

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.025

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.025>

· 综述 ·

间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征发病机制及相关危险因素

蔡国钢, 周泽禹 综述 谢群 审校

(暨南大学附属珠海医院泌尿外科, 广东 珠海 519000)

[摘要] 间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征(interstitial cystitis/bladder pain syndrome, IC/BPS)是一种慢性症状的综合, 表现为膀胱急迫性、尿频、疼痛等症状。对于其病因还没有达成一致意见, 目前国内外学者阐述了多种病因和发病机制, 但对IC/BPS仍然通过排除诊断。研究表明, IC/BPS严重损害患者的生活质量, 导致其工作时间过长、抑郁和性功能障碍。IC/BPS目前还没有明确的治疗方法, 本文旨在进行IC/BPS发病机制及相关危险因素探讨的基础上, 为疾病防治提供相关理论依据。

[关键词] 间质性膀胱炎; 膀胱疼痛综合征; 发病机制; 相关危险因素

Pathogenesis and relevant risk factors of interstitial cystitis/bladder pain syndrome

CAI Guogang, ZHOU Zeyu, XIE Qun

(Department of Urology, Zhuhai Hospital Affiliated with Jinan University, Zhuhai Guangdong 519000, China)

Abstract Interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS) is a complex of chronic symptoms, manifested by bladder urgency, frequency of urination, pain and other symptoms. There is no consensus on their etiology. At present, domestic and overseas scholars have elaborated on a variety of etiology and pathogenesis, but this is still through exclusion of diagnosis. There is ample evidence that IC/BPS severely impairs the quality of life of patients, leading to excessive working hours, depression and sexual dysfunction. Since there is no clear treatment method for IC/BPS, this review aims to provide a theoretical basis for prevention and treatment based on the investigation of the pathogenesis and related risk factors of them.

Keywords interstitial cystitis; bladder pain syndrome; pathogenesis; related risk factors

间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征(interstitial cystitis/bladder pain syndrome, IC/BPS)是一种复杂的慢性疾病, 以耻骨上疼痛和下尿路症状为特征, 包括尿急、尿频和夜尿增多等, 并且在排除尿路感染、膀胱肿瘤及结石等因素的情况下持续存在。在美国社区妇女中, 其流行率为

2.7%~6.5%。尽管如此, 在如何定义概念、使用术语以及如何最佳地治疗患者方面, 全世界仍缺乏共识, 且仍是泌尿外科的一个难题。关于该病的发病机制, 虽已有多种理论被提出, 但尚未有一种理论能完全解释该病的表现形式。随着IC的病理生理学研究的不断深入, 目前它被认为是一种

收稿日期 (Date of reception): 2018-11-17

通信作者 (Corresponding author): 谢群, Email: xqwj@126.com

具有多因素影响的复杂性疾病。

1 定义及概念的变迁

起初IC被描述为一种以尿路症状、膀胱容量显著缩小及膀胱镜下发现Hunner's溃疡为特征的疾病^[1-2]。1987年美国国立卫生研究院糖尿病、消化系统和肾病研究所(National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIDDK)的标准被用来定义IC。然而NIDDK标准是为描述同质人群进行试验研究而设计的,且该标准的限制条件过于严格,导致在常规临床实践中诊断的缺陷,从而在临床中不被经常使用^[3]。因此,2002年国际控尿协会^[4]将更适合应用于临床的疼痛膀胱综合征(painful bladder syndrome, PBS)定义为:在排除尿路感染或其他下尿路病变的条件下,与膀胱充盈相关并伴有尿频等其他症状的耻骨上疼痛。此后,一些学者^[5]使用IC来定义符合经典NIDDK标准的患者,使用PBS来定义具有相同症状但没有经历正式的膀胱水扩张治疗或不符合NIDDK标准的患者。由于PBS与其他慢性疼痛综合征在鉴别上出现紊乱,因此欧洲IC/BPS研究协会(ESSIC)提供了一个新的定义^[6],即膀胱疼痛综合征(BPS),并且其更能描述IC的临床综合征和潜在的病理改变。2009年尿动力学和女性泌尿学学会(SUFU)将IC/BPS定义为:与膀胱有关的不愉快的感觉(疼痛、压迫感、不适),且在无感染或其他可识别病因的情况下,与下尿路症状相关且持续时间超过6周的疾病。这也是美国泌尿学协会(American Urology Association, AUA)在最近的IC/BPS指南中使用的定义^[7]。因大部分IC/BPS患者并不抱怨疼痛,日本学者^[8-9]提出了过度敏感性膀胱(hypersensitive bladder syndrome, HBS)概念,并在最新相关指南^[10]中被采纳,其定义为通常与尿频和夜尿有关膀胱感觉增强,伴或不伴有膀胱疼痛的一类疾病。因IC/BPS的定义和术语还没有达成共识,因此本文将使用AUA和SUFU为IC/BPS提供的定义和术语。

2 病理生理机制

2.1 糖胺聚糖理论

膀胱黏膜上存在葡萄糖胺聚糖(glycosaminoglycans, GAGs)。其由一系列的黏多糖分子组成,GAG与胶原蛋白、弹性蛋白、纤维黏连蛋白和层黏连蛋白构成细胞外基质(extracellular matrix,

ECM)的基本框架,其中GAGs是膀胱屏障保护的关键部分。膀胱中常见的GAG分子包括透明质酸(hyaluronic acid, HA)、硫酸角质素(keratan sulfate, KS)、硫酸皮肤素(dermatan sulfate, DS)、硫酸软骨素(chondroitin sulfate, CS)、肝素和硫酸乙酰肝素(heparan sulfate, HS)^[11],且GAGs可在顶端细胞膜上形成胶状层,作为预防膀胱内尿液和病原体侵袭的保护屏障。Kyker等^[12]在小鼠膀胱内注入的GAG可黏附于受损的膀胱壁,补充的GAG层可以恢复尿路上皮层结构,并恢复受损膀胱尿路上皮的正常通透性和保护功能。任何生物或生理因素对该GAG层的损害均可导致尿液储存失衡,从而导致尿频、膀胱容量减少和盆腔区域疼痛。在这一特性的基础上,有学者^[13]发现向IC患者膀胱内灌注钾离子溶液(K离子敏感试验)能模拟或加重大多数患者的症状,在放射膀胱炎引起的黏膜缺损患者中也能看到。因为GAG层的破坏,使膀胱黏膜下层的通透性增加,导致大量的尿溶质,特别是钾离子进入黏膜下层,钾离子的流入会引起膀胱组织炎症、肥大细胞的去颗粒化和感觉神经的去极化,导致组织损伤和膀胱疼痛。在此基础上,为使用肝素、戊聚糖聚硫酸钠等GAG剂治疗IC/BPS提供了理论可能^[7],且相对于其他争论性的发病机制,糖胺聚糖理论在AUA指南及临床实践中更被广泛接受。

2.2 上皮通透性改变

许多证据^[14-15]表明:尿路上皮的通透性增加,即膀胱内部的上皮屏障结构改变,将有助于IC/BPS症状的产生。膀胱内壁表面由尿路上皮覆盖,以基底细胞层、中间层和伞状细胞组成,并通过紧密连接来限制尿液的离子和代谢产物进入膀胱间质。由于膀胱传入末梢神经位于尿路上皮内,并且位于临近上皮基底表面的上皮神经丛中,尿路上皮屏障对尿液成分的通透性变化可导致神经感觉传入并引起膀胱疼痛感。Jhang等^[16]通过对膀胱活检组织行透射电子显微镜(transmission electron microscope, TEM)和扫描电子显微镜(scanning electron microscope, SEM)处理后发现,与对照组患者的尿路上皮相比,结果显示:IC/BPS患者中存在显著的尿路上皮缺陷,特别是在伞状细胞。紧密连接为蛋白复合物,其功能是作为渗透屏障来限制溶质在细胞间隙的移动。Montalbetti等^[17]通过大鼠试验,并采用原位腺病毒的转导来选择性地过表达成孔蛋白-2(CLDN-2),发现CLDN-2的过表达增加了细胞旁路径对离子的通透性影

响。为检查CLDN-2表达对膀胱功能的影响, 研究人员^[17]采用CLDN-2转导的大鼠进行连续膀胱测压, 结果表明CLDN-2的过表达增加了大鼠的膀胱活动度。Monastyrskaya等^[18]认为microRNA, 即miR-199a-5p是细胞间连接的重要调控因子。尿路上皮细胞中过度表达miR-199a-5p会损害正常的紧密连接形成, 导致上皮通透性增加。抗增殖因子(antiproliferative factor, APF)对离体组织膀胱上皮细胞的紧密连接和细胞旁通透性有明显的影响, 因此APF可能有助于IC膀胱上皮屏障的渗漏改变^[19]。改变尿路上皮屏障的完整性还可以通过激素或神经机制来实现, 例如通过周围传入神经纤维和自主神经纤维释放的物质以及膀胱壁内的相关免疫或炎症细胞来介导, 化学及物理刺激作用于膀胱壁可释放ATP、乙酰胆碱(ACh)、前列腺素或一氧化氮(NO)等神经递质, 并通过这些分子调节膀胱活动, 如NO可以通过膀胱壁尿路上皮内的多种类型细胞合成或释放, 且在释放后以自分泌或旁分泌方式来改变尿路上皮对离子和溶质的通透性, 因此尿路上皮通透性的改变可能导致黏膜、肌层和传入神经系统之间的神经介导的沟通功能的紊乱^[20]。

2.3 Tamm-Horsfall蛋白与尿液阳离子的异常

尿阳离子和阴离子之间的平衡对于预防膀胱黏膜的损害至关重要。研究^[21]发现: 尿阳离子代谢物在IC/BPS患者中明显升高, 且阳离子代谢物的细胞毒性显著高于对照组, 如含有氨基的化合物有可能与膀胱表面黏液上阴离子结合, 削弱其调节上皮通透性的能力。除这些潜在的阳离子毒素外, 尿液中还含有一种重要的保护因子——Tamm-Horsfall蛋白(THP)。THP是人尿液中含量丰富的蛋白质, 也称为尿调节素, 该尿糖蛋白具有高度唾液酸化的N-聚糖, 并在蛋白质上呈现负电荷, 能结合及中和尿液中的阳离子毒素, 对膀胱提供保护功能。Argade等^[22]研究表明: 与对照受试者的正常唾液酸化THP相比, IC/BPS患者的THP明显降低, 且在隔离具有细胞毒性的阳离子相关代谢产物-方面效果较差, 因此高剂量的阳离子毒素与异常THP的结合可能导致患病风险增加。

2.4 肥大细胞和神经源性炎症理论

肥大细胞是一系列炎症反应的关键细胞, 目前被认为在与IC/BPS相关的发展、持续和疼痛中发挥重要作用^[23]。IC/BPS患者膀胱的肥大细胞数量显著增加, Malik等^[24]观察正常和IC/BPS膀胱内肥大细胞(mast cells, MCs)分布和密度的

差异, 发现逼尿肌内MCs密度差异有统计学意义($P < 0.001$), 且尿液中由肥大细胞分泌的相关介质也明显升高, 如白细胞介素6(IL-6)、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、前列腺素D₂、组胺和胰蛋白酶等。由于这些介质具有血管活性、致痛性和促炎性, 因此肥大细胞被认为在IC/BPS的病理生理学中起重要作用^[23]。神经肽(例如P物质和神经降压肽)、神经生长因子、肿瘤坏死因子- α 和干细胞因子等许多因素可以激活肥大细胞释放介质, 例如在IC/BPS患者中因尿路上皮细胞功能失调或受损而产生的干细胞因子(stem cell factor, SCF), 可以促进肥大细胞的活化。也有学者^[25]提出了神经源性炎症理论, 即传入神经元释放炎性介质时发生神经源性炎症, 导致激活的炎性细胞(如肥大细胞、白细胞)刺激及致敏神经元, 进而释放更多的炎性介质形成自我反馈循环。Christmas等^[26]研究报道: IC/BPS患者神经纤维密度显著增加, 且大多数新增殖的神经纤维都含有P物质(SP)。P物质是一种有效的肥大细胞脱颗粒的刺激物, 可刺激肥大细胞释放组胺并反馈诱导SP的释放。这些化合物均可增加感觉神经元的敏感性, 从而形成一个正反馈回路, 进一步激活MCs并维持持续剧增的炎症细胞因子释放。Wang等^[27]通过转基因自身免疫性膀胱炎模型, 此动物模型为论证肥大细胞在下尿路功能障碍(lower urinary tract dysfunction, LUTD)的影响提供了直接证据, 并为肥大细胞抑制剂应用于治疗IC/BPS提供了理论依据。当前肥大细胞抑制剂的临床试验及治疗已经进行, 其中包括色甘酸(肥大细胞稳定剂)、羟嗪(H₁-受体拮抗剂)、西咪替丁(H₂-受体拮抗剂)和槲皮素(肥大细胞增殖和活化抑制剂)^[28], 在疗效上也得到相关治疗指南的认可。

2.5 神经调节异常

神经内分泌调节通过交感神经系统和下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴, 对调节宿主的炎症反应具有重要作用^[29]。HPA轴调节在IC/PBS患者的应激活动有明显改变, 通过促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)和促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)的水平变化可调节疼痛神经传导, 增加弓状核前阿片大脑皮质激素神经元的痛阈。CRH能够诱导并激活肥大细胞, 在其周围区域发挥促炎作用。皮质醇分泌是由HPA轴反馈回路介导的。当CRH从下丘脑室旁核分泌出来时, 通过HPA轴使肾上腺皮质分

泌皮质醇。皮质醇的主要作用之一是减轻炎症, 因此HPA轴反馈回路异常可能导致炎症反应失调^[30]。Lutgendorf等^[31]通过病例对照研究发现: 早晨尿皮质醇水平的降低与膀胱的炎症和刺激反应加重有关, 这对清晨尿皮质醇缺乏的IC患者的治疗具有指导意义。HPA轴失调可能限制IC/PBS患者控制炎症反应能力, 其中也包括昼夜尿皮质醇水平的变化^[32]。在交感神经系统方面, 动物猫的自发性膀胱炎病理特征与人类IC/PBS相似。Westropp等^[33]发现猫的交感神经系统在诱导应激下尿液显示出儿茶酚胺浓度的增加。此外, 感觉神经的上调也在IC/PBS发挥作用。NGF是膀胱感觉传入的关键调制器。高水平的NGF与膀胱过度活动密切相关^[34]。在膀胱感觉传入系统中, NGF介导ERK激活的一个靶点是离子通道瞬时受体电位香草酸亚型1(TRPV1), 此通道对于正常的膀胱功能来说是无关紧要的, 但是对膀胱过度活动和膀胱产生的有害刺激传入至关重要^[35]。在IC/BPS和OAB患者中观察到, TRPV1在泌尿上皮细胞和皮下神经纤维中过表达, 且通过脱敏或拮抗实现的TRPV1阻滞剂, 被认为是未来治疗膀胱功能障碍的重要治疗手段。

2.6 微生物感染

膀胱腔内感染引起GAG层结构和成分的改变, 可导致膀胱上皮通透性改变、自身免疫和炎症的发生。尽管SUFU及AUA将排除下尿路感染作为IC/PBS的诊断标准之一^[7], 且许多研究人员在IC/BPS患者的尿液或膀胱组织中均没有确切的微生物感染证据, 以证明病毒或其他生物体导致IC/BPS。但目前仍有许多专家认为IC/BPS是一种感染性疾病。Van der Aa等^[36]发现几乎所有患有溃疡型IC/BPS的患者的尿液均存在BK病毒, 提示病毒与IC/BPS的膀胱出血表现之间可能存在病理生理学联系。Jhang等^[37]通过原位杂交检测EB病毒编码的RNA, 通过实时定量聚合酶链反应、血清学和免疫组织化学染色检测Epstein-Barr DNA, 认为所有来自IC/BPS患者的血清样本均显示过去有EB病毒感染, 且CD3和CD20的免疫组织化学染色显示EB感染主要局限于膀胱T淋巴细胞, 表明T细胞内皮EB感染可能与IC/BPS患者持续炎症的发生有关。但目前仍未有报道及相关指南提及常规应用抗感染类药物可改善IC/BPS症状, 因此对于间质性膀胱的微生物显性或是隐匿性感染, 该理论仍缺乏

足够认知及共识。

2.7 自身免疫性

流行病学研究^[38]表明IC/BPS可能涉及自身免疫。许多自身免疫性疾病, 包括类风湿关节炎、干燥综合征和炎症性肠病经常在IC/BPS患者中被观察到, 这表明该疾病可能具有自身免疫性。IC/BPS被认为具有自身免疫性, 究其原因是其与对照组相比几种自身免疫性疾病的患病率增加^[39]。据统计^[40], IC/BPS患者中系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)的患病率为1.7%, 而一般人群为0.05%。自身免疫可以通过各种机制参与, 通常涉及自身抗体产生, 或通过丧失耐受性导致自身反应性T细胞和B细胞的演变。例如原发性干燥综合征是一种自身免疫性疾病, 其抗体产生于唾液和泪腺中M3受体^[41], 然而M3R在膀胱逼尿肌中普遍存在, 并且在膀胱收缩性中起作用, 因此IC/BPS可能存在与M3受体类似的自身免疫的机制。Akiyama等^[42]认为趋化性细胞因子受体(CXCR3)阳性浆细胞浸润是溃疡型IC(HIC)的一个特征, 且CXCR3通路和特异性免疫反应可能涉及到浆细胞的积聚和HIC膀胱的病理生理学改变。溃疡型IC患者的膀胱活检显示出B和T细胞标志物的高表达, 包括细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4), CD20和CD79A, 观察结果表明其具有适应性免疫介导的成分^[43]。这些发现表明浆细胞的浸润和增殖及其下游介质(包括自身抗体和T细胞)在溃疡型IC/BPS病理生理中发挥重要作用。由于IC/BPS患者膀胱黏膜有嗜酸性粒细胞、肥大细胞、CD4⁺ T淋巴细胞、B淋巴细胞、浆细胞和免疫球蛋白(IgA, IgG和IgM)的组织学浸润, 提示该疾病可能具有自身免疫成分, 这也促成了免疫抑制剂在IC/BPS治疗中的应用^[5]。

2.8 遗传及基因方面

有研究^[44-45]表明IC与遗传因素具有相关性。Warren等^[44]研究了IC患者一级亲属中IC的流行情况, 发现成年女性一级亲属中IC的流行程度是普通人群的17倍; 同时还研究了同卵双生和异卵双生的IC的流行情况, 结果提示同卵双生比异卵双生有更高的一致性, 表明同卵双生对IC有遗传贡献。Altman等^[46]通过潜在类别聚类分析(LCCA)发现, 相对于环境因素对女性BPS因果关系的影响, 遗传因素对该疾病的影响较微弱。

3 相关危险因素

3.1 性别

IC常见于40岁以上的成年人,且在女性中更为常见^[45]。虽然有一些数据支持雌激素影响IC症状^[30,47],即雌激素在月经前激增,从而引发肥大细胞释放组胺,随后分泌SP引起一系列炎症因子的正反馈作用,但目前没有直接证据论证雌激素是IC的病因^[29]。IC在女性患者中高患病率提示可能有性别的敏感性或激素的参与。Rudick等^[48]采用小鼠神经源性膀胱炎模型,发现雌性小鼠表现出明显高于雄性的盆腔疼痛行为,但出现不同性别的盆腔疼痛行为并不对应膀胱炎症或屏障功能障碍的增加,且通过卵巢切除和随后的雌激素替代来调节生殖激素水平,其结果提示对小鼠模型的疼痛程度没有影响。

3.2 饮食

基于问卷调查的数据^[49]显示:柑橘类水果、西红柿、维生素C、人造甜味剂、咖啡、茶、碳酸饮料、含酒精饮料以及辛辣食物往往会加剧IC/BPS患者的症状,而甘油磷酸钙和碳酸氢钠往往会改善症状,此外有多达90%的IC/BPS患者对各种食物敏感。外周、中枢神经上调及膀胱上皮功能障碍可能是饮食摄入与症状恶化之间关系的病理机制。然而,饮食和IC/BPS症状之间的直接联系还有待证实。

3.3 氯胺酮的滥用

氯胺酮或其代谢产物会影响膀胱尿路上皮结构及功能。氯胺酮或其代谢物与尿路上皮直接相互作用,并导致膀胱上皮屏障的结构和功能变化,从而诱导的氯胺酮膀胱炎(ketamine cystitis, KC),因此氯胺酮的使用可能是IC/BPS的危险因素。在大鼠模型中,Duan等^[50]使用TEM观察伞状细胞的超微结构,并显示膀胱尿路上皮表面变平,伞状细胞之间的紧密连接变薄。免疫组织化学检查表明,与对照小鼠相比,氯胺酮处理小鼠的膀胱中紧密连接蛋白ZO-1的异常分布增加,导致膀胱尿道上皮抗渗透性减弱。有研究^[51]报道了1例不对称膀胱壁增厚的KC青年男性患者,在被视为不可逆转的病理改变中,通过在膀胱内滴注HA后实现了临床症状及影像形态的完全逆转改变。而Fan等^[52]认为KC的发病机制与对患者的免疫应答有关。

3.4 吸烟

吸烟是与多种病症相关的环境风险因素,包括心血管疾病,炎症和癌症发展。IC/BPS是一种慢性炎症性膀胱疾病,多种病因学原因和危险因素与其发展有关,这也包括吸烟。一项以双胞胎女性人群为基础的研究^[53]表明:在忽略遗传因素干扰的条件下,吸烟与IC/BPS呈正相关。Kispert等^[54]检测到IC/BPS患者的尿PAF浓度增加,这些数据表明吸烟与尿路上皮细胞损伤有关,可能是由于增加了PAF-PAF受体相互作用。因此抑制IPLA2β的活性或阻断PAF-PAF受体相互作用可作为吸烟引起的膀胱损伤的潜在治疗靶点。

4 结语

随着理论积累及检验技术的不断发展,人们对IC/BPS的发生、发展及结局的相关机制有了更深入的了解,同时在相关危险因素防治上有了初步的共识,为实现个体化医疗提供了可能。然而,尽管近年来不断有新的发现及理论被学者们提出,但关于IC/BPS的病理生理机制仍有争论,人们更广泛接受糖胺聚糖理论、自身免疫性、肥大细胞和神经源性炎症理论,因此新型治疗方式及药物的应用仍多见于动物及临床试验中。2014年AUA指南推荐4种口服药物治疗IC/BPS中,包括羟嗪、戊聚糖多硫酸钠、西咪替丁和及阿米替林,这也是2018年欧洲泌尿外科学会关于BPS最新指南中首选推荐的药物^[55]。在以上4种首选口服药物中,除阿米替林是抗抑郁药和抗焦虑药外,其他3种都是基于糖胺聚糖理论或肥大细胞炎症理论而研发的药物,在疗效上也得到了临床研究论证。但基于IC/BPS病因的复杂性,目前在IC/BPS治疗上并没有得到完全解决,大部分人群多为症状缓解或反复发作,因此不应安于现有可能理论机制,仍需不断探索及验证新的分子生物学机制,例如在神经调节机制中,TRPV1阻滞剂被认为是未来治疗膀胱功能障碍的重要治疗药物。在相对危险因素上,通过避免和减少IC/BPS相对危险因素的接触及发生,比如雌激素、刺激性饮食、滥用氯胺酮、吸烟、腹部创伤及手术史,从而可达到一级预防,同时在二级预防的发病期达到阻止病程进展、防止蔓延或减缓发展。

综上所述,IC/BPS的发病机制包括糖胺聚糖理论、上皮通透性改变、肥大细胞和神经源性炎症理论、自身免疫等。但目前为止,IC/BPS不仅

在病因上存在分歧, 而且在诊断及治疗上也各有所表, 究其原因是其作为一种慢性症状复合体及发病机制的复杂性。明确病因将有助于IC/BPS的诊断及治疗, 那么在未来后续临床诊疗中, 探索IC/BPS病因及完善相关危险因素将是IC/BPS防治的主要方向。

参考文献

1. Hanash KA, Pool TL. Interstitial cystitis in men[J]. *J Urol*, 1969, 102(4): 427-428.
2. Hunner GL. A rare type of bladder ulcer[J]. *JAMA*, 1918, 70(4): 203-212.
3. Wein AJ, Hanno PM, Gillenwater JY. Interstitial cystitis: an introduction to the problem[M]//Hanno PM, Staskin DR, Krane RJ, et al. Interstitial cystitis. London: Springer, 1990: 3-15.
4. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Subcommittee of the International Continence Society[J]. *Urology*, 2003, 61(1): 37-49.
5. Cox A, Golda N, Nadeau G, et al. CUA guideline: diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome[J]. *Can Urol Assoc J*, 2016, 10(5/6): E136-E155.
6. van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal[J]. *Eur Urol*, 2008, 53(1): 60-67.
7. Hanno PM, Erickson D, Moldwin R, et al. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment[J]. *J Urol*, 2015, 193(5): 1545-1553.
8. Homma Y. Hypersensitive bladder: towards clear taxonomy surrounding interstitial cystitis[J]. *Int J Urol*, 2013, 20: 742-743.
9. Homma Y. Hypersensitive bladder: a solution to confused terminology and ignorance concerning interstitial cystitis. *Int J Urol*, 2014, 21 (Suppl 1): 43-47.
10. Homma Y, Ueda T, Tomoe H, et al. Clinical guidelines for interstitial cystitis and hypersensitive bladder updated in 2015[J]. *Int J Urol*, 2016, 23(7): 542-549.
11. Hurst RE, Moldwin RM, Mulholland SG. Bladder defense molecules, urothelial differentiation, urinary biomarkers, and interstitial cystitis[J]. *Urology*, 2007, 69(4 Suppl): 17-23.
12. Kyker KD, Coffman J, Hurst RE. Exogenous glycosaminoglycans coat damaged bladder surfaces in experimentally damaged mouse bladder[J]. *BMC Urol*, 2005, 5: 4.
13. Parsons CL, Stein PC, Bidair M, et al. Abnormal sensitivity to intravesical potassium in interstitial cystitis and radiation cystitis[J]. *NeuroUrol Urodyn*, 1994, 13(5): 515-520.
14. Graham E, Chai TC. Dysfunction of bladder urothelium and bladder urothelial cells in interstitial cystitis[J]. *Curr Urol Rep*, 2006, 7(6): 440-446.
15. Parsons CL. The role of a leaky epithelium and potassium in the generation of bladder symptoms in interstitial cystitis/overactive bladder, urethral syndrome, prostatitis and gynaecological chronic pelvic pain[J]. *BJU Int*, 2011, 107(3): 370-375.
16. Jhang JF, Ho HC, Jiang YH, et al. Electron microscopic characteristics of interstitial cystitis/bladder pain syndrome and their association with clinical condition[J]. *PLoS One*, 2018, 13(6): e0198816.
17. Montalbetti N, Rued AC, Clayton DR, et al. Increased urothelial paracellular transport promotes cystitis[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2015, 309(12): F1070-F1081.
18. Monastyrskaya K, Sánchez-Freire V, Gheinani AH, et al. miR-199a-5p regulates urothelial permeability and may play a role in bladder pain syndrome[J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(2): 431-448.
19. Zhang CO, Wang JY, Koch KR, et al. Regulation of tight junction proteins and bladder epithelial paracellular permeability by an antiproliferative factor from patients with interstitial cystitis[J]. *J Urol*, 2005, 174(6): 2382-2387.
20. Birder LA. Urinary bladder, cystitis and nerve/urothelial interactions[J]. *Auton Neurosci*, 2014, 182(5): 89-94.
21. Parsons CL, Shaw T, Berecz Z, et al. Role of urinary cations in the aetiology of bladder symptoms and interstitial cystitis[J]. *BJU Int*, 2014, 114(2): 286-293.
22. Argade S, Berecz Z, Su Y, et al. Increased toxic urinary cations in males with interstitial cystitis: a possible cause of bladder symptoms[J]. *World J Urol*, 2016, 34(12): 1685-1691.
23. Sant GR, Kempuraj D, Marchand JE, et al. The mast cell in interstitial cystitis: role in pathophysiology and pathogenesis[J]. *Urology*, 2007, 69(4 Suppl): 34-40.
24. Malik ST, Birch BR, Voegeli D, et al. Distribution of mast cell subtypes in interstitial cystitis: implications for novel diagnostic and therapeutic strategies?[J]. *J Clin Pathol*, 2018, 71(9): 840-844.
25. Henry RA, Morales A, Cahill CM. Beyond a simple anesthetic effect: lidocaine in the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome[J]. *Urology*, 2015, 85(5): 1025-1033.
26. Christmas TJ, Rode J, Chapple CR, et al. Nerve fibre proliferation in interstitial cystitis[J]. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 1990, 416(5): 447-451.
27. Wang X, Liu W, O'Donnell M, et al. Evidence for the role of mast cells in cystitis-associated lower urinary tract dysfunction: a multidisciplinary approach to the study of chronic pelvic pain research network animal model study[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0168772.

28. Belknap S, Blalock E, Erickson D. The challenges of interstitial cystitis: current status and future prospects[J]. *Drugs*, 2015, 75(18): 2057-2063.
29. Daniels AM, Schulte AR, Herndon CM. Interstitial cystitis: an update on the disease process and treatment[J]. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 2018, 32(1): 49-58.
30. Nazif O, Teichman JM, Gebhart GF. Neural upregulation in interstitial cystitis[J]. *Urology*, 2007, 69(4 Suppl): 24-33.
31. Lutgendorf SK, Kreder KJ, Rothrock NE, et al. Diurnal cortisol variations and symptoms in patients with interstitial cystitis[J]. *J Urol*, 2002, 167(3): 1338-1343.
32. Schrepf A, O'Donnell M, Luo Y, et al. Inflammation and inflammatory control in interstitial cystitis/bladder pain syndrome: associations with painful symptoms[J]. *Pain*, 2014, 155(9): 1755-1761.
33. Westropp JL, Welk KA, Buffington CA. Small adrenal glands in cats with feline interstitial cystitis[J]. *J Urol*, 2003, 170(6 Pt 1): 2494-2497.
34. Cruz CD. Neurotrophins in bladder function: what do we know and where do we go from here?[J]. *Neurourol Urodyn*, 2014, 33: 39-45.
35. Liu BL, Yang F, Zhan HL, et al. Increased severity of inflammation correlates with elevated expression of TRPV1 nerve fibers and nerve growth factor on interstitial cystitis/bladder pain syndrome[J]. *Urol Int*, 2014, 92: 202-208.
36. Van der Aa F, Beckley I, de Ridder D. Polyomavirus BK – a potential new therapeutic target for painful bladder syndrome/interstitial cystitis?[J]. *Med Hypotheses*, 2014, 83(3): 317-320.
37. Jhang JF, Hsu YH, Peng CW, et al. Epstein-Barr virus as a potential etiology of persistent bladder inflammation in human interstitial cystitis/bladder pain syndrome[J]. *J Urol*, 2018, 200(3): 590-596.
38. Duh K, Funaro MG, Degouveia W, et al. Crosstalk between the immune system and neural pathways in interstitial cystitis/bladder pain syndrome[J]. *Discov Med*, 2018, 25(139): 243-250.
39. Keller JJ, Chen YK, Lin HC. Comorbidities of bladder pain syndrome/interstitial cystitis: a population-based study[J]. *BJU Int*, 2012, 110(11 Pt C): E903-E909.
40. Alagiri M, Chottiner S, Ratner V, et al. Interstitial cystitis: unexplained associations with other chronic disease and pain syndromes[J]. *Urology*, 1997, 49(5A): 52-57.
41. van de Merwe JP. Interstitial cystitis and systemic autoimmune diseases[J]. *Nat Clin Pract Urol*, 2007, 4(9): 484-491.
42. Akiyama Y, Morikawa T, Maeda D, et al. Increased CXCR3 expression of infiltrating plasma cells in Hunner type interstitial cystitis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 28652.
43. Gamper M, Viereck V, Eberhard J, et al. Local immune response in bladder pain syndrome/interstitial cystitis ESSIC type 3C[J]. *Int Urogynecol J*, 2013, 24(12): 2049-2057.
44. Warren JW, Jackson TL, Langenberg P, et al. Prevalence of interstitial cystitis in first-degree relatives of patients with interstitial cystitis[J]. *Urology*, 2004, 63(1): 17-21.
45. Temml C, Wehrberger C, Riedl C, et al. Prevalence and correlates for interstitial cystitis symptoms in women participating in a health screening project[J]. *Eur Urol*, 2007, 51(3): 803-808; discussion 809.
46. Altman D, Lundholm C, Milsom I, et al. The genetic and environmental contribution to the occurrence of bladder pain syndrome: an empirical approach in a nationwide population sample[J]. *Eur Urol*, 2011, 59(2): 280-285.
47. Powell-Boone T, Ness TJ, Cannon R, et al. Menstrual cycle affects bladder pain sensation in subjects with interstitial cystitis[J]. *J Urol*, 2005, 174(5): 1832-1836.
48. Rudick CN, Pavlov VI, Chen MC, et al. Gender specific pelvic pain severity in neurogenic cystitis[J]. *J Urol*, 2012, 187(2): 715-724.
49. Friedlander JI, Shorter B, Moldwin RM. Diet and its role in interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS) and comorbid conditions[J]. *BJU Int*, 2012, 109(11): 1584-1591.
50. Duan Q, Wu T, Yi X, et al. Changes to the bladder epithelial barrier are associated with ketamine-induced cystitis[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(4): 2757-2762.
51. Ou YL, Liu CY, Cha TL, et al. Complete reversal of the clinical symptoms and image morphology of ketamine cystitis after intravesical hyaluronic acid instillation[J]. *Medicine*, 2018, 97(28): e11500.
52. Fan GY, Cherng JH, Chang SJ, et al. The immunomodulatory imbalance in patients with ketamine cystitis[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 2329868.
53. Tettamanti G, Iliadou AN, Pedersen NL, et al. Influence of smoking, coffee and tea consumption on bladder pain syndrome in female twins[J]. *Urology*, 2011, 77(6): 1313-1317.
54. Kispert SE, Marentette J, Campian EC, et al. Cigarette smoke-induced urothelial cell damage: potential role of platelet-activating factor[J]. *Physiol Rep*, 2017, 5(5): e13177.
55. Giusto LL, Zahner PM, Shoskes DA. An evaluation of the pharmacotherapy for interstitial cystitis[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2018, 19(10): 1097-1108.

本文引用: 蔡国钢, 周泽禹, 谢群. 间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征发病机制及相关危险因素[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(6): 1304-1310. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.025

Cite this article as: CAI Guogang, ZHOU Zeyu, XIE Qun. Pathogenesis and relevant risk factors of interstitial cystitis/bladder pain syndrome[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(6): 1304-1310. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.025