doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.32.024

良性前列腺增生患者外周血 Th17 和 Treg 细胞比率的变化 *

吴宗林[1] 金 姝[1] 童 平[1] 耿 和[1] 朱洪炜[1] 唐 炯[1] 张 涛[1] 刘 翔[1] 夏术阶[2△]

(1 上海市普陀区人民医院 上海 200060;2 上海交通大学附属第一人民医院 上海 200080)

摘要 目的:探讨良性前列腺增生患者外周血 Th17 和 Treg 细胞比率的变化。**方法:**选择 33 例良性前列腺增生患者及 19 例正常对照者为研究对象,采用流式细胞术检测和比较其外周血中 T 淋巴细胞亚群及 Th17 和 Treg 细胞占 $CD4^+$T 细胞的比率。**结果:**良性前列腺增生患者外周血 Th17 和 Treg 细胞占 $CD4^+$T 细胞的比率分别为 1.58± 0.71 和 1.76± 0.83,Th17/Treg 的比率为 0.89± 0.42。正常健康对照者外周血 Th17 和 Treg 细胞占 $CD4^+$T 细胞的比率分别为 0.75± 0.46 和 1.83± 0.75,Th17/Treg 的比率为 0.41± 0.32。良性前列腺增生患者外周血 Th17 占 $CD4^+$T 细胞的比率和 Th17/Treg 的比率明显高于正常健康对照者($P<0.05$)。**结论:**良性前列腺增生患者体内 Th17 细胞比率升高,Th17/Treg 比率失衡,可能与良性前列腺增生的发生、发展有关。

关键词:前列腺增生;Th17 细胞;Treg 细胞;炎症

中图分类号:R697.32 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)32-6312-03

Changes of Th17 and Treg Cell Ratio in the Peripheral Blood of Patients with Benign Prostatic Hyperplasia*

WU Zong-lin[1], JIN Shu[1], TONG Ping[1], GENG He[1], ZHU Hong-wei[1], TANG Jiong[1], ZHANG Tao[1], LIU Xiang[1], XIA Shu-jie[2△]

(1 Department of Urology, Putuo District People's Hospital, Shanghai, 200060, China; 2 Department of Urology, the Shanghai First People's Hospital of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200080, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the ratio of Th17 cells and $CD4^+CD25^-Foxp3^+$ regulatory T (Treg) cells in the peripheral blood of patients with benign prostatic hyperplasia (BPH). **Methods:** The peripheral whole blood was obtained from patients with BPH (n=33) and healthy controls (n=19). The percentage of Th17 and Treg cells were analyzed by flow cytometry. **Results:** The percentage of Th17 and Treg cells to $CD4^+$T lymphocyte in patient with BPH was 1.58± 0.71 and 1.76± 0.83, respectively. The ratio of Th17 to Treg cells in patients with BPH was 0.89± 0.42. The percentage of Th17 and Treg cells to CD4+T lymphocyte in the healthy controls were 0.75± 0.46 and 1.83± 0.75, respectively. The ratio of Th17 to Treg cells in the healthy controls was 0.41± 0.32. The percentage of Th17 cells and ratio of Th17 to Treg cells were significantly increased in patients with BPH compared with healthy controls. **Conclusions:** The increased percentage of Th17 cells made the imbalance of Th17 to Treg cells in patients with BPH. The imbalance might be involved in the pathogenesis of BPH.

Key words: Benign prostatic hyperplasia; Th17 cell; Treg cells; Inflammation

Chinese Library Classification(CLC): R697.32 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2017)32-6312-03

良性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia,BPH)患病率随着年龄的增加而增加,从组织学增生到出现临床症状要经历一个漫长的过程[1]。BPH 是引起男性下尿路症状(lower urinary tract symptoms LUTS)的主要原因之一,严重影响老年男性生活质量[1,2]。如果不经过治疗,前列腺体积和 LUTS 症状会进行性加重,出现尿潴留,甚至需要接受手术治疗[3,4]。到目前为止,BPH 发生、发展机制仍不完全清楚。尽管雄激素和雄激素受体在 BPH 发生发展中的作用已被证实[5,6],但是很难用性激素学说解释 BPH 的发生机制。研究表明在 BPH 组织内存在广泛的组织学炎症[7]。这种组织学炎症以淋巴细胞浸润为主,而且这种免疫性炎症与 BPH 进展密切相关 [8]。尽管免疫性炎症在 BPH 发生发展中起重要作用,但是 BPH 组织中的免疫性炎症是否会导致 BPH 患者外周血免疫细胞比率的变化仍不清楚。BPH 的发生发展与自身免疫有关 [9-12],T17 和 Treg 在自身免疫性疾病中起重要重要[13,14]。本研究采用流式细胞术检测 BPH 患者外周血 Th17 和 Treg 细胞占 $CD4^+$T 细胞的比率,旨在探讨 BPH 组织中的免疫性炎症对外周血免疫细胞比率的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以上海市普陀区人民医院 2015 年 3 月 -2015 年 10 月因 BPH 接受手术治疗的 38 例患者为研究对象,术后病理证实为 BPH 的 33 例,病理为前列腺腺癌 5 例。33 例 BPH 患者的平均年龄 73.60 岁 (57 岁 -82 岁);均行经尿道前列腺电切术

* 基金项目:上海市卫生与计划生育委员会课题基金项目(20134419);普陀区卫生系统学科带头人培养计划基金(普卫〔2012〕2 号)

作者简介:吴宗林,主任医师,医学硕士,E-mail: cnwsail@126.com

△ 通讯作者:夏术阶,教授,医学博士,博士研究生导师,主任医师,电话:021-63240090,E-mail: cnurol@126.com

(收稿日期:2017-03-08 接受日期:2017-03-31)

(transurethral resection of prostate，TURP)；33 例患者均有不同程度的下尿路症状(low urinary tract symptoms，LUTS)。急性尿潴留(acute urinary retention AUR)16 例，尿常规尿白细胞增高 14 例，尿培养阳性 12 例，膀胱结石 5 例。血前列腺特异性抗原(prostate specific antigen，PSA) 平均 3.82 ng/mL (1.92-7.84 ng/mL)。前列腺体积(total prostate volume，TPV)均经直肠前列腺超声(transrectal ultrasonography，TRUS)测定，平均 53.25 ml (32.45-78.29 mL)。排除标准：如果术前 PSA、肛门指检(digital rectal examination，DRE)或 TRUS 检查发现异常，需要行超声定位下前列腺穿刺活检者不入选本研究。

以 19 名 2015 年 3 月 -2015 年 10 月健康体检者为正常对照组。入选标准：男性，18 岁 -25 岁，TRUS 前列腺体积小于 20 mL，PSA 小于 2 ng/mL，无前列腺炎病史，无急性感染，无自身免疫性性疾病及过敏史，无吸烟史，无性传播性疾病史，无手术外伤史。19 例正常健康者一般资料见表 1。

1.2 流式细胞术检测

试剂与仪器：PE 标记 IL-17 单抗、FITC 标记 CD4、PE 标记 CD25、APC 标记 CD127、PE 标记 CD69 及同型对照单抗 IgG1，以及 FACSCalibur 型流式细胞仪及 CellQuestPro 软件购自 BD 公司。佛波酯(PMA)、离子霉素(ionomycin)购自美国 Sigma 公司。RPMI 1640 培养基和灭活新生牛血清购自成都哈里生物工程有限公司。

T17 淋巴细胞检测：取 100 μL 肝素抗凝全血标本于试管中，用 RPMI 1640 1:1 等体积稀释，加入 5 μL 1 μg/mL PMA 工作液、4 μL 50 μg/ml Ionomycin 工作液和 4 μL 0.5 mg/mL BFA 工作液混匀；37℃，5% CO_2 培养箱培养 4～6 小时。混匀，加入 10 μL CD3 抗体 和 10 μLCD8 抗体，室温，避光孵育 15 分钟；分成 2 管，每管加入 100 μL 已染色的全血，编号为 A1 和 A2；每管中加入 100 μL BD Intrasure Kit 中的 Reagent A (即固定液)，室温，避光孵育 15 分钟；每管中加入 3 mL PBS，1200 rpm 离心 5 分钟，弃除上清；每管中加入 100 μL BD Intrasure Kit 中的 Reagent B，同时各管中按下表加入相应的抗体各 10 μL：A1: IL-17-PE, A2: IgG1-PE，IgG2a-FITC(双色)；室温，避光孵育 15 分钟。每管中加入 3 mL PBS，1200 rpm 离心 5 分钟，弃除上清；0.5 mL PBS 重悬细胞，上机检测。

Treg 细胞检测：取 50 μL EDTA 抗凝全血标本于试管中，混匀，加入 20 μL CD4 CD25 抗体和 20 μL CD127 抗体，BDLysin 1 mL 室温，避光孵育 15 分钟；加入 3mL PBS，1200 rpm 离心 5 分钟，弃除上清；0.5 mL PBS 重悬细胞，上机检测。按流式细胞仪检测要求设立同型对照进行质控。

1.3 统计学分析

使用 Epidata3.1 建立数据文件。用 SPSS 20.0 对数据进行统计学处理，用两独立样的 t 检验对两组的年龄、总前列腺体积、病程、外周血白细胞计数、外周血淋巴细胞计数、血清总前列腺特异性抗原、T17 细胞比例、Treg 细胞比例以及 Th17/Treg 进行统计学分析，以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

BPH 患者平均年龄、前列腺总体积(TPV)(52.25± 18.17 mL vs. 17.46± 9.82 mL, P<0.05)、血清前列腺特异性抗原(PSA) (3.82± 1041 ng/mL vs. 0.36± 0.24 ng/m, P<0.05)、国际前列腺症状评分(IPSS)(19.48± 6.52 vs. 1.23± 0.71 , P<0.05)以及生活质量评分(QoL)(4.33± 1.64 vs. 0.61± 0.45, P<0.05)均高于正常健康对照者 (见表 1)。两组外周血白细胞 (5.33± 1.26 vs. 5.82± 0.94 t=1.76, P>0.05)及淋巴细胞(1.24± 0.63 vs. 1.38± 0.59 t=0.96, P>0.05)无明显差异(见表 1)。BPH 患者外周血 Th17 细胞明显高于正常健康对照者(1.58± 0.71 vs. 0.75± 0.46, P<0.05)。前列腺增生患者外周血 Th17/Treg 比值明显高于正常健康对照者(0.89± 0.42 vs. 0.41± 0.32, P<0.05)。外周血 Treg 细胞两者无差别(1.76± 0.83 vs. 1.83± 0.75, P>0.05)(见表 1)。

表 1 两组临床数据和 T 细胞亚群比率的比较

Table 1 Comparison of the clinical Parameters and Ratio of T Lymphocyte Subsets between two groups

	BPH (N=33)	Control (N=19)
Age ($\bar{x}$± SD years)	73.60± 6.20*	22.30± 3.40*
TPV ($\bar{x}$± SD mL)	52.25± 18.17	17.46± 9.82
PSA ($\bar{x}$± SD ng/mL)	3.82± 1.41	0.36± 0.24
IPSS ($\bar{x}$± SD scores)	19.48± 6.52	1.23± 0.71
QoL ($\bar{x}$± SD scores)	4.33± 1.64	0.61± 0.45
WBC ($\bar{x}$± SD × 10^9/L)	5.33± 1.26	5.82± 0.94
L ($\bar{x}$± SD × 10^9/L)	1.24± 0.63	1.38± 0.59
Th17/$CD4^+$T ($\bar{x}$± SD %)	1.58± 0.71	0.75± 0.46
Treg/$CD4^+$T ($\bar{x}$± SD %)	1.73± 0.83	1.83± 0.75
Th17/Treg	0.89± 0.42	0.41± 0.32

Note: TPV, total prostate volume; PSA, prostate specific antigen; IPSS, international prostate symptom score; QoL, quality of life; WBC, white blood cell; L, lymphocyte; Th17/Treg, the ratio of Th17 cell to Treg cell; *, P<0.05.

3 讨论

BPH 在老年男性中患病率随着年龄的增长而增加，是影响老年男性健康相关的生活质量的常见疾病之一[1,6]。目前认为年龄增长和有功能的睾丸是引起 BPH 的必要因素，但是内分泌学说不能完全解释 BPH 的发生发展[6]。研究表明 BPH 的发生发展与年龄相关的激素失衡、免疫性炎症、前列腺上皮细胞和基质的微环境改变以及相关的细胞因子等有关[15]，免疫性炎症在 BPH 发生发展中的作用日益受到研究者的重视[1,7,16,17]。

组织学的证据表明在正常的前列腺组织，浸润的白细胞主要位于前列腺上皮细胞导管周围和上皮细胞之间的间质内，包括肥大细胞、T 淋巴细胞($CD8^+$T 淋巴细胞多于 $CD4^+$ T 淋巴细胞)、巨噬细胞、B 淋巴细胞等[8,18,19]。免疫豁免的前列腺是具有免疫功能，存在于前列腺腺体内免疫组织细胞参与了维持生殖道的无菌状态并防止机体对前列腺内的自身抗原(前列腺液内的分泌蛋白及前列腺上皮细胞和基质细胞成分等)及精液产生自身免疫反应[11,20,21]。在 105 例 BPH 组织中，CD4、CD8、CD20

的表达分别为 20 (19.0%)、21 (20.0%)、101 (96.2%)[22]，免疫性炎症组 TPV 明显高于非炎症组(62.7 mL vs. 49.2 mL)[22]。本研究表明与正常对照相比，BPH 患者 TPV 明显增大 (52.25 mL vs. 17.46 mL)。Torkko 检测了从 MTOPS 研究中所获得的 859 份前列腺穿刺活检的标本中的免疫性炎症标志物，发现 CD4 高表达患者 BPH 进展的风险明显增加，免疫性炎症与 BPH 进展呈正相关[16]。Kashyap 在鼠模型中证实炎症组前列腺内的白介素、CXC 和 CC 趋化因子的浓度是对照组 (非炎症组) 的 2-15 倍 (IL-1β (25.50± 1.16 vs 3.05± 0.65 pg/mg) ；IL-18 (1646.15± 182.61 vs 304.67± 103.95 pg/mg))，认为炎症在前列腺组织激活中有显著意义[10]。免疫性炎症之所以导致 BPH 的发生发展是因为免疫性炎症导致组织损伤，组织损伤后激活组织修复，反复的损伤修复过程引起前列腺上皮细胞和基质的增生[1,9]。

BPH 组织淋巴细胞组成与正常前列腺组织及外周血淋巴细胞组成不同[23]。在前列腺组织内的 T 淋巴细胞数量随着年龄的增加而增加 [24]，T 淋巴细胞在正常前列腺中的 7 个 /mm^2，而在前列腺增生则增加到 195 个 /mm^2。Norstrom 等[20]研究表明 BPH 组织内 CD8$^+$ T 淋巴细胞增多，CD4$^+$: CD8$^+$ 比例减小，CCR7$^+$CD45RO$^-$ 和 CCR7$^+$CD45RO$^+$ T 细胞显著减少，CCR7$^-$CD45RO$^+$ 效应 T 细胞增多。Robert 对 BPH 手术切除标本进行免疫组化研究发现，81%前列腺标本有炎症细胞浸润，以 CD8 阳性的 T 淋巴细胞浸润为主[25]。BPH 组织中 B 细胞和 NK 细胞与外周血相比减少，CD8$^+$T 细胞则增加[20]。本研究证实与正常对照相比，BPH 患者外周血 Th17 细胞增加，Treg 细胞无明显变化。Th17 细胞通过 IL-12、IL-23、IL-17A、IL-17RA 等途径参与自身免疫反应，并与银屑病、风湿性关节炎、强直性脊柱炎和多发性硬化症等自身免疫性疾病有关[14,26,27]。BPH 患者外周血 Th17 细胞增高提示自身免疫性炎症可能参与了 BPH 的发生发展。

引起前列腺组织内免疫性炎症的原因还不清楚，其中感染和自身免疫反应可能是引起前列腺内免疫性炎症网络激活的主要原因[2,7,28]。感染使 TLR4、ROS、MAPK、NF-kappaB 激活，导致前列腺基质细胞合成 CXCL8 和 CCL2 增加，从而趋化中性粒细胞和单核细胞到感染部位产生炎症[21]。Wang 通过静脉输入 OT-I 细胞诱导产生免疫性炎症能明显导致前列腺干细胞增生[9]。前列腺内免疫性炎症可能是导致 BPH 患者外周血 Th17 细胞变化的原因。

总之，与正常对照者相比，BPH 患者外周血 Th17 细胞明显增高，Th17/Treg 比率增大，提示自身免疫反应可能参与了 BPH 的发生发展，但其具体机制有待进一步阐明。

参 考 文 献(References)

[1] Chughtai B, Forde JC, Thomas DD, et al. Benign prostatic hyperplasia [J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16031

[2] Nickel JC. Inflammation and benign prostatic hyperplasia [J]. Urol Clin North Am, 2008, 35(1): 109-115

[3] Ficarra V, Rossanese M, Zazzara M, et al. The role of inflammation in lower urinary tract symptoms (LUTS) due to benign prostatic hyperplasia (BPH) and its potential impact on medical therapy [J]. Curr Urol Rep, 2014, 15(12): 463

[4] Sarma AV, Wei JT. Clinical practice. Benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms [J]. N Engl J Med, 2012, 367(3): 248-257

[5] Xia SJ, Hao GY, Tang XD. Androgen receptor isoforms in human and rat prostate[J]. Asian J Androl, 2000, 2(4): 307-310

[6] La Vignera S, Condorelli RA, Russo GI, et al. Endocrine control of benign prostatic hyperplasia[J]. Andrology, 2016, 4(3): 404-411

[7] Hu J,Zhang L,Zou L, et al. Role of inflammation in benign prostatic hyperplasia development among Han Chinese: A population-based and single-institutional analysis[J]. Int J Urol, 2015, 22(12): 1138-1142

[8] Willder JM, Walker VC, Halbert GL, et al. The Prognostic Use of Inflammation and Tissue Necrosis in Benign Prostatic Hyperplasia[J]. Urol Int, 2013, 91(1): 19-25

[9] Wang HH, Wang L, Jerde TJ, et al. Characterization of autoimmune inflammation induced prostate stem cell expansion[J]. Prostate, 2015, 75(14): 1620-1631

[10] Kashyap M, Pore S, Wang Z, et al. Inflammasomes are important mediators of prostatic inflammation associated with BPH[J]. J Inflamm (Lond), 2015, 12: 37

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

[12] Penna G, Fibbi B, Maggi M, et al. Prostate autoimmunity: from experimental models to clinical counterparts [J]. Expert Rev Clin Immunol, 2009, 5(5): 577-586

[13] Selmi C. Autoimmunity in 2015[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2016, 51(1): 110-119

[14] Patel DD, Kuchroo VK. Th17 Cell Pathway in Human Immunity: Lessons from Genetics and Therapeutic Interventions [J]. Immunity, 2015, 43(6): 1040-1051

[15] Vignozzi L, Cellai I, Santi R, et al. Antiinflammatory effect of androgen receptor activation in human benign prostatic hyperplasia cells[J]. J Endocrinol, 2012, 214(1): 31-43

[16] Torkko KC, Wilson RS, Smith EE, et al. Prostate Biopsy Markers of Inflammation are Associated with Risk of Clinical Progression of Benign Prostatic Hyperplasia: Findings from the MTOPS Study [J]. J Urol, 2015, 194(2): 454-461

[17] Zlotta AR, Egawa S, Pushkar D, et al. Prevalence of inflammation and benign prostatic hyperplasia on autopsy in Asian and Caucasian men[J]. Eur Urol, 2014, 66(4): 619-622

[18] Fibbi B, Penna G, Morelli A, et al. Chronic inflammation in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia [J]. Int J Androl, 2009, 32: 1-15

[19] Kim SH, Jung KI, Koh JS, et al. Lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia patients: orchestrated by chronic prostatic inflammation and prostatic calculi?[J]. Urol Int, 2013, 90(2): 144-149

[20] Norstrom MM, Radestad E, Sundberg B, et al. Progression of benign prostatic hyperplasia is associated with pro-inflammatory mediators and chronic activation of prostate-infiltrating lymphocytes [J]. Oncotarget, 2016, 17(7): 23581-23593

（下转第 6361 页）

中华胰腺病杂志, 2015, 15(6): 127-132
Li Yan, Song Jun-xue, Zhang Hai-peng, et al. Color Doppler ultrasound in the diagnosis of pancreatic lipoma: a case of pancreatic disease[J]. Journal, 2015, 15 (6): 127-132

[8] Abu R S, Lattanzio F, Stanzani M M, et al. Diagnostic Accuracy of a Combined Analysis of Cerebrospinal Fluid t-PrP, t-tau, p-tau, and Aβ42in the Differential Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob Disease from Alzheimer's Disease with Emphasis on Atypical Disease Variants[J]. Journal of Alzheimers Disease Jad, 2017, 55(4): 1471-1480

[9] Han S H, Joo M, Lee B H, et al. Cytologic features of pigmented atypical meningioma mimicking melanoma on intraoperative crush preparations[J]. Diagnostic Cytopathology, 2015, 43(2): 149-152

[10] 浦江, 高宝霞, 孙正君, 等. CT 鉴别诊断非典型局限性胰腺脂肪沉积的研究[J]. 中国医学装备, 2017, 14(1): 52-54
Pu Jiang, Gao Bao-xia, Sun Zheng-jun, et al. Differential diagnosis of atypical pancreatic fat deposition by CT [J]. Chinese medical equipment, 2017, 14 (1): 52-54

[11] 邢国凤, 李晓阳, 李会菊,等. 胰腺脂肪浸润的 CT 诊断及与代谢综合征关系研究[J]. 山西医药杂志, 2015, 32(15): 1761-1763
Xing Guo-feng, Li Xiao-yang, Li Hui-ju, et al. CT diagnosis of pancreatic fat infiltration and its relationship with metabolic syndrome[J]. Chin J Med J, 2015, 32(15): 1761-1763

[12] 刘燕, 康冬梅, 邓克学, 等. 不同糖耐量人群胰腺脂质沉积与胰岛素抵抗关系的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(1): 24-26
Liu Yan, Kang dong-mei, Deng Ke-xue, et al. Study on the relationship between lipid deposition and insulin resistance in patients with different glucose tolerance[J]. Chinese Journal of diabetes, 2013, 21(1): 24-26

[13] 郑宵阳, 刘闯. 64 排螺旋 CT 在鉴别诊断胰腺癌与胰腺自身免疫炎性病变中的临床价值 [J]. 中外女性健康研究, 2016, 24(18): 230-231
Zheng Xiao-yang, Liu Chuang. The clinical value of 64 slice spiral CT in differential diagnosis of pancreatic cancer and autoimmune inflammatory lesions of pancreas [J]. Chinese and foreign women's health research, 2016, 24 (18): 230-231

[14] 于恒池, 靳二虎, 洪旭, 等. 新诊断 2 型糖尿病患者胰腺脂肪含量与血脂水平相关性研究 [J]. 中国医师杂志, 2015, 17(11): 1647-1653
Yu Heng-chi, Jin Ying-hu, Hong Xu, et al. Study on the correlation between serum lipid level and lipid level in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus [J]. Chinese Journal of medicine, 2015, 17(11): 1647-1653

[15] 章理. 彩色超声与增强 CT 对急性胰腺炎诊断价值比较[J]. 中国乡村医药, 2015, 22(4): 69-70
Zhang Li. Comparison of color ultrasound and enhanced CT in the diagnosis of acute pancreatitis [J]. Chinese Journal of rural medicine, 2015, 22(4): 69-70

[16] Bongartz T, Glazebrook K N, Kavros S J, et al. Dual-energy CT for the diagnosis of gout: an accuracy and diagnostic yield study [J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2015, 74(6): 1072-1077

[17] Crippa S, Pergolini I, Rubini C, et al. Risk of misdiagnosis and overtreatment in patients with main pancreatic duct dilatation and suspected combined/main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms[J]. Surgery, 2015, 159(4): 1041-1049

[18] Fisher S D, Wisner K L, Clark C T, et al. Factors associated with onset timing, symptoms, and severity of depression identified in the postpartum period [J]. Journal of Affective Disorders, 2016, 203(12): 111-120

[19] 杨翠萍. 利拉鲁肽对糖尿病大鼠自噬及胰腺脂肪沉积作用机制的研究[D]. 山西医科大学, 2016
Yang Cui-ping. Study on [D]. of Shanxi Medical University of liraglutide on diabetic rats and autophagy of pancreas fat deposition mechanism, 2016

[20] 姚慧, 康冬梅, 刘燕, 等. 2 型糖尿病患者胰腺脂肪沉积的 CT 评估及与胰岛素抵抗的相关性 [J]. 安徽医科大学学报, 2012, 47(5): 123-126
Yao Hui, Kang Dong-mei, Liu Yan, et al. CT assessment of fat deposition in patients with type 2 diabetes, the pancreas and the correlation with insulin resistance[J]. Journal of Medical University of Anhui, 2012, 47(5): 123-126

(上接第6314 页)

[21] Im SJ, Han IH, Kim JH, et al. Inflammatory response of a prostate stromal cell line induced by Trichomonas vaginalis [J]. Parasite Immunol, 2016, 38(4): 218-227

[22] Wu ZL, Yuan Y, Geng H, et al. Influence of immune inflammation on androgen receptor expression in benign prostatic hyperplasia tissue [J]. Asian J Androl, 2012, 14(2): 316-319

[23] Wang X, Lin WJ, Izumi K, et al. Increased infiltrated macrophages in benign prostatic hyperplasia (BPH): the role of stromal androgen receptor in macrophage-induced prostate stromal cell proliferation[J]. J Biol Chem, 2012, 287(22): 1837-1885

[24] Kramer G, Mitteregger D, Marberger M. Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease? [J]. Eur Urol, 2007, 51(5): 1202-1216

[25] Robert G, Descazeaud A, Nicolaiew N, et al. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: A 282 patients' immunohistochemical analysis [J]. Prostate, 2009, 69(16): 1774-1780

[26] Chhabra S, Narang T, Joshi N, et al. Circulating T-helper 17 cells and associated cytokines in psoriasis [J]. Clin Exp Dermatol, 2016, 41(7): 806-810

[27] Alunno A, Manetti M, Caterbi S, et al. Altered immunoregulation in rheumatoid arthritis: the role of regulatory T cells and proinflammatory Th17 cells and therapeutic implications[J]. Mediators Inflamm, 2015, 2015: 751793

[28] Roehrborn CG. Pathology of benign prostatic hyperplasia [J]. Int J Impot Res, 2008, 20 Suppl 3: S11-18