

李磊,王奥奥,王紫艳,等. 醒脾养儿颗粒对正常大鼠排尿功能的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(4): 69-75.

Li L, Wang AA, Wang ZY, et al. Effects of Xingpi Yanger granules on urination function in normal rats [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(4): 69-75.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.04.010

醒脾养儿颗粒对正常大鼠排尿功能的影响

李磊,王奥奥,王紫艳,杨丽丽,史跃,马彦雷,孟红旭*,刘建勋*

(中国中医科学院西苑医院基础医学研究所,中药药理北京市重点实验室,北京 100091)

【摘要】 目的 探索醒脾养儿颗粒对正常大鼠膀胱尿动力学及尿道外括约肌活动性的影响。**方法** 雄性SD大鼠60只,随机分为正常对照组、醒脾养儿颗粒9.2、4.6、2.3 g/kg组及奥昔布宁组,每组12只。各给药组灌胃给药,正常对照组给予等体积纯水,连续7 d,末次灌胃后分别于深麻醉和浅麻醉状态下测定大鼠排尿时膀胱内压和尿道外括约肌电活动。苏木素-伊红(HE)染色观察大鼠膀胱组织形态学变化。**结果** 醒脾养儿颗粒各剂量组能明显降低深麻醉及浅麻醉下大鼠基础膀胱压,醒脾养儿颗粒大剂量组能显著增加膀胱最大容量;醒脾养儿颗粒大剂量组明显增加浅麻醉下大鼠排尿P₂期波峰数及膀胱顺应性;各组膀胱组织形态未见明显差异。**结论** 醒脾养儿颗粒可显著降低基础膀胱压,增加膀胱最大容量和膀胱顺应性,促进膀胱持续有力的排尿,其作用可能与松弛膀胱平滑肌改善膀胱功能状态相关。

【关键词】 儿童夜间遗尿症;醒脾养儿颗粒;膀胱内压;尿动力学;尿道外括约肌肌电图

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 04-0069-07

Effects of Xingpi Yanger granules on urination function in normal rats

LI Lei, WANG Aoao, WANG Ziyang, YANG Lili, SHI Yue, MA Yanlei, MENG Hongxu*, LIU Jianxun*

(Institute of Basic Medical Sciences of Xiyuan Hospital, Beijing Key Laboratory of Chinese Materia Pharmacology, Beijing 100091, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effect of the Xingpi Yanger granules on bladder urodynamics and bladder external sphincter activity in normal rats. **Methods** Sixty healthy animals were divided into five groups: a control group; Xingpi Yanger granule 9.2, 4.6, and 2.3 g/kg groups; and oxybutynin group, with 12 rats in each group. Experimental groups were given the drug by gavage for 7 consecutive days, and the control group was given equal volumes of pure water in the same way. After the last administration, we measured intravesical pressure and external urethral sphincter electromyography under light anesthesia and deep anesthesia when the rats were urinating. Rats' bladder pathomorphology was observed by hematoxylin-eosin staining. **Results** Xingpi Yanger granules obviously decreased rat basal bladder pressure (BBP) under light and deep anesthesia. The high-dose group, especially, showed significantly improved maximum bladder capacity, peak number of P₂ phase, and bladder compliance under light anesthesia. There were no significant differences in the structural changes to the bladder in any group. **Conclusions** Xingpi Yanger granules significantly reduced BBP, increased the maximum bladder capacity and bladder compliance, and vigorously promoted bladder urination. The mechanisms may be related to the relaxation of bladder smooth muscle and improvements in bladder functional status.

【Keywords】 nocturnal enuresis; Xingpi Yanger granules; intravesical pressure; urodynamics; electromyogram of urethral external sphincter

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

【基金项目】 中国中医科学院科技创新工程项目资助(CI2021A04601, CI2021A04609)。

【作者简介】 李磊(1982—), 博士, 副研究员, 硕士生导师, 研究方向: 中药药理学, 中药新药研发。E-mail: lilei0502@126.com

【通信作者】 孟红旭(1972—), 博士, 副研究员, 研究方向: 中药药理。E-mail: amfd003@163.com

刘建勋(1955—), 博士, 研究员, 博士生导师, 研究方向: 中药药理学, 中药新药研发。E-mail: liujx0324@sina.com * 共同通信作者

小儿遗尿症指 3 岁以上的儿童在睡眠时不能控制自主排尿,每周至少发生 2 次,且此症状持续至少 3 个月以上^[1]。调查显示,我国小学生小儿遗尿症患病率约为 4.6%,以男生为多^[2]。患儿因病情特殊性易产生自卑、孤僻、恐惧、焦虑等负面情绪,甚至引起社交障碍,常给患儿及其家庭带来较大的疾病负担和心理压力^[3]。临床主要根据患儿临床症状进行治疗,常使用去氨加压素、甲氯芬酯、丙咪嗪、奥昔布宁等,虽然疗效显著,但部分药物有一定副作用,而且停药后易复发^[4]。现代中医学认为,本病以虚证居多,实证较少,病位在肾与膀胱,总的治则为温补下元、固摄膀胱,常采用温肾益精,健脾补肺等治法^[1]。

醒脾养儿颗粒由苗族药材精制而成,为临床常用于小儿遗尿症的治疗中成药,其主要成分为山柃茶、一点红、蜘蛛香、毛大丁草等。具有醒脾开胃、养血安神、固肠止泻功效。用于脾气虚所致的儿童厌食,腹泻便溏,烦躁盗汗,遗尿夜啼^[5-6]。醒脾养儿颗粒治疗小儿遗尿症未见相关实验研究报道,本研究观察了醒脾养儿颗粒对大鼠膀胱尿动力学及尿道外括约肌活动性的影响,为醒脾养儿颗粒的临床应用提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物

SPF 级健康雄性 SD 大鼠,60 只,体重(200 ± 20)g,由斯贝福(北京)生物技术有限公司提供[SCXK(京)2019-010]。动物实验操作及饲养均在中国中医科学院西苑医院实验动物中心[SYXK(京)2018-0018]进行。本研究获得中国中医科学院西苑医院动物伦理委员会批准(2022XLC002)。实验动物处置严格遵循“减少、替代、优化”3R 原则,并给予人道主义关怀。

1.2 主要试剂与仪器

醒脾养儿颗粒,由贵州健兴药业有限公司提供,批号 200401;盐酸奥昔布宁:北京百灵威科技有限公司提供,批号:LBCOP146;戊巴比妥钠,北京化学试剂公司提供,批号:020402。

膀胱压力测定导管:膀胱测压及尿道外括约肌肌电图测定装置,MP-150 型多导生理记录仪(BioPac,美国),经 DA100C 放大器与 MP-150 型多导生理记录仪连接,数据采集软件采用 AcqKonwledge 4.1;LSP01-2A 型精密注射泵,购自保定兰格恒流泵有限公司。

1.3 实验方法

1.3.1 实验分组与给药

健康雄性 SD 大鼠 60 只,随机分为 5 组:正常对照组,奥昔布宁组(2 mg/kg),醒脾养儿颗粒 9.2、4.6、2.3 g/kg 组,每组 12 只动物。醒脾养儿颗粒实验剂量为临床等效剂量(按生药量计算)的 2 倍、1 倍和 0.5 倍,盐酸奥昔布宁实验剂量为临床等效剂量。各给药组连续灌胃给药 6 d,每天 1 次,正常对照组大鼠灌胃给予纯水,各给药组及正常对照组灌胃给药体积均为 10 mL/kg。末次给药后 30 min 开始膀胱内压及尿道括约肌肌电图测定。

1.3.2 手术操作

采用 0.3%戊巴比妥钠溶液按 1 mL/100 g 剂量腹腔麻醉大鼠,下腹部备皮,经下腹部正中切口暴露膀胱,将膀胱导管(23 G 针管)通过膀胱顶部的小切口插入膀胱内腔,并用 6-0 丝线在颈圈周围缝合。将膀胱导管通过三通旋塞连接注射泵,同时连接压力换能器进行膀胱内压监测,进行尿动力学测定,以恒定速率(0.25 mL/min)向膀胱内灌注 37℃生理盐水来反复激发排尿反应^[7]。分别于深麻醉及浅麻醉状态下,记录大鼠的膀胱压力曲线,同时观察大鼠尿道口的尿液排出情况。显露尿道外括约肌分别从两侧插入针身绝缘仅针尖部位(约 3 mm)导电的针灸针作为电极^[8],连接肌电放大器,经带通滤波器尿道外括约肌肌电图(EUS-EMG)显示于采集软件,见图 1。

1.3.3 大鼠麻醉状态评估

大鼠麻醉深度不同排尿反应有所不同,需先对大鼠麻醉状态进行评估。大鼠麻醉状态采用 5 分制评估方法^[9],分值越低麻醉深度越深,具体评分标准见表 1。0.3%戊巴比妥钠溶液,按 1 mL/100 g 剂量对大鼠进行腹腔麻醉。麻醉生效后,对大鼠行尿动力学插管及 EUS-EMG 电极放置手术,术后根据大鼠的肢体行为给大鼠进行麻醉评分,对于评分为 1 分的直接进行膀胱测压,>1 分的给大鼠适当追加麻醉使其评分达到 1 分后再进行膀胱测压。深麻醉状态测压后继续观察大鼠,当大鼠回复评分为 4 分时,再给大鼠进行浅麻醉状态膀胱测压。

1.3.4 深麻醉状态下观察指标

大鼠在深麻醉状态下,膀胱处于瘫痪状态,不受中枢神经系统的支配,随着灌注量的增加,膀胱充盈到一定程度出现充盈性尿失禁,不会出现瞬时收缩自行排尿^[10]。测定深麻醉大鼠膀胱压力前,排

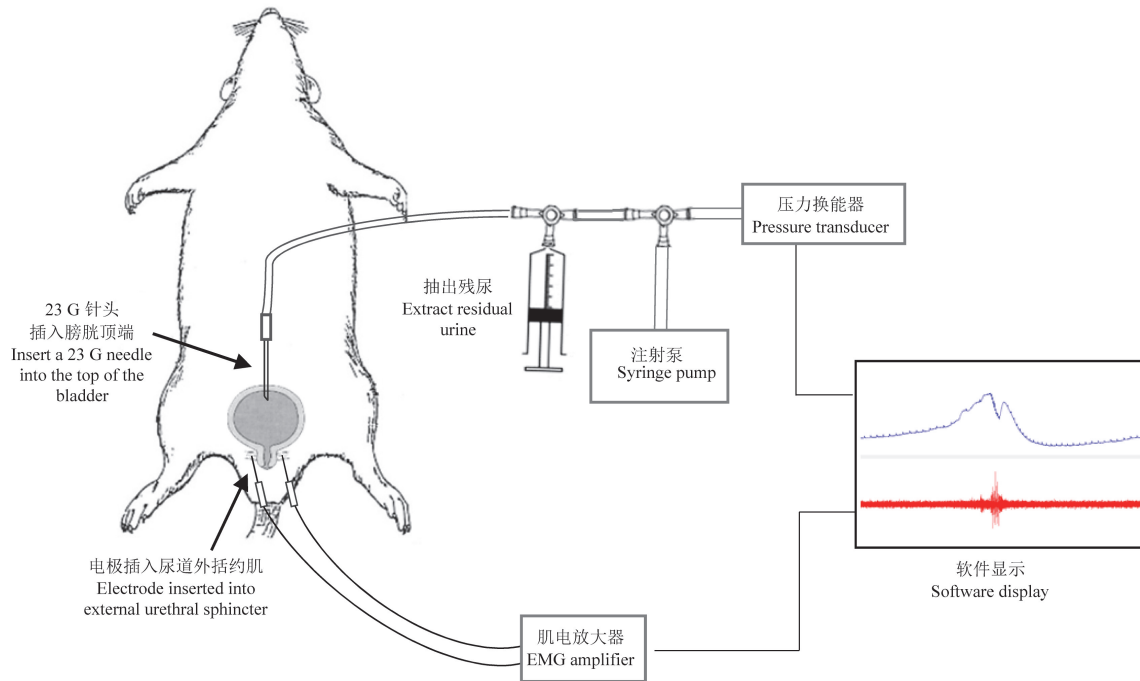


图 1 大鼠膀胱压及尿道外括约肌电图采集实验装置

Figure 1 Experimental set-up for collecting rat bladder pressure and external urethral sphincter electrogram

表 1 大鼠麻醉状态评分

Table 1 Scoring standard for anesthetic state of rats

分值 Score	身体表现 Physical performance
1	被钳夹刺激肢体没有反应,呼吸深而慢。 No response to the limb being clamped and stimulated, deep and slow breathing.
2	被钳夹刺激肢体仅有轻度肌震颤,但不能活动。 Limbs stimulated by clamping have only slight muscle tremor, but cannot move.
3	被钳夹刺激肢体有轻度的蜷缩活动,但身体无法移动。 Clamped limbs have slight curling activity, but the body cannot move.
4	被钳夹刺激肢体蜷缩活动明显,呼吸频率变快,偶见身体移动。 Clamped limbs have obvious curling activity, and occasionally the rat body moves to other places, and the exhalation frequency is accelerated.
5	出现角膜反射,胡须轻度活动,被钳夹肢体快速蜷缩,并有快速活身体移动。 Mild beard activity starts, blinks when the cornea is stimulated, the clamped limbs start to curl up quickly, and other limbs start to move quickly and physically.

注:1分:深麻醉状态;2~3分:中度麻醉状态;4分:浅麻醉状态;5分:轻微麻醉状态。

Note. 1 point, Deep anesthesia. 2~3 points, Moderate anesthesia. 4 points, Light anesthesia. 5 points, Slight anesthesia.

空大鼠膀胱,记录基础膀胱压(BBP)即每次排除尿液后的膀胱压力;启动微量注射泵,记录大鼠尿液自主溢出时的膀胱压,即为膀胱漏点压(BLPP),此

时停止灌注。计算灌注时间 $\times$ 灌注速度,得膀胱最大容量(MBC)。观察压力曲线,其峰值即为最大膀胱压(MVP)。排尿量(V_v)是指通过带有刻度的试管收集排出尿液的量。用注射器经灌注通道抽出膀胱内残余液体,其体积即为残余尿量(PVR)。膀胱顺应性(BC)为膀胱容量增加与膀胱内压增加量的比值,即 $BC = \Delta V / \Delta P$ 。计算排尿效率(EV), $EV = V_v / MBC \times 100\%$ 。排空膀胱后对膀胱进行灌注,灌注量达到MBC的一半时,轻轻按压大鼠腹部,记录尿液漏出时的膀胱内压即为腹压漏尿点(ALPP),见图2。

1.3.5 浅麻醉状态下观察指标

大鼠在浅麻醉状态下,膀胱可瞬时收缩自主排尿,大鼠的排尿过程在膀胱压力曲线图上主要表现为4个阶段^[11-12],见图2。 P_1 期,随着膀胱灌注量增加,膀胱内压逐渐增高,但尿道保持关闭。 P_2 期,膀胱内压下降,压力波伴随高频振荡波,EUS-EMG亦伴随高频振荡,大鼠排尿。 P_3 期,EUS-EMG活动性开始回落,膀胱括约肌再次保持关闭,膀胱内压小幅增高。 P_4 期,膀胱内压逐渐下降至基线,EUS-EMG活动性持续下降。在测定浅麻醉大鼠膀胱压力前,排空大鼠膀胱,开启微量注射泵,当大鼠尿液呈快速滴状排出时停止灌注,待膀胱内压恢复至极限后排空膀胱,采集残余尿量。待5~10 min后再重

复测压,数据至少重复记录 3 次,取其平均值纳入统计。记录峰值压即 P_2 期前最高膀胱内压 (PP)、MVP、排尿期时间 (UP) 即从膀胱收缩开始至回落基线的时间、 V_v 、PVR, 计算 MBC、EV 及 BC。

EUS-EMG 活性用两个参数描述: (1) EUS-EMG 在 P_2 期交替出现的波峰和间歇分别代表 EUS 的收缩和舒张,记录每次排尿期波峰的数量即为 EUS 的收缩次数; (2) 交替出现的波峰和间歇持续时间,即 P_2 期时间。

1.3.6 膀胱病理组织学检测

大鼠膀胱组织取材后,用冰生理盐水冲洗后放入 4% 的多聚甲醛溶液中固定 24~48 h,在梯度乙醇脱水后石蜡包埋并切片 (5 μm) 用于 HE 染色,光学显微镜下观察膀胱组织形态学变化。

1.4 统计学方法

应用统计软件 SPSS 25.0 进行数据统计分析,实验结果用平均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示,采用 One-way ANOVA (单因素方差分析) 方法,方差齐性应用 Tukey HSD 检验,方差不齐采用 Tamhane's T_2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对深麻醉状态大鼠排尿影响

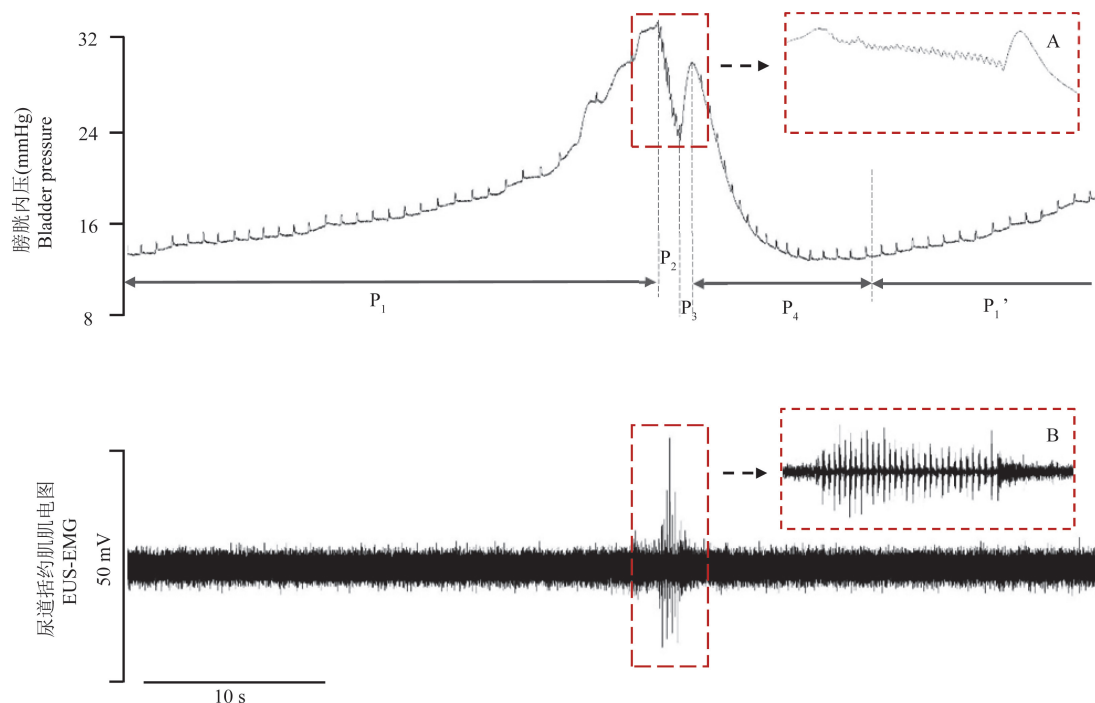
在大鼠深麻醉状态下,与正常对照组比较,醒脾养儿颗粒 9.2 g/kg 组基础膀胱压明显降低 ($P<0.05$),见表 2;膀胱最大容量及残余尿量明显增加 ($P<0.05$),见表 3;醒脾养儿颗粒 4.6 g/kg、2.3 g/kg 组充盈期膀胱压也明显降低 ($P<0.01$);奥昔布宁组充盈期膀胱压明显降低 ($P<0.05$)。各给药组膀胱漏尿点、腹压漏尿点、排尿量、膀胱顺应性及排尿效率,较正常对照组未见明显差异,见表 2~表 4。

2.2 对浅麻醉状态大鼠排尿影响

在大鼠浅麻醉状态下,与正常对照组比较,醒脾养儿颗粒 9.2 g/kg 组充盈期膀胱压明显降低 ($P<0.05$),膀胱最大容量、残余尿量、膀胱顺应性明显增加 ($P<0.05$), P_2 期波峰数明显增加 ($P<0.05$),见表 5~表 8;醒脾养儿颗粒 4.6 g/kg、2.3 g/kg 组充盈期膀胱压也明显降低 ($P<0.05$);奥昔布宁组充盈期膀胱压、膀胱峰值压、最大膀胱压均明显降低 ($P<0.01$ 或 $P<0.05$),见表 5~表 8。

2.3 对大鼠膀胱组织形态的影响

通过光学显微镜观察各组大鼠膀胱的组织形态学可见:各组膀胱组织各层结构清晰,被覆尿路上皮完整,均未见显著病变,见图 3。



注: A: P_2 、 P_3 期膀胱压力波放大; B: P_2 、 P_3 期膀胱外括约肌电图放大。

图 2 浅麻醉大鼠排尿膀胱内压和 EUS-EMG 变化

Note. A, Amplification of bladder pressure wave in P_2 and P_3 stage. B, Amplification of P_2 , P_3 stage EUS-EMG.

Figure 2 Changes of urinary bladder internal pressure and EUS-EMG in lightly anesthetized rats

表 2 大鼠深麻醉状态下各组 BBP、BLPP 及 ALPP 比较

Table 2 Comparison of BBP, BLPP and ALPP in each group under deep anesthesia in rats

组别 Groups	剂量 (g/kg) Dose	基础膀胱压 (mmHg) BBP	膀胱漏尿点压 (mmHg) BLPP	腹压漏尿点压 (mmHg) ALPP
正常对照组 Normal group	/	9.39±2.05	32.54±5.83	44.06±8.14
奥昔布宁组 Oxybutynin group	0.002	7.26±0.86 *	32.72±5.98	47.03±6.17
醒脾养儿颗粒组	9.2	7.56±1.14 *	33.70±5.59	44.80±7.88
Xingpi Yanger Granule group	4.6	7.17±1.21 **	30.02±6.25	41.25±5.45
	2.3	6.64±0.51 **	33.79±6.84	44.57±6.36

注:与正常对照组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

Note. Compared with the normal group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

表 3 大鼠深麻醉状态下各组 V_v、MBC 和 PVR 比较

Table 3 Comparison of V_v, MBC and PVR in each group under deep anesthesia in rats

组别 Groups	剂量 (g/kg) Dose	排尿量 (mL) V _v	膀胱最大容量 (mL) MBC	残余尿量 (mL) PVR
正常对照组 Normal group	/	0.026±0.007	1.026±0.254	0.846±0.293
奥昔布宁组 Oxybutynin group	0.002	0.025±0.12	1.174±0.321	1.096±0.361
醒脾养儿颗粒组	9.2	0.025±0.012	1.387±0.407 *	1.260±0.439 *
Xingpi Yanger Granule group	4.6	0.038±0.025	1.131±0.364	1.006±0.382
	2.3	0.029±0.017	1.043±0.165	0.930±0.169

注:与正常对照组比较, * $P<0.05$ 。

Note. Compared with normal group, * $P<0.05$.

表 4 大鼠深麻醉状态下各组 BC 和 EV 比较

Table 4 Comparison of BC and EV in each group under deep anesthesia in rats

组别 Groups	剂量 (g/kg) Dose	膀胱顺应性 (mL/mmHg) BC	排尿效率 (%) EV
正常对照组 Normal group	/	0.047±0.016	2.73±1.13
奥昔布宁组 Oxybutynin group	0.002	0.047±0.013	2.38±1.47
醒脾养儿颗粒组	9.2	0.056±0.021	1.92±0.078
Xingpi Yanger Granule group	4.6	0.053±0.026	3.47±1.77
	2.3	0.040±0.010	2.79±1.41

表 5 大鼠浅麻醉状态下各组 BBP、PP 和 MVP 比较

Table 5 Comparison of BBP, PP and MVP in each group under light anesthesia in rats

组别 Groups	剂量 (g/kg) Dose	基础膀胱压 (mmHg) BBP	峰值压 (mmHg) PP	最大膀胱压 (mmHg) MVP
正常对照组 Normal group	/	9.28±1.03	42.35±7.68	44.15±6.86
奥昔布宁组 Oxybutynin group	0.002	7.606±1.12 **	36.94±6.26	39.03±6.21
醒脾养儿颗粒组	9.2	7.41±1.24 **	39.45±6.14	42.83±4.65
Xingpi Yanger Granule group	4.6	7.20±1.01 **	39.15±6.85	40.57±8.65
	2.3	6.23±0.49 **	32.27±8.80	40.73±9.11

注:与正常对照组比较, ** $P<0.01$ 。

Note. Compared with normal group, ** $P<0.01$.

表 6 大鼠浅麻醉状态下各组 PVR、V_v 和 UP 比较

Table 6 Comparison of PVR, V_v and UP in each group under light anesthesia in rats

组别 Groups	剂量 (g/kg) Dose	残余尿量 (mL) PVR	排尿量 (mL) V _v	排尿期时间 (s) UP
正常对照组 Normal group	/	0.224±0.181	0.172±0.082	24.96±10.17
奥昔布宁组 Oxybutynin group	0.002	0.278±0.182	0.239±0.212	24.5±17.6
醒脾养儿颗粒组	9.2	0.529±0.340 **	0.221±0.129	31.07±12.29
Xingpi Yanger Granule group	4.6	0.212±0.170	0.192±0.098	19.25±9.19
	2.3	0.226±0.169	0.239±0.139	20.95±5.82

注:与正常对照组比较, ** $P<0.01$ 。

Note. Compared with normal group, ** $P<0.01$.

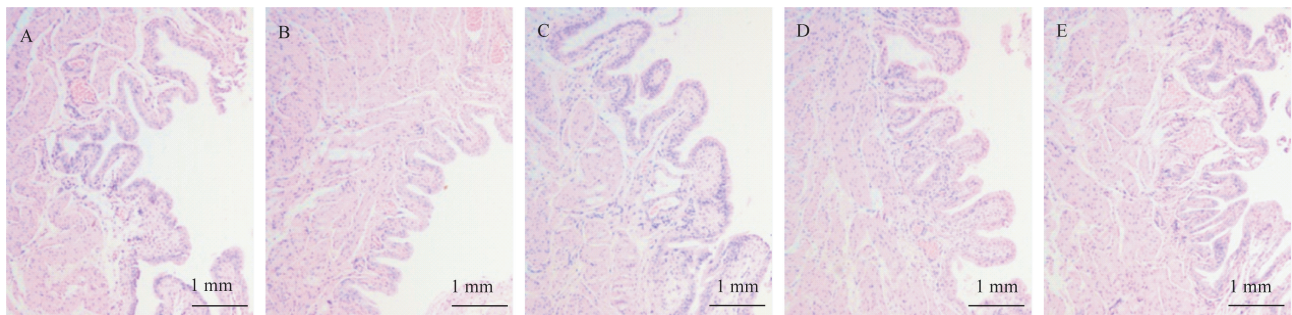
表 7 大鼠浅麻醉状态下各组 MBC、BC 和 EV 比较

Table 7 Comparison of MBC, BC and EV in each group under light anesthesia in rats

组别 Groups	剂量 (g/kg) Dose	膀胱最大容量 (mL) MBC	膀胱顺应性 (mL/mmHg) BC	排尿效率 (%) EV
正常对照组 Normal group	/	0.53±0.214	0.017±0.007	35.12±18.26
奥昔布宁组 Oxybutynin group	0.002	0.626±0.215	0.022±0.010	35.00±22.00
醒脾养儿颗粒组 Xingpi Yanger Granule group	9.2	0.829±0.381 *	0.027±0.013 *	39.95±18.37
	4.6	0.448±0.159	0.015±0.007	47.00±26.64
	2.3	0.540±0.242	0.019±0.010	45.57±16.27

注:与正常对照组比较, * $P<0.05$ 。Note. Compared with normal group, * $P<0.05$.表 8 大鼠浅麻醉状态下各组 P_2 期时间和 P_2 期波峰数比较Table 8 Comparison of P_2 time and Peak number of P_2 in each group under light anesthesia in rats

组别 Groups	剂量 (g/kg) Dose	P_2 期时间 (s) P_2 time	P_2 期波峰数 (n) Peak number of P_2
正常对照组 Normal group	/	6.29±6.32	19.6±6.8
奥昔布宁组 Oxybutynin group	0.002	5.56±4.35	24.5±17.6
醒脾养儿颗粒组 Xingpi Yanger Granule group	9.2	8.91±5.70	27.7±9.2 *
	4.6	5.13±3.66	17.4±5.9
	2.3	4.61±2.50	22.4±12.3

注:与正常对照组比较, * $P<0.05$ 。Note. Compared with normal group, * $P<0.05$.

注:A:正常对照组;B:奥布西宁组;C~E:醒脾养儿颗粒 9.2、4.6、2.3 g/kg 组。

图 3 大鼠膀胱 HE 染色图

Note. A, Normal group. B, Oxybutynin group. C~E, Xingpi Yanger Granule 9.2, 4.6, 2.3 g/kg group.

Figure 3 HE staining sections of rat bladder

3 讨论

小儿遗尿症发病机制十分复杂,涉及遗传因素、中枢神经系统发育不成熟、夜间尿量产生增多、夜间觉醒障碍及膀胱功能紊乱等多因素^[13]。现代医学研究显示,中枢神经睡眠觉醒功能与膀胱联系障碍是小儿遗尿的基础病因,而膀胱功能性容量减小和抗利尿激素夜间分泌不足引起的尿量增多是小儿遗尿症的重要病因^[14]。目前,多个国际儿童夜遗尿治疗指南中,去氨加压素和遗尿报警器是推荐的治疗方案,然而去氨加压素有一定药物不良反应,在应用时需要注意监测;遗尿报警器则存在易打搅患儿和家长睡眠且起效时间较长的问题,很多患儿和家长对遗尿报警器应用有抵触。抗胆碱酯

药物如奥昔布丁可用于逼尿肌过度活跃症状,可有效减少患儿夜间遗尿频率,但同样存在口干、皮肤潮红、便秘、视力模糊等不良反应,应用时需注意监测残余尿量^[15]。中医学认为小儿遗尿症病因常与先天禀赋不足、饮食失宜、情志失调、劳逸过度有关。病机多认为多以下元虚寒为主,此外,脾肾两虚、脾肾气虚、心肾不交、肝郁不疏等都与此病发生密切相关^[4]。临床根据不同的辨证,可采用中药口服、针刺、艾灸及推拿等治疗方法,常用的中成药有五子衍宗丸、缩泉丸、醒脾养儿颗粒等^[16-17]。临床研究显示,醒脾养儿颗粒单独应用、联合推拿、联合去氨加压素均能对小儿遗尿症起到较好的治疗效果^[18-19]。本研究采用正常大鼠,观察了醒脾养儿颗粒对大鼠排尿的影响。

当大鼠处于深麻醉状态时,排尿反射受到抑制,当膀胱过度充盈时会出现漏尿,即出现充盈性尿失禁。深麻醉下漏尿点压指尿液从尿道外口溢出时的膀胱内压,根据压力产生的不同分为膀胱漏尿点和腹压漏尿点压。腹压漏尿点指腹部压力驱使尿液漏出的压力,反映尿道(括约肌)的关闭功能;而膀胱漏尿点主要用以反映排尿时开放尿道所需要的逼尿肌压力。本研究在大鼠深麻醉状态,醒脾养儿颗粒对膀胱漏尿点和腹压漏尿点压均未见明显影响,说明醒脾养儿颗粒对深麻醉大鼠的尿道括约肌关闭和开放尿道所需的逼尿肌压力无明显影响。醒脾养儿颗粒各剂量组能明显降低大鼠基础膀胱压,醒脾养儿颗粒 9.2 g/kg 组还能增加膀胱最大容量,提示醒脾养儿颗粒对深麻醉状态下大鼠膀胱平滑肌具有明显的松弛作用。本研究中,深麻醉状态下醒脾养儿颗粒 9.2 g/kg 组排尿效率(EV)的数值较正常对照组、醒脾养儿颗粒 4.6 及 2.3 g/kg 组的 EV 低(未见统计差异),这可能与醒脾养儿颗粒 9.2 g/kg 组膀胱最大容量增加而排尿量(V_v)未见明显变化有关。

大鼠在浅麻醉状态下可以自行排尿,浅麻醉状态的大鼠膀胱测压可以较好的反映膀胱的功能情况^[20]。大鼠在清醒及浅麻醉下排尿与人类的排尿过程有所差异,人类排尿时尿道外括约肌单纯长舒张,而大鼠排尿时尿道外括约肌存在多次高频舒张收缩活动,通过这样的肌肉活动帮助大鼠尿道像“泵”一样地排空尿液。本研究结果显示,在浅麻醉下,醒脾养儿颗粒各剂量组能明显降低大鼠基础膀胱压,醒脾养儿颗粒 9.2 g/kg 组还能增加膀胱最大容量,提示醒脾养儿颗粒对浅麻醉状态下大鼠膀胱平滑肌具有明显的松弛作用;同时,醒脾养儿颗粒 9.2 g/kg 组还能增加 P₂ 期波峰数及膀胱顺应性,提示醒脾养儿颗粒能使膀胱能持续有力的排尿。

综上所述,醒脾养儿颗粒能明显松弛正常大鼠膀胱平滑肌降低基础膀胱压,增加膀胱最大容量及膀胱顺应性,促进膀胱持续有力的排尿,从而达到改善膀胱功能状态的作用。

参考文献:

- [1] 王仲易,杜可,李晨,等. 中医儿科临床诊疗指南·小儿遗尿症(修订)[J]. 中医儿科杂志, 2018, 14(1): 4-8.
- [2] 马骏,李生慧,江帆,等. 基于调查问卷的中国城市小学生遗尿患病率及其生活质量状况[J]. 中国循证儿科杂志, 2013, 8(3): 172-175.
- [3] 潘晓芬,雷辛衍,林国模,等. 6~11 岁原发性遗尿症儿童心理行为问题及相关因素研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2016, 24(5): 525-528.
- [4] 王喜臣,李亚红,张珊珊,等. 小儿遗尿症的中医研究进展[J]. 长春中医药大学学报, 2021, 37(1): 231-235.
- [5] 牛雪阳,张建江,曾慧勤,等. 醒脾养儿颗粒联合去氨加压素治疗单症状性遗尿症的临床研究[J]. 中国实用医刊, 2019, 46(15): 87-91.
- [6] 汪广兵. 醒脾养儿颗粒辅助小儿原发性夜间遗尿症临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2021, 37(2): 292-293.
- [7] Choudhary M, van Asselt E, van Mastrigt R, et al. Neurophysiological modeling of bladder afferent activity in the rat overactive bladder model[J]. J Physiol Sci, 2015, 65(4): 329-338.
- [8] 胡光迪,秦玲利,张路,等. 针身绝缘针灸对家兔坐骨神经干电刺激的有效性与安全性评价[J]. 针刺研究, 2021, 46(6): 492-496, 514.
- [9] 何育霖,李云龙,文一博,等. 不同麻醉状态对大鼠膀胱测压的影响[J]. 现代泌尿外科杂志, 2018, 23(9): 705-709, 711.
- [10] 何育霖,文一博,翟荣群,等. 大鼠下尿路尿流动力学检测技术的应用进展[J]. 现代泌尿外科杂志, 2020, 25(2): 182-185, 189.
- [11] Xu SF, Du GH, Abulikim K, et al. Verification and defined dosage of sodium pentobarbital for a urodynamic study in the possibility of survival experiments in female rat[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 6109497.
- [12] 金梅,蒋秀婵,陈涓涓,等. 阴部神经电刺激对大鼠膀胱过度活动症的治疗作用[J]. 浙江医学, 2018, 40(24): 2637-2641, 2656.
- [13] 中华医学会小儿外科学分会小儿尿动力和盆底学组和泌尿外科科学组. 儿童遗尿症诊断和治疗中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(21): 1615-1620.
- [14] 傅昱,丁桂霞. 儿童遗尿症的发病机制研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2019, 46(4): 289-293.
- [15] 于力. 儿童遗尿症的诊断与治疗进展[J]. 国际医药卫生导报, 2019, 25(6): 841-845.
- [16] 周世威,孔燕妮,陈华. 中医外治法治疗小儿遗尿研究进展[J]. 新中医, 2022, 54(7): 28-32.
- [17] 沈小钰,郭竹英,金莹莹,等. 基于小儿遗尿症临床症候群选用缩泉胶囊和醒脾养儿颗粒的疗效观察[J]. 中华全科医学, 2019, 17(2): 173-175, 204.
- [18] 刘辉辉. 醒脾养儿颗粒结合推拿治疗小儿遗尿症的临床疗效观察[J]. 医学理论与实践, 2020, 33(17): 2886-2888.
- [19] 周冰新,杨燕珍,曾月桂. 去氨加压素联合醒脾养儿颗粒治疗小儿遗尿症效果观察[J]. 白求恩医学杂志, 2016, 14(6): 689-691.
- [20] 操红缨,陈洁君,赖焕玲,等. 缩泉丸对老年大鼠尿动力学的影响[J]. 中医药临床杂志, 2014, 26(6): 605-607.

[收稿日期]2022-10-11