusor instability, the pathological changes and urodynamic parameters could reflect the characteristics of bladder pathophysiology.

Key words bladder outlet obstruction; detrusor instability; overactive bladder

国际尿控协会(ICS)2002 年将膀胱过度活动症(overactive bladder, OAB)定义为尿急,伴有或不伴有急迫性尿失禁,常伴尿频和夜尿增多,尿流动力学通常表现为逼尿肌不稳定(Detrusor instability, DI)^[1,2]。膀胱出口梗阻(bladder outlet obstruction, BOO)是引起 DI 的主要原因,通常继发于 BPH。有人研究表明 BPH 患者近半数合并 OAB 症状;女性膀胱颈梗阻、盆腔脏器脱垂者也易出现尿急、尿频等症状^[3,4]。在本研究中,我们采用

膀胱颈部结扎建立大鼠 BOO 模型,诱发逼尿肌不稳定,并对其尿流动力学特征及膀胱组织病理学进行研究,以探讨膀胱出口梗阻伴发逼尿肌不稳定的病理生理学变化。现报告如下。

1 材料与方法

1.1 模型建立

8 周龄雌性 SD 大鼠($n=38$),体重(250 ± 25)g,由华中科技大学同济医学院实验动物中心提供。随机分为模型组($n=32$)和对照组($n=6$)。模型组大鼠 10%水合氯醛腹腔注射麻醉后,将直径 1 mm 硬膜外导管经尿道外口缓缓置入膀胱,取下腹正中切口,解剖显露膀胱及近端尿道,丝线结扎颈部,拔

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院泌尿外科(武汉, 430022)

通信作者:潘峰, E-mail: panfengdi@yahoo.cn

除导管,关闭切口,肌注抗生素。对照组不予处理。

1.2 剩余尿量测定

正常大鼠排尿后,在麻醉状态下经尿道置入硬膜外导管,导尿记录剩余尿量(Post void residual, PVR),进行自身对照,然后建立 BOO 模型。在膀胱置管测压前,排尿后解剖显露膀胱,1 ml 注射器穿刺抽取尿液,测定 PVR。

1.3 膀胱置管及测压

膀胱测压前 2 天,将模型组大鼠麻醉,在无菌条件下取下腹正中切口显露膀胱,抽取剩余尿后,经膀胱顶部分别置入两根直径 1 mm 硬膜外导管,以 5-0 可吸收线做荷包缝合,膀胱腔内保留导管长度 5 mm,收紧荷包打结固定,经导管灌注生理盐水检查导管位置、通畅度及是否漏尿。导管走行于大鼠皮下,末端开口固定于颈背部皮肤,分别用于膀胱灌注和测压。对照组同法处理。

建模第 3、6、9、12 周采用 BL-410 生物机能实验系统对模型组和对照组大鼠进行清醒状态下膀胱测压。将大鼠置于固定笼(Ballman cage)中适应 0.5 h,机器调零后将置入膀胱顶部的两根导管分别接压力传感器与微量注射泵,以 5 ml/h 的速度泵入生理盐水。观察膀胱压力曲线,以充盈期逼尿肌出现不稳定收缩为标准确认存在 OAB,记录并计算 DI 阳性率和频率,以及膀胱最大排尿压(MVP)、最大膀胱容量(MCC)和膀胱顺应性(BC)。重复记录膀胱排尿活动 3~5 次,取以上参数平均值。

1.4 标本采集

实验完成后取出膀胱并纵行剖开,4%多聚甲醛固定,分别在膀胱三角区、颈部、底部及输尿管开口周围取材,石蜡包埋,5 μ m 切片,进行 HE 和 masson 染色,镜下观察膀胱组织病理改变情况。

1.5 统计学方法

实验结果以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 SPSS15.0 统计软件进行 t 检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PVR

大鼠 PVR 在建模第 3、6、9 周逐渐增多(图

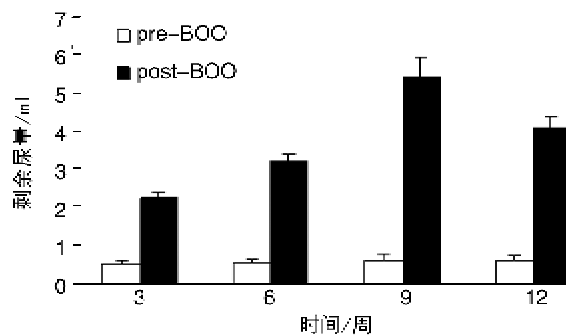


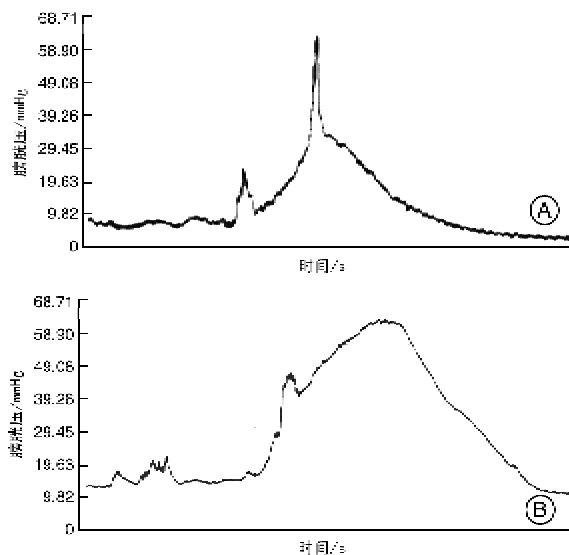
图1 大鼠建模前后 PVR

1)。第 9 周 PVR 高于第 3、6 和 12 周。

2.2 膀胱测压

正常大鼠膀胱在充盈期呈低压状态,排尿期膀胱压明显升高,随排尿活动进行而迅速回落。模型组大鼠在充盈期出现逼尿肌不稳定收缩,形成锯齿状图型(图 2),在 3、6、9、12 周 DI 阳性率分别为 37.50%、75.00%、75.00%、62.50%,与对照组比较,差异有显著统计学意义($P<0.01$),膀胱最大排尿压(MVP)、最大膀胱容量(MCC)、膀胱顺应性(BC)以及 DI 频率见表 1。

大鼠建模后不同时期 DI 频率、MVP、MCC、BC 均较对照组增高($P<0.01$),大鼠建模后第 9 周 DI 频率、MVP、MCC、BC 高于第 3、6 和 12 周。



A:对照组;B:模型组(注:1 mmHg=0.133 kPa)

图2 大鼠膀胱测压图

表1 模型组和对照组大鼠膀胱测压参数

分组	MVP/mmHg	MCC/ml	DI/(次·min ⁻¹)	BC/(ml·mmHg ⁻¹)
BOO3 周	63.78 $\pm$ 2.70 ¹⁾	3.10 $\pm$ 0.24 ¹⁾	3.62 $\pm$ 1.06 ¹⁾	0.33 $\pm$ 0.01 ¹⁾
BOO6 周	69.11 $\pm$ 2.26 ¹⁾	4.10 $\pm$ 0.19 ¹⁾	4.87 $\pm$ 1.24 ¹⁾	0.43 $\pm$ 0.01 ¹⁾
BOO9 周	73.53 $\pm$ 2.45 ¹⁾	5.46 $\pm$ 0.25 ¹⁾	6.37 $\pm$ 0.74 ¹⁾	0.69 $\pm$ 0.03 ¹⁾
BOO12 周	65.31 $\pm$ 3.11 ¹⁾	4.41 $\pm$ 0.24 ¹⁾	4.00 $\pm$ 0.75 ¹⁾	0.51 $\pm$ 0.10 ¹⁾
对照组	57.25 $\pm$ 3.32	1.20 $\pm$ 0.21	0.37 $\pm$ 0.51	0.28 $\pm$ 0.01

¹⁾ 与对照组相比差异有统计学意义 ($P<0.01$)

2.3 病理改变

正常大鼠膀胱黏膜光滑,无炎症水肿及充血,光镜下黏膜上皮细胞大小一致,无炎症细胞浸润,肌层与黏膜层厚度比值约为 1:1。模型组大鼠膀胱体积较正常组增大(图 3)。建模第 3 周光镜下膀胱壁肌层略增厚;第 6 周膀胱黏膜上皮细胞可见炎性细胞浸润,肌细胞肥大,肌层增厚,与黏膜层厚度比值为 1.5:1;第 9 周出现膀胱结石(3/8),光镜下肌层显著增厚,与黏膜层厚度比值达 2:1;第 12 周可见膀胱结石(4/8)和憩室(2/8),膀胱过度充盈,输尿管明显扩张,光镜下肌层变薄,大量胶原纤维沉积(masson 染色)。模型组与对照组大鼠膀胱组织病理改变见图 4。

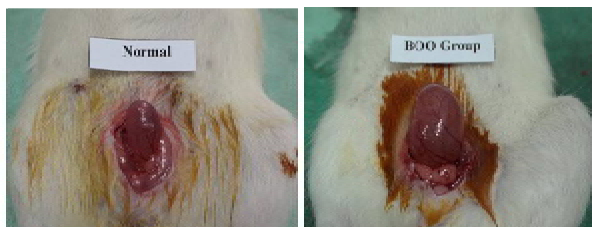
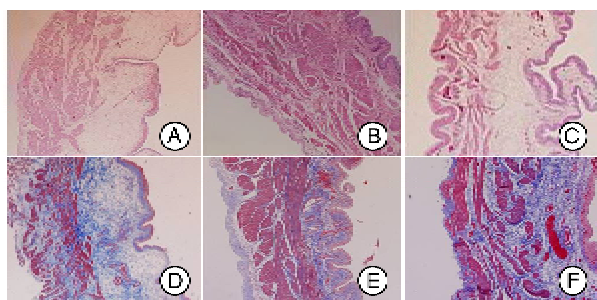


图 3 对照组和模型组大鼠膀胱大体观



A:对照组($\times 100$, HE);B:模型组第 9 周($\times 100$, HE);C:模型组第 12 周($\times 100$, HE);D:对照组($\times 100$, Masson);E:模型组第 9 周($\times 100$, Masson);F:模型组第 12 周($\times 100$, Masson)

图 4 对照组和模型组大鼠膀胱组织病理

3 讨论

膀胱过度活动症是国内外泌尿外科学界研究的热点之一,目前研究重点集中于异常的信号传入和逼尿肌过度活动的发病机制。正常的膀胱感觉功能是实现膀胱储尿和排尿生理过程的基础。介导排尿反射的两个主要传入纤维分别是有髓鞘的 A δ 纤维和无髓鞘的 C 纤维^[5],A δ 纤维主要存在于逼尿肌的胶原纤维组织内,可感受膀胱被动充盈并介导正常的脊髓-延髓-脊髓排尿反射;C 纤维位于膀胱黏膜及黏膜下层,主要感受伤害信号和初级痛觉,占膀胱传入纤维的 60%~70%。在膀胱充盈的不同时期,当传入神经纤维末梢敏感性增高,即使在膀胱低充盈状态下,也可获得与膀胱高度充盈所产生相同的冲动,使患者产生明显的尿频、尿急、尿

痛等下尿路症状^[6]。因此,传入神经功能障碍被认为是急迫性尿失禁和逼尿肌过度活动的发病机制^[7]。尿动力学检查可客观反映下尿路功能状态,是临床诊断排尿功能障碍的重要手段;针对实验动物的尿流动力学研究,也是探讨下尿路疾病病因的有效工具^[8]。用于研究 BOO 的模型动物种类很多,包括鼠,兔以及豚鼠等,这些模型常表现出与人类 BOO 相似的病理生理学特征^[9~12]。对实验动物进行尿流动力学检测通常处于麻醉状态,常用麻醉药物如水合氯醛、氯胺酮、戊巴比妥等可抑制逼尿肌的收缩活动和正常排尿反射,乌拉坦对正常排尿活动影响较小,但有学者报道乌拉坦麻醉下膀胱测压显示排尿阈压和最大排尿压升高^[13]。本实验组大鼠膀胱测压在清醒条件下进行,可准确监测膀胱功能状态和逼尿肌不稳定收缩活动^[14],避免麻醉药物对排尿活动的干扰。

模型组大鼠第 3 周膀胱测压即出现逼尿肌不稳定收缩(3/8),其阳性率随梗阻时间延长逐渐提高,在第 6 周和第 9 周均达 75.00%,PVR、MVP、MCC、BC 也逐渐增高,第 9 周达峰值。膀胱逼尿肌随梗阻时间延长逐渐增厚,第 9 周肌层与黏膜层厚度比值由正常状态下的 1:1 增至 2:1,逼尿肌不稳定收缩频率达 (6.37 ± 0.74) 次/min,最大膀胱压达 (73.53 ± 2.45) mmHg;第 12 周,膀胱壁肌层变薄,同时大量胶原纤维沉积,逼尿肌不稳定收缩阳性率及频率均较第 9 周下降,MVP 和 BC 也降低。膀胱出口梗阻后,逼尿肌内胶原含量明显增加^[15]。梗阻初期收缩蛋白含量超过胶原蛋白,BC 增高,当胶原蛋白含量超过收缩蛋白含量时,BC 降低。根据 Laplace 定律,膀胱大小、腔内压力与膀胱壁张力之间有着直接关系。膀胱出口梗阻导致 PVR 增多,膀胱容量增加,肌层增厚,腔内压力增高,膀胱壁内张力增加,刺激膀胱内传入神经,诱发膀胱出现充盈感和逼尿肌不稳定收缩。模型组大鼠不同时期膀胱容量和膀胱压出现先升高后降低的趋势,引起膀胱壁张力发生变化,逼尿肌不稳定收缩阳性率和频率相应发生改变。

综上所述,膀胱出口梗阻与逼尿肌不稳定的发生具有潜在的相关性,其病理学改变和尿流动力学参数反映了膀胱的病理生理学特点。

参考文献

- [1] ABRAMS P, CARDOZO L, FALL M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society [J]. *Neurourol Urodyn*, 2002, 21(2):167-178.
- [2] ABRAMS P. Describing bladder storage function: overactive bladder syndrome and detrusor overactivity [J]. *Urology*, 2003, 62(5): S28-S37.

- [3] CHEN Y, DU GH, CHEN Z, et al. The urodynamic diagnosis of benign prostatic hyperplasia with coexisting overactive bladder[J]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 2010, 48(23):1767-1770.
- [4] COYNE K S, MARGOLIS M K, KOPP Z S, et al. Racial differences in the prevalence of overactive bladder in the United States from the epidemiology of LUTS study[J]. *Urology*. 2012,79(1):95-101.
- [5] JUSZCZAK K, ZIOMBER A, WYCZOLKOWSKI M, et al. Urodynamic effects of the bladder C-fiber afferent activity modulation in chronic model of overactive bladder in rats[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2009, 60(4):85-91.
- [6] DINIS P, CHARRUA A, AVELINO A, et al. Intravesical resiniferatoxin decreases spinal c-fos expression and increases bladder volume to reflex micturition in rats with chronic inflamed urinary bladders[J]. *BJU Int*, 2004, 94(1):153-157.
- [7] CHENG C L, de GROAT W C. The role of capsaicin-sensitive afferent fibers in the lower urinary tract dysfunction induced by chronic spinal cord injury in rats[J]. *Exp Neurol* 2004,187(2):445-454.
- [8] GOLDSTEIN R E, WESTROPP J L. Urodynamic testing in the diagnosis of small animal micturition disorders[J]. *Clin Tech Small Anim Pract*, 2005, 20(1):65-72.
- [9] DRAKE M, GILLESPIE J, HEDLUND P, et al. Muscarinic stimulation of the rat isolated whole bladder: pathophysiological models of detrusor overactivity[J]. *Auton Autacoid Pharmacol*, 2006, 26(3): 261-266.
- [10] de JONGH R, DAMBROS M, HAENEN G R, et al. Partial bladder outlet obstruction reduces the tissue antioxidant capacity and muscle nerve density of the guinea pig bladder[J]. *Neurourol Urodyn*, 2009, 28(5):461-467.
- [11] MATSUMOTO S, HANAI T, MATSUI T, et al. Eviprost suppresses urinary oxidative stress in a rabbit model of partial bladder outlet obstruction and in patients with benign prostatic hyperplasia[J]. *Phytother Res*, 2010, 24(2):301-303.
- [12] YAZAKI J, AIKAWA K, SHISHIDO K, et al. Alpha-adrenoceptor antagonists improve bladder storage function through reduction of afferent activity in rats with bladder outlet obstruction[J]. *Neurourol Urodyn*, 2011, 30(3):461-467.
- [13] SMITH P P, KUCHEL G A. Continuous uroflow cystometry in the urethane-anesthetized mouse[J]. *Neurourol Urodyn*, 2010, 29(7):1344-1349.
- [14] PAN F, LIU D, HAN X M, et al. Urodynamic investigation of cyclophosphamide-induced overactive bladder in conscious rats[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(2): 321-325.
- [15] ALAN J W, LOUIS R K, ANDREW C N, et al. Campbell-walsh urology, 10th ed[M]. Philadelphia: Saunders, 2012:1779.

(收稿日期:2012-01-12)

2012 年英文编排的有关规定

《临床泌尿外科杂志》2012 年起英文编排将作出如下新的规定:①英文摘要的标题首写字母大写,其余均小写(例如:Using a period of standard percutaneous nephrolithotomy treat the calculous pyonephrosis)。②本刊的英文摘要作者姓名采用汉语拼音书写。由于汉语拼音只是中文姓名的罗马字母化,而不是英文文化,所以不要颠倒顺序,故英文摘要作者名称按汉语拼音法拼写:姓在前,名在后;而为了避免因声调错误或者名和姓搞不清楚而出现的尴尬,比方说 Li Yang(李洋? 拟或杨丽?),本刊采用姓均大写,名首字母大写,其余均小写,例如:叶永利, YE Yonli;双姓者采用连写,均大写,名同上,例如:欧阳汉, OUYANG Han;少数民族人名中,汉字姓名的模式同上,例如:韦国清, WEI Guoqing;非汉族姓名模式的少数民族,很多并没有姓(如藏族、蒙古族、维吾尔族),则名字的各部分首字母大写,例如:阿沛·阿旺晋美, Ngapoi Ngawang jigme。③英文摘要的单位须与中文单位相符,其下面须附英文通信作者及其电子邮箱,例如:Corresponding author: PAN Feng, Email: panfengdi@yahoo.cn。④按照英美等国出版社在排版时的原则,数字的 1~10 用单词表示,10 以上的数字用阿拉伯数字;英文句首不宜出现阿拉伯数字,例如:Method: 102 patients.....应修改为 Method: One hundred and two patients.....。

《临床泌尿外科杂志》编辑部