

# 整合网络药理学和分子对接探究地奥司明治疗前列腺增生伴慢性前列腺炎的分子机制



汤 柳<sup>1</sup>, 蒋 啸<sup>1</sup>, 罗广文<sup>2</sup>, 王 雷<sup>3</sup>

1. 武汉大学人民医院药学部 (武汉 430060)
2. 浙江大学医学院附属金华医院药学部 (浙江金华 321000)
3. 浙江大学医学院附属金华医院泌尿外科 (浙江金华 321000)

**【摘要】目的** 运用网络药理学与分子对接技术探讨地奥司明治疗良性前列腺增生 (BPH) 伴慢性前列腺炎 (CP) 的分子机制。**方法** 利用 PharmMapper、SEA、SuperPred 及 TargetNet 数据库预测地奥司明的活性靶点, 通过 GeneCards、GenCLiP 3 数据库获取 BPH 和 CP 相关的疾病靶点, 将这两类靶点相互映射获得共同靶点。借助 STRING 数据库和 Cytoscape 软件构建蛋白质-蛋白质互作 (PPI) 网络, 并通过 MCODE 和 CytoHubba 插件筛选出关键靶点。利用 DAVID 数据库进行 GO 功能及 KEGG 通路富集分析。运用 Autodock Vina 软件进行地奥司明与关键靶点的分子对接验证。**结果** 共获得 69 个地奥司明治疗 BPH 伴 CP 的靶点, 其中缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (HIF1A)、白细胞介素-2 (IL-2)、激酶插入域受体 (KDR)、核因子  $\kappa$ B 亚基 1 (NFKB1)、蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型 11 (PTPN11)、丝氨酸蛋白酶抑制剂 E1 (SERPINE1)、溶质载体家族 2 成员 1 (SLC2A1)、Toll 样受体 4 (TLR4) 为关键靶点。KEGG 通路富集分析结果显示, 地奥司明治疗前列腺增生伴慢性前列腺炎的关键机制主要涉及磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B (PI3K-Akt)、缺氧诱导因子-1 (HIF-1)、大鼠肉瘤蛋白 (Ras)、白细胞介素-17 (IL-17)、雌激素 (estrogen)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 等信号通路。分子对接结果表明, 地奥司明与关键靶点具有强烈的结合活性。**结论** 地奥司明通过多靶点、多通路的协同作用治疗 BPH 伴 CP。

**【关键词】**地奥司明; 前列腺增生; 慢性前列腺炎; 网络药理学; 分子对接; 信号通路; GO 功能分析; KEGG 通路富集分析

**【中图分类号】** R983

**【文献标识码】** A

Integrated network pharmacology and molecular docking to explore the potential molecular mechanisms of diosmin against prostatic hyperplasia complicated with chronic prostatitis

TANG Liu<sup>1</sup>, JIANG Xiao<sup>1</sup>, LUO Guangwen<sup>2</sup>, WANG Lei<sup>3</sup>

1. Department of Pharmacy, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China
2. Department of Pharmacy, Affiliated Jinhua Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China
3. Department of Urology, Affiliated Jinhua Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Jinhua

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202507074

基金项目: 湖北省自然科学基金项目 (2023AFB239); 中药资源与中药化学湖北省重点实验室开放基金 (KLRCM2511); 浙江大学医学院附属金华医院中青年启动基金项目 (JY2019-1-05)

通信作者: 汤柳, 博士, 副主任药师, Email: tangliu900402@whu.edu.cn

罗广文, 主管药师, Email: lgw2018@126.com

321000, Zhejiang Province, China

Corresponding authors: TANG Liu, Email: tangliu900402@whu.edu.cn; LUO Guangwen, Email: lgw2018@126.com

**【Abstract】Objective** To explore the molecular mechanisms of diosmin in the treatment of prostatic hyperplasia complicated with chronic prostatitis by using network pharmacology and molecular docking technology. **Methods** The active targets of diosmin were predicted by PharmMapper, SEA, SuperPred, and TargetNet databases. Disease targets related to prostatic hyperplasia and chronic prostatitis were obtained through the GeneCards and GenCLiP 3 databases. These two kinds of targets were mapped to each other to obtain common targets. A protein-protein interaction (PPI) network was built with STRING database and Cytoscape software, and key targets were screened by MCODE and CytoHubba plug-ins. The enrichment analysis of Gene Ontology (GO) function and the Kyoto Gene and Genome Encyclopedia (KEGG) pathway was conducted using the DAVID database. Autodock Vina software was used to carry out the molecular docking verification of diosmin and key targets. **Results** A total of 69 targets of diosmin for the treatment of prostatic hyperplasia complicated with chronic prostatitis were obtained, among which HIF1A, IL-2, KDR, NFKB1, PTPN11, SERPINE1, SLC2A1 and TLR4 were the key targets. KEGG pathway enrichment analysis revealed that the therapeutic effects of diosmin against prostatic hyperplasia complicated with chronic prostatitis mainly involved PI3K-Akt, HIF-1, Ras, IL-17, estrogen, MAPK and other signal pathways. The results of molecular docking showed that diosmin had strong binding activity with core targets. **Conclusions** Diosmin could treat prostatic hyperplasia complicated with chronic prostatitis through multi-target and multi-channel synergy.

**【Keywords】** Diosmin; Benign prostatic hyperplasia; Chronic prostatitis; Network pharmacology; Molecular docking; Signaling pathway; GO function analysis; KEGG pathway analysis

良性前列腺增生 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 是中老年男性常见的泌尿系统疾病, 主要表现为尿频、尿急、排尿困难等下尿路症状<sup>[1]</sup>。流行病学研究表明, 约 5%~20% 的 BPH 患者同时合并慢性前列腺炎 (chronic prostatitis, CP)。两者共存时, 临床症状常呈叠加或协同效应, 表现为症状更重、病程更长, 显著降低患者生活质量<sup>[2]</sup>。

地奥司明 (diosmin) 是一种天然黄酮类化合物, 广泛存在于柑橘类植物 (如甜橙) 和迷迭香中, 具有改善微循环、抗炎及清除氧自由基等多种生物学活性<sup>[3]</sup>。作为一种已上市药物, 地奥司明目前主要用于治疗慢性静脉功能不全和急性痔疮等疾病<sup>[4]</sup>。新近临床研究显示, 地奥司明单药或联合  $\alpha$ -受体阻滞剂 (如坦索罗辛) 治疗 CP 均可取得良好疗效<sup>[5-6]</sup>。研究显示, 该药对合并 CP 的 BPH 患者同样有效, 可明显减轻排尿困难、尿频及尿急等下尿路症状<sup>[7]</sup>。然而, 目前关于地奥司明在 BPH 伴 CP 治疗中的具体作用机制尚不明确。因此, 本研究拟采用网络药理学与分子对接技术, 系统探讨地奥司明治疗 BPH 伴 CP 的潜在分子机制, 为其进一步的临床应用提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 地奥司明活性靶点预测

利用关键词“diosmin”在 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 进行检索, 并获取地奥司明的 SMILE 及 3D 结构的 sdf 格式文件。利用 SMILE 文件, 分别在 SEA (<https://sea.bkslab.org/>) 数据库、SuperPred ([https://prediction.charite.de/subpages/target\\_prediction.php](https://prediction.charite.de/subpages/target_prediction.php)) 数据库及 TargetNet 数据库 (<http://targetnet.scbdd.com/calcnet/index/>) 进行靶点预测, 筛选条件依次为: Max Tc  $\geq 0.3$ 、Probability  $\geq 0.6$ 、Prob  $\geq 0.6$ 。借助 PharmMapper 平台 (<http://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/>), 使用 sdf 文件执行反向分子对接, 种属设定为“Homo sapiens”, 靶点集限定为“Human protein targets only”, 筛选出 Normalized fit  $\geq 0.8$  的活性靶点。

### 1.2 BPH 伴 CP 疾病靶点获取

利用 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>), 以“chronic prostatitis”AND “prostatic hyperplasia”为关键词, 设定 Relevance score  $\geq 20$ ,

筛选出与 BPH 伴 CP 相关的疾病靶点。在 GenCLiP 3 数据库 (<http://cismu.net/genclip3/analysis.php>)，以“chronic prostatitis”AND “prostatic hyperplasia”为关键词，以收集 BPH 伴 CP 相关的疾病靶点。通过 UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 进行标准化处理，去除重复蛋白，最终获得 BPH 伴 CP 的疾病靶点。

1.3 地奥司明治疗靶点获取

利用 Venny 2.1 在线工具 (<https://bioinfo.gp.cnbc.csic.es/tools/venny/>) 将地奥司明的活性靶点和 BPH 伴 CP 的疾病靶点作映射分析，以确定地奥司明干预 BPH 伴 CP 的作用靶点。

1.4 蛋白质-蛋白质互作网络构建及关键靶点筛选

采用 STRING 数据库预测各靶点蛋白之间的相互作用关系，将物种限定为“Homo sapiens”，且置信度得分 (confidence score) 设置为  $\geq 0.4$ ，然后利用这些相互作用关系，使用 Cytoscape 3.4.0 软件构建蛋白质-蛋白质互作 (protein-protein interaction, PPI) 网络。运用 Cytoscape 3.4.0 软件的 MCODE 插件识别 PPI 网络中的关键网络模块。利用 CytoHubba 插件的的最大团中心性 (maximum clique centrality, MCC)、最大邻域分量中心性 (maximum neighborhood component centrality, MNC) 和边渗透组件 (edge percolated component, EPC) 3 种拓扑算法分析关键网络模块，将 3 种算法结果的交集靶点确定为地奥司明治疗 BPH 伴 CP 的关键靶点。

1.5 GO功能和KEGG通路富集分析

利用 DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/>) 数据库对全部治疗靶点进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析，设定物种为“Homo sapiens”，以

$P < 0.01$  作为筛选标准，获取显著富集的 GO 功能和 KEGG 通路，并根据  $P$  值可视化呈现结果。

1.6 分子对接验证

运用 OpenBabel 3.1.1 软件将地奥司明的 SDF 格式文件转为 pdb 格式，随后利用 AutoDockTools 1.5.6 软件进行加氢和电荷计算等处理，并将其导出为 .pdbqt 格式文件。从 RCSB PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 获取关键靶点的 pdb 格式蛋白晶体结构文件，使用 PyMOL 1.8.6 软件去除蛋白结构中水分子和小分子配体，再通过 AutoDock Tools 1.5.6 软件进行加氢、计算电荷等操作，并保存为 pdbqt 格式。运用 Autodock vina 1.1.2 软件执行分子对接，并利用 PyMOL 1.8.6 软件可视化对接结果。

2 结果

2.1 地奥司明治疗BPH伴CP潜在靶点

PharmMapper、SuperPred、TargetNet 及 SEA 数据库预测地奥司明的潜在活性靶点数量分别为 69、70、24、31 个，去重后共获取 182 个活性靶点。于 GeneCards、GenCLiP 3 数据库分别检索到 BPH 伴 CP 的疾病靶点为 1 510、15 个，去重整理后，共获得 1 510 个 BPH 伴 CP 的疾病靶点。利用 Venny 2.1 软件将活性靶点和疾病靶点作映射分析并绘制韦恩图，最终确定 69 个地奥司明治疗 BPH 伴 CP 的潜在靶点 (图 1)。

2.2 PPI网络及关键靶点

将上述 69 个交集靶点导入 STRING 数据库构建 PPI 网络图，并利用 Cytoscape 软件中 MCODE 插件对网络图进行拓扑结构分析 (图 2)。地奥司明治疗靶点的 PPI 网络由 68 个节点和 491 条边构成 (PDE3B 蛋白与其他蛋白无相互作用，故将其剔除)。通过 MCODE 插件分析，从该网络

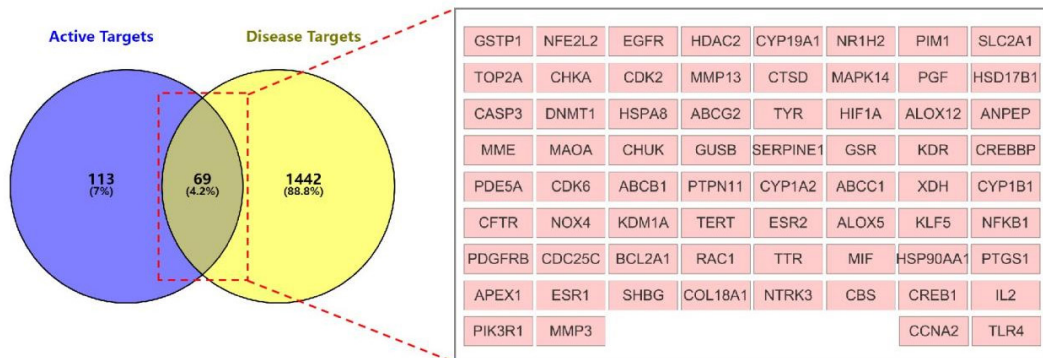


图1 地奥司明抗BPH伴CP的潜在靶点

Figure 1. The potential targets of diosmin against BPH with CP

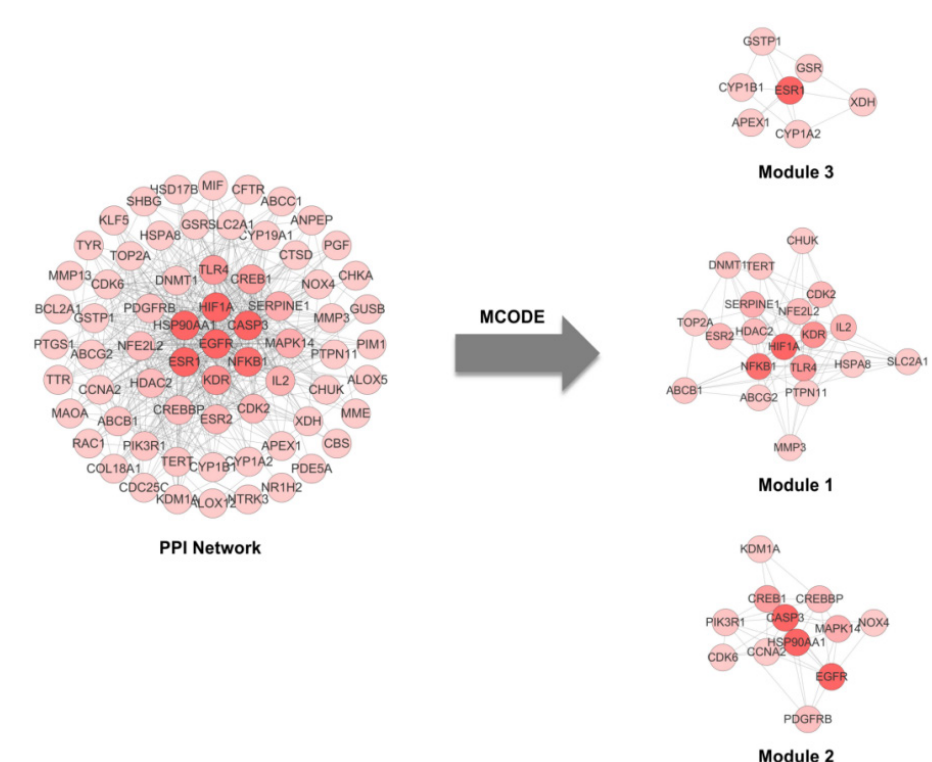


图2 PPI网络及关键网络模块  
Figure 2. PPI network and key network modules

中识别出 3 个功能模块。网络模块 1、网络模块 2、网络模块 3 的得分值分别为 8.316、6.909、4.000。由此可知，网络模块 1 是 PPI 网络中的关键网络模块。网络模块 1 进一步通过 CytoHubba 插件的 MCC、MNC 和 EPC3 种拓扑算法，分别识别出 10 个核心靶点，其中三者共有的靶点为缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor 1 alpha, HIF1A)、白细胞介素 (interleukin, IL)-2、激酶插入域受体 (kinase insert domain receptor, KDR)、核因子  $\kappa$ B 亚基 1 (nuclear factor kappa B subunit 1, NFKB1)、蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型 11 (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 11, PTPN11)、丝氨酸蛋白酶抑制剂 E1 (serpin family E member 1, SERPINE1)、溶质载体家族 2 成员 1 (solute carrier family 2 member 1, SLC2A1)、Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4)，故这 8 种蛋白被视为地奥司明干预 BPH 伴 CP 的关键靶点 (图 3)。

### 2.3 GO和KEGG通路富集分析

GO 富集分析共筛选出 75 个具有显著性的条目，包括 36 个生物过程、21 个细胞成分和 18 个分子功能 (图 4)。生物过程主要涉及血管生成、凋亡过程的负调控、活性氧代谢过程的正向调节

等；细胞成分主要涉及细胞液、细胞质、细胞核质等；分子功能主要涉及酶结合、氧化还原酶活性、转录辅激活子结合等。

KEGG 通路富集分析结果 (图 5) 显示，显著富集的生物学通路共计 69 条，主要包括磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase-protein kinase B, PI3K-Akt)、缺氧诱导因子-1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)、大鼠肉瘤蛋白 (rat sarcoma virus oncogene, Ras)、IL-17、雌激素 (estrogen)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 等信号通路。

### 2.4 分子对接

地奥司明与关键靶点的分子对接结果显示，地奥司明与关键靶点之间的结合能均小于 -7.0 kcal/mol，显示出强烈的结合活性 (图 6)。选取对接分数较小的 4 个对接结果进行可视化分析，结果见图 7。地奥司明与 SLC2A1 (PDB ID: 5EQI)、HIF1A (PDB ID: 1H2K)、KDR (PDB ID: 2RL5)、TLR4 (PDB ID: 2Z65) 蛋白的结合能依次为 -11.3、-9.4、-9.2、-8.9 kcal/mol。地奥司明与 SLC2A1 的 GLN-283、ASN-288、ASN-415、TRP-412、

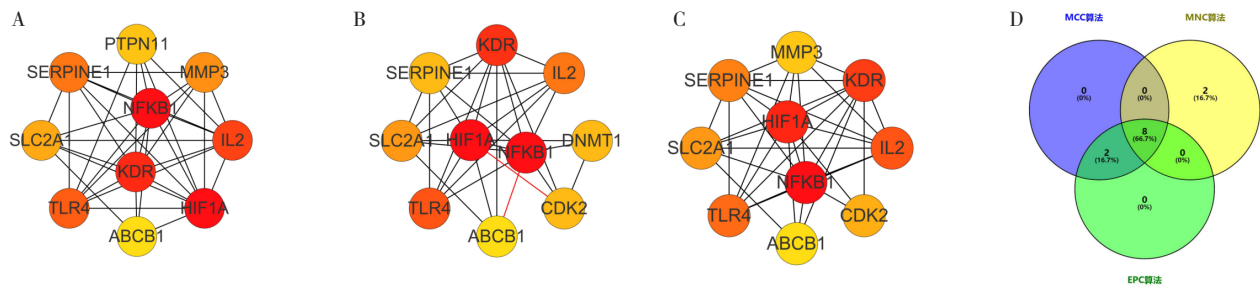


图3 关键靶点的筛选

Figure 3. Screening of key targets

注：A. MCC算法核心靶点；B. MNC算法核心靶点；C. EPC算法核心靶点；D. 关键靶点的韦恩图。

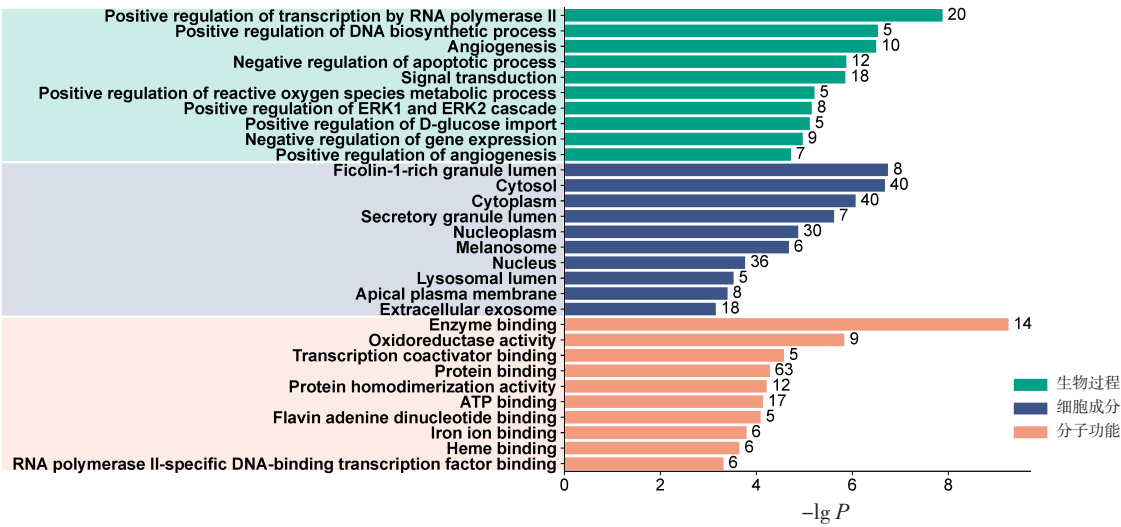


图4 GO富集分析

Figure 4. GO enrichment analysis

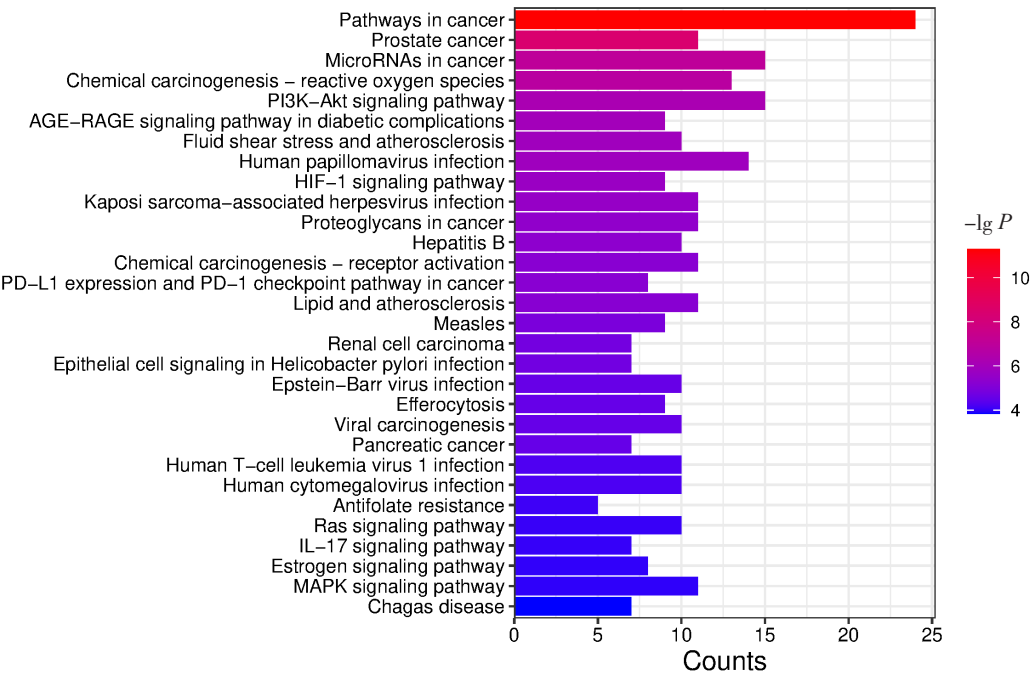


图5 KEEG通路富集分析

Figure 5. KEGG pathway enrichment analysis

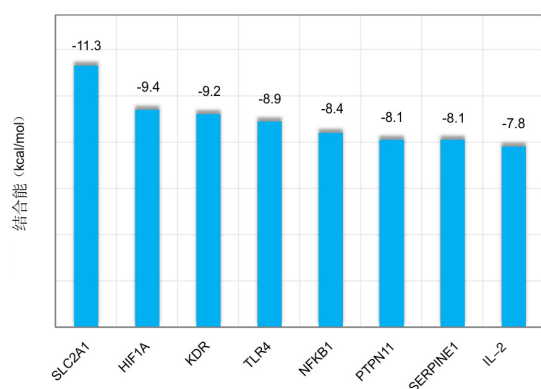


图6 地奥司明与关键靶点的分子对接结果  
Figure 6. Molecular docking results of diosmin with core targets

SER-80、ASN-411、GLN-282 氨基酸残基形成 9 个稳定氢键；与 HIF1A 的 ALA-300、GLU-57、GLU-59、TRP-277、HIS-313、TYR-798 氨基酸残基形成 9 个稳定氢键；与 KDR 的 GLU-885、LYS-868、ALG-1027、ILE-1044 氨基酸残基形成 4 个稳定氢键；与 TLR4 的 TYR-102、ASP-101、ALG-96、VAL-93、GLU-92 氨基酸残基形成 7 个稳定氢键。

### 3 讨论

BPH 与 CP 均为泌尿男科高发疾病，两者临床表现高度重叠，且常合并存在。二者在发病机制上互为因果。BPH 所致的下尿路梗阻可诱发或加重炎症，而 CP 的慢性炎症又促进前列腺间质增生，形成恶性循环，使症状复杂化并显著增加治疗难度<sup>[2]</sup>。地奥司明是一种天然黄酮苷，临床广泛用于慢性静脉功能不全、淋巴水肿、痔疮等疾病的辅助治疗，安全性良好，仅偶见轻度胃肠道反应<sup>[3]</sup>。新近临床研究发现，地奥司明可显著改善 BPH 伴 CP 患者的排尿困难、尿频、尿急等下尿路症状，已成为该合并症辅助治疗的新选择<sup>[7]</sup>。然而，其改善 BPH 伴 CP 患者的分子机制尚未阐明，本研究整合网络药理学与分子对接技术，系统阐释地奥司明干预 BPH 伴 CP 的核心靶点及作用通路。

PPI 网络的拓扑分析发现，HIF1A、IL-2、KDR、NFKB1、PTPN11、SERPINE1、SLC2A1、TLR4 为关键靶点。进一步的分子对接结果显示，地奥司明与这些关键靶点均具有强烈的结合活性，验证了网络药理学筛选结果的可靠性。

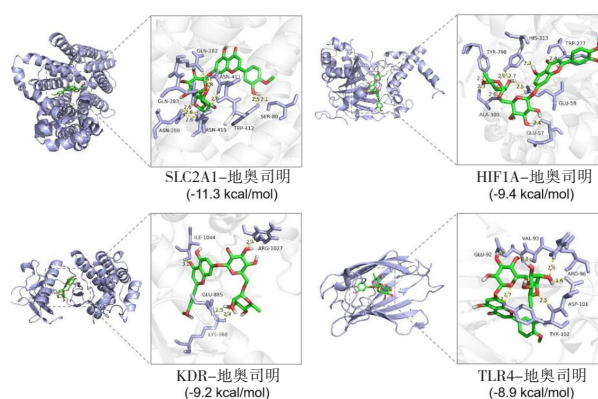


图7 地奥司明与关键靶点的结合模式图  
Figure 7. The binding mode diagrams of diosmin with core targets

HIF1A 是一种细胞缺氧条件下的关键转录因子。CP 患者存在持续炎症反应，炎症细胞分泌的 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 可诱导 HIF1A 的表达。HIF1A 激活后调节炎症细胞的代谢和功能，加剧炎症反应<sup>[8]</sup>。在慢性炎症中，HIF1A 水平的升高刺激前列腺上皮细胞增殖，导致前列腺组织体积增大<sup>[9]</sup>。IL-2 由活化的 T 细胞产生，可促进 T 细胞和 NK 细胞增殖，参与免疫应答。CP 患者前列腺液中 IL-2 水平显著升高，提示其参与局部免疫反应<sup>[10]</sup>。此外，BPH 患者前列腺组织中可见 T 细胞与巨噬细胞浸润，其分泌的 IL-2、IL-8 等细胞因子可刺激前列腺间质细胞增殖，进而加速 BPH 进展<sup>[11]</sup>。KDR，又称血管内皮生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGF2)，其主要作用是促进血管生成和维持血管完整性。在 BPH 合并 CP 时，VEGF 表达水平更高，且与环氧化酶-2 呈正相关，提示炎症可能通过上调 VEGF 表达促进前列腺组织增生<sup>[12]</sup>。研究发现，BPH 组织中血管密度高于正常组织，且 VEGF 水平与前列腺体积呈正相关<sup>[13]</sup>。VEGF 在 BPH 组织中表达增加，可促进血管生成，为 BPH 提供营养支持。PTPN11，也被称为含 SH2 结构域的磷酸酶-2 (Src homology 2 domain-containing phosphatase-2, SHP-2)，是一种非受体蛋白酪氨酸磷酸酶，研究发现持续或异常的 SHP-2 激活可驱动前列腺间质细胞增殖、胶原沉积和血管新生，从而加剧前列腺组织的重构与增生<sup>[14]</sup>。SERPINE1 基因，又名纤溶酶原激活物抑制因子-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)，是

serpin 家族的成员之一, 作为重要的促癌基因, 可通过影响血管生成促进前列腺癌的生长与转移<sup>[15-16]</sup>。NF- $\kappa$ B 是 NF- $\kappa$ B 家族的核心成员之一, 在 CP 中, NF- $\kappa$ B 信号的激活可上调 TNF- $\alpha$ 、IL-8 等炎症因子的表达。炎症因子的增加一方面招募炎症细胞的浸润, 放大局部炎症损伤; 另一方面可通过促进胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF)、转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ ) 等生长因子的分泌, 驱动前列腺组织的异常增生<sup>[13, 16-17]</sup>。在 BPH 中, SLC2A1 通过增强前列腺细胞的糖酵解和能量代谢, 促进细胞的过度增殖<sup>[18]</sup>。而在炎症微环境中, SLC2A1 的上调可活化炎症细胞诱导 TNF- $\alpha$ 、IL-8 等促炎因子分泌, 进而加剧 CP 的病理过程<sup>[19]</sup>。TLR4 是识别病原体相关分子模式的关键受体, 参与炎症反应的启动和维持。在 CP 中, TLR4 的激活可诱导炎症细胞的浸润及炎症因子的释放, 加剧前列腺组织的炎症损害。BPH 组织中 TLR4 的表达水平显著高于正常前列腺组织, 尤其合并炎症时更明显。TLR4 能通过增强 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路, 促进前列腺的上皮-间质转化的增生<sup>[20]</sup>。因此, 抑制 TLR4 的表达或活性可能成为一种有效的治疗策略。

GO 功能富集分析结果显示, 地奥司明治疗 BPH 伴 CP 的作用机制与血管生成、凋亡过程的负调控、活性氧代谢过程的正向调节等生物过程紧密相关。KEGG 通路富集分析发现, 地奥司明的治疗机制可能涉及 PI3K-Akt、HIF-1、Ras、IL-17、estrogen 及 MAPK 等关键信号通路。在 CP 的病理过程中, PI3K-Akt 信号通路的激活不仅促进炎症细胞的募集和活化, 加剧炎症反应<sup>[21]</sup>, 还可诱导前列腺上皮细胞和基质细胞的过度增殖, 进而推动 BPH 的发生与发展<sup>[22]</sup>。CP 的炎症微环境通过 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  等细胞因子激活 HIF-1 通路, 促进前列腺组织的病理变化<sup>[8]</sup>。HIF1A 激活 VEGF 蛋白的表达, 促进前列腺血管生成, 为 BPH 提供血液供应<sup>[23]</sup>; 同时抑制细胞凋亡相关基因表达, 保护细胞免受缺氧凋亡, 促进前列腺组织的存活和增殖<sup>[24]</sup>。CP 诱导的 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等炎症因子首先激活 Ras 信号通路, 增强炎症细胞的活化、增殖与趋化能力, 促使更多炎性细胞浸润前列腺组织, 从而放大炎症反应<sup>[25]</sup>; 持续激活的 Ras 进一步通过下游

MAPK 级联, 驱动前列腺上皮及基质细胞异常增殖和迁移, 最终导致前列腺组织增生<sup>[26]</sup>。IL-17 是重要的促炎细胞因子, 其在 CP 中表达显著升高。其通过结合 IL-17 受体激活下游通路, 诱导 IL-6、IL-8 等炎症因子产生, 招募中性粒细胞浸润前列腺组织, 加重炎症损伤<sup>[27]</sup>。此外, IL-17 在 BPH 组织中的表达也显著高于正常前列腺组织<sup>[28]</sup>。前列腺间质细胞和上皮细胞中均存在雌激素受体<sup>[29]</sup>。随着年龄增长, 睾酮水平下降, 雌激素相对增加, 促进前列腺的上皮-间质转化及增生<sup>[30]</sup>。同时, 雌激素激活可上调 IL-6、TNF- $\alpha$  等促炎因子, 招募免疫细胞浸润, 进一步放大前列腺局部炎症反应<sup>[31]</sup>。研究表明, BPH 组织中 MAPK 信号通路被激活, 关键成员细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2) 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38) 磷酸化水平显著升高, 促进前列腺基质细胞和上皮细胞增殖, 导致前列腺组织病理性增大<sup>[32]</sup>。p38/MAPK 通路的激活可促进免疫细胞的浸润与活化, 加重前列腺组织的炎症损伤<sup>[33]</sup>。

综上, 本研究全面揭示了地奥司明治疗 BPH 伴 CP 的分子机制。研究发现, 地奥司明可能作用于 HIF1A、IL-2、KDR 等关键靶点, 调控 PI3K-Akt、HIF-1、Ras、IL-17、estrogen 及 MAPK 等重要信号通路, 从血管生成、免疫调节、抗氧化、凋亡调控等多个方面共同发挥对 BPH 伴 CP 的治疗效果。这为地奥司明的临床应用推广提供了重要的科学依据, 但研究结果仍需要通过进一步的细胞和动物实验加以验证和深入阐释。

## 参考文献

- 1 盛正成, 沈天一, 唐朝朋, 等. 中国中老年良性前列腺增生/下尿路症状人群合并抑郁症的危险因素分析[J]. 中华男科学杂志, 2024, 30(12): 1105-1109. [Sheng ZC, Shen TY, Tang CP, et al. Risk factors for depression in middle-aged and elderly males with benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms[J]. National Journal of Andrology, 2024, 30(12): 1105-1109.] DOI: 10.13263/j.cnki.nja.2024.12.008.
- 2 Inamura S, Terada N. Chronic inflammation in benign prostatic hyperplasia: pathophysiology and treatment options[J]. Int J Urol, 2024, 1(9): 968-974. DOI: 10.1111/iju.15518.
- 3 Gerges SH, Wahdan SA, Elsherbiny DA, et al. Pharmacology of diosmin, a citrus flavone glycoside: an updated review[J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2022, 47(1): 1-18. DOI: 10.1007/

- s13318-021-00731-y.
- 4 Rahman L, Khalil AT, Shahid SA, et al. Diosmin: a promising phytochemical for functional foods, nutraceuticals and cancer therapy[J]. *Food Sci Nutr*, 2024, 12(9): 6070–6092. DOI: [10.1002/fsn3.4271](#).
  - 5 王梓阳, 谢小平. 地奥司明片治疗 IIIA 型前列腺炎的临床疗效观察 [J]. *中国性科学*, 2019, 28(4): 15–17. [Wang ZY, Xie XP. Clinical efficiency observation on diosmin in the treatment of type IIIA prostatitis[J]. *Chinese Journal of Human Sexuality*, 2019, 28(4): 15–17.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-1993.2019.04.004](#).
  - 6 刘佳阳, 吴秋莲, 梁啦迪, 等. 盐酸坦索罗新联合地奥司明治疗慢性前列腺炎的疗效分析 [J]. *中国医师杂志*, 2019, 21(1): 116–119. [Liu JY, Wu QL, Liang LD, et al. Clinical analysis of tamsulosin hydrochloride combined with diosmin in the treatment of chronic prostatitis[J]. *Journal of Chinese Physician*, 2019, 21(1): 116–119.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2019.01.031](#).
  - 7 黄朝友, 李响, 钱友良, 等. 地奥司明对前列腺增生伴前列腺炎患者 HSP, CRP 及 PSA 的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(13): 2508–2511. [Huang CY, Li X, Qian YL, et al. Effect of diosmin on the serum heat shock protein, C reactive protein and PSA level in the treatment of the prostatic hyperplasia with prostatitis[J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2017, 17(13): 2508–2511.] DOI: [10.13241/j.cnki.pmb.2017.13.028](#).
  - 8 Kim HJ, Park JW, Cho YS, et al. Pathogenic role of HIF-1 $\alpha$  in prostate hyperplasia in the presence of chronic inflammation[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832(1): 183–194. DOI: [10.1016/j.bbadis.2012.09.002](#).
  - 9 Zhang T, Mao C, Chang Y, et al. Hypoxia activates the hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ /vascular endothelial growth factor pathway in a prostatic stromal cell line: a mechanism for the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia[J]. *Curr Urol*, 2024, 18(3): 185–193. DOI: [10.1097/CU9.0000000000000233](#).
  - 10 Akdere H, Bilir B, Kuvan HC, et al. Interleukins in urological diseases[J]. *Discov Med*, 2025, 37(195): 647–658. DOI: [10.24976/Discov](#).
  - 11 Cao T, Xie F, Shi Y, et al. Rapamycin and low-dose IL-2 mediate an immunosuppressive microenvironment to inhibit benign prostatic hyperplasia[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(11): 3441–3455. DOI: [10.7150/ijbs.85089](#).
  - 12 关胜, 曹林升. 合并前列腺炎的前列腺增生组织中 COX-2、VEGF 的表达 [J]. *国际泌尿系统杂志*, 2010, 30(3): 300–304. [Guan S, Cao LS. Expression of COX-2 and VEGF in benign prostatic hyperplasia combined with prostatitis[J]. *International Journal of Urinary System*, 2010, 30(3): 300–304.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4416.2010.03.005](#).
  - 13 Naiyila X, Li J, Huang Y, et al. A novel insight into the immune-related interaction of inflammatory cytokines in benign prostatic hyperplasia[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(5): 1821. DOI: [10.3390/jcm12051821](#).
  - 14 彭敏峰, 沈建根. 含 C-src 同源序列的酪氨酸磷酸酶 SHP-2 和 SHP-1 在前列腺增生组织重构中的表达 [J]. *浙江大学学报 (医学版)*, 2007, 36(5): 488–492. [Peng MF, Shen JG. Expression of tyrosine phosphatase containing C-src homology SH-2 in benign prostate hyperplasia[J]. *Journal of Zhejiang University (Medical Sciences)*, 2007, 36(5): 488–492.] DOI: [10.3785/j.issn.1008-9292.2007.05.014](#).
  - 15 Li L, Li F, Xu Z, et al. Identification and validation of SERPINE1 as a prognostic and immunological biomarker in pan-cancer and in ccRCC[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1213891. DOI: [10.3389/fphar.2023.1213891](#).
  - 16 张燕宇, 王婧, 黄艺顺. NF- $\kappa$ B 信号通路与前列腺炎、前列腺癌形成的关系 [J]. *中国药学杂志*, 2020, 55(20): 1653–1658. [Zhang YY, Wang J, Huang YS, et al. Relationship among NF- $\kappa$ B signaling pathways, prostatitis and prostate cancer[J]. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 2020, 55(20): 1653–1658.] DOI: [10.11669/cpj.2020.20.001](#).
  - 17 Li J, Chen B, Huang Y, et al. TNF- $\alpha$  modulates cell proliferation via SOX4/TGF- $\beta$ /Smad signaling in benign prostatic hyperplasia[J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1): 472. DOI: [10.1038/s41419-025-07783-x](#).
  - 18 Yan S, Wang Y, Chen M, et al. Deregulated SLC2A1 promotes tumor cell proliferation and metastasis in gastric cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(7): 16144–16157. DOI: [10.3390/ijms160716144](#).
  - 19 Sacca PA, Calvo JC. Periprostatic adipose tissue microenvironment: metabolic and hormonal pathways during prostate cancer progression[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 863027. DOI: [10.3389/fendo.2022.863027](#).
  - 20 He Y, Ou Z, Chen X, et al. LPS/TLR4 signaling enhances TGF- $\beta$  response through downregulating BAMBI during prostatic hyperplasia[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 27051. DOI: [10.1038/srep27051](#).
  - 21 Xu S, Chen J, Yue S, et al. Alcohol intake exacerbates experimental autoimmune prostatitis through activating PI3K/AKT/mTOR pathway-mediated Th1 differentiation[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1512456. DOI: [10.3389/fimmu.2024.1512456](#).
  - 22 Wang R, Qu Z, Lv Y, et al. Important roles of PI3K/AKT signaling pathway and relevant inhibitors in prostate cancer progression[J]. *Cancer Med*, 2024, 13(21): e70354. DOI: [10.1002/cam4.70354](#).
  - 23 Zhang T, Mao C, Chang Y, et al. Hypoxia activates the hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ /vascular endothelial growth factor pathway in a prostatic stromal cell line: a mechanism for the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia[J]. *Curr Urol*, 2024, 18(3): 185–193. DOI: [10.1097/CU9.0000000000000233](#).
  - 24 Yeh YH, Hsiao HF, Yeh YC, et al. Inflammatory interferon activates HIF-1 $\alpha$ -mediated epithelial-to-mesenchymal transition via PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 70. DOI: [10.1186/s13046-018-0730-6](#).
  - 25 Cai T, Santi R, Tamanini I, et al. Current knowledge of the potential links between inflammation and prostate cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(15): 3833. DOI: [10.3390/ijms20153833](#).
  - 26 Wang Y, Lao Y, Li R, et al. Network pharmacological analysis and experimental study of melatonin in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome[J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2024, 397(11): 8691–8706. DOI: [10.1007/s00210-024-03183-8](#).
  - 27 Zhang C, Chen J, Wang H, et al. IL-17 exacerbates experimental

- autoimmune prostatitis via CXCL1/CXCL2-mediated neutrophil infiltration[J]. *Andrologia*, 2022, 54(8): e14455. DOI: [10.1111/and.14455](https://doi.org/10.1111/and.14455).
- 28 Lo HC, Yu DS, Gao HW, et al. IL-27/IL-27RA signaling may modulate inflammation and progression of benign prostatic hyperplasia via suppressing the LPS/TLR4 pathway[J]. *Transl Cancer Res*, 2020, 9(8): 4618–4634. DOI: [10.21037/tcr-20-1509](https://doi.org/10.21037/tcr-20-1509).
- 29 Khristi V, Ghosh S, Chakravarthi VP, et al. Transcriptome data analyses of prostatic hyperplasia in *Esr2* knockout rats[J]. *Data Brief*, 2019, 24: 103826. DOI: [10.1016/j.dib.2019.103826](https://doi.org/10.1016/j.dib.2019.103826).
- 30 刘占良, 牛亦农. 性激素与良性前列腺增生关系的研究进展[J]. *泌尿外科杂志(电子版)*, 2021, 13(2): 96–99. [Liu ZL, Niu YN. Research progress on the relationship between sex hormones and benign prostatic hyperplasia[J]. *Journal of Urology (Electronic Edition)*, 2021, 13(2): 96–99. DOI: [10.3969/j.issn.1674-7410.2021.02.021](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-7410.2021.02.021).
- 31 贾玉玲, 崇立明, 李雷, 等. 雄激素对雌激素引发去势雄性 SD 大鼠前列腺炎症及炎症因子的抑制作用[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2017, 31(6): 568–573. [Jia YL, Chong LM, Li L, et al. Inhibitory effect of androgen on prostate inflammation and inflammatory factors in castrated male SD rats induced by estrogen[J]. *Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology*, 2017, 31(6): 568–573.] DOI: [10.3867/j.issn.1000-3002.2017.06.011](https://doi.org/10.3867/j.issn.1000-3002.2017.06.011).
- 32 Xiao H, Jiang Y, He W, et al. Identification and functional activity of matrix-remodeling associated 5 (MXRA5) in benign hyperplastic prostate[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(9): 8605–8621. DOI: [10.18632/aging.103175](https://doi.org/10.18632/aging.103175).
- 33 Zhang F, Feng R, Meng T, et al. MIF regulates T helper 17 cell differentiation by activating the p38 MAPK signaling pathway to drive the pathogenesis of EAP[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 159: 114959. DOI: [10.1016/j.intimp.2025.114959](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.114959).

收稿日期: 2025 年 07 月 17 日 修回日期: 2025 年 09 月 15 日  
本文编辑: 李 阳 钟巧妮