

前列腺增生症发病机制的研究进展

覃厚尧

广西扶绥县中医医院 广西崇左 532100

【摘要】前列腺增生 (Benign Prostatic Hyperplasia, BPH) 是影响中老年男性生活质量常见疾病之一, 可导致前列腺增大, 良性前列腺梗阻和下尿路梗阻症状。发病率随年龄的增长不断升高, 目前国内外开展了对 BPH 的临床研究, 但关于其发病机制尚少。本文现检索大量研究从多肽生长因子、性激素等方面对 BPH 发病机制进行阐述。

【关键词】发展; 前列腺增生; 发病机制

【中图分类号】R697

【文献标识码】A

【文章编号】1002-3763 (2022) 12-152-02

前列腺增生 (Benign Prostatic Hyperplasia, BPH) 是男性常见的疾病之一, 病理特征是前列腺上皮细胞、基质细胞增生, 包含尿急、尿频、排尿不尽、排尿困难等^[1]。伴有小腹坠胀感或腰骶痛等表现, 严重引起急性尿潴留或上尿路病变等继发病, 不但降低了患者的生命质量且对其身心健康造成一定影响^[2]。BPH 发病率随年龄的增长迅速升高, 近些年有数据显示呈现出更高的发病率, 对 70% 以上的中老年男性造成影响。中医对前列腺增生症认识历史悠久, 中医“癃闭”范畴, 本病的病理基础是年老肾气虚衰, 气化不利, 血行不畅, 与肾和膀胱的功能失调有关, 其证型有湿热下注、脾肾气虚、气滞血瘀、肾阴亏虚、肾阳不足等^[3]。现阶段, 仍无法完全治愈该病且无副作用的药物, 故鉴于 BPH 发病机制尚未完全阐明, 本文从多肽生长因子、性激素等方面对 BPH 发病机制进行阐述, 为临床治疗提供依据。

1 多肽生长因子

多肽类生长因子是一种具有强力的细胞生长调节物质, 是多细胞生物进行细胞间信息交流物质基础, 研究表明, 前列腺细胞的增殖依赖于生长因子, 并不是雄激素的刺激, 提示其在 BPH 的发病价值中占据重要作用。

1.1 表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF)

EGF 由 Cohen 从小鼠颌下腺中发现, 是一种由 53 个氨基酸构成的酸性单链细胞调节多肽, 含 3 个二硫键。正常情况下, 细胞和肿瘤细胞分泌 EGF, 是一种重要的促细胞有丝分裂与增殖因子, 在前列腺体中表达水平高于正常前列腺, 而其增生时的上皮增生主要表现为基底细胞增生, 说明 EGF 及其受体在 BPH 发生过程中占据重要作用。川参通注射液主要功效为活血化瘀、清肺利水, 适用于癃闭之气滞血瘀证, 是注射治疗 BPH 的纯中药制剂, 主要成分是生地、川穹、丹参、红花, 通过局部治疗能改善患者的自觉症状且使增生的腺体萎缩, 临床总有效率在 96%^[4]。蒋立城^[5]表示川参通注射液能增加 EGF、表皮生长因子受体 (EGFR) 表达作用, 尤其是对 EGFR 的作用强而持久, 其治疗 BPH 可能通过影响 EGF、EGFR 表达来发挥作用, 监测川参通注射液治疗前后 EGF、EGFR 表达对治疗具有一定意义。

1.2 胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF)

IGF 是一种多功能细胞增殖调控因子, 其化学结构和胰岛素相似而得名。IGF 家族是由 2 个多肽类生长因子、8 种转运蛋白和 2 类受体组成。有关研究报道, 在前列腺组织中 IGF- I 被认为是比 IGF- II 更强的生长因子, 其对前列腺细胞具有分裂与抗细胞凋亡的作用, 现已发现 IGF- I 以内分泌旁分泌、自分泌的方式作用在靶器官, 局部合成和

分泌的 IGF- I 可能和循环中 IGF- I 共同对局部组织作用。S R EENIVASULU K 等^[6]研究表示, 患者前列腺体较大 IR、IGF- I、IGF- II 基因表达升高, 而 IGFBP-3 基因表达下降。同时 Sarma 等^[7]表示, BPH 患者血清中 IGF- I、IGFBP-3 和体重指数及前列腺体积呈正相关, 说明 IGF- I 和前列腺增生具有密切联系, 在 BPH 病理生理方面发挥重要作用。赵小顺^[8]研究中表示, 前列欣胶囊具有活血化瘀、清热利湿的功效, 适用于癃闭之湿热下注及气滞血瘀证型, 特拉唑嗪能阻断膀胱颈和前列腺中 α -1 肾上腺素能受体, 改善尿流速, 通过联合使用以上两种药物能降低血清 IGF- I, 以及 IL-17、Bcl-2、Lp-PLA2 水平。

1.3 血管平生长因子 (VEGF)

BPH 的发生还涉及到微脉血管系统, 是在雄激素作用下由上皮细胞释放, 通过 PI3/Akt 信号通路介导的一种血管生成因子, 能促使间质细胞中血管生成与细胞的增殖, 造成增生性生长, 进而诱导 BPH。前列舒通是由土茯苓、三棱、马鞭草、牛膝、当归、川穹、马齿苋、赤芍、虎耳草、黄柏所制作而成, 具有活血化瘀、清热利湿、散结通淋等作用。邵文光^[9]文中通过为患者提供前列舒通联合非那雄胺治疗, 取得满意疗效, 有效改善了尿动力学指标, 调节性激素水平, 同时降低了 VEGF 与 HSP、PSA 水平, 同时安全性高。

2 性激素

2.1 雄激素

男性体内 T 主要是由睾丸分泌, 部分是由肾上腺分泌, 虽 T 是血清中主要雄激素, 但前列腺中往往是由 2 型 5 α 还原酶催化成活性更高的 BHT 作用在雄激素受体 (AR) 而发挥生理效应^[10]。T 与双氢睾酮 (DHT) 在 BPH 中起到重要作用, 因青春前期遗传疾病或趋势而导致体内雄激素活性降低的男性不会发展为 BPH。但在 BPH 发展中, 雄激素以自分泌或旁分泌促使前列腺上皮细胞与间质细胞增殖, 从而导致前列腺细胞增殖与凋亡。有研究表示, 随着老年男性体内的雄激素水平降低, 雌二醇水平保持包边, 雌激素 / 雄激素比值增大, 生长因子和类固醇激素间相互作用改变前列腺细胞增殖和细胞死亡间的平衡, 导致 BPH^[11]。决闭胶囊具有益气温肾、活血通闭之功效, 应用于癃闭之肾阴亏虚及气滞血瘀证型, (红参、桃仁、生黄芪、肉桂、赤芍、泽泻等) 中的红参丹参具有性激素样作用, 通过调节睾酮及其还原物 DHT 水平来抑制前列腺增生。

2.2 雌激素

雌激素通过作用于雌激素受体 (ER) 发挥生理学效应, ER 含经典核受体: ER α 与 ER β , 前者存在于前列腺间质细胞中, 而后者存在于前列腺上皮细胞。除去雌激素 / 雄激素比例失调导致 BPH 发生外, 雌激素还可存在其他机制影响到 BPH 发生。

ER 目前具体作用尚不明确, 普遍认为 ER α 在 BPH 中作用, 而 ER β 起到保护性作用。雌激素作用在 ER α 后能促进前列腺细胞增殖或发生上皮细胞间质转化 (EMT), 从而促进 BPH 发展, 而当 ER β 激活后能抑制前列腺增长^[12]。说明 ER α 阻滞剂将在未来可能成为治疗 BPH 治疗方式之一。补中益气汤具有补中益气、生阳举陷等功效, 适用于癃闭之肾阴亏虚及气滞血瘀脾肾气虚证型, 能在一定程度上增强膀胱逼尿肌与盆腔肌肉的收缩功能, 通过改善尿动力学俩改善前列腺增生患者临床症状。由黄辉虎^[13]表示, 在使用次药后雌二醇、黄体生成素与促卵泡素水平明显降低, 同时睾酮与催乳素水平升高。有效说明次药能维持患者体内性激素水平平衡方面具有明显积极作用。

3 小结

BPH 的发生是由多因素发共同作用的结果, 迄今为止对其病因并未完全了解, 但大量研究表明, 生长因子和性激素水在 BPH 发病机制中占据重要地位, 为临床治疗提供方面的依据。故以上发病机制在 BPH 形成中所涉及作用值得进一步深入研究。中医对前列腺增生症认识方面历史悠久, 中医中药在治疗前列腺方面积累了许多有效的经验。

参考文献

- [1] 任宝明, 马龙, 阎晓明. 不同年龄前列腺增生患者下尿路症状的相关性分析 [J]. 疑难病杂志, 2019, 18(2):167-169, 174.
- [2] RAO, AMANDA, GRANT, ROSS. The effect of Trigonella foenum-graecum extract on prostate-specific antigen, and prostate function in otherwise healthy men with benign prostate hyperplasia[J]. Phytotherapy research: PTR,2020,34(3):634-639.
- [3] 张永灿, 张亚楠, 乔光华. 中西医结合治疗前列腺增生 42 例临床观察 [J]. 中国民族民间医药, 2020, 29(9):104-105, 109.
- [4] 隆电熙, 吴莉红, 初铭彦, 等. 前列腺增生患者年龄、临床症状参数、前列腺体积与血清 PSA 的关系分析 [J]. 中国

男科学杂志, 2011, 25(4):30-32.

[5] 蒋立城, 潘红, 马乃绪, 等. 川参通注射液对前列腺增生组织中表皮生长因子及其受体表达的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2001, 12(2):80-81.

[6] SREENIVASULU K, NANDEESHA H, DORAIRAJAN L N, et al. Gene expression of insulin receptor, insulin-like growth factor increases and insulin-like growth factor-binding protein-3 reduces with increase in prostate size in benign prostatic hyperplasia[J]. Aging Male, 2018, 21(2):138-144.

[7] Sarma AV Jaffe CA Scbottenfeld D et al. Insulin-like growth factor I insulin-like growth factor binding protein-3 and body mass index clinical correlates of prostate volume among black men [J]. Urology, 2002, 59(3):362-367.

[8] 赵小顺, 都军, 陈红利, 等. 前列欣胶囊联合特拉唑嗪治疗前列腺增生症的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(11):2216-2219.

[9] 邵文光, 王建忠, 姜雷. 前列舒通联合非那雄胺对良性前列腺增生术后患者血管内皮生长因子、热休克蛋白、前列腺特异抗原及性激素的影响分析 [J]. 中国性科学, 2022, 31(5):37-41.

[10] 卢湧湧, 黄航, 李鹏, 等. 5 α 还原酶抑制剂对前列腺增生组织内雌激素受体、雄激素受体表达的影响 [J]. 中国现代医生, 2016, 54(24):4-7.

[11] 任超, 易发现, 黄勇, 等. 雄激素对良性前列腺增生患者基质细胞炎症反应的影响 [J]. 中国医药导报, 2022, 19(1):32-34, 43.

[12] 黄成然, 陈钱, 张春阳, 等. 雌激素及雌激素受体与良性前列腺增生症 [J]. 中国男科学杂志, 2015, 29(8):62-65.

[13] 黄辉虎, 黄卫, 邢益涛, 等. 补中益气汤加味对老年前列腺增生术后并发症及性激素水平的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(18):4017-4020.

(上接第 151 页)

确性, 可较好地保护 Oddi 括约肌和肝外胆管, 其创伤小, 可重复性操作。在碎石过程中, 注重于保护患者机体组织, 对结石精确定位, 提升碎石成功率。需要注意的是, 对于治疗人群的身体机能不同, 所采取的治疗策略不同。对于身体机能较好的中青年患者, 可一次性碎石治疗, 而对于身体机能差、手术耐受能力差的老年肝内胆管结石患者, 推荐应用多次碎石治疗方案^[6]。

2.3 经内镜逆行胰胆管造影术 (ERCP) 联合十二指肠乳头切开取石术 (EST)

ERCP 联合 EST 取石术避免了手术创伤, 术中行鼻胆管引流, 无需长期安置 T 管, 术后恢复快, 提升了患者舒适度。但是术中需胆道造影, 造影剂进入胰管后可能诱发胰腺炎, 同时 EST 破坏了 Oddi 括约肌的正常结构, Oddi 括约肌的抗返流功能丧失也会诱发胰腺炎、胆管炎, 从而导致胆管结石复发^[7]。

3 结束语

肝内胆管结石手术可选用传统外科手术治疗, 也可选用微创手术治疗, 还可应用内镜治疗。胆道镜、腹腔镜、十二指肠镜的联合应用, 对于提升肝内胆管结石患者疗效具有重大作用, 可降低患者临床复发风险。鉴于肝内胆管结石患者病情较为复杂, 临床上推荐应用个体化治疗方案, 根据患者疾病发展进程、病情变化, 制定个体化治疗方案, 用以达到最佳疗效。

参考文献

- [1] 王塬, 高庆祥, 牛钢, 李博伟, 李亚斌, 王博林. 不同肝切除术治疗肝左外叶胆管结石的效果及术后肝内胆管结石复发的影响因素分析 [J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(33):9-13.
- [2] 张诚, 杨玉龙, 何川琦, 崔峰, 梁婷, 林慧. 经皮空肠引流术治疗胆肠吻合术后肝内胆管结石的效果评价 [J]. 中华肝胆外科杂志, 2022, 28(10):747-750.
- [3] 王滕, 林天宇, 丁国平, 吴峥嵘, 梁霄, 曹利平, 蒋桂星. 腹腔镜肝切除术治疗肝内胆管结石的临床疗效研究 [J]. 腹部外科, 2021, 34(06):427-431.
- [4] 田野, 肖璇, 曹晓飞. 循肝中静脉入路腹腔镜左半肝切除术治疗肝内胆管结石的临床疗效及对患者应激与炎症反应的影响 [J]. 临床普外科电子杂志, 2022, 10(03):76-79.
- [5] 刘东亮, 罗红杰, 季春勇. 腹腔镜胆总管探查取石术治疗复杂性肝内胆管结石的效果及对血清炎症因子的影响 [J]. 中国内镜杂志, 2022, 28(08):41-46.
- [6] 王敏, 张俊杰, 周翰宗, 郭震, 张宇, 马晓飞. 经皮经肝胆道镜硬镜碎石术治疗肝内胆管结石效果观察 [J]. 河南外科学杂志, 2021, 27(03):53-54.
- [7] 马亮亮, 张立明, 邵志江, 蔡雪军. 肝内胆管结石的治疗进展 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2017, 38(10):1200-1201.