

基于网络药理学及分子对接探究肉苁蓉治疗勃起功能障碍的作用机制

杨培¹ 刘万涛² (通讯作者)

1 甘肃医学院基础医学院人体解剖学教研室, 甘肃平凉, 744000;

2 甘肃医学院临床医学院外科学教研室, 甘肃平凉, 74400;

摘要: 目的: 利用网络药理学探究肉苁蓉治疗勃起功能障碍(ED)的作用机制, 并通过分子对接验证。方法: 通过数据库筛选肉苁蓉的活性成分及作用靶点, 并与 ED 疾病靶点进行比对, 获得交集靶点; 构建肉苁蓉-活性成分-靶点-ED 网络及肉苁蓉-ED 蛋白质相互作用网络, 进行网络拓扑分析筛选核心活性成分及靶点; 运用基因本体功能富集分析和京都基因与基因组百科全书通路富集分析揭示其作用机制; 利用分子对接技术验证关键活性成分与核心靶点的结合能力。结果: 筛选出肉苁蓉的 6 种活性成分, 并确定 327 个作用靶点。与 ED 的 3340 个疾病靶点对比后, 获得 182 个交集靶点; 肉苁蓉-活性成分-靶点-ED 网络分析获得肉苁蓉的 3 种核心活性成分, 即苏齐内酯、槲皮素、花生四烯酸, 肉苁蓉-ED 蛋白质相互作用网络分析获得肉苁蓉治疗 ED 的核心靶点肿瘤蛋白 53 (TP53)。京都基因与基因组百科全书通路富集分析显示, 这些共有靶点主要涉及癌症相关信号通路和磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路等。分子对接实验结果表明, 苏齐内酯与 TP53 结合能最低, 为 -7.0 kJ/mol, 具有较强的结合亲和力。结论: 肉苁蓉活性成分苏齐内酯、槲皮素和花生四烯酸可能通过下调 TP53 的水平来抑制癌症相关信号通路、促进磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路, 进而发挥其抗凋亡、抗炎以及抗氧化作用, 减轻阴茎海绵体平滑肌纤维化和内皮损伤, 最终改善勃起功能。

关键词: 网络药理学; 分子对接; 肉苁蓉; 勃起功能障碍

Exploring the Mechanism of Cistanche deserticola in treating erectile dysfunction based on network pharmacology and molecular docking

YANG Pei¹, LIU Wantao²*

1 Department of Human Anatomy, Basic Medical College, Gansu Medical College, Pingliang 744000, Gansu, China;

2 Department of Surgery, Clinical Medical College, Gansu Medical College, Pingliang 744000, Gansu, China (Authors Affiliation)

Abstract: Objective: To explore the mechanism of Cistanche deserticola in the treatment of erectile dysfunction (ED) using network pharmacology and verify it through molecular docking. Methods: The active components and potential targets of Cistanche deserticola were screened via databases and compared with ED-related disease targets to obtain overlapping targets. The Cistanche deserticola-active component-target-ED network and the Cistanche deserticola-ED protein-protein interaction network were constructed, and topological analysis was performed to screen core active components and targets. Gene Ontology functional enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes pathway enrichment analysis were used to reveal the underlying mechanism. Molecular docking technology was employed to verify the binding ability between key active components and core targets. Results: 6 active components of Cistanche deserticola were identified, corresponding to 327 potential targets. After comparison with 3340 ED disease targets, 182 overlapping targets were obtained. Network analysis of Cistanche deserticola-active component-target-ED yielded three core active components of Cistanche deserticola, namely suchilactone, quercetin, and arachidonate. Protein-protein interaction network analysis of Cistanche deserticola-ED identified tumor protein 53 (TP53) as the core target for Cistanche deserticola in treating ED. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes pathway enrichment analysis showed that these common targets were mainly involved in cancer-related signaling pathways and the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B signaling pathway. Molecular docking results indicated that suchilactone had the lowest binding energy (-7.0 kJ/mol) with TP53, demonstrating strong binding affinity. Conclusion: The active components of Cistanche deserticola, including suchilactone, quercetin, and arachidonate, may downregulate TP53 expression to inhibit cancer-related signaling pathways and promote the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B signaling pathway. This further exerts anti-apoptotic, anti-inflammatory, and antioxidant effects, reduces penile cavernous smooth muscle fibrosis and endothelial damage, and ultimately improves erectile function.

Keywords: Network pharmacology; molecular docking; Cistanche deserticola; erectile dysfunction

DOI: 10.69979/3029-2808.26.03.039

勃起功能障碍 (Erectile dysfunction, ED) 指在 性刺激下阴茎不能正常勃起或不能长时间维持勃起的

一种常见的男性功能障碍疾病^[1]。ED的病因复杂,涉及血管、神经、内分泌及心理等多种因素,严重影响患者及其伴侣的生活质量^[2]。目前,五型磷酸二酯酶抑制剂是临床上治疗ED的主要药物,但对合并严重血管病变(如糖尿病性ED)的患者疗效有限,因此急需探索新的、更有效的治疗方案^[3]。肉苁蓉是传统补肾壮阳中药,素有“沙漠人参”之称^[4]。大量研究发现,肉苁蓉富含苯乙醇苷类、多糖和环烯醚萜等多种活性成分,具有抗炎、抗氧化、改善免疫功能以及保护神经等多重药理作用^[5, 6]。然而,肉苁蓉治疗ED的作用靶点和分子机制尚不明确。网络药理学是一种将多向药理学和系统生物学结合起来的新兴研究方法,可通过构建“药物-靶点-疾病”交互网络,系统解析中药中多成分、多靶点、多通路的协同作用机制,已成为解析中药复方或单味药作用机制的关键工具^[7]。有研究发现,传统中草药如当归四逆汤和四妙鳖甲颗粒通过网络药理学揭示其ED治疗机制,如调节海绵体纤维化和改善血管功能^[8, 9]。因此,本研究通过使用网络药理学方法结合分子对接技术,研究肉苁蓉中的主要活性成分及其治疗ED的可能靶点,从分子层面阐明其作用机制,为中药治疗ED提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 肉苁蓉活性成分的筛选

在中药系统药理学数据库与分析平台(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP)(<https://www.tcmsp-e.com/>)中以“肉苁蓉”为关键词收集肉苁蓉所有的化学成分。以口服生物利用度(Oral Bioavailability, OB)阈值 $\geq 30\%$ 以及药物相似性(Drug-Likeness, DL)阈值 ≥ 0.18 为依据筛选肉苁蓉所有的活性成分。

1.2 肉苁蓉活性成分作用靶点的筛选

利用PubChem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)检索出所有活性成分的化合物结构编码,并使用瑞士靶点预测工具(<http://swisstargetprediction.ch/>)选择物种为“人类”对肉苁蓉的每个活性成分进行目标靶点预测。以P值 >0 为依据筛选肉苁蓉每个活性成分的潜在作用靶点,之后将所有靶点整合在一起进行去重处理。

1.3 ED疾病靶点的收集

在GeneCards数据库(<https://www.genecards.org/>)、OMIM数据库(<https://www.omim.org/>)和TTD数据库(<https://db.idrblab.net/ttd/>)中以“erectile dysfunction”为关键词收集ED疾病靶点,之后将所有靶点整合在一起进行去重处理,并应用Venny2.1

在线绘图工具(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)将各个数据库中ED疾病的相关靶点进行匹配,绘制韦恩图。

1.4 肉苁蓉活性成分和ED疾病交集靶点的获取

应用Venny2.1在线绘图工具将肉苁蓉活性成分作用靶点和ED疾病靶点进行匹配,绘制韦恩图。

1.5 肉苁蓉-活性成分-靶点-ED网络构建与分析

应用Cytoscape 3.10.3软件构建肉苁蓉-活性成分-靶点-ED网络。在该网络中,节点代表肉苁蓉、肉苁蓉活性成分、肉苁蓉活性成分和ED疾病交集靶点、ED,边代表四者之间的相互作用关系。分析该网络的拓扑结构,通过对肉苁蓉活性成分节点的连接度进行评估,选择连接度值较高的3个节点作为肉苁蓉的核心活性成分。

1.6 肉苁蓉-ED蛋白质相互作用网络构建与分析

将肉苁蓉活性成分和ED疾病交集靶点输入STRING数据库(<https://string-db.org/>),选择物种为“人类”、隐藏游离节点、设定最低相互作用阈值为最高置信度(0.900),构建肉苁蓉-ED蛋白质相互作用网络。在该网络中,节点代表肉苁蓉活性成分和ED疾病交集靶点,边代表两节点之间存在相互作用关系,边的颜色不同表示相互作用类型不同,边越多表示相互作用越紧密。将构建的蛋白质相互作用网络数据导入Cytoscape 3.10.3软件中,应用CytoNCA插件,以大于“度中心性值、紧密中心性值、介数中心性值和特征向量中心性值”这四种参数均值为依据筛选肉苁蓉-ED蛋白质相互作用的核心靶点。通过对核心靶点的连接度进行评估,选择连接度值最高的靶点作为肉苁蓉-ED蛋白质相互作用最重要的核心靶点。

1.7 基因本体功能富集分析和京都基因与基因组百科全书通路富集分析

将在STRING数据库中得到的剔除游离靶点的肉苁蓉活性成分和ED疾病交集靶点整合在一起进行去重处理后导入Metascape数据库(<https://metascape.org/>),选择物种为“人类”,开展基因本体生物过程富集分析、基因本体细胞组分富集分析、基因本体分子功能富集分析和京都基因与基因组百科全书通路富集分析。选取基因本体生物过程富集分析、基因本体细胞组分富集分析和基因本体分子功能富集分析排名前10位的结果,以及京都基因与基因组百科全书通路富集分析中排名前20位的结果,通过微生信网站(<https://www.bioinformatics.com.cn/>)进行可视化绘图。

1.8 肉苁蓉核心活性成分与肉苁蓉-ED蛋白质相互作用重要核心靶点分子对接验证分析

使用 PubChem 数据库获取肉苁蓉核心活性成分的二维结构作为配体,利用 UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 寻找肉苁蓉-ED 蛋白质相互作用重要核心靶点分子的编码,并使用 RCSB PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 获取该靶点分子的三维结构作为受体,借助 CB-DOCK2 在线工具 (<https://cadd.labshare.cn/cb-dock2/>) 开展分子对接验证,计算其结合能,并进行三维可视化分析。配体与受体结合时所需的结合能越

低表示其结合构象越稳定。

2 结果

2.1 肉苁蓉活性成分的筛选结果

以 OB 阈值 $\geq 30\%$ 和 DL 阈值 ≥ 0.18 为依据,在 TCMP 数据库中筛选得到肉苁蓉的活性成分共 6 种,分别为 β -谷甾醇、花生四烯酸、苏齐内酯、鹅掌楸树脂酚 B 二甲醚、槲皮素和马克碱,见表 1。

表 1 肉苁蓉的活性成分

Table 1 The active components of Cistanche deserticola

分子编号	活性成分	分子量	OB 值 (%)	DL 值
MOL000358	β -谷甾醇 (beta-sitosterol)	414.79	36.91	0.75
MOL005320	花生四烯酸 (arachidonate)	304.52	45.57	0.2
MOL005384	苏齐内酯 (suchilactone)	368.41	57.52	0.56
MOL007563	鹅掌楸树脂酚 B 二甲醚 (Yangambin)	446.54	57.53	0.81
MOL000098	槲皮素 (quercetin)	302.25	46.43	0.28
MOL008871	马克碱 (Marckine)	475.69	37.05	0.69

2.2 肉苁蓉活性成分作用靶点的筛选结果

以 P 值 >0 为依据并进行去重处理后,在瑞士靶点预测工具中筛选出肉苁蓉活性成分的作用靶点共 327 个。

2.3 ED 疾病靶点的收集结果

在 GeneCards 数据库中收集得到 ED 疾病靶点 3221 个,在 OMIM 数据库中收集得到 ED 疾病靶点 121 个,在 TTD 数据库中收集得到 ED 疾病靶点 12 个,经去重处理,共得到 3340 个 ED 疾病靶点,见图 1。

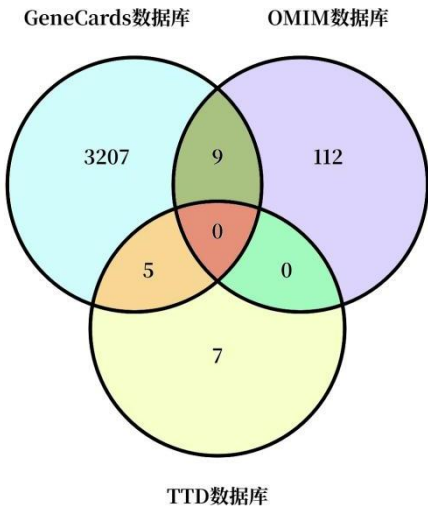


图 1 各数据库 ED 相关靶点韦恩图

Figure 1 Venn diagram of ED-related targets in each database

2.4 肉苁蓉活性成分和 ED 疾病交集靶点的获取结果

对 327 个肉苁蓉活性成分作用靶点和 3340 个 ED 疾病靶点进行匹配,获得肉苁蓉活性成分的潜在治疗 ED

作用靶点 182 个,见图 2。

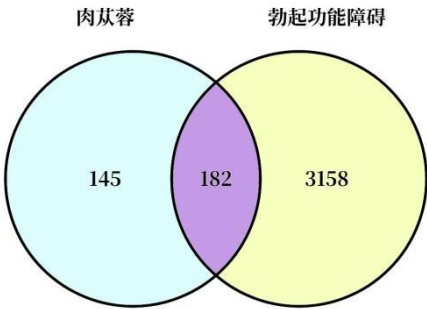


图 2 肉苁蓉与 ED 交集靶点韦恩图

Figure 2 Venn diagram of the intersection targets between Cistanche deserticola and ED

2.5 肉苁蓉-活性成分-靶点-ED 网络构建与分析结果

肉苁蓉-活性成分-靶点-ED 网络由 190 个节点和 37 0 0 条边构成,见图 3。经连接度值排序,选择排在前 3 位的活性成分节点作为肉苁蓉的核心活性成分,依次为苏齐内酯、槲皮素、花生四烯酸,见表 2。

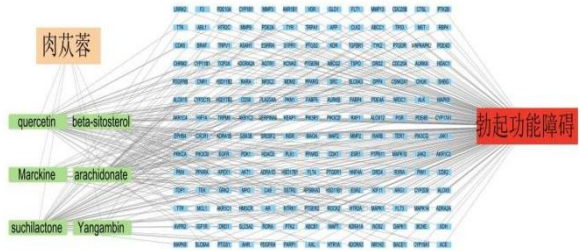


图 3 肉苁蓉-活性成分-靶点-ED 可视化网络图

Figure 3 Visualization network of Cistanche deserticola-active components-targets-ED

表 2 肉苁蓉活性成分的连接度值

Table 2 The degree value of active components in *Cistanche deserticola*

活性成分	连接度值
苏齐内酯 (suchilactone)	52
槲皮素 (quercetin)	47
花生四烯酸 (arachidonate)	44
β -谷甾醇 (beta-sitosterol)	24
马克碱 (Marckine)	16
鹅掌楸树脂酚 B 二甲醚 (Yangambin)	5

2.6 肉苁蓉-ED 蛋白质相互作用网络构建与分析结果

肉苁蓉-ED 蛋白质相互作用网络由 182 个节点和 378 条边构成, 平均节点度为 4.15, 平均局部聚类系数为 0.557, 见图 4。经参数筛选得到肉苁蓉-ED 蛋白质相互作用核心靶点共 12 个, 根据连接度值排序, 选择排在第 1 位的靶点, 即肿瘤蛋白 p53 (Tumor Protein p53, TP53), 作为肉苁蓉-ED 蛋白质相互作用最重要的核心靶点, 见图 5。

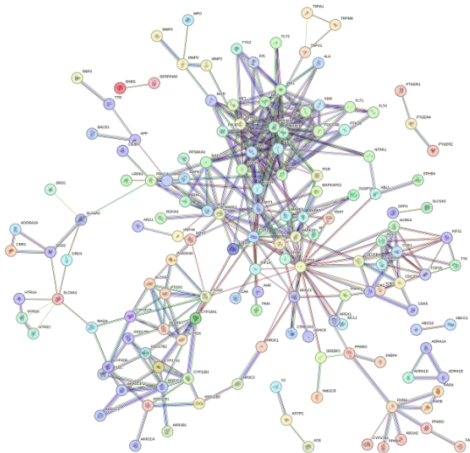


图 4 肉苁蓉-ED 蛋白质相互作用可视化网络图

Figure 4 Visualization network of protein-protein interactions between *Cistanche deserticola* and ED

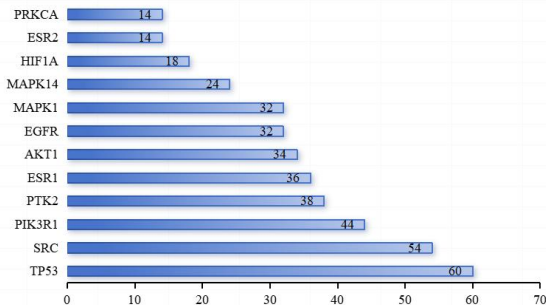


图 5 肉苁蓉治疗 ED 的核心靶点

Figure 5 Core targets of *Cistanche deserticola* in the treatment of ED

2.7 基因本体功能富集分析和京都基因与基因组百科全书通路富集分析结果

基因本体生物过程富集分析获取 1598 个功能条目, 主要涉及细胞对含氮化合物的应答、细胞对激素刺激的应答、酶联受体蛋白信号通路、MAPK 级联反应的调控和细胞对脂质的应答等生物过程; 基因本体细胞组分富集分析获取 97 个功能条目, 主要涉及受体复合物、突触后膜、轴突、脂筏和树突等细胞组分; 基因本体分子功能富集分析获取 208 个功能条目, 主要涉及磷酸转移酶活性、激酶活性、激酶结合能力、氧化还原酶活性和转录因子结合能力等分子功能, 见图 6。基因组百科全书通路富集分析获取 171 个功能条目, 主要涉及癌症相关信号通路、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶信号通路、活性氧化学致癌相关通路和大鼠肉瘤病毒癌基因同源物信号通路等, 见图 7。

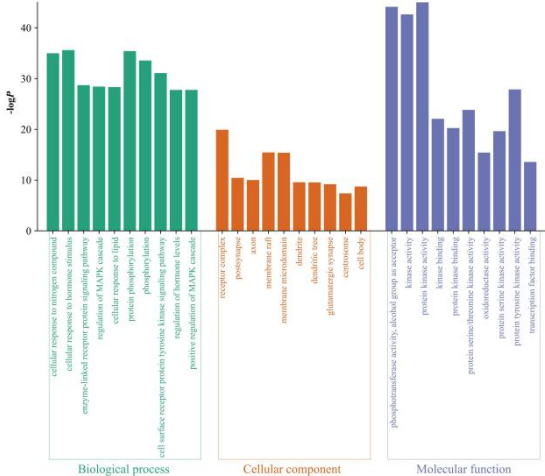


图 6 基因本体功能富集分析条形图

Figure 6 Bar chart of Gene Ontology functional enrichment analysis

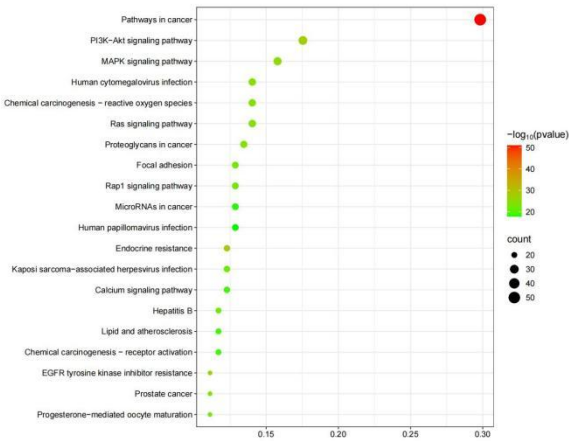


图 7 京都基因与基因组百科全书通路富集分析气泡图

Figure 7 Bubble chart of Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes pathway enrichment analysis

2.8 肉苁蓉核心活性成分与肉苁蓉-ED 蛋白质相互作用重要核心靶点分子对接验证分析结果

肉苁蓉核心活性成分苏齐内酯与肉苁蓉-ED 蛋白质相互作用重要核心靶点分子 TP53 进行分子对接所需结合能为-7.0 kcal/mol, 肉苁蓉核心活性成分槲皮素与肉苁蓉-ED 蛋白质相互作用重要核心靶点分子 TP53 进

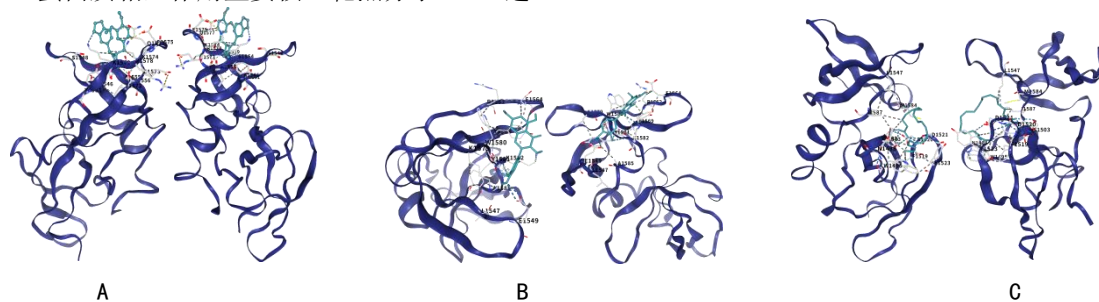


图8 分子对接可视化模式图

Figure 4 Visualization diagram of molecular docking

注: A.苏齐内酯与 TP53 分子对接模式图; B.槲皮素与 TP53 分子对接模式图; C.花生四烯酸与 TP53 分子对接模式图。

3 讨论

ED 是一种由多因素引起的常见男科疾病,而现有治疗方法存在明显的局限性,尤其是在血管性 ED 患者中的疗效不佳^[10]。肉苁蓉作为一种历史悠久的中药,被广泛用于男性生殖疾病,其多种活性成分,如多糖和总苷等,均具有抗氧化和抗炎作用,这可能为 ED 的治疗提供新的方案,但具体分子机制仍需深入研究^[11]。本研究通过使用网络药理学方法和分子对接技术筛选和分析肉苁蓉治疗 ED 的核心活性成分、核心分子靶点和关键信号通路,不仅揭示了肉苁蓉的药理作用特点,还为该药的临床应用提供了一定的理论支持。

本研究通过活性成分筛选与分析,最终确定出肉苁蓉的 3 种核心活性成分,分别为苏齐内酯、槲皮素和花生四烯酸。苏齐内酯是一种存在于部分特定植物中的木脂素类化合物,在肿瘤以及神经退行性疾病的治疗中发挥着一定的作用,其分子机制复杂,主要表现在抗炎和抗氧化两个方面^[12]。有研究指出,苏齐内酯能够通过抑制炎症反应和脂质过氧化反应来发挥其治疗阿尔茨海默症的作用^[13]。此外,Pei 等^[14]发现,苏齐内酯可通过促进磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 通路的激活来抑制细胞凋亡。尽管对苏齐内酯治疗 ED 的分子机制相关研究较少,但结合现有研究可推测,苏齐内酯可能通过发挥抗炎及抗氧化作用来抑制海绵体平滑肌和内皮的凋亡,进而改善勃起功能。槲皮素是广泛存在于各类植物中的黄酮类化合物,具有抗炎及抗氧化等药理活性,在

行分子对接所需结合能为-6.4 kcal/mol, 肉苁蓉核心活性成分花生四烯酸与肉苁蓉-ED 蛋白质相互作用重要核心靶点分子 TP53 进行分子对接所需结合能为-5.8 kcal/mol, 见表 3。三维可视化展示, 见图 8。

表 3 活性成分与靶点的结合能

Table 3 Binding energies of active components with targets

活性成分	靶点	结合能 (kcal/mol)
苏齐内酯 (suchilactone)	TP53	-7.0
槲皮素 (quercetin)	TP53	-6.4
花生四烯酸 (arachidonate)	TP53	-5.8

代谢紊乱调节以及生殖系统功能改善等多种领域展现出潜在治疗价值^[15]。Michele 等^[16]研究表明,槲皮素可通过抑制肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 6、白细胞介素 1 β 等促炎细胞因子的生成来升高抗凋亡的 B 淋巴细胞瘤-2 蛋白的水平并降低促凋亡的 B 淋巴细胞瘤-2 相关 X 蛋白的水平。Liu 等^[17]在糖尿病性 ED 大鼠模型中发现,槲皮素可通过抑制大鼠阴茎组织中的氧化应激水平来减轻阴茎海绵体平滑肌细胞和内皮细胞的凋亡,进而改善勃起功能。花生四烯酸是一种多不饱和脂肪酸,其多种代谢产物均在炎症、氧化应激和血管功能调节中发挥着重要的作用,与代谢紊乱、心血管疾病以及生殖疾病的治疗密切相关^[18]。Mariam 等^[19]在使用花生四烯酸的细胞色素 P450 代谢物改善糖尿病性 ED 大鼠勃起功能的研究中发现,该物质可能通过抑制大鼠阴茎组织中的氧化应激水平来减轻阴茎海绵体内皮损伤,进而改善大鼠的勃起功能。同样,Yuan 等^[20]发现,花生四烯酸的环氧合酶代谢物可通过抑制阴茎海绵体平滑肌细胞凋亡来减轻阴茎海绵体平滑肌纤维化,进而改善根治性前列腺切除术后 ED。

通过核心靶点筛选与蛋白功能查证分析,最终确定出肉苁蓉治疗 ED 的核心分子靶点 TP53。TP53 是一种关键的抑癌蛋白,被称为“基因组守护者”,其功能主要包括调控凋亡和自噬等生物过程,维持细胞基因组的稳定性^[21]。在应激条件下,TP53 通过激活下游靶基因诱导细胞凋亡,清除异常细胞,防止肿瘤发生,其突变或功

能障碍会导致基因组不稳定,促进癌症发展^[22]。然而,P53水平升高对ED的治疗并非具有积极作用,有研究发现,TP53水平降低可抑制阴茎海绵体内皮细胞凋亡,减轻海绵体内皮损伤,进而改善勃起功能^[23]。目前针对TP53在ED中的作用机制研究较少,仍有待进一步证实。

通过通路富集分析,最终确定出肉苁蓉治疗ED的通路主要涉及癌症相关信号通路和磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B信号通路两种。磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B信号通路是细胞抗凋亡的核心机制^[24]。当细胞外环境发生变化时,磷脂酰肌醇3-激酶的催化亚基p110定位至细胞膜上并被激活,p110将细胞膜上的磷脂酰肌醇二磷酸磷酸化,生成磷脂酰肌醇三磷酸^[25]。磷脂酰肌醇三磷酸与蛋白激酶B在细胞膜上结合,使蛋白激酶B磷酸化。蛋白激酶B的磷酸化导致促凋亡的B淋巴细胞瘤-2相关X蛋白被抑制,同时上调抗凋亡的B淋巴细胞瘤-2蛋白的水平,最终实现抗凋亡作用^[26]。Mao等^[27]发现,植物提取物异鼠李素可通过激活磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B信号通路来抑制糖尿病性勃起功能障碍大鼠阴茎组织细胞凋亡,进而减轻阴茎海绵体平滑肌纤维化和内皮损伤,改善大鼠勃起功能。

综上所述,本研究发现肉苁蓉活性成分苏齐内酯、槲皮素和花生四烯酸可能通过下调TP53的水平来抑制癌症相关信号通路、促进磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B信号通路,进而发挥其抗凋亡、抗炎以及抗氧化作用,减轻阴茎海绵体平滑肌纤维化和内皮损伤,最终改善勃起功能。此外,本研究在探究肉苁蓉治疗ED的分子机制方面虽取得一定的成果,但仍存在一些不足之处。首先,本研究主要基于网络药理学和分子对接技术,缺乏体内外实验的验证。其次,本研究对于核心分子靶点与主要通路之间的具体机制尚未进行深入研究,可能存在一定的局限性。因此,未来我们将通过实验手段进一步验证预测结果,并深入探究肉苁蓉治疗ED的具体机制,为药物的临床应用提供更合理、更科学的理论依据。

参考文献

- [1] Capogrosso P, Albersen M, Burnett A L, et al. Erectile dysfunction: Update on clinical management[J]. Eur Urol, 2025, 88(4): 388-399.
- [2] 杨培,牛立盼,朱兵兵,等. 受体相互作用蛋白激酶3特异性抑制剂GSK872联合伊木萨克片对糖尿病性勃起功能障碍大鼠勃起功能的影响[J]. 中国性科学, 2024, 33(01): 12-16.
- [3] 陆少华,杨斌斌,冯挺挺,等. 神经营养因子联合他达拉非治疗2型糖尿病勃起功能障碍疗效及对血清神经生长因子脑源性神经营养因子血管内皮生长因子表达水平的影响[J]. 中国药物与临床, 2024, 24(10): 631-636.
- [4] 苏国明,张超,华悦,等. 肉苁蓉治疗肾阳虚有效部位筛选[J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(11): 138-143.
- [5] Gao Y, Zhang C-S, Liang Y, et al. Cistanche deserticola polysaccharides mitigate alzheimer's disease progression by dynamic regulation of gut microbiota composition and metabolites[J]. Am J Chin Med, 2025, 53(6): 1785-1812.
- [6] Qiao M, Xue T, Zhu Y, et al. Polysaccharides from cistanche deserticola mitigate inflammatory bowel disease via modulating intestinal microbiota and SRC/EGFR/PI3K/AKT signaling pathways[J]. Int J Biol Macromol, 2025, 308(Pt 2): 142452.
- [7] 龚棋棋,刘雪菲,蒋红. 网络药理学在药物有效成分和疾病靶点筛选中的应用研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 33(03): 237-240.
- [8] Yan X, Zhang Y, Mo J, et al. Molecular docking and network pharmacology research on the danggui sini decoction's mechanism of action for treating erectile dysfunction[J]. Medicine (Baltimore), 2024, 103(47): e40529.
- [9] Liu Y, Sun D, Xing D, et al. Mechanism of the traditional chinese medicine simiao biejia decoction improves the diabetes mellitus-induced erectile dysfunction in rats[J]. Drug Des Devel Ther, 2025, 19: 2609-2628.
- [10] Geraldo R, Castro C, Pinto E, et al. Effects of dietary polyphenols on vasculogenic erectile dysfunction: A systematic review of pre-clinical studies[J]. Phytother Res, 2025.
- [11] Guo L, Xu P, Li Z, et al. Cistanche total glycoside capsule promotes sperm maturation and fertility by activating the nell2 lumicrine pathway in a male reproductive impairment model[J]. J Ethnopharmacol, 2025, 353(Pt A): 120289.
- [12] Wu J, Deng Y, Zhang X, et al. Suchilactone inhibits the growth of acute myeloid leukaemia by inactivating shp2[J]. Pharm Biol, 2022, 60(1): 144-153.
- [13] Chun Y S, Kim J, Chung S, et al. Protective roles of monsonia angustifolia and its active compounds in experimental models of alzheimer's disease[J]. J Agric Food Chem, 2017, 65(1

5): 3133-3140.

[14]Pei H, Wu S, Zheng L, et al. Identification of the active compounds and their mechanisms of medicinal and edible shanzha based on network pharmacology and molecular docking[J]. J Food Biochem, 2021, 46(1): e14020.

[15]Hosseini A, Razavi B M, Banach M, et al. Quercetin and metabolic syndrome: A review[J]. Phytother Res, 2021, 35(10): 5352-5364.

[16]Dos Santos M G, Arbo B D, Hort M A. Effects of quercetin and its derivatives in in vivo models of neuroinflammation: A systematic review and meta-analysis[J]. Neural Regen Res, 2025, 21(5): 1783-1792.

[17]Dong B, Shi Z, Dong Y, et al. Quercetin ameliorates oxidative stress-induced cell apoptosis of seminal vesicles via activating NRF2 in type 1 diabetic rats[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 151: 113108.

[18]Zhou Y, Khan H, Xiao J, et al. Effects of arachidonic acid metabolites on cardiovascular health and disease[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21).

[19]Yousif M H M, Makki B, El-Hashim A Z, et al. Chronic treatment with Ang-(1-7) reverses abnormal reactivity in the corpus cavernosum and normalizes diabetes-induced changes in the protein levels of ace, ace2, rock1, rock2 and omega-hydroxylase in a rat model of type 1 diabetes[J]. J Diabetes Res, 2014, 2014: 142154.

[20]Yuan J, Westney O L, Ruan K-H, et al. A new strategy, superenzyme gene therapy in penile rehabilitation[J]. J Sex Med, 2009, 6 Suppl 3: 328-333.

[21]Wang X, Yang J, Yang W, et al. Multiple roles of p53 in cancer development: Regulation of tumor microenvironment, m6a modification and diverse cell death mechanisms[J]. J Adv Res, 2024, 75: 539-560.

[22]Liu S, Liu T, Jiang J, et al. P53 mutation and deletion contribute to tumor immune evasion[J]. Front Genet, 2023, 14: 1088455.

[23]彭天明,赵超,刘豪圣,等. 晚期糖基化终产物在糖尿病性勃起功能障碍中的作用与相关治疗研究进展[J]. 临床泌尿外科杂志, 2021, 36(10): 834-838.

[24]Yang Z, Ji P, Zhang W, et al. Danggui buxue decoction inhibits pulmonary fibrosis by alleviating tgf- β 1-induced proliferation and apoptosis in ebl cells via PI3K/AKT/FOXO1 pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2025, 353(Pt B): 120384.

[25]Sun X, Liu Y, Zhou S, et al. Circular dorsal ruffles disturb the growth factor-induced PI3K-AKT pathway in hepatocellular carcinoma hep3b cells[J]. Cell Commun Signal, 2022, 20(1): 102.

[26]Truebestein L, Hornegger H, Anrather D, et al. Structure of autoinhibited akt1 reveals mechanism of PIP3-mediated activation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118(33).

[27]Mao Y, Zha Y, Zang Y, et al. Isorhamnetin improves diabetes-induced erectile dysfunction in rats through activation of the PI3K/AKT/eNOS signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 177: 116987.

作者简介: 杨培(出生年月-1996.01), 男, 硕士研究生, 助教, 主要从事男性生殖疾病的基础与临床研究, 通讯地址: 甘肃省平凉市崆峒区泾河大道18号甘肃医学院。

通讯作者简介: 刘万涛(出生年月-1994.04), 男, 博士研究生, 讲师, 主要从事男性生殖疾病的基础与临床研究, 通讯地址: 甘肃省平凉市崆峒区泾河大道18号甘肃医学院。

基金项目: 甘肃省陇原青年创新创业人才项目(团队项目)(编号: 2025-0624-RCC-0002); 平凉市崆峒区科技计划项目(编号: PL-KT-2024-2-009)