基于 P2X2、M3 和 β3 – AR 受体探讨五苓散改善骶髓损伤后神经源性膀胱尿潴留的作用机制*

赵树克，肖小乔，赵照禾，林圳，王杨，张琳，王振亮

河南中医药大学中医学院（仲景学院），河南 郑州 450046

摘要：目的：探讨五苓散对骶髓损伤后神经源性膀胱（neurogenic bladder，NB）大鼠模型尿潴留的改善作用及其潜在机制。方法：采用 Hassan Shaker 脊髓横断术建立膀胱逼尿肌无反射型 NB 大鼠模型，将大鼠分为假手术组，模型组，五苓散低、中、高剂量（1.5、3、6 g·kg^{-1}）组，每组 10 只。连续灌胃 20 d 后，采用 HE 染色观察大鼠膀胱组织病理形态，qPCR 与 Western blot 检测大鼠膀胱组织嘌呤受体亚型 2（purinergic receptor subtype 2，P2X2）、β 肾上腺素受体亚型 3（β – adrenergic receptor subtype 3，β3 – AR）及毒蕈碱型受体亚型 3（muscarinic receptor subtype 3，M3 – R）的 mRNA 与蛋白表达水平，ELISA 检测血清多巴胺（dopamine，DA）含量，比色法检测血清三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）含量。结果：与假手术组比较，模型组大鼠 BBB 评分显著降低（$P<0.01$）；膀胱组织 HE 染色显示模型组结缔组织排列疏松，伴炎症细胞浸润；膀胱组织 *β3 – AR* mRNA 与蛋白表达水平显著升高，*M3 – R* mRNA 与蛋白表达水平显著降低，P2X2 蛋白表达水平显著升高（$P<0.01$）；血清 DA 与 ATP 含量均显著降低（$P<0.05$）。与模型组比较，五苓散中、高剂量组大鼠 BBB 评分显著升高（$P<0.01$），膀胱组织病理异常程度减轻；膀胱组织 *β3 – AR* mRNA 与蛋白表达水平显著降低，*M3 – R* mRNA 与蛋白表达水平显著升高，P2X2 蛋白表达水平显著降低（$P<0.05$）；血清 DA 与 ATP 含量均显著升高（$P<0.05$）。结论：五苓散可能通过调控 P2X2、M3 – R 和 β3 – AR 的表达，促进神经功能和能量代谢的恢复，从而有效改善脊髓损伤后大鼠的尿潴留症状。

关键词：五苓散；神经源性膀胱；尿潴留；P2X2；M3 – R；β3 – AR；骶髓损伤
DOI：10.16368/j.issn.1674 – 8999.2026.06.195
中图分类号：R285.5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674 – 8999（2026）06 – 1309 – 06

Mechanism of Wuling Powder in Improving Neurogenic Bladder Urinary Retention in Rats After Sacral Spinal Cord Injury Based on P2X2，M3，and β3 – AR Receptors

ZHAO Shuke，XIAO Xiaoqiao，ZHAO Zhaohe，LIN Zhen，WANG Yang，ZHANG Lin，WANG Zhenliang

College of Traditional Chinese Medicine（Zhongjing College），Henan University of Chinese Medicine，Zhengzhou Henan China 450046

Abstract：Objective：To investigate the effect of Wuling Powder on the improvement of urinary retention in a rat model of neurogenic bladder（NB）after sacral spinal cord injury and its potential mechanism. Methods：A bladders with detrusor areflexia NB rat model was established by Hassan Shaker spinal cord transection. Rats were divided into a sham operation group，model group，and low，medium，and high dose Wuling Powder groups（1.5，3，6 g·kg^{-1}），with 10 rats in each group. After 20 consecutive days of intragastric administration，HE staining was used to observe the pathological morphology of rat bladder tissue. qPCR and Western blot were used to detect the mRNA and protein expression levels of purinergic receptor subtype 2（P2X2），β – adrenergic receptor subtype 3（β3 – AR），and muscarinic receptor subtype 3（M3 – R）in rat bladder tissue. ELISA was used to detect serum dopamine（DA）levels，and a colorimetric method was used to detect adenosine triphosphate（ATP）levels in serum. Results：Compared with the sham surgery group，the BBB

* **基金项目**：河南省重点研发专项项目（231111310300）；河南省郑州市协同创新专项项目（2023XTCX049）

scores of rats in the model group were significantly decreased ($P<0.01$); hematoxylin and eosin (HE) staining of bladder tissue showed loose arrangement of connective tissue with inflammatory cell infiltration in the model group; bladder tissue *β3 – AR* mRNA and protein expression levels were significantly increased, *M3 – R* mRNA and protein expression levels were significantly decreased, and P2X2 protein expression levels were significantly increased ($P<0.01$); serum DA and ATP content were both significantly decreased ($P<0.05$). Compared with the model group, the BBB scores of rats in the middle – and high – dose groups of Wuling Powder were significantly increased ($P<0.05$), and the pathological abnormalities in the bladder tissue were alleviated; bladder tissue *β3 – AR* mRNA and protein expression levels were significantly decreased, *M3 – R* mRNA and protein expression levels were significantly increased, and P2X2 protein expression levels were significantly decreased ($P<0.05$); serum DA and ATP content were both significantly increased ($P<0.05$). Conclusion: Wuling Powder may improve urinary retention symptoms in rats after spinal cord injury by regulating the expression of P2X2, M3 – R, and β3 – AR, promoting the recovery of neural function and energy metabolism.

Key words: Wuling Powder; neurogenic bladder; urinary retention; P2X2; M3 – R; β3 – AR; sacral spinal cord injury

神经源性膀胱(nurogenic bladder, NB)是由中枢神经系统或周围神经系统的病理变化引起的膀胱及尿道括约肌功能障碍性疾病,其发病机制复杂且与神经系统的损伤位置、性质及范围密切相关[1]。NB 在临床上的主要表现为排尿障碍,尤其是尿潴留和尿失禁,这些症状对患者的生活质量有较大的负面影响,严重情况下甚至会危及生命[2]。长期的尿潴留不仅会引发泌尿系统感染,进一步发展可能导致肾功能损伤[3]。目前,NB 的治疗方法包括行为治疗、药物治疗、手术治疗、间歇性导尿和物理疗法等[4]。然而,这些方法各有局限性,例如物理疗法和手术治疗的高成本和高风险、药物治疗的不良反应等[5]。因此,探索更高效且不良反应少的治疗手段成为当前研究的热点。

脊髓损伤后引发的尿潴留属于中医学“癃闭”范畴,早在《黄帝内经》中即有记载。该病的病因多与肾和膀胱气化不利有关,主要表现为小便不通。《伤寒论》中的经典方剂五苓散,由桂枝、白术、茯苓、猪苓、泽泻组成,具有温阳化气、行水通淋之功效,常用于治疗水湿内停、气化不利引起的小便不通[6]。现代药理研究表明,五苓散中的主要成分具有利尿、抗炎、调节免疫功能等作用,能够改善尿潴留症状[7]。

本课题组的前期研究发现,五苓散能够显著改善脊髓损伤大鼠模型的排尿功能,且其对尿潴留症状的缓解作用较为显著。然而,五苓散的具体作用机制尚未完全明确,尤其是对尿路平滑肌及神经递质系统的调控作用。研究表明,尿潴留的发生与膀胱逼尿肌的功能障碍密切相关,而逼尿肌的收缩主要受交感神经和副交感神经共同调控,其中嘌呤受体亚型 2(purinergic receptor subtype 2, P2X2)、毒蕈碱型受体亚型 3(muscarinic receptor subtype 3, M3 – R)及 β 肾上腺素受体亚型 3(β – adrenergic receptor subtype 3, β3 – AR)在这一过程中发挥重要作用[8-11]。基于此,本研究重点探讨五苓散通过调控 P2X2、M3 – R 及 β3 – AR 改善脊髓损伤后 NB 大鼠尿潴留的作用机制,以期为临床治疗神经源性膀胱功能障碍提供理论依据与新思路。

1　材料

1.1　动物　健康雌性无特定病原体(specific pathogen free, SPF)级 SD 大鼠 50 只,8 周龄,体质量 180 ~ 220 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,使用许可证号:SCXK(京)2021 – 0011。大鼠饲养于河南中医药大学动物实验中心,实验单位许可证编号:SYXK(豫)2021 – 0015,饲养条件为温度 22 ~ 26 ℃、相对湿度 45% ~ 55%、通风良好,适应性喂养 1 周,其间大鼠自由进食和饮水,昼夜节律光照。本实验经河南中医药大学伦理委员会审查通过,批准号:IACUC – 202312016。

1.2　药物与试剂　五苓散(猪苓 150 g,泽泻 250 g,白术 150 g,茯苓 150 g,桂枝 100 g),所有药物均由河南中医药大学第一附属医院提供,将五苓散研磨为细粉,加入适量超纯水进行溶解。RIPA 裂解液、BCA 蛋白定量试剂盒、β – actin 抗体(武汉赛维尔生物科技有限公司,批号:G2002 – 100 mL、G2075 – 100 mL、GB12001);P2X2 抗体(Genetex,批号:GTX16789);β3 – AR 抗体(Abcam,批号:ab101095);M3 – R 抗体[艾博抗(上海)贸易有限公司,批号:ab87199];大鼠多巴胺(dopamine, DA)ELISA 试剂盒、ATP 含量测试盒(南京建成生物工程研究所,批号:H170 – 1 – 1、A095 – 1 – 1);qPCR RT 试剂盒(日本 TOYOBO,批号:FSQ – 101);2 × Universal SYBR Green 试剂盒(武汉爱博泰克生物科技有限公司,批号:RK21203)。

1.3　仪器　HH – 6 数显恒温水浴锅(常州澳华仪

器有限公司);KZ－Ⅱ高速组织研磨仪、SVT－2 转印电泳仪、DS－3D100 脱色摇床(武汉赛维尔生物科技有限公司);AK－RO－C2 超纯水机(艾肯水精灵);RT－6100 酶标仪(深圳雷杜生命科学股份有限公司);D3024R 台式高速冷冻离心机[大龙兴创实验仪器(北京)股份公司];CFX Connect 荧光定量 PCR 仪(美国伯乐公司);6100 化学发光仪(山东爱博科技贸易有限公司)。

2　方法

2.1　分组、造模及给药　将 50 只 SD 大鼠随机分为假手术组、模型组、五苓散低剂量组(1.5 g·kg^{-1})、五苓散中剂量组(3 g·kg^{-1})及五苓散高剂量组(6 g·kg^{-1}),每组 10 只。除假手术组外,其余大鼠采用 Hassan Shaker 脊髓横断术[12]建立膀胱逼尿肌无反射型 NB 模型[13－14]。大鼠术前禁食 12 h,并使用 10% 氨基甲酸乙酯溶液(5 mL·kg^{-1})腹腔注射麻醉。麻醉后,固定大鼠,剃除腰骶部毛发并消毒。切开腰椎第 2—4 节区域的皮肤和筋膜,暴露 L3 椎体;使用咬骨钳去除 L3 椎板后,用玻璃分针横断脊髓,确保脊髓完全切断;手术结束后分层缝合并消毒。假手术组大鼠只暴露脊髓,不进行横断操作,其余操作同前。连续 3 d 对伤口消毒,并注射庆大霉素预防感染。术后 24 h 内根据脊髓损伤的行为学评分(basso－beattie－bresnahan,BBB)[15]判断造模是否成功,0 分视为成功,21 分为功能正常,每日用 Crede 手法辅助排尿。造模成功的大鼠术后第 7 天开始灌胃,五苓散的灌胃剂量根据人和大鼠体表面积比值进行换算。模型组和假手术组大鼠给予等量温生理盐水灌胃,每日 1 次,共干预 20 d。

2.2　HE 染色观察大鼠膀胱组织病理形态　将大鼠膀胱组织置于 4% 多聚甲醛中固定 48 h,随后进行常规石蜡包埋处理,并制备厚度为 5 μm 的组织切片。每只大鼠随机选取 2 张切片进行 HE 染色,具体步骤为:二甲苯 2 次脱蜡,梯度乙醇水化;苏木精染色,伊红对比染色;梯度乙醇脱水,中性树胶封片。每张切片随机选取 3 个视野,使用光学显微镜观察膀胱组织病理形态。

2.3　qPCR 检测大鼠膀胱组织 *β3－AR*、*M3－R* 基因表达量　取冷冻保存的大鼠膀胱组织 10 mg,使用 Trizol 试剂提取总 RNA,qPCR RT 试剂盒逆转录合成 cDNA。使用 2 × Universal SYBR Green 试剂盒,设定程序为 95 ℃ 3 min,95 ℃ 5 s,60 ℃ 30 s,共 40 个循环。采用 $2^{-\triangle\triangle CT}$ 法分析数据,以 *GAPDH* 为内参基因,引物序列见表 1,引物由武汉赛维尔生物科技有限公司合成。

表 1　引物序列

基因	序列(5′－3′)
β3－AR	F:CTTGGGTCTCATTATGGGCATCT
	R:CGGGTTGAAGGCAGAGTTGG
M3－R	F:ACGGTCGCTGTCACTTCTGGTTCAC
	R:TGGTCTTGCTGCCGAGGAGTTGGT
GAPDH	F:CTGGAGAAACCTGCCAAGTATG
	R:GGTGGAAGAATGGGAGTTGCT

2.4　Western blot 检测大鼠膀胱组织 P2X2、β3－AR、M3－R 蛋白表达水平　取冷冻保存的大鼠膀胱组织 50 mg,液氮研磨后加入 RIPA 裂解液,提取总蛋白。采用 BCA 法测定蛋白浓度后,样品金属浴加热变性。经 SDS－PAGE 电泳分离后转移至 PVDF 膜。5% 脱脂牛奶室温封闭 2 h,分别加入 β3－AR 抗体(1∶5 000)、P2X2 抗体(1∶5 000)、M3－R 抗体(1∶5 000),4 ℃ 摇床孵育过夜。次日加入 1∶5 000 稀释的 HRP 标记二抗,室温孵育 1 h。洗膜后,加入 ECL 化学发光试剂显影。最后,采用凝胶成像分析仪曝光,Image Lab 软件分析蛋白条带灰度值。

2.5　ELISA 检测大鼠血清 DA 含量　大鼠腹主动脉采血,4 ℃静置 1 h,3 000 r·min^{-1}离心 15 min,有效离心半径 15 cm,取上清液分装备用。严格按照 ELISA 试剂盒说明书进行操作,检测大鼠血清中 DA 含量。

2.6　比色法检测大鼠血清 ATP 含量　取大鼠血清,按说明书顺序滴加工作液,进行酶促反应与显色反应。最后,采用酶标仪在 636 nm 波长处测量光密度值,计算各组大鼠血清 ATP 含量。

2.7　统计学方法　所有实验数据通过 SPSS 25.0 软件进行统计学分析,计量数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。当数据符合正态分布且方差齐时,采用单因素方差分析进行组间比较;若数据不符合正态分布或方差不齐,则采用非参数秩和检验。$P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3　结果

3.1　实验动物数量分析　假手术组大鼠均存活,且下肢灵活,爬行正常,无尿潴留现象。1 只模型组大鼠因左下肢无瘫痪,每日腹部潮湿,且耻骨上缘不能触及饱满膀胱,判定造模失败并剔除;其余模型组大鼠均出现双下肢拖曳、不能行走、膀胱胀满症状,故

判定造模成功。灌胃过程中，1 只模型组大鼠因肠梗阻死亡；1 只五苓散中剂量组大鼠因尿路感染死亡；1 只五苓散高剂量组大鼠因灌胃误入肺部引发窒息死亡，其余大鼠均存活至实验结束。

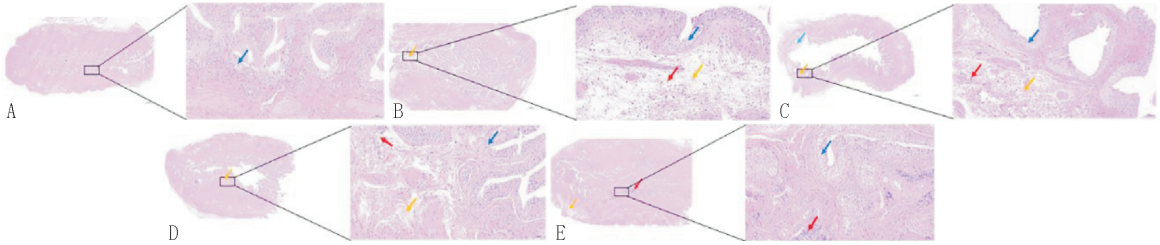
3.2　各组大鼠 BBB 评分分析　造模前，各组大鼠 BBB 评分均为 21 分，表明大鼠运动功能正常。造模第 2 天，模型组大鼠 BBB 评分迅速降至 0 分，显著低于假手术组（$P<0.01$），提示造模成功。造模第 7、14、28 天，与假手术组比较，模型组大鼠 BBB 评分显著降低（$P<0.01$）；造模第 7、14、28 天，与模型组比较，五苓散中、高剂量组大鼠 BBB 评分显著升高（$P<0.01$），见表 2。

表 2　各组大鼠脊髓损伤 BBB 评分比较　（$\bar{x}\pm s$，分）

组别	n	第 2 天	第 7 天	第 14 天	第 28 天
假手术组	10	0.60 ± 0.52	19.22 ± 0.83	19.67 ± 0.50	20.44 ± 0.88
模型组	8	0	0.44 ± 0.53$^{\#\#}$	1.22 ± 0.44$^{\#\#}$	1.66 ± 0.70$^{\#\#}$
五苓散低剂量组	10	0	1.22 ± 0.44	1.88 ± 0.60*	2.77 ± 0.83**
五苓散中剂量组	9	0	2.00 ± 0.50**	2.22 ± 0.66**	3.66 ± 1.41**
五苓散高剂量组	9	0	2.66 ± 0.50**	4.44 ± 1.01**	6.67 ± 1.00**

注：与假手术组比较，$\#\#P<0.01$；与模型组比较，$*P<0.05$，$**P<0.01$。

3.3　各组大鼠膀胱组织病理形态分析　HE 染色显示，假手术组大鼠膀胱可见大量黏膜上皮细胞胞质疏松淡染（见蓝色箭头），固有层为较细密的结缔组织，血管数量丰富，未见明显异常。模型组大鼠膀胱可见多量黏膜上皮细胞胞质疏松淡染，固有层多处灶性水肿（见橙色箭头），结缔组织排列疏松，伴少量淋巴细胞浸润（见红色箭头）。五苓散低剂量组大鼠膀胱可见少量黏膜上皮脱落（见淡蓝色箭头），较多黏膜上皮细胞胞质疏松淡染，排列不规则，固有层可见灶性水肿，结缔组织排列疏松，偶见淋巴细胞浸润。五苓散中剂量组可见较多黏膜上皮细胞胞质疏松淡染，固有层偶见小灶性水肿，结缔组织排列疏松，偶见淋巴细胞浸润。五苓散高剂量组可见大量黏膜上皮细胞胞质疏松淡染，固有层为较细密的结缔组织，血管数量较多，未见明显异常。五苓散治疗后，大鼠膀胱组织的病理异常程度有所减轻，尤其是高剂量组，膀胱结缔组织细密，组织水肿和炎症细胞浸润程度显著减轻。假手术组大鼠膀胱逼尿肌肌纤维饱满、排列整齐，模型组则显示出明显的萎缩和炎症反应，见图 1。



注：A：假手术组；B：模型组；C：五苓散低剂量组；D：五苓散中剂量组；E：五苓散高剂量组。

图 1　各组大鼠膀胱组织 HE 染色图（左侧 20 ×，右侧 200 ×）

3.4　各组大鼠膀胱组织 *β3 – AR*、*M3 – R* 基因表达水平　qPCR 显示，与假手术组比较，模型组大鼠膀胱组织 *β3 – AR* mRNA 表达水平显著升高（$P<0.01$），*M3 – R* mRNA 表达水平显著降低（$P<0.01$）。与模型组比较，五苓散中、高剂量组大鼠膀胱组织 *β3 – AR* mRNA 表达水平显著降低，*M3 – R* mRNA 表达水平显著升高（$P<0.05$），见表 3。

3.5　各组大鼠膀胱组织中 P2X2、β3 – AR、M3 – R 蛋白表达水平　Western blot 显示，与假手术组比较，模型组大鼠膀胱组织 β3 – AR、P2X2 蛋白表达水平显著升高，M3 – R 蛋白表达水平显著降低（$P<0.01$）；与模型组比较，五苓散中、高剂量组大鼠膀胱组织 β3 – AR、P2X2 蛋白表达水平显著降低，M3 – R 蛋白表达水平显著升高（$P<0.01$），见表 4、图 2。

表 3　各组大鼠膀胱组织 *M3 – R* 和 *β3 – AR* 基因表达水平比较　（$\bar{x}\pm s$）

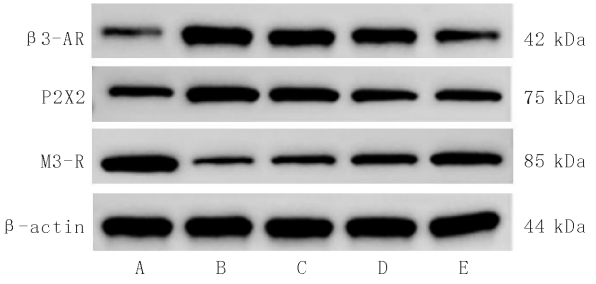
组别	n	*M3 – R* mRNA	*β3 – AR* mRNA
假手术组	6	1.54 ± 0.08	0.35 ± 0.15
模型组	6	0.43 ± 0.26$^{\#\#}$	0.91 ± 0.08$^{\#\#}$
五苓散低剂量组	6	0.90 ± 0.08	0.79 ± 0.03
五苓散中剂量组	6	1.01 ± 0.01**	0.72 ± 0.03*
五苓散高剂量组	6	1.32 ± 0.10**	0.61 ± 0.08**

注：与假手术组比较，$\#\#P<0.01$；与模型组比较，$*P<0.05$，$**P<0.01$。

表 4　各组大鼠膀胱组织 P2X2、M3 – R、β3 – AR 蛋白表达水平比较　($\bar{x} \pm s$)

组别	n	P2X2	M3 – R	β3 – AR
假手术组	6	0.42 ± 0.10	1.15 ± 0.29	0.14 ± 0.01
模型组	6	1.13 ± 0.47##	0.28 ± 0.11##	1.04 ± 0.12##
五苓散低剂量组	6	0.87 ± 0.29*	0.40 ± 0.07*	0.94 ± 0.11
五苓散中剂量组	6	0.71 ± 0.24**	0.53 ± 0.09**	0.69 ± 0.13**
五苓散高剂量组	6	0.59 ± 0.18**	0.77 ± 0.10**	0.50 ± 0.11**

注：与假手术组比较，##P < 0.01；与模型组比较，* P < 0.05，** P < 0.01。



注：A：假手术组；B：模型组；C：五苓散低剂量组；D：五苓散中剂量组；E：五苓散高剂量组。

图 2　各组大鼠膀胱组织 P2X2、β3 – AR、M3 – R 蛋白条带图

3.6　各组大鼠血清 DA 与 ATP 含量比较　与假手术组比较，模型组大鼠血清 DA 与 ATP 含量均显著降低（P < 0.05）；与模型组比较，五苓散低、中、高剂量组大鼠血清 DA 与 ATP 含量均显著升高（P < 0.05），见表 5。

表 5　各组大鼠血清 DA 与 ATP 含量比较　($\bar{x} \pm s$)

组别	n	DA(ρ/μg · L^{-1})	ATP(c/μmol · L^{-1})
假手术组	6	1 229.09 ± 91.10	330.81 ± 87.48
模型组	6	677.05 ± 140.56#	15.15 ± 1.00##
五苓散低剂量组	6	949.30 ± 31.20*	20.20 ± 4.37**
五苓散中剂量组	6	1 012.12 ± 27.65*	98.48 ± 46.08**
五苓散高剂量组	6	1 122.74 ± 22.33**	189.39 ± 40.90**

注：与假手术组比较，#P < 0.05，##P < 0.01；与模型组比较，* P < 0.05，** P < 0.01。

4　讨论

神经源性膀胱是中枢神经系统或周围神经损伤后常见的并发症，脊髓损伤是其主要病因之一[16-17]。本研究通过脊髓横断术建立 NB 大鼠模型，采用经典方剂五苓散进行治疗，重点探讨其通过调控 P2X2、M3 – R 和 β3 – AR 受体改善 NB 大鼠尿潴留的作用机制。

P2X2 受体是尿路上皮层中的重要受体，参与膀胱平滑肌的神经调控，主要通过介导尿路上皮细胞对 ATP 的响应来发挥作用[18]。研究表明，在膀胱逼尿肌收缩障碍的病理过程中，P2X2 受体表达上调，导致逼尿肌对神经信号的异常响应，进而引发尿潴留症状[19]。本研究中，脊髓损伤后，NB 大鼠膀胱组织中 P2X2 受体表达水平显著升高，提示 P2X2 在 NB 的发病过程中可能发挥重要作用。经过五苓散干预后，P2X2 受体的表达水平显著下降，提示五苓散可能通过下调 P2X2 受体的表达，减弱逼尿肌的病理性反应，进而改善尿潴留症状。

β3 – AR 受体主要表达于膀胱逼尿肌中，通过交感神经调控逼尿肌的舒张和膀胱的储尿功能[20]。在 NB 的病理状态下，β3 – AR 受体的表达通常异常，导致膀胱无法正常储尿，从而引发尿潴留或尿失禁[21]。本研究中，模型组大鼠 β3 – AR 受体表达水平显著升高，经五苓散治疗后显著降低，表明五苓散可能通过下调 β3 – AR 的表达，恢复膀胱逼尿肌的储尿功能，从而减轻尿潴留症状。

M3 受体是副交感神经系统的关键受体，直接调控逼尿肌的收缩功能[22]。当 M3 受体表达降低时，膀胱排尿功能受损，导致逼尿肌收缩乏力，进而出现尿潴留症状。本研究发现，脊髓损伤后的 NB 大鼠膀胱组织中 M3 受体表达水平显著下降，经五苓散治疗后显著升高，提示五苓散可能通过上调 M3 受体表达，促进膀胱逼尿肌的收缩功能，从而有效改善尿潴留症状。

DA 作为一种神经递质，在脊髓损伤后的神经再生及功能重建中发挥重要作用[23-24]。研究表明，脊髓损伤后 DA 水平的变化与膀胱功能的恢复密切相关[25-26]。本研究发现，模型组大鼠血清中 DA 含量显著降低，而五苓散治疗后显著升高，表明五苓散可能通过增加 DA 含量，促进中枢神经系统对膀胱功能的调节，进而改善尿潴留症状。

ATP 作为细胞的能量载体，能够通过 P2X 受体等途径影响逼尿肌的收缩功能[16]。本研究发现，NB 大鼠血清 ATP 含量显著降低，而五苓散能够显著提高 ATP 含量，提示其可能通过增加 ATP 水平，改善膀胱逼尿肌的功能。

综上所述，五苓散可能通过下调 P2X2 受体和 β3 – AR 受体的表达，减弱膀胱逼尿肌的病理性舒张反应；通过上调 M3 受体的表达，恢复逼尿肌的收缩功能；通过提高 DA 和 ATP 水平，促进神经系统对膀胱功能的调控与能量代谢的改善。

参考文献：

[1] SARTORI A M, KESSLER T M, CASTRO – DIAZ D M, et

al. Summary of the 2024 update of the European association of urology guidelines on neuro – urology[J]. Eur Urol, 2024,85(6):543 – 555.

[2]JAROMI P, BANYO T, BOROS M, et al. Clinical aspects and therapeutic possibilities of neurogenic bladder[J]. Orv Hetil,2021,162(4):135 – 143.

[3]TRUZZI J C, DE ALMEIDA F G, SACOMANI C A, et al. Neurogenic bladder – concepts and treatment recommendations[J]. Int Braz J Urol,2022,48(2):220 – 243.

[4]DENYS P, CHARTIER – KASTLER E, EVEN A, et al. How to treat neurogenic bladder and sexual dysfunction after spinal cord lesion[J]. Rev Neurol,2021,177(5):589 – 593.

[5]LEI H Z, FU Y N, XU G X, et al. Different types of acupuncture and moxibustion therapy for neurogenic bladder after spinal cord injury: a systematic review and network meta – analysis study protocol[J]. Medicine,2020,99(1):e18558.

[6]曹仙翊,岳桂华,彭敏,等. 基于四位一体探析五苓散治疗肾病综合征[J]. 光明中医,2024,39(15):3005 – 3008.

[7]王元飞,刘舫. 五苓散的现代药理实验研究与临床应用概述[J]. 环球中医药,2010,3(1):70 – 72.

[8]李冰,王永福,任亚锋,等. 艾灸对骶髓损伤后逼尿肌无反射型神经源性膀胱大鼠膀胱组织 M2、P2X3 受体的影响[J]. 中国针灸,2022,42(3):291 – 297.

[9]吴珊珊,李梦琪,龚晓猛,等. 益智仁盐制前后组成缩泉丸对下丘脑 – 垂体 – 肾上腺皮质系统与 β3 – AR、M3 – R 表达的比较[J]. 中国医院药学杂志,2017,37(13):1221 – 1223,1231.

[10]韦慧麟,张芝兰,黄晓萌,等. 益元灸对骶髓损伤后神经源性膀胱大鼠尿流动力学及膀胱组织 TRPV4/ATP/P2X5 信号通路的影响[J]. 针刺研究,2023,48(10):959 – 968.

[11]王杨,张琳,王振亮. 基于 P2X3、M2 受体探讨五苓散对骶髓损伤后逼尿肌无反射型神经源性膀胱大鼠的作用机制[J]. 时珍国医国药,2024,35(7):1615 – 1619.

[12]SHAKER H, MOURAD M S, ELBIALY M H, et al. Urinary bladder hyperreflexia: a rat animal model[J]. Neurourol Urodyn,2003,22(7):693 – 698.

[13]张雨辰,张泓,艾坤,等. 大鼠脊髓损伤后神经源性膀胱模型的制备[J]. 中国康复医学杂志,2014,29(6):542 – 546.

[14]罗静,邓石峰,余雨荷,等. 完全性骶髓损伤后大鼠神经源性膀胱模型的制备与观察[J]. 中国康复,2022,37(7):387 – 391.

[15]BASSO D M, BEATTIE M S, BRESNAHAN J C. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats[J]. J Neurotrauma,1995,12(1):1 – 21.

[16]韦慧麟,任亚锋. 脊髓损伤后神经源性膀胱的中医调控机制研究进展[J]. 河南中医,2024,44(8):1277 – 1283.

[17]郑玲玲,吴迅. 针灸联合补阳还五汤治疗脊髓损伤后神经源性膀胱临床观察[J]. 河南中医,2024,44(5):754 – 758.

[18]ILLES P, MULLER C E, JACOBSON K A, et al. Update of P2X receptor properties and their pharmacology: IUPHAR Review 30[J]. British J Pharmacology,2021,178(3):489 – 514.

[19]WANG L, FU Y B, LIU Y, et al. Moxibustion attenuates neurogenic detrusor overactivity in spinal cord injury rats by inhibiting M2/ATP/P2X3 pathway[J]. Brain Res, 2022,1788:147926.

[20]SAMANTA S, BAGCHI D, BAGCHI M. Physiological and metabolic functions of the β3 – adrenergic receptor and an approach to therapeutic achievements[J]. J Physiol Biochem,2024,80(4):757 – 774.

[21]PANICKER J N. Neurogenic bladder: epidemiology, diagnosis, and management[J]. Semin Neurol,2020,40(5):569 – 579.

[22]BALLA H, BORSODI K, ORSY P, et al. Intracellular signaling pathways of muscarinic acetylcholine receptor – mediated detrusor muscle contractions[J]. Am J Physiol Renal Physiol,2023,325(5):F618 – F628.

[23]YANG B, ZHANG F, CHENG F, et al. Strategies and prospects of effective neural circuits reconstruction after spinal cord injury[J]. Cell Death Dis,2020,11:439.

[24]陈静文,周胜强,陈彦君,等. 帕宁Ⅰ号方调节肠道菌群改善 PD 小鼠行为学与神经递质的作用机制[J]. 中医学报,2024,39(7):1357 – 1367.

[25]QIAO Y, BRODNIK Z D, ZHAO S Y, et al. Spinal dopaminergic mechanisms regulating the micturition reflex in male rats with complete spinal cord injury[J]. J Neurotrauma, 2021,38(6):803 – 817.

[26]祁晨旭,刘承梅,杜开颜,等. 中药单体调控相关信号通路防治脊髓损伤研究进展[J]. 中医学报,2025,40(1):155 – 162.

收稿日期:2026 – 01 – 17

作者简介:赵树克(1990 –),男,河南平顶山人,硕士研究生,研究方向:仲景理法方药防治风湿免疫病。

通信作者:王振亮(1960 –),男,河南林州人,医学博士,教授,博士研究生导师,研究方向:仲景理法方药防治风湿免疫病的临床研究。E – mail:654467475@qq.com

编辑:刘凯歌