

慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征的 发病机制与综合治疗策略

华晓亮, 姜庆

重庆医科大学附属第二医院 泌尿外科(重庆 400010)

【摘要】慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征(chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome, CP/CPPS)是泌尿男科的常见病、多发病,临床症状多样,包括下尿路症状(lower urinary tract symptoms, LUTS)、盆腔疼痛、性功能障碍、神经精神症状等,严重危害男性泌尿生殖系统健康,影响患者生活质量。由于CP/CPPS缺乏特异性的实验室诊断指标,导致很多患者诊断不明,治疗效果不满意。建立以临床症状为核心的诊断和治疗评价体系,更能体现疾病复杂多样的本质,符合改善患者临床症状和提高生活质量的治疗目标,有助于该疾病的准确诊断和针对性治疗。本文从CP/CPPS临床症状的角度出发,根据CP/CPPS患者常见临床症状(LUTS、盆腔疼痛、性功能障碍)进行分类阐述,重点论述针对该症状的最新治疗进展及相关作用机理,以加深对该疾病的理解,为该病的治疗和科学研究提供新的思路。

【关键词】慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征;下尿路症状;疼痛;性功能障碍;发病机制

【中图分类号】R737

文献标志码 A

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.06.004

Pathogenesis and comprehensive treatment strategies for chronic prostatitis/ chronic pelvic pain syndrome

HUA Xiaoliang, JIANG Qing

Department of Urology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

【Abstract】Chronic prostatitis/Chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS) is a common and frequently occurring disease in urology. Its clinical symptoms are diverse, including lower urinary tract symptoms (LUTS), pelvic pain, sexual dysfunction, and neuropsychiatric symptoms, which seriously endanger the health of the male urogenital system and affect the quality of life of patients. Due to the lack of specific laboratory diagnostic indicators for CP/CPPS, many patients have unclear diagnoses and unsatisfactory treatment outcomes. Establishing a diagnosis and treatment evaluation system centered on clinical symptoms can better reflect the disease's complex and diverse nature, align with the goals of improving patients' clinical symptoms and enhancing their quality of life, and contribute to the accurate diagnosis and targeted treatment of the disease. This article starts from the perspective of clinical symptoms of CP/CPPS, classifies and elaborates on common clinical symptoms (LUTS, pelvic pain, and sexual dysfunction) in CP/CPPS patients, and focuses on discussing the latest treatment progress and related mechanisms for this symptom, in order to deepen the understanding of the disease and provide new ideas for its treatment and scientific research.

【Key words】Chronic prostatitis/Chronic pelvic pain syndrome; Lower urinary tract symptoms; Pain; Sexual dysfunction; Pathogenesis



专家简介:姜庆,主任医师,博士生导师,重庆医科大学附属第二医院泌尿外科主任。担任中华医学会泌尿外科专委会结石学组委员、世界华人泌尿外科医师协会常委、中国老年医学专委会泌尿外科分会委员、中国健科会泌尿结石防治专委会委员、中国医促会泌尿健康促进分会会员、重庆市医院协会泌尿外科管理专委会主任委员、重庆市医学会泌尿外科专委会副主任委员兼结石学组组长、重庆市医师协会泌尿外科专委会副会长、重庆市医学会外科专委会委员、重庆市社会医疗机构协会泌尿外科专委会名誉主任委员、成都市高新区泌尿外科

专委会副主任委员;《局解手术学杂志》常务编委、《重庆医科大学学报》编委、《中华泌尿外科杂志》编委。擅长泌尿外科结石和肿瘤微创外科治疗,主持国家级及省部级课题多项,以第一作者或通信作者发表论文70余篇,其中SCI论文10余篇。

慢性前列腺炎(chronic prostatitis, CP)是泌尿男科门诊最常见的疾病之一,好发于50岁以下的青中年男性,患病率高、病程长、治愈率低、易复发^[1]。慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征(chronic prostatitis/chronic

基金项目:国家自然科学基金项目(82300873);重庆市科技局项目(CSTB2023NSCQ-BHX0040)

通信作者:姜庆, E-mail: 300899@hospital.cqmu.edu.cn

引用本文:华晓亮,姜庆.慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征的发病机制与综合治疗策略[J].西南医科大学学报,2024,47(2):476-480.DOI:10.3969/j.issn.2096-3351.2024.06.004.

pelvic pain syndrome, CP/CPPS)即美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)分类系统中的Ⅲ型前列腺炎,约占CP的90%以上。CP/CPPS定义为盆腔区域存在泌尿系统疼痛或不适,伴有下尿路系统症状和/或性功能障碍,在过去6个月中持续至少3个月^[2]。CP/CPPS临床表现形式多样,包括下尿路症状(lower urinary tract symptoms, LUTS)、盆腔疼痛、性功能障碍等,而且可能产生相应的神经精神症状,严重影响患者的生活质量。此外,CP/CPPS患者人数众多,医疗费用高昂,给医疗保健系统带来了巨大的经济负担。目前,CP/CPPS的病因和发病机制尚未明确,可能致病因素包括感染病原体、心理因素、氧化应激和异常免疫反应等^[3]。同时,CP/CPPS疾病的实验室诊断缺乏特异性指标,诊断依据不足。临床上常用的检查方法是收集患者的前列腺按摩液(expressed prostatic secretion, EPS)或收集前列腺按摩前和按摩后的尿液,进行白细胞计数,以便对慢性前列腺炎进行分类,然而CP/CPPS患者EPS中的白细胞计数与患者症状严重程度缺乏相关性^[4]。通过前列腺超声检查可以发现部分CP/CPPS患者前列腺钙化灶的存在,然而前列腺钙化灶在CP/CPPS疾病的诊断和治疗效果的评价方面并无确切的参考价值,前列腺钙化灶的存在和CP/CPPS患者的临床症状严重程度缺乏相关性,同时前列腺钙化灶的存在并不会影响CP/CPPS患者的治疗效果^[5-6]。CP/CPPS的治疗方式多样,包括多种药物和非药物治疗方法,但由于CP/CPPS临床表现的异质性,在治疗选择方面缺少统一的标准,治疗效果欠佳。因此,探索以临床症状为核心的诊断和治疗评价体系,根据每个患者的个人情况和对治疗的反应进行调整,更能体现疾病复杂多样的本质,符合改善患者临床症状和提高生活质量为主的治疗目标^[7]。近年来UPOINT表型分类系统的提出,根据患者的症状进行分类并对每个症状进行治疗,该分类用于指导临床治疗的作用逐渐体现出来,具有良好的应用前景^[8]。但UPOINT表型分类系统过于复杂,在实际临床应用中受到限制。因此,简化和总结CP/CPPS疾病的临床症状,了解CP/CPPS疾病临床症状相关的发病机制,可以透过临床症状,看到疾病的本质,加深对CP/CPPS疾病的理解,为该病的治疗和科学研究提供新的思路。

1 下尿路症状

LUTS是CP/CPPS患者的常见临床症状,40%~70%的CP/CPPS患者有LUTS,包括储尿期症状(尿频、尿急、夜尿多)和排尿期症状(排尿等待、排尿滴沥、排尿中断、尿分叉)^[7]。LUTS并不是CP/CPPS患者所独有,在多种疾病中均可出现LUTS,包括良性前列腺增生、膀胱过度活动、膀胱颈挛缩、间质性膀胱炎、泌尿道

感染、泌尿系结石、泌尿系结核、帕金森病等。为改善CP/CPPS患者的LUTS, α 受体阻滞剂是临床上常用的基础治疗药物,主要通过降低膀胱颈和前列腺的自主交感神经张力,改善尿流,改善LUTS。然而,不同研究报道的 α 受体阻滞剂对CP/CPPS患者的LUTS疗效不一致,一方面是由于纳入的病例具有异质性;另一方面是 α 受体阻滞剂使用疗程不够,建议 α 受体阻滞剂治疗CP/CPPS的疗程至少3个月^[9]。5 α 还原酶抑制剂是改善LUTS的另一种常用药物,可以减少双氢睾酮的产生,减少依赖雄激素刺激的前列腺的大小,从而缓解LUTS。目前两项随机对照临床研究5 α 还原酶抑制剂对CP/CPPS症状的影响,均显示5 α 还原酶抑制剂可改善CP/CPPS患者的LUTS,但对疼痛症状无明显改善^[10-11]。5 α 还原酶抑制剂用于治疗CP/CPPS的合理性仍需论证,不推荐单独用于CP/CPPS^[11]。最新研究结果表明:低能量体外冲击波在改善CP/CPPS患者的LUTS显示出较好的疗效,并且其具有方便和无创的优点,可作为CP/CPPS的可选治疗方法^[12]。中国传统中医针灸在CP/CPPS患者LUTS改善方面发挥了更优越的作用,也可作为CP/CPPS的可选治疗方法^[13]。

然而,CP/CPPS如何诱发膀胱功能障碍,导致LUTS?下尿路功能由神经、血管、尿道和膀胱结构元件共同调节^[14]。排尿是受中枢神经系统控制的复杂反射活动,排尿时膀胱逼尿肌收缩而尿道括约肌舒张,尿液得以从膀胱经尿道排出体外。膀胱壁被覆高度特化的尿路上皮细胞,在感觉和信息从膀胱传递到神经系统中发挥着重要作用^[15]。尿液充盈过程中膀胱的扩张和拉伸导致尿路上皮细胞释放非神经元ATP,通过嘌呤能P2X3受体激活感觉神经,并通过脊髓向高级中枢神经系统中心发出传入信号,以启动膀胱排空^[16]。尿路上皮还释放化学介质ACh,与膀胱上皮组织、神经、平滑肌、肌成纤维细胞和间质细胞通讯,以调节感觉机制和膀胱收缩^[15]。那么CP/CPPS患者的前列腺炎是如何影响膀胱功能,导致LUTS?研究者通过使用不同的神经元逆行示踪剂注射到前列腺和膀胱中,在同一背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)神经元检测到两种逆行示踪剂的存在,证明了前列腺和膀胱受同一个DRG神经元支配^[17]。这种同一DRG神经元支配两个不同的内脏器官,被称为二分类传入神经,可提供一种参与盆腔器官交叉致敏的传入形式^[17-18]。在CP/CPPS疾病中,盆腔神经的初级传入通路(二分类传入神经)引起的前列腺-膀胱交叉致敏是CP/CPPS诱导LUTS和传入超兴奋的重要机制^[17-19]。研究还发现:CP/CPPS的非细菌性炎症仅限于前列腺,没有延伸到膀胱,前列腺炎可促进盆腔神经的激活,以及离子通道的表达和膀胱传入神经元的兴奋性,增强膀胱传入功能;同时盆腔神经的激活可诱导神经性炎症,促进膀胱粘液中

NGF的表达,诱导LUTS^[18]。NO是一种重要的抑制性神经递质,对膀胱中的传入和传出信号通路都具有调节作用。NO通过激活可溶性鸟苷酸环化酶,进而导致cGMP的形成,研究发现NO-cGMP信号传导降低与各种下尿路疾病有关^[20]。NO-cGMP信号传导在CP/CPPS诱导LUTS中发挥重要作用^[19]。在药理学上,可以通过两个方面增强下尿路NO/cGMP信号的生理影响,改善CP/CPPS诱导的LUTS。一方面,采用可溶性鸟苷酸环化酶的激动剂BAY60-2770促进cGMP的形成,增强NO-cGMP信号传导,缓解CP/CPPS相关的LUTS,表明BAY60-2770有望成为一种有效的治疗药物^[19]。另一方面,使用PDE5抑制剂(他达拉非)可以有效抑制cGMP的降解,增强NO-cGMP信号传导,缓解CP/CPPS相关的LUTS,这为他达拉非缓解CP/CPPS相关的LUTS提供了作用机制上的理论支持^[21]。研究表明膀胱结构的改变参与CP/CPPS致LUTS的发生发展。CP/CPPS可以增加前列腺及膀胱中纤维化蛋白标记物的表达,通过促纤维化途径导致膀胱容量减小,促进LUTS的发展^[22]。综上,CP/CPPS患者LUTS的产生机制复杂,在临床工作中,对CP/CPPS伴有严重LUTS,使用 α 受体阻滞剂效果欠佳的患者,不仅要考虑膀胱功能的问题,还应考虑到膀胱结构的改变和前列腺-膀胱交叉致敏的神经调节机制。

2 盆腔疼痛

盆腔疼痛不适是CP/CPPS的典型临床症状。疼痛部位可涉及患者的骨盆、会阴、阴囊、直肠、睾丸、阴茎和下腹部。疼痛表现多样,常具有慢性发作、持续性存在、疼痛部位多变、无明显触痛点等特点。疼痛的严重程度和频率是影响患者主观感受的主要因素,严重影响患者的生活质量^[7]。对于以盆腔疼痛不适为主要症状的患者,缓解患者的疼痛症状显得尤为重要。目前临床上常用于缓解CP/CPPS患者疼痛症状的治疗措施包括非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、低能量体外冲击波和针灸等。NSAIDs是环加氧酶(cyclo-oxygenase, COX)1型和2型及其促炎亚产物的拮抗剂,非选择性和选择性COX-2抑制剂都可以减轻CP/CPPS中炎症介导的疼痛^[23]。动物实验比较了塞来昔布、双氯芬酸、布洛芬和萘普生4种NSAIDs的前列腺组织渗透性,药代动力学数据显示,塞来昔布在前列腺组织中具有最高的渗透和滞留性,表明塞来昔布是治疗CP/CPPS的优选药物^[24]。然而,使用塞来昔布改善CP/CPPS患者的疼痛症状仅在治疗期间有效,停药后症状迅速复发,因此塞来昔布仅适用于疼痛症状的短期控制,同时需警惕药物的副作用^[25]。临床多中心治疗研究表明使用罗非昔布治疗6周,可缓解CP/CPPS患者的疼痛症状^[26]。最新研究表明低能

量体外冲击波在CP/CPPS患者中显示出较好的治疗效果,可明显改善CP/CPPS患者的疼痛症状^[12]。针灸作为一种传统的中医疗法,近年来被证明是治疗CP/CPPS的有效方法,可明显缓解患者的疼痛症状^[13]。

CP/CPPS疼痛的机制复杂。研究表明当尿道括约肌过度收缩,导致前列腺部尿道压力升高,可发生尿液反流现象,即尿液中的尿酸和肌酐等化学成分可反流进入尿道前列腺部,诱导化学性无菌性前列腺炎,产生前列腺部位疼痛症状^[27]。基于此理论,有研究者采用别嘌醇片抑制尿酸的合成,降低尿液中尿酸水平,发现可有效缓解CP/CPPS患者的疼痛症状^[28]。然而,也有研究表明别嘌醇片对减轻CP/CPPS患者疼痛症状无效^[29]。因此,关于尿酸在CP/CPPS中的致病作用,以及别嘌醇片等降尿酸药物在CP/CPPS中治疗作用,需要更多的研究去证明。CP/CPPS的疼痛不仅局限于前列腺部位,在腰骶神经支配的会阴部区域都有发生,并且当前列腺组织的炎症得到控制时,患者的疼痛症状仍然存在,因此有学者认为CP/CPPS的疼痛与支配盆底区域的脊髓L5~S2段神经有关^[30]。当受到刺激时,支配前列腺的感觉神经激活并释放P物质和降钙素基因相关肽,这些物质会直接影响血管内皮细胞的功能,介导神经源性炎症和疼痛的产生^[31]。在反复刺激后,神经递质在脊髓中释放增强,进而导致中枢敏化。CP/CPPS患者的中枢敏化表现为疼痛阈值降低、广泛疼痛、多部位痛觉过敏和异常疼痛,可涉及到骨盆、阴囊、阴茎、膀胱等部位,可能伴有射精功能障碍、认知障碍和抑郁行为^[32]。普瑞巴林是一种新型 γ -氨基丁酸受体激动剂,具有良好前景的中枢敏化治疗药物,通常能够减少神经递质的释放,所以可以起到镇痛、抗癫痫、抗焦虑等功效,已被批准用于带状疱疹后神经痛、糖尿病神经病变和纤维肌痛的慢性疼痛,然而在CP/CPPS疾病中,普瑞巴林并未明显改善患者的疼痛症状^[33]。对于CP/CPPS伴有明显疼痛症状,常规止痛效果差的患者,尝试给予治疗慢性疼痛中枢敏化的药物,有待进一步评估其治疗效果。在L5~S2段脊髓中,角质细胞分布广泛,包括星形胶质细胞和小胶质细胞,其中星形胶质细胞分泌的神经活性物质(P物质、兴奋性氨基酸等)及其表面的通道蛋白在CP/CPPS的疼痛中发挥重要作用,因此,抑制星形胶质细胞的活化和分泌是缓解CP/CPPS疼痛的有效手段^[34-35]。CP/CPPS也会诱导脊髓中小胶质细胞的激活,有助于慢性盆腔疼痛的发展和维持^[36]。脊髓中浸润的免疫细胞(包括肥大细胞、Th1细胞、Th17细胞等)及其分泌的炎性细胞因子和趋化因子在CP/CPPS相关的慢性盆腔疼痛发挥重要作用^[32-37]。因此抑制这些免疫细胞活化或中和致病的炎性细胞因子有助于盆腔疼痛的缓解。综上,CP/CPPS患者疼痛的产生机制复杂,不仅是前列腺原发部

位的问题,还涉及到神经功能障碍,所以,针对CP/CPPS患者疼痛的治疗,不能仅关注前列腺问题,还应考虑到神经功能因素。

3 性功能障碍

CP/CPPS常出现性功能障碍,包括部分或完全勃起功能障碍(erec-tile dysfunction, ED)、射精时的疼痛、性交过程中或性交后的疼痛和早泄。CP/CPPS患者ED的发生率为15.0%~40.5%,早泄的发生率约为40%,射精疼痛的发生率约58%^[7,38-39]。CP/CPPS常伴有疼痛症状,疼痛程度与患者的性功能密切相关^[40]。与其他慢性疼痛患者相比,患有CP/CPPS的男性性功能障碍(勃起和射精功能障碍)程度更高,表明CP/CPPS与男性性功能障碍间存在其他关联机制^[41]。ED通常是多病因,血管、神经、内分泌和心理性因素都与ED有关。约50%CP/CPPS患者伴有盆底痉挛以及外在压迫,可降低阴茎动脉血流,发生阴茎血管灌注不足,进而导致ED^[42]。睾酮在维持勃起功能中发挥重要作用,研究发现,与健康对照组相比,CP/CPPS患者血清中睾酮水平降低、雌二醇水平升高,这提示性激素水平的改变在CP/CPPS相关的ED中发挥作用^[43]。勃起是一种神经血管事件,任何影响大脑、脊髓和海绵状神经/阴部神经的病理都可能导致功能障碍,研究发现CP/CPS患者有神经系统疾病史的数量几乎是对照组的5倍^[44]。CP/CPPS的传入和传出自主神经系统异常,导致与中枢敏化有关的神经性疼痛,可能参与ED和射精时疼痛^[32]。CP/CPPS会导致前列腺液中的炎症因子IL-8、IL-1 β 、TNF- α 表达水平升高,这些炎性细胞因子的表达水平与ED的程度明显相关^[45]。CP/CPPS可诱导阴茎海绵体eNOS和cGMP的表达显著下调,诱导平滑肌/胶原比值下降,严重影响勃起功能^[46]。前列腺部的精阜和射精管存在着丰富的神经末梢,CP/CPPS的炎症可刺激前列腺部的神经,诱导神经的兴奋阈值发生改变,从而引起早泄^[32,47]。早泄与心理因素相关,CP/CPPS对患者生活和性功能的影响,常会引起患者焦虑紧张,使得患者性生活压力过大,对性能力缺乏信心,进一步诱导早泄发生^[48]。CP/CPPS通过生理、心理的综合影响,导致男性性功能障碍,所以针对CP/CPPS患者性功能障碍的治疗,不能仅关注性功能障碍问题,还应针对CP/CPPS进行药物治疗或者物理治疗,必要时推荐患者进行一定的心理治疗。

4 小结和展望

CP/CPPS疾病缺乏特异性的诊断标记物和治疗效果评价指标,导致本病缺少统一的诊断和治疗标准,临床治疗效果不佳,严重影响患者的生活质量,同时给社会带来了巨大的经济负担。以临床症状为核心的诊断

和治疗评价体系的提出,有助于CP/CPPS的正确诊断和治疗,符合改善患者临床症状和提高生活质量为主的治疗目标。本文分别总结了CP/CPPS患者LUTS、盆腔疼痛、性功能障碍症状的最新治疗进展和作用机理,可以更明确地指导临床预防和治疗,改善患者生活质量。在未来研究临床治疗手段时,可从CP/CPPS患者临床症状背后的作用机理出发,以便制定全新的治疗策略。

5 参考文献

- [1] GRAZIANI A, GRANDE G, MARTIN M, *et al.* Chronic prostatitis/chronic pain pelvic syndrome and male infertility[J]. *Life (Basel)*, 2023, 13(8): 1700.
- [2] MAGISTRO G, WAGENLEHNER FM, GRABE M, *et al.* Contemporary management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome[J]. *Eur Urol*, 2016, 69(2): 286-297.
- [3] BRESER ML, SALAZAR FC, RIVERO VE, *et al.* Immunological mechanisms underlying chronic pelvic pain and prostate inflammation in chronic pelvic pain syndrome[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 898.
- [4] HAN CL, DENG YX, HU P, *et al.* Comparison of cytokine levels in prostatic secretion between the IIIa and IIIb subtypes of prostatitis[J]. *Asian J Androl*, 2024, 26(1): 77-84.
- [5] FEI X, JIN W, HUA SY, *et al.* Prospective study on association of prostatic calcifications with clinical symptoms and results of treatment in men with type iii prostatitis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 5234.
- [6] STAMATIOU K, MAGRI V, PERLETTI G, *et al.* Prostatic calcifications are associated with a more severe symptom burden in men with type II chronic bacterial prostatitis[J]. *Arch Ital Urol Androl*, 2019, 91(2)
- [7] 梁朝朝. 前列腺盆腔综合征的理论进展和实践运用[J]. *安徽医科大学学报*, 2023, 58(4): 523-527.
- [8] MAEDA K, SHIGEMURA K, FUJISAWA M. A review of current treatments for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome under the UPOINTS system[J]. *Int J Urol*, 2023, 30(5): 431-436.
- [9] FRANCO JVA, TURK T, JUNG JH, *et al.* Pharmacological interventions for treating chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a Cochrane systematic review[J]. *BJU Int*, 2020, 125(4): 490-496.
- [10] MURPHY AB, NADLER RB. Pharmacotherapy strategies in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome management[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2010, 11(8): 1255-1261.
- [11] SCHAEFFER AJ. A randomized placebo-controlled multicentre study to evaluate the safety and efficacy of finasteride for male chronic pelvic pain syndrome (category IIIA chronic nonbacterial prostatitis)[J]. *J Urol*, 2005, 173(3): 845.
- [12] DANESHWAR D, NORDIN A. Treatment of prostatitis with low-intensity extracorporeal shockwave therapy (LI-ESWT) [J]. *Int Urol Nephrol*, 2023, 55(12): 3133-3145.
- [13] PAN JH, JIN S, XIE Q, *et al.* Acupuncture for chronic prostatitis or chronic pelvic pain syndrome: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *Pain Res Manag*, 2023, 2023: 7754876.
- [14] TRAIISH AM, JOHANSEN V. Impact of testosterone deficiency and testosterone therapy on lower urinary tract symptoms in men with metabolic syndrome[J]. *World J Mens Health*, 2018, 36(3): 199-222.
- [15] HANNA-MITCHELL AT, BECKEL JM, BARBADORA S, *et al.* Non-neuronal acetylcholine and urinary bladder urothelium[J].

- Life Sci, 2007, 80(24-25): 2298-2302.
- [16] BURNSTOCK G. Therapeutic potential of purinergic signalling for diseases of the urinary tract[J]. BJU Int, 2011, 107(2): 192-204.
- [17] SCHWARTZ ES, LA JH, YOUNG EE, *et al.* Chronic prostatitis induces bladder hypersensitivity and sensitizes bladder afferents in the mouse[J]. J Urol, 2016, 196(3): 892-901.
- [18] FUNAHASHI Y, TAKAHASHI R, MIZOGUCHI S, *et al.* Bladder overactivity and afferent hyperexcitability induced by prostate-to-bladder cross-sensitization in rats with prostatic inflammation[J]. J Physiol, 2019, 597(7): 2063-2078.
- [19] AYDOGDU O, PEREZ F, ARONSSON P, *et al.* Treatment with the soluble guanylate cyclase activator BAY 60-2770 normalizes bladder function in an *in vivo* rat model of chronic prostatitis[J]. Eur J Pharmacol, 2022, 927: 175052.
- [20] GACCI M, EARDLEY I, GIULIANO F, *et al.* Critical analysis of the relationship between sexual dysfunctions and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia[J]. Eur Urol, 2011, 60(4): 809-825.
- [21] HIRAMATSU I, TSUJIMURA A, SOEJIMA M, *et al.* Tadalafil is sufficiently effective for severe chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in patients with benign prostatic hyperplasia[J]. Int J Urol, 2020, 27(1): 53-57.
- [22] ROMAN K, MURPHY SF, DONE JD, *et al.* Role of PAR2 in the development of lower urinary tract dysfunction[J]. J Urol, 2016, 196(2): 588-598.
- [23] FRANCO JV, TURK T, JUNG JH, *et al.* Non-pharmacological interventions for treating chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a Cochrane systematic review. BJU Int. 2019 Aug; 124(2):197-208.
- [24] YELLEPEDDI VK, RADHAKRISHNAN J, RADHAKRISHNAN R. Penetration and pharmacokinetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rat prostate tissue[J]. Prostate, 2018, 78(2): 80-85.
- [25] ZHAO WP, ZHANG ZG, LI XD, *et al.* Celecoxib reduces symptoms in men with difficult chronic pelvic pain syndrome (Category IIIA) [J]. Rev Bras De Pesquisas Med E Biol, 2009, 42(10): 963-967.
- [26] NICKEL JC, PONTARI M, MOON T, *et al.* A randomized, placebo controlled, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of rofecoxib in the treatment of chronic nonbacterial prostatitis[J]. J Urol, 2003, 169(4): 1401-1405.
- [27] 杜宏, 赵维明. 慢性前列腺炎的疼痛发病机制[J]. 现代泌尿外科杂志, 2017, 22(1): 76-78.
- [28] CHEN WM, YANG CR, OU YC, *et al.* Combination regimen in the treatment of chronic prostatitis[J]. Arch Androl, 2006, 52(2): 117-121.
- [29] ZIAEE AM, AKHAVIZADEGAN H, KARBAKHS M. Effect of allopurinol in chronic nonbacterial prostatitis: a double blind randomized clinical trial[J]. Int Braz J Urol, 2006, 32(2): 181-186.
- [30] 张斌, 赵维明, 修有成. 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[J]. 医学研究杂志, 2016, 45(5): 190-193.
- [31] 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, 21(8): 681-686.
- [32] HE HL, LUO H, QIAN B, *et al.* Autonomic nervous system dysfunction is related to chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome[J]. World J Mens Health, 2024, 42(1): 1-28.
- [33] PONTARI MA, KRIEGER JN, LITWIN MS, *et al.* Pregabalin for the treatment of men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized controlled trial[J]. Arch Intern Med, 2010, 170(17): 1586-1593.
- [34] DENG GC, LU M, ZHAO YY, *et al.* Activated spinal astrocytes contribute to the later phase of carrageenan-induced prostatitis pain[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 189.
- [35] 张水文, 周占松, 宋波. 星形胶质细胞活化对慢性前列腺炎大鼠模型脊髓背角P物质的影响[J]. 中华男科学杂志, 2007, 13(4): 342-344.
- [36] WONG L, DONE JD, SCHAEFFER AJ, *et al.* Experimental autoimmune prostatitis induces microglial activation in the spinal cord[J]. Prostate, 2015, 75(1): 50-59.
- [37] 虞勤舟, 刘祎, 苏阳, 等. CP/CPPS模型大鼠Th1、Th17细胞L5~S2脊髓浸润及其中枢敏化机制研究[J]. 中华男科学杂志, 2021, 27(5): 403-409.
- [38] EL MELIEGY AI, TORKY M. An observational study to monitor the efficacy and tolerability of levofloxacin 500 Mg once daily for treatment of chronic bacterial prostatitis in Saudi Arabia[J]. Urol Ann, 2015, 7(1): 71-73.
- [39] LA VIGNERA S, CONDORELLI RA, MONGIOI LM, *et al.* Chronic administration of tadalafil improves the symptoms of patients with amicrobial MAGI: an open study[J]. Int J Endocrinol, 2017, 2017: 3848545.
- [40] EVANS-DURÁN B, TRIPP DA, CAMPBELL J, *et al.* Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome-related pain symptoms and their impact on sexual functioning[J]. J De L' association Des Urol Du Can, 2022, 16(6): 222-227.
- [41] LOH-DOYLE JC, STEPHENS-SHIELDS AJ, ROLSTON R, *et al.* Predictors of male sexual dysfunction in urologic chronic pelvic pain syndrome (UCPPS), other chronic pain syndromes, and healthy controls in the multidisciplinary approach to the study of chronic pelvic pain (MAPP) research network[J]. J Sex Med, 2022, 19(12): 1804-1812.
- [42] SHOSKES DA, BERGER R, ELM I 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.
- [43] BERNOULLI J, YATKIN E, KONKOL Y, *et al.* Prostatic inflammation and obstructive voiding in the adult Noble rat: impact of the testosterone to estradiol ratio in serum[J]. Prostate, 2008, 68(12): 1296-1306.
- [44] PONTARI MA, RUGGIERI MR. Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome[J]. J Urol, 2008, 179(5 Suppl): S61-S67.
- [45] SCHAEFFER EM. Re: correlation of inflammatory mediators in prostatic secretion with chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome[J]. J Urol, 2019, 201(5): 840.
- [46] HU Y, NIU X, WANG G, *et al.* Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome impairs erectile function through increased endothelial dysfunction, oxidative stress, apoptosis, and corporal fibrosis in a rat model[J]. Andrology, 2016, 4(6): 1209-1216.
- [47] 周洋. 慢性前列腺炎对性功能障碍的影响机制[J]. 中国男科学杂志, 2015, 29(5): 68-72.
- [48] 晏斌, 张继伟, 高庆和, 等. 慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征致性功能障碍的相关机制研究进展[J]. 中国男科学杂志, 2019, 33(02): 69-72.

(利益冲突:无)

(收稿日期:2024-05-27;修回日期:2024-10-25)