基础研究 文章编号:0253-3626(2010)10-1513-03

前列腺炎性刺激引起的膀胱跨器官痛觉致敏的初步研究

陈 勇[1],吴小候[1],何云锋[1],赵 涛[2]

(1. 重庆医科大学附属第一医院泌尿外科,重庆 400016;2. 重庆市涪陵中心医院泌尿外科,重庆 408000)

【摘 要】目的:探讨慢性前列腺炎性刺激对膀胱功能的影响。方法:前列腺内注射完全弗氏佐剂(Completion of freund adjuvant, CFA)制作大鼠慢性前列腺炎症模型,设立生理盐水对照组和假手术组,分别于前列腺注射前后在清醒状态下行尿动力学检测。结果:CFA 实验组前列腺炎性刺激后,充盈性膀胱压力测定显示膀胱基础压和排尿前压增加($P<0.05$),膀胱容量降低($P<0.05$),最大排尿压降低($P<0.01$)。对照组和假手术组尿动力学参数前后比较无统计学意义($P>0.05$)。结论:前列腺炎性刺激能引起膀胱跨器官痛觉致敏,与慢性前列腺炎/慢性盆底痛综合征的排尿功能异常有关。

【关键词】前列腺炎;膀胱;跨器官痛觉致敏

【中国图书分类法分类号】R697+.33 【文献标识码】A 【收稿日期】2010-03-16

Cross-sensitization between the prostate and bladder associated with prostatitis

CHEN Yong, et al

(*Department of Urology, the First Affliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the effects of noxious stimulation of the prostate on urinary bladder function in rats. Materials and *Methods:* a total of 18 rats were randomly assigned to completion Freund adjuvant (CFA) group, saline control and sham operation group. To examine mechanical sensitivity of the bladder, conscious filling cystometry was performed twice (before and after CFA injection into the prostate). *Results*: With the use of cystometry, prostatic irritation shortened mean micturition interval ($P<0.05$), decreased Mean volume threshold inducing micturition, increased baseline pressure and threshold pressure ($P<0.05$), but lowered peak micturition pressure compared to controls ($P<0.01$). *Conclusion*: These findings suggest that bladder-prostate cross-sensitization may play a role in voiding dysfunction associated with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome.

【Key words】Prostatitis; Bladder; Cross organ sensitization

跨器官痛觉致敏是近年提出的关于内脏疼痛的一个新理论[1,2],即一个病变内脏器官的疼痛继发性引起另一个相邻器官痛觉敏化,进而导致后者功能异常。排尿异常是慢性前列腺炎/慢性盆底痛综合征(Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome, CP/CPPS)的主要临床表现之一,其发生机理仍不明确,治疗也较困难。因此,我们推测其产生机理可能与跨器官痛觉致敏有关。本实验旨在探讨前列腺炎性刺激能否引起膀胱功能改变。

1 材料与方法

1.1 动物分组及处理

3 月龄雄性 SD 大鼠,重庆医科大学实验动物中心提供,体质量 250~300 g,分 3 组,每组 6 只。分 3 组:实验组,前列腺注射 CFA;对照组,前列腺注射无菌生理盐水;假手术组。模型制作:1% 戊巴比妥钠(35 mg/kg)腹腔麻醉,下腹部正中切口,双侧前列腺腹叶各注射 100 μl 的完全弗氏佐剂(Completion of freund adjuvant, CFA)(Sigma 公司)。对照组注入同等剂量生理盐水。

1.2 尿动力学检测

膀胱造瘘管置入:清醒状态下尿动力学检测方法参见孙双权方法[3]。麻醉同前,经下腹切口游离膀胱顶部,将有侧孔的 PE-50 聚乙烯测压管置入膀胱顶部荷包缝合固定,经皮下隧道于颈部穿出,封闭导管末端。

尿动力学检测时间:造瘘后第 3 d 行第一次尿动力检测,检测后再次麻醉开腹行前列腺注射。前列腺注射 14 d 后再第二次尿动力检测。

测压方法:清醒自由状态下将大鼠置于测压笼中,大鼠适应 20 min 后,三通管连接导管末端。经造瘘管抽出膀胱内残余尿液,三通一端与微量灌注泵相接,另一端接尿动力仪的膀胱压力传感器后,体内置零。以 0.2 ml/min 的速度向膀

作者介绍:陈 勇(1972-),男,副主任医师,博士,研究方向:前列腺炎发病机理及治疗。

通讯作者:吴小候,男,教授,E-mail:wuxiaohou80@hotmail.com。

胱内灌注室温下生理盐水，至大鼠开始排尿时停止注水。连续测量 3 次。

尿动力学指标：基础压、排尿前压、最大排尿压、膀胱容量。

1.3　前列腺、膀胱组织学检测

所有动物第二次尿动力学检测后取前列腺、膀胱标本进行 HE 染色。另取 3 只大鼠行前列腺注射 CFA 后 1 周取前列腺、膀胱标本进行 HE 染色。

1.4　统计学

所有实验数据均采用 SPSS 软件进行统计学分析，计量资料均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，两两之间比较采用配对 t 检验。

2　结　果

2.1　尿动力学检测结果

CFA 实验组前列腺炎性刺激后，充盈性膀胱压力测定显示膀胱基础压和排尿前压增加（$P<0.05$），膀胱容量降低（$P<0.05$），最大排尿压降低（$P<0.01$）。而对照组和假手术组前列腺刺激前后，相应的尿动力学检测指标均无显著变化（$P>0.05$）。实验组 2 只在前列腺注射后出现不稳定收缩。实验组和对照组、假手术组比较，显示刺激前各尿动力学指标结果间差异无统计学意义（$P>0.05$），刺激后差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表 1。

2.2　前列腺、膀胱 HE 染色结果

CFA 注射前列腺 7 d 后，大体观察见前列腺体积略增大，HE 染色见腺泡内较多渗出物，间质大量淋巴细胞浸润，血管充血，说明前列腺注射后形成了慢性炎症。CFA 注射前列腺 14 d 后，前列腺炎症表现明显减轻，腺泡内渗出物明显减少，淋巴细胞浸润减少。膀胱底及三角区均未见明显炎性改变（图 1）。生理盐水组和假手术组前列腺与膀胱 HE 染色均无炎性表现。

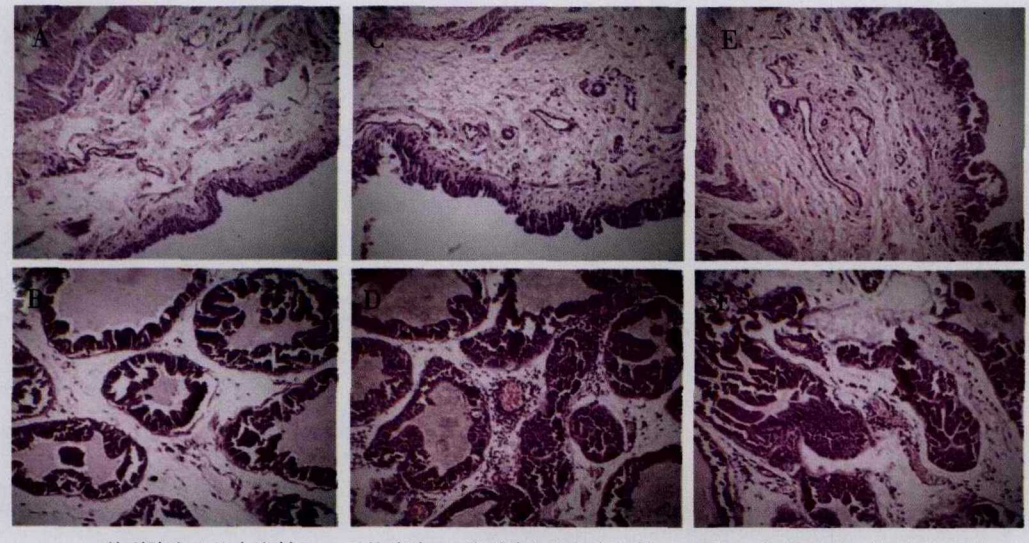
3　讨　论

排尿功能障碍是 CP/CPPS 的主要临床表现，对其产生机制各学者间意见也不尽一致，且单一机制无法对各类膀胱尿动力学改变和排尿症状做出满意解释。多数学者认为排尿功能障碍与功能性后尿道梗阻有关，但大部分病人症状主要表现为储尿期症状而非排尿期症状，仅极少数（约 2.4%）病人存在有意义的膀胱出口梗阻[4]；临床研究发现 α－受体阻滞

表 1　尿动力学参数（n=6）

		膀胱压力(cmH_2O)			膀胱容量(ml)
		膀胱基础压	排尿前压	最大排尿压	
实验组	刺激前	7.6 ± 1.1	20.9 ± 1.4	61.5 ± 7.8	1.15 ± 0.13
	刺激后	9.9 ± 0.9*▲★	28.1 ± 2.6*▲★	44.5 ± 5.6#▲★	0.84 ± 0.11*▲★
对照组	刺激前	6.8 ± 1.3	18.6 ± 1.5	68.5 ± 4.9	1.16 ± 0.08
	刺激后	7.4 ± 0.8	20.2 ± 3.1	60.2 ± 7.3	1.10 ± 0.18
假手术组	刺激前	7.9 ± 0.5	19.7 ± 2.7	70.5 ± 8.1	1.14 ± 0.10
	刺激后	8.1 ± 0.7	18.5 ± 2.3	75.8 ± 9.0	1.22 ± 0.09

注：*刺激前 vs 刺激后 $P<0.05$；# 刺激前 vs 刺激后 $P<0.01$；▲vs 假手术组 $P<0.05$；★vs 对照组 $P<0.05$



A. 前列腺生理盐水注射 14 d 后的膀胱；B. 前列腺生理盐水注射 14 d 后；C. 前列腺 CFA 注射 7 d 后的膀胱；D. 前列腺 CFA 注射 7 d 后；E. 前列腺 CFA 注射 14 d 后的膀胱；F. 前列腺注射 CFA14 d 后

图 1　前列腺膀胱 HE 染色

剂长期疗效不满意[5]。这些现象启示 CP/CPPS 排尿功能障碍可能有不为我们认知的发生机理。因此,探索新的机理有可能对 CP/CPPS 的诊治产生突破性进展。

本研究通过建立慢性前列腺炎动物模型,在清醒状态下进行尿动力学检测发现前列腺伤害性刺激能够引起膀胱功能的改变,此改变在前列腺的伤害性刺激消失后仍然存在。而且 CFA 前列腺注射后膀胱组织学检查无明确炎性表现,因此可排除炎症扩散导致的膀胱功能改变,而可能是前列腺受到伤害性刺激后所产生的前列腺 - 膀胱反射所致[6,7],即前列腺 - 膀胱跨器官痛觉致敏所致。

近年来研究发现,内脏痛除了内脏躯体牵涉痛外,还有另外一重要特点,即一个病变内脏器官的疼痛继发性引起一个相邻的正常器官痛觉敏化,进而导致后者的功能异常,即跨器官痛觉致敏。此理论的提出为阐明 CP/CPPS 疼痛和排尿症状的发生机理提供了一条崭新思路[8]。

目前认为盆腔内跨器官痛觉致敏是慢性盆腔痛产生的主要原因,并得到较多临床资料与动物模型研究的支持。如肠易激综合征病人存在膀胱过度活动;女性生殖道疾病引起膀胱功能障碍等。Pezzone[9]报道急性膀胱炎症可降低直肠对扩张的感觉阈值;Malykhina[10]报道结肠炎症可引起膀胱感觉过敏,这些研究为跨器官痛觉致敏的理论提供了强有力证据。

目前学术界认为 CP/CPPS 可能起源于单一病因,多因素参与,最终发展成神经病理状态[11]。慢性盆腔疼痛和排尿功能障碍是 CP/CPPS 最主要的临床症状,其产生机理尚不清楚。虽然前列腺与膀胱、尿道等解剖位置相邻,可能存在局部直接影响。但是 CP/CPPS 疼痛部位广泛(整个会阴、盆底),而非局限的前列腺部位;大部分有排尿功能障碍患者尿动力学检查无后尿道梗阻存在[12],这些现象支持疼痛和排尿症状的发生与前列腺和盆腔器官(膀胱、直肠、盆底肌等)跨器官痛觉致敏密切相关。

有专家[13]通过前列腺注射 5%甲醛制作前列腺炎模型并立即在麻醉下行膀胱测压检查,发现膀胱基础压和排尿前压增加,膀胱容积和顺应性降低,排尿性收缩抑制,结果与本研究相似,但各项指标数值有较大差异,可能与戊巴比妥钠影响膀胱功能有关[3]。同时他们还发现 70%大鼠在膀胱充盈期出现不稳定性收缩,这可能与膀胱测压的时间选择有关。在前列腺注射后立即进行膀胱测压,很难排除甲醛对膀胱直接影响,同时置管后的 1~3 d 膀胱处于激惹状态,此时膀胱测压可信度较低。本研究采取清醒状态、膀胱置管 17 d 后、前列腺注射后 2 周行膀胱测压,接近于动物的生理状态,结果可信度较高。同时,我们也应看到创伤性动物模型与自然的病理生理状态有一定的差异,仍有必要寻求更接近自然的动物模型进行此方面的研究。

通过以上研究,我们认为前列腺炎性刺激导致的前列腺 - 膀胱跨器官痛觉致敏与 CP/CPPS 患者的排尿症状密切相关,但是前列腺 - 膀胱跨器官痛觉致敏产生的神经机理尚须进一步研究。

参 考 文 献

[1] Malykhina A P.Neural mechanisms of pelvic organ cross-sensitization[J]. Neuroscience,2007,149(3):660-672.

[2] Peng H Y,Chang H M,Lee S D.TRPV1 mediates the uterine capsaicin-induced NMDA NR2B-dependent cross-organ reflex sensitization in anesthetized rats[J].Am J Physiol Renal Physiol,2008,295(5):1324-1335

[3] 孙双权,陈 忠,叶章群,等.两种大鼠膀胱测压方法的比较[J].中国比较医学杂志,2008,18(7):50-53.

[4] Mayo M E,Ross S o,Krieger J N.Few patients with chronic prostatitis have significant bladder outlet obstruction[J].Urology,1998,52(3):417-421

[5] Nickel J C,Krieger J N,McNaughton-Collins M,et al. Alfuzosin and symptoms of chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome[J].N Engl J Med,2008,359(25): 2663-2673.

[6] Chen Y,Wu X,Liu J,et al. Distribution of convergeng afferents innervating bladder and prostate at dorsal root gangin in rats[J].Urology,2010,76(3):764-746.

[7] Song B,Jiang C,Wang Y,et al. Newly found prostate-bladder neural reflex in rats-possible Mechanism for voiding dysfunction associated with prostatitis/pelvic Pain[J]. Urology,2009,74:1365-1369.

[8] 陈 勇,吴小候,秦 潮. 盆腔内跨器官痛觉致的机制的研究进展[J].生理科学进展,2010,41(1):65-68.

[9] Pezzone M A,Liang R,Fraser M O. A model of neural cross-talk and irritation in the pelvis: implications for the overlap of chronic pelvic pain disorders[J].Gastroenterology,2005,128(7):1953-1964.

[10] 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.

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

[12] Gonzalez R R,Te A E. Is there a role for urodynamics in chronic nonbacterial prostatitis[J].Curr Urol Rep,2006,7(4):335-358.

[13] 罗建辉,熊恩庆,宋 波,等. 非细菌性炎性刺激大鼠前列腺对膀胱功能影响的实验研究[J].第三军医大学学报,2005,27(11):2145-2147.

(责任编辑:关蕴良)