

基于网络药理学探讨黄芪-丹参 干预肾纤维化的作用机制*

石晓冬¹, 卢登勇¹, 吴慧敏¹, 陈宇珊¹, 左金巾¹, 钟建^{2△}

1 广西中医药大学研究生院, 广西南宁 530000; 2 广西中医药大学第一附属医院, 广西南宁 530001

[摘要] 目的:探究黄芪-丹参药对防治肾纤维化的作用机制。方法:通过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)检索黄芪、丹参两味中药的活性成分和作用靶点;利用人类基因数据库(the human gene database, GeneCards)及在线人类孟德尔遗传数据库(online mendelian inheritance in man, OMIM)检索与肾纤维化相关的基因,并使用UniProt数据库校正靶点对应的基因名称;通过Cytoscape 3.6.0软件构建黄芪-丹参药对的活性成分-靶点网络及蛋白-蛋白互作(protein-protein interactions, PPI)网络,筛选出核心活性成分及靶点;使用核心靶基因导入基因功能注释数据库(the database for annotation visualization and integrated discovery, DAVID)进行基因本体论(gene ontology, GO)功能富集分析和京都基因和基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析。结果:得到黄芪-丹参干预肾纤维化的有效活性成分85个,有效作用靶点1297个;富集分析得出作用机制可能与PI3K/AKT、HIF-1、细胞凋亡、甲状腺激素、MAPK、钙、NF-κB、血管内皮生长因子等信号通路有关,且IL-6、CASP3、MAPK8、VEGFA、EGFR、MYC、CCND1、ESR1、FOS、ERBB2、AR、RELA、PPARG等可能是芪-丹参干预肾纤维化的重要靶点基因。结论:黄芪-丹参药对干预肾纤维化具有多成分-多靶点-多通路的特点。

[关键词] 肾纤维化;网络药理学;黄芪;丹参**[中图分类号]** R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)04-0053-06

Network Pharmacology-based Discussion on the Mechanism of Intervention of Renal Fibrosis with *Huangqi-Danshen* Couplet Medicines

SHI Xiaodong¹, LU Dengyong¹, WU Huimin¹, CHEN Yushan¹, ZUO Jinjin¹, ZHONG Jian^{2△}

1 Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, China;

2 The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China

Abstract Objective: To survey the mechanism of *Huangqi* (*Astragali radix*)-*Danshen* (*Salviae miltiorrhizae radix et rhizoma*) in the prevention and treatment of renal fibrosis. Methods: Active ingredients and the targets of action of *Huangqi* and *Danshen* were searched from TCMSP; GeneCards and OMIM were utilized to search renal fibrosis-related genes, and UniProt database was used to correct the names of the genes corresponding to the targets; Cytoscape 3.6.0 software was applied to construct active ingredients-target network and PPI interaction of the couplet medicines, for the screening of the core active ingredients and targets; DAVID was used to perform GO and KEGG enrichment analysis. Results: All 85 effective active ingredients and 1297 effective targets of action were obtained from the couplet medicines; the enrichment analysis revealed that the mechanism might be associated to the signaling pathways including PI3K/AKT, HIF-1, cellular apoptosis, thyroid hormone, MAPK, calcium, NF-κB and vascular endothelial growth factors, and IL-6, CASP3, MAPK8, VEGFA, EGFR, MYC, CCND1, ESR1, FOS, ERBB2, AR, RELA and PPARG might be the important target genes for the intervention of renal fibrosis with the couplet medicines. Conclusion: *Huangqi-Danshen* couplet medicines have the characteristics of multi-component, multi-target and multi-pathway for the intervention of renal fibrosis.

Keywords renal fibrosis; network pharmacology; *Huangqi*; *Danshen*

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是指由各种病因引起的肾脏结构或功能异常的慢性疾病,由于其患病率高、知晓率低,已成为影响全球的公共健康问题^[1]。肾间质纤维化(renal interstitial fibrosis, RIF)是所有慢性肾脏疾

病发展至终末期肾病的共同通路,主要与肾小球及间质区细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白过度沉积有关。RIF是导致CKD进展的主要因素,其进展严重程度与RIF呈正相关。因此,如何延缓RIF对于提高CKD的防治水平至关

重要。

中医药通过长期临床实践,在防治CKD方面积累了丰富的经验。现代药理研究表明,中药具有多成分、多途径和多靶点协同作用的特点,且对于改善患者临床症状方面具有极大潜力^[2]。网络药理学是医学、生物学、生物信息学、计算机科学等多学科共同整合的结果,能够全面、系统的反应药物对疾病的影响,构建出中药调控网络,而这与中医药辨证论治的整体动态性原则及复方多靶点、多成分、多途径互相作用的特点具有趋同性。因此,网络药理学可为中药复方作用机制研究提供崭新的、强有力的技术支持,这有助于揭示中药复方科学内涵,发现药物靶标,并指导中药新药研发及中医药理论的传承和发展^[3]。

黄芪-丹参药对是经典药对配伍之一,黄芪性温,味甘,具有补气升阳、固表止汗、利水消肿、生津养血、行滞通痹、托毒排脓、敛疮生肌等功效。其最早在《本草经集注》就有记载:“黄芪……补丈夫虚损,五劳羸瘦”,而《本草新编》又云:“夫黄芪乃补气之圣药”。CKD患者多为虚寒夹瘀之象,而黄芪能够补气升阳、益气养元、扶正祛邪、固护腠理,并考虑到肾之络脉细微狭小,实邪堆滞,可能会加剧气血壅滞,妨碍正气恢复,因此益气补虚同时不能忽视破血消癥之法。丹参始载于《神农本草经》,其论述丹参主心腹邪气,肠鸣幽幽如走水,寒热积聚,破癥除瘕,止烦满,益气。认为丹参不仅能够破瘀血、生新血,还能益气、养神。另有论述“一味丹参散,功同四物”,体现了其在活血药中的地位。另外,《本草纲目拾遗》也言:“丹参补血第一”,说明其在活血同时亦可补血,活血而不伤血。黄芪善治气分,乃补气行血之药,丹参善治血分,有调经顺脉之功,两药相和;黄芪助丹参活血之势,丹参助黄芪补气之力,充分体现了“气为血之帅,血为气之母”之理,药简力专,效如桴鼓。

现代药理学研究表明,黄芪含多糖成分、黄酮类化合物、黄芪甙、氨基酸、胡萝卜素、胆碱、甜酸碱等,可降低蛋白尿,改善肾小球结构异常,从一定程度上能够阻止肾单位进一步损害^[4];丹参有效成分丹参酮能够改善微循环障碍及代谢,并且能够抗凝血、抗血栓,抑制肾脏变态反应引发的炎症,调节免疫功能,减少蛋白尿排出^[5]。

本研究采用网络药理学方法,从黄芪-丹参的物质基础出发,分析黄芪-丹参干预RIF的分子机制,以期后续研究提供一定理论基础。

1 资料与方法

1.1 黄芪-丹参药对相关靶点筛选 通过中药系

统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform,TCMSP)检索“黄芪-丹参”药对的活性成分和靶基因。以口服生物利用度(oral bioavailability,OB)≥30%、类药性(drug likeness,DL)≥0.18作为标准对活性成分进行筛选,满足筛选标准的活性成分被定义为有效活性成分。“黄芪-丹参”药对的有效活性成分所对应的靶基因运用Perl语言进行获取。

1.2 RIF相关靶点筛选 以“kidney fibrosis”为关键词,挖掘人类基因数据库(the human gene database, GeneCards)(<https://www.gene-cards.org>)中有关RIF的潜在靶点,通过在线人类孟德尔遗传数据库(online mendelian inheritance in man, OMIM)(<http://www.omim.org>)对RIF的潜在靶点进行补充,最终获得疾病相关靶点与药物相关靶点。为明确黄芪-丹参药对药物靶点与RIF靶点之间的相互作用,利用R语言将两者靶点取交集并绘制韦恩图,以此获得RIF与黄芪-丹参相互作用的基因组合。

1.3 构建“药物-成分-靶点-疾病”网络 利用Cytoscape(Version 3.7.0)软件导入“黄芪-丹参”药对有效活性成分和RIF的靶基因数据,构建“药物-成分-靶点-疾病”网络。其中,节点(node)代表“黄芪-丹参”药对、RIF、药对的有效活性成分、交集靶基因等;边(edge)代表黄芪-丹参药对与其有效活性成分、有效活性成分与交集靶基因、交集靶基因与RIF等相关性。

1.4 黄芪-丹参药对与RIF蛋白-蛋白互作(protein-protein interactions, PPI)网络构建 将黄芪-丹参药对与RIF的交集靶点提交至STRING 11.0数据库(<https://string-db.org>)构建PPI网络,将生物种类设定为“Homo sapiens”,对蛋白间相互作用的置信度设定为“highest confidence”(≥0.4),其余设置均为默认设置,得到PPI网络。

1.5 基因本体论(gene ontology, GO)及京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析 为进一步了解靶点蛋白的功能以及在信号通路中的作用,将药物活性成分-疾病共同靶点导入核心靶基因导入基因功能注释数据库(the database for annotation visualization and integrated discovery, DAVID)数据库进行GO生物学过程和KEGG信号通路富集分析,选取排名靠前的条目,并利用Prism软件和在线绘图站(Omishare)将结

果绘制成柱状图与气泡图。

2 结果

2.1 黄芪-丹参药对活性成分靶点 通过TCMSP数据分别检索黄芪,丹参并以DL≥0.18、OB≥30%为筛选条件,获得黄芪20种,丹参65种的有效活性成分,“黄芪-丹参”药对的有效活性成分总共85种,如木犀草素、山柰酚、丹参酮IIA、7-O-甲基异

马齿苋醇、二氢氰酸盐、隐丹参酮、甲素等,见表1。选择“Related Targeted”,检索得黄芪相关靶基因953个,丹参相关靶基因2566个,“黄芪-丹参”药对相关靶基因共3519个。用Perl语言获取黄芪-丹参药对有效活性成分所对应的靶基因共1297个。

表1 黄芪-丹参药对主要活性成分

药物	MOLID	OB(%)	DL	药物活性成分	中文名称
黄芪	MOL000211	55.38	0.78	Mairin	丁子香酚
	MOL000239	50.83	0.29	Jaranol	华良姜素
	MOL000296	36.91	0.75	hederagenin	常春藤皂苷配基
	MOL000354	49.6	0.31	isorhamnetin	异鼠李素
	MOL000371	53.74	0.48	3,9-di-O-methylnissolin	3,9-二-O-甲基尼索林
	MOL000374	41.72	0.69	5'-hydroxyiso-muronulatol-2',5'-di-O-glucoside	5'-羟基异月桂醇-2',5'-二-O-葡萄糖苷
	MOL000378	74.69	0.30	7-O-methylisomucronulatol	7-O-甲基异木糖醇
	MOL000379	36.74	0.92	9,10-dimethoxypterocarpan-3-O-β-D-glucoside	9,10-二甲氧基枫杨果聚糖-3-O-β-D-葡萄糖苷
	MOL000387	31.1	0.67	Bifendate	联苯酸酯
	MOL000392	69.67	0.21	formononetin	刺芒柄花素
	MOL000398	109.99	0.30	isoflavanone	异黄酮
	MOL000417	47.75	0.24	Calycosin	毛蕊花素
	MOL000422	41.88	0.24	kaempferol	山柰酚
	MOL000433	68.96	0.71	FA	脂肪酸
	MOL000098	46.43	0.28	quercetin	槲皮素
	MOL007115	45.04	0.20	manool	泪柏醇
	MOL007077	43.67	0.21	sclareol	香紫苏醇
	MOL001942	45.46	0.23	isoimperatorin	异欧前胡素
	MOL007049	34.35	0.23	4-methylenemiltirone	4-亚甲基米尔顿
丹参	MOL007143	32.43	0.23	salvilenone I	丹参酮I
	MOL007124	39.46	0.23	neocryptotanshinone ii	新隐丹参酮II
	MOL007145	31.72	0.24	salviolone	丹参酮
	MOL000006	36.16	0.25	luteolin	木犀草素
	MOL007098	49.4	0.29	deoxyneocryptotanshinone	脱氧隐丹参酮
	MOL007156	45.64	0.30	tanshinone VI	丹参酮VI
	MOL007094	50.43	0.31	danshenspiroketallactone	丹参螺环内酯
	MOL007154	49.89	0.40	tanshinone iia	丹参酮IIA

2.2 RIF相关靶点 检索得到7297个RIF相关基因,将其与黄芪-丹参药对有效活性成分所对应的靶基因进行映射,并通过R语言绘制韦恩图,得到黄芪-丹参药对干预RIF的靶基因共97个。见图1。

2.3 “药物-成分-靶点-疾病”网络 将黄芪-丹参药对的有效活性成分、成分作用的靶基因及RIF相关靶基因数据导入Cytoscape软件,构建“药物-成分-靶点-疾病”网络。见图2。

2.4 黄芪-丹参药对与RIF靶点的PPI网络 将黄芪-丹参药对干预RIF的靶基因输入STRING,选择中等置信度0.4,构建PPI网络,见图3。

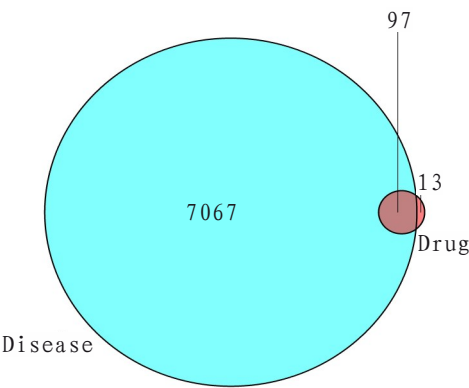


图1 黄芪-丹参与RIF靶点韦恩图

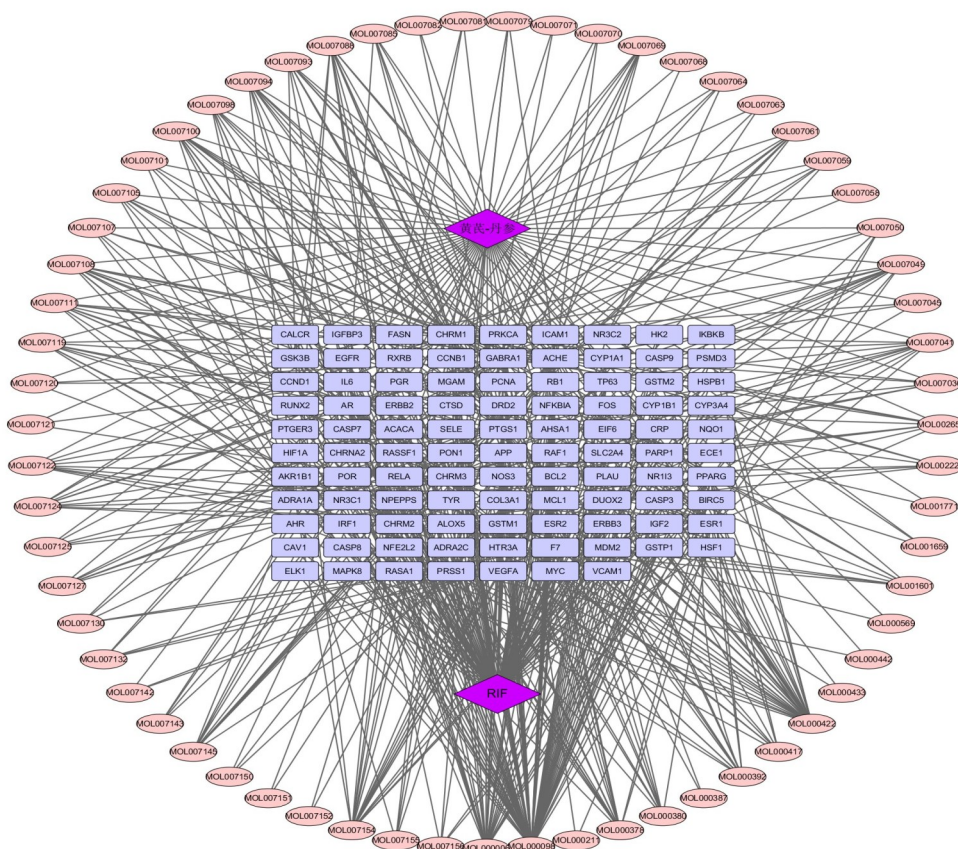


图2 “药物-成分-靶点-疾病”可视化网络

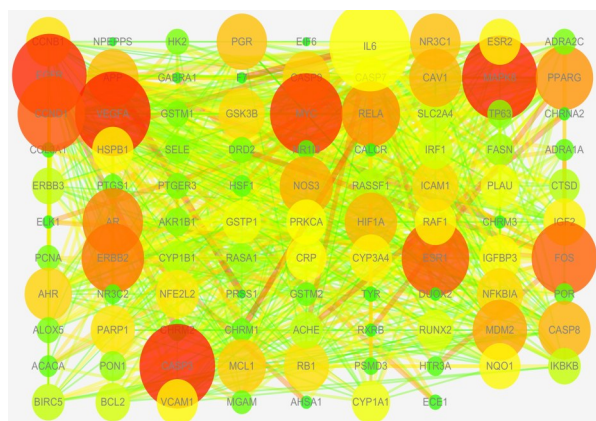


图3 黄芩-丹参与RIF靶点PPI网络

使用R语言提取蛋白间相互作用最紧密的核心基因,以横向条形图表示,见图4。其中排名前5的基因为IL-6、CASP3、MAPK8、VEGFA及EGFR。

2.5 GO功能与KEGG通路富集 通过DAVID数据库进行GO功能富集分析,设置 P 值 <0.05 ,分别得到生物过程(biological process, BP)条目308个,细胞组成(cellular component, CC)条目42个,分子功能(molecular function, MF)条目24个,通过Prism软件按富集靶点基因的数量将排名前20的条目绘制为条形图。GO功能富集分析发现主要生物过程富集于RNA聚合酶II启动子转

录的正调控、凋亡过程的负调控、细胞对缺氧的反应、缺氧反应、神经元凋亡过程、凋亡信号通路缺失、RNA聚合酶II启动子的转录起始、凋亡过程、细胞增殖、类固醇激素介导的信号通路、血管收缩的正调节等,见图5。KEGG通路富集分析按 $P < 0.05$ 筛选得到88条信号通路,通过Omishare软件进行可视化,并绘制气泡图,按 P 值从小到大排序选用前20个通路进行可视化,见图6。主要包括PI3K/AKT、HIF-1、细胞凋亡、甲状腺激素、MAPK、钙、NF- κ B、血管内皮生长因子等信号通路。

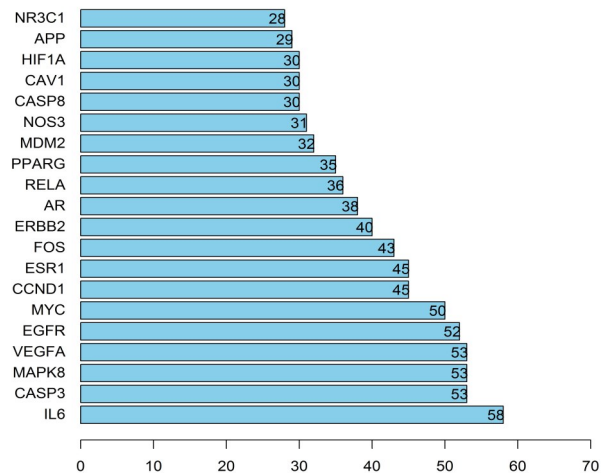


图4 核心基因

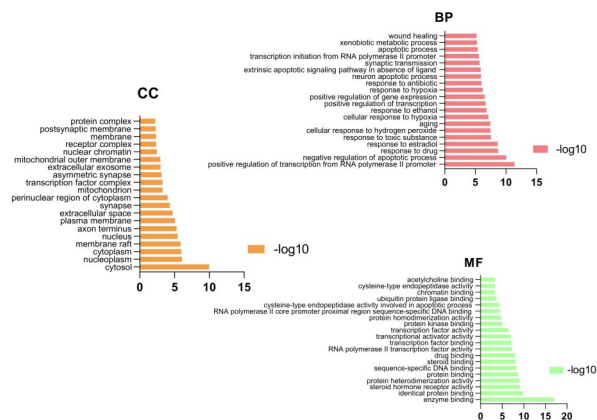


图5 GO功能分析

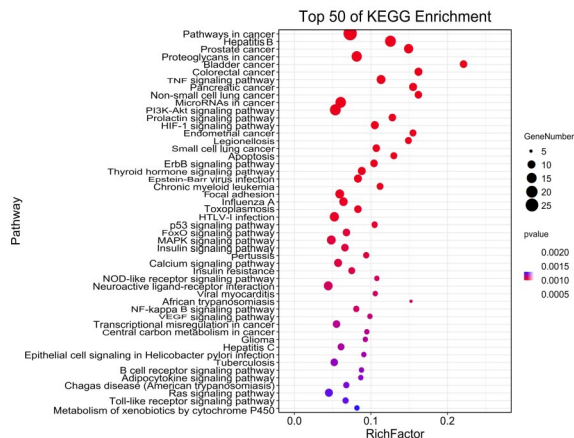


图6 KEGG通路富集分析

3 讨论

本研究通过网络药理学方法筛选出黄芪-丹参干预RIF的主要活性成分为槲皮素、丹参酮II A、山柰酚、木犀草素等。其中,槲皮素是一种黄酮类化合物,其具有多种生物学活性及药用价值,能够增强毛细血管抵抗力、减少毛细血管脆性、抗炎、抗氧化应激等^[6]。研究发现,UUO大鼠RIF的病理损伤在使用槲皮素后明显改善,其机制可能与槲皮素改变了大鼠相对间质容积和胶原含量HSP47及E-钙黏素含量有关^[7]。HSP47是一种胶原结合糖蛋白,在RIF状态下,HSP47的含量则会升高^[8]。E-钙黏蛋白是一种钙依赖性跨膜糖蛋白,可以维持正常上皮细胞的极性和完整性,其E-钙黏素分泌失衡可破坏肾小球足细胞和基底膜之间的连接,导致肾脏结构的改变。而槲皮素可以降低HSP47,升高E-钙黏素,从而达到抑制RIF进展的目的^[9]。丹参中提取的二萜醌类化合物丹参酮II A经磺化后可得到丹参酮II A磺酸钠,其是目前国内唯一以丹参脂溶性有效成分制备的单体化学药物^[10],其具有降低血脂、抗血小板聚集,提高组织血流灌注,改善肾脏微循环等作用,多用于心脑血管及肾脏疾病中。研究表明,丹参酮II A

可以通过影响TGF- β /Smad蛋白表达和NF- κ B通路来改善炎症反应,抑制RIF^[11-12]。王俏等^[13]研究发现,丹参酮II A可通过改善DKD模型大鼠中肾脏组织的氧化应激反应,减少尿蛋白,改善肾功能,达到延缓肾脏损害的目的。

山柰酚具有抗菌、抗炎、抗氧化、抗肿瘤等药理作用^[14]。研究发现^[15],山柰酚对高糖诱导的糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)大鼠肾功能和组织病理损伤具有一定影响,经山柰酚干预的模型大鼠,其蛋白尿排泄和血清肌酐、血尿素氮的含量均明显降低,肾组织损伤及凋亡细胞数目均明显减少,其能够抑制IL-1 β 、IL-6、IL-8等炎症因子表达^[16],抑制内皮细胞增殖、肾组织细胞凋亡和炎症反应,从而改善肾功能。木犀草素是一种黄酮类化合物,其具有抗炎作用和广泛的生理活性,通常以黄酮苷形式存在。王伟等^[17]在分析4种黄酮类化合物预处理后细胞因子表达情况中发现,木犀草素及3种黄酮苷均可以抑制炎症细胞IKK β 、I κ B α 的磷酸化,减少细胞核中P65的表达量,抑制NF- κ B信号通路,进而发挥抗炎作用。

本研究结果表明,黄芪-丹参干预RIF的靶点主要富集在PI3K/AKT、HIF-1、细胞凋亡、MAPK、NF- κ B、血管内皮生长因子、Ras、cAMP、AMPK等信号通路。NF- κ B是进化高度保守的Rel家族蛋白,参与多种炎症、免疫反应及细胞凋亡^[18],是目前发现的最关键的抗炎信号通路之一^[19],许多参与炎症反应启动的炎症介质与细胞因子在转录水平上均受NF- κ B调控,如TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等炎症因子。缺氧诱导因子1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)是缺氧条件下广泛存在于哺乳动物和人体内的一种转录因子,也是应答缺氧应激的关键因子。在免疫性炎症、细菌感染、巨噬细胞代谢和病毒感染等炎症性疾病中都能检测到HIF-1 α 的表达。大量的炎症信号,如脂多糖能够增强HIF基因转录,而NF- κ B亦是其关键性的免疫调节因子,通过正调控下游的HIF-1 α ,增强HIF-1 α 在炎症中的作用^[20],具有调控免疫细胞存活和促炎因子表达的功能,HIF-1 α 在促炎因子IL-1 β 的合成中发挥关键作用^[21]。木犀草素及3种黄酮苷^[22]均可抑制炎症细胞中IKK β 、I κ B α 的磷酸化,还可减少细胞核中p65表达量,进而抑制NF- κ B信号通路发挥抗炎活性。其中,苊草素可通过抑制NF- κ B信号通路调控IKK β 、I κ B α 、p65蛋白的表达,从而发挥抗炎活性。

免疫反应是肾脏疾病的始动机制,在此基础上炎症介质参与可通过收缩或舒张血管影响肾脏

局部的血流动力学,也可分别作用于肾小球及间质小管等不同细胞,通过影响细胞增殖、自分泌和旁分泌、ECM聚集和降解,从而介导炎症损伤及其硬化病变,最终导致肾脏疾病的发生发展。本研究结果表明,黄芪-丹参干预RIF的靶点主要为IL-6,其中MAPK8、CASP3、VEGFA亦是其关键靶点。IL-6是炎症反应的启动因子,其具有抗炎和促炎的双重作用^[23]。NF- κ B信号通路中包含TNF- α 、IL-6及IL-8等细胞因子,NF- κ B活化可增强IL-6基因转录,使IL-6产生和释放增多,从而促进炎症反应。因此,IL-6基因的变化可反应NF- κ B信号通路是否激活,通过抑制IL-6等炎症因子表达,调节NF- κ B等信号通路,能够达到抗炎的目的。VEGF亦参与RIF的发生发展过程,RIF的形成与周细胞-肌成纤维细胞转分化(pericyte-myofibroblast transition,PMT)有关,而VEGF信号通路可为PMT产生的细胞外基质ECM及胶原纤维提供营养物质,进而加重RIF。因此,阻断VEGF信号通路可限制周细胞的增殖和与毛细血管的分离,达到抑制RIF的目的。RIF与多个生长因子及信号通路有关,如何抑制生长因子及信号通路的活化是延缓RIF进程的关键。

综上所述,本研究应用网络药理学的方法证实了黄芪-丹参延缓RIF的作用,预测了黄芪-丹参干预RIF的潜在靶点以及相关信号通路和生物过程,揭示了黄芪-丹参干预RIF是多成分、多靶点、多通路的作用结果。本研究为黄芪-丹参干预RIF的作用机制及实验验证提供了一定理论依据,以期对后期的制剂研究、药物开发和临床应用提供一定参考。

参考文献

- [1] 刘东伟.慢性肾脏病流行病学和危险因素变迁及其系统评价[D].郑州:郑州大学,2015.
- [2] 张彦琼,李梢.网络药理学与中医药现代研究的若干进展[J].中国药理学与毒理学杂志,2015,29(6):883-892.
- [3] 但文超,何庆勇,曲艺,等.基于网络药理学的枳术丸调治血脂异常的分子机制研究[J].世界科学技术-中医药现代化,2019,21(11):2396-2405.
- [4] 杨敏.黄芪卫矛合剂对糖尿病肾病大鼠肾脏内皮细胞损伤的干预研究[D].北京:北京中医药大学,2007.
- [5] 王乐琪,张云帆,李莎莎,等.丹参治疗微循环障碍作用机制的“成分-靶点-通路”多层次互作网络模型研究[J].中草药,2020,51(2):439-450.
- [6] 吴柳,蒋永艳,刘微,等.槲皮素通过PI3K/AKT/mTOR通路减轻脓毒症小鼠心肌损伤[J].中国急救医学,2021,41(3):238-243.
- [7] 梁敏,李强盛,湛昌文.槲皮素对UUO模型大鼠肾纤维化的影响[J].数理医药学杂志,2013,26(5):522-523.
- [8] 周建东,刘殿阁.热休克蛋白47在肾脏纤维化中作用研究进展[J].临床荟萃,2009,23(1):83-86.
- [9] 蒋雅红,贺德刚,陶林,等.E-钙粘素在大鼠阿霉素肾病模型中的表达及其意义[J].临床和实验医学杂志,2011,10(5):321-323.
- [10] 郑刚.丹参酮IIA磺酸钠注射液临床应用专家建议[J].中华老年心脑血管病杂志,2015,17(12):1261-1264.
- [11] 谢帆,凌鑫隆,刘叶,等.丹参酮IIA磺酸钠注射液治疗糖尿病肾病疗效的Meta分析[J].中国现代应用药学,2020,37(19):2371-2377.
- [12] 李筱筱,武雪玲,贾世亮,等.丹参酮IIA药理作用的研究进展[J].生物学杂志,2016,33(6):91-94.
- [13] 王俏,吴莘,曹征,等.丹参酮IIA对糖尿病肾病大鼠肾组织氧化应激的影响[J].中华临床医师杂志(电子版),2015,9(7):1149-1151.
- [14] GAO Y, YIN J, RANKIN G O, et al. Kaempferol induces G2/M cell cycle arrest via checkpoint kinase 2 and promotes apoptosis via death receptors in human ovarian carcinoma A2780/CP70 cells[J]. Molecules, 2018,23(5):1095.
- [15] LIAN J J, CHENG B F, GAO Y X, et al. Protective effect of kaempferol, a flavonoid widely present in varieties of edible plants, on IL-1 β -induced inflammatory response via inhibiting MAPK, Akt, and NF- κ B signalling in SW982 cells[J]. J Funct Foods, 2016,27:214-222.
- [16] 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.
- [17] 王伟,何平,江小明.木犀草素及其黄酮苷的抗炎、抗氧化作用[J].食品科学,2020,41(17):208-215.
- [18] 谭晓燕,杨定平,丁国华.核因子- κ B和糖尿病肾病[J].临床肾脏病杂志,2019,19(6):456-459.
- [19] PEREIRA S G, OAKLEY F. Nuclear factor- κ B1: regulation and function[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2008,40(8):1425-1430.
- [20] CAI X, HUANG Y, ZHANG X, et al. Cloning, characterization, hypoxia and heat shock response of hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) from the small abalone *Haliotis diversicolor*[J]. Gene, 2014,534(2):256-264.
- [21] 杨梦思,周娜,王志钢,等.转录因子HIF-1 α 及其信号通路在疾病发生中的作用研究进展[J].生物技术通报,2016,32(8):8-13.
- [22] 王伟,何平,江小明.木犀草素及其黄酮苷的抗炎、抗氧化作用[J].食品科学,2020,41(17):208-215.
- [23] MARASCO M R, CONTEH A M, REISSAUS C A, et al. Interleukin-6 reduces β -cell oxidative stress by linking autophagy with the antioxidant response[J]. Diabetes, 2018,67(8):1576-1588.

收稿日期:2024-10-15

*基金项目:国家自然科学基金地区基金项目(81760807)。

作者简介:石晓冬(1997—),女,在读博士研究生。研究方向:中西医结合防治慢性肾脏病。

△通讯作者:钟建(1975—),男,博士后,硕士研究生导师,教授,主任医师。研究方向:中西医结合防治慢性肾脏病。Email:zhongjian@medmail.com.cn。