

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2024.06.0497

论著

基于网络药理学探究远志-郁金-沉香治疗勃起功能障碍的作用机制

李重, 柳志明, 孙远, 赵丰, 陈少峰, 赵玉, 耿强

(天津中医药大学第一附属医院男科, 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381)

摘要 目的: 通过“脑-心-肾-精室”轴及网络药理学探究远志-郁金-沉香治疗勃起功能障碍(ED)的作用机制。方法: 查询TCMSP、ETCM及相关文献, 筛选远志、郁金和沉香的药物成分, 使用Swiss Target Prediction预测药物成分的作用靶点; 运用GeneCards、OMIM及GisGeNET获取ED的疾病靶点, 利用venny 2.1获取交集靶点。使用STRING进行PPI分析并使用Cytoscape构建网络图, 利用David数据库进行GO和KEGG分析。使用Cytoscape软件构建“药物-成分-靶点-通路”网络图。利用PubChem、PDB及PyMol、AutoDock软件进行分子对接。结果: 远志-郁金-沉香中的17个有效成分通过多条通路直接作用于65个疾病靶点, 从而治疗ED, 其中柚皮素、波尔定、鹅掌楸碱、沉香醇、槲皮素等是核心成分, 蛋白激酶B(Akt)1、白细胞介素(IL)-6、雄激素受体(AR)、表皮生长因子受体(EGFR)、纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)是至关重要的靶点。基因功能注释分析结果显示, 交集基因最可能相关的生物过程主要涉及对缺氧的反应、肽基丝氨酸和蛋白质磷酸化的积极调节、对细胞凋亡的调节等, 细胞组分主要涉及膜筏、质膜、细胞质等, 分子功能主要涉及蛋白质的结合、酶的结合、一氧化氮合酶活性等。通路富集分析结果提示远志-郁金-沉香主要参与晚期糖基化终末产物-晚期糖基化终末产物受体(AGES-RAGE)、环磷酸鸟苷-蛋白激酶G(cGMP-PKG)等信号通路。分子对接结果提示核心成分与重要靶点间的结合性较好。结论: 远志-郁金-沉香主要通过调节AGES-RAGE、cGMP-PKG等信号通路的Akt1、IL-6、AR、EGFR、PAI-1等疾病靶点, 干预酶的活性、炎症、氧化应激、血管内皮功能等生物学过程, 进而治疗ED。

关键词 “脑-心-肾-精室”轴; 勃起功能障碍; 远志; 郁金; 沉香; 网络药理学; 分子对接

中图分类号 R285

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2024)06-0497-06

Exploring the mechanism of Yuanzhi (Polygalae Radix)-Yujin (Curcumae Radix)-Chenxiang (Aquilariae Lignum Resinatum) in treating erectile dysfunction based on network pharmacology

LI Zhong, LIU Zhiming, SUN Yuan, ZHAO Feng, CHEN Shaofeng, ZHAO Yu, GENG Qiang

(Department of Andrology, The First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381, China)

Abstract **Objective:** To explore the mechanism of action of Yuanzhi (Polygalae Radix)-Yujin (Curcumae Radix)-Chenxiang (Aquilariae Lignum Resinatum) in treating erectile dysfunction (ED) through the "Brain-Heart-Kidney-Essence Chamber" axis and network pharmacology. **Methods:** The Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database (TCMSP), the Encyclopedia of Traditional Chinese Medicine database (ETCM), and related literature were used to screen the drug components of Yuanzhi, Yujin, and Chenxiang, and Swiss Target Prediction was used to predict the target of drug components. The Human Gene Database (GeneCards), Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) and Disease Gene Network (GisGeNET) were used to obtain the disease targets of ED, and venny 2.1 was used to obtain the intersection targets. PPI analysis was performed using STRING database and network diagrams were constructed using Cytoscape. GO and KEGG analyses were performed using the DAVID database. Cytoscape software was used to construct a "drug-component-target-pathway" network diagram. Molecular docking was performed using PubChem, PDB and PyMol, AutoDock software. **Results:** It was found that 17 active components from Yuanzhi, Yujin, and Chenxiang directly act on 65 disease targets to treat ED through multiple pathways. The core components included naringenin, boldine, lirioidenine, agarol, quercetin, etc. The crucial targets mainly involved Akt1, IL-6, AR, EGFR, PAI-1, etc. The results of gene ontology enrichment analysis showed that the biological processes most likely related to intersecting genes were mainly involved response to hypoxia, positive regulation of peptidyl-serine phosphorylation and protein phosphorylation, and regulation of the apoptotic process; the cellular component was mainly involved membrane raft, plasma membrane, and cytoplasm; and the molecular function was mainly involved enzyme binding, protein binding, and nitric-oxide synthase activity. The results of the KEGG pathway enrichment analysis suggested that Yuanzhi-Yujin-Chenxiang mainly participated in the AGES-RAGE signaling pathway in diabetic complications, the cGMP-PKG signaling pathway, and other signaling

基金项目 中国中医科学院科技创新工程(CI2021A02201); 中医中西医结合科研课题(2023023)

作者简介 李重(1989-), 男, 主治医师, 硕士, 研究方向: 中医、中西医结合防治泌尿男科疾病; 通信作者: 耿强, E-mail: gengni@126.com。

pathways. Molecular docking results suggested that the core components were well bound to important targets. **Conclusion:** Yuanzhi-Yujin-Chenxiang mainly regulates the Akt1, IL-6, AR, EGFR, SERPINE1, and other disease targets of the AGES-RAGE signaling pathway, cGMP-PKG signaling pathway, and other signaling pathways, and intervenes in enzyme activity, inflammatory response, oxidative stress, vascular endothelial function and other biological processes to treat ED.

Key words "Brain-Heart-Kidney-Essence Chamber" axis; erectile dysfunction; polygalae radix; curcumae radix; aquilariae lignum resinatum; network pharmacology; molecular docking

勃起功能障碍(erectile dysfunction, ED)是指阴茎持续无法达到或保持足够勃起的性功能障碍疾病,严重影响伴侣关系、家庭稳定和患者生活质量,同时也是许多疾病的早期预警信号^[1]。在40岁以上亚洲男性人群中,ED的患病率超过40%^[2],综合国内外现有报道资料,ED的患病率随年龄增加而升高,并且患病人群日益趋向年轻化。

“脑-心-肾-精室”轴的理论由郭军教授首次提出。脑、心、肾、精室生理上相互为用,病理上相互影响,体现形神一体观。“脑-心-肾-精室”轴在男子生理及发病中具有主导作用,能有效指导男科疾病的诊断与治疗^[3]。“脑-心-肾-精室”轴理论认为,脑、心作为主宰神明的脏腑,在精神意识和思维活动方面起着主导作用,而肾作为辨证的核心,与精室共同主导男性生殖,并调控精室的生理功能,维持男子阴茎勃起的正常^[4]。情志之变是导致阳痿的重要致病因素,郭军教授借鉴肝在调畅情志方面的作用,并将其融入了“脑-心-肾-精室”轴理论,认为肝虽主疏泄,然脑、心乃精神意识的最高主宰,是调控情志活动的关键^[5]。

郭军教授基于“脑-心-肾-精室”轴理论归纳出远志-郁金-沉香药对组合,以远志开窍醒神,作用于脑;郁金清心解郁;合沉香性温达肾,以芳香之性,寒温并用,除旧气,散中下焦杂陈^[6]。目前有关远志-郁金-沉香药对治疗ED的作用机制尚不明确,本研究基于网络药理学及分子对接探讨远志-郁金-沉香药对治疗ED的作用机制,以期为远志-郁金-沉香药对治疗ED提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 药物成分筛选查询 TCMSP(<http://tcmispw.com/tcmisp.php>)及 ETCM(<http://www.tcmip.cn/ETCM/>)中远志、郁金、沉香的药物成分,将OB(%) ≥ 30 且DL ≥ 0.18 作为TCMSP中的筛选参数;将Drug likeness Weight ≥ 0.49 且ADMET Absorption Level为0或1作为ETCM中的筛选参数(Drug likeness Weight在0、1之间,分为3级:weak <0.49 、0.49 \leq moderate ≤ 0.67 、good >0.67 ;ADMET Absorption Level共“0”、“1”、“2”、“3”4级:0为“Good”、1为“Moder-

ate”、2为“Low”、3为“Very low”)。

1.2 药物作用疾病靶点筛选 将置信度(probability) ≥ 0.05 作为Swiss Target Prediction(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)垂钓药物成分作用靶点的筛选参数。运用GeneCards(<https://www.genecards.org/>)、OMIM(<https://omim.org/>)及DisGeNET(<https://www.disgenet.org/>),以“erectile dysfunction”为检索词获取疾病靶点,其中GeneCards选取相关性得分(relevance score)大于7.2的疾病靶点,DisGeNET选取相关性得分大于0.1的疾病靶点。利用venny2.1.0获取交集靶点,最终得到药物的作用靶点。

1.3 靶点间互作网络的分析与构建 使用STRING(<https://string-db.org/>)对交集靶点进行蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)分析,隐去游离靶点,将相关数据导入Cytoscape3.10.0软件进行网络拓扑分析,根据介数中心性、紧密中心性、度中心性筛选出大于等于各参数中位数的核心靶点,并构建PPI网络图。

1.4 基因功能注释分析 将交集靶点导入DAVID数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>),分别进行BP、MF、CC的GO富集分析及KEGG信号通路分析,选取 $P<0.01$ 的数据。

1.5 “药物-成分-靶点-通路”网络构建 使用Cytoscape软件构建网络图,展示药物、有效成分、交集靶点、主要通路间的关系,并选取网络中度值 ≥ 3 的靶点与核心靶点取交集,选取结果中最相关的靶点作为关键靶点。

1.6 分子对接 在PubChem(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)获取核心成分的3D结构,在PDB获取重要靶点蛋白及配体的结构,利用AutoDock-Tools1.5.7软件进行分子对接。

2 结果

2.1 药物成分筛选 共检索出远志-郁金-沉香的成分367个,其中远志41个、郁金233个、沉香93个。整理、垂钓靶点后得到药物成分90个。

2.2 药物成分作用疾病靶点筛选 汇总去重后得到药物成分作用靶点878个,疾病靶点355个,交集靶点65个,如图1所示。

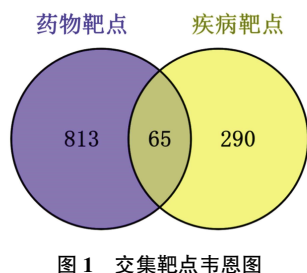
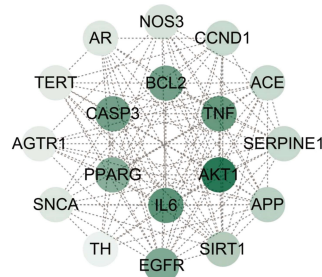


图 1 交集靶点韦恩图

Fig.1 Venn diagram of intersecting targets

2.3 靶点间 PPI 网络构建 对交集靶点处理分析后得到 65 个节点和 583 条边的 PPI 网络,经拓扑学分析后得到整个网络的核心靶点 PPI 网络,共 18 个节点和 117 条边,是整个网络的核心靶点,关系紧密。

2.4 GO 富集分析 共得到生物过程 484 个、细胞组



注:圆代表靶点,颜色越深代表度值越高;连线越多代表靶点间连接越紧密

图 2 核心靶点 PPI 网络图

Fig.2 PPI network diagram of core targets

分 62 个、分子功能 74 个。按照 Log q 值由小到大排列,分别选取前 10 个代表性群集作图,如图 3 所示。

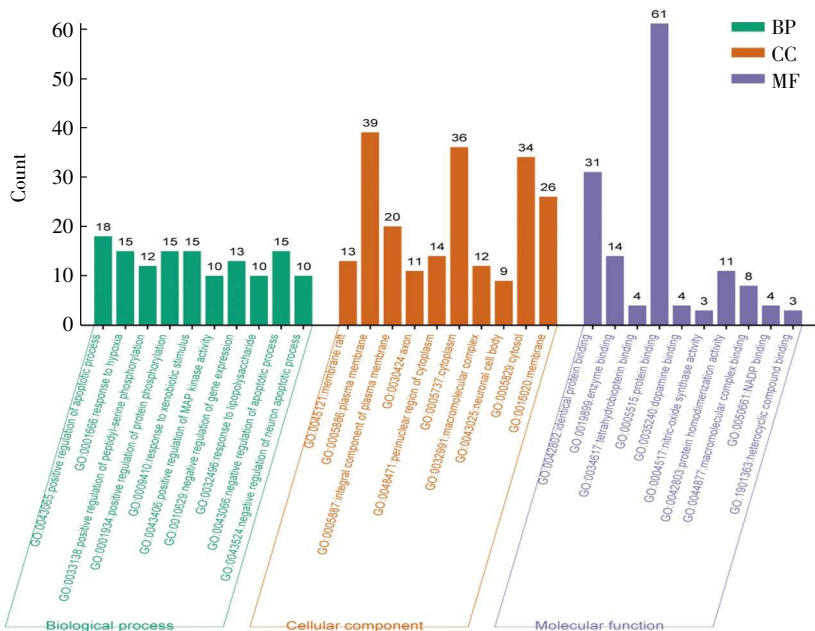


图 3 GO 分析柱状图

Fig.3 GO analytics histogram

2.5 KEGG 信号通路分析 共得到信号通路 128 条,按照 Log q 值由小到大排列,选取 20 条最相关通路作图,如图 4 所示。

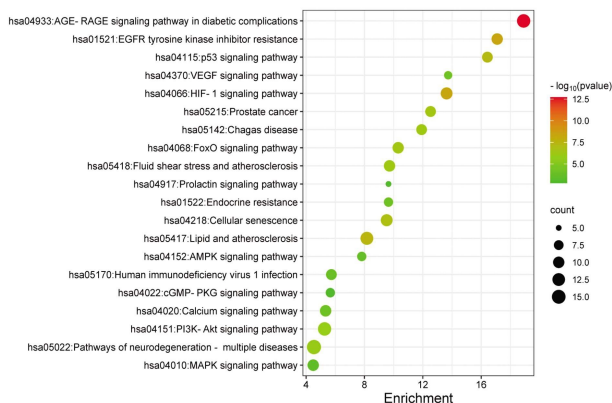
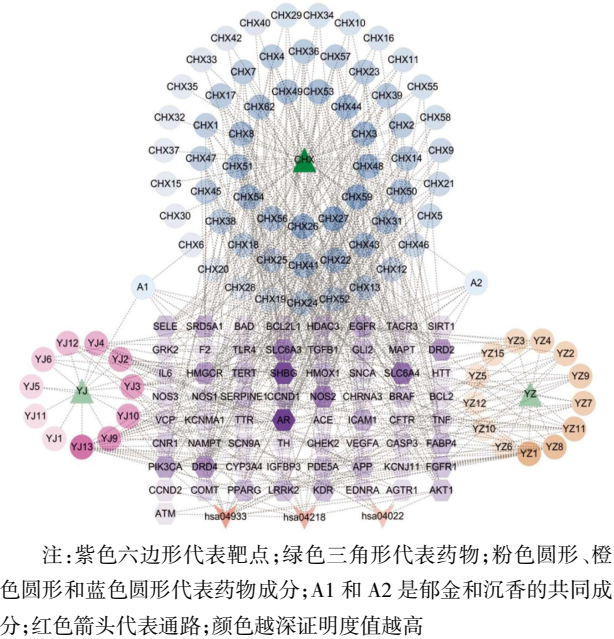


图 4 KEGG 气泡图

Fig.4 KEGG bubble chart

2.6 网络图构建 构建药物-成分-靶点-通路网络图,如图 5 所示。结果提示,远志-郁金-沉香中的 17 个有效成分通过多条信号通路作用于 65 个疾病靶点,从而治疗 ED。网络中度值 ≥ 10 的有效成分包括柚皮素、波尔定、鹅掌楸碱、沉香醇、槲皮素等,见表 1。根据筛选结果,得到蛋白激酶 B (Akt)1、白细胞介素 (IL)-6、雄激素受体 (AR)、表皮生长因子受体 (EGFR)、纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1) 等靶点。

2.7 分子对接 将度值靠前的核心成分与相作用的重要靶点进行分子对接,分子间的结合能越小,表示其对接性越好,一般结合能 ≤ -5.0 kcal/mol 表示具有较好的结合性,分子间最低结合效能如表 2 所示。部分核心成分与相作用的关键靶点的分子对接结果如图 6 所示。对接结果表明核心成分与关键靶点间的结合性较好。



注:紫色六边形代表靶点;绿色三角形代表药物;粉色圆形、橙色圆形和蓝色圆形代表药物成分;A1 和 A2 是郁金和沉香的共同成分;红色箭头代表通路;颜色越深证明度值越高

图 5 药物-成分-靶点-通路网络图

Fig.5 Drug-Component-Target-Pathway network diagrams

表 1 核心成分对照表

Tab.1 Core compounds list

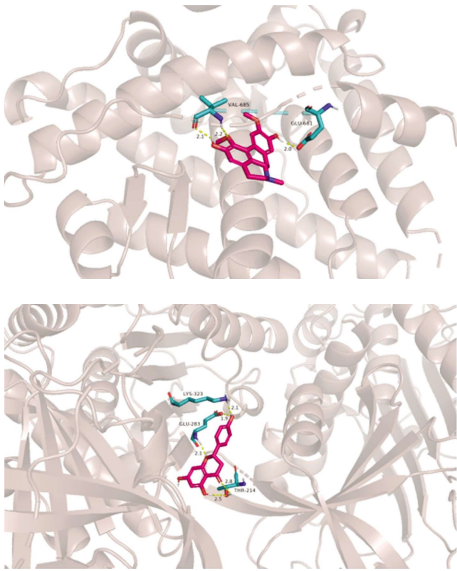
成分名称	PubChem 号	度值	成分来源
柚皮素	439246	16	郁金
茴香基丙酮	61007	13	沉香
(5S,6R,7R,8S)-5,6,7-trihydroxy-8-methoxy-2-(2-phenylethyl)-5,6,7,8-tetrahydrochromen-4-one	14889343	13	沉香
波尔定	10154	13	沉香
methyl (4aR,7R)-4a-methyl-7-prop-1-en-2-yl-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2H-naphthalene-1-carboxylate	21159115	12	沉香
远志咕吨酮 I	5320290	12	远志
白木香酸	134707	11	沉香
鹅掌楸碱	10144	11	沉香
Selina-4,11-dien-14-al	6431309	11	沉香
(5R,6E)-5-Hydroxy-1,7-diphenyl-6-hepten-3-one	44559751	11	郁金
沉香醇	101289698	10	沉香
methyl (4aR,7R,8aR)-4a-methyl-7-prop-1-en-2-yl-4,5,6,7,8,8a-hexahydro-3H-naphthalene-1-carboxylate	21159114	10	沉香
(3S,4aS,8aS)-5,8a-dimethyl-3-prop-1-en-2-yl-2,3,4,4a,7,8-hexahydronaphthalen-1-one	14018871	10	沉香
(4aR,7R,8aR)-4a-methyl-7-prop-1-en-2-yl-4,5,6,7,8,8a-hexahydro-3H-naphthalene-1-carbaldehyde	22212096	10	沉香
槲皮素	5280343	10	沉香
(S)-姜黄酮	14367555	10	郁金
(alphaS)-4-羟基-alpha-[(3E)-4-苯基-3-丁烯-1-基]苯丙醇	44560892	10	郁金
1,2,3,6,7-五甲氧基咕吨酮	15693541	10	远志

表 2 核心成分与重要靶点分子对接结果表

Tab.2 Table of results of molecular docking between core components and important targets

对接化合物	对接靶点	最低结合效能(kcal/mol)
(5R,6E)-5-Hydroxy-1,7-diphenyl-6-hepten-3-one	AR	-7.28
(5R,6E)-5-Hydroxy-1,7-diphenyl-6-hepten-3-one	IL-6	-5.77
boldine	AR	-6.71
agarol	AR	-7.67
quercetin	Akt1	-6.01
liriodenine	EGFR	-7.36
Naringenin	PAI-1	-5.90

注:AR: 雄激素受体;IL-6: 白细胞介素-6;Akt: 蛋白激酶 B;EGFR:表皮生长因子受体;PAI-1:纤溶酶原激活物抑制剂-1



注:A:波尔定与 AR 对接结果;B:柚皮素与 SERPINE1 对接结果

图 6 分子对接结果图

Fig.6 Molecular docking results graph

3 讨论

“脑-心-肾-精室”轴理论认为脑、心是调控情志的关键脏腑,肝是密切相关的脏腑,情志不畅会直接影响脑、心两脏腑,导致肝气郁滞、精室疏泄异常,最终导致 ED。郁金辛、苦、寒,归肝、胆、心经,活血止痛、行气解郁、清心凉血,直接作用于心、肝,通过心主神明的功能,调畅情志,气郁得到疏泄,筋气充足,阴茎才可以正常勃起。远志苦、辛、温,归心、肾经,一方面,脑主元神而主精神意识,直接调控情志,远志能安神益智,与郁金相伍醒神解郁,进一步调节脑、心。另一方面,远志还能交通心肾,心主血藏识神,直接与情志相关,肾主封藏,直接调控精气的藏泄,心血肾精充足,心肾相交才能保持性欲,进

而维持阴茎正常的勃起。沉香辛、苦,微温,归脾、胃、肾经,温中行气,纳气平喘的功效。《药品化义》指出“沉香,纯阳而升,体重而沉,味辛走散,气雄横行,故有通天彻地之功”,可疏通经络,行气之力较强;肾为先天之本,脾胃为后天气血化生之源,阴茎的勃起和维持离不开充盈的气血,沉香性温达肾,可温养精室之精气,散中下焦杂陈,使肾与精室保持正常的生理功能,进而使阴茎勃起的硬度达到正常。

从整体上看,在“脑-心-肾-精室”轴中,远志主要作用于脑-心-肾,但其可以安神益智,对神志情绪具有重要的影响。郁金主要作用于心,但因其可以行气解郁而成为连接各个脏腑的关键。沉香主要作用于肾-精室,但因其可以行气,疏通经络而发挥沟通上下的关键作用。远志-郁金-沉香呈上中下的作用位置,三药相伍,醒神解郁、养心活血、温肾益精、温养精室,使阴茎勃起功能恢复正常。

ED与炎症、氧化应激密切相关。研究表明,炎症会加重内皮功能障碍进而引发ED^[7]。此外,活性氧簇产生增多,氧化应激水平增加,能引起内皮细胞功能障碍,一氧化氮生成和释放减少,cGMP含量降低,最终导致ED^[8]。柚皮素是一种天然类黄酮物质,属于二氢黄酮类。研究表明,柚皮素具有抗炎、抗氧化、降血脂等多种作用^[9]。柚皮素可以显著提高环磷酸鸟苷水平,在睾丸细胞中发挥出显著的抗炎和抗氧化作用^[10]。另一项研究指出,柚皮素可能通过抗炎和抗氧化起到缓解糖尿病及其相关并发症的作用^[11]。波尔定是一种抗氧化生物碱,可增强内皮型一氧化氮合酶表达,能保护内皮功能,进而改善勃起功能^[12]。鹅掌楸碱可以增加诱导型一氧化氮合酶表达,使细胞内一氧化氮水平显著升高,提高cGMP水平,从而恢复阴茎勃起功能^[13]。沉香醇具有抗氧化、调节血管内皮生长和调节因子的功能,其可能通过影响阴茎血管内皮结构和功能,改善阴茎勃起功能^[14]。槲皮素是黄酮类化合物,具有抗氧化、扩血管和保护内皮功能的作用。实验证明,槲皮素可以通过减少内皮细胞凋亡,修复因缺血缺氧引发的内皮功能损伤,提高内皮型一氧化氮合酶活性以及增加阴茎海绵体压力来恢复阴茎海绵体勃起功能^[15]。

雄激素只有穿过膜筏和质膜才能与细胞质中的AR相结合,进而发挥作用。AR异常是导致ED的重要机制^[16]。研究表明,PAI-1与内皮功能障碍有关^[17]。血管内皮功能障碍会使血管壁失去保护屏障,同时,促炎细胞因子IL-6会导致内皮细胞凋亡及内

皮基质增生等,使阴茎的血流量减少,进而发生ED^[18]。更有研究进一步表明IL-6、PAI-1可能通过血管生成信号,在糖尿病诱导的ED中发挥关键作用^[19]。研究发现,在ED患者和健康人群的血管基质组分中存在AR及EGFR的差异基因表达,说明AR和EGFR可能与ED的发生相关^[20]。Akt1与血管生成、细胞存活、增殖、生长和糖原代谢有关,Akt1表达和磷酸化程度的升高可能改善血管内皮功能,进而改善勃起功能^[21]。晚期糖基化终末产物-晚期糖基化终末产物受体(AGES-RAGE)信号通路炎症、氧化应激、血管内皮细胞功能异常密切相关。AGES-RAGE的激活会增加活性氧簇,同时氧化应激会促进AGES-RAGE信号通路的激活^[22]。研究表明,AGES-RAGE信号通路能激活炎症^[23],抑制该过程可以减轻炎症。此外,AGES-RAGE途径还能介导内皮细胞损伤^[24]。cGMP-蛋白激酶G(PKG)信号通路是细胞内的一种重要信号转导途径。它通过cGMP作为第二信使,调节PKG的活性,从而影响靶蛋白,参与多种生理和病理过程。有研究表明,cGMP/PKG信号通路与抗炎、细胞凋亡、氧化应激等过程密切相关^[25]。

综上所述,远志-郁金-沉香可以通过调节AGES-RAGE、cGMP-PKG等信号通路的Akt1、IL-6、AR、EGFR、PAI-1等疾病靶点,干预酶的活性、炎症、氧化应激、血管内皮功能等生物学过程,进而治疗ED。

参考文献:

- [1] IMPRIALOS K P, STAVROPOULOS K, DOUMAS M, et al. Sexual dysfunction, cardiovascular risk and effects of pharmacotherapy[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2018, 16(2): 130-142.
- [2] WANG T D, LEE C K, CHIA Y C, et al. Hypertension and erectile dysfunction: the role of endovascular therapy in Asia[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2021, 23(3): 481-488.
- [3] 郭军. “脑-心-肾-精室”轴在中医男科学中的理论构建及应用[J]. *世界中西医结合杂志*, 2020, 15(8): 1553-1556.
- [4] 郭军. 男科“脑-心-肾-精室”轴的应用与进展[J]. *中国中西医结合杂志*, 2022, 42(1): 1285-1287.
- [5] 王浩, 马东岳, 赵子维, 等. 基于“脑-心-肾-精室”轴探讨针刺治疗阳痿[J]. *上海中医药杂志*, 2023, 57(10): 30-34.
- [6] 王浩, 郭军, 杜冠潮, 等. 基于“脑-心-肾-精室”轴辨治阳痿[J]. *辽宁中医杂志*, 2022, 49(4): 17-20.
- [7] YAN Z, SPAULDING H R. Extracellular superoxide dismutase, a molecular transducer of health benefits of exercise[J]. *Redox Biol*, 2020, 32: 101508.
- [8] SILVA F H, LANARO C, LEIRIA L O, et al. Oxidative stress associated with middle aging leads to sympathetic hyperactivity and downregulation of soluble guanylyl cyclase in corpus cavernosum[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 307(10): H1393-H1400.
- [9] 季鹏, 赵文明, 于桐. 柚皮素的最新研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2015, 24(12): 6.

- [10] AL-OANZI Z H. Erectile dysfunction attenuation by naringenin in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *J Food Biochem*, 2019, 43(7): e12885.
- [11] SHARMA M, AKHTAR N, SAMBHAV K, et al. Emerging potential of citrus flavanones as an antioxidant in diabetes and its complications[J]. *Curr Top Med Chem*, 2015, 15(2): 187–195.
- [12] KARA E, KAHRAMAN E, DAYAR E, et al. The role of resistin on metabolic syndrome-induced erectile dysfunction and the possible therapeutic effect of boldine[J]. *Andrology*, 2020, 8(6): 1728–1735.
- [13] HSIEH T J, LIU T Z, CHERN C L, et al. Liriodenine inhibits the proliferation of human hepatoma cell lines by blocking cell cycle progression and nitric oxide-mediated activation of p53 expression[J]. *Food Chem Toxicol*, 2005, 43(7): 1117–1126.
- [14] 王灿红, 彭德乾, 刘洋洋, 等. 沉香醇提取物对大鼠气滞血瘀心肌缺血的保护作用[J]. *药物评价研究*, 2019, 42(7): 1279–1285.
- [15] 张岳阳, 黄长婷, 刘绍明, 等. 槲皮素对动脉性勃起功能障碍模型大鼠阴茎海绵体压力和一氧化氮合酶影响的实验研究[J]. *中国性科学*, 2015, 24(1): 78–81.
- [16] 梁国庆, 沈育忠, 李建辉, 等. 中老年男性 ED 患者血清雄激素水平分析[J]. *中华男科学杂志*, 2014, 20(2): 186–188.
- [17] ERŽEN B, ŠABOVIČ M. In young post-myocardial infarction male patients elevated plasminogen activator inhibitor-1 correlates with insulin resistance and endothelial dysfunction[J]. *Heart Vessels*, 2013; 28(5): 570–577.
- [18] GIUGLIANO F, ESPOSITO K, DI PALO C, et al. Erectile dysfunction associates with endothelial dysfunction and raised proinflammatory cytokine levels in obese men[J]. *J Endocrinol Invest*, 2004, 27(7): 665–669.
- [19] YIN G N, OCK J, CHOI M J, et al. Gene expression profiling of mouse cavernous endothelial cells for diagnostic targets in diabetes-induced erectile dysfunction[J]. *Investig Clin Urol*, 2021, 62(1): 90–99.
- [20] VISHNUBALAJI R, MANIKANDAN M, ALDAHMAH A, et al. Whole genome mRNA expression profiling revealed multiple deregulated pathways in stromal vascular fraction from erectile dysfunction patients[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(6): BSR20181015.
- [21] 王济, 王琦, 刘保兴, 等. 疏肝益阳胶囊对动脉性勃起功能障碍大鼠 VEGF、IGF 及 Akt1 激酶表达的影响[J]. *中华男科学杂志*, 2012, 18(2): 184–188.
- [22] KAIDA Y, FUKAMI K, MATSUI T, et al. DNA aptamer raised against AGEs blocks the progression of experimental diabetic nephropathy[J]. *Diabetes*, 2013, 62(9): 3241–3250.
- [23] CHHIPA A S, BORSE S P, BAKSI R, et al. Targeting receptors of advanced glycation end products (RAGE): preventing diabetes induced cancer and diabetic complications[J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(11): 152643.
- [24] 姜婷, 滕士超, 安晓飞, 等. 中医药干预 AGEs-RAGE 信号通路改善糖尿病肾病的机制研究概述[J]. *环球中医药*, 2022, 15(1): 173–178.
- [25] 饶雅雯, 刘敏, 孙治中. 黄芪治疗糖尿病肾病的网络药理学机制[J]. *广州中医药大学学报*, 2020, 37(12): 2424–2430.

(2024-06-15 收稿)

(上接第 496 页)

- biomarker and target for lung cancer[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(2): 300060519897508.
- [11] HENRICH L M, GREIMELMAIER K, WESSOLLY M, et al. The impact of cancer-associated fibroblasts on the biology and progression of colorectal carcinomas[J]. *Genes (Basel)*, 2024, 15(2): 209.
- [12] GAO J, LU Q, ZHONG J, et al. Identification and validation of an H2AZ1-based index model: a novel prognostic tool for hepatocellular carcinoma[J]. *Aging (Albany NY)*, 2024, 16(3): 2542–2562.
- [13] CAI X, GAO J, SHI C, et al. The role of NCAPG in various of tumors[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 155: 113635.
- [14] WU Y, LIN Y, PAN J, et al. NCAPG promotes the progression of lung adenocarcinoma via the TGF- β signaling pathway[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 443.
- [15] GONG C, AI J, FAN Y, et al. NCAPG promotes the proliferation of hepatocellular carcinoma through PI3K/AKT signaling[J]. *Oncotargets Ther*, 2019, 12: 8537–8552.
- [16] ZHENG G, HAN T, HU X, et al. NCAPG Promotes tumor progression and modulates immune cell infiltration in glioma[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 770628.
- [17] XIE B, WANG S, JIANG N, et al. Cyclin B1/CDK1-regulated mitochondrial bioenergetics in cell cycle progression and tumor resistance[J]. *Cancer Lett*, 2019, 443: 56–66.
- [18] TANG F, YU H, WANG X, et al. NCAPG promotes tumorigenesis of bladder cancer through NF- κ B signaling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 622: 101–107.
- [19] SOFI S, MEHRAJ U, QAYOOM H, et al. Targeting cyclin-dependent kinase 1 (CDK1) in cancer: molecular docking and dynamic simulations of potential CDK1 inhibitors[J]. *Med Oncol*, 2022, 39(9): 133.
- [20] WANG Q, BODE A M, ZHANG T. Targeting CDK1 in cancer: mechanisms and implications[J]. *NPJ Precis Oncol*, 2023, 7(1): 58.
- [21] HUANG S, XIAO J, WU J, et al. Tizoxanide promotes apoptosis in glioblastoma by inhibiting CDK1 activity[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 895573.
- [22] ZHOU L, MU D, CHEN Y. LINC00958 targets miR-145-3p/CDK1 axis to aggravate the malignancy of colon cancer[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2022, 52(5): 695–706.

(2024-05-26 收稿)