·实验研究·

前列消汤干预 Caspase－9/Caspase－3 信号途径调控 EAP 小鼠 PrF 细胞增殖与凋亡研究*

朱闽[1]，张燕华[1,2]，叶斌[1,2]，买鹏宇[1]

1. 广西中医药大学附属瑞康医院，广西 南宁 530011；2. 广西中医药大学，广西 南宁 530001

摘要：目的：基于 Caspase－9/Caspase－3 信号途径探讨前列消汤调控自身免疫性前列腺炎（experimental autoimmune prostatitis，EAP）小鼠前列腺成纤维细胞（prostate fibroblast，PrF）增殖与凋亡的作用机制。方法：采用生物制剂免疫诱导结合中医病因造模法制备 EAP 湿热证小鼠模型，取其前列腺提取 PrF 细胞。以 5 μg·L^{-1} 转化生长因子－β1（transforming growth factor－β1，TGF－β1）刺激 PrF 细胞 24 h，诱导 PrF 细胞增殖模型。C57BL/6 雄性小鼠灌胃前列消汤 7 d，每日 1 次，制备含药血清。将 PrF 细胞分为空白组（Blank 组，只含培养基）、对照组（Control 组，含正常血清）、模型组（Model 组，5 μg·L^{-1} TGF－β1）、前列消汤高剂量组（QLX－H 组，5 μg·L^{-1} TGF－β1＋20% 含药血清）、前列消汤中剂量组（QLX－M 组，5 μg·L^{-1} TGF－β1＋10% 含药血清）及前列消汤低剂量组（QLX－L 组，5 μg·L^{-1} TGF－β1＋5% 含药血清）。采用 CCK－8 法检测细胞增殖率，Western blot 和 RT－PCR 法检测细胞 Caspase－9、Caspase－3、p－Caspase－3 蛋白与基因表达水平，流式细胞术检测细胞凋亡率。结果：与 Control 组比较，Model 组 PrF 细胞增殖率升高、凋亡率降低（$P<0.01$）；与 Model 组比较，QLX－L 组、QLX－M 组及 QLX－H 组 PrF 细胞增殖率降低、凋亡率升高（$P<0.01$）。与 Control 组比较，Model 组 PrF 细胞 Caspase－9、Caspase－3、p－Caspase－3 蛋白表达水平降低（$P<0.01$）；与 Model 组比较，QLX－L 组、QLX－M 组及 QLX－H 组 PrF 细胞 Caspase－9、Caspase－3、p－Caspase－3 蛋白表达水平升高（$P<0.01$）。与 Control 组比较，Model 组 PrF 细胞 *Caspase－9* mRNA、*Caspase－3* mRNA 水平降低（$P<0.05$）；与 Model 组比较，QLX－L 组、QLX－M 组及 QLX－H 组 PrF 细胞 *Caspase－9* mRNA、*Caspase－3* mRNA 水平升高（$P<0.01$）。结论：前列消汤可抑制 PrF 细胞过度增殖，其机制可能与启动 Caspase－9/Caspase－3 信号途径，促进细胞凋亡有关。

关键词：前列消汤；Caspase－9/Caspase－3 信号途径；EAP 小鼠；PrF 细胞；细胞增殖；细胞凋亡
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.11.380
中图分类号：R285.5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2025)11－2419－07

Mechanism Study on Qianliexiaotang Intervention in Regulating Proliferation and Apoptosis of PrF Cells in EAP Mice via Caspase－9/Caspase－3 Signaling Pathway

ZHU Min[1]，ZHANG Yanhua[1,2]，YE Bin[1,2]，MAI Pengyu[1]

1. Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine，Nanning Guangxi China 530011；2. Guangxi University of Chinese Medicine，Nanning Guangxi China 530001

Abstract：Objective：Based on the Caspase－9/Caspase－3 signaling pathway，this study aims to explore the mechanism by which Qianliexiao Decoction regulates the proliferation and apoptosis of prostate fibroblast（PrF）cells in mice with experimental autoimmune pros-

* **基金项目**：国家自然科学基金项目（81660796）；广西自然科学基金项目（2023GXNSDA026014）；广西自然科学基金青年科学基金项目（2021GXNSFBA196078）；广西高校中青年教师科研基础能力提升项目（2021KY0292）；广西中医药大学自然科学研究青年基金项目（2020QN014）；广西研究生教育创新计划项目（YCSZ2022020）

tatitis (EAP). Methods: EAP mice with Damp - Heat syndrome were prepared using a combination of immunization with biological agents and traditional Chinese medicine etiological modeling, from which PrF cells were extracted from the prostate. PrF cells were stimulated with 5 μg · L^{-1} transforming growth factor - β1 (TGF - β1) for 24 hours to induce the proliferation model. Male C57BL/6 mice were orally administered Qianliexiao Decoction for 7 days, once daily, to prepare drug - containing serum. PrF cells were divided into six groups: Blank group (only culture medium), Control group (normal serum), Model group (5 μg · L^{-1} TGF - β1), Qianliexiao Decoction high - dose group (QLX - H, 5 μg · L^{-1} TGF - β1 + 20% drug - containing serum), Qianliexiao Decoction medium - dose group (QLX - M, 5 μg · L^{-1} TGF - β1 + 10% drug - containing serum), and Qianliexiao Decoction low - dose group (QLX - L, 5 μg · L^{-1} TGF - β1 + 5% drug - containing serum). Cell proliferation was assessed using the CCK - 8 assay, protein and gene expression levels of Caspase - 9, Caspase - 3, and p - Caspase - 3 were detected by Western blot and RT - PCR, and apoptosis rate was measured by flow cytometry. Results: Compared with the Control group, the Model group showed an increased proliferation rate and decreased apoptosis rate of PrF cells ($P < 0.01$); compared with the Model group, the QLX - L, QLX - M, and QLX - H groups showed a decreased proliferation rate and increased apoptosis rate of PrF cells ($P < 0.01$). Compared with the Control group, the Model group had lower protein expression levels of Caspase - 9, Caspase - 3, and p - Caspase - 3 in PrF cells ($P < 0.01$); compared with the Model group, the QLX - L, QLX - M, and QLX - H groups showed increased protein expression levels of Caspase - 9, Caspase - 3, and p - Caspase - 3 in PrF cells ($P < 0.01$). Compared with the Control group, the Model group showed lower mRNA levels of Caspase - 9 and Caspase - 3 in PrF cells ($P < 0.05$); compared with the Model group, the QLX - L, QLX - M, and QLX - H groups showed higher mRNA levels of Caspase - 9 and Caspase - 3 in PrF cells ($P < 0.01$). Conclusion: Qianliexiao Decoction can inhibit excessive proliferation of PrF cells, and its mechanism may be related to the activation of the Caspase - 9/Caspase - 3 signaling pathway, promoting cell apoptosis.

Key words: Qianliexiao Decoction; Caspase - 9/Caspase - 3 signaling pathway; EAP mouse; PrF cell; cell proliferation; cell apoptosis

慢性前列腺炎(chronic prostatitis, CP)是一种好发于中青年男性的泌尿生殖系统炎症性疾病,国内发病率为 6.0% ~ 32.9%。该病临床以反复发作、迁延难愈为特点,其中慢性非细菌性前列腺炎(chronic nonbacterial prostatitis, CNP)占 CP 总数的 90%以上[1]。前列腺纤维化是 CP 损伤修复失控的一种病理状态,腺体上皮细胞损伤、坏死所释放的多种细胞因子及促纤维化因子可促进成纤维细胞增殖与分化,导致细胞外基质异常沉积和胶原合成增加,进而刺激腺体瘢痕组织过度增生,影响药物渗透,是 CP 复发率高的重要原因[2-4]。研究表明,前列腺成纤维细胞(prostate fibroblast, PrF)异常增殖与分化是前列腺纤维化发生发展的中心环节,而成纤维细胞凋亡可有效逆转纤维化进程[5-6]。细胞凋亡是一种由 Caspase 家族介导的自主性细胞死亡形式,其中 Caspase - 9/Caspase - 3 线粒体凋亡途径是细胞凋亡的主要信号传导途径之一。通过促进细胞线粒体凋亡进而改善线粒体功能障碍是降低纤维化程度的有效途径[7-8]。研究证实,免疫佐剂诱导的自身免疫性前列腺炎(experimental autoimmune prostatitis, EAP)小鼠模型在病理学和免疫学特征方面与人类 CP 具有较高相似性[9-10]。前期研究表明,前列消汤可明显促进 PrF 细胞凋亡,并改善 CP 纤维化病变,但其具体作用机制尚未阐明[3]。因此,本研究以 EAP 湿热证模型小鼠原代培养的 PrF 细胞为研究对象,基于 Caspase - 9/Caspase - 3 信号途径探讨前列消汤干预 EAP 小鼠 PrF 细胞增殖与凋亡的作用机制。

1　材料

1.1　动物　7 ~ 8 周龄清洁级雄性 C57BL/6 小鼠,体质量 16 ~ 21 g;2 ~ 3 月龄清洁级雄性 Wistar 大鼠,体质量 240 ~ 300 g,均由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供,许可证号:SCXK(湘)2019 - 0013,动物合格证号分别为:430727231101483228、430726230100026024。本研究已通过广西中医药大学伦理委员会审核批准,批号:DW20211122 - 212。

1.2　药物与试剂　前列消汤:黄柏 10 g,苍术 10 g,金钱草 15 g,丹参 15 g,神曲 10 g,厚朴 10 g,细辛 3 g,甘草 6 g,由广西中医药大学附属瑞康医院药研中心提供。胎牛血清(浙江天杭生物科技股份有限公司,货号:11011 - 8611);DMEM 培养基(Gibco 公司,货号:C11995500);胰蛋白酶、高效 RIPA 组织/细胞裂解液(北京索莱宝科技有限公司,货号:T1300、R0010);Annexin V - APC/7 - AAD 凋亡检测试剂盒(杭州联科生物技术股份有限公司,货号:AP105);Caspase - 3 抗体、p - Caspase - 3 抗体、Caspase - 9 抗体(Abclonal 公司,货号:A2156、TA8364S、A2363);山羊抗兔二抗、兔抗小鼠二抗(Abcam 公司,货号:ab6721、ab6728)。

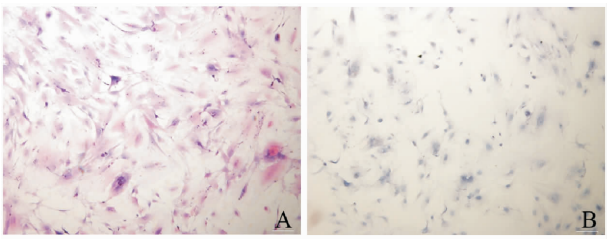
1.3　仪器　组织匀浆机(IKA 公司);多功能酶标仪(美国 MD 公司);水平摇床(海门市其林贝尔仪器制造有限公司);台式恒温振荡器(上海智城分析仪器制造有限公司);电泳仪(Bio－Rad 公司);凝胶成像系统(上海天能科技有限公司);超微量核酸检测仪(杭州遂真生物技术有限公司);流式细胞仪(BECKMAN COULTER 公司)。

2　方法

2.1　前列腺蛋白提纯液制备　取 Wistar 大鼠进行麻醉,无菌条件下充分暴露腹腔,剥取前列腺,加入生理盐水(含 0.5% Triton X－100)于冰水浴进行匀浆,10 000 r·min^{-1}离心 10 min,取上清液。使用预冷的生理盐水稀释上清液至质量浓度为 2 g·L^{-1},即得前列腺蛋白提纯液,－80 ℃冰箱保存备用[11]。

2.2　EAP 湿热证小鼠模型制备　雄性 C57BL/6 小鼠适应性喂养 7 d 后,采用“生物制剂免疫诱导结合中医病因造模法”建立 EAP 湿热证小鼠模型。具体方法为:将稀释后的前列腺蛋白提纯液与弗氏佐剂混合制成混悬液,给予小鼠多点皮下、腹腔注射,每只 1 mL,间隔 30 d 重复注射 1 次;同时,每日以高脂饲料结合米酒、蜂蜜饮料(单双日)喂养,并定时放入温控动物房[11]。

2.3　PrF 细胞分离与鉴定　将 EAP 湿热证小鼠脱颈处死,无菌条件下取出前列腺,将其剪碎成 1 mm^3 的组织块,并均匀平铺于培养瓶底部,放入 37 ℃、5% CO_2 细胞培养箱,根据瓶内情况换液。当组织块边缘有 PrF 细胞及其他细胞爬出,约占培养瓶底 80%时,采用差速贴壁法获取纯化 PrF 细胞。HE 染色显示,细胞呈长梭形,细胞核呈淡蓝色,细胞质呈粉红色,胞质饱满且有 2 个以上触角。免疫组化染色显示,Vimentin 在细胞质中呈强阳性表达,胞浆被染成棕黄色,见图 1。



注:A:HE 染色图;B:Vimentin 免疫组化染色图。

图 1　PrF 细胞鉴定

2.4　转化生长因子－β1(transforming growth factor－β1,TGF－β1)诱导 PrF 细胞增殖模型　将 PrF 细胞接种至 96 孔板,分为对照孔(不含 TGF－β1 的培养基)、TGF－β1 刺激孔(含 5 μg·L^{-1} TGF－β1 的培养基)及空白孔(不含 PrF 细胞的培养基),培养 24 h,采用 CCK－8 法检测细胞增殖率,酶标仪检测各孔在 450 nm 波长处的光密度值(A)。结果显示,与空白孔比较,TGF－β1 刺激孔的细胞增殖率升高($P<0.01$),说明 PrF 细胞增殖模型建立成功。

细胞增殖率 =[($A_{刺激孔}$ － $A_{空白孔}$)/($A_{对照孔}$ － $A_{空白孔}$)]×100%

2.5　前列消汤含药血清制备及细胞毒性检测　雄性 C57BL/6 小鼠适应性喂养 7 d 后,灌胃前列消汤(18.6 g·kg^{-1}),连续 7 d,每日 1 次。末次灌胃 1 h 后,小鼠摘眼球取血,离心分离血清,灭活后置于－80 ℃冰箱保存[12]。

将 PrF 细胞接种至 96 孔板,待细胞贴壁后加入不同浓度前列消汤含药血清(100%、80%、60%、40%、20%、10%、5%),继续培养 24 h,计算细胞存活率。结果显示,前列消汤含药血清可抑制 PrF 细胞增殖,且呈现一定的量效关系。其中,20%、10%、5%前列消汤含药血清干预 PrF 细胞的存活率>96%,故后续实验选择这 3 个浓度作为前列消汤含药血清的高、中、低剂量。

2.6　细胞分组及干预　将 PrF 细胞分为空白组(Blank 组,只含培养基)、对照组(Control 组,含正常血清)、模型组(Model 组,5 μg·L^{-1} TGF－β1)、前列消汤高剂量组(QLX－H 组,5 μg·L^{-1} TGF－β1＋20%含药血清)、前列消汤中剂量组(QLX－M 组,5 μg·L^{-1} TGF－β1＋10%含药血清)及前列消汤低剂量组(QLX－L 组,5 μg·L^{-1} TGF－β1＋5%含药血清),培养 24 h,采用 CCK－8 法检测细胞增殖率。

2.7　Western blot 法检测细胞 Caspase－9、Caspase－3、p－Caspase－3 蛋白表达水平　各组细胞加入裂解液提取总蛋白,采用 BCA 法检测蛋白浓度,制作凝胶进行电泳,转膜、封闭处理 1 h。加入 Caspase－9、Caspase－3 及 p－Caspase－3 抗体孵育过夜,加入二抗室温孵育 1 h。在暗室加入 ECL 发光液,蛋白条带进行显影、曝光,采用 Image J 软件分析灰度值。

2.8　RT－PCR 法检测细胞 *Caspase－9* mRNA、*Caspase－3* mRNA 表达水平　采用 TriQuick Reagent 总 RNA 提取试剂盒提取细胞总 RNA,超微量紫

外分光光度计测定 260 nm/280 nm 的光密度值，计算 RNA 的浓度和纯度。逆转录合成 cDNA，以此为模板进行扩增，根据试剂盒说明书进行实验操作。qPCR 反应条件为：95 ℃，60 s 预处理；变性：95 ℃，5 s；退火：60 ℃，30 s；延伸：72 ℃，30 s，循环 40 次。以 *ACTB* 为内参基因，采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算细胞 *Caspase－9* mRNA、*Caspase－3* mRNA 表达水平。引物序列见表 1。

表 1　引物序列

基因名称	引物序列(5′－3′)	长度/bp
ACTB	F：GCCTCACTGTCCACCTTCCA	97
	R：CATCGTACTCCTGCTTGCTGAT	
Caspase－3	F：GGGACTGATGAGGAGATGGC	127
	R：GGGACTGGATGAACCACGAC	
Caspase－9	F：CCGTGGACATTGGTTCTG	125
	R：CACATTGTTGATGATGAGGC	

2.9　流式细胞术检测细胞凋亡率　采用 Annexin V－APC/7－AAD 凋亡试剂盒检测各组 PrF 细胞凋亡情况。收集各组细胞，离心后重悬于工作液中，加入 5 μL Annexin V－APC 和 10 μL 7－AAD，混匀后室温避光孵育 5 min，使用流式细胞仪上机检测。

2.10　统计学方法　采用 SPSS 统计软件分析数据，GraphPad Prism 8.0.1 软件绘图，计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。若数据服从正态分布，多组间比较采用单因素方差分析；若数据不服从正态分布，采用非参数秩和检验。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3　结果

3.1　前列消汤对 PrF 细胞增殖率的影响　与 Control 组比较，Model 组 PrF 细胞增殖率升高($P<0.01$)；与 Model 组比较，QLX－L 组、QLX－M 组及 QLX－H 组 PrF 细胞增殖率降低($P<0.01$)；与 QLX－L 组比较，QLX－M 组、QLX－H 组 PrF 细胞增殖率降低($P<0.01$)；与 QLX－M 组比较，QLX－H 组 PrF 细胞增殖率降低($P<0.01$)，见表 2。

表 2　各组 PrF 细胞增殖率比较　($\bar{x}\pm s$)

组别	细胞增殖率/%
Control 组	89.23±0.06**
Model 组	91.82±0.27
QLX－L 组	80.74±0.57**
QLX－M 组	68.07±0.59**△△
QLX－H 组	52.32±0.26**△△∧∧

注：与 Model 组比较，**$P<0.01$；与 QLX－L 组比较，△△$P<0.01$；与 QLX－M 组比较，∧∧$P<0.01$。

3.2　前列消汤对 PrF 细胞 Caspase－9、Caspase－3、p－Caspase－3 蛋白表达水平的影响　与 Control 组比较，Model 组 PrF 细胞 Caspase－9、Caspase－3、p－Caspase－3 蛋白表达水平降低($P<0.01$)；与 Model 组比较，QLX－L 组、QLX－M 组及 QLX－H 组 PrF 细胞 Caspase－9、Caspase－3、p－Caspase－3 蛋白表达水平升高($P<0.01$)，见图 2、表 3。

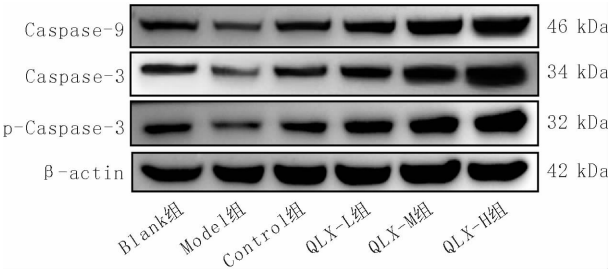


图 2　各组细胞 Caspase－9、Caspase－3、p－Caspase－3 蛋白条带图

表 3　各组细胞 Caspase－9、Caspase－3、p－Caspase－3 蛋白表达水平比较　($\bar{x}\pm s$)

组别	Caspase－9	Caspase－3	p－Caspase－3
Blank 组	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00
Control 组	1.07±0.13**	0.97±0.16**	1.15±0.13**
Model 组	0.28±0.04##	0.30±0.03##	0.47±0.04##
QLX－L 组	1.52±0.15**	1.90±0.17**	1.97±0.22**
QLX－M 组	1.92±0.19**	2.85±0.28**	2.94±0.32**
QLX－H 组	2.95±0.30**	2.98±0.28**	3.77±0.31**

注：与 Blank 组比较，##$P<0.01$；与 Model 组比较，**$P<0.01$。

3.3　前列消汤对 PrF 细胞 *Caspase－9* mRNA、*Caspase－3* mRNA 表达水平的影响　与 Control 组比较，Model 组 PrF 细胞 *Caspase－9* mRNA、*Caspase－3* mRNA 水平降低($P<0.05$)；与 Model 组比较，QLX－L 组、QLX－M 组及 QLX－H 组 PrF 细胞 *Caspase－9* mRNA、*Caspase－3* mRNA 水平升高($P<0.01$)，见表 4。

表 4　各组细胞 *Caspase－9* mRNA、*Caspase－3* mRNA 表达水平比较　($\bar{x}\pm s$)

组别	*Caspase－9* mRNA	*Caspase－3* mRNA
Blank 组	1.01±0.15	1.01±0.17
Control 组	1.06±0.17*	1.01±0.19*
Model 组	0.51±0.08#	0.31±0.05#
QLX－L 组	1.52±0.21**	1.52±0.20**
QLX－M 组	2.09±0.33**	2.33±0.34**
QLX－H 组	2.14±0.32**	2.54±0.50**

注：与 Blank 组比较，#$P<0.05$；与 Model 组比较，**$P<0.01$，*$P<0.05$。

3.4　前列消汤对 PrF 细胞凋亡率的影响　与 Control 组比较，Model 组 PrF 细胞凋亡率降低（$P < 0.01$）；与 Model 组比较，QLX－L 组、QLX－M 组及 QLX－H 组 PrF 细胞凋亡率升高（$P < 0.01$），见表 5、图 3。

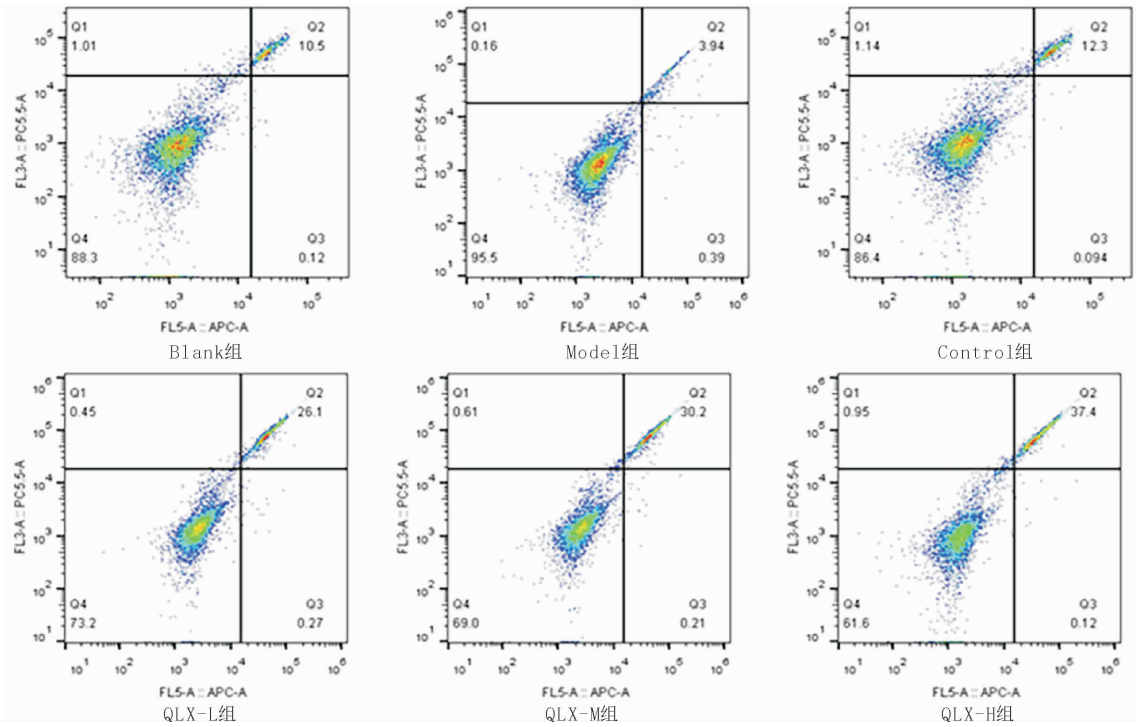


图 3　各组 PrF 细胞凋亡流式图

表 5　各组 PrF 细胞凋亡率比较　（$\bar{x} \pm s$）

组别	细胞凋亡率/%
Blank 组	11.04 ± 3.19
Control 组	12.21 ± 2.39**
Model 组	4.33 ± 1.16#
QLX－L 组	25.73 ± 2.10**
QLX－M 组	31.39 ± 4.65**
QLX－H 组	37.85 ± 2.54**

注：与 Blank 组比较，#$P < 0.05$；与 Model 组比较，**$P < 0.01$。

4　讨论

CP 是泌尿男科的常见疾病，近年来发病呈现年轻化趋势。该病临床以高复发性与低治愈率为特征，前列腺腺体实质纤维化是重要的病理因素[1,3]。前列腺纤维化的发生主要归因于腺体的反复损伤与再生过程中上皮细胞的异常修复。在此过程中，损伤及坏死的上皮细胞刺激巨噬细胞活化，进而促进 TGF－β1、TNF－α 及 IL－1β 等多种细胞因子释放。其中，TGF－β1 上调不仅促进 PrF 细胞过度增殖，还促进其向肌成纤维细胞分化，导致细胞外基质异常沉积和胶原合成增加。随着高度胶原化的瘢痕组织逐渐取代正常组织，腺体出现微循环障碍，药物难以达到有效的血药浓度[2,4]。成纤维细胞的异常增殖和分化是组织器官纤维化进程中的关键环节。研究表明，抑制成纤维细胞的异常增殖可有效促进增生性瘢痕修复，明显改善组织炎症反应，并促进组织功能恢复[13－15]。本研究中，模型组与对照组细胞增殖明显，经前列消汤干预后 PrF 细胞的过度增殖受到抑制，且抑制效果呈现剂量依赖性。由此提示，前列消汤可明显抑制 PrF 细胞异常增殖引起的纤维化，进而促进药物渗透进入腺体，减轻炎症反应。

研究表明，细胞凋亡是及时清除体内受损细胞、维持组织稳态的有效途径，在 CP 纤维化进程中起到重要调控作用[16]。Caspase 家族蛋白酶是细胞凋亡过程中的关键蛋白酶，通常以无活性的酶原形式存在。在启动细胞凋亡程序时，Caspase 蛋白酶需通过家族成员间的相互激活或依靠自身活化，进而重新组装成活化的复合物。经典的细胞凋亡途径包括 3 种，根据起始激活的 Caspase 类型分为 Caspase－9 启动的线粒体凋亡途径、Caspase－8 启动的死亡受

体途径以及 Caspase－12 启动的内质网途径。其中，Caspase－9 启动的线粒体凋亡途径主要与细胞线粒体损伤引起的线粒体功能障碍相关[17]。研究证实，线粒体功能障碍通过促进多种成纤维细胞生长因子释放，继而促进组织器官纤维化的发生发展[18－20]。CP 大鼠前列腺出现显著的线粒体功能障碍和氧化应激损伤[21]，导致线粒体受损，膜通透性增加，促使大量线粒体内细胞色素 C 释放至细胞质，并诱导 Caspase－9 酶原活化；活化的 Caspase－9 又可激活下游的 Caspase－3，导致细胞内功能蛋白与结构蛋白降解，从而执行前列腺细胞凋亡程序[22]。因此，调控线粒体凋亡可能是恢复线粒体功能、减轻 CP 炎症及延缓纤维化发展的重要途径。本研究中，前列消汤干预后 PrF 细胞中 Caspase－9、Caspase－3 及 p－Caspase－3 蛋白表达水平均上调，且细胞凋亡率显著升高，提示前列消汤可促进 PrF 细胞发生线粒体凋亡，进而抑制纤维化发展。

CP 归属于中医学“精浊”“淋证”“白浊”等范畴，多为久病入络，败精瘀浊与湿热互结而成。《证治准绳·淋》记载：“淋病必由热甚生湿，湿生则水液浑，凝结而为淋。”程钟龄《医学心悟》提出本病治法为：“湿热者，导湿之中必兼理脾，盖土旺则能胜湿，以土坚凝，则水自澄清也。”前列消汤临床治疗 CP 效果良好，具有清热利湿、化瘀散结之功。其中，黄柏、苍术共为君药，发挥清热燥湿之效；厚朴燥湿健脾、调畅气机，金钱草清热解毒利尿，配以丹参活血化瘀，共为臣药；神曲健脾和中，搭配细辛辛温走窜为佐药，以防诸药苦燥寒凉损伤脾胃；甘草调和诸药为使。前期研究表明，前列消汤可有效促进 PrF 细胞凋亡，从而减轻前列腺纤维化程度[3]。本研究发现，前列消汤可能通过启动 Caspase－9/Caspase－3 信号途径，从而抑制 PrF 细胞异常分化。

综上所述，前列消汤可能通过启动 Caspase－9/Caspase－3 信号途径，促进细胞凋亡，从而抑制 PrF 细胞过度增殖。

参考文献：

[1]中华医学会男科学分会慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征诊疗指南编写组. 慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征诊疗指南[J]. 中华男科学杂志，2022，28(6)：544－559.

[2]POPOVICS P，JAIN A，SKALITZKY K O，et al. Osteopontin deficiency ameliorates prostatic fibrosis and inflammation [J]. Int J Mol Sci，2021，22(22)：12461.

[3]叶斌，买鹏宇，朱闽，等. 前列消汤干预 TGF－β1/Smad4、Smad 7 信号通路调控实验性自身免疫性前列腺炎小鼠前列腺成纤维细胞增殖与凋亡的研究[J]. 中华男科学杂志，2020，26(7)：631－638.

[4]VICARI E，ARANCIO A，CATANIA V E，et al. Resveratrol reduces inflammation－related prostate fibrosis [J]. Int J Med Sci，2020，17(13)：1864－1870.

[5]D′ARCY Q，SARNA－MCCARTHY M，BOWEN D，et al. Beta－sitosterol alters collagen distribution in prostate fibroblasts[J]. J Diet Suppl，2024，21(3)：313－326.

[6]HOROWITZ J C，THANNICKAL V J. Mechanisms for the resolution of organ fibrosis[J]. Physiology (Bethesda)，2019，34(1)：43－55.

[7]SAHOO G，SAMAL D，KHANDAYATARAY P，et al. A review on caspases：key regulators of biological activities and apoptosis[J]. Mol Neurobiol，2023，60(10)：5805－5837.

[8]SU Y，LU S，HOU C J，et al. Mitigation of liver fibrosis via hepatic stellate cells mitochondrial apoptosis induced by metformin[J]. Int Immunopharmacol，2022，108：108683.

[9]PEREZ－ALVARADO C，GOMEZ C，REYES M，et al. Anti－inflammatory effect of dialyzable leukocyte extract in autoimmune prostatitis：evaluation in animal model [J]. Biomed Res Int，2017，2017：1832853.

[10]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.

[11]买鹏宇，朱闽，彭杰，等. 基于 Th17/Treg 平衡探讨构建自身免疫性前列腺炎湿热证病证结合小鼠模型[J]. 中华中医药杂志，2022，37(1)：124－129.

[12]买鹏宇，徐楠，朱闽，等. 前列消汤对 EAP 湿热证模型前列腺内 NF－κB 表达的影响[J]. 中华中医药学刊，2020，38(8)：128－132.

[13]DENG X W，ZHAO F，ZHAO D，et al. Oxymatrine promotes hypertrophic scar repair through reduced human scar fibroblast viability，collagen and induced apoptosis via autophagy inhibition[J]. Int Wound J，2022，19(5)：1221－1231.

[14]FENG Q，XIA W K，WANG S L，et al. Etodolac improves collagen induced rheumatoid arthritis in rats by inhibiting

synovial inflammation, fibrosis and hyperplasia[J]. Mol Biomed, 2021, 2(1): 33.

[15] ZHAO X S, REN Y, REN H K, et al. The mechanism of myocardial fibrosis is ameliorated by myocardial infarction – associated transcript through the PI3K/Akt signaling pathway to relieve heart failure[J]. J Int Med Res, 2021, 49(7): 3000605211031433.

[16] 杨涛, 吴柏霖, 周辉, 等. 沙芭特在非细菌性前列腺炎症中的抗炎、抗纤维化及促进上皮细胞凋亡作用的研究[J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志, 2017, 9(4): 221 – 226.

[17] UNNISA A, GREIG N H, KAMAL M A. Inhibition of caspase 3 and caspase 9 mediated apoptosis: a multimodal therapeutic target in traumatic brain injury[J]. Curr Neuropharmacol, 2023, 21(4): 1001 – 1012.

[18] BUENO M, CALYECA J, ROJAS M, et al. Mitochondria dysfunction and metabolic reprogramming as drivers of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Redox Biol, 2020, 33: 101509.

[19] NEWTON K, WICKLIFFE K E, MALTZMAN A, et al. Activity of caspase – 8 determines plasticity between cell death pathways[J]. Nature, 2019, 575(7784): 679 – 682.

[20] SONG X, LI J, JIAO M Y, et al. Effect of endoplasmic reticulum stress – induced apoptosis in the role of periodontitis on vascular calcification in a rat model[J]. J Mol Histol, 2021, 52(5): 1097 – 1104.

[21] 董德刚, 宋梅, 易军, 等. 慢性非细菌性前列腺炎大鼠前列腺线粒体损伤及解毒活血汤干预作用研究[J]. 中华男科学杂志, 2021, 27(6): 483 – 488.

[22] LI X, FANG F, GAO Y, et al. Ros induced by KillerRed targeting mitochondria (mtKR) enhances apoptosis caused by radiation via cyt c/Caspase – 3 pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 4528616.

收稿日期: 2025 – 05 – 24

作者简介: 朱闽(1977 –), 男, 福建古田人, 主任医师, 博士研究生导师, 主要从事中医外科学临床与基础研究。

通信作者: 叶斌(1990 –), 男, 广西岑溪人, 主治医师, 主要从事中医外科学临床与基础研究。E – mail: 495416671@qq.com

编辑: 刘凯歌