文章编号:1000-5404(2006)02-0157-03

论著

前列腺、膀胱及盆底肌伤害感受神经元在脊髓中的分布及其关系的研究

周占松,宋 波,卢根生,李为兵 (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、膀胱及盆底肌伤害感觉神经在脊髓中枢的分布及其关系。**方法** 用甲醛分别刺激S-D大鼠前列腺、膀胱、盆底浅层肌,用原位杂交方法确定脊髓中痛敏物质SP的分布及表达情况。**结果** 甲醛刺激前列腺、膀胱及盆底肌引起相似(L_6-S_1)的脊髓节段内P物质的表达显著增强。**结论** 接受前列腺、膀胱及盆底的伤害刺激的脊髓伤害感觉神经元有显著的互相重叠。前列腺、膀胱、盆底的病变可引起相似的疼痛感觉。

关键词: 前列腺炎;疼痛;P物质;脊髓
中图法分类号: R322.6;R322.85 **文献标识码:** A

Distribution of the nociceptive neurons following inputs from prostate, bladder and pelvic floor in the spinal cord

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

Abstract: Objective To explore the distribution of the nociceptive neurons that received inputs from the prostate, bladder, and pelvic floor in the spinal cord. **Methods** Substance P expression within the dorsal horn of the spinal cord was determined by *in situ* hybridization after formalin irritation of the prostate, bladder, and superficial muscle of the pelvic floor. **Results** Formalin irritation of the prostate, bladder, and pelvic floor resulted in similar substance P expression within the dorsal horn of the spinal cord (L_6 to S_1). **Conclusion** There should be significant overlaps of nociceptive neurons within the spinal cord, which receive nociceptive inputs from the prostate, bladder, and pelvic floor. Pathological changes of the prostate, bladder, and pelvic floor could result in similar pain sensations.

Key words: prostatitis; pain; substance P; spinal cord

慢性前列腺炎是泌尿科极其常见的疾病,疼痛是其主要表现,也是患者就诊的主要原因,其诊治仍是泌尿界共同的难题。前列腺炎疼痛呈典型的内脏牵涉痛特征。前列腺炎疼痛常与膀胱及盆底密切相关。疼痛是一种神经事件,为了探讨前列腺炎疼痛与膀胱及盆底肌的相关性的神经学基础,研究三者在脊髓的伤害感受神经元的分布及其关系,为临床上慢性前列腺炎的诊治提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 主要实验材料

健康雄性Sprague-Dawley(S-D)大鼠30只,体质量310~340 g,其中实验组大鼠18只,对照组12只,均由第三军医大学实验动物中心提供。P物质cRNA探针序列:5′-CATTA ATCCA AAGAA CTGCT GAGGC TTGGG TCT-3′(华美公司合成),Dig-标记探测试剂盒(Boehringer),PCD原位标记盒(POD)(Boehringer),DNA Mark(华美)。

1.2 方法

P物质原位杂交实验。实验组分为3组:前列腺组,膀胱疼组,尾根部(即盆底)组,每组6只大鼠。分别用10%甲醛注射进行疼痛刺激。注射剂量为:前列腺腹侧叶及尾根部为0.1 ml,膀胱腔内0.4 ml,膀胱内尿液在注射前排空。对照组分3组,每组4只大鼠,前列腺、膀胱、尾根部注射生理盐水各1组,注射剂量同实验组。注射甲醛溶液或生理盐水后4 h后用过量的戊巴比妥钠处死大鼠,生理盐水和多聚甲醛主动脉灌注固定后,从背后行脊椎切开,取出脊髓,以4%多聚甲醛后固定4~6 h(4 ℃),30%蔗糖脱水,冰冻切片,片厚40 μm,切片行P物质原位分子杂交(*in situ* hybridization, ISH)步骤见文献[1]。P物质阳性记数方法见文献[2]。

1.3 统计学分析

实验数据以$\bar{x} \pm s$表示,应用SPSS 10.0统计学软件进行t检验或方差分析。

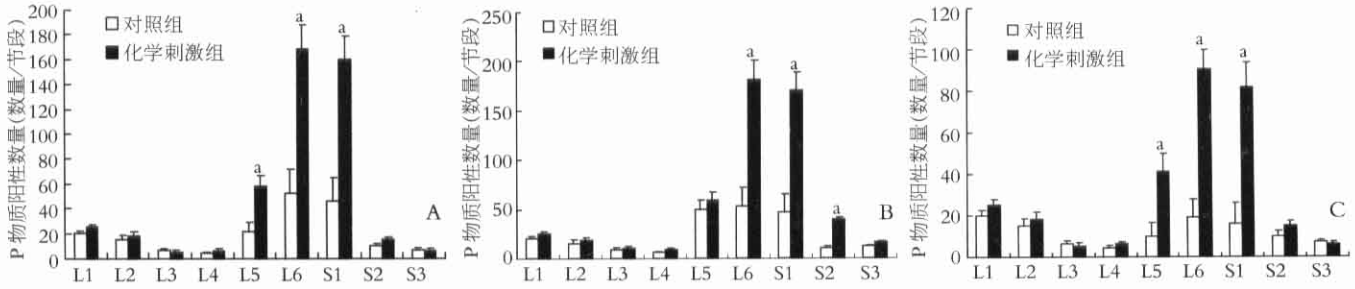
2 结果

P物质(SP)原位杂交结果:甲醛疼痛刺激前列腺、膀胱及尾根部导致L_6-S_1脊髓后角P物质表达阳性计数与对照组对应

作者简介:周占松(1965-),男,河北省饶阳县人,硕士,副主任医师,副教授,主要从事前列腺炎及前列腺增生临床方面的研究,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:2005-07-16

脊髓节段相比显著增加，实验大鼠其他脊髓节段P物质表达阳数量与对照组无显著差别（图1）。L_6-S_1节段显然是与前列腺、膀胱及盆底的疼痛相关的主要脊髓中枢。结果显示，L_6和S_1脊髓节段接受来自盆部和阴部神经的传入冲动。

疼痛刺激前列腺、膀胱及盆底肌3个部位，在脊髓L_6节段P物质表达增强最明显。对这一节段背角浅层的外侧背角（LDH）、内侧背角（MDH）及背角深层的外侧骶副交感核（SPN）、中央区域的中缝（DCM）4个脊髓区域的P物质表达增加情况进行分析，显示，在外侧背角（LDH）P物质阳性表达数量所占百分比最高，其中在前列腺刺激组占42.8%，在膀胱刺激组占30.7%，在尾根部刺激组占37.1%；在浅层内侧背角（MDH）P物质表达增加的百分比占第2位，其中在前列腺刺激组占38.3%，在膀胱刺激组占28.9%，在尾根部占27.7%，在背角深层的中缝区域及骶副交感神经核区域也有显著的增加。总之，疼痛刺激上述3个部位引起了相似的脊髓节段相似区域P物质的表达增加。也就是说，前列腺、膀胱、盆底的伤害传入冲动能在相似的脊髓区域激活相似的伤害感觉神经元，从而引起相似的疼痛症状。



A：前列腺；B：尾根部；C：膀胱 a：$P<0.01$，与对照组比较

图1 对照组及化学刺激组甲醛刺激前列腺、尾根部及膀胱腔后腰骶部脊髓节段平均P物质阳性表达数

3 讨论

慢性前列腺炎是泌尿科最常见的疾病之一。疼痛是其主要症状，常伴有尿频、尿急等膀胱刺激症状及盆底肌功能障碍[3]。慢性前列腺炎疼痛表现为典型的内脏牵涉痛特点。很多患者并未发现前列腺炎的证据，表现为慢性盆腔疼痛综合征（CPPS），治疗非常困难[4]。有学者认为很多慢性前列腺炎疼痛是一种神经病理状态，中枢神经系统功能的改变可能在其中起重要作用[5]。

P物质（SP）是一种由初级传入神经元产生的重要神经肽，在受到伤害刺激后由脊髓的终末端释放出来[5]，在脊髓中是一种伤害介质。释放到脊髓中的P物质作用于二级脊髓背角神经元，对靶神经元的兴奋性产生长时间的调节作用。

本实验显示，化学性疼痛刺激前列腺、膀胱及盆底肌（尾根部）导致腰骶部脊P物质表达的显著增加，并且刺激上述3个部位引起脊髓背角P物质表达增加的区域分布相似。Birder等[2]研究发现，来自内脏和躯体的伤害传入神经通路在中枢有汇聚现象。提示接受内脏和躯体传入的神经元有显著的重叠。脊髓中央管附近的细胞是主要的脏神经和体神经传入的汇聚区[6]。

膀胱没有一个专门的脊髓传递通路。膀胱的传入信息循着躯体感觉神经如脊髓丘脑束、中脑束等传递。这个发现也适用于单个神经元，即所有到目前被研究的接收内脏神经传入的细胞也接收体神经的传入[7]。另外，炎症可导致脊髓背角神经元接收野的扩大，这又可能促进了伤害神经元的汇聚。根据这些研究提示，结合本实验的结果，可以认为在炎症状态下，接收来自盆腔内脏和躯体器官的伤害性传入冲动的神经元有显著的汇聚现象。另外，接收1个内脏器官（如膀胱）和另外1个内脏器官（如前列腺）的伤害传入的神经元可能有显著的重叠。本实验结果提示在脊髓内应该有内脏-躯体、内脏-内脏伤害性神经元的汇聚。

本实验观察到的P物质表达增加的L_6和S_1脊髓节段接收来自盆神经和阴部神经的传入信息。在近端脊髓节段（L_1-L_4）P物质表达的增加不明显，这些节段被认为接收下腹神经的传入冲动。

根据NIH分类，前列腺炎分为四型，其中临床上慢性无菌性前列腺炎（Ⅲa型）/慢性盆腔疼痛综合征（CPPS）（Ⅲb型）占慢性前列腺炎患者的80%左右。持续性的、药物难以控制的疼痛是此类患者的特点。从神经学角度可以对这一特点加以解释。对感觉神经元的长时间的刺激（表现为持续性疼痛）可以导致伤害性感受器域值的下降以及中枢传递疼痛感觉的神经元兴奋性的提高。已有证据表明，伴随膀胱膀胱炎症的发生、发展，中枢神经元的兴奋性呈缓慢持续的升高。这种变化的启动因素是支配膀胱的C-纤维在炎症刺激下产生的“弹幕”样的传入冲动[7]。对C-传入纤维的反复刺激连续地增加脊髓背角活性，导致细胞“发条效应”放电时间的延长，从刺激后几秒钟到几分钟。炎症或对组织的反复损伤致使脊髓背角接受疼痛感觉的神经元区域扩大，扩大的接收野又增加了接收野内神经元重叠的增加，导致了同样的刺激引起的激活神经元比接收野扩大前增加很多。在炎症和损伤后，脊髓背角神经元对机械刺激的域值下降，同时显示

自发性活性的细胞数量增加。这些改变导致痛觉过敏及自发性疼痛[6]。上述中枢神经的这种改变一旦形成,可以不依赖外周传入冲动的启动刺激而产生疼痛[8]。很多慢性前列腺炎患者经过治疗后炎症消失,但疼痛症状却持续存在可能与上述神经改变有关。一旦中枢的调制、处理过程变得不稳定,病理性通路被启动,则通过现在的治疗手段很难重新稳定系统消除症状,这可能就是一些慢性前列腺炎患者产生持续的、药物难以控制的疼痛的原因。

参考文献:

[1] 蔡文琴, 王伯沄. 实用免疫组织化学与核酸分子杂交技术[M]. 成都: 四川科学技术出版社, 1988: 9.
[2] BIRDER L A, ROPPOLO J R, ERICKSON V L, *et al*. Increased c-fos expression in spinal lumbosacral projection neurons and preganglionic neurons after irritation of the lower urinary tract in the rat[J]. Brain Res, 1999, 834(1-2): 55-65.
[3] CLEMENS J Q, NADLER R B, SCHAEFFER A J, *et al*. Biofeedback, pelvic floor re-education, and bladder training for male chronic pelvic pain syndrome[J]. Urology, 2000, 56(6): 951-955.
[4] SCHAEFFER A J. Etiology and management of chronic pelvic pain syndrome in men[J]. Urology, 2004, 63(3 Suppl1): 75-84.
[5] KNYIHAR-CSILLIK E, TOROK A, CSILLIK B. Primary afferent origin of substance P-containing axons in the superficial dorsal horn of the rat spinal cord: depletion, regeneration and replenishment of presumed nociceptive central terminals[J]. J Comp Neurol, 1990, 297(4): 594-612.
[6] HONDA C N, Visceral and somatic afferent convergence onto neurons near the central canal in the sacral spinal cord of the cat[J]. J Neurophysiol, 1985, 53(4): 1059-1078.
[7] MCMAHON S B, DMITRIEVA N, KOLTZENBURG M. Visceral pain[J]. Br J Anaesth, 1995, 75(2): 132-144.
[8] DUBNER R, RUDA M A. Activity-dependent neuronal plasticity following tissue injury and inflammation[J]. Trends Neurosci, 1992, 15(3): 96-103.

(编辑 王 红)

文章编号:1000-5404(2006)02-0159-01

个案与短篇

食道结核1例

彭志红[1],唐 波[2],彭贵勇[1],房殿春[1] (第三军医大学西南医院:[1]全军消化内科中心,[2]普通外科,重庆 400038)

患者,男性,23岁,进食梗阻1周,同时伴盗汗、胸痛,自服消炎药后进食梗阻有所好转,停药后复发,再次服药后无效。平素体形消瘦,无肺结核及其他系统结核病史。外院胃镜及病理学活检提示见未分化癌细胞,后再次行胃镜检查,提示黏膜慢性炎伴中度非典型增生,黏膜下见小血管增生、大量细胞浸润、平滑肌细胞、泡沫状细胞及坏死物,其中1粒见成片小细胞,不能除外小细胞癌或间叶源性肿瘤,建议复诊。取切片到重庆医科大学第一附属医院诊断:食道黏膜轻度增生,黏膜下大量急慢性炎症细胞浸润。到我院就诊,食道吞钡提示食道未见明显异常;胃镜提示:食管距门齿30~33 cm见一不规则溃疡,底无苔,周围黏膜明显隆起,病理学活检提示(食道)慢性组织炎,后再次活检提示食道肉芽肿性炎,考虑食道结核。给予药物:利福平3片,口服,日3次,异烟肼3片,1次/d,治疗1个月后进食梗阻、盗汗、胸痛等症状明显好转,复查胃镜提示原溃疡处见瘢痕形成,无明显溃疡。

讨论

食道结核是胃肠道结核病变中最少见的,包括原发性和继发性。原发性食道结核比继发性少见,其发生率约0.14%。食道结核较少见主要与食道鳞状上皮对感染抗力强,食物停留时间短,经常受体液冲洗有关。继发性食道结核主要原因是吞咽含结核杆菌的痰液、肺部结核的直接侵犯、纵隔淋巴结核或血性播散性结核。食道结核的临床表现主要包括吞咽困难、咳嗽、胸痛同时伴低热、盗汗、体质量减轻等。X线片表现为管腔狭窄、管壁僵硬平直、扩张度差,多为偏心性,病变与正常管壁分界不明显,管腔狭窄在低张下可缓解,充盈缺损多小而边缘规整,呈圆形或椭圆形,食道黏膜皱襞有受推移征象,伴有单发或多发的牵引性憩室。并发症有出血、穿孔和食道气管瘘[1]。内镜下表现为深大食道溃疡,食管气管瘘,长期不愈溃疡等均提示食道结核的可能[2]。

由于食道结核中毒症状不典型,临床表现、X线和胃镜下肉眼改变均似食道癌占位性改变,病检若未发现结核结节,临床诊断很困难。食道结核与食道癌的鉴别:①食道结核以管腔狭窄段较长为明显,向心性病变管壁与正常管壁分界欠清楚,管腔虽狭窄但仍可见到轻度扩张,龛影位腔外,而食道癌反之,充盈缺损很明显,病变偏心性为主,分界截然、低张造影无扩张表现,腔内龛影,发病年龄较大;②病程时间长,往往可以发现胸或肺部结核病灶同时存在,食道癌则极少发现;③食道结核患者常伴有长期低热、盗汗等结核中毒症状;④药物治疗后症状可以缓解,而食道癌则进行性加重[3]。所以这一类的年轻患者,应详细询问有无结核中毒症状,有无其他部位的结核,应反复活检,尽早取得病理学诊断依据,在诊断食道癌时要谨慎。

关键词:食道结核;食道癌;进食梗阻
中图法分类号:R523 文献标识码:B

参考文献:

[1] SATHIYASEKARAN M, SHIVBALAN S. Esophageal tuberculosis[J]. Indian J Pediatr, 2004, 71(5): 457-458.
[2] ABID S, JAFRI W, HAMID S, *et al*. Endoscopic features of esophageal tuberculosis[J]. Gastrointest Endosc, 2003, 57(6): 759-762.
[3] NAGI B, LAL A, KOCHHAR R, *et al*. Imaging of esophageal tuberculosis: a review of 23 cases[J]. Acta Radiol, 2003, 44(3): 329-333.

(编辑 汪勤俭)

作者简介:彭志红(1975-),女,四川省邻县人,硕士,医师,主要从事消化道疾病的诊断和治疗方面的研究。电话:(023)68754678
收稿日期:2005-09-04;修回日期:2005-10-18