

复元活血汤治疗III型前列腺炎的网络药理学研究

母友友¹, 谢红¹, 张烽², 李慧君¹, 刘云路¹, 申军^{2*}

¹贵州中医药大学第一临床医学院, 贵州 贵阳

²贵州中医药大学第一附属医院, 贵州 贵阳

收稿日期: 2023年2月20日; 录用日期: 2023年3月22日; 发布日期: 2023年3月29日

摘要

目的: 通过网络药理学方法探讨复元活血汤治疗III型前列腺炎的作用机制。方法: 使用中药系统药理学分析平台(TCMSP)获取复元活血汤的活性成分及药物靶点, 从GeneCards、DisGeNET、OMIM、Drugbank数据库中筛选III型前列腺炎的疾病靶点, 并与复元活血汤的药物靶点相映射取交集。通过STRING数据库和Cytoscape3.9.1软件构建中药-活性成分-靶点网络及PPI网络, 并分析网络中的活性成分与关键靶点。利用R语言相关程序包进行GO功能、KEGG通路富集分析。结果: 复元活血汤含有183种活性成分, 对应的药物靶点有242个。复元活血汤治疗III型前列腺炎的潜在靶点有123个; 主要活性成分有槲皮素、木犀草素、山奈酚、柚皮素等; 关键靶点有丝裂原活化蛋白激酶14 (MAPK14)、转录因子p65 (RELA)、信号转导和转录激活因子3 (STAT3)等。GO功能富集分析涉及1757个生物过程、154个细胞组和98个分子功能; KEGG通路富集分析涉及192条信号通路。结论: 复元活血汤可通过多种中药成分和多个靶点影响肿瘤坏死因子(TNF)、核因子 κ B (NF- κ B)、toll样受体、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等信号通路, 治疗III型前列腺炎。

关键词

复元活血汤, III型前列腺炎, 网络药理学

Network Pharmacology of Fuyuan Huoxue Tang in the Treatment of Type III Prostatitis

Youyou Mu¹, Hong Xie¹, Feng Zhang², Huijun Li¹, Yunlu Liu¹, Jun Shen^{2*}

¹First Clinical Medical College, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

²The First Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

Received: Feb. 20th, 2023; accepted: Mar. 22nd, 2023; published: Mar. 29th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 母友友, 谢红, 张烽, 李慧君, 刘云路, 申军. 复元活血汤治疗 III 型前列腺炎的网络药理学研究[J]. 药物资讯, 2023, 12(2): 121-130. DOI: 10.12677/pi.2023.122016

Abstract

Objective: To investigate the mechanism of action of Fuyuan Huoxue Tang in the treatment of type III prostatitis through a network pharmacology approach. **Methods:** The active ingredients and drug targets of Fuyuan Huoxue Tang were obtained using the Traditional Chinese Medicine Systematic Pharmacology Analysis Platform (TCMSP), and the disease targets of type III prostatitis were screened from the GeneCards, DisGeNET, OMIM, and Drugbank databases and mapped to the drug targets of Fuyuan Huoxue Tang to obtain the intersection. Construct TCM-active ingredient-target network and PPI network by STRING database and Cytoscape 3.9.1 software, and analyze the active ingredients and key targets in the network. Use the R language-related program package for GO function, analysis by KEGG pathway enrichment. **Results:** Fuyuan Huoxue Tang has sub 183 active ingredients and 242 corresponding drug targets. There were 123 potential targets of Fuyuan Huoxue Tang for the treatment of type III prostatitis; the main active ingredients were quercetin, lignocaine, kaempferol, naringenin, etc.; the key targets were MAPK14, RELA, STAT3, etc. The GO function enrichment analysis involved 1757 biological processes, 154 cell groups and 98 molecular functions; the KEGG pathway enrichment analysis involved 192 signaling KEGG pathway enrichment analysis involved 192 signaling pathways. **Conclusion:** Fuyuan Huoxue Tang may be used to treat type III prostatitis by affecting TNF, NF- κ B, Toll-like receptors, MAPK and other signaling pathways through multiple herbal components and multiple targets.

Keywords

Fuyuan Huoxue Tang, Type III Prostatitis, Network Pharmacology

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

III型前列腺炎即慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征(chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome, CP/CPPS), 属成年男性中最常见的一种前列腺炎[1], 是以持续性盆腔区域疼痛不适、排尿异常、性功能障碍为主要临床表现的泌尿男科疾病。其症状反复, 难以治愈, 长期可导致患者出现精神心理疾病[2], 且对患者生活质量造成了严重影响[3]。据统计, 我国 CP/CPPS 的发病率为 6.0%~32.9% [4]。现代医学主要使用抗生素和(或) α 受体阻滞剂等药物对症治疗[5], 然而, 使用 α 受体阻滞剂治疗的同时会给患者带来鼻塞、体位性低血压、逆行射精等难以避免的副作用[6] [7], 其次, 此类药物难以改善 CP/CPPS 引起的勃起功能障碍、早泄、精神心理异常等症状[8]。随着对 CP/CPPS 发病机制的深入研究以及中医事业的长久发展, 从中医药宝库中探索高效、低毒的药物具有重要意义。

CP/CPPS 属于中医“精浊”范畴, 中医认为本病与肝、脾、肾、膀胱密切相关, 其病机多为肾虚、肝郁、湿热、瘀滞[9]。研究发现, III型前列腺炎患者的中医证型主要以气滞血瘀证为主[10]。复元活血汤出自元代李东垣《医学发明》, 方中柴胡疏肝行气, 气行则血行, 为君药, 当归补血、活血、止痛, 甘草缓急止痛, 为臣药; 穿山甲、瓜蒌、桃仁、红花破血祛瘀通络, 为佐药, 大黄荡涤败血为使药, 诸药合用可活血祛瘀, 疏肝通络, 因穿山甲药物稀少, 且为濒危动物, 故多删减此味药物或使用其他药物替代。临床研究发现复元活血汤治疗 CP/CPPS 疗效确切[11] [12] [13], 可明显改善患者的疼痛、排尿症状, 提高患者的生活质量, 但复元活血汤药物成分丰富, 靶点多样, 对于治疗 CP/CPPS 的作用机制尚未

阐明。故本文借助网络药理学方法,分析复元活血汤治疗 CP/CPSP 的主要活性成分、关键靶点、通路,探讨其治疗的可能作用机制,以期为下一步临床研究提供参考。

2. 资料与方法

2.1. 复元活血汤的活性成分及药物靶点筛选

运用中药系统药理学分析平台(TCMSP, <https://tcmsp-e.com/tcmsp.php>),分别检索柴胡、当归、甘草、瓜蒌、桃仁、红花、大黄的活性成分,并以生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 、类药性(DL) ≥ 0.18 为过滤条件,获取复元活血汤的活性成分。再次使用 TCMSP 数据库获取活性成分对应的作用靶点。利用 Uniprot 数据库(<https://www.uniprot.org/>)检索药物作用靶点获取其基因名称并去除重复基因。

2.2. 检索 CP/CPSP 的疾病靶点

以“Chronic Prostatitis、chronic pelvic pain syndrome”为关键词,分别在 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)、DisGeNET 数据库(<https://www.disgenet.org/search>)、OMIM 数据库(<https://omim.org/>)及 Drugbank 数据库(<https://go.drugbank.com/>)中检索 CP/CPSP 的疾病靶点,其中对 GeneCards 数据库中检索出的数据,以相关度分值(Relevance score)的中位数为过滤条件,剔除其小于中位数的疾病靶点,以获得与疾病更加相关的靶点。将四个数据所获取的 CP/CPSP 的疾病靶点进行合并及去除重复靶点,并利用 R 软件的 Vene 程序包将复元活血汤的药物靶点与 CP/CPSP 的疾病靶点相映射,以获取药物与疾病的交集靶点,并绘维恩图。

2.3. 构建“中药-活性成分-靶点”网络

将复元活血汤组成药物的活性成分与潜在靶点导入 Cytoscape3.9.1 软件,构建中药-活性成分-靶点网络,并利用 CytoNCA 进行拓扑分析。

2.4. 构建蛋白互作用网络(Protein-Protein Interaction, PPI)与关键靶点筛选

将复元活血汤治疗 CP/CPSP 的潜在靶点导入 STRING (<https://cn.string-db.org/>)数据库中,“Organisms”选择为“Homo sapiens”,置信度(medium confidence)设置为 0.95,隐藏网络中游离的节点,将 PPI 分析结果导出为 TSV 文件,导入 Cytoscape3.9.1 软件,构建 PPI 网,并通过 CytoNCA 插件对网络进行拓扑分析获取网络的介数中心性(Betweenness centrality, BC)、接近中心性(Closeness centrality, CC)、度中心性(Degree Centrality, DC)、特征向量中心性(Eigenvector centrality, EC)、局部平均连通性 Local Average connectivity, LAC)、网络中心性(Network centrality, NC)的数值,并以 6 种数值的中位数为筛选条件,分别进行两次筛选获取复元活血汤治疗 CP/CPSP 的关键靶点。

2.5. GO 功能和 KEGG 通路富集分析

使用 R 语言的“org.Hs.eg.db”程序包把复元活血汤治疗 CP/CPSP 的潜在靶点转换为“entrezID”,并通过“clusterProfiler”、“DOSE”、“BiocManager”程序包进行 GO 功能、KEGG 通路富集分析,根据富集结果,运用 enrichplot、ggplot2 程序包进行可视化分析。

3. 结果

3.1. 复元活血汤的活性成分及药物靶点

通过 TCMSP 数据库检索得到复元活血汤的活性成分 183 种,其中柴胡 17 种、当归 2 种、甘草 92 种、瓜蒌 11 种、桃仁 23 种、红花 22 种、大黄 16 种。经过 Uniprot 数据库查询基因名称及去重后的其对应的药物靶点 242 个。

3.2. CP/PPS 的疾病靶点

通过 GeneCards 数据库、DisGeNET 数据库、OMIM 数据库、Drugbank 数据库查询、筛选，去重后得到 CP/PPS 的疾病靶点 1556 个，将其导入 R 语言 Vene 程序包与药物靶点相映射后得到 123 个靶点，即复元活血汤治疗 CP/PPS 的潜在靶点，见图 1。

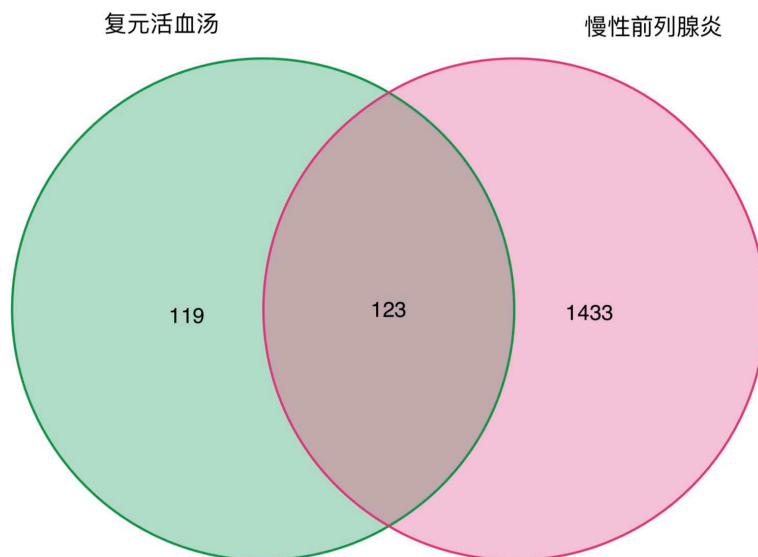


Figure 1. Venn diagram of Fuyuan Huoxue Tang-CP/PPS intersection target
图 1. 复元活血汤-CP/PPS 交集靶点韦恩图

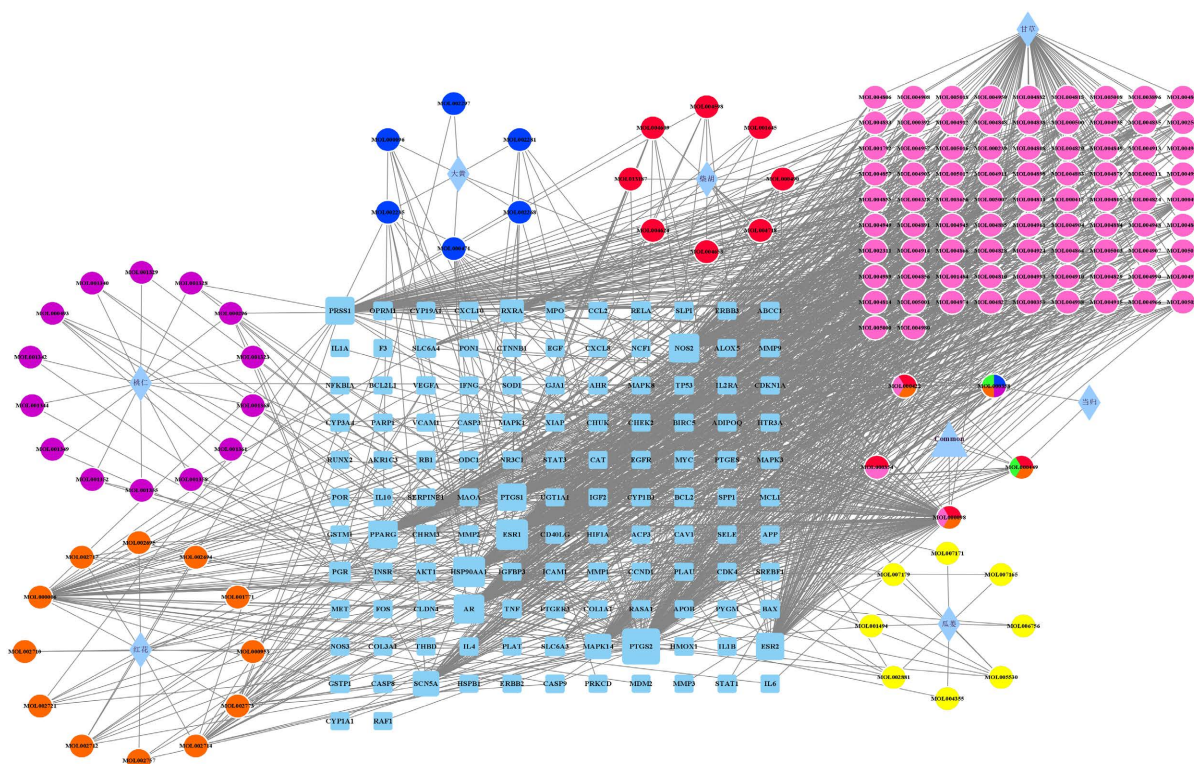


Figure 2. Chinese medicine-active ingredient-target network diagram
图 2. 中药-活性成分-靶点网络图

3.3. 中药 - 活性成分 - 靶点网络图

将复元活血汤治疗 CP/CPPS 的潜在靶点与药物活性成分数据导入 Cytoscape3.9.1 软件中绘制中药 - 活性成分 - 靶点网络图, 见图 2。该网络有 267 个节点及 1223 条边, 平均度值(Degree)为 9.16, 图中方形节点为复元活血汤治疗 CP/CPPS 的潜在靶点, 菱形节点为中药, 三角形节点为中药共有成分, 红色为柴胡的中药成分, 蓝色为大黄的中药成分, 绿色为当归的中药成分, 粉色为甘草的中药成分, 黄色为瓜蒌的中药成分, 橙色为红花的中药成分, 紫色为桃仁的中药成分。图中方形节点的大小与靶点 Degree 值相关, Degree 值越大, 方形节点面积越大, 表示与靶点连接的药物成分越多。通过 CytoNCA 对此网络的中药活性成分进行拓扑分析, 并根据 Degree 的数值进行排序, 得到排名前 10 的活性成分, 见表 1。

Table 1. Main active components of Fuyuan Huoxue Tang in treating CP/CPPS

表 1. 复元活血汤治疗 CP/CPPS 的主要活性成分

Mol ID	活性成分	Degree	来源
MOL000098	Quercetin (槲皮素)	92	柴胡、红花、甘草
MOL000006	Luteolin (木犀草素)	43	红花
MOL000422	Kaempferol (山奈酚)	35	柴胡、红花、甘草
MOL004328	Naringenin (柚皮素)	21	甘草
MOL000497	licochalcone a (甘草查尔酮 A)	19	甘草
MOL002714	Baicalein (黄芩素)	19	红花
MOL000358	beta-sitosterol (β -谷甾醇)	19	当归、桃仁、红花、大黄
MOL003896	7-Methoxy-2-methyl isoflavone (7-甲氧基-2-甲基异黄酮)	17	甘草
MOL002773	beta-carotene(β -胡萝卜素)	17	红花
MOL000354	isorhamnetin(异鼠李素)	16	柴胡、甘草

3.4. PPI 网络与关键靶点

将 123 个复元活血汤治疗 CP/CPPS 的潜在靶点导入 string 数据库(<https://cn.string-db.org/>), 获得 PPI 分析结果, 并通过 Cytoscape3.9.1 构建 PPI 网络, 见图 3。该网络中有 103 个节点和 394 条边, 平均 Degree 值为 7.65, 图中靶点节点越大表示与其他靶点的作用关系越多。使用 CytoNCA 对 PPI 网络进行分析, 以网络的 BC、CC、DC、EC、LAC、NC 的中位值为过滤条件, 分别进行两次筛选, 最终得到复元活血汤治疗 CP/CPPS 的关键靶点 12 个: 苏氨酸蛋白激酶 1 (AKT1)、钙黏蛋白相关蛋白(CTNBN1)、雌激素受体 1 (ESR1)、c-Fos 癌基因蛋白质(FOS)、缺氧诱导因子 1- α (HIF1A)、HSP90 热休克蛋白- α (HSP90AA1)、丝裂原活化蛋白激酶 14 (MAPK14)、丝裂原活化蛋白激酶 3 (MAPK3)、Myc 癌基因蛋白(MYC)、转录因子 p65 (RELA)、信号转导和转录激活因子 3 (STAT3)、肿瘤抑制因子(TP53), 见图 4。

3.5. GO 功能和 KEGG 通路富集分析

利用 R 语言进行 GO 富集分析, 以 $P < 0.01$, 为筛选条件, 得到 1757 个生物过程(biological process, BP), 154 个细胞组分(cellular component, CC), 98 个分子功能(molecular function, MF), 根据 P 值大小排序, 选取排名前 10 的 BP、CC、MF 进行绘制气泡图, 见图 5。GO 富集分析结果显示, BP 主要涉及对氧化应激的反应、炎症反应的调节、对肿瘤坏死因子的反应等; CC 主要有膜筏、囊泡腔、质膜蛋白复合体等; MF 主要包括细胞因子受体结合、细胞因子活性、氧化还原酶活性等。

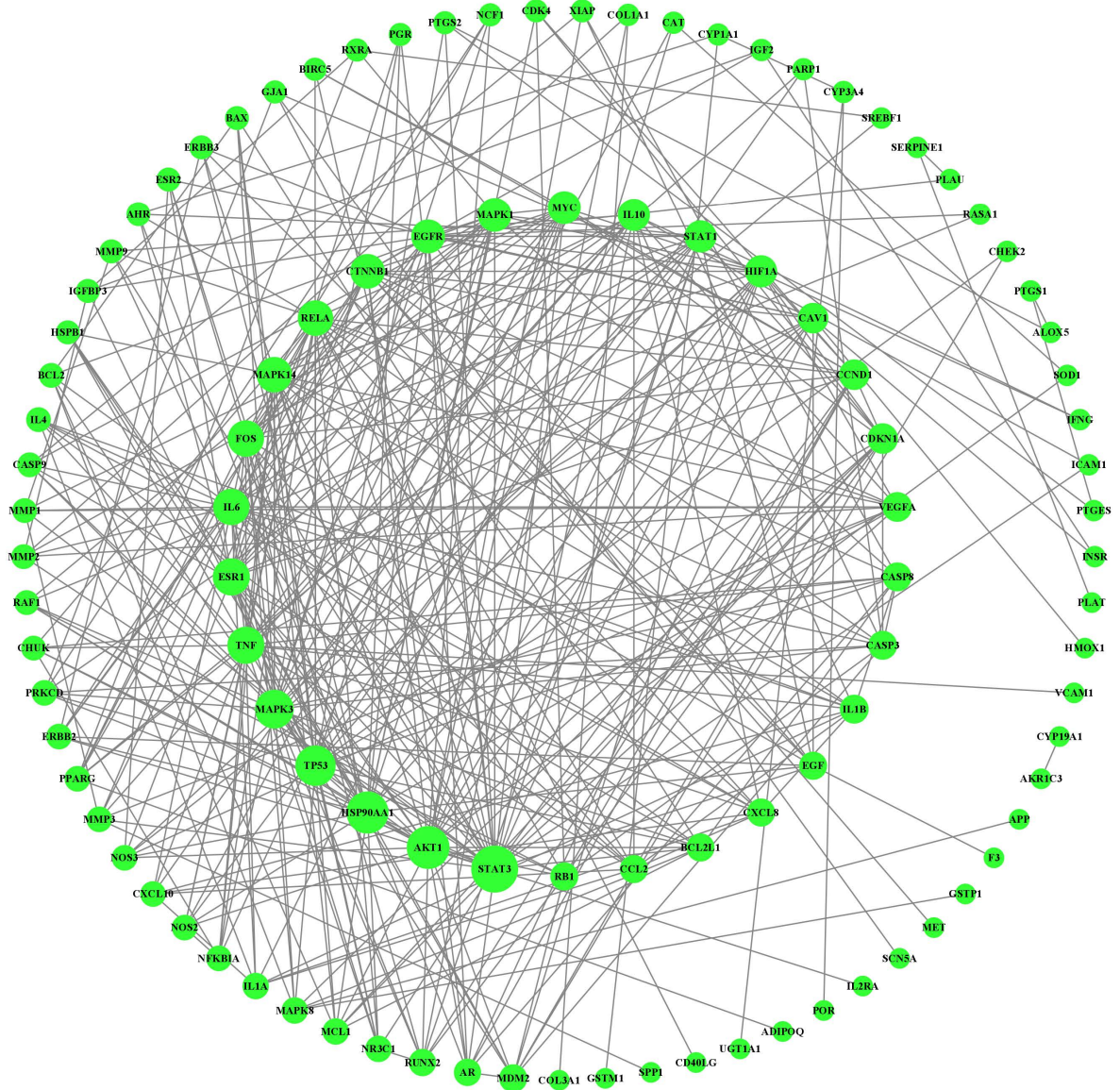


Figure 3. PPI network diagram of potential targets of Fuyuan Huoxue Tang in the treatment of CP/CPSS

图 3. 复元活血汤治疗 CP/CPSS 的潜在靶点 PPI 网络图

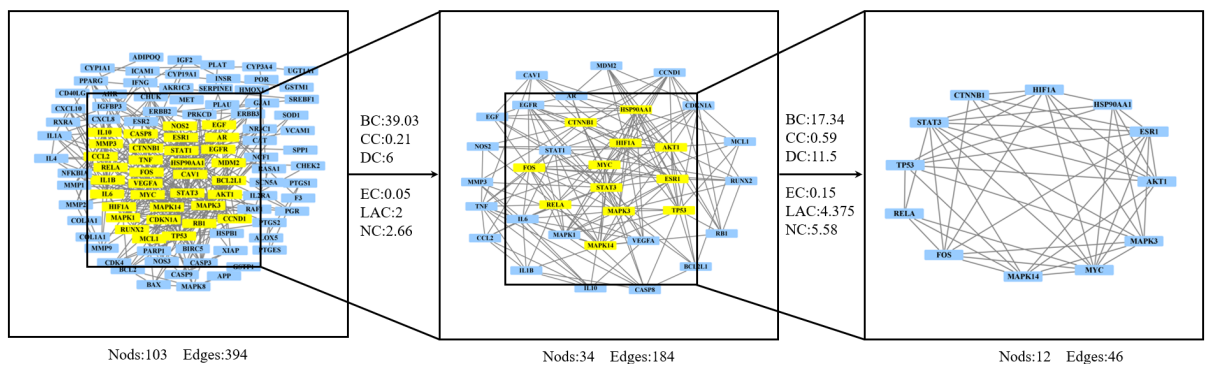


Figure 4. Key targets of Fuyuan Huoxue Tang in the treatment of CP/CPSS

图 4. 复元活血汤治疗 CP/CPSS 的关键靶点

通过 KEGG 通路富集分析, 以 $P < 0.01$, 为过滤条件, 共得到 192 条信号通路。根据 P 的数值进行排序, 选取前 20 条信号通路绘制气泡图, 见图 6。主要有白介素-17 (IL-17) 信号通路、肿瘤坏死因子(TNF) 信号通路、Toll 样受体信号通路、前列腺癌、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路、核因子 κ B (NF- κ B) 信号通路等。

4. 讨论

III 型前列腺炎的致病机制至今未阐明, 病因复杂。大多数医家认为其病因与炎症反应、盆腔肌肉痉挛、氧化应激反应、免疫反应、精神心理因素等相关, 可能是病原体感染、异常盆地神经肌肉活动、免疫、精神心理和内分泌激素异常等致病因素共同作用的结果[14]。中医认为本病是由肾气亏虚, 或湿热汇聚下焦, 或气血瘀滞, 导致前列腺气机不畅, 气血凝滞不行, 瘀血阻络所致。复元活血汤为治疗活血化瘀剂的代表方, 且可疏肝行气, 临床研究发现, 复元活血汤能抑制炎症因子的表达、缓解疼痛[15] [16], 改善 CP/CPPS 患者的排尿症状[11] [12] [13], 但其具体机制不明。

本文借助网络药理学方法检测到复元活血汤的活性成分 183 种, 构建中药 - 活性成分 - 靶点网络图分析得到 Degree 值排名前 10 的成分有槲皮素(quercetin)、木犀草素(luteolin)、山奈酚(kaempferol)、柚皮素(naringenin)、甘草查尔酮 A (licochalcone a)、黄芩素(baicalein)、 β -谷甾醇(beta-sitosterol)、7-甲氧基-2-甲基异黄酮(7-Methoxy-2-methyl isoflavone)、 β -胡萝卜素(beta-carotene)、异鼠李素(isorhamnetin)。这些成

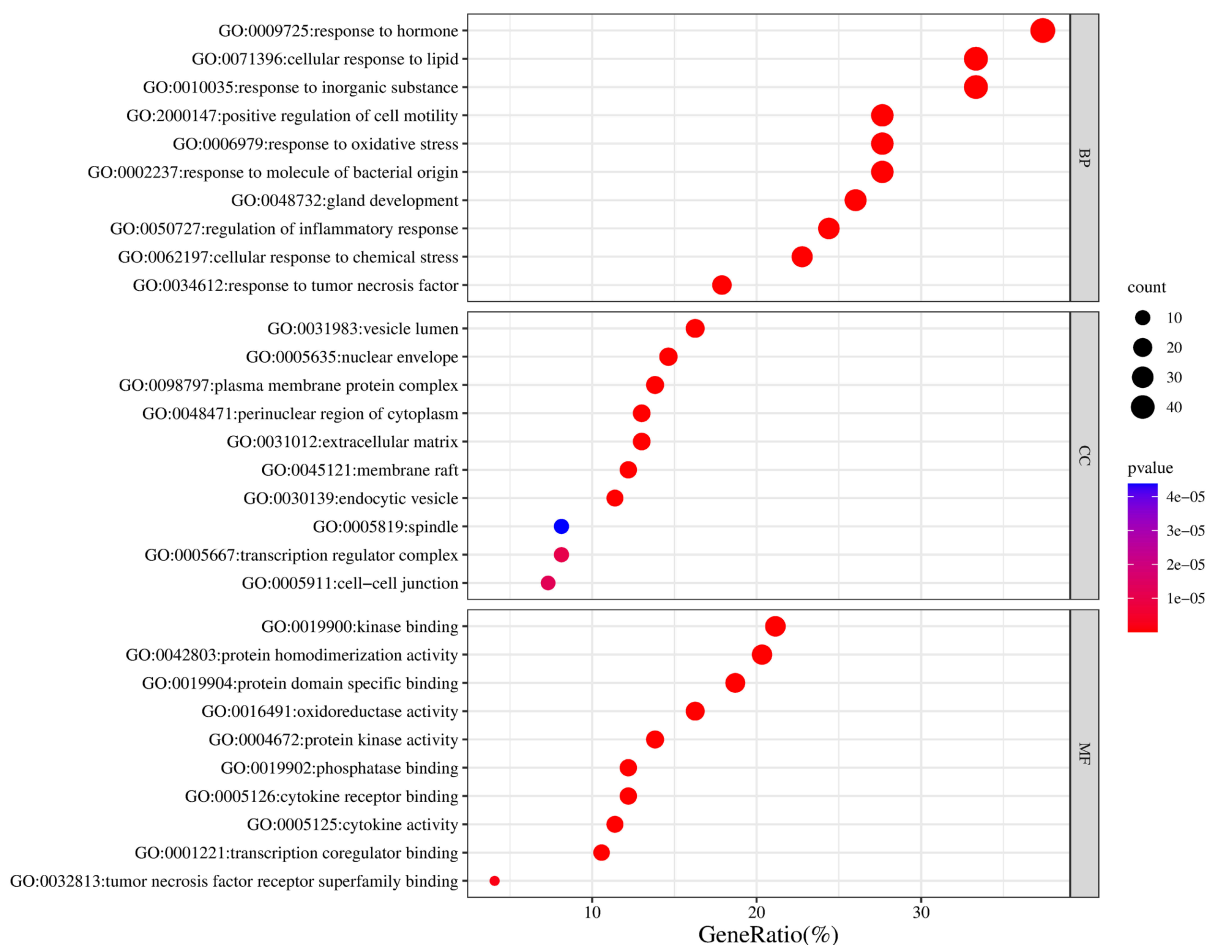


Figure 5. GO functional enrichment analysis of potential targets of Fuyuan Huoxue Tang in the treatment of CP/CPPS
图 5. 复元活血汤治疗 CP/CPPS 的潜在靶点 GO 功能富集分析

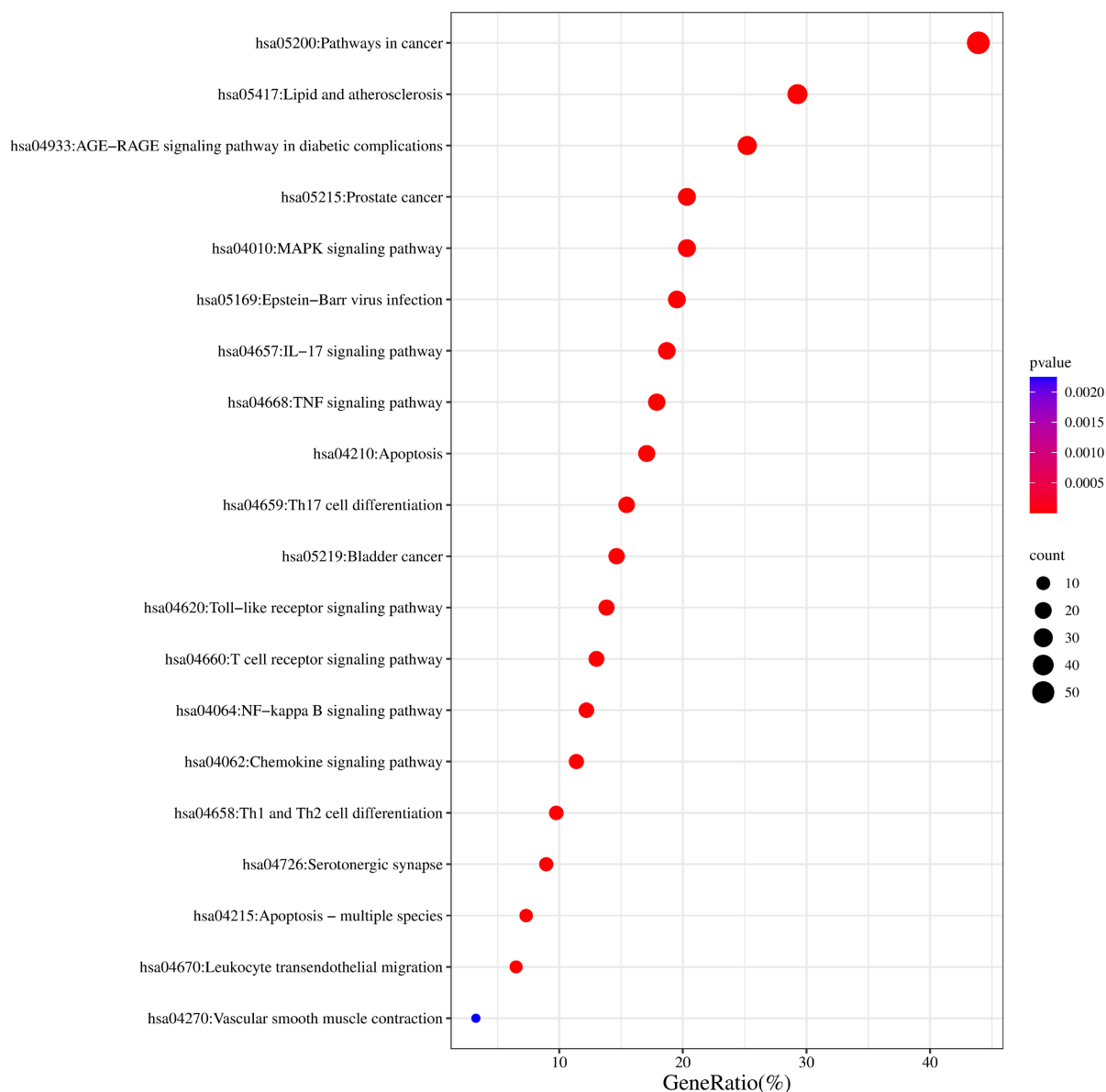


Figure 6. KEGG pathway enrichment analysis of Fuyuan Huoxue Tang in the treatment of CP/CPSP

图 6. 复元活血汤治疗 CP/CPSP 的 KEGG 通路富集分析

分可能是复元活血汤治疗 CP/CPSP 的主要成分，上述成分中多数为黄酮类化合物，具有抗炎、镇痛、抗氧化、抑菌、抗肿瘤等多种生物活性[17]。其中槲皮素可以明显下调多种炎症因子的表达，而提高 CP/CPSP 大鼠的痛阈[18]，且能通过下调白细胞介素-1 (IL-1)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF α) 等促炎细胞因子的表达，抑制 NF- κ B 和 MAPK 信号通路的磷酸化，减轻 CP/CPSP 大鼠前列腺组织的病理变化[19]。木犀草素具有较好的抗氧化作用，可通过清除自由基、恢复超氧化物歧化酶(SOD)的活性[20]和激活抗氧化核因子 - 红系 2 相关因子 2 (Nrf2) [21]等多途径发挥抗氧化应激作用。

PPI 网络结果显示丝裂原活化蛋白激酶 14 (MAPK14)、转录因子 p65 (RELA)、信号转导和转录激活因子 3 (STAT3)等可能是复元活血汤治疗 CP/CPSP 的关键靶点。MAPK14 是 p38MAPK 中的一种，在细胞外刺激，如促炎细胞因子、神经递质、激素、物理应激等导致转录因子直接激活引起的级联反应中起重要作用，与炎症性疾病，心血管疾病和癌症的发生发展密切相关[22]。有研究报道槲皮素可通过抑制

p38MAPK 信号通路, 下调 CP/CPPS 大鼠前列腺组织中 TNF- α 、IL-8 表达水平, 影响大鼠 CP/CPPS 的病情进展[23]。RELA 即 NF- κ B, 是一种多效性转录因子, 参与了炎症, 免疫, 分化, 细胞生长, 肿瘤发生和凋亡等生物过程。一项随机实验中, 发现 CP/CPPS 患者的血清中 NF- κ B 含量显著高于常人, 认为其在 CP/CPPS 的疾病过程中发挥重要的作用[24]。通过抑制 CP/CPPS 大鼠前列腺组织内的 NF- κ B 的表达, 可显著减轻大鼠前列腺组织的病理变化[25] [26]。STAT3 是白介素-6 (IL-6) 的活化因子, 可以抑制吞噬细胞中 Toll 样受体介导的信号转导和 NF- κ B 的转录抑制因子表达, 具有抗炎机制作用[27]。

KEGG 通路富集分析结果显示, 复元活血汤治疗 CP/CPPS 的主要通路涉及 TNF 信号通路、NF- κ B 信号通路、Toll 样受体信号通路、MAPK 信号通路等信号通路。这些通路参与了机体的炎症调节, 氧化应激、细胞凋亡等。TNF 由巨噬细胞分泌的一种小分子蛋白, 具有抑制肿瘤细胞、调节免疫、介导炎症等作用, 其中 TNF- α 可激活 MAPK、NF- κ B 及 Toll 样受体信号通路, 能够控制机体炎症反应、细胞凋亡及下调机体的痛觉感受[28] [29], 表明复元活血汤通过以上通路抑制炎症的发生及影响痛觉感受来治疗 CP/CPPS。

综上所述, 复元活血汤可能是通过槲皮素、木犀草素、山奈酚、柚皮素等多种成分, 影响 MAPK14、RELA、STAT3 等关键靶点, 通过 TNF、NF- κ B、Toll 样受体和 MAPK 等信号通路, 调节机体的炎症反应、氧化应激及痛阈治疗 CP/CPPS。本文仅通过网络药理学初步分析了复元活血汤治疗 CP/CPPS 的机制, 后期将通过动物实验进行验证, 以期治疗中医药治疗 CP/CPPS 提供理论依据。

参考文献

- [1] Khan, F.U., Ihsan, A.U., Khan, H.U., *et al.* (2017) Comprehensive Overview of Prostatitis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **94**, 1064-1076. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.08.016>
- [2] Brünahl, C., Dybowski, C., Albrecht, R., *et al.* (2017) Mental Disorders in Patients with Chronic Pelvic Pain Syndrome (CPPS). *Journal of Psychosomatic Research*, **98**, 19-26. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2017.04.011>
- [3] Dybowski, C., Löwe, B. and Brünahl, C. (2018) Predictors of Pain, Urinary Symptoms and Quality of Life in Patients with Chronic Pelvic Pain Syndrome (CPPS): A Prospective 12-Month Follow-Up Study. *Journal of Psychosomatic Research*, **112**, 99-106. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2018.06.013>
- [4] 商学军. 慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征诊疗指南[J]. 中华男科学杂志, 2022, 28(6): 544-559.
- [5] 赵呈昀, 安瑞华. 慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征治疗进展[J]. 中国男科学杂志, 2021, 35(1): 55-59.
- [6] 王继光, 林金秀, 陈鲁原, 等. α 受体阻滞剂降压治疗中国专家共识[J]. 中华高血压杂志, 2022, 30(5): 409-416.
- [7] 郭海翔, 石鑫, 李炯明, 等. 锯叶棕果实提取物治疗 BPH 的疗效及安全性评价[J]. 昆明医科大学学报, 2018, 39(11): 16-19.
- [8] Franco, J.V., Turk, T., Jung, J.H., *et al.* (2020) Pharmacological Interventions for Treating Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Cochrane Systematic Review. *BJU International*, **125**, 490-496. <https://doi.org/10.1111/bju.14988>
- [9] 俞旭君, 高庆和. 慢性前列腺炎中西医结合多学科诊疗指南[J]. 中华男科学杂志, 2020, 26(4): 369-376.
- [10] 李兰群, 李海松, 郭军, 等. 慢性前列腺炎中医证型临床调查[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(3): 451-454.
- [11] 谢作钢, 陈盛德, 徐潘, 等. 复元活血汤对慢性非细菌性前列腺炎前列腺液细胞因子的影响[J]. 浙江中医杂志, 2018, 53(6): 397-398.
- [12] 申军, 常青, 吴栖岸, 等. 复元活血汤联合坦索罗辛治疗气滞血瘀型慢性前列腺炎疗效及对 IL-8、TNF- α 影响的研究[J]. 中国地方病防治杂志, 2018, 33(1): 57-58.
- [13] 彭期兵, 吴小林. 复元活血汤加减治疗慢性前列腺炎气滞血瘀证疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(12): 1319-1321.
- [14] Pontari, M.A. and Ruggieri, M.R. (2008) Mechanisms in Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. *The Journal of Urology*, **179**, 61-67. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.03.139>
- [15] 钟树志, 裴东, 晁杲, 等. 复元活血汤对大鼠损伤坐骨神经组织 p-Src、p-Erk 表达的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(7): 731-737.

- [16] 许大勇. 复元活血汤对脊柱骨折患者术后炎症因子、凝血功能及疼痛程度的影响[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(3): 140-142.
- [17] 祁建宏, 董芳旭. 黄酮类化合物药理作用研究进展[J]. 北京联合大学学报, 2020, 34(3): 89-92.
- [18] 赵明, 金珊. 槲皮素对 III 型慢性前列腺炎/骨盆疼痛综合征模型大鼠作用及其机制研究[J]. 临床泌尿外科杂志, 2019, 34(7): 545-548.
- [19] Meng, L.Q., Yang, F.Y., Wang, M.S., *et al.* (2018) Quercetin Protects against Chronic Prostatitis in Rat Model through NF- κ B and MAPK Signaling Pathways. *The Prostate*, **78**, 790-800. <https://doi.org/10.1002/pros.23536>
- [20] 吕畅, 王红芳, 阎雪莹. 木犀草素抗氧化作用研究进展[J]. 黑龙江医药, 2015, 28(5): 1019-1022.
- [21] Ashaari, Z., Hadjzadeh, M.A., Hassanzadeh, G., *et al.* (2018) The Flavone Luteolin Improves Central Nervous System Disorders by Different Mechanisms: A Review. *Journal of Molecular Neuroscience*, **65**, 491-506. <https://doi.org/10.1007/s12031-018-1094-2>
- [22] Madkour, M.M., Anbar, H.S. and El-Gamal, M.I. (2021) Current Status and Future Prospects of p38 α /MAPK14 Kinase and Its Inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **213**, Article ID: 113216. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113216>
- [23] 程丽艳, 屠凌岚, 史红. p38MAPK 对慢性前列腺炎疼痛的影响及槲皮素的干预作用[J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(8): 984-988.
- [24] 李文峰, 顾豫飞. NLRP3/NF- κ B 通路在慢性前列腺炎的变化和意义[J]. 中南医学科学杂志, 2019, 47(2): 146-148.
- [25] 艾依热提·买买提, 木拉提·热夏提. 龙胆苦苷对慢性前列腺炎的作用及对 NF- κ B 和 MAPKs 信号通路活化的研究[J]. 实用药物与临床, 2021, 24(2): 111-115.
- [26] 赵亮, 陈玉琴, 程邵龙, 等. 姜黄素对免疫性前列腺炎大鼠肿瘤坏死因子- α 、核因子- κ B、环氧合酶-2 表达的影响[J]. 重庆医科大学学报, 2016, 41(9): 910-914.
- [27] Hillmer, E.J., Zhang, H., Li, H.S., *et al.* (2016) STAT3 Signaling in Immunity. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **31**, 11-15. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2016.05.001>
- [28] 李承宗. RIP1 与 TNF- α 诱导信号通路关系的研究进展[J]. 中国卫生标准管理, 2019, 10(19): 66-69.
- [29] Li, Q.Y., Xu, H.Y. and Yang, H.J. (2017) Effect of Proinflammatory Factors TNF- α , IL-1 β , IL-6 on Neuropathic Pain. *China Journal of Chinese Materia Medica*, **42**, 3709-3712.