

本文引用:朱文雄,袁轶峰,陈立蔓,张熙,刘涛,李博,陈其华. 前癯通胶囊对前列腺增生大鼠前列腺组织 TFF2、Wnt4、Wnt6 的影响[J]. 湖南中医药大学学报,2022,42(5):743-747.

## 前癯通胶囊对前列腺增生大鼠前列腺组织 TFF2、Wnt4、Wnt6 的影响

朱文雄<sup>1</sup>,袁轶峰<sup>1</sup>,陈立蔓<sup>1</sup>,张熙<sup>2</sup>,刘涛<sup>1</sup>,李博<sup>1</sup>,陈其华<sup>1\*</sup>

(1.湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙 410007;2.湖南省第二人民医院,湖南长沙 410007)

**〔摘要〕**目的 观察前癯通胶囊对前列腺增生大鼠前列腺组织三叶因子 2(trefoil factor 2, TFF2)、Wnt4、Wnt6 的影响及其作用机制。方法 取 12 只大鼠作为空白对照组。另取 60 只大鼠行去势手术,术后随机均分为前癯通高、中、低剂量组和癯闭舒组、模型对照组,于术后第 8 天开始皮下注射丙酸睾酮,每次 1 mg/300 g,1 次/d,连续 30 d,建立前列腺增生大鼠模型。造模的同时,进行灌胃干预,每次 1 mL/100 g,1 次/d,持续 30 d。前癯通低、中、高剂量组前癯通药液 56.25、112.5、225.0 mg/mL;癯闭舒组给予癯闭舒药液 168.75 mg/mL;空白对照组、模型对照组给予蒸馏水。末次给药结束后 24 h,比较各组体质量及前列腺湿质量、体积、指数;采用 HE 染色法观察前列腺组织;采用 Western blot 检测各组大鼠前列腺组织中 TFF2、Wnt4、Wnt6 蛋白表达情况。**结果** 空白对照组前列腺腔平滑圆润,上皮低柱状,管腔内见淡粉染均质状物,间质内几乎没有血管充血、炎性细胞浸润;模型对照组前列腺腔明显扩张,腺上皮呈高柱状,腔内充满粉色染均质状物,有明显的炎性细胞浸润;前癯通各剂量组和癯闭舒组前列腺组织病理改变较模型对照组有不同程度的改善,腔内均质状物颜色变浅,上皮低柱状,未见明显炎性细胞浸润。其中,前癯通高剂量组与癯闭舒组改善效果更为明显。模型对照组 TFF2、Wnt4、Wnt6 蛋白表达水平、前列腺湿质量、体积、指数均明显大于空白对照组( $P<0.05$ , $P<0.01$ )。前癯通中、高剂量组及癯闭舒组 TFF2、Wnt4、Wnt6 蛋白表达水平、前列腺湿质量、体积、指数均明显小于模型对照组( $P<0.05$ , $P<0.01$ )。前癯通低剂量组前列腺湿质量、体积、指数均明显大于癯闭舒组( $P<0.05$ , $P<0.01$ )。前癯通中、高剂量组 Wnt4、Wnt6 蛋白表达水平、前列腺湿质量、体积、指数及前癯通高剂量组 TFF2 蛋白表达水平均明显小于前癯通低剂量组( $P<0.05$ , $P<0.01$ )。前癯通高剂量组前列腺体积明显小于前癯通中剂量组、癯闭舒组( $P<0.01$ )。前癯通中、高剂量组 Wnt4、Wnt6 蛋白及前癯通高剂量组 TFF2 蛋白表达水平均明显小于癯闭舒组( $P<0.01$ )。前癯通高剂量组 TFF2、Wnt4 蛋白表达水平明显小于前癯通中剂量组( $P<0.01$ )。**结论** 前癯通各剂量组在降低前列腺湿质量、减少前列腺体积与指数方面呈现出一定的正相关性量效关系。前癯通胶囊治疗前列腺增生疗效确切,其作用机制可能与干预 TFF/Wnt 信号通路,下调 TFF2、Wnt4、Wnt6 蛋白表达有关。

**〔关键词〕** 前列腺增生;前癯通胶囊;Wnt;三叶因子 2;Wnt4;Wnt6

**〔中图分类号〕** R277.5

**〔文献标志码〕** A

**〔文章编号〕** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.05.009

### Effect of Qianlongtong Capsule on TFF2, Wnt4 and Wnt6 in prostate tissue of rats with prostatic hyperplasia

ZHU Wenxiong<sup>1</sup>, YUAN Yifeng<sup>1</sup>, CHEN Liman<sup>1</sup>, ZHANG Xi<sup>2</sup>, LIU Tao<sup>1</sup>, LI Bo<sup>1</sup>, CHEN Qihua<sup>1\*</sup>

(1. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China;

2. The Second People's Hospital of Hunan Province, Changsha, Hunan 410007, China)

**〔Abstract〕 Objective** To observe the effect of Qianlongtong Capsule on trefoil factor 2 (TFF2), Wnt4, Wnt6 in prostate tissue of rats with prostatic hyperplasia and its mechanism. **Methods** 20 rats were used as blank control group. 60 rats were selected for castration surgery. After surgery, they were randomly divided equally into Qianlongtong high-dose, medium-dose, and low-dose group, Longbishu group, and model control group. The rat model of prostatic hyperplasia was established by subcutaneous injection of testosterone propionate at 1 mg/300 g once a day for 30 consecutive days on the 8th postoperative day. At the same time of modeling, gavage intervention was performed, 1 mL/100 g each time, once a day, for 30 d. Blank control group and model control group were given distilled water. Qianlongtong low-dose, middle-dose, and high-dose groups were given the Qianlongtong drug liquid 56.25, 112.5, 225.0 mg/mL. Longbishu group was given Longbishu drug liquid 168.75 mg/mL. 24 h after the last administration, body weight, wet weight, volume and index of prostate were compared among all groups. Prostate

**〔收稿日期〕** 2021-07-27

**〔基金项目〕** 湖南省自然科学基金面上项目(2020JJ4484);湖南省教育厅科学研究项目(19C1429);湖南省中医药科研计划重点项目(2021001);湖南省技术创新引导计划临床医疗技术创新引导项目(2018SK50601)。

**〔第一作者〕** 朱文雄,男,主治医师,博士研究生,研究方向:中医药防治男科疾病。

**〔通信作者〕** \* 陈其华,男,主任医师,博士研究生导师,E-mail:1105165868@qq.com。

tissue was observed by HE staining. The protein expression levels of TFF2, Wnt4 and Wnt6 in prostate tissues were detected by Western blot. **Results** In the blank control group, the prostate lumen was smooth and round, the epithelium was low columnar, and there was light powder stained homogeneous substance in the lumen, and there was almost no vascular congestion and inflammatory cell infiltration in the interstitium. In the model control group, the prostate lumen was obviously dilated, and the glandular epithelium was tall columnar, and the lumen was full of pink stained homogeneous material, with obvious inflammatory cell infiltration. Compared with model control group, the pathological changes of prostate tissue in the Qianlongtong each dose group and Longbishu group were improved in varying degrees. The homogenous luminal structures became pale in color, the epithelium was low columnar, and no obvious inflammatory cell infiltration was observed. Among them, the Qianlongtong high-dose group and Longbishu group had more obvious improvement. Compared with blank control group, the protein expression levels of TFF2, Wnt4 and Wnt6 and wet weight, volume and index of prostate in model control group increased ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ). Compared with model control group, the protein expression levels of TFF2, Wnt4 and Wnt6 and wet weight, volume and index of prostate in Qianlongtong middle-dose, and high-dose groups and Longbishu group decreased ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ). Compared with Longbishu group, the wet weight, volume and index of prostate in Qianlongtong low-dose group increased ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ). Compared with Qianlongtong low-dose group, the protein expression levels of Wnt4 and Wnt6 and wet weight, volume and index of prostate in Qianlongtong middle-dose and high-dose groups, as well as the protein expression level of TFF2 in Qianlongtong high-dose group decreased ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ). Compared with Qianlongtong middle-dose group and Longbishu group, volume of prostate in Qianlongtong high-dose group decreased ( $P<0.01$ ). Compared with Longbishu group, the protein expression levels of Wnt4 and Wnt6 in Qianlongtong middle-dose and high-dose groups and the protein expression level of TFF2 in Qianlongtong high-dose group decreased ( $P<0.01$ ). Compared with Qianlongtong middle-dose group, the protein expression levels of TFF2 and Wnt4 in Qianlongtong high-dose group decreased ( $P<0.01$ ). **Conclusion** Qianlongtong Capsule is effective in treating prostatic hyperplasia, and its mechanism may be related to interfering TFF/Wnt signaling pathway and down-regulating TFF2, Wnt4 and Wnt6 protein expression.

[**Keywords**] prostatic hyperplasia; Qianlongtong Capsule; Wnt; trefoil factor 2; Wnt4; Wnt6

前列腺增生(prostatic hyperplasia, PH)是男性解剖学前列腺增大及其间质、腺体的增生<sup>[1]</sup>,其以尿急、尿频、尿痛、排尿不畅及腰背部不适<sup>[2]</sup>为主要临床表现。PH属于中医学“精癯”范畴,膀胱为人体水液汇聚之所,肾虚气化不利,故水液内停于膀胱。国家级名中医贺菊乔教授结合临床实践,认为PH应属于“癥瘕病”范畴,其发病不离两个核心病机——“虚损生积”和“血瘀致癥”,治法宜益气利水、活血消癥,特拟前癯通汤进行治疗,疗效显著<sup>[3-4]</sup>。目前,PH的治疗方案包括侵入性手术治疗、微波热疗和药理学治疗<sup>[5]</sup>。侵入性手术和微波热疗存在一定的风险,而长期使用西药又存在一定的不良反应<sup>[6]</sup>,因此,寻找一种相对安全有效的中药复方对防治PH意义重大。

TFF/Wnt信号通路作为经典的影响细胞增殖和纤维化的通路,其在增生性疾病中的作用机制已成为近年来研究的热点议题<sup>[7-8]</sup>。TFF/Wnt信号通路与PH的发病密切相关,可能是引发前列腺细胞增生的关键通路<sup>[9]</sup>。前癯通胶囊在前期研究中发现,可以缩小前列腺体积、降低前列腺指数<sup>[10]</sup>,从而改善尿道症状。为了更深入地探讨其作用机制,本实验研究了前癯通胶囊对前列腺组织三叶因子2(trefoil factor 2, TFF2)、Wnt4、Wnt6蛋白表达的影响,为临床治疗PH提供用药指导。

## 1 材料与方法

### 1.1 动物

健康成年SPF级雄性SD大鼠72只,7~8周龄,

体质量(290±20)g,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,许可证号:SCXK(湘)2019-0004。室温18~20℃,湿度65%~70%,光照时间12h/d,自由进食饮水。动物实验伦理审批号:HN-LL-GZR-202108。

### 1.2 主要药物与试剂

前癯通胶囊(湖南中医药大学第一附属医院院内制剂,0.45g×40粒/瓶,批号:20180619);癯闭舒胶囊(石家庄科迪药业有限公司,0.3g×36粒/盒,批号:171004)。伊红染色液(武汉博士德生物工程有限公司,批号:AR11800-2);超净高级封片胶(珠海贝索生物技术有限公司,批号:YZB);Scott蓝化液(北京索莱宝科技有限公司,批号:G1865);BCA蛋白定量试剂盒(北京康为世纪生物科技有限公司,批号:CW0014S);丙烯酰胺(上海阿拉丁生化科技股份有限公司,批号:J173005)。

### 1.3 主要仪器及设备

切片机(湖北伯纳医疗科技有限公司,型号:BQ-318);单道可调移液器(上海梅特勒-托利多仪器有限公司,型号:E4-10XLS+);药品冷藏柜(山东博科生物产业有限公司,型号:BYC-310);高速冷冻离心机(常州中捷实验仪器制造有限公司,型号:TGL-16D);电热鼓风干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司,型号:DHG-9070A);紫外可见分光光度计(上海美谱达仪器有限公司,型号:UV-1600PC);蛋白垂直电泳仪(北京六一生物技术有限公司,型号:DYCYZ);显微镜(日本OLYMPUS公司,型号:CX41);超高灵敏度化学发光成像系统(上海伯乐生命医学产品有限公司,型号:ChemiDoc XRS+)。

#### 1.4 造模、分组及给药<sup>[11]</sup>

72只SD大鼠普通饲养1周适应环境后,随机抽取60只大鼠行去势手术:麻醉,固定后消毒并切开皮肤,经阴囊摘除两侧睾丸,残端处缝扎止血,关闭皮肤,常规肌内注射青霉素20万U/只。术后随机分为5组,即模型对照组、癃闭舒组、前癃通低剂量组、前癃通中剂量组、前癃通高剂量组,每组12只;未行去势手术的12只大鼠作为空白对照组。模型对照组、癃闭舒组、前癃通低剂量组、前癃通中剂量组、前癃通高剂量组于术后第8天开始皮下注射丙酸睾酮每次1 mg/300 g,1次/d,连续30 d,建立前列腺增生大鼠模型。造模的同时,进行药物干预(大鼠给药剂量均按照人和大鼠的体表面积算法进行计算):空白对照组、模型对照组大鼠给予蒸馏水灌胃,每次1 mL/100 g,1次/d,持续30 d;前癃通低、中、高剂量组大鼠给予相应浓度的前癃通药液(取前癃通胶囊中药粉溶于蒸馏水中,前癃通低、中、高剂量组药液浓度分别配制成56.25、112.5、225.0 mg/mL,分别为临床常用剂量的1、2、4倍)灌胃,每次1 mL/100 g,1次/d,持续30 d;癃闭舒组大鼠给予癃闭舒药液(取癃闭舒胶囊中药粉溶于蒸馏水中,配制成168.75 mg/mL,为临床常用剂量的2倍)灌胃,每次1 mL/100 g,1次/d,持续30 d。末次给药结束后24 h,给大鼠称质量,用异氟烷处死大鼠后摘除前列腺组织,测量前列腺湿质量、体积(采用水取代法),计算前列腺指数(前列腺湿质量/大鼠体质量 $\times 100\%$ ),并进行后续指标检测。

#### 1.5 HE染色观察前列腺组织

先用流水冲洗各组大鼠的前列腺组织,再经浓度为70%、80%、90%的乙醇脱水,置入无水乙醇与二甲苯的等量混合液中15 min,二甲苯I 15 min,二甲苯II 15 min,直至透明为止。置入二甲苯与石蜡各半的混合液中15 min,再放入石蜡I、石蜡II中透蜡各50~60 min。石蜡包埋后切片,烤片,脱蜡,水化。将已入蒸馏水的切片依次用苏木精染色3 min,盐酸乙醇分化液分化15 s,稍水洗,返蓝液返蓝15 s,流水冲洗,伊红染色3 min,流水冲洗,脱水,透明,中性树脂封片,最后在光学显微镜下观察各组大鼠前列腺组织的病理形态学改变情况。

#### 1.6 Western blot检测TFF2、Wnt4、Wnt6蛋白表达水平

按要求配制SDS-PAGE分离胶与浓缩胶,加入已经架好的制胶板中,待分离胶凝固后,加入浓缩胶,并插上齿梳。等浓缩胶完全凝固后,稀释成10倍的电泳液,将架子放入电泳液里并拔去齿梳,加入一定体积的蛋白样品和Marker。开始电泳,60 V压缩蛋白,80 V分离蛋白,当条带跑至胶板一半的时

候配制转膜液,并预冷。根据预计条带的位置裁剪好PVDF膜,甲醇激活15 s。切好大小合适的胶,含有目的条带。布好“三明治”(海绵-滤纸-胶-膜-滤纸-海绵),配制5%的BSA封闭液,封闭过夜。配制一抗稀释液,将PVDF膜孵育一抗3 h。洗膜3次,每次10 min,配制二抗稀释液,将PVDF膜孵育二抗2 h。洗膜3次,每次10 min,配制发光液,成像。

#### 1.7 统计学分析

所有数据均采用SPSS 21.0软件对数据进行分析。计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,满足正态性、方差齐性,采用随机设计的方差分析,采用LSD法两两比较,不满足方差齐性则应采用Kruskal-Wallis H检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组大鼠体质量及前列腺湿质量、体积、指数比较

各组体质量比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。模型对照组前列腺湿质量、体积、指数均明显大于空白对照组( $P<0.01$ )。前癃通中、高剂量组及癃闭舒组前列腺湿质量、体积、指数均明显小于模型对照组( $P<0.05$ , $P<0.01$ )。前癃通低剂量组前列腺湿质量、体积、指数均明显大于癃闭舒组( $P<0.05$ , $P<0.01$ )。前癃通中、高剂量组前列腺湿质量、体积、指数均明显小于前癃通低剂量组( $P<0.05$ , $P<0.01$ )。前癃通高剂量组前列腺体积明显小于前癃通中剂量组、癃闭舒组( $P<0.01$ )。详见表1。

### 2.2 各组大鼠前列腺组织病理形态学比较

空白对照组前列腺腔平滑圆润,上皮低柱状,管腔内见淡粉染均质状物,间质内几乎没有血管充血、炎性细胞浸润;模型对照组前列腺腔明显扩张,腺上皮呈高柱状,腔内充满粉色浓染均质状物,有明显的炎性细胞浸润;前癃通各剂量组和癃闭舒组前列腺组织病理改变较模型对照组有不同程度的改善,腔内均质状物颜色变浅,上皮低柱状,未见明显炎性细胞浸润。其中,前癃通高剂量组与癃闭舒组改善效果更为明显。详见图1。

### 2.3 各组大鼠前列腺组织中TFF2、Wnt4、Wnt6蛋白表达水平比较

模型对照组TFF2、Wnt4、Wnt6蛋白表达水平均明显大于空白对照组( $P<0.05$ )。前癃通低、中、高剂量组及癃闭舒组TFF2、Wnt4、Wnt6蛋白表达水平均明显小于模型对照组( $P<0.05$ , $P<0.01$ )。前癃通中、高剂量组Wnt4、Wnt6蛋白及前癃通高剂量组TFF2蛋白表达水平均明显小于癃闭舒组( $P<0.01$ )。前癃通中、高剂量组Wnt4、Wnt6蛋白及前癃通高剂量组TFF2蛋白表达水平均明显小于前癃通低剂量组( $P<0.01$ )。前癃通高剂量组TFF2、Wnt4蛋白表达水平明显小于前癃通中剂量组( $P<0.01$ )。详见表2、图2。

表1 各组大鼠体质量、前列腺湿质量及体积、前列腺指数( $\bar{x}\pm s, n=12$ )

组别	体质量/g	前列腺湿质量/g	前列腺体积/mL	前列腺指数
空白对照组	294.87±6.09	1.15±0.19	0.88±0.22	0.39±0.12
模型对照组	278.71±8.73	2.17±0.28 <sup>△△</sup>	1.57±0.26 <sup>△△</sup>	0.78±0.13 <sup>△△</sup>
癉闭舒组	300.10±8.69	1.43±0.25 <sup>**</sup>	1.36±0.27 <sup>**</sup>	0.46±0.08 <sup>**</sup>
前癉通低剂量组	290.41±7.53	2.03±0.29 <sup>▲▲</sup>	1.64±0.25 <sup>▲</sup>	0.70±0.09 <sup>▲</sup>
前癉通中剂量组	282.70±6.92	1.46±0.24 <sup>**#</sup>	1.37±0.28 <sup>#</sup>	0.52±0.14 <sup>#</sup>
前癉通高剂量组	295.58±8.33	1.39±0.23 <sup>**##</sup>	0.99±0.27 <sup>**▲▲##●●</sup>	0.48±0.11 <sup>**#</sup>

注:与空白对照组比较,<sup>△△</sup> $P<0.01$ ;与模型对照组比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ,<sup>\*\*</sup> $P<0.01$ ;与癉闭舒组比较,<sup>▲</sup> $P<0.05$ ,<sup>▲▲</sup> $P<0.01$ ;与前癉通低剂量组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ ,<sup>##</sup> $P<0.01$ ;与前癉通中剂量组比较,<sup>●●</sup> $P<0.01$ 。

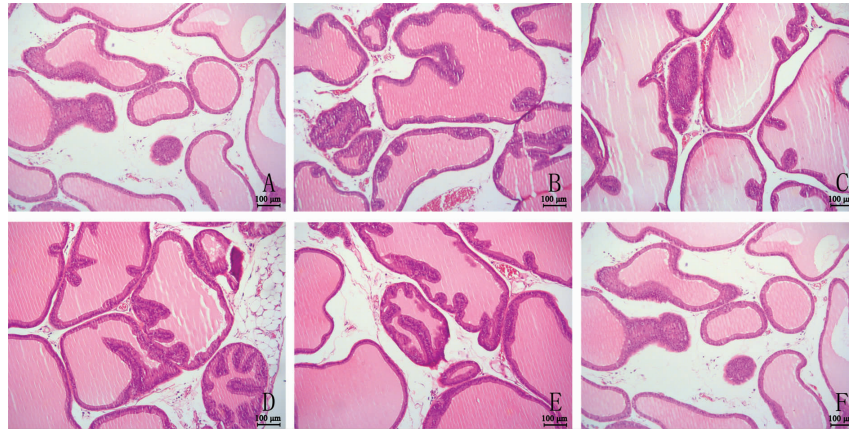


图1 各组大鼠前列腺组织病理形态学(HE,×100)

注:A.空白对照组,B.模型对照组,C.癉闭舒组,D.前癉通低剂量组,E.前癉通中剂量组,F.前癉通高剂量组。

表2 各组大鼠前列腺组织中 TFF2、Wnt4、Wnt6 蛋白表达水平( $\bar{x}\pm s, n=12$ )

组别	TFF2	Wnt4	Wnt6
空白对照组	0.613 6±0.071 9	0.576 5±0.056 2	0.770 8±0.075 9
模型对照组	1.180 9±0.112 3 <sup>△△</sup>	1.167 5±0.056 4 <sup>△△</sup>	1.219 8±0.107 2 <sup>△△</sup>
癉闭舒组	0.725 3±0.034 2 <sup>**</sup>	0.650 8±0.029 2 <sup>**</sup>	0.901 7±0.082 5 <sup>**</sup>
前癉通低剂量组	0.795 1±0.124 9 <sup>**</sup>	0.675 9±0.047 2 <sup>**</sup>	0.991 5±0.045 9 <sup>*</sup>
前癉通中剂量组	0.728 4±0.096 6 <sup>**</sup>	0.509 2±0.064 5 <sup>**▲▲##</sup>	0.735 2±0.055 9 <sup>**▲▲##</sup>
前癉通高剂量组	0.425 2±0.075 9 <sup>**▲▲##●●</sup>	0.312 1±0.030 2 <sup>**▲▲##●●</sup>	0.728 4±0.050 6 <sup>**▲▲##</sup>

注:与空白对照组比较,<sup>△△</sup> $P<0.01$ ;与模型对照组比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ,<sup>\*\*</sup> $P<0.01$ ;与癉闭舒组比较,<sup>▲▲</sup> $P<0.01$ ;与前癉通低剂量组比较,<sup>#</sup> $P<0.01$ ;与前癉通中剂量组比较,<sup>●●</sup> $P<0.01$ 。

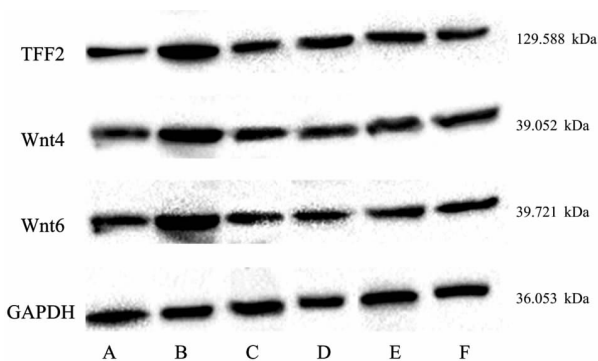


图2 各组大鼠前列腺组织中 TFF2、Wnt4、Wnt6 蛋白表达情况

注:A.空白对照组,B.模型对照组,C.癉闭舒组,D.前癉通低剂量组,E.前癉通中剂量组,F.前癉通高剂量组。

### 3 讨论

目前,PH发生的具体机制尚不明确,其可能与

年龄、性激素、间质-上皮细胞相互作用、生长因子相关<sup>[12]</sup>。研究表明,PH的发生是由于前列腺上皮和间质细胞的增殖和凋亡的平衡性破坏引起,尤其与细胞的凋亡减少有关<sup>[13-14]</sup>。以调控细胞增殖与凋亡为干预靶点可为防治PH提供新的可行途径<sup>[15]</sup>。TFF/Wnt信号通路是一条在生物进化中极为保守的通路,参与细胞增殖、分化、凋亡、肿瘤的发生、组织器官的形成、发育等诸多生命过程,其作为经典的影响细胞增殖和纤维化的通路,其在增生性疾病中的作用机制已成为近年来研究的热点<sup>[7-8]</sup>。研究证实,TFF/Wnt信号通路参与了雄激素对前列腺上皮细胞的有丝分裂的影响<sup>[16-17]</sup>。目前,在脊椎动物中共发现了Wnt1、Wnt3、Wnt4、Wnt5a、Wnt6、Wnt11等19种Wnt基因,其中Wnt4对泌尿生殖系统的发育至关重要<sup>[18]</sup>。研究发现,TFF2对支气管上皮细胞增殖、迁

移、分化具有协同作用,同时对肺和胃损伤后上皮细胞增殖也有影响,并且发现 TFF2 可以影响 Wnt 信号通路,特别是 Wnt4 和 Wnt6 蛋白, TFF/Wnt 信号通路与 PH 的发病密切相关,可能是引发前列腺细胞增生的关键通路<sup>[9]</sup>。因此,深入探讨 TFF/Wnt 通路对 PH 发生的影响及其作用机制,可为 PH 的治疗提供新的靶点。

湖南中医药大学第一附属医院国家级名老中医贺菊乔教授从事中医男性病的临床、教学、科研工作近 50 年,于 2003 年在国内首次提出 PH 当属“癥瘕病”的范畴<sup>[19]</sup>。特拟前癥通汤进行治疗,全方由黄芪、三七、丹参、炒王不留行、蒲黄、大血藤、党参、益母草等药物组成,目前,该方已制成院内制剂前癥通胶囊,并在临床使用<sup>[10,20]</sup>,其疗效佳,见效快。贺教授认为 PH 的病机关键在于气虚血瘀癥积<sup>[21-22]</sup>,治宜益气利水、活血消癥,患者因年事渐高,肝肾渐亏,肺脾之气不足,气血生化乏源,导致气虚体弱、中气不足,气虚则气行无力,气机阻滞,气滞则血随气阻,气停则水道不利,气虚则生积,血瘀则癥生。前癥通胶囊中重用黄芪为君药,益气健脾、保护气血,使祛瘀消癥而不伤正;党参、蒲黄为臣,益气、活血、利水三法兼备;益母草、大血藤清热利尿、活血通络,三七、丹参活血化瘀、消癥散结,炒王不留行利尿通淋、活血通经,上 5 味共为佐药,以辅助君臣药益气利水、活血消癥。诸药相合,相辅相成,既能缓解 PH 的主要症状,又能缩小前列腺体积,将益气活血消癥的思想贯彻全方。

本实验结果表明,前癥通胶囊与对照药物癥闭舒胶囊均能够不同程度地降低 PH 模型大鼠的前列腺湿质量、减少前列腺体积与前列腺指数,其中前癥通高剂量组的疗效优于癥闭舒组,且前癥通各剂量组在降低前列腺湿质量、减少前列腺体积与指数方面呈现出一定的正相关性量效关系。通过 Western blot 法检测各组大鼠前列腺组织中 TFF2、Wnt4、Wnt6 蛋白的表达情况,模型对照组前列腺湿质量及体积、前列腺指数均显著升高( $P<0.05$ ),而前癥通胶囊和癥闭舒胶囊的治疗可以逆转这一趋势,各治疗组的 TFF2、Wnt4、Wnt6 蛋白表达水平都有不同程度的降低( $P<0.05$ , $P<0.01$ ),其中,前癥通中、高剂量组的疗效强于癥闭舒组( $P<0.01$ ),且前癥通各剂量组降低 TFF2、Wnt4 蛋白表达水平的作用随着剂量的增加而增强( $P<0.01$ )。本研究证实前癥通胶囊可以降低前列腺湿质量、缩小前列腺体积与前列腺指数,减少前列腺的腺上皮面积和间质面积,改善前列腺组织的病理形态学,从而发挥治疗 PH 的作用。综上所述,前癥通胶囊对于改善 PH 的机制可能与干预 TFF/Wnt 信号通路,下调 TFF2、Wnt4、Wnt6 蛋白的表达密切相关。

## 参考文献

- [1] 孙自学,宋春生,邢俊平,等.良性前列腺增生中西医结合诊疗指南:试行版[J].中华男科学杂志,2017,23(3):280-285.
- [2] 郑人文,蒋静,宁艳哲,等.中医对良性前列腺增生的认识及治疗现状[J].世界中医药,2017,12(8):1974-1978.
- [3] 袁轶峰,傅显文,朱文雄,等.益气活血消癥方对良性前列腺增生大鼠细胞凋亡的影响[J].中国中医药信息杂志,2018,25(9):52-55.
- [4] 朱文雄,袁轶峰,彭靖,等.益气活血消癥法对良性前列腺增生患者前列腺组织细胞凋亡的干预研究[J].北京中医药大学学报,2019,42(11):904-909.
- [5] MADERSBACHER S, MARSZALEK M, LACKNER J, et al. The long-term outcome of medical therapy for PH[J]. European Urology, 2007, 51(6): 1522-1533.
- [6] PERLMAN O, WEITZ I S, AZHARI H. Target visualisation and microwave hyperthermia monitoring using nanoparticle-enhanced transmission ultrasound: NETUS[J]. International Journal of Hyperthermia, 2018, 34(6): 773-785.
- [7] LIU X Y, XU Y W, XIE C J, et al. Possible mechanism of benign prostatic hyperplasia induced by androgen-estrogen ratios in castrated rats[J]. Indian Journal of Pharmacology, 2010, 42(5): 312-317.
- [8] HARTMAN J, STRÖM A, GUSTAFSSON J Å. Current concepts and significance of estrogen receptor  $\beta$  in prostate cancer[J]. Steroids, 2012, 77(12): 1262-1266.
- [9] LI N P, LI D J, DU Y H, et al. Overexpressed PLGL2 transcriptionally activates Wnt6 and promotes cancer development in colorectal cancer[J]. Oncology Reports, 2019, 41(2): 875-884.
- [10] 袁轶峰,李毅,朱文雄,等.前癥通胶囊对良性前列腺增生模型大鼠前列腺组织病理形态学的影响[J].中医杂志,2018,59(19): 1685-1688.
- [11] 中华中医药学会中药实验药理专业委员会.前列腺增生动物模型制备规范:草案[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(19):15-19.
- [12] 那彦群,叶章群,孙颖浩,等.中国泌尿外科疾病诊断治疗指南:2019版[M].北京:人民卫生出版社,2019:245.
- [13] VIGNOZZI L, RASTRELLI G, CORONA G, et al. Benign prostatic hyperplasia: A new metabolic disease[J]. Journal of Endocrinological Investigation, 2014, 37(4): 313-322.
- [14] DONNELL R F. Benign prostate hyperplasia: A review of the year's progress from bench to clinic[J]. Current Opinion in Urology, 2011, 21(1): 22-26.
- [15] 杨赛,凌智,刘慧,等.前癥通含药血浆对前列腺间质细胞增殖和凋亡的影响[J].湖南中医药大学学报,2013,33(11):71-74.
- [16] LOGAN C Y, NUSSE R. The Wnt signaling pathway in development and disease[J]. Annual Review of Cell and Developmental Biology, 2004, 20: 781-810.
- [17] ZHAN T, RINDTORFF N, BOUTROS M. Wnt signaling in cancer[J]. Oncogene, 2017, 36(11): 1461-1473.
- [18] 丁界先,张津,陈永刚,等.Wnt 信号通路与肿瘤发生的研究进展[J].实用肿瘤学杂志,2019,33(1):73-77.
- [19] 席建元,张熙.贺菊乔教授诊治前列腺病学术经验介绍[J].湖南中医学院学报,2004,24(1):28-29,31.
- [20] YUAN Y F, YANG J, ZHU W X, et al. Qianlongtong inhibits proliferation and induces apoptosis of hyperplastic prostate cells[J]. American Journal of Men's Health, 2018, 12(5): 1548-1553.
- [21] 袁轶峰,罗君,朱文雄,等.贺菊乔从“癥积”理论论治良性前列腺增生经验[J].中医药导报,2020,26(10):191-193.
- [22] 袁轶峰,郭志斌,朱文雄,等.精室辨证在中医男性科中的应用探讨[J].新中医,2019,51(6):323-325.