前列腺毒理学

PROSTATE TOXICOLOGY

主编 孙祖越 周莉

副主编 张蕴晖 郭隽 饶玉良

上海科学技术出版社

需要全本请访问 www.ertongbook.com

图书在版编目（CIP）数据

前列腺毒理学 / 孙祖越，周莉主编. -- 上海 : 上海科学技术出版社，2023.10
ISBN 978-7-5478-6264-3

Ⅰ. ①前… Ⅱ. ①孙… ②周… Ⅲ. ①前列腺疾病－毒理学 Ⅳ. ①R697②R994.1

中国国家版本馆CIP数据核字(2023)第142622号

前列腺毒理学

主　编　孙祖越　周　莉
副主编　张蕴晖　郭　隽　饶玉良

上海世纪出版（集团）有限公司
上海科学技术出版社 出版、发行
（上海市闵行区号景路159弄A座9F-10F）
邮政编码201101　www.sstp.cn
山东韵杰文化科技有限公司印刷
开本 787×1092　1/16　印张 22
字数 550千字
2023年10月第1版　2023年10月第1次印刷
ISBN 978-7-5478-6264-3 / R·2805
定价：298.00元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题，请向印刷厂联系调换

内容提要

本书主要针对前列腺毒性表现、发生机制及其研究方法进行介绍，着重阐述饮食、药物、激素、环境物质和其他因素对前列腺的毒性及作用机制，以及前列腺炎、前列腺增生和前列腺癌这三大疾病的临床表现和毒理机制。同时，列举了前列腺毒理学研究的典型案例。

本书图文并茂，参考价值高，可为从事前列腺疾病预防、治疗、教学和研究等工作的专业人员提供重要指导。

本书基于国家“重大新药创制”科技重大专项“十三五”计划和“上海市男性生殖与泌尿疾病药物非临床评价专业技术服务平台”专项的研究成果，具有较高的学术价值。

主编简介



孙祖越

理学博士，上海市生物医药技术研究院首席科学家，二级研究员，复旦大学博士生导师，2006—2021年间任中国生育调节药物毒理检测中心主任。全国优秀科技工作者，享受国务院政府特殊津贴专家，荣获中共上海市组织部、上海市人力资源和社会保障局授予的“上海领军人才”称号。

近20年来，带领中国生育调节药物毒理检测中心，主持国家“重大新药创制”科技重大专项“十二五”和“十三五”研究课题。带领中心荣获国家重大新药创制科技重大专项实施管理办公室授予的“药物安全性评价示范平台”称号（全国仅5家），被上海市科学技术委员会评定“上海市男性生殖与泌尿疾病药物非临床评价专业技术服务平台”和“上海市妇幼用药非临床评价专业技术服务平台”，并主持这三个平台的工作。中心还是中国毒理学会生殖毒理专业委员会依托单位，现已成为全国最有特色的药物非临床安全性评价中心。

担任中国毒理学会第六、七两届副理事长，中国毒理学会青年委员会主任委员、生殖毒理专业委员会名誉主任委员、中药与天然药物毒理专业委员会副主任委员，国家药品监督管理局GLP检查员及药品审评专家等。

主要从事药物生殖药理毒理学和药物非临床安全性评价工作，主持或总负责完成及在研项目共271项，其中国家和省部级项目19项。荣获上海市科学技术进步奖二等奖1项、三等奖1项，中国实验动物学会科学技术奖二等奖1项，华夏医学科技奖二等奖1项，中国药学会科技进步奖三等奖1项，中国高新技术、新产品博览会科技新产品银奖1项。申请科技专利39项，其中已授权27项、发明专利9项，转让或授权使用6项；发表论文484篇；主编学术专著7部，参编4部。



周　莉

医学博士，研究员，湖北天勤生物科技有限公司执行副总裁兼武汉分公司总经理，药物临床前研究与安全性评价湖北省工程研究中心负责人。

主要从事药物毒理学研究及非临床安全性评价工作。

主要社会兼职有中国毒理学会生殖毒理专业委员会主任委员、国家药品监督管理局（NMPA）审核查验中心GLP认证专家和药物审评中心审评专家、中国合格评定国家认可委（CNAS）GLP检查专家、中国毒理学会生物技术药物毒理与安全性评价专业委员会常务委员、中国毒理学会常务理事等。

主持或负责300多项新药非临床安全性评价项目和申报工作，近百个新药已通过NMPA评审，获得临床批件/临床许可或新药证书，10余个评价的新药获FDA及TGA临床许可；主持或参与国家级和部委级课题10项；曾主持“上海市妇幼用药非临床评价专业技术服务平台”；作为副组长和子任务负责人，曾主持“重大新药创制”科技重大专项“十三五”计划项目“药物非临床生殖与发育毒理学关键技术的建立及应用”，以及“重大新药创制”科技重大专项“十二五”计划项目“建立符合国际新药研究规范的临床前安全评价技术平台”。

主编出版专著5部，参编5部。

需要全本请访问 www.ertongbook.com

编写人员

主　编　孙祖越　周　莉

副主编　张蕴晖　郭　隽　饶玉良

编　委　孙祖越　上海市生物医药技术研究院
周　莉　湖北天勤生物科技有限公司
张蕴晖　复旦大学公共卫生学院
郭　隽　上海市生物医药技术研究院
饶玉良　复旦大学上海医学院基础医学院
骆永伟　上海市生物医药技术研究院
张树江　徕博科医药研发（上海）有限公司
朱圣生　上海市生物医药技术研究院
贾玉玲　上海市生物医药技术研究院
陈丽芬　上海市生物医药技术研究院
朱　靖　上海市生物医药技术研究院
闫　晗　上海市生物医药技术研究院
潘　琦　上海市生物医药技术研究院
许　丽　上海市生物医药技术研究院
王　芬　上海市生物医药技术研究院
马爱翠　上海市生物医药技术研究院
周娴颖　上海市生物医药技术研究院
孟　祥　上海市生物医药技术研究院
王琴霞　上海市生物医药技术研究院
王欣然　香港科技大学
孙得淼　香港科技大学
赵　越　复旦大学公共卫生学院
王　永　齐鲁中科光物理与工程技术研究院
刘斯语　上海市生物医药技术研究院

绘　图　徐斯翀　侯祎雯

前　言

本人从事前列腺药理毒理学研究已 30 年，其间，有过因开展试验不顺利时的身心疲惫，也经历过获得新发现时的精神振奋，但总体是快乐的。还带出了一支从事前列腺药理毒理学科研工作的团队，也算是为社会做出了一些贡献，这也许是最重要的，也正是我快乐的源泉！

30 年来，我们这个科研团队最开始主要从事治疗前列腺疾病药物的药理学研究，后来逐步深入开展外界环境物质对前列腺腺体的毒理学探索，发现了一系列前列腺疾病、药理学和毒理学的科学规律，引发了我们对前列腺毒理学深入研究的兴趣。在此研究过程中，我们希望总结多年来的研究成果，萌发出撰写《前列腺毒理学》一书的念头。

2013 年 8 月，我们团队在上海科学技术出版社的帮助下，出版了《前列腺药理学》。现在有意出版《前列腺毒理学》一书，也算是前者的“兄弟篇”了。显然，前者侧重于前列腺的基础知识和药理学研究，后者偏向于前列腺毒性及其发生机制探索。

《前列腺毒理学》一书包括前列腺毒理学概论、前列腺炎毒理学、前列腺增生毒理学和前列腺癌毒理学四章。在简述前列腺毒理学基本概念及其发展史的基础上，概述了前列腺毒性表现及其研究方法，重点介绍了饮食、药物、激素、环境污染物和其他因素对前列腺的毒性及其作用机制。书中还列举了一些前列腺毒理学研究案例，希望能提高本书的可读性和参考价值。本书适用于从事前列腺疾病预防、治疗、教学和研究等工作的专业人士，特别是抗前列腺疾病产品的研发及审评人员。

书中大量数据来源于我们自己的科研团队，实属第一手素材。在编撰过程中，由于时间比较紧张，加上笔者专业水平有限，恐有疏漏和不妥之处，诚请读者海涵、指正！敬请诸位凭借自己的学识与智慧，思辨并确认无误后再选用，这也许是对我们作者最大的支持！

另外，本书的出版得到国家“重大新药创制”科技重大专项“十三五”计划（编号：2018ZX09201017-002）和上海市男性生殖与泌尿疾病药物非临床评价专业技术服务平台（编号：18DZ2292100）专项的支持，在此深表感谢！

孙祖越

2023 年 7 月

目 录

第一章
概 论

001

第一节 · 前列腺毒理学概念 002

一、前列腺毒性及其毒理学定义 002

二、前列腺毒性发生机制简介 002

三、前列腺毒性引发的疾病与症状 003

第二节 · 前列腺毒理学发展简史 005

一、中医学对前列腺毒性的描述 005

二、中医学对前列腺毒理学机制的研究 005

三、现代医学对前列腺毒性的发现及其机制研究 006

四、前列腺特异性抗原（PSA）的发现及研究历史 007

第三节 · 前列腺毒理学研究方法（附案例） 010

案例一 前列腺毒性物质体外细胞毒性试验方法 010

案例二 前列腺毒性物质体内动物毒性试验方法 014

案例三 前列腺毒性物质动物生殖毒性试验方法 023

第二章
前列腺炎毒理学

027

第一节 · 前列腺炎概述 028

一、前列腺炎国内外诊断标准差异 028

二、前列腺炎的表现 028

第二节 · 前列腺炎发生机制毒理学研究 038

一、前列腺炎的分类 038
二、前列腺炎发生机制研究 038
第三节 · 前列腺炎毒理学研究案例 047
案例四 叶酸增加 SD 大鼠子代发生前列腺炎易感性的研究 047
第四节 · 导致前列腺炎物质或因素的毒理学研究 078
一、饮食与前列腺炎 078
二、药物与前列腺炎 088
三、激素与前列腺炎 094
四、环境物质与前列腺炎 104
五、其他因素与前列腺炎 110

第三章
前列腺增生毒理学
121

第一节 · 前列腺增生概述 122
一、前列腺增生的流行病学 122
二、前列腺增生的表现 124
第二节 · 前列腺增生发生机制毒理学研究 134
一、前列腺增生毒理学概念 134
二、前列腺增生的病因学说 134
三、前列腺增生毒理学研究最新进展 147
第三节 · 前列腺增生毒理学研究案例 155
案例五 基于转录组学和蛋白质组学的前列腺增生发生机制研究 155
第四节 · 导致前列腺增生物质或因素的毒理学研究 227
一、饮食与前列腺增生 227
二、药物与前列腺增生 231
三、激素与前列腺增生 240
四、环境物质与前列腺增生 247
五、其他因素与前列腺增生 254

第四章
前列腺癌毒理学

263

第一节 · 前列腺癌概述 264
一、前列腺癌的流行病学 264
二、前列腺癌的表现 266
第二节 · 前列腺癌发生机制毒理学研究 277
一、前列腺癌的分类 277
二、前列腺癌发生机制研究 278
第三节 · 前列腺癌毒理学研究案例 286
案例六 活性 PSA（actPSA）促进前列腺癌生长及其作用机制研究 286
第四节 · 导致前列腺癌物质或因素的毒理学研究 310
一、饮食与前列腺癌 310
二、药物与前列腺癌 317
三、环境物质与前列腺癌 319
四、其他因素与前列腺癌 324

附 录 孙祖越科研团队在前列腺毒理学研究领域的贡献 333

第一章

概　论

需要全本请访问 www.ertongbook.com

第一节 · 前列腺毒理学概念

前列腺（prostate）是雄性泌尿生殖系统重要的附属性腺体，存在于几乎所有雄性哺乳类动物体内，环绕着膀胱颈与尿道连接处外周，只是人类与其他种类动物相比，其在结构和形态上有所不同而已（图1-1-1）。

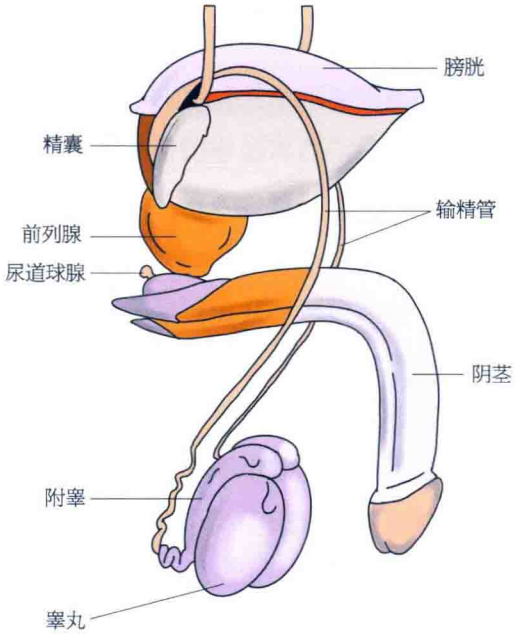


图1-1-1 人前列腺形态和位置（侧面观）

一、前列腺毒性及其毒理学定义

前列腺毒性（prostate toxicity）是指外源因素（化学、物理和生物因素）与生命机体接触或进入生物活体体内后，能直接或间接引起前列腺损害的相对能力，也就是损伤前列腺腺体的能力。

前列腺毒理学（prostate toxicology）是研究外源因子（化学、物理和生物因素）对前列腺造成损伤的严重程度、发生频率、产生毒性反应和毒性作用机制的科学，也是定性和定量评价前列腺毒性作用的科学。它可预测外源因子对前列腺腺体的危害，为确定安全限值和采取防治措施提供科学依据。

前列腺毒理学主要包括前列腺炎毒理学（prostatitis toxicology，PT）、前列腺增生毒理学（prostatic hyperplasia toxicology，PHT）和前列腺癌毒理学（prostate cancer toxicology，PCT）。它们分别是研究外源因素（化学、物理和生物因素）引起前列腺炎、前列腺增生和前列腺癌的科学，也是泌尿学、男科学、药理学和毒理学等的交叉科学。

二、前列腺毒性发生机制简介

前列腺毒理学研究应该是起源于前列腺药理学。经过多年的研究，我们发现前列腺毒性表现是多元性的，主要包括前列腺炎（prostatitis，Pis）、前列腺增生（即良性前列腺增生，benign prostatic hyperplasia，BPH）和前列腺癌（prostate cancer，PCa），其发生机制也是多样化的，曾出现过多种学说，很可惜无一是唯一的“真理”。因此，我们还在孜孜不倦地探索前列腺毒理学的真谛。现将这三种毒性现象的诱因纲要式地罗列如下。

前列腺炎的可能诱因：遗传、年龄、饮食、药物、激素、环境物质、吸烟、酗酒、肥胖、微生物、相关疾病、咖啡、辣椒、免疫、心理和神经内分泌等。这些因素基本上可直接引起前列腺炎症，或通过免疫应答反应引起前列腺局部炎症细胞浸润和充血而导致，机制比较经典而简单。

前列腺增生的可能诱因：遗传、衰老、饮食、药物、激素、环境物质、吸烟、酗酒、肥胖、微生物、疾病、运动、饮水少和性生活过频等。有报道，这些因素是通过激素-内分泌学说、系统蛋白质类学说、多肽类生长因子学说、免疫炎症学说、细胞凋亡学说、胚胎再唤醒学说、维生素D学说、前列腺素合成酶基因

调控学说、干细胞学说、缺氧增生学说、前列腺导管系统学说、神经内分泌细胞学说、前列腺内多因素交互学说、炎症学说、睾酮-血管-炎症-年龄组合学说、淀粉样变性、自噬、淀粉样变、血管紧张素1-7/Mas受体轴等多种机制影响BPH的发生或发展。

前列腺癌的可能诱因包括：遗传、种族、衰老、饮食、药物、激素、环境物质、吸烟、酗酒、肥胖、微生物、相关疾病、心理和生活习惯等。这些因素据研究可能是通过雄激素及其受体、前列腺癌干细胞、*ERG-TMPRSS2*基因融合、*PTEN*基因缺失或*MYC*基因过表达等途径而致癌。

这些诱因与前列腺毒性可能是因果关系，也可能是相关关系，这正是我们一直在探索的问号。

三、前列腺毒性引发的疾病与症状

前列腺毒性发生后，主要表现为三种前列腺疾病，即前列腺炎、前列腺增生和前列腺癌。它们将给机体带来一系列的继发疾病和症状，具体如下。

前列腺炎可以引起：① 泌尿系统疾病，如前列腺增生、前列腺脓肿、尿路感染、尿道炎、膀胱炎、前列腺结石、肾盂积水、肾功能衰竭、尿毒症等、尿潴留和尿失禁等；② 生殖系统疾病，如精囊炎、精索炎、附睾炎、睾丸炎、精阜水肿、早泄、阳痿和少精弱精症；③ 神经系统疾病，如外阴疼痛、局部炎症和焦虑症等。

前列腺增生可以导致：① 泌尿系统疾病，如前列腺炎、前列腺囊肿、前列腺结石、前列腺癌、后尿道炎、膀胱颈部硬化症、肾积水和肾功能不全等；② 生殖系统疾病，如附睾炎、精囊炎、阳痿、早泄和不育症等。

前列腺癌可以带来：① 前列腺压迫症状，如排尿困难、尿频、尿急、夜尿、尿失禁、大便困难和肠梗阻等；② 癌症转移疾病，如膀胱癌、

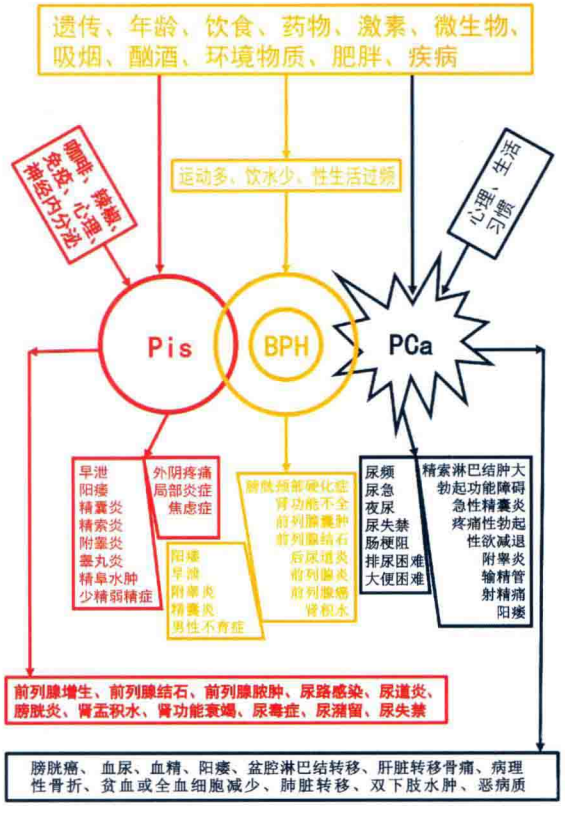


图1-1-2 前列腺毒性诱因、发生机制及其并发症关系示意图

血尿、血精、阳痿、盆腔淋巴结转移、双下肢水肿、骨痛、病理性骨折、贫血或全血细胞减少、肺脏转移、肝脏转移和恶病质等；③ 生殖系统疾病，如射精痛、疼痛性勃起、勃起功能障碍、性欲减退、阳痿、急性精囊炎、附睾炎、输精管和精索淋巴结肿大等。

防治前列腺毒性引发的疾病与症状是我们锐意进取并坚持不懈从事前列腺毒理学研究的最终目标。

当然，随着学术研究的不断深入，前列腺毒理学领域新的发现会不断被报道，新的学说也会不断涌现，等待我们不断去探索。

（孙祖越）

参考文献

[1] 孙祖越，李元春.前列腺药理学[M].上海：上海科学技术出版社，2013.
[2] 贾玉玲，周莉，孙祖越.前列腺炎发生机制的研究进展[J].实验医学杂志，2013，29(5)：317-320.

[3] 贾玉玲，陈颖，刘絮，等.生物标志物在前列腺炎中的研究进展[J].现代生物医学进展，2014，(31)：6164-6167.
[4] 郑成成，骆永伟，孙祖越.维生素D缺乏导致良性前列腺增生症发生的研究进展[J].生物技术通讯，2016，27(5)：716-719.
[5] 黄冬妍.前列腺增生药物评价模型分类及特点比较[J].中华男科学杂志，2014，20(2)：181-185.
[6] 朱圣生，吴建辉，孙祖越.良性前列腺增生发病机制的研究进展[J].毒理学杂志，2013，27(5)：387-390.
[7] 朱圣生，刘向云，孙祖越.前列腺癌的分类及发生机制研究进展[J].中国老年学杂志，2013，33(024)：6333-6337.
[8] 饶玉良，孙祖越.前列腺癌转移动物模型特性的比较学分析[J].中国药理学通报，2018，34(6)：760-764.
[9] 张树江，孙祖越.PSA与前列腺癌发展和转移相关性的研究进展[J].中华男科学杂志，2018，24(5)：457-461.
[10] 张树江，孙祖越.人前列腺癌淋巴转移动物模型的研究进展[J].中国药理学与毒理学杂志，2016，30(3)：278-285.
[11] 朱圣生，刘向云，孙祖越.前列腺特异性抗原衍生体及前列腺癌高特异性生物标志研究现状[J].中国药理学与毒理学杂志，2013，(1)：114-118.
[12] 黄冬妍，吴建辉，孙祖越.环境内分泌干扰物的前列腺毒性研究进展[J].环境与健康杂志，2014，31(9)：837-840.
[13] Thorpe A, Neal D. Benign prostatic hyperplasia[J]. Lancet, 2003, 361(9366): 1359-1367.
[14] Bowsher, Winsor. Challenges in prostate cancer[M]. Blackwell Pub, 2006: 3-16.
[15] Chang C. Prostate cancer: basic mechanisms and therapeutic approaches[M]. World Scientific, 2005.

第二节 · 前列腺毒理学发展简史

前列腺毒理学研究，自古有之，延续至今。

中医学认为，前列腺疾病与三焦气化有着密切关系。现代医学所说因前列腺疾病引起的尿潴留和无尿症，中医称之为“癃闭”。汉书所记载的“老年癃病”就是现代医学中所说的前列腺良性肥大（即前列腺增生），尽管古代中医很早就有比较详尽的临床症状描述，然而对前列腺疾病发生机制的认识还是比较模糊的。

一、中医学对前列腺毒性的描述

我国对前列腺疾病的记载可以追溯到战国时期，虽然中医并无明确的“前列腺”和“前列腺疾病”等称谓，但从症状和体征看，前列腺疾病属于中医学的“癃闭”和“淋证”范畴。《黄帝内经》等大量现存古籍医书中可以找到诸多论述。

“癃闭”之名，首见于《黄帝内经》，其对“癃闭”的疾病部位、疾病机制做了概要的论述，如《素问 · 宣明五气篇》谓“膀胱不利为癃，不约为遗溺”。意思是：膀胱之气失调，或者使小便闭塞不通，出现“癃闭”；或者使小便不能控制，出现遗尿。

进一步鉴别说明，“癃闭”是由于肾和膀胱气化失控导致的以排尿困难、全天总尿量明显减少、小便点滴而出，甚至闭塞不通为主的一种临床病证。其中以小便不利、点滴而短少、病势较缓者称为“癃”；以小便闭塞、点滴全无、病热较急者称为“闭”。癃和闭虽有区别，但都是指排尿困难，只是轻重程度上的不同，因此多合称为“癃闭”。

《黄帝内经》认为“癃闭”的致病机制主要源于膀胱和三焦，与肺、脾、肝、肾、督脉有关。

二、中医学对前列腺毒理学机制的研究

古中医文献《景岳全书 · 癃闭》云“凡癃闭之证，其因有四，最当辨其虚实”。将“癃闭”的病因归纳为四个方面。其一，火邪结聚小肠膀胱，即有因火邪结聚小肠、膀胱者，此以水泉干涸而气门热闭不通；其二，热居肝肾，败精积血阻塞水道，即有因热居肝肾者，则或以败精，或以槁血，阻塞水道而不通；其三，气虚而闭，即有因真阳下竭、元海无根、气虚而闭者；其四，气实而闭，即有因肝强气逆、妨碍膀胱、气实而闭者。

北京中医药大学研究“癃闭”多年，结合10年来国内外学术文献和临床经验，从前列腺毒理学中医病因病机的角度，总结出前列腺疾病发生的六大原因，具体如下。

1. 湿热内蕴　过食辛辣、肥甘厚味，内生湿热，湿性趋下，下注膀胱，或湿热素盛，下移膀胱，膀胱湿热蕴结，气化不利而为癃闭。

2. 肺热壅滞　肺为相傅之官，主通调水道，为水之上源，若热邪袭肺，肺热气壅，肺气不能肃降，津液输布失常，水道通调不利，不能下输膀胱；又因邪热亢盛，下移膀胱，以致热气壅滞上下二焦，而成癃闭。

3. 肝郁气滞　肝喜调达，恶抑郁，情志不畅可致肝气郁结，调达失职，疏泄不及，三焦气机不畅，从而影响三焦水液的运行和气化功能，致使水道通调受阻，气血瘀滞膀胱，形成癃闭；又有肝经与冲任二脉并行循行于胞中，肝经瘀滞影响冲任二脉经气，而发为癃闭。

4. 脾气不升　脾守中焦，喜燥恶湿，主水谷运化，升降气机，若饮食不节，或劳倦忧思，或久病体弱，久之伤脾，致脾虚清气不能上升，浊阴不降，水液代谢失常，故小便因而不利，而成癃闭。

5. 肾元亏虚　肾藏精，内蕴元阴元阳，久病体虚或年老体弱，肾阳不足，致命门火衰，元阳不足，气不化水，“无阳则阴无以化”，致尿不得

出；或因下焦积热，日久不愈，耗损津液，以致肾阴亏虚，水府枯竭，而成癃闭。

6. 尿路阻塞　瘀血败精，或肿块结石，阻塞溺道，小便难以排出，因而形成癃闭。也就是张景岳所言“或以败精，或以槁血，阻塞水道而不通也”。

纵观我国古代中医对“癃闭”的认识：先秦两汉至魏晋南北朝时期，药物学、方剂学和治疗学都处于摸索的状态，但《黄帝内经》对其病位、病因、病机、治疗皆有论述；隋唐时期，“癃闭”辨治最大的进展为外治法中导尿术的创新、方剂的辑录及癃闭严重性的提出；宋金元时期，对癃闭的研究各家争鸣，许多医家提出了卓越性见解，此期官修医书中关于小便不通的辨治文献十分可观；明代时期癃闭的辨治体系趋于完善，对并发症、诊断分型、治则治法、药物方剂皆有极大的发展，并理清了“癃”“闭”“淋”的区别；至清代，“癃闭”的辨治已经成熟。另外，心、肝、脾、肺、肾五脏的功能紊乱皆可导致癃闭的发生。

三、现代医学对前列腺毒性的发现及其机制研究

古希腊时代，著名的哲学家希波克拉底（Hippocrates）和亚里士多德（Aristotle）都进行过动物解剖。第一部比较完整的解剖学著作当推盖伦（Galen，公元130—201年）的《医经》。从此，开启了前列腺疾病器官学的研究。

19世纪后期，人们对前列腺炎有了进一步了解，认为其与性欲放纵、酗酒和前列腺局部压力（如骑马）等密切相关。20世纪初，部分医务工作者开始将细菌与前列腺炎关联到一起。20世纪50年代，一些学者发现了无菌性前列腺炎，但是这种逐步深入的了解和认识过程仅限于部分临床医生和研究学者。到了20世纪初，随着对细菌学及感染性疾病的深入认识和研究，微生物学家将细菌感染作为前列腺炎的病因，认为淋球菌是前列腺炎最主要的感染性病原体，这也与此期性传播疾病高发相吻合。20世纪50年代，人们认识到可以没有细菌参与到前列腺的炎症反应中。此后，对前列腺炎病因及发病机制的研究一直未出现突破性的进展，直至近年来人们又重新开始重视。目前认为它不是一个独立的疾病，而是具有各自独特形式的综合性疾病或综合征，这种综合征各有其独特的病因、临床特点和结局，因此，一些学者建议可使用前列腺炎综合征（prostatitis syndromes，PS）的概念。

前列腺位于膀胱出口处，围绕着尿道，随着年龄增长，腺体肥大，便会从四面八方压迫尿道，使膀胱内的尿液排出受阻，引起尿频、尿急、排尿困难等下尿路梗阻等临床症状，这就提示着有前列腺增生发生的可能。1960年，我国学者吴阶平，调查了26名在清朝当过太监的老人，他们均在10～26岁时切除睾丸，其中有21人的前列腺已完全不能触及，其他人的前列腺也呈现明显萎缩，这说明前列腺的生长与睾丸有关。半个世纪前，我国前列腺增生的发病率极低，但现在已成为泌尿外科的常见疾病。1990～1991年，全国20所医院的泌尿外科住院患者中，前列腺增生者占13.69%。

前列腺癌和雄激素状态之间的关系最初是在19世纪晚期被认识的，随后在20世纪40年代Charles Huggins的研究取得了突破性进展，其因此在1966年获得了诺贝尔生理学或医学奖。前列腺疾病的发生还与生长因子、系统蛋白质和前列腺特异性抗原（prostate specific antigen，PSA）有关联。

Traish在1987年研究表明，前列腺生长因子和（或）其受体表达一系列信号，包括转化生长因子（TGF）、表皮生长因子（EGF）、碱性成纤维细胞生长因子（bFGF）、角质细胞生长因子（KGF）和神经生长因子样蛋白（NGF）。这些生长因子/受体的分布提供了正在被广泛研究的自分泌和旁分泌细胞相互作用的潜在机制。

1991年，Rosner在人前列腺上皮细胞上发现了性激素结合球蛋白（sex hormone-binding globulin，SHBG，又称睾酮-雌二醇结合球蛋白），以及其受体位点。激活的SHBG能够在这些细胞中诱导环腺苷酸的产生。还有，前列腺增生发生在循环游离睾酮下降而血清SHBG水平上升的时候。由

此认为，SHBG的影响是系统性的。

在20世纪70年代，Hara报道了从人类精液中分离出一种γ精浆蛋白，命名为前列腺特异性抗原（PSA），从此开启了PSA作为前列腺疾病，特别是前列腺癌生物标志物的时代。

四、前列腺特异性抗原（PSA）的发现及研究历史

PSA是一种由前列腺上皮细胞分泌、含有237个氨基酸残基的单链糖蛋白，分子量约为34 kDa，在功能上属于类激肽释放酶的一种丝氨酸蛋白酶。PSA存在于前列腺内质网和前列腺上皮细胞及分泌物中，无论正常前列腺组织还是病变前列腺组织内均含有PSA，且单个细胞PSA含量相对恒定，PSA可被α_1抗糜蛋白酶和α_2巨球蛋白结合而失活，正常情况下血液中没有PSA或仅存极微量。

作为一种肿瘤标志物，PSA于20世纪70年代早期被发现，至20世纪80年代开始应用，在20世纪90年代得到广泛使用。

20世纪20～60年代，PSA尚未被真正发现。在此阶段尚无有效的前列腺癌生物标志物，只是有一些探索性的研究，主要集中在血清酸性磷酸酶。1938年，Gutman等发现，前列腺转移性腺癌患者的血清酸性磷酸酶水平经常升高。1941年，Huggins和Hodges表明，有前列腺癌骨转移的患者具有高血清酸性磷酸酶水平，并且这些水平随着去势或施用雌激素而显著降低。可是，许多系列报道前列腺酸性磷酸酶升高仅发生在20%～30%的前列腺腺癌患者中，显然该方法用于前列腺腺癌的检测非常不敏感。然而，就是这样的不敏感促进了PSA的发现。

20世纪60年代末至70年代初，PSA被发现。几个研究小组都声称首次发现了PSA，但都不能证实是我们现在所知的PSA。直到1971年Hara描述了从精液中分离的γ精浆蛋白。1973年，Li进一步从精液中分离和纯化了相同的蛋白质。Sensabaugh使用免疫电泳表明这种蛋白是精液特异性的，因此可以用作精液鉴定的标记，其报道的分子量约为30 kDa，并据此将其命名为P30。后来氨基酸测序的进展表明，这些研究人员描述的蛋白质实际上可能是相同的，即前列腺特异性抗原PSA。

20世纪80年代，PSA的检测地位得到确立。1986年，美国食品药品管理局（FDA）批准了第一个PSA试剂盒用于商业免疫测定。1987年，Stamey等报道PSA总半衰期为2.2天 ± 0.8天，而Oesterling在1988年报道其半衰期为3.2天 ± 0.1天。Nadji在1981年报道了PSA是前列腺癌的一种有用的肿瘤标志物。PSA检测从20世纪80年代开始商业化。Graves首先呼吁PSA检测的国际标准化。斯坦福大学Stamey进行的研究表明了PSA作为前列腺癌肿瘤标志物的有效性，该项研究于1987年发表。1990年，经直肠前列腺超声临床应用的先驱之一Cooner博士，推荐“三脚架［直肠指诊（DRE）、PSA及直肠前列腺超声检查（TRUS）］”方法检测前列腺癌。

20世纪90年代，PSA的研究和应用趋向于更加精细化。由于血清PSA升高具有许多原因，研究人员一直在寻求提高PSA检测、分期、鉴别和监测前列腺癌的能力。在巴尔的摩纵向老化研究中，Carter收集的血清引入了PSA速度的概念，并在1992年和1994年报道了研究结果。Benson等提出使用PSA密度来提高PSA检测前列腺癌的灵敏度和特异性。Stamey等在1987年首次证明了PSA与前列腺体积增大的相关性，1990年Babaian等证实了这一点。年龄特异性PSA参考范围首先由Oesterling等和Dalkin及其小组提出。20世纪90年代初，Stenman首次提出采用游离或结合的PSA来提高前列腺癌检测的灵敏度和特异性。Horoszewicz于1987年，首次对前列腺特异性膜抗原（PSMA）进行了描述。虽然PSMA不同于PSA，但它可能有助于识别侵袭性前列腺肿瘤，并且也是前列腺素成像扫描检测到的抗原。

总的来说，PSA的应用彻底改变了我们对前列腺癌诊断、分期、监测和治疗的方式。

（孙祖越　周莉）

需要全本请访问 www.ertongbook.com