DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.22.005
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)22-1979-04

论著

# 老龄大鼠膀胱逼尿肌对神经递质反应的研究

熊恩庆,赵新鸿,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)

提 要:目的 探讨老年排尿功能障碍的神经机制。方法 利用水浴条件下离体逼尿肌条张力测定技术,观察老龄Wistar大鼠膀胱逼尿肌条对不同浓度卡巴可、去甲肾上腺素、ATP的收缩反应改变;阿托品对卡巴可诱导逼尿肌收缩的舒张反应改变;异丙肾上腺素对电刺激诱导逼尿肌收缩的舒张反应改变。结果 与青龄组相比,老龄大鼠膀胱逼尿肌对ATP的收缩反应显著增强,对异丙肾上腺素的舒张反应在高浓度时增强;对卡巴可、阿托品、去甲肾上腺素的反应没有差异。结论 老龄大鼠排尿功能障碍可能与β-肾上腺素能、嘌呤能神经改变有关。

关键词:膀胱;逼尿肌;老年;神经递质
中图法分类号:R339.34;R334.3 文献标识码:A

# Responses of urinary bladder detrusor to neurotransmitters in aged rats

XIONG En-qing, ZHAO Xin-hong, SONG Bo (Center for Urology of PLA, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

**Abstract**: Objective To study the neurogenic mechanism of urinary bladder dysfunction changes in the aged rats. Methods Wistar rats were divided into aged group (24-month-old) and young adult group (6-month-old, served as the control group). The reactivity of urinary detrusor strips in the two groups to different concentrations of carbachol, noradrenalin, isoproterenol, adenosine triphosphate (ATP) and atropin, was measured respectively using an *in vitro* tissue bath technique. Results Compared with the young adult rats, significantly increased relaxation response to high concentration of isoproterenol and contractile response to ATP were found in aged rats. No difference in responses to carbachol, atropin and noradrenalin was found in the aged rats. Conclusion The dysfunction in aging bladder may be related to the purinergic and β-adrenergic response modifications.

**Key words**: urinary bladder; detrusor; aging; neurotransmitter

当前的人口老龄化趋势对国际社会的经济发展、医疗保健等方面带来深远的影响,世界各国纷纷加强对人口老龄化的研究[1]。无论男性女性,其老龄进程均与膀胱功能的显著改变和临床症状有关[2]。据估计,人群中15%~30%在60岁以后患有漏尿、膀胱排空困难或者排尿刺激症状[3];15%~30%的80岁以上的老人存在尿失禁[4]。因此,彻底的理解下尿路功能的年龄相关性改变对于准确地诊断排尿功能失调和制定有效的治疗对策是至关重要的[5]。本研究拟通过对比老龄大鼠与青龄大鼠离体逼尿肌条对多种神经递质的反应强度差异,探讨老龄膀胱逼尿肌功能改变的神经机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

健康雌性Wistar大鼠40只,其中24月龄20只为老龄组(实验组),6月龄20只为青龄组(对照组)。由第三军医大学实验动物中心提供。

卡巴可、阿托品、去甲肾上腺素、异丙肾上腺素购自美国sigma公司,ATP购自上海生工生物制品有限公司。

Krebs营养液组成:NaCl 119 mmol/L, KCl 14.7 mmol/L, $MgSO_4$ 1.2 mmol/L, $KH_2PO_4$ 1.2 mmol/L, $NaHCO_3$ 25 mmol/L, $CaCl_2$ 2.5 mmol/L, Glu 11 mmol/L, pH 7.4。每次实验前用蒸馏水新鲜配制,并持续供给95%的$O_2$和5%的$CO_2$组成的混合气体。

Nidoc-970尿动力学检测仪(成都电子科技大学维信有限公司产品),AVI270微量灌注泵(美国3M公司产品),四通道多功能生理信号放大器(第三军医大学野战外科研究所研制),拉力传感器(可将拉力转化为电信号,北京中国航天医学工程研究所研制),生理信号记录仪(第三军医大学野战外科研究所研制,附带软件可连续记录拉力传感器信号曲线,自动分析拉力大小,并进行统计分析),电刺激器(第三军医大学野战外科研

作者简介:熊恩庆(1951-),男,安徽省怀宁县人,教授,主要从事膀胱功能障碍及前列腺疾病方面的研究。电话:(023)68754689
通信作者:宋 波,电话:(023)68754186
收稿日期:2003-07-08;修回日期:2003-09-10

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

究所研制)，501型恒温水浴器官槽(重庆实验设备厂)。

### 1.2 方法

1.2.1 逼尿肌条制作 击打大鼠头部致昏迷后，将其仰卧固定。下腹部正中切口，膀胱颈以上取出膀胱，切去膀胱顶部，保留膀胱体，即刻放入盛有4 ℃ Kerbs营养液的平皿中。将膀胱体纵行切成(6±2) mm肌条，每个膀胱可做4~5根肌条。

1.2.2 离体逼尿肌条实验 取一根肌条，两端以丝线结扎，下端固定于盛有37 ℃ Krebs液的器官槽底部，肌条全部浸入Krebs液中，上端经拉力传感器的小钩连至可调节肌条长度的微调螺旋上。拉力传感器与四通道多功能生理信号放大器相连，检测信号输入计算机。Krebs液中通以95%$O_2$、5%$CO_2$混合气体。

1.2.2.1 卡巴可作用下逼尿肌肌条收缩力改变实验 肌条初始张力稳定在0.5 g，分别用0.01、0.1、1、10、100、1 000 μmol/L浓度的卡巴可刺激肌条，记录张力改变(增加值)。每个浓度刺激结束后，以空白Krebs液孵育肌条5 min，然后进行下一浓度的刺激。

1.2.2.2 ATP作用下逼尿肌肌条收缩力改变实验 肌条初始张力稳定在0.5 g，分别用1、10、100 μmol/L浓度的ATP刺激肌条。每个浓度刺激结束后，以空白Krebs液孵育肌条5 min，然后进行下一浓度的刺激。

1.2.2.3 去甲肾上腺素作用下逼尿肌肌条收缩力改变实验 肌条初始张力稳定在0.5 g，分别用0.1、1、10、100 μmol/L浓度的去甲肾上腺素刺激肌条，记录张力改变。每个浓度刺激结束后，以空白Krebs液孵育肌条5 min，然后进行下一浓度的刺激。

1.2.2.4 阿托品对卡巴可诱导逼尿肌条收缩的舒张作用改变实验 首先以100 μmol/L浓度的卡巴可诱发肌条收缩作对照。之后空白krebs液冲洗肌条3次，共5 min。然后在每一浓度阿托品(0.01、0.1、1、10、100 μmol/L)孵育肌条5 min后，再以100 μmol/L的卡巴可溶液诱发收缩。每次刺激结束后，均以空白krebs液冲洗肌条3次，然后以下一浓度阿托品孵育。

1.2.2.5 异丙肾上腺素对电刺激诱导逼尿肌条收缩的舒张作用改变实验 首先以电刺激(频率20 Hz，脉宽0.5 ms，电流强度20 mA)诱发肌条收缩作对照。之后空白Krebs液冲洗肌条3次，共5 min。然后在每一浓度异丙肾上腺素(0.001、0.01、0.1、1、10 μmol/L)孵育肌条5 min后，分别施予电刺激。每次刺激结束后，均以空白Krebs液冲洗肌条3次，然后以下一浓度异丙肾上腺素孵育。

### 1.3 统计学方法

数据结果均以$\bar{x}\pm s$表示，采用$t$检验和方差分析，以Microsoft Excel软件作图。

## 2 结果

### 2.1 卡巴可作用下逼尿肌肌条收缩力改变

老龄及青龄大鼠的逼尿肌条均随卡巴可浓度的提高收缩力增强；但在相同浓度下，两组肌条的收缩无明显差异，见表1。

### 2.2 ATP作用下逼尿肌肌条收缩力改变实验

老龄及青龄大鼠的逼尿肌条均随ATP浓度的提高收缩力增强；在相同浓度下，老龄大鼠逼尿肌条的收缩反应强于青龄组，见表2。

表1 卡巴可作用下老龄与青年大鼠逼尿肌肌条收缩力比较(g，$\bar{x}\pm s$)

**Tab 1 Contraction of response to carbachol in young adult and aged rats(g，$\bar{x}\pm s$)**

| Concentration(μm/L) | Young($n$=20) | Aged($n$=20) |
|---|---|---|
| 0.01 | 0.197±0.050 | 0.184±0.032 |
| 0.1 | 0.319±0.077 | 0.277±0.047 |
| 1 | 0.744±0.068 | 0.696±0.059 |
| 10 | 1.712±0.074 | 1.641±0.119 |
| 100 | 2.165±0.121 | 2.198±0.071 |
| 1 000 | 0.197±0.102 | 2.333±0.075 |

表2 ATP作用下老龄与青年大鼠逼尿肌肌条收缩力比较(g，$\bar{x}\pm s$)

**Tab 2 Contraction of response to ATP in young adult and aged rats(g，$\bar{x}\pm s$)**

| Concentration(μm/L) | Young($n$=20) | Aged($n$=20) |
|---|---|---|
| 1 | 0.134±0.022 | 0.159±0.021 * |
| 10 | 0.437±0.074 | 0.688±0.736 * |
| 100 | 0.745±0.089 | 1.062±0.109 * |

*：$P<0.01$ *vs* young

### 2.3 去甲肾上腺素作用下逼尿肌肌条收缩力改变

老龄及青年大鼠的逼尿肌条均随去甲肾上腺素浓度的提高收缩力增强；在相同浓度下，两组肌条的收缩无明显差异，见表3。

表3 去甲肾上腺素作用下老龄与青年大鼠逼尿肌肌条收缩力比较(g，$\bar{x}\pm s$)

**Tab 3 Contraction of response to isoproterenol in young adult and aged rats(g，$\bar{x}\pm s$)**

| Concentration(μm/L) | Young($n$=20) | Aged($n$=20) |
|---|---|---|
| 0.1 | 0.116±0.023 | 0.115±0.020 |
| 1 | 0.211±0.041 | 0.236±0.039 |
| 10 | 0.354±0.046 | 0.377±0.044 |
| 100 | 0.648±0.097 | 0.668±0.084 |

### 2.4 阿托品对卡巴可诱发逼尿肌收缩的舒张作用

随阿托品浓度的升高，抑制卡巴可诱发收缩的能力越强，表现为逼尿肌收缩的逐步下降。在相同浓度下，两组肌条对阿托品抑制卡巴可收缩的反应无明显差异，见表4。

表4 去甲肾上腺素作用下老龄与青年大鼠逼尿肌肌条收缩力比较(g，$\bar{x}\pm s$)

**Tab 4 Contraction of response to atropin after contraction induced by carbachol in young adult and aged rats(g，$\bar{x}\pm s$)**

| Concentration(μm/L) | Young($n$=20) | Aged($n$=20) |
|---|---|---|
| 0 | 2.148±0.105 | 2.167±0.095 |
| 0.01 | 1.980±0.106 | 2.004±0.113 |
| 0.1 | 1.715±0.103 | 1.740±0.131 |
| 1 | 1.340±0.093 | 1.345±0.087 |
| 10 | 0.703±0.071 | 0.708±0.076 |
| 100 | 0.373±0.038 | 0.367±0.065 |

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

### 2.5　异丙肾上腺素对电刺激诱发逼尿肌收缩的舒张作用

随异丙肾上腺素浓度的升高, 对电刺激诱导收缩的抑制越强。但在相同的较高浓度下, 异丙肾上腺素对抑制老龄组由电刺激诱发收缩的能力比青龄组强, 见表 5。

表 5　异丙肾上腺素对电刺激诱发逼尿肌收缩的舒张作用比较($g, \bar{x} \pm s$)

**Fig 5　Contraction relaxation response to isoproterenol after contraction induced by electric stimulation in young adult and aged rats($g, \bar{x} \pm s$)**

| Concentration($\mu$m/L) | Young($n$=20) | Aged($n$=20) |
|---|---|---|
| 0 | 2.979±0.209 | 2.977±0.173 |
| 0.001 | 2.752±0.181 | 2.734±0.105 |
| 0.01 | 2.510±0.175 | 2.475±0.122 |
| 0.1 | 2.255±0.154 | 2.181±0.098 |
| 1 | 1.520±0.197 | 1.187±0.185 * |
| 10 | 0.527±0.151 | 0.342±0.115 * |

*: $P<0.05$ *vs* young

## 3　讨论

支配膀胱逼尿肌的神经主要为胆碱能神经[6], 此外还有肾上腺素能神经和非胆碱能非肾上腺能神经(NANC), NANC 中以嘌呤能神经为代表(其它还有辣椒素敏感神经和肽能神经)。各种神经均通过相应的神经递质作用于各自受体发挥作用。

胆碱能神经的神经递质为乙酰胆碱, 其对应的受体为M 受体; 肾上腺素能神经的神经递质为肾上腺素, 其中去甲肾上腺素为α 肾上腺素能受体激动剂, 异丙肾上腺素为β 肾上腺素能受体激动剂; 嘌呤能神经的神经递质为三磷酸腺苷(ATP)。

M 受体在逼尿肌中含量丰富, 尤以膀胱体部含量最高, 当其兴奋时可引起平滑肌收缩; α-受体主要分布在膀胱底、膀胱颈和近侧尿道, 膀胱体分布较少。当其兴奋时, 引起这些部位的平滑肌收缩; 正常人类逼尿肌拥有嘌呤能受体, 但嘌呤能神经在逼尿肌内的分布还不清楚, 其神经递质 ATP 通过膀胱表面的神经节后纤维出现去极化引起膀胱收缩。在不稳定膀胱, 可能出现阿托品耐受性收缩成分, ATP 可能是这种情况的递质[7]。

老龄膀胱功能障碍与逼尿肌的神经支配改变有关。但这种相关性的具体内涵与神经机制还不清楚, 有关研究存在多种矛盾的结果。

本研究中, ATP 在老龄膀胱逼尿肌中的收缩作用增强, 有些报道与我们的观察结果相似[8,9], 提示可能在老龄膀胱逼尿肌中, 嘌呤能受体的敏感性增强。这与 ATP 在逼尿肌不稳定中的作用相似, 由于存在共同的神经机制, 那么, 老年逼尿肌兴奋性增高则在所难免。而在部分研究中, ATP 诱发逼尿肌收缩无随龄改变, 可能是动物种属或实验方法的差异。嘌呤能受体在老龄膀胱逼尿肌中的作用值得深一步研究[10]。

β-受体主要分布在膀胱体, 是引起逼尿肌舒张的主要受体。我们发现, 随增龄异丙肾上腺素在较高浓度下的舒张作用增强。这种较高浓度下增强的舒张作用可能原因在于逼尿肌的舒张主要通过对胆碱能受体的抑制造成的, 但这种作用在老龄膀胱舒张中发挥重要作用, 说明老龄膀胱逼尿肌β-受体的敏感性增强了。这种改变在老龄膀胱无力的机制中可能有重要意义。β-受体又分为 $\beta_1$-受体和 $\beta_2$-受体, 在正常逼尿肌中, $\beta_2$-受体又发挥主要作用, 因此有关 $\beta_2$-受体在逼尿肌舒张中的随龄改变值得进一步研究。

我们发现卡巴可(一种 M 受体激动剂)诱发的逼尿肌收缩收缩以及阿托品(非选择性 M 受体拮抗剂)引起的逼尿肌舒张无随龄改变。大多数研究与我们的结果一致[11,12], 说明胆碱能神经在由老龄导致的膀胱功能改变中不承担重要角色。

α-受体主要分布于膀胱底、膀胱颈和近侧尿道, 其兴奋可使逼尿肌收缩。本研究显示去甲肾上腺素对逼尿肌的收缩作用无随龄改变, 可能与我们应用的肌条取自膀胱体部有关。个别研究报道去甲肾上腺素可导致逼尿肌舒张[13], 其结果与文献[6]相矛盾, 有待进一步证实。

随年龄增加, 老龄大鼠膀胱逼尿肌对 ATP、去甲肾上腺素的反应性发生了改变。说明嘌呤能神经和β-肾上腺素能神经与老龄膀胱功能障碍有关。有必要进一步研究两者以及有关亚型在老龄人类膀胱功能障碍中的作用, 为临床诊断和治疗老年相关性排尿功能障碍提供理论依据。

## 参考文献:

[1] 方鹏骞, 陈茂盛. 人口老龄化的内涵界定及世界人口老龄化趋势[J]. 国外医学社会医学分册, 2001, 18(2): 61—63.

[2] Resnick N M, Yalla S V. Detrusor hyperactivity with impaired contractile function. An unrecognized but common cause of incontinence in elderly patients[J]. J Am Med Assoc, 1987, 257(22): 3076—3081.

[3] Diokno A C, Brown M B, Goldstein N, *et al*. Epidemiology of bladder emptying symptoms in elderly men[J]. J Urol, 1992, 148(6): 1817—1821.

[4] Melchior H. Disorders of bladder function in the elderly[J]. Urology, 1995, 34(4): 329—333.

[5] Madersbacher S, Pycha A, Schatzl G, *et al*. The aging lower urinary tract: A comparative urodynamic study of men and women[J]. Urology, 1998, 51(2): 206—212.

[6] 宋　波. 逼肌尿兴奋性及逼尿肌不稳定[J]. 第三军医大学学报,

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

2003, 25(22): 1969－1971.

[7] Bayliss M, Wu C, Newgreen D, *et al*. A quantitative study of atropine-resistant contractile responses in human detrusor smooth muscle, from stable, unstable and obstructed bladders[J]. J Urol, 1999, 162(5): 1833－1839.

[8] Saito M, Kondo A, Gotoh M, *et al*. Age-related changes in the response of the rat urinary bladder to neurotransmitters[J]. Neurourol Urodyn, 1993, 12(2): 191－200.

[9] Kageyama S, Fujita K, Suzuki K, *et al*. Effect of age on the responses of rat bladder detrusor strips to adenosine triphosphate[J]. BJU Int, 2000, 85(7): 899－904.

[10] Lluel P, Palea S, Barras M, *et al*. Functional and morphological modifications of the urinary bladder in aging female rats[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2000, 278(4): R964－72.

[11] Longhurst P A, Eika B, Leggett R E, *et al*. Comparison of urinary bladder function in 6 and 24 month male and female rats[J]. J Urol, 1992, 148(5): 1615－1620.

[12] Gosling J A. Modification of bladder structure in response to outflow obstruction and ageing[J]. Eur Urol, 1997, 32(Suppl 1): 9－14.

[13] Nishimoto T, Latifpour J, Wheeler M A, *et al*. Age-dependent alterations in beta-adrenergic responsiveness of rat detrusor smooth muscle[J]. J Urol, 1995, 153(5): 1701－1705.

（编辑 郭建秀）

# 个案与短篇

文章编号：1000-5404(2003)22-1982-01

## 股骨头软骨母细胞瘤 1 例

## A case report of chondroblastoma of the caput femoris

吴雪晖，王序全，李起鸿，许建中 （第三军医大学附属西南医院骨科，重庆 400038）

软骨母细胞瘤是一种少见的软骨源性肿瘤，约占原发良性骨肿瘤的 1%，其好发部位为长管状骨的骨骺部位，多见于股骨、肱骨及胫骨，病变多发生于骨骺即将闭合期间，大多数患者发病年龄小于 20 岁[1,2]。本例患者发生于股骨头内，较少见。研究手术治疗效果(并着重介绍手术方法)，报告如下。

患者，女，16 岁，右髋疼痛、活动受限伴跛行 6 个月，无发热、盗汗病史。在外院曾考虑髋关节结核并抗痨治疗 2 周，症状有一定缓解。查体：双下肢等长，右髋关节无畸形，深压痛，大粗隆处有叩击痛，局部皮温不高，右髋屈曲 90°、外展 10°、内外旋 30°，“4”字征阳性。X 线片及 CT 提示：右髋关节间隙变窄，股骨头内下方见 2 cm×1.5 cm 骨质破坏，呈片状低密度区，边缘硬化，未见钙化。于 2002 年 7 月 16 日在全麻下行病灶清除，取自体髂骨植骨，可吸收螺钉固定术，术后病理证实为软骨母细胞瘤。术后石膏夹板固定 3 周，拆石膏后行髋关节主动活动，3 个月后开始下地行走，半年后完全负重，1 年后复查 X 线片，见股骨头完全恢复正常，髋关节功能正常。

手术方法：采用髋关节前外侧手术途径，切断圆韧带，使股骨头脱出，见股骨头凹内下 1.0 cm 处软骨已破坏，形成一直径 1.0 cm 窗口，经此处进入病灶，刮除物为暗黄色团块样软组织，伴少量淡黄色液体。彻底刮除病灶后用石炭酸、95% 乙醇烧灼各 5 min。取自体髂骨 1.5 cm×1.0 cm×2.0 cm 植入，并使用一枚直径 3.5 mm，长度 3.0 cm 可吸收螺钉固定髂骨块，术中使用沉头器，使螺钉帽沉入骨块内，保证股骨头关节面的平整。

### 讨论

此手术方法优点：① 切断股骨头圆韧带使股骨头脱出，手术视野清楚，便于彻底清除病灶。② 使用可吸收螺钉固定，保证髂骨块的牢稳固定，不必担心髂骨块脱出进入关节腔内。③ 可吸收螺钉 3 个月后失去机械强度，12～18 个月后完全吸收，避免了金属螺钉固定后需再次手术取出[3]。此方法简单实用，安全可靠，术后髋关节功能恢复好，无并发症。

关键词：股骨头；软骨母细胞瘤
中图法分类号：R738.3 文献标识码：B

### 参考文献：

[1] 徐万鹏，冯传汉. 骨科肿瘤学[M]. 北京：人民军医出版社，2001. 204－206.

[2] 吴雪晖，李起鸿. 罕见的趾骨软骨母细胞瘤 1 例[J]. 第三军医大学学报，2002, 24(3): 302.

[3] Juutilainen T, Hirvensalo E, Partio E K, *et al*. Complications in the first 1,043 operations where self-reinforced poly-L-lactide implants were used solely for tissue fixation in orthopaedics and traumatology[J]. Int Orthop, 2002, 26(2): 122－125.

（编辑 王 红）

作者简介：吴雪晖(1972－)，男，河南省安阳市人，博士研究生，主治医师，讲师，主要从事创伤及显微外科方面的研究，发表论文 5 篇。电话：(023)65340297

收稿日期：2003-09-20；修回日期：2003-10-20

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