

参考文献

- 1 吴志勇, 罗蒙. 肝内胆管癌的新认识[J]. 外科理论与实践, 2009, 14: 135 - 139
- 2 吴胜东, 陆才德. 肝内胆管癌诊治进展[J]. 现代实用医学, 2004, 16: 561 - 563
- 3 Jegu G, Hazoum A, Seigneuric R, *et al.* Targeting heat shock proteins in cancer[J]. *Cancer Lett*, 2013, 332: 275 - 285
- 4 Lianos GD, Alexiou GA, Mangano A, *et al.* The role of heat shock proteins in cancer[J]. *Cancer Lett*, 2015, 360: 114 - 118
- 5 Summers DW, Wolfe KJ, Ren HY, *et al.* The type II Hsp40 Sis1 cooperates with Hsp70 and the E3 ligase ubr1 to promote degradation of terminally misfolded cytosolic protein[J]. *PLoS One*, 2013, 8: e52099
- 6 张敏, 刘晓民. 热休克蛋白与肿瘤的研究进展[J]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2013, 6: 60 - 62
- 7 张晨. 热休克蛋白 70 (HSP70) 在肝癌中的表达及其临床意义[J]. 中国当代医药, 2009, 16: 62 - 65
- 8 麦虹, 龙凤宜, 温冠媚, 等. 热休克蛋白 40 mRNA 在卵巢上皮性癌中的表达及意义[J]. 实用妇产科杂志, 2010, 26: 121 - 123
- 9 李玉保, 付旭彬, 鲍恩东. 热休克蛋白研究进展[J]. 畜牧与兽医, 2004: 38 - 40
- 10 Wang H, Fang Y, Wang L, *et al.* Transcriptome analysis of the Bombyx mori fat body after constant high temperature treatment shows differences between the sexes[J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41: 6039 - 6049
- 11 Khan S, Toledano M, Taylor - Robinson S. Epidemiology, risk factors, and pathogenesis of cholangiocarcinoma[J]. *HPB*, 2008, 10: 77 - 82
- 12 李航宇, 孔凡民, 董明, 等. HSP70 和 JNK 信号转导通路在肝癌组织中的表达及意义[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2006, 15: 240 - 245
- 13 Robert Julian B. Functions of heat shock proteins in pathways of the innate and adaptive immune system[J]. *J Immunol*, 2014, 193: 5765 - 5771
- 14 Reidy M, Sharma R, Shastry S, *et al.* Hsp40s specify functions of Hsp104 and Hsp90 protein chaperone machines[J]. *PLoS Genet*, 2014, 10: e1004720
- 15 Galen PV, Kreso A, Mbong N, *et al.* The unfolded protein response governs integrity of the haematopoietic stem - cell pool during stress[J]. *Nature*, 2014, 510: 268 - 272
- 16 Okazawa S, Furusawa Y, Kariya A, *et al.* Inactivation of DNA - dependent protein kinase promotes heat - induced apoptosis independently of heat - shock protein induction in human cancer cell lines[J]. *PLoS One*, 2013, 8: e58325
- 17 Huang L, Yu Z, Zhang T, *et al.* HSP40 interacts with pyruvate kinase M2 and regulates glycolysis and cell proliferation in tumor cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9: e92949

(收稿日期: 2016 - 07 - 27)

(修回日期: 2016 - 08 - 25)

IL - 17、IL - 23 在前列腺增生中的表达及临床意义

李云祥 李进铭 柳良仁 魏 强 牛 超 王安果

摘 要 **目的** 探讨 IL - 17、IL - 23 在前列腺增生组织中的表达及临床意义。**方法** 收集 80 例经尿道前列腺电切术(transurethral resection of prostate, TURP)的良性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia, BPH)患者的术中前列腺组织标本, 根据组织病理学特征其是否合并组织学炎症(histological prostatitis, HP)分为单纯组和炎症组。意外死亡年轻男性经法医尸检 5 例标本为对照组。术前常规行血 PSA、经直肠 B 超检查及 IPSS 评分等。采用免疫组化法检测 IL - 17 和 IL - 23 在前列腺组织中的表达情况。**结果** 80 例 TURP 切除的前列腺组织标本中, 有 60 例(75%)患者前列腺组织中存在组织学炎症。炎症组的前列腺体积及血清 PSA 显著大于单纯性 BPH 组, 最大尿流率也显著低于单纯性 BPH 组($P < 0.05$)。炎症组的 IL - 17、IL - 23 含量明显高于对照组和单纯组($P < 0.05$), 尤其在合并中重度组织学炎症的 BPH 标本中。随着前列腺组织学炎症分级的升高, IL - 17 和 IL - 23 的表达率也升高, IL - 17、IL - 23 在伴有组织炎症的前列腺增生组织的表达呈正相关($r = 0.502, P < 0.05$)。**结论** IL - 17、IL - 23 与 BPH 组织炎症呈正相关, 提示组织学炎症可能与前列腺组织学增生及临床进展过程相关。

关键词 前列腺增生 组织学前列腺炎 IL - 17 蛋白 IL - 23 蛋白 免疫组化

中图分类号 R446

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.03.042

Expression and Significance of IL - 17, IL - 23 in Benign Prostatic Hyperplasia. Li Yunxiang, Li Jinming, Liu Liangren, *et al.* Department of Urology, Nanchong Central Hospital, Sichuan 637000, China

Abstract Objective To study the expression and clinical significance of IL - 17 and IL - 23 in benign prostatic hyperplasia.

作者单位: 637000 南充市中心医院

Methods According to the preoperative findings of transrectal prostate ultrasonography, serum prostate specific antigen (PSA), international prostate symptom score (IPSS) and postoperative histopathology, 80 cases of BPH pathologically confirmed after transurethral resection of the prostate (TURP) were divided into a BPH group ($n=20$) and a BPH + HP (combined histological prostatitis) group ($n=60$). Another prostate tissue from healthy male 18–27 years old died of trauma accidental death forensic autopsy is control group ($n=5$). The expressions of IL-17 and IL-23 in the prostate tissue were determined by immunohistochemistry. **Results** Of the 80 cases, 60 were found to be BPH + HP, and the other 20 to be simple BPH. The volume of the prostate, serum PSA in BPH + HP was obviously larger, and maximum urine flow rate was lower than that in simple BPH ($P<0.05$). The expressions of IL-17 and IL-23 were significantly higher in the BPH + HP than in the BPH group and control group ($P<0.05$). The expression of IL-17 and IL-23 in associated with BPH + HP and BPH was positively correlated ($r=0.502$, $P<0.05$). **Conclusion** The unregulated expressions IL-17 and IL-23 may suggest a certain association between HP and BPH, and that inflammation may be a pathogenic factor of BPH and correlate with its pathological and clinical development.

Key words Benign prostatic hyperplasia; Histological prostatitis; IL-17 protein; IL-23 protein; Immunohistochemistry

良性前列腺增生 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 是老年男性的常见病。已有研究表明 BPH 标本中广泛存在组织学炎症的浸润, 但 BPH 与组织学炎症关系尚不明确。IL-17 和 IL-23 可能参与 BPH 的组织学炎症的发生。IL-17 主要由 Th17 细胞分泌, 而 Th17 主要依赖于 IL-23 的刺激信号由 Th0 分化而来。二者是否共同参与 BPH 的发病过程, 而在这方面目前国内外在前列腺增生中组织学炎症研究仍很少。故本研究拟探讨前列腺组织中 IL-17、IL-23 与 BPH 合并组织炎症的关系, 以及与其临床病理特征的关系。

资料与方法

1. 研究对象: 收集笔者医院泌尿外科 2013 ~ 2014 年住院手术且有完整病例资料的 BPH 患者 80 例, 均符合手术指征并行 TURP 者, 所有患者术后病理检查 BPH。术前常规行血常规、血 PSA、经直肠 B 超检查等, 包括 IPSS 评分等。其中试验组患者 80 例, 患者年龄 51 ~ 79 岁, 平均年龄为 63.9 ± 10.9 岁。排除标准: 未经病理检查确诊的 BPH 患者; 病检结果确诊为前列腺癌, 或可疑者; 有前列腺手术史; 前列腺穿刺活检史; 确切的前列腺炎和 (或) 尿路感染史; 尽管血清 PSA 偏高, 但 PSA 正常患者不愿活检者; 临床资料不完整者。另取健康男性 18 ~ 27 岁因外伤意外死亡法医及时尸体解剖并伦理委员会同意的 5 例前列腺组织作为对照组。

2. 试剂: 鼠抗人单克隆抗体 IL-17、IL-23 及 Elivision™ plus 免疫组化试剂盒均购自美国 Biolegend 公司。

3. 方法: 经 TURP 切除的 BPH 组织术中以无菌方式用电切镜切取前列腺组织, 用生理盐水清洗后, 选取电切影响小、大块且去除表面物留取中间部分的

前列腺组织再取其表面切除约 2mm。用 4% 甲醛固定、石蜡包埋, 切片后行 HE 染色。BPH 组织中合并组织学炎症的判断标准据国际前列腺炎协作网 (PICN) 制定的慢性前列腺炎组织学分类系统, 由笔者医院两名高级别病理医师据此标准判定对腺体组织学炎症进行分级^[1]。其 IL-17、IL-23 稀释比例为 1:100, 为即用型, 免疫组化按 Elivision™ plus 免疫组化试剂盒说明书进行。用 PBS 代替一抗作为阴性对照。

4. 结果判断: IL-17、IL-23 在前列腺腺体或基质细胞质和 (或) 细胞核有棕色颗粒沉着为阳性细胞染色, 用半定量方法, 据各自染色程度及染色细胞数综合量化评分。先按染色强度打分: 不着色 0 分、着淡色 1 分、着色适中 2 分、着色深 3 分; 再按着色细胞所占百分率打分: $<5\%$ 为 0 分、 $5\% \sim 20\%$ 为 1 分、 $21\% \sim 60\%$ 为 2 分、 $>60\%$ 为 3 分; 每张切片染色程度得分与阳性细胞百分率得分相乘为最后得分: 0 ~ 1 分为表达阴性 (-), 2 ~ 3 分为弱阳性 (+), 4 ~ 6 分为中强度阳性 (++), >6 分为强阳性 (+++), 其中表达强度 (+、++、+++) 均为阳性表达。

5. 统计学方法: 所有数据均由 SPSS 17.0 软件进行统计学分析, 免疫组化所得结果组间比较采用 χ^2 检验、秩和检验。计量资料用 t 检验。符合正态分布使用单因素方差分析, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 表达特征: HE 染色示正常前列腺组织中无组织学炎症; 前列腺增生组织中合并组织学炎症为 60 例, 占 BPH 总数的 75%, 详见图 1 和图 2 对组织学炎症行镜下观察, 发现有 51 例前列腺周边型炎性浸润, 占合并组织学炎症总数的 85.0%; 37 例腺型占

61.7% ;34 例间质型占 56.7% ;同时具有 3 种类型的有 27 例,占总数的 45%。IL-17、IL-23 免疫反应产物多定位于前列腺上皮基底部分大量表达,同时在腺泡内部,部分前列腺间质细胞、炎性细胞也有表达,表

现为胞质胞膜、腺泡内呈棕黄色。从表 1 可知,在正常前列腺组织与无组织学炎症的前列腺增生组织中几乎不表达,在合并组织学炎症的前列腺增生组织中表达。

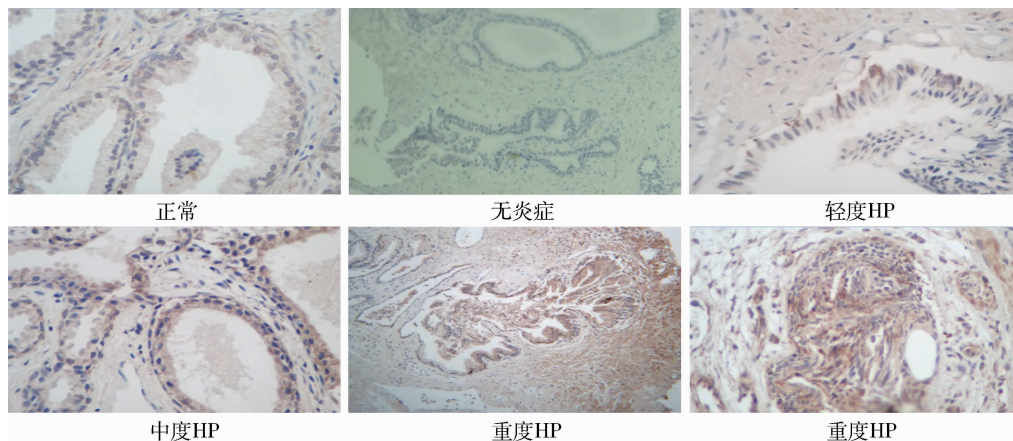


图 1 BPH 患者前列腺组织样本 IL-17 免疫组化染色 (×100)

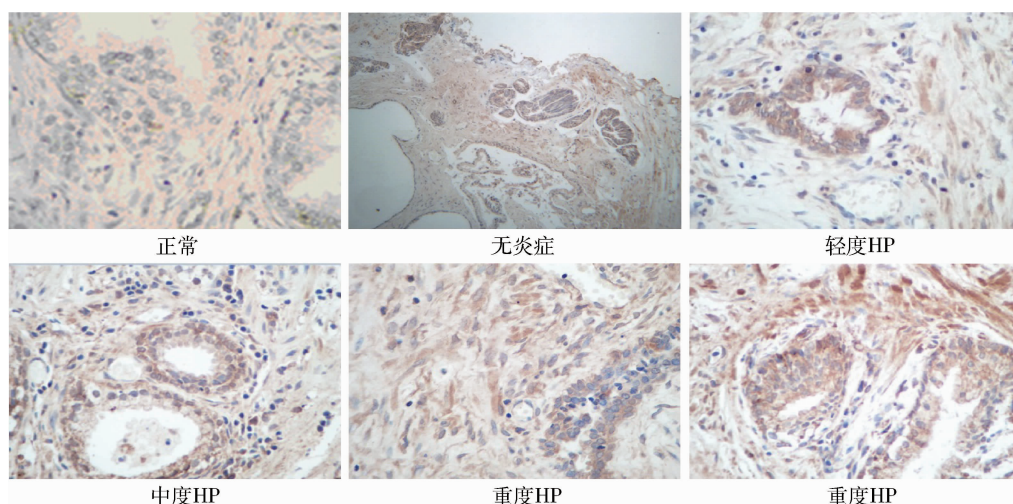


图 2 BPH 患者前列腺组织样本 IL-23 免疫组化染色 (×100)

2. IL-17、IL-23 表达与主要的临床病理参数间的关系:HE 染色结果,60 例(75%)患者前列腺组织中存在组织学炎症(HP)浸润,归类为 BPH 合并 HP 组。BPH 合并 HP 组与单纯性 BPH 组在年龄、IPSS 评分比较差异无统计学意义($P>0.05$),但与前列腺体积、最大尿流率及血清 PSA 比较差异有统计学意义($P<0.05$),详见表 1 和表 2。免疫组化结果显示,IL-17 与 IL-23 在正常前列腺组织中几乎不表达。IL-17 蛋白在单纯性 BPH 组织中表达非常低。在合并重度 HP 的 BPH 组织中表达明显高于单纯组与轻度 HP 组($P>0.05$);但合并中重度 HP 组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);从合并轻度到中

度再到重度 HP 的 BPH 患者,IL-17 的染色随着 BPH 的组织学炎症程度逐级递增。BPH 组织中 IL-17 的表达主要在前列腺上皮基底部分大量表达,同时在腺泡内部,部分前列腺间质细胞、炎性细胞也有表达。IL-17 水平和 BPH 的组织学炎症程度呈正相关。IL-23 的表达主要在前列腺上皮基底部分大量表达,同时在腺泡内部,部分前列腺间质细胞、炎性细胞也有表达。在正常与无 HP 的 BPH 组和轻度 HP 的 BPH 组,IL-23 的染色结果差异无统计学意义($P>0.05$),同时合并中度 HP 的 BPH 组合重度 HP 的 BPH 组之间的 IL-23 染色结果差异无统计学意义($P>0.05$)。但其在轻度 HP 的 BPH 组合中重度 HP

的 BPH 组之间,IL-23 在前列腺组织中的表达差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 IL-17、IL-23 与 BPH 临床参数的关系

指标	单纯 BPH 组	合并 HP 组
年龄	70.1±9.6	68.5±9.8
前列腺体积(ml)	43.8±2.3	58.3±7.1*
IPSS	22.1±4.9	24.8±5.1
最大尿流率(ml/s)	6.1±2.6	4.9±2.0*
PSA(ng/ml)	4.3±2.8	8.0±4.3*

与单纯组比较,* $P<0.05$

表 2 IL-17、IL-23 与 BPH 组织学炎症(HP)分级情况

BPH 类型	n	IL-17		IL-23	
		+ [n(%)]	-	+ [n(%)]	-
无 HP(A)	20	2(10.0)	17	2(10.0)	17
轻度 HP(B)	31	4(12.9)	27	3(9.7)	28
中度 HP(C)	18	7(38.9)*	11	6(33.3)*	12
重度 HP(D)	11	5(45.5)*	6	4(36.4)*	7

与 A、B 组比较,* $P<0.05$

3. IL-17 和 IL-23 间的相互关系:在 BPH 组织中,IL-17 和 IL-23 各自阳性表达的分别为 19 例、21 例,共同表达阳性与阴性的分别为 15 例、55 例,经 Spearman 等级相关分析证明在单纯性 BPH 组和 BPH 合并 HP 组中,IL-17 和 IL-23 表达呈显著正相关($r=0.502,P<0.05$)。随着前列腺组织学炎症分级的升高,IL-17 表达率升高而 IL-23 也升高。

讨 论

前列腺增生的发病机制目前仍未完全阐明。在良性前列腺增生患者术后病理检查中,发现多数都存在慢性炎性细胞的浸润。有研究认为良性前列腺增生与组织学前列腺炎同时存在于机体内,并相互影响^[2]。而自然衰老或者炎性反应可导致前列腺组织的微环境稳态失衡,促进多种细胞因子分泌活跃^[3]。

从本研究可知,在前列腺增生标本中合并组织学炎症为大多数。单纯前列腺增生患者其前列腺体积相对偏小,其最大尿流率也明显低于合并组织学前列腺炎的前列腺增生患者,尤在合并中重度组织学炎症的前列腺增生患者其前列腺体积明显增大,多为Ⅱ~Ⅲ度。这提示若前列腺增生患者同时伴有组织学前列腺炎者,尤炎症明显者,其将明显增加前列腺增生程度,降低最大尿流率,提高体内血清 PSA 水平,促进前列腺增生的进展。Nickel 等^[4]的研究中>78% 的患者可发现光镜下组织学前列腺炎,17% 存在以轻微类型为主的炎症,反映出前列腺炎在老年男性

中几乎是普遍存在的。这也与本研究结论相符。

IL-17 作为一个细胞因子家族,已被发现包括 IL-17A、B、D、E、F 等不同的亚型,多种组织细胞在被 IL-17 刺激后能够释放趋化因子来吸引单核细胞和中性粒细胞的定向迁移并且介导炎性反应^[5]。然而,目前的研究并没有说明这些不同亚型的 IL-17 在功能上的差异,以及在炎症疾病中所介导的信号的区别。因此,笔者怀疑很有可能在不同的炎症性的疾病中,IL-17 不同亚型的表达可能有一定的差别。而在本研究中,笔者只检测了 IL-17A(泛称的 IL-17)。因此,也存在其他亚型 IL-17 的表达水平可能会更加明显的增高,而导致 IL-17A 的表达水平上调并不非常的明显。本实验首先检测 BPH 患者前列腺组织中的 IL-17 水平。在正常前列腺组织中几乎不表达,单纯 BPH 或轻度组织学炎症的 BPH 组织中,表达也很弱;而在合并中重度组织学炎症的前列腺增生组织中其 IL-17 表达升高明显。在 BPH 患者的前列腺组织中,IL-17 水平和 BPH 的组织学炎症程度呈正相关,考虑到 IL-17 在炎症疾病中所发挥的作用,笔者有理由认为其前列腺组织学炎症程度加重可导致 BPH 发病以及疾病的进展。

IL-23 是一个异二聚体细胞因子,其主要作用是刺激 Th0 向 Th17 方向分化^[6]。机体内的 IL-17 主要由 Th17 细胞分泌,且 Th17 主要依赖于 IL-23 的刺激信号由 Th0 分化而来。因此,本研究同时检测了 BPH 患者前列腺组织中 IL-23 的表达水平,观察其表达是否和 IL-17 的表达水平一致并且同 BPH 的组织学炎症程度呈正相关。本研究已发现在正常与无 HP 的 BPH 组和轻度 HP 的 BPH 组,IL-23 的染色结果差异并非显著,同时合并中度 HP 的 BPH 组合重度 HP 的 BPH 组之间的 IL-23 染色结果也没有明显的差异。但其在轻度 HP 组合中重度 HP 的 BPH 组之间,IL-23 在前列腺组织中的表达可以观察到明显的差异。因此,IL-23 尽管也确实和 BPH 的组织学炎症程度呈正相关,但其梯度并不明显,可能提示在 BPH 早期组织学炎症轻微时,IL-23 并不发挥特别大的作用,而在中度 BPH 及重度组织学炎症 BPH 组,IL-23 诱导的 Th17 细胞和 IL-17 可能发挥重要作用。IL-17 的染色随着 BPH 的组织学炎症程度逐级递增。Toussiro^[7]研究发现可以通过 IL-23 的靶向作用,经由 IL-23-IL-17 途径的失调来阻断器官特异性自身免疫应答,进而间接证明 IL-23 在 BPH 中的作用。

本研究通过免疫组化法,发现 IL-17 在 BPH 患者合并中重度组织学炎症的 BPH 组织样本中呈高表达,且和 BPH 的组织学炎症程度呈明显相关性。但对于主要作为刺激 Th0 向 Th17 细胞分化的 IL-23,却只有在合并中度或重度炎症 BPH 患者的组织中才呈现出较高水平的上调,此结果与 IL-17 的水平并不一致。笔者认为可能在 BPH 的早期,炎性反应并不明显,参与到此炎性过程中的 Th17 细胞并不占优势,因此导致作为诱导分化 Th17 细胞定向分化的细胞因子 IL-23 表达水平也相应较低,同对照组相比并没有明显差异。而另一方面,依据 Th 细胞的增殖理论,Th0 细胞向某个类型的细胞定向分化后,该类型细胞所释放的细胞因子,会反向作用于自身更进一步刺激该类型细胞的增殖,形成一个级联放大效应,同时抑制 Th0 向其他类型 Th 细胞分化。因此,笔者推测在合并中重度组织学炎症的 BPH 中,可能由于 Th17 细胞相关的细胞因子不断重复的信号放大作用,导致有更多的 Th17 细胞因受到 IL-23 作用而快速增殖,因此在免疫组化结果上显示为明显的 IL-23 释放,同时导致更严重的组织学炎症而可能促进 BPH 本身进展。

综上所述,组织学炎症在前列腺增生组织中发挥重要作用,IL-17、IL-23 与 BPH 组织学炎症呈正相关,其可能促进前列腺增生及 BPH 的临床进展。这也可进一步明确 BPH 的病因学,为治疗伴有下尿路

症状的 BPH 患者提供新思路^[8]。

参考文献

- 1 Patel ND, Parsons JK. Epidemiology and etiology of benign prostatic hyperplasia and bladder outlet obstruction [J]. Indian J Urol, 2014, 30:170-176
- 2 Penna G, Fibbi B, Amuchastegui S. Human benign prostatic hyperplasia stromal cells as inducers and targets of chronic immuno-mediated inflammation [J]. J Immunol, 2009, 182(7):4056-4064
- 3 Macoska JA. Chemokines and BPH/LUTS [J]. Differentiation, 2011, 82(4-5):253-260
- 4 Nickel JC, Roehrborn CG, O'Leary MP, et al. The relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: examination of baseline data from the REDUCE trial [J]. Eur Urol, 2007, 54(6):1379-1384
- 5 Sarkar S, Justa S, Brucks M, et al. Interleukin (L)-17A, F and AF in inflammation: a study in collagen-induced arthritis and rheumatoid arthritis [J]. Clin Exp Immunol, 2014, 177(3):652-661
- 6 Singh AK, Misra R, Aggarwal A. Th-17 associated cytokines in patients with reactive arthritis/undifferentiated spondyloarthropathy [J]. Clin Rheumatol, 2011, 30(6):771-776
- 7 Toussiot E. The IL23/Th17 pathway as a therapeutic target in chronic inflammatory diseases [J]. Inflamm Allergy Drug Targets, 2012, 11(2):159-168
- 8 Alsaikhan B, Alrabeeh K, Carrier S. Management options for the treatment of benign prostatic hyperplasia with or without erectile dysfunction; a focus on tadalafil and patient considerations [J]. Int J Gen Med, 2014, 7:271-276

(收稿日期:2016-07-05)

(修回日期:2016-07-21)

超声引导下神经阻滞联合全身麻醉在下肢骨折手术中的应用

楼洁 陈彩艳 沈文生

摘要 目的 探讨超声引导下股神经、坐骨神经阻滞联合全身麻醉在下肢骨折手术中的应用。方法 将 64 例接受下肢骨折手术的患者随机分为两组,对照组($n=32$)采用单纯全身麻醉,联合组($n=32$)采用全身麻醉联合 B 超引导股神经、坐骨神经阻滞。比较两组术中不同时刻血流动力学状态、麻醉药物用量、苏醒时间及苏醒后躁动发生情况。结果 T_2 时刻,联合组和对照组 HR、MAP 均较 T_1 时刻明显下降($P<0.05$), $T_3 \sim T_5$ 时刻,联合组 HR、MAP 均与 T_1 时刻比较,差异无统计学意义($P>0.05$),而对照组均明显高于 T_1 时刻水平($P<0.05$)。与对照组比较,联合组术中丙泊酚、瑞芬太尼用量明显减少,苏醒时间、拔管时间明显缩短($P<0.05$)。联合组苏醒后躁动发生率、躁动程度均较对照组明显降低($P<0.05$)。结论 超声引导下神经阻滞联合全身麻醉行下肢骨折手术,可维持术中血流动力学稳定,减少镇痛药物用量,促进早期苏醒和拔管。

关键词 超声引导 全身麻醉 神经阻滞 下肢骨折手术