

〔文章编号〕 1007-0893(2022)06-0010-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.06.003

血清 TNF- α 和 IL-6 水平与 BPH 伴组织学炎症的关系

熊永高 彭丽红 解绪红 刘小真

(广东医科大学附属佛山高明医院, 广东 佛山 528500)

〔摘要〕 **目的:** 探讨血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素-6 (IL-6) 水平与良性前列腺增生 (BPH) 伴组织学炎症之间的关系。**方法:** 收集 2018 年 1 月至 2021 年 3 月于广东医科大学附属佛山高明医院术后病理诊断为 BPH 伴组织学炎症的 93 例患者作为研究对象, 纳入观察组, 术后诊断为单纯 BPH 患者 31 例纳入对照组, 比较两组患者的血清 TNF- α 、IL-6 水平及前列腺体积 (PV) 差异, 分析观察组患者 TNF- α 和 IL-6 与 PV 关系; 观察组进一步根据炎症严重程度分为轻度组、中度组和重度组, 各 31 例, 比较三组 TNF- α 、IL-6 和 PV 差异, 并分析上述指标与炎症严重程度的关系。**结果:** 观察组患者的血清 TNF- α 、IL-6 水平和 PV 均显著高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组血清 TNF- α 和 IL-6 水平与 PV 均呈正相关 ($r = 0.341, P = 0.000; r = 0.612, P = 0.000$)。血清 TNF- α 、IL-6 水平和 PV 均为重度组 $>$ 中度组 $>$ 轻度组, 组间两两比较的差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。血清 TNF- α 、IL-6 水平及 PV 与炎症严重程度呈显著正相关 ($r = 0.385, P = 0.000; r = 0.554, P = 0.000; r = 0.632, P = 0.000$)。**结论:** 血清 TNF- α 和 IL-6 水平与 BPH 伴组织学炎症之间存在密切关系, 即 TNF- α 和 IL-6 水平越高, PV 越大, 伴组织学炎症越严重。

〔关键词〕 良性前列腺增生; 组织学炎症; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-6; 前列腺体积〔中图分类号〕 R 697⁺.3 〔文献标识码〕 B

The Relationship Between Serum TNF- α and IL-6 Levels and BPH with Histological Inflammation

XIONG Yong-gao, PENG Li-hong, XIE Xu-hong, LIU Xiao-zhen

(Foshan Gaoming District People's Hospital Affiliated to Guangdong Medical University, Guangdong Foshan 528500)

〔Abstract〕 **Objective** To investigate the relationship between serum tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) levels and benign prostatic hyperplasia (BPH) with histological inflammation. **Methods** A total of 93 patients with BPH and histological inflammation diagnosed by postoperative pathology in Foshan Gaoming Hospital Affiliated to Guangdong Medical University from January 2018 to March 2021 were included in the observation group, and 31 patients with BPH alone diagnosed by postoperative pathology were included in the control group. The levels of serum TNF- α and IL-6 and prostate volume (PV) in the two groups were compared, and the relationship between TNF- α and IL-6 and PV in the observation group was analyzed. The observation group was further divided into mild group, moderate group and severe group according to the severity of inflammation, with 31 cases in each group. The differences of TNF- α , IL-6 and PV in the three groups were compared, and the relationship between the above indexes and the severity of inflammation were analyzed. **Results** The serum TNF- α , IL-6 levels and PV in the observation group were significantly higher than those in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Serum TNF- α and IL-6 levels were positively correlated with PV in the observation group ($R = 0.341, P = 0.000; R = 0.612, P = 0.000$). The results of comparison of the levels of TNF- α , IL-6 and PV in serum were severe group $>$ moderate group $>$ mild group, and the pairwise comparison between the two groups, with statistical significance ($P < 0.05$). Serum TNF- α , IL-6 and PV levels were positively correlated with the severity of inflammation ($R = 0.385, P = 0.000; R = 0.554, P = 0.000; R = 0.632, P = 0.000$). **Conclusion** There is a close relationship between serum TNF- α and IL-6 levels and BPH with histological inflammation, namely, the higher the levels of TNF- α and IL-6, the larger the PV and the more severe the histological inflammation.

〔Keywords〕 Benign prostatic hyperplasia; Histologic inflammation; Tumor necrosis factor- α ; Interleukin-6; Prostate volume

〔收稿日期〕 2021 - 12 - 19

〔基金项目〕 佛山市卫生和计生局医学科研项目 (20180419)

〔作者简介〕 熊永高, 男, 主治医师, 主要研究方向是前列腺疾病的诊治。

良性前列腺增生 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 是中老年男性泌尿系疾病中最常见的慢性疾病之一^[1], 该病可使老年人晚年生活质量严重下降, 甚至导致肾功能衰竭, 威胁患者生命^[2]。目前, BPH 发病机制暂无统一论, 随着对 BPH 发病机制的深入研究, 除了发现年龄和睾酮水平的改变是其发生发展的重要因素外, 炎症亦参与其中^[3-5]。研究证实, 正常前列腺组织中仅含有少量 T、B 淋巴细胞, 41%~96% 的 BPH 患者前列腺组织中浸润大量 T 淋巴细胞, 典型 BPH 患者前列腺组织内浸润的 T 淋巴细胞可比正常组织增加 28 倍^[6-7]。前列腺组织内浸润的 T 淋巴细胞通过分泌细胞因子等炎症介质进一步扩大炎症反应^[8]。近年来, 有研究报道 BPH 患者血清细胞因子水平显著高于非前列腺增生者^[9-10]。基于此, 本研究通过比较 BPH 伴组织学炎症患者和单纯 BPH 患者血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 水平和前列腺体积 (prostate volume, PV) 差异, 探讨血清 TNF- α 和 IL-6 水平与 BPH 伴组织学炎症之间的关系, 旨在为 BPH 干预提供有价值的参考指标。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2018 年 1 月至 2021 年 3 月于广东医科大学附属佛山高明医院术后病理诊断为 BPH 伴组织学炎症的 93 例患者作为研究对象, 纳入观察组, 术后病理诊断为单纯 BPH 患者 31 例纳入对照组。其中, 观察组年龄 59~80 岁, 平均 (67.12 ± 12.54) 岁, 对照组年龄 58~78 岁, 平均 (65.44 ± 10.36) 岁, 两组患者的一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。后根据国际前列腺炎组织学分类诊断标准^[11], 观察组进一步根据炎症严重程度分为轻度组、中度组和重度组, 各 31 例。其中, 轻度组年龄 59~77 岁, 平均 (66.31 ± 10.94) 岁, 中度组年龄 59~78 岁, 平均 (68.66 ± 10.47) 岁, 重度组年龄 60~80 岁, 平均 (69.31 ± 10.52) 岁, 三组患者的一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.1.1 纳入标准 所有患者术前均符合 BPH 诊断标准^[12], 经超声及相关实验室检查明确诊断; 均行经尿道前列腺电切术; 术后病理诊断为单纯 BPH 或伴组织学炎症; 临床资料完善; 知情同意本研究, 术前配合抽血检测。

1.1.2 排除标准 1 个月内进行过抗炎治疗者; 1 个月内有下尿路手术史者; 伴有其他急慢性炎症疾病者。

1.2 方法

所有患者均进行血清 TNF- α 和 IL-6 检测; 空腹抽

取肘静脉血 5 mL, 以 3000 r·min⁻¹ 离心 15 min, 留取上层血清, 做好标记放置 -80 °C 冰箱待测。采用酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 测定, TNF- α 和 IL-6 检测试剂盒均购自通秒 (上海) 生物科技有限公司, 严格按照操作说明书操作。

1.3 PV 测量

嘱患者空腹憋尿, 利用彩色多普勒技术, 使用超声诊断仪经直肠测量前列腺最大上下径、左右径、前后径 (cm), 计算 PV, 公式为 PV (mL) = 0.52 × 最大上下径 × 最大左右径 × 最大前后径。

1.4 观察指标

记录并比较两组患者血清 TNF- α 、IL-6 水平和 PV 差异, 分析观察组 TNF- α 和 IL-6 水平和 PV 的关系。观察组进一步根据炎症严重程度分为轻度组、中度组和重度组, 比较三组 TNF- α 、IL-6 和 PV 差异, 并分析上述指标与炎症严重程度的关系。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 18.0 软件进行数据处理, 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验; 分析观察组 TNF- α 和 IL-6 水平和 PV 的关系采用 Pearson 相关分析, 分析上述指标与炎症严重程度的关系采用 Spearman 相关分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血清 TNF- α 、IL-6 水平及 PV 比较

观察组患者的血清 TNF- α 、IL-6 水平和 PV 均显著高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者血清 TNF- α 、IL-6 水平及 PV 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TNF- α /pg·mL ⁻¹	IL-6/pg·mL ⁻¹	PV/mL
对照组	31	10.13 ± 4.74	8.22 ± 3.89	28.34 ± 1.55
观察组	93	13.87 ± 6.32 ^a	11.43 ± 5.17 ^a	46.73 ± 16.22 ^a

注: TNF- α —肿瘤坏死因子- α ; IL-6—白细胞介素-6; PV—前列腺体积。

与对照组比较, ^a $P < 0.05$ 。

2.2 观察组中 TNF- α 和 IL-6 水平与 PV 的关系

Pearson 相关分析结果显示: 观察组中 TNF- α 和 IL-6 水平与 PV 均呈正相关 ($r = 0.341, P = 0.000; r = 0.612, P = 0.000$)。

2.3 观察组中不同炎症严重程度患者 TNF- α 、IL-6 水平及 PV 比较

血清 TNF- α 、IL-6 水平和 PV 均为重度组 > 中度组 > 轻度组, 组间两两比较的差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表2 观察组中不同炎症严重程度患者 TNF- α 、IL-6 水平及 PV 比较 ($n=31, \bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α /pg \cdot mL $^{-1}$	IL-6/pg \cdot mL $^{-1}$	PV/mL
轻度组	10.68 \pm 3.49	8.87 \pm 2.65	36.53 \pm 6.31
中度组	13.64 \pm 3.27 ^b	11.28 \pm 2.88 ^b	45.28 \pm 7.11 ^b
重度组	16.32 \pm 3.14 ^{bc}	14.49 \pm 2.98 ^{bc}	53.31 \pm 9.65 ^{bc}

注: TNF- α —肿瘤坏死因子- α ; IL-6—白细胞介素-6; PV—前列腺体积。

与轻度组比较, ^b $P < 0.05$; 与中度组比较, ^c $P < 0.05$ 。

2.4 血清 TNF- α 、IL-6 水平及 PV 与炎症严重程度的关系

Spearman 相关分析结果显示: 血清 TNF- α 、IL-6 水平及 PV 与炎症严重程度呈显著正相关 ($r = 0.385, P = 0.000; r = 0.554, P = 0.000; r = 0.632, P = 0.000$)。

3 讨论

尽管研究者对 BPH 的发病机制有较多研究, 但具体病因仍不清楚。部分研究显示, 慢性组织炎症在 BPH 发生发展中起重要作用, 前列腺组织中浸润了大量 T 淋巴细胞, 其分泌或释放炎症介质, 进一步刺激前列腺基质及上皮细胞分泌细胞因子, 引起内环境紊乱, 导致前列腺基质细胞和间质细胞增生及组织重塑, 同时募集更多细胞因子浸润前列腺组织内, 扩大慢性炎症反应, 引起局部恶性循环^[3,13-14]。而本研究发现, 血清 TNF- α 和 IL-6 水平与 BPH 伴组织学炎症之间存在密切关系。

TNF- α 是一种促炎细胞因子, 在 BPH 伴组织学炎症中发挥重要作用, 其通过诱导基质细胞促进炎症细胞黏附、浸润, 激活中性粒细胞, 引起白细胞脱颗粒释放氧化自由基和代谢产物, 导致炎症级联反应, 从而损伤前列腺其他细胞, 引起前列腺组织炎症。TNF- α 的促炎作用很可能是通过刺激基质细胞、成纤维母细胞分泌 IL-6 来实现的。IL-6 是炎症细胞因子网络中占据主要位置的炎症因子, 一旦前列腺组织内炎症反应被激活, 基质细胞分泌炎症因子将显著增多, 可造成组织损伤, 修复过程中会形成前列腺增生结节。PV 是目前公认的 BPH 诊断指标, 是疾病进展的危险因素之一。田海军等^[9] 研究结果发现 BPH 患者血清 TNF- α 和 IL-6 水平显著高于非 BPH 者, PV 与 TNF- α 和 IL-6 水平呈显著正相关; 殷虎明等^[15] 研究结果发现 BPH 伴组织学炎症患者 PV 显著高于 BPH 不伴组织学炎症者; 蒋玉清等^[16] 研究结果发现 BPH 合并炎症患者组织中 TNF- α 和 IL-6 的表达吸光度高于单纯 BPH 患者。本研究结果发现 BPH 伴组织学炎症患者血清 TNF- α 、IL-6 水平和 PV 均显著高于单纯 BPH 患者, BPH 伴组织学炎症患者血清 TNF- α 和 IL-6 水平与 PV 均呈显著正相关, 与上述部分研究结果相似^[9,15-16], 提示 BPH 伴组织学炎症血清 TNF- α 、IL-6 水平显著升

高, 且二者水平越高, PV 越大, 二者可能参与了 BPH 伴组织学炎症发生发展。蒋玉清等^[16] 研究结果显示 BPH 合并不同程度炎症中, TNF- α 和 IL-6 表达吸光度以重度炎症升高最显著; 殷虎明等^[15] 研究发现前列腺组织学炎症严重程度与 PV 呈正相关。本研究在比较 BPH 伴不同程度炎症组时发现血清 TNF- α 、IL-6 水平和 PV 均为重度组 > 中度组 > 轻度组, 血清 TNF- α 、IL-6 水平及 PV 与炎症严重程度呈显著正相关, 与上述部分研究结果类似^[15-16], 提示血清 TNF- α 和 IL-6 水平越高, PV 越大, BPH 伴组织学炎症越严重。与田海军等^[9] 不同之处在于研究对象, 其选择的是 BPH 患者, 本研究选择对象细分为 BPH 伴组织学炎症患者和单纯 BPH 患者; 与蒋玉清等^[16] 不同之处在于方法不同, 其选择的方法是免疫组化测量表达吸光度, 本研究采用 ELISA 检测血清含量。

综上所述, 血清 TNF- α 和 IL-6 水平与 BPH 伴组织学炎症之间存在密切关系, 即 TNF- α 和 IL-6 水平越高, PV 越大, 伴组织学炎症越严重。

[参考文献]

- (1) 靳永胜, 宋江虹, 张春莉, 等. 前列腺增生合并慢性炎症的病理研究 (J). 现代泌尿外科杂志, 2016, 21(10): 751-754.
- (2) Langan RC. Benign Prostatic Hyperplasia (J). Prim Care, 2019, 46(2): 223-232.
- (3) 张牙. 慢性组织炎症在前列腺增生中的发病机制及靶向预防探讨 (J). 国际泌尿系统杂志, 2019, 39(3): 532-535.
- (4) Rastrelli G, Vignozzi L, Corona G, et al. Testosterone and Benign Prostatic Hyperplasia (J). Sex Med Rev, 2019, 7(2): 259-271.
- (5) Lloyd GL, Marks JM, Ricke WA. Benign Prostatic Hyperplasia and Lower Urinary Tract Symptoms: What Is the Role and Significance of Inflammation? (J). Curr Urol Rep, 2019, 20(9): 54.
- (6) Bostanci Y, Kazzazi A, Momtahan S, et al. Correlation between benign prostatic hyperplasia and inflammation (J). Curr Opin Urol, 2013, 23(1): 5-10.
- (7) Kramer G, Mitteregger D, Marberger M. Is benign prostatic hyperplasia(BPH)an immune inflammatory disease? (J). Eur Urol, 2007, 51(5): 1202-1216.
- (8) Nunzio CD, Salonia A, Gacci M, et al. Inflammation is a target of medical treatment for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (J). World J Urol, 2020, 38(11): 2771-2779.
- (9) 田海军, 徐冬, 田安然, 等. 血清炎症指标水平与良性前列腺增生的相关性研究 (J). 华南国防医学杂志, 2020, 34(1): 20-22, 31.
- (10) 陈昊, 吴晓鸣. 血清炎症因子、转化生长因子- β 1、前列腺特异抗原及前列腺特异抗原密度在老年前列腺增生患者中

的表达及意义 (J) . 中国老年学杂志, 2018, 38(4): 860-861.

(11) Nickel JC, True LD, Krieger JN, et al. Consensus development of a histopathological classification system for chronic prostatic inflammation (J) . BJU International, 2001, 87(9): 797-805.

(12) 那彦群, 孙则禹, 叶章群, 等. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南 (M) . 北京: 人民卫生出版社, 2013; 436-437.

(13) Bostanci Y, Kazzazi A, Momtahan S, et al. Correlation between benign prostatic hyperplasia and inflammation (J) . Curr Opin Urol, 2013, 23(1): 5-10.

(14) Shigehara K, Sugimoto K, Konaka H, et al. Androgen replacement therapy contributes to improving lower urinary tract symptoms in patients with hypogonadism and benign prostatic hypertrophy: a randomised controlled study (J) . Aging Male, 2011, 14(1): 53-58.

(15) 殷虎明, 李纲, 张学锋, 等. 前列腺组织学炎症程度及血清 hs-CRP 水平与 BPH 患者总前列腺体积、国际前列腺症状评分的关系 (J) . 山东医药, 2016, 56(23): 85-87.

(16) 蒋玉清, 王秀丽, 郭跃先. 促炎性细胞因子在前列腺增生症伴组织学炎症中的表达变化 (J) . 中华实验外科杂志, 2015, 32(10): 2586-2589.

(文章编号) 1007-0893(2022)06-0013-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.06.004

安妥沙星在肺炎大鼠血浆和肺组织中的药动学研究

马椿乔¹ 许惠溢² 刘新云³

(1. 厦门市第五医院, 福建 厦门 361101; 2. 厦门市海沧医院, 福建 厦门 361026; 3. 桂林医学院附属医院, 广西 桂林 541001)

[摘要] **目的:** 比较安妥沙星灌胃给药在肺炎大鼠和正常大鼠血浆和肺组织中的药动学特征差异。**方法:** 取 20 只斯波累格·多雷 (SD) 雄性大鼠, 随机分为对照组和观察组, 各 10 只。其中, 观察组大鼠建立肺炎链球菌模型, 并采用灌胃给药的方式给予安妥沙星。取两组大鼠肺组织和血液, 通过微透析技术对大鼠血液和肺组织同步取样, 以高效液相色谱法 (HPLC) 测定血液和肺组织中的药物浓度, 计算安妥沙星的平均驻留时间、药物消除半衰期和肺组织穿透率。**结果:** 给药后, 观察组大鼠肺组织药物平均驻留时间、药物消除半衰期与血浆比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。但对照组中大鼠肺组织平均驻留时间、药物消除半衰期显著短于血浆, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。且观察组大鼠中安妥沙星对肺组织的平均穿透率显著高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论:** 安妥沙星灌胃给药后肺炎大鼠肺组织中的游离药物浓度高于正常大鼠, 且该药物在肺炎大鼠肺组织的穿透力强于正常大鼠, 因此能够达到清除肺炎链球菌的有效药物浓度。

[关键词] 肺炎链球菌; 安妥沙星; 药动学; 大鼠

[中图分类号] R 945 **[文献标识码]** A

Study on the Pharmacokinetics of Antofloxacin in Plasma and Lung Tissue of Pneumonia Rats

MA Chun-qiao¹, XU Hui-yi², LIU Xin-yun³

(1. Xiamen Fifth Hospital, Fujian Xiamen 361101; 2. Xiamen Haicang Hospital, Fujian Xiamen 361026; 3. Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guangxi Guilin 541001)

[Abstract] **Objective** To compare the pharmacokinetic characteristics of antofloxacin in plasma and lung tissues of pneumonia rats and normal rats. **Methods** 20 Sprague Dore (SD) male rats were randomly divided into a control group and an observation group, with 10 rats in each group. Among them, the rats in the observation group were established streptococcus pneumoniae models, and were given antofloxacin by gavage. Lung tissue and blood of two groups of rats were sampled simultaneously by

[收稿日期] 2022 - 01 - 03

[作者简介] 马椿乔, 男, 主管药师, 主要从事临床药学工作。