

전립선 비대유도 쥐의 전립선 조직에서 울금 급여에 따른 염증인자의 변화

이정윤¹ · 김용재² · 전우진³ · 이유현^{1*}

¹수원대학교 식품영양학과, ²한국인스팜, ³전남대학교 식품영양학과

Effect of Hot Water Extract from *Curcuma longa* L. on Inflammatory Mediators in Prostate Tissue of BPH-Induced Rats

Jeong Yoon Lee¹, Yungjae Kim², Woojin Jun³ and Yoo-Hyun Lee^{1*}

¹Dept. of Food Science and Nutrition, Suwon University, Hwaseong 445-743, Korea

²Korea INS Pharm Inc., Hwasung 58143, Korea

³Dept. of Food and Nutrition, Chonnam National University, Gwangju 550-757, Korea

ABSTRACT

Prostatic inflammation plays a crucial role on benign prostate hyperplasia (BPH) pathogenesis and progression. In this study, BPH was induced by testosterone propionate in castrated rats for 8 weeks. Hot water extract from *Curcuma longa* L. (CL) was administered orally for 4 weeks along with positive controls, saw Palmetto and finasteride. CL supplementation induced histological changes, reduced expression of TNF- α , IL-6, IL-1 β , COX-2, and phospho-p65 in prostate tissue compared with the BPH group. These findings suggest that suppression of pro-inflammatory cytokines could be attributed, at least partly, to the anti-inflammatory action of *C. longa*, and this action may be helpful to understand the inhibitory effect of *Curcuma longa* L. in BPH.

Key words: *Curcuma longa* L., benign prostate hyperplasia, pro-inflammatory cytokines, BPH-induced rat

서 론

양성 전립선 비대(benign prostate hyperplasia, BPH)는 50대 이후의 남성에서 가장 일반적으로 진단되는 비뇨기질환으로(Berry SJ *et al* 1984), 그 원인은 정확히 밝혀져 있지는 않지만 노화와 그에 따른 남성호르몬의 변화로 전립선 조직이 과다증식하여 크기가 커짐에 따라 요도를 압박하고(Timms BG & Hofkamp LE 2011), 임상적 증상은 방광 출구 폐색과 하부요로 증상 등으로 나타나는 복합적 비뇨기계 질환이다(Roehrborn CG 2008). 최근 전립선의 염증(prostatic inflammation)이 BPH 유발에서 주요한 역할을 한다고 보고되고 있으며(Gandaglia G *et al* 2013). 또한, 임상적이나 조직학적 소견에서 염증이 있다면, 이것은 BPH의 치료나 관리에서 고려될 중요한 요소로 생각되고 있다(Bostanci Y *et al* 2013).

전립선 비대에서 염증은 조직손상의 원인이 되고, 염증세포로부터의 사이토카인은 국부적 성장인자(growth factor) 생성과 신생혈관 생성(angiogenesis)을 유발하여(Minutoli L *et al* 2013) 전립선 비대로 이어진다고 생각되는데, 실제로 전립선

비대 환자의 조직에서는 TNF- α 를 비롯한 염증성 사이토카인(pro-inflammatory cytokine)이 높게 발현되고, 이에 따른 nuclear factor(NF)- κ B가 활성화되는 것으로 보고되고 있다(Nuñez C *et al* 2008). 정상조직과 구분되는 이러한 발현은 노화에 따른 산화적 스트레스의 결과로 생각되는데(Sikka SC 2003), 활성산소종 및 COX-2의 유도에 의해 염증성 사이토카인이 생성되고, 염증반응으로 나타난다(Elberry AA *et al* 2014). 실제로, 전립선 비대 치료제로 사용되는 finasteride(Park DS & Shim JY 2008)에서 신생혈관 생성 억제효과가 보고되고 있으며 전립선건강 건강기능식품 소재인 saw palmetto 열매(Minutoli L *et al* 2013)에서 항염 효과가 보고되고 있다. Saw palmetto 열매 추출물의 항염증 효과는 전립선 비대와 연관된 하부요로 증상(Lower urinary tract symptoms) 등의 부작용의 감소에 효과가 있다고 보고되었으며(Latil A *et al* 2015), 전립선 비대 동물모델에서 조직무게의 감소를 보였다고 보고되었다(Bernichtein S *et al* 2015).

울금(turmeric, *Curcuma longa* L.)은 생강과(Zingiberaceae)에 속하는 다년생초로 열대 및 아열대지역에 분포되어 있고 인도, 중국, 그리고 우리나라 남부에서 재배된다(Ho JN *et al* 2012). 울금의 항염 효과는 Kim J 등(2015)의 연구에서, LPS로 유도한 급성 폐 손상에 효과가 있으며, 울금의 다당류 분

* Corresponding author : Yoo-Hyun Lee, Tel: +82-31-229-8194, E-mail: creamut@suwon.ac.kr

획에서 항염증 효과(Illuri R *et al* 2015), 염증성 장질환에 대한 올금추출물의 효과(McCann MJ *et al* 2014) 등을 통하여 다양하게 연구되었다. 본 실험에서는 테스토스테론으로 전립선 비대를 유도한 래트의 모델에서 올금 열수추출물의 급여에 따른 전립선의 조직학적 변화와 염증관련인자의 변화를 추적함으로써, 전립선 비대 유발에 있어 염증관련인자의 감소가 전립선 비대 유발을 감소시킬 수 있는가 그 영향과 상관관계를 검토하고자 한다.

재료 및 방법

1. 실험재료

본 연구에서 사용한 올금 열수추출물(*Curcuma longa* Hot water extract; CL)은 전라남도 진도군에서 재배 수확된 올금을 세척·멸균한 후, 건조하여 추출기에서 10배의 물을 넣고 100°C에서 5시간 동안 추출하고, 여과·농축하여 동결건조(PVTFD10R, 일신랩, Dongduchun, Korea)한 것으로 (주)한국인스팜(Hwasun, Korea)으로부터 공급받아 사용하였다.

2. 실험동물에서 전립선 비대의 유도

실험에 사용된 래트는 대한바이오링크(Eumseong, Korea)에서 7주령(200~250 g)에 공급받아 사용하였다. 내재성 테스토스테론(Intrinsic testosterone)의 영향을 배제하기 위하여 거세(castration)를 시행하였으며, 전립선 비대 동물모델은 Shin IS 등(2012)의 연구를 참고하였다. 실험동물을 마취시킨 후 배면이 수술자를 향하게 눕혀 고정하고, 음낭 끝 부위의 피부를 절개하여 좌우 고환 및 부고환을 잘라낸 후 절개면을 봉

합하여 수술을 실시하였다. 거세를 시행하고 10일 동안 안정화를 시켜 수술부위의 상처를 아물게 하였다. 이후 거세된 래트(castrated rat)에 testosterone propionate(TP)를 투여하여 실험을 개시하였다. 개시 시점의 래트의 몸무게는 250~300 g 범위에 있었으며, 6마리를 한 군으로 하여 총 7그룹으로, 전립선 비대 유도 이후의 시료 경구 투여에 맞도록 군을 나누었다(Table 1). 실험동물은 사육상자 당 2마리 이하로 수용되었으며, 다른 군끼리 한 사육상자에 있지 않도록 배려하여 배치하였다. Vehicle인 control group으로 사용될 6마리를 제외하고, 나머지 실험동물은 전립선 비대 유도를 위하여 TP를 3 mg/kg BW/day로 피하주사(subcutaneous injection)를 시행하였으며, 연구종료시점까지 몸무게 변화에 따라 투여하였다. 물과 사료는 자유섭취도록 하였으며, TP 투여 4주 후 세 가지 농도의 올금 열수추출물(CL) 혹은 쏘팔메토 오일(JinYong, Suwon, Korea) 혹은 finasteride를 4주 동안 TP 투여와 함께 경구 투여(per oral)를 시행하였다(Fig. 1). 본 실험에서 쏘팔메토 오일과 finasteride는 positive control로 사용하였다. 본 동물 실험은 수원대학교 동물실험윤리위원회의 규정을 준수하여 시행하였다.

3. Western Blot

실험 개시 8주가 경과한 후, 실험동물을 마취하고 희생시킨 후, 전립선을 적출하였다. 적출한 전립선은 PBS에 1회 세척한 후 물기를 가볍게 제거하여 10배의 pH 7.4 PBS(w/v)를 첨가하여 균질화하고 실험에 사용하였다. 전립선 균질액을 3,000 rpm에서 5분간 원심분리하여 상등액을 수거하고, Bradford법으로 단백질을 정량하였다. 각 군간 50 µg protein을 기준으

Table 1. Experimental design of rats

| Groups | | |
|------------------------|------------------------|--|
| Control ¹ | Corn oil | Normal rat supplied with tap water |
| BPH ² | TP (3 mg/kg of BW/day) | Castrated rat supplied with tap water |
| BPH-CL25 ³ | TP (3 mg/kg of BW/day) | Castrated rat supplied with CL 25 mg/kg of BW/day |
| BPH-CL50 ⁴ | TP (3 mg/kg of BW/day) | Castrated rat supplied with CL 50 mg/kg of BW/day |
| BPH-CL100 ⁵ | TP (3 mg/kg of BW/day) | Castrated rat supplied with CL 100 mg/kg of BW/day |
| BPH-SP ⁶ | TP (3 mg/kg of BW/day) | Castrated rat supplied with saw palmetto 100 mg/kg of BW/day |
| BPH-FN ⁷ | TP (3 mg/kg of BW/day) | Castrated rat supplied with finasteride 10 mg/kg of BW/day |

¹ Control: corn oil injection (s.c.)

² BPH: TP (s.c.)

³ BPH-CL25: TP (s.c.) + CL (25 mg/kg of bw/day, p.o.)

⁴ BPH-CL50: TP (s.c.) + CL (50 mg/kg of bw/day, p.o.)

⁵ BPH-CL100: TP (s.c.) + CL (100 mg/kg of bw/day, p.o.)

⁶ BPH-SP, TP (s.c.) + saw palmetto (100 mg/kg of bw/day, p.o.)

⁷ BPH-FN: TP (s.c.) + finasteride (10 mg/kg of bw/day, p.o.)

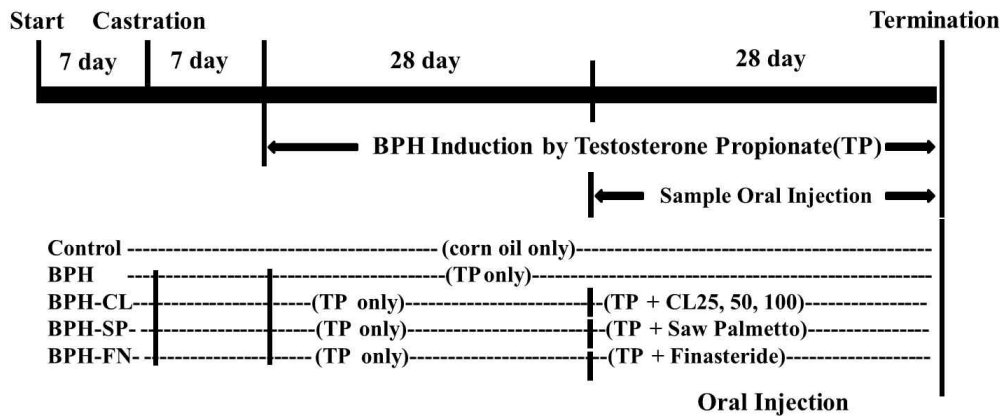


Fig. 1. Experimental design of the study.

After a week of adaption period, SD rats were castrated and had a week of recovery period. For BPH induction, subcutaneous injection was done to rats with testosterone propionate (3 mg/kg of BW/day) daily for 8 weeks. *Curcuma longa* L. hot water extract (25, 50 and 100 mg/kg of bw/day, p.o.) was orally administrated for 4 weeks in BPH-CL25, 50 and 100 groups.

로 8, 10, 15% SDS gel에 전기영동하고, Western blot을 시행하였다. Nitrocellulose membrane에 transfer한 후 5% skim milk로 4°C에서 16시간 동안 blocking을 시행하였으며, 다시 primary 및 secondary antibody를 처리한 후 X-ray film에 인화하였다. 본 실험에 사용된 antibody의 정보는 다음과 같다. Goat polyclonal IgG tumor necrosis factor- α (TNF- α , diluted 1:1,000; Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA), rabbit polyclonal IgG interleukin 1 beta(IL-1 β , diluted 1:1,000; Santa Cruz Biotechnology), rabbit polyclonal IgG interleukin 6(IL-6, diluted 1:1,000; Santa Cruz Biotechnology), rabbit polyclonal IgG Cyclooxygenase-2(COX-2, diluted 1:1,000; Santa Cruz Biotechnology), rabbit polyclonal IgG NF- κ B(diluted 1:1,000; Santa Cruz Biotechnology), rabbit polyclonal IgG Phospho-p65(diluted 1:1,000; Cell Signaling Technology, Beverly, MA, USA), actin-mouse MAb(diluted 1:1,000; Sigma-Aldrich), rabbit polyclonal IgG NF- κ B(diluted 1:1,000; Santa Cruz Biotechnology), rabbit polyclonal IgG Phospho-p65(diluted 1:1,000; Cell Signaling Technology, Beverly, MA), rabbit polyclonal IgG I κ B(diluted 1:1,000; Cell Signaling Technology, Beverly, MA), rabbit polyclonal IgG phospho-I κ B(diluted 1:1,000; Cell Signaling Technology, Beverly, MA)가 사용되었다.

4. 전립선의 조직학적 분석

전립선 조직의 비대 유도에 따른 변화의 조직학적 분석을 위하여 실험동물을 희생하여, 전립선을 적출하고, 4% para formaldehyde(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)로 처리하여 파라핀블록을 만들며, 슬라이스하여 hematoxylin-eosin 염색을 실시하고, 현미경(BX-51, Olympus, Tokyo, Japan)으로 관찰하고 촬영하였다.

결과 및 고찰

1. 염증성 사이토카인에 대한 울금 열수추출물(CL)의 효과

희생된 래트의 전립선을 적출하여 균질화 한 후 immunoblot으로 확인한 염증성 사이토카인인 TNF- α , IL-6, IL-1 β 의 변화는 Fig. 2와 같다. BPH 군에서 TNF- α 의 발현이 증가하였으며, IL-6 및 IL-1 β 가 증가한 것을 볼 수 있었다. 상대적으로, 양성대조군인 BPH-SP, BPH-FN 군의 발현은 감소하였으며, 울금 급여군인 BPH-CL 군의 각 농도에서 농도의존적으로 현저한 감소가 관찰되었다.

2. COX-2 및 NF- κ B에 대한 CL 급여의 효과

TP로 유도된 전립선 비대조직에서 COX-2의 발현은 Fig. 3과 같다. 전립선 비대와 COX-2의 증가간의 유의적인 관계는 아직 정립되지 않았으나, 전립선 비대에서 증가한다고 알려진 염증성 사이토카인이 상피세포에서 COX-2를 유도하여 전립선 세포의 proliferation을 상승시킨다고 생각되고 있다(Bostanci Y *et al* 2013; Kramer G & Marberger M 2006). 본 연구에서, Control 군에 비하여 BPH 군에서와 저농도군인 BPH-CL-25에서 COX-2의 증가를 볼 수 있으나, CL의 농도가 증가할수록 positive control 군과 같이 COX-2의 감소를 관찰할 수 있었다.

Fig. 4에서 p65의 인산화 변화를 보면 BPH 군과 BPH-CL 25 및 CL50 군에서 증가하고, BPH-CL100 군은 Control 군과 같은 수준의 감소경향을 보이는 반면, I κ B의 인산화 경향은 높은 농도인 BPH-CL100 군에서 감소하지 않는 결과를 보이고 있다. 인산화의 증가는 세포질(cytoplasm)에 존재하던 N κ - κ B가 핵으로 이동하여 활성화되고, 이러한 과정에서 I κ B의

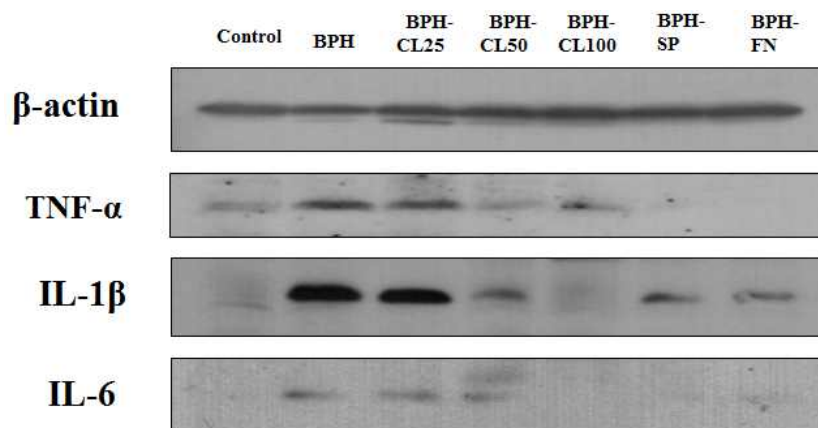


Fig. 2. Effects of hot water extract from *Curcuma long* L. on TNF- α , IL-1 β and IL-6 in prostate tissue of BPH-induced rats. Control: corn oil injection; BPH: Testosterone-Propionate (TP), BPH-CL25: TP + CL (25 mg/kg of BW/day), BPH-CL50: TP+ CL(50 mg/kg of BW/day), BPH-CL100: TP + CL (100 mg/kg of BW/day, BPH-SP: TP + saw palmetto (100 mg/kg of BW/day), BPH-FN: TP + finasteride (10 mg/kg of BW/day). Corn oil and TP were injected by subcutaneous injection. CL, saw palmetto, and finasteride were supplied orally.

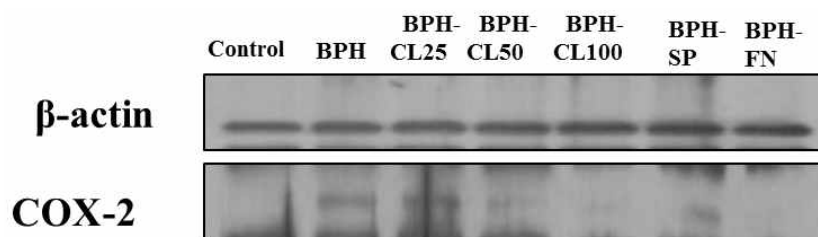


Fig. 3. Effects of hot water extract from *Curcuma longa* L. on COX-2 in prostate tissue of BPH-induced rats. Control: corn oil injection; BPH: Testosterone-Propionate (TP), BPH-CL25: TP + CL (25 mg/kg of BW/day), BPH-CL50: TP+ CL(50 mg/kg of BW/day), BPH-CL100: TP + CL (100 mg/kg of BW/day, BPH-SP: TP + saw palmetto (100 mg/kg of BW/day), BPH-FN: TP + finasteride (10 mg/kg of BW/day). Corn oil and TP were injected by subcutaneous injection. CL, saw palmetto, and finasteride were supplied orally.

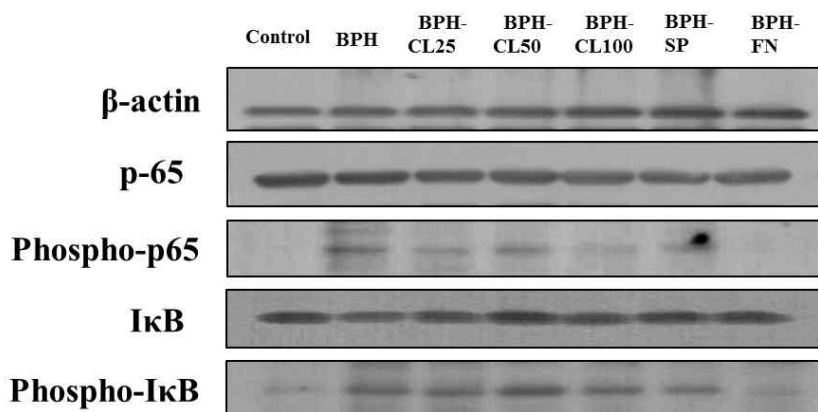


Fig. 4. Effects of hot water extract from *Curcuma longa* L. on NF- κ B p65, phospho-NF- κ B p65, I κ B and phospho-I κ B in prostate of BPH-induced rats. Control: corn oil injection; BPH: Testosterone-Propionate (TP), BPH-CL25: TP + CL (25 mg/kg of BW/day), BPH-CL50: TP+ CL(50 mg/kg of BW/day), BPH-CL100: TP + CL (100 mg/kg of BW/day, BPH-SP: TP + saw palmetto (100 mg/kg of BW/day), BPH-FN: TP + finasteride (10 mg/kg of BW/day). Corn oil and TP were injected by subcutaneous injection. CL, saw palmetto, and finasteride were supplied orally.

분해(destruction)가 일어나는 것을 의미하며, 이 역시 염증성 사이토카인에 의해 활성화된다고 보고되고 있다(Vendramini-Costa DB & Carvalho JE 2012).

전립선의 염증은 BPH의 발달과 진행의 원인 중 하나로 간주되며(Aryal M *et al* 2007; Kramer G & Marberger M 2006), BPH 환자의 전립선 부피와 염증은 관련 있다는 보고가 있다(Ahmad M *et al* 2012). 전립선 비대가 노화에 따라 증가한다는 사실은 잘 알려져 있으며, 노화에 따른 활성산소종의 증가가 전립선 비대 발달과 진행에 관여한다고 생각되고 있다(Atawia RT *et al* 2014). 전립선 비대 조직에서는 TNF- α 의 발현이 정상 조직에 비하여 유의적으로 상승하는 것으로 보고되었다(Minutoli L *et al* 2013). IL-6는 정상 전립선 상피세포에서 분비되며, 성장인자로 작용하고(Elberry AA *et al* 2011), IL-1 β 는 angiogenic factor로서 암 전이와 혈관 형성에 중요한 역할(Elberry AA *et al* 2011)을 한다고 알려져 있다. TNF- α 와 IL-1 β 는 ‘알람 사이토카인(alarm cytokine)’으로 정의되며, 마크로파지에 의해 분비되고, inflammation cascade를 시작하는 것으로 알려져 있다. 이들은 COX-2, IL-6 등의 염증성 사이토카인의 발현을 유도하고, 다시 TNF- α 와 IL-1 β 의 생성을 자극하여 염증반응이 증폭된다(Vendramini-Costa DB & Carvalho JE 2012). 이들 염증성 사이토카인들은 전립선의 병리학적 변화와 연관되어 증가되는 것으로 생각되는데, 전립선 비대 억제 효과가 있는 대추야자(*Phoenix dactylifera*) 추출물의 연구에서(Elberry AA *et al* 2011) TNF- α 와 IL-6의 mRNA의 발현이 전립선 비대 모델의 경우 유의적으로 증가하였으며, 대추야자 추출물의 농도 증가에 따라 감소하는 경향을 보였다. 또한 붉은 양파 추출물을 통한 연구에서도 추

출물의 농도에 따라 전립선 비대 모델에서의 TNF- α 와 IL-6, IL-8 등의 발현이 감소하였다(Elberry AA *et al* 2014).

NF- κ B(p50과 p60)는 면역반응과 cell proliferation에 관여하는 전사인자로 finasteride enzyme인 COX-2 등의 발현을 조절하고, 전립선 상피세포와 기질세포(stromal cell)에서 성장인자로 작용하는 finasteride-inflammatory 사이토카인인 IL-6와 IL-8의 발현을 조절한다(Atawia *et al* 2014). NF- κ B는 활성화에 따라 세포질에서 핵으로 이동하게 되며, 전립선 비대 환자에서 p50과 p60은 모두 증가하는 것으로 보고되어 있다(Vendramini-Costa DB & Carvalho JE 2012). 본 연구에서는 세포질과 핵으로 나누지 않고, 전립선 조직 균질액에서 NF- κ B의 활성화를 확인하기 위하여 phospho-p65의 증감을 검토하였다. Atawia RT 등(2014)의 연구는 전립선 비대 유도 래트 모델에서 실리마린 급여에 따라 NF- κ B의 감소를 보여, 본 연구와 유사한 결과를 보였다.

3. CL 급여에 따른 조직학적 변화

전립선 비대 유발 및 울금 급여군에서 염증변화를 검토한 후, 전립선 비대의 완화 효과를 확인하기 위하여 hematoxylineosin staining을 실시하고, 그 조직학적 변화를 관찰하였다. Fig. 5에서와 같이 Control 군의 조직(A)에 비하여 BPH 군(B)의 전립선 조직의 상피세포는 비후되고, 내강이 좁아져 있음을 관찰할 수 있었다. 양성대조군인 BPH-SP 군(F)과 BPH-FN 군(G), 즉 쏘팔메토 급여군 및 finasteride 급여군에서는 BPH 군과 비교하여 상피세포 비후가 감소하고, 내강도 Control 군(A)과 유사하게 회복된 것을 확인할 수 있었다. 울금 열수추출물군에서는 농도별로 저농도인 BPH-CL25 군(C)부터 고농

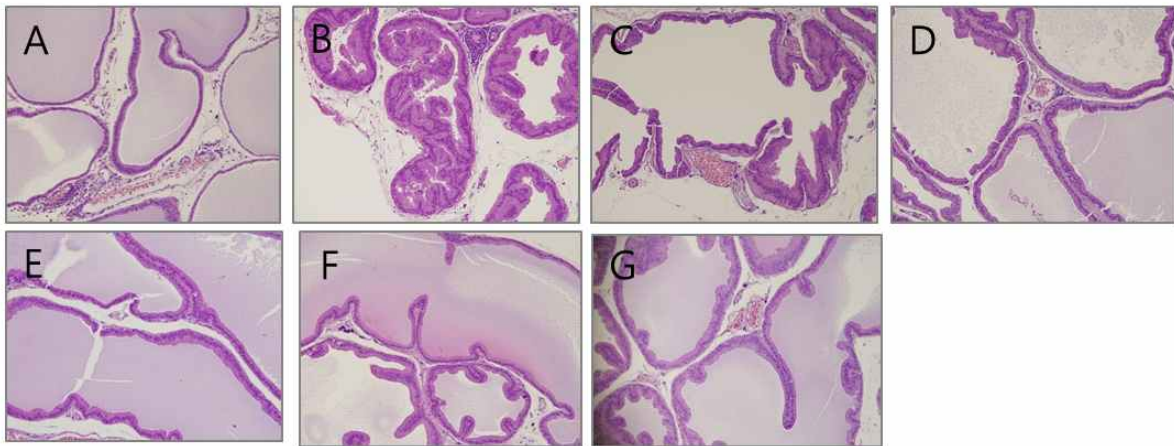


Fig. 5. Histopathological examination in the prostate tissue of BPH-induced rats.

(A) Control group: corn oil injection; (B) BPH: Testosterone-propionate (TP), (C) BPH-CL25: TP + CL (25 mg/kg of BW/day), (D) BPH-CL50: TP + CL (50 mg/kg of BW/day), (E) BPH-CL100: TP + CL (100 mg/kg of BW/day), (F) BPH-SP, TP + saw palmetto (100 mg/kg of BW/day), (G) BPH-FN: TP + finasteride (10 mg/kg of BW/day) (at $\times 100$). Corn oil and TP were injected by subcutaneous injection. CL, saw palmetto, and finasteride were supplied orally.

도인 BPH-CL100 군(E)까지 상피세포의 비후 정도가 감소되고 있음을 볼 수 있고, 내강이 Control 군(A)와 유사한 모양으로 유지됨으로써 BPH 군에 비해 전립선 조직의 변화가 감소되는 것을 확인할 수 있었다. Shin IS 등(2012)의 연구에서도 전립선 비대가 일어난 군의 상피세포가 비후되는 변화를 보였으며, finasteride 등의 양성대조군의 변화가 본 연구와 흡사하게 나타났다. 이러한 변화는 앞서 결과에서 확인한 전립선 비대 모델에서 증폭된 염증신호가 울금 급여군에서 감소 경향을 보이는 결과와 경향이 일치하였다.

요 약

본 연구에서는 테스토스테론으로 전립선 비대를 유도한 래트에 울금(*Curcuma longa* L.)의 열수추출물을 다양한 농도로 급여하여 그에 따른 염증인자의 변화를 검토하였다. 조직학적 분석에서 울금 열수추출물(CL) 급여에 따라 전립선 비대가 완화되는 것을 검토할 수 있었으며, 염증성 사이토카인인 TNF- α , IL-6 및 IL-1 β 이 전립선 비대 유도군에서 그 발현이 현저히 증가하였으나, 각 농도의 CL 군에서는 농도의존적으로 감소하였다. 또한, CL 급여에 따라 finasteride enzyme인 COX-2와 염증 전사인자인 NF- κ b의 활성화의 감소를 확인하였다. 이와 같은 결과는 전립선 비대에서 울금 열수추출물이 항염증 효과로써 전립선 비대의 유발 및 발전을 억제시킬 수 있다는 것을 부분적으로나마 설명할 수 있는 기초 자료가 될 수 있다고 사료된다.

감사의 글

본 연구는 농림수산식품부의 기술사업화지원사업(20114-007)에 의해 이루어진 것으로 이에 감사드립니다.

REFERENCES

- Ahmad M, Suhail N, Mansoor T, Banu N, Ahmad S (2012) Evaluation of oxidative stress and DNA damage in benign prostatic hyperplasia patients and comparison with controls. *Indian J Clin Biochem* 27: 385-388.
- Aryal M, Pandeya A, Bas BK, Lamsal M, Majhi S, Pandit R, Agrawal CS, Gautam N, Baral N (2007) Oxidative stress in patients with benign prostate hyperplasia. *J Nepal Med Assoc* 46: 103-106.
- Atawia RT, Mosli HH, Tadros MG, Khalifa AE, Mosli HA, Abdel-Naim AB (2014) Modulatory effect of silymarin on inflammatory mediators in experimentally induced benign prostatic hyperplasia: Emphasis on PTEN, HIF-1 α , and NF- κ B. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 387: 1131-1140.
- Bernichtein S, Pigat N, Camparo P, Latil A, Viltard M, Friedlander G, Goffin V (2015) Anti-inflammatory properties of lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon[®]) in a mouse model of prostate hyperplasia. *Prostate* 75: 706-22.
- Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL (1984) The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 132: 474-479.
- Bostanci Y, Kazzazi A, Momtahn S, Laze J, Djavan B (2013) Correlation between benign prostatic hyperplasia and inflammation. *Curr Opin Urol* 23: 5-10.
- Elberry AA, Mufti ST, Al-Maghrabi JA, Abdel-Sattar EA, Ashour OM, Ghareib SA, Mosli HA (2011) Anti-inflammatory and antiproliferative activities of date palm pollen (*Phoenix dactylifera*) on experimentally-induced atypical prostatic hyperplasia in rats. *J Inflamm (Lond)* 8: 40-53.
- Elberry AA, Mufti S, Al-Maghrabi J, Abdel Sattar E, Ghareib SA, Mosli HA, Ghareib SA (2014) Immunomodulatory effect of red onion (*Allium cepa* Linn) scale extract on experimentally induced atypical prostatic hyperplasia in Wistar rats. *Mediators Inflamm* 640746.
- Gandaglia G, Briganti A, Gontero P, Mondaini N, Novara G, Salonia A, Sciarra A, Montorsi F (2013) The role of chronic prostatic inflammation in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia (BPH). *BJU Int* 112: 432-441.
- Ho JN, Jang JY, Yoon HG, Kim Y, Kim S, Jun W, Lee J (2012) Anti-obesity effect of a standardised ethanol extract from *Curcuma longa* L. fermented with *Aspergillus oryzae* in ob/ob mice and primary mouse adipocytes. *J Sci Food Agric* 92: 1833-1840.
- Illuri R, Bethapudi B, Anandakumar S, Murugan S, Joseph JA, Mundkinajeddu D, Agarwal A, Chandrasekaran CV (2015) Anti-Inflammatory activity of polysaccharide fraction of *Curcuma longa* extract (NR-INF-02). *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem* 14: 53-62.
- Kim J, Jeong SW, Quan H, Jeong CW, Choi JI, Bae HB (2015) Effect of curcumin (*Curcuma longa* extract) on LPS-induced acute lung injury is mediated by the activation of AMPK. *J Anesth* Sep 3. [Epub ahead of print].
- Kramer G, Marberger M (2006) Could inflammation be a key component in the progression of benign prostatic hyperplasia?

- sia? *Curr Opin Urol* 16: 25-29.
- Latil A, Pétrissans MT, Rouquet J, Robert G, de la Taille A (2015) Effects of hexanic extract of serenoa repens (permi-xon® 160 mg) on inflammation biomarkers in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 75:1857-1867.
- McCann MJ, Johnston S, Reilly K, Men X, Burgess EJ, Perry NB, Roy NC (2014) The effect of turmeric (*Curcuma longa*) extract on the functionality of the solute carrier protein 22 A4 (SLC22A4) and interleukin-10 (IL-10) variants associated with inflammatory bowel disease. *Nutrients* 6: 4178-4190.
- Minutoli L, Bitto A, Squadrito F, Marini H, Irrera N, Morgia G, Passantino A, Altavilla D (2013) *Serenoa repens*, lycopene and selenium: A triple therapeutic approach to manage benign prostatic hyperplasia. *Curr Med Chem* 20: 1306-1312.
- Nuñez C, Cansino JR, Bethencourt F, Pérez-Utrilla M, Fraile B, Martínez-Onsurbe P, Olmedilla G, Paniagua R, Royuela M (2008) TNF/IL-1/NIK/NF-κB transduction pathway: A comparative study in normal and pathological human prostate (benign hyperplasia and carcinoma). *Histopathology* 53: 166-176.
- Park DS, Shim JY (2008) Histologic influence of doxazosin and finasteride in benign prostatic hyperplasia accompanying chronic inflammation. *Urol Int* 81: 441-446.
- Roehrborn CG (2008) Pathology of benign prostatic hyperplasia. *Int J Impotence Res* 20: S11-S18.
- Shin IS, Lee MY, Jung DY, Seo CS, Ha HK, Shin HK (2012) Ursolic acid reduces prostate size and dihydrotestosterone level in a rat model of benign prostatic hyperplasia. *Food Chem Toxicol* 50: 884-888.
- Sikka SC (2003) Role of oxidative stress response elements and antioxidants in prostate cancer pathobiology and chemoprevention-A mechanistic approach. *Curr Med Chem* 10: 2679-2692.
- Timms BG, Hofkamp LE (2011) Prostate development and growth in benign prostatic hyperplasia. *Differentiation* 82: 173-183.
- Vendramini-Costa DB, Carvalho JE (2012) Molecular link mechanisms between inflammation and cancer. *Curr Pharm Des* 18: 3831-3852.

| | |
|---------------|---------------|
| Date Received | Sep. 24, 2015 |
| Date Revised | Oct. 15, 2015 |
| Date Accepted | Oct. 16, 2015 |