

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.02.033

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.02.033>

慢性前列腺炎炎症标志物的差异性表达在其临床诊断中的作用

周宏 综述 赵维明 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院泌尿外科三科, 哈尔滨 150000)

[摘要] 慢性前列腺炎(chronic prostatitis, CP)是中青年男性的常见病之一,其病因与发病机制尚未明确,故在其诊断和有效治疗方面仍面临着诸多难题。随着近年来国内外对CP炎症标志物的研究不断深入,某些在CP患者中差异性表达的生物标志物已应用于临床与科研,这或将为CP的筛选和诊断提供有效的工具及为开发靶向治疗提供新的思路。

[关键词] 前列腺; 炎症; 诊断; 标志物

Effect of differential expression of chronic prostatic inflammatory markers on its clinical diagnosis

ZHOU Hong, ZHAO Weiming

(Department of Urology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

Abstract Chronic prostatitis (CP) is one of the common diseases in young and middle-aged men. The etiology and pathogenesis of chronic prostatitis are not yet clear, and so many problems are encountered in its diagnosis and effective treatment. In recent years, domestic and international research on inflammatory markers of chronic prostatitis deepening, some biomarkers that are differentially expressed in patients with chronic prostatitis have been used in clinical and scientific research, which may be the screening of chronic prostatitis diagnosis provides an effective tool as well as providing new ideas for developing targeted therapies. This article reviews the progress of some biomarkers and chronic prostatitis.

Keywords prostate; inflammation; diagnosis; markers

临床上,慢性前列腺炎(chronic prostatitis, CP)患者主诉症状多且无特异性,在临床诊断中主观性较强。目前,前列腺液中WBC>10个/HP、卵磷脂小体数量减少对CP有诊断意义。胞质内含有吞噬的卵磷脂小体或细胞碎片等成分的巨噬细胞是前列腺炎的特有表现。虽然近些年的

研究已发现前列腺炎的不同参数,例如前列腺钙化、前列腺体积、下尿路症状(lower urinary tract symptoms, LUTS)严重性、急性尿潴留概率及精液参数等,但其特异性诊断指标仍缺乏。研究^[1]显示:某些生物标志物可作为CP诊断的特异性诊断指标。本文就近年研究中CP的某些炎症标志物

收稿日期 (Date of reception): 2017-11-16

通信作者 (Corresponding author): 赵维明, Email: zwm1969001@163.com

作一综述。

1 免疫因子

研究^[2-3]显示:免疫因素在CP的发生、发展和病程演变中发挥重要作用,前列腺疾病患者体内可出现某些细胞因子的水平变化,如IL-2, IL-6, IL-8, MCP-1, TGF- β 等,这些细胞因子与CP关系密切,表明CP(III型)可能是一种自身免疫性疾病,通过检测某些免疫因子的异常表达有助于明确CP的诊断。随着现代实验研究与临床研究的深入,一些新的免疫因子被发现,这或许会为CP的诊疗提供新的方法。

CD-163分子是一种表达于巨噬细胞的受体蛋白,与人体多种免疫机制相关,对正常生理活动具有重要作用,也与多种疾病的发生、发展联系紧密^[4],是一种被广泛研究的分子。Yamamichi等^[5]研究了前列腺炎患者前列腺穿刺活检标本中的免疫系统相关生物标志物,如IL-6(体液免疫)、CD-3(作为T淋巴细胞标志物)和CD-163(作为巨噬细胞标志物)的表达与CP症状评分之间的相关性。结果显示:在前列腺炎患者的CP症状指数(NIH-CPSI)评分中,CD-163(巨噬细胞)与前列腺炎症状(疼痛或不适)有关;然而,对照组患者症状评分与免疫相关标志物表达无明显相关性。结果表明:与免疫系统(巨噬细胞)相关的CD-163分子的表达与前列腺炎患者的症状(疼痛或不适)相关,且CD-163可能是一种潜在的可用于CP中疼痛或LUTS评分的重要免疫系统相关生物标志物,这些免疫因子或许会成为诊断前列腺炎的重要标志物。

CD-64分子是一种表达于单核巨噬细胞、树突细胞等细胞表面的跨膜糖蛋白,参与免疫球蛋白G(IgG)的免疫活动。中性粒细胞在机体处于正常状态时几乎不表达CD-64。当机体受到感染时,CD-64在中性粒细胞表面的表达可迅速升高,在机体防御细菌感染中起到关键作用。CD-64表达增加是中性粒细胞活化的重要标志之一,可作为诊断感染性疾病的一项良好指标。Qian等^[6]从116例CP患者与27例正常对照中收集前列腺液样品,用流式细胞术与单克隆抗体进行WBC CD-64表达测定。结果显示:病原体组(尤其是拟葡萄球菌与金黄色葡萄球菌)WBC CD-64表达水平明显高于正常组。流式细胞仪比细菌培养更能快速、准确地检测前列腺中WBC CD-64的表达,说明前列腺液中WBC表达CD-64与细菌感染相关,WBC CD-64可作为细菌性CP早期诊断的标志物。

免疫因子是在诸如免疫防御和繁殖等许多生物学条件中起关键作用的细胞信使,通过检测免疫因子,可对前列腺疾病风险程度进行评估。研究免疫因子与前列腺感染/炎症患者发病机制之间的关系可为CP的诊断与监测治疗提供一个平台。

2 精浆蛋白

由于与前列腺炎相关的症状在位置、严重程度、持续时间及类型上都极为不同,虽然可通过症状调查问卷、直肠检查、尿液培养及前列腺分泌物等多种方法诊断前列腺炎,却没有一项或几项指标能够准确诊断前列腺炎或监测治疗效果。诊断前列腺炎的一种可能的方法是检测液体中与疾病相关的生物标志物,精浆是寻找这种前列腺炎标志物的极佳液体。由于前列腺会分泌产生相当大比例的精浆蛋白,且已有研究^[7]证实:炎性蛋白与细胞因子具有作为前列腺炎生物标志物的潜力,因此前列腺炎患者的精浆中可能含有明显不同浓度的特异性蛋白质可作为前列腺炎的蛋白质生物标志物,用于诊断前列腺炎和监测患者对治疗的反应。

Kagedan等^[8]将研究对象分成精浆蛋白质组(确诊为前列腺炎的男性)与对照组(可育的健康男性),使用质谱法对两组精浆蛋白质进行鉴定,确定了59个在前列腺炎患者的精浆中显著差异表达的蛋白质,与对照组相比,其中33个蛋白质表达水平显著增加,26个蛋白质表达水平下降,这些在前列腺炎患者精浆中增加或减少的蛋白质可能具有作为前列腺炎生物标志物的潜力。Rokka等^[9]使用质谱法评估前列腺炎患者与中青年健康对照组的精浆蛋白表达差异,汇总分析了4例前列腺炎患者(4个池)、3个青年对照组(1个池)和3个中年对照组(1个池)的精浆蛋白样品。在所鉴定的349个蛋白质中,有16个在2个对照池之间差异性表达。与中年对照相比,前列腺炎池中的5种蛋白质上调或下调。与青年、中年对照相比,前列腺炎样品中孕激素相关子宫内膜蛋白(PAEP)过度表达,结果表明:PAEP是一种潜在的可用于慢性前列腺炎诊断的精浆标志物。

前列腺炎通过某种机制影响精浆蛋白的异常表达,或两者之间相互影响共同促进疾病发生、发展。分析并研究炎症与异常表达蛋白之间的关系,这或许会为前列腺炎患者的诊疗开启一个新起点。

3 自噬蛋白 p62 与 LC3B 的表达

自噬是一种高度保守的进化过程, 参与许多细胞内稳态过程, 使细胞在饥饿和压力条件下维持大分子合成与能量平衡。因此, 诱导自噬可发挥其抗衰老与抑癌作用。自噬标志是指自噬体(双膜胞质液泡)形成, 其中蛋白质和细胞器被吸收, 与溶酶体融合后降解。自噬由一系列相关基因调控, 特别是两类泛素共轭体系(ATG12-ATG5-ATG16与ATG8)对自噬体的形成至关重要。其中ATG8(LC3B)是一种应用最为广泛的人类同源染色体, 是监测这一过程的标志物^[10]。自噬是一个高度选择性的过程, 通过与自噬机制相互作用并识别配体结合的货物的受体来实现。一种最好的研究受体p62通过LC3B相互作用而定位于自噬体, 且由自噬溶酶体系统不断降解, 因此自噬抑制可导致p62阳性聚集体的积累。已有研究^[11-12]表明: 在某些疾病中炎症基因和细胞因子水平及几种炎症途径的激活受自噬激活/失活的影响。

基于以上研究, De Nunzio等^[13]提出, 自噬可能在CP细胞免疫应答中发挥作用, 对随后的前列腺炎炎症产生影响, 并以此为基础评估了自噬与前列腺炎炎症及前列腺炎与自噬标志p62, LC3B表达的关系, 将表现为一系列经尿道前列腺切除(TURP)前列腺炎的标本纳入研究并进行统计分析, 根据CP的标准化分类定义炎症浸润, 并计算炎症评分(IS评分), 过往有研究^[14]证实: 前列腺炎具有高IS评分; 因此, 他们对高百分比p62或LC3B及低百分比p62或LC3B分别做出了定义。结果表明: 与IS评分较低的患者相比, 高IS评分的患者具有较高的p62百分比和较低的LC3B百分比; 在多变量分析中, p62与LC3B表达是高IS的独立预测因素。在明显炎症浸润的情况下, 前列腺细胞中自噬被抑制(高IS评分), 同时可观察到p62的高表达与低水平的LC3B, 尤其是p62的阳性表达使前列腺炎的严重风险增加了10倍, 这证实了患者自噬失活在炎症反应中的潜在作用。因此, 通过不同未知机制抑制自噬可增加促炎基因/细胞因子的表达或抑制抗炎基因/细胞因子的表达来激活前列腺中的炎症反应。

4 前列腺小体外泌蛋白

前列腺小体是由人类前列腺上皮细胞分泌, 然后进入前列腺液和尿液的一种亚细胞结构, 具有广泛的生理作用^[15]。前列腺小体蛋白属于外泄蛋白(prostatic small body leak protein, PSEP), 成

分多达百余种, 是存在于正常人尿液中的前列腺蛋白质。研究^[16]显示: CP患者的尿液中PSEP含量明显升高, 可达到诊断CP的目的。

近年来, 国内外专家设计并实施了一系列研究^[17-19], 对CP患者尿液与正常人尿液标本采用PSEP检测试剂盒进行PSEP检测, 运用灵敏度、特异度和总符合率等指标, 比较CP患者与对照组正常人尿液PSEP以及PSEP检测试剂和临床诊断标准的差异, 并评估PSEP作为CP诊断标志物的临床价值。研究结果显示: CP患者尿液中PSEP含量明显高于对照组, 差异有统计学意义; PSEP检测试剂对CP诊断的灵敏度高、特异性强、稳定性好, 并与临床诊断标准具有良好一致性。

前列腺在炎症状态下显著差异性表达外泌蛋白, 可通过尿液检测达到早期诊断CP的目的, 因此CP患者尿液中PSEP可作为CP临床辅助诊断指标, 具有较好的临床应用前景。

5 平均血小板体积

血小板体积是血小板功能与活化的指标, 通过测量平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)可确定血小板活性和聚集能力。近年来已有研究^[20-22]表明: MPV可作为诊断一些疾病的炎症标志物。Karaman等^[23]对良性前列腺增生(benign prostate hyperplasia, BPH)外科手术标本中诊断为前列腺炎的96例患者进行回顾性研究, 对前列腺组织的炎症进行炎症程度和侵袭性评分, 并评估MPV、总前列腺特异性抗原(tPSA)、游离前列腺特异性抗原(fPSA)、f/t PSA比值、复合前列腺特异性抗原(cPSA)及炎症程度与侵袭性之间的相关性。根据手术标本炎症程度和侵袭程度将前列腺炎患者炎症级别分为低中等级和高等级两组, 研究结果显示: 低中等级组和高等级组tPSA分别为 8.5 ± 11.5 , 11.3 ± 14.8 ; fPSA分别为 1.7 ± 1.9 , 2.2 ± 2.6 ; f/t PSA分别为 0.23 ± 0.11 , 0.23 ± 0.12 ; cPSA分别为 6.8 ± 9.2 , 9.9 ± 12.9 ; 治疗前MPV值分别为 9.0 ± 1.3 , 8.8 ± 1.1 ; 治疗后MPV值分别为 8.8 ± 1.6 , 8.2 ± 1.0 , cPSA与前、后各组MPV值相比, 差异无统计学意义; 组织病理学分级与患者MPV, PSA, fPSA, f/tPSA比值和cPSA水平无相关性。然而, 各型前列腺炎治疗后MPV值明显下降。因此本研究结果显示: MPV值可作为CP患者的炎症标志物。前列腺炎可能主要通过影响骨髓血小板生成而改变MPV; 某些激素和免疫因子影响血小板生成素细胞成熟及血小板释放进入血液

循环。MPV与CP的相关性机制仍需进一步深入研究, 以期临床诊疗CP开辟新途径。

6 铁蛋白

铁蛋白是机体内一种贮存铁的可溶组织蛋白, 在肝癌、胰腺癌、肺癌等癌症患者体内可升高。过往研究^[24]表明: 铁蛋白与免疫系统有一定程度的关联, 且体内多余的铁可诱导氧化应激和炎症, 血清铁蛋白被认为与广泛的炎症性疾病有关。在此基础上, Chen等^[25]对CP患者的炎症/免疫指标、激素标志物、肿瘤相关蛋白及营养相关变量等综合生化指标进行了调查与研究, 以揭示CP患者潜在的致病因素与生物标志物。结果显示: 炎症/免疫标志物[免疫球蛋白E, 补体(C3, C4), C-反应蛋白, 抗链球菌溶血素和类风湿因子]、激素标志物(骨钙素、睾酮、促卵泡激素及胰岛素)肿瘤相关蛋白(PSA)及营养相关变量(铁蛋白)与CP或其亚型之一呈显著相关, 并提示血清铁蛋白是IIIA型前列腺炎最有价值的独立预测因子; 随着血清铁蛋白水平升高, IIIA型前列腺炎风险增加。血清铁蛋白可能会成为诊断CP的生化标志物。

7 高内皮微静脉样血管

据一项经尿动力学分析患者BPH组织标本的研究^[26]报道: 在BPH标本中可频繁观察到淋巴样聚集体诱导的高内皮微静脉(high endothelial venule, HEV)样血管。HEV样血管的数量不仅与CP的炎症程度呈正相关, 且与BPH相关LUTS的程度呈正相关。评估HEV样血管的数量可用于鉴定CP炎症程度的替代物。

8 结语

CP一直是困扰医师的泌尿科常见疾病, 由于其发病因素复杂多样、诊断方法存在争议、临床治疗时间长及疗效不尽如人意等, 不仅对患者身心造成不良影响, 且每年还要耗费巨大的医疗资源。因此, 分析其流行病学特征、明确病因和发病机制、寻求可行的诊断指标及改善治疗途径是CP研究的重要内容。对CP患者体内潜在的炎症标志物的分析和研究, 可为CP患者提供一种简便可靠、非侵入性、无痛的分子诊断方法, 进而指导临床治疗和监测疗效, 改善患者的生活质量。

慢性炎症是前列腺组织中普遍和广泛存在的慢性疾病, 与良性前列腺增生与前列腺癌的发生、发展相关。随着某些CP生物标志物的发现与研究, 这些生物指标的异常表达或将有助于揭示CP与BPH/LUTS进展及严重程度的相关性机制、评估慢性炎症与前列腺增生患者发生急性尿潴留的危险因素, 及预测炎症与前列腺癌进展的风险程度。

参考文献

- Huang TR, Li W, Peng B. Correlation of inflammatory mediators in prostatic secretion with chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome[J]. *Andrologia*, 2018, 50(2): e12860.
- 刘祎, 陈先国. 慢性前列腺炎相关免疫机制研究进展[J]. *中华男科学杂志*, 2017, 23(7): 652-655.
LIU Yi, CHEN Xianguo. Related immunologic mechanisms of chronic prostatitis: advances in studies[J]. *National Journal of Andrology*, 2017, 23(7): 652-655.
- Dos Santos Gomes FO, Oliveira AC, Ribeiro EL, et al. Intraurethral injection with LPS: an effective experimental model of prostatic inflammation[J]. *Inflamm Res*, 2018, 67(1): 43-55.
- 尚艳楠, 薛江东, 马德慧. CD163分子的研究进展[J]. *中国动物保健*, 2015, 17(4): 68-70.
SHANG Yannan, XUE Jiangdong, MA Dehui. The research progress of CD 163 molecules[J]. *China Animal Health*, 2015, 17(4): 68-70.
- Yamamichi F, Shigemura K, Arakawa S, et al. CD-163 correlated with symptoms (pain or discomfort) of prostatic inflammation[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(3): 2408-2414.
- Qian L, Li S, Zhou Y, et al. Determination of CD-64 for the diagnosis of bacterial chronic prostatitis[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2015, 74(4): 309-312.
- Guo H, Xu YM, Ye ZQ, et al. Heat-shock protein 70 expression in the seminal plasma of patients with chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2010, 13(4): 338-342.
- Kagedan D, Lecker I, Batruch I, et al. Characterization of the seminal plasma proteome in men with prostatitis by mass spectrometry[J]. *Clin Proteomics*, 2012, 9(1): 2.
- Rokka A, Mehik A, Tonttila P, et al. Mass spectrometric identification of diagnostic markers for chronic prostatitis in seminal plasma by analysis of seminal plasma protein clinical samples[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2017, 63(7): 35-39.
- Klionsky DJ, Abdalla FC, Abeliovich H, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy[J]. *Autophagy*, 2012,

- 8(4): 445-544.
11. Shrestha CL, Assani KD, Rinehardt H, et al. Cysteamine-mediated clearance of antibiotic-resistant pathogens in human cystic fibrosis macrophages[J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0186169.
 12. Dai J, Zhang X, Li L, et al. Autophagy inhibition contributes to ROS-producing NLRP3-dependent inflammasome activation and cytokine secretion in high glucose-induced macrophages[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(1): 247-256.
 13. De Nunzio C, Giglio S, Stoppacciaro A, et al. Autophagy deactivation is associated with severe prostatic inflammation in patients with lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(31): 50904-50910.
 14. ZHAO Z, ZHANG J, HE J, et al. Clinical utility of the UPOINT phenotype system in Chinese males with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS): a prospective study[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e52044.
 15. Aalberts M, Stout TA, Stoorvogel W. Prostatomes: extracellular vesicles from the prostate[J]. *Reproduction*, 2013, 147(1): R1-R14.
 16. 曾燕, 张娇, 陈艳华, 等. 前列腺小体外泌蛋白ELISA检测方法的建立和初步评价[J]. *实用医药杂志*, 2015, 32(10): 885-888.
ZENG Yan, ZHANG Jiao, CHEN Yanhua, et al. Establishment of ELISA detection method for prostatic exosomal protein, and its primary evaluation[J]. *Practical Journal of Medicine & Pharmacy*, 2015, 32(10): 885-888.
 17. 邵雪峰. NIH-IIIa型前列腺炎患者前列腺小体外泄蛋白的测定及诊断评价[D]. 苏州: 苏州大学, 2016.
SHAO Xuefeng. Prostate in patients with NIH-IIIa prostatitis excretory protein in the determination and diagnostic evaluation[D]. *Soochow: Soochow University*, 2016.
 18. 邵雪峰, 李晓君, 刘锋, 等. NIH-IIIb型前列腺炎患者尿液前列腺小体外泄蛋白的测定及诊断评价[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2016, 21(11): 861-863.
SHAO Xuefeng, LI Xiaojun, LIU Feng, et al. Detection and diagnostic evaluation of urine prostatic exosomal protein in patients with NIH-IIIb prostatitis[J]. *Journal of Modern Urology*, 2016, 21(11): 861-863.
 19. Li X, Jiang T, Liu F, et al. Clinical evaluation of urine prostatic exosomal protein in the diagnosis of chronic prostatitis[J]. *Urol Int*. 2018;100(1):112-118.
 20. Gasparyan AY, Ayyvazyan L, Mikhailidis DP, et al. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation?[J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 17(1): 47-58.
 21. Saskin H, Ozcan KS, Duzyol C, et al. Are inflammatory parameters predictors of amputation in acute arterial occlusions?[J]. *Vascular*, 2017, 25(2): 170-177.
 22. Kitazawa T, Yoshino Y, Tatsuno K, et al. Changes in the mean platelet volume levels after bloodstream infection have prognostic value[J]. *Intern Med*, 2013, 52(13): 1487-1493.
 23. Karaman H, Karakukcu C, Kocer D. Can mean platelet volume serve as a marker for prostatitis?[J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(10): 1387-1391.
 24. Papp Á, Bene Z, Gáspár I, et al. Decreased VEGF Level Is Associated with Elevated Ferritin Concentration in Bronchoalveolar Lavage Fluid of Children with Interstitial Lung Diseases[J]. *Respiration*, 2015, 90(6): 443-450.
 25. Chen Y, Li J, Hu Y, et al. Multi-factors including inflammatory/immune, hormones, tumor-related proteins and nutrition associated with chronic prostatitis NIH IIIa+b and IV based on FAMHES project[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9143.
 26. Inamura S, Shinagawa T, Hoshino H, et al. Appearance of high endothelial venule-like vessels in benign prostatic hyperplasia is associated with lower urinary tract symptoms[J]. *Prostate*, 2017, 77(7): 794-802.

本文引用: 周宏, 赵维明. 慢性前列腺炎炎症标志物的差异性表达在其临床诊断中的作用[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(2): 433-437. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.02.033

Cite this article as: ZHOU Hong, ZHAO Weiming. Effect of differential expression of chronic prostatic inflammatory markers on its clinical diagnosis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(2): 433-437. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.02.033