

姜黄素对大鼠慢性细菌性前列腺炎的干预作用及其机制研究

吴方昊, 肖明朝, 罗家宇, 秦国东, 曾 李

(重庆医科大学附属第一医院泌尿外科, 重庆 400016)

【摘要】目的:评价姜黄素对大鼠慢性细菌性前列腺炎(chronic bacterial prostatitis, CBP)炎性状态的影响及探讨其可能相关机制。**方法:**随机将 40 只 SD 大鼠分为姜黄素 200 mg 组、姜黄素 100 mg 组、氧氟沙星组、模型组及假手术组。采用大肠杆菌混悬液前列腺内注射的方法建立大鼠 CBP 模型, 1 个月后各治疗组给予药物治疗, 持续 12 d, 电镜观察各组前列腺组织病理改变, real-time PCR 测其环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)与诱导性一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS) mRNA 的表达, ELISA 法检测肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)及 Western blot 测定核转录因子- κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)蛋白的表达水平。**结果:**①COX-2、iNOS mRNA 及 TNF- α 在模型组中表达与假手术组比较都有升高($P=0.000$, $P=0.000$, $P=0.000$), 而各治疗组相对模型组而言其表达都有不同程度的降低($P<0.01$), 其中姜黄素 200 mg 组相对姜黄素 100 mg 组与氧氟沙星组表达量降低更为明显(COX-2: $P=0.015$, $P=0.000$; iNOS: $P=0.000$, $P=0.000$)。②采取姜黄素治疗的 2 组能够抑制 NF- κ B 的表达, 随着剂量提高作用越明显, 且与 COX-2、iNOS、TNF- α 的表达呈正相关($r_s=0.959$, $P=0.000$; $r_s=0.945$, $P=0.000$; $r_s=0.910$, $P=0.000$), 氧氟沙星组对 NF- κ B 无明显影响。**结论:**姜黄素对大鼠 CBP 炎性状态有抑制作用, 随剂量增加效果增强, 其作用可能与抑制 NF- κ B 的表达有密切关系。

【关键词】姜黄素; 前列腺炎; 大肠杆菌; 抗生素**【中图分类号】**R697.33**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2013-12-29

Effects of curcumin on chronic bacterial prostatitis in rats and its mechanism

Wu Fanghao, Xiao Mingzhao, Luo Jiayu, Qing Guodong, Zeng Li

(Department of Urinary Surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To evaluate the influence of curcumin on the inflammation status of chronic bacterial prostatitis (CBP) in rats and to explore its possible mechanism. **Methods:** Totally 40 SD rats were randomly divided into following groups: curcumin 200 mg group, curcumin 100 mg group, ofloxacin group, model group and sham-operated group. CBP rat model was established by injecting escherichia coli strains into the prostate. After one month, drug was given to each treatment group for 12 d and the pathological changes of collected prostate samples were observed under electron microscope. The levels of cyclooxygenase-2 (COX-2) and inducible nitric oxide synthase (iNOS) mRNA were characterized by real-time PCR and the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) was detected by ELISA and the levels of tumor necrosis factor- α (NF- κ B) was detected by Western blot. **Results:** ①The levels of COX-2, iNOS mRNA and TNF- α protein were remarkable higher in model group than in sham-operated group ($P=0.000$, $P=0.000$, $P=0.000$). The levels of COX-2, iNOS mRNA and TNF- α protein were decreased in each treatment group than in model group ($P<0.01$) and the decrease was more obvious in curcumin 200 mg group than in curcumin 100 mg group and ofloxacin group (COX-2: $P=0.015$, $P=0.000$; iNOS: $P=0.000$, $P=0.000$). ②Curcumin therapy can inhibit the level of nuclear factor kappa b (NF- κ B) and the effect enhanced with the increase of the dose. The effect was positively correlated with the level of COX-2, iNOS and TNF- α ($r_s=0.959$, $P=0.000$; $r_s=0.945$, $P=0.000$; $r_s=0.910$, $P=0.000$). Ofloxacin exerted no effect on NF- κ B. **Conclusion:** Curcumin can suppress the inflammation of CBP in rats and the effect enhances with the increase of the dose. The effect may have a close relationship with the level of NF- κ B.

【Key words】curcumin; prostatitis; escherichia coli; antibiotics

作者介绍: 吴方昊, Email: wufhao@126.com,

研究方向: 男科学。

通信作者: 肖明朝, Email: xmz.2004@163.com。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyxh.000266.html>

前列腺炎是当前男性中非常普遍的一种综合征,其常常表现为尿路刺激症状、会阴部和骨盆的疼痛,并时常伴有性功能的障碍,很多时候它具有持续性,易反复发作的特点,严重影响了男性的生活和健康^[1]。前列腺炎的产生机制和病因十分复杂尚不完全清楚,且目前在临床上其诊断方法存在一定的局限性,这样就给临床的治疗方面带来了很大的困难^[2]。慢性细菌性前列腺炎 (chronic bacterial prostatitis, CBP) 是 50 岁以下人群较为普遍的一种类型,它由病原菌所引起,并呈现反复发作,迁延不愈的特点。目前口服抗生素是 CBP 治疗首选的治疗方法,在临床上应用十分普遍。然而,由于治疗时存在血—前列腺屏障,抗生素渗透进入前列腺内部的效率有限^[3],另外, CBP 中的病原菌常常会自体产生生物膜形成保护作用,故虽然临床上应用抗生素时采用长程的治疗手段,但是 CBP 依然易反复发作。长时间的应用抗生素之后,一些神经系统、消化系统、内分泌、皮肤的副作用可能会出现,且病原菌的耐药性也时常会增加^[4]。鉴于抗生素的这些缺陷,对治疗 CBP 的新方法很有必要进行探索。姜黄素是草本植物姜黄中提取的活性成分,有着强大抗炎、抗肿瘤等方面的能力并兼具一定的抗菌性能^[5-7]。本实验通过建立大鼠 CBP 模型,应用姜黄素进行干预,并检测相关炎性基因及细胞因子的表达来探索姜黄素对大鼠 CBP 炎性状态的影响及相关机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 SPF 级健康雄性 SD 大鼠 40 只,体质量 200~250 g,由重庆医科大学动物实验中心提供,环境设施合格证和质量合格证号分别为 SYXK(渝)2007-0001 和 SCXK(渝)2007-0001。

1.1.2 致病菌 标准大肠埃希菌 (菌种:ATCC25922),由重庆医科大学附属第一医院病原实验室提供。

1.1.3 药品与试剂 姜黄素 (美国 Sigma 公司,使用 0.5% 羧甲基纤维素钠制备成浓度为 40 mg/ml 的混悬液);乳酸左氧氟沙星注射液 (浙江医药股份有限公司新昌制药厂,批号:121125,规格:3 mg/ml);Trizol 组织裂解液、PrimeScript RT reagent Kit、扩增试剂盒均购于美国 TaKaRa 公司;环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)/诱导性一氧化氮合成酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 引物由上海生工合成;肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) ELISA 试剂盒 (北京鼎国生物有限公司);NF- κ B P65 兔抗鼠多克隆抗体 (美国 Abcam 公司)。

1.2 方法

1.2.1 CBP 模型的建立及分组 取 40 只健康雄性 SD 大鼠,饲养 2 周,体质量 200~250 g,根据随机数字表法随机分为 5 组,每组 8 只,分别为:姜黄素 200 mg 组、姜黄素 100 mg 组、氧氟沙星组、模型组及假手术组。建模之前均禁食 12 h,自由饮水,建模当日用生理盐水配置浓度为 1.0×10^8 cfu/ml 的大肠埃希菌混悬液备用。参照文献^[8]使用 10% 水合氯醛 (3 ml/kg) 行腹腔麻醉,备皮,于无菌条件下做下腹正中约 1.5 cm 的切口,经腹壁和腹膜直达腹腔,用棉签轻挑膀胱及两侧精囊,暴露附于膀胱颈外侧的前列腺两侧叶,其中假手术组两侧前列腺叶注射各 0.1 ml 的生理盐水而其余 4 组两侧前列腺叶则注射等量的大肠埃希菌混悬液。用蘸取 0.5% 碘伏的棉签轻压针眼 1 min 左右后逐层缝合,碘伏消毒伤口后放回鼠笼,术后自由饮水进食。

1.2.2 给药 在模型建立 4 周之后进行给药,姜黄素 200 mg 组:每日腹腔注射给予姜黄素 200 mg/kg;姜黄素 100 mg 组:每日腹腔注射给予姜黄素 100 mg/kg;氧氟沙星组:每日灌服左氧氟沙星 44 mg/kg;而模型组与假手术组则不做任何处理。

1.2.3 标本采集及处理 给药 12 d 后对大鼠进行麻醉并切取大鼠膀胱颈两侧的前列腺组织,将所取得 2 份组织块均分为 2 份,其中 1 份存于 4% 的多聚甲醛溶液中用作 HE 染色,切片制作,电镜观察。另外 3 份组织放置在冻存管中并存于 -80 °C 冰箱,用于 real-time PCR、Western blot 及 ELISA 的检测。

1.2.4 Real-time PCR 检测 COX-2, iNOS mRNA 的表达 Trizol 法提取前列腺组织总 RNA,测其浓度,按照 PrimeScript RT reagent Kit 说明书将 RNA 逆转录为 cDNA,10 μ l 逆转录反应体系。COX-2 上游引物:5'-TACGAAGACCCTGCCTACGA-3',下游引物:5'-GTTGCTGGCAAGTGAAGCTG-3',产物大小 76 bp; iNOS 上游引物:5'-TGCTGAGGGGACTGGA-CTTT-3',下游引物:5'-CCAACTCTGCTGTTCTCCGT-3',产物大小 101 bp; β -actin 上游引物:5'-ATGTGGATCAGCAAGCAGGA-3',下游引物:5'-AAGGGTGTAACACGCAGCTCA-3',产物大小 99 bp。每组结果均重复 3 次,以 β -actin 为内参基因,根据所得的 Ct 值采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法测基因相对表达量。

1.2.5 ELISA 法检测 TNF- α 的表达 称取一定量的前列腺组织,置于冰水中匀浆管进行匀浆,严格按照说明书步骤进行,酶标仪上测 492 nm 处的吸光度 (absorbance, A) 值,根据标准质量浓度绘制标准曲线,根据标准曲线查找样品 A 值对应浓度,确立 TNF- α 的含量。

1.2.6 Western blot 测定 NF- κ B 蛋白 前列腺组织匀浆后,按照说明书提取各组细胞核蛋白,BCA 法测定蛋白浓度,取蛋白约 50 μ l 进行 SDS-PAGE 凝胶电泳,将所分离的蛋白电转至 PVDF 膜,5% 脱脂奶粉中封闭 1 h,加入一抗抗 NF- κ B (1:1 000) 4 °C 孵育过夜,次日 TBST 清洗,加入二抗 (1:4 000) 室温下 1 h, ECL 化学发光成像, Quantity One 软件计算灰度值进行统计分析。

1.3 统计学分析

所以数据均重复 3 次,应用 SPSS 17.0 进行统计学分析,

Prism 5 用于图形制作, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间的比较采用单因素方差分析, 组间比较用 LSD-*t* 检验, Pearson 法进行直线相关分析, 检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧)。

2 结果

2.1 病理组织学检查

模型组大鼠前列腺结构紊乱, 腺上皮增生明显且形态不规则, 腺腔外围有大量成纤维细胞包绕, 腺腔内呈乳头状突起, 腔内分泌物较少, 呈暗红色, 间质疏松水肿, 散在分布大量淋巴细胞与中性粒细胞, 浸润现象明显, 且可见明显的纤维化。假手术组腺上皮细胞排列整齐, 光滑平整, 无明显增生, 腔内分泌物呈粉红色, 间质内炎症细胞极少。氧氟沙星阳性对照组腺上皮可见一定程度增生, 间质内有一定程度的纤维化, 炎症细胞的浸润较模型组有很大程度减轻, 但仍可见散在分布。姜黄素 100 mg 组腺上皮仍有一定程度的增生, 间质内亦可见散在分布的炎症细胞和一定程度的纤维化, 总体与氧氟沙星组相比差异不明显。姜黄素 200 mg 组腺上皮无明显增生, 形态较为平整规则, 间质无明显水肿其内分布少量炎症细胞, 无明显纤维化, 慢性化炎症程度与模型组和氧氟沙星组相比都大为减轻 (图 1)。

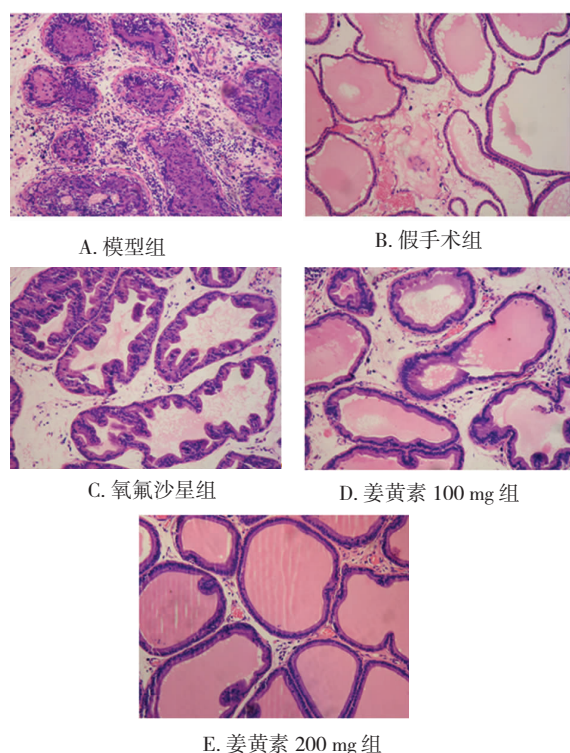


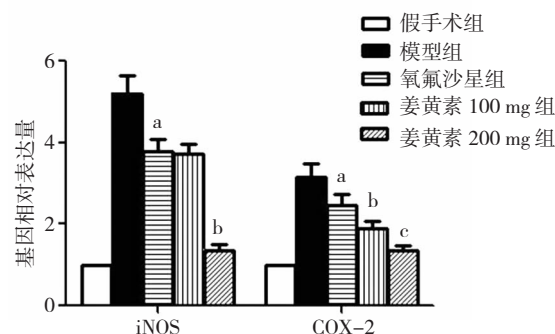
图 1 不同实验组病理组织学检查 (HE, 200 $\times$)

Fig.1 Examination of prostate tissues in different experimental groups (HE, 200 $\times$)

2.2 各组 COX-2, iNOS mRNA 表达情况

COX-2 与 iNOS mRNA 的表达在各组间都具有差异性 (COX-2: $F=49.59$, $P=0.000$; iNOS: $F=278.80$, $P=0.000$); 二者

在各组当中模型组表达量最高, 假手术组最低; 与模型组相比, 二者在氧氟沙星组、姜黄素 100 mg 组、姜黄素 200 mg 组表达都有不同程度降低 (COX-2: $P=0.001$, $P=0.000$, $P=0.000$; iNOS: $P=0.000$, $P=0.000$, $P=0.000$), 姜黄素 200 mg 组与氧氟沙星组、姜黄素 100 mg 组比较其程度更为明显 (COX-2: $P=0.015$, $P=0.000$; iNOS: $P=0.000$, $P=0.000$); 姜黄素 100 mg 组 COX-2 表达量较氧氟沙星组降低 ($P=0.013$), 而 iNOS 表达量 2 组无统计学差异 ($P=0.588$) (图 2)。



a: 与模型组比较, $P<0.05$; b: 与氧氟沙星组比较, $P<0.05$;

c: 与姜黄素 100 mg 组比较 $P<0.05$

图 2 Real-time PCR 检测各组 COX-2, iNOS mRNA 的表达

Fig.2 Results of real-time PCR COX-2 and iNOS mRNA expression in different groups

2.3 细胞因子 TNF- α 的表达

与假手术组比较, 各组前列腺组织 TNF- α 明显升高, 均有统计学差异 ($P<0.01$), 而与模型组比较, 氧氟沙星组、姜黄素 100 mg 组、姜黄素 200 mg 组前列腺组织 TNF- α 不同程度降低 ($P=0.031$, $P=0.003$, $P=0.000$); 与氧氟沙星组比较, 姜黄素 100 mg 组 TNF- α 含量无统计学差异 ($P=0.347$), 而姜黄素 200 mg 组与之比较则含量降低, 差异有统计学意义 ($P=0.002$) (表 1)。

表 1 各组 TNF- α 的含量及比较 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Expression and comparison of TNF- α among groups (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

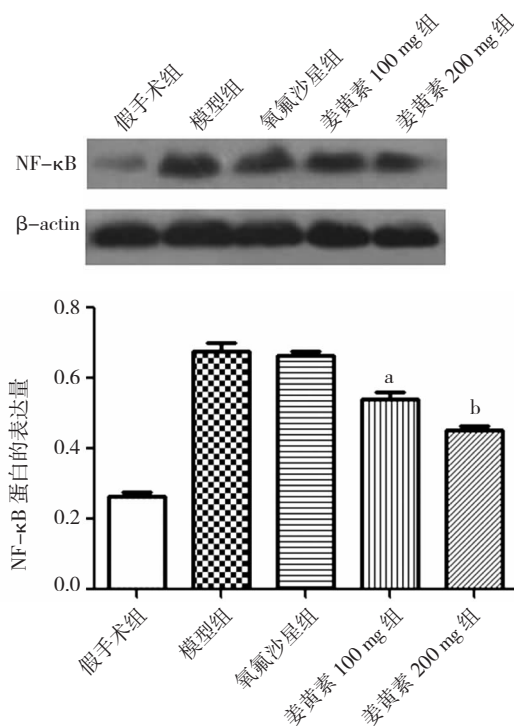
组别	数量	TNF- α	F 值	P 值
假手术组	8 只	27.95 $\pm$ 12.87		
模型组	8 只	179.28 $\pm$ 43.36 ^a		
氧氟沙星组	8 只	140.50 $\pm$ 31.96 ^{ab}	2.852	0.038
姜黄素 100 mg 组	8 只	124.04 $\pm$ 36.27 ^{ab}		
姜黄素 200 mg 组	8 只	82.64 $\pm$ 39.61 ^{abc}		

注: a, 与假手术组比较, $P<0.01$; b, 与模型组比较, $P<0.05$; c, 与氧氟沙星组比较, $P<0.05$

2.4 NF- κ B P65 蛋白表达情况

NF- κ B P65 蛋白表达量各组间差异有统计学意义 ($F=117.38$, $P=0.000$); 其假手术组表达量较低 (0.266 ± 0.018), 模型组的表达量 (0.677 ± 0.041) 与之相比则升高 ($P=0.000$), 而

氧氟沙星组 (0.663 ± 0.021) 与模型组表达量之间没有统计学意义 ($P=0.540$); 采用姜黄素处理的 2 组 (姜黄素 100 mg 组, 0.542 ± 0.028 ; 姜黄素 200 mg 组 0.453 ± 0.018) 与氧氟沙星组比较蛋白表达量降低 ($P=0.000, P=0.000$), 而 2 组之间姜黄素 200 mg 组的降低更为明显 ($P=0.002$) (图 3)。



a: 与氧氟沙星组比较 $P<0.01$; b: 与姜黄素 100 mg 组比较 $P<0.05$

图 3 NF-κB P65 蛋白表达情况

Fig.3 Expression of NF-κB P65 proteins in prostate tissues in each group

2.5 NF-κB 蛋白表达与 COX-2、iNOS 及 TNF-α 相关性分析

相对模型组,随着姜黄素剂量的增加,NF-κB 蛋白相对表达量与 COX-2、iNOS mRNA 及 TNF-α 表达水平均成正相关,其 r_s 值分别为 0.959、0.945 和 0.910, P 均 <0.01 ;而在氧氟沙星组中,NF-κB 蛋白相对表达量与上述三者无相关性 (P 均 >0.05)。

3 讨论

CBP 是一种持续性、易反复的慢性炎症,其表现特征和其它类型慢性前列腺炎相比不具有特异性,病因和发病机制目前不是完全清楚,诊断和治疗的效果大多依靠临床表现和临床检验。CBP 的致病菌种类较多,但目前的研究表明大肠杆菌是首要的致病病原菌^[9],故本实验采用大肠杆菌混悬液前列腺内注射的方法来建立大鼠 CBP 模型,通过病理分析表明,此种方法建立大鼠 CBP 模型确实可行,成

功率高。近年来在对 CBP 研究中发现,CBP 病程发展与前列腺肥大、前列腺癌有着密切的联系^[10-11],深入研究发现,COX-2 与 iNOS 二者在 CBP 中的高表达是促使 CBP 往畸形增生、癌变方向发展的重要因素^[12-13],二者可产生大量氧氮自由基引起组织氧化损伤,放大炎症状态,并能改变 DNA 结构,激活致癌基因,增加患癌风险。实验中模型组和假手术组的对比分析也再一次证实了 COX-2 与 iNOS 在 CBP 表达显著增加。控制炎症,抑制 COX-2 与 iNOS 的表达对于 CBP 预后和前列腺癌的预防都有重要意义。

由于 CBP 首要的致病因素由病原菌所引起,自然而然,抗生素成为治疗 CBP 首选的治疗方法。抗生素治疗需要其在前列腺组织中达到一定的有效药物浓度,氟喹诺酮类的药物因其较好的渗透性能,成为治疗 CBP 最为常用的药物,故本实验应用常用的左氧氟沙星治疗 CBP 作为阳性对照。虽然目前临床上氟喹诺酮类药物是 CBP 治疗的一线用药,但是目前其应用存在以下一些问题:(1)氟喹诺酮类药物良好的渗透性能只是相对其它种类抗生素而言,作为血—前列腺屏障的前列腺上皮细胞,仍一定程度阻碍其顺利的进入前列腺组织,使其某些时候组织内因达不到有效药物浓度而无法有效杀灭病原菌^[4];(2)CBP 中的部分病原菌会生成生物膜来形成自我的保护作用,有研究者曾把具有生物膜保护作用的病原菌建立动物模型运用抗生素来进行治疗,结果发现治疗效果不佳^[14];(3)长期 CBP 病程中前列腺内微结石的形成也会影响抗生素的疗效^[15];(4)长期的运用抗生素之后,各个系统的副作用可能产生,病原菌的耐药性也会增加。以上因素使得抗生素治疗 CBP 并不如预期的那么有效,具有一定的局限性。

姜黄素是一种多效性的分子,多项研究显示它有着强大的抗炎抗肿瘤作用并具有一定的抗菌能力,可以抑制多种促炎性因子,例如 IL-1β、IL-2、IL-6、IL-8、TNF-α、COX-2 及 iNOS 等,还具有低毒性、脂溶性、易吸收等特性^[6-7,16]。基于这些特点,本实验采用姜黄素治疗 CBP,观察其是否能弥补抗生素的缺点,达到一定的治疗效果。在对 COX-2 与 iNOS 表达影响方面,姜黄素 100 mg/kg 低剂量对 COX-2 表达抑制强于氧氟沙星组,而对 iNOS 表达抑制却与其无差别;姜黄素 200 mg/kg 高剂量对 COX-2 与 iNOS 的表达抑制相对其他两治疗组呈现明显的增强,说明随着剂量的提高,姜黄素对于炎症基因的

抑制作用也随之增强,统计分析也表明剂量的提高与炎性抑制强度呈正相关。该研究还测定了前列腺组织 TNF- α 的表达,TNF- α 高表达现象在各型前列腺炎中普遍存在,尤其是在 CBP 中^[17]。在实验中发现,姜黄素 100 mg 组 TNF- α 含量相对氧氟沙星组虽有所降低,但无统计学意义,姜黄素 200 mg 组 TNF- α 含量与氧氟沙星组相比明显降低。结合病理及以上结果分析发现,各治疗组对 CBP 炎性有不同程度的抑制作用,但 3 治疗组之间,姜黄素 100 mg 组总体治疗效果与氧氟沙星组相差不大,而姜黄素 200 mg 组治疗效果明显优于其他 2 组,这可能与提高了组织内有效药物浓度有关。

NF- κ B 是真核生物普遍存在的核转录因子,目前认为是炎性反应的主要调节者,参与众多免疫信号转导,家族中的 P65 蛋白与多种炎性基因的表达相关^[18]。近年研究显示,姜黄素能够抑制某些炎症 NF- κ B 蛋白的活化,抑制炎性的发生、发展^[19]。本研究显示,在大鼠 CBP 中,2 组姜黄素治疗组均显示出对 NF- κ B P65 蛋白表达的抑制作用,200 mg 组抑制作用更为明显,随着 P65 蛋白表达的降低,COX-2、iNOS 及 TNF- α 表达也随之下调,统计分析显示其之间为正相关,说明姜黄素抑制炎症的作用可能与 P65 蛋白相关;之前有研究报道某些抗生素除了单纯的杀菌效果,亦可影响 NF- κ B 的表达来达到抗炎效果^[20],但本实验结果显示,氧氟沙星对 NF- κ B P65 表达无影响,抗炎效果与 NF- κ B P65 无关联性。

综上所述,本研究证实了姜黄素在 CBP 治疗中能够影响 COX-2、iNOS 及 TNF- α 这些关键炎性因子的表达,能够抑制炎性进展,并且随着剂量增加表现出了比抗生素更好的治疗效果,同时初步证实了在 CBP 中姜黄素对炎症干预与影响 NF- κ B 的表达有密切关系,为今后临床克服抗生素治疗 CBP 的缺陷提供了新的途径和理论指导依据。

参 考 文 献

- [1] Liang CZ, Li HJ, Wang ZP, et al. Treatment of chronic prostatitis in Chinese men [J]. Asian J Androl, 2009, 11(2): 153-156.
- [2] Schaeffer AJ, Landis JR, Knauss JS, et al. Demographic and clinical characteristics of men with chronic prostatitis: the national institutes of health chronic prostatitis cohort study [J]. J Urol, 2002, 168(2): 593-598.
- [3] Wagenlehner FM, Weidner W, Sorgel F, et al. The role of antibiotics in chronic bacterial prostatitis [J]. Int J Antimicrob Agents, 2005, 26(1): 1-7.
- [4] Nickel JC. Antibiotics for bacterial prostatitis [J]. J Urol, 2000, 163(5): 1407.
- [5] Schraufstatter E, Bernt H. Antibacterial action of curcumin and related compounds [J]. Nature, 1949, 164(4167): 456.
- [6] Aggarwal BB, Sung B. Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets [J]. Trends Pharmacol Sci, 2009, 30(2): 85-94.
- [7] Aggarwal BB, Harikumar KB. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2009, 41(1): 40-59.
- [8] Elkahwaji JE, Ott CJ, Janda LM, et al. Mouse model for acute bacterial prostatitis in genetically distinct inbred strains [J]. Urology, 2005, 66(4): 883-887.
- [9] Weidner W, Schiefer HG, Krauss H, et al. Chronic prostatitis: a thorough search for etiologically involved microorganisms in 1,461 patients [J]. Infection, 1991, 19(S3): S119-S125.
- [10] Elkahwaji JE, Zhong W, Hopkins WJ, et al. Chronic bacterial infection and inflammation incite reactive hyperplasia in a mouse model of chronic prostatitis [J]. Prostate, 2007, 67(1): 14-21.
- [11] Elkahwaji JE, Hauke RJ, Brawner CM. Chronic bacterial inflammation induces prostatic intraepithelial neoplasia in mouse prostate [J]. Br J Cancer, 2009, 101(10): 1740-1748.
- [12] Wang W, Bergh A, Damber JE. Chronic inflammation in benign prostate hyperplasia is associated with focal upregulation of cyclooxygenase-2, Bcl-2, and cell proliferation in the glandular epithelium [J]. Prostate, 2004, 61(1): 60-72.
- [13] Gradini R, Realacci M, Ginepri A, et al. Nitric oxide synthases in normal and benign hyperplastic human prostate: immunohistochemistry and molecular biology [J]. J Pathol, 1999, 189(2): 224-229.
- [14] Bartoletti R, Cai T, Nesi G, et al. The impact of biofilm-producing bacteria on chronic bacterial prostatitis treatment: results from a longitudinal cohort study [J]. World J Urol, 2013 [Epub ahead of print].
- [15] Wagenlehner FM, Diemer T, Naber KG, et al. Chronic bacterial prostatitis (NIH type II): diagnosis, therapy and influence on the fertility status [J]. Andrologia, 2008, 40(2): 100-104.
- [16] Zhou H, Beevers CS, Huang S. The targets of curcumin [J]. Curr Drug Targets, 2011, 12(3): 332-347.
- [17] He L, Wang Y, Long Z, et al. Clinical significance of IL-2, IL-10, and TNF- α in prostatic secretion of patients with chronic prostatitis [J]. Urology, 2010, 75(3): 654-657.
- [18] Rahman A, Fazal F. Blocking NF- κ B: an inflammatory issue [J]. Proc Am Thorac Soc, 2011, 8(6): 497-503.
- [19] Hill-Kapturczak N, Thamilselvan V, Liu F, et al. Mechanism of heme oxygenase-1 gene induction by curcumin in human renal proximal tubule cells [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2001, 281(5): F851-F859.
- [20] Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications [J]. Clin Microbiol Rev, 2010, 23(3): 590-615.

(责任编辑:唐宗顺)