

综述

椎间盘源性腰痛的神传入通路

陈金栋, 侯树勋, 彭宝淦

(解放军总医院 304 临床部骨科 100037 北京市)

中图分类号: R681.5 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2007)-01-0066-03

脊柱任何结构如腰椎间盘、小关节、椎体、韧带和肌肉等病变均可导致腰痛,但更多研究结果证实腰痛最主要的原因源自腰椎间盘^[1,2]。不管身体的哪一部分产生疼痛,其必定有神经纤维分布,现就椎间盘源性腰痛的神传入通路的相关研究综述如下。

1 临床研究

椎间盘源性腰痛患者常伴有腹股沟区疼痛,腹股沟区皮肤为生殖股神经支配,而生殖股神经是 L2 脊神经的分支之一,这很难用单纯神经根节段性支配来解释。Nakamura 等^[3]选择了 32 例椎间盘源性腰痛患者,其中 9 例伴下肢放射痛,行 L2 脊神经根封闭后所有患者腰痛消失或明显减轻,而下肢放射痛没有减轻。由此证实椎间盘源性腰痛主要通过 L2 神经根传入,L2 神经根阻滞是椎间盘源性腰痛特异性的诊断试验,同时也具有一定的治疗作用。Saal 等^[4]报导采用椎间盘内电热疗法(IDET)破坏病变椎间盘的伤害性神经纤维,并且取得了较好的疗效,但其治疗效果仍存在争论。Oh 等^[5]首次报导了运用射频技术破坏交通支治疗椎间盘源性腰痛的随机、对照、前瞻性研究,纳入标准为病史超过 1 年、椎间盘造影仅有 1 个间隙病变、IDET 治疗 9 个月无改善、诊断性交感神经阻滞疼痛减轻 50%以上或者完全无痛者。49 例患者随机分为治疗组和对照组,治疗组用射频破坏交通支,而对照组进行假手术。平均随访 4 个月,两组的视觉模拟评分(VAS)、SF-36 躯体疼痛评分和功能功能评分 3 项指标均有明显差异。此临床试验说明,脊神经交通支是椎间盘源性腰痛传导通路的一部分。

2 神经电生理学研究

越来越多的文献^[23,24]研究表明腰交感神经系统参与椎间盘源性疼痛的产生和传递过程。在清醒的时候刺激人腰交感链或交通支能引发腰痛感觉,一些病例可出现臀部和腿部疼痛,腰交感干阻滞可使腰痛减轻^[5]。实验研究发现,不管刺激大鼠低位腰椎间盘的任何节段均可引起腹股沟区皮肤血浆外渗,而腹股沟区神经支配节段相当于脊髓

的 L2 节段。刺激麻醉猫的腰交感链,观察到脊髓后角伤害性神经元兴奋,这种兴奋能被 α -肾上腺素能拮抗剂酚妥拉明所阻滞或减弱^[6]。虽然疼痛被认为由典型的感覺神经元传导,但目前文献^[25]研究发现伤害性传入信息可提高交感传出神经的兴奋性。在腰椎交感传出和初级传入之间兴奋性的相互作用可引起腰痛。人腰椎间盘病变主要发生于 L4/5 和 L5/S1 间隙,大鼠的 L5/6 椎间盘相当于人类的 L4/5 椎间盘。Takahashi 等^[7]用电刺激作用于大鼠 L5/6 椎间盘前侧,可诱发生殖股神经动作电位,在横断颈髓后动作电位无明显变化而应用过量苯巴比妥处死后大鼠后动作电位消失,说明生殖股神经的动作电位是由高级中枢神经系统参与的反射机制所引起,而不是外周神经的直接传导引起,反射弧高于在胸/腰水平。切断 L3-L5 交感干导致动作电位减弱,说明交感干是神经反射通路的一部分而非全部,因为交感干动作电位并未完全消失。因此作者推测可能存在前纵韧带旁通路等其它传导通路。Takahashi 等^[8]对大鼠 L3-L6 椎间盘及其周围小关节、肌筋膜进行电刺激,并在生殖股神经记录动作电位,发现刺激椎间盘比刺激小关节和肌筋膜易于产生生殖股神经动作电位,刺激近端椎间盘较刺激远端椎间盘易于出现动作电位。Takebayashi 等^[9]在大鼠 L2 后根神经节(DRG)远侧切断脊神经前、后支,椎旁交感干仅通过脊神经交通支与 L2 脊神经根相连,刺激 L5/6 椎间盘并在 L2 脊神经根记录动作电位。结果发现机械刺激大鼠 L5/6 椎间盘不能引起 L2 脊神经根动作电位,而电刺激可记录到动作电位。用角叉藻聚糖对 19 只大鼠 L5/6 椎间盘进行化学刺激后,其中有 5 只出现自发放电增加,然后再进行机械刺激,不管在炎症刺激前有无放电,均可引起 L2 动作电位。由动物实验结果推测:机械刺激不能引起疼痛,而炎症可导致椎间盘对机械刺激产生动作电位,从而导致伤害性感觉冲动沿交感神经系统传递至 L2 节段。

3 免疫组化及神经解剖学研究

椎间盘的神经分布非常复杂。椎间盘的显微研究表明^[10-12],髓核、软骨终板以及纤维环的深层没有神经纤维支配。银浸染技术研究兔腰椎间盘的神经分布,发现椎间盘纤维环表面和浅层有大量纤细的神经纤维,直径 1~3 μm 。McCarthy 等^[10]用免疫组化方法研究鼠腰椎间盘的神

第一作者简介:男(1974-),主治医师,医学博士,研究方向:脊柱骨科和创伤骨科

电话:(010)66848373 E-mail:chjdong2004@126.com

经支配,结果发现纤维环外层有 RT-97 和 CGRP(降钙素基因相关肽)两种免疫反应阳性神经纤维。RT-97 是神经微丝上的一个 200kDa 亚基,存在于有髓神经纤维末梢,而 CGRP 存在于无髓神经纤维的末梢。P 物质(substance protein, SP)是公认的痛觉纤维标志物,正常人椎间盘 SP 免疫反应阳性神经纤维存在于纤维环的表层。椎间盘的 SP 和 CGRP 阳性纤维是 DRG 神经元的轴突,所以来自椎间盘的伤害性信息经过 DRG 神经元传递至脊髓后角。DRG 神经元,分为小神经元和大神经元,大神经元主要与本体感觉有关,而小神经元与伤害性感觉有关。SP 和 CGRP 表达于 DRG 的小伤害性神经元,所以它们是伤害性感觉的传递物质。在退变椎间盘,沿着后方纤维环形成放射性裂隙,形成有广泛神经分布的血管化肉芽组织条带,伴有大量炎症介质产生,纤维环深层和髓核组织中出现 SP 阳性神经纤维^[1]。后纵韧带(PLL)和椎间盘后侧神经纤维中不仅有 SP 和 CGRP 阳性传导痛觉的神经纤维,而且存在交感神经纤维。Ahmed 等^[2]发现大鼠腰椎间盘外周有神经肽 Y(NPY)和血管活性肠肽(VIP)免疫反应阳性纤维存在。两者都是肽能神经纤维,存在于交感神经系统中, NPY 作用类似去甲肾上腺素,是强烈的血管收缩剂, VIP 具有血管舒张作用。化学炎症介质刺激腰椎间盘内的神经纤维,伤害性传入信息能提高交感传出神经的兴奋性,在腰椎交感传出和初级传入之间的兴奋性相互作用可引起腰痛,但这些神经纤维之间的相互作用还需要进一步研究证实。

自从 1850 年 Luschka 报告窦椎神经以来,学者们一致认为腰椎间盘感觉神经由 DRG 神经元节段性支配。尸体标本研究发现窦椎神经在椎间孔处由相应节段脊神经的感觉神经纤维和交感神经节后纤维组成,经椎间孔进入椎管,所以后纵韧带(PLL)及腰椎间盘后侧的感觉神经为节段性支配。然而,近年来研究证实,大鼠低位(L5/6)椎间盘由高位(L2)DRG 神经元支配。Nakamura 等^[3]对大鼠椎间盘行乙酰胆碱酯酶免疫组化染色后观察到:腰 PLL 和椎间盘后侧的神经纤维形成网络结构,只有双侧多节段切断 L2-L6 交感神经干才能使 L5/6 椎间盘后侧的神经纤维几乎完全消失,这说明椎间盘后侧并不是简单的节段性感觉神经支配,而是多节段和单节段并存的双重神经支配。Imais^[26]发现 PLL 由两种不同的伤害感受性神经纤维支配,一种是与自主神经有关的多节段性支配,另一种是与自主神经无关的节段性支配。Nakamura 等^[3]认为 L2 脊神经是腰椎间盘的主要传入神经,并设想窦椎神经中交感神经纤维为传入神经纤维。Suseki 等^[14]的免疫组化研究发现,腰椎间盘具有感觉神经纤维和交感神经节后纤维分布,但腰椎间盘的感觉神经纤维通过窦椎神经进入交通支,而不是进入同节段的脊神经。研究者分析,腰椎间盘后侧所有支配神经通过各节段的交通支进入交感干,最终通过 L1 或 L2 交通支进入 L1 或 L2 的 DRG。

5 神经示踪技术研究

Morinaga 等^[15]将辣根过氧化物酶(HRP)置于大鼠 L5/6 椎间盘前侧表面进行神经逆行示踪后发现, L1、L2 的 DRG 内可见 HRP 标记神经元,其它节段包括 L5 的 DRG 内均没有 HRP 标记神经元,这说明 L5/L6 椎间盘前侧仅由 L1、L2 DRG 所支配。神经示踪剂大多应用于椎间盘前侧,然而人类椎间盘病变最常发生于椎间盘后侧区域。Ohtori 等^[16]通过腹侧入路将神经示踪剂荧光金(fluoro gold)注入 L5/6 椎间盘纤维环后侧,1 周后在双侧 T13~L6 DRG 内均发现荧光金阳性神经元,其中 51%位于 T13~L2, 49%存在于 L3~L6 DRG;而切断 L2~L3 交感干后用同样方法染色, 93%阳性神经元位于 L3~L6 DRG, T13~L1 DRG 无阳性神经元,另外 7%则存在于 L2 DRG 中,两者比较有显著性差别。说明 L5-L6 椎间盘后侧为两种不同的神经支配方式,一种通过 L5 交通支并经过交感干,然后通过 T13-L2 交通支到 T13-L2 DRG, 另一种通过 L3-L6 窦椎神经到达 L3-L6 DRG, 有小部分感觉神经纤维也可通过 PLL 上的窦椎神经到达 L2 DRG。Konnai 等^[17]运用 Dil 和荧光金双重示踪技术发现硬脊膜的感觉神经通过交感干传递至 DRG。Sameda 等^[18]通过双重荧光标记后发现交叉神经纤维的存在,由低位椎间盘病变引起的腹股沟区皮肤疼痛(L2 节段)是一种牵涉性痛。支配腰椎间盘、小关节^[19]、棘突、背部肌肉^[20]和骶髂关节^[21, 22]的神经元也分布于多个节段的 DRG,在横断面上距离 DRG 越远的组织,接受更多的 DRG 支配,依次为背部皮肤>背部肌肉>棘突>小关节。每个 DRG 阳性神经元所支配的区域呈锥形,其顶点在 DRG,每一锥形区域与其临近锥形区域相叠加,因此每个 DRG 节段可支配多个椎间盘。反过来,每一椎间盘也可由多个 DRG 节段支配。

综上所述,动物实验研究的结果表明退变的椎间盘含有大量的痛觉神经纤维,在炎症介质的刺激下产生的伤害性信息,大部分通过交感神经传递,通过高位神经节(主要通过 L2 神经节)的非节段性支配和低位神经节的节段性支配,形成了十分复杂的腰痛发生和传导机制。如果人类有相类似的神经传导模式,这就可以解释为什么椎间盘病变患者在腰痛的同时会产生臀部、大腿近端、腹股沟区的广泛疼痛,为什么疼痛性质类似于内脏痛、定位不准确,为什么一些患者行同节段脊神经封闭可减轻疼痛,而另外一些患者阻断 L2 脊神经或交感干有效。明确交感神经在椎间盘源性疼痛中的作用有利于我们寻找新的治疗方法和途径。

6 参考文献

1. Peng B, Hao J, Hou S, et al. Possible pathogenesis of painful intervertebral disc degeneration[J]. Spine, 2006, 31(5):560-566.
2. Deco RA, Weinstein JN. Low back pain [J]. New Engl J Med, 2001, 344(5):363-370.
3. Saal JA, Saal JS. Intradiscal electrothermal treatment for chron-

- ic discogenic low back pain;prospective outcome study with a minimum 2-year follow-up [J].*Spine*.2002,27(9):966-973.
4. Oh WS, Shim JC. A randomized controlled trial of radiofrequency denervation of the ramus communicans nerve for chronic discogenic low back pain[J].*Clin J Pain*,2004,20(1):55-60.
5. Groen GJ,Baljet B,Drukker J. Nerves and nerve plexuses of the human vertebral column[J].*Am J Anat*,1990,188(2):282-296.
6. Gillette RG,Kramis RC,Roberts WJ. Sympathetic activation of cat spinal neurons responsive to noxious stimulation of deep tissues in the low back [J].*Pain*,1994,56(1):31-42.
7. Takahashi Y,Sato A,Nakamura SI,et al. Regional correspondence between the ventral portion of the lumbar intervertebral disc and the groin mediated by a spinal reflex:a possible basis of discogenic referred pain[J].*Spine*,1998,123(17):1853-1859.
8. Takahashi Y,Hirayama J,Nakajima Y,et al.Electrical stimulation of the rat lumbar spine induces reflex action potentials in the nerves to the lower abdomen [J].*Spine*,2000,25(4):411-417.
9. Takebayashi T,Cavanaugh JM,Kallakuri S,et al. Sympathetic afferent units from lumbar intervertebral discs [J].*J Bone Joint Surg (Br)*,2006,88(4):554-557.
10. McCarthy PW,Petts P,Hamilton A.RT-97 and calcitonin gene-related peptide-like immunoreactivity in lumbar intervertebral discs and adjacent tissue from the rat [J].*J Anat*,1992,180(1):15-24.
11. Peng B,Wu W,Hou S,et al. The pathogenesis of discogenic low back pain [J].*J Bone Joint Surg [Br]*,2005,87(1):62-67.
12. Ahmed M,Bjurholm A,Kreicbergs A,et al. Neuropeptides Y, tyrosine hydroxylase and vasoactive intestinal polypeptide-immunoreactive nerve fibers in the vertebral bodies, discs, dura mater, and spinal ligaments of the rat lumbar spine [J].*Spine*,1993,18(2):186-192.
13. Nakamura S,Takhashi K,Takahashi Y,et al.Origin of nerves supplying the posterior portion of lumbar intervertebral discs in rats [J].*Spine*,1996,15,21(8):917-924.
14. Suseki K, Takahashi Y, Takahashi K, et al. Sensory nerve fibres from lumbar intervertebral discs pass through rami communicantes. A possible pathway for discogenic low back pain[J]. *J Bone Joint Surg(Br)*,1998,80(4):737-742.
15. Morinaga T,Takahashi K,Yamagata M,et al. Sensory innervation to the anterior portion of lumbar intervertebral disc[J].*Spine*,1996,15,21(16):1848-1851.
16. Ohtori S,Takahashi Y,Kazuhisa K,et al. Sensory innervation of the dorsal portion of the lumbar intervertebral disc in rats [J].*Spine*,1999,24(22):2295-2299.
17. Konnai Y,Honda T,Sekiguchi Y,et al.Sensory innervation of the lumbar dura mater passing through the sympathetic trunk in rats [J].*Spine*.2000,25(7):776-782.
18. Sameda H, Takahashi Y, Takahashi K. Dorsal root ganglion neurons with dichotomising afferent fibres to both the lumbar intervertebral disc and the groin skin [J].*J Bone Joint Surg (Br)*,2003,85(4):600-603.
19. Suseki K,Takahashi Y,Takahashi K,et al. Innervation of the lumbar facet joints [J].*Spine*,1997,22(5):477-485.
20. Takahashi Y,Chiba T,Kurokawa M,et al. Stereoscopic structure of sensory nerve fibers in the lumbar spine and related tissues [J].*Spine*,2003,28(9):871-880.
21. Murata Y,Takahashi K,Yamagata M,et al.Sensory innervation of the sacroiliac joint in rats [J].*Spine*,2000,25(16):2015-2019.
22. Murata Y,Takahashi K,Yamagata M,et al. Origin and pathway of sensory nerve fibers to the ventral and dorsal sides of the sacroiliac joint in rats [J].*J Orthop Res*,2001,19(3):379-383.
23. Aoki Y,Takahashi Y, Ohtori S, et al. Distribution and immunocytochemical characterization of dorsal root ganglion neurons innervating the lumbar intervertebral disc in rats;a review[J].*Life Sci*,2004,74(21):2627-2642.
24. Boos N, Weissbach S, Rohrbach H, et al. Classification of age-related changes in lumbar intervertebral discs;2002 Volvo Award in basic science[J]. *Spine*,2002,27(23):2631-2644.
25. Nakamura S,Takahashi K, Takahashi Y, et al. The afferent pathways of discogenic low back pain [J].*J Bone Joint Surg (Br)*,1996,78(4):606-612.
26. Imai S,Hukuda S,Maeda T,et al.Dually innervation nociceptive networks in the rat lumbar posterior longitudinal ligaments[J].*Spine*,1995,20(19):2086-2092.
27. 彭宝淦,侯树勋,吴闻文,等.椎间盘内亚甲蓝注射治疗椎间盘源性下腰痛[J].*中华医学杂志*,2006,86(11):782-784.

(收稿日期:2006-08-14 修回日期:2006-10-24)

(本文编辑 陆明)