

宁泌泰胶囊对良性前列腺增生模型大鼠的治疗作用及机制研究

刘胜京, 王 福, 高庆和, 于文晓, 郭 俊, 杨九天, 赵子维, 马东岳, 郭 军*

中国中医科学院西苑医院 男科, 北京 100091

摘 要: **目的** 探讨宁泌泰胶囊对良性前列腺增生 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 大鼠的治疗作用及作用机制。**方法** SD 大鼠随机分为对照组、模型组及宁泌泰胶囊低、中、高剂量 (0.21、0.41、0.82 g/kg) 组和非那雄胺 (0.45 mg/kg) 组, 每组 8 只。大鼠隔天 sc 50 mg/kg 丙酸睾酮复制 BPH 大鼠模型, 连续 30 d, 造模同时给予相应药物。给药结束后, 称定大鼠体质量和前列腺湿质量, 计算前列腺指数; 采用苏木素-伊红 (HE) 和 Masson 染色观察大鼠前列腺组织病理情况及纤维化程度; 免疫组化法检测大鼠前列腺组织增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 表达; 免疫荧光法检测大鼠前列腺组织雄激素受体 (androgen receptor, AR) 和表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 表达; ELISA 检测大鼠前列腺组织白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平。**结果** 与对照组比较, 模型组大鼠前列腺指数显著升高 ($P < 0.001$); 前列腺组织病理显示被膜增厚, 腺体密度增加, 腺上皮分泌旺盛, 形成密集的皱褶或乳头状结构; Masson 染色可见间质内纤维组织增生及血管增生, 前列腺组织 PCNA 表达显著升高 ($P < 0.001$); 前列腺组织 AR 和 EGF 表达显著升高 ($P < 0.001$), IL-6 和 TNF- α 水平显著升高 ($P < 0.05$)。与模型组比较, 给予药物干预后, 前列腺增生程度明显减弱, 间质内纤维组织及血管增生减少, 前列腺组织 PCNA 表达显著下降 ($P < 0.01$ 、 0.001); 前列腺组织 AR 和 EGF 表达显著降低 ($P < 0.001$), IL-6 和 TNF- α 水平显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01)。**结论** 宁泌泰胶囊可降低 BPH 大鼠前列腺指数, 改善增生的前列腺腺体结构, 减少间质纤维组织增生, 抑制 BPH 大鼠前列腺组织 PCNA 增殖。其作用机制可能与抑制前列腺组织 AR、EGF 表达、降低前列腺组织促炎细胞因子水平有关。

关键词: 宁泌泰胶囊; 良性前列腺增生; 增殖; 雄激素受体; 表皮生长因子; 促炎细胞因子

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)16-5267-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.16.015

Protective effect and mechanism of Ningmitai Capsules on benign prostatic hyperplasia rat model

LIU Sheng-jing, WANG Fu, GAO Qing-he, YU Wen-xiao, GUO Jun, YANG Jiu-tian, ZHAO Zi-wei, MA Dong-yue, GUO Jun

Department of Andrology, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China

Abstract: **Objective** To explore the therapeutic effect and mechanism of Ningmitai Capsules (宁泌泰胶囊) on benign prostatic hyperplasia (BPH) rats. **Methods** SD rats were randomly divided into control group, model group, Ningmitai Capsules low-, medium-, high-dose (0.21, 0.41, 0.82 g/kg) groups and finasteride (0.45 mg/kg) groups, with eight rats in each group. The rat model of BPH was established by sc 50 mg/kg testosterone propionate at intervals of 1 d for 30 d, and the corresponding drugs were given at the same time. After drug administration, body weight and prostate wet weight of rats were weighed, and prostate index was calculated. Hematoxylin-eosin (HE) and Masson staining were used to observe the pathological situation and fibrosis degree of prostate tissue in rats. Immunohistochemical method was used to detect the expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in prostate tissue of rats. The expressions of androgen receptor (AR) and epidermal growth factor (EGF) in prostate tissue of rats were detected by immunofluorescence. The levels of interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in prostate tissue of rats were detected by ELISA. **Results** Compared with control group, prostate index of rats in model group was significantly increased ($P < 0.001$), prostate

收稿日期: 2023-03-31

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82104880); 国家中医药管理局中医药传承与创新“百千万”人才工程岐黄学者资助项目 (国中医药人教函[2022]6 号)

作者简介: 刘胜京, 男, 博士生, 研究方向为中西医结合防治前列腺疾病。E-mail: liu-shengjing@qq.com

*通信作者: 郭 军, 男, 主任医师, 博士生导师, 岐黄学者。Tel: (010)62835134 E-mail: guojun1126@126.com

histopathology showed that basement membrane was thickened, gland density was increased, and glandular epithelium was secreted vigorously, dense folds or papillary structure was formed; Masson staining showed fibrous tissue hyperplasia and vascular hyperplasia in interstitial tissue, and the expression of PCNA in prostate tissue was significantly increased ($P < 0.001$); The expressions of AR and EGF in prostate tissue were significantly increased ($P < 0.001$), levels of IL-6 and TNF- α were significantly increased ($P < 0.05$). Compared with model group, after drug intervention, the degree of hyperplasia of prostate was obviously weakened, the proliferation of interstitial fiber tissue and blood vessels were decreased, and the expression of PCNA in prostate tissue was significantly decreased ($P < 0.01, 0.001$); The expressions of AR and EGF in prostate tissue were significantly decreased ($P < 0.001$), levels of IL-6 and TNF- α were significantly decreased ($P < 0.05, 0.01$). **Conclusion** Ningmitai Capsules can reduce prostate index, improve the structure of hyperplastic prostate gland, reduce interstitial fibrous tissue hyperplasia and inhibit PCNA proliferation in prostate tissue of BPH rats. Its mechanism may be related to inhibiting the expressions of AR and EGF in prostate tissue and reducing the levels of proinflammatory cytokines in prostate tissue.

Key words: Ningmitai Capsules; benign prostatic hyperplasia; proliferation; androgen receptor; epidermal growth factor; pro-inflammatory cytokines

良性前列腺增生 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 是导致中老年男性排尿障碍最常见的泌尿系统疾病, 以前列腺体积增大及下尿路症状 (lower urinary tract symptoms, LUTS) 为主要临床表现, 严重影响患者生活质量^[1]。随着全球人口老龄化的加剧, BPH 发病率高且呈上升趋势^[2]。目前药物治疗以 α 受体阻滞剂和 5 α -还原酶抑制剂为一线治疗方式, 但仍有患者疗效不佳^[3-4]。中医认为本病属于“精癰”“癰闭”“淋证”等范畴, 治疗 BPH 有较好的优势^[5-6]。

研究表明宁泌泰胶囊单用或联合化学药使用均可显著改善 BPH 患者 LUTS 症状, 可改善患者国际前列腺症状评分 (international prostate symptom score, IPSS) 评分, 减轻临床症状, 控制病情发展^[7-11]。但目前宁泌泰胶囊治疗 BPH 的机制尚不清楚。本研究探讨宁泌泰胶囊对丙酸睾酮诱导的 BPH 模型大鼠的治疗作用及作用机制, 为其临床及后续药物研究提供参考。

1 材料

1.1 动物

SPF 级雄性 SD 大鼠 48 只, 9~10 周龄, 体重 (350 $\pm$ 20) g, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 许可证号 SCXK (京) 2021-0006。动物实验经中国中医科学院西苑医院动物伦理委员会批准 (批准号 2020XLC005)。动物饲养于室温 23~26 $^{\circ}\text{C}$ 、12 h/12 h 光暗周期的环境中, 自由进食饮水, 适应性饲养 1 个月后用于实验。

1.2 药品与试剂

宁泌泰胶囊 (国药准字 Z20025442, 批号 220309) 由贵阳新天药业股份有限公司提供; 非那

雄胺片 (国药准字 J20150143, 批号 H20160290) 购自杭州默沙东制药有限公司; 增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 抗体 (批号 10205-1-IG) 购自美国 Proteintech 公司; 雄激素受体 (androgen receptors, AR) 抗体 (批号 68492) 购自美国 CST 公司; 表皮细胞生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 抗体 (批号 ab94898) 购自英国 Abcam 公司; 山羊抗兔 IgG 抗体 (批号 bs-0295G-AF488) 购自 Bioss 公司; Masson 染色试剂盒 (批号 GPB1828) 购自 Genepool 公司; 白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) ELISA 试剂盒 (批号 EIA-3756)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) ELISA 试剂盒 (批号 EIA-3655) 购自 Biotech 公司。

1.3 仪器

3-30K 型高速冷冻离心机 (美国 Sigma 公司); MDF-C8V 型-80 $^{\circ}\text{C}$ 低温冰箱 (日本 SANYO 公司); ELx800 型酶标仪 (美国 Bio-Tek 公司); QL-902 型涡旋振荡仪 (海门市其林贝尔仪器制造有限公司); Nikon Eclipse Ti-SR 型倒置荧光显微镜 (日本尼康公司); Panoramic MIDI 全景扫描仪 (匈牙利 3D HISTECH 公司)。

2 方法

2.1 分组、造模与给药

48 只雄性 SD 大鼠随机分为对照组、模型组及宁泌泰胶囊低、中、高剂量 (0.21、0.41、0.82 g/kg, 分别相当于临床剂量的 0.5、1、2 倍) 组和非那雄胺 (0.45 mg/kg, 临床等效剂量) 组, 每组 8 只。因丙酸睾酮为脂溶性, 采用花生油为溶剂配制丙酸睾酮溶液。除对照组外, 其余大鼠隔天 sc 50 mg/kg 丙

酸睾酮复制 BPH 大鼠模型^[12]，对照组于同样位置隔天 sc 等量花生油，连续 30 d。造模同时，各给药组 ig 相应药物，对照组和模型组 ig 等体积纯净水，1 次/d，连续 30 d。

2.2 标本采集

末次给药后，称定大鼠体质量并记录，麻醉后完整切除大鼠前列腺组织，于提前预冷的生理盐水中漂洗，仔细剥离剔除脂肪等组织后，称定前列腺组织湿质量，前列腺组织于 4%多聚甲醛溶液中固定。采用取血针抽取大鼠腹主动脉血于促凝管，放置分层后，3000 r/min 离心 10 min，取上清，全程避免震荡，将血清移到 1.5 mL EP 管，标记后-80 ℃冰箱保存。

2.3 大鼠前列腺指数测定

取材时称定大鼠体质量及前列腺湿质量，计算前列腺指数^[13]。

$$\text{前列腺指数} = (\text{前列腺湿质量} / \text{大鼠体质量}) \times 1000$$

2.4 苏木素-伊红 (HE) 及 Masson 染色观察大鼠前列腺组织病理变化及纤维化程度

取各组大鼠相同部位的前列腺组织，常规固定，经脱水、透明、浸蜡、包埋、切片后，分别进行 HE 及 Masson 染色。采用 HE 染色评价各组大鼠前列腺组织病理情况，观察各组前列腺上皮增生情况、腺体结构以及腺体周围间质细胞及纤维组织增生情况。采用 Masson 染色评价各组大鼠前列腺组织纤维化程度。

2.5 免疫组化法检测大鼠前列腺组织 PCNA 表达

将包埋好的前列腺组织蜡块进行切片，脱蜡后用 PBS 缓冲液冲洗，于 EDTA 缓冲液中修复，3%过氧化氢溶液培养切片，3%牛血清白蛋白封闭，滴加 PCNA 抗体 (1:150)，4 ℃孵育过夜；滴加二抗，4 ℃孵育后加入 DAB 溶液，完全显色后，苏木素复染，1%盐酸乙醇分化，氨水返蓝，流水冲洗。切片经梯度乙醇脱水干燥，二甲苯透明，中性树脂胶封固后，于显微镜下观察并拍照。

2.6 免疫荧光法检测大鼠前列腺组织 AR 及 EGF 表达

将包埋好的前列腺组织切片，PBS 冲洗后，加 1%牛血清白蛋白及 0.1%聚山梨醇-100，封闭，PBS 清洗。滴加 AR 及 EGF 抗体，4 ℃孵育过夜；清洗后，滴加荧光二抗，室温避光孵育 45 min；清洗后，滴加 DAPI，室温避光孵育 10 min，清洗后，指甲油封片，于荧光显微镜下观察并拍照。

2.7 ELISA 检测大鼠前列腺组织促炎细胞因子 IL-6 及 TNF-α 水平

按照 ELISA 试剂盒说明书检测各组大鼠前列腺组织促炎细胞因子 IL-6 及 TNF-α 水平。

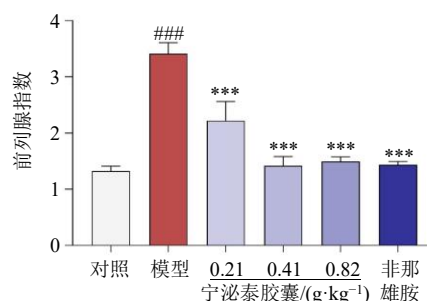
2.8 统计学分析

使用 GraphPad Prism 8.0 软件进行统计学分析及图形绘制，数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，各组比较采用单因素方差分析，LSD 进行组间比较。

3 结果

3.1 宁泌泰胶囊对 BPH 大鼠前列腺指数的影响

在造模及给药过程中，各组均未见大鼠死亡，各组大鼠体质量未见明显差异。正常情况下各组大鼠前列腺指数较为恒定，如果前列腺组织发生增生或者发生充血水肿，则前列腺指数增大^[14]。如图 1 所示，与对照组比较，模型组前列腺指数明显升高 ($P < 0.001$)；与模型组比较，各给药组前列腺指数均显著降低 ($P < 0.001$)。



与对照组比较：# $P < 0.05$ ### $P < 0.001$ ；与模型组比较：* $P < 0.05$

** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ ，下同

$P < 0.05$ ### $P < 0.001$ vs control group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

*** $P < 0.001$ vs model group, same as below figures

图 1 宁泌泰胶囊对 BPH 大鼠前列腺指数的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Fig. 1 Effect of Ningmitai Capsules on prostate index of BPH rats ($\bar{x} \pm s, n=8$)

3.2 宁泌泰胶囊对 BPH 大鼠前列腺组织病理变化的影响

如图 2 所示，对照组大鼠前列腺组织结构完整，腺腔规则，腺体上皮和间质形态正常且排列整齐。模型组可见大鼠前列腺组织被膜增厚，腺体密度增加，腺上皮分泌旺盛，形成密集的皱褶或乳头状结构，充满腺腔，管壁增厚；部分腺体周围纤维组织及小血管增生。给予宁泌泰胶囊或非那雄胺干预后，大鼠前列腺增生程度明显减弱。

3.3 宁泌泰胶囊对 BPH 大鼠前列腺间质纤维化程度的影响

Masson 染色后大鼠前列腺间质胶原纤维呈蓝

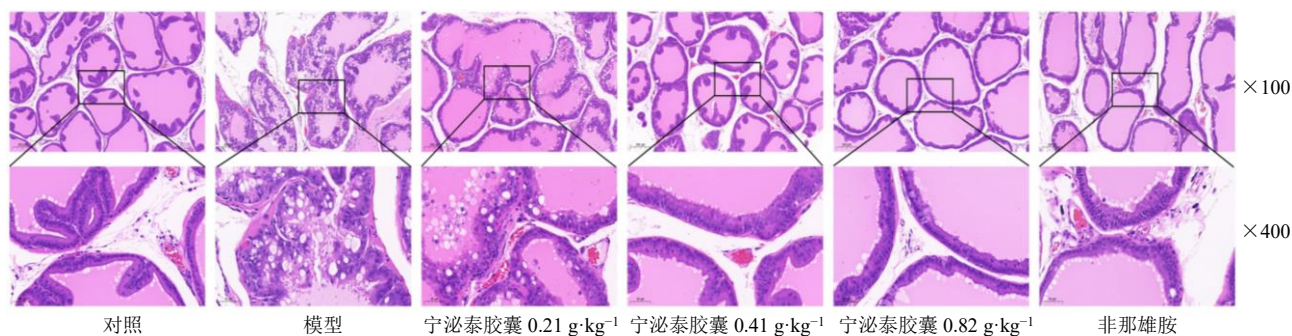


图 2 宁泌泰胶囊对 BPH 大鼠前列腺组织病理变化的影响 (HE 染色)

Fig. 2 Effect of Ningmitai Capsule on pathological changes of prostate tissue in BPH rats (HE staining)

色, 肌纤维呈红色, 可用于区分胶原纤维和肌纤维, 并可显示胶原纤维含量及纤维化程度。如图 3 所示, 对照组大鼠前列腺组织间质未见明显纤维组织增生, 可见少量小血管。模型组间质内可见纤维组织增生及血管增生 ($P<0.001$)。给予宁泌泰胶囊或非那雄胺干预后, 间质内纤维组织及小血管增生减少 ($P<0.01$ 、 0.001), 表明宁泌泰胶囊能够有效减轻前列腺组织纤维化程度。

3.4 宁泌泰胶囊对 BPH 大鼠前列腺组织 PCNA 表达的影响

PCNA 与 DNA 合成有关, 被认为是细胞增殖的标志性抗原, 可作为评价细胞增殖状态的指标, 在 BPH 模型大鼠中, PCNA 蛋白高表达^[14]。如图 4 所示, 与对照组比较, 模型组大鼠前列腺组织 PCNA

蛋白高表达 ($P<0.001$); 给予宁泌泰胶囊或非那雄胺药物干预后, PCNA 蛋白表达减弱 ($P<0.001$)。

3.5 宁泌泰胶囊对 BPH 大鼠前列腺组织 AR 表达的影响

研究发现, BPH 患者 AR 表达显著增加^[15]。如图 5 所示, 与对照组比较, 模型组前列腺组织 AR 表达显著升高 ($P<0.001$); 给予宁泌泰胶囊干预后, 前列腺组织 AR 表达显著降低 ($P<0.001$)。

3.6 宁泌泰胶囊对 BPH 大鼠前列腺组织 EGF 表达的影响

EGF 为与 BPH 密切相关的表皮生长因子, 可刺激前列腺细胞增殖, 参与调节上皮细胞分化^[16]。如图 6 所示, 与对照组比较, 模型组前列腺组织 EGF 蛋白表达显著升高 ($P<0.001$); 给予宁泌泰胶囊干

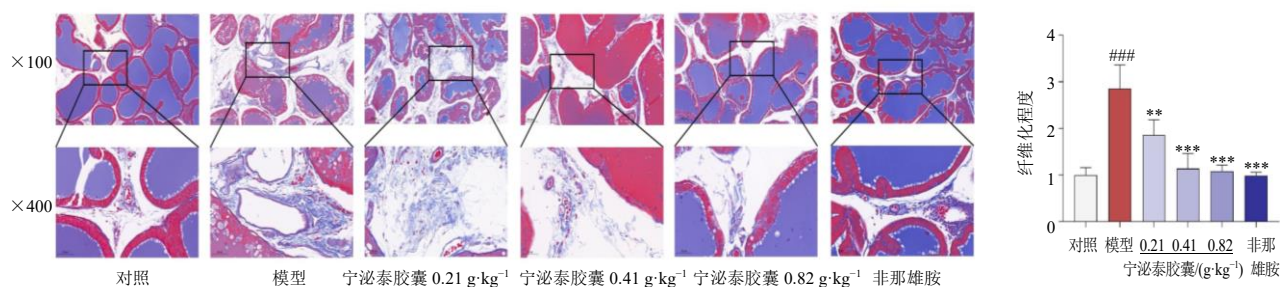


图 3 宁泌泰胶囊对 BPH 大鼠前列腺间质纤维化程度的影响 (Masson 染色)

Fig. 3 Effect of Ningmitai Capsule on degree of prostatic interstitial fibrosis in BPH rats (Masson staining)

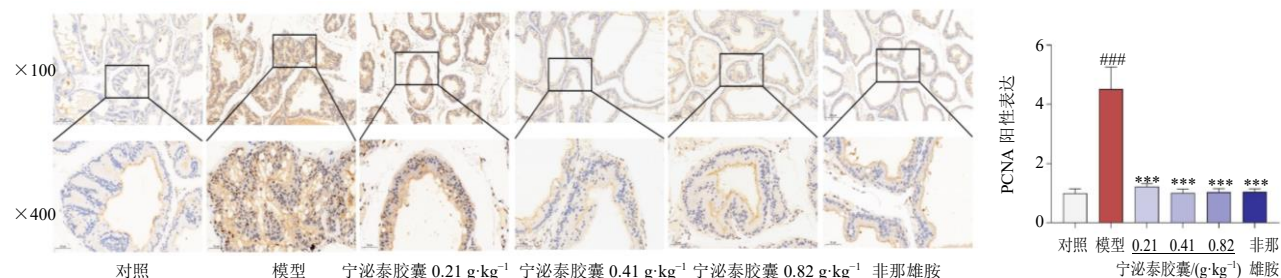


图 4 宁泌泰胶囊对 BPH 大鼠前列腺组织 PCNA 表达的影响

Fig. 4 Effect of Ningmitai Capsule on PCNA expression in prostate tissue of BPH rats

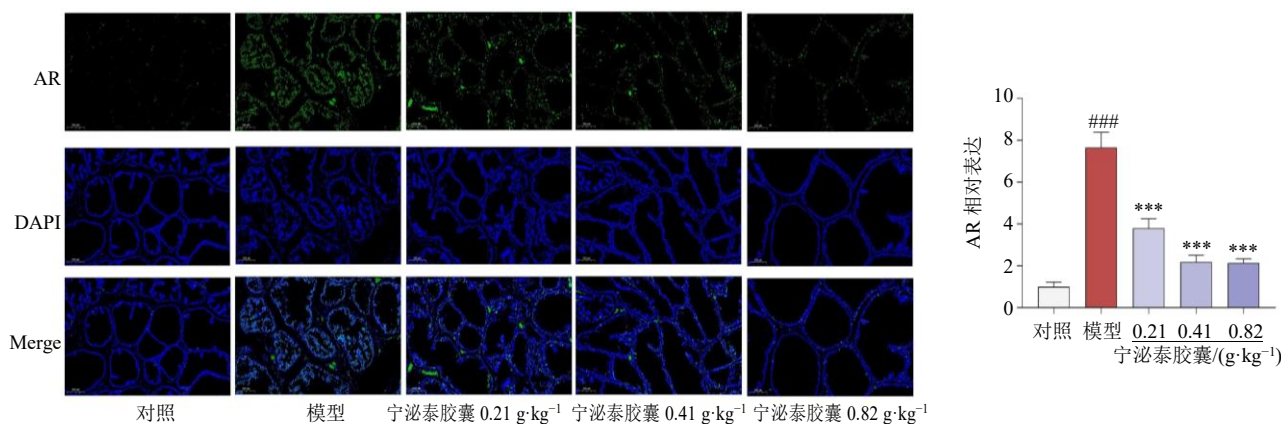


图 5 宁泌泰胶囊对 BPH 大鼠前列腺组织 AR 表达的影响 (×100)

Fig. 5 Effect of Ningmitai Capsule on AR expression in prostate tissue of BPH rats (× 100)

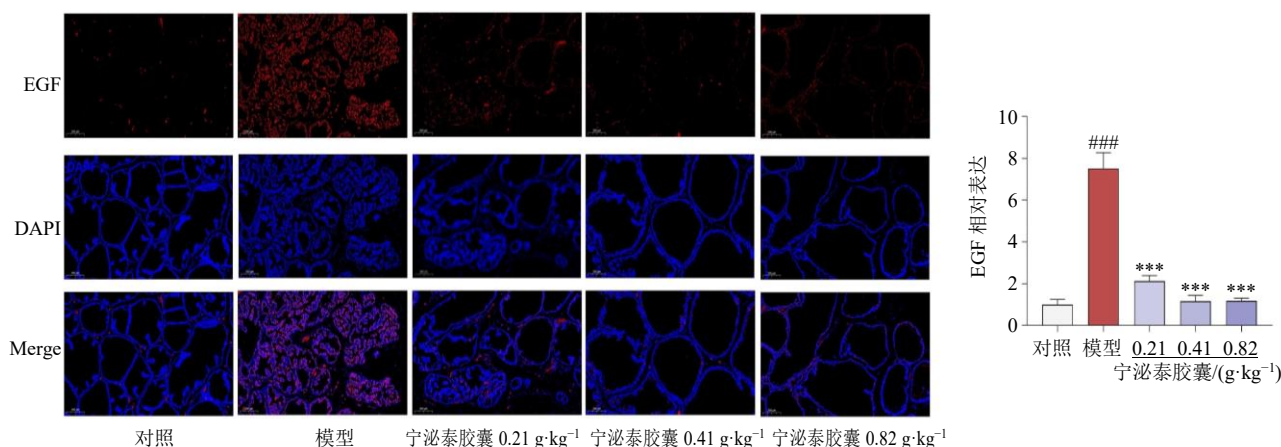


图 6 宁泌泰胶囊对 BPH 大鼠前列腺组织 EGF 表达的影响 (×100)

Fig. 6 Effect of Ningmitai Capsule on EGF expression in prostate tissue of BPH rats (× 100)

预后, EGF 蛋白表达显著降低 ($P < 0.001$)。

3.7 宁泌泰胶囊对 BPH 大鼠前列腺组织 IL-6 和 TNF- α 水平的影响

慢性炎症在 BPH 的发生与进展中起着重要的作用^[17]。如图 7 所示, 与对照组比较, 模型组前列腺组织促炎细胞因子 IL-6 和 TNF- α 水平显著升高 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 宁泌泰胶囊中、高剂量组 IL-6 和 TNF- α 水平均显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01)。

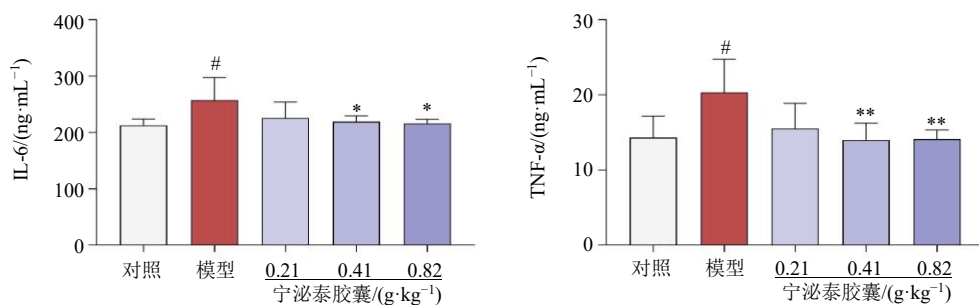


图 7 宁泌泰胶囊对 BPH 大鼠前列腺组织 IL-6 和 TNF- α 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

Fig. 7 Effect of Ningmitai Capsule on levels of IL-6 and TNF- α in prostate tissue of BPH rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

4 讨论

BPH 是最常见的泌尿系统疾病之一, 其病因为前列腺间质及腺体成分增生, 前列腺体积增大, 压迫尿道, 尿道狭窄而出现 LUTS 症状^[1]。BPH 发病率及症状往往随年龄递增且进行性加重, 导致患者出现排尿困难甚至尿潴留等问题, 严重影响中老年男性生活质量。目前随着我国老龄化社会逐步到来, BPH 的患病率也在逐年增加, 给患者、家庭及社会

带来了巨大的医疗经济负担^[2]。目前临床上对 BPH 的治疗方法主要为手术及药物治疗,由于 BPH 患者多为中老年,生理机能减弱,手术存在一定损伤以及术后依然可能存在一定并发症等问题,患者身心负担较重,因此药物治疗仍为轻中度及部分重度 BPH 患者的首选治疗方式^[1]。

中医药是治疗 BPH 等重要手段之一,因其多靶点调控方式发挥较好的治疗优势^[18-20]。宁泌泰胶囊由四季红、白茅根、大风藤、三颗针、仙鹤草、木芙蓉叶、连翘组成,方中四季红为君药,清热利湿、利尿通淋、解毒散瘀。白茅根甘寒清润、凉血止血;大风藤苦寒清热、凉血解毒;连翘辛凉宣散、消痈开结,三者俱为臣药。三颗针、仙鹤草清热利湿、收敛止血,木芙蓉叶解毒、消肿,佐助君臣。由此而成清热解毒、利湿通淋之专方^[10,21]。诸多临床研究证实宁泌泰胶囊单用或者联合 α 受体阻滞剂/5 α -还原酶抑制剂治疗 BPH 具有较好的临床疗效^[7-11]。本研究结果显示,宁泌泰胶囊可明显降低模型大鼠前列腺指数,抑制前列腺组织的病理增生、间质纤维化和 PCNA 蛋白的增殖,其疗效与阳性对照药物非那雄胺相当,在动物层面进一步证明了宁泌泰胶囊治疗 BPH 的有效性。

目前 BPH 的发病机制尚不完全明确,可能与性激素、生长因子、炎症细胞、脂质过氧化等有关^[1,16,22-23]。课题组前期通过对宁泌泰胶囊进行网络药理学及分子对接研究,认为宁泌泰胶囊可能通过调节前列腺组织细胞生长、调节性激素水平、抑制促炎细胞因子表达和抑制生长因子相关受体等机制,从而起到多靶点治疗 BPH 的作用^[24]。前列腺是雄激素依赖性器官,雄激素是调控前列腺生长、结构维持及功能完整的重要激素。在前列腺内,睾酮可直接与 AR 结合产生生物活性,还可在 5 α -还原酶的催化作用下转化为活性更强的双氢睾酮(dihydrotestosterone, DHT)促使前列腺的增生^[25]。本研究发现,宁泌泰胶囊可抑制 BPH 模型大鼠前列腺组织 AR 表达,表明宁泌泰胶囊可能通过抑制模型大鼠 AR 表达,通过影响雄激素及其受体作用来抑制 BPH 的发生。

前列腺的基质成分在调控前列腺生长方面起非常重要的作用。基质细胞分泌蛋白参与调节上皮细胞的分化,而 BPH 的形成可能因抑制细胞增殖的基质成分缺乏所致^[26]。前列腺的间质和上皮都能合成和分泌生长因子,并通过这些生长因子以旁分泌的形式相互影响及调节上皮和间质的分化和生长^[27]。

近年来研究显示,BPH 与多种生长因子的异常表达有关,生长因子参与前列腺基质-上皮相互作用,其中 EGF 为经典的表皮生长因子,可通过作用于细胞膜上的受体,促进细胞分裂从而导致前列腺上皮细胞增生^[28]。本研究发现宁泌泰胶囊可显著降低 BPH 模型大鼠中前列腺组织 EGF 表达,说明宁泌泰胶囊可能通过抑制前列腺组织 EGF 表达,影响前列腺基质-上皮相互作用,从而达到抑制 BPH 的作用。

目前流行病学、组织病理与治疗学方面的研究均提示前列腺中组织炎症的发生与 BPH 的进展相关^[29]。目前研究发现宁泌泰胶囊可通过抗炎、抗氧化,作用 CC 趋化因子配体 2 (chemokine C-C motif ligand 2, CCL2)-丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路等途径影响全身和局部免疫,从而改善慢性非细菌性前列腺炎动物模型的系列症状^[30-31]。IL-6 及 TNF- α 为典型的促炎细胞因子,是炎症反应过程中出现最早且重要的炎性介质之一,可激活中性粒细胞及淋巴细胞,调节组织代谢活性并促使其他细胞因子的合成与释放。本研究发现,宁泌泰胶囊可降低 BPH 模型大鼠促炎细胞因子 IL-6 及 TNF- α 水平,揭示宁泌泰胶囊可能通过降低促炎细胞因子表达来起到治疗 BPH 的作用。

综上,宁泌泰胶囊对 BPH 具有显著的治疗效果,可降低 BPH 模型大鼠前列腺指数,改善前列腺组织增生病理结构,抑制前列腺组织增殖、间质纤维化和 PCNA 增殖。其作用机制可能与抑制 BPH 大鼠前列腺组织 AR、EGF 和促炎细胞因子表达相关。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国中医药信息学会男科分会. 良性前列腺增生症中西医结合多学科诊疗指南 (2022 版)[J]. 中国男科学杂志, 2022, 36(2): 96-102.
- [2] Wang W Y, Guo Y W, Zhang D X, *et al*. The prevalence of benign prostatic hyperplasia in mainland China: Evidence from epidemiological surveys [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 13546.
- [3] Gul Z G, Kaplan S A. BPH: Why do patients fail medical therapy? [J]. *Curr Urol Rep*, 2019, 20(7): 40.
- [4] Elterman D, Aubé-Peterkin M, Evans H, *et al*. UPDATE-Canadian Urological Association guideline: Male lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia [J]. *Can Urol Assoc J*, 2022, 16(8): 245-256.
- [5] 刘胜京, 王福, 高庆和, 等. 前列舒通胶囊治疗良性前列腺增生有效性和安全性的 Meta 分析 [J]. 中华男科

- 学杂志, 2019, 25(11): 1021-1030.
- [6] 郭俊, 杜冠潮, 赵丰, 等. 基于VOSviewer与CiteSpace的良性前列腺增生中医药研究现状与趋势的知识图谱分析 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2021, 23(6): 1902-1908.
- [7] 邓哲宪, 计玲晓, 张奕荣, 等. 宁泌泰胶囊缓解良性前列腺增生下尿路症状的短期临床对照观察 [J]. 中华男科学杂志, 2018, 24(1): 72-77.
- [8] 李永强, 李启忠, 李瑜, 等. 宁泌泰胶囊联合坦索罗辛治疗良性前列腺增生症的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(9): 1808-1811.
- [9] 韩伟, 张喜庄, 杨永军, 等. 单用宁泌泰胶囊治疗 BPH 疗效观察 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2012, 27(11): 853-854.
- [10] 俞旭君, 高庆和. 宁泌泰胶囊治疗泌尿生殖疾病“异病同治”专家共识 [J]. 中华男科学杂志, 2020, 26(3): 276-279.
- [11] 陈中国, 王歆玮, 邢发萍. 宁泌泰胶囊治疗慢性前列腺炎的药物经济学评价 [J]. 中草药, 2023, 54(6): 1906-1916.
- [12] Sorokina I V, Zhukova N A, Meshkova Y V, *et al.* Modeling of benign prostatic hyperplasia in rats with a high dose of testosterone [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2022, 173(5): 680-686.
- [13] Liu S J, Zhao F, Deng Y J, *et al.* Investigating the multi-target therapeutic mechanism of Guihuang Formula on chronic prostatitis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 294: 115386.
- [14] Eid B G, Abdel-Naim A B. Piceatannol attenuates testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in rats by modulation of Nrf2/HO-1/NFκB axis [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 614897.
- [15] 陈蕾蕾, 姚兵, 黄宇烽. 睾丸外组织雄激素受体的分布及检测 [J]. 中华男科学杂志, 2003, 9(1): 51-54.
- [16] 陈在贤. 实用男科学 [M]. 第3版. 郑州: 河南科学技术出版社, 2021: 62.
- [17] Fu W, Chen S C, Zhang Z Z, *et al.* Quercetin in Tonglong Qibi Decoction ameliorates testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in rats by regulating Nrf2 signalling pathways and oxidative stress [J]. *Andrologia*, 2022, 54(9): e14502.
- [18] 刘胜京, 杜冠潮, 高庆和, 等. 基于网络药理学前列舒乐颗粒治疗良性前列腺增生症的作用机制探讨 [J]. 中国男科学杂志, 2021, 35(5): 24-29.
- [19] 邓楹君, 刘胜京, 赵明, 等. 基于“脑-心-肾-精室”轴理论辨证治疗良性前列腺增生 [J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(12): 2341-2344.
- [20] 马卫国, 贾金铭. 中西医结合诊疗良性前列腺增生症的思路 [J]. 中国男科学杂志, 2009, 23(4): 1-2.
- [21] 陈银梅, 朱启洪, 宿贵鹏. UFLC-MS/MS 法同时测定宁泌泰胶囊中没食子酸、连翘苷、盐酸小檗碱、盐酸巴马汀和槲皮素在大鼠血浆中的含量 [J]. 中草药, 2021, 52(20): 6274-6281.
- [22] 张玲, 谢辉, 聂钰松, 等. 中药治疗前列腺增生症的动物实验研究进展 [J]. 中成药, 2018, 40(1): 162-166.
- [23] 马东岳, 杨九天, 赵子维, 等. 中医药治疗良性前列腺增生症的作用机制研究 [J]. 世界中医药, 2023, 18(3): 435-439.
- [24] 赵丰, 邓楹君, 陈亚洲, 等. 基于“异病同治”理论的宁泌泰胶囊治疗慢性前列腺炎和良性前列腺增生症的网络药理学研究 [J]. 中国男科学杂志, 2022, 36(2): 39-47.
- [25] Shin I S, Lee M Y, Jung D Y, *et al.* Ursolic acid reduces prostate size and dihydrotestosterone level in a rat model of benign prostatic hyperplasia [J]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50(3/4): 884-888.
- [26] Wei H, Wu G H, Shi D, *et al.* Total flavan glycoside from *Abacopteris penangiana* rhizomes and its acid hydrolysate: Characterisation and anti-benign prostatic hyperplasia potential [J]. *Food Chem*, 2012, 134(4): 1959-1966.
- [27] Yu H S, Wang S W, Chang A C, *et al.* Bradykinin promotes vascular endothelial growth factor expression and increases angiogenesis in human prostate cancer cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 87(2): 243-253.
- [28] 杜丽芬, 陈镜楼. 黄酮哌酯对前列腺增生模型大鼠的保护作用机制研究 [J]. 中国药房, 2016, 27(31): 4357-4359.
- [29] Lloyd G L, Marks J M, Ricke W A. Benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: What is the role and significance of inflammation? [J]. *Curr Urol Rep*, 2019, 20(9): 54.
- [30] Liu H C, Wang Z Q, Xie Q G, *et al.* Ningmitai Capsules have anti-inflammatory and pain-relieving effects in the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome mouse model through systemic immunity [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 949316.
- [31] Chen H C, Xie Y, Deng C C, *et al.* The anti-inflammatory and antioxidative effects of Ningmitai Capsule in the experimental autoimmune prostatitis rat model [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 5847806.

[责任编辑 李亚楠]