

本文引用:秦苏杨,任秋安,王耀光.基于 GEO 基因芯片结合网络药理学和分子对接技术探究火把花根片治疗 IgA 肾病的作用机制[J].湖南中医药大学学报,2022,42(8):1319-1328.

基于 GEO 基因芯片结合网络药理学和分子对接技术探究 火把花根片治疗 IgA 肾病的作用机制

秦苏杨^{1,2},任秋安^{1,2},王耀光^{1,2*}

(1.天津中医药大学第一附属医院,天津 300193;2.国家中医针灸临床医学研究中心,天津 300193)

〔摘要〕 **目的** 基于 GEO 基因芯片及网络药理学和分子对接技术探究火把花根片(HBHGT)治疗 IgA 肾病(IgA nephropathy, IgAN)的作用机制。**方法** 从 DrugBank、OMIM、GeneCards 3 个疾病数据库结合 GEO 基因芯片获得 IgAN 的疾病靶点。从中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP)、本草组鉴、BATMAN-TCM 3 个中药数据库、相关文献以及 SwissTargetPrediction 数据库获得 HBHGT 的主要成分和靶点。对 HBHGT-IgAN 交集利用 STRING 构建蛋白互作(protein-protein interaction, PPI)网络,筛选出关键靶点。进行基因本体(gene ontology, GO)注释和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析后对关键成分及关键靶点进行分子对接验证。**结果** HBHGT 治疗 IgAN 的核心成分为雷公藤红素、雷公藤甲素等,核心靶点有白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、纤维连接蛋白 1(fibronectin1, FN1)、白蛋白(albumin, ALB)等,分子对接显示大部分靶点与成分有着较好的结合活性。HBHGT 治疗 IgAN 通路主要有核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等信号通路。**结论** 火把花根片可通过多靶点、多通路来介导免疫和炎症反应,修复血管损伤,改善肾脏炎症,减少蛋白尿及血尿,延缓 IgAN 的进展,以达到治疗 IgAN 的效果。

〔关键词〕 GEO 基因芯片;火把花根片;IgA 肾病;网络药理学;分子对接;作用机制

〔中图分类号〕R285

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.08.014

Mechanism of Huobahuagen Tablet in the treatment of IgA nephropathy based on GEO gene chip, network pharmacology and molecular docking technology

QIN Suyang^{1,2}, REN Qiuan^{1,2}, WANG Yaoguang^{1,2*}

(1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;

2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300193, China)

〔Abstract〕 **Objective** To explore the mechanism of Huobahuagen Tablet (HBHGT) in the treatment of IgA nephropathy (IgAN) based on GEO gene chip, network pharmacology and molecular docking technology. **Methods** The disease targets of IgAN were obtained from three disease databases such as DrugBank, OMIM and GeneCards combined with GEO gene chip. The main components and targets of HBHGT were obtained from three traditional Chinese medicine databases such as traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform (TCMSP), HERB, BATMAN-TCM and relevant literature and SwissTargetPrediction database. For the HBHGT-IgAN intersection, the protein-protein interaction (PPI) network was constructed by STRING to screen the key targets. After gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) enrichment analysis, the key components and key targets were verified by molecular docking. **Results** The core components of HBHGT in the

〔收稿日期〕2021-12-20

〔基金项目〕天津中医药大学第一附属医院院级项目(63185021)。

〔第一作者〕秦苏杨,女,硕士研究生,研究方向:中医内科学肾病。

〔通信作者〕*王耀光,男,教授,博士研究生导师,E-mail:wangyaoguang1012@126.com。

treatment of IgAN were triptolide, celastrol, triptonide, etc. The core targets included interleukin-6 (IL6), fibronectin1 (FN1), albumin (ALB), etc. Molecular docking showed that most of the targets had good binding activity with the components. The main pathways of IgAN treated by HBHGT were nuclear factor- κ B (NF- κ B), phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt), tumor necrosis factor (TNF) signaling pathways and other signaling pathways. **Conclusion** HBHGT can mediate immune and inflammatory reactions through multiple targets and channels, repair vascular injury, improve renal inflammation, reduce proteinuria and hematuria, and delay the progress of IgAN, so as to achieve the effect of treating IgAN.

[**Keywords**] GEO gene chip; Huobahuagen Tablet; immunoglobulin A nephropathy; network pharmacology; molecular docking; mechanism

IgA 肾病(IgA nephropathy, IgAN)是世界范围内最常见的原发性肾小球疾病,其特征是循环免疫球蛋白 A(immunoglobulin A, IgA)和肾系膜 IgA 沉积异常^[1-2]。临床中,其主要表现为无症状血尿(如肉眼血尿、镜下血尿有或无伴随蛋白尿)、进行性肾病(蛋白尿无伴随血尿、肾病综合征),严重者甚至伴随进行性肾衰竭。不良预后相关因素包括高血压、蛋白尿、表皮生长因子受体降低,发病人群以成年人为主^[3]。目前,IgAN 的西医疗药物以激素以及免疫抑制剂等为主,同时还可通过改善患者生活方式、控制血压、行扁桃体切除术等进行支持治疗。但激素与免疫抑制剂的价格及不良反应均在一定程度上加重患者的负担^[4],因此,利用中医药优势寻找替代疗法显得尤为必要。

IgAN 在中医学属于“水肿”“肾风”“血尿”“肾着”等范畴,以伏邪、瘀血等理论进行辨证论治,临床常用雷公藤、黄葵及类属中成药^[5-7]。火把花根片(HBHGT)是由昆明山海棠根加工而成,目前已证实 HBHGT 具有良好的免疫调节和抗炎作用^[8]。有临床证据表明,HBHGT 可缓解炎症、减少尿蛋白、延缓 IgAN 进展,且其具有无生物毒性的优点^[9-11]。但其治疗 IgAN 的作用机制尚未十分明确,本文通过生物信息学、网络药理学和分子对接技术手段,预测潜在作用靶点和信号通路,以期明确作用机制,为临床用药提供参考。

1 材料与方法

1.1 IgAN 的基因芯片及差异分析

在 NCBI 的 GEO 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gds>)以“IgA Nephropathy”为关键词检索 IgA 肾病样本。选取含 IgAN 样本与正常样本的数据集 5 组(GSE37460、GSE93798、GSE35489、GSE104948、GSE99340)为研究对象。通过 R 4.1.2 进行系统分析并利用 normalize 函数进行归一化处理。用 Limma 包筛选出差异基因,筛选条件为:logFC 绝对值>1,

$P<0.05$ 且校正 $P<0.05$ 。

1.2 HBHGT 成分和靶点筛选

在 TCMS(<https://tcmsp-e.com/tcmsp.php>)、本草组鉴(<http://herb.ac.cn>)、BATMAN-TCM(<http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/>)查找 HBHGT 的化学成分,并利用 CNKI、PubMed 等数据库检索近十年(2011–2021 年)有关 HBHGT 成分研究的文献进行补充^[12-14],通过 PubChem(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)数据库检索其分子结构,导入 SwissADME(<http://www.swissadme.ch/index.php>),通过 Linpinski 五规则^[15]进行筛选,最后运用 SwissTargetPrediction(<http://www.swisstargetprediction.ch>)进行靶点预测,通过 UniProt(<https://www.uniprot.org/>)数据库将获取的靶点名称进行规范。

1.3 疾病靶点数据库建立

在 GeneCards(<https://www.genecards.org/>)、OMIM(<https://www.omim.org/>)、Drugbank(<https://go.drugbank.com/>)数据库以“IgA Nephropathy”为关键词,检索 IgAN 的靶点,整合后与“1.1”项中从 GEO 数据库获得的差异基因取交集,建立疾病靶点数据库。

1.4 HBHGT 药物-成分-靶点网络图构建

将药物与疾病二者靶点取交集,得到 HBHGT 治疗 IgAN 的潜在靶点。运用 Cytoscape 3.8.0 构建 HBHGT 治疗 IgAN 的药物-成分-靶点网络图,利用工具 NetworkAnalyzer 分析成分的网络拓扑参数,包括连接度、介度及紧密度等^[16],从而得出发挥药效的主要成分。

1.5 核心靶点筛选及 PPI 网络构建

将潜在靶点输入 STRING 11.0 数据库(<https://string-db.org>)进行 PPI 分析,其中最小互相作用阈值设为“highest confidence”(>0.9),生物种类设为“Homo sapiens”。利用 Cytoscape 3.8.0 软件的 CytoNCA 插件对网络节点的连接度中心性(degree centrality, DC)、介度中心性(betweenness centrality, BC)、紧密度中心性(closeness centrality, CC)进行

计算,并可视化呈现。

1.6 GO 与 KEGG 富集分析

将潜在靶点录入注释可视化和集成发现数据库 (database for annotation visualization and integrated discovery, DAVID), 设定阈值 $P < 0.05$, 进行 GO 注释和 KEGG 富集分析, 并用 R 4.1.2 可视化呈现。

1.7 成分-靶点分子对接

将核心成分与核心靶点进行对接。通过 ZINC (<http://zinc.docking.org>) 数据库、PDB (<https://www.rcsb.org/>) 数据库分别查找核心成分和核心靶点的 3D 结构, 运用 Auto Dock 4.2.6 逐一进行对接, 根据 Docking Score 值评价靶点与活性化合物的结合强度与活性^[17], 再利用 Pymol 2.5.0 软件对对接结果进行分

析及绘图。

2 结果

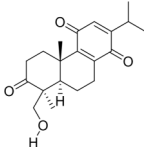
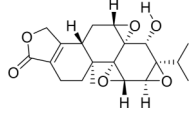
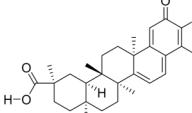
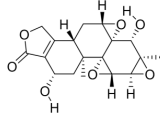
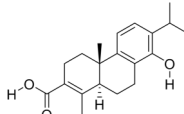
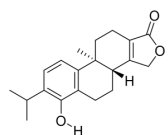
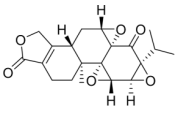
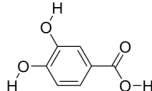
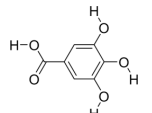
2.1 IgAN 差异基因分析

GEO 数据集 GSE37460、GSE93798、GSE35489、GSE104948、GSE99340 筛选后分别确定了 170 个、347 个、80 个、182 个、295 个与 IgAN 相关的差异基因, 合并后为 723 个。

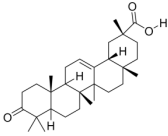
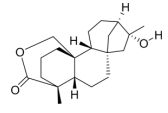
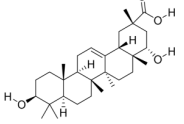
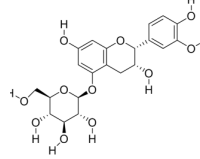
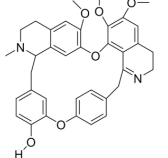
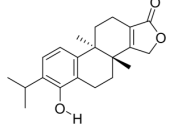
2.2 HBHGT 成分和靶点筛选结果

通过数据库及相关文献共获得 114 个化学成分, 筛选后得到 HBHGT 的活性成分共 15 个 (见表 1), 通过 SwissTargetPrediction 数据库共获得 1010 个潜在靶点, 去重后得到 511 个潜在靶点。

表 1 火把花根片主要成分

PubChem 编号	化合物	分子式	分子质量/(g/mol)	2D 结构
11724191	Triptoquinone B	$C_{20}H_{26}O_4$	330.418	
107985	Triptolide	$C_{20}H_{24}O_6$	360.401	
122724	Celastrol	$C_{29}H_{38}O_4$	450.610	
294491	Triptolide	$C_{20}H_{24}O_7$	376.400	
10064252	Triptinin B	$C_{20}H_{26}O_3$	314.400	
173273	Triptophenolide	$C_{20}H_{24}O_3$	312.403	
65411	Triptonide	$C_{20}H_{22}O_6$	358.385	
72	Protocatechuic acid	$C_7H_6O_4$	154.120	
370	Gallic acid	$C_7H_6O_5$	170.120	

续表 1

PubChem 编号	化合物	分子式	分子质量/(g/mol)	2D 结构
11970027	3-Oxo-olean-12-en-29-oic acid	C ₃₀ H ₄₆ O ₃	454.700	
72369	Tripterifordin	C ₂₀ H ₃₀ O ₃	318.450	
21594203	Triptotriterpenic acid A	C ₃₀ H ₄₈ O ₄	472.700	
10343835	(+)-Catechin-5-O-glucoside	C ₂₁ H ₂₄ O ₁₁	452.400	
282017	Hypoepistephanine	C ₃₆ H ₃₆ N ₂ O ₂	592.700	
173273	Hypolide	C ₂₀ H ₂₄ O ₃	312.400	

2.3 疾病靶点数据库建立

获得与 IgAN 相关的靶点基因 1326 个,与从 GEO 数据库获得的 723 个差异基因取交集进行验证,获得 402 个疾病靶点。

2.4 HBHGT 药物-成分-靶点网络图构建

取交集后得到 HBHGT 治疗 IgAN 的潜在靶点 108 个(见图 1)。运用 Cytoscape 3.8.0 构建 HBHGT 治疗 IgAN 的药物-成分-靶点网络图(见图 2)。通过 NetworkAnalyzer 分析成分网络节点特征参数,预测 HBHGT 治疗 IgAN 的主要成分(见表 2)。

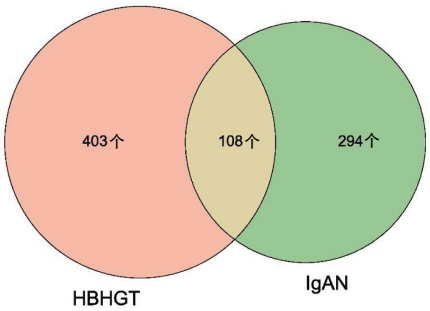


图 1 HBHGT-IgAN 靶点韦恩图

2.5 核心靶点筛选及 PPI 网络构建

将二者交集靶点在 STRING 11.0 数据库进行 PPI 网络分析,结果为靶点 108 个,靶点之间相互关系 973 条。利用 CytoNCA 插件对网络参数进行计算,以 $DC \geq 17$ (中位数)、 $BC \geq 0.001\ 032\ 69$ (中位数)、 $CC \geq 0.135\ 732\ 4$ (中位数)为条件进行筛选,筛选后得靶点 54 个,靶点间相互关系 331 条,并用 Cytoscape 3.8.0 可视化呈现(见图 3)。其中,DC 值排名靠前的靶点白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、纤维连接蛋白 1(fibronectin1, FN1)、白蛋白(albumin, ALB)细胞肿瘤抗原 p53(cellular tumor antigen p53, TP53)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、Toll 样受体(toll-like receptor, TLR)、血管内皮细胞生长因子 A(Vascular endothelial growth factor A, VEGFA)、丝裂原活化蛋白激酶 3(mitogen activated protein kinase 3, MAPK3)等,即为 HBHGT 治疗 IgAN 的可能潜在作用靶点。

2.6 数据分析

将 HBHGT 治疗 IgAN 的 54 个靶点录入 DAVID

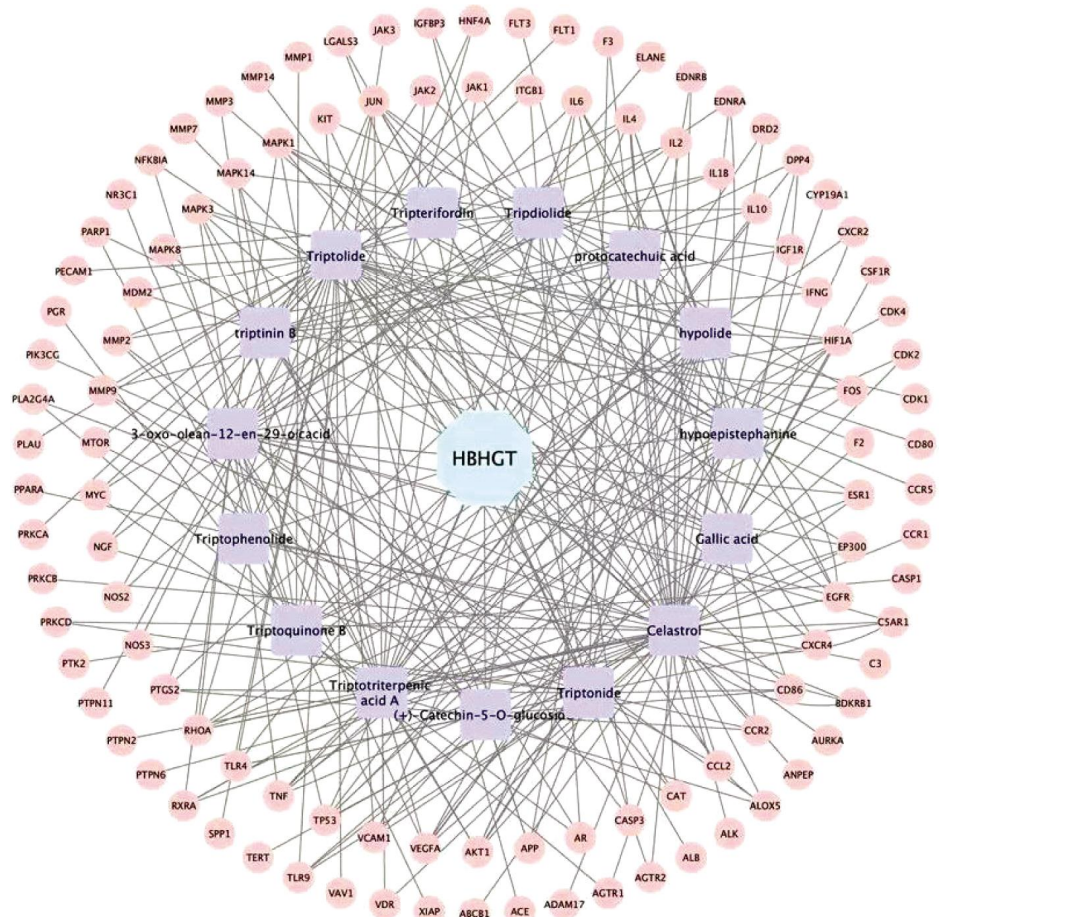


图2 HBHGT治疗IgAN的药物-成分-靶点网络图

表2 火把花根片成分部分网络节点特征参数

名称	介度	紧密度	连接度
雷公藤红素	0.370 767	0.474 903	56
雷公塘甲素	0.298 843	0.440 860	38
雷公藤内酯酮	0.140 867	0.419 795	31
没食子酸	0.096 204	0.400 651	24
雷酚内脂	0.037 052	0.392 971	21
雷公藤乙素	0.095 262	0.388 013	19

数据库进行富集分析,包括 GO 的生物学过程(biological process, BP)、细胞组成(cellular component, CC)和分子功能(molecular function, MF)分析和 KEGG 通路富集分析(见图 4)。在细胞组成上富集到了 42 个项目,涉及细胞器、质膜、细胞质、线粒体外膜等方面;在分子功能上富集到 55 个项目,主要与酶结合、蛋白结合、细胞因子活性等有关;参与了 128 种生物过程,主要涉及代谢调控、蛋白质磷酸化、上皮细胞增殖和凋亡等方面;主要通路有核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路、TNF 信号通路、血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) 信号通路、PI3K-Akt 信号

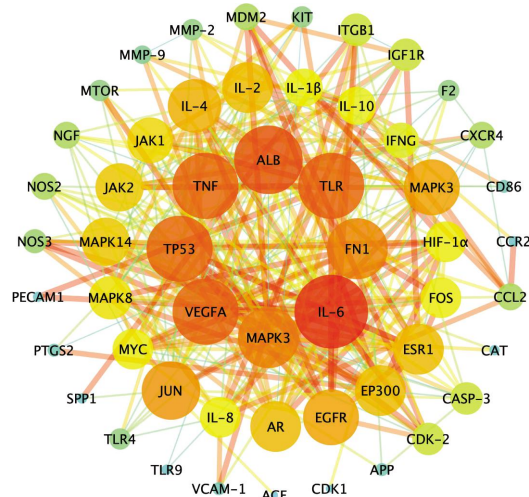


图3 HBHGT 治疗 IgAN 的核心靶点

注:节点的面积及颜色透明度其代表其度数,面积越大、颜色越深说明该节点越重要。

通路、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)信号通路、TLR信号通路、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路等。

2.7 分子对接验证

利用 AutoDock 软件将排名前 6 的化合物(雷公

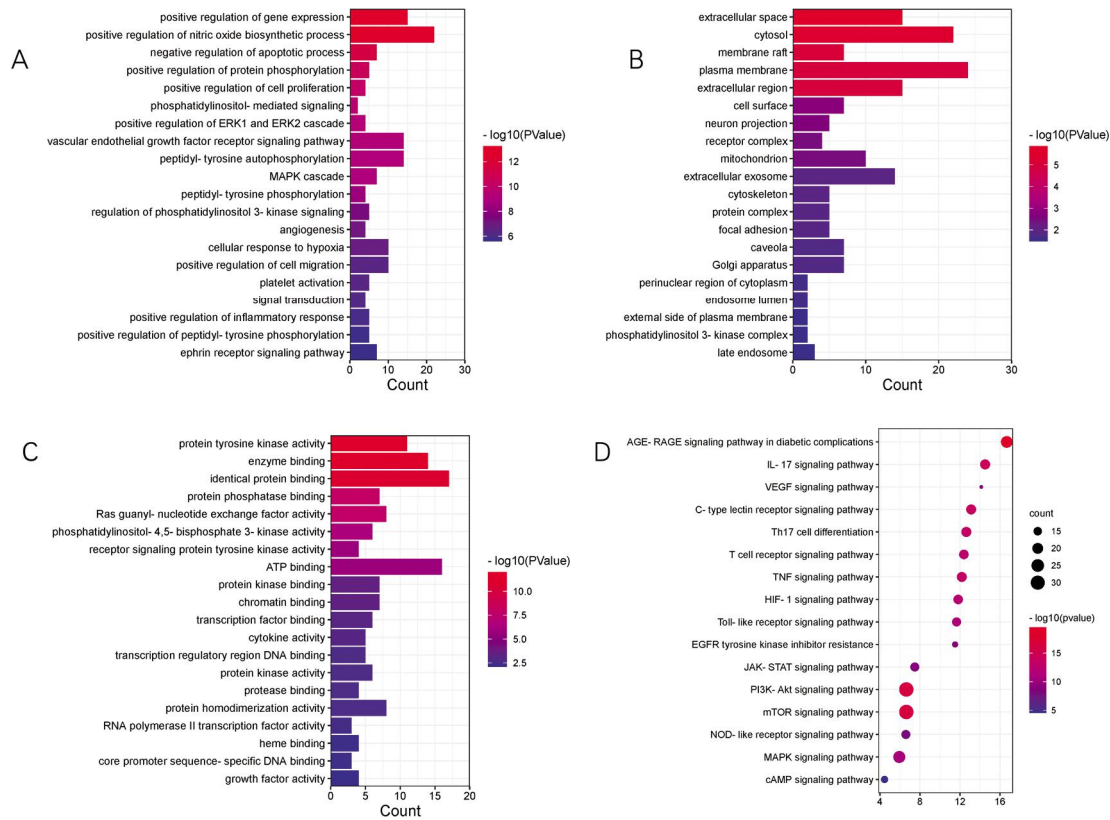


图 4 HBHGT 治疗 IgAN 核心靶点的富集分析
注:A.GO-BP 分析;B.GO-MF 分析;C.GO-CC 分析;D.KEGG 分析。

藤红素、雷公藤甲素、雷公藤内酯酮、没食子酸、雷酚内脂、雷公藤乙素),与 8 种排名靠前的核心靶点(IL6、FN1、ALB、TP53、TNF、TLR、VEGFA、MAPK3)逐一对接,对接结果只取最高绝对值。用 R 4.1.2 绘制热图(见图 5),结合能绝对值越大表明靶点与活性成分之间的对接结果越好。同时,借助 Pymol 2.5.0 软

件分别对分值较高的组合进行结合模式分析,详见图 6。

3 讨论

火把花根即中药昆明山海棠根,有祛风除湿、活血止血、舒筋接骨、解毒杀虫等功效。现代临床研究表明,其成分具有抗炎、免疫抑制、抗肿瘤等作用^[18]。

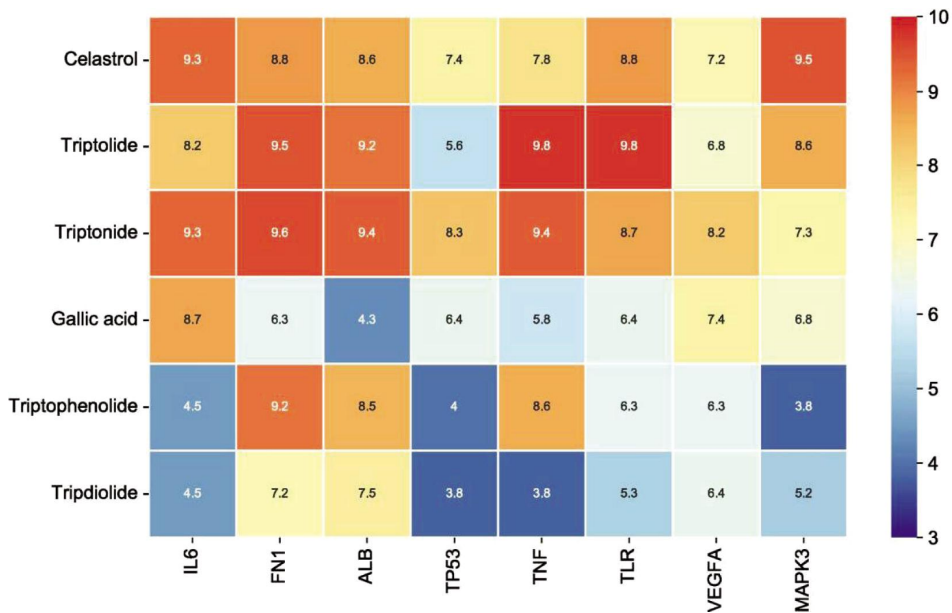


图 5 HBHGT 中的关键化合物与 PPI 核心靶蛋白分子对接 Docking Score 值热图

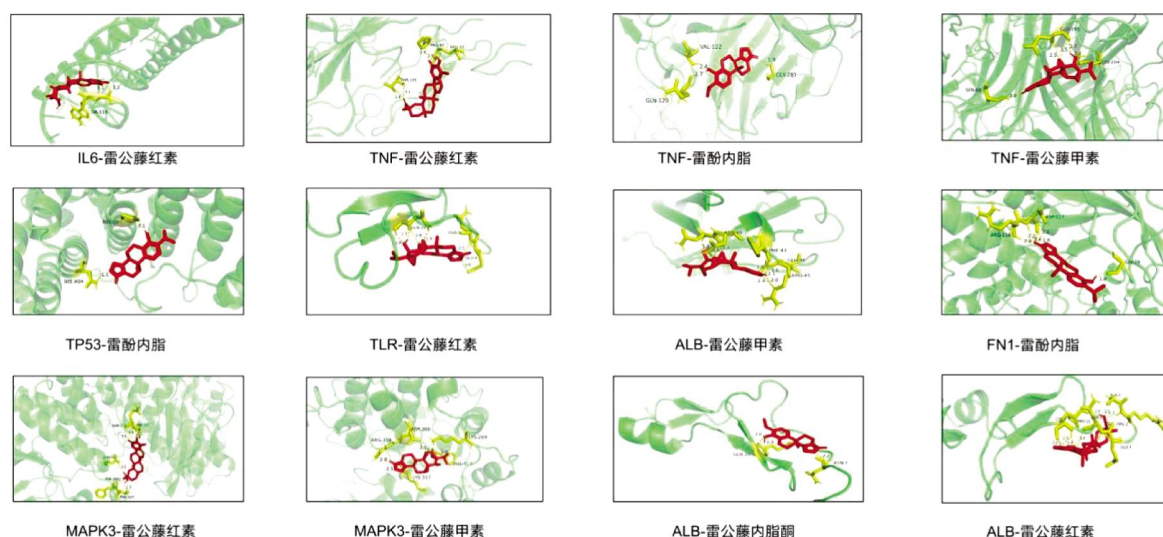


图6 HBHGT关键化合物与核心靶点对接模型及位点图

李夏玉等^[11]对 HBHGT 治疗的 60 例 IgAN 病例进行观察,结果显示其有效率为 75%,与雷公藤多苷片相比,具有“低毒”的优势;于梅等^[19]发现益肾汤加 HBHGT 疗效与 IgAN 病理类型有关,病理损害越重疗效越差,且疗效较单用其中一种治疗 IgAN 疗效明显,并且见效快,可减少复发。王坤明等^[10]研究表明,采用 HBHGT 结合西医治疗在减少 24 h 尿蛋白定量和尿红细胞计数方面优于单纯西医疗法,HBHGT 治疗 IgAN 有效,并具有免疫抑制作用。

在本研究中,通过 TCMS、本草组鉴、BATMAN-TCM3 个中药数据库及相关文献,利用 Linpinski 五规则筛选后得出 15 种成分。其中,4 种成分(雷公藤红素、雷公藤甲素、雷酚内酯、雷公藤内脂酮)在实验中进行了测试。为了探究 HBHGT 治疗 IgAN 的内在机制,应用 DAVID 平台进行 GO 注释。GO 分析表明,HBHGT 治疗 IgAN 在分子功能方面,主要涉及酶结合、蛋白结合、细胞因子活性等方面的调节,如细胞因子活性、蛋白磷酸酶结合、蛋白激酶结合、蛋白激酶活性、蛋白酪氨酸激酶活性等;在细胞组成方面,涉及细胞器、质膜、细胞质、线粒体外膜等方面;在生物学过程方面,主要涉及代谢调控和蛋白质磷酸化、上皮细胞增殖和凋亡等方面,如细胞增殖、凋亡过程、蛋白质磷酸化、活性氧代谢等。

FN1 是一种黏附的高分子量二聚糖蛋白,是细胞外基质的一部分。不同的 FN1 变体在二聚体分泌、血液凝固、黏附淋巴细胞、皮肤伤口愈合、动脉粥样硬化和肝纤维化中起特定作用^[20]。有研究表明,纤维连接蛋白肾病(glomerulopathy with fibronectin deposits, GFND)伴有大量 FN1 肾小球沉积,导致终

末期肾衰竭^[21]。此外,尿 FN1 排泄可能是 IgAN 中疾病活动度的标志物^[22]。原发性 IgAN 患者的血清中存在 IgA-FN1 复合物,IgA 抗体与胶原 I、II 和 IV 结合需要通过 FN1 结合位点来介导^[23]。ALB 是血管内主要的抗氧化剂,实验表明,ALB 预处理的小鼠系膜细胞和人肾细胞中过氧化氢诱导的细胞内活性氧和线粒体损伤明显减轻,ALB 的抗氧化能力可以减少氧化应激的发生,从而延缓 IgAN 的进程^[24]。

TLR 是哺乳动物固有免疫系统的关键组成部分,通过结合病原相关分子模式(pathogen associated molecular pattern, PAMP)和/或损伤相关分子模式(damage associated molecular pattern, DAMP)介导免疫和炎症反应^[25],SMITH^[26]印证了 TLR 与 IgA 的发病有关。干扰素、TNF 和特异性白细胞介素由 TLR 诱导。例如,TNF- α 、IL-6、IL-23 和 IL-10 的表达是由 TLR4 激活诱导的^[27]。IL-6、信号转导子和转录激活子 3(activator of transcription 3, STAT3)以及 NF- κ B 通路 TLR2 刺激的 IL-17 和 IL-23 有关^[28]。NF- κ B 信号通路控制一系列基因的表达(如 TNF- α 、IL-6 的产生),在控制炎症和免疫反应的过程中扮演关键角色^[29-30]。

Tp53 在调节细胞代谢的不同方面(包括自噬)中起着关键作用。在正常生理条件下,Tp53 可以抑制自噬体的形成,但应激条件也可以导致 Tp53 介导的自噬促进,在营养耗尽或缺氧等压力条件下,Tp53 通过抑制 mTOR 信号传导促进自噬激活^[31]。VEGFA 对血管内皮细胞的增殖和分化影响最大,是最主要的 VEGF。VEGF 可以增加血管通透性,参与肾脏血管生成。研究发现,VEGF 在活动性 IgAN 组

织的上皮细胞和炎性细胞中表达明显增加,推测 VEGF 在活动性炎性组织中表达增强,影响微循环,加重黏膜缺氧损伤^[32-33]。有研究表明,IgAN 患者血清中 TNF- α 和 IL-6 水平明显升高^[34]。TNF- α 是细胞凋亡、免疫和炎症的主要介质,通过与 TNF 受体(TNFR-I 和 TNFR-II)结合来传递其信号^[27]。

IgA 的异常糖基化是 IgAN 发病机制的核心。IgAN 患者的肾小球 IgA 仅限于 IgA1 亚类,例如:半乳糖缺乏性 IgA1(galactose-deficient IgA1, Gd-IgA1)^[35-36]。IgA1 在 IgAN 的发生发展中起着至关重要的作用,通过 TLR9 的先天性免疫激活参与 Gd-IgA1 的产生。增殖诱导配体(a proliferation inducing ligand, APRIL)和 IL-6 也可增强 IgAN 中 Gd-IgA1 的合成^[37]。此外,IgAN 患者血清中 Gd-IgA1 和含有 Gd-IgA1 特异性自身抗体的免疫复合物水平升高^[38-39]。IL-6 和 IL-4 增加 IgA1 的产生,并加重了半乳糖缺乏的程度,增加 IgAN 患者分泌 IgA1 的细胞系合成 Gd-IgA1^[40]。这些也再次说明,IL-6 可能是这一过程的关键介体。

有动物实验表明,雷公藤红素能够抑制肾脏氧化应激和炎症,降低尿白蛋白排泄和改善糖尿病小鼠的肾脏功能,降低 IL-6 和 TNF- α 的表达^[41]。通过抑制 NF- κ B 信号激活,抑制肾小管细胞凋亡,从而改善肾脏的炎症损伤,改善细胞凋亡^[42-43]。雷公藤红素可以通过抑制 p38 MAPK 表达和 NF- κ B p65 降低血肌酐和尿素氮含量,降低糖尿病大鼠尿蛋白的排泄,改善肾脏的病理损伤,调节信号通路 MAPK/NF- κ B,抑制炎症和延缓肾功能损伤,保护糖尿病大鼠的肾脏^[44]。作为一个潜在的治疗药物,也可以通过 PI3K/AKT 途径减弱肾损伤,抑制肾小球基底膜增厚和足细胞凋亡^[45]。这些结果都证实,雷公藤红素的抗炎效果。

雷公藤甲素具有抗炎、抗增殖、免疫抑制和抗肿瘤等多种生物学活性^[46-48]。HE 等^[49]从 IgAN 大鼠的实验中观察到,雷公藤甲素可显著降低血清 IL-1 β 和 IL-18 水平,并可能通过下调 NLRP3 和 TLR4 的表达,改善炎症小体介导的促炎细胞因子的产生来发挥抗炎作用,阻止 IgAN 的进展,显著减弱大鼠肾系膜增生和系膜扩张以及肾小球 IgA 沉积。雷公藤甲素可通过减少 TNF- α 的表达来发挥抗炎作用^[50]。TAO 等^[51]实验研究发现,通过雷酚内酯治疗的小鼠

与溶媒组的小鼠相比,蛋白尿和尿素氮水平显著降低,在 44 周龄时,溶媒组小鼠的存活率明显低于用雷公藤甲素或雷酚内酯治疗的小鼠。

雷公藤内酯酮具有抗炎及免疫抑制作用。张建伟等^[52]证实大剂量的雷公藤内酯酮对 T 细胞增殖反应有一定的免疫抑制作用,对 B 细胞的免疫功能有促进作用。同时有基础研究表明,其可显著降低 CIA 大鼠脾细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 水平,有效抑制小鼠腹腔巨噬细胞分泌的 NO 和 TNF- α ^[53-54]。

本研究借助基因分析、网络药理学以及分子对接平台,对药物与疾病进行关联分析,初步预测了 HBHGT 在 IgAN 治疗中起关键作用的药物成分、靶点、通路及其潜在作用机制,为 IgAN 的临床治疗以及用药提供了参考。但仍有部分成分-靶点-通路信息缺乏,因此,还需要更高质量的生物信息学及网络药理信息平台来提供支撑,需要更多的细胞或动物实验来给予验证和支持。

参考文献

- [1] SCHENA F P, NISTOR I. Epidemiology of IgA nephropathy: A global perspective[J]. *Seminars in Nephrology*, 2018, 38(5): 435-442.
- [2] SU X L, LV J C, LIU Y X, et al. Pregnancy and kidney outcomes in patients with IgA nephropathy: A cohort study[J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2017, 70(2): 262-269.
- [3] RODRIGUES J C, HAAS M, REICH H N. IgA Nephropathy[J]. *Clinical Journal of The American Society of Nephrology*, 2017, 12(4): 677-686.
- [4] 朱娇丽. IgA 肾病的发病机制及治疗进展[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4(94): 18430.
- [5] 杨小红, 张伟程, 陈 香. 火把花根的研究概况[J]. *中医临床杂志*, 2007, 19(3): 315-317.
- [6] 司绍娥, 欧阳晃平. 从风邪内伏立论治疗 IgA 肾病的理论依据与临床验证[J]. *江西中医药*, 2021, 52(8): 6-8.
- [7] 王如梦, 赵明明, 张 昱. 从瘀论治 IgA 肾病的理论与经验[J]. *现代中医临床*, 2021, 28(4): 67-70.
- [8] 胡 娟, 杨武斌, 米本中, 等. 火把花根片对 Lewis 大鼠佐剂性关节炎影响及机制研究[J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(5): 82-87.
- [9] 施汀兰, 吴思澜, 黄 鹤, 等. 火把花根片对 SD 大鼠围产期毒性的试验研究[J]. *中药药理与临床*, 2020, 36(6): 140-144.
- [10] 王坤明, 来旭华, 陈寿山. 火把花根治疗 IgA 肾病的研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2005, 14(14): 1819-1820.

- [11] 李夏玉,方维佳.火把花根片治疗 IgA 肾病 60 例临床观察[J].中草药,2001,32(9):825-826.
- [12] 李创军,周 兴,张小梅,等.火把花根水提取物的化学成分研究[C]//中国化学会第十届全国天然有机化学学术会议论文集:天然产物分离和结构鉴定.[出版者不详],2014:96.
- [13] 谢富贵,李创军,杨敬芝,等.昆明山海棠根皮化学成分研究[J].中药材,2012,35(7):1083-1087.
- [14] 王 芳,张 瑜,赵余庆.昆明山海棠化学成分的研究[J].中草药,2011,42(1):46-49.
- [15] WALTERS W P. Going further than Lipinski's rule in drug design[J]. Expert Opinion on Drug Discovery, 2012, 7(2): 99-107.
- [16] DONG C D, SHI H S, CHU Q, et al. Utilizing network pharmacology to explore the underlying mechanism of Qiangzhi Decoction in treating Tourette's syndrome[J]. Annals of Palliative Medicine, 2020, 9(6): 4194-4210.
- [17] PINZI L C, RASTELLI G. Molecular docking: Shifting paradigms in drug discovery[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(18): 4331.
- [18] 张 慧,杨 婕,高若溪,等.火把花根片有效减轻 RA 患者临床症状与其抑制炎症反应相关[J].解剖科学进展,2020,26(3):251-254.
- [19] 于 梅,李莲花,于 卓,等.益肾汤加火把花根片治疗 IgA 肾病 42 例临床观察[J].中医药信息,2006,23(6):24-25.
- [20] KORNBLIHTT A R, PESCE C G, ALONSO C R, et al. The fibronectin gene as a model for splicing and transcription studies[J]. The FASEB Journal, 1996, 10(2): 248-257.
- [21] CASTELLETTI F, DONADELLI R, BANTERLA F, et al. Mutations in FN1 cause glomerulopathy with fibronectin deposits[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2008, 105(7): 2538-2543.
- [22] ROSZKOWSKA-BLAIM M, MIZERSKA-WASIAK M, BARTŁOMIEJCZYK I. Urinary fibronectin excretion as a marker of disease activity in children with IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephropathy[J]. Przegląd Lekarski, 2006, 63(Suppl 3): 90-93.
- [23] CEDERHOLM B, WIESLANDER J, BYGREN P, et al. Circulating complexes containing IgA and fibronectin in patients with primary IgA nephropathy[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1988, 85(13): 4865-4868.
- [24] KAWAI Y, MASUTANI K, TORISU K, et al. Association between serum albumin level and incidence of end-stage renal disease in patients with Immunoglobulin A nephropathy: A possible role of albumin as an antioxidant agent[J]. PLoS One, 2018, 13(5): e0196655.
- [25] CHEN J Q, SZODORAY P, ZEHER M. Toll-like receptor pathways in autoimmune diseases[J]. Clinical Reviews in Allergy & Immunology, 2016, 50(1): 1-17.
- [26] SMITH K D. Toll-like receptors in kidney disease[J]. Current Opinion in Nephrology and Hypertension, 2009, 18(3): 189-196.
- [27] DENNEHY K M, WILLMENT J A, WILLIAMS D L, et al. Reciprocal regulation of IL-23 and IL-12 following co-activation of Dectin-1 and TLR signaling pathways[J]. European Journal of Immunology, 2009, 39(5): 1379-1386.
- [28] KWOK S K, CHO M L, HER Y M, et al. TLR2 ligation induces the production of IL-23/IL-17 via IL-6, STAT3 and NF- κ B pathway in patients with primary Sjogren's syndrome[J]. Arthritis Research & Therapy, 2012, 14(2): R64.
- [29] BAKER R G, HAYDEN M S, GHOSH S. NF- κ B, inflammation, and metabolic disease[J]. Cell Metabolism, 2011, 13(1): 11-22.
- [30] ZHANG J J, MI Y M, ZHOU R W, et al. The TLR4-MyD88-NF- κ B pathway is involved in SIgA-mediated IgA nephropathy[J]. Journal of Nephrology, 2020, 33(6): 1251-1261.
- [31] HU W L, CHEN S, THORNE R F, et al. TP53, TP53 target genes (DRAM, TIGAR), and autophagy[J]. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2019, 1206: 127-149.
- [32] FENG S Z, HUANG N Y, XUE M R, et al. Association between urinary VEGFA and renal pathology of IgA nephropathy patients[J]. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 2021: e23995.
- [33] ZHAI Y L, LIU Y X, QI Y Y, et al. The soluble VEGF receptor sFlt-1 contributes to endothelial dysfunction in IgA nephropathy[J]. PLoS One, 2020, 15(8): e0234492.
- [34] ROSTOKER, RYMER, BAGNARD, et al. Imbalances in serum proinflammatory cytokines and their soluble receptors: A putative role in the progression of idiopathic IgA nephropathy (IgAN) and Henoch-Schönlein Purpura nephritis, and a potential target of immunoglobulin therapy?[J]. Clinical & Experimental Immunology, 1998, 114(3): 468-476.
- [35] WYATT R J, JULIAN B A. IgA nephropathy[J]. The New England Journal of Medicine, 2013, 368(25): 2402-2414.
- [36] SUZUKI H, YASUTAKE J, MAKITA Y, et al. IgA nephropathy and IgA vasculitis with nephritis have a shared feature involving galactose-deficient IgA1-oriented pathogenesis[J]. Kidney International, 2018, 93(3): 700-705.
- [37] MAKITA Y, SUZUKI H, KANO T, et al. TLR9 activation induces aberrant IgA glycosylation via APRIL- and IL-6-mediated pathways in IgA nephropathy[J]. Kidney International, 2020, 97(2): 340-349.
- [38] GLASSOCK R J. Analyzing antibody activity in IgA nephropathy[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2009, 119(6): 1450-1452.

- [39] MOLDOVEANU Z, WYATT R J, LEE J Y, et al. Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels[J]. *Kidney International*, 2007, 71(11): 1148–1154.
- [40] SUZUKI H, RASKA M, YAMADA K, et al. Cytokines alter IgA1 O-glycosylation by dysregulating C1GalT1 and ST6GalNAc-II enzymes[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2014, 289(8): 5330–5339.
- [41] KIM J E, LEE M H, NAM D H, et al. Celastrol, an NF- κ B inhibitor, improves insulin resistance and attenuates renal injury in db/db mice[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e62068.
- [42] YU X W, MENG X, XU M, et al. Celastrol ameliorates cisplatin nephrotoxicity by inhibiting NF- κ B and improving mitochondrial function[J]. *Ebiomedicine*, 2018, 36: 266–280.
- [43] CHU C B, HE W Y, KUANG Y L, et al. Celastrol protects kidney against ischemia-reperfusion-induced injury in rats[J]. *The Journal of Surgical Research*, 2014, 186(1): 398–407.
- [44] ZHANG M, CHEN Y, YANG M J, et al. Celastrol attenuates renal injury in diabetic rats via MAPK/NF- κ B pathway [J]. *Phytotherapy Research*, 2019, 33(4): 1191–1198.
- [45] NIE Y S, FU C X, ZHANG H M, et al. Celastrol slows the progression of early diabetic nephropathy in rats via the PI3K/AKT pathway[J]. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 2020, 20(1): 321.
- [46] TENGCHAI SRI T, CHAWENGKIRTTIKUL R, RACHAPHAEW N, et al. Antitumor activity of triptolide against cholangiocarcinoma growth in vitro and in hamsters[J]. *Cancer Letters*, 1998, 133(2): 169–175.
- [47] TAO X, CUSH J J, GARRET M, et al. A phase I study of ethyl acetate extract of the Chinese antirheumatic herb *Tripterygium wilfordii* hook F in rheumatoid arthritis[J]. *The Journal of Rheumatology*, 2001, 28(10): 2160–2167.
- [48] ZHOU Z L, YANG Y X, DING J, et al. Triptolide: structural modifications, structure-activity relationships, bioactivities, clinical development and mechanisms[J]. *Natural Product Reports*, 2012, 29(4): 457–475.
- [49] HE L Y, PENG X F, LIU G Y, et al. Anti-inflammatory effects of triptolide on IgA nephropathy in rats[J]. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 2015, 37(5): 421–427.
- [50] YANG Y L, YE Y J, QIU Q, et al. Triptolide inhibits the migration and invasion of rheumatoid fibroblast-like synoviocytes by blocking the activation of the JNK MAPK pathway[J]. *International Immunopharmacology*, 2016, 41: 8–16.
- [51] TAO X L, FAN F, HOFFMANN V, et al. Effective therapy for nephritis in (NZB x NZW)F1 mice with triptolide and triptolide, the principal active components of the Chinese herbal remedy *Tripterygium wilfordii* Hook F[J]. *Arthritis and Rheumatism*, 2008, 58(6): 1774–1783.
- [52] 张建伟,童建孙,林 宁,等.雷公藤内酯酮对免疫功能的影响[J]. *中华男科学*, 2001, 7(6): 377–379.
- [53] 吕丽萍,张永忠.雷公藤内酯酮对大鼠类风湿性关节炎的影响[J]. *中成药*, 2007, 29(7): 966–968.
- [54] 何 为,潘建青,曾 叶,等.雷公藤内酯酮对小鼠腹腔巨噬细胞分泌 NO 和 TNF- α 的影响[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2005, 34(2): 149–151.

(本文编辑 匡静之)