

[43]

Rastaldi M P, Ferrario F, Giardino L, *et al.* Epithelial-mesenchymal transition of tubular epithelial cells in human renal biopsies[J]. *Kidney Int*, 2002, 62(1): 137-146.

[44]

Yang J W, Liu Y H. Blockage of tubular epithelial to myofibroblast transition by hepatocyte growth factor prevents renal interstitial fibrosis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(1): 96-107.

[45]

Wang Y N, Zhao S L, Su Y Y, *et al.* Astragaloside IV attenuates high glucose-induced EMT by inhibiting the TGF-β/Smad pathway in renal proximal tubular epithelial cells[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(6): BSR20190987.

[46]

Chen X, Yang Y, Liu C X, *et al.* Astragaloside IV ameliorates high glucose-induced renal tubular epithelial-mesenchymal transition by blocking mTORC1/p70S6K signaling in HK-2 cells[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(2): 709-716.

[47]

Wang X L, Gao Y B, Tian N X, *et al.* Astragaloside IV inhibits glucose-induced epithelial-mesenchymal transition of podocytes through autophagy enhancement *via* the SIRT-NF-κB p65 axis[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 323.

[48]

Hu Y H, Tang W N, Liu W J, *et al.* Astragaloside IV alleviates renal tubular epithelial-mesenchymal transition *via* CX3CL1-RAF/MEK/ERK signaling pathway in diabetic kidney disease[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 1605-1620.

[49]

Stockwell B R, Friedmann Angeli J P, Bayir H, *et al.* Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease[J]. *Cell*, 2017, 171 (2): 273-285.

[50]

Li Y, Sun M, Cao F Y, *et al.* The ferroptosis inhibitor liproxstatin-1 ameliorates LPS-induced cognitive impairment in mice[J]. *Nutrients*, 2022, 14(21): 4599.

[51]

Coughlan M T, Sharma K. Challenging the dogma of mitochondrial reactive oxygen species overproduction in diabetic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2016, 90(2): 272-279.

[52]

van Swelm R P L, Wetzels J F M, Swinkels D W. The multifaceted role of iron in renal health and disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(2): 77-98.

[53]

Liu J, Ren J, Zhou L L, *et al.* Proteomic and lipidomic analysis of the mechanism underlying astragaloside IV in mitigating ferroptosis through hypoxia-inducible factor 1α/heme oxygenase 1 pathway in renal tubular epithelial cells in diabetic kidney disease[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 334: 118517.

[54]

Lyu X, Zhang T T, Ye Z, *et al.* Astragaloside IV mitigated diabetic nephropathy by restructuring intestinal microflora and ferroptosis[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2024, 68(6): e2300734.

中药调控信号通路干预良性前列腺增生的研究进展

吕海霞^{1,2}, 张新军², 李鑫蕊^{2*}, 苏 皓^{2*}, 王玉清², 孙新茹², 刘圣梅³, 刘善新²
(1. 山东中医药大学药物研究院, 山东 济南 250355; 2. 山东省中医药研究院, 山东 济南 250014; 3. 山东康众宏医药科技开发有限公司, 山东 济南 250101)

摘要: 良性前列腺增生指前列腺组织的非恶性生长或增大, 临床表现为尿频、尿急、夜尿增多等, 具有发病率高的特点。随着老龄化趋势加重, 良性前列腺增生的患病人数正逐年增多, 70 岁以上男性发病率达 80%。中药干预良性前列腺增生具有多组分、多靶点、多途径等优势, 研究表明, 中药通过调控核因子-κB (NF-κB)、转化生长因子-β (TGF-β)、磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B (Akt)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 (Caspase-3)、环氧合酶 2 (COX-2) /前列腺素 E2 (PGE2)、雄激素受体 (AR) 等信号通路来抑制前列腺组织细胞的生长, 促进细胞凋亡, 从而改善良性前列腺增生患者临床症状和生活质量。本文对中药活性成分、中成药和中药复方干预良性前列腺增生的信号通路进行综述, 以期对中药新药研发提供有益参考。

关键词: 中药活性成分; 中成药; 中药复方; 良性前列腺增生; 信号通路

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2025)08-2631-08

doi: 10. 3969/j.issn.1001-1528. 2025. 08. 023

收稿日期: 2024-10-15
基金项目: 山东省重点研发计划项目 (2024TSGC0408); 济南市“海右计划”产业领军人才支持工程项目 (2024); 烟台市科技型中小企业创新能力提升工程计划项目 (2024TSGC055); 山东省技术创新引导计划项目 (YDZX2023027)
作者简介: 吕海霞 (2001—), 女, 硕士生, 从事中药制剂、药效物质基础及作用机制研究。E-mail: llhx1707@163.com
* **通信作者:** 李鑫蕊 (1995—), 女, 硕士, 助理研究员, 从事中药制剂、药效物质基础研究。E-mail: lxr1506@163.com
苏 皓 (1988—), 女, 硕士, 副研究员, 从事中药制剂、药效物质基础及作用机制研究。Tel: (0531) 82949813, E-mail: suming0926@163.com

良性前列腺增生是前列腺移行带增生导致的泌尿系梗阻，通常与男性下尿路感染相关^[1]，多见于中老年男性群体。流行病学调查结果表明，60 岁以上男性良性前列腺增生发病率超过 50%，70~80 岁男性则高达 80%^[2]。

目前，西医多通过使用 5 α -还原酶抑制剂或 α_1 受体拮抗剂干预良性前列腺增生的发展，虽见效快，但存在头晕、直立性低血压、勃起功能障碍等不良反应^[3]。中药能作用于不同靶点协同增效，在改善良性前列腺增生患者下尿路感染的同时缓解其他伴随症状，实现对机体的整体调节。

中药通过调控核因子- κ B (nuclear factor κ -B, NF- κ B)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphoinositide3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 (cysteine aspartate-specific protease, Caspase-3)、环氧化酶 2 (cyclooxygenase 2, COX-2) /前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2)、雄激素受体 (androgen receptor, AR) 等信号通路干预良性前列腺增生，见图 1。本文将中药活性成分、中成药和中药复方干预良性前列腺增生的作用信号通路进行总结，以期为临床新药的研发与应用提供新思路。

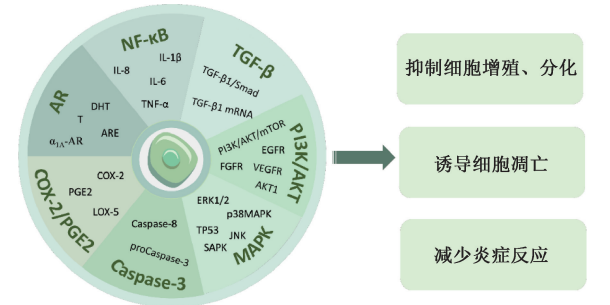


图 1 中药干预良性前列腺增生的作用信号通路

1 NF- κ B 信号通路

1.1 NF- κ B 信号通路与良性前列腺增生 良性前列腺增生往往伴随着不同程度的炎症反应，表现为前列腺组织中促炎细胞因子水平升高，NF- κ B 能够介导炎症效应。研究表明，良性前列腺增生组织中白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10) 水平降低，肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-8、IL-6、IL-1 β 等炎症因子水平升高，使细胞粘附、浸润，诱导基质细胞发生炎症反应^[4]。NF- κ B 信号通路通过调控前列腺增生上皮细胞的凋亡水平和自噬水平，调节细胞活动。

1.2 中药调控 NF- κ B 信号通路干预良性前列腺增生

1.2.1 中药活性成分 黄柏中的生物碱通过抑制 NF- κ B 信号通路阻断良性前列腺增生的发展进程^[5]。紫草素可以降低细胞组织 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、丙二醛水平^[6]。姜黄油能降低促炎因子水平，抑制 NF- κ B p65 的磷酸化水平，从而抑制 NF- κ B 信号通路的激活^[7]。

1.2.2 中成药/中药复方 解毒活血汤可以调节 NF- κ B、

人核因子 κ B 抑制蛋白 α 表达^[8]，改善动物模型炎症反应。宣阳温通汤通过调控 TNF、IL-6、肿瘤蛋白 53 (tumor protein 53, TP53)、B 淋巴细胞瘤-2 基因 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、PI3K、Akt、IL-17 等信号通路干预肾阳亏虚型良性前列腺增生^[9]。

综上所述，炎症是良性前列腺增生发生发展的重要机制，中药能够通过靶向 NF- κ B 信号通路介导的促炎信号传导抑制良性前列腺增生。

2 TGF- β 信号通路

2.1 TGF- β 信号通路与良性前列腺增生 TGF- β 信号通路的异常激活可能导致细胞外基质的过度沉积和膀胱逼尿肌的纤维化，促进间充质/基质干细胞募集^[10]，造成前列腺基质增生和前列腺组织过度生长。TGF- β 1 是 TGF- β 家族中最具代表性的亚型之一，作用于前列腺上皮细胞组织，通过促进成纤维细胞分化和间质细胞重塑诱导良性前列腺增生^[11]。

2.2 中药调控 TGF- β 信号通路干预良性前列腺增生

2.2.1 中药活性成分 橙皮苷通过调节 TGF- β 1/Smad 信号通路减弱前列腺细胞增殖、炎症反应、组织纤维化和上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)，改善良性前列腺增生^[12]。藁本内酯能降低大鼠前列腺增生组织 TGF- β 1 表达，抑制前列腺细胞增殖^[13]。

2.2.2 中成药/中药复方 癃必消胶囊能抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路的激活和细胞增殖，诱导细胞凋亡^[14]。康泉方通过调控 TGF- β /Smad 信号通路抑制前列腺增生 EMT^[15]。双石通淋胶囊能抑制 TGF- β 1/Smad 通路活化，降低 α -平滑肌肌动蛋白 A (α -smooth muscle actin A, α -SMA)、I 型胶原蛋白表达，阻滞 EMT 进程^[16]。

综上所述，良性前列腺增生病变细胞表现为上皮细胞向间质细胞转化、细胞外基质沉积、TGF- β 受体和 Smad 蛋白表达异常。中药能作用于 TGF- β 信号通路，通过降低 TGF- β 表达、阻断 TGF- β 信号传导抑制前列腺细胞增殖。

3 PI3K/Akt 信号通路

3.1 PI3K/Akt 信号通路与良性前列腺增生 PI3K/Akt 信号通路在调控前列腺细胞的增殖、存活、凋亡过程中发挥着关键作用。PI3K/Akt 信号通路激活后，其底物与蛋白相互结合，释放 Bcl-2，抑制前列腺细胞的凋亡^[17]，导致良性前列腺增生。

3.2 中药调控 PI3K/Akt 信号通路干预良性前列腺增生

3.2.1 中药活性成分 黄芪多糖通过抑制 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路，促进细胞自噬^[18]。补骨脂作用于 Akt1、前列腺素内过氧化物合酶 2 和蛋白酪氨酸激酶 SRC 等靶点，调节 PI3K/Akt、HIF-1、雌激素等信号通路改善良性前列腺增生^[19]。肖金国等^[20]发现，金合欢素、山柰酚、 β -谷甾醇、芹菜素通过降低 PI3K/Akt/mTOR 信号通路干预良性前列腺增生。

3.2.2 中成药/中药复方 黄莪胶囊通过调节 PI3K/Akt、

IL-17、叉头框蛋白 O（forkhead box O，FoxO）信号通路缓解良性前列腺增生症状^[21]。复方茜苳颗粒能降低 PI3K、Akt、Bcl-2、血管内皮生长因子 A（vascular endothelial growth factor A，VEGFA）、表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）表达，从而抑制良性前列腺增生^[22]。化铁丸通过调控 PI3K/Akt 通路，促进前列腺上皮细胞凋亡^[23]。升降通癥方能负性调节 PI3K/Akt 信号通路，降低重组人 α 晶状体球蛋白 B（recombinant human crystalline α -B，CRYAB）蛋白表达，抑制前列腺细胞增殖^[24]。

综上所述，在良性前列腺增生病变细胞中，PI3K/Akt 信号通路通常过度激活，引起下游效应器的变化，增强细胞增殖能力。中药能够作用于 PI3K/Akt 通路，通过调控细胞自噬、细胞炎症反应、细胞增殖和凋亡等途径干预良性前列腺增生。

4 MAPK 信号通路

4.1 MAPK 信号通路与良性前列腺增生 MAPK 信号通路主要包括细胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase，ERK）、应激激活蛋白激酶（stress-activated protein kinase，SAPK）/c-Jun 氨基末端激酶（c-Jun N-terminal kinase，JNK）和 p38。其中 ERK1 和 ERK2 是增殖信号的关键转导，负责调控细胞的增殖与分化，常被有丝分裂原激活，SAPK/JNK 和 p38 易被细胞应激诱导剂激活，负责调控细胞的应激反应凋亡^[25]。

相关研究显示，良性前列腺增生组织中上皮细胞和基质细胞的 ERK 活性升高，SAPK/JNK 和 p38 活性无明显变化，相关的细胞凋亡仍保持在原始水平，导致有关细胞的增殖与凋亡发生失衡，引起良性前列腺增生^[26]。

4.2 中药调控 MAPK 信号通路干预良性前列腺增生

4.2.1 中药活性成分 槲皮素、茵陈色酮、 β -谷甾醇、芫花素、茵陈黄酮、异鼠李素通过升高 TP53 蛋白表达，降低 Akt1、EGFR、JUN、IL-6、TNF、VEGFA 等蛋白表达，干预良性前列腺增生^[27]。海金沙通过降低 JNK、p38 MAPK 活性，缓解良性前列腺增生症状^[20]。

4.2.2 中成药/中药复方 二至丸可以干预 MAPK/ERK、NF- κ B 等信号通路，诱导前列腺细胞凋亡，抑制细胞增殖^[28]。温脾汤合当归贝母苦参丸能抑制 MAPK、Akt 等信号通路传导，降低 Ras 相关蛋白 Rab-27B（Ras-related protein Rab-27B，Rab27B）表达，调控前列腺细胞旁分泌信号机制，维持前列腺稳态^[29]。

综上所述，良性前列腺增生病变细胞中，MAPK 信号通路过度激活，缩短细胞生长周期，导致前列腺细胞增殖增加。中药作用于 MAPK 信号通路，抑制 JNK、p38 MAPK 等关键蛋白激酶活性，并将其传导到下游信号分子，抑制前列腺细胞的增殖并促进前列腺细胞凋亡。

5 Caspase-3 信号通路

5.1 Caspase-3 信号通路与良性前列腺增生 Caspase 是一组存在于细胞质中的蛋白酶，细胞凋亡主要由 Caspases 蛋

白酶家族完成，Caspase-3 是细胞凋亡中的关键蛋白酶。细胞凋亡主要有 2 条触发途径，分别是内源性（或线粒体）途径和外源性（或死亡受体）途径。

Caspase-3 除了能诱导细胞凋亡外，还可以影响细胞和组织的生存、增殖和分化。 α_1 -受体阻断剂可以调节 Caspase-3 信号通路，缓解前列腺平滑肌张力，诱导前列腺基质和上皮细胞凋亡^[30]。

5.2 中药调控 Caspase-3 信号通路干预良性前列腺增生

5.2.1 中药活性成分 灵芝酸 A、灵芝酮三醇和灵芝酸 D 能升高 Caspase-3、Bcl-2 关联死亡启动子（Bcl-2-associated death promoter，Bad）、细胞凋亡诱导因子（apoptosis inducing factor M1，AIFM1）、细胞凋亡调节因子（Bcl-2-associated X protein，Bax）mRNA 和蛋白表达，降低 Bcl-2 mRNA 和蛋白表达，从而阻滞良性前列腺增生发展进程^[31]。人参水提物通过调节 Bax、Bcl-xL 表达和 Caspase-3 活性，抑制良性前列腺增生^[32]。

5.2.2 中成药/中药复方 夏荔芪胶囊和癃畅颗粒能降低增殖细胞核抗原（proliferating cell nuclear antigen，PCNA）水平，升高 Caspase-3 活性，促进前列腺细胞凋亡^[33-34]。前列宁胶囊可以升高 Caspase-3 信号通路中细胞死亡受体（TNF receptor superfamily member 6，Fas）、Bax 等表达，改善良性前列腺增生^[35]。

综上所述，良性前列腺增生病变细胞中存在 Caspase-3 相关调控因子和细胞增殖标志物的异常表达，中药通过调控 Bcl-2 家族蛋白和 PCNA 等相关因子水平，抑制 Caspase-3 信号通路，干预良性前列腺增生。

6 COX-2/PGE2 信号通路

6.1 COX-2/PGE2 信号通路与良性前列腺增生 COX-2/PGE2 的信号传导主要通过 COX-2 催化花生四烯酸生成前列腺素 H₂、PGE 合酶催化 PGH₂ 转化为 PGE₂、PGE₂ 与 G 蛋白偶联受体结合实现。COX-2 转录增加促进 PGE₂ 等前列腺素的合成，PGE₂ 又通过反式激活 EGFR 信号传导诱导细胞增殖，PGE₂ 在雌激素受体相关受体 α （estrogen receptor-related receptor α ，ERR α ）的介导下能升高前列腺间质细胞中芳香化酶活性和雌二醇水平，促进雌激素生成，诱导前列腺间质增生^[36]。

6.2 中药调控 COX-2/PGE2 信号通路干预良性前列腺增生

6.2.1 中药活性成分 肉桂醇提物通过降低花生四烯酸代谢中 COX-2 活性来抑制良性前列腺增生^[37]。知母总黄酮和总皂苷通过 COX、LOX 调节花生四烯酸代谢改善良性前列腺增生^[38-39]。补骨脂酚能升高前列腺细胞上皮中的雌激素受体（estrogen receptor，ER）- β 表达，降低芳香化酶活性^[40]。丹参酮 II A 和异甘草素均能降低 ER- α 表达，抑制前列腺细胞增殖^[41-42]。

6.2.2 中成药/中药复方 滋肾丸通过抑制 COX、LOX 活性调节花生四烯酸代谢，干预良性前列腺增生^[43]。丹知青娥方可以缓解多种因素诱导的良性前列腺增生大鼠的症状，其作用机制包括升高前列腺组织中 ER- β 表达，降低细胞

中芳香化酶活性，抑制 ERK 的激活等^[44]。

综上所述，良性前列腺增生病变细胞中表现出 COX-2 过度表达、PGE2 合成增加、COX-2/PGE2 通路负反馈调节机制紊乱等现象，中药通过调控 COX-2/PGE2 信号通路调节花生四烯酸代谢，抑制良性前列腺增生。

7 AR 信号通路

7.1 AR 信号通路 与良性前列腺增生 AR 是一种核受体，通过与睾酮（testosterone，T）、二氢睾酮（dihydrotestosterone，DHT）等雄激素结合而被激活。其激活途径主要是 AR 与分子伴侣蛋白分离，磷酸化后从细胞质迁移到细胞核内，AR 与雄激素反应元件（androgen-responsive element，ARE）在细胞核结合，并作为转录因子启动下游靶基因的转录表达^[45]。调节 AR 信号通路能够调控前列腺管腔上皮细胞的分化和基因表达。

7.2 中药调控 AR 信号通路干预良性前列腺增生

7.2.1 中药活性成分 毛蕊异黄酮可以降低丙酸睾酮诱导良性前列腺增生大鼠血清中 T、DHT 水平，抑制雄激素受体的激活^[46]。肉桂水提物通过抑制 AR 表达来减少前列腺基质细胞 RWPE-1 的增殖，从而干预良性前列腺增生^[47]。隐丹参酮调控 AR 和 EGFR/STAT3 信号通路，调节前列腺细胞的增殖、凋亡和纤维化^[48]。甘草水提取物能够激活细胞凋亡信号通路，降低 AR 表达，改善良性前列腺增生^[49]。

7.2.2 中成药/中药复方 桂枝茯苓丸通过降低 α_{1A} -AR 表达，介导 α_{1A} -AR/磷脂酶 C（phospholipase C，PLC）/蛋白激酶 C（protein kinase C，PKC）信号通路抑制良性前列腺

增生^[50]。飞龙前列爽滴丸可以降低良性前列腺增生模型大鼠血清 T、DHT、表皮细胞生长因子（epidermal growth factor，EGF）水平^[51]。抗衰灵膏能降低良性前列腺增生大鼠体内雄激素水平，改善雌激素与雄激素的比例^[52]。宁泌泰胶囊能抑制前列腺组织 AR、EGF 表达，降低前列腺组织促炎细胞因子水平^[53]。五苓散能够升高雌激素水平，降低 T、DHT 水平，调节雌激素与雄激素的平衡，抑制前列腺中上皮细胞和基质细胞生长、增殖^[54]。

综上所述，良性前列腺增生病变细胞中，AR 表达升高、磷酸化修饰等调控机制异常，EGF 等生长因子可以激活 AR 下游信号分子，加速细胞增殖过程，引起前列腺组织增生、体积增大等形态学和功能学改变。中药作用于 AR 信号通路，降低 T、DHT 水平，调节激素平衡，改善良性前列腺增生症状。

8 其他信号通路

除上述信号通路外，中药还可以通过调控核转录因子红系 2 相关因子 2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Nrf2）、Wnt/ β -连环蛋白、Janus 酪氨酸蛋白激酶（Janus kinase，JAK）/信号转导和转录激活（signal transducer and activator of transcription，STAT）、高迁移率族蛋白 B1（high mobility group box-1 protein，HMGB-1）信号通路和调节相关蛋白表达等途径抑制良性前列腺增生。

中药活性成分、中成药/中药复方的作用信号通路总结见表 1~2。

表 1 中药活性成分干预良性前列腺增生的信号通路

活性成分	实验模型/方法	给药剂量/浓度	指标变化	相关信号通路	文献
黄柏生物碱	丙酸睾酮诱导前列腺增生大鼠	20 mg/kg	DHT、5 α -还原酶 mRNA 表达升高,MDA 水平降低	抑制 NF- κ B 信号通路	[5]
紫草素	丙酸睾酮诱导前列腺增生大鼠	5、10、20 mg/kg	IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、MDA 水平降低	抑制 NF- κ B 信号通路	[6]
藁本内酯	丙酸睾酮诱导前列腺增生大鼠	0.2、0.6、1.0 g/kg	TGF- β 1 水平降低	抑制 TGF- β 1 信号通路	[13]
黄芪多糖	丙酸睾酮诱导前列腺增生大鼠	100、200、400 mg/kg	p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、p-mTOR/mTOR、Bcl-2 表达降低，Caspase-3、Bax 表达升高	抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路	[18]
补骨脂双氢黄酮、新补骨脂查耳酮、异补骨脂二氢黄酮	网络药理学	—	—	调节 HIF-1、PI3K/Akt、雌激素等信号通路	[19]
金合欢素、山柰酚、 β -谷甾醇、芹菜素	网络药理学	—	—	抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路	[20]
槲皮素、茵陈色酮、 β -谷甾醇、芫花素、茵陈黄酮、异鼠李素	网络药理学	—	升高 TP53 蛋白表达,降低 Akt1、EGFR、JUN、IL-6、TNF、VEGFA 蛋白表达	—	[27]
灵芝酸 A	丙酸睾酮诱导小鼠模型	50、100、200 mg/kg	Caspase-3、Bad、AIFM1 mRNA 表达升高	调控 Caspase-3 信号通路	[31]
灵芝酮三醇	丙酸睾酮诱导小鼠模型	50、100、200 mg/kg	Caspase-3、Bad、AIFM1、Bax mRNA 表达升高	调控 Caspase-3 信号通路	[31]
灵芝酸 D	丙酸睾酮诱导小鼠模型	50、100、200 mg/kg	Caspase-3、Bad 表达升高，Bcl-2 表达降低	调控 Caspase-3 信号通路	[31]

续表 1

活性成分	实验模型/方法	给药剂量/浓度	指标变化	相关信号通路	文献
人参水提物	丙酸睾酮诱导前列腺增生大鼠	80 mg/kg	前列腺湿重、前列腺系数、Bcl-xL 表达降低, Bax、Caspase-3 表达升高	调控 Caspase-3 信号通路	[32]
肉桂醇提物	丙酸睾酮诱导前列腺增生大鼠	750 mg/kg	前列腺湿重、前列腺系数、COX-2、5-LOX 表达降低	抑制花生四烯酸代谢中 COX-2 活性	[37]
知母总黄酮	丙酸睾酮诱导前列腺增生大鼠	550 mg/kg	COX-2、5-LOX 表达降低	抑制 COX 和 LOX 调节花生四烯酸代谢	[38]
知母总皂苷	丙酸睾酮诱导前列腺增生大鼠	450 mg/kg	5-HETE、8-HETE、12-HETE、15-HETE、LTB4、9-OxoODE、13-OxoODE、9-HODE、13-HODE 水平降低	抑制 COX 和 LOX 调节花生四烯酸代谢	[39]
补骨脂酚	雌二醇/睾酮诱导前列腺增生大鼠	1、10、100 nmol/L, 1、10 μmol/L	前列腺系数、PCNA、α-SMA 水平和芳香化酶活性降低, ER-β 表达升高	调控 AR 信号通路	[40]
丹参酮ⅡA	雌二醇/睾酮诱导前列腺增生大鼠	0.5 mg/kg	ER-α、AR 水平降低	调控 AR 信号通路	[41]
异甘草素	BPH-1 细胞	25 μmol/L	ER-β、PSA 水平降低, AR、AKR1C2 水平升高	调控 AR 信号通路	[42]
毛蕊异黄酮	丙酸睾酮诱导前列腺增生大鼠	10 g/kg	前列腺系数、T、DHT 水平降低	调控 AR 信号通路	[46]
肉桂水提物	丙酸睾酮诱导前列腺增生大鼠	5 mg/kg	前列腺湿重、前列腺系数、AR、ER-α、PSA、SRC1 水平降低	调控 AR 信号通路	[47]
隐丹参酮	雌二醇/睾酮诱导前列腺增生大鼠	20、60 mg/kg	前列腺系数、PCNA、EGFR/STAT3 表达降低, Bax/Bcl-2 比值升高	调节 AR 和 EGFR/STAT3 信号通路	[48]
甘草水提物	丙酸睾酮诱导前列腺增生大鼠, RWPE-1 细胞	80、800 mg/kg	前列腺系数、5AR2、AR、PSA 水平降低	激活细胞凋亡信号通路	[49]
喜树碱 B、山茱萸素 A	RWPE-1 细胞	6.25 ~ 100 μmol/L	IL-1β、IL-6、IL-8、TNF-α、DHT 水平降低	抑制 NF-κB 信号通路	[55]
肉桂醛	Wistar 大鼠睾丸激素	40、75 mg/kg	前列腺湿重、前列腺系数降低, Bax/Bcl2 比值升高	抑制 IL-6/JAK1/STAT3 信号通路	[56]
甘草甜素	丙酸睾酮诱导前列腺增生大鼠	10 mg/kg	LC-3b Ⅱ/Ⅰ、HMGB-1、Beclin-1 表达降低, p62 水平升高	抑制 HMGB-1 信号通路	[57]

表 2 中成药/中药复方干预良性前列腺增生的信号通路

中成药/中药复方	实验模型/方法	给药剂量/浓度	指标变化	相关信号通路	文献
宣阳温通汤	网络药理学	—	—	调控 TP53/TNF/IL-6/Bcl2/PI3K/Akt/IL-17 信号通路	[9]
康泉方	丙酸睾酮诱导前列腺增生大鼠	3.5、7、14 g/kg	TGF-β、TGF-βR1、TGF-βR2、p-Smad2、p-Smad3 表达降低	调控 TGF-β/Smad 信号通路	[15]
双石通淋胶囊	丙酸睾酮诱导前列腺增生大鼠	0.625、1.25、2.5 g/kg	T、DHT、TNF-α、IL-1β 水平降低	抑制 TGF-β1/Smad 信号通路	[16]
复方茜苋颗粒	网络药理学	—	PI3K、Akt、Bcl-2、VEGFA、ERK1/2、EGFR 蛋白表达升高	—	[22]
黄莪胶囊	网络药理学	—	—	调节 PI3K/Akt、IL-17、FoxO 信号通路	[21]
化铁丸	丙酸睾酮诱导前列腺增生大鼠	1.35、2.7 g/kg	PCNA、α-SMA、AR、VEGF、p-PI3K、p-Akt、Bcl-2 表达降低	激活 PI3K/Akt 信号通路	[23]
升降通癥方	BPH-1 细胞	300、600、900 μg/mL	Caspase-3、Bax 表达升高, Bcl-2、PI3K、Akt、CRYAB 表达降低	负性调控 PI3K/Akt 信号通路	[24]
二至丸	网络药理学	—	—	干预 MAPK/ERK、NF-κB 等信号通路	[28]
丹知青娥方	丙酸睾酮诱导前列腺增生大鼠	1.35、2.7、5.4 g/kg	E2/T、DHT 水平和芳香化酶活性降低, p38、ER-β 表达升高	抑制 ERK 信号通路	[44]

续表 2

中成药/中药复方	实验模型/方法	给药剂量/浓度	指标变化	相关信号通路	文献
桂枝茯苓丸	丙酸睾酮诱导前列腺增生大鼠	—	α_{1A} -AR 水平降低	抑制 AR 信号通路	[50]
抗衰灵膏	雄激素诱导法	1. 04、2. 08、4. 16 g/kg	HIF-1 α 水平降低	抑制 HIF-1 α 信号通路	[52]
宁泌泰胶囊	丙酸睾酮诱导前列腺增生大鼠	0. 21、0. 41、0. 82 g/kg	PCNA、AR、EGF、IL-6、TNF- α 水平降低	调节 PI3K/Akt、MAPK 信号通路	[53]
五苓散	网络药理学	—	—	调节雌激素/雄激素平衡	[54]
益气活血消癥方	丙酸睾酮诱导前列腺增生大鼠	10. 625、21. 25、42. 50 g/kg	TFF2、Wnt4、Wnt6 水平降低	调控 TFF/Wnt 信号通路	[58]
克癭胶囊	丙酸睾酮诱导前列腺增生大鼠	3. 6、7. 2、14. 4 g/kg	<i>Nrf2</i> mRNA 表达升高、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平降低	激活 Nrf2 信号通路	[59]
夏荔芪胶囊	丙酸睾酮诱导前列腺增生大鼠	0. 61、1. 20 g/kg	PCNA、Caspase-3 水平降低	抑制 Caspase-3 信号通路	[60]
滋肾丸	丙酸睾酮诱导前列腺增生大鼠	10 mL/kg	VEGF、TNF- α 、CCL5 水平降低	调节 PI3K/Akt、AGE-RAGE、EGFR 信号通路	[61]

9 结语与展望

本文对中药干预良性前列腺增生的作用信号通路进行总结阐述，发现 NF- κ B、TGF- β 、PI3K/Akt、MAPK、Caspase-3、COX-2/PGE2、AR 等是其发挥疗效的重要信号通路，可以调节脂类代谢、抑制生长因子、抑制 α 受体活性、调节性激素、调控细胞凋亡、减少炎症反应，这些机制与中药有效成分密切相关，如黄酮类、生物碱类、皂苷类等，它们能够直接或间接地作用于前列腺组织，抑制前列腺细胞的增殖和肥大，促进细胞的凋亡和分化，同时减轻前列腺的炎症反应，抑制良性前列腺增生。

本文主要总结了中药调控相关信号通路干预良性前列腺增生的动物实验研究，另有相关临床观察研究证实真武汤^[62]、防己黄芪汤^[63]、小蓟饮子^[64]等经典名方经加减后对良性前列腺增生及其并发症也具有理想效果。

中医把良性前列腺增生归于“癭闭”范畴，认为其病因主要与肾元亏虚、湿热下注、七情内伤、脾气虚弱等因素有关，将其基本病机解释为“肾气虚衰、瘀血、湿热、痰浊”，本虚标实，即年老体衰、肾气亏虚为本，湿热、瘀血阻滞为标。良性前列腺增生的病位在肾和膀胱，与肺、肾功能失调有关，基本表现为年老肾气衰弱、血行瘀阻不畅、膀胱气化不利。在应用中药时主要遵循补肾益气、活血化瘀、通利水道的原则，同时兼顾整体调理，实现标本兼治。

从中医角度分析认为良性前列腺增生有肾虚型、血瘀型、湿热型等，不同类型患者可能存在不同的临床表现和病理机制，目前对其相关信号通路和作用机制的研究大多采用丙酸睾酮诱导前列腺增生大鼠进行造模，存在动物模型单一的问题，不能完全模拟人类患良性前列腺增生的发病过程，限制了研究的深度和广度，因此需要更多样化的动物模型模拟差异。此外，不同信号通路之间存在相互影响，对信号通路相互作用机理的研究相对较少，需要进一步探究和讨论。

参考文献：

[1] Yang J T, Ma D Y, Zhao Z W, *et al.* Exploring the mechanism

2636

of action of the combination of cinnamon and motherwort in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a network pharmacology study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(17): e37902.

[2] Sayegh N, Gross K. Benign prostatic hyperplasia: a global challenge of the ageing population[J]. *Lancet Healthy Longev*, 2022, 3(11): e725-e726.

[3] Csikós E, Horváth A, Ács K, *et al.* Treatment of benign prostatic hyperplasia by natural drugs[J]. *Molecules*, 2021, 26(23): 7141.

[4] 王 琨, 王 灿, 刘浩哲, 等. 基于文献分析研究前列腺增生大鼠模型特点[J]. *世界中医药*, 2024, 19(2): 218-224; 229.

[5] Jin B R, An H J. Oral administration of berberine represses macrophage activation-associated benign prostatic hyperplasia; a pivotal involvement of the NF- κ B[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(16): 20016-20028.

[6] Ma Z, Wang Z F, Xu C, *et al.* Shikonin alleviates testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in rats *via* the Nrf2-ARE and NF- κ B pathway[J]. *Mol Cell Toxicol*, 2024, 20(1): 1-7.

[7] Wang S S, Li Y, Li W Z, *et al.* Curcuma oil ameliorates benign prostatic hyperplasia through suppression of the nuclear factor-kappa B signaling pathway in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 279: 113703.

[8] Yan Z R, Huang C H, Huang G, *et al.* Jiedu Huoxue decoction improves inflammation in rat type III prostatitis: the importance of the NF- κ B signaling pathway[J]. *Andrologia*, 2019, 51(5): e13245.

[9] 叶正贤, 蔡黎明, 邓 旭. 基于网络药理学探讨宣阳温通汤治疗肾阳亏虚型良性前列腺增生的作用机制[J]. *湖南中医杂志*, 2024, 40(4): 177-183.

[10] Wang L, Xie L, Tintani F, *et al.* Aberrant transforming growth factor- β activation recruits mesenchymal stem cells during prostatic hyperplasia[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(2): 394-404.

[11] 骆 华, 魏 强. FGF2 及 TGF- β 1 与良性前列腺增生的研究进展[J]. *中华男科学杂志*, 2022, 28(9): 843-847.

[12] Kim H J, Jin B R, An H J. Hesperidin ameliorates benign prostatic hyperplasia by attenuating cell proliferation, inflammatory response, and epithelial-mesenchymal transition *via* the TGF- β 1/Smad signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 160: 114389.

[13] 杨 晶, 刘 涛, 颜 红, 等. 当归挥发油蒿苯内酯对大鼠前列腺增生前列腺组织 TGF- β ₁ 表达的影响[J]. 中国医药指南, 2015, 13(1): 52-53.

[14] 贾金铭, 马卫国, 焦拥政, 等. 癭必消胶囊对体外培养的人前列腺增生间质细胞作用机制的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(1): 55-59.

[15] Chen W F, Huang X Q, Peng A X, *et al.* Kangquan Recipe regulates the expression of BAMBI protein *via* the TGF- β /Smad signaling pathway to inhibit benign prostatic hyperplasia in rats[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019(1): 6281819.

[16] Wang Z Q, Mao Q, Yuan Y, *et al.* Shuangshi Tonglin capsule treats benign prostatic hyperplasia through the ROS/NLRP3 signaling pathway[J]. *Int Urol Nephrol*, 2024, 56(4): 1259-1271.

[17] 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.

[18] 赵 猛, 孙一诺, 齐 爽, 等. 黄芪多糖调节 PI3K/Akt/mTOR 信号通路对良性前列腺增生大鼠细胞凋亡的影响[J]. 中医药导报, 2024, 30(8): 22-26; 33.

[19] 周俊丞, 肖 遥, 杨蔓黎, 等. 基于网络药理学探讨补骨脂治疗良性前列腺增生症的作用机制[J]. 国际护理与健康, 2024, 5(3): 106-110.

[20] 肖金国, 徐晓岚. 基于网络药理学探讨海金沙异病同治肾结石和良性前列腺增生的作用机制[J]. 中医临床研究, 2022, 14(6): 137-141; 146.

[21] 郭 俊, 晏 斌, 杜冠潮, 等. 基于网络药理学与分子对接探讨黄莪胶囊治疗良性前列腺增生症的作用机制研究[J]. 中国男科学杂志, 2022, 36(2): 74-80.

[22] 李慧峰, 孟 霜, 王鑫鑫, 等. 基于网络药理学及实验验证探讨复方茴苣颗粒治疗前列腺增生的作用机制[J]. 中成药, 2022, 44(9): 3041-3047.

[23] 侯 强, 郑董璇, 耿若愚, 等. 基于网络药理学和动物实验探讨化铁丸通过 PI3K/Akt 信号通路防治前列腺增生的作用[J]. 中成药, 2024, 46(7): 2355-2364.

[24] 郑靓怡, 胡黄金, 杨 妮, 等. 基于 PI3K/AKT 通路研究升降通癭方对前列腺增生细胞的影响[J]. 陕西中医, 2023, 44(5): 566-570.

[25] Maroni P D, Koul S, Meacham R B, *et al.* Mitogen activated protein kinase signal transduction pathways in the prostate[J]. *Cell Commun Signal*, 2004, 2: 1-13.

[26] 王 凯. 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 在良性前列腺增生组织中的表达及意义[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2004.

[27] 李晓石, 李世宾, 刘 芬. 基于网络药理学研究茵陈治疗良性前列腺增生症的作用机制[J]. 天津医科大学学报, 2023, 29(6): 604-608; 621.

[28] 陶 蕊, 樊官伟, 毛浩萍, 等. 基于网络药理学探究二至丸抑制良性前列腺增生的分子机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(5): 208-213.

[29] 代 宇. 温脾汤合当归贝母苦参丸下调 Rab27B 抑制良性前列腺增生的分子机制研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2020.

[30] 陈辉熔. α_1 -受体阻断剂和一氧化氮联合诱导 BPH 基质细胞凋亡及 Caspase-3 在前列腺细胞凋亡中的作用[D]. 广州: 中山大学, 2002.

[31] 徐 宾. 灵芝三萜抑制良性前列腺增生活性及作用机理的研究[D]. 上海: 上海海洋大学, 2019.

[32] Park J Y, Park W Y, Song G, *et al.* *Panax ginseng* CA meyer alleviates benign prostatic hyperplasia while preventing finasteride-induced side effects[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1039622.

[33] 邓楹君, 高庆和, 刘胜京, 等. 基于网络药理学的夏荔芪胶囊治疗良性前列腺增生的作用机制研究[J]. 中草药, 2021, 52(6): 1681-1686.

[34] 赵 猛, 安立文, 郑 雪, 等. 癭畅颗粒对大鼠前列腺增生组织 Caspase-3 基因表达的影响[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2018, 24(6): 729-732.

[35] 周建衡, 林久茂, 钟晓勇, 等. 前列宁胶囊调控 Caspase-3 通路治疗良性前列腺增生的机制[J]. 福建中医药, 2017, 48(1): 9-12.

[36] Abo-EL Fetoh M E, Abdel-Fattah M M, Mohamed W R, *et al.* Cyclooxygenase-2 activates EGFR-ERK1/2 pathway *via* PGE2-mediated ADAM-17 signaling in testosterone-induced benign prostatic hyperplasia[J]. *Inflammopharmacology*, 2023, 31(1): 499-516.

[37] 孔维桂, 刘丽丽, 王 瑶, 等. 肉桂提取物调控 COX-2 的表达改善大鼠良性前列腺增生[J]. 沈阳药科大学学报, 2024, 41(4): 409-416.

[38] Cao X T, Shang Y, Kong W G, *et al.* Flavonoids derived from *Anemarrhenae Rhizoma* ameliorate inflammation of benign prostatic hyperplasia *via* modulating COX/LOX pathways[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 284: 114740.

[39] 谢琳琳, 廖 俊, 尚 影, 等. 知母总皂苷通过花生四烯酸代谢改善丙酸睾酮诱导的大鼠前列腺增生[J]. 沈阳药科大学学报, 2021, 38(9): 900-909.

[40] Miao L, Jiao C Y, Shao R, *et al.* Bakuchiol suppresses oestrogen/testosterone-induced benign prostatic hyperplasia development through up-regulation of epithelial estrogen receptor β and down-regulation of stromal aromatase[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 381: 114637.

[41] Wang C, Du X L, Yang R, *et al.* The prevention and treatment effects of tanshinone IIA on oestrogen/androgen-induced benign prostatic hyperplasia in rats[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2015, 145: 28-37.

[42] 李天雨. 异甘草素通过激活醛酮还原酶调控雄激素代谢通路抗前列腺癌、前列腺增生的作用机制研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.

[43] Bian Q X, Wang W H, Wang N N, *et al.* Arachidonic acid metabolomic study of BPH in rats and the interventional effects

of Zishen pill, a traditional Chinese medicine[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 128: 149-157.

[44] 杨晓华. 丹知青娥方对大鼠前列腺增生及排尿功能的调控作用[D]. 天津: 天津中医药大学, 2021.

[45] 曹爱娇, 邵 瑞, 王 彧. 中药通过调节雄激素受体信号通路治疗前列腺癌的研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(13): 1263-1266.

[46] 罗孟雄, 林桂涛. 黄芪不同溶剂提取物抑制前列腺增生的研究[J]. 山东科学, 2018, 31(3): 23-27.

[47] Choi H M, Jung Y, Park J, *et al.* *Cinnamomi cortex* (*Cinnamomum verum*) suppresses testosterone-induced benign prostatic hyperplasia by regulating 5 α -reductase[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 31906.

[48] Wei P Y, Lin D X, Zhang M Y, *et al.* Cryptotanshinone modulates proliferation, apoptosis, and fibrosis through inhibiting AR and EGFR/STAT3 axis to ameliorate benign prostatic hyperplasia progression[J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 938: 175434.

[49] Park J Y, Park W Y, Park J, *et al.* Therapeutic role of *Glycyrrhiza Uralensis* fisher on benign prostatic hyperplasia through 5 alpha reductase regulation and apoptosis[J]. *Phytomedicine*, 2022, 105: 154371.

[50] 袁心怡. α_{1A} -AR 色谱方法的建立及在桂枝茯苓丸治疗良性前列腺增生活性成分筛选中的应用[D]. 西安: 西北大学, 2022.

[51] 胡茂华, 曾 奇, 刘 明, 等. 飞龙前列爽滴丸抗大鼠前列腺增生作用[J]. 现代养生, 2023, 23(4): 250-253.

[52] 李 睿, 贾德云, 李 增, 等. 抗衰灵膏对良性前列腺增生大鼠模型的影响[J]. 中华男科学杂志, 2018, 24(8): 729-734.

[53] 刘胜京, 王 福, 高庆和, 等. 宁泌泰胶囊对良性前列腺增生模型大鼠的治疗作用及机制研究[J]. 中草药, 2023, 54(16): 5267-5273.

[54] 张凯波, 李 桓, 王锁刚. 基于网络药理学及分子对接技术研究五苓散治疗前列腺增生的作用机制[J]. 中医学报, 2022, 37(8): 1727-1733.

[55] Park D H, Park K H, Yin J, *et al.* Inhibitory activities of dimeric ellagitannins isolated from *Cornus alba* on benign prostatic hypertrophy[J]. *Molecules*, 2021, 26(11): 3446.

[56] Afify H, Abo-Youssef A M, Abdel-Rahman H M, *et al.* The modulatory effects of cinnamaldehyde on uric acid level and IL-6/JAK1/STAT3 signaling as a promising therapeutic strategy against benign prostatic hyperplasia[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 402: 115122.

[57] 杨尉鑫, 秦凯悦, 安康杰, 等. 甘草甜素通过降低 HMGB-1 抑制良性前列腺增生[J]. 中药材, 2023, 46(12): 3114-3120.

[58] 朱文雄, 袁铁峰, 彭 涛, 等. 益气活血消癥方干预 TFF/Wnt 信号通路治疗前列腺增生的研究[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(2): 193-200.

[59] 宋冠慧, 樊丹平, 李 艳, 等. 克癥胶囊对良性前列腺增生模型大鼠的作用机制研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(2): 240-244.

[60] 蔡鸿财, 宋乐彬, 张国巍, 等. 夏荔芪胶囊对良性前列腺增生模型大鼠 PCNA、caspase-3 表达水平的影响[J]. 中华男科学杂志, 2017, 23(8): 728-733.

[61] Wang Y, Liu L L, Cheng C, *et al.* Study on mechanism of Zishen Pill treating benign prostatic hyperplasia based on serum pharmacochemistry and network pharmacology[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2023, 234: 115480.

[62] 刘巧梅, 达 超, 李 芸, 等. 真武汤临床应用概述[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(4): 68-69.

[63] 李仁武, 李 思, 申正日, 等. 防己黄芪汤联合热水坐浴治疗良性前列腺增生术后留置尿管相关性膀胱过度活动症疗效研究[J]. 陕西中医, 2021, 42(6): 743-746.

[64] 任 东, 杨 磊, 陈峰敏, 等. 小蓟饮子加减防治经尿道前列腺钬激光剜除术后血尿的临床效果研究[J]. 中国现代药物应用, 2024, 18(7): 148-151.