

- [12] Butkevich E, Hülsmann S, Wenzel D, et al. Drebrin is a novel connexin-43 binding partner that links gap junctions to the submembrane cytoskeleton[J]. *Curr Biol*, 2004, 14(8):650-658.
- [13] Olk S, Turchinovich A, Grzendowski M, et al. Proteomic analysis of astroglial connexin43 silencing uncovers a cytoskeletal platform involved in process formation and migration[J]. *Glia*, 2010, 58(4):494-505.
- [14] Xu X, Francis R, Wei CJ, et al. Connexin 43-mediated modulation of polarized cell movement and the directional migration of cardiac neural crest cells[J]. *Development*, 2006, 133(18):3629-3639.
- [15] Becker DL, Thrasivoulou C, Phillips AR. Connexins in wound healing; perspectives in diabetic patients[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1818(8):2068-2075.
- [16] Hervé JC, Derangeon M, Sarrouilhe D, et al. Gap junctional channels are parts of multiprotein complexes[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1818(8):1844-1865.
- [17] Liu X, Hashimoto-Torii K, Torii M, et al. The role of ATP • 综 述 •
- signaling in the migration of intermediate neuronal progenitors to the neocortical subventricular zone[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(33):11802-11807.
- [18] Zoidl G, Dermietzel R. Gap junctions in inherited human disease[J]. *Pflugers Arch*, 2010, 460(2):451-466.
- [19] Pfenniger A, Wohlwend A, Kwak BR. Mutations in connexin genes and disease[J]. *Eur J Clin Invest*, 2011, 41(1):103-116.
- [20] Cina C, Maass K, Theis M, et al. Involvement of the cytoplasmic C-terminal domain of connexin43 in neuronal migration[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(7):2009-2021.
- [21] Laird DW. Life cycle of connexins in health and disease[J]. *Biochem J*, 2006, 394(Pt 3):527-543.
- [22] Sin WC, Crespin S, Mesnil M. Opposing roles of connexin43 in glioma progression[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1818(8):2058-2067.

(收稿日期:2012-09-08 修回日期:2013-02-22)

α_1 肾上腺素能受体与前列腺炎研究进展

秦国东 综述,肖明朝[△]审校

(重庆医科大学附属第一医院泌尿外科,重庆 400016)

关键词:受体,肾上腺素能 α_1 ; 肾上腺素能 α 拮抗剂;钙通道;炎症;前列腺炎

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.15.041

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)15-1781-03

前列腺炎是泌尿外科的常见疾病,具有病因复杂、病程迁延不愈、治愈困难、易于反复等特点,长期发病对患者生活质量造成严重影响^[1-2]。肾上腺素能 α_1 受体阻滞剂对尿道、膀胱颈及前列腺部位平滑肌的兴奋性具有选择性的阻断作用,有助于组织松弛,减轻尿道阻力,缓解功能性尿道梗阻^[3-5],是治疗前列腺炎的基本药物。然而,有一些研究肯定肾上腺素能 α_1 受体阻滞剂治疗前列腺炎疗效显著^[3-5],也有一些研究得出不同的结论^[6-7]。众多研究提示, α_1 受体阻滞剂可能对未治疗过或新诊断的前列腺炎患者疗效优于慢性、难治性患者,较长程(12~14周)治疗效果可能优于较短程治疗^[8]。那么,为何会出现 α_1 受体阻滞剂对未治疗或新诊断的前列腺炎患者疗效优于慢性、难治性患者?除了不同的病因、发病机制及个体的差异外,前列腺部位 α_1 肾上腺素受体(α_1 -adrenoceptor, α_1 -AR)的数量、反应性是否会随着炎症的发生、发展以及治疗的时程呈动态性发展,目前此方面的研究很少。了解 α_1 -AR 与前列腺炎发生、发展的关系,对前列腺炎的发病机制,以及不同时期采取不同治疗方案有重要意义。

1 α_1 -AR 在前列腺中的分布

α_1 -AR 的 3 种亚型(α_1 A、 α_1 B 和 α_1 D)广泛存在于人体各组织,依据数量多寡, α_1 A-AR 主要分布于肝脏、心脏、小脑和大脑皮层等部位; α_1 B-AR 主要存在于脾脏、肾脏和胚胎时期的脑组织; α_1 D-AR 则主要分布于大脑皮层和人类大血管上。在人类泌尿系统中, α_1 -AR 主要分布于前列腺、尿道和膀胱颈。早期的分子生物学研究证实在人类前列腺组织中, α_1 A-AR 占主

导地位(约 70%~100%),主要存在于前列腺基质中^[9],而 α_1 B-AR 和 α_1 D-AR 在前列腺中存在较少。Kojima 等^[10]对 61 例良性前列腺增生(benign prostate hyperplasia, BPH)患者分别用坦索罗辛和萘哌地尔治疗 12 周后用定量 RT-PCR 对两组患者前列腺组织 α_1 -AR 亚型进行检测发现, α_1 A-AR 和 α_1 D-AR 分别在两组中占主导地位,而 α_1 B-AR 在两组中的表达均较少。有研究通过对 BPH 患者前列腺组织进行免疫组化及实时定量 RT-PCR 检测发现前列腺组织中 α_1 A-AR 和 α_1 D-AR 亚型主要存在于前列腺基质,而且 α_1 A-AR 数量占主导地位,两种亚型 mRNA 的比值范围为 1.0~8.4。随着近年来药理实验方法及分子生物学研究的进展,在人类前列腺组织中主要存在 α_1 A-AR 和 α_1 D-AR 亚型的概念已达成共识。

2 α_1 -AR、钙通道与前列腺炎的关系

α_1 -AR 是 G 蛋白偶联受体,受体激活后,与 Gq 蛋白偶联,激活磷脂酶 C,将细胞膜上的磷脂酰肌醇水解成三磷酸肌醇和二酰甘油,使贮存在内质网中的 Ca^{2+} 释放,细胞质内 Ca^{2+} 升高,激活肌凝蛋白轻链激酶,从而使血管或各组织部位平滑肌收缩引起血压升高、功能性下尿路梗阻等症状。慢性前列腺炎病因及发病机制尚不明确,Wesselmann^[11]认为骨盆底肌群痉挛和(或)膀胱颈部功能紊乱,导致前列腺内尿液返流而引起的“化学性前列腺炎”可能是慢性非细菌性前列腺炎(chronic non-bacterial prostatitis, CNP)和慢性盆腔疼痛综合征(chronic pelvic pain syndrome, CPPS)发生的重要原因。有研究认为, K^+ 通过受损的上皮细胞进入前列腺基质,引起神经末梢去极

化而导致前列腺部位的疼痛及机能障碍,而神经末梢的去极化必定有 Ca^{2+} 通道的参与^[12]。张亮等^[13]通过建立慢性非细菌性前列腺炎大鼠模型,检测炎症模型组与正常对照组大鼠前列腺平滑肌细胞电压依赖 Ca^{2+} 通道定量表达的差异,结果表明,模型组大鼠前列腺平滑肌细胞细胞膜 L 型钙通道 $\text{CaV}1.2$ 数目上调, Ca^{2+} 内流增多,钙通道在慢性前列腺炎发病机制中可能具有一定作用。Walther 等^[14]通过对人体前列腺组织钙结合蛋白的检测表明,钙结合蛋白在前列腺平滑肌细胞中高表达,而且用 α_1 -AR 激动剂或去氧肾上腺素刺激后细胞内钙结合蛋白磷酸化水平显著升高,钙结合蛋白是 α_1 -AR 介导的前列腺平滑肌收缩的效应器。因此, α_1 -AR、钙通道在前列腺炎的发生、发展过程中起着重要的作用。

3 α_1 -AR、炎症反应与前列腺炎的关系

在生命活动中,机体通常通过兴奋交感神经系统释放儿茶酚胺类(肾上腺素和去氧肾上腺素)物质作用于免疫细胞/炎症细胞产生炎症性细胞因子对抗各种不利因素或外界损伤。 α_1 -AR 在固有免疫细胞中固定表达,儿茶酚胺类物质主要通过 α_1 -AR 作用于免疫细胞而产生炎症反应,这表明 α_1 -AR 参与了机体的炎症反应过程。Grisanti 等^[15]通过脂多糖(LPS)和 α_1 -AR 激动剂去氧肾上腺素(PE)共刺激人单核细胞和巨噬细胞,证实添加去氧肾上腺素后促炎性炎症介质白细胞介素-1 β (IL-1 β)的生成显著增多,同时观察到 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)的活性显著增高。有研究通过对稳定表达 α_1 -AR 亚型的 Rat-1 成纤维细胞添加不同的生物制剂(α_2 -AR 阻滞剂、 β -AR、 α_1 -AR 阻滞剂以及不同的信号通路抑制剂等)进行处理,结果表明 α_1 -AR 通过 p38MAPK 和核转录因子-kappa B(NF- κ B)等信号通路或 mRNA 的转录刺激 IL-6 的表达和分泌^[16]。He 等^[17]通过对泌尿外科门诊患者前列腺按摩液中细胞因子的检测,发现与健康人群和非炎症性 CPPS 患者相比,炎症性 CPPS 患者前列腺按摩液中 IL-10 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平显著升高,提示炎症因子的水平在 CPPS 的诊断、分类及治疗中具有重要意义。Sugimoto 等^[18]通过建立慢性非细菌性前列腺炎大鼠模型也检测到促炎性细胞因子 IL-1 β 和 TNF- α 等在模型组大鼠前列腺组织中显著升高,表明 IL-1 β 和 TNF- α 参与了慢性非细菌性前列腺炎的发病过程。综上所述, α_1 -AR 对前列腺组织中炎症的发生、发展具有重要影响。

4 α_1 -AR 与前列腺炎病因、发病机制的关系

慢性前列腺炎(chronic prostatitis, CP)病因学十分复杂,发病机制多样,存在广泛争议,可能是由一个始动因素引起,也可能一开始便是多因素的,其中一种或几种起关键作用并相互影响^[19],多数学者认为其主要病因可能是病原体感染、炎症和异常的盆底神经肌肉活动和免疫异常等共同作用的结果。在前列腺基质、包膜、膀胱颈和后尿道平滑肌存在 α_1 -AR,而占绝大部分的为 α_1 A-AR。一般认为这种功能性下尿路梗阻为下尿路 α_1 -AR 兴奋性增强所致。这其中所涉及到的机制包括:某些因素引起尿道括约肌过度收缩,导致膀胱出口梗阻与残余尿形成,造成尿液反流入前列腺,不仅可将病原体带入前列腺,也可直接刺激前列腺,诱发无菌的“化学性前列腺炎”,引起排尿异常和骨盆区域疼痛^[20];经久不愈的前列腺炎患者中一半以上存在明显的精神心理因素和人格特征的改变^[21],这些精神、心理因素的变化可引起自主神经功能紊乱,造成后尿道神经肌肉功能失调^[22],导致骨盆区域疼痛及排尿功能失调^[20];此外,前列腺痛患者往往容易发生心率和血压的波动,表明可能与自主神经反应有关^[23]。而自主神经兴奋释放儿茶酚胺类

物质可作用于免疫/炎症细胞或平滑肌细胞膜上的 α_1 A-AR,引起免疫/炎症反应或下尿路平滑肌收缩,导致前列腺发生免疫/炎症反应和盆腔疼痛综合症状。综上所述, α_1 -AR 与前列腺炎病因、发病机制密切相关。

5 α_1 -AR 阻滞剂治疗前列腺炎的争议

基于上述学说及理论, α_1 -AR 阻滞剂成为治疗前列腺炎的一线药物^[3]。而临床上对 α_1 -AR 阻滞剂治疗前列腺炎的效果却存在争议。在一组随机、双盲、安慰剂对照的临床实验中,Mehik 等^[24]比较了阿夫唑嗪、安慰剂及其他疗法(热水坐浴和抗炎药物治疗)对 CPPS 患者美国国立卫生研究院-慢性前列腺炎症状评分(NIH-CPSI)的影响,发现阿夫唑嗪明显改善 NIH-CPSI 评分,尤其是疼痛症状评分。同时研究还发现停用药物 6 个月后,阿夫唑嗪组和安慰剂组患者 NIH-CPSI 评分出现反复,提示停药可能导致阿夫唑嗪治疗效果消失。Nickel 等^[4]也完成了一项随机双盲实验,结果提示新诊断为 CP/CPPS 的患者连续服用阿夫唑嗪明显有效。Cheah 等^[25]通过对 100 例 20~50 岁未接受 α_1 -AR 阻滞剂治疗的 CPPS 患者治疗和随访发现,使用特拉唑嗪标准剂量方案治疗 14 周后患者对药物的初始反应、长期反应及耐受反应均高于安慰剂组。同样,Ye 等^[5]在临床试验中证实另一种 α_1 -AR 阻滞剂坦索罗辛对 CP/CPPS 患者具有较好的治疗效果。

然而,两项由美国国立卫生研究院(national institutes of health, NIH)执行的研究却得出如下结论,坦索罗辛^[6]和阿夫唑嗪^[7]对 CP/CPPS 患者的治疗效果并不优于安慰剂。第一个试验评估坦索罗辛,招募病程长、之前治疗彻底的患者。第二个试验评估阿夫唑嗪,招募早期诊断的患者,对 α_1 -AR 阻断剂治疗敏感性高。最终,在两组患者人群中, α_1 -AR 阻断剂治疗效果并不明显。

基于众多临床试验资料,有学者提出 α_1 -AR 阻滞剂可能对未治疗过或新诊断的前列腺炎患者疗效优于慢性、难治性患者,较长程(12~14 周)治疗效果可能优于较短程治疗^[8]。治疗效果差异的情况,除了不同的病因、发病因素及个体的差异外,前列腺部位 α_1 -AR 的数量、反应性是否会随着炎症的发生、发展以及治疗的时程呈动态性发展,有研究利用实时定量 PCR 技术证明,三种 α_1 -AR 亚型在大鼠前列腺尿道均有表达,并得出 α_1 A-AR > α_1 B-AR > α_1 D-AR,长期大剂量服用 α_1 -AR 阻滞剂可使大鼠尿道 α_1 A-AR mRNA 上调^[26]。Lluel 等^[27]在比较 6 月龄与 24 月龄雄性 SD 大鼠尿道体外试验中发现,成年大鼠与老年大鼠尿道对 KCL 的刺激反应相同,而对去氧肾上腺素引起的尿道收缩,老年大鼠的反应性大大降低,表明随着年龄的增加,由 α_1 -AR 介导的收缩反应降低。这两项研究或许分别从不同层面解释了 α_1 -AR 阻滞剂对新诊断、初治前列腺炎患者的疗效优于慢性、反复治疗的患者。

6 展 望

综上所述,本文就 α_1 -AR 在前列腺中的分布,与钙通道、炎症反应和前列腺炎的发生、发展,以及 α_1 -AR 阻滞剂治疗前列腺炎临床效果的争议等方面做了初步的总结,分析全文不难发现, α_1 -AR 在前列腺炎的发生、发展,治疗方面均起着重要的作用。并且, α_1 -AR 在前列腺炎组织中的数量以及反应性可能会随着病变的进展、治疗的时程呈动态性发展,目前这方面的临床以及动物层面的系统性实验还较缺乏。因此,对前列腺炎发展过程和治疗过程中 α_1 -AR 数量及反应性的研究或可为临床更好的治疗 CP/CPPS 提供新的思路。

参考文献:

- [1] Liang CZ, Li HJ, Wang ZP, et al. Treatment of chronic prostatitis in Chinese men[J]. *Asian J Androl*, 2009, 11(2): 153-156.
- [2] Krieger JN, Lee SW, Jeon J, et al. Epidemiology of prostatitis[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2008, 31 Suppl 1: S85-90.
- [3] 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): 78-86.
- [4] Nickel JC. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2008, 31 Suppl 1: S112-116.
- [5] Ye ZQ, Lan RZ, Yang WM, et al. Tamsulosin treatment of chronic non-bacterial prostatitis[J]. *J Int Med Res*, 2008, 36(2): 244-252.
- [6] Alexander RB, Probert KJ, Schaeffer AJ, et al. Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized double blind trial[J]. *Ann Intern Med*, 2004, 141(8): 581-589.
- [7] Nickel JC, Krieger JN, 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.
- [8] Lee SW, Liang ML, Yuen KH, et al. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome; role of alpha blocker therapy[J]. *Urol Int*, 2007, 78(2): 97-105.
- [9] Price DT, Lefkowitz RJ, Caron MG, et al. Localization of mRNA for three distinct alpha 1-adrenergic receptor subtypes in human tissues; implications for human alpha-adrenergic physiology[J]. *Mol Pharmacol*, 1994, 45(2): 171-175.
- [10] Kojima Y, Sasaki S, Kubota Y, et al. Expression of alpha1-adrenoceptor subtype mRNA as a predictor of the efficacy of subtype selective alpha1-adrenoceptor antagonists in the management of benign prostatic hyperplasia [J]. *J Urol*, 2008, 179(3): 1040-1046.
- [11] Wesselmann U. Neurogenic inflammation and chronic pelvic pain[J]. *World J Urol*, 2001, 19(3): 180-185.
- [12] Prostatitis PC, Cystitis I. Chronic pelvic pain and urethral syndrome share a common pathophysiology; lower urinary dysfunctional epithelium and Potassium recycling [J]. *Urol*, 2003, 62(6): 976-982.
- [13] 张亮, 梁朝朝, 张贤生, 等. 雌二醇诱导的慢性非细菌性前列腺炎大鼠前列腺平滑肌细胞电压依赖钙离子通道的定量表达[J]. *中华男科学杂志*, 2010, 16(4): 295-299.
- [14] Walther S, Strittmatter F, Roosen A, et al. Expression and alpha1-adrenoceptor regulation of caldesmon in human prostate smooth muscle[J]. *Urology*, 2012, 79(3): 745.
- [15] Grisanti LA, Woster AP, Dahlman J, et al. α 1-adrenergic receptors positively regulate toll-like receptor cytokine production from human monocytes and macrophages [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 338(2): 648-657.
- [16] Perez DM, Papay RS, Shi T. Alpha1-Adrenergic receptor stimulates interleukin-6 expression and secretion through both mRNA stability and transcriptional regulation; involvement of p38 mitogen-activated protein kinase and nuclear factor-kappaB [J]. *Mol Pharmacol*, 2009, 76(1): 144-152.
- [17] He L, Wang Y, Long Z, et al. Clinical significance of IL-2, IL-10, and TNF-alpha in prostatic secretion of patients with chronic prostatitis [J]. *Urology*, 2010, 75(3): 654-657.
- [18] Sugimoto M, Oka M, Tsunemori H, et al. Effect of a phytotherapeutic agent, Eviprost[®], on prostatic and urinary cytokines/chemokines in a rat model of nonbacterial prostatitis [J]. *Prostate*, 2011, 71(4): 438-444.
- [19] Rowe E, Smith C, Laverick L, et al. A prospective, randomized, placebo controlled, double-blind study of pelvic electromagnetic therapy for the treatment of chronic pelvic pain syndrome with 1 year of followup [J]. *J Urol*, 2005, 173(6): 2044-2047.
- [20] Ghobish AA. Quantitative and qualitative assessment of flowmetrograms in patients with prostatodynia [J]. *Eur Urol*, 2000, 38(5): 576-583.
- [21] Nickel JC, Tripp DA, Chuai S, et al. Psychosocial variables affect the quality of Life of men diagnosed with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome [J]. *BJU Int*, 2008, 101(1): 59-64.
- [22] Shoskes DA, Berger R, Elmi A, et al. Muscle tenderness in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome; the chronic prostatitis cohort study [J]. *J Urol*, 2008, 179(2): 556-560.
- [23] Yilmaz U, Liu YW, Berger RE, et al. Autonomic nervous system changes in men with chronic pelvic pain syndrome [J]. *J Urol*, 2007, 177(6): 2170-2174.
- [24] Mehik A, Alas P, Nickel JC, et al. Alfuzosin treatment for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome; a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot study [J]. *Urology*, 2003, 62(3): 425-429.
- [25] Cheah PY, Liang ML, Yuen KH, et al. Terazosin therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome; a randomized, placebo controlled trial [J]. *J Urol*, 2003, 169(2): 592-596.
- [26] Foster HJ, Shin D. Doxazosin-induced up-regulation of alpha 1A-adrenoceptor mRNA in the rat lower urinary tract [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2004, 82(10): 872-878.
- [27] Lluel P, Deplanne V, Heudes D, et al. Age-related changes in urethrovesical coordination in male rats: relationship with bladder instability? [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2003, 284(5): R1287-1295.