论著

文章编号:1000-5404(2006)07-0674-03

神经源性、梗阻性和特发性逼尿肌不稳定模型下离体逼尿肌条收缩特性的对照研究

张武合,宋 波,方 强,陈 可 (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 比较不同原因所致的逼尿肌不稳定(detrusor instability, DI)在逼尿肌自身生理特性方面的改变。**方法** 建立大鼠膀胱流出道梗阻(bladder outlet obstruction ,BOO)、脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)以及特发性逼尿肌不稳定(idiopathic detrusor instability ,IDI)模型,6周后行充盈性膀胱测压及离体逼尿肌条实验。**结果** 成功建立不同DI模型,DI-BOO发生率为75.9%,DI-SCI发生率100%,IDI发生率为21.3%,与正常对照组相比,DI-BOO,DI-SCI和IDI组离体逼尿肌条的自发性收缩频率及收缩幅度均明显增强($P<0.05$),而各模型组间相比差异无显著性($P>0.05$)。**结论** 不同原因所致的逼尿肌不稳定都有着相似的逼尿肌自身的肌源性特性改变,逼尿肌组织自发性兴奋性增高在逼尿肌不稳定的发生中有着重要作用。

关键词:逼尿肌;逼尿肌不稳定;兴奋性

中图法分类号:R-331;R337.2;R694.02 **文献标识码**:A

Control study of physiological properties of detrusor instability caused by neurogenic, obstructive and idiopathic factors in rats

ZHANG Wu-he, SONG Bo, FANG Qiang, CHEN Ke (Urinary Surgery Research Center, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To compare the changes of detrusor physiological properties between the models of detrusor instability caused by neurogenic, obstructive and idiopathic factors. **Methods** Eighty female SD rats were enrolled in our study, including 17 rats of idiopathic detrusor instability (IDI), 33 for bladder outlet obstruction (BOO) by partial ligation of bladder outflow tract, 20 spinal cord injury (SCI) by transection of spinal cord at L1-2, 10 as normal control. Six weeks after insult, the change of detrusor excitability, autorhythmicity and contractility were examined by means of cystometry and the *in vitro* detrusor strip study. **Results** The occurrence rate of detrusor instability in BOO rats, SCI rats and IDI rats was 75.9%, 100% and 21.3%. The rats in three DI groups increased more significantly in excitability, autorhythmicity and contractility than control rats ($P<0.05$), while no significant difference was among the rats in three DI groups ($P>0.05$). **Conclusion** Different types of DI have similarity in the detrusor myogenic changes, while the increase in spontaneous excitability of detrusor strip seems to be more important than others factors in the mechanism of DI.

Key words: detrusor; detrusor instability; excitability

逼尿肌不稳定(detrusor instability, DI)是临床最常见的膀胱尿道功能障碍之一。发病原因较多,常见有以下几类:①膀胱出口梗阻:一般认为DI是膀胱出口梗阻后逼尿肌代偿反应的一种表现形式。②神经源性:常见于有骶髓上神经病变或损害者,如脊髓外伤、肿瘤、脑血管意外等。③特发性:最常见,因其尚无明确的病因故称为特发性[1]。目前逼尿肌不稳定的发病机制不清楚。主要有神经源性和肌源性两种理论,由于用以神经调节为基础的理论不能满意解释DI的产生机制,所以对肌源性DI的研究尤为必要[2]。本实验通过建立常见原因所致逼尿肌不稳定动物模型,利用体外肌条实验对逼尿肌自身生理特性变化进行观察,探讨逼尿肌不稳定的发病机制中的肌源性功能改变[3]。

1 材料与方法

1.1 实验动物

健康雌性SD大鼠80只(购自第三军医大学实验动物中

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30371429)
Supported by the National Natural Science Foundation of China (30371429)

作者简介:张武合(1974-),男,陕西省西安市人,硕士研究生,主治医师,主要从事逼尿肌不稳定发病机制方面的研究,现在解放军323医院泌尿科。电话:13594132643,E-mail:zwh74129@yahoo.com.cn

通讯作者:宋 波,电话:(023)68754186

收稿日期:2005-08-25;修回日期:2006-01-09

心），体质量 180～220 g，所有大鼠引进后均行充盈性膀胱测压，根据测压结果将动物分为稳定组和原发性不稳定组 17 只（IDI），其中稳定组又分为脊髓损伤组（SCI）20 只、膀胱流出道梗阻 33 只（BOO）组和正常对照组 10 只。其中 SCI 组和 BOO 组于膀胱造瘘后 1 周分别行膀胱流出道部分结扎术和 L_{1-2} 脊髓横断术以制作逼尿肌不稳定模型。并于术后 6 周再行膀胱压力容积测定。

1.2　主要仪器

Nidoc 970 型尿动力仪（成都电子科技大学维信有限公司）；AVI-270 微量灌注泵（3M 公司，美国）；肌肉张力换能器、RM6240 型电生理信号记录仪（成都仪器厂）；501 型恒温水浴器官槽（重庆实验设备厂）。

1.3　动物模型的建立

大鼠均用 1% 戊巴比妥钠（40 mg/ kg）腹腔注射麻醉。

1.3.1　膀胱造瘘　　下腹部正中切口，显露膀胱，于膀胱顶部插入直径为 1 mm 导管，荷包缝合固定于膀胱壁上。导管经皮下隧道自颈背部皮肤引出，妥善固定。

1.3.2　BOO 模型制作　　以直径为 1 mm 的探子插入尿道，取下腹部正中切口，显露膀胱，游离膀胱颈部与尿道交界处，用 3-0 丝线环形结扎尿道，松紧以牵拉探子周围组织可随之移动，而探子又可以轻易拔出为度。

1.3.3　SCI 模型制作方法　　俯卧位，逐层切开，暴露 T_{12}-L_3 椎板，于 L_{1-2} 处横断脊髓，逐层缝合肌肉，皮肤。

1.4　充盈性膀胱测压

以硬膜外导管经尿道插入膀胱，导管经三通管与尿动力仪及微量灌注泵相连，排空膀胱尿液，生理盐水以 0.2 ml/ min 的速度灌注膀胱。参照大鼠 DI 的判断标准，在膀胱低压充盈期出现造成膀胱内压升高超过 15 cmH_2O（1 cmH_2O = 0.098 kPa）的逼尿肌收缩时即为 DI。模型成功后膀胱测压经造瘘管，其余同上。

1.5　离体逼尿肌条试验

全切膀胱，制备成 10 mm × 3 mm × 3 mm 大小的肌条。置于器官槽内，肌条全部浸入 37 ℃ Krebs 营养液中，下端固定，上端连接拉力传感器，检测信号经生理记录仪输入计算机。营养液中通入 95% O_2、5% CO_2，肌条静置 30 min 后进行下列实验，每步实验更换肌条。

1.5.1　肌条兴奋性实验　　先使肌条处于完全放松的无张力状态，调节微螺旋，逐渐缓慢牵拉肌条使肌条张力增加，直至出现自发收缩，此时张力的大小反映能引起逼尿肌收缩反应的最小值，此张力越低，逼尿肌的兴奋性越高。

1.5.2　肌条自律性、收缩性试验　　继续牵拉肌条，至张力为 1.0 g 时固定肌条长度，连续记录肌条张力变化 15 min，记录收缩峰数。检测此长度下肌条自发性收缩频率以及收缩幅度，频率越高，自律性越强；收缩幅度越高，收缩力越强。

1.5.3　观测指标　　收缩频率（min^{-1}）：连续位相性收缩中舒张张力在收缩张力最高值 1/3 以上时，记为 1 次单收缩，频率记为单位时间内自发性收缩数目平均值。逼尿肌收缩力：是指逼尿肌在特定条件下产生收缩的力量大小。在本实验中用体外实验测定肌条拉力代表。逼尿肌基础张力之上的等长收缩的张力变化大小，即变化的幅度值。

1.6　统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 SPSS 10.10 统计分析软件行方差分析及均数间多重比较。

2　结果

2.1　模型建立成功后逼尿肌不稳定发生率

正常大鼠中逼尿肌不稳定（IDI）发生率为 21.3%（17/80）；BOO 模型组 33 只，尿路感染，尿漏死亡 4 只，模型成功 29 只，其中 22 只出现 DI，发生率为 75.9%；SCI 组 20 只，尿路感染，造瘘管脱出导致模型失败共 2 只，模型成功 18 只，其中 18 只出现 DI，发生率为 100%。对照组 10 只全部存活。

2.2　不同 DI 模型下膀胱最大容量和膀胱顺应性变化

见表 1。

表 1　充盈性膀胱测压结果比较（$\bar{x} \pm s$）

组别	例数（只）	最大容量（ml）	顺应性（ml/cmH_2O）
对照组	10	1.219 ± 0.130	0.028 2 ± 0.004 2
特发性不稳定组	17	1.195 ± 0.130	0.026 7 ± 0.002 8
膀胱出口梗阻组	22	1.785 ± 0.118[a]	0.068 2 ± 0.006 1[a]
脊髓损伤组	18	0.708 ± 0.152[a]	0.014 4 ± 0.002 5[a]

a：$P < 0.05$，与对照组比较

2.3　逼尿肌兴奋性变化

正常对照组、IDI 组、DI-BOO 组、DI-SCI 组逼尿肌条以缓慢牵拉至其出现自发性收缩时的最小张力分别为：（0.74 ± 0.16）、（0.53 ± 0.22）、（0.52 ± 0.16）、（0.54 ± 0.15）g，各模型组与对照组比较最小张力明显减低（$F = 3.982$，$P = 0.012$，$P < 0.05$），模型组之间比较差别无显著性意义（$P > 0.05$）。

2.4　逼尿肌自律性、收缩力变化

各组逼尿肌肌条在基础张力为 1.0 g 时均有稳定的自发性收缩，其中 IDI 组、DI-BOO 组、DI-SCI 组自发性收缩频率较对照组明显增加，收缩幅度较对照组明显增强（$P < 0.05$）（表 2），各不稳定模型组之间比较无显著性差异（$P > 0.05$）。即在相同条件下，不稳定逼尿肌对被动牵拉敏感性增加，自律性明显增高，收缩力增强。

表 2　逼尿肌肌条在静息张力为 1.0 g 时的自发性收缩频率和收缩力变化（$\bar{x} \pm s$）

项目	对照组	特发性不稳定组	膀胱出口梗阻组	脊髓损伤组
收缩频率（min^{-1}）	3.32 ± 1.06	4.69 ± 1.06[a]	4.79 ± 1.18[a]	4.81 ± 1.53[a]
收缩幅度（g）	0.24 ± 0.08	0.43 ± 0.14[a]	0.46 ± 0.10[a]	0.42 ± 0.10[a]

a：$P < 0.05$，与对照组比较

3　讨论

根据国际尿控协会定义：逼尿肌不稳定是指膀胱储尿期出现自发或诱发的无抑制性收缩，压力大于或等于 15 cmH_2O。临床上以尿频、尿急为主要表现，严重时可引起急迫性尿失禁，发生率极高，发病原因较多，发病机制不清楚，临床治疗困难，多以对症治疗为

主[4]。

在本研究中我们同时制作了梗阻性，神经源性及特发性因素导致逼尿肌不稳定的动物模型，在消除了神经、体液、意识等影响因素的条件下，采用离体逼尿肌条实验，对逼尿肌不稳定时离体逼尿肌组织的自身功能改变进行了初步探讨。实验显示：①无论是正常对照组还是不稳定模型组，在一定前负荷下，逼尿肌条都可产生自发性收缩，说明逼尿肌是具有自发兴奋能力的组织。而BOO组、SCI组以及IDI组产生自发性收缩所需要的最小张力均明显低于正常对照组，说明在较小张力下，不稳定逼尿肌更容易产生自发性兴奋收缩，其兴奋性明显高于正常组，而各不稳定模型组织间相比无明显差别。②在特定前负荷下，在排除神经因素影响的前提下，逼尿肌能产生自发性节律性收缩，而且不稳定组逼尿肌的收缩频率明显高于正常对照组，而各不稳定模型组织间相比无明显差别。③在相同的前负荷下，不稳定逼尿肌自发性收缩的幅度明显高于正常对照组，说明不稳定逼尿肌的收缩力有所增强，而各不稳定模型组织间相比无明显差别。Brading等[5]报道在不稳定逼尿肌的收缩特性研究中，收缩变化不一致。有的报道收缩幅度增强，有的报道收缩功能受损，尤其是出现在膀胱流出道梗阻模型中，可能与膀胱出口梗阻程度、时间以及模型制作方法不同有关。我们观察到BOO组6周后膀胱低压充盈期膀胱容积增大，顺应性增高，收缩幅度增强。

综上所述，我们发现无论是那种原因导致的逼尿肌不稳定，都伴随有逼尿肌自发性功能活动的增强，文献[6]报道所有这些自发性活动都不能被神经受体阻滞剂所消除，这可能也正是逼尿肌不稳定发病的肌源性基础所在。近年来对逼尿肌的结构研究表明，不稳定逼尿肌组织中，逼尿肌平滑肌细胞增生肥大，细胞核内颗粒增多，逼尿肌细胞间出现了大量的锯齿状的胞突连接以及较多的桥粒与缝隙连接，增加了细胞间接触面积，细胞间电耦连增加，兴奋更容易在细胞间传导，因而逼尿肌兴奋性增加，结构基础的改变与功能的改变息息相关[7]。究竟是什么原因导致细胞兴奋性增加，收缩力增强，什么原因引发了逼尿肌的不稳定收缩，不同原因导致的逼尿肌不稳定中逼尿肌细胞间的兴奋与收缩耦连是否有共同的的离子基础[8]，所有这些都是近年来有关逼尿肌不稳定发病机制研究的热点问题。这些问题的进一步阐明，对临床上更好地从逼尿肌组织细胞本身着手，从根本上治疗逼尿肌不稳定提供了新的思路。

参考文献：

[1] MILLS I W, GREENLAND J E, MCMURRAY G, *et al*. Studies of the pathophysiology of idiopathic detrusor instability: the physiological properties of the detrusor smooth muscle and its pattern of innervation [J]. J Urol, 2000, 163(2): 646-651.

[2] 宋 波. 逼尿肌兴奋性及逼尿肌不稳定[J]. 第三军医大学学报, 2003, 25(22): 1969-1971.

[3] 宋 波,李 新,邱功阔,等. 逼尿肌不稳定的机制研究——神经源性？肌源性？[J]. 解放军医学杂志, 2003, 28(2): 131-133.

[4] ANDERSON K E. The overactive bladder: pharmacologic basis of drug treatment [J]. Urology, 1997, 50(6A Supppl): 74-84.

[5] TURNER W H, BRADING A F. Smooth muscle of the bladder in the normal and the diseased state: pathophysiology, diagnosis and treatment [J]. Pharmacol Ther, 1997, 75(2): 77-110.

[6] BRADING A F. A myogenic basis for the overactive bladder[J]. Urology, 1997, 50(6A Suppl): 57-73.

[7] 李 新,宋 波,李益人,等. M受体及其亚型与逼尿肌功能的关系研究[J]. 第三军医大学学报, 2002, 24(2): 164-166.

[8] HASHITANI H, BRADING A F, SUZUKI H. Correlation between spontaneous electrical, calcium and mechanical activity in detrusor smooth muscle of the guinea-pig bladder[J]. Br J Pharmacol, 2004, 141(1): 183-193.

（编辑 张大春）

（上接667页）

来应用于产后出血的处理取得良好效果[1]，但用于产前出血的经验不多。晚孕期中央性前置胎盘合并死胎伴阴道流血时，或中孕期前置胎盘阴道流血多，保守治疗无效，胎儿尚不能存活时，经阴道引产极易造成大出血，处理上有一定难度，而剖宫取胎，对产妇损伤较大，术中出血多，2年内不宜再次妊娠，故前置胎盘出血终止妊娠成为产科医生面临的棘手问题，尤其是合并胎盘植入时[2]。本组2例采用子宫动脉栓塞术，术毕阴道出血即停止，无产后出血、引产时间缩短，术后均恢复月经，术后短期可再次妊娠。我院采用颗粒直径2 mm的可吸收新鲜明胶海绵短效栓塞剂。明胶海绵是无毒、无抗原性的蛋白胶类物质，它的海绵框架内可被红细胞填塞，在血管内引起血小板凝集和纤维蛋白原沉积，并引起血管痉挛而达到较好的栓塞效果。此操作时间短，产妇痛苦小，止血效果肯定，所栓塞的髂内动脉有较好的侧支循环，栓塞后不影响子宫、卵巢的血供，不影响内分泌及再生育。明胶海绵在14~19 d后开始吸收，约3个月可吸收完全，被栓塞的血管可以再通。动脉栓塞技术损伤小，无开腹等损伤，避免剖宫取胎时产生大出血、羊水栓塞、内膜异位症、子宫切除等危害，术后腹痛、发热等并发症较轻，值得推广。

关键词：前置胎盘；动脉栓塞；产前出血
中图法分类号：R714.4 文献标识码：B

参考文献：

[1] 任淑平,席嘉元. 应用髂内动脉栓塞治疗产后出血12例[J]. 中华围产医学杂志, 2000, 3(3): 182-183.

[2] 杨春霞,李春梅. 中孕引产前置胎盘大出血致休克一例[J]. 内蒙古医学杂志, 2004, 36(1): 50.

（编辑 王 红）