

基于网络药理学及分子对接探究关黄柏治疗非细菌性前列腺炎的作用机制

李先娜^{1,2}, 王溪鑫¹, 李梓桐¹, 田信彪¹, 王志刚¹, 杨波¹, 赵永厚^{2*}, 张宁^{1*}

1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150001

2. 黑龙江神志医院, 黑龙江 哈尔滨 150001

摘要: **目的** 基于网络药理学与分子对接技术系统预测关黄柏治疗非细菌性前列腺炎的潜在药效物质基础、核心作用靶点及分子作用机制。**方法** 基于 TCSP、PubChem、SwissTarget Prediction 等数据库筛选关黄柏的活性成分及作用靶点; 通过 GeneCards 和 OMIM 数据库获取非细菌性前列腺炎的疾病相关靶点; 取交集靶点后, 借助 STRING 平台构建蛋白质相互作用 (PPI) 网络; 使用 DAVID 数据库对交集靶点进行基因本体论 (GO) 功能和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析; 运用 Cytoscape 软件构建“药物-成分-靶点-通路-疾病”网络并筛选出核心靶点与关键通路; 基于 AutoDock Vina 及 PyMol 软件对筛选的核心活性成分与关键靶点进行分子对接验证。**结果** 筛选获得关黄柏潜在活性成分 24 个, 以及关黄柏治疗非细菌性前列腺炎的交集靶点 45 个。PPI 网络分析显示, 肿瘤坏死因子 (TNF)、蛋白激酶吧 (Akt1)、表皮生长因子受体 (EGFR)、信号转导和转录激活因子 3 (STAT3)、丝裂原活化蛋白激酶 1 (MAPK1) 等为核心靶点。GO 和 KEGG 富集分析结果表明, 关黄柏干预非细菌性前列腺炎的机制主要涉及磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 的正调控、凋亡过程的负调控、对脂多糖的反应等生物学过程, 并介导低氧诱导因子-1 (HIF-1) 信号通路、晚期糖基化终产物-晚期糖基化终产物受体 (AGE-RAGE) 信号通路及前列腺癌等关键通路。分子对接结果验证了黄芩素、槲皮素、二氢黄柏苷等成分与 Akt1、EGFR、TNF 等核心靶点结合能均低于 -6.0 kcal/mol, 表明结合活性良好。**结论** 关黄柏主要通过二氢黄柏苷、黄芩素、槲皮素等活性成分, 作用于 TNF、Akt1、EGFR、STAT3 等关键靶蛋白, 多维度调控 HIF-1、AGE-RAGE 等信号通路, 发挥抗炎、调节免疫及抑制凋亡的作用, 从而协同干预非细菌性前列腺炎的病理进程。

关键词: 关黄柏; 非细菌性前列腺炎; 网络药理学; 分子对接; 作用机制; 黄芩素; 槲皮素; 二氢黄柏苷

中图分类号: R285.5; R287.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2026)07-1970-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.07.013

Mechanism of *Phellodendri Amurensis* Cortex in treatment of nonbacterial prostatitis based on network pharmacology and molecular docking

LI Xianna^{1,2}, WANG Meixin¹, LI Zitong¹, TIAN Xinbiao¹, WANG Zhigang¹, YANG Bo¹, ZHAO Yonghou², ZHANG Ning¹

1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150001, China

2. Heilongjiang Mental Hospital, Harbin 150001, China

Abstract: Objective To systematically predict the potential pharmacodynamic material basis, core action targets, and molecular mechanism of *Phellodendri Amurensis* Cortex in treatment of nonbacterial prostatitis based on network pharmacology and molecular docking techniques. **Methods** Active components and action targets of *Phellodendri Amurensis* Cortex were screened using databases including TCSP, PubChem, and SwissTargetPrediction. Disease-related targets of nonbacterial prostatitis were obtained from GeneCards and OMIM. After the overlapping targets were obtained, PPI network was constructed via the STRING platform. GO and

收稿日期: 2026-04-16

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金资助项目 (82204690); 黑龙江省自然科学基金联合引导项目 (LH2023H069); 中国博士后科学基金第 17 批特别资助项目 (2024T170257); 黑龙江省博士后科学基金资助项目 (LBH-Z24030); 黑龙江省中医药科研项目 (ZYW2022-065); 黑龙江省省属高等学校基本科研业务费科研项目 (2022PT03); 黑龙江省教育科学“十四五”规划重点课题 (GJB1422248); 黑龙江中医药大学科研基金项目 (青年科技创新能力培养计划) (2024XJJ-QNCX012)

作者简介: 李先娜, 博士, 讲师, 主要研究方向为中药药效物质基础及体内代谢研究、中医方证代谢组学、方剂药效物质基础及配伍规律研究。E-mail: 435317443@qq.com

***通信作者:** 张宁, 博士, 博士研究生导师, 研究员, 主要从事中药药效物质基础及体内代谢研究。E-mail: zhangning0454@163.com
赵永厚, 博士, 博士研究生导师, 主任医师, 主要从事中西医结合治疗神志病研究工作。E-mail: zyszbx2020@126.com

KEGG pathway enrichment analyses of the overlapping targets were performed using the DAVID database. A “drug-component-target-pathway-disease” network was constructed with Cytoscape software to screen out core targets and key pathways. Finally, molecular docking validation between the screened core active components and key targets was carried out using AutoDock Vina and PyMol software. **Results** A total of 24 potential active components of *Phellodendri Amurensis Cortex* were screened, and 45 overlapping targets of *Phellodendri Amurensis Cortex* in treatment of nonbacterial prostatitis were screened. PPI network analysis indicated that TNF, Akt1, EGFR, STAT, and MAPK1 were the core targets. GO and KEGG enrichment analyses revealed that the mechanism of *Phellodendri Amurensis Cortex* in intervening nonbacterial prostatitis mainly involved in biological processes such as positive regulation of PI3K, negative regulation of apoptotic process, and response to lipopolysaccharide, and mediated key pathways including the HIF-1 signaling pathway, the AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications, and the prostate cancer pathway. Molecular docking results validated that the binding energies of components such as baicalein, quercetin, and dihydrophelloside_qt to core targets including Akt1, EGFR, and TNF were all less than -6.0 kcal/mol, indicating good binding activity. **Conclusion** *Phellodendri Amurensis Cortex* primarily acts on key target proteins such as TNF, Akt1, EGFR, and STAT3 through active components including dihydrophelloside_qt, baicalein, and quercetin. It multidimensionally regulates signaling pathways such as HIF-1 and AGE-RAGE, thereby exerting anti-inflammatory, immunomodulatory, and apoptosis-inhibitory effects, and synergistically intervening in the pathological process of nonbacterial prostatitis.

Key words: *Phellodendri Amurensis Cortex*; nonbacterial prostatitis; network pharmacology; molecular docking; mechanism of action; dihydrophelloside_qt; baicalein; quercetin

非细菌性前列腺炎是男性泌尿系统常见的疾病之一,在临床多归属于慢性前列腺炎/慢性骨盆疼痛综合征,约占前列腺炎总发病率的 90%^[1-2]。非细菌性前列腺炎以会阴部坠胀不适、排尿异常等为主要临床表现,严重影响患者的生活质量与心理健康,该病隶属于中医学的“精浊”、“白淫”范畴,其发病多与肾气亏虚、湿热下注、瘀血阻滞等病因相关^[3-4]。现代医学治疗多以 α -受体阻滞剂、非甾体抗炎药等对症缓解为主,但存在易产生耐药性、不良反应明显且复发率高等问题,缺乏靶向性强、疗效稳定的治疗方案^[5-6]。值得关注的是,流行病学及临床研究表明,长期、持续的前列腺炎症是前列腺癌发展的重要因素之一,炎症微环境可通过诱导氧化应激、促进细胞增殖及抑制凋亡等途径促使前列腺上皮细胞恶性转化^[7-8]。因此,对非细菌性前列腺炎进行早期、有效的干预,不仅有助于缓解患者临床症状,更可以干预前列腺癌的发生与发展。

关黄柏为芸香科植物黄檗 *Phellodendron amurense* Rupr. 的干燥树皮,性寒,味苦,归肾、膀胱经,具有清热燥湿、泻火解毒之功效^[9-11]。现代研究表明,关黄柏的化学成分主要包括生物碱类、柠檬苦素类、酚酸类等,具有抗炎、抗菌、抗氧化、调节免疫等多种药理活性^[12-14]。关黄柏独有之功为退虚热,为中医临床诊治肾虚发热、相火亢盛症常用中药,其“清热燥湿”的核心功效也恰好对应非细菌性前列腺炎“湿热下注”的核心病机,提示其治疗非细菌性前列腺炎方面具有潜在优势^[15-17]。

本研究基于中药“多成分、多靶点、多通路”的作用特点,整合网络药理学与分子对接技术^[18],系统筛选关黄柏的潜在活性成分与核心靶标,构建大分子互作网络并进行通路富集分析;同时运用分子对接技术对关黄柏抗非细菌性前列腺炎的潜在药效物质基础与关键靶点进行结构验证。旨在揭示关黄柏干预非细菌性前列腺炎的分子机制,为关黄柏的临床精准应用及抗前列腺炎的新药研发提供科学的理论依据和数据支撑。

1 材料与方法

1.1 关黄柏核心成分及其靶点筛选

基于 TCSMP 平台,筛选关黄柏活性成分,检索框以“*Phellodendri Amurensis Cortex*”为检索词,筛选口服吸收度良好及成药潜力高的活性成分,筛选标准设定为口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 、类药性(DL) ≥ 0.18 ,获得关黄柏初步活性成分集。基于 PubChem 数据库确认各活性成分的结构信息,并获取对应的 Canonical SMILES 结构式。进一步借助 Swiss ADME 平台^[19]输入各成分的 Canonical SMILES,以胃肠道吸收等级及类药性参数为指标,仅保留 GI 等级为“High”且类药性符合至少两项的有效成分,作为关黄柏抗非细菌性前列腺炎的核心活性成分。基于 SwissTargetPrediction 数据库,依据 Canonical SMILES 预测各成分可能得作用靶点。

1.2 非细菌性前列腺炎的靶点收集与筛选

以“非细菌性前列腺炎(nonbacterial prostatitis)”为核心关键词,分别通过人类基因数据

库 (GeneCards, <https://www.genecards.org/>) 和在线人类孟德尔遗传数据库 (OMIM, <https://omim.org/>) 进行精准检索, 获取非细菌性前列腺炎相关靶点。

1.3 药物 - 疾病共同靶点获取

将 1.1 项下筛选获得的关黄柏活性成分作用靶点与 1.2 项下获得的非细菌性前列腺炎疾病靶点进行映射分析。利用 Venny 2.1.0 平台 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>) 绘制韦恩图, 获取两数据集的交集。该交集所对应的靶点即为关黄柏治疗非细菌性前列腺炎的潜在作用靶点。

1.4 构建蛋白相互作用 (PPI) 网络

将上述药物 - 疾病共同交集靶点上传至 STRING 数据库 (<https://www.string-db.org/>), 筛选参数设定物质为“智人 (homo sapiens)”, 置信度阈值 0.400, 其余参照保持默认, 获取 PPI 网络图。

1.5 靶点的基因本体论 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析

采用 DAVID 数据库阐释共同靶点参与的生物学过程及信号通路, 进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析, 设定物种“智人 (homo sapiens)”, 阈值 $P < 0.05$, 获得具有统计学显著性的富集条目。从中选取 GO 富集分析排名前 10 位的条目与 KEGG 富集分析排名前 20 位的通路, 利用微生物信在线平台 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>) 绘制 GO 柱状图及 KEGG 气泡图。

1.6 “药物 - 成分 - 靶点 - 通路 - 疾病”网络图的构建

对收集整理后的靶点信息及属性进行标准化处理, 生成结构化数据文件并导入 CytoScape 3.10.0 软件, 构建网络图, 节点类型包括: 药物 (关黄柏)、成分 (关黄柏核心活性成分)、靶点 (交集靶点)、通路 (KEGG 通路) 和疾病 (非细菌性前列腺炎), 对各个节点进行量化分析, 以获取有效成分与靶点的网络拓扑参数。不同靶点通过边连接, 体现不同节点关联关系, 采用 CytoScape 软件对网络进行布局优化, 调整节点颜色以区分不同类型节点。

1.7 分子对接验证

为验证网络药理学预测结果的可信度, 选取 PPI 网络中度 (degree) 值排名前 5 位与关黄柏中 OB 值排名前 3 位的核心活性成分进行分子对接验证。从 RCSB PDB 数据库获取核心蛋白三维晶体结构, 采用 PyMOL 软件对蛋白结构进行剔除结晶水及原始配体的预处理。活性成分结构则从 PubChem

数据库获取, 格式转为 SDF。采用 AutoDock Vina 进行分子对接分析, 对接参数保持默认设置。以结合能值作为评价配体与受体结合活性指标, 设置有效结合能的阈值为 -5.0 kcal/mol ($1 \text{ cal} = 4.2 \text{ J}$)。使用 PyMOL 软件对分子对接结果进行可视化分析, 绘制互作三维图。

2 结果

2.1 关黄柏活性成分和作用靶点的筛选

基于 TCMSP 数据库筛选共得到关黄柏活性成分 24 种, 主要包括生物碱类、柠檬苦素类、酚酸类等成分, 见表 1。将 24 种活性成分导入 Swiss Target Prediction 数据库, 经靶点汇总并去重后, 共获得 604 个作用靶点。

2.2 非细菌性前列腺炎的疾病靶点筛选

以“nonbacterial prostatitis”为关键词, 在 GeneCards、OMIM 数据库中进行检索, 合并不同平台获得的非细菌性前列腺炎相关靶点并去重, 共得到 553 个非细菌性前列腺炎疾病靶点。将经筛选获得关黄柏相关靶点与非细菌性前列腺炎相关靶点取交集后, 通过 Venny 网站绘制韦恩图, 得到交集靶点 45 个, 见图 1。

2.3 PPI 网络分析与构建

将筛选得到的 45 个关黄柏治疗非细菌性前列腺炎的潜在靶点上传至 STRING 平台, 构建出包含 42 个节点和 658 条边的 PPI 网络。利用 Cytoscape 3.10.0 软件对该网络进行可视化。在众多节点中, 肿瘤坏死因子 (TNF)、蛋白激酶 B1 (Akt1)、B 细胞淋巴瘤-2 基因 (Bcl-2)、表皮生长因子受体 (EGFR)、环氧合酶 (PTGS2) 为 degree 值最高的核心靶点。此外, 信号转导和转录激活因子 3 (STAT3)、雷帕霉素机械靶蛋白 (mTOR)、丝裂原活化蛋白激酶 3 (MAPK3)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG)、糖原合成酶激酶 3 β (GSK3B) 等靶点也呈现较高 degree 值, 为网络关键枢纽节点, 提示其可能为关黄柏干预非细菌性前列腺炎的关键调控节点, 见图 2。

2.4 核心靶点的 GO 和 KEGG 通路富集分析

利用 DAVID 数据库对关黄柏治疗非细菌性前列腺炎的核心靶点开展 GO 功能与 KEGG 通路富集分析。其中, GO 分析表明, 这些核心靶点所参与的生物学过程 (BP) 共计 350 条, 包括磷脂酰肌醇 3-激酶的正调控、凋亡过程的负调控、对脂多糖的反应等; 细胞组分 (CC) 有 56 条, 主要定位于胞

表 1 关黄柏的活性成分
Table 1 Active components of *Phellodendri Amurensis Cortex*

编号	MOL ID	化合物	OB/%	DL	GI
1	MOL001131	黄柏苷	56.60	0.39	High
2	MOL001454	小檗碱	36.86	0.78	High
3	MOL001455(S)	-四氢小檗碱	53.83	0.77	High
4	MOL001458	黄连碱	30.67	0.86	High
5	MOL000173	汉黄芩素	30.68	0.23	High
6	MOL002652	7-去氢槐胺碱	54.45	0.25	High
7	MOL002660	尼罗替星	41.41	0.82	High
8	MOL002714	黄芩素	33.52	0.21	High
9	MOL002894	小檗红碱	35.74	0.73	High
10	MOL006380	二氢黄柏苷	48.60	0.43	High
11	MOL006385	amurensine	49.51	0.69	High
12	MOL006392	二氢尼洛替星	36.43	0.82	High
13	MOL006393	表小檗碱	30.74	0.55	High
14	MOL006397	药根碱	30.44	0.75	High
15	MOL006401	苦楝酮	40.53	0.78	High
16	MOL006405(1S)	-1-(4-羟基苄基)-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6,7-二醇	67.14	0.23	High
17	MOL006411	黄柏酮	81.58	0.57	High
18	MOL006413	黄柏呈	35.41	0.82	High
19	MOL006417(2R,3R,8R)	-3,5-二羟基-2-(4-羟基苄基)-8-异丙烯基-2,3,8,9-四氢呋喃并[2,3-h]色烯-4-酮	83.31	0.52	High
20	MOL006419(13aS)	-2,3,10-三甲氧基-6,8,13,13a-四氢-5H-异喹啉并[2,1-b]异喹啉-9-醇	72.65	0.59	High
21	MOL006421	四氢网脉碱	87.93	0.33	High
22	MOL006422	唐松草酚定	44.41	0.73	High
23	MOL000785	巴马汀	64.60	0.65	High
24	MOL000098	槲皮素	46.43	0.28	High

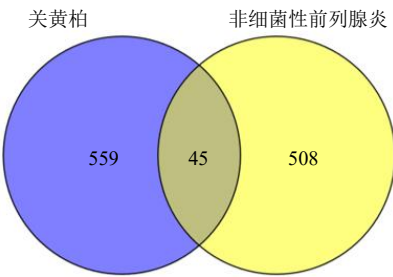


图 1 关黄柏治疗非细菌性前列腺炎的交集靶点
Fig. 1 Intersection targets of *Phellodendri Amurensis Cortex* in treatment of nonbacterial prostatitis

质溶胶、细胞质、轴突及早期内体等；分子功能(MF)有 59 条，主要包括蛋白激酶活性、激酶活性、相同蛋白质结合及蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性等。根据 *P* 值分别将各部分最显著的 10 条绘制成柱状图，见图 3。

KEGG 通路富集分析共筛选出 142 条相关通路

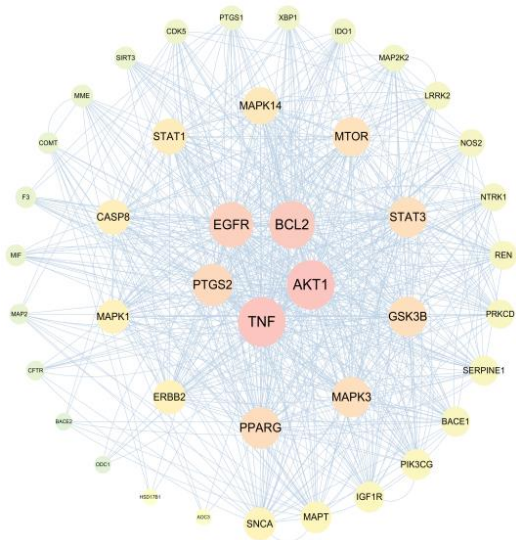


图 2 关黄柏治疗非细菌性前列腺炎的关键靶点 PPI 网络
Fig. 2 PPI network of key targets of *Phellodendri Amurensis Cortex* in treatment of nonbacterial prostatitis

($P < 0.05$), 并选取显著性排名前 20 位的通路绘制气泡图, 见图 4。结果显示核心靶点显著富集于低氧诱导因子-1 (HIF-1) 信号通路、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药、糖尿病并发症中的晚期糖基化终产物-晚期糖基化终末产物受体 (AGE-RAGE) 信号通路、前列腺癌、肿瘤中的程序性死亡配体-1 (PD-L1) 表达与 PD-1 检查点通路、C 型凝集素受体信

号通路、脂质与动脉粥样硬化等信号通路。上述通路广泛涉及炎症反应、免疫调节、细胞增殖与凋亡等过程, 提示关黄柏可能通过多靶点、多通路协同干预非细菌性前列腺炎的病理进程。

2.5 “药物-成分-靶点-通路-疾病”网络图

将排名前 10 位的 KEGG 通路及其相关靶点, 连同核心靶点及其对应的活性成分, 一同导入

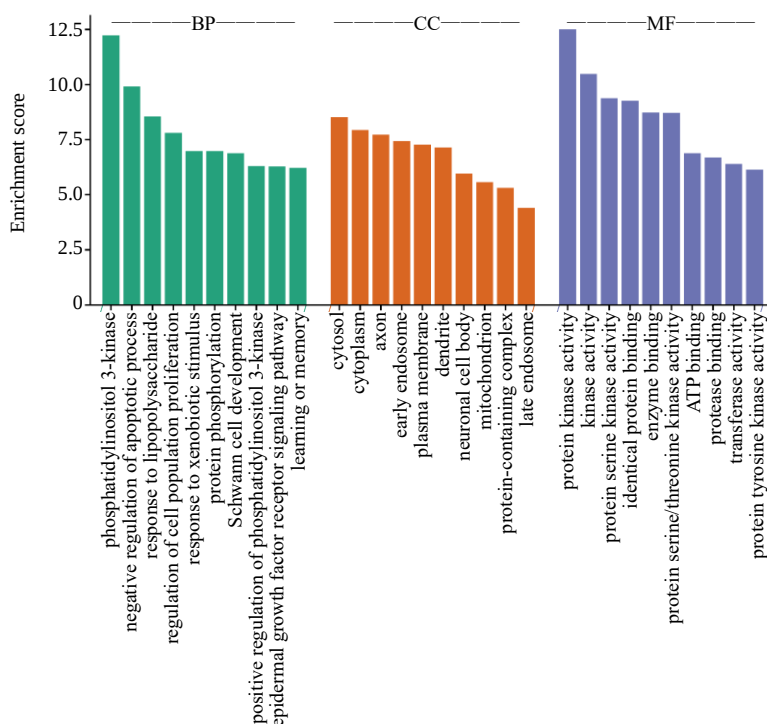


图 3 关黄柏治疗非细菌性前列腺炎的 GO 功能富集分析结果
Fig. 3 GO analysis of *Phellodendri Amurensis Cortex* in treatment of nonbacterial prostatitis

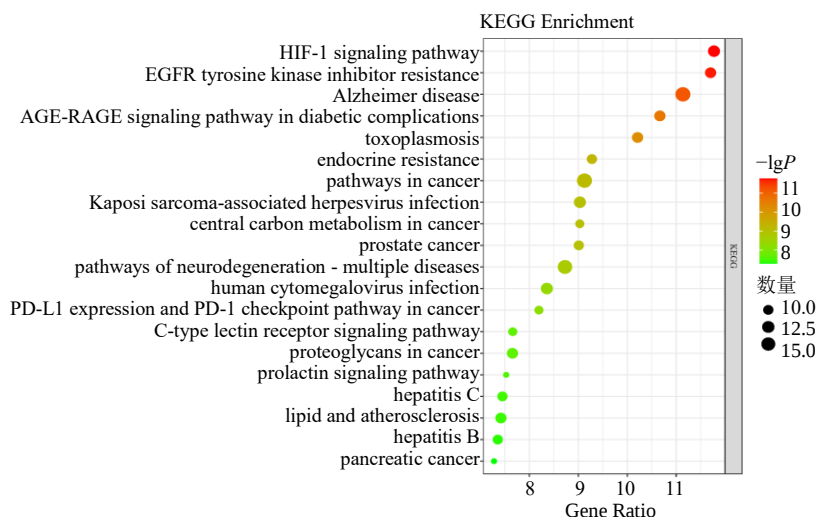


图 4 关黄柏治疗非细菌性前列腺炎的 KEGG 富集分析结果
Fig. 4 KEGG analysis results of *Phellodendri Amurensis Cortex* in treatment of nonbacterial prostatitis

Cytoscape 3.10.0 软件, 绘制出关黄柏治疗非细菌性前列腺炎的“活性成分-靶点-通路”网络图, 见图 5。degree 值排名靠前的成分包括二氢黄柏苷、黄芩素、槲皮素等, 其为关黄柏治疗非细菌性前列腺炎的主要活性成分。从靶点角度分析, degree 值排名靠前的靶点主要包含雷帕霉素机械靶点(mTOR)、MAPK1、MAPK3、EGFR、Akt1、STAT3 等。在通路方面, 连接度较高的通路为前列腺癌、癌症通路、HIF-1 信号通路、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药、脂质与动脉粥样硬化等。结果表明, 关黄柏单一成分可通过多靶点协同调控 HIF-1、AGE-RAGE 及磷酸肌醇-3-激酶 (PI3K) /Akt 等关键通路, 发挥抗炎、调节免疫及抑制凋亡的综合效应; 且不同成分也可协同调控同一通路中的多个靶点, 起到协同增效作用, 从而增强整体治疗效应。说明关黄柏治疗非细菌性前列腺炎具有显著的“多成分、多靶点、多通路”网络调控特征。

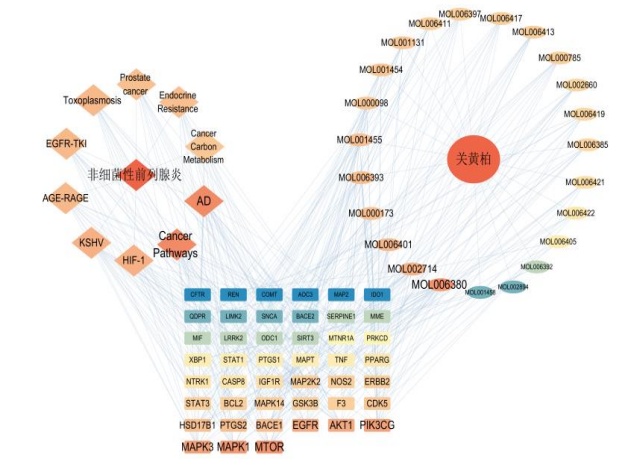


图 5 关黄柏治疗非细菌性前列腺炎“活性成分-靶点-通路”网络图

Fig. 5 “Active ingredient-target-pathway” network of *Phellodendri Amurensis Cortex* for the treatment of nonbacterial prostatitis

2.6 分子对接验证

将关黄柏核心成分与非细菌性前列腺炎核心靶点进行分子对接, 见表 2、图 6。其中黄芩素与 Akt1、EGFR 的结合能分别为-9.4、-8.8 kcal/mol; 二氢黄柏苷与二者的结合能分别为-9.6、-8.8 kcal/mol; 槲皮素则分别为-9.2、-8.3 kcal/mol。所有成分与靶点的结合能均低于-6 kcal/mol, 提示配体与靶标间具有较好的结合活性。

表 2 分子对接结果

Table 2 Molecular docking results

靶点	对接结合能/kcal·mol ⁻¹		
	黄芩素	二氢黄柏苷	槲皮素
Akt1	-9.4	-9.6	-9.2
EGFR	-8.8	-8.8	-8.3
MAPK1	-8.0	-8.3	-8.0
STAT3	-8.1	-7.6	-8.1
TNF	-6.6	-6.2	-6.8

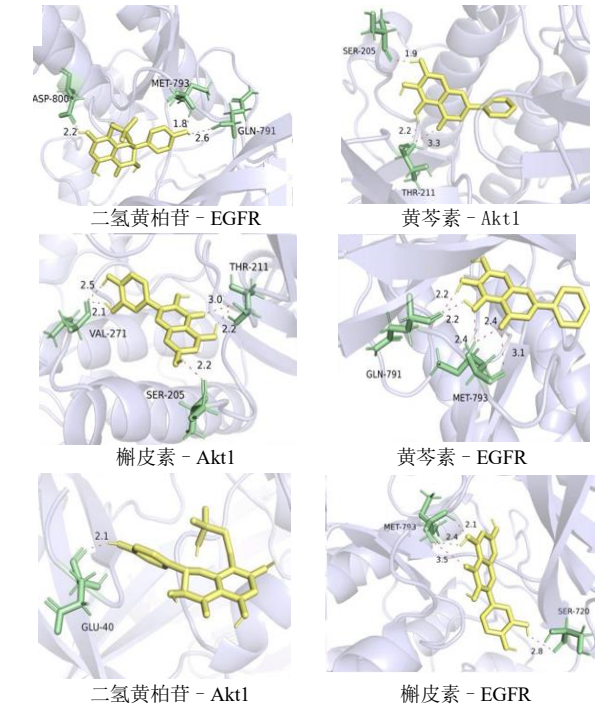


图 6 分子对接可视化图

Fig. 6 Visualization of molecular docking

3 讨论

非细菌性前列腺炎作为男科临床常见的难治性疾病, 其长期的慢性炎症微环境不仅严重影响患者的生活质量, 更诱发前列腺癌的发生与发展^[20]。中医学将非细菌性前列腺炎的发病机制归纳为“湿热瘀阻、肾虚精亏”, 这与关黄柏的“清热燥湿、泻火解毒”的传统功效相契合。现代药理学研究进一步证实, 关黄柏通过“多成分、多通路、多靶点”协同调控炎症信号网络, 可显著介导炎症微环境, 进而预防非细菌性前列腺炎的发生发展^[21-22]。借助网络药理学与分子对接方法, 本研究全面解析了关黄柏对非细菌性前列腺炎发挥治疗作用的潜在活性成分、作用靶点及其相关信号通路, 初步揭示了其通过多种成分、多个靶点与多条通路协同发挥作

用的网络调控机制。

关黄柏中筛选出 24 个活性成分，通过“药物 - 成分 - 靶点 - 通路 - 疾病”网络分析发现，二氢黄柏苷、黄芩素、槲皮素等成分连接度较高，是关黄柏治疗非细菌性前列腺炎的主要活性成分。槲皮素与黄芩素为黄酮类化合物，被证实具有抑制炎症因子释放，减轻前列腺组织炎性浸润等作用^[23-25]。其中，黄芩素可通过抑制核因子- κ B (NF- κ B) 通路下调肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL) -6 等促炎因子的表达^[26-27]；槲皮素作为多种中药的共有活性成分，被证实能够通过调控 PI3K/Akt 信号通路抑制炎症反应，减轻细胞凋亡^[28-29]。二氢黄柏苷为关黄柏的特征性成分，在“药物 - 成分 - 靶点 - 通路 - 疾病”网络中介数中心性较高，提示关黄柏在治疗非细菌性前列腺炎时，并非单一成分的简单叠加，而是以二氢黄柏苷等特有成分为核心，联合多种黄酮类、生物碱类等成分靶向协同介导非细菌性前列腺炎病理状态下的炎症微环境，形成多层次、动态平衡的调控网络。

PPI 网络分析结果显示，TNF、Akt1、EGFR、STAT3、MAPK1 等靶点是关黄柏治疗非细菌性前列腺炎的核心靶点。TNF 作为关键促炎因子，在非细菌性前列腺炎的炎症级联反应中起到核心驱动作用，可激活 NF- κ B、MAPK 信号通路，诱导 IL-1 β 、IL-6 等炎症因子释放^[30]。Akt1 与 EGFR 为调控细胞增殖、分化与凋亡的关键激酶受体^[31]。研究表明，抑制 EGFR 的活化可减轻前列腺组织的炎症反应与纤维化进程^[32]。慢性前列腺炎可导致前列腺上皮增生与组织重塑，EGFR、STAT3 的过度激活不仅诱导炎症级联反应，还是驱动炎症转化为癌症的关键分子标志物^[33-35]。富集提示关黄柏活性成分靶向调控上述蛋白，可显著阻断炎症风暴，调控 Akt1/EGFR 介导的细胞凋亡与增殖平衡，实现对非细菌性前列腺炎的多途径干预。

GO 功能富集分析显示，关黄柏治疗非细菌性前列腺炎的核心靶点主要涉及 PI3K 的正调控、凋亡过程的负调控、对脂多糖的反应等 BP，提示其作用机制与调控炎症反应、抑制细胞凋亡密切相关。KEGG 通路富集分析进一步揭示，核心靶点显著富集于 HIF-1 信号通路、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药、AGE-RAGE 信号通路、前列腺癌、PD-L1/PD-1 检查点通路、C 型凝集素受体信号通路等。其中，HIF-1 信号通路在炎症微环境中被激活，可调控

VEGF、iNOS 等下游基因表达，参与组织缺氧应答及炎症损伤^[36]；AGE-RAGE 信号通路的激活可诱导氧化应激与促炎因子释放，与慢性炎症性疾病的发生发展密切相关^[37]；C 型凝集素受体信号通路参与识别病原体及调控固有免疫应答，在感染性及无菌性炎症中均发挥重要作用^[38]。值得注意的是，前列腺癌通路在富集结果中排名靠前，提示关黄柏可能通过调控细胞增殖与凋亡相关通路，干预非细菌性前列腺炎病程中可能出现的组织增生与纤维化改变。PD-L1/PD-1 检查点通路的富集，则提示关黄柏的干预机制可能还涉及对 T 细胞免疫应答的调节，这与非细菌性前列腺炎病程中存在的慢性炎症状态相契合。上述通路的富集进一步支持关黄柏通过多通路协同干预非细菌性前列腺炎的炎症、免疫及凋亡过程的机制假设。

分子对接结果显示，黄芩素、二氢黄柏苷、槲皮素与 Akt1、EGFR、MAPK1、STAT3、TNF 等核心靶点蛋白的结合能均低于 -6.0 kcal/mol，表明上述成分与靶点之间具有稳定的结合活性。其中，Akt1 与二氢黄柏苷的结合能最低，提示二氢黄柏苷可能通过高亲和力结合 Akt1 调控 PI3K/Akt 信号通路；TNF 与各成分的结合能相对较高，但仍低于有效结合阈值，表明其结合活性良好。分子对接所得结果进一步证实了网络药理学预测的准确性，从结构生物学层面为关黄柏中活性成分与核心靶点间的直接结合提供了初步佐证。

综上所述，本研究基于网络药理学与分子对接技术，系统预测了关黄柏治疗非细菌性前列腺炎的潜在活性成分、核心靶点及信号通路，揭示了其“多成分、多靶点、多通路”的协同作用机制，明确了其通过调控 HIF-1、AGE-RAGE、C 型凝集素受体等炎症相关信号通路，作用于 TNF、Akt1、EGFR、STAT3 等核心靶点，发挥抗炎、调节免疫及抑制凋亡的作用，进一步阐明关黄柏治疗非细菌性前列腺炎的分子机制，为其临床规范化应用及中药创新药物研发提供科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Song W J, Liu X Y, He L Y. Research progress on the relationship between chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and the microbiota of the reproductive system [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1417276.
- [2] Mykoniatis I, Pyrgidis N, Kalyvianakis D, et al.

- Comparing two different low-intensity shockwave therapy frequency protocols for nonbacterial chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A two-arm, parallel-group randomized controlled trial [J]. *Prostate*, 2021, 81(9): 499-507.
- [3] Wang X Z, Zang Z J, Zhou Y H, *et al.* Saikosaponin D alleviates chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome by regulating the NF- κ B pathway via lncRNA5682 [J]. *J Ethnopharmacol*, 2026, 363: 121384.
- [4] 何冠成, 汤大海, 朱闽, 等. 基于数据挖掘与网络药理学探讨贺菊乔教授治疗湿热瘀阻型慢性前列腺炎用药规律及作用机制 [J]. *中医临床研究*, 2025, 17(35): 124-135.
- [5] Carona A, Jacobson D, Hildebolt C, *et al.* A systematic review and meta-analysis of alpha-adrenergic antagonists for the treatment of pain in chronic prostatitis [J]. *World J Urol*, 2025, 43(1): 204.
- [6] Borgert B J, Wallen E M, Pham M N. Prostatitis: A review [J]. *JAMA*, 2025, 334(11): 1003-1013.
- [7] Perletti G, Montanari E, Vral A, *et al.* Inflammation, prostatitis, proliferative inflammatory atrophy: 'Fertile ground' for prostate cancer development? [J]. *Mol Med Rep*, 2010, 3(1): 3-12.
- [8] Saydullaeva I, Butuner B D, Korkmaz K S. NKX3.1 expression contributes to epithelial-mesenchymal transition of prostate cancer cells [J]. *ACS Omega*, 2023, 8(36): 32580-32592.
- [9] Li X, Sun H, Zhang A H, *et al.* High-throughput LC-MS method for the rapid characterization of multiple chemical constituents and metabolites of Da-Bu-Yin-Wan [J]. *J Sep Sci*, 2017, 40(21): 4102-4112.
- [10] 白洛宁, 李先娜, 孙晖, 等. 关黄柏抗肿瘤活性成分及其作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(24): 8664-8677.
- [11] 李先娜, 孙晖, 金爽, 等. 关黄柏历史沿革及产业发展现状与策略探析 [J]. *中南药学*, 2023, 21(11): 2996-3002.
- [12] Li X N, Zhang A H, Sun H, *et al.* Metabolic characterization and pathway analysis of berberine protects against prostate cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(39): 65022-65041.
- [13] Li X N, Zhang A H, Wang M J, *et al.* Screening the active compounds of *Phellodendri Amurensis Cortex* for treating prostate cancer by high-throughput chinmedomics [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 46234.
- [14] 李先宽, 冯杉, 郑艳超, 等. 黄柏与关黄柏的化学成分及生物活性研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2019, 42(5): 1033-1037.
- [15] Liu S B, Lu S W, Sun H, *et al.* Deciphering the Q-markers of nourishing kidney-yin of *Phellodendri Amurensis Cortex* from ZhibaiDihuang pill based on chinmedomics strategy [J]. *Phytomedicine*, 2021, 91: 153690.
- [16] 孙晖, 李先娜, 张颖, 等. 利用血液代谢组学研究关黄柏生物碱对慢性非细菌性前列腺炎模型大鼠的干预作用 [J]. *世界科学技术 - 中医药现代化*, 2016, 18(10): 1709-1719.
- [17] 张天雷, 邱时, 李先娜, 等. 基于细胞代谢组学技术的关黄柏潜在有效成分木兰碱对前列腺癌细胞的治疗作用研究 [J]. *世界科学技术 - 中医药现代化*, 2016, 18(10): 1740-1748.
- [18] 廖韵诺, 赵凯丽, 郭宏伟. 中药网络药理学的应用与挑战 [J]. *中草药*, 2024, 55(12): 4204-4213.
- [19] Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42717.
- [20] 禹到均, 张蓓, 禄靖元, 等. 基于网络药理学和分子生物学研究探讨苏合香贴敷治疗良性前列腺增生的作用机制 [J]. *香料香精化妆品*, 2026(1): 38-44.
- [21] Sun H, Wang H Y, Zhang A H, *et al.* Berberine ameliorates nonbacterial prostatitis via multi-target metabolic network regulation [J]. *Omics*, 2015, 19(3): 186-195.
- [22] 党静静, 于文涛, 莫小萱, 等. 基于网络药理学探讨黄柏-王不留行药对治疗慢性非细菌性前列腺炎大鼠的作用机制 [J]. *天然产物研究与开发*, 2025, 37(3): 544-554.
- [23] Jafari A, Panahi N, Hesarak S, *et al.* Protective and antioxidant effects of quercetin loaded black cumin (*Nigella sativa* L) seed oil-based nanoemulsion in testosterone-induced benign prostatic hyperplasia: An experimental study [J]. *Arch Razi Inst*, 2024, 79(5): 1065-1074.
- [24] Fu W, Chen S C, Zhang Z 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.
- [25] Dou B K, Cui Y J, Zhou Q Q, *et al.* Mechanism of baicalein in treatment of castration-resistant prostate cancer based on network pharmacology and cell experiments [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1397703.
- [26] Kuwar O.K., Kalia N. Anti-inflammatory and antioxidant effects of baicalein: Targeting Nrf2, and NF κ B in neurodegenerative disease [J]. *Inflammopharmacology*, 2025, 33(3): 1303-1310.
- [27] Cai J Y, Luo L, Yuan M, *et al.* Baicalein alleviates

- neuropathic pain by inhibiting microglial activation and inflammation via the TLR4/NF- κ B p65 pathway [J]. *Planta Med*, 2025, 91(13): 758-770.
- [28] Jia X L, Gu M D, Dai J Q, *et al*. Quercetin attenuates *Pseudomonas aeruginosa*-induced acute lung inflammation by inhibiting PI3K/AKT/NF- κ B signaling pathway [J]. *Inflammopharmacology*, 2024, 32(2): 1059-1076.
- [29] Lang L Y, Liu S, Zhang W S, *et al*. Quercetin regulates autophagy and attenuates airway inflammation in a murine model of asthma: Association with PI3K/Akt/mTOR signaling pathway modulation [J]. *Front Pharmacol*, 2026, 17: 1755094.
- [30] Li M Z, Li Z, Ma X D, *et al*. Huangqi Guizhi Wuwu Decoction can prevent and treat oxaliplatin-induced neuropathic pain by TNF α /IL-1 β /IL-6/MAPK/NF- κ B pathway [J]. *Aging*, 2022, 14(12): 5013-5022.
- [31] Du Z F, Lovly C M. Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 58.
- [32] Mann T J, Kim R R, Sajinovic M, *et al*. Targeting secreted PLA₂ interactions with EGFR and vimentin to arrest prostate tumour growth [J]. *Cell Death Dis*, 2025, 17(1): 183.
- [33] Yun S, Lee Y J, Choi J, *et al*. Acacetin inhibits the growth of STAT3-activated DU145 prostate cancer cells by directly binding to signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) [J]. *Molecules*, 2021, 26(20): 6204.
- [34] Hsu P C, Li J M, Yang C T. Forced overexpression of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) activates yes-associated protein (YAP) expression and increases the invasion and proliferation abilities of small cell lung cancer (SCLC) cells [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(7): 1704.
- [35] Zhang Y S. Targeting epidermal growth factor receptor for cancer treatment: Abolishing both kinase-dependent and kinase-independent functions of the receptor [J]. *Pharmacol Rev*, 2023, 75(6): 1218-1232.
- [36] Islam R, Dash D, Singh R. An antioxidant ameliorates allergic airway inflammation by inhibiting HDAC 1 via HIF-1 α /VEGF axis suppression in mice [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 9637.
- [37] Qiao X Y, Li W, Zheng Z W, *et al*. Inhibition of the HMGB1/RAGE axis protects against cisplatin-induced ototoxicity via suppression of inflammation and oxidative stress [J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(2): 784-800.
- [38] Lai J J, Cruz F M, Rock K L. Immune sensing of cell death through recognition of histone sequences by C-type lectin-receptor-2d causes inflammation and tissue injury [J]. *Immunity*, 2020, 52(1): 123-135.e6.

【责任编辑 高源】