文章编号:1000-5404(2005)18-1853-02

论著

前列腺炎性疼痛与脊髓星形胶质细胞活化关系的研究

周占松,宋 波,卢根生,李为兵,陈志文 (第三军医大学西南医院全军泌尿外科中心,重庆 400038)

提 要:目的 探讨前列腺炎性疼痛与脊髓星形胶质细胞活化的关系。**方法** 用CFA刺激S-D大鼠前列腺,对不同时间段大鼠相应脊髓节段(L6和S1)的星形胶质细胞活化进行检测。**结果** CFA刺激大鼠前列腺后3、10、28 d,L6-S1脊髓背角浅层和深层星形胶质细胞的活化与对照组相比均显著增加,其中3 d时已显著增强,10 d时达到高峰,28 d时活化减少,但仍显著高于对照组。**结论** CFA刺激大鼠前列腺引起前列腺炎性疼痛,导致了相应节段L6-S1脊髓背角星形胶质细胞的激活;显示星形胶质细胞活化在前列腺炎性疼痛的神经病理过程可能发挥了重要作用,其详细的分子机制值得进一步深入研究。

关键词:前列腺炎;疼痛;脊髓;胶质细胞
中图法分类号:R322.18;R441.1;R697.33 **文献标识码**:A

Relationship between pain from prostatic inflammation and activation of astroglia in the spinal cord

ZHOU Zhan-song, SONG Bo, LU Gen-sheng, LI Wei-bing, CHEN Zhi-wen (Urinary Surgery Research Center, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: **Objective** To explore the relationship between pain from prostatic inflammation and activation of astroglia in the spinal cord. **Methods** Twenty-four male SD rats were chosen ($n=6$ in each group). The activation of astroglia in the spinal cord was detected with immunofluorescence chemistry after CFA irritation of the prostate in rats on day 3, 10, 28 (physical saline for control group). **Results** Activation of asroglia was significantly increased in deeper laminae and superficial laminae of the dorsal horn of L6-S1 spinal cord on day 3, 10, 28 after CFA irritation of the prostate, and the most obvious activation occurred on day 10. **Conclusion** The activation of astroglia in the spinal cord may play an important role in the neuropathological process of the pain of prostatic inflammation. The molecular mechanism should be further explored.

Key words: prostatic inflammation; pain; spinal cord; astroglia

越来越多的证据表明,脊髓星形胶质细胞的激活与一些痛觉过敏的产生和疼痛持续状态有密切的关系[1]。慢性前列腺炎疼痛常表现为慢性持续性疼痛和疼痛过敏,有可能与脊髓星形胶质细胞的活化存在一定关系,而国内外目前少见相关报道。研究慢性前列腺炎疼痛与脊髓星形胶质细胞活化间的关系可以为临床诊治提供新的靶位线索。

1 材料与方法

1.1 实验材料

健康雄性Sprague-Dawley(SD)大鼠24只,体质量180~220 g,由第三军医大学实验动物中心提供。GFAP抗体(美国Sigma公司),FITC标记的羊抗兔二抗(武汉博士德公司),其它相关试剂为国产分析纯。

1.2 实验分组及动物模型制备

健康雄性SD大鼠24只,随机分为4组:对照组,6只;CFA刺激3 d组,6只;CFA刺激10 d组,6只;CFA刺激28 d组,6只。制作前列腺炎疼痛大鼠模型:对照组:取下腹部正中直切口,于前列腺腹侧叶注入生理盐水0.1 ml,可吸收线缝合伤口;实验组:取下腹部正中直切口,于前列腺腹侧叶注入完全弗氏佐剂(CFA)0.1 ml,可吸收线缝合伤口。

1.3 免疫组织化学染色

动物用4%多聚甲醛灌注固定,取腰骶段脊髓。冰冻切片,片厚20 μm。常规GFAP免疫荧光组化染色,荧光显微镜或激光共聚焦显微镜观察照相。

1.4 星形胶质细胞计数方法

参考Stuesse等的计数方法,在配备OlympusBX50光学显微镜的LEICA Q500MC图像分析系统下,在脊髓背角深层和浅层分别选取背角内侧固定区域250 μm×250 μm范围对阳性细

作者简介:周占松(1965-),男,河北省饶阳县人,博士,副主任医师,主要从事前列腺疾病方面的研究,发表论文10余篇。电话:(023)68765341
通讯作者:宋 波,电话:(023)68754186
收稿日期:2005-04-11;修回日期:2005-07-24

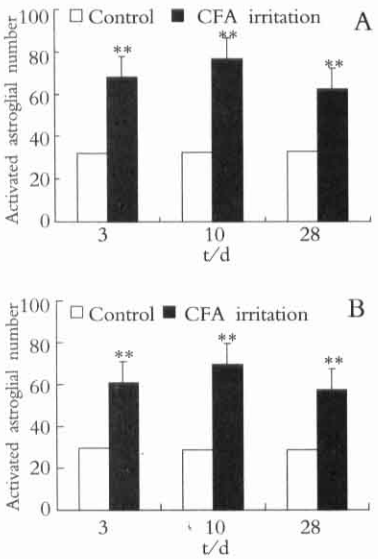
胞进行计数。

1.5 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用SPSS 10.0统计学软件，进行 t 检验和方差分析。

2 结果

CFA刺激大鼠前列腺后3、10、28 d，L6-S1脊髓背角浅层和深层星形胶质细胞的活化与对照组相比均显著增加，其中10 d时增加最强，3 d时已显著增强，28 d时活化减少，但仍显著高于对照组(图1)。



A: L6 astroglia; B: S1 astroglia; **: $P<0.01$, *vs* control group

图1 CFA刺激大鼠前列腺及对照组大鼠L6、S1脊髓节段星形胶质细胞活化变化的比较

Fig 1 The activation of asroglia in the L6, S1 segment after CFA irritation of the prostate

3 讨论

有关疼痛调控的中枢机制研究是当今神经科学研究领域的热点，但目前无论是从电生理角度，还是从组织细胞或分子水平，大多是局限于对神经元活动的探讨。近年对星形胶质细胞(astrocyte)的深入研究表明[2,3]，其细胞膜上存在着许多离子通道、神经递质的受体，能够产生和释放神经活性物质，负责维持神经元微环境中 K^+ 的平衡，在一些慢性疼痛的形成过程中起着重要的作用。

研究显示外周感染/炎症能引起脑-脊髓通路的激活，导致痛敏的产生。这个循环通路的维持依赖于脊髓星形胶质细胞 和小胶质细胞的激活。在脊髓中使用抑制胶质细胞功能的药物，能够阻止由炎症或细菌感染诱发的痛敏[4]。另外，星形胶质细胞和小胶质细胞的组织学观察显示，它们能被外周感染/炎症所激活，其免疫组化的证据是胶质细胞特异激活标致物表达增加[5]。Watkins 等[5]认为，星形胶质细胞一旦激活，则与小胶质细胞形成正反馈，小胶质细胞释放的物质激活星形胶质细胞，星形胶质细胞释放物质进一步刺激小胶质细胞，如此循环不已。星形胶质细胞 和小胶质细胞释放的物质中大部分是痛敏的关键调节物，包括NO、EAA（NMDA 和非 NMDA 受体激动剂）、IL-1、前列腺素和神经生长因子等。因此，一旦脊髓星形胶质细胞和小胶质细胞以持续正反馈方式被激活后，释放的神经兴奋性物质能驱使疼痛敏化状态。

慢性前列腺炎疼痛具有慢性、持续性、难治性及部位的多变性等特点，很多患者在前列腺炎症消失后，仍有疼痛症状的持续存在，并表现为对现有镇痛治疗效果不佳[6]。有学者认为慢性前列腺炎疼痛可能起源于单一病因，多因素参与，并最终发展成慢性神经病理状态[7]，这种神经病理状态很可能有脊髓星形胶质细胞的参与。本研究显示，CFA刺激前列腺造成前列腺的炎症性疼痛，引起相应脊髓节段(L6-S1)脊髓背角浅层和深层星形胶质细胞的活化增强。在3 d时已显著增强，在10 d时增强最明显28 d时活化胶质细胞有所减少，但仍显著高于对照组。提示星形胶质细胞活化确实参与了前列腺炎性疼痛的过程，有可能与慢性前列腺炎疼痛的慢性持续性、难治性及疼痛位置的多变性的特点有密切关系。

由于对炎性内脏疼痛与胶质细胞活化关系的研究国内外尚少见文献报道，所以对胶质细胞活化在前列腺炎性疼痛中的作用的研究，不但有望对慢性前列腺炎疼痛的诊治提供新的靶位线索，也为炎性内脏痛的发生、发展的神经病理学研究提供实验依据，其详细的分子机制有待进一步研究。

参考文献：

[1] Watkins L R, Milligan E D, Maier S F. Spinal cord glia: new player in pain[J]. Pain, 2001, 93(3): 201-205.

[2] Watkins L R, Milligan E D, Maier S F. Glial activation: a driving force for pathological pain[J]. Trends Neurosci, 2001, 24 (8): 450-455.

[3] Watanabe M. Glial processes are glued to synapses *via* Ca^{2+}-permeable glutamate receptors[J]. Trends Neurosci, 2002, 25 (1): 5-6.

[4] Watkins L R, Martin D, Ulrich P, *et al*. Evidence for the involvement of spinal cord glia in subcutaneous formalin induced hyperalgesia in the rat[J]. Pain, 1997, 71(3): 225-235.

[5] Watkins L R. Maier S F. Implications of immune-to-brain communication for sickness and pain[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999, 96 (14): 7710-7713.

[6] Nickel C J. Prostatitis syndromes: an update for urologic practice[J]. Can J Urol, 2000, 7(5): 1091-1098.

[7] Schaeffer A J. Etiology and management of chronic pelvic pain syndrome in men[J]. Urology, 2004, 63(3 Suppl 1): 75-84.

(编辑 龙 亮)