

基于网络药理学及分子对接技术研究五苓散治疗 前列腺增生的作用机制*

张凯波¹, 李桓², 王锁刚²

1. 兰考县中医院, 河南 兰考 475300; 2. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000

摘要: 目的: 通过网络药理学和分子对接技术分析五苓散治疗良性前列腺增生(benign prostate hyperplasia ,BPH) 的作用机制。方法: 通过检索数据库筛选五苓散有效活性成分及其作用于 BPH 的相关靶点, 采用 Cytoscape 3. 8. 2 软件对“中药 - 化合物 - 靶点”“中药 - 成分 - 关键靶点 - 疾病”和“蛋白互作”网络图进行可视化分析; 运用 R 软件对关键靶点进行生物功能和通路富集分析及可视化分析; 运用分子对接技术验证关键靶点蛋白与化学有效成分的结合能力。结果: 从五苓散中共筛选出 64 种活性成分, 治疗 BPH 靶点 3 951 个, 其中关键靶点 46 个。生物功能富集分析发现, 关键靶点主要涉及类固醇激素反应、血管过程、膜筏、膜微区及膜区功能、G 蛋白偶联胺受体活性、乙酰胆碱受体活动以及核受体的活动等; 通路富集分析表明, 关键靶点主要富集在脂质和动脉粥样硬化、胆碱能突触、化学致癌 - 受体激活、AGE - RAGE、钙信号通路及雌激素等多条信号通路; 分子对接提示五苓散多种药物活性成分与 BPH 靶点对接良好。结论: 五苓散治疗 BPH 具有多成分、多途径、多靶点的优势。

关键词: 五苓散; 良性前列腺增生; 网络药理学; 分子对接技术; 作用机制

DOI: 10. 16368/j. issn. 1674 - 8999. 2022. 08. 311

中图分类号: R284. 2 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 8999(2022) 08 - 1727 - 07

Mechanism of Wuling Powder in Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology

ZHANG Kaibo¹, LI Huan², WANG Suogang²

1. Lankao County Hospital of Chinese Medicine, Lankao Henan China 475300; 2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450000

Abstract: Objective: To analyze the mechanism of Wuling Powder in treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH) by network pharmacology and molecular docking technology. Methods: The active ingredients of Wuling Powder and related targets acting on BPH were screened by searching the databases. Cytoscape 3. 8. 2 software was used to visualize the network diagrams of "TCM-compound-target", "TCM-component-key target-disease" and "protein interaction". R software was used to analyze and visualize the biological function and pathway enrichment of key targets. And molecular docking technology was used to verify the binding ability of key target proteins and chemically active ingredients. Results: A total of 64 active ingredients were screened out from Wuling Powder, and 3 951 BHP treatment targets were screened out, including 46 key targets. Biological function enrichment analysis found that key targets mainly involved steroid hormone response, vascular processes, membrane rafts, membrane microdomain and membrane domain functions, G protein-coupled amine receptor activity, acetylcholine receptor activity, and nuclear receptor activity function, etc. And pathway enrichment analysis showed that key targets were mainly enriched in lipid and atherosclerosis, cholinergic synapses, chemical oncogenic-receptor activation, AGE-RAGE, calcium signaling pathway, and estrogen signaling pathways. Al-

* 基金项目: 河南省中医药科学研究专项课题项目(20 - 21ZY2188)

so, molecular docking indicated that various active ingredients of Wuling Powder were well docked with BPH targets. Conclusion: Wuling Powder has the advantages of multi-component, multi-path and multi-target in the treatment of BPH.

Key words: Wuling Powder; benign prostatic hyperplasia; network pharmacology; molecular docking; mechanism of action

良性前列腺增生 (benign prostate hyperplasia, BPH) 是由于前列腺移行区和尿道周围区域的上皮和纤维肌组织增生, 导致前列腺良性增大^[1]。本病常见于老年男性, 随着老龄化社会的到来, BPH 已成为严重影响老年男性生活质量的疾病之一^[2]。BPH 主要表现为前列腺体积增大、膀胱出口梗阻, 出现以下尿路症状为主的临床症状^[3-4]。目前治疗 BPH 多采用手术及药物治疗, 如 α 受体阻滞剂、5 α 还原酶抑制剂等^[5], 虽然能缓解症状, 但性欲障碍、失眠等药物不良反应严重。

BPH 属于中医学“癃闭”的范畴, 早在《黄帝内经》中就有关于本病的论述, 如《素问·宣明五气》就有“膀胱不利为癃”的相关记载。该病主要因膀胱气化不利, 病位在肾和膀胱^[5]。五苓散出自《伤寒杂病论》, 是治疗太阳蓄水证的经典名方, 由茯苓、猪苓、白术、桂枝和泽泻 5 味药组成, 具有利水渗湿、温阳化气之功效^[6]。临床研究发现五苓散能缩小增大的前列腺, 明显改善 BPH 患者排尿功能^[7-11], 但其具体作用机制不详, 严重阻碍了该方的临床使用。

网络药理学可以整合多个数据库的资源, 通过构建“药物-靶点-疾病”之间的网络关系, 进而阐释药物作用靶点与疾病靶点关系, 揭示中药有效成分的生物学作用, 从微观层面到宏观层面揭示药物治疗疾病的机制, 与中医学所阐述的整体理念一致^[12-13]。本研究通过网络药理学及分子对接技术研究五苓散治疗 BPH 的作用机制, 为五苓散治疗 BPH 的基础研究和临床应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 收集五苓散有效成分及其作用靶点 在中药系统药理学数据库与分析平台 (traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TC MSP) 数据库 (<https://tcmsp-e.com/>) 分别检索茯苓、猪苓、白术、桂枝和泽泻的化学成分信息。再通过生物利用度 (oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 和类药性 (drug likeness, DL) ≥ 0.18 筛选出五苓散中所有药物的有效成分及有效成分作用靶点, 并构建“中药-化合物-靶点”网络图。

1.2 BPH 疾病靶点获取 以“benign prostatic hy-

perplasia”为关键词, 使用 DrugBank (<https://www.drugbank.ca/>)、GeneCards (<http://www.genecards.org/>)、OMIM (<http://www.omim.org/>) 以及 TTD (<http://db.idrblab.net/ttd/>) 等与疾病相关的数据库中分别获取 BPH 的靶点, 去重后即为目标靶点。

1.3 五苓散治疗 BPH 的靶点获取 将五苓散有效成分的靶点与疾病的靶点进行韦恩 (Venn) 分析, 取交集后获得共有基因, 即为五苓散可能作用于 BPH 的相关靶点, 并绘制中药-成分-靶点-疾病网络图。

1.4 五苓散治疗 BPH 的蛋白互作 (protein-protein interaction PPI) 网络的构建 将 1.3 项下获得的靶点上传至 STRING 数据库 (<https://www.string-db.org/>), 设置种属为“Homo sapiens”, 隐藏游离节点, 进行 PPI 网络图的构建, 运用 Cytoscape 3.8.2 对 PPI 网络图进一步分析和优化。

1.5 基因功能 (gene ontology, GO) 及京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集 运用 R 软件进行 GO 和 KEGG 通路富集分析, 并通过气泡图将结果可视化, 气泡越大, 代表富集的基因数量越多; 颜色越深, 代表富集的显著性更强。

1.6 分子对接 通过 PDB (<http://www.rcsb.org/>)、Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 网站和 ChEMBL、PyMOL、Autodocktools、Vina 软件, 运用分子对接技术验证关键靶点蛋白与化学有效成分的结合能力。

2 结果

2.1 五苓散有效成分收集、筛选及相关靶点获取结果 通过 1.1 项下的数据库平台, 经检索及条件筛选, 根据 OB $\geq 30\%$ 和 DL ≥ 0.18 , 获得五苓散组方中的化学有效成分共计 64 个 (桂枝 7 个, 白术 7 个, 猪苓 11 个, 茯苓 15 个, 泽泻 10 个)。再次利用 TCM-SP 数据库中的靶点预测功能, 经过数据筛选找到其对应的靶点蛋白, 删除重复和无效值, 得到 64 个五苓散药物作用靶点。将五苓散药物、药物有效成分及靶点导入至 Cytoscape 3.8.2 中, 构建五苓散化学有效成分及预测靶点的关系网络图, 如图 1 所示。

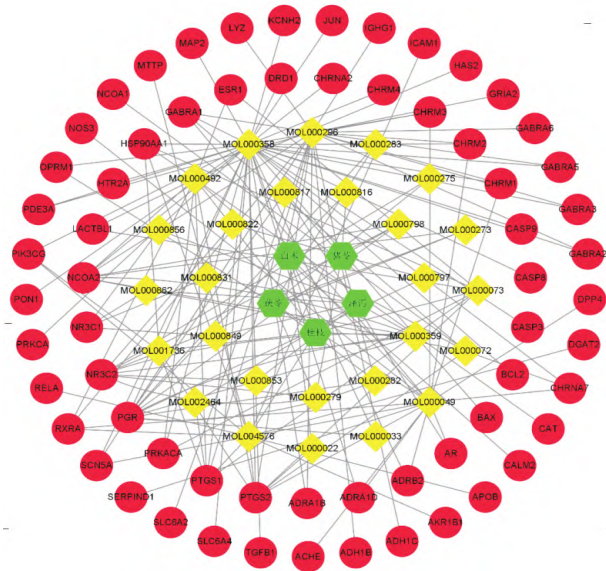


图1 中药-化合物-靶点网络图

2.2 疾病作用靶点获取结果 通过1.2项下的疾病靶点数据库,综合各数据库所获靶点后去重,最终获取BPH的相关靶点3951个。与五苓散的靶点进行匹配,构建“药物-疾病”靶点韦恩图,得到共有靶点46个,如图2所示。并构建“中药-化合物-靶点-疾病”网络图,见图3。

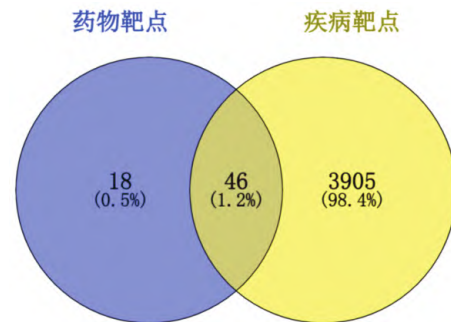


图2 药物预测靶点与疾病靶点的韦恩图

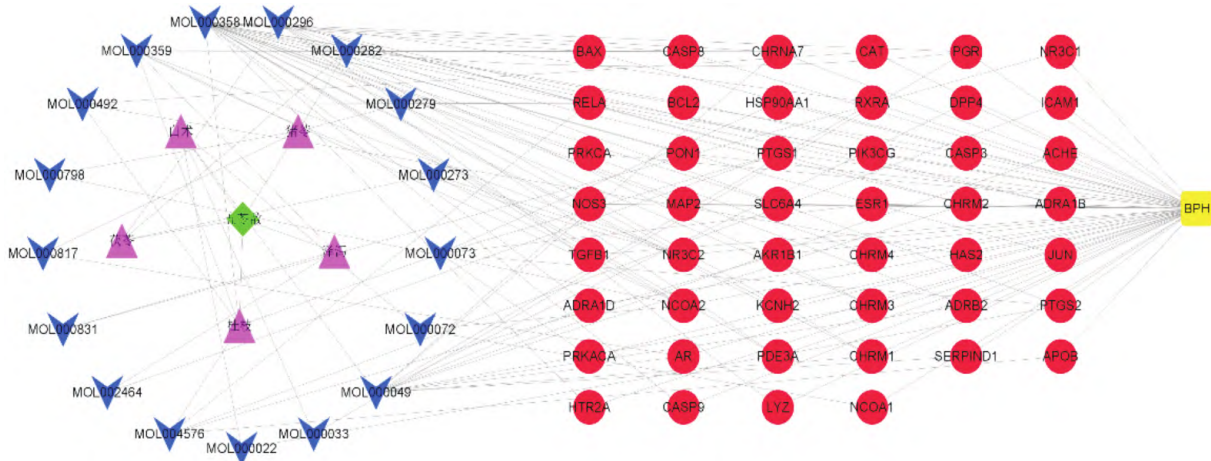


图3 中药-化合物-靶点-疾病网络图

2.3 蛋白相互作用网络构建结果 运用String在线数据库,输入五苓散与BPH交集基因,获得PPI网络,将获得数据导入Cytoscape,将PPI网络图进行可视化(见图4)。该图由46个节点和200条边构成,其中节点大小、颜色深浅、连线疏密,代表靶点地位的重要性,分析得到度值前10位的核心基因:AR、ESR1、CASP3、JUN、PTGS2、NOS3、HSP90AA1、RELA、CAT、NR3C1。

2.4 五苓散治疗BPH关键靶点GO生物学过程富集分析结果 为获得关键靶点蛋白的生物作用,对交集靶点进行GO生物学功能富集分析,发现关键靶点在2899个条目上富集,包括2436个生物过程(biological process, BP)、174条细胞组分(cellular component, CC)和289条分子功能(molecular function, MF)。BP结果显示可能与类固醇激素反应、循环系统中的血管过程和应对雌二醇等生物学过程相

关;CC的结果表现可能与膜筏、膜微区及膜区等密切相关;而MF结果表明可能与G蛋白偶联受体活性、乙酰胆碱受体的活动和核受体的活动等有关。图5展示了BP、CC和MF各前10位GO分析的结果。

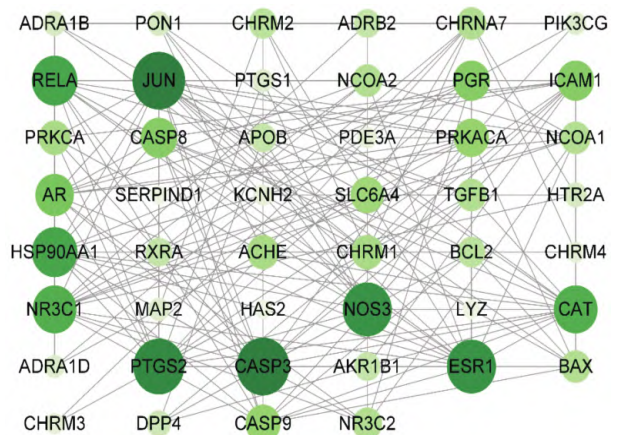


图4 PPI蛋白互作网络图

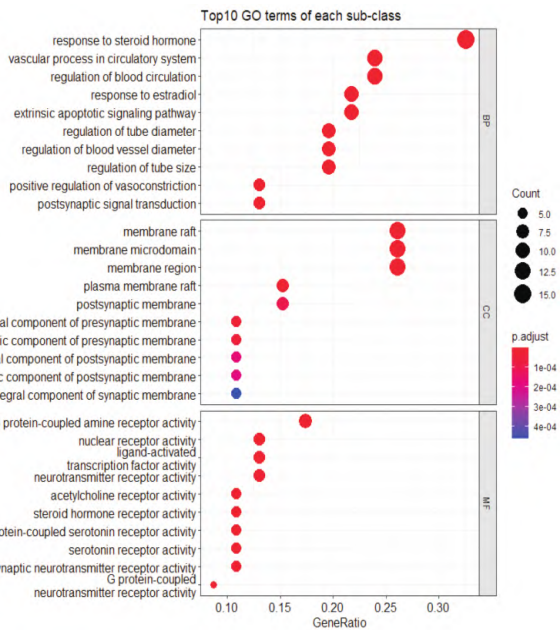


图5 关键靶点 GO 富集分析

2.5 五苓散治疗 BPH 关键靶点的 KEGG 通路富集分析结果 为获得关键靶点所富集的通路,对关键靶点进行 KEGG 通路分析,结果显示五苓散治疗 BPH 的关键靶点在 211 条通路上富集,其中包括雌激素信号通路、脂质和动脉粥样硬化、胆碱能突触、化学致癌-受体激活、AGE-RAGE 信号通路在糖尿病并发症中的作用、钙信号通路等通路,图 6 为 KEGG 富集分析结果前 20 位的气泡图。其中,在 PPI 网络中位于核心基因的 AR、ESR1、RELA、CASP3、JUN、PTGS2、NOS3 等涉及前 20 位的多条通路(图 7),表明 AR、ESR1、RELA、CASP3、JUN、PTGS2、NOS3 可能为五苓散治疗 BPH 的关键靶点。

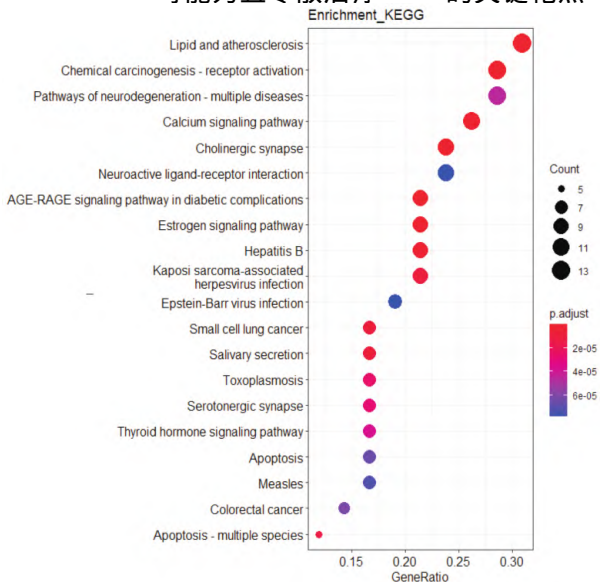


图6 KEGG 通路富集分析气泡图

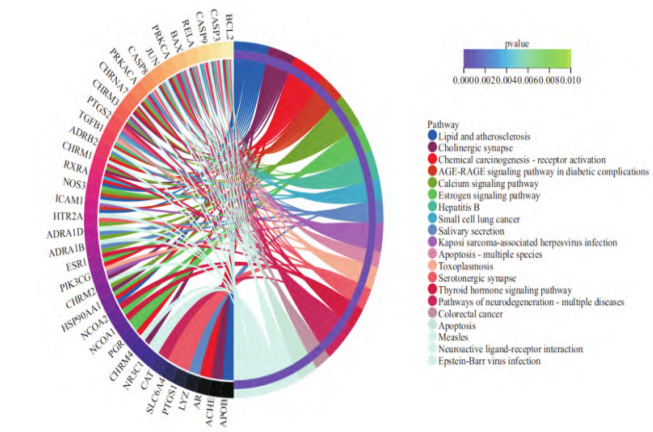
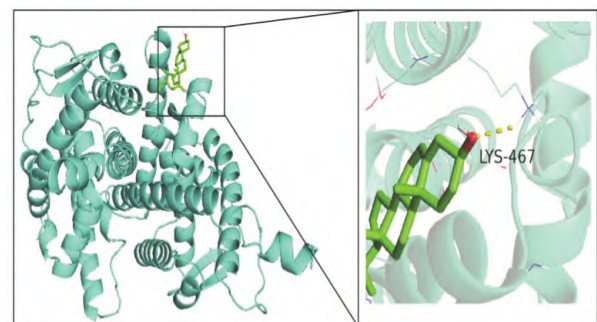
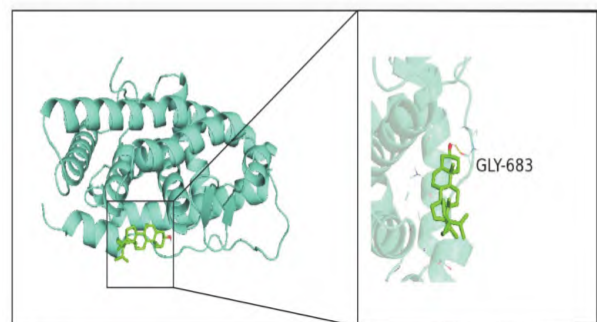


图7 KEGG 和弦图

2.6 活性成分与核心靶点的分子对接结果 通过分子对接技术探讨五苓散的主要活性成分是否通过关键靶点 AR、ESR1、RELA、CASP3、JUN、PTGS2、NOS3、HSP90AA1、CAT 和 NR3C1 发挥治疗 BPH 作用。从数据库中获得关键靶点的晶体结构,并下载 PDB Formant 格式文件,运用 AutoDock4.2.6 软件将化合物及靶点蛋白逐一进行分子对接(见表 1)。由表 2 可知,五苓散所含的小分子化合物与关键靶蛋白对接能都小于 $-5.0 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$,说明结合较好。借助 Pymol2.5.0 软件对 β -谷甾醇(MOL000358)与 AR、ESR1 进行分子对接可视化(图 8)。



ESR1 与 β -谷甾醇



AR 与 β -谷甾醇

图8 分子对接模式图

表1 活性成分与潜在靶点对接结果

活性成分	对接能量/kcal · mol ⁻¹									
	JUN	PTGS2	CAT	AR	NR3C1	RELA	HSP90AA1	NOS3	CASP3	ESR1
MOL000049	-6.1	-6.9	-7.2	-6.3	-6.8	-6.4	-5.3	-7.4	-5.8	-6.1
MOL000073	-7.9	-7.8	-9.0	-7.2	-7.6	-6.5	-6.7	-6.8	-7.1	-6.7
MOL000296	-7.9	-7.5	-8.2	-6.0	-6.4	-6.4	-5.2	-6.8	-7.0	-6.4
MOL000358	-7.7	-8.5	-8.8	-6.7	-7.9	-7.5	-7.0	-10.3	-8.2	-7.2
MOL000359	-7.0	-7.4	-7.1	-5.4	-6.4	-6.8	-5.0	-6.3	-6.8	-7.1

3 讨论

BPH属于中医“癃闭”范畴,癃闭之名最早见于《黄帝内经》。《灵枢·五味》曾记载“酸走筋,多食之,令人癃。”《素问·五常政大论》曰“其病癃闭,邪伤肾也。”指出癃闭的病位在膀胱,认为其病机主要是膀胱和三焦的气化不利。《伤寒杂病论》提出用通阳化气方五苓散治疗癃闭。《伤寒论》和《金匱要略》指出该方原为治疗蓄水证,注重化气行水,气助水行,阳气宣通,正如叶天士曰“通阳不在温,而在利小便^[14]。”随着现代医学的发展,五苓散在中医临床辨证施治的理论指导下,临床应用更加广泛,不仅局限于肿胀利水等方面,在消化、血栓、关节炎、肾病及皮肤疾病等的治疗中亦有重要意义^[15-19],但其药方的开发与研究进展较慢,作用机制尚不明确。中医理论通过生物信息学工具,可以从多成分、多靶点角度揭示中药作用机制,对中医药未来的发展产生新的改变^[12]。本研究在中医理论指导下,基于五苓散成分靶点和BPH靶点预测、药物-成分-靶点网络构建、Hub节点PPI网络构建、五苓散作用于BPH的核心靶点的GO富集分析和KEGG富集分析相结合的网络药理学方法,借助相关软件和数据库,从化合物分子角度进一步预测和阐明了五苓散治疗BPH的作用机制。

通过在TCMSP平台收集五苓散的5味中药,得到hederagenin、Cerevisterol、ergosta-7,22E-dien-3beta-ol、ent-Epicatechin、beta-sitosterol、(+)-catechin、taxifolin、sitosterol、Alisol B monoacetate、1-Monolinolein、ergosta-7,22-diene-3beta-ol、ergosta-5,7,22-trien-3-ol等46个主要成分^[6],其中17个主要成分对应46个疾病靶点,网络拓扑分析获得五苓散治疗BPH的10个核心靶点,包括ESR1、RELA、AR、CAT、NR3C1、CASP3、JUN、PTGS2、NOS3等,为了更加明确五苓散治疗BPH的生物学过程、细胞功能和分子组成,对10个核心靶点进行GO分析,这些靶点主要涉及类固醇激素反应、循环系统中

的血管过程和应对雌二醇等生物学过程、膜筏、膜微区及膜区、G蛋白偶联胺受体活性、乙酰胆碱受体的活动和核受体的活动等生物过程。细胞组分方面,主要集中在G蛋白偶联胺受体活性、乙酰胆碱受体和核受体的活动等生物过程中。KEGG通路富集分析发现核心靶点对应的通路包括脂质和动脉粥样硬化、胆碱能突触、化学致癌-受体激活、AGE-RAGE信号通路在糖尿病并发症中的作用、钙信号通路、雌激素信号通路、卡波济肉瘤相关疱疹病毒感染、凋亡-多种物种、弓形体病、含血清素的神突触、甲状腺激素信号通路、神经退行性变的途径-多种疾病、结肠直肠癌、细胞凋亡、麻疹、刺激神经组织的交互、EB病毒感染等信号通路。为了验证网络药理学的推测,本研究选取五苓散的关键药效物质进行分子对接,对接结果显示,所有对接结合能均小于-5.0 k · mol⁻¹。表明雄激素受体(androgen receptor, AR)、雌激素受体(estrogen receptor, ESR1)均与beta-sitosterol(β-谷甾醇)对接较好,由此可见五苓散的关键药效物质与BPH核心靶点蛋白能够稳定结合,验证了网络药理学关于五苓散作用机制的预测。

BPH发病机制复杂,关于激素诱导、老年发病、上皮-间质转化理论以及炎症/生长因子发病等理论较多^[20]。研究发现,β-谷甾醇对增生的前列腺组织在病理形态上具有一定的改善作用,并且对丙酸睾酮所致的BPH模型小鼠具有一定的治疗作用^[21-23]。ESR1、AR与BPH密切相关^[24-26]。睾酮是男性体内重要的雄激素,可与AR结合从而具有生物活性,可以调节前列腺上皮细胞和基质细胞的增殖与分化^[27]。Asiedu等^[28]通过收集健康对照组和BPH患者血液样本,检测后发现BPH患者的血液样本中雄甾烷二醇、雄烯二酮以及游离睾酮的含量均较正常男性显著降低,但双氢睾酮的含量却显著增加。其机制可能是在5α-还原酶作用下,雄激素转化为双氢睾酮,在芳香化酶的作用下转化为雌二醇,导致前列腺上皮和基质细胞增殖、分裂,促进

BPH的发病^[29]。研究发现,雌激素也参与调节男性的生殖系统,男性睾丸产生大约30%雌激素,雌激素在睾丸的间质和上皮细胞中发挥重要作用,可见雄激素/雌激素二者的平衡对男性BPH的发生发展至关重要^[30]。Chen等^[31]也发现ESR1在BPH患者的前列腺组织中呈区域依赖性表达,雌激素能促进前列腺的基质细胞增殖。

综上所述,本研究发现五苓散中有效成分可能作用于BPH的关键靶点ESR1和AR,通过升高雌激素水平,降低前列腺和血清中睾酮和双氢睾酮浓度,调节雌激素/雄激素的平衡,抑制前列腺中上皮和基质细胞生长、增殖,从而治疗BPH^[23,32-33]。但由于网络药理学自身的局限性,未来将采取基础研究的方法进一步探讨五苓散治疗BPH的作用机制,为五苓散治疗BPH提供更客观的证据。

参考文献:

[1] GRATZKE C, BACHMANN A, DESCAZEAUD A, et al. EAU guidelines on the assessment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction[J]. *Eur Urol* 2015, 67(6): 1099-1109.

[2] ALCANTARA MONTERO A, FERNANDEZ FERNÁNDEZ L. Clinical guidelines for male lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia: importance of periodic updates based on available evidence[J]. *Actas Urol Esp (Engl Ed)* 2018, 42(4): 280-281.

[3] YEO J K, CHOI H, BAE J H, et al. Korean clinical practice guideline for benign prostatic hyperplasia[J]. *Investig Clin Urol* 2016, 57(1): 30-44.

[4] NICKEL J C, AARON L, BARKIN J, et al. Canadian Urological Association guideline on male lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia (MLUTS/BPH): 2018 update[J]. *Can Urol Assoc J*, 2018, 12(10): 303-312.

[5] 张春和, 李曰庆, 裴晓华, 等. 良性前列腺增生症中医诊治专家共识[J]. *北京中医药* 2016, 35(11): 1076-1080.

ZHANG C H, LI Y Q, PEI X H, et al. Expert consensus on TCM diagnosis and treatment of benign prostatic hyperplasia[J]. *Beijing J Tradit Chin Med* 2016, 35(11): 1076-1080.

[6] 陈纪焯, 张永健, 姜萍, 等. 基于网络药理学的五苓散治疗慢性心力衰竭的机制研究[J]. *中草药* 2020, 51(20): 5220-5227.

CHEN J Y, ZHANG Y J, JIANG P, et al. Mechanism of Wuling Powder in treatment of chronic heart failure based on network pharmacology[J]. *Chin Tradit Herb Drugs* 2020, 51(20): 5220-5227.

[7] 袁建兴. 五苓散加减治疗脾气不升型良性前列腺增生并慢性尿潴留36例[J]. *福建中医药* 2020, 51(2): 89-90.

YUAN J X. Treatment of 36 cases of benign prostatic hyperplasia and chronic urinary retention with modified Wuling Powder[J]. *Fujian J Tradit Chin Med* 2020, 51(2): 89-90.

[8] 刘洁, 史影, 朱砚菡, 等. 当归芍药散合五苓散治疗老年良性前列腺增生症的疗效观察[J]. *中国社区医师* 2019, 35(32): 106-1732.

107.

LIU J, SHI Y, ZHU Y D, et al. Clinical observation of Danggui Shaoyao Powder and Wuling Powder in the treatment of elderly patients with benign prostatic hyperplasia[J]. *Chin Community Dr*, 2019, 35(32): 106-107.

[9] 邓经军. 五苓散治疗良性前列腺增生经验总结[J]. *中西医结合心血管病电子杂志* 2018, 6(30): 11-12.

DENG J J. Experience summary of Wuling Powder in treating benign prostatic hyperplasia[J]. *Cardiovasc Dis J Integr Tradit Chin West Med* 2018, 6(30): 11-12.

[10] 李菊敏. 五苓散改善良性前列腺增生症TUPKP术后排尿情况的临床观察[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.

LI J M. Clinical observation of Wuling Powder in improving urination in benign prostatic hyperplasia after TUPKP[D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2017.

[11] 鄢明安. 五苓散治疗肾虚型良性前列腺增生35例疗效观察[J]. *中华全科医学* 2012, 10(4): 583-584.

YAN M G. Observation of curative effect of Wuling Powder on 35 cases of benign prostatic hyperplasia of Kidney Yang deficiency type[J]. *Chin J Gen Pract* 2012, 10(4): 583-584.

[12] 解静, 高杉, 李琳, 等. 网络药理学在中药领域中的研究进展与应用策略[J]. *中草药* 2019, 50(10): 2257-2265.

XIE J, GAO S, LI L, et al. Research progress and application strategy on network pharmacology in Chinese materia medica[J]. *Chin Tradit Herb Drugs* 2019, 50(10): 2257-2265.

[13] LI S, DING Q Y. New progress of interdisciplinary research between network toxicology, quality markers and TCM network pharmacology[J]. *Chin Herb Med* 2019, 11(4): 347-348.

[14] 李天顺, 刘亚敏. 论《温病条辨》对张仲景五苓散的发挥[J]. *天津中医药大学学报* 2021, 40(5): 568-571.

LI T S, LIU Y M. Discussing detailed analysis of epidemic warm disease on the play of Zhang Zhongjing Wuling Powder[J]. *J Tianjin Univ Tradit Chin Med* 2021, 40(5): 568-571.

[15] 黄佳, 王峥. 知柏地黄丸合五苓散加减辅助治疗儿童难治性肾病综合征的临床疗效[J]. *中国实验方剂学杂志* 2021, 27(10): 70-75.

HUANG J, WANG Z. Clinical efficacy on addition and subtraction therapy of Zhibai Dihuangwan combined with Wuling San on children with refractory nephrotic syndrome[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae* 2021, 27(10): 70-75.

[16] 黄智莉, 丘泽培, 蒙向欣, 等. 五苓散加味对痛性关节炎疗效及其黄嘌呤氧化酶的影响[J]. *中医药信息* 2021, 38(8): 52-55.

HUANG Z L, QIU Z P, MENG X X, et al. Therapeutic effect of modified Wuling Powder on GA and its influence to XO[J]. *Inf Tradit Chin Med* 2021, 38(8): 52-55.

[17] 卢军. 补阳还五汤联合五苓散加减治疗骨折后深静脉血栓的效果[J]. *河南医学研究* 2019, 28(18): 3403-3404.

LU J. Effect of Buyang Huanwu Decoction combined with Wuling Powder in treatment of deep vein thrombosis after fracture[J]. *Henan Med Res* 2019, 28(18): 3403-3404.

[18] 戚璐, 徐俊, 许杰, 等. 基于网络药理学及分子对接探讨茵陈五苓

- 散治疗原发性胆汁性胆管炎的作用机制[J]. 世界中医药, 2021, 16(2): 206-214, 221.
- QI L, XU J, XU J, et al. The mechanism of Yinchen Wuling Powder on primary biliary cholangitis based on network pharmacology and molecular docking[J]. World Chin Med, 2021, 16(2): 206-214, 221.
- [19] 宋世雷, 陈跃平, 章晓云, 等. 五苓散治疗骨关节炎潜在分子机制及网络药理学与分子对接[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(20): 3185-3193.
- SONG S L, CHEN Y P, ZHANG X Y, et al. Potential molecular mechanism of Wuling Powder in treating osteoarthritis based on network pharmacology and molecular docking[J]. Chin J Tissue Eng Res, 2021, 25(20): 3185-3193.
- [20] 宋灵敏. 性激素受体在良性前列腺增生症中的发病机制研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2016.
- SONG L M. Study on the pathogenesis mechanisms of sex steroid hormone receptors in benign prostatic hyperplasia[D]. Chongqing: Third Military Medical University, 2016.
- [21] LIU X L, ZHOU C C, LI Y J, et al. Upregulation of circ-0000745 in acute lymphoblastic leukemia enhanced cell proliferation by activating ERK pathway[J]. Gene, 2020, 751: 144726.
- [22] LIU Y T, HAN X H, XING P Y, et al. Circular RNA profiling identified as a biomarker for predicting the efficacy of Gefitinib therapy for non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Dis, 2019, 11(5): 1779-1787.
- [23] 杨安平, 刘辉, 范丽霞, 等. 基于网络药理学探讨桂枝茯苓丸治疗良性前列腺增生的作用机制[J]. 中药材, 2020, 43(6): 1456-1461.
- YANG A P, LIU H, FAN L X, et al. Study on mechanism of Guizhi Fuling pill in the treatment of benign prostatic hyperplasia based on network pharmacology[J]. J Chin Med Mater, 2020, 43(6): 1456-1461.
- [24] 韩丽华, 孙佩杰, 王和, 等. 表皮生长因子受体和雄激素受体在前列腺增生及其前列腺癌组织中的表达[J]. 中国临床康复, 2005, 9(18): 138-139.
- HAN L H, SUN P J, WANG H, et al. Expression of epidermal growth factor receptor and androgen receptor in benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma[J]. Chin J Clin Rehabilitation, 2005, 9(18): 138-139.
- [25] BOURAOUI Y, RICOTE M, GARCIA-TUON I, et al. Pro-inflammatory cytokines and prostate-specific antigen in hyperplasia and human prostate cancer[J]. Cancer Detect Prev, 2008, 32(1): 23-32.
- [26] 褚靖, 潘斌, 黄鹏玉, 等. 人良性前列腺增生组织性激素相关受体 ER α 、ER β 、GPR30、AR 的表达及其与前列腺增生的关系[J]. 山东医药, 2019, 59(22): 20-23.
- CHU J, PAN B, HUANG P Y, et al. Expression of hormone related receptors ER α , ER β , GPR30, AR and its relationship with human benign prostatic hyperplasia[J]. Shandong Med J, 2019, 59(22): 20-23.
- [27] 邓楹君, 高庆和, 刘胜京, 等. 基于网络药理学的夏荔芪胶囊治疗良性前列腺增生的作用机制研究[J]. 中草药, 2021, 52(6): 1681-1686.
- DENG Y J, GAO Q H, LIU S J, et al. Mechanism of Xialiqi Capsule on treating benign prostatic hyperplasia based on network pharmacology[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(6): 1681-1686.
- [28] ASIEDU B, ANANG Y, NYARKO A, et al. The role of sex steroid hormones in benign prostatic hyperplasia[J]. Aging Male, 2017, 20(1): 17-22.
- [29] CARSON C, RITTMASER R. The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia[J]. Urology, 2003, 61(4): 2-7.
- [30] COOKE P S, NANJAPPA M K, KO C, et al. Estrogens in male physiology[J]. Physiol Rev, 2017, 97(3): 995-1043.
- [31] CHEN B, CAO D H, CHEN Z Y, et al. Estrogen regulates the proliferation and inflammatory expression of primary stromal cell in benign prostatic hyperplasia[J]. Transl Androl Urol, 2020, 9(2): 322-331.
- [32] 刘丹, 白雪, 刘桂敏, 等. 前列腺增生症发病机制的研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(5): 112-117.
- LIU D, BAI X, LIU G M, et al. Research progress on pathogenesis of benign prostatic hyperplasia[J]. J Clin Med Pract, 2021, 25(5): 112-117.
- [33] 陈金海, 胡万里, 程蓓. 雌/雄激素比例变化对大鼠前列腺基质细胞增殖和凋亡的影响[J]. 武汉大学学报(医学版), 2012, 33(5): 623-626.
- CHEN J H, HU W L, CHENG B. Effects of different ratios of estrogen to androgen on the proliferation and apoptosis of prostatic stromal cells derived from rats[J]. Med J Wuhan Univ, 2012, 33(5): 623-626.

收稿日期: 2022-03-24

作者简介: 张凯波(1978-), 男, 河南兰考人, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 泌尿外科临床与基础研究。

通信作者: 王锁刚(1981-), 男, 医学博士, 副主任医师, 研究方向: 泌尿外科与肾移植临床与基础研究。E-mail: wansuogang2005@126.com

编辑: 纪彬