

[21] Schlaich MP, Lambert E, Kaye DM, et al. Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and Angiotensin neuromodulation [J]. Hypertension, 2004, 43(2):169-175.

[22] Mancia G, Laurent S, Agabiti Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European society of hypertension task force document [J]. J Hypertens, 2009, 27(11):2121-2158.

· 综 述 ·

[23] 陈翔,秦永文. 顽固性高血压的诊治进展[J]. 内科理论与实践, 2009, 4(6):514-517.

[24] Thompson KA, Kar S, Makkar R, et al. Drug-resistant hypertension: is renal sympathetic denervation the answer [J]. Victor Curr Cardiol Rep, 2011, 13(2):93-95.

(收稿日期:2012-12-11 修回日期:2013-01-22)

Ⅲ型前列腺炎的疼痛机制研究

陈江川 综述,易善红 审校

(第三军医大学新桥医院泌尿外科,重庆 400030)

关键词:前列腺炎;疼痛;机制
doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.16.044 文献标识码:A 文章编号:1671-8348(2013)16-1902-03

Ⅲ型前列腺炎(chronic pelvic pain syndrome, CPPS)是男性生殖泌尿系统常见疾病之一,占慢性前列腺炎的 90% 以上。由于前列腺固有的解剖结构及生理特点,造成了Ⅲ型前列腺炎的临床表现五花八门,且治愈困难。虽然Ⅲ型前列腺炎并不是威胁生命的恶疾,但其严重影响该病患者的生活质量,是临床工作中的棘手问题。疼痛是Ⅲ型前列腺炎的主要临床症状,同时也是降低患者生活质量的主要因素之一。近年来,尽管对Ⅲ型前列腺炎疼痛发生的基础及临床研究较多,但是由于其发生发展的机制复杂,存在争议,目前的研究还远未阐明。本文就Ⅲ型前列腺炎疼痛发生机制的研究进展作一综述。

1 CPPS 疼痛特点

CPPS 的疼痛具有长期性、难治性及疼痛部位的多变性等特点^[1]。主要表现为长期、反复的骨盆区域、会阴部、下腹部、腰骶部的疼痛或不适,且疼痛范围并不仅仅局限于前列腺所在的固定解剖位置,而是分布在整个膀胱及尿道神经支配相关的骶神经支配区域,没有原发疾病的其他会阴部或下腹部也可能出现无诱因的自发性疼痛,且呈现出典型的内脏牵涉疼痛的特点。对现有镇痛治疗效果不佳,部分患者易复发^[2],一些患者在疼痛的同时伴有不同程度的尿频、尿急、排尿困难等排尿症状和性功能障碍, CPPS 的临床症状严重降低患者的生活质量。

2 CPPS 疼痛发生的神经调控机制

疼痛在生理意义上为对机体的警告信号,提示机体组织已经发生损伤或即将受到损伤,机体通过神经系统的应激调节引起机体的系列防御反应从而保护机体免受损伤。但是,长期伤害性的刺激存在将导致神经系统慢性损伤性改变,引起多种后续的病理、生理改变,从而导致疼痛及其他一些临床表现的发生。前列腺的疼痛症状与 L5~S2 段脊神经有关,临床上可见有些前列腺炎患者经治疗后,前列腺组织炎症消失后疼痛仍然存在或加重。Ishigooka 等^[3]在大鼠模型上发现,没有使用坦索罗新的大鼠前列腺炎模型组 P 物质的免疫反应区域在大鼠脊髓 L5~S2 节段,提示 CPPS 疼痛的原因很可能在于支配前列腺的 L5~S2 脊髓段的继发病变, P 物质在 CPPS 疼痛的发生、发展中起重要作用。而 Yang 等^[4]发现 CPPS 患者会阴部及盆底部对热和痛的敏感性发生了改变,提示 CPPS 出现了中枢神经系统的敏感性增高现象。且这些中枢神经系统敏

感性增高后,即便去除诱发因素,其中枢神经的敏感性增高现象依然存在^[5]。胶质细胞是一类广泛分布于中枢和周围神经系统中的支持细胞,包括脊椎动物中枢神经系统中的少突胶质细胞和星形胶质细胞以及周围神经系统中的神经鞘细胞,起到支持、营养和稳定内环境的作用。胶质细胞与神经元、血管之间可进行双向通信。越来越多的研究表明胶质细胞,主要是小胶质细胞与星形胶质细胞,不仅仅起支持和营养神经作用,还参与中枢对疼痛的调控中。张水文等^[6]在大鼠 CPPS 模型中发现胶质细胞活化参与了前列腺炎性疼痛的过程,有可能与慢性前列腺炎疼痛的慢性持续性、难治性疼痛的特点有关。Lee 等^[7]采用电诊断试验和热敏感试验分析证明, CPPS 患者产生会阴部疼痛是由于对有害的热刺激所诱发的感觉异常所致,而大的有髓鞘躯体神经在 CPPS 病理、生理中改变不大,它是由无鞘的 C 类纤维介导的。据此推测, CPPS 患者 C 纤维对有害刺激反应十分敏感,并且缓激肽、白介素、肿瘤坏死因子、巨噬细胞移动抑制因子等炎症介导物质能够诱导 C 纤维的增生聚集。

3 下尿路上皮功能障碍

间质性膀胱炎(interstitial cystitis, IC)是一种以膀胱及下腹部区疼痛,伴尿频、尿急等排尿症状为临床表现的一种慢性疾病。目前的研究表明, IC 与 CPPS 有一些相同的发病机制,包括感染、神经敏感性增高、肥大细胞聚集、炎性介质的介导等,因此,下尿路上皮细胞功能障碍可能是引起 IC 疼痛症状发生的主要机制。正常的膀胱上皮有一层以氨基葡聚糖(GAG)为主要成分的保护层,起阻止尿液中的 K 离子重吸收,损伤膀胱肌层及支配神经。IC 患者由于 GAG 缺陷或受损,引起上皮通透性增加,钾离子重吸收,导致患者尿频、尿急等排尿症状与疼痛感产生。Parsons 等^[8]在 CPPS 患者中进行了临床症状问卷调查与膀胱敏感性试验,结果有 80% 的患者表现为疼痛与尿频、尿急、排尿困难等症状。在膀胱黏膜受损之前, KCl 溶液与 NaCl 溶液注入膀胱都不会引起疼痛及排尿症状,而膀胱黏膜损伤后,只有 KCl 引起疼痛与排尿症状。提示下尿路上皮损伤后, K 离子是导致患者排尿症状与疼痛不适症状的主要原因。Parsons 等^[9]在随后的临床药物实验中发现了支持这一发病机制的证据,硫酸戊聚糖钠(PPS)能够修复膀胱黏膜上皮,是被 FDA 惟一批准的用于临床治疗 IC 的药物,通过随机、双

盲、空白对照等临床实验发现 PPS 能够显著改善 IC 患者的临床症状,PPS 在实验中同样能够缓解 CPPS 疼痛及排尿症状,提高患者的生活质量。通过比较 IC 与 CPPS 临床症状、钾离子敏感试验、药物治疗效果共同反应,提示 IC 与 CPPS 都有着下尿路上皮功能障碍这一相同的发病因素。尽管正常血钾浓度为尿液钾浓度的 10 倍,但由于尿路上皮构成的屏障,阻止 K^+ 离子渗入上皮,而在病理条件下尿路上皮通透性增高, K^+ 离子从上皮外组织中渗入上皮,刺激神经,引起疼痛。

4 白细胞介素-10(IL-10)

细胞因子是免疫细胞和炎症细胞产生的调节局部和全身免疫反应的小分子蛋白,主要以自分泌和旁分泌产生^[10]。细胞因子分为 3 类:前炎细胞因子、抗炎细胞因子、调节细胞因子。目前,18 种细胞因子以白细胞介素(interleukin,IL)命名,已发现的细胞因子总数超过 30 种^[11]。IL-10 是抗炎因子中的一种,IL-10 是最早在大鼠体内发现的一种由 Th2 细胞分泌的细胞因子,后来的研究发现单核细胞、B 淋巴细胞、角质细胞和多种肿瘤细胞以及 Th1 细胞均可分泌 IL-10^[12]。IL-10 具有抗炎及免疫抑制功能,能够抑制 IL-2、IFN- γ 及促炎因子的产生和释放;减少免疫受体 MHC II 的表面表达;能抑制人的 Th2 细胞,导致细胞增生和细胞因子的产生减少^[13]。近年来,IL-10 在诸多疾病中被发现异常表达,如前列腺炎、前列腺癌、脓血症、肾癌、心衰、呼吸衰竭、类风湿关节炎等^[14-15]。IL-10 在临床 III 型慢性前列腺炎患者的前列腺液中异常表达,并在多个 III 型慢性前列腺炎动物模型中观察到 IL-10 的表达增加。Miller 等^[16]研究了在 CPPS 患者的精浆中 IL-10、INF- α 、IL-2 和 IFN- γ 水平明显高于对照组,细胞因子 IL-8 水平与抗炎细胞因子 IL-10 水平呈负相关;研究还发现患者 IL-10 水平与患者的疼痛症状成正比,即 IL-10 越高,患者疼痛症状越严重。He 等^[17]研究了 CP 患者前列腺分泌物中 IL-2、IL-10 和 TNF- α 发现,II 型和 IIIa 型前列腺炎患者前列腺液中 IL-10、TNF- α 显著高于 IIIb 患者和健康对照组,且 TNF- α 水平与白细胞计数呈正相关,IL-10 水平与 NIH-CPSI 评分呈正相关,提示 IL-10、TNF- α 可能在慢性前列腺炎的发生、发展中起着重要作用,这与 Miller 等的研究结果相似。二者的研究结果提示,IL-10 水平是可能评价 CP 疗效的一个很好指标,从而推测对于 CPPS 患者疼痛症状的治疗,阻断 IL-10 的分泌可能是一个非常有价值的研究。

5 肥大细胞(mast cell)

肥大细胞是由骨髓的多功能祖细胞发育而成,多功能祖细胞从骨髓中游离而出,到达迁移地点后在血管外周分化成熟并散发出颗粒。肥大细胞被激活后可释放多种生物活性物质,这些活性物质与机体内相应的受体结合后会引起各种生理和病理变化,肥大细胞的功能主要体现在它的分泌功能上。肥大细胞能够释放白细胞三烯、组胺、血管收缩素等细胞因子,及多种 IL 如 IL-3、IL-4、IL-6、IL-13 等;还包括多种特异性蛋白水解酶^[18]。在大鼠 III 型慢性前列腺炎的实验模型的前列腺组织切片中发现了肥大细胞的异常增加^[19-20],提示肥大细胞在 III 型前列腺炎的病理过程中有着重要的作用。肥大细胞在神经生长因子(NGF)的介导下能够使周边组织的神经敏感性增高^[21],Miller 等^[16,22]在 CPPS 的患者的精液中发现,CPPS 患者精液中的 NGF 浓度直接与其疼痛症状呈正相关,在以前的研究中已经证明 NGF 的浓度增高会引起外周组织中的神经元敏感度增高与神经元数量增加。Busse 等^[23]在大鼠过敏性支气管炎动物模型中观察到肥大细胞一旦被激活,即释放其已预先合成的和新产生的介质执行其生物学功能。这些介质包括组胺、肝素、蛋白酶以及一系列的细胞因子如 IL-10、IL-4、

IL-5、IL-6 和 IL-13 等,张慧云等^[24]在大鼠模型中发现刺激肥大细胞可以分泌 IL-10,肥大细胞促进 IL-10 分泌的信号通路为 Akt 信号通路。Done 等^[25]在大鼠 CPPS 动物模型中发现,CPPS 模型组较正常对照组肥大细胞增生,降低 NGF 含量并不能使大鼠的疼痛行为减少,用肥大细胞稳定剂色甘酸钠的控制组大鼠的疼痛行为减少,提示肥大细胞与其中间产物在 CPPS 的疼痛发生机制中扮演了重要角色。

参考文献:

- [1] Wallner LP, Clemens JQ, Sarma AV, et al. Prevalence of and risk factors for prostatitis in African American men: the flint men's health study[J]. Prostate, 2009, 69(1): 24-32.
- [2] Anothaisintawee T, Attia J, Nickel JC, et al. Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and network meta-analysis [J]. JAMA, 2011, 305(1): 78-80.
- [3] Ishigooka M, Nakada T, Hashimoto T, et al. Spinal substance P immunoreactivity is enhanced by acute chemical stimulation of the rat prostate[J]. Urology, 2002, 59(1): 139-141.
- [4] Yang CC, Lee JC, Kromm BG, et al. Pain sensitization in male chronic pelvic pain syndrome: why are symptoms so difficult to treat[J]. J Urol, 2003, 170(6): 823-827.
- [5] Woolf CJ. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain[J]. Pain, 2011, 15(1): 12-15.
- [6] 张文水, 周占松, 宋波. 胶质细胞活化对慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征(CP/CPPS)大鼠脊髓背角 P 物质的影响[J]. 现代泌尿外科杂志, 2007, 12(8): 1009-1011.
- [7] Lee JC, Yang CC, Kromm BG, et al. Neurophysiologic testing in chronic pelvic pain syndrome: a pilot study[J]. Urology, 2001, 58(2): 246-250.
- [8] Parsons CL, Albo M. Intravesical potassium sensitivity in patients with prostatitis [J]. Urol, 2002, 168(6): 1054-1057.
- [9] Parsons CL, Rosenberg MT. Quantifying symptoms in men with interstitial cystitis/prostatitis, and its correlation with potassium-sensitivity testing [J]. Bju International, 2005, 95(1): 86-90.
- [10] De Oliveira, Sakata RK, Issy AM, et al. Cytokines and Pain [J]. Revista Brasileira De Anestesiologia, 2011, 61(2): 255-265.
- [11] Charles L, Raison, Lucile C, et al. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression [J]. Trends Immunol, 2006, 27(1): 24-31.
- [12] Asadullah K, Sterry W, Volk HD. Interleukin-10 therapy review of a new approach [J]. Pharmacol Rev, 2003, 55(2): 241-269.
- [13] Goff WL, Johnson WC. IL-4 and IL-10 inhibition of IFN-gamma- and TNF-alpha-dependent nitric oxide production from bovine mononuclear phagocytes exposed to babesia bovis merozoites [J]. Veterinary Immunol and Immunopathol, 2002, 84(3): 237-251.
- [14] Shen X, Ming A, Li X, et al. Nanobacteria: a possible etiology for type III prostatitis [J]. Urol, 2010, 184(3): 364-369.

[15] Schmit A,Carol M. Dose-effect of interleukin-10 and its immunoregulatory role in Crohn's disease[J]. European Cytokine Network,2002,13(3):298-305.

[16] Miller LJ,Fischer KA,Goralnick SJ,et al. Nerve growth factor and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome[J]. Urology,2002,59(5):603-605.

[17] He L,Wang Y,Long Z,et al. Clinical signifcance of IL-2, IL-10,and TNF- α in prostatic secretion of patients with chronic prostatitis[J]. Urology,2010,75(3):654-657.

[18] Franceschini B,Ceva-Grimaldi G,Ruaso C, et al. The complex functions of mast cells in chronic human liver diseases[J]. Dig Dis Sci.2006,51(12):2248-2256.

[19] Donadio AC. Depiante-Depaoli M. Inflammatory cells and MHC class II antigens expression in prostate during time-course experimental autoimmune prostatitis development [J]. Clin Immunol Immunopathol,1997,85(2):158-161.

[20] Mendes LO, Amorim JP, Teixeira GR, et al. Mast cells and ethanol consumption;interactions in the prostate, epididymis and testis of UChB rats[J]. Am J Reprod Immunol,2011,66(3):170-178.

[21] Yang CQ,Wei YY,Zhong CJ,et al. Essential role of mast cells in the visceral hyperalgesia induced by T. spiralis infection and stress in rats[J]. Mediators Inflamm,2012,48(14):962-969.

[22] Rudick CN,Schaeffer AJ,Thumbikat P. Experimental autoimmune prostatitis induces chronic pelvic pain[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol,2008,294(11):1268-1270.

[23] Busse PJ,Zhang TF,Schofield B,et al. Decrease in airway mucous gene expression caused by treatment with antitumor necrosis factor alpha in a murine model of allergic asthma[J]. Ann Allergy Asthma Immunol,2009,103(4):295-303.

[24] 张慧云,马文静,何韶衡. RANTES 对肥大细胞系 P815 细胞分泌 IL-10 的诱导作用及其机制[J]. 免疫学杂志,2011,27(2):108-111.

[25] Done JD,Rudick CN. Role of mast cells in male chronic pelvic pain[J]. J Urol,2012,187(14):1473-1482.

(收稿日期:2012-12-08 修回日期:2013-01-18)

· 综 述 ·

激光共聚焦扫描显微镜在皮肤科的应用进展及评价

李彦希,黎 智,陶轶妮 综述,刁庆春 审校
(重庆市第一人民医院皮肤科,重庆 400011)

关键词:显微镜检查,共焦;银屑病;白癜风;黑色素瘤
doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.16.045 文献标识码:A 文章编号:1671-8348(2013)16-1904-03

传统的皮肤病理工作通过从患者的患处获取组织后经脱水、包埋、染色、切片等过程,对其进行诊断,这是长期以来皮肤科医生公认为作为诊断“金标准”一种诊断方法。由于其有创、耗时较长、局限于取材组织、取材部位易形成疤痕、有感染的风险、受到样本染色等的影响,因此,创建无创诊断系统的需求日益增加。1957 年,Minsky 首次阐明扫描共聚焦显微镜技术的基本原理,1985 年,Wiijanedts 第 1 次成功地用其演示了用荧光探针标记的生物材料的光学横断面,标志着共聚焦激光显微镜(confocal laser scanning microscopy,CLSM)的关键技术已基本成熟;直到 1995 年激光共聚焦扫描显微镜首次对人的皮肤组织成像。本文对 CLSM 的基本原理以及皮肤科的应用进展进行阐述。

1 CLSM 工作原理

激光共聚焦扫描显微镜是利用激光作为点光源,在传统光学显微镜基础上采用共轭聚焦原理,在体内或体外的组织内产生小光斑,最终反射光通过针孔传输到探测仪成像,在计算机辅助下对所观察的对象进行数字图像处理的一套观察、分析和输出系统的一种新型成像技术。主要由显微镜光学系统、扫描装置、激光光源及检测系统 4 部分构成。皮肤 CT 是应用激光共聚焦扫描显微镜原理,在计算机辅助下的一种新型成像技术。CLSM 是一个基于光学共聚焦原理,利用计算机三维断层成像技术,获取高分辨率图像的成熟的影像分析技术,它能直观、实时、动态和无创地观测皮肤病发生、发展、皮损情况及其治疗疗效,其主要的优势在于能在短时间内用无创的方式在体

内或体外获得光学图像,并且这些图像是在表皮或者真皮浅层不同深度,与表皮相平行的方向得到的,它并不需要物理切割样本^[1]。CLSM 的缺陷在于它的检测范围局限于激光能到达组织的深浅,只能到达真皮浅层部位。激光扫描共聚焦显微镜功能强大,与其他的生物学技术(如免疫组化、原位杂交技术等)相结合,使其检测范围进一步扩大。

2 CLSM 的主要观察内容

对于正常皮肤将 CLSM 与组织病理标本对照显示具有良好的对应关系,角质层具有较高折射率,显示为粗糙的表面和裂隙,颗粒层的表现为明亮的颗粒状的胞质围绕着大的较暗的区域即胞核,这些颗粒状的物质实际为细胞器和一些微观结构,其下方的棘细胞体积小于颗粒层的细胞,呈蜂窝状的致密结构,基底层细胞比棘层细胞更为明亮,在基底细胞层的色素细胞表现为明亮的盘状,在真皮乳头层可观察到毛细血管和红细胞,在真皮乳头层及网状层还可看见交错分布的胶原纤维和胶原纤维束,之间有暗色间隙^[2]。曝光部位或肤色较深的皮肤角质层更为明亮,并且曝光部位皮肤的角质层的裂隙和起皱现象更为明显,真皮乳头层的排列更为不规则。因此,可以应用 CLSM 观察真表皮交界处胶原纤维的分布和数量,以及光老化部位和光保护部位弹力纤维的主要分布情况^[3-4]。而传统的检查方法则需要通过活体组织检查和弹力纤维的染色,不仅有创性,耗费时间也很长。还可应用 CLSM 观察在不同人种表皮神经分布,在病变和正常皮肤神经分布差异,观察汗腺的分布和神经支配情况,神经再生模式^[5]等。同时,在离子导入、