

باغچه خندا

طیبات هنراست،

هنرهای مکنی قلب و اندیشه



سرشناسه	مجیدیان، امید، ۱۳۷۱ -
عنوان و نام پدیدآور	پروستات: خلاصه درس به همراه مجموعه سوالات آزمون ارتقاء و بوردا با پاسخ تشریحی تا سال ۱۴۰۴ ویژه آزمون ارتقاء و بوردا تخصصی ۱۴۰۵ Campbell-Walsh-Wein Urology 13ed 2025
مشخصات نشر	ترجمه و تلخیص: دکتر امید مجیدیان
مشخصات ظاهری	تهران: کاردیا، ۱۴۰۵ - ۳۲۶ ص: مصور (بخشی رنگی)، جدول (بخشی رنگی).
شابک	شابک: ۹۷۸-۶۲۲-۴۰۴-۴۹۹-۰ ریال: ۷ ج
مدیر برنامه ریزی و تولید	الهه شهدادی
وضعیت فهرست نویسی	فیبا
یادداشت	کتاب حاضر بر گرفته از کتاب Campbell-Walsh-Wein_Urology_13ed 2025 " اثر آلن ج. واین... او دیگران است.
عنوان دیگر	پروستات - سرطان / Prostate-- Cancer ادرار -- اندامها -- بیماریها / Urinary organs -- Diseases اورولوژی / Urology پروستات -- سرطان -- آزمونها و تمرینها Prostate -- Cancer -- Examinations, questions, etc ادرار -- اندامها -- بیماریها -- آزمونها و تمرینها Urinary organs -- Diseases -- Examinations, questions, etc
موضوع	واین، آلن ج. / Wein, Alan J.
شناسه افزوده	Campbell, Willis C. (Willis Cohoon), 1880-1941 / م. ۱۹۴۱ - ۱۸۸۰
شناسه افزوده	RC۲۸۰
شناسه افزوده	۶۵/۶۱۶
رده بندی کنگره	۹۱۶۳۲۶۳
رده بندی دیویی	فیبا
شماره کتابشناسی ملی	

کتاب: پروستات برگرفته از کتاب Campbell-Walsh-Wein_Urology_13ed 2025	چاپ و لیتوگرافی: رزیدنت یار
ترجمه و تلخیص: دکتر امید مجیدیان	نوبت چاپ: اول ۱۴۰۵
ناشر: انتشارات کاردیا	شابک: ۹۷۸-۶۲۲-۴۰۴-۴۹۹-۰
صفحه آرا: رزیدنت یار - صبا درخشان فرد	تیراژ: ۱۰۰ جلد
طراح و گرافیک: رزیدنت یار - مهرداد فیضی	ریال: بها:

آدرس: تهران میدان انقلاب - کارگرجنوبی - خیابان روانمهر - بن بست دولتشاهی پلاک ۱ واحد ۱۸
شماره تماس: ۰۲۱-۶۶۴۱۹۵۲۰، ۰۲۱-۸۸۹۴۵۲۰۸، ۰۲۱-۸۸۹۴۵۲۱۶، ۰۲۱-۸۸۹۴۵۲۱۶، شماره تماس ویژه: ۰۲۱-۹۱۰۹۵۹۶۷

www.residenttyar.com

هر گونه کپی برداری از این اثر پیگرد قانونی دارد.

پروستات

خلاصه درس به همراه مجموعه سوالات آزمون ارتقاء و بوردا با پاسخ تشریحی تا

سال ۱۴۰۴ ویژه آزمون ارتقاء و بوردا تخصصی ۱۴۰۵

Campbell-Walsh-Wein_Urology_13ed 2025

ترجمه و تلخیص

دکتر امید مجیدیان

رتبه ۵ درصد بوردا تخصصی ۱۴۰۲

استادیار دانشگاه علوم پزشکی اردبیل





سیاس و ستایش شایسته پروردگاری که کرامتش ناممحدود و رهمتش بی پایان است. اوست که بشر را دانش بیاموخت و با قلم آشنا کرد. به انسان فرصت آن داد که علم را به خدمت گیرد و با قلم خود و رسم خطوط گویا آن را به دیگران نیز بیاموزد.

خدایا از شاگردان درگاهت و مقیقت جویان راحت قرار ده و یاری ام کن تا در آموختن نلغزم و آن چه را آموختم، به شایستگی عرضه کنم.

رزیدنت یار، حامی و پیشرو در نظام کمک آموزشی پزشکی کشور به سبک نوین و مطابق با آخرین پیشرفت های آموزشی در میطه پزشکی با کادری مجرب و آشنا طی ۱۸ سال گذشته از منظر متفحصین همواره بهترین محصولات را ارائه و در دسترس مخاطبین خود قرار داده است.

اثر پیش رو با توجه به محتوی بسیار غنی در مبحث اورولوژی گردآوری شده و با استفاده از مفهومی نمودن مباحث و روان سازی توسط مؤلف ممتزم از منابع و رفرنس بوده و در روال گذر از گروه کنترل کیفیت رزیدنت یار با جمعی از اساتید رتبه A را به خود اختصاص داده است، امید است با مطالعه تمام مباحث پیش رو با یاری خداوند متعال پیروز و پایدار باشید.

مدیرمسئول انتشارات

مرجان پورندیم



تصور کنید عضوی کوچک و فندقی شکل، در عمق بدن مردان، نقشی کلیدی در سلامت و کیفیت زندگی آن‌ها ایفا می‌کند. این اندام کوچک اما مهم، «پروستات» نام دارد. پروستات سال‌ها بی‌سروصدا کار خودش را انجام می‌دهد؛ اما از میانسالی به بعد، گاهی تصمیم می‌گیرد فودی نشان بدهد و بزرگی کند! رشد دوباره‌اش، بر خلاف بسیاری از تومورهای بدن، لزوماً به معنای سرطان نیست. در اکثر موارد، این «بزرگ شدن» کاملاً خوش‌فیم است، مثل پروک شدن پوست یا سفید شدن موها – که پدیده‌ای طبیعی و رایج در مسیر پیری است. اما همین رشد ساده می‌تواند روی مجرای ادرار فشار بیاورد و مشکلات آزاردهنده‌ای مثل تکرر ادرار، احساس تخلیه ناقص، یا شب‌بیداری‌های مکرر ایجاد کند. در این کتاب، قرار است سفری به دنیای این عضو غده‌ای کوچک داشته باشیم، ببینیم چرا بزرگ می‌شود، چه علائمی دارد و چگونه می‌توان بدون نگرانی از سرطان، این دوران را راحت‌تر پشت سر بگذاریم.

نکات مهم و کاربردی تر سعی شده در این کتاب به صورت نشان دار بزرگ‌تر نشان داده شود

تقدیم به همسر و مادر

دکتر امید مجیدیان

استادیار دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

فهرست مطالب



فصل ۱۴۸: آناتومی و تکامل پروستات.....	۱۱
فصل ۱۴۹: هیپرپلازی خوش خیم پروستات: علت شناسی، پاتوفیزیولوژی، اپیدمیولوژی و سیر طبیعی.....	۲۷
سوالات و پاسخنامه ارتقا و مورد فصل ۱۴۹.....	۷۵
فصل ۱۵۰: ارزیابی و مدیریت غیرجراحی هیپرپلازی خوش خیم پروستات	۸۱
سوالات و پاسخنامه فصل ۱۵۰.....	۱۶۹
فصل ۱۵۱: مدیریت کم تهاجمی و آندوسکوپی هیپرپلازی خوش خیم پروستات ..	۱۸۵
سوالات و پاسخنامه فصل ۱۵۱.....	۲۸۷
فصل ۱۵۲: پروستاتکتومی ساده - رویکردهای باز، لاپاروسکوپیک و رباتیک	۲۸۹
سوالات و پاسخنامه فصل ۱۵۲.....	۳۲۳

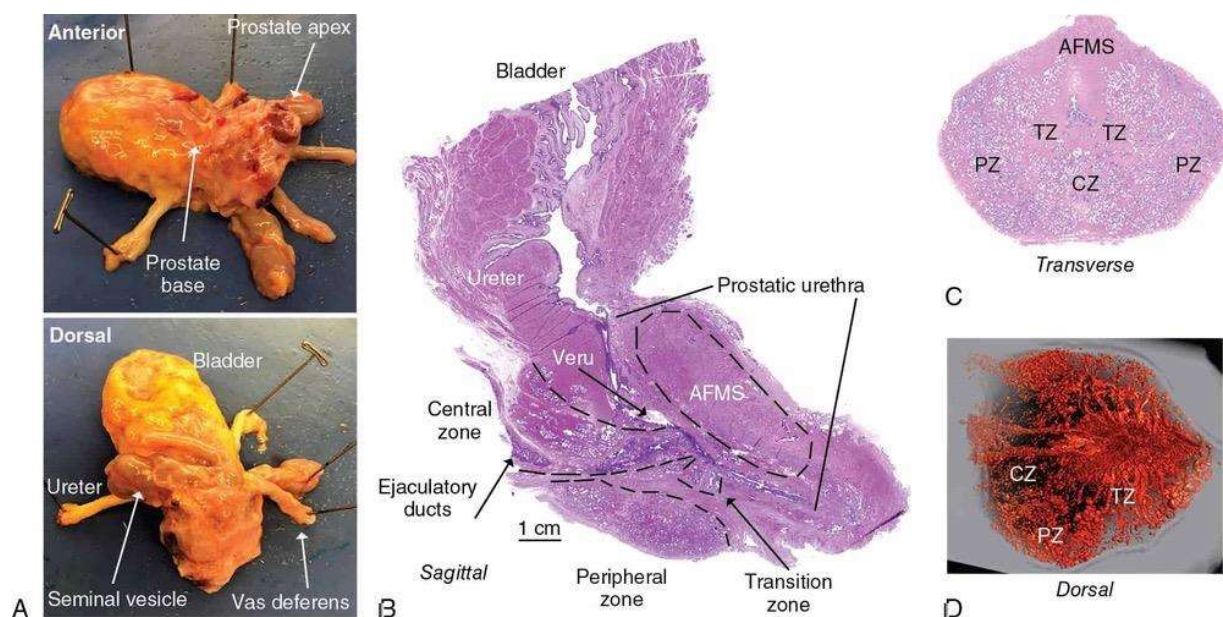
آناتومی و تکامل پروستات

آناتومی پروستات

آناتومی ناحیه‌ای پروستات انسانی

در طول تکامل جنینی پروستات، طناب‌های جامد اپیتلیوم از یورترای اولیه بیرون می‌زنند، کانالیزه می‌شوند و در پاسخ به عملکرد آندروژن در مزانشیم موضعی، تحت مرفوژنز شاخه‌ای قرار می‌گیرند. پروستات بالغ انسان به نواحی آناتومیک تقسیم می‌شود، از جمله ناحیه پریفرال، ناحیه سنترال، ناحیه پیشابراه (که ناحیه ترانزیشنال نیز نامیده می‌شود) و استرومای فیبروموسکولار قدامی (AFMS). تعاریف ناحیه‌ای تا حدی بر اساس جایی که بیماری‌های کانونی بیشتر احتمال دارد ظاهر شوند، گرفته شده است، به طوری که هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات (BPH) در ناحیه ترانزیشنال و ۷۰٪ از سرطان‌های پروستات در ناحیه پریفرال رخ می‌دهد.

اصطلاحات جهت‌گیری آناتومیک برای محورهای پروستات انسان شامل base (گردن مثانه) تا apex (انتقال از مجرای پروستات به مجرای پیازی) و قدامی (بالا) تا پشتی (پایین) است (شکل 148.1). استرومای فیبروموسکولار قدامی (AFMS) یک برآمدگی پیوسته از فیبروبلاست‌ها و عضله صاف در امتداد گردن مثانه و پروستات قدامی است. در انسان، مجرای پروستات قبل از ورود پشتی مجاری انزال و مجاری پروستات تقریباً ۳۵ درجه خم می‌شود (به شکل 148.1 مراجعه کنید). به طور معمول ۱۳ تا ۱۵ مجرای پروستات در امتداد سطح پشتی-جانبی مجرای پروستات در طول محور base تا apex آن تخلیه می‌شوند که با توموگرافی کامپیوتری نانو از نمای پشتی یک پروستات طبیعی انسان به بهترین شکل قابل مشاهده است (به شکل 148.1 مراجعه کنید). ناحیه‌ای که کوتاه‌ترین مجاری پروستات و غدد ترش‌حی انتهایی نزدیک‌ترین به مجرای ادرار را در بر می‌گیرد، ناحیه ترانزیشنال است، در حالی که ناحیه محیطی منطقه حاوی غدد انتهایی پروستات با طولانی‌ترین مجاری را در بر می‌گیرد. ورو مونتانوم یک برآمدگی در انتهای دیستال کرس‌ت یورترا است که ورود مجاری انزال از کیسه منی و واز دفران را مشخص می‌کند. چندین مجرا و غده پروستات به موازات ورود قاعده‌ای-پشتی مجاری انزال، منطقه‌ای که ناحیه مرکزی نامیده می‌شود، منشعب می‌شوند (مکنیل، ۱۹۸۱).



شکل ۱۴۸.۱ - آناتومی پروستات انسانی.

(A) نمونه‌های دستگاه ادراری تحتانی از نمای قدامی و پشتی. (B) نمای ساژیتال (نیمرخ) از دستگاه ادراری تحتانی با شناسایی نواحی آناتومیک پروستات. (C) نمای عرضی (ترانسورس) پروستات با شناسایی نواحی آناتومیک. (D) نمای پشتی پروستات با استفاده از تصویربرداری nanoCT که معماری مجاری پروگزیمال را آشکار می‌کند.

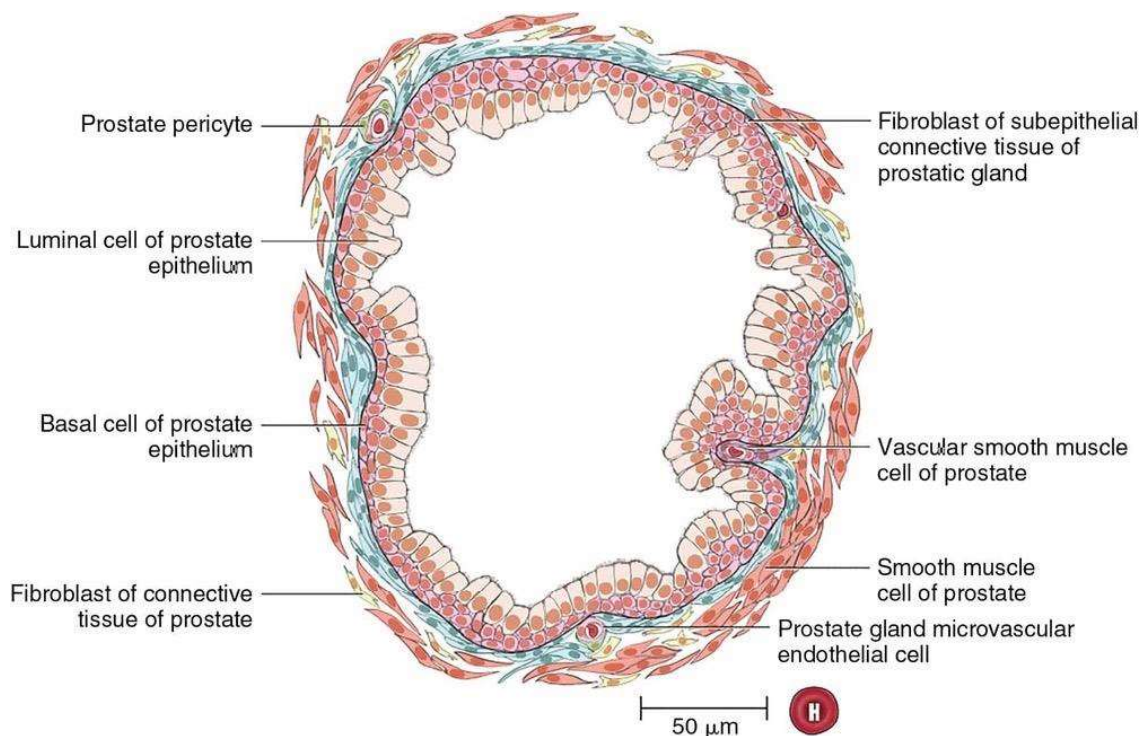
AFMS: استرومای فیبروموسکولار قدامی CZ: ناحیه مرکزی PZ: ناحیه محیطی TZ: ناحیه انتقالی ver: ورو مونتانوم

آناتومی سلولی پروستات انسانی

انواع سلول‌ها به طور سنتی بر اساس مورفولوژی، موقعیت و بیان انتخابی پروتئین‌ها و RNAها تعریف می‌شدند. امروزه بهترین تعریف برای انواع سلول‌ها، پروفایل pan-transcriptomic است که عمدتاً توسط RNA sequencing تک سلولی یا تک هسته‌ای و همچنین محلی‌سازی و مورفولوژی in situ تعیین می‌شود. یک رده‌بندی از انواع سلول‌های طبیعی بر اساس امضای مولکولی و موقعیت آناتومیک اکنون برای درک عملکرد یک سلول در محیط خود استاندارد است.

یک تعریف مدرن از آناتومی پروستات انسانی بر اساس توزیع انواع سلول‌های مجزا است (Henry و همکاران، ۲۰۱۸).

رده‌بندی انواع سلول‌های پروستات انسانی را می‌توان به اپیتلیوم و استروما تقسیم کرد. Prostate acini از یک اپیتلیوم pseudostratified columnar حاوی اپیتلیوم بازال KRT14+/KRT5+ و اپیتلیوم لومینال KLK3+/NKX3-1 تشکیل شده است. هر acinus بافاصله توسط لایه‌ای از فیبروبلاست‌های پری پروستاتیک APOD+/PTGDS+ احاطه شده است. نواحی بین prostate acini در peripheral zone با فیبروبلاست‌های اینترسیشال C7+/MFAP4+ و میوسیت‌های عضله صاف پروستات DES+/ACTG2+ پر شده است. هر غده و استرومای اطراف آن یک «واحد بافت عملکردی» (functional tissue unit) را تشکیل می‌دهند (شکل ۱۴۸.۲).



شکل ۱۴۸.۲ - واحد بافت عملکردی پروستات انسانی.

تصویری از آرایش هر نوع سلول در یک prostate glandular acinus.

سلول اپیتلیال luminal پروستات

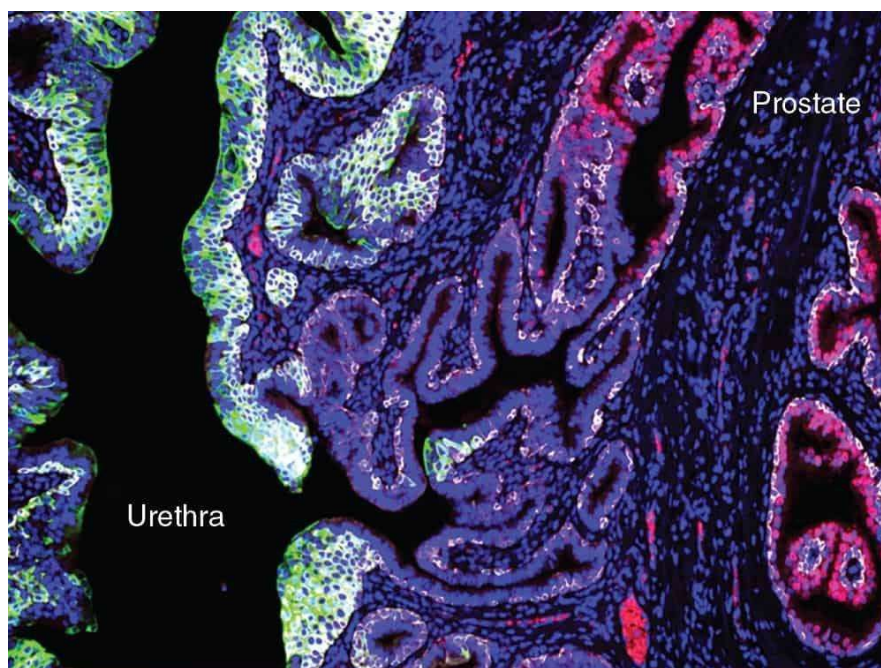
سلول اپیتلیال luminal «کارگر اصلی» غده پروستات است و مسئول یکپارچگی سد اپیتلیال و ترشح پروتئین است. Luminal cells بخش اعظم اپیتلیوم پروستات را تشکیل می‌دهند. این سلول‌های اپیتلیال ترشحي columnar و بلند (۱۰-۲۰ میکرومتر) به طور ترمینال تمایز یافته و شاخص تکثیر پایینی دارند؛ آنها به راحتی با ویژگی‌های مورفولوژیک و گرانول‌ها و آنزیم‌های ترشحي فراوان خود قابل تشخیص هستند. Luminal cells انواع پروتئین‌هایی را تولید می‌کنند که تمایز پروستات را مشخص کرده و برای عملکرد اسپرم مهم هستند، از جمله KLK3 (kallikrein-related peptidase 3)، PSA، PAP (prostatic acid phosphatase)، و AR (androgen receptor) و غیره. Luminal cells همچنین سرشار از رشته‌های کراتین (زیرگروه‌های ۸ و ۱۸) هستند. Luminal cells در ردیف‌هایی ظاهر می‌شوند، به طوری که هر سلول توسط مولکول‌های چسبندگی سلولی به سلول بعدی متصل است؛ جنبه apical این سلول‌ها به درون lumen برجسته می‌شود، در حالی که پایه (base) از طریق گیرنده‌های integrin به basement membrane متصل است. هسته luminal cells در سطح basal، درست در زیر یک منطقه شفاف (۲-۸ میکرومتر) از دستگاه گلژی فراوان قرار دارد، و جنبه luminal سرشار از گرانول‌ها و آنزیم‌های ترشحي است. غشای پلاسمایی apical luminal cells دارای میکروویلی است و ترشحات به داخل فضاهای جمع‌کننده باز acinus حرکت می‌کند. Luminal epithelial cells محیط acinus را حلقه می‌زنند و ترشحات را به درون acini تولید می‌کنند که به مجاری متصل به urethra تخلیه می‌شوند.

Basal epithelial پروستات

Basal epithelia در مقایسه با columnar luminal epithelia (زیرگروه‌های ۸ و ۱۸)، پروفایل زیرگروه کراتین متمایزی (زیرگروه‌های ۵ و ۱۴) را بیان می‌کنند. Basal cells معمولاً هرمی شکل با سیتوپلاسم نسبتاً کم و کروماتین فشرده هستند. Basal cells بر روی basement membrane قرار گرفته و بین پایه‌های columnar epithelia بلند مجاور گوه می‌شوند. محفظه basal cell بیان کم AR دارد و تقریباً فاقد محصولات ترشحاتی است. اگرچه basal epithelia می‌تواند در شرایط خاص به عنوان progenitor برای luminal epithelia عمل کند، عملکرد آنها به نظر می‌رسد عمدتاً مربوط به حفظ یکپارچگی مجاری باشد.

Club و hillock epithelia پروستات urethra

Prostatic urethra با یک اپیتلیوم transitional حاوی اپیتلیوم club +SCGB3A1+/SCGB1A1 و اپیتلیوم hillock +KRT13+/LYPD3 مانند ریه proximal پوشیده شده است. Club و hillock urothelia به داخل مجاری proximal گسترش می‌یابند تا زمانی که به اپیتلیوم prostate +NKX3-1 تبدیل شوند. که یک تعریف بر اساس نوع سلول خاص برای «transition zone» است (شکل ۱۴۸.۳). Club cells ریه در سم‌زدایی و تنظیم ایمنی شرکت می‌کنند و قادر به بازسازی چندین نوع سلول پس از آسیب هستند. فرض بر این است که club cells عملکرد مشابهی در prostatic urethra دارند، اما آزمایش این فرضیه به دلیل عدم وجود club cells در گونه‌های مدل مانند موش مشکل است.



شکل ۱۴۸.۳ - ناحیه «transition» پروستات در موش و انسان.

Keratin 5 اپیتلیوم basal urethra و غدد پروستات موش و انسان را علامت‌گذاری می‌کند. Keratin 13 اپیتلیوم hillock urethra و مجاری proximal را در انسان علامت‌گذاری می‌کند، و Krt4 اپیتلیوم luminal urethra موش و مجاری proximal پروستات را علامت‌گذاری می‌کند. NKX3-1 اپیتلیوم secretory luminal پروستات را در انسان و موش علامت‌گذاری می‌کند.



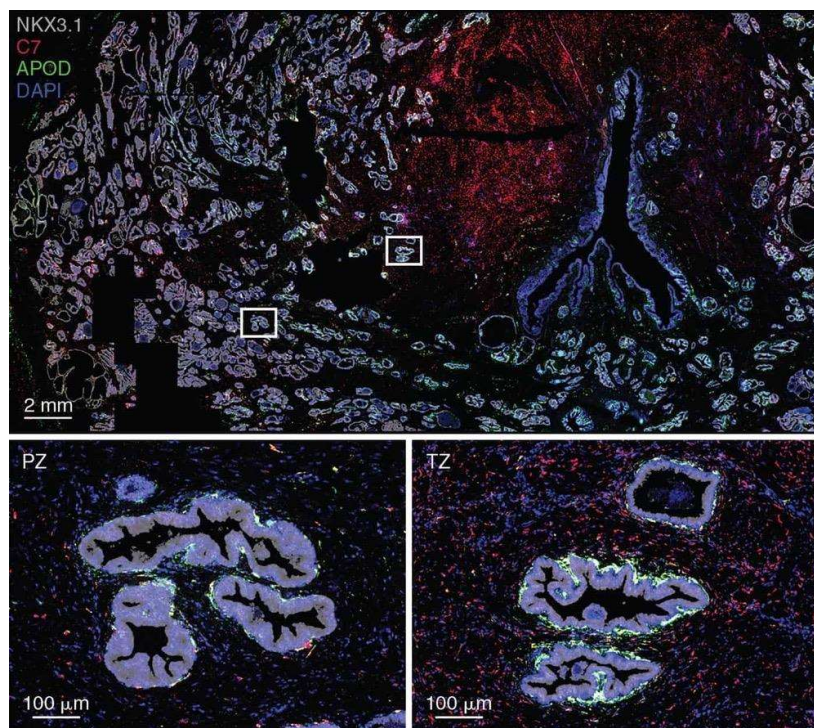
Neuroendocrine و ionocyte epithelia پروستات و prostatic urethra

Prostatic urethra شبیه ریه proximal است از این جهت که حاوی اپیتلیوم نورواندوکراین CHGA+/ASCL1+ و یونوسیت FOXI1+/RCAN2+ می‌باشد. تصور می‌شود Ionocytes مایع منی را در دستگاه ادراری-تناسلی تجزیه می‌کنند، همانطور که تصور می‌شود مخاط را در ریه تجزیه می‌کنند. اپیتلیوم neuroendocrine سلول‌های حساس به مواد شیمیایی و مکانیکی هستند که در پاسخ به استرس در اندام‌هایی مانند ریه و روده، هورمون‌ها و پپتیدهای ضد میکروبی تولید می‌کنند.

تداخلات سلول‌های neuroendocrine ریوی با سیستم‌های عصبی، غدد درون‌ریز و ایمنی به خوبی مستند شده است، اما عملکرد سلول‌های neuroendocrine پروستات به خوبی مشخص نشده است. سلول‌های neuroendocrine به راحتی در اپیتلیوم سینوس ادراری-تناسلی نر و ماده قبل از رشد پروستات انسانی شناسایی می‌شوند، که ممکن است نشان‌دهنده یک دودمان جداگانه و مستقل از اپیتلیوم پروستات باشند. مطالعات ردیابی دودمان اخیر نشان می‌دهد که بیشتر سلول‌های neuroendocrine در موش و انسان مشتق از neural crest هستند، اما عواملی که شروع transdifferentiation neuroendocrine سلول‌های اپیتلیال یا مهاجرت سلول‌های neural crest را آغاز می‌کنند، هنوز تعریف نشده‌اند.

Fibroblasts و smooth muscle پروستات

یک جمعیت متراکم از fibroblasts interstitial اطراف prostatic urethra و مجاری خارج شده از prostatic urethra را احاطه کرده است، احتمالاً برای حمایت ساختاری در هنگام ادرار و انزال است (شکل ۱۴۸.۴). Fibroblasts periprostatic و interstitial به تازگی در پروستات انسان کشف شده‌اند و عملکرد دقیق آنها هنوز مشخص نشده است؛ با این حال، تجزیه و تحلیل امضای transcriptomic به ترتیب نقش‌هایی در پاسخ به استرس و پاسخ ایمنی را پیشنهاد می‌کند.



شکل ۱۴۸.۴. زیرگروه‌های فیبروبلاست در پروستات طبیعی انسان.



C7 جمعیت مترامی از فیبروبلاست‌های بینابینی (interstitial fibroblasts) اطراف میزراه پروستات را مشخص می‌کند. APOD فیبروبلاست‌های اطراف اپیتلیال (periepithelial fibroblasts) مجاور اپیتلیوم میزراه، مجاری پروگزیمال و غدد پروستات را مشخص می‌کند.

NKX3-1 اپیتلیوم لومینال ترشی پروستات را مشخص می‌کند.

عروق خونی پروستات

رگ‌های خونی پروستات با انواع سلول‌های اندوتلیال عروقی پوشیده شده‌اند، از جمله اندوتلیال‌های «شریانی» حاوی GJA4/+IGFBP3، اندوتلیال‌های «مویرگی» حاوی GJA1/+CA4، اندوتلیال‌های «وریدی» حاوی SELP/+CSF3، و رگ‌های لنفاوی حاوی اندوتلیال «لنفاتیک» LYVE1/+FLT4. رگ‌های خونی با قطر بزرگ مانند شریان‌ها و وریدها توسط میوسیت‌های عضله صاف «عروقی» MCAM/+ACTA2 احاطه شده‌اند، در حالی که رگ‌های بسیار ریز با قطر کوچک مانند arterioles، venules و مویرگ‌ها توسط «پری‌سیت‌های» CD36/+ACTA2 احاطه شده‌اند. پری‌سیت‌ها و عضله صاف عروقی انواعی از سلول‌های دیواره‌ای (mural cells) هستند که در غشای پایه (basement membrane) تعبیه شده‌اند و در آنجا فرآیندهای طولانی (long processes) را تشکیل می‌دهند تا با اندوتلیال‌ها تعامل کرده و آنها را تنظیم کنند.

ایمونولوژی پروستات

توالی‌یابی RNA تک سلولی (single cell RNA sequencing) پروستات سالم از اهداکنندگان جوان اندام، جمعیت کوچکی از (resident macrophages)، سلول‌های دندریتیک (dendritic cells) و سلول‌های T را نشان، که این سلول‌ها همچنین در پروستات موش بالغ در حالت هومئوستاز (homeostatic) نیز شناسایی شده‌اند (Joseph et al., 2021; Karthaus et al., 2020). بافت هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات (BPH) انسان با حضور برجسته سلول‌های T، سلول‌های B و سلول‌های دندریتیک مشخص می‌شود و شبیه یک اختلال التهابی مخاطی است.

آناتومی لوبار پروستات در موش (Lobar anatomy of murine prostate)

از موش برای مدل‌سازی بیماری پروستات انسان استفاده می‌شود، اما دارای ساختار لوبار متمایزی است که با ساختار کپسول‌دار پروستات انسان تفاوت دارد. در جوندگان، لوب‌های قدامی (anterior)، (ventral) و (dorsolateral) بر اساس مکان‌های مشخص میزراه که از آن منشأ می‌گیرند، نامگذاری می‌شوند. هر لوب همچنین دارای الگوی انشعابی منحصر به فرد، بافت‌شناسی متمایز و اپیتلیوم لومینال متمایز از نظر رونویسی (transcriptionally distinct) است. ویژگی‌های متمایز لوب پروستات موش، که در Timms (2008) مرور شده است، با ویژگی‌های زونال (zonale) متمایز پروستات انسان مقایسه شده است (Price, 1963) (به عنوان مثال، پروستات پشتی-جانبی بیشتر شبیه منطقه محیطی (peripheral zone) انسان است). اگرچه آنتی‌ژن اختصاصی پروستات (PSA)، همچنین به عنوان KLK3 شناخته می‌شود) به عنوان یک نشانگر زیستی ترشی پروستات انسان استفاده می‌شود، ژنوم موش فاقد PSA است، اما پروستات موش سایر کالیکرئین‌ها را بیان می‌کند. پروبازین (Probasin) تا حدی در تمام اپیتلیوم‌های لومینال لوب‌های پروستات موش بیان می‌شود و معمولاً به عنوان یک پروموتور برای هدایت بیان انتخابی ترنس‌ژن (transgene) استفاده می‌شود.



ترشحات پروستات

عملکرد کلی پروستات سنتز و ترشح پروتئین‌ها و سایر عوامل برای حمایت از عبور بی خطر اسپرم از مجرا به تخمک است. مایع پروستات حدود ۴۴-۳۷٪ از حجم منی را تشکیل می‌دهد و مایع سمینال وزیکل ۶۱-۵۵٪ از حجم منی را تشکیل می‌دهد. مایع پروستات اسیدی است و مایع منی قلیایی است. هنگامی که با هم ترکیب می‌شوند، ظرفیت بافری (buffering capacity) قابل توجهی به منی می‌بخشند. گرادیان pH بین مایع پروستات (pH حدود 6.3) و پلاسما (pH 7.4) از نظر توزیع دارو در سراسر پروستات مهم است. بیشتر داروهای غیر یونیزه می‌توانند از غشای پلاسما منتشر شوند، در حالی که داروهای یونیزه به انتقال نیاز دارند. گرادیان pH بین مایع پروستات و پلاسما باعث به دام انداختن یونی (ion trapping) می‌شود. تجمع دارو در محفظه‌ای که در آن بیشتر یونیزه است و این یکی از دلایلی است که برخی داروها، از جمله آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولید (macrolide antibiotics)، تمایل به تجمع در مایع پروستات دارند. التهاب باعث قلیایی‌تر شدن مایع پروستات می‌شود و از pH 8.3 نیز فراتر می‌رود. PH مایع پروستات با افزایش سن نیز افزایش می‌یابد و بر توزیع برخی داروها در داخل پروستات بیماران مسن تأثیر می‌گذارد.

مایع منی انسان مخلوط پیچیده‌ای از سلول‌ها، نمک‌ها، قندها، هورمون‌ها، کربوهیدرات‌ها، لیپیدها و بیش از ۲۰۰۰ پروتئین برای حمایت از بقا و تحرک اسپرم است. خواص فیزیکی منی نیز در طول زمان برای حمایت از اسپرم تغییر می‌کند: مخلوط شدن مایع پروستات با مایع منی باعث انعقاد (coagulation) می‌شود و اسپرم را از طریق فرآیند انزال / دفع در ماتریکسی ژل مانند به دام می‌اندازد و بی حرکت می‌کند. سپس منی دچار (liquefaction) می‌شود: ماتریکس ژل مانند تجزیه شده و اسپرم متحرک می‌گردد. پروتئین‌ها و مولکول‌های کلیدی مشتق از پروستات که به کیفیت منی، بقای اسپرم، تحرک، انعقاد و مایع‌شدگی کمک می‌کنند، در ادامه توضیح داده می‌شوند. کالیکرئین‌ها (Kallikreins) توسط سلول‌های اپیتلیال پروستات سنتز و ترشح می‌شوند و در میان فراوان‌ترین پروتئین‌های موجود در منی هستند. آنها بزرگترین خوشه یکپارچه پروتئازها در ژنوم انسان (کروموزوم 19q13.4) را نشان می‌دهند و ۱۵ پروتئین منحصر به فرد اما با ساختار مشابه را کد می‌کنند. کالیکرئین‌ها، همراه با سایر پروتئازهای منی، با تجزیه پروتئین‌هایی مانند سمینوژلین‌های (semenogelins) مشتق از وزیکول منی در منی منعقد شده، باعث مایع‌شدگی منی می‌شوند. مایع‌شدگی منی در عرض ۲۰ تا ۳۰ دقیقه پس از انزال رخ می‌دهد و تحرک اسپرم را افزایش می‌دهد. مایع‌شدگی در صورتی غیرطبیعی تلقی می‌شود که ۳۰ دقیقه پس از انزال شروع نشود (delayed liquefaction) و اگر تا ۶۰ دقیقه پس از انزال تکمیل نشود (nonliquefaction). هایپرویسکوزیته منی یک علت مشکوک برای ناباروری مردان است. مکانیسم‌های مهار کالیکرئین‌ها و جلوگیری از مایع‌شدگی منی در حال حاضر به عنوان روش‌های جدید پیشگیری از بارداری مردان در حال بررسی است.

کالیکرئین‌ها به عنوان پروپتیدهای غیرفعال (inactive propeptides) سنتز می‌شوند و در فضای خارج سلولی از طریق یک فرآیند (autocatalytic) یا توسط سایر پروتئازها، (proteolytic cleavage) می‌خورند. فعالیت کالیکرئین توسط کاتیون‌هایی مانند روی (zinc)، آنیون‌هایی مانند سیترات و سولفات و گلیکوزآمینوگلیکان‌ها تنظیم می‌شود.

کالیکرئینی که بیشتر از همه در مقالات منتشر شده با پروستات مرتبط است، KLK3 است که همچنین به عنوان آنتی‌ژن اختصاصی پروستات (PSA) شناخته می‌شود. میانگین غلظت PSA در کل انزال برای مردان انسان تقریباً 1/2 mg/ml است. تاریخچه کشف PSA در اینجا مرور شده است. KLK3 توسط سلول‌های اپیتلیال پروستات خوش‌خیم و سرطانی در مردان سنتز می‌شود،



اما همچنین در سلول‌های اپیتلیال خوش‌خیم (Skene gland) زنان، در اپیتلیوم پستان خوش‌خیم و سرطانی، در مایع آمنیوتیک و در کارسینوم تخمدان، در میان سایر بافت‌ها و مایعات، شناسایی شده است. KLK2 نیز به میزان زیادی در پروستات بیان می‌شود. اگرچه از نظر توالی با KLK3 مرتبط است، KLK2 دارای فعالیت پروتئازی منحصر به فردی است.

فولات هیدرولاز (Folate hydrolase) که همچنین به عنوان آنتی‌ژن غشایی اختصاصی پروستات (PSMA) شناخته می‌شود، یک (membrane-spanning protein) است که توسط سلول‌های اپیتلیال پروستات خوش‌خیم و بدخیم سنتز می‌شود اما همچنین توسط بافت‌های خارج از پروستات از جمله قلب، کلیه، روده و سیستم عصبی سنتز می‌گردد. ژن PSMA در بازوی کوتاه کروموزوم ۱۱ قرار دارد، ناحیه‌ای که به ندرت در سرطان پروستات حذف می‌شود، و PSMA به عنوان یکی از برجسته‌ترین پروتئین‌های غشای سلولی در سرطان پروستات و (neovasculture) مرتبط، یک نشانگر پایدار و هدف درمانی بالقوه برای سرطان پروستات است. PSMA آنزیم کربوکسی پپتیداز را کد می‌کند که در روده، فولات رژیم غذایی را پردازش کرده و جذب را افزایش می‌دهد و در مغز، N-استیل-ال-آسپارتیل-ال-گلوتامات را متابولیزه می‌کند تا فعالیت گیرنده گلوتامات را کنترل نماید. یکی از عملکردهای فرضی PSMA در پروستات، پردازش (polyglutamated folates) به اسید فولیک برای حمایت تغذیه‌ای است، اما عملکرد قطعی آن هنوز به طور کامل مشخص نشده است. تلاش‌های تحقیقاتی فعلی بر استفاده از ردیاب‌های رادیویی آنتی‌بادی اختصاصی PSMA برای تصویربرداری از ضایعات سرطان پروستات موضعی پیشرفته و متاستاتیک با توموگرافی گسیل پوزیترون پروستات (PMSA-PET) متمرکز است. PMSA-PET در مقایسه با روش‌های تصویربرداری سنتی مانند اسکن استخوان، توموگرافی کامپیوتری و تصویربرداری تشدید مغناطیسی، نتایج امیدوارکننده‌ای نشان می‌دهد. رادیوتراونوستیک (Radiotheranostics) با ^{177}Lu -PSMA نیز در درمان سرطان متاستاتیک پیشرفته پروستات نویدبخش است.

اسید فسفاتاز ۳ (Acid phosphatase 3 - PAP) که همچنین به عنوان PAP شناخته می‌شود، یک پروتئین ترشحی است که توسط سلول‌های اپیتلیال پروستات خوش‌خیم و بدخیم سنتز می‌گردد. PAP که در کروموزوم ۳ قرار دارد، عضوی از خانواده بزرگ تر آنزیم‌های اسید فسفاتاز است که فسفواسترها را در شرایط اسیدی هیدرولیز می‌کند. PAP به صورت پس از رونویسی (post-transcriptionally) اصلاح می‌شود و دو فرم پپتیدی متمایز ایجاد می‌کند: یک فرم داخل سلولی (intracellular form) که در سلول‌های اپیتلیال پروستات موضعی است و یک فرم ترشحی (secreted form) در مایع منی. فراوانی PAP در سرم مدت‌ها به عنوان یک نشانگر زیستی (biomarker) برای حجم تومور سرطان پروستات در نظر گرفته می‌شدو قبل از استفاده از PSA سرم برای همین منظور، به عنوان یک روش تشخیصی تلقی می‌گردید. اگرچه PAP در پروستات بسیار فراوان است، اما در مغز، کلیه، کبد، ریه، عضله، جفت، غده بزاقی، طحال، تیروئید و تیموس نیز قابل تشخیص است.

پروتئین داخل سلولی PAP نقش مهمی در کنترل فسفریلاسیون ایفا می‌کند و یکی از اهداف آن ERBB2، یک انکوژن (oncogene) است. پروتئین سرم PAP در منی انسان فراوان است (2-1 mg/mL) و به عنوان یک تقویت‌کننده عفونت HIV شناسایی شده است.



پروستات دارای بالاترین غلظت روی (zinc) در مقایسه با هر بافت انسانی دیگری است. انتقال روی در غشای سلول‌های اپیتلیال پروستات و به داخل ترشحات پروستات توسط دو خانواده از انتقال‌دهنده‌های روی انجام می‌شود: پروتئین‌های شبه -Irt, Zrt (ZIPs) همچنین به عنوان حامل املاح ۳۰، پروتئین‌های SLC30 شناخته می‌شوند) روی را از پلاسما یا مایع پروستات به داخل سلول‌های اپیتلیال پروستات منتقل می‌کنند، و پروتئین‌های انتقال‌دهنده Zn (ZnT) (که همچنین به عنوان پروتئین‌های SLC39 شناخته می‌شوند) روی را از سلول‌های اپیتلیال پروستات به داخل مایع پروستات منتقل می‌نمایند. غلظت روی پروستات با افزایش سن در مردان افزایش می‌یابد. غلظت روی در پروستات بزرگسالان به طور قابل توجهی متفاوت است، با میانه (109 mg/kg (Zaichick, 2021). غلظت روی در مایع منی (0/5 mg/mL) بسیار بیشتر از پلاسما (2 µg/mL) است.

اگرچه نقش‌های کامل روی در پروستات و ترشحات آن هنوز به طور کامل حل نشده است، برخی فعالیت‌های کلیدی شناسایی شده‌اند. در داخل سلول‌های اپیتلیال پروستات، روی آنزیم (mitochondrial aconitase) را مهار می‌کند، که یک مرحله محدودکننده سرعت در چرخه کربس است که سیتрат را به ایزوسیترات اکسید می‌کند. بنابراین، در حضور غلظت‌های بالای روی، سلول‌های اپیتلیال پروستات قادر به استفاده از سیترات برای تولید انرژی توسط چرخه کربس نیستند و در عوض سیترات را تجمع داده و به داخل مایع پروستات ترشح می‌کنند. غلظت روی در طول سرطان پروستات کاهش می‌یابد و این امر مهار چرخه کربس را برطرف کرده و بازده انرژی را به سلول‌های سرطان پروستات باز می‌گرداند.

روی موجود در مایع منی از باروری حمایت می‌کند و محتوای کم روی منی با ناباروری مرتبط است. روی استرس اکسیداتیو را کاهش داده و از اکسیداسیون سیترات جلوگیری می‌کند. روی همچنین مایع‌شدگی منی را مهار می‌کند (Mankad, Sathawara et al., 2006) و غلظت روی منی با تحرک اسپرم مرتبط است. روی همچنین کانال ولتاژی هیدروژن ۱ (HV1) را روی اسپرم مهار می‌کند و ظرفیت‌سازی (capacitation) (تغییرات فیزیولوژیکی که اسپرم باید برای دستیابی به توانایی نفوذ و بارور کردن تخمک به دست آورد) را تا زمانی که روی منی در دستگاه تناسلی زن رقیق شود، مسدود می‌نماید.

سلول‌های اپیتلیال پروستات از یک استراتژی تولید انرژی منحصر به فرد و ناکارآمد استفاده می‌کنند که آنها را از اکثر سلول‌های دیگر در بدن انسان متمایز می‌کند. در بیشتر سلول‌ها، سیترات یک محصول میانی گلیکولیز است و وارد چرخه کربس می‌شود تا آدنوزین تری فسفات (ATP) تولید کند. سلول‌های اپیتلیال پروستات به جای استفاده از سیترات برای تولید انرژی، سیترات را ذخیره کرده و به داخل مایع پروستات ترشح می‌کنند. آکونیتاز میتوکندریایی که اولین مرحله چرخه کربس را کاتالیز می‌کند، توسط غلظت‌های بالای روی داخل سلولی در سلول‌های اپیتلیال لومینال پروستات مهار می‌شود. بنابراین، سیترات یک محصول نهایی گلیکولیز است و در سلول‌های خوش‌خیم به عنوان منبع انرژی استفاده نمی‌شود، که در عوض انرژی خود را از اسید اگزوالوستیک وارد شده از طریق یک انتقال‌دهنده غشایی (transmembrane transporter) دریافت می‌کنند. غلظت روی داخل سلولی در سلول‌های بدخیم پروستات در مقایسه با سلول‌های خوش‌خیم به شدت کاهش می‌یابد، آکونیتاز میتوکندریایی مهار نشده است و سیترات وارد چرخه کربس می‌شود تا ATP تولید کند..



غلظت سیترات در ترشحات پروستات بیان شده از اکثر بیماران عاری از سرطان پروستات از 100 mM فراتر می‌رود و می‌تواند تا 200 mM نیز برسد. غلظت سیترات در ترشحات پروستات بسیار بیشتر از پلاسما (0/1 mM) است. نقش‌های اصلی سیترات حفظ pH مایع منی و تسهیل مایع‌شدگی اسپرم است.

پلی آمین‌ها (Polyamines) ترکیبات آلی پلی کاتیونی حاوی دو یا چند گروه آمینو هستند. پلی آمین‌ها در مایعات و بافت‌های بیولوژیک انسان همه‌جا حضور دارند و نقش‌های کلیدی در رشد و تمایز سلولی ایفا می‌کنند. پلی آمین‌های اسپرمین (spermine)، اسپرمیدین (spermidine) و پوترسین (putrescine) در مایع منی بیش از هر مایع دیگری در بدن انسان فراوان هستند اگرچه پلی آمین‌ها از رژیم غذایی و از میکروب‌های روده به دست می‌آیند، پلی آمین‌های موجود در منی توسط آنزیم اورنیتین دکربوکسیلاز (ornithine decarboxylase) در سلول‌های اپیتلیال پروستات سنتز می‌شوند و تحت کنترل آندروژن‌ها هستند. غلظت پلی آمین‌ها در مردان نابارور در مقایسه با مردان بارور کمتر است. اسپرمین و اسپرمیدین از اسپرم در برابر استرس اکسیداتیو محافظت می‌کنند و تحرک اسپرم را افزایش می‌دهند.

نکات کلیدی

- پروستات موش و انسان تفاوت‌های سلولی و آناتومیک کلیدی نشان می‌دهند.
- تنظیم گیرنده آندروژن (AR) به نظر می‌رسد یکی از مهم‌ترین «دروازه‌بان‌های» رشد و فیزیولوژی پروستات باشد.
- پروتئازهای ترشحی پروستات اثر قابل توجه و وابسته به دوز بر مایع‌شدگی منی اعمال می‌کنند.
- ترشحات پروستات از تحرک و بقای اسپرم حمایت می‌کنند، و برخی از عوامل ترشحی برای نشانگرهای زیستی در سرطان، تصویربرداری تشخیصی، اهداف درمانی و احتمالاً پیشگیری از بارداری مردان دارای ارزش بالینی هستند.

رشد پروستات

مرور کلی و زمان‌بندی

تشریح مکانیسم‌های رشد پروستات یک حوزه تحقیقاتی فعال بوده است. یک دلیل این است که مورفوژنز مجاری پروستات نیاز به آندروژن‌ها دارد و بنابراین می‌توان از پروستات در حال رشد برای رمزگشایی شیوه‌های عمل آندروژن استفاده کرد. دلیل دیگر برای مطالعه رشد پروستات جنینی این است که برای تعیین چگونگی تأثیر microenvironment پروستات بر سرنوشت سلول‌های اپیتلیال پروستات مفید است و بینش‌هایی را در مورد مکانیسم‌های بالقوه BPH، سرطان پروستات و ترمیم زخم در پاسخ به التهاب و آسیب ارائه می‌دهد. همچنین آشکار شده است که رشد پروستات جنینی تحت تأثیر قرار گرفتن در معرض مواد شیمیایی محیطی است که می‌تواند عواقب پایداری بر تمایز سلول‌های پروستات، تکثیر، پاسخ به تستوسترون، عصب‌دهی و فعالیت عضله صاف داشته باشد و با پتانسیل تأثیر بر سلامت مردان در طول زندگی همراه باشد.

پروستات از سینوس ادراری - تناسلی (UGS) رشد می‌کند، یک ساختار جنینی گذرا که از نظر آناتومیک به عنوان گشادشدگی میزراه نزدیک گردن مثانه مشخص می‌شود. UGS انسان بین هفته ششم و هفتم بارداری، پس از تقسیم کلواکا به دستگاه ادراری - تناسلی در سمت (ventrally) و دستگاه آنورکتال در سمت (dorsally)، تشکیل می‌شود. تقسیم ناقص کلواکا منجر به بدشکلی‌های آنورکتال مانند (imperforate anus) و فیستول آنورکتال می‌شود و با رشد ناقص پروستات همراه است.