

性激素与良性前列腺增生的研究现状

李鑫¹, 陈国俊^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院泌尿外科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年10月1日; 录用日期: 2022年10月25日; 发布日期: 2022年11月3日

摘要

众所周知, 我国人口老龄化的情况愈发严重, 随之而来的老年性疾病的患病率也越来越高。良性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia, BPH)的患病率逐渐上升, 其主要原因与人体内性激素水平的变化有关。传统上认为雄激素在其产生过程中起到了最主要的功能, 而性激素和前列腺增生过程相互之间具有最密切的关系。现将它们间的相互关系及其相互作用作一简单阐述。

关键词

性激素, 雄激素, 雌激素, 前列腺增生

Research Status of Sex Hormones and Benign Prostatic Hyperplasia

Xin Li¹, Guojun Chen^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Urology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Oct. 1st, 2022; accepted: Oct. 25th, 2022; published: Nov. 3rd, 2022

Abstract

As we all know, the aging of China's population is becoming more and more serious, and the consequent prevalence of senile diseases is also getting higher and higher, and the prevalence of benign prostatic hyperplasia (BPH) is gradually increasing, the main reason is related to the change of sex hormone levels in the human body. Traditionally, androgens are believed to play the most important role in their production, and sex hormones and prostatic hyperplasia processes have

*通讯作者 Email: 919413363@qq.com

the closest relationship with each other. Their interrelationships and interactions are briefly described.

Keywords

Sex Hormones, Androgen, Estrogen, Prostatic Hyperplasia

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

目前我国已成为世界上老年人口最多的国家,且人口老龄化趋势严峻。调查表明,良性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia, BPH)的发病率与年龄成正相关性,而五十岁以上患者 BPH 的发病率仅约百分之五十,而八十岁以上患者发病率达百分之八十~百分之一百[1] [2]。前列腺是对性激素作用较敏感的腺体[3]。一般认为在 BPH 形成过程中雄激素扮演者不可或缺的角色。双氢睾酮(dihydrotestosterone)是由睾酮(testosterone, t)在 2 型 5 α 还原酶的作用下转化而来。2 型 5 α 还原酶抑制可抑制其信息转导通路,引起前列腺上皮细胞坏死,延缓 BPH 的进展,从而缓解临床下尿路梗阻症状,是目前临床治疗 BPH 的一线用药[4]。BPH 的具体产生机理目前仍不清楚,因此本文首先就 BPH 和性激素之间的相互关系进行了综述。

2. 雄激素与 BPH

雄激素的合成主要是以胆固醇为原料,胆固醇被转运到线粒体经过一系列作用转化为睾酮。雄激素在 BPH 的形成过程中具有突出作用[5]。男性血浆中的睾酮 95%来自于睾丸,睾丸先后在两个阶段由间质细胞分泌睾酮[6]。虽然睾酮是雄激素里含量最高的,但在人体发挥生理作用的主要是双氢睾酮[7]。而由于青春期以前的人类遗传病或去势所引起的人体雄性素水平下降的男性,一般都不能发育成 BPH [5]。而在 BPH 产生的途径中,雄激素以自分泌或旁释放的形式促使前列腺上皮细胞及间质性细胞的生长,由此造成前列腺细胞生长与坏死的情况[7]。随着年龄的增加, BPH 的人群中前列腺细胞内的雄激素受体基因也可能出现变化,同时前列腺内稳态的改变也会引起不同雄激素受体类型的表达,而上述改变都可以提高雄激素对前列腺上皮和基底细胞生长的促进作用,进而引起前列腺腺体的继续增长[4]。卿振荣[8]等人分析证实,随着年龄的不断升高,男性体内雄激素水平不断降低,但雌激素变化并不明显。这说明 BPH 的发生发展与性激素有着密切的关系。陈坚[9]通过测试浙江地区 5743 例 20~85 岁身体健康男子的血清睾酮水平,以十年为 1 个年限组,20~30 岁组睾酮平均值(11.1 nmol/l)做为参照值,研究结果表明男子的血清睾酮水平与年纪成负相关,各年龄组年平均降低率为百分之一.三。实验结果表明[10],对患者中血清睾酮浓度 < 8 nmol/LLOH 病人进行睾酮补充疗法,可取得一定效果。与卿振荣研究结论相符,因此雄激素水平的降低将推动前列腺增生的发展。

3. 雌激素与 BPH

男性体内也可以产生少量的雌激素,血浆中的雌激素以生物活性最高的雌二醇的形式存在[11]。雌激素主要通过雌激素受体(estrogen receptor, ER)发挥生理学效应。研究表明,前列腺的间质细胞及上皮细胞中都存在有雌激素受体[12] [13]。雌激素受体在调控细胞的生长和凋亡、组织生殖系统和神经系统的

生长发育和分化等方面都有着突出功能。现代科学研究已经表明, 雌激素诱导 BPH 的原因主要由雌激素受体 α 和雌激素受体 β 介导, 其中, 雌激素受体 α 通过信号转导可促进基质细胞增殖, 而雌激素受体 β 在腺上皮细胞中起抗增殖、分化的作用, 雌激素受体 β 信号的破坏可诱导前列腺增生的发生[13]。此外, 雌激素作用于前列腺可将其上皮细胞转化为间质细胞[14], 这样说明了在前列腺增生的发病过程中雌激素也参与其中[15]。因此, 联合使用雌激素拮抗剂和芳香化酶拮抗药物, 将是 BPH 的治疗方法之一。

雌、雄激素协同作用与 BPH

前列腺增生组织中结合状态的雌激素能够激活细胞合成和分泌细胞基质外蛋白, 在细胞周围形成一层致密的纤维结缔组织, 进而参与前列腺增生的发生、发展[16]。人体雄激素与雌激素都能参加对前列腺细胞生长和凋亡过程的调控, 雌、雄激素水平之间的协调功能在 BPH 的发生机理中也有着关键性意义。而现代科学已经证实, 当人体内雌、雄激素含量维持在一种平衡情况下, 对前列腺细胞正常的生长发育、增殖与凋亡过程都有着关键性意义, 而雌激素或雄激素的水平发生变化均会影响并打破这一平衡[17]。Seiji 等人的[18]研究报告指出, 虽然男子体内雄激素含量有增龄性减少现象, 但人体雌激素含量却并没有显著的减少, 因而, 人体雌激素水平相应提高, 雌/雄激素比例提高。人体内雌、雄激素水平处在一个均衡位置, 调控前列腺的成长、繁殖和凋亡, 无论是雌激素的增多或是雄激素的降低都干扰雌、雄激素相互之间的均衡[17]。E/T 值与前列腺的体积与残余排尿量成正相关, 与最大尿液流速成负相关[19]。另外, 陈金海等[20]通过分析雌/雄激素比值的改变及其对前列腺基质细胞生长、凋亡和雌激素受体表现的作用表明, 高雌/雄激素比例可促进间质细胞增殖并抑制其凋亡, 同时还可上调雌激素受体的表达。King 等[21]研究发现, 雌/雄激素比例升高可促进前列腺间质细胞和上皮细胞增殖。因此, 性激素水平保持动态平衡, 对前列腺的正常生长发育及生理功能的维持具有重要意义。

4. 结语与展望

前列腺是一种对激素高度敏感的腺体, 雌、雄激素对 BPH 的产生与发展均有巨大的影响。通过调节性激素受体, 诱导生长因子的表达, 干扰体内代谢因子, 以及改善雌、雄激素比例等各种方法发挥作用[22], 但这些方法的机理仍没有充分清楚, 而且还需要通过大量的基础试验、动物研究, 以及临床试验结果来证明。尽管部分实验已说明了这些激素对 BPH 的作用, 但是目前尚不能给出有关它们在临床发展中的影响和与激素间相互作用的实验结果, 因此未来还需更多相关研究成果深入地探索性激素和 BPH 之间的相互作用, 从而完善 BPH 的临床治疗方案。

参考文献

- [1] Xu, D., Wu, Y., Shen, H., *et al.* (2020) High Serum Concentration of Estradiol May Be a Risk Factor of Prostate Enlargement in Aging Male in China. *Aging Male*, **23**, 1-6. <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1481027>
- [2] Montiel-Jarquín, A.J., Gutiérrez-Quiroz, C.T., Pérez-Vázquez, A.L., *et al.* (2021) Quality of Life and Erectile Dysfunction in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia. *Cirugía y Cirujanos*, **89**, 218-222.
- [3] Chang, W.H., Tsai, Y.S., Wang, J.Y., *et al.* (2019) Sex Hormones and Oxidative Stress Mediated Phthalate-Induced Effects in Prostatic Enlargement. *Environment International*, **126**, 184-192. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.02.006>
- [4] Tong, Y. and Zhou, R.Y. (2020) Review of the Roles and Interaction of Androgen and Inflammation in Benign Prostatic Hyperplasia. *Mediators of Inflammation*, **2020**, Article ID: 7958316. <https://doi.org/10.1155/2020/7958316>
- [5] Kim, Y., Lee, D., Jo, H., *et al.* (2021) GV1001 Interacts with Androgen Receptor to Inhibit Prostate Cell Proliferation in Benign Prostatic Hyperplasia by Regulating Expression of Molecules Related to Epithelial-Mesenchymal Transition. *Aging (Albany NY)*, **13**, 3202-3217. <https://doi.org/10.18632/aging.202242>
- [6] 梁爱迪. 经尿道前列腺增生电切术后患者中药应用效果的分析[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2021.

- [7] Choi, Y.J., Fan, M., Tang, Y., *et al.* (2019) *In Vivo* Effects of Polymerized Anthocyanin from Grape Skin on Benign Prostatic Hyperplasia. *Nutrients*, **11**, Article No. 2444. <https://doi.org/10.3390/nu11102444>
- [8] 卿兴荣, 王玲玲, 王国洪, 等. 南京城区中老年男性生殖激素及相关指标分析[J]. 中华男科学杂志, 2014, 20(4): 347-353.
- [9] 陈坚, 潘钦石, 王瑜敏, 等. 男性睾酮水平及中老年男性雄激素部分缺乏综合征患病率分析[J]. 中国全科医学, 2016, 19(30): 3685-3690.
- [10] William, T.B., Yefim, S. and David, S. (2017) MP01-01 Stent Early Encrustation (SEE) Study: Factors Associated with Acute Calcifications. *The Journal of Urology*, **197**, e1. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.02.076>
- [11] 朱自强, 康健. 良性前列腺增生最新研究进展[J]. 临床泌尿外科杂志, 2019, 34(5): 409-412.
- [12] Qu, L.G., Wardan, H., Davis, I.D., *et al.* (2020) Effects of Estrogen Receptor Signaling on Prostate Cancer Carcinogenesis. *Translational Research*, **222**, 56-66. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.003>
- [13] Khristi, V., Ghosh, S., Chakravarthi, V.P., *et al.* (2019) Transcriptome Data Analyses of Prostatic Hyperplasia in Esr2 Knockout Rats. *Data Brief*, **24**, Article ID: 103826. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2019.103826>
- [14] 刘占良, 牛亦农. 性激素与良性前列腺增生关系的研究进展[J]. 泌尿外科杂志(电子版), 2021, 13(2): 96-99.
- [15] Shi, X., Peng, Y., Du, X., *et al.* (2017) Estradiol Promotes Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Human Benign Prostatic Epithelial Cells. *Prostate*, **77**, 1424-1437. <https://doi.org/10.1002/pros.23404>
- [16] 李浩, 米庆辉, 高用军, 等. 前列舒通胶囊联合坦索罗辛对良性前列腺增生患者血清睾酮、雌二醇水平的影响及其临床疗效研究[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(3): 89-91.
- [17] La Vignera, S., Condorelli, R.A., Russo, G.I., *et al.* (2016) Endocrine Control of Benign Prostatic Hyperplasia. *Andrology*, **4**, 404-411. <https://doi.org/10.1111/andr.12186>
- [18] Seiji, A., Yasuhiro, S., Yoshimichi, M., *et al.* (2009) Age-Related Changes of Adrenal Androgen and Estrogen Levels in the Prostatic Tissue with Benign Prostatic Hyperplasia. *The Journal of Urology*, **181**, 504. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(09\)61423-3](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(09)61423-3)
- [19] 郑入文, 胡慧. 60 例良性前列腺增生患者雌、雄激素水平与症状指标的相关性分析[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(6): 2568-2570.
- [20] 陈金海, 胡万里, 程蓓. 雌/雄激素比例变化对大鼠前列腺基质细胞增殖和凋亡的影响[J]. 武汉大学学报(医学版), 2012, 33(5): 623-626.
- [21] King, K.J., Nicholson, H.D. and Assinder, S.J. (2006) Effect of Increasing Ratio of Estrogen: Androgen on Proliferation of Normal Human Prostate Stromal and Epithelial Cells, and the Malignant Cell Line LNCaP. *Prostate*, **66**, 105-114. <https://doi.org/10.1002/pros.20327>
- [22] Nyquist, M.D., Ang, L.S., Corella, A., *et al.* (2021) Selective Androgen Receptor Modulators Activate the Canonical Prostate Cancer Androgen Receptor Program and Repress Cancer Growth. *The Journal of Clinical Investigation*, **131**, e146777. <https://doi.org/10.1172/JCI146777>