

本文引用:卜祥辉,安海燕,安晓娜,张承承,郭晓媛. 基于网络药理学与分子对接探究鬼箭羽治疗糖尿病肾病的作用机制[J]. 湖南中医药大学学报,2021,41(10):1564-1573.

# 基于网络药理学与分子对接探究鬼箭羽治疗 糖尿病肾病的作用机制

卜祥辉,安海燕\*,安晓娜,张承承,郭晓媛  
(北京中医药大学东方医院,北京 100029)

**〔摘要〕** **目的** 采用网络药理学方法及分子对接技术探讨鬼箭羽治疗糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)的作用机制。**方法** 通过文献查找、TCMSP数据库、BATMAN-TCM数据库及TCM@TAIWAN中医数据库筛选鬼箭羽主要成分及作用靶点,在Drugbank、TTD、OMIM、GeneCards数据库获取DKD相关靶点,利用Cytoscape软件分别构建“中药-成分-靶点”“中药-成分-靶点-疾病”相互作用网络;运用STRING数据库构建蛋白互作网络,并根据拓扑学参数筛选鬼箭羽治疗DKD的关键靶点;对关键靶点进行GO功能富集和KEGG通路分析,并构建“成分-靶点-通路”网络图,运用AutoDock Tools和Pymol将得到的主要活性成分与关键靶点进行分子对接。**结果** 共获得鬼箭羽有效成分14个,作用于564个潜在靶点,DKD靶点1106个,拓扑分析得到关键靶点41个,其中中度值大于50的靶点有23个,包括IL-6、TNF、AKT1、VEGFA等。GO功能富集分析得到生物过程主要涉及氧化物的反应、活性氧的调控、细胞凋亡的调控等;KEGG通路富集分析主要包括AGE-RAGE信号通路、流体剪切应力与动脉粥样硬化、TNF信号通路等。分子对接结果显示,槲皮素、山柰酚、 $\beta$ -谷甾醇、木犀草素与4个核心靶点均具有较好的结合活性。**结论** 鬼箭羽可能通过槲皮素、山柰酚、 $\beta$ -谷甾醇、木犀草素等多种活性成分作用于多个靶点,参与调节多条信号通路,发挥抗炎、抗氧化应激、抗缺氧、抑制细胞凋亡以及改善肾血流动力学等作用,从而保护肾功能,延缓糖尿病肾病的进展。

**〔关键词〕** 鬼箭羽;糖尿病肾病;网络药理学;分子对接;槲皮素;山柰酚; $\beta$ -谷甾醇;木犀草素

**〔中图分类号〕**R285.5 **〔文献标志码〕**A **〔文章编号〕**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2021.10.017

## Mechanism of Ramulus Euonymi in Treatment of Diabetic Nephropathy Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

BU Xianghui, AN Haiyan\*, AN Xiaona, ZHANG Chengcheng, GUO Xiaoyuan  
(Dongfang Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

**〔Abstract〕** **Objective** To explore the mechanism of Ramulus Euonymi in the treatment of diabetic nephropathy (DKD) based on network pharmacology and molecular docking technology. **Methods** The main components and targets of Ramulus Euonymi were screened by literature search, TCMSP database, BATMAN-TCM database and TCM@TAIWAN TCM database. The targets of DKD were obtained from the databases of Drugbank, TTD, OMIM and GeneCards. The interaction network of "drug-component-target" and "drug-component-target-disease" were constructed by Cytoscape. The protein interaction network was constructed by STRING platform, and the key targets for the treatment of DKD were screened according to the topological parameters. GO function enrichment and KEGG pathway analysis were carried out for key targets, and the "component-target-pathway" network was

**〔收稿日期〕**2021-04-30

**〔基金项目〕**国家自然科学基金面上项目(81904144)。

**〔作者简介〕**卜祥辉,男,在读硕士研究生,研究方向:中西医结合防治肾脏病。

**〔通信作者〕**\*安海燕,女,教授,硕士研究生导师,E-mail:a13910612069@163.com。

constructed. The main components obtained were docked with the key targets by AutoDock Tools and Pymol. **Results** A total of 14 active components were obtained, which acted on 564 targets, 1 106 DKD targets, 41 key targets were obtained by topological analysis, among them, there were 23 targets with a degree greater than 50, including IL-6, TNF, AKT1, VEGFA, etc. GO function enrichment analysis showed that biological processes were mainly involved oxide response, regulation of reactive oxygen species, regulation of apoptosis, etc. KEGG pathway enrichment analysis mainly included AGE-RAGE signal pathway, fluid shear stress and atherosclerosis, TNF signal pathway, etc. The results of molecular docking showed that quercetin, kaempferol,  $\beta$ -sitosterol and luteolin all had good binding activity to the four core targets. **Conclusion** Ramulus Euonymi may act on multiple targets and regulate multiple signal pathways through many active components such as quercetin, kaempferol,  $\beta$ -sitosterol and luteolin, playing anti-inflammation, antioxidant stress, anti-hypoxia, inhibition of apoptosis and improvement of renal hemodynamics, so as to protect renal function and delay the progress of DKD.

[**Keywords**] Ramulus Euonymi; diabetic nephropathy; network pharmacology; molecular docking; quercetin; kaempferol;  $\beta$ -sitosterol; luteolin

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病主要微血管并发症之一,也是导致终末期肾脏病(end-stage renal disease, ESRD)的主要原因<sup>[1]</sup>。在我国,DKD所占慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)比例已经超过慢性肾小球肾炎,成为住院患者中慢性肾脏病的首要病因<sup>[2]</sup>。目前,DKD的发病机制尚不完全清楚,已被证明的机制包括肾小球血流动力学改变、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)过度活跃、氧化应激的增加、足细胞自噬和遗传以及表观遗传失调等<sup>[3]</sup>,最终引起肾小球基底膜增厚、系膜基质增生及肾脏纤维化。临床针对DKD的治疗以降糖、降压、降脂及改善生活方式为主,但仍不能完全阻断DKD的进程,部分患者仍可能发展为ESRD。随着传统中医药的发展,在西医治疗的基础上通过合理应用中医药而延缓甚至阻止疾病的发展显得尤为重要。

DKD属于中医学“肾消病”或“消渴病肾病”范畴,其基本病机为消渴病日久,治不得法,伤阴耗气,痰、热、郁、瘀互相积聚于肾之络脉,形成“微型癥瘕”,而导致肾体受损、肾用失司的虚实夹杂之证<sup>[4]</sup>。鬼箭羽始载于《神农本草经》,味苦,性寒,善下行,具有破血通经、解毒消肿的功效,主治癥瘕结块、心腹疼痛、瘀滞痈肿等。Meta分析<sup>[5]</sup>示,临床应用含有鬼箭羽的中成药或复方合剂治疗DKD疗效显著。多项临床试验<sup>[6-7]</sup>表明,鬼箭羽单药可降低尿蛋白、保护肾小管上皮细胞、减少细胞外基质的沉积,从而延缓肾小球硬化,对防治DKD具有独特的优势。本研究采用网络药理学及分子对接技术探索鬼箭羽的主要化学成分、核心靶点以及与DKD之间的相互关系,为进一步阐明鬼箭羽治疗DKD的作用机制提供思

路和理论基础。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据库与软件

全文涉及的数据库、分析平台及与软件来源:中药系统药理学分析平台(TCMSP, <http://www.tcmssp.com/tcmssp.php>);中医分子机制生物信息学分析工具(BATMAN-TCM, <http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm>);中医药数据库(TCM@TAIWAN, <http://tcm.cmu.edu.tw/zh-tw/>);有机小分子生物活性数据库(PubChem, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>);通用蛋白质数据库(Uniprot, <http://www.uniprot.org/>);小分子结构数据库(ZINC15, <http://zinc15.docking.org/>);蛋白质结构数据库(RCSB PDB, <http://www.rcsb.org/>);药物靶标数据库(TTD, <http://db.idrblab.net/ttd/>);人类基因数据库(GeneCards, <https://www.genecards.org/>);药物银行数据库(DrugBank, <http://www.Drugbank.ca/>);在线人类孟德尔遗传数据库(OMIM; <http://www.Omim.org/>);网络在线绘图软件 Venny2.1 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>);STRING数据库(<https://string-db.org/>);在线云平台 OmicShare 网站(<https://www.omicshare.com/>);网络拓扑属性分析软件 Cytoscape 3.7.1 (<http://cytoscape.org/>);分子对接软件 AutoDock4.2.6/AutoDock Tools1.5.6 (<http://autodock.scripps.edu>);分子对接可视化软件 Pymol (<http://pymol.org/2/>)。

### 1.2 鬼箭羽活性成分获取及靶点筛选

以“鬼箭羽”“卫矛”和“Ramulus Euonymi”为检索词条分别在TCMSP、BATMAN-TCM、TCM@TAIWAN数据库进行搜索,以生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 和类药性(DL) $\geq 0.18$ 为条件<sup>[8]</sup>,并结合相关文献报道筛选出有效成分及作用靶点,将有效成分导入ZINC15

数据库,保存有效成分的 mol2 式;利用 Uniprot 数据库的对靶点进行蛋白名称标准化,通过 Cytoscape 构建“中药-成分-靶点”网络。

### 1.3 DKD 靶点及交集靶点获取

在 TTD、OMIM、DrugBank、GeneCards 数据库中,以“diabetic nephropathy”和“nephropathy, diabetic”为检索词条,搜索 DKD 靶点,利用在线绘图软件 Venny 将总疾病靶点和鬼箭羽的作用靶点取交集,即得鬼箭羽治疗 DKD 的潜在作用靶点。

### 1.4 “中药-成分-靶点-疾病”网络的构建及分析

将鬼箭羽有效成分及与 DKD 的共同靶点导入 Cytoscape,构建“中药-成分-靶点-疾病”网络,利用 Cytoscape 中 NetworkAnalyzer 对网络进行分析获取相关拓扑参数。

### 1.5 蛋白质相互作用(PPI)网络构建及关键靶点筛选

将共同靶点导入 STRING 数据库,蛋白种类设置为“homo sapiens”,置信度“medium confidence”设置为 0.4,隐藏网络中无关联节点,输出 TSV 格式文件,并导入 Cytoscape,对网络进行拓扑分析,以 degree(自由度)、betweenness centrality(介度中心性)、closeness centrality(接近中心性)均大于或等于中位数,average shortest path length(平均最短路径长度)小于或等于中位数为筛选条件,获取关键靶点。

### 1.6 GO 富集分析和 KEGG 通路分析

利用 Cytoscape 中 ClueGO 插件对关键靶点进行 GO 富集分析,选择“Biological Process”,设置参

数为  $P < 0.05$ 、Min Level 为 6、Max Level 为 8、Min Gene 为 7,进行可视化分析;将富集目的基因导入在线云平台 Omicshare,背景基因选择“homo sapiens”,对关键靶点进行 KEGG 通路分析,以  $P < 0.05$  为筛选条件,对排名前 20 的信号通路以柱状图形式表示,为进一步从信号通路角度分析鬼箭羽治疗 DKD 可能的作用机制,以  $P < 0.01$ 、富集基因数  $> 10$  为筛选条件,并排除与 DKD 不相关的通路,在此基础上绘制“成分-靶点-通路”网络图。

### 1.7 鬼箭羽活性成分与关键靶点分子对接

选取“1.5”项中的核心靶点与“1.6”项“成分-靶点-通路”网络中度值排名靠前活性成分进行分子对接验证。通过 RCSB PDB 数据库获取关键基因的晶体结构,采用 AutoDock Tools 对靶蛋白添加非极性氢、删除水分子及小分子配体。将活性成分的 mol2 式导入 AutoDockTools,添加原子电荷,分配原子类型,运行 AutoDock 和 AutoGrid 进行半柔对接,选取最低结合能的组合结果,并用 Pymol2.4 软件对结果进行可视化。一般而言,结合能  $< -5$  kcal/mol 说明可形成稳定的对接结构<sup>[9]</sup>,且所需结合能越低,则说明其结合构象越稳定。

## 2 结果

### 2.1 鬼箭羽主要活性成分靶点筛选结果

通过检索 TCMSp、BATMAN-TCM、TCM@TAIWAN 3 个中药数据平台共得到鬼箭羽有效成分 38 个,结合相关文献检索补充<sup>[10-11]</sup>,共筛选出鬼箭羽主要活性成分 14 个,其编号及 ADME 关键参数见表

表 1 鬼箭羽活性成分信息

编号	药物成分 ID	成分	OB/%	DL	靶点数目
GJY1	MOL001755	24-ethylcholest-4-en-3-one	36.08	0.76	2
GJY2	MOL000359	sitosterol	36.91	0.75	3
GJY3	MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75	38
GJY4	MOL001420	ZINC04073977	38.00	0.76	5
GJY5	MOL000422	kaempferol	41.88	0.24	61
GJY6	MOL001040	(2R)-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one	42.36	0.21	9
GJY7	MOL000098	quercetin	46.43	0.28	152
GJY8	MOL005100	5,7-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)chroman-4-one	47.74	0.27	9
GJY9	MOL012101	mosloflavone	34.04	0.26	18
GJY10	MOL000492	catechin	54.83	0.24	41
GJY11	MOL002881	diosmetin	31.14	0.27	53
GJY12	MOL005190	eriodictyol	71.19	0.24	47
GJY13	MOL000006	luteolin	31.16	0.25	72
GJY14	MOL002341	hesperetin	70.31	0.27	54

1.利用TCMSP数据库筛选出对应的靶点564个,通过Uniprot对蛋白名称标准化,去重整合后,得到鬼箭羽主要活性成分的作用靶点241个。利用Cytoscape绘制鬼箭羽“成分-靶点”网络图,在此网络中共有256个节点,578条边,见图1。

### 2.2 “中药-成分-靶点-疾病”网络构建

在TTD、OMIM、DrugBank及GeneCards数据库数据库中分别检索到22、251、110、879个DKD潜在靶点,去掉重复靶点后,得到1106个DKD相关靶点,疾病靶点韦恩图见图2。将鬼箭羽主要成分的作

用靶点与DKD疾病靶点取交集,得到97个共同靶点,见图3。利用Cytoscape构建鬼箭羽“中药-成分-靶点-疾病”网络图,见图4。该网络中共有节点123个,251条边。对网络进行拓扑分析,结果显示,度值排名前4的成分是槲皮素、山柰酚、β-谷甾醇和木犀草素。

### 2.3 PPI网络构建及关键靶点筛选

将97个共同靶点导入STRING数据库得到网络,如图5,此网络中共有97个节点,1682条边。将TSV式文件导入Cytoscape,进行拓扑分析,获取鬼箭



注:图中菱形代表鬼箭羽,椭圆形代表活性成分,长方形代表对应的靶点

图1 鬼箭羽“成分-靶点”网络图

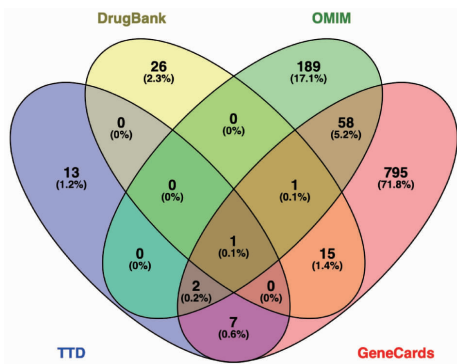


图2 DKD疾病靶点韦恩图

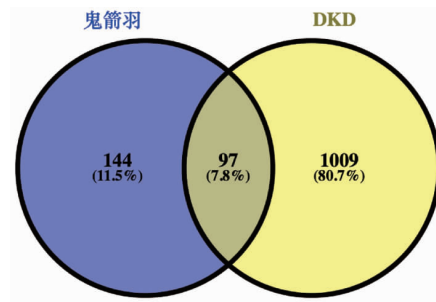
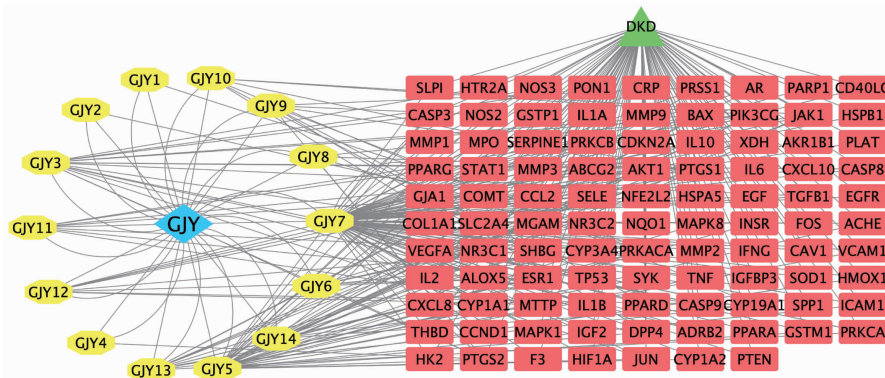


图3 鬼箭羽与DKD共同靶点韦恩图



注:图中三角形代表DKD,菱形代表鬼箭羽,圆形代表成分,长方形代表共同靶点

图4 “鬼箭羽-成分-靶点-DKD”网络图

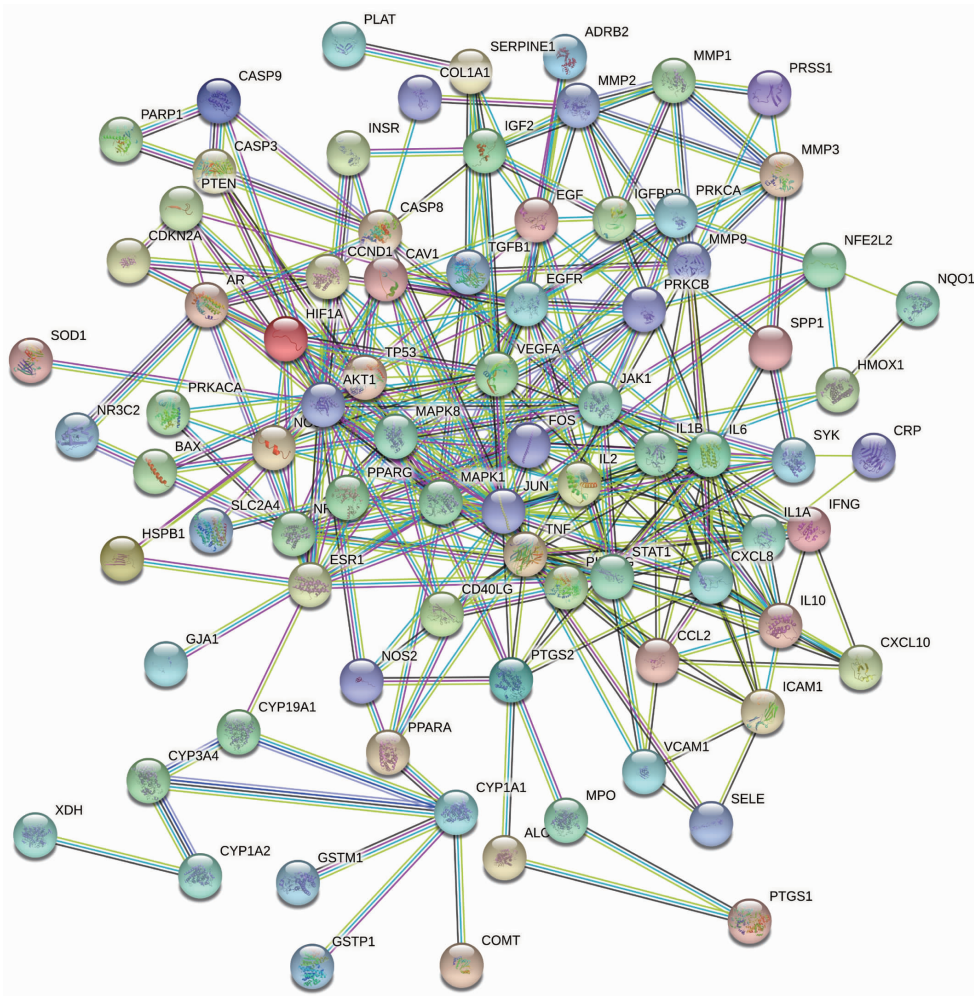


图 5 鬼箭羽治疗 DKD 的 PPI 网络图

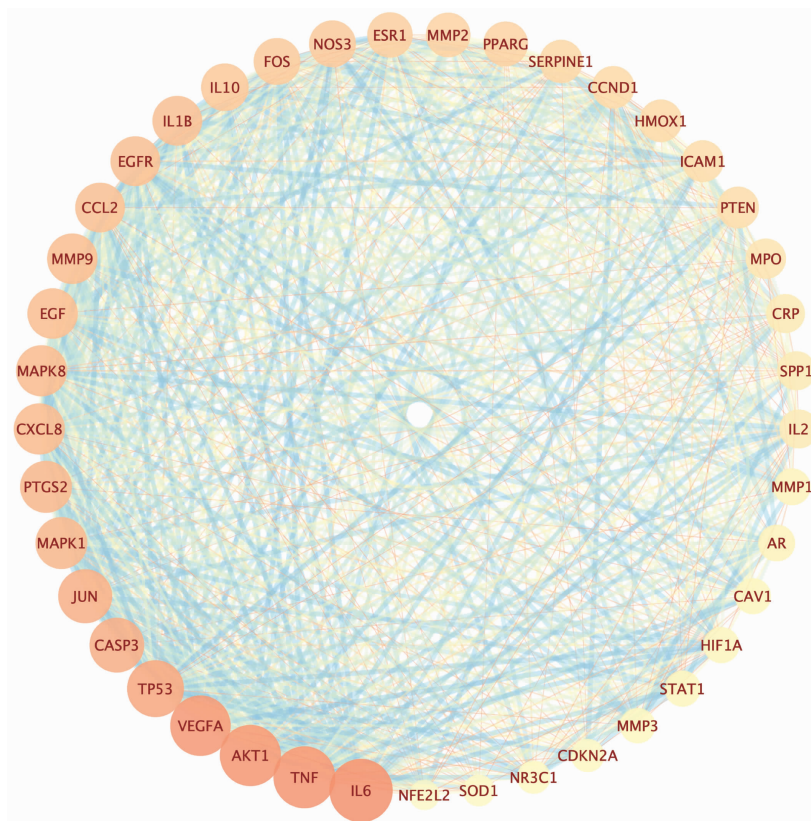


图 6 关键靶点相互作用网络

羽治疗 DKD 的关键靶点,并提取关键靶点相互作用网络图,见图 6。

### 2.4 GO 富集分析

运用 ClueGO 插件进行 GO 功能富集分析,构建生物过程网络图(见图 7),共得到生物过程条目 278 条( $P<0.05$ ),其中  $P<0.01$  的条目有 140 条,显著性排名靠前的生物过程主要涉及含氧化物的反应、活

性氧的调控、细胞凋亡的调控、细胞增殖的调节、脂质的反应等。

### 2.5 KEGG 通路富集分析

通过 Omicshare 平台对关键靶点进行 KEGG 通路分析,共得到 148 条信号通路( $P<0.05$ ),其中显著富集  $P<0.01$  的有 117 条,根据  $P$  值由小到大筛选排名前 20 的通路绘制气泡图,见图 8。以基因数 $>10$ 个

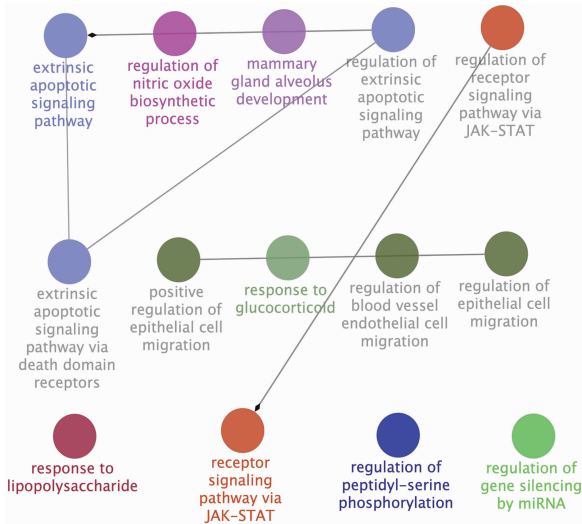
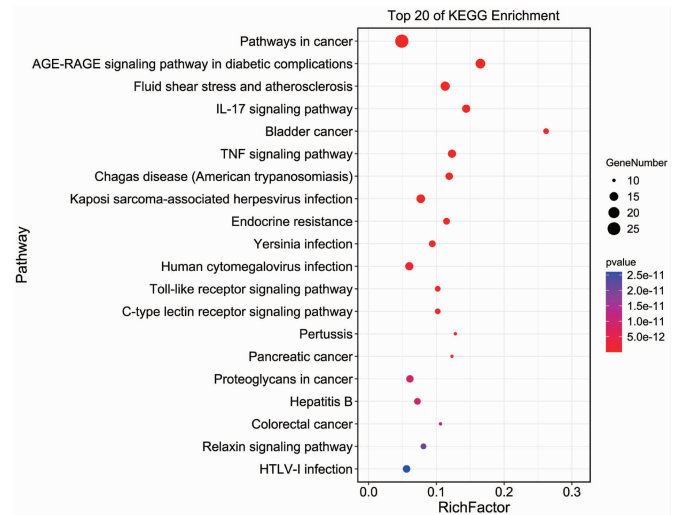
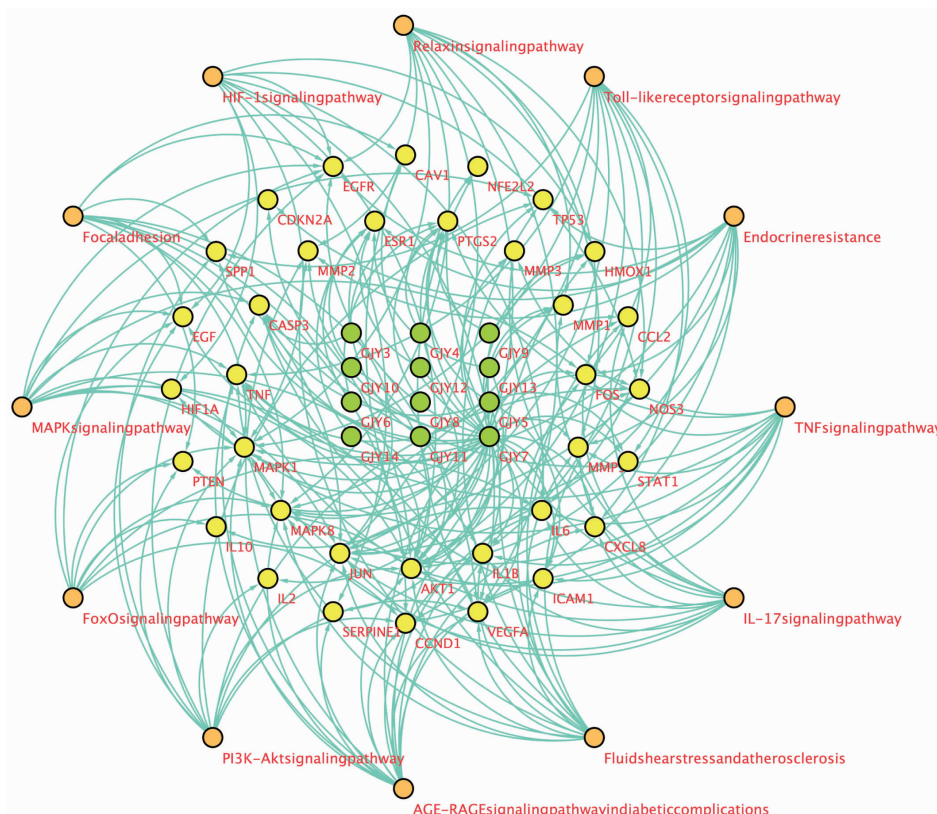


图 7 GO 功能富集分析生物过程网络图



注:气泡的大小代表该条目的基因数量,颜色代表富集显著性

图 8 关键靶点的 KEGG 通路图



注:绿圈代表药物成分;黄圈代表相关靶点;橙圈代表富集通路

图 9 成分-靶点-通路网络图

为筛选条件,并排除与 DKD 不相关的通路,最后确定了 12 条通路,包括 AGE-RAGE 信号通路、流体剪切应力与动脉粥样硬化、肿瘤坏死因子信号通路、白细胞介素-17 信号通路、缺氧诱导因子-1 信号通路等。根据成分、靶点与信号通路之间的联系,建立成分-靶点-通路网络图,见图 9。在关键的 AGE-RAGE 信号通路上标注出鬼箭羽的作用位点,见图 10。

### 2.6 分子对接

选择度值超过双倍均值的核心靶点(IL-6、TNF、AKT1、VEGFA)与“成分-靶点-通路”网络图中度值排名前 4 的化合物(槲皮素、山柰酚、β-谷甾醇、木犀草素)进行分子对接,选取最低结合能组合,见表 2。使用 Pymol 进行绘图,展示前 8 个结合力较好的分子对接模式图,见图 11。结果表明鬼箭羽主要化合物与 4 个靶蛋白的结合能均小于-5 kcal/mol,两者之间能够形成氢键,具有较强的结合能力。

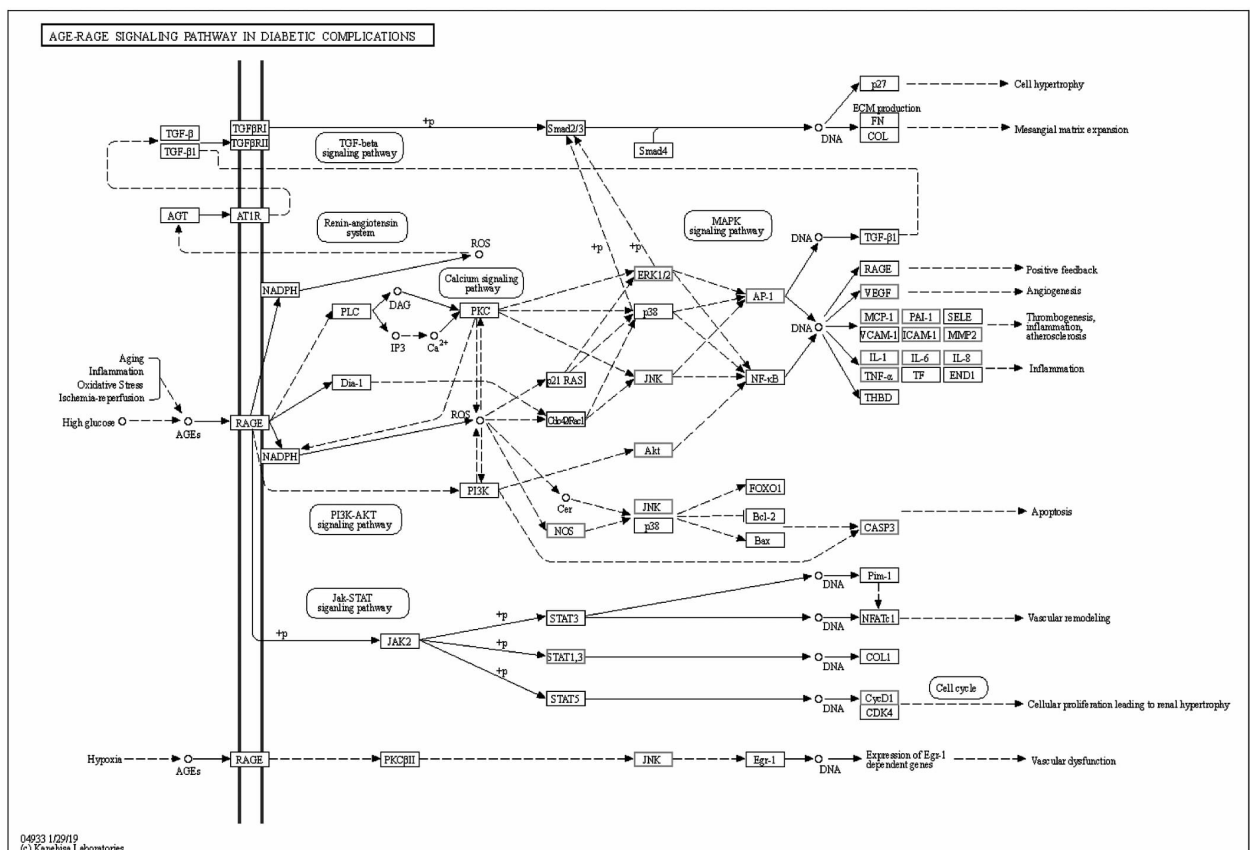
### 3 讨论

鬼箭羽在《神农本草经》中列为木部中品,既可

表 2 鬼箭羽主要化合物与关键靶蛋白的结合

主要化合物	靶点	PDB ID	结合能/(kcal·mol <sup>-1</sup> )
槲皮素	IL-6	4cni	-5.32
	AKT1	1unq	-4.32
	VEGFA	3qtk	-4.76
	CASP3	5i9b	-5.44
山柰酚	IL-6	4cni	-6.26
	AKT1	1unq	-5.43
	VEGFA	3qtk	-5.67
	CASP3	5i9b	-4.96
β-谷甾醇	IL-6	4cni	-6.18
	AKT1	1unq	-5.34
	VEGFA	3qtk	-4.67
	CASP3	5i9b	-5.47
木犀草素	IL-6	4cni	-4.32
	AKT1	1unq	-4.48
	VEGFA	3qtk	-5.46
	CASP3	5i9b	-4.66

活血通络、推陈出新,又可清热坚阴、破血消癥,与现代研究认为的 DKD 的“虚”“瘀”等病因病机相一致<sup>[12]</sup>。国医大师吕仁和等<sup>[4]</sup>认为肾小球系膜细胞外基质的增生积聚,是一个由癥聚逐渐发展为癥积的过



注:绿色代表鬼箭羽在信号通路上的作用位点

图 10 AGE-RAGE 关键信号通路图

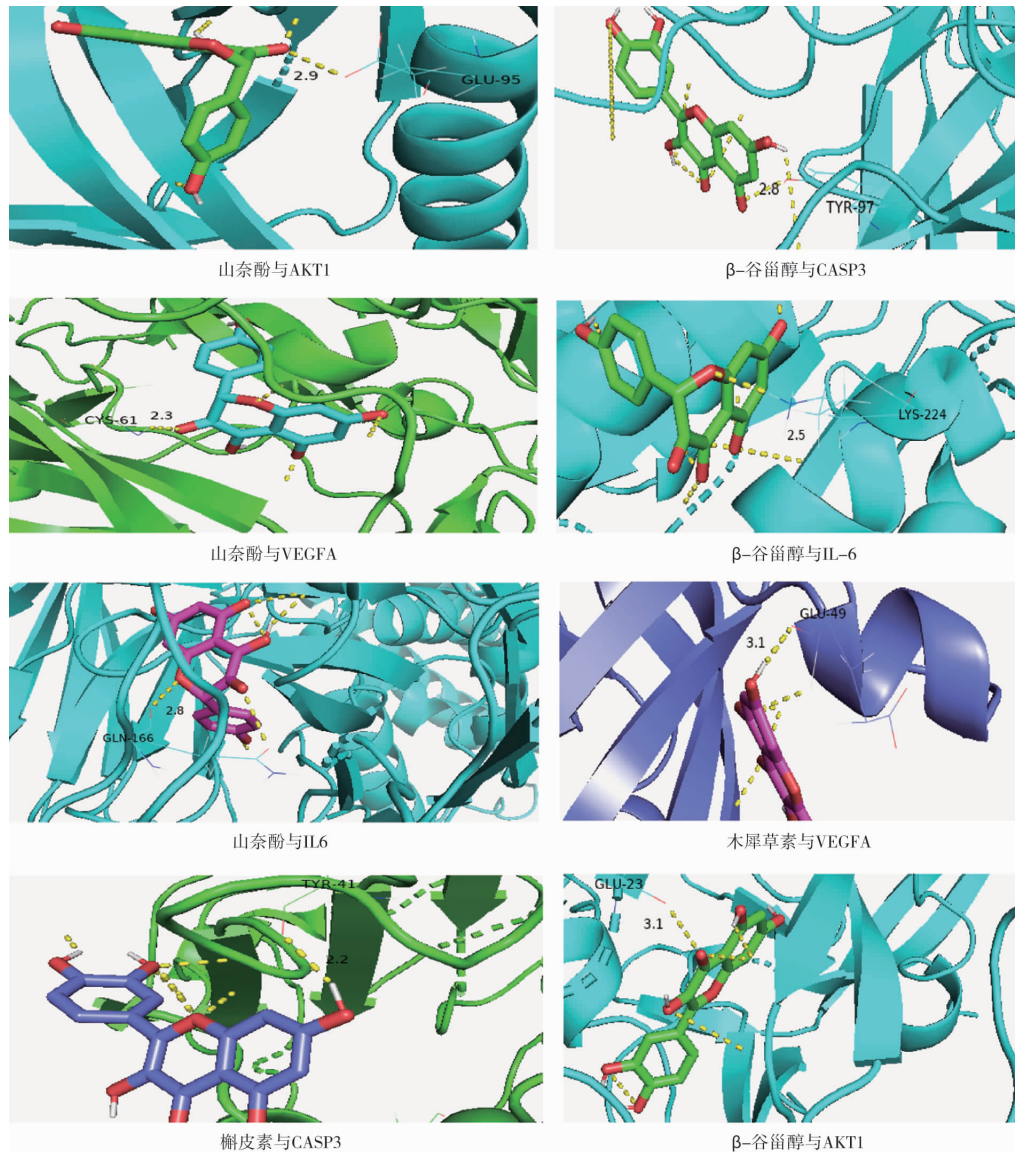


图 11 鬼箭羽主要成分与关键靶蛋白分子对接模式图

程,指出 DKD 治疗的关键应在活血化瘀的基础上,重视软坚散结之法。方用含鬼箭羽以期消癥化结,不仅缓解血络中已经形成的微型癥瘕,更可防止新的癥瘕形成,延缓疾病的发展。

本研究通过多个中药数据库筛选出鬼箭羽活性成分 14 个,其中槲皮素、山奈酚、 $\beta$ -谷甾醇和木犀草素可能是鬼箭羽治疗 DKD 的关键成分。张杰等<sup>[13]</sup>发现槲皮素能下调 Ang II 诱导下的系膜细胞的 MCP-1 的分泌,减少肾脏系膜增生;王兴红等<sup>[14]</sup>研究表明,槲皮素能通过抑制 p38MAPK、NF- $\kappa$ B 来减少炎症因子 IL-8、TGF- $\beta$ 1 表达,减少肾组织炎症反应,发挥抗纤维化作用。山奈酚具有良好的抗炎活性,能通过调节 MAPK、AKT 通路,抑制 IL-1 $\beta$ 、IL-6、CXCL8、TNF- $\alpha$  等炎症因子的表达,对肾功能

具有保护作用,此外,山奈酚还能减少活性氧的生成并促进其清除,起到抗氧化应激和抗细胞凋亡的作用<sup>[15]</sup>。血脂代谢紊乱可直接或间接损害肾小球系膜细胞,进而促进 DKD 的发展<sup>[16]</sup>,动物实验表明, $\beta$ -谷甾醇除可激活 2 型糖尿病大鼠脂肪组织中的 IR 和 GLUT4 来改善血糖,还可显著降低大鼠血清 TC、TG,抑制脂质过氧化,调节脂代谢,降低全血黏度<sup>[17]</sup>。木犀草素属于黄酮类化合物,王超超等<sup>[18]</sup>发现,木犀草素可以抑制高糖诱导下肾小球系膜细胞过度增生,促进其凋亡,改善肾脏损伤,其机制可能与激活 AMPK/SIRT-1/PGC-1 $\alpha$  蛋白表达,从而发挥抗肾小球炎症反应、抗增生作用。本研究发现 AMPK 信号通路、TNF 信号通路以及 AKT 信号通路是鬼箭羽治疗 DKD 的关键通路,基于分子对接结果,推测



槲皮素、山柰酚、 $\beta$ -谷甾醇和木犀草素为鬼箭羽通过多途径协同治疗 DKD 的极具潜力的药效物质基础。

PPI 网络拓扑分析显示,鬼箭羽治疗 DKD 的关键靶点有 41 个。包括 IL-6、CXCL8、VEGFA、EGFR、ICAM-1、CXCL2 等与炎症反应、免疫反应及血管生成相关的靶点,以及 AKT1、MAPK1、MAPK8、MMP-9、CASP3 等涉及细胞凋亡和细胞增殖的相关靶点。IL-6、ICAM-1 等诸多促炎症因子参与 DKD 病理生理过程,其中 IL-6 被认为是调控诸多慢性炎症进展和转归的关键基因<sup>[19]</sup>。DKD 患者机体内 IL-6 水平明显升高,且随着蛋白尿程度的增加,IL-6 水平也逐渐增加,提示 DKD 患者肾组织高水平表达的 IL-6 可能参与了 DKD 发生发展的病理生理过程<sup>[20]</sup>。有研究<sup>[21]</sup>表明,肾脏在受到某些抗原刺激后,系膜细胞可持续分泌 IL-6,同样高糖和晚期糖基化产物均能诱导肾小管上皮细胞表达和分泌 IL-6。AKT1 是 PI3K 下游的一个重要靶激酶,是 PI3K/AKT 信号传导途径的中心环节,参与 DKD 肾纤维化的病理过程<sup>[22]</sup>。VEGFA 是血管内皮生长因子家族中主要影响微血管形成的细胞因子,而 VEGFA 的表达,可活化系膜细胞,增加基底膜通透性,使多种炎症因子渗出,加剧炎症反应和肾组织缺氧,而肾髓质过低的氧分压会刺激 HIF 产生,进而上调 VEGF mRNA 的转录<sup>[23]</sup>。张思泉等<sup>[24]</sup>研究表明,通过抑制 ATF6/CHOP 途径,下调 Caspase-3 表达,可减少内质网应激引起的细胞凋亡,保护肾组织。

KEGG 富集分析结果显示多条通路与 DKD 有关。富集结果涉及炎症信号通路(AGE-RAGE 信号通路、TNF 信号通路、MAPK 信号通路、IL-17 信号通路等)、自噬-凋亡通路(PI3K-AKT 信号通路、FoxO 信号通路)和低氧诱导通路(HIF-1 信号通路)等。AGEs-RAGE 信号通路是 DKD 发生发展的关键环节,肾脏在持续高血糖环境中产生大量 AGEs 上调 AGE 受体(RAGE)表达,AGEs 结合 RAGE 激活一系列信号通路,包括 MAPK、JAK/STAT、Caspase-3/7、NF- $\kappa$ B 等通路,引起大量黏附分子、生长因子和促炎因子(如 IL-6、CXCL8、VEGFA、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1、CXCL2 等)的表达和释放,其中 IL-6、CXCL8、TNF- $\alpha$  等促进肾脏慢性炎症状态的建立;VEGFA

在肾脏足突细胞过度表达,可增加血管的通透性,进而产生蛋白尿;TGF- $\beta$ 1 可通过控制蛋白酶的合成与降解而导致肾小球细胞外基质的产生以及肾小管上皮间质化,造成肾脏组织纤维化,而 TGF- $\beta$ 1 以及 VEGFA 的表达又可上调系膜细胞 CXCL2 表达,促进单核细胞浸润,引起肾小球损伤,最终导致肾脏结构和功能逐渐丧失<sup>[25]</sup>。MAPK 信号通路通过 3 级激酶级联反应,促进 p38MAPK 活化,通过促进炎症介质表达、干预细胞因子产生等途径而导致肾组织炎症性损伤以及肾纤维化,同时,p38MAPK 信号通路激活还可进一步活化细胞凋亡因子 Caspase-3 引起足细胞凋亡<sup>[26]</sup>。本研究表明,MAPK 信号通路中包含 CASP3、TNF、IL-1B 等关键基因,推测鬼箭羽可通过调控上述基因表达、参与调节 MAPK 信号通路,从而发挥抗炎、抗纤维化及抑制足细胞凋亡的作用,为后续探讨鬼箭羽治疗 DKD 的作用机制提供思路。在 PI3K/AKT 信号通路中,PI3K 是该通路的起始因子,PTEN 是该通路的关键负调节因子,AKT 则是该通路的中心环节,AKT 被活化后,能够通过调节 GLUT-4、Fox O1、mTOR 等的活性调控机体糖脂代谢、细胞自噬和凋亡、氧化应激水平,从而参与 DKD 的发生发展。

综上所述,鬼箭羽可能通过槲皮素、山柰酚、 $\beta$ -谷甾醇和木犀草素等主要活性成分,作用于 IL-6、AKT1、VEGFA、CASP3 等相关靶点,干预 AGE-RAGE、PI3K-AKT、HIF-1、MAPK 等信号通路,协作产生抗炎、抗缺氧、降低氧化应激、抗纤维化、抑制细胞凋亡及改善肾血流动力学等作用来防治 DKD。

## 参考文献

- [1] TANG S C W, YIU W H. Innate immunity in diabetic kidney disease[J]. Nature Reviews Nephrology, 2020, 16(4): 206-222.
- [2] ZHANG L X, LONG J Y, JIANG W S, et al. Trends in chronic kidney disease in China[J]. The New England Journal of Medicine, 2016, 375(9): 905-906.
- [3] 韩利民,张吉,赵海龙.糖尿病肾病的发病机制、诊断及治疗研究进展[J].现代医药卫生,2021,37(3):404-407.
- [4] 吕仁和,赵进喜,王世东.糖尿病及其并发症的临床研究[J].新中医,2001,33(3):3-5.
- [5] 杨涛,李潇然,王世东,等.活血消癥中药治疗糖尿病肾病的随机

- 对照临床试验系统综述及 Meta 分析[J].世界中医药,2017,12(1):5-9,15.
- [6] 王秋娟,杨海燕,朱丹妮.鬼箭羽提取物对肾小管上皮细胞的作用[J].中国药理通讯,2004(3):16.
- [7] 陈御麟.中医药鬼箭羽防治大鼠肾小球硬化及其作用机理的研究[D].天津:天津中医学院,2004.
- [8] LEE W Y, LEE C Y, KIM Y S, et al. The methodological trends of traditional herbal medicine employing network pharmacology[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(8): 362.
- [9] LANINI S, USTIANOWSKI A, PISAPIA R, et al. Viral hepatitis: Etiology, epidemiology, transmission, diagnostics, treatment, and prevention[J]. *Infectious Disease Clinics of North America*, 2019, 33(4): 1045-1062.
- [10] 韩霜,常鑫鑫,汤爽,等.整合化学物质组学和网络生物学分析鬼箭羽治疗肾炎的潜在药效物质基础[J].中国中药杂志,2020,45(18):4429-4439.
- [11] 孙婧,杨燕云,许亮,等.鬼箭羽化学成分与药理作用研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2021,23(7):85-95.
- [12] 王琦,曲晓璐.《诸病源候论》辨治糖尿病肾脏疾病分析[J].湖南中医药大学学报,2018,38(1):47-49.
- [13] 张杰,申兵冰,何俊,等.槲皮素对 Ang II 诱导下细胞外基质、MCP-1 分泌影响的实验研究 [C]//中华医学会肾脏病学分会 2006 年学术年会论文集.厦门,2006:158-159.
- [14] 王兴红,郑亚萍,孙曼利,等.槲皮素对糖尿病大鼠肾脏 p38MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路的影响[J].中药药理与临床,2016,32(1):79-82.
- [15] 郭晓燕,胡春艳,李方晓,等.山柰酚减轻高糖条件下人肾小球内皮细胞氧化应激及凋亡的作用及机制研究[J].重庆医学,2020,49(19):3201-3204,3210.
- [16] 高雨梅,康文娟.2 型糖尿病患者糖尿病肾病与血脂紊乱的研究进展[J].医学综述,2015,21(17):3180-3183.
- [17] LI M F, ZHOU L L, YANG D L, et al. Biochemical composition and antioxidant capacity of extracts from *Podophyllum hexandrum* rhizome[J]. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2012, 12: 263.
- [18] 王超超,姜益,赵润英.木犀草素含药血清对高糖诱导肾小球系膜细胞 AMPK/SIRT-1/PGC-1 $\alpha$  信号通路及凋亡的影响[J].中国中医药科技,2021,28(3):378-382.
- [19] JO H A, KIM J Y, YANG S H, et al. The role of local IL6/JAK2/STAT3 signaling in high glucose-induced podocyte hypertrophy[J]. *Kidney Research and Clinical Practice*, 2016, 35(4): 212-218.
- [20] PICKUP J C, MATTOCK M B, CHUSNEY G D, et al. NIDDM as a disease of the innate immune system: Association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X[J]. *Diabetologia*, 1997, 40(11): 1286-1292.
- [21] 柴斌.LPS 和高浓度葡萄糖对大鼠肾小球系膜细胞分泌 NO、IL-6 和 IL-8 的影响的研究[D].天津:天津医科大学,2000.
- [22] VASUDEVAN K M, GARRAWAY L A. AKT signaling in physiology and disease[M]//*Current Topics in Microbiology and Immunology*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2010: 105-133.
- [23] 刘彩霞,邓常清.中药及复方改善血管内皮细胞氧化应激损伤的研究进展[J].湖南中医药大学学报,2021,41(1):151-158.
- [24] 张思泉,张莹雯,帅瑜,等.当归补血汤对糖尿病肾病大鼠肾组织 ATF6、CHOP、Caspase-3 表达的影响[J].上海中医药杂志,2018,52(4):91-95.
- [25] 杨超茅,杨志新,马晓玲.AGEs-RAGE 信号通路在糖尿病肾病中的作用机制及中医药研究进展[J].中医学报,2019,34(9):1864-1868.
- [26] 贾会玉,李中南,陈光亮.转化生长因子- $\beta$ 1 介导的 Smads 和 MAPKs 信号通路在糖尿病肾病中的作用及其抑制剂研究进展[J].中国临床药理学与治疗学,2015,20(10):1171-1176.

(本文编辑 苏维)