

研究论著

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.02.010

血清 PSA、IL-6 和 IL-10 水平在前列腺癌中的诊断价值

陈颖聪 吴婧蔚 严赞 陈娅娅 陈铁定 李如兵 王峰

【摘要】 目的 探讨血清 PSA、IL-6 和 IL-10 水平对前列腺癌的诊断价值。方法 收集首诊于泌尿外科并行前列腺穿刺活组织检查(活检)的 143 例患者临床资料,按其活检结果分为前列腺癌组 84 例、非前列腺癌组 59 例。比较 2 组患者的年龄、身高、体质量、BMI、全血细胞计数(CBC)以及血清总 PSA(tPSA)、游离 PSA(fPSA)、IL-6 和 IL-10 水平间的差异。以病理结果为因变量,运用单因素 logistic 回归筛选出有统计学意义的指标,进一步纳入多因素二元 logistic 回归方程,建立最终的诊断模型。运用受试者工作特征(ROC)曲线比较多指标联合与单项指标在前列腺癌中的诊断价值。结果 前列腺癌组患者的年龄、单核细胞绝对值以及血清 tPSA、IL-6 和 IL-10 水平均高于非前列腺癌组患者,而淋巴/单核比值(LMR)、f/tPSA 均低于非前列腺癌组(P 均 < 0.05)。Spearman 秩相关分析显示 IL-6 与 IL-10 呈正相关($r_s = 0.602, P < 0.01$),年龄和 tPSA 之间呈弱相关($r_s = 0.243, P = 0.003$),logistic 回归分析显示年龄、血清 tPSA 和 IL-6 水平是前列腺癌的影响因素,建立回归模型 $\text{logit } P = -7.811 + 0.098X_{\text{年龄}} + 0.040X_{\text{tPSA}} + 0.092X_{\text{IL-6}}$ 。联合检测得到的新诊断变量曲线下面积达到 0.832,当截断值为 0.584 时,灵敏度为 71.4%、特异度为 84.7%,均高于各单项指标(P 均 < 0.05)。结论 血清 IL-6 和 IL-10 水平检测在前列腺癌诊断中具有一定的临床价值,年龄和血清 tPSA、IL-6 水平是诊断前列腺癌的有效指标,三者联合检测可提高诊断效能。

【关键词】 前列腺癌;白介素;前列腺特异性抗原;logistic 回归;联合检测

The diagnostic value of serum PSA, IL-6 and IL-10 levels in prostate cancer Chen Yingcong[△], Wu Jingwei, Yan Yun, Chen Yaya, Chen Tieding, Li Rubing, Wang Feng. [△]Medical School of Ningbo University, Ningbo 315211, China
Corresponding author, Wang Feng, E-mail: dr-wangfeng@163.com

【Abstract】 Objective To explore the diagnostic value of serum prostate-specific antigen (PSA), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-10 (IL-10) levels in prostate cancer by logistic regression and receiver operating characteristic (ROC) curve. **Methods** A total of 143 patients who first underwent prostate biopsy in Department of Urology were selected and divided into the prostate cancer group (PCa) ($n = 84$) and non-prostate cancer group (non-PCa) ($n = 59$). The differences in age, height, weight, body mass index (BMI), complete blood cell count (CBC), serum levels of total (tPSA) and free PSA (fPSA), IL-6 and IL-10 were compared between two groups. Taking the pathological results as an dependent variable, and the multi-factor binary logistic regression equation was further incorporated to establish the final predictive model. The ROC curve was used to compare the predictive value of multiple indicators combined and single indicator in the new model for the diagnosis of prostate cancer. **Results** The mean age, absolute number of monocyte (M), tPSA, IL-6 and IL-10 levels in the PCa group were significantly higher than those in the non-PCa group (all $P < 0.05$), while the mean lymphoid/monocyte ratio (LMR) and f/tPSA were significantly lower than those in the non-PCa group (both $P < 0.05$). Spearman rank correlation test showed that there was a significant positive correlation between IL-6 and IL-10 ($r_s = 0.602, P < 0.01$), and a weak correlation between age and tPSA ($r_s = 0.243, P = 0.003$). The results of logistic regression analysis demonstrated that age, tPSA and IL-6 were laboratory indicators that could independently diagnose malignant prostate tumors. A regression model was established: $\text{logit } P = -7.811 + 0.098X_{\text{Age}} + 0.040X_{\text{tPSA}} + 0.092X_{\text{IL-6}}$. The area under the ROC curve (AUC) of the new diagnosis variable obtained by combined detection reached 0.832. When the cut-off value was 0.584, the sensitivity was 71.4% and the specificity was 84.7%, both higher than those of the individual indicator alone (both $P < 0.05$). **Conclusions** IL-6 and IL-10 levels have certain clinical value in the diagnosis of prostate cancer. Age, tPSA and IL-6 are indicators which could independently predict and diagnose

基金项目:宁波市科技计划项目(202003N4258)

作者单位:315211 宁波,宁波大学医学院(陈颖聪,王峰);315040 宁波,宁波市医疗中心李惠利医院检验科(陈颖聪,王峰),输血科(吴婧蔚),超声科(严赞,陈娅娅),泌尿外科(陈铁定,李如兵)

通信作者,王峰, E-mail: dr-wangfeng@163.com

malignant prostate tumors. The combined detection of them could improve the diagnostic efficiency of prostate cancer.

【Key words】 Prostate cancer; Interleukin; Prostate-specific antigen; Logistic regression; Combined detection

前列腺癌为全球男性常见的恶性肿瘤之一, 在我国的发病率呈逐年上升趋势^[1]。在临床实践中, 前列腺癌具有多病灶、异质性强等特点。研究显示, 穿刺活组织检查(活检)在前列腺癌中的总检出率为44.0%, 前列腺影像学检查结果异常者的前列腺癌总检出率为57.5%^[2]。针对影像学检查的阳性预测值以及穿刺阳性率有待提升, 且为避免不必要的反复穿刺, 临床一直在寻找无创实验室检测指标以帮助诊断前列腺癌^[3]。目前血清PSA已广泛应用于前列腺癌的筛查, 但其特异性低。随着临床研究的发展, PSA的衍生指标如PSA密度(PSAD)、前列腺健康指数(PHI)以及外泌体、PCA3基因等新指标不断出现, 并丰富了前列腺癌的诊断方案^[47]。但这些指标的临床应用及其有效性尚待更多的研究结果验证。本研究基于临床观察和文献资料, 利用血清PSA、全血细胞计数(CBC)等常规实验室指标, 联合应用流式细胞免疫荧光微球捕获技术(CBA)定量分析血清IL-6、IL-10等多种炎性细胞因子水平, 尝试建立前列腺癌诊断模型, 并探索多指标联合检测在提高前列腺癌诊断效能中的价值。

对象与方法

一、研究对象

选择2019年7月至2020年12月期间首诊于宁波市医疗中心李惠利医院的前列腺疾病患者共164例。

病例纳入标准: 因PSA升高和(或)影像学检查结果阳性和(或)直肠指检(DRE)发现异常而行前列腺穿刺活检的男性患者, 血清总PSA(tPSA) < 150 $\mu\text{g/L}$ 且游离PSA(fPSA) < 25 $\mu\text{g/L}$ (检测限性范围内), 且确诊前未接受任何抗肿瘤治疗。

病例排除标准: 有急、慢性炎症疾病, 如肺炎、泌尿系统感染患者; 合并血栓、凝血功能异常以及血液系统疾病患者; 合并其他肿瘤患者, 有肿瘤放射治疗或化学治疗史者; 结缔组织病、自身免疫性疾病患者; 检查前服用过抗感染药物者; 检测前1周内射精或DRE等影响实验室

检测结果的患者; 实验室检查结果和临床资料不全者。

病例初筛后共纳入143例男性患者为研究对象, 其中前列腺癌84例(前列腺癌组)、非前列腺癌59例(非前列腺癌组), 患者年龄(69.29 \pm 8.87)岁。本研究属于生物材料二次利用, 经医院伦理委员会审核备案, 并批准免除知情同意(批件号: KY2020PJ010)。

二、研究方法

1. 标本采集

记录患者的一般临床资料, 包括年龄、身高、体质量、BMI及CBC的结果。收集患者于前列腺穿刺术前采集分离的新鲜血清2 mL, 用于测定tPSA、fPSA、IL-6和IL-10等。前列腺穿刺活检术由本院超声科主任医师操作, 采用经直肠超声(TRUS)引导下前列腺4区12点系统穿刺活检, 如DRE/TRUS异常则可疑部位加穿1~2针。

2. 检测方法

CBC指标采用Sysmex XN-9000血液分析仪及其原装配套试剂检测。tPSA、fPSA采用Siemens IMMULITE2000全自动发光免疫分析仪及原装配套试剂盒检测。血清IL-6和IL-10水平检测基于CBA, 采用BD FACS Canto II流式细胞仪, 人1型辅助性T淋巴细胞(Th1)/Th2/Th17亚群检测试剂盒(IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 、IFN- γ 及IL-17A, 江西赛基生物技术有限公司)。检测前均执行质控且严格按照标准操作规程进行操作。

三、统计学处理

使用SPSS 21.0进行数据处理与分析。计量资料先进行正态性分布检验, 正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用Spearman检验。在预测价值评估中, 以临床最终病理诊断结果为因变量, 运用单因素logistic回归筛选出有统计学意义的指标, 进一步纳入多因素二元logistic回归方程, 回归方法为逐步法, 建

立最终的预测模型。对筛选出的指标进行独立和联合预测概率分析并绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线, 利用 MedCalc 20.006 计算 ROC 曲线下面积 (AUC) 并使用 DeLong 法进行两两比较。以双侧检验 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

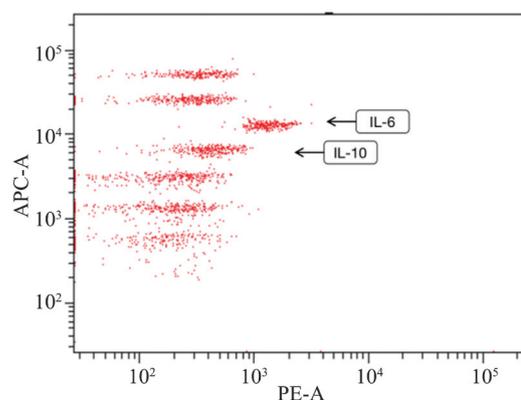
一、前列腺癌组与非前列腺癌组患者的一般资料及检测指标比较

与非前列腺癌组患者比较, 前列腺癌组患者的年龄、单核细胞计数 (M) 较高, 而淋巴/单核比值 (LMR) 较低 (P 均 < 0.05)。2 组患者的身高、体质量、BMI、白细胞计数 (WBC)、中性粒细胞计数 (N)、淋巴细胞计数 (L)、中性粒细胞/淋巴细胞比值 (NLR)、中性粒细胞/单核细胞比值 (NMR) 比较差异无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表 1。

二、前列腺癌组与非前列腺癌组患者的血清 PSA、IL-6 及 IL-10 水平比较

前列腺癌组患者的血清 tPSA、IL-6 及 IL-10 水平均高于非前列腺癌组, f/tPSA 值低于非前列腺癌组 (P 均 < 0.05), 而 2 组血清 fPSA 水平比较差异无统计学意义 ($Z = -1.263, P = 0.207$), 见表 1。应用 CBA 技术检测前列腺癌患者血清中各因子

表达水平的典型特征, Spearman 相关性检验显示 IL-6 与 IL-10 呈正相关 ($r_s = 0.602, P < 0.01$), 见图 1。



注: 炎症因子簇群由上而下分别代表 IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 、IFN- γ 、IL-17A。

图 1 CBA 技术检测前列腺癌患者细胞因子的典型散点图

三、年龄与 tPSA、IL-6 之间的相关性分析

Spearman 相关性分析显示, 年龄和 tPSA 之间存在着弱相关 ($r_s = 0.243, P = 0.003$), 而年龄与 IL-6、tPSA 与 IL-6 之间相关性不强 (P 均 > 0.05), 见表 2。

表 2 年龄与 tPSA、IL-6 之间的相关性分析

项 目	年龄与 tPSA	年龄与 IL-6	tPSA 与 IL-6
r_s	0.243	0.165	-0.049
P	0.003	0.060	0.582

表 1 前列腺癌组与非前列腺癌组患者的一般资料及检测指标比较

项 目	非前列腺癌组 (59 例)	前列腺癌组 (84 例)	t/Z 值	P 值
一般资料				
年龄 / 岁	64.85 \pm 7.28	72.40 \pm 8.58	-5.673	< 0.001
身高 / cm	170.61 \pm 5.69	168.12 \pm 5.14	1.499	0.142
体质量 / kg	66.92 \pm 12.50	67.37 \pm 10.27	-0.134	0.894
BMI / (kg/m ²)	22.87 \pm 3.39	24.09 \pm 3.65	-1.111	0.273
全血细胞计数指标				
WBC / ($\times 10^9$ /L)	5.96 \pm 2.09	6.10 \pm 2.34	-0.371	0.711
N / ($\times 10^9$ /L)	3.76 \pm 1.86	3.86 \pm 1.99	-0.318	0.751
L / ($\times 10^9$ /L)	1.58 \pm 0.42	1.49 \pm 0.48	1.154	0.250
M / ($\times 10^9$ /L)	0.45 \pm 0.16	0.54 \pm 0.29	-2.290	0.024
NLR	2.51 \pm 1.48	2.75 \pm 1.58	-0.925	0.356
NMR	8.34 \pm 2.83	7.75 \pm 3.26	1.119	0.265
LMR	3.70 \pm 1.06	3.19 \pm 1.25	2.558	0.012
血清学指标				
tPSA / (μ g/L)	7.33 (5.22, 14.80)	12.90 (6.86, 24.15)	-3.347	< 0.001
fPSA / (μ g/L)	1.13 (0.80, 2.03)	1.40 (0.81, 3.07)	-1.263	0.207
f/tPSA / (μ g/L)	0.16 (0.13, 0.21)	0.11 (0.09, 0.17)	-3.524	< 0.001
IL-6 / (ng/L)	6.10 (4.11, 7.19)	7.01 (4.01, 13.52)	-2.724	0.006
IL-10 / (ng/L)	5.01 (4.00, 6.12)	6.40 (4.67, 8.62)	-2.193	0.028

四、不同年龄和不同血清 tPSA 水平患者的前列腺癌检出情况

按年龄 (< 65、65~70、> 70 岁)、血清 tPSA 水平 (< 10、10~19、20~150 $\mu\text{g/L}$) 各分为 3 类, 不同年龄和不同血清 tPSA 水平患者间良恶性前列腺疾病的构成比比较差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01), 即伴随年龄及 PSA 水平增高, 前列腺癌检出率亦升高, 见表 3。

表 3 不同年龄和 tPSA 水平组前列腺癌检出情况 [例 (%)]

分类	非前列腺癌 (59 例)	前列腺癌 (84 例)	χ^2 值	P 值
年龄			12.38	0.002
<65 岁	26 (61.9)	16 (38.1)		
65~70 岁	14 (42.4)	19 (57.6)		
>70 岁	19 (27.9)	49 (72.1)		
血清 tPSA			18.94	<0.001
<10 $\mu\text{g/L}$	38 (57.6)	28 (42.4)		
10~19 $\mu\text{g/L}$	14 (42.4)	19 (57.6)		
20~150 $\mu\text{g/L}$	7 (15.9)	37 (84.1)		

五、多因素二元 logistic 回归建立前列腺癌诊断模型

分别以差异有统计学意义的指标 (年龄和血清 tPSA、f/tPSA、M、LMR、IL-6、IL-10 水平) 为自变量, 临床最终病理诊断结果为因变量, 采用单因素 logistic 回归分析计算 OR 值和 95% CI, 并将这些因素纳入多因素二元 logistic 回归分析 (逐步法), 结果显示年龄和血清 tPSA、IL-6 水平与前列腺癌病理诊断结局密切相关, 是能独立诊断前列腺癌的实验室指标, 见表 4。拟合方程经

Hosmer-Lemeshow 检验显示曲线拟合良好 ($P > 0.05$), 建立回归模型:

$$\text{Logit } P = -7.811 + 0.098X_{\text{Age}} + 0.04X_{\text{tPSA}} + 0.092X_{\text{IL-6}}$$

六、年龄、血清 tPSA 和 IL-6 水平诊断前列腺癌的 ROC 曲线分析

将年龄、血清 tPSA 和 IL-6 水平建立的回归模型预测值作为新变量, 与单项指标一起进行 ROC 曲线分析和诊断价值比较, 见图 2。单用年龄诊断前列腺癌的 AUC 为 0.743 (95%CI 0.664~0.822), 灵敏度 48.8%、特异度 93.2%。单用血清 tPSA 水平诊断前列腺癌的 AUC 为 0.670 (95%CI 0.579~0.762), 灵敏度 66.7%、特异度 62.7%。单用血清 IL-6 水平诊断前列腺癌的 AUC 为 0.634 (95%CI 0.544~0.724), 灵敏度 45.2%、特异度 84.7%。联合年龄、血清 tPSA 和 IL-6 水平 3 项指标诊断前列腺癌的 AUC 达到了 0.832 (95%CI 0.767~0.897), 当截断值为 0.584 时, 灵敏度和特异度分别为 71.4% 和 84.7%。3 项联合指标的 ROC AUC 均大于单项指标年龄 ($Z = 2.194$, $P = 0.028$)、血清 tPSA ($Z = 3.266$, $P = 0.001$) 和 IL-6 ($Z = 3.831$, $P < 0.001$), 见表 5。

讨 论

全球范围的调查显示, 前列腺癌发病率随年龄增长呈现先增加趋势, 后随时间的推移逐渐趋于平稳甚至下降趋势, 预计未来亚洲国家的前列

表 4 单因素及多因素二元 logistic 回归分析结果

变量	单因素 logistic 回归分析			多因素 logistic 回归分析					
	OR	95% CI	P 值	B	SE	Wald χ^2	OR	95% CI	P 值
年龄	1.130	1.070~1.193	< 0.001	0.098	0.030	10.944	1.103	1.041~1.169	0.001
tPSA	1.062	1.021~1.105	0.003	0.040	0.018	4.634	1.040	1.004~1.078	0.031
f/tPSA	0.482	0.033~7.089	0.595						
M	6.765	1.073~42.688	0.042						
LMR	0.687	0.508~0.930	0.015						
IL-6	1.103	1.031~1.180	0.004	0.092	0.037	6.270	1.096	1.020~1.178	0.012
IL-10	1.051	0.935~1.182	0.406						
常量				-7.811	2.028	14.830			< 0.001

表 5 应用 ROC 曲线分析多指标联合诊断前列腺癌的临床价值

变 量	截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数	AUC	95% CI	P 值
年龄	73.50	48.8	93.2	0.420	0.743	0.664~0.822	<0.001
tPSA	9.00	66.7	62.7	0.294	0.670	0.579~0.762	0.001
IL-6	8.04	45.2	84.7	0.299	0.634	0.544~0.724	0.006
年龄 +tPSA+IL-6	0.584	71.4	84.7	0.561	0.832	0.767~0.897	<0.001

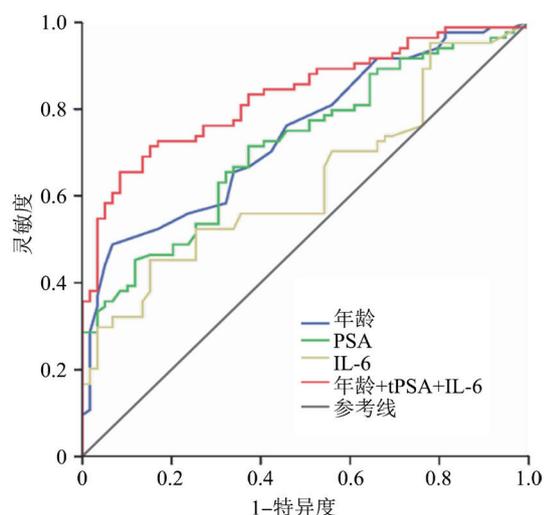


图2 多指标联合与单项指标对前列腺癌诊断效能的ROC曲线

腺癌发病率将比西方发达国家大幅增加^[8]。国内学者研究也显示前列腺癌发病率呈逐年上升趋势,发病年龄亦趋于年轻化,而且高龄(>75岁)前列腺癌患者的肿瘤恶性程度通常高于55~75岁的患者^[4,9]。由此可见,前列腺癌的发病率与恶性程度均与患者的年龄息息相关。本研究显示,年龄与血清总PSA水平呈正相关,将年龄按<65、65~70、>70岁分为3组,前列腺癌的检出率随年龄增加而升高。鉴于PSA已广泛应用于前列腺癌筛选、诊断和术后监测,本研究将血清tPSA水平按<10、10~19、20~150 μg/L分为3组,前列腺癌的检出率亦随PSA水平增高而升高^[10]。本研究证实血清PSA水平不仅在鉴别良恶性前列腺疾病中具有重要意义,而且还是前列腺癌发生的独立预测因子,结果再次印证血清PSA对于前列腺肿瘤诊断具有里程碑意义。

既往文献中有较多证据表明细胞因子与多种恶性肿瘤的发生和发展相关^[11]。Nguyen等^[2]认为,细胞因子参与了前列腺癌发生发展的调控事件,包括免疫反应的破坏和肿瘤微环境的调节等。本研究检测的细胞因子基于流式CBA技术,其中IL-2、IL-4、TNF-α、IFN-γ、IL-17A的水平在前列腺癌与非前列腺癌中的差异未见统计学意义,而血清IL-6、IL-10水平在前列腺癌中均升高。查阅文献认为IL-6可激活前列腺癌细胞系雄激素受体,调节增殖和分化并促进癌细胞的增殖和转移潜能^[13]。亦有研究探讨了IL-6通过促进或抑制前列腺癌细胞内各种信号通路的表达,发挥着促进癌细胞增殖、抗凋亡等作用^[14]。IL-6因能激活Janus激酶和

信号转导和转录激活因子3的信号通路,成为目前研究前列腺癌治疗靶点中的热点^[15]。本研究也证实血清IL-6水平在前列腺癌中高于非前列腺癌疾病,且对前列腺癌诊断具有独立预测价值。同时研究发现血清IL-10在前列腺癌组中也显著增高,荟萃分析显示IL-10基因多态性在前列腺癌发生发展中存在着一定作用^[16]。已有较多研究揭示了IL-10基因rs1800896多态性与前列腺癌风险之间存在显著关联,然而结论尚不太统一^[17-18]。因此,IL-10在前列腺癌发生发展中的分子机制尚需更深入的研究。此外,IL-10与IL-6水平也呈正相关,推测两者同步参与了免疫激活和免疫抑制反应,两方面的动态平衡也可能预示前列腺癌的不同发展阶段,但具体的作用机制尚有待进一步探讨。

综上所述,研究显示年龄、PSA、IL-6水平与前列腺癌发病密切相关,并具有独立诊断价值,而且血清IL-6水平能一定程度上弥补PSA缺乏肿瘤特异性的缺点。因此,基于患者年龄、血清tPSA和IL-6建立的前列腺癌诊断模型具有广阔的临床应用前景。

参 考 文 献

- [1] 孙可欣,郑荣寿,顾秀瑛,等. 2000—2014年中国肿瘤登记地区女性乳腺癌发病趋势及年龄变化情况分析. 中华预防医学杂志, 2018, 52(6): 567-572.
- [2] 郭飞,刘久敏,蒲小勇,等. 超声引导下12+X针前列腺穿刺活检单中心407例临床分析. 临床泌尿外科杂志, 2021, 36(1): 12-17.
- [3] 胡林军,寿建忠. 前列腺重复穿刺研究进展. 中华泌尿外科杂志, 2021, 42(1): 71-74.
- [4] 段秀枝,陶志华. 前列腺癌相关标志物的研究进展. 中华检验医学杂志, 2015, 38(10): 657-660.
- [5] Ferro M, de Cobelli O, Lucarelli G, et al. Beyond PSA: the role of prostate health index (phi). Int J Mol Sci, 2020, 21(4): 1184.
- [6] 陶文,何涛,何娅娣,等. 尿液外泌体circ_0040507联合PSA对前列腺癌诊断价值的初步研究. 新医学, 2020, 51(6): 455-458.
- [7] 段秀枝,陶志华. PCA3基因与前列腺癌的诊断及其应用价值研究. 中华检验医学杂志, 2016, 39(8): 568-570.
- [8] Teoh J Y C, Hirai H W, Ho J M W, et al. Global incidence of prostate cancer in developing and developed countries with changing age structures. PLoS One, 2019, 14(10): e0221775.
- [9] 宋刚,纪光杰,张雷,等. 前列腺癌患者年龄与病理分级关系的研究(附2929例报告). 中华泌尿外科杂志, 2017, 38(2): 106-109.
- [10] 曾柯,黄贵书,李家泉. 前列腺穿刺患者前列腺癌检出率及

- 其与 PSA、年龄的相关性. 肿瘤预防与治疗, 2016, 29 (4): 217-220.
- [11] Singh J, Sohal S S, Lim A, et al. Cytokines expression levels from tissue, plasma or serum as promising clinical biomarkers in adenocarcinoma of the prostate: a systematic review of recent findings. *Ann Transl Med*, 2019, 7 (11): 245.
- [12] Nguyen D P, Li J, Tewari A K. Inflammation and prostate cancer: the role of interleukin 6 (IL-6). *BJU Int*, 2014, 113 (6): 986-992.
- [13] Liu G, Zhang J, Frey L, et al. Prostate-specific IL-6 transgene autonomously induce prostate neoplasm through amplifying inflammation in the prostate and peri-prostatic adipose tissue. *J Hematol Oncol*, 2017, 10 (1): 14.
- [14] Martin P L, Yin J J, Seng V, et al. Androgen deprivation leads to increased carbohydrate metabolism and hexokinase 2-mediated survival in Pten/Tp53-deficient prostate cancer. *Oncogene*, 2017, 36 (4): 525-533.
- [15] Culig Z, Pühr M. Interleukin-6 and prostate cancer: current developments and unsolved questions. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 462 (Pt A): 25-30.
- [16] Men T, Yu C, Wang D, et al. The impact of interleukin-10 (IL-10) gene 4 polymorphisms on peripheral blood IL-10 variation and prostate cancer risk based on published studies. *Oncotarget*, 2017, 8 (28): 45994-46005.
- [17] Chen H, Tang J, Shen N, et al. Interleukin 10 gene rs1800896 polymorphism is associated with the risk of prostate cancer. *Oncotarget*, 2017, 8 (39): 66204-66214.
- [18] Bandil K, Singhal P, Dogra A, et al. Association of SNPs/haplotypes in promoter of TNF A and IL-10 gene together with life style factors in prostate cancer progression in Indian population. *Inflamm Res*, 2017, 66 (12): 1085-1097.

(收稿日期: 2021-04-28)

(本文编辑: 林燕薇)

