

## 基于 UHPLC-Q-Orbitrap 与网络药理学的芪萆饮治疗前列腺癌入血成分与机制研究

牟睿宇<sup>1,2,3</sup>, 马铭泽<sup>1,2,3</sup>, 杨佩颖<sup>1,2,3</sup>, 朱津丽<sup>1,2,3</sup>, 郭姗琦<sup>1,2,3</sup>, 贾英杰<sup>1,2,3\*</sup>

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300381

2. 国家中医临床医学研究中心, 天津 300381

3. 天津市中医肿瘤研究所, 天津 300381

**摘要:** **目的** 基于超高效液相色谱-四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱 (UHPLC-Q-Orbitrap HRMS) 与网络药理学方法系统解析芪萆饮的化学成分及其体内入血特征, 并从分子网络层面探讨其治疗前列腺癌的潜在作用机制。 **方法** 采用 UHPLC-Q-Orbitrap HRMS 鉴定芪萆饮化学成分并解析入血特征, 结合多数据库靶标预测与前列腺癌多队列转录组数据, 通过差异分析、WGCNA、蛋白相互作用 (PPI) 网络及基因本体 (GO) /京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 富集分析系统探讨其潜在作用机制。采用分子对接方法验证主要活性成分与核心靶标之间的结合特征。 **结果** 共鉴定出生物碱类、酚酸类、黄酮及异黄酮类、皂苷类等 81 种化合物, 其中 49 种以原型形式入血, 未观察到明显的相 I 或相 II 代谢产物信号, 提示芪萆饮关键成分具有良好的体内暴露基础。网络药理学分析共筛选出 89 个可能介导芪萆饮治疗前列腺癌的关键潜在靶标。GO 富集结果显示, 这些靶标主要参与细胞黏附调控、生物刺激应答及凝血相关过程, 并显著定位于黏着斑、细胞-基质连接位点等结构; KEGG 通路分析表明其显著富集于磷酸肌醇 3-激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B (Akt)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、Rap1、血管内皮生长因子 (VEGF) 及钙信号通路等癌症相关通路。分子对接结果显示整合素  $\alpha 5$  (ITGA5) 与多种入血活性成分 (如黄芪皂苷 IV、王不留行环肽 A) 表现出较强结合能力, 而 ErbB3 受体酪氨酸激酶 (ERBB3) 直接结合能力较弱。 **结论** 芪萆饮可能通过调控细胞外基质-整合素介导的黏着斑信号, 联动多条经典致癌及微环境相关通路, 对前列腺癌发生发展实施多靶点、多层次的整体干预作用。

**关键词:** 芪萆饮; 前列腺癌; 超高效液相色谱-四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱; 入血成分; 网络药理学; 分子对接; 黄芪皂苷 IV; 王不留行环肽 A; 整合素  $\alpha 5$

中图分类号: R287.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2026)02-0323-14

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.02.008

## Absorbed components and mechanisms of Qibi Decoction against prostate cancer based on UHPLC-Q-Orbitrap and network pharmacology

MOU Ruiyu<sup>1,2,3</sup>, MA Mingze<sup>1,2,3</sup>, YANG Peiyang<sup>1,2,3</sup>, ZHU Jinli<sup>1,2,3</sup>, GUO Shanqi<sup>1,2,3</sup>, JIA Yingjie<sup>1,2,3</sup>

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

3. Tianjin Cancer Institute of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

**Abstract: Objective** To characterize the chemical constituents and *in vivo* absorbed components of Qibi Decoction by using UHPLC-Q-Orbitrap HRMS, and to explore its potential mechanisms against prostate cancer through network pharmacology. **Methods** Chemical constituents and absorbed components of Qibi Decoction were identified by UHPLC-Q-Orbitrap HRMS. Potential targets were predicted using multiple databases and integrated with multi-cohort prostate cancer transcriptomic data. Differential expression analysis, WGCNA, PPI network construction, and GO/KEGG enrichment analyses were performed to investigate the underlying mechanisms. Molecular docking was conducted to evaluate the binding characteristics between major active components and core targets. Molecular docking was employed to validate the binding characteristics between major active components and core targets.

收稿日期: 2025-12-31

基金项目: 天津市教育委员会项目 (2022KJ174); 天津市卫健委项目 (2025050)

作者简介: 牟睿宇, 男, 博士, 研究方向为中医内科。E-mail: mouruiyu@163.com

\*通信作者: 贾英杰 E-mail: jiayingjie1616@sina.com

**Results** Eighty-one compounds were identified, including alkaloids, phenolic acids, flavonoids/isoflavonoids, and saponins, among which 49 prototype compounds were detected in plasma. No evident phase I or phase II metabolites were observed, indicating favorable *in vivo* exposure of key components. Network pharmacology analysis identified 89 potential targets associated with the anti prostate cancer effects of Qibi Decoction, which were mainly involved in cell adhesion regulation and enriched in cancer-related pathways, including PI3K/Akt, MAPK, Rap1, VEGF, and calcium signaling. Molecular docking revealed strong binding affinities between ITGA5 and several absorbed active components (astragaloside IV, vaccariae cyclopeptide A), whereas ERBB3 showed relatively weak direct binding capacity. **Conclusion** Qibi Decoction may exert multi-target and multi-level therapeutic effects on prostate cancer by modulating extracellular matrix integrin mediated focal adhesion signaling and multiple oncogenic pathways.

**Key words:** Qibi Decoction; prostate cancer; UHPLC-Q-Orbitrap; absorbed components; network pharmacology; molecular docking; astragaloside IV; vaccariae cyclopeptide A; ITGA5

前列腺癌是全球男性中最常被诊断的恶性肿瘤之一，在男性肿瘤发病谱中居于首位。根据最新估计，全球范围内当年新发前列腺癌病例约 147 万例，在 185 个国家和地区中均呈现出显著的疾病负担<sup>[1]</sup>。在中国，前列腺癌的发病率和死亡率持续上升，2022 年报告了约 134 200 例新发患者和 47 500 例死亡，反映出不断增长的公共卫生负担<sup>[2]</sup>。尽管手术、放疗及雄激素剥夺治疗在早期和部分进展期前列腺癌中具有明确疗效，但相当比例患者最终仍会进展为去势抵抗性前列腺癌，面临治疗耐药、疾病进展及生活质量显著下降等临床难题<sup>[3]</sup>。芪萆饮是全国名中医贾英杰教授基于“黜浊培本”学术思想结合多年的中西医诊治临床经验创制，是治疗前列腺癌的专利处方（CN202411489205.0）<sup>[4-5]</sup>。该方由生黄芪、粉萆薢、苦参、山慈菇、姜黄、王不留行组成，显示出良好的临床疗效，可延缓前列腺癌内分泌耐药发生，降低血清前列腺特异性抗原水平，改善中医证候并提升生活质量等<sup>[6-9]</sup>。

超高效液相色谱-四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱（UHPLC-Q-Orbitrap HRMS）凭借其高分辨率、高质量精度及高灵敏度优势，能够在单次分析中同步获取丰富而精确的一级及二级质谱信息，已成为中药复杂体系中化学成分，尤其是体内入血原型成分快速鉴定的重要技术手段<sup>[10]</sup>。网络药理学以系统性和整体性为核心，通过整合系统生物学、多靶点药理学、计算生物学及网络分析等方法，构建“疾病-表型-基因-药物”的多层级调控网络，为系统解析中药多成分、多靶点作用机制及合理用药提供导向性的研究策略<sup>[11-12]</sup>。

本研究基于 UHPLC-Q-Orbitrap HRMS 技术，对芪萆饮的化学成分谱进行系统解析，并联合网络药理学方法探讨其潜在作用靶点及通路关联。依托高分辨质谱所提供的精确分子量、色谱保留行为及

特征碎片离子信息，鉴定出芪萆饮的化学成分；在此基础上，结合前列腺癌相关靶点的网络药理学分析，构建了芪萆饮“成分-靶点-疾病”作用网络，筛选出可能发挥治疗前列腺癌疗效的关键活性成分，采用分子对接方法验证主要活性成分与核心靶标之间的结合特征，为进一步临床实践以及机制研究提供了理论支持。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料与试剂

黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bunge、粉萆薢 *Dioscorea hypoglauca* Palib、苦参 *Sophora flavescens* Aiton、山慈菇 *Cremastra appendiculata* (D. Don) Makino、姜黄 *Curcuma longa* L.、王不留行 *Vaccaria segetalis* (Neck.) Garcke 购自天津中医药大学第一附属医院，上述药材均由天津中医药大学田晓轩研究员完成鉴定，所有药材均符合《中国药典》2025 年版规定的质量标准<sup>[13]</sup>。超纯水（屈臣氏食品饮料有限公司）；乙腈、甲醇、甲酸为 LC-MS 级纯。

### 1.2 仪器

Vanquish UHPLC system 超高效液相系统（赛默飞世尔科技公司）；高分辨质谱仪 Thermo Fisher Orbitrap Exploris 240 (O-Exative)（赛默飞世尔科技公司）；5804R 低温高速离心机（Eppendorf 公司）；KQ-250E 超声波清洗仪（昆山市超声仪器有限公司）；AX205 十万分之一天平（Mettler Toledo 公司）；XW-80A 涡旋混合仪（上海沪西分析仪器厂）。

### 1.3 动物

6 只雄性 SPF 级 SD 大鼠，8~10 周龄，体质量 300~320 g，购自北京华阜康生物科技股份有限公司，动物生产许可证号 SCXK（京）2024-0003，饲养于易生源基因科技（天津）有限公司[使用许可证号 SYXK（津）2021-0003]，动物合格证编号 110322251102844871，实验动物福利与饲养管理符

合国家标准。

#### 1.4 样品制备

**1.4.1 提取物制备** 称取生黄芪 30 g, 粉萆薢 10 g, 苦参 9 g, 山慈菇 6 g, 姜黄 10 g, 王不留行 10 g。加入饮片质量 20 倍量的水, 室温浸泡 30 min。武火煎煮 40 min (第 1 煎), 滤过, 药渣加 10~20 倍量的水再煎煮 30 min (第 2 煎)。合并 2 次煎煮的滤液, 冷冻干燥制成冻干粉。为明确复方物质基础并保障批间一致性, 采用 UHPLC-MS 建立化学指纹图谱, 并选取黄芪甲苷、氧化苦参碱和姜黄素作为代表性质量标志物进行定量或半定量控制; 每批冻干粉得率控制在设定范围内, 含水量 $\leq 5.0\%$ , 共同峰数 $\geq 10$  个且指纹相似度 $\geq 0.90$ , 关键成分含量  $RSD \leq 15\%$  ( $n \geq 3$ ), 复溶后溶液澄清、无明显不溶物, 制备过程遵循洁净规范操作。冻干粉使用前按生药当量以无菌纯化水复溶, 配制为 1.5 g/mL 的芪萆饮溶液, 用于后续体内外实验。大鼠等效剂量 (AED) 根据人体等效剂量 (HED) 按体表面积校正系数 ( $K_m$ ) 法换算获得, 其计算公式为  $AED = HED \times (\text{成人 } K_m / \text{大鼠 } K_m)$ 。其中成人  $K_m = 37$ , 大鼠  $K_m = 6$ 。据此计算, 芪萆饮的大鼠等效剂量为 3.854 g/kg (以生药当量计)<sup>[14]</sup>。

**1.4.2 动物实验** 动物实验经益生源基因科技 (天津) 有限公司动物伦理委员会审批通过 (伦理批件号 YSY-DWLL-2025878)。实验前动物适应性饲养 3 d, 随机分为对照组与给药组, 每组 3 只。实验前禁食 12 h, 自由饮水。给药组 ig 相当于 10 倍等效剂量, 即 38.54 g/kg (生药当量) 的芪萆饮, 该剂量设置基于确保足够体内系统暴露以提升入血成分检出与药代原型解析的可重复性需求<sup>[15]</sup>, 在预实验与正式实验中, 动物状态良好, 未见明显急性毒性或不良反应; 对照组 ig 等体积生理盐水。给药后不同时间点 (0、10、15、30、60、120 min) 眶静脉丛采集血样。血液收集至含肝素抗凝剂的管中, 在 4 °C、6 000 r/min 下离心 10 min, 分离血浆并于 -80 °C 冷冻保存直至分析。

**1.4.3 样品的处理** 取血浆样品 100  $\mu$ L, 置于 1.5 mL 离心管中, 加入 400  $\mu$ L 冰乙腈 (冷藏于 4 °C) 涡旋振荡 5 min, 14 000 r/min 离心 10 min 后, 取上清液氮吹干, 用 100  $\mu$ L 50% 甲醇 - 水复溶, 涡旋 5 min, 14 000 r/min 离心 10 min, 取上清液进入 LC-MS 分析。

精密称取芪萆饮冻干粉少许于 1.5 mL 离心管

中, 用 50% 甲醇将其配制成 10 mg/mL 的溶液。涡旋混匀后超声提取 30 min, 14 000 r/min (4 °C) 离心 10 min, 取上清液 200  $\mu$ L 装入液相小瓶用于 LC-MS 检测。

#### 1.5 LC-MS 分析

色谱条件: Vanquish UHPLC System 超高效液相系统, ACQUITY UPLC HSS T<sub>3</sub> 色谱柱 (2.1 mm $\times$ 100 mm, 1.8  $\mu$ m); 流动相: 乙腈 (B) - 0.1% 甲酸水溶液 (A); 洗脱梯度如下: 0~24 min, 5%~100% B; 24~26.5 min, 100% B; 26.5~27 min, 100%~5% B, 27~30 min, 5% B。柱温: 35 °C; 样品室温度: 10 °C; 体积流量: 0.3 mL/min; 进样量: 2  $\mu$ L。

质谱条件: 加热电喷雾离子源 (HESI) 的 Orbitrap Exploris 240 混合 Q-Orbitrap 质谱仪, 喷雾电压 (-3.0+3.5) kV, 鞘气 (N<sub>2</sub>) 35 Arb, 辅助气 (N<sub>2</sub>) 10 Arb, 吹扫气 (N<sub>2</sub>) 0 Arb, 离子传输管温度为 320 °C 和离子源加热温度设定为 350 °C。采用 Full MS/dd-MS<sup>2</sup> (Top5) 的扫描模式, Full MS 扫描范围  $m/z$  100~1 500, 分辨率设定为 60 000; MS<sup>2</sup> 质谱扫描动态质量范围, 分辨率 15 000。碰撞诱导解离 (HCD) 在 10、30、50 V 的归一化碰撞能量 (NCE) 下进行。

#### 1.6 数据采集与处理

应用 LC-MS/MS 技术对样品进行定性分析, 应用 Compound Discoverer 软件进行数据预处理, Xcalibur 软件以精确  $m/z$  提取离子峰以鉴定物质。

#### 1.7 网络药理学分析

**1.7.1 疾病相关靶标的获取** 从 NCBI GEO 数据库检索了 3 个前列腺癌转录组数据集 (GSE22260、GSE89223、GSE114740)<sup>[16]</sup>。为减少批次效应, 采用了多阶段校正: 替代变量分析 (SVA) 识别并校正发现队列中的潜在混杂因素<sup>[17]</sup>; 随后使用 ComBat 通过参数经验贝叶斯方法校正残留的批次变异<sup>[18]</sup>。校正后的主成分分析 (PCA) 显示批次间聚类改善, 证实了数据校正的有效性。

**1.7.2 芪萆饮入血成分的潜在靶标预测** 联合三重策略预测芪萆饮入血成分的潜在生物靶标。SwissTargetPrediction 基于化学相似性和已知配体 - 蛋白质相互作用推断潜在靶标<sup>[19]</sup>。相似性集成方法 (SEA) 通过比较结合谱之间的化学结构相似性来预测靶标<sup>[20]</sup>。配体 - 受体相互作用分析 (ChEMBL) 提供实验验证的配体 - 靶标相互作用<sup>[21]</sup>。所有预测

靶标均限制在人类蛋白质组中，并且在后续网络药理学分析前去除冗余条目。

**1.7.3 差异基因表达分析** 使用 R 包 limma 分析转录组数据。根据调整后  $P < 0.05$  (FDR 校正) 和  $|\log_2FC| > 0.585$  (1.5 倍变化) 的阈值鉴定差异表达基因。使用 ggplot2 可视化结果<sup>[22]</sup>。

**1.7.4 加权基因共表达网络分析 (WGCNA)** 使用 WGCNA 包构建无尺度共表达网络<sup>[23]</sup>。通过分层聚类去除异常样本进行质量控制，应用动态树切割确定最佳软阈值 (无尺度拓扑拟合指数  $R^2 > 0.85$ )。通过对拓扑重叠矩阵进行分层聚类 (参数  $\text{minModuleSize} = 30, \text{mergeCutHeight} = 0.25$ ) 检测共表达模块。通过将模块特征基因 (模块第一主成分) 与表型 (疾病状态) 进行相关性分析 (Pearson  $|r| > 0.5, P < 0.05$ ) 评估模块 - 性状关联性，并基于模块内连接度 ( $kME > 0.8$ ) 识别 Hub 基因。

**1.7.5 芪葶饮相关前列腺癌疾病靶标的识别** 通过对芪葶饮预测靶标与前列腺癌相关基因 (包括差异表达基因和 WGCNA Hub 基因) 进行交集分析，鉴定得到可能参与芪葶饮调控前列腺癌的潜在关键靶标，使用维恩图可视化结果。进一步将交集所得的靶点导入 STRING 数据库 (物种限定为 Homo sapiens, 最小互作置信度设为 0.4)，构建蛋白质相互作用 (PPI) 网络。为提升网络拓扑分析的可靠性，剔除游离 (孤立) 节点，保留网络核心连通成分，并将筛处理后的网络导入 Cytoscape。随后使用 CytoHubba 插件执行多算法节点中心性评分 [最大团中心性 (MCC)、密集模块节点中心性 (DMNC)、最大邻域成分中心性 (MNC)、度中心性 (degree)、介数中心性 (betweenness)、边渗透中心性 (EPC)、瓶颈中心性 (BottleNeck) 及离心率中心性 (EcCentricity)]，按降序排序并通过前 6 位交集策略确定最终的核心枢纽靶点，完成靶点优先级评估与网络可视化分析。

**1.7.6 功能富集分析** 采用 clusterProfiler 软件包对候选靶基因开展系统的基因本体 (GO) 与京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析 (显著性阈值  $P < 0.05$ )，涵盖生物过程 (BP)、细胞组分 (CC) 及分子功能 (MF) 3 个层面，从功能与通路维度解析芪葶饮参与调控前列腺癌发生发展的潜在分子机制与生物学基础<sup>[24]</sup>。

**1.7.7 分子对接** 围绕“入血成分 - 核心枢纽靶点”开展分子对接。考虑到核心枢纽靶点候选集合

[关键枢纽基因包括肌动蛋白  $\beta$  (ACTB)、ErbB3 受体酪氨酸激酶 (ERBB3)、整合素  $\alpha 5$  (ITGA5)、整合素  $\alpha 3$  (ITGA3)、蛋白激酶 C  $\beta$  型 (PRKCB)、腺苷酸环化酶 5 (ADCY5)] 中，ACTB 为泛在骨架蛋白、直接成药性与特异性较弱，ADCY5 为典型膜蛋白且对接/MD 需膜环境与更高建模复杂度，本研究最终选择 ERBB3、ITGA5、ITGA3、PRKCB 作为分子对接的核心靶点，以覆盖生长因子信号放大轴 (ERBB3)、细胞外基质 - 整合素黏着斑轴 (ITGA5/ITGA3) 与关键信号激酶节点 (PRKCB)，符合本研究富集到的黏着斑/细胞 - 基质连接及磷酸肌醇 3-激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B (Akt) 通路。将对接对象限定为 UHPLC-Q-Orbitrap 检出的 49 种血浆入原型成分经三重靶标预测策略 (SwissTarget Prediction、SEA、ChEMBL) 筛得的核心靶点相关成分，为控制多重比较带来的假阳性并提升结构解释性，本研究优先保留体内可检出且代表性明确的化合物，并在同一化学家族中仅保留一个代表分子；同时剔除分子量过大、可旋转键过多的高度柔性糖苷/皂苷类化合物，以减少对接评分偏差与非特异性贴合风险；最终每个靶点保留 1~3 个覆盖不同化学类别的代表性配体用于对接分析 (ITGA5: 5-阿魏酰奎宁酸、王不留行环肽 A、黄芪甲苷 IV；ITGA3/ERBB3: 白及苷 C；PRKCB: 王不留行环肽 B、白及苷 E、异黄芪皂苷 II)。分子对接采用 CB-Dock2 平台完成<sup>[25]</sup>，受体蛋白三维结构优先选用公开高分辨率结构，必要时补用高置信度预测结构，并完成统一预处理 (去除水分子及共结晶配体、补加氢原子、校正缺失侧链与生理 pH 值质子化状态)，随后由平台自动识别结合口袋并调用 Vina 引擎输出结合能评分与最优结合构象。

## 2 结果

### 2.1 芪葶饮化学成分鉴定

共鉴定得到化合物 81 种，包括生物碱类、酚酸类、黄酮及异黄酮类、皂苷类及其他类型化合物。供试品溶液的总离子流图 (TIC) 见图 1，各化合物的保留时间、分子式、实测质量数、质量误差及二级质谱碎片信息见表 1。

### 2.2 网络药理学分析

**2.2.1 芪葶饮潜在靶标基因的识别** 芪葶饮的潜在生物靶标使用 ChEMBL、SEA 和 SwissTargetPrediction 数据库进行系统预测。数据整合并去除冗余条目后，共获得 180 个独特的潜在靶标基因，见图 2。

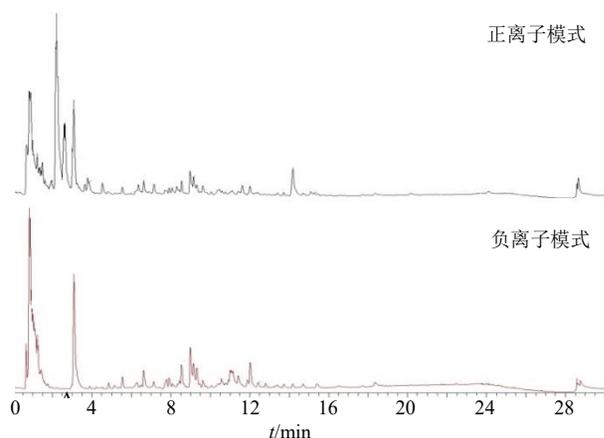


图 1 芪萆饮样品溶液的 TIC 图

Fig. 1 TIC plot of the sample solution of Qibi Decoction

**2.2.2 前列腺癌相关靶标基因的识别** 为最大限度降低批次效应的干扰, 研究整合了 GSE22260、GSE89223、GSE114740 三个前列腺癌转录组数据集, 并对合并后的基因表达矩阵进行了系统性标准化处理。主成分分析结果显示, 标准化后样本间分布显著改善, 不同样本间的非生物学差异明显减弱, 整体呈现出更为清晰且合理的聚类结构, 见图 3。在此基础上开展差异表达分析, 共鉴定出 934 个在前列腺癌组织中显著差异表达的基因, 其表达变化特征见图 4。在进行加权基因共表达网络分析 (WGCNA) 之前, 首先对软阈值功率进行系统评估, 以确保网络满足无尺度拓扑特征, 最终确定  $\beta=5$  为首次达到无尺度拓扑标准 ( $R^2 \geq 0.8$ ) 的最小值。基

表 1 芪萆饮化学成分及入血成分分析

Table 1 Chemical components and blood-entering components analysis of Qibi Decoction

中文名称	$t_R$ /min	分子式	实测值	理论值	误差 ( $\times 10^{-6}$ )	离子模式	碎片离子	归属
N-甲基雀花碱 <sup>#</sup>	1.22	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O	205.133 5	205.133 5	0.00	[M+H] <sup>+</sup>	205.133 5, 102.055, 58.065 1	苦参
雀花碱 <sup>#</sup>	1.26	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	191.117 9	191.117 9	0.00	[M+H] <sup>+</sup>	191.117 9, 148.075 8, 138.086 4, 44.049 5	苦参
脲酰叶碱 <sup>#</sup>	1.32	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	261.159 6	261.159 8	-0.77	[M+H] <sup>+</sup>	261.159 6, 243.148 8, 114.091 3, 96.080 9	苦参
槐苦参醇 <sup>#</sup>	1.52	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	265.190 9	265.191 1	-0.75	[M+H] <sup>+</sup>	265.190 9, 247.180 3, 150.127 9	苦参
臭豆碱 <sup>#</sup>	1.88	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O	245.164 6	245.164 8	-0.82	[M+H] <sup>+</sup>	245.164 6, 150.127 4, 136.111 9	苦参
没食子酸 <sup>*#</sup>	1.97	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>5</sub>	169.014 3	169.014 2	0.59	[M-H] <sup>-</sup>	/	/
苦参碱 <sup>#</sup>	2.19	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O	249.196 0	249.196 1	-0.40	[M+H] <sup>+</sup>	249.196 0, 150.127 7, 148.111 6	苦参
富井酸	2.20	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> O <sub>8</sub>	271.046 0	271.045 9	0.37	[M-H] <sup>-</sup>	271.046 0, 195.029 7, 181.050 8, 87.008 8	/
槐定碱 <sup>#</sup>	2.54	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O	249.196 2	249.196 1	0.40	[M+H] <sup>+</sup>	249.196 2, 231.185 2, 150.127 7, 148.112 0	苦参
槐果碱	2.64	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O	247.180 3	247.180 5	-0.81	[M+H] <sup>+</sup>	247.180 3, 150.128 0, 136.112 0	苦参
香草酸	2.99	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	167.035 0	167.035 0	0.00	[M-H] <sup>-</sup>	167.035 0, 149.023 9, 123.045 2, 93.034 7, 81.034 4	/
氧化槐果碱 <sup>#</sup>	3.03	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	263.175 4	263.175 4	0.00	[M+H] <sup>+</sup>	263.175 4, 245.164 9, 203.111 8, 150.128 0, 148.112 0, 136.112 2	苦参
5-甲氧基水杨酸	3.05	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	167.035 0	167.035 0	0.00	[M-H] <sup>-</sup>	167.035 0, 152.011 7, 123.045 3, 121.029 5	/
氧化苦参碱 <sup>#</sup>	3.07	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	265.191 0	265.191 1	-0.38	[M+H] <sup>+</sup>	265.191 0, 247.180 3, 205.134 0, 150.127 8, 148.112 0, 136.112 3	苦参
丹皮酚 <sup>#</sup>	3.10	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub>	165.055 8	165.055 7	0.61	[M-H] <sup>-</sup>	165.055 8, 147.045 2, 135.045 3, 121.029 4, 93.034 6	/
原儿茶酸 <sup>*</sup>	3.44	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	153.019 3	153.019 3	0.00	[M-H] <sup>-</sup>	153.019 3, 109.0295, 108.021 7	/
龙胆酸	3.49	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	153.019 3	153.019 3	0.00	[M-H] <sup>-</sup>	153.019 3, 109.029 5, 81.034 7	/
新绿原酸 <sup>*</sup>	3.72	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>9</sub>	353.087 8	353.087 8	0.00	[M-H] <sup>-</sup>	353.087 8, 191.056 1, 179.035 1	/
黄华碱 <sup>#</sup>	3.75	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O	245.164 6	245.164 8	-0.82	[M+H] <sup>+</sup>	245.164 6, 150.127 7, 148.112 0, 136.111 9	苦参
氧化槐定碱	3.79	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	265.190 9	265.191 1	-0.75	[M+H] <sup>+</sup>	265.190 9, 247.180 1, 205.133 6	苦参
氧化槐树碱 <sup>#</sup>	3.84	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	263.175 2	263.175 4	-0.76	[M+H] <sup>+</sup>	263.175 2, 245.164 7, 203.111 8, 150.127 8, 148.112 0	苦参
番石榴酸	3.88	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> O <sub>7</sub>	255.050 9	255.051 0	-0.39	[M-H] <sup>-</sup>	255.050 9, 193.050 8, 179.035 0, 165.055 7, 107.050 2	/
亮叶豆碱	3.97	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	265.190 8	265.191 1	-1.13	[M+H] <sup>+</sup>	265.190 8, 247.180 6, 205.134 2, 150.127 9, 136.112 2	苦参

表 1 (续)

中文名称	<i>t<sub>R</sub></i> /min	分子式	实测值	理论值	误差 ( $\times 10^{-6}$ )	离子模式	碎片离子	归属
水杨酸	4.46	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	137.024 4	137.024 4	0.00	[M-H] <sup>-</sup>	137.024 4, 93.034 6, 65.039 8	/
刺桐碱 <sup>#</sup>	4.54	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	247.144 2	247.144 1	0.40	[M+H] <sup>+</sup>	247.144 2, 188.070 6, 146.060 0, 118.065 3	王不留行
绿原酸 <sup>#</sup>	4.68	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>9</sub>	353.087 7	353.087 8	-0.28	[M-H] <sup>-</sup>	353.087 7, 191.056 1, 179.034 7	/
隐绿原酸	4.82	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>9</sub>	353.087 6	353.087 8	-0.57	[M-H] <sup>-</sup>	353.087 6, 191.056 2, 179.035 0	/
白及苷 C <sup>#</sup>	5.16	C <sub>14</sub> H <sub>24</sub> O <sub>10</sub>	351.129 4	351.129 7	-0.85	[M-H] <sup>-</sup>	351.129 4, 171.066 3, 127.076 5, 119.035 1, 119.035 1	山慈菇
咖啡酸 <sup>*</sup>	5.30	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	179.035 0	179.035 0	0.00	[M-H] <sup>-</sup>	/	/
王不留行黄酮苷 <sup>#</sup>	5.54	C <sub>32</sub> H <sub>38</sub> O <sub>19</sub>	725.192 9	725.193 5	-0.83	[M-H] <sup>-</sup>	725.192 9, 563.140 3, 413.087 6, 293.045 5	王不留行
3- <i>O</i> -阿魏酰奎尼酸 <sup>#</sup>	5.94	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> O <sub>9</sub>	367.103 5	367.103 5	0.00	[M-H] <sup>-</sup>	367.103 5, 191.056 2, 173.045 5, 87.009 0	/
芳姜黄酮	6.34	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> O	217.158 8	217.158 7	0.46	[M+H] <sup>+</sup>	217.158 8, 175.111 8, 161.096 1, 147.080 5	姜黄
香草醛 <sup>*</sup>	6.44	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>	153.054 6	153.054 6	0.00	[M+H] <sup>+</sup>	/	/
白及苷 E <sup>#</sup>	6.53	C <sub>27</sub> H <sub>40</sub> O <sub>16</sub>	619.224 2	619.224 4	-0.32	[M-H] <sup>-</sup>	619.224 3, 439.160 8, 153.055 7, 119.035 1	山慈菇
毛蕊异黄酮葡萄糖苷 <sup>#</sup>	6.64	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> O <sub>10</sub>	447.128 3	447.128 6	-0.67	[M+H] <sup>+</sup>	447.128 3, 285.075 7, 225.054 7	黄芪
表茛菪酮 <sup>#</sup>	6.86	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>	231.138 0	231.138 0	0.00	[M+H] <sup>+</sup>	231.138 0, 213.127 5, 161.059 6, 157.101 3, 131.085 5	姜黄
2- <i>O</i> -葡萄糖基白及苷 <sup>#</sup>	7.10	C <sub>40</sub> H <sub>56</sub> O <sub>22</sub>	887.318 7	887.319 0	-0.34	[M-H] <sup>-</sup>	887.318 7, 619.224 3, 439.160 8, 153.055 7	山慈菇
毛蕊异黄酮 <sup>#</sup>	7.69	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	283.061 3	283.061 2	0.35	[M-H] <sup>-</sup>	283.061 3, 268.037 9, 184.035 3	黄芪
1-[4-(葡萄糖氧)苄基]-2-异丁基苹果酸 <sup>#</sup>	7.80	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>11</sub>	457.171 4	457.171 5	-0.22	[M-H] <sup>-</sup>	457.171 4, 285.098 0, 123.045 2	山慈菇
莪术双环烯酮 <sup>#</sup>	8.05	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub>	235.169 7	235.169 3	1.70	[M+H] <sup>+</sup>	235.169 3, 217.158 7, 161.096 0	姜黄
白及苷 <sup>#</sup>	8.55	C <sub>34</sub> H <sub>46</sub> O <sub>17</sub>	725.266 4	725.266 2	0.28	[M-H] <sup>-</sup>	725.266 4, 457.171 2, 153.055 8, 123.045 2	山慈菇
莪术酮	8.77	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>	231.137 9	231.138 0	-0.43	[M+H] <sup>+</sup>	231.137 9, 213.127 1, 118.065 3, 55.054 5	姜黄
山慈菇苷 H	8.83	C <sub>49</sub> H <sub>62</sub> O <sub>24</sub>	1 033.354 61	1 033.355 8	-1.16	[M-H] <sup>-</sup>	1 033.354 6, 619.224 7, 439.160 9, 153.055 8	山慈菇
原薯蓣皂苷 <sup>#</sup>	8.95	C <sub>51</sub> H <sub>84</sub> O <sub>22</sub>	1 093.543 91	1 093.542 5	1.28	[M+COOH] <sup>-</sup>	1 093.543 9, 1 047.538 1, 755.422 1	粉草蓣
原纤细薯蓣皂苷 <sup>#</sup>	9.16	C <sub>51</sub> H <sub>84</sub> O <sub>23</sub>	1 109.538 11	1 109.537 4	0.63	[M+COOH] <sup>-</sup>	1 109.538 1, 1 063.532 5, 917.475 3, 901.480 1, 755.421 8	粉草蓣
王不留行环肽 B <sup>#</sup>	9.21	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub>	485.249 9	485.250 7	-1.65	[M+H] <sup>+</sup>	485.249 9, 457.255 2, 386.171 5, 369.192 1	王不留行
王不留行环肽 C	9.21	C <sub>43</sub> H <sub>56</sub> N <sub>8</sub> O <sub>8</sub>	813.428 2	813.429 4	-1.48	[M+H] <sup>+</sup>	813.428 2, 785.432 3, 318.144 8, 155.081 5	王不留行
黄芪紫檀烷苷 <sup>#</sup>	9.28	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> O <sub>10</sub>	463.160 8	463.161 0	-0.43	[M-H] <sup>-</sup>	463.160 8, 301.108 2, 121.029 6	黄芪
黄芪异黄烷苷	9.41	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> O <sub>10</sub>	463.161 0	463.161 0	0.00	[M-H] <sup>-</sup>	463.161 0, 301.108 2, 121.029 6	黄芪
汉黄芩素 <sup>#</sup>	9.64	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	283.061 2	283.061 2	0.00	[M-H] <sup>-</sup>	283.061 2, 268.037 8, 184.035 1	/
熊竹素	9.87	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub>	315.086 1	315.086 3	-0.63	[M+H] <sup>+</sup>	315.086 1, 300.062 7, 255.065 2	黄芪
千层纸素 <sup>#</sup>	10.06	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	283.061 2	283.061 2	0.00	[M-H] <sup>-</sup>	283.061 2, 268.037 8, 184.035 1	/
手参苷 V	10.33	C <sub>49</sub> H <sub>62</sub> O <sub>24</sub>	1 017.360 71	1 017.360 9	-0.20	[M-H] <sup>-</sup>	1 017.360 7, 619.224 7, 439.160 9, 153.055 8	山慈菇
王不留行环肽 A <sup>#</sup>	10.44	C <sub>31</sub> H <sub>43</sub> N <sub>7</sub> O <sub>6</sub>	610.334 1	610.334 8	-1.15	[M+H] <sup>+</sup>	610.334 1, 511.265 6, 258.124 5, 169.133 6	王不留行

表 1 (续)

中文名称	$t_R$ /min	分子式	实测值	理论值	误差 ( $\times 10^{-6}$ )	离子模式	碎片离子	归属
莪术呋喃二烯酮	10.47	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>	231.137 9	231.138 0	-0.43	[M+H] <sup>+</sup>	231.137 9, 213.127 2, 173.096 1, 姜黄 145.101 1, 55.054 5	
伪原薯蓣皂苷 <sup>#</sup>	10.59	C <sub>51</sub> H <sub>82</sub> O <sub>21</sub>	1 075.533 11	1 075.532 0	1.02	[M+COOH] <sup>-</sup>	1 075.533 1, 1 029.527 0, 883.469 2, 163.061 3, 131.034 5	粉草薺
芹菜素 <sup>*#</sup>	10.76	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	269.045 6	269.045 5	0.37	[M-H] <sup>-</sup>	269.045 6, 225.055 8, 107.013 9/ 65.003 7	
伪原纤细薯蓣皂苷 <sup>#</sup>	10.78	C <sub>51</sub> H <sub>82</sub> O <sub>22</sub>	1 091.527 31	1 091.526 9	0.37	[M+COOH] <sup>-</sup>	1 091.527 3, 1 045.522 1, 883.469 3, 163.061 4, 131.035 0	粉草薺
盾叶薯蓣皂苷 I <sup>#</sup>	10.87	C <sub>51</sub> H <sub>82</sub> O <sub>22</sub>	1 091.531 31	1 091.526 9	4.03	[M+COOH] <sup>-</sup>	1 091.531 3, 1 045.522 0, 883.469 1, 163.061 4, 131.035 0	粉草薺
高车前素	11.23	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	299.056 1	299.056 1	0.00	[M-H] <sup>-</sup>	299.056 1, 284.032 7, 256.037 2, 黄芪 227.036 0	
黄芪甲苷 <sup>#</sup>	11.47	C <sub>41</sub> H <sub>68</sub> O <sub>14</sub>	829.458 6	829.459 9	-1.57	[M+COOH] <sup>-</sup>	829.458 6, 791.498 2, 161.045 8, 黄芪 119.034 8, 101.024 2	
二氢姜黄素	11.51	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>6</sub>	369.134 2	369.1344	-0.54	[M-H] <sup>-</sup>	369.134 2, 341.139 5, 247.061 4, 姜黄 219.066 2	
黄芪甲苷 III <sup>#</sup>	11.59	C <sub>41</sub> H <sub>68</sub> O <sub>14</sub>	829.459 0	829.459 9	-1.09	[M+COOH] <sup>-</sup>	829.459 0, 783.453 5, 161.045 6, 黄芪 119.035 1, 101.024 8	
异莪术烯醇 <sup>#</sup>	11.61	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub>	235.169 6	235.169 3	1.28	[M+H] <sup>+</sup>	235.169 2, 217.158 6, 175.111 9, 姜黄 161.096 3	
山药素 III	11.92	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub>	243.102 7	243.102 7	0.00	[M-H] <sup>-</sup>	243.102 7, 227.071 5, 136.053 0, 山慈菇 122.037 5	
原莪术醇 <sup>#</sup>	12.30	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub>	235.169 2	235.169 3	-0.43	[M+H] <sup>+</sup>	235.169 2, 217.158 7, 175.111 8, 姜黄 161.096 1	
黄芪皂苷 II <sup>#</sup>	12.40	C <sub>43</sub> H <sub>70</sub> O <sub>15</sub>	871.469 6	871.468 6	1.15	[M+COOH] <sup>-</sup>	871.469 6, 161.045 8, 119.034 7, 黄芪 101.024 2	
异黄芪皂苷 II <sup>#</sup>	12.99	C <sub>43</sub> H <sub>70</sub> O <sub>15</sub>	871.469 6	871.468 6	1.15	[M+COOH] <sup>-</sup>	871.469 6, 161.045 0, 119.035 5, 黄芪 101.024 2	
苦参醇 N	13.13	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> O <sub>7</sub>	453.191 6	453.191 9	-0.66	[M-H] <sup>-</sup>	453.191 6, 275.165 3, 177.019 4, 苦参 149.024 4, 139.040 0, 123.045 3	
郁金二酮 <sup>#</sup>	13.40	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub>	235.169 3	235.169 3	0.00	[M+H] <sup>+</sup>	235.169 3, 217.158 7, 175.111 7, 姜黄 161.096 1	
苦参醇 I	13.45	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> O <sub>7</sub>	453.191 7	453.191 9	-0.44	[M-H] <sup>-</sup>	453.191 7, 275.165 3, 177.019 4, 苦参 149.024 4, 139.040 1, 123.045 3	
莪术醇 <sup>#</sup>	14.18	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub>	235.169 2	235.169 3	-0.43	[M+H] <sup>+</sup>	235.169 2, 217.158 7, 175.111 8, 姜黄 161.096 1	
黄芪皂苷 I	14.19	C <sub>45</sub> H <sub>72</sub> O <sub>16</sub>	913.480 2	913.479 1	1.20	[M+COOH] <sup>-</sup>	913.480 2, 119.035 1, 101.024 6, 黄芪 59.013 9	
白术内酯 I	14.51	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>	231.137 9	231.138 0	-0.43	[M+H] <sup>+</sup>	231.137 9, 213.127 5, 185.132 5/ 161.059 6, 157.101 2, 143.085 5, 131.085 5	
薯蓣皂苷	14.71	C <sub>45</sub> H <sub>72</sub> O <sub>16</sub>	913.480 4	913.479 1	1.42	[M+COOH] <sup>-</sup>	913.480 4, 721.417 1, 119.035 1, 粉草薺 113.024 3, 101.024 3	
蓬莪术环氧酮	14.83	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub>	247.133 2	247.132 9	1.21	[M+H] <sup>+</sup>	247.133 2, 229.122 4, 201.127 6, 姜黄 139.039 0, 123.044 1	
青蒿酸 <sup>#</sup>	14.92	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub>	235.169 2	235.169 3	-0.43	[M+H] <sup>+</sup>	235.169 2, 217.158 7, 175.111 9/ 161.096 1	
异黄芪皂苷 I	15.28	C <sub>45</sub> H <sub>72</sub> O <sub>16</sub>	913.480 4	913.479 1	1.42	[M+COOH] <sup>-</sup>	913.480 4, 119.035 1, 101.024 6, 黄芪 59.013 9	
薯蓣皂苷元	15.41	C <sub>27</sub> H <sub>42</sub> O <sub>3</sub>	415.320 2	415.320 7	-1.20	[M+H] <sup>+</sup>	415.320 2, 271.202 5, 253.194 8, 粉草薺 119.085 5	
纤细薯蓣皂苷	15.46	C <sub>45</sub> H <sub>72</sub> O <sub>17</sub>	929.474 9	929.474 1	0.86	[M+COOH] <sup>-</sup>	929.474 9, 883.469 2, 721.416 9, 粉草薺 163.061 4, 131.035 0	
原纤细薯蓣次皂苷	15.55	C <sub>45</sub> H <sub>72</sub> O <sub>17</sub>	929.474 9	929.474 1	0.86	[M+COOH] <sup>-</sup>	929.474 9, 883.469 2, 721.416 6, 粉草薺 163.061 4, 131.035 0	

\*：经对照品比对；#：入血成分；/：未归属。

\*：compared with the standard sample；#：components entering the bloodstream；/：unassigned.

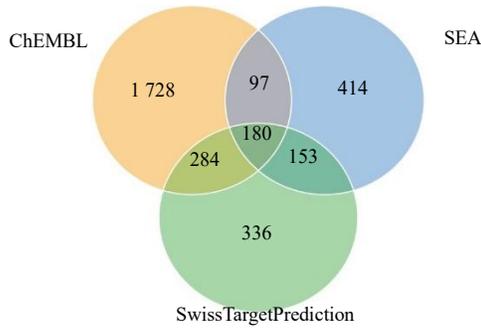


图 2 芪草饮多数据库潜在靶标韦恩图

Fig. 2 Venn graph of potential targets in the Qibi Decoction database

于该参数构建拓扑重叠矩阵 (TOM) 并进行层次聚类分析, 从而识别 14 个共表达基因模块, 并以不同颜色加以标注, 见图 5、6。模块 - 性状相关性分析显示, MEgreenyellow 模块与前列腺癌表型呈显著相关性 ( $r=-0.53, P=2.2 \times 10^{-5}$ ), 提示该模块所包含的基因可能在前列腺癌的发生发展过程中发挥关键调控作用。通过整合差异表达分析获得的基因与 WGCNA 关键模块基因, 最终筛选得到 595 个与前列腺癌密切相关的候选基因, 见图 7。

2.2.3 芪草饮相关前列腺癌疾病靶标分析 将芪草饮预测获得的潜在作用靶标与前述多队列整合分

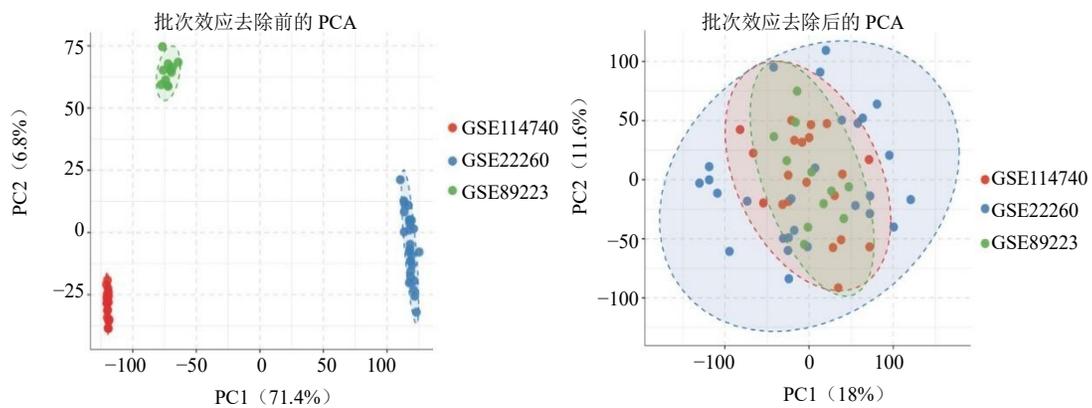


图 3 多数据集整合与标准化后样本分布的主成分分析

Fig. 3 PCA of sample distribution after integration and standardization of multiple datasets

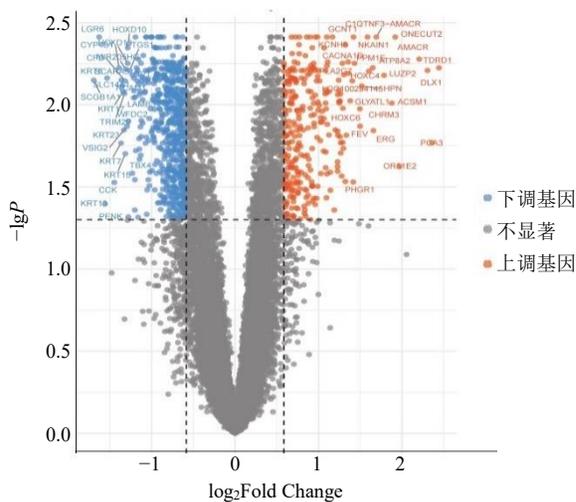


图 4 前列腺癌差异表达基因的火山图

Fig. 4 Volcano plot of differentially expressed genes in prostate cancer

析筛选得到的前列腺癌相关基因进行交集分析, 共获得 89 个共同靶标, 被认为是芪草饮可能介导其

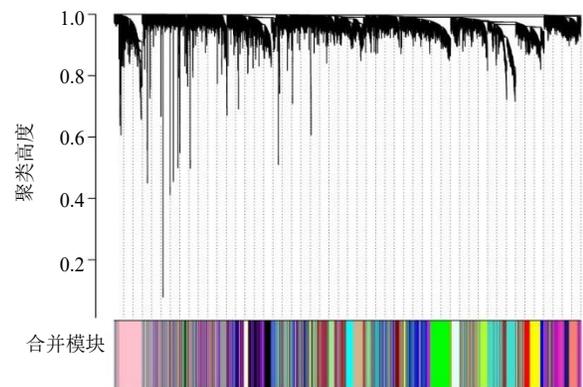


图 5 WGCNA 中基因共表达模块识别与层次聚类树  
Fig. 5 Identification of gene co-expression modules in WGCNA and hierarchical clustering tree

抗前列腺癌作用的关键潜在靶点, 见图 8。为阐明上述关键靶标在分子层面的相互作用关系, 构建 PPI 网络, 见图 9。在 Cytoscape 中完成拓扑评分后显示, ACTB、ERBB3、ITGA5、ITGA3、PRKCB、ADCY5 在多算法排名中稳定靠前, 构成网络核心

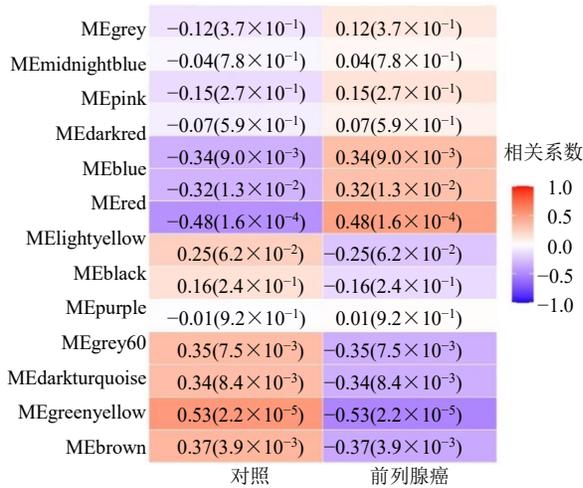


图 6 WGCNA 分析中共表达模块与前列腺癌表型之间的相关性热图

Fig. 6 Heatmap showing the correlation between co-expressed modules in the WGCNA analysis and the phenotypes of prostate cancer

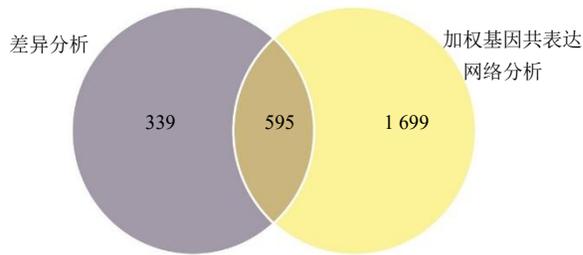


图 7 差异表达基因与 WGCNA 模块基因韦恩图

Fig. 7 Venn diagram of differentially expressed genes and WGCNA module genes

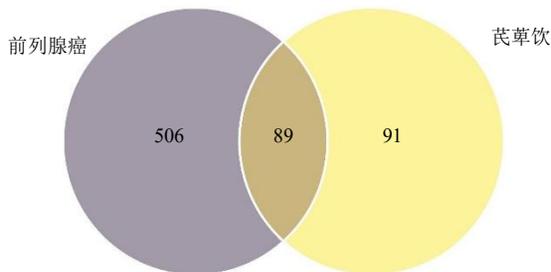


图 8 芪萆饮入血成分靶点与前列腺癌靶点韦恩图

Fig. 8 Venn diagram of the blood components targeted by Qibi Decoction and prostate cancer

枢纽群，见表 2。为进一步系统解析上述关键靶标的生物学功能，对其进行了 GO 功能注释和 KEGG 通路富集分析，见图 10、11。GO-BP 分析显示，这些靶标主要富集于腺苷酸环化酶调控的 G 蛋白偶联受体信号通路、创伤修复、体液水平调节、肌肉

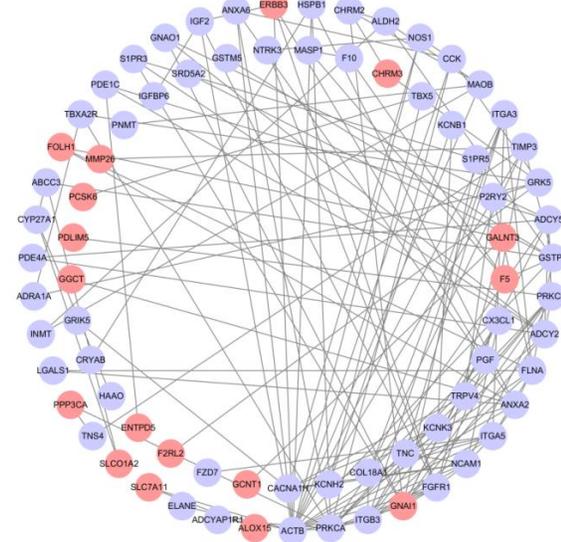


图 9 芪萆饮治疗前列腺癌的 PPI 网络

Fig. 9 PPI network of Qibi Decoction in treatment of prostate cancer

系统过程、凝血与止血反应以及细胞黏附正向调控等过程。在 CC 层面，上述靶标显著富集于黏着斑、细胞-基质连接位点、突触膜、分泌颗粒腔、囊泡腔及质膜外周结构。MF 分析结果显示，这些关键靶标主要涉及整合素结合、纤连蛋白结合、细胞外基质结合、蛋白激酶 C 结合、血管内皮生长因子受体结合以及脂肪酸结合等功能。KEGG 通路富集分析共获得多条显著富集通路，其中排名靠前的包括 PI3K/Akt 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路、Rap1 信号通路、VEGF 信号通路、钙信号通路以及黏着斑和癌症相关蛋白聚糖通路。此外，还显著富集于神经递质突触传导及神经调控相关通路，如胆碱能、谷氨酸能、多巴胺能和 GABA 能突触通路，提示芪萆饮可能通过调控神经-肿瘤-微环境相关信号网络，参与前列腺癌的发生发展过程。上述结果表明，芪萆饮的潜在作用靶标构成高度互联的 PPI 网络，主要协同参与细胞外基质-整合素介导的黏附信号传导、经典肿瘤相关信号通路激活以及肿瘤微环境与神经调控相关过程。

2.2.4 分子对接 对接结果显示，ITGA5 与多个配体具有较强结合能力，其中黄芪皂苷 IV 结合能最低 (-12.0 kcal/mol)，其次为王不留行环肽 A (-10.4 kcal/mol)，5-阿魏酰奎宁酸 (-8.8 kcal/mol)，提示该靶点在 ECM-整合素黏着斑轴中可能是中药作用的优势结合对象。ITGA3 方面，白及苷 C 表现出

表 2 芪萆饮治疗前列腺癌的的关键靶点

Table 2 Key targets of Qibi Decoction in treatment of prostate cancer

靶点	MCC	DMNC	MNC	degree	betweenness	EPC	BottleNeck	Ec Centricity
ACTB	75	0.233 33	16	19	2 285.610 62	17.969	74	0.25
ITGB3	66	0.339 36	11	11	334.345 00	16.449	2	0.20
PRKCA	47	0.271 49	11	14	1 242.686 58	16.273	15	0.20
NCAM1	24	0.329 29	7	9	643.630 55	15.407	8	0.20
FGFR1	24	0.291 57	8	10	610.118 01	15.126	7	0.20

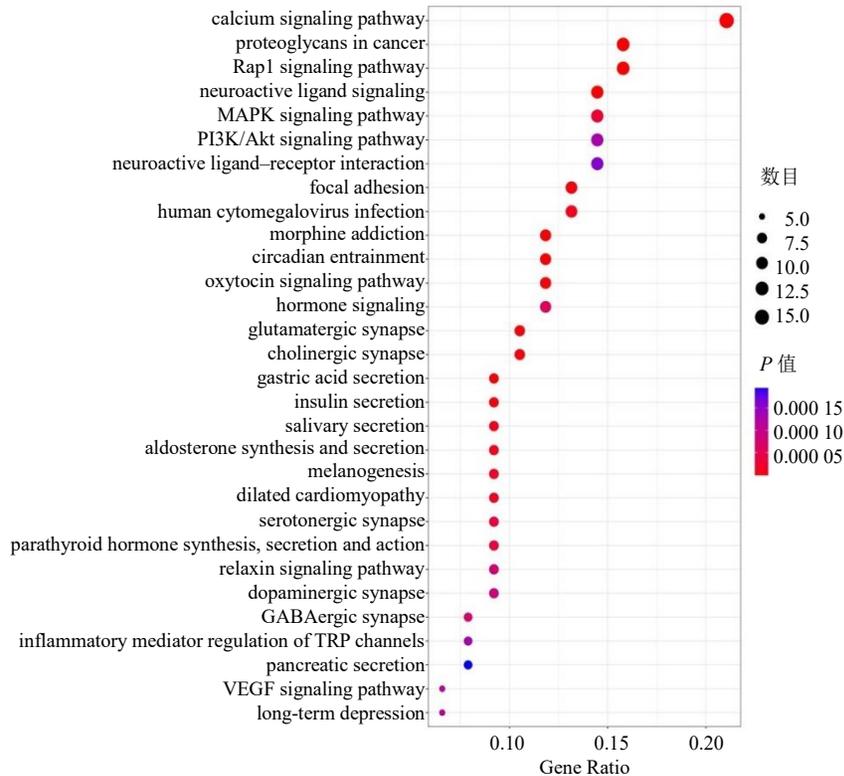


图 10 芪萆饮治疗前列腺癌核心靶点 KEGG 富集分析

Fig. 10 KEGG enrichment analysis of the core therapeutic targets of Qibi Decoction in treatment of prostate cancer

中等强度结合 (-7.2 kcal/mol), 符合细胞 - 基质连接位点富集的生物学背景。ERBB3 对接白及苷 C 的结合能为 -6.5 kcal/mol, 显示出不利结合趋势, 提示该分子可能并非 ERBB3 的理想配体, 或其作用依赖间接调控而非直接结合。PRKCB 对接结果整体较优, 王不留行环肽 B (-10.3 kcal/mol) 和白及苷 E (-10.0 kcal/mol) 呈现较强结合能力, 而异黄芪皂苷 II 结合较弱 (-8.4 kcal/mol), 提示 PRKCB 作为关键信号激酶节点, 可被不同化学类别的分子选择性结合。各活性成分对接结合能及可视化见表 3、图 12。

### 3 讨论

贾英杰教授指出, 前列腺癌的中医病因病机为本元亏虚、癌浊丛生; 癌浊以虚为本, 毒瘀为标, 戕伐人体, 应采取“黜浊培本”的治疗大法, 培植

中焦脾胃化生优质气血、罢黜周身癌浊<sup>[26]</sup>。芪萆饮方中黄芪补气健脾, 粉萆薢利湿去浊, 苦参、山慈菇清热解毒燥湿, 姜黄、王不留行行气活血、化痰散结。全方健脾培本、黜浊化痰, 体现攻补兼施, 治取中州的理念, 是治疗前列腺癌的有效方剂, 然而其药效物质基础及作用机制尚不明确。

本研究基于 UHPLC-Q-Orbitrap HRMS 技术, 对芪萆饮的化学成分进行了系统解析, 共鉴定出生物碱类、酚酸类、黄酮及异黄酮类、皂苷类等 81 种化合物, 其中 49 种以原型形式入血, 为芪萆饮关键成分的体内吸收与系统暴露提供了直接的定性证据。从化学成分类型来看, 芪萆饮中检出的生物碱、酚酸类及黄酮类化合物在既往研究中被证实具有抗肿瘤、抗炎、调控细胞黏附及信号转导等多重生物活性。如苦参来源的生物碱类成分已被报道可通

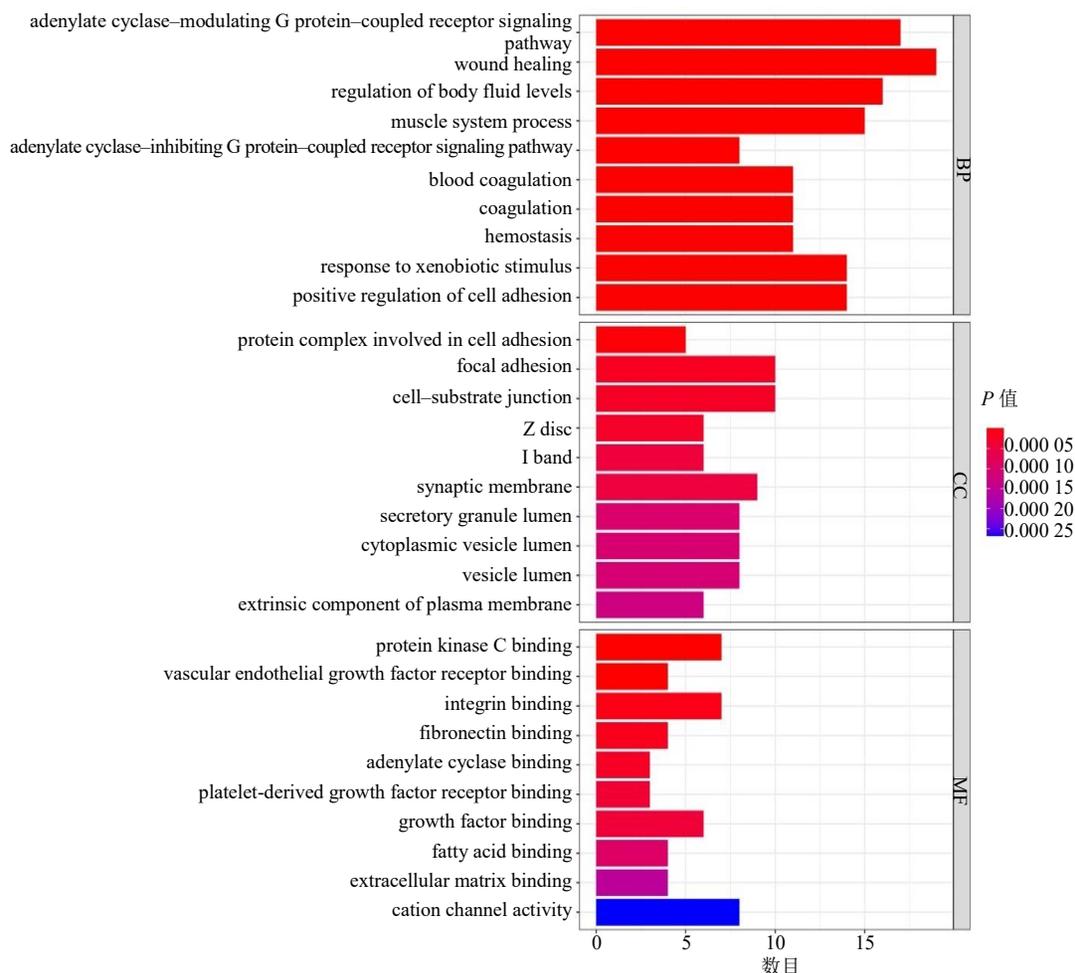


图 11 芪萆饮治疗前列腺癌核心靶点的 GO 富集分析

Fig. 11 GO enrichment analysis of the core therapeutic targets of Qibi Decoction in treatment of prostate cancer

表 3 芪萆饮活性成分与关键靶点的对接结合能

Table 3 Binding affinity of active components in Qibi Decoction to key targets

靶点蛋白	活性成分	结合能/(kcal·mol <sup>-1</sup> )
ITGA5	5-阿魏酰奎宁酸	-8.8
ITGA5	王不留行环肽 A	-10.4
ITGA5	黄芪皂苷 IV	-12.0
ITGA3	白及苷 C	-7.2
ERBB3	白及苷 C	-6.5
PRKCB	王不留行环肽 B	-10.3
PRKCB	白及苷 E	-10.0
PRKCB	异黄芪皂苷 II	-8.4

过抑制 PI3K/Akt 和 MAPK 信号通路<sup>[27-28]</sup>, 干预肿瘤细胞增殖与凋亡; 黄芪异黄酮及皂苷类成分则在调节肿瘤免疫微环境、抑制肿瘤血管生成及改善耐药方面显示出潜在优势<sup>[29-30]</sup>; 姜黄相关倍半萜和酮类成分可有效抑制肿瘤侵袭、影响血管新生<sup>[31-32]</sup>。多种有效成分共同作用于肿瘤细胞增殖、迁移、血

管生成及微环境调控, 发挥复合抗肿瘤效应。

本研究进一步整合多数据库靶点预测结果, 进行靶点筛选、PPI 网络构建、网络拓扑分析、KEGG 及 GO 富集分析。揭示了芪萆饮主要通过“基质信号识别-黏着斑信号传递-肿瘤细胞增殖与存活能力改变”生物过程发挥抗前列腺效果, 涉及细胞-基质连接、整合素、黏着斑、PI3K/Akt、MAPK、Rap1、VEGF 与钙信号通路等前列腺癌相关通路<sup>[33-34]</sup>。整合素相关蛋白 (ITGA5/ITGA3/ITGB3) 与“黏着斑”通路均发现明显富集, 已有研究表明整合素与纤连蛋白特定序列的相互作用可驱动前列腺癌细胞侵袭, 并与 FAK/PI3K 等黏附相关致癌信号共同塑造转移与复发风险; 同时, FAK 被认为能促进前列腺肿瘤的生长、生存、迁移、转移以及向去势非依赖表型演进<sup>[35-36]</sup>。其中, PI3K/Akt 通路作为前列腺癌中高度活跃的经典致癌信号轴, 其持续激活与肿瘤细胞增殖增强、凋亡逃逸、代谢重编程及治疗耐药

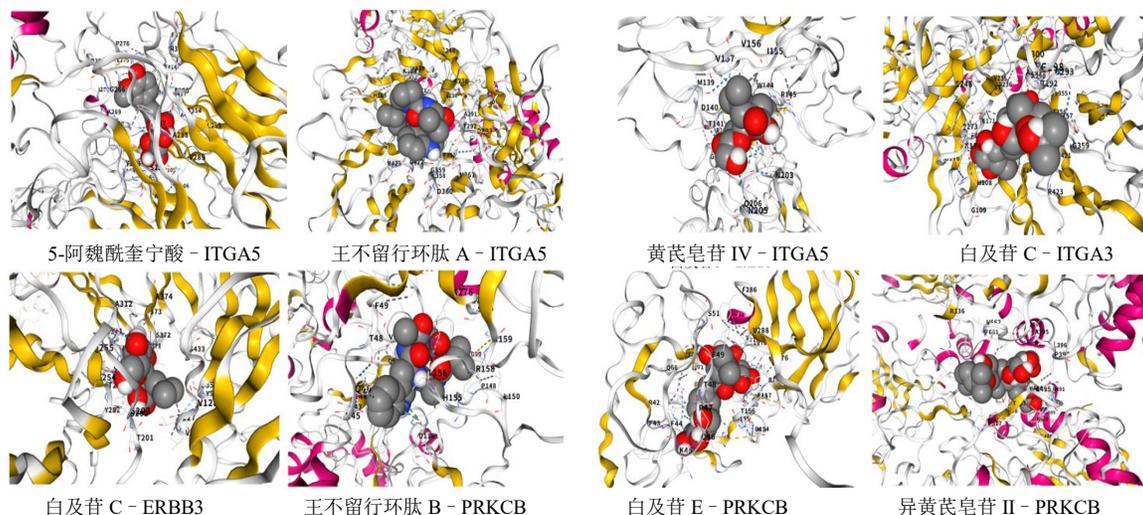


图 12 芪萆饮活性成分与关键靶点的分子对接

Fig. 12 Molecular docking of active components of Qibibe Decoction and key targets

密切相关<sup>[37-39]</sup>；MAPK 与 Rap1 信号在调控细胞黏附动力学、迁移及微环境适应性中发挥关键枢纽作用；而 VEGF 与钙信号通路的富集则提示芪萆饮可能同时参与肿瘤血管生成调控及细胞内信号稳态维持<sup>[40-41]</sup>。上述多通路协同富集的结果，从系统层面支持芪萆饮通过“细胞外基质 - 整合素 - 黏着斑”信号轴，联动多条经典致癌及微环境相关通路，对前列腺癌发生发展实施多靶点、多层次的整体干预。本研究中分子对接结果显示王不留行环肽 A 与 ITGA5 的对接结合能达到 $-10.4 \text{ kcal/mol}$ ，王不留行环肽 B 与 PRKCB 的对接结合能为 $-10.3 \text{ kcal/mol}$ ，显示出跨化学类别的较强结合潜力；ITGA5 和 PRKCB 的对接结合能更强，靶点指向性更明确，这一结果与之前筛出的核心靶点高度一致。进一步支持芪萆饮的优势作用分子可能通过整合素介导的基质信号识别与蛋白激酶黏着斑信号传递发挥功能，为后续开展迁移侵袭、黏附实验及激酶磷酸化验证提供了明确的优先依据。

综合 UHPLC-Q-Orbitrap HRMS 的化学成分鉴定结果与网络药理学分析，本研究从“入血成分 - 关键靶标 - 信号通路”3 个层面，系统揭示了芪萆饮可能通过调控细胞外基质 - 整合素介导的黏着斑信号，联动 PI3K/Akt、MAPK、VEGF 等经典致癌及微环境相关通路，在前列腺癌的发生发展及肿瘤微环境重塑过程中发挥多层次干预作用。该研究从分子网络层面对“黜浊培本”治疗思想进行了现代生物学诠释，为芪萆饮抗前列腺癌作用的物质基础与潜在机制提供了系统性证据，同时也为其后续

机制验证实验设计、质量标志物筛选及临床精准用药研究奠定了理论基础。本研究以计算预测与关联分析为主，关键靶标及信号通路的具体调控模式尚需通过细胞与动物实验进一步验证，深入阐明其抗癌作用机制，推动其由经验方剂向机制明确、质量可控的现代中药制剂转化。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] Wang Z Y, Xu W H, Wan F N, *et al.* Prostate cancer in China: Epidemiological trends, genomic insights, and future directions for optimized management [J]. *J Natl Cancer Cent*, 2025, 5(5): 474-485.
- [3] 陈志强, 王树声, 白遵光, 等. 前列腺癌分期论治策略与实践 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2016, 36(6): 749-752.
- [4] 陆莹, 牟睿宇, 宋博, 等. 贾英杰活用“黜浊培本”理论分期治疗前列腺癌经验 [J]. *山东中医杂志*, 2023, 42(7): 747-750.
- [5] 天津中医药大学第一附属医院. 一种治疗前列腺癌的中草药组合物及其制备方法和应用: 中国, CN202411489205.0 [P]. 2025-02-18.
- [6] 牟睿宇, 李小江, 郭姍琦, 等. “健脾利湿化痰方”联合治疗激素敏感性前列腺癌的真实世界研究 [J]. *中国肿瘤临床*, 2023, 50(11): 561-566.

- [7] 孙彬栩, 李小江, 蔡启亮, 等. “健脾利湿化痰方”联合治疗去势抵抗性前列腺癌的临床研究 [J]. 天津中医药, 2020, 37(8): 885-891.
- [8] 张瑶, 李小江, 贾英杰. 中医“健脾利湿化痰法”在前列腺癌治疗中的运用 [J]. 天津中医药, 2021, 38(3): 317-321.
- [9] 张小青, 贾英杰, 王林欢, 等. 基于“黜浊培本”理论探讨健脾利湿化痰法联合醋酸阿比特龙治疗转移性去势抵抗性前列腺癌的临床疗效和安全性 [J]. 中草药, 2022, 53(20): 6536-6543.
- [10] 陈海彬, 周红光, 李文婷, 等. 网络药理学—中药复方作用机制研究新视角 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(7): 2873-2876.
- [11] Zhao W B, Wang B Y, Li S. Network pharmacology for traditional Chinese medicine in era of artificial intelligence artificial intelligence [J]. *Chin Herb Med*, 2024, 16(4): 558-560.
- [12] 吴圆圆, 郑琳, 陈秋谷, 等. 基于 HPLC 指纹图谱结合网络药理学与化学计量学研究黄芪-大黄不同配比的内在关系变化 [J]. 中草药, 2025, 56(14): 4979-4990.
- [13] 中国药典 [S]. 一部. 2020
- [14] 李仪奎. 中药药理实验方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 45-47.
- [15] 杨彦芳, 王玉芹. 中药复方血清药理学方法规范化探讨 [J]. 中国中西医结合杂志, 2000(5): 380-382.
- [16] Edgar R, Domrachev M, Lash A E. Gene expression omnibus: NCBI gene expression and hybridization array data repository [J]. *Nucleic Acids Res*, 2002, 30(1): 207-210.
- [17] Leek J T, Johnson W E, Parker H S, *et al.* The sva package for removing batch effects and other unwanted variation in high-throughput experiments [J]. *Bioinformatics*, 2012, 28(6): 882-883.
- [18] Johnson W E, Li C, Rabinovic A. Adjusting batch effects in microarray expression data using empirical bayes methods [J]. *Biostatistics*, 2007, 8(1): 118-127.
- [19] Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissTargetPrediction: Updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(W1): W357-W364.
- [20] Keiser M J, Roth B L, Armbruster B N, *et al.* Relating protein pharmacology by ligand chemistry [J]. *Nature Biotechnol*, 2007, 25(2): 197-206.
- [21] Gaulton A, Hersey A, Nowotka M, *et al.* The ChEMBL database in 2017 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(D1): D945.
- [22] Ritchie M E, Phipson B, Wu D, *et al.* Limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies [J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(7): e47.
- [23] Langfelder P, Horvath S. WGCNA: An R package for weighted correlation network analysis [J]. *BMC Bioinformatics*, 2008, 9: 559.
- [24] Yu G C, Wang L G, Han Y Y, *et al.* clusterProfiler: An R package for comparing biological themes among gene clusters [J]. *OMICS*, 2012, 16(5): 284-287.
- [25] Liu Y, Yang X C, Gan J H, *et al.* CB-Dock2: Improved protein-ligand blind docking by integrating cavity detection, docking and homologous template fitting [J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(W1): W159-W164.
- [26] 苏剑飞, 牟睿宇, 刘筱迪, 等. 贾英杰教授从“脾”论治前列腺癌 [J]. 陕西中医, 2023, 44(5): 636-639.
- [27] 卢进昌, 罗强, 程萍, 等. 苦参碱和 MAPK/ERK 信号通路在抑制肺癌细胞诱导人脐静脉内皮细胞增殖和迁移中的作用 [J]. 中国肺癌杂志, 2009, 12(7): 747-752.
- [28] 郝艳梅, 殷红梅, 朱超莽, 等. 苦参碱通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路促进非小细胞肺癌 A549 细胞的自噬和凋亡 [J]. 南方医科大学学报, 2019, 39(7): 760-765.
- [29] 夏文婷, 樊志敏, 王璐. 四君子汤及其活性成分调节肿瘤免疫微环境的研究进展 [J]. 天津中医药, 2025, 42(5): 669-674.
- [30] 鲍宁, 陈子超, 赵春芹, 等. 黄芪-莪术药对及其活性成分抗肝癌作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(15): 5101-5111.
- [31] Zhang S, Tang D C, Zang W H, *et al.* Synergistic inhibitory effect of traditional Chinese medicine astragaloside IV and curcumin on tumor growth and angiogenesis in an orthotopic nude-mouse model of human hepatocellular carcinoma [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(2): 465-473.
- [32] 蒋建兰, 丁洪涛, 苏鑫, 等. 基于组效关系的姜黄挥发油抗肿瘤活性成分辨识研究 [J]. 分析化学, 2012, 40(10): 1488-1493.
- [33] Hamidi H, Ivaska J. Every step of the way: Integrins in cancer progression and metastasis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(9): 533-548.
- [34] 李睿智, 牟洁, 祝海, 等. 细胞外基质硬度对原代人前列腺癌细胞炎症因子表达的影响 [J]. 精准医学杂志, 2025, 40(5): 398-402.
- [35] Figel S, Gelman I H. Focal adhesion kinase controls prostate cancer progression via intrinsic kinase and scaffolding functions [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2011, 11(7): 607-616.
- [36] Zeng Z Z, Jia Y F, Hahn N J, *et al.* Role of focal adhesion

- kinase and phosphatidylinositol 3'-kinase in integrin fibronectin receptor-mediated, matrix metalloproteinase-1-dependent invasion by metastatic prostate cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(16): 8091-8099.
- [37] Manning B D, Toker A. AKT/PKB signaling: Navigating the network [J]. *Cell*, 2017, 169(3): 381-405.
- [38] Park S, Kim Y S, Kim D Y, *et al*. PI3K pathway in prostate cancer: All resistant roads lead to PI3K [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2018, 1870(2): 198-206.
- [39] 杨佳树, 刘黎明, 冀小卫, 等. 基于 PI3K/AKT 信号通路探讨中西医治疗前列腺癌的研究进展 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2024, 33(12): 1746-1752.
- [40] 李明凤, 方林娜, 计翼, 等. 前列腺癌组织中 TEM8 与 VEGF 的表达及临床意义 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2020, 36(10): 1144-1148.
- [41] Carmeliet P, Jain R K. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis [J]. *Nature*, 2011, 473(7347): 298-307.

[责任编辑 高源]