DOI:10.16016/j.1000-5404.202008206

背根神经节 P2X3 受体在结肠炎诱导的膀胱过度活动中的作用

杨 杨,张恒帅,陆渠东,刘 鑫,高 晔,樊 毅,朱景振,董兴有,李龙坤 400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院泌尿外科

[**摘要**] **目的** 通过三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid,TNBS)灌肠方式建立大鼠结肠炎模型,探讨背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)中 P2X3 受体在结肠炎诱导的膀胱排尿功能障碍中的作用。**方法** 按随机数字表法将雌性 SD 大鼠分为 3 组:对照组、TNBS-3d 组和 TNBS-7d 组。对照组用生理盐水灌肠,后 2 组分别用 50% TNBS 乙醇溶液(100 mg/kg)诱导大鼠结肠炎,灌肠 3 d 或 7 d 后采用 HE 染色或尼氏染色分别观察大鼠结肠和膀胱的组织病理变化,应用膀胱测压技术检测大鼠膀胱的排尿功能,免疫荧光染色检测 DRG 中 P2X3 受体的表达情况,鞘内注射 P2X3 抑制剂 A-317491 观察 P2X3 受体在结肠诱导的膀胱排尿功能障碍中的作用。**结果** TNBS 诱导结肠炎后,大鼠结肠表现出黏膜充血水肿,炎性细胞浸润。大鼠膀胱未见明显组织病理学改变,但肥大细胞浸润增多。与对照组相比,TNBS-3d 组的大鼠表现出明显的膀胱过度活动,其中膀胱排尿间隔缩短($P<0.01$)和最大排尿压增加($P<0.01$)。与对照组相比,TNBS-7d 组的大鼠主要表现为膀胱排尿间隔缩短($P<0.01$),最大排尿压无明显变化。与对照组相比,TNBS-3d 组和 TNBS-7d 组的大鼠 DRG 中 P2X3 阳性神经元数量均明显增加($P<0.01$),鞘内注射 A-317491 能显著延长 TNBS-3d 组和 TNBS-7d 组大鼠的膀胱排尿间隔($P<0.01$),同时显著降低 TNBS-3d 组大鼠的最大排尿压($P<0.05$),但 TNBS-7d 组大鼠的最大排尿压无明显影响。**结论** DRG 中 P2X3 受体在结肠炎诱导的膀胱过度活动起着重要作用,鞘内注射 P2X3 抑制剂能明显改善膀胱的排尿功能障碍。

[**关键词**] P2X3;结肠炎;膀胱过度活动;肠膀胱交叉致敏

[**中图法分类号**] R363.21; R574.62; R694.502 [**文献标志码**] A

Role of P2X3 receptor in dorsal root ganglion in colitis-induced bladder overactivity

YANG Yang, ZHANG Hengshuai, LU Qudong, LIU Xin, GAO Ye, FAN Yi, ZHU Jingzhen, DONG Xingyou, LI Longkun Department of Urology, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the role of P2X3 receptor in dorsal root ganglion (DRG) in bladder micturition function due to colitis-induced bladder dysfunction in the rat model of 2, 4, 6-trinitrosulfonic acid (TNBS)-induced colitis. **Methods** Female SD rats were randomly divided into control group, TNBS-3d and TNBS-7d groups. The rat model of colitis was induced with 50% TNBS ethanol solution (100 mg/kg) by clyster, and the rats from the control group were clystered by isopyknic normal saline. In 3 or 7 d after clyster, the colon and bladder tissue of rats were collected for HE staining and Nissl Staining. Cystometry was performed to observe the bladder micturition function. Immunofluorescence staining was carried out to detect the expression of P2X3 receptor in DRG. The effect of P2X3 on colitis-induced bladder dysfunction was observed by intrathecal injection of P2X3 receptor inhibitor A-317491. **Results** The colons

[**基金项目**] 国家自然科学基金青年科学基金(81700668)

[**通信作者**] 李龙坤,E-mail: lilongk@hotmail.com

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

of TNBS-induced colitis rats showed mucosal hyperemia and edema and inflammatory cell infiltration. There were no histopathological changes in the bladder among the 3 groups. Compared to the control group, there were larger number of mast cells observed in the bladder from the TNBS-3d and TNBS-7d groups. The results of cystometry showed that the intercontractile interval of bladder (ICI) was significantly decreased and maximum bladder pressure (MBP) was obviously increased in the TNBS-3d group than the control group ($P<0.01$). Similarly, the ICI in TNBS-7d group was significantly decreased ($P<0.01$), but MBP did not differ from the control group. The number of P2X3 positive neurons in DRG from the TNBS-3d and TNBS-7d groups was increased significantly compared to the control group ($P<0.01$). Intrathecal injection of P2X3 inhibitor A-317491 significantly prolonged the interval of micturition ($P<0.01$) in the TNBS-3d and TNBS-7d groups and reduced the maximum bladder pressure in TNBS-3d groups ($P<0.05$). **Conclusion** P2X3 receptor in DRG plays an important role in the pathophysiological process of bladder overactivity induced by colitis, and inhibition of P2X3 receptor in DRG may be an effective treatment strategy for the overactive bladder.

[**Key words**] P2X3; colitis; overactive bladder; colon-to-bladder cross-sensitization

Supported by the National Natural Science Foundation for Young Scholars of China (81700668). Corresponding author: LI Longkun, E-mail: lilongk@hotmail.com

膀胱过度活动症(overactive bladder,OAB)是泌尿外科常见的膀胱功能障碍性疾病。是一种以尿急为特征的症候群,常伴有尿频和夜尿症状。OAB 的发病率高,严重降低患者生活质量,如不及时终止病程,还将引起肾、输尿管积水和肾功能损害[1-2]。OAB 发生的机制仍然不清楚,但 OAB 症状常与肠道功能异常伴行出现[3-4]。炎症性肠病(inflammatory bowel disease,IBD)的患者常表现出夜尿增多[5]、尿频[4]和膀胱排空不完全[6]等下尿路症状。研究表明,支配结肠和膀胱的传入神经一部分来自于同一个背根神经节(dorsal root ganglia, DRG)的感觉神经元。结肠炎症可以通过影响 DRG 感觉神经元的功能,进而导致膀胱传入神经的敏感化,使肠-膀胱感觉交叉致敏[7-8]。动物实验结果显示,结肠炎大鼠表现出膀胱 C 感觉纤维兴奋性增强[9-10],而膀胱传入神经兴奋性的增加与 DRG 和脊髓中伤害性物质的改变有关,如降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide,CGRP)[11]、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor,BDNF)等[12]。因此探索传入神经敏感化的具体机制,阻断肠-膀胱感觉交叉致敏,有希望改善结肠炎诱导的膀胱过度活动。

P2X3 受体作为一种 ATP 的配体门控性离子通道受体,主要表达在 DRG 中的初级感觉神经元。P2X3 受体在初级感觉神经介导的痛觉传入中发挥着重要作用[13],同时还参与膀胱和肠的感觉传入调控。在结肠和膀胱扩张时,ATP 从上皮细胞释放,激活了周围传入神经末梢的 P2X3 受体,从而控制结肠和膀胱的活动[14-15]。研究表明,P2X3 受体敲除的小鼠表现出膀胱排尿反射和结直肠扩张诱导的内脏运动反射的减弱[14,16]。有趣的是,在肠易激综合征和 OAB 的患者和动物模型中,均发现结肠或膀胱传入神经的 P2X3 受体表达增多,并参与结肠和膀胱的疼痛过敏反应[16-18]。然而,P2X3 受体在结肠炎导致的膀胱过度活动中的作用尚不清楚。

本研究建立三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid,TNBS)诱导的大鼠结肠炎模型,观察结肠炎对大鼠膀胱组织形态和排尿功能的影响,并探索 DRG 中 P2X3 受体在结肠炎诱导的膀胱排尿功能障碍中的作用,从而为肠膀胱跨器官感觉交叉致敏的治疗提供新的理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物和模型建立

Sprague-Dawley(SD)雌性大鼠购自陆军军医大学实验动物中心,体质量(250±20)g,饲养本实验室 SPF 动物房,健康状况良好。动物实验过程和操作均符合陆军军医大学实验动物伦理委员会相关要求。根据文献[11-12]报道,应用 TNBS 灌肠的方式来诱导大鼠的结肠炎模型。根据随机数字表法将大鼠分为对照组、TNBS-3d 组和 TNBS-7d 组,禁食不禁水 24 h。用异氟烷吸入麻醉后,将一根 PE50 导管由肛门缓慢插入结肠 8 cm,随后向 TNBS-3d 和 TNBS-7d 组的大鼠缓慢灌入 50%TNBS 乙醇溶液(100 mg/kg,Sigma 公司),向对照组的大鼠灌入等量生理盐水,最后将大鼠尾巴提起,保持肛门高位 30 s 后放回笼子。

1.2 组织取材与染色

大鼠用 3%戊巴比妥钠腹腔注射麻醉后,将膀胱和结肠取下。用生理盐水将结肠洗净后,把膀胱和结

肠置于4%多聚甲醛中固定。固定后石蜡包埋,切成5 μm组织切片。石蜡切片脱蜡后进行HE染色和甲苯胺蓝染色。

1.3 免疫荧光

大鼠用3%戊巴比妥钠麻醉后经心脏灌注,取出完整L6~S1背根神经节后置于4%多聚甲醛中固定。30%蔗糖多聚甲醛溶液脱水后包埋,用冰冻切片机切成10 μm的切片,-20 ℃保存。0.01 mol/L PBS漂洗切片3次后,用3% BSA室温封闭30 min。将切片置于P2X3一抗稀释液(1∶200,兔抗大鼠IgG)中4 ℃孵育过夜。用PBS漂洗3次后,将切片置于488-抗兔IgG的二抗稀释液(1∶500)中室温孵育2 h。PBS漂洗后DAPI复染细胞核,荧光封片剂封片。将染色后的切片置于激光共聚焦显微镜下观察并拍照。

1.4 鞘内注射

将大鼠用异氟醚吸入麻醉后,剃掉大鼠背面毛发,沿着中线在L4~L5腰椎上面的背部皮肤做一个约2 cm的切口。小心解剖背侧韧带和肌肉显露L4和L5棘突后,仔细解剖棘突和椎间韧带。然后用20号针于L4~L5椎间隙刺入大鼠的硬膜下间隙,在针管里缓慢置入一根超细的聚乙烯导管(外径0.25 mm),缓慢地将聚乙烯导管送入大鼠硬膜下间隙,使导管尖端位于大鼠的L6~S1处。若大鼠出现轻微的甩尾或下肢运动提示导管置入的位置正确。最后将导管固定于周围的肌肉和韧带,缝合切口。P2X3抑制剂A-317491(10 μg)通过导管的另一端注入大鼠的硬膜下间隙。

1.5 膀胱测压

大鼠TNBS灌肠3 d和7 d后进行膀胱测压,观察膀胱过度活动的表现。用乌拉坦腹腔注射麻醉大鼠后,在大鼠的下腹部做一个1 cm的切口暴露膀胱。然后,在膀胱顶用显微剪做一个小切口后,将一根聚乙烯PE50导管插入膀胱腔0.5~1.0 cm,荷包缝合膀胱切口,固定导管,缝合切口。手术后,将PE50导管的另一端通过三通阀分别连接到微量注射泵(AVI 270, Smiths Medical, USA)和压力传感器(成都仪器厂)。压力传感器的信号经一个多通道信号处理系统(成都仪器厂)采集和记录。将生理盐水以10 mL/h的速度持续灌入膀胱,记录膀胱内压力的变化。最后统计和分析各组大鼠的膀胱排尿间隔(intercontractile interval,ICI)和最大排尿压(maximum bladder pressure,MBP)。

1.6 统计学分析

采用SPSS 20.0统计软件,数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,3组间比较采用单因素方差分析,给药前后比较采用配对 t 检验。检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 TNBS诱导的结肠炎大鼠中结肠和膀胱的组织病理学改变

HE染色结果提示:与对照组相比,TNBS-3d组大鼠的结肠表现出黏膜充血水肿、肠壁增厚和大量的炎性细胞浸润。TNBS-7d组大鼠的结肠病理改变有明显减轻,但还未恢复正常(图1A)。3组大鼠的膀胱HE染色结果未见有明显的差异(图1B)。甲苯胺蓝染色结果显示:TNBS-3d组和TNBS-7d组大鼠的膀胱肥大细胞浸润均较对照组明显增多(图1C)。

2.2 TNBS诱导的结肠炎对膀胱排尿功能的影响

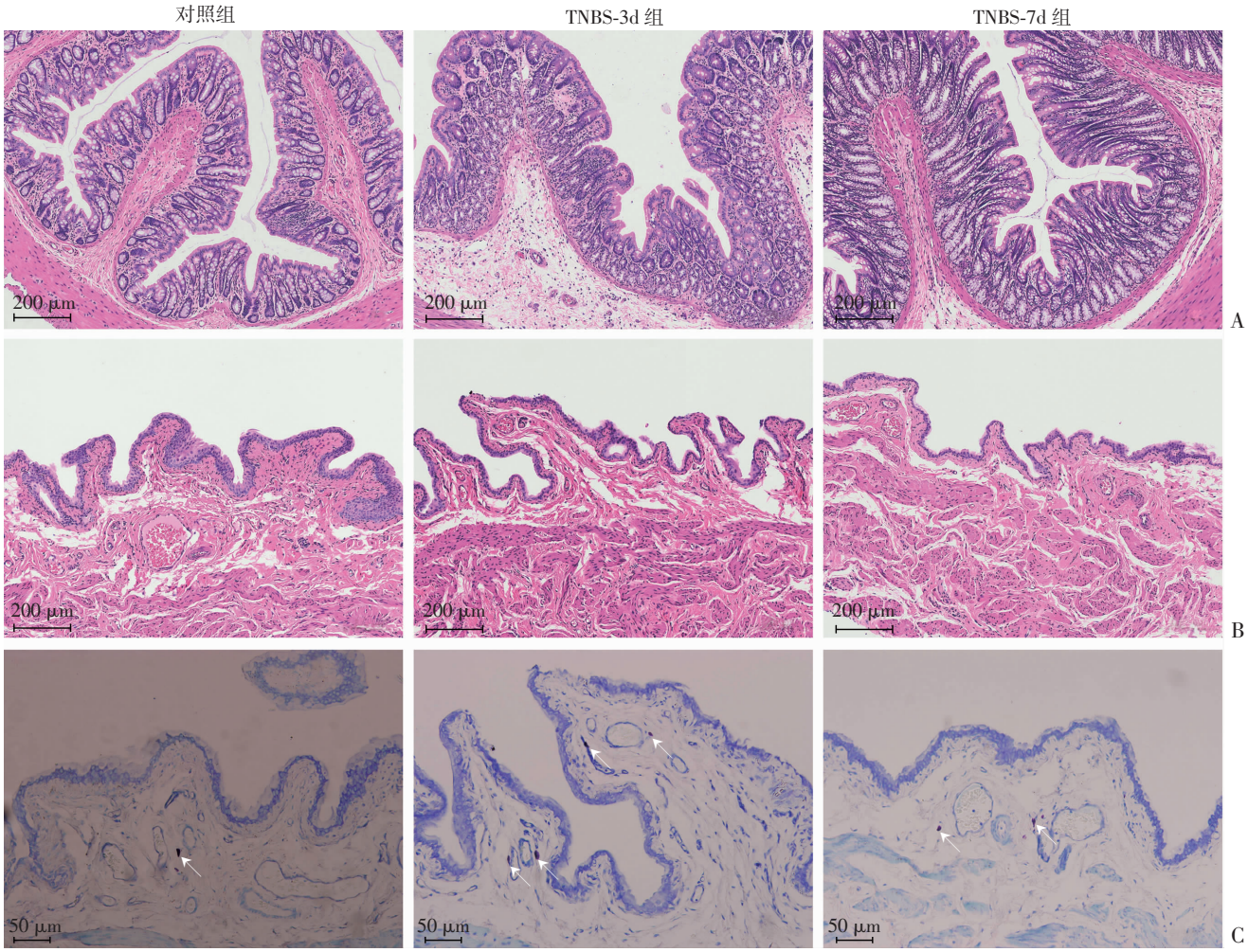
膀胱持续测压结果提示:TNBS诱导结肠炎后,大鼠膀胱表现出过度活动的症状,主要表现为膀胱排尿频率和最大排尿压明显增加(图2A)。与对照组相比,TNBS-3d组大鼠的膀胱排尿间隔为(64.1±12.2)s,显著短于对照组[(195.4±19.3)s,$P<0.01$, 图2B]。TNBS-3d组大鼠的膀胱最大排尿压为(44.9±2.9)cmH_2O,显著高于对照组[(30.3±3.8)cmH_2O,$P<0.01$, 图2C]。与TNBS-3d组大鼠相比, TNBS-7d组大鼠的膀胱排尿频率有明显的减少,排尿间隔为(120.6±1.0)s,但仍显著高于对照组($P<0.01$, 图2B)。但TNBS-7d组大鼠的膀胱最大排尿压和对照组相比差异无统计学意义(图2C)。

2.3 TNBS诱导的结肠炎对DRG神经元P2X3受体的影响

免疫荧光染色检测大鼠DRG中P2X3受体的表达情况,结果显示:与对照组相比,TNBS-3d组和TNBS-7d组大鼠的DRG中P2X3阳性神经元数目均增加($P<0.01$, 图3),并且神经元的细胞膜上P2X3受体表达明显增加。这些结果显示TNBS诱导的结肠炎能增加DRG中P2X3受体的表达和促进P2X3受体向细胞膜的转位。

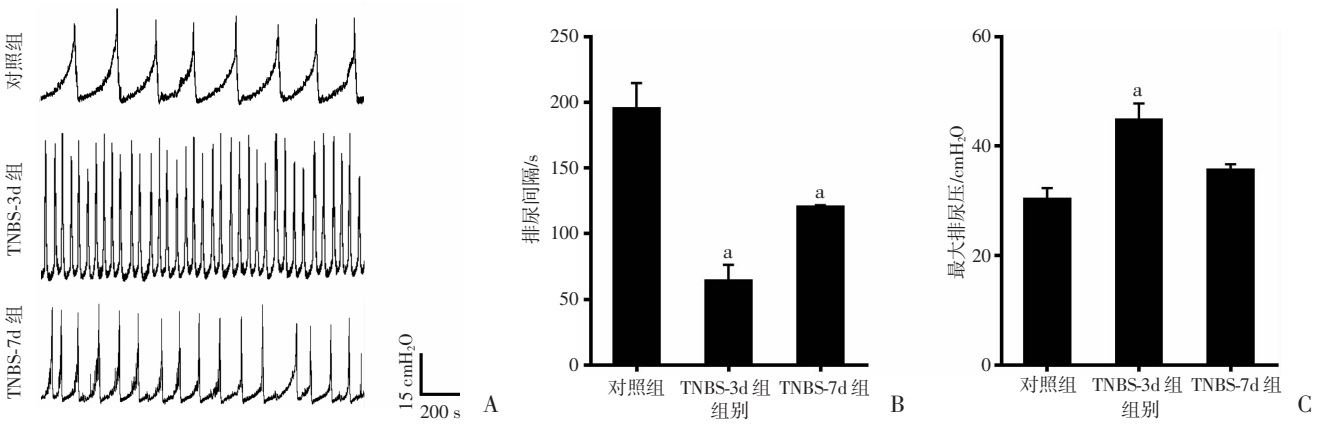
2.4 P2X3受体在结肠炎导致的膀胱过度活动中的作用

膀胱持续测压结果提示:鞘内注射(intrathecal injection,IT)P2X3抑制剂A-317491后,结肠炎诱导的膀胱过度活动得到明显的改善(图4A)。在TNBS-3d组的大鼠中,鞘内注射A-317491明显延长了膀胱的排尿间隔[(109.4±10.4)s,$P<0.05$, 图4B],降低了最大排尿压[(30.9±2.0)cmH_2O,$P<0.05$, 图4C]。在TNBS-7d组的大鼠中,鞘内注射A-317491后大鼠膀胱排尿功能基本恢复到正常,其中明显延长了膀胱的排尿隔间[(209.3±20.4)s,$P<0.01$, 图4B],但对最大排尿压无明显影响[(28.3±1.8)cmH_2O,图4C]。



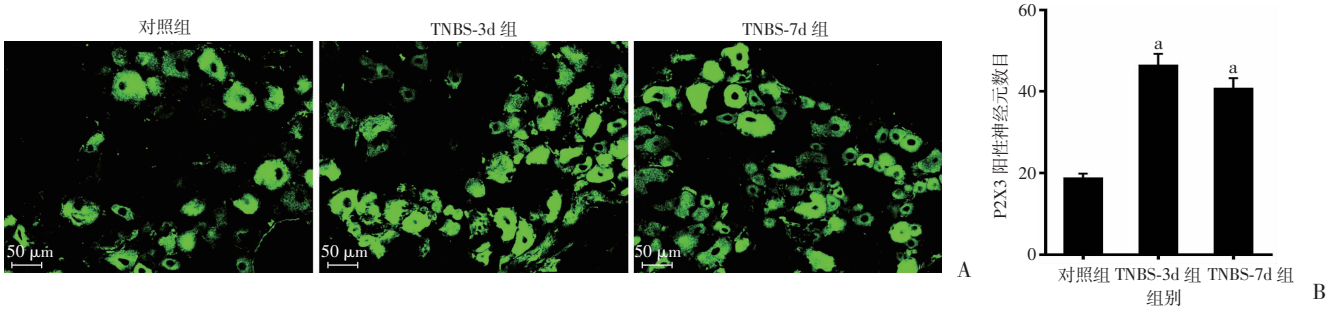
A:HE 染色观察 3 组大鼠结肠组织病理学变化;B:HE 染色观察 3 组大鼠膀胱组织病理学变化;C:甲苯胺蓝染色观察 3 组大鼠膀胱组织病理学变化　白色箭头示指肥大细胞

图 1　TNBS 诱导的结肠炎大鼠结肠和膀胱组织病理学改变



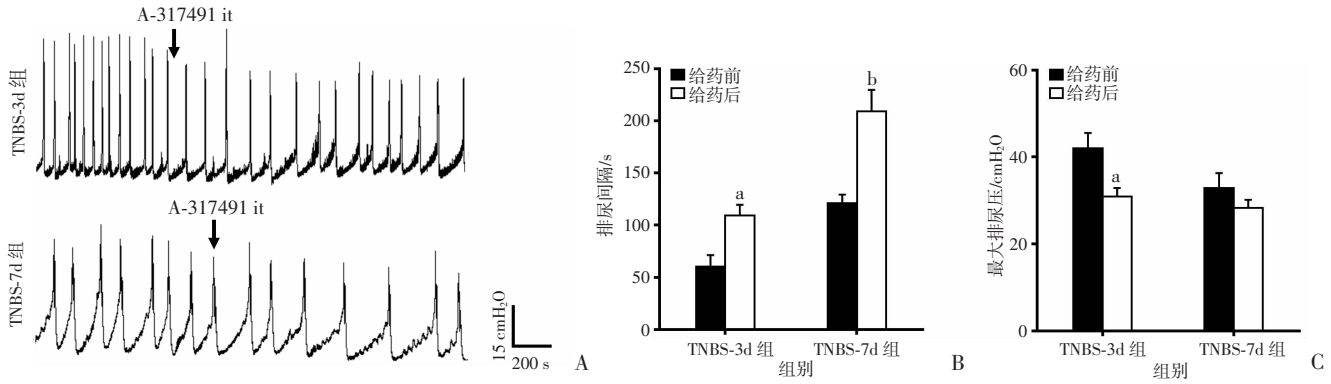
A:3 组大鼠的膀胱测压典型图;B:3 组大鼠的膀胱排尿间隔;C:3 组大鼠的膀胱最大排尿压　a:$P<0.01$,与对照组比较

图 2　TNBS 诱导的结肠炎对膀胱排尿功能的影响



A:免疫荧光染色观察 3 组大鼠背根神经节 P2X3 受体的表达;B:3 组大鼠 DRG 中 P2X3 阳性神经元数目 a:$P<0.01$,与对照组比较

图 3 TNBS 诱导的结肠炎对 DRG 神经元中 P2X3 受体的影响



A:TNBS-3d 组和 TNBS-7d 组大鼠的膀胱测压典型图;B:两组大鼠的膀胱排尿间隔;C:两组大鼠的膀胱最大排尿压 a:$P<0.05$,b:$P<0.01$,与给药前比较

图 4 P2X3 受体在结肠炎导致的膀胱过度活动中的作用

3 讨论

越来越多的临床和动物研究证据表明,肠膀胱跨器官交叉过敏是内脏疼痛过敏等相关的功能性胃肠和膀胱疾病的基础[19-20]。结肠和膀胱都受自主神经系统和中枢神经系统控制,并且受共同节段的背根神经节和脊髓控制。因此,结肠炎等病理状态可能引起结肠周围传入纤维和感觉神经元的初始敏化,进而通过 DRG 或脊髓交叉激活膀胱的传入神经[10]。本研究发现经 TNBS 诱导大鼠结肠炎后,膀胱的组织学形态并未发生明显变化,却表现出膀胱过度活动的症状,主要为排尿频率和排尿压增加。随着结肠炎的恢复,膀胱过度活动有所改善,却不能恢复正常。既往研究同样表明,在 TNBS 诱导结肠炎 10、12 d 甚至更长时间后,组织学形态和正常的结肠已无明显差别,但膀胱过度活动仍然存在[10,21-22]。提示在初始的结肠炎症对膀胱的刺激消失后,短暂性结肠炎可以对膀胱功能产生深刻和长期的影响,而这种长期的影响可能和结肠炎导致膀胱传入神经敏感化有关[23-24]。

研究表明,结肠炎诱导 DRG 神经元的兴奋性和多种伤害性物质的改变在膀胱的传入神经敏感化中起着重要作用。结肠炎可以导致支配膀胱的 DRG 神经元动作电位的阈值降低,兴奋性增加[25-26]。结肠炎也能导致 DRG 神经元多种伤害性物质和受体的表达增加,如神经生长因子(NGF)、脑源性神经营养因子(BDNF)、TRPV1、CGRP、P 物质和 TrkB 等[11,26-28]。而这些伤害性物质和受体同样在膀胱炎症导致的膀胱过度活动中起着重要作用[28-29]。在 TRPV1 敲基因小鼠中,TNBS 诱导的结肠炎中膀胱过度活动和疼痛过敏均得到了明显的改善[27]。通过鞘内注射树脂毒素(RTX)使 TRPV1 脱敏,能通过降低 BDNF、P 物质和 CGRP 的表达来减轻膀胱过度活动[12,30]。另外,本研究发现 TNBS 诱导结肠炎后,膀胱肥大细胞浸润明显增加。然而肥大细胞浸润的增加与膀胱传入神经敏感化的关系需要更多研究来证实。

P2X3 受体是一种表达在 DRG 初级感觉神经元上

的 ATP 受体,并参与 ATP 介导的神经元兴奋性的调控[23]。研究证实初级感觉神经元的 P2X3 受体参与多种神经性疼痛的传导[13],同时也参与结肠和膀胱的机械感觉传导。P2X3 受体在膀胱中主要表达在 C 感觉纤维和移行上皮细胞[31]。当膀胱上皮细胞损伤时,释放的 ATP 增多,作用于传入神经末梢的 P2X3 受体,激活 P2X3 受体和促进 P2X3 受体转移到细胞膜上,进而参与膀胱伤害性感觉传导[32]。在间质性膀胱炎动物模型中,P2X3 介导的膀胱传入神经放电频率明显高于正常[17]。在 TNBS 诱导结肠炎模型中,同样也发现膀胱 C 感觉纤维兴奋性增强[9-10]。本研究发现 TNBS 诱导结肠炎后,DRG 神经元 P2X3 受体表达明显增加,鞘内注射 P2X3 受体抑制剂能明显抑制结肠炎导致的膀胱过度活动。由此可见,背根神经节 P2X3 受体可能通过调控膀胱传入神经的兴奋性参与结肠炎诱导的膀胱过度活动。

综上,本研究建立 TNBS 诱导的大鼠结肠炎模型,证实结肠炎对膀胱排尿功能的影响,并证明结肠炎中 DRG 神经元 P2X3 受体表达明显增加,表明鞘内注射 P2X3 受体抑制剂能明显改善结肠炎诱导的膀胱过度活动。

参考文献:

[1] FRY C H, CHAKRABARTY B, HASHITANI H, *et al*. New targets for overactive bladder-ICI-RS 2109 [J]. Neurourol Urodyn, 2020, 39(Suppl 3): S113-S121. DOI: 10.1002/nau.24228.

[2] ANTUNES-LOPES T, CRUZ F. Urinary biomarkers in overactive bladder: revisiting the evidence in 2019[J]. Eur Urol Focus, 2019, 5(3): 329-336. DOI: 10.1016/j.euf.2019.06.006.

[3] ALAGIRI M, CHOTTINER S, RATNER V, *et al*. Interstitial cystitis: unexplained associations with other chronic disease and pain syndromes[J]. Urology, 1997, 49(5a suppl): 52-57. DOI: 10.1016/s0090-4295(99)80332-x.

[4] FRANCIS C Y, DUFFY J N, WHORWELL P J, *et al*. High prevalence of irritable bowel syndrome in patients attending urological outpatient departments[J]. Dig Dis Sci, 1997, 42(2): 404-407. DOI: 10.1023/a:1018838507545.

[5] TERRUZZI V, MAGATTI F, QUADRI G, *et al*. Bladder dysfunction and irritable bowel syndrome [J]. Am J Gastroenterol, 1992, 87(9): 1231-1232.

[6] WHORWELL P J, LUPTON E W, ERDURAN D, *et al*. Bladder smooth muscle dysfunction in patients with irritable bowel syndrome[J]. Gut, 1986, 27(9): 1014-1017. DOI: 10.1136/gut.27.9.1014.

[7] BRUMOVSKY P R, GEBHART G F. Visceral organ cross-sensitization-an integrated perspective[J]. Auton Neurosci, 2010, 153(1/2): 106-115. DOI: 10.1016/j.autneu.2009.07.006.

[8] USTINOVA E E, FRASER M O, PEZZONE M A. Cross-talk and sensitization of bladder afferent nerves[J]. Neurourol Urodyn, 2010, 29(1): 77-81. DOI: 10.1002/nau.20817.

[9] USTINOVA E E, FRASER M O, PEZZONE M A. Colonic irritation in the rat sensitizes urinary bladder afferents to mechanical and chemical stimuli: an afferent origin of pelvic organ cross-sensitization[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2006, 290(6): F1478-F1487. DOI: 10.1152/ajprenal.00395.2005.

[10] USTINOVA E E, GUTKIN D W, PEZZONE M A. Sensitization of pelvic nerve afferents and mast cell infiltration in the urinary bladder following chronic colonic irritation is mediated by neuropeptides[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2007, 292(1): F123-F130. DOI: 10.1152/ajprenal.00162.2006.

[11] QIAO L Y, GRIDER J R. Up-regulation of calcitonin gene-related peptide and receptor tyrosine kinase TrkB in rat bladder afferent neurons following TNBS colitis[J]. Exp Neurol, 2007, 204(2): 667-679. DOI: 10.1016/j.expneurol.2006.12.024.

[12] XIA C M, GULICK M A, YU S J, *et al*. Up-regulation of brain-derived neurotrophic factor in primary afferent pathway regulates colon-to-bladder cross-sensitization in rat[J]. J Neuroinflam, 2012, 9: 30. DOI: 10.1186/1742-2094-9-30.

[13] WIRKNER K, SPERLAGH B, ILLES P. P2X3 receptor involvement in pain states[J]. Mol Neurobiol, 2007, 36(2): 165-183. DOI: 10.1007/s12035-007-0033-y.

[14] VLASKOVSKA M, KASAKOV L, RONG W, *et al*. P2X3 knock-out mice reveal a major sensory role for urothelially released ATP[J]. J Neurosci, 2001, 21(15): 5670-5677. DOI: 10.1523/jneurosci.21-15-05670.2001.

[15] WYNN G, RONG W F, XIANG Z H, *et al*. Purinergic mechanisms contribute to mechanosensory transduction in the rat colorectum[J]. Gastroenterology, 2003, 125(5): 1398-1409. DOI: 10.1016/j.gastro.2003.07.008.

[16] SHINODA M, FENG B, GEBHART G F. Peripheral and central P2X receptor contributions to colon mechanosensitivity and hypersensitivity in the mouse[J]. Gastroenterology, 2009, 137(6): 2096-2104. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.06.048.

[17] DANG K, LAMB K, COHEN M, *et al*. Cyclophosphamide-induced bladder inflammation sensitizes and enhances P2X receptor function in rat bladder sensory neurons [J]. J

Neurophysiol, 2008, 99(1): 49-59. DOI:10.1152/jn.00211.2007.

[18] TEMPEST H V, DIXON A K, TURNER W H, *et al*. P2X and P2X receptor expression in human bladder urothelium and changes in interstitial cystitis[J]. BJU Int, 2004, 93(9): 1344-1348. DOI:10.1111/j.1464-410x.2004.04858.x.

[19] RODRÍGUEZ M A, AFARI N, BUCHWALD D S, *et al*. Evidence for overlap between urological and nonurological unexplained clinical conditions[J]. J Urol, 2009, 182(5): 2123-2131. DOI:10.1016/j.juro.2009.07.036.

[20] CORY L, HARVIE H S, NORTHINGTON G, *et al*. Association of neuropathic pain with bladder, bowel and catastrophizing symptoms in women with bladder pain syndrome[J]. J Urol, 2012, 187(2): 503-507. DOI:10.1016/j.juro.2011.10.036.

[21] FITZGERALD J J, USTINOVA E, KORONOWSKI K B, *et al*. Evidence for the role of mast cells in colon-bladder cross organ sensitization[J]. Auton Neurosci, 2013, 173(1/2): 6-13. DOI:10.1016/j.autneu.2012.09.002.

[22] GRUNDY L, HARRINGTON A M, CASTRO J, *et al*. Chronic linaclotide treatment reduces colitis-induced neuroplasticity and reverses persistent bladder dysfunction[J]. JCI Insight, 2018, 3(19):1-20. DOI:10.1172/jci.insight.121841.

[23] FORD A P, UNDEM B J. The therapeutic promise of ATP antagonism at P2X3 receptors in respiratory and urological disorders[J]. Front Cell Neurosci, 2013, 7: 267. DOI:10.3389/fncel.2013.00267.

[24] GRUNDY L, BRIERLEY S M. Cross-organ sensitization between the colon and bladder: to pee or not to pee?[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2018, 314(3): G301-G308. DOI:10.1152/ajpgi.00272.2017.

[25] LEI Q, MALYKHINA A P. Colonic inflammation up-regulates voltage-gated sodium channels in bladder sensory neurons via activation of peripheral transient potential vanilloid 1 receptors[J]. Neurogastroenterol Motil, 2012, 24(6): 575-585, e257. DOI:10.1111/j.1365-2982.2012.01910.x.

[26] MALYKHINA A P, QIN C, GREENWOOD-VAN MEERVELD B, *et al*. Hyperexcitability of convergent colon and bladder dorsal root ganglion neurons after colonic inflammation: mechanism for pelvic organ cross-talk[J]. Neurogastroenterol Motil, 2006, 18(10): 936-948. DOI:10.1111/j.1365-2982.2006.00807.x.

[27] LEI Q, PAN X Q, VILLAMOR A N, *et al*. Lack of transient receptor potential vanilloid 1 channel modulates the development of neurogenic bladder dysfunction induced by cross-sensitization in afferent pathways[J]. J Neuroinflammation, 2013, 10(1): 1-18. DOI:10.1186/1742-2094-10-3.

[28] YOSHIMURA N, OGAWA T, MIYAZATO M, *et al*. Neural mechanisms underlying lower urinary tract dysfunction[J]. Korean J Urol, 2014, 55(2): 81-90. DOI:10.4111/kju.2014.55.2.81.

[29] YOSHIMURA N, OGUCHI T, YOKOYAMA H, *et al*. Bladder afferent hyperexcitability in bladder pain syndrome/interstitial cystitis[J]. Int J Urol, 2014, 21(Suppl 1): 18-25. DOI:10.1111/iju.12308.

[30] PAN X Q, GONZALEZ J A, CHANG S, *et al*. Experimental colitis triggers the release of substance P and calcitonin gene-related peptide in the urinary bladder via $TRPV_1$ signaling pathways[J]. Exp Neurol, 2010, 225(2): 262-273. DOI:10.1016/j.expneurol.2010.05.012.

[31] ANDERSSON K E. Purinergic signalling in the urinary bladder[J]. Auton Neurosci, 2015, 191: 78-81. DOI:10.1016/j.autneu.2015.04.012.

[32] BELE T, FABBRETTI E. The scaffold protein calcium/calmodulin-dependent serine protein kinase controls ATP release in sensory Ganglia upon P2X3 receptor activation and is part of an ATP keeper complex[J]. J Neurochem, 2016, 138(4): 587-597. DOI:10.1111/jnc.13680.

(**收稿**:2020-08-26;**修回**:2020-10-27)

(编辑 汪勤俭)