

前列腺增生对老年大鼠膀胱胶原沉积的影响

孙洁¹, 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. 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 对老年大鼠膀胱形态及胶原沉积的影响。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胶原 I 及胶原 III 含量。结果: 老年大鼠膀胱逼尿肌细胞明显减少, 排列稀疏, 间质中胶原组织沉积尤为明显。BPH 老年大鼠的膀胱逼尿肌细胞较正常青年、老年大鼠均明显增加, 经多沙唑啉和非那雄胺治疗后, BPH 老年大鼠的膀胱逼尿肌细胞数量有所下降。空白老年组膀胱组织中胶原 I 阳性面积(18.16 ± 3.89) 比率高于空白青年组(9.74 ± 1.54, $P < 0.01$), 低于模型老年(23.30 ± 1.32, $P < 0.01$)、多沙唑啉(23.37 ± 2.94, $P < 0.01$)、非那雄胺(21.94 ± 3.23, $P < 0.05$) 等各组。模型老年组膀胱组织中胶原 III 阳性面积比率(40.11 ± 2.03) 明显高于空白老年组(26.49 ± 3.12, $P < 0.01$)、多沙唑啉(30.88 ± 4.73, $P < 0.01$) 和非那雄胺组(26.13 ± 2.46, $P < 0.01$)。空白老年组膀胱组织胶原 III/胶原 I(0.68 ± 0.10) 明显低于空白青年组(1.30 ± 0.28, $P < 0.01$)。多沙唑啉(0.78 ± 0.18, $P < 0.05$)、非那雄胺组(0.82 ± 0.09, $P < 0.01$) 明显高于模型老年组(0.58 ± 0.36), 但与空白老年组相比没有显著性差异。结论: 老年膀胱改变是老年前列腺增生大鼠膀胱改变的重要原因, 单纯解除梗阻不能完全改善之。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。

关键词:膀胱; 衰老; 前列腺增生

中图分类号: R697

文献标识码: A

文章编号: 1673-7717(2011)10-2237-03

Effect of Benign Prostatic Hyperplasia on the Deposit of Collagen on the Ageing Rat Bladder

SUN Jie¹, 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 Urology, Wencheng 325300, Zhejiang, China)

Abstract: *Objective:* To observe the morphologic change of aged bladder and the effect of benign prostatic hyperplasia (BPH) on the deposit of collagen on the ageing rat bladder. *Materials and Methods:* *Materials:* Young (3 months) and aged (18 months) male Wistar rats. In addition to blank youth group and blank elderly group, the other rats were injected testosterone plus surgical castration replicated with BPH model. The model rats were randomly divided into model months old youth, older model group, model group + elderly finasteride group, model elderly group + doxazosin group. The rats were fed for 30 days to give the corresponding drugs. Immunohistochemical staining of bladder tissue with collagen III and collagen I. *Results:* The aged rats significantly decreased detrusor cells, and increased collagen deposition. Detrusor smooth muscle cells in old BPH rats were significantly increased compared with normal detrusor young and old rats, and decreased after treatment by doxazosin and finasteride. Collagen I positive area ratio (18.16 ± 3.89) were higher than that of young group (9.74 ± 1.54, $P < 0.01$), lower than older model group (23.30 ± 1.32, $P < 0.01$), doxazosin group (23.37 ± 2.94, $P < 0.01$), and finasteride group (21.94 ± 3.23, $P < 0.05$). collagen III positive area ratio of old model group bladder (40.11 ± 2.03) was significantly higher than blank elderly (26.49 ± 3.12, $P < 0.01$), doxazosin group (30.88 ± 4.73, $P < 0.01$) and finasteride group (26.13 ± 2.46, $P < 0.01$). The rate blank elderly group (0.68 ± 0.10) was significantly lower than blank young group (1.30 ± 0.28, $P < 0.01$). The rate of collagen III/collagen I of Doxazosin group (0.78 ± 0.18, $P < 0.05$) and finasteride group (0.82 ± 0.09, $P < 0.01$) was significantly high-

收稿日期: 2011-05-17

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。

er than the model group (0.58 ± 0.36), but there was no significant differences compared with blank elderly group. Conclusion: The aged change is an important reason for changes in aged BPH rat bladder, simply remove the obstruction cannot improve it. The results suggest that we should give full consideration on the aging changes in the bladder itself in clinical patients with benign prostatic hyperplasia, it is important of early protection of bladder function in order to delay the aging process of change.

Key words: bladder; aged; benign prostatic hyperplasia

随着生活质量的提高和生育率的下降,我国已经快速进入老年化社会。与年龄相关的膀胱功能改变和排尿症状越来越引起人们的注意。人群中15%~30%在60岁以后患有尿失禁、膀胱排空困难或者排尿刺激症状^[1]。对于老年男性来说,良性前列腺增生(BPH)无疑是引起膀胱功能障碍的最常见原发病,但膀胱自身的老化可能也是引起BPH患者LUTs症状的原因。因此,本项目拟观察老年大鼠膀胱形态学的改变以及BPH对其影响,探讨BPH对老年大鼠膀胱形态及胶原沉积的影响。

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,经阴囊摘除双侧辜丸,残端处结扎,以确保止血,缝合皮肤。从去势第8天起,每只大鼠皮下注射丙酸睾酮1mg/300g每天,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。称重后取前列腺及膀胱组织,以4%多聚甲醛溶液固定后行HE及胶原I、胶原III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:与空白老年组比较有显著性差异,※ $P < 0.05$;与空白老年组比较有显著性差异,※※ $P < 0.01$;与模型老年组比较有显著性差异, $P < 0.05$;与模型老年组比较有非常显著差异,★ $P < 0.01$ 。

2.2 各组大鼠膀胱形态学改变

老年大鼠与青年大鼠相比,膀胱逼尿肌细胞明显减少,排列稀疏,黏膜下层血管分布亦明显减少,而间质组织则明显增加,胶原组织沉积尤为明显。BPH老年大鼠的膀胱逼尿肌细胞较正常青年、老年大鼠均明显增加,但比BPH青年大鼠略少。经多沙唑啉和非那雄胺治疗后,BPH老年大鼠的膀胱逼尿肌细胞数量有所下降,但仍较正常老年组为多。

2.3 各组大鼠膀胱胶原组织含量

取出膀胱组织并称重后,立即予4%多聚甲醛溶液固

定。按前述方法进行免疫组织染色。200倍光镜下观察,染为棕黄色颗粒的为阳性,利用病理图片分析系统分别计算胶原I、III阳性面积比率。结果显示:空白老年组膀胱组织中胶原I阳性面积比率高于空白青年组,而模型青年($P < 0.01$)、模型老年($P < 0.01$)、多沙唑啉($P < 0.01$)、非那雄胺($P < 0.05$)各组膀胱组织中胶原I阳性面积比率均明显高于空白老年组,具有统计学意义。模型青年、模型老年两个模型组膀胱组织中胶原III阳性面积比率明显高于空白老年组($P < 0.01$)。多沙唑啉、非那雄胺组与模型老年

组比较,其膀胱组织中胶原 III 阳性面积率明显降低,而与空白老年组相比,其差别无统计学意义。空白老年组膀胱组织胶原 III/胶原 I 明显低于空白青年组。多沙唑嗪、非那雄胺组与空白老年组相比没有显著性差异,但明显高于模型老年组 ($P < 0.05$),非那雄胺组增高更为明显 ($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 各组大鼠膀胱胶原组织含量比较(阳性面积率)

组别	胶原 I	胶原 III	胶原 III/胶原 I
空白青年组	9.74 ± 1.54 ^{***}	7.60 ± 1.18 ^{***}	1.30 ± 0.28 ^{***}
空白老年组	18.16 ± 3.89	26.49 ± 3.12 ^{**}	0.68 ± 0.10
模型青年组	23.98 ± 1.22 ^{***}	36.27 ± 1.69 ^{***}	0.66 ± 0.49
模型老年组	23.30 ± 1.32 ^{***}	40.11 ± 2.03 ^{***}	0.58 ± 0.36
多沙唑嗪组	23.37 ± 2.94 ^{***}	30.88 ± 4.73 ^{**}	0.78 ± 0.18 ^{**}
非那雄胺组	21.94 ± 3.23 [*]	26.13 ± 2.46 ^{**}	0.82 ± 0.09 [*]

注:与空白老年组比较有显著性差异,^{*} $P < 0.05$;与空白老年组比较有显著性差异,^{**} $P < 0.01$;与模型老年组比较有显著性差异,^{***} $P < 0.05$;与模型老年组比较有非常显著差异,^{***} $P < 0.01$ 。

3 讨 论

BPH 所致之慢性膀胱出口梗阻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行性改变,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^[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 α₁ 受体逐渐向 α₄ 受体转换,α₄ 受体与去甲肾上腺素的亲和力比 α₁ 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^[7]。α₁ 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^[8]。肾上腺素能 β 受体减少^[9]。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。

我们的研究发现老年雄性大鼠膀胱重量及脏器指数均明显减轻,在去势并给予外源性雄激素复制前列腺增生模型后,膀胱重量明显增加,膀胱壁变得 thicker,光镜下逼尿肌增多,但同时也出现明显的胶原沉积。老年大鼠膀胱组织胶原沉积以胶原 III 为主,并最终导致胶原 I/III 明显下降。因为胶原 I 的弹性比胶原 III 要好,所以以胶原 III 为主的沉积降低了膀胱顺应性。在前列腺增生模型复制完成后,梗阻的膀胱出口进一步加重了这种胶原沉积。及时地给予非那雄胺以抑制前列腺增生,或给予多沙唑嗪改善膀胱出口

梗阻均可以有效地减缓膀胱组织胶原沉积,从而维持膀胱的顺应性。

综合我们的实验数据,老年大鼠膀胱重量减轻,逼尿肌萎缩,胶原沉积增加,胶原组成发生改变,从而导致膀胱顺应性下降、收缩力减弱。在诱发前列腺增生后,老年大鼠膀胱重量反而增加,且以组织间胶原纤维沉积为主。经多沙唑嗪和非那雄胺治疗后,BPH 老年大鼠的膀胱逼尿肌细胞数量有所下降,胶原沉积减少,但仍较正常老年组为多。提示老年膀胱改变是老年前列腺增生大鼠膀胱改变的重要原因,单纯解除梗阻不能完全改善之。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。

参考文献

- [1] Diokno AC, Brown MB, Goldstein N, et al. Epidemiology of bladder emptying symptoms in elderly men [J]. J Urol, 1992, 148: 1817 - 1821.
- [2] Adot Zurbano JM, Salinas Casado J, Dambros M, et al. Uroynamics of the bladder diverticulum in the adult male [J]. Arch Esp Urol, 2005, 58(7): 641 - 649.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Zhao W, Aboushwareb T, Turner C, et al. Impaired bladder function in aging male rats [J]. J Urol, 2010, 184(1): 378 - 385.
- [6] Lluel P, Deplanne V, Heudes D, et al. Age - related changes in urethrosesal coordination in male rats: relationship with bladder instability [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2003, 284(5): R1287 - 1295.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Dmitrieva N, Zhang G, Nagabukuro H. Increased alpha1D adrenergic receptor activity and protein expression in the urinary bladder of aged rats [J]. World J Urol, 2008, 26(6): 649 - 655.
- [10] Li G, Li K, Li Z, et al. Age - dependent changes in beta - adrenoceptor function in human detrusors and possible mechanisms [J]. Chin Med J (Engl), 2003, 116(10): 1511 - 1514.



欢迎投稿
欢迎订阅