

基于网络药理学及分子对接探究“女贞子-菟丝子”药对治疗男性不育症的作用机制

陆发康¹, 王权胜²

¹广西中医药大学研究生院, 广西 南宁

²广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁

收稿日期: 2025年6月26日; 录用日期: 2025年8月18日; 发布日期: 2025年8月29日

摘要

目的: 运用网络药理学与分子对接技术初步探究“女贞子-菟丝子”药对治疗男性不育症的作用机制。方法: 通过TCMSP数据库筛选“女贞子-菟丝子”药对的成分和靶点。在GeneCards、NCBI、OMIM 3个数据库中检索相关疾病靶点, 通过Uniprot数据库进行靶点信息比对与校正, 构建中药活性成分靶点数据库。采用Cytoscape软件构建“成分-靶点”网络, 筛选出潜在有效成分。将基因导入String数据库构建“蛋白-蛋白”互作网络, 筛选出潜在重要靶点。通过David数据库进行Go和KEGG富集分析, 并进行分子对接验证。结果: 在TCMSP数据库下载“菟丝子-女贞子”药对化合物对应靶点共346个。在OMIM数据库与Gene Cards数据库收集到男性不育症共计6002个靶点。通过构建“成分-靶点-通路”网络, 最终筛选出5个核心靶点(BCL2、MMP9、AKT1、ESR1和EGFR)和5个潜在活性成分(eriodictiol、Isorhamnetin、Kaempferol、Luteolin和quercetin)。结论: “菟丝子-女贞子”药对男性不育症具有潜在的治疗作用。

关键词

“菟丝子-女贞子”药对, 网络药理学, 分子对接, 男性不育症

Exploration of the Mechanism of “*Ligustrum lucidum*-*Cuscuta chinensis*” in Treating Male Infertility Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

Fakang Lu¹, Quansheng Wang²

文章引用: 陆发康, 王权胜. 基于网络药理学及分子对接探究“女贞子-菟丝子”药对治疗男性不育症的作用机制[J]. 中医学, 2025, 14(8): 3663-3676. DOI: 10.12677/tcm.2025.148535

¹Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

²The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

Received: Jun. 26th, 2025; accepted: Aug. 18th, 2025; published: Aug. 29th, 2025

Abstract

Objective: To explore the potential mechanism of the “*Ligustrum lucidum*-*Cuscuta chinensis*” herbal pair in treating male infertility by using network pharmacology and molecular docking techniques. **Methods:** The components and targets of the “*Ligustrum lucidum*-*Cuscuta chinensis*” herbal pair were screened through the TCMSP database. The related targets of male infertility were searched in the OMIM database and Gene card database. The “component-target” network was constructed by Cytoscape 3.7.2 to screen out potential active components. The “protein-protein” interaction network was constructed by importing genes into the String database to screen out potential important targets. Go and KEGG enrichment analysis was conducted through the David database. Molecular docking verification was performed using AutodockTools 1.5.6 software. **Results:** A total of 346 target points corresponding to the compounds of the “*Cuscuta chinensis*-*Ligustrum lucidum*” drug pair were downloaded from the TCMSP database. A total of 6002 target points related to male infertility were collected from the OMIM database and the Gene Cards database. Through the construction of the “component-target-pathway” network, five core target points (BCL2, MMP9, AKT1, ESR1 and EGFR) and five potential active components (eriodictiol, isorhamnetin, kaempferol, luteolin and quercetin) were finally screened out. **Conclusion:** The “*Ligustrum lucidum*-*Cuscuta chinensis*” herbal pair has potential therapeutic effects on male infertility.

Keywords

“*Cuscuta chinensis*-*Ligustrum lucidum*” Herbal Pair, Network Pharmacology, Molecular Docking, Male Infertility

Copyright © 2025 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

流行病学统计, 全球超过 15% 的人受到不孕不育的困扰, 其中由于男性因素约为 50% [1]。男性不育症(MI)指的是在不避孕的情况下, 由于男性原因导致女方在 1 年内无法自然受孕。对于 MI 的病因, 目前尚未完全阐明, 因为男性的生育功能是人体五脏六腑和气血经络协调运转的结果。中医对 MI 的认识可以追溯至 2000 年前的《周易》一书。但是, MI 在《内经》中第一次有了系统性的阐释, 即“天癸尽、精气竭”。《金匱要略》[2]记载: “男子脉浮弱而涩, 为无子, 精气清冷”。其描述肾阳不足导致的“精气清冷”是男性不育病机。在临床, MI 表现为性交障碍、精索静脉曲张、男性附属性腺感染等 16 个方面, 给患者的心理和生理带来巨大的痛苦, 是影响生活幸福感的主要原因之一。目前的治疗方法主要是使用雌激素受体调节剂、抗生素、精子调节剂等, 无法彻底解决男性问题[3]。

女贞子(*Ligustrum lucidum* Ait.)为菊科植物女贞的干燥成熟果实, 性平, 味甘, 归肝经和肾经。《本草再新》记载, 女贞子具有“养阴益肾, 补气舒肝。治腰腿疼, 通经和血”的功效。菟丝子(*Cuscuta chinensis* Lam.)为旋花科菟丝子属一年生寄生草本植物的干燥成熟种子。菟丝子归肝经、肾经、脾经, 具有滋补肝

肾、固精缩尿、安胎、明目、止泻之功效[4]。临床主要应用于肾虚腰痛、阳痿遗精、尿频、宫冷不孕、便溏等肾阴阳虚症[5]。女贞子和菟丝子都具有滋补肝肾的作用,两种药物合用,可以增强滋补肝肾的作用,治疗肝肾阴虚所致的精气清冷,从而治疗 MI。

网络药理学是一种新兴的研究方法,它结合了计算机技术、系统生物学和多项药理学等多学科的知识,以网络靶标为核心,探讨药物成分与疾病之间的分子网络关系[6]。通过构建中药复方成分-靶点-疾病的网络与分析,有助于揭示中药复方多组分多靶点的作用机制,并且这一方法已经广泛应用于中药领域[7]。本研究利用网络药理学方法,探究女贞子与菟丝子合用治疗 MI 的作用机制,为临床用药提供理论基础。

2. 材料与方法

2.1. 中药有效成分筛选与靶点获取

通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, 网址: <http://tcmssp.com/tcmssp.php>),以“口服生物利用度(Oral Bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 、类药性(Drug-like, DL) ≥ 0.18 ”为条件,对女贞子、菟丝子两类药物的活性成分进行检索,整理出两类药物的潜在治疗靶点分布状况。在 UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org>)进行基因注释,并得到相应靶点基因的名称。汇总来源 TCMSP 数据库的活性成分和靶点基因,从而建立起对应中药名称、活性成分与靶点基因的相关数据集。

2.2. 核心处方与疾病的交集靶点获取

应用 GeneCards 数据库 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、OMIM 数据库(<https://www.omim.org/>)、NCBI 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>),选择“Male infertility”作为检索关键词对相关数据库进行检索,获得 MI 疾病的典型靶点,构建相关靶点数据库。导入到 Venny2.1.0 软件分析,得到相应的交集靶点。

2.3. “中药-活性成分-靶点基因”网络的构建与核心成分的分析

将收集的潜在治疗靶点数据与药物及成分对应,建立“Network”和“Type”文件,导入 Cytoscape3.9.1 (<https://cytoscape.org/>),构建“中药-活性成分-靶点基因”网络,并通过可视化的手段将疾病和药物有效成分作用关系展现出来。用 CytoNCA 插件进行网络的拓扑分析,测算出每个节点对应的度中心性(Degree centrality, DC)、中介中心性(Betweenness centrality, BC)和近中心性(Closeness centrality, CC)。如果测得某个节点数值越大且互作关系越多,该节点就可以被当做网络关键节点。

2.4. 蛋白互作网络的构建与核心靶点的分析

将药物与 MI 疾病交集靶点导入至 STRING 数据库(<https://string-db.org/>),选择“人”(生物种类参数)进行蛋白互作(protein-protein interaction, PPI)网络的构建。利用 Cytoscape3.9.1 软件进行网络拓扑分析,绘制图 PPI 网络图。最后,使用 CytoNCA 插件计算得到每个节点 BC、CC、DC 值和拓扑分析结果,选择节点值超出中位数的靶点当做研究的核心靶点。

2.5. GO 富集分析与 KEGG 通路富集分析

将药物与疾病的相同靶点蛋白导入 DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/tools.jsp>),进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析,通过微生信平台(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)对 KEGG 和 GO 进行可视化,KEGG 气泡图中通路为显著性最强的前 20 条,GO 柱状图中功能为 BP、CC、MF 中显著性最强的前 10 条。

2.6. 分子对接验证

在 Pubchem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)中获取关键化学成分的 3D 结构并转化为 pdb 格式, 随后导入 autodock (<https://autodock.scripps.edu/>)软件对关键化学成分的 3D 结构进行加氢处理。通过 RCSBPDB 数据库(<http://www.rcsb.org/>)获取核心靶点的蛋白晶体结构, 同时下载对应的 3D 结构。运用 PyMOL2.5 软件(<https://pymol.org/>)对蛋白 3D 结构进行去除水分子、配体、金属离子等处理后另存为 pdb 格式文件, 运用 Autodock 软件加氢等处理后保存。最后将处理好的有效成分及蛋白文件导入 AutodockTools 软件(<https://autodock.scripps.edu/>)中, 执行分子对接分析。

3. 研究结果

3.1. 药物有效化学成分

通过 TCMSP 数据库检索共收集活性成分 19 种, 其中包括菟丝子的活性成分 10 种, 女贞子的活性成分 9, 见表 1。共得到预测靶点 399 个, 包含菟丝子靶点 210 个, 女贞子靶点 189 个。对活性成分的作用靶点进行汇总并删除重复项, 得到药对的作用靶点 219 个。

Table 1. Active ingredients of *Cuscuta chinensis*-*Ligustrum lucidum* herbal pair
表 1. 菟丝子 - 女贞子药对活性成分

序列号	成分名	OB (%)	DL
MOL001558	sesamin	56.54	0.82
MOL000184	NSC63551	39.25	0.75
MOL000354	isorhamnetin	49.6	0.3
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
MOL000422	kaempferol	41.88	0.24
MOL005043	campest-5-en-3beta-ol	37.57	0.71
MOL005440	Isofucosterol	43.77	0.75
MOL005944	matrine	63.77	0.24
MOL006649	sophranol	55.41	0.28
MOL000953	CLR	37.87	0.67
MOL000098	quercetin	46.43	0.27
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
MOL000422	kaempferol	41.88	0.24
MOL004576	taxifolin	57.84	0.27
MOL005146	Lucidumoside D	48.86	0.7
MOL005147	Lucidumoside D_qt	54.4	0.47
MOL005169	(20S)-24-ene-3 尾, 20-diol-3-acetate	40.22	0.81
MOL005190	eriodictyol	71.79	0.24
MOL005195	syringaresinol diglucoside_qt	83.12	0.79
MOL005209	Lucidusculine	30.1	0.74
MOL005211	Olitoriside	65.45	0.22
MOL005212	Olitoriside_qt	103.23	0.77

续表

MOL000006	luteolin	36.16	0.24
MOL000098	quercetin	46.43	0.27

3.2. 药物、疾病靶点及韦恩图

通过对疾病数据库检索与整理，共获得 MI 相关 2811 个药物作用靶标，其中 GeneCards 数据库 617 个、OMIM 数据库 12 个、NCBI 数据库 345 个。经过剔重后共得到疾病相关靶点 6178 个。分别把药物靶点、疾病靶点导入 Venny 在线平台后，将疾病与药物靶点进行比对，选取潜在作用靶标 168 个，靶点交集韦恩图详见图 1。

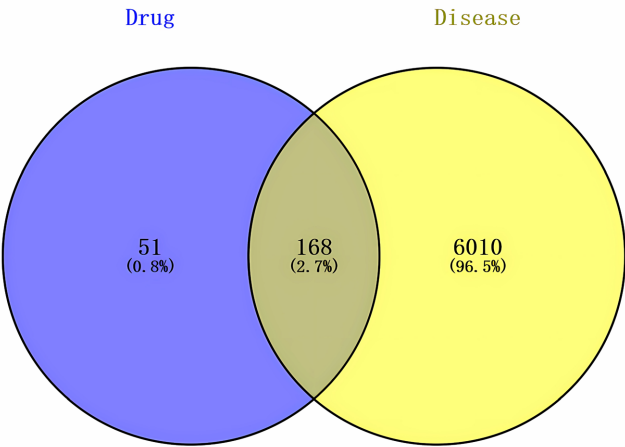


Figure 1. Venn diagram screening for potential therapeutic targets
图 1. 韦恩图筛选潜在治疗靶点

3.3. 药物 - 化学成分 - 靶点网络

利用 Cytoscape 构建“中药 - 成分 - 靶点 - 疾病”网络，将其作为 CytoNCA 插件的网络拓扑分析对象，计算得到 DC、BC 和 CC 的中位数值分别为 3、24.703573 和 0.38445807。符合 DC 值大于中位数即 $DC > 3$ ，同时 $BC > 24.703573$ ， $CC > 0.38445807$ 的节点被认为是该网络的关键节点。按 Degree 值进行排序得到排名前 5 的成分分别是 quercetin、luteolin、kaempferol、isorhamnetin、beta-sitosterol，见表 2。利用关键节点活性成分等相关数据构建研究的“中药 - 成分 - 靶点”网络，深入了解成分与靶点关系，见图 2，该网络有 189 个节点，560 条边，网络中蓝色矩形节点代表疾病靶点，菱形绿色节点代表女贞子有效成分，菱形橙色节点代表菟丝子有效成分，每条边代表活性成分与疾病靶点间的互作关系。

Table 2. Core target information
表 2. 核心靶点信息

Ingredients	Degree	Betweenness	Closeness
quercetin	121	11482.63	0.606452
isorhamnetin	53	4833.076	0.423423
luteolin	49	2058.623	0.419643
kaempferol	49	2129.185	0.417778
beta-sitosterol	32	3829.144	0.38843

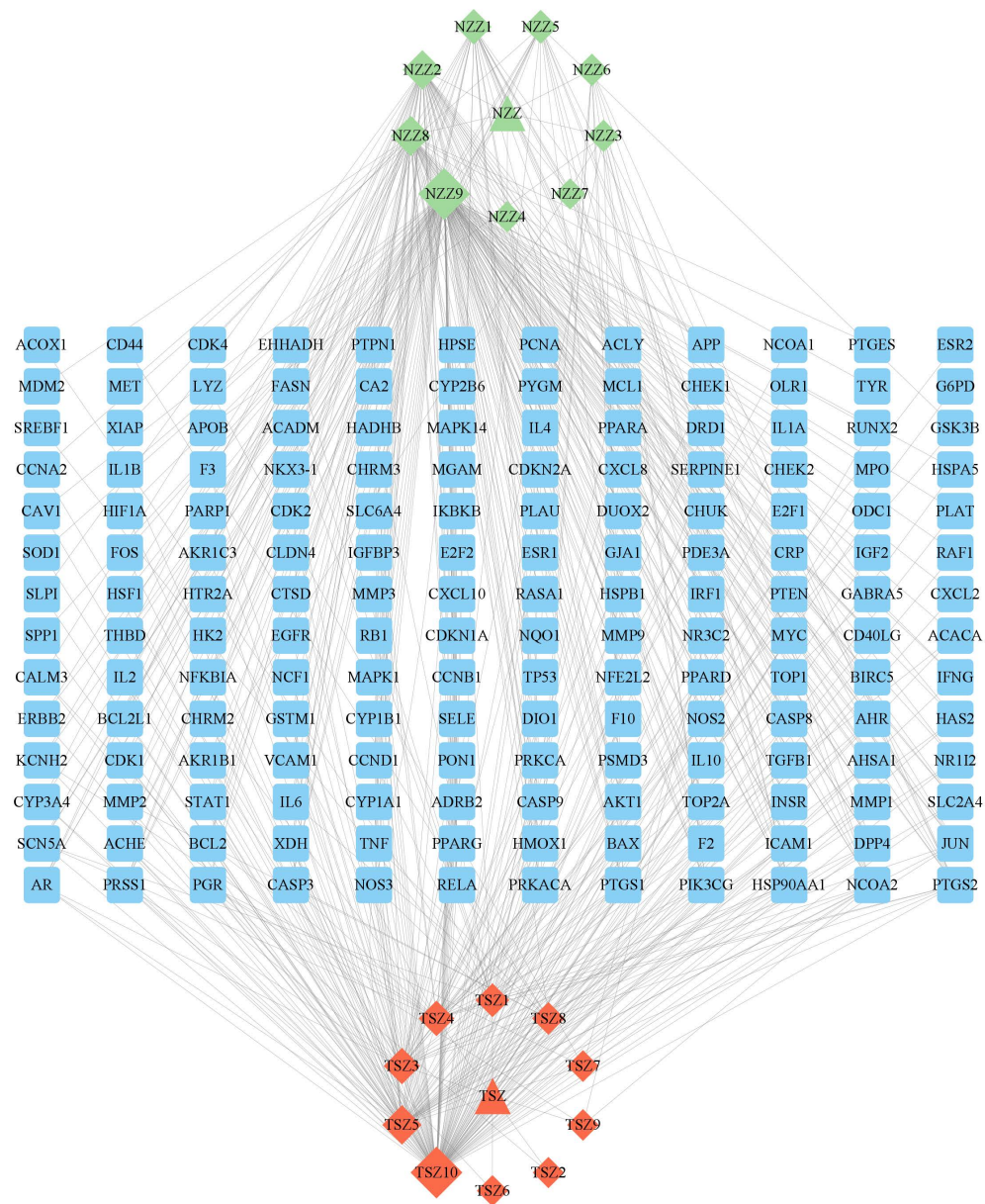


Figure 2. Network diagram of “Traditional Chinese Medicine-Components-Targets”
图 2. “中药 - 成分 - 靶点”网络图

3.4. 核心基因互作网络

将 MI 疾病靶点基因与药物作用靶点的交集基因文件导入 STRING 数据库中，将 “Homosapiens” 作为研究物种，并将交互因子设定为 0.4，游离靶点选择隐藏，其余参数默认。对所有靶点基因信息进行集中性分析和评估，得出蛋白互作网络，见图 3，PPI 网络图显示有 167 个节点和 3954 条边，节点越大，颜色越深，表示关联度越强。通过 MCODE 插件筛选到核心靶点并构建核心靶点网络图，见图 4，结果显示核心靶点网络得分最高的为 53.851，得分最高的核心靶点网络图有 68 个节点和 1804 条边，其中有 9 个靶点的 degree 并列第一，分别为 TP53、IL6、JUN、CASP3、AKT1、TNF、BCL2、MMP9、HIF1A，degree 值为 67，进行展示，选取作为核心基因进一步研究靶点间的功能，见图 5、表 3。

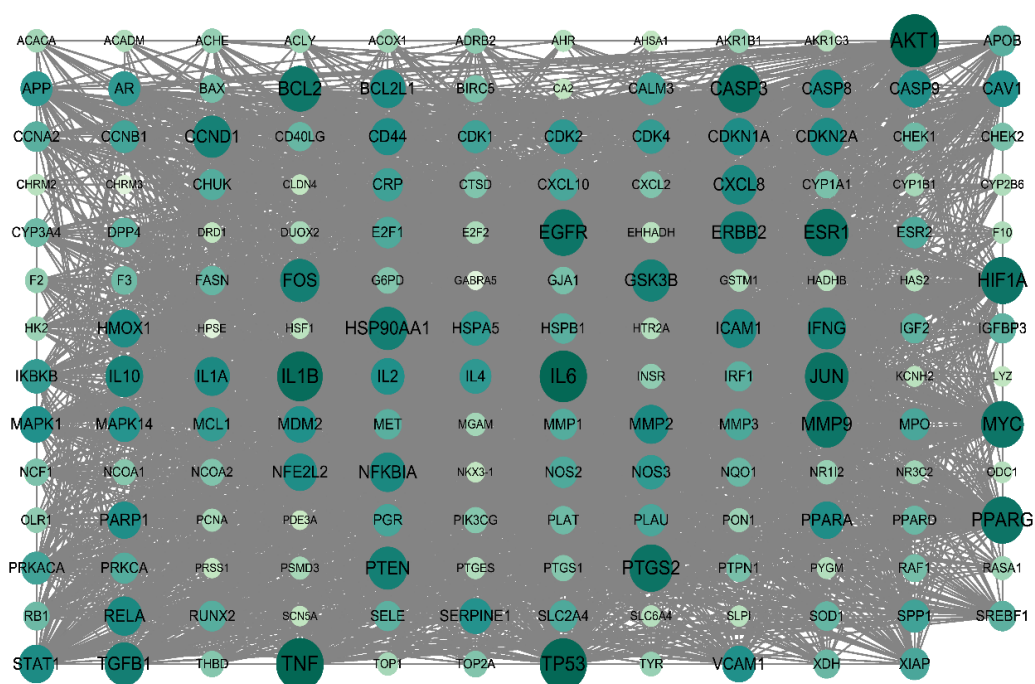


Figure 3. Diagram of the potential therapeutic target-protein interaction network 1

图 3. 潜在治疗靶点蛋白互做网络图 1

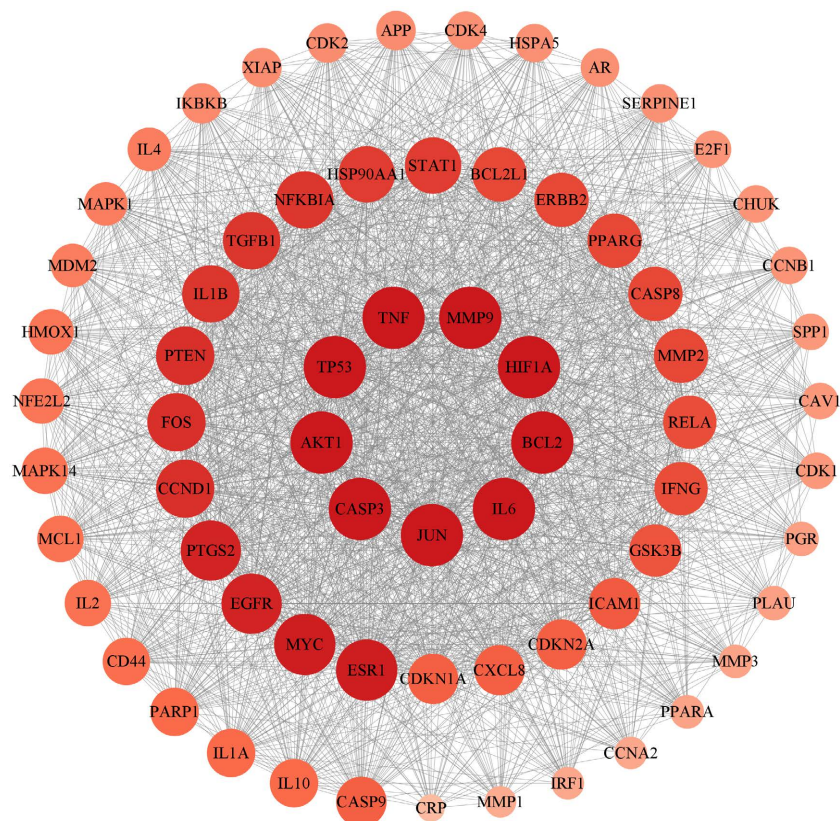


Figure 4. Diagram of the potential therapeutic target-protein interaction network 2

图 4. 潜在治疗靶点蛋白互做网络图 2

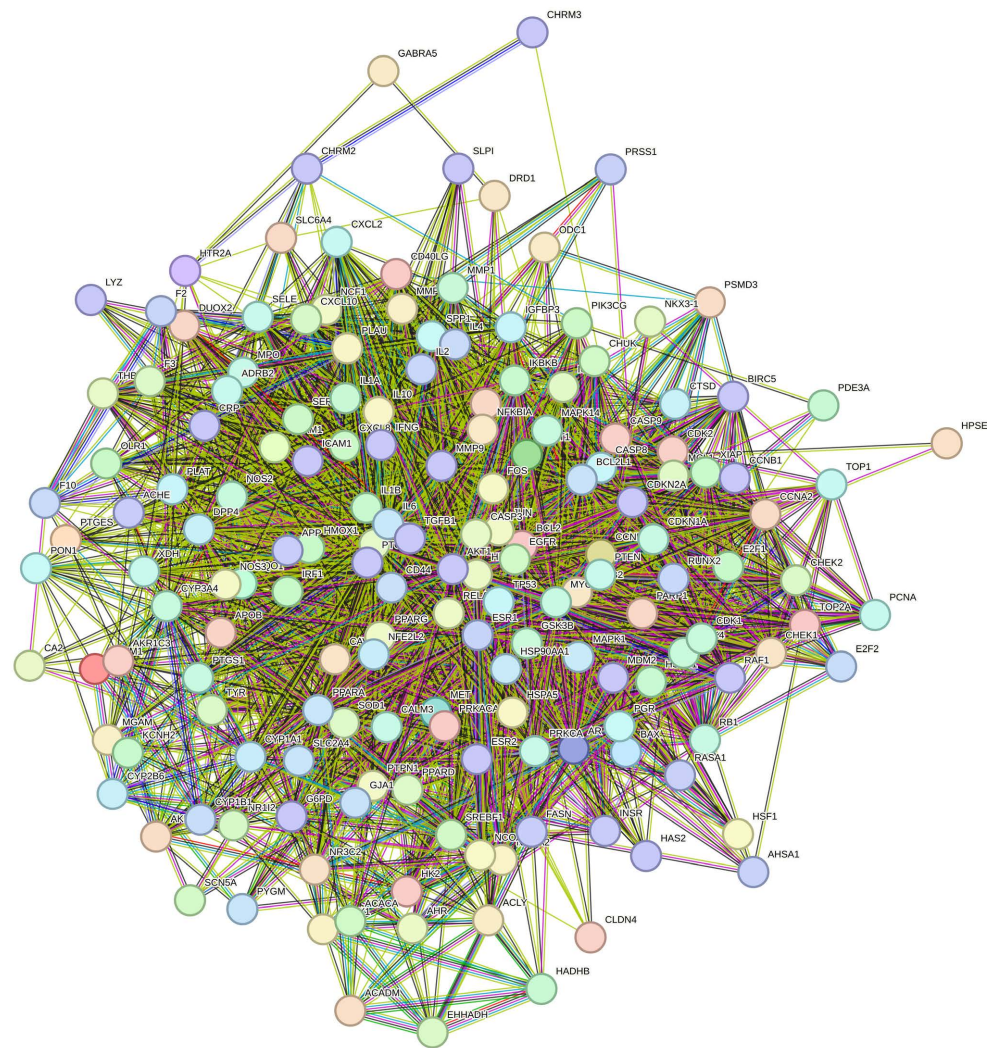


Figure 5. PPI network diagram
图 5. PPI 网络图

Table 3. Key target information
表 3. 关键靶点信息

Name	Description	Degree
TP53	肿瘤蛋白 p53 (TumorProteinp53)	67
IL6	白细胞介素 6 (Interleukin6)	67
JUN	Jun 原癌基因(JunProto-Oncogene)	67
CASP3	半胱天冬酶 3 (Caspase3)	67
AKT1	AKT 丝氨酸/苏氨酸激酶 1 (AKTSerine/ThreonineKinase1)	67
TNF	肿瘤坏死因子(TumorNecrosisFactor)	67
BCL2	B 细胞淋巴瘤 2 (B-celllymphoma2)	67
MMP9	基质金属蛋白酶 9 (MatrixMetalloproteinase9)	67
HIF1A	缺氧诱导因子 1 α 亚单位(Hypoxia-InducibleFactor1AlphaSubunit)	67

3.5. 富集分析结果

David 数据库富集分析结果显示, KEGG 通路富集分析得到 174 条信号通路, 对前 20 条通路进行可视化, 见图 6。MI 相关基因显著富集在多个与癌症相关的通路中, 包括“癌症通路”、“前列腺癌”、“乙型肝炎”、“膀胱癌”、“小细胞肺癌”、“Epstein-Barr 病毒感染”等。这些通路表明, MI 与癌症的某些分子机制存在交叉, 尤其是在细胞增殖、凋亡和信号转导方面。其他显著富集的通路还包括“细胞凋亡”、“IL-17 信号通路”、“内分泌耐药性”、“肝炎 C”、“人类细胞巨病毒感染”等。这些结果揭示了 MI 的基因和分子机制与癌症、免疫反应、代谢紊乱和病毒感染等多种生理过程相关, 提示 MI 可能与这些疾病有一定的分子机制交集。GO 富集分析得到 1043 个功能, 其中生物过程(BP) 756 条、细胞组分(CC) 96 条、分子功能(MF) 191 条, 对三个类目显著性分别排名前 10 的功能进行可视化, 见图 7。GO 分析表明, 这些基因与基因表达调控、免疫反应和凋亡调控密切相关, 特别是在“基因表达的正调控”、“对外源刺激的反应”、“RNA 聚合酶 II 转录的正调控”和“DNA 模板转录的正调控”等生物过程中表现突出。在分子功能方面, 这些基因富集在“酶结合”、“蛋白质同源二聚体化活性”、“蛋白质结合”和“核受体活性”等功能中, 表明它们参与重要的细胞信号传导和调控。

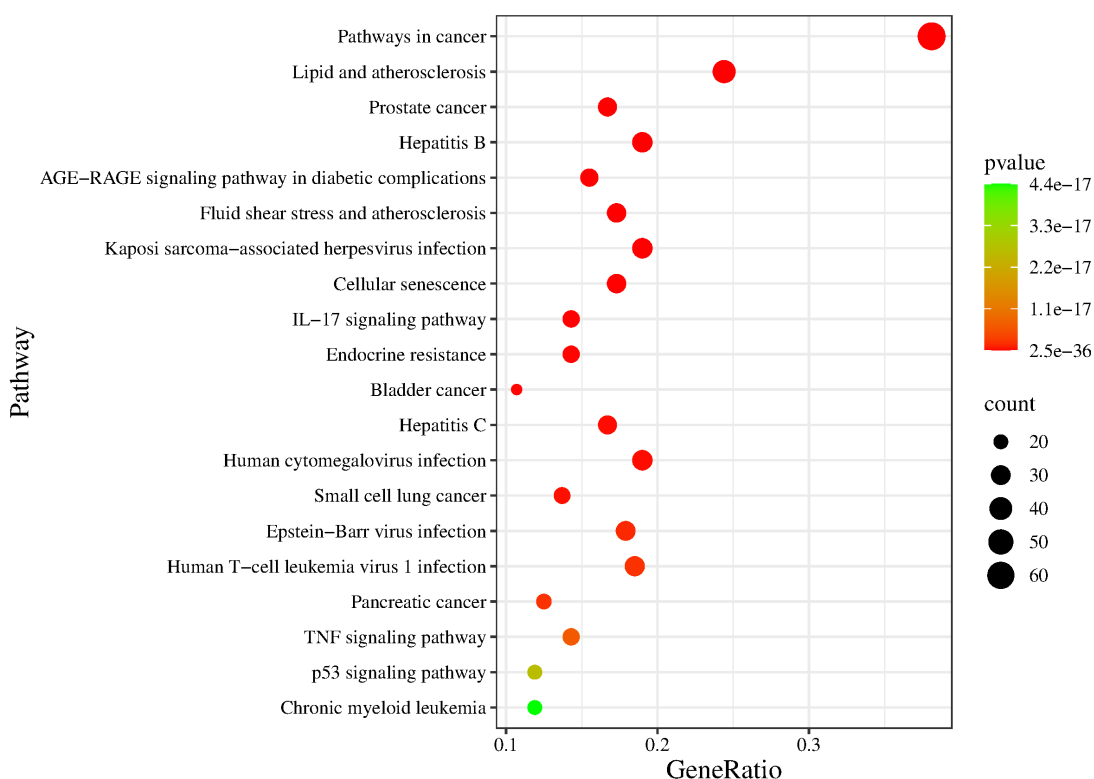


Figure 6. KEGG enrichment analysis of potential targets
图 6. 潜在靶点 KEGG 富集分析

3.6. 分子对接

筛选后发现槲皮素(quercetin)、异鼠李素(isorhamnetin)、木犀草素(luteolin)、山柰酚(kaempferol)、 β -谷甾醇(beta-sitosterol)为主要活性成分。将槲皮素、异鼠李素、木犀草素、山柰酚、 β -谷甾醇与具有显著的表达水平基因 TP53、IL6、JUN、CASP3、AKT1 等进行分子模拟对接。见图 7。通常认为结合能小于 -5 kcal/mol 的情况下, 配体与受体具有较好结合活性[8], 见图 8~10, 表 4~8。

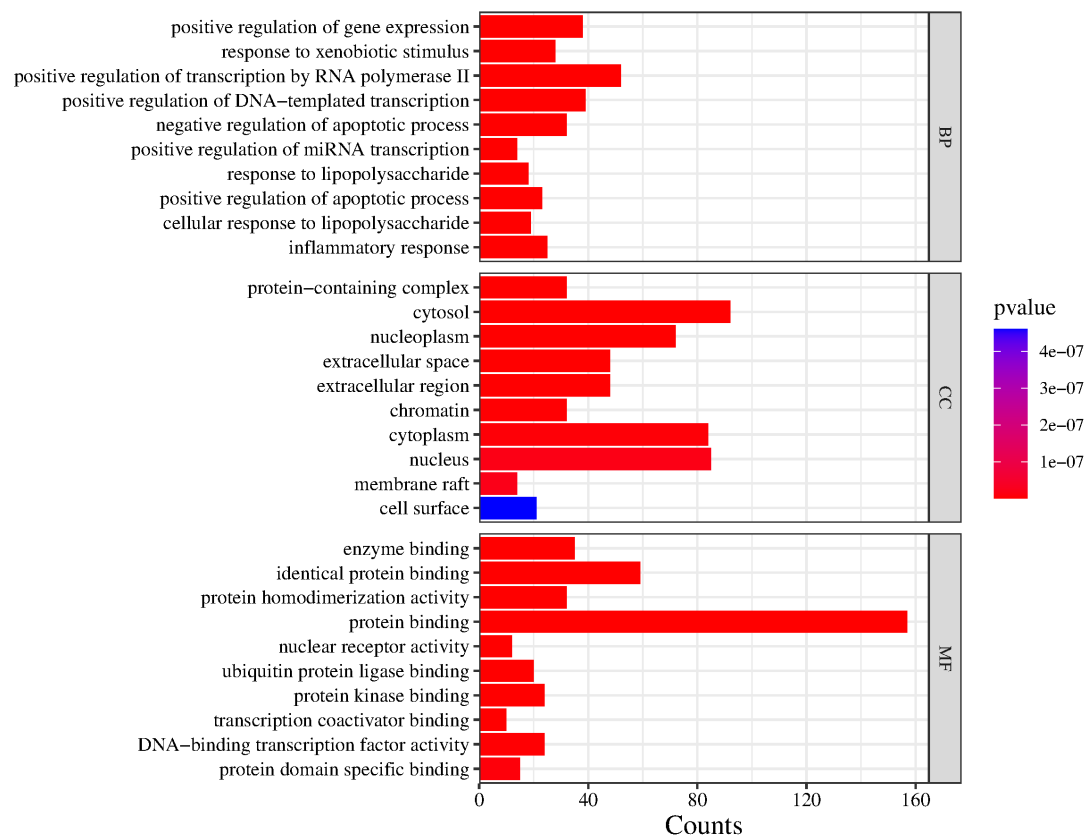


Figure 7. GO enrichment analysis of potential targets
图 7. 潜在靶点 GO 富集分析

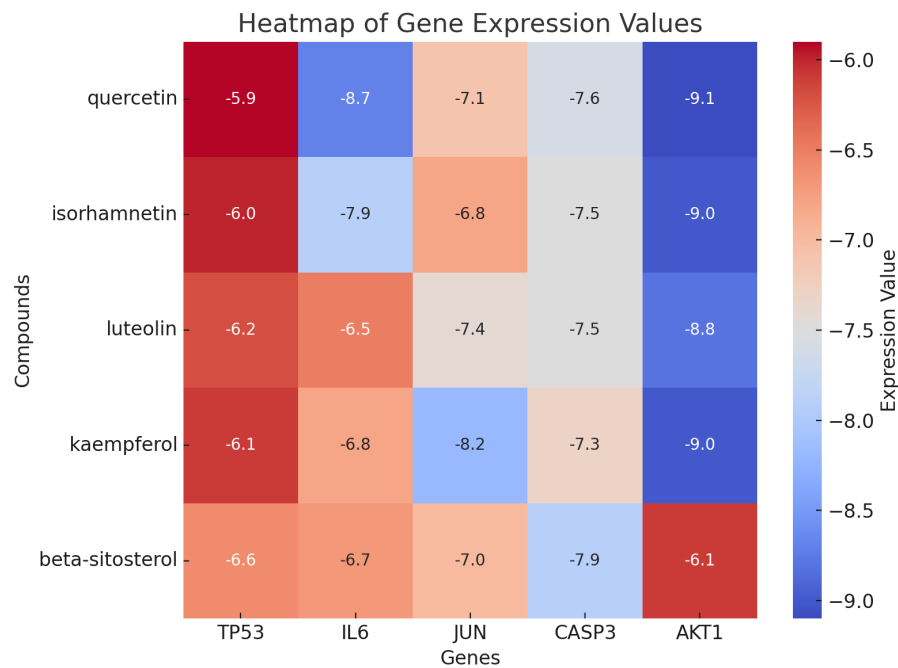


Figure 8. Thermal map of the binding energy of core targets and components
图 8. 核心靶点和成分对接结合能热图

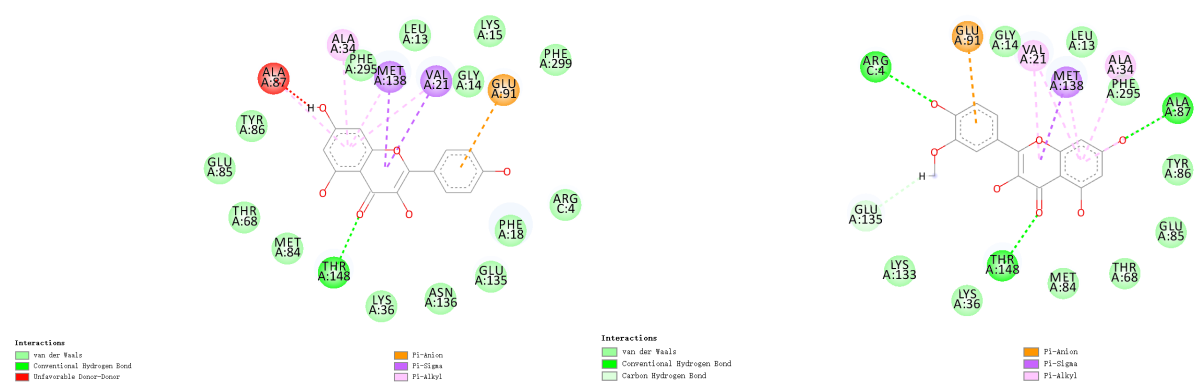


Figure 9. 2D result diagram of molecular docking
图 9. 分子对接 2D 结果图

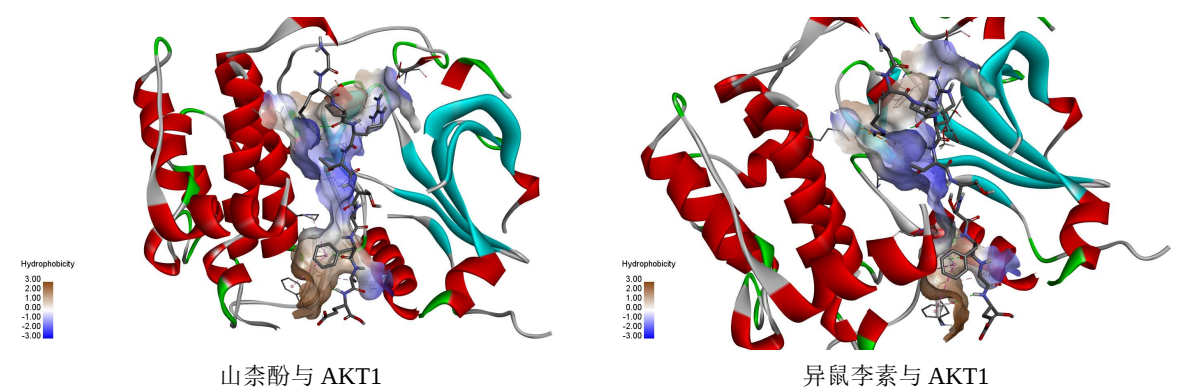


Figure 10. 3D result diagram of molecular docking
图 10. 分子对接 3D 结果图

Table 4. Molecular docking results 1
表 4. 分子对接结果 1

作用活性成分	作用活性靶点	结合能
槲皮素	TP53	-5.9
	IL6	-8.7
	JUN	-7.1
	CASP3	-7.6
	AKT1	-9.1

Table 5. Molecular docking results 2
表 5. 分子对接结果 2

作用活性成分	作用活性靶点	结合能
异鼠李素	TP53	-6
	IL6	-7.9
	JUN	-6.8
	CASP3	-7.5
	AKT1	-9

Table 6. Molecular docking results 3
表 6. 分子对接结果 3

作用活性成分	作用活性靶点	结合能
木犀草素	TP53	-6.2
	IL6	-6.5
	JUN	-7.4
	CASP3	-7.5
	AKT1	-8.8

Table 7. Molecular docking results 4
表 7. 分子对接结果 4

作用活性成分	作用活性靶点	结合能
山柰酚	TP53	-6.1
	IL6	-6.8
	JUN	-8.2
	CASP3	-7.3
	AKT1	-9

Table 8. Molecular docking results 5
表 8. 分子对接结果 5

作用活性成分	作用活性靶点	结合能
β -谷甾醇	TP53	-6.6
	IL6	-6.7
	JUN	-7
	CASP3	-7.9
	AKT1	-6.1

4. 讨论

网络药理学与分子对接实验结合可以从整体角度对中药进行系统分析，构建多层次网络模型，预测中药的潜在活性成分、作用靶点和信号通路。并且，分子对接技术可以预测中药化合物与靶标蛋白的结合亲和力，为进一步的实验研究提供线索。本实验也存在不足之处，未来可以利用细胞实验和动物实验验证“女贞子-菟丝子”药对治疗 MI 的药效和机制。

女贞子的现代药理学研究表明，其在抗肿瘤、抗炎、抗骨质疏松症、抗帕金森、阳痿等领域具有明确的作用[9] [10]。菟丝子的现代药理学研究表明，其在抗氧化、抗衰老、保肝明目、增强性功能、降血糖、调节免疫等方面具有明确的作用[11]。研究表明，女贞子与菟丝子合用治疗卵泡质量低下[12]，说明其合用可以增强对性功能的作用。在本研究中，其可能发挥改善 MI 的作用也验证了这一点。

本研究最终筛选出 9 个“女贞子-菟丝子”治疗 MI 的核心靶点，分别是 TP53、IL6、JUN、CASP3、AKT1、TNF、BCL2、MMP9。其中例如 TP53 蛋白，它是人体重要的肿瘤抑制蛋白，广泛地参与细胞的正常代谢，如生长抑制、细胞周期进程抑制等[13]。IL-6 是一种炎性细胞因子，由巨噬细胞分泌，广泛地参与体内各种炎症反应，与正常人相比，MI 患者精液中的 IL-6 等炎症因子的水平明显更高[14]。JUN [15]

所对应的转录因子 AP-1 涉及广泛的生物反应, 研究表明 AP-1 在睾丸中具有多种功能, 表现出年龄特异性缺损, 精子头部和鞭毛结构异常, 不仅如此, AP-1 在生殖细胞的凋亡中扮演着非常重要的角色。CASP3 是一种蛋白酶, 对人类生精上皮细胞进行凋亡调节, 参与响应促凋亡信号而触发的级联反应, 与精子发生受损、活力降低、DNA 碎片化、免疫性 MI 和睾丸扭转等多种男科疾病存在密切关联[16]。BCL2 主要是与细胞的凋亡有关[17]。MMP9 参与突触可塑性的调节[18], 在神经元突起的结构性改变中起重要作用, 参与大脑功能、心血管疾病、免疫反应等多个生理过程, 是一个多功能的蛋白酶[19]。AKT1 是调节细胞凋亡的主要 AKT 亚型。AKT1 可以通过抑制 Bim 和 Bad 等凋亡相关蛋白, 从而延长细胞存活[20]。TNF- α 是机体较为常见的、有促炎反应作用的免疫调节剂。相关研究报道, 白细胞精子症的患者体内的 TNF- α 水平要显著超出正常人, 而且患者的精子数量要显著低于正常人[21]。因此, “女贞子-菟丝子”通过调节细胞凋亡、生殖系统的功能、神经系统的功能和免疫反应等发挥改善 MI 的作用。

除此之外, 根据分子对接结果, “女贞子-菟丝子”的 5 个主要活性成分对上述核心靶点具有较强的对接活性。这 5 个成分分别是槲皮素(quercetin)、异鼠李素(isorhamnetin)、木犀草素(luteolin)、山柰酚(kaempferol)、 β -谷甾醇(beta-sitosterol)。据文献报道, isorhamnetin 能够从内源性线粒体途径促进细胞凋亡, 其通过抑制 Bcl-2 的表达, 增加凋亡相关蛋白 Bax 的表达, 激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路[22]。Kaempferol 通过促进 Nrf2 的表达, 能够抑制内质网应激, 增加抗氧化能力[23]。Luteolin 通过增加 Max ICP/MAP 和 AUC/MAP 比值, 来改善阴茎勃起功能障碍大鼠的勃起功能[24]。Quercetin 通过抑制由 TR2 和 TLR4 介导的 NF- κ B 通路, 降低炎症相关蛋白 COX、5-LOX、CRP 和 IL-6, 从而减轻炎症反应[25]。

5. 结论

综上, 本研究基于网络药理学与分子对接实验, 初步探索了“女贞子-菟丝子”药对治疗 MI 的机制, 为今后 MI 的治疗奠定基础。“女贞子-菟丝子”药对可能对 MI 具有改善作用, 这一发现可能改善当前临床对 MI 的困境, 即手术治疗、激素治疗、机械治疗、辅助生殖等男性带来的生理和心理的伤害。

参考文献

- [1] 李宏军, 洪锴, 李铮, 等. 男性不育诊疗指南[J]. 中华男科学杂志, 2022, 28(1): 66-76.
- [2] 周倩. 辨《金匱要略》虚劳病与杂病中虚证治法之异[C]//南京康复医学会. 第六届全国康复与临床药学学术交流会议论文集(一). 2023: 177-186.
- [3] Cannarella, R., Condorelli, R.A., Mongioi, L.M., Barbagallo, F., Calogero, A.E. and La Vignera, S. (2019) Effects of the Selective Estrogen Receptor Modulators for the Treatment of Male Infertility: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **20**, 1517-1525. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1615057>
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 化学工业出版社, 2020: 217.
- [5] 王宁. 菟丝子的本草考证[J]. 中药材, 2001(12): 895-896.
- [6] 薛潇春, 胡晋红. 网络药理学研究方法与应用进展[J]. 药学实践杂志, 2015, 33(5): 401-405.
- [7] 周文霞. 网络药理学研究进展和发展前景[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2015, 29(5): 760-762.
- [8] Hsin, K.Y., Ghosh, S. and Kitano, H. (2013) Combining Machine Learning Systems and Multiple Docking Simulation Packages to Improve Docking Prediction Reliability for Network Pharmacology. *PLOS ONE*, **8**, e83922. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083922>
- [9] 杜鹏飞, 盛韵脂, 王君涛, 等. 女贞子活性成分代谢特征及药理作用研究进展[J]. 化学试剂, 2024, 46(9): 117-125.
- [10] 王俊博, 梁世佳, 毛剑敏, 等. 孙建明教授从“神”论治阳痿[J]. 现代中西医结合杂志, 2024, 33(15): 2129-2132.
- [11] 陈国瑞, 俞爽, 胡娟娟, 等. 菟丝子的炮制历史沿革、炮制方法及药理作用研究进展[J/OL]. 亚太传统医药, 1-6. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1727.r.20240904.1013.006.html>, 2024-10-29.
- [12] 陈翠, 徐传花. 基于网络药理学的菟丝子-女贞子药对改善卵泡质量低下作用机制研究[J]. 现代中医药, 2022, 42(4): 39-48.

- [13] 李晓曦, 刘仁慧. 淫羊藿、女贞子及其相关方剂治疗骨质疏松症的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2019, 48(4): 148-152.
- [14] Eldamnhoury, E.M., Elatrash, G.A., Rashwan, H.M. and El-Sakka, A.I. (2018) Association between Leukocytospermia and Semen Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor-Alpha in Infertile Men. *Andrology*, **6**, 775-780. <https://doi.org/10.1111/andr.12513>
- [15] 叶有骏, 崔云, 徐新宇, 等. 基于网络药理学及分子对接技术探讨熟地黄-当归药对对男性不育症作用的机制[J]. 新中医, 2023, 55(5): 28-35.
- [16] Said, T.M., Paasch, U., Glander, H.J., et al. (2004) Role of Caspases in Male Infertility. *Human Reproduction Update*, **10**, 39-51. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmh003>
- [17] Reed, J.C. (2006) Proapoptotic Multidomain Bcl-2/Bax-Family Proteins: Mechanisms, Physiological Roles, and Therapeutic Opportunities. *Cell Death & Differentiation*, **13**, 1378-1386. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401975>
- [18] Dziembowska, M. and Wlodarczyk, J. (2012) MMP9: A Novel Function in Synaptic Plasticity. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **44**, 709-713. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2012.01.023>
- [19] Mittal, R., Patel, A.P., Debs, L.H., Nguyen, D., Patel, K., Grati, M., et al. (2016) Intricate Functions of Matrix Metalloproteinases in Physiological and Pathological Conditions. *Journal of Cellular Physiology*, **231**, 2599-2621. <https://doi.org/10.1002/jcp.25430>
- [20] Green, B.D., Jabbour, A.M., Sandow, J.J., Riffkin, C.D., Masouras, D., Daunt, C.P., et al. (2013) Akt1 Is the Principal Akt Isoform Regulating Apoptosis in Limiting Cytokine Concentrations. *Cell Death & Differentiation*, **20**, 1341-1349. <https://doi.org/10.1038/cdd.2013.63>
- [21] 赵琦, 王继升, 代恒恒, 等. 基于网络药理学探讨菟丝子-枸杞子药对治疗男性不育症的作用机制[J]. 海南医学院学报, 2021, 27(7): 525-532.
- [22] 任静, 戴秋芹, 陈燃, 等. 异鼠李素抗癌作用及其机制的研究进展[J]. 中国医药导报, 2022, 19(17): 37-41.
- [23] Hsu, J.Y., Lin, H.H., Chyau, C.C., Wang, Z.H. and Chen, J.H. (2021) Aqueous Extract of Pepino Leaves Ameliorates Palmitic Acid-Induced Hepatocellular Lipotoxicity via Inhibition of Endoplasmic Reticulum Stress and Apoptosis. *Antioxidants*, **10**, Article 903. <https://doi.org/10.3390/antiox10060903>
- [24] 辛晟. 木犀草素改善糖尿病大鼠勃起功能的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2023.
- [25] Bhaskar, S., Sudhakaran, P.R. and Helen, A. (2016) Quercetin Attenuates Atherosclerotic Inflammation and Adhesion Molecule Expression by Modulating TLR-NF- κ B Signaling Pathway. *Cellular Immunology*, **310**, 131-140. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2016.08.011>