文章编号:1000-5404(2005)05-0399-03

论著

排尿梗阻大鼠尿动力学及逼尿肌不稳定动态变化的研究

范立新,宋 波,李龙坤,周逢海,李 蕾 (第三军医大学西南医院全军泌尿外科中心,重庆 400038)

提 要:目的 观察大鼠排尿梗阻后膀胱功能的动态变化以及逼尿肌不稳定的发生、发展进程,确定选择不稳定膀胱模型的最佳时期。**方法** 结扎膀胱颈部形成膀胱出口不完全性梗阻,留置膀胱造瘘,清醒状态下进行不同时期膀胱功能尿流动力学检测。**结果** 与对照组相比,所有梗阻组动物膀胱容量、残余尿量均显著增加,排尿压与顺应性增加,出现膀胱自发性收缩。在梗阻的第5、6周,96%的动物发生膀胱不稳定性收缩,并有一相对稳定期,而到第8周,排尿压、顺应性与自发性收缩因膀胱功能严重损害呈下降趋势。**结论** 膀胱出口梗阻后膀胱功能呈进行性损害;梗阻第5、6周的动物是用来研究DI发生机制和病理生理变化的良好模型。

关键词: 逼尿肌不稳定;膀胱出口梗阻;尿流动力学
中图法分类号: R-332; R334.3; R694.2 **文献标识码:** A

Dynamic analysis of urodynamics and detrusor instability of bladder outlet obstruction in rats

FAN Li-xin, SONG Bo, LI Long-kun, ZHOU Feng-hai, LI Lei (Urinary Surgery Research Center, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To observe the occurrence of the detrusor instability (DI) in rats after the bladder outlet obstruction and choose the best period for building the model of unstable bladder. **Methods** Partial obstruction was established by ligation of the bladder neck and the bladder stoma was reserved. Urodynamic indexes in conscious rats at different time points were detected. **Results** Compared with those in the control group, the bladder volume and the residual urine increased significantly with the enhancement of the voiding pressure and the compliance and the spontaneous contraction activity of the bladder. In the period from 5 to 6 weeks, instability was found in 96% rats, and remained unchanged in a relative phase. However, after 8 weeks, voiding pressure, compliance, and the spontaneous contraction activity of the bladder decreased. **Conclusion** Bladder functions may be destroyed progressively after bladder outlet obstruction, and the rats between 5 to 6 weeks are the ideal model for the studies of the mechanisms and the pathophysiological changes of DI.

Key words: detrusor instability; bladder outlet obstruction; urodynamics

膀胱出口梗阻(bladder outlet obstruction, BOO)是引起膀胱功能改变、出现不稳定膀胱的最常见原因。近年来国内外采用了多种动物和方法建立膀胱出口梗阻模型,用于研究梗阻后膀胱病理生理变化以及逼尿肌不稳定(detrusor instability, DI)的发生机制。本研究通过改良膀胱出口梗阻模型的建立方法,对梗阻后不同时期膀胱功能改变与DI的发生、发展进行了详细的动态观察与分析,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 动物

雌性Wistar大鼠40只(由我校实验动物中心提供),年龄35~40 d,体质量130~150 g,查表法随机分为对照组10只,手术组30只。

1.2 手术方法

采用膀胱颈部结扎法形成不完全性膀胱出口梗阻。步骤如下:0.3%戊巴比托钠1.2~1.5 ml腹腔内注射麻醉。腹部及会阴部2%碘伏消毒,取下腹正中切口,长1 cm,于腹直肌旁钝性分离,打开腹腔,显露膀胱。自尿道外口插入外径1 mm软质硬膜外麻醉管入膀胱,眼科镊将膀胱并导管轻轻提起,尖镊钝性分离膀胱颈部,颈部因血循环丰富呈鲜红色,易与膀胱体部区别。膀胱颈游离后用1号丝线结扎,注意勿穿破尿道,松紧度以线结刚靠近导管为宜。经导管向膀胱内注入生理盐水0.3~0.4 ml,膀胱膨胀后退出导管,16号注射针头于膀胱顶部穿破,迅速插入一长15 cm软质硬膜外麻醉管进行膀胱造瘘,造瘘管膀胱内保留0.3~0.5 mm,可吸收线紧密结扎造瘘口并用脂肪组织覆盖,用4号丝线固定造瘘管于腹壁肌肉,然后在腹、背、颈部皮下打一隧道将造瘘管引出,外露部分保留2~3 cm,7号丝线固定。全层缝合腹膜及腹壁肌肉,1号丝线缝合皮肤。

作者简介:范立新(1966-),男,湖南省冷水江市人,博士,主治医师,主要从事尿动力学方面的研究。电话:(020)61657284,E-mail:lixin19661@hotmail.com

收稿日期:2004-06-18;修回日期:2004-12-10

造瘘管敞口以防膀胱压力上升导致尿外渗，术后第2天用火灸法封闭造瘘管，皮下埋藏，7号丝线在腹、背、颈部各缝合1针固定以防滑动。对照组除膀胱颈部未结扎外，其它步骤均与手术组一致。手术鼠术后均给予青霉素2万单位腹腔内注射1次，饮水中加盐酸土霉素(400 mg/L，国产)3 d。

1.3 尿动力学检测

在术后1、3、5、6、8周进行。将大鼠置于一限制笼中，勿需麻醉，于颈部导管埋藏处切一小口，将导管挑出，剪去封闭端，插入一1号注射针头，经三通装置连接微量灌注泵与尿动力学检查仪，灌注速度为：对照组0.02～0.1 ml/min，手术组0.05～2 ml/min，一次检测周期大约为5 min，从灌注开始到排尿时停止。腔内压由尿动力学检查仪记录，残余尿则通过造瘘管直接测量，检测参数为：膀胱容量(排尿量＋残余尿)、排尿百分比(排尿量/膀胱容量×100%)、排尿阈压(逼尿肌开始收缩时的压力－灌注开始时的压力)、排尿压(排尿最大压－排尿阈压)、膀胱顺应性(膀胱容量/排尿阈压)、膀胱自发收缩活动(逼尿肌收缩所产生的压力波动数/min)。每只大鼠检测3次，取均值。检测完毕后用火灸法将导管末端封闭，埋藏于皮下并固定以便下次检测，缝合切口，整个过程大鼠始终处于清醒状态。

1.4 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用SPSS10.0统计软件，行单因素方差分析。

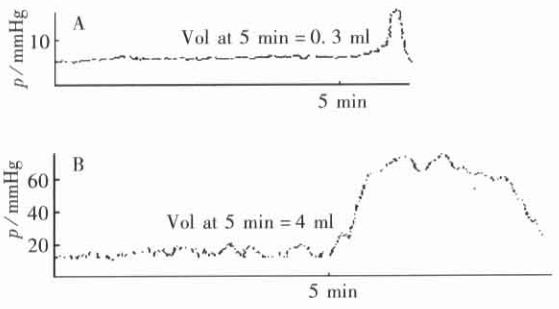
2 结果

2.1 BOO模型的建立与观察

对照组在饲养过程中无死亡，梗阻组有2只分别在术后第9、10天死亡，占7%，死亡原因估计为手术过程中膀胱颈部结扎过紧，严重尿潴留导致肾功能衰竭；出现膀胱结石5只，占18%；尿路感染2只，占7%。术后第6周，清醒状态下的充盈膀胱功能测定曲线，对照组动物为正常膀胱曲线，膀胱在低压下充盈，产生一尖锐的逼尿肌收缩波。手术动物表现为膀胱出口梗阻曲线，膀胱充盈期自发收缩活动明显增加，即出现逼尿肌不稳定(DI)，见图1。此外，膀胱的排尿阈压与排尿压均明显升高。

2.2 膀胱自发收缩活动及体积、压力参数

手术梗阻组部分动物在术后第1周即出现膀胱自发收缩活动，30只动物中有9只发生逼尿肌不稳定收缩，占30.0%；到第6周，在28只存活动物中，有27只发生DI，占96.4%，自发收缩活动次数在第5周、第6周达到相对稳定水平，两者间比较统计学差别不显著($P>0.05$)；而到第8周，DI发生率为100%，但自发收缩活动次数减少，与第5、6周相比，有显著统计学差别($P<0.05$)。手术对照组10只动物中，一直到第8周，仅1只出现膀胱自发收缩活动，与梗阻组比较，有显著统计学差别($P<0.01$)，见表1。



A: Control; B: Six weeks after obstruction

图1 膀胱功能测定曲线

Fig 1 Cytometric tracings

表1 正常及BOO大鼠膀胱尿动力学动态变化 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 The dynamic changes of bladder urodynamics in control and BOO rats ($\bar{x} \pm s$)

	n	Percent void	Pressure at voiding (p/mmHg)	Bladder compliance (ml/mmHg)	Contractions (t/min)
Control★	10	81.5±12.2	12.3±1.5	0.19±0.02	0.3±0.0
BOO	28				
1 week		48.8±8.4	26.1±4.4	0.27±0.08	3.6±0.5
3 weeks		56.4±11.6	30.7±5.3	0.96±0.01	2.7±0.4
5 weeks		17.9±5.1	51.9±1.8▲	0.74±0.16▲	4.8±0.4▲
6 weeks		15.3±6.2	46.1±2.0▲	0.79±0.08▲	5.2±0.3▲
8 weeks		3.7±1.3	23.5±3.8	0.57±0.11	3.4±0.6
F		16.01	9.23	18.46	5.53
P		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

▲: $P<0.05$, *vs* BOO 8 weeks; ★: $P<0.01$, *vs* control

在第6周，梗阻组体积参数：膀胱容量为(5.6±1.8)ml；排尿量为(0.75±0.25)ml，残余尿量为(4.8±1.5)ml；压力参数：排尿阈压为(11.3±2.1)mmHg，最大排尿压为(46.1±2.0)mmHg。膀胱容量、排尿量、残余尿量、排尿百分比、排尿阈压和最大排尿压与手术对照组进行比较，存在统计学差异($P<0.01$)，见表2。手术梗阻组排尿压与膀胱顺应性在第8周后下降，与第5、6周相比，有统计学差别($P<0.05$)，见表1。

表2 手术对照组与梗阻组(第6周)体积压力参数比较

Tab 2 Comparisons of pressure and volume parameters between control and BOO (6th week)

	n	Max. bladder capacity(V/ml)	Voided volume (V/ml)	Residual volume (V/ml)	Threshold pressure (p/mmHg)	Max. voiding pressure(p/mmHg)	Compliance (ml/mmHg)	Contraction (t/min)
Control*	10	0.5±0.1	0.20±0.03	0.02±0.00	1.6±0.5	12.3±1.5	0.19±0.02	0.3±0.0
BOO(6th week)	28	5.6±1.8	0.75±0.25	4.8 ±1.5	11.3±2.1	46.1±2.0	0.79±0.08	5.2±0.3
F		13.82	9.51	22.06	17.32	8.95	10.48	15.74

*: $P<0.01$, *vs* BOO (6th week)

3　讨论

膀胱出口梗阻(bladder outlet obstruction, BOO)是临床上最常见的引起逼尿肌不稳定(detrusor instability, DI)的原因，良性前列腺增生患者有 30% ~ 60% 伴有 DI，女性膀胱颈梗阻患者的 DI 发生率也较高[1]。目前 BOO 对 DI 的致病机制尚不清楚，以往认为 DI 是 BOO 后逼尿肌代偿反应的一种表现形式，但最近越来越多的证据显示逼尿肌细胞膜上的离子通道状态、受体以及细胞间连接出现一系列的异常变化，对 DI 发生起着非常重要的作用[2~4]。

基于 DI 发生与 BOO 的关系，目前 DI 研究模型通常采用 BOO 法建立；建立的方法多样，其模型在出现膀胱功能改变的同时，均不同程度地产生了 DI[5~7]。但是，由于方法学上还存在一定的局限性，对梗阻后不同时期膀胱功能改变与 DI 的发生、发展进程尚缺乏动态性的评估，这无疑会对 DI 模型的选择与研究造成影响。

BOO 模型建立一般采用雌性动物，这是因为是雄性动物尿液可由输精管返流入精囊腺，引起膀胱压力减低，影响膀胱功能的评估[8]。尿动力学分析是评价模型的理想方法，可以准确地反映膀胱功能状态，以及对 DI 进行诊断。

BOO 模型的评估，通常方法在麻醉状态下进行，由于麻醉药物可抑制逼尿肌的自发收缩活动和排尿反射，因此，在评价 DI 发生时存在一定的局限性。O'Connor等(1997)[9]利用留置膀胱造瘘管的方法成功地进行了动态的测量，但为防止造瘘管的脱落，动物必须关在限制性代谢笼中，动物饲养不便，活动受限，并发感染、尿外渗率高，加重膀胱功能的损害，不能较好地模拟 DI 的疾病状态。本研究预实验阶段应用留置膀胱造瘘管建立 DI 模型，出现了类似的问题，因此对这种模型的建立方法进行了相应改进。

本研究模型的建立进行了以下改进：①按照人类良性前列腺增生而形成 BOO 的特点，在模型动物的膀胱颈部结扎，造成膀胱出口不完全性梗阻，留置造瘘管，使在清醒状态下进行多时程点的膀胱功能变化检测成为可能。②选择外径 1mm 导管，在手术结扎时仅轻轻靠拢，不仅形成确切的梗阻，而且避免了因急性严重梗阻引起膀胱壁过度扩张造成肌肉缺血性损害[5]。③延时封闭造瘘管，使造瘘口得以快速愈合，解决了尿外渗。④导管封闭后完全固定于皮下不外露，仅在检测时挑出，降低了感染机会。⑤动物无需限制性喂养，可自由活动，抵抗力增强，进一步减低了感染的发生。

本实验通过对 BOO 模型建立方法改良，成功地观察了大鼠 BOO 后不同时期膀胱功能的改变与 DI 的发生、发展进程。实验中，梗阻组动物均出现排尿压与残余尿量明显增高、膀胱慢性扩张、顺应性增加、以及不同程度的膀胱不稳定性收缩，这与其它实验动物模型报道相似[6,9]。但本研究中，在第 8 周后，膀胱的排尿压、顺应性、与自发收缩活动却开始出现下降趋势，可能是随着梗阻时间的延长，膀胱功能出现严重损害所致。膀胱的不稳定性收缩在梗阻动物术后即开始出现，随着梗阻时间的延长，梗阻程度的加重，膀胱的自发收缩活动发生率与频率均增加。本模型在术后第 6 周 DI 发生率为 96%，高于文献所报道(85% ~ 90%)，且在第 5、6 周处于一相对稳定水平状态。有人提出，在进行尿动力学检测过程中，较高的膀胱灌注速度可诱发不稳定收缩的发生[8]，但本研究在检测过程中发现，梗阻动物在很低的膀胱容量时即可产生自发收缩活动，而在对照组，增加灌注速度并没有导致自发收缩活动。

由此可见，通过对 O'Connor 等建立的模型进行改进，能够良好地模拟人类 BOO 后并发的 DI 疾病状态。从模型的动态观察评价来看，梗阻第 5、6 周的动物是用来研究 DI 产生机制的良好模型，同时也可应用于 BOO 后膀胱病理生理变化的进一步研究。

参考文献：

[1] Wang S, Lin A T. Noninvasive urodynamic evaluation of bladder outlet obstruction using Doppler ultrasonography[J]. Urology, 2001, 58(4): 637 - 638.

[2] Lynch J J 3rd, Brune M E, Lubbers N L, *et al*. K-ATP opener-mediated attenuation of spontaneous bladder contractions in ligature-intact, partial bladder outlet obstructed rats[J]. Life Sci, 2003, 72(17): 1931 - 1941.

[3] Calvert R C, Thompson C S, Khan M A, *et al*. Alterations in cholinergic and purinergic signaling in a model of the obstructed bladder[J]. J Urol, 2001, 166(4): 1530 - 1533.

[4] Kuo H C. Pathophysiology of lower urinary tract symptoms in aged men without bladder outlet obstruction[J]. Urol Int, 2000, 64(2): 86 - 92.

[5] Kato K, Monson F C, Longhurst P A, *et al*. The functional effects of long-term outlet obstruction on the rabbit urinary bladder[J]. J Urol, 1990, 143(3): 600 - 606.

[6] Guan Z, Kiruluta G, Coolsaet B, *et al*. A minipig model for urodynamic evaluation of infravesical obstruction and its possible reversibility[J]. J Urol, 1995, 154(2 Pt 1): 580 - 586.

[7] Malmgren A, Sjogren C, Uvelius B, *et al*. Cystometrical evaluation of bladder instability in rats with infravesical outflow obstruction[J]. J Urol, 1987, 137(6): 1291 - 1294.

[8] Steers W D, De Groat W C. Effect of bladder outlet obstruction on micturition reflex pathways in the rat[J]. J Urol, 1988, 140(4): 864 - 671.

[9] O'Connor L T Jr, Vaughan E D Jr, Felsen D. *In vivo* cystometric evaluation of progressive bladder outlet obstruction in rats[J]. J Urol, 1997, 158(2): 631 - 635.

(编辑　张大春)