

宫颈炎引起膀胱过度活动症的神经机制研究

陈天明¹, 熊恩庆^{2△}, 韩振华¹, 朱耀明¹ (1. 重庆市江津中心医院泌尿外科 402260;
2. 第三军医大学西南医院全军泌尿外科研究所, 重庆 400038)

【摘要】 目的 探讨慢性宫颈炎引起排尿异常的神经机制。**方法** 电刺激大鼠子宫颈, 记录膀胱的肌电活动及其在神经封闭、植物神经切除后的变化。**结果** 电刺激大鼠子宫颈时在膀胱肌层可记录到较稳定的、波形呈慢波的肌电活动波。利多卡因阻滞子宫颈组织内的神经传导后, 可使膀胱肌电活动波幅下降, 潜伏期延长, 与阻滞前相比, 差异均有统计学意义($P < 0.01$); 而改用生理盐水子宫颈注入前后各时段波幅和潜伏期差异均无统计学意义($P > 0.05$); 髓横断后对膀胱肌电活动无显著影响。破坏同侧 $T_{13} \sim L_5$ 交感神经干后对膀胱肌电活动有显著影响; 而同侧 $L_6 \sim S_3$ 副交感神经切断后, 膀胱肌电活动波基本消失。**结论** 子宫颈与膀胱间存在神经反射, 可能为脊髓固有的神经反射, 通过此反射宫颈炎时可以引起膀胱过度活动症。

【关键词】 宫颈炎; 膀胱过度活动症; 排尿异常; 电刺激

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2010.18.003

中图分类号: R711.32

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2010)18-1925-03

Study on the nerval mechanism of overactive bladder following cervicitis CHEN Tian-ming¹, XIONG En-qing^{2△}, HAN Zhen-hua¹, ZHU Yao-ming¹. 1. Urological Department, Jiangjin Central Hospital, Chongqing 402260, China; 2. Urological Research Institute of PLA, Southwest Hospital, Third Medical University of PLA, Chongqing 400038, China

【Abstract】 Objective To investigate the neurological mechanism of the micturition symptom induced by the cervicitis. **Methods** The bladder myoelectrical activities were recorded when the cervix was electrically stimulated. The changes of blocking or destroying the autonomic nerves were observed. **Results** The stable myoelectrical wave displayed in the bladder wall when the cervix was stimulated by the electricity in rats, and the wave was a typically slow wave. The latent period of myoelectrical wave of urinary bladder was gradually extended and amplitude of the wave was reduced after blocking the nerves in the cervix with the lidocaine. The myoelectrical wave of urinary bladder disappeared after executing the rats by the excess anesthetic. The myoelectrical activities of urinary bladder were not alternated after the cervical cord was transected ($P > 0.05$), but significantly influenced after destroying the sympathetic nerves stem in $T_{13} \sim L_5$ ($P < 0.01$). The wave almost disappeared after cutting the parasympathetic nerves in $L_6 \sim S_3$. **Conclusion** The stimulus to the cervix in cervicitis may cause the changes of the bladder functions in rats by the neural reflex. The reflex might be an intrinsic visceroviscer one in spinal cord, and it may be the cause of some micturition symptoms in overactive bladder.

【Key words】 cervicitis; overactive bladder; paruria; electric stimulation

无菌性尿频和排尿不适综合征等下尿路症状在妇女中是很常见的, 约占膀胱刺激症妇女的 30%。病因尚未明确, 被认为是膀胱过度活动症(OAB)或无菌性膀胱炎。蒋淑凤^[1]分析了 50 例非泌尿性疾病的尿频、尿急患者, 均患有不同程度的妇科炎症性反应。本文采用动物实验电生理方法, 模拟伤害性刺激, 从神经电生理学角度对宫颈炎引起膀胱功能改变进行研究, 探讨子宫颈与膀胱间是否存在某种神经反射联系, 当子宫颈局部受到刺激时通过此神经反射引起膀胱功能改变, 从而出现排尿异常症状。本文对这一类症状作以下报道, 希望对宫颈炎引起 OAB 的机制提供实验依据。

1 材料与方

1.1 实验动物与分组 健康成年雌性 SD 大鼠 54 只, 体质量 200~250 g, 由第三军医大学实验动物中心提供。随机分为实验组(E 组)36 只和对照组(C 组)18 只; 再根据不同条件将实验组分为 E1 组 12 只, E2、E3、E4 组各 8 只; 对照组分为 C1 组 8 只, C2 组和 C3 组各 5 只。E1 组: 利多卡因阻滞; E2 组: 髓

横断; E3 组: 腰交感神经干切断和切除; E4 组: 腰、骶副交感神经切断; C1 组: 生理盐水注入; C2 组: 处死大鼠; C3 组: 刺激前列腺于股四头肌和刺激上腹壁于膀胱记录肌电活动。

1.2 主要试剂与仪器 2%利多卡因, 西南药业有限公司; 氯化钠(NaCl), 重庆化学试剂厂; RM6240 多通道生理信号采集处理系统, 成都仪器厂; 针式电极和铂丝电极, 第三军医大学生理教研室提供。

1.3 动物准备 25%乌拉坦腹腔内注射麻醉(1 g/kg), 将大鼠仰卧位固定于自制的专用恒温(37℃)固定平台上。取下腹正中切口, 长 3.0 cm, 切开腹壁全层, 显露宫颈和膀胱, 将肠管向上推移(减少呼吸的影响), 同时排空膀胱内尿液。点滴石蜡液, 保持宫颈和膀胱湿润。

1.4 安置电极

1.4.1 刺激电极(负极) 直径 0.15 mm 的外涂绝缘清漆的不锈钢针式电极置入宫颈右侧叶, 深约 2 mm, 妥善固定。

1.4.2 参考电极(正极) 牢固贴于左侧腹壁并接地。

△ 通讯作者, E-mail: chengtianming@sina.com。

1.4.3 记录电极 为双极铂丝电极,置入膀胱右侧壁肌层内,深 2 mm,极间距 3 mm,妥善固定。将刺激电极、参考电极和记录电极经导线与 RM6240 多通道生理信号采集处理系统相连接。

1.5 参数设置 (1)电刺激参数:采用单触发,频率 1 Hz,强度 20 V,刺激脉宽 0.2 ms。(2)记录参数:高频滤波 1.5 kHz,低频滤波 10 Hz,灵敏度 0.1~1.0 mV/D。

1.6 实验方法及观察指标

1.6.1 各组实验方法 E1 组:动物准备、电极安置和参数设置好后,先电刺激大鼠宫颈,记录膀胱的肌电活动;再向宫颈组织周围均匀注入 2%的利多卡因 0.4 mL 后于 2、5、10 min 分别同强度电刺激宫颈记录膀胱肌电活动;比较观察注入利多卡因前、后各时段的膀胱肌电活动波形、潜伏期和波幅变化。E2 组:实验准备同 E1 组,先电刺激大鼠宫颈,记录膀胱的肌电活动;再在颈部背侧解剖出脊柱,于 C₅~C₆ 间横断脊髓,10 min 后同强度电刺激宫颈记录膀胱肌电活动,比较颈髓横断前、后膀胱肌电活动的潜伏期、波幅变化。E3 组:实验准备同 E1 组,先电刺激大鼠宫颈,记录膀胱的肌电活动;然后将右侧 T₁₃~L₅ 交感神经干游离出并切断,10 min 后同强度电刺激宫颈记录膀胱肌电活动;再将右侧 T₁₃~L₅ 交感神经干切除,10 min 后继续同强度电刺激宫颈记录膀胱肌电活动;将交感神经干切断后、切除后记录到的膀胱肌电活动潜伏期和波幅与切断前相比较。E4 组:实验准备同 E1 组,先电刺激大鼠宫颈,记录膀胱的肌电活动;再将右侧 L₆~S₃ 副交感神经于出椎间孔处全部切断,10 min 后同强度电刺激宫颈记录膀胱肌电活动,比较切断前、后膀胱肌电活动的潜伏期、波幅变化。C1 组:将 E1 组中 2%利多卡因 0.4 mL 改为 0.9%生理盐水 0.4 mL,余与其相同。C2 组:实验准备同 E1 组,先电刺激大鼠宫颈,记录膀胱肌电活动;再用 3%的戊巴比妥钠(50 mg/kg)处死大鼠,10 min 后同强度电刺激宫颈记录膀胱肌电活动,与死亡前比较。C3 组:动物准备和参数同前;先将刺激电极置于大鼠右侧上腹壁,记录电极置于膀胱右侧壁肌层固定,同样参数刺激右侧上腹壁,记录膀胱的肌电活动变化;再将刺激电极置于宫颈右侧叶,记录电极置于右侧股四头肌,同样参数刺激宫颈,记录

股四头肌肌电活动变化;并与前面记录结果比较。

1.6.2 观察指标 按实验参数,电刺激大鼠宫颈右侧叶,同时于膀胱右侧壁肌层记录其肌电活动,观察记录到的肌电活动波波形及其稳定性,记录该波的潜伏期(ms)和波幅(μV)。

1.7 统计学方法 以上所有相关的实验数据均应用 SPSS 12.0 统计软件处理,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

电刺激大鼠的宫颈,在其膀胱同侧肌层可以记录到较稳定的肌电活动波,波形呈慢波,潜伏期(19.34±2.13)ms,波幅(773.62±281.33)μV。而同强度刺激宫颈于股四头肌和刺激上腹壁于膀胱均未记录到类似的肌电活动波,过量麻药处死动物后,膀胱的肌电活动波消失。E1 组用利多卡因阻滞宫颈组织内的神经传导后,于 2、5、10 min 记录到的膀胱肌电活动波潜伏期逐渐延长,分别为(19.15±15.28)%、(55.39±34.22)%、(78.61±48.57)%;波幅逐渐下降,分别为(40.25±16.38)%、(68.94±14.53)%、(85.48±13.97)%;与阻滞前相比,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。而 C1 组改用生理盐水宫颈组织内注入后各时段波的潜伏期和波幅均无显著变化,与注入前相比,差异无统计学意义($P > 0.05$);横断大鼠颈髓前、后电刺激宫颈于膀胱记录到的肌电活动波的潜伏期和波幅均无显著变化,差异无统计学意义($P > 0.05$)。同侧 T₁₃~L₅ 的交感神经干切断后电刺激宫颈于膀胱记录到的肌电活动波较切断前潜伏期延长,波幅下降,分别为(5.12±3.93)%和(8.05±4.97)%,但与切断前相比差异无统计学意义($P > 0.05$);同样的交感神经干切除后膀胱记录到的肌电活动波较切断前潜伏期延长和波幅下降明显,分别为(19.62±12.11)%和(46.31±5.04)%,与切断前相比差异有统计学意义($P < 0.01$);该交感神经干切除后和切断后相比,潜伏期延长和波幅下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。同侧 L₆~S₃ 副交感神经切断前电刺激宫颈时膀胱肌电活动波潜伏期(19.07±1.40)ms,波幅(761.75±173.13)μV,而切断后原膀胱肌电活动波基本消失。见表 1、表 2。

表 1 利多卡因阻滞前、后膀胱肌电活动波的潜伏期、波幅变化(*n*=12)

项目	阻滞前	阻滞后 2 min	阻滞后 5 min	阻滞后 10 min
潜伏期(ms)	19.72±2.29	23.87±3.05*	28.65±3.53*	33.79±7.19*
波幅(μV)	767.19±135.34	497.00±114.79*	295.43±66.58*	138.24±28.91*

注:与阻滞前比较,* $P < 0.01$ 。

表 2 腰交感神经干切断前、后和切除后膀胱肌电活动波的潜伏期、波幅变化(*n*=8)

项目	切断前	切断后	切除后
潜伏期(ms)	19.62±2.57	20.89±3.33	26.46±2.87*#
波幅(μV)	778.78±113.51	744.70±109.43	452.00±84.30*#

注:与切断前比较,* $P < 0.01$;与切断后比较,# $P < 0.05$ 。

3 讨 论

女性排尿异常是泌尿科常见的症状,有的是泌尿系统疾病直接导致,有的是生殖系统的疾病间接引发。无菌性尿频和排尿不适是一组综合征,并非一种单独的疾病,临床称为膀胱过度活动症。膀胱的解剖位置在盆腔与诸多器官比邻,盆腔脏器

之间联系复杂。现已有不少学者发现在内脏器官与内脏器官之间、内脏器官与躯体某些部位间存在神经反射,通过一个器官或躯体某部位的刺激可影响与之相应的另一器官功能,其中与膀胱有关的神经反射也有报道。李龙坤等^[2]研究中电刺激羊盆底肌后可明显增高尿道压力,延长控制带长度,增强尿道控尿能力,对治疗压力性尿失禁和多种膀胱储尿功能障碍有价值。罗建辉等^[3]研究指出大鼠前列腺在受到炎性刺激时可以引起膀胱功能改变;周强等^[4]也证实直肠便秘可引起膀胱排尿异常,其功能改变机制均认为有可能是属于神经反射。陈天明等^[5]报道宫颈炎可引起膀胱储尿期功能的变化。宫颈与膀胱间是否存在神经反射联系,宫颈病变引起的膀胱储尿期功能改变是否会通过此神经反射实现,目前未见相关文献报道。

Lu 等^[6]研究发现,来自骨盆的内脏与躯体初级传入纤维在 L₆~S₁ 脊髓节段的背联合核(DCN)存汇会聚现象,DCN 再投射到同一节段的 Barrington's 核^[7](排尿中枢)、脊索^[8](内脏感觉通路)、副交感核^[9]等,通过内脏-躯体、躯体-躯体、内脏-内脏、躯体-内脏反射参与生理功能^[10],如排泄、排尿、勃起、胃肠蠕动等。电生理技术^[11]是研究神经反射的常用而且成熟的技术方法,因此本文通过此技术来对宫颈与膀胱间神经反射进行研究。

本实验以电刺激大鼠宫颈,模拟宫颈炎时痛觉冲动信号在神经系统的传递,结果在同侧膀胱能记录到较为恒定的动作电位,且波的形态较稳定。膀胱的肌电活动波可被宫颈组织内注入的神经冲动传导阻滞剂利多卡因所阻滞,使其潜伏期延长,波幅下降;而注入生理盐水后膀胱肌电活动波无明显变化,说明宫颈的肌电活动可被利多卡因封闭。处死大鼠后膀胱肌电活动波消失,刺激宫颈于股四头肌和刺激上腹壁于膀胱均未记录到肌电活动波,说明电刺激宫颈于膀胱所记录到的肌电活动是通过神经兴奋传导引起,而非刺激电流的直接扩散,也不是动作电位通过二分初级感觉纤维的逆向传导^[12]。因此本文认为宫颈与膀胱间存在神经反射联系,即宫颈-膀胱反射,Takahashi 等^[12]认为此种反射是通过神经机制实现的。Morrison 等^[13]通过刺激大鼠子宫、阴道等盆腔脏器 1 min 后可在膀胱低压时引起其逼尿肌收缩;充盈高压时则使其逼尿肌的收缩幅度降低,出现排尿性收缩抑制,均认为是通过神经交互作用实现的。

于 C₅~C₆ 横断颈髓后,同强度电刺激宫颈,膀胱的肌电活动无显著变化,而处死大鼠后膀胱肌电活动消失,说明脊上神经中枢可能参与宫颈-膀胱间的神经反射,但影响很小,反射弧应该位于颈髓以下的脊髓中枢,宫颈与膀胱间的反射是一种内脏-内脏反射。破坏 T₁₃~L₅ 交感神经干后,膀胱肌电活动波的潜伏期明显延长,波幅明显下降,证实腰交感神经是此反射的一个传入通路,这与宫颈的感觉传入纤维相吻合。将 L₆~S₃ 副交感神经切断后,原膀胱肌电活动波基本消失,不仅证实副交感神经是此反射联系的通路,而且在此神经反射中起最主要的作用。宫颈和膀胱接受交感神经和副交感神经的双重支配,大鼠交感神经中枢位于 L₁~L₂,副交感神经中枢位于 L₆~S₁;副交感神经的脊髓中枢对排尿起主导作用,而交感神经的脊髓中枢对排尿影响较小,与本实验观察到的交感神经和副交感神经对膀胱肌电活动的影响是一致的。说明宫颈与膀胱的感觉神经支配在脊髓部分有相似的节段分布。现已经证实副交感自主神经核内及其附近的神经元对来自脏神经的自然和电刺激可发生反应^[14]。据此有理由推测至少来自两个器官的伤害性神经传入通路在中枢神经系统存在汇合或重叠;可以认为接收一个内脏器官(如宫颈)和另外一个内脏器官(如膀胱)的伤害性传入的神经元可能在脊髓内有显著的重叠;当宫颈受到刺激时,经走行在交感与副交感纤维的初级感觉传入纤维传入腰、骶髓背联合核,通过内脏-内脏反射引起支配膀胱的神经元兴奋,导致膀胱功能改变,从而出现尿频、尿急等症状。

本实验通过电刺激大鼠宫颈可诱发膀胱的肌电活动,可能是宫颈与膀胱间的神经反射所引起的,属于脊髓固有的一种内脏-内脏反射,而脊上神经中枢对之影响较小。交感副交感神经对宫颈膀胱间的神经反射有一定的影响,其中副交感作用较为重要。在宫颈炎时出现膀胱功能异常也可通过来自宫颈和膀胱的伤害性感觉传入通路在脊髓有汇合及重叠的现象来解释,即对宫颈的伤害性刺激可能同时逆向激活了膀胱的伤害性传入通路或激活膀胱的传出通路,因此临床上部分 OAB 女性

多患有慢性宫颈炎,可以认为宫颈炎可能在 OAB 发生中占有一定作用。其主要机制是通过神经反射实现的,提示在女性 OAB 治疗中应重视其生殖道炎症性反应的控制,抗胆碱能制剂可望取得一定疗效,但有待进一步临床证实。

参考文献

- [1] 蒋淑凤. 非泌尿系疾病的尿频、尿急 50 例临床分析[J]. 海南医学,2003,14(9):107.
- [2] 李龙坤,宋波,金锡御,等. 电刺激盆底肌对羊膀胱功能影响的研究[J]. 中华泌尿外科杂志,2002,23(5):307-309.
- [3] 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(21):2145-2147.
- [4] 周强,熊恩庆,宋波,等. 慢性便秘引起膀胱功能异常的试验研究[J]. 重庆医学,2008,37(7):748-749.
- [5] 陈天明,熊恩庆,方强,等. 大鼠宫颈病变对膀胱功能的影响[J]. 第三军医大学学报,2009,31(9):825-827.
- [6] Lu Y, Inokuchi H, Tanaka E, et al. A spinal cord slice preparation for analyzing synaptic responses to stimulation of pelvic and pudendal nerves in mature rats[J]. J Neuroscience Methods,2000,100(1-2):71-78.
- [7] Ding YQ, Zheng HX, Gong LW, et al. Direct projections from the lumbosacral spinal cord to Barrington's nucleus in the rat: a special reference to micturition reflex[J]. J Comp Neurol,1997,389(1):149-160.
- [8] Willis WD, Al-Chaer ED, Quast M, et al. A visceral pain pathway in the dorsal column of the spinal cord[J]. Proc Natl Acad Sci USA,1999,96(14):7675-7679.
- [9] Lu Y, Inokuchi H, Higashi H. Membrane properties and synaptic responses of sensory neurons in the sacral spinal cord of adult rat in vitro[J]. Proceedings of the Australian Physiological and Pharmacological Society,1998,29:303.
- [10] Kimura A, Sato A, Sato Y, et al. Single electrical shock of a somatic afferent nerve elicits and C-reflex discharges in gastric vagal efferent nerves in anesthetized rats[J]. Neurosci Lett,1996,210(1):53-56.
- [11] Gillette RG, Kramis RC, Roberts WJ. Characterization of spinal somatosensory neurons having receptive fields in lumbar tissues of cats[J]. Pain,1993,54(1):85-98.
- [12] Takahashi Y, Hirayama J, Nakajima Y, et al. Electrical stimulation Of the rat lumbar spine induces reflexaction potentials in the nerves to the lower abdomen [J]. Spine,2000,25(4):411-417
- [13] Morrison JF, Akio Sato, Yuko Satoc, et al. The influence of afferent inputs from skin and viscera on the activity of the bladder and the skeletal muscle surrounding the urethra in the rat[J]. Neuroscience Res,1995,23(2):195-205.
- [14] Shelburne CP, Ryan JJ. The role of Th2 cytokines in mast cell homeostasis[J]. Immunol Rev,2001,179:82-93.