

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2025.02.0105

论著

# 基于网络药理学及分子对接探讨金钱草治疗良性前列腺增生症的作用机制

马阔, 韩广业, 李泽宇, 张冠英, 李园园

(新乡医学院第一附属医院泌尿外科, 新乡 453100)

**摘要** 目的: 通过网络药理学及分子对接探讨金钱草治疗良性前列腺增生症(BPH)的作用机制。方法: 查询中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)筛选金钱草的药物成分, 使用靶点预测数据库(Swiss Target Prediction)预测药物成分的作用靶点; 运用人类基因数据库(GeneCards)获取 BPH 的疾病靶点, 利用 venny 2.1 获取交集靶点。使用 STRING 进行蛋白-蛋白相互作用(PPI)分析并使用 Cytoscape 构建网络图, 利用 Metascape 进行基因本体富集(GO)和京都基因与基因组百科全书富集(KEGG)分析。使用 Cytoscape 软件制作“药物-靶点-通路”的网络图。结果: 数据分析后得到金钱草的效成分 8 个, 调节多条通路、干预 65 个疾病靶点以治疗 BPH, 其中槲皮素、山奈酚、异鼠李素、金合欢素等是金钱草的核心成分, 蛋白激酶 B(Akt 1)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)1、TP53、BCL2 是金钱草治疗 BPH 的核心靶点。基因富集结果显示相关的生物过程主要涉及对激素反应、细胞对脂质反应、腺发育、对缺氧反应、对氧气反应、对类固醇激素反应、程序性细胞死亡正调控、凋亡正向调节、对活性氧反应等; 细胞组分主要涉及转录调控复合体、小窝、质膜筏、膜筏、膜微区、囊腔和 RNA 聚合酶 II 转录调控复合物等; 分子功能主要涉及核受体活性、配体激活转录因子活性、转录共调节因子结合、转录辅激活子结合、核类固醇受体活性、雌激素反应元件结合、一般转录起始因子结合、类固醇结合、RNA 聚合酶 II 一般转录起始因子结合和腺苷三磷酸酶结合等。通路富集分析结果提示金钱草主要通过晚期糖基化终末产物-晚期糖基化终末产物受体(AGE-RAGE)、磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)-Akt、低氧诱导因子(HIF)-1 等信号通路调节 BPH。结论: 金钱草的多个成分能够调节多个靶蛋白, 并调控多条信号通路而治疗 BPH。

**关键词** 金钱草; 良性前列腺增生症; 网络药理学; 分子对接; 作用机制

中图分类号 R697+3

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2025)02-0105-06

## Exploring the mechanism of the treatment of benign prostatic hyperplasia by *Lysimachia christinae* using network pharmacology and molecular docking

MA Kuo, HAN Guangye, LI Zeyu, ZHANG Guanying, LI Yuanyuan

(Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Xinxiang 453100, China)

**Abstract** **Objective:** To explore the mechanism of the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH) by *Lysimachia christinae* using network pharmacology and molecular docking. **Methods:** Traditional Chinese Medicine System Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) was queried to screen the drug constituents of *Lysimachia christinae*, and Swiss Target Prediction was used to predict the action target of drug constituents. GeneCards was used to obtain disease targets for BPH, and venny 2.1 was used to obtain intersection targets. Protein-protein interaction (PPI) analysis was performed using STRING and network diagram was constructed using Cytoscape. Gene Ontology Enrichment (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes Enrichment (KEGG) analysis was performed using Metascape. A drug-target-pathway network map was constructed using Cytoscape software. **Results:** The 8 active components of *Lysimachia christinae* were identified, intervening in 65 disease targets in the treatment of BPH through multiple pathways. Quercetin, kaempferol, isorhamnetin, and acacetin were the core components of *Lysimachia christinae*, while AKT1, MAPK1, TP53, BCL2 were critical targets of *Lysimachia christinae* for treating BPH. The results of gene enrichment analysis showed that the biological processes most likely related to intersection genes mainly involved the response to hormones, cell response to lipids, glandular development, response to hypoxia, response to oxygen levels, response to steroid hormones, positive regulation of programmed cell death, positive regulation of apoptosis process, response to reactive oxygen species, etc. The cell components mainly involved transcriptional regulatory complex, fossa, plasma membrane raft, membrane raft, membrane microregion, capsule cavity, RNA polymerase II transcriptional regulatory complex, etc. The molecular functions mainly involved nuclear receptor activity, ligand-activated transcription factor activity, transcription coregulatory factor binding, transcription coactivator binding, nuclear steroid receptor activity, estrogen response element bind-

基金资助 河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20220607)

作者简介 马阔(1991-),男,主治医师,硕士,研究方向:泌尿系肿瘤、前列腺疾病、泌尿系结石及性功能障碍的微创手术治疗及全程诊治管理;通信作者:马阔, E-mail: 976536268@qq.com。

ing, general transcription start factor binding, steroid binding, RNA polymerase II general transcription start factor binding, adenosine triphosphatase binding, etc. The results of pathway enrichment analysis suggested that *Lysimachia christinae* regulated BPH mainly through AGE-RAGE, PI3K-AKT, HIF-1 and other signaling pathways. **Conclusion:** Multiple components of the *Lysimachia christinae* can regulate multiple target proteins and regulate multiple signaling pathways in the treatment of BPH.

**Key words** *Lysimachia christinae*; benign prostatic hyperplasia; network pharmacology; molecular docking; mechanism of action

良性前列腺增生症(benign prostatic hyperplasia, BPH)是一种前列腺腺体细胞和基质细胞增殖的良性疾病,临床表现为尿频、尿急和进行性排尿困难等下尿路(LUTS)症状<sup>[1-2]</sup>。BPH的发病率逐年增长且与年龄密切相关<sup>[3]</sup>,50岁以上约为50%,80岁以上达83%<sup>[4]</sup>。BPH排尿症状严重影响患者的生活质量,导致患者出现负面情绪及消极态度<sup>[5]</sup>,严重影响患者的身心健康和家庭社会和谐。BPH的发病机制尚不明确,目前研究认为和年龄、雄激素、遗传因素、生活习惯、炎症反应、上皮和间质间转化、生长因素及细胞死亡等因素有关。BPH的治疗目标可分为短期和远期,短期目标以改善症状为主,远期目标以延缓进展为主,临床一线用药以 $\alpha$ 受体阻滞剂为主,药物治疗失败后可采取手术治疗。在药物治疗的过程中,部分患者可出现耐受和不同程度的不良反应<sup>[6-7]</sup>,这制约了临床药物治疗。中医药治疗BPH历史悠久,疗效显著。中医药治疗包括内治和外治法,内治为草药内服,外治包括药物灌肠、针灸及穴位贴敷等,中医疗法标本兼治、效果明显、不良反应少。中医药通过肾虚、湿热、血瘀等核心病机辨证治疗,不仅能够改善患者的LUTS症状,还可以减少前列腺组织的血瘀和水肿,从而减小前列腺体积<sup>[8-9]</sup>。

金钱草为报春花科植物过路黄 *Lysimachia christinae* Hance 的干燥全草,主产于长江以南地区,北至陕西、山西、甘肃等地,在夏秋两季采收<sup>[10]</sup>。性微寒,味甘、咸,归肝、胆、肾、膀胱经,有利湿退黄、利尿通淋、解毒消肿的功效<sup>[11]</sup>。治疗BPH重要用药的规律分析显示,金钱草使用频次较高<sup>[12]</sup>,笔者在临床工作中治疗BPH疼痛症状的患者常采用中药治疗,曾用多种具有解热镇痛功效的中草药治疗BPH,横向对比之后发现金钱草的疗效显著。目前金钱草治疗BPH机制尚不清楚,本研究通过网络药理学方法和分子对接技术研究金钱草治疗BPH的可能机制,为金钱草治疗BPH提供实验支持,为挖掘治疗BPH的药物单体奠定基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 药物成分筛选 以 $OB \geq 30\%$ 且 $DL \geq 0.18$ 作

为临界值,在TCMSP(<http://tcmsp.w.com/tcmssp.php>)平台中查找金钱草的药物成分,在PubChem(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)把金钱草药物成分规范名称,在网站下载金钱草成分的二维和三维结构图,网站中未能检索到的成分,通过文献查找并自行画成分的二维结构图,以便用于后期预测靶点和分子对接。

1.2 查找药物和疾病靶点 把药物成分在Swiss Target Prediction(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)平台查找各成分对应靶点,将置信度(probability)  $\geq 0.12$  的靶点进行保留。在GeneCards(<https://www.genecards.org/>)及OMIM(<https://omim.org/>)平台检索Trigeminal neuralgia的疾病靶点,将GeneCards中所得相关性得分(relevance score)  $\geq 6.6$  的靶点保留。将药物和疾病的靶点在venny2.1.0平台进行分析和交集,二者的共同靶点即为金钱草治疗BPH的作用靶点。

1.3 蛋白-蛋白相互作用(PPI)分析 把交集靶点在STRING(<https://string-db.org/>)平台进行在线分析,预测靶点间的PPI,依据靶点的密集程度调整参数,删除游离的靶点,保存分析后的PPI高清图和PPI数据,然后通过Cytoscape3.7.0软件分析数据并构建和可视化PPI图。

1.4 基因本体富集(GO)和京都基因与基因组百科全书富集(KEGG)分析 在DAVID(<https://david.ncifcrf.gov/>)平台进行交集靶点基因分析,包括GO和KEGG分析,其中GO分析包含生物过程(biological process, BP)、分子功能(molecular function, MF)、细胞组分(cellular component, CC),保留  $P < 0.05$  的数据。

1.5 “成分-靶点-通路”网络 分析药物成分并将药物成分规范名称以及分析信号通路相关靶点,将数据分析后建立network1、2和type表格,然后在Cytoscape软件进行数据分析、构建和可视化“成分-靶点-通路”网络图,展示靶点、成分和信号通路间的相互关系,Analyze network分析网路数据,将“degree”值由高到低排序,选出度值  $\geq 13$  的药物成分和

靶点。

1.6 药物成分和核心靶点进行分子对接 将金钱草的药物成分和交集靶点进行分析结构对接。将核心成分自 PubChem 数据库下载其 3D 结构,并通过 PDB 数据库查找对接蛋白结构和配体结构,然后再将所得数据在 AutoDockTools1.5.7 软件进行分析并对接。最后利用 PyMol 软件对接结果可视化分析和处理。

## 2 结果

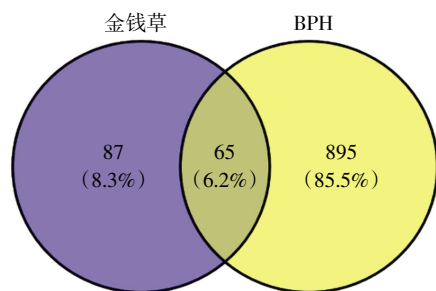
2.1 分析药物成分及有效成分 数据库查找中药金钱草成分共得 10 个。检索成分靶点和分析靶点后剩余有效成分为 8 个(因 MOL001790、MOL-007936 两个成分未查找到靶点而舍弃,见表 1)。

表 1 金钱草成分

Tab.1 Components of *Lysimachia christinae*

Mol ID	Molecule Name
MOL000073	ent-Epicatechin
MOL000098	quercetin
MOL000354	isorhamnetin
MOL000359	sitosterol
MOL000422	kaempferol
MOL001689	acacetin
MOL001790	Linarin
MOL002341	Hesperetin
MOL005869	daucosterol_qt
MOL007936	rhamnocitrin-3,4'-diglucoside

2.2 药物成分、疾病靶点和交集靶点结果 综合金钱草各个成分靶点,除去无效靶点后得到靶点 231 个,再将靶点进行去重处理后的靶点 152 个。综合数据库中 BPH 靶点,去除重复后得到 960 个靶点。药物和疾病靶点进行交集处理后得共同靶点 65 个,即认为此 65 个靶点为金钱草治疗 BPH 的作用靶点,见图 1。



注: BPH; 良性前列腺增生症

图 1 交集靶点韦恩图

Fig.1 Wayne diagram of intersecting targets

2.3 PPI 网络结果 将疾病和药物共同靶点进行相

互作用分析后得到 PPI 图,其中可得到蛋白与蛋白交集节点 65 个,靶点蛋白间的作用关系线 158 条,见图 2。靶点间紧密程度体现靶点的重要性,紧密越高越重要。

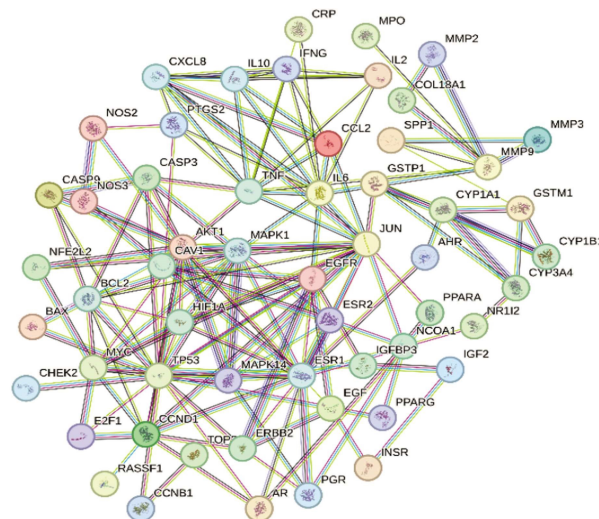


图 2 交集靶点 PPI 网络图

Fig.2 PPI network diagram of intersecting targets

2.4 GO 富集分析 将金钱草和 BPH 共同靶点进行 GO-BP/CC/MF 分析,结果得 229 个 BP、36 个 CC、101 个 MF。将 BP/CC/MF 分别进行以 Log q 值升序排序,将前 10 进行数据处理制作柱状图,见图 3。

2.5 KEGG 信号通路分析 将金钱草和 BPH 共同靶点进行 KEGG 分析,结果得到信号通路 159 条,将所得 KEGG 分析结果进行数据处理,并以 Log q 值进行升序排序,将所得通路前 10 并较高相关度的进行气泡图制作,见图 4。

2.6 构建成分-靶点-通路网络图 如图 5 所示,金钱草中的 8 个有效成分能够有效治疗 BPH,其机制和 65 个疾病靶点和多条信号通路相关。通过调节晚期糖基化终末产物-晚期糖基化终末产物受体 (AGE-RAGE)、磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)-蛋白激酶 B (Akt)、低氧诱导因子 (HIF)-1 等信号通路调节 BPH,其中核心药物成分槲皮素 (quercetin)、山奈酚 (kaempferol)、异鼠李素 (isorhamnetin)、金合欢素 (acacetin) 等,提示这些成分是金钱草治疗 BPH 的核心成分,见表 2。Akt1、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)1、TP53、BCL2 是至关重要的靶点,提示这些靶点是金钱草治疗 BPH 的核心靶点。

2.7 分子对接 将网络图进行数据分析,所得数据依据度值进行降序排序,选取度值大于 10 的金钱草成分和靶点,进行分子结构对接,分子对接主要

依据结合能大小,并呈负相关,分子间最低结合效能见表 3。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。

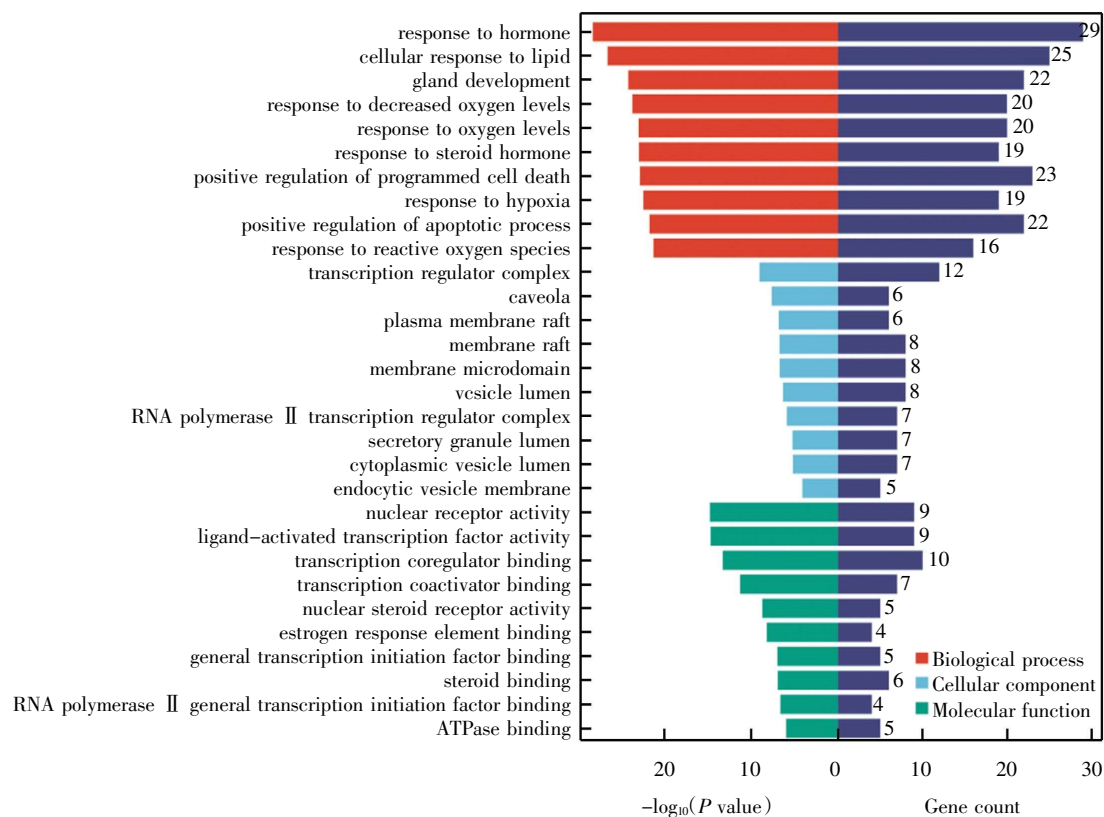
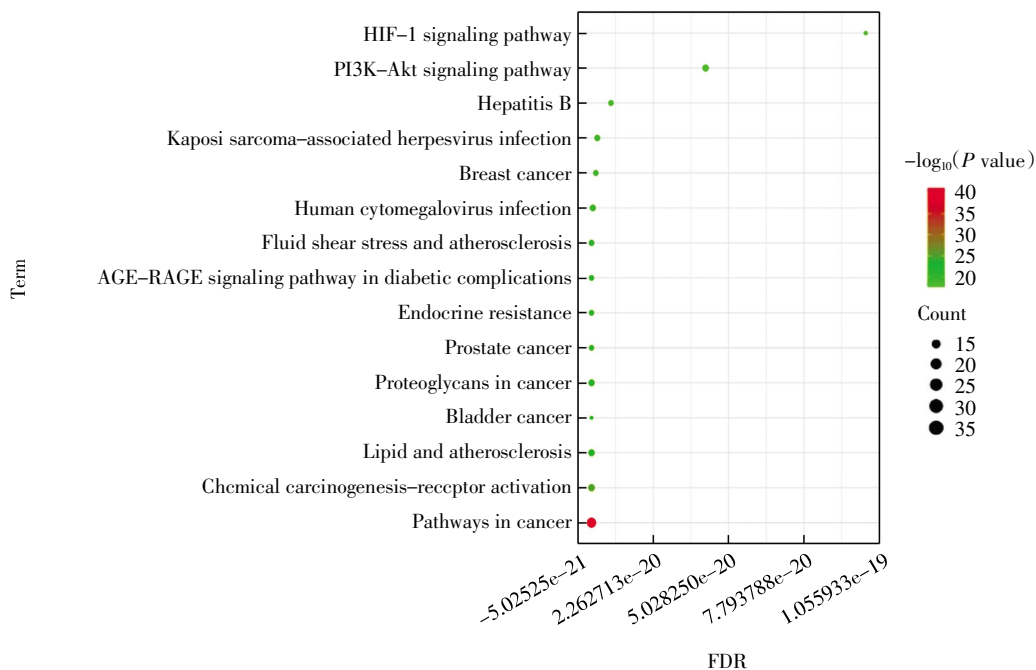


图 3 GO 分析柱状图

Fig.3 GO analysis bar chart



注:气泡颜色代表 $-\log_{10}(P \text{ value})$ ,气泡大小代表靶点数

图 4 KEGG 气泡图

Fig.4 KEGG bubble diagram



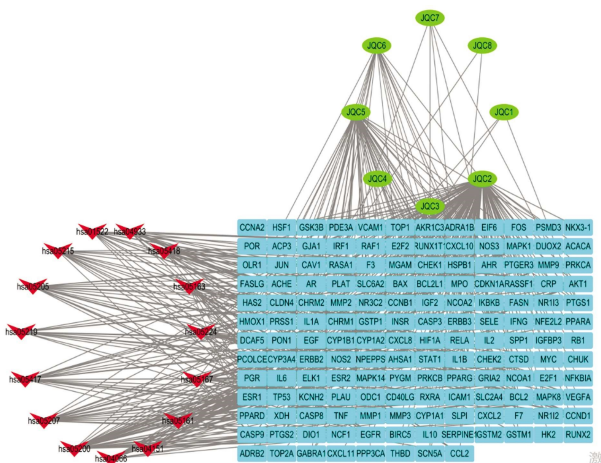
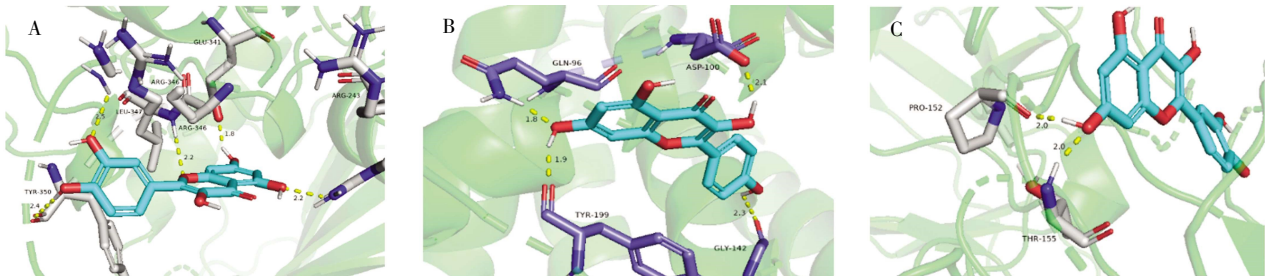


图5 成分-靶点-通路网络图

Fig.5 Component-target-pathway network diagram



注:A: Akt1-quercetin; 槲皮素; B: BCL2-kaempferol; 山奈酚; C: TP53-quercetin; 槲皮素

图6 分子对接

Fig.6 Molecular docking diagram

3 讨论

BPH 是现代医学名称,中医学中依据其证候归入“精癯”“癯闭”“淋证”等范畴<sup>[13]</sup>。中医古籍记载 BPH 的证候及病因病机可追溯久远,表明精室是 BPH 的病位所在,而肾虚、湿热、血瘀等为其病因,病机为肾气亏虚,邪实阻滞<sup>[14]</sup>。而现代中医学者认为 BPH 病机为三焦气机不畅、膀胱气化失司,以调气行滞通窍,疏利三焦气机,恢复膀胱气化功能为治疗原则<sup>[15]</sup>。巩璞杰等<sup>[16]</sup>从“络病理论”辨治 BPH,认为其病机乃精室脉络阻滞不通,提出脾肾两虚、络脉不荣分别为 BPH 发病的根本和关键,并主张治疗当以补脾益肾荣络、活血化瘀通络为原则。李海松教授认为“虚”为 BPH 基本病机与前提,具体表现为肾气亏虚和脾气不足;“瘀”乃核心病机及病理产物,体现为瘀血阻络、肝气郁结、痰瘀互结、瘀久化热<sup>[17]</sup>。杨九天等<sup>[18]</sup>从“脏腑别通”出发,认为肺气郁闭、膀胱气化不利,脾运不及、小肠主液失常,肾阳虚衰、三焦水道不通为 BPH 的基本病机。李广森等<sup>[19]</sup>从络病学说出发,认为 BPH 病机乃肾之气络空虚为本,肝肾血络瘀阻为发病之标,亦与湿热、痰浊、浊毒等病理因素相关。综上,现代中医学者认为 BPH 发病多与气机阻滞、膀胱失约、脉络瘀阻、脏腑亏虚及湿热、痰毒等相关。

表 2 核心成分对照表

Tab.2 Comparison table of core components

Mol ID	Molecule Name	Source	Degree	OB(%)	DL
MOL000098	quercetin	金钱草	127	46.43	0.28
MOL000422	kaempferol	金钱草	50	41.88	0.24
MOL000354	isorhamnetin	金钱草	22	49.6	0.31
MOL001689	acacetin	金钱草	19	34.97	0.24

表 3 核心成分与重要靶点分子对接结果表

Tab.3 Molecular docking results of core components and important targets

对接化合物	对接靶蛋白	最低结合效能(kcal/mol)
quercetin	Akt1	-4.5
kaempferol	BCL2	-4.4
quercetin	TP53	-4.59

现代药理研究发现金钱草具有利尿排石、利胆排石、镇痛、抗炎抗菌、降尿酸、抗氧化及血管保护等作用<sup>[20]</sup>,与其传统的利湿退黄、利尿通淋、解毒消肿等功效基本相符但更广泛,其主要含有黄酮类、酚酸类、挥发油、氨基酸、多糖及鞣质等化学成分,其中黄酮类和酚酸类是其活性成分<sup>[21]</sup>。2020 年版《中国药典》中金钱草的含量测定项仅对槲皮素和山奈酚进行了定量控制(二者总量不得少于0.10%)。本研究分析药物、靶点和分子通路网络图时,其中槲皮素和山奈酚是金钱草重要的有效成分。

本研究也证实 Akt1、MAPK1、TP53、BCL2 等靶点和 AGE-RAGE、PI3K-Akt、HIF-1 等信号通路,在金钱草治疗 BPH 过程中发挥重要作用。PI3K-Akt 通路是一种常见的信号通路,参与细胞的增殖、存活、蛋白质合成和葡萄糖代谢等生物过程。在体积较大的前列腺组织中,PI3K、Akt 的基因表达及 Bcl-2、半胱天冬酶-9 的蛋白表达显著增加,表明 PI3K/Akt 可能在 BPH 的发展中发挥重要作用。Sheng 等<sup>[22]</sup>研究发现,M2 巨噬细胞介导的白细胞介素(IL)-4,通过 PI3K/Akt、Janus 激酶(JAK)/信号转导与转录激活因子(STAT)6 和 MAPK/细胞外信号调节激酶(ERK)信号通路,选择性地诱导早期进展的 BPH 前列腺成纤维细胞的肌成纤维细胞表型。PI3K/Akt 抑

制剂是一种在肿瘤治疗领域已经得到广泛研究的药物<sup>[23]</sup>。然而,最近的研究表明,这种抑制剂对前列腺组织增生也有一定的减轻作用,相比于对照组,BCL-2的表达水平在抑制剂组中显著下调,Bax的表达水平上调<sup>[24]</sup>。缺氧可能刺激前列腺增生,并且还能上调HIF-1以增加铁的摄取,进而影响铁死亡敏感性<sup>[25-26]</sup>。在缺氧条件下,BPH组织中的活性氧簇(ROS)表达显著增加,ROS通过诱导PI3K/Akt和ERK磷酸化来上调HIF-1 $\alpha$ 的表达<sup>[27-28]</sup>。研究大鼠BPH模型前列腺组织相关指标的表达,发现组织低氧状态时标志物HIF-1 $\alpha$ 表达明显增加<sup>[29]</sup>。Rudolfsson等<sup>[28]</sup>也发现HIF-1 $\alpha$ 表达升高。高脂诱导小鼠BPH模型,检测发现组织也处于低氧状态,检测其标志物HIF-1 $\alpha$ 在前列腺组织的表达,结果显示高脂饮食饲养组小鼠前列腺组织HIF-1 $\alpha$ 表达升高,表明高脂饮食能够加重组织氧化应激,从而导致小鼠前列腺组织低氧状态。有关MAPK信号通路和BPH细胞凋亡的研究表明,激活的MAPK信号通路能促进BPH细胞的凋亡<sup>[30]</sup>。BPH细胞中JNK、ERK和p38的磷酸化水平升高,经CD40L抗体或AR抑制剂处理后,其磷酸化水平降低。P53是一种抑癌基因,定位于人染色体17p13.1,参与人类多种肿瘤的发生、发展,研究证实P53基因在BPH组织中表达升高。

综上所述,金钱草治疗BPH疗效显著,quercetin、kaempferol、isorhamnetin、acacetin等是核心成分,Akt1、MAPK1、TP53、BCL2是至关重要的靶点。金钱草主要通过AGE-RAGE、PI3K-Akt、HIF-1等信号通路调节BPH。

#### 参考文献:

- [1] 曾宪涛,翁鸿.中国良性前列腺增生症尿道等离子双极电切术治疗指南(2018简化版)[J].现代泌尿外科杂志,2018,23(9):651-654,704.
- [2] 郑入文,蒋静,宁艳哲,等.中医对良性前列腺增生的认识及治疗现状[J].世界中医药,2017,12(8):1974-1978.
- [3] 孙松,王继升,徐少强,等.良性前列腺增生中西医诊治策略的对比[J].时珍国医国药,2021,32(3):693-695.
- [4] LIANG C Z,LI H J,WANG Z P,et al. Treatment of chronic prostatitis in Chinese men[J]. Asian J Androl,2009,11(2):153-156.
- [5] 郭俊,杜冠潮,赵丰,等.基于VOSviewer与CiteSpace的良性前列腺增生中医药研究现状与趋势的知识图谱分析[J].世界科学技术-中医药现代化,2021,23(6):1902-1908.
- [6] 董兴,陈继峰.前列腺增生诊疗的研究进展[J].中国当代医药,2021,28(23):45-48.
- [7] 胡雷,傅全胜,陈栋,等.选择性 $\alpha$ -受体阻滞剂治疗良性前列腺增生症下尿路症状对男性射精功能影响的Meta分析[J].中山大学学报(医学科学版),2014,35(6):941-949.
- [8] 孙自学,李鹏超.中医药治疗良性前列腺增生症研究进展[J].中华中医药杂志,2018,33(6):2482-2484.
- [9] 孙自学,宋春生,邢俊平,等.良性前列腺增生中西医结合诊疗指南(试行版)[J].中华男科学杂志,2017,23(3):280-285.
- [10] 国家中医药管理局《中华本草》编委会.中华本草[M].上海:上海科学技术出版社,1999:454.
- [11] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:2020年版一部[M].北京:中国医药科技出版社,2020:229-230.
- [12] 易港,王钦正,符方智,等.谭新华治疗良性前列腺增生用药规律分析[J].中医临床杂志,2022,34(8):1490-1494.
- [13] 刘永存,赵会谢,刘国伟.针刺配合翁沥通胶囊治疗良性前列腺增生的疗效观察[J].上海针灸杂志,2024,43(5):549-554.
- [14] 巩璞杰,张奇,朱玉新,等.益肾化瘀方药联合盐酸坦索罗辛治疗良性前列腺增生的Meta分析[J].中国新药杂志,2024,33(9):942-951.
- [15] 吕璞,陆永辉,国文豪,等.陆永辉分层针刺任脉经穴治疗良性前列腺增生临床经验[J].中国针灸,2024,44(5):569-573.
- [16] 巩璞杰,于润泽,朱玉新,等.基于“络病理论”辨治良性前列腺增生[J].中国中医基础医学杂志,2024,30(3):541-544.
- [17] 王世桢,王彬,徐洪胜,等.李海松教授从瘀、虚论治良性前列腺增生症经验[J].中国男科学杂志,2022,36(3):105-108.
- [18] 杨九天,郭军,高庆和,等.基于“脑-心-肾-精室”轴理论探讨良性前列腺增生症的生物学基础[J].世界中西医结合杂志,2024,19(6):1251-1255.
- [19] 李广森,高大伟,常德贵.基于络病学说探讨良性前列腺增生症的病机及治疗[J].中国男科学杂志,2023,37(4):97-100.
- [20] 王洋.金钱草活性成分及药理作用研究[D].青海师范大学,2018.
- [21] 周祎,郇红利.HPLC-DAD法同时测定中药金钱草中6种活性成分的含量[J].中国药师,2016,19(8):1609-1611.
- [22] SHENG J,YANG Y,CUI Y,et al. M2 macrophage-mediated interleukin-4 signalling induces myofibroblast phenotype during the progression of benign prostatic hyperplasia[J]. Cell Death Dis,2018,9(7):755.
- [23] JIANG H,FAN D,ZHOU G,et al. Phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor (LY294002) induces apoptosis of human nasopharyngeal carcinoma *in vitro* and *in vivo*[J]. J Exp Clin Cancer Res,2010,29(1):34.
- [24] 金鹏,王荫槐,彭佑共,等.PI3K/AKT抑制剂对前列腺增生的影响及机制研究[J].中华男科学杂志,2010,16(12):1068-1075.
- [25] SAITO M,TSOUNAPI P,OIKAWA R,et al. Prostatic ischemia induces ventral prostatic hyperplasia in the SHR;possible mechanism of development of BPH[J]. Sci Rep,2014,4:3822.
- [26] GAO X,HU W,QIAN D,et al. The mechanisms of ferroptosis under hypoxia[J]. Cell Mol Neurobiol. 2023,43(7):3329-3341.
- [27] DU J,XU R,HU Z,et al. PI3K and ERK-induced Rac1 activation mediates hypoxia-induced HIF-1 $\alpha$  expression in MCF-7 breast cancer cells[J]. PLoS One,2011,6(9):e25213.
- [28] REN H,LI X,CHENG G,et al. The effects of ROS in prostatic stromal cells under hypoxic environment[J]. Aging Male,2015,18(2):84-88.
- [29] 林富祥,张汉文,赖沛宝,等.大鼠前列腺慢性缺血引起前列腺增生及碱性成纤维细胞生长因子和缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 蛋白表达上调[J].汕头大学医学院学报,2013,26(4):197-199.
- [30] RUDOLFSSON S H,BERGH A. Testosterone-stimulated growth of the rat prostate may be driven by tissue hypoxia and hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ [J]. J Endocrinol,2008,196(1):11-19.

(2024-09-02 收稿)