

芪蛭通窍胶囊“异病同治”前列腺增生症和慢性前列腺炎 的网络药理作用机制及分子对接

赵 凡¹, 叶妙勇², 颜俊锋³, 白强民⁴, 姜卓呈¹, 马利民¹, 马 兰^{1*}, 张春和^{5*}

(1. 南通大学附属医院, 江苏 南通 226001; 2. 温州医科大学附属温岭医院, 浙江 温岭 317599;
3. 浙江大学医学院附属浙江医院, 浙江 杭州 310013; 4. 曲靖市妇幼保健院, 云南 曲靖 655000;
5. 云南省中医医院, 云南 昆明 650021)

摘要: 目的 基于网络药理学和分子对接技术探讨芪蛭通窍胶囊(QTC)异病同治前列腺增生症(BPH)和慢性前列腺炎(CP)的作用机制。方法 基于 TCMSP、BATMAN、PubChem 及 Swiss Target Prediction 数据库搜集、获取 QTC 活性成分及相应靶点、GeneCards 数据库预测 BPH 和 CP 靶点基因,利用 Venny 2.1.0 获取交集靶点、Cytoscape 3.10.1 构建“药物-成分-靶点-疾病”可视化网络图,基于 STRING 数据库构建蛋白质互作(PPI)网络后导入 Cytoscape 输出核心靶点、Metascape 数据库进行基因本体(GO)功能及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析,最后进行分子对接测试。结果 共获得 QTC 活性成分 70 个,包括槲皮素等;“药物-疾病”交集靶点 214 个。QTC 可能作用于前列腺组织缺氧和炎症微环境,干预缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、信号转导和转录激活因子 3(STAT3)、白细胞介素-6(IL-6)等多个靶点,调控核因子- κ B(NF- κ B)、磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)、HIF-1 α 等多条相关途径。分子对接结果显示槲皮素与 8 个核心靶点均具有较好的结合能。结论 QTC 可能通过多靶点、多信号途径改善前列腺组织缺氧、炎症微环境而对 BPH 和 CP 发挥异病同治作用,但尚需在进一步研究中予以验证。

关键词: 芪蛭通窍胶囊;前列腺增生症;慢性前列腺炎;异病同治;网络药理学;分子对接;缺氧;炎症

中图分类号: R277.5 文献标志码: A 文章编号: 1000-2723(2023)06-0087-11

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2023.06.019

Mechanisms of Qizhi Tongqiao Capsule in Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia and Chronic Prostatitis with the Concept of "Homotherapy for Heteropathy" Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

ZHAO Fan¹, YE Miaoyong², YAN Junfeng³, BAI Qiangmin⁴, JIANG Zhuocheng¹,

MA Limin¹, MA Lan¹, ZHANG Chunhe⁵

(1. Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, China; 2. The Affiliated Wenling Hospital of Wenzhou Medical University, Wenling 317599, China; 3. Affiliated Zhejiang Hospital Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310013, China; 4. Qujing Maternal and Child Health-care Hospital, Qujing 655000, China;
5. Yunnan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650021, China)

ABSTRACT: Objective To explore the mechanisms of Qizhi Tongqiao capsule (QTC) in treatment of benign prostatic

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82274533, 82104855, 82004360); 中华中医药学会青年人才托举工程项目 (2023-QNRC2-B21) 浙江省中医药科技计划项目 (2024ZL200); 云南省中医药基础研究联合专项青年项目 (202301AZ070001-171); 南通市基础科学研究青年科技人才创新专项 (JC12022077); 台州市社会发展类科技计划项目 (22ywb130); 温岭市社会发展科技项目 (2022S00124); 南通大学附属医院博士科研启动基金项目 (Tdb2006, Tdb2127); 南通大学附属医院“青蓝工程”项目 (赵凡 & 马利民)

作者简介: 赵 凡 (1989-), 男, 主治医师, 博士/在站博士后, E-mail: zhaofan@ntu.edu.cn

* **通信作者:** 张春和 (1968-), 男, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 中西医结合泌尿男科学, E-mail: zhangchunhe0426@126.com; 马 兰 (1989-), 女, 主治医师, 在站博士后, 研究方向: 介入心脏病学及中西医结合临床与基础研究, E-mail: malan@ntu.edu.cn

hyperplasia (BPH) and chronic prostatitis (CP) with the concept of "homotherapy for heteropathy" based on network pharmacology and molecular docking. **Methods** The active components and relevant targets of QTC were collected and obtained from TCMSP, BATMAN, PubChem, and Swiss Target Prediction database. Target genes of BPH/CP were predicted based upon GeneCards database. Intersectional targets were calculated by utilizing Venny 2.1.0. Cytoscape 3.10.1 was used to establish visual network diagram of "drug-ingredient-target-disease". Protein-protein interaction (PPI) network was constructed via STRING database and then input into Cytoscape for outputting key targets. Gene ontology (GO) function and kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathways enrichment analysis was conducted through Metascape database. Molecular docking was tested lastly. **Results** A total of seventy active components of QTC were obtained, quercetin, etc. included. There were 214 intersectional targets of "drug-disease". QTC could act in hypoxic and inflammatory micro-environment of prostatic tissue, upon several targets, such as HIF-1 α , STAT3, IL-6 and so on, and regulate several relevant signaling pathways, such as NF-K β , PI3K, HIF-1 α and so on. Molecular docking indicated that quercetin had a good binding energy with all core targets. **Conclusion** QTC may act a "homotherapy for heteropathy" role in treating BPH and CP through ameliorating prostatic hypoxia and inflammation via various targets and signaling pathways. Nevertheless, much more studies should be further conducted to test and verify.

KEY WORDS: Qizhi Tongqiao capsule; benign prostatic hyperplasia; chronic prostatitis; homotherapy for heteropathy; network pharmacology; molecular docking; hypoxia; inflammation

前列腺增生症 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 和慢性前列腺炎 (chronic prostatitis, CP) 均为良性前列腺疾病, 困扰着泌尿男科临床诸多男性患者。2021 年, Launer 等^[1]报道相较既往 17 年以来下尿路症状 (lower urinary tract symptoms, LUTS)/BPH 患病率增加 80%; Clemens 等^[2]报道显示基于社区调查的 CP/慢性盆腔疼痛综合征 (chronic pelvic pain syndrome, CPPS) 流行率为 8%, 而 50 岁以下男性达到 11.5%。BPH 和 CP 引起的尿频、尿急、尿有余沥、尿道不适等 LUTS 症状或疼痛明显降低病人生活质量, 对身心健康造成显著负面影响^[3-4]。BPH 和 CP 发病机制复杂, Zlotta 等^[5]研究亚洲和高加索男性前列腺炎症 (inflammation) 和 BPH 流行率时发现, 尸检中超过 70% 男性存在慢性炎症, 其与 BPH 具有高度相关性。目前证据表明, 慢性前列腺炎症是促 BPH 发生发展的重要因素, BPH/CP 共病病人的 LUTS 症状更为严重且发生急性尿潴留的概率更高, 同时, 炎症因素可能导致 BPH 常规药物治疗效果不佳^[6-10]。张春和教授课题组长期从事 BPH、CP 的中西医结合理论、临床与基础研究^[11-25]。张春和教授认为 BPH 和 CP 具有共同的组织病理学基础, 前列腺组织存在管腔 (lumen) 结构, 可归属中医学“窍”之概念范畴^[26], 提出“通窍”以治 BPH、CP 的核心思想, 临床中以益气活血通络、补肾化痰祛瘀为主要治则, 并研发了芪蛭通窍胶囊 (Qizhi Tongqiao capsule, QTC)。QTC 现为云南省中医院院内制剂 (云南省药品监督管理局批准文号: 滇

药制字 (Z)20120001A), 曾用名“前列通窍胶囊”, 历经常规复方煎剂、前列冲剂等剂型改良而来^[27-28]。张春和教授课题组在中医体质及证候分布规律研究中发现, BPH/CP 共病患者以血瘀质为主 (47.12%), 临床证型往往呈现虚瘀夹杂^[29]; 临床研究初步证实 QTC 联合坦索罗辛可显著改善 BPH/CP 共病患者慢性前列腺炎症状指数、最大尿流率等, 总有效率为 86.67%, 均优于对照组^[30]。“异病同治”是中医学的特色理念之一, QTC“异病同治”BPH 和 CP 体现出其应用优势, 但作用机制尚待探索。本研究拟基于网络药理学和分子对接技术手段预测探讨 QTC“异病同治”BPH 和 CP 的潜在机理, 并为进一步开展相关药理作用机制实验研究提供参考。

1 材料与方法

1.1 QTC 活性成分及靶点的获取 通过 TCMSP (<http://tcmssp.com/tcmssp.php>) 数据库以及 BATMAN 数据库 (<http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/>) 检索 QTC 所含药物的活性成分, 在 TCMSP 平台中根据口服生物利用度 (Oral Bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 和类药性 (Drug Likeness, DL) ≥ 0.18 为筛选条件, 在 BATMAN 数据库设定 Score ≥ 20 进行筛选。同时利用 PubChem 数据库 (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 检索活性成分的 SMILES 化学表达式, 将表达式输入 Swiss Target Prediction 数据库, 限定物种为“Homo sapiens”, 预测各活性成分的对靶点, 删除可能性为 0 的靶点并去重整理。

1.2 BPH 和 CP 相关靶点的预测 以“benign prostatic hyperplasia”“benign prostatic enlargement”“prostatic hyperplasia”“chronic prostatitis”“type III prostatitis”“chronic nonbacterial prostatitis”“chronic pelvic pain syndrome”为关键词,在 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)检索获取相关靶点,使用 Venny 2.1(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)将疾病靶点集合与 QTC 活性成分靶点集合相互映射获取交集靶点。

1.3 “药物-成分-靶点-疾病”网络的构建 通过 Cytoscape 3.10.1 软件绘制“药物-成分-靶点-疾病”网络图,使用 Analyze Network 对网络图进行分析计算,并筛选出核心活性成分。

1.4 蛋白质-蛋白质相互作用(Protein-protein interaction, PPI)网络的构建 为探索靶点间的相互作用,将交集靶点上传至 STRING 数据库(<https://string-db.org/>),选择研究物种为“Homo sapiens”,设置 medium confidence>0.7,隐藏游离节点,构建 PPI 网络图,进一步将 PPI 信息导入 Cytoscape 3.10.1 中,通过 Network Analyzer, cytoHubba 插件获取核心蛋白。

1.5 生物功能预测 使用 Metascape 数据库(<https://metascape.org/gp/index.html#/main/step1>)对交集靶点进行 GO 分析(gene ontology, GO)和 KEGG(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析,均限定物种为“Homo sapiens”,富集靶点大于 3 且 $P<0.01$,最终取生物过程(biological process, BP)、细胞组成(cellular component, CC)、分子功能(molecular function, MF)、KEGG 通路结果的前 20 位,并对数据进行可视化。

1.6 分子对接 采用 Molecular Operating Environment(MOE)软件进行分子对接,基于 PubChem 数据库获取待测活性成分二维结构式 SDF 文件,继而导入 MOE 进行能量最小化操作。蛋白结构来自 Protein data bank,去水分子后予预处理。将预处理的蛋白结构与待测活性成分的结构文件进行全原子模拟对接,最终获得分子结合能并以二维及三维结构示意图。结合能数值 ≤ -5 表示二者间对接程度较好。

2 结果

2.1 QTC 活性成分及靶点的筛选 在 TCMSP 平台和 BATMAN 数据库筛选得到 QTC 中单味中药活性

成分包括黄芪 19 个、水蛭 13 个、菟丝子 10 个、乌药 9 个、益智仁 4 个、肉桂 17 个、川牛膝 4 个,其中,部分活性成分为多味中药共有,如槲皮素(queracetin)为黄芪、菟丝子、乌药、川牛膝的共有成分。去重后,共获得 QTC 活性成分 70 个,见表 1。通过 Swiss Target Prediction 数据库进行预测并去除可能性为 0 的靶点,去重整理后共获取 879 个靶点。

2.2 BPH 和 CP 相关靶点筛选和药物-疾病交集靶点的获取 根据方法中所设关键词于 GeneCards 数据库进行检索,设定 Category 为“Protein Coding”,Relevance score>1 进行筛选,获取 BPH 相关靶点 987 个、CP 相关靶点 3 464 个。继而将 QTC 靶点与疾病靶点取交集,获得交集靶点 214 个。见图 1。

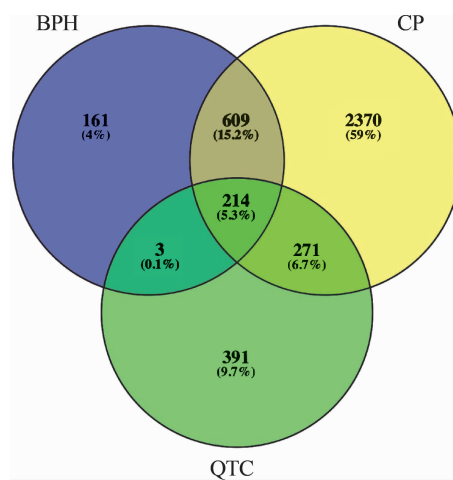


图1 QTC“异病同治”BPH 和 CP 的交集靶点韦恩图

2.3 “药物-成分-靶点-疾病”网络构建与分析 对 214 个交集靶点构建的“药物-成分-靶点-疾病”网络图(图 2),使用 Analyze Network 插件进行计算,分析网络中包含 291 个节点及 1 649 条边,根据度值(degree)从高到低排列,本文列举了排名前 10 的活性成分。见表 2。活性成分可能是 QTC“异病同治”BPH 和 CP 的潜在物质基础。

2.4 PPI 网络构建和核心靶点分析 将映射得到的 214 个靶点上传 STRING 数据库中,构建蛋白质互作网络,导入 Cytoscape 3.10.1 软件进行网络拓扑分析,得到 1 个包含 207 个节点和 1 837 条边的 PPI 网络图,见图 3。网络中节点的大小、颜色深浅变化对应度值的大小,度值越大代表与其他靶点的联系越强,根据度值筛选前 10 的基因靶点,见图 4A;另外,通过 cytohubba 插件 MCC 计算得出 10 个 hub 基因,见图

表 1 QTC 活性成分

中药	编号	化合物	中药	编号	化合物
黄芪	HQ1	Mairin	水蛭	SZ10	D-Mannitol
	HQ2	Jaranol		SZ11	ursolic acid
	HQ3	(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R) -10,13 -dimethyl -17 -[(2R,5S) -5 -propan -2 -ylactan -2 -yl] -2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17 -dodecahydro -1H -cyclopenta[a]phenanthren-3-ol		SZ12	GARDENOSIDE
				SZ13	D-Mannoheptulose
	HQ4	3,9-di-O-methylnissolin	乌药	WY1	6,7-dimethoxy-2-(2-phenylethyl)chromone
	HQ5	7-O-methylisomucronulatol		WY2	DMPEC
	HQ6	(6aR,11aR) -9,10 -dimethoxy -6a,11a -dihydro -6H-benzofurano[3,2-c]chromen-3-ol		WY3	Norboldine
				WY4	C09495
	HQ7	Bifendate		WY5	nubigenol
	HQ8	formononetin		WY6	Boldine
	HQ9	Calycosin	益智仁	YZR1	Daucosterol
	HQ10	FA		YZR2	Stigmasterol
	HQ11	(3R)-3-(2-hydroxy-3,4-dimethoxyphenyl) chroman-7-ol		YZR3	sitosterol palmitate
			川牛膝	CNX1	Betavulgarin
	HQ12	isomucronulatol-7,2'-di-O-glucosiole		CNX2	Rubrosterone
	HQ13	hederagenin	肉桂	RG1	Proanthocyanidin B2
	HQ14	5'-hydroxyiso-muronulatol-2',5'-di-O-glucoside		RG2	Cinnamaldehyde
	HQ15	9,10-dimethoxypterocarpan-3-O-β-D-glucoside		RG3	Melilotocarpin A
	HQ16	isoflavanone		RG4	Cinnamyl Benzoate
	HQ17	1,7-Dihydroxy-3,9-dimethoxy pterocarpene		RG5	Cinnamic Alcohol
				RG6	Anethole
菟丝子	TSZ1	sesamin		RG7	Procyanidin B1
	TSZ2	NSC63551		RG8	Procyanidin B5
	TSZ3	campest-5-en-3β-ol		RG9	Protocatechuic Acid
	TSZ4	Isofucosterol		RG10	Cinnamyl Acetate
	TSZ5	CLR		RG11	Procyanidin C1
	TSZ6	matrine		RG12	(-)-Epicatechin-3-O-Gallate
	TSZ7	sophranol		RG13	Trans-Cinnamic Acid
				RG14	Ethylcinnamate
水蛭	SZ1	Crocin		RG15	Cinnamic Acid
	SZ2	Geniposide		RG16	Styrene
	SZ3	Dulcitol		RG17	Procyanidin B7
	SZ4	Gardnerilin A	乌药、川牛膝、黄芪、菟丝子	GY1	quercetin
	SZ5	Enoxaparin			
	SZ6	Heparin	乌药、川牛膝、菟丝子	GY2	β-sitosterol
	SZ7	Nadroparin	乌药、益智仁	GY3	sitosterol
	SZ8	L-Galactoheptulose	黄芪、菟丝子	GY4	isorhamnetin
	SZ9	CROCETIN		GY5	kaempferol
	SZ10	D-Mannitol			

注:HQ1-HQ17 为黄芪活性成分,TSZ1-TSZ7 为菟丝子活性成分,SZ1-SZ13 为水蛭活性成分,WY1-WY6 为乌药活性成分, YZR1-YZR3 为益智仁活性成分,CNX1-CNX2 为川牛膝活性成分,RG1-RG17 为肉桂活性成分,GY1-GY5 为不同药物之间共有成分

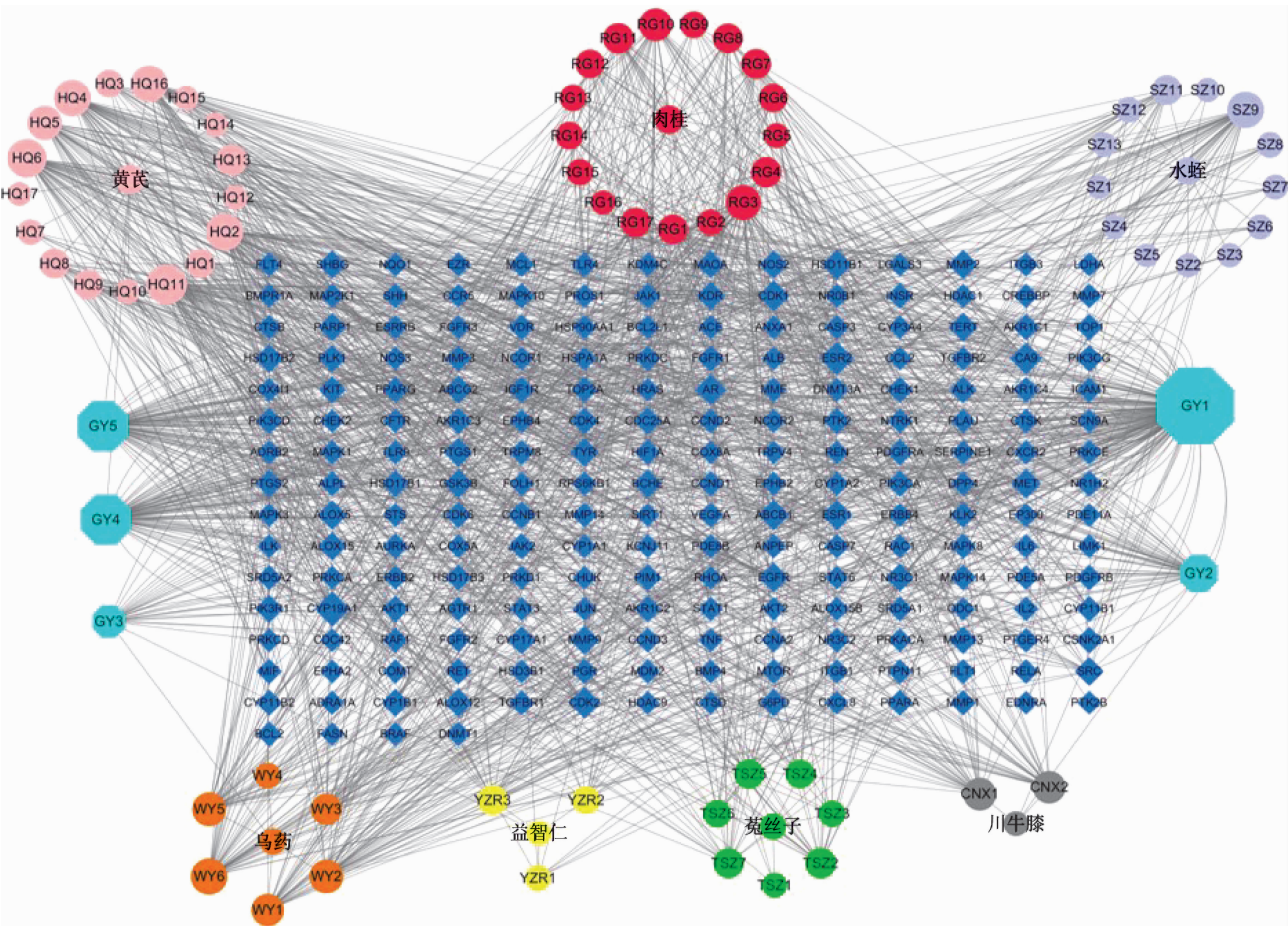


图 2 “药物-成分-靶点-疾病”网络图

表 2 度值前 10 的 QTC 活性成分

编号	活性成分	度值	来源
GY1	quercetin	184	乌药、川牛膝、黄芪、菟丝子
GY5	kaempferol	91	黄芪、菟丝子
GY4	isorhamnetin	90	黄芪、菟丝子
HQ11	(3R)-3-(2-hydroxy-3,4-dimethoxyphenyl) chroman-7-ol	57	黄芪
HQ6	(6aR,11aR)-9,10-dimethoxy-6a,11a-dihydro-6H-benzofurano[3,2-c] chromen-3-ol	53	黄芪
HQ2	Jaranol	47	黄芪
GY2	beta-sitosterol	47	乌药、川牛膝、菟丝子
HQ4	3,9-di-O-methylnissolin	45	黄芪
HQ16	isoflavanone	45	黄芪
SZ9	Crocetin	45	水蛭

4B。取交集后得到的核心基因靶点为:SRC、EGFR、AKT1、HSP90AA1、STAT3、IL6、ESR1、JUN, 推测是 QTC“异病同治”BPH 和 CP 的潜在作用靶点。

2.5 GO 功能和 KEGG 通路富集分析 GO 富集分析显示的生物过程(biological process,BP)共 2 334 个条目,包括对激素的反应、蛋白磷酸化、细胞迁移的正

调节、细胞对脂质的反应、腺体发育等;细胞成分 (cellular component,CC)共 121 个条目,包括受体复合体、黏着斑、膜筏、蛋白激酶复合物、膜的某侧等;分子功能(molecular function,MF)共 237 个条目,包括蛋白激酶活性、跨膜受体蛋白激酶活性、蛋白激酶结合、转录因子结合、氧化还原酶活性等。分别取前 20

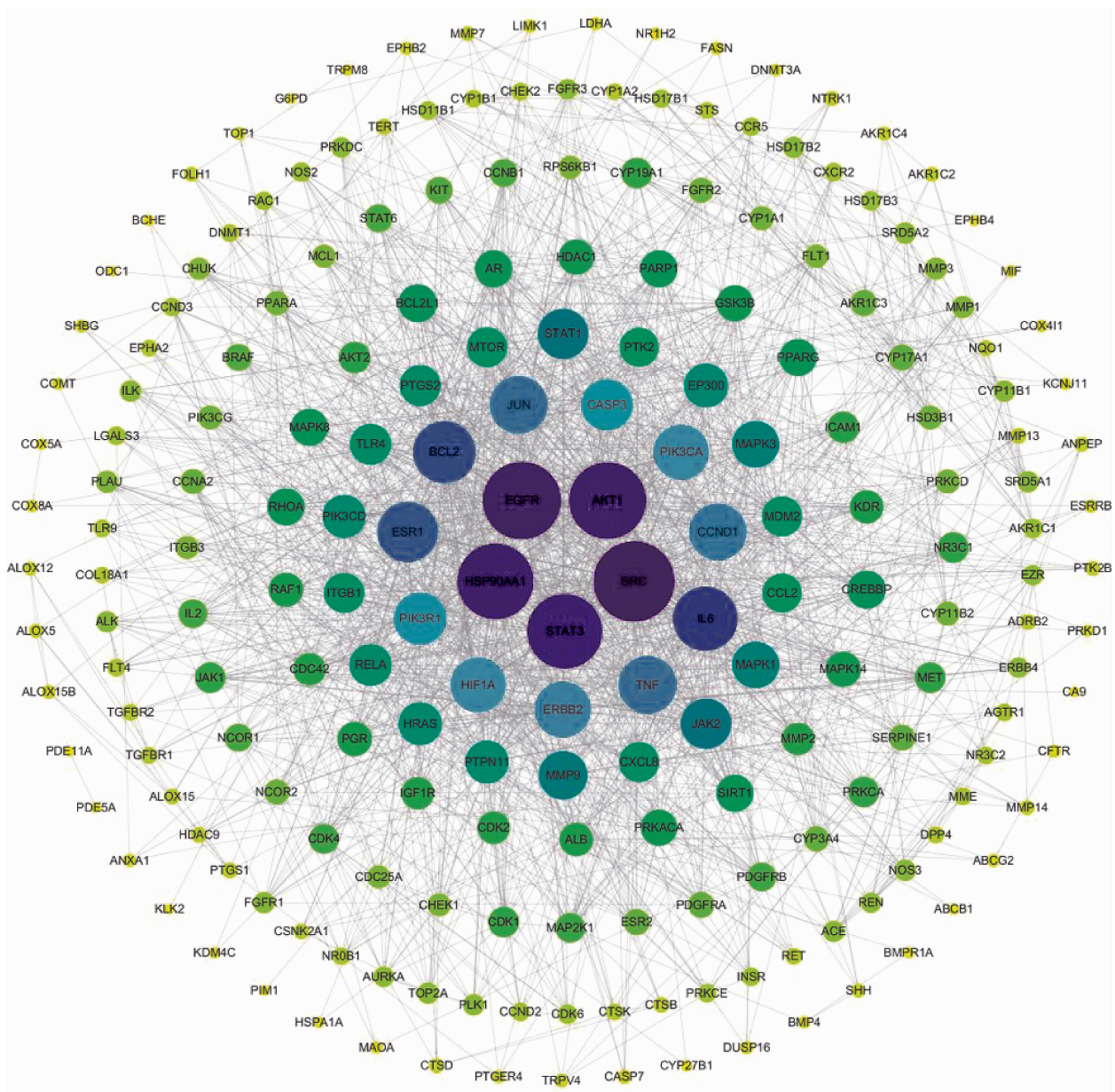
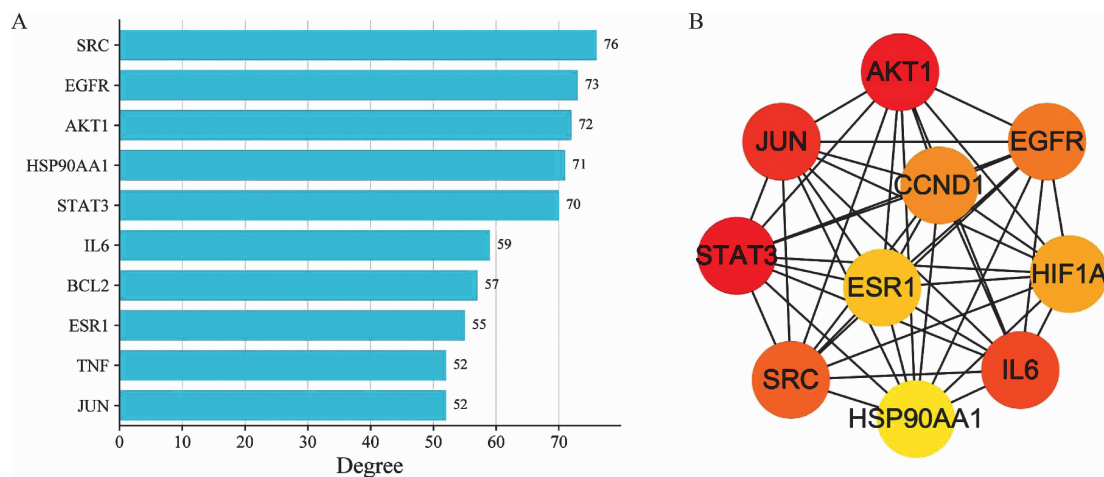


图 3 QTC“异病同治”BPH 和 CP 潜在作用靶点 PPI 网络



注: A. 度值前 10 的靶点; B. 10 个 hub 基因

图 4 关键基因靶点

个条目示例(BP:橙红色条目,CC:湖蓝色条目,MF:茵绿色条目),见图 5。KEGG 富集分析共获取 203 条可能涉及的信号通路,包括癌症相关信号途径、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/AKT)信号、微小核

糖核酸(microRNA)在癌症中的相关信号途径等,取前 20 以示例,见图 6。结果表明 QTC 可能通过参与多种 BP,调控多种不同信号途径而发挥“异病同治”BPH 和 CP 的作用。

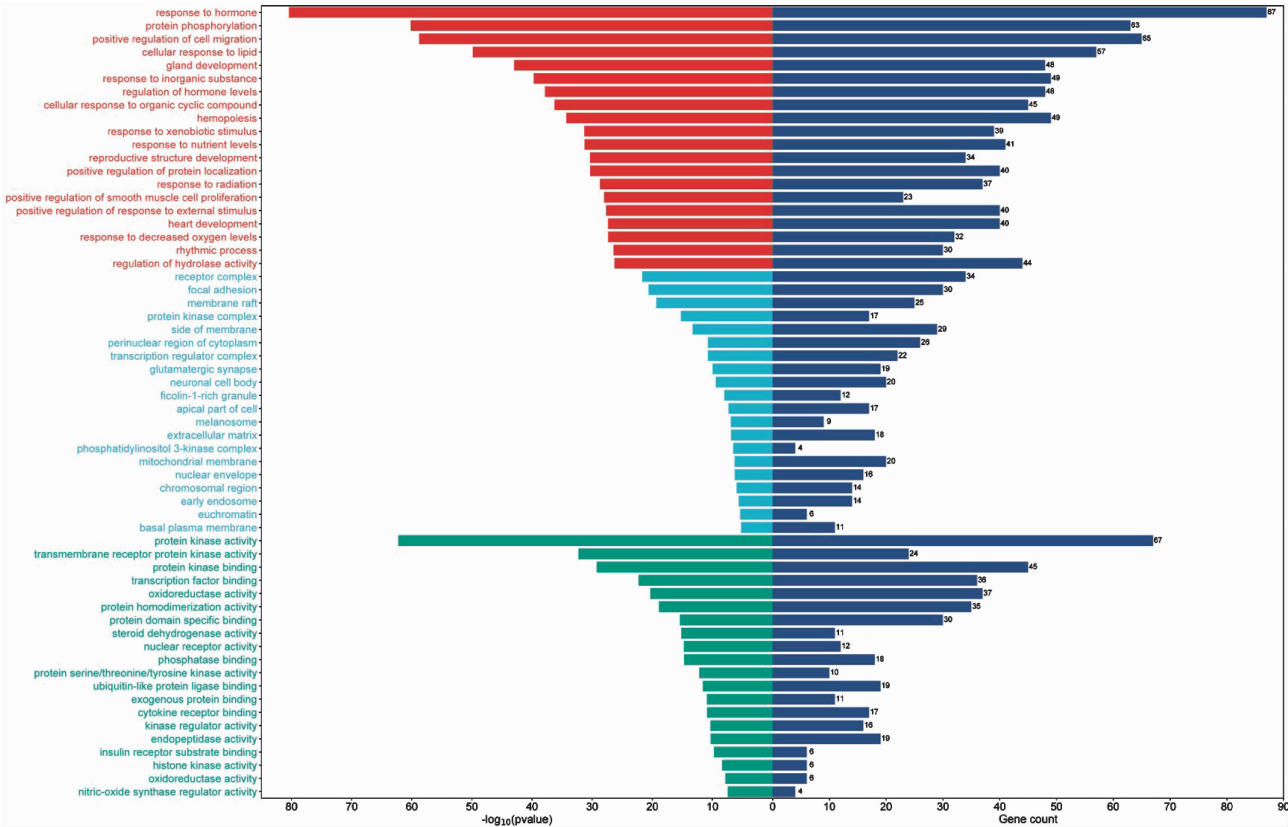


图 5 GO 功能富集分析 BP,CC,MF 三合一图

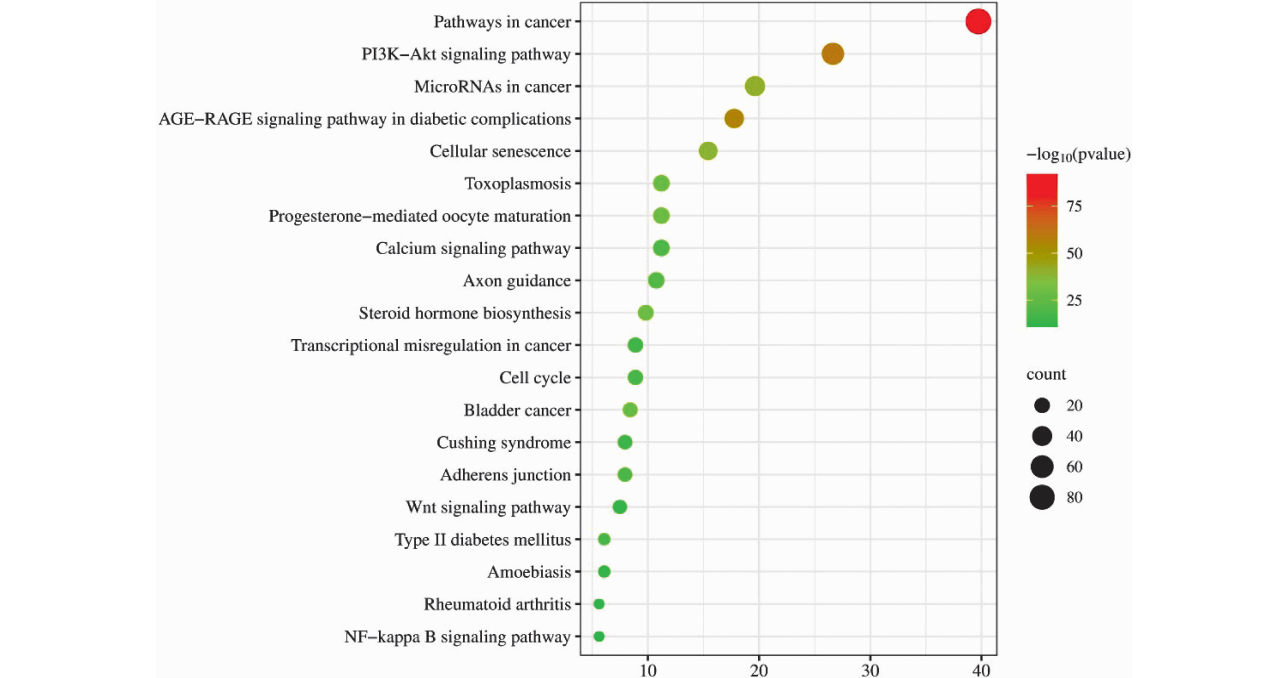


图 6 KEGG 信号通路富集分析气泡图

2.6 分子对接结果 本研究选取 QTC 中多味中药共有的且度值排名第一的活性成分槲皮素(quercetin)进行分子对接,与核心靶蛋白 SRC、EGFR、AKT1、HSP90AA1、STAT3、IL6、ESR1、JUN 的结合能分别为-6.154 kcal/mol、-6.998 kcal/mol、

-5.061 kcal/mol、-6.240 kcal/mol、-5.289 kcal/mol、-5.496 kcal/mol、-5.249 kcal/mol、-5.142 kcal/mol,数值均<-5,表明各之间对接程度较好。本文将结合能数值<-6 的三组对接以二维和三维图作为示例,见图 7。

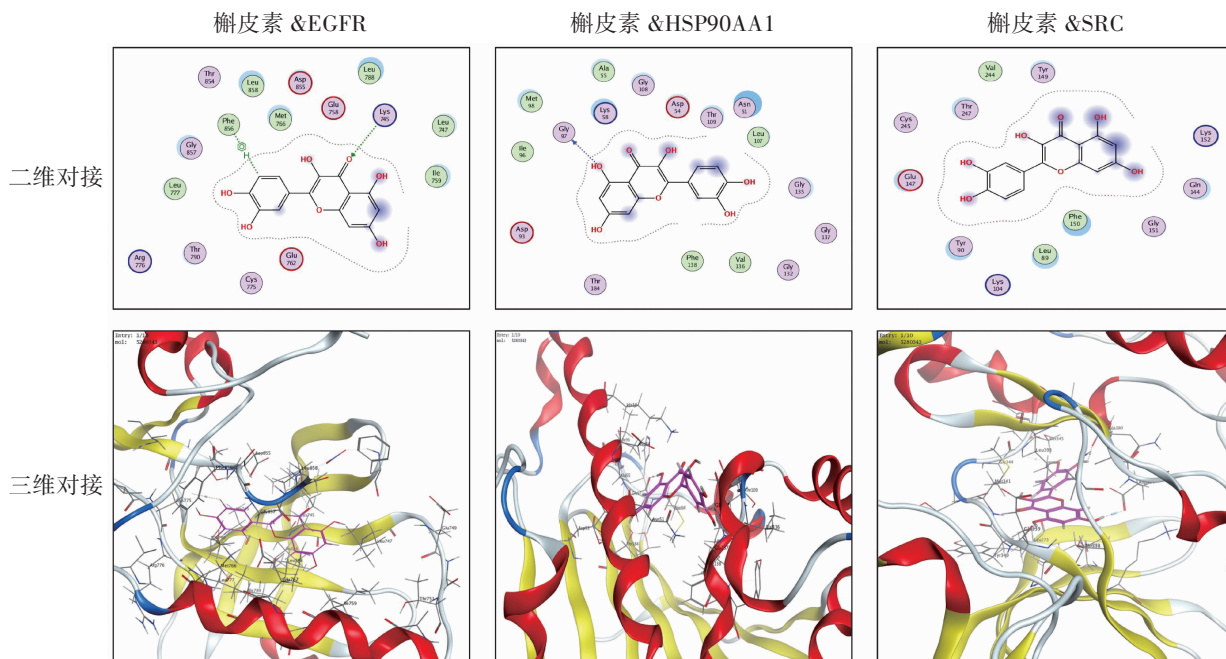


图 7 分子对接二维、三维示例

3 讨论

BPH 和 CP 虽是两种不同的泌尿男科疾病,但病理解剖位置一致,均为前列腺组织内出现病理生理改变,从中医而言,它们同属肾系疾病、精室之变,位处于下焦。中老年男性往往会并发 BPH 和 CP,二者皆是导致 LUTs 的常见原因。BPH 和 CP 发病率较高,2015 年 Wang 等^[31]一项研究显示中国大陆 40 岁以上男性 BPH 流行率为 36.6%,随着人口老龄化会进一步提高,并加重经济负担。Liang 等^[32]对 12 743 名来自北京、安徽、西安等省市的男性进行调研,结果显示 8.4%($n = 1\ 071$)存在前列腺炎样症状(prostatitis-like symptoms),而通过回顾这批人群的泌尿系疾病既往史并结合前列腺液检查后发现,其中 53.3%($n = 571$)可被诊断为 CP。CP 给患者带来了多方面的压力,包括盆腔疼痛症状、LUTs、精神心理症状及性功能障碍症状等^[4],临床中遇诊的 CP 患者往往因病程迁延而表现出显著的消极状态。可见,虽然 BPH 与 CP 均非危急重症,但依然给患者带来了巨大的身心压力及经济负担,且严重降低其生活质量。因此,探索

如何安全而有效地防治 BPH 和 CP 是具有切实临床意义的。笔者课题组认为:①针对 BPH 和 CP,若能寻求一种可以“一石二鸟”的应对策略对临床患者而言是大有裨益的,中医学里的“异病同治”理念十分契合;②针对 BPH 和 CP 共存的多个病理生理环节,中药复方的辨证施用及多靶点效应则可呈现优势。

QTC 由张春和教授团队研发,为云南省中医医院院内制剂之一。QTC 组方寓有《医林改错》益气活血名方“补阳还五汤”之蕴意,兼顾 BPH/CP 小便不利、病处下焦、虚瘀及肾、久病入络等特征,由黄芪、水蛭、菟丝子、乌药、益智仁、肉桂、川牛膝 7 味常见中药组成,诸药相伍共奏益气活血通络、补肾化瘀祛瘀而通窍之功效。前期研究已表明 QTC 临床治疗 BPH/LUTs 疗效确切^[21],并被纳入相关专家共识^[3,15]。在“气血理论”“络病理论”等指导下,笔者课题组进一步提出“气(肾)虚血瘀络阻”为中老年男性 BPH 和 CP 的关键中医病机,前期流行病学调研亦证实虚瘀夹杂为 BPH 合并 CP 之病机特点^[29],切中上述病机是 QTC 异病同治 BPH 合并 CP 的理论基础,临床研究初步表明

QTC 在治疗过程中对 BPH 和 CP 发挥了“异病同治”作用^[30],而蕴藏于其中的科学内涵尚不清楚。

本文采用网络药理学和分子对接研究方法,初步预测 QTC “异病同治”BPH 和 CP 的物质基础与潜在机理。在参数设定条件下,本文共筛选获得 QTC 活性成分 70 个,并根据度值高低列举了排名前 10 的活性成分,提示了 QTC “异病同治”BPH 和 CP 的潜在物质基础。其中,槲皮素是 QTC 中多种组份中药共有的活性成分,且度值位列第一。目前有报道显示,槲皮素可抑制增生性前列腺上皮细胞增殖和氧化应激并提高 Nrf2 表达^[33],槲皮素与坦索罗辛联用可进一步提升 BPH 疗效^[34];槲皮素可有效改善 CP/CPs 大鼠模型前列腺组织病理改变,具有抗炎症、抗氧化应激等作用,起效机制可能与抑制 NF- κ B 和 MAPKs 磷酸化有关^[35]。槲皮素是否可进一步转化至临床用治 BPH 合并 CP,值得探索。

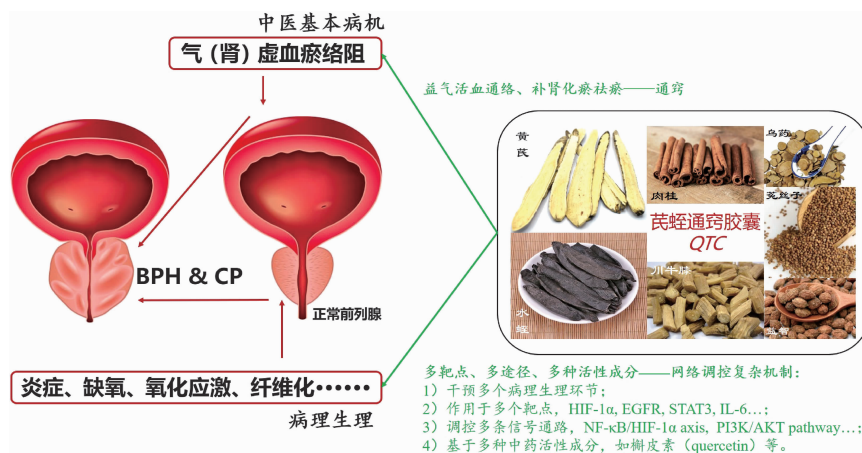
QTC 治疗 BPH/CP 共病的交集靶点 214 个,PPI 网络构建和核心靶点分析提示 8 个核心靶点。GO 和 KEGG 富集分析提示 QTC 通过多种 BP、信号途径对 BPH/CP 共病发挥异病同治作用,其过程涉及多种 CC 且影响了多种 MF,根据相关算法笔者在本文中分别列举 20 条。BPH 和 CP 的发病机制复杂,QTC 存在 70 余种活性成分,因此,QTC 的异病同治作用机制呈现出网络(系统)复杂性是必然的,与中医药的整体调节特征也是相符的,其中部分靶点或途径或许已经在 BPH 和 CP 的研究过程中受到关注,这与不同课题组的研究方向或切入点相关。现根据本次网络药理学分析结果,笔者对部分提示予以浅议:(1)慢性炎症与 BPH/CP:炎症反应是 BPH/CP 共病的关键病理生理环节。1979 年,Kohnen 等^[36]对 162 名接受经尿道前列腺电切术的患者进行研究,发现 98% 的前列腺组织样本中存在炎症;2014 年,Zlotta 等^[5]研究发现,虽然亚洲及高加索人群的生活饮食习惯各异,但增生的前列腺组织中普遍存在慢性炎症,且与 BPH 呈强相关性。目前认为慢性炎症在 BPH 发病中扮演着重要角色,与前列腺体积、代谢及前列腺特异性抗原水平等密切相关,并提高了患者国际前列腺症状评分^[37-38]。在分子水平,前列腺组织炎症反应过程中各种细胞因子、趋化因子和生长因子等分泌增加,从而促进前列腺上皮和基质细胞增殖^[39]。本文提示 QTC 可能通过多条免疫炎症信号(如 NF- κ B 信号、Jak/STAT/IL-6

受体信号等)发挥异病同治作用,尚待进一步通过实验验证。(2)组织缺氧与 BPH/CP:正常人体组织功能的执行离不开氧(oxygen),组织供氧不足或用氧障碍均可导致机体产生相应的功能、代谢和形态改变,这一病理过程称为缺氧。鉴于其重要性,2019 年诺贝尔生理学或医学奖即授予了几位探索“细胞如何感知和适应氧供给(how cells sense and adapt to oxygen availability)”的科学家。缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor,HIF)是监测和适应细胞氧含量的关键调节因子,可转录激活调节氧稳态和代谢激活的基因,同时影响诸多生物学进程^[40]。1992 年,Semenza 等^[41]发现在低氧状态下转录因子 HIF-1 可上调 EPO 表达。HIF α 与 von Hippel Lindau(VHL)蛋白相互作用并结合,以激活泛素连接酶系统,从而介导 HIF α 蛋白酶体降解;缺氧情况下,脯氨酰羟化酶(PHDs)处于失活状态,介导了 HIF-1 α 的稳定性以及与 HIF-1 β 的二聚体化^[40]。有报道显示,炎症环境下 HIF-1 α 信号可介导前列腺上皮细胞增殖及前列腺肥大^[42]。赵凡等^[25]在实验研究中发现 QTC 可抑制 HIF-1 α 表达,具有抗前列腺组织缺氧潜能。本文提示 HIF-1 α 可能是 QTC 异病同治 BPH/CP 的关键靶点之一。(3)前列腺组织缺氧和炎症微环境在 BPH/CP 的发生发展中不断起到推动作用,缺氧介导的 HIF-1 α 信号还可与炎症 NF- κ B 信号交互作用(crosstalk)并形成恶性循环,不断放大下游各类分子的表达^[43],从而诱发前列腺组织内氧化应激、纤维化等反应。此外,有研究表明前列腺组织缺氧和炎症微环境降低了 5 α 还原酶抑制剂的效力^[44-45]。因此,笔者认为 QTC 不仅可通过多途径、多靶点作用于 BPH 合并 CP 的多个病理生理环节而起效,还推测 QTC 可联合非那雄胺发挥中西医协同增效作用,体现中西医结合优势。诚然,网络药理学统计分析得出的结果并不是以上几点内容就能涵括或解析清楚的,如 PI3K/AKT、Wnt、钙离子、细胞衰老等信号途径或许均参与了 QTC 发挥异病同治药理作用的病理生理过程并扮演不同角色,笔者所述仅是抛砖引玉。此外,本文还利用分子对接技术验证了 QTC 活性成分之一槲皮素与 8 个核心交集靶点的结合能力,对接程度均较好,槲皮素对于 BPH/CP 的药理作用机制及药用价值值得进一步探索和评估。

综上所述,本文基于系统生物学视角和互联网共

享数据信息,运用网络药理学与分子对接技术对 QTC 异病同治 BPH 和 CP 的作用机制予以了预测,展示了 QTC 发挥异病同治作用的部分物质基础及多靶点、多途径的网络特征,图 8 基于中西医结合视角

予以示意。最后需指出的是,本研究结果具有一定参考意义,但也存在局限性,需结合多学科交叉背景知识予以综合性解读及甄别或通过进一步的合理设计予以验证。



- 再评价龙金通淋胶囊治疗慢性前列腺炎的临床疗效[J]. 中华男科学杂志, 2022, 28(9): 831-836.
- [20] 张春和, 郭付祥, 薛韵, 等. 基于多中心真实世界研究再评价舒泌通胶囊治疗湿热瘀滞证慢性前列腺炎的临床疗效[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(1): 544-548.
- [21] 张春和, 李焱风, 秦国政, 等. 前列通窍胶囊治疗肾虚瘀阻型前列腺增生症 87 例临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(10): 4299-4302.
- [22] 张春和, 李焱风, 秦国政, 等. 540 例良性前列腺增生症患者中医证候分布规律研究[J]. 中医杂志, 2012, 53(1): 45-47.
- [23] 赵凡, 张春和. 张春和从火热辨治Ⅲ型前列腺炎经验浅析[J]. 中国民族民间医药, 2016, 25(5): 179-181.
- [24] ZHAO F, ZHANG C H, YAN J F, et al. Effects of Qianlie Tongqiao Capsule on bladder weight and growth factors in bladder tissue of rats with testosterone-induced benign prostatic hyperplasia[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 5059267.
- [25] 赵凡, 叶妙勇, 张春和. 芪蛭通窍胶囊对外源性睾酮介导大鼠前列腺增生的抑制作用及机制探讨[J]. 中国男科学杂志, 2022, 36(6): 19-24.
- [26] 李奕, 庞博, 花宝金, 等. 基于中医“窍”理论的肿瘤证治思路探析[J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(6): 874-878.
- [27] 张春和, 秦国政, 陈天波, 等. 前列冲剂治疗前列腺增生症膀胱逼尿肌功能受损的临床研究[J]. 云南中医学院学报, 2008, 31(2): 37-42.
- [28] 张春和, 林咏梅, 陈天波, 等. 前列冲剂对良性前列腺增生模型大鼠性激素水平及前列腺重量的影响[J]. 云南中医学院学报, 2007, 30(2): 25-27.
- [29] 白强民, 张春和, 秦华萍, 等. 前列腺增生症合并慢性前列腺炎中医体质及证候分布规律探讨[J]. 云南中医学院学报, 2019, 42(5): 23-27.
- [30] 白强民. 前列通窍胶囊治疗前列腺增生症合并慢性前列腺炎的临床研究[D]. 昆明: 云南中医药大学, 2020.
- [31] WANG W, GUO Y, ZHANG D, et al. The prevalence of benign prostatic hyperplasia in mainland China: evidence from epidemiological surveys[J]. Sci Rep, 2015, 5: 13546.
- [32] LIANG C Z, LI H J, WANG Z P, et al. The prevalence of prostatitis-like symptoms in China[J]. J Urol, 2009, 182(2): 558-563.
- [33] FU W, CHEN S, ZHANG Z, et al. Quercetin in Tonglong Qibi decoction ameliorates testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in rats by regulating Nrf2 signalling pathways and oxidative stress[J]. Andrologia, 2022, 54(9): e14502.
- [34] VROLIJK M F, HAENEN G R, OPPERHUIZEN A, et al. The supplement-drug interaction of quercetin with tamsulosin on vasorelaxation[J]. Eur J Pharmacol, 2015, 746: 132-137.
- [35] MENG L Q, YANG F Y, WANG M S, et al. Quercetin protects against chronic prostatitis in rat model through NF- κ B and MAPK signaling pathways [J]. Prostate, 2018, 78(11): 790-800.
- [36] KOHNEN P W, DRACH G W. Patterns of inflammation in prostatic hyperplasia: a histologic and bacteriologic study[J]. J Urol, 1979, 121(6): 755-760.
- [37] MENG Y, YU W, LIU Z, et al. The inflammation patterns of different inflammatory cells in histological structures of hyperplastic prostatic tissues[J]. Transl Androl Urol, 2020, 9(4): 1639-1649.
- [38] HU J, ZHANG L, ZOU L, et al. Role of inflammation in benign prostatic hyperplasia development among Han Chinese: a population-based and single-institutional analysis[J]. Int J Urol, 2015, 22(12): 1138-1142.
- [39] MADERSBACHER S, SAMPSON N, CULIG Z. Pathophysiology of benign prostatic hyperplasia and benign prostatic enlargement: a mini-review [J]. Gerontology, 2019, 65(5): 458-464.
- [40] CHOUDHRY H, HARRIS A L. Advances in hypoxia-inducible factor biology[J]. Cell Metab, 2018, 27(2): 281-298.
- [41] SEMENZA G L, WANG G L. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation [J]. Mol Cell Biol, 1992, 12(12): 5447-5454.
- [42] KIM H J, PARK J W, CHO Y S, et al. Pathogenic role of HIF-1 α in prostate hyperplasia in the presence of chronic inflammation[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1832(1): 183-194.
- [43] RUSSO M A, SANSONE L, CARNEVALE I, et al. One special question to start with: can HIF/NF κ B be a target in inflammation? [J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2015, 15(3): 171-185.
- [44] AUSTIN D C, STRAND D W, LOVE H L, et al. NF- κ B and androgen receptor variant expression correlate with human BPH progression[J]. Prostate, 2016, 76(5): 491-511.
- [45] GENG H, XUE C, MENDONCA J, et al. Interplay between hypoxia and androgen controls a metabolic switch conferring resistance to androgen/AR-targeted therapy[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 4972.

(收稿日期: 2023-09-10)