下尿路神经性排尿功能障碍及盆底功能修复专题 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003820

膀胱尿路上皮细胞焦亡在间质性膀胱炎发病机制及其病理生理表现中的研究进展

庞 磊[1],双卫兵[2]
（1.山西省人民医院泌尿外科,山西 030012;2.山西医科大学第一医院泌尿外科,山西 030001）

【摘 要】细胞焦亡是一种由炎症小体介导的、程序性的促炎症性细胞死亡方式,可以导致细胞内非活性细胞因子的激活以及消皮素 D(gasdermin D,GSDMD)的裂解。炎症性膀胱疾病的主要病理结局是膀胱的顺应性丧失,而细胞焦亡在其过程中起到了重要的作用。一些研究发现,细胞焦亡受到DNA甲基化、线粒体DNA氧化损伤等机制的调控,从而干预间质性膀胱炎中膀胱尿路上皮细胞的生物学行为,从而诱发膀胱顺应性损伤。因此,通过概述间质性膀胱炎中细胞焦亡的调节机制以及焦亡在炎症性膀胱疾病中的潜在作用,以探索间质性膀胱炎的潜在诊断标志物,有助于间质性膀胱炎的预防和治疗。

【关键词】间质性膀胱炎;细胞焦亡;DNA甲基化;线粒体氧化损伤
【中图分类号】R69 【文献标志码】A 【收稿日期】2024-11-28

Research advances in the pathogenesis and pathophysiological manifestations of interstitial cystitis caused by urothelial cell pyroptosis

Pang Lei[1],*Shuang Weibing*[2]
(*1. Department of Urology, Shanxi People's Hospital; 2. Department of Urology, The First Hospital of Shanxi Medical University*)

【**Abstract**】Pyroptosis is a proinflammatory form of regulated cell death that can lead to the activation of inactive cytokines and the cleavage of gasdermin D in cells. The main pathological outcome of inflammatory bladder disease is the loss of bladder compliance, and cell pyroptosis plays an important role in this process. Some studies have shown that cell pyroptosis is regulated by various mechanisms such as DNA methylation and mitochondrial DNA oxidative damage, which intervene in the biological behavior of bladder urothelial cells in interstitial cystitis and induce impairment of bladder compliance. Therefore, this article reviews the regulatory mechanisms of cell pyroptosis in interstitial cystitis and the potential role of pyroptosis in inflammatory bladder diseases, in order to explore potential diagnostic biomarkers for interstitial cystitis and facilitate the prevention and treatment of interstitial cystitis.

【**Key words**】interstitial cystitis; pyroptosis; DNA methylation; mitochondrial oxidative damage

间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征(interstitial cystitis/bladder painful syndrome,IC/BPS)是一种罕见却具有潜在破坏性的盆腔疼痛障碍,以女性居多。间质性膀胱炎往往与其他盆腔疼痛障碍混淆或者并存。目前其潜在的病理生理学原因并不十分明确,但可以确定的是,在间质性膀胱炎发生以及发展过程中,膀胱神经性疼痛、膀胱黏膜的炎症状态是间质性膀胱炎的2个主要病理改变[1]。目前,在众多研究中发现,细胞焦亡参与了间质性膀胱炎炎症状态的发生发展,基于此问题,作一综述。

作者介绍:庞 磊,Email:panglei_3511@sina.com,研究方向:神经泌尿外科。
通信作者:双卫兵,Email:shuangweibing@126.com。
基金项目:国家自然科学基金项目面上资助项目(编号:82470809);山西省自然科学基金面上资助项目(编号:202103021224391)。
优先出版:https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250403.1308.002(2025-04-07)

1 间质性膀胱炎的发病机制

间质性膀胱炎最常见的初始原因是泌尿系感染,包括细菌、病毒以及真菌感染。超过50%的女性在一生中都曾经经历过至少1次的泌尿系感染。其中最为常见的细菌为大肠埃希菌(uropathogenic *Escherichia coli*,UPEC)[2]。UPEC在细胞壁表面表达1型菌毛和黏附素FimH蛋白,与膀胱尿路上皮顶端细胞层(尿液和膀胱细胞之间最表面的屏障),即糖胺聚糖层(glycosaminoglycan,GAG)上的甘露糖包被的蛋白质相结合。UPEC在伞细胞内复制并最终导致细胞裂解,从而将更多细菌释放到尿液当中[3],同时也有研究显示,IC/BPS患者与对照组相比尿抗菌糖蛋白GP51减少,说明IC/BPS患者的膀胱更易遭受炎症的侵蚀。在尿路上皮细胞死亡之前,由Toll样受体4(Toll-like receptor 4,TLR4)启动的信号级联被激活,以招募多形核白细胞(polymorpnonuclear,PMN)来对抗感染。这一点在临床表现上难以鉴别,IC/BPS与慢性

尿路感染之间可能存在共同的机制以及彼此共存的可能性[4]。膀胱尿路上皮细胞持续的被损害可以引起细胞中单链和双链DNA的断裂，从而导致细胞内DNA损伤修复基因的激活以至于发生细胞焦亡[5]。此外，病变可以穿透膀胱肌肉的更深层次，从而导致血管和细胞减少以致动脉内膜炎逐渐恶化[6]，最终使得血液供应和营养物质向组织的输送受到阻碍，加重病情。但是这一过程可以存在数月甚至数年，所以很难预测间质性膀胱炎何时出现。

在临床上，间质性膀胱炎的临床特点已经逐步由感染性膀胱炎向非感染性膀胱炎转变。目前有学者提出相关假说，包括“上皮渗漏”模型和肥大细胞功能障碍[7]。在渗漏上皮模型中，有研究提出尿液中的刺激物，例如尿激酶，能够渗漏到膀胱尿路上皮中，引起慢性轻度膀胱炎症。该模型还描述了IC/BPS的症状可能是由于膀胱尿路上皮顶端细胞层的破坏，即糖胺聚糖（glycosaminoglycan，GAG）层（尿液和膀胱细胞之间最表面的屏障）的破坏。在健康的膀胱中，GAG层的作用可以调节阳离子通过，从而保护膀胱尿路上皮细胞免受有害物质和细菌的伤害[8]。肥大细胞功能障碍模型则假设肥大细胞本身可以导致组胺释放，或者存在导致慢性组胺释放的刺激因素[9]。随着时间的推移，组胺导致浅表膀胱尿路上皮脱落以及诱发慢性炎症和疼痛的发生（图1）。在IC/BPS中，肥大细胞的作用一直都是研究的热点，Beltran E等[10]发现了在间质性膀胱炎中肥大细胞被激活的证据，表明，在IC/BPS患者中肥大细胞的数目明显增多，特别是在膀胱尿路上皮最薄弱的区域或在Hunner溃疡的附近。此外，肥大细胞还参与间质性膀胱炎中疼痛的作用机制，其中包括激素介导的神经源性炎症。研究表明，雌激素在IC/BPS的发展中也发挥一定的作用[11]。有研究发现，雌性大鼠中雌激素受体的缺乏导致了IC/BPS组织中膀胱尿路上皮细胞的减少[12]。另外，消皮素D（gasdermin D，GSDMD）是焦亡过程中的关键执行者。当细胞感知到病原体或危险信号时，炎症小体激活半胱天冬酶-1（cysteine-dependent aspartate-specific protease-1，Caspase-1）或caspase-4/5/11，这些caspases切割GSDMD，释放其N端结构域（GSDMD-N）。GSDMD-N在细胞膜上形成孔洞，导致细胞渗透性增加，最终引发细胞焦亡并释放白细胞介素-1β（interleukin-1 beta，IL-1β）和白细胞介素-18等炎症因子[13]。目前，针对GSDMD的抑制剂（如disulfiram）正在开发中，旨在通过阻断焦亡途径治疗相关疾病。此外，GSDMD的功能调控机制及其与其他gasdermin家族成员的相互作用也是间质性膀胱炎的研究热点之一。

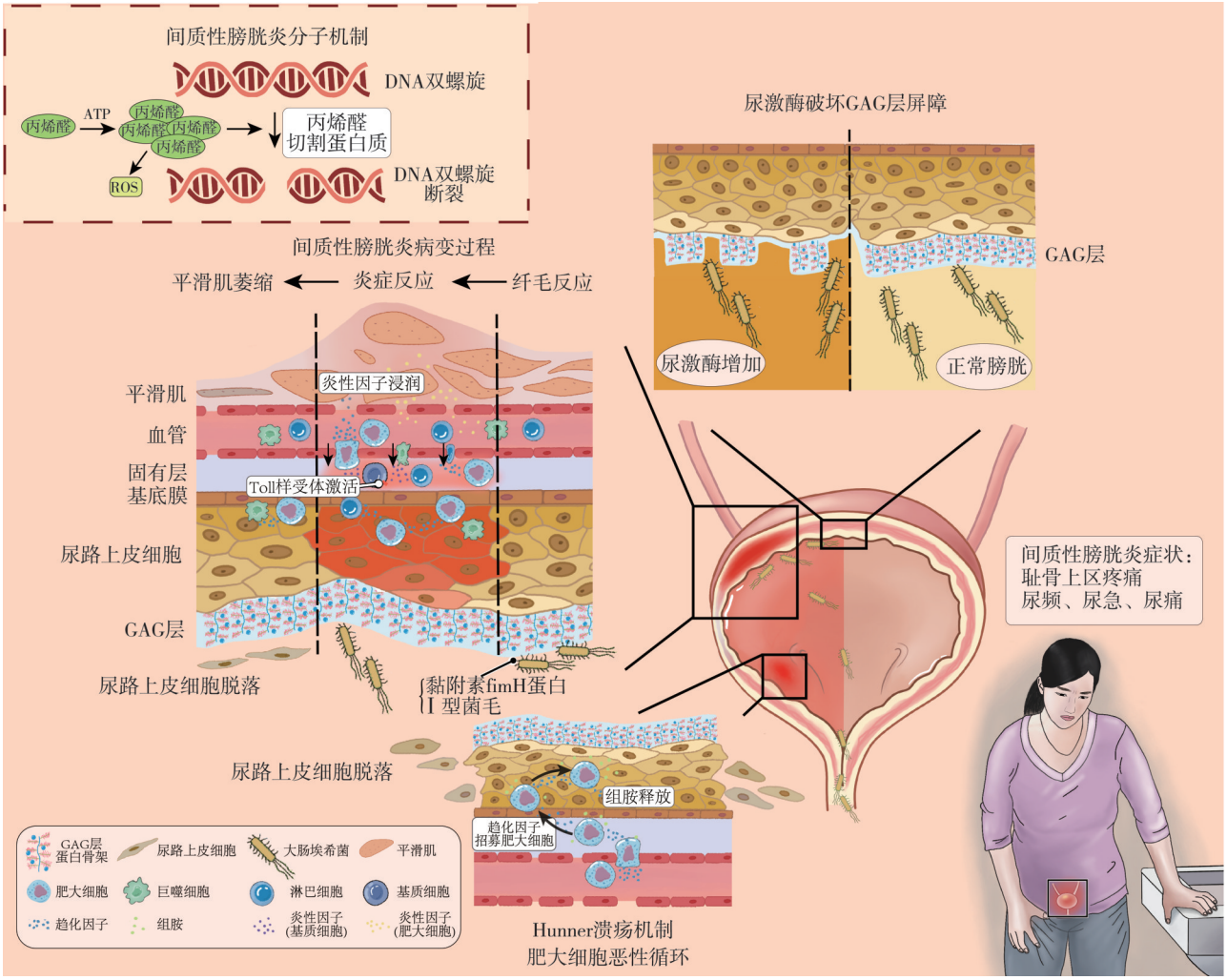


图1　间质性膀胱炎发病机制

另外，在环磷酰胺诱发间质性膀胱炎模型中，其发病机制是复杂且多模式的。丙烯醛是环磷酰胺的代谢产物，其可以直接机械切割蛋白质并导致DNA链断裂，最终引发细胞死亡。此外，丙烯醛通过催化谷胱甘肽与谷胱甘肽丙醛（glutathione propionaldehyde，GT-PD）的反应来增加膀胱尿路上皮细胞中的活性氧（reactive oxygen species，ROS）[14]。GT-PD激活NF-κB凋亡途径并与多种酶相互作用，尤其是黄嘌呤氧化酶和乙醛脱氢酶，形成超氧自由基（例如过氧亚硝酸盐）[15]。超氧自由基直接破坏DNA链，从而引发DNA损伤修复基因的上调及细胞能量来源烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate，NAD）和三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）的消耗。这种恶性循环一直持续到细胞的所有能量来源都耗尽并且蛋白质合成不再发生为止；此时，细胞死亡发生[16]。当丙烯醛破坏膀胱尿路上皮时，逼尿肌和血管就会暴露在尿液中，从而导致进一步的细胞死亡。

2 间质性膀胱炎尿路上皮细胞焦亡与膀胱顺应性之间的关系

间质性膀胱炎中，尿路上皮细胞焦亡与膀胱顺应性之间的关系主要通过炎症反应、细胞屏障破坏、纤维化及神经敏感性增加等多方面机制相互关联。尿路上皮屏障破坏与膀胱壁完整性丧失：①焦亡的直接后果是尿路上皮细胞膜的破裂和细胞内容物的释放，包括炎症因子IL-1β和IL-18。这些炎症因子进一步破坏尿路上皮屏障，导致膀胱壁的完整性受损。尿路上皮屏障是维持膀胱正常功能的第一道防线，其破坏使得尿液中的毒性物质（如钾离子、尿素等）更容易渗透到膀胱壁深层，刺激神经末梢和间质细胞，引发疼痛和炎症反应。这种屏障功能的丧失直接导致膀胱壁的弹性下降，顺应性降低[17]。②炎症信号通路激活与纤维化：焦亡过程中释放的IL-1β和IL-18通过激活核因子κB（nuclear factor kappa B，NF-κB）和丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）信号通路，促进纤维化相关基因的表达，如转化生长因子-β（transforming growth factor-β，TGF-β）、Ⅰ型胶原蛋白α1链（collagen type Ⅰ alpha 1 chain，COL1A1）和Ⅲ型胶原蛋白α1链（collagen type Ⅲ alpha 1 chain，COL3A1）。TGF-β是纤维化的关键调控因子，可以刺激成纤维细胞增殖和细胞外基质（extracellular matrix，ECM）的过度沉积，导致膀胱壁的纤维化。纤维化使膀胱壁变厚、僵硬，失去弹性，从而明显降低膀胱的顺应性[18]。此外，NF-κB通路的激活还促进其他促炎因子（如TNF-α和IL-6）的表达，进一步加剧炎症和纤维化进程。③神经敏感性增加与膀胱过度活动：焦亡释放的炎症因子（如IL-1β和IL-18）不仅直接破坏尿路上皮屏障，还通过激活膀胱壁中的感觉神经末梢，增加神经敏感性。这种神经敏感性的增加导致膀胱过度活动，表现为尿急、尿频和膀胱疼痛。膀胱过度活动进一步加剧了膀胱壁的机械应力，导致膀胱壁的结构重塑和顺应性下降[19]。研究表明，焦亡相关炎症因子的释放与瞬时受体电位香草素亚型1（transient receptor potential vanilloid 1，TRPV1）通道的激活密切相关，TRPV1是1种与疼痛和膀胱过度活动相关的离子通道，其激活进一步加剧了膀胱功能障碍。④GSDMD与焦亡执行的关键作用：GSDMD是焦亡执行的核心蛋白，其N端结构域在细胞膜上形成孔洞，导致细胞渗透性增加和细胞死亡。在IC中，GSDMD的表达和激活水平明显升高，与膀胱炎症和纤维化程度呈正相关。研究表明，抑制GSDMD的表达或功能可以减轻膀胱炎症和纤维化，改善膀胱顺应性。例如，使用GSDMD抑制剂或基因敲除GSDMD的小鼠模型显示，膀胱壁的炎症反应和纤维化程度明显降低，膀胱顺应性得到改善[20]。

3 间质性膀胱炎中DNA甲基化与细胞焦亡之间的关系

细胞焦亡是间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征模型中膀胱尿路上皮细胞死亡的主要原因之一。间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征通常发生在泌尿系统病毒或细菌感染之后。目前有很多研究表明，表观遗传学修饰，特别是DNA甲基化，在间质性膀胱炎的发生以及发展中发挥着至关重要的作用。DNA甲基化是哺乳动物主要的表观遗传修饰之一，位于基因启动子区域的CpG岛的异常甲基化会导致转录沉默。人类膀胱炎性疾病的DNA甲基化谱表明，根据5-甲基胞嘧啶染色测定，超过50%的膀胱炎性疾病与明显的DNA甲基化相关。氧化损伤导致线粒体DNA的复制以及转录功能障碍。这会导致线粒体功能下降，进而导致ROS产生增强并进一步损害线粒体DNA。线粒体DNA损伤修复酶。8-氧鸟嘌呤DNA糖苷酶1（8-Oxoguanine DNA glycosylase 1，OGG1）在丙烯醛处理的膀胱尿路上皮细胞中沉默，从而导致NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3（NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3，NLRP3）炎性体的激活[21]，这与更多的线粒体DNA损伤及氧化线粒体DNA的形成相关。OGG1蛋白是修复DNA中8-oxodG损伤的主要DNA糖基化酶。然而，在丙烯醛处理6 h后，全局甲基化也沉默了3个测试的碱基切除修复基因内切酶Ⅴ Ⅲ样1（Endonuclease Ⅴ Ⅲ-like 1，Neil1）、内切酶Ⅴ Ⅲ样2（endonuclease Ⅴ Ⅲ-like 2，Neil2）和聚腺苷二磷酸核糖聚合酶1（Poly（ADP-ribose）polymerase 1，Parp1），以及2个同源重组修复基因DNA修复蛋白Rad50（DNA repair protein Rad50，Rad50）和DNA修复和重组蛋白Rad54（DNA repair and recombination protein Rad54，Rad54）。当DNA去甲基化剂存在时，这些基因被重新激活。当培养的膀胱尿路上皮细胞用烟酰胺预处理时，细胞焦亡则被逆转，尿路上皮细胞也没有死亡[22]，所以，烟酰胺处理可以导致上述一些DNA损伤修复酶的重新表达。

4 间质性膀胱炎中线粒体DNA氧化损伤与细胞焦亡之间的关系

有研究表明，促焦亡信号分子磷酸化p53（丝氨酸15位点）[Phosphorylated p53（Serine 15）]、Bcl-2相关死亡促进因子（bcl-2-associated death promoter，Bad）、Bcl-2相关X蛋白（bcl-2-associated X protein，Bax）、半胱天冬酶-1（cysteine-dependent aspartate-specific protease-1，caspase-1）、半胱天冬

酶-3（cysteine-dependent aspartate-specific protease-3，caspase-3）、凋亡表面受体 Fas（apoptosis surface receptor Fas，Fas）和半胱天冬酶-8（cysteine-dependent aspartate-specific protease-8，caspase-8）在间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征受试者的膀胱尿路上皮细胞中表达上调。在环磷酰胺腹腔注射构建的大鼠IC模型中，亦可见膀胱尿路上皮细胞焦亡和坏死。炎症状态下的膀胱尿路上皮细胞在暴露于环磷酰胺或巨噬细胞迁移抑制因子（macrophage migration inhibition factor，MIF）后发生焦亡。在膀胱尿路上皮中，丙烯醛（环磷酰胺的1种代谢物）可以通过提高ROS的浓度，通过坏死、焦亡和自噬等方式诱导细胞死亡，丙烯醛则通过激活caspase-1以触发细胞焦亡信号。

在环磷酰胺腹腔注射构建的大鼠IC模型以及使用丙烯醛增强焦亡信号分子的体外膀胱尿路上皮细胞炎症模型中。丙烯醛负责产生与线粒体损伤相关的ROS，并且由此产生ATP[23]。丙烯醛通过诱导脂质过氧化并且促进ROS生成来维持氧化应激；两者都与间质性膀胱炎的病理变化有关。细胞暴露于丙烯醛中会导致线粒体损伤，表现为线粒体跨膜电位的丧失。线粒体DNA也会面临氧化损伤的风险，因为其位于线粒体内膜上，靠近电子传递链。mtDNA中氧化碱基的水平比核DNA高出2~3倍[24]。IC/BPS模型因ROS产生而导致线粒体DNA氧化损伤，表现为线粒体8-羟基脱氧鸟苷水平明显上调。正如Yu WR等[25]之前的研究结果所述，线粒体DNA的氧化形式能够结合并激活炎性复合体成分NLRP3。最近的证据还表明线粒体是NLRP3炎症小体信号传导的关键参与者。激活的NLRP3会刺激NLRP3相关斑点样蛋白ASC-Caspase-1的聚集，从而使caspase-1的蛋白水解成熟[25]。由于激活的NF-kβ会诱导细胞质中pro-IL-1β的表达，因此活性Caspase-1反过来会裂解pro-IL1β，从而产生成熟的IL-1β。

5 间质性膀胱炎中NLR炎症小体、免疫相关分子与细胞焦亡代谢产物之间的关系

炎症小体可以防御细胞感染或应激反应，以促进促炎细胞因子IL-1β和IL-18的成熟，从而参与先天免疫系统的生物学行为。先天免疫系统拥有可编码的模式识别受体（pattern recognition receptor，PRR），可识别细胞对致病条件而产生的异常信号。PRR包括Toll样受体（Toll like receptor，TLR）、核苷酸结合域富含亮氨酸重复序列受体（nucleotide leucine receptor，NLR）、RIG-I样RNA解旋酶和C型凝集素受体（C-type lectin receptor，CLR）[26]。其中TLR、NLR和CLR在细胞表面或细胞质中表达，而RIG-I样RNA解旋酶则位于细胞质中。这些受体受到刺激之后可以导致NF-κβ、MAPK、脾酪氨酸激酶（spleen tyrosine kinase，Syk）和干扰素调节因子（interferon regulatory factor，IRF）信号通路的激活，最终导致大量细胞因子、趋化因子、和免疫调节因子的产生。

NOD样受体（NOD-like receptor，NLR）家族在间质性膀胱炎细胞质PRR中扮演十分重要的角色，迄今为止已有多种类型被描述：包括NLRP1、NLRP3、NLRP6、NLRP7、NLRP12或NLRC4。NLRP1、NLRP3和NLRC4均具有良好的特性，可作为胞质传感器来调节细胞因子分泌，并触发大量促炎caspase-1激活复合物与接头分子ASC（含有CARD的焦亡相关斑点样蛋白）的组装。NLRP3炎症小体是所有已发现的炎症小体中研究最广泛的1个[27]。NLRP3通常通过不同的刺激因素，如病原体相关分子模式（pathogen associated molecular pattern，PAMP）、损伤相关分子模式（damage associated molecular patterns，DAMP）和环境刺激物（二氧化硅、石棉、明矾等）而被激活。PAMP是病原体携带的1组不同的分子，例如革兰氏阴性细菌的细菌内毒素（或脂多糖），DAMP是指示细胞损伤的内源性分子（细胞外ATP、葡萄糖）等。最近有研究表明线粒体为NLRP3的组装提供了理想的炎性复合体[28]。线粒体衍生的效应分子可以直接激活NLRP3。N端热蛋白结构域（pyrin domain，PYD）是NLRP3最为明显的特征，该结构域允许NLRP3通过PYD-PYD相互作用与ASC接头相互作用，从而促进caspase-1前体的募集以构建炎性复合物。

Caspase-1是1种半胱氨酸蛋白酶，作为无活性酶原合成，其具有受蛋白水解酶激活调节的有效细胞活性。炎症体内caspase-1能够触发促炎细胞因子IL-1β、IL-18和IL-33的成熟以及分泌。活性IL-1β和IL-18在有利于辅助性T细胞17（T helper cell 17，Th17）分化的适应性免疫反应中发挥着至关重要的作用。这些焦亡产物还参与宿主针对细胞外细菌以及真菌的防御，并参与自身免疫。IL-18充当Th1细胞产生干扰素-γ（interferon-gamma，IFN-γ）的诱导剂，从而有助于限制细胞内病原体的侵害。

有研究表明，NLRP3炎症小体参与了包括急慢性膀胱炎症性疾病在内的多种疾病的炎症阶段。GSDMD在多种炎症小体介导的细胞焦亡中发挥重要作用。动物研究表明，抑制炎症可以改善膀胱损伤状态，从而减轻炎症和膀胱功能障碍。细胞研究表明，抑制NLRP3途径可以促进细胞活力并减缓细胞焦亡以维持细胞结构[29]。NLRP3和GSDMD的表达在体内和体外均增强，这表明NLRP3/GSDMD-N通路被激活并参与IC/BPS的发生。IC/BPS模型中GSDMD-N的表达明显上调，而NLRP3抑制处理则明显降低了GSDMD-N的表达。

有证据表明，NLRP3炎症小体在间质性膀胱炎中还可以提供危险识别机制，其可以在各种疾病条件下驱动促炎细胞因子IL-1β和IL-18。其中活性IL-1β由NLRP3-ASC caspase-1轴产生，然而，NLRP3激活的分子机制尚不完全清楚[29]。间质性膀胱炎会因为长期炎症及免疫因素的影响而发生膀胱尿路上皮细胞死亡。在环磷酰胺腹腔注射构建的IC大鼠模型中，炎症小体的形成会导致caspase-1激活增加，从而促进细胞焦亡、不良膀胱神经重塑和间质性膀胱炎的发生（图2）。

越来越多的证据表明NF-κB信号传导在间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征中起着至关重要的作用。有研究表明，IC/BPS模型中NF-κB信号通路被强烈激活。NF-κB被认为是NLRP炎症小体激活的必要先决条件。NF-κB的激活可以上调NLRP3炎症小体成分的表达。NLRP3炎症小体由NLRP3、ASC和Caspase-1组成，是一种细胞质蛋白复合物，在炎症反应的发生发展中发挥着关键作用[30]。NLRP3在接受NF-κB信号之后，与ASC的蛋白结构域结合，形成NLRP3

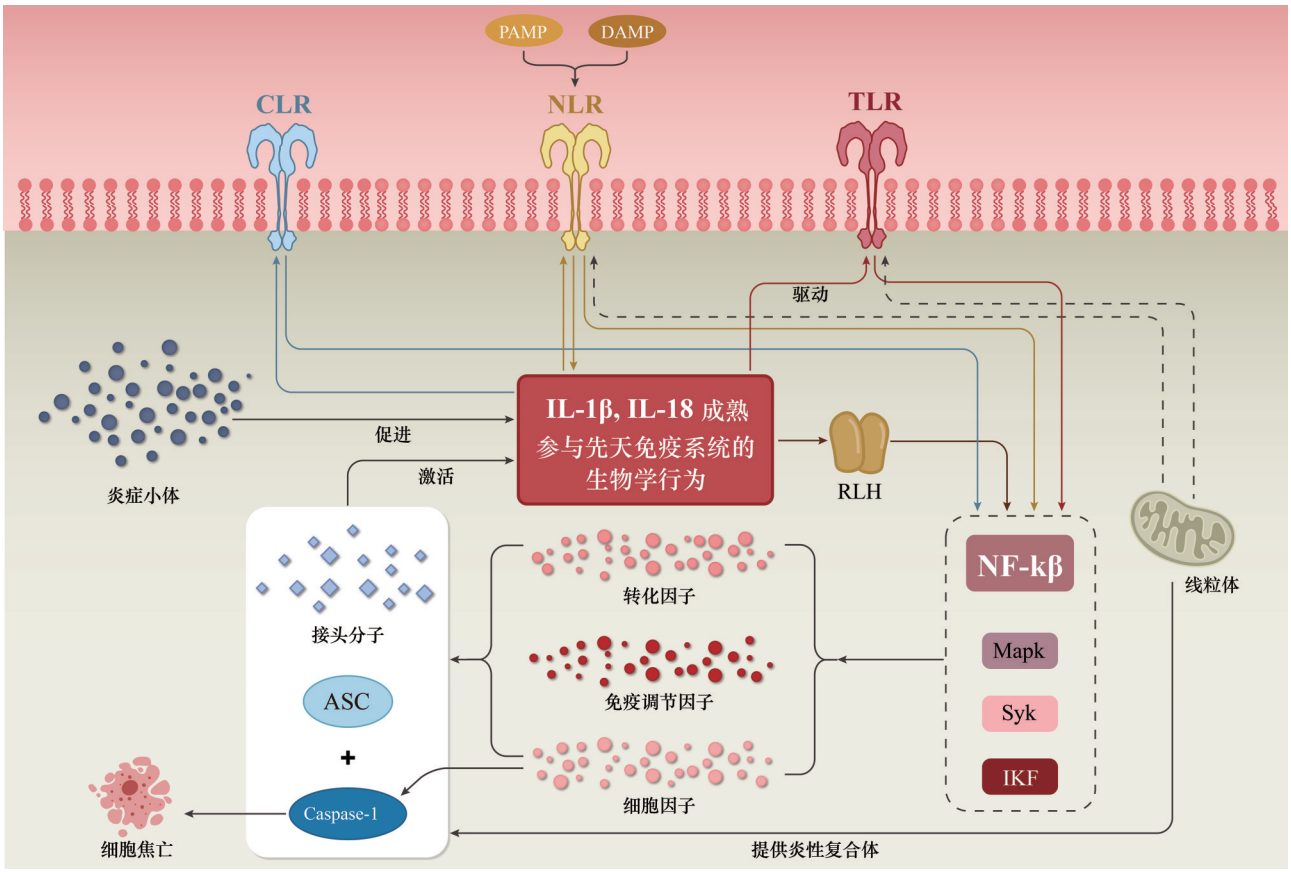


图 2　间质性膀胱炎 NLR 炎症小体、免疫相关分子与细胞焦亡代谢产物之间的关系

炎性小体，进而激活 Caspase-1。一方面，激活的 Caspase-1 可以介导 IL-1β 和 IL-18 前体向成熟体转化并介导炎症反应。另一方面，Caspase-1 被激活之后，GSDMD 裂解成为 GSDMD-N，诱导细胞膜穿孔和细胞破裂，最终导致细胞焦亡。一些结果表明，减少 NLRP3 基因的表达可以减轻细胞焦亡的程度。因此，抑制炎症介质和细胞因子已被认为是一种有前途的抗炎策略[30]。

6　间质性膀胱炎治疗方法探讨

间质性膀胱炎目前尚无根治方法，但近年来在药物研究和新型生物材料应用方面取得了明显进展。在药物研究领域，Aptamer 技术、免疫调节剂、神经生长因子抑制剂和干细胞疗法成为热点。例如，AS-IC 是一种基于 Aptamer 技术的药物，通过靶向抑制 IC 相关炎症因子发挥作用，目前正处于临床前研究阶段。免疫调节剂如 Abatacept 通过抑制 T 细胞活化来减少炎症反应，临床试验已显示其对 IC 症状的改善作用。神经生长因子抑制剂 Tanezumab 则通过阻断神经生长因子来减轻膀胱疼痛，临床试验表明其能有效缓解患者的疼痛症状。此外，干细胞疗法如自体干细胞移植通过修复受损膀胱组织来改善症状，初步临床研究显示其具有广阔的应用前景。在新型生物材料方面，其在 IC 治疗中的作用主要体现在膀胱壁修复、药物递送、组织工程和抗炎抗菌涂层等领域。生物支架材料如胶原蛋白和透明质酸被用于修复受损膀胱壁，促进组织再生并减少炎症反应。纳米颗粒作为药物递送系统，能够将药物精准递送至膀胱，提高疗效的同时减少全身副作用。组织工程技术结合干细胞和生物材料，旨在构建功能性膀胱组织以替代受损部分，为 IC 患者提供长期解决方案。此外，抗菌涂层被应用于膀胱导管等医疗器械，通过预防感染和减少炎症来改善患者的治疗体验。总体而言，IC 治疗的研究正朝着精准化和个体化方向发展，新型药物和生物材料的结合为患者带来了新的希望。尽管部分疗法仍处于早期研究阶段，但其在缓解症状、修复组织和提高生活质量方面的潜力已初步显现，未来有望为 IC 患者提供更有效的治疗方案。

7　结　语

通过众多实验的阐述，发现细胞焦亡在间质性膀胱炎炎症状态中有着十分重要的意义，间质性膀胱炎在临床上的发病率较高，但机制及诊疗措施却十分匮乏，众多研究表明，细胞焦亡作为间质性膀胱炎炎症状态中出现的常规反应，应该加以重视。迄今为止，对间质性膀胱炎炎症状态中细胞焦亡的研究仍然非常有限，众多问题亟待解决，如 IC/BPS 细胞焦亡发生的相关基因及相关通路仍不明确，患者常经历误诊和延迟诊断，现有疗法如口服药物、膀胱灌注等效果不一，且缺乏长期疗效。建议加强基础研究，明确病因和病理机制，推动诊断标准的统一和优化。未来发展方向包括开发新型生物标志物以提高早期诊断准确性，探索个性化治疗方案，如基因治疗和干细胞疗法。同时，应加强多学科合作，推动临

床试验，评估新疗法的安全性和有效性，提升患者生活质量。而且，在间质性膀胱炎中，除了炎症状态之外，还存在膀胱疼痛状态，这2种状态之间是否存在交集，以及细胞焦亡同时也在膀胱疼痛状态中出现，目前仍未可知。所以，需要就这一问题，做更为深度的研究，以期阐明间质性膀胱炎炎症状态中发生细胞焦亡的具体机制、寻找相关生物标志物，从而能更早、更准确解决间质性膀胱炎的相关热点问题，使之为广大患者带来最佳受益。

参 考 文 献

[1] Quentin Clemens J, Erickson DR, Varela NP, et al. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome[J]. J Urol, 2022, 208(1): 34-42.

[2] Li J, Yi X, Ai JZ. Broaden horizons: the advancement of interstitial cystitis/bladder pain syndrome[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(23): 14594.

[3] Gracely A, Cameron AP. Managing interstitial cystitis/bladder pain syndrome in older adults[J]. Drugs Aging, 2021, 38(1): 1-16.

[4] Masterson JM, Castañeda PR, Kim J. Pathophysiology and clinical biomarkers in interstitial cystitis[J]. Urol Clin North Am, 2023, 50(1): 39-52.

[5] Chen A, Shahiyan RH, Anger JT. Interstitial cystitis/bladder pain syndrome treatment: a systematic review of sexual health outcomes[J]. Sex Med Rev, 2022, 10(1): 71-76.

[6] Su F, Zhang W, Meng LF, et al. Multimodal single-cell analyses outline the immune microenvironment and therapeutic effectors of interstitial cystitis/bladder pain syndrome[J]. Adv Sci, 2022, 9(18): e2106063.

[7] Mohammad A, Laboulaye MA, Shenhar C, et al. Mechanisms of oxidative stress in interstitial cystitis/bladder pain syndrome[J]. Nat Rev Urol, 2024, 21(7): 433-449.

[8] Moody CC, Fashokun TB. Painful bladder syndrome/interstitial cystitis and high tone pelvic floor dysfunction[J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 2021, 48(3): 585-597.

[9] Bhide A, Tailor V, Khullar V. Interstitial cystitis/bladder pain syndrome and recurrent urinary tract infection and the potential role of the urinary microbiome[J]. Post Reprod Health, 2020, 26(2): 87-90.

[10] Beltran E. Female pelvic conditions: interstitial cystitis/bladder pain syndrome[J]. FP Essent, 2024, 547: 33-39.

[11] Donohoo N, Orlando A, Chai TC. Interstitial cystitis/bladder pain syndrome is imprecise: time to cleave into interstitial cystitis and bladder pain syndrome as separate conditions[J]. J Urol, 2024, 212(1): 223-224.

[12] Tornic J, Engeler D. Latest insights into the pathophysiology of bladder pain syndrome/interstitial cystitis[J]. Curr Opin Urol, 2024, 34(2): 84-88.

[13] Jones E, Palmieri C, Thompson M, et al. Feline idiopathic cystitis: pathogenesis, histopathology and comparative potential[J]. J Comp Pathol, 2021, 185: 18-29.

[14] Kendall HJ, Schrijvers J, Heesakkers JPFA. Current position of neuromodulation for bladder pain syndrome/interstitial cystitis[J]. Curr Opin Urol, 2024, 34(2): 64-68.

[15] Kirkham A, Swainston K. Women's experiences of interstitial cystitis/painful bladder syndrome[J]. West J Nurs Res, 2022, 44(2): 125-132.

[16] Sutherland S, Grace Kelly A, McKernan LC, et al. Coping with interstitial cystitis/bladder pain syndrome[J]. Neurourol Urodyn, 2024, 43(8): 1895-1902.

[17] Yu J, Lee CU, Lee KS, et al. Optimal endoscopic treatment and partial cystectomy with or without bladder augmentation for Hunner-type interstitial cystitis[J]. Low Urin Tract Symptoms, 2023, 15(6): 216-224.

[18] Mishra NN. Interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS): Single-center 20 year experience and treatment results in India[J]. Neurourol Urodyn, 2022, 41(6): 1390-1398.

[19] Dobberfuhl AD. Pathophysiology, assessment, and treatment of overactive bladder symptoms in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome[J]. Neurourol Urodyn, 2022, 41(8): 1958-1966.

[20] Osman NI, Bratt DG, Downey AP, et al. A systematic review of surgical interventions for the treatment of bladder pain syndrome/interstitial cystitis[J]. Eur Urol Focus, 2021, 7(4): 877-885.

[21] van Ginkel C, Hurst RE, Janssen D. The urothelial barrier in interstitial cystitis/bladder pain syndrome: its form and function, an overview of preclinical models[J]. Curr Opin Urol, 2024, 34(2): 77-83.

[22] Dayem AA, Song K, Lee S, et al. New therapeutic approach with extracellular vesicles from stem cells for interstitial cystitis/bladder pain syndrome[J]. BMB Rep, 2022, 55(5): 205-212.

[23] Taneja R, Pandey S, Priyadarshi S, et al. Diagnostic and therapeutic cystoscopy in bladder pain syndrome/interstitial cystitis: systematic review of literature and consensus on methodology[J]. Int Urogynecol J, 2023, 34(6): 1165-1173.

[24] Taneja R, Pandey S, Priyadarshi S, et al. Diagnostic and therapeutic cystoscopy in bladder pain syndrome/interstitial cystitis: systematic review of literature and consensus on methodology[J]. Int Urogynecol J, 2023, 34(6): 1165-1173.

[25] Yu WR, Kuo HC. Multimodal therapies and strategies for the treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome in[J]. Low Urin Tract Symptoms, 2024, 16(1): e12508.

[26] Pires MV, de Lima CJ, Carvalho HC, et al. Effectiveness of intravesical ozone in interstitial cystitis by the O'Leary-Sant symptom index [J]. Int Urogynecol J, 2023, 34(7): 1437-1446.

[27] Hellman KM, Datta A, Steiner ND, et al. Identification of experimental bladder sensitivity among dysmenorrhea sufferers[J]. Am J Obstet Gynecol, 2018, 219(1): 112-132.

[28] Lai JY, Liu X, Su HW, et al. Emodin inhibits bladder inflammation and fibrosis in mice with interstitial cystitis by regulating JMJD3[J]. Acta Cir Bras, 2023, 38: e385123.

[29] Torimoto K, Ueda T, Kasahara M, et al. Identification of diagnostic serum biomarkers for Hunner-type interstitial cystitis[J]. Low Urin Tract Symptoms, 2022, 14(5): 334-340.

[30] Neale A, Malik N, Taylor C, et al. Bladder pain syndrome/interstitial cystitis in contemporary UK practice: Outcomes of phenotype-directed management[J]. LUTS Low Urin Tract Symptoms, 2021, 13(1): 123-128.

（责任编辑：周一青）

本文引用格式：

庞 磊，双卫兵. 膀胱尿路上皮细胞焦亡在间质性膀胱炎发病机制及其病理生理表现中的研究进展[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(4)：426-431.