

慢性前列腺炎疼痛症状在脊髓 L₅ ~ S₂ 段内 相关因素的研究进展

张 斌 赵维明 修有成

摘 要 **目的** 慢性前列腺炎病因机制复杂、治疗不理想,疼痛是其主要症状,长期困扰着无数患者,本文综述了近几年关于慢性前列腺炎在脊髓 L₅ ~ S₂ 段内相关因素的研究进展,为前列腺炎的治疗研究提供参考。**方法** 本文查阅了近几年关于慢性前列腺炎在脊髓 L₅ ~ S₂ 段内发病相关因素的文献资料,并进行总结和归纳。**结果** 慢性前列腺炎疼痛症状的产生和维持与脊髓 L₅ ~ S₂ 段的神经病理性改变有密切关系。**结论** 对于治疗慢性前列腺炎疼痛症状,不能只集中于原发病灶上,还应该不断探索脊髓 L₅ ~ S₂ 段内神经病理性改变的相关机制,有可能为治疗带来新的途径。

关键词 慢性前列腺炎 相关因素 研究进展 脊髓

中图分类号 R697.33

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.04.048

慢性前列腺炎病因机制复杂多样,而疼痛是其主要临床症状,严重影响患者的生活质量,治疗效果却一直没有突出性进展。对于其疼痛症状的研究,以往多数学者认为主要是前列腺组织本身的炎性改变引起,但在不少临床患者治疗过程中发现,即使前列腺组织的炎性改变得到了控制,各项检测指标都恢复了正常,疼痛症状却一直不减还有继续保持的趋势,且这种疼痛还存在泛化性(泛化性是指疼痛不仅局限于前列腺部,而且在广泛的腰骶神经支配的会阴区都有发生)等神经病理性疼痛的特征。由此推测慢性前列腺炎的疼痛症状不一定是前列腺中的原发病灶引起的,很有可能与支配盆底区域的脊髓 L₅ ~ S₂ 段神经病理性改变有关。笔者查阅了近几年研究慢性前列腺炎模型脊髓 L₅ ~ S₂ 段相关因素变化的有关文献,并对这方面的研究进展进行了综述。

一、P38MAPK 与慢性前列腺炎疼痛症状相关性

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)是细胞内的一种信号转导系统,活化后通过转录或非转录水平对不同条件下的痛敏反应起调节作用。而 P38 丝裂原活化蛋白激酶(P38MAPK)是 MAPKs 家族的一员,许多炎性因子或应激反应可以激活 P38MAPK,使其参与到疼痛的调节机制中^[1]。以往实验研究发现 P38MAPK 与神经

病理性疼痛存在一定的联系,在制造的疼痛动物模型(例如脊髓损伤、神经损伤以及切口外伤等)脊髓中都会检测到异常高表达的 P38MAPK,许力等在实验中证实了这一点^[2~5]。近几年发现慢性前列腺炎符合神经病理性疼痛的特征,并且与支配盆底区域的脊髓 L₅ ~ S₂ 段有密切关系,随之 P38MAPK 也成为研究前列腺炎的重要对象^[6]。宋波^[7]在实验中发现前列腺炎大鼠模型与正常对照组相比,其脊髓 L₅ ~ S₂ 段中 P38MAPK 活化和 TNF- α 分泌量均明显增高。在使用 SB203580(P38MAPK 抑制剂)的镇痛组中,不仅大鼠的疼痛症状明显好转,而且 P38MAPK 活化程度降低、TNF- α 炎性因子也大量减少,继而证实 P38MAPK 不但参与了脊髓 L₅ ~ S₂ 段内疼痛的调节,还与促炎性因子 TNF- α 的分泌密切相关。TNF- α 是一种促炎性因子,与细胞受体 P55 结合产生甘油二酯进而诱导细胞产生氧自由基,高浓度的 TNF- α 可造成神经系统的炎性损伤和退行性变。王强^[8]进一步探究 P38MAPK 与 L₅ ~ S₂ 段星形胶质细胞活化关系时,发现 P38MAPK 在前列腺炎的产生机制中起到传导通路的作用,它是在 P 物质刺激下通过转导激活脊髓 L₅ ~ S₂ 段内星形胶质细胞,使其活化产生炎性因子(TNF- α 、NO、NOS 等),进而促进脊髓 L₅ ~ S₂ 节段神经组织的炎性反应,促进疼痛的发生。并使用 SB203580 阻滞 P38MAPK 转导进行验证,注射 SB203580 后给予 P 物质刺激,发现星形胶质细胞活化有不同程度的降低,炎性因子也随之下降,疼痛症状出现缓解。由此推测,脊髓 L₅ ~ S₂ 段内 P38MAPK

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第一医院泌尿外科

通讯作者:修有成,电子信箱:1481177824@qq.com

途径在慢性前列腺痛的发病机制中起到重要的转导和促进作用,而 P38MAPK 抑制剂通过阻滞 P38MAPK 途径显示出很好抑制疼痛的作用,虽然其止痛机制还没有完全清楚,但在未来治疗这种慢性病理性疼痛可能具有良好的前景。

二、C - fos 蛋白与慢性前列腺炎疼痛症状相关性

C - fos 基因是近几年发现的一种参与中枢神经系统信号转导及调控的重要基因。它是一种细胞原癌基因,正常情况表达量甚少,但在多种影响因素(机械刺激、疼痛刺激、热刺激等)刺激下可以诱导其表达上调,使其转录出 mRNA,在细胞内合成 Fos 蛋白,参与一系列后期的转导和调节作用。另外,C - fos 基因的表达还会受其刺激强度的影响,在体现中枢神经对外界刺激的早期应激反应中具有很好的代表性。研究表明 C - fos 基因与机体的疼痛调节有密切的关系,C - fos 基因在诱导激活后合成 fos 蛋白,经过一系列修饰后结合阿片肽基因,通过调节中枢神经系统的阿片肽水平来控制机体痛觉,此外合成的 Fos 蛋白还可以参与脊髓内炎症的调节,对神经源性疼痛起促进作用。近几年,不少学者证实慢性前列腺炎的疼痛机制很可能与之有关。刘迎嘉等^[9]进行了 C - fos 在慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征大鼠脊髓 L₅ ~ S₂ 段中表达的实验研究。采用自身免疫方式对 Wistar 大鼠进行造模,造模成功后,进行检测机械刺激的缩足阈(PWT)、脊髓 L₅ ~ S₂ 段中 C - fos 的表达量。结果与对照组相比,模型组中大鼠前列腺组织成功出现炎性改变、PWT 下降,而且 C - fos 的阳性表达也显著上调。认为可能是脊髓 L₅ ~ S₂ 节段内接受前列腺部转导的伤害性信号增加了兴奋性氨基酸的释放,并作用于(兴奋性氨基酸)NMDA 受体,促进神经细胞 Ca²⁺ 内流结合钙调素,激活蛋白激酶使蛋白因子磷酸化,诱导 C - fos 基因表达参与 L₅ ~ S₂ 段内炎性调节。也有研究认为 C - fos 参与炎性调节是通过活化星形胶质细胞的作用,C - fos 途径可能是 P 物质(SP)刺激活化脊髓 L₅ ~ S₂ 段内星形胶质细胞的一种通道,而脊髓 L₅ ~ S₂ 段内星形胶质细胞的活化在前列腺神经病理性疼痛的发病机制上起到了重要的作用,其活化后分泌或促进多种炎性因子(如 TNF - α、NO、NOS 等)参与神经组织的炎性改变,促进疼痛症状的发生^[10]。从这一点上,C - fos 途径对前列腺痛的发生起到促进的作用。虽然目前其具体的机制还没有完全研究清楚,但也给研究治疗慢性前列腺炎疼

痛提供了新思路。

三、BNP/NPR - A 与慢性前列腺炎疼痛症状相关性

钠尿肽(NP)是一类神经肽,在机体调节机制中具有重要的作用。B 型钠尿肽(brain natriuretic peptide,BNP)是钠尿肽的一种,主要由心肌细胞合成,其有 3 种受体(NPR - A、NPR - B、NPR - C),NPR - A 是最主要的一个。以往因为发现 BNP/NPR - A 在心脑血管系统疾病中有重要的作用,所以对其的研究主要集中于心脑血管系统,而其他方面的探索较少。近几年,Cao 等^[11]发现 BNP/NPR - A 在神经系统中也广泛表达,与机体的疼痛调节存在很大的关系。陈志武等^[12]曾做过关于脑钠肽的镇痛效果及发生机制的相关研究,发现小鼠注射脑钠肽能明显降低甲醛的致痛作用,并且还伴随着中枢系统中的 Ca²⁺ 流动和 NO 表达的改变。Zhang 等^[13]研究发现,当伤害性感觉神经纤维受刺激时,在其末端分泌脑钠肽(BNP),作用于突触前的 NPR - A 受体,使兴奋性突触传导产生抑制,降低了脊髓背角神经节神经元的兴奋性,产生抑制疼痛的作用。在此基础上,很多研究者对 BNP/NPR - A 与慢性前列腺炎的相关性进行了探索。Xie 等^[14]利用 SD 大鼠制造慢性前列腺炎动物模型,并检测造模成功后其脊髓 L₅ ~ S₂ 段内 BNP/NPR - A 表达变化。发现模型组大鼠与对照组相比,BNP/NPR - A 在造模后 3、7 天的表达量明显增高,10 天时表达无差异性。这就肯定了脊髓 L₅ ~ S₂ 段内 BNP/NPR - A 与前列腺炎疼痛存在某种相关性。Chen 等^[15]进一步研究发现疼痛模型脊髓鞘内注射 BKca 激活剂,可以降低伤害性神经纤维的传导,而 BNP 有 BKca 活化剂的作用。由此推测 BNP 是通过活化 BKca,降低伤害性神经纤维传导而发挥对慢性前列腺炎的镇痛作用。其机制有研究认为,当脊髓 L₅ ~ S₂ 段内 BNP 高表达时,通过结合 NPR - A 受体促进 cGMP 的转化,使之激活 PKG - 1 及 BKca 磷酸化来影响细胞 K⁺ 外流和 Na⁺ 内流来产生痛觉阈值升高,以致伤害性刺激信号转导下降,起到前列腺镇痛作用^[16,17]。Xie 等^[14]的实验中,脊髓 L₅ ~ S₂ 段内 BNP/NPR - A 在造模后 3、7 天的表达差异明显,10 天后便无统计学差异,BNP/NPR - A 的高表达很可能是机体疼痛前期抑制刺激反应而产生的,在后期痛觉敏化后抑制发生了减弱,相应 BNP/NPR - A 的表达也出现下降,正如 10 天后的结果(对比无差异)。所以,脊髓 L₅ ~ S₂ 节段内 BNP/NPR - A/PKG/BKca 信号通路在前

列腺的镇痛机制中发挥了重要的作用,是今后研究前列腺炎症疼痛治疗的重要对象。

四、CGRP 与慢性前列腺炎疼痛症状相关性

降钙素基因相关肽(calcitonin - gene - related peptide, CGRP)是一种由 37 个氨基酸残基组成的生物活性多肽,主要分布于机体内神经系统和心血管系统。以往证实在神经系统内 CGRP 是通过与受体结合,激活相关酶化反应分解 ATP,影响 cAMP 的产生来发挥生物学效应的。近几年,不少研究者认为 CGRP 与机体神经病理性疼痛关系密切,脊髓背角和背根神经节(DRG)内的 CGRP 会在神经病理性疼痛时发生明显上升。张晓英等^[18]使用 5% 甲醛在大鼠左足跖皮下注射制作动物疼痛模型,发现模型组与其他对照组相比,脊髓相应节段中的 CGRP 含量明显增高。Takahashi 等^[19]发现在关节炎动物模型中,当慢性疼痛产生时,脊髓背根神经节中的 CGRP 同样高表达,经过体外冲击波治疗后,伴随着疼痛症状的减轻, CGRP 的含量也出现下降趋势。有研究表明脊髓内 CGRP 具有促进伤害性刺激信号转导和形成痛觉过敏的作用,其机制可能与 CGRP 增加 NO 的释放以及增强 N - 甲基 - D - 天冬氨酸(NMDA)和 A - 氨基羟甲基异恶唑(AMPA)受体活动有关^[20,21]。NO 的释放会降低疼痛阈值,促进疼痛的发生,NMDA 和 AMPA 受体是脊髓内兴奋性氨基酸受体的一种, CGRP 增强 NMDA 和 AMPA 受体活性后,可以增强脊髓背角神经元的兴奋性而促进疼痛过敏。现在认为慢性前列腺炎痛可能与脊髓 L₅ ~ S₂ 节段中 CGRP 的高表达有关。陈瑾歆等^[22]对慢性前列腺炎痛大鼠模型在脊髓 L₅ ~ S₂ 段背角中 CGRP 表达量进行分析,发现模型组大鼠的 CGRP mRNA 表达明显比对照组增高。Huang 等^[23]利用 3% λ - 角叉菜胶制作造的慢性前列腺炎大鼠模型,发现造模后 2、4 周在模型鼠 L₅ ~ S₁ 段的脊髓背根神经节和脊髓背角中 CGRP 的表达都异常活跃。由此推测 CGRP 对慢性前列腺炎痛起重要的促进作用,但具体机制目前还没完全清楚,只是存在各种推测和假说。例如, CGRP 参与前列腺炎痛的调节可能与脊髓 L₅ ~ S₂ 段内 NO 的释放和 NMDA 和 AMPA 受体的活化有密切关系,但在慢性前列腺炎的疼痛模型中还没有进行相关的实验。Pontari 等^[24]发现神经生长因子(NGF)可以促进慢性前列腺炎疼痛的发生、发展;而 Park 等研究证实前列腺炎性组织中的 NGF 增高可以引起脊髓 L₅ ~ S₂ 节段背角中 CGRP 的高表达,进而推测 CGRP 可能在 NGF 的调节作用下促进

了慢性前列腺炎疼痛的发生和维持。虽然机制不明,但对 L₅ ~ S₂ 节段中 CGRP 疼痛作用机制的研究将为今后治疗慢性前列腺炎痛提供了新的途径,还是值得我们继续探索的。

五、其他相关因素与慢性前列腺炎疼痛症状相关性

除了以上几种相关因素之外,还有不少因素都与慢性前列腺炎痛的发生和维持存在密切关系,例如脊髓 L₅ ~ S₂ 节段内 P 物质(SP)的产生、香草酸瞬时受体亚型 1(TRPV1)的高表达、小胶质细胞的活化等。研究表明前列腺组织受到炎性刺激时,会增加初级传入神经纤维末梢和 L₅ ~ S₂ 段脊髓背角神经元中 SP 的合成与分泌,SP 与其受体结合,通过一系列反应活化 L₅ ~ S₂ 段内的星形胶质细胞并促进其产生大量炎症因子参与前列腺炎痛的发生和维持。也有研究提出 SP 活化星形胶质细胞可能是通过 P38MAPK 和 C - fos 信号转导途径实现的,但具体机制还不明^[10]。TRPV1 的作用也逐渐被人们意识到,在慢性前列腺炎痛模型的脊髓 L₅ ~ S₂ 段背角神经元中其表达量都会显著增高,有研究者认为 TRPV1 可能是通过促进 L₅ ~ S₂ 段神经痛觉敏化,降低疼痛阈值来维持前列腺炎痛的发生。也有表示 L₅ ~ S₂ 段背根神经元内 P38MAPK 的活化可导致 TRPV1 高表达,增高的 TRPV1 可沿神经纤维到达前列腺炎性组织,对疼痛持续的起重要作用。关于小胶质细胞活化在慢性前列腺炎痛机制中作用,国内外研究都比较少,但也有少数发现,慢性前列腺炎痛大鼠模型 L₅ ~ S₂ 段内小胶质细胞是保持明显活化状态的,而且其内兴奋性氨基酸的表达也显著上升,运用胶质细胞活化抑制剂后,不但小胶质细胞活化率降低,兴奋性氨基酸也随之表达下降。推测脊髓 L₅ ~ S₂ 段内小胶质细胞是通过自身活化增加兴奋性氨基酸的产生,驱使疼痛敏化,而保持前列腺炎痛持续状态的。

目前,慢性前列腺炎的治疗还是一个很棘手的问题,尤其是疼痛症状,更是给患者带来很大的痛苦。从以上研究状况来看,慢性前列腺炎痛不单是原发病灶的原因,与支配盆底区域的脊髓 L₅ ~ S₂ 段的神经病理性改变也有很大关系。所以,针对慢性前列腺炎疼痛症状的治疗不能只局限于前列腺上,还应考虑到关于神经传导方面的因素。虽然很多机制都还没完全清楚,但对于它们的探索将会为今后的治疗发现新途径。

参考文献

- 1 张涛,杨承祥,王汉兵. p38MAPK 信号通路与疼痛的关系[J]. 中国疼痛医学杂志, 2012, 18(3): 177 - 180

- 2 Noguchi K, Okubo M. Leukotrienes in nociceptive pathway and neuropathic/inflammatory pain[J]. Biol Pharm Bull, 2011, 34(8): 1163 – 1169
- 3 严晓娣, 陈前波, 周双琼, 等. 鞘内注射 p38 MAPK 抑制剂对神经病理性疼痛大鼠脊髓背角脑源性神经营养因子表达的影响[J]. 第二军医大学学报, 2010, 31(8): 883 – 886
- 4 许力, 虞雪融, 黄宇光. P38 MAPK 抑制剂对神经病理性疼痛大鼠脊髓 TNF- α 合成的影响[J]. 基础医学与临床, 2012, 32(10): 1126 – 1131
- 5 Wen YR, Tan PH, Cheng JK, *et al.* Microglia: a promising target for treating neuropathic and postoperative pain, and morphine tolerance[J]. J Formosan Med Assoc, 2011, 110(8): 487 – 494
- 6 Zhang H, Liu L, Lu G, *et al.* Chemical irritation of the prostate sensitizes P(2)X(3) receptor – mediated responses in rat dorsal root ganglion neurons[J]. Neurourol Urodynam, 2011, 30(4): 612 – 618
- 7 宋波. 前列腺炎 SB203580 镇痛模型大鼠脊髓 p38MAPK 的表达变化及意义[J]. 解放军医学杂志, 2009, 34(6): 759 – 761
- 8 王强. p38mapk 与脊髓星形胶质细胞活化的关系及参与慢性前列腺痛的实验研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2009: 1 – 108
- 9 刘迎嘉, 宋国宏, 张晨. P 物质、c-fos 在慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征大鼠脊髓中的表达[J]. 中华男科学杂志, 2015 年, 21(8): 681 – 686
- 10 张恒, 周占松, 刘丽梅, 等. P 物质刺激下脊髓星形胶质细胞活化中磷酸化 P38 丝裂素活化蛋白激酶和 c-fos 的表达及作用[J]. 第三军医大学学报, 2006, 28(21): 2163 – 2166
- 11 Cao LH, Yang XL. Natriuretic peptides and their receptors in the central nervous system[J]. Prog Neurobiol, 2008, 84(3): 234 – 248
- 12 陈志武, 方明, 马传庚, 等. 脑钠肽镇痛作用及机制的研究[J]. 中国药理学通报, 1997, 13(6): 538 – 540
- 13 Zhang FX, Li XJ, Gao LQ, *et al.* Inhibition of inflammatory pain by activating B – type natriuretic peptide signal pathway in nociceptive sensory neurons. [J]. Neurosci, 2010, 30(32): 10927 – 10938
- 14 Xie WJ, Sun T, Yang XR. Expressions of BNP and NPR – A in rat

- models of chronic nonbacterial prostatitis and their significance[J]. Natl Androl, 2012, 18(3): 204 – 207
 - 15 Chen SR, Cai YH. Plasticity and emerging role of BKCa channels in nociceptive control in neuropathic pain. [J]. JNeurochem, 2009, 110(1): 352 – 362
 - 16 Wieland T, Ruth P, Zhou XB, *et al.* Dual role of protein kinase C on BK channel regulation. [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(17): 8005 – 8010
 - 17 Wiebke KG, Achim S. A novel signaling pathway that modulates inflammatory pain[J]. J Neurosci, 2011, 31(3): 798 – 800
 - 18 张晓英, 杨国栋, 余永华, 等. 疼痛模型大鼠下丘脑和脊髓 CGRP 的含量变化[J]. 川北医学院学报, 2008, 23(2): 109 – 111
 - 19 Takahashi N, Wada Y, Ohtori S, *et al.* Application of shock waves to rat skin decreases calcitonin gene – related peptide immunoreactivity in dorsal root ganglion neurons[J]. Auton Neurosc Basic Clin, 2003, 107(2): 81 – 84
 - 20 邱新毓, 鲁亚成, 李金莲. CGRP 样阳性终末在脊神经结扎模型大鼠脊髓背角浅层内的表达变化[J]. 神经解剖学杂志, 2013, 29(5): 498 – 502
 - 21 Schmidtko A, Tegeder I, Geisslinger G. No No, no pain? The role of nitric oxide and cGMP in spinal pain processing[J]. Trends Neurosci, 2009, 32(6): 339 – 346
 - 22 陈瑾歆, 李云祥, 王安果, 等. 慢性前列腺炎模型大鼠脊髓背角降钙素基因相关肽表达的测定[J]. 中国疼痛医学杂志, 2011, 17(8): 498 – 500
 - 23 Huang BX, Cao WL, Huang X, *et al.* Expressions of transient receptor potential A1 and related inflammatory factors in the rat model of prostatic inflammation. [J]. Natl J Androl, 2015, 21(1): 23 – 30
 - 24 Pontari MA, Ruggieri MR. Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome[J]. J Urol, 2008, 179(5): 839 – 845
- (收稿日期: 2015 – 10 – 28)
- (修回日期: 2015 – 11 – 06)

(上接第 189 页)

- 12 Soman P, Fozdar DY, Lee JW, *et al.* A Three – dimensional polymer scaffolding material exhibiting a zero poisson's Ratio[J]. Soft Matter, 2012, 8(18): 4946 – 4951
- 13 Gao G, Schilling AF, Hubbell K, *et al.* Improved properties of bone and cartilage tissue from 3D inkjet – bioprinted human mesenchymal stem cells by simultaneous deposition and photocrosslinking in PEG – GelMA[J]. Biotechnol Lett, 2015, Epub ahead of print
- 14 Zhang W, Lian Q, Li D, *et al.* Cartilage repair and subchondral bone migration using 3D printing osteochondral composites: a one – year – period study in rabbit trochlea[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 746138
- 15 Lee JW, Ahn GS, Kim DS, *et al.* Microelectronic Engineering, 2009, 86: 1465 – 1467
- 16 Yao Q, Wei B, Liu N, *et al.* Chondrogenic regeneration using bone marrow clots and a porous polycaprolactone – hydroxyapatite scaffold by three – dimensional printing[J]. Tissue Eng Part A, 2015, 21(7

- 8): 1388 – 1397
 - 17 Cui X, Gao G, Yonezawa T, *et al.* Human cartilage tissue fabrication using three – dimensional inkjet printing technology[J]. J Vis Exp, 2014, 10(88). doi: 10.3791/51294
 - 18 Schuurman W, Klein TJ, Dhert WJ, *et al.* Cartilage regeneration using zonal chondrocyte subpopulations: a promising approach or an overcomplicated strategy? [J]. J Tissue Eng Regen Med, 2015, 9(6): 669 – 678
 - 19 Lee JS, Hong JM, Jung JW, *et al.* 3D printing of composite tissue with complex shape applied to ear regeneration[J]. Biofabrication, 2014, 6(2): 024103
 - 20 Müller M, Becher J, Schnabelrauch M, *et al.* Printing thermoresponsive reverse molds for the creation of patterned two – component hydrogels for 3D cell culture[J]. J Vis Exp, 2013, 10(77): e50632
- (收稿日期: 2015 – 10 – 12)
- (修回日期: 2015 – 11 – 03)