

前列宁胶囊调控 MMP-2 影响细胞外基质对良性前列腺增生治疗的影响

周建衡¹ 杨 弘² 林久茂² 洪振丰¹

(1 福建中医药大学中西医结合学院,福州,350122; 2 福建中医药大学中西医结合研究院,福州,350122)

摘要 目的:观察前列宁胶囊(QC)对基质金属蛋白酶-2(MMP-2)介导的细胞外基质(ECM)的影响,探讨 QC 对 BPH 的治疗机制。方法:SD 大鼠随机分为空白组,BPH 模型组,QC 低、中、高观察组,建立 BPH 模型,QC 干预,ELISA 法检测大鼠血清 MMP-2、FN、Collagen IV、LN;BPH-1 细胞培养,分别加入 MMP-2 和未加 MMP-2 刺激因子,QC 干预,MTT 法观察细胞活性,Q-PCR 及 Western-Blot 分别检测 MMP-2、FN、Collagen IV、LN 基因及蛋白表达(未加 MMP-2),加入 MMP-2 组检测 FN、Collagen IV、LN。结果:QC 各剂量组大鼠血清中的 FN、LN、Collagen IV 含量降低,MMP-2 升高($P < 0.05$ or $P < 0.01$);BPH-1 细胞培养 QC 干预,加入及未加入 MMP-2 刺激因子细胞活力均有下降,以 48 h 后最明显;加入 MMP-2 刺激因子 FN、Collagen IV、LN 基因及蛋白表达明显低于未加 MMP-2 刺激因子,差异有统计学意义。结论:QC 对 BPH 具有治疗作用,QC 调控 MMP-2 介导细胞外基质 FN、Collagen IV、LN 基因和蛋白表达可能是其治疗 BPH 机制之一。

关键词 前列腺增生;前列宁胶囊;ECM;MMP-2;FN;Collagen IV;LN;Q-PCR;Western-Blot

Effects of Qianliening Capsules in Regulating Extracellular Matrix via MMP-2 on Treating Benign Prostatic Hyperplasia

Zhou Jianheng¹, Yang Hong², Lin Jiumao², Hong Zhenfeng¹

(1 Department of Integrative Medicine of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China; 2 Fujian Academy of Integrative Medicine of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China)

Abstract Objective: To observe the effects of Qianliening Capsules (QC) on the extracellular matrix (ECM) via MMP-2 in treating benign prostatic hyperplasia (BPH), and to explore the therapeutic mechanism of QC on BPH. **Methods:** Sprague-Dawley rats were randomly divided into blank group, BPH model group, QC low, middle, and high treatment groups. BPH rat model was established and intervened by QC. The MMP-2, LN, FN, Collagen IV in serum were examined by ELISA. BPH-1 cells without MMP-2 stimulators and BPH-1 cells added with MMP-2 stimulators were cultured respectively and treated by QC. The cell morphology and viability were observed by light microscope and MTT. The mRNA and protein expression of MMP-2, LN, Collagen IV and FN were detected by Q-PCR and Western blot assays (no MMP-2), LN, Collagen IV and FN were detected by Q-PCR and Western blot assays (MMP-2 was added). **Results:** The levels of Collagen IV, FN, LN in serum of BPH rats serum treated with QC groups were reduced significantly and MMP-2 was significantly increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The mRNA and protein expression of LN, FN, Collagen IV in BPH-1 cells QC-treated groups were decreased significantly, and the result was more obvious in the MMP-2 added groups, but the MMP-2 was enhanced in BPH-1 cells QC-treated groups, with significant difference. **Conclusion:** QC has significant therapeutic effects on BPH. QC can inhibit the expression of FN, Collagen IV and LN, and enhance MMP-2, and MMP-2 can regulate FN, Collagen IV and LN, QC regulate the expression of ECM via MMP-2 is one of the mechanisms by which QC treats BPH.

Key Words Benign prostatic hyperplasia; Qianliening capsule; Extracellular matrix; MMP-2; FN; Collagen IV; LN; Q-PCR; Western-Blot

中图分类号:R277.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.11.041

老年男性中,良性前列腺增生(Benign Prostatic Hyperplasia, BPH)是最常见的泌尿系统疾病之一^[1],BPH 发病机制与众多因素有关,目前,间质-上皮的相互作用在 BPH 发病中地位已得到医学界普

遍认可^[2-3],其中细胞外基质(Extracellular Matrix, ECM)在间质-上皮相互作用中起着关键作用^[4-6],课题组在前期研究中发现前列宁胶囊(QC)对 BPH 具有显著治疗效果^[7-8],为进一步研究 QC 对细胞外基

基金项目:福建省自然科学基金项目(2015J01333);国家自然科学基金项目(81173433)

作者简介:周建衡(1968.07—),男,研究生,副教授,研究方向:中西医结合老年病研究,E-mail:zhoujianhengbj@126.com

通信作者:洪振丰(1953.10—),男,本科,教授,博士研究生导师,研究方向:中西医结合老年病研究,E-mail:zhong1953@163.com

质(ECM)影响,探讨QC治疗BPH的机制,开展本研究。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 健康SPF级成年雄性SD大鼠50只,体重190~220 g,由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供,许可证号:SCXK(沪2007-0005),批号:0017446。正常喂养,置实验室适应环境5 d后进行实验。

1.1.2 BPH-1 细胞株 实验用BPH-1细胞株,由南开大学生命科学院分子生物研究所购买所得。

1.1.3 药物 丙酸睾酮注射液(上海通用药业股份有限公司,生产批号:H31020524);前列宁胶囊由福建中医药大学药学院研制,批号:闽Z20110009。动物用药浓度低剂量组2.25 g/kg·d(相当于临床用药量的3倍)、前列宁胶囊高剂量组9 g/kg·d(相当于临床用药量的12倍);细胞用药用DMSO溶解,配制成最终浓度为0 mg/mL、1.25 mg/mL、2.5 mg/mL、5 mg/mL。

1.1.4 试剂与仪器 MMP-2 刺激因子:美国Sigma-Aldrich公司(货号:1208473-2);MTT:北京索莱宝科技有限公司(货号:M8180);Trizol:大连TaKaRa公司(货号:9109);逆转录试剂盒:大连Takara生物有限公司(货号:RR047A);BCA蛋白定量分析试剂盒:美国Thermo Fisher Scientific公司(货号:MK164229) β -actin 抗体:美国Cell Signaling Technology公司(货号:#4970)MMP-2 抗体:美国Abcam公司(货号:ab37150)LN 抗体:美国Abcam公司(货号:ab11575)Collagen IV 抗体:美国Abcam公司(货号:ab6586)FN 抗体:美国Antibody Revolution(货号:#3G4);Horeseradish peroxidase (HRP)二抗:Cell Signaling Technology公司(货号:7074);引物:南京金斯瑞生物科技有限公司合成;一抗稀释液:中国beyotime生物技术有限公司(货号:P0023A);Western 封闭液:中国上海碧云天生物技术有限公司(货号:P0023B);Western 二抗稀释液:100 mL,中国上海碧云天生物技术有限公司(货号:P0023D)。二氧化碳培养箱:美国Thermo Fisher Scientific公司;倒置显微镜系统:徕卡仪器公司;Elx800 酶标仪:美国BioTek公司;PCR仪:美国BIO-RAD公司;化学发光成像系统ChemiDocXRS+:美国BIO-RAD公司;细胞计数仪:美国CountStar公司。

1.2 方法

1.2.1 分组与物模型的制备 SPF级雄性SD大鼠

40只,氯胺酮100 mg/kg腹腔注射麻醉,经阴囊行无菌手术,摘除双侧睾丸,恢复1周后,每只皮下注射丙酸睾酮5 mg/kg·d,连续28 d,每周称体重1次^[9]。

1.2.2 给药方法 成功手术摘除双侧睾丸后,继续丙酸睾酮注射造模的同时,除空白对照组和病理模型组大鼠灌服生理盐水外,其余各组按照相应剂量给药。给药剂量分别为:空白组、病理模型组生理盐水10 mL/kg·d、前列宁胶囊低剂量组2.25 g/kg·d(相当于临床用药量的3倍)、前列宁胶囊高剂量组9 g/kg·d(相当于临床用药量的12倍),以上均采用灌胃给药1次/d,连续28 d(给药期间,每周称体重一次以调整给药剂量)。末次灌胃后禁食24 h,各鼠称重(g),麻醉,腹主动脉取血(检测其他指标),分离出完整的前列腺组织,并小心将其完整地取出,待测相关指标;取相同部位的前列腺组织各一块,用10%福尔马林固定液固定待测;取50~100 mg前列腺组织保存于液氮中,待测其他指标。

1.2.3 检测指标与方法

1.2.3.1 ELISA法检测大鼠血清中MMP-2、FN、Collagen IV、LN含量 上海西唐生物科技有限公司提供所用试剂盒均,按操作说明进行实验。

1.2.3.2 BPH-1 细胞培养及MMP-2 因子刺激 将BPH-1细胞株置RPMI-1640培养液中(含10%热灭活胎牛血清),培养条件为37℃、5%CO₂饱和湿度的细胞培养箱中培养。加入MMP-2,根据说明书将MMP-2因子粉末用1 mL PBS稀释成10 μ g/mL的溶液并于-20℃保存,当12孔板以及培养瓶中的细胞密度达到50%~60%时,按照每1 mL培养基加入1 μ L浓度为10 μ g/mL的MMP-2因子进行刺激,培养后进行后续实验。

1.2.3.3 MTT法检测细胞活性 取对数生长的BPH-1细胞,0.25%胰酶消化并收集细胞,用含10%FBS的RPMI1640培养液制成细胞悬液,细胞计数,细胞密度调整为 0.8×10^5 个/mL,接种于96孔培养板中,细胞分为2组(未加MMP-2组)加入(MMP-2组),每组QC给药浓度分别为0 mg/mL、1.25 mg/mL、2.5 mg/mL、5 mg/mL 4个剂量组,以上各组均设8个复孔,每孔100 μ L,常规培养24 h,细胞同步化。培养24 h及48 h,吸弃各孔中的液体,各孔分别加入MTT溶液,37℃孵育4 h,再吸弃各孔中的液体,加入DMSO,振荡混匀,室温放置10 min,溶解并混匀,全自动酶标仪570 nm测定各组吸光度值(即A值),并按公式计算细胞活率:细胞活率(%) =

(实验组/对照组 A 值/对照组 A 值) × 100%。

1.2.3.4 细胞形态学观察 不同浓度的 QC 干预 BPH-1 细胞培养 24 h 后,倒置显微镜下观察细胞的形态变化并拍照。

1.2.3.5 Q-PCR 法检测 FN、LN、Collagen IV、MMP-2 的基因表达 RNA 提取及其逆转录:对数生长期的人 BPH-1 细胞接种于 12 孔板,密度为 1.5×10^5 个/孔,在 37 °C,5% CO₂,饱和湿度条件下培养 24 h 后,分别以不同浓度的 QC (0 mg/mL、1.25 mg/mL、2.5 mg/mL、5 mg/mL) 以及 MMP-2 和 QC 共同作用,24 h 后,Trizol 法用于提取总 RNA,具体操作根据说明书操作步骤,最后用适量 DEPC 水溶解后进行浓度检测,RNA 浓度测定:采用 NanoDrop 2000 超微量分光光度计测定 RNA 含量。应用逆转录试剂盒进行逆转录反应,按说明书配制反应体系及逆转录反应。Q-PCR 检测目的基因表达:PCR 反应体系 (20 μL 体系):cDNA 1 μL,PCR MIX (2x) 10 μL,上下游引物各 0.4 μL,加 DEPC 水至 20 μL,反应条件:预变性 95 °C,30 s,变性 95 °C,3 s,退火 30 s,60 °C 延伸 30 s,40 个循环。引物设计:使用 NCBI 或文献查找目的基因全序列,采用 Premier5.0 设计引物,目的基因引物由南京金斯瑞生物科技有限公司合成,相关信息如下:

表 1 MMP2、LN、FN、collagenIV 和 β-actin 基因的特异性引物序列

名称	序列	退火温度 (°C)	退火产物长度 (bp)
β-actin	F:5'-ATCATGTTTGGGACCTTCAAC-3' R:5'-CATCTCTTGCTCGAAGTCCA-3'	58	112
MMP-2	F:5'-ATGCCCGCTTTAACTGGAG-3' R:5'-GGAAAGCCAGGATCCATTTT-3'	53	148
LN	F:5'-CCTGCTCTTGCTGCTGTGT-3' R:5'-TTGGTGTGATGTGAGCATT-3'	55.1	96
FN	F:5'-CCATAAAGGGCAACCAAGAG-3' R:5'-ACCTCGGTCTTCTAAGGTGG-3'	56.7	91
Collagen IV	F:5'-AGATAAGGCTCCAAGTGTGT-3' R:5'-AGATAAGGCTCCAAGTGTGT-3'	60.2	232

1.2.3.6 Western Blot 检测 FN、LN、Collagen IV、MMP-2 蛋白表达 调整 BPH-1 细胞密度按照 2.5×10^5 个/mL 密度接种于体积中为 25 cm³ 中,置 37 °C

细胞培养箱中培养过夜,分别加入不同浓度的 QC (0 mg/mL、1.25 mg/mL、2.5 mg/mL、5 mg/mL) 以及 MMP-2 和 QC 共同作用 24 h 后。离心去除上清液,使用 PBS 漂洗、RIPA 裂解液抽提蛋白,细胞蛋白样品定量,变性;电泳,转膜,脱脂、封闭,洗膜,加入 FN、LN、Collagen IV、MMP-2 (稀释倍数 1:1 000) 的一抗以及 β-actin (稀释倍数 1:1 000) 作为阳性对照,4 °C 震荡过夜,加入辣根过氧化物酶标记的二抗 (稀释倍数 1:5 000) 后,室温孵育 1 h,TBS 洗膜,加入 1:1 的 ECL 发光液,在 25 °C 温育 5 min,即刻曝光,凝胶成像系统扫描并进行数据分析。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 12.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 *t* 检验,χ² 检验或者秩和检验分析计数资料,单因素方差分析计量资料组间比较,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 QC 对 BPH 大鼠血清 LN、FN、collagenIV、MMP2 的影响 模型组血清 MMP2 含量与空白组比较明显降低, LN、FN、collagenIV 高于空白组 (*P* < 0.05); 前列宁胶囊各剂量组中 MMP2 明显升高 (*P* < 0.05); LN、FN、collagenIV 各自中均不同程度下降,差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 2。

2.2 QC 对 BPH-1 细胞形态及活性影响 倒置显微镜下观察,各组 BPH-1 细胞呈菱, QC 干预后,随着 QC 浓度的增加,可观察到细胞形态完整性逐渐改变,形细胞均匀度,核仁清晰度下降,细胞数逐渐减少,加入 MMP-2 组中较及未加入 MMP-2 组更为明显。见图 1。MTT 检测显示 QC 作用 24 h 及 48 h 后未加入 MMP-2 各组细胞有不同程度活力下降,以 5 mg/mL 最为明显。见图 2A。MTT 还显示, QC 作用同时加入 MMP-2,各剂量组 BPH-1 各剂量组细胞活力 24 h 时活力下降,48 h 后下降更明显 (*P* < 0.05 或 *P* < 0.01) 并且与 QC 成量效关系。见图 2B。

2.3 QC 作用 BPH-1 细胞同时加入 MMP-2 后对 FN、LN、CollageIV 基因及蛋白表达影响 QC 干预后,随着 QC 浓度的增加细胞中 FN、LN、CollageIV 基

表 2 QC 对 BPH 大鼠血清中 MMP2、LN、FN、collagenIV 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	MMP2 (ng/mL)	LN (ng/mL)	FN (ng/mL)	CollagenIV (ng/mL)
空白组	0.238 ± 0.021	1.09 ± 0.09	0.53 ± 0.04	0.67 ± 0.054
模型组	0.151 ± 0.022 *	2.12 ± 0.19 *	1.56 ± 0.05 *	1.12 ± 0.015 *
QC 低剂量组	0.250 ± 0.013 Δ	0.54 ± 0.064 Δ	1.44 ± 0.13 Δ	0.94 ± 0.081 Δ
QC 中剂量组	0.380 ± 0.034 Δ	0.43 ± 0.11 Δ	0.89 ± 0.07 Δ	0.65 ± 0.067 Δ
QC 高剂量组	0.45 ± 0.019 Δ	0.36 ± 0.14 Δ	0.57 ± 0.07 Δ	0.041 ± 0.058 Δ

注:与空白对照组比较,* *P* < 0.05;与模型组比较,Δ *P* < 0.05

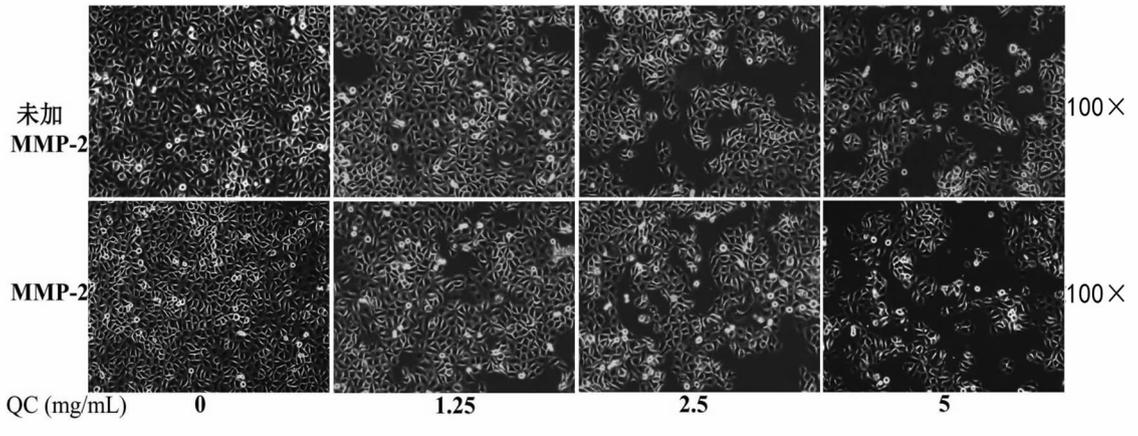


图1 QC作用后及QC作用同时加入MMP-2后BPH-1细胞形态改变(100×)

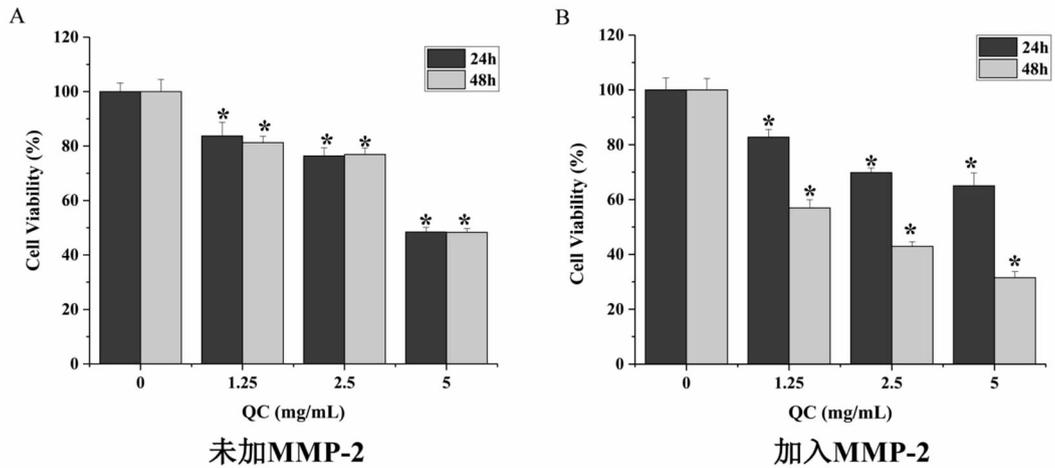
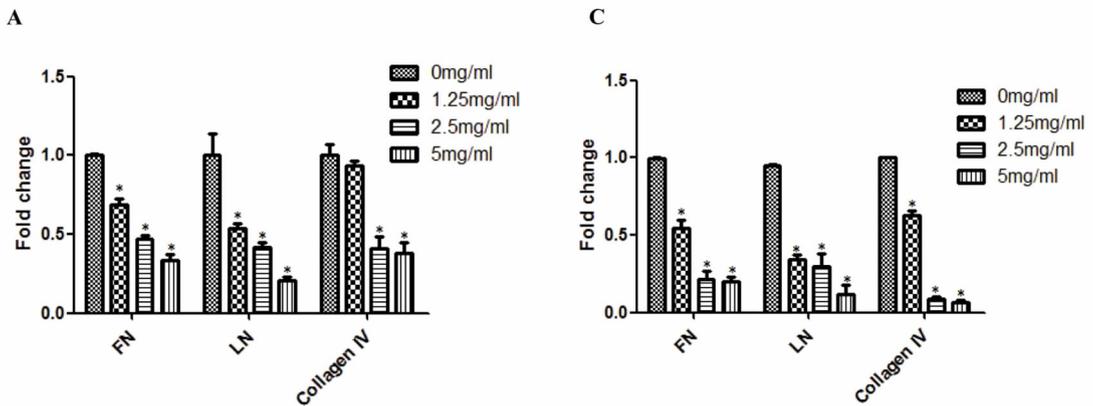
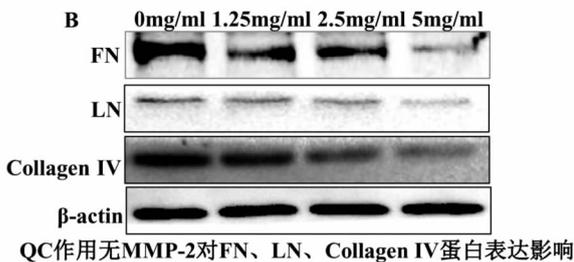


图2 QC作用后及QC作用同时加入MMP-2后BPH-1细胞活力变化

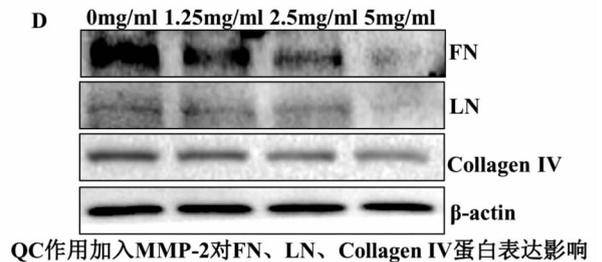


QC作用无MMP-2对FN、LN、Collagen IV基因表达影响

QC作用加入MMP-2对FN、LN、Collagen IV基因表达影响



QC作用无MMP-2对FN、LN、Collagen IV蛋白表达影响



QC作用加入MMP-2对FN、LN、Collagen IV蛋白表达影响

图3 QC作用后及QC作用同时加入MMP-2后BPH-1 FN、LN、Collagen IV基因及蛋白表达变化

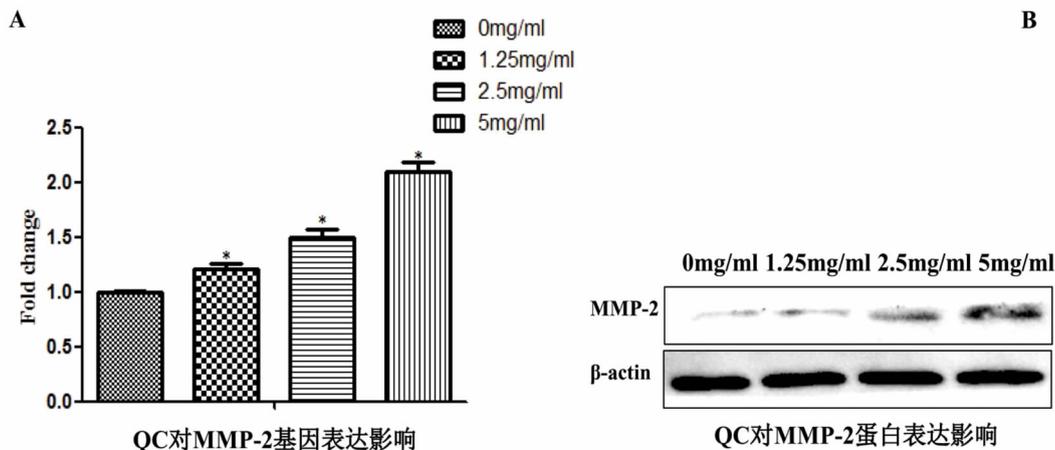


图4 QC作用后对BPH-1细胞中MMP-2基因及蛋白表达影响

因及蛋白表达明显降低见图3A、B; QC干预同时加入MMP-2因子, FN、LN、Collagen IV基因及蛋白表达也明显降低并且同未加入MMP-2比较更加明显降低见图3C、D。

2.4 QC对BPH-1细胞中MMP-2基因及蛋白表达影响 QC干预后, 随着QC浓度的增加细胞中MMP-2基因及蛋白表达明显增强, 呈现量效关系见图4A、B。

3 讨论

中医学中将良性前列腺增生(BPH)归属为“癃闭”“精癃”等范畴, 其中医病机及病理、病因目前仍未有合理解释, 研究表明细胞外基质(ECM)学说一直是BPH发病的重要机制之一, 由于ECM给细胞的生存及活动提供适宜的环境, 它可以通过信号转导来影响细胞的形状、代谢、功能、迁移、增殖和分化, 在维持细胞的结构和功能中起着重要作用^[10], ECM也参与调节控制细胞的多种生理和病理过程^[11-12], ECM在BPH发病过程中发挥的作用是多方面的, 例如, 前列腺中增殖的细胞与ECM共同作用导致前列腺组织形态及生理功能改变^[13-14]; ECM还可以与雄-雌激素及各种生长因子相互作用导致BPH, 可以调节前列腺组织中活性肽类物质^[15], 刺激细胞产生不同的细胞外基质成分^[16], 加强前列腺细胞对雄激素(DHT)及部分生长因子的敏感性, 从而改变成纤维细胞的细胞形态及增强前列腺细胞对性激素的敏感性加强基因表达^[17]; 各种生长因子如TGF- β , 这些生长因子从前列腺细胞中分泌也可以受ECM影响。但是ECM受多种酶类降解, MMPs被认为是最重要的一类。MMP-2属于MMPS家族中的明胶酶, 其分布最为广泛, 可降解IV型胶原、FN和层黏蛋白(LN)等, MMP-2含量的高低对降解ECM成分发挥重要作用^[18]。

前列宁胶囊是本题组以中医理论为指导现已开发为现福建中医药大学附属人民医院院内制剂(20090521), 课题组前期研究发现前列宁胶囊(QC)具有抑制BPH细胞增殖、诱导细胞凋亡、调节多种细胞因子作用, 对BPH具有良好治疗作用^[19-22], 同时能够调节部分ECM成分作用; 在本实验中, 课题组查阅文献采用曾多次已成功复制BPH模型方法制备BPH动物模型^[9, 19, 22], 实验表明模型组大鼠血清中FN、LN、Collagen IV含量明显高于空白组, MMP-2含量明显低于空白组, 表明模型组与空白组差异有统计学意义; QC观察组中, 大鼠血清FN、LN、Collagen IV含量较模型组低, 而MMP-2含量明显高于模型组($P < 0.05$), 表明QC能有效降低BPH血清FN、LN、Collagen IV表达升高MMP-2表达。离体细胞实验中, QC干预BPH-1细胞培养, 并且加入MMP-2因子, 实验表明QC干预后细胞活性在低、中、高剂量组中细胞活性不同程度下降, 加入MMP-2后细胞活性下降更明显; Q-PCR及Western Blot检测发现单纯用QC干预细胞培养, FN、LN、Collagen IV基因及蛋白表达明显降低, MMP-2基因及蛋白表达升高; QC干预同时加入MMP-2后FN、LN、Collagen IV基因及蛋白表达较单纯QC干预降低更加明显, 表明在细胞培养中QC能够有效抑制FN、LN、Collagen IV基因及蛋白表达并且具有增强MMP-2基因及蛋白表达作用, 同时也表明MMP-2可以抑制FN、LN、Collagen IV基因及蛋白表达作用。

综上所述, QC对BPH具有明显治疗作用, 其治疗机制可能是多靶点, 前期研究发现QC具有抑制前列腺细胞增殖, 促进细胞凋亡, 对不同细胞因子具有调节等作用^[10-14], 本研究还表明, QC具有降低动物血清中细胞外基质成分FN、LN、Collagen IV含量

作用,抑制 BPH-1 细胞中细胞外基质成分 FN、LN、Collagen IV 表达,调控 MMP-2 的作用,表明 QC 通过介导 MMP-2 因子调控 ECM 成分的表达抑制前列腺细胞增殖是 QC 治疗 BPH 的另一重要机制。

总之,本文证实了 QC 通过调控 ECM 对 BPH 治疗作用,区别于前期报道 QC 调控细胞凋亡及激素水平治疗 BPH,为首次报道,具有一定意义,QC 是否能调控 miRNA 达到降解 ECM 治疗 BPH;在后期研究中可以从相关微小基因为切入点,研究前列腺宁胶囊对 BPH 治疗作用,进一步阐明前列腺宁治疗机制。

参考文献

- [1] Ho CK, Nanda J, Chapman KE, et al. Oestrogen and benign prostatic hyperplasia; effects on stromal cell proliferation and local formation from androgen[J]. *J Endocrinol*, 2008, 197(3):483-491.
- [2] Sakamoto S, Yokoyama M, Zhang X, et al. Increased expression of CYR61, an extracellular matrix signaling protein, in human benign prostatic hyperplasia and its regulation by lysophosphatidic acid[J]. *Endocrinology*, 2004, 145(6):2929-2940.
- [3] Filipovski V, Kubelka-Sabit K, Jasar D, et al. Androgen Receptor Expression in Epithelial and Stromal Cells of Prostatic Carcinoma and Benign Prostatic Hyperplasia[J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2017, 5(5):608-612.
- [4] 陈巍,傅海龙,田谋利,等. 成纤维细胞生长因子 10 的功能及机制进展[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2018, 39(6):590-594.
- [5] 曹海东,王东文,曹晓明,等. CD68 和转化生长因子- β 2 在良性前列腺增生组织中的表达及临床意义[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2017, 38(1):57-60.
- [6] 甘道举,王洛夫,赖建平,等. 人前列腺不同生长发育期雄激素受体表达变化[J]. *四川医学*, 2012, 33(9):1536-1538.
- [7] 周建衡,洪振丰,林久茂,等. 前列腺宁颗粒对大鼠前列腺增生的影响[J]. *福建中医学院学报*, 2008, 18(5):45-47.
- [8] Jianheng zhou, Jiumao lin, Zhenfeng hong, et al. Qianliening capsule treats benign prostatic hyperplasia through regulating the expression of sex hormones, estrogen receptor and androgen receptor[J]. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2012, 6(3):173-180.
- [9] 徐薇,庄田畋,刘杨,等. 黄芪抗大鼠前列腺增生的实验研究[J].

贵阳中医学院学报, 2018, 40(1):18-22.

- [10] Garrison JB, Kyprianou N. Novel targeting of apoptosis pathways for prostate cancer therapy[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2004, 4(1):85-95.
- [11] Raghov R. The role of extracellular matrix in postinflammatory wound healing and fibrosis[J]. *FASEB J*, 1994, 8(11):823-831.
- [12] 何谢玲,蔡维君,刘敏,等. 细胞外基质对血管平滑肌细胞桩蛋白和组蛋白表达的影响[J]. *医学临床研究*, 2016, 33(11):2084-2087.
- [13] 李云祥,李进铭,王安果,等. IL-6 在前列腺增生基质细胞上诱导 APRE 的研究[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2017, 37(5):709-713.
- [14] 曹海东,王东文,曹晓明,等. CD68 和转化生长因子- β 2 在良性前列腺增生组织中的表达及临床意义[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2017, 38(1):57-60.
- [15] Kim SK, Park HK, Choi HS, et al. Association Study of Polymorphisms of Epidermal Growth Factor and Epidermal Growth Factor Receptor With Benign Prostatic Hyperplasia in a Korean Population[J]. *Int Neurourol J*, 2016, 20(4):363-370.
- [16] Potter RM, Huynh RT, Volper BD, et al. Impact of TGF- β inhibition during acute exercise on Achilles tendon extracellular matrix[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2017, 312(1):R157-R164.
- [17] Montano M, Bushman W. Morphoregulatory pathways in prostatic ductal development[J]. *Dev Dyn*, 2017, 246(2):89-99.
- [18] Bäck M, Ketelhuth DF, Agewall S. Matrix metalloproteinases in atherothrombosis[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2010, 52(5):410-428.
- [19] Jianheng zhou, Jiumao lin, Zhenfeng hong, et al. Qianliening capsule treats benign prostatic hyperplasia through regulating the expression of sex hormones, estrogen receptor and androgen receptor[J]. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2012, 6(3):173-180.
- [20] Xiaoyong Zhong, Jiumao Lin, Jianheng Zhou, et al. Qianliening capsule treats benign prostatic hyperplasia(BPH) by down-regulating the expression of PCNA, CyclinD1 and CDK4[J]. *African Journal of Biotechnology*, 2012, 11(30):7731-7737.
- [21] 周建衡,洪振丰,林久茂,等. 前列腺宁颗粒对大鼠前列腺增生的影响[J]. *福建中医学院学报*, 2008, 18(5):45-47.
- [22] 林久茂,周建衡,钟晓勇,等. 前列腺宁胶囊对 BPH 大鼠 EGF、EGFR 表达的影响[J]. *福建中医药*, 2010, 41(6):45-47.

(2018-03-05 收稿 责任编辑:芮莉莉)