

内分泌干扰物对良性前列腺增生的影响

董强¹, 宋攀¹, 吕东²

1. 四川大学华西医院 泌尿外科(成都 610041); 2. 德阳市人民医院 泌尿外科(德阳 618000)

【摘要】 前列腺增生是老年男性患者的常见病, 发病率极高, 病因机制复杂且受多种因素影响。内分泌干扰物是一类广泛存在的化合物, 结构类似于激素, 可对人体内分泌产生干扰。前列腺生长受到性激素调控, 内分泌干扰物可以影响前列腺的生长进而导致前列腺增生的发生和进展。本文综合性分析了内分泌干扰物对前列腺增生影响的研究现状, 重点分析了内分泌干扰物促进前列腺增生的作用机制, 同时提出了减少内分泌干扰物暴露的预防措施, 以期为临床医生和人民群众提高对内分泌干扰物和前列腺增生疾病之间联系的认识, 减少内分泌干扰物的危害提供参考和借鉴。

【关键词】 良性前列腺增生; 内分泌干扰物; 作用机制; 预防措施

【中图分类号】 R737.1, R73-37

文献标志码 A

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.06.002

Impact of endocrine disruptors on benign prostatic hyperplasia

DONG Qiang¹, SONG Pan¹, LV Dong²

1. Department of Urology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Urology, Deyang People's Hospital, Deyang 618000, China

【Abstract】 Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a prevalent condition among elderly men, characterized by a high incidence rate. The etiology of BPH is complex and influenced by various factors. Endocrine-disrupting chemicals are a broad category of compounds that structurally resemble hormones and can interfere with the human endocrine system. The growth of the prostate gland is regulated by sex hormones, and exposure to endocrine disruptors may impact this regulatory process, potentially leading to the onset and progression of BPH. This paper provides a comprehensive analysis of current research regarding the effects of endocrine disruptors on prostatic hyperplasia, focusing on the mechanisms through which they promote this condition. Additionally, it proposes preventive measures aimed at reducing exposure to these harmful substances in order to enhance public understanding of the relationship between endocrine disruptors and prostatic hyperplasia while offering references for mitigating their adverse effects.

【Key words】 Benign prostatic hyperplasia; Endocrine-disrupting chemicals; Mechanism; Preventive measures.



专家介绍: 董强, 泌尿外科主任医师/教授, 博士研究生导师, 四川大学华西医院泌尿外科主任, 四川大学华西医院泌尿外科研究所泌尿男科研究室主任、香港中文大学外科曹光彪客座教授、四川省学术和技术带头人、四川省泌尿质控中心主任、卫生部国家重点临床专科负责人、第四届“国之名医·优秀风范”获得者、“天府青城计划”医药卫生领军人才。担任中华医学会男科分会副主任委员、中华医学会男科分会前列腺学组组长、中华医学会泌尿外科分会男科学组副组长、中国医师协会男科

与性医学医师分会副会长、中国医师协会男科医师分会前列腺健康咨询与管理专家委员会委员、中国医疗保健国际交流促进会泌尿男性生殖医学分会副主任委员、中国泌尿男科医学技术与装备创新联盟委员、亚洲男科学会常委、亚洲男科学会疾病指南编写委员会委员、四川省医学会男科专委会主任委员与青年委员会主任委员、四川省医学会泌尿外科专委会微创泌尿外科专业学组委员、四川省医师协会日间手术专业委员会副主任委员。亚专业方向为前列腺疾病, 发表SCI论文100余篇。E-mail: dongqiang@scu.edu.cn。

良性前列腺增生症(benign prostatic hyperplasia, BPH)是中老年男性常见疾病之一, 其主要特点是前列腺周围尿道区域的上皮细胞和基质细胞存在不受调节的过度增生, 导致前列腺组织增多压迫尿道, 造成尿道阻力增加和膀胱出口受阻, 引起一系列下尿路症状(lower urinary tract symptoms, LUTS)。这些症状主要包括排尿期症状(如排尿困难、尿线变细、尿不尽等)和储尿期症状(如尿频、尿急、夜尿增多等)。BPH的具体发病机制至今尚未完全明确, 公认的影响因素包括年龄、遗传因素、性激素、代谢综合征、炎症、生活方式等。近年来, 随着公众健康意识的提升, 环境暴露因素对人体健康的影响越来越受到重视。内分泌干扰物(endocrine-disrupting chemicals, EDCs)因其广泛分布

基金项目: 四川省自然科学基金(2023YFQ0015)

并列第一作者: 宋攀, E-mail: syhlzu@163.com

引用本文: 董强, 宋攀, 吕东. 内分泌干扰物对良性前列腺增生的影响[J]. 西南医科大学学报, 2024, 47(6): 466-470. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3351.2024.06.002.

性和独特的类激素特性成为了人们关注的焦点^[1]。本文就EDCs对BPH的影响和作用机制加以评析,以期为广大临床医生和人民群众提高对EDCs与前列腺增生性疾病之间联系的认识,减少EDCs的危害性提供借鉴和参考。

1 内分泌干扰物

EDCs的概念最早由美国环境保护署(environmental protection agency, EPA)于1996年提出,当时将其定义为一种干扰体内天然激素的合成、分泌、转运、结合、作用或消除的外源性物质,这些天然激素负责维持体内平衡、生殖、发育或行为。这一定义强调了EDCs对内分泌系统复杂功能的潜在破坏作用。随着时间的推移,EDCs被进一步明确定义为“一种外源性化学物质或化学物质的混合物,可以干扰激素作用的任何方面^[2]”。

根据美国食品药品监督管理局报告研究显示,存在超过1 800种化学物质已被确认为潜在的内分泌干扰物^[3]。EDCs主要包括增塑剂、多氯联苯、有机氯化农药、二恶英及其类似物等。双酚类和邻苯二甲酸盐是最常见的两类EDCs,这两类化合物以双酚A(bisphenol A, BPA)和邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯(bis 2-ethylhexyl phthalate, DEHP)为代表。EDCs存在于人们日常生活中的方方面面,如塑料水瓶、食品包装材料、化妆品、玩具、洗涤剂、杀虫剂等^[4]。

最早的EDCs被称作异体雌激素,随后的研究揭示了许多化合物不仅具有雌激素活性,还表现出抗雌激素和抗雄激素等多种作用^[5-7]。EDCs对生殖健康的影响是研究中最受关注的领域之一。EDCs的生殖毒性包括男性和女性生育能力下降、乳腺癌、子宫内膜癌、睾丸癌、生殖器官出生缺陷等^[8-11]。这些发现凸显了EDCs对健康安全构成重大威胁。除此之外,EDCs对内分泌系统、代谢疾病、骨骼结构以及免疫功能的影响也日益显现^[12-14]。

2 内分泌干扰物对前列腺增生的影响

邻苯二甲酸酯在患者人群队列中已经被证实与前列腺增生存在相关性。有研究收集了207名BPH患者尿液和血液样本,对尿液中的邻苯二甲酸酯代谢物和血液中性激素、氧化应激和炎症标记物进行检测,结果发现DEHP代谢物与前列腺体积呈正相关,且这种正相关关系可能与性激素水平改变、氧化应激有关^[15]。有研究使用NHANES数据库探索邻苯二甲酸酯暴露与BPH的关系,结果发现DEHP暴露明显增加BPH发生风险^[16]。在动物实验中,SD大鼠暴露于不同浓度邻苯二甲酸酯类物质后,大鼠前列腺重量和前列腺指数的增加较对照组有明显,且出现上皮明显增厚^[17]。

多项研究揭示不同BPA暴露水平可以促进前列腺组织增生^[18]。原代人前列腺上皮细胞和人前列腺成纤维细胞暴露于不同浓度梯度BPA中,结果显示 10^{-9} M~ 10^{-5} M BPA可以促进上皮细胞增殖,而类似的增殖在成纤维细胞中只需(10^{-11} ~ 10^{-7})M,同时转录水平证实了BPA对前列腺细胞存在促进增殖作用^[19]。在大鼠实验中,不同浓度BPA暴露下($90 \text{ ug}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 和 $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)BPA均可以导致SD大鼠前列腺增大和上皮厚度增加。有研究连续8周每天给比格犬混有不同剂量BPA($2, 6, 18 \text{ ug}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)饲料口服,结果提示实验组前列腺器官系数和体积明显高于对照组,且高剂量($18 \text{ ug}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)组中增大最明显,同时观察到前列腺上皮增厚^[22]。此外,还有动物实验结果表明小鼠胎儿期BPA暴露会影响成年后小鼠前列腺重量^[23]。

3 内分泌干扰物对前列腺增生的作用机制

3.1 性激素水平

前列腺需要一定比例的雄激素和雌激素,以维持、发育和发挥其特有的生理功能。生理情况下雄激素的持续刺激,使上皮细胞的增殖作用与细胞死亡相平衡,可以维持前列腺的恒定大小^[24]。雄激素主要包括睾酮、二氢睾酮、雄甾烷二醇和雄烯二酮等,其中二氢睾酮是最有效的雄激素。男性体内雌激素70%由雄激素转化。在BPH形成中,雄激素和雌激素共同发挥作用。雄激素与雌激素的比例失衡被认为是BPH发病的重要机制之一^[25]。

在临床研究中DEHP代谢物水平与雄激素、雌激素、雌/雄激素比例存在明显相关性,同时DEHP暴露与前列腺大小、前列腺特异性抗原表达水平呈正相关,这揭示了DEHP与性激素及前列腺增生可能存在某些联系^[15]。既往研究验证了内分泌干扰物对性激素比例的影响^[26-28]。DEHP能够促进间质细胞凋亡,抑制睾酮的合成和分泌^[29]。DEHP还可以抑制间质细胞中类固醇生成调节蛋白和类固醇生成酶(P450SCC, P450C17, 3β -HSD和 17β -HSD)基因转录,导致雄激素合成水平降低^[30-31]。前列腺中睾酮水平降低导致雌激素与雄激素比率增加,促进前列腺增生^[20]。进一步研究结果表明DEHP会对性腺轴调节反馈作用产生影响,引起性腺轴分泌紊乱。因此,DEHP可通过影响性激素水平,扰乱正常的内分泌平衡,导致前列腺组织的异常增生和病变。

3.2 DNA甲基化

DNA甲基化是基因表达调控的重要机制之一,异常的甲基化水平可能导致基因表达异常。前列腺中双氢睾酮主要通过 5α 还原酶II转化,其水平受到该酶活性的影响^[32]。前列腺增生程度和 5α 还原酶II表达水平存在明显相关性^[33]。 5α 还原酶II主要由SRD5A2基

因进行编码,其表达水平与SRD5A2基因启动子区域的甲基化状态密切相关^[33]。DNA羟甲基化酶TET1影响SRD5A2甲基化水平^[34]。当SRD5A2启动子区域被DNA羟甲基化酶TET1去甲基化时,Ⅱ型5 α 还原酶的表达量明显增高,双氢睾酮的水平增加,从而促进前列腺细胞过度增殖^[35-36]。此外,CDKN2、MDR1和RASSF1 α 等基因的过度甲基化也与良性前列腺增生有关^[37]。

DNA甲基化可能是内分泌干扰物与代谢改变之间关联的基础。有研究对荷兰622名参与者评估了14种常见的非持久性EDC(四种对羟基苯甲酸酯、两种双酚和八种邻苯二甲酸酯代谢物)暴露相关的全基因组DNA甲基化模式,结果发现20个EDC相关差异甲基化胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤(CpG)位点中有11个与多种代谢特征显著相关;在20个注释为暗示性CpG的基因中,有18个被报道与代谢健康有关,说明内分泌干扰物可以影响DNA甲基化水平^[38]。有研究报道暴露于BPA的成年雌性小鼠观察到的DNA甲基化变化位点与ER α 结合位点有93%的重叠^[39]。鉴于内分泌干扰物强大的甲基化调节能力和前列腺增生受甲基化调节作用,可以推测EDCs可以通过甲基化调节作用干预前列腺增生的发生与进程。

3.3 氧化应激

氧化应激(oxidative stress, OS)是细胞内环境中的一种特定情况。OS的产生依赖于以下几个方面的失衡:活性氧(reactive oxygen species, ROS)等过氧化物的产生、氧化损伤修复等机体自有的抗氧化防御机制^[40]。OS可诱导血管组织损伤、蛋白质结构和功能损伤、基因组改变,参与DNA修复和细胞凋亡的修饰,导致细胞增殖和死亡之间的稳态失衡^[41-42]。在BPH发展过程中,诱导型一氧化氮(inducible nitric oxides synthase, iNOS)、活性氮(reactive nitrogen species, RNS)和ROS的产生和消耗失衡发挥重要作用。在健康的前列腺中不能检测到iNOS,但在所有BPH患者的前列腺中都可以检测到^[43]。前列腺增生患者体内环氧合酶-2、亚硝酸盐/硝酸盐水平、丙二醛、血浆过氧化物等水平明显升高,同时谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶、超氧化物歧化酶、 α -生育酚和抗坏血酸等物质水平降低^[44-45]。

EDCs暴露会诱导氧化应激失衡,进而发挥作用。研究报道将成年睾丸间质细胞暴露于不同浓度的多氯联苯会导致类固醇生成酶(P450_{scc}、3-HSD和17-HSD)、抗氧化剂(SOD、谷胱甘肽还原酶、谷氨酰转氨酶、维生素C等)以剂量依赖和时间依赖的方式减少^[46]。DEHP对氧化应激的诱导近年来已被多项研究证实^[47]。研究发现DEHP可引起体外培养的大鼠胰岛 β 细胞出现较高氧化应激水平,进而激活细胞凋亡相关蛋白表达,诱导细胞出现凋亡^[48]。在小鼠肾损伤模型

中,DEHP处理增高了肾组织及血液中H₂O₂的水平,降低了氧化应激相关物质中谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX)在肾脏中的活性^[49]。DEHP暴露刺激鼠睾丸出现氧化应激,破坏体内抗氧化稳态失衡血清睾酮水平,并激活大鼠睾丸中的氧化应激,损害睾丸支持细胞的相关功能^[50]。

4 预防措施

由于大多数EDC是亲脂性的,可在脂肪组织中积累,因此它们在体内的半衰期很长,且具有生物富集效应。这导致EDCs的危害具有潜伏性,容易在较晚的时间段表现出来。尽管BPH是一个老年性疾病,早年EDCs暴露仍然可能会在一定程度上影响BPH的发病和进展。因此,预防和减少EDCs暴露,可以减少其带来的潜在危害,有利于改善相应的疾病严重程度,关系到大多数人的健康和生活质量,具有重要的意义。

鉴于EDCs广泛分布在日常生活中,完全消除EDCs接触不太具有可行性,但采取个人防护措施可以显著降低暴露风险。我们应尽量减少在日常生活中接触EDC,重点关注个人防护产品、家居用品、饮食和环境意识。对于个人而言,可以从以下几个方面加以注意预防EDCs的暴露:①减少饮食中塑料制品接触:避免食用塑料包装的食品和饮料;避免使用塑料容器盛装食物,尤其是用于食品储存和加热的容器;避免用微波炉加热塑料容器中的食物。②选择更安全的个人防护产品:选择不含对羟基苯甲酸酯和邻苯二甲酸盐的个人护理产品,如洗发水、乳液和化妆品等。寻找天然和有机替代品,使用前仔细阅读成分标签;使用无味产品或带有天然精油香味的产品,以避免使用合成香料,这些香料通常含有EDC。③吃有机食品和清洗农产品:尽可能选择有机水果和蔬菜以减少农药接触,彻底清洗所有农产品以最大程度去除农药残留和污染物;少吃加工食品和罐头食品;避免食用合成激素饲养牲畜的肉奶制品,尽量选择有机、无激素添加的产品。④限制使用家用化学制品:避免在家中使用时使用化学杀虫剂;选择不含多溴联苯醚和其他阻燃剂的家具和家居用品;避免使用含有强烈合成香料、漂白剂或氨水的清洁产品;家用水龙头上可加装水壶式过滤器以减少水中EDCs含量。⑤改善室内空气质量:房间定期通风以减少室内空气污染物的积累;可使用空气净化器来帮助减少灰尘、化学品和其他污染物对空气中EDC的暴露;使用合成空气清新剂和室内绿植改善室内空气质量。⑥加强EDCs危害意识:提高个人EDCs危害意识是减少接触的另一个重要举措。通过了解最新的研究和产品安全指南,可以更明智地选择使用产品和食品,更加有效地减少EDCs暴露。

5 小结与展望

EDCs暴露对前列腺增生存在促进作用,作用机制涉及多种因素包括激素水平的改变、DNA甲基化改变、氧化应激等。然而,由于人体相关研究结果仍较有限,因此,尚需更多高质量的研究来明确EDCs对BPH的确切影响及机制。未来的研究应致力于揭示EDCs与BPH之间的具体作用机制,并探索有效合理的预防和治疗策略。

6 参考文献

- [1] BLEAK TC, CALAF GM. Breast and prostate glands affected by environmental substances (Review)[J]. *Oncol Rep*, 2021, 45(4): 20.
- [2] ZOELLER RT, BROWN TR, DOAN LL, *et al.* Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from The Endocrine Society[J]. *Endocrinology*, 2012, 153(9): 4097-4110.
- [3] DING D, XU L, FANG H, *et al.* The EDKB: an established knowledge base for endocrine disrupting chemicals[J]. *BMC Bioinformatics*, 2010, 11(Suppl 6): S5.
- [4] DIAMANTI-KANDARAKIS E, BOURGUIGNON JP, GIUDICE LC, *et al.* Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement[J]. *Endocr Rev*, 2009, 30(4): 293-342.
- [5] MARTY MS, O'CONNOR JC. Key learnings from the endocrine disruptor screening program (EDSP) tier 1 rodent uterotrophic and hersherberger assays[J]. *Birth Defects Res Part B Dev Reprod Toxicol*, 2014, 101(1): 63-79.
- [6] RACHON D. Endocrine disrupting chemicals (EDCs) and female cancer: informing the patients[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2015, 16(4): 359-364.
- [7] PINTO CL, MANSOURI K, JUDSON R, *et al.* Prediction of estrogenic bioactivity of environmental chemical metabolites[J]. *Chem Res Toxicol*, 2016, 29(9): 1410-1427.
- [8] GIULIVO M, LOPEZ DE ALDA M, CAPRI E, *et al.* Human exposure to endocrine disrupting compounds: their role in reproductive systems, metabolic syndrome and breast cancer. A review[J]. *Environ Res*, 2016, 151: 251-264.
- [9] MORGAN M, DEORAJ A, FELTY Q, *et al.* Environmental estrogen-like endocrine disrupting chemicals and breast cancer[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 457: 89-102.
- [10] LYMPERI S, GIWERCMAN A. Endocrine disruptors and testicular function[J]. *Metabolism*, 2018, 86: 79-90.
- [11] SONG WH, MOHAMED EA, PANG WK, *et al.* Effect of endocrine disruptors on the ratio of X and Y chromosome-bearing live spermatozoa[J]. *Reprod Toxicol*, 2018, 82: 10-17.
- [12] KILIÇ N, SANDAL S, COLAKOĞLU N, *et al.* Endocrine disruptive effects of polychlorinated biphenyls on the thyroid gland in female rats[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2005, 206(4): 327-332.
- [13] AGAS D, SABBITI MG, MARCHETTI L. Endocrine disruptors and bone metabolism[J]. *Arch Toxicol*, 2013, 87(4): 735-751.
- [14] BANSAL A, HENAO-MEJIA J, SIMMONS RA. Immune system: an emerging player in mediating effects of endocrine disruptors on metabolic health[J]. *Endocrinology*, 2018, 159(1): 32-45.
- [15] CHANG WH, TSAI YS, WANG JY, *et al.* Sex hormones and oxidative stress mediated phthalate-induced effects in prostatic enlargement[J]. *Environ Int*, 2019, 126: 184-192.
- [16] YANG LC, LIU ZH, PENG ZF, *et al.* Exposure to di-2-ethylhexyl phthalate and benign prostatic hyperplasia, NHANES 2001-2008[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 12: 804457.
- [17] XU Y, PARK SH, YOON KN, *et al.* Effects of citrate ester plasticizers and bis (2-ethylhexyl) phthalate in the OECD 28-day repeated-dose toxicity test (OECD TG 407) [J]. *Environ Res*, 2019, 172: 675-683.
- [18] WANG KY, HUANG DY, ZHOU P, *et al.* Individual and combined effect of bisphenol A and bisphenol AF on prostate cell proliferation through NF- κ B signaling pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(20): 12283.
- [19] WANG KY, HUANG DY, ZHOU P, *et al.* BPA-induced prostatic hyperplasia *in vitro* is correlated with the unbalanced gene expression of AR and ER in the epithelium and stroma[J]. *Toxicol Ind Health*, 2021, 37(10): 585-593.
- [20] HUANG DY, ZHENG CC, PAN Q, *et al.* Oral exposure of low-dose bisphenol A promotes proliferation of dorsolateral prostate and induces epithelial-mesenchymal transition in aged rats[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 490.
- [21] WU JH, JIANG XR, LIU GM, *et al.* Oral exposure to low-dose bisphenol A aggravates testosterone-induced benign hyperplasia prostate in rats[J]. *Toxicol Ind Health*, 2011, 27(9): 810-819.
- [22] WANG KY, HUANG DY, ZHOU P, *et al.* Bisphenol A exposure triggers the malignant transformation of prostatic hyperplasia in beagle dogs via cfa-miR-204/KRAS axis[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 235: 113430.
- [23] NAGEL SC, VOM SAAL FS, THAYER KA, *et al.* Relative binding affinity-serum modified access (RBA-SMA) assay predicts the relative *in vivo* bioactivity of the xenoestrogens bisphenol A and octylphenol[J]. *Environ Health Perspect*, 1997, 105(1): 70-76.
- [24] NICHOLSON TM, RICKE WA. Androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia: past, present and future[J]. *Differentiation*, 2011, 82(4-5): 184-199.
- [25] ANGRIMANI DSR, BRITO MM, RUI BR, *et al.* Reproductive and endocrinological effects of Benign Prostatic Hyperplasia and finasteride therapy in dogs[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 14834.
- [26] RIAD MA, ABD-RABO MM, ABD EL AZIZ SA, *et al.* Reproductive toxic impact of subchronic treatment with combined butylparaben and triclosan in weanling male rats[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2018, 32(3): e22037.
- [27] KORTENKAMP A. Ten years of mixing cocktails: a review of combination effects of endocrine-disrupting chemicals[J]. *Environ Health Perspect*, 2007, 115(Suppl 1): 98-105.
- [28] JONES LA, HAJEK RA. Effects of estrogenic chemicals on development[J]. *Environ Health Perspect*, 1995, 103(Suppl 7): 63-67.
- [29] LIN H, LIAN QQ, HU GX, *et al.* *In utero* and lactational exposures to diethylhexyl-phthalate affect two populations of Leydig cells in male Long-Evans rats[J]. *Biol Reprod*, 2009, 80(5): 882-888.
- [30] KUMAR V, CHAKRABORTY A, KURAL MR, *et al.* Alteration of testicular steroidogenesis and histopathology of reproductive system in male rats treated with triclosan[J]. *Reprod Toxicol*, 2009, 27(2): 177-185.
- [31] WANG YY, CHEN FF, YE LP, *et al.* Steroidogenesis in Leydig cells: effects of aging and environmental factors[J]. *Reproduction*, 2017, 154(4): R111-R122.
- [32] RAJENDER S, VIJAYALAKSHMI K, POOJA S, *et al.* Longer (TA) n repeat but not A49T and V89L polymorphisms in SRD5A2 gene may confer prostate cancer risk in South Indian men[J]. *J Androl*, 2009, 30(6): 703-710.
- [33] KANG PM, KIM YJ, SEO WT, *et al.* Correlation between 5- α reductase type 2 protein expression and methylation of 5- α reductase type 2 promoter gene of benign prostatic hyperplasia[J]. *World J Urol*, 2019, 37(4): 709-718.

- [34] 徐成党,黄盛松,钱多成,等. DNA羟甲基化酶TET1对良性前列腺增生细胞的增殖调控作用及其机制[J]. 同济大学学报(医学版),2019,40(1): 10-15.
- [35] CARVALHO-DIAS E, MIRANDA A, MARTINHO O, *et al.* Serotonin regulates prostate growth through androgen receptor modulation[J]. *Sci Rep*,2017,7(1): 15428.
- [36] TAHILIANI M, KOH KP, SHEN YH, *et al.* Conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL partner TET1[J]. *Science*,2009,324(5929): 930-935.
- [37] CALVANESE V, LARA E, KAHN A, *et al.* The role of epigenetics in aging and age-related diseases[J]. *Ageing Res Rev*, 2009,8(4): 268-276.
- [38] LU XL, FRASZCZYK E, VAN DER MEER TP, *et al.* An epigenome-wide association study identifies multiple DNA methylation markers of exposure to endocrine disruptors[J]. *Environ Int*,2020,144: 106016.
- [39] JORGENSEN EM, ALDERMAN M H, TAYLOR HS. Preferential epigenetic programming of estrogen response after in utero xenoestrogen (bisphenol-A) exposure [J]. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*,2016,30(9): 3194-201.
- [40] MINCIULLO PL, INFERRERA A, NAVARRA M, *et al.* Oxidative stress in benign prostatic hyperplasia: a systematic review[J]. *Urol Int*,2015,94(3): 249-254.
- [41] HAMID ARAH, UMBAS R, MOCHTAR CA. Recent role of inflammation in prostate diseases: chemoprevention development opportunity[J]. *Acta Med Indones*,2011,43(1): 59-65.
- [42] SCIARRA A, MARIOTTI G, SALCICCIA S, *et al.* Prostate growth and inflammation[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*,2008,108(3-5): 254-260.
- [43] DARBANDI M, DARBANDI S, AGARWAL A, *et al.* Reactive oxygen species and male reproductive hormones[J]. *Reprod Biol Endocrinol*,2018,16(1): 87.
- [44] ARSOVA-SARAFINOVSKA Z, EKEN A, MATEVSKA N, *et al.* Increased oxidative/nitrosative stress and decreased antioxidant enzyme activities in prostate cancer[J]. *Clin Biochem*,2009,42(12): 1228-1235.
- [45] PACE G, DI MASSIMO C, DE AMICIS D, *et al.* Oxidative stress in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer[J]. *Urol Int*,2010,85(3): 328-333.
- [46] MAQBOOL F, MOSTAFALOU S, BAHADAR H, *et al.* Review of endocrine disorders associated with environmental toxicants and possible involved mechanisms[J]. *Life Sci*,2016,145: 265-273.
- [47] SAYED RH, SAAD MA, EL-SAHAR AE. Dapoxetine attenuates testosterone-induced prostatic hyperplasia in rats by the regulation of inflammatory and apoptotic proteins[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*,2016,311: 52-60.
- [48] CHANG WH, HERIANTO S, LEE CC, *et al.* The effects of phthalate ester exposure on human health: a review[J]. *Sci Total Environ*,2021,786: 147371.
- [49] AMARA I, SALAH A, TIMOUMI R, *et al.* Effect of di(2-ethylhexyl) phthalate on Nrf2-regulated glutathione homeostasis in mouse kidney [J]. *Cell Stress Chaperones*,2020,25(6): 919-28.
- [50] SHE Y, JIANG LP, ZHENG LL, *et al.* The role of oxidative stress in DNA damage in pancreatic β cells induced by di-(2-ethylhexyl) phthalate[J]. *Chem Biol Interact*,2017,265: 8-15.

(利益冲突:无)

(收稿日期:2024-06-19;修回日期:2024-10-22)

(上接第465页)

- [22] PEYRONNET B, BRUCKER BM, MICHEL MC. Lower urinary tract symptoms: what's new in medical treatment?[J]. *Eur Urol Focus*,2018,4(1): 17-24.
- [23] COOLEY LF, KIELB S. A review of botulinum toxin A for the treatment of neurogenic bladder[J]. *PM&R*, 2019, 11(2): 192-200.
- [24] 冯小红. 肠道膀胱扩大术治疗神经源性膀胱的临床效果[J]. *中外医疗*,2020,39(1): 57-59.
- [25] DEWITT-FOY ME, ELLIOTT SP. Neurogenic bladder: assessment and operative management[J]. *Urol Clin North Am*,2022,49(3): 519-532.
- [26] SMITH MD, TENISON E, HASHIM H, *et al.* Neuromodulation for Storage Lower Urinary Tract Symptoms in Parkinson Disease: A Systematic Review. *Neuromodulation*. 2022 Dec;25(8): 1076-1085.
- [27] EROL B, DANACIOGLU YO, PETERS KM. Current advances in neuromodulation techniques in urology practices: a review of literature[J]. *Turk J Urol*,2021,47(5): 375-385.
- [28] UMUT KÜTÜKOĞLU M, ALTUNTAŞ T, ŞAHİN B, *et al.* Sacral neuromodulation treatment for urinary voiding dysfunctions: results of treatment with the largest single-center series in a tertiary referral center in Turkey[J]. *Turk J Med Sci*,2022: Mar 19.
- [29] GU YJ, LV TT, JIANG C, *et al.* Neuromodulation of the pudendal nerve assisted by 3D printed: a new method of neuromodulation for lower urinary tract dysfunction[J]. *Front Neurosci*,2021,15: 619672.
- [30] MURUGESAN A, MADHAVAN D. Early and late complications of suprapubic cystostomy - Report of two cases[J]. *Indian J Urol*,2023,39(2): 167-168.
- [31] 王瑜,陈小刚,李兵,等. 利用端侧神经吻合方法建立人工体神经-内脏神经反射弧的实验研究[J]. *中国现代医学杂志*,2013,23(03):19-22.
- [32] TOPOLIOVA K, HARSANYI S, DANISOVIC L, *et al.* Tissue engineering and stem cell therapy in neurogenic bladder dysfunction: current and future perspectives[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2023,59(8): 1416.

(利益冲突:无)

(收稿日期:2024-07-30;修回日期:2024-10-27)