

基于网络药理学和分子对接技术探讨黄芪干预腹膜纤维化的机制

朱项君, 李柠, 吕丹, 魏萍, 俞曼殊, 盛梅笑, 张露*

南京中医药大学附属医院 江苏省中医院, 江苏 南京 210009

摘要: **目的** 运用网络药理学方法及分子对接技术探讨黄芪干预腹膜纤维化的可能机制。**方法** 利用中药系统药理学数据库及分析平台 (TCMSP) 检索黄芪的主要化学成分及靶点, 并补充文献报道相关药理作用的成分作为潜在活性成分。以“peritoneal fibrosis”为关键词分别在 OMIM、Genecards 获取目前已知的与腹膜纤维化相关的疾病靶点, 后取两者的交集靶点; 对交集基因通过 STRING 数据库与 Cytoscape 3.7.2 软件构建“药物-成分-靶点-疾病”网络及蛋白互作 (PPI) 网络并筛选核心网络。基于 R 软件使用 Bioconductor 生物信息软件对核心靶点进行 GO 及 KEGG 富集分析, 最终采用 AutoDock 软件将主要有效成分与核心靶点进行分子对接, 得出其结合能力。**结果** 筛选出 20 个黄芪活性成分及文献报道有相关药理作用 4 个, 457 药物作用靶点, 与 674 个腹膜纤维化靶点取交集, 得到 86 个共同靶点。GO 功能富集分析提示黄芪拮抗腹膜纤维化主要参与了蛋白激酶 B 信号转导的调节、细胞对化学的应激反应、炎症反应的调节等通路; KEGG 通路富集分析主要涉及调控肿瘤、磷脂酰肌醇-3-羟激酶-蛋白激酶 B (PI3K-Akt)、晚期糖基化终末产物/晚期糖基化终末产物受体 (AGE-RAGE)、人类巨细胞病毒感染、HIF-1 信号通路等; 分子对接结果显示关键靶点与活性成分具有较好的结合能力。**结论** 黄芪治疗腹膜纤维化的分子机制, 可能与抑制炎症及氧化应激反应、调节多种信号通路等相关。

关键词: 黄芪; 网络药理学; 腹膜纤维化; 分子对接; 机制

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)04-0700-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.04.005

Mechanism of *Astragali Radix* intervention in peritoneal fibrosis based on network pharmacology and molecular docking technology

ZHU Xiang-jun, LI Ning, LÜ Dan, WEI Ping, YU Man-shu, SHENG Mei-xiao, ZHANG Lu

Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine, Nanjing 210009, China

Abstract: **Objective** To explore the possible mechanism of *Astragali Radix* intervention in peritoneal fibrosis by network pharmacology and molecular docking. **Methods** The main chemical components and targets of *Astragalus membranaceus* were searched using TCMSP, and the components with related pharmacological effects reported in literature were added as potential active ingredients. Using “peritoneal fibrosis” as the key words, the current known peritoneal fibrosis-related disease targets were obtained from OMIM and Genecards database, and then the intersection of the two targets was selected. The “drug-component-target-disease” network and “protein-protein interaction (PPI)” network were constructed by STRING database and Cytoscape 3.7.2 software, and the core network was screened. GO and KEGG enrichment analysis of core targets was performed using Bioconductor bioinformatics software based on R software. Finally, AutoDock software was used to carry out molecular docking between the main active ingredients and the core target, and its binding ability was obtained. **Results** 20 active components of *Astragali Radix* were screened out, and 4 of them reported related pharmacological effects, including 457 drug targets, and 86 common targets were obtained by intersection with 674 peritoneal fibrosis targets. GO enrichment analysis suggested that *Astragali Radix* antagonism against peritoneal fibrosis was mainly involved in the regulation of protein kinase B signal transduction, cell response to chemical stress, inflammatory response and other pathways. The enrichment analysis of KEGG pathway mainly involves the regulation of tumor, PI3K-Akt, advanced glycation end-product/advanced glycation end-product receptor (AGE-RAGE), human cytomegalovirus infection, HIF-

收稿日期: 2022-01-09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81503533); 江苏省“六大人才高峰”项目 (WSN-021); 江苏省自然科学基金面上项目 (BK20211393)

作者简介: 朱项君, 在读硕士研究生, 从事中西医结合肾脏病临床及基础研究。E-mail: 20190184@njucm.edu.cn

*通信作者: 张露, 副主任医师, 博士, 从事慢性肾脏病的中西医结合临床教学及科研工作。E-mail: zhanglu@njucm.edu.cn

1 signaling pathway, etc. The molecular docking results showed that the key target had good binding ability with the active ingredient.

Conclusion This study elucidated the possible molecular mechanism of *Astragali Radix* in treatment of peritoneal fibrosis, which is related to the inhibition of inflammation and oxidative stress response, and the regulation of multiple signaling pathways.

Key words: *Astragali Radix*; network pharmacology; peritoneal fibrosis; molecular docking; mechanism

腹膜透析是终末期肾病患者选择较多的肾脏替代疗法主要方式之一, 据我国腹膜透析病例信息登记系统 (CNRDS) 显示, 截止 2019 年我国腹膜透析患者已增至 103 348 例^[1]。长期腹膜透析治疗会导致腹膜的结构和功能发生显著的变化, 最终会引起腹膜纤维化而出现腹膜超滤功能障碍, 已成为导致终末期肾病患者腹膜透析失败的重要原因^[2-3]。由于目前缺乏干预腹膜纤维化的有效手段, 深入探讨腹膜透析相关腹膜纤维化的发生机制, 寻找干预腹膜纤维化的药物成为提高腹膜透析诊疗水平的重要举措。

黄芪始载于《神农本草经》, 性甘温, 归肺、脾、肝、肾经, 为豆科植物膜荚黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge 或蒙古黄芪 *A. membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 的干燥根, 是补气要药。中医学对腹膜纤维化没有明确表述, 但诸多学者结合中医学理论及现代研究疾病病理特点, 认为腹膜纤维化属于“癥积”范畴, 另终末期肾病多缠绵, 久病必虚, 多属脾肾亏虚型, 加之腹透患者长期注入腹透液, 湿邪为患, 因此认为腹膜纤维化基本病机为本虚标实, 脾肾为虚, 湿瘀为实^[4-5], 黄芪补益脾气、利水消肿。现代研究显示, 黄芪具有抗炎、调节免疫、抗氧化应激、抗纤维化等功效^[6]。诸多研究提示, 黄芪通过阻止腹膜间皮间充质转化 (EMT)、调节转化生长因子 (TGF)- β 1/Smad 信号通路、抑制血管内皮生长因子及结缔组织因子等来抵抗腹膜纤维化^[7-8]。本课题组前期的临床研究表明黄芪注射液可以改善腹膜透析患者的超滤功能, 然而确切的分子机制并不清楚^[9]。网络药理学是运用计算机高通量筛选、网络可视化等进行“疾病-基因-靶点-药物”等多层次网络的构建, 探索药物与疾病间相关性, 从整体层面说明药物作用机制的研究方法^[10-11]。本研究即通过网络药理学和分子对接技术探讨黄芪干预腹膜纤维化作用机制, 为该药治疗腹膜纤维化提供理论支持。

1 材料与研究方法

1.1 黄芪活性成分的收集及靶点筛选

在中药系统药理学数据库与分析平台

(TCMSP, <http://tcmssp.com/tcmssp.php>) 中检索黄芪的成分, 按照口服生物利用度 (OB) 和类药性 (DL) 进行筛选, 本研究选择 $OB \geq 30\%$, $DL \geq 0.18$ 作为化合物分子的筛选条件, 后经过文献筛选选取根据筛选标准排除后的化合物, 文献报道有相关药理作用的纳入应用, 最终获取潜在活性成分。使用 TCMSP 数据库将上述成分的结构导入 Swiss Target Prediction (<http://www.swiss-target-prediction.ch/>) 数据库, 取预测得分大于 0 的靶标作为药物靶点。

1.2 腹膜纤维化靶点筛选

使用 OMIM (<https://omim.org/>)、Disgenet (<https://www.disgenet.org/>)、GeneCards (<https://www.genecards.org/>) 数据库, 以“peritoneal fibrosis”为关键词进行检索, 获得疾病作用靶点。

1.3 中药-成分-靶点-疾病网络构建及分析

在 Venny 2.1 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>) 在线软件作图工具平台上输入药物靶点、疾病靶点, 两者取交集后获得药物-疾病共同靶点。将黄芪潜在活性成分与药物-疾病共同靶点输入 Cytoscape 软件中, 删除与靶点无交集的孤立成分, 绘制出“药物-成分-靶点-疾病”相互作用的网络图, 使用 Network Analyzer 对网络图进行拓扑分析, 度 (degree) 值表示出该成分与作用靶点的关联个数, degree 值越大说明该成分越重要。

1.4 蛋白互作 (PPI) 网络构建及核心靶点分析

将上述药物-疾病共同靶点输入到 STRING (<https://string-db.org/>) 数据库中进行检索, 设置蛋白种类为“Homo sapiens”, 最低相互作用阈值为 0.4, 构建蛋白相互作用的 PPI 网络, 获取靶点相互作用的网络关系数据, 将其导入 Cytoscape 软件进行核心靶点分析。

1.5 黄芪治疗腹膜纤维化通路富集分析

为了说明关键靶点蛋白在基因功能中的作用, 本研究利用 R 软件使用 Bioconductor 生物信息软件包对关键靶点进行基因本体 (GO) 生物学过程富集分析与基因组百科全书 (KEGG) 代谢通路富集分析, 富集结果采用多种可视化展现。GO 功能分析主要用于描述基因靶点的功能, 包括生物过程 (BP)、分子功能 (MF) 和细胞组分 (CC) 3 个分

支。黄芪对腹膜纤维化同靶点所富集的信号通路则可通过 KEGG 富集分析得到,并将结果以条形图和气泡图形式输出。

1.6 黄芪主要活性成分及核心靶点进行分子对接

利用 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 下载黄芪主要活性成分的 SDF 格式文件,运用 Chem3D 软件进行能量最小优化后保存为 mol2 格式, AutoDock 处理分子环肽后保存为“pdbqt”格式;在 PDB 蛋白数据库 (<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>) 下载核心靶点蛋白结构,运用 PyMol 软件去除受体蛋白的水分子及原小分子配体,用 AutoDock Tools 1.5.6 添加非极性氢与电荷后保存为“pdbqt”格式。以关键靶点作为受体,以相对应的关键活性成分作为配体,运用 AutoDock Vina 1.1.2 进行分子对接,设置合适的盒子中心以及盒子格点参数将小分子配体可能结合的活性口袋位点,选择能量最低的构象作为最佳结合构象,保存为 PDB 格式后用 Pymol、DS Visualizer 分析结合

位点及氨基酸残基的相互作用力。对接获取 20 个构象,取打分最优的复合物构象采用 PyMOL 2.3.4 作图。

2 结果

2.1 黄芪活性成分及靶点

在 TCMSP 数据库中设定 $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$,对黄芪的有效成分进行筛选,共检索到黄芪活性成分 20 个,并结合文献补充纳入黄芪甲苷 I、黄芪甲苷 II、黄芪甲苷 III、黄芪甲苷 IV,共得到潜在活性成分 24 个,使用 Swiss Target Prediction 数据库共筛选出 457 个药物靶点,黄芪的活性成分见表 1。

2.2 药物-疾病共同靶点的筛选

以“peritoneal fibrosis”为关键词分别在 OMIM、Disgenet、Genecards 数据库进行检索,去重后共获得疾病靶点 674 个。在 Venny 2.1 在线软件作图工具平台上输入 457 个药物靶点、674 个疾病靶点,两者取交集后获得药物-疾病共同靶点 86 个。

表 1 黄芪有效成分
Table 1 Active ingredients of Astragali Radix

Mol ID	化合物名称	OB/%	DL	相对分子质量	度值
MOL000374	5'-hydroxyiso-muronulatol-2',5'-di-O-glucoside	41.718	0.693	642.67	16
MOL000401	astragaloside I	46.790	0.110	869.17	16
MOL000403	astragalosideII	46.060	0.130	827.13	15
MOL000439	isomucronulatol-7,2'-di-O-glucosiole	49.281	0.621	626.67	15
MOL000405	astragaloside III	31.830	0.100	785.09	14
MOL000407	astragaloside IV	31.830	0.150	785.09	14
MOL000433	FA	68.960	0.706	441.45	13
MOL000379	9,10-dimethoxypterocarpan-3-O-β-D-glucoside	36.737	0.924	462.49	10
MOL000387	bifendate	31.098	0.666	418.38	10
MOL000098	quercetin	46.433	0.275	302.25	7
MOL000354	isorhamnetin	49.604	0.306	316.28	7
MOL000239	jaranol	50.829	0.291	314.31	6
MOL000398	isoflavanone	109.987	0.296	316.33	6
MOL000422	kaempferol	41.882	0.241	286.25	6
MOL000442	1,7-dihydroxy-3,9-dimethoxy pterocarpene	39.045	0.479	314.31	6
MOL000371	3,9-di-O-methylnissolin	53.742	0.476	314.36	5
MOL000378	7-O-methylisomucronulatol	74.686	0.298	316.38	5
MOL000380	(6aR,11aR)-9,10-dimethoxy-6a,11a-dihydro-6H-benzofurano[3,2-c]chromen-3-ol	64.255	0.425	300.33	5
MOL000417	calycosin	47.752	0.243	284.28	5
MOL000438	(3R)-3-(2-hydroxy-3,4-dimethoxyphenyl)chroman-7-ol	67.667	0.265	302.35	5
MOL000392	formononetin	69.674	0.212	268.28	4
MOL000211	mairin	55.377	0.776	456.78	3
MOL000033	(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-dimethyl-17-[(2R,5S)-5-propan-2-yl-octan-2-yl]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene -3-ol	36.228	0.783	428.82	1
MOL000296	hederagenin	36.914	0.751	414.79	1

2.3 中药 - 成分 - 靶点 - 疾病网络构建及分析

2.3.1 网络构建 将黄芪中 24 个潜在活性成分与 86 个药物 - 疾病共同靶点输入 Cytoscape 软件中, 删除与靶点无交集的孤立成分, 绘制出“药物 - 成分 - 靶点 - 疾病”相互作用的网络图 (图 1)。

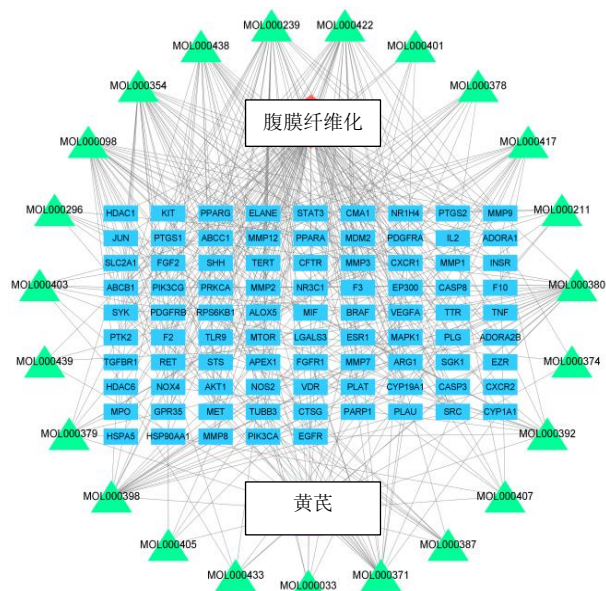


图 1 药物 - 成分 - 靶点 - 疾病相互作用的网络图

Fig. 1 Drug - component - target - disease interaction network diagram

2.3.2 核心成分分析 使用 Network Analyzer 对网络图进行拓扑分析, 度值表示出该活性成分与作用靶点的关联个数, 度值越大说明该成分越重要。结果显示异鼠李素 (isorhamnetin)、华良姜素 (jaranol)、山柰酚 (kaempferol)、槲皮素 (quercetin)、毛蕊异黄酮 (calycosin)、刺芒柄花素 (formononetin)、黄芪皂苷 I ~ IV (astragaloside I ~ IV) 等的度值较大, 推测可能是黄芪发挥药效的活性成分。

2.4 构建 PPI 网络图及核心靶点网络

2.4.1 PPI 网络图 将上述 86 个共同靶点输入到 STRING 数据库中进行检索, 设置蛋白种类为“Homo sapiens”, 最低相互作用阈值为 0.4, 获取靶点相互作用的网络关系数据, 将其导入 Cytoscape 软件, 绘制 PPI 网络图 (图 2)。结果显示, 血管内皮生长因子 A (VEGFA)、蛋白激酶 1 (AKT1)、肿瘤坏死因子 (TNF)、表皮生长因子受体 (EGFR)、信号转导与转录激活子 3 (STAT3)、SRC、CASP3、丝裂原活化蛋白激酶 1 (MAPK1)、JUN 等靶点度值较高, 作用比较重要。

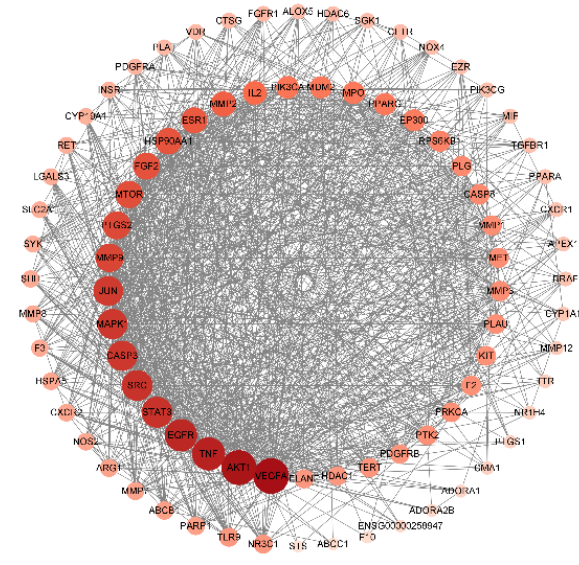


图 2 PPI 网络

Fig. 2 PPI network

2.4.2 核心靶点网络 将 PPI 网络导入 Cytoscape 3.7.2 中, 通过 NetworkAnalyzer 工具进行拓扑分析, 根据介数中心性 (BC)、接近中心性 (CC)、度值提取核心网络 2 次后得到 16 个核心靶点 (图 3), 可见核心靶点为 VEGFA、AKT1、TNF、EGFR 等。

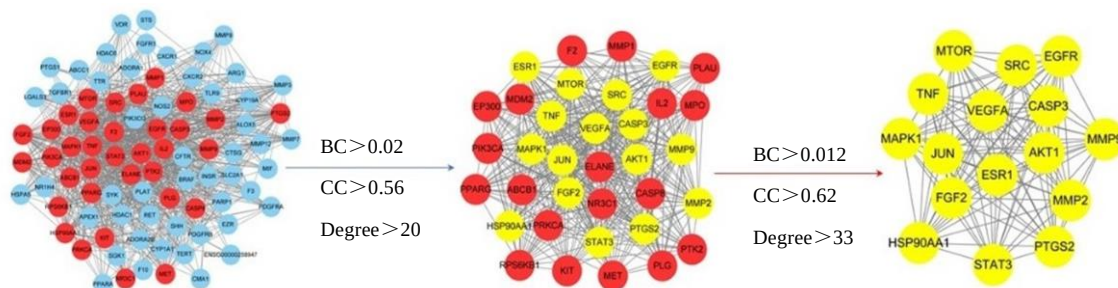


图 3 基于 PPI 拓扑分析的核心靶点

Fig. 3 Core targets based on PPI topology analysis

2.5 GO 功能富集分析及 KEGG 通路富集分析

2.5.1 GO 功能富集分析 将 86 个共同靶点经 R 语言运行后 GO 分析选取 BP、CC 及 MF 3 部分。GO 和 KEGG 富集排名前 20 的 BP 条目气泡图(图 4), 气泡大小代表 BP 条目富集基因数目的多少, 气泡颜色差异代表靶基因在各 BP 条目富集程度的高低。GO 结果显示, 交集基因集合共富集至 1939 条生物学过程(BP)通路, 主要包括蛋白激酶 B 信号转导的调节、细胞对化学的应激反应、炎症反应的调节、抗氧化反应、调控 MAP 酶活性等; 交集基因集合共富集至 122 个与 MF 相关的过程, 主要参与调节丝氨酸型内肽酶活性、丝氨酸肽酶活性、丝氨酸水解酶活性、蛋白质酪氨酸活性、跨膜受体蛋白激酶活性、RNA 聚合酶 II-DNA 转录激活因子活性、核受体活动、DNA 结合转录等; 交集基因集合共富集至 52 条 CC 表达过程, 该基因主要存在于膜筏、膜微结构域、膜区、囊泡腔、分泌颗粒腔、细胞质囊泡腔、真空腔等发挥作用。

2.5.2 KEGG 富集分析 将 86 个共同靶点经 R 语言运行后共得到 142 条 KEGG 通路, 前 20 的结果形成 KEGG 功能富集的条形图(图 5), *P* 代表富集的显著性, 颜色越红则显著性越高。结果显示该基因主要调控肿瘤、磷脂酰肌醇-3-羟激酶-蛋白激酶 B (PI3K-Akt)、晚期糖基化终末产物/晚期糖基化终末产物受体 (AGE-RAGE)、人类巨细胞病毒感染、缺氧诱导因子-1 (HIF-1) 信号通路等来完成。

2.6 分子对接结果

最终将 3 个活性成分槲皮素 (quercetin)、山柰酚 (kaempferol)、黄芪皂苷 I (Astragaloside I) 为配体与 3 个主要核心靶点 VEGFA、AKT1、TNF 为受体分别进行分子对接, 得到 9 组受体配体对接结果, 结果见表 2。

结合自由能可评价受体和配体之间的结合能力, 结合能小于 0 时, 认为配体和受体可以自由结合, 且结合自由能越低, 二者结合能力越强。根据上表, 表明 AKT1、VEGFA 与山柰酚结合能力尚好, TNF 与黄芪皂苷 I、山柰酚、槲皮素有较好的结合能力, 并利用 PyMol 软件将结合能力较强的受配体进行可视化, 见图 6。

3 讨论

通过研究发现黄芪发挥药效的有效活性成分有 24 个, 对药物-疾病网络图进行分析, 得出药物发挥治疗疾病作用的核心成分主要是槲皮素、山柰

酚、异鼠李素、华良姜素、毛蕊异黄酮、刺芒柄花素、黄芪总苷等, 近年来诸多研究揭示了上述活性成分在抗腹膜纤维化中的作用。槲皮素是一种天然的黄酮醇抗氧化剂, 具有抗炎、抗氧化应激、抗病毒及抗纤维化的作用^[12-13]。既往研究发现, 槲皮素能够影响多种生长因子、细胞因子和数条细胞信号通路等进行抗纤维化作用, Veith 等通过 1 项临床实验发现, 槲皮素通过抑制氧化反应、减轻炎症反应来改善患者的肺纤维化, 而国内另 1 项动物实验研究发现了槲皮素能减轻小鼠的肾小球纤维化^[14-15], 这也为本研究中槲皮素作为黄芪干预腹膜纤维化的重要活性成分提供相关理论依据, 且其发挥抗腹膜纤维化作用的通路与此次中所得的通路分析相仿。而 Zhu 等^[16]也通过研究发现了黄芪皂苷提高腹膜间皮细胞的活性, 从而抑制腹膜间皮细胞凋亡或发生间皮间充质转化, 证实了黄芪皂苷在腹膜纤维化中的作用。

本研究中药物-靶点-疾病网络及 PPI 网络揭示了 VEGFA、AKT1、TNF、EGFR、STAT3、CASP3、MAPK1、JUN 等核心网络蛋白可能是黄芪干预腹膜纤维化的潜在靶点。血管生成与血管通透性增加是腹膜纤维化一大病理特征, 而 VEGFA 是其主要调节剂^[17]。研究报道 TGF- β 和 VEGFA 的紧密相互作用介导了腹膜新血管生成和纤维化的发展, TGF- β 1 的过表达通过诱导间皮细胞中 VEGF-A 的产生诱导大鼠腹膜纤维化, 并伴有新血管生成^[18], 这同时验证了 TGF- β 和 VEGFA 在腹膜纤维化中的作用。与此同时, 腹膜炎是腹膜透析患者常见并发症, 在炎症状态下, 腹膜产生了肿瘤坏死因子 (TNF) 和白介素 (IL) 等炎症介质, 这些炎症介质均能诱导早期血管形成^[19]。丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 是调节多种细胞过程的关键信号通路, 包括增殖、分化、凋亡和应激反应^[20]。Akt 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 是许多信号通路中心节点, 并且可以被多种生长信号激活, 一旦被激活, Akt 调节许多下游蛋白的功能, 这些蛋白参与细胞的生存、增殖、迁移、代谢和血管生成^[21]。众所周知, 缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 是细胞缺氧反应的关键调节因子, 而信号转导和转录激活剂 3 (STAT3) 可诱导 HIF-1 α 的表达, 介导肾纤维化过程。实验表明, 长期腹膜透析患者腹膜间皮细胞中磷酸化的 STAT3 水平上调, 并激活诱导了 HIF-1 α 在腹膜中的表达, 最后可引起腹膜间皮细胞 EMT 或凋亡^[22]。

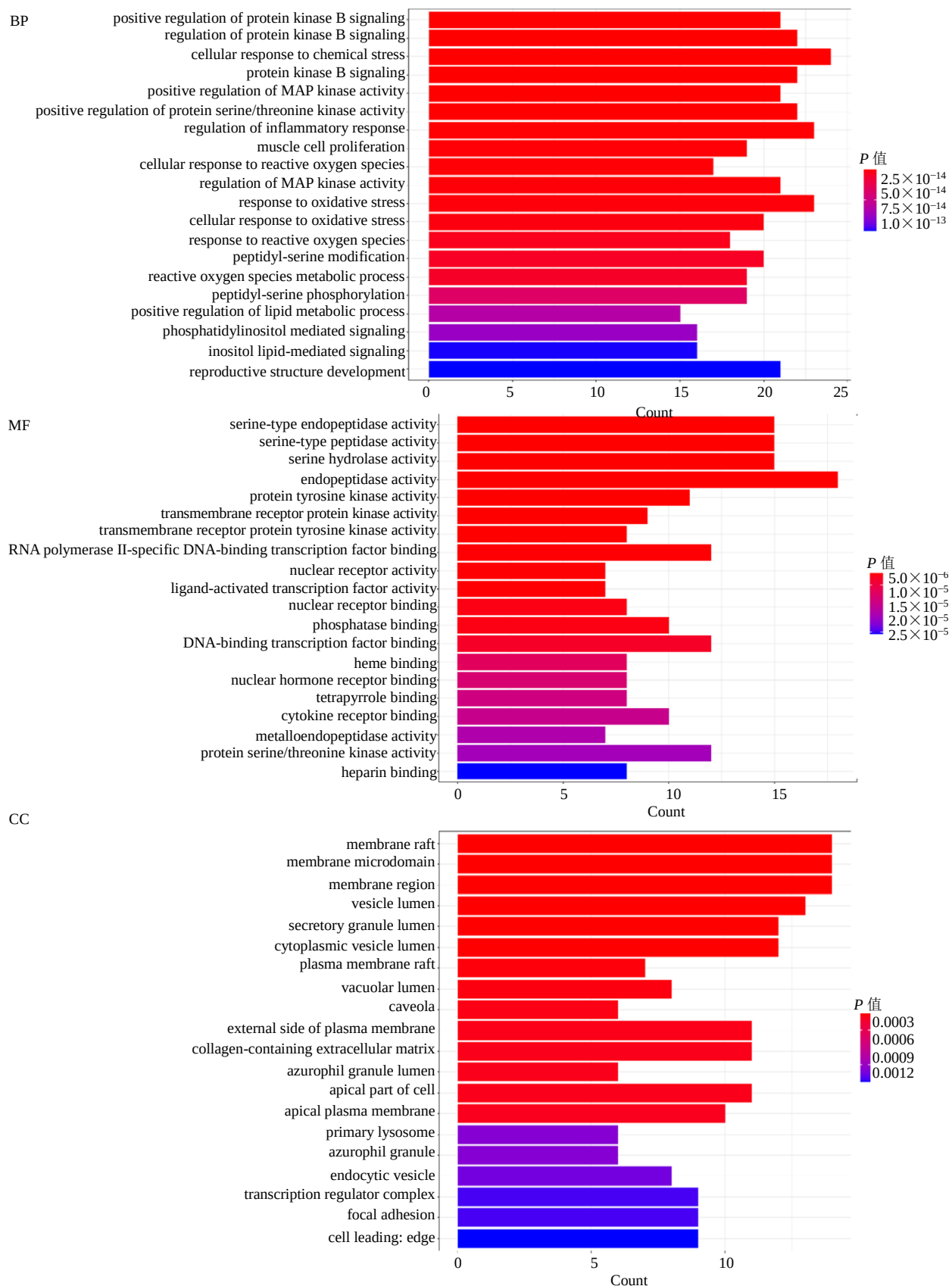


图 4 GO 富集分析

Fig. 4 GO enrichment analysis

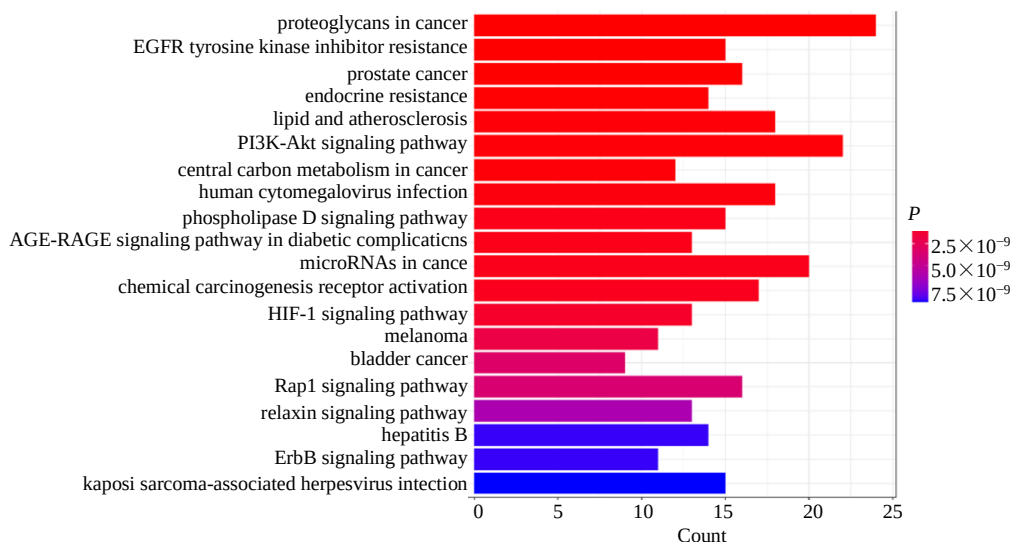


图 5 黄芪干预腹膜纤维化的 KEGG 富集分析

Fig. 5 KEGG enrichment analysis of *Astragali Radix* for peritoneal fibrosis

表 2 活性成分与核心靶点分子对接结合自由能
Table 2 Free energy of docking binding between active ingredients and core target molecules

靶点	结合能/(kcal·mol ⁻¹)		
	黄芪皂苷 I	山柰酚	槲皮素
AKT1	-1.73	-4.32	-3.81
TNF	-6.60	-7.22	-8.65
VEGFA	-1.73	-4.64	-4.14

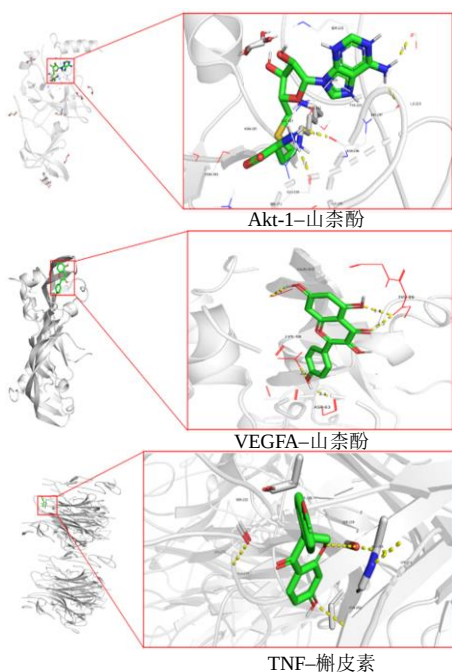


图 6 分子对接结果

Fig. 6 Molecular docking results

最后, 利用分子对接技术将槲皮素、山柰酚、黄芪皂苷 I 分别与 VEGFA、AKT1、TNF 进行对接,

发现其对接较好, 这也为网络药理学预测靶点提供可信度。通过 GO 和 KEGG 分析获得了腹膜纤维化靶点功能及相关通路, GO 富集分析包含了 1 939 条 BP、122 条 MF 及 52 条 CC, 主要富集在细胞对化学的应激反应、炎症反应的调节及调节各种酶活性。而 KEGG 富集分析得到 142 条通路, 其中调控 PI3K-Akt、晚期糖基化终末产物/晚期糖基化终末产物受体 (AGE-RAGE)、人类巨细胞病毒感染、HIF-1 信号通路排名靠前。研究显示, 在发生腹膜纤维化的腹膜组织发现了 PI3K、AKT 蛋白高表达, 同时证实了 PI3K-AKT 在 EMT 发挥重要作用, 抑制此通路可阻断 TGF- β 介导的腹膜纤维化^[23]。越来越多证据表明, PI3K-AKT 通路可激活下游 mTOR^[24], PI3K-AKT-mTOR 在高糖诱导间皮细胞纤维化中发挥重要作用, Lu 等通过抑制此通路活性能够抵抗腹膜纤维化^[25]。腹膜透析液具有高糖、高渗透压、低 PH、因高热灭菌产生的晚期糖基化终产物 (AGEs) 等特点, 进而 AGEs 与 AGE 受体 (RAGE) 结合, 导致腹膜腔内产生几种细胞因子, 细胞因子的释放刺激了腹腔内的炎症变化, 并改变了腹膜间皮细胞^[26-27]。由于腹膜长期暴露在高糖腹透液中, 腹膜组织处于缺氧状态, 刺激了 HIF-1 α 的表达, 并且随着腹透龄的延长, HIF-1 α 表达水平与 VEGFA 及腹膜纤维化指标 (如 TGF- β 1) 呈正相关^[19]。而本研究的不足之处在于方法的局限性, 具体体现在数据库的差异性较大、整合困难, 数据使用具有个体性、不规范等, 并且需要实验验证。

本研究从中医整体观出发,对黄芪干预腹膜纤维化的机制进行探索性研究,初步揭示黄芪干预腹膜纤维化的分子网络靶标。发现其可能是通过调控 VEGFA、AKT1、TNF、EGFR、STAT3、CASP3、MAPK1、JUN 等核心靶点,作用于细胞对化学的应激反应、炎症反应的调节、PI3K-Akt、晚期糖基化终末产物/晚期糖基化终末产物受体(AGE-RAGE)、人类巨细胞病毒感染、HIF-1 信号通路等关键通路等实现的。揭示黄芪通过多成分、多靶点、多通路发挥作用疗效,为后续深入黄芪干预腹膜纤维化机制的研究提供了理论依据,为研制抗腹膜纤维化治疗途径及药物开拓了新思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bi S H, Chen W, Wu J S, *et al.* The history of peritoneal dialysis in China: past, present and future trends [J]. *Ren Fail*, 2021, 43(1): 1601-1608.
- [2] Liyanage T, Ninomiya T, Jha V, *et al.* Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: A systematic review [J]. *Lancet*, 2015, 385(9981): 1975-1982.
- [3] Chen Y T, Hsu H, Lin C C, *et al.* Inflammatory macrophages switch to CCL17-expressing phenotype and promote peritoneal fibrosis [J]. *J Pathol*, 2020, 250(1): 55-66.
- [4] 孟立锋, 史伟, 王夏青, 等. 中医药防治腹膜透析相关性腹膜纤维化研究进展 [J]. *中华肾病研究电子杂志*, 2018, 7(3): 131-134.
- [5] 刘盼英, 杨康, 杨洪涛. 中药单体抗腹膜纤维化的研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(11): 190-193.
- [6] 胡妮娜, 张晓娟. 黄芪的化学成分及药理作用研究进展 [J]. *中医药信息*, 2021, 38(1): 76-82.
- [7] 俞曼殊, 史俊, 赵君谊, 等. 黄芪甲苷调控 Akt 信号通路阻抑人腹膜间皮细胞间充质转化的实验研究 [J]. *南京中医药大学学报*, 2019, 35(1): 53-57.
- [8] Zhang L, Li Z, He W, *et al.* Effects of Astragaloside IV against the TGF-beta1-Induced epithelial-to-mesenchymal transition in peritoneal mesothelial cells by promoting Smad 7 expression [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37(1): 43-54.
- [9] 盛梅笑, 张露, 史俊, 等. 黄芪提高腹膜透析效能及抗腹膜纤维化机制研究 [Z]. 2016.
- [10] 任艳, 邓燕君, 马焱彬, 等. 网络药理学在中药领域的研究进展及面临的挑战 [J]. *中草药*, 2020, 51(18): 4789-4797.
- [11] 牛明, 张斯琴, 张博, 等. 《网络药理学评价方法指南》解读 [J]. *中草药*, 2021, 52(14): 4119-4129.
- [12] Zhao L, Wang H, Du X. The therapeutic use of quercetin in ophthalmology: Recent applications [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137: 111371.
- [13] Alshammari G M, Al-Qahtani W H, Alfaris N A, *et al.* Quercetin prevents cadmium chloride-induced hepatic steatosis and fibrosis by downregulating the transcription of miR-21 [J]. *Biofactors*, 2021, 47(3): 489-505.
- [14] Veith C, Drent M, Bast A, *et al.* The disturbed redox-balance in pulmonary fibrosis is modulated by the plant flavonoid quercetin [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, 336: 40-48.
- [15] 戴恩来, 陈凤, 刘一帆. 槲皮素对阿霉素致大鼠肾小球硬化的干预作用 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2019, 20(2): 101-104.
- [16] Zhu W, Zhang X, Gao K, *et al.* Effect of astragaloside IV and the role of nuclear receptor RXRalpha in human peritoneal mesothelial cells in high glucose-based peritoneal dialysis fluids [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(4): 3829-3839.
- [17] Shibuya M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: Physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases [J]. *J Biochem*, 2013, 153(1): 13-19.
- [18] Kinashi H, Ito Y, Sun T, *et al.* Roles of the TGF-beta VEGF-C pathway in fibrosis-related lymphangiogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9): 2487.
- [19] 孙林, 庞博, 佟雪, 等. 腹膜透析相关腹膜血管新生的研究进展 [J]. *中国实用内科杂志*, 2021, 41(6): 550-553.
- [20] Guo Y J, Pan W W, Liu S B, *et al.* ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(3): 1997-2007.
- [21] Revathidevi S, Munirajan A K. Akt in cancer: Mediator and more [J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 59: 80-91.
- [22] Yang X, Bao M, Fang Y, *et al.* STAT3/HIF-1alpha signaling activation mediates peritoneal fibrosis induced by high glucose [J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 283.
- [23] 王乙安, 陈静, 赵恒, 等. PI3K/AKT/Survivin 通路在大鼠腹膜纤维化中的作用机制 [J]. *广东医学*, 2018, 39(21): 3165-3169.
- [24] 马雷雷, 武士锋, 杨波, 等. PI3K/Akt/mTOR 信号通路和细胞自噬与腹膜透析相关腹膜纤维化的研究进展 [J]. *广东医学*, 2019, 40(13): 1960-1962.
- [25] Lu H, Chen W, Liu W, *et al.* Molecular hydrogen regulates PTEN-AKT-mTOR signaling via ROS to alleviate peritoneal dialysis-related peritoneal fibrosis [J]. *FASEB J*, 2020, 34(3): 4134-4146.
- [26] Zhou Q, Bajo M A, Peso G D, *et al.* Preventing peritoneal membrane fibrosis in peritoneal dialysis patients [J]. *Kidney Int*, 2016, 90(3): 515-524.
- [27] Bajo M A, Peso G D, Teitelbaum I. Peritoneal membrane preservation [J]. *Semin Nephrol*, 2017, 37(1): 77-92.

[责任编辑 高源]