

慢性前列腺炎常见中医证型与 IL-8、TNF- α 、IFN- γ 的相关性研究^{*}

□王祖龙^{**} 陈帅垒

(河南省中医院 郑州 450002)

摘要:目的:探讨慢性前列腺炎(CP)常见中医证型与前列腺按摩液(EPS)中白细胞介素8(IL-8)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、干扰素 γ (IFN- γ)的相关性,为中医诊断、辨证、治疗慢性前列腺炎提供参考标准。方法:将慢性前列腺炎患者200例先按美国国立卫生院(NIH)标准分为Ⅱ型前列腺炎、Ⅲa型前列腺炎、Ⅲb型前列腺炎,再按中医证型分为湿热蕴结-A组、瘀血阻络-B组;另选50例正常男性作为对照组。采用双抗体夹心ELISA法测定250例受试者前列腺按摩液中IL-8、TNF- α 、IFN- γ 含量,并分组比较其结果。结果:1、前列腺按摩液中IL-8测试值:在Ⅱ型慢性前列腺炎患者明显高于Ⅲa型慢性前列腺炎患者、Ⅲb型慢性前列腺炎患者及对照组($P<0.05$);Ⅲa组明显高于Ⅲb组及对照组($P<0.05$);Ⅲb组与对照组之间无明显差异($P>0.05$)。2、前列腺按摩液中TNF- α 、IFN- γ 测试值:在Ⅱ型慢性前列腺炎患者明显高于Ⅲa型慢性前列腺炎患者、Ⅲb型慢性前列腺炎患者及对照组($P<0.05$);Ⅲa组明显高于Ⅲb组及对照组($P<0.05$);Ⅲb组明显高于对照组($P<0.05$)。3、前列腺按摩液中IL-8测试值:在湿热蕴结型患者明显高于瘀血阻络型组及对照组($P<0.05$);瘀血阻络组与对照组之间无显著性差异($P>0.05$)。4、前列腺按摩液中TNF- α 、IFN- γ 测试值:湿热蕴结型组明显高于瘀血阻络型组及对照组($P<0.05$);瘀血阻络型患者的TNF- α 、IFN- γ 测试值明显高于对照组($P<0.05$)。结论:慢性前列腺炎患者前列腺按摩液中IL-8、TNF- α 、IFN- γ 检测值均明显增高,提示其参与了前列腺炎症反应。检测显示3种细胞因子含量除IL-8含量在Ⅲb组及对照组之间未见显著性差异外,在Ⅱ型慢性前列腺炎、Ⅲa型慢性前列腺炎、Ⅲb型慢性前列腺炎、对照组中,由高到低依次递减。在慢性前列腺炎中医分型中,除IL-8含量在瘀血阻络组与对照组之间无显著性差异外,在湿热蕴结型、瘀血阻络型、健康对照组中,表现同样趋势,这为临床对慢性前列腺炎的诊断及分型提供了系统依据,同时为慢性前列腺炎的中医分型提供了具体参照标准。

关键词:慢性前列腺炎 湿热蕴结 瘀血阻络 IL-8 TNF- α IFN- γ

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2013.01.012

收稿日期:2012-05-11

修回日期:2012-09-21

^{*} 河南省教育厅自然科学研究计划项目(2008A360025)慢性前列腺炎常见中医证型与细胞因子相关性研究,负责人:王祖龙,郑州市科技局科技创新团队项目(121PCXTD522),负责人:孙自学,河南省中医管理局中医重点学科(专科)学术带头人培养项目,负责人:王祖龙。

^{**} 通讯作者:王祖龙,教授,主任医师,主要研究方向:生殖医学,男科。

慢性前列腺炎 (Chronic Prostatitis, CP) 是男科的常见病、多发病,我国每年约有 500 万人次因该病就诊^[1],占泌尿外科门诊的 30%,严重的影响了患者的生活质量和身体健康。慢性前列腺炎可归属于“精浊”、“淋证”等病范畴^[2],临床最常见证型为湿热蕴结型、瘀血阻络型^[3]。目前众多学者认为多种细胞因子参与的免疫反应是 CP 发病及病情进展的主导因素^[4]。本研究通过探讨 CP 常见中医证型与 EPS 中 IL-8、TNF- α 、IFN- γ 的相关性,为中医诊断、辨证、治疗慢性前列腺炎提供参考。

一、资料与方法

1. 一般资料

2011 年 1 月~2011 年 12 月,河南省中医院男科门诊的慢性前列腺炎患者 200 例,年龄 18~49 岁,平均(26.17 \pm 5.06)岁;病程 0.5~6 年,平均(2.80 \pm 0.95)年。

2. 诊断标准

(1) 西医诊断标准。

西医依据美国国立卫生研究院(NIH)慢性前列腺炎分型标准进行诊断^[5]。

(2) 中医诊断标准。

中医辨证按照《中华人民共和国中医药行业管理标准:中医病证诊断疗效标准-精浊》制定。

① 湿热蕴结证

主症:尿频、尿急、尿痛;阴囊潮湿、尿道灼热感;舌质红,苔黄腻,脉滑数或濡数。

次症:尿余沥不尽;尿黄、尿道口滴白;口苦、口干、粘腻。

辨证标准:主症前两项中任一项加最后一项;主症任两项加次症一项或多项。

② 瘀血阻络证

主症:少腹、会阴、睾丸部坠痛、刺痛或胀痛不适;舌质紫或有瘀点,苔白或黄,脉沉涩。

次症:尿余沥不尽、尿等待;指诊前列腺质地较硬或有结节。

辨证标准:主症前两项或主症任 1 项加次症 1~2 项。

(3) 纳入标准。

符合西医诊断标准;NIH 分型属于 II、III 型 CP;中医辨证为湿热蕴结证或瘀血阻络证;病程大于 12 周;年龄 18~49 岁。

(4) 排除标准。

NIH 分型属于 I、IV 型前列腺炎;年龄: <18 岁或 ≥ 50 岁;过敏体质者;精神病的患者;有如下疾病者:有急性前列腺炎、尿道炎、尿道狭窄、前列腺癌、心脑血管等器质性病变等;资料不全及不配合各项检查者。

3. 分组方法

200 例患者先按 NIH 标准分为 II 型前列腺炎、III a 型前列腺炎、III b 型前列腺炎,再按中医证型分为湿热蕴结-A 组、瘀血阻络-B 组;另选择 50 例正常男性作为对照组。

4. 观察指标

(1) 标本收集。

禁欲不排精 3~5 天,检查前认真清洗并用碘伏溶液消毒尿道外口和阴茎头。接取前列腺按摩前及按摩后尿液进行细菌培养及尿沉渣镜检($\times 400$)。患者胸膝位按摩取出前列腺液,采用 Eppendorf 管收集最初多数 EPS,且于 10 min 内置于冰箱或冷库内储存待检,温度设置 -80°C ,剩余前列腺液涂片,行 EPS 镜检($\times 400$)。

(2) IL-8、TNF- α 、IFN- γ 的检测。

严格按照试剂盒(购自北京北方生物技术研究所以)说明书进行检测。

5. 统计学处理

统计分析在 SPSS16.0 for windows 软件上进行,数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示。首先应用正态分布检验计量资料,若符合正态分布,则采用单因素方差分析;不符合正态分布者,采用非参数检验。

二、结果

1. 中医分型中各组 IL-8、TNF- α 、IFN- γ 检查结果

慢性前列腺炎患者中医分型各组间前列腺按摩液中 IL-8、TNF- α 、IFN- γ 测试值有明显差异($P<0.05$);多重比较发现除 IL-8 含量在瘀血阻络组与对照组之间无显著性差异($P>0.05$),TNF- α 、IFN- γ 含量在中医分型各组间差异显著($P<0.05$),IL-8 含量在湿热蕴结组与瘀血阻络组、湿热蕴结组与对照组之间差异显著($P<0.05$)。见表 1。

2. 西医分型中各组 IL-8、TNF- α 、IFN- γ 检查结果

慢性前列腺炎患者西医分型各组间前列腺按

摩液中 IL-8、TNF- α 、IFN- γ 测试值有明显差异 ($P < 0.05$) ; 多重比较发现除 IL-8 含量在 III b 组与对照组之间无显著性差异 ($P > 0.05$) , TNF- α 、IFN- γ 含量在西医分型各组间差异显著 ($P < 0.05$)。见表 2。

三、讨论

CP 在全世界的发病率大约为 2%~10% , 已成为严重影响男性生活健康的不容忽视的医疗问题^[6]。随着分子生物学的发展和免疫研究的深入 , 学者们开始从分子水平和基因水平来探求 CP 的病因、病理及发病机制。有研究表明免疫因素在 CP 的发生发展中起着重要作用^[7]。目前有关 CP 的发病机理方面已从原本单一地研究细胞功能在炎症反应中的表现过渡到了研究炎症反应中人体免疫应答的调节机制 , 而这些调节机制中最重要的是细胞因子^[8]。近期研究表明^[9] , 治疗反应与细胞因子的表达具有相关性 , 与白细胞相比 , 细胞因子能够更准确、更早期地反应患者的病情变化。

IL-8 的主要作用是激活细胞 , 它是重要的中性粒细胞激活因子和趋化因子 , 可吸引单核细胞、淋巴细胞和中性粒细胞等进入组织 , 并刺激肥大细胞和吞噬细胞释放有关的组织胺和酶类 , 引起局部组

织炎性破坏。陈爱民等^[10]证明治疗前 CP 患者血清 TNF- α 、hs-CRP 和 IL-8 水平均非常明显地高于正常人组 ($P < 0.01$) , 治疗 2 月后则与正常人组无显著性差异 ($P > 0.05$)。本研究发现 , 前列腺液中 IL-8 水平在 III b 组与对照组之间无显著性差异 ($P > 0.05$) , 在瘀血阻络组与对照组之间无显著性差异 ($P > 0.05$) , 而在其他中医以及西医分析中组间差异明显 ($P < 0.05$) , 这说明 IL-8 对 CP 的诊疗有着广泛的临床意义 , 特别对于 III a 型 CP 和 III b 型 CP 的鉴别 , 湿热蕴结型与瘀血阻络型精浊等的鉴别有指导意义。

TNF- α 是一种经由内毒素激活的巨淋巴细胞和噬细胞等分泌的细胞因子 , 是迄今为止发现的具有最强炎症作用和抗肿瘤作用的细胞因子。有学者研究发现^[11] , III 型 CP 患者前列腺液中 TNF- α 、IL-10 水平较健康对照组均明显升高 , 且其升高程度随着患者病情加重而升高。因此认为前列腺液中的 TNF- α 、IL-10 水平升高可以作为判断前列腺炎患者病情严重程度的有效指标。在本研究中 , 我们可以看出 TNF- α 在西医 II 型 CP、III a 型 CP、III b 型 CP、健康对照组中 , TNF- α 水平依次由高到低递减 , 且各型间含量差异显著 ($P < 0.05$) , 而在中医精浊分型中各组间差异显著 ($P < 0.05$)。

表 1 中医分型中各组 IL-8、TNF- α 、IFN- γ 测试值水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 分组 | 例数 | IL-8($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) | TNF- α ($\text{fmol} \cdot \text{mL}^{-1}$) | IFN- γ ($\text{fmol} \cdot \text{mL}^{-1}$) |
|-------|-----|--|--|--|
| 湿热蕴结组 | 117 | 7.80 \pm 2.73* | 33.77 \pm 10.95* | 56.47 \pm 20.78* |
| 瘀血阻络组 | 83 | 4.35 \pm 1.41** | 24.32 \pm 7.50* | 31.61 \pm 10.38* |
| 对照组 | 50 | 3.87 \pm 1.12 | 16.39 \pm 5.44 | 11.17 \pm 3.20 |
| F | | 94.191 | 66.001 | 163.391 |
| P | | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

注 : 与对照组比较 , * $P < 0.05$, ** $P > 0.05$ 。

表 2 西医分型中各组 IL-8、TNF- α 、IFN- γ 测试值水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 分组 | 例数 | IL-8($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) | TNF- α ($\text{fmol} \cdot \text{mL}^{-1}$) | IFN- γ ($\text{fmol} \cdot \text{mL}^{-1}$) |
|--------------|-----|--|--|--|
| II 型前列腺炎组 | 28 | 11.26 \pm 3.28* | 40.47 \pm 8.12* | 83.60 \pm 19.71* |
| III a 型前列腺炎组 | 112 | 6.46 \pm 1.30* | 28.66 \pm 7.83* | 46.35 \pm 10.82* |
| III b 型前列腺炎组 | 60 | 3.94 \pm 1.37** | 22.88 \pm 6.61* | 27.46 \pm 7.20* |
| 对照组 | 50 | 3.87 \pm 1.12 | 16.39 \pm 5.44 | 11.17 \pm 3.20 |
| F | | 161.296 | 77.070 | 328.810 |
| P | | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

注 : 与对照组比较 , * $P < 0.05$, ** $P > 0.05$ 。

IFN- γ 是一种促炎性细胞因子,主要由活化的 NK 细胞和 Th1 细胞分泌,通过诱导树突状细胞、单核细胞、血管内皮细胞、巨噬细胞、星状细胞、皮肤成纤维细胞等 MHC II 类抗原表达,从而介导与局部炎症的免疫应答,使其参与特异性免疫和抗原提呈的识别过程,增强细胞免疫^[12]。Motrich 等^[13]研究了 II 型和 III a 型 CP 的患者,发现 IFN- γ 水平明显升高,认为具有分泌 IFN- γ 的前列腺抗原特异性的淋巴细胞参与了 III a 型 CP 局部的炎症过程和生理功能的改变。在本研究中我们可以得出结论,IFN- γ 与 TNF- α 一样,在前列腺炎的中西医分型各组间含量差异显著($P < 0.05$)。

此外,II 型和 III a 型 CP 在细胞因子的表达方面与湿热下注型慢性前列腺炎有类似之处;III b 型 CP 在细胞因子的表达方面与瘀血阻络型慢性前列腺炎有类似之处,提示我们西医的分型与中医的证型有内在的联系,值得我们进一步研究。

综上,以细胞因子为纽带,探索 CP 中西医分型之间的相关性,为中医以及中西医结合治疗 CP 提供理论支持是我们未来所要研究的方向之一。

参考文献

- 1 郭应禄,李宏军.前列腺炎.北京:人民军医出版社,2003:374~386.
- 2 彭贵云.非细菌性前列腺炎的中医辨证论治.四川中医,2002,20

- (7):40~41.
- 3 肖友平,李正胜,王波,等.自拟五黄汤结合西药治疗 III 型前列腺炎的临床研究.中国药房,2009,20(30):2383~2384.
- 4 尹静,曲晓伟,林浩成,等.前列灵胶囊对慢性非细菌性前列腺炎患者 EPS 中 IL-8 和 TNF- α 的影响.辽宁中医杂志,2009,36(1):4~5.
- 5 Chroc Prostatitis workshop. National institutes of health. Bethesda Maryland. *Acta Urol Belg*, 1995, 41(1):7.
- 6 Krieger JN, Ross SO, Riley DE. Chronic Prostatitis: Epidemiology and role of infection. *Urology*, 2002, 60(6 Suppl):8~12.
- 7 刘洪章,马志伟,刘毅,等.醒脑静注射液对急性脑损伤患者 MDA, SOD, TNF- α , IL-8 的影响.中国实验方剂学杂志,2011,17 (13): 225~226.
- 8 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. *Urology*, 2000, 56(6):1025~1029.
- 9 Schaffer AJ, Krieger JN, Curtis N, *et al.* Overview summary statement. *Urology*, 2002, 606A:1.
- 10 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.放射免疫学杂志,2009,22 (5):469.
- 11 赵海军,韩保健,侯成玉.慢性非细菌性前列腺炎患者前列腺液中 TNF- α 、IL-10 水平变化及意义.山东医药,2007,47(21):52~53.
- 12 山丽梅,赵艳玲,孔维军,等.大鼠胃热证动物模型的建立.中国实验方剂学杂志,2009,15(2):30~32.
- 13 Motrich RD, Maccioni M, Molina R, *et al.* Presence of IFN gamma-secreting lymphocytes specific to Prostate antigens in a group of chronic Prostatitis Patients. *Clin Immunol*, 2005, 116(2):149~157.

Study on Relationship between Common Traditional Chinese Medicine Syndromes of Chronic Prostatitis and IL-8, TNF- α , IFN- γ

Wang Zulong, Chen Shuailei

(Henan Traditional Chinese Medicine Hospital, Zhengzhou 450002, China)

Abstract: This study was aimed to investigate the relationship of common traditional Chinese medicine (TCM) syndromes of chronic prostatitis (CP) and prostate massage fluid (EPS), interleukin 8 (IL-8), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interferon gamma (IFN- γ) correlation, in order to provide a reference standard for the TCM diagnosis, syndrome differentiation, and treatment of CP. A total of 200 CP cases in the Andrology Outpatient Department, Henan Traditional Chinese Medicine Hospital were collected according to the American National Institutes of Health (NIH) standards and were divided into type II prostatitis, type III a prostatitis, and type III b prostatitis. And then the cases were divided into retention of damp-heat (group A), obstruction of collaterals by blood stasis (group B) according to TCM syndrome type. Another 50 healthy male cases were enrolled as controls. Double antibody sandwich ELISA method was used in the determination the content of IL-8, TNF- α , IFN- γ in the EPS of 250 cases. And results of each group were compared. The results showed that in the determination of IL-8 in the EPS, type II CP cases were obvious higher than the type III a, type III b and the control group ($P <$

0.05); the type Ⅲ a cases were significantly higher than type Ⅲ b and control group ($P < 0.05$); and there was no significant difference between type Ⅲ b and control group ($P > 0.05$). In the determination of $\text{TNF-}\alpha$ and $\text{IFN-}\gamma$ in the EPS, type II cases were obviously higher than the type Ⅲ a, type Ⅲ b and the control group ($P < 0.05$); type Ⅲ a cases were obviously higher than type Ⅲ b and control cases ($P < 0.05$); the type Ⅲ b cases were obviously higher than the control group ($P < 0.05$). In the determination of IL-8 of EPS, group A cases were obviously higher than group B and control group ($P < 0.05$); there was no significant difference between group B and control group ($P > 0.05$). In the determination of $\text{TNF-}\alpha$ and $\text{IFN-}\gamma$ in the EPS, group A cases were obviously higher than group B and control group ($P < 0.05$); group B cases were obviously higher than the control group ($P < 0.05$). It was concluded that IL-8, $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IFN-}\gamma$ in the EPS was significantly increased in CP cases, which suggested its involvement in the inflammation reaction. In the detection of three cytokines content, only the IL-8 content has no significant difference between the Ⅲ b group and control group. The IL-8 content in the type II group, type Ⅲ a group, type Ⅲ b group, and control group is from high to low in the descending order. In the TCM syndrome differentiation of CP, except IL-8 content had no significant difference between group B and control group, the group A, group B and control group showed same trend, which provide systemic evidences for the clinical diagnosis and syndrome differentiation of CP. It also provides specific reference standard for the TCM syndrome differentiation of CP.

Keywords: Chronic prostatitis, retention of damp-heat, obstruction of collaterals by blood stasis, IL-8, $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IFN-}\gamma$

(责任编辑 李沙沙 张志华 责任译审 王 晶)