

## 综述

## 细胞焦亡在老年男性良性前列腺增生中的作用综述

陈子旋, 李 东, 刘 敏

上海交通大学医学院附属同仁医院泌尿外科, 上海 200336

**[摘要]** 细胞焦亡是一种新的细胞程序性死亡方式, 主要表现为细胞持续肿胀至破裂, 进而释放出大量的炎症因子引起炎症反应。良性前列腺增生 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 是老年男性最常发生的泌尿系统疾病, 与激素变化和炎症反应密切相关。近年来, 细胞焦亡在 BPH 的发生、发展中的作用引起了人们的关注。该文总结了细胞焦亡的机制, 归纳了老年男性 BPH 的发病机制, 并概述了细胞焦亡在 BPH 中的作用, 以期通过细胞焦亡寻找对 BPH 更有效的治疗措施提供新的思路。

**[关键词]** 细胞焦亡; 衰老; 炎症; 良性前列腺增生

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2023.12.013 **[中图分类号]** R697<sup>+</sup>.32 **[文献标志码]** A

## Review of the role of pyroptosis in benign prostatic hyperplasia in old males

CHEN Zixuan, LI Dong, LIU Min

Department of Urology, Tongren Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200336, China

**[Abstract]** Pyroptosis, a new mode of programmed cell death, is primarily characterized by persistent cellular swelling that culminates in cell rupture. This process results in the release of large amounts of inflammatory factors, subsequently triggering an inflammatory response. Benign prostatic hyperplasia (BPH) is the most frequent urological disease in old males and is closely associated with changes in hormones and inflammation response. In recent years, the role of pyroptosis in the occurrence and development of BPH has also received increasing attention. This article summarizes the mechanisms of pyroptosis, concludes the pathogenesis associated with BPH in old males, and outlines the role of pyroptosis in BPH, to provide new ideas for finding more effective therapeutic measures for BPH through pyroptosis.

**[Key words]** pyroptosis; aging; inflammation; benign prostatic hyperplasia (BPH)

细胞焦亡 (pyroptosis) 是一种由炎症介导的细胞程序性死亡。与细胞坏死、细胞凋亡相比, 细胞焦亡过程中的 DNA 损伤程度更低, 细胞质膜溶解及内容物释放的速度也更为缓慢<sup>[1]</sup>。细胞焦亡是机体的一种天然免疫反应。当病原体入侵或细胞发生应激时, 细胞焦亡被触发, 而后焦亡细胞的质膜被逐渐溶解, 并释放出大量的促炎细胞因子等, 继而引发邻近细胞的炎症反应<sup>[2]</sup>。

良性前列腺增生 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 是一种常见的慢性泌尿系统疾病, 多见于 50 岁以上的老年男性。其主要病理表现为前列腺移行带、

尿道周围上皮组织和纤维肌肉组织的过度生长和重塑<sup>[3]</sup>。随着年龄的增长, 老年男性体内的激素含量会发生一定的变化, 各组织的衰老细胞亦会逐渐积累并引发慢性炎症<sup>[4]</sup>。研究<sup>[5]</sup>表明, 激素和炎症在 BPH 的发生与发展中均发挥了重要作用。

前列腺疾病主要包括前列腺癌、前列腺炎和前列腺增生, 且其发生、发展均可受炎症过程的影响。由于细胞焦亡可引发炎症反应, 使得其在前列腺疾病发病机制中的作用也受到了广泛关注<sup>[6]</sup>。基于此, 本文就细胞焦亡机制和 BPH 发生、发展机制, 以及细胞焦亡在老年男性 BPH 中的作用进行综述。

**[基金项目]** 国家自然科学基金 (82172809)。

**[作者简介]** 陈子旋 (1999—), 男, 傣族, 硕士生; 电子信箱: czixuan2023@126.com。

**[通信作者]** 刘 敏, 电子信箱: lm4104@shtrhospital.com。

**[Funding Information]** National Natural Science Foundation of China (82172809).

**[Corresponding Author]** LIU Min, E-mail: lm4104@shtrhospital.com.



## 1 细胞焦亡的机制

细胞焦亡是一种由炎性小体激活、Gasdermin蛋白介导的溶解性和炎症性细胞程序性死亡<sup>[7]</sup>。具体来说,炎症小体能激活含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(cysteiny aspartate specific proteinase, caspase)家族的部分蛋白(如caspase-1/3/4/5/11),激活后的caspase蛋白通过切割Gasdermin蛋白使之活化。随后,活化的Gasdermin蛋白转位到质膜并在膜上形成孔隙,导致膜破裂、细胞肿胀溶解、炎症因子和微泡等细胞内容物释放,最终引发炎症反应<sup>[8-9]</sup>。在上述过程中,根据被激活的caspase蛋白的不同,引发的细胞焦亡途径也不尽相同。目前,细胞焦亡的发生主要为依赖caspase-1、非依赖caspase-1共2种途径。

### 1.1 依赖caspase-1途径

细胞焦亡的依赖caspase-1途径又称经典途径。在病原体相关分子模式和损伤相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns and damage-associated molecular patterns, PAMPs and DAMPs)的刺激下,胞浆内的细胞质模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)被激活<sup>[10]</sup>。在激活的PRRs的刺激下,caspase-1前体可被含有caspase募集结构域(caspase recruitment domain, CARD)的PRRs直接募集或经含CARD结构的凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)间接募集,共同组装为caspase-1依赖性炎性小体。随后,该小体可通过自裂激活为caspase-1。而后,caspase-1以如下2种方式引起细胞焦亡:①将Gasdermin蛋白D(Gasdermin-D, GSDMD)裂解为N-GSDMD。后者能穿透细胞膜并在膜上形成孔隙,引起细胞渗透压改变,从而导致细胞肿胀至破裂。②把白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、IL-18的前体裂解为成熟的IL-1 $\beta$ 、IL-18,引发炎症反应<sup>[11]</sup>。

在上述过程中,PRRs是细胞焦亡启动的关键。作为PRRs的主要组成部分,NOD样受体(NOD-like receptors, NLRs)也在细胞焦亡的启动中扮演了重要角色。常见的NLRs有NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白1(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 1, NLRP1)、NLRP3、含

caspase激活和募集结构域的NOD样受体4(NOD-like receptor containing a caspase activating and recruitment domain 4, NLRC4)、NLRP6和NLRP9b,它们均以不同的方式参与了细胞焦亡的启动<sup>[12]</sup>:①NLRP1通过特异性识别炭疽芽孢杆菌的致死因子蛋白酶、福氏志贺菌分泌的泛素连接酶等,激活caspase-1后启动细胞焦亡<sup>[13]</sup>。②NLRP3在受到微生物、颗粒物质(如错误折叠的蛋白质)和损伤相关分子(如细胞外ATP)等的激活后,可诱导细胞焦亡的发生<sup>[14]</sup>,如细胞外ATP通过激活P2X嘌呤受体7(P2X7)引起K<sup>+</sup>外排,进而激活NLRP3并促使IL-1 $\beta$ 分泌及caspase-1活化,启动细胞焦亡的依赖caspase-1途径<sup>[11]</sup>。③NLRC4炎性小体的NLR家族凋亡抑制蛋白(NLR family apoptosis inhibitory protein, NAIP)结构在特异性识别PAMPs后,可形成NLRC4炎性小体复合物,该复合物通过激活caspase-1来启动细胞焦亡。④NLRP6和NLRP9b主要在肠上皮细胞中表达,与结肠炎的进展相关<sup>[15]</sup>。前者可通过激活caspase-1来裂解GSDMD,导致细胞焦亡发生;后者既可通过caspase-1裂解GSDMD引发细胞焦亡,又可通过caspase-1将IL-18前体裂解为IL-18来引起炎症反应,最终激活细胞焦亡的经典途径。

### 1.2 非依赖caspase-1途径

与经典途径不同,细胞焦亡的非经典途径的启动不依赖caspase-1。在非经典途径中,caspase-4/5(人)和caspase-11(鼠)被革兰阴性菌或宿主产生的脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)激活后,能够直接将GSDMD剪切为N-GSDMD,后者则通过穿膜诱发细胞焦亡<sup>[16]</sup>。WANG等<sup>[17]</sup>研究表明,虽然caspase-3通常与细胞凋亡有关,但在化学治疗药物的刺激下,caspase-3被激活后可将Gasdermin蛋白E(Gasdermin-E, GSDME)切割为N-GSDME片段;而该片段会导致细胞膜穿孔,继而引发细胞焦亡。

除了caspase,来源于杀伤淋巴细胞的颗粒酶A也能通过裂解Gasdermin蛋白B(Gasdermin-B, GSDMB)引发细胞焦亡,即被裂解后的GSDMB可形成N-GSDMB片段,后者会导致细胞膜穿孔,引起细胞肿胀至破裂。值得注意的是,由GSDMB介导的细胞焦亡主要与抗肿瘤作用相关<sup>[18]</sup>,而未被

裂解的 GSDMB 则可发挥多种促肿瘤作用<sup>[19]</sup>。OLTRA 等<sup>[20]</sup>研究表明,肿瘤细胞可通过产生无细胞毒性的 GSDMB 亚型,来阻断和逃避杀伤细胞引起的细胞焦亡;因此,选择有利于产生细胞毒性 GSDMB 亚型的治疗方法,可提高抗肿瘤作用。

## 2 老年男性 BPH 的发病机制

BPH 作为老年男性的常见病,其发病与年龄密切相关。正常情况下,衰老细胞在出现后不久即会被免疫系统清除。但在个体衰老过程中,由于免疫系统功能减退,老化的前列腺会积累较多的衰老细胞,而该类细胞会不断分泌大量的炎症介质——衰老相关分泌表型 (senescent associated secretory phenotype, SASP) 因子<sup>[4]</sup>,引起前列腺慢性炎症并导致 BPH。同时,由于前列腺的发育受性激素等多种激素的影响,使得 BPH 的发生、发展也与激素密切相关。近年来,激素和炎症已被认为是 BPH 发生、发展的关键因素<sup>[21]</sup>。因此,探索激素变化和炎症反应在 BPH 发病中的生物学机制与作用,对于深入认识老年男性 BPH 的发病机制具有重要的意义。

### 2.1 激素变化

睾酮 (testosterone, T) 作为活性最强的雄性激素,参与了前列腺组织增生和细胞增殖。在前列腺组织中,睾酮主要以二氢睾酮 (dihydrotestosterone, DHT) 的形式对前列腺的发育和功能起关键作用。TONG 等<sup>[22]</sup>研究显示, BPH 患者前列腺组织中雄性激素受体 (androgen receptor, AR) 的表达水平明显高于正常人。同时,随着年龄的增长,老年男性的血清睾酮水平逐渐下降,但其前列腺组织中的 DHT 水平并未降低,这使得大量的 DHT 可与更多的 AR 结合,以促进前列腺组织的增生,进而增加其 BPH 的发病率。

虽然前列腺被认为是睾酮的靶器官,但雌激素 (estrogen, E) 对前列腺的生长和分化也发挥着重要作用<sup>[23]</sup>。作为雌激素的作用靶点,雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 有 ERa 和 ERb 两种分型,且二者均可在前列腺中表达。ERa 主要分布于前列腺间质细胞中,与雌激素结合后,形成的激素-受体复合物可通过分泌表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 等旁分泌介质来调节前列腺间质细胞

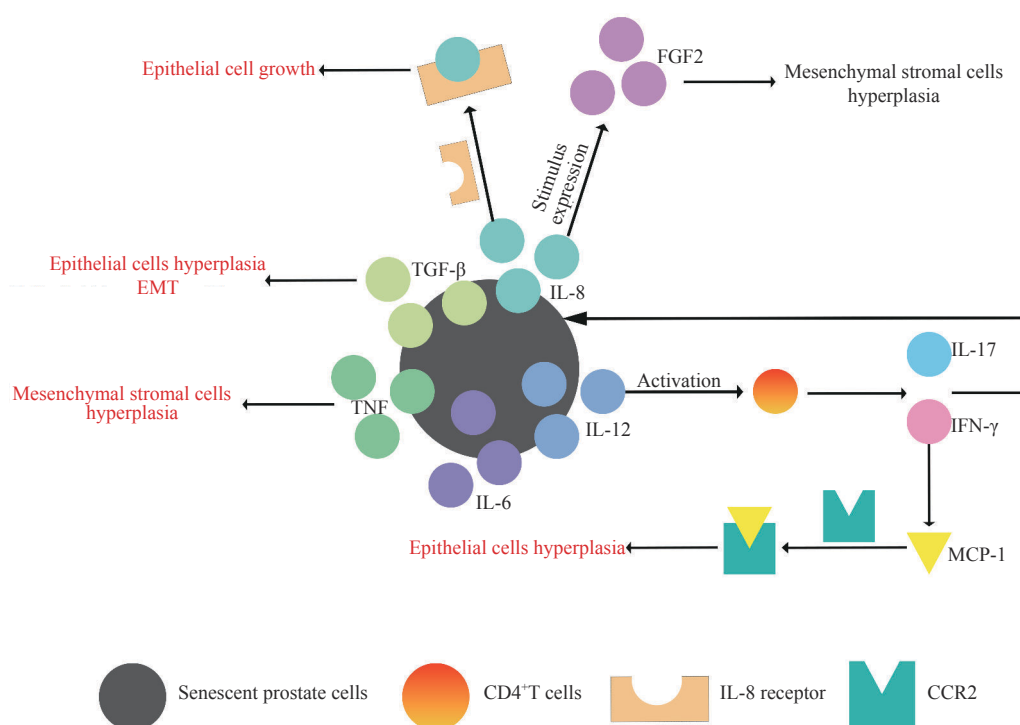
和上皮细胞的生长;ERb 位于上皮细胞中,该亚型的存在使雌激素能够直接影响前列腺上皮细胞的增殖<sup>[24]</sup>。因此,无论是体内雌激素水平升高,还是因衰老引起的体内雌激素水平下降,老年男性的雌激素/睾酮 (E/T) 值均会升高;而较高的 E/T 值则有利于雌激素发挥对前列腺的增殖作用,从而促进 BPH 的进展。

除此之外,生长激素、胰岛素也与 BPH 的发生存在关联。生长激素和胰岛素均能刺激胰岛素样生长因子 1 (insulin like growth factor 1, IGF-1) 的分泌,后者可通过作用于前列腺的 IGF-1 受体来促进前列腺细胞增殖,进而引发 BPH<sup>[25]</sup>。

### 2.2 炎症反应

慢性炎症状态可引起个体的组织损伤,导致细胞因子和生长因子的大量释放,继而引起局部恶性循环的发生。CAO 等<sup>[26]</sup>研究表明, BPH 患者的前列腺普遍存在炎症,且炎症程度与前列腺体积呈正相关。对于老年男性来说,前列腺组织积累的衰老细胞能够通过旁分泌途径诱导邻近非衰老细胞发生衰老,并导致更多的衰老细胞大量分泌 SASP 因子 (包括细胞因子、趋化因子、生长因子和蛋白酶等),继而形成促进前列腺细胞异常增生的炎症环境,最终导致 BPH<sup>[27]</sup>。

衰老的前列腺细胞能够分泌多种炎症因子 (如白介素、转化生长因子、肿瘤生长因子等),在 BPH 的发生、发展中起重要作用 (图 1)。IL-8 是在 BPH 发生、发展过程中最重要的细胞因子,其通过促进成纤维细胞生长因子 2 (fibroblast growth factor 2, FGF2) 表达、作用于 IL-8 受体等来导致 BPH<sup>[26]</sup>。IL-12 通过激活抗原特异性 CD4<sup>+</sup> T 细胞,促进干扰素- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 和 IL-17 的分泌,间接导致上皮细胞增生,进而促使 BPH 的发生。其中,IFN- $\gamma$  能刺激 BPH 细胞分泌单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1),使其与前列腺细胞上的趋化因子受体-2 (chemokine receptor 2, CCR2) 结合,促进上皮细胞的增殖<sup>[28]</sup>;还能与 IL-17 起协同作用,促进 BPH 细胞分泌 IL-8 和 IL-6 等炎症因子,通过引起前列腺细胞增生的方式诱导 BPH<sup>[26]</sup>。值得注意的是,IL-6 是衰老细胞中表达量较高的炎症因子,但目前尚未有直接证据表明其与 BPH 的进展有关<sup>[29]</sup>。



**Note:** EMT—epithelial-mesenchymal transition; TGF-β—transforming growth factor-β; TNF—tumor necrosis factor.

**图1** 炎症在老年男性BPH发病机制中的作用

**Fig 1** Role of inflammation in the pathogenesis of BPH in old males

衰老的前列腺细胞还能分泌转化生长因子-β (transforming growth factor-β, TGF-β), 该因子可通过诱导成纤维细胞向肌成纤维细胞的分化来促进前列腺上皮细胞增生, 并参与上皮细胞-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 过程<sup>[30]</sup>。在BPH组织中, 基底细胞和一些分泌性柱状细胞均可分泌TGF-β, 而高活性的TGF-β与BPH发病过程中的基质扩张有关<sup>[31]</sup>。衰老的前列腺细胞还会分泌较多的肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)。VICKMAN等<sup>[32]</sup>已经证实, TNF可通过刺激前列腺间质细胞增生来诱发BPH, 且TNF抑制剂可有效抑制前列腺的增生。

炎症在促进BPH发生、发展的同时, 也会被BPH促进形成。简单来说, BPH细胞可通过诱导更多的炎症细胞参与并扩大炎症反应, 进一步加重BPH。

### 3 细胞焦亡在老年男性BPH发生、发展中的调控机制

#### 3.1 加重EMT

EMT是指上皮细胞失去上皮特性并获得间充质

表型后分化为新的成纤维细胞样细胞, 其在伤口愈合、纤维化和肿瘤发生中均发挥了重要作用<sup>[33-34]</sup>。研究<sup>[35]</sup>发现, EMT在BPH的发生、发展中也起着至关重要的作用。JIA<sup>[36]</sup>等通过实验发现EMT与GSDME水平呈正相关; 同时还揭示出核心EMT因子ZEB1/2与GSDME的启动子区域结合后可产生切割GSDME的效应, 被切割后形成的N-GSDME片段可激活由GSDME介导的细胞焦亡, 进而引起炎症细胞因子释放。随后, 细胞焦亡能够通过激活TGF-β/Smad信号加重EMT, 最终导致BPH。

因此, 由GSDME介导的细胞焦亡可通过加重EMT促进BPH。同时, 随着EMT的进展, GSDME的表达也会逐渐增加, 而通过应用靶向药物抑制由GSDME介导的细胞焦亡, 对防治具有间质特性 (如BPH) 的肿瘤具有深远意义<sup>[36-37]</sup>。

#### 3.2 调控氧化应激

当机体抗氧化能力不足时会发生氧化应激, 导致线粒体等细胞器产生大量的活性氧 (reactive oxygen species, ROS)<sup>[38]</sup>。待ROS在线粒体内发生聚集后会对线粒体DNA造成不可逆损伤, 导致线粒体功能障碍, 进而会启动线粒体应激反应机制——自噬, 而自



噬会通过抑制氧化应激反应防止线粒体的进一步损伤并恢复线粒体稳态<sup>[39]</sup>。自噬不仅能降解哺乳动物功能失调的细胞器和错配的蛋白质等大分子物质,还能直接调节细胞焦亡。但自噬受到抑制或功能发生缺陷时会增强氧化应激并促进溶酶体破裂,进而激活NLRP3。活化后的NLRP3可通过激活caspase-1启动细胞焦亡的经典途径,即引发细胞焦亡<sup>[40]</sup>。过氧化物酶3( Peroxiredoxin 3, PRDX3)是一种仅定位于线粒体的过氧化物酶超家族蛋白,具有保护性抗氧化的作用<sup>[41]</sup>。JIANG等<sup>[42]</sup>研究发现,由于BPH组织中活跃的细胞分裂和增殖状态需要线粒体提供更多的能量,导致线粒体的活性增强、数量增多,进而引起氧化应激。为此,前列腺细胞需通过表达更多的PRDX3以对抗由氧化应激产生的ROS。与此同时,前列腺上皮细胞中较高水平的PRDX3因减弱了氧化应激,又会通过抑制自噬、激活细胞焦亡来促进BPH的发生与发展<sup>[43]</sup>。

相关研究<sup>[42]</sup>显示,高表达PRDX3的前列腺上

皮细胞可通过发生细胞焦亡来促进前列腺组织的炎症反应、代偿性生长和潜在的肿瘤发生。一方面,高表达PRDX3的上皮细胞通过抑制自噬激活了细胞焦亡,导致自身死亡,而后释放出促炎细胞因子IL-1 $\beta$ 和IL-18,引发BPH组织的慢性炎症。IL-18与其受体结合后,通过刺激丝氨酸/苏氨酸激酶(serine/threonine kinase, Akt)发生磷酸化,导致平滑肌细胞产生血小板反应蛋白1(thrombospondin-1, TSP-1)。该蛋白不仅能引起前列腺间质细胞增生,还能通过激活TGF- $\beta$ 导致前列腺组织发生EMT,进而加重BPH<sup>[44]</sup>(相关机制见图2)。另一方面,死于焦亡的高表达PRDX3的细胞可引发慢性炎症,并能够刺激部分存活的低表达PRDX3的细胞快速生长。而当存活的细胞适应了BPH组织中的慢性炎症环境后,又可表达高水平的PRDX3,进而再次促进焦亡的发生并加重BPH<sup>[42]</sup>。因此,BPH组织中PRDX3引发的细胞焦亡可通过引起前列腺细胞间质增生或EMT导致BPH加重。

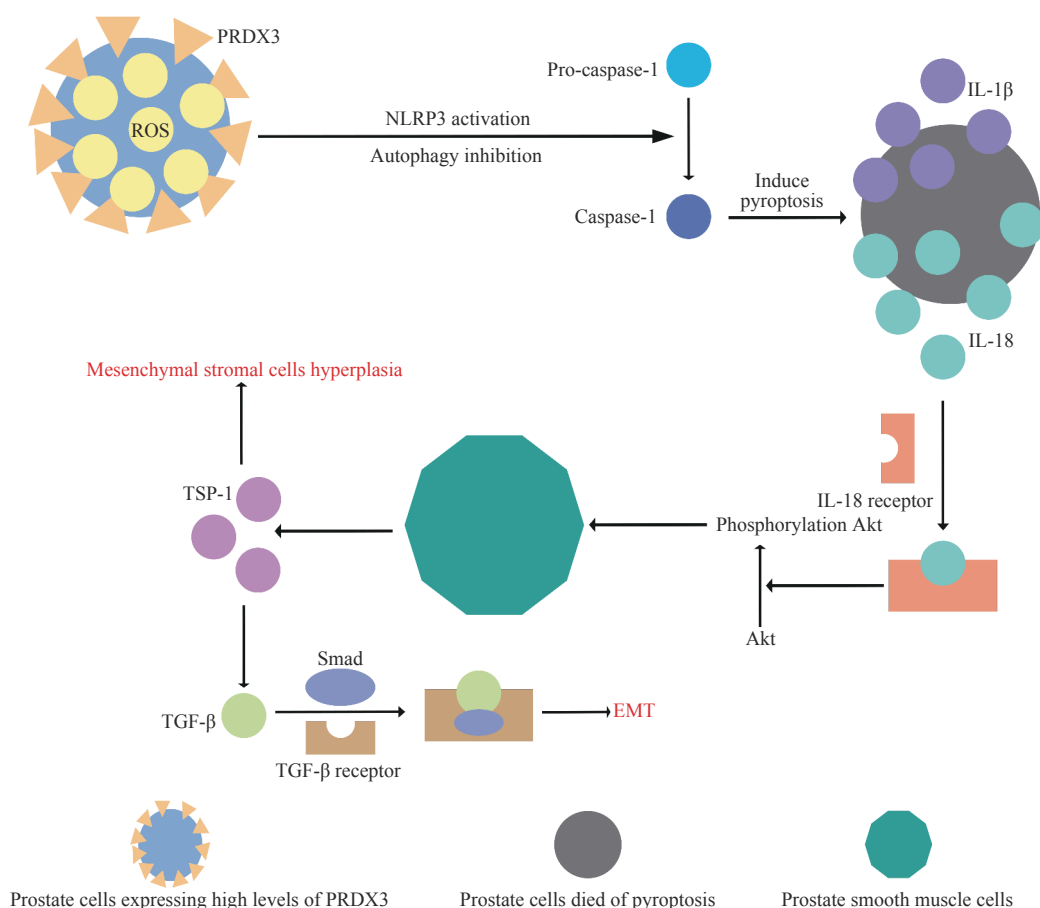


图2 由PRDX3引发的细胞焦亡与BPH发生、发展的关系

Fig 2 Relationship between PRDX3-induced pyroptosis and the occurrence and development of BPH

### 3.3 继发炎症反应

膀胱出口梗阻 (bladder outlet obstruction, BOO) 主要由 BPH 引起, 也是老年男性的常见病。研究<sup>[45]</sup>显示, BOO 的发展分为 3 个形态功能阶段: 肥厚期、代偿期和失代偿期。BPH 继发 BOO 后会引膀胱内压力增加, 继而促进膀胱平滑肌细胞 (bladder smooth muscle cells, BSMCs) 增殖、细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 重塑及炎症的发生, 最终导致膀胱的结构和功能发生显著改变; 若压力持续增加并超过了细胞的代偿能力, 梗阻将进一步增强炎症反应并引发细胞焦亡, 最终导致膀胱功能失代偿。

WANG 等<sup>[46]</sup>模拟构建了急性 BOO 和慢性 BOO 的模型, 并证实压力刺激可通过诱发细胞焦亡来影响膀胱功能。该研究还发现, BOO 能够上调促炎细胞因子 IL-1 $\beta$  的表达, 当膀胱内压分别达到 200 cmH<sub>2</sub>O 和 400 cmH<sub>2</sub>O 时, IL-1 $\beta$  的表达明显增加并可激活细胞焦亡经典途径, 导致死于焦亡的细胞比例显著增多; 这些死细胞能够促进前列腺炎症环境的形成, 进而刺激前列腺上皮细胞的增生, 最终引发或加重 BPH。同时, 相较于慢性 BOO, 急性 BOO 会更快地导致 BSMCs 的增殖能力减退和炎症反应增强, 进而加速膀胱功能失代偿的进展。

因此, BOO 引起的细胞焦亡可通过炎症反应刺激前列腺上皮细胞增生来促使 BPH; 同时, BOO 还能抑制 BSMCs 的增殖, 最终导致膀胱功能失代偿。

### 3.4 响应微生物菌群

微生物菌群位于身体多个部位 (如泌尿生殖道、皮肤、口腔和胃肠道等) 的上皮表面, 可影响机体的炎症、代谢、造血等过程, 并有助于维持机体免疫平衡。当微生物菌群失调时, 异常的菌群可诱发全身炎症并影响全身的激素水平, 甚至导致肿瘤发生<sup>[47]</sup>。

BPH 所致尿路感染常伴随尿道微生物菌群失调, 其中最常见的是尿路致病性大肠埃希菌数量增多。大肠埃希菌等细菌细胞壁的主要成分是 LPS。作为一种 PAMPs<sup>[47]</sup>, LPS 一方面可以激活前列腺上皮细胞的 NLRP3, 激活后的 NLRP3 通过活化 caspase-1 促进细

胞因子释放, 进而诱导细胞焦亡经典途径; 另一方面可直接与 caspase-4/5/11 结合, 并使 caspase-4/5/11 活化。活化后的 caspase-4/5/11 能通过 GSDMD 引起的 K<sup>+</sup>外流激活 NLRP3 和 caspase-1, 引发细胞焦亡<sup>[48]</sup>。

因此, 细胞焦亡通过响应尿路微生物菌群失调, 在 LPS 的刺激下释放大量的炎症因子, 以形成前列腺炎症微环境, 促进 BPH 的病程进展。

## 4 总结与展望

细胞焦亡是一种由炎症介导的、不同于坏死和凋亡的细胞死亡方式, 与前列腺疾病的发生、发展密切相关, 目前被认为是促进 BPH 的重要驱动因素。BPH 为一种老年性疾病, 严重威胁着男性健康。此疾病的发生受到激素和炎症的共同影响; 其中, 炎症不仅可作为 BPH 发生与发展的重要因素, 还可通过诱发细胞焦亡来加重 BPH。

在 BPH 这一年龄相关性疾病中, 如何合理地调控细胞增殖与衰老细胞清除之间的动态平衡显得尤为关键。细胞焦亡事件, 既能通过引起细胞死亡来抑制细胞增殖, 又能通过引起炎症反应来刺激细胞增生, 从而影响 BPH 的进展。因此, 通过探究细胞焦亡在 BPH 发生、发展中的作用机制, 有望从炎症的角度揭示 BPH 的潜在治疗靶点, 从而为寻找控制 BPH 进展的方法及有效的防治策略提供新的思路。

#### 利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

#### 作者贡献/Authors' Contributions

陈子旋、刘敏参与了文章内容的设计, 陈子旋、李东、刘敏参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。The review was designed by CHEN Zixuan and LIU Min. The manuscript was drafted and revised by CHEN Zixuan, LI Dong and LIU Min. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

- Received: 2023-06-07
- Accepted: 2023-11-30
- Published online: 2023-12-28

## 参·考·文·献

- [1] 张皓博, 赵宇楠, 杨学军. 细胞焦亡在椎间盘退变中的作用及治疗意义[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(9): 1445-1451.  
ZHANG H B, ZHAO Y N, YANG X J. Role and therapeutic implications of pyroptosis in intervertebral disc degeneration[J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2022, 26(9): 1445-1451.
- [2] ZHENG X T, CHEN W W, GONG F C, et al. The role and mechanism of pyroptosis and potential therapeutic targets in Sepsis: a review[J]. Front Immunol, 2021, 12: 711939.
- [3] NAIYILA X, LI J Z, HUANG Y, et al. A novel insight into the immune-related interaction of inflammatory cytokines in benign prostatic hyperplasia[J]. J Clin Med, 2023, 12(5): 1821.
- [4] TRIPATHI U, MISRA A, TCHKONIA T, et al. Impact of senescent cell subtypes on tissue dysfunction and repair: importance and research questions[J]. Mech Ageing Dev, 2021, 198: 111548.
- [5] 李泽安, 谢俊佳, 陈君秀, 等. 微环境与良性前列腺增生发病机制的研究进展[J]. 中华泌尿外科杂志, 2022, 43(9): 717-720.  
LI Z A, XIE J J, CHEN J X, et al. Role of microenvironment in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia[J]. Chinese Journal of Urology, 2022, 43(9): 717-720.
- [6] ZHAO M, GUO J, GAO Q H, et al. Relationship between pyroptosis-mediated inflammation and the pathogenesis of prostate disease[J]. Front Med (Lausanne), 2023, 10: 1084129.
- [7] TANG R, XU J, ZHANG B, et al. Ferroptosis, necroptosis, and pyroptosis in anticancer immunity[J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 110.
- [8] LI L S, JIANG M X, QI L, et al. Pyroptosis, a new bridge to tumor immunity[J]. Cancer Sci, 2021, 112(10): 3979-3994.
- [9] 郑小雁, 王星云, 张拥军. 抑制肺泡上皮细胞焦亡对支气管肺炎发育不良新生大鼠肺泡化阻滞的改善作用[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2023, 43(2): 171-179.  
ZHENG X Y, WANG X Y, ZHANG Y J. Improvement of alveolarization arrest in newborn rats with bronchopulmonary dysplasia *via* inhibiting alveolar epithelial cell pyroptosis[J]. Journal of Shanghai Jiao tong University: Medical Science, 2023, 43(2): 171-179.
- [10] WEI X, XIE F, ZHOU X X, et al. Role of pyroptosis in inflammation and cancer[J]. Cell Mol Immunol, 2022, 19(9): 971-992.
- [11] RAO Z P, ZHU Y T, YANG P, et al. Pyroptosis in inflammatory diseases and cancer[J]. Theranostics, 2022, 12(9): 4310-4329.
- [12] HSU S K, LI C Y, LIN I L, et al. Inflammation-related pyroptosis, a novel programmed cell death pathway, and its crosstalk with immune therapy in cancer treatment[J]. Theranostics, 2021, 11(18): 8813-8835.
- [13] HU Z H, CHAI J J. Assembly and architecture of NLR resistosomes and inflammasomes[J]. Annu Rev Biophys, 2023, 52: 207-228.
- [14] MA Q. Pharmacological inhibition of the NLRP3 inflammasome: structure, molecular activation, and inhibitor-NLRP3 interaction[J]. Pharmacol Rev, 2023, 75(3): 487-520.
- [15] WEI Y N, YANG L, PANDEYA A, et al. Pyroptosis-induced inflammation and tissue damage[J]. J Mol Biol, 2022, 434(4): 167301.
- [16] YU P, ZHANG X, LIU N, et al. Pyroptosis: mechanisms and diseases[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 128.
- [17] WANG Y P, GAO W Q, SHI X Y, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin[J]. Nature, 2017, 547(7661): 99-103.
- [18] ZHOU Z W, HE H B, WANG K, et al. Granzyme A from cytotoxic lymphocytes cleaves GSDMB to trigger pyroptosis in target cells[J]. Science, 2020, 368(6494): eaaz7548.
- [19] SARRIÓ D, MARTÍNEZ-VAL J, MOLINA-CRESPO Á, et al. The multifaceted roles of gasdermins in cancer biology and oncologic therapies[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2021, 1876(2): 188635.
- [20] OLTRA S S, COLOMO S, SIN L, et al. Distinct GSDMB protein isoforms and protease cleavage processes differentially control pyroptotic cell death and mitochondrial damage in cancer cells[J]. Cell Death Differ, 2023, 30(5): 1366-1381.
- [21] JIN B R, KIM H J, NA J H, et al. Targeting benign prostate hyperplasia treatments: AR/TGF- $\beta$ /NOX4 inhibition by apocynin suppresses inflammation and proliferation[J]. J Adv Res, 2023: S2090-S1232(23)00112-1.
- [22] TONG Y, ZHOU R Y. Review of the roles and interaction of androgen and inflammation in benign prostatic hyperplasia[J]. Mediators Inflamm, 2020, 2020: 7958316.
- [23] HONG G L, KIM K H, KIM Y J, et al. Decreased mitophagy aggravates benign prostatic hyperplasia in aged mice through DRP1 and estrogen receptor  $\alpha$ [J]. Life Sci, 2022, 309: 120980.
- [24] CANNARELLA R, CONDORELLI R A, BARBAGALLO F, et al. Endocrinology of the aging prostate: current concepts[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 554078.
- [25] AHEARN T U, PEISCH S, PETTERSSON A, et al. Expression of IGF/insulin receptor in prostate cancer tissue and progression to lethal disease[J]. Carcinogenesis, 2018, 39(12): 1431-1437.
- [26] CAO D H, SUN R N, 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.
- [27] BIRCH J, GIL J. Senescence and the SASP: many therapeutic avenues[J]. Genes Dev, 2020, 34(23/24): 1565-1576.
- [28] FIARD G, STAVRINIDES V, CHAMBERS E S, et al. Cellular senescence as a possible link between prostate diseases of the ageing male[J]. Nat Rev Urol, 2021, 18(10): 597-610.
- [29] LÓPEZ-OTÍN C, BLASCO M A, PARTRIDGE L, et al. Hallmarks of aging: an expanding universe[J]. Cell, 2023, 186(2): 243-278.
- [30] CAO Y, ZHANG H, TU G L, et al. The symptoms of benign prostatic hyperplasia patients with stromal-dominated hyperplasia nodules may be associated with prostate fibrosis[J]. Int J Gen Med, 2023, 16: 1181-1191.
- [31] ROYUELA M, DE MIGUEL M P, BETHENCOURT F R, et al. Transforming growth factor beta 1 and its receptor types I and II. Comparison in human normal prostate, benign prostatic hyperplasia, and prostatic carcinoma[J]. Growth Factors, 1998, 16(2): 101-110.
- [32] VICKMAN R E, AARON-BROOKS L, ZHANG R Y, et al. TNF is a potential therapeutic target to suppress prostatic inflammation and hyperplasia in autoimmune disease[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 2133.
- [33] 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 USA, 2009, 106(8): 2859-2863.
- [34] LI Q, HONG Y F, CHEN J, et al. Hypoxia-induced HIF-1 $\alpha$  expression promotes neurogenic bladder fibrosis *via* EMT and pyroptosis[J]. Cells, 2022, 11(23): 3836.
- [35] WANG Z, ZHANG Y C, ZHAO C, et al. The miR-223-3p/MAP1B axis aggravates TGF- $\beta$ -induced proliferation and migration of BPH-1 cells[J]. Cell Signal, 2021, 84: 110004.
- [36] JIA C Q, ZHANG Z Q, TANG J, et al. Epithelial-mesenchymal transition induces GSDME transcriptional activation for inflammatory pyroptosis[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 781365.
- [37] BOSTWICK D G, EGEVAD L. Prostatic stromal proliferations: a review[J]. Pathology, 2021, 53(1): 12-25.
- [38] ZHANG C, ZHAI T Y, ZHU J H, et al. Research progress of antioxidants in oxidative stress therapy after spinal cord injury[J]. Neurochem Res, 2023, 48(12): 3473-3484.
- [39] MIAO C Y, ZHAO Y, CHEN Y, et al. Investigation of He's Yang

- Chao recipe against oxidative stress-related mitophagy and pyroptosis to improve ovarian function[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1077315.
- [40] ZHANG C Y, LIN T J, NIE G H, et al. Cadmium and molybdenum co-induce pyroptosis *via* ROS/PTEN/PI3K/AKT axis in duck renal tubular epithelial cells[J]. *Environ Pollut*, 2021, 272: 116403.
- [41] REBELO A P, EIDHOF I, CINTRA V P, et al. Biallelic loss-of-function variations in PRDX3 cause cerebellar ataxia[J]. *Brain*, 2021, 144(5): 1467-1481.
- [42] JIANG M Y, HAN Z D, LI W J, et al. Mitochondrion-associated protein peroxiredoxin 3 promotes benign prostatic hyperplasia through autophagy suppression and pyroptosis activation[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(46): 80295-80302.
- [43] QUAN Y, XIN Y G, TIAN G E, et al. Mitochondrial ROS-modulated mtDNA: a potential target for cardiac aging[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 9423593.
- [44] CHEN W F, HUANG X Q, PENG A X, et al. Kangquan recipe regulates the expression of BAMBI protein *via* the TGF- $\beta$ /Smad signaling pathway to inhibit benign prostatic hyperplasia in rats[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 6281819.
- [45] FUSCO F, CRETA M, DE NUNZIO C, et al. Progressive bladder remodeling due to bladder outlet obstruction: a systematic review of morphological and molecular evidences in humans[J]. *BMC Urol*, 2018, 18(1): 15.
- [46] WANG K, CHEN L, YANG J, et al. Urethral meatus stricture BOO stimulates bladder smooth muscle cell proliferation and pyroptosis *via* IL-1 $\beta$  and the SGK1-NFAT2 signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(1): 219-226.
- [47] KUSTRIMOVIC N, BOMBELLI R, BACI D, et al. Microbiome and prostate cancer: a novel target for prevention and treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1511.
- [48] BERTHELOOT D, LATZ E, FRANKLIN B S. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5): 1106-1121.

[本文编辑] 邢宇洋