

肠道菌群与良性前列腺增生的关系和潜在机制



王聪聪^{1, 2#}, 张洁^{3#}, 郭梦梦^{2, 4}, 李路遥^{2, 5}, 曾宪涛², 张圆圆², 王双瑛², 秦长江¹

1. 河南大学淮河医院普通外科 (河南开封 475099)
2. 武汉大学中南医院循证与转化医学中心 (武汉 430071)
3. 武汉大学中南医院离退休工作处 (武汉 430071)
4. 上海市浦东新区公利医院泌尿外科 (上海 200135)
5. 武汉大学中南医院泌尿外科 (武汉 430071)

【摘要】 人体微生物群被定义为栖息在特定人体部分的共生微生物群, 其中肠道微生物是人体最庞大的微生物群之一。近年来微生物组的研究为人类健康和疾病提供了新的视角, 越来越多的研究表明肠道菌群失调与良性前列腺增生 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 的进展有关。肠道菌群紊乱可能引起局部或全身炎症而影响 BPH, 由肠道微生物引起的性激素、胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor, IGF-1) 等水平改变及代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 等可能参与 BPH 发展。此外, 衰老及饮食等过程中肠道微生物组成的改变也可能是影响 BPH 的因素。本文着重于近年来肠道菌群与 BPH 的研究进展, 并探讨肠道微生物如何通过炎症、性激素、IGF-1、MS、衰老和饮食等与 BPH 相关联, 以期从调节肠道菌群的角度为 BPH 防治提供新思路和新方法。

【关键词】 肠道微生物; 良性前列腺增生; 性激素; 炎症; 代谢紊乱

Relationship and potential mechanisms between gut microbiota and benign prostatic hyperplasia

WANG Congcong^{1, 2#}, ZHANG Jie^{3#}, GUO Mengmeng^{2, 4}, LI Luyao^{2, 5}, ZENG Xiantao², ZHANG Yuanyuan², WANG Shuangying², QIN Changjiang¹

1. Department of General Surgery, Huaihe Hospital of Henan University, Kaifeng 475099, Henan province, China

2. Center for Evidence-Based and Translational Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

3. Administrative Department of Retirement Affairs, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

4. Gongli Hospital of Shanghai Pudong New Area, Shanghai 200135, China

5. Department of Urology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

#Co-first authors: WANG Congcong and ZHANG Jie

Corresponding authors: ZHANG Yuanyuan, Email: zhangyy_ph@163.com; WANG Shuangying,

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202404010

共同第一作者

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82370778); 湖北省自然科学基金杰出青年项目 (2023AFA061); 中央高校基本科研业务费专项资金 (2042023kf0091)

通信作者: 张圆圆, 博士, 助理研究员, Email: zhangyy_ph@163.com

王双瑛, 助理研究员, Email: wangshuangying@whu.edu.cn

秦长江, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, Email: hhyqcj@163.com

Email: wangshuangying@whu.edu.cn; QIN Changjiang, Email: hhyqj@163.com

【Abstract】 Microbiota is defined as symbiotic microflora living in specific parts of the human body, with the gut microbiota being one of the largest microbiotas in the human body. In recent years, research on the microbiome has provided new perspectives on human health and disease, with increasing evidence suggesting a link between gut microbiota imbalance and the progression of benign prostatic hyperplasia (BPH). Disruption of the gut microbiota may lead to local or systemic inflammation affecting BPH, with changes in levels of sex hormones, insulin-like growth factor 1 (IGF-1) induced by gut microbiota, and metabolic syndrome (MS) possibly involved in BPH development. Furthermore, alterations in gut microbiota composition during aging and dietary may also be factors influencing BPH. This article focuses on recent advances in research on the gut microbiota and BPH, exploring how gut microbiota is linked to BPH through inflammation, sex hormones, IGF-1, MS, aging, and diet to provide new perspectives and approaches for the prevention and treatment of BPH by interfering with the gut microbiota.

【Keywords】 Gut microbiota; Benign prostatic hyperplasia; Sex hormones; Inflammation; Metabolic disorders

良性前列腺增生 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 是中老年男性最常见的泌尿系统疾病, 通常在 40 岁后发病, 60 岁和 90 岁的发病率分别高达 50% 和 90%^[1]。BPH 病程长、疾病负担重, 是全球导致 55 岁以上男性丧失生活工作能力的第一因素, 严重影响患者生活质量并消耗大量医疗资源^[2]。

人类胃肠道有超过 1 000 000 亿个微生物, 是人类细胞数量的 10~100 倍^[3]。人类肠道菌群是一个高度多样化的生态系统, 由细菌、古细菌、真核生物和病毒组成, 其中 99% 以上是细菌^[4]。

越来越多的研究表明, 肠道微生物群与肠道相关疾病以及非肠道疾病 (呼吸系统、心血管系统、代谢系统、神经系统、泌尿系统和癌症等疾病) 有关^[5-9]。肠道菌群可能介导肠道与其他非肠道远处器官的作用, 这些作用被称为“肠-肝轴”“肠-脑轴”“肠-肾轴”“肠-前列腺轴”等^[10]。目前有研究表明肠道菌群参与睾酮代谢、雄激素代谢, 涉及前列腺炎、前列腺癌及前列腺增生等前列腺疾病^[11-12]。为给临床医生提供有关 BPH 与肠道菌群的新认识和应用前景, 本文旨在对近年来关于 BPH 与肠道菌群的相关研究进行总结, 探讨两者的关系和相互作用机制, 为从微生物角度制定 BPH 的防治策略提供思路。

1 肠道菌群与BPH的关系

1.1 肠道菌群概述

肠道菌群, 亦被称为肠道微生物群, 是由人体

肠道内的细菌、真菌、病毒和其他微生物共同组成的复杂生态系统^[13]。这些微生物在肠道内与宿主细胞相互作用, 共同维持着肠道的健康状态。肠道微生物组受多种因素的影响, 包括婴儿分娩和喂养方式、衰老过程、饮食成分、地理、药物和压力^[14]。肠道菌群的组成因人而异, 但大致可以分为有益菌群、条件致病菌群和致病菌群三类。有益菌群包括乳酸菌、双歧杆菌、嗜酸乳杆菌等, 其一般能够促进肠道蠕动, 产生维生素、短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs) 等有益物质, 对宿主有营养支持和免疫调节等作用。条件致病菌群包括大肠杆菌、肠球菌、痤疮丙酸杆菌等, 其一般情况下可与有益菌群共存, 在特定条件下可能转化为致病菌, 引起全身抵抗力下降影响肠道等疾病。致病菌群包括沙门氏菌、绿脓杆菌等, 可能导致肠道疾病或其它健康问题。健康状态下菌群间、菌群与宿主间相互依存、相互作用, 构成三者间动态平衡的命运共同体, 而当肠道菌群发生紊乱时, 可能导致一些健康问题, 肠道菌群对于维护人体健康具有重要意义^[15]。

1.2 肠道菌群与LUTS

下尿路症状 (lower urinary tract symptoms, LUTS) 是以尿频、尿急、尿流减少、夜尿等为特征, 与下尿路疾病相关的一组症状的统称。LUTS 是老年人常见问题, 其与肠道菌群的部分成分有一定的相关性。基于 30 例 LUTS 患者粪便 16 s 微生物测序结果发现 48 个粪便操作分类单元

(operational taxonomic units, OTUs) 与国际前列腺症状评分 (international prostate symptom score, IPSS) 的一个或多个成分具有显著相关性, 其中与增加肠道抗焦虑和抗抑郁 SCFAs 可用性的细菌 *Lachnospiraceae Blautia* 最显著相关, 结果还显示瘤胃球菌科、棒状杆菌科、放线菌科、丙酸杆菌科等 10 种菌群的丰度与 LUTS 具有相关性^[16]。Bajic 等通过对比 28 例 BPH-LUTS 手术患者及 21 例未接受手术的 LUTS 男性患者的尿液微生物发现, 两组患者的尿道和膀胱区域存在不同的微生物群, 且 BPH-LUTS 患者中 IPSS 的严重程度与导尿管尿液中可检测到细菌显著相关^[17]。

1.3 肠道菌群与BPH

BPH 是老年男性发生 LUTS 的主要原因^[18], 且患者肠道微生物组成发生了改变。Li 等通过 16 s 微生物测序和液相色谱串联质谱检测 BPH 大鼠的肠道菌群组成和代谢物, 发现与健康对照组大鼠相比, BPH 组的肠道菌群 β 多样性增加, 普氏菌属和柔膜菌纲丰度明显增加, 拟杆菌科、粪球菌属、苏黎世杆菌科、苏黎世杆菌属丰度降低, 且肠道代谢物及代谢通路的改变与普雷沃氏菌科和棒状杆菌科等肠道菌群显著相关^[19]。Guo 等研究发现牙周炎可能通过肠道微生物和代谢影响 BPH, 相对于无牙周炎 BPH 组, 牙周炎复合 BPH 组的软壁菌门 (*Tenericutes*)、柔膜菌纲 (*Mollicutes*)、RF39 和活泼瘤胃球菌 (*Ruminococcus gnavus*) 显著降低^[20]。此外, 另一项纳入了 128 例前列腺穿刺活检患者的研究表明前列腺肥大组 (prostate-enlargement, PE, 前列腺体积 ≥ 30 mL) 中厚壁菌门和放线菌门比例较高, 非 PE 组 (前列腺体积 < 30 mL) 中拟杆菌门比例较高。PE 组厚壁菌门 / 拟杆菌门比值显著高于非 PE 组, 提示肠道菌群与前列腺肥大有关^[21]。Jain 等基于 36 名患有 BPH 的男性手术切除前列腺组织样本的微生物培养显示, 55.5% 的患者组织中存在活细菌, 最常见的是变形菌门、放线菌门、厚壁菌门和拟杆菌门^[22]。Xia 等通过 26 358 例 BPH 病例和 110 070 例对照数据的孟德尔随机化分析发现, 艾森伯格氏菌和瘤胃球菌科 (UCG009) 可降低 BPH 的风险, 而志贺氏埃希菌可增加 BPH 的风险^[23]。

痤疮丙酸杆菌广泛存在于口腔及胃肠道, 大量的研究表明痤疮丙酸杆菌可侵入并持续存在

于上皮细胞和循环巨噬细胞中, 随后在前列腺中诱导结节病、低度炎症和转移性细胞生长。Alexeyev 等发现丙酸杆菌属在前列腺增生患者中显著增高^[24], 可能有助于在病理生理学上阐述 BPH 的发生机制^[25-26]。Radej 等证实从 BPH 患者中分离出痤疮丙酸杆菌的比例较高, 阳性检出率为 41%^[27]。Yin 等通过检测 19 名患有 BPH 的男性和 12 名健康男性的尿液发现, BPH 患者尿液存在大量大肠杆菌, 且大肠杆菌水平升高伴随着瑞士乳杆菌和葡萄乳杆菌等益生菌水平的降低^[28]。此外, 有研究表明大肠杆菌可定植于前列腺, 且可释放磷脂酶 D, 随后在前列腺基质内促进产生溶血磷脂酸 (lysophosphatidic acid, LPA), LPA 作为一种生长因子可作用于前列腺内的平滑肌和前列腺结缔组织, 导致 BPH^[29]。另一项研究调查了溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 与 BPH 之间的关系, 发现通过移植健康小鼠的粪便, 可以逆转 UC 诱导的前列腺体积增加^[30]。以上结果表明肠道菌群和 BPH 之间具有相互作用, 存在因果关系, 但具体作用及机制还需进一步探索。

2 肠道菌群与BPH联系的潜在机制

2.1 肠道微生物、性激素和BPH

男性的性激素包括雄激素和雌激素, 在生理状态下, 睾丸作为雄激素的主要生产场所, 而睾酮是睾丸分泌的主要雄激素, 其次是少量的雄烯二酮、雌二醇和雌酮等其它性类固醇^[31]。人体前列腺是一种雄激素依赖性肾小管肺泡外分泌腺, 其腺体发育和分化明显受到雄激素的调节^[32]。睾酮是男性主要的血浆雄激素, 据报道男性睾酮水平下降与衰老有关^[33], 而 BPH 也是一种与年龄和衰老相关的疾病, 其发病率在 50 岁以后随年龄增长呈线性增加^[34]。前列腺体积和睾酮密切相关, Behre 等研究表明, 对于性腺功能低下的男性, 接受有效的睾酮治疗后, 其前列腺体积和前列腺特异性抗原 (prostate-specific antigen, PSA) 水平与年龄匹配的正常男性无显著差异, 而未经治疗的男性前列腺体积较小^[35]。Rohrmann 等研究发现男性 LUTS 风险的增加与雌二醇水平和雌二醇与睾酮比率呈正相关^[36]。另有研究表明在生物可利用睾酮水平较高的男性中, 前列腺体积增加 (> 30 mL) 与雌二醇水平显著相关, 而在睾酮水平较低的男性中, 两者没有显著关联, 表明睾酮和

雌二醇在 BPH 的发病机制中具有协同作用^[37]。类固醇激素（雌/雄激素比例失调）被认为是 BPH 重要的危险因素^[38]。

性激素水平与肠道菌群间存在潜在的联系，Shin 等对 31 名男性和 26 名女性的粪便进行了 16 s 微生物测序，发现性激素高的人群拥有更多样化的肠道菌群，在男性中不动杆菌属、Dorea 菌属、瘤胃球菌属和巨单胞菌属的数量与睾酮水平显著相关，而在女性中斯莱克氏菌属和丁酸单胞菌属与雌二醇水平显著相关^[39]。此外，肠道微生物可能参与睾酮代谢，在雄激素生成中发挥作用。Pernigoni 等研究表明小鼠和人类中的肠道微生物组（尤其是瘤胃球菌和酸性拟杆菌）可促进雄激素前体转化为具有活性的雄激素，微生物衍生的雄激素可通过肠道吸收进入循环系统，并促进去势抵抗前列腺癌的进展^[40]。Holland 等在 30 例 LUTS 患者粪便中检测出瘤胃球菌科，且其丰度与 LUTS 具有相关性^[16]。另有研究通过 BPH 和对照数据的孟德尔随机化分析发现瘤胃球菌科可降低 BPH 的风险^[23]。Matsushita 等研究表明一些属于厚壁菌门的肠道细菌与老年男性的睾酮水平呈显著正相关^[41]。Li 等通过动物实验研究发现新金分枝杆菌可降低成年大鼠的大脑和血清睾酮含量，并通过实验证实其在体外可降解睾酮，同时使用产生 3 β -羟基类固醇脱氢酶（3 β -hydroxysteroid dehydrogenase, 3 β -HSD）的大肠杆菌灌胃大鼠获得了相同的结果，表明肠道微生物表达的 3 β -HSD 可能与睾酮降解有关^[42]。

非那雄胺是一种经典的 5- α 还原酶抑制剂，广泛用于治疗 LUTS/BPH。Liu 等研究发现非那雄胺不仅抑制促炎细胞因子和雄激素的产生，还引起肠道微生物组的显著改变，尤其促进肠道菌巴氏杆菌属（*Patescibacteria*）和乳杆菌属（*Lactobacillus*）丰度的增加^[43]。An 等通过动物实验也发现非那雄胺处理改变了与 BPH 指标相关的巴恩斯氏菌属（*Barnesiella*）、*Acetatifactor* 属、丁酸单胞菌属（*Butyricimonas*）、脱硫弧菌属（*Desulfovibrio*）、*Anaerobacterium* 属和 *Robinsoniella* 属的丰度，其中脱硫弧菌属和 *Acetatifactor* 丰度的改变分别与前列腺凋亡的促进和抑制有关^[44]。此外，粪肠球菌可以调节前列腺组织内的雄激素信号因子而抑制 BPH 的进展^[45]，球形红杆菌的提取物 Lycogen™ 在大鼠模

型中显示出对睾酮诱导的 BPH 的缓解作用^[46]。以上结果有助于揭示瘤胃球菌等肠道微生物介导睾酮等性激素促进 BPH 发生进展的机制。

2.2 肠道微生物、衰老和 BPH

年龄和功能性睾丸的存在是 BPH 发生和发展的关键因素。BPH 的发病率自 40~45 岁起开始上升，并随着年龄的增长而显著增加，至 60 岁时 BPH 患病率可达 60%，80 岁时，更是高达 80%。尽管如此，衰老如何具体促进 BPH 的发展，其机制尚不明确。随着年龄的增长，男性体内的激素平衡会发生变化，尤其是睾酮与雌激素的比例，这一变化可导致 BPH 发生。前列腺体积也和年龄密切相关，一项针对 278 名男性的研究中，研究开始的中位年龄为 58 岁，平均随访 4.3 年，前列腺体积以每年 0.6 mL 的中位速度增加，对应的中位数增长率为每年 2.5%^[48]。虽然症状严重程度不能与前列腺体积直接相关，但大体积前列腺是 BPH 的危险因素，也是重要评估指标。

衰老与肠道功能和组成的改变密切相关，肠道微生物组可能成为建立衰老和 BPH 联系的枢纽之一。据报道，肠道微生物组会受到衰老带来的消化道生理机能逐渐恶化的影响，老年人肠道菌群多样性降低，与年龄相关的疾病发生率增加^[49]。衰老经常会导致优势共生菌群的丧失，如普雷沃氏菌、粪杆菌、直肠真杆菌、双歧杆菌属等^[50]。衰老相关的肠道菌群失调，例如向促炎共生体的转变和有益微生物的减少，会导致肠道屏障的损伤和渗漏，易引起微生物及其脂多糖（LPS）或其它微生物产物进入循环系统到达其它部位^[51]。研究发现老年人中拟杆菌门的相对比例占主导地位，而年轻人中厚壁菌门的比例较高^[52]，此外老年人的双歧杆菌和梭状芽孢杆菌等也显著减少^[53]。动物实验诱导大鼠衰老过程中，厚壁菌门/拟杆菌门的比例显著降低，而瑞士乳杆菌 OFS1515 和发酵乳杆菌 DR9 比例显著提高^[54]。此外，肠道微生物群代谢产物的改变也构成了衰老过程的关键因素^[55]。

2.3 肠道微生物、炎症和 BPH

IL-6、IL-7、IL-8、IL-17、IFN- γ 、TGF- β 等细胞因子和生长因子参与 BPH 的免疫失调和慢性炎症过程^[56]。Nickel 等通过对 8 224 名 BPH/LUTS 男性研究表明，其中 15.4% 有急性炎症，77.6% 有慢性炎症，仅 21.6% 没有炎症，且慢性

炎症和 IPSS 评分之间存在显著相关性^[57]。在良性前列腺肥大的 LUTS 患者的前列腺中发现了高炎症率，且慢性炎症发生率较高的患者因 LUTS 而发生尿潴留和症状进展的风险增加，且更有可能对联合药物治疗无反应。

肠道微生物组可能通过细菌代谢物和肠道微生物组的改变导致的细胞因子和免疫系统的变化产生间接影响。在健康个体中，已经观察到分化的细菌菌群可导致髓细胞和淋巴细胞产生炎症细胞因子，包括 IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-17 和 IL-22^[58]。基于 500 名受试者的研究发现肠道微生物种类和属与炎症细胞因子的产生显著相关，其中在大肠杆菌 LPS 刺激下，内脏臭气杆菌 (*Odoribacter splanchnicus*) 和嗜胆菌属 (*Bilophila*) 与 TNF- α 的产生呈负相关，巴恩斯氏菌属 (*Barnesiella*) 与 IFN- γ 的产生呈负相关^[58]。Chen 等通过动物实验表明，糖化乳清蛋白可增加肠道微生物异杆菌属 (*Allobaculum*)、丁酸弧菌属 (*Anaerostipes*)、拟杆菌属 (*Bacteroides*)、副拟杆菌属 (*Parabacteroides*) 和普雷沃菌属 (*Prevotella*) 的丰度，降低安德克氏菌属 (*Adlercreutzia*) 和罗氏菌属 (*Roseburia*) 的丰度，并具有抗炎作用，可改善非肥胖糖尿病小鼠前列腺的炎症状态^[59]。有研究表明益生菌菌株副乳杆菌 OFS0291、瑞士乳杆菌 OFS1515 和发酵型乳杆菌 DR9 均能降低致炎细胞因子 TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 和 IL-4 水平^[54]。以上研究表明肠道菌群及一些肠道微生物可诱导炎症，促进相关炎症因子的表达。

肠道微生物组的变化可能通过触发 TNF- α 、IFN- γ 、IL-17 和 IL-23 等促炎细胞因子的产生，导致前列腺等远处区域的炎症^[60]。肠道微生物群的变化可以通过激活免疫系统和产生促炎细胞因子 (如 IL-17、IL-23、TNF- α 和 IFN- γ) 促进炎症状态，间接影响前列腺健康而促进 BPH^[61]。Jain 等发现大肠杆菌是最常见 BPH 组织相关细菌之一，且通过 36 名 BPH 患者前列腺组织染色发现所有组织均存在炎症，同时细胞实验证实大肠杆菌在前列腺上皮细胞中诱导 NF- κ B 信号传导和 DNA 损伤，这可能是微生物影响 BPH 的机制^[22]。Cohen 等研究证明，痤疮丙酸杆菌培养阳性的前列腺癌患者的前列腺炎症程度明显更高^[62]，另有研究表明在 BPH 中痤疮丙酸杆菌阳

性组的严重炎症频率较痤疮丙酸杆菌阴性对照组更常见^[24]。Radej 等研究发现与未检测到痤疮丙酸杆菌的患者相比，在痤疮丙酸杆菌阳性的 BPH 患者中观察到的 CD4 (+) IL-17 (+) 细胞浸润前列腺的占比明显增加，表明在 BPH 中痤疮丙酸杆菌增强了 IL-17 的分泌^[27]。相比于正常前列腺，在 79% 的 BPH 患者前列腺组织中 IL-17mRNA 和蛋白的表达显著升高，且 IL-17 能显著上调 BPH 间质细胞中 IL-6 和 IL-8 的表达^[63]。IL-6 是一种潜在的自分泌生长因子，而 IL-8 被认为是诱导成纤维细胞生长因子-2 (fibroblast growth factor-2, FGF-2) 表达导致细胞增殖的关键，已被证明可促进 BPH 间质生长导致前列腺体积进行性增加。痤疮丙酸杆菌是良性前列腺组织常见的定植者，其感染前列腺上皮细胞 RWPE-1 时可诱导其分泌炎症因子 IL-6、IL-8 和 GM-CSF，并上调 NF- κ B 信号通路^[64]。以上研究结果提示痤疮丙酸杆菌可能通过促炎细胞因子而影响 BPH 进展。

2.4 肠道微生物、代谢紊乱和BPH

代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 被定义为肥胖、血脂异常、高血糖、高血压和胰岛素抵抗的组合，MS 与 LUTS 和 BPH 的风险之间存在一定关系^[65]。此外，MS 与 BPH 的易感性和临床进展之间存在潜在关联^[66]。Zou 等临床研究表明 BPH 合并 MS 患者的总前列腺体积和血清 PSA 水平显著高于未合并 MS 的患者，且 MS 患者的年前列腺增长率高于非 MS 患者^[67]。一项涉及 103 名 BPH 患者的研究发现，与未合并 MS 的男性相比，BPH 合并 MS 的男性前列腺基质中具有显著更高的 IL-6⁺ 细胞百分比，前列腺腺体中具有更高的 IL-18，且研究证明肠道微生物群可以通过 SCFAs 间接地影响前列腺中的炎症微环境^[68]。Zeng 等研究发现纯化柑橘多甲氧基黄酮萃取物 (polymethoxyflavone-rich extract, PMFE) 的代谢保护作用依赖于肠道菌群，PMFE 极大地富集了共生细菌卵形杆菌，且 PMFE 与卵形杆菌一起灌胃可降低支链氨基酸浓度，并减轻高脂饮食 (high-fat diet, HFD) 小鼠的 MS^[69]。

评估患者粪便样本中肠道菌代谢产物 SCFAs 的方法是一种快速、廉价且常用的技术，可以确定肠道菌群紊乱，间接评估肠道微生物群^[70-71]。Ratajczak 等通过气相色谱法评估了 103 名 BPH 患

者和 80 名健康对照者粪便样本中肠道菌群源性 SCFAs 及支链脂肪酸 (branched-chain fatty acids, BCFAs) 的含量, 结果发现相比对照组, BPH 组 BCFAs、异丁酸和异戊酸显著增高, 异己酸含量降低, 同时还发现肠道 SCFAs 水平与 MS 血清诊断参数甘油三酯之间存在关联, 该研究提示肠道菌群的代谢产物 SCFAs 水平的升高与 BPH 相关^[72]。基于 128 例前列腺穿刺活检患者的研究表明前列腺肥大组中厚壁菌门相较于非肥大组中比例较高, 而厚壁菌门参与 SCFAs 中主要成分丙酸的生成^[73]。以上表明肠道微生物可能介导代谢紊乱与 BPH 进展。

脂肪因子, 包括生长素释放肽 (ghrelin) 或其他代谢激素, 在 MS 的病理生理学中起着核心作用。Wang 等通过 ghrelin 处理 BPH 大鼠的动物实验发现 ghrelin 上调了可诱导前列腺细胞增殖的基因 (*BMP6*、*TTK*、*CCNE1* 和 *FOXMI*), 导致前列腺增大, 同时通过上调平滑肌收缩相关基因 (*GAL*、*SPON1*、*LIMK2*、*RTKN2*、*ARHGEF4*、*ABRA*) 影响基质细胞生长、加剧平滑肌收缩进而促进 BPH^[74]。Gu 等研究发现 HFD 的改变和肠道微生物群的变化可能与 ghrelin 有关, 通过 HFD 可以引起 BPH 小鼠胃肠道中菌群丰度发生改变, 其中厚壁菌门和拟杆菌门占比升高, 血清和前列腺组织中 ghrelin 水平较对照组显著升高, 且细胞实验证明 ghrelin 可激活 JAK2/STAT3 通路, 从而引起小鼠和人类前列腺组织的炎症和 BPH 发展^[75]。

2.5 肠道微生物、胰岛素样生长因子 1 和 BPH

胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 主要在肝脏中产生, 其水平随着年龄的增长而下降, 且 IGF-1 被发现在前列腺生长发育中起着重要作用^[76]。同时也有研究表明, IGF-1 与 BPH 风险之间存在关联^[77]。Ali 等在 2014 年的一项匹配对照临床研究中发现, IGF-1 在 PSA 水平低 ($0.7\sim 2.4\text{ ng}\cdot\text{mg}^{-1}$) 的 2 型糖尿病患者发生 BPH 中起重要作用^[78]。给使用高脂肪饲料喂养的前列腺癌小鼠口服抗生素混合物, 极大地改变了肠道菌群组成, 降低了肠道细菌产生的粪便 SCFAs 水平, 降低了前列腺 IGF-1 的表达和循环中 IGF-1 的水平, 抑制了前列腺癌细胞的增殖^[79]。该结果提示肠道菌群可通过 SCFAs 调节宿主全身和局部前列腺 IGF-1 发挥作用。Isard 等研究发现痤疮假单胞菌可激活 IGF/IGF-1R 系

统^[80]。Valadez 等研究发现双歧杆菌可显著降低 IGF-1 和 IGF-2 蛋白的表达, 减少炎症^[81]。虽然目前没有肠道微生物、IGF-1 和 BPH 的研究, 但基于以上实验推测, 肠道菌群可能通过 IGF-1 影响 BPH 的进展。

2.6 肠道微生物、饮食和 BPH

饮食是影响肠道微生物组的主要因素, HFD 减少了小鼠拟杆菌门, 增加了厚壁菌门和变形菌门的丰度, 导致肠道菌群失调^[82]。另有研究表明 HFD 喂养显著影响了肠道微生物, 且延缓了双歧杆菌丰度的增加^[83]。Matsushita 等研究通过对 10 名平时不喝绿茶的志愿者进行干预, 每天饮用 1 000 mL 绿茶, 持续 10 日, 随后 7 天不饮用, 通过检测粪便微生物发现绿茶可增加双歧杆菌的丰度^[84]。双歧杆菌已被证明可以降低肠道 LPS 水平并改善黏膜屏障功能^[85]。此外, 双歧杆菌等益生菌可辅助疾病治疗, 如益生菌辅助化疗可改善晚期大肠癌患者的生存质量^[86]; 口服益生菌在围手术期可降低患者术后感染风险及炎症因子释放^[87]。以上提示饮食可通过介导肠道微生物而影响 BPH。

基于肠道微生物、饮食及 BPH 之间的关系, 可通过饮食的角度来制定 BPH 防治策略。Schwartz 等基于 98 名受试者的研究表明与 BMI 为 18.5~24.9 的受试者相比, 肥胖者 ($\text{BMI} \geq 25$) 粪便中的 SCFAs 水平更高, 肥胖者体内厚壁菌门与拟杆菌门的比例降低^[88]。睾酮替代疗法已被证明可以保护兔子免受 HFD 引起的前列腺缺氧、纤维化和炎症的影响, 这些饮食似乎在 BPH/LUTS 的进展中发挥作用^[89]。Li 等通过大鼠动物实验发现, 长期服用 HFD 会导致炎症反应, 细胞凋亡及氧化应激状态的改变, 介导 STAT3/NF- κ B 和 NRF2 通路促进 BPH^[90]。含有多酚的食物, 如鞣胶、缩合单宁、木脂素、异黄酮类和戊烯基黄酮类与人类肠道微生物群的双向相互作用, 已被证明有助于前列腺健康^[91]。

3 结语

肠道菌群与 BPH 之间存在密切的关联, 菌群可以通过移行进入并定植于前列腺部位直接影响前列腺组织, 还可通过肠道微生物产生的毒力因子、代谢产物等经肠道吸收进入体循环发挥间接影响作用。肠道微生物和 BPH 之间潜在的联系可

能源于性激素、衰老、炎症、代谢、IGF-1 及饮食等因素，然而确切的潜在机制很大程度上仍未被探索。目前更多的是肠道微生物和 BPH 之间的关联研究，而少有明确的影响机制研究。肠道菌群与 BPH 之间的密切联系和相关机制，尚需进行深入的研究。不过目前肠道微生物领域的研究也为 BPH 的防治提供新的思路，可通过调整饮食结构或使用益生菌改善肠道菌群结构及针对肠道菌群产生的活性物质进行干预。目前对于肠道优势菌与 BPH 的作用和机制的研究较少，此外对部分肠道菌的调整是否在不影响机体健康的情况下对 BPH 有效也未可知，未来应着眼于更大样本量的研究以验证和探索肠道优势微生物参与 BPH 的作用及致病机制，从而精准从肠道微生物角度为 BPH 防治提供科学依据。

参考文献

- 1 Langan RC. Benign prostatic hyperplasia[J]. *Prim Care*, 2019, 46(2): 223–232. DOI: [10.1016/j.pop.2019.02.003](https://doi.org/10.1016/j.pop.2019.02.003).
- 2 GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet*, 2020, 396(10258): 1204–1222. DOI: [10.1016/s0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30925-9).
- 3 Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota[J]. *Biochem J*, 2017, 474(11): 1823–1836. DOI: [10.1042/bcj20160510](https://doi.org/10.1042/bcj20160510).
- 4 Aron-Wisniewsky J, Warmbrunn MV, Nieuwdorp M, et al. Metabolism and metabolic disorders and the microbiome: the intestinal microbiota associated with obesity, lipid metabolism, and metabolic health–pathophysiology and therapeutic strategies[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(2): 573–599. DOI: [10.1053/j.gastro.2020.10.057](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.057).
- 5 Cronin O, Molloy MG, Shanahan F. Exercise, fitness, and the gut[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2016, 32(2): 67–73. DOI: [10.1097/MOG.0000000000000240](https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000240).
- 6 Du Y, Gao Y, Zeng B, et al. Effects of anti-aging interventions on intestinal microbiota[J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1994835. DOI: [10.1080/19490976.2021.1994835](https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1994835).
- 7 Dudek-Wicher RK, Junka A, Bartoszewicz M. The influence of antibiotics and dietary components on gut microbiota[J]. *Prz Gastroenterol*, 2018, 13(2): 85–92. DOI: [10.5114/pg.2018.76005](https://doi.org/10.5114/pg.2018.76005).
- 8 Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(1): 55–71. DOI: [10.1038/s41579-020-0433-9](https://doi.org/10.1038/s41579-020-0433-9).
- 9 Flint HJ, Duncan SH, Scott KP, et al. Links between diet, gut microbiota composition and gut metabolism[J]. *Proc Nutr Soc*, 2015, 74(1): 13–22. DOI: [10.1017/S0029665114001463](https://doi.org/10.1017/S0029665114001463).
- 10 Matsushita M, Fujita K, Hatano K, et al. Emerging relationship between the gut microbiome and prostate cancer[J]. *World J Mens Health*, 2023, 41(4): 759–768. DOI: [10.5534/wjmh.220202](https://doi.org/10.5534/wjmh.220202).
- 11 Yu J, Hu Q, Liu J, et al. Metabolites of gut microbiota fermenting *Poria cocos* polysaccharide alleviates chronic nonbacterial prostatitis in rats[J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 209(Pt B): 1593–1604. DOI: [10.1016/j.ijbiomac.2022.04.029](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.04.029).
- 12 Bui NN, Li CY, Wang LY, et al. Clostridium scindens metabolites trigger prostate cancer progression through androgen receptor signaling[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2023, 56(2): 246–256. DOI: [10.1016/j.jmii.2022.12.009](https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.12.009).
- 13 Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, et al. Host–bacterial mutualism in the human intestine[J]. *Science*, 2005, 307(5717): 1915–1920. DOI: [10.1126/science.1104816](https://doi.org/10.1126/science.1104816).
- 14 Cresci GA, Bawden E. Gut microbiome: what we do and don't know[J]. *Nutr Clin Pract*, 2015, 30(6): 734–746. DOI: [10.1177/0884533615609899](https://doi.org/10.1177/0884533615609899).
- 15 潘杰, 刘来浩, 牟建伟. 肠道菌群与人类健康研究进展 [J]. 山东师范大学学报 (自然科学版), 2021, 36(4): 337–365. [Pan J, Liu LH, Mu JW. Research progress of gut microbiota and human health[J]. *Journal of Shandong Normal University(Natural Science)*, 2021, 36(4): 337–365.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-4748.2021.04.002](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-4748.2021.04.002).
- 16 Holland B, Karr M, Delfino K, et al. The effect of the urinary and faecal microbiota on lower urinary tract symptoms measured by the international prostate symptom score: analysis utilising next-generation sequencing[J]. *BJU Int*, 2020, 125(6): 905–910. DOI: [10.1111/bju.14972](https://doi.org/10.1111/bju.14972).
- 17 Bajic P, Van Kuiken ME, Burge BK, et al. Male bladder microbiome relates to lower urinary tract symptoms[J]. *Eur Urol Focus*, 2020, 6(2): 376–382. DOI: [10.1016/j.euf.2018.08.001](https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.08.001).
- 18 Franco JV, Trivisonno L, Sgarbossa NJ, et al. Serenoa repens for the treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic enlargement[J]. *Cochrane Database*

- Syst Rev, 2023, 6(6): Cd001423. DOI: [10.1002/14651858.CD001423.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001423.pub4).
- 19 Li LY, Han J, Wu L, et al. Alterations of gut microbiota diversity, composition and metabonomics 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).
- 20 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).
- 21 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).
- 22 Jain S, Samal AG, Das B, et al. Escherichia coli, a common constituent of benign prostate hyperplasia-associated microbiota induces inflammation and DNA damage in prostate epithelial cells[J]. *Prostate*, 2020, 80(15): 1341–1352. DOI: [10.1002/pros.24063](https://doi.org/10.1002/pros.24063).
- 23 Xia D, Wang J, Zhao X, et al. Association between gut microbiota and benign prostatic hyperplasia: a two-sample mendelian randomization study[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1248381. DOI: [10.3389/fcimb.2023.1248381](https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1248381).
- 24 Alexeyev O, Bergh J, Marklund I, et al. Association between the presence of bacterial 16S RNA in prostate specimens taken during transurethral resection of prostate and subsequent risk of prostate cancer (Sweden)[J]. *Cancer Causes Control*, 2006, 17(9): 1127–1133. DOI: [10.1007/s10552-006-0054-2](https://doi.org/10.1007/s10552-006-0054-2).
- 25 Davidsson S, Mölling P, Rider JR, et al. Frequency and typing of propionibacterium acnes in prostate tissue obtained from men with and without prostate cancer[J]. *Infect Agent Cancer*, 2016, 11: 26. DOI: [10.1186/s13027-016-0074-9](https://doi.org/10.1186/s13027-016-0074-9).
- 26 Leheste JR, Ruvolo KE, Chrostowski JE, et al. P. Acnes-driven disease pathology: current knowledge and future directions[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7: 81. DOI: [10.3389/fcimb.2017.00081](https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00081).
- 27 Radej S, Plaza P, Olender A, et al. Infiltrating Treg and Th17 cells of the prostate hypertrophy gland associated with propionibacterium acnes infection[J]. *Res Rep Urol*, 2020, 12: 593–597. DOI: [10.2147/rru.S284066](https://doi.org/10.2147/rru.S284066).
- 28 Yin S, Xu D, Zhang M, et al. Urine flora imbalance and new biomarkers in prostate cancer and benign prostatic hyperplasia[J]. *Archives of Medical Science*, 2021. DOI: [10.5114/AOMS/135380](https://doi.org/10.5114/AOMS/135380).
- 29 Roper WG. The prevention of benign prostatic hyperplasia (bph)[J]. *Med Hypotheses*, 2017, 100: 4–9. DOI: [10.1016/j.mehy.2016.12.013](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2016.12.013).
- 30 Dong W, Zheng J, Huang Y, et al. Sodium butyrate treatment and fecal microbiota transplantation provide relief from ulcerative colitis-induced prostate enlargement[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 1037279. DOI: [10.3389/fcimb.2022.1037279](https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1037279).
- 31 Amory JK, Bremner WJ. Regulation of testicular function in men: implications for male hormonal contraceptive development[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2003, 85(2–5): 357–361. DOI: [10.1016/s0960-0760\(03\)00205-x](https://doi.org/10.1016/s0960-0760(03)00205-x).
- 32 Corona G, Baldi E, Maggi M. Androgen regulation of prostate cancer: where are we now?[J]. *J Endocrinol Invest*, 2011, 34(3): 232–243. DOI: [10.1007/bf03347072](https://doi.org/10.1007/bf03347072).
- 33 Peterson MD, Belakovskiy A, McGrath R, et al. Testosterone deficiency, weakness, and multimorbidity in men[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 5897. DOI: [10.1038/s41598-018-24347-6](https://doi.org/10.1038/s41598-018-24347-6).
- 34 GBD 2019 Benign Prostatic Hyperplasia Collaborators. The global, regional, and national burden of benign prostatic hyperplasia in 204 countries and territories from 2000 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet Healthy Longev*, 2022, 3(11): e754–e776. DOI: [10.1016/s2666-7568\(22\)00213-6](https://doi.org/10.1016/s2666-7568(22)00213-6).
- 35 Behre HM, Bohmeyer J, Nieschlag E. Prostate volume in testosterone-treated and untreated hypogonadal men in comparison to age-matched normal controls[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1994, 40(3): 341–349. DOI: [10.1111/j.1365-2265.1994.tb03929.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1994.tb03929.x).
- 36 Rohrmann S, Nelson WG, Rifai N, et al. Serum sex steroid hormones and lower urinary tract symptoms in third national health and nutrition examination survey (NHANES III)[J]. *Urology*, 2007, 69(4): 708–713. DOI: [10.1016/j.urology.2007.01.011](https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.01.011).
- 37 Roberts RO, Jacobson DJ, Rhodes T, et al. Serum sex hormones and measures of benign prostatic hyperplasia[J]. *Prostate*, 2004, 61(2): 124–131. DOI: [10.1002/pros.20080](https://doi.org/10.1002/pros.20080).
- 38 谢金波, 彭波. 良性前列腺增生的流行病学特征及危险

- 因素研究进展[J]. 同济大学学报(医学版), 2021, 42(4): 568–573. [Xie JB, Peng B. Epidemiological characteristics and risk factors of benign prostatic hyperplasia: an update[J]. Journal of Tongji University(Medical Science), 2021, 42(4): 568–573.] DOI: [10.12289/j.issn.1008-0392.20187](https://doi.org/10.12289/j.issn.1008-0392.20187).
- 39 Shin JH, Park YH, Sim M, et al. Serum level of sex steroid hormone is associated with diversity and profiles of human gut microbiome[J]. Res Microbiol, 2019, 170(4–5): 192–201. DOI: [10.1016/j.resmic.2019.03.003](https://doi.org/10.1016/j.resmic.2019.03.003).
- 40 Pernigoni N, Zagato E, Calcinotto A, et al. Commensal bacteria promote endocrine resistance in prostate cancer through androgen biosynthesis[J]. Science, 2021, 374(6564): 216–224. DOI: [10.1126/science.abf8403](https://doi.org/10.1126/science.abf8403).
- 41 Matsushita M, Fujita K, Motooka D, et al. Firmicutes in gut microbiota correlate with blood testosterone levels in elderly men[J]. World Journal of Mens Health, 2022, 40(3): 517–525. DOI: [10.5534/wjmh.210190](https://doi.org/10.5534/wjmh.210190).
- 42 Li D, Liu R, Wang M, et al. 3β -Hydroxysteroid dehydrogenase expressed by gut microbes degrades testosterone and is linked to depression in males[J]. Cell Host Microbe, 2022, 30(3): 329–339. e5. DOI: [10.1016/j.chom.2022.01.001](https://doi.org/10.1016/j.chom.2022.01.001).
- 43 Liu J, Liu L, Zhang G, et al. Poria cocos polysaccharides attenuate chronic nonbacterial prostatitis by targeting the gut microbiota: comparative study of Poria cocos polysaccharides and finasteride in treating chronic prostatitis[J]. Int J Biol Macromol, 2021, 189: 346–355. DOI: [10.1016/j.ijbiomac.2021.08.139](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.08.139).
- 44 An J, Song Y, Kim S, et al. Alteration of gut microbes in benign prostatic hyperplasia model and finasteride treatment model[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(6): 5904. DOI: [10.3390/ijms24065904](https://doi.org/10.3390/ijms24065904).
- 45 Choi YJ, Fan M, Tang Y, et al. Heat-killed and live enterococcus faecalis attenuates enlarged prostate in an animal model of benign prostatic hyperplasia[J]. J Microbiol Biotechnol, 2021, 31(8): 1134–1143. DOI: [10.4014/jmb.2102.02032](https://doi.org/10.4014/jmb.2102.02032).
- 46 Wang CT, Wang YY, Liu WS, et al. Rhodobacter sphaeroides extract lycogen™ attenuates testosterone-induced benign prostate hyperplasia in rats[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(4): 1137. DOI: [10.3390/ijms19041137](https://doi.org/10.3390/ijms19041137).
- 47 Lerner LB, McVary KT, Barry MJ, et al. Management of lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: AUA guideline part I—initial work-up and medical management[J]. J Urol, 2021, 206(4): 806–817. DOI: [10.1097/ju.0000000000002183](https://doi.org/10.1097/ju.0000000000002183).
- 48 Loeb S, Kettermann A, Carter HB, et al. Prostate volume changes over time: results from the baltimore longitudinal study of aging[J]. J Urol, 2009, 182(4): 1458–1462. DOI: [10.1016/j.juro.2009.06.047](https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.06.047).
- 49 Ghosh TS, Shanahan F, O'Toole PW. The gut microbiome as a modulator of healthy ageing[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2022, 19(9): 565–584. DOI: [10.1038/s41575-022-00605-x](https://doi.org/10.1038/s41575-022-00605-x).
- 50 Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly[J]. Nature, 2012, 488(7410): 178–184. DOI: [10.1038/nature11319](https://doi.org/10.1038/nature11319).
- 51 Cullender TC, Chassaing B, Janzon A, et al. Innate and adaptive immunity interact to quench microbiome flagellar motility in the gut[J]. Cell Host Microbe, 2013, 14(5): 571–581. DOI: [10.1016/j.chom.2013.10.009](https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.10.009).
- 52 Zwieler J, Liszt K, Handschur M, et al. Combined PCR–DGGE fingerprinting and quantitative–PCR indicates shifts in fecal population sizes and diversity of bacteroides, bifidobacteria and clostridium cluster iv in institutionalized elderly[J]. Exp Gerontol, 2009, 44(6–7): 440–446. DOI: [10.1016/j.exger.2009.04.002](https://doi.org/10.1016/j.exger.2009.04.002).
- 53 van Tongeren SP, Slaets JP, Harmsen HJ, et al. Fecal microbiota composition and frailty[J]. Appl Environ Microbiol, 2005, 71(10): 6438–6442. DOI: [10.1128/aem.71.10.6438-6442.2005](https://doi.org/10.1128/aem.71.10.6438-6442.2005).
- 54 Hor YY, Lew LC, Jaafar MH, et al. Lactobacillus sp. improved microbiota and metabolite profiles of aging rats[J]. Pharmacol Res, 2019, 146: 104312. DOI: [10.1016/j.phrs.2019.104312](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104312).
- 55 Zhang X, Yang Y, Su J, et al. Age-related compositional changes and correlations of gut microbiome, serum metabolome, and immune factor in rats[J]. Geroscience, 2021, 43(2): 709–725. DOI: [10.1007/s11357-020-00188-y](https://doi.org/10.1007/s11357-020-00188-y).
- 56 Kramer G, Mitteregger D, Marberger M. Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease?[J]. Eur Urol, 2007, 51(5): 1202–1216. DOI: [10.1016/j.eururo.2006.12.011](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.12.011).
- 57 Nickel JC, Roehrborn CG, O'Leary MP, et al. The

- relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: examination of baseline data from the REDUCE trial[J]. *Eur Urol*, 2008, 54(6): 1379–1384. DOI: [10.1016/j.eururo.2007.11.026](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.11.026).
- 58 Schirmer M, Smeekens SP, Vlamakis H, et al. Linking the human gut microbiome to inflammatory cytokine production capacity[J]. *Cell*, 2016, 167(4): 1125–1136. e8. DOI: [10.1016/j.cell.2016.10.020](https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.020).
- 59 Chen Y, Guo KM, Nagy T, et al. Chronic oral exposure to glycosylated whey proteins increases survival of aged male NOD mice with autoimmune prostatitis by regulating the gut microbiome and anti-inflammatory responses[J]. *Food Funct*, 2020, 11(1): 153–162. DOI: [10.1039/c9fo01740b](https://doi.org/10.1039/c9fo01740b).
- 60 Yu SH, Jung SI. The potential role of urinary microbiome in benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(8): DOI: [10.3390/diagnostics12081862](https://doi.org/10.3390/diagnostics12081862).
- 61 Russo GI, Bongiorno D, Bonomo C, et al. The relationship between the gut microbiota, benign prostatic hyperplasia, and erectile dysfunction[J]. *Int J Impot Res*, 2023, 35(4): 350–355. DOI: [10.1038/s41443-022-00569-1](https://doi.org/10.1038/s41443-022-00569-1).
- 62 Cohen RJ, Shannon BA, McNeal JE, et al. *Propionibacterium acnes* associated with inflammation in radical prostatectomy specimens: a possible link to cancer evolution?[J]. *J Urol*, 2005, 173(6): 1969–1974. DOI: [10.1097/01.ju.0000158161.15277.78](https://doi.org/10.1097/01.ju.0000158161.15277.78).
- 63 Steiner GE, Newman ME, Paikl D, et al. Expression and function of pro-inflammatory interleukin IL-17 and IL-17 receptor in normal, benign hyperplastic, and malignant prostate[J]. *Prostate*, 2003, 56(3): 171–182. DOI: [10.1002/pros.10238](https://doi.org/10.1002/pros.10238).
- 64 Drott JB, Alexeyev O, Bergström P, et al. *Propionibacterium acnes* infection induces upregulation of inflammatory genes and cytokine secretion in prostate epithelial cells[J]. *BMC Microbiol*, 2010, 10: 126. DOI: [10.1186/1471-2180-10-126](https://doi.org/10.1186/1471-2180-10-126).
- 65 Johnstone J, Lusty A, Tohidi M, et al. The association of new-onset diabetes mellitus and medical therapy for benign prostatic hyperplasia: a population-based study[J]. *Can Urol Assoc J*, 2021, 15(8): 240–246. DOI: [10.5489/cuaj.7489](https://doi.org/10.5489/cuaj.7489).
- 66 Xia BW, Zhao SC, Chen ZP, et al. The underlying mechanism of metabolic syndrome on benign prostatic hyperplasia and prostate volume[J]. *Prostate*, 2020, 80(6): 481–490. DOI: [10.1002/pros.23962](https://doi.org/10.1002/pros.23962).
- 67 Zou C, Gong D, Fang N, et al. Meta-analysis of metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia in Chinese patients[J]. *World J Urol*, 2016, 34(2): 281–289. DOI: [10.1007/s00345-015-1626-0](https://doi.org/10.1007/s00345-015-1626-0).
- 68 Ratajczak W, Laszczyńska M, Rył A, et al. Tissue immunoexpression 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]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(20): 10875–10896. DOI: [10.18632/aging.205091](https://doi.org/10.18632/aging.205091).
- 69 Zeng SL, Li SZ, Xiao PT, et al. Citrus polymethoxyflavones attenuate metabolic syndrome by regulating gut microbiome and amino acid metabolism[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(1): eaax6208. DOI: [10.1126/sciadv.aax6208](https://doi.org/10.1126/sciadv.aax6208).
- 70 Aho VTE, Houser MC, Pereira PAB, et al. Relationships of gut microbiota, short-chain fatty acids, inflammation, and the gut barrier in Parkinson's disease[J]. *Mol Neurodegener*, 2021, 16(1): 6. DOI: [10.1186/s13024-021-00427-6](https://doi.org/10.1186/s13024-021-00427-6).
- 71 Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism[J]. *Gut Microbes*, 2016, 7(3): 189–200. DOI: [10.1080/19490976.2015.1134082](https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1134082).
- 72 Ratajczak W, Mizerski A, Rył 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]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(8): 10934–10954. DOI: [10.18632/aging.202968](https://doi.org/10.18632/aging.202968).
- 73 Reichardt N, Duncan SH, Young P, et al. Phylogenetic distribution of three pathways for propionate production within the human gut microbiota[J]. *ISME J*, 2014, 8(6): 1323–1335. DOI: [10.1038/ismej.2014.14](https://doi.org/10.1038/ismej.2014.14).
- 74 Wang X, Wang Y, Gratzke C, et al. Ghrelin aggravates prostate enlargement in rats with testosterone-induced benign prostatic hyperplasia, stromal cell proliferation, and smooth muscle contraction in human prostate tissues[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 4748312. DOI: [10.1155/2019/4748312](https://doi.org/10.1155/2019/4748312).
- 75 Gu M, Liu C, Yang T, et al. High-fat diet induced gut microbiota alterations associating with ghrelin/Jak2/Stat3 up-regulation to promote benign prostatic hyperplasia development[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 615928.

- DOI: [10.3389/fcell.2021.615928](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.615928).
- 76 Mantzoros CS, Tzonou A, Signorello LB, et al. Insulin-like growth factor 1 in relation to prostate cancer and benign prostatic hyperplasia[J]. *Br J Cancer*, 1997, 76(9): 1115–1158. DOI: [10.1038/bjc.1997.520](https://doi.org/10.1038/bjc.1997.520).
- 77 Chokkalingam AP, Gao YT, Deng J, et al. Insulin-like growth factors and risk of benign prostatic hyperplasia[J]. *Prostate*, 2002, 52(2): 98–105. DOI: [10.1002/pros.10096](https://doi.org/10.1002/pros.10096).
- 78 Ali SH, Sami A, Safaa, et al. The role of insulin like growth factor-1(IGF-1) in developing prostate disorder in type 2 diabetic patients[J]. 2014. https://xueshu.baidu.com/usercenter/paper/show?paperid=942f715d400d091e79663254e310e184&site=xueshu_se.
- 79 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).
- 80 Isard O, Knol AC, Ariès MF, et al. Propionibacterium acnes activates the IGF-1/IGF-1R system in the epidermis and induces keratinocyte proliferation[J]. *J Invest Dermatol*, 2011, 131(1): 59–66. DOI: [10.1038/jid.2010.281](https://doi.org/10.1038/jid.2010.281).
- 81 Valadez-Bustos N, Escamilla-Silva EM, García-Vázquez FJ, et al. Oral administration of microencapsulated b. longum BAA-999 and lycopene modulates IGF-1/IGF-1R/IGFBP3 protein expressions in a colorectal murine model[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(17):4275. DOI: [10.3390/ijms20174275](https://doi.org/10.3390/ijms20174275).
- 82 Hildebrandt MA, Hoffmann C, Sherrill-Mix SA, et al. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(5): 1716–1724. e242. DOI: [10.1053/j.gastro.2009.08.042](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.08.042).
- 83 Zhang C, Zhang M, Pang X, et al. Structural resilience of the gut microbiota in adult mice under high-fat dietary perturbations[J]. *ISME J*, 2012, 6(10): 1848–1857. DOI: [10.1038/ismej.2012.27](https://doi.org/10.1038/ismej.2012.27).
- 84 Matsushita M, Fujita K, Hatano K, et al. High-fat diet promotes prostate cancer growth through histamine signaling[J]. *Int J Cancer*, 2022, 151(4): 623–636. DOI: [10.1002/ijc.34028](https://doi.org/10.1002/ijc.34028).
- 85 Griffiths EA, Duffy LC, Schanbacher FL, et al. In vivo effects of bifidobacteria and lactoferrin on gut endotoxin concentration and mucosal immunity in Balb/c mice[J]. *Dig Dis Sci*, 2004, 49(4): 579–589. DOI: [10.1023/b:ddas.0000026302.92898.ae](https://doi.org/10.1023/b:ddas.0000026302.92898.ae).
- 86 叶凡, 李琢, 黄兴, 等. 益生菌辅助化疗对晚期大肠癌患者的临床疗效和安全性评价 [J]. *中国药师*, 2024, 27(2): 295–301. [Ye F, Li Z, Huang X, et al. Clinical efficacy and safety evaluation of probiotic-assisted chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer[J]. *China Pharmacist*, 2024, 27(2): 295–301] DOI: [10.12173/j.issn.1008-049X.202401114](https://doi.org/10.12173/j.issn.1008-049X.202401114).
- 87 龚财芳, 熊永福, 赵俊宇, 等. 口服益生菌在肝切除患者中应用效果的 Meta 分析 [J]. *药物流行病学杂志*, 2024, 33(3): 319–329. [Gong CF, Xiong YF, Zhao JY, et al. Effectiveness of oral probiotics for hepatectomised patients: a Meta-analysis[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2024, 33(3): 319–329.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202309011](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202309011).
- 88 Schwiertz A, Taras D, Schäfer K, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2010, 18(1): 190–195. DOI: [10.1038/oby.2009.167](https://doi.org/10.1038/oby.2009.167).
- 89 Vignozzi L, Morelli A, Sarchielli E, et al. Testosterone protects from metabolic syndrome-associated prostate inflammation: an experimental study in rabbit[J]. *J Endocrinol*, 2012, 212(1): 74–84. DOI: [10.1530/JOE-11-0289](https://doi.org/10.1530/JOE-11-0289).
- 90 Li Y, Shi B, Dong F, et al. Effects of inflammatory responses, apoptosis, and STAT3/NF- κ B- and Nrf2-mediated oxidative stress on benign prostatic hyperplasia induced by a high-fat diet[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(15): 5570–5578. DOI: [10.18632/aging.102138](https://doi.org/10.18632/aging.102138).
- 91 Piwowarski JP, Stanisławska I, Granica S. Dietary polyphenol and microbiota interactions in the context of prostate health[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2022, 1508(1): 54–77. DOI: [10.1111/nyas.14701](https://doi.org/10.1111/nyas.14701).

收稿日期: 2024 年 03 月 01 日 修回日期: 2024 年 04 月 03 日
本文编辑: 桂裕亮 曹越

引用本文: 王聪聪, 张洁, 郭梦梦, 等. 肠道菌群与良性前列腺增生的关系和潜在机制[J]. *医学新知*, 2024, 34(5): 582–592. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202404010](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202404010)
Wang CC, Zhang J, Guo MM, et al. Relationship and potential mechanisms between gut microbiota and benign prostatic hyperplasia[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2024, 34(5): 582–592. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202404010](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202404010)