

网络药理学与分子对接法探究 鬼箭羽-牛蒡子药对治疗糖尿病肾病的机制*

王雪莹¹,李潇然^{2△},赵进喜²,张 华²,郑晓艳²

1 首都医科大学电力教学医院,北京 100073; 2 北京中医药大学东直门医院,北京 100700

[摘要] 目的:基于网络药理学方法探讨鬼箭羽-牛蒡子药对治疗糖尿病肾病(diabetic kidney disease,DKD)的作用机制。方法:从中药系统药理学数据库和分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform,TCMSP)检索药物活性成分及靶点,利用 Swiss Target Prediction 网站预测药物靶点,通过 GeneCards、OMIM、PharmGkb 数据库检索 DKD 靶点,通过 STRING 平台及 Cytoscape 软件构建蛋白互作及药病靶点网络,获得网络核心靶点,通过 R 软件进行基因本体功能分析及京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes,KEGG)通路分析,最终通过 VINA 软件完成主要成分及核心靶点的分子对接。结果:研究共获得药物成分槲皮素、 β -胡萝卜素、山柰酚、 β -谷甾醇等成分 14 个。获得鬼箭羽靶点 226 个,牛蒡子靶点 108 个,疾病靶点 3514 个,得到包括核心靶点原癌基因(transcription factor jun,JUN)、原癌基因酪氨酸蛋白激酶(proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src,Src)、转录因子 p65(transcription factor p65,RELA)、连环蛋白 β_1 (catenin beta-1,CTNNB1)、细胞肿瘤抗原 p53(cellular tumor antigen p53,TP53)等在内的药物疾病交集靶点共 153 个。鬼箭羽、牛蒡子药对治疗糖尿病肾病主要通过脂质和动脉粥样硬化、晚期糖基化产物、流体剪切应力与动脉粥样硬化通路,参与调节脂多糖应答、氧化应激应答等生物学过程。分子对接证明核心靶点及主要成分间具有较高的结合活性。结论:鬼箭羽、牛蒡子在调节炎症免疫反应、调节糖脂代谢、抗动脉粥样硬化方面具有相互协同互补的复杂的药理作用机制,后续将继续深入实验研究。

[关键词] 糖尿病肾病;鬼箭羽;牛蒡子;网络药理学;分子对接

[中图分类号] R259 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2026)03-0115-07

Investigating the Mechanism of *Guijianyu* - *Niubangzi* Herb Pair Against Diabetic Kidney Disease Using Network Pharmacology and Molecular Docking

WANG Xueying¹, LI Xiaoran^{2△}, ZHAO Jinxi², ZHANG Hua², ZHENG Xiaoyan²

1 Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China;

2 Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

Abstract Objective: To discuss the mechanism of *Guijianyu* (*Euonymus alatus*) - *Niubangzi* (*Arctium lappa*) herb pair in the treatment of diabetic kidney disease (DKD) based on network pharmacology. Methods: Active components and corresponding targets of the herb pair were retrieved from TCMSP. Potential drug targets were predicted using the Swiss Target Prediction website. DKD-related targets were identified by searching the GeneCards, OMIM, and PharmGkb databases. A protein-protein interaction (PPI) network and a compound-disease target network were constructed using the STRING platform and Cytoscape software to obtain the core network targets. Gene Ontology (GO) functional analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were performed using R software. Finally, molecular docking between the main components and core targets was conducted using VINA software. Results: A total of 14 active components of the herb pair were identified, including quercetin, β -carotene, kaempferol, and β -sitosterol. A total of 226 targets for *Guijianyu* and 108 targets for *Niubangzi* were obtained, along with 3,514 targets related to DKD. A total of 153 common targets between the herb pair and DKD were identified, including core targets such as transcription factor *Jun* (JUN), proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src (SRC), transcription factor p65 (RELA), catenin beta-1 (CTNNB1), and cellular tumor antigen p53 (TP53). *Guijianyu* - *Niubangzi* herb pair treats DKD primarily through pathways such as lipid and atherosclerosis, advanced glycation end-products (AGEs), and fluid shear stress and atherosclerosis, and is involved in regulating biological processes including the response to lipopolysaccharide and response to oxidative stress. Molecular docking confirmed that the core targets exhibit high

binding activity with the main active components. Conclusion: *Guijianyu* - *Niubangzi* herb pair exhibit complex, synergistic, and complementary pharmacological mechanisms in regulating inflammatory immune responses, modulating glucose and lipid metabolism, and combating atherosclerosis. These mechanisms warrant further in-depth experimental investigation in subsequent studies.

Keywords diabetic kidney disease; *Guijianyu*; *Niubangzi*; network pharmacology; molecular docking

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)作为糖尿病重要的微血管并发症,其发病机制复杂,临床主要表现为持续的蛋白尿及肾小球滤过率下降,是引起终末期肾病的主要原因,约占终末期肾病的30%~50%^[1]。目前现代医学主要以降糖、降压、降尿蛋白为主要治疗手段治疗DKD,患者肾脏获益的同时难免出现药物不良反应,且多数治疗手段无法应用于终末期肾病。中医药为糖尿病肾病提供了新的治疗方式。赵进喜教授临床治疗DKD注重辨体质、辨病理因素、分期辨证论治相结合的治疗思路^[2],认为“微型癥瘕”与“肾络伏风”是慢性肾脏病的基本病机,重视活血化瘀、消癥散结的基本治法,且善佐用“风药”^[3]。

鬼箭羽味苦,性寒,入肝经,可破血通经,治疗经闭、癥瘕、产后瘀滞腹痛、虫积腹痛。《名医别录》指出鬼箭羽可“消皮肤风毒肿,令阴中解”,外治皮肤风毒。牛蒡子味辛、苦,性寒,入肺、胃经,外可疏散风热,亦可入血分以透疹解毒。《本草经疏》认为牛蒡子“为散风除热解毒之要药”。鬼箭羽偏重于内,牛蒡子偏重于外。二药并用,在内可破血散结,在外可疏风解表,为赵进喜教授治疗糖尿病肾病常用药对^[4],具有良好的临床疗效。

本研究基于网络药理学方法,构建鬼箭羽、牛蒡子药对及糖尿病肾病的药物靶点网络,通过富集分析及网络分析,完成对药物作用机制的初步探索,探讨鬼箭羽、牛蒡子在治疗糖尿病肾病的可能作用机制,为深入实验研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 药物活性成分及靶点蛋白筛选 应用中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP, <http://tcmssp.com/tcmssp.php>)检索药物活性成分,筛选出鬼箭羽、牛蒡子口服生物利用度(oral bio-availability, OB)≥30%,类药性(drug likeness, DL)≥0.18的活性成分及对应靶点。检索PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)得到活性成分结构,利用Swiss Target Prediction网站(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)预测可能药物靶点。将药物靶点筛选后录入Uniprot数据库(<https://www.uniprot.org/>)获得靶点蛋白名称(official symbol)及Uniprot

ID编号。

1.2 DKD相关靶点检索 通过GeneCards数据库(<https://www.genecards.org/>)、OMIM数据库(<https://omim.org/search/advanced/geneMap>)、PharmGkb数据库(<https://www.pharmgkb.org/>)中检索“diabetic nephropathy”得到与糖尿病肾病相关的疾病靶点。

1.3 药物-疾病靶点网络构建 应用RGUI 4.1.1软件Venn工具,获得药病交集靶点,将药病交集靶点、药物名称及药物活性成分一同导入Cytoscape 3.8.0软件进行可视化分析,形成药物-疾病靶点网络图。

1.4 蛋白相互作用网络构建及核心网络筛选 将得到的交集靶点,在STRING 11.0平台(<https://string-db.org/>)构建蛋白互作(protein-protein interaction, PPI)网络模型,最低相互作用阈值设为“highest confidence”,其他参数保持默认设置,获得PPI网络图。通过Cytoscape的CytoNCA插件计算PPI网络拓扑参数并筛选核心网络,应用NetworkAnalyzer插件构建核心靶点蛋白网络图。

1.5 基因本体功能分析及京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路分析 应用RGUI载入org.Hs.eg.db 3.14,将交集靶基因匹配并获取entrezIDs,应用Bioconductor-clusterProfiler 4.2工具对交集基因进行基因本体(gene ontology, GO)功能富集分析,包括分子功能(molecular function, MF)、生物学过程(biological process, BP)及细胞组分(cellular component, CC)富集,限定 $P < 0.05$, $Q < 0.05$,提取前5条富集结果生成柱状图;利用RGUI及Bioconductor-pathview 1.34完成KEGG通路富集分析,限定 $P < 0.05$, $Q < 0.05$,提取前20条富集结果生成条形图,依据高富集度通路及核心靶点结果,构建核心分子机制通路图。

1.6 分子对接 检索RSCB PDB数据库(<https://www1.rcsb.org/>)获取核心靶点3D结构,检索PubChem数据库获得对应成分2D结构,通过Chem3D软件构建核心成分3D结构,再应用

Mgltools 软件确定活性口袋范围,最后通过VINA 软件完成分子对接,通过Pymol 软件获得对接模式图并计算最小结合能。

2 结果

2.1 药物活性成分 检索 TSMSP,以 OB、DL 为条件筛选得到鬼箭羽、牛蒡子活性成分各 8 个,其中鬼箭羽独有成分包含橙皮素、槲皮素等 6 个成分,牛蒡子独有成分包含新牛蒡素甲、 β 胡萝卜素等 6 个成分,两药共有成分 2 个,分别是山柰酚、 β -谷甾醇。见表 1。

2.2 药物及疾病靶点 检索 TCMS,获得鬼箭羽

靶点 284 个,牛蒡子靶点 149 个,通过 Swiss Target Prediction 网站预测得到鬼箭羽 98 个,牛蒡子 33 个,经过 Uniprot 检索后删除重复靶点,最终获得鬼箭羽靶点 226 个,牛蒡子靶点 108 个。检索 GeneCards 数据库得到疾病靶点 3448 个、OMIM 数据库 68 个、PharmGkb 数据库 103 个,删除重复靶点后,最终获得疾病靶点 3514 个。

2.3 药物活性成分作用靶点网络 通过 VENN 工具,共获得药物疾病交集靶点 153 个。将药物成分及靶点通过 Cytoscape 构建得到药物活性成分作用靶点网络,见图 1。

表 1 药物活性成分基本信息

药物	成分 ID	活性成分	OB/%	DL
鬼箭羽	MOL005100	橙皮素[5,7-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)chroman-4-one]	47.74	0.27
鬼箭羽	MOL000098	槲皮素(querctin)	46.43	0.28
鬼箭羽	MOL001040	柚皮素[(2R)-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one]	42.36	0.21
鬼箭羽	MOL001420	植物甾醇(beta-Sitosterone)	38.00	0.76
鬼箭羽	MOL000359	谷甾醇(sitosterol)	36.91	0.75
鬼箭羽	MOL001755	24-胆甾乙烯-4 烯-3-酮(24-Ethylcholest-4-en-3-one)	36.08	0.76
牛蒡子	MOL003290	(3R,4R)-3,4-双[(3,4-二甲氧基苯基)甲基]草胺胺-2-酮((3R,4R)-3,4-bis[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]oxolan-2-one)	52.30	0.48
牛蒡子	MOL010868	新牛蒡素甲(neoarctin A)	39.99	0.27
牛蒡子	MOL002773	β -胡萝卜素(beta-carotene)	37.18	0.58
牛蒡子	MOL000522	牛蒡子苷(arctiin)	34.45	0.84
牛蒡子	MOL001506	鲨烯(Supraene)	33.55	0.42
牛蒡子	MOL007326	洋蓟素(Cynarin(e))	31.76	0.68
鬼箭羽、牛蒡子	MOL000422	山柰酚(kaempferol)	41.88	0.24
鬼箭羽、牛蒡子	MOL000358	β -谷甾醇(beta-sitosterol)	36.91	0.75

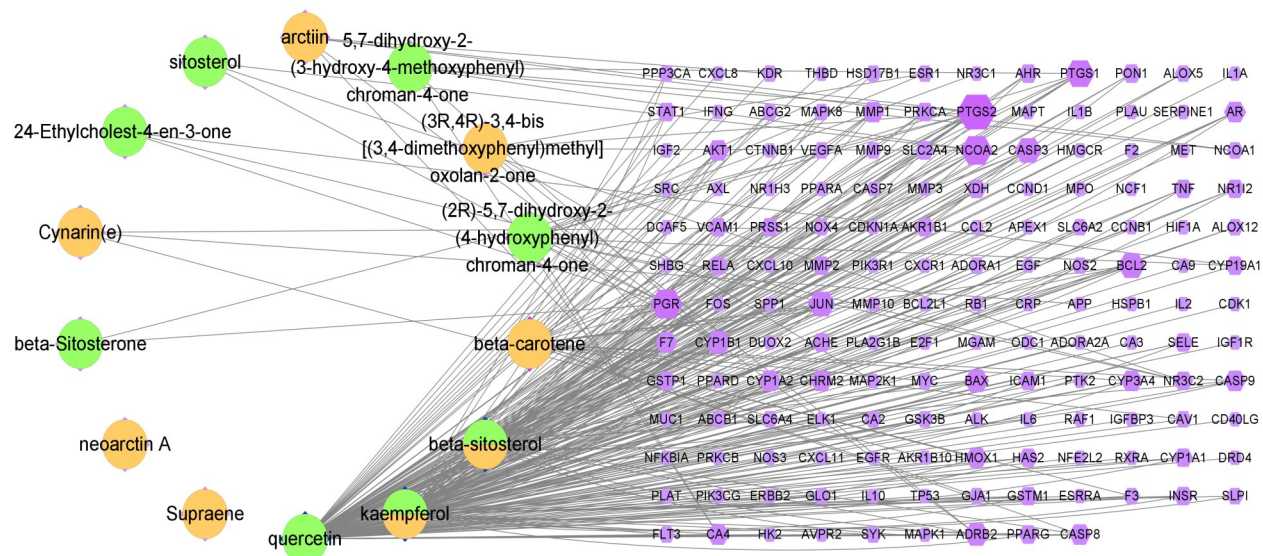


图 1 药物活性成分作用靶点网络

图中药病交集靶点以紫色六边形标记,图形越大、颜色越深即关联度越高,可见前列腺素内过氧化物合酶2(prostaglandin G/H synthase 2, PTGS2)、核受体激活因子2(nuclear receptor coactivator 2, NCOA2)、胱天蛋白酶3(Caspase-3, CASP3)、孕酮受体(progesterone receptor, PGR)具有较高成分关联度。药物活性成分以圆形标记,绿色代表鬼箭羽成分,橙色代表牛蒡子成分,其中鬼箭羽成分槲皮素(quercetin)及两药共有成分山柰酚(kaempferol)、 β -谷甾醇(beta-sitosterol)具有较高靶点关联度。

2.4 PPI网络及核心靶点筛选 通过STRING平台构建得到PPI网络,通过Cytoscape的CytoNCA插件计算PPI网络节点的拓扑参数,根据网络拓扑参数,获得PPI网络核心靶点,见图2—3。PPI网络主要核心靶点有:原癌基因JUN(transcription factor jun, JUN)、原癌基因酪氨酸蛋白激酶Src(proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src, SRC)、转录因子p65(transcription factor p65, RELA)、连环蛋白 β_1 (catenin beta-1, CTNNB1)、细胞肿瘤抗原p53(cellular tumor antigen p53, TP53)等,具体拓扑参数详见表2。

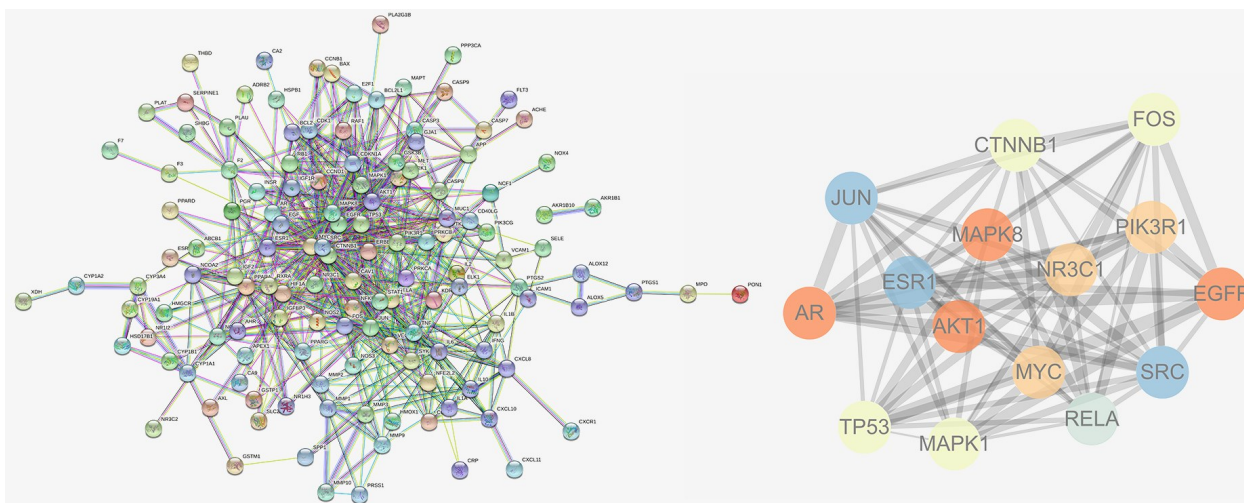


图2 PPI网络

表2 PPI网络核心靶点拓扑参数表

名称	介度	紧密度	连接度	特征向量	局部平均连通度	网络
JUN	134.4196	0.7407	26	0.27003	9.3077	19.0232
SRC	107.6842	0.7273	25	0.26085	9.2800	18.6493
RELA	92.6959	0.7018	23	0.24478	8.7826	15.9757
CTNNB1	91.2008	0.6897	22	0.23189	8.1818	14.1569
TP53	71.2634	0.6780	21	0.22372	7.6190	12.7947
PIK3R1	69.5718	0.6667	20	0.20296	6.6000	10.9843
FOS	58.0725	0.6667	20	0.22529	7.9000	11.5281
MAPK1	66.9572	0.6667	20	0.21725	7.6000	11.5928
ESR1	45.3762	0.6557	19	0.22764	8.8421	11.8957
EGFR	32.5658	0.6250	17	0.18422	7.5294	11.0383
AKT1	30.2042	0.6250	16	0.18223	6.7500	8.6700
MYC	22.6350	0.6250	16	0.19572	8.0000	9.7490
AR	29.9516	0.6061	14	0.15350	5.2857	6.6145
NR3C1	21.7389	0.6061	14	0.16292	6.0000	7.1894
MAPK8	20.0900	0.5970	13	0.15421	5.3846	6.2879

2.5 GO及KEGG富集分析 研究对鬼箭羽、牛蒡子治疗糖尿病肾病的交集靶点进行GO功能富集

分析,得到符合 $P < 0.05$, $Q < 0.05$ 的富集条目共2766条,包括MF203条、BP2473条,及CC90条,分

别提取前5富集条目生成柱状图,见图3。如图可见鬼箭羽、牛蒡子治疗糖尿病肾病的主要生物学过程包括脂多糖应答、细菌原分子应答、创伤修复,氧化应激应答等,细胞组成涉及膜筏、膜微结构域、小窝等,分子功能涉及RNA聚合酶II特异性DNA转录因子结合、DNA转录因子结合、核受体活动等。同时,本研究对交集靶点进行KEGG富集分析,得到符合 $P < 0.05, Q < 0.05$ 的富集通路共178条通路,提取前20条富集通路,形成条形图,见图4。富集得到鬼箭羽牛蒡子治疗糖尿病肾病的主要通路涉及脂质和动脉粥样硬化(lipid and atherosclerosis)、晚期糖基化产物(AGE-RAGE signaling pathway)、流体剪切应力与动脉粥样硬化(fluid shear stress and atherosclerosis)3条主要信号通路,归纳主要KEGG通路及主要关联靶点,形成核心分子机制通路图。我们发现鬼箭羽、牛蒡子药对通过调节SRC、磷脂酰肌醇-3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)等多个通路核心靶点,多途径调控下游苏氨酸蛋白激酶(threonine-protein kinase, AKT)、RELA、激活蛋白1(activator protein 1, AP-1)等靶点,从而调控下游细胞凋亡、细胞趋化和炎症应答反应。见图5。

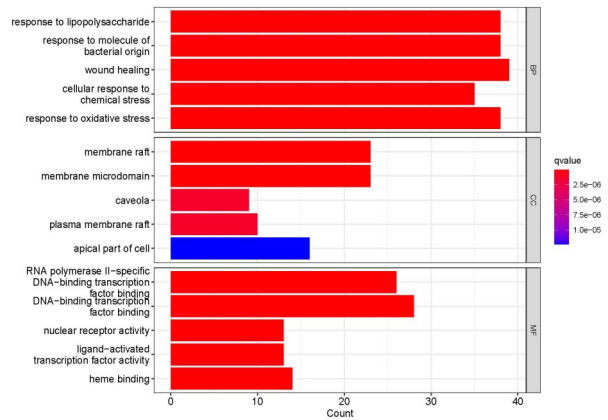


图3 GO富集分析条形图

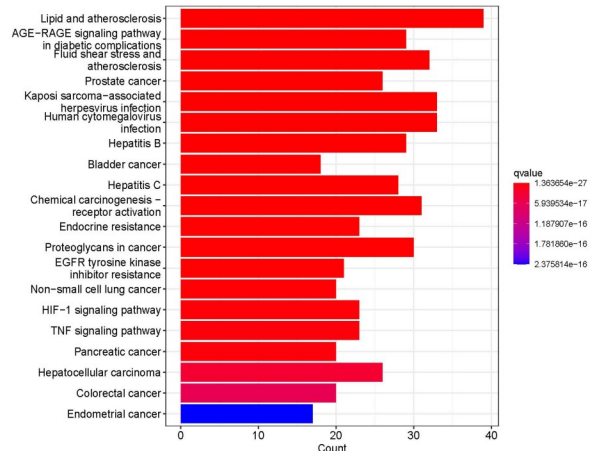


图4 KEGG富集分析条形图

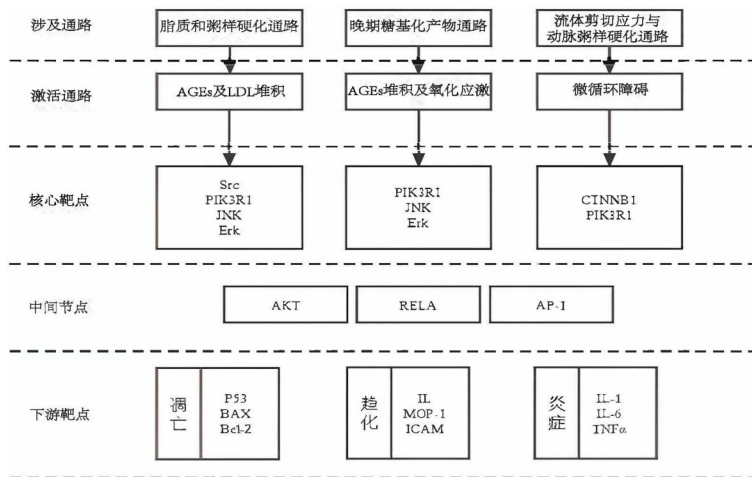


图5 核心分子机制通路图

2.6 分子对接 选取核心分子机制通路图中多个PPI核心靶点及其对应成分进行分子对接,见图6。其中靶点CTNNB1与成分 β -胡萝卜素分子对接(结合能为-7.7 kcal/mol),靶点JUN与成分 β -谷甾醇分子对接(结合能为-7.5 kcal/mol),靶点丝裂原活化蛋白激酶1(mitogen-activated protein kinase, MAPK1)与成分槲皮素分子对接(结合能为-8.5 kcal/mol),靶点AKT1与成分山

柞酚分子对接(结合能为-6.1 kcal/mol),靶点SRC与成分槲皮素分子对接(结合能为-8.4 kcal/mol),靶点RELA与成分山柞酚分子对接(结合能为-7.7 kcal/mol),靶点PIK3R1与成分槲皮素分子对接(结合能为-6.2 kcal/mol)。以结合能 ≤ -5.0 kcal/mol作为筛选标准,可见核心靶点CTNNB1、MAPK1、AKT1、JUN、RELA、SRC、PIK3R1与主要成分 β -胡萝卜素、 β -谷甾醇、槲皮素、山柞酚结

合能低,结构稳定,结合活性较高。

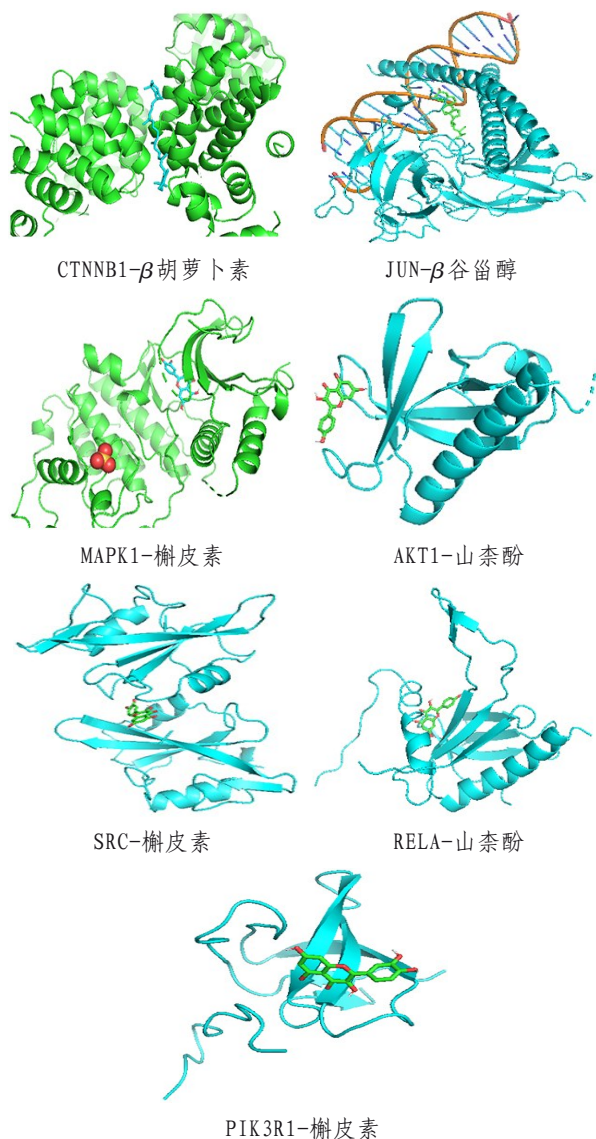


图6 主要成分靶点分子对接模式图

3 讨论

糖尿病肾病作为糖尿病常见的微血管并发症之一,主要的病理基础为肾微血管系统受高糖毒性、氧化应激、炎症反应的破坏,导致的弥漫性肾小球系膜扩张和硬化、内皮糖萼的破坏、肾小球基底膜增厚、足细胞数量的损伤凋亡以及足突的脱落^[5]。赵进喜教授在继承吕仁和教授肾络“微型癥瘕”的病机学说基础上,提出糖尿病肾病“肾络伏风”的病机观点^[6]。治法则以活血化瘀、消癥散结为基础,佐以疏风解表药、熄风止痉药、祛风湿等风药,取得较好的临床疗效。现代医学认为糖尿病肾病的发病机制中,免疫因素扮演了重要的角色,是导致肥胖及胰岛素抵抗及动脉粥样硬化发生的关键因素^[7],也同时与足细胞损伤、降低

尿蛋白密切相关^[8]。炎症免疫反应、代谢紊乱及肾脏微循环障碍互为因果,在糖尿病肾病发生发展中起着重要作用^[9]。

赵进喜教授临床善用鬼箭羽、牛蒡子药对治疗糖尿病肾病。其中鬼箭羽内可治疗腹中癥瘕结块,牛蒡子外可疏风除热解毒,化痰、疏风二药各有侧重,以取内外同治之意;鬼箭羽可下通月经、破癥瘕,善治腰腹下焦肝肾之病,牛蒡子可上宣肺利咽喉,亦可下通大便泄浊毒,两药配伍,以达上下同治之目的;鬼箭羽入血分专散恶血,牛蒡子走气分宣肺利气,两药相合以达气血同治之意,是赵进喜教授治疗DKD“三维护肾”思想的具体体现^[10]。

本研究发现鬼箭羽、牛蒡子共有成分山柰酚、β-谷甾醇在糖尿病肾病的治疗中发挥了重要的作用,不仅体现在两种成分在成分靶点网络中的较高关联程度,更体现在两种成分可直接作用于多种核心靶点,且分子对接显示具有较高结合度。另外,鬼箭羽主要成分槲皮素,牛蒡子主要成分β-胡萝卜素也在糖尿病肾病的治疗中起着重要作用。药理研究显示:山柰酚可抑制高血糖诱导的RhoA^[11],激活Nrf-2/Ho-1抗氧化剂轴减轻氧化应激^[12]、改善纤维化^[13]。β-谷甾醇具有免疫调节、抗炎、降脂、抗氧化和抗糖尿病活性^[14]。槲皮素可抑制系膜细胞增殖^[15],下调内皮黏附因子表达,限制炎症细胞浸润,减轻氧化应激反应^[16]。β-胡萝卜素,可通过激活PI3K/AKT通路抑制氧化应激反应,从而抑制晚期糖基化产物诱导的细胞凋亡^[17]。综上所述,鬼箭羽、牛蒡子通过共有成分山柰酚、β-谷甾醇发挥协同作用,通过β-胡萝卜素、槲皮素发挥机制互补的作用,从而起到抗炎、抗氧化等多方面保护肾脏的作用。

本研究发现鬼箭羽、牛蒡子治疗糖尿病肾病的主要生物学过程涉及包括脂多糖应答、氧化应激应答在内的代谢、炎症及免疫的调节过程,药物靶点主要涉及由晚期糖基化产物、活性氧激活的AGE-RAGE通路,以及由脂质、紊乱的循环应力激活的脂质和动脉粥样硬化、流体剪切应力与动脉粥样硬化通路,多条通路相互影响,共同激活MAPK、PI3K、JUN、RELA多个核心靶点,发挥在细胞凋亡、炎症反应以及白细胞趋化等多方面调节作用。结合既往研究,晚期糖基化产物可增强血管通透性,同样也参与诱导糖尿病患者慢性免疫失衡,吸引免疫细胞进入弥漫性糖化组织^[18]。PI3K/AKT通路可介导足细胞损伤及肾小管上皮细胞间质化的发生^[19]。MAPK通路可介导氧化应激损伤、炎症反应及细胞凋亡等多种生物学过程^[20]。可见

代谢紊乱状态与炎症、免疫的异常调节在糖尿病肾病的发生发展中起着重要作用,而鬼箭羽、牛蒡子药对正是通过调节糖脂代谢以及相关炎症、免疫应答,起到保护肾脏作用。

结合分子对接,鬼箭羽、牛蒡子通过共有成分山柰酚、 β -谷甾醇,调节晚期糖基化产物及动脉粥样硬化核心靶点RELA、AKT-1、JUN,提示两药均可通过调节炎症、糖脂代谢、抗动脉粥样硬化、改善肾脏循环等方面治疗糖尿病肾病。另外,鬼箭羽独有成分槲皮素,还可通过作用于SRC、MAPK1靶点,加强调节炎症反应应答,而牛蒡子独有成分 β -胡萝卜素可通过调节核心靶点CTNNB1,加强动脉粥样硬化时紊乱的流体剪切应力的调节作用。值得注意的是,脂质堆积及紊乱的循环应力正是中医“微型癥瘕”的微观体现,而免疫及炎症因子的调节又贴合中医“从风论治”的治疗理念,两药配伍,发挥着涵盖了多途径、多靶点复杂的调控机制。

综上所述,本研究通过网络药理学及分子对接方法,对鬼箭羽、牛蒡子治疗糖尿病肾病的药理机制进行初步探索,发现鬼箭羽、牛蒡子在调节炎症免疫反应、糖脂代谢、抗动脉粥样硬化方面的相互协同互补的复杂的药理作用机制,为后续深入实验研究奠定基础。

参考文献

- [1] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37(3): 255-304.
- [2] 肖遥, 赵进喜. 赵进喜治疗糖尿病肾病经验[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(1): 159-162.
- [3] 刘轶凡, 朱荔炜, 倪博然, 等. 赵进喜“从风论治”糖尿病肾脏病学术思想及应用经验[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(5): 2615-2618.
- [4] 申子龙, 赵进喜, 王世东, 等. 基于关联规则算法和复杂系统熵聚类的赵进喜治疗糖尿病肾脏病用药规律研究[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(7): 2748-2751.
- [5] 杨静, 傅继华. 糖尿病肾病病理机制及治疗措施的研究进展[J]. 医学研究与教育, 2020, 37(1): 1-6.
- [6] 黄为钧, 赵进喜, 王世东, 等. 基于“伏邪学说”试论糖尿病肾病的发病机制[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(11): 4428-4430.
- [7] MATOBA K, TAKEDA Y, NAGAI Y, et al. Unraveling the role of inflammation in the pathogenesis of diabetic kidney disease[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(14): 3393.
- [8] 黄为钧, 赵进喜, 王世东, 等. 基于PI3K/Akt信号通路探索益气活血祛风通络法治疗糖尿病肾病的作用机制[J]. 环球中医药, 2018, 11(8): 1196-1203.
- [9] ZHENG Z, ZHENG F. Immune cells and inflammation in diabetic nephropathy[J]. J Diabetes Res, 2016, 2016: 1841690.
- [10] 洪晓哲, 张耀夫, 赵进喜, 等. 赵进喜应用鬼箭羽、牛蒡子对药治疗糖尿病肾脏病经验探析[J]. 中华中医药杂志, 2021, 7(8): 4742-4744.
- [11] SHARMA D, GONDALIYA P, TIWARI V, et al. Kaempferol attenuates diabetic nephropathy by inhibiting RhoA/Rho-kinase mediated inflammatory signalling [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109: 1610-1619.
- [12] ALSHEHRI A S. Kaempferol attenuates diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats by a hypoglycaemic effect and concomitant activation of the Nrf-2/Ho-1/antioxidants axis [J]. Arch Physiol Biochem, 2023, 129(4): 984-997.
- [13] SHARMA D, KUMAR TEKADE R, KALIA K. Kaempferol in ameliorating diabetes-induced fibrosis and renal damage: an *in vitro* and *in vivo* study in diabetic nephropathy mice model [J]. Phytomedicine, 2020, 76: 153235.
- [14] BABU S, JAYARAMAN S. An update on β -sitosterol: a potential herbal nutraceutical for diabetic management [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 131: 110702.
- [15] DU L, LI C, QIAN X, et al. Quercetin inhibited mesangial cell proliferation of early diabetic nephropathy through the Hippo pathway [J]. Pharmacol Res, 2019, 146: 104320.
- [16] TONG F, LIU S, YAN B, et al. Quercetin nanoparticle complex attenuated diabetic nephropathy via regulating the expression level of ICAM-1 on endothelium [J]. Int J Nanomedicine, 2017, 12: 7799-7813.
- [17] ZHAO G, ZHANG X, WANG H, et al. Beta carotene protects H9c2 cardiomyocytes from advanced glycation end product-induced endoplasmic reticulum stress, apoptosis, and autophagy via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. Ann Transl Med, 2020, 8(10): 647.
- [18] HU H, JIANG H, REN H, et al. AGEs and chronic subclinical inflammation in diabetes: disorders of immune system [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2015, 31(2): 127-137.
- [19] 李东哲, 刘美晓, 宋成军, 等. PI3K/Akt信号通路及PTEN与糖尿病肾病研究进展[J]. 承德医学院学报, 2018, 35(1): 69-73.
- [20] 陈方旭, 米焱, 王彩丽. TGF- β /Smad、p38MAPK及JNK/SAPK信号通路在糖尿病肾病发生发展中作用机制的研究进展[J]. 山东医药, 2019, 59(9): 102-105.

收稿日期: 2025-06-22

*基金项目: 国家自然科学基金(8207151004)。

作者简介: 王雪莹(1994—), 女, 硕士学位, 主治医师。研究方向: 内分泌代谢病的中西医结合诊治。

△通讯作者: 李潇然(1991—), 男, 硕士学位, 主治医师。研究方向: 内分泌代谢病的中西医结合诊治。Email: 466187309@qq.com。