

· 基础研究 ·

大鼠逼尿肌肌源性变化与逼尿肌反射亢进及逼尿肌不稳定的关系

邱功阔¹ 宋波¹ 金锡御¹ 卢根生¹ 方强¹ 张庆华¹ 张水文¹ 唐伟¹ 赵谦¹

摘要 目的:观察骶髓上损伤或膀胱出口梗阻(BOO)后逼尿肌收缩功能的变化,探讨逼尿肌反射亢进(DH)及逼尿肌不稳定(DI)的发病机制。方法:建立 SD 大鼠骶髓上损伤后 4 周及 BOO 4 周动物模型,进行在体和离体膀胱充盈性测压及离体逼尿肌条机械牵拉试验。结果:骶髓上损伤后 DH 的发生率为 91.1%,BOO 后 DI 的发生率为 66.7%;正常对照组大鼠在体膀胱充盈至压力 $32.85 \pm 11.08 \text{ cmH}_2\text{O}$ 时尿液自导管周围溢出,在体及离体膀胱充盈测压全过程逼尿肌无节律性收缩反应,DH 组和 DI 组在体及离体膀胱均于较低的膀胱内压下即出现节律性收缩反应,离体膀胱的收缩频率明显高于在体膀胱($P < 0.05$);DH 组及 DI 组离体逼尿肌条机械牵拉致其出现收缩时的最小张力明显低于正常对照组,相同前负荷下的收缩频率明显高于正常对照组($P < 0.05$)。结论:逼尿肌能够自发兴奋产生收缩,骶髓上损伤或膀胱出口梗阻后膀胱逼尿肌发生继发性改变,自动节律性增强,DH 及 DI 的发生与逼尿肌自身的兴奋性增强密切相关,传统观念忽略了肌源性变化的作用。

关键词 膀胱;脊髓损伤;梗阻;逼尿肌不稳定;逼尿肌反射亢进

中图分类号:R493, R651.2, R69 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2006)-07-0596-03

Relationship between the myogenic change of detrusor and the detrusor hyperreflexia or the detrusor instability/QIU Gongkuo, SONG Bo, JIN Xiyu, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2006, 21(7): 596—598

Abstract Objective: To observe the changes of detrusor contraction function after suprasacral cord injury or bladder outlet obstruction (BOO), and to elucidate the pathogenesis of detrusor hyperreflexia (DH) and detrusor instability (DI). **Method:** A animal models at 4 weeks after suprasacral cord injury or BOO were made in female SD rats. Cystometry in vivo and in vitro, mechanical pulling tests of isolated detrusor strips were performed. **Result:** The incidence rate of DH after suprasacral cord injury was 91.1%, and 66.7% for DI after BOO. No rhythmicity contraction occurred during the course of vivo and vitro cystometry in control group. Rhythmicity contraction occurred at lower pressure in DH and DI groups, regardless of in vivo or in vitro. The frequency of contraction in vitro was higher than in vivo significantly ($P < 0.05$). The tension that induced isolated detrusor contraction by mechanical pulling in DH and DI groups was lower than the control group, and the contraction frequency at the same tension was higher than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Detrusor has the capability of spontaneous contraction. The autorhythmicity of detrusor increases after suprasacral cord injury or BOO, the occurrence of DH and DI is related to the increase of detrusor excitability closely.

Author's address Dept. of Urology, Military South-western Hospital, 3rd Military Medical University, Chongqing, 400038

Key words bladder; spinal cord injury; obstruction; detrusor instability; detrusor hyperreflexia

骶髓上损伤或膀胱出口梗阻 (bladder outlet obstruction, BOO) 均会导致膀胱排尿功能障碍,以逼尿肌反射亢进 (detrusor hyperreflexia, DH) 或逼尿肌不稳定 (detrusor instability, DI) 较为常见^[1-2]。其发生固然与原发诱因神经损伤或梗阻有关,但临床所见有些神经病变或 BOO 患者初期并无膀胱排尿功能障碍,而在经历一定时间后才出现。神经病变或 BOO 后,逼尿肌收缩功能必然会发生继发性改变,这种改变及其与 DH 或 DI 之间的关系尚缺乏研究。本实验建立骶髓上损伤及 BOO 动物模型,进行在体

和离体膀胱充盈性测压及离体逼尿肌条机械牵拉试验,观察骶髓上损伤或 BOO 后逼尿肌收缩功能的变化,分析 DH 及 DI 的发生机制,报告如下。

1 材料与方法

1.1 骶髓上损伤动物模型的建立

200—220g SD 雌性大鼠,苯巴比妥腹腔注射麻

1 重庆市第三军医大学西南医院泌尿外科中心, 400038

作者简介:邱功阔,男,博士,副主任医师

收稿日期:2005-12-05

醉(40mg/kg), T9/10 间隙横断脊髓, 缝合皮下组织及皮肤, 腹部按压排尿 2 次/日, 4 周后进行充盈性膀胱测压。

1.2 BOO 动物模型的建立

麻醉同前, 以直径为 1mm 的探子插入尿道, 于尿道口阴道口之间剪开皮肤, 结扎尿道, 拔除探子, 缝合皮肤, 4 周后进行充盈性膀胱测压。

1.3 在体膀胱充盈性测压

SD 大鼠乌拉坦皮下注射麻醉 (1g/kg), 4F 硬膜外导管经尿道插入膀胱, 梗阻后大鼠测压时则需拆除尿道结扎缝线, 导管经三通管与尿动力仪 (Dantec) 及微量灌注泵 (3M) 相连, 轻压腹部, 排空尿液, 生理盐水以 0.2ml/min 的速度灌注膀胱, 记录膀胱收缩发生时的压力和收缩频率。

1.4 体外充盈性膀胱测压

体内充盈性膀胱测压第 2 日, 击大鼠头部致昏, 于后尿道处全切膀胱, 置 4℃ Kreb's 营养液中 (NaCl 119mM, KCl 4.7mM, MgSO₄ 1.2mM, KH₂PO₄ 1.2mM, NaHCO₃ 25mM, CaCl₂ 2.5mM, Glu 11mM, pH=7.4), 结扎输尿管残端, 硬膜外导管经尿道插入膀胱, 后尿道处结扎固定, 膀胱全部浸入 37℃ Kreb's 营养液中, 营养液中通入 95%O₂、5%CO₂, 充盈性测压过程同体内测压。

1.5 体外逼尿肌条机械牵拉刺激试验

体内充盈性膀胱测压第 2 天, 击大鼠头部致昏, 全切膀胱, 立即放入 4℃ Kreb's 营养液中, 取膀胱体部组织, 纵行切成 10mm×3mm×3mm 肌条。取一根肌条, 两端以丝线结扎, 一端通过器官槽底部的小钩与微调螺旋相连, 另一端与拉力传感器感应头相连。器官槽内充满 37℃ 恒温的 Kreb's 液, 液体中通以 95%O₂、5%CO₂ 混合气体。通过微调螺旋调节肌条张力或长度。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, 进行以下试验:

1.5.1 检测机械牵拉致逼尿肌出现收缩时的最小张力: 先使肌条处于完全放松的无张力状态, 调节微调螺旋, 逐渐缓慢牵拉肌条直至其出现收缩, 记录使逼尿肌出现收缩时的最小张力, 此张力的变化反映逼尿肌对可兴奋刺激的阈值。

1.5.2 检测一定牵拉张力下逼尿肌收缩频率: 调节微调螺旋, 牵拉肌条至张力为 1.25g 时固定肌条长度, 检测逼尿肌的收缩频率, 频率越高反映逼尿肌的兴奋性越高。

1.6 DH 或 DI 的判断标准

根据大鼠膀胱充盈过程中压力容积关系, 大鼠膀胱充盈分为压力升高缓慢的低充盈期和压力升高

较快的高压充盈期, 参照 Malmgren 标准^[3], 在膀胱低压充盈期出现造成膀胱内压升高的逼尿肌收缩时即为 DH 或 DI。

1.7 实验程序、动物分组

充盈性膀胱测压筛选正常大鼠制作动物模型, 成功制作髓上损伤 4 周动物模型 34 只, BOO 4 周动物模型 36 只, 充盈性膀胱测压分别检测出 DH 大鼠 31 只、DI 大鼠 24 只, 其中 31 只 DH 大鼠 15 只进行离体膀胱充盈性测压, 16 只进行离体逼尿肌条试验; 24 只 DI 大鼠 13 只进行离体膀胱充盈性测压试验, 11 只进行离体逼尿肌条试验; 离体膀胱及肌条试验各以同龄正常大鼠 10 只作对照。

1.8 统计学分析

实验结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 Student-t 检验。

2 结果

2.1 髓上损伤或 BOO 后 DH 或 DI 的发生情况

34 只髓上损伤大鼠 31 只发生 DH, DH 的发生率为 91.1%; 36 只 BOO 大鼠 24 只发生逼尿肌不稳定, DI 的发生率为 66.7%。

2.2 各组在体膀胱充盈至出现收缩时的膀胱内压和收缩频率

10 只正常对照组大鼠膀胱充盈至压力为 32.85±11.08 cmH₂O 时尿液自导管周围溢出, 未出现逼尿肌节律性收缩; DH 组及 DI 组在较低的膀胱内压下即出现逼尿肌节律性收缩, 收缩出现时的压力为 2.71±1.11cmH₂O 和 3.16±1.35 cmH₂O, 收缩频率分别为 2.46±0.34 次/分钟和 3.64±0.56 次/分钟。

2.3 离体膀胱充盈至出现收缩时的压力和频率

正常对照组大鼠膀胱充盈全过程未出现逼尿肌节律性收缩 (图 1); DH 组及 DI 组充盈至出现收缩时的压力分别为 2.34±0.89cmH₂O 和 3.11±1.24cmH₂O, 收缩频率分别为 4.03±0.64 次/分钟和 5.29±0.37 次/分钟, 均明显高于在体收缩频率 ($P<0.05$) (图 2—3)。

2.4 离体逼尿肌条机械牵拉实验

给予不同程度的机械牵拉刺激各组逼尿肌均可出现收缩反应, 出现收缩反应所需的最小张力 DH 组及 DI 组明显低于正常对照组; 牵拉逼尿肌至基础张力为 1.25g 时各组均出现自发收缩, 收缩频率 DH 组及 DI 组明显高于正常对照组 (表 1)。

3 讨论

膀胱逼尿肌在高级中枢的控制下进行排尿活动, 因为有高级中枢的控制, 膀胱充盈至尿意容量以

图 1 正常离体膀胱充盈性测压图

图 2 逼尿肌反射亢进离体膀胱充盈性测压图

图 3 逼尿肌不稳定离体膀胱充盈性测压图

表 1 肌条出现收缩时的最小张力及 1.25g 前负荷下的收缩频率 (x±s)

	正常对照组(n=10)	DH(n=16)	DI(n=11)
最小张力(g)	0.835±0.192	0.261±0.137 ^①	0.269±0.127 ^①
收缩频率(次/分钟)	1.85±0.575	2.912±0.396 ^①	2.942±1.010 ^①

①与对照组比较差异有显著性意义 $P<0.05$

前,逼尿肌不会发生收缩^[4],脊髓上损伤后逼尿肌失去高位中枢的控制,脊髓休克期后,逼尿肌通过骶髓低级排尿中枢发生反射性排尿,但常发生 DH,其发生机制以往多从神经角度进行研究,而对逼尿肌自身的肌源性改变与 DH 之间的关系尚缺乏研究^[5]。本实验从逼尿肌水平进行研究,正常大鼠在体膀胱充盈至尿液溢出前未见逼尿肌节律性收缩,离体膀胱充盈性测压全过程无逼尿肌节律性收缩,而 DH 大鼠在体膀胱于较低的压力下即发生逼尿肌节律性收缩,无神经支配的离体膀胱仍然会出现节律性收缩,且离体情况下收缩的频率更高,说明骶髓上损伤后逼尿肌脱离高级中枢的控制,发生继发性改变,自身的兴奋性增强,这种收缩并不依赖于神经,相反在去神经影响后,逼尿肌更显示出单式平滑肌的自律性,而离体逼尿肌条机械牵拉致其出现收缩时的最小张力 DH 组明显低于正常对照组,相同的前负荷下 DH 组收缩频率明显高于对照组,进一步说明骶髓上损伤后逼尿肌兴奋的阈值降低,兴奋性增强, DH 的发生与骶髓上损伤后逼尿肌自身的兴奋性增强密切相关。

BOO 后逼尿肌收缩功能发生改变,以 DI 较为常见,其发生机制至今尚不清楚^[6],大多学者认为梗阻后逼尿肌去神经病变是导致 DI 的主要原因^[7],本实验中 DI 大鼠逼尿肌在膀胱内压较低的情况下即

发生节律性收缩,不受神经影响的离体膀胱的收缩频率更高,离体逼尿肌条与正常对照相比在较小的牵张作用下即出现收缩,同等张力下收缩频率升高,说明 BOO 后逼尿肌自发兴奋产生收缩的能力增强,DI 中的无抑制性收缩也是逼尿肌自发兴奋产生,DI 的发生与逼尿肌自身兴奋性增强密切相关。

DH 与 DI 的临床表现相似,均表现为膀胱在较少容量下即发生收缩,本实验中二者膀胱的实验方法相同,得出实验结果相似,说明在逼尿肌环节二者的发生机理

是一致的,即无论原发诱因是神经损伤,还是梗阻,最终都是通过逼尿肌自身的兴奋性、自律性增强而产生。既往传统观念忽略了逼尿肌的肌源性改变与 DH 和 DI 的关系,通常采用神经调节治疗,临床效果不理想^[8],本实验提示从逼尿肌细胞水平着手,探索降低逼尿肌细胞自身兴奋性的治疗可能为解决 DH 或 DI 的治疗提供新的策略,而与逼尿肌细胞兴奋性相关的环节有膜电位及膜通道,因此,对神经病变或梗阻后逼尿肌细胞膜电位及膜通道性状改变进一步研究十分必要。同时本实验中神经病变为骶髓上损伤,对骶髓以下损伤逼尿肌继发性改变有待进一步研究。

参考文献

- [1] Sullivan M, Yalla SV. Spinal cord injury and other forms of myeloneuropathies[J]. Probl Urol, 1992,6: 643—658.
- [2] Rosette JJ, Witjes WP, Schafer W, et al. Relationships between lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction[J]. NeuroUrol Urodyn, 1998,17: 99—108.
- [3] Malmgren A, Sjogren C, Uvelius b, et al. Cystometrical evaluation of bladder instability in rats with infravesical outflow obstruction[J]. J Urol, 1987,173:191—194.
- [4] Chai TC, Steers WC. Neurophysiology of micturition and continence[J]. Urol Clin North Am, 1996,23:221—236.
- [5] Yoshimura N, de Groat WC. Changes in electrophysiological and pharmacological properties of rat bladder afferent neurons following spinal cord injury[J]. J Urol, 1995,149:340A.
- [6] Sibley GNA. Developments in our understanding of detrusor instability[J]. Br J Urol, 1997,80(suppl),54—61.
- [7] Brading AF, Turner WH. The unstable bladder: towards a common mechanism[J]. Br J Urol, 1994,73:3—8.
- [8] Chapple CR. Muscarinic receptor antagonists in the treatment of overactivity bladder[J]. Urology, 2000,55(suppl5A):38—46.