

Ⅲ型前列腺炎患者前列腺液中血管活性肠肽和肿瘤坏死因子- α 的表达及意义

刘尊亮, 梁思敏, 唐显力, 刘朝东

(重庆医科大学附属第一医院泌尿外科, 重庆 400016)

【摘要】目的:观察Ⅲ型前列腺炎患者前列腺按摩液(expressed prostatic secretion, EPS)中血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的表达,探讨 VIP 和 TNF- α 对Ⅲ型前列腺炎临床诊断及疗效判定价值。**方法:**Ⅲ型前列腺炎患者 69 例,其中:Ⅲa 型 37 例、Ⅲb 型 32 例,采用 ELISA 法检测 EPS 中 VIP 和 TNF- α 的含量。**结果:**Ⅲa、Ⅲb 组 VIP 含量[Ⅲa 组(51.33 ± 10.63) pg/ml, Ⅲb 组(47.45 ± 7.55) pg/ml]均明显高于正常对照组[(25.95 ± 4.74) pg/ml]; Ⅲa 组 TNF- α 含量[(76.08 ± 15.44) pg/ml]明显高于Ⅲb 组[(27.85 ± 6.43) pg/ml]及正常对照组[(10.30 ± 3.62) pg/ml], Ⅲb 组[(27.85 ± 6.43) pg/ml]明显高于正常对照组[(10.30 ± 3.62) pg/ml], 差异均有统计学意义($P=0.000$)。Ⅲ型前列腺炎患者 VIP 含量变化与慢性前列腺炎症状指数评分呈正相关($r=0.711, P=0.000$); 与国际前列腺症状评分呈正相关($r=0.428, P=0.000$)。**结论:** VIP、TNF- α 在Ⅲ型前列腺炎患者 EPS 中的表达较正常青年男性显著增高, TNF- α 在Ⅲa 组及Ⅲb 组间存在统计学差异。VIP 及 TNF- α 的检测可能为Ⅲ型前列腺炎的临床诊断和治疗评估提供有价值的参考指标。

【关键词】Ⅲ型前列腺炎; 血管活性肠肽; 肿瘤坏死因子- α **【中图分类号】**R697.33**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2012-12-24

Expression and significance of vasoactive intestinal peptide and tumor necrosis factor- α in prostatic secretion of patients with type Ⅲ prostatitis

Liu Zunliang, Liang Simin, Tang Xianli, Liu Chaodong

(Department of Urinary Surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To explore the expression of vasoactive intestinal peptide (VIP) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in expressed prostatic secretions (EPS) of patients with type Ⅲ prostatitis and to discuss the value of VIP and TNF- α in the diagnosis and treatment of type Ⅲ prostatitis. **Methods:** Sixty-nine patients with type Ⅲ prostatitis were investigated including 37 cases of type Ⅲa and 32 cases of type Ⅲb. Levels of VIP and TNF- α were measured by ELISA. **Results:** Contents of VIP in EPS were significantly higher in type Ⅲa and type Ⅲb groups (Ⅲa group: (51.33 ± 10.63) pg/ml; Ⅲb group: (47.45 ± 7.55) pg/ml) than in control group ((25.95 ± 4.74) pg/ml). Contents of TNF- α were significantly higher in type Ⅲa group ((76.08 ± 15.44) pg/ml) than in type Ⅲb group ((27.85 ± 6.43) pg/ml) and control group ((10.30 ± 3.62) pg/ml); significantly higher in Ⅲb group than in control group with statistical differences ($P=0.000$). Contents of VIP were positively related with NIH-chronic prostatitis symptom index ($r=0.711, P=0.000$) and international prostate symptom score ($r=0.428, P=0.000$). **Conclusions:** Contents of VIP and TNF- α are significantly higher in type Ⅲ prostatitis groups than in control group. Differences are existed in TNF- α contents between type Ⅲa group and type Ⅲb. Detection of VIP and TNF- α may provide valuable indicators in the diagnosis and treatment of type Ⅲ prostatitis.

【Key words】type Ⅲ prostatitis; vasoactive intestinal peptide; tumour necrosis factor- α

慢性前列腺炎(chronic prostatitis, CP)是青壮年男性常见临床病症,也是泌尿外科门诊最常见的疾

病之一,而Ⅲ型前列腺炎占 90%以上。Ⅲ型前列腺炎以骨盆或会阴部疼痛不适、尿频、排尿不尽感等排尿症状等为主要特征^[1]。目前,CP 诊断和分类的客观指标相对缺乏,并存在广泛争议,主要依靠:症状、体格检查、细菌学检查及前列腺按摩液(expressed prostatic secretion, EPS)中白细胞及卵磷脂小体计数

作者介绍:刘尊亮, Email: LZL200422@163.com,

研究方向:慢性前列腺炎。

通信作者:刘朝东, Email: chliu315@163.com。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyxh.000089.html>

等。近年研究发现,神经肽类及细胞因子表达水平变化与 CP 存在一定联系,血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)检测是判断神经内分泌和免疫功能状况的重要指标,具有重要的实验室价值。因此,本研究检测了Ⅲ型前列腺炎患者 EPS 中 VIP 及 TNF- α 表达水平变化,以期评价其在Ⅲ型前列腺炎的诊断、分型中的作用和临床意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

连续收集 2012 年 2 月至 2012 年 5 月我院泌尿外科门诊Ⅲ型前列腺炎患者 69 例,所有纳入病例均建立病例随访档案,进行常规体格检查、尿液及 EPS 常规检查、前列腺按摩前后尿培养、国立卫生研究院 CP 症状指数(NIH-chronic prostatitis symptom index, NIH-CPSI)及国际前列腺症状评分(international prostate symptom score, IPSS)问卷调查,并排除:尿路感染、生殖系统炎症、精索静脉曲张、肠易激综合征等相似临床表现疾病。按 NIH 诊断标准分为Ⅲa 型 37 例(年龄 20~41 岁,平均 29.97 岁;病程 6~41 月,平均 17.59 月),Ⅲb 型 32 例(年龄 21~42 岁,平均 28.81 岁;病程平均 17.38 月),同时纳入健康对照志愿者 13 例(26~32 岁,平均 28.31 岁)。3 组研究对象在年龄、病程、症状指数等方面比较差异均无统计学意义($P>0.05$,表 1)。

表 1 临床资料比较

Tab.1 Comparison on clinical data

分组	例数 (<i>n</i>)	年龄(岁)	病程(月)	CPSI 评分	IPSS 评分
Ⅲa 组	37	29.97 ± 5.18	17.59 ± 7.97	19.43 ± 4.87	6.91 ± 2.85
Ⅲb 组	32	28.81 ± 5.20	17.38 ± 10.03	19.00 ± 4.16	7.28 ± 2.44
对照组	13	28.31 ± 1.84	—	—	—
<i>F</i> /t 值		0.793	0.101	0.393	-0.807
<i>P</i> 值		0.456	0.920	0.695	0.423

注:—,无该项指标

1.2 标本收集与处理

患者及志愿者均禁欲 5~7 d,收集尿液及 EPS 前阴茎及尿道外口清洁消毒。收集前列腺按摩前后尿液进行常规检查及细菌培养。以清洁消毒 EP 管分别收集 EPS 0.5~1.5 ml,低温 1 000 g 离心 20 min 取上清液-70 ℃保存以备统一检测。另以清洁玻片取 1 滴 EPS 进行白细胞计数及卵磷脂小体镜检。

1.3 主要试剂和设备

人 TNF- α 酶联免疫试剂盒购自迈强生物制品有限公司(RD 进口分装),人 VIP 酶联免疫试剂盒由优尔生科技股份有限公司提供,低温离心机(SIGMA, USA),37 ℃恒温水浴

箱,全波长酶标仪(芬兰雷勃公司)等。

1.4 标本检测

应用 ELSIA 法检测 EPS 中 TNF- α 及 VIP 含量。严格按照各自 ELSIA 试剂盒说明书操作,并于酶标仪 450 nm 波长读取吸光度(absorbance, A)值。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件处理,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。EPS 中 VIP 及 TNF- α 含量采用单因素方差分析检验,组间两两比较采用 SNK-*q* 法;同时采用 Pearson 相关分析进行相关性分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 各组 EPS 中 VIP 表达水平比较

如表 2 所示:3 组间 EPS 中 VIP 表达水平不同,差异有统计学意义($F=41.018, P=0.000$)。其中Ⅲa 组及Ⅲb 组均较对照组明显增高($P=0.000$);Ⅲa 组较Ⅲb 组差异无统计学意义($P=0.090$)。

表 2 各组 EPS 中 VIP (pg/ml) 含量比较

Tab.2 Comparison on contents of VIP (pg/ml) in ESP of different groups

分组	例数(<i>n</i>)	VIP 含量	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
Ⅲa 组	37	51.33 ± 10.63 ^{a,b}	41.018	0.000
Ⅲb 组	32	47.45 ± 7.55 ^a		
对照组	13	25.95 ± 4.74		

注:a,与对照组相比, $P=0.000$;b,与Ⅲb 组相比, $P=0.090$

2.2 各组 EPS 中 TNF- α 表达水平比较

如表 3 所示:3 组间 EPS 中 TNF- α 表达水平不同,差异有统计学意义($F=238.56, P=0.000$)。其中Ⅲa 组较Ⅲb 组及对照组均明显增高($P=0.000$);Ⅲb 组较对照组明显增高($P=0.000$)。

表 3 各组 EPS 中 TNF- α 含量 (pg/ml) 比较

Tab.3 Comparison on contents of TNF- α (pg/ml) in ESP of different groups

分组	例数(<i>n</i>)	TNF- α 含量	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
Ⅲa 组	37	76.08 ± 15.44 ^{a,b}	238.56	0.000
Ⅲb 组	32	27.85 ± 6.43 ^a		
对照组	13	10.30 ± 3.62		

注:a,与对照组相比, $P=0.000$;b,与Ⅲb 组相比, $P=0.000$

2.3 EPS 中 VIP、TNF- α 含量与 CPSI、IPSS 相关性分析

Ⅲ型前列腺炎患者 EPS 中 VIP 含量与 CPSI 评分呈正相关($r=0.711, P=0.000$)(图 1);与 IPSS 呈正相关($r=0.428, P=0.000$)(图 2)。Ⅲ型前列腺炎患者 EPS 中 TNF- α 含量与 CPSI 评分($r=0.057, P=0.640$)及 IPSS($r=-0.055, P=0.656$)无相关性。

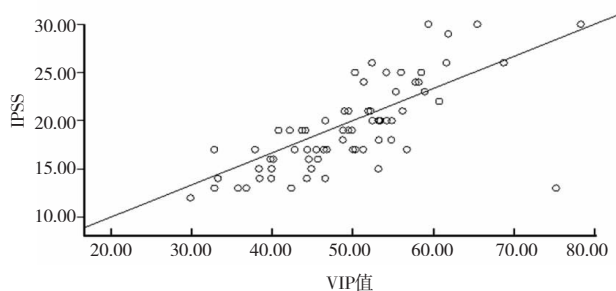


图 1 EPS 中 VIP 含量与 NIH-CPSI 评分散点图

Fig.1 Scatter diagram of contents of VIP in EPS and NIH-CPSI

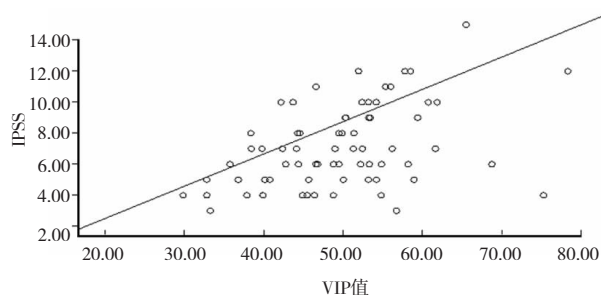


图 2 EPS 中 VIP 含量与 IPSS 评分散点图

Fig.2 Scatter diagram of contents of VIP in EPS and IPSS

3 讨论

CP 是泌尿外科常见疾病,而Ⅲ型前列腺炎则是其中最常见的临床类型。现代研究发现,Ⅲ型前列腺炎病因学十分复杂,主要有:病原体感染、排尿功能障碍、精神心理因素、神经内分泌因素、免疫反应异常、氧化应激、盆腔相关因素等。Rowe 等^[2]研究认为以上病因可能多种同时起作用,其中一种或几种其关键作用。其病因及病理机制尚不明确,这也是目前临床缺乏特异性诊断、疗效评价、随访观察实验室指标的主要原因之一。根据美国国立卫生院分类标准,Ⅲ型前列腺炎按 EPS 中白细胞计数分为Ⅲa 型及Ⅲb 型。但是,有研究表明Ⅲ型前列腺炎症状及病情与白细胞计数无密切联系^[3]。Ⅲ型前列腺炎根据临床表现类型^[4](UPOINT),又可分为:泌尿(urinary),社会心理(psychosocial),自身免疫性疾病(器官特异性)(organ-specific),感染(infection),神经/系统性(neurologic/systemic),疼痛不适(tenderness) 6 类,并为临床对症治疗提供方向。但是,UPOINT 分类法对 CP 临床诊治的指导价值有待进一步循证医学论证。近年许多文献报道^[5-6],神经肽类物质及细

胞因子等与Ⅲ型前列腺炎发病密切相关。TNF- α 、VIP 为神经肽类物质和细胞因子重要组成部分,同样在Ⅲ型前列腺炎发病中发挥着重要作用。

细胞因子由免疫细胞和炎性细胞产生,通过信号转导调节局部和系统的免疫反应,控制周围环境。TNF- α 是一种由巨噬细胞、淋巴细胞、肥大细胞和表皮细胞等多种细胞产生,主要来源于巨噬细胞,具有多种生物学功能的细胞因子。它是介导炎症反应的重要物质,在抗感染、调节机体免疫及促炎性反应等病理生理过程中发挥着重要作用。He 等^[7]在研究 CP 患者 EPS 中细胞因子表达变化中发现白介素(interleukin, IL)-10、TNF- α 等在 CP 患者 EPS 中表达水平较正常对照组明显增高。另外, Tsunemori 等^[8]在慢性非细菌性前列腺炎兔模型中发现:在经过植物药制剂爱活尿通治疗后,治疗组 TNF- α 、IL-8 等明显降低。可见,检测Ⅲ型前列腺炎患者 TNF- α 等细胞因子水平变化,有助于探讨其发病机制,并可为临床诊治提供有价值的参考指标。

前列腺内含有多种非胆碱能非肾上腺素能神经纤维,它们分泌多种神经肽,如:VIP、神经多肽 Y、P 物质、降钙素基因相关肽、生长激素释放抑制因子等,这些神经多肽起着神经调节因子或神经介质的作用。VIP 是由 28 个氨基酸残基构成属于胰高血糖素家族的多肽类物质,广泛分布于中枢及周围神经系统。VIP 在中枢神经系统主要存在于胆碱能神经前突触;在周围神经系统,则广泛分布并调控心脏、肺、消化道、泌尿生殖道、皮肤、免疫器官(如胸腺、脾脏、淋巴结)等功能活动。近年研究发现:VIP 具有多种生物学功能,包括:神经递质、调控内分泌腺及外分泌腺分泌功能、细胞分化、舒张血管及平滑肌松弛、调节免疫反应等。Ⅲ型前列腺炎患者通常有盆底肌筋膜压痛点,而 Anderson 等^[9]研究发现:前列腺炎综合征患者经过持续性盆底肌肉放松锻炼等治疗,可以明显改善疼痛症状和性功能障碍。可以推测,VIP 在泌尿道及盆底肌肉功能紊乱而导致骨盆区域疼痛病理过程中具有重要作用。在免疫调节方面,Jiang 等^[10]研究发现 VIP 具有双向调节 Toll 样受体功能的作用。Anderson 等^[11]发现 VIP 在细胞周期、信号通路等多水平调节 T 细胞功能状态。随着对其研究的深入,由于 VIP 具有多重免疫调节功能,Yadav 等^[12]建议将其列为治疗自身免疫性疾病

药物。综上所述,泌尿生殖系统感染、精神心理失衡、尿流动力学异常、盆腔淤血等因素导致前列腺相关神经内分泌功能紊乱,并引起 VIP 等神经肽表达异常,VIP 则通过以下可能的途径在Ⅲ型前列腺炎发病过程中发挥作用:①VIP 表达异常导致胆碱能、肾上腺素能等神经纤维对泌尿生殖道平滑肌舒缩功能调节紊乱而引起排尿异常等相关症状;②VIP 高表达通过诱导免疫细胞分化和局部趋化作用异常引起前列腺白细胞浸润;③VIP 表达异常导致 IL-10 等细胞因子表达异常,而细胞因子表达异常可能是骨盆区域疼痛或不适的主要原因之一;④VIP 为重要舒张血管物质,其高表达可进一步加重盆腔淤血、自由基产生/清除失衡,从而加重盆腔相关症状。可见,测定前列腺炎患者 VIP 表达水平变化,不仅有助于探讨神经内分泌因素在Ⅲ型前列腺炎发病机制中的重要作用,还可以了解其在Ⅲ型前列腺炎诊治中的应用价值。

本研究测定并对比了Ⅲ型前列腺炎患者和正常青年男性前列腺液中 TNF- α 、VIP 含量,结果显示:Ⅲa 组 EPS 中 TNF- α 含量显著高于Ⅲb 组及对照组,同时Ⅲb 组明显高于对照组。EPS 中 VIP 含量,Ⅲa、Ⅲb 组均明显高于对照组,Ⅲa 组较Ⅲb 组差异无统计学意义。本项研究Ⅲb 组 EPS 中 TNF- α 含量较对照组明显增高,差异有统计学意义,但 He 等^[7]研究认为Ⅲb 组较正常对照组 EPS 中 TNF- α 含量,差异无统计学意义,这可能与标本收集和保存、检测试剂等存在差异有关。Ⅲ型前列腺炎患者 EPS 中 VIP 含量较对照组明显增高,且与 NIH-CPSI、IPSS 呈正相关,而Ⅲa 组与Ⅲb 组 EPS 中 TNF- α 含量存在统计学差异,提示Ⅲa 型与Ⅲb 型前列腺炎病因可能存在差异,二者在Ⅲ型前列腺炎的临床诊断、分型中具有参考价值。因此,检测Ⅲ型前列腺炎患者 EPS 中 VIP、TNF- α 在Ⅲ型前列腺炎的诊断和分型中是有意义的。

参 考 文 献

- [1] 那彦群,孙 光.前列腺炎诊断治疗指南-中华泌尿外科疾病诊断治疗指南[M].北京:人民卫生出版社,2009:123-126.
- [2] Rowe E,Smith C,Laverick L,et al.A prospective,randomized,placebo controlled,double-blind study of pelvic electromagnetic therapy for the treatment of chronic pelvic pain syndrome with 1 year of followup[J].J Urol,2005,173(6):2044-2047.
- [3] 黄志洪,袁少英,李慎果,等.检测前列腺液中 IL-10、IL-8 对于慢性非细菌性前列腺炎分型的临床意义[J].中国医药导报,2009,6(12):25-27.
- [4] Shoskes DA,Nickel JC,Kattan MW.Phenotypically directed multimodal therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome:a prospective study using UPOINT[J].J Urol,2010,175(6):1249-1253.
- [5] 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.
- [6] Pontari MA,Ruggieri MR.Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome[J].J Urol,2008,179(5 s):61-67.
- [7] He LY,Wang Y,Zhi L,et al.Clinical significance of IL-2,IL-10,and TNF- α in prostatic secretion of patients with chronic prostatitis[J].J Urol,2010,175(3):654-657.
- [8] Tsunemori H,Sugimoto M,Xia Z,et al.Effect of the phytotherapeutic agent Eviprost on inflammatory changes and cytokine production in a rat model of nonbacterial prostatitis[J].Urology,2011,77(6):15-20.
- [9] Anderson RU,Wise D,Sawyer T,et al.6-day intensive treatment protocol for refractory chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome using myofascial release and paradoxical relaxation training[J].J Urol,2011,185(4):1294-1299.
- [10] Jiang X,McClellan SA,Barrett RP,et al.Vasoactive intestinal peptide downregulates proinflammatory TLRs while upregulating anti-inflammatory TLRs in the infected cornea[J].J Immunol,2012,189(1):269-278.
- [11] Anderson P,Gonzalez-Rey E.Vasoactive intestinal peptide induces cell cycle arrest and regulatory functions in human T cells at multiple levels[J].Mol Cell Biol,2010,30(10):2537-2551.
- [12] Yadav M,Huang MC,Goetzl EJ.VPAC1(vasoactive intestinal peptide(VIP) receptor type 1) G protein-coupled receptor mediation of VIP enhancement of murine experimental colitis[J].Cellular Immunol,2011,267(2):124-132.

(责任编辑:关蕴良)