

基于网络药理学和分子对接的丹参酮 II_A 治疗糖尿病肾病的机制研究

陈正涛, 杨燕, 梁清芝, 唐诗韵*, 谢春光*

成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610072

摘要: **目的** 基于网络药理学和分子对接的方法研究丹参酮 II_A 治疗糖尿病肾病的分子的机制。**方法** 利用 Swiss Target Prediction、TCMSP、PharmMapper、GeneCards 平台预测丹参酮 II_A 的作用靶点, 从 OMIM、DrugBank、TTD、GeneCards 数据库中筛选获得糖尿病肾病的相关靶点。将得到的丹参酮 II_A 的作用靶点与疾病靶点取交集得到潜在靶点, 构建蛋白质相互作用 (PPI) 网络, 并通过网络拓扑分析筛选核心靶点。采用 Metascape 平台分析对交集靶点进行基因本体 (GO) 功能富集分析与京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析。最后运用 AutoDock Vina 1.1.2 对丹参酮 II_A 和核心靶点之间进行分子对接验证。**结果** 共筛选出 96 个丹参酮 II_A 调控糖尿病肾病的潜在靶点, 通过网络拓扑分析中的度 (degree) 值筛选出白蛋白 (ALB)、蛋白激酶 B1 (AKT1)、白细胞介素-6 (IL-6)、血管内皮生长因子 (VEGFA)、肿瘤坏死因子 (TNF)、肿瘤蛋白 p53 (TP53)、丝裂原激活蛋白激酶 8 (MAPK8)、胱天蛋白酶 3 (CASP3) 8 个核心靶点; GO 富集分析筛选出活性氧代谢过程、细胞迁移的正向调节、氧化应激反应、细胞死亡的正向调节等 20 个生物学过程, KEGG 富集筛选出流体剪切应力和动脉粥样硬化通路、肿瘤坏死因子信号通路、叉头转录因子 (FoxO) 信号通路、VEGF 等 20 条通路。分子对接验证结果显示, 核心靶点与丹参酮 II_A 之间均有良好的结合活性。**结论** 本研究表明丹参酮 II_A 可能通过多靶点、多通路调控糖尿病肾病。

关键词: 丹参酮 II_A; 糖尿病肾病; 网络药理学; 分子对接; 白蛋白; 蛋白激酶 B1; 白细胞介素 6; 血管内皮生长因子; 肿瘤坏死因子; 肿瘤蛋白 p53; 丝裂原激活蛋白激酶 8; 胱天蛋白酶 3

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)11-2457-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.11.006

Mechanism study of tanshinone II_A in treatment of diabetic nephropathy based on network pharmacology and molecular docking

CHEN Zheng-tao, YANG Yan, LIANG Qing-zhi, TANG Shi-yun, XIE Chun-guang

Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China

Abstract: **Objective** To study the molecular mechanism of tanshinone II_A in treatment of diabetic nephropathy based on bioinformatics and molecular docking methods. **Methods** The Swiss Target Prediction, TCMSP, PharmMapper, and GeneCards platforms were used to predict the target of tanshinone II_A, and the relevant targets of diabetic nephropathy were screened from OMIM, DrugBank, TTD, and GeneCards databases. Target of tanshinone II_A was intersected with the disease target to obtain potential target, and the protein interaction (PPI) network was constructed, and the core target was screened by network topology analysis. Metascape platform was used for gene ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis for intersection targets. Finally, AutoDock Vina 1.1.2 was used to verify the molecular docking between tanshinone II_A and the core target. **Results** A total of 96 potential targets of tanshinone II_A regulating diabetic nephropathy were selected. Albumin (ALB), protein kinase B1 (AKT1), interleukin 6 (IL-6), vascular endothelial growth factor (VEGFA), tumor necrosis factor (TNF), tumor protein p53 (TP53), mitogen-activated protein kinase 8 (MAPK8) and cysts were screened by degree value in network topology analysis 8 core targets of protease 3 (CASP3). GO enrichment analysis screened out 20 biological processes, including active oxygen metabolism, positive regulation of cell migration, oxidative stress response, and positive regulation of cell

收稿日期: 2022-06-01

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (8197141539); 国家自然科学基金青年基金项目 (8200153422, 8200153377)

作者简介: 陈正涛 (1995—), 男, 在读博士研究生, 研究方向为中医药防治内分泌代谢疾病的临床与基础研究。E-mail: 760839772@qq.com

*通信作者: 谢春光 (1964—), 男, 主任医师, 博士, 研究方向为中医药防治内分泌代谢疾病的临床与基础研究。E-mail: xcg718@aliyun.com

唐诗韵 (1992—), 女, 主治医师, 博士生, 研究方向为中医药防治内分泌代谢疾病的临床与基础研究。E-mail: 346873785@qq.com

death. KEGG enrichment screened 20 pathways including fluid shear stress and atherosclerosis pathway, tumor necrosis factor signaling pathway, FoxO signaling pathway and VEGF pathway. The results of molecular docking showed that the core target had good binding activity with tanshinone II_A. **Conclusion** This study suggests that tanshinone II_A may regulate diabetic nephropathy through multi-target and multi-pathway.

Key words: tanshinone II_A; diabetic nephropathy; network pharmacology; molecular docking; ALB; AKT1; IL-6; VEGFA; TNF; TP53; MAPK8; CASP3

糖尿病肾病是糖尿病的常见的并发症之一，糖尿病肾病的典型病理改变为肾小球系膜细胞的增殖，系膜的扩张，基底膜增厚，最终导致肾小球硬化，其病理机制复杂。目前研究表明其与血流动力学紊乱、糖代谢异常、遗传、氧化应激等多个因素相关^[1-3]。国际糖尿病联盟在 2017 年指出，全球成年人中糖尿病患病人数高达 4.15 亿，预计到 2040 年将会增至 6.42 亿，与之相关的糖尿病肾病患者人数也会随之增长^[4]。

丹参是中医传统的活血化瘀药，具有活血祛瘀、通经止痛、清心除烦、凉血消痛的功效，古有“一味丹参饮，功同四物”之说，丹参酮 II_A 是丹参中重要的脂溶性有效成分之一，其药理作用广泛，目前研究表明其具有保护血管内皮、预防动脉粥样硬化、抗炎、抑菌、抗纤维化、抗肿瘤等多种药理作用^[5-6]，近些年来其对糖尿病肾病的治疗作用也受到了广泛的关注，但具体的作用机制仍未完全阐明，本研究拟运用网络药理学及分子对接技术探讨丹参酮 II_A 治疗糖尿病肾病的可能的作用机制^[7]，为进一步的实验研究提供思路。

1 方法

1.1 丹参酮 II_A 作用靶点预测

在 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 获取丹参酮 II_A 的 sdf 结构文件，上传至 SwissTargetPrediction 数据库 (<http://www.swiss.targetprediction.ch/>) 和 PharmMapperServer 平台 (<http://lilab-ecust.cn/pharmmapper/index.html>) 预测丹参酮 II_A 的作用靶点。运用中药系统药理学分析平台数据库 (TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>) 和 Genecards 数据库 (<https://www.genecards.org/>) 对丹参酮 II_A 进行检索，得到靶点预测结果。利用 Uniprot 蛋白质数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 将得到的靶点预测结果进行蛋白名与基因名转换，以“Homo sapiens”作为物种限定标准，将靶点预测结果标准化，最后删除重复项目得到丹参酮 II_A 的预测靶点。

1.2 糖尿病肾病相关靶点筛选

运用 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>)、OMIM 数据库 (<http://omim.org/>)、DrugBank 数据库 (<https://go.drugbank.com/>)、TTD 数据库 (<http://db.idrblab.net/ttd/>) 以“diabetic nephropathy”和“diabetic kidney disease”为检索词进行检索糖尿病肾病相关靶点，其中 GeneCards 数据库中 Score 值的高低和靶点与疾病联系的密切呈正相关，此次初筛后发现 GeneCards 数据库的靶点数量较多，将最终筛选出的 Score 值 ≥ 25.0 的 1 069 个靶点纳入研究中，最后将 4 个数据库所得靶点进行合并，删除重复项，得到糖尿病肾病相关靶点。

1.3 “成分 - 交集靶点 - 疾病”网络图的构建及靶蛋白相互作用 (PPI) 网络构建

丹参酮 II_A 的预测靶点和糖尿病肾病靶点运用 Venny 2.1 (<https://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>) 取交集，得到交集靶点，这些靶点可能是丹参酮 II_A 治疗糖尿病肾病的潜在靶点，接着利用 Cytoscape 3.7.2 软件绘制“成分 - 交集靶点 - 疾病”网络图。为了明确交集靶点之间的相互作用，将交集靶点导入 STRING 11.0 平台 (<https://string-db.org/>) 进行 PPI 网络的构建，限定物种为“Homo sapiens”，置信度为中置信度 0.4，其余参数均为默认设置，得到下载 tsv 格式文件，将文件导入 Cytoscape 3.7.2，应用软件中的 cytoNCA 插件对网络拓扑参数进行筛选，根据度 (degree) 值评价节点的重要性，筛选出度 (degree) 值 ≥ 2 倍中位数 (65) 的节点作为核心靶点。

1.4 交集靶点基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析

将交集靶点数据导入 Metascape 平台 (<http://metascape.org/gp/index.html>)，设置 $P < 0.01$ ，分析其主要的生物学过程与代谢通路并进行富集分析。

1.5 分子对接

将丹参酮 II_A 与 PPI 网络中筛选出的核心蛋白进行分子对接。从 TCMSP 数据库下载丹参酮 II_A 的

MOL2 格式文件, 从蛋白质数据库获得核心蛋白的 3D 结构。应用 AutoDockTools 1.5.6 和 PyMOL 2.3.4 软件对关键靶点蛋白质进行去除水分子, 分离配体和受体, 加入极性氢, 计算 Gasteiger 电荷, 分配 AD4 类型, 将小分子配体柔性键设置为可旋转等操作。对接过程使用 AutoDock Vina 1.1.2 执行。PyMOL2.3.2 软件以及 Protein-Ligand Interaction Profiler (PLIP) 平台 (<https://projects.biotec.tu-dresden.de/plip-web/plip/index>) 进行可视化。

2 结果

2.1 丹参酮 II_A 的作用靶点预测

在 PubChem 数据库获取的丹参酮 II_A 结构的 sdf 文件, 上传至 SwissTargetPrediction 数据库和 PharmMapperServer 平台, 分别得到 43、23 个靶点。运用 TCMSP 和 Genecards 数据库检索丹参酮 II_A, 分别得到 40、132 个靶点, 将上述靶点整合后最终得到 216 个丹参酮 II_A 的作用靶点。

2.2 糖尿病肾病相关靶点筛选

以 “diabetic nephropathy” “diabetic kidney disease” 为检索词在上述 4 个数据库中进行检索, 收集糖尿病肾病相关靶点, 其中 GeneCards 数据库 1 069 个 (relevance score ≥ 25), OMIM 数据库 609 个, DrugBank 数据库 41 个, TTD 数据库 20 个, 4 个数据库获取的数据取并集, 最终得到 1 481 个糖尿病肾病相关靶点。

2.3 “成分 - 靶点 - 疾病” 网络图的构建及靶蛋白相互作用 (PPI) 网络构建

将上述疾病靶点与丹参酮 II_A 的预测靶点取交集, 运用 Venny 2.1 制作韦恩图, 得交集靶点 96 个, 见图 1。利用 Cytoscape 3.7.2 软件绘制 “成分 - 交集靶点 - 疾病” 网络, 见图 2。将交集靶点导入 STRING 11.0 数据库, tsv 格式文件, 将文件导入 Cytoscape 3.7.2, 应用软件中的 cytoNCA 插件对网

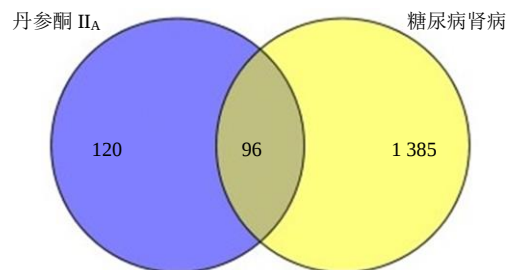


图 1 丹参酮 II_A 预测靶点与糖尿病肾病靶点韦恩图

Fig. 1 Venn plots of predicted targets of tanshinone II_A and diabetic nephropathy

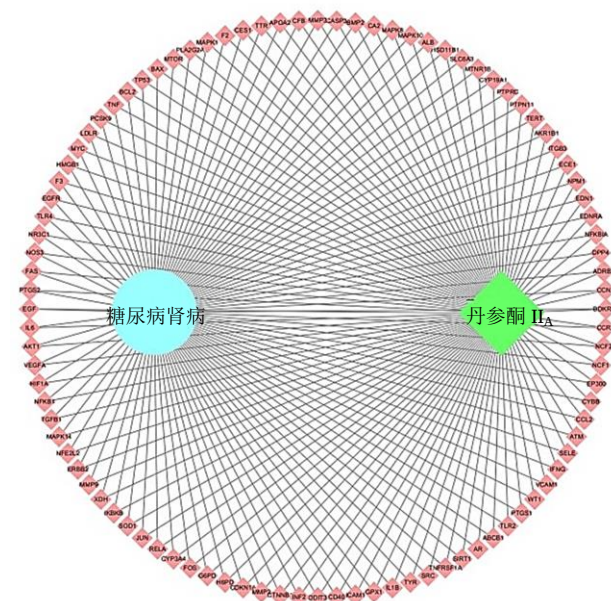


图 2 “成分 - 交集靶点 - 疾病” 网络图

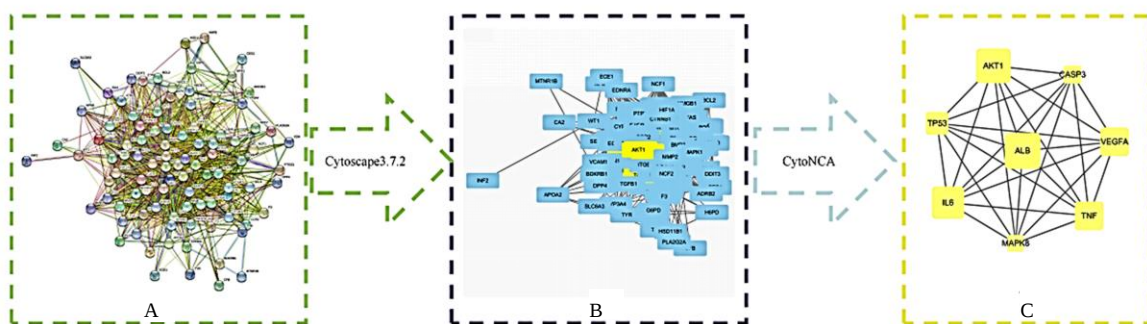
Fig. 2 “Component - intersection target - disease” network diagram

络拓扑参数进行筛选, 根据 degree 值评价节点的重要性, 筛选出 degree 值大于等于 2 倍中位数 (65) 的节点 8 个作为核心靶点, 见表 1。并创建核心靶点的子网络, 见图 3。

表 1 8 个核心靶点以及其相应的拓扑参数、分子对接结合能

Table 1 Eight core targets and their corresponding topological parameters and molecular docking binding energies

靶点名	PDB ID	平均最短路径长度	介度	紧密度	集聚系数	度值	结合能/(kcal·mol ⁻¹)
ALB	5IBP	1.147 368 42	0.085 116 31	0.871 559 63	0.417 283 95	81	-7.4
AKT1	1UNQ	1.157 894 74	0.046 803 21	0.863 636 36	0.464 873 42	80	-6.6
IL-6	6MG1	1.189 473 68	0.044 032 80	0.840 707 96	0.473 193 47	78	-4.9
VEGFA	4QAF	1.210 526 32	0.040 342 04	0.826 086 96	0.500 900 90	75	-9.9
TNF	5UUI	1.221 052 63	0.035 482 39	0.818 965 52	0.495 855 86	75	-5.6
TP53	6GGC	1.273 684 21	0.036 210 71	0.785 123 97	0.521 325 05	70	-7.9
CASP3	2XRW	1.326 315 79	0.015 504 77	0.753 968 25	0.581 351 98	66	-7.4
MAPK8	4QUJ	1.326 315 79	0.014 243 89	0.753 968 25	0.598 557 69	65	-7.0



A- STRING 数据库得到的 PPI 网络图 B- CytoScape 得到的 PPI 网络图 C- CytoNCA 插件筛选得到的核心靶点 PPI 网络

A- PPI network diagram obtained from STRING database B- PPI network diagram obtained from CytoScape C- Core target PPI network obtained by CytoNCA plug-in

图 3 交集靶点 PPI 网络图

Fig. 3 PPI network diagram of intersection targets

2.4 交集靶点 GO 和 KEGG 富集分析

将交集靶点数据导入 Metascape 数据平台进行 GO 和 KEGG 富集分析，将得到的富集结果运用微生信平台进行可视化处理后得到 GO 分析和 KEGG 分析图，见图 4、5，可见交集靶点主要参与细胞迁移的正向调节、细胞死亡的正向调节、凋亡信号通路、细胞死亡的正向调节、凋亡信号通路

路、对脂多糖的反应、细胞对外界刺激的反应等多个 GO 生物学过程；并参与调控流体剪切应力和动脉粥样硬化通路、肿瘤坏死因子（TNF）信号通路、叉头转录因子（FoxO）信号通路、血管内皮生长因子（VEGF）等多个 KEGG 信号通路。TNF 信号通路涉及靶点较多，见图 6。

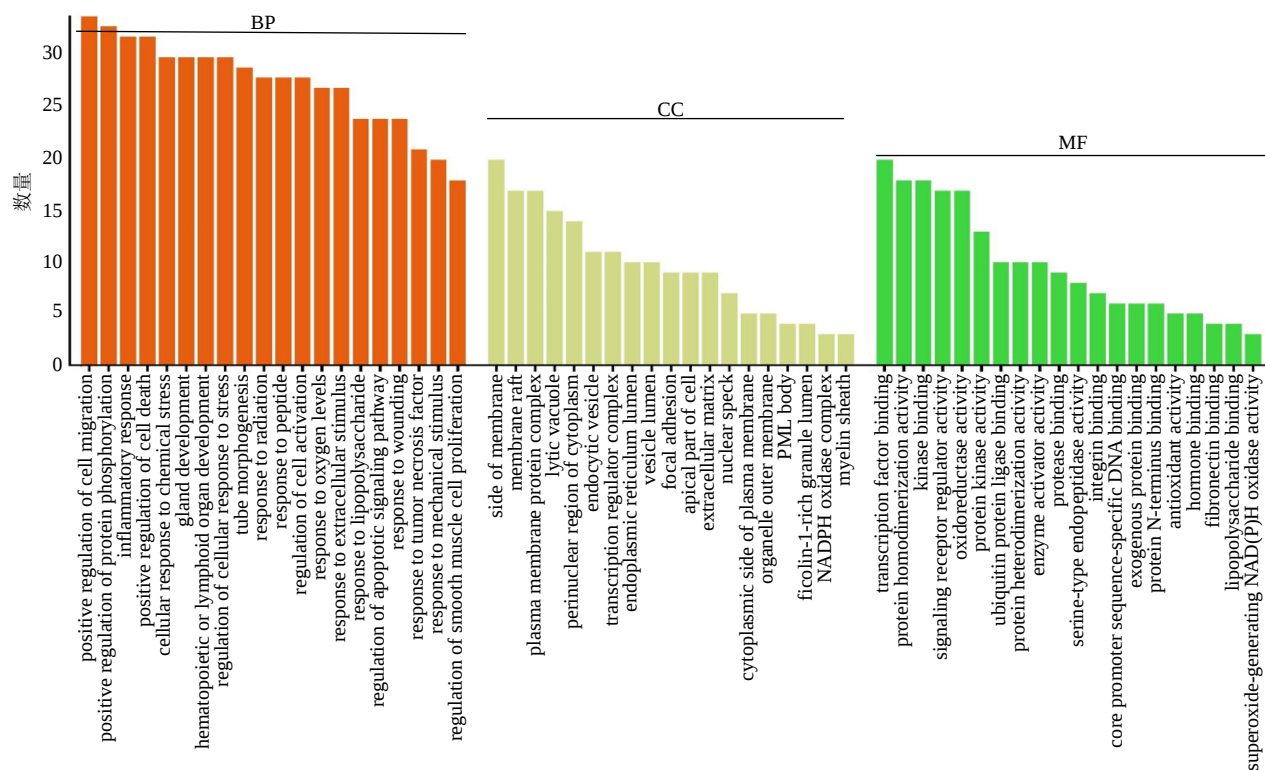


图 4 GO 分析柱状图

Fig. 4 Bar chart of GO analysis

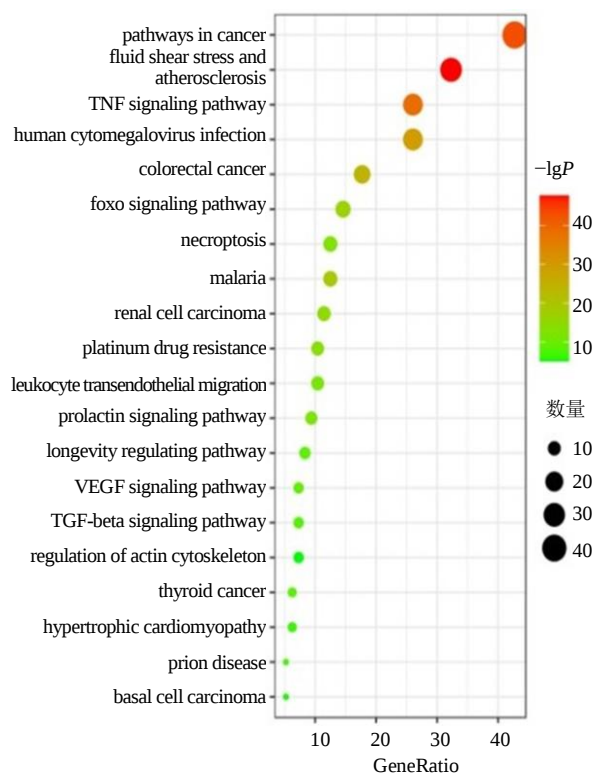


图 5 KEGG 分析气泡图

Fig. 5 Bubble map of KEGG analysis

2.5 分子对接

运用 AutoDock Vina 1.1.2 软件将丹参酮 II_A 和核心靶点白蛋白 (ALB)、蛋白激酶 B1 (AKT1)、白细胞介素-6(IL-6)、血管内皮生长因子(VEGFA)、TNF、肿瘤蛋白 p53 (TP53)、丝裂原激活蛋白激酶 8 (MAPK8)、胱天蛋白酶 3 (CASP3) 进行分子对接, 计算核心化合物和核心靶点之间的结合能以预测它们的亲和力, 结合能低于 0 表明 2 个分子能够自发结合, 结合能负值越高提示构象越稳定, 结果丹参酮 II_A 与上述靶点结合能分别为-7.4、-6.6、-4.9、-9.9、-5.6、-7.9、-7.4、-7.0 kcal/mol (1 cal=4.2 J), 见表 1。这表明丹参酮 II_A 能够很好的与关键靶点结合, 这也一定程度验证了丹参酮 II_A 治疗糖尿病肾病的科学性, 其中丹参酮 II_A 与 VEGFA 和 TP53 结合能负值高, 构象越稳定, 见图 7。

3 讨论

中医学中并无糖尿病肾病的病名, 古代文献中散见与之相关的论述, 正如《杂病源流犀烛》载: “有消渴后身肿者, 有消渴面目足膝肿而小便少者。”《圣济总录》曰: “消肾者, 由少服石药, 房事过度, 精血虚竭, 石药孤立, 肾水燥涸, 渴饮水浆, 下输膀胱, 小便利多”。近代医家认为“瘀”是糖尿

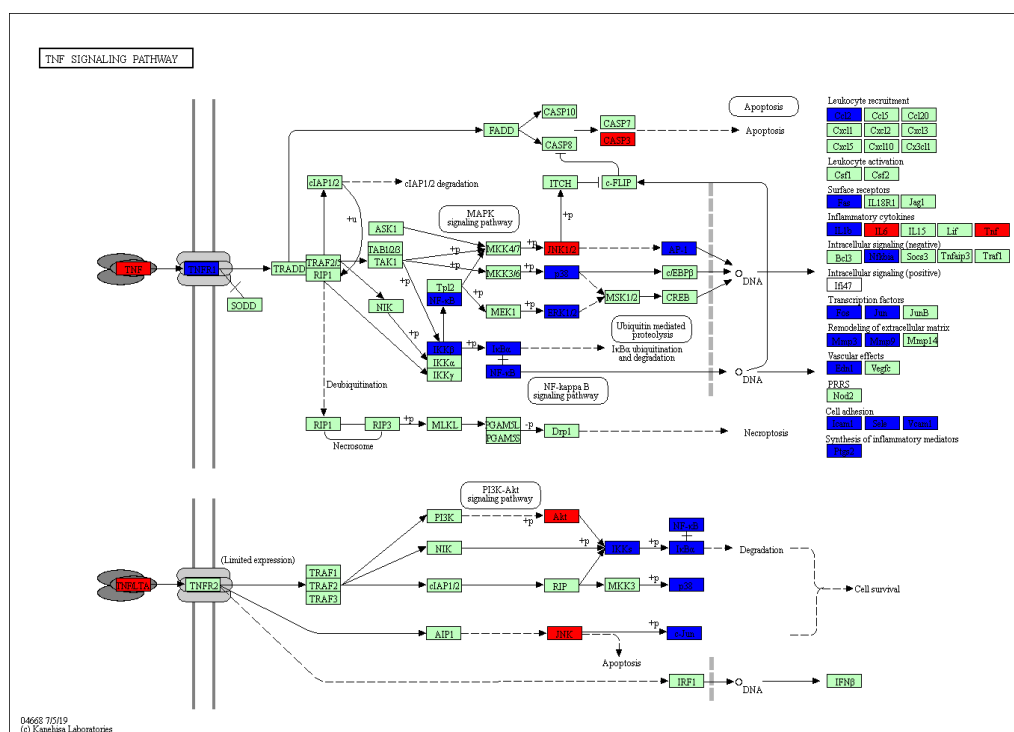


图 6 TNF 信号通路图

Fig. 6 TNF signaling pathway

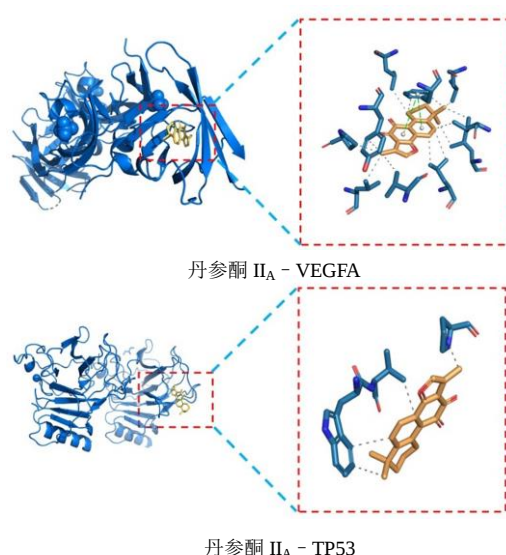


图 7 结合活性最高的 2 个的对接模型展示

Fig. 7 Docking model presentation of the two with the highest binding activity

病肾病发生发展的关键,且贯穿疾病的全过程,糖尿病肾病经典的病理改变如肾小球硬化、肾间质纤维化、肾微循环血栓均与肾络瘀阻有关^[5,8]。因而,活血化瘀和络是糖尿病肾病治疗中非常重要的一环。丹参酮 II_A 是从丹参中提取出一种重要的脂溶性二萜类化合物。现代研究表明其具有保护血管内皮、防止动脉粥样硬化、防止缺血再灌注损伤、改善微循环、抗炎、抑菌、抗肿瘤、抗器官纤维化等广泛的药理作用^[9],目前临床上主要用于治疗心血管系统疾病^[10]。作为活血化瘀中药丹参的主要活性成分,其对糖尿病肾病的是否存在一定的治疗作用,引起了我们的兴趣。查阅国内外文献发现,已有学者对丹参酮 II_A 对糖尿病肾病的治疗作用展开了研究,如 Xu 等^[11]的研究发现丹参酮 II_A 能够改善链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病肾病大鼠的肾脏功能损伤,这可能是通过减弱蛋白激酶 R 样内质网激酶(PERK)信号传导活性而减少内质网应激有关。Chen 等^[12]研究表明,丹参酮 II_A 显著降低了糖尿病大鼠的蛋白尿和肾组织病理学。此外,丹参酮 II_A 还能有效抑制糖尿病大鼠肾脏的氧化应激和炎症反应。另有研究发现丹参酮 II_A 可以改善 STZ 诱导的糖尿病肾病大鼠的肾脏肥大和 24 h 尿蛋白排泄,明显降低血清中的糖基化终产物(AGEs)、血管紧张素 II(Ang II)、转化生长因子 β 1(TGF- β 1)、胶原蛋白 IV 和单核细胞/巨噬细胞(ED-1)水平^[13]。糖尿病肾病的发病机制复杂,目前国内外关于丹参

酮 II_A 治疗糖尿病肾病的研究仍较少,其对糖尿病肾病的具体治疗机制仍有待进一步的研究阐明。本研究通过数据分析预测丹参酮 II_A 可能通过作用于 ALB、AKT1、IL-6、VEGFA、TNF、TP53、CASP3、MAPK8 等靶点参与细胞迁移的正向调节、细胞死亡的正向调节、凋亡信号通路、对脂多糖的反应、细胞对外界刺激的反应等多个 GO 生物学过程;并参与调控流体剪切应力和动脉粥样硬化通路、肿瘤坏死因子信号通路、FoxO 信号通路、VEGF 等多个信号通路从而治疗糖尿病肾病。

血清 ALB 被称为“血管内搬运工”,可以与各种离子、激素分子和药物分子结合参与多种病理生理过程,此外血清 ALB 还能够稳定胶体渗透压,抗炎和抗氧化应激^[14]。研究表明,低蛋白血症的严重程度与不良的肾脏结局显著相关,而与临床症状和组织病理学改变无明显关联,相对于血清 ALB 正常的患者,随着血清 ALB 水平的下降,罹患终末期肾病(ESRD)的风险也显著增加^[15]。AKT1 是磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/Akt 通路的重要一员,该通路参与调节葡萄糖稳态、脂质代谢、细胞存活、血管形成等病理生理过程^[16-17]。王圆圆等^[18]研究表明,糖尿病大鼠肾组织磷酸酶及张力蛋白同源的基因(PTEN)表达减少,使得 TGF- β 1 过激活 PI3K/Akt 通路,促进糖尿病肾病的发生发展。糖尿病肾病与慢性炎症过程密切相关,TNF 和 IL-6 都是炎症因子,TNF 能够诱发一系列的炎症过程,造成肾小球滤过屏障损伤^[19]。有研究表明,糖尿病肾病患者血清 IL-6 与蛋白尿程度呈正相关,且高糖能够刺激足细胞、系膜细胞、间质组织和小管生成 IL-6,促进糖尿病肾病的局部和全身炎症过程^[20]。VEGF 是重要的血管内皮生长因子,在血管生成和肿瘤生长中扮演着重要的角色,其能够促进内皮细胞增殖,增加血管通透性,导致糖尿病肾病早期出现微量蛋白尿^[21]。MAPK8 可能参与肾小球系膜细胞的表型转化,导致肾小球细胞外基质蓄积,最终造成肾小球硬化^[22]。CASP3 基因是细胞凋亡的主要执行者,研究表明 CASP3 基因的表达能够改善肾脏功能^[23]。TP53 又称为是一种细胞周期阻滞的调节因子,TP53 和 Smad 同源物 3(SMAD3)的相互作用和复合物的形成以前被认为是 TGF- β 1 介导的纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)启动子激活的关键因素,PAI-1 诱导可促使 PTEN 丢失,并与 TGF- β 1 协同促进纤维化基因表达和上皮细胞凋亡,促进肾脏纤维

化的发生^[24]。

通过 KEGG 富集分预测得到几条重要的信号通路, 这些通路可能是丹参酮 II_A 调控糖尿病肾病的重要通路。其中 FoxO 能够转录和传递大量生长因子及细胞因子信号, 并能够调节通过调节靶基因的表达进一步调控细胞增殖、凋亡、自噬、氧化应激和免疫反应。有研究提示通过靶向调节糖尿病大鼠肾皮质中 FoxO 的表达, 能够上调其靶基因 p27Kip1 的表达, 从而显著抑制糖尿病状态下系膜细胞的增殖, 延缓糖尿病肾病的发展^[25]。VEGFA 是目前 VEGF 家族中研究最多的靶点之一, 研究表明, 降低 VEGF 的表达或者抑制 VEGF 与相关受体结合或者阻断其下游信号等途径均可在一定程度上阻断糖尿病肾病的病理过程^[26]。在 KEGG 分析中发现流体剪切应力和动脉粥样硬化通路是富集程度最高的一个通路, 这条通路或许是丹参酮 II_A 调控糖尿病肾病最为关键的通路。剪切应力是血流在血管壁内皮表面产生的摩擦力, 其大小和方向由流速、脉管几何学、血流黏滞性决定^[27], 当血流动力学稳定, 即高剪切应力伴层流时可上调特定的内皮细胞基因和蛋白的表达, 达到抗动脉粥样硬化的目的。当血流动力学出现紊乱, 即低剪切应力伴湍流会上调内皮细胞相应基因和蛋白, 促进动脉壁的氧化和炎症状态, 导致动脉粥样硬化发生。但目前, 动脉粥样硬化与糖尿病肾病关系的研究尚存在争议^[28], 因此暂不考虑进一步研究其与糖尿病肾病的关系。TNF 信号通路是上述几个重要通路中富集程度第二高的通路, 而且目前国内外暂无丹参酮 II_A 通过影响 TNF 信号通路治疗糖尿病肾病的研究, 因此进一步研究该通路在丹参酮 II_A 治疗糖尿病肾病中发挥的角色有一定的意义。在图 6 中能够发现多个核心靶点和非核心靶点均参与调节 TNF 信号通路。同时发现, 丹参酮 II_A 也许能够作用于如 TNF/CASP8、CASP10/CASP3、TNF/TNFR2/NIK/IκBα 等 TNF 信号通路治疗糖尿病肾病, 这为后续的研究提供了一定的指导。本研究结果表明丹参酮 II_A 与 8 个核心靶点的结合能均小于 0 kcal/mol, 这体现了丹参酮 II_A 对核心靶点的良好结合活性, 这进一步表明本分析结果的严谨性。

综上所述, 本研究利用网络药理学和分子对接技术, 预测了丹参酮 II_A 治疗糖尿病肾病的可能靶点, 以及可能参与的生物学过程以及通路。为后续的丹参酮 II_A 治疗糖尿病肾病的基础研究提供了一

定的研究思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Yu F X, Guan K L. The Hippo pathway: Regulators and regulations [J]. *Genes Dev*, 2013, 27(4): 355-371.
- [2] Giacco F, Du X, D' Agati V D, et al. Knockdown of glyoxalase 1 mimics diabetic nephropathy in nondiabetic mice [J]. *Diabetes*, 2014, 63(1): 291-299.
- [3] Fried L F, Emanuele N, Zhang J H, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy [J]. *New Eng J Med*, 2013, 369(20): 1892-1903.
- [4] Federation T I D. *IDF Diabetes Atlas* [M]. 7th ed. Brussels: International Diabete Fedration, 2015: 1-142.
- [5] 张勉之, 张大宁. 张大宁治疗糖尿病肾病的临床经验 [J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(8): 3141-3143.
- [6] 王哲义, 孙恽泽, 邓欣祺, 等. 丹参酮类脂溶性成分及其干预缺血性脑卒中机制的研究进展 [J]. *中草药*, 2022, 53(4): 1181-1190.
- [7] 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.
- [8] 严倩华, 邹燕勤. 国医大师邹燕勤教授从脾肾论治糖尿病肾病 [J]. *南京中医药大学学报*, 2018, 34(2): 109-111.
- [9] 吴筱霓, 刘伟, 何玉华, 等. 丹参酮 II_A 药理作用研究进展 [J]. *中国药业*, 2020, 29(21): 93-97.
- [10] 萧惠来. 欧洲药品管理局(EMA)丹参根或根茎评估报告草案简介 [J]. *药物评价研究*, 2022, 45(8): 1506-1516.
- [11] Xu S, He L, Ding K, et al. Tanshinone II_A ameliorates streptozotocin-induced diabetic nephropathy, partly by attenuating PERK pathway-induced fibrosis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 31, 14: 5773-5782.
- [12] Chen X, Wu R, Kong Y, et al. Tanshinone II_A attenuates renal damage in STZ-induced diabetic rats via inhibiting oxidative stress and inflammation [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(19): 31915-31922.
- [13] Kim S K, Jung K H, Lee B C. Protective effect of tanshinone II_A on the early stage of experimental diabetic nephropathy [J]. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(2): 220-224.
- [14] Arques S, Ambrosi P. Human serum albumin in the clinical syndrome of heart failure [J]. *J Card Fail*, 2011, 17(6): 451-458.
- [15] Zhang J, Zhang R, Wang Y, et al. The level of serum albumin is associated with renal prognosis in patients with diabetic nephropathy [J]. *J Diabetes Res*, 2019, 17: 7825804.
- [16] Fischer-Posovszky P, Tews D, Horenburg S, et al.

- Differential function of Akt1 and Akt2 in human adipocytes [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 358(1): 135-143.
- [17] Huang X, Liu G, Guo J, *et al.* The PI3K/Akt pathway in obesity and type 2 diabetes [J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(11): 1483-1496.
- [18] 王圆圆, 刘瑞霞, 郭兵, 等. 大鼠肾组织 PETN 表达下调在糖尿病肾病发展中的作用 [J]. *生理学报*, 2011, 63(4): 325-332.
- [19] 郑亚萍, 康红钰. 赤芍对糖尿病肾病大鼠肾脏 TNF- α 、MCP-1、ICAM-1 表达及巨噬细胞浸润的影响 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2013, 19(6): 637-639.
- [20] Su H, Lei C T, Zhang C. Interleukin-6 signaling pathway and its role in kidney disease: An update [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 405.
- [21] Pandey A K, Singhi E K, Arroyo J P, *et al.* Mechanisms of VEGF (vascular endothelial growth factor) inhibitor-associated hypertension and vascular disease [J]. *Hypertension*, 2018, 71(2): e1-e8.
- [22] 尹德海, 梁晓春. 从肾小球系膜细胞表型转化谈中医药防治糖尿病肾病机制研究思路 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2008(6): 90-91.
- [23] Haylor J L, Harris K P, Nicholson M L, *et al.* Atorvastatin improving renal ischemia reperfusion injury via direct inhibition of active caspase-3 in rats [J]. *Exp Biol Med*, 2011, 236(6): 755-763.
- [24] Samarakoon R, Helo S, Dobberfuhr A D, *et al.* Loss of tumour suppressor PTEN expression in renal injury initiates SMAD3- and p53-dependent fibrotic responses [J]. *J Pathol*, 2015, 236(4): 421-432.
- [25] 周英旒, 王庆祝, 秦贵军, 等. FoxO1 过表达对大鼠糖尿病肾病的影响及机制研究 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2015, 31(2): 155-161.
- [26] 李璐, 王永香, 王秀海, 等. 地龙及其复方治疗糖尿病肾病的机制研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(7): 227-234.
- [27] 杨琼, 武春艳, 江璐, 等. 剪切应力-内皮细胞-Caveolin-1 信号通路在动脉粥样硬化中的作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17(3): 237-240.
- [28] 沈莺, 李连喜, 刘芳, 等. 糖尿病动脉粥样硬化与糖尿病肾病的关系 [J]. *江苏医药*, 2013, 39(3): 280-282.

[责任编辑 高源]