

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} 审校

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

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.

叶皮质(medial prefront cortex, MPFC)、脑干和右侧丘脑也参与了 CP/CPPS 盆腔疼痛的发生和发展^[7]。在 CP/CPPS 患者中,与健康对照组相比,优势半球前扣带回皮质的相对灰质体积显著减少,由于此区域是情绪疼痛处理的核心结构,慢性盆腔疼痛综合征的中枢病理机制被认为是一个有希望的治疗靶点,可能是专注于外周功能障碍的治疗效果不佳的原因^[7]。Lin et al^[8]对男性 CP/CPPS 患者和健康对照组进行了功能磁共振成像,发现与对照组相比,CP/CPPS 患者双侧扣带回前皮质、岛叶皮质和右侧前额叶皮质的区域均质性显著降低,而脑干和右侧丘脑的区域均质性显著增加。在 CP/CPPS 患者中,左侧扣带回前皮质、双侧岛叶皮质和脑干的平均区域均质值分别与美国国立卫生研究院慢性前列腺炎症状指数总分和疼痛评分量表相关^[8]。目前认为慢性前列腺炎持续性异常疼痛是由大脑上行和下行疼痛通道引起的,CNS 对伤害性信息的处理也受到上行和下行痛觉调制系统的控制。这个系统是一个调节促进和抑制疼痛的网络,这些通路的异常降低了 CP/CPPS 患者的疼痛阈值,放大了创伤信号和提高了疼痛水平^[9]。同时,Šutulović et al^[10]对成年雄性 Wistar 大鼠进行了疼痛阈值测试、抑郁样行为测试和学习记忆测试,得到的数据表明,CP/CPPS 导致抑郁样行为增加和认知能力下降,而且部分是由于神经炎症和伴随星形胶质细胞激活的神经减少所导致的。而且另有资料^[11]显示 CP/CPPS 动物模型——实验性自身免疫性前列腺炎(experimental autoimmune prostatitis, EAP)会导致小鼠认知能力下降和结构神经可塑性的改变。

1.2 脊髓 在周围神经受损后,脊髓中的胶质细胞转化了来自初级感觉神经元的损伤信号,导致中枢持续性过度敏感化和慢性神经病理性疼痛^[12]。尽管一些患者已经治愈了前列腺的炎症,但他们仍然经历前列腺疼痛的症状,这可能与 L5 - S2 节段的脊髓神经功能异常有关,而这种异常也是由胶质细胞介导的^[13]。L5 - S2 的脊髓胶质细胞具有多种细胞因子受体,当受到刺激时,它们被激活并促进炎症因子的释放。这些炎症因子通过自分泌和旁分泌作用于胶质细胞上的受体,形成了一种正反馈机制。在这个正反馈过程中,外周和 CNS 会持续受到刺激,从而导致功能性和器质性损伤,从而引发前列腺疼痛,且疼痛将持续较长时间。其中,小胶质细胞在持续性疼痛的产生和发展中担当着重要角色^[13]。其产生各种趋化因子和炎症细胞因子,介导神经源

性炎症、进一步促进中枢激活和致敏。扩张和激活的小胶质细胞促进了脊髓炎症的发展,同时提高了 C-C 基序趋化因子配体 3 (C-C Motif chemokine ligand3, CCL3)的磷酸化水平。在实验性自身免疫性前列腺炎小鼠模型中,激活的小胶质细胞可以促进 P2X4 受体表达增多和脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)分泌,而这两个分子标记与慢性疼痛有关^[14]。张恒等^[15]也在脊髓星形胶质细胞活化的实验研究中发现, P 物质(substance P, SP)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等致痛物质的释放水平与胶质细胞活化呈正相关,抑制胶质细胞的活化能够有效抑制致痛物质的释放与分泌,表明周围慢性疼痛可能在 SP 等致痛介质介导下促进星形胶质细胞的活化,进而引起 CNS 的炎性疼痛。另外,研究^[16]发现,表达小胶质细胞的瞬时态电压感受器阳离子通道,子类 V,成员 4(transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 4, TRPV4)通道释放 Lipocalin-2 介导小胶质细胞的激活和增殖,激活兴奋性脊髓神经元的功能并导致神经元功能结构重塑,结果表明,小胶质细胞的 TRPV4 通道位于脊髓神经免疫轴的中心,将周围神经损伤转化为中枢性敏化和神经病理性疼痛^[16]。TRPV4 通道可能是治疗 CP/CPPS 慢性疼痛的潜在新靶点。

2 周围神经系统

骨盆及其脏器具有复杂的神经解剖结构,由交感神经、副交感神经、感觉神经支配,构成 CP/CPPS 的解剖学基础。骨盆接受来自胸、腰段和骶段脊髓的双重支配。来自骶髓(S2-S4)的副交感神经和来自胸腰髓(L10-L2)的交感神经支配前列腺。

背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)是痛觉传入的初级神经元,在疼痛的发生发展中起枢纽作用,其包含身体大部分感觉神经元,负责将感觉信息从外周器官传递到 CNS, DRG 是感觉神经的一部分,增加了伤害性通道和神经相关多肽的表达^[17],其有助于 CP/CPPS 中前列腺和膀胱的外周激活、敏化和交叉敏化。感觉神经通过 DRG 在功能上与脊髓相连,通过信息整合传递到大脑从而产生感觉。胸段和骶段的背根神经节细胞是痛觉从骨盆传至大脑的第一站,其在 CP/CPPS 的发病机制中起重要作用。有研究^[18]认为, DRG 具有传出功能,产生降钙素基因相关肽、SP,反向释放到周围组织,并通过感

觉神经纤维介导前列腺炎症的发展。

SP是在脊髓伤害性信息传递中扮演重要角色的神经递质,它广泛分布于中枢和周围神经系统以及各种组织器官中,与感觉神经中辣椒素敏感的C类神经纤维密切相关,C纤维支配前列腺和膀胱,并在局部刺激的情况下储存和释放SP。CP/CPPS可刺激C纤维并增加SP水平^[19]。SP是脊髓伤害性信息传递的重要参与者,它通过与神经激肽-1(neurokinin-1,NK-1)受体结合促进血管舒张、血浆外渗,提高血管通透性,导致神经源性炎症^[19]。动物实验^[20]结果证实,在慢性前列腺炎疼痛中,通过SP诱导促进脊髓星形胶质细胞活化,可导致L5-S2脊髓段的神经炎性疼痛反应。此外,目前有研究^[21]发现巨噬细胞移动抑制因子(macrophage migration inhibitory factor,MIF)可能也参与CP/CPPS的发展,阴道毛滴虫巨噬细胞移动抑制因子(*T. vaginalis* macrophage migration inhibitory factor,TvMIF)可以通过抑制miR-1来增强RWPE-451细胞增殖并激活炎症因子,从而参与前列腺增生和CP/CPPS的发展和增殖。MIF也可以过度激活DRG中的伤害性感觉,并持续促进疼痛^[22]。CP/CPPS也可以激活其C类神经纤维释放SP,引起神经源性炎症,然后将MIF释放到膀胱腔,导致膀胱异常和盆腔疼痛^[23]。

3 CP/CPPS神经机制相关物质

3.1 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 近年来,相关研究^[24]表明,粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor,GM-CSF)在自身免疫性疾病和炎症性疾病的发生发展中起着关键作用,同时在疼痛过程中也是重要因素,并且,GM-CSF与疼痛的广泛性呈现正相关。

GM-CSF最初被鉴定为一种能够促使髓系前体细胞分化形成粒细胞和巨噬细胞集落的蛋白质。该因子在免疫细胞的激活与分化过程中扮演着关键角色,对于固有免疫和获得性免疫系统的正常功能均至关重要。有学者^[25]研究发现,CP/CPPS患者的前列腺腹叶、背叶和凝固腺及前列腺液标本中GM-CSF mRNA表达水平显著高于正常对照组,EAP模型中小鼠前列腺和背根神经节均有GM-CSF受体的表达。而通过基因敲除技术,GM-CSF基因敲除小鼠在EAP诱导后表现出较少的白细胞浸润和疼痛症状。另外,缺少GM-CSF可显著抑制EAP诱导的C-C基序趋化因子配体2(C-C Motif chemokine ligand,CCL2)、CCL3和神经生长因子(nerve growth

factor,NGF)基因表达的增加^[25]。在EAP诱导过程中,GM-CSF或通过调节CCL2、CCL3和NGF等因子发挥对炎症及疼痛信号的调控作用。提示GM-CSF在EAP的发病机制中,尤其是对于维持EAP的慢性盆腔疼痛方面起着重要作用^[25]。

3.2 趋化因子 趋化因子属于一类小分子分泌蛋白家族,也是一种特殊的细胞因子。在炎症、中枢敏化和慢性疼痛中起着重要作用,根据它们的结构可分为4个亚家族:CC、CXC、CX3C和XC。其中CCL3和CCL2属于趋化因子C-C基序配体。

CCL2可激活其主要受体CCR2(CCL2的同源性受体)。CCL2主要由神经元分泌,作为神经调质参与疼痛过程,是神经病理性疼痛、免疫和炎症反应的共同介质。在慢性坐骨神经缩窄损伤(chronic constriction injury,CCI)模型的大鼠中,DRG神经元以及脊髓内的CCL2 mRNA表达水平有所上升^[26]。通过对小鼠星形胶质细胞进行CCL2过表达,能够观察到对热源及化学刺激的痛觉敏感性提升^[27]。进一步地,CCR2基因敲除小鼠在神经损伤引起的疼痛敏感性方面表现出降低的趋势^[28]。此外,研究^[29]还揭示了CCR2信号通路的激活参与到了外周神经损伤后延髓头端腹外侧(rostral ventromedial medulla,RVM)的循环调节过程。RVM是下行伤害性感觉系统的一个关键组成部分,它在伤害性感觉信息的整合过程中发挥重要作用,并对疼痛的传递具有促进作用。表明CCL2或CCL2/CCR2轴对疼痛发挥着重要的调节作用。

背根神经节中的CCL2介导了慢性炎症性疼痛的关键机制;它以钙依赖的方式从激活的背根节神经胶质细胞中释放,通过与其受体CCR2结合促进Ca²⁺内流增加,促进兴奋性神经元的疼痛信号传导和突触可塑性,导致中枢敏化和疼痛敏感性提高^[30]。CCR2拮抗剂还可以减轻和抑制疼痛的发展,提示DRG中的CCL2介导慢性炎症性疼痛的关键机制。CCL2有可能通过PLC/PKC调节TRPV1通道的激活,或通过PI3K/Akt上调瞬时电压感受器阳离子通道、子类V、成员1(transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 1,TRPV1)的mRNA表达量,来增加TRPV1通道的功能,从而易化DRG伤害性感觉神经元的痛觉传递。通过DRG细胞内的这些信号转导机制,维持神经病理性疼痛状态下伤害性感受器的过度兴奋^[31]。因此,在EAP模型中观察到DRG中CCL2的高表达,其作为巨噬细胞募集因子的作用促进了脊髓这些区域的巨

噬细胞浸润和兴奋性神经元中的疼痛信号传递和突触可塑性,导致外周和中枢敏化。说明 CCL2 有助于慢性前列腺炎中盆腔疼痛的产生和发展。

CCL3 又被称为巨噬细胞炎性蛋白 1- α (Macrophage inflammatory protein 1- α , MIP-1- α), 是一种参与急性炎症状态的细胞因子,参与多形核白细胞的募集和激活,还通过与其受体 CCR1、CCR5 结合,在神经源性疼痛中发挥重要作用^[32]。CCL3/CCR5 上调与小胶质细胞激活有关,鞘内 CCL3 中和抗体抑制 CCI 诱导的小胶质细胞 p38-MAPK (丝裂原活化蛋白激酶) 激活,表明 CCL3/CCR5 可能参与 CCI 后脊髓小胶质细胞的激活^[33]。

CCL2、CCL3 与 CP/CPPS 患者的中枢敏化和慢性盆腔疼痛有着重要联系,CP/CPPS 患者经前列腺按摩后,发现其前列腺液、尿液中的 CCL2、CCL3 升高^[34]。在 EAP 模型中,前列腺、脊髓和背根神经节中的 CCL2、CCL3 同样升高^[35],而脊髓中的 CCL2、CCL3 介导了神经元和神经胶质细胞之间的通讯,导致巨噬细胞迁移和小胶质细胞活化,进而产生中枢敏化、伤害性痛觉过敏。因此,在 EAP 模型中,CCL2、CCL3 参与神经病理性疼痛的发展。

4 总结

CP/CPPS 患者通常伴有泌尿系统异常、认知障碍和精神状态异常,表明神经系统异常可能参与 CP/CPPS 发生和发展。对其进行神经机制方面的研究有助于更深入和全面了解该疾病。此外,可以以神经系统及其相关物质为切入点,为 CP/CPPS 创造有效药物,进而可以更明确地指导临床预防和治疗,改善患者生活质量。

参考文献

- [1] Khan F U, Ihsan A U, Khan H U, et al. Comprehensive overview of prostatitis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 94: 1064–76.
- [2] 秦淑君,杨冬梅. 慢性前列腺炎患者病耻感现状及影响因素分析[J]. *中华男科学杂志*, 2019, 25(11): 1051–2.
- [3] Polackwich A S, Shoskes D A. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a review of evaluation and therapy[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2016; 19(2): 132–8.
- [4] Wenninger K, Heiman J R, Rothman I, et al. Sickness impact of chronic nonbacterial prostatitis and its correlates [J]. *J Urol*, 1996; 155(3): 965–8.
- [5] Turco A E, Cadena M T, Zhang H L, et al. A temporal and spatial map of axons in developing mouse prostate [J]. *Histochem Cell Biol*, 2019, 152(1): 35–45.
- [6] Ji R R, Nackley A, Huh Y, et al. Neuroinflammation and central sensitization in chronic and widespread pain[J]. *Anesthesiology*, 2018, 129(2): 343–66.
- [7] Mordasini L, Weisstanner C, Rummel C, et al. Chronic pelvic pain syndrome in men is associated with reduction of relative gray matter volume in the anterior cingulate cortex compared to healthy controls[J]. *J Urol*, 2012, 188(6): 2233–7.
- [8] Lin Y, Bai Y, Liu P, et al. Alterations in regional homogeneity of resting-state cerebral activity in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome [J]. *PLoS One*, 2017, 12(9): e0184896.
- [9] De Ridder D, Vanneste S, Smith M, et al. Pain and the triple network model[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 757241.
- [10] Šutulović N, Vesković M, Puškaš N, et al. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome induces depression-like behavior and learning-memory impairment: a possible link with decreased hippocampal neurogenesis and astrocyte activation[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2023, 2023: 3199988.
- [11] Du H, Chen X, Zhang L, et al. Experimental autoimmune prostatitis induces learning-memory impairment and structural neuroplastic changes in mice[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2020, 40(1): 99–111.
- [12] Chen G, Zhang Y Q, Qadri Y J, et al. Microglia in pain: detrimental and protective roles in pathogenesis and resolution of pain [J]. *Neuron*, 2018, 100(6): 1292–311.
- [13] 张恒,沈文浩,潘进洪,等. 氟氏佐剂诱导大鼠慢性前列腺炎疼痛模型中 L5-S2 脊髓中枢小胶质细胞的活化[J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13(19): 3623–5.
- [14] Wong L, Done J D, Schaeffer A J, et al. Experimental autoimmune prostatitis induces microglial activation in the spinal cord [J]. *Prostate*, 2015, 75(1): 50–9.
- [15] 张恒,周占松,刘丽梅,等. P 物质对脊髓星形胶质细胞活化和炎性因子 IL-1 β 、TNF- α 分泌的影响 [J]. *第三军医大学学报*, 2006(07): 681–4.
- [16] Hu X, Du L, Liu S, et al. A TRPV4-dependent neuroimmune axis in the spinal cord promotes neuropathic pain[J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(5): e161507.
- [17] Attal N, Bouhassira D. Advances in the treatment of neuropathic pain[J]. *Curr Opin Neurol*, 2021, 34(5): 631–7.
- [18] Park J S, Jin M H, Hong C H. Neurologic mechanisms underlying voiding dysfunction due to prostatitis in a rat model of nonbacterial prostatic inflammation[J]. *Int Neurourol J*, 2018, 22(2): 90–8.
- [19] Richardson J D, Vasko M R. Cellular mechanisms of neurogenic inflammation[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 302(3): 839–45.
- [20] Tang W, Song B, Zhou Z S, et al. Intrathecal administration of resiniferatoxin produces analgesia against prostatodynia in rats[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2007, 120(18): 1616–21.
- [21] Lin L, Xia S, Zhang W, et al. Influence of *Trichomonas vaginalis* macrophage migration inhibitory factor on the proliferation activity of prostate epithelial cell line and its preliminary mechanism [J]. *Andrologia*, 2022, 54(5): e14397.

- [22] Bavencoffe A G, Spence E A, Zhu M Y, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) makes complex contributions to pain-related hyperactivity of nociceptors after spinal cord injury [J]. *J Neurosci*, 2022, 42(27): 5463–80.
- [23] Wang F, Shen X, Guo X, et al. Spinal macrophage migration inhibitory factor contributes to the pathogenesis of inflammatory hyperalgesia in rats [J]. *Pain*, 2010, 148(2): 275–83.
- [24] Ma F, Kouzoukas D E, Meyer-Siegler K L, et al. MIF mediates bladder pain, not inflammation, in cyclophosphamide cystitis [J]. *Cytokine*, 2019, 1(1): 100003.
- [25] Liu Y, Li Y, Liu Q, et al. Role of GM-CSF in a mouse model of experimental autoimmune prostatitis [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 317(7): F23–9.
- [26] Thacker M A, Clark A K, Bishop T, et al. CCL2 is a key mediator of microglia activation in neuropathic pain states [J]. *Eur J Pain*, 2009, 13(3): 263–72.
- [27] Menetski J, Mistry S, Lu M, et al. Mice overexpressing chemokine ligand 2 (CCL2) in astrocytes display enhanced nociceptive responses [J]. *Neuroscience*, 2007, 149(3): 706–14.
- [28] Abbadie C, Lindia J A, Cumiskey A M, et al. Impaired neuropathic pain responses in mice lacking the chemokine receptor CCR2 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(13): 7947–52.
- [29] Guo W, Wang H, Zou S, et al. Chemokine signaling involving chemokine(CC motif) ligand 2 plays a role in descending pain facilitation [J]. *Neurosci Bull*, 2012, 28(2): 193–207.
- [30] Du S, Wu S, Feng X, et al. A nerve injury-specific long noncoding RNA promotes neuropathic pain by increasing CCL2 expression [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(13): e153563.
- [31] Zhuang Z, Xu H, Clapham D E, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase activates ERK in primary sensory neurons and mediates inflammatory heat hyperalgesia through TRPV1 sensitization [J]. *J Neurosci*, 2004, 24(38): 8300–9.
- [32] Jiang B C, Liu T, Gao Y J. Chemokines in chronic pain: cellular and molecular mechanisms and therapeutic potential [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 212: 107581.
- [33] Sun S, Chen D, Lin, F, et al. Role of interleukin-4, the chemokine CCL3 and its receptor CCR5 in neuropathic pain [J]. *Mol Immunol*, 2016, 77: 184–92.
- [34] Liu Z, Murphy S F, Wong L, et al. Neuronal/astrocytic expression of chemokine (C-C motif) ligand 2 is associated with monocyte/macrophage recruitment in male chronic pelvic pain [J]. *Pain*, 2020, 161(11): 2581–91.
- [35] Liu X, Fan S, Zheng M, et al. The mediation of interleukin-17 and chemokine ligand 2 in pelvic pain of experimental autoimmune prostatitis [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(1): 51–8.

(上接第 1094 页)

A preliminary study on age-related changes in the crown of the first maxillary molar in children

Zhu Shaoyue¹, Wei Luming², Yuan Changyong^{2,3}, Liu Hao⁴, Zhou Yao³, Liu Yumiao³, Liu Zongxiang³, Xie Nina^{1,3}

[¹Dept of Children's Stomatology, ²Center of Implant Dentistry, ⁴Dept of Orthodontics, The Affiliated Stomatological Hospital of Xuzhou Medical University(Xuzhou Stomatological Hospital), Xuzhou 221002;

³School of Stomatology, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004]

Abstract Objective To measure the anatomical parameters of the first maxillary molars in children of different age groups and evaluate the age-related changes in dental crowns. **Methods** A retrospective analysis was conducted on cone beam computed tomography (CBCT) images of 4-8-year-old children. NNT software was used to analyze multiple important indicators of maxillary first molar. **Results** A total of 308 first maxillary molars, including 154 pediatric patients, were evaluated in this study. The thickness of the pulp apex H1 (left, $P=0.01$; right, $P=0.02$) and the thickness of the pulp chamber floor H3 (left and right $P<0.01$) were positively correlated with age, while the height of the pulp cavity H2 (left and right $P<0.01$) and the height of the palate tip D1 (left $P=0.003$, right $P=0.002$) showed a negative correlation with age. There was no significant correlation between the height of the buccal tip and age ($P>0.05$). There were significant differences in H1 and H3 between the 4-year-old and 5-year-old age groups between the 8-year-old age group ($P<0.05$), as well as significant differences in H2 and D1 between the 4-year-old and 5-year-old between the 6-year-old, 7-year-old and 8-year-old age groups ($P<0.05$). **Conclusion** The age-related changes in the crowns of the first maxillary molars are important references for the clinical treatment, and can be accurately measured through CBCT data.

Key words cone beam computed tomography imaging; aging related changes; the first maxillary molar; pulp chamber