

三橘荔核汤调控 TLR9/MyD88 信号通路治疗Ⅲ型前列腺炎的作用机制

周思怡¹, 朱文雄², 刘 涛², 李 博², 尉 毅², 袁轶峰^{1, 2*}

(1. 湖南中医药大学第一中医临床学院, 湖南 长沙 410208; 2. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007)

摘要: **目的** 观察三橘荔核汤调控 TLR9/MyD88 信号通路治疗Ⅲ型前列腺炎作用机制。**方法** 建立Ⅲ型前列腺炎模型大鼠, 将其随机分为空白组, 假手术组, 模型对照组, 对照药物组, 三橘荔核汤低、中、高剂量组, 给予以相应的药物干预, 连续 4 周。给药结束后处死动物获取前列腺组织, 分别进行 HE 染色观察病理变化, Elisa 法检测炎症因子指标, Western blot 检测 TLR9/MyD88 信号通路相关基因蛋白的表达水平, RT-PCR 法检测 TLR9/MyD88 信号通路相关基因表达水平。**结果** 三橘荔核汤可以有效改善Ⅲ型前列腺炎模型大鼠前列腺组织炎性细胞浸润, 可以降低模型大鼠前列腺组织相关促炎症因子 IL-6、IL-17 水平, 提高抗细胞因子 IL-10 水平, 药效与剂量呈正相关性。还可以下调 TLR9/MyD88 信号通路相关基因 TLR9、MyD88、IRAK1、IRAK4、TRAF6 蛋白与基因的表达, 且存在一定的量效关系, 使用三橘荔核汤高剂量时效果最佳。**结论** 由实验结果推测三橘荔核汤治疗Ⅲ型前列腺炎可能与其调控 TLR9/MyD88 信号通路有关。

关键词: Ⅲ型前列腺炎; TLR9/MyD88; 三橘荔核汤

中图分类号: R277.5; R285

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2025)04-0052-07

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2025.04.009

Mechanism of the Modulation of TLR9/MyD88 Signaling Pathway in the Treatment of Type III Prostatitis by Sanjulihe Prescription

ZHOU Siyi¹, ZHU Wenxiong², LIU Tao², LI Bo², WEI Yi², YUAN Yifeng^{1, 2}

(1. The First Clinical College of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China; 2. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China)

ABSTRACT: **Objective** To observe the mechanism of the regulation of TLR9/MyD88 signaling pathway by Sanjulihe Prescription in the treatment of type III prostatitis. **Methods** Establish the type III prostatitis model rats and then randomly divided them into blank group, sham-operated group, model-control group, control drug group, and low, medium, and high dose groups of Sanjulihe Prescription, and were given the appropriate drug interventions for 4 consecutive weeks. At the end of drug administration, the animals were executed to obtain prostate tissues, which were subjected to HE staining to observe pathological changes, Elisa method to detect serum inflammatory factor indexes, Western blot to detect the expression level of genes and proteins related to TLR9/MyD88 signaling pathway, and PCR method to detect the expression level of genes related to TLR9/MyD88 signaling pathway. **Results** Sanjulihe Prescription can effectively improve the pathological changes of prostate tissue in type III prostatitis model rats, and can improve inflammatory cell infiltration. Sanjulihe Prescription could reduce the levels of serum-related inflammatory factors IL-6, IL-17, and increase the level of regulatory cytokine IL-10 in model rats, and the efficacy of the drug showed a positive correlation with the dose. It can also down-regulate the expression of TLR9/MyD88 signaling pathway related genes TLR9, MyD88, IRAK1, IRAK4, TRAF6 proteins and genes, and there is a certain quantitative relationship between the efficacy of the drug and the dose, and the best effect is achieved when using a high dose of Sanjulihe Prescription. **Conclusion** From the experimental results, it was hypothesized that the treatment of type III prostatitis by Sanjulihe Prescription might be related to its modulation of TLR9/MyD88 signaling pathway.

KEY WORDS: type III prostatitis; TLR9/MyD88 signaling pathway; Sanjulihe Prescription

基金项目: 湖南省中医药科研计划重点指导课题(E2022009); 湖南省自然科学基金青年基金项目(2022JJ40335); 湖南省卫生健康委科研计划课题(B202304058417); 湖南省中医药科研计划课题(B2023096); 陈其华全国名老中医药专家传承工作室建设项目; 湖南省中医医疗质量控制中心(外科)

作者简介: 周思怡(1999-), 女, 在读硕士研究生, E-mail: 1460188271@qq.com

* **通信作者:** 袁轶峰(1980-), 男, 博士研究生, 主任医师, 教授, 研究方向: 中医药防治男性病, E-mail: yyf10172001@163.com

慢性前列腺炎(chronic prostatitis, CP)是泌尿男科的常见疾病,目前国内报道其发病率在 6.0%~32.9% 之间。其中慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征(chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome, CP/CPPS),即Ⅲ型前列腺炎,占有前列腺炎的 90% 以上,是临床最难治疗的类型,且发病逐渐年轻化^[1-2]。Ⅲ型前列腺炎病因复杂,临床表现以盆腔、外生殖器、会阴区域疼痛、不适及排尿异常为主,具有病程长,病情反复发作等特点,为患者带来身心痛苦^[3],目前的西药治疗包括 α -受体阻滞剂、非甾体类抗炎药等^[4]。单纯运用西药治疗效果具有局限性,且一定程度上受药物不良反应影响。

中医认为Ⅲ前列腺炎属于“精浊”“白淫”等范畴。Ⅲ型前列腺炎所致的慢性盆腔疼痛,气滞血瘀,不通则痛当属其关键病机。以辨证论治为核心的中医治疗具有独特优势。三橘荔核汤行气活血、疏肝理气、化瘀止痛,课题组早期临床研究证实其对于Ⅲ型前列腺炎具有良好疗效^[5]。Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)作为一种跨膜信号转导蛋白,是机体免疫反应的关键分子之一^[6],能够引起机体免疫应答,在各类感染和自身免疫性疾病中发挥作用^[7]。TLR9/MyD88 作为介导机体各类细胞损伤后炎症反应的一个重要信号转导通路,该通路的激活与很多炎性因子释放、形成级联反应都有直接和间接关系^[8]。本研究采用 SD 大鼠构建Ⅲ型前列腺炎模型,进一步应用三橘荔核汤进行药物治疗,研究三橘荔核汤调控 TLR9/MyD88 信号通路治疗Ⅲ型前列腺炎的作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 SPF 级 SD 雄性大鼠(购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司),规格:180 g~200 g。湖南省实验动物质量合格证号:NO.430727207245010526,伦理审批号:ZYFYE2022009。所有动物置于湖南中医药大学实验动物中心 SPF 级动物房每日定时喂养。

1.1.2 实验药物 三橘荔核汤由橘核 15 g,橘络 15 g,橘皮 10 g,延胡索 15 g,红藤 15 g,荔枝核 15 g,桃仁 10 g,干地龙 15 g,红花 10 g,柴胡 10 g,共计 10 味中药组成。中药由湖南省中医附一院中药房统一提供。对照药物组采用前列通瘀胶囊(珠海星光制药有限公司,0.4 g/片,国药准字 Z19990060,生产批号

20230816)。

1.1.3 主要试剂 IL-6、IL-17、IL-10 试剂盒,武汉博士德,批号分别为 20231102、20230916、20231009;兔抗 TLR9 多克隆抗体,武汉博士德,货号为 A00198-3;鼠抗 MyD88 多克隆抗体、鼠抗 IRAK1 多克隆抗体、鼠抗 IRAK4 多克隆抗体、鼠抗 TRAF6 多克隆抗体,美国 proteintech,货号分别为 23230-1-AP、10478-2-AP、18221-1-AP、14424-1-AP;HRP 标记的山羊抗鼠 IgG 二抗、HRP 标记的山羊抗兔 IgG 二抗,中国 Abiowell,货号分别为 AWS0001、AWS0002;蛋白上样缓冲液、SDS 溶液、PBST、RIPA 裂解液,中国 Abiowell,货号分别为 AWB0055、AWT0047、AWI0130、AWB0136;蛋白酶抑制剂,北京金泰宏达,货号为 583794;Trizol,美国 Thermo,货号为 15596026;mRNA 逆转录试剂盒、miRNA 逆转录试剂盒,北京康为,货号分别为 CW2569、CW2141;DM2000 Plus DNA Marker,北京康为,CW0632;UltraSYBR Mixture,北京康为,货号为 CW2601。

1.1.4 主要仪器 台式冷冻离心机,湖南湘仪, H1650R;酶标洗板机,深圳汇松,PW-812;酶标分析仪,深圳汇松,MB-530;摇床,其林贝尔,TS-92;恒温箱,北京六一,DYY-6C;包埋机,常州中威,BMJ-A;显微镜,Motic,BA210T;电泳仪,北京六一,DYY-6C;旋涡混合器,江苏其林贝尔,GL-88B;磁力搅拌器,上海雷磁,JB-13;生物样品均质仪,杭州奥盛,BioPrep-24;化学发光成像系统,中国勤翔,ChemiScope6100;荧光定量 RCP 仪,美国 Thermo,PIKOREAL96;水平琼脂糖电泳槽,北京六一,DYCP-31DN。

1.2 研究方法

1.2.1 动物模型建立及分组给药 实验大鼠适应性喂养 7 d 后,随机分为空白组、假手术组、模型组、前列通瘀组、三橘荔核汤低剂量组、三橘荔核汤中剂量组、三橘荔核汤高剂量组。空白组常规饲养,假手术组采用前列腺腹侧叶注射生理盐水假造模,其余 5 组采用纯化前列腺蛋白刺激法建立Ⅲ型前列腺炎模型大鼠^[9]。造模后随机选取空白组与模型组大鼠 5 只,观察前列腺组织病理学改变,确认是否造模成功,造模成功的标准为前列腺组织存在腺体扩张、腺上皮变性以及炎性细胞浸润^[10]。

从造模后第 3 天开始给药,共给药 4 周。前列通

瘀组大鼠给予其相应药物的等效剂量 0.54 g/(kg·d) 灌胃。三橘荔核汤大鼠的等效剂量为 10.8 g 生药/(kg·d),低、中、高剂量分别为给予等效剂量的 0.5 倍、1 倍、2 倍给药剂量灌胃。给药剂量参考《药理实验方法学》计算^[1]。空白组、假手术组、模型组每日予等量生理盐水灌胃。

1.2.2 样本收集 给药结束后,所有动物禁食不禁饮 24 h,称取大鼠体重。用 10%的水合氯醛溶液麻醉大鼠,分离并取出前列腺组织,生理盐水冲洗并滤纸吸干水分,置于-80℃冰箱保存,用于后续检测。

1.2.3 HE 染色 取大鼠前列腺组织,4%多聚甲醛固定。烤片后二甲苯脱蜡,依次于 100%、95%、85%、75%乙醇溶液中脱水。实验苏木素染色并蒸馏水冲洗,PBS 返蓝,伊红染色后再次蒸馏水冲洗。待烤干后置于二甲苯透明,中性树胶封片并显微镜观察。

1.2.4 ELISA 法检测 将各组前列腺组织剪碎,加入 1 300 μL PBS,4℃ 离心机以 5 000 r/min 离心 5 min。取适量上清液立即实验,操作按照 ELISA 试剂盒说明书严格执行,检测 IL-6、IL-10、IL-17 水平。

1.2.5 Western-blot 分析 取各组大鼠前列腺组织

0.025 g,加入 RIPA 于冰上裂解,12 000 r/min 离心 15 min 后取上清液,配制分离胶和浓缩胶,再依次经过电泳、转膜、封闭、一抗孵育及二抗孵育等步骤,最后进行 ECL 显色曝光测定 TLR9、MyD88、IRAK1、IRAK4、TRAF6 蛋白的表达水平。

1.2.6 RT-PCR 分析 前列腺组织经药物处理后,提取细胞总 RNA,检测 RNA 纯度,通过逆转录反应制备 cDNA。利用引物合成软件 Primer 5. 0 设计引物,引物序列见表 1。反应条件:95 ℃、10 min 预变性,变性 95 ℃、15 s,60 ℃、30 s 退火,进行 40 个循环。用琼脂糖凝胶电泳,核酸染料染色,进行图像扫描和分析。相对 mRNA 表达水平=目的基因条带/actin 基因条带。

1.2.7 统计学方法 所有数据采取 SPSS 24.0 软件进行统计学分析,结果均采用平均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。计量资料满足独立性、正态性及方差齐性时,选用单因素方差分析(one-way ANOVA),多重比较采用 LSD 法和 Dunnett 法;资料不满足正态性及方差齐性时,选用 Kruskal-Wallis H 检验。 $P<0.05$ 时认为差异有统计学意义。

表 1 引物设计

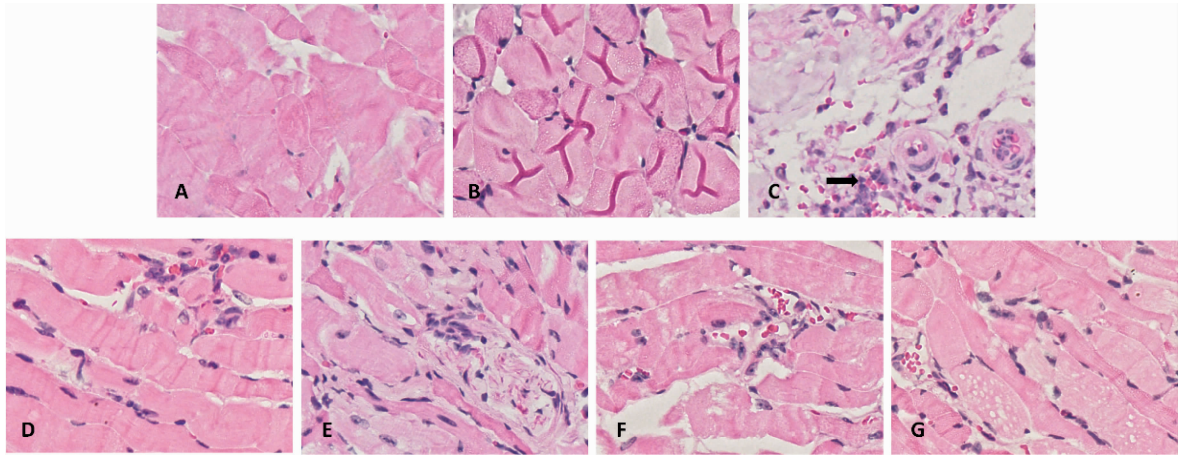
引物名称	上游	下游	长度
TLR9	ACTGGACTATATGTGCTACGA	GTTCTCTTAGTCCCGCTGA	115 bp
MyD88	CAATACCATTGACCTGCCGAT	GAGCGACTCAAAGTGCCTT	133 bp
IRAK1	AGCCATTGCCAAGTACATCCTC	CGCCTTCTGCAACGAATCCC	180 bp
IRAK4	TCCAAGTGGCCAGGAAACGG	GTGCGACAAAGCTTCCGGG	150 bp
TRAF6	GGCTGCGAGAGAAATTGCAG	TTCAAGGTCAAGACGTGCCA	135 bp
β-actin	ACATCCGTAAAGACCTCTATGCC	TACTCCTGCTTGCTGATCCAC	223 bp

2 结果

2.1 各组大鼠前列腺组织病理学变化 如图 1 所示。空白组和假手术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。假手术组可见散在炎性细胞及腺体分泌物。模型组大鼠前列腺组织结构呈现明显异常,组织结构有不同程度的破坏,腺上皮细胞增生,间质水肿,有较多炎性细胞浸润,腺腔也可见炎性细胞浸润。对照药物组、三橘荔核汤低、中、高剂量组腺泡周围浸润的炎性细胞数量减少,腺上皮变性和间质水肿的严重程度有所减轻,且三橘荔核汤剂量与病理学表现严重程度大致成负相关性。

2.2 各组大鼠前列腺组织 IL-6、IL-10、IL-17 变化

如表 2、图 2 所示,与空白组相比,模型组大鼠前列腺组织 IL-6、IL-17 水平显著升高,IL-10 水平显著降低($P<0.01$),与假手术组比较均无显著差异。与模型组相比,前列通瘀组、三橘荔核汤低、中、高剂量组 IL-6、IL-17 水平显著降低,IL-10 水平显著升高($P<0.01$)。与前列通瘀组相比,三橘荔核汤中、高剂量组 IL-17、IL-6 水平显著降低,高剂量组 IL-10 水平显著升高($P<0.01$)。与低剂量组比,三橘荔核汤中、高剂量组 IL-17、IL-6 水平显著降低,IL-10 水平显著升高($P<0.01$)。与中剂量组比较,高剂量组 IL-17、IL-6 水平显著降低,IL-10 水平显著升高($P<0.01$)。



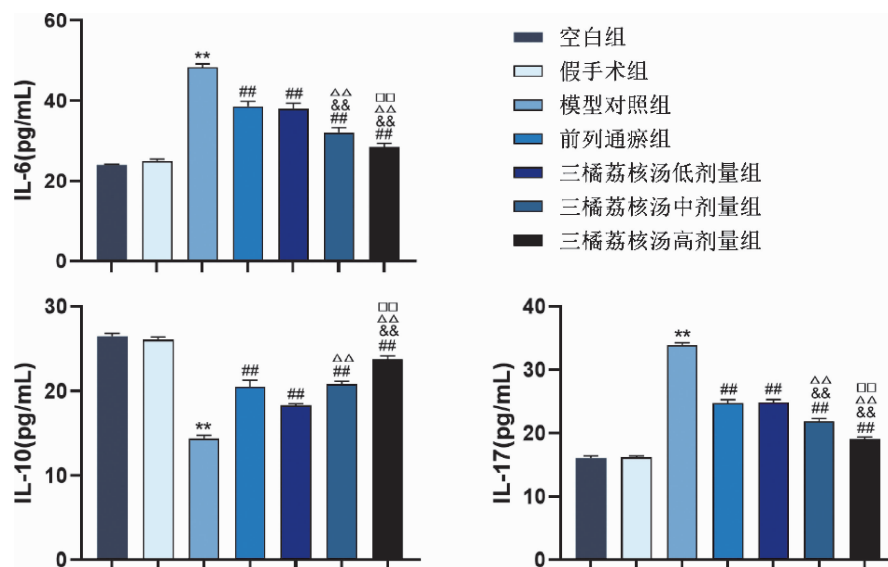
注:炎性细胞浸润(黑色箭头);A:空白组;B:假手术组;C:模型组;D:前列通瘀组;E:三橘荔核汤低剂量组;F:三橘荔核汤中剂量组;G:三橘荔核汤高剂量组

图1 各组大鼠前列腺组织病理改变($\times 100$)

表2 各组大鼠前列腺组织 IL-6、IL-10、IL-17 含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-6	IL-10	IL17
空白组	23.97 $\pm$ 0.20	26.48 $\pm$ 0.32	16.10 $\pm$ 0.33
假手术组	24.91 $\pm$ 0.52	26.05 $\pm$ 0.34	16.18 $\pm$ 0.27
模型对照组	48.26 $\pm$ 0.90**	14.36 $\pm$ 0.39**	33.89 $\pm$ 0.38**
前列通瘀组	38.57 $\pm$ 1.26##	20.49 $\pm$ 0.79##	24.77 $\pm$ 0.52##
三橘荔核汤低剂量组	37.96 $\pm$ 1.33##	18.32 $\pm$ 0.19##	24.88 $\pm$ 0.43##
三橘荔核汤中剂量组	32.11 $\pm$ 1.18##&&&&	20.83 $\pm$ 0.34##&&&&	21.88 $\pm$ 0.43##&&&&
三橘荔核汤高剂量组	28.41 $\pm$ 0.95##&&&&&&	23.79 $\pm$ 0.39##&&&&&&	19.13 $\pm$ 0.31##&&&&&&
F 值	471.34	610.64	1541.60
P 值	0.00	0.00	0.00

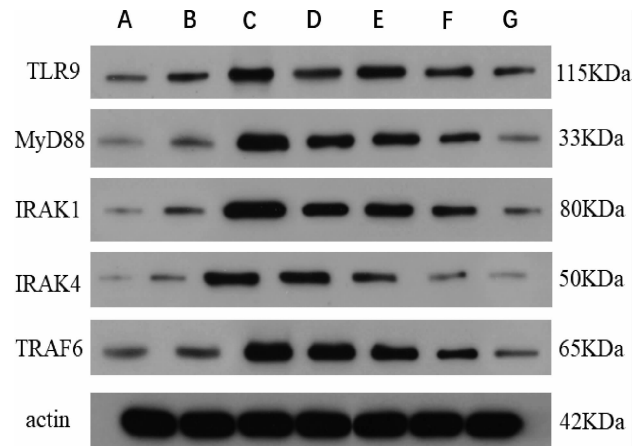
注:与空白组比较,** $P < 0.01$;与模型对照组比较,## $P < 0.01$;与前列通瘀组比较,&& $P < 0.01$;与低剂量组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$;与中剂量组比较, $\square\square P < 0.01$



注:与空白组比较,** $P < 0.01$;与模型对照组比较,## $P < 0.01$;与前列通瘀组比较,&& $P < 0.01$;与低剂量组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$;与中剂量组比较, $\square\square P < 0.01$

图2 各组大鼠前列腺组织 IL-6、IL-10、IL-17 水平比较

2.3 TLR9、MyD88、IRAK1、IRAK4、TRAF6 蛋白表达情况 与空白组相比,模型组 TLR9、MyD88、IRAK1、IRAK4、TRAF6 的蛋白表达水平均显著升高($P<0.01$),假手术组均无显著差异性($P>0.05$)。与模型组相比,前列通瘀组、三橘荔核汤低、中、高剂量组 TLR9、MyD88、IRAK1、IRAK4 的蛋白表达水平均显著下调($P<0.01$),TRAF6 蛋白表达水平相对下调。与前列通瘀组相比,三橘荔核汤中、高剂量组 MyD88、IRAK1 蛋白表达水平显著下调($P<0.01$),高剂量组 TLR9 的蛋白表达水平显著下调($P<0.01$),三橘荔核汤低、中、高剂量组 IRAK4 蛋白表达水平显著下调 ($P<0.01$)。与低剂量组相比,中、高剂量组 TLR9、MyD88、IRAK1、IRAK4 蛋白表达水平均显著下调($P<0.05$)。与中剂量组相比,高剂量组 TLR9、MyD88、IRAK1、IRAK4 蛋白

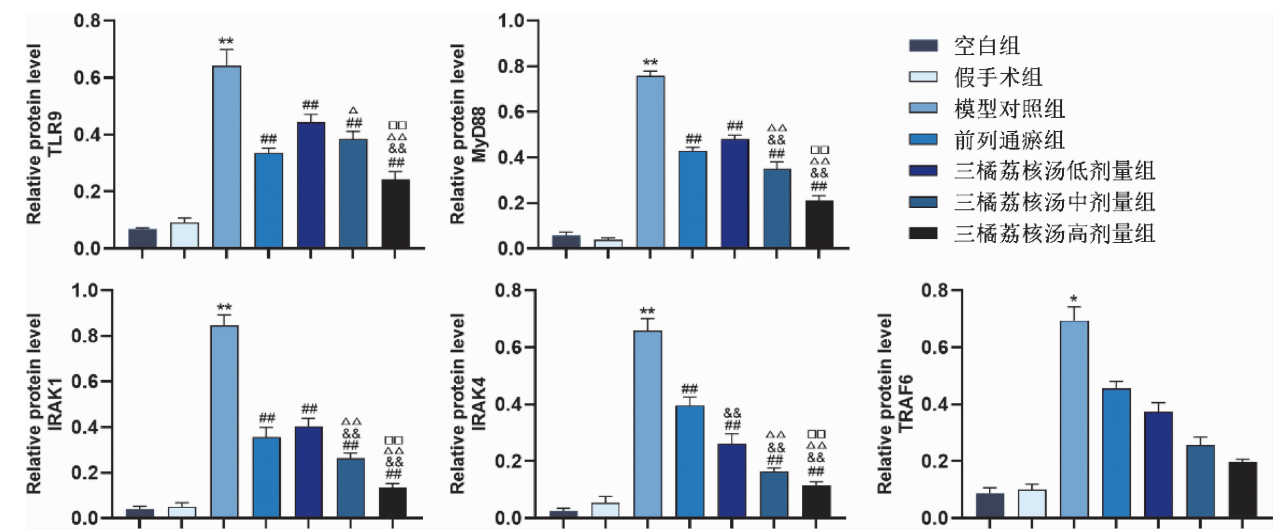


注:A:空白组;B:假手术组;C:模型组;D:前列通瘀组;E:三橘荔核汤低剂量组;F:三橘荔核汤中剂量组;G:三橘荔核汤高剂量组

图 3 TLR9、MyD88、IRAK1、IRAK4、TRAF6 蛋白条带

表 3 各组 TLR9、MyD88、IRAK1、IRAK4、TRAF6 蛋白的表达情况($\bar{x} \pm s$, [M(P₂₅, P₇₅)], $n=10$)

组别	TLR9	MyD88	IRAK1	IRAK4	TRAF6
正常组	0.07±0.00	0.06±0.01	0.04±0.01	0.02±0.01	0.08(0.07,0.10)
假手术组	0.09±0.02	0.04±0.01	0.05±0.02	0.05±0.02	0.10(0.09,0.11)
模型对照组	0.64±0.06**	0.76±0.02**	0.85±0.05**	0.66±0.04**	0.71(0.67,0.72)*
前列通瘀组	0.34±0.02##	0.43±0.02##	0.36±0.04##	0.40±0.03##	0.44(0.44,0.46)
三橘荔核汤低剂量组	0.44±0.03##	0.48±0.02##	0.40±0.04##	0.26±0.03##&&	0.39(0.36,0.39)
三橘荔核汤中剂量组	0.38±0.03##△	0.35±0.03##&&△△	0.26±0.02##&&△△	0.16±0.01##&&△△	0.25(0.24,0.27)
三橘荔核汤高剂量组	0.24±0.03##&&△△□□	0.21±0.02##&&△△□□	0.13±0.02##&&△△□□	0.11±0.01##&&△△□	0.19(0.19,0.20)
F 值	148.57	500.166	259.192	214.135	19.39
P 值	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00



注:与空白组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与模型对照组比较,## $P<0.01$;与前列通瘀组比较,& $P<0.05$,&& $P<0.01$;与低剂量组比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$;与中剂量组比较,□ $P<0.05$,□□ $P<0.01$

图 4 各组 TLR9、MyD88、IRAK1、IRAK4、TRAF6 蛋白表达情况

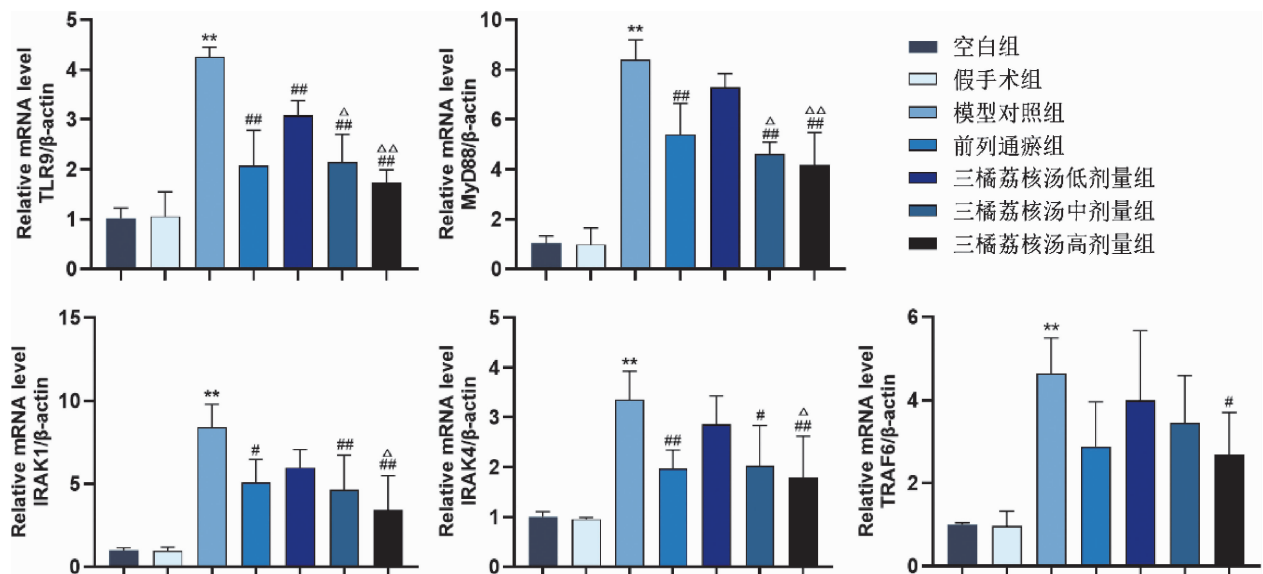
表达水平均显著下调($P<0.05$)。

2.4 TLR9、MyD88、IRAK1、IRAK4、TRAF6 基因表达情况 与空白组相比,模型组 TLR9、MyD88、IRAK1、IRAK4、TRAF6 基因表达水平显著升高 ($P<0.05$),假手术组各指标基因表达水平无显著差异。与模型组相比,前列通瘀组、三橘荔核汤低、中、高剂量组 TLR9 的基因表达水平显著下调($P<0.01$),前列通瘀组、三

橘荔核汤中、高剂量组 MyD88、IRAK1、IRAK4 基因表达水平显著下调 ($P<0.05$),三橘荔核汤高剂量组 TRAF6 的基因表达水平显著下调 ($P<0.05$)。与三橘荔核汤低剂量组相比,三橘荔核汤中剂量组 TLR9、MyD88 基因表达水平显著下调($P<0.05$),三橘荔核汤高剂量组 TLR9、MyD88、IRAK1、IRAK4 基因表达水平显著下调($P<0.05$)。

表 4 各组 TLR9、MyD88、IRAK1、IRAK4、TRAF6 mRNA 表达情况($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	TLR9	MyD88	IRAK1	IRAK4	TRAF6
正常组	1.01±0.21	1.03±0.30	1.01±0.15	1.00±0.10	1.00±0.04
假手术组	1.06±0.49	0.98±0.67	0.99±0.18	0.96±0.03	0.97±0.36
模型对照组	4.26±0.19**	8.40±0.79**	8.41±1.37**	3.35±0.58**	4.64±0.85**
前列通瘀组	2.07±0.72##	5.39±1.26##	5.10±1.37#	1.97±0.37##	2.87±1.08
三橘荔核汤低剂量组	3.08±0.30##	7.29±0.55	5.99±1.06	2.86±0.57	3.99±1.68
三橘荔核汤中剂量组	2.14±0.55##△	4.62±0.46##△	4.63±2.09##	2.02±0.80#	3.45±1.14
三橘荔核汤高剂量组	1.74±0.25##△△	4.17±1.31##△△	3.41±2.08##△	1.80±0.82##△	2.68±1.02#
F 值	21.67	34.00	11.05	7.65	5.76
P 值	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00



注:与空白组比较,** $P<0.01$;与模型对照组比较,# $P<0.05$,## $P<0.01$;与低剂量组比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$

图 5 各组 TLR9、MyD88、IRAK1、IRAK4、TRAF6 mRNA 表达情况

3 讨论

中医理论认为,慢性前列腺炎属“精浊”“白淫”等范畴,其发病与肝、脾、肾、膀胱相关,湿、热、瘀、滞贯穿本病的不同阶段^[12]。前列腺属男子精室,为男子奇恒之腑。其形态中空,与腑相似,其功能贮藏精气,与脏相仿,其疏泄赖肝之疏泄与心之主宰^[13]。当内外病

邪、病理产物蓄滞精室,致精室脉络气血瘀阻,厥阴肝经不通,发而为病。流行病学显示,在Ⅲ型前列腺炎中最常见的基本证型为气滞血瘀证与湿热下注证^[14-15]。三橘荔核汤针对本病病机特点,以活血祛瘀、散结止痛、疏肝行气、清热利湿为遣方思路,使气行、瘀去、结散,通则不痛,已作为经验方在临床应用多年并取得较好

的疗效^[5]。

Toll 样受体是固有免疫系统识别病原相关分子模式的主要受体^[16]。TLRs 长时间激活,可以诱发各种慢性炎症性疾病发生,并影响肿瘤细胞的生长^[17]。TLR9 作为 TLRs 家族重要成员,在活化状态下能够激活 NF- κ B 信号转导,可进一步诱发多种自身免疫性与炎症疾病^[18-20]。MyD88 是 TLR9 信号转导过程中的重要接头蛋白,IRAK-1、IRAK-4、TRAF6 则作为 TLR9/MyD88 通路中的转导分子,参与炎症反应与免疫应答^[21]。在 TLR9/MyD88 信号通路中,TLR9 激活 MyD88 依赖的信号通路,二者相互作用并募集 IRAK-1、IRAK-4 和 TRAF6 等下游因子,进一步活化 NF- κ B,调控炎症基因的转录^[16]。IL-6、IL-17 作为促炎症因子,在前列腺炎发病中起到重要作用,可以引起会阴、盆腔等区域的疼痛^[22-23]。部分研究提示 IL-6、IL-17 水平与前列腺炎疼痛、症状评分均呈正相关性^[24-25]。IL-10 属于抗炎性细胞因子,能够促进炎症因子的降解,抑制炎症通路的协同效应,限制和清除炎症反应^[22]。研究证实,前列腺炎患者 IL-10 水平显著低于健康人,且 IL-10 水平与疼痛症状严重程度呈负相关性^[22]。

在本研究中,Ⅲ型前列腺炎大鼠前列腺组织 IL-6、IL-17 水平升高,抗炎因子 IL-10 水平降低,前列腺正常组织结构被破坏,并出现间质水肿与炎症细胞浸润。三橘荔核汤的干预显著降低了大鼠促炎因子水平,提高了抗炎因子水平,并减轻了组织损伤与炎症浸润。模型大鼠 TLR9、MyD88、IRAK1、IRAK4、TRAF6 的蛋白与基因呈现高表达状态。三橘荔核汤则抑制了 TLR9、MyD88、IRAK1、IRAK4、TRAF6 的基因与蛋白表达,并且存在一定的量效关系。这提示三橘荔核汤治疗Ⅲ型前列腺炎,其机制可能与其抑制 TLR9/MyD88 信号通路、调控炎症反应有关。

参考文献:

- [1] LIANG C Z,ZHANG X J,HAO Z Y,et al. An epidemiological study of patients with chronic prostatitis[J]. BJU Int,2004,94(4):568-570.
- [2] 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.
- [3] KRIEGER J N,NYBERG L J,NICKEL J C. NIH consensus definition and classification of prostatitis[J]. JAMA,1999,282(3):236-237.
- [4] 梁朝朝,夏术阶,邓春华,等. 前列腺盆腔综合征中国专家共识[J]. 现代泌尿外科杂志,2020,25(12):1052-1057.
- [5] 袁轶峰,袁博,刘涛,等. 三橘荔核汤对 CAP/CPPS 患者前列腺液 IL-1 β 、TNF- α 表达的影响[J]. 中医药导报,2016,22(24):89-90.
- [6] 单佳铃,程虹毓,文乐,等. TLR/MyD 88/NF- κ B 信号通路参与不同疾病作用机制研究进展[J]. 中国药理学通报,2019,35(4):451-455.
- [7] 王晓莉,何振娟. Toll 样受体 9 与感染性疾病[J]. 安徽医学,2014,35(12):1771-1774.
- [8] 杨丹,孙慧林,胡喆,等. 线粒体 DNA-Toll 样受体 9 通路介导的炎症反应[J]. 医学综述,2019,25(21):4201-4206.
- [9] ZHANG L G,CHEN J,MENG J L,et al. Effect of alcohol on chronic pelvic pain and prostatic inflammation in a mouse model of experimental autoimmune prostatitis[J]. Prostate,2019,79(12):1439-1449.
- [10] 中华中医药学会中药实验药理专业委员会. 慢性前列腺炎动物模型制备规范(草案)[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(19):10-14.
- [11] 徐叔云,卞如谦,陈修. 药理实验方法学[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:1557.
- [12] 中国中西医结合学会男科专业委员会,宾彬,张敏建,等. 慢性前列腺炎中西医结合诊疗指南[J]. 中国男科学杂志,2023,37(1):3-17.
- [13] 彭亚杰,张云山,樊立鹏,等. 从“湿热、毒、瘀”浅谈慢性盆腔疼痛综合征的病因病机[J]. 环球中医药,2020,13(2):302-304.
- [14] 李兰群,王传航,刘春英,等. 慢性前列腺炎中医证型分布频率研究[J]. 中华中医药杂志,2005,20(4):245-246.
- [15] 邓龙生,黄尧,杨昊东,等. 败酱通瘀汤治疗湿热瘀阻型慢性前列腺炎随机对照临床研究[J]. 云南中医药大学学报,2025,48(1):41-44.
- [16] ZHENG Y Y,GAO Y Y,ZHU R W,et al. Advances in molecular agents targeting toll-like receptor 4 signaling pathways for potential treatment of sepsis[J]. Eur J Med Chem,2024,268:116300.
- [17] 杨宏鹏,张首国,曹莹,等. Toll 样受体相关疾病研究进展[J]. 科学技术与工程,2022,22(35):15427-15435.
- [18] NIE L,CAI S Y,SHAO J Z,et al. Toll-Like receptors, associated biological roles, and signaling networks in non-mammals[J]. Front Immunol,2018,9:1523.

(下转第 66 页)

- 和结肠组织中 P 物质和血管活性肠肽的变化[J]. 中国行为医学科学, 2005, 14(3): 208-209.
- [14] 杜立峰, 展淑琴, 郭新奎. P 物质、血管活性肠肽与异常胃肠通过的关系[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2003(4): 363-364, 376.
- [15] 陆英杰, 连至诚. 胃肠激素对胃肠动力的影响[J]. 免疫学杂志, 2006, 22(S1): 94-96.
- [16] 李泽培, 邱野, 彭燕. Cajal 间质细胞与胃肠动力关系的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2014, 23(9): 983-986.
- [17] 张旭, 徐华. Cajal 间质细胞与慢传输型便秘之间关系研究进展[J]. 临床消化病杂志, 2011, 23(3): 188-191.
- [18] ROSKOSKI R JR. Structure and regulation of Kit protein-tyrosine kinase--the stem cell factor receptor[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 338(3): 1307-1315.
- [19] 田姣, 王宝西, 江逊. 胃肠道 Cajal 间质细胞与干细胞因子/c-kit 信号系统的研究进展[J]. 临床儿科杂志, 2013, 31(4): 385-388.
- [20] 税典奎, 陈峭, 侯秋科. 不同剂量甘草煎剂对大鼠胃电活动、胃窦组织中 5-羟色胺摄取和脱羧细胞的数目、面积及平均灰度值的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2014, 16(4): 12-15.
- [21] KIM B J, LEE J H, JUN J Y, et al. Vasoactive intestinal polypeptide inhibits pacemaker activity via the nitric oxide-cGMP-protein kinase G pathway in the interstitial cells of Cajal of the murine small intestine[J]. Mol Cells, 2006, 21(3): 337-342.
- [22] 司舒杰, 刘天龙, 刘小雷. 电压门控钙离子通道的研究进展[J]. 北方药学, 2012, 9(1): 33-35.
- [23] WANG W, HUANG H, HOU D, et al. Mechanosensitivity of STREX-lacking BKCa channels in the colonic smooth muscle of the mouse[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2010, 299(6): G1231-1240.
- [24] 李丽, 司军强, 马克涛, 等. 钾离子通道与疾病[M]. 北京: 北京科学技术文献出版社, 2014: 115.
- [25] 赵晓溪. 二十二碳六烯酸对正常大鼠冠状动脉平滑肌细胞 BK 通道电生理作用及对细胞内钙离子浓度的影响[D]. 苏州: 苏州大学, 2019.
- [26] 徐龙, 姜婷, 吕农华, 等. 大黄素增强平滑肌细胞钙离子依赖的氯离子电流[J]. 中国药理学通报, 2008, 24(12): 1679-1680.
- [27] 周婷婷, 张建鹏, 张振伟, 等. 电压门控钠离子通道 β 亚基的研究[J]. 生命的化学, 2010, 30(4): 540-544.
- [28] 王红艳, 勾萌, 肖蓉, 等. 钠离子通道疾病及其抑制剂生物学功能研究进展[J]. 生物工程学报, 2014, 30(6): 875-890.
- [29] 陈曦, 胡昔权, 张丽颖, 等. A 型肉毒毒素通过调控大鼠背根神经节神经元中钠离子通道缓解神经病理性疼痛的研究[J]. 中国康复医学杂志, 2020, 35(9): 1032-1037.
- [30] CHEN X, PANG R P, SHEN K F, et al. TNF- α enhances the currents of voltage gated sodium channels in uninjured dorsal root ganglion neurons following motor nerve injury[J]. Exp Neurol, 2011, 227(2): 279-286.
- [31] 吴晓松, 肖飞, 张志东, 等. 砂仁挥发油中乙酸龙脑酯的镇痛作用及其机制研究[J]. 中药材, 2005, 28(6): 505-507.
- [32] 张顺然. 不同产地蜘蛛香镇痛组分对比研究[D]. 贵阳: 贵州大学, 2019.

(收稿日期: 2024-09-24)

(上接第 58 页)

- [19] DEMIRTAS E, KORKMAZ I, CEBECIOGLU K, et al. Serum TLR9 and NF-kappaB biochemical markers in patients with acute pancreatitis on admission[J]. Emerg Med Int, 2020, 2020: 1264714.
- [20] 唐国强, 胡惠, 曾涌. 血清 Toll 样受体 9 与创伤致脓毒症患者预后的关系[J]. 中国医科大学学报, 2024, 53(4): 337-341.
- [21] 聂廷芬, 郑宝勇, 张彦秀. 茶多酚联合 CO₂ 激光治疗尖锐湿疣的效果及对患者 IRAK1、IRAK4、TRAF6 的影响[J]. 广东医学, 2021, 42(5): 590-593.
- [22] 戴芳, 朱闽. 慢性前列腺炎实验室检测指标的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(11): 1622-1625.
- [23] YASUDA, TAKEUCHI, HIROTA, et al. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases[J]. Semin Immunopathol, 2019, 41(3): 283-297.
- [24] LIU Y, MIKRANI R, XIE D, et al. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and prostate cancer: study of immune cells and cytokines[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2020, 34(2): 160-172.
- [25] MURPHY S F, SCHAEFFER A J, DONE J, et al. IL17 mediates pelvic pain in experimental autoimmune prostatitis(EAP)[J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0125623.

(收稿日期: 2024-11-30)