

基于网络药理学和分子对接探讨金匱肾气丸治疗膀胱过度活动症的作用机制

苏 崎*, 易登齐, 康小龙, 黄开荣, 张 勇, 罗中华, 刘义军#

内江市中医医院泌尿外科, 四川 内江

收稿日期: 2026年9月16日; 录用日期: 2026年10月13日; 发布日期: 2026年10月23日

摘 要

目的: 针对膀胱过度活动症, 从中药方剂金匱肾气丸出发, 借助网络药理学与分子对接, 解析其候选成分、枢纽靶点及可能路径。方法: 按 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 自 TCMSP 筛选方中八味药的活性成分, SMILES 取自 PubChem, 以 SwissTargetPrediction 预测靶点; 从 OMIM、GeneCards 获取疾病靶点并作映射。Cytoscape 构建“药物-活性成分-靶点”网络并提取关键活性成分; STRING 构建蛋白质相互作用(PPI)网络, CytoHubba 筛出前 10 个核心靶点; Metascape 行 GO、KEGG 富集; PyMOL 清理受体后, 以 AutoDock Vina 将前 5 个成分与核心靶点对接。结果: 得到 125 个成分、1040 个预测靶点, 疾病靶点 4540 个, 交集 714 个。药物-成分-靶点网络含 848 个节点、9552 条边, PPI 含 713 个节点、19,016 条边。获取包含 Ethyl Linolenate、Peroxyergosterol 和 Campesterol 等 5 个关键成分以及包含 AKT1、TP53、IL6、MTOR 与 TRPV1 等 10 个核心靶点。生物过程 3228 条、细胞组分 269 条、分子功能 604 条; KEGG 263 条, 靠前为钙信号、神经递质受体耦联、MAPK、PI3K-Akt 及肌动蛋白丝重排。关键成分与核心靶点对接良好, 亲和性高。结论: 金匱肾气丸可能通过调控钙离子信号通路和丝裂原活化蛋白激酶等信号通路, 作用于 TRPV1、TRPM8、AKT1 等核心靶点, 治疗膀胱过度活动症。

关键词

网络药理学, 分子对接, 金匱肾气丸, 膀胱过度活动症

Exploring the Mechanism of Jingui Shenqi Pill in the Treatment of Overactive Bladder Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

Qi Su*, Dengqi Yi, Xiaolong Kang, Kairong Huang, Yong Zhang, Zhonghua Luo, Yijun Liu#

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 苏崎, 易登齐, 康小龙, 黄开荣, 张勇, 罗中华, 刘义军. 基于网络药理学和分子对接探讨金匱肾气丸治疗膀胱过度活动症的作用机制[J]. 中医学, 2026, 15(10): 582-593. DOI: 10.12677/tcm.2026.1510593

The Urology Department of Neijiang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Neijiang Sichuan

Received: September 16, 2026; accepted: October 13, 2026; published: October 23, 2026

Abstract

Objective: To analyze, for overactive bladder, the candidate ingredients, hub targets, and potential pathways of the Chinese herbal formula Jingui Shenqi Pill by network pharmacology and molecular docking. **Methods:** Active ingredients of the eight herbs in the formula were screened from TCMSP with oral bioavailability (OB) $\geq 30\%$ and drug-likeness (DL) ≥ 0.18 . SMILES were retrieved from PubChem, and targets were predicted using SwissTargetPrediction. Disease-related targets were collected from OMIM and GeneCards and then mapped. A drug-active ingredient-target network was constructed in Cytoscape, and key active ingredients were extracted. A protein-protein interaction (PPI) network was built with STRING, and the top 10 core targets were screened using CytoHubba. GO and KEGG enrichment analyses were performed with Metascape. After receptor preparation in PyMOL, the top five ingredients were docked to the core targets using AutoDock Vina. **Results:** A total of 125 ingredients and 1040 predicted targets were obtained; 4540 disease-related targets were collected, with 714 overlapping targets. The drug-ingredient-target network contained 848 nodes and 9552 edges, and the PPI network contained 713 nodes and 19,016 edges. Five key ingredients, including ethyl linolenate, peroxyergosterol, and campesterol, and 10 core targets, including AKT1, TP53, IL6, MTOR, and TRPV1, were identified. GO analysis yielded 3228 biological processes, 269 cellular components, and 604 molecular functions. KEGG analysis identified 263 pathways, among which calcium signaling, neurotransmitter-receptor coupling, MAPK, PI3K-Akt, and actin filament rearrangement ranked high. The key ingredients docked well with the core targets and showed high binding affinity. **Conclusion:** Jingui Shenqi Pill may treat overactive bladder by regulating signaling pathways such as the calcium signaling pathway and mitogen-activated protein kinase, and by acting on core targets including TRPV1, TRPM8, and AKT1.

Keywords

Network Pharmacology, Molecular Docking, Jingui Shenqi Pill, Overactive Bladder

Copyright © 2026 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. 背景

膀胱过度活动症(overactive bladder, OAB)是国际尿控学界定的以尿急为核心的储尿期症候群, 常伴尿次增多、夜尿, 或见急迫性漏尿[1]-[4]。我国成人中约 6%罹患本病, 随年龄升高, 机制尚未完全阐明[5]。一线多用行为调整、M 受体阻断剂及 β_3 激动剂, 难治者可予肉毒毒素或骶神经调控[6]-[9]。现有药物易致口干、视物不清, 老年认知风险亦受关注, 停药后症状常回潮。中医多将本病归入淋证或小便频数等病名之下, 中医疗法显示可改善排尿日记及尿动力学指标的潜力, 故寻求不良反应更少、便于长期维持的中医药治疗方案, 具有明确的临床价值[10] [11]。

金匱肾气丸首载于张仲景《金匱要略》, 方中干地黄剂量最重, 配山药、山茱萸、茯苓、泽泻、牡丹皮、桂枝、炮附子。组方意在推动下焦气化, 重点不在专事温阳, 可用于气化不行、水液输布失常所致尿

意窘迫、小便频数及夜尿增多[12]-[14]。上述表现与膀胱过度活动症的临床特征相契合,为金匱肾气丸用于本病提供了理论依据。然而,该方干预本病的药效物质及分子路径未清晰。网络药理学可从多成分、多靶点、多通路层面梳理复方作用网络,分子对接则可对关键化学成分与核心靶点的结合能力加以验证。二者联用,有助于解析金匱肾气丸干预膀胱过度活动症的潜在机制,并为后续实验研究提供线索。

2. 方法

2.1. 金匱肾气丸活性成分筛选及潜在靶点预测

以金匱肾气丸中的8味中药名(山药、山茱萸、泽泻、茯苓、牡丹皮、桂枝、附子、熟地黄)为关键词在中药系统药理分析平台(TCMSP, <https://tcmsp-e.com/tcmsp.php>)中进行成分的筛选。该数据库能够提供成分的ADME、靶点等信息。本实验主要通过口服生物利用度(oral bioavailability, OB)和类药性(drug-likeness, DL)来筛选符合金匱肾气丸中的有效成分及靶点。以 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$ 作为筛选条件,筛选出金匱肾气丸8味中药活性成分。

并于Pub Chem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)获取上述活性的SMILES号。继而将其导入到SwissTargetPrediction数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)预测潜在作用靶点,选取Probability > 0的靶点进行后续分析。上述所有靶点通过UniProt (<https://www.uniprot.org/>)数据库进行名称标准化。

2.2. 膀胱过度活动症和金匱肾气丸相关靶点获取

以“Over active bladder”为关键词,在OMIM数据库(<https://omim.org/>)、Gene Cards数据库(<https://www.genecards.org/>)收集膀胱过度活动症相关的疾病靶点。将收集到的靶点整合并删除重复后,获取膀胱过度活动症相关靶点基因。上述所有靶点通过UniProt数据库进行名称标准化。

2.3. 膀胱过度活动症与金匱肾气丸共有靶点映射

利用微生信在线平台(<https://www.bioinformatics.com.cn/>)绘制膀胱过度活动症靶点与金匱肾气丸靶点进行映射,获得金匱肾气丸治疗膀胱过度活动症疾病的相关靶点。

2.4. 金匱肾气丸“药物-活性成分-靶点”网络的构建

使用Cytoscape软件构建“药物-活性成分-靶点”(Herb-Compound-Target, H-C-T)互作网络,“度”(degree)表示与之连接边的数目,节点度值大小与节点在网络中重要性呈正相关。利用NetworkAnalyzer插件进行拓扑分析,选取节点度值排名靠前的成分作为金匱肾气丸治疗膀胱过度活动症疾病的关键成分。

2.5. 构建蛋白质相互作用(Protein-Protein Interaction, PPI)网络及筛选核心靶点

将两者共有靶点导入STRING (<https://cn.string-db.org/>)网络平台,以挖掘金匱肾气丸治疗膀胱过度活动症的靶点间相互作用关系,物种设置为“Homo sapiens”,设定相互作用得分为“medium confidence (0.400)”,隐藏游离节点,获得PPI网络。随后,导入到Cytoscape软件进行可视化处理,利用其插件CytoHubba (Cytoscape插件)的MCC算法计算,最终得到前10个核心靶点。

2.6. 基因本体(Gene Ontology, GO)与京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)富集分析

金匱肾气丸调控治疗膀胱过度活动症的潜在靶点导入Metascape (<https://metascape.org/gp/index.html#/main/step1>)分别进行基因本体(Gene Ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)富集分析,选取富集程度最高的条目($P <$

0.01), 将 GO 和 KEGG 通路富集结果按 P 值绘制成柱状图及气泡图, 作可视化分析。

2.7. 关键活性成分与核心靶点进行分子对接验证

依托“药物-成分-靶点”关系网, 选取 degree 居于前 5 的关键活性成分, 连同 PPI 分析所得 10 个核心靶点, 实施分子对接。先自 TCMSP 数据库调取金匱肾气丸上述成分的结构数据并导出; 继而在 Protein Data Bank 数据库补齐各靶点信息, 获取相应蛋白的三维构象。受体模型于 PyMOL 可视化软件中完成前期清理, 剔除结晶水及无关配体。再将成分结构与清理后的蛋白构象一并载入 AutoDock Vina, 用以衡量金匱肾气丸关键活性分子与受体蛋白的亲合水平。

3. 结果

3.1. 金匱肾气丸活性成分筛选及潜在靶点预测

从 TCMSP 数据库中以 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 为限制条件, 共筛选得到 125 种金匱肾气丸有效成分 (不同中药之间有相同成分), 包括山药 16 种、山茱萸 20 种、泽泻 43 种、茯苓 15 种、牡丹皮 11 种、桂 7 种、附子 21 种、熟地黄 2 种。通过合并及去除重复后共计 125 种。利用 SwissTargetPrediction 数据库预测这些有效成分的潜在靶点, 删除重复值并校正后最终获得 1040 个潜在靶点基因。

3.2. 膀胱过度活动症相关靶点获取

以 Over active bladder 为关键词, 在 OMIM 数据库、Gene Cards 数据库收集与膀胱过度活动症相关疾病靶点。分别得到 26 个、4523 个疾病靶点, 去除重复后得到 4540 个与膀胱过度活动症相关靶点。

3.3. 膀胱过度活动症与金匱肾气丸共有靶点的映射结果

将膀胱过度活动症相关靶点、金匱肾气丸相关靶点和相关靶点筛选得到的基因数据集导入至微生信在线作图平台 (<http://www.bioinformatics.com.cn/?p=1>), 以得到两者之间的交集基因, 共得到 714 个交集靶点 (见图 1)。

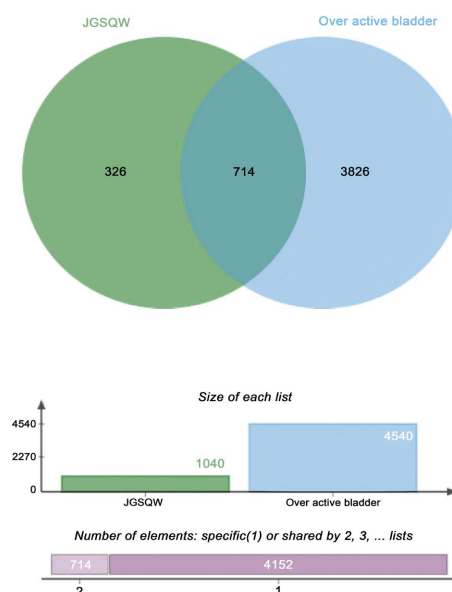


Figure 1. Venn diagram of overlapping targets

图 1. 靶点韦恩图

3.4. 金匱腎氣丸“药物 - 活性成分 - 靶点”网络的构建

将金匱腎氣丸中与膀胱过度活动症相关的交集靶点及其对应的活性化合物导入 Cytoscape 软件构建“药物 - 活性成分 - 靶点”可视化网络图,共包含 848 个节点,9552 条边其中包含 1 个复方,8 味中药、125 个活性化合物(去重后)和 714 个药物靶点。图 2 不同颜色的节点分别代表了药物、活性化合物、所对应靶点,节点间的连线代表其相互作用关系。根据拓扑参数中的 degree 值进行分析,排名靠前的活性成分包括 Ethyl Linolenate、7,9(11)-Dehydropachymic Acid、Peroxyergosterol、Campesterol、(1r,3as,4s,8ar)-7-(2-Hydroxypropan-2-Yl)-1,4-Dimethyl-2,3,3a,5,6,8a-Hexahydroazulene-1,4-Diol,推测可能是金匱腎氣丸治疗膀胱过度活动症的关键活性成分。

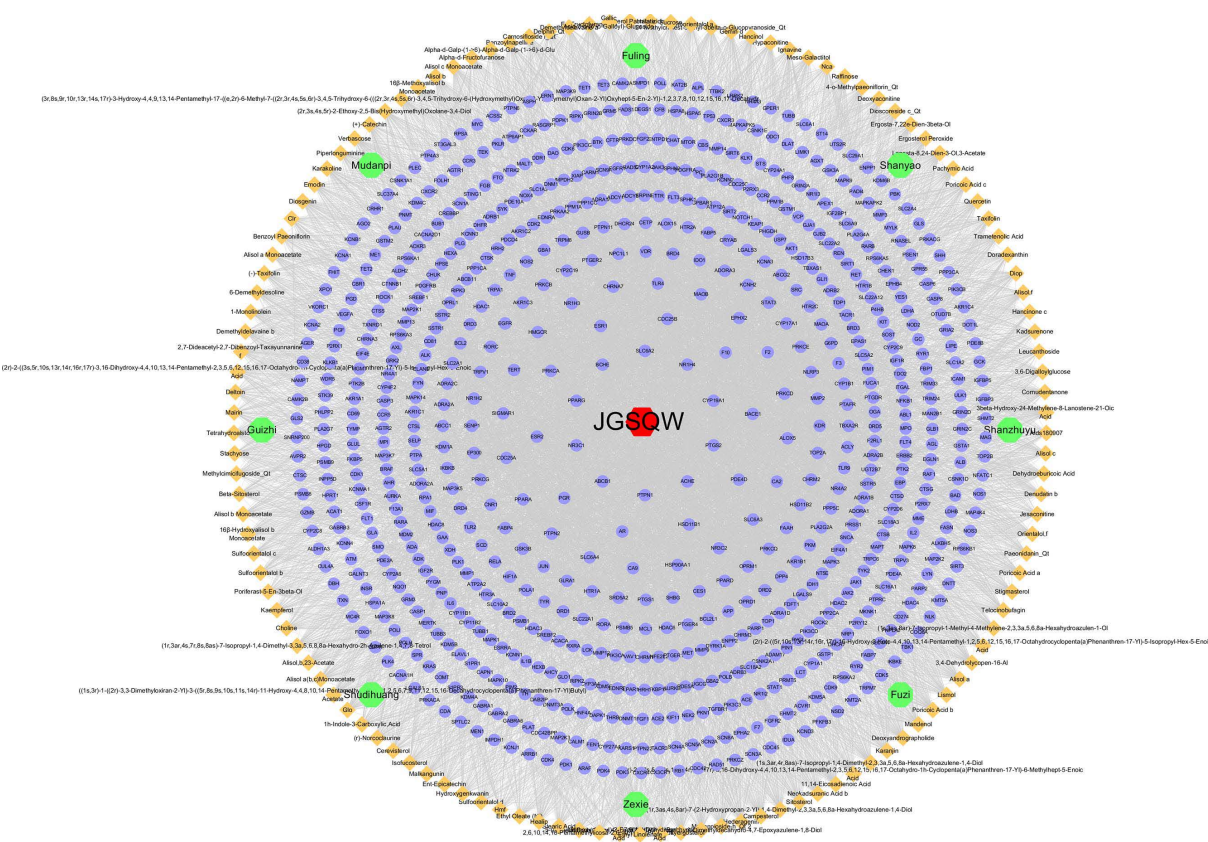


Figure 2. Herb-active ingredient-target network
图 2. 药物 - 活性成分 - 靶点图

3.5. 构建 PPI 网络及筛选核心靶点

通过将金匱腎氣丸靶点与膀胱过度活动症疾病靶点相互映射,将映射得到的结果导入 String 数据库,并设置 Multiple proteins、Homo sapiens 构建蛋白相互作用网络,获得金匱腎氣丸治疗膀胱过度活动症的反映网络。包含 713 个节点和 19,016 条边的网络图,通过 Cytoscape 软件对其进行可视化分析(见图 3),节点的大小和颜色反映其 degree 值,即 degree 值越大,则节点越大且颜色越深。

利用其插件 CytoHubba (Cytoscape 插件)的 MCC 算法计算,最终得到前 10 个关键靶点,最终确定 MYC、JUN、MTOR、TP53、TRPM8、AKT1、TRPV1、IL6、HIF1A 和 STAT3 为金匱腎氣丸调节治疗膀胱过度活动症的核心靶点(图 4),具体关键靶点信息见表 1。

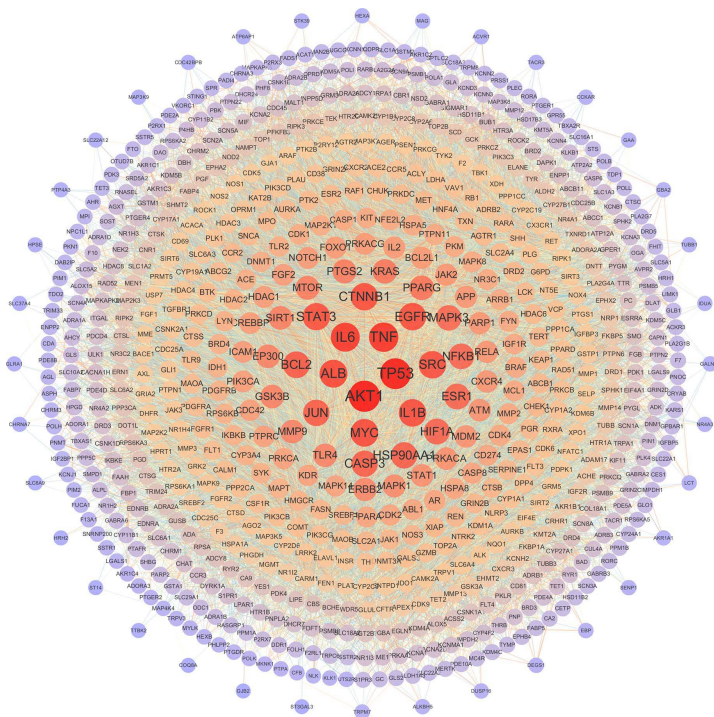


Figure 3. PPI network
图 3. PPI 网络图

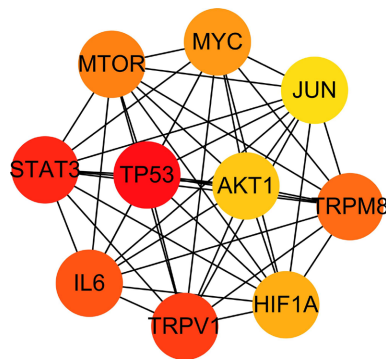


Figure 4. Diagram of core targets
图 4. 核心靶点图

Table 1. Information on core targets
表 1. 核心靶点信息表

Name	Degree	Betweenness Centrality	Closeness Centrality
STAT3	265	0.015531	0.61168385
TP53	348	0.049450	0.65925926
MTOR	186	0.004472	0.56733068
JUN	245	0.013300	0.5993266
IL6	304	0.030306	0.63288889
HIF1A	233	0.010215	0.58989229

续表

AKT1	356	0.046652	0.66479925
MYC	274	0.022706	0.61273666
TRPV1	161	0.004191	0.49375867
TRPM8	216	0.000161	0.38115632

3.6. GO 与 KEGG 富集分析

将金匱肾气丸靶点与膀胱过度活动症靶点相互映射得到的结果导入在线软件 Metascape 中, 根据 p 值从小到大排列, 对排名前 10 的 GO 条目和排名前 20 的 KEGG 条目进行可视化处理。GO 富集分析显示, 生物过程(BP, Biological Process)涉及 3228 条, 主要包括 response to hormone (对激素的反应)、cellular response to nitrogen compound (细胞对氮化合物的反应)、circulatory system process (循环系统过程); 细胞组分(CC, Cellular Component)涉及 269 个条目, 主要包括 postsynapse (突触后膜)、presynapse (突触前)、synaptic membrane (突触膜); 分子功能(MF, Molecular Function)涉及 604 个条目, 主要包括 protein kinase activity (蛋白激酶活性)、phosphotransferase activity, alcohol group as acceptor (磷酸转移酶活性, 醇基作为受体)、kinase activity (激酶活性); 见图 5。

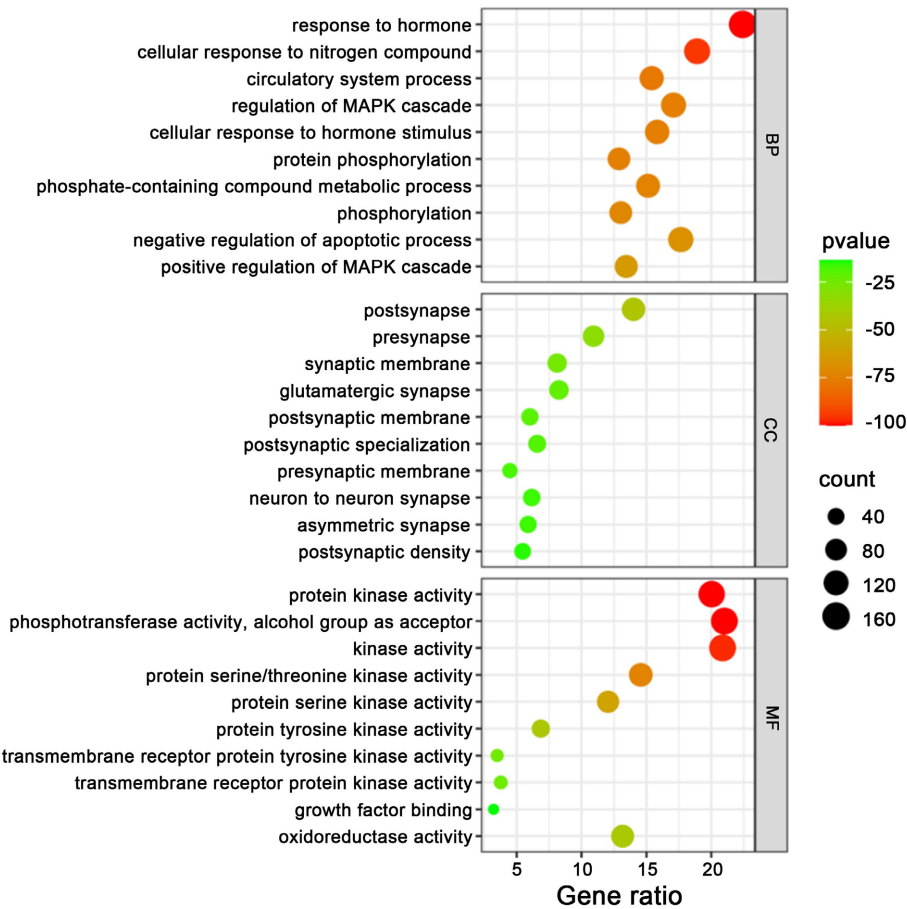


Figure 5. Bubble plot of GO analysis
图 5. GO 分析气泡图

金匱肾气丸治疗膀胱过度活动症的 KEGG 分析涉及 263 个条目, 主要包括 Calcium signaling pathway (钙信号通路)、Neuroactive ligand-receptor interaction (神经活性配体-受体相互作用)、MAPK signaling pathway (MAPK 信号通路) PI3K-Akt signaling pathway (PI3K-Akt 信号通路)、Regulation of actin cytoskeleton (肌动蛋白细胞骨架的调控)。见图 6。KEGG 分类图显示前 20 条通路中 2 条涉及细胞过程, 9 条涉及环境信息处理, 9 条涉及人类疾病。

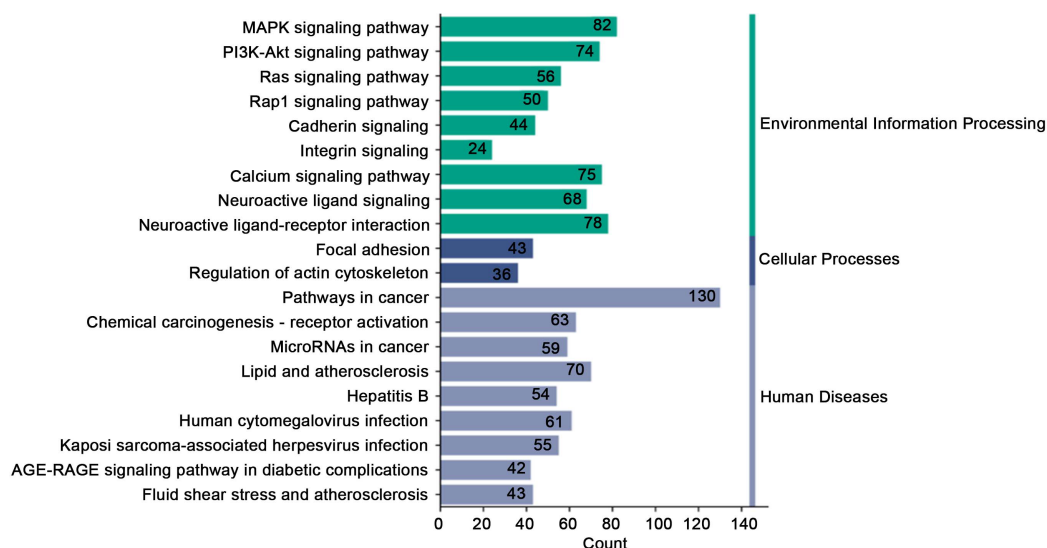


Figure 6. KEGG classification

图 6. KEGG 分类图

3.7. 关键成分与核心靶点的分子对接验证

依据网络药理学分析结果, 取 degree 居前的 5 个关键活性成分 MOL001495 (Ethyl Linolenate)、MOL000276 (7,9(11)-Dehydropachymic Acid)、MOL011169 (Peroxyergosterol)、MOL005438 (Campesterol)、MOL000826[(1r,3as,4s,8ar)-7-(2-Hydroxypropan-2-Yl)-1,4-Dimethyl-2,3,3a,5,6,8a-Hexahydroazulene-1,4-Diol]; 与 PPI 网络筛选出的前 10 个核心靶点(MYC、JUN、MTOR、TP53、TRPM8、AKT1、TRPV1、IL6、HIF1A 和 STAT3)进行分子对接。结合能高低可表征配体与受体形成复合物时的稳固程度; 能量值愈低, 该复合物愈稳定。分子对接结果表明, 上述关键成分与核心靶点亲和表现良好, 采用热图展示成分与靶点对接的结合能(图 7)。

将关键活性成分与各自结合活性最佳(即结合能最低)的核心靶点, 进行分子对接展示(图 8)。化合物 MOL001495 (Ethyl Linolenate)对接 AKT1 后, 结合能为 $-7.3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, 并与 ILE-84 成键, 间距 $3.2 \text{ \AA}$ 。该间距短于习用的 $3.5 \text{ \AA}$ 标准, 有利于约束配体构象, 提示其可较好嵌入 AKT1 (1UNQ)活性腔 MOL000276 (7,9(11)-Dehydropachymic Acid)与 TP53 的结合能为 $-8.3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, 氢键分别落在 ILE-59、ALA-16 及 GLU-17, 间距依次为 $2.9 \text{ \AA}$ 、 $3.6 \text{ \AA}$ 、 $3.5 \text{ \AA}$, 可协助维持小分子取向, 显示该成分与 TP53 (2K8F)口袋匹配较好。MOL011169 (Peroxyergosterol)作用于 JUN, 结合能为 $-8.44 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, 由 ARG-541、LYS-538、ARG-667、ARG-665 共同形成 7 条氢键, 键长均短于 $3.5 \text{ \AA}$, 从而增强配体滞留, 表明其能较好占据 JUN (1S9K)结合部位。MOL005438 (Campesterol)同样以 JUN 为受体, 结合能为 $-8.04 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$: ARG-665 提供间距 $3.5 \text{ \AA}$ 的氢键, ARG-667 则同时给出 $1.8 \text{ \AA}$ 与 $2.9 \text{ \AA}$ 两条氢键; 上述键长均未超过 $3.5 \text{ \AA}$, 可加固小分子锚定, 显示该成分与 JUN (1S9K)相容良好。MOL000826 [(1r,3as,4s,8ar)-7-(2-Hydroxypropan-2-Yl)-

1,4-Dimethyl-2,3,3a,5,6,8a-Hexahydroazulene-1,4-Diol]与 AKT1 结合能为 $-8.7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$,经由 ILE-75、ARG-86、ILE-84、SER-56 形成 4 条氢键,间距均在 $3.5 \text{ \AA}$ 以内,对维持配体-受体接触具有意义,提示其可较好贴合 AKT1 (1UNQ)结合腔。

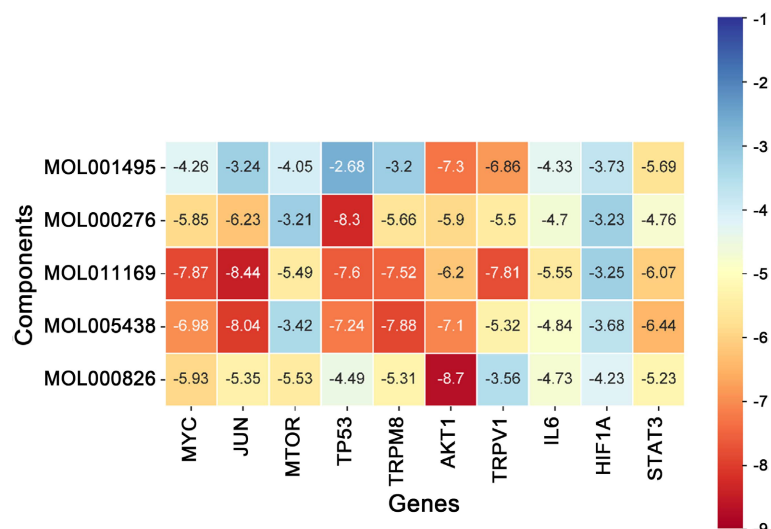


Figure 7. Heatmap of molecular docking
图 7. 分子对接热图

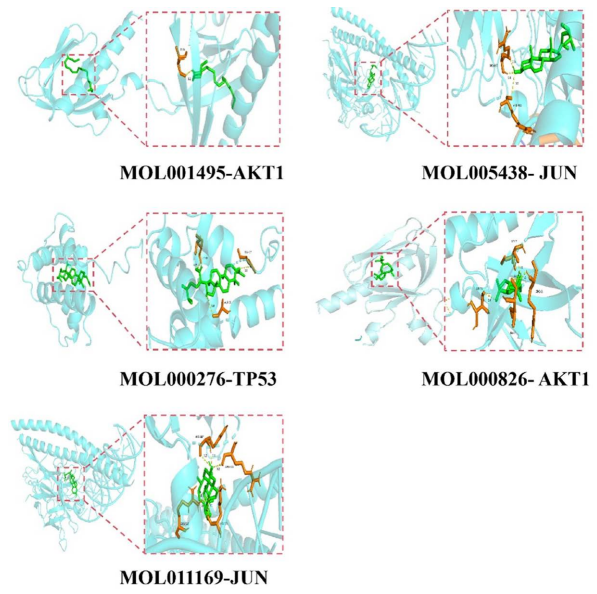


Figure 8. Schematic diagram of molecular docking
图 8. 分子对接示意图

4. 讨论

金匱腎氣丸立法重在阴中求阳、助力气化,用治气化不利、水液输布失司所出现的尿意窘迫、尿次增多及夜间排尿,与该病储尿期表现相符。M 受体阻断剂易致口干、视物模糊,并可能加重老年认知负担,一年内能够坚持服药者占比较低。在已获得的成分、靶点与通路结果上,拟把拓扑预测收束到与储

尿调控可对照的环节。

按口服生物利用度不低于 30%、类药性不低于 0.18, 自 TCMSP 检得八味中药的 125 个候选分子, 其中泽泻 43、附子 21、山茱萸 20、山药 16、茯苓 15、牡丹皮 11、桂枝 7、熟地黄 2。条数多寡反映库内记载密度。泽泻条目居首, 并不能据此认定该药主导全方效力; 熟地黄在原方用量最重, 却几乎未进入筛选清单, 说明现行吸收-类药阈值与传统剂量配比并不重合, 其贡献更可能发生在配伍之后的整体效应[15]。预测靶点 1040 个, 与疾病库去重后的 4540 个条目相交得 714 个; Herb-Compound-Target 网络含 848 个节点、9552 条边。度值只刻画拓扑中心性, 不等于血中暴露。GeneCards 体量很大, 714 个交集偏宽, 须把与储尿疏远的泛增殖、泛炎症基因降权。

度值居前的 5 个分子并不集中于黄酮。Ethyl Linolenate 为不饱和脂肪酸乙酯, 偏于扰动脂质微环境; 7,9(11)-Dehydropachymic Acid 属茯苓三萜; Peroxyergosterol、Campesterol 为甾醇或过氧甾体; (1r,3as,4s,8ar)-7-(2-Hydroxypropan-2-Yl)-1,4-Dimethyl-2,3,3a,5,6,8a-Hexahydroazulene-1,4-Diol 为愈创木烷型倍半萜二醇。五者更贴近膜微区、固醇代谢及传入末梢脂筏, 或可改变通道开闭阈值, 非必须走抗氧化黄酮路径。度值高只说明当前网络中连边较多, 不能外推为体内主效应物质。

蛋白互作网络含 713 个节点、19016 条边。AKT1 (356)、TP53 (348)、IL6 (304)、MYC (274)、STAT3 (265)、JUN (245)、HIF1A (233)在增殖、缺氧与转录调控中跨病种反复出现, 若据此把本方读成抗肿瘤药, 属于过度引申; 肿瘤类通路更宜视为上述枢纽被连带富集。与储尿更为贴近的是 TRPM8 (216)和 TRPV1 (161): 前者介导冷感受, 与受凉后尿急、尿频相合; 后者位于膀胱传入纤维, 可被热刺激、质子及内源性脂质激活, 阈值下移则尿意提前[16] [17]。MTOR (186)处在 AKT 下游。宜将 TRPV1、TRPM8 视为感觉传入入口, 将 AKT1、MTOR、STAT3、IL6 视为信号枢纽, 将 TP53、MYC、JUN、HIF1A 当作下游转录节点。

生物过程 3228 条, 靠前为激素应答、含氮化合物刺激及循环相关过程; 细胞组分 269 条, 集中于突触前、突触后及突触膜; 分子功能 604 条, 以激酶活性为主。突触膜条目提示, 问题不仅在逼尿肌, 也在尿路上皮与传入末梢之间的化学感受。KEGG 共 263 条, 靠前者为钙信号、神经递质受体耦联、MAPK、PI3K-Akt 及肌动蛋白丝重排; 前 20 条中细胞过程 2 条、环境信息处理 9 条、人类疾病 9 条。钙内流是逼尿肌动作电位与传入放电的共同触发环节; 神经递质受体耦联对应乙酰胆碱、ATP、P 物质等在上皮-神经间的传递; MAPK 与 PI3K-Akt 把炎症、缺血缺氧及牵张刺激转为兴奋性上调; 肌动蛋白丝重排牵动收缩装置。

对接能量愈低, 复合物在真空近似下愈易停留, 低于 $-7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ 相对更稳。MOL000826 [(1r,3as,4s,8ar)-7-(2-Hydroxypropan-2-Yl)-1,4-Dimethyl-2,3,3a,5,6,8a-Hexahydroazulene-1,4-Diol] 与 AKT1 (1UNQ)为 $-8.7 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, 经 ILE-75、ARG-86、ILE-84、SER-56 形成 4 条氢键; MOL011169 (Peroxyergosterol) 与 JUN (1S9K)为 -8.44 , ARG-541、LYS-538、ARG-667、ARG-665 共给出 7 条氢键; MOL000276 (7,9(11)-Dehydropachymic Acid)与 TP53 (2K8F)为 -8.3 , ILE-59 间距 $2.9 \text{ \AA}$ 、GLU-17 为 $3.5 \text{ \AA}$, ALA-16 达 $3.6 \text{ \AA}$, 已越过 $3.5 \text{ \AA}$ 切点, 不能把三条接触一律写成短程氢键; MOL005438 (Campesterol)与 JUN 为 -8.04 , ARG-665 间距 $3.5 \text{ \AA}$, ARG-667 给出 $1.8 \text{ \AA}$ 与 $2.9 \text{ \AA}$; MOL001495 (Ethyl Linolenate)与 AKT1 为 -7.3 , ILE-84 间距 $3.2 \text{ \AA}$ 。热图中亦见约 $-3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ 的弱接触, 仅提示可能擦过表面。上述数值描述形状匹配, 晶体并非取自膀胱组织, 亦无膜片钳、激酶谱或钙成像印证, 只宜作为网络预测的结构侧证。

分子对接结果中, Peroxyergosterol 与 TRPV1、TRPM8 的结合能分别为 -7.81 、 $-7.52 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, Campesterol 与二者分别为 -5.32 、 $-7.88 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。既往报道表明下尿路传入纤维表达 TRPV1 与 TRPM8, 参与牵张及化学刺激的感觉转导[18]。此外, 胆固醇可占据 TRPV1 跨膜区 S5 螺旋的固醇结合位点并抑制通道开放[19], 羧酰胺类甾体则可通过改变脂筏组成降低 TRP 通道开放概率[20]。Campesterol 与胆固醇

同属甾醇骨架, Peroxyergosterol 为甾体过氧化物, 结构上接近膜固醇, 但目前未见二者调节膀胱传入 TRP 电流的报道。分子对接结果只说明与晶体口袋的形状互补, 不视为相互作用已经成立。Peroxyergosterol 较明确的药理证据是抑制巨噬细胞 NF- κ B 活化, 并减少 TNF- α 、IL-6 释放[21], 这与 PPI 中 IL6、STAT3 的枢纽地位相符, 提示该成分对传入敏化的影响更宜从炎症转录理解, 而不是作为离子配体。Ethyl Linolenate、(1r,3as,4s,8ar)-7-(2-Hydroxypropan-2-Yl)-1,4-Dimethyl-2,3,3a,5,6,8a-Hexahydroazulene-1,4-Diol 与 AKT1 的结合能分别为-7.3、-8.7 kcal·mol⁻¹。研究表明, 发生膀胱出口梗阻后, Akt1 主要参与膀胱壁肥大所需的蛋白合成, 并不直接调控收缩与舒张[22]。储尿期尿意由传入末梢编码; 在感觉神经元, 神经生长因子经 PI3K 将 TRPV1 转运至质膜[23]。结合本网络中 AKT1 与 TRPV1 并存, 可将 AKT1 理解为调控通道膜面丰度的上游节点。

综合网络药理学和分子对接结果, 提出假说: 甾醇及三萜类成分可能改变传入末梢脂筏微环境, 牵动 TRPV1/TRPM8 开放阈值; 同时经 Akt 通路及 IL-6/STAT3 轴抑制炎症转录, 减少 TRPV1 向膜面募集。逼尿肌兴奋性改变更可能继发于传入驱动减弱。该认识仍属计算推断。吸收与类药切点未计入煎煮转化和肠道菌群代谢; 疾病靶点库混入大量非储尿条目, 使交集偏松; 枢纽基因跨病种复用, 特异性有限。下一步宜在逼尿肌细胞与传入神经元完成钙信号记录, 并对 TRPV1、TRPM8 电流及整体储尿功能作定向干预。

5. 结论

本文经网络药理学与分子对接提示, 金匱肾气丸可能借助甾醇、三萜及脂类成分, 作用于膀胱过度活动症相关的 TRPV1、TRPM8、AKT1 等节点, 并收敛钙信号、MAPK 及 PI3K-Akt 通路, 由此牵动传入敏化与逼尿肌兴奋。上述认识仍待细胞钙信号及储尿功能实验进行验证。

致 谢

感谢江市中医医院泌尿外科所有成员。

参考文献

- [1] Lee, U.J., Scott, V.C.S., Rashid, R., Behniwal, A., Wein, A.J., Maliski, S.L., *et al.* (2013) Defining and Managing Overactive Bladder: Disagreement among the Experts. *Urology*, **81**, 257-262. <https://doi.org/10.1016/j.urolgy.2012.09.028>
- [2] Piętak, P.A. and Rechberger, T. (2022) Overactive Bladder as a Dysfunction of the Autonomic Nervous System—A Narrative Review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **271**, 102-107. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.01.022>
- [3] Gibson, S. and Ellsworth, P. (2024) Emerging Therapies for Overactive Bladder: Preclinical, Phase I and Phase II Studies. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **33**, 601-612. <https://doi.org/10.1080/13543784.2024.2349285>
- [4] Clark, A.L. (2022) Overactive Bladder, Stress Urinary Incontinence, and Menopause—What Are the Associations? *Menopause*, **29**, 125-126. <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000001929>
- [5] 史本康. 膀胱过度活动症的诊断及治疗进展[J]. 山东大学学报(医学版), 2018, 56(3): 1-5, 11.
- [6] Sicras-Mainar, A., Navarro-Artieda, R., Ruiz-Torrejón, A., Sáez-Zafra, M. and Coll-de Tuero, G. (2016) Persistencia y medicación concomitante en pacientes con vejiga hiperactiva tratados con antimuscarínicos en atención primaria: Estudio de base observacional. *Actas Urológicas Españolas*, **40**, 96-101. <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2015.09.004>
- [7] Veenboer, P.W. and Bosch, J.L.H.R. (2014) Long-Term Adherence to Antimuscarinic Therapy in Everyday Practice: A Systematic Review. *Journal of Urology*, **191**, 1003-1008. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.10.046>
- [8] Chapple, C.R., Kaplan, S.A., Mitcheson, D., Klecka, J., Cummings, J., Drogendijk, T., *et al.* (2013) Randomized Double-Blind, Active-Controlled Phase 3 Study to Assess 12-Month Safety and Efficacy of Mirabegron, a B3-Adrenoceptor Agonist, in Overactive Bladder. *European Urology*, **63**, 296-305. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.10.048>
- [9] Nitti, V.W., Auerbach, S., Martin, N., Calhoun, A., Lee, M. and Herschorn, S. (2013) Results of a Randomized Phase III Trial of Mirabegron in Patients with Overactive Bladder. *Journal of Urology*, **189**, 1388-1395. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.10.017>

- [10] 姜安超, 赵良运, 张春和, 等. 中医药治疗膀胱过度活动症的研究进展[J]. 云南中医中药杂志, 2016, 37(5): 64-66.
- [11] 苏蕴瑜, 赵冬, 林谋清. 尿三针联合托特罗定治疗膀胱过度活动症的临床疗效观察[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(8): 1495-1500.
- [12] 史同霞, 王学华. 金匱肾气丸的药理研究及临床应用进展[J]. 中央民族大学学报(自然科学版), 2019, 28(2): 68-71.
- [13] 师林, 柯斌, 梁东辉. 金匱肾气丸配合拔罐治疗尿频相关性睡眠障碍的疗效观察[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(14): 2454-2456.
- [14] 李赛, 李东. 金匱肾气丸临床应用辨析[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(3): 928-930.
- [15] 赵宇昊, 高忠英, 史成和, 等. 金匱肾气丸主治证候与君药辨析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(12): 112-114.
- [16] Stein, R.J., Santos, S., Nagatomi, J., Hayashi, Y., Minnery, B.S., Xavier, M., *et al.* (2004) Cool (TRPM8) and Hot (TRPV1) Receptors in the Bladder and Male Genital Tract. *Journal of Urology*, **172**, 1175-1178. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000134880.55119.cf>
- [17] Matos, R., Santos-Leite, L., Cruz, F. and Charrua, A. (2024) Early in Life Stressful Events Induce Chronic Visceral Pain and Changes in Bladder Function in Adult Female Mice through a Mechanism Involving TRPV1 and Alpha 1A Adrenoceptors. *Neurourology and Urodynamics*, **43**, 533-541. <https://doi.org/10.1002/nau.25376>
- [18] Andersson, K. (2019) TRP Channels as Lower Urinary Tract Sensory Targets. *Medical Sciences*, **7**, Article 67. <https://doi.org/10.3390/medsci7050067>
- [19] Picazo-Juárez, G., Romero-Suárez, S., Nieto-Posadas, A., Llorente, I., Jara-Oseguera, A., Briggs, M., *et al.* (2011) Identification of a Binding Motif in the S5 Helix That Confers Cholesterol Sensitivity to the TRPV1 Ion Channel. *Journal of Biological Chemistry*, **286**, 24966-24976. <https://doi.org/10.1074/jbc.m111.237537>
- [20] Sághy, É., Payrits, M., Bíró-Sütő, T., Skoda-Földes, R., Szánti-Pintér, E., Erostyák, J., *et al.* (2018) Carboxamido Steroids Inhibit the Opening Properties of Transient Receptor Potential Ion Channels by Lipid Raft Modulation. *Journal of Lipid Research*, **59**, 1851-1863. <https://doi.org/10.1194/jlr.m084723>
- [21] Koberi, M., Yoshida, M., Ohnishi-Kameyama, M. and Shinmoto, H. (2007) Ergosterol Peroxide from an Edible Mushroom Suppresses Inflammatory Responses in RAW264.7 Macrophages and Growth of HT29 Colon Adenocarcinoma Cells. *British Journal of Pharmacology*, **150**, 209-219. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706972>
- [22] Qiao, L., Xia, C., Shen, S., Lee, S.H., Ratz, P.H., Fraser, M.O., *et al.* (2018) Urinary Bladder Organ Hypertrophy Is Partially Regulated by Akt1-Mediated Protein Synthesis Pathway. *Life Sciences*, **201**, 63-71. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.03.041>
- [23] Stein, A.T., Ufret-Vincenty, C.A., Hua, L., Santana, L.F. and Gordon, S.E. (2006) Phosphoinositide 3-Kinase Binds to TRPV1 and Mediates NGF-Stimulated TRPV1 Trafficking to the Plasma Membrane. *The Journal of General Physiology*, **128**, 509-522. <https://doi.org/10.1085/jgp.200609576>