

· 综 述 ·

慢性前列腺炎与细胞因子关系的研究动态

唐国强 综述,张唯力 审校

(重庆医科大学附属第二医院泌尿外科 400010)

关键词:前列腺炎;细胞因子;前列腺液;精浆

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.22.033

中图分类号:R711.33

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)22-3077-03

前列腺炎是成年男性泌尿生殖系统常见疾病之一,约有 50% 的男性在一生中的某个时期会受到前列腺炎的影响^[1]。虽然前列腺炎不是一种直接威胁生命的疾病,但是它严重影响患者的生活质量。其中,慢性前列腺炎(chronic prostatitis, CP)更为多见,有资料显示 CP 患者占有所有前列腺炎患者的 60%~80%^[2]。1995 年美国国立卫生院将前列腺炎分为 4 型,CP 是该分类方法中的 II 型慢性细菌性前列腺炎(chronic bacterial prostatitis, CBP)和 III 型慢性前列腺炎/慢性骨盆疼痛综合征(chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome, CP/CPPS),其中 III 型又分为 III a(炎症性 CPPS)和 III B(非炎症性 CPPS)2 种亚型。目前,其病因和发病机制尚未完全阐明,因此许多患者没有得到及时有效的治疗。近年来,随着免疫学和分子生物学的发展,许多学者开始研究免疫反应与前列腺炎发病的关系,认为免疫因素在 CP 的发生发展过程中可能起着重要作用^[3-4]。有研究显示慢性前列腺炎患者的前列腺液和/或精浆和/或组织中可出现某些细胞因子水平的变化^[5-7]。现将相关的细胞因子与 CP 的研究进展综述如下。

细胞因子是免疫细胞和炎症细胞产生的调节局部和全身免疫反应的小分子蛋白,主要以自分泌和旁分泌产生^[8]。目前,18 种细胞因子以白细胞介素(interleukin, IL)命名,其他细胞因子仍以其最初生物学效应命名,如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)。目前,已发现的细胞因子总数超过 30 种^[9]。依据其在炎症和(或)感染中所起的作用,细胞因子可分为 3 类:前炎症细胞因子、抗炎细胞因子、调节性细胞因子。前炎症细胞因子在组织的炎症反应过程中起促进作用,包括 IL-8、TNF- α 、IL-1 β 、IFN- γ 、IL-12 和 IL-18 等。抗炎细胞因子可抑制炎症反应、促进组织修复和再生,其包括 IL-4、IL-6、IL-10、IL-11、IL-13、IL-1 α 、TGF- β 等。调节性细胞因子促进细胞的增值和分化,并且常参与对免疫细胞的调节,如淋巴细胞和肥大细胞,主要以 IL-2 为代表^[10-11]。细胞因子在炎症反应中起着重要作用,炎症在感染、损伤、毒素、免疫源等始动因素的作用下产生前炎症细胞因子(TNF- α 、IL-1 β 等),前炎症细胞因子通过增加趋化因子(IL-8 和 ENA-78)、环加氧酶 2(COX-2)及诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和细胞黏附分子的表达,引起全身炎症反应。这些表达产物通过各自的机制对机体组织造成损伤并导致疼痛,抗炎细胞因子通过抑制前炎症细胞因子的活性来抑制炎症的发展,因此抗炎细胞因子与前炎症细胞因子间的平衡将影响炎症的过程及转归^[12]。

1 前炎症细胞因子

1.1 IL-8 IL-8 是一种相对低分子量强效的前炎症细胞因子,主要由单核巨噬细胞、成纤维细胞、内皮细胞和多种上皮细胞产生,其主要功能是诱导中性粒细胞和单核细胞向炎症部位聚集和调节白细胞黏附分子的表达,诱导局部炎症反应中白细

胞的趋化活性,引起局部组织炎症和损伤,此外对嗜碱性粒细胞和活化的 T 淋巴细胞亦有趋化活性。

Hochreiter 等^[13]研究发现 II 型、III a 型 CP 及无症状型前列腺炎患者组前列腺液中前炎症细胞因子 IL-8 水平明显高于对照组、前列腺增生组和 III b 型前列腺炎患者组。Paulis 等^[14]在对 207 例 CP 患者前列腺液及精浆中细胞因子水平的研究中发现,IL-6、IL-8 在 CBP 及 III a 型前列腺炎患者中水平升高,而在 III b 型前列腺炎患者及健康对照组中不升高,并认为 IL-6、IL-8 是诊断和评价 CBP 治疗效果的较佳指标。Khadra 等^[15]发现患者 CPPS 患者精浆中 IL-8 水平显著高于健康对照组,而尿液中 IL-8 水平在两组中则无明显不同。Penna 等^[2]检测了 CP 患者精浆中细胞因子 IL-8 的水平,发现患者精浆中 IL-8 的水平较健康对照组明显升高,且 III a 型患者精浆中 IL-8 含量高于 III b 型患者。在上述研究中,作者发现精浆中 IL-8 水平与患者症状评分明显正相关,并认为 IL-8 可能参与了 CP/CPPS 的发病,IL-8 水平可能有助于临床上对 CP/CPPS 的诊断。Penna 等的研究还提示精浆中 IL-8 的水平有助于慢性前列腺炎的分类。不过也有研究显示 CP 患者组精浆中 IL-8 水平与健康对照组比较并无明显不同^[16]。周明连等^[17]检测了 32 例 CP 患者进行治疗前后血清中高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、IL-8 和 TRF- α 水平的变化,发现治疗 CP 患者血清 hs-CRP、IL-8 和 TNF- α 水平均高于正常人组,经治疗 2 个月后与正常人组比较则差异无统计学意义。因此认为,检测 CP 患者血清水平的变化,可作为病情及预后评价的重要指标。

1.2 TNF- α 和 IL-1 β TNF- α 主要由活化的单核巨噬细胞产生,其主要作用于内皮细胞,增加某些黏附分子的表达,从而促进炎症细胞黏附、游走、浸润和促进巨噬细胞释放炎症递质而产加炎症反应。IL-1 β 在炎症和组织修复中有潜在作用,通过诱导黏附分子的表达参与免疫反应,如内皮细胞上的 E 选择素,当内皮细胞黏附分子表达增多,导致前列腺内皮细胞上的白细胞黏附增多,从而增多的白细胞移入发炎的前列腺组织中。

Alexander 等^[18]发现,在 CPPS 患者的精浆中前炎症细胞因子 TNF- α 和 IL-1 β 水平呈显著高于健康对照组,并且精浆中 TNF- α 和 IL-1 β 两者的水平显著正相关,认为精浆中的前炎症细胞因子水平可能为 CP 的临床诊断提供了一个客观的指标。作者还发现患者前列腺液中细胞因子与白细胞计数无相关性。Nadler 等^[19]研究了 CPPS 患者前列腺液中前炎症细胞因子 TNF- α 和 IL-1 β 的水平,发现 CPPS 患者中两种细胞因子的水平显著高于健康对照组,炎症性 CPPS 及无症状型前列腺炎患者中 IL-1 β 检出率为 90%,而在良性前列腺增生组患者及非炎症性 CPPS 患者对照组则难以检测出,且 TNF- α 水平在炎症性 CPPS 及无症状型前列腺炎患者最高,IL-1 β 两者

的水平有一定相关性,但白细胞水平与细胞因子不相关。Alexander 等^[18]与 Nadler 等^[19]的研究提示,利用前列腺分泌物中白细胞计数对有症状的前列腺炎患者分类并不十分合理,炎症的严重性不一定与症状相关。刘颖等^[20]在对慢性非细菌性前列腺炎(chronic abacterial prostatitis, CAP)大鼠的研究中发现,PPAR- γ 在正常 SD 大鼠中几乎没有表达,而在前列腺炎模型组中表达明显增强;免疫组织化学法结果显示正常对照组大鼠前列腺组织内 IL-1 β 和 TNF- α 均为阴性表达;前列腺炎模型组前列腺上皮细胞胞浆内 IL-1 β 和 TNF- α 呈强阳性表达;前列腺炎吡格列酮(PPAR- γ 配体噻唑烷二酮类药物)治疗组前列腺上皮细胞胞浆内 IL-1 β 和 TNF- α 表达水平较前列腺炎模型组明显下降。因此认为 PPAR- γ 可能参与了前列腺炎的发病过程,且其激动剂能够有效减轻炎症程度。杨镒缸等^[21]用苯甲酸雌二醇成功诱导 SD 大鼠 CAP 动物模型,通过免疫组化法检测 ICAM-1、TNF- α 在各组大鼠前列腺组织中的表达,发现 CAP 模型组大鼠前列腺上皮细胞胞浆内 ICAM-1、TNF- α 表达强度显著高于正常对照组;CAP 加雷公藤多苷治疗组上皮细胞胞浆内 ICAM-1、TNF- α 呈弱阳性表达,与 CAP 模型对照组相比表达明显较弱,因此认为,ICAM-1、TNF- α 可能参与了 CAP 发病过程,雷公藤多苷可能是临床治疗 CAP 的一种新的选择。何韵等^[22]应用苯甲酸雌二醇成功诱导 SD 大鼠 CAP 动物模型,发现 CAP 模型组前列腺组织 TNF- α 、MMP-9、COX-2、P-38 蛋白表达量显著高于正常对照组;正常对照组 p38mRN 的表达为 CAP 模型组 37.3%。认为在大鼠 CAP 中 p38MAPK 信号转导途径被激活,细胞因子 TNF- α 、MMP-9、COX-2 的表达可能是通过 p38MAPK 调节。

2 抗炎症细胞因子

2.1 IL-4 IL-4 是一种由活化的 T 细胞产生的细胞因子,以往称为 B 细胞生长因子 1。IL-4 可以活化细胞毒性 T 细胞,是典型的由 Th2 细胞产生的细胞因子,对于 T、B 淋巴细胞的发育及驱动体液免疫反应和产生抗体都是十分重要的。

Harris 等^[23]用雌激素成功诱导 Wistar 大鼠 CAP 动物模型,发现 IL-4 的转录水平明显增高。杨士杰等^[24]检测了慢性前列腺炎患者前列腺液中 IL-4 水平,发现患者组和健康对照组间前列腺液中 IL-4 含量无明显统计学差异,IL-4 水平与前列腺炎症状间亦无相关关系,并认为前列腺炎的局部免疫反应不是以体液免疫为主的,IL-4 在前列腺炎的发病过程中不起主导作用,其作用可能仅是细胞因子间网络样调节作用的一部分。李树平等^[7]用 ELISA 法检测了 CAP 患者血清和前列腺液中 IL-4,发现 CAPI 组(前列腺液白细胞大于或等于 10 个/HP,卵磷脂小体小于或等于++)血清中 IL-4 含量与对照组间差异有统计学意义,而前列腺液中 IL-4 含量在 CAP I 组、CAP II 组(前列腺液白细胞小于 10 个/HP,卵磷脂小体小于或等于++)、健康对照组间差异无统计学意义,因此认为测定血清中 IL-4 含量有助于 CAP 的分型诊断。

2.2 IL-6 IL-6 是在炎症反应中具有重要作用的细胞因子,它可促进 B 细胞分化产生抗体(作用较 IL-4 迟),促进 T 细胞增殖和 IL-2 的产生,IL-6 下调 IL-1 和 TNF- α 等前炎症细胞因子的合成,促进糖皮质激素和可溶性 TNF 受体释放,此外 IL-6 还抑制 GM-CSF、INF- γ 等前炎症细胞因子的产生。

Miller 等^[25]测定了慢性前列腺炎患者精浆 NGF 和 IL-6 的水平,并与 IL-8、INF- γ 、IL-2 和 IL-10 比较,结果显示,NGF 和 IL-10 与疼痛严重程度呈正相关,IL-6 水平与疼痛程度呈负相关,IL-6、IL-8 在炎症过程中诱导 IL-10 的表达,IL-10 表达

的增高导致 NGF 表达增高,而 NGF 直接导致了患者的疼痛。Stancik 等^[26]对 109 例 CPPS 患者进行了抗生素治疗,治疗前有 86 例患者精液中和 37 例患者手淫后尿液中 IL-6 水平增高,经抗生素治疗后,患者精液、尿液中 IL-6 水平显著降低。因此认为,CPPS 患者有细菌感染的特征,患者精液和手淫后尿液中 IL-6 水平是诊断和评价 CPPS 疗效的有效指标。

2.3 IL-10 IL-10 是由 T 细胞特别是 Th2 细胞产生的细胞因子,单个核吞噬细胞、活化的 B 细胞及其他细胞也能产生,是人类免疫应答中已发现的最重要的抗炎症因子,它是一种多效应的细胞因子,作用于不同细胞上可以出现免疫抑制、免疫刺激和抗炎效应。

He 等^[27]研究了 CP 患者前列腺分泌物中 IL-2、IL-10 和 TNF- α 发现,II 型和 IIIa 型患者前列腺液中 IL-10、TNF- α 显著高于 IIIb 患者和健康对照组,且 TNF- α 水平与白细胞计数呈正相关,IL-10 水平与 NIH-CPSI 评分呈正相关,提示 IL-10、TNF- α 可能在慢性前列腺炎的发生、发展中起着重要作用,并且前列腺液中 IL-10、TNF- α 的水平可能有助于区分 II 型、III A 型慢性前列腺炎。这与 Miller 等^[6]的研究相似。Miller 等研究了 IL-2、IL-10、TNF- α 和 INF- γ 间的相互关系发现,在 CPPS 患者的精浆中 IL-10、INF- γ 和 IL-2 水平明显高于健康对照组,并且前细胞因子 IL-8 水平与抗炎细胞因子 IL-10 水平呈负相关;研究还发现患者 IL-10 水平越高,患者疼痛症状越严重。两者的研究提示,IL-10 水平是评价 CP 疗效的一个很好指标,对于 CP 患者疼痛症状的治疗,阻断 IL-10 可能是一个非常有价值的研究。王洪志等^[28]用苯甲酸雌二醇成功诱导 SD 大鼠 CAP 动物模型,并检测了 IFN- γ 、TNF- α 、IL-10 水平,发现 CAP 组明显高于对照组,认为这些炎症因子参与了前列腺炎的发生、发展及转归,自身免疫异常可能是 CAP 发病机制之一。有趣的是王晓荣等^[6]检测了 CAP 患者精浆中细胞因子 IL-2、IL-6、IL-8、IL-10 和 TNF- α 的水平,发现 III A 型和 III B 型组患者与健康对照组比较,精浆中 IL-2、IL-6、IL-8 和 TNF- α 含量显著升高,而 IL-10 水平明显降低。Bai 等^[29]用流式细胞仪测定 69 名 CP/CPPS 患者和对照组 25 名健康者的血清细胞因子,结果显示,CP/CPPS 患者的 TNF- α 显著升高,转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) 显著下降,IL-6 少量升高及 IL-10 少量下降。Khadra 等^[15]研究发现,CPPS 患者精浆中 IL-8 水平显著高于健康对照组,而 IL-10 在 CPPS 患者精浆中则未检测到。

3 调节性细胞因子

IL-2 主要是由激活的 T 淋巴细胞分泌的调节性细胞因子,IL-2 可促进 T 细胞、NK 细胞及 LAK 细胞的增值和定向分化。

理论上,前炎症细胞因子的增多将导致抗炎症细胞因子分泌的增加以抑制过度炎症反应,并且会导致调节性细胞因子增加,以达到各细胞因子间的平衡。He 等^[27]的研究表明,II 型和 III a 型 CP 患者前列腺液中前炎症细胞因子 TNF- α 和抗炎症细胞因子 IL-10 显著高于 III b 患者和健康对照组。然而,各型 CP 患者调节细胞因子 IL-2 水平均低于健康对照组,但仅 II 型与健康对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),且 IL-10 与 IL-2 水平低度负相关。作者认为这可能是由于细胞因子的产生在机体免疫应答中不是一个连续的过程,也不与免疫反应同步。然而也有研究显示,慢性前列腺炎患者精浆中 IL-2 水平与健康对照组比较含量显著升高^[6,17]。

4 小 结

综上所述,CP 患者精浆和前列腺液中确实存在细胞因子

水平的变化,提示细胞因子可能参与 CP 的发病,并在其病程演变中发挥着重要作用。但目前各细胞因子水平在 CP 患者精浆和前列腺液中的变化,以及各细胞因子在 CP 中所起的作用,国内外各学者的报道尚不完全一致,存在争议,因此慢性前列腺炎与细胞因子的关系尚值得进一步研究。

参考文献:

- [1] 那彦群,孙光. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:120.
- [2] Penna G, Mondaini N, Amuchastegui S, et al. Seminal plasma cytokines and chemokines in prostate inflammation; interleukin 8 as a predictive biomarker in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and benign prostatic hyperplasia[J]. *Eur Urol*, 2007, 51(2):524.
- [3] Batstone GR, Doble A, Gaston JS. Autoimmune T cell responses to seminal plasma in chronic pelvic pain syndrome (CPPS)[J]. *Clin Exp Immunol*, 2002, 128(2):302.
- [4] Motrich RD, Maccioni M, Molina R, et al. Reduced semen quality in chronic prostatitis patients that have cellular autoimmune response to prostate antigens[J]. *Hum Reprod*, 2005, 20(9):2567.
- [5] 何乐业,王勇,龙智. 慢性前列腺炎患者 EPS 中 IL-2、IL-10 和 TNF- α 表达的临床意义[J]. *中国男科学杂志*, 2009, 23(2):38.
- [6] 王晓荣,陈宪,程献,等. 精浆中细胞因子水平与慢性非细菌性前列腺炎的相关性分析[J]. *临床和试验医学杂志*, 2009, 9(8):73.
- [7] 李树平,孟双艳,李锐. 慢性非细菌性前列腺炎患者血清和前列腺液 4 种细胞因子检测及意义[J]. *中华男科学杂志*, 2006, 12(1):25.
- [8] Arai K, Lee F, Miyajima A, et al. Cytokines: coordinators of immune and inflammatory responses [J]. *Annu Rev Biochem*, 1990, 59(10):783.
- [9] Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis[J]. *Am J Surg*, 1998, 17(1):76.
- [10] Raeburn CD, Sheppard F, Barsness KA, et al. Cytokines for surgeons[J]. *Am J Surg*, 2000, 183(3):268.
- [11] Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines[J]. *Chest*, 2000, 117(4):1162.
- [12] Jang TL, Schaeffer AJ. The roles of cytokines in prostatic secretion[J]. *World J Urol*, 2003, 21(2):95.
- [13] Hochreiter WW, Nadler RB, Koch AE, et al. Evaluation of the cytokines interleukin-8 and epithelial neutrophil activating peptide 78 as indicators of inflammation in prostatic secretions[J]. *Urology*, 2000, 56(6):1025.
- [14] Paulis G, Conti E, Voliani S, et al. Evaluation of the cytokines in genital secretions of patients with chronic prostatitis[J]. *Arch Ital Urol Androl*, 2003, 75(4):179.
- [15] Khadra A, Fletcher P, Luzzi G, et al. Interleukin-8 levels in seminal plasma in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and nonspecific urethritis[J]. *BJU Int*, 2006, 97(5):1043.
- [16] Miller LJ, Fischer KA, Goralnick SJ, et al. Interleukin-10 levels in seminal plasma; implications for chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome[J]. *J Urol*, 2002, 167(2 Pt 1):753.
- [17] 周明连,罗健,孙家宏,等. 慢性前列腺炎患者治疗前后血清 hs-CRP、IL-8 和 TNF- α 检测的临床意义[J]. *放射免疫学杂志*, 2009, 22(5):468.
- [18] Alexander RB, Ponniah S, Hasday J, et al. Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome[J]. *Urology*, 1998, 52(5):744.
- [19] Nadler RB, Koch AE, Calhoun EA, et al. IL-1-[beta] and TNF-[alpha] in prostatic secretions are indicators in the evaluation of men with chronic prostatitis[J]. *J Urol*, 2000, 164(1):214.
- [20] 刘颖,张唯力,谭丹. PPAR- γ 配体治疗慢性非细菌性前列腺炎的实验研究[J]. *中国男科学杂志*, 2008, 22(5):10.
- [21] 杨镒缸,张唯力,欧阳洁. 雷公藤多苷对 CAP 大鼠 ICAM-1、TNF- α 表达的影响[J]. *中国男科学杂志*, 2007, 21(4):24.
- [22] 何昀,张唯力,毕杨,等. p38 丝裂原活化蛋白酶在大鼠非细菌性前列腺炎模型中的表达[J]. *中国男科学杂志*, 2008, 22(12):10.
- [23] Harris MT, Feldberg RS, Lau KM, et al. Expression of proinflammatory genes during estrogen-induced inflammation of the rat prostate[J]. *Prostate*, 2000, 44(1):19.
- [24] 杨士杰,孙新成,李文平. 前列腺液中 IL-4 与慢性非细菌性前列腺炎的关系[J]. *河北医学*, 2003, 9(11):961.
- [25] Miller LJ, Fischer KA, Goralnick SJ, et al. Nerve growth factor and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome[J]. *Urology*, 2002, 59(4):603.
- [26] Stancik I, Plas E, Juza J, et al. Effect of Antibiotic Therapy on Interleukin-6 in Fresh Semen and Postmasturbation Urine Samples of Patients with Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome[J]. *Urology*, 2008, 72(2):336.
- [27] He L, Wang Y, Long Z, et al. Clinical significance of IL-2, IL-10, and TNF-alpha in prostatic secretion of patients with chronic prostatitis[J]. *Urology*, 2010, 75(3):654.
- [28] 王洪志,刘朝东,韦超. IFN- γ 、TNF- α 和 IL-10 在慢性非细菌性前列腺炎大鼠中的表达及意义[J]. *重庆医科大学学报*, 2009, 34(9):1187.
- [29] Bai J, Wang S, Liu J, et al. Characterization of circulating CD4⁺CD25^{high} regulatory T cells in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome [J]. *Urology*, 2010, 75(4):938.