

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.26.016

文章编号: 1005-8982(2017)26-0079-04

前列腺等离子电切组织 $\alpha 1$ - 肾上腺素受体的分布情况研究*

万少平, 蔡先姣, 毛正, 鲍俐戎, 陈拓
(湖南省岳阳市二人民医院, 湖南 岳阳 414000)

摘要:目的 了解前列腺无炎症增生组织和合并炎症增生组织 $\alpha 1$ 肾上腺素受体 ($\alpha 1$ -AR) 的分布情况。
方法 选取 30 例良性前列腺增生 (BPH) 患者, 收集经尿道前列腺等离子电切术后前列腺增生组织, 采用双免疫组织化学法, 观察前列腺增生组织中 $\alpha 1$ -AR 3 种亚型的染色光密度 (OD) 和切片组织炎症细胞的浸润情况。
结果 12 例前列腺标本切片未发现炎症细胞浸润, 18 例前列腺标本切片有炎症细胞浸润。前列腺无炎症增生组织 α 受体亚型 $\alpha 1A$ -AR、 $\alpha 1B$ -AR、 $\alpha 1D$ -AR 的 OD 值与合并炎症增生组织比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。
结论 前列腺无炎症增生组织与合并炎症增生组织的 α 受体亚型 $\alpha 1A$ -AR、 $\alpha 1B$ -AR、 $\alpha 1D$ -AR 含量无差异。
关键词: 经尿道前列腺等离子电切术; $\alpha 1$ 肾上腺素受体; 良性前列腺增生; 炎症
中图分类号: R697.32 **文献标识码:** A

Study of alpha 1-AR distribution in benign prostatic hyperplasia tissues after PKRP*

Shao-ping Wan, Xian-jiao Cai, Zheng Mao, Li-rong Bao, Tuo Chen
(Yueyang Second People's Hospital, Yueyang, Hunan 414000, China)

Abstract: Objective To investigate the distribution of alpha 1 adrenergic receptor ($\alpha 1$ -AR) in benign prostatic hyperplasia tissues with or without inflammation after transurethral plasmakinetic resection of prostate (PKRP). **Methods** The prostatic tissues of benign prostatic hyperplasia were collected from 30 patients after PKRP. The distribution of $\alpha 1$ -AR was measured by immunohistochemistry using specific monoclonal antibodies of $\alpha 1$ -AR subtypes. The inflammatory cell infiltration of prostatic tissues was observed at the same time. **Results** There were no inflammatory cells in 12 prostatic tissues. There were inflammatory cells in 18 prostatic tissues. The mean optical density (OD) of $\alpha 1A$ -AR, $\alpha 1B$ -AR and $\alpha 1D$ -AR in the benign prostatic hyperplasia tissues was not statistically different between the non-inflammation group and the inflammation group ($P > 0.05$). **Conclusions** The content of $\alpha 1A$ -AR, $\alpha 1B$ -AR and $\alpha 1D$ -AR in the benign prostatic hyperplasia tissues with inflammation is not significantly different from that in the benign prostatic hyperplasia tissues without inflammation.

Keywords: benign prostatic hyperplasia; alpha 1 adrenergic receptor; plasmakinetic resection of prostate; inflammation

α 肾上腺素受体 (alpha adrenergic receptor, α -AR) 广泛分布于机体各组织器官中, 介导平滑肌收缩等多种生理效应。 α -AR 分为 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 2 种亚

型, 人前列腺平滑肌收缩主要由 $\alpha 1$ 肾上腺素受体 (alpha 1 adrenergic receptor, $\alpha 1$ -AR) 亚型调节^[1]。 $\alpha 1$ -AR 兴奋性增强, 可引起后尿道压力增加, 出现

收稿日期: 2017-01-17

* 基金项目: 湖南省医药卫生科研计划 (No: B2013-143)

[通信作者] 蔡先姣, E-mail: CXJ3128@163.com

下尿路梗阻症状。前列腺疾病状态下的 $\alpha 1$ -AR 分布数量变化情况是大家关注的问题。本研究收集前列腺增生电切术后的组织标本,测量前列腺组织中 $\alpha 1$ -AR 的含量,比较分析炎症和非炎症状态前列腺增生组织中 $\alpha 1$ -AR 的差异。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2013 年 7 月 -2014 年 7 月湖南省岳阳市二人民医院收治的前列腺增生患者 30 例,年龄 65 ~ 87 岁。纳入标准:根据患者病史、症状、体格检查、彩超、血 PSA 检查等确诊为良性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia, BPH)。手术指征:反复尿储留;反复血尿;反复泌尿系感染;膀胱结石;继发性上尿路积水;BPH 患者合并膀胱憩室、腹股沟疝、严重的痔疮或脱肛;充盈性尿失禁的 BPH 患者。排除标准:患有严重心力衰竭、心房颤动、肺气肿、脑梗死;前列腺癌、膀胱肿瘤;逼尿肌无力和不稳定性膀胱、严重尿路感染^[2]。

入院后行尿道前列腺等离子电切术(plasmak-energetic resection of prostate, PKRP)。佳乐牌等离子电切机为英国 Gyrus Medical Limited 公司生产,膀胱冲洗液为生理盐水。术后收集电切前列腺组织,手术切除后 30 min 内送液氮 -80℃ 冷冻保存。

1.2 主要试剂及试剂盒

1.2.1 试剂 PBS(pH=7.2 ~ 7.4),柠檬酸盐缓冲液 CB (pH=6.00, 0.1 mol/L 1 000 ml, 配制柠檬酸三钠 3.0 g : 柠檬酸 0.4 g),一抗(Alpha1B-AR, ab140695/abcam, 兔, 稀释度 1 : 100; Alpha1D-AR, ab84402/abcam, 兔, 稀释度 1 : 40; Alpha1A-AR, ab86772/abcam, 兔, 稀释度 1 : 50)购自上海申科生物科技有限公司。

1.2.2 试剂盒 Ultra Sensitive™ SP 免疫组织化学法染色试剂盒(KIT-0305, 福州迈新生物技术开发有限公司)。采用生物素标记的二抗、链霉菌抗生物素蛋白连接的过氧化物酶,以及底物色素混合液,测定细胞和组织中的抗原。

1.3 主要仪器与设备

组织摊片烤片机(BT-330 型,孝感博太电子科技有限公司),组织包埋仪(YB-7B 型,孝感亚光医用电子技术有限公司),石蜡切片机(Taiva, R135, 孝感泰淮电子设备有限公司),光学显微镜(Motic, DMB5-2231P1 型, 厦门麦克奥迪实业集团有限公

司),Image-Pro plus 4.5 图像分析软件(美国 Media Cybernetics 公司)。

1.4 方法

1.4.1 免疫组织化学法 将收集 30 例标本送湘雅医学院病理教研室,行双免疫组织化学法分析,观察前列腺组织中 $\alpha 1$ -AR 3 种亚型的分布。

1.4.2 光镜 光镜观察前列腺组织切片,棕黄色染色颗粒为 $\alpha 1$ -AR 阳性颗粒。同时观察组织切片中炎症细胞情况,有炎症细胞浸润者为合并炎症前列腺增生切片标本。

1.4.3 图像分析 在 20 倍视野下,每张切片随机选择 1 个视野,对阳性染色区域进行图像分析定量。采用 Image-Pro plus 4.5 图像分析软件,测定框内阳性染色区域积分光密度(optical density, OD)^[3]。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 10.0 统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

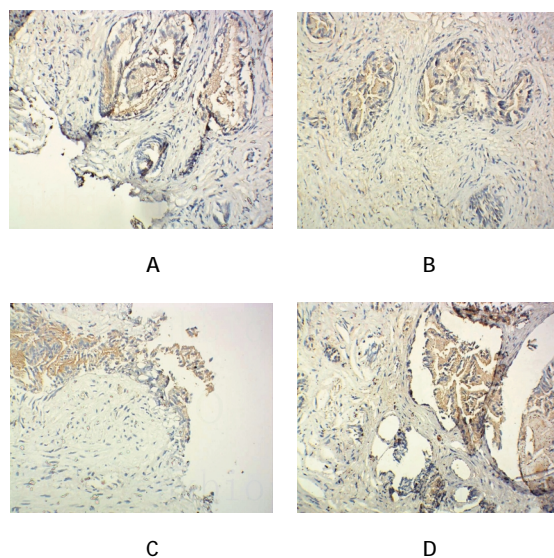
2 结果

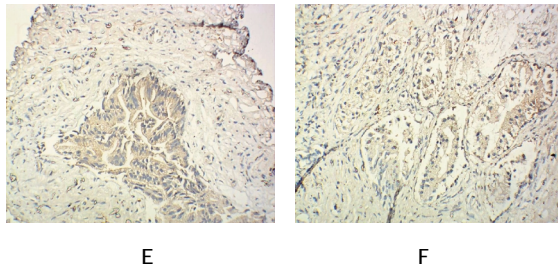
2.1 光镜结果

30 例确诊为 BPH 患者行 PKRP。光镜观察发现,12 例患者组织切片无炎症细胞浸润;18 例患者组织切片前列腺增生合并炎症细胞浸润。见附图。

2.2 前列腺无炎症增生组织与合并炎症增生组织的 OD 值比较

前列腺无炎症增生组织 α 受体亚型 $\alpha 1A$ -AR、 $\alpha 1B$ -AR、 $\alpha 1D$ -AR 的 OD 值与合并炎症增生组织比较,经 *t* 检验,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见附表。





A: $\alpha 1A$ -AR 亚型无炎症细胞浸润; B: $\alpha 1A$ -AR 亚型有炎症细胞浸润; C: $\alpha 1B$ -AR 亚型无炎症细胞浸润; D: $\alpha 1B$ -AR 亚型有炎症细胞浸润; E: $\alpha 1D$ -AR 亚型无炎症细胞浸润; F: $\alpha 1D$ -AR 亚型有炎症细胞浸润

附图 $\alpha 1$ -AR 3 种亚型炎症细胞浸润情况
(免疫组织化学法 $\times 20$)

附表 两组 α 受体亚型 $\alpha 1A$ -AR、 $\alpha 1B$ -AR、 $\alpha 1D$ -AR 的 OD 值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	$\alpha 1A$ -AR	$\alpha 1B$ -AR	$\alpha 1D$ -AR
合并炎症增生组 ($n=18$)	201.528 ± 4.357	146.867 ± 4.232	163.750 ± 5.907
无炎症增生组 ($n=12$)	206.103 ± 5.181	150.654 ± 4.848	160.461 ± 4.817
t 值	-2.612	-2.266	1.603
P 值	0.511	0.471	0.479

3 讨论

$\alpha 1$ 受体分为 $\alpha 1A$ -AR、 $\alpha 1B$ -AR、 $\alpha 1D$ -AR 3 种亚型,在前列腺基质平滑肌、前列腺被膜、膀胱颈部中存在。mRNA 水平上的定量溶液杂交和蛋白质水平上的免疫组织化学法研究 $\alpha 1$ 受体 3 个亚型在前列腺不同组织中的含量存在差异^[4-5]。 $\alpha 1A$ -AR 存在于前列腺基质和腺上皮细胞中。 $\alpha 1B$ 受体主要存在于腺上皮细胞,基质中很少; $\alpha 1D$ -AR 在腺上皮细胞中存在。正常前列腺中, $\alpha 1A$ -AR 占 63%, $\alpha 1B$ -AR 占 6%, $\alpha 1D$ -AR 占 31%。但在 BPH 患者前列腺组织中,随着基质比例增加, $\alpha 1A$ -AR 亚型所占比例相应增加,达 85%,而 $\alpha 1B$ -AR、 $\alpha 1D$ -AR 亚型只占 1%和 14%^[6-7]。前列腺炎患者组织中,外周带 $\alpha 1A$ -AR 表达水平是正常组织的 0.36 倍, $\alpha 1D$ -AR 表达水平是正常组织的 0.3 倍,有差异;移行带 $\alpha 1A$ -AR 表达水平是正常组织 0.65 倍,有差异;移行带 $\alpha 1D$ -AR 表达水平是正常组织 0.75 倍,无差异。这说明慢性前列腺炎患者的前列腺组织中 $\alpha 1A$ -AR、 $\alpha 1D$ -AR 表达呈下降趋势^[8]。

本研究发现,前列腺无炎症增生组织与合并炎症增生组织的 $\alpha 1$ -AR 分布无差异。这与上述单纯

前列腺增生组织的 $\alpha 1A$ -AR 表达升高不一致,也与单纯前列腺炎组织中 $\alpha 1A$ -AR、 $\alpha 1D$ -AR 表达降低不一致。上述研究均是病变前列腺组织与正常前列腺组织中 $\alpha 1$ -AR 表达水平的对照研究,本研究为前列腺无炎症增生组织与合并炎症增生组织的对照组研究,研究对象不同,因而结果也有差别。本研究结果显示,前列腺增生合并炎症患者中,炎症细胞浸润不能改变前列腺增生组织中 $\alpha 1$ -AR 的分布情况。

$\alpha 1$ -AR 同时介导前列腺和膀胱颈平滑肌的收缩反应^[9],影响排尿功能,阻断 $\alpha 1$ -AR 可以减少排尿次数。 $\alpha 1$ -AR 阻滞剂对尿道、膀胱颈部及前列腺的 $\alpha 1$ -AR 有高度选择性,抑制平滑肌收缩。前列腺增生和前列腺炎患者,口服 $\alpha 1$ -AR 阻滞剂,可以改善排尿不良症状,疗效确切。 $\alpha 1$ -AR 阻滞剂治疗后,患者 IPSS 评分、尿流率峰值改善^[10-13]。根据本研究结果,对前列腺增生合并炎症和未合并炎症的患者,如果口服 $\alpha 1$ -AR 阻滞剂,因其 $\alpha 1$ -AR 含量相同,口服 $\alpha 1$ -AR 阻滞剂的治疗效果应该相似。

综上所述,前列腺无炎症增生组织与合并炎症增生组织的 α 受体亚型 $\alpha 1A$ -AR、 $\alpha 1B$ -AR、 $\alpha 1D$ -AR 含量无差异。

参 考 文 献:

- [1] 彭明强,郭德荣,薛兆英,等. 人增生前列腺 $\alpha 1$ 肾上腺素能受体亚型分析[J]. 中华泌尿外科杂志, 1998, 19(2): 89-92.
- [2] 吴阶平,主编. 良性前列腺增生概论. 吴阶平泌尿外科科学[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2004: 1173-1185.
- [3] FRANCISCO J S, MORAES H P, DIAS E P. Evaluation of the Image-Pro Plus 4.5 software for automatic counting of labeled nuclei by PCNA immunohistochemistry[J]. Braz Oral Res, 2004, 18(2): 100-104.
- [4] YZMADA S, TANAKA C, KIMURA R, et al. Alpha 1 adrenoceptors in human prostate: characterization and binding characteristic of alpha 1 antagonist[J]. Life Sci, 1994, 54(24): 1845-1854.
- [5] JARDIN A, BENSADOUN H, DELAUCHE-CAVALLIER M C, et al. Alfuzosin for treatment of benign prostatic hypertrophy: the BPH-ALF group[J]. Lancet, 1991, 337(8755): 1457-1461.
- [6] RAMARAO C S, DENKER J M K, PEREZ D M, et al. Genomic organization and expression of the human $\alpha 1B$ adrenergic receptor[J]. J Biol Chem, 1992, 267(30): 21936-21945.
- [7] FAURE C, PIMOULE C, VALLANCIEN G, et al. Identification of alpha 1 adrenoceptor subtypes present in the human prostate[J]. Life Sci, 1994, 54(21): 1595-1605.
- [8] SCHWINN D A, MICHELOTTI G A. $\alpha 1$ -Adrenergic receptors in the lower urinary tract and vascular bed: potential role for the

- α 1D subtype in filling symptoms and effects of ageing on vascular expression[J]. Br J Urol, 2000, 85(Suppl 2): 6-11.
- [9] ALEXANDRE EC, KIGUTI LR, CALMASINI FB, et al. Mirabegron relaxes urethral smooth muscle by a dual mechanism involving β 3-adrenoceptor activation and α 1-adrenoceptor blockade [J]. Br J Pharmacol, 2016, 173(3): 415-428.
- [10] HUANG J, HE F, HUANG M, et al. Novel naftopidil-related derivatives and their biological effects as alpha 1-adrenoceptors antagonists and antiproliferative agents [J]. Eur J Med Chem, 2015, 96(4): 83-91.
- [11] TANUMA Y, TANAKA Y, TAKEYAMA K, et al. Does prostate volume affect the efficacy of α 1D/A: adrenoceptor antagonist naftopidil[J]. Urol Ann, 2016, 8(1): 20-25.
- [12] MATSUKAWA Y, TAKAI S, ASAI K, et al. A slow stream is pathophysiologically related to a poor response to α 1-adrenoceptor therapy in the treatment of storage symptoms associated with benign prostatic hyperplasia[J]. Urology, 2015, 86(3): 558-564.
- [13] MATSUKAWA Y, FUNAHASHI Y, TAKAI S, et al. Comparison of silodosin and naftopidil for efficacy in the treatment of benign prostatic enlargement complicated by overactive bladder: a randomized, prospective study (SNIPER study)[J]. J Urol, 2017, 197(2): 452-458.

(童颖丹 编辑)