

· 论 著 ·

腺性膀胱炎动物模型不同治疗方法的效果分析

易 憬¹, 熊 飞², 苏良平¹, 陈 登¹, 杨 兵¹, 张盛龙¹, 张宝珍¹, 刘 长¹, 易文龙³

[摘要] **目的** 探讨腺性膀胱炎的最佳治疗方法。**方法** 40 只成年雌性健康 SD 大鼠, 其中 35 只建成腺性膀胱炎动物模型, 随机分为生理盐水对照组 5 只(A 组)、抗感染组 10 只(B 组)、托特罗定组 10 只(C 组)、抗感染 + 托特罗定组 10 只(D 组)进行研究, 在治疗前和开始治疗后两周均给予尿动力学检查。另外 5 只不做任何处理, 作正常对照组(E 组), 在和动物模型相同的时间点给予两次尿动力学检查。**结果** 正常对照组与治疗后的生理盐水对照组、抗感染组、托特罗定组的排尿压和最大膀胱容量有显著性差异($P < 0.05$), 正常对照组与治疗后抗感染 + 托特罗定组的排尿压和最大膀胱容量无显著性差异($P > 0.05$), 治疗后的生理盐水对照组与抗感染组、托特罗定组的排尿压和最大膀胱容量有显著性差异($P < 0.05$), 治疗后的抗感染组、托特罗定组与抗感染 + 托特罗定组的排尿压和最大膀胱容量有显著性差异($P < 0.05$)。**结论** 抗感染与托特罗定共同治疗腺性膀胱炎动物模型, 有较好的效果。

[关键词] 腺性膀胱炎; 托特罗定; 排尿压; 最大膀胱容量

[中图分类号] R694.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1672-271X(2012)06-0514-03

Analysis on the effect of treatments for the glandular cystitis animal models

YI Jing¹, XIONG Fei², SU Liang-ping¹, CHEN Deng¹, YANG Bing¹, ZHANG Sheng-long¹, ZHANG Bao-zhen¹, LIU Chang¹, YI Wen-long³. 1. Daye Iron Mine Staff Hospital, Wuhan Iron and Steel (Group) Corporation, Huangshi, Hubei 435006, China; 2. Institute of Family Planning Research, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430030, China; 3. Tianyou Hospital affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430064, China

[Abstract] **Objective** To explore the better treatment for glandular cystitis. **Methods** 40 adult female SD rats were divided into 5 groups randomly (5 in physiological saline control group, 10 in anti-infection treatment group, 10 in tolterodine treatment group, 10 in anti-infection combined with tolterodine treatment group, other 5 in normal control group without any treatment). The urodynamic parameters were evaluated before the treatment and two weeks after the treatment. **Results** After two weeks treatment, there were significant difference in the voiding pressure and maximum bladder capacity among normal control group, physiological saline control group, anti-infection treatment group, and tolterodine treatment group ($P < 0.05$). There is no significant difference in the voiding pressure and maximum bladder capacity between normal control group and anti-infection combined with tolterodine treatment group post-treated ($P > 0.05$). There was significant difference in the voiding pressure and maximum bladder capacity between physiological saline control group and anti-infection treatment group, tolterodine treatment group post-treated ($P < 0.05$). There were significant difference in the voiding pressure and maximum bladder capacity among anti-infection combined with tolterodine treatment group, anti-infection treatment group and tolterodine treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** Antibiotics combined with tolterodine can effectively improve urodynamic parameters of cystitis glandularis animal models.

[Key words] glandular cystitis; tolterodine; voiding pressure; maximum bladder capacity

腺性膀胱炎是一种膀胱黏膜增殖性病变。近年来, 随着腔内泌尿外科技术的发展、病理诊断技术的

提高, 以及临床和病理医生对此病的认识增强, 腺性膀胱炎的发病明显增多。因其临床表现不典型, 易被误诊, 甚至漏诊。在腺性膀胱炎的病因及生物学行为仍未完全明确的情况下, 外科治疗和化疗药物膀胱灌注等方法是目前临床治疗腺性膀胱炎的主要方法^[1-3]。本研究通过建立腺性膀胱炎动物模型并分组进行治疗, 探讨治疗腺性膀胱炎合理、有效的方法。

作者简介: 易 憬(1964-), 男, 湖南津市人, 大学, 副主任医师, 从事尿动力学研究

作者单位: 1. 435006 湖北黄石, 武汉钢铁(集团)公司大冶铁矿职工医院; 2. 430030 湖北武汉, 华中科技大学同济医学院计划生育研究所; 3. 430064 湖北武汉, 武汉科技大学附属天佑医院

通讯作者: 易文龙, E-mail: y_w_long@yahoo.com.cn

1 材料与方法

1.1 实验动物及实验材料 成年雌性健康 SD 大鼠 40 只,体重(240 ± 25)g,由华中科技大学同济医学院实验动物学部提供[许可证号:SCXK(鄂)2010-0007],分笼饲养,自由饮水。适应性饲养 1 周后,将 35 只雌性 SD 大鼠建成腺性膀胱炎动物模型,随机分为空白对照组(A 组,5 只)、抗感染组(B 组,10 只)、托特罗定组(C 组,10 只)、抗感染加托特罗定(D 组,10 只)。另外 5 只不做任何处理,作为正常对照组(E 组)。DH5α 大肠埃希菌菌种由华中科技大学同济医学院附属同济医院检验科提供。头孢氨苄胶囊由广东湛江制药厂生产,托特罗定由南京美瑞制药有限公司生产。

1.2 实验方法

1.2.1 参照文献建立大鼠腺性膀胱炎动物模型^[4]

1% 的戊巴比妥钠按照 30 mg/kg 剂量腹腔注射麻醉 SD 大鼠,常规消毒会阴部,将无菌硬膜外导管用无菌液体石蜡润滑后插入尿道,通过抽吸导管排除大鼠残余尿液,用 1 ml 注射器向大鼠膀胱内灌注 0.2 ml DH5α 大肠杆菌(浓度在 10⁸ ~ 10⁹ CFU/100 μl)的溶液,每隔 2 d 一次,共 15 次。

1.2.2 分组治疗 A 组动物给予生理盐水灌胃(20 ml/kg),B 组动物给予头孢氨苄(1 g/kg)与生理盐水(20 ml/kg)混合后灌胃,C 组动物给予托特罗定(0.4 mg/kg)灌胃,D 组动物给予头孢氨苄(1 g/kg)、托特罗定(0.4 mg/kg)、生理盐水(20 ml/kg)混合后灌胃,以上治疗均为每天一次。E 组动物不作任何处理。

1.2.3 尿动力学检查 大鼠用 25 % 乌拉坦溶液按 1 g/kg 的剂量麻醉,将两根无菌硬膜外导管用消毒液体石蜡润滑后,插入大鼠膀胱,作为膀胱测压管和灌注管^[5]。轻轻按压膀胱区排除残余尿液,测压管与压力传感器相连,注水管连接微量注射泵,将膀胱灌注流量调为 0.3 ml/min。在治疗前和治疗开始后 2 周,采用 Laborie UDS2600 型尿动力学检查仪(莱博瑞医疗技术公司)分别对各组进行尿动力学检查,主要包括检测排尿压和最大膀胱容量。

1.2.4 统计学处理 统计学方法采用 SPSS 18.0 软件,实验数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析(ANOVA),以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

实验过程中 A、C、D 组各有 1 只大鼠死亡。E

组与治疗前的 A 组、B 组、C 组、D 组的排尿压和最大膀胱比较容量有显著性差异($P < 0.05$,表 1)。E 组与治疗后的 A 组、B 组、C 组的排尿压和最大膀胱容量有显著性差异($P < 0.05$);E 组与治疗后 D 组的排尿压和最大膀胱容量无显著性差异($P > 0.05$);治疗后的 A 组与 B 组、C 组的排尿压和最大膀胱容量比较有显著性差异($P < 0.05$);治疗后的 B 组、C 组与 D 组的排尿压和最大膀胱容量比较有显著性差异($P < 0.05$,表 2)。

表 1 各组治疗前膀胱压力、容量参数比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	排尿压(cmH ₂ O)	膀胱最大容量(ml)
E 组	5	28.59 ± 0.49	1.28 ± 0.04
A 组	4	34.40 ± 1.59*	0.85 ± 0.07*
B 组	10	34.98 ± 3.26*	0.82 ± 0.07*
C 组	9	36.10 ± 1.32*	0.81 ± 0.06*
D 组	9	36.10 ± 0.62*	0.82 ± 0.06*

注:与 E 组比较,* $P < 0.05$

表 2 各组治疗后膀胱压力、容量参数比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	排尿压(cmH ₂ O)	膀胱最大容量(ml)
E 组	5	28.67 ± 0.78	1.31 ± 0.11
A 组	4	35.85 ± 2.26*	0.84 ± 0.07*
B 组	10	31.26 ± 1.15*□○	1.11 ± 0.10*□○
C 组	9	31.16 ± 0.96*□○	1.11 ± 0.10*□○
D 组	9	29.74 ± 1.24 [△]	1.28 ± 0.09 [△]

注:与 E 组比较,* $P < 0.05$,[△] $P > 0.05$;与 A 组比较,□ $P < 0.05$;与 D 组比较,○ $P < 0.05$

3 讨论

正常的膀胱黏膜无腺体存在,当有细菌或病毒长期感染(如大肠埃希氏菌等)和慢性刺激(如存有结石、异物)时,黏膜上皮首先形成上皮芽,伴有上皮芽的移行上皮细胞向下增殖,被挤压于黏膜固有层而形成移行上皮巢,即所谓的 Von Brunn 巢^[4-7]。Von Brunn 巢中心细胞发生退化而形成腔隙,即为囊性膀胱炎。当囊腔的部分表层细胞化生为腺上皮时,称为腺性膀胱炎。

腺性膀胱炎目前尚无标准、有效的治疗方法,包括病因治疗和膀胱内局部病变的治疗。越来越多的证据表明:本病与膀胱黏膜慢性刺激有关,治疗之所以效果不佳,主要是因为仅注意了“腺性膀胱炎”这一病理诊断,因此治疗往往是针对病理诊断而没有针对病因。而多数腺性膀胱炎是一种继发性病理改变,其后面可能隐藏着许多病因,不为人们注意。

只有针对病因,消除慢性刺激因素,才能取得满意的效果^[8-12]。本研究通过建立腺性膀胱炎动物模型,分组给予抗感染、托特罗定及抗感染加托特罗定治疗,分析比较有效的治疗方法。结果提示:抗感染+托特罗定治疗腺性膀胱炎动物模型的效果优于单纯抗感染或单用托特罗定治疗。由于腺性膀胱炎以尿频、尿急、排尿困难等慢性膀胱刺激症状为主,而托特罗定是强有力的抗胆碱药,通过阻断膀胱逼尿肌的 M3 受体,起到直接松弛逼尿肌的作用,同时亦阻断 M2 受体,解除 β_2 受体介导的信号传递抑制,降低膀胱敏感性,间接松弛逼尿肌达到治疗目的^[13-15]。也有文献报道,腺性膀胱炎治疗的主要目的是缓解症状,治疗上应首选考虑去除慢性膀胱刺激的诱因,如用抗生素治疗去除尿路感染等因素,同时还提出要想达到满意的治疗效果,应采用尿动力学检查,明确病因后予有针对性的治疗,可以提高疗效,减少复发。也有学者认为腺性膀胱炎是一种良性增生性病变,不同于移行细胞癌,不存在异常的核酸合成和核分裂象,膀胱灌注治疗往往增加患者的排尿刺激症状和经济负担^[14-18]。这些研究,对于腺性膀胱炎的治疗也具有非常重要的意义。关于腺性膀胱炎的最佳治疗方法,还有待进一步研究。

【参考文献】

- [1] Pantanowitz L, Otis CN. Cystitis glandularis[J]. Diagn Cytopathol, 2008, 36(3): 181-182.
 - [2] Jankovic Velickovic L, Katic V, Hattori T, et al. Differences in the expression of mucins in various forms of cystitis glandularis[J]. Pathol Res Pract, 2007, 203(9): 653-658.
 - [3] 于泓远,刘贤奎,孔垂泽. 腺性膀胱炎的诊断和治疗(附 40 例报告)[J]. 中国现代医学杂志, 2010, 20(2): 464-466.
 - [4] 易 憬,熊 飞,苏良平,等. SD 大鼠腺性膀胱炎动物模型的建立[J]. 临床外科杂志, 2008, 16(8): 553-554.
 - [5] 易 憬,熊 飞,苏良平,等. 腺性膀胱炎动物模型的尿流动力学检查[J]. 临床泌尿外科杂志, 2008, 23(11): 865-867.
 - [6] Srivastava S, Yan B, Chin SY, et al. Nuclear p53 expression is associated with allelic imbalance (TP53) in glandular dysplasia and typical cystitis glandularis: a LCM-based molecular analysis[J]. Clin Genitourin Cancer, 2012, 10(1): 57-59.
 - [7] Zozumi M, Nakai M, Matsuda I, et al. Primary carcinoid tumor of the urinary bladder with prominent subnuclear eosinophilic granules[J]. Pathol Res Pract, 2012, 208(2): 109-112.
 - [8] 宋岩峰,李亚钦,何晓宇. 军人家属及部分女兵下尿路症状调查分析和防治[J]. 东南国防医药, 2004, 6(2): 92-94.
 - [9] 仇永亮,郭春晓,程 文. 托特罗定缓释片治疗膀胱过度活动症的临床研究[J]. 东南国防医药, 2010, 12(6): 487-489.
 - [10] Behzatoğlu K. Malignant glandular lesions and glandular differentiation in invasive/noninvasive urothelial carcinoma of the urinary bladder[J]. Ann Diagn Pathol, 2011, 15(6): 422-426.
 - [11] 易 憬,熊 飞,苏良平,等. 大鼠腺性膀胱炎的病因学研究[J]. 华中科技大学学报:医学版, 2008, 37(4): 547-549.
 - [12] 陈志强,马胜利,吴天鹏,等. 腺性膀胱炎专题讨论[J]. 临床泌尿外科杂志, 2003, 18(1): 60-62.
 - [13] 曾 伟,陈志强,叶章群. 下尿路感染与腺性膀胱炎关系的临床研究[J]. 临床泌尿外科杂志, 2004, 19(6): 350-351.
 - [14] Williamson SR, Lopez-Beltran A, Montironi R, et al. Glandular lesions of the urinary bladder: clinical significance and differential diagnosis[J]. Histopathology, 2011, 58(6): 811-834.
 - [15] 汤 昊,孙颖浩. 腺性膀胱炎及其诊治[J]. 临床泌尿外科杂志, 2008, 23(9): 715-718.
 - [16] Lim M, Adsay NV, Grignon D, et al. Urothelial carcinoma with villoglandular differentiation: a study of 14 cases[J]. Mod Pathol, 2009, 22(10): 1280-1286.
 - [17] 张晓光,徐 勇,杨 阔. 腺性膀胱炎的诊断与治疗(附 64 例报告)[J]. 天津医科大学学报, 2008, 14(2): 200-202.
 - [18] 陈 敏,肖传国,曾甫清,等. 腺性膀胱炎尿流动力学检查及其临床意义[J]. 临床泌尿外科杂志, 2003, 18(6): 344-346.
- (收稿日期:2012-05-24;修回日期:2012-09-04)
(本文编辑:张仲书; 英文编辑:王建东)
-
- (上接第 503 页)
- [6] Chen CH, Lin SK, Tang HS, et al. The Chinese version of the Davidson trauma scale: a practice test for validation[J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2001, 55(5): 493-499.
 - [7] 汪向东,王希林,马 弘,等. 心理卫生评定量表手册(增订版)[M]. 北京:中国心理卫生杂志社, 1999: 191-194, 251-253.
 - [8] Vogt DS, Proctor SP, King DW, et al. Validation of scales from the deployment risk and resilience inventory in a sample of operation Iraq freedom veterans[J]. Assessment, 2008, 15(4): 391-403.
 - [9] Mase M, Mylle J, Delmeire L, et al. Psychiatric morbidity and comorbidity following accidental man-made traumatic events: incidence and risk factors[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2000, 250(3): 156-162.
 - [10] Brady KT, Killeen TK, Breserton T, et al. Comorbidity of psychiatric disorders and posttraumatic stress disorder[J]. J Clin Psychiatry, 2000, 61(suppl 7): 22-32.
 - [11] Gersons BPR. Diagnostic dilemmas in assessing posttraumatic stress disorder[M]. Posttraumatic stress disorder diagnosis management and treatment edited by Nutt D, Davidson JRT, Zohar J. London, 2000: 29-40.
 - [12] Breslau N. Epidemiologic studies of trauma, posttraumatic stress disorder, and other psychiatric disorders[J]. Can J Psychiatry, 2002, 47(10): 923-929.
 - [13] Tural U, Onder E, Aker T. Effect of depression on recovery from PTSD[J]. Community Ment Health J, 2012, 48(2): 161-166.
- (收稿日期:2012-06-12;修回日期:2012-08-30)
(本文编辑:张仲书; 英文编辑:王建东)