

HIF-2α 在肝脏疾病中的作用及机制研究进展

吴美飞^{1,2}, 刘秀凤¹ 综述 张磊² 审核

摘要 肝脏是人体的重要器官,具有消化、解毒、代谢等多种功能。因此,乙型肝炎病毒感染、非酒精性脂肪性肝炎、肝纤维化、肝细胞癌等各种肝脏疾病引发的肝功能紊乱,在世界范围内严重威胁着人类健康。目前,大多数肝脏疾病缺乏有效的靶向治疗,药物治疗方法也极为有限。低氧诱导因子(HIFs)是在缺氧条件下广泛存在于哺乳动物和人体中的一类诱导低氧基因和修复细胞内环境的核心调节因子。近年来,大量文献研究了 HIF-2α 在病毒性肝炎、脂肪性肝病和肝癌等肝脏疾病中的表达与调控。该文就 HIF-2α 转录因子的细胞特异性活性及其在肝脏疾病中的可能作用的最新研究进展进行综述,为开发新的急慢性肝脏疾病的治疗策略提供更多有用的线索。

关键词 肝脏疾病;低氧诱导因子-2α;低氧

中图分类号 R 966 +

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2024)06-1098-05
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.06.029

在生理条件下,肝脏可接收来自门静脉分支的缺氧血液和通过肝动脉的高氧血液,具有独特的双脉管供应。这种双脉管系统供应产生氧分压梯度,按照血流方向,肝门静脉周围血氧压为 8.0 ~ 8.6 kPa,肝实质静脉周围区为 4.0 ~ 4.7 kPa;这种氧梯度对于肝脏代谢活动的分区很重要。氧是氧化代谢必不可少的电子受体,所以进行葡萄糖或脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)的肝细胞位于有氧肝门静脉周围区,而不依赖氧的代谢功能,如糖酵解和脂肪酸合成则主要由肝实质静脉细胞进行^[1-2]。既往研究^[3]表明,肝脏氧稳态在维持生物体整体能量平衡方面起着核心作用,而肝脏氧稳态受损会极大

地改变肝脏代谢平衡,导致脂肪变性、肝纤维化、肝硬化并最终进展为肝癌。其中,低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIFs)在肝脏疾病的发生发展过程中起到一定作用。

1 HIFs 结构与功能 HIFs 是进化上高度保守的异二聚体转录因子的基本螺旋-环-螺旋家族 Per-Arnt-Sim (basic helix-loop-helix/Per-Arnt-Sim, bHLH-PAS)的成员,可调节数千个基因的反应。这些异二聚体由缺氧诱导与氧敏感的 α 亚基(HIF-α)和组成型表达的 β 亚基(HIF-β)组成,后者也称为芳基烃受体核转运体(aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator, ARNT)^[4]。在常氧条件下,HIF-α 受到 HIF 脯氨酸羟化酶(prolyl-hydroxylases, PHDs)的严格调控,该酶可在特定的脯氨酸残基上迅速羟基化 HIF 亚基,随后被 Vhl 抑癌基因(von hippel-lindau, VHL) E3 连接酶识别并最终通过蛋白酶体途径降解。此外,抑制 HIF-α 的因子(factor inhibiting HIF, FIH)也可羟基化 HIF-α 亚基,导致其转录活性降低。在缺氧条件下,因 PHD 和 FIH 活性降低,HIF-α 稳定易位至细胞核中,HIF-α/β 复合物与含有缺氧反应元件(hypoxia response elements, HREs)的靶基因启动子结合,并反式激活多种信号通路基因的表达,包括肿瘤转移、细胞存活、血管生成、代谢、炎症和免疫功能等等^[5](图1)。HIFs作

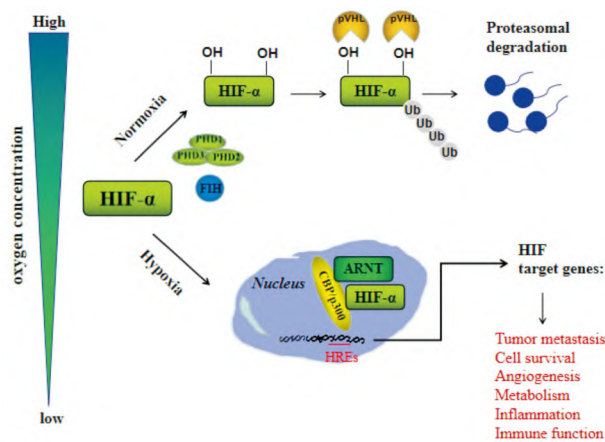


图1 常氧和缺氧条件下 HIFs 信号调节示意图

2024-04-20 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:82070629)

作者单位:¹ 上海交通大学附属第六人民医院南院药剂科,上海 201400

² 安徽医科大学药学院,合肥 230032

作者简介:吴美飞,女,硕士,药师;

刘秀凤,女,副教授,副主任药师,责任作者,Email:liuxiufeng0130@163.com;

张磊,女,教授,博士生导师,责任作者,Email:zhanglei-1@ahmu.edu.cn

为细胞氧信号通路的重要组成部分,促进机体氧的传递和对氧剥夺的适应。

人类 HIFs 家族蛋白有 3 个: HIF-1、HIF-2 和 HIF-3。其中, HIF-2 α 与 HIF-1 α 结构密切相关, 共有约 48% 的相同氨基酸组成, 是细胞适应缺氧的主要调控因子。此外, 有证据^[6-8] 表明, HIF-1 α 和 HIF-2 α 在氧化还原平衡、炎症和纤维化方面具有不同的作用, 这是糖尿病相关组织损伤的主要致病机制; 最终, 这些差异可能是 HIFs 生物学与代谢紊乱复杂交叉的结果。与在细胞中普遍表达的 HIF-1 α 相比, HIF-2 α 表达仅限于特定细胞类型, 包括内皮细胞、心肌细胞和肝细胞等等; 它在常氧条件下未检测到, 但在缺氧条件下对所有器官, 包括脑、心、肺、肾、肝、胰、肠在内均有明显的诱导作用, 表明 HIF-2 α 在机体缺氧转录适应中发挥广泛的作用^[9-10], 在肝病发病机制中意义重大, 对于多种病因性肝病的治疗具有极大的临床潜力。

2 HIF-2 α 在肝脏疾病发生发展中的作用

2.1 HIF-2 α 和病毒性肝炎 病毒性肝炎是由嗜肝病毒引起的肝脏感染性疾病, 其病因包括乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV) 和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV) 等。全球逾 2.57 亿人为慢性 HBV 感染者, 病人肝硬化的年发生率为 2% ~ 10%, 肝硬化病人肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC) 年发生率为 3% ~ 6%, 因此病毒性肝炎是全球重要的公共卫生问题^[11-12]。确立新的治疗靶标, 制定缓解病毒性肝炎引起的肝损伤进程的策略至关重要。

病毒性肝炎引起肝细胞损伤主要涉及感染者的免疫应答和病毒本身因素。由于免疫细胞浸润致炎症灶周围局部氧下降, 故 HBV 和 HCV 均能促进 HIFs 蛋白的稳定和转录活性。HBV X 蛋白(hepatitis B virus X protein, HBx) 是 HBV 病毒复制的关键蛋白, 它可直接与 HIF-2 α 亚基 bHLH/PAS 结构域相互作用, 减少其与 pVHL 结合并防止其降解, 从而增强 HIF-2 α 蛋白稳定性^[13], 同时激活血管生成因子如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) 介导血管生成, 而血管生成是纤维化和癌症发展的关键。此外, Wing et al^[14] 研究发现, HIF-1 α 和 HIF-2 α 通过激活 HBV 基础核心启动子来促进 HBV 复制, 提示 HIFs 是抗 HBV 策略的潜在靶点。众所周知, NF- κ B 是炎症反应中的主要转录因子, HBV 亦可通过与 pVHL 结合并激活核因子

NF- κ B 信号转导通路, 通过其编码的蛋白 HBx 诱导 HIF-2 α 表达, 但即使完全阻断 NF- κ B 信号通路, LO₂-HBx 细胞中的 HIF-2 α 水平仍高于 LO₂ 细胞, 这表明除了 NF- κ B 以外, 存在其他因素也有助于 HBx 介导的 HIF-2 α 上调。因此, HIF-2 可作为抑制病毒复制、增强抗病毒免疫、抑制病毒性肝炎向更严重的肝病发展的重要治疗靶点。

2.2 HIF-2 α 和脂肪性肝病 脂肪性肝病或肝脂肪变性, 是一种以肝细胞脂肪过度贮积和脂肪变性为特征的临床病理综合征, 根据有无长期过量饮酒的病因, 临床上可分为酒精性脂肪性肝病(alcoholic fatty liver disease, AFLD) 和非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)^[15]。脂质积累、氧化应激、胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、炎症和饮食习惯均与 NAFLD 和 AFLD 的发病机制密切相关。然而, 驱动疾病进展的机制尚未明确。由于 NAFLD 和 AFLD 的致病机制复杂, 目前尚无获批的特效药物。临床治疗主要通过调脂消炎药、抗氧化药、减肥药、低血糖等控制疾病进展和危险因素。这两种疾病的预防和治疗策略在类型和疗效上都非常有限。

众所周知, 乙醇摄入可直接导致肝细胞应激, 包括诱导 DNA 损伤、缺氧和活性氧的产生。乙醇对线粒体的直接影响可表现为 FAO 受损和中性脂质(如甘油三酯)的积累^[16]。将小鼠喂食乙醇流质饮食 2 周, 报告显示 HIF-2 α 的组成型激活(即 VHL/HIF-1 α 双敲除小鼠) 导致白细胞介素(interleukin-1 β , IL-1 β 和 interleukin-6, IL-6) 的转录增加和脂肪性肝炎的初始状况; 此外, HIF-2 α 的组成型激活也导致促血管生成介质血管生成素相关蛋白 3(angiotensin-like protein 3, ANGPTL3) 的转录增加, 这是一种内源性脂蛋白脂肪酶抑制剂, 也是脂质稳态的重要介质。另一方面, 长时间缺氧可改变细胞的脂质贮积, 在慢性乙醇喂食的大鼠肺泡中积聚了许多脂肪细胞, 在这些细胞分化过程中, 3T3-L1 前脂肪细胞向脂肪细胞表型分化部分依赖于 HIF-2 α 。

由于代谢需求和耗氧量增加以及肝细胞肿胀和纤维化疤痕积聚引起的肝窦收缩, 缺氧同样发生在 NAFLD 病理进程中。以高脂饮食喂养的小鼠和体外操纵的肝细胞谱系均显示肝细胞缺氧和 HIFs 稳定; 进一步研究^[17] 发现, 脂质积累与缺氧条件下的 HIF-2 α 过表达有关, 并提出这可能与 PPAR α 靶基因的抑制和线粒体损伤有关。Holzner et al^[18] 研究表明, HIFs, 特别是 HIF-2, 通过阻碍 FAO 进程在促

进肝脏脂肪变性中发挥作用,但在 NAFLD 中氧处理或拮抗剂对 HIF-2 激活的影响试验中表明 HIF-2 促进脂肪生成。这些过程可能解释了 HIF-2 缺失对 NAFLD 脂肪变性的抑制作用。

因此,HIF-2 α (而非 HIF-1 α)可能是肝脂肪变性的主要启动子。然而对于 HIF-2 α 调控肝脏脂质代谢方面,目前尚不清楚的是,参与脂肪生成和贮积是 HIF-2 α 的直接调控作用还是作为 HIF-2 α 稳定的间接效应。需要更详细的分子研究来阐明 HIF-2 α 调节肝脏脂质稳态的机制,并为脂肪性肝病的靶向治疗提供依据。

2.3 HIF-2 α 和肝硬化 肝硬化在全球范围内广泛流行,其病理阶段以肝脏慢性炎症、弥漫性纤维化、假小叶、再生结节和肝内外血管增殖为特征,代偿期无明显症状,失代偿期导致门静脉高压和肝功能减退等。目前,HCV 仍然是日本肝硬化的主要原因,尽管它对于肝硬化患者本身的致病力越来越弱。在日本,非病毒性肝硬化,如酒精相关疾病(alcoholic-related disease, ALD)和非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)作为肝硬化的病因有所增加,并最终发展为终末期肝硬化或癌症^[19]。

阻断或逆转纤维化途径是防治肝纤维化的关键。在肝纤维化过程中,血流阻力增加,窦性毛细血管化和窦性梗阻综合征共同导致组织缺氧。在大多数情况下,短暂急性缺氧和激活 HIFs 通路是有益的,然而在某些慢性损伤、缺氧和病理修复情况下,缺氧途径可能通过诱导血管生成、炎症和肝星状细胞加速纤维化进程,并最终导致瘢痕过多和器官功能受损^[20]。目前,HIF-2 α 的肝脏表达增加在有限的 NASH 患者队列中得到证实。在海拔 4 300 m 与海拔 50 m 的小鼠饲养数周对照试验中,HIF-2 α 通过参与 NF- κ B 激活在“缺氧”小鼠模型中具有促炎和促纤维化作用^[21]。小鼠突变体模型亦证明肝 VHL 特异性破坏小鼠患有自发性脂肪肝和炎症,随后对该模型小鼠进行纤维化标志物评估,发现 HIF-1 α 和 HIF-2 α 表达增加引起肝星状细胞活化和 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)表达增加,然而当同时删除 VHL 和 HIF-2 α (而非 HIF-1 α)时,这种增加被中止了;该模型的基因表达谱同样证实了几个纤维化基因的增加,如赖氨酸氧化酶样 1/2(lysyl oxidase-like 1/2, LOXL1/2)、转谷氨酰胺酶 2(transglutaminase 2, TGM2)、胶原赖氨酸和胶原-1a1,在形态学上也观察到纤维化局灶区域的适度增加。这些结果佐证了 HIF-2 α 是加重肝纤维

化的关键转录因子。目前在基础研究与临床实践中对于肝纤维化的治疗手段和效果均十分有限,由于 HIFs 的促纤维化作用,抑制 HIF-1 α 和/或 HIF-2 α 可能会改善肝纤维化进程。

2.4 HIFs 和肝细胞癌 原发性肝癌主要包括 HCC、肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)和 HCC-ICC 混合型;其中 HCC 约占 85%~90%,日常所称的肝癌均指 HCC。在全球范围内,大约 80%的 HCC 与 HBV 或 HCV 感染有关,其地理分布取决于这两种病毒感染的流行病学。在亚洲国家,大多数 HCC 与慢性乙型肝炎病毒感染有关(>60%),而慢性丙型肝炎似乎是西方国家最常见的 HCC 病因;但近年来,非病毒性(主要是代谢性)肝病患者 HCC 的发生率进行性增加^[22]。目前 HCC 治疗结局非常有限,早期 HCC 检测与预防不足和风险分层方法欠佳,晚期 HCC 患者治疗补救措施缺乏,以及潜在的肝病死亡风险相互作用,都可能导致高危人群 HCC 死亡率增加。事实上,目前欧洲只有约 30%的 HCC 患者被根治。同样,美国晚期 HCC 患者的 5 年生存率低于 5%,而早期 HCC 患者的 5 年生存率超过 70%^[23]。

低氧区域异质性分布是包括 HCC 在内的恶性实体肿瘤的主要和共同特征^[24]。尽管某些情形下低氧可能有助于杀死某些肿瘤细胞,但 HIFs 信号作为缺氧微环境中肿瘤生长的主要适应性机制,它通过招募原肿瘤免疫细胞和改变免疫细胞效应功能抑制抗肿瘤免疫反应^[25-26],同时通过直接促进血管生成、细胞生长因子和促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)的产生提供强大的选择性压力,能够调节肿瘤生长并最终促进最具有攻击性的恶性细胞的增殖和转移^[27-28]。据报道,HIF-2 和/或 HIF-1 过表达是 HCC 的常见标志,可作为肿瘤预后较差的指标。HIF-2 α 在大多数 HCC 肝癌组织及癌旁组织中表达,且与 VEGF 上调、微血管密度、肿瘤大小、坏死及存活率降低有关,但在非癌性组织中无表达,这表明 HIF-2 α 可能是肿瘤前特征或与肿瘤相关的特征基质,有望作为 HCC 的诊断或治疗靶点。

在临床前研究或临床试验中,许多直接或间接靶向 HIF-2 α 的药物成为治疗晚期癌症的新方法。在一项治疗透明细胞肾细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)的人体试验中,HIF-2 α 特异性抑制剂 PT-2385 和 PT-2977 在非肿瘤组织和 ccRCC 转移性肿瘤中成功抑制了 HIF-2 α ^[29-30]。此外,PT-2385 通过抑制 HIF-2 α 、增加雄激素受体(androgen

receptor, AR) 和抑制下游 pSTAT3/pAKT 等信号通路途径, 增强索拉非尼治疗 HCC 的疗效^[31]。这些临床观察可能为治疗晚期 HCC 患者提供启示, 调节 HIF-2 α 功能将是抑制肿瘤生长的重要机制之一。

3 小结与展望

肝脏疾病是一个日益严重的全球健康问题, 终末期肝硬化和肝癌病死率在世界各地正逐年增加。多种病因性肝病, 从病毒感染引起的肝脏炎症到过量饮酒或代谢紊乱引起的慢性肝病, 它们的共同特征是因代谢需求与供给失衡导致的组织缺氧, 并通过缺氧依赖途径激活 HIFs 信号通路; 其中 HIF-2 的组成激活导致肝脏脂肪酸摄取和脂质贮积增加, 同时降低 FAO 和脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase, LPL) 活性。HIF-2 可调节细胞代谢过程从好氧途径过渡到厌氧途径, 并以氧无关的方式生成 ATP; 这些发现有力提示 HIF-2 是从临床上可管理的肝脂肪变性向更严重的脂肪性肝炎和肝癌进展的关键介质, 抗 HIF-2 治疗有望成为各种病因性肝脏疾病的干预措施。

参考文献

- [1] Zhang T, Gu J, Wang X, et al. A novel liver zonation phenotype-associated molecular classification of hepatocellular carcinoma[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1140201.
- [2] Kietzmann T. Liver zonation in health and disease: Hypoxia and hypoxia-inducible transcription factors as concert masters[J]. *Int. J. Mol. Sci*, 2019, 20: 2347.
- [3] Shadrin K V, Pakhomova V G, Kryukova O V, et al. Influence of oxygen uptake through the liver surface on the metabolism of ex vivo perfused liver during hypoxia[J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2023, 1867(10): 130429.
- [4] Wu D, Rastinejad F. Structural characterization of mammalian bHLH-PAS transcription factors[J]. *Curr Opin. Struct. Biol*, 2019, 43: 1–9.
- [5] Luo Z, Tian M, Yang G, et al. Hypoxia signaling in human health and diseases: implications and prospects for therapeutics[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 218.
- [6] Smythies J A, Sun M, Masson N, et al. Inherent DNA-binding specificities of the HIF-1 α and HIF-2 α transcription factors in chromatin[J]. *EMBO Rep*, 2019, 20(1): e46401.
- [7] Packer M. Mutual antagonism of hypoxia-inducible factor isoforms in cardiac, vascular, and renal disorders[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2020, 5(9): 961–8.
- [8] Bartoszewski R, Moszyńska A, Serocki M, et al. Primary endothelial cell-specific regulation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 and HIF-2 and their target gene expression profiles during hypoxia[J]. *FASEB J*, 2019, 33(7): 7929–41.
- [9] Myronenko O, Foris V, Crnkovic S, et al. Endotyping COPD: hypoxia-inducible factor-2 as a molecular “switch” between the vascular and airway phenotypes[J]. *Eur Respir Rev*, 2023, 32(167): 220173.
- [10] Davis L, Recktenwald M, Hutt E, et al. Targeting HIF-2 α in the tumor microenvironment: redefining the role of HIF-2 α for solid cancer therapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(5): 1259.
- [11] Pisano M B, Giadans C G, Flichman D M, et al. Viral hepatitis update: progress and perspectives[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27: 4018–44.
- [12] Te H, Doucette K. Viral hepatitis: guidelines by the American society of transplantation infectious disease community of practice[J]. *Clin Transplant*, 2019, 33(9): e13514.
- [13] Yang S L, Zeng C, Fang X, et al. Hepatitis B virus upregulates GP73 expression by activating the HIF-2 α signaling pathway[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 5264–70.
- [14] Wing P A C, Liu P J, Harris J M, et al. Hypoxia inducible factors regulate hepatitis B virus replication by activating the basal core promoter[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(1): 64–73.
- [15] Idalsoaga F, Kulkarni A V, Mousa O Y, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and alcohol-related liver disease: two intertwined entities[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 448.
- [16] Jeon S, Carr R. Alcohol effects on hepatic lipid metabolism[J]. *J Lipid Res*, 2020, 61(4): 470–9.
- [17] Chen J, Chen J, Fu H, et al. Hypoxia exacerbates nonalcoholic fatty liver disease via the HIF-2 α /PPAR α pathway[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2019, 317(4): E710–22.
- [18] Holzner L M W, Murray A J. Hypoxia-inducible factors as key players in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 753268.
- [19] Enomoto H, Ueno Y, Hiasa Y, et al. Transition in the etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey[J]. *J Gastroenterol*, 2020, 55(3): 353–62.
- [20] Foglia B, Novo E, Protopapa F, et al. Hypoxia, hypoxia-inducible factors and liver fibrosis[J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1764.
- [21] Cai H, Bai Z, Ge R L. Hypoxia-inducible factor-2 promotes liver fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis liver disease via the NF- κ B signalling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 540: 67–74.
- [22] Garuti F, Neri A, Avanzato F, et al. The changing scenario of hepatocellular carcinoma in Italy: an update[J]. *Liver Int*, 2021, 41(3): 585–97.
- [23] Zhang X, El-Serag H B, Thrift A P. Predictors of five-year survival among patients with hepatocellular carcinoma in the United States: an analysis of SEER-medicare[J]. *Cancer Causes Control*, 2021, 32(4): 317–25.
- [24] Wang R, Godet I, Yang Y, et al. Hypoxia-inducible factor-dependent ADAM12 expression mediates breast cancer invasion and metastasis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(19): e2020490118.
- [25] Yuen V W, Wong C C. Hypoxia-inducible factors and innate im-

慢性前列腺炎的神经因素研究进展

张一凡^{1,2} 综述 张礼刚^{1,2,3}, 梁朝朝^{1,2,3} 审核

摘要 慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征(CP/CPPS)是男性常见的泌尿系疾病,其特征是各种类型和严重程度的疼痛和炎症症状,累及骨盆、会阴、阴囊、直肠、睾丸、阴茎和下背部。大多数慢性前列腺炎患者即使在没有侵袭性感染源的情况下,也会出现慢性、持续性、难治性及部位的多变性疼痛。但CP/CPPS的病因仍未完全确定,神经系统与CP/CPPS的发生发展密切相关,包括中枢神经系统、感觉神经系统、部分神经学相关物质。同时,神经源性炎症和中枢敏化也可能是CP/CPPS产生持续性炎症和疼痛的原因之一,并可降低CP/CPPS患者的疼痛阈值,增加盆腔痛觉。因此,该文就神经因素在CP/CPPS中作用的过程和机制进行综述。

关键词 慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征;神经因素;炎症

中图分类号 R 697 + . 33

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2024)06-1102-05
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.06.030

慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征(chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome, CP/CPPS)是男性患者常见疾病,主要表现为尿频、尿急、尿痛、尿

不尽、排尿困难等排尿异常症状^[1-2]。CP/CPPS的患者同时会伴有慢性盆腔疼痛表现,即骨盆、会阴、阴囊、直肠、睾丸、阴茎等部位的慢性疼痛(持续至少3~6个月),此外,患者的男性生殖功能也会发生改变,出现阳痿早泄、射精无力或困难、性欲低下等性功能障碍表现^[3]。事实上,在疼痛和生活质量恶化方面,CP/CPPS患者的生活质量与患有心肌梗死或克罗恩病的患者相当^[4]。目前,CP/CPPS的发病机制涉及微生物感染、离子通道、免疫反应、内分泌和心理因素以及神经因素^[5]等多方面。研究^[6]表明中枢致敏可能导致持续性的慢性疼痛,同时,中枢致敏由外周和中枢神经系统(central nervous system, CNS)中的神经炎症所驱动。越来越多的研究表明神经系统可能与CP/CPPS密切相关,该文就神经系统在CP/CPPS发生发展中的机制作综述。此外,该文还描述了参与这一过程的部分神经学相关物质,为CP/CPPS的新治疗方法提供了新的视角。

1 CNS

1.1 大脑 大脑已经被报道^[7]参与了CP/CPPS的痛觉调制,慢性前列腺炎患者的大脑皮层发生改变,导致支配骨盆肌肉和前列腺组织的感觉区域出现超敏反应,进而促进了全身性盆腔疼痛的产生、发展和维持,因此其在CP/CPPS的发病机制中起重要作用。

此外,前扣带回皮质(anterior cingulate cortex, ACC)、岛叶皮质(insular cortex, INC)、右内侧前额

2024-03-26 接收

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(编号:82100814);
安徽医科大学校科研基金项目(编号:2021xkj157)

作者单位:¹安徽医科大学第一附属医院泌尿外科,合肥 230022

²安徽医科大学泌尿外科研究所,合肥 230022

³泌尿生殖系统疾病安徽省重点实验室,合肥 230022

作者简介:张一凡,男,硕士研究生;

张礼刚,男,校聘副教授,主治医师,硕士生导师,责任作者, E-mail:lgzhang08@163.com

munity in liver cancer[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(10): 5052-62.

[26] Garcia Garcia C J, Huang Y, Fuentes N R, et al. Stromal HIF2 regulates immune suppression in the pancreatic cancer microenvironment[J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(7): 2018-31.

[27] Niu Y, Bao L, Chen Y, et al. HIF2-induced long noncoding RNA RAB11B-AS1 promotes hypoxia-mediated angiogenesis and breast cancer metastasis[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(5): 964-75.

[28] Yang Y, Chen W, Mai W, et al. HIF-2 α regulates proliferation, invasion, and metastasis of hepatocellular carcinoma cells *via* VEGF/Notch1 signaling axis after insufficient radiofrequency ablation[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 998295.

[29] Courtney K D, Ma Y, Diaz de Leon A, et al. HIF-2 complex dissociation, target inhibition, and acquired resistance with PT2385, a first-in-class HIF-2 inhibitor, in patients with clear cell renal cell carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(4): 793-803.

[30] Xu R, Wang K, Rizzi J P, et al. 3-(1 S,2 S,3 R)-2,3-Difluoro-1-hydroxy-7-methylsulfonylindan-4-yl] oxy-5-fluorobenzonitrile (PT2977), a hypoxia-inducible factor 2 α (HIF-2 α) inhibitor for the treatment of clear cell renal cell carcinoma[J]. *J Med Chem*, 2019, 62(15): 6876-93.

[31] Zeng Z, Lu Q, Liu Y, et al. Effect of the hypoxia inducible factor on sorafenib resistance of hepatocellular carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 641522.