

# CSIG、SIRT1、CYR61、IL-8 表达与良性前列腺增生临床进展相关性分析\*

马丁<sup>1</sup> 郭宇琛<sup>1</sup> 任瑞民<sup>1</sup> 武进峰<sup>1</sup> 尚吉文<sup>1,2</sup>

**[摘要]** 目的:很多分子标记物的表达异常与良性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia, BPH)临床进展密切相关,本研究探讨 BPH 组织中细胞衰老抑制基因(CSIG)、沉默信息调节因子 2 相关酶 1(SIRT1)、富半胱氨酸 61(CYR61)和白细胞介素-8(IL-8)蛋白表达水平,并分析与 BPH 临床进展相关因素之间相关性。**方法:**收集 96 例接受 BPH 手术患者的前列腺组织作为临床进展组,并且收集 20 例行全膀胱手术且无明显下尿路症状患者的前列腺组织作为对照组。临床数据如年龄、前列腺体积(PV)、血清前列腺特异性抗原(PSA)水平、国际前列腺症状评分(IPSS)、体重指数(BMI)、血糖(GLU)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)进行记录,利用 Western-blot 检测前列腺组织中 CSIG、SIRT1、CYR61 和 IL-8 蛋白表达水平,并与上述 BPH 临床数据进行相关性分析,免疫组化 ABC 法对前列腺组织中蛋白表达定位进行检测。**结果:**Western-blot 结果表明与对照组比较,BPH 临床进展组中 CSIG、SIRT1、CYR61 和 IL-8 蛋白表达水平显著增高( $P < 0.05$ ),免疫组化结果显示 BPH 临床进展组中 CSIG、SIRT1、CYR61 和 IL-8 阳性表达率分别为 58.3%(56/96)、41.7%(40/96)、75.0%(72/96)和 52.1%(50/96)。CSIG 和 CYR61 蛋白表达水平与患者年龄、PV、血清 PSA、TG 呈正相关( $P < 0.05$ ),SIRT1 蛋白表达水平与患者年龄、BMI 呈正相关( $P < 0.05$ ),IL-8 蛋白表达水平与患者年龄、PV、血清 PSA 呈正相关( $P < 0.05$ )。**结论:**CSIG、SIRT1、CYR61 和 IL-8 表达异常与 BPH 临床进展危险因素均存在不同程度的相关性,CSIG 对 BPH 临床进展促进作用最为显著。

**[关键词]** 细胞衰老抑制基因;良性前列腺增生;临床进展;危险因素

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1420.2023.09.009

**[中图分类号]** R697 **[文献标志码]** A

## Correlation analysis between the expression of CSIG, SIRT1, CYR61, IL-8 and the clinical progression of benign prostatic hyperplasia

MA Ding<sup>1</sup> GUO Yuchen<sup>1</sup> REN Ruimin<sup>1</sup> WU Jinfeng<sup>1</sup> SHANG Jiwen<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>Department of Urology, Shanxi Bethune Hospital, Shanxi Academy of Medical Sciences, Tongji Shanxi Hospital, Third Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, 030032, China; <sup>2</sup>Department of Day Surgery, Shanxi Bethune Hospital, Shanxi Academy of Medical Sciences, Tongji Shanxi Hospital, Third Hospital of Shanxi Medical University)

Corresponding author: SHANG Jiwen, E-mail: sjw139@126.com

**Abstract Objective:** To investigate the expression of cellular senescence inhibited gene (CSIG), silent mating-type information regulation 2 homolog 1 (SIRT1), CYR61 and interleukin-8 (IL-8) in BPH tissue specimens, and to analyze the correlation between these biomarkers and the clinical progression of BPH. **Methods:** All tissue specimens from 96 BPH cases who underwent transurethral resection of the prostate (TURP) were processed, and the prostate tissues of 20 patients without lower urinary tract symptoms and undergoing radical bladder surgery were collected as the control group. Patient age, prostate volume, serum prostate specific antigen (PSA) level, international prostate symptom score (IPSS), body mass index (BMI), glucose (GLU), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL) of BPH cases were collected before surgery. The expressions of CSIG, SIRT1, CYR61 and IL-8 were examined by Western-blot and immunohistochemistry (IHC) in BPH specimens, and possible association between these biomarkers and the data of BPH was also analyzed. **Results:** Compared with control group, the expressions of CSIG, SIRT1, CYR61 and IL-8 were significantly higher in BPH clinical progression group ( $P < 0.05$ ). IHC results indicated that the positive rates of CSIG, SIRT1, CYR61 and IL-8 were 58.3% (56/96), 41.7% (40/96), 75.0% (72/96) and 52.1%

\*基金项目:山西省应用基础研究计划项目(No:201901D211507)

<sup>1</sup>山西白求恩医院(山西医学科学院,同济山西医院)泌尿外科 山西医科大学第三医院(太原,030032)

<sup>2</sup>山西白求恩医院(山西医学科学院,同济山西医院)日间手术部 山西医科大学第三医院

通信作者:尚吉文, E-mail: sjw139@126.com

引用本文:马丁,郭宇琛,任瑞民,等.CSIG、SIRT1、CYR61、IL-8 表达与良性前列腺增生临床进展相关性分析[J].临床泌尿外科杂志,2023,38(9):685-689. DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2023.09.009.

(50/96), respectively. The expressions of both CSIG and CYR61 were positively correlated with patient age, prostate volume, serum PSA level and TG ( $P < 0.05$ ). Furthermore, SIRT1 expression was positively related to age and BMI ( $P < 0.05$ ), and IL-8 expression was positively related to patient age, prostate volume, serum PSA level ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The higher expressions of CSIG, SIRT1, CYR61 and IL-8 are related to the risk factors of BPH clinical progression, and CSIG plays the most significant role in promoting BPH clinical progression.

**Key words** cellular senescence inhibited gene; benign prostate hyperplasia; clinical progression; risk factors

良性前列腺增生 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 发生率随年龄逐渐增加, 在 40 岁男性人群中 BPH 的发生率为 30%, >60 岁男性中 BPH 的发生率显著提高<sup>[1]</sup>。随着年龄的增长, BPH 引起的下尿路症状逐渐加重、反复血尿、急性尿潴留、肾积水导致肾功能不全是患者接受手术治疗的主要原因<sup>[2]</sup>。药物治疗是目前治疗 BPH 的重要方法, 但 5 $\alpha$  还原酶抑制剂能导致患者出现勃起功能障碍、性欲减退等并发症, BPH 临床进展的患者接受手术治疗后往往由于膀胱功能失代偿, 难以获得满意的预后<sup>[3]</sup>。

细胞衰老调节异常、血管新生和慢性炎症是介导 BPH 发生的主要机制<sup>[4-6]</sup>, 但调节 BPH 临床进展过程的分子病理学机制仍不十分清楚。细胞衰老抑制基因 (cellular senescence inhibited gene, CSIG) 参与了细胞衰老和增殖的调控过程<sup>[7]</sup>, 但在 BPH 组织中 CSIG 表达情况仍未见报道。沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (silent matingtype information regulation 2 homolog 1, SIRT1) 的转录活性及蛋白表达水平提高可以诱导前列腺组织细胞增殖, 抑制 SIRT1 导致细胞衰老可以作为 BPH 及前列腺癌的治疗策略<sup>[8]</sup>。SIRT1 在前期研究中被证实 BPH 组织中表达水平增高, 此外 SIRT1 可以通过调节 TGF- $\beta$ -CYR61 信号通路促进血管内皮成纤维细胞增殖, 但 SIRT1 和 CYR61 是否共同参与了 BPH 临床进展并作为 BPH 临床进展预测因子仍不十分清楚<sup>[9]</sup>。白细胞介素-8 (IL-8) 的高表达可以通过前列腺上皮-间质细胞的相互作用, 诱导上皮细胞和间质细胞增殖水平的提高。IL-8 还可以增加平滑肌细胞向 BPH 间质组织迁移能力<sup>[10]</sup>。

本次研究对 BPH 组织细胞中 CSIG、SIRT1、CYR61 和 IL-8 蛋白表达进行检测, 分析与 BPH 临床进展因素之间的相关性, 探索预测 BPH 临床进展新的分子标志物和发病机制。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

本研究收集 2019 年 6 月—2020 年 12 月我院接受经尿道前列腺切除术 (TURP) 的 BPH 组织标本 96 例作为 BPH 临床进展组, 记录患者资料, 包括年龄、前列腺体积 (PV)、前列腺特异性抗原 (PSA)、国际前列腺症状评分 (IPSS)、体重指数

(BMI)、血糖 (GLU)、甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL)。所有 BPH 组织标本切片由病理科医师阅片, 明确仅存在 BPH 的病理学表现。此外, 收集我院因膀胱癌行全膀胱手术且不伴有下尿路症状患者的前列腺组织 20 例作为对照组, 并明确对照组的纳入标准, 即患者年龄 < 65 岁, 超声测量 PV < 36 mL, 术前 IPSS 评分  $\leq 7$  分, 无尿频、尿急、夜尿增多等主观症状, 术后病例提示无前列腺癌, 前列腺上皮内瘤变等病理特征。

### 1.2 Western-blot 检测 CSIG、SIRT1、CYR61 和 IL-8 蛋白表达

提取对照组和 BPH 临床进展组中前列腺组织总蛋白, 用考马斯亮蓝法做蛋白定量, 取 70  $\mu$ g 蛋白, 用 GAPDH 做对照, 经 10% SDS-PAGE 电泳分离, 转膜和封闭, 分别加入兔抗人 CSIG 一抗 (1 : 500)、SIRT1 一抗 (1 : 1000), 鼠抗人 CYR61 一抗 (1 : 400), IL-8 一抗 (1 : 500), 在摇床上 4 $^{\circ}$ C 过夜, TBST 洗膜后分别加入 HRP-羊抗兔二抗 (1 : 5000), HRP-羊抗小鼠二抗 (1 : 5000), 37 $^{\circ}$ C 孵育 3 h, ECL 显色, 定色后用凝胶图像处理系统测定分析。

### 1.3 免疫组织化学染色

利用免疫组化 ABC 染色法, 检测 BPH 临床进展组中前列腺组织间质和上皮细胞 CSIG、SIRT1、CYR61 和 IL-8 (Santa Cruz Biotechnology, 美国) 阳性染色的表达与定位。一抗稀释浓度分别为兔抗人-CSIG (1 : 100), SIRT1 (1 : 50), CYR61 (1 : 100) 和 IL-8 (1 : 100) 多克隆抗体。阴性对照采用平衡盐液代替第一抗体。BPH 组织细胞核或胞浆中出现明显的棕黄色颗粒被认为是阳性表达, 用光学显微镜观察 CSIG、SIRT1、CYR61 和 IL-8 在 BPH 组织间质和上皮细胞中的表达。光学显微镜下随机选取每张切片 10 个高倍视野 ( $\times 400$ ), 分子标志物表达阳性细胞的比例  $\geq 10\%$  时即认定为阳性结果, 计算分子标志物表达阳性的百分率。

### 1.4 统计学方法

应用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析。对于服从双变量正态分布的计量资料以  $\bar{X} \pm S$  表示, 采用独立样本  $t$  检验对 2 组中 CSIG、SIRT1、CYR61 和 IL-8 蛋白表达进行对比。采用 Pearson

相关系数分析 BPH 临床进展因素与 CSIG、SIRT1、CYR61 和 IL-8 表达水平之间的相关性。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

96 例 BPH 临床进展组患者中,平均年龄  $(69.85 \pm 9.0)$  岁,平均 PV  $(79.02 \pm 22.29)$  mL,平均 PSA  $(3.44 \pm 1.08)$  ng/mL,平均 IPSS 评分  $(26.35 \pm 6.23)$  分,平均 BMI  $(23.34 \pm 4.10)$  kg/m<sup>2</sup>,平均空腹 GLU  $(5.24 \pm 1.90)$  mmol/L,平均 TG  $(1.91 \pm 0.53)$  mmol/L; 平均 TC  $(4.54 \pm 2.15)$  mmol/L,平均 HDL  $(1.26 \pm 0.50)$  mmol/L,平均 LDL  $(3.02 \pm 1.12)$  mmol/L。

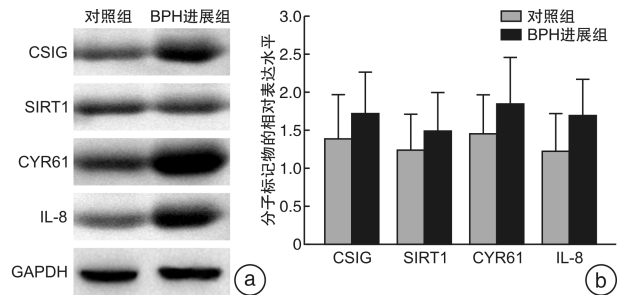
### 2.2 BPH 组织中 CSIG、SIRT1、CYR61 和 IL-8 的 Western-blot 结果

Western-blot 结果显示在蛋白表达水平,BPH 组织中 CSIG、SIRT1、CYR61 和 IL-8 表达情况见图 1。与对照组比较,BPH 临床进展组中 CSIG、SIRT1、CYR61 和 IL-8 蛋白表达水平显著增高,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

### 2.3 BPH 组织中 CSIG、SIRT1、CYR61 和 IL-8 的免疫组化结果

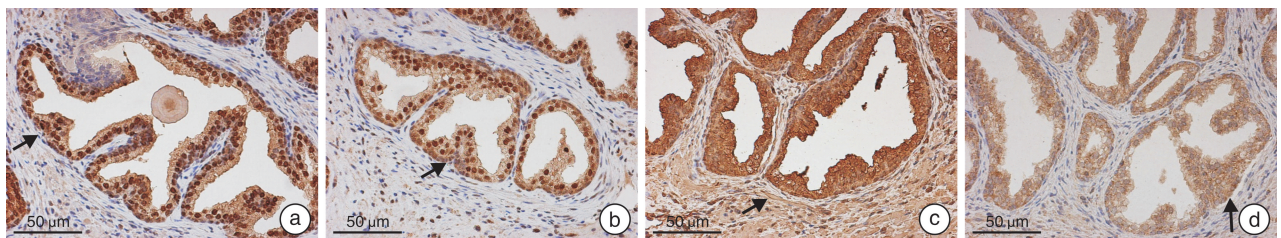
Western-blot 结果已经证实,BPH 临床进展组中 CSIG、SIRT1、CYR61 和 IL-8 蛋白表达显著

高于对照组。因此在本次研究中,我们利用免疫组化法对上述蛋白在 BPH 临床进展组中前列腺组织的定位进行检测,图 2 中显示 CSIG、SIRT1、CYR61 和 IL-8 在 BPH 间质和上皮组织的染色情况。所有 BPH 临床进展组的前列腺组织标本中,CSIG、SIRT1、CYR61 和 IL-8 阳性表达率分别为 58.3% (56/96)、41.7% (40/96)、75.0% (72/96) 和 52.1% (50/96)。表 1 中显示 BPH 间质和上皮组织中不同分子标记物的表达阳性率。



a: Western-blot 结果显示对照组和 BPH 组织中 CSIG、SIRT1、CYR61 和 IL-8 蛋白表达水平情况; b: 与对照组比较,BPH 临床进展组中 CSIG、SIRT1、CYR61 和 IL-8 蛋白表达水平显著增高,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

图 1 2 组前列腺组织中 CSIG、SIRT1、CYR61 和 IL-8 蛋白表达的情况



a: CSIG 阳性表达的细胞为胞浆着色,BPH 间质组织和上皮组织可见 CSIG 分布; b: SIRT1 阳性表达的细胞为胞浆着色,BPH 上皮组织可见 SIRT1 分布,间质组织中分布较少; c: CYR61 阳性表达的细胞为胞浆着色,BPH 间质组织和上皮组织可见 CYR61 分布; d: IL-8 阳性表达的细胞为胞浆着色,BPH 间质组织和上皮组织中可见 IL-8 分布。黑色箭头代表阳性表达部位。

图 2 CSIG、SIRT1、CYR61 和 IL-8 在 BPH 组织中的免疫组化染色情况 ( $\times 200$ )

### 2.4 分子标记物表达与 BPH 临床数据之间的相关性

通过 Western-blot 分析 BPH 临床进展组中 CSIG、SIRT1、CYR61 和 IL-8 蛋白在前列腺组织中表达水平,与年龄、PV、血清 PSA 水平、IPSS、BMI、GLU、TG、TC、HDL、LDL 均服从双变量正态分布。Pearson 相关系数分析结果表明,CSIG 和 CYR61 蛋白表达水平与患者年龄、PV、血清 PSA、TG 呈正相关 ( $P < 0.05$ ),SIRT1 蛋白表达水平与患者年龄、BMI 呈正相关 ( $P < 0.05$ ),IL-8 蛋白表达

水平与患者年龄、PV、血清 PSA 呈正相关 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 BPH 间质和上皮组织中 CSIG、SIRT1、CYR61 和 IL-8 分别表达情况

项目	总数	例 (%)	
		间质	上皮
CSIG	56 (58.3)	41 (42.7)	15 (15.6)
SIRT1	40 (41.7)	25 (26.0)	15 (15.6)
CYR61	72 (75.0)	54 (56.3)	18 (18.8)
IL-8	50 (52.1)	30 (31.3)	20 (20.8)



表 2 不同分子标记物表达与 BPH 临床进展组患者临床数据之间的相关性

指标	CSIG	SIRT1	CYR61	IL-8
年龄	0.333 <sup>1)</sup>	0.338 <sup>1)</sup>	0.434 <sup>1)</sup>	0.394 <sup>1)</sup>
PV	0.207 <sup>1)</sup>	0.185	0.207 <sup>1)</sup>	0.336 <sup>1)</sup>
PSA	0.203 <sup>1)</sup>	0.199	0.267 <sup>1)</sup>	0.328 <sup>1)</sup>
IPSS	0.177	0.026	0.053	0.122
BMI	0.112	0.204 <sup>1)</sup>	0.200	0.091
GLU	0.088	0.005	0.036	0.062
TG	0.296 <sup>1)</sup>	0.153	0.342 <sup>1)</sup>	0.167
TC	0.096	0.060	0.007	0.089
HDL	0.123	0.052	0.164	0.038
LDL	0.057	0.032	0.073	0.052

注:表示 Pearson 相关系数具有统计学意义,<sup>1)</sup> P < 0.05)。

### 3 讨论

药物和经尿道前列腺手术,特别是钬激光前列腺剜除术是目前治疗 BPH 临床进展的重要方式,能够显著改善患者的下尿路症状<sup>[11]</sup>。但随着年龄增加,许多患者接受手术治疗后仍未能获得满意的预期,很多患者需继续接受药物治疗,甚至二次手术。BPH 临床进展的危险因素包括患者年龄、PV,血清 PSA 和 IPSS 评分。进一步观察发现,患者 BMI、GLU、血脂、TC 等指标在 BPH 患者人群中显著增高<sup>[12]</sup>。本次研究中 Western-blot 结果证实,与对照组比较,BPH 临床进展组中 CSIG、SIRT1、CYR61 和 IL-8 蛋白表达显著增高,在促进 BPH 临床进展中发挥了重要作用。根据 Western-blot 蛋白分析结果,研究发现 CSIG 和 CYR61 蛋白表达水平与患者年龄、PV、血清 PSA、TG 呈正相关,SIRT1 蛋白表达水平与患者年龄、BMI 呈正相关,IL-8 蛋白表达水平与患者年龄、PV、血清 PSA 呈正相关。

BPH 是前列腺间质细胞,上皮细胞共同增殖的结果。大多数学者通过前列腺上皮细胞体外研究发现,IL-8 与其下游受体 CXCR1、CXCR2 结合引起细胞增殖活跃,引起 BPH-1 细胞增殖水平显著提高。非那雄胺能够通过调节 C-Jun 蛋白表达从而抑制 BPH-1 细胞增殖<sup>[1,13]</sup>。5 $\alpha$  还原酶抑制剂非那雄胺、度那雄胺等是治疗 BPH 的药物,非那雄胺仅仅通过抑制上皮细胞增殖,远不能良好的改善 BPH 患者 PV 继续增大,导致 BPH 临床进展。BPH 组织中前列腺间质组织,特别是成纤维细胞凋亡减少是导致 BPH 临床进展的主要因素,前期研究也已经证实前列腺间质组织中细胞增殖和血管新生在 BPH 发生过程中具有重要作用<sup>[14]</sup>。本课题组前期的研究仅发现 CYR61 能够促进血管新

生参与了 BPH 的临床进展<sup>[15]</sup>,在本次研究中进一步发现 BPH 间质组织中 CSIG、SIRT1、CYR61 和 IL-8 高表达,从而通过影响 BPH 间质组织中细胞增殖和血管生成增加,导致前列腺组织增生和 BPH 临床进展。

CSIG 是近年来发现的与细胞衰老调控密切相关的基因,增加 CSIG 基因的转录活性被证实可以引起细胞 SA- $\beta$ -gal 的酶活性显著降低,这是通过 CSIG 可以上调 PPAR- $\gamma$  的表达完成的,同时 PPAR- $\gamma$  可以作用于下游的 PTEN/p27、NF- $\kappa$ B、GLUT4 等靶点发挥抑制细胞衰老和促进细胞增殖的作用<sup>[16]</sup>。而 PTEN/p27 信号通路异常高表达是导致血管生成的重要因素<sup>[17]</sup>。因此,CSIG 促进 BPH 临床进展与其增加间质成分中血管内皮细胞增殖密切相关。

SIRT1 是与调控细胞衰老相关的长寿基因,同时与代谢综合征和促炎反应信号通路调节密切相关<sup>[18]</sup>。BPH 患者 GLU、血脂等指标显著高于对照组,同时炎症在 BPH 发生过程中具有重要作用。血管平滑肌细胞中 SIRT1 的表达可以抑 Insulin/IGF-1 信号通路,降低细胞内氧化应激的水平,保护血管平滑肌细胞并延长细胞的生存周期。体外研究的结果还证实 SIRT1 可以促进 VEGF 的转录和翻译水平的激活,导致血管内皮细胞增殖和血管新生<sup>[19]</sup>。本次研究证实,SIRT1 蛋白表达水平与 BPH 患者年龄、BMI 呈正相关,但通过分析 96 例 BPH 组织中 SIRT1 表达后发现,与 PV、血清 PSA 等无显著相关性。

CYR61 是一种即刻早期反应基因的产物,在血管新生、细胞外基质生成和细胞增殖中具有重要作用。免疫组化检测结果表明与正常前列腺组织相比,BPH 组织中 CYR61 的表达水平增加了 2.7 倍,CYR61 可以通过上调 VEGF mRNA 水平促进前列腺间质组织中血管新生<sup>[20]</sup>。我们之前的研究发现 BPH 组织中 CYR61 表达与 BPH 临床进展高危因素中年龄、PV 和血清 PSA 水平密切相关,对临床进展具有促进作用。本次研究中发现 BPH 间质组织细胞中 CYR61 高表达,进一步证实 CYR61 通过促进前列腺血管内皮细胞增殖,导致 BPH 临床进展。

伴随着年龄增加,前列腺组织中慢性炎症的浸润程度也会逐渐加重。有研究结果表明,78% 的 BPH 术后标本中存在慢性炎症的病理学特征,BPH 组织中炎性细胞因子增加能够促进间质和上皮细胞增殖促进 BPH 发生发展<sup>[21]</sup>。IL-8 作为单核-巨噬细胞分泌的细胞因子,是一种具有许多生物学效应的炎性因子,IL-8 作为一种分泌性细胞因子参与炎性反应的诸多环节,血清中 IL-8 检测水

平提高是 BPH 发生发展的重要预测因子<sup>[22]</sup>,在炎症微环境刺激作用下,前列腺上皮和内皮细胞中 IL-8 表达活性也显著提高,BPH 上皮细胞中 IL-8 的高表达可以通过前列腺上皮-间质细胞的相互作用,进而诱导上皮细胞和间质细胞增殖水平的提高<sup>[23]</sup>。本次研究中我们也发现在 BPH 组织中存在 IL-8 表达增高,同时与 BPH 患者年龄、PV、血清 PSA 具有相关性。

综上所述,BPH 组织中 CSIG、SIRT1、CYR61 和 IL-8 与 BPH 临床进展高危因素之间具有相关性,是导致 BPH 临床进展的危险因素。CSIG 对 BPH 临床进展促进作用最为显著。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Shao WH, Zheng CF, Ge YC, et al. Age-related changes for the predictors of benign prostatic hyperplasia in Chinese men aged 40 years or older[J]. *Asian J Androl*, 2023, 25(1):132-136.
- [2] María Molero J, Miñana B, Palacios-Moreno JM, et al. Real-world assessment and characteristics of men with benign prostatic hyperplasia (BPH) in primary care and urology clinics in Spain[J]. *Int J Clin Pract*, 2020, 74(11):e13602.
- [3] Jin BR, An HJ. Baicalin alleviates benign prostate hyperplasia through androgen-dependent apoptosis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(3):2142-2155.
- [4] Welén K, Damber JE. Androgens, aging, and prostate health[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2022, 23(6):1221-1231.
- [5] Kim EY, Jin BR, Chung TW, et al. 6-sialyllactose ameliorates dihydrotestosterone-induced benign prostatic hyperplasia through suppressing VEGF-mediated angiogenesis[J]. *BMB Rep*, 2019, 52(9):560-565.
- [6] Li J, Li Y, Cao D, et al. The association between histological prostatitis and benign prostatic hyperplasia; a single-center retrospective study [J]. *Aging Male*, 2022, 25(1):88-93.
- [7] Ma L, Zhao W, Zheng Q, et al. Ribosomal L1 domain and lysine-rich region are essential for CSIG/ RSL1D1 to regulate proliferation and senescence[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 469(3):593-598.
- [8] Huang SB, Rivas P, Yang X, et al. SIRT1 inhibition-induced senescence as a strategy to prevent prostate cancer progression [J]. *Mol Carcinog*, 2022, 61(7):702-716.
- [9] Kwon EJ, Park EJ, Yu H, et al. SIRT-1 regulates TGF- $\beta$ -induced dermal fibroblast migration via modulation of Cyr61 expression [J]. *Connect Tissue Res*, 2018, 59(3):245-254.
- [10] Cao D, Sun R, Peng L, et al. Immune Cell Proinflammatory Microenvironment and Androgen-Related Metabolic Regulation During Benign Prostatic Hyperplasia in Aging [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:842008.
- [11] 陈佳炜,海波,董伟,等. 钬激光前列腺剜除术和经尿道前列腺电切术治疗良性前列腺增生疗效和安全性的 Meta 分析 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2021, 36(6):431-438.
- [12] Wu D, Tang HX, Wu Y, et al. The possible association between serum interleukin 8 and acute urinary retention in Chinese patients with benign prostatic hyperplasia [J]. *Andrologia*, 2020, 52(11):e13763.
- [13] Smith DK, Hasanali SL, Wang J, et al. Promotion of epithelial hyperplasia by interleukin-8-CXCR axis in human prostate [J]. *Prostate*, 2020, 80(12):938-949.
- [14] Yang Y, Sheng J, Hu S, et al. Estrogen and G protein-coupled estrogen receptor accelerate the progression of benign prostatic hyperplasia by inducing prostatic fibrosis [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(6):533.
- [15] 马丁,任瑞民,尚吉文,等. CYR61 和 VEGF-C 表达水平与良性前列腺增生临床进展的相关性分析 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2019, 34(6):444-448.
- [16] Jiang Z, Hao F, Zhu F, et al. RSL1D1 modulates cell senescence and proliferation via regulation of PPAR $\gamma$  mRNA stability [J]. *Life Sci*, 2022, 307:120848.
- [17] Ballar Kirmizibayrak P, Erbaykent-Tepedelen B, Gozen O, et al. Divergent Modulation of Proteostasis in Prostate Cancer [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1233:117-151.
- [18] Rasha F, Mims BM, Castro-Piedras I, et al. The Versatility of Sirtuin-1 in Endocrinology and Immunology [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:589016.
- [19] Huang F, Luo L, Wu Y, et al. Trilobatin promotes angiogenesis after cerebral ischemia-reperfusion injury via SIRT7/VEGFA signaling pathway in rats [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(7):2940-2951.
- [20] Sun L, Huang T, Xu W, et al. Advanced glycation end products promote VEGF expression and thus choroidal neovascularization via Cyr61-PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):14925.
- [21] Cao D, Sun R, Peng L, et al. Immune Cell Proinflammatory Microenvironment and Androgen-Related Metabolic Regulation During Benign Prostatic Hyperplasia in Aging [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:842008.
- [22] Wu D, Tang HX, Wu Y, et al. The possible association between serum interleukin 8 and acute urinary retention in Chinese patients with benign prostatic hyperplasia [J]. *Andrologia*, 2020, 52(11):e13763.
- [23] Smith DK, Hasanali SL, Wang J, et al. Promotion of epithelial hyperplasia by interleukin-8-CXCR axis in human prostate [J]. *Prostate*, 2020, 80(12):938-949.

(收稿日期:2022-09-07)