

·方药研究·

本文引用:高瑞松,刘慧英,田雪飞,滕永杰,贺勇凯,王帅,熊伟,林群芳,周青.虎杖-乳香的有效组分配伍对慢性非细菌性前列腺炎 NOD 小鼠的药效学评价研究[J].湖南中医药大学学报,2019,39(11):1310-1314.

虎杖-乳香的有效组分配伍对慢性非细菌性前列腺炎 NOD 小鼠的药效学评价研究

高瑞松¹,刘慧英²,田雪飞³,滕永杰²,贺勇凯²,王帅²,熊伟¹,林群芳¹,周青^{1*}

(1.湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙 410007;2.湖南中医药大学研究生院,湖南长沙 410208;

3.湖南中医药大学中西医结合学院,湖南长沙 410208)

〔摘要〕目的 探讨大黄素、虎杖苷、乳香挥发油配伍对非肥胖性糖尿(non-obese diabetic,NOD)小鼠慢性非细菌性前列腺炎发挥治疗作用的最佳配比。**方法** 正常雄性 NOD 小鼠 220 只,按照 L8(2⁷)正交表随机分为 8 组,另设立阳性对照组、模型组、空白对照组,共 11 组,每组 20 只。按组别给予相应干预,酶联免疫吸附法(enzyme-labeled immunosorbent assay,ELISA)检测 NOD 小鼠前列腺组织匀浆中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)、白介素-1 β (interleukin-1 β ,IL-1 β)、白介素-6(interleukin-6,IL-6)、白介素-10(interleukin-10,IL-10)含量的变化,并结合苏木素-伊红(haematoxylin-eosin,HE)染色法评价前列腺组织病理改变程度,明确大黄素、虎杖苷、乳香挥发油的最佳配比与量效关系。**结果** 正交实验极差结果显示各因素影响强弱依次为虎杖苷>大黄素>乳香挥发油,方差分析结果发现虎杖苷、大黄素、乳香挥发油对疗效的影响具有统计学意义($P<0.01$, $P<0.05$)。大黄素、虎杖苷、乳香挥发油的最佳配比为大黄素 0.1 g/kg,虎杖苷 0.4 g/kg,乳香挥发油 0.4 g/kg。**结论** 大黄素、虎杖苷、乳香挥发油的最优比例配伍具有减轻慢性非细菌性前列腺炎动物模型炎症的疗效,乳香挥发油与虎杖苷之间具有协同作用。

〔关键词〕 大黄素;虎杖苷;乳香挥发油;前列腺炎

〔中图分类号〕 R285.5;R697*.33

〔文献标志码〕 A

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2019.11.004

Pharmacodynamic Evaluation of Effective Compound of *Rhizoma Polygoni Cuspidati* and *Olibanum* to Chronic Abacterial Prostatitis of Non-Obese Diabetic Mice

GAO Ruison¹, LIU Huiying², TIAN Xuefei³, TENG Yongjie², HE Yongkai³, WANG Shuai³, XIONG Wei¹,

LIN Qunfang¹, ZHOU Qing^{1*}

(1. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China; 2. Graduate School, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 3. School of Integrated Chinese and Western Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

〔Abstract〕 **Objective** To study the best proportion of emodin, polydatin and frankincense volatileoil to the treatment of chronic nonbacterial prostatitis in non-obese diabetic (NOD) mice. **Methods** A total of 220 normal male NOD mice were randomly divided into 8 groups according to the L8 (27) orthogonal table, and a positive control group, a model group, and a blank control group were established. A total of 11 groups, with 20 mice in each group. According to the group, different interventions were given. Enzyme-labeled immunosorbent assay (ELISA) was used to detect tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10) content changes in mouse prostate homogenate, combined with HE staining to

〔收稿日期〕 2019-02-24

〔基金项目〕 国家自然科学基金资助项目(81573988);湖南省科技厅资助项目(2015JC3075);湖南省发改委资助项目(湘财外指 201540 号);国家自然科学基金资助项目(81704093);湖南省高层次卫生人才 225 工程培养项目资助(湘卫函 2019196 号)。

〔作者简介〕 高瑞松,男,主治医师,研究方向:男性病的中医药防治研究。

〔通讯作者〕 *周青,女,主任医师,博士研究生导师,E-mail:supergeon@163.com。

observe the degree of pathological changes in prostate tissue, so as to determine the optimal ratio and dose-effect relationship of emodin, polydatin, and frankincense volatile oil. **Results** The results of the orthogonal evaluation of the comprehensive scoring data showed that the main factors were the polydatin > emodin > frankincense volatile oil. The analysis of variance showed that the effects of polydatin, emodin and frankincense volatile oil on the curative effect were significantly different ($P < 0.01$, $P < 0.05$). The optimal ratio of emodin, polydatin, and frankincense volatile oil was emodin 0.1 g/kg, polydatin 0.4 g/kg, and frankincense volatile oil 0.4 g/kg. **Conclusion** The optimal ratio of emodin, polydatin and frankincense volatile oil has the effect of alleviating the inflammation of chronic non-bacterial prostatitis animal model, and there is synergistic effect between the volatile oil of frankincense and polydatin.

[**Keywords**] emodin; polydatin; frankincense volatile oil; prostatitis

血-前列腺屏障系统是临床治疗慢性前列腺炎效果欠佳的重要原因^[1]。前期研究中,我们发现乳香可促进虎杖等清热利湿药对慢性前列腺炎大鼠前列腺组织炎性细胞浸润程度的改善及腺上皮结构修复的功效^[2]。临床研究也表明,配伍了芳香开窍中药的加味虎杖散治疗男性慢性前列腺炎效果佳^[3]。进一步的研究表明,乳香可增加前列腺上皮细胞的通透性,调节屏障相关的细胞连接蛋白 ZO-1、Claudins 蛋白表达的作用,并且不同剂量的乳香对蛋白表达的影响具有差异性^[4-5]。因此我们推测乳香、虎杖的最优化剂量配伍,可进一步提高药物对慢性前列腺炎的治疗效果。而中药乳香、虎杖的主要抗炎成分是乳香挥发油、大黄素和虎杖苷等。为此,我们采用正交设计方法对 3 种有效成分进行了治疗慢性前列腺炎 NOD 小鼠的药效学评价研究,现报道如下。

1 材料与方 法

1.1 材 料

1.1.1 实验动物 健康 SPF 级非肥胖性糖尿 (non-obese diabetic, NOD) 小鼠 220 只,雄性,6 周龄,体质量 20~30 g; SPF 级 SD 大鼠 4 只,雄性,体质量 240~300 g,由中南大学实验动物学部提供[许可证号:SCXK(湘)2016-0002]。

1.1.2 主要试剂 百白破疫苗(批号:201611068-2)购自湖南省疾病预防控制中心;大黄素(批号:20180207384);虎杖苷(批号:20180417159),质量分数均为 98%,均来自北京索莱宝科技有限公司;乳香购自湖南中医药大学第一附属医院药剂科;塞来昔布(规格 200 mg/粒,瑞辉制药有限公司);CFA 完全弗氏佐剂购自美国 Sigma 公司;BCA 蛋白定量试剂盒购自中国北京康为世纪生物科技有限公司。

1.1.3 主要仪器 352 型酶标仪(Labsystems Multiskan MS,芬兰);AC8 洗板机(Thermo Labsystems,芬兰)。

1.2 实验方法

1.2.1 模型制备 参照文献[6]方法制备前列腺组

织抗原。取雄性 SD 大鼠 4 只,处死后分离前列腺组织,剪碎后加入含 0.5% TritonX-100 及蛋白酶抑制剂的 PBS 中置冰上匀浆,10 000 r/min 4 ℃离心 10 min,取上清液。BCA 法测定蛋白含量后,蛋白提纯液用 PBS 溶液稀释至 1.0 mg/mL 浓度,-80 ℃冰箱保存备用。参照文献方法制备 NOD 小鼠慢性非细菌性前列腺炎模型^[7]:前列腺蛋白提纯液按 1:1 加入 CFA 完全弗氏佐剂乳化,第 0 天和第 15 天进行 NOD 小鼠的多点皮下注射(每点注射 0.5 mL,左脚垫、右脚垫、尾根部基部、左肩胛、右肩胛),同时腹腔注射百白破疫苗 0.1 mL。第 21 天时每组处死 2 只 NOD 小鼠,分离前列腺组织,经病理学验证,间质及腺腔内可见明显的中性粒细胞浸润,腺腔内有大量脱落细胞及少量炎性细胞,造模成功。

1.2.2 药物制备 按照 2010 年版《中华人民共和国药典》附录 XD 中水蒸气蒸馏法提取乳香挥发油。大黄素、虎杖苷、乳香挥发油配伍混悬液临用前配制,按组别要求以 0.5% 的羧甲基纤维素钠为助溶剂配制大黄素、虎杖苷、乳香挥发油的配伍混悬液,并在室温下充分搅拌 30 min 以上。

1.2.3 三因素二水平正交设计 将中药有效成分大黄素、虎杖苷、乳香挥发油分别按照不同比例配伍,通过采用 3 因素即 A 大黄素、B 虎杖苷、C 乳香挥发油,2 水平即低、高 2 个剂量的正交表 L₈(2⁷)进行设计,主要考察 A、B、C 三个因素在治疗慢性前列腺炎疗效中的主次作用,同时考虑乳香挥发油分别与大黄素、虎杖苷之间的一级交互作用,对虎杖-乳香有效成分配伍进行优选。优选结果为 8 组药物浓度:分别为 A₁B₁C₁(正交 1 组)、A₁B₁C₂(正交 2 组)、A₁B₂C₁(正交 3 组)、A₁B₂C₂(正交 4 组)、A₂B₁C₁(正交 5 组)、A₂B₁C₂(正交 6 组)、A₂B₂C₁(正交 7 组)、A₂B₂C₂(正交 8 组)。见表 1。

表 1 大黄素、虎杖苷和乳香挥发油配伍剂量水平(g/kg)

水平	A/大黄素	B/虎杖苷	C/乳香挥发油
1	0.1	0.2	0.2
2	0.2	0.4	0.4

1.2.4 动物分组及干预 正常雄性 NOD 小鼠 220 只,随机分为 11 组:按照 L8(2⁷)正交表分 8 组(正交 1 组~正交 8 组),分别予以相应干预措施,并设立阳性对照组、模型组、空白对照组,每组 20 只。大量临床及文献验证塞来昔布作为目前治疗慢性前列腺炎的西药疗效确切^[8-9],因此,本实验选择塞来昔布为阳性对照药。根据人和动物体表面积换算方法,阳性对照组给予塞来昔布 0.02 g/kg,空白对照组及模型组给予等容量蒸馏水灌胃。抗原注射 22 d 时开始灌胃,连续灌胃 14 d 后处死,分离前列腺组织置-80℃冰箱保存待测。

1.2.5 检测指标 (1)病理学 HE 染色:NOD 小鼠前列腺组织 HE 染色后光镜下观察病理学改变及炎症浸润情况,根据前列腺炎组织学诊断标准^[10],病理学分级标准^[11]制定病变情况分级标准,通过等级资料分析判定病变程度;(2)炎症因子检测:采用酶联免疫吸附试验 ELISA 法,检测 NOD 小鼠前列腺组织匀浆中炎症因子、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)、白介素-1 β (interleukin-1 β ,IL-1 β)、白介素-6(interleukin-6,IL-6)、白介素-10(interleukin-10,IL-10)的含量变化。

1.3 统计处理

等级资料采取秩和检验,计量资料用“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,组间比较若满足正态性及方差齐性则采用成组 t 检验,若不满足则采用秩和检验,通过正交极差分析、方差分析法对实验结果进行统计学分析。以 $P<0.05$ 为有差异统计学意义。

2 结果

2.1 前列腺组织病理学检测

空白组前列腺组织腺体分布及腺泡形态数量正常,未见炎细胞浸润;模型组前列腺组织腺泡数量减少,凝固体少见,腺上皮局灶性坏死脱落,腺腔内有大量炎性细胞及脱落的腺上皮细胞,间质内可见较多中性粒细胞细胞浸润;阳性对照组前列腺腺体分布及排列基本正常,间质轻度增生,可见少量炎细胞浸润。正交 1~8 组:正交 2、4、6、8 组腺体分布及排列基本正常,可见少量中性粒细胞浸润;正交 3、5、7 组腺腔分泌物内见少量脱落细胞及腺上皮脱落,间质内轻度中性粒细胞浸润;正交 1 组间质内可见明显的中性粒细胞浸润,腺腔内有大量脱落细胞及少量炎性细胞。

2.2 各组 NOD 小鼠前列腺组织病变程度比较

参照前列腺炎组织诊断标准和病理学分级标准进行评分和计数,根据秩均值排序对各组 NOD 小鼠

前列腺组织病变程度进行分级并评价。方差分析结果显示差异有统计学意义($\chi^2=158.466, P=0.000$),根据秩均值排序,发现正交 8 组及阳性对照组 NOD 小鼠前列腺组织病变程度低于模型组,阳性对照组及正交 2、4、6 组的炎症程度相对较低,秩均值较低,空白组前列腺组织无病变,秩均值最高。结果见表 2。

表 2 各组 NOD 小鼠前列腺病变程度比较(n)

组别	n	0 分	1 分	2 分	3 分
正交 1 组	20	0	12	7	1
正交 2 组	20	0	17	3	0
正交 3 组	20	0	13	6	1
正交 4 组	20	0	19	1	0
正交 5 组	20	0	12	7	1
正交 6 组	20	0	17	3	0
正交 7 组	20	0	14	5	1
正交 8 组	20	0	18	2	0
阳性对照组	20	0	19	1	0
模型组	20	0	0	10	10
空白组	20	20	0	0	0

2.3 正交试验结果分析

2.3.1 直观分析 我们采用 ELISA 法检测了各组前列腺组织匀浆中炎症因子 IL-1 β 、IL-10、IL-6、TNF- α 含量变化。结果显示,各因素对 IL-1 β 、IL-10、IL-6、TNF- α 影响的顺序为虎杖苷>大黄素>乳香挥发油,最佳配比方案为 A₁B₂C₂,数据结果显示,低剂量的大黄素有抗炎效果,而高剂量的大黄素反而炎症控制不佳,故大黄素优选出 1 水平;使用高剂量的虎杖苷能促进疗效,使炎症水平降低,故优选出虎杖苷 2 水平。根据炎症因子 IL-1 β 、IL-10、IL-6、TNF- α 含量,将各正交组分别与模型组、阳性对照组进行组间比较分析,结果显示正交 2、4、6、8 组及阳性对照组与模型组相比较,组间差异有统计学意义($P<0.05, P<0.01$)。结果发现:(1)正交 2、4、6、8 组均为乳香挥发油高剂量组($P<0.05, P<0.01$),说明高剂量乳香挥发油对炎症水平调控更优;(2)高剂量水平的虎杖苷显示出更强的改善炎症状态的作用;(3)正交 5、6、7、8 组均含有高剂量大黄素,与模型组进行组间比较,其中正交 5、7 组 P 值均大于 0.05,说明治疗效果不明显;而正交 6、8 组包含有高剂量乳香挥发油,与模型组进行组间比较,其 P 值均小于 0.01,说明疗效良好。以上结果显示高剂量大黄素反而加重炎症反应,增加炎症因子的含量,而高剂量大黄素在高剂量乳香挥发油的拮抗作用下,可提高

中药抗炎作用。结果见表 3、表 4。

表 3 治疗后各组慢性前列腺炎 NOD 小鼠前列腺匀浆 IL-1 β 、IL-10、IL-6、TNF- α 的含量比较 ($\bar{x}\pm s, n=20$)

组别	IL-1 β /(ng·L ⁻¹)	IL-10/(pg·mL ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)
正交 1 组	98.52±3.92	731.26±1.41	97.04±5.18	1 022.80±68.95
正交 2 组	76.34±2.53**	1 030.85±18.23	113.39±2.56**	828.89±51.01*
正交 3 组	89.11±5.59	895.82±61.67	110.63±6.77	932.30±64.37
正交 4 组	50.89±3.93**	1 238.08±26.42**	143.43±4.33**	554.54±25.75**
正交 5 组	88.99±7.32	932.39±81.24	100.26±3.24	914.35±30.08
正交 6 组	139.50±3.41*	458.86±65.14**	44.33±0.99**	535.56±55.60**
正交 7 组	75.64±1.19*	966.15±45.01	109.14±2.41	846.12±81.87
正交 8 组	63.38±6.01**	1 242.77±31.18**	141.36±3.01**	693.87±70.64**
阳性对照组	56.08±6.13**	1 268.55±44.59**	141.06±5.76**	634.98±51.19**
模型组	97.61±4.60	895.82±90.40	100.38±2.66	993.35±49.80
空白组	78.54±4.14	1 057.57±52.80	117.25±4.75	882.21±65.29

注:与模型组相比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

表 4 治疗后各组慢性前列腺炎 NOD 小鼠前列腺匀浆指标均值及极差的比较

指标	因素	均值 1	均值 2	极差
IL-1 β /(ng·L ⁻¹)	A	78.71	91.87	13.16
	B	100.84	69.73	31.11
	C	88.07	82.53	5.54
IL-10/(pg·mL ⁻¹)	A	974.00	900.04	73.96
	B	788.34	1085.71	297.37
	C	881.41	992.64	111.23
IL-6/(pg·mL ⁻¹)	A	116.12	98.77	17.35
	B	88.76	126.14	37.38
	C	104.27	110.63	6.36
TNF- α /(ng·L ⁻¹)	A	834.63	997.48	162.85
	B	1075.40	756.71	318.69
	C	928.89	903.22	25.67

2.3.2 方差分析 未考虑交互作用的前提下,方差分析结果显示,各因素影响大小顺序:虎杖苷>大黄素>乳香挥发油。说明因素 A 与因素 B 的含量高低对炎症因子的含量变化具有更直接的影响。见表 5。

表 5 未考虑交互作用的各因素方差分析结果

变异	P 值			
来源	IL-1 β /(ng·L ⁻¹)	IL-10/(pg·mL ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)
因素 A	0.045	0.041	0.038	4.493
因素 B	0.006	0.000	0.023	17.208
因素 C	0.927	0.179	0.908	0.112

2.3.3 交互作用分析 综合乳香挥发油与大黄素、乳香挥发油与虎杖苷之间的交互作用,通过分析 4 个观察指标值,通过四格表计算,发现(B+C)效应大于 B 和 C 单用效应,故二者合用存在协同作用;(A+

C)效应小于 A 和 C 单用效应,故二者合用存在拮抗作用。分析结果说明,因素 C 乳香挥发油与因素 B 虎杖苷间具有协同交互作用,提示乳香挥发油能促进虎杖苷疗效;因素 C 乳香挥发油与因素 A 大黄素间具有拮抗交互作用,提示乳香挥发油能抑制高剂量大黄素副作用。同时 B×C 交互作用显著,而 A×C 交互作用不显著,提示因素 C 乳香挥发油与因素 B 虎杖苷的交互作用对炎症因子水平的影响显著。见表 6。

表 6 各因素主体间效应检验的交互作用分析

变异来源	P 值			
	IL-1 β /(ng·L ⁻¹)	IL-10/(pg·mL ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)
因素 A	0.034	0.316	0.983	0.449
因素 B	0.899	0.332	0.232	0.922
因素 C	0.011	0.013	0.063	0.362
因素 A×C	0.542	0.326	0.501	0.228
因素 B×C	0.000	0.000	0.003	0.045

3 讨论

中医药治疗慢性前列腺炎具有一定优势,如何进一步提高中医药治疗慢性前列腺炎的疗效,是临床研究者们一直关注的问题。根据慢性前列腺炎“败精瘀阻”的中医病机,结合前列腺特殊的组织结构及屏障功能特点,围绕“不通”的病理本质,我们将芳香开窍药物用于促进慢性前列腺炎的中药治疗方案中,取得了很好的疗效^[4-5],并发现芳香开窍药乳香促进前列腺上皮屏障通透性可提高虎杖的疗效^[3,5]。为了探讨芳香开窍药物促进清热利湿药物配伍规律的物质基础,我们进一步对乳香及虎杖主要的有效活性成分进行了分析与研究,通过正交设计对他们的最佳配伍模式进行了探讨。

虎杖中的主要有效成分包括蒽醌类和芪类,其中具有抗炎作用的主要成分有大黄素、虎杖苷。据报道,虎杖中的蒽醌类组分大黄素具有抗菌消炎^[12]、抗肿瘤^[13]、免疫抑制^[14]等药理作用。其中抗炎抗氧化作用在慢性前列腺炎的治疗中具有更重要的意义。在对抗局部急性炎症时,大黄素能发挥强有力的作用,对核转录因子和黏附分子的表达有明显的抑制作用,因此,可治疗多种炎症^[15],并可通过抑制巨噬细胞分泌 TNF- α 来抑制过度的炎症反应^[16],还能抑制由内毒素诱导的 TNF- α 、IL-10、IL-6、IL-8 等炎症细胞因子的分泌,对免疫激活机制进行影响^[17]。而虎杖苷可通过抑制炎症介质释放,降低 TNF- α 、IL-6 等含量发挥抗炎作用^[18-19]。

本研究组前期研究充分证明了虎杖治疗慢性前

列腺炎的有效性以及芳香开窍药乳香等的促前列腺上皮屏障通透性提高虎杖疗效的作用。本研究中,我们选择了虎杖中的有效成分大黄素、虎杖苷作为研究因素,并与乳香挥发油进行组合来探讨虎杖、乳香中有效成分治疗慢性前列腺炎的配伍规律,通过综合分析各治疗组 NOD 小鼠模型前列腺组织病理及组织匀浆中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10 水平变化,发现虎杖、乳香的有效成分配伍具有良好的控制炎症作用。直观分析及方差分析表明,大黄素、虎杖苷、乳香挥发油三因素最佳配比水平为 A₁B₂C₂,即大黄素为 1 水平 0.1 g/kg、虎杖苷为 2 水平 0.4 g/kg、乳香挥发油为 2 水平 0.4 g/kg 疗效更好。此外还发现,高剂量大黄素使用反而加重炎症反应,我们推测可能源于大黄素具有泻下作用^[20-21],与过用伤正气,反而造成免疫紊乱,加重炎症反应有关。虎杖苷的作用相对温和,对炎症反应的调控表现出剂量依赖性,高剂量水平的虎杖苷显示出更强的炎症改善作用。

三因素大黄素、虎杖苷、乳香挥发油,对 NOD 小鼠慢性非细菌性前列腺炎治疗作用的影响大小顺序为虎杖苷>大黄素>乳香挥发油,提示在治疗中发挥最主要作用是虎杖苷。根据报道,无论在体内还是体外,虎杖苷都能够通过调节细胞内炎症因子的表达水平,例如通过阻断 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的表达等方式,从而减轻细胞受到的炎症损害^[22-23],这跟本研究结果基本相一致。

通过考察三因素大黄素、虎杖苷、乳香挥发油之间的交互作用,发现乳香挥发油与虎杖苷之间具有协同作用,而与大黄素之间具有拮抗作用。乳香挥发油的这种作用,我们推测与其前列腺屏障相关蛋白的调节作用有关,可影响前列腺腺泡及上皮细胞连接的通透性,从而发挥与虎杖苷及大黄素之间的协同或拮抗作用。

综上所述,中药虎杖、乳香中有效成分大黄素、虎杖苷、乳香挥发油按优化比例配伍使用具有改善 NOD 小鼠慢性前列腺炎模型前列腺组织炎症状态的作用。

参考文献

- [1] 崔 栋,尚永刚,韩广玮,等.大鼠前列腺上皮细胞体外培养及其屏障功能的初步研究[J].中华男科学杂志,2016,22(2):133-137.
- [2] 周 青,何清湖,田雪飞,等.麝香配伍乳香促虎杖提取物治疗慢性非细菌性前列腺炎的动物实验研究[J].中华男科学杂志,2012,18(5):460-465.
- [3] 周 青,胡金辉,何清湖.加味虎杖散治疗ⅢB型前列腺炎临床观察[J].湖南中医药大学学报,2011,31(11):52-53,68.
- [4] 林群芳,黄 培,田雪飞,等.麝香配伍乳香对大鼠前列腺上皮细胞紧密连接结构相关蛋白表达的影响[J].中华男科学杂志,2015,21

- (12):1110-1115.
- [5] 周 青,何清湖,田雪飞,等.麝香配伍乳香促前列腺上皮屏障通透性作用的实验研究[J].中华中医药杂志,2014,29(5):1448-1453.
- [6] 叶伟成,薛慈民,徐兆东,等.免疫佐剂法制作慢性非细菌性前列腺炎小鼠模型的方法[J].中国男科学杂志,2001,15(1):29-32.
- [7] RIVEROVE, CAILLEAU C, DEPIANTE-DEPAOLI M, et al. Non-obese diabetic (NOD) mice are genetically susceptible to experimental autoimmune prostatitis (EAP)[J]. Journal of Autoimmunity, 1998, 11(6):603-610.
- [8] 曾晓勇,叶章群,杨为民,等.塞来昔布治疗ⅢA型前列腺炎的临床评估[J].中华男科学,2004,10(4):278-281.
- [9] 叶章群,曾晓勇.慢性前列腺炎诊疗进展[J].中华男科学,2003,9(7):483-488.
- [10] KARAZANASHVILI G. Editorial comment on: the relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: examination of baseline data from the REDUCE trial[J]. European Urology, 2008, 54(6):1379-1384.
- [11] BUFFIE C G, PAMER E G. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens[J]. Nature Reviews Immunology, 2013, 13(11):790-801.
- [12] 古小琼,李朝金,赵 峰,等.虎杖对 3 种耐药细菌的抗菌效果分析[J].检验医学与临床,2012,9(9):1038-1039.
- [13] WANG X J, YANG J, CANG H, et al. Gene expression alteration during redox-dependent enhancement of arsenic cytotoxicity by emodin in HeLa cells[J]. Cell Research, 2005,15(7):511-522.
- [14] 刘 昌,刘原兴,吕 毅.大黄素抑制体外淋巴细胞增殖的作用研究[J].第四军医大学学报,2006,27(24):2251-2252.
- [15] 张海防,窦昌贵,刘晓华,等.虎杖提取物抗炎作用的实验研究[J].药学进展,2003,27(4):230-233.
- [16] 李菁雯,陈祥龙,孟祥智.虎杖及其提取物的研究进展[J].中医学报,2011,39(3):103-106.
- [17] 刘 晗,高 云.大黄素药理作用的分子机制研究进展[J].中国药理学通报,2009,25(12):1552-1555.
- [18] CHEN L, LAN Z, LIN Q, et al. Polydatin ameliorates renal injury by attenuating oxidative stress-related inflammatory responses in fructose-induced urate nephropathic mice[J]. Food and Chemical Toxicology, 2013, 52(2):28-35.
- [19] 高友光,林献忠,曾振华,等.虎杖苷对脓毒症急性肾损伤大鼠炎症反应和氧化应激的影响[J].临床麻醉学杂志,2017,33(6):584-587.
- [20] 刘 超,高慧婕,朱玉贞,等.大黄素对小鼠的免疫调节作用及对脾细胞 TNF- α 和 IL-10 表达的影响[J].基础医学与临床,2018,38(9):1298-1302.
- [21] 向安娅,王 艳,余承青,等.浅析大黄的双向调节作用及现代研究依据[J].中国中医急症,2016,25(12):2290-2291,2311.
- [22] XIE X, PENG J, HUANG K, et al. Polydatin ameliorates experimental diabetes-induced fibronectin through inhibiting the activation of NF- κ B signaling pathway in rat glomerular mesangial cells[J]. Molecular & Cellular Endocrinology, 2012,362(1/2):183-193.
- [23] YAO J, WANG J Y, LIU L, et al. Polydatin ameliorates DSS-induced colitis in mice through inhibition of nuclear factor- κ B activation[J]. Planta Medica, 2011,77(5):421-427.