

·综述·

性激素与良性前列腺增生关系的研究进展

刘占良, 牛亦农*

(首都医科大学附属北京朝阳医院 泌尿外科, 北京 100020)

摘要: 良性前列腺增生是当前中老年男性发病率最高的良性疾病之一, 传统认为雄激素和年龄在其形成过程中发挥着最主要的作用。目前临床上的主要治疗药物是2型5 α 还原酶抑制剂(5 α -reductase inhibitors, 5-ARIs), 但是部分患者治疗无效或逐渐出现药物抵抗, 机制不明。大量研究表明, 其他性激素如雌激素、孕激素、缩宫素等, 通过作用于其相对应的受体在影响前列腺上皮细胞和间质细胞增殖中也发挥着重要作用。

关键词: 良性前列腺增生; 性激素; 前列腺

中图分类号: R697+.3

文献标识码: A

文章编号: 1674-7410(2021)02-0096-04

良性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia, BPH)是影响中老年男性生活质量最常见的疾病之一, 会导致良性前列腺增大(benign prostatic enlargement, BPE)、良性前列腺梗阻(benign prostatic obstruction, BPO)和下尿路梗阻症状(lower urinary tract symptoms, LUTS)^[1]。BPH的发病率随着年龄的增长不断升高, 其患病率在40岁的男性中约为5%~10%, 而在70~80岁的男性中则达到80%^[2]。

前列腺是激素敏感的器官^[1], 传统认为雄激素在BPH形成过程中发挥着最主要的作用, 2型5 α 还原酶抑制剂(5 α -reductase inhibitors, 5-ARIs)通过阻断体内的睾酮(testosterone, T)向双氢睾酮(dihydrotestosterone, DHT)转化, 削弱雄激素相关信号通路, 诱导前列腺上皮细胞凋亡, 缩小前列腺体积, 缓解下尿路症状, 是目前临床上治疗BPH的一线用药^[3]。但是在接受5-ARIs治疗的BPH患者中, 至少有30%的患者临床症状没有改善, 甚至出现疾病进展^[4]。因此探索BPH形成原因及部分BPH患者5-ARIs治疗失败和疾病进展的机制具有重要意义。

BPH的具体发生机制目前仍不明确, 除了雄激素外, 多种性激素如雌激素、孕激素、缩宫素等都可能BPH的发生发展中起到重要的作用, 本文就BPH与性激素的关系及其相关研究进展综述如下。

1 雄激素与前列腺增生

男性体内的T主要由睾丸分泌, 少部分由肾上腺分泌, 虽然T是血清中最主要的雄激素, 但在前列腺中其往往由2型5 α 还原酶(5 α -reductase 2,

SRD5A2)催化成活性更高的DHT作用于雄激素受体(androgen receptor, AR)而发挥生理效应^[5]。T和DHT在BPH发生发展中起重要作用, 因青春期的遗传疾病或去势而导致的体内雄激素活性降低的男性都不会发展成为BPH^[6]。且在BPH发生的过程中, 雄激素以自分泌或旁分泌的方式促进前列腺上皮细胞或间质细胞的增殖, 从而导致前列腺细胞增殖和凋亡的失衡^[5]。

尽管雄激素在前列腺正常生长发育中的作用已经受到了广泛认可, 但是无法解释为什么BPH会发生在体内雄激素水平下降的中老年阶段。LIU等^[7]结合RNA测序和生信分析发现, BPH组织内的AR信号通路降低, 也和传统认知有所矛盾。有学者认为随着老年男性体内的雄激素水平降低, 雌二醇(estradiol, E₂)的水平保持不变, 雌激素/雄激素的比值增大, 生长因子与类固醇激素之间的相互作用可能会改变前列腺细胞增殖与细胞死亡之间的平衡, 从而导致了BPH^[1]。除此之外, ZHANG等^[8]研究发现人BPH标本管腔上皮细胞中AR的表达降低与局部前列腺炎程度升高有关, 破坏小鼠前列腺管腔上皮细胞的AR信号途径会促进上皮细胞产生炎症因子和趋化因子, 损坏上皮屏障功能, 引起免疫细胞浸润, 炎症微环境进一步促进了前列腺上皮细胞的增殖。然而有学者分析了251例前列腺癌患者血清和前列腺中雄激素水平, 发现T和DHT在前列腺组织中的含量与血清中的含量并没有显著相关性, 提示前列腺组织中DHT的水平可能不受年龄的影响^[3]。这些都可能是老年男性体内雄激素水平降低, 但是仍会发生BPH的原因。

*通信作者: 牛亦农, E-mail: 18601020160@163.com

临床上,大部分BPH患者经5-ARIs如非那雄胺、度他雄胺治疗后,能够有效控制下尿路梗阻症状,也说明雄激素在前列腺增生中发挥了重要作用。然而部分患者会出现5-ARIs抵抗成为了临床中的一个重要问题,LIN等^[9]研究发现前列腺组织中SRD5A2的表达和DNA甲基转移酶1的表达呈负相关,经过脱甲基药物处理后,不表达SRD5A2的BPH-1细胞重新表达SRD5A2,提示DNA甲基转移酶可以导致SRD5A2甲基化,进而可能导致患者体内SRD5A2表达降低,5-ARIs失去了作用靶点,导致了BPH的进展。还有研究表明5-ARIs能够通过促进前列腺上皮细胞及间质细胞的自噬进而促进BPH的进展^[10,11]。

2 雌激素与前列腺增生

男性体内的雌激素主要由T经芳香化酶(aromatase)转化为E₂产生,前列腺内的雌激素水平与组织中芳香化酶的表达水平密切相关^[12]。雌激素通过作用于雌激素受体(estrogen receptor, ER)发挥生理学效应,ER包含两个经典核受体:ER α 和ER β ,ER α 主要存在于前列腺的间质细胞中,而ER β 主要存在于前列腺上皮细胞^[13]。

除前述雌激素/雄激素比例失调可能导致BPH的形成外,雌激素可能还存在其他机制影响BPH的发生发展。ER在前列腺中的具体作用目前尚不明确,普遍认为ER α 在BPH中起促进作用,而ER β 起保护作用。雌激素作用于ER α 后可以促进前列腺细胞增殖或发生上皮细胞间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),进而促进BPH发展^[14,15],而当ER β 激活后可以抑制前列腺的增长^[16]。NICH-OLSON等^[17]通过小鼠模型发现敲除ER α 的小鼠与ER β 敲除组和野生型组相比,经雌雄激素处理后更不易发展为BPH,也提示ER α 在BPH发生发展中发挥主要作用。因此选择性ER α 受体阻滞剂将来可能会成为治疗BPH的方法之一。

近年来还发现一种新型雌激素受体——雌激素受体G-蛋白偶联雌激素受体(G protein-coupled estrogen receptor, GPER),GPER属于非基因组雌激素信号传导的七次跨膜受体,可以发挥快速的信号传导作用,调节包括钙动员、cAMP合成以及PI3K和MAPK信号通路的后续激活等过程,主要存在于细胞膜和内质网膜^[18]。以前认为GPER主要在人的生殖细胞中表达,如睾丸细胞和精子,后来RAGO等^[19]发现GPER在前列腺上皮基底细胞中强表达,在间质细胞中弱表达,而在管腔上皮细胞中

基本不表达。COMEGLIO等^[20]研究发现当前列腺间质细胞内的GPER被激活时,会促进炎症因子IL-8的分泌,导致前列腺的慢性炎症,进而促进BPH的发展。但是YANG等^[21]研究发现,在临床BPH样本中,GPER和前列腺的体积呈负相关性,激活GPER能够引起内质网释放Ca²⁺,促进前列腺上皮细胞凋亡,从而抑制BPH的发展;也有国内学者研究发现激活GPER后可以调控前列腺上皮细胞的自噬进而抑制其增殖^[22]。因此GPER对于BPH发生和发展的作用尚未明确。

临床上部分患者对5-ARIs出现抵抗性,发现其大多数前列腺组织内SRD5A2基因发生甲基化,而在这些样本中,雌激素的水平大大增加^[23],提示在对5-ARIs药物发生抵抗的患者中,SRD5A2表达降低,T无法转化成DHT后导致T大量堆积,堆积的T在芳香化酶的催化下转化生成雌激素,雌激素通过上述某种作用或者存在其他作用促进BPH的发展,因此联合应用雌激素拮抗剂或者芳香化酶抑制剂可能成为BPH治疗方案。

3 孕激素与前列腺增生

孕激素在人体中发挥着多种重要的生理作用,对调节排卵、子宫和乳腺的功能发挥着关键作用,对心脏、骨骼和大脑等非生殖器官也很重要。在女性体内,其主要在卵巢中合成,而在男性体内,孕激素主要由睾丸和肾上腺合成^[24]。孕激素通过作用于孕激素受体(progesterone receptor, PR)发挥生理学效应,其受体主要包括2种亚型:PR α 和PR β ,孕激素通过结合不同亚型受体调节不同的靶基因表达而发挥效应^[25],PR在前列腺内的分布以及功能现在仍存在较大的争议。

YU等^[26]研究发现PR主要表达于前列腺的间质纤维细胞和平滑肌细胞,在上皮细胞中没有表达,孕激素作用于PR后能够抑制细胞周期蛋白A、B和cdc25c的产生,进而延缓细胞有丝分裂的S期和M期来抑制前列腺间质细胞的增殖,因此孕激素在BPH的形成中起抑制作用。SONG等^[27]通过比较5例正常人的前列腺标本和40例BPH标本发现PR在上皮细胞和间质细胞中都大量存在,且BPH标本中的PR含量和正常前列腺相比明显增多,提示孕激素在BPH的进展过程中起促进作用。而CHEN等^[24]认为PR的激活包括经典的孕激素配体激活和非经典的不依赖配体性激活,后者受体需要磷酸化或SUMO蛋白质修饰等翻译后修饰,配体激活的和非配体激活的PR表现出不同的转录调控模式,导致不同的功能

结果。

孕烯醇酮是合成孕激素的重要中间产物,也是合成雄激素的前体物质,在体内由胆固醇合成,孕烯醇酮经脱氢表雄酮合成T是雄激素合成的经典途径。临床上,治疗晚期或者转移性前列腺癌患者最主要的药物是醋酸阿比特龙,其作用机制是通过抑制CYP17进而抑制孕烯醇酮向脱氢表雄酮的转化抑制雄激素的合成,达到去势治疗的目的。然而大部分的患者最终都会发生去势抵抗。XU等^[28]发现男性体内雄激素的合成除了经典途径外,也可以通过旁路途径经孕酮绕过T直接合成DHT,因此旁路途径在促进前列腺细胞的增殖过程中可能也起到了重要的作用。5-ARIs通过抑制SDR5A2来抑制T向DHT的合成,属于DHT合成的经典途径,然而当其旁路途径合成DHT增多时,便可能会出现对5-ARIs的抵抗。

4 缩宫素与前列腺增生

缩宫素(oxytocin, OT)属于一种典型的女性神经垂体激素,是由下丘脑分泌到外周循环的一种肽,通过作用于缩宫素受体(oxytocin receptor, OTR)发挥生物学效应,在分娩期和哺乳期起到促进子宫收缩和泌乳的作用。OT也存在于男性生殖系统中,且发现男性生殖器官内局部OT浓度大于血浆OT浓度,提示睾丸、前列腺等性器官可以自身合成OT^[29]。

OT在BPH中发挥的作用以及OTR的分布尚有争议。多年以前ASSINDER^[30]发现在男性生殖系统中,OT能够增加人前列腺上皮细胞中SRD5A2的表达和活性,通过促进T向DHT转化进而促进BPH进展。后来LI等^[31]通过免疫组化发现OTR主要分布在BPH的间质细胞中,并利用细胞实验证实OT能够通过促进细胞的有丝分裂进而促进间质细胞的增殖,但是对上皮细胞没有明显的作用。XU等^[32]进一步证实了OT通过MEK-ERK-RSK通路促进BPH的发展。GOULD等^[33]发现在正常前列腺细胞中,OTR主要存在于细胞膜凹陷的小窝内,此时OT不能作用于OTR,当癌症进展时,小窝消失,OT作用于OTR后可以促进细胞增殖。而LEE等^[34]研究发现OTR在前列腺间质细胞和上皮细胞中都大量存在,且在老年男性的前列腺中表达显著增加,但是OT并不影响前列腺细胞的增殖,而是通过增加前列腺内平滑肌的自发性收缩频率影响BPH。

BERIO等^[35]发现雌激素能够上调骨骼肌中的OT及OTR,进而促进骨骼肌细胞的生长代谢,提示雌激素和OT在细胞的代谢中可能存在协同关系;

在子宫中,雌激素浓度升高与OTR表达上调相关^[34],也证明OT和雌激素在人体中关系密切。关于OT在BPH形成过程中发挥的具体作用仍待阐明,针对OT或OTR的药物是否能被应用于BPH的治疗,需要更多研究来证实。

5 结语与展望

前列腺是一个激素敏感的器官,除雄激素是BPH形成、发展的必要激素外,多种性激素如雌激素、孕激素、缩宫素等在BPH的形成和发展中也起到了重要的作用。如前所述,对5-ARIs发生抵抗的BPH患者,可能由于SRD5A2基因的启动子发生甲基化,前列腺内DHT合成减少、T堆积,T在芳香化酶的催化下转化成雌激素,雌激素通过作用于雌激素受体促进BPH进展,与此同时孕激素、缩宫素可能协同雌激素发挥作用。虽然部分研究已经描述了这些激素对BPH的影响,但还没有得出关于它们在疾病进展中如何作用以及激素之间相互作用的结论,未来还需要更多相关研究进一步探讨性激素与BPH的关系,完善BPH的临床治疗方案。

参考文献:

- [1] CHANG WH, TSAI YS, WANG JY, et al. Sex hormones and oxidative stress mediated phthalate-induced effects in prostatic enlargement [J]. *Environ Int*, 2019,126:184-192.
- [2] CANNARELLA R, CONDORELLI RA, BARBAGALLO F, et al. Endocrinology of the Aging Prostate: Current Concepts [J]. *Front Endocrinol*, 2021,12:554078.
- [3] TONG Y, ZHOU RY. Review of the Roles and Interaction of Androgen and Inflammation in Benign Prostatic Hyperplasia [J]. *Mediators Inflamm*, 2020,2020:7958316.
- [4] XUE B, WU S, SHARKEY C, et al. Obesity-associated inflammation induces androgenic to estrogenic switch in the prostate gland [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2020,23(3):465-474.
- [5] CHOI YJ, FAN M, TANG Y, et al. In Vivo Effects of Polymerized Anthocyanin from Grape Skin on Benign Prostatic Hyperplasia [J]. *Nutrients*, 2019,14;11(10):2444.
- [6] KIM Y, LEE D, JO H, et al. GV1001 interacts with androgen receptor to inhibit prostate cell proliferation in benign prostatic hyperplasia by regulating expression of molecules related to epithelial-mesenchymal transition [J]. *Aging*, 2021,13(3):3202-3217.
- [7] LIU D, SHOAG JE, POLIAK D, et al. Integrative multiplatform molecular profiling of benign prostatic hyperplasia identifies distinct subtypes [J]. *Nat Commun*, 2020,11(1):1987.
- [8] ZHANG B, KWON OJ, HENRY G, et al. Non-Cell-

- Autonomous Regulation of Prostate Epithelial Homeostasis by Androgen Receptor [J]. *Mol Cell*, 2016,63(6):976–989.
- [9] LIN ZM, FAN DD, JIN S, et al. Methylated CpG dinucleotides in the 5- α reductase 2 gene may explain finasteride resistance in benign prostatic enlargement patients [J]. *Asian J Androl*, 2021,23(3):266–272.
- [10] JIANG CY, YANG BY, ZHAO S, et al. Deregulation of ATG9A by impaired AR signaling induces autophagy in prostate stromal fibroblasts and promotes BPH progression [J]. *Cell Death Dis*, 2018,9(4):431.
- [11] YANG BY, JIANG CY, DAI CY, et al. 5-ARI induces autophagy of prostate epithelial cells through suppressing IGF-1 expression in prostate fibroblasts [J]. *Cell Prolif*, 2019,52(3):e12590.
- [12] 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(05):409–412.
- [13] QU LG, WARDAN H, DAVIS ID, et al. Effects of estrogen receptor signaling on prostate cancer carcinogenesis [J]. *Transl Res*, 2020,222:56–66.
- [14] FAN Y, SONG TR, WEI Q, et al. Modulatory effect of aquaporin 5 on estrogen-induced epithelial-mesenchymal transition in prostate epithelial cells [J]. *Chin Med J*, 2020, 134(4):448–455.
- [15] SHI X, PENG Y, DU X, et al. Estradiol promotes epithelial-to-mesenchymal transition in human benign prostatic epithelial cells [J]. *Prostate*, 2017,77(14):1424–1437.
- [16] MIAO L, JIAO C, SHAO R, et al. Bakuchiol suppresses oestrogen/testosterone-induced Benign Prostatic Hyperplasia development through up-regulation of epithelial estrogen receptor β and down-regulation of stromal aromatase [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019,381:114637.
- [17] NICHOLSON TM, MOSES MA, UCHTMANN KS, et al. Estrogen receptor- α is a key mediator and therapeutic target for bladder complications of benign prostatic hyperplasia [J]. *J Urol*, 2015,193(2):722–729.
- [18] HERNÁNDEZ-SILVA CD, VILLEGAS-PINEDA JC, PEREIRA-SUÁREZ AL. Expression and Role of the G Protein-Coupled Estrogen Receptor (GPR30/GPER) in the Development and Immune Response in Female Reproductive Cancers [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020,11:544.
- [19] RAGO V, ROMEO F, GIORDANO F, et al. Identification of the G protein-coupled estrogen receptor (GPER) in human prostate: expression site of the estrogen receptor in the benign and neoplastic gland [J]. *Andrology*, 2016,4(1): 121–127.
- [20] COMEGLIO P, MORELLI A, CELLAI I, et al. Opposite effects of tamoxifen on metabolic syndrome-induced bladder and prostate alterations: a role for GPR30/GPER? [J]. *Prostate*, 2014,74(1):10–28.
- [21] YANG DL, XU JW, ZHU JG, et al. Role of GPR30 in estrogen-induced prostate epithelial apoptosis and benign prostatic hyperplasia [J]. *BMC Health Serv Res*, 2017,487(3):517–524.
- [22] 董卫民,卢剑铭,朱建国,等. GPER的激活调控自噬抑制前列腺上皮细胞增殖[J]. *中华医学杂志*, 2019,6:419–422.
- [23] WANG Z, HU L, SALARI K, et al. Androgenic to oestrogenic switch in the human adult prostate gland is regulated by epigenetic silencing of steroid 5 α -reductase 2 [J]. *J Pathol*, 2017,243(4):457–467.
- [24] CHEN R, YU Y, DONG X. Progesterone receptor in the prostate: A potential suppressor for benign prostatic hyperplasia and prostate cancer [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017,166:91–96.
- [25] ASAVASUPREECHAR T, SAITO R, MIKI Y, et al. Systemic distribution of progesterone receptor subtypes in human tissues [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2020,199: 105599.
- [26] YU Y, LIU L, XIE N, et al. Expression and function of the progesterone receptor in human prostate stroma provide novel insights to cell proliferation control [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013,98(7):2887–2896.
- [27] SONG L, SHEN W, ZHANG H, et al. Differential expression of androgen, estrogen, and progesterone receptors in benign prostatic hyperplasia [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2016,16(3):201–208.
- [28] XU Z, MA T, ZHOU J, et al. Nuclear receptor ER α contributes to castration-resistant growth of prostate cancer via its regulation of intratumoral androgen biosynthesis [J]. *Theranostics*, 2020,10(9):4201–4216.
- [29] STADLER B, WHITTAKER MR, EXINTARIS B, et al. Oxytocin in the Male Reproductive Tract; The Therapeutic Potential of Oxytocin-Agonists and-Antagonists [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020,11:565731.
- [30] ASSINDER SJ. Oxytocin increases 5 α -reductase activity of human prostate epithelial cells, but not stromal cells [J]. *Prostate*, 2008,68(2):115–121.
- [31] LI Z, XIAO H, WANG K, et al. Upregulation of Oxytocin Receptor in the Hyperplastic Prostate [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018,9:403.
- [32] XU H, FU S, CHEN Y, et al. Oxytocin: its role in benign prostatic hyperplasia via the ERK pathway [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017,131(7):595–607.
- [33] GOULD ML, NICHOLSON HD. Changes in receptor location affect the ability of oxytocin to stimulate proliferative growth in prostate epithelial cells [J]. *Reprod Fertil Dev*, 2019,31(6):1166–1179.
- [34] LEE SN, KRASKA J, PAPARGIRIS M, et al. Oxytocin receptor antagonists as a novel pharmacological agent for reducing smooth muscle tone in the human prostate [J]. *Sci Rep*, 2021,11(1):6352.
- [35] BERIO E, DIVARI S, STARVAGGI CUCUZZA L, et al. 17-estradiol upregulates oxytocin and the oxytocin receptor in C2C12 myotubes [J]. *Peer J*, 2017,5:e3124.