DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.09.017

论著

文章编号:1000-5404(2004)09-0790-04

基底细胞在前列腺增生发生中的作用

江 军[1],金锡御[2],靳风烁[1],王洛夫[1] (第三军医大学:[1]大坪医院野战外科研究所泌尿外科,重庆 400042,[2]西南医院全军泌尿外科中心,重庆 400038)

提 要:目的 探讨基底细胞在前列腺增生(BPH)发病中的作用。方法 胚胎期前列腺15例,成人非增生前列腺21例,增生前列腺34例,睾丸去势前列腺7例,去势时间4~7个月。用单克隆34βE12抗体标记基底细胞,用增殖细胞核抗原(PCNA)标记细胞增殖。应用原位缺口平移法检测细胞凋亡。结果 PCNA主要标记基底细胞,凋亡成分主要为腺上皮细胞。成人非增生前列腺与增生前列腺上皮细胞增殖、凋亡无显著性差异($P>0.05$)。在成人非增生前列腺,前列腺3个功能区的形态有一定的差异,移行区前列腺可见一些散在的与成熟腺体相邻的细胞团,与胚胎期前列腺腺体胚芽结构相似,34βE12表达阳性。移行区基底细胞的增殖指数明显高于外周区和中央区($P<0.05$),腺上皮细胞的凋亡指数与中央区相当但低于外周区($P<0.05$)。结论 基底细胞是前列腺最主要的细胞增殖成分,基底细胞的增殖及向腺上皮细胞的分化维持前列腺上皮细胞增殖、凋亡平衡,前列腺移行区这一平衡的打破可能是前列腺增生发生的重要原因。

关键词:前列腺;基底细胞;增殖;凋亡
中图法分类号:R329.25;R697.320.2 文献标识码:A

Roles of basal cells in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia

JIANG Jun[1], JIN Xi-yu[2], JIN Feng-shuo[1], WANG Luo-fu[1] (Department of Urology, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, [2]Urinary Surgery Research Center, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To investigate the roles of basal cells in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. Methods Of these groups, there were 15 cases of fetal prostate, 21 cases of adult non-hypertrophied prostates, 34 cases of benign hypertrophied prostate and 7 cases of castrated prostate with castration time of 4-7 months. Basal cells were immunohistochemically labelled by monoclonal antibody 34βE12. Proliferative indexes were assessed by immunostaining using proliferating cell nuclear antigen (PCNA). Apoptotic cells were specifically stained using *in situ* nick translation. Results PCNA was mainly expressed in basal cells and apoptotic bodies were mainly in glandular cells. Compared with those of adult non-hypertrophied prostates, the proliferative indexes and apoptotic indexes of benign hypertrophied prostates were not significantly different ($P>0.05$). In the adult non-hypertrophied prostate, there was difference in structures of the three different functional zones. In the transitional zone (TZ) of prostate, 34βE12-positive expression of some dispersive glandular buds and branching formations, adjacent to the mature glandular acinus and similar to the glandular bud in the fetal prostate, was found. Proliferative index of basal cells in the transitional zone was higher than that in the peripheral zone (PZ) or central zone (CZ) ($P<0.05$). Apoptotic index of glandular cells in the TZ was similar to that in the CZ and lower than that in the PZ ($P<0.05$). Conclusion The proliferative pool is located in the basal cell layer. Proliferation of basal cells and their differentiation into glandular epithelial cells may play a critical role in the balance of proliferation and apoptosis of glandular cells. Imbalance of proliferation and apoptosis of glandular cells in the TZ might be involved in the etiology of benign prostatic hyperplasia.

Key words: prostate; basal cell; proliferation; apoptosis

前列腺上皮细胞主要由腺上皮细胞、基底细胞组成。越来越多的证据表明它们是结构和功能完全不同的两种细胞类型。目前主要倾向于腺上皮细胞是一种分化完好、功能特异,不具备自我复制增殖能力,基底细胞则是一种具有分化潜能的干细胞[1,2]。但基底细胞在前列腺生长发育及前列腺增生发病中的作用仍有不少争议[3,4]。

作者简介:江 军(1964-),男,湖北省随州市人,博士,副主任医师,副教授,主要从事前列腺增生发病机制方面的研究。电话:(023)68757364

收稿日期:2003-06-11;修回日期:2003-10-22

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

1　资料及方法

1.1　临床资料

收集本院临床不同生长发育阶段人前列腺标本: ① 胚胎期 15 例(其中妊娠 4 月龄 8 例, 6~8 月龄 5 例, 足月龄 2 例); ② 成人非增生前列腺 21 例, 年龄 19~35 岁; ③ 增生前列腺 34 例, 年龄 54~78 岁; ④ 睾丸去势前列腺 7 例, 平均去势时间 4~7 个月。除去势前列腺标本, 其余均未接受激素药物治疗。胎儿前列腺标本由正中剪开分成两半。正常前列腺以尿道为中心分成两半并按 McNeal[5] 标准分别取中央区、外周区及移行区组织; 增生、去势前列腺标本各取一部分(大小 4 mm× 4 mm), 10%中性福尔马林固定, 常规石蜡包埋切片, 片厚 4 μm, 作免疫组织化学检测, 相邻的切片常规 HE 染色。

1.2　免疫组织化学检测

用 34βE12(鼠抗人)标记基底细胞, 腺体腔面非标记细胞认定主要为腺上皮细胞。用增殖性核抗原(proliferative cell nuclear antigen, PCNA)标记增殖细胞, PCNA 也为鼠抗人单抗, 二抗为生物素标记的小鼠抗大鼠 IgG。参照 Rittmaster[6] 方法, 在 400 倍光镜下, 随机计数 1 000 个细胞增殖细胞数。

1.3　原位细胞凋亡检测

原位细胞凋亡检测参照原位凋亡检测试剂盒使用说明进行, 凋亡细胞的判断结合原位凋亡细胞标记检测及光镜下细胞形态观察。以鼠小肠上皮细胞为凋亡细胞阳性对照。凋亡细胞记数方法同增殖细胞记数。

1.4　统计学分析

数据资料以($\bar{x}\pm s$)%表示, 采用 t 检验。

2　结果

PCNA 主要标记前列腺基底细胞, 腺上皮细胞少见, 而凋亡成分主要为腺上皮细胞(图 1, 2)。胚胎期、成人非增生、增生及去势前列腺细胞增殖及凋亡结果分别见表 1、2。去势后前列腺腺上皮细胞大量凋亡、腺体萎缩。去势及胚胎前列腺上皮细胞以基底细胞为主, 罕见腺上皮细胞。增生前列腺上皮细胞增殖、凋亡与成人正常前列腺无显著性差异($P>0.05$)。成人非增生前列腺 3 个功能区的形态有一定的差异, 移行区前列腺可见一些散在的与正常成熟腺体相邻的细胞团, 与胚胎期前列腺腺体胚芽结构相似, 34βE12 表达阳性(图 3), PCNA 标记指数明显高于其他部位。成人正常前列腺 3 个功能区上皮细胞增殖、凋亡结果见表 3、4。移行区基底细胞的增殖指数明显高于外周区(peripheral zone, PZ)和中央区(central zone, CZ)($P<0.05$), 腺上皮细胞的凋亡指数与中央区相当但低于外周区($P<0.05$)。

表 1　不同时期人前列腺上皮细胞增殖指数(%, $\bar{x}\pm s$)

Tab 1　Proliferative indexes of human prostatic epithelial cells in different stages (%, $\bar{x}\pm s$)

Group	n	Glandular epithelium	Basal cell
Fetus	10		78.23±5.84
Adult	15	1.44±0.22	69.31±6.24
BPH	16	1.61±0.24	75.27±6.93
Castrated	7		76.40±3.90

表 2　不同时期人前列腺上皮细胞凋亡指数($\bar{x}\pm s$)

Tab 2　Apoptotic indexes of human prostatic epithelial cells in different stages ($\bar{x}\pm s$)

Group	n	Glandular epithelium	Basal cell
Fetus	5		0.21±0.05
Adult	5	2.51±0.18	0.31±0.03
BPH	6	1.84±0.14	0.29±0.04
Castrated	5	2.03±0.25	0.25±0.06



图 1　免疫组织化学染色显示 PCNA 主要标记前列腺基底细胞　(S-P× 200)

Fig 1　Immunocytochemical staining shows PCNA-labelled cells are mainly basal cells of the prostate　(S-P× 200)

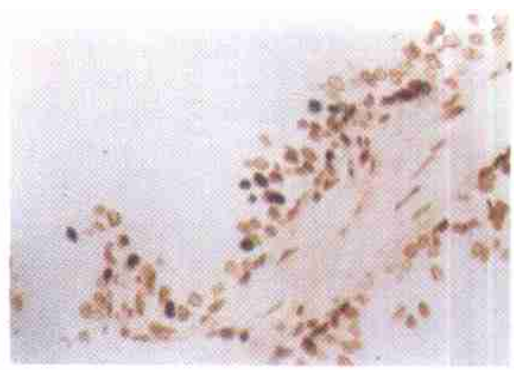


图 2　TUNNEL 末端标记检测显示腺上皮细胞凋亡　(TUNNEL× 400)

Fig 2　TUNNEL terminal labeling shows apoptosis of glandular epithelial cells　(TUNNEL× 400)

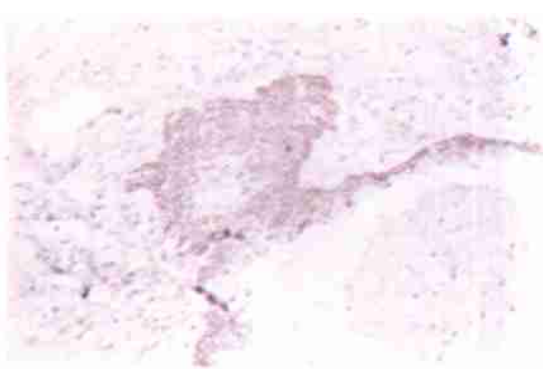


图 3　34βE12 免疫细胞化学染色显示与成熟腺泡相邻的新生腺体胚芽　(S-P× 400)

Fig 3　Immunocytochemical staining of 34βE12 shows the new glandular buds adjacent to the mature glandular acinus　(S-P× 400)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

表 3 成人不同功能区前列腺上皮细胞增殖指数($n=15$)

Tab 3 Proliferative indexes of human adult prostatic epithelial cells in different zones ($n=15$)

	Proliferative indexes		Apoptosis indexes	
	Glandular epithelium ($\bar{x}\pm s$)%	Basal cell (%)	Glandular epithelium ($\bar{x}\pm s$)%	Basal cell ($\bar{x}\pm s$, %)
Transitional zone (TZ)	2.61±0.34	89.31±4.24 *	1.24±0.14△	0.34±0.03
Peripheral zone (PZ)	4.83±0.28 *	67.47±5.69	1.47±0.28	0.30±0.10
Central zone (CZ)	1.34±0.17	63.71±7.69	2.63±0.32	0.28±0.09

*: $P<0.05$, *vs* TZ and CZ; △: $P<0.05$, *vs* PZ and CZ

表 4 成人不同功能区前列腺上皮细胞凋亡($n=15$)

Tab 4 Apoptotic indexes of human adult prostatic epithelial cells in different zones ($n=15$)

	Glandular epithelium ($\bar{x}\pm s$)%	Basal cell ($\bar{x}\pm s$)%
Transitional zone (TZ)	1.24±0.14 *	0.34±0.03
Peripheral zone (PZ)	1.47±0.28	0.30±0.10
Central zone (CZ)	2.53±0.32	0.28±0.09

*: $P<0.05$, *vs* CZ

3 讨论

近年来Wang 等[2] 研究表明,成人或成年啮齿动物前列腺存在 2 种不同类型的基底细胞,一类其细胞表面标记物与胚胎期尿生殖窦上皮细胞相同,另一类同时表达尿生殖窦上皮细胞及腺上皮细胞标记物。前者是前列腺干细胞,具有与尿生殖窦上皮细胞一样的增殖分化潜能,并且从胚胎到成年均保持分化增殖活性,后者为移行和中间性干细胞,只能向腺上皮细胞定向分化。Leav 等[7] 研究表明,犬前列腺存在另外 2 种不同类的基底细胞即腺泡基底细胞及腺管基底细胞,在正常生理条件下,腺管基底细胞没有增殖活性,而腺泡基底细胞却表现出较强的增殖活性。如给去势犬单独应用雄激素或联合应用雌激素两类细胞均表现出明显的增殖活性。但基底细胞在前列腺生长发育以及前列腺增生发病中的作用仍有不少的争议。Van Leenders 等[8] 发现,长期雄激素阻断的前列腺增生病人前列腺的腺上皮细胞增殖活性由 0.3%升高至 2.5%,说明在一定的条件下腺上皮细胞同样具有自我更新的增殖能力,维持前列腺内环境的相对稳定。

本实验较完整、系统地观察了不同生长发育时期(胚胎期、成人、老年)、去势前列腺以及成人非增生前列腺 3 个不同功能区上皮细胞增殖、凋亡变化,结果显示:胚胎、正常及增生性前列腺组织基底细胞 PCNA 标记指数分别为(78.23±5.84)%,(69.31±6.24)%和(75.27±6.93)%,去势前列腺基底细胞 PCNA 标记指数为(76.4±3.90)%,凋亡细胞少见。腺上皮细胞极少表现有增殖活性,细胞凋亡相对多见。说明在前列腺腺体中基底细胞是最主要的增殖细胞类型,这种增殖一直贯穿于胚胎至老年前列腺增生期。这一特征与典型的自我更新上皮相似,如肠道和皮肤,增殖细胞主要位于基底部并随着细胞的分化成熟而停止。这一现象提示基底细胞在维持前列腺腺体结构稳定及自我更新中起着重要作用。与成人非增生前列腺相比,增生前列腺上皮细胞增殖、凋亡变化无明显差异,说明前列腺增生发展是一缓慢渐进的过程。

本研究还表明,在正常前列腺 3 个不同功能区,移行区前列腺基底细胞增殖远较外周区及中央区活跃,腺上皮细胞凋亡水平与外周区相当,低于中央区。这一现象说明,在成年期非增生前列腺的移行区表现出比其它两个区域高的增殖能力,可能是前列腺增生来源于前列腺移行区的重要原因。另外,显微镜下病理研究显示,前列腺的移行区散在一些基底细胞团与正常腺泡相邻,细胞层数增多、增殖上调。目前对其认识尚不一致,有学者认为是萎缩的腺体[9]。Xue 等[10] 应用连续切片及免疫组织化学研究发现,这些小的腺体与胚胎期或/和青春前期的前列腺腺体胚芽(glandular bud)免疫组织化学表达类型一致,增殖活性明显增强,认为这是成人前列腺胚胎唤醒(embryonic reawakening)的重要证据。新生腺体胚芽增殖及新的腺泡形成,为腺体的进一步分化发育乃至前列腺增生发生奠定了组织学基础。

目前认为,前列腺增生主要是基质增生,对基底细胞在前列腺增生发生中的作用一直重视不够。Vom-Saal 等[11] 给妊娠期大鼠体内注入小剂量雌激素,可显著增加新生鼠前列腺组织内基底细胞团(腺体胚芽)数目,诱导大鼠成年后发生前列腺增生,说明新生大鼠前列腺组织腺体胚芽的多寡是决定成年后是否发生腺体增生的重要原因,这也是前列腺增生发生胚胎印记(embryonic print)学说的重要实验依据。移行区前列腺基底细胞增殖增多,腺上皮细胞凋亡减少以及新的腺体的增殖,通过上皮-基质的相互作用共同促进前列腺增生的发生,提示基底细胞增殖可能是前列腺增生发生的重要因素。

从胚胎期,成人非增生前列腺到增生前列腺以及去势前列腺代表了人不同时期,不同激素水平条件下,前列腺生长发育状态。在低雄激素水平条件下,如胚胎及雄激素去势,前列腺腺体以基底细胞为主(基底细胞增多呈团状)。出生后随着男性性腺发育,体内雄激素水平升高,前列腺胚胎腺体(基底细胞)向腺上皮细胞分化转化,前列腺发育成熟,雄激素去势则是这一过程的逆转,有学者称之为胚胎化(fetalization)[12],这一现象提示雄激素的作用主要是促进基底细胞向腺上皮细胞分化转化。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

综上所述，我们认为基底细胞增殖至少具有两个方面的意义：① 维持自身的增殖、凋亡平衡稳定；② 通过向腺上皮细胞分化维持腺上皮细胞增殖、凋亡平衡，这一平衡的打破可能是前列腺增生发生的病理基础。

参考文献：

[1] Bonkhoff H, Remberger K. Differentiation pathways and histogenetic aspects of normal and abnormal prostatic growth: a stem cell model[J]. Prostate, 1996, 28(2): 98－106.

[2] Wang Y, Hayward S, Cao M, *et al*. Cell differentiation lineage in the prostate[J]. Differentiation, 2001, 68(4－5): 270－279.

[3] Van der Kwast T H, Tetu B, Suburu E R, *et al*. Cycling activity of benign prostatic epithelial cells during long term androgen blockade: evidence for self renewal of luminal cells[J]. J Pathol, 1998, 186(4): 406－409.

[4] Salm S N, Koikawa Y, Ogilvie V, *et al*. Generation of active TGF beta by prostatic cell cocultures using novel basal and luminal prostatic epithelial cell lines[J]. J Cell Physiol, 2000, 184(1): 70－79.

[5] McNeal J E. Normal histology of the prostate[J]. Am J Surg Path, 1988, 12(8): 619－633.

[6] Rittmaster R S, Manning A P, Wright A S, *et al*. Evidence for atrophy and apoptosis in the ventral prostate of rats given the 5 alpha-reductase inhibitor finasteride[J]. Endocrinology, 1995, 136(2): 741－748.

[7] Leav I, Schelling K H, Adams J Y, *et al*. Role of canine basal cells in postnatal prostatic development, induction of hyperplasia, and sex hormone stimulated growth, and the ductal origin of carcinoma[J]. Prostate, 2001, 48(3): 210－224.

[8] Van Leenders G, Dijkman H, Hulsbergen van de Kaa C, *et al*. Demonstration of intermediate cells during human prostate epithelial differentiation *in situ* and *in vitro* using triple staining confocal scanning microscopy[J]. Lab Invest, 2000, 80(8): 1251－1258.

[9] Bostwick D G. Pathology of benign prostatic hyperplasia. In: Textbook of benign prostatic hyperplasia. Edited by Roger Kirby, *et al*. ISIS Medical Media Ltd. Oxford OX1 1ST, UK, 1996. 91－107.

[10] Xue Y, Smedts F, Ruijter E T, *et al*. Branching activity in the human prostate: a closer look at the structure of small glandular buds[J]. Eur Urol, 2001, 39(2): 222－231.

[11] Vom Saal F S, Timms B G, Montano M M, *et al*. Prostate enlargement in mice due to fetal exposure to low doses of estradiol or diethylstibestrol and opposite effects at high doses[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997, 94(5): 2056－2061.

[12] Van de Voorde W, Baldewijns M, Lauweryns J. Florid basal cell hyperplasia of the prostate[J]. Histopathology, 1994, 24(4): 341－348.

（编辑 薛国文）

文章编号：1000-5404(2004)09-0793-01

个案与短篇

成年女性尿失禁电刺激治疗的疗效

Therapeutic effects of electrical stimulation for female urinary incontinence

张军卫[1]，靳凤烁[1]，李黔生[1]，江 军[1]，叶自光[2]（[1] 第三军医大学大坪医院野战外科研究所泌尿外科，重庆 400042；[2] 解放军第 161 中心医院泌尿外科，武汉 430010）

女性尿失禁是泌尿外科的常见病，是下尿路功能障碍的一种常见表现形式。过去临床上对尿失禁缺乏重视，近来国际上逐渐重视对尿失禁的研究。本研究应用电刺激治疗成年女性尿失禁，探讨其治疗机制和疗效。

1 材料与方法

本组 43 例女性尿失禁患者为本院 1997－2001 年的诊病例，年龄 30～75 岁，26 例＜50 岁，11 例 50～60 岁，6 例＞60 岁，均有生育史。病史由专人收集患者，行常规体检，并进行护垫测试、尿道仰角实验、尿动力学检查，以明确尿失禁的诊断及分类，包括真性压力性尿失禁（genuine stress urinary incontinence, GSI），急迫性尿失禁（urgent urinary incontinence, UI），混合型尿失禁（mixed urgent/stress urinary incontinence, MI）。

治疗方法：采用骨盆底双频电刺激治疗仪，病人平躺，给予 20 HZ 经阴道的电刺激，每周 3 次，每次 20 min，疗程 6 周。治疗过程中要求患者行盆底肌肉运动及记录排尿日志。疗效判定：在完成治疗后收集患者主观和客观的排尿改善情况。

2 结果

43 例尿失禁患者中，分类为：GSI 为 17 例，占 39.5%；UI 为 15 例，占 34.9%；MI 为 11 例，占 25.6%。患者渗、漏尿事件减少 46%，尿频次数减少 49%，24 h 内排尿次数在 8～12 次；患者的整体的主观改善率为 68%，整体的客观改善率为 74%。

3 讨论

上世纪 60 年代以来，人们一直在探索用物理治疗方法改善排尿功能，目前已发展出多种有效的电刺激装置和治疗模式，阴道电刺激作为一种尿失禁治疗方法，已得到国外泌尿外科和女性泌尿外科界的肯定，但目前国内报道较少[1]。

研究证实膀胱的功能活动受神经源性及肌源性双重调节，

（下转 797 页）

作者简介：张军卫（1966－），男，江西省万安县人，博士研究生，主治医师，主要从事下尿路功能障碍尿动力学及治疗方面的研究。电话：(023) 68757724

收稿日期：2002-07-20；修回日期：2003-10-20

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net