

基于网络药理学及分子对接的补中益气汤“异病同治”慢性尿路感染、肾性血尿和肾性蛋白尿的作用机制[△]

黄逸唯^{1*}, 朱玲¹, 卢梓铤¹, 王玮婷¹, 刘城圣¹, 吴国庆^{2,3#} (1. 江西中医药大学临床医学院, 南昌 330000; 2. 江西中医药大学附属医院肾病科, 南昌 330000; 3. 江西省中医药重点研究室-慢性肾衰病重点研究室, 南昌 330000)

中图分类号 R932;R96 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)10-1190-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.10.007



摘要 目的:探讨补中益气汤治疗慢性尿路感染(CUTI)、肾性血尿(RH)和肾性蛋白尿(RA)的“异病同治”作用机制。方法:获取补中益气汤与CUTI、RH及RA相关的共有靶点。利用Cytoscape软件设计药物-活性成分-交集靶点网络图。将共有靶点导入STRING数据库进行蛋白质-蛋白质相互作用分析,筛选出核心靶点。利用DAVID数据库对交集靶点进行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。使用AutoDock软件将主要的活性成分与核心靶点进行分子对接验证。结果:补中益气汤治疗3种疾病涉及复方中黄酮类、植物甾醇类、苷类及五环三萜类等多种化合物,其治疗机制可能通过参与调节癌症途径、磷脂酰肌醇3激酶-蛋白激酶B信号通路、丝裂原激活的蛋白激酶信号通路、肾素-血管紧张素系统信号通路、Rap1信号通路和缺氧诱导因子-1信号通路等调节细胞凋亡和免疫炎症等,因此达到对3种疾病“异病同治”的作用。分子对接结果显示,主要活性成分分别与核心靶点结合且拥有较稳定的分子构象。结论:补中益气汤通过多成分、多靶点、多通路之间相互联系对应,以达到“异病同治”CUTI、RH及RA的作用。

关键词 网络药理学; 分子对接; 补中益气汤; 异病同治

Mechanism of “Homotherapy of Different Diseases” by Buzhong Yiqi Decoction for Chronic Urinary Tract Infections, Renal Hematuria and Renal Albuminuria Based on Network Pharmacology and Molecular Docking[△]

HUANG Yiwei¹, ZHU Ling¹, LU Ziting¹, WANG Weiting¹, LIU Chengsheng¹, WU Guoqing^{2,3} (1. School of Clinical Medicine, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330000, China; 2. Dept. of Nephrology, Affiliated Hospital of Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330000, China; 3. Jiangxi Provincial Key Research Laboratory of Traditional Chinese Medicine-Chronic Kidney Failure Disease Key Research Laboratory, Nanchang 330000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the mechanism of Buzhong Yiqi decoction in the treatment of chronic urinary tract infection (CUTI), renal hematuria (RH) and renal proteinuria (RA). **METHODS:** Common targets of Buzhong Yiqi decoction related to CUTI, RH and RA were obtained. Drug-active component-intersection target network diagram was designed by using Cytoscape software. Common targets were imported into STRING database for protein-protein interaction analysis, and core targets were screened out. Gene Ontology function enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes Pathway enrichment analysis were performed for intersection targets by using DAVID database. Molecular docking of major active components to core targets was performed by using AutoDock software. **RESULTS:** The treatment of three kinds of diseases by Buzhong Yiqi decoction involved in a variety of compounds such as flavonoids, phytosterols, glycosides and pentacyclic triterpenoids, its therapeutic mechanism may be involved in the regulation of cancer pathway, phosphatidylinositol 3 kinase-protein kinase B signaling pathway, mitogen activated protein kinase signaling pathway, Ras signaling pathway, Rap1 signaling pathway and hypoxia-inducible factor-1 signaling pathway to regulate cell apoptosis and immune inflammation, so as to achieve

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 82060857)

* 硕士研究生。研究方向:中医内科学肾脏病临床治疗研究工作。E-mail:1300464864@qq.com

通信作者:主任中医师,教授。研究方向:中医内科学肾脏病临床治疗研究工作。E-mail:13970986129@163.com

the role of homotherapy of three kinds of diseases. Results of molecular docking showed that the main active components were bound to the core target respectively and had relatively stable molecular conformation. CONCLUSIONS: By linking multiple-components, multiple-targets and multiple-pathways, Buzhong Yiqi decoction can achieve the therapeutic effect of CUTI, RH and RA by “homotherapy of different diseases”. KEYWORDS Network pharmacology; Molecular docking; Buzhong Yiqi decoction; Homotherapy of different diseases

慢性尿路感染 (chronic urinary tract infection, CUTI) 是临床常见的泌尿系统疾病之一, 由于其解剖结构, 女性为此病高发人群, 大肠杆菌为主要致病病原体^[1]。肾性血尿 (renal hematuria, RH) 即肾小球源性血尿, 是由于原发或继发性因素致肾小球损伤, 红细胞穿透肾小球基底膜滤过屏障随尿液排泄而出的肾脏疾病^[2]。肾性蛋白尿 (renal proteinuria, RA) 是指因肾小管、肾小球功能和结构发生病变所致的蛋白尿。蛋白尿是肾脏疾病的常见临床表现, 是公认的肾脏病的分子标志, 也是肾脏疾病进展的独立危险因素^[3]。CUTI、RH 和 RA 在临床上均有反复发作, 迁延不愈、疲乏无力的特征, 可归为中医学“虚损”“劳证”范畴。古代医家认为, 虚劳类病多从脾肾论治, 脾肾二脏在生理上相互滋生, 在病理上同样相互影响, 互为因果。脾肾功能失职, 总以虚为主, 虚则当补, 且当以补脾为先。经典名方补中益气汤源自李东垣所著《内外伤辨惑论》, 由黄芪、人参 (临床多用党参)、白术、陈皮、柴胡、升麻、当归和甘草组成, 组方主以甘温, 补中寓升, 可用于脾胃气虚, 久病正气亏虚之虚劳类病。肾司二便, 通过补后天之脾以养先天之肾, 肾元得以充养, 则清浊自分, 二便正常。临床上应紧扣“中气不足, 溲便为之变”, 充分发挥中医辨证论治和“异病同治”的优势。本研究运用网络药理学方法, 从“异病同治”角度研究补中益气汤治疗 CUTI、RH 和 RA 的作用机制, 为治疗慢性泌尿系统疾病提供新的思路与方法。

1 资料与方法

1.1 药物活性成分与作用靶点的获取

在中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) 分别检索黄芪、党参、白术、陈皮、柴胡、升麻、当归和甘草。根据药动学参数, 以口服生物利用度 (OB) ≥ 30%、类药性 (DL) ≥ 0.18 为筛选条件。将获取的活性成分在 PubChem 数据库中查询对应的 SMILES 式, 输入 Swiss Target Prediction 数据库检索补中益气汤中活性成分的潜在靶点。

1.2 3 种疾病共有靶点的收集

在人类孟德尔遗传综合数据库 (OMIM)、GeneCards 及 DisGeNET 数据库中检索 CUTI、RH 和 RA 的对应靶点, 将 3 种疾病共有靶点与 8 种药物的作用靶点取交集, 导入 Venny 2.1 在线软件, 绘制韦恩图。

1.3 药物-活性成分-交集靶点网络构建

获取补中益气汤治疗 3 种疾病的交集靶点, 导入 Cytoscape 3.9.1 软件构建药物-活性成分-交集靶点网络, 利用 Network Analyzer 进行网络分析, 其网络度值越高提示活性成分关联靶点数越多。

1.4 蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络构建

将“1.2”中得到的交集靶点导入 STRING 数据库, 物种设置为“Homo sapiens”, 置信度选择“0.700”, 其余设置默认, 得到 PPI 网络数据, 导入 Cytoscape 3.9.1 软件进行拓扑分析, 通过 CytoNCA 插件计算各节点的度值、中介值和度接近值, 以进一步明确补中益气汤“异病同治”3 种疾病的关键靶点。

1.5 基因本体 (GO) 功能富集分析及京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析

在 DAVID 数据库中导入“1.2”中得到的交集靶点进行 GO 功能富集分析和 KEGG 信号通路分析。物种选择“Homo sapiens”, 筛选条件为错误发生率 (FDR) < 0.05, 根据 P 值排序, 对前 20 位结果进行可视化处理。

1.6 分子对接验证

将 PPI 网络分析中居前 6 位的核心靶蛋白与“药物-活性成分-交集靶点”网络中度值排序居前 6 位的化合物进行分子对接。在 Uniprot 数据库获取核心蛋白 3 D 结构的 pdb 文件; 从 TCMSP 数据库获取化合物 2 D 结构的 mol2 文件。利用 AutoDock Tools 软件对蛋白质进行去水与加氢、配体提取、化合物及靶蛋白格式转换等处理, 通过 PyMOL 软件进行分子对接, 获取补中益气汤活性成分治疗 3 种疾病的支持证明。

2 结果

2.1 活性成分与作用靶点

检索 TCMSP 数据库并筛选, 最终得到 181 个活性化学成分, 其中黄芪 20 个, 党参 21, 白术 7 个, 陈皮 5 个, 柴胡 17 个, 升麻 17 个, 当归 2 个, 甘草 92 个, 获得有效药物靶点 10 792 个, 去重后共筛选得到 999 个相应基因靶点。

2.2 3 种疾病共有靶点

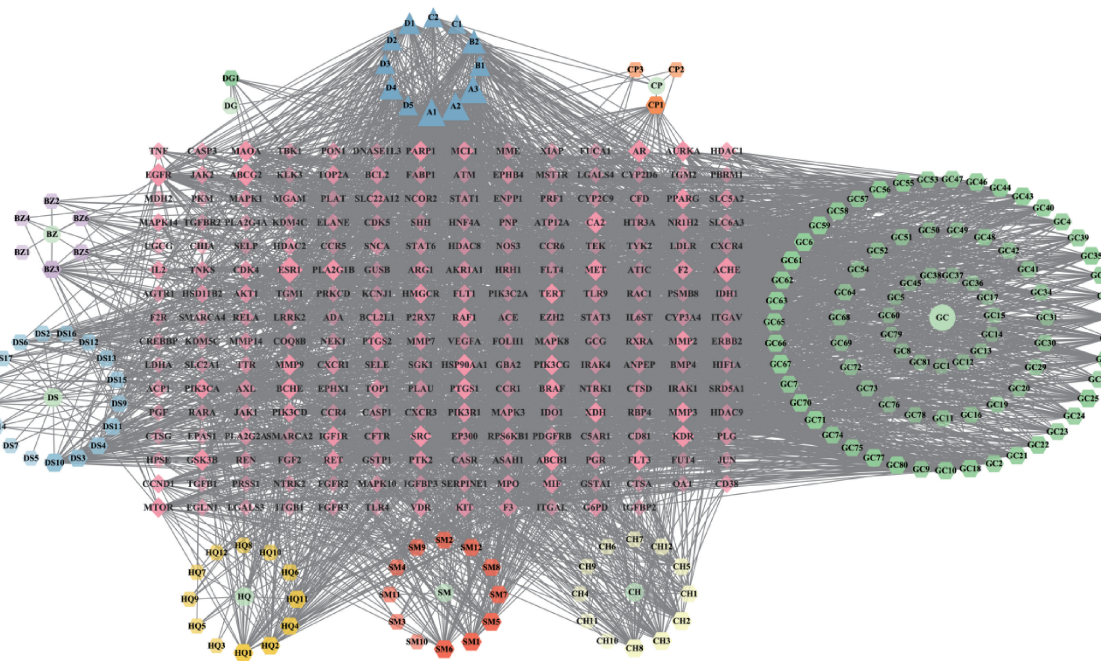
在 OMIM、GeneCards 及 DisGeNET 数据库分别检索 3 种疾病靶点, 去重得到 CUTI 疾病靶点 8 133 个, RH 疾病靶点 2 458 个, RA 疾病靶点 3 903 个, 3 种疾病取交集靶点获得 1 326 个, 再与补中益气汤活性成分靶点取交集, 最终得交集靶点 227 个。

2.3 药物-活性成分-交集靶点网络构建

通过 Cytoscape 3.9.1 软件绘制网络图, 见图 1。得出 181 个活性成分与 227 个交集靶点相对应, 节点数 386 个, 边数 3 353 条。Network Analyzer 分析显示平均度值为 15.26, 高于平均度值的有山柰酚、异鼠李素、槲皮素、柚皮素、华良姜素和豆甾醇等, 见表 1。

2.4 补中益气汤治疗 CUTI、RH 和 RA 的 PPI 网络构建

构建 PPI 网络, 见图 2。共有 208 个节点, 1 470 条边; 节点越大则颜色越深, 提示该节点越重要; 连线越粗则分值



HQ 为黄芪;DS 为党参;BZ 为白术;CP 为陈皮;CH 为柴胡;SM 为升麻;DG 为当归;GC 为甘草;六边形为单味中药活性成分;等腰三角形为中药的共有活性成分;菱形为补中益气汤治疗 CUTI、RH 和 RA 的交集靶点。

图 1 药物-活性成分-共有靶点网络

表 1 度值排序居前 10 位的活性成分

Mol ID	化合物	度值	来源
MOL000422	山奈酚 (kaempferol)	111	黄芪、柴胡、甘草
MOL000354	异鼠李素 (isorhamnetin)	108	黄芪、柴胡、甘草
MOL000098	槲皮素 (quercetin)	108	黄芪、柴胡、甘草
MOL004328	柚皮素 (naringenin)	68	陈皮、甘草
MOL000239	华良姜素 (jaranol)	64	黄芪、甘草
MOL003896	7-甲氧基-2-甲基异黄酮 (7-methoxy-2-methyl isoflavone)	50	党参、甘草
MOL000449	豆甾醇 (stigmasterol)	40	柴胡、当归、党参、升麻
MOL000006	木犀草素 (luteolin)	38	党参
MOL000490	碧冬茄苷元 (petunidin)	35	柴胡
MOL012081	(20r,24r)-24,25-环氧-3-β-(β-d-吡喃木酰氧基)-9,19-环羊脂-7-烯-16,23-二酮-qt[(20r,24r)-24,25-epoxy-3-β-(β-d-xylopyranosyloxy)-9,19-cyclolanost-7-ene-16,23-dione-qt]	35	升麻

越高,节点之间的关系越强。通过 CytoNCA 插件计算得出度值中位数为 14.135,中介值中位数为 348.375,度接近值中位数为 0.214。根据 3 种数值>中位数筛选出核心靶蛋白 62 个,按度值排序选出前 10 位,见表 2。

2.5 GO 与 KEGG 富集分析

GO 富集分析结果得到生物过程(BP)结果 448 个,涉及对平滑肌细胞增殖的正调控、细胞增殖的正调节、凋亡过程的负调控等;细胞组成(CC)结果 60 个,包括细胞表面、受体复合物、质膜、细胞外区等多种细胞结构;分子功能(MF)结果 88 个,包括蛋白酪氨酸激酶活性、跨膜受体蛋白、酪氨酸激酶活性、ATP 结合等。根据 FDR 值取 -lgP 值,对前 20 条富集结果进行可视化处理,见图 3。KEGG 富集分析筛选取得 161 条信号通路,将 P 值居前 20 位的通路进行可视化处理,见图 4。结合“2.3”与“2.4”项结果可知,主要通路为调节癌症途径、磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B (PI3K-Akt) 信号通路、丝裂原激活的蛋白激酶 (MAPK) 信号通路、肾素-血管紧张素系统 (Ras) 信号通路、Rap1 信号通路和缺氧诱导因子 (HIF)-1 信号通路等。

图 2 补中益气汤作用于 CUTI、RH 和 RA 共同靶点的 PPI 网络与核心靶蛋白

表 2 度值排序居前 10 位的核心靶蛋白

序号	靶点名称	英文名称	中文名称	度值	中介值	接近值
1	STAT3	signal transducer and activator of transcription 3	信号转导及转录激活因子 3	69	2 158.450	0.261
2	SRC	proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src	原癌基因酪氨酸-蛋白激酶 Src	63	2 778.402	0.259
3	HSP90AA1	heat shock protein HSP 90-alpha	热休克蛋白 HSP 90-α	62	2 787.706	0.257
4	Akt1	RAC-alpha serine/threonine-protein kinase	蛋白激酶 B1	59	2 044.807	0.257
5	EGFR	epidermal growth factor receptor	表皮生长因子受体	58	2 895.484	0.258
6	MAPK3	mitogen-activated protein kinase	丝裂原激活的蛋白激酶 3	57	1 600.235	0.253
7	VEGFA	vascular endothelial growth factor A	血管内皮生长因子 A	55	1 865.520	0.254
8	PIK3R1	phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit alpha	磷脂酰肌醇 3-激酶调节亚基 α	53	1 332.392	0.248
9	MAPK1	mitogen-activated protein kinase 1	丝裂原激活的蛋白激酶 1	49	1 126.960	0.248
10	PIK3CA	phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha isoform	磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸酯 3-激酶催化亚单位 α 异构体	49	950.367	0.246

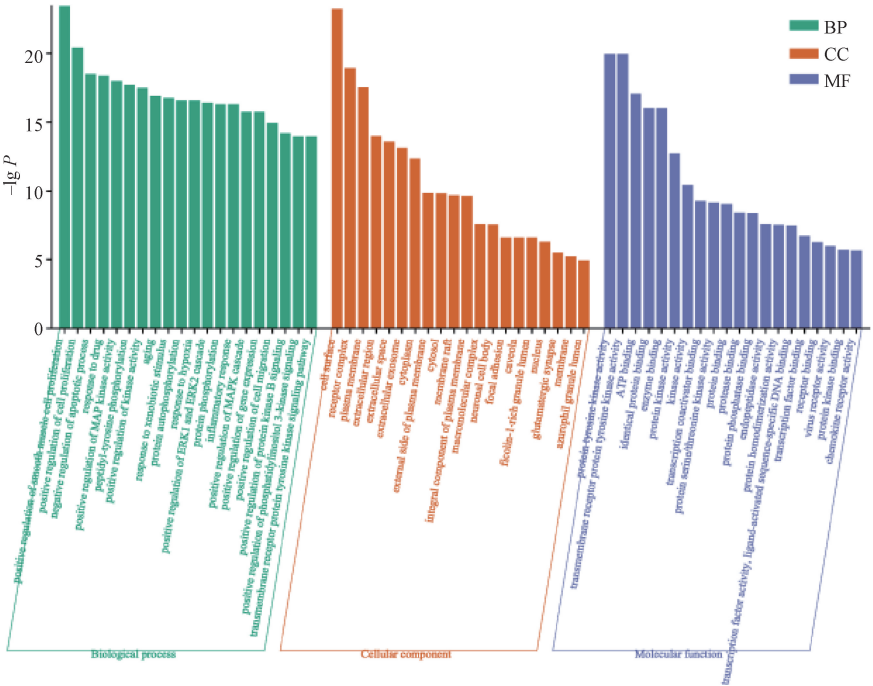


图 3 交集靶点的 GO 富集分析

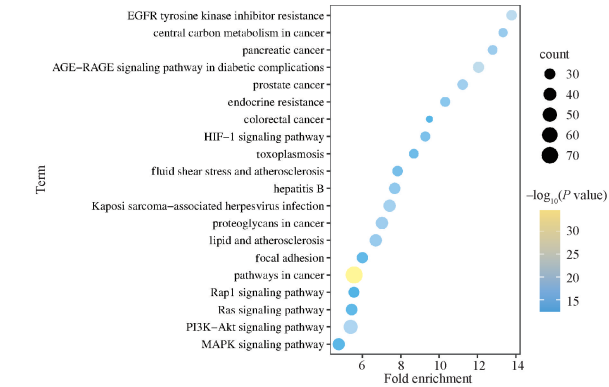


图 4 交集靶点的 KEGG 信号通路分析

2.6 分子对接结果

以 STAT3、SRC、HSP90AA1、Akt1、EGFR 和 MAPK3 作为受体,山奈酚、异鼠李素、槲皮素、柚皮素、华良姜素和 7-甲氧基-2-甲基异黄酮作为配体,利用 AutoDock 软件将其进行两两对接,每组选取对接结果中含有氢键的结合能最低值,并绘制结合能热图,见图 5。对接结果显示,活性成分与核心靶点的结合能均在-24.39~-39.99 kJ/mol 范围内。小分子配体的结合

能越低,表明两者的构象也越稳定^[4]。对结合能排序前 6 组进行分子对接结果可视化,见图 6。

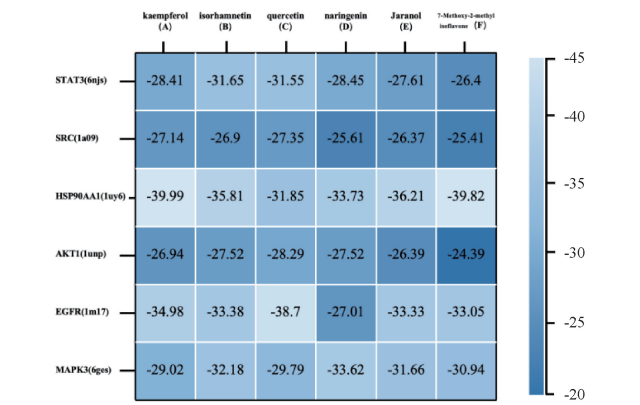
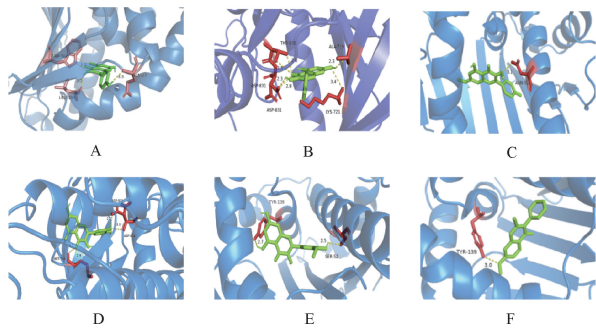


图 5 分子对接结合能热图

3 讨论

CUTI、RH 及 RA 早期不进行干预,日后可出现多种并发症影响肾功能,甚则进展至终末期肾病。随着药物研究技术的不断进步,众多医家对疾病机制的认知日渐清晰。郭继光等^[5]



A. 山柰酚与 HSP90AA1; B. 山柰酚与 EGFR; C. 异鼠李素与 HSP90AA1; D. 槲皮素与 EGFR; E. 华良姜素与 HSP90AA1; F. 7-甲氧基-2-甲基异黄酮与 HSP90AA1。

图6 分子对接结果

证实,补中益气汤可通过减少尿蛋白的分泌来减轻尿蛋白对系膜细胞和肾小管上皮细胞的刺激,起到对肾脏的保护作用。黄芪作为补中益气汤的君药在其中起到关键作用。Zhou 等^[6]发现,黄芪甲苷能够抑制核因子 κB (NF- κB) 和 Toll 样受体 4 (TLR4) 介导的炎症,以减少肾脏炎症。Ji 等^[7]发现,黄芪注射液可以上调外周 B 淋巴细胞的特异性分子伴侣 Cosmc 表达,并逆转免疫球蛋白 A1 异常的 O-糖基化水平,以保护肾脏。经网络构建可知,补中益气汤多活性成分对治疗 3 种疾病起到关键作用,关键活性成分已有部分动物实验和临床研究进行验证。

(1) 山柰酚。①针对糖尿病肾病大鼠的实验发现,山柰酚通过调节 MAPK、Akt 通路,抑制白细胞介素 (IL) 1 β 、IL-6、IL-8 等炎症因子的表达,抑制糖尿病肾病大鼠肾组织炎症反应和细胞凋亡,进而减少蛋白尿含量^[8]。②针对肾小球系膜细胞 (GMCs) 的实验发现,山柰酚通过调节腺苷酸活化蛋白激酶/烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4 信号通路,对高糖诱导的 GMCs 细胞氧化应激和细胞外基质积累发挥保护作用,减少系列促炎症因子与纤维化因子的释放^[9]。③针对 SPF 级成年雄性 BALB/c 小鼠的实验发现,山柰酚可下调脂多糖 (LPS) 诱导的炎症通路相关蛋白:高迁移率族蛋白 B1、TLR4 和嘌呤能受体 P2X7 重组蛋白炎症通路蛋白,来减少肾组织中炎症因子及黏附分子的释放^[10]。

(2) 异鼠李素。①针对糖尿病大鼠的实验发现,异鼠李素可抑制糖尿病大鼠肾组织 NF- κB 系统过度活化,降低炎症因子肿瘤坏死因子 (TNF) α 、IL-6、转化生长因子 β 1 的蛋白和 mRNA 水平,延缓 DKD 进展,减少尿蛋白含量^[11]。②针对慢性细菌性前列腺炎患者的研究发现,异鼠李素可降低炎症因子 IL-6 水平,从而减少尿路感染的发生^[12]。

(3) 槲皮素。①针对糖尿病大鼠的实验发现,槲皮素可降低肾小球 P27 水平和肾小球细胞外基质蛋白水平,并减少尿蛋白的排泄^[13]。②针对尿酸性肾病大鼠的实验发现,槲皮素可通过下调小鼠隐热蛋白炎症体各组分和 TLRs 信号通路中关键分子基因和蛋白水平,缓解肾脏炎症反应及减轻肾损伤,减少尿蛋白的漏出^[14]。③针对腹腔注射链脲菌素雄性

Wistar 大鼠的实验发现,槲皮素可减少蛋白糖基化作用,进而减少尿蛋白的生成^[15-16]。

(4) 柚皮素。针对 SPF 级 4 周龄雄性 SD 大鼠的实验发现,柚皮素通过调控转化生长因子 β 1/smad 信号通路的表达,缓解肾小球细胞外基质的累积,来改善肾功能,并改善尿蛋白症状^[17]。

经 PPI 网络分析计算后发现,补中益气汤“异病同治”可能是通过 STAT3、SRC、HSP90AA1、Akt1 和 MAPK3 等核心靶蛋白来发挥作用。STAT3 的底物可在实体肿瘤和多种造血系统恶性肿瘤中过度表达,并参与增殖驱动^[18]。研究发现,顺铂治疗显著增加炎症细胞因子 IL-6 的水平,且经顺铂治疗后,两面神激酶 (JAK)/STAT3 信号传导明显上调,抑制 JAK/STAT3 减轻顺铂诱导的细胞凋亡和铁死亡,可保护肾功能免受顺铂肾毒性^[19]。SRC 是可调节 NF- κB p65 和 MAPK 的蛋白酪氨酸激酶,是 LPS 诱导的急性肾损伤中肾脏相关炎症级联反应中的关键分子^[20],可减少顺铂作用诱导的肾脏细胞的损伤和死亡^[21]。Hu 等^[22]发现,HSP90AA1 可通过与 Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路直接互动促进自噬,而自噬能够通过激活 NF- κB 信号通路来介导炎症反应的产生。Akt1 在细胞凋亡和生存中发挥重要作用^[23]。MAPK1、MAPK3 已被证明与细胞生长、增殖、自噬、生存和迁移等关系密切^[24]。p38MAPK 作为 MAPK 的一个亚类在肾缺血再灌注损伤后被激活,进而调节 TNF- α 、IL-1 和其他炎症细胞因子的释放,导致肾损伤^[25]。

GO 及 KEGG 分析发现,补中益气汤“异病同治”可能主要通过参与调节癌症途径、PI3K-Akt 信号通路、MAPK 信号通路、Ras 信号通路、Rap1 信号通路和 HIF-1 信号通路等发挥调控作用。有研究表明,PI3K/Akt 信号通路已被证明是地塞米松降低尿液中蛋白水平的信号机制之一,该通路可能是保护足细胞和治疗蛋白尿的理想治疗目标之一。PI3K/Akt 途径抑制剂 LY294002 可有效改善多种病理改变,如系膜增生,以此减少尿蛋白的漏出^[26]。作为 MAPK 家族的重要成员,磷酸化 P38 丝裂原活化蛋白激酶 (p-p38MAPK) 信号通路在多种刺激下 (如炎症因子、血管紧张素和活性氧) 被激活,并通过调控其他信号通路,参与病理生理过程的调节,包括足细胞凋亡、基质沉积和系膜细胞增殖^[27],p-p38MAPK 在肾炎中起着重要的致病作用,通过上调 p38MAPK 的表达,能明显提高 TGF- β 1/p38 MAPK 通路的激活水平,从而加剧肾脏炎症和肾脏纤维化^[28]。Ras 信号通路在多个生理过程中发挥重要作用,如细胞增殖、迁移、侵袭和代谢。研究表明,Ras 信号通路的不当激活可导致异常的细胞增殖,进而导致细胞恶性转化,形成肿瘤^[29]。HIF-1 主要受到 HIF-1 α 调控^[30],HIF-1 α 作为转录因子,与慢性肾脏损伤的进展有关,HIF-1 α 已被证明在肾脏间质纤维化上皮-间质细胞转化中发挥重要作用^[31]。

综上所述,补中益气汤中的黄酮类、植物甾醇类、苷类及五环三萜类等多种化合物,可能通过参与细胞凋亡、免疫炎症等多条信号通路,减少炎症反应和抑制细胞凋亡,从而发挥“异病同治”CUTI、RH 和 RA 的作用。本次网络药理学和分子对接技术分析预测结果验证了补中益气汤“异病同治”CUTI、RH

及 RA 的部分靶点与通路,反映了补中益气汤多成分、多靶点、多通路之间相互联系对应,从而实现“异病同治”的治疗机制,具有一定的真实性和准确性。为后续进一步实验验证研究打下了理论基础,也为挖掘潜在作用机制提供了新的方向。

参考文献

[1] HSHIAO C Y, LIN H L, LIN Y K, et al. Urinary tract infection in patients with chronic kidney disease[J]. Turk J Med Sci, 2014, 44(1): 145-149.

[2] 刘洋,郭璐萱,郝娜,等. 肾性血尿的中医药治疗进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(19):267-274.

[3] REGENITER A, FREIDANK H, DICKENMANN M, et al. Evaluation of proteinuria and GFR to diagnose and classify kidney disease; systematic review and proof of concept[J]. Eur J Intern Med, 2009, 20(6): 556-561.

[4] 丁瑾,郑攀,孙营营,等. 乌梅丸“异病同治”慢性消化系统疾病网络药理学及分子对接研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(15): 4164-4176.

[5] 郭继光,张海燕,李朝鹏,等. 补中益气汤对阿霉素诱导的大鼠肾病的作用[J]. 河北大学学报(自然科学版), 2015, 35(3): 298-304.

[6] ZHOU X J, SUN X B, GONG X X, et al. Astragaloside IV from *Astragalus membranaceus* ameliorates renal interstitial fibrosis by inhibiting inflammation via TLR4/NF-κB *in vivo* and *in vitro* [J]. Int Immunopharmacol, 2017, 42: 18-24.

[7] JI L, CHEN X L, ZHONG X, et al. *Astragalus membranaceus* up-regulate Cosmc expression and reverse IgA dys-glycosylation in IgA nephropathy[J]. BMC Complement Altern Med, 2014, 14: 195.

[8] 汤利华,方超,王浩然,等. 山柰酚对高糖诱导的糖尿病肾病大鼠肾功能和组织病理损伤的保护作用[J]. 免疫学杂志, 2018, 34(12): 1041-1046.

[9] 玄露露,李彦秋,王怀杰,等. 山柰酚调控 AMPK/NOX4 通路抑制高糖诱导的肾小球系膜细胞氧化应激和胞外基质积聚[J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(7): 1102-1111.

[10] 程笑,杨滢霖,李伟瀚,等. 山柰酚对 LPS 诱导小鼠急性肾损伤作用及机制探讨[J]. 中国药理学杂志, 2020, 55(17): 1439-1443.

[11] 邱书娟. 异鼠李素对糖尿病大鼠的肾脏保护及作用机制研究[D]. 山东大学,2017.

[12] 万军,包奇昌,傅斌,等. 血尿安胶囊联合左氧氟沙星治疗慢性细菌性前列腺炎的疗效观察[J]. 中草药, 2020, 51(23): 6050-6053.

[13] 梅小斌,崔若兰,高从容,等. 槲皮素对糖尿病肾病大鼠的肾小球周期素激酶抑制剂 P27 水平的影响[J]. 第二军医大学学报, 2002, 23(11): 1208-1210.

[14] 胡庆华,缪明星,卢国,等. 槲皮素对尿酸性肾病大鼠肾脏 NLRP3 和 TLRs 表达的影响[J]. 中草药, 2013, 44(24): 3496-3502.

[15] 王新嘉,张辉,刘桂卿,等. 槲皮素对糖尿病大鼠肾脏并发症的保护作用及其机理研究[J]. 中华肾脏病杂志, 1997, 13(2): 108-109.

[16] 戎健,邱鸿鑫,汪恕萍. 糖尿病大鼠血红蛋白糖基化终产物与肾脏改变的关系及意义[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2000, 16(3): 180-183.

[17] 文利,陈蕾,孙一璠,等. 柚皮素通过抑制 TGF-β1/smad 信号传导通路缓解糖尿病肾病大鼠肾损伤[J]. 基础医学与临床, 2016, 36(7): 896-901.

[18] JOHNSON D E, O’ KEEFE R A, GRANDIS J R. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15(4): 234-248.

[19] DONG X Q, CHU L K, CAO X, et al. Glutathione metabolism rewiring protects renal tubule cells against cisplatin-induced apoptosis and ferroptosis[J]. Redox Rep, 2023, 28(1): 2152607.

[20] REN Q, GUO F, TAO S B, et al. Flavonoid fisetin alleviates kidney inflammation and apoptosis via inhibiting Src-mediated NF-κB p65 and MAPK signaling pathways in septic AKI mice[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 122: 109772.

[21] PABLA N, DONG G E, JIANG M, et al. Inhibition of PKCδ reduces cisplatin-induced nephrotoxicity without blocking chemotherapeutic efficacy in mouse models of cancer[J]. J Clin Invest, 2011, 121(7): 2709-2722.

[22] HU B L, ZHANG Y N, JIA L, et al. Binding of the pathogen receptor HSP90AA1 to avibornavirus VP2 induces autophagy by inactivating the AKT-MTOR pathway[J]. Autophagy, 2015, 11(3): 503-515.

[23] TRAN H Y P, SHIN E J, SAITO K, et al. Protective potential of IL-6 against trimethyltin-induced neurotoxicity *in vivo* [J]. Free Radic Biol Med, 2012, 52(7): 1159-1174.

[24] WANG H, LI H, CHEN X X, et al. ERK1/2-mediated autophagy is essential for cell survival under Ochratoxin A exposure in IPEC-J2 cells[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2018, 360: 38-44.

[25] PARK K M, CHEN A, BONVENTRE J V. Prevention of kidney ischemia/reperfusion-induced functional injury and JNK, p38, and MAPK kinase activation by remote ischemic pretreatment[J]. J Biol Chem, 2001, 276(15): 11870-11876.

[26] 周志刚,吴汪丽,刘甜甜,等. LY294002 抑制 PI3K/Akt 信号通路阻断地塞米松降尿蛋白的作用[J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(12): 1727-1731.

[27] Piao Y L, Yin D H. Mechanism underlying treatment of diabetic kidney disease using Traditional Chinese Medicine based on theory of Yin and Yang balance [J]. Chung I Tsa Chih Ying Wen Pan, 2018, 38(5): 797-802.

[28] HONG F, WU N, GE Y, et al. Nanosized titanium dioxide resulted in the activation of TGF-β/Smads/p38MAPK pathway in renal inflammation and fibration of mice[J]. J Biomed Mater Res A, 2016, 104(6): 1452-61.

[29] SHAH S, BROCK E J, JI K, et al. Ras and rap1: a tale of two GTPases[J]. Semin Cancer Biol, 2019, 54: 29-39.

[30] JAAKKOLA P, MOLE D R, TIAN Y M, et al. Targeting of HIF-α to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O₂-regulated prolyl hydroxylation [J]. Science, 2001, 292(5516): 468-472.

[31] WEI X J, ZHU X Y, JIANG L L, et al. Recent advances in understanding the role of hypoxia-inducible factor 1α in renal fibrosis[J]. Int Urol Nephrol, 2020, 52(7): 1287-1295.

(收稿日期:2024-01-10 修回日期:2024-04-25)