

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.22.005

血清 CXC 趋化因子配体 9、16 与初诊儿童过敏性紫癜复发的关系

王小亚,邵粉丽[△]

陕西省渭南市第一医院儿科,陕西渭南 714000

摘要:**目的** 研究血清 CXC 趋化因子配体(CXCL)9、CXCL16 与初诊儿童过敏性紫癜(HSP)复发的关系。**方法** 选择 2018 年 1 月至 2022 年 4 月在该院接受治疗的初诊 HSP 患儿 210 例作为观察组,另选择同期来该院接受健康体检的儿童 210 例作为对照组,收集所有研究对象的临床病历资料,比较观察组治疗前及对照组体检时血清 CXCL9 和 CXCL16 水平。观察组治疗后随访半年,根据复发结局将其分为复发组和未复发组。比较复发组及未复发组血清 CXCL9 和 CXCL16 水平,采用单因素分析及多因素 Logistic 回归分析初诊儿童 HSP 复发的影响因素,利用受试者工作特征(ROC)曲线分析相关影响因素对复发的预测价值。**结果** 观察组血清 CXCL9 和 CXCL16 水平均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组经治疗后共计 39 例患儿复发,复发率为 18.57%(39/210)。复发组血清 CXCL9 和 CXCL16 水平均明显高于未复发组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析发现,年龄 >6 岁、存在感染史、皮疹持续时间 >4 周、CXCL9 及 CXCL16 水平升高均为 HSP 复发的独立危险因素($P<0.05$)。CXCL9 及 CXCL16 联合检测预测复发的曲线下面积高达 0.854(95%CI:0.518~0.967),灵敏度为 88.39%,特异度为 64.27%。**结论** 血清 CXCL9 和 CXCL16 水平升高为初诊儿童 HSP 复发的独立危险因素,可能成为预测初诊儿童 HSP 复发的辅助指标,且 2 项指标联合检测的预测价值更高。

关键词:CXC 趋化因子配体 9; CXC 趋化因子配体 16; 过敏性紫癜; 复发; 预测价值
中图法分类号:R725.5 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2023)22-3282-05

The relationships between serum CXC chemokine ligand 9,16 and recurrence of newly diagnosed children with Henoch-Schonlein purpura

WANG Xiaoya,SHAO Fenli[△]

Department of Pediatrics,Weinan First Hospital,Weinan,Shaanxi 714000,China

Abstract:Objective To study the relationships between serum CXC chemokine ligands (CXCL) 9,CXCL16 and the recurrence of HSP in children.**Methods** A total of 210 newly diagnosed children with HSP who received treatment in Weinan First Hospital from January 2018 to April 2022 were included in observation group. Another 210 children who came to the hospital for physical examination at the same period were selected as control group. Clinical medical records of all subjects were collected,serum CXCL9 and CXCL16 levels were compared between observation group before treatment and control group during physical examination. Observation group was followed up for half a year after treatment and divided into recurrence group and non-recurrence group according to the recurrence outcome. Serum CXCL9 and CXCL16 levels were compared between recurrence group and non-recurrence group. Single factor analysis and multivariate Logistic regression were used to analyze the influencing factors of HSP recurrence in newly diagnosed children. Receiver operating characteristics (ROC) curve was used to analyze the predictive value of related influencing factors for recurrence.**Results** The levels of serum CXCL9 and CXCL16 in observation group were significantly higher than those in control group,with statistical significance ($P<0.05$). A total of 39 patients in observation group relapsed after treatment,and the recurrence rate was 18.57% (39/210). The levels of CXCL9 and CXCL16 in recurrence group were significantly higher than those in non-recurrence group,with statistical significance ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that age >6 years old,history of infection,duration of rash >4 weeks,elevated CXCL9 and CXCL16 levels were independent risk factors for recurrence ($P<0.05$). The area under the curve of CXCL9 and CXCL16 combined detection was 0.854 (95%CI:0.518—0.967),the sensitivity was 88.39%,and the specificity was 64.27%.**Conclusion** The elevated levels of serum

CXCL9 and CXCL16 are independent risk factors for the recurrence of HSP in newly diagnosed children, and may be auxiliary indicators to predict the recurrence of HSP in newly diagnosed children, and the combined detection of the two indicators has higher predictive value.

Key words:CXC chemokine ligand 9; CXC chemokine ligand 16; Henoch-Schonlein purpura; recurrence; predictive value

过敏性紫癜(HSP)在儿童时期属于十分常见的一种血管炎,患儿的临床症状通常可表现为广泛的小血管炎症^[1]。由于当前关于 HSP 的发病机制仍未完全明确,相关报道主要认为 HSP 可能与免疫异常、机体内炎症反应异常,以及凝血机制异常等情况有关^[2],且 HSP 在治疗后较易复发,严重者甚至会累及到患者的脏器,具有较大危害^[3]。因此,探寻一种或数种生物学检测指标更加精准地预测 HSP 患儿的复发情况,有助于更好地对患儿科学施治。血清 CXC 趋化因子配体(CXCL)9、CXCL16 均为分泌型小分子多肽,二者可通过跨膜蛋白或可溶性蛋白等多种形式参与到多种免疫炎症反应中,且相关报道指出这 2 项指标与 HSP 密切相关,但鲜有研究分析这 2 项指标与初诊 HSP 复发的关系^[4-5]。本研究拟探讨血清 CXCL9、CXCL16 与初诊儿童 HSP 复发的关系,旨在为临床防治 HSP 患儿的复发提供数据支持,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 1 月至 2022 年 4 月在本院接受治疗的初诊 HSP 患儿 210 例作为观察组。纳入标准:(1)患儿均为首次来院就诊。(2)均满足 HSP 的临床诊断标准^[6],即可触性紫癜作为必要条件,并同时有如下至少 1 项症状,①弥漫性腹痛;②皮肤活检发现以 IgA 沉积为主的白细胞破碎性血管炎;③任何关节的急性关节炎或关节痛;④蛋白尿和(或)血尿证实肾脏受累。(3)患儿年龄 2~14 岁。排除标准:(1)患其他类别的免疫或感染性疾病;(2)合并恶性肿瘤;(3)病历资料不完整,存在数据缺失;(4)合并川崎病、狼疮血管炎等其他血管炎性疾病;(5)合并血液系统、免疫系统缺陷;(6)合并严重内分泌疾病和其他重要脏器功能损伤。210 例患儿中男 113 例,女 97 例;年龄 2~10 岁,平均(5.34±0.21)岁。另选取同期来本院健康体检的 210 例儿童作为对照组,其中男 115 例,女 95 例;年龄 2~10 岁,平均(5.40±0.19)岁。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有研究对象家长对本研究充分了解,并签署知情同意书,本研究经本院医学伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集所有入组受试者的临床病历资料,包含是否存在感染史、皮疹持续时间及外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板与淋巴细

胞比值(PLR)、活化部分凝血活酶时间(APTT)等。

1.2.2 血清 CXCL9 和 CXCL16 检测 采集观察组患儿治疗前及对照组儿童体检时外周肘静脉血 5 mL,以 3 000 r/min(离心半径 8 cm)离心 10 min 后收集血清,置于-70 ℃冰箱中保存待检,采用酶联免疫吸附试验检测所有入组受试者血清 CXCL9、CXCL16 水平,试剂盒均购自上海酶研生物科技有限公司,严格按照试剂盒说明书操作。

1.3 随访及分组 患儿出院后,通过电话或门诊随访等方式对其进行为期半年的随访,主要随访以下内容。(1)复发结局:明确患儿是否复发;(2)复发时间:从患儿首次发病至疾病复发的间隔时间。复发定义为患儿初次 HSP 发作超过 4 周末出现症状后,再次出现新发皮肤病变或其他系统的病理表现^[7]。随访截止时间为 2022 年 10 月 31 日,随访终止事件为随访到期或患儿死亡。根据患儿复发结局将其分为复发组和未复发组。

1.4 观察指标 比较观察组及对照组血清 CXCL9 和 CXCL16 水平;比较复发组及未复发组血清 CXCL9 和 CXCL16 水平;分析 HSP 复发的影响因素;分析血清 CXCL9 和 CXCL16 水平对 HSP 复发的预测价值。

1.5 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析 HSP 复发的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CXCL9 和 CXCL16 水平对 HSP 复发的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组及对照组血清 CXCL9 和 CXCL16 水平比较 观察组血清 CXCL9 和 CXCL16 水平平均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 观察组及对照组血清 CXCL9 和 CXCL16 水平比较 ($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	<i>n</i>	CXCL9	CXCL16
观察组	210	168.22±28.72	208.08±45.84
对照组	210	96.26±12.30	115.28±23.67
<i>t</i>		33.377	26.067
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 复发组及未复发组血清 CXCL9 和 CXCL16 水平比较 观察组 210 例患儿中,经治疗后共计 39 例患儿复发,复发率为 18.57%(39/210),根据复发情况将患儿分为复发组和未复发组。复发组血清 CXCL9 和 CXCL16 水平均高于未复发组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 复发组及未复发组血清 CXCL9 和 CXCL16 水平比较($\bar{x}\pm s$, pg/mL)			
组别	<i>n</i>	CXCL9	CXCL16
复发组	39	389.23±25.41	578.34±36.92
未复发组	171	117.82±23.36	123.64±31.68
<i>t</i>		64.406	78.360
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 复发组与未复发组临床资料比较 复发组年龄>6 岁、存在感染史、皮疹持续时间>4 周患儿比例大于未复发组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组

性别比例、NLR 及 PLR 升高比例、APTT 延长比例比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.4 HSP 复发影响因素的多因素 Logistic 回归分析 以表 2 及表 3 中差异有统计学意义指标,即年龄(>6 岁=1,≤6 岁=0)、存在感染史(是=1,否=0)、皮疹持续时间(>4 周=1,≤4 周=0)及 CXCL9、CXCL16 水平(连续性变量,原值输入)为自变量,以 HSP 是否复发(是=1,否=0)为因变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示年龄>6 岁、存在感染史、皮疹持续时间>4 周、CXCL9 及 CXCL16 水平升高均为 HSP 复发的独立危险因素($P<0.05$)。见表 4。

2.5 血清 CXCL9 及 CXCL16 水平对 HSP 复发的预测价值 CXCL9 及 CXCL16 联合检测对 HSP 复发的预测价值最高,其曲线下面积(AUC)高达 0.854(95%CI:0.518~0.967),灵敏度为 88.39%,特异度为 64.27%。见表 5、图 1。

表 3 复发组与未复发组临床资料比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	年龄(岁)		存在感染史		皮疹持续时间(周)		NLR	
		≤6	>6	是	否	>4	≤4	升高	正常
复发组	39	11(28.21)	28(71.79)	30(76.92)	9(23.08)	31(79.49)	8(20.51)	25(64.10)	14(35.90)
未复发组	171	83(48.54)	88(51.46)	80(46.78)	91(53.22)	77(45.03)	94(54.97)	86(50.29)	85(49.71)
χ^2		5.310		11.565		15.095		2.431	
<i>P</i>		0.021		0.001		<0.001		0.119	

组别	<i>n</i>	PLR		APTT		性别	
		升高	正常	延长	正常	男	女
复发组	39	27(69.23)	12(30.77)	15(38.46)	24(61.54)	25(64.10)	14(35.90)
未复发组	171	90(52.63)	81(47.37)	92(53.80)	79(46.20)	88(51.46)	83(48.54)
χ^2/t		3.546		2.990		2.042	
<i>P</i>		0.060		0.084		0.153	

表 4 HSP 复发影响因素的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>OR</i> 的 95% <i>CI</i>
年龄>6 岁	0.549	0.319	2.962	0.018	1.731	1.028~2.579
存在感染史	0.683	0.334	4.182	0.011	1.980	1.163~5.238
皮疹持续时间>4 周	0.702	0.357	3.867	0.004	2.018	1.129~6.016
CXCL9 水平升高	0.854	0.286	8.916	<0.001	2.349	1.471~6.153
CXCL16 水平升高	0.882	0.283	9.713	<0.001	2.416	1.369~4.948

表 5 血清 CXCL9 及 CXCL16 水平对 HSP 复发的预测价值

指标	AUC	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	cut-off 值	95% <i>CI</i>
CXCL9	0.674	78.33	65.84	0.442	390.15 pg/mL	0.603~0.719
CXCL16	0.686	81.27	66.33	0.476	580.26 pg/mL	0.543~0.938
两项指标联合	0.854	88.39	64.27	0.527	—	0.518~0.967

注:—为无数据。

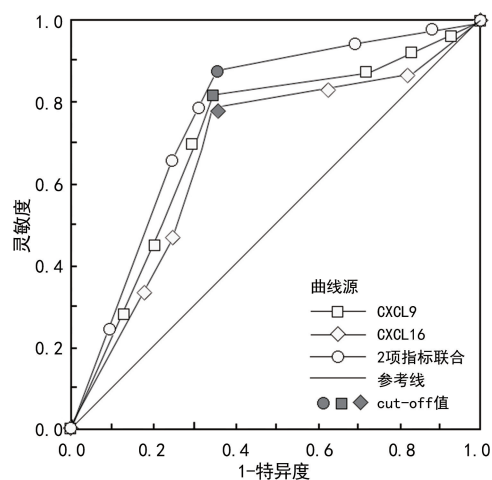


图 1 血清 CXCL9 及 CXCL16 水平对 HSP 复发预测价值的 ROC 曲线

3 讨 论

HSP 属于临床上一种十分常见的儿科疾病,也是在儿童期比较多发的全身性小血管炎,患儿通常在发病之后出现皮肤紫癜、消化道症状及非损伤性关节炎等症状,严重者甚至会累及肾脏、肺等脏器,对患儿的身体健康造成不利影响^[8-9]。虽然目前研究认为经过科学治疗后,HSP 患儿预后通常较好,但是由于其同时存在较高的复发率,若未科学地掌握其发病规律,则可能会使患儿因病情的迁延反复而进展至肾功能不全,从而对患儿的远期预后造成危害^[9-10]。因此,深入探讨导致 HSP 复发的影响因素,有助于临床早期判断患儿的病情,并给予科学的治疗措施,对患儿的肾功能保护及预后改善具有重要的意义。

本研究结果显示,初诊 HSP 患儿治疗前的血清 CXCL9 和 CXCL16 水平均分别明显高于体检儿童的 CXCL9 和 CXCL16 水平,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示初诊 HSP 患儿治疗前的血清 CXCL9 和 CXCL16 水平明显升高。观察组 210 例患儿中,经治疗后共计 39 例患儿复发,复发率为 18.57% (39/210),复发组血清 CXCL9 和 CXCL16 水平均明显高于未复发组,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示复发 HSP 患儿血清 CXCL9 和 CXCL16 水平也明显升高,考虑与 CXCL9 和 CXCL16 在机体中的免疫学作用机制有关。CXCL9 和 CXCL16 均是小分子多肽,也是存在化学趋化性的细胞因子,相关分子结构中均存在 4 个保守状态的半胱氨酸。通常根据临近分子氨基端的前部 2 个半胱氨酸间是否存在插进其他氨基酸的情况而将趋化因子主要分成 4 类,即 CXC、CC、C 和 CX3C,CXCL9 及 CXCL16 均隶属于 CXC 家族,二者均可结合靶细胞表层受体而产生趋化作用,进而参与到机体的炎症和免疫等过程中^[11-12]。CXCL9 主要是由于干扰素- γ 的诱导而形成,属于趋化因子有关受体 CXCR3 的一种配体,CXCL9 与 CX-

CR3 互相结合之后朝着 Th1 细胞方向不断分化,而在炎症细胞内,单核细胞及巨噬细胞则是 CXCL9 的重要来源^[13]。CXCL16 在人类机体内的存在形式是跨膜蛋白及可溶性蛋白,其中膜结合型 CXCL16 可在 B 细胞、单核及巨噬细胞等有关抗原呈递细胞内高表达,并产生相互作用^[14]。CXCL9 和 CXCL16 可选择性地招募和活化有关炎症细胞进入血管中,并介导相应的炎症反应^[14-15],最终导致 HSP 复发。而 HSP 属于一种免疫复合物所介导的机体系统性小血管炎,其免疫学机制为体液免疫的异常^[16],CXCL9 及 CXCL16 均可能参与到 HSP 的临床发病及疾病复发过程中,因此二者水平在初发及复发 HSP 患儿群体中均明显升高。

本研究还发现,年龄 >6 岁、存在感染史、皮疹持续时间 >4 周、CXCL9 及 CXCL16 水平升高均为 HSP 复发的独立危险因素。朱凯莉等^[17]的报道中也有类似结论。但何松蔚等^[18]的研究指出,剧烈运动史及高 PLR 水平的 HSP 患儿也更易复发,本研究并未发现类似结论,可能与研究样本及个体运动功能差异等因素有关。最后,本研究经 ROC 曲线分析发现,CXCL9 及 CXCL16 联合检测对 HSP 复发的预测价值最高,其 AUC 高达 0.854 (95%CI:0.518~0.967),灵敏度为 88.39%,特异度为 64.27%。这再次证实了 CXCL9 及 CXCL16 这 2 项指标能够较好地评价 HSP 的复发情况。原因考虑为这 2 项指标通过不同方式或免疫靶点参与到了 HSP 的发病及复发进程中^[19-20],联合检测则较好地弥补了双方可能存在的诊断偏倚,这也为今后的临床诊治提供了参考。

综上所述,血清 CXCL9 和 CXCL16 水平与初诊 HSP 患儿的复发关系密切,除上述二者外,年龄、存在感染史及皮疹持续时间均会影响 HSP 复发,应采取针对性的措施预防复发,值得临床关注。

参考文献

- [1] LEUNG A K, BARANKIN B, LEONG K F. Henoch-Schönlein purpura in children; an updated review [J]. Curr Pediatr Rev, 2020, 16(4): 265-276.
- [2] HEINEKE M H, BALLERING A V, JAMIN A, et al. New insights in the pathogenesis of immunoglobulin a vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) [J]. Autoimmun Rev, 2017, 16(12): 1246-1253.
- [3] SONG D, JIANG Y, ZHAO Q, et al. Development and validation of a nomogram to predict recurrence in children with Henoch-Schönlein purpura [J]. Am J Transl Res, 2022, 14(7): 4688-4697.
- [4] 周红霞, 赵丽萍, 葛婷婷. 雷公藤多苷用于紫癜性肾炎患儿的疗效分析及对相关指标的影响 [J]. 中国药房, 2016, 27(36): 5085-5087.

[5] 杨晶晶. CXCL16 在过敏性紫癜患儿血清、尿液中的变化及临床意义[D]. 济南: 山东大学, 2018.

[6] 中华医学会儿科学分会免疫学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童过敏性紫癜循证诊治建议[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(7): 502-507.

[7] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 689-690.

[8] DI PIETRO G M, CASTELLAZZI M L, MASTRANGELO A, et al. Henoch-Schönlein purpura in children; not only kidney but also lung[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2019, 17(1): 75.

[9] 林慧晶, 徐德宇, 王旭红, 等. 孟鲁司特钠联合肝素钠对小儿过敏性紫癜的效果及对 T 细胞亚群、凝血功能的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(5): 927-930.

[10] LEI W T, TSAI P L, CHU S H, et al. Incidence and risk factors for recurrent Henoch-Schönlein purpura in children from a 16-year nationwide database [J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2018, 16(1): 25.

[11] RICHMOND J M, PATEL D, WATANABE T, et al. CXCL9 links skin inflammation and fibrosis through CXCR3: dependent upregulation of colla1 in fibroblasts[J]. *J Invest Dermatol*, 2023, 143(7): 1138-1146.

[12] KORBECKI J, BAJDAK-RUSINEK K, KUPNICKA P, et al. The role of CXCL16 in the pathogenesis of cancer and other diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7): 3490.

[13] KOPER O M, KAMINSKA J, SAWICKI K, et al. CXCL9, CXCL10, CXCL11, and their receptor (CXCR3) in neuroinflammation and neurodegeneration[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2018, 27(6): 849-856.

[14] LI W, ZHANG Q, XIE L, et al. Clinical significance and role of CXCL16 in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis [J]. *Immunol Lett*, 2022, 44(243): 28-37.

[15] 苏婧玲, 杨璇, 杨平常, 等. 趋化因子 CXCL9、CXCL10 及 CXCL11 在炎症性肠病中表达及临床意义[J]. *中华消化杂志*, 2011, 31(2): 130-131.

[16] REAMY B V, SERVEY J T, WILLIAMS P M. Henoch-Schönlein purpura (IgA vasculitis): rapid evidence review [J]. *Am Fam Physician*, 2020, 102(4): 229-233.

[17] 朱凯莉, 黄燕萍, 刘丽, 等. 基于 Cox 回归分析的儿童过敏性紫癜复发危险因素研究[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2023, 44(2): 283-287.

[18] 何松蔚, 王俊宏, 赵骞. 儿童过敏性紫癜复发相关危险因素的 meta 分析[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(3): 105-111.

[19] 周彪. 血清和尿液中 CXCL16 对过敏性紫癜患儿早期肾损伤的相关性[J]. *辽宁医学杂志*, 2021, 35(1): 1-3.

[20] YU H H, LIU P H, YANG Y H, et al. Chemokine MCP1/CCL2 and RANTES/CCL5 gene polymorphisms influence Henoch-Schönlein purpura susceptibility and severity[J]. *J Formos Med Assoc*, 2015, 114(4): 347-352.

(收稿日期: 2023-04-03 修回日期: 2023-09-02)

(上接第 3281 页)

[8] 黄辉虎, 黄卫, 王仕钦, 等. 加味补中益气汤联合前列腺钬激光剜除术治疗前列腺增生症的临床疗效研究[J]. *现代中药研究与实践*, 2021, 35(5): 83-86.

[9] HABIB E L, ELSHEEMY M S, HOSSAM A, et al. Holmium laser enucleation versus bipolar plasmakinetic resection for management of lower urinary tract symptoms in patients with large-volume benign prostatic hyperplasia: randomized-controlled trial [J]. *J Endourol*, 2021, 35(2): 171-179.

[10] 赵跃华, 袁敬环, 杨金强, 等. 良性前列腺增生患者前列腺剜除术后发生尿失禁的相关因素[J]. *中国性科学*, 2022, 31(10): 42-46.

[11] BHAT A, GONZALGO M L, SHAH H N. Re: the role of prostate specific antigen monitoring after holmium laser enucleation of the prostate[J]. *J Urol*, 2021, 205(2): 342.

[12] 排尔哈提·瓦哈普, 曹奇峰, 丁煜, 等. 肾上腺色棕片联合非那雄胺治疗前列腺电切术后血尿的疗效分析[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2021, 41(1): 73-76.

[13] JACKSON J, SCHMITT V. Paper 2. Epigallocatechin gallate and tannic acid based formulations of finasteride for dermal administration and chemoembolization[J]. *J Pharm Sci*, 2020, 110(2): 807-814.

[14] 任超, 易发现, 黄勇, 等. 雄激素对良性前列腺增生患者基质细胞炎症反应的影响[J]. *中国医药导报*, 2022, 19(1): 32-34.

[15] LINDGREN S C, MARIE V A, SOFIE C, et al. Distinct transcriptional profiles of the female, male, and finasteride-induced feminized male anogenital region in rat fetuses[J]. *Toxicol Sci*, 2019, 169(1): 303-311.

[16] 刘建民, 张新华. 前列腺增生组织中 4 个上调基因的表达及意义[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2021, 26(9): 740-742.

[17] ARMANGE L, LACROIX A, PETITGAS P, et al. The use of TNF- α antagonists in tuberculosis to control severe paradoxical reaction or immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series and literature review [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2023, 42(4): 413-422.

[18] 汤尧, 傅崇德, 高辉, 等. 非那雄胺辅助经尿道前列腺剜除术治疗对良性前列腺增生患者下尿路症状和血清炎症因子水平的影响[J]. *中国性科学*, 2022, 31(11): 25-29.

(收稿日期: 2023-02-20 修回日期: 2023-08-16)