DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.22.001
第25卷第22期 第三军医大学学报 Vol. 25, No. 22
2003年11月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Nov. 2003

文章编号:1000-5404(2003)22-1969-03

专家论坛

逼尿肌兴奋性及逼尿肌不稳定

Detrusor excitability and instability

宋 波 (第三军医大学附属西南医院全军泌尿专科中心,重庆 400038)

正常成年人在神经系统的协调下,只在排尿期出现逼尿肌收缩而在储尿期不会出现逼尿肌收缩,如果在储尿期出现具有一定强度(大于或等于15 cmH_2O)、人为意识不能抑制的逼尿肌收缩即称为逼尿肌不稳定(Detrusor instability, DI)。DI可由多种病变引起,是最常见的一种膀胱功能障碍,是引起尿频、尿急、紧迫性尿失禁等临床症状的最常见原因,严重者还将引起肾、输尿管积水和肾功能损害,但到目前止对DI的产生原因仍无满意的解释,临床治疗效果还远不如意。有关DI的产生原因已成为一新兴的热门研究领域,现就这方面的研究状况作一回顾。

1 DI的起病原因

许多病变都能引起DI,其中较常见原因有以下几类:①膀胱出口梗阻:良性前列腺增生患者有30%~60%伴有DI,女性膀胱颈梗阻患者DI发生率也较高。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。根据国际尿控协会的规定,因神经病变而出现的DI称为逼尿肌反射亢进。一般认为此类DI是因初级排尿中枢($S_{2\sim4}$)失去上位神经控制而自发兴奋引起;③发育迟缓引起的DI:每个人在新生儿期和婴幼儿期都有不自主的逼尿肌收缩,随着发育逼尿肌收缩需要意识的控制。如果神经控制发育迟缓DI将持续较长时间,甚至到成年后仍有DI表现。此类DI产生与大脑对逼尿肌的控制能力发育不全有密切的关系;④特发性:此类DI最为常见,因其尚无明确的病因故称为特发性。

2 DI发生机制

DI的发生过程至少应包括两个主要环节:其一,起病原因和起病原因作用于逼尿肌的中间环节。其二,逼尿肌组织和最终出现DI的中间环节。后一环节所包括的内容较多,如逼尿肌的兴奋及兴奋调节、兴奋的传递、兴奋收缩耦联等。在上述两大环节中起病原因通过哪些环节作用于逼尿肌和逼尿肌的兴奋调控是目前临床和基础研究较多的领域。为便于叙述,在此暂将逼尿肌兴奋变化前、后相关机制分别称为DI兴奋启动和兴奋调节相关机制,见图1。

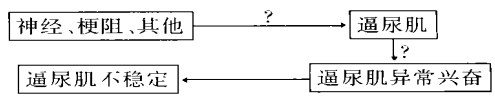


图1 逼肌尿不稳定发生环节

2.1 兴奋启动相关机制

2.1.1 胆碱能神经超敏学说 该学说的解释为:当膀胱组织中胆碱能神经受到破坏后(如膀胱出口梗阻所致慢性尿尿潴留),胆碱能节后纤维对乙酰胆碱的敏感性增加进而出现DI。有学者发现慢性膀胱出口梗阻和神经源性膀胱的膀胱组织中有胆碱能M受体的高表达。但在有关文献中也有不少的矛盾结果,应用抗胆碱药物治疗DI也并未取得的结果,因此仅用胆碱能神经超敏或胆碱能神经学说不能完满解释DI的发生机制。

2.1.2 非胆碱能非肾上腺素能神经(Non-cholinergic non-adrenergic)学说 许多学者发现电刺激盆神经和逼尿肌引起的肌肉收缩反应不能完全被胆碱能或/和肾上腺素能拮抗剂消除,基于这一现象提出膀胱除受胆碱能和肾上腺素能神经支配外还受非胆碱能、非肾上腺素能神经支配的概念。非胆碱能、非肾上腺素能神经是由许多既独立于植物神经系统之外,又对植物神经有影响的神经所组成。

现研究较多且较为明确的能抑制膀胱收缩的有:①嘌呤能神经:指含有嘌呤受体,以三磷酸腺苷(ATP)为递质的神经。ATP能使膀胱表面的神经节后纤维出现去极化并引起膀胱收缩。最近对ATP受体的研究显示膀胱逼尿肌中存在着P_2X亚型,对逼尿肌收缩有较显著的抑制作用。②肠管活性多肽神经(VIP):免疫组织化学研究表明,人逼尿肌及尿道平滑肌中有VIP神经支配,动物骶髓排尿中枢及盆神经节中也发现VIP免疫反应阳性的神经纤维。外源性VIP可使逼尿肌及尿道平滑肌松弛。VIP神经功能失常可能与某些不稳定膀胱的发生有关。③一氧化氮(NO):大多数动物和人体逼尿肌肌条的体外实验显示NO能使逼尿肌松弛,但也不乏持有不同看法的文献报道:大鼠的体外实验研究表明,经动脉给予一氧化氮合酶(NOS)抑制剂后,膀胱感觉过敏,膀胱的容量和排尿量减少,可能为NOS直接作用于逼尿肌,减少NO的合成,从而使膀胱的感觉过敏,膀胱的容量减少。说明在正常的生理情况下,储尿期NO有舒张逼尿肌的作用,对维持膀胱的顺应性有重要意义。另有学者采用同样的方法对幼羊动脉给予NOS抑制剂后发现:膀胱容量增加,残余尿量增加,认为是NOS抑制剂影响了膀胱颈和尿道的松弛,增加膀胱出口阻力的结果。总之NO对膀胱功能的

作者简介:宋 波(1957-),男,山东省东阿县人,博士,主任医师,教授,博士生导师,主要从事尿动学方面的研究。电话:(023)68754186

收稿日期:2003-10-05;修回日期:2003-11-27

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

调节是复杂的,还不十分清楚。

2.2 兴奋调节相关机制

2.2.1 逼尿肌的兴奋性与DI的关系 与所有可兴奋组织一样,逼尿肌组织存在着对刺激产生兴奋反应的能力:在体外试验中,逼尿肌组织无自发性收缩,但当受到适当强度的牵拉刺激后将出现具有节律的收缩反应;在体内试验中,当膀胱充盈至最大膀胱容量时,逼尿肌将出现意识无法抑制的收缩,表明逼尿肌是一种具有自发兴奋能力的组织,但在整体情况下,逼尿肌活动受人为意识的控制,据此,通常认为:逼尿肌是介于随意和非随意肌之间的一种特殊的平滑肌。

由于用前述以神经调节为基础的理论不能满意的解释DI产生机制,且DI是一种人为意识不能抑制的逼尿肌收缩反应,因此研究逼尿肌组织的兴奋性及兴奋性调节变化将是认识DI的最有效途径之一。近年来已有研究显示:DI逼尿肌条的肌肉张力和自动收缩的频率均明显高于正常逼尿肌;DI逼尿肌在较小的牵张负荷下即发生收缩,在同等的牵张负荷下DI逼尿肌的收缩频率明显增加。这些结果表明DI逼尿肌组织的兴奋增高了,据此提出了肌源性DI理论。

2.2.2 逼尿肌细胞兴奋性调节 对于可兴奋细胞,跨膜电位,跨膜离子通道是影响细胞兴奋性的最主要的因素。有关逼尿肌细胞的跨膜电位及离子通道的研究近年来有明显增加的趋势。阐明逼尿肌细胞的兴奋调节才能最终认识肌源性理论。

2.2.2.1 Ca^{2+}通道 应用Ca^{2+}拮抗剂治疗DI已有数十年的历史,其基本的依据是:Ca^{2+}内流是可兴奋细胞动作电位产生最重要的因素之一,阻断跨膜Ca^{2+}内流则将消除或抑制细胞兴奋。但临床应用结果显示心痛定、异搏停等药物治疗DI虽能一定程度缓解临床症状,但并不能完全消除DI。近年来的研究显示:①在逼尿肌细胞膜上存在着L和T两种Ca^{2+}通道,从功能上看T型Ca^{2+}通道在动作电位产生的初始阶段发挥重要作用,因此仅阻断L型通道在拮抗逼尿肌细胞兴奋中的作用可能十分有限,而阻断T型通道产生的抑制逼尿肌兴奋作用可能更大;②在逼尿肌细胞肌浆网上,L型通道发挥主要作用,阻断L型通道后逼尿肌细胞的收缩力将受到抑制。目前临床所用的Ca^{2+}通道阻滞剂均为L型(尚无T型),此类药物缓解症状可能与其抑制逼尿肌收缩力有关,因其仅能阻断L型通道,可能因此而不能消除DI。

2.2.2.2 K^+通道 20世纪90年代后,应用K^+通道开放剂治疗DI开始引起人们的兴趣,K^+外流是维持膜电位稳定,对抗Ca^{2+}内流引起细胞去极化的主要因素。理论上讲如果K^+通道持续处于开放状态将降低或消除细胞的兴奋性。但到目前止尚无能取得满意治疗效果的K^+通道开放剂问世。对心肌等多种可兴奋细胞的研究显示,K^+通道有数十种亚型,在逼尿肌中也已发现十余种亚型,但目前尚不清楚哪种(些)亚型最为重要,对此问题的研究仍在进行中。

2.3 逼尿肌细胞间兴奋传递

在心肌、胃肠平滑肌间存在着电兴奋传递的特殊结构,如存在于心肌中的闰盘,它能将兴奋从一个细胞传入相邻的细胞并最终产生全心收缩。正常逼尿肌间以紧密连接(是机械力传递的主要物质基础)为主,仅有少量的缝隙连接(是易化电传导的结构基础),现已发现DI逼尿肌中缝隙连接的数量有所增加,提示逼尿肌细胞间电兴奋传递能力增强在DI发生中可能有某种作用。由于正常逼尿肌收缩(见于排尿时)是由神经参与的一种协调性活动,因此逼尿肌细胞间的兴奋传递作用并不起主导作用,而DI发生主要是由于局部的甚至是单个的逼尿肌细胞兴奋引起,因此细胞间的电兴奋传递可能有极重要作用。研究逼尿肌细胞间兴奋传递,将有助于我们了解DI的发生机理,并为开发新型DI治疗药物提供理论依据。

3 DI治疗的可能策略

从DI的病因研究的主要方向可展望DI治疗可能的策略,见图2。去除病因是目前临床最行之有效的治疗,如解除梗阻、恢复神经支配等。M受体拮抗剂、Ca^{2+}通道阻滞剂、平滑肌松弛剂等临床常用药物在抑制逼尿肌收缩方面的作用已被证实,但是否还有其他作用还没有充足的证据。阻断起病原因引起逼尿肌兴奋的中间环节、降低逼尿肌的兴奋性和阻断逼尿肌细胞间的兴奋传递都将是有效治疗DI的方法。这也正是目前研究者们正致力于研究的原因。

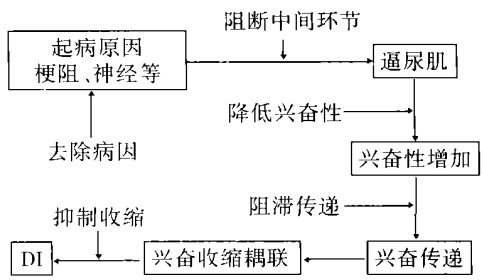


图2 逼肌尿不稳定的可能治疗策略

关键词:逼尿肌;不稳定膀胱
中图法分类号:R694 文献标识码:A

参考文献:

[1] Hegde S S, Eglen R M. Muscarinic receptor subtypes modulating smooth muscle contractility in the urinary bladder[J]. Life Sci, 1999, 64(6—7): 419—428.

[2] Wu C, Fry C H. Na^+/Ca^{2+} exchange and its role in intracellular Ca^{2+} regulation in guinea-pig detrusor smooth muscle[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2001, 280(5): C1090—1096.

[3] Wu C, Sui G, Fry C H. The role of the L-type Ca2+ channel in refilling functional intracellular Ca^{2+} stores in guinea-pig detrusor smooth muscle [J]. J Physiol, 2002, 538(Pt 2): 357—369.

[4] Sui G P, Wu C, Fry C H. The electrophysiological properties of cultured and freshly isolated detrusor smooth muscle cells[J]. J Urol, 2001, 165(2): 627—632.

[5] Mills I W, Greenland J E, McMurray G. 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.

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

[6] Charlton R G, Morley A R, Chambers P. Focal changes in nerve, muscle and connective tissue in normal and unstable human bladder[J]. BJU Int, 1999, 84(9): 953—960.
[7] Bayliss M, Wu C, Newgreen D, *et al*. A quantitative study of atropine-resistant contractions in responses human detrusor smooth muscle, from stable, unstable and obstructed bladders[J]. J Urol, 1999, 162(5): 1833—1839.
[8] Wu C, Bayliss M, Newgreen D. A comparison of the mode of action of ATP and carbachol on isolated human detrusor smooth muscle[J]. J Urol 1999, 162(5): 1840—1847.
[9] Fry C H, Cooklin M, Birns J, *et al*. Measurement of intercellular electrical coupling in guinea-pig detrusor smooth muscle[J]. J Urol, 1999. 161(2): 660—664.
[10] Fry C H, Wu C. The cellular basis of bladder instability[J]. Br J Urol, 1998, 81(9): 1—8.
[11] Brading A F. A myogenic basis for the overactive bladder[J]. Urology, 1997, 50(6A Suppl): 57—67.
[12] Wu C, Fry C H. The role of the L-type Ca^{2+} channel in cholinergic pathways in guinea-pig detrusor smooth muscle[J]. J Physiol, 1997, 499(1): 7—8.
[13] Sui G, Wu C, Fry C H. Inward calcium currents in cultured and freshly isolated detrusor muscle cell: evidence of a T-type calcium current[J]. J Urol, 2001, 165(2): 621—632.
[14] Monteil A, Chemin J, Bourinet E, *et al*. Molecular and functional properties of the human α1G subunit that forms T-type calcium channels[J]. J Biol Chem, 2000, 275(9): 6090—6099.
[15] 李 新, 宋 波, 金锡御, 等. M 受体及其亚型与逼尿肌反射亢进关系研究[J]. 中华泌尿外科杂志, 2002, 23(8): 501—503.
[16] 陈宇东, 宋 波, 金锡御, 等. 血管活性肠肽对大鼠离体逼尿肌肌条自发性收缩作用的实验研究[J]. 河北医科大学学报, 2001, 22(5): 427—430.
[17] 邱功阔, 宋 波, 金锡御, 等. 膀胱出口梗阻对逼尿肌兴奋性、收缩性及顺应性影响的实验研究[J]. 中华泌尿外科杂志, 2000, 21(7): 223.

(编辑 张 宁)

文章编号: 1000-5404(2003)22-1971-02

个案与短篇

新兵急进高原后 1 天与 3 天血清生化指标的分析

Detection and Analysis of biochemical index in serum in recruits ascending the high altitudes quickly

陈威巍, 徐万清, 曾 平, 郭志兵, 钱江龙 (成都军区成都总医院检验科, 成都 610083)

本实验测定了 28 名由平原急进高原新兵的血清生化指标, 对其在平原、急进高原 1、3 d 时的水平进行了对照研究, 现将结果报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验对象及样本采集

28 名(实际 30 名, 两名血清标本不全)受检者均为 1999 年底从成都空运至拉萨(海拔 3 658 m)的男性健康应征入伍青年; 年龄 17~20 岁, 均为首次入藏。分别在内地和急进高原 1、3 d 采集受检者清晨空腹静脉血 2 ml, 注入未加抗凝剂的试管内, 2 h 内分离血清, 于—20 ℃冰箱内保存。

1.2 主要仪器及试剂

美国 Beckman 公司 CX-7 型全自动生化分析仪, Beckman 原装试剂, 按说明书要求由专业人员操作。

1.3 检测项目

钾(K^+)、钠(Na^+)、氯(Cl^-)、钙(Ca^{2+})、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、血糖(Glu)、血尿酸(Uric)、血浆渗透压(Osm)、总蛋白(TP)、白蛋白(Alb)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LD)、α-羟丁酸脱氢酶(HBD)等。

1.4 统计学方法

检测结果用 $\bar{x}\pm s$ 表示, Microsoft Excel 2000 进行统计分析, 成对样本 t 检验。

2 结果

新兵在急进高原的 1、3 d 时血清生化指标分别与各自在平原时的指标进行比较, 血清中 K^+、Na^+、Cl^-、Ca^{2+}、BUN、Cr、Glu、Uric、Osm、TP、Alb、TBIL、DBIL 水平和 ALT 活性没有显著性差异。心肌酶谱的四种酶活性有显著性变化, 结果见表 1。

表 1 28 例新兵血清心肌酶谱活性对比 IU/L($\bar{x}\pm s$)

分组	平原	急进高原 1 d	急进高原 3 d
LD	83.2±25.2	256.9±57.0*	192.2±27.8△▲
HBD	90.9±16.7	243.7±53.6*	176.0±23.8△▲
AST	24.5±10.7	32.1±3.9*	27.3±2.9▲
CK	143.2±47.5	126.5±65.6	139.9±61.8

*: $P<0.01$ 急进高原 1 d 与平原比较; △: $P<0.01$ 急进高原 3 d 与平原比较; ▲: $P<0.01$ 急进高原 3 d 与 1 d 比较

基金项目: 成都军区联勤部指令性课题(99Y03)
Supported by the Mandatory Scientific Research Project of Logistics Department of Chengdu Military Area Command(99Y03)
作者简介: 陈威巍(1968—), 女, 四川省成都市人, 硕士研究生, 主管技师, 从事军事环境医学与临床实验方面的研究。电话: (028)86570451
收稿日期: 2002-03-18; 修回日期: 2003-04-26

(下转 1974 页)

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