维普资讯 http://www.cqvip.com

论 著 文章编号:0253-3626(2007)06-0635-03

α-SMA、TGFβ1 在尿道下裂阴茎下弯组织中的表达及意义

李 浪,魏光辉,刘 星,张德迎,张 超

(重庆医科大学儿童医院泌尿外科,重庆 400014)

【摘 要】目的:探讨尿道下裂阴茎下弯畸形阴茎海绵体腹侧表面组织病理学特点,认识尿道下裂阴茎下弯形成机制,为临床治疗方案提供一定的依据。方法:以尿道下裂伴阴茎下弯 23 例为研究对象,3 例隐匿性阴茎手术病例为对照组和 3 例躯体瘢痕病例,应用免疫组织化学 SABC 检测组织中 α-SMA、TGFβ1 的阳性表达情况。结果:尿道下裂组和瘢痕组 α-SMA、TGFβ1 表达强度均较对照组明显升高,存在统计学差异($P<0.05$);尿道下裂轻度、中度及重度下弯三组之间无显著性差异。结论:尿道下裂并发阴茎下弯者,其阴茎海绵体腹侧表面及尿道板下组织为纤维索带,可能是阴茎下弯形成的病理学基础。

【关键词】尿道下裂;阴茎下弯;α-平滑肌动蛋白;转化生长因子 β1

【中国图书分类法分类号】R726.9 【文献标识码】A 【收稿日期】2006-09-28

α-SMA, TGFβ1 in tissues on the surface of cavernosa of ventral penis with penile ventral curvature

LI Lang, et al

(*Department of Urology, the Children's Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To evaluate the pathological characteristics of tissues on the surface of cavernosa of ventral penis with ventral curvature and to investigate the etiology of congenital ventral curved hypospadias. *Methods*: α-smooth musle actin (α-SMA), transforming growth factor β1 (TGFβ1) in tissue sections of 23cases of hypospadias with penile ventral curvature, 3 concealed penis and 3 somatic scar were detected by immunohistochemical method of SABC. *Result*: The expressions of α-SMA, TGFβ1 in hypospadic ventral areas were markedly higher than those in normal and scar tissues ($P<0.05$). *Conclusions*: Rich fibrous tissues are present in the hypospadic specimens analysed, which possibly contributes to penile curvature of hypospadias.

【Key words】Hypospadias; Curvature; α-smooth musle actin(α-SMA); Transforming growth factor β1(TGFβ1)

尿道下裂伴发阴茎下弯畸形的成因不明确,矫正阴茎下弯的手术方式仍存在争议。本研究探讨 23 例尿道下裂伴阴茎下弯畸形阴茎海绵体腹侧表面组织的病理学特点,检测其 α-平滑肌动蛋白(α-SMA)及转化生长因子 β1(TGFβ1)的表达,认识尿道下裂阴茎下弯形成机制,为手术方案的设计提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料

选择重庆医科大学附属儿童医院 2004 年 11 月~2005 年 3 月住院诊断尿道下裂病例 23 例,年龄 36/12~135/12 岁,平均 72/12 岁,所有病例均伴阴茎下弯畸形表现;另选择躯体创伤后瘢痕手术病例(均为创伤后 3 月以上瘢痕)、隐匿性阴茎手术病例各 3 例,作为对照。在手术中,分别切取部分阴茎海绵体腹侧表面组织以及瘢痕病例瘢痕组织,供实验研究。所有标本取出后即浸入 10%福尔马林固定,石蜡包埋,4~5μm 连续切片。

1.2 方法

采用免疫组化 SABC 染色法检测 α-SMA 及 TGFβ1。

α-SMA 单克隆抗体及 SABC 试剂盒来源于武汉博士得生物工程有限公司,TGFβ1 单克隆抗体来源于美国 Santa Cruz Biotechnology 公司。

1.3 结果判断标准

阳性反应均表现为细胞浆内呈现淡黄色至棕色颗粒,细胞核经苏木素复染后呈蓝色。每张切片随机选取 5 个高倍镜视野,利用 OLYMPUS U-PMTVC 数码图像采集系统和 Image-Pro Plus 4.1 图像分析软件,测量细胞内棕黄色阳性颗粒的总面积,计算其面密度。

1.4 统计学处理

实验数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 SPSS12.0 数据统计软件进行

作者介绍:李 浪(1980-),女,硕士研究生,
主要研究方向:儿童先天性泌尿生殖器畸形。

维普资讯 http://www.cqvip.com

分析处理,ANOVA 检验,检验水准 P=0.05。

2 结 果

各组病例组织中的 α-SMA、TGFβ1 检测结果见表 1。与隐匿性阴茎对照比较,尿道下裂组 α-SMA 表达水平明显升高,着色强度较瘢痕组稍弱,两组 α-SMA 表达比较无统计学差异(P>0.05)。实验结果也显示:肌成纤维细胞、血管壁和血管周围组织中的平滑肌样细胞胞浆中均有表达,而尿道下裂阴茎下弯畸形阴茎海绵体腹侧表面组织以平滑肌样细胞胞浆中表达为主,瘢痕组织则以肌成纤维细胞和血管壁平滑肌细胞胞浆表达为主。TGFβ1 在各组组织标本均有阳性着色,表现为成纤维细胞胞浆及细胞外基质中出现阳性染色颗粒,血管内皮细胞内也可见较弱的阳性染色,其中,尿道下裂组和瘢痕组组织表达强度均显著升高,与对照组有统计学差异(P<0.05)。

3 讨 论

尿道下裂是小儿下尿路及外生殖器常见的先天畸形,是因前尿道发育不全而导致的尿道外口位置异常,且多并发阴茎下弯[1,2],一旦诊断,必须手术治疗。其手术目的和治疗效果主要是充分矫正阴茎下弯,保证尿道外口正位。早期公认的学说认为,阴茎下弯是由于尿道沟发育障碍,形成尿道下裂的同时,该部分的海绵体转变成纤维索带牵扯阴茎头造成,因此矫正阴茎下弯的关键是彻底去除或松解阴茎海绵体腹侧表面及尿道板下纤维索带,使固缩的海绵体自然膨胀。新的研究发现,尿道下裂伴阴茎下弯畸形患儿尿道板皮下组织中,很少存在所谓的"纤维索带"。因此有学者推测,阴茎腹侧弯曲是胎儿阴茎发育期(即孕 12 到 16 周)中的正常表现,而尿道下裂阴茎下弯仅仅是下尿路发育的停滞,是阴茎海绵体背、腹侧及表面组织发育不平衡的结果,并非纤维索带的牵扯[3]。在尿道下裂阴茎下弯矫正术中行人工勃起试验,仅部分病例勃起后仍表现明显的阴茎下弯,在阴茎脱套后并未表现与术前一致的腹侧弯曲。这些研究均进一步对传统的"纤维索带学说"提出疑义[4-8]。

本研究应用免疫组织化学方法检测尿道下裂阴茎下弯畸形阴茎腹侧海绵体表面组织、瘢痕组织、以及对照组织中 α-SMA、TGFβ1 的表达。α-SMA 是血管平滑肌结构特有的肌动蛋白,是平滑肌细胞收缩的结构基础。α-SMA 作为细胞骨架蛋白,是成纤维细胞收缩表型的典型标志。损伤后,正常伤口的修复是一个有序的调节过程,包括成纤维细胞转化成肌成纤维细胞,是组织纤维化的早期活动,表达 α-SMA 的肌成纤维细胞与伤口收缩和细胞外基质的产生相关。病理愈合情况下,肌成纤维细胞在创伤初期增殖,随后溶解和消失的过程遭到破坏[9]。TGFβ 是目前已知与瘢痕形成关系最密切的生长因子之一,是促纤维化的重要介质[10]。TGFβ1 是增生性瘢痕产生的原因之一,且在成纤维细胞内蛋白水平的过度表达是胶原过度形成的原因。TGFβ1 在体内主要刺激血管生成和上皮化,刺激成纤维细胞的增殖、分化,促进肉芽组织形成[11]。组织损伤后,由活化巨噬细胞释放的 TGFβ1 扰乱了胶原合成与降解间的平衡,引起细胞外基质沉积,可诱导 α-SMA 在成纤维细胞中的表达,刺激Ⅰ型胶原纤维合成,使Ⅰ/Ⅲ型胶原比率上升[12]。TGFβ1 不仅能诱导人真皮成纤维细胞表达 α-SMA,也能使人瘢痕组织中成纤维细胞向表达 α-SMA 的肌成纤维细胞转化

表 1 不同组间 α-SMA、TGFβ1 表达比较(阳性着色面积,SABC 法)

组 别	α-SMA		TGFβ1	
	例数	阳性着色面积均数(%)	例数	阳性着色面积均数(%)
尿道下裂组				
轻度下弯组	2	0.1226±0.0531*	2	0.1932±0.0521*
中度下弯组	7	0.1592±0.1436*	7	0.1158±0.0356*
重度下弯组	14	0.1721±0.0854*	14	0.1369±0.0640*
瘢痕组	3	0.1948±0.0389*	3	0.1667±0.0806*
隐匿性阴茎组	3	0.0181±0.0094	3	0.0027±0.0015

注:与隐匿性阴茎组比较,*P<0.05

维普资讯 http://www.cqvip.com

[12]。

本实验观察到尿道下裂阴茎腹侧海绵体表面组织中 TGFβ1 表达有明显的升高，与对照组比较有统计学差异，而与瘢痕组无显著性区别，提示尿道下裂阴茎下弯畸形阴茎腹侧海绵体表面组织中存在纤维化，我们认为可能与尿道下裂发生过程中，尿道发育异常同时尿道海绵体纤维化有关。实验也观察到尿道下裂组组织中 α-SMA 表达较对照组明显升高，且主要表达于组织中的平滑肌样组织中，推测可能由于尿道下裂阴茎腹侧海绵体表面组织本身发育的异常导致其平滑肌样组织的增生，或者其纤维化的存在，其中 TGFβ1 表达的升高，促使组织中增多的成纤维细胞转化为肌成纤维细胞，变性为平滑肌样细胞，从而表达过多的 α-SMA，而 α-SMA 是平滑肌细胞和肌成纤维细胞收缩的典型标志，在尿道下裂组组织中表达的增多提示尿道下裂阴茎腹侧海绵体表面组织的收缩性增强。因此通过本实验说明尿道下裂阴茎下弯畸形阴茎腹侧海绵体表面及尿道板下组织为不同程度的纤维组织或瘢痕样组织及其间的平滑肌样增生组织，在较多纤维条索和其间过多平滑肌样结构的共同牵拉作用下，最终导致尿道下裂阴茎下弯畸形形成。

（通讯作者：魏光辉，电话：13883517399，E-mail：ghwei@mail.chcmu.com）

参 考 文 献

[1] 黄澄如，主编. 小儿泌尿外科学[M].济南：山东科学技术出版社，1995.180-183.

[2] Duckett JW.Campbell's Urology (volume2)[M]. The seventh edition,2094.

[3] Snodgrass W,Patterson K,Plaire JC, et al. Histology of the urethral plate:implications for hypospadias repair[J].J Urol, 2000;164:988-990.

[4] Baskin LS,Duckett JW, Ueoka K,et al.Changing concepts of hypospadias curvature lead to more onlay island flap procedures[J]. J Urol,1994;151(1):191-196.

[5] Erol A,Baskin LS,Li YW,et al. Anatomical studies of the urethral plate: why preservation of the urethral plate is important in hypospadias repair[J].BJU int,2003;85:728-734.

[6] Bar Yosef Y,Binyamini J,Matzkin H,et al.Midline dorsal plication technique for penile curvature repair[J].J Urol,2004;172(4):1368-1369.

[7] Snodgrass W,Patterson K,Plaire JC,et al.Histology of the urethral plate:implications for hypospadias repair [J].J Urol,2000;164(3):988-990.

[8] Mingin G,Baskin LS.Management of chordee in children and adults[J].Urol Clin North Am,2002;29(2):277-284.

[9] Sayah DN,Soo C,Shaw WW,et al. Downregulation of apoptosis-related genes in keloid tissues[J].J Surg Res,1999;87(2):209-216.

[10] Moulin V,Tam BYY,Castiuoux G,et al. Fetal and adult human skin fibroblasts display intrinsic differences in contractile capacity[J].J cell physiol,2001;188:211-222.

[11] Falanga A,Grinnel F,Gilchrest B,et al.Experimental approaches to chronic wounds[J].Wound Rep Reg,1999;8:132.

[12] Russell SB, Trupin JS, Myers JC, et al. Differential glucocorticoid regulation of collagen mRNAs in human dermal fibroblasts. Keloid-derived and fetal fibroblasts are refractory to down-regulation[J].J Biol Chem,1989;264(23):13730-13735.

[13] 黄 辉，屠胜建，鲍卫汉.α-平滑肌肌动蛋白在瘢痕成纤维细胞中的表达[J].中国修复重建外科杂志，2001;15(6):347-350.

（上接第 634 页）

[3] Sieg SF,Mithem JB,Bazdar DA,et al.Close link between CD4+ and CD8+ T cell proliferation defects in patients with human immunodeficiency virus disease and relationship to extended periods of CD4+ lymphopenia[J].Infect Dis,2002;185(10):1401-1416.

[4] Verucchi G,Calza L,Manfredi R,et al.Human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfection:epidemiology,natural history,therapeutic options and clinical management[J].Infection,2004;32(1):33-46.

[5] 严碧涯，端木宏谨.结核病学[M].北京：北京出版社，2001.111-1505.

[6] Tian Xin CHU,Judith ALEVY.Infection drug use and HIV/AIDS transmission in China[J].Cell Research,2005;15(11-12):865-869.

[7] 季 阳，高 峰.输血与输血技术[M].北京：人民卫生出版社，2003.206.

[8] 曾庆平.人类爱滋病[M].第 1 版，北京：人民卫生出版社，2001.19-21.

[9] 栾文民.爱滋病的口腔表征及医护人员的防护[M].北京：人民卫生出版社，1999.74-120.

[10] Lessells R,Leen C.Management of hepatitis B in patients coinfected with the human immunodeficiency virus[J].Eur J Clin Microbiol Infect Dis,2004;23:366-374.

[11] Bonacini M,Louie S,Bzowei N,et al.Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C:a cohort study[J].AIDS,2004;18(15):2039-2045.

[12] 熊建箐，赵根明，顾元祥.结核病与爱滋病感染的相互影响[J].中国性病爱滋病防治，2002;8(4):251-253.