

• 论著-研究报告 •

外周血雄雌激素水平及雄雌激素比与
前列腺增生的相关性研究*刘玉明¹ 陆凯¹ 葛建章¹ 王光宇¹

[摘要] 目的:探讨外周血雄激素(T)、雌激素(E2)及雄雌比与前列腺增生(BPH)的相关性。方法:选取我院体检中心及泌尿外科 2019 年 8 月—2020 年 8 月期间的体检人员($n=136$)及 BPH 住院患者($n=61$);收集并分析两组外周血 T、E2、T/E2、PSA 及前列腺 B 超。结果:随年龄的增长,雄激素(T)水平出现下降,与年龄表现低度线性负相关,其相关系数 $R=-0.11(|R|<0.4)$;雌激素(E2)没有变化,趋势线几乎呈水平线。T/E2 与年龄呈现低度线性负相关,其相关系数 $R=-0.15(|R|<0.4)$;前列腺体积增大,与年龄变化表现为显著性线性正相关,相关系数 $R=0.56(0.4<|R|<0.7)$ 。T 与前列腺体积呈低度线性负相关,其相关系数 $R=-0.006(|R|<0.4)$;E2 与前列腺体积表现低度线性正相关,相关系数 $R=0.12(|R|<0.4)$;T/E2 与前列腺体积表现低度线性负相关,相关系数 $R=-0.18(|R|<0.4)$ 。BPH 组与正常组 E2 水平之间差异无统计学意义($P>0.05$);BPH 组与正常组对比,T 和 T/E2 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:BPH 患者与外周血 T、E2 及 T/E2 均存在相关性。

[关键词] 前列腺增生;雌激素;雄激素;雄雌比

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2021.06.008

[中图分类号] R697.3 **[文献标志码]** A

Correlation between estrogen and androgen level of peripheral blood and
estrogen to androgen ratio and prostatic hyperplasia

LIU Yuming LU Kai GE Jianzhang WANG Guangyu

(Department of Urology, Changsha Central Hospital Affiliated to University of South China, Changsha, 410000, China)

Corresponding author: LIU Yuming, E-mail: yu1320731@163.com

Abstract Objective: To investigate the correlation between peripheral blood androgen (T), estrogen (E2) and T/E2 ratio and benign prostatic hyperplasia (BPH). **Methods:** From August 2019 to August 2020, 197 cases of BPH and normal controls admitted to urology department and physical examination center of our hospital were selected and divided into BPH and normal control group. Peripheral blood T, E2, T/E2, PSA and prostate B ultrasound were collected and analyzed. **Results:** With the increase of age, the level of androgen decreased, which was negatively correlated with the low age expression. The correlation coefficient was $R=-0.11(|R|<0.4)$; estrogen did not change, and the trend line was almost horizontal. T/E2 has a low degree of linear negative correlation with age, and the correlation coefficient was $R=-0.15(|R|<0.4)$. The increase of prostate volume was significantly positively correlated with age, with the correlation coefficient $R=0.56(0.4<|R|<0.7)$. There was a low degree of linear negative correlation between T and prostate volume, and the correlation coefficient was $R=-0.006(|R|<0.4)$. E2 had a low degree of linear positive correlation with the prostate volume expression, with the correlation coefficient $R=0.12(|R|<0.4)$. T/E2 was negatively correlated with low-degree linear and linear prostate volume expression, with the correlation coefficient $R=-0.18(|R|<0.4)$. There was no significant difference in E2 level between BPH group and normal group ($P>0.05$). There was significant difference in T and T/E between the BPH group and the normal group ($P<0.05$). **Conclusion:** BPH patients are correlated with peripheral blood T, E2 and T/E2

Key words benign prostatic hyperplasia; estrogen; androgen; androgen-to-estrogen ratio

前列腺增生(BPH)是引起中老年男性排尿障碍最为常见的一种疾病,是一个复杂的,包括腺体和间质组织增生的组织学变化过程。就其病因,学

说很多,但仍没有哪种学说能完整阐明 BPH 的发病。可以肯定的是雄激素是引发和促进 BPH 的重要因素,除雄激素外,雌激素也是维持前列腺正常功能的必须激素。虽经过数十年的对其病因的研究,但至今尚无定论。本研究通过比较健康男性和

*基金项目:湖南省自然科学基金(No:2018JJ2453)

¹南华大学附属长沙中心医院泌尿外科(长沙,410000)

通信作者:刘玉明,E-mail:yu1320731@163.com

BPH患者外周血雌二醇(E2)和雄激素(T)水平,探讨E2和T水平及T/E2在BPH发生发展中的作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取我院体检中心及泌尿外科2019年8月—2020年8月体检人员及BPH住院患者,共197例。其中BPH组61例,年龄33~82岁,平均年龄(57.5±14.9)岁;正常组136例,年龄21~74岁,平均年龄(42.2±11.1)岁。所有研究对象均上午空腹采血5 mL,分离血清后检测。采集血标本前所有对象均避免直肠指检、经尿道检查、导尿等影响PSA的检查。对于PSA>4 ng/mL的均排除在研究对象之外。所有研究对象在采血后均进行前列腺B超检查。

1.2 检测方法

采用电化学发光法分别检测血清标本T、E2。定标、质控和样品均按照试剂盒说明书严格操作。采用B超经腹检查前列腺体积。

1.3 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行数据处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验分析,样品相关系数用 R 表示, $|R| < 0.4$ 为低度线性相关, $0.4 \leq |R| < 0.7$ 为显著线性相关, $0.7 \leq |R| < 1$ 为高度线性相

关。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 T、E2、T/E2及前列腺体积与年龄的关系

随年龄的增长,雄激素(T)水平出现下降,与年龄表现低度线性负相关,其相关系数 $R = -0.11$ ($|R| < 0.4$),见图1。雌激素(E2)随年龄变化没有变化,趋势线几乎呈水平线,见图2。T/E2随年龄变化,比值与年龄呈现低度线性负相关,其相关系数 $R = -0.15$ ($|R| < 0.4$),见图3。随着年龄增长,前列腺体积增大,与年龄变化表现为显著性线性正相关,相关系数 $R = 0.56$ ($0.4 < |R| < 0.7$),见图4。

2.2 T、E2及T/E2与前列腺体积的关系

T与前列腺体积呈低度线性负相关,其相关系数 $R = -0.006$ ($|R| < 0.4$),见图5。E2与前列腺体积表现低度线性正相关,相关系数 $R = 0.12$ ($|R| < 0.4$),见图6。T/E2与前列腺体积表现低度线性负相关,相关系数 $R = -0.18$ ($|R| < 0.4$),见图7。

2.3 BPH组与正常组比较

BPH组与正常组E2水平之间差异无统计学意义($P > 0.05$);BPH组与正常组相比,T和T/E2差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

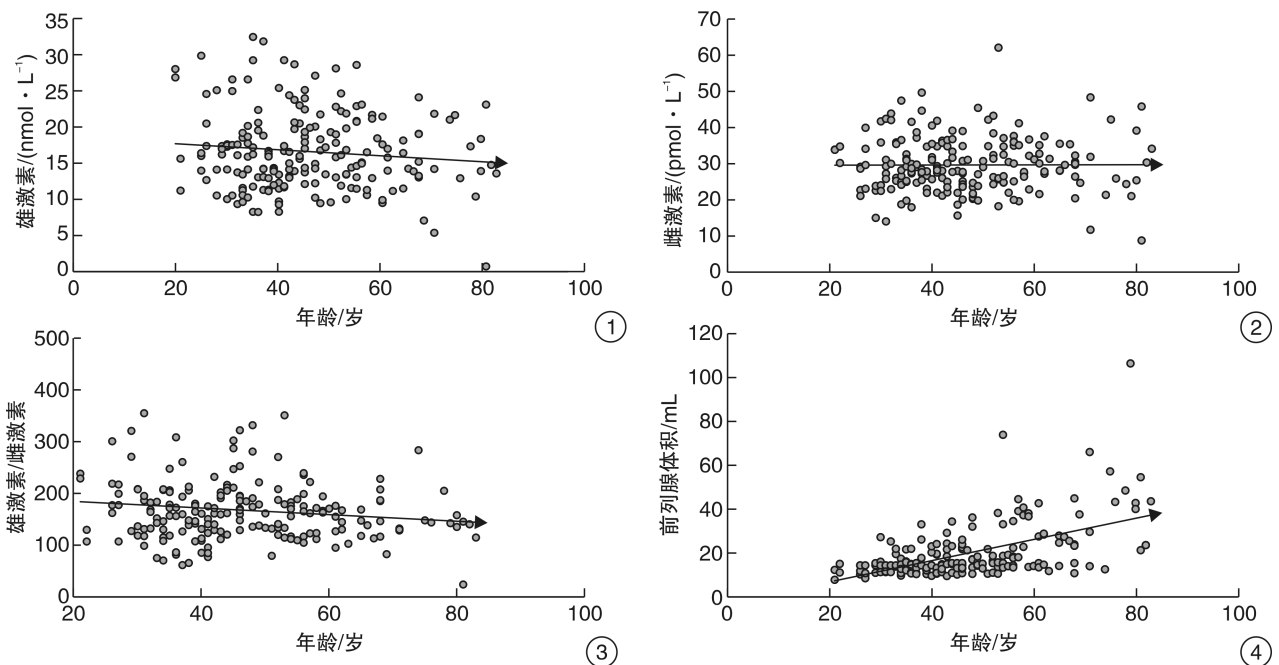


图1 雄激素与年龄的相关性; 图2 雌激素与年龄的相关性; 图3 雄雌比与年龄的相关性; 图4 前列腺体积与年龄的相关性

3 讨论

BPH是一种最常见的泌尿系统疾病,困扰着很大一部分老年男性,BPH中前列腺上皮和间质

细胞增多,上皮和间质过度增殖使前列腺体积增大,引起一系列与BPH相关的下尿路症状^[1]。以往对BPH病因的研究表明:BPH可能与雄激素、

雌激素及雌雄比例失衡有关;可能与一些基因表达异常和各类生长因子相互作用有关。迄今为止, BPH 的病因仍然不是很清楚,在过去几十年提出的几个解释 BPH 致病机制的理论中(包括胚胎觉醒、衰老、炎症等),激素理论最为广泛接受^[2],雄激素和雄激素受体(AR)介导前列腺的生长和发育,并被公认为是 BPH 的关键因素,因此,在临床中, AR 抑制剂及 5 α 还原酶抑制诱导双氢睾酮(DHT)缺乏是目前用于改善前列腺肥大症状的有效疗法。然而,这两类药物对 BPH 的作用只是暂时的,而且,针对 AR 和 5 α 还原酶的药物经常会引起不良

反应。新出现的证据表明,仅凭“AR 和 5 α 还原酶”不太可能做到足以诱发 BPH^[3]。近年来,已有多项研究对雌激素与前列腺疾病的关系进行了研究,越来越多的证据表明雌激素参与了 BPH 的发病^[4],例如,在前列腺组织中发现了将睾酮转化为雌二醇的芳香化酶^[5]。同样,雌激素治疗已被证明可以抑制前列腺上皮的生长,并在阉割大鼠模型中抵消睾丸激素对前列腺上皮的生长促进作用^[6]。然而,这些效应背后的分子机制尚不清楚。Yang 等^[7]研究证明:雌激素可能与 BPH 的发病有关,雌激素抑制 gpr30 介导的细胞凋亡。

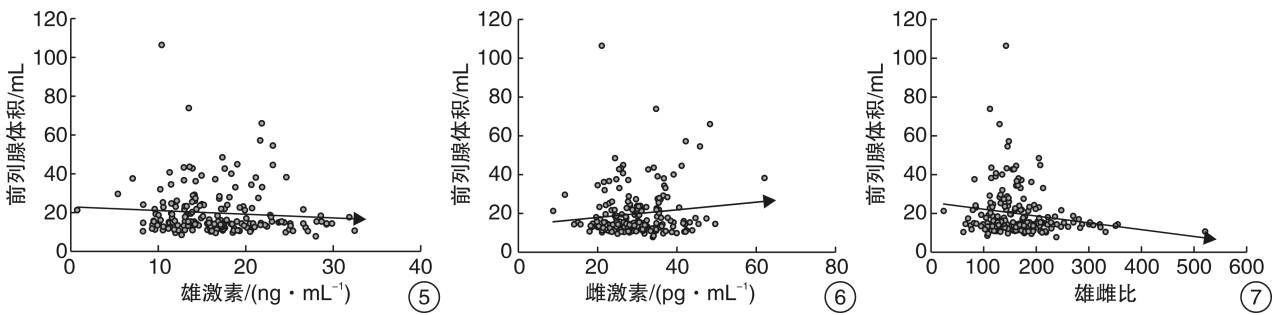


图 5 前列腺体积与雄激素; 图 6 前列腺体积与雌激素; 图 7 前列腺体积与雄雌比

表 1 两组血清 Test、E2 浓度水平及 T/E2 表

组别	例数	T/(pg · mL ⁻¹)	E2/(pg · mL ⁻¹)	T/E2
BPH 组	61	4458.26 ± 1388.57 ¹⁾	29.24 ± 7.06	146.7 ± 37.55 ¹⁾
正常组	136	4937.12 ± 1598.58	30.58 ± 8.43	176.62 ± 67.76

与正常组比较,¹⁾ P < 0.05。

雌激素和雄激素在 BPH 中发挥重要作用。雌激素受体(ERs)、雄激素受体(AR)和芳香化酶(雄激素转化为雌激素的关键酶),被认为是治疗 BPH 的有效靶点^[8]。

前列腺也是雌激素的靶器官,直接和间接影响前列腺的生长和分化。在前列腺组织中检测到雌激素受体 α (ER α)和雌激素受体 β (ER β) 表达,尤其是他们在良性前列腺增生过程中发挥相反的作用^[9],一般来说,ER α 主要表达在前列腺基质细胞,ER α 过表达会促进细胞增殖和前列腺增生,同时,ER β 主要表达于前列腺上皮细胞,ER β 过表达抑制细胞增殖,这说明雌激素有可能是通过受体 ER α 对前列腺生长起作用。此外,雄激素和雌激素的比例失衡也作用于 BPH 的发生。芳香化酶是催化睾酮产生雌二醇的重要酶之一。它在基质细胞中高表达,并被发现与雌激素/雄激素诱导的前列腺肥大的病因学有关^[10]。在 BPH 患者的前列腺组织观察到高水平的 ER α 、AR 和芳香化酶及低水平的 ER β 。干扰雌激素或雄激素信号或雌雄之间的平衡一直被认为是 BPH 重要而有效的治疗方法。在

临床上,雄激素剥夺治疗通过降低雄激素是 BPH 患者的标准治疗。选择性雌激素受体调节剂(SERMs)或芳香化酶抑制剂也被证明可以抑制前列腺生长,这表明它们在 BPH 中发挥作用。

在我们的研究中发现:前列腺体积与年龄表现为显著线性正相关,年龄越大,前列腺体积越大;随着男性年龄增长,雌激素在男性体内基本上保持一致,与年龄变化不存在相关性;雄激素水平及 T/E2 逐步下降,与年龄表现负相关,年龄越大,雄激素水平和 T/E2 越低,从相关系数出发,T/E2 与年龄的相关性强于 T;前列腺体积与雄激素表现为低度负相关,年龄越大,雄激素水平相对下降,可前列腺体积反增大,前列腺体积与雄雌比出现负相关,BPH 组 T/E2 值为 146.7 ± 37.55,而正常对照组为 176.62 ± 67.76,两组比较差异有统计学意义,可以推测 BPH 是雄激素、雌激素及雌雄激素失衡共同作用的结果,雄激素是维持 BPH 发生发展的基础,随着年龄增长,雌雄激素失衡是 BPH 发生的诱因。该研究主要是检测外周血雌雄激素的浓度,有一定的局限性,今后还需进一步检测前列腺组织中雌雄

激素来分析两者之间是否存在一致性或通过不同T/E2比建立BPH动物模型的有效性来进一步研究确立。

性激素和BPH的关系非常密切。雄激素是BPH发生发展的基础,对其认知已经比较深刻,但还是有许多不解之处。而雌激素与前列腺的关系,有更多值得探讨之处。雄激素、雌激素和雄雌激素平衡在人的一生中是如何变化的,是通过哪种机制影响前列腺生长和功能,仍需继续深入研究。

参考文献

- [1] Patel ND, Parsons JK. Epidemiology and etiology of benign prostatic hyperplasia and bladder outlet obstruction[J]. Indian J Urol, 2014, 30(2):170-176.
- [2] Nicholson TM, Ricke WA. Androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia past, present and future[J]. Differentiation, 2011, 82(4-5):184-199.
- [3] Hendriksen PJ, Dits NF, Kokame K, et al. Evolution of the androgen receptor pathway during progression of prostate cancer[J]. Cancer Res, 2006, 66(10):5012-5020.
- [4] Ellem SJ, Risbridger GP. The dual, opposing roles of estrogen in the prostate[J]. Ann N Y Acad Sci, 2009, 1155:174-186.
- [5] Ho CK, Habib FK. Estrogen and androgen signaling in the pathogenesis of BPH[J]. Nat Rev Urol, 2011, 8(1):29-41.
- [6] Daehlin L, Bergh A, Damber JE. Direct effects of oestradiol on growth and morphology of the Dunning R3327H prostatic carcinoma[J]. Urol Res, 1987, 15(3):169-172.
- [7] Yang DL, Xu JW, Zhu JG, et al. Role of GPR30 in estrogen-induced prostate epithelial apoptosis and benign prostatic hyperplasia[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 487(3):517-524.
- [8] Miao L, Jiao C, Shao R, et al. Bakuchiol suppresses oestrogen/testosterone-induced Benign Prostatic Hyperplasia development through up-regulation of epithelial estrogen receptor β and down-regulation of stromal aromatase[J]. Toxicol Appl Pharm, 2019, 381:114637.
- [9] Gangkak G, Bhattar R, Mittal A, et al. Immunohistochemical analysis of estrogen receptors in prostate and clinical correlation in men with benign prostatic hyperplasia[J]. Investig Clin Urol, 2017, 58(2):117-126.
- [10] Nicholson TM, Sehgal PD, Drew SA, et al. Sex steroid receptor expression and localization in benign prostatic hyperplasia varies with tissue compartment[J]. Differentiation, 2013, 85(4-5):140-149.

(收稿日期:2020-11-23)

优先刊登创新性研究文章

为了推进泌尿外科学技术的发展,本刊将优先刊登重要基金资助或国家重大课题的研究成果(包括阶段性研究成果)、新药物和新设备的临床应用、技术改进、单中心研究、多中心研究等创新性研究文章。创新性研究文章可申请进入绿色通道刊发。投递该类文章时,请附基金课题证明文件,在文章左下角注明基金类型及其编号,并写一份“关于本文创新性研究情况说明”,经所在科室主任签字后与证明材料复印件一并寄往编辑部。编辑部初审通过后,文章进入“审稿绿色通道”处理。经专家审定文章确有创新性,编辑部将安排网络或纸质刊优先出版。

《临床泌尿外科杂志》编辑部