

· 综述 ·

P2X 受体与膀胱过度活动症相关性研究及诊治进展

刘丽楠 综述 王伟 审校

膀胱过度活动症(Overactive Bladder, OAB)是小儿最常见的膀胱功能障碍性疾病的临床表现之一,多由逼尿肌的无抑制性收缩所致,亦是近年来国内外研究的热点。临床上病因复杂,主要与膀胱尿道神经源性、解剖和功能异常有关。随着对 OAB 研究的不断深入,发现 P2X 受体在调节膀胱逼尿肌收缩和膀胱感觉方面均起重要作用^[1]是除肾上腺素能和胆碱能神经之外的另一个参与膀胱功能调节的重要因素。它表达的异常与 OAB 的关系正在引起人们的广泛关注。

一、小儿 OAB 的概念

2002 年国际尿控学会(ICS)提出的小儿 OAB 是指尿急、伴有或者不伴急迫性尿失禁,并推荐需经尿动力学检查确认^[2]。尿动力学显示充盈期有自发性或刺激后产生的逼尿肌无抑制性收缩。临床表现为尿频和夜间遗尿等症状,这些症状既可单独出现也可以复合形式出现。逼尿肌的过度活动在神经源性膀胱时为逼尿肌反射亢进,非神经源性膀胱时称为逼尿肌不稳定。

二、P2X 受体与 OAB 的关系

OAB 的病因目前尚不清楚,除中枢神经系统、周围神经、脑桥-骶髓间的病变及逼尿肌本身的肌源性损害和功能紊乱以外,还有尿道盆底肌异常、激素代谢失调和心理行为因素的影响。目前的研究还提出了膀胱逼尿肌中 P2X 受体的缺失与 OAB 的发生有十分密切的联系。早在 1985 年 Bumstock^[3]根据其在组织中不同的生理学活性和激动剂的特异性将 P2 嘌呤受体分为 P2X 和 P2Y 两种。P2X 受体是 ATP 门控的离子通道型受体, P2Y 属 G 蛋白偶联受体家族。

1994 年 Valera 等^[4]和 Brake 等^[5]分别从大鼠精索平滑肌和嗜铬细胞 PC12 中克隆并分离出 P2X1 和 P2X2 两种嘌呤受体亚型。随后 Chen 等^[6]从大鼠的背根神经节的感觉神经元中又克隆出 P2X3 受体亚型。到目前为止,已通过不同的基因文库(小鼠、

大鼠和人类)进行筛选以及结合 PCR 技术共克隆出 7 种 P2X 受体亚型,根据结构不同分别命名为 P2X1-7^[7]。而且在异系表达基因系统中,六种同聚体(P2X1、P2X2、P2X3、P2X4、P2X5、P2X7)和 3 种异聚体(P2X2/P2X3、P2X4/P2X6、P2X1/P2X5)的 P2X 受体通道的特征已被相继阐明^[8]。相应的 P2X 受体亚型基因也有 7 种,多数人类的 P2X 受体已做出染色体定位,即 P2X1:17p132;P2X3:11q12;P2X4:12q24.31;P2X5:17p13.3;P2X6:22q11;P2X7:12q24.31。P2X2 的染色体定位尚未确定,推测可能位于 12 号染色体长臂末端,与 P2X4 和 P2X7 基因位置接近。P2X 受体亚型蛋白的氨基酸数目从 P2X4 的 384 个到 P2X7 的 595 个不等。7 种亚型蛋白在总体结构上基本相同,每两种亚型蛋白之间的氨基酸序列有 40%~55% 的同源性^[9]。

Barry 等^[10]应用实时定量 RT-PCR 的方法测定人类膀胱中 P2X 受体的表达情况,结果显示,成人膀胱中 P2X1>>P2X4>P2X7>>P2X5>P2X2>>P2X3=P2X6=0,胚胎膀胱中 P2X1=P2X4>P2X7>>P2X5>>P2X2>>P2X3=P2X6=0,成人和胚胎中均不表达 P2X3 和 P2X6。在成人膀胱中 P2X1 是最主要的受体亚型。胚胎中所有亚型均低于成人,其中 P2X1 的表达水平明显降低,同时随着孕周增加 P2X1 受体表达有由膀胱底向膀胱体转移的趋势。可以确定 P2X 在全身许多组织中均有表达,并参与细胞信号的传导。还有研究认为, P2X 受体与人类膀胱的传入神经(感觉)和传出神经(肌肉收缩)功能有关。在鼠和人类的受体中, P2X1 和 P2X3 在膀胱功能中起最重要的作用, P2X1 间接刺激膀胱传出神经,而 P2X3 间接刺激膀胱感觉传入神经^[11,12]。O'Reilly 等^[12]应用免疫组化、定量 RT-PCR 和逼尿肌条实验方法对正常人类和特发性逼尿肌过度活动患者的膀胱进行研究,发现在特发性逼尿肌过度活动患者中, P2X2 受体亚型表达显著增加,其它受体亚型表达明显降低,而正常人的逼尿肌中 P2X1 受体亚型居多,是最主要的嘌呤受体。Moore 等^[13]还发现在新生儿逼尿肌中 P2X 受体蛋白表达减少, 2 岁以

作者单位:中国医科大学附属盛京医院小儿外科(沈阳市,110004)
E-mail:ictory024@sina.com

后接近于成人,这与儿童时期能够较有效控制排尿相对应。特发性逼尿肌过度活动的受体分布模式与新生儿组织极其相似,说明了婴儿时期与特发性逼尿肌过度活动患者无法控制排尿的症状与相似的受体异常有关。从而推测 P2X₃ 和 P2X₅ 受体亚型的缺乏与逼尿肌收缩控制的削弱及急迫性尿失禁的病理改变有关。人类逼尿肌中存在一种能够介导逼尿肌收缩的非肾上腺素能和非胆碱能因素,这种因素介导收缩所占的百分比较低,但在形态学和功能上发生病变的膀胱中,该因素介导的收缩明显加强,其中 P2X 受体起主要作用^[14]。已有研究确定运动神经元功能障碍在 OAB 发生中有作用,感觉神经元功能障碍也与 OAB 的病理生理有关,而 P2X 受体在膀胱的感觉和运动功能中均起着重要作用。这些受体不仅在正常膀胱中起作用,在患病的膀胱中更加重要。

三、OAB 的临床诊治进展

OAB 是一种随年龄增加,而患病率增加的病症,可有尿频、尿急、尿失禁,影响患儿的生理和心理发育,使生活质量明显下降^[15]。据估计,OAB 的患病率在欧洲和美国约占 16%^[16]。Christian 等^[17]调查维也纳 OAB 患病情况,男性与女性患病率分别为 10.2% 和 16.8%,且随年龄增加,患病率增加。Milsom 等在欧洲 6 个国家(法国、德国、意大利、西班牙、瑞典、英国)的调查显示,约 16.6% 的大于 40 岁的人可能有轻重不等的 OAB 问题,其中男性与女性患病率分别为 15.6% 和 17.4%^[18]。男性和女性 OAB 患者中分别有 52% 和 47% 对生活质量有不同程度的影响。

(一) 诊断

应详细询问病史及典型或相关的症状、体格检查等,行尿常规、泌尿系彩超、CT 及 MRI 检查、残余尿测定及尿垫实验,记录和评估排尿日记,估计尿失禁的程度。尿动力学检查见膀胱充盈时逼尿肌的无抑制性收缩,除外由急性尿路感染或其他形式的尿道、膀胱局部病变所致后即可做出膀胱过度活动的诊断。

(二) 治疗

目前虽然对 OAB 的治疗方法很多,但只能是缓解症状而非针对病因。关于 OAB 的治疗有人主张对患者的生活质量进行评估,从而决定是否进行治疗并明确如何治疗,保守治疗和药物治疗应该是首选的方法。

在保守治疗中应首选行为治疗、膀胱训练和盆底肌肉的生物反馈训练、骶神经电刺激的调节等。

需要改变原来的生活方式,克服经常憋尿、不定时排尿等不良习惯,建立正常的条件反射。膀胱训练治疗的目的是尽量抑制排尿感觉以推迟排尿时间,使排尿间隔时间延长,从而增加膀胱容量,减少膀胱不稳定增加自行控制排尿的能力。盆底肌肉的生物反馈训练可以增强盆底肌肉的力量,增加尿道阻力,对抗逼尿肌的非抑制性收缩而减少尿失禁的发生^[19]。以往的研究已经表明联合治疗比单一治疗效果要好。如果通过行为、膀胱训练和盆底肌肉的生物反馈训练等治疗效果不佳,可配合神经调节疗法来缓解病人的症状,包括骶神经和外周神经的电刺激。近年国内外在神经调节,尤其是骶神经电刺激治疗 OAB 方面取得了很大进展。但仍处在初级阶段,对其适应证及疗效的判定还没有可靠的指标,骶神经调节治疗是通过会对阴部和骶神经的电刺激,抑制排尿反射阻止膀胱的无抑制性收缩,恢复正常的储尿和排尿功能。现在较多采用的是经皮神经电刺激(TENS)。Eriksen 等报道由肛门作电刺激治疗逼尿肌过度活动,后经随访 77% 的患者症状得到改善。

目前治疗 OAB 还没有特效药物,虽然抗胆碱能药能改善 OAB 的症状,但在给药组和安慰剂组治疗效果仅有很小的统计学差异^[20]。服用此类药物时应注意尿潴留的发生,经常监测病人的残余尿量,残余尿量增加会影响药物的效果。非药物治疗还包括电磁治疗,虽有一定作用,但疗效并不肯定。新兴的组织工程,即在支架上培养出膀胱组织用于膀胱成形术以及基因治疗等。对于经神经调节及药物等治疗无效且症状较重的患者,可以考虑用膀胱扩大术或尿流改道等手术治疗。手术治疗是最后的选择。

由于与排尿功能障碍的关系密切,因此近年来 P2X 受体成为治疗和研究排尿障碍性疾病的焦点之一,嘌呤能通道可能是治疗 OAB 的又一途径,但目前尚缺乏高选择性的 P2X 受体激动剂和拮抗剂,尤其是各亚型特异的激动剂和拮抗剂更为缺乏。因此研究不同 P2X 受体亚型对排尿生理和病理作用及鉴别出亚型高选择性的 P2X 受体拮抗剂,最终以 P2X 受体作为药物靶向的治疗是将来努力的方向。

参 考 文 献

- 1 Rapp DE, Lyon MB, Bales GT, et al A role for the P2X₃ receptor in urinary tract physiology of urinary dysfunction [J]. Eur Urol, 2005,48(2):303-308

- 2 Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the International Urological Continence Society. *Neurourol Urod*, 2002; 21: 167-178.
- 3 Burnstock G, Kennedy C. Is there a basis for distinguishing two types of P2X-purinoreceptor? *J. General Pharmacology*, 1985, 16 (5): 433-440.
- 4 Valera S, Hussy N, Evans RJ, et al. A new class of ligand gated ion channel defined by P2X receptor for extracellular ATP. *J. Nature*, 1994, 371: 516-519.
- 5 Brake AJ, Wagenbach MJ, Julius D. New structural motif for ligand-gated ion channels defined by an ionotropic ATP receptor. *Nature*, 1994, 371: 519-523.
- 6 Chen CC, Akopian AN, Sivillotti L, et al. A P2X purinoreceptor expressed by a subset of sensory neurons. *J. Nature*, 1995, 377: 428-431.
- 7 North RA, Surprenant A. Pharmacology of cloned P2X receptors. *J. Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2000, 40: 563-580.
- 8 李永刚, 钟甘平. 泌尿系统 P2X 受体的研究进展. *国外医学泌尿系统分册*, 2005, 25(1): 75-78.
- 9 North RA. Molecular Physiology of P2X receptors. *J. Physiol Rev*, 2002, 82(4): 1013-1067.
- 10 Barry A, O'Reilly AH, Kosaka TK, et al. A quantitative analysis of purinoreceptor expression in human fetal and adult bladders. *J. Urology*, 2001, 165: 1730-1734.
- 11 Lee HY, Bardini M, Burnstock G. Distribution of P2X receptors in the urinary bladder and the ureter of the rat. *J. Urol*, 2000, 163(6): 2002-2007.
- 12 O'Reilly BA, Kosaka AH, Knight GF, et al. P2X receptors and their role in female idiopathic detrusor instability. *J. Urol*, 2002, 167(1): 157-164.
- 13 Moore KH, Ray FR, Barden JA. Loss of purinergic P2X(3) and P2X (5) receptor innervation in human detrusor from adults with urge incontinence. *J. Neurosci*, 2001, 21(18): 17-22.
- 14 Bayliss M, Wu C, Newgreen D, et al. A quantitative study of atropine-resistant contractile responses in human detrusor smooth muscle, from stable, unstable and obstructed bladders. *J. Urol*, 1999, 162(5): 1833-1839.
- 15 Neveus T, von Gontard A, Hoebeke P, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J. Urol*, 2006, 176(1): 314-324.
- 16 Ouslander JC. Management of overactive bladder. *J. N Engl J Med*, 2004, 350(8): 786-799.
- 17 Temml C, Heidler S, Ponholzer A, et al. Prevalence of the overactive bladder syndrome by applying the International Continence Society definition. *J. Eur Urol*, 2005, 48(4): 622-627.
- 18 Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff CW, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *J. World J Urol*, 2003, 9, 20: 327-336.
- 19 Freeman RM. The role of pelvic floor muscle training in urinary incontinence. *J. BJOG*, 2004, 111(Suppl): 37-40.
- 20 Herbison P, Hay-Smith J, Ellis G, et al. Effectiveness of anticholinergic drugs compared with placebo in the treatment of overactive bladder: systematic review. *J. BMJ*, 2003, 326: 841-844.

(上接 58 页)

- maturation in cattle. *J. Biological report*, 2004, 71(3): 804-812.
- 5 Zhang Y, Proenca R. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *J. Nature*, 1994, 372(6): 425.
- 6 Saad MF, Riad-Gabriel et al. Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: Effects of gender and adiposity. *J. Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83: 453.
- 7 Harvey J. Leptin and the obese gene. *J. Physiol*, 1997, 97(3): 504-527.
- 8 董国庆. 单纯性肥胖对儿童血清瘦素、IGF1、IGFBP3 及性激素变化. *中国医师杂志*, 2004, 6(8): 1135-1136.
- 9 Adair LS, Gordon-larsen P. Maturation timing and overweight prevalence in US adolescent girls. *J. AM J Public Health*, 2001, 91: 642-644.
- 10 Youfa Wang. Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boys versus girls. *J. Pediatrics*, 2002, 110(5): 903-910.
- 11 Anderson J, Orntoft TF, Anderson JA, et al. Gynecomastia immunohistochemical demonstration of estrogen receptor. *Acta Pathol*, 1987, 95: 263-267.
- 12 于春媛. 肥胖与正常儿童血中瘦素与性激素水平变化规律研究. *中国学校卫生*, 2001, 22(2): 126-128.
- 13 Di Allemand. Associations between body mass, leptin, IGF-1, and circulating adrenal androgens in children with obesity and premature adrenarche. *J. European Journal of Endocrinology*, 2002, 146(4): 537-543.
- 14 张德甫. 肥胖男生血清瘦素、性激素含量测定与分析. *中国学校卫生*, 2004, 25(3): 343-344.
- 15 Thomas Reinehr. Androgens before and after weight loss in obese children. *J. Clinical The Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2005, 90(10): 5588-5595.
- 16 姜晓明. 13 岁儿童肥胖发生相关因子与青春期发育相关激素分泌及其关系研究. *卫生研究*, 2006, 35(4): 468-471.
- 17 丁德刚, 李启忠. 单纯性肥胖对青少年性发育的影响. *郑州大学学报(医学版)*, 2004, 39(1): 109-111.
- 18 唐宽晓. 男性青少年肥胖伴乳房发育症对性发育的影响. *中华内分泌代谢杂志*, 2000, 16(1): 28-30.
- 19 Zvi Laron. Is obesity associated with early sexual maturation? *J. Pediatrics*, 2004, 113(1): 717-172.

P2X受体与膀胱过度活动症相关性研究及诊治进展

作者: 刘丽楠, 王伟
作者单位: 中国医科大学附属盛京医院小儿外科, 沈阳市, 110004
刊名: 临床小儿外科杂志 **ISTIC**
英文刊名: JOURNAL OF CLINICAL PEDIATRIC SURGERY
年, 卷(期): 2008, 7(6)
被引用次数: 0次

参考文献(20条)

1. North RA [Molecular Physiology of P2X receptors](#) 2002(04)
2. 李永刚;钟甘平 [泌尿系统P2X受体的研究进展\[期刊论文\]-国外医学\(泌尿系统分册\)](#) 2005(01)
3. North RA;Surprenant A [Pharmacology of cloned P2X receptors](#) 2000(0)
4. Chen CC;Akopian AN;Sivilotti L A [P2X purinoceptor expressed by a subset of sensory neurons](#) 1995
5. Herbison P;Hay-Smith J;Ellis G [Effectiveness of anticholinergic drug.s compared with placebo in the treatment of overactive bladder:systematic review](#) 2003(7394)
6. Brake AJ;Wagenbach MJ;Julius D [New struetural motif for ligangated ion channels defined by an ionotropie ATP receptor](#) 1994
7. Valera S;Hussy N;Evans R J [A new class of ligand gated ion channel defined by P2X receptor for extracellular ATP](#) 1994
8. Burnstock G;Kennedy C [ls there a basis for distinguishing two typos of P2X-purinoceptor](#) 1985(05)
9. Moore KH;Ray FR;Barden JA [Loss of purinergic P2X\(3\) and P2X \(5\) receptor innervation in human detrusor from adults with urge incontinence](#) 2001(18)
10. O'Reilly BA;Kosaka AH;Knight GF [P2X receptors and their role in female idiopathic detrusor instability](#) 2002(01)
11. Lee HY;Bardini M;Burnstock G [Distribution of P2X receptors in the urinary bladder and the ureter of the rat](#) 2000(06)
12. Barry A;O'Reilly AH;Kosaka TK [A quantitative analysis of purinoceptor expression in human fetal and adult bladders](#) 2001
13. Abrams P;Cardozo L;Fall M [The standardization of terminology of lower urinary tract function:report from the International](#) 2002
14. Rapp DE;Lyon MB;Bales GT [A role for the P2Xreceptor in urinary tract physiology of urinary dysfunction](#) 2005(02)
15. Temml C;Heidler S;Ponhoizer A;et el [Prevalence of the overactive bladder syndrome by applying the International Continence Society definition](#) 2005(04)
16. Ouslander JG [Management of overactive bladder](#) 2004(08)
17. Neveus T;von Gontard A;Hoebeke P [The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents:report from the standardisation Committee of the International Children' s Continence Society](#) 2006(01)
18. Bayliss M;Wu C;Newgreen D [A quantitative study of atropine-resistant contractile responses in human detrusor smooth muscle, from stable, unstable and obstructed bladders](#) 1999(05)

19. [Freeman RM](#) [The role of pelvic floormusele training in urinary incontinence](#) 2004(Suppl1)
20. [Stewart WE;Van Rooyen JB;Cundiff GW](#) [Prevalence and burden of overactive bladder in the United States](#) 2003(6)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_lcxewkzz200806022.aspx

授权使用: 黔南民族师范学院(gnnzsfxy), 授权号: 03fb4acb-47c0-4030-befb-9eda00b86cd6

下载时间: 2011年5月5日