

α_{1D} -AR 与男性 LUTS 相关性的研究进展*涂红坚¹ 谷宝军^{2△}

[摘要] 下尿路症状(LUTS)包括储尿症状和排尿症状两方面,严重时明显影响患者的生活质量。 α_{1D} 肾上腺素能受体(α_{1D} -AR)与男性 LUTS 密切相关,本文结合基础研究,分别阐述了 α_{1D} -AR 分子结构、动物模型中膀胱出口梗阻对 α_{1D} -AR 表达水平的影响以及 α_{1D} -AR 对排尿功能及传入神经活性的调节,再根据临床研究,就 α_{1D} -AR 在梗阻膀胱中的功能性反应及其在人类膀胱中的作用、前列腺增生(BPH)患者中 α_{1D} -AR 表达水平的差异对药物反应的预测等问题的研究作一综述。

[关键词] 储尿症状;排尿症状; α_{1D} -AR;排尿功能紊乱;膀胱

doi: 10.13201/j.issn.1001-1420.2014.02.027

[中图分类号] R691 **[文献标识码]** A

Research progress of relationship between α_{1D} -adrenoceptor and male lower urinary tract symptoms

TU Hongjian¹ GU Baojun²

(¹Medical College of Soochow University, Suzhou, Jiangsu, 215006, China; ²Department of Urology, Shanghai 6th People's Hospital, Shanghai Jiaotong University)

Corresponding author: GU Baojun, E-mail: baojun70@sohu.com

Abstract Lower urinary tract symptoms (LUTS) consist of storage symptoms and voiding symptoms, and they severely affect patients' quality of life, α_{1D} adrenoceptor (α_{1D} -AR) is closely related to male LUTS. This paper, supported by the basic studies, described molecular structure of α_{1D} -AR and influence of the bladder outlet obstruction on α_{1D} -AR expression level. Voiding function and afferent nerve activity modulation through α_{1D} -AR are also discussed in this article. According to the clinical research, we reviewed the functional responses of α_{1D} -AR in obstructed bladder and the role in human bladder, the differences of α_{1D} -AR expression levels in BPH patients so as to predict drug response.

Key words storage symptoms; voiding symptoms; α_{1D} -AR; voiding dysfunction; bladder

下尿路症状(lower urinary tract symptoms, LUTS)可由储尿与排尿功能障碍所引起,前者表现为尿频、尿急、急迫性尿失禁等膀胱刺激症状,后者则表现为排尿等待、困难、甚至尿潴留或充盈性尿失禁等后尿道梗阻症状,均可影响患者的生活质量及泌尿系功能而需要积极治疗。目前对膀胱、尿道、前列腺中 α_{1D} 肾上腺素能受体(α_{1D} -adrenoceptors, α_{1D} -AR)的研究主要集中在其表达水平与膀胱出口梗阻(bladder outlet obstruction, BOO)之间的关系以及 α_{1D} -AR 在这些器官中的功能。从人类首次通过分子生物学手段在动物模型的尿路上皮中分离出 α_{1D} -AR 到萘哌地尔等药物用于临床治疗 LUTS, α_{1D} -AR 阻滞剂的应用经历了漫长的过程,目前 α_{1D} -AR 阻断剂是其非手术治疗 LUTS 应用最普遍的药物之一。

1 基础研究

1.1 α_{1D} -AR 结构

* 基金项目:国家自然科学基金项目(编号 30872568),上海市科委启明星追踪项目(编号 09QH1402000)

¹ 苏州大学医学部(江苏苏州,215006)

² 上海交通大学附属第六人民医院泌尿外科

[△] 审校者

通信作者:谷宝军, E-mail: baojun70@sohu.com

α_{1D} -AR 属于 G 蛋白偶联的膜表面受体,有 7 个跨膜螺旋,为单一的多肽链。其氨基末端位于细胞外,有 90 个左右氨基酸。 α_{1D} -AR 羧基端位于细胞内,氨基酸序列的同源性于另外两种亚型较小。跨膜区域由 3 个细胞内和 3 个细胞外回环结构组成,在该区域大约第 7 个跨膜螺旋后的第 16 个氨基酸有一个保守的半胱氨酸残基,可能与翻译后的硫酯化过程有关^[1]。大鼠与人类的 α_{1D} -AR 非常相似但并不完全相同,全序列的相同性达到了 83%。大鼠的同系物拥有 561 个氨基酸的长度,蛋白分子量为 59 364 Da,然而人类的 α_{1D} -AR 氨基酸长度为 572 个,蛋白分子量达到 60 462 Da,人类和大鼠的 α_{1D} -AR 光亲和标记的估计 Mr 值为 70 ~ 80 kDa^[2],大鼠的受体亚型中发现其潜在的 N 糖基化位点位于 N60 和 N76 上,因此,糖基化作用有可能用来解释其蛋白分子量和估计 Mr 值的不同,但是,也有其他因素的参与。人和大鼠 α_{1D} -AR 的潜在跨膜结构域以及胞内和胞外的,几乎拥有相同的长度和序列或差别也只在每个节段有 0~1 个氨基酸的不同,而主要的差异出现在氨基和羧基尾,在人类的 α_{1D} -AR 氨基末端有 95 个氨基酸,而大鼠中只有 90 个氨基酸;相似的,在人类 α_{1D} -AR 的羧基

的胞质尾区有 167 个氨基酸,而大鼠中只有 161 个氨基酸^[1]。

1.2 动物模型中 BOO 对 α_{1D} -AR 表达水平的影响

在动物实验中,Hampel 等^[3]发现,和对照组相比,BOO 的实验组大鼠膀胱重量增加了 6 倍,并且尿频的次数显著地增加,虽然膀胱内 α_1 -AR 密度没有增加,但 α_{1D} -AR 亚型的表达比例却有显著改变。由原来的 25% 上升到 75%,对其受体亲和力研究发现, α_{1D} -AR 对内源性去甲肾上腺素的亲和力是 α_{1A} -AR、 α_{1B} -AR 的 10~100 倍。Gonzalez 通过制作 BOO 的新西兰兔模型,经病理学及生理-药理学实验后指出,在 BOO 之后,逼尿肌中占主导的受体亚型为 α_{1D} -AR,且逼尿肌对 α_1 -AR 激动剂的反应明显增强^[4]。Chen 等^[5]的实验也得出了相似的结论,和对照组相比,BOO 组大鼠膀胱内 α_{1D} -AR mRNA 亚型表达更高,Gu 等^[6]通过使用排尿记录仪观察 BOO 大鼠的排尿次数,在大鼠皮下置入渗透泵,分别给予坦索罗辛($\alpha_{1A/1D}$ -AR 拮抗剂)和 5-Me-urapidil(选择性 α_{1A} -AR 拮抗剂),发现坦索罗辛组比 5-Me-urapidil 更有效地减少排尿次数,支持了 α_{1D} -AR 可能参与了储尿症状的产生。因此 α_{1D} -AR 拮抗剂可能成为 BOO 患者干预治疗的目标药物之一,它们能使膀胱更加稳定,控制储尿症状。

Dmitrieva 等^[7]利用大鼠的膀胱研究年龄是否影响 α_{1D} -AR 的表达及老龄大鼠中 α_{1D} -AR 介导的收缩调节的改变(免疫荧光染色法)发现 α_{1D} -AR 存在于膀胱上皮的各个部分,Western blotting 证实老龄大鼠膀胱上皮表达 α_{1D} -AR 的量比年轻大鼠的多,苯肾上腺素以浓度依赖性的方式增加年轻大鼠和老龄大鼠的膀胱内压,但经苯肾上腺素处理后,老龄大鼠膀胱内压较年轻大鼠显著升高。无论是老龄大鼠还是年轻大鼠,哌唑嗪和 BMY7378(一种 α_{1D} -AR 拮抗剂)都能减少由苯肾上腺素引起的浓度依赖性的收缩反应,但 BMY7378 在老龄大鼠中产生的抑制作用更强。这项研究结果说明 α_{1D} -AR 在老龄大鼠膀胱上皮中过度表达,导致其收缩反应随之增强。

1.3 α_{1D} -AR 对排尿功能及传入神经活性的调节

最近报道的两组实验利用基因敲除的大鼠模型说明 α_{1D} -AR 在基因敲除的大鼠排尿中起着独特的作用。Chen 等^[5]证实 α_{1D} -AR 对调节膀胱功能起着重要的作用,相对于野生型(WT)大鼠, α_{1D} -AR 基因敲除(KO)的大鼠平均每日排尿次数明显减少(α_{1D} -AR KO 大鼠为 9 次,WT 大鼠为 16 次),平均每次排尿量明显增加。膀胱内压测定分析证实,与 WT 大鼠相比, α_{1D} -AR KO 大鼠有着更大的膀胱容量和每次排尿量。此外,Wang 等^[8]提出,

局部释放的去甲肾上腺素会激活膀胱上皮的 α_{1D} -AR 并影响膀胱的功能。膀胱内压测量法证实,在 WT 大鼠中,用去甲肾上腺素对其进行膀胱灌注可剂量依赖性地缩短其收缩的间隔时间,但最大排尿压力并没有改变。相反,用去甲肾上腺素对 α_{1D} -AR KO 大鼠进行膀胱灌注时,其膀胱收缩的间隔时间没有改变,此结果表明 α_{1D} -AR 在释放大甲肾上腺素引起排尿反射过程中起着重要作用。

Ishihama 等^[9]用 Western blotting 和免疫组化等方法证实大鼠的膀胱尿路上皮表达 α_{1D} -AR 的水平,抑制这种受体后使得传入神经减少从而影响排尿反射。对清醒大鼠用 0.1% 醋酸溶液进行持续的膀胱内灌注,从膀胱内压测量图中可以看出,服用萘哌地尔(一种选择性的 α_{1D} -AR 拮抗剂)能延长大鼠膀胱收缩的间隔时间(是对照组的 143%),萘哌地尔能抑制由膀胱扩张和醋酸灌注引起的膀胱传入神经的兴奋作用,并在膀胱扩张时降低 ATP 的水平,Sugaya 等^[10]也报道了这种现象,即用 0.1% 醋酸溶液对膀胱进行持续灌注并作膀胱内压测量分析,萘哌地尔能够影响膀胱受到刺激后其 ATP 水平及膀胱活动。服用萘哌地尔治疗后,可使收缩的间隔时间恢复正常,膀胱上皮释放 ATP 水平降低,因此,萘哌地尔在膀胱活动中的抑制作用一定程度上是由于阻断 ATP 在膀胱上皮的释放产生的。

2 临床研究

2.1 α_{1D} -AR 在梗阻膀胱中的功能性反应

Nomiya 等^[11]发现 α_1 -AR 在人类的正常膀胱中呈低水平表达,与对照组相比,BOO 的患者 α_{1D} -AR mRNA 的表达增加了 1.8 倍。另一项有趣的发现是,苯肾上腺素在 BOO 患者中能引起膀胱收缩震荡和强直收缩两种收缩形式,它们都能被坦索罗辛剂量依赖性地抑制, α_{1D} -AR 拮抗剂 BMY7378 通过改变苯肾上腺素诱发的剂量-反应曲线也能够达到抑制作用。这些结果和先前的动物实验研究都支持这种假说^[3],即 α_{1D} -AR 在伴有储尿症状的男性 LUTS 中具有重要作用。最近一份研究阐述了伴有 LUTS 和良性前列腺梗阻(BPO)的男性患者膀胱黏膜中表达 α_{1D} -AR mRNA 和尿动力结果之间的关系^[12],将上述患者分为两组,第一组 FDV(初始尿意容积) ≤ 200 ml 和/或 SDV(强烈尿意容积) ≤ 300 ml;第二组 FDV ≥ 201 ml 和/或 SDV ≥ 301 ml,这两组患者的膀胱黏膜上都表达 α_{1A} 、 α_{1B} 和 α_{1D} 受体的 mRNA,比较两组患者 α_{1A} -AR 和 α_{1B} -AR mRNA 的表达量,发现没有明显的不同,然而,与第二组患者相比,第一组患者的膀胱黏膜上表达的 α_{1D} -AR mRNA 明显增加。这项发现阐述了尿动力学感觉参数和泌尿道上皮 α_1 -AR 亚型 mRNA 表达水平之间的关系,它提示我们 α_{1D} -AR

对具有储尿症状的男性 LTUS 有重要作用。

2.2 α_{1D} -AR 在人类膀胱中的作用

自从非选择性 α_1 -AR 特拉唑嗪改善夜尿症状以来,研究认为是 α_1 -AR 中的一种(或多种)亚型产生了这种效应,这种效应可以用排尿的频率-尿量图(FVC)来评估^[13]。在 FVC 中,坦索罗辛(一种 $\alpha_{1A/1D}$ 选择性受体拮抗剂,对 α_{1A} 选择性更强)和萘哌地尔(一种 $\alpha_{1D/1A}$ 选择性受体拮抗剂,对 α_{1D} 选择性更强)通过减少夜尿的尿量来减少夜尿的频率^[14,15]。相反,在 FVC 中,西洛多辛(一种 α_{1A} 高选择性受体拮抗剂)却不能减少夜尿的频率^[16]。但是,是否通过对 α_{1A} 和 α_{1D} 高选择性受体拮抗剂对膀胱储尿功能影响的比较,就能证明 α_{1D} -AR 与 LUTS 相关呢? Nishion 等^[17] 给出了一份证据,他们通过随机交叉实验比较了坦索罗辛和萘哌地尔两种药物,通过对平均前列腺体积为 20 ml 并伴有严重症状(IPSS 总分 ≥ 20) 的患者进行研究,发现坦索罗辛和萘哌地尔在改善排尿症状和 IPSS 总分方面无明显差异,但是,就缓解储尿症状而言,尤其是夜尿症,萘哌地尔的效果明显优于坦索罗辛。除此以外,两种药物都能降低 BOO 评分。Kakizaki 等^[18] 也同样对逼尿肌的过度活动进行了研究,他们通过膀胱灌注测压的方法对伴有 IPSS 中的储尿症状评分(尿频、尿急和夜尿) ≥ 7 的前列腺增生(BPH)患者进行研究,发现在服用萘哌地尔进行治疗前,9 个患者都存在逼尿肌的过度活动,服用萘哌地尔后,膀胱灌注测压表明,患者膀胱的排尿量有显著的增加,从 (174 ± 92) ml 增加到 (259 ± 109) ml,这些研究支持这样一个观点,即 α_{1D} -AR 在排尿的感觉传入神经活动中可能具有重要作用。

2.3 BPH 患者前列腺中 α_{1D} -AR 表达水平的差异对药物反应的预测

最近有研究表明,通过 RT-PCR 法发现,除 α_{1A} -AR 外,人类的前列腺组织中同样存在 α_{1D} -AR^[19]。这份研究表明 α_{1A} -AR 和 α_{1D} -AR 在前列腺中的中位表达水平(四分位数法)没有明显的差异,分别为 1.25(0.66~2.45)和 1.18(0.71~2.27) $\times 10^3$ 拷贝,而且, α_1 -AR 的两种亚型 α_{1A} -AR 和 α_{1D} -AR 中的 mRNA 平均表达率分别为 41.2% 和 49.1%。前列腺组织中 α_{1D} -AR 亚型的 mRNA 的表达和 α_{1D} -AR 亚型选择性受体拮抗剂的临床疗效之间的相关性已经有所报道^[20]:把患者分为两组,这两组患者都经过了前列腺穿刺活检以排除前列腺的恶性肿瘤,给予坦索罗辛和萘哌地尔治疗,根据前列腺中 α_1 -AR 亚型优势的不同,坦索罗辛和萘哌地尔的临床疗效有所区别,如果 α_{1A} -AR 亚型占优势,则坦索罗辛更有临床疗效;反之,如果 α_{1D} -AR 亚型占优势,则萘哌地尔更有临床疗效。虽然这份研究对 BPH 的患者没有多大的临床可用

性,因为不是所有的 BPH 患者都需要做前列腺穿刺活检,但是前列腺中 α_{1D} -AR mRNA 的表达水平可以作为其亚型受体拮抗剂临床疗效的预测指标。也许 α_1 -AR 各亚型表达水平的差异才是导致这些药物疗效不同的根源。

3 总结

综上所述,下尿路中 α_{1D} -AR 的存在提示我们这种亚型可能在男性 LUTS 的病理生理中具有重要作用。 α_{1D} -AR 对人类下尿路功能的影响和极高的药用价值使得学者们期望对其有更为深入的了解,如果能研制一种针对膀胱 α_{1D} -AR 的特异性药物,可为我们临床上治疗 LUTS 症状以及减少药物治疗的不良反应提供新的途径和方法。

【参考文献】

- 1 Garcia-Sáinz J A, Vázquez-Cuevas F G, Romero-Avila M T. Phosphorylation and desensitization of α_{1D} -adrenergic receptors[J]. *Biochem J*, 2001, 353(Pt 3): 603-610.
- 2 Garcia-Sáinz J A, Rodríguez-Pérez C E, Romero-Avila M T. Human α_{1D} adrenoceptor phosphorylation and desensitization[J]. *Biochem Pharmacol*, 2004, 67(10): 1853-1858.
- 3 Hampel C, Dolber P C, Smith M P, et al. Modulation of bladder α_{1A} -adrenergic receptor subtype expression by bladder outlet obstruction[J]. *J Urol*, 2002, 167(3): 1513-1521.
- 4 González Enguita C, Vela Navarrete R, Salcedo de Diego A, et al. Categorization of adrenergic α_1 receptors in detrusor of patients with obstructive BPH. Initial study on experimental animal model[J]. *Actas Urol Esp*, 2003, 27(9): 684-691.
- 5 Chen Q, Takahashi S, Zhong S, et al. Function of the lower urinary tract in mice lacking α_{1D} -adrenoceptor[J]. *J Urol*, 2005, 174(1): 370-374.
- 6 Gu B, Reiter J P, Schwinn D A, et al. Effects of α_{1A} -adrenergic receptor subtype selective antagonists on lower urinary tract function in rats with bladder outlet obstruction[J]. *J Urol*, 2004, 172(2): 758-762.
- 7 Dmitrieva N, Zhang G, Nagabukuro H. Increased α_{1D} adrenergic receptor activity and protein expression in the urinary bladder of aged rats[J]. *World J Urol*, 2008, 26(6): 649-655.
- 8 Wang X J, Matsumoto-Miyai K, Yoshizumi M, et al. Urothelial α_{1D} receptor is predominantly involved in the adrenergic facilitation of micturition reflex[J]. *LUTS*, 2009, 1(s1): S10-S14.
- 9 Ishihama H, Momota Y, Yanase H, et al. Activation of α_{1D} adrenergic receptors in the rat urothelium facilitates the micturition reflex[J]. *J Urol*, 2006, 175(1): 358-364.
- 10 Sugaya K, Nishijima S, Tasaki S, et al. Effects of propiverine and naftopidil on the urinary ATP level and

- bladder activity after bladder stimulation in rats[J]. *Neurosci Lett*, 2007, 429(2-3): 142-146.
- 11 Nomiya M, Yamaguchi O. A quantitative analysis of mRNA expression of alpha 1 and beta-adrenoceptor subtypes and their functional roles in human normal and obstructed bladders[J]. *J Urol*, 2003, 170(2 Pt 1): 649-653.
 - 12 Kurizaki Y, Ishizuka O, Imamura T, et al. Relation between expression of $\alpha(1)$ -adrenoceptor mRNAs in bladder mucosa and urodynamic findings in men with lower urinary tract symptoms[J]. *Scand J Urol Nephrol*, 2011, 45(1): 15-19.
 - 13 Paick J S, Ku J H, Shin J W, et al. alpha-blocker monotherapy in the treatment of nocturia in men with lower urinary tract symptoms: a prospective study of response prediction[J]. *BJU Int*, 2006, 97(5): 1017-1023.
 - 14 Yoshida M, Inadome A, Masunaga K, et al. Effectiveness of tamsulosin hydrochloride and its mechanism in improving nocturia associated with lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia[J]. *Neurourol Urodyn*, 2010, 29(7): 1276-1281.
 - 15 Yokoyama O, Aoki Y, Tsujimura A, et al. $\alpha(1)$ -adrenoceptor blocker naftopidil improves sleep disturbance with reduction in nocturnal urine volume[J]. *World J Urol*, 2011, 29(2): 233-238.
 - 16 Watanabe M, Yamanishi T, Mizuno T, et al. Effects of silodosin on lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia: evaluation by frequency/volume chart[J]. *LUTS*, 2010, 2(1): 31-36.
 - 17 Nishino Y, Masue T, Miwa K, et al. Comparison of two $\alpha(1)$ -adrenoceptor antagonists, naftopidil and tamsulosin hydrochloride, in the treatment of lower urinary tract symptoms with benign prostatic hyperplasia: a randomized crossover study[J]. *BJU Int*, 2006, 97(4): 747-751.
 - 18 Kakizaki H, Tanaka H, Mitsui T, et al. Clinical efficacy of $\alpha(1)$ -blocker naftopidil in patients with overactive bladder associated with benign prostatic hyperplasia[J]. *LUTS*, 2009, 1(1): 35-39.
 - 19 Kojima Y, Sasaki S, Shinoura H, et al. Quantification of $\alpha(1)$ -adrenoceptor subtypes by real-time RT-PCR and correlation with age and prostate volume in benign prostatic hyperplasia patients[J]. *Prostate*, 2006, 66(7): 761-767.
 - 20 Kojima Y, Sasaki S, Kubota Y, et al. Expression of $\alpha(1)$ -adrenoceptor subtype mRNA as a predictor of the efficacy of subtype selective $\alpha(1)$ -adrenoceptor antagonists in the management of benign prostatic hyperplasia[J]. *J Urol*, 2008, 179(3): 1040-1046.

(收稿日期:2013-10-23)

(上接第177页)

- 14 刘刚, 梁建波. B超 X线联合引导下微创经皮肾镜治疗无积水肾铸型结石[J]. *微创医学*, 2006, 1(3): 165-167.
- 15 覃沃浩, 叶向东, 梁其仲. B超与 X线定位行经皮肾镜气压弹道碎石术效果比较[J]. *当代医学*, 2012, 18(22): 85-86.
- 16 Gu Z, Qi J, Shen H, et al. Percutaneous nephroscopic with holmium laser and ultrasound lithotripsy for complicated renal calculi[J]. *Lasers Med Sci*, 2010, 25(4): 577-580.
- 17 张栩亮, 权伟合, 李虎宜, 等. 经皮肾镜碎石术治疗肾结石两种碎石方式的疗效与安全性[J]. *职业与健康*, 2011, 27(22): 2653-2655.
- 18 高伟, 李逊, 何永忠, 等. 微创经皮肾镜下双导管超声碎石清石系统与气压弹道碎石术治疗铸型肾结石的对比研究[J]. *中华腔镜泌尿外科杂志(电子版)*, 2011, 5(6): 448-452.
- 19 刘永达, 袁坚, 李逊, 等. 微创经皮肾镜取石术并发严重出血的处理[J]. *中国医师杂志*, 2006, 8(4): 479-481.
- 20 Mousavi-Bahar S H, Mehrabi S, Moslemi M K. Percutaneous nephrolithotomy complications in 671 consecutive patients: a single-center experience[J]. *Urol J*, 2011, 8(4): 271-276.
- 21 李外英. 微创经皮肾镜碎石取石术的出血原因与防治[J]. *临床研究*, 2011, 18(11): 46-48.
- 22 刘宇, 唐正严, 祖雄兵, 等. 微创经皮肾镜取石术出血原因分析及临床对策[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2008, 23(2): 102-104.
- 23 Skolarikos A, de la Rosette J. Prevention and treatment of complications following percutaneous nephrolithotomy[J]. *Curr Opin Urol*, 2008, 18(2): 229-234.
- 24 Vorrakitpokatorn P, Permtongchuchai K, Raksamani E O, et al. Perioperative complications and risk factors of percutaneous nephrolithotomy[J]. *J Med Assoc Thai*, 2006, 89(6): 826-833.
- 25 Malhotra S K, Khaitan A, Goswami A K, et al. Monitoring of irrigation fluid absorption during percutaneous nephrolithotripsy: the use of 1% ethanol as a marker[J]. *Anaesthesia*, 2001, 56(11): 1103-1106.
- 26 刘永达, 袁坚, 李逊, 等. 微创经皮肾镜取石术的并发症及其防治[J]. *中华外科杂志*, 2008, 46(3): 200-202.
- 27 Michel M S, Trojan L, Rassweiler J J. Complications in percutaneous nephrolithotomy[J]. *Euro Urol*, 2007, 51(4): 899-906.
- 28 张晓春, 钱庆鹏. 经皮肾镜取石术的并发症及其处理[J]. *现代实用医学*, 2007, 19(4): 262-264.

(收稿日期:2013-06-26)