

锌稳态在前列腺疾病中的作用及潜在机制



韩雨桐^{1, 2}, 樊九铭^{1, 2}, 王天堃^{1, 2}, 戚子昊^{1, 2}, 张圆圆², 侯俊清^{3, 4}

1. 河南大学医学院 (河南开封 475400)
2. 武汉大学中南医院循证与转化医学中心 (武汉 430071)
3. 中国融通医疗健康集团有限公司开封一五五医院泌尿外科 (河南开封 475400)
4. 河南省前列腺疾病预防与诊断工程研究中心 (河南开封 475400)

【摘要】 锌是人体内一种必需的微量元素, 参与人体多种重要的生理功能, 且在前列腺中高度富集。研究表明, 锌代谢紊乱可能与前列腺功能异常有关。深入探索前列腺疾病中锌稳态的调控机制及其动态变化, 对揭示前列腺疾病发生与进展机制, 并探索基于锌稳态的防治策略具有重要意义。本文总结了既往研究中关于人体内锌稳态的维持机制及关键调控因子, 并深入分析了锌在前列腺疾病发生、发展中的作用及可能的生物学机制。

【关键词】 锌; 锌稳态; 前列腺疾病; 前列腺癌; 良性前列腺增生

【中图分类号】 R 697+3; R737.25 **【文献标识码】** A

The role of zinc homeostasis in prostate diseases and potential mechanisms

HAN Yutong^{1,2}, FAN Jiuming^{1,2}, WANG Tiankun^{1,2}, QI Zihao^{1,2}, ZHANG Yuanyuan², HOU Junqing^{3,4}

1. School of Clinical Medicine, Henan University, Kaifeng 475400, Henan Province, China

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

3. Department of Urology, Kaifeng 155 Hospital, China Rong Tong Medical Healthcare Group Co. Ltd., Kaifeng 475400, Henan Province, China

4. Henan Engineering Research Center of Prostate Disease Prevention and Diagnosis, Kaifeng 475400, Henan Province, China

Corresponding authors: HOU Junqing, Email: hjq0418@sina.com; ZHANG Yuanyuan, Email: zhangyy_ph@163.com

【Abstract】 Zinc is an essential trace element in the human body, participating in various critical physiological functions and being highly concentrated in the prostate gland. Studies have shown that prostate diseases might be associated with zinc imbalance. Investigating the regulatory mechanisms and dynamic patterns of zinc homeostasis in prostate diseases holds significant importance for exploring the pathogenesis, progression mechanisms, and zinc homeostasis-based prevention and treatment strategies for prostate disorders. Building on a synthesis of previous evidence, this review elaborates on the maintenance processes and key regulatory factors of zinc homeostasis in the human body, and provides an in-depth analysis of zinc's role in the development and progression of prostate diseases, along with potential underlying biological mechanisms.

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202502119

基金项目: 河南省科技攻关项目 (252102310063、252102311056)

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

侯俊清, 博士, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: hjq0418@sina.com

【Keywords】Zinc; Zinc Homeostasis; Prostatic diseases; Prostate cancer; Benign prostatic hyperplasia

前列腺作为男性生殖器附件中最大的非成对实质性器官，其组织结构异常可引发前列腺炎、良性前列腺增生（benign prostatic hyperplasia, BPH）及前列腺癌（prostate cancer, PCa）等良、恶性疾病的发生。随着人口老龄化加剧，前列腺疾病发病及患病率明显上升，已成为威胁男性健康的重要问题。流行病学数据显示 BPH 呈现显著年龄依赖性，40 岁以上男性患病率超过 50%，70 岁后超过 80%；PCa 患病率在男性恶性肿瘤中位居第二，2022 年全球新发病例超 146 万例^[1-2]。前列腺相关的排尿困难、疼痛、尿路感染等症状对个体生命质量的影响以及恶性病变带来的生命预期降低，使得此类疾病的防治与管理具有重要意义。

锌是人体必需的第二大微量元素，具有抗炎、抗氧化及抗纤维化的功能，在机体代谢、免疫过程中发挥重要作用，与糖尿病、心血管疾病等众多慢性疾病有关。研究显示，锌作为关键金属元素，参与人体内约 3 000 种蛋白质的结合，约占蛋白质组总量的 10%，且超过 3% 的人类基因编码产物含有锌指结构域^[3]。Lowe 等^[4]发现锌缺乏可导致儿童生长发育迟缓以及成人的免疫功能下降。锌在前列腺内高度富集，外周区前列腺细胞中的锌浓度是血浆中的 100 倍以上^[5]。越来越多的研究证据显示锌与上述多种前列腺疾病有关，如 Ma 等^[6]发现锌可以通过细胞能量代谢调控 PCa 细胞的生长。雌激素相关受体 α 可通过抑制 PCa 干细胞内的锌铁转运蛋白（ZIP）1 降低细胞内 Zn^{2+} 浓度，解除 Zn^{2+} 对线粒体乌头酸酶的抑制，从而促进 PCa 干细胞的线粒体能量依赖性生长。本文旨在总结锌与前列腺疾病相关既往证据，阐述锌稳态在前列腺疾病发生、发展过程中的潜在机制，以期前列腺疾病的早期诊断与防治策略等提供理论支持。

1 锌在人体内的代谢

人体锌主要来源于日常饮食且存在种类特异性：猪、牛、羊等红肉是锌主要的食物来源，海鲜中锌含量也较高；植物性食物如水果和蔬菜的锌含量较少^[7]；豆类、坚果和谷物等虽含锌，但易与植酸盐形成植酸-锌络合物，降低锌的生物

利用率。当膳食锌摄入不足时，也可通过强化食品或营养制剂进行补充^[4]。

摄入的锌由小肠尤其是十二指肠和近端空肠部位吸收^[8]。在小肠刷状缘部位，锌离子通过小肠上皮细胞顶膜上的 ZIP 进入小肠上皮细胞，再由基底膜上的锌转运蛋白（zinc transporter, ZnT）进入肝门静脉到达肝脏^[9]。肝脏内锌离子可与不同配体结合成复合物如白蛋白、 α -2 巨球蛋白与转铁蛋白等，剩余锌离子进入体循环分布到全身的各个组织和器官^[10]。约 87% 的锌分布于人体骨骼肌与骨骼，约 8% 的锌存在于肝脏和皮肤中，1.5% 在血液中^[11]。前列腺中锌的总含量相对较低，仅有 0.06~0.08 g，但锌浓度远高于其他组织，可达到血浆中锌浓度的 100 倍以上^[3]。人体多余的锌可通过粪便、尿液或者头发、指甲、皮肤等附属物的脱落来进行排泄，维持体内锌稳态^[11]。

2 锌稳态

人体锌稳态可分为宏观和微观水平，由一系列锌相关转运蛋白调控维持，如溶质载体家族（solute carrier family, SLC）。SLC30（ZnT）家族负责“锌外流”，使多余锌离子从细胞质转运到胞外或者细胞内囊泡中，而 SLC39（ZIP）家族负责“锌内流”，将锌离子从细胞外或细胞器内转运到细胞质中，增加细胞质内的锌离子浓度。

宏观锌稳态指机体通过吸收、分布、代谢及排泄过程调节系统性锌平衡。当膳食锌摄入不足时，肠道通过 ZnT 的代偿性调节，动态适配锌吸收，关键蛋白包括定位于肠道绒毛细胞外侧膜的 ZIP5、ZIP14 与 ZnT1^[12-14]，肠上皮细胞顶膜的 ZIP4、ZIP8 以及 ZnT10 等^[15-17]。胰腺在锌稳态的维持中也发挥了重要作用，研究表明，胰腺中有 16 种 ZnT 和 ZIP，其中 ZnT1 在锌缺乏时呈表达下调趋势，由腺泡细胞胞质转移至质膜^[18-19]。Wang 等^[20]研究表明胰腺 SLC39A5 可通过 SIRT1 介导的 PGC-1 α 激活，诱导 GLUT2 表达并促进锌内流以维持胰岛素分泌功能，可能是糖尿病的治疗靶点。锌缺乏时，粪便、尿液中锌的排泄会迅速减少，骨髓、肝脏等组织和器官促进锌分泌到血液循环中^[10]。部分特殊食物成分（谷

物和豆类中的植酸盐)或炎症性肠病、腹泻等疾病状态亦会降低对锌的肠道利用度,影响系统锌平衡^[21]。

微观锌稳态指细胞内锌动态平衡。细胞内锌以固定锌(与金属蛋白或金属酶牢固结合,具有不反应性)、不稳定锌和游离锌(浓度极低,5pM~1nM)等形式存在。不稳定锌多为锌离子与金属硫蛋白(metallothioneins, MTs)或其他低分子量配体(氨基酸、小分子肽)等结合形成的松散结构,具有可交换性和反应性,并且受 ZIP 和 ZnT 等调控,是细胞内锌稳态的重要参与者^[3]。

由此可见,细胞可通过移动不稳定锌和游离锌以及 ZnT 的运转等多种途径来维持细胞内外锌离子浓度的动态平衡,是系统锌稳态的基础,后者又通过机体对锌的吸收和排泄来调控细胞中的微观锌稳态^[10]。

3 锌相关蛋白

配体结合是锌发挥生物学功能的主要形式。锌可与含硫、氮、氧氨基酸残基以及核苷酸等有机配体进行催化性配位结合,从而作为氧化还原酶、水解酶、转移酶等酶的辅因子直接参与催化反应^[22];也可通过配位键维持蛋白质如 MTs、锌指蛋白(zinc finger protein, ZNF)等的三维结构(结构性配位),与 ZnT 以及 ZIP 一起精密调控锌稳态,参与基因表达调控等功能^[23]。

MT 广泛分布于细胞质、核及细胞器(如线粒体、溶酶体),其家族含 MT1、MT2 等至少 11 个亚型,各亚型均由 61~68 个氨基酸构成单链多肽,含 20 个半胱氨酸残基,其顺序为 Cys-Xn-Cys(“X”代表任何非半胱氨酸的氨基酸),通过 α 、 β 双结构域协同结合锌离子。其中 β 结构域富集 Cys、赖氨酸与精氨酸残基,形成硫醇簇实现锌的动态捕获与释放^[24]。人类基因组中共编码 14 种 ZIP,可分为 I(ZIP9)、II(ZIP1、2 和 3)、LIV-1(ZIP4、5、6、7、8、10、12、13 和 14)和 gzfA(包括 ZIP11)等不同亚家族^[3]。ZnT 负责锌从胞质到胞外的逆向转运,包含 ZnT1-10 多个成员,具有典型的 ZnT 阳离子扩散促进子家族的拓扑结构,包括六个保守的跨膜结构域(transmembrane domain, TMD),其中 TM IV 和 V 之间富含组氨酸的 Zn²⁺ 结合区^[25]。

既往研究显示 ZIP1-4 以及 ZIP9 均与前列

腺疾病有关。以 ZIP1 为例,该蛋白主要定位于前列腺细胞的基底外侧膜区域,在正常前列腺及良性增生上皮组织均表达,可介导 Zn²⁺ 从血液循环向胞内的主动运输,生理状态下其核心启动子受转录因子与环磷酸腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)的正向调控;前列腺癌变后,Ras/Raf/MAPK 通路异常活化触发 ERK 依赖性 Ras 反应元件结合蛋白 1 上调,竞争性占据 ZIP1 启动子区域,拮抗 SP1/CREB 的转录激活功能,导致 ZIP1 的表达失调,ZIP1 蛋白水平显著降低,PCa 细胞丧失锌离子富集能力^[26]。在 ZnT 家族中,ZnT4 与 PCa 的发展密切相关,研究发现转录因子 HOXB13 通过上调 ZnT4 介导 PCa 细胞内锌离子外流,降低核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)抑制剂的稳定性进而激活 NF- κ B 信号通路,驱动肿瘤侵袭转移^[27]。在 MT 家族中,MT1h、MT2、MT3 等均与前列腺疾病有关,如 MT1h 结合常染色质组蛋白甲基转移酶 1,增强其催化 H3K9me2 的活性,进而沉默 MMP9、Cyclin D1 等促癌基因,抑制 PCa 细胞增殖、迁移以及侵袭^[28]。

ZNF 是真核生物中广泛存在的转录因子,其经典 C2H2 结构由 Cys-His-X-Cys 序列与锌离子配位形成“锌结合结构域”,包含 α 螺旋和 β 片段构成的“手指”状构象,可特异性结合 DNA、RNA 或蛋白质,调控基因表达,在细胞分化、胚胎发育及肿瘤生长中起关键作用^[29]。近年来,ZNF 与前列腺疾病的研究逐渐成为焦点,如 Myc 相关锌指蛋白(MAZ)通过 KRas/RalGEFs 信号促进 PCa 骨转移^[30-31]。Jiang 等^[32]报告了 PCa 组织中 MAZ 和 ZNF217 的共上调与铁转运蛋白表达间的负相关联系。Xu 等^[33]发现 ZNF403 可抑制 PCa 细胞增殖、迁移与侵袭,发挥肿瘤抑制作用。表 1 系统总结了调控 PCa 以及 BPH 发生发展的锌相关蛋白的功能^[34-42]。

4 锌与前列腺疾病

前列腺是男性生殖系统中锌浓度最高的腺体组织,为精液提供了必需的锌元素^[43],研究发现锌代谢异常与前列腺疾病相关^[44]。

4.1 锌与前列腺疾病的流行病学证据

多项流行病学研究表明锌可能与 PCa 发生及

表1 前列腺疾病中的锌相关蛋白
Table 1. Zinc-related proteins in prostate diseases

蛋白名	功能	疾病	改变趋势
锌铁转运蛋白（ZIP）			
锌铁转运蛋白1（ZIP1）	维持正常外周区前列腺上皮细胞的高锌水平	PCa	下调 ^[34]
锌铁转运蛋白2（ZIP2）	从前列腺液中主动摄取并保留锌	PCa	下调 ^[35]
锌铁转运蛋白3（ZIP3）	从前列腺液中主动摄取并保留锌		
锌铁转运蛋白4（ZIP4）	通过调控转录因子CREB和ZEB1促进前列腺细胞癌变	PCa	上调 ^[3]
锌铁转运蛋白9（ZIP9）	介导睾酮诱导的PCa细胞凋亡	PCa	上调 ^[36]
锌转运蛋白（ZnT）			
锌转运蛋白4（ZnT4）	参与PCa细胞中高尔基体与分泌囊泡中Zn ²⁺ 的隔离与转运	PCa	下调 ^[37]
金属硫蛋白（MT）			
金属硫蛋白1h（MT1h）	参与维持正常前列腺细胞的金属稳态和抗氧化功能	PCa	下调 ^[3, 38]
金属硫蛋白2（MT2）	参与维持正常前列腺细胞的金属稳态和抗氧化功能	PCa	下调 ^[3, 38]
金属硫蛋白3（MT3）	参与维持正常前列腺细胞的金属稳态和抗氧化功能	BPH	上调 ^[3]
锌指蛋白（ZNF）			
锌指蛋白217（ZNF217）	抑制铁转运蛋白表达，导致细胞内铁蓄积并促进PCa细胞增殖	PCa	上调 ^[32]
锌指蛋白403（ZNF403）	调控细胞增殖、集落形成、迁移和侵袭性	PCa	下调 ^[33]
Myc相关锌指蛋白（MAZ）	促进 PCa 细胞侵袭、迁移与骨转移	PCa	上调 ^[30]
Kruppel样因子6（KLF6）	肿瘤抑制因子、脂肪生成、芳烃受体生成、激活转录	PCa	下调 ^[39]
Kruppel样因子10（KLF10）	调控细胞的增殖与凋亡	PCa	下调 ^[40]
同源盒蛋白Nkx-3.1（NKX3-1）	转录抑制因子、参与前列腺腺上皮的增殖和导管形成、控制前列腺癌变的抑癌因子	PCa	下调 ^[41]
斑点型POZ蛋白（SPOP）	促进PCa细胞中的泛素化和降解	PCa	下调 ^[42]

注：PCa.前列腺癌；BPH.良性前列腺增生。

进展结局有关。Zhao 等^[45] 在一项系统评价 /Meta 分析中报告了血清锌与 PCa 的负向关联；Amadi 等^[46] 同样在老年人群中检测到 PCa 患者的锌缺乏比健康者更显著。Pietrzak 等^[47] 开展的前瞻性队列研究不仅发现高水平锌可显著延长 PCa 患者生存期 [HR=4.11, 95%CI (1.93, 8.74)]，还探测到硒 - 锌联合对改善患者生存预后的协同效应。此外，锌在慢性前列腺炎治疗中亦有显著疗效，如 Goodarzi 等^[48] 通过双盲随机对照试验证明了硫酸锌胶囊服用组前列腺炎症状积分指数显著降低，症状明显减轻。

锌与 BPH 间的关联尚存争议。一项病例对照研究发现，锌摄入量增加可能升高 BPH 风险^[49]，然而，南瓜籽中的锌对 BPH 具有保护作用，可减轻 BPH 症状^[50]。提示在 BPH 的发生及进展过程中，锌可能具有双重作用。

4.2 锌与前列腺疾病潜在机制

4.2.1 代谢重编程

前列腺由中央带、外周带和移行带三个腺区组成。外周带约占总腺体体积的 70%，该区域腺泡上皮细胞富集到的锌离子可作为 m- 乌头酸酶的特异性竞争性抑制剂，抑制柠檬酸盐与其结合

从而阻断柠檬酸盐向异柠檬酸盐的转化，使得前列腺上皮细胞成为“柠檬酸盐产生细胞”。PCa 组织中锌离子含量明显降低可解除 m- 乌头酸酶的抑制作用，柠檬酸盐正常进入三羧酸循环实现完全氧化，实现高效的能量代谢^[51-52]。这种代谢重编程为 PCa 细胞的增殖和存活提供了能量优势，也成为 PCa 的重要代谢特征之一。

Zhang 等^[53] 研究发现 PCa 细胞中的线粒体呼吸链复合物 II 琥珀酸脱氢酶（succinate dehydrogenase, SDH）可增强琥珀酸氧化过程，促进电子传递链中活性氧（reactive oxygen species, ROS）的过量生成，激活下游促增殖和抗凋亡信号通路（如 NF-κB 与 PI3K/AKT），诱发 PCa 恶性表型，高浓度锌离子能够通过竞争性抑制 m- 乌头酸酶的活性间接抑制 SDH，阻断琥珀酸氧化过程，从而减少 ROS 生成并抑制相关信号通路的激活，这一发现揭示了 SDH 在 PCa 中的新机制。值得注意的是，锌长期慢性过量暴露与细胞侵袭性具有正向关联，如 Navratil 等^[54] 将 PCa 细胞长期暴露于高锌环境后，检测到 ATP 生成、线粒体数量增加，波形蛋白重塑并使 E- 钙黏蛋白表达上调，促进 PCa 细胞向侵袭性表型转

化。提示锌与 PCa 间的关联可能有其他机制,且在探索相关机制时,需考虑富锌环境暴露的时长、浓度等因素的影响。

4.2.2 性激素稳态

激素稳态对维持前列腺发育及功能具有重要作用,其中雄激素受体 (androgen receptor, AR) 信号通路具有重要意义。生理状态下,AR 在细胞质中与睾酮或双氢睾酮 (dihydrotestosterone, DHT) 结合后,易位至细胞核,与 DNA 上的雄激素反应元件 (androgen response element, ARE) 结合,激活或抑制下游基因的表达。既往研究显示 Zn^{2+} 与 AR 受体通路密切相关且具有双重性。一方面,锌可作为 5 α -还原酶的辅因子维持其催化活性,促进睾酮转化为活性更强的 DHT^[55],当锌缺乏时,5 α -还原酶活性下降,睾酮向雌二醇转化增加,间接下调 AR 信号通路的配体依赖性激活;另一方面,锌可与半胱氨酸残基配位形成稳定的锌指结构,确保 AR 能够正确识别并结合靶基因启动子区域的 ARE^[56],还可通过抑制 AR 与前列腺特异性抗原 (prostate specific antigen, PSA) 的信号传导^[57],影响 AR 与 ARE 结合,最终影响细胞的分化、增殖与迁移^[58]。

此外,锌相关转运蛋白在性激素平衡中亦发挥了关键作用。Shi 等^[59]报道了斑点型 POZ 蛋白利用其锌指结构域调控 17 β -羟基类固醇脱氢酶 4 的泛素化降解,促进 PCa 细胞内雄激素生成和细胞增殖。亦有前列腺相关研究观察到 ZIP/ZnT 蛋白与性激素间的关联:用睾酮与催乳素处理 PCa 细胞时,ZIP1 表达和锌摄取水平显著上升^[60]。Zhang 等^[61]发现 ZnT8 的基因沉默或敲除显著抑制了 Leydig 细胞中孕激素和睾酮的刺激生成。而 Leydig 细胞是睾丸中分泌睾酮的细胞,睾酮调控前列腺细胞的生长,二者通过激素信号紧密关联^[62]。上述研究表明 ZnT 通过调控性激素和睾酮分泌等机制影响前列腺疾病的发生与发展。

4.2.3 氧化应激与炎症

氧化应激触发炎症通路激活,炎症反应中免疫细胞生成 ROS 加重氧化损伤,共同促进慢性病发展^[63]。Xue 等^[64]发现锌与锌依赖性金属蛋白 p53 均能使 ROS 增加,致使乌头酸酶活性降低、线粒体功能障碍,引发 PCa 细胞凋亡。Hacioglu 等^[65]研究表明 $ZnSO_4$ 可通过增强 PCa 细胞氧化应激水平,上调 TNF- α 和 IL-6 等促炎因子的表达,

抑制 PCa 细胞增殖。一些基于锌的新兴材料在前列腺疾病治疗领域也取得了一定成果,Ge 等^[66]开发的锌离子水凝胶交联缓释系统有效降低了 BPH 小鼠模型中的氧化应激水平,实现前列腺微环境重编程和 BPH 治疗;氧化锌纳米颗粒可通过破坏 PCa 细胞线粒体功能导致 ROS 积累,抑制抗氧化酶活性,加剧氧化应激,并诱导脂质过氧化与膜损伤,最终引发 PCa 细胞的程序性死亡^[67]。

前列腺疾病的发生与慢性炎症微环境亦密切相关。锌原卟啉可以逆转丁酸钠对小鼠氧化应激、炎性小体活化与 IL-1 β 表达的抑制作用,参与自身免疫性前列腺炎的病理进展^[68]。Li 等^[69]的实验数据则证明肥胖大鼠前列腺上皮细胞呈炎症性改变,并伴随 ZIP6、ZIP10 表达升高及 ZnT3 表达降低,而补锌可以抑制 JAK1/STAT3 信号,促进前列腺上皮细胞凋亡,改善前列腺组织的病理损伤。

4.2.4 其他

细胞增殖、凋亡、周期以及缺氧微环境等其他机制也可能在前列腺疾病的发生发展中发挥作用,且锌在其中具有重要意义。如 Yan 等^[70]证实锌可降低 BPH-1 细胞中 Bcl-2/BAX 比值,抑制 NF- κ B 活性和 p65 蛋白表达,减少细胞数量和活力,促进细胞凋亡,调控前列腺上皮稳态。Ma 等^[71]发现锌通过诱导 TR3 蛋白从细胞核易位至线粒体,直接破坏线粒体膜电位并触发细胞色素 c 释放至胞质溶胶,从而促进 PCa 细胞凋亡。值得注意的是,锌能够通过上调 Smad2/4-PIAS1 复合物激活 *p21WAF1/Cip1* 基因,促进 Smad4 核转位与 p21 启动子结合进而诱导前列腺癌细胞凋亡^[72]。Nardinocchi 团队^[73]通过研究低氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 稳定性及下游信号网络与锌的关系,证实了锌可协同低氧微环境促进前列腺疾病进展,具体表现为锌诱导 HIF-1 α 蛋白酶体降解,抑制 HIF-1 α 募集到 VEGF 启动子,降低 PCa 细胞的侵袭性代谢异常。上述研究证实,锌通过调控凋亡相关通路及缺氧信号,调控前列腺疾病进程,其抑制作用具有微环境依赖性。

5 临床应用

锌稳态在前列腺疾病临床诊疗过程中具有潜在应用价值。一项队列研究发现 ZNF397 (锌

相关蛋白)表达水平与 AR 靶向治疗转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)患者的无进展生存期显著正相关,ZNF397 低表达量者更易产生耐药性,提示在 mCRPC 患者的预后管理中可能需要重点关注锌相关蛋白的改变^[74-75]。然而,以膳食和锌补充剂为核心的前列腺干预效果似乎并不明显。Zhang 等^[76]基于 51 529 名男性卫生专业人员的分析表明,长期或高剂量补锌(> 75 mg/d 或 ≥ 15 年)可能增加致死性和侵袭性 PCa 发生风险,但使用低剂量(1~24 mg/d)锌补充剂却可降低非转移性 PCa 风险^[77];然而使用锌补充剂对摄入足量锌饮食的受试者的血清睾酮水平和睾酮代谢无显著影响^[78]。与此同时,锌联合治疗对 BPH 症状有改善作用,如黄豆苷元异构酶与锌的组合可以减轻 BPH 患者症状,改善其生活质量^[79]。

随着学科间交叉的不断深入,利用新材料与锌离子的协同效应治疗前列腺疾病可能成为未来的主要研究方向。Yuan 等^[80]利用金属结合剂与 Zn²⁺ 特异性结合,实现前列腺锌浓度的监测与 PCa 的特异性诊断。也有研究发现基于锌离子构建纳米药物系统,或与经典抗肿瘤药物(如紫杉醇)联合使用,可实现抗 PCa 作用^[81]。Tao 等^[82]则发现一种新型叉状肽可在生理浓度 Zn²⁺ 下形成水凝胶,实现前列腺组织特异性原位自组装,负载多西他赛用于 PCa 治疗,并有效缓解癌痛。锌在前列腺疾病治疗中的临床应用需结合个体化剂量调整、实时监测关键锌代谢指标,并通过开发新型锌靶向递送技术提升疗效精准性,以平衡治疗获益与潜在致病风险,推动精准诊疗发展。

6 结语

本文探讨了锌稳态在前列腺疾病中的重要作用。前列腺是人体内锌浓度最高的器官之一,锌稳态失衡与 PCa 与 BPH 等疾病的发展密切相关。细胞代谢重编程及线粒体功能稳态、激素稳态、氧化应激与炎症等多种作用机制可能参与前列腺疾病的锌相关调控。人群应用过程中基于锌调控的诊疗效果存在不一致性,可能与锌的暴露时间、浓度及方式等有关,有待进一步探索与验证。同时,未来在新材料的开发过程中,聚焦锌稳态失衡在上皮间质转化及缺氧微环境中的作用,可能有助于实现精准干预。同时也需要跨学科协作,

推动锌在前列腺疾病中的代谢调控从基础研究向临床应用的跨越。

伦理声明:不适用

作者贡献:文献检索和论文撰写:韩雨桐;文献筛选与归纳:樊九铭;论文修订与校对:王天堃;表格整理:戚子昊;论文框架设定:张圆圆;论文审定:侯俊清

数据获取:不适用

利益冲突声明:无

致谢:不适用

参考文献

- 1 Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263. DOI: [10.3322/caac.21834](https://doi.org/10.3322/caac.21834).
- 2 Liu J, Dong L, Zhu Y, et al. Prostate cancer treatment-China's perspective[J]. Cancer Lett, 2022, 550: 215927. DOI: [10.1016/j.canlet.2022.215927](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2022.215927).
- 3 Chen B, Yu P, Chan WN, et al. Cellular zinc metabolism and zinc signaling: from biological functions to diseases and therapeutic targets[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 6. DOI: [10.1038/s41392-023-01679-y](https://doi.org/10.1038/s41392-023-01679-y).
- 4 Lowe NM, Gupta S. Food fortification programmes and zinc deficiency[J]. Nat Food, 2024, 5(7): 546-547. DOI: [10.1038/s43016-024-01003-z](https://doi.org/10.1038/s43016-024-01003-z).
- 5 Vallee BL, Falchuk KH. The biochemical basis of zinc physiology[J]. Physiol Rev, 1993, 73(1): 79-118. DOI: [10.1152/physrev.1993.73.1.79](https://doi.org/10.1152/physrev.1993.73.1.79).
- 6 Ma T, Xie W, Xu Z, et al. Estrogen-related receptor alpha (ERRα) controls the stemness and cellular energetics of prostate cancer cells via its direct regulation of citrate metabolism and zinc transportation[J]. Cell Death Dis, 2025, 16(1): 154. DOI: [10.1038/s41419-025-07460-z](https://doi.org/10.1038/s41419-025-07460-z).
- 7 Kiouri DP, Chasapis CT, Mavromoustakos T, et al. Zinc and its binding proteins: essential roles and therapeutic potential[J]. Arch Toxicol, 2025, 99(1): 23-41. DOI: [10.1007/s00204-024-03891-3](https://doi.org/10.1007/s00204-024-03891-3).
- 8 Cragg RA, Phillips SR, Piper JM, et al. Homeostatic regulation of zinc transporters in the human small intestine by dietary zinc supplementation[J]. Gut, 2005, 54(4): 469-478. DOI: [10.1136/gut.2004.041962](https://doi.org/10.1136/gut.2004.041962).
- 9 Krebs NF. Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract[J]. J Nutr, 2000, 130(5S Suppl): 1374s-1377s. DOI: [10.1093/jn/130.5.1374S](https://doi.org/10.1093/jn/130.5.1374S).
- 10 Stiles LI, Ferrao K, Mehta KJ. Role of zinc in health and disease[J]. Clin Exp Med, 2024, 24(1): 38. DOI: [10.1007/s10238-024-01302-6](https://doi.org/10.1007/s10238-024-01302-6).
- 11 Maares M, Haase H. A guide to human zinc absorption: general

- overview and recent advances of in vitro intestinal models[J]. *Nutrients*, 2020, 12(3): 762. DOI: [10.3390/nu12030762](https://doi.org/10.3390/nu12030762).
- 12 Wang F, Kim BE, Petris MJ, et al. The mammalian Zip5 protein is a zinc transporter that localizes to the basolateral surface of polarized cells[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(49): 51433–51441. DOI: [10.1074/jbc.M408361200](https://doi.org/10.1074/jbc.M408361200).
 - 13 Girijashanker K, He L, Soleimani M, et al. Slc39a14 gene encodes ZIP14, a metal/bicarbonate symporter: similarities to the ZIP8 transporter[J]. *Mol Pharmacol*, 2008, 73(5): 1413–1423. DOI: [10.1124/mol.107.043588](https://doi.org/10.1124/mol.107.043588).
 - 14 McMahon RJ, Cousins RJ. Mammalian zinc transporters[J]. *J Nutr*, 1998, 128(4): 667–670. DOI: [10.1093/jn/128.4.667](https://doi.org/10.1093/jn/128.4.667).
 - 15 Geiser J, Venken KJ, De Lisle RC, et al. A mouse model of acrodermatitis enteropathica: loss of intestine zinc transporter ZIP4 (Slc39a4) disrupts the stem cell niche and intestine integrity[J]. *PLoS Genet*, 2012, 8(6): e1002766. DOI: [10.1371/journal.pgen.1002766](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002766).
 - 16 He L, Girijashanker K, Dalton TP, et al. ZIP8, member of the solute-carrier-39 (SLC39) metal-transporter family: characterization of transporter properties[J]. *Mol Pharmacol*, 2006, 70(1): 171–180. DOI: [10.1124/mol.106.024521](https://doi.org/10.1124/mol.106.024521).
 - 17 Bosomworth HJ, Thornton JK, Coneyworth LJ, et al. Efflux function, tissue-specific expression and intracellular trafficking of the Zn transporter ZnT10 indicate roles in adult Zn homeostasis[J]. *Metallomics*, 2012, 4(8): 771–779. DOI: [10.1039/c2mt20088k](https://doi.org/10.1039/c2mt20088k).
 - 18 Kambe T, Tsuji T, Hashimoto A, et al. The physiological, biochemical, and molecular roles of zinc transporters in zinc homeostasis and metabolism[J]. *Physiol Rev*, 2015, 95(3): 749–784. DOI: [10.1152/physrev.00035.2014](https://doi.org/10.1152/physrev.00035.2014).
 - 19 Liuzzi JP, Bobo JA, Lichten LA, et al. Responsive transporter genes within the murine intestinal-pancreatic axis form a basis of zinc homeostasis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(40): 14355–14360. DOI: [10.1073/pnas.0406216101](https://doi.org/10.1073/pnas.0406216101).
 - 20 Wang X, Gao H, Wu W, et al. The zinc transporter Slc39a5 controls glucose sensing and insulin secretion in pancreatic β -cells via Sirt1- and Pgc-1 α -mediated regulation of Glut2[J]. *Protein Cell*, 2019, 10(6): 436–449. DOI: [10.1007/s13238-018-0580-1](https://doi.org/10.1007/s13238-018-0580-1).
 - 21 Trumbo P, Yates AA, Schlicker S, et al. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc[J]. *J Am Diet Assoc*, 2001, 101(3): 294–301. DOI: [10.1016/S0002-8223\(01\)00078-5](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(01)00078-5).
 - 22 Costa MI, Sarmiento-Ribeiro AB, Gonçalves AC. Zinc: from biological functions to therapeutic potential[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4822. DOI: [10.3390/ijms24054822](https://doi.org/10.3390/ijms24054822).
 - 23 Li X, Han M, Zhang H, et al. Structures and biological functions of zinc finger proteins and their roles in hepatocellular carcinoma[J]. *Biomark Res*, 2022, 10(1): 2. DOI: [10.1186/s40364-021-00345-1](https://doi.org/10.1186/s40364-021-00345-1).
 - 24 Pinter TB, Stillman MJ. Putting the pieces into place: properties of intact zinc metallothionein 1A determined from interaction of its isolated domains with carbonic anhydrase[J]. *Biochem J*, 2015, 471(3): 347–356. DOI: [10.1042/bj20150676](https://doi.org/10.1042/bj20150676).
 - 25 Yin S, Duan M, Fang B, et al. Zinc homeostasis and regulation: Zinc transmembrane transport through transporters[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2023, 63(25): 7627–7237. DOI: [10.1080/10408398.2022.2048292](https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2048292).
 - 26 Gioeli D. Signal transduction in prostate cancer progression[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2005, 108(4): 293–308. DOI: [10.1042/cs20040329](https://doi.org/10.1042/cs20040329).
 - 27 Kim YR, Kim IJ, Kang TW, et al. HOXB13 downregulates intracellular zinc and increases NF- κ B signaling to promote prostate cancer metastasis[J]. *Oncogene*, 2014, 33(37): 4558–4567. DOI: [10.1038/onc.2013.404](https://doi.org/10.1038/onc.2013.404).
 - 28 Han YC, Zheng ZL, Zuo ZH, et al. Metallothionein 1 h tumour suppressor activity in prostate cancer is mediated by euchromatin methyltransferase 1[J]. *J Pathol*, 2013, 230(2): 184–193. DOI: [10.1002/path.4169](https://doi.org/10.1002/path.4169).
 - 29 Zuo Z, Billings T, Walker M, et al. On the dependent recognition of some long zinc finger proteins[J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(11): 5364–5376. DOI: [10.1093/nar/gkad207](https://doi.org/10.1093/nar/gkad207).
 - 30 Yang Q, Lang C, Wu Z, et al. MAZ promotes prostate cancer bone metastasis through transcriptionally activating the KRas-dependent RalGEFs pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 391. DOI: [10.1186/s13046-019-1374-x](https://doi.org/10.1186/s13046-019-1374-x).
 - 31 Zheng C, Wu H, Jin S, et al. Roles of Myc-associated zinc finger protein in malignant tumors[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2022, 18(6): 506–514. DOI: [10.1111/ajco.13748](https://doi.org/10.1111/ajco.13748).
 - 32 Jiang X, Zhang C, Qi S, et al. Elevated expression of ZNF217 promotes prostate cancer growth by restraining ferroportin-conducted iron egress[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(51): 84893–84906. DOI: [10.18632/oncotarget.12753](https://doi.org/10.18632/oncotarget.12753).
 - 33 Xu X, Zhu Z, Xu Y, et al. Effects of zinc finger protein 403 on the proliferation, migration and invasion abilities of prostate cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(6): 2455–2464. DOI: [10.3892/or.2020.7786](https://doi.org/10.3892/or.2020.7786).
 - 34 Franklin RB, Feng P, Milon B, et al. hZIP1 zinc uptake transporter down regulation and zinc depletion in prostate cancer[J]. *Mol Cancer*, 2005, 4: 32. DOI: [10.1186/1476-4598-4-32](https://doi.org/10.1186/1476-4598-4-32).
 - 35 Desouki MM, Geradts J, Milon B, et al. hZip2 and hZip3 zinc transporters are down regulated in human prostate adenocarcinomatous glands[J]. *Mol Cancer*, 2007, 6: 37. DOI: [10.1186/1476-4598-6-37](https://doi.org/10.1186/1476-4598-6-37).
 - 36 Thomas P, Pang Y, Dong J, et al. Identification and characterization of membrane androgen receptors in the ZIP9 zinc transporter subfamily: II. role of human ZIP9 in testosterone-induced prostate and breast cancer cell apoptosis[J]. *Endocrinology*, 2014, 155(11): 4250–4265. DOI: [10.1210/en.2014-1201](https://doi.org/10.1210/en.2014-1201).
 - 37 Henshall SM, Afar DE, Rasiah KK, et al. Expression of the zinc transporter ZnT4 is decreased in the progression from early prostate disease to invasive prostate cancer[J]. *Oncogene*, 2003, 22(38): 6005–6012. DOI: [10.1038/sj.onc.1206797](https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206797).
 - 38 Wei H, Desouki MM, Lin S, et al. Differential expression of metallothioneins (MTs) 1, 2, and 3 in response to zinc treatment

- in human prostate normal and malignant cells and tissues[J]. *Mol Cancer*, 2008, 77. DOI: [10.1186/1476-4598-7-7](#).
- 39 Difeo A, Martignetti JA, Narla G. The role of KLF6 and its splice variants in cancer therapy[J]. *Drug Resist Updat*, 2009, 12(1-2): 1-7. DOI: [10.1016/j.drug.2008.11.001](#).
- 40 Subramaniam M, Hawse JR, Rajamannan NM, et al. Functional role of KLF10 in multiple disease processes[J]. *Biofactors*, 2010, 36(1): 8-18. DOI: [10.1002/biof.67](#).
- 41 Antao AM, Ramakrishna S, Kim KS. The role of Nkx3.1 in cancers and stemness[J]. *Int J Stem Cells*, 2021, 14(2): 168-179. DOI: [10.15283/ijsc20121](#).
- 42 Song Y, Xu Y, Pan C, et al. The emerging role of SPOP protein in tumorigenesis and cancer therapy[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 2. DOI: [10.1186/s12943-019-1124-x](#).
- 43 Vickram S, Rohini K, Srinivasan S, et al. Role of zinc (Zn) in human reproduction: a journey from initial spermatogenesis to childbirth[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 2188. DOI: [10.3390/ijms22042188](#).
- 44 Chasapis CT, Ntoupa PA, Spiliopoulou CA, et al. Recent aspects of the effects of zinc on human health[J]. *Arch Toxicol*, 2020, 94(5): 1443-1460. DOI: [10.1007/s00204-020-02702-9](#).
- 45 Zhao J, Wu Q, Hu X, et al. Comparative study of serum zinc concentrations in benign and malignant prostate disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 25778. DOI: [10.1038/srep28606](#).
- 46 Amadi C, Aleme BM. The prevalence of zinc deficiency among men with and without prostate cancer in port harcourt, nigeria[J]. *Nutr Cancer*, 2020, 72(6): 1018-1025. DOI: [10.1080/01635581.2019.1664600](#).
- 47 Pietrzak S, Marciniak W, Derkacz R, et al. Correlation between selenium and zinc levels and survival among prostate cancer patients[J]. *Nutrients*, 2024, 16(4): 527. DOI: [10.3390/nu16040527](#).
- 48 Goodarzi D, Cyrus A, Baghinia MR, et al. The efficacy of zinc for treatment of chronic prostatitis[J]. *Acta Med Indones*, 2013, 45(4): 259-264. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24448329/>
- 49 Tavani A, Longoni E, Bosetti C, et al. Intake of selected micronutrients and the risk of surgically treated benign prostatic hyperplasia: a case-control study from Italy[J]. *Eur Urol*, 2006, 50(3): 549-554. DOI: [10.1016/j.eururo.2005.11.027](#).
- 50 Stewart KL, Lephart ED. Overview of BPH: symptom relief with dietary polyphenols, vitamins and phytochemicals by nutraceutical supplements with implications to the prostate microbiome[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5486. DOI: [10.3390/ijms24065486](#).
- 51 Fontana F, Anselmi M, Limonta P. Unraveling the peculiar features of mitochondrial metabolism and dynamics in prostate cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(4): 1192. DOI: [10.3390/cancers15041192](#).
- 52 Liu BH, Xu CZ, Liu Y, et al. Mitochondrial quality control in human health and disease[J]. *Mil Med Res*, 2024, 11(1): 32. DOI: [10.1186/s40779-024-00536-5](#).
- 53 Zhang A, Gupte AA, Chatterjee S, et al. Enhanced succinate oxidation with mitochondrial complex II reactive oxygen species generation in human prostate cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(20): 12168. DOI: [10.3390/ijms232012168](#).
- 54 Navratil J, Kratochvilova M, Raudenska M, et al. Long-term zinc treatment alters the mechanical properties and metabolism of prostate cancer cells[J]. *Cancer Cell Int*, 2024, 24(1): 313. DOI: [10.1186/s12935-024-03495-y](#).
- 55 Om AS, Chung KW. Dietary zinc deficiency alters 5 alpha-reduction and aromatization of testosterone and androgen and estrogen receptors in rat liver[J]. *J Nutr*, 1996, 126(4): 842-848. DOI: [10.1093/jn/126.4.842](#).
- 56 Heinlein CA, Chang C. Androgen receptor (AR) coregulators: an overview[J]. *Endocr Rev*, 2002, 23(2): 175-200. DOI: [10.1210/edrv.23.2.0460](#).
- 57 To PK, Do MH, Cho YS, et al. Zinc inhibits expression of androgen receptor to suppress growth of prostate cancer cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 3062. DOI: [10.3390/ijms19103062](#).
- 58 Knudsen KE, Penning TM. Partners in crime: deregulation of AR activity and androgen synthesis in prostate cancer[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2010, 21(5): 315-324. DOI: [10.1016/j.tem.2010.01.002](#).
- 59 Shi L, Yan Y, He Y, et al. Mutated SPOP E3 ligase promotes 17βHSD4 protein degradation to drive androgenesis and prostate cancer progression[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(13): 3593-3606. DOI: [10.1158/0008-5472.Can-20-3258](#).
- 60 Costello LC, Liu Y, Zou J, et al. Evidence for a zinc uptake transporter in human prostate cancer cells which is regulated by prolactin and testosterone[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(25): 17499-17504. DOI: [10.1074/jbc.274.25.17499](#).
- 61 Zhang X, Guan T, Yang B, et al. A novel role for zinc transporter 8 in the facilitation of zinc accumulation and regulation of testosterone synthesis in Leydig cells of human and mouse testicles[J]. *Metabolism*, 2018, 8840-8850. DOI: [10.1016/j.metabol.2018.09.002](#).
- 62 Marín De Jesús S, Viguera-Villaseñor RM, Cortés-Barberena E, et al. Zinc and its impact on the function of the testicle and epididymis[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(16). DOI: [10.3390/ijms25168991](#).
- 63 Nathan C, Cunningham-Bussell A. Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(5): 349-361. DOI: [10.1038/nri3423](#).
- 64 Xue YN, Liu YN, Su J, et al. Zinc cooperates with p53 to inhibit the activity of mitochondrial aconitase through reactive oxygen species accumulation[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(5): 2462-2473. DOI: [10.1002/cam4.2130](#).
- 65 Hacioglu C, Kacar S, Kar F, et al. Concentration-dependent effects of zinc sulfate on DU-145 human prostate cancer cell line: oxidative, apoptotic, inflammatory, and morphological analyzes[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2020, 195(2): 436-444. DOI: [10.1007/s12011-019-01879-0](#).
- 66 Ge J, Fang C, Tan H, et al. Endogenous zinc-ion-triggered in situ gelation enables zn capture to reprogram benign hyperplastic

- prostate microenvironment and shrink prostate[J]. *Adv Mater*, 2024, 36(11): e2307796. DOI: [10.1002/adma.202307796](https://doi.org/10.1002/adma.202307796).
- 67 Motafeghi F, Mortazavi P, Shokrzadeh M. Anticancer activity of zinc oxide nanoparticles on prostate and colon cancer cell line[J]. *Toxicol Res (Camb)*, 2024, 13(1): tfad127. DOI: [10.1093/toxres/tfad127](https://doi.org/10.1093/toxres/tfad127).
- 68 Hua X, Zhang J, Chen J, et al. Sodium butyrate alleviates experimental autoimmune prostatitis by inhibiting oxidative stress and NLRP3 inflammasome activation via the Nrf2/HO-1 pathway[J]. *Prostate*, 2024, 84(7): 666–681. DOI: [10.1002/pros.24683](https://doi.org/10.1002/pros.24683).
- 69 Li Y, Wu Z, Ma J, et al. Zinc attenuates prostate hyperplasia and inflammatory injury in obese rats by regulating zinc homeostasis and inhibiting the JAK1/STAT3 pathway[J]. *Prostate*, 2025, 85(8): 767–776. DOI: [10.1002/pros.24883](https://doi.org/10.1002/pros.24883).
- 70 Yan M, Hardin K, Ho E. Differential response to zinc-induced apoptosis in benign prostate hyperplasia and prostate cancer cells[J]. *J Nutr Biochem*, 2010, 21(8): 687–694. DOI: [10.1016/j.jnutbio.2009.04.002](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2009.04.002).
- 71 Ma D, Guo Y, Fu Y, et al. Temporal relationship of the orphan receptor TR3 translocation and expression with zinc-induced apoptosis in prostate cancer cells[J]. *Transl Androl Urol*, 2023, 12(3): 444–454. DOI: [10.21037/tau-23-61](https://doi.org/10.21037/tau-23-61).
- 72 Yang N, Zhao B, Rasul A, et al. PIAS1-modulated Smad2/4 complex activation is involved in zinc-induced cancer cell apoptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4(9): e811. DOI: [10.1038/cddis.2013.333](https://doi.org/10.1038/cddis.2013.333).
- 73 Nardinocchi L, Pantisano V, Puca R, et al. Zinc downregulates HIF-1 α and inhibits its activity in tumor cells in vitro and in vivo[J]. *PLoS One*, 2010, 5(12): e15048. DOI: [10.1371/journal.pone.0015048](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015048).
- 74 Xu Y, Yang Y, Wang Z, et al. ZNF397 deficiency triggers TET2-driven lineage plasticity and AR-targeted therapy resistance in prostate cancer[J]. *Cancer Discov*, 2024, 14(8): 1496–1521. DOI: [10.1158/2159-8290.Cd-23-0539](https://doi.org/10.1158/2159-8290.Cd-23-0539).
- 75 Xue YN, Yu BB, Liu YN, et al. Zinc promotes prostate cancer cell chemosensitivity to paclitaxel by inhibiting epithelial-mesenchymal transition and inducing apoptosis[J]. *Prostate*, 2019, 79(6): 647–656. DOI: [10.1002/pros.23772](https://doi.org/10.1002/pros.23772).
- 76 Zhang Y, Song M, Mucci LA, et al. Zinc supplement use and risk of aggressive prostate cancer: a 30-year follow-up study[J]. *Eur J Epidemiol*, 2022, 37(12): 1251–1260. DOI: [10.1007/s10654-022-00922-0](https://doi.org/10.1007/s10654-022-00922-0).
- 77 Zhang Y, Stopsack KH, Wu K, et al. Post-diagnostic zinc supplement use and prostate cancer survival among men with nonmetastatic prostate cancer[J]. *J Urol*, 2023, 209(3): 549–556. DOI: [10.1097/ju.0000000000003080](https://doi.org/10.1097/ju.0000000000003080).
- 78 Köhler K, Parr MK, Geyer H, et al. Serum testosterone and urinary excretion of steroid hormone metabolites after administration of a high-dose zinc supplement[J]. 2009, 63(1): 65–70. DOI: [10.1038/sj.ejcn.1602899](https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602899).
- 79 Tiscione D, Gallelli L, Tamanini I, et al. Daidzein plus isolase associated with zinc improves clinical symptoms and quality of life in patients with LUTS due to benign prostatic hyperplasia: results from a phase I-II study[J]. *Arch Ital Urol Androl*, 2017, 89(1): 12–16. DOI: [10.4081/aiua.2017.1.12](https://doi.org/10.4081/aiua.2017.1.12).
- 80 Yuan Y, Wei Z, Chu C, et al. Development of zinc-specific iCEST MRI as an imaging biomarker for prostate cancer[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2019, 58(43): 15512–15517. DOI: [10.1002/anie.201909429](https://doi.org/10.1002/anie.201909429).
- 81 Xue Y, Tang H, Chen G, et al. Intracellular regulation of zinc by metal-organic framework-mediated genome editing for prostate cancer therapy[J]. *Biomater Sci*, 2023, 11(23): 7556–7567. DOI: [10.1039/d3bm00002h](https://doi.org/10.1039/d3bm00002h).
- 82 Tao M, Xu K, He S, et al. Zinc-ion-mediated self-assembly of fork peptides for prostate cancer-specific drug delivery[J]. *Chem Commun (Camb)*, 2018, 54(37): 4673–4676. DOI: [10.1039/c8cc00604k](https://doi.org/10.1039/c8cc00604k).

收稿日期: 2025 年 02 月 26 日 修回日期: 2025 年 05 月 06 日
本文编辑: 桂裕亮 曹 越

引用本文: 韩雨桐, 樊九铭, 王天堃, 等. 锌稳态在前列腺疾病中的作用及潜在机制[J]. 医学新知, 2025, 35(7): 846–854. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202502119](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202502119).

Han YT, Fan JM, Wang TK, et al. The role of zinc homeostasis in prostate diseases and potential mechanisms[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2025, 35(7): 846–854. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202502119](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202502119).