

良性前列腺增生多组学生物标志物的研究进展



钱信行^{1, 2, 3}, 顾佳敏^{3, 4}, 陆沛文^{1, 2, 3}, 杨室淞^{1, 2, 3}, 方 程³, 李晓东^{1, 2, 5}, 曾宪涛^{3, 4}

1. 河南大学医学院 (河南开封 475400)
2. 河南大学淮河医院泌尿外科 (河南开封 475400)
3. 武汉大学中南医院循证与转化医学中心 (武汉 430071)
4. 武汉大学中南医院泌尿外科 (武汉 430071)
5. 河南大学第一附属医院泌尿外科 (河南开封 475400)

【摘要】良性前列腺增生 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 可引起下尿路症状, 是中老年男性最常见的良性疾病之一, 患病率随年龄增长呈上升趋势, 严重影响患者的生活质量。药物治疗可有效缓解 BPH 引起的下尿路症状, 但可能产生不良反应, 早期诊断治疗可有效提高患者生存质量, 但目前常用的诊断方法 (国际前列腺症状评分、直肠指诊影像学检查等) 难以区分良性 / 恶性 BPH, 因此生物标志物是筛查 BPH、开发相关靶向治疗药物较为理想的方法。本文从基因、蛋白、代谢及微生物层面介绍了 BPH 多组学测序相关生物标志物的研究进展, 旨在为 BPH 的早期诊疗提供方向和依据。

【关键词】良性前列腺增生; 生物标志物; 多组学测序; 衰老

The research progress on multi-omics analysis biomarkers of benign prostatic hyperplasia

QIAN Xinhang^{1, 2, 3}, GU Jiamin^{3, 4}, LU Peiwen^{1, 2, 3}, YANG Shisong^{1, 2, 3}, FANG Cheng³, LI Xiaodong^{1, 2, 5}, ZENG Xiantao^{3, 4}

1. School of Clinical Medicine, Henan University, Kaifeng 475400, Henan Province, China
2. Department of Urology, Huaihe Hospital of Henan University, Kaifeng 475400, Henan Province, China
3. Center for Evidence-Based and Translational Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China
4. Department of Urology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China
5. Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng 475400, Henan Province, China

Corresponding author: Fang Cheng, Email: vitsippa@whu.edu.cn; Li Xiaodong, Email: hhyylxd@126.com; Zeng Xiantao, Email: zengxiantao1128@163.com

【Abstract】 Benign prostatic hyperplasia (BPH) is one of the most common benign diseases among the ageing male population with increasing prevalence, which can cause lower

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202312069

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82200862); 湖北省卫生健康委面上项目 (WJ2023M058)

通信作者: 方程, 博士, 副研究员, Email: vitsippa@whu.edu.cn

李晓东, 博士, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: hhyylxd@126.com

曾宪涛, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, Email: zengxiantao1128@163.com

urinary tract symptoms and seriously affect the quality of life of patients. However, currently commonly used diagnostic methods (IPSS, rectal finger imaging, etc.) are difficult to detect to differentiate benign/malignant BPH, so biomarkers are relatively ideal for screening BPH and developing relevant targeted therapeutic drugs. This article reviews the research progress of multi-omics analysis related biomarkers in benign prostatic hyperplasia, including genetic, protein, metabolic, and microbial biological biomarkers, intending to provide direction and basis for early diagnosis of benign prostatic hyperplasia.

【Keywords】 Benign prostatic hyperplasia; Biomarkers; Multi-omics analysis; Aging

良性前列腺增生 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 是中老年男性最常见的疾病之一, 其发病率随着年龄的增长而增加。30 岁男性 BPH 患病率约 10%, 60 岁则大于 50%, 70~80 岁高达 80%~90%^[1]。BPH 可导致尿道受压和膀胱出口梗阻, 进而引起膀胱功能的改变, 如膀胱过度活动, 逼尿肌过度活动或逼尿肌收缩力下降, 随后导致下尿路症状 (lower urinary tract symptoms, LUTS)^[2-3]。BPH 是男性 LUTS 最常见的原因^[4]。LUTS 可导致膀胱壁增厚和膀胱功能障碍, 表现为急性尿潴留、尿路感染、膀胱结石, 最终导致肾功能不全^[5]。我国 BPH 疾病负担处于较高水平, BPH 作为慢性疾病, 其导致的直接及间接费用给医疗保健系统带来了巨大的经济负担^[6]。若能在 LUTS 症状出现之前对 BPH 进行精确的识别和诊断, 将有助于更好的早期干预, 从而提高患者的长期生活质量。目前 BPH 诊断主要包括国际前列腺症状评分 (International Prostate Symptom Score, IPSS)、直肠指诊、影像学检查、尿液分析、尿动力学评估及血清前列腺特异性抗原 (prostate-specific antigen, PSA) 检测等。影像学诊断是目前应用最广泛的方法, 但难以早期发现 / 区分良性增生和恶性病变^[7]。使用生物标志物筛查 BPH 是相对理想的方法。

单一组学研究缺乏多层面的整合, 对复杂疾病病因推断的价值有限。多组学从宏观与微观病因学层面进行因果推断, 全面系统探索复杂疾病的致病因素与分子机制。同时多组学有助于探索环境及行为生活方式与慢性病的关系, 利用多组学标志物用于疾病风险预测以识别高危人群, 拓展了病因学研究的深度^[8]。本文将结合多组学指标, 从基因组学、蛋白组学、代谢组学、微生物组学不同方面对 BPH 相关标志物进行介绍, 旨在为临床 BPH 的早期诊治提供更多参考。

1 基因组学标志物

1.1 非编码 RNA

长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 和微小 RNA (micro RNA, miRNA) 构成了大多数的非编码 RNA (ncRNA)。

lncRNA 是一组核苷酸 > 200 的 ncRNAs, 不具备编码蛋白质的能力, 但可以参与 RNA 剪接和翻译。lncRNAs 在细胞增殖、分化、促炎和表观遗传学等生物学过程中发挥着重要作用。一项研究检测了位于 1q25.1 的 *lncRNA GAS5* 与慢性非细菌性前列腺炎的关系, 结果表明, *lncRNA GAS5* 在前列腺炎组织中的表达减少, 进而下调环氧化酶 -2 (Cyclooxygenase-2, COX2) 的表达来阻止前列腺炎中的细胞增殖^[9]。前列腺细胞的实验证明了 *lncRNA DN3OS* 消除了 *miRNA-29a* 介导的 *COL3A1* 和 *TGF-β1* 的抑制, 从而促进 *TGF-β1* 诱导的前列腺间质细胞 PrSC 转化为肌成纤维细胞^[10], *lncRNA DIO3OS* 通过 *miR-656-3p* 和 *miR-485-5p* 上调 CTGF 和 ZEB1, 促进了 WPMY-1 细胞的增殖和 BPH-1 细胞的上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 过程。在 BPH 诊断方面, 研究发现血浆 *lncRNA PCAT-1*^[11]、外泌体 *lncRNA-p21*^[12] 在健康受试者中的表达与 BPH 患者中有显著差异。

miRNA 是一组 19~25 个核苷酸的小 RNA 分子, 可以靶向许多基因和其同一途径中的基因, 每个 miRNA 都可以调节多个信使 RNA (mRNA) 的表达, 且每个 mRNA 都可以被几种不同的 miRNA 靶向。因此, miRNA 几乎参与细胞增殖、分化、迁移及凋亡等重要的细胞进程。目前已有数十种 miRNA 被证明在 BPH 的发生发展中发挥作用。*miR-221* 是唯一与 BPH 显著相关的 miRNA^[13], 在 BPH 的早期诊断和治疗中具有作为

生物标志物的潜力。*miR-143* 和 *miR-145* 在平滑肌细胞的分化和增殖中起着重要作用, 实验证明 *miR-143* 和 *miR-145* 在 BPH 患者中过表达, 后者可能通过抑制 *MAP4K4* 并调控下游 mTOR 通路发挥作用^[14]。

1.2 转录组学标志物

通过转录组学测序, 现已确定了一些影响 BPH 的关键基因。例如, 通过基因表达综合数据库 (Gene Expression Omnibus, GEO) 对 GSE3868 基因表达谱进行研究, 发现对比正常组织, BPH 组织差异基因影响了细胞周期、自噬、局灶黏附等功能^[15]。对 GSE119195 数据集进行转录调控分析及通路富集分析, 发现主要调控枢纽基因有锌指蛋白 (*Snail*)、芳烃受体 (*AHR*)、活化 T 细胞核因子 1 (*NFATC1*), 这些基因之间的共同途径之一是 TGF- β 信号通路, 该通路可能在 BPH-LUTS 中发挥重要作用^[16]。GSE6099 的转录组学分析发现前列腺增生和正常前列腺样本间, 差异基因主要分布在葡萄糖代谢、抗原提呈及能量代谢方面, 这些发现为 BPH 的发病机制及早期诊断提供了新的方向和见解^[17]。对 GSE119195、GSE7307、GSE101486 和 GSE132714 进行免疫相关转录组学分析, 结果显示 *SOCS3*、*IGF-1*、*NOTCH1* 和 *VCAN* 是 BPH 免疫原性的关键调节因子^[18]。

2 蛋白组学标志物

2.1 前列腺分泌蛋白

PSA 是一种 33 kDa 的丝氨酸蛋白酶, 主要在前列腺上皮中表达。BPH 患者血清 PSA 升高, 且升高的比例与前列腺体积有关。一项对 5 716 名受试者的试验结果显示前列腺体积大小与血清 PSA 水平和年龄成正比, ROC 曲线分析表明 PSA 对前列腺体积具有良好的预测价值^[19]。正常人血清总 PSA 小于 $4 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 大于 $10 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 则可能患前列腺癌, 而两者存在重叠现象, 在 $4 \sim 10 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 区间难以区分前列腺癌、前列腺增生和炎症。因此, 患者仍需通过活检来排除前列腺癌, 但要确诊前列腺增生, 还需要更具体的 BPH 分子标记。游离 PSA (free PSA, fPSA) 是由各种失活的裂解形式组成的混合物。fPSA 水平和 fPSA/总 PSA (tPSA) 的比值在前列腺癌患者中表现出明显较低的水平, 可用于区分前列腺良恶性病变, fPSA/

tPSA 比值在 $(6 \pm 10)\%$ 区间作为临界值, 用以检测前列腺增生的平均特异性为 $81\% \sim 93\%$ ^[20]。血清中保留 7 个氨基酸的 fPSA 称为前体 PSA (proPSA), 联合 tPSA、fPSA/tPSA 和 proPSA 可提高鉴别诊断 BPH 和前列腺癌的效能^[21]。良性 PSA (benign PSA, BPSA) 在前列腺结节过渡区特异性高表达, 是一种 PSA 在 TZ (transition zone) 区富集的独特水解产物, 可以推测 TZ 区体积并诊断 BPH, 优于 fPAS 和 tPSA^[22]。前列腺酸性磷酸酶 (prostatic acid phosphatase, PAP) 在前列腺上皮细胞的溶酶体中合成, 是一种分子量为 100 kDa 的糖蛋白。PAP 对于鉴别 BPH 和前列腺癌具有良好的特异性^[23]。前列腺分泌蛋白 94 (PSP94) 又称 β -微精元蛋白或前列腺抑制素样肽 (PIP), 是前列腺分泌的主要蛋白。和健康对照组相比, BPH 患者血清中的 PSP94 升高, sPSP94/sPSA 比值明显下降, 血清 PSP94 的水平 and sPSP94/sPSA 比值可作为 BPH 的潜在生物标志物^[24]。同时 BPH 患者的尿 PSP94 水平明显升高, 而前列腺癌患者的尿 PSP94 水平极低。前列腺增生患者和前列腺癌患者尿 PSP94 水平有显著差异, 可以根据尿 PSP94 水平区分 BPH 和前列腺癌^[25]。

2.2 雌雄激素及调节蛋白

睾酮 (testosterone) 是体内最主要的雄激素, 睾酮水平随着年龄的增长而下降, 而前列腺体积和 BPH 的患病率则随着年龄的增长而增加。睾酮水平低的男性前列腺体积明显高于睾酮水平正常的男性, 随着睾酮水平的升高, 前列腺体积呈显著的线性下降趋势, 且睾酮水平低的男性腰围、体重指数、胰岛素等肥胖相关因素水平明显高于睾酮水平正常的男性^[26]。雌激素在 BPH 中也发挥了重要的作用, 研究表明 BPH 患者的雌酮和雌二醇水平明显高于健康人群, 细胞内雌二醇水平可诱发并促进男性 BPH。在去势补充睾酮的雄性大鼠中, 雌二醇治疗增加了前列腺间质的体积。通过不同比例的雌雄激素刺激前列腺细胞, 发现雌雄比例的升高会抑制细胞的凋亡并促进细胞增殖, 与单独注射雌二醇的小鼠相比, 联合使用双氢睾酮可以延缓雌二醇的促增殖作用^[27]。

细胞色素 P450 (CYP) 酶可以代谢睾酮和雌激素。CYP1A1 和 CYP1B1 参与雌激素的羟基化, 从而改变甾体激素的代谢^[28]。CYP17 在人前列腺中高表达, 在类固醇激素代谢中起重要作用,

CYP17 多态性与 BPH 患者的相关性明显高于健康对照组,可能增加前列腺增生的风险^[29]。CYP19 在维持脂肪代谢、脂质代谢、葡萄糖代谢等方面具有重要的生物学功能。CYP19A1 基因的多态性与 BPH 风险增加相关^[30]。CYP19A1 rs700518 基因型多态性导致雌激素代谢水平升高, T/E 比降低, 促进前列腺组织间质细胞增生, 导致临床 BPH 和代谢综合征的发生^[31]。

2.3 炎症性指标

炎症可以以多种方式影响 BPH 的发展, 也可以与雌雄激素、代谢综合征等相互作用。近期文献也报道炎症小体 NLRP3 可以感知线粒体障碍, 促进氧化应激, 同时与雄激素相互作用, 在 BPH 中发挥作用^[32]。利用炎症相关标志物可区分单纯 BPH 和伴有炎症的 BPH, 对于 BPH 的个性化治疗有重要意义。

白介素 (interleukin, IL) 家族是一类主要由免疫细胞产生的细胞因子, ILs 参与了免疫反应的调节和多种疾病的发生发展, IL 家族中很多成员与 BPH 相关。在 BPH 患者精浆中, IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10 和 IL-12p70 水平显著升高, 精浆 IL-8 浓度与症状评分和 PSA 水平呈正相关。在 BPH 患者的前列腺样本中, 有 13 例检测到炎症浸润, 11 例检测到 IL-8 水平升高, 可作为生物标志物适用于 BPH 患者的诊断、预后和治疗效果评估^[33]。此外, 在 BPH 中 IL-8 是调节前列腺上皮间质相互作用的关键因子, IL-8 在体外诱导人前列腺基质细胞向肌成纤维细胞表型转变^[34]。IL-17 和血管生成素-2 (angiopoietin-2, ANGPT2) 是炎症和血管生成的重要标志物, 研究发现 IL-17 与 ANGPT2 在 BPH 患者中有显著相关性, BPH 患者血清中 IL-17 显著增加, 前列腺重量大于 40 g 的 BPH 患者 ANGPT2 明显升高^[35]。

趋化因子与衰老、前列腺炎症微环境密切相关。研究表明, 前列腺上皮细胞和间质成纤维细胞在低水平趋化因子的作用下增殖, 如 CXCL12、CXCL1、CXCL5 和 CXCL6^[36]。尿中 CXCL10、CCL5 和 CCL3 水平升高与前列腺组织炎症和淋巴细胞浸润评分轻微相关^[37]。尿趋化因子可以非侵入性地揭示 BPH/LUTS 和前列腺炎症的分子基础。单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 是淋巴细胞和巨噬细胞产生的趋化因子, 炎症刺激诱导免疫浸润,

产生炎症因子刺激前列腺间质成纤维细胞分泌 MCP-1, MCP-1 通过基质-上皮或自分泌相互作用刺激前列腺细胞生长, 促成一个正反馈循环来刺激前列腺增生。前列腺分泌物 (expressed prostatic secretions, EPS) 中存在高水平的 MCP-1, 与前列腺体积的增加有关, MCP-1 及其受体 CCR2 可能作为 BPH 和 LUTS 的潜在生物标志物^[38]。

C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 是一种急性期蛋白, 研究表明, CRP 值可以预测普通人群中较高的 LUTS 患病率, CRP 水平较高的男性更有可能发生 LUTS。血清 CRP 水平可以反映前列腺炎症的程度, 也可以作为 LUTS 的标志物^[39]。Menschikowski 等^[40] 研究发现 BPH 患者血清 CRP 水平明显增高, 并与前列腺体积呈正相关。

分化簇 (cluster of differentiation, CD) 又称为白细胞分化抗原。尿液 CD14 可以区分 BPH 与正常和癌症受试者, 当与 PSA 联合使用时, 其特异性将增加, 癌症患者和正常人尿液中的 PSA 水平明显低于 BPH 患者, 尿 CD14 在鉴别诊断 BPH 和前列腺癌患者方面具有较高的潜力^[41]。MTOPS 研究显示, 通过前列腺过渡区活检中测量 CD45、CD4、CD8 和 CD68 量化了中度/重度炎症, CD4 显示出最高的风险 (HR=2.03, P=0.001), 炎症与急性尿潴留 (AUR) 或尿失禁具有很强的进展相关性^[42]。

2.4 生长因子

成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 是从前列腺中分离出的第一个生长因子, 主要由间质细胞产生, FGF 与成纤维细胞生长因子受体 (FGFRs) 相结合, 影响前列腺的发育和修复。BPH 组织中局部缺氧诱导因子 1 (hypoxia inducible factor 1, HIF-1) 上调, HIF-1 与缺氧反应元件结合后, 激活并释放 FGF。基质细胞缺氧导致 HIF-1 呈时间依赖性上调, FGF-2 和 FGF-7 的分泌也增加^[43]。Zhou 等人^[44] 的实验揭示了 MAPK/ERK1/2 信号通路的激活影响 FGF-7, FGF-7 通过结合 FGFR2 诱导前列腺上皮细胞的 EMT。Yuan 等^[45] 研究发现, BPH 组织高表达碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 可能与 BPH 相关。

转化生长因子 (transforming growth factor, TGF) 是一种多功能细胞因子, 可以调节细胞增殖和迁移、炎症和纤维化等。抑制 TGF- β 1 信号通路已被证明可减轻纤维化的发生, 实验发现 TGF- β 1 在正常前列腺和前列腺增生的上皮细胞和

基质细胞中表达相似,但其受体 TGF-R1 的表达不同,导致前列腺增生样本中 TGF- β 1 活性增加^[46]。在另一项动物实验中,与健康对照组相比,BPH 模型小鼠血浆中 TGF- β 通路激活,TGF- β 1 浓度升高,实验还研究了 TGF- β 在人 BPH 标本中的表达,证实了高水平的 TGF- β 与 BPH 发病有关^[47]。

胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF) 是一种抗凋亡剂,包括 IGF-1 和 IGF-2,它们具有内分泌激素和生长因子的双重作用,通过结合胰岛素受体 (IR) 或胰岛素生长因子受体 (IGFR) 发挥作用。血清 IGF 浓度可以用来区分前列腺增生与前列腺癌,因为前列腺癌的循环 IGF 高于前列腺增生。胰岛素及 IGF 有促生长作用,胰岛素样生长因子结合蛋白-3 (IGFBP-3) 有生长抑制作用,高 IGF-1:IGFBP-3 比率与 BPH 风险增加有关^[48]。IGFs 可以促进前列腺上皮细胞的生长,需要对 BPH 标本进行活检分析来联合诊断。

表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 是促进细胞有丝分裂和增殖的重要因子,通过与其受体 EGFR 结合发挥作用,激活下游的 STAT3 通路。EGF 可以促进前列腺间质细胞 WPMY-1 的增殖^[49]。同时在 BPH 患者精浆中检测到了高水平的 EGF^[50]。

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C 等,在血管形成中发挥重要作用。在诱导因素的作用下,VEGF 由前列腺上皮细胞释放,通过 PI3K/AKT 通路促进前列腺间质血管生成和细胞增殖从而导致 BPH。通过检测大鼠前列腺组织发现 BPH 组 VEGF-A 的表达高于正常组^[51]。另一项实验发现,与年轻大鼠相比,受 BPH 影响的老年大鼠血清 VEGF 显著增加,血清 VEGF 水平的变化可能用来检测早期病理性前列腺过程^[52]。

2.5 端粒酶

一项地区研究结果表明,较短的白细胞端粒长度 (LTL) 与中国汉族男性 BPH 显著相关,短端粒促进了前列腺上皮细胞的衰老,衰老细胞又通过 SASP 机制促进上皮细胞和基质细胞的增殖,为 BPH 的发病机制提供了新的见解^[53]。在 BPH 中也观察到了广泛的端粒酶功能障碍,BPH 组织高水平表达端粒酶逆转录酶 (TERT) 和端粒酶 RNA 模板 (TERC),表明 BPH 可能通过稳定端粒以促进细胞增殖^[54]。线粒体功能障碍是衰老

的标志,也是纤维化疾病的核心机制驱动因素。BPH 患者线粒体功能和纤维化基因发生改变,线粒体蛋白 (VDAC1/2、PINK1 和 NDUFS3) 显著降低,这可能限制了线粒体氧化磷酸化 (oxidative phosphorylation, OXPHOS) 和其他途径^[55]。线粒体功能障碍,特别是 OXPHOS 破坏,是导致多种纤维化疾病的公认机制,可能是老年前列腺纤维化和下尿路功能障碍的潜在因素。

3 代谢组学标志物

3.1 氧化应激产物

BPH 的发展与氧化产物的升高与抗氧化产物的降低密切相关。8-羟基脱氧鸟苷 (8-OH-dG) 是 DNA 氧化损伤和氧化应激的生物标志物,主要存在于上皮细胞中。BPH 患者组织中 8-OH-dG 含量明显高于对照过渡区组织,且 8-OH-dG 含量与前列腺重量相关^[56]。BPH 模型大鼠前列腺组织丙二醛 (MDA)、8-OH-dG 及增殖细胞核抗原 (PCNA) 表达增加,但超氧化物歧化酶 (SOD)、总抗氧化能力 (TAC) 以及半胱天冬酶-3 (caspase-3) 表达降低^[57]。与对照组相比,BPH 模型犬血清中 TAC 显著降低,MDA 和脂质过氧化生物标志物呈上升趋势,表明犬 BPH 的发病机制可能与氧化应激有关^[58]。

3.2 维生素 D

维生素 D 与维生素 D 受体结合,可促进细胞分化,抑制细胞增殖。BPH 患者血清中 25 (OH) D 水平显著低于对照组,ROC 曲线预测血清 25 (OH) D 水平作为 BPH 诊断指标的最佳临界值为 15.55 ng · mL⁻¹,敏感性为 78.3%,特异性为 71.4%^[59]。在预测 BPH 的 Logistic 回归模型中,25 (OH) D 与 BPH 有很强相关性,低维生素 D 水平可能是导致前列腺增生的一个重要因素。流行病学研究表明,补充维生素 D 的男性患前列腺增生症的风险降低^[60]。

3.3 脂质

脂质代谢紊乱是 BPH 的危险因素之一,甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL) 在其中发挥了一定的作用,低 HDL、高 TG 的患者发生 BPH 的风险增加^[61]。流行病学研究显示 TG/HDL-C 和 TC/HDL-C 比值与 BPH 风险在中国人群中存在显著关联,TG/HDL-C 是 BPH 的一个显著的独立危险因素,较高的 TG/HDL-C 值有助于评估 BPH 风险^[62]。

3.4 有机酸

尿酸 (uric acid, UA) 是嘌呤的代谢产物, 在前列腺细胞的调节中发挥了重要作用。UA 通过激活炎性小体响应氧化应激来促进 BPH, 通过抑制 IL-6/JAK1/STAT3 炎症通路降低血清 UA 水平可能抑制 BPH 的发展^[63]。研究表明, 降 UA 治疗与 LUTS 诊断率降低相关^[64]。在健康男性中, 较高的血清 UA 水平与 LUTS 的严重程度有关, 这可能表明血清 UA 在预防 LUTS 中具有潜在作用^[65]。痛风患者有更高的 BPH 发病率, UA 与 IPSS 呈正相关^[66]。

短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs) 在体内保持肠道微环境的 pH 稳定, 参与肠道屏障的维持和免疫调节作用, 同时也调节表观遗传过程。通过研究 BPH 患者的粪便, 观察到 BPH 患者粪便中异丁酸和异戊酸水平升高, 肠道菌群很可能通过异丁酸和异戊酸间接参与 BPH 的发展^[67]。肠道微生物群通过产生 SCFAs, 可以间接地在前列腺中预防或创造炎症微环境^[68]。因此, SCFAs 水平可能与 BPH 的发展有关, 肠道菌群可能参与了这个过程。

4 微生物组学标志物

4.1 口腔菌群

口腔微生物生态失调已被证实是多种身体系统疾病的一个重要原因。牙周病是一种炎症性疾病, 指牙周及支持组织受损, 牙周细菌病原体与牙周病的临床参数有显著关系, 其中发挥主要作用的是牙龈卟啉单胞菌^[69]。本研究团队既往开展的研究也表明牙周病会增加前列腺增生发生风险^[70-71]。牙龈卟啉单胞菌脂多糖诱导前列腺细胞的氧化应激和炎症反应, 牙周炎可能通过调节氧化应激和炎症过程来促进 BPH 的进展^[72]。对牙周病和前列腺炎或 BPH 患者的前列腺液进行病原体分离与 16S rRNA 测序, 发现患者龈下菌斑中存在相似的细菌 DNA, 表明前列腺疾病与牙周病之间存在关联^[73]。牙周炎会改变肠道微生物群和粪便代谢产物, 可能存在“口-肠轴”进而影响 BPH 的发展。口腔微生物群与 BPH 之间存在潜在的因果关系, 针对口腔微生物群已成为一种潜在的 BPH 干预措施, 未来应设计前瞻性试验来评估牙周治疗对前列腺疾病的预防作用。

4.2 肠道菌群

肠道菌群是哺乳动物细菌生态系统的组成部分之一, 与各种疾病有关, 如肠道疾病、代谢综合征、肥胖、肝脏疾病、阿尔茨海默病等。肠道菌群也可能影响前列腺增生。肠道细菌的 SCFAs 通过调节 IGF-1 信号通路参与前列腺癌的进展^[74], 这意味着“肠-前列腺轴”的存在。多组学测序分析发现, 睾酮诱导 BPH 大鼠肠道菌群 β 多样性增加, 厚壁菌门/拟杆菌门比值降低^[75]; 但另一项人体研究发现肠道菌群的厚壁菌门/拟杆菌门比值升高与前列腺增生有关^[76], 这可能是由于睾酮诱导大鼠 BPH 和人 BPH 机制不同所致。BPH 可能通过包括改变肠道菌群的比例、机体代谢和激素合成、宿主和免疫和炎症反应, 从而影响肠道菌群和肠道代谢物。此外, 慢性前列腺炎患者的肠道微生物组多样性显著减少。鉴于前列腺炎和 BPH 的相关性, 肠道微生物组可作为慢性前列腺炎的生物标志物和潜在治疗靶点。

4.3 下尿路菌群

尿液和前列腺内微生物组在泌尿生殖系统良性和恶性疾病中发挥着重要作用。许多厌氧菌存在于尿液、前列腺分泌物和精液中。随着年龄的增长, 尿道和膀胱微生物群的变化可能与老年男性 LUTS 的增加有关, 这通常是由前列腺增生引起的。某些细菌可以诱导前列腺的慢性炎症状态, 导致促炎细胞因子的产生。泌尿生殖系统和前列腺感染的反复抗生素治疗也可能导致频繁的菌群生态失调^[77]。16S rRNA 分析发现前列腺微生物群多样性降低与良性前列腺肥大 (BPE) 有关, 表明前列腺微生物群在 BPE 中发挥作用^[78]。尿液样本 16S rRNA 测序显示不同患者群体的微生物群组成不同。BPH 和对照组之间表现出显著差异的前三个微生物属分别是产碱菌属、假单胞菌属和乳酸杆菌属^[79]。

5 结语

目前 BPH 的治疗方式主要为药物治疗或手术治疗, 但对老年患者而言, 手术治疗常带来并发症^[80]。药物治疗方式主要包括 α -肾上腺素能拮抗剂、 β -肾上腺素能激动剂、 5α -还原酶抑制剂、抗胆碱能药物, 以及磷酸二酯酶-5 抑制剂独立或联合使用植物治疗剂。常规药物治疗副作用较多, 目前有大量研究聚焦于中药制剂与植物配方, 但其作用机制并不明确, 难以准确反映体

内效应。生物标志物有助于 BPH 的早期诊断，同时对研发新的靶向药物具有重要意义（表 1）。近年随着空间转录组学测序、单细胞测序等科学技术的不断发展，涌现出了更多 BPH 相关标志物的报道。但需要注意的是，单一的生物标志物目前可能不足以作为 BPH 的确诊标准，还应该结合临床和影像学检查或多分子标志物联合检测同时进行评估。未来应采用分子生物学手段进行精准医学治疗，对 BPH 进行早期干预，为患者提供更加有力的临床诊断和治疗策略。

表1 BPH的生物标志物研究

Table 1. Research progress on biomarkers of BPH

标本类型	生物标志物
基因	
非编码RNA	lncRNA、miRNA
转录组学分析	GEO数据库、转录组学测序
蛋白	
前列腺分泌蛋白	PSA、fPSA/tPSA、proPSA、BPSA、PAP、PSP94
雌雄激素及调节蛋白	睾酮、雌激素、细胞色素P450
炎症性指标	白介素、趋化因子、C反应蛋白、分化簇
生长因子	FGF、TGF、IGF、EGF、VEGF
端粒酶	-
代谢	
氧化应激产物	8-OH-dG、MDA、SOD、TAC
维生素D	-
脂质	高密度脂蛋白、甘油三酯
有机酸	尿酸、短链脂肪酸
微生物	
口腔菌群	-
肠道菌群	-
下尿路菌群	-

注：lncRNA：长链非编码RNA；miRNA：微小RNA；PSA：前列腺特异性抗原；fPSA：游离PSA；tPSA：总PSA；proPSA：前体PSA；BPSA：良性PSA；PAP：前列腺酸性磷酸酶；PSP94：前列腺分泌蛋白94；FGF：成纤维细胞生长因子；TGF：转化生长因子；IGF：胰岛素样生长因子；EGF：表皮生长因子；VEGF：血管内皮生长因子；8-OH-dG：8-羟基脱氧鸟苷；MDA：丙二醛；SOD：超氧化物歧化酶；TAC：总抗氧化能力；-：未报告。

参考文献

- Sayegh N, Gross K. Benign prostatic hyperplasia: a global challenge of the ageing population[J]. *Lancet Healthy Longev*, 2022, 3(11): e725-e726. DOI: [10.1016/s2666-7568\(22\)00243-4](https://doi.org/10.1016/s2666-7568(22)00243-4).
- Agarwal A, Eryuzlu LN, Cartwright R, et al. What is the most bothersome lower urinary tract symptom? Individual- and population-level perspectives for both men and women[J]. *Eur Urol*, 2014, 65(6): 1211-1217. DOI: [10.1016/j.eururo.2014.01.019](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.01.019).
- Yu Q, Wu C, Chen Y, et al. Inhibition of LIM kinase reduces contraction and proliferation in bladder smooth muscle[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(7): 1914-1930. DOI: [10.1016/j.apsb.2021.01.005](https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.01.005).
- Parsons JK. Benign prostatic hyperplasia and male lower urinary tract symptoms: epidemiology and risk factors[J]. *Curr Bladder Dysfunct Rep*, 2010, 5(4): 212-218. DOI: [10.1007/s11884-010-0067-2](https://doi.org/10.1007/s11884-010-0067-2).
- Zhu C, Wang DQ, Zi H, et al. Epidemiological trends of urinary tract infections, urolithiasis and benign prostatic hyperplasia in 203 countries and territories from 1990 to 2019[J]. *Mil Med Res*, 2021, 8(1): 64. DOI: [10.1186/s40779-021-00359-8](https://doi.org/10.1186/s40779-021-00359-8).
- 顾佳敏, 朱聪, 訾豪, 等. 1990-2019年中国良性前列腺增生疾病负担分析[J]. *解放军医学杂志*, 2021, 46(10): 984-988. [Gu JM, Zhu C, Zi H, et al. Analysis of the disease burden of benign prostatic hyperplasia in China from 1990 to 2019[J]. *Medical Journal of Chinese People's Liberation Army*, 2021, 46(10): 984-988.] DOI: [10.11855/j.issn.0577-7402.2021.10.05](https://doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.2021.10.05).
- 凌存保, 逢瑗博, 黄薇, 等. 良性前列腺增生相关标志物研究进展[J]. *标记免疫分析与临床*, 2022, 29(10): 1767-1772. [Ling CB, Pang AB, Huang W, et al. A review of biomarkers associated with benign prostatic hyperplasia[J]. *Labeled Immunoassays and Clinical Medicine*, 2022, 29(10): 1767-1772.] DOI: [10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2022.10.027](https://doi.org/10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2022.10.027).
- 庞元捷, 吕筠, 余灿清, 等. 多组学在慢性病病因学研究中的应用及其进展[J]. *中华流行病学杂志*, 2021, 42(1): 1-9. [Pang YJ, Lyu J, Yu CQ, et al. A multi-omics approach to investigate the etiology of non-communicable diseases: recent advance and applications[J]. *Chineses Journal of Epidemiology*, 2021, 42(1): 1-9] DOI: [10.3760/cma.j.cn112338-20201201-01370](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112338-20201201-01370).
- Xu X, Hou J, Lv J, et al. Overexpression of lncRNA GAS5 suppresses prostatic epithelial cell proliferation by regulating COX-2 in chronic non-bacterial prostatitis[J]. *Cell cycle*, 2019, 18(9): 923-931. DOI: [10.1080/15384101.2019.1593644](https://doi.org/10.1080/15384101.2019.1593644).

- 10 Wang R, Zhang M, Ou Z, et al. Long noncoding RNA DNMT3OS promotes prostate stromal cells transformation via the miR-29a/29b/COL3A1 and miR-361/TGF β 1 axes[J]. *Aging* (Albany NY), 2019, 11(21): 9442–9460. DOI: [10.18632/aging.102395](https://doi.org/10.18632/aging.102395).
- 11 Rezatabar S, Moudi E, Sadeghi F, et al. Evaluation of the plasma level of long non-coding RNA PCAT1 in prostatic hyperplasia and newly diagnosed prostate cancer patients[J]. *J Gene Med*, 2020, 22(10): e3239. DOI: [10.1002/jgm.3239](https://doi.org/10.1002/jgm.3239).
- 12 Işın M, Uysaler E, Özgür E, et al. Exosomal lncRNA-p21 levels may help to distinguish prostate cancer from benign disease[J]. *Front Genet*, 2015, 6: 168. DOI: [10.3389/fgene.2015.00168](https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00168).
- 13 Greco F, Inferrera A, La Rocca R, et al. The potential role of micrnas as biomarkers in benign prostatic hyperplasia: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Eur Urol Focus*, 2019, 5(3): 497–507. DOI: [10.1016/j.euf.2018.01.008](https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.01.008).
- 14 Viana NI, Reis ST, Dip NG, et al. MicroRNAs 143 and 145 may be involved in benign prostatic hyperplasia pathogenesis through regulation of target genes and proteins[J]. *Int J Biol Markers*, 2014, 29(3): e246–52. DOI: [10.5301/ijbm.5000069](https://doi.org/10.5301/ijbm.5000069).
- 15 Ke ZB, Cai H, Wu YP, et al. Identification of key genes and pathways in benign prostatic hyperplasia[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 19942–19950. DOI: [10.1002/jcp.28592](https://doi.org/10.1002/jcp.28592).
- 16 Sachdeva R, Kaur N, Kapoor P, et al. Computational analysis of protein-protein interaction network of differentially expressed genes in benign prostatic hyperplasia[J]. *Mol Biol Res Commun*, 2022, 11(2): 85–96. DOI: [10.22099/mbrc.2022.43721.1746](https://doi.org/10.22099/mbrc.2022.43721.1746).
- 17 Xiang P, Liu D, Guan D, et al. Identification of key genes in benign prostatic hyperplasia using bioinformatics analysis[J]. *World J Urol*, 2021, 39(9): 3509–3516. DOI: [10.1007/s00345-021-03625-5](https://doi.org/10.1007/s00345-021-03625-5).
- 18 Xu X, Wang Y, Sihong Z, et al. Immune infiltration pattern associated with diagnosis and development in benign prostatic hyperplasia[J]. *Urol J*, 2021, 18(5): 564–572. DOI: [10.22037/uj.v18i.6678](https://doi.org/10.22037/uj.v18i.6678).
- 19 Chung BH, Hong SJ, Cho JS, et al. Relationship between serum prostate-specific antigen and prostate volume in Korean men with benign prostatic hyperplasia: a multicentre study[J]. *BJU Int*, 2006, 97(4): 742–746. DOI: [10.1111/j.1464-410X.2006.06016.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2006.06016.x).
- 20 Veltri RW, Miller MC. Free/total PSA ratio improves differentiation of benign and malignant disease of the prostate: critical analysis of two different test populations[J]. *Urology*, 1999, 53(4): 736–745. DOI: [10.1016/s0090-4295\(98\)00617-7](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(98)00617-7).
- 21 McNally CJ, Ruddock MW, Moore T, et al. Biomarkers that differentiate benign prostatic hyperplasia from prostate cancer: a literature review[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 5225–5241. DOI: [10.2147/cmar.S250829](https://doi.org/10.2147/cmar.S250829).
- 22 Slawin KM, Shariat S, Canto E. BPSA: a novel serum marker for benign prostatic hyperplasia[J]. *Rev Urol*, 2005, 7 Suppl 8(Suppl 8): S52–56. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16985891/>.
- 23 Sarwar S, Adil MA, Nyamath P, et al. Biomarkers of prostatic cancer: an attempt to categorize patients into prostatic carcinoma, benign prostatic hyperplasia, or prostatitis based on serum prostate specific antigen, prostatic acid phosphatase, calcium, and phosphorus[J]. *Prostate Cancer*, 2017, 2017: 5687212. DOI: [10.1155/2017/5687212](https://doi.org/10.1155/2017/5687212).
- 24 Kwong J, Xuan JW, Chan PS, et al. A comparative study of hormonal regulation of three secretory proteins (prostatic secretory protein-PSP94, probasin, and seminal vesicle secretion II) in rat lateral prostate[J]. *Endocrinology*, 2000, 141(12): 4543–4551. DOI: [10.1210/endo.141.12.7818](https://doi.org/10.1210/endo.141.12.7818).
- 25 Teni TR, Sheth AR, Kamath MR, et al. Serum and urinary prostatic inhibin-like peptide in benign prostatic hyperplasia and carcinoma of prostate[J]. *Cancer Lett*, 1988, 43(1–2): 9–14. DOI: [10.1016/0304-3835\(88\)90205-4](https://doi.org/10.1016/0304-3835(88)90205-4).
- 26 Williams G. Aromatase up-regulation, insulin and raised intracellular oestrogens in men, induce adiposity, metabolic syndrome and prostate disease, via aberrant ER- α and GPER signalling[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 351(2): 269–278. DOI: [10.1016/j.mce.2011.12.017](https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.12.017).
- 27 Nicholson TM, Moses MA, Uchtman 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. DOI: [10.1016/j.juro.2014.08.093](https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.08.093).
- 28 Singh S, Kumar V, Vashisht K, et al. Role of genetic polymorphisms of CYP1A1, CYP3A5, CYP2C9, CYP2D6, and PON1 in the modulation of DNA damage in workers

- occupationally exposed to organophosphate pesticides[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2011, 257(1): 84–92. DOI: [10.1016/j.taap.2011.08.021](https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.08.021).
- 29 Kumar V, Banerjee BD, Datta SK, et al. Association of CYP1A1, CYP1B1 and CYP17 gene polymorphisms and organochlorine pesticides with benign prostatic hyperplasia[J]. *Chemosphere*, 2014, 108: 40–45. DOI: [10.1016/j.chemosphere.2014.02.081](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.02.081).
- 30 Mononen N, Schleutker J. Polymorphisms in genes involved in androgen pathways as risk factors for prostate cancer[J]. *J Urol*, 2009, 181(4): 1541–1549. DOI: [10.1016/j.juro.2008.11.076](https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.11.076).
- 31 Chen ZP, Yan Y, Chen CJ, et al. The single nucleotide polymorphism rs700518 is an independent risk factor for metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia (MetS–BPH)[J]. *Andrology*, 2018, 6(4): 568–578. DOI: [10.1111/andr.12498](https://doi.org/10.1111/andr.12498).
- 32 Jin BR, Lim CY, Kim HJ, et al. Antioxidant mitochinone suppresses benign prostatic hyperplasia by regulating the AR–NLRP3 pathway[J]. *Redox Biol*, 2023, 65: 102816. DOI: [10.1016/j.redox.2023.102816](https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102816).
- 33 Penna G, Mondaini N, Amuchastegui S, et al. Seminal plasma cytokines and chemokines in prostate inflammation: interleukin 8 as a predictive biomarker in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and benign prostatic hyperplasia[J]. *Eur Urol*, 2007, 51(2): 524–533. DOI: [10.1016/j.eururo.2006.07.016](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.07.016).
- 34 Schauer IG, Ressler SJ, Rowley DR. Keratinocyte–derived chemokine induces prostate epithelial hyperplasia and reactive stroma in a novel transgenic mouse model[J]. *Prostate*, 2009, 69(4): 373–384. DOI: [10.1002/pros.20886](https://doi.org/10.1002/pros.20886).
- 35 Arivazhagan J, Nandeesh H, Dorairajan LN, et al. Association of elevated interleukin–17 and angiopoietin–2 with prostate size in benign prostatic hyperplasia[J]. *Aging Male*, 2017, 20(2): 115–118. DOI: [10.1080/13685538.2017.1284778](https://doi.org/10.1080/13685538.2017.1284778).
- 36 Begley LA, Kasina S, Macdonald J, et al. The inflammatory microenvironment of the aging prostate facilitates cellular proliferation and hypertrophy[J]. *Cytokine*, 2008, 43(2): 194–199. DOI: [10.1016/j.cyto.2008.05.012](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2008.05.012).
- 37 Tyagi P, Motley SS, Koyama T, et al. Molecular correlates in urine for the obesity and prostatic inflammation of BPH/LUTS patients[J]. *Prostate*, 2018, 78(1): 17–24. DOI: [10.1002/pros.23439](https://doi.org/10.1002/pros.23439).
- 38 Fujita K, Ewing CM, Getzenberg RH, et al. Monocyte chemotactic protein–1 (MCP–1/CCL2) is associated with prostatic growth dysregulation and benign prostatic hyperplasia[J]. *Prostate*, 2010, 70(5): 473–481. DOI: [10.1002/pros.21081](https://doi.org/10.1002/pros.21081).
- 39 Inamura S, Ito H, Shinagawa T, et al. Serum C–reactive protein level is not associated with prostatic inflammation but with overactive detrusor in patients with benign prostatic hyperplasia[J]. *Neurourol Urodyn*, 2019, 38(6): 1728–1736. DOI: [10.1002/nau.24051](https://doi.org/10.1002/nau.24051).
- 40 Menschikowski M, Hagelgans A, Fuessel S, et al. Serum amyloid A, phospholipase A(2)–IIA and C–reactive protein as inflammatory biomarkers for prostate diseases[J]. *Inflamm Res*, 2013, 62(12): 1063–1072. DOI: [10.1007/s00011-013-0665-5](https://doi.org/10.1007/s00011-013-0665-5).
- 41 Cheng HL, Huang HJ, Ou BY, et al. Urinary CD14 as a potential biomarker for benign prostatic hyperplasia – discovery by combining MALDI–TOF–based biostatistics and ESI–MS/MS–based stable–isotope labeling[J]. *Proteomics Clin Appl*, 2011, 5(3–4): 121–132. DOI: [10.1002/prca.201000011](https://doi.org/10.1002/prca.201000011).
- 42 Torkko KC, Wilson RS, Smith EE, et al. Prostate biopsy markers of inflammation are associated with risk of clinical progression of benign prostatic hyperplasia: findings from the MTOPS study[J]. *J Urol*, 2015, 194(2): 454–461. DOI: [10.1016/j.juro.2015.03.103](https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.03.103).
- 43 Berger AP, Kofler K, Bektic J, et al. Increased growth factor production in a human prostatic stromal cell culture model caused by hypoxia[J]. *Prostate*, 2003, 57(1): 57–65. DOI: [10.1002/pros.10279](https://doi.org/10.1002/pros.10279).
- 44 Zhou Z, Wu L, Zhao S, et al. Upregulation of FGF7 induced intravesical prostatic protrusion of benign prostatic hyperplasia via the ERK1/2 signaling pathway[J]. *Gerontology*, 2023, 69(5): 615–627. DOI: [10.1159/000527929](https://doi.org/10.1159/000527929).
- 45 Yuan YF, Zhu WX, Liu T, et al. Cyclopamine functions as a suppressor of benign prostatic hyperplasia by inhibiting epithelial and stromal cell proliferation via suppression of the Hedgehog signaling pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2020, 46(1): 311–319. DOI: [10.3892/ijmm.2020.4569](https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4569).
- 46 Royuela M, De Miguel MP, Bethencourt FR, et al. Transforming growth factor beta 1 and its receptor types I and II. Comparison in human normal prostate,

- benign prostatic hyperplasia, and prostatic carcinoma[J]. *Growth Factors*, 1998, 16(2): 101–110. DOI: [10.3109/08977199809002121](https://doi.org/10.3109/08977199809002121).
- 47 Wang L, Xie L, Tintani F, et al. Aberrant transforming growth factor- β activation recruits mesenchymal stem cells during prostatic hyperplasia[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(2): 394–404. DOI: [10.5966/sctm.2015-0411](https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0411).
- 48 Roberts RO, Jacobson DJ, Girman CJ, et al. Insulin-like growth factor I, insulin-like growth factor binding protein 3, and urologic measures of benign prostatic hyperplasia[J]. *Am J Epidemiol*, 2003, 157(9): 784–791. DOI: [10.1093/aje/kwf054](https://doi.org/10.1093/aje/kwf054).
- 49 Lin J, Zhou J, Zhong X, et al. Inhibition of the signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway by Qianliening capsules suppresses the growth and induces the apoptosis of human prostate cells[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(3): 2207–2214. DOI: [10.3892/mmr.2014.2946](https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2946).
- 50 Tyagi P, Barclay D, Zamora R, et al. Urine cytokines suggest an inflammatory response in the overactive bladder: a pilot study[J]. *Int Urol Nephrol*, 2010, 42(3): 629–635. DOI: [10.1007/s11255-009-9647-5](https://doi.org/10.1007/s11255-009-9647-5).
- 51 Abdel-Aziz AM, Gamal El-Tahawy NF, Salah Abdel Haleem MA, et al. Amelioration of testosterone-induced benign prostatic hyperplasia using febxostat in rats: the role of VEGF/TGF β and iNOS/COX-2[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 889: 173631. DOI: [10.1016/j.ejphar.2020.173631](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173631).
- 52 Trujillo-Rojas L, Fernández-Novell JM, Blanco-Prieto O, et al. The onset of age-related benign prostatic hyperplasia is concomitant with increased serum and prostatic expression of VEGF in rats: Potential role of VEGF as a marker for early prostatic alterations[J]. *Theriogenology*, 2022, 183: 69–78. DOI: [10.1016/j.theriogenology.2022.01.014](https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2022.01.014).
- 53 Cheng G, Dai M, Xin Q, et al. Patients with benign prostatic hyperplasia show shorter leukocyte telomere length but no association with telomerase gene polymorphisms in Han Chinese males[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2020, 13(8): 2123–2129. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32922609/>.
- 54 Rane JK, Greener S, Frame FM, et al. Telomerase activity and telomere length in human benign prostatic hyperplasia stem-like cells and their progeny implies the existence of distinct basal and luminal cell lineages[J]. *Eur Urol*, 2016, 69(4): 551–554. DOI: [10.1016/j.eururo.2015.09.039](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.09.039).
- 55 Adrian AE, Liu TT, Pascal LE, et al. Aging-related mitochondrial dysfunction is associated with fibrosis in benign prostatic hyperplasia[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2023, 20: glad222. DOI: [10.1093/gerona/glad222](https://doi.org/10.1093/gerona/glad222).
- 56 Vital P, Castro P, Ittmann M. Oxidative stress promotes benign prostatic hyperplasia[J]. *Prostate*, 2016, 76(1): 58–67. DOI: [10.1002/pros.23100](https://doi.org/10.1002/pros.23100).
- 57 Elsherbini DMA, Almohaimeed HM, El-Sherbiny M, et al. Extract attenuated benign prostatic hyperplasia in rat model: effect on oxidative stress, apoptosis, and proliferation[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(6): 1149. DOI: [10.3390/antiox11061149](https://doi.org/10.3390/antiox11061149).
- 58 Domoslawska A, Zdunczyk S, Kankofer M, et al. Oxidative stress biomarkers in dogs with benign prostatic hyperplasia[J]. *Ir Vet J*, 2022, 75(1): 21. DOI: [10.1186/s13620-022-00228-3](https://doi.org/10.1186/s13620-022-00228-3).
- 59 Zhang W, Zheng X, Wang Y, et al. Vitamin D deficiency as a potential marker of benign prostatic hyperplasia[J]. *Urology*, 2016, 97: 212–218. DOI: [10.1016/j.urology.2016.03.070](https://doi.org/10.1016/j.urology.2016.03.070).
- 60 Kristal AR, Arnold KB, Schenk JM, et al. Dietary patterns, supplement use, and the risk of symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial[J]. *Am J Epidemiol*, 2008, 167(8): 925–934. DOI: [10.1093/aje/kwm389](https://doi.org/10.1093/aje/kwm389).
- 61 Xiong Y, Zhang Y, Tan J, et al. The association between metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in aging males: evidence based on propensity score matching[J]. *Transl Androl Urol*, 2021, 10(1): 384–396. DOI: [10.21037/tau-20-1127](https://doi.org/10.21037/tau-20-1127).
- 62 Zhu C, Wu J, Wu Y, et al. Triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio and total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio and risk of benign prostatic hyperplasia in Chinese male subjects[J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 999995. DOI: [10.3389/fnut.2022.999995](https://doi.org/10.3389/fnut.2022.999995).
- 63 Afify H, Abo-Youssef AM, Abdel-Rahman HM, et al. The modulatory effects of cinnamaldehyde on uric acid level and IL-6/JAK1/STAT3 signaling as a promising therapeutic strategy against benign prostatic hyperplasia[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 402: 115122. DOI: [10.1016/j.taap.2020.115122](https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.115122).
- 64 Sangkop F, Singh G, Rodrigues E, et al. Uric acid: a modulator of prostate cells and activin sensitivity[J]. *Mol*

- Cell Biochem, 2016, 414(1-2): 187-199. DOI: [10.1007/s11010-016-2671-8](https://doi.org/10.1007/s11010-016-2671-8).
- 65 Hwang J, Ryu S, Ahn JK. Higher levels of serum uric acid have a significant association with lower incidence of lower urinary tract symptoms in healthy Korean men[J]. *Metabolites*, 2022, 12(7): 649. DOI: [10.3390/metabo12070649](https://doi.org/10.3390/metabo12070649).
- 66 Siroosbakht S, Rezakhanloui S, Namdari F, et al. Is there relationship between serum uric acid levels and lower urinary tract symptoms, prostate volume, and PSA in men without cancer? A prospective population-based study[J]. *Andrologia*, 2021, 53(10): e14200. DOI: [10.1111/and.14200](https://doi.org/10.1111/and.14200).
- 67 Ratajczak W, Mizerski A, Ryl A, et al. Alterations in fecal short chain fatty acids (SCFAs) and branched short-chain fatty acids (BCFAs) in men with benign prostatic hyperplasia (BPH) and metabolic syndrome (MetS)[J]. *Ageing (Albany NY)*, 2021, 13(8): 10934-10954. DOI: [10.18632/aging.202968](https://doi.org/10.18632/aging.202968).
- 68 Ratajczak W, Laszczyńska M, Ryl A, et al. Tissue immunoeexpression of IL-6 and IL-18 in aging men with BPH and MetS and their relationship with lipid parameters and gut microbiota - derived short chain fatty acids[J]. *Ageing (Albany NY)*, 2023, 15(20): 10875-10896. DOI: [10.18632/aging.205091](https://doi.org/10.18632/aging.205091).
- 69 Fang C, Wu L, Zhu C, et al. A potential therapeutic strategy for prostatic disease by targeting the oral microbiome[J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(3): 1812-1834. DOI: [10.1002/med.21778](https://doi.org/10.1002/med.21778).
- 70 Wu L, Li BH, Wang YY, et al. Periodontal disease and risk of benign prostate hyperplasia: a cross-sectional study[J]. *Mil Med Res*, 2019, 6(1): 34. DOI: [10.1186/s40779-019-0223-8](https://doi.org/10.1186/s40779-019-0223-8).
- 71 Guo XP, Yang J, Wu L, et al. Periodontitis relates to benign prostatic hyperplasia via the gut microbiota and fecal metabolome[J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1280628. DOI: [10.3389/fmicb.2023.1280628](https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1280628).
- 72 Fang C, Wu L, Zhao MJ, et al. Periodontitis exacerbates benign prostatic hyperplasia through regulation of oxidative stress and inflammation[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 2094665. DOI: [10.1155/2021/2094665](https://doi.org/10.1155/2021/2094665).
- 73 Estemalik J, Demko C, Bissada NF, et al. Simultaneous detection of oral pathogens in subgingival plaque and prostatic fluid of men with periodontal and prostatic diseases[J]. *J Periodontol*, 2017, 88(9): 823-829. DOI: [10.1902/jop.2017.160477](https://doi.org/10.1902/jop.2017.160477).
- 74 Matsushita M, Fujita K, Hayashi T, et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids promote prostate cancer growth via IGF1 signaling[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(15): 4014-4026. DOI: [10.1158/0008-5472.Can-20-4090](https://doi.org/10.1158/0008-5472.Can-20-4090).
- 75 Li LY, Han J, Wu L, et al. Alterations of gut microbiota diversity, composition and metabolomics in testosterone-induced benign prostatic hyperplasia rats[J]. *Mil Med Res*, 2022, 9(1): 12. DOI: [10.1186/s40779-022-00373-4](https://doi.org/10.1186/s40779-022-00373-4).
- 76 Takezawa K, Fujita K, Matsushita M, et al. The firmicutes/bacteroidetes ratio of the human gut microbiota is associated with prostate enlargement[J]. *Prostate*, 2021, 81(16): 1287-1293. DOI: [10.1002/pros.24223](https://doi.org/10.1002/pros.24223).
- 77 Yu SH, Jung SI. The potential role of urinary microbiome in benign prostate hyperplasia/lower urinary tract symptoms[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(8): 1862. DOI: [10.3390/diagnostics12081862](https://doi.org/10.3390/diagnostics12081862).
- 78 Okada K, Takezawa K, Tsujimura G, et al. Localization and potential role of prostate microbiota[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 1048319. DOI: [10.3389/fcimb.2022.1048319](https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1048319).
- 79 Tsai KY, Wu DC, Wu WJ, et al. Exploring the association between gut and urine microbiota and prostatic disease including benign prostatic hyperplasia and prostate cancer using 16S rRNA sequencing[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(11): 2676. DOI: [10.3390/biomedicines10112676](https://doi.org/10.3390/biomedicines10112676).
- 80 梅鑫, 张世科, 张巧珍, 等. 前列腺增生导致下尿路症状手术时机的研究进展[J]. *中华腔镜泌尿外科杂志(电子版)*, 2024, 18(1): 96-99. [Mei X, Zhang SK, Zhang QZ, et al. Research progress on the timing of surgery for lower urinary tract symptoms caused by prostatic hyperplasia[J]. *Chinese Journal of Endourology (Electronic Edition)*, 2024, 18(1): 96-99.] DOI: [10.3877/cma.j.issn.1674-3253.2024.01.018](https://doi.org/10.3877/cma.j.issn.1674-3253.2024.01.018).

收稿日期: 2023 年 12 月 12 日 修回日期: 2024 年 01 月 23 日

本文编辑: 桂裕亮 曹越

引用本文: 钱信行, 顾佳敏, 陆沛文, 等. 良性前列腺增生多组学生物标志物的研究进展[J]. *医学新知*, 2024, 34(2): 206-216. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202312069](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202312069)

Qian XH, Gu JM, Lu PW, et al. The research progress on multi-omics analysis biomarkers of benign prostatic hyperplasia[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2024, 34(2): 206-216. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202312069](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202312069)