

• 综述 •

肥大细胞与免疫性前列腺炎的关系研究进展*

张勇¹ 张力^{1△} 梁朝朝¹

[摘要] 慢性前列腺炎(CP)是泌尿外科常见和多发病,在成年男性中发病率约 12%,目前其病因机制尚不清楚。近年来,有学者开始研究免疫因素与其发病关系,并证实了在 CP 的发生发展中都会伴随着免疫细胞及细胞因子的精细调控,同时炎性因子与免疫细胞相互作用也促进了 CP 的发展。肥大细胞(MC)是构成机体免疫系统重要组成部分,与多种免疫疾病有关。随着对 CP 发病机制免疫学方面的不断深入,了解 MC 在 CP 中的作用对研究 CP 相关靶向治疗及其分型尤为重要。本文就 MC 在 CP 发病机制中的作用及其与 CP 的相关症状以及治疗等方面的关系进行综述。

[关键词] 慢性前列腺炎;肥大细胞;细胞因子;自身免疫

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2018.08.018

[中图分类号] R697.33 **[文献标识码]** A

Mast cells and immune prostatitis

ZHANG Yong ZHANG Li LIANG Chaozhao

(Department of Urology, First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, 230022, China)

Corresponding author: LIANG Chaozhao, E-mail: Liang_chaozhao@163.com

Abstract Chronic prostatitis (CP) is a common and frequently-occurring disease in urology. The incidence rate in adult males is about 12%. The etiology and mechanism of the disease are still unclear. In recent years, some scholars have begun to study the relationship between immune factors and its onset, and confirmed that the occurrence and development of CP are accompanied by fine regulation of immune cells and cytokines, and the interaction between inflammatory factors and immune cells also promotes the development of CP. Mast cells (MC) constitute an important part of the body's immune system and are involved in a variety of immune diseases. With the deepening of the immunological aspects of the pathogenesis of CP, the role of MC in CP is more recognized, which is particularly important for the study of CP-related targeted therapy and its classification. This article reviews the role of MC in the pathogenesis of CP and its relationship with CP related symptoms and treatment.

Key words chronic prostatitis; mast cells; cytokines; autoimmunity

慢性前列腺炎(chronic prostatitis, CP)是一种多病因引起的疾病,特征为会阴部不适、骨盆疼痛、刺激性排尿症状等。CP 分细菌性和非细菌性前列腺炎(chronic nonbacterial prostatitis, CNP),其中 CNP 主要包括慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征(chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome, CP/CPPS)。由于目前对 CNP 的病因、发病机制及病理生理学改变仍不清楚,截至目前尚无有效的治疗手段。最近的流行病学报告显示,CP/CPPS 在成年男性中发病率约为 12%^[1]。Maccioni 等^[2]在 CP 大鼠血清中发现自身抗原特异性 IgG,此外 Motrich 等^[3]也在前列腺炎的鼠模型中发现精浆中的一氧化氮(NO)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)和 γ -干扰素(inter-

feron- γ , IFN- γ)明显增加。Ludwig 等^[4]报道在没有细菌感染的 CP 患者的精液和前列腺分泌物中发现 T 细胞、B 细胞和巨噬细胞等。以上这些证据表明,在临床和动物实验中,CP 均表现出免疫性炎症的特征,而肥大细胞(mast cell, MC)是机体免疫系统重要组成部分,在多种免疫性疾病里扮演着关键作用。研究 MC 在 CP 中的作用无疑会给临床的诊断和治疗提供必要的帮助,因此本文就 MC 与 CP 病因、症状及治疗方面的关系研究进展做一综述。

1 MC 的生物学基础

MC 是目前研究的热点,MC 是构成机体免疫系统的一类细胞系谱,在机体免疫应答过程中,MC 是体内最先接触到抗原或病原体的免疫细胞^[5,6]。MC 几乎存在于所有组织中,尤其在皮肤和黏膜中非常丰富^[7]。在人类中,MC 的分类是由其产生的蛋白酶来决定的,通常将其分为 MCTC(trypsinase+chymase+)型和 MCT(trypsinase+chymase-)型,

* 基金项目:国家自然科学基金项目(编号 81630019)

¹ 安徽医科大学第一附属医院泌尿外科(合肥,230022)

[△] 审校者

通信作者:梁朝朝, E-mail: Liang_chaozhao@163.com

其中 MCTC 表达胰蛋白酶和糜蛋白酶,而 MCT 仅表达类胰蛋白酶^[8,9]。在 MC 胞质中充满了数以千计的分泌性溶酶体,称为分泌颗粒(secretory granules, SGs),在其内部又储存了大量的生物活性递质,如组胺、肝素、类胰蛋白酶、羧肽酶 A3、TNF 等,MC 在参与炎症过程并与病原体相互作用时,这些生物活性递质可以在 MC 脱颗粒时迅速释放,从而干扰组织内稳态的平衡,如血管渗透性、血管舒缩性、基质重塑等^[10]。虽然 MC 和 SGs 的释放参与了生理组织稳态,但是在过敏反应和自身免疫性疾病的发病过程中 MC 的过度激活同样起着至关重要的作用,如牛皮癣和炎症性肠病等^[11,12]。

2 MC 在自身免疫中的作用

MC 在 IgE 介导的过敏反应中的作用已经被认识,除此之外,MC 还有助于调节先天和适应性免疫反应。自身免疫性疾病是由自身反应性 T 细胞或自身抗体介导的免疫应答紊乱,事实上,越来越多的证据表明 MC 参与了人类自身免疫性疾病的发病过程,比如多发性硬化症、类风湿关节炎、1 型糖尿病等^[13~15]。有研究表明 MC 可以影响免疫细胞的分化,如 MC 的缺乏会负面调控 IL-10 感受态 B 细胞的分化^[16]。调节性 T 细胞(regulatory cells, Tregs)在介导自身反应性 T 细胞耐受中具有重要作用,并且有许多证据表明异常活性的 Tregs 可促成自身免疫失衡。MC 组成性表达 OX40L,而 OX40 在 Tregs 上组成性表达,所以 OX40-OX40L 轴可能是 MCs-Tregs 相互作用的主要因素,MC 与 Tregs 之间的相互作用维持了耐受性,并为过敏性或寄生性炎症设定了激活阈值,同时 MC 也能够迅速恢复其行为并激发强烈的免疫反应,此外,体外和体内研究均表明 Tregs 能够下调 MC 的 FcεRI 表达并抑制 FcεRI 依赖性 MC 脱颗粒,同时,MC 还可以降低效应 T 细胞对 Tregs 抑制的敏感性^[17,18],以上结果表明,在病理状态下,激活 MC 可以与免疫细胞间相互作用或释放相关活性物质招募并活化其他免疫细胞,共同构成局部的炎症微环境,从而启动和放大自身免疫过程,导致自身免疫紊乱^[19]。因此,MC 不仅自身可以影响免疫系统的稳定性,而且还与 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞以及其他免疫细胞有着广泛的联系,交互作用共同维持机体免疫平衡。

3 MC 在免疫性前列腺炎发病机制中的作用

由自身免疫紊乱导致的 CP 这一观点逐渐被认可。在早期的研究中发现,在 CP/CPPS 患者的前列腺液样品中 MC 数量和 MC 类胰蛋白酶含量较对照组明显增加^[20]。近期, Pérez-Alvarado 等^[21]使用改良的 Galmarini 前列腺炎模型同样证实了在前列腺组织中 MC 数量增加和前列腺上皮

萎缩以及一些促炎细胞因子如 TNF、IFN 和 IL-6 的表达增加。Walker 等^[22]认为从免疫起始到免疫耐受再到最终发病的过程中,MC 发挥了主要递质和效应细胞的作用。Fuentes 等^[23]在试验中应用新生儿母体分离(neonatal maternal separation, NMS)方法模拟了前列腺炎患者焦虑以及心理压力的小鼠模型,用酸化的邻甲苯胺蓝染色前列腺组织,与对照组相比 NMS 组被激活的 MC 脱颗粒在前列腺组织中显著增加($P < 0.0001$),但浸润的 MC 总数与对照组比较差异无统计学意义,这也说明主要是活化的 MC 数而不是 MC 总数影响疾病的发生发展。通过以上结果研究人员推测心理压力以及焦虑状态可以通过 MC 的活化进而对雄性小鼠的泌尿生殖系统产生长期的影响。这也符合 CP 患者大都有着不同程度的焦虑及心理压力。He 等^[24]在试验中通过皮下注射百日咳-白喉-破伤风疫苗建立 CP 大鼠模型,结果表明 CP 组大鼠 c-kit/SCF 表达增加并诱导 MC 活化进而促进逼尿肌及前列腺纤维化,且该变化与排尿功能障碍密切相关,故 CP 可能是由 MC 活化引起前列腺纤维化所导致。以上发现提示,MC 的活化以及脱颗粒导致了前列腺微环境发生了改变,炎性因子及免疫细胞浸润共同作用使前列腺组织处于慢性炎症状态,组织细胞长期处于炎症状态下可以导致其功能发生变化,从而导致生理功能异常。

4 MC 在免疫性前列腺炎症状中的作用

慢性非细菌性前列腺炎主要是指 CP/CPPS,所以疼痛症状是前列腺炎的主要临床表现。众所周知,MC 在活化状态下可以合成和释放多种生物递质,而这些递质又与疼痛密切相关。有研究表明机体的免疫系统对前列腺炎小鼠的疼痛发展至关重要,其中 MC 又是前列腺炎小鼠疼痛发展的重要环节^[25]。Roman 等^[26]分别证明了在 CP/CPPS 患者的前列腺分泌物和尿液中存在 MC 脱颗粒产物如类胰蛋白酶 β 和羧肽酶 A3 的升高和小鼠实验性自身免疫性前列腺炎(experimental autoimmune prostatitis, EAP)中 TNF-β 和 PAR2 表达的增加,其中类胰蛋白酶-PAR2 系统是 EAP 中盆腔疼痛的重要递质,可能在 CP/CPPS 的症状中起重要作用。最近 Breser 等^[27]的实验再次表明,在 EAP 的 NOD 和 C57BL/6 小鼠的前列腺组织中 MC 计数以及活化 MC 数均增加,而且还出现了类似细菌感染的触觉异常性疼痛反应,可能是其中高比例活化的 MC 脱颗粒并分泌痛觉诱导剂分子导致的,例如类胰蛋白酶-β 和神经生长因子(nerve growth factor, NGF)。郑明星等^[28]发现 MC 及其脱颗粒的细胞数目在 EAP 组中明显升高,免疫组化及 Western 结果均显示 MC 类胰蛋白酶在 EAP 组中

表达明显升高,同时在EAP大鼠模型给予色甘酸钠干预后,结果显示干预组大鼠骨盆疼痛表现较EAP组减轻,由于色甘酸钠可以稳定MC细胞膜来抑制MC脱颗粒进而缓解EAP大鼠的骨盆疼痛表现,可以推测CP骨盆疼痛表现与MC及其脱颗粒细胞的数目增加有关。有趣的是研究者在前列腺炎中观察到感觉神经纤维密度的增加以及由MC活化和脱颗粒所引起的炎症可能导致不可逆的神经传递改变,这一现象可以很好的解释CP/CPPS慢性疼痛的特征^[29]。此外MC缺陷型KitW-sh/KitW-sh Sash小鼠减轻了触觉异常性疼痛^[30]。进而推测,MC活化释放活性递质对于CP/CPPS症状的发展是重要的,可能是这些生物递质影响了骨盆区域的外周神经,最终产生了相关症状。除了动物实验,在临床研究中也发现在患有CP/CPPS的患者精浆中,MC蛋白酶和NGF水平较正常升高,且与疼痛严重程度直接相关,表明NGF和肥大细胞蛋白酶作为潜在的递质影响CP/CPPS症状的发展,这对治疗临床症状提供了重要的理论指导^[31]。因活化的MC可以释放多种致痛的活性递质,而且MC还与T、B淋巴细胞有着复杂的联系,促使其产生更多的促炎因子,这些因素共同导致了CP疼痛的症状,这对于我们研究CP疼痛机制提供了直接证据,同时也可以对CP进行更为细致的分类。

5 MC在免疫性前列腺炎治疗方面的作用

研究者通过皮下注射百日咳-白喉-破伤风疫苗建立CP大鼠模型,然后用白藜芦醇处理,结果表明白藜芦醇可以通过抑制MC激活和TGF- β /Wnt/ β -连环蛋白途径活性来改善纤维化。因此,白藜芦醇可以做为治疗CP的候选药物^[32]。Done等^[25]在EAP模型中,在前列腺中观察到总的和活化的MC增加,同时用MC稳定剂联合组胺1受体拮抗剂治疗EAP,结果显示小鼠慢性盆腔疼痛的症状明显降低,以上结果提示MC是EAP中慢性盆腔疼痛的重要递质,它们可能是CP/CPPS治疗的潜在靶点。Pérez-Alvarado等^[21]用可透性白细胞提取物(DLE)治疗后MC减少和促炎细胞因子TNF- α 、IFN- γ 、IL-6和IL-17表达降低,因此可以考虑将DLE作为EAP的替代、辅助或补充性免疫调节剂治疗。郑明星等^[28]通过实验证实了使用MC稳定剂色甘酸钠可以缓解EAP小鼠骨盆疼痛的症状。Nickel等^[33]在为期16周的双盲研究中发现,对接受MC稳定剂戊聚糖硫酸钠(PPS)治疗的患者其临床总体症状有显著改善,而且PPS组较安慰剂组慢性前列腺炎症状指数(NIH-CPSI)也有显著改善,这表明,用戊聚糖硫酸钠治疗可以改善CP/CPPS患者症状及生活质量。在上述证据

中,无论动物实验还是临床治疗,我们发现以MC为出发点的治疗方式都有着不同程度的效果,这对研究治疗药物的开发是一个很大的启发。以MC的作用机制为靶点,多途径、多位点阻断其异常反应,这将势必对CP的治疗打开一个全新的视野。

6 展望

综上所述,MC参与了多种自身免疫性疾病的发病过程,甚至对疾病的发生发展起到决定性作用。MC在CP中的表达及其作用已经成为学者研究的热点,在CP的发生与发展的过程中MC及其细胞因子都参与了精细的调控,部分靶向MC的治疗也已取得较好的疗效。相信随着研究的不断深入,我们将会从更深的层面了解CP的发病机制,这将给临床提供一个有指导意义的诊断依据和治疗思路。

[参考文献]

- 1 Zhang Z, Li Z, Yu Q, et al. The prevalence of and risk factors for prostatitis-like symptoms and its relation to erectile dysfunction in Chinese men [J]. *Andrology*, 2015, 3(6): 1119—1124.
- 2 Maccioni M, Rivero V E, Riera C M. Prostatein (or rat prostatic steroid binding protein) is a major autoantigen in experimental autoimmune prostatitis [J]. *Clin Exp Immunol*, 1998, 112(2): 159—165.
- 3 Motrich R D, Maccioni M, Ponce A A, et al. Pathogenic consequences in semen quality of an autoimmune response against the prostate gland: from animal models to human disease [J]. *J Immunol*, 2006, 177(2): 957—967.
- 4 Ludwig M, Steltz C, Huwe P, et al. Immunocytological analysis of leukocyte subpopulations in urine specimens before and after prostatic massage [J]. *Eur Urol*, 2001, 39(3): 277—282.
- 5 Galli S J, Tsai M. Mast cells in allergy and infection: versatile effector and regulatory cells in innate and adaptive immunity [J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(7): 1843—1851.
- 6 Galli S J, Grimbaldston M, Tsai M. Immunomodulatory mast cells: negative, as well as positive, regulators of immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(6): 478—486.
- 7 Dwyer D F, Barrett N A, Austen K F. Immunological Genome Project C: Expression profiling of constitutive mast cells reveals a unique identity within the immune system [J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(7): 878—887.
- 8 Gurish M F, Austen K F. Developmental origin and functional specialization of mast cell subsets [J]. *Immunol*, 2012, 37(1): 25—33.
- 9 Galli S J, Borregaard N, Wynn T A. Phenotypic and functional plasticity of cells of innate immunity: macrophages, mast cells and neutrophils [J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(11): 1035—1044.

- 10 Wernersson S, Pejler G. Mast cell secretory granules: armed for battle[J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(7): 478—494.
- 11 Harvima I T, Nilsson G, Suttle M M, et al. Is there a role for mast cells in psoriasis? [J]. *Arch Dermatol Res*, 2008, 300(9): 461—478.
- 12 Boeckxstaens G. Mast cells and inflammatory bowel disease[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2015, 25: 45—49.
- 13 Couturier N, Zappulla J P, Lauwers-Cances V, et al. Mast cell transcripts are increased within and outside multiple sclerosis lesions [J]. *J Neuroimmunol*, 2008, 195(1—2): 176—185.
- 14 Bridges A J, Malone D G, Jicinsky J, et al. Human synovial mast cell involvement in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Relationship to disease type, clinical activity, and antirheumatic therapy [J]. *Arthritis Rheum*, 1991, 34(9): 1116—1124.
- 15 Geoffrey R, Jia S, Kwitek A E, et al. Evidence of a functional role for mast cells in the development of type 1 diabetes mellitus in the biobreeding rat [J]. *J Immunol*, 2006, 177(10): 7275—7286.
- 16 Mion F, D'Inca F, Danelli L, et al. Mast cells control the expansion and differentiation of IL-10-competent B cells [J]. *J Immunol*, 2014, 193(9): 4568—4579.
- 17 Gri G, Piconese S, Frossi B, et al. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress mast cell degranulation and allergic responses through OX40-OX40L interaction [J]. *Immunity*, 2008, 29(5): 771—781.
- 18 Piconese S, Gri G, Tripodo C, et al. Mast cells counteract regulatory T-cell suppression through interleukin-6 and OX40/OX40L axis toward Th17-cell differentiation [J]. *Blood*, 2009, 114(13): 2639—2648.
- 19 Reber L L, Frossard N. Targeting mast cells in inflammatory diseases [J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 142(3): 416—435.
- 20 Rivero V E, Iribarren P, Riera C M. Mast Cells in Accessory Glands of Experimentally Induced Prostatitis in Male Wistar Rats [J]. *Clin Immunol Immunopathol*, 1995, 74(3): 236—242.
- 21 Pérez-Alvarado C, Gómez C, Reyes M, et al. Anti-Inflammatory Effect of Dialyzable Leukocyte Extract in Autoimmune Prostatitis: Evaluation in Animal Model [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 1832853.
- 22 Walker M E, Hatfield J K, Brown M A. New insights into the role of mast cells in autoimmunity: evidence for a common mechanism of action? [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1822(1): 57—65.
- 23 Fuentes I M, Pierce A N, O'Neil P T, et al. Assessment of Perigenital Sensitivity and Prostatic Mast Cell Activation in a Mouse Model of Neonatal Maternal Separation [J]. *J Vis Exp*, 2015, (102): e53181.
- 24 He Y, Zeng H, Yu Y, et al. Resveratrol improved detrusor fibrosis induced by mast cells during progression of chronic prostatitis in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 815: 495—500.
- 25 Done J D, Rudick C N, Quick M L, et al. Role of mast cells in male chronic pelvic pain [J]. *J Urol*, 2012, 187(4): 1473—1482.
- 26 Roman K, Done J D, Schaeffer A J, et al. Tryptase-PAR2 axis in Experimental Autoimmune Prostatitis, a model for Chronic Pelvic Pain Syndrome [J]. *Pain*, 2014, 155(7): 1328—1338.
- 27 Breser M L, Motrich R D, Sanchez L R, et al. Chronic Pelvic Pain Development and Prostate Inflammation in Strains of Mice With Different Susceptibility to Experimental Autoimmune Prostatitis [J]. *Prostate*, 2017, 77(1): 94—104.
- 28 郑明星, 范世成, 华四清, 等. 肥大细胞与实验性大鼠自身免疫性前列腺炎相关性研究 [J]. *中华男科学杂志*, 2017, 23(5): 399—405.
- 29 Breser M L, Salazar F C, Rivero V E, et al. Immunological Mechanisms Underlying Chronic Pelvic Pain and Prostate Inflammation in Chronic Pelvic Pain Syndrome [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 898.
- 30 Grimbaldston M A, Chen C C, Piliponsky A M, et al. Mast Cell-Deficient W-shash c-kit Mutant KitW-sh/W-sh Mice as a Model for Investigating Mast Cell Biology in Vivo [J]. *Am J Pathol*, 2005, 167(3): 835—848.
- 31 Watanabe T, Inoue M, Sasaki K, et al. Nerve growth factor level in the prostatic fluid of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome is correlated with symptom severity and response to treatment [J]. *BJU Int*, 2011, 108(2): 248—251.
- 32 Zeng H, He Y, Yu Y, et al. Resveratrol improves prostate fibrosis during progression of urinary dysfunction in chronic prostatitis by mast cell suppression [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 918—924.
- 33 Nickel J C, Forrest J B, Tomera K, et al. Pentosan polysulfate sodium therapy for men with chronic pelvic pain syndrome: a multicenter, randomized, placebo controlled study [J]. *J Urol*, 2005, 173(4): 1252—1255.

(收稿日期: 2018-04-11)