

· 论著-临床研究 ·

外周血和组织炎性细胞在鉴别 PSA 4~10 ng/ml 的前列腺癌和前列腺增生中的临床意义*

马坦途¹ 李庆文¹ 刘贝贝¹ 陈志军¹ 伍宏亮¹ 刘建民¹ 郭园园¹

[摘要] 目的:评价外周血和前列腺组织炎性细胞在鉴别前列腺特异性抗原(PSA)4~10 ng/ml 的前列腺癌(PCa)和良性前列腺增生(BPH)中的临床意义。方法:回顾性分析我院 2013 年 10 月~2018 年 10 月 PSA 水平 4~10 ng/ml 的 PCa 和 BPH 患者共 45 例,其中 PCa 组患者 20 例,BPH 组患者 25 例。PCa 组患者行前列腺癌根治术后病理确诊,BPH 组患者行耻骨上经膀胱前列腺摘除术或经尿道前列腺电切术(TURP)后病理确诊。所有患者在行前列腺穿刺活检术前检测血常规,记录患者外周血中 WBC、中性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞计数,分析外周血淋巴细胞与单核细胞比率(LMR)、中性粒细胞与单核细胞比率(NMR)和中性粒细胞与淋巴细胞比率(NLR)等。同时收集患者术后病理石蜡切片,采用免疫组织化学(IHC)染色法检测前列腺组织中炎性细胞表达情况。结果:PCa 组和 BPH 组患者外周血白细胞、中性粒细胞和淋巴细胞计数等指标比较差异无统计学意义。PCa 组单核细胞计数明显低于 BPH 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组 LMR、NMR 和 NLR 值比较差异无统计学意义。两组淋巴细胞和中性粒细胞表达比较差异无统计学意义,但 BPH 组单核细胞标志物 CD14 表达高于 PCa 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:检测外周血和组织中单核细胞计数有助于诊断 PSA 浓度 4~10 ng/ml 的 PCa 患者。

[关键词] 前列腺癌;良性前列腺增生;前列腺特异性抗原;单核细胞

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2019.06.005

[中图分类号] R737.25 **[文献标志码]** A

Clinical significance of serum and tissue inflammatory cells for differentiating prostate cancer from benign prostatic hyperplasia with PSA 4-10 ng/ml

MA Tantu LI Qingwen LIU Beibei CHEN Zhijun WU Hongliang
LIU Jianmin GUO Yuanyuan

(Department of Urology, First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui, 233004, China)

Corresponding author: GUO Yuanyuan, E-mail: guoshoahua111@163.com

Abstract Objective: To evaluate clinical significance of inflammatory cells in blood and tissue of PCa and BPH patients with PSA level 4-10 ng/ml. **Method:** A total of 45 patients with initial PSA level 4-10 ng/ml, including 20 PCa and 25 BPH patients, were enrolled for retrospective analysis at our department between October 2013 and October 2018. All the patients were diagnosed by histopathology after radical prostatectomy in PCa patients and open prostatectomy or TURP in BPH patients. Blood was collected before biopsy for detecting peripheral blood cell counts, including WBC, neutrophil, lymphocyte and monocyte, and the values of LMR, NMR and NLR were analyzed. The samples of prostate tissues from surgery were collected for observing inflammatory cells by IHC staining. **Result:** The mean WBC, neutrophil and lymphocyte counts in peripheral blood had no significant difference between PCa group and BPH group. However, the mean monocyte count was obviously less in PCa group than that in BPH group ($P<0.05$). The values of LMR, NMR and NLR had no significant difference between two groups. On the other hand, the counts of lymphocyte and neutrophil had no obvious difference between PCa and BPH tissues. However, the expression of monocyte marker CD14 dramatically increased in BPH tissue than that in PCa tissue ($P<0.05$). **Conclusion:** Detecting monocyte count in serum and tissues is beneficial to the diagnosis of PCa with PSA 4-10 ng/ml.

Key words prostate cancer; benign prostatic hyperplasia; prostate specific antigen; monocyte

*基金项目:国家自然科学基金青年基金项目资助(编号 81702495);安徽省自然科学基金青年科学基金项目资助(编号 1808085QH279)

¹蚌埠医学院第一附属医院泌尿外科(安徽蚌埠,233004)
通信作者:郭园园,E-mail:guoshoahua111@163.com

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是男性泌尿系统最常见的恶性肿瘤,2018年预估全球发病率将达到近20%,而死亡率近10%,为男性癌症患者的第二大死亡原因^[1]。目前,大多数PCa患者主要通过前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)筛查被发现,最终确诊仍依靠穿刺活检或术后病理结果。然而,血PSA值升高对于提示PCa并不完全可靠,如急性前列腺炎、膀胱尿道结石、尿潴留、留置导尿、前列腺按摩,甚至性生活均可能导致血PSA水平升高,且PSA水平与前列腺体积相关,随前列腺增大而增高。因此,当PSA轻度升高,尤其介于4~10 ng/ml即在“灰色区域”时,很难鉴别诊断PCa与良性前列腺增生(BPH)。尽管fPSA和tPSA比率(f/t PSA)、PSA密度(PSAD)等对诊断PCa具有一定的参考价值,但仍然难以避免不必要的重复活组织检查和过度治疗^[2]。可见,寻找一种高效的方法用来诊断PSA 4~10 ng/ml的PCa患者显得极为重要。

目前,炎症反应被认为是癌症相关的潜在危险因素,包括肝脏、膀胱、胃黏膜、肺、结肠和胰腺癌^[3~5]。一些研究表明,炎症(包括局部和全身性炎症反应)均参与了PCa的发生和进展过程。Platz等^[6]通过分析前列腺癌预防试验(PCPT)和硒与维生素E癌症预防试验(SELECT)2项试验结果表明良性前列腺组织炎症与PCa的发生呈正相关。Arthur等^[7]研究表明C反应蛋白(CRP)、白蛋白和白细胞等血清炎性标志物与PCa的严重程度和进展有关。此外,血清中性粒细胞与淋巴细胞比率(NLR)和血小板与淋巴细胞比率(PLR)升高可能是PCa的额外预测因子^[8~10]。然而,局部和全身性炎症在鉴别PSA水平介于4~10 ng/ml的PCa与BPH中的作用仍未见相关报道。本文主要研究外周血和前列腺组织炎性细胞在鉴别PSA 4~10 ng/ml的PCa和BPH中的临床意义,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集我院2013年10月~2018年10月PSA水平介于4~10 ng/ml的PCa和BPH患者共45例,其中PCa组患者20例和BPH组患者25例。PCa组患者行前列腺癌根治术后病理确诊,BPH组患者行耻骨上经膀胱前列腺摘除术或经尿道前列腺电切术(transurethral resection of the prostate, TURP)后病理确诊。所有患者在行前列腺穿刺活检术前检测血常规。所有患者在采集血标本之前均排除以下情况:①服用非那雄胺等影响PSA水平的前列腺药物;②1周内经历过直肠指检(DRE)、尿潴留和导尿;③血尿、膀胱结石、尿路感

染和炎症;④采集血液和活组织检查前的前列腺药物治疗;⑤全身炎症和免疫系统疾病;⑥异常外周血白细胞(WBC<4×10⁹/L或>10×10⁹/L)。

1.2 方法

1.2.1 外周血细胞检查 所有患者在前列腺活组织检查和药物治疗前于我院检验科行血常规化验,分析炎性细胞计数,包括WBC、中性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞等,并分析NLR、外周血淋巴细胞与单核细胞比率(LMR)和中性粒细胞与单核细胞比率(NMR)数值。

1.2.2 免疫组织化学(IHC)染色 取患者术后石蜡组织,常规制作厚度为4 μm石蜡切片。经二甲苯梯度脱蜡、3%过氧化氢孵育、抗原修复等过程后,应用以下一抗4℃孵育过夜:抗MPO抗体和抗CD15抗体用于中性粒细胞;抗CD14抗体用于单核细胞;抗CD3抗体、抗CD4抗体和抗CD8抗体用于淋巴细胞。在室温下加入二抗孵育40 min。再经SABC孵育、DAB染色、苏木精复染后在光学显微镜下观察。

1.3 统计学方法

采用SPSS 19.0统计学软件进行数据分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

PCa组和BPH组患者年龄、BMI、前列腺体积、tPSA值、fPSA值和f/tPSA比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 两组患者一般资料比较 $\bar{x} \pm s$

指标	PCa组($n=20$)	BPH组($n=25$)	P 值
年龄/岁	68.82±7.77	70.21±6.47	0.761
BMI/(kg·m ⁻²)	23.65±3.13	22.76±2.12	0.885
前列腺体积/ml	55.33±21.58	64.98±19.86	0.187
tPSA/(ng·ml ⁻¹)	8.15±1.76	7.43±3.07	0.431
fPSA/(ng·ml ⁻¹)	1.24±1.03	1.73±1.26	0.702
f/tPSA	0.17±0.16	0.21±0.12	0.085

2.2 外周血炎性细胞情况比较

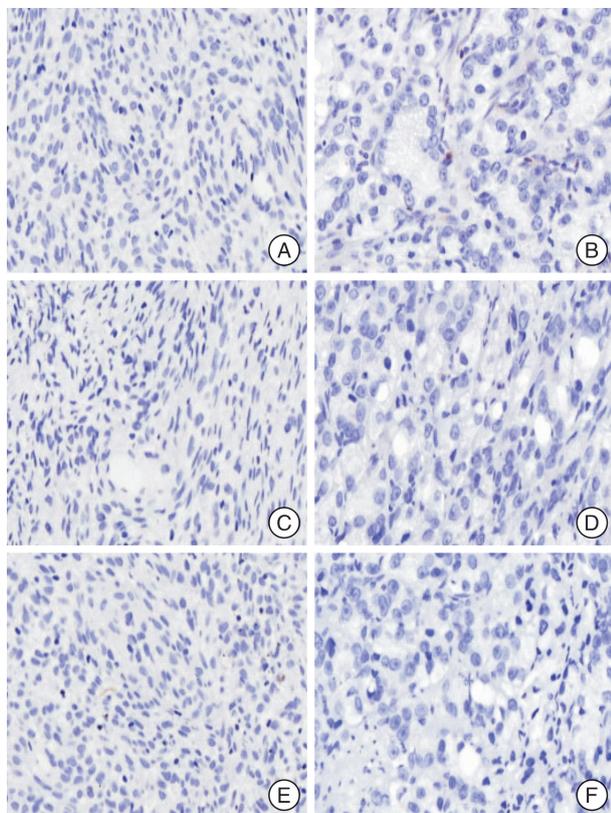
为明确PCa组和BPH组患者外周血炎性细胞数量是否存在差异,本研究通过血细胞分析检测了WBC、中性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞数量,并分析了LMR、NMR和NLR的数值。结果显示,两组患者的WBC、中性粒细胞、淋巴细胞计数比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。PCa组患者单核细胞计数明显少于BPH组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。此外,两组LMR、NMR和NLR值比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表 2 两组患者外周血炎症细胞情况比较 $\bar{x} \pm s$

指标	PCa 组	BPH 组	P 值
WBC/ ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	6.27 \pm 2.01	6.07 \pm 1.76	0.838
中性粒细胞/ ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	4.28 \pm 0.76	4.04 \pm 0.57	0.321
单核细胞/ ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	0.32 \pm 0.11	0.41 \pm 0.15	0.035
淋巴细胞/ ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	1.72 \pm 0.58	1.77 \pm 0.86	0.187
LMR	5.37 \pm 0.76	4.31 \pm 1.02	0.061
NMR	13.38 \pm 5.13	9.85 \pm 4.26	0.072
NLR	2.49 \pm 0.37	2.28 \pm 0.41	0.265

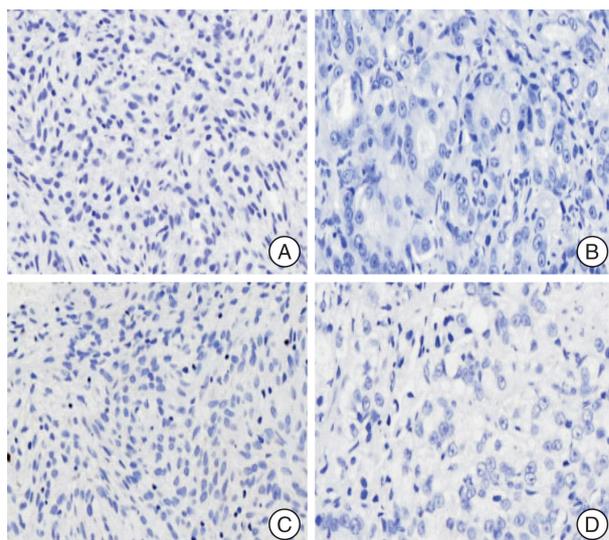
2.3 组织炎症细胞表达情况比较

我们进一步通过 IHC 染色观察 PCa 和 BPH 组织中炎症细胞的表达,包括淋巴细胞、单核细胞和中性粒细胞。实验结果显示,两组淋巴细胞标志物 CD3、CD4 和 CD8 的表达比较差异无统计学意义(图 1)。两组中性粒细胞标志物 CD15 和 MPO 表达比较差异无统计学意义(图 2)。然而,与 PCa 组比较,BPH 组 CD14 阳性表达的单核细胞数量明显增加,差异有统计学意义($P < 0.05$,图 3)。



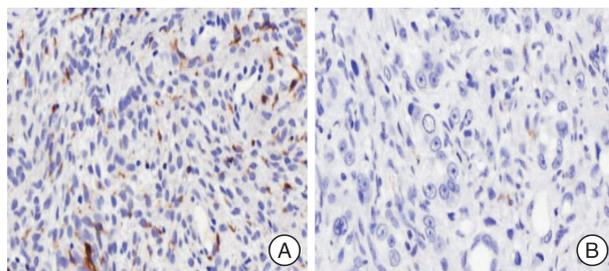
A: BPH CD3; B: PCa CD3; C: BPH CD4; D: PCa CD4; E: BPH CD8; F: PCa CD8。

图 1 CD3、CD4 和 CD8 在 BPH 和 PCa 组织中的表达



A: BPH CD15; B: PCa CD15; C: BPH MPO; D: PCa MPO。

图 2 CD15 和 MPO 在 BPH 和 PCa 组织中的表达



A: BPH; B: PCa。

图 3 CD14 在 BPH 和 PCa 组织中的表达

3 讨论

PSA 是诊断 PCa 最常用的生物标志物,其水平可在某些条件下升高,包括 PCa、BPH、前列腺炎、前列腺活检、留置导尿操作等。PSA 水平 $> 10 \text{ ng/ml}$ 的男性被考虑存在 PCa 可能,并需要进一步前列腺穿刺活检明确诊断。然而,PSA 水平为 $4 \sim 10 \text{ ng/ml}$ 的男性是否需要前列腺活检仍然存在争议,尽管存在其他参考指标评估 PCa 发生,例如 f/t PSA、PSAD、成像技术等,但仍不能有效地诊断 PCa。此外,由于这些患者的诊断阳性率低,经常要进行重复穿刺活检,增加患者身心痛苦和经济负担。有研究表明 PSA 水平为 $4 \sim 10 \text{ ng/ml}$ 的男性 PCa 检出率为 25.1% ^[11]。虽然近期研究发现 MRI 分析前列腺成像报告和数据库系统(PI-RADS v2)评分 ≤ 3 分时, 83.82% PSA 水平为 $4 \sim 10 \text{ ng/ml}$ 的患者可以避免活检,但同时要以 3.3% 漏诊的潜在 PCa 患者作为代价^[12]。在本研究中,我们检测了 PSA $4 \sim 10 \text{ ng/ml}$ 的 PCa 和 BPH 患者血清和前列腺组织中的炎症细胞情况,结果表明 PCa 患者血清和组织中单核细胞计数明显减少,这可能作为诊断 PCa 的另一重要参考依据。

最新证据表明炎症与 PCa 的发生和进展密切相关,然而,炎症在 PCa 发展中的作用仍存在争议。Gurel 等^[13]通过 HE 染色检测前列腺组织炎性细胞表达,结果表明前列腺组织炎症状态与 PCa 的发生呈正相关,尤其是高级别病理类型,但在此项研究中并未明确炎性细胞种类。相反,Vasavada 等^[14]通过文献回顾和荟萃分析发现前列腺穿刺活检组织中炎症可能降低 PCa 患病风险。此外,目前大多数研究中并未考虑到不同 PSA 水平的前列腺癌患者组织中炎细胞的表达情况。Ceylan 等^[15]发现在 PSA 水平均为 2.5~10 ng/ml 状态下,BPH 患者血清 NLR 和 NMR 高于 PCa 患者。但在该研究中,NLR 和 NMR 的评估是在前列腺穿刺活检后进行,该操作本身就可能影响全身炎症状态,从而导致实验结果存在偏差,而且该研究也未对前列腺组织炎症状态进行评估。在我们的研究中,为了避免前列腺活检对炎症的影响,我们分析前列腺穿刺活检前的 NLR 和 NMR 值,并且同时检测血清和前列腺组织中炎性细胞数量,增加数据的可靠性。

除此之外,PSA 水平与全身炎症反应状态相关。Elzanaty 等^[16]分析了 119 例中年健康男性 PSA 水平与亚临床系统性炎症生物标志物之间的关联。结果显示,与 PSA<2 ng/ml 的男性相比,PSA 值 \geq 2 ng/ml 的男性纤维蛋白原(全身性炎症的生物标志物之一)水平显著升高。另一方面,Gallo^[17]对 PSA 高于 4 ng/ml 且前列腺活检诊断阴性的患者进行抗炎治疗后,PSA 平均水平从 7.3 ng/ml 降至 4.6 ng/ml。可见,PSA 的水平可能受到全身炎症状态的影响。然而,相同 PSA 水平的 PCa 和 BPH 患者的全身炎症反应是否相似或存在差异目前尚未见报道。在本研究中,我们检测了 PSA 4~10 ng/ml 的 PCa 和 BPH 患者血清和前列腺组织中的炎症状态。我们发现 PCa 患者较 BPH 患者的单核细胞计数是显著降低的,这表明炎症反应不仅与 PSA 水平有关,当 PSA 水平相同时,疾病种类本身也可能影响单核细胞计数,尽管 PCa 或 BPH 影响单核细胞的机制仍不清楚。

综上所述,当 PSA 水平介于 4~10 ng/ml 时,尚缺乏可靠的方法鉴别 PCa 和 BPH。我们研究发现 PCa 患者血清和前列腺组织中的单核细胞计数明显少于 BPH 患者,这表明单核细胞可能与 PCa 的发展有关,并且通过同时检测和分析血清和组织中的单核细胞计数,可能会增加 PSA 4~10 ng/ml 的 PCa 患者的诊断阳性率,避免过度的重复活组织检查,降低患者的身心痛苦和经济负担。然而,本研究尚存在一定局限性,由于病例数量的限制,暂仅能得到定性的结果。但该研究结果提示我们

有必要进一步收集病例,确定具有诊断意义的界值,并检测其敏感性和特异性,从而为临床诊断提供依据。

[参考文献]

- 1 Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2018 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7-30.
- 2 Loeb S, Bjurlin M A, Nicholson J, et al. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer [J]. *Eur Urol*, 2014, 65(6): 1046-1055.
- 3 Bishayee A. The role of inflammation and liver cancer [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 816: 401-435.
- 4 Kundu J K, Surh Y J. Inflammation: gearing the journey to cancer [J]. *Mutat Res*, 2008, 659(1-2): 15-30.
- 5 Wang K, Karin M. Tumor-Elicited Inflammation and Colorectal Cancer [J]. *Adv Cancer Res*, 2015, 128: 173-196.
- 6 Platz E A, Kulac I, Barber J R, et al. A prospective study of chronic inflammation in benign prostate tissue and risk of prostate cancer: linked PCPT and SELECT cohorts [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2017, 26(10): 1549-1557.
- 7 Arthur R, Williams R, Garmo H, et al. Serum inflammatory markers in relation to prostate cancer severity and death in the Swedish AMORIS study [J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(11): 2254-2262.
- 8 Oh J J, Kwon O, Lee J K, et al. Association of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and prostate cancer detection rates in patients via contemporary multi-core prostate biopsy [J]. *Asian J Androl*, 2016, 18(6): 937-941.
- 9 Sun Z, Ju Y, Han F, et al. Clinical implications of pre-treatment inflammatory biomarkers as independent prognostic indicators in prostate cancer [J]. *J Clin Lab Anal*, 2018.
- 10 Kaynar M, Yildirim M E, Gul M, et al. Benign prostatic hyperplasia and prostate cancer differentiation via platelet to lymphocyte ratio [J]. *Cancer biomarkers*, 2015, 15(3): 317-323.
- 11 Chen R, Huang Y, Cai X, et al. Age-Specific Cutoff Value for the Application of Percent Free Prostate-Specific Antigen (PSA) in Chinese Men with Serum PSA Levels of 4.0-10.0 ng/ml [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0130308.
- 12 Xu N, Wu Y P, Chen D N, et al. Can Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 reduce unnecessary prostate biopsies in men with PSA levels of 4-10 ng/ml? [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(5): 987-995.
- 13 Gurel B, Lucia M S, Thompson I M Jr, et al. Chronic inflammation in benign prostate tissue is associated with high-grade prostate cancer in the placebo arm of the prostate cancer prevention trial [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014, 23(5): 847-856.

疗后发展为 mCRPC 的患者行二线治疗具有重要意义,但二线治疗方法的选择是目前临床医师所面临的一项重大挑战。

mCRPC 目前认为是由于雄激素受体及基因发生扩增和突变以及共调节因子出现异常导致^[6]。培美曲塞是近些年临床上较常用的抗叶酸制剂,属于多靶点化疗药,该药的作用机制主要是将肿瘤细胞内叶酸的正常代谢过程进行破坏,特别是对细胞复制过程中的多种关键酶活性进行抑制,进而减少细胞 DNA 和 RNA 的合成,最后达到抑制肿瘤细胞生长的目的^[7]。奥沙利铂属于第 3 代抗肿瘤药物,该药产生的烷基化物能与肿瘤细胞的 DNA 结合导致 DNA 在链内和链间发生交联反应,进而干扰肿瘤细胞的正常分裂,达到抑制肿瘤细胞生长的疗效^[8]。研究表明,培美曲塞与铂类药物联合使用治疗肿瘤时具有协同作用,培美曲塞联合奥沙利铂治疗 mCRPC 时 PSA 下降率明显高于上述单一药物治疗后 PSA 下降率^[9]。本研究结果显示培美曲塞联合奥沙利铂治疗 mCRPC 后 T-PSA 下降率 > 50% 的有效率高达 55.88%,患者疼痛评分下降率 37.93%,RECIST 缓解率也达 32.61%。

相关文献报道,在使用培美曲塞联合奥沙利铂治疗 mCRPC 时 III~IV 级毒副反应的发生率较低,患者对毒副反应耐受较好^[10]。本研究显示在治疗中白细胞下降、中性粒细胞减少、胃肠道反应和疲乏等常见不良反应 3~4 级发生率分别为 15.85%、15.92%、28.06% 和 18.29%,上述毒副反应均在耐受范围,说明培美曲塞联合奥沙利铂治疗 mCRPC 具有较高的安全性。

综上所述,培美曲塞联合奥沙利铂二线化疗治疗多西他赛联合泼尼松治疗进展为 mCRPC 的临床效果较好,且毒副反应较低,值得在临床上推广和使用。

[参考文献]

- 1 Eymard J C, Oudard S, Gravis G, et al. Docetaxel re-introduction in patients with metastatic castration-resistant docetaxel-sensitive prostate cancer: a retrospective multicentre study[J]. *BJU Int*, 2010, 106(7): 974-978.
- 2 Templeton A J, Vera-Badillo F E, Wang L, et al. Translating clinical trials to clinical practice: outcomes of men with metastatic castration resistant prostate cancer treated with docetaxel and prednisone in and out of clinical trials[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(12): 2972-2977.
- 3 中国抗癌协会泌尿肿瘤专业委员会. 中国去势抵抗性前列腺癌诊治专家共识[J]. *中华外科杂志*, 2016, 54(7): 481-484.
- 4 蔡忠, 陈焯, 周继陶, 等. 吉西他滨联合替吉奥对多西他赛治疗失败的转移性去势抵抗性前列腺癌的疗效观察[J]. *华西医学*, 2017, 32(11): 1730-1733.
- 5 关维民, 王斌, 徐衍盛, 等. 多西他赛联合贝伐单抗治疗激素难治性前列腺癌临床疗效[J]. *转化医学杂志*, 2014, 3(3): 143-146.
- 6 Attard G, Richards J, de Bono J S. New strategies in metastatic prostate cancer: targeting the androgen receptor signaling pathway[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(7): 1649-1657.
- 7 邓文霞, 汪金云. 培美曲塞联合顺铂治疗晚期肺腺癌的临床观察[J]. *实用癌症杂志*, 2014, 29(12): 1589-1591.
- 8 闫海山. 奥沙利铂联合卡培他滨治疗 45 例晚期胃癌的疗效探讨[J]. *中国现代药物应用*, 2015, 9(7): 115-116.
- 9 Dorff T B, Tsao-Wei D D, Groshen S, et al. Efficacy of oxaliplatin plus pemetrexed in chemotherapy pretreated metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2013, 11(4): 416-422.
- 10 冯建勇, 陶晶, 沈志远, 等. 培美曲塞联合奥沙利铂二线化疗治疗转移性去势抵抗性前列腺癌初步观察[J]. *中国男科学杂志*, 2016, 30(7): 8-10.

(收稿日期: 2018-03-12)

(上接第 437 页)

- 14 Vasavada S R, Dobbs R W, Kajdacsy-Balla A A, et al. Inflammation on Prostate Needle Biopsy is Associated with Lower Prostate Cancer Risk: A Meta-Analysis[J]. *J Urol*, 2018, 199(5): 1174-1181.
- 15 Ceylan Y, Günlüsoy B, Degirmenci T, et al. Neutrophil-to-lymphocyte and neutrophil-to-monocyte rates in the decision for a prostate re-bopsy in patients with a previous benign pathology and consistently 2.5-10 ng/ml PSA value[J]. *Arch Esp Urol*, 2016, 69(9): 627-635.
- 16 Elzanaty S, Rezanezhad B, Borgquist R. Association be-

- tween PSA Levels and Biomarkers of Subclinical Systemic Inflammation in Middle-Aged Healthy Men from the General Population[J]. *Curr Urol*, 2016, 9(3): 148-152.
- 17 Gallo L. The Effect of a Pure Anti-inflammatory Therapy on Reducing Prostate-specific Antigen Levels in Patients Diagnosed With a Histologic Prostatitis[J]. *Urology*, 2016, 94: 198-203.

(收稿日期: 2018-10-23)