

前列腺增生对老年大鼠膀胱影响的机制研究

孙洁,刘树硕¹,吴镇印²,王明¹

(1. 浙江中医药大学附属第一医院泌尿外科,浙江 杭州 310006; 2. 浙江省文成县人民医院泌尿外科,浙江 文成 325300)

摘要:目的:观察老年大鼠膀胱形态学的改变以及 BPH 对其影响,探讨 BPH 对老年大鼠膀胱组织碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)和基质金属蛋白酶-2(MMP-2)的影响。材料与方法:材料:青年(3月龄)及老年(18月龄)雄性 Wistar 大鼠。除空白青年组及空白老年组外,其它大鼠手术去势加皮下注射睾酮法复制 BPH 模型。将模型大鼠按月龄随机分为模型青年组、模型老年组、模型老年组+非那雄胺组、模型老年组+多沙唑啉组。各组大鼠分别给予相应药物灌胃 30 天。免疫组织化学染色法观察膀胱组织 bFGF 及 MMP-2 含量。结果:模型老年组 bFGF 阳性细胞率(38.67±6.09)明显高于空白老年组(13.43±3.62, $P<0.01$),但低于多沙唑啉(20.71±4.60, $P<0.01$)、非那雄胺组(17.89±3.87, $P<0.01$)。模型老年组 MMP-2 阳性面积(33.24±4.60)比空白老年组率明显升高(22.69±4.27, $P<0.01$),而多沙唑啉(24.33±4.83, $P<0.01$)、非那雄胺组(25.22±4.33, $P<0.01$) MMP-2 阳性面积明显较模型老年组降低,但与空白老年组相比无统计学意义。结论:老年前列腺增生大鼠膀胱组织 bFGF、MMP-2 增加,这可能是老年前列腺增生大鼠膀胱改变的机制之一。这一结果提示我们在临床上要充分考虑到前列腺增生患者膀胱自身的衰老改变,及早保护膀胱功能以延缓其衰老改变的过程。

关键词:膀胱;衰老;前列腺增生

中图分类号:R634

文献标识码:A

文章编号:1673-7717(2011)12-2687-03

Research of Influence of Prostate Hyperplasia on Aged Rats' Bladder

SUN Jie, LIU Shu-shuo¹, WU Zhen-yin², WANG Ming¹

(1. First Affiliated Hospital of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310006, Zhejiang, China;

2. Wencheng People's Hospital, Wencheng 325300, Zhejiang, China)

Abstract: Objective: To observe the morphological changes in urinary bladder of aged rat and BPH rats, and the effect of BPH on basic fibroblast growth factor (bFGF) and matrix metalloproteinase -2 (MMP-2) of the aged rat bladder. Methods: Young (3 months) and aged (18 months) male Wistar rats were used. In addition to blank youth group and blank aged group, the other rats were injected testosterone plus surgical castration replicated with BPH model. The model rats were randomly divided into youth model group, aged model group, aged model + finasteride group, aged model + doxazosin group. The rats were given for 30 days to the corresponding drugs. Immunohistochemical staining was used to observe bladder tissue with bFGF and MMP-2. Results: The positive cell rate of bFGF in age model group (38.67±6.09) was significantly higher than that in blank aged group (13.43±3.62, $P<0.01$), but lower than that in aged model + doxazosin group (20.71±4.60, $P<0.01$), aged model + finasteride group (17.89±3.87, $P<0.01$). The MMP-2 positive area of aged model group (33.24±4.60) was significantly bigger than that of the blank aged group (22.69±4.27, $P<0.01$), the MMP-2 positive area of aged model + finasteride group (24.33±4.83, $P<0.01$) and aged model group + doxazosin group (25.22±4.33, $P<0.01$) was significantly lesser than that of the aged model group, but there is no significant difference compared these two groups with the blank aged group. Conclusion: The content of bFGF, MMP-2 in the bladder of aged BPH rats were increased, which may be one of mechanisms of the change in bladder of BPH rats. The results suggest that we should give full consideration in the changes of the bladder itself when we treat aged clinical patients with BPH. It is necessary early to protect bladder function in order to delay the aging process of change.

Key words: bladder; aged; benign prostatic hyperplasia

下尿路症状(LUTs)是困扰老年男性的最常见症状之

一。通常认为良性前列腺增生(BPH)是引起老年男性各种 LUTs 的最重要原因。但近年来的研究却提示单纯膀胱出口梗阻(BOO)不能解释所有老年男性 LUTs,膀胱自身因素不可忽视。这其中膀胱老化可能也是引起老年男性 LUTs 的重要因素,而老化膀胱对 BOO 反应性的改变更增加了老年男性 LUTs 症状的复杂性。因此,本项目拟观察老年前

收稿日期:2011-07-25

基金项目:浙江省医学会临床科研基金资助项目(2006ZYC09)

作者简介:孙洁(1975-),湖北孝感人,医师,博士,研究方向:中医男科学。

列腺增生模型大鼠逼尿肌碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)及膀胱组织基质金属蛋白酶(MMP-2)的改变,从而初步探讨BPH所致BOO对老年大鼠膀胱影响的可能机制。

1 材料与方法

1.1 动物 青年(3月龄)及老年(18月龄)雄性Wistar大鼠。

1.2 分组及造模 所有实验动物按月龄分为空白青年组、空白老年组、模型青年组、模型老年组、模型老年组+非那雄胺组、模型老年组+多沙唑啉组6组。除空白青年组及空白老年组外,其它实验大鼠在戊巴比妥钠麻醉后,常规消毒皮肤,经阴囊摘除双侧睾丸,残端处结扎,以确保止血,缝合皮肤。从去势第8天起,每日每只大鼠皮下注射丙酸睾酮1mg/300g,连续30天,造模结束。将模型大鼠按月龄随机分为模型青年组、模型老年组、模型老年组+非那雄胺组、模型老年组+多沙唑啉组。

1.3 给药 自由饮食。造模30天后,各组大鼠分别给予相应药物灌胃。模型+非那雄胺组和模型老年组+多沙唑啉组分别以非那雄胺混悬液(含生药0.04mg/mL)及多沙唑啉混悬液(含生药0.035mg/mL)1mL/100g灌胃,其余各组予等体积生理盐水灌胃。均每日1次,连续30天。所有实验大鼠在给药期间继续按造模剂量注射丙酸睾酮。均每

日1次,连续30天。所有实验大鼠在给药期间继续按造模剂量注射丙酸睾酮。

1.4 观察指标 给药30天后,处死实验大鼠,快速取出前列腺、膀胱,分别称取湿重后,以4%多聚甲醛溶液固定。行bFGF、MMP-2免疫组织化学法染色。

2 结果

2.1 各组大鼠体重、前列腺、膀胱称重及脏器指数 结果显示:与空白老年组比较,模型青年、模型老年、非那雄胺组大鼠体重明显下降,有非常显著的差异($P<0.01$);多沙唑啉、非那雄胺组大鼠体重较模型老年组增加。与空白老年组比较,模型青年、模型老年、多沙唑啉、非那雄胺组前列腺重量均明显增加($P<0.05$),而模型青年、模型老年两个造模组前列腺增大尤为明显,与空白老年相比,有非常显著的差异($P<0.01$)。这一变化在脏器指数上表现得更加明显,模型青年、模型老年、多沙唑啉、非那雄胺各组前列腺脏器指数均明显高于空白老年组($P<0.01$)。模型青年、模型老年、多沙唑啉、非那雄胺组等各组膀胱重量与空白老年组相比有显著差异($P<0.01$),各组膀胱脏器指数亦明显高于空白老年组($P<0.01$)。多沙唑啉、非那雄胺组膀胱重量及膀胱指数明显较模型老年组减轻($P<0.01$)。见表1。

表1 各组大鼠体重、前列腺、膀胱称重及脏器指数比较

组别	体重(g)	前列腺重(g)	膀胱重(mg)	脏器指数(脏器/体重*1000)	
				前列腺	膀胱
空白青年组	359.4±29.13	0.98±0.22	105.1±13.74**	2.75±0.70	0.29±0.04***
空白老年组	376.1±31.35	1.06±0.17	71.0±11.25	2.82±0.38	0.19±0.03**
模型青年组	287.9±8.46**	2.15±0.46**	132.7±19.18**	7.47±1.55**	0.46±0.06**
模型老年组	302.7±34.37**	2.19±0.41***	130.3±21.56**	7.34±1.74**	0.43±0.07**
多沙唑啉组	342.5±27.21*	1.69±0.35***	108.3±11.55***	4.97±1.15***	0.31±0.03***
非那雄胺组	326.6±30.71**	1.58±0.36***	94.5±16.68***	4.92±1.28***	0.29±0.07***

注:与空白老年组比较,** $P<0.05$,*** $P<0.01$;与模型老年组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

2.2 各组大鼠膀胱bFGF及MMP-2表达 结果显示:模型青年、模型老年组bFGF阳性细胞率明显高于空白老年组($P<0.01$)。与模型老年组相比,空白青年、空白老年、多沙唑啉、非那雄胺组bFGF阳性细胞率均明显较低($P<0.01$)。模型青年、模型老年两组MMP-2阳性面积比空白老年组率明显升高($P<0.01$),而多沙唑啉、非那雄胺组MMP-2阳性面积比与空白老年组相比无统计学意义。与模型老年组相比较,多沙唑啉、非那雄胺组MMP-2阳性面积比表现出明显下降($P<0.01$)。见表2。

表2 各组大鼠膀胱bFGF及MMP-2表达比较

组别	bFGF(阳性细胞率)	MMP-2(阳性面积比)
空白青年组	7.680±2.10**	11.04±3.66***
空白老年组	13.430±3.62**	22.69±4.27**
模型青年组	40.628±12.61**	32.43±3.33**
模型老年组	38.670±6.09**	33.24±4.60**
多沙唑啉组	20.710±4.60**	24.33±4.83**
非那雄胺组	17.890±3.87**	25.22±4.33**

注:与空白老年组比较,** $P<0.05$,*** $P<0.01$;与模型老年组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

3 讨论

BPH所致之BOO会影响膀胱逼尿肌结构和神经肌肉功能,出现膀胱形态改变,膀胱壁小梁、憩室增多^[1],最终导致膀胱功能减退^[2],并出现下尿路症状(LUTs)。但是在BPH患者前列腺体积增大,膀胱出口梗阻和下尿路症状之间的因果关系仍缺乏足够的证据。例如在没有BPH引起膀胱颈梗阻危险的女性,其膀胱功能也呈现出与年龄相关的退化性改变,如逼尿肌收缩力和膀胱感觉减退等,而且这些改变与是否存在逼尿肌过度活动无关^[3]。这些研究提示老年男性的膀胱改变可能存在其它重要的,与前列腺增生无关的机制。

衰老可能是老年男性非前列腺源性膀胱改变的主要原因之一。老年雄性大鼠的膀胱容量、残余尿和自发性活动均增加了,而且其对M受体和电场刺激的反应均比年青大鼠下降,组织学上则表现为上皮变薄、平滑肌萎缩、胶原沉积增加^[4]。此外,老年时膀胱尿道功能协调性下降,也可以导致与膀胱出口梗阻类似的膀胱功能损伤^[5]。其机制是多方面的。随着年龄增长,老年男性膀胱M₂受体下降^[6];肾上腺素能 α_1 受体逐渐向 α_4 受体转换, α_4 受体与去甲肾上腺素的亲和力比 α_1 受体高100倍,这使得老年膀胱

对去甲肾上腺素的敏感性明显增强^[1]。 α_1 受体自身亚型组成也在发生变化:老年膀胱 α_{1D} 受体表达增加,说明肾上腺能活力对排尿功能的影响也随年龄增加而增加^[2]。总之,衰老使膀胱的收缩和调节能力下降,其顺应性亦随之降低。

bFGF是具有广泛生物活性的肽类物质,于1974年由牛的脑垂体中提取而得。它具有促进靶细胞增殖与分裂、新生血管生成、软组织损伤修复以及胶原沉积等作用。衰老的膀胱可能因氧化应激、缺血等原因引起膀胱损伤,从而促进平滑肌细胞产生更多bFGF,促进逼尿肌细胞的增生、肥大及逼尿肌细胞间胶原纤维沉积的增加,引起膀胱壁增厚、纤维化,膀胱壁顺应性下降。这可能是造成老年膀胱功能障碍的重要原因之一。研究发现老年大鼠膀胱逼尿肌bFGF阳性细胞率明显高于青年大鼠,但在诱发前列腺增生后,青年梗阻大鼠膀胱逼尿肌bFGF阳性细胞率反而较老年梗阻组为高,说明青年大鼠膀胱对梗阻的反应更为明显,这与文献报道的一致^[3]。在造模后使用非那雄胺或多沙唑嗪,可以明显减少膀胱逼尿肌bFGF阳性细胞率,这可能是它们有效地改善了膀胱出口静力性或动力性梗阻的缘故。

MMP家族(MMPs)是一类生物活性依赖于锌离子、有降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)能力的内肽酶家族。迄今为止,人类中已识别和定性的有23种。MMPs广泛参与心血管重构、关节炎、风湿活动、纤维化及肿瘤转移等生理及病理过程,涉及机体多个系统。膀胱壁组织及其血管基底胶原的降解也依赖于MMPs。我们的数据显示老年及梗阻大鼠膀胱组织MMP-2阳性面积比明显增加,提示随着膀胱壁逼尿肌细胞间胶原沉积增加,MMP-2也随之表达上调,但这种上调尚不足以抑制胶原沉积。随着膀胱出口梗阻的改善,膀胱壁胶原沉积渐少,非那雄胺及多沙唑嗪组膀胱组织MMP-2亦随之减少了。这一结果提示我

们在临床上要充分考虑前列腺增生患者膀胱自身的衰老改变,及早保护膀胱功能以延缓其衰老改变的过程。

参考文献

- [1] Adot Zurbano JM, Salinas Casado J, Dambros M, et al. Urodynamics of the bladder diverticulum in the adult male [J]. Arch Esp Urol, 2005, 58(7): 641-649.
- [2] Emi Inui, Atushi Ochiai, Yoshi Naya, et al. Comparative morphometric study of bader detrusor between patients with benign prostatic hyperplasia and controls [J]. J Urol, 1999, 161(3): 827-830.
- [3] Pfisterer MH, Griffiths DJ, Schaefer W, et al. The effect of age on lower urinary tract function: a study in women [J]. J Am Geriatr Soc, 2006, 54(3): 405-412.
- [4] Zhao W, Aboushwareb T, Turner C, et al. Impaired bladder function in aging male rats [J]. J Urol, 2010, 184(1): 378-385.
- [5] Lluel P, Deplanne V, Heudes D, et al. Age-related changes in urethrovaginal coordination in male rats: relationship with bladder instability [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2003, 284(5): R1287-1295.
- [6] Arrighi N, Bodei S, Peroni A, et al. Detection of muscarinic receptor subtypes in human urinary bladder mucosa: age and gender-dependent modifications [J]. NeuroUrol Urodyn, 2008, 27(5): 421-428.
- [7] Hampel C, Gillitzer R, Pahernik S, et al. Changes in the receptor profile of the aging bladder [J]. Urologe A, 2004, 43(5): 535-541.
- [8] Dmitrieva N, Zhang G, Nagabukuro H. Increased α_1D adrenergic receptor activity and protein expression in the urinary bladder of aged rats [J]. World J Urol, 2008, 26(6): 649-55.
- [9] Guven A, Mannikarottu A, Whitbeck C, et al. Effect of age on the response to short-term partial bladder outlet obstruction in the rabbit [J]. BJU Int, 2007, 100(4): 930-934.

2012年《西部中医药》征订启事

《西部中医药》(原《甘肃中医》)杂志由甘肃省卫生厅主管,甘肃省中医药研究院、中华中医药学会主办,为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)、中文生物医学期刊文献数据库——CMCC收录期刊、中国生物医学期刊引文数据库——CMCI收录期刊、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊、中文科技期刊数据库(全文版)收录期刊、中国核心期刊(遴选)数据库收录期刊、中国期刊全文数据库全文收录期刊。曾荣获全国中医药优秀期刊三等奖,2008年荣获“甘肃省优秀期刊”称号。本刊为月刊,大16开,112页。

办刊宗旨 反映西部地区中医药研究、开发和应用成果,传播中医药信息与研究动态,继承发扬中医中药传统,促进中医药理论研究与学术交流。

主要栏目 论著:理论论著、临床论著;方药:道地药材、方剂配伍、药学研究、中药制剂、本草新证;论坛:学术传承、博士论坛、医史文献、中医文化、教学研究、医疗管理、学术争鸣、杏林留芳、释古博今、医理溯源;专题:丝路医药、民族医药、灾害医学、流行病学、政策法规、调查分析、标准规范;报道:临证经验、衷中参西、特色医疗、临床护理、诊断剖析;动态:前沿探索、研究进展、品墨闻香、译林新意。

国内刊号:CN 62-1204/R,国际刊号:ISSN 1004-6852。国内邮发代号:54-78,国外邮发代号:BM4431,国内定价:¥6.00,国外定价:\$ 6.00,全国各地邮局(所)均可订阅。

编辑部地址:甘肃省兰州市七里河区瓜州路424号,邮编:730050,电子邮箱:gszyyk@126.com,QQ:80556855,传真:(0931)2337364,电话:(0931)2337364,广告许可证号:6200004000580。