

- [11] 李智军, 魏连波, 贺 丰, 等. 黄芪多糖治疗大鼠系膜细胞增生性肾炎的实验研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2000, 1(4): 206-213.
- [12] 孙晋芳, 焦金菊, 宋其蔓, 等. 黄芪皂苷对大鼠肾小球系膜细胞增殖及周期的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(15): 2926-2928.
- [13] 舒 红, 王俭勤, 王 雅, 等. 黄芪毛蕊异黄酮对转化生长因子 $\beta$ 1诱导内皮细胞转化的影响[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(3): 753-755.
- [14] 张和麟, 王丽萍. 水蛭素的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(1): 76-78.
- [15] 袁红霞, 张莉芹, 马 瑾, 等. 水蛭药用成分及主要药理功效研究进展[J]. 甘肃医药, 2013, 32(4): 270-273.
- [16] 任现志, 蒋淑敏, 翟文生. 黄芪、水蛭、水蛭素及水蛭黄芪配方含药血清对大鼠肾小球系膜细胞生长周期及凋亡的影响[J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(5): 625-627.

## 益肾活血颗粒对良性前列腺增生大鼠 Caspase-3 及 bFGF 表达的影响

张育军, 侯俊明, 锥向宁, 尤建军

(陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712000)

**摘要:** 目的 观察益肾活血颗粒(黄芪、山萸肉、牛膝等)对良性前列腺增生大鼠的影响和组织形态学改变。方法

选取50只健康雄性SD大鼠, 随机均分为5组, 正常组、模型组(生理盐水)、阳性对照组(非那雄胺片)、中药组(高、低剂量益肾活血颗粒)。除正常组外, 其余各组大鼠行双侧睾丸切除术, 7d后皮下注射丙酸睾酮法制作前列腺增生模型。连续灌胃4周取前列腺, 观察前列腺指数及病理形态改变, 采用免疫组化法检测 Caspase-3(半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3)及bFGF(碱性成纤维细胞生长因子)表达情况。结果 益肾活血颗粒及非那雄胺片均可有效的抑制大鼠前列腺增生的趋势; 益肾活血颗粒高剂量组使 Caspase-3 水平明显升高, bFGF 水平明显降低。结论 益肾活血颗粒对前列腺增生大鼠的上皮组织中 Caspase-3 和 bFGF 表达的效果与非那雄胺无明显差异。

**关键词:** 前列腺增生; 益肾活血颗粒; Caspase-3; bFGF

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2017)05-0906-06

doi: 10.3969/j. issn. 1001-1528. 2017. 05. 005

## Effects of Yishen Huoxue Granules on benign prostatic hyperplasia related to Caspase-3 and bFGF expressions in rats

ZHANG Yu-jun, HOU Jun-ming, LUO Xiang-ning, YOU Jian-jun

(Hospital Affiliated to Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, China)

**KEY WORDS:** prostatic hyperplasia; Yishen Huoxue Granules; Caspase-3; bFGF

良性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia, BPH)简称前列腺增生, 是泌尿外科疾病中最为常见的良性疾病和多发病, 排尿困难是该病的突出表现, 临幊上主要见于50岁以上男性患者, 而且年龄越大, 发病率也越高。西医对本病的治疗主张施行微创腔镜手术, 如前列腺汽化电切术或服用西药(如保列治、哈乐等), 但对高龄高危病人来说, 手术风险较大, 采用传统中医药治疗则有着明显的优势, 而且价格低廉、安全可靠。

益肾活血颗粒(由黄芪、山萸肉、牛膝、泽泻、地鳖虫、三棱、甘草组成)以补肾益气、温阳利水、活血化瘀、软坚散结为原则组方, 在我院临幊应用中取得了较好的疗效。为探讨其作用机制, 本课题在建立BPH大鼠模型的基础上, 采用益肾活血颗粒预防大鼠前列腺增生, 通过观察该药物的治疗效果, 并对大鼠的前列腺组织进行病理学和免疫组织化学染色, 探讨其对凋亡相关因子Caspase-3和生长因子bFGF表达的影响, 以期阐

收稿日期: 2016-09-29

基金项目: 陕西中医药大学附属医院资助项目(2014-44)

作者简介: 张育军(1971—), 男, 硕士, 副教授, 从事外科疾病临幊与基础研究。Tel: (029) 33338275, E-mail: zyj079@163.com

明益肾活血颗粒的药理作用机制。

## 1 材料

1.1 动物 清洁级健康雄性 SD 大鼠 50 只, 体质量 280~300 g, 购自西安交通大学医学实验动物中心, 动物合格证编号 SCXK(陕)2007-001。

1.2 药物 中药: 益肾活血颗粒, 由黄芪、山萸肉、牛膝、泽泻、地鳖虫、三棱、甘草组成(陕西中医药大学附属医院中药房提供, 批号 1403082)。西药: 非那雄胺片(保列治), 5 mg 每片, 由默沙东制药有限公司提供, 批号 305416。

1.3 试剂 丙酸睾酮注射液(大鼠造模用, 由上海通用药业股份有限公司提供, 25 mg/mL, 批号 110601); 戊巴比妥钠(麻醉药, 由西安沃尔森生物技术有限公司提供); bFGF 兔抗人多克隆抗体、Caspase-3 兔抗人多克隆抗体、SABC 试剂盒、DAB 显色剂(武汉博士德生物工程有限公司提供)。

1.4 仪器 光学显微镜(上海光学仪器厂, 型号 XSP-9CA); 自动脱水机(湖北泰维科技实业有限公司, 型号 TC-120S+); 石蜡切片机(德国徕卡, 型号 RM2235); 电热恒温培养箱(上海齐欣科学仪器有限公司, 型号 DH P-9162); 烧烤微波炉(广东格兰仕集团有限公司, 型号 G80F23MN3XLV II-A7K [R8]); 超低温冰箱(北京嘉信科技有限公司, 型号美国热电 702 型); 电子分析天平(德国赛多利斯, 型号 BT224S); 多媒体彩色病理图文分析系统(德国徕卡, 型号 SCN400), 由陕西中医药大学医学科研实验中心提供。

## 2 方法

2.1 动物分组 取雄性 SD 大鼠 50 只, 随机分为正常组、模型组、阳性对照组、中药高剂量组、中药低剂量组, 每组 10 只。

2.2 动物造模 各组大鼠在饲养 1 周后达到实验要求体质量, 除正常组外, 其余各组大鼠用 0.3% 戊巴比妥钠按 1 mL/100 g 进行腹腔内麻醉, 在无菌条件下实施去势术, 切除双侧睾丸。待伤口愈合 1 周后, 给模型组、中药高剂量组、中药低剂量组、阳性对照组大鼠皮下注射丙酸睾丸酮, 剂量为 5 mg/kg, 每日 1 次, 共注射 4 周<sup>[1-2]</sup>。

2.3 给药方式 除正常组外, 其余各组大鼠从皮下注射丙酸睾丸酮第 1 天开始, 中药高剂量组给予 2.25 g/kg(相当于临床成人剂量 10 倍) 的益肾活血颗粒灌胃; 中药低剂量组给予 1.12 g/kg(相当于临床成人剂量 5 倍) 的益肾活血颗粒灌胃; 阳

性对照组给予非那雄胺片 0.001 g/kg(相当临床等效剂量 10 倍) 灌胃; 模型组每日以等量生理盐水灌胃。每日灌胃 1 次, 连续 4 周, 每周称定体质量 1 次以调节给药用量。

2.4 标本采集 第 4 周末, 各组大鼠均在麻醉状态下手术摘取前列腺, 称取前列腺湿重, 计算前列腺指数, 进行病理组织切片, HE 染色观察, 测定免疫组化等。

## 3 指标检测

3.1 前列腺指数 用电子天平称量各组大鼠的前列腺湿重, 并算出前列腺指数, 公式为前列腺指数 = 前列腺质量 (mg) / 大鼠体质量 (g)。

3.2 光镜观察 每例标本均常规进行病理切片, HE 染色观察大鼠前列腺组织形态变化。

3.3 免疫组化观察大鼠前列腺细胞凋亡相关因子 Caspase-3 的表达 免疫组织化学染色采用 SABC 法: 用多聚赖氨酸对载玻片进行防脱片处理, 切片在二甲苯中脱蜡 2 次, 每次 5 min, 由高到低梯度酒精脱水, PBS 缓冲液冲洗。浸入新鲜配制的 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 室温孵育 30 min, 再用蒸馏水冲洗 3 次, 每次 2 min, 然后用 PBS 浸泡 5 min。抗原修复: 将切片浸入 90 °C 0.01 mol/L (pH 6.0) 柠檬酸缓冲液中浸泡 5 min, 室温冷却 20~30 min 后, PBS 缓冲液冲洗 3 min。滴加正常山羊血清, 37 °C 孵育 30 min, 封闭组织非特异性抗原, 倾去多余血清, 不洗。一抗以抗体稀释液 1 : 300 稀释, 滴加稀释的一抗, 4 °C 冰箱过夜。复温 45~60 min。PBS 洗 3 次, 每次 10 min。滴加生物素化二抗 IgG(抗鼠), 37 °C 孵育 30 min。PBS 洗 3 次, 每次 10 min。滴加 SABC 试剂, 37 °C 孵育 30 min。PBS 洗 3 次, 每次 10 min。DAB 显色试剂盒显色: 取 1 mL 蒸馏水, 滴加试剂盒中 A、B、C 试剂各 1 滴, 混匀后滴加, 光镜下观察控制反应时间, 蒸馏水冲洗终止显色, 滴加苏木素轻度复染 1 min, 蒸馏水洗涤后浸入饱和 Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 溶液中 2 min, 取出后洗涤, 37 °C 恒温箱干燥过夜, 酒精脱水后, 用二甲苯透明, 常规树胶封片。

3.4 免疫组化观察大鼠前列腺细胞 bFGF 的表达

免疫组织化学染色方法为切片常规脱蜡, ABC 法染色, 滴加抗体, 一抗滴度为 1 : 100; 洗后滴加二抗, 滴度为 1 : 200; 三抗滴度 1 : 200; DAB 显色, 以二甲苯透明, 最后以光学树脂胶封固。

3.5 免疫组化染色结果判断标准 Caspase-3 染色程度判断标准: 以组织切片中细胞核或细胞质染为

黄色至棕黄色者为阳性细胞标志。bFGF 染色程度判断标准：以组织切片中血管内皮和间质细胞染为黄色至棕黄色者为阳性细胞标志。所有切片由 2 位病理科专业医生双盲阅片，要求细胞结构完整、清晰，阳性细胞定位良好，以同一显微镜倍数（ $\times 40$ ）观察全片，选择 5 个高倍（ $\times 200$ ）视野并计数，阳性细胞率的计算方法为阳性细胞数/总细胞数  $\times 100\%$ 。

#### 4 统计学分析

数据用 SPSS 13.0 软件处理，结果用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，单因素方差分析，*q* 检验处理，以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

#### 5 结果

##### 5.1 大鼠一般状况 正常组大鼠无任何不适反应，

表 1 各组大鼠前列腺指数的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 Comparison of rat prostate indices of each group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	动物数/只	大鼠体质量/g	前列腺质量/mg	前列腺指数/(mg·g <sup>-1</sup> )
正常组	-	10	348.7 $\pm$ 34.5	285.2 $\pm$ 190.2	0.82 $\pm$ 0.51
模型组	-	10	330.3 $\pm$ 37.5	799.2 $\pm$ 159.8 **	2.45 $\pm$ 0.53 **
阳性对照组	0.001	10	323.6 $\pm$ 34.5	599.8 $\pm$ 167.2 ▲	1.87 $\pm$ 0.39 ▲
中药低剂量组	1.12	10	332.1 $\pm$ 27.0	634.2 $\pm$ 199.6 ▲	1.91 $\pm$ 0.37 ▲
中药高剂量组	2.25	10	333.1 $\pm$ 37.5	549.6 $\pm$ 172.3 ▲△#	1.65 $\pm$ 0.48 ▲△#

注：与正常组比较，\*\* $P < 0.01$ ；与模型组比较，▲ $P < 0.05$ ；与阳性对照组比较，△ $P < 0.05$ ；与中药低剂量组比较，# $P < 0.05$

5.3 各组大鼠前列腺组织病理学观察 正常组：腺上皮细胞排列成单层，腺体、平滑肌、纤维组织无增生；模型组：腺体上皮细胞增多，呈乳头状向腺腔内突出，腺上皮大多成单层立方至高柱状，腺体、平滑肌、纤维组织增生明显；阳性对照组：前列腺上皮排列成单层，腺体、平滑肌、纤维组织增生较模型组明显减轻；中药低剂量组：前列腺腺上皮细胞轻度增多，腺体、平滑肌、纤维组织增生较轻；中药高剂量组：和模型组、阳性对照组相比，前列腺腺上皮细胞多为柱状单层，腺体、平滑肌、纤维组织无明显增生。各组大鼠前列腺组织病理 HE 染色见图 1。

##### 5.4 各组大鼠前列腺组织 Caspase-3 表达率的比较

模型组 Caspase-3 的含有量显著低于正常组 ( $P < 0.05$ )，提示造模成功。中药高、低剂量组和阳性对照组 Caspase-3 的含有量与模型组比较均明显升高 ( $P < 0.05$ )，尤以中药高剂量组更显著。中药高剂量组 Caspase-3 的含有量显著高于阳性对照组 ( $P < 0.05$ )，而中药低剂量组与其比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，提示益肾活血颗粒可以增强 Caspase-3 的表达，促进大鼠前列腺细胞凋亡，抑制前列腺增生的发展。见表 2、图 2。

平均体质量增加，毛色光泽如常，饮食正常；模型组大鼠普遍精神较差，行动缓慢，活动减少，反应迟钝，饮食量减少，毛色灰暗，体质量无明显增加；各治疗组大鼠一般状况较模型组明显改善，基本上接近正常。实验期间各组大鼠无死亡现象。

5.2 各组大鼠前列腺指数的比较 模型组前列腺指数明显高于其他各组，与正常组比较有显著差异 ( $P < 0.01$ )，反映了模型组大鼠前列腺存在明显增生，证明成功复制了大鼠 BPH 模型。从各药物治疗效果来看，中药低剂量组与阳性对照组无明显差异 ( $P > 0.05$ )；中药高剂量组的 PI 则低于阳性对照组和中药低剂量组 ( $P < 0.05$ )。由此可知，益肾活血颗粒可以改善前列腺增生的病理，抑制腺体增生，其疗效随剂量的增大而增强。见表 1。

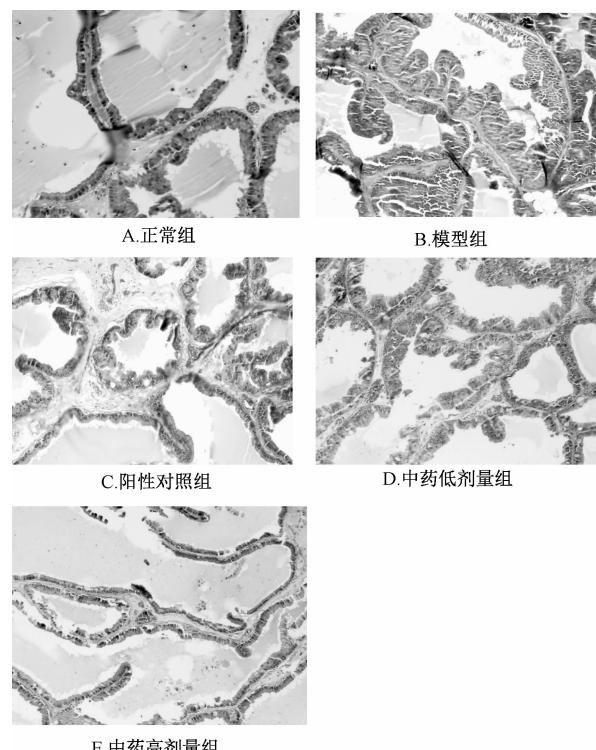


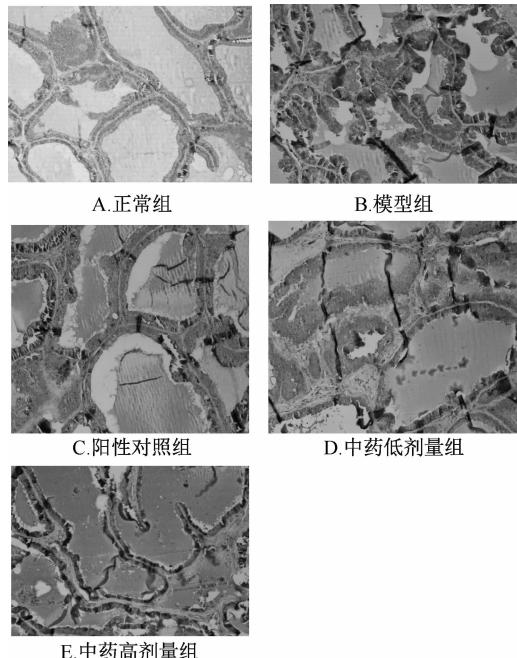
图 1 各组大鼠前列腺组织 HE 染色 (HE,  $\times 200$ )

Fig. 1 HE staining of rat prostate tissue of each group (HE,  $\times 200$ )

表2 各组大鼠前列腺细胞 Caspase-3 表达率的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Tab. 2 Comparison of Caspase-3 expression rates of rat prostate cells of each group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/ (g·kg <sup>-1</sup> )	动物数/ 只	Caspase-3 表达率/%
正常组	-	10	27.50 ± 2.38
模型组	-	10	12.73 ± 3.54 *
阳性对照组	0.001	10	82.69 ± 5.76 ▲
中药低剂量组	1.12	10	82.17 ± 5.44 ▲
中药高剂量组	2.25	10	92.86 ± 4.27 ▲△

注：与正常组比较，\* $P < 0.05$ ；与模型组比较，▲ $P < 0.05$ ；与阳性对照组比较，△ $P < 0.05$



注：胞质黄染者为阳性细胞

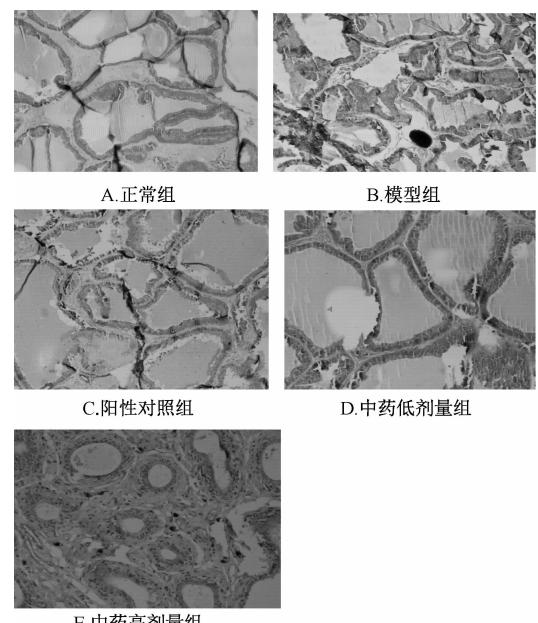
图2 各组大鼠前列腺组织 Caspase-3 表达 ( $\times 200$ )Fig. 2 Expressions of Caspase-3 in rat prostate tissue of each group ( $\times 200$ )

5.5 各组大鼠前列腺组织 bFGF 表达百分率的比较 模型组 bFGF 的含有量显著高于正常组 ( $P < 0.05$ )，比对照组、中药低剂量组及中药高剂量组也均明显增高 ( $P < 0.05$ )，其中中药高剂量组 bFGF 的含有量最低。中药高剂量组 bFGF 的含有量显著低于阳性对照组 ( $P < 0.05$ )，而中药低剂量组 bFGF 的含有量接近阳性对照组，无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，提示益肾活血颗粒抗 BPH 的机理可能是通过降低增生前列腺组织中的 bFGF 阳性表达率，达到治疗大鼠前列腺增生的目的。见表3、图3。

表3 各组大鼠前列腺细胞 bFGF 表达率的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Tab. 3 Comparison of bFGF expression rates of rat prostate cells of each group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/ (g·kg <sup>-1</sup> )	动物数/ 只	bFGF 表达率/%
正常组	-	10	28.00 ± 3.47
模型组	-	10	42.83 ± 2.31 *
阳性对照组	0.001	10	20.62 ± 2.08 ▲
中药低剂量组	1.12	10	18.47 ± 2.46 ▲
中药高剂量组	2.25	10	12.23 ± 3.21 ▲△

注：与正常组比较，\* $P < 0.05$ ；与模型组比较，▲ $P < 0.05$ ；与阳性对照组比较，△ $P < 0.05$



注：胞质黄染者为阳性细胞

图3 各组大鼠前列腺组织 bFGF 表达 ( $\times 200$ )Fig. 3 Expressions of bFGF in rat prostate tissue of each group ( $\times 200$ )

## 6 讨论

6.1 益肾活血颗粒组方依据 前列腺增生症好发于50岁以上中老年人，《素问·阴阳应象大论》曰：“年四十，而阴气自半也……年六十，气大衰，九窍不利”，患者肾气亏损，气化无力，固摄无权，膀胱开阖失常，引起排尿困难。前列腺增生症是以瘀血痰浊聚结为标的正虚标实、虚实互见的病症；血瘀则自始至终贯穿于BPH整个病程之中，是本病发生、发展的病理基础。

益肾活血颗粒由黄芪、山萸肉、牛膝、泽泻、地鳖虫、三棱、甘草组成。黄芪性甘而微温，归肺、脾、肝、肾经，具有补气固表，利尿生肌之功效，为补中益气要药；山萸肉补益肝肾，收敛固脱，《药性论》言：其“兴阳道，添精髓，疗耳

鸣，除面上疮，主能发汗，止老人尿不节”；牛膝活血散瘀，祛湿利尿，长于补益肝肾，强腰膝以及活血、引血下行的作用，《医学衷中参西录》云：“牛膝，原为补益之品，而善引气血下注，是以用药欲其下行者，恒以之为引经。故善治肾虚腰疼腿疼，……又善治淋疼，通利小便，此皆其力善下行之效也”；泽泻性甘、寒，归肾、膀胱经，具有利水渗湿之功效，《本草正义》云：“泽泻，最善渗泄水道，专能通行小便”，《本草汇言》曰：“泽泻，利水之主药。利水，人皆知之矣；丹溪又谓能利膀胱、包络之火，膀胱包络有火，病癃闭结胀者。火泻则水行，行水则火降矣，水火二义，并行不悖”；地鳖虫为虫类活血药，因为是血肉有情之品，活血通络作用较强；三棱具有祛瘀通经、破血消症、行气消积等功效，以破血祛瘀之功较强，《本草经疏》言：“三棱，从血药则治血，从气药则治气。老癖症瘕积聚结块，未有不由血瘀、气结、食停所致，苦能泄而辛能散，甘能和而入脾，血属阴而有形，此所以能治一切凝结停滞有形之坚积也”；甘草调和诸药。诸药与益肾药合用，攻补兼施，共奏补肾益气、活血化瘀、软坚散结之功效。

## 6.2 益肾活血方对大鼠前列腺指数及组织学影响

本研究在动物造模上选用了较为普遍的雄激素诱导法，即将大鼠双侧睾丸切除，连续皮下注射丙酸睾酮，建立了大鼠BPH模型。切除睾丸致使体内缺乏雄激素，前列腺腺体趋向缩小，一旦补充足够的外源性雄激素，引起大鼠体内性激素比例失衡，则可诱导前列腺细胞增生<sup>[3]</sup>。大体标本上观察前列腺指数，可以了解BPH发展的程度；显微镜下观察前列腺组织学改变，则有助于明确前列腺是否发生增生。实验结果表明，益肾活血颗粒能够降低大鼠前列腺指数，组织切片也证实益肾活血颗粒可明显抑制大鼠前列腺腺体、平滑肌、纤维组织增生。

## 6.3 益肾活血颗粒对大鼠前列腺细胞 Caspase-3 表达的影响

目前大量的研究已证实，BPH的发生同前列腺组织细胞增殖与凋亡密切相关<sup>[4]</sup>，正常情况下，细胞的凋亡和增殖处于平衡状态，当两者失衡时，如新增细胞数远超过凋亡细胞数，就发展成为前列腺增生。细胞凋亡受许多基因的调控，譬如半胱氨酸蛋白酶3（Caspase-3），它在细胞凋亡过程中居于非常重要的地位，是细胞毒性T淋巴细胞（CTL细胞）杀伤机制的重要组成部分<sup>[5]</sup>，

因为 Caspase-3 是细胞死亡程序的执行者，故被称为杀手蛋白<sup>[6]</sup>，可见 Caspase-3 在细胞凋亡中起着关键作用，其活化标志着细胞凋亡已处于不可逆状态<sup>[7-8]</sup>。最终，引起细胞骨架与DNA分子破坏并断裂、染色体浓缩，形成凋亡小体，细胞发生凋亡<sup>[9]</sup>。

本实验中，前列腺细胞 Caspase-3 表达水平在模型组中百分率最低，提示模型组大鼠前列腺细胞凋亡过程因受睾酮的影响而被抑制；益肾活血颗粒高剂量组 Caspase-3 表达百分率高于阳性对照组，低剂量组和阳性对照组比较，两者 Caspase-3 水平差异无统计学意义；低剂量组与模型组相比，Caspase-3 表达百分率显著上升，表明益肾活血颗粒有促进细胞凋亡的作用。

### 6.4 益肾活血颗粒对大鼠前列腺细胞 bFGF 表达的影响

bFGF 是一种作用广泛的细胞因子，它的基本生物学作用是促进细胞分裂增殖，可增强有丝分裂活性。Nugent 等通过对细胞周期的分析认为，bFGF 能在细胞周期的转换中诱导并促进 G<sub>0</sub>、G<sub>1</sub> 期细胞进入 S 期，从而实现成纤维细胞、上皮细胞和血管内皮细胞的快速增殖与分化<sup>[10]</sup>，还可以促进新血管生成，趋化和刺激血管内膜各类细胞发生增殖和迁移<sup>[11]</sup>。国外报道，增生的前列腺腺体组织中微血管的密度比一般正常前列腺组织高，并且增生区域的微血管密度也明显高于非增生组织<sup>[12]</sup>。有学者研究发现，睾酮诱导的大鼠前列腺增生动物模型，其增生腺体中微血管密度明显升高，说明新生血管密度的增加同样会导致 BPH 的发生<sup>[13]</sup>。bFGF 在前列腺组织中分布广泛，主要作用是促进基质细胞的有丝分裂，达到诱导血管新生前列腺基质细胞的增殖，导致前列腺组织增生的作用。闫天中等<sup>[14]</sup>用斑点杂交法显示，BPH 前列腺组织中 bFGF mRNA 表达量明显增高，BPH 前列腺组织无论是上皮细胞或基质细胞都表现为局灶性增殖，而且在增殖部位 bFGF 蛋白表达量与细胞增殖程度有平行关系，说明 bFGF 是参与前列腺增生的重要生长因子。

本研究发现，中药高、低剂量组和阳性对照组 bFGF 的含有量与模型组比较皆明显降低，中药高剂量组与阳性对照组相比，bFGF 的含有量低于阳性对照组，而中药低剂量组与阳性对照组相比，bFGF 的含有量与阳性对照组无明显差异，说明益肾活血颗粒与保列治均可通过降低增生前列腺组织中的 bFGF 阳性表达率，达到治疗大鼠前列腺增生

的目的，而且随着剂量的增加，疗效更明显。

总之，益肾活血颗粒能够有效增强前列腺增生模型大鼠 Caspase-3 表达水平，降低 bFGF 的表达水平，提示其抗前列腺增生的作用机制可能是通过上调 Caspase-3，同时下调 bFGF 的表达而实现的。

#### 参考文献：

- [ 1 ] 张长城, 袁 丁. 皂角刺皂苷对大鼠前列腺增生模型影响的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19(18): 1863-1864.
- [ 2 ] 李百文, 许金玉, 王知侠. 土贝母皂甙对前列腺增生模型大鼠影响的实验研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(增刊): 200-202.
- [ 3 ] 张育军, 侯俊明, 雒向宁, 等. 益肾活血颗粒对前列腺增生大鼠 survivin 和 caspase-3 表达的影响 [J]. 陕西中医, 2014, 35(7): 930-933.
- [ 4 ] 张育军, 侯俊明, 雒向宁, 等. 益肾活血颗粒对大鼠前列腺增生模型影响的实验研究 [J]. 中成药, 2012, 34(9): 1793-1795.
- [ 5 ] Saikumare P, Dong Z, Mikhailov V, et al. Apoptosis: definition, mechanisms, and relevance to disease [J]. *AM J Med*, 1999, 107(5): 489-506.
- [ 6 ] Nicholson D W, Thornberry N A. Caspases: killer proteases [J]. *Trends Biocem Sci*, 1997, 22(8): 299-306.
- [ 7 ] 钟晓勇, 洪振丰. 凋亡调控基因的表达和良性前列腺增生症 [J]. 医学综述, 2011, 17(20): 3047-3050.
- [ 8 ] 陈建设, 陈 瑶, 孙自学, 等. 补肾活血通淋方对良性前列腺增生症模型大鼠 Caspase-3 的影响 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2014, 16(5): 1148-1152.
- [ 9 ] 李 丹, 常红敏, 赵 蕾, 等. 旋毛虫小鼠小肠和肌肉组织 Caspase-3 蛋白表达的研究 [J]. 承德医学院学报, 2013, 30(1): 7-9.
- [ 10 ] Nugent M A, Lozzo R V. Fibroblast growth factor-2 [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2002, 32(2): 115-120.
- [ 11 ] 徐 杰, 左金华. 碱性成纤维细胞生长因子促进血管再生的研究进展 [J]. 实用医学杂志, 2008, 24(24): 4317-4318.
- [ 12 ] Deering R E, Bigler S A, Brown M, et al. Microvascularity in benign prostatic hyperplasia [J]. *Prostate*, 1995, 26 (3): 111-115.
- [ 13 ] 徐 青, 李 刚, 赵军辉, 等. 加味桂枝茯苓颗粒对大鼠前列腺增生组织血管新生及 bFGF 表达的影响 [J]. 山西中医, 2012, 28(12): 46-48.
- [ 14 ] 闫天中, 曾照锦, 张治国. 前列腺组织中 EGF、bFGF 的表达 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2001, 16(1): 27-29.