

# 代谢综合征和前列腺疾病

樊国瑞 关晓海

(华北理工大学附属医院 泌尿外科 河北唐山 063000)

摘要:最近许多研究广泛阐明了代谢综合征与前列腺疾病之间的关系,但其潜在机制尚不清楚。我们总结了目前已发表的有关代谢综合征与前列腺疾病相关机制的研究,以帮助更好地理解代谢综合征与前列腺炎、前列腺增生和前列腺癌等前列腺疾病之间的关系。代谢综合征会导致内分泌状态改变、交感神经活动增加以及炎症反应,从而加剧前列腺增生的发展。在前列腺癌中,代谢综合征会导致激素水平改变、胰岛素抵抗和脂肪因子分泌改变。这些机制可能会促进前列腺癌的发展,甚至导致高级别前列腺癌。代谢综合征在前列腺炎中的作用尚不清楚。更好地了解前列腺疾病和代谢综合征的内在机制有助于开发新的疗法、预后指标和药物靶点。

关键词:代谢综合征;胰岛素抵抗;前列腺炎;良性前列腺增生;前列腺癌

## 1. 前言

代谢综合征 (Metabolic syndrome, MetS) 又称 X 综合征,是肥胖、血脂异常、高血压和高血糖/胰岛素抵抗等代谢特征的集合<sup>[1]</sup>。迄今为止,全球 MetS 患病率估计约占世界人口的四分之一,并正在成为一个严重的健康问题和经济负担<sup>[2]</sup>。众所周知, MetS 由多种相互关联的生理、生化、临床和代谢因素组成<sup>[3]</sup>。最近的研究也证明了 MetS 与前列腺疾病之间的关系<sup>[4]</sup>,但其潜在机制尚不清楚。本综述旨在评估 MetS 与前列腺疾病(前列腺炎、良性前列腺增生和前列腺癌)之间的关系。

## 2. MetS 的定义

目前国际上对 MetS 的定义并不完全统一<sup>[2]</sup>,但所有诊断标准都包括中心性肥胖、糖耐量受损、腰围、血压、高密度脂蛋白、甘油三酯和血糖水平。为了大致统一代谢综合征的诊断标准,美国心脏协会/国家心肺血液研究所、国际糖尿病联合会和其他一些组织就代谢综合征的诊断标准发表了联合临时声明。联合声明列出了以下 MetS 诊断标准:(1)高空腹血糖或使用降糖药物;(2)高血压或使用降压药物;(3)高血脂或使用降脂药物;(4)高密度脂蛋白胆固醇低;(5)中心性肥胖(或内脏肥胖),即男性腰围大于 85 厘米,女性腰围大于 80 厘米。如果符合上述标准中的三项或三项以上,即可诊断为 MetS。

## 3. MetS 与前列腺炎

前列腺炎是一种具有多种复杂症状的炎症性疾病,严重影响部分患者的生活质量,并给公共卫生带来巨大负担<sup>[5]</sup>。已知慢性炎症状态与前列腺炎的发病机制有关<sup>[6]</sup>。此外,一个组织释放的炎症介质可引起其他组织的炎症,从而加剧体内的慢性炎症并损害组织功能<sup>[7]</sup>。因此, MetS 可能会介导全身慢性炎症的产生,从而导致前列腺炎。探讨 MetS 相关因素与前列腺炎之间的关系具有重要意义,但相关研究数量很少。因此,仍需对代谢综合征和前列腺炎进行大量相关研究,以进一步了解代谢综合征在前列腺炎中的作用。

## 4. MetS 与良性前列腺增生症

良性前列腺增生症是中老年男性最常见的前列腺非恶性疾病<sup>[8]</sup>。前列腺增生症是一种细胞增殖导致前列腺体积增大和基质平滑肌张力增强的疾病<sup>[9]</sup>。良性前列腺增生症的发病率随着年龄的增长而增加,通常发生在 40 岁以后,60 岁男性良性前列腺增生症的发病率大于 50%,80 岁时可高达 83%<sup>[10]</sup>。

大多数研究发现,代谢综合征与良性前列腺增生症和严重的下尿路症状密切相关<sup>[11]</sup>。此外,国际前列腺症状评分、血清前列腺特异性抗原和前列腺体积均与代谢综合征密切相关<sup>[12]</sup>,但其潜在机制尚不完全清楚。因此,我们总结了 MetS 影响良性前列腺增生症可能的相关机制。

## 4.1. 中心性肥胖

研究表明,中心性肥胖会促进炎症和微血管变化,导致局部缺

血<sup>[13]</sup>、氧化应激增加和炎症反应。这些都会为良性前列腺增生的出现提供适宜的内部环境，从而加重下尿路症状<sup>[14]</sup>。在正常生理情况下，促炎和抗炎过程之间存在动态平衡<sup>[15]</sup>。然而，肥胖导致的促炎因子的持续存在干扰了炎症平衡。促炎因子通过释放更多的促生长因子来诱导纤维肌肉生长，从而促进前列腺间质细胞和上皮细胞的增殖<sup>[15]</sup>。

#### 4.2. 激素变化

研究表明，前列腺中雄激素水平低可能会促进平滑肌增生<sup>[16]</sup>。研究发现患有 MetS 和良性前列腺增生症的男性体内雄激素水平较低，而雌激素水平较高。此外，在两项针对性腺功能低下男性补充雄激素的研究中，均观察到治疗一段时间后前列腺症状评分有所改善<sup>[17]</sup>。虽然 MetS 与良性前列腺增生症/LUTS 之间的关系可能通过性激素的变化来解释。但性激素对良性前列腺增生症和 LUTS 的调节作用非常复杂，并非所有研究都能得出相似结论<sup>[18]</sup>。

#### 4.3. NO 合酶 (NOS) 活性和 Rho 激酶系统

多项研究表明 MetS 患者的炎症标志物水平升高可能导致内皮细胞中一氧化氮 (NO) 合成减少<sup>[19]</sup>。炎症导致自由基水平的增加也可能通过蛋白激酶 C 途径抑制一氧化氮的合成，从而导致 NOS 激活减少<sup>[19]</sup>。自由基生成的增加还与血糖水平升高和血脂异常有关<sup>[19]</sup>。Takeda 等人发现，NOS 在诱导腺体平滑肌松弛方面发挥着重要作用。NOS 活性降低可能导致平滑肌增生和前列腺增生，从而导致严重的尿失禁<sup>[20]</sup>。

Rho 激酶系统通过抑制肌球蛋白轻链磷酸化和收缩，在维持肌肉张力方面也发挥重要作用<sup>[21]</sup>，而 NO 则通过促进肌球蛋白轻链磷酸化酶的活性形式来平衡这种作用<sup>[21]</sup>。研究发现，MetS 患者体内白细胞介素 (IL)-8、血管收缩剂内皮素-1 水平的升高以及 NO 活性的减弱可能会导致 Rho 激酶系统活性的增加<sup>[22]</sup>，进而增加前列腺平滑肌的收缩力，导致 MetS 患者出现严重的 LUTS。

#### 5. MetS 与 前列腺癌

前列腺癌(Prostate cancer, PCa)是全球发病率第五高的癌症，也是男性中最常见的癌症，给全球健康造成了巨大负担。根据研究结果，公认的前列腺癌危险因素为年龄、种族和环境因素<sup>[23]</sup>，但前列

腺癌的影响因素相当复杂，需要大量研究进一步验证。因此，我们总结出以下假设。

##### 5.1. 中心性肥胖

有研究认为，中心性肥胖是一种与脂肪因子信号转导相关的慢性亚临床炎症状态<sup>[24]</sup>。慢性炎症状态可能会导致患者体内形成与 PCa 相关的瘦素水平较高而脂联素水平较低的内环境<sup>[25]</sup>。脂肪因子是一组信号分子，在能量平衡、炎症、胰岛素敏感性、血管生成和细胞增殖中发挥作用<sup>[26]</sup>。这些机制被认为在 MetS 影响癌症相关过程中发挥了重要作用。瘦素是一种由脂肪细胞分泌的激素，可通过代谢信号抑制食欲并增加基础代谢<sup>[27]</sup>。肥胖者因长期瘦素抵抗而导致高瘦素血症从而更容易发生 MetS<sup>[27]</sup>。研究表明，高瘦素水平与恶性肿瘤（如前列腺癌和结肠癌）之间存在相关性，有研究认为瘦素通过 MAPK 信号转导产生的细胞增殖效应可能在肿瘤相关性中发挥作用<sup>[27,28]</sup>。另一方面，也有研究表明，瘦素可能会刺激血管生成，增加基质金属蛋白酶 2 的表达，促进癌症转移<sup>[27]</sup>。因此，中心性肥胖患者体内瘦素水平升高可能会促进前列腺癌和其他肿瘤的发生和发展<sup>[28]</sup>。

##### 5.2. 高胰岛素血症

多项研究发现在 MetS 中，高胰岛素血症可能会通过减少肝脏分泌 (Insulin-like growth factor, IGF) 结合蛋白 (IGF-binding protein, IGFBP) 来增加胰岛素样生长因子 (IGF)-1 的合成和生物利用率<sup>[29]</sup>。循环 IGF-1 升高与包括前列腺癌在内的各种癌症风险增加有关<sup>[30]</sup>。重要的是，前列腺癌细胞中雄激素受体信号传导与 PI3K/Akt 信号传导之间存在相互反馈的调节，也有研究发现 IGF-1 可能激活 PI3K/Akt 信号通路影响与雄激素受体信号传导的调节促进雄激素敏感性和雄激素依赖性前列腺癌的发生<sup>[31]</sup>。

##### 5.3. 高血脂水平

一项研究发现，摄入动物脂肪是前列腺癌的危险因素<sup>[32]</sup>。研究表明，摄入高脂肪饮食会导致前列腺组织中谷胱甘肽过氧化物酶 3 (glutathione peroxidase 3, GPx3) 表达下调，而 GPx3 的下调被认为会调节致癌作用<sup>[33]</sup>。另一项研究表明，高脂饮食不仅会导致肥胖、糖耐量受损和胰岛素抵抗，还会提高脂肪组织中紫杉醇的水平，导

致溶血磷脂酸的产生增加。研究表明,溶血磷脂酸可直接作用于前列腺,通过产生一种导致前列腺癌进展的促炎环境来诱导肿瘤生长<sup>[34]</sup>。最近的另一份研究表明,前列腺癌细胞在高密度脂蛋白饮食环境中通过激活 MCP-1/CCR2 信号传导而增殖。因此,高脂饮食导致的血脂水平升高可能解释了 MetS 与前列腺癌之间的关系<sup>[35]</sup>。

## 6. 结论

总之, MetS 是前列腺疾病的风险因素之一。MetS 相关因素(肥胖、高血糖和高脂血症)是导致前列腺增生和前列腺癌的重要危险因素。炎症反应的增强和激素水平的改变可能解释了代谢综合征与前列腺疾病之间的相关性。对代谢综合征和前列腺疾病相关机制的更深入研究可能有助于开发新的治疗方法、预后指标和药物靶点。它还可能为改善代谢综合征辅助治疗前列腺疾病提供科学依据。

## 参考文献:

- [1] Saklayen M G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20 (2):12.
- [2] Lin L, Tan W, Pan X, et al. Metabolic Syndrome-Related Kidney Injury: A Review and Update[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:904001.
- [3] Grandl G, Wolfrum C. Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome[J]. *Semin Immunopathol*, 2018, 40 (2):215-224.
- [4] Lv K, Wu Y, Huang S, et al. Age and metabolic syndrome are associated with unsatisfactory improvement in nocturia after holmium laser enucleation of the prostate[J]. *Front Surg*, 2022, 9:1063649.
- [5] Calhoun E A, McNaughton Collins M, Pontari M A, et al. The economic impact of chronic prostatitis[J]. *Arch Intern Med*, 2004, 164 (11):1231-1236.
- [6] Lumeng C N. Innate immune activation in obesity[J]. *Mol Aspects Med*, 2013, 34 (1):12-29.
- [7] Tilg H, Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121 (6):2126-2132.
- [8] Berry S J, Coffey D S, Walsh P C, et al. The development of human benign prostatic hyperplasia with age[J]. *J Urol*, 1984, 132 (3):474-479.
- [9] Chughtai B, Forde J C, Thomas D D, et al. Benign prostatic hyperplasia[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2:16031.
- [10] Egan K B. The Epidemiology of Benign Prostatic Hyperplasia Associated with Lower Urinary Tract Symptoms: Prevalence and Incident Rates[J]. *Urol Clin North Am*, 2016, 43 (3):289-297.
- [11] Yim S J, Cho Y S, Joo K J. Relationship between metabolic syndrome and prostate volume in Korean men under 50 years of age[J]. *Korean J Urol*, 2011, 52 (6):390-395.
- [12] Ohgaki K, Hikima N, Horiuchi K, et al. Association between metabolic syndrome and male lower urinary tract symptoms in Japanese subjects using three sets of criteria for metabolic syndrome and International Prostate Symptom Score[J]. *Urology*, 2011, 77 (6):1432-1438.
- [13] Wang S, Mao Q, Lin Y, et al. Body mass index and risk of BPH: a meta-analysis[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2012, 15 (3):265-272.
- [14] Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome[J]. *J Clin Invest*, 2004, 114 (12):1752-1761.
- [15] Sandhu J S. Prostate cancer and chronic prostatitis[J]. *Curr Urol Rep*, 2008, 9 (4):328-332.
- [16] Rohmann S, Nelson W G, 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.
- [17] Haider A, Gooren L J, Padungtod P, et al. Concurrent improvement of the metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms upon normalisation of plasma testosterone levels in hypogonadal elderly men[J]. *Andrologia*, 2009, 41 (1):7-13.
- [18] Ansari M A, Begum D, Islam F. Serum sex steroids,

gonadotrophins and sex hormone-binding globulin in prostatic hyperplasia[J]. *Ann Saudi Med*, 2008, 28 (3):174–178.

[19]Verma S, Wang C H, Li S H, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis[J]. *Circulation*, 2002, 106 (8):913–919.

[20]Takeda M, Tang R, Shapiro E, et al. Effects of nitric oxide on human and canine prostates[J]. *Urology*, 1995, 45 (3):440–446.

[21]Sauzeau V, Le Jeune H, Cario-Toumaniantz C, et al. Cyclic GMP-dependent protein kinase signaling pathway inhibits RhoA-induced Ca<sup>2+</sup> sensitization of contraction in vascular smooth muscle[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275 (28):21722–21729.

[22]Khan Z A, Chakrabarti S. Endothelins in chronic diabetic complications[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2003, 81 (6):622–634.

[23]Vietri M T, D'Elia G, Caliendo G, et al. Hereditary Prostate Cancer: Genes Related, Target Therapy and Prevention[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (7).

[24]Prabhat P, Tewari R, Natu S M, et al. Is central obesity, hyperinsulinemia and dyslipidemia associated with high-grade prostate cancer? A descriptive cross-sectional study[J]. *Indian J Urol*, 2010, 26 (4):502–506.

[25]Gillies R J, Pilot C, Marunaka Y, et al. Targeting acidity in cancer and diabetes[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2019, 1871 (2):273–280.

[26]Trayhurn P. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue[J]. *Br J Nutr*, 2022, 127 (2):161–164.

[27]Braun S, Bitton-Worms K, LeRoith D. The link between the

metabolic syndrome and cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2011, 7 (7):1003–1015.

[28]Li H, Stampfer M J, Mucci L, et al. A 25-year prospective study of plasma adiponectin and leptin concentrations and prostate cancer risk and survival[J]. *Clin Chem*, 2010, 56 (1):34–43.

[29]Yu H, Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92 (18):1472–1489.

[30]Chan J M, Stampfer M J, Giovannucci E, et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study[J]. *Science*, 1998, 279 (5350):563–566.

[31]Gunter J H, Lubik A A, McKenzie I, et al. The Interactions between Insulin and Androgens in Progression to Castrate-Resistant Prostate Cancer[J]. *Adv Urol*, 2012, 2012:248607.

[32]Giovannucci E, Rimm E B, Colditz G A, et al. A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1993, 85 (19):1571–1579.

[33]Sekine Y, Osei-Hwedieh D, Matsuda K, et al. High fat diet reduces the expression of glutathione peroxidase 3 in mouse prostate[J]. *Prostate*, 2011, 71(14):1499–1509.

[34]Kulkarni P, Getzenberg R H. High-fat diet, obesity and prostate disease: the ATX-LPA axis?[J]. *Nat Clin Pract Urol*, 2009, 6 (3):128–131.

[35]Huang M, Narita S, Numakura K, et al. A high-fat diet enhances proliferation of prostate cancer cells and activates MCP-1/CCR2 signaling[J]. *Prostate*, 2012, 72 (16):1779–1788.