

·综述·

上皮间质转化在前列腺增生发病机制中的作用

杨保全¹, 丁森泰^{2*}

(1. 滨州医学院第二临床医学院, 山东 烟台 264100;

2. 山东第一医科大学附属省立医院 泌尿外科, 山东 济南 250021)

摘要: 良性前列腺增生症 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 是一种常见的男性疾病, 其发病基础是老年和具有功能的睾丸, 但是迄今为止, 其发病机制尚未完全明了。上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 直接参与恶性肿瘤发生发展, 其涉及细胞从上皮细胞向间充质细胞的转化, 伴随着细胞形态的改变、细胞间相互作用的调节以及细胞的迁移和侵袭。近年来研究提示 EMT 是前列腺增生的一个关键过程, 在前列腺增生的发生发展中起到重要作用, 可以通过影响细胞的增殖、存活、衰老、代谢和免疫等生理过程, 进而影响前列腺组织的生长和重构。其中, 研究发现调节 EMT 的磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K) /蛋白激酶 b 信号通路 (AKT) 和转化生长因子 β 信号通路 (transforming growth factor- β , TGF- β) 等, 可以对前列腺增生的发生发展产生重要影响。因此, 深入研究 EMT 在前列腺增生中的作用机制, 有助于发掘新的治疗靶点, 本综述旨在深入探讨 EMT 在前列腺增生发病机制中的关键作用, 着重强调细胞信号通路在良性前列腺增生 EMT 的机制, 为未来研究和治疗提供了有益的参考和洞察, 为疾病的预防和治疗提供新的思路。

关键词: 良性前列腺增生; 上皮间质转化; PI3K-Akt 信号通路; TGF- β -Smad 信号通路; 缺氧诱导因子-1 α

中图分类号: R697.3

文献标识码: A

文章编号: 1674-7410(2024)01-0059-06

DOI: 10.20020/j.CNKI.1674-7410.2024.01.13

Epithelial-mesenchymal transition in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia

Yang Baoquan¹, Ding Sentai²

1. The Second Clinical Medical College, Binzhou Medical University, Yantai, Shandong 264100, China

2. Department of Urology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medicine University, Jinan, Shandong 250021, China

Corresponding author: Ding Sentai, E-mail: dingsentai@126.com

Abstract: Benign prostatic hyperplasia (benign prostatic hyperplasia, BPH) is a common male disease based on aging and normal functioning testis, but its pathogenesis has not been fully understood. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) is directly involved in the development of malignant tumors. It involves the transformation of cells from epithelial cells to mesenchymal cells, accompanied by changes in cell morphology, regulation of cell-cell interactions, and cell migration and invasion. In recent years, studies have suggested that EMT is a key process in BPH, playing a crucial role in its occurrence and development. It can affect physiological processes such as cell proliferation, survival, aging, metabolism, and immunity, thereby influencing the growth and remodeling of prostatic tissue. Among these, studies have found that signaling pathways regulating EMT, such as PI3K/AKT and TGF- β , can have a significant impact on the occurrence and development of BPH. Therefore, in-depth research into the mechanisms of EMT in BPH can help uncover new therapeutic targets and provide new insights into the treatment of BPH. This review aims to delve into the crucial role of epithelial-mesenchymal transition in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. It places particular emphasis on the cellular signaling pathways involved in EMT in benign prostatic hyperplasia, offering valuable insights

and references for future research and treatment, thus paving the way for novel approaches to disease prevention and management.

Keywords: Benign prostatic hyperplasia; Epithelial-mesenchymal transition; PI3K-Akt signaling pathway; TGF- β -Smad signaling pathway; Hypoxia-inducible factor-1 α

良性前列腺增生症 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 是一种常见的男性疾病, 其临床表现主要为下尿路症状 (lower urinary tract symptoms, LUTS), 例如尿频和排尿困难等^[1]。组织学上主要表现为前列腺间质和腺体成分的增生。该病通常会随着年龄的增长而发生, 且据统计, 其全球患病率逐年上升, 成为男性健康领域中的重要问题之一。在不同地区和族群之间, 前列腺增生的发病率存在差异。前列腺增生的发病率随着年龄的增长逐渐升高。50岁以上男性BPH患病率为50%~70%, 并随着年龄的增长而增加, 70岁以上BPH患病率超过80%^[2]。研究表明, BPH患病率在各地有显著的差异, 欧美国家的BPH患病率通常较高, 尤其是在西方国家的老年男性中。相比之下, 亚洲国家的患病率通常较低, 特别是在东南亚地区^[3]。BPH的发病率与生活方式和环境因素也有关系, 研究表明, 饮食结构、运动习惯、吸烟和饮酒等生活方式因素与前列腺增生的发病率相关^[4]。此外, 前列腺增生的发病率还与其他危险因素如高血压、糖尿病、肥胖等因素有关^[5]。本综述旨在深入探讨上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 在BPH发病机制中的关键作用。着重强调细胞信号通路在BPH中EMT的机制。

1 前列腺增生发病机制

老龄和有功能的睾丸是前列腺增生的发病基础, 但是BPH发病机制尚未完全明了, 目前已有研究表明可能与多种因素有关。首先, 激素水平的变化在前列腺增生中扮演关键角色。前列腺组织对雄性激素非常敏感, 当雄激素与前列腺细胞上对应的受体结合时, 可能引发前列腺细胞增殖和凋亡失衡, 这一失衡导致细胞增殖过度, 并抑制了正常的细胞凋亡, 最终促成了前列腺增生^[6]。此外, 雌激素在BPH的发展中也扮演着重要的角色。研究表明, 随着年龄的增长, 雄激素转化为雌激素的数量逐渐增加, 这导致了雌激素和雄激素之间的平衡失调, 进而影响了BPH的发病过程^[7]。其次, 细胞增殖和凋亡失衡也可能是导致前列腺增生的因素之一。增殖过程中细胞分裂速度快于凋亡速度, 导致前列腺组织增生。LI等^[8]研究发现高脂肪与睾酮组大鼠的B淋巴细

胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 表达明显升高, Bax表达明显降低, 半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶 (cysteine aspartic acid-specific protease 3, caspase-3) 表达明显增加, 这提示高脂肪饮食可能通过上调Bcl-2和caspase-3的表达, 以及下调Bax的表达, 从而产生抗凋亡的作用, 影响BPH发展。第三, 前列腺增生也受生长因子的影响。前列腺组织中含有一种碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF或FGF-2), 可刺激成纤维细胞有丝分裂。碱性成纤维细胞生长因子在BPH组织中的表达明显高于正常前列腺组织, 并随着BPH间质成分的形成而升高, 这证明碱性成纤维细胞生长因子可能在BPH的发病过程中发挥作用^[9]。另有研究发现, 成纤维细胞生长因子和表皮生长因子在转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β 及其受体的刺激下, 产生联合反应, 导致前列腺基质细胞聚集和增殖, 并形成BPH^[10]。此外, 还有胰岛素样生长因子、血管内皮生长因子等都可以刺激前列腺基质细胞增生。ALONSO-MAGDALENA等^[11]提供的证据表明EMT参与了BPH的进程, 并在人前列腺增生组织中发现CK8和E-钙黏蛋白的表达下调, 以及pSMAD和Snail的表达上调, 并且该研究认为BPH不是一种间质的增殖性疾病, 而是肌成纤维细胞和平滑肌细胞积累的结果, 这是上皮细胞增殖和EMT导致的。EMT在前列腺增生中的作用机制非常复杂, 涉及多个信号通路、转录因子、细胞外基质和微环境等因素。深入了解EMT的作用机制有助于理解前列腺增生的发生和进展, 并为其防治提供新的思路和方法。

2 上皮间质转化

EMT是指上皮细胞向间质细胞的可逆转化过程, 过程中上皮细胞失去了细胞极性和细胞间连接, 表现出间质细胞的形态和功能, 如细胞形态改变、细胞间连接的丧失、细胞迁移和侵袭等。一般来说, 上皮细胞为扁平形或多角形, 而间质细胞则没有统一的结构、无极性, 其形态不规则, 排列疏松, 能够迁移并侵袭组织。EMT在许多生物过程中都扮演着重要角色, 直接参与了恶性肿瘤的发生发

展^[12]。通常情况下,身体各组织中的上皮细胞以一种有序的方式排列,展现出顶端-基底极性,并通过紧密连接和黏附连接相互连接。这些连接由细胞表面的E-钙黏蛋白分子维持,这种结构对于维持上皮细胞的完整性至关重要。然而,当发生EMT时,E-钙黏蛋白的表达被抑制,导致上皮细胞失去了典型的多边形、鹅卵石形态,开始呈现梭形的间质细胞形态,并表达与间质细胞相关的标志性蛋白,如N-钙黏蛋白、波形蛋白和纤连蛋白^[13]。EMT可以分为三种不同的子类型:I型、II型和III型。其中,I型EMT与植入、胚胎形成和器官发育有关,使细胞经过EMT及间质-上皮细胞转化(mesenchymal-epithelial transition, MET)从一种形式转变为另一种形式,促进器官的发育;II型EMT与伤口愈合、组织再生和器官纤维化有关。在伤口愈合中,炎症细胞和成纤维细胞通过分泌胶原蛋白、层粘连蛋白和弹性蛋白等与细胞外基质分子相互作用来介导此过程。在器官纤维化过程中,持续的炎症和损伤作用导致上皮细胞失去特性,脱离黏膜层并进入间质,获得间质细胞表型和功能,分泌细胞外基质,最终导致纤维化。III型EMT在肿瘤的发生、发展和转移中起到重要作用,原发肿瘤的上皮样癌细胞转化成间质癌细胞后,再通过血液循环等途径转移到其他组织器官^[14]。EMT过程中的转录因子是重要的调控因子,能够调节上皮细胞的基因表达,从而促进或抑制EMT的发生。EMT在不同环境下会被多种信号分子激活,这些信号分子刺激多种信号通路,从而激活EMT的转录因子。EMT-TFs包括Snail (Snail、Slug)、碱性螺旋-环-螺旋蛋白(basic helix-loop-helix, bHLH) (Twist1、Twist2)和E盒结合锌指类蛋白(zinc finger E-box binding homeobox, ZEB)转录因子(ZEB1、ZEB2)^[15]。转录因子Twist、ZEB和Snail/Slug类似,都可以与E-钙黏蛋白启动子区域的E-box基序结合,从而抑制E-钙黏蛋白的表达^[16]。EMT-TFs刺激的信号通路主要包括TGF- β 信号通路、Wnt- β -catenin信号通路、PI3K-AKT信号通路等。因此,以上研究提示了EMT以及各调节信号通路可能直接参与了前列腺增生的发病,本文则主要综述EMT信号通路在BPH发病中的作用机制。

3 TGF- β 信号通路在BPH中作用

TGF- β 是一种重要的细胞因子。TGF- β 1首先与T β R II结合并被激活,然后T β R I与激活的TGF- β

1形成受体异聚体。异聚体进一步激活T β R I胞内段的激酶,导致Smad2和Smad3被磷酸化与Smad4结合形成复合物,使信号传递到细胞核。完成信号通路后,复合物与转录因子相互作用,促使相关基因的转录,从而调节细胞增殖、分化、凋亡以及纤维化等生物学过程^[17]。既往研究表明,EMT与Smad3水平呈正相关。抗TGF- β 1处理后磷酸化的Smad3表达降低。另有研究表明TGF- β 1能够诱导EMT,与SNAI2/Slug以及ZEB1转录因子的上调有关^[18]。

虽然在BPH中存在EMT的证据,但其调节机制尚不清楚。TGF- β 1也被称为EMT的诱导物,在基质微环境中,大量的TGF- β 1从基质细胞中高浓度释放,进而影响上皮细胞的功能^[19]。TGF- β 1主要表达于BPH的上皮细胞,可以促进成纤维细胞的分化和间质细胞的重塑,进而诱导BPH发生^[20]。TGF- β 的作用机制在前列腺增生中具有复杂性,既有促进前列腺增生的作用,也有抑制前列腺增生的作用。具体来说,在前列腺上皮细胞中,TGF- β 通过SMAD依赖性通路抑制细胞增殖和促进细胞凋亡。然而,在前列腺基质细胞中,TGF- β 则促进细胞增殖和分化。此外,TGF- β 还能够影响前列腺上皮细胞和基质细胞之间的相互作用,从而影响前列腺的结构和功能^[21]。最新的研究表明过度激活的TGF- β 1通过触发EMT以及上皮细胞和基质细胞分化来加剧BPH,而橙皮苷(hesperidin, HSP)通过调节TGF- β 1/Smad信号通路来减弱前列腺细胞增殖、炎症反应和EMT,从而缓解BPH^[22]。在基因层面,lncRNADIO3相反链(DIO3OS)在BPH组织中高表达,受TGF- β 1和白藜芦醇的Smads依赖性调控。DIO3OS通过miR-656-3p和miR-485-5p上调ZEB1,促进EMT和前列腺间质和基质细胞增殖^[23]。此外,另有研究发现长链非编码RNA MIR663AHG、miR-765和叉头框KI(forkhead box KI, FOXK1)^[7]形成了一个竞争性的内源性RNA网络,调节TGF- β 介导的前列腺上皮细胞中EMT和上皮过度增殖^[24]。

4 Wnt/ β -catenin信号通路在BPH中作用

Wnt/ β -catenin信号通路是一种重要的细胞信号传导通路,其参与胚胎发育、细胞增殖、分化、细胞极性维持以及细胞周期等生物学过程,在前列腺增生中扮演重要角色。Wnt蛋白是一种分泌型信号蛋白,能够与细胞表面的Frizzled受体结合,激活Disheveled蛋白并抑制蛋白激酶GSK-3 β 的活性,从而促进 β -catenin的稳定。 β -catenin的核转位是该通

路的重要步骤,当Wnt信号未作用时,GSK-3 β 磷酸化 β -catenin,导致其被泛素化并被降解。当Wnt信号作用时,GSK-3 β 的活性被抑制, β -catenin的水平升高并在胞质中积累。最终,积累的 β -catenin进入细胞核,与TCF/LEF转录因子结合,调节下游基因的转录^[25]。

脂肪源干细胞可以通过分泌细胞因子,抑制前列腺增生上皮细胞中Wnt3a的表达,从而抑制 β -catenin通路的活化,进而抑制抗凋亡蛋白Bcl2的表达,促进细胞凋亡^[26]。此外,Wnt/ β -catenin信号通路和Snail蛋白之间存在着复杂的相互调控关系。一方面,Wnt/ β -catenin信号通路可以激活Snail蛋白的表达,从而调节EMT和前列腺增生过程。Wnt3a可以通过激活 β -catenin和TCF/LEF转录因子来促进Snail蛋白的表达,从而调节EMT和细胞迁移等过程。另一方面,Snail蛋白也可以对Wnt/ β -catenin信号通路进行调控。Snail蛋白可以抑制Wnt/ β -catenin信号通路的活性,从而调节细胞增殖和分化等生物学过程。这种调控作用可能通过Snail蛋白抑制Wnt蛋白的表达或抑制 β -catenin的稳定性来实现^[27]。最新的一项研究表明,在前列腺细胞系中,RhoA-ROCK信号通路与经典的Wnt/ β -catenin信号通路之间存在串扰,RhoA-ROCK通过调节 β -catenin促进细胞增殖、纤维化和EMT,抑制WPMY-1和BPH-1细胞的细胞凋亡^[28]。

5 PI3K-AKT信号通路在BPH中的作用

磷酸肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinases,PI3K)是一种酶,能够将磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol(4,5)bisphosphate,PIP2)转化为磷脂酰肌醇三磷酸(receptortyrosinekinase,PIP3)。细胞外刺激作用下,激活的受体酪氨酸激酶(phosphatidylinositol trisphosphate,RTK)或G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor,GPCR)能够与PI3K结合,导致其激活并在细胞膜上生成PIP3。PIP3作为一种信号分子,能够吸引蛋白激酶B(AKT)进入细胞膜,并通过酶切活化。活化的AKT能够调节多个下游信号通路,包括细胞周期、细胞凋亡、蛋白合成等,从而调节细胞的增殖、存活和代谢等生物学过程^[29]。

VICHALKOVSKI等^[30]对Twist和AKT之间的相互作用进行了研究,并发现激活的AKT可上调磷酸化的Twist1的表达,从而抑制细胞凋亡。PI3K/AKT信号通路对于调控Snail的机制是相当复杂的,

涉及多个调节层面。它能抑制Snail的分解。PI3K/AKT信号通路的激活会磷酸化糖原合酶激酶3b(glycogen synthase kinase 3 beta,GSK-3b)的第9个残基,这个过程刺激了GSK-3b的泛素化和进一步降解,使得GSK-3b无法参与Snail的降解^[31]。另外,激活PI3K/AKT信号通路又能直接上调Snail在细胞内的表达。HONG等^[32]在口腔鳞状细胞癌中,观察到Twist和磷酸化的AKT水平呈现相关,当口腔癌细胞持续激活AKT且E-钙黏蛋白表达较低,并接受Akt抑制剂处理时,观察到Snail和Twist的表达下调。这种下调表达随后促进了E-钙黏蛋白的表达,降低了波形蛋白的表达,恢复了细胞的多边形形状,并刺激了MET的发生。细胞内信号转导是一个复杂的网络。PI3K/AKT蛋白也可以与其他信号通路,如TGF- β 和Wnt/ β -catenin连环蛋白协同作用,直接或间接诱导EMT。

PI3K/AKT在前列腺癌中的作用已经被证实,但在前列腺增生中的研究有限,先前的研究发现,PI3K/AKT通路在前列腺增生中发挥着重要作用,并且其激活与前列腺增生的发生和发展密切相关^[33]。另一项研究表明,抑制PI3K/AKT通路可以减缓前列腺增生的进展^[34]。进一步的研究发现,PI3K/AKT通路通过调节前列腺上皮细胞和间质细胞的增殖和凋亡,参与了前列腺增生的发生和发展^[35]。另有研究显示PI3K/AKT通路在前列腺增生中的作用可能与雄激素信号通路的相互作用密切相关^[36]。而最近,研究发现PI3K激活AKT,从而增加凋亡前蛋白(BAD)的磷酸化导致Bcl-2解离,从而减少细胞凋亡并增加前列腺大小,这表明PI3K-Akt激活可能与前列腺基质细胞凋亡有关^[37]。

6 缺氧诱导因子-1 α 与EMT在BPH中的作用

缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor 1-alpha,HIF-1 α)是一种关键的转录因子亚单位,通过与HIF-1 β 结合,对细胞在低氧条件下的响应起核心作用,特别是涉及氧代谢和血管新生。HIF-1 α 在前列腺增生中的作用已被广泛研究,然而,对HIF-1 α 在BPH中促进EMT的确切机制和临床影响的理解仍然不足。在一项研究中,实验通过用WSCM处理的BPH-1细胞展示了EMT的特征,即上皮标记物(如E-cadherin和CK5/8)的表达减少,而间质标记物(如 α -SMA和Vimentin)和EMT标记物Snail的表达增加。通过用抗HIF-1 α 抗体处理WSCM培养基,中和了HIF-1 α 的效应,部分逆转了WSCM诱导的形

态学变化。E-cadherin和CK5/8的表达显著增加,而vimentin、 α -SMA和Snail的表达下降。这项研究表明,HIF-1 α 在BPH的间质微环境诱导的EMT中起着关键作用^[38]。另有一项研究发现,在低氧条件下,HIF-1 α 通过激活与其目标基因Snail、Twist、miR-210构成的正反馈环,关键地调控了EMT的进展^[39]。研究提示HIF-1 α 可能参与了前列腺增生中的EMT过程,可能成为前列腺增生治疗 and 诊断的新靶点之一。未来的研究需要深入探究HIF-1 α 与EMT之间的关系,并探索针对HIF-1 α 的治疗策略是否能够有效预防和抑制前列腺增生的发生发展。

7 总结

众多研究发现EMT在前列腺增生中起着重要作用,其参与了BPH的发病和进展过程。因此,研究EMT在BPH中的作用,对于临床治疗和诊断具有重要意义。本文探讨了EMT在前列腺增生中的作用机制,并着重分析了TGF- β /Smad信号通路、Wnt/ β -catenin和PI3K-AKT信号通路以及缺氧诱导因子在其中的作用。结论表明,EMT在前列腺增生的发生和发展中起着重要作用,不仅影响前列腺细胞的增殖和分化,还参与了前列腺组织的重塑和侵袭。缺氧环境下HIF-1 α 的表达与EMT各信号通路的同步激活,可能是最终导致前列腺增生的重要发病机制。因此,针对EMT相关的信号通路和分子机制的治疗策略可能会成为前列腺增生的新治疗方法。此外,EMT的生物标志物在前列腺增生的早期诊断和预后评估中也具有潜在的应用价值。尽管EMT在BPH的发病机制的标记物、信号通路以及相关蛋白有待进一步深入研究,但EMT在前列腺增生的诊治中具有广阔的应用前景,值得深入研究和探索。

参考文献:

- [1] LANGAN RC. Benign prostatic hyperplasia [J]. *Prim Care*, 2019, 46(2): 223–232.
- [2] EGAN KB. 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.
- [3] LIM KB. Epidemiology of clinical benign prostatic hyperplasia [J]. *Asian J Urol*, 2017, 4(3): 148–151.
- [4] ROBERT G, DE LA TAILLE A, DESCAZEAUD A. Données épidémiologiques en rapport avec la prise en charge de l'HBP [Epidemiology of benign prostatic hyperplasia] [J]. *Prog Urol*, 2018, 28(15): 803–812.
- [5] WANG YB, YANG L, DENG YQ, et al. Causal relationship between obesity, lifestyle factors and risk of benign prostatic hyperplasia: a univariable and multivariable mendelian randomization study [J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 495.
- [6] CHEN B, CAO D, CHEN Z, et al. Estrogen regulates the proliferation and inflammatory expression of primary stromal cell in benign prostatic hyperplasia [J]. *Transl Androl Urol*, 2020, 9(2): 322–331.
- [7] 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.
- [8] LI Y, SHI B, DONG F, et al. Effects of inflammatory responses, apoptosis, and STAT3/NF- κ B- and Nrf2-mediated oxidative stress on benign prostatic hyperplasia induced by a high-fat diet [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(15): 5570–5578.
- [9] SONG W, LI DY, YUAN HC, et al. Relationship between interleukin-8 levels in expressed prostatic secretion and expressions of bFGF and Bcl-2 in benign prostatic hyperplasia [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2016, 96(2): 104–107.
- [10] HENNENBERG M, SCHREIBER A, CIOTKOWSKA A, et al. Cooperative effects of EGF, FGF, and TGF- β 1 in prostate stromal cells are different from responses to single growth factors [J]. *Life Sci*, 2015, 123: 18–24.
- [11] ALONSO-MAGDALENA P, BRÖSSNER C, REINER A, et al. A role for epithelial-mesenchymal transition in the etiology of benign prostatic hyperplasia [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(8): 2859–2863.
- [12] CHEN S, ZHU J, ZUO S, et al. 1,25(OH)₂D₃ attenuates TGF- β 1/ β 2-induced increased migration and invasion via inhibiting epithelial-mesenchymal transition in colon cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 468(1–2): 130–135.
- [13] DONGRE A, WEINBERG RA. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(2): 69–84.
- [14] MENG Z, YANG T, LIU D. Type-2 epithelial-mesenchymal transition in oral mucosal nonneoplastic diseases [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1020768.
- [15] PASTUSHENKO I, BLANPAIN C. EMT transition states during tumor progression and metastasis [J]. *Trends Cell Biol*, 2019, 29(3): 212–226.
- [16] DEBNATH P, HUIREM RS, DUTTA P, et al. Epithelial-mesenchymal transition and its transcription factors [J]. *Biosci Rep*, 2022, 42(1): BSR20211754.
- [17] PENG D, FU M, WANG M, et al. Targeting TGF- β signal transduction for fibrosis and cancer therapy [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 104.
- [18] SLABÁKOVÁ E, PERNICOVÁ Z, SLAVÍČKOVÁ E, et al. TGF- β 1-induced EMT of non-transformed prostate

- hyperplasia cells is characterized by early induction of SNAI2/Slug [J]. *Prostate*, 2011, 71(12): 1332–1343.
- [19] HUANG X, LEE C. Regulation of stromal proliferation, growth arrest, differentiation and apoptosis in benign prostatic hyperplasia by TGF- β [J]. *Front Biosci*, 2003, 8: s740–749.
- [20] LA VIGNERA S, CONDORELLI RA, RUSSO GI, et al. Endocrine control of benign prostatic hyperplasia [J]. *Andrology*, 2016, 4(3): 404–411.
- [21] WANG L, CAO Y, GUAN Z, et al. Prostatic epithelial cells and their high expressions of CKIP-1 affect the TGF- β expression levels which might reduce the scar formation in remodeling stage at prostatic urethral wounds after wound repair [J]. *Int Urol Nephrol*, 2020, 52(1): 97–106.
- [22] KIM HJ, JIN BR, AN HJ. Hesperidin ameliorates benign prostatic hyperplasia by attenuating cell proliferation, inflammatory response, and epithelial-mesenchymal transition via the TGF- β /Smad signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 160: 114389.
- [23] CHEN Y, XU H, LIU C, et al. LncRNA DIO3OS regulated by TGF- β 1 and resveratrol enhances epithelial mesenchymal transition of benign prostatic hyperplasia epithelial cells and proliferation of prostate stromal cells [J]. *Transl Androl Urol*, 2021, 10(2): 643–653.
- [24] TONG S, MO M, HU X, et al. MIR663AHG as a competitive endogenous RNA regulating TGF- β induced epithelial proliferation and epithelial-mesenchymal transition in benign prostate hyperplasia [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2023, 37(9): e23391.
- [25] YOON JI, LI XY, OTA I, et al. A Wnt-Axin2-GSK3 β cascade regulates snail1 activity in breast cancer cells [J]. *Nat Cell Biol*, 2006, 8(12): 1398–1406.
- [26] 黄明, 王娜. 脂肪来源干细胞通过Wnt/ β -catenin通路调控前列腺增生上皮BPH-1细胞的增殖和凋亡[J]. *基因组学与应用生物学*, 2019, 38(8): 3857–3862.
- [27] WANG Y, SHI J, CHAI K, et al. The role of snail in EMT and tumorigenesis [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2013, 13(9): 963–972.
- [28] SHAN S, SU M, LI Y, et al. Mechanism of RhoA regulating benign prostatic hyperplasia: RhoA-ROCK- β -catenin signaling axis and static & dynamic dual roles [J]. *Mol Med*, 2023, 29(1): 139.
- [29] LEE JS, KIM HY, JEONG NY, et al. Expression of α B-crystallin overrides the anti-apoptotic activity of XIAP [J]. *Neuro Oncol*, 2012, 14(11): 1332–1345.
- [30] VICHALKOVSKI A, GRESKO E, HESS D, et al. PKB/AKT phosphorylation of the transcription factor Twist-1 at Ser42 inhibits p53 activity in response to DNA damage [J]. *Oncogene*, 2010, 29(24): 3554–3565.
- [31] LEE YJ, HAN HJ. Troglitazone ameliorates high glucose-induced EMT and dysfunction of SGLTs through PI3K/Akt, GSK-3 β , Snail1, and β -catenin in renal proximal tubule cells [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010, 298(5): F1263–1275.
- [32] HONG KO, KIM JH, HONG JS, et al. Inhibition of Akt activity induces the mesenchymal-to-epithelial reverting transition with restoring E-cadherin expression in KB and KOSCC-25B oral squamous cell carcinoma cells [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2009, 28(1): 28.
- [33] MAJUMDER PK, SELLERS WR. Akt-regulated pathways in prostate cancer [J]. *Oncogene*, 2005, 24(50): 7465–7474.
- [34] SHORNING BY, DASS MS, SMALLEY MJ, et al. The PI3K-AKT-mTOR pathway and prostate cancer: at the crossroads of AR, MAPK, and WNT signaling [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4507.
- [35] EL-SAHAR AE, BEKHIT N, EISSA NM, et al. Targeting HMGB1/PI3K/Akt and NF- κ B/Nrf-2 signaling pathways by vildagliptin mitigates testosterone-induced benign prostate hyperplasia in rats [J]. *Life Sci*, 2023, 1322: 121645.
- [36] WANG L, LIN N, LI Y. The PI3K/AKT signaling pathway regulates ABCG2 expression and confers resistance to chemotherapy in human multiple myeloma [J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(3): 1678–1690.
- [37] REENIVASULU K, NANDEESHA H, DORAIRAJAN LN, et al. Over expression of PI3K-Akt reduces apoptosis and increases prostate size in benign prostatic hyperplasia [J]. *Aging Male*, 2020, 23(5): 440–446.
- [38] CHEN Y, XU H, SHI Q, et al. Hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) mediates the epithelial-mesenchymal transition in benign prostatic hyperplasia [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 13(1): 295–304.
- [39] WANG HY, ZHANG XP, WANG W. Regulation of epithelial-to-mesenchymal transition in hypoxia by the HIF-1 α network [J]. *FEBS Lett*, 2022, 596(3): 338–349.