

• 实验研究 •

基于网络药理学和分子对接探讨芪蛭通窍胶囊异病同治 良性前列腺增生和勃起功能障碍的作用机制

温瞿华^{1,2}, 颜俊锋³, 马利民², 杨文涛⁴, 张春和^{5*}, 赵凡^{2*}

(1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530299; 2. 南通大学附属医院, 江苏 南通 226001;
3. 浙江大学医学院附属浙江医院, 浙江 杭州 310013; 4. 广西中医药大学附属瑞康医院, 广西 南宁 530012;
5. 云南省中医医院, 云南 昆明 650021)

摘要: **目的** 基于网络药理学、分子对接技术探讨芪蛭通窍胶囊(QTC)“异病同治”良性前列腺增生(BPH)和勃起功能障碍(ED)的作用机制。**方法** 基于 TC MSP、BATMAN、PubChem 及 Swiss Target Prediction 数据库搜集、获取 QTC 的活性成分及相应靶点、GeneCards 数据库预测 BPH 和 ED 靶点基因, 利用 Venny 2.1 获取交集靶点、Cytoscape 3.10.0 构建“药物-成分-靶点-疾病”可视化网络图, 基于 STRING 数据库构建 PPI 网络后导入 Cytoscape 3.10.0 输出核心靶点、Metascape 数据库进行 GO 功能及 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, 包括西红花酸、枸杞醇、3,9-二-O-甲基尼索林、槲皮素、山奈酚等; “药物-疾病”交集靶点 146 个。QTC 可能作用于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1(AKT1)、白细胞介素-6(IL6)、雌激素受体(ESR1) 通路信号转导和转录激活因子 3(STAT3)、肿瘤坏死因子(TNF)、Jun 转录因子(JUN)、细胞凋亡调节因子(BCL2)、半胱天冬酶-3(CASP3) 等多个靶点, 调控 NF- κ B 信号、糖尿病并发症、钙离子等相关多条信号通路。分子对接结果表明槲皮素与核心靶点对接程度较好。**结论** QTC 可能基于 AKT1、IL6、ESR1、STAT3、TNF、JUN、BCL2、CASP3 等靶点, 通过调控 NF- κ B 信号通路、糖尿病并发症相关途径以及钙离子信号通路等相关途径对 BPH 和 ED 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; 前列通窍胶囊; 良性前列腺增生; 勃起功能障碍; 异病同治; 网络药理学; 分子对接

中图分类号: R256.59; R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2025)01-0053-11

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2025.01.011

Mechanism of Qizhi Tongqiao Capsule in Treating Benign Prostatic Hyperplasia and Erectile Dysfunction Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

WEN Quhua^{1,2}, YAN Junfeng³, MA Limin², YANG Wentao⁴, ZHANG Chunhe⁵, ZHAO Fan²

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530299, China;

2. Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, China;

3. Affiliated Zhejiang Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310013, China;

4. Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530012, China;

5. Yunnan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650021, China)

基金项目: 国家自然科学基金项目(82104855, 82274533, 82004360); 国家中西医协同“旗舰”科室建设项目(国中医药综合函[2024]221号); 中华中医药学会青年人才托举工程项目(CACM-2023-QNRC2-B21); 江苏省研究型医院资助基金(YJXYY202204-YSA05, YJXYY202204-XKB08); 南通市基础科学研究青年科技人才创新专项(JC12022077); 南通市卫生健康委员会科研课题(MS2023020); 南通大学附属医院“青蓝工程”项目

作者简介: 温瞿华(1996-), 男, 在读博士研究生, E-mail: 13870709815@163.com

* **通信作者:** 赵凡(1989-), 男, 主治医师, 研究方向: 中西医结合泌尿外科/男科临床与基础, E-mail: zhaofan@ntu.edu.cn;
张春和(1968-), 男, 主任医师, 教授, 研究方向: 中西医结合泌尿外科/男科临床与基础,
E-mail: zhangchunhe0426@126.com

ABSTRACT: Objective To explore the mechanism of Qizhi Tongqiao Capsule (QTC) in treating benign prostatic hyperplasia (BPH) and erectile dysfunction (ED) based on network pharmacology and molecular docking technology. **Methods** The active ingredients and corresponding targets of QTC were collected and obtained based on TCMSP, BATMAN, PubChem and Swiss Target Prediction databases, and the BPH and ED target genes were predicted by GeneCards database. The intersection targets were obtained by Venny 2.1, and the "drug component target disease" visual network diagram was constructed by Cytoscape 3.10.0. The protein interaction (PPI) network was constructed based on STRING database, and then imported into Cytoscape 3.10.0 to output the core targets, Metascape database for GO function and KEGG pathway enrichment analysis. Finally, molecular docking was carried out testing. **Results** A total of 70 active components of QTC were obtained, including crocetin, lycium barbarum alcohol, 3,9-di-o-methylisolin, quercetin, kaempferol, etc; 146 "drug disease" intersection targets. QTC may act on multiple targets such as serine/threonine protein kinase 1 (AKT1), interleukin-6 (IL6), estrogen receptor (ESR1), signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), tumor necrosis factor (TNF), jun transcription factor (JUN), regulator of apoptosis (BCL2), caspase-3 (CASP3), and regulate NF- κ B signaling, diabetic complications, calcium ion and other related signaling pathways. Molecular docking results showed that quercetin was well docked with the core target. **Conclusion** QTC may play a role in treating BPH and ED by regulating NF- κ B signaling pathway, diabetes complications related pathway and calcium ion signaling pathway based on AKT1, IL6, ESR1, STAT3, TNF, JUN, BCL2, CASP3 and other targets, but it still needs to be verified in further research.

KEY WORDS: Qizhi Tongqiao Capsule; Qianlie Tongqiao Capsule; benign prostatic hyperplasia; erectile dysfunction; homotherapy for heteropathy; network pharmacology; molecular docking

良性前列腺增生 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 与勃起功能障碍 (erectile dysfunction, ED) 均为中老年男性常见的泌尿男科疾病, BPH 和 ED 分别以尿频、夜尿增多、尿不尽、排尿困难等下尿路症状 (lower urinary tract symptoms, LUTs) 及阴茎勃起不坚、易痿、困难甚至无法勃起等为主要临床表现^[1-2], 随着我国物质生活等各方面水平的持续提高, 二者均会给中老年男性的身心健康带来较大的负面影响。据流行病学报道, BPH/LUTs 的患病率在 50 岁及以上男性可达到 50% 至 75%, 而 70 岁及以上男性可达到 80%, 且随年龄增加而增加^[3]。ED 的患病率同样随着年龄增长而稳步增加, 50~59 岁男性人群中为 23.56%, 60~69 岁男性人群中为 48.37%, 70 岁以上男性人群中为 81.60%^[4]。由此可见 BPH 与 ED 的发生均与增龄密切相关。实际上, ED 合并 LUTs 在 BPH 患者群体中的发生率亦与增龄呈正相关性^[5], 根据 Calogero 等^[6]的报道, 大约 70% 患有 BPH/LUTs 的男性同时存在 ED, 二者具有共同的风险因素。

从中医学角度而言, 一般认为 ED 最基本的病理变化是肾虚肝郁血瘀^[2]; 而 BPH 所致 LUTs, 相当于中医学中的“小便不利”, 主要是因肾虚血瘀、气虚推动之力匮乏, 从而引起排尿不畅、尿频尿急、尿线变细、尿等待等临床见症^[1,7], 临证当以益气补肾、祛瘀通窍为基本治法, 黄芪-水蛭、乌药-益智仁等均为临床常

用药对。另外, 笔者团队认为气虚是 BPH 和 ED 发生发展过程中之重要病机, 气虚可致血液运行不畅, 血瘀于脉内, 宗筋失养, 而致 ED; 亦可导致气化失司, 出现小便不利, 加重 BPH 的症状, 总之气虚可介导排尿不畅、勃起不坚。因此, 笔者团队主张气(肾)虚血瘀是 BPH、ED 或 BPH 与 ED 共病的基本病机, “益气活血, 补肾祛瘀”当为异病同治 BPH 和 ED 之基本治则^[8-9]。

芪蛭通窍胶囊 (Qizhi Tongqiao Capsule, QTC) 由中华中医药学会男科分会副主任委员、云南省中医医院男科主任医师张春和教授研制, QTC 曾经冲剂剂型改良优化为胶囊剂型^[10-12], 功可“益气活血, 补肾通络”而“通窍”, 临床常用以治疗泌尿男性生殖系统之“窍病”。前期研究已证实 QTC 可改善 BPH/LUTs^[12], 目前, 笔者团队常规采用 QTC 治疗符合适应证的 BPH 患者, 而在复诊或回访过程中, 诸多患者表明排尿症状改善的同时勃起硬度和射精力度较之前亦有提升, 笔者认为这是由于 QTC 切中 BPH 和 ED 的共同病机, 继而在治疗过程中呈现出了“异病同治”之功, 但其机制尚不清楚。因此, 本研究拟通过网络药理学和分子对接技术预测 QTC 治疗 BPH 和 ED 的作用机制, 为后期进一步的实验研究提供参考。

1 材料与方法

1.1 QTC 活性成分及靶点的获取 利用 TCMSP^[13]及 BATMAN^[14]数据库检索 QTC 所含药物(黄芪、水蛭、

表 1 QTC 活性成分

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

注:HQ、TSZ、SZ、WY、YZR、CNX、RG、GY 分别代表黄芪、菟丝子、水蛭、乌药、益智仁、川牛膝、肉桂的活性成分及共同活性成分

菟丝子、乌药、益智仁、川牛膝、肉桂)的活性成分。TCMSP 和 BATMAN 数据库的筛选条件分别为口服生物利用度 $\geq 30\%$ 、类药性 ≥ 0.18 和 Score ≥ 20 。在 PubChem 数据库检索活性成分的 SMILES 号后,输入 Swiss Target Prediction 数据库^[15],设定为“Homo sapiens”,预测对应靶点,删除可能性为 0 的靶点并去重整理。

1.2 BPH 和 ED 相关靶点的预测 以“benign prostatic hyperplasia”“erectile dysfunction”为关键词,在 GeneCards 数据库^[16]检索获取相关靶点,以相关性评分(Relevance score)的中位数为卡值,去重后获得 BPH 和 ED 的疾病靶点^[17]。使用 Venny 2.1 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 利用 Cytoscape 3.10.0 绘制“药物-成分-靶点-疾病”网络图,再使用 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 将交集靶点上传至 STRING 数据库,物种设定为“Homo sapiens”,限定 medium confidence >0.4 ,构建 PPI 网络图。再将 PPI 信息导入 Cytoscape 3.10.0,通过 cytoHubba、Network Analyzer 插件获取核心蛋白。

1.5 生物功能预测 使用 Metascape 数据库^[18]对交集靶点进行 GO 分析和 KEGG 通路富集分析,物种设定为“Homo sapiens”,富集的靶点 >3 且 $P<0.01$ 。结果取生物过程(biological process, BP)、细胞组成(cellular component, CC)、分子功能(molecular function, MF)、KEGG 通路的前 20 位,并对数据进行可视化^[17]。

1.6 分子对接 分子对接采用 MOE 软件进行。首先在 PubChem 数据库获取活性成分二维结构式,继而导入 MOE 进行能量最小化。从 Protein data bank 获取蛋白结构,予以去水分子、去离子预处理。然后进行全原子模拟对接,最终获得分子结合能并以三维结构示意图,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 根据上述方法在数据库中筛选 QTC 活性成分,共获得活性成分为黄芪 19 个、乌药 9 个、益智仁 4 个、水蛭 13 个、菟丝子

10 个、肉桂 17 个、川牛膝 4 个。去重后,共获得 QTC 活性成分 70 个,见表 1。靶点预测并去重后共获取 879 个。

2.2 BPH 和 ED 相关靶点筛选和药物-疾病交集靶点的获取 根据方法中所述在数据库中检索筛选疾病的靶点。共获取 BPH 相关靶点 987 个、ED 相关靶点 1 162 个。继而将 QTC 靶点与疾病靶点取交集,获得交集靶点 146 个。见图 1。

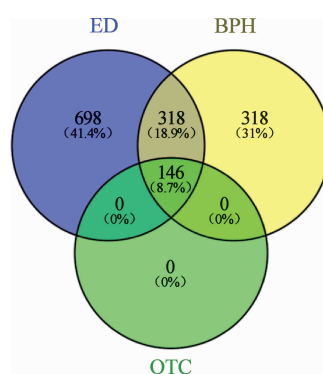


图 1 QTC“异病同治”BPH 和 ED 的交集靶点韦恩图

2.3 “药物-成分-靶点-疾病”网络构建与分析 根据方法中所述,将“药物-疾病”交集靶点输入 Cytoscape 3.10.0 软件后得到“药物-成分-靶点-疾病”网络图(图 2)。计算后取排名前 10 的活性成分。见表 2。

表 2 度值前 10 的 QTC 活性成分

ccc	活性成分	Degree 值	来源
HQ12	(3R)-3-(2-hydroxy-3,4-dimethoxyphenyl)chroman-7-ol	41	黄芪
HQ7	(6aR,11aR)-9,10-dimethoxy-6a,11a-dihydro-6H-benzofurano[3,2-c]chromen-3-ol	37	黄芪
SZ9	CROCETIN	34	水蛭
WY6	Boldine	33	乌药
HQ3	Jaranol	32	黄芪
HQ5	3,9-di-O-methylnissolin	31	黄芪
HQ17	isoflavanone	31	黄芪
GY2	kaempferol	31	黄芪、菟丝子
GY3	quercetin	30	乌药、川牛膝、黄芪、菟丝子
RG3	Melilotocarpin A	28	肉桂

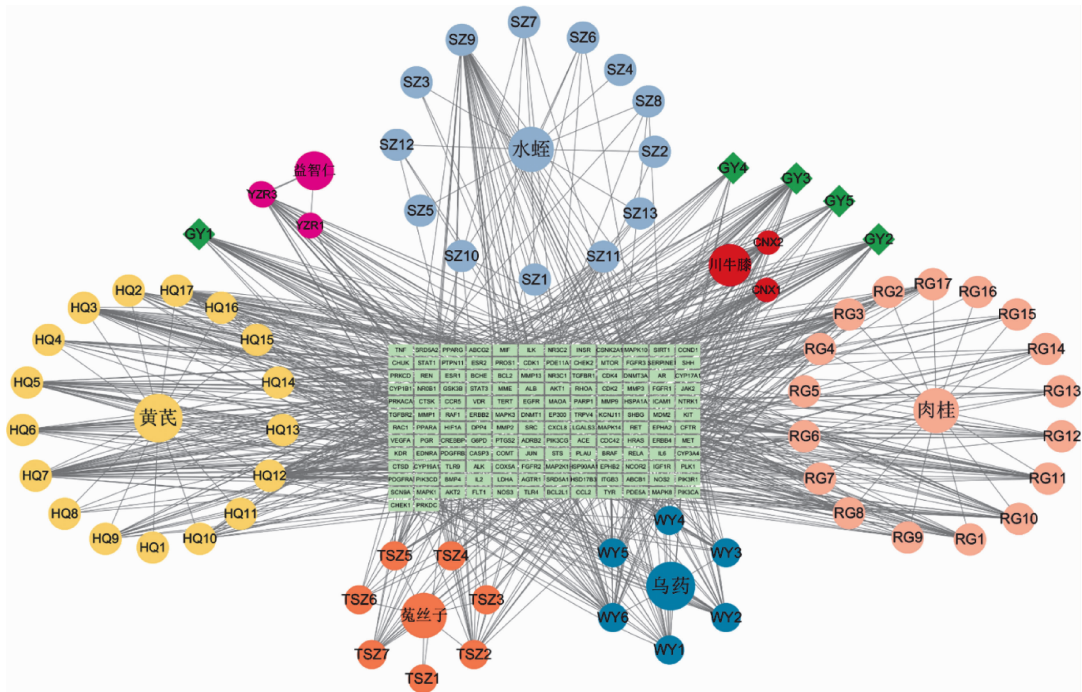


图 2 “药物-成分-靶点-疾病”网络图

2.4 PPI 网络构建和核心靶点分析 根据方法中所述,构建 PPI 网络图,见图 3。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 4B。取交集后得到的核心基因靶点为:AKT1、IL6、ESR1、STAT3、TNF、JUN、BCL2、CASP3。

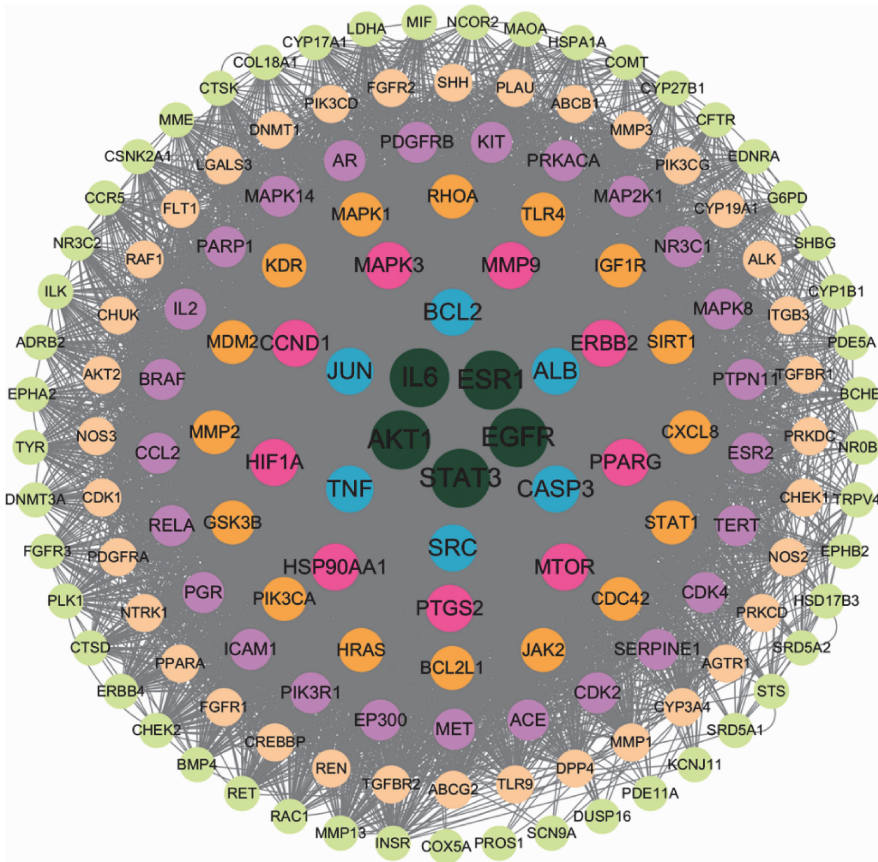
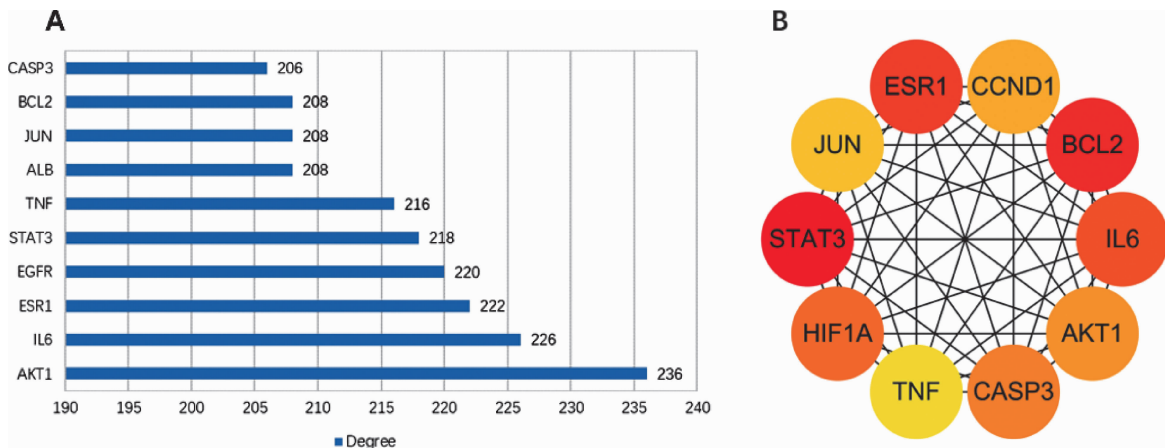


图 3 QTC 异病同治 BPH 和 ED 潜在作用靶点 PPI 网络



注:A. 度值前 10 的靶点;B. 10 个 hub 基因

图 4 关键基因靶点

2.5 GO 功能和 KEGG 通路富集分析 GO 富集分析显示的 BP 共 2 103 个条目,包括对激素的反应、细胞迁移的正调节、磷代谢过程的正调节等;CC 共 106 个条目,包括受体复合物、膜筏、粘着斑等;MF 共 174 个条目,包括蛋白激酶活性、转录因子结合、蛋白质同源二聚化活性等。分别取前 20 个条目示例,见图 5。KEGG 富集分析共获取 193 条信号通路,包括癌症相关信号途径、前列腺癌相关途径、

NF-kappa B 信号通路、钙信号通路等,取前 20 以示例,见图 6。

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前 10 的活性成分槲皮素(querعتin)进行分子对接,与核心靶蛋白的结合能值见表 3,除 AKT1、TNF 外,其余蛋白结合能数值均<-5,表明各之间对接程度较好。本文将结合能值<-5 的对接以三维图作为示例,见图 7。

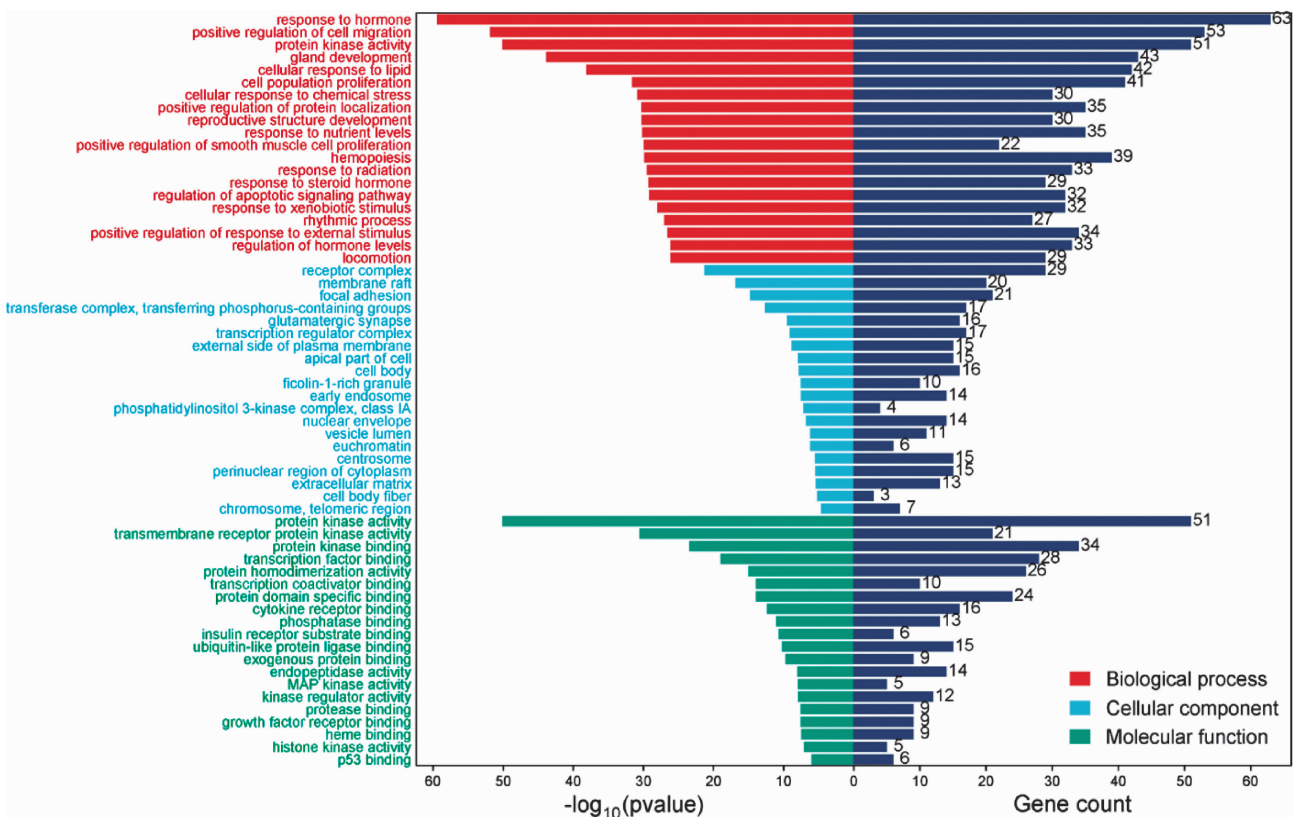


图 5 GO 功能富集分析 BP,CC,MF 三合一图

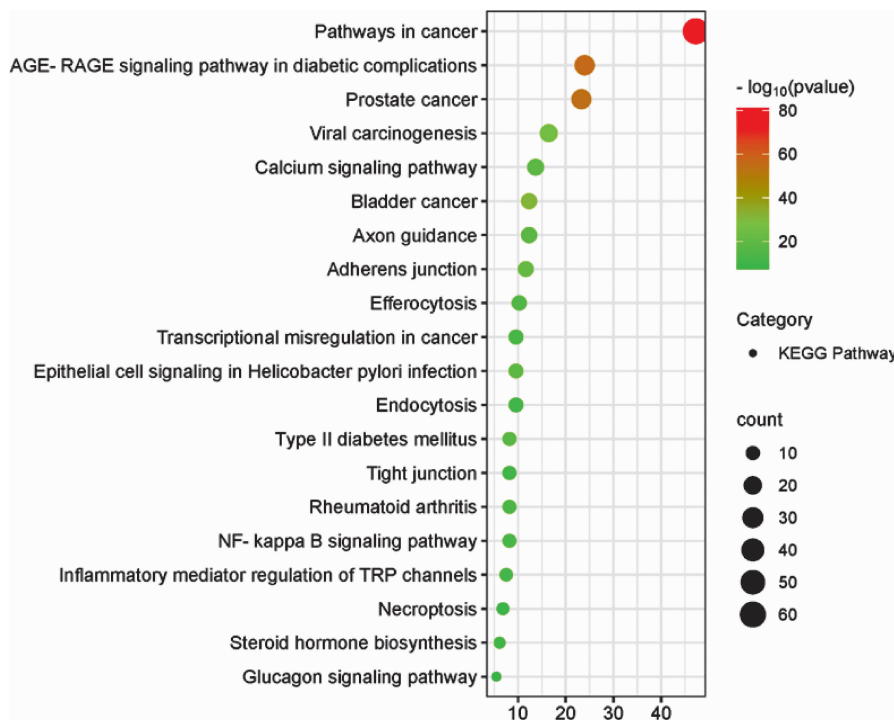
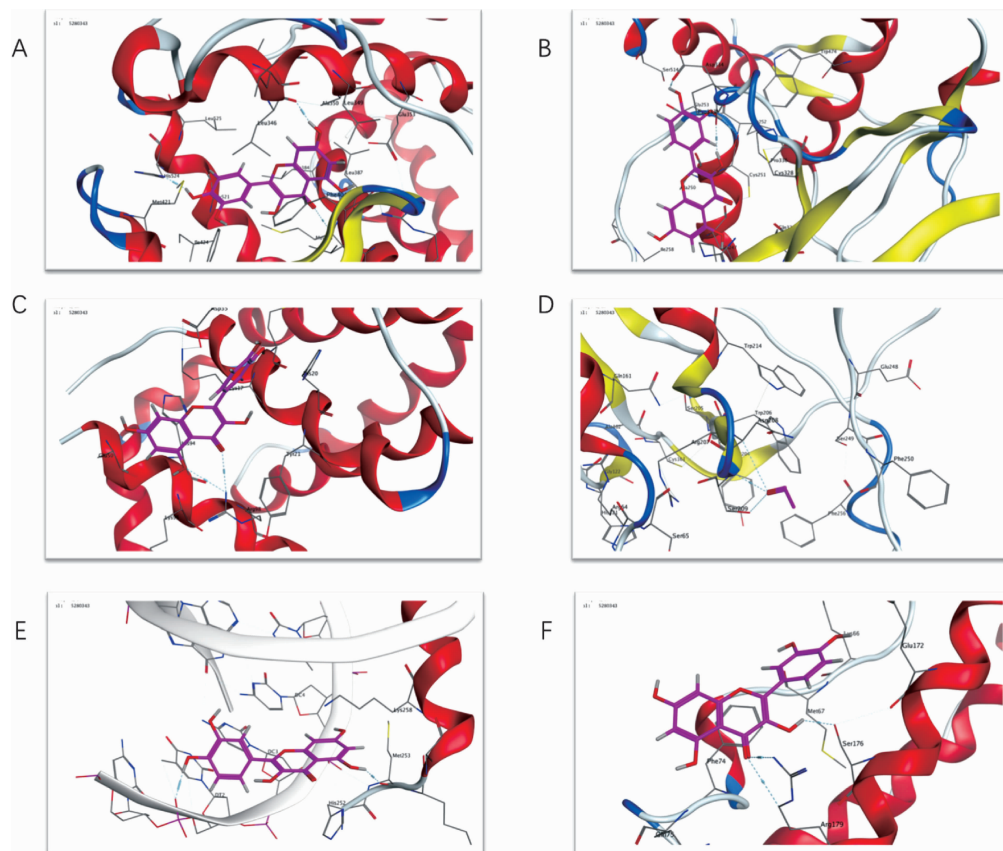


图 6 KEGG 信号通路富集分析气泡图



注:A.槲皮素与 ESR1 结合示意图;B.槲皮素与 STAT3 结合示意图;C.槲皮素与 BCL2 结合示意图;D.槲皮素与 CASP3 结合示意图;E.槲皮素与 JUN 结合示意图;F.槲皮素与 IL6 结合示意图

图 7 分子对接结合能与三维对接图示例

表 3 各蛋白与槲皮素结合能值

	quercetin
AKT1	-4.93 kcal/mol
IL6	-5.03 kcal/mol
ESR1	-6.25 kcal/mol
STAT3	-5.64 kcal/mol
TNF	-4.98 kcal/mol
JUN	-5.31 kcal/mol
BCL2	-5.54 kcal/mol
CASP3	-5.45 kcal/mol

3 讨论

BPH 与 ED 均是困扰广大中老年男性的常见泌尿男科疾病, BPH 引起的 LUTs 导致其生活受到显著影响, 而共病 ED 则给患者身心健康造成了进一步伤害。研究表明, NO-cGMP 信号通路减少、RhoA/ROCK 信号通路的激活、交感神经系统活动增加、动脉粥样硬化等病理生理过程均可导致 BPH 和 ED 的共同发生^[19]。针对 BPH 和 ED 共病的病理生理机制, 西医学的治疗主要以单用西地那非、他达拉非等 5 型磷酸二酯酶抑制剂或联合使用坦索罗辛等 α 受体阻滞剂为主^[20-21], 这些治疗往往针对单一信号通路或靶点, 然而疾病的发生往往涉及到多机制、多靶点、多信号通路呈现出复杂系统性, 因此, 现代医学治疗手段往往存在局限性。

中药治疗疾病是基于多靶点、多信号通路发挥效应, 具有独特的优势。笔者在临床中发现并验证了“益气活血, 补肾通络”可对部分 BPH、ED 共病患者发挥“异病同治”的作用。有报道显示^[22-23]益气活血消癥类中药可通过调控促凋亡蛋白和抗凋亡蛋白的表达, 从而促进细胞凋亡而抑制 BPH, 亦可能是通过调控 TFF/Wnt 信号通路, 下调 TFF2、Wnt4、Wnt6 的表达而起效。笔者所在团队在前期提出“气血调和”是正常勃起功能的基本保障, 而“气血失和”则是阳痿的关键病机, 通过益气活血法调治气血是治疗阳痿的基本治法^[24], 临床研究显示益气活血中药联合他达拉非治疗轻中度 ED, 可有效减少他达拉非用量并减少不良反应的发生率, 增强了远期疗效^[25]。目前, 笔者所在团队已通过临床及实验研究证实 QTC 可显著改善 BPH

患者的国际前列腺症状评分、生活质量评分及最大尿流率^[12], 同时, QTC 可显著抑制外源性睾酮介导的大鼠前列腺增生, 改善前列腺组织病理变化, 抑制前列腺上皮增厚, 其起效机理可能与抑制前列腺组织中 Bcl-2、PCNA、HIF-1 α 、VEGF 蛋白表达水平及提高 Bax/Bcl-2 比值有关^[26]。综上, 无论从理论、临床或是实验研究来看, 均提示 QTC 具有“异病同治”BPH 和 ED 的作用, 而在本研究中笔者则运用网络药理学和分子对接研究方法, 初步探索了 QTC“异病同治”BPH 和 ED 的物质基础与潜在机理, 以揭示 QTC 发挥异病同治作用的部分科学内涵。

通过条件设定筛选出 QTC 治疗 BPH 和 ED 的核心活性成分, 西红花酸、枸杞醇、3,9-二-O-甲基尼索林、槲皮素、山奈酚等均是 QTC 的核心活性成分, 其中槲皮素是多味中药的共同成分。Fu 等^[27]的研究发现槲皮素可通过抑制氧化应激和激活 Nrf2 信号通路来抑制 BPH。另外, Olabiyi 等^[28]研究槲皮素改善 ED 大鼠勃起功能的机制后发现, 槲皮素可通过提高一氧化氮(nitric oxide, NO)水平改善大鼠勃起功能。根据活性成分与疾病的交集靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析后发现, QTC 治疗 BPH 和 ED 的机制涉及到多种 BP 和信号通路, 过程较为复杂。

本文以图 6 中的 3 个条目为例对其涉及的信号通路予以浅谈:(1)关于第 16 条(NF- κ B 信号途径): NF- κ B 是一种多效性转录因子, 可调节与炎症有关的促炎细胞因子启动子的转录活性。Ko 等^[29]的研究发现, NF- κ B 活化与 BPH 的进程有着密切关系, NF- κ B 活化的患者前列腺间质的总体积显著高于未活化患者。Li 等^[30]亦发现假单胞菌脂多糖可通过激活 NF- κ B 信号, 导致炎症、增殖和上皮-间质转化过程, 同时抑制前列腺细胞凋亡, 进而促进 BPH 的进展。另外, Akintunde 等^[31]研究螳螂蛋治疗炎症性 ED 大鼠模型发现, 其可通过下调 NF- κ B, 改善内皮功能, 从而恢复炎症性 ED 大鼠模型勃起功能。Sun 等^[32]采用丹皮酚治疗糖尿病性 ED 大鼠, 结果表明丹皮酚可能通过抑制 HMGB1/RAGE/NF- κ B 通路, 以及调节炎症、内皮功能障碍、纤维化和细胞凋亡来改善 ED。由此可见, NF- κ B 信号通路在 BPH 和 ED 的发病中具有重要的地位。槲皮素是 QTC 的核心活性成分之一, 亦是

多味中药的共同成分,研究表明,槲皮素可过调节肺上皮细胞 NOX2/ROS/NF- κ B 通路抑制脂多糖诱导的氧化应激和炎症反应^[33]。结合前面所述的槲皮素治疗 BPH 和 ED 的研究,笔者认为 NF- κ B 信号在 QTC 治疗 BPH 和 ED 的作用机制中扮演着重要的角色。(2)关于第 2、13、20 条(糖尿病相关途径):多条信号通路均涉及到糖尿病,可见糖尿病相关途径在 BPH 和 ED 的发病中的重要性。糖尿病是以血糖升高为特征的代谢紊乱性疾病,随着年龄、持续时间的增加,容易出现一系列的并发症。ED 是糖尿病最常见的并发症之一,据报道,糖尿病患者 ED 的全球总体患病率为 65.8%,严重影响了糖尿病男性患者的身心健康^[34]。糖尿病性 ED 的发病机制复杂,涉及到氧化应激、动脉粥样硬化、细胞凋亡、海绵体纤维化、心理因素等^[35]。一项荟萃分析显示,BPH 合并糖尿病患者的国际前列腺症状评分(IPSS)值和前列腺体积均显著高于 BPH 不合并糖尿病患者,因此,糖尿病可能对 BPH 引起的 LUTs 造成影响^[36]。Wei 等^[37]的研究亦发现,高糖可通过下调丙酮酸脱氢酶激酶 4(PDK4)表达促进 BPH。BPH、ED 与糖尿病的关系均十分密切,二者的发病亦可能与糖尿病本身及其引起的并发症相关。Dhanya 等^[38]研究发现,槲皮素可作用于糖尿病的多个靶点,调节关键信号通路,改善 2 型糖尿病的症状和并发症。因此,QTC 及其活性成分可能通过糖尿病并发症相关途径异病同治 BPH 和 ED。(3)关于第 5 条(Ca²⁺信号途径):Ca²⁺信号是全身信号传导系统的重要部分^[39]。阴茎的勃起与疲软亦与 Ca²⁺信号通路相关,性刺激过程中,阴茎海绵体内的神经元和血管内皮细胞内的 NO 释放,NO 激活海绵体平滑肌细胞内的鸟苷酸环化酶,导致三磷酸鸟苷(guanosine triphosphate,GTP)转变成环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate,cGMP),cGMP 可激活蛋白酶 G 使钙离子内流减少,使得海绵体内平滑肌松弛,血液流入海绵窦而引起勃起,5 型磷酸二酯酶可分解 cGMP 变为无活性的 GMP,使平滑肌细胞内 Ca²⁺增加,平滑肌收缩导致阴茎疲软^[40]。Wu 等^[41]在研究 BPH 的细胞病理生理学时发现,细胞内 Ca²⁺的调节参与了 BPH 的进程。由此可见,Ca²⁺信号通路在 BPH 和 ED 的发生发展中均起到重要的作用。目前尚未见到

QTC 及其活性成分通过影响 Ca²⁺信号通路治疗疾病的报道,但值得进一步探讨。除此之外,根据 PPI 网络构建和核心靶点分析,笔者发现缺氧诱导因子 1- α (HIF1 α)在 QTC“异病同治”BPH 和 ED 中的作用亦是十分重要。有研究表明,缺氧可导致 HIF1 α 活化,诱导人前列腺基质细胞生长因子分泌增加,触发前列腺生长,进而导致 BPH 发生^[42],QTC 可抑制 BPH 大鼠前列腺组织中 HIF-1 α 表达,从而抑制大鼠前列腺增生,改善前列腺组织病理变化,抑制前列腺上皮增厚^[26]。同时,缺氧及其介导的 HIF 信号在 ED 的发病中亦扮演重要角色,笔者所在课题组在研究 ED 大鼠海绵体平滑肌表型转化时,将大鼠海绵体平滑肌细胞置于低氧环境下 24 h 后发现,HIF1 α 表达水平明显升高^[43]。当然,网络药理学统计分析得出的结果是预测性的且复杂多样的,其结果仅作为参考,针对 QTC“异病同治”BPH 和 ED 的作用机制仍需进一步的实验研究中去验证。

此外,本文还利用分子对接技术验证了 QTC 活性成分中的槲皮素与关键靶点的结合能力。除 AKT1、TNF 外,其余蛋白与槲皮素对接程度均较好,但 AKT1、TNF 亦有可能与其它活性成分对接良好。因此,槲皮素对于 BPH/ED 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,本文运用网络药理学与分子对接技术对 QTC“异病同治”BPH 和 ED 的作用机制予以了预测,得到的结果显示出其复杂性、多样性,表明其作用机制涉及多靶点、多途径。虽然本研究结果具有一定参考意义,但也存在一定的局限性:(1)结果分析的偏倚,受笔者学科知识背景的影响,针对网络药理学结果的分析可能存在一定的偏倚;(2)数据库更新不及时,由于本项研究数据均来源于在线数据库,存在着更新不及时的问题。因此基于网络药理学和分子对接技术 QTC“异病同治”BPH 和 ED 作用机制的研究,需要结合多学科交叉背景知识予以综合性解读或通过进一步的实验研究予以验证。

参考文献:

- [1] 张春和,李曰庆,裴晓华,等. 基于肾虚瘀阻论治良性前列腺增生症专家共识[J]. 中国男科学杂志,2017,31(1):

- 59-61.
- [2] 温瞿华,赵凡,杨荣超,等. 勃起功能障碍(阳痿)中医治法研究现状[J]. 现代中西医结合杂志,2022,31(12):1738-1743.
- [3] EGAN K B. The epidemiology of benign prostatic hyperplasia associated with lower urinary tract symptoms: prevalence and incident rates[J]. Urol Clin North Am, 2016,43(3):289-297.
- [4] ZHANG X,YANG B,LI N,et al. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in Chinese adult males[J]. J Sex Med,2017,14(10):1201-1208.
- [5] 曾令彭,李杨,李向阳,等. 勃起功能障碍和下尿路症状在良性前列腺增生患者中的合并发生率及危险因素分析[J]. 中华男科学杂志,2024,30(2):139-144.
- [6] CALOGERO A E,BURGIO G,CONDORELLI R A,et al. Epidemiology and risk factors of lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction[J]. Aging Male,2019,22(1):12-19.
- [7] 赵凡,李海松,张春和,等. 基于肾虚血瘀理论探讨补肾活血法在男科疾病中的运用及展望[J]. 中华中医药杂志,2022,37(2):605-611.
- [8] 敖永衡,张春和,温瞿华,等. 前列腺增生症与勃起功能障碍中医辨证分型病因病机的相关性探讨[J]. 云南中医中药杂志,2021,42(5):17-20.
- [9] 敖永衡,温瞿华,杨荣超,等. 从肾虚血瘀辨治前列腺增生症合并勃起功能障碍[J]. 中医药临床杂志,2021,33(7):1228-1233.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] RU J,LI P,WANG J,et al. TCMSp:a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. J Cheminformatics,2014,16(1):13.
- [14] KONG X,LIU C,ZHANG Z,et al. BATMAN-TCM 2. 0: an enhanced integrative database for known and predicted interactions between traditional Chinese medicine ingredients and target proteins [J]. Nucleic Acids Res, 2024,52(D1):D1110-D1120.
- [15] DAINA A,MICHIELIN O,ZOETE V. Swiss target prediction:updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules[J]. Nucleic Acids Res,2019,47(W1):W357-W364.
- [16] STELZER G,ROSEN N,PLASCHKES I,et al. The gene cards suite: from gene data mining to disease genome sequence analyses[J]. Curr Protoc Bioinformatics,2016,20(3):139-151.
- [17] 赵凡,叶妙勇,颜俊锋,等. 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[J]. 云南中医药大学学报,2023,46(6):87-97.
- [18] ZHOU Y,ZHOU B,PACHE L,et al. Metascape provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets[J]. Nat Commun,2019,10(1):1523.
- [19] CALOGERO A E,BURGIO G,CONDORELLI R A,et al. Lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction:from physiology to clinical aspects[J]. Aging Male,2018,21(4):261-271.
- [20] MA C,ZHANG J,CAI Z,et al. Defining the efficacy and safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors with tamsulosin for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia with or without erectile dysfunction:a network meta-analysis[J]. Biomed Res Int,2020,5(26):1419520.
- [21] LIU J,ZHOU W,ZHANG P,et al. Comparison of monotherapies and combination therapy of tamsulosin and tadalafil for treating lower urinary tract symptoms caused by benign prostatic hyperplasia with or without erectile dysfunction: a meta-analysis[J]. Urol Int,2024,108(2):89-99.
- [22] 朱文雄,袁轶峰,彭靖,等. 益气活血消癥法对良性前列腺增生患者前列腺组织细胞凋亡的干预研究[J]. 北京中医药大学学报,2019,42(11):904-909.
- [23] 朱文雄,袁轶峰,彭涛,等. 益气活血消癥法干预 TFF/Wnt 信号通路治疗前列腺增生的研究[J]. 北京中医药大学学报,2022,45(2):193-200.
- [24] 赵凡,赵剑锋,张春和,等. 基于“气血理论”刍议阳痿病机及治法[J]. 中国性科学,2017,26(8):90-92.
- [25] 张高岳,赵剑锋,颜俊锋,等. 益气活血法联合小剂量他达拉非降阶梯治疗轻中度勃起功能障碍探讨[J]. 辽宁中

- 医药大学学报,2017,19(8):77-80.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] OLABIYI A A, TOPE-ENIOLA O S, OLUWATUYI A O, et al. Quercetin boosts nitric oxide levels and modulates the activities of arginase, acetylcholinesterase and adenosine deaminase in the corpus cavernosum of cyclosporine-treated rats[J]. *Andrologia*,2022,54(6):e14404.
- [29] KO Y S, PYO J S, CHO W J. Roles of NF- κ B activation in benign prostatic hyperplasia and association between NF- κ B and HIF-1 α [J]. *Pathol Res Pract*,2022(237): 154021.
- [30] LI J, LI Y, ZHOU L, et al. Microbiome analysis reveals the inducing effect of pseudomonas on prostatic hyperplasia via activating NF- κ B signalling[J]. *Virulence*, 2024,15(1):2313410.
- [31] AKINTUNDE J K, OLAYINKA M C, UGBAJA V C, et al. Downregulation of inflammatory erectile dysfunction by *Mantisa religiosa* egg-cake through NO-cGMP-PKG dependent NF- κ B signaling cascade activated by mixture of salt intake[J]. *Toxicol Rep*,2023(10):633-646.
- [32] SUN T, XU W, WANG J, et al. Paeonol ameliorates diabetic erectile dysfunction by inhibiting HMGB1/RAGE/NF- κ B pathway[J]. *Andrology*,2023,11(2):344-357.
- [33] SUL O J, RA S W. Quercetin prevents LPS-induced oxidative stress and inflammation by modulating NOX2/ROS/NF- κ B in lung epithelial cells[J]. *Molecules*,2021,26(22):6949.
- [34] KITAW T A, ABATE B B, TILAHUN B D, et al. The global burden of erectile dysfunction and its associated risk factors in diabetic patients: an umbrella reviews[J]. *BMC Public Health*,2024,24(1):2816.
- [35] FENG Y, SHI T, FU Y, et al. Traditional Chinese medicine to prevent and treat diabetic erectile dysfunction [J]. *Front Pharmacol*,2022(13):956173.
- [36] XIN C, FAN H, XIE J, et al. Impact of diabetes mellitus on lower urinary tract symptoms in benign prostatic hyperplasia patients: a meta-analysis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*,2021(12):741748.
- [37] WEI P, LIN D, LUO C, et al. High glucose promotes benign prostatic hyperplasia by downregulating PDK4 expression[J]. *Sci Rep*,2023,13(1):17910.
- [38] DHANYA R. Quercetin for managing type 2 diabetes and its complications, an insight into multitarget therapy [J]. *Biomed Pharmacother*,2022(146):112560.
- [39] LUAN S, WANG C. Calcium signaling mechanisms across kingdoms [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*,2021,37:311-340.
- [40] MACDONALD S M, BURNETT A L. Physiology of erection and pathophysiology of erectile dysfunction[J]. *Urol Clin North Am*,2021,48(4):513-525.
- [41] WU C, FRY P M, SUI G, et al. Intracellular Ca²⁺ regulation in a human prostate stromal cell culture[J]. *NeuroUrol Urodyn*,2005,24(1):81-88.
- [42] BERGER A P, KOFLER K, BEKTIC J, et al. Increased growth factor production in a human prostatic stromal cell culture model caused by hypoxia[J]. *Prostate*,2003,57(1):57-65.
- [43] 颜俊锋,赵凡,周海永,等. 红景天苷通过 PDGFR/STAT3 信号通路调控大鼠阴茎海绵体平滑肌细胞表型转化的实验研究[J]. *中华男科学杂志*,2022,28(2):107-113.

(收稿日期:2024-11-13)