

· 基础研究 ·

大鼠脊髓不同平面损伤后神经源性膀胱模型的尿流动力学检查

曾晓勇 章慧平 陈忠 叶章群 熊承良 朱长虹 陈园 胡卫锋 杜广辉

【摘要】目的 观察大鼠不同平面脊髓损伤(SCI)后尿流动动力学的改变,探讨不同平面 SCI 引起神经源性膀胱的病理生理机制。**方法** 选择健康雌性 SD 大鼠 80 只,分为骶上脊髓(胸腰段)损伤组(30 只)、骶髓损伤组(30 只)及对照组(20 只)。采用脊髓横断法制备大鼠脊髓不同平面损伤后神经源性膀胱模型。分别于动物模型制作前及制作后第 20 天行尿流动力学检查,评价大鼠的膀胱功能。**结果** 骶上脊髓损伤组逼尿肌漏尿点压较对照组、骶髓损伤组明显升高,差异有统计学意义($P < 0.01$),骶髓损伤组逼尿肌漏尿点压较对照组显著降低,差异有统计学意义($P < 0.01$);骶上脊髓损伤组膀胱最大容量、膀胱顺应性较对照组、骶髓损伤组明显降低,差异有统计学意义($P < 0.01$),骶髓损伤组膀胱最大容量、膀胱顺应性较对照组显著增加,差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 尿流动力学检查为神经源性膀胱的早期诊断及选择个体化治疗方案提供了一种有效的检查手段。

【关键词】 脊髓损伤; 神经源性膀胱; 尿流动力学

Urodynamic study of neurogenic bladder model after spinal cord injury in rat ZENG Xiao-yong, ZHANG Hui-ping, CHEN Zhong, YE Zhang-qun, XIONG Cheng-liang, ZHU Chang-hong, CHEN Yuan, HU Wei-feng, DU Guang-hui. Department of Urology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding author: ZHANG Hui-ping, Email: zhpmed@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To observe the urodynamic change after spinal cord injury at different levels and the relationship with neurogenic dysfunction of bladder and urethra. **Methods** Eighty female rats were divided into a control group (20 rats), a suprasacral spinal cord injury group (30 rats) and a sacral spinal cord injury (30 rats). The urodynamic exam was performed with all the rats before and 20 days after the spinal cord injury model was established by surgical operation. **Results** The maximum bladder volume and compliance in the suprasacral injury group were significantly less than the sacral spinal cord injury group and the control, the maximum volume and compliance in sacral spinal cord injury group were significantly less than the control. The DLPP in suprasacral injury group was significantly higher than that in the sacral spinal cord injury group and the control, the DLPP in sacral spinal cord injury group was significantly less than that in the control group. **Conclusion** Urodynamic study is very useful for the early diagnosis and individualized treatment of the neurogenic bladder after spinal cord injury.

【Key words】 Spinal cord injury; Neurogenic bladder; Urodynamic study

脊髓是控制逼尿肌和尿道外括约肌功能活动的初级排尿神经中枢,也是将膀胱尿道的感觉冲动传导至脊髓上有关排尿中枢的上行性神经纤维和将脊髓上有关排尿中枢的冲动传导至脊髓初级排尿中枢的下行神经纤维的共同通路。脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)导致的神经源性膀胱,是指脑干以下 SCI 后所造成的膀胱尿道功能障碍^[1,2]。本实验应用尿流动力学

研究方法,观察大鼠不同平面 SCI 后膀胱尿道功能的改变。

材料与方法

一、实验动物分组与造模方法

1. 实验动物:选择健康雌性 SD 大鼠 80 只,重量为 220 ~ 250 g,由华中科技大学同济医学院动物实验中心提供。所有动物均在通风良好的条件下分笼饲养,自由摄食、饮水。

2. 分组:将 80 只大鼠分为骶上脊髓(胸腰段)损伤组(30 只)、骶髓损伤组(30 只)及对照组(20 只)。

基金项目:湖北省自然科学基金项目(2005S2178,2006ABA151)

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院泌尿外科(曾晓勇、陈忠、叶章群、陈园、胡卫锋、杜广辉);华中科技大学同济医学院计划生育研究所(章慧平、熊承良、朱长虹)

通讯作者:章慧平,Email:zhpmed@yahoo.com.cn

3. 造模方法:采用脊髓横断法^[3]制备大鼠脊髓不同平面损伤后神经源性膀胱模型。用 10% 乌拉坦溶液(1.0 g/kg 体重)腹腔注射麻醉大鼠,以浮肋连接的第 13 胸椎作为骨性标志来定位,骶上 SCI 的部位在脊髓 T₁₀ ~ L₂ 段(对应 T_{8~12} 椎体),骶髓损伤在 S_{2~4}(对应 L_{2~4} 椎体)的任意部位。确定损伤部位后备皮、消毒,取背部正中切口,依次切开皮肤、皮下筋膜,向两侧钝性分离竖脊肌,破坏椎体,直至暴露脊髓,用眼科手术刀将脊髓快速切断,可见大鼠后肢痉挛性抽搐数次后软瘫,用显微剪剪除一段约 1 mm 长脊髓,并以弯头显微镊轻轻抬起脊髓两断端以证实脊髓完全横断。术后,大鼠单笼饲养,皮下注射青霉素 20 万单位,每日 1 次,每日腹腔注射 3 ml 生理盐水 2 次,持续 1 周;于体表膀胱上方挤压膀胱协助排尿、排便,每日 4 次。由于脊髓休克及泌尿系感染等原因导致实验动物死亡率较高,于模型制作第 20 天行尿流动力学检查后有完整资料的实验大鼠数为:骶上脊髓损伤组 16 只、骶髓损伤组 19 只、对照组 18 只。对照组在行尿流动力学检查前正常饲养,不作任何处理。

二、尿流动力学检查

分别于动物模型制作前及制作后第 20 天行尿流动力学检查,评价鼠的膀胱尿道功能障碍。用 10% 乌拉坦溶液(1.0 g/kg 体重)腹腔注射麻醉大鼠。消毒、铺巾后,将两根灭菌处理的 3F 输尿管导管用灭菌石蜡油润滑后缓慢从大鼠尿道外口导入尿道,深度约 3.0 ~ 4.5 cm,此两管作为膀胱测压管(红色)与注水管(黑色)。取橡胶手套小指部位末端 1.5 cm 一截包绕连续硬膜外麻醉导管末端,插入直肠作为腹压测压管。用 Laborie(UDS-600)尿流动力学检查仪进行充盈期膀胱内压测定:开启微量注射泵并在压力曲线图上记录起始及结束灌注时间点。灌注期间注意观察膀胱逼尿肌稳定性和大鼠尿道外口有无液体溢出。若有尿液溢出,此时记录的膀胱压即为逼尿肌漏尿点压;同时停止灌注,距开始灌注时间 × 灌注速度(1 ml/min)即为膀胱最大容量。膀胱顺应性用膀胱容量增加与逼尿肌压力增加之比表示。

三、统计学分析

本研究均采用 SPSS 11.5 版软件包处理实验数据,作单因素方差分析。

结 果

骶上脊髓损伤组逼尿肌漏尿点压较对照组、骶髓损伤组明显升高,差异有统计学意义($P < 0.01$),骶髓损伤组逼尿肌漏尿点压较对照组明显下降,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 1、图 1 ~ 3;骶上脊髓损伤

组膀胱最大容量、膀胱顺应性较对照组、骶髓损伤组明显降低,差异有统计学意义($P < 0.01$),骶髓损伤组膀胱最大容量、膀胱顺应性较对照组明显增加,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

表 1 3 组逼尿肌漏尿点压、膀胱最大容量及膀胱顺应性比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	n	逼尿肌漏尿点压 (cmH ₂ O)	膀胱最大容量 (ml)	膀胱顺应性 (ml/cmH ₂ O)
骶上脊髓损伤组	19	31.26 ± 2.20 ^a	0.5416 ± 0.1553 ^a	0.0174 ± 0.0049 ^a
骶髓损伤组	16	19.47 ± 2.20 ^b	3.4575 ± 0.4549 ^b	0.1778 ± 0.0328 ^b
对照组	18	25.89 ± 1.58	1.4167 ± 0.2633	0.0551 ± 0.0119

注:与骶髓损伤组、对照组比较,^a $P < 0.01$;与对照组比较,^b $P < 0.01$

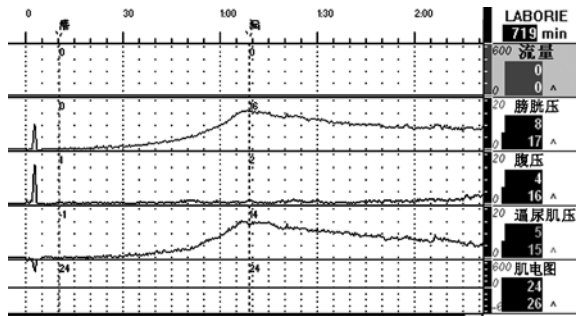


图 1 骶髓损伤组逼尿肌漏尿点压

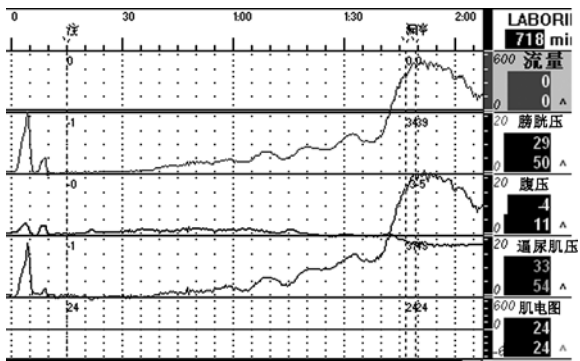


图 2 骶上脊髓损伤(胸腰段)组逼尿肌漏尿点压

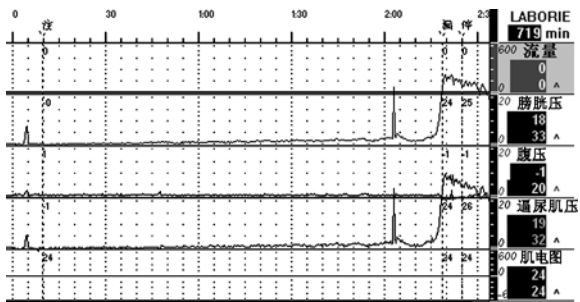


图 3 对照组逼尿肌漏尿点压

讨 论

下尿路的主要功能是储存和周期性排泄尿液。这两项功能受大脑和脊髓的复杂神经控制,这个控制系

统的功能就像循环开关一样,维持着膀胱和下尿路的排出系统(尿道和尿道括约肌)的相互平衡关系^[4,5]。在 SCI 患者中,下尿道的功能失常可以导致一系列的泌尿外科问题,如尿失禁、尿潴留、反复的尿路感染、伴有或不伴有上尿路损伤的膀胱输尿管反流等。在目前的临床工作实践中,由于对神经源性膀胱早期诊断的认识不足,就诊或转诊于泌尿外科的 SCI 患者除有下尿路症状外,近乎全部膀胱功能为不可逆性损害状态,临床治疗措施只能是膀胱造瘘术以缓解肾积水、尿毒症症状,延长患者生命,这样非但不能提高生活质量,还给患者生活带来诸多不便。

在本实验中,大鼠度过脊髓休克期后,骶上脊髓损伤组膀胱最大容量、膀胱顺应性与对照组、骶髓损伤组比较显著减少($P < 0.01$),骶髓损伤组膀胱最大容量、膀胱顺应性与对照组比较显著增加($P < 0.01$);骶上脊髓损伤组逼尿肌漏尿点压与对照组、骶髓损伤组相比明显升高($P < 0.01$),骶髓损伤组逼尿肌漏尿点压与对照组比较显著性降低($P < 0.01$)。SCI 后对下尿路的影响与损伤的脊柱水平、时间和程度有关。然而,根据这种损伤后的最终表现,损伤可以分为上运动神经元疾病和下运动神经元疾病,分别表示损伤位于脊髓喙到骶髓上,或者是损伤在发送支配膀胱和尿道括约肌的副交感神经和体神经通路的骶髓和/或马尾处^[6]。在正常的排尿过程中,桥脑排尿中枢的激活可以自发性地诱导膀胱收缩,并抑制括约肌的活动^[5]。骶段以上脊髓的完全损伤破坏了膀胱与括约肌之间的协作关系。上运动神经元损伤的患者表现出以下症状:逼尿肌的过度反射,尿道平滑肌协同作用,尿道括约肌的失协同作用。患者逼尿肌的过度反射,与括约肌的失协同作用一起,导致膀胱内高压^[6,7]。在人体,该段脊髓内有膀胱及尿道的交感神经中枢,其损害必然导致膀胱和尿道的交感神经失控,逼尿肌核的兴奋也不会诱发交感神经的兴奋,亦无植物神经反射亢进。但由于失去交感神经对副交感神经的对抗作用,逼尿肌反射亢进更为明显和强烈。由于膀胱颈和近端尿道的 α 受体失去交感神经的支配,膀胱颈及近端尿道松弛,不会出现逼尿肌-尿道内括约肌协同失调,但仍可出现逼尿肌-尿道外括约肌协同失调。

在 SCI 的下运动神经元损伤中,完全性的骶髓或马尾损伤导致膀胱弛缓和排尿不畅。膀胱变得无反射

性,膀胱的顺应性和容量增加^[6]。由于人体的逼尿肌核和阴部神经核都位于骶髓,因此骶髓损伤后,或马尾神经丛损伤后,控制膀胱逼尿肌的副交感神经反射消失,出现逼尿肌无反射;同时控制尿道外括约肌的阴部神经反射也丧失,因而尿道膜部的张力显著减退,甚至完全消失。但控制膀胱颈和近端尿道的交感神经正常, α 受体兴奋导致该部分组织收缩,尿道内括约肌紧张度增加,增大了尿道阻力,产生排尿困难和大量的残余尿。有文献报道大鼠和人在 SCI 后排尿障碍的表现是相似的^[8]。这些机制均支持本实验大鼠脊髓不同平面损伤后神经源性膀胱模型的尿流动力学检查结果。

因此,通过本实验,我们认为,尿流动力学检查对神经源性膀胱的科学研究、及时诊断、正确处理有重要意义,能比较精确客观地揭示下尿路的功能状态,同时能将主观的观察结果与膀胱储存和排尿功能联系在一起,为神经源性膀胱的诊断、处理提供一系列参数。

参 考 文 献

- [1] Takahara Y, Maeda M, Nakatani T, et al. Transient suppression of the vesicular acetylcholine transporter in urinary bladder pathways following spinal cord injury. *Brain Res*, 2007, 1137: 20-28.
- [2] Zvara P, Braas KM, May V, et al. A role for pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) in detrusor hyperreflexia after spinal cord injury (SCI). *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1070: 622-628.
- [3] Yoshiyama M, Nezu FM, Yokoyama O, et al. Changes in micturition after spinal cord injury in conscious rats. *Urology*, 1999, 54: 929-933.
- [4] Chai TC, Steers WC. Neurophysiology of micturition and continence. *Urol Clin North Am*, 1996, 23: 221-236.
- [5] Yoshimura N, de Groat WC. Neural control of the lower urinary tract. *Int J Urol*, 1997, 4: 111-125.
- [6] Yoshimura N. Bladder afferent pathway and spinal cord injury: possible mechanisms inducing hyperreflexia of the urinary bladder. *Prog Neurobiol*, 1999, 57: 583-606.
- [7] Wai CY, Liehr P, Boreham MK, et al. Effect of periurethral denervation on smooth muscles of the lower urinary tract. *Am J Obstet Gynecol*, 2004, 191: 1950-1960.
- [8] Kruse MN, Belton AL, de Groat WC. Changes in bladder and external urethral sphincter function after spinal cord injury in the rat. *Am J Physiol*, 1993, 264: 1157-1163.

(修回日期:2007-07-17)

(本文编辑:松 明)