

## 桦褐孔菌水提物抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路改善慢性非细菌性大鼠前列腺炎的机制研究

原红霞<sup>1,2</sup>, 王心怡<sup>1</sup>, 赵晓茹<sup>1</sup>, 杨志军<sup>1</sup>, 刘亚洁<sup>1</sup>, 郝 渺<sup>1</sup>

1. 山西中医药大学 中药与食品工程学院, 山西 晋中 030619

2. 基于炎症反应的重大疾病创新药物山西省重点实验室, 山西 晋中 030619

**摘要:** **目的** 探讨桦褐孔菌水提物 (IOAE) 改善慢性非细菌性前列腺炎 (CNP) 大鼠的作用机制。 **方法** 将 48 只大鼠随机分为对照组、模型组、普适泰 (阳性药, 40 mg·kg<sup>-1</sup>) 组和 IOAE 低、中、高剂量 (35、70、140 mg·kg<sup>-1</sup>) 组, 每组 8 只。除对照组在前列腺两背侧叶分别注射 0.9% 氯化钠溶液 0.1 mL 外, 其余各组于相同解剖部位注射等体积 25% 消痔灵注射液制备 CNP 模型。于术后第 8 天开始, 对照组、模型组给予等体积蒸馏水, 其余各组 ig 给予对应剂量的药物, 每天 1 次, 连续 30 d。苏木精-伊红 (HE) 染色观察前列腺组织变化; ELISA 法检测血清白细胞介素 (IL)-1 $\beta$  和 IL-6 含量; 分光光度法测定超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、过氧化氢酶 (CAT) 含量; 实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 测定前列腺组织中肿瘤坏死因子 (TNF)- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-8、前列腺素 E2 (PGE2)、环氧合酶-2 (COX-2)、IL-18、Toll 样受体 4 (TLR4)、核因子 (NF)- $\kappa$ B、NLR 家族 Pyrin 结构域蛋白 3 (NLRP3)、ASC 和半胱氨酸蛋白酶-1 (Caspase-1) mRNA 表达; Western blotting 法检测前列腺组织 TLR4、p-NF- $\kappa$ B p65/NF- $\kappa$ B p65、NLRP3、Caspase-1 和 IL-1 $\beta$  蛋白的相对表达水平。 **结果** 与对照组比较, 模型组大鼠前列腺组织内有大量炎性细胞浸润, 前列腺组织中 SOD、CAT 和 GSH-Px 水平显著降低 ( $P < 0.01$ ), 而 MDA 水平显著升高 ( $P < 0.01$ ); 血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平、前列腺组织中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-8、PGE2、COX-2、IL-18、TLR4、NF- $\kappa$ B、NLRP3、ASC、Caspase-1 mRNA 相对表达水平及 TLR4、p-NF- $\kappa$ B p65/NF- $\kappa$ B p65、NLRP3、Caspase-1、IL-1 $\beta$  蛋白相对表达水平升高 ( $P < 0.05$ 、0.01)。与模型组相比, 经 IOAE 高剂量干预后上述指标均显著改善 ( $P < 0.05$ 、0.01)。 **结论** IOAE 通过抑制炎症反应和氧化应激, 从而减轻 CNP 大鼠前列腺炎症损伤, 其作用机制可能与抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路有关。

**关键词:** 慢性非细菌性前列腺炎; 桦褐孔菌; 炎症反应; 氧化应激; TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 通路

**中图分类号:** R965 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2026)05-1554-10

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.05.008

## Mechanism of *Inonotus obliquus* aqueous extract in ameliorating chronic nonbacterial prostatitis in rats via inhibition of TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 pathway

YUAN Hongxia<sup>1,2</sup>, WANG Xinyi<sup>1</sup>, ZHAO Xiaoru<sup>1</sup>, YANG Zhijun<sup>1</sup>, LIU Yajie<sup>1</sup>, HAO Miao<sup>1</sup>

1. College of Traditional Chinese Medicine and Food Engineering Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong 030619, China

2. Shanxi Key Laboratory of Innovative Drug for the Treatment of Serious Diseases Basing on the Chronic Inflammation, Jinzhong 030619, China

**Abstract: Objective** To investigate the mechanism by which *Inonotus obliquus* aqueous extract (IOAE) mitigates chronic nonbacterial prostatitis (CNP) in rat models. **Methods** Forty-eight rats were randomly divided into control group, model group, pusaitai (positive drug, 40 mg·kg<sup>-1</sup>) group, and IOAE low-, medium-, and high-dose (35, 70, and 140 mg·kg<sup>-1</sup>) groups, with eight rats in each group. Except for the control group, which was injected with 0.1 mL of 0.9% sodium chloride solution into the dorsal lobes of the prostate, the other groups were injected with the same volume of 25% Xihuzhiling injection at the same anatomical site to establish the chronic non-bacterial prostatitis (CNP) model. Starting from the 8th day after the operation, the control group and the model group were given the same volume of distilled water, while the other groups were ig administered the corresponding doses of drugs once a

收稿日期: 2026-01-15

基金项目: 山西省中药管理研究项目 (2022ZYCY094); 三晋英才计划自然科学和工程技术领域创新团队 (SJYC2024497); 山西中医药大学中药化学学科建设经费 (2025XKJS-034)

作者简介: 原红霞 (1982—), 女, 副教授, 研究方向为中药/天然药物化学研究。E-mail: yuanhongxia609@163.com

day for 30 consecutive days. Histological changes in prostate tissue were evaluated using hematoxylin-eosin (HE) staining. Serum concentrations of interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) and interleukin-6 (IL-6) were measured utilizing enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The contents of superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), glutathione peroxidase (GSH-Px), and catalase (CAT) were determined through spectrophotometric analysis. The relative mRNA expression levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  (*TNF- $\alpha$* ), *IL-1 $\beta$* , *IL-8*, prostaglandin E2 (*PGE2*), cyclooxygenase-2 (*COX-2*), interleukin-18 (*IL-18*), Toll-like receptor 4 (*TLR4*), nuclear factor kappa B (*NF- $\kappa$ B*), NLR family pyrin domain containing 3 (*NLRP3*), apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD (*ASC*), and *Caspase-1* in prostate tissue were quantified using reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR). Furthermore, Western blotting analysis was conducted to evaluate the relative protein expression levels of TLR4, phosphorylated NF- $\kappa$ B p65 relative to total NF- $\kappa$ B p65 (p-NF- $\kappa$ B p65/NF- $\kappa$ B p65), as well as NLRP3, Caspase-1, and IL-1 $\beta$  in prostate tissue. **Results** Compared with the control group, the model group had a large number of inflammatory cell infiltrations in the prostate tissue, and the levels of SOD, CAT, and GSH-Px in the prostate tissue were significantly decreased ( $P < 0.01$ ), while the MDA level was significantly increased ( $P < 0.01$ ); the levels of IL-1 $\beta$  and IL-6 in serum, the relative mRNA expression levels of *TNF- $\alpha$* , *IL-1 $\beta$* , *IL-8*, *PGE2*, *COX-2*, *IL-18*, *TLR4*, *NF- $\kappa$ B*, *NLRP3*, *ASC*, and *Caspase-1* in prostate tissue, and the relative protein expression levels of TLR4, p-NF- $\kappa$ B p65/NF- $\kappa$ B p65, NLRP3, caspase-1, and IL-1 $\beta$  in prostate tissue were increased ( $P < 0.05, 0.01$ ). Compared with the model group, the above indicators were significantly improved after high-dose IOAE intervention ( $P < 0.05, 0.01$ ). **Conclusion** IOAE mitigates prostatic inflammatory injury in CNP rats by attenuating the inflammatory response and oxidative stress, with its mechanism of action potentially linked to the inhibition of the TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 signaling pathway.

**Key words:** chronic nonbacterial prostatitis; *Inonotus obliquus*; inflammatory response; oxidative stress; TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 signaling pathway

慢性非细菌性前列腺炎 (CNP) 是最常见的 III 型前列腺炎的表现形式, 占有前列腺炎病例的 90%~95%<sup>[1]</sup>。患者主要症状为下腹、会阴、腰骶部等盆腔区域疼痛不适, 以及排尿功能障碍, 严重影响生活质量并可能引发心理问题<sup>[2]</sup>。临床上常用药物包括抗生素、 $\alpha$ -受体阻滞剂及非甾体抗炎药, 虽能短期缓解症状, 但远期疗效不理想, 无法根治, 并常伴随胃肠道出血、性功能减退或低血压等不良反应<sup>[3-4]</sup>。因此, 探寻更有效的 CNP 治疗手段尤为迫切。

CNP 的病因涉及多种因素, 其具体的发病机制目前仍未完全阐明。近年来研究表明, 炎症反应、氧化应激等为 CNP 的主要发病机制, NLR 家族 Pyrin 结构域蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体介导的炎症级联反应占据重要地位, 该小体通过激活半胱氨酸蛋白酶-1 (Caspase-1) 促进白细胞介素 (IL) -1 $\beta$ 、IL-18 等促炎因子成熟释放, 导致细胞焦亡与炎症扩大, 同时氧化应激可进一步驱动其活化, 而抑制此通路 (如用 MCC950) 可显著缓解 CNP 的炎症损伤与症状, 且研究发现 NLRP3 及炎性因子上调表达与 Toll 样受体 4 (TLR4) 介导核因子 (NF) - $\kappa$ B 通路有关<sup>[5-7]</sup>。以上研究提示, TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 通路激活可能是 CNP 发病的关键机制之一。

桦褐孔菌 *Inonotus obliquus* (Ach. ex Pers.) Pilát 俗称桦树茸或桦树菇, 一种寄生于白桦树的珍稀药

用真菌, 该真菌以其显著的抗氧化、抗炎、免疫调节及抗肿瘤等生物活性备受关注, 是潜在的天然药用资源<sup>[8-10]</sup>。本课题组前期研究表明, 桦褐孔菌水提物 (IOAE) 在前列腺疾病模型中展现出良好疗效<sup>[11-12]</sup>。研究发现, IOAE 治疗 CNP 的作用与调节 Th17/调节性 T 细胞 (Treg) 平衡相关<sup>[11]</sup>; 此外, 其改善大鼠良性前列腺增生的效应可能与调节 NOD 样受体相关通路有关<sup>[12]</sup>。鉴于 TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 炎症小体通路在炎症与免疫反应调控中的核心地位<sup>[5-7, 13-14]</sup>, 本课题组推测 IOAE 可能通过靶向调控该通路发挥其对 CNP 的治疗作用。

本研究通过注射消痔灵注射液构建大鼠 CNP 模型, 探讨 IOAE 是否通过抑制炎症因子释放、降低氧化应激以及调控 TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路等机制对 CNP 发挥治疗作用, 为后续桦褐孔菌药材的开发及应用提供参考。

## 1 材料

### 1.1 实验动物

SPF 级雄性 SD 大鼠, 2 月龄, 体质量 230~250 g, 购自北京斯贝福生物技术有限公司, 实验动物生产许可证号 SCXK (京) 2019-0010。实验动物饲养及观察于山西中医药大学实验动物中心, 实验动物使用许可证号 SYXK (晋) 2020-0006, 使用与处理均严格遵循山西中医药大学实验动物伦理委员会的伦理规范 (伦理审查批号 AWE202209151),

全面贯彻 3R 原则, 对实验动物实施人道主义饲养与管理。

## 1.2 药品与主要试剂

桦褐孔菌由大兴安岭森源山产品有限公司提供(产地为黑龙江, 批号 20220320)。IOAE 为实验室自制<sup>[12]</sup>, 将桦褐孔菌经 10 倍蒸馏水加热 3 h 后滤过, 滤渣再以等量水提取 1 h, 合并滤液, 浓缩至一定体积后, 加入无水乙醇调节乙醇终体积分数至 80%, 4 ℃ 静置过夜, 收集沉淀, 冷冻干燥即得提取物。提取率为 12.46%, 多糖质量分数为 (20.08 ± 0.23)%, 总酚质量分数为 (12.76 ± 0.33)%, 糖醛酸质量分数为 (8.00 ± 0.15)%, 蛋白质质量分数为 (7.05 ± 0.46)%。

消痔灵注射液(批号 22090405)购自吉林省吉安益盛药业股份有限公司; 普适泰片(批号 22100101)购自南京美瑞制药有限公司; TLR4 抗体购自北京艾柏森生物科技有限公司; NF-κB p65、p-NF-κB p65 抗体均购自美国 Cell Signaling Technology 公司; NLRP3 抗体购自武汉博士德生物工程有限公司; Caspase-1、IL-1β 抗体均购自美国 MedChemexpress 生物科技公司。

## 1.3 主要仪器

SpectraMax i3x 酶标仪购自美国 MOLECULAR DEVICES 公司; QuantStudio3 荧光定量 PCR 仪由美国 THERMO FISHER SCIENTIFIC 公司提供; Amersham Imager600 化学发光凝胶成像仪产自美国 GE Healthcare 公司; 低温组织研磨仪购自武汉赛维尔生物科技有限公司; 电泳仪购自美国伯乐公司。

## 2 方法

### 2.1 分组造模及给药

将 48 只大鼠随机分为对照组、模型组、普适泰(阳性药, 40 mg·kg<sup>-1</sup>)组和 IOAE 低、中、高剂量(35、70、140 mg·kg<sup>-1</sup>)组, 每组 8 只。大鼠提前禁食 12 h, ip 麻醉后, 沿腹部中线切口, 除对照组在前列腺两背侧叶分别注射 0.9% 氯化钠溶液 0.1 mL 外, 其余各组于相同解剖部位注射等体积 25% 消痔灵注射液<sup>[11]</sup>, 缝合并对伤口消毒, 放回笼中常规饲养。于术后第 8 天开始, 对照组、模型组给予等体积蒸馏水, 其余各组 ig 给予对应剂量的药物, 每天 1 次, 连续 30 d。末次给药 24 h, 大鼠麻醉后, 腹主动脉取血, 大鼠前列腺组织于无菌条件下分离。

### 2.2 苏木精-伊红(HE)染色

前列腺组织经多聚甲醛固定、石蜡包埋及切片

制备后, 进行 HE 染色。切片脱水完成后, 封片, 随后在光学显微镜下采集图像并进行观察与分析。并用 Image J 软件进行评分。

### 2.3 ELISA 实验

血液样本于室温静置 2 h 后进行离心处理, 收集上层血清; 参照 ELISA 检测试剂盒说明书步骤进行操作, 测定血清中 IL-1β 及 IL-6 的含量。

### 2.4 相关炎症因子检测

按照试剂盒说明书, 采用酶标仪测定前列腺组织匀浆超氧化物歧化酶(SOD)含量, 采用可见分光光度计测定丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、过氧化氢酶(CAT)含量。SOD 的吸光度(A)值在 450 nm 处检测, MDA 的 A 值在 532 nm 处检测, CAT 的 A 值在 405 nm 处检测, GSH-Px 的 A 值在 421 nm 处检测。

### 2.5 实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)实验

取前列腺组织样本后, 运用 TRIzol 法提取其中的总 RNA, 随后对 RNA 的浓度与纯度进行测定, 再通过逆转录反应获得 cDNA。以 cDNA 为模板进行荧光定量 PCR 反应。以 GAPDH 为内参, 通过 2<sup>-ΔΔCt</sup> 法计算前列腺组织中目的基因的 mRNA 表达(引物序列列表 1)。

### 2.6 Western blotting 实验

取前列腺组织样本, 加入蛋白裂解液提取, 获得总蛋白并采用 BCA 法检测其浓度。取 25 μg 总蛋白样本, 利用十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)对蛋白进行分离, 随后干法转印至 PVDF 膜上。5% 脱脂奶粉溶液室温封闭 1 h, 1 × TBST 洗膜 3 次, 每次 10 min, 加入一抗 TLR4(1:4 000)、NF-κB p65(1:1 000)、p-NF-κB p65(1:1 000)、NLRP3(1:1 000)、Caspase-1(1:1 000)、IL-1β(1:1 000), 置于 4 ℃ 下孵育过夜; 洗涤后加入按 1:8 000 比例稀释的二抗, 室温孵育 1 h。再次洗膜后滴加化学发光显影液, 使用化学发光凝胶成像系统采集图像。最后采用 Image J 软件对目的蛋白及内参蛋白条带的灰度值进行分析, 以 β-actin 作为内参, 计算目的蛋白的相对表达水平。

### 2.7 统计学方法

实验数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示, 运用 IBM SPSS Statistics 26.0 软件进行数据处理, 多组间比较采用单因素方差分析, 2 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 使用 GraphPad Prism 8.0.2 软件作图。

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequences

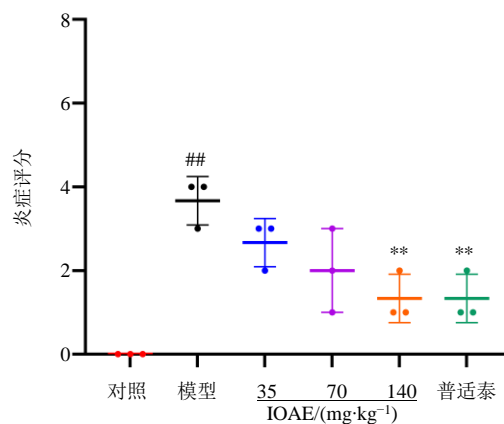
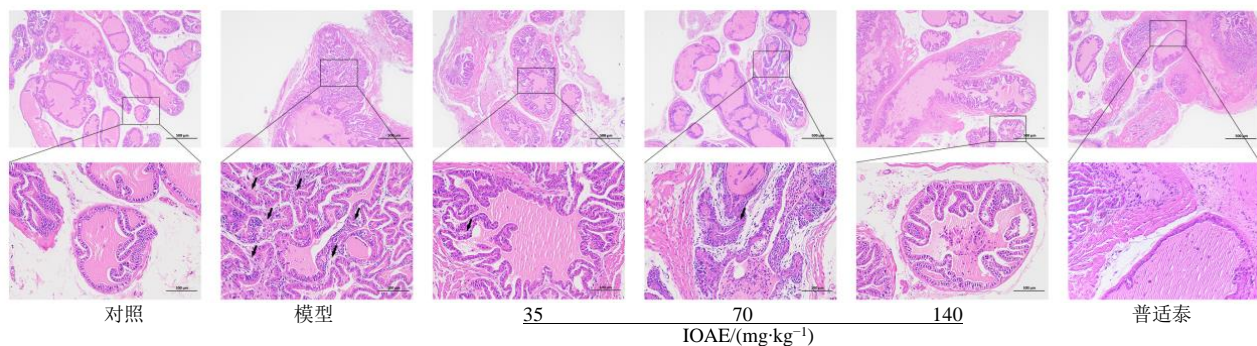
基因名称	正向引物(5'→3')	反向引物(5'→3')
<i>TNF-α</i>	ATGGGCTCCCTCTCATCAGTTCC	GCTCCTCCGCTTGGTGGTTTG
<i>IL-1β</i>	CTCACAGCAGCATCTCGACAAG	TCCACGGGCAAGACATAGGTAGC
<i>IL-8</i>	ATGAACGGCAAGCTTGA	TCCAAGCACACCTCTCTTC
<i>PGE2</i>	TGGAGGTGAATCCCCTGAGA	AAACTCGGTACCTCCTTGC
<i>COX-2</i>	TGACAGCCCACCAACTTACAATG	TCATCAGCCACAGGAGGAAGG
<i>TLR4</i>	CTATCATCAGTGATCGGTGGTCAG	TTACAGCCAGCAATAAGTATCAGGTG
<i>NLRP3</i>	AGACCTCCAAGACCACGACTG	CCATCCGCAGCCAATGAACAG
<i>NF-κB</i>	TGTGGTGGAGGACTTGCTGAGG	AGTGCTGCCTTGCTGTTCTTGAG
<i>ASC</i>	ATGGAAGAGTCTGGAGCTGTGG	AATGAGTGCTTGCCTGTGTTGG
<i>Caspase-1</i>	TTGCCCTTAGAAATAGCCCAGAAG	TCAACATCAGCTCCGACTCTCC
<i>IL-18</i>	GACCGAACAGCCAACGAATCC	GACATCCTTCCATCCTTCACAGATAG
<i>GAPDH</i>	AGTGCCAGCCTCGTCTCATA	GATGGTGATGGGTTTCCCGT

### 3 结果

#### 3.1 IOAE 对 CNP 大鼠前列腺组织病理损伤的影响

与对照组相比, 模型组大鼠腺泡结构不规则, 大量腺上皮细胞坏死, 脱落至管腔, 伴有大量粒细

胞、淋巴细胞浸润, 炎症评分显著升高 ( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, 经 IOAE 各给药组干预后, 大鼠前列腺组织损伤均有不同程度减轻, 炎症评分显著降低 ( $P < 0.01$ ) (图 1)。



与对照组比较: ### $P < 0.01$ ; 与模型组比较: \*\* $P < 0.01$ 。

## $P < 0.01$  vs control group; \*\* $P < 0.01$  vs model group.

图 1 HE 染色观察 IOAE 对 CNP 大鼠前列腺组织的影响 ( $\times 40$ 、 $\times 200$ ,  $\bar{x} \pm s$ ,  $n=3$ )

Fig. 1 Effect of IOAE on prostate tissue of CNP rats observed by HE staining ( $\times 40$ ,  $\times 200$ ,  $\bar{x} \pm s$ ,  $n=3$ )

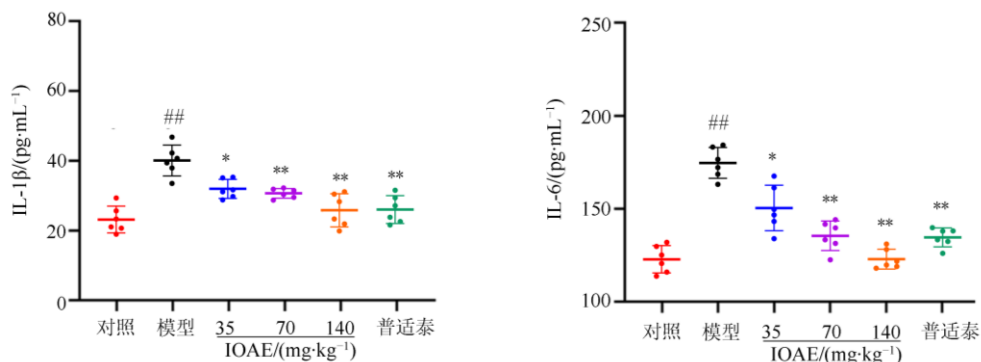
### 3.2 IOAE 对 CNP 大鼠炎症因子水平和氧化应激水平的影响

与对照组比较,模型组大鼠血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6 的表达水平显著升高( $P<0.01$ );与模型组相比,IOAE 能剂量相关性地抑制 IL-1 $\beta$ 、IL-6 的表达( $P<0.05$ 、 $0.01$ ) (图 2)。

如图 3 所示,模型组大鼠前列腺组织中 *TNF- $\alpha$* 、*IL-1 $\beta$* 、*IL-8*、*PGE2* 和 *COX-2* 的 mRNA 表达水

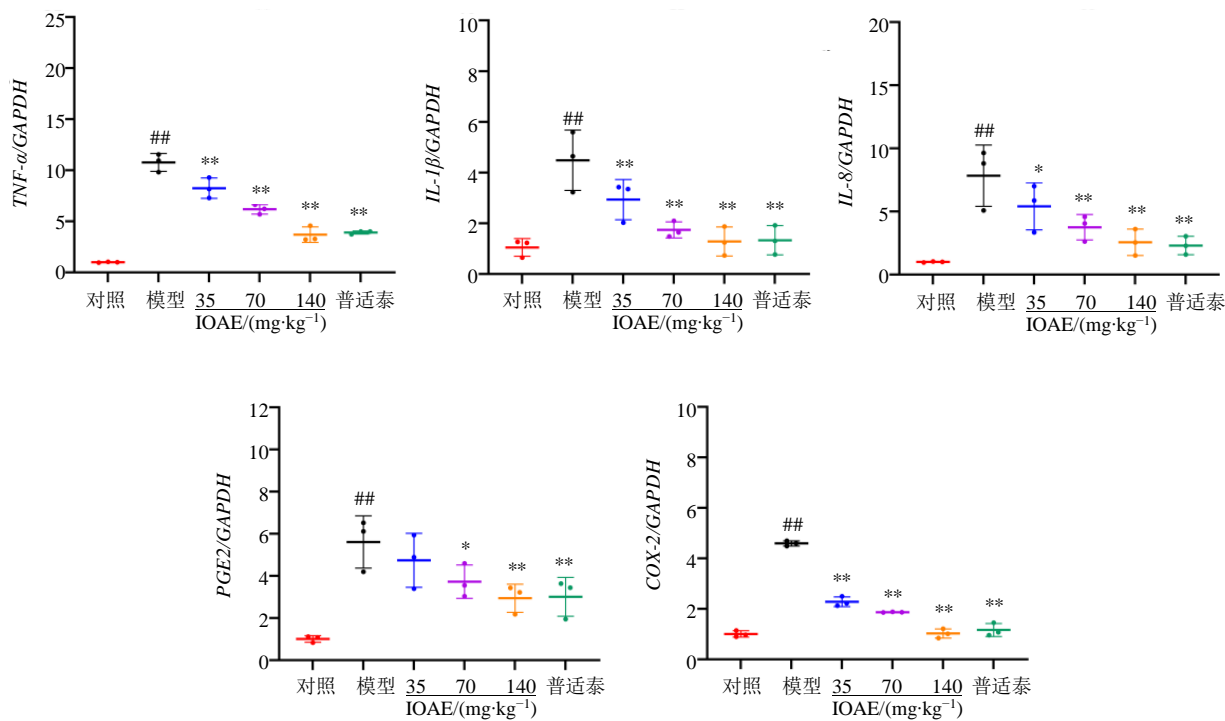
平较对照组显著上升 ( $P<0.01$ );与模型组相比,IOAE 中、高剂量组和普适泰组 *TNF- $\alpha$* 、*IL-1 $\beta$* 、*IL-8*、*PGE2* 及 *COX-2* mRNA 水平均显著降低 ( $P<0.05$ 、 $0.01$ )。

如图 4 所示,与对照组相比,模型组大鼠前列腺组织中 SOD、CAT 和 GSH-Px 水平显著降低 ( $P<0.01$ ),而 MDA 水平显著升高 ( $P<0.01$ );与模型组比较,IOAE 高剂量组 CAT 水平显著升



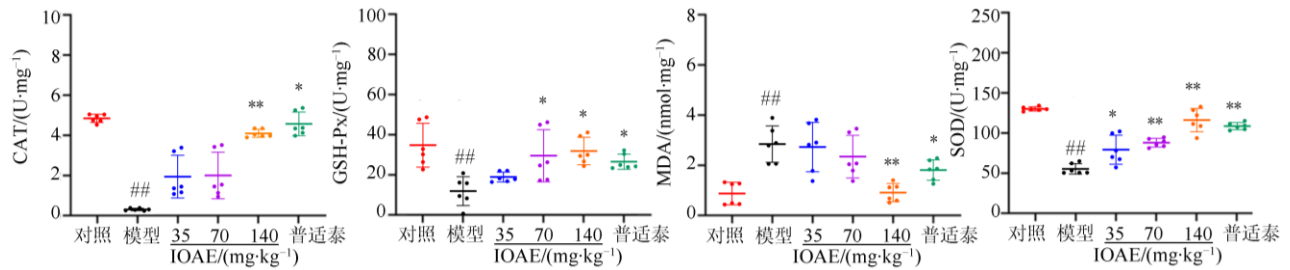
与对照组比较: ## $P<0.01$ ;与模型组比较: \* $P<0.05$  \*\* $P<0.01$ 。  
## $P<0.01$  vs control group; \* $P<0.05$  \*\* $P<0.01$  vs model group.

图 2 IOAE 对 CNP 大鼠血清中 IL-1 $\beta$  和 IL-6 含量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )  
Fig. 2 Effect of IOAE on levels of IL-1 $\beta$ , and IL-6 in serum of CNP rats ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )



与对照组比较: ## $P<0.01$ ;与模型组比较: \* $P<0.05$  \*\* $P<0.01$ 。  
## $P<0.01$  vs control group; \* $P<0.05$  \*\* $P<0.01$  vs model group.

图 3 IOAE 对 CNP 大鼠前列腺组织中 *TNF- $\alpha$* 、*IL-1 $\beta$* 、*IL-8*、*PGE2* 及 *COX-2* mRNA 水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )  
Fig. 3 Effect of IOAE on mRNA levels of *TNF- $\alpha$* , *IL-1 $\beta$* , *IL-8*, *PGE2*, and *COX-2* in prostate tissue of CNP rats ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )



与对照组比较: ## $P < 0.01$ ; 与模型组比较: \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$ 。

## $P < 0.01$  vs control group; \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  vs model group.

图 4 IOAE 对 CNP 大鼠前列腺组织中 CAT、GSH-Px、MDA 及 SOD 水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Fig. 4 Effect of IOAE on levels of CAT, GSH-Px, MDA, and SOD in prostate tissue of CNP rats ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

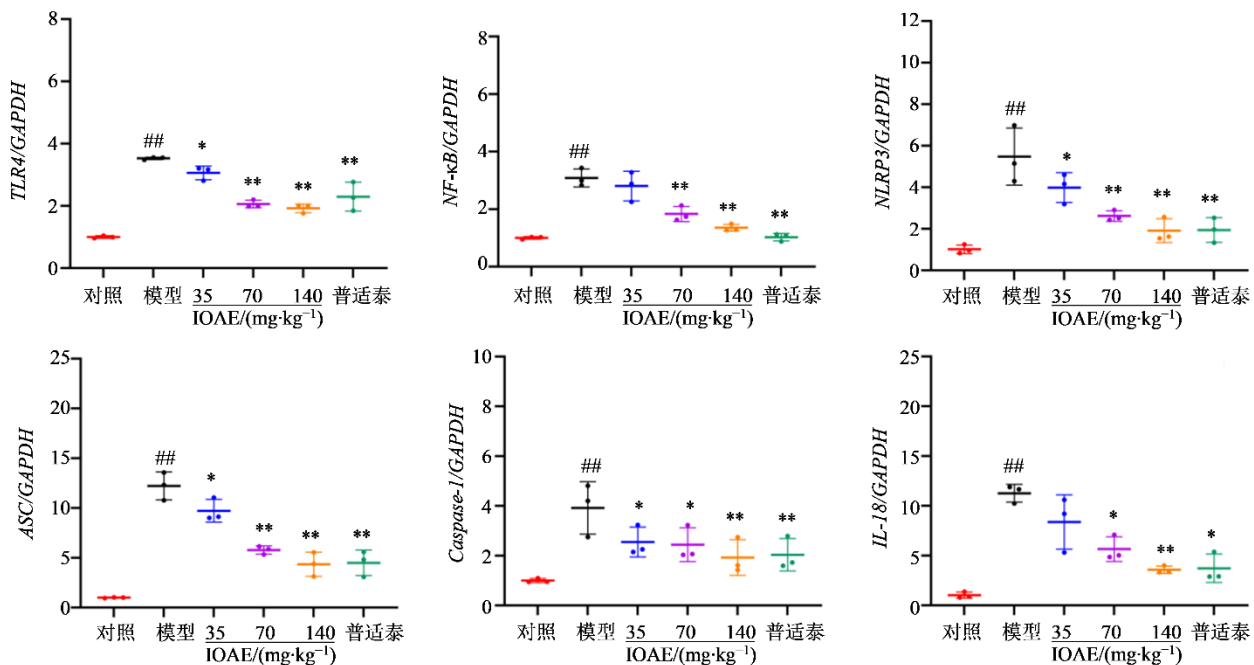
高, MDA 水平显著降低 ( $P < 0.01$ ); IOAE 中、高剂量组 GSH-Px 水平显著上升 ( $P < 0.05$ ), IOAE 中、高剂量组 SOD 水平显著升高 ( $P < 0.05, 0.01$ )。

### 3.3 IOAE 对 CNP 大鼠前列腺组织中 TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路的影响

与对照组相比, 模型组大鼠前列腺组织中 *TLR4*、*NF- $\kappa$ B*、*NLRP3*、*ASC*、*Caspase-1* 及 *IL-18* 的 mRNA 相对表达水平均显著升高 ( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, 经 IOAE 中、高剂量治疗后, 上述因子

的 mRNA 表达均显著降低 ( $P < 0.05, 0.01$ )。结果见图 5。

如图 6 所示, 在蛋白水平上, 与对照组比较, 模型组大鼠前列腺组织中 p-NF- $\kappa$ B p65/NF- $\kappa$ B p65、TLR4、NLRP3、Caspase-1 和 IL-1 $\beta$  的蛋白表达均显著上升 ( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, IOAE 中、高剂量干预后 TLR4、p-NF- $\kappa$ B、NLRP3、Caspase-1 及 IL-1 $\beta$  的蛋白表达均显著下降。此外, p-NF- $\kappa$ B 与 NF- $\kappa$ B p65 的比值呈现剂量相关性下降趋势。



与对照组比较: ## $P < 0.01$ ; 与模型组比较: \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$ 。

## $P < 0.01$  vs control group; \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  vs model group.

图 5 IOAE 对 CNP 大鼠前列腺组织中 *TLR4*、*NF- $\kappa$ B*、*NLRP3*、*ASC*、*Caspase-1* 及 *IL-18* mRNA 水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Fig. 5 Effect of IOAE on mRNA expression levels of *TLR4*, *NF- $\kappa$ B*, *NLRP3*, *ASC*, *Caspase-1*, and *IL-18* in prostatic tissues of CNP rats ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

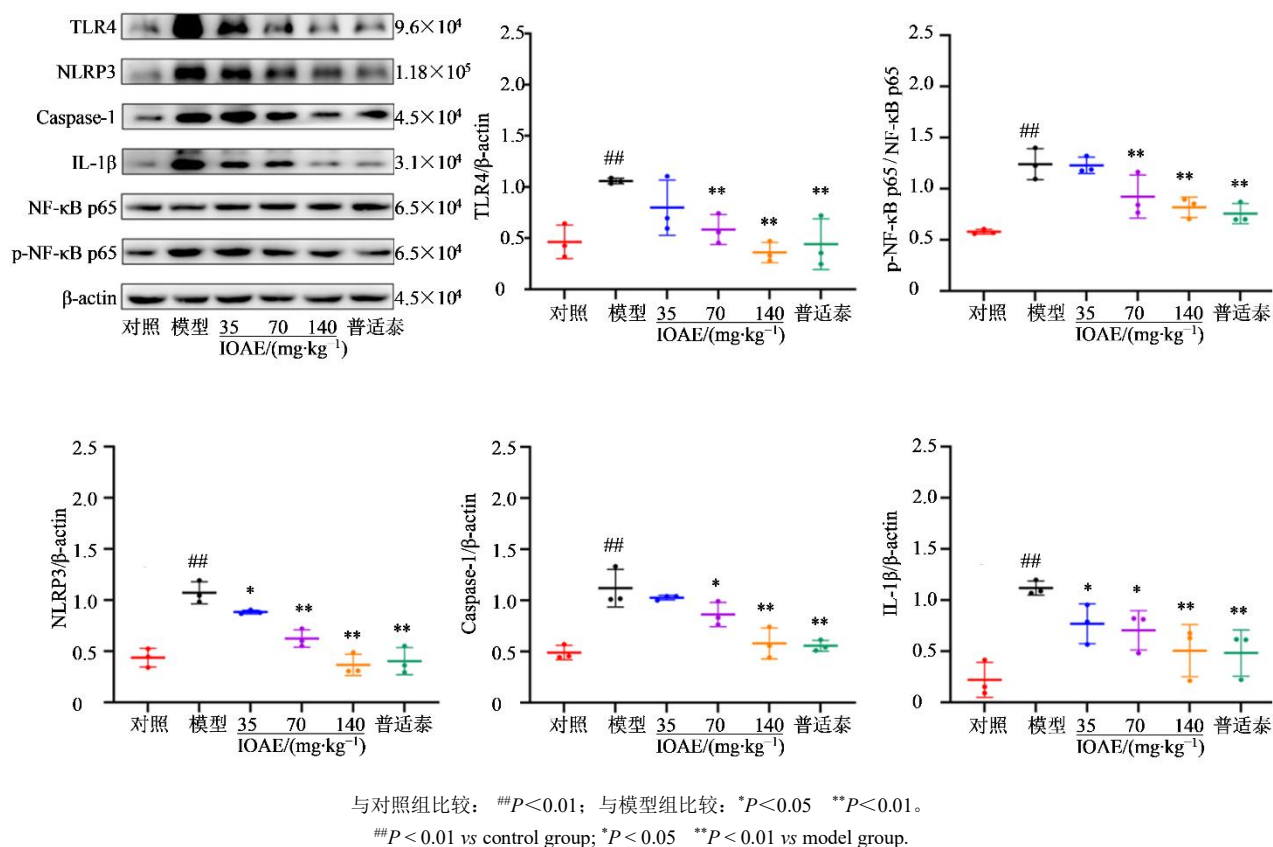


图 6 IOAE 对 CNP 大鼠前列腺组织中 TLR4、p-NF-κB p65/NF-κB p65、NLRP3、Caspase-1、IL-1β 蛋白表达的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Fig. 6 Effect of IOAE on protein expression of TLR4, p-NF-κB p65/NF-κB p65, NLRP3, Caspase-1, and IL-1β in prostate tissue of CNP rats ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

#### 4 讨论

CNP 是一种常见的慢性炎症性疾病, 典型症状包括盆腔疼痛和排尿功能障碍, 并且通常伴随前列腺特异性抗原 (PSA) 水平的升高<sup>[15]</sup>。目前, CNP 的临床治疗主要集中于缓解症状, 如减轻疼痛和改善排尿功能, 以提高患者的生活质量, 但疗效往往有限, 且复发率较高。课题组前期研究发现<sup>[11]</sup>, IOAE 对 CNP 具有良好的治疗效果, 可减轻 CNP 诱导的前列腺组织病理损伤, 降低前列腺指数和血清 PSA 水平, 但其分子机制仍有待深入解析。本研究通过构建 CNP 大鼠模型, 旨在评估 IOAE 对 CNP 大鼠前列腺组织炎症因子表达水平、氧化应激损伤及其作用机制。

CNP 的发病机制复杂, 涉及多种因素, 其中炎症反应与氧化应激失衡是核心病理环节。促炎细胞因子如 IL-1β、TNF-α、IL-8、IL-6 在 CNP 的病理进程中发挥关键作用, 其表达抑制可延缓疾病进展<sup>[16]</sup>。这些炎症因子的释放会提升 PGE<sub>2</sub> 和 COX-2 的水

平, 从而放大疼痛效应。值得注意的是, PGE<sub>2</sub> 不仅直接介导疼痛反应, 还能通过调节其他炎症介质引发局部炎症水肿, 进而加重 CNP 患者的尿路刺激症状<sup>[17]</sup>。此外, CNP 患者体内常伴随氧化应激紊乱, 表现为 SOD、CAT 和 GSH-Px 升高, MDA 水平降低<sup>[18]</sup>。本研究发现, 经 IOAE 干预后, 模型动物中 IL-1β 和 IL-6 的蛋白表达水平显著下调, 同时 TNF-α、IL-8、PGE<sub>2</sub> 及 COX-2 的 mRNA 转录水平也明显降低。同时, SOD、CAT 和 GSH-Px 的活性均有不同程度增强, 而 MDA 的含量则相应减少。这表明 IOAE 可能通过增强抗炎效应和提升抗氧化能力, 有效减轻 CNP 的相关症状。

现有研究发现, 促炎细胞因子 (如 IL-1β、TNF-α、IL-8、IL-6) 的释放与 NF-κB 通路及 NLRP3 炎症小体激活密切相关<sup>[13]</sup>。NLRP3 炎症小体是一种胞质多蛋白复合物, 由先天免疫受体蛋白 NLRP3、适配器蛋白 ASC 和效应蛋白 Caspase-1 组成<sup>[19]</sup>。临床研究显示, CNP 患者中 NLRP3 炎症小体的表达水平

显著升高。NLRP3 炎症小体的激活通路分为启动阶段与激活阶段。在启动阶段，TLR4 识别细胞外病原体相关分子模式或损伤相关分子模式，进而激活 NF- $\kappa$ B 信号，促进 NLRP3 转录与蛋白合成<sup>[20]</sup>；而这一被激活的转录因子 NF- $\kappa$ B，在 CNP 的发生发展及 NLRP3 炎症小体的预激活中均发挥关键调控作用<sup>[13-14, 21-22]</sup>。在激活阶段，NLRP3 进一步激活 Caspase-1，进而促进促炎细胞因子 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的成熟和分泌，触发与炎症和感染相关的多种生物学效应<sup>[23]</sup>。

此外，CNP 模型大鼠的前列腺组织中的氧化应激异常亦可激活 NLRP3 炎症小体<sup>[24]</sup>。NLRP3 炎症小体的激活后，会诱导前列腺上皮细胞发生细胞焦亡，从而释放炎症因子并加剧局部炎症反应。多项

研究表明，NLRP3 炎症小体抑制剂（如 MCC950）通过阻断其激活，能够显著降低前列腺组织中的炎症因子水平（如 IL-1 $\beta$  和 IL-18）。这些抑制剂还能减轻炎症反应和组织损伤，从而改善 CP/ CPPS 患者的临床症状<sup>[7]</sup>。另有研究表明，通过调控 TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路，能够有效抑制促炎细胞因子的生成，缓解 CNP 大鼠前列腺炎症，发挥治疗作用<sup>[14-15]</sup>。本研究结果显示，IOAE 显著下调 TLR4 蛋白和基因的表达及 NF- $\kappa$ B p65 磷酸化水平，同时抑制 NLRP3 炎症小体关键组件（NLRP3、ASC、Caspase-1）及下游效应因子 IL-18 和 IL-1 $\beta$  的表达，提示上述分子可能参与 IOAE 改善 CNP 大鼠前列腺炎的过程（图 7）。

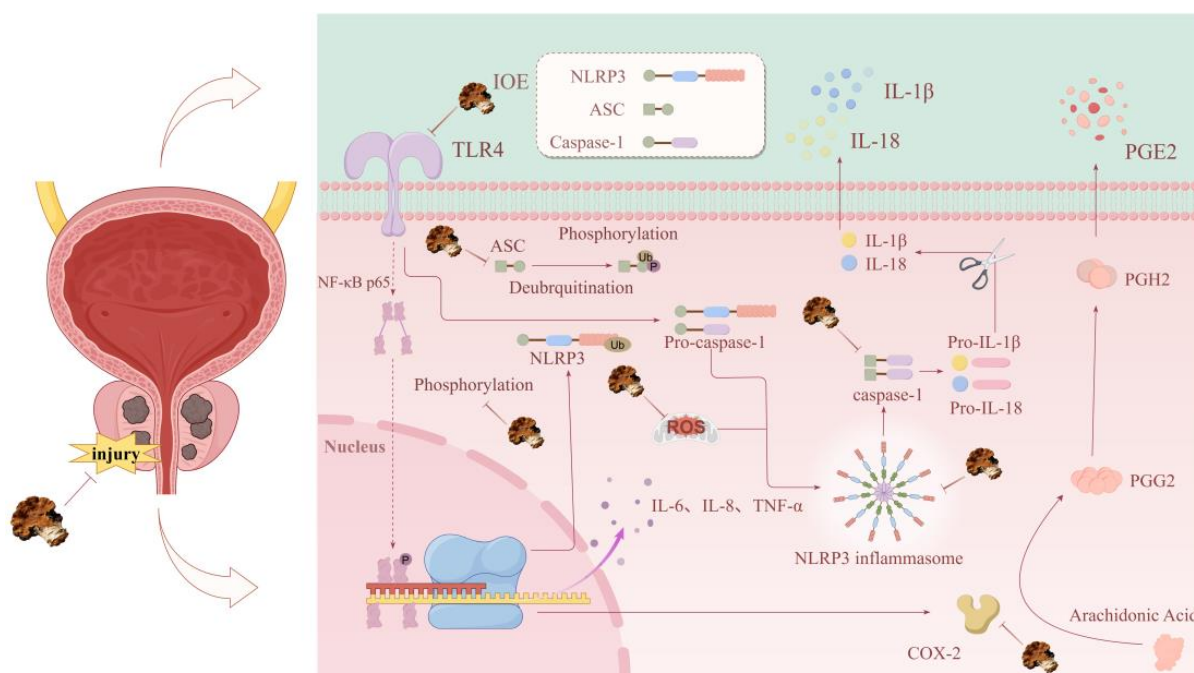


图 7 IOAE 改善 CNP 大鼠前列腺炎的可能相关机制

Fig. 7 Possible mechanism involved in improvement of chronic nonbacterial prostatitis by IOAE in rats

本研究初步揭示 IOAE 通过调控 TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路，可能参与减轻炎症小体介导的前列腺炎症反应与组织损伤，为桦褐孔菌在前列腺炎症领域的深入研究提供参考。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Murphy S F, Schaeffer A J, Thumkat P. Immune mediators of chronic pelvic pain syndrome [J]. Nat Rev Urol, 2014, 11(5): 259-269.
- [2] Ma X Y, Lao Y F, Bai Y N, et al. Study progress of etiologic

mechanisms of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome [J]. Int Immunopharmacol, 2025, 148: 114128.

- [3] Qin Z S, Wu J N, Tian J H, et al. Network meta-analysis of the efficacy of acupuncture, alpha-blockers and antibiotics on chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome [J]. Sci Rep, 2016, 6: 35737.
- [4] 殷鹏东, 金广炜, 李生龙, 等. 中医药调控 NF- $\kappa$ B 信号通路治疗 CP/ CPPS 的研究进展 [J/OL]. 中国实验方剂学杂志, 2025: 1-21. [2026-05-06]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20252492>.  
Yin P D, Jin G W, Li S L, et al. Progress of traditional Chinese medicine in regulating NF- $\kappa$ B signaling pathway

- for the treatment of CP/CPPS [J]. Chin J Exp Trad Med Form, 2025: 1-21. [2026-05-06]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20252492>.
- [5] Zang L H, Tian F Y, Yao Y C, et al. Qianliexin capsule exerts anti-inflammatory activity in chronic non-bacterial prostatitis and benign prostatic hyperplasia via NF- $\kappa$ B and inflammasome [J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(12): 5753-5768.
- [6] Song W L, Fang X L, Zhang R, et al. Therapeutic mechanism of Qingre Tonglin capsules (QRTL) in CNP via inflammasome suppression [J]. J Ethnopharmacol, 2026, 356: 120828.
- [7] Li H, Guan Y L, Liang B, et al. Therapeutic potential of MCC950, a specific inhibitor of NLRP3 inflammasome [J]. Eur J Pharmacol, 2022, 928: 175091.
- [8] 崔佳敏, 范海然, 蒯海敏, 等. 桦褐孔菌化学成分及药理活性研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2025, 56(4): 515-523.
- Cui J M, Fan H R, Kuai H M, et al. Research progress in chemical constituents and pharmacological activities of *Inonotus obliquus* [J]. J China Pharm Univ, 2025, 56(4): 515-523.
- [9] 韩立华, 赵晓茹, 彭莉莉, 等. 基于蛋白质组学技术探讨桦褐孔菌提取物治疗克罗恩病的作用机制 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(9): 43-55.
- Han L H, Zhao X R, Peng L L, et al. Study on the mechanism of *Inonotus obliquus* extract in treatment of Crohn's disease based on proteomics [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(9): 43-55.
- [10] 肖昆. 桦褐孔菌提取物缓解溃疡性结肠炎作用及机制研究 [D]. 无锡: 江南大学, 2022.
- Xiao K. Study on the Effects and Mechanisms of *Inonotus obliquus* extracts in alleviating ulcerative colitis [D]. Wuxi: Jiangnan University, 2022.
- [11] Zhao X R, Han L H, Hao M, et al. Effect of *Inonotus obliquus* polysaccharide on chronic nonbacterial prostatitis and its effect on Th17/Treg immune imbalance [J]. J Chin Pharm Sci, 2025, 34(2): 126-134.
- [12] 郝渺, 彭莉莉, 刘亚洁, 等. 桦褐孔菌提取物治疗大鼠良性前列腺增生的作用机制研究 [J/OL]. 山西大学学报 (自然科学版), 2025: 1-14. <https://doi.org/10.13451/j.sxu.ns.2025097>.
- Hao M, Peng L L, Liu Y J, et al. Study on Mechanisms of *Inonotus obliquus* extract in the treatment of benign prostatic hyperplasia [J]. J Shanxi Univ Nat Sci Edit, 2025: 1-14. <https://doi.org/10.13451/j.sxu.ns.2025097>
- [13] 陆良喜, 史宏, 黄志敏, 等. TLR4/NF- $\kappa$ B-NLRP3 炎症小体信号通路在实验性自身免疫性前列腺炎大鼠中的作用机制 [J]. 实用医学杂志, 2025, 41(6): 800-805.
- Lu L X, Shi H, Huang Z M, et al. Exploring mechanism of TLR4/NF- $\kappa$ B-NLRP3 inflammasome signaling pathway in experimental autoimmune prostatitis rats [J]. J Pract Med, 2025, 41(6): 800-805.
- [14] 冯鑫鑫, 刘成勇, 鲍挺峰, 等. 电针对慢性前列腺炎大鼠 TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 通路蛋白表达的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(9): 162-166.
- Feng X X, Liu C Y, Bao T F, et al. Impacts of electroacupuncture on protein expressions of TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 pathway in rats with chronic prostatitis [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2024, 42(9): 162-166.
- [15] Song W L, Fang X L, Zhang R, et al. Therapeutic mechanism of Qingre Tonglin Capsules (QRTL) in CNP via inflammasome suppression [J]. J Ethnopharmacol, 2026, 356: 120828.
- [16] Chen L, Bian Z C, Chen J, et al. Immunological alterations in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and experimental autoimmune prostatitis model: A systematic review and meta-analysis [J]. Cytokine, 2021, 141: 155440.
- [17] 李章春, 孙海波, 刘萍, 等. 有氧运动对慢性非细菌性前列腺炎大鼠血清环氧化酶-2 和前列腺素 E2 表达的影响 [J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(16): 1958-1961, 1966.
- Li Z C, Sun H B, Liu P, et al. Effect of aerobic exercise on the expression of serum cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in rats with chronic abacterial prostatitis [J]. Int J Lab Med, 2023, 44(16): 1958-1961, 1966.
- [18] Ihsan A U, Khan F U, Khongorzul P, et al. Role of oxidative stress in pathology of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and male infertility and antioxidants function in ameliorating oxidative stress [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 106: 714-723.
- [19] Huang Y, Xu W, Zhou R B. NLRP3 inflammasome activation and cell death [J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(9): 2114-2127.
- [20] Li Y P, Liang W Y, Guo C J, et al. Renshen Shouwu extract enhances neurogenesis and angiogenesis via inhibition of TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 signaling pathway following ischemic stroke in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 253: 112616.
- [21] 欧文静, 张天睿, 黄日康, 等. 基于 NF- $\kappa$ B 信号通路研究前列腺闭尔通栓对大鼠慢性非细菌性前列腺炎的影响 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(7): 1488-1496.
- Ou W J, Zhang T R, Huang R K, et al. Effect of Qianlie-Biertong Suppository on chronic nonbacterial prostatitis in rats based on NF- $\kappa$ B signal pathway [J]. Drug Eval Res,

- 2023, 46(7): 1488-1496.
- [22] 闫迪, 田芮菡, 李悦欣, 等. 中医药调控 GR/NF- $\kappa$ B/NLRP3 信号通路治疗抑郁症的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2025, 35(11): 152-161.
- Yan D, Tian R H, Li Y X, et al. Research progress on traditional Chinese medicines targeting the GR/NF- $\kappa$ B/NLRP3 signaling pathway in the treatment of depression [J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(11): 152-161.
- [23] Zhong B, Sun S L, Tan K S, et al. Hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  activates the NLRP3 inflammasome to regulate epithelial differentiation in chronic rhinosinusitis [J]. J Allergy Clin Immunol, 2023, 152(6): 1444-1459.e14.
- [24] Feng R, Meng T, Zhao X, et al. Isoliquiritigenin reduces experimental autoimmune prostatitis by facilitating Nrf2 activation and suppressing the NLRP3 inflammasome pathway [J]. Mol Immunol, 2024, 169: 37-49.

[责任编辑 兰新新]