

## 基于网络药理学与分子对接技术探究海藻治疗糖尿病肾病的作用机制

芳 芳<sup>1</sup>, 于佳琦<sup>1\*</sup>, 包丽玲<sup>1</sup>, 许 良<sup>1</sup>, 曹燕凤<sup>2</sup>, 徐 宁<sup>1</sup>, 乌兰格日乐<sup>1</sup>

1. 内蒙古民族大学 化学与材料学院, 内蒙古自治区天然产物化学与功能分子合成重点实验室, 内蒙古 通辽 028000

2. 北京中医药大学 中药制药系, 北京 102400

**摘要:** **目的** 通过网络药理学与分子对接技术, 筛选海藻的活性成分作为靶点和疾病靶点, 建立“成分-靶点-疾病”网络, 探讨海藻治疗糖尿病肾病的作用机制。**方法** 借助 TCMSP 数据库对海藻活性成分进行检索, 从而获取其具体成分以及与之对应的靶蛋白, 整合 GeneCards 数据库收集糖尿病肾病的与之相关联的作用靶点, 并采用 Venny 交集分析方法鉴定海藻活性化合物与糖尿病肾病的靶点的共同作用靶标; 使用 STRING 数据库挖掘化合物相关靶点的蛋白互作网络 (PPI) 关系图, 基于 Metascape 数据库开展基因本体 (GO) 和京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 通路富集研究。**结果** 鉴定出 4 个潜在活性成分, 筛选获得 137 个候选靶点及 259 条关联通路, GO 和 KEGG 富集分析揭示, 海藻的生物活性主要通过干预调控内分泌抵抗, 癌症通路以及磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B1 (Akt) 信号通路相关通路等。**结论** 海藻治疗糖尿病肾病的药理效应主要源于其对 PI3K/Akt 通路的调节作用, 这种调节机制能够极为明显地提升胰岛素的敏感度, 有力推动葡萄糖被细胞摄取, 促进其代谢过程, 并且有效控制血糖水平, 从而间接保护肾脏功能。

**关键词:** 海藻; 网络药理学; 糖尿病肾病; 作用机制; 磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B1 信号通路

**中图分类号:** R285; R286.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2026)06-1563-07

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.06.005

## Mechanism of *Sargassum* in treatment of diabetic nephropathy based on network pharmacology and molecular

FANG Fang<sup>1</sup>, YU Jiaqi<sup>1</sup>, BAO Liling<sup>1</sup>, XU Liang<sup>1</sup>, CAO Yanfeng<sup>2</sup>, XU Ning<sup>1</sup>, WU Langerile<sup>1</sup>

1. College of Chemistry and Materials, Inner Mongolia MINZU University, Key Laboratory of Natural Product Chemistry and Functional Molecular Synthesis of Inner Mongolia Autonomous Region Inner Mongolia, Tongliao 028000, China

2. Department of Pharmacy of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102400, China

**Abstract: Objective** To screen the active components of *Sargassum* and disease targets through network pharmacology and molecular docking technology, to establish “component-target-disease” network to explore the mechanism of *Sargassum-Glycyrrhizae Radix* in treatment of diabetic nephropathy. **Methods** To search the active ingredients of *Sargassum* by TCMSP database, so as to obtain their specific components and corresponding target proteins. To collect the action targets associated with diabetes nephropathy by GeneCards database, and to identify the common action targets of *Sargassum* active compounds and diabetes nephropathy targets by Venny intersection analysis. To mine PPI relationship diagrams of compound related targets by using STRING database, and conduct GO and KEGG pathway enrichment studies based on Metascape database. **Results** Four potential active components were identified, and 137 candidate targets and 259 associated pathways were screened. GO and KEGG enrichment analysis revealed that the biological activity of seaweeds mainly intervened and regulated endocrine resistance, cancer pathways, and PI3K/ Akt signaling pathway-related pathways. **Conclusion** The pharmacological effect of *Sargassum* on diabetes nephropathy is mainly due to its regulatory effect on PI3K/Akt pathway. This regulatory mechanism can significantly enhance insulin sensitivity, effectively promote glucose uptake by cells, promote its metabolic process, and effectively control blood glucose levels, thus indirectly protecting renal function.

**Key words:** *Sargassum*; network pharmacology; diabetic nephropathy; action mechanism; PI3K/Akt

收稿日期: 2026-01-20

项目基金: 内蒙古自治区自然科学基金项目 (2023QN08031); 内蒙古民族大学博士科研启动基金项目 (BS622); 内蒙古自治区本级事业单位引进人才科研启动资金 (RCQD202208); 内蒙古自治区高等学校科学研究项 (NJZY23099); 内蒙古自治区直属高校基本科研业务费项目 (GXKY23Z008)

作者简介: 芳 芳, 研究方向为蒙药过程质量控。E-mail: 15248693429@163.com

\*通信作者: 于佳琦, 研究方向为中药过程质量控制, E-mail: jiaqiyu0126@163.com

糖尿病肾病是糖尿病常见的微血管并发症之一，也是导致终末期肾病发展的主要原因，其病理特征包括肾小球硬化、肾小管间质纤维化及肾功能丧失等<sup>[1]</sup>。近年来，天然产物通过多靶点、多成分、多通路、整体调节的优势，在治疗糖尿病肾病方面取得了一定的进展。海藻是一种优质的海洋天然产物，富含多糖、维生素、矿物质和微量元素等多种活性成分，具有良好的降糖、抗炎、抗氧化及肾脏保护作用，使得海藻能够对 2 型糖尿病及其相关的风险指标产生正面的影响<sup>[2]</sup>。其活性成分可通过调控炎症、氧化应激与纤维化相关通路改善糖尿病肾病及肾功能损伤<sup>[3-4]</sup>。有研究表明用海藻提取物可以治疗 2 型糖尿病及其并发症，包括糖尿病肾病<sup>[5]</sup>。

本研究通过网络药理学与分子对接方法构建了海藻和糖尿病肾病的疾病 - 药物 - 分子 - 靶点相互作用网络模型，并利用文献交叉验证，探讨了海藻的化学成分及其对靶点的抑制作用，为选用有效的干预措施奠定基础，为海藻治疗糖尿病肾病的作用机制提供理论支撑。

## 1 资料与方法

### 1.1 活性成分及靶点的筛选

借助中药系统药理数据库分析平台 (TCMSP, <http://tcmsp.com/tcmsp.php>) 以 “Sargassum” 为关键词进行检索，以类药性 (DL)  $\geq 0.18$ 、口服生物利用度 (OB)  $\geq 30\%$  作为筛选条件，从筛选结果中即可获得符合条件的海藻活性成分，通过资源最广泛的 SwissTargetPrediction 数据库 (<http://swisstargetprediction.ch/>) 筛选人类来源的靶向基因及其编码的相应蛋白质分子，以实现基因名称标准规范化。

### 1.2 疾病候选靶点的筛选

在 GeneCards (<http://www.genecards.org/>)、OMIM (<https://www.omim.org/>)、TTD (<https://db.idrblab.net/ttd/>) 3 个数据库中输入 “diabetic nephropathy” “diabetic kidney disease” 关键字，进行检索合并结果，获得糖尿病肾病相关靶点。

### 1.3 蛋白相互作用 (PPI) 网络的构建

海藻成分靶点和糖尿病肾病相关疾病靶点利用 Venny 软件构建韦恩图，筛选出中药 - 疾病的共同靶点，利用 Cytoscape 软件建立 “海藻 - 海藻活性成分 - 靶点” 网络图。将潜在靶点导入 STRING 数据库 (<https://string-db.org/>)，选用 Multiple proteins 工具，以 “homo sapiens” 为物种、高置信度 (high confidence)  $> 0.9$  为置信度，勾选 “hide disconnected

nodes in the network” 导出药物与疾病交集靶点的 TSV 格式储存。通过 Cytoscape 网络可视化分析，采用 CytoNCA 等插件进行多维度网络拓扑参数分析。结合研究体系的网络拓扑结构特征，设定筛选标准，将介数中心性、接近中心性、度中心性、特征向量中心性、局部平均连通性和网络中心性各项指标的中位数设为临界值，筛选保留大于中位数值，排除网络中关联性弱、功能重复的靶点。初筛后进一步通过 “指标一致性验证” 进行 2 次筛选，最终呈现 PPI 网络拓扑结构并识别关键核心靶点。

## 1.4 基因本体 (GO) 生物功能及京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析

借助 Metascape 生物信息学分析平台完成个性化功能分析，在系统参数设置中将研究对象设置为 homo sapiens，对前期筛选的核心靶点进行 GO 功能注释与 KEGG 信号通路富集分析。进一步探讨海藻治疗糖尿病肾病的核心靶点的作用机制。

## 1.5 分子对接

从 PubChem 化学数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 提取关键活性成分 SDF 结构文件 (配体)，并通过 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 检索并下载靶蛋白 PDB 结构文件 (受体)。利用在线工具 CB-Dock2 提交已准备好的受体和配体结构，按照既定对接参数开展分析与对接计算，用 PyMol 2.6.0 软件进行可视化分子对接获取结合结果。

## 2 结果

### 2.1 活性成分的获取

TCMSP 数据库中搜索海藻的化学成分，发现 OB  $\geq 30\%$ 、DL  $\geq 0.18$  的活性成分有 4 个，见表 1。并汇总活性成分的作用靶点和去除重叠靶点后，共获得 225 个潜在作用靶点。

### 2.2 作用靶点网络的构建

通过 GeneCards、OMIM、TTD 3 个数据库中，进行检索合并结果，获取与糖尿病肾病相关的靶点

表 1 海藻活性成分

Table 1 Active ingredients of Sargassum

Mol ID	化学成分	OB/%	DL
MOL010580	二甘醇二苯甲酸酯	59.22	0.27
MOL000098	槲皮素	45.76	0.43
MOL010578	N-[(1S)-1-(苄基)-2-[[[(1S)-1-(苄基)-2-羟乙基]氨基]-2-氧代乙基]苯甲酰胺	43.78	0.76
MOL005440	异岩藻甾醇	46.43	0.28

有 5 085 个，经筛选后得到 5 001 个潜在靶点。为了进一步明确海藻与糖尿病肾病之间的联系，将这些疾病靶点与海藻的潜在作用靶点进行了交集分析，通过系统分析获得 137 个候选作用靶点，见图 1。采用 Cytoscape 软件进行可视化展示，生成了“海藻 - 活性成分 - 靶点”网络图。该网络分析含有 229 个节点，253 条边，见图 2。

### 2.3 PPI 网络

将海藻与糖尿病肾病 137 个共同交集靶点导入 STRING 数据库，得到蛋白质交互数据，将其存为 TSV 格式的 PPI 网络信息引入到 Cytoscape 3.10，构建 PPI 网络图，见图 3A。通过 CytoNCA 插件以 6 项中心性指标中位数为阈值，初筛得 25 个节点、75 条边的网络，见图 3B。二次筛选后获 Src 酪氨酸蛋白激酶 (SRC)、雌激素受体 1 (ESR1)、磷脂酰肌醇-3-激酶调节亚基 1 (PIK3R1)、表皮生长因子受体 (EGFR) 4 个核心靶点及 6 条边，见图 3C、表 2，核心靶点间的互相作用网络可能构成了海藻活性成分调控糖尿病肾病的关键分子机制。

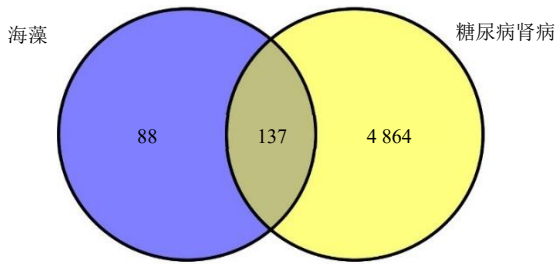


图 1 海藻 - 糖尿病肾病靶点韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of *Sargassum* diabetic nephropathy targets

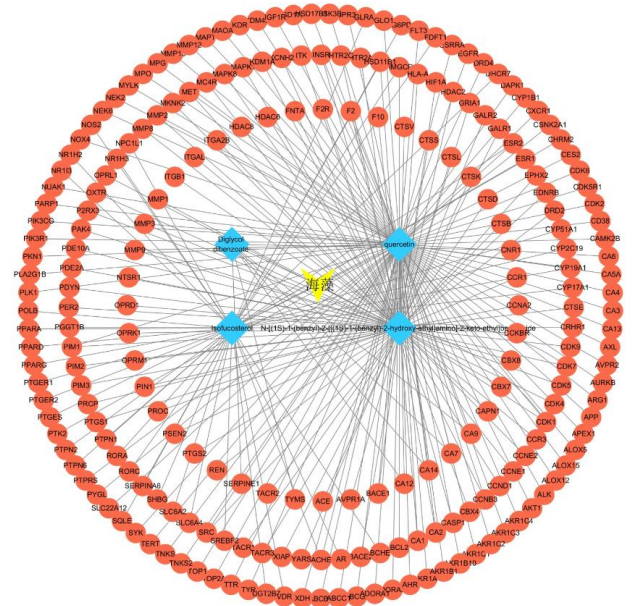


图 2 “海藻 - 活性成分 - 靶点”网络图

Fig. 2 “*Sargassum* - active components - target” network diagram

### 2.4 GO 生物功能及 KEGG 通路富集分析

对海藻和糖尿病肾病的 25 个核心靶点进行 GO 分析，在 Metascape 平台以人类为研究对象进行功能分析，可得到的基因本体功能注释结果主要涵盖生物过程 (BP)、细胞组分 (CC)、分子功能 (MF) 3 个功能维度。选取前 10 个数据并获得了富集分布图，见图 4。根据 GO 分析结果，推测海藻活性成分具有治疗糖尿病肾病周围神经病变的作用机制。

基于 Metascape 数据库的 KEGG 通路富集分析共鉴定出 180 条信号通路，并使用 Metascape 可视

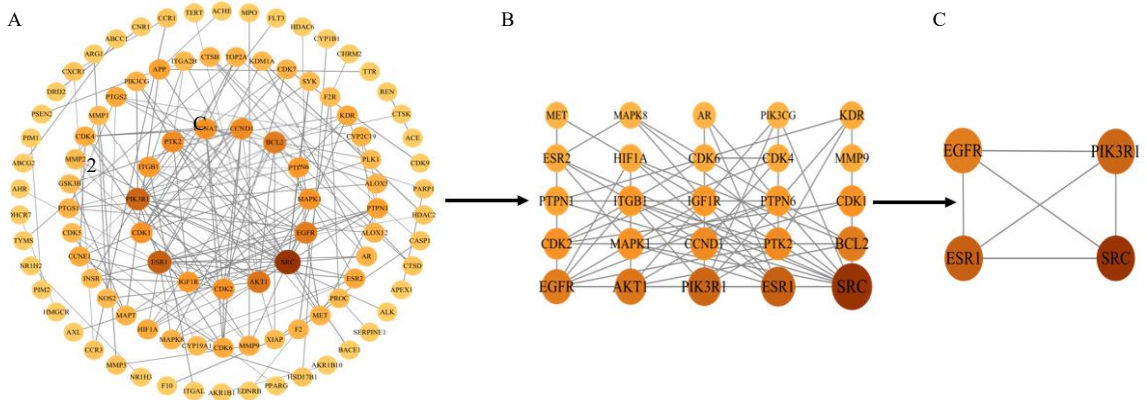


图 3 PPI 网络图 (A)、PPI 网络图第 1 次拓扑分析后的 25 个靶点 (B)、PPI 网络图第 2 次拓扑分析后的 4 个核心靶点 (C)  
Fig. 3 PPI network diagram(A), 25 targets after the first topology analysis of the PPI network diagram (B), 4 core targets after the second topology analysis of the PPI network diagram (C)

表 2 核心靶点 degree 值

Table 2 Core target degree value

靶点	度中心性	特征向量中心性	介数中心性	接近中心性	网络中心性	局部平均连通性
SRC	21	0.432 068 378	1 530.713 074 0	0.038 355 081	15.042 390 940	4.000 000 000
ESR1	15	0.300 792 247	1 074.645 432 0	0.038 400 633	8.971 761 572	3.066 666 667
PIK3R1	14	0.328 078 091	558.680 076 8	0.038 084 020	8.282 983 683	3.714 285 714
EGFR	11	0.289 323 002	236.240 457 2	0.037 875 830	6.275 000 000	3.818 181 818

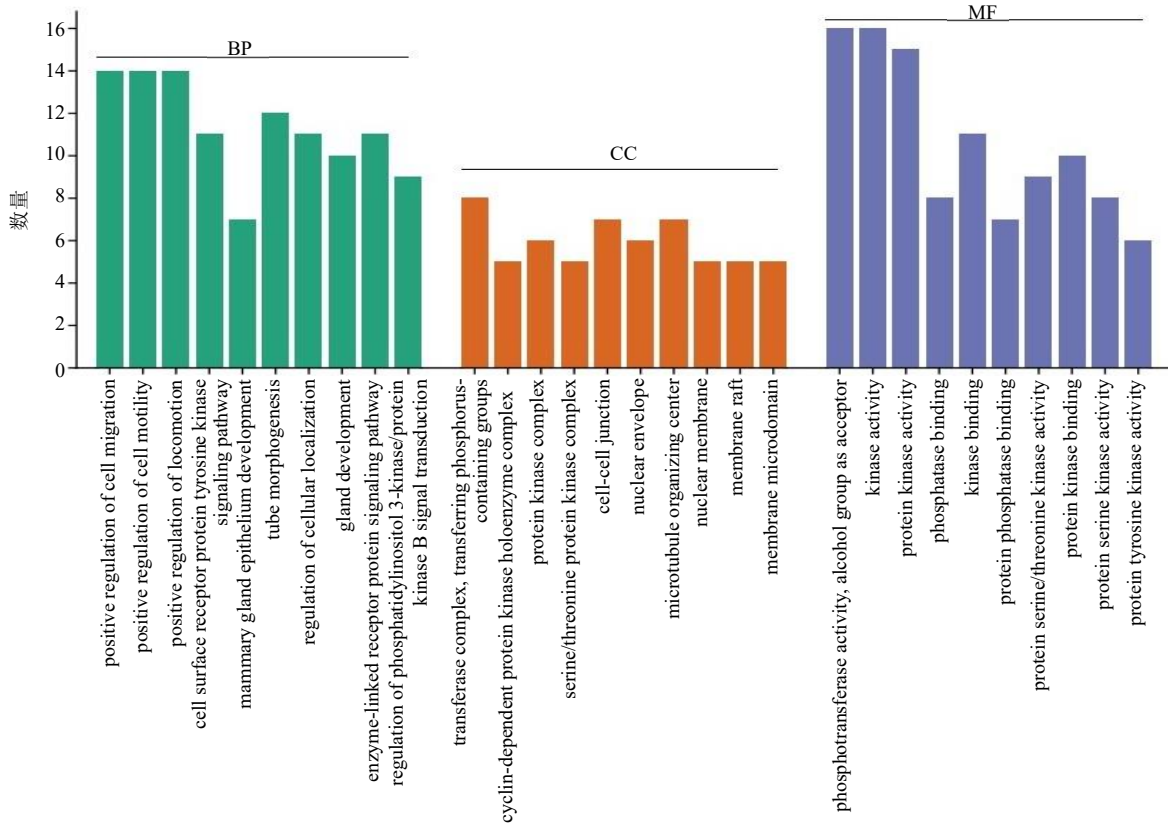


图 4 GO 功能富集分析

Fig. 4 GO functional enrichment analysis

化平台展示的通路分析结果表明这些通路主要涵盖内分泌抵抗，癌症、癌症中的蛋白聚糖以及磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B1 (Akt) 信号通路等。研究推测海藻活性成分可能通过调控上述关键信号网络发挥其治疗糖尿病肾病的作用机制，如图 5 所示。

### 2.5 分子对接分析结果

将海藻 4 个活性成分槲皮素、二甘醇二苯甲酸酯、N-[(1S)-1-(苄基)-2-[[[(1S)-1-(苄基)-2-羟乙基]氨基]-2-氧代乙基]苯甲酰胺、异岩藻甾醇与 PPI 筛选出 4 个核心靶点进行分子对接。分子对接预测结果见表 3，结合能低于-5.0 kcal/mol (1 cal=4.2 J)，证实其结合过程具有自发性和稳定性。其表明结合活性强，有较好的对接结果，见图 6。

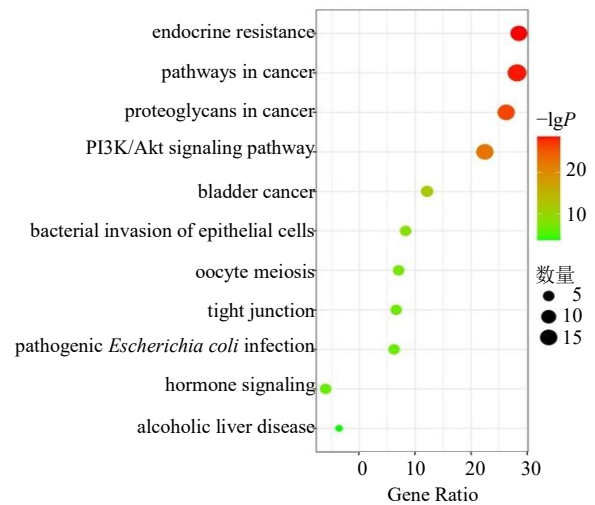


图 5 KEGG 通路富集分析

Fig. 5 KEGG pathway enrichment analysis

表 3 核心靶点与关键活性成分对接结合能

Table 3 Core targets and docking binding energies of key active ingredients

活性成分	结合能/(kJ·mol <sup>-1</sup> )			
	SRC	ESR1	PIK3R1	EGFR
槲皮素	-9.1	-7.1	-6.2	-7.6
二甘醇二苯甲酸酯	-7.1	-5.3	-5.8	-5.8
N-[(1S)-1-(苄基)-2-[[[(1S)-1-(苄基)-2-羟乙基]氨基]-2-氧代乙基]苯甲酰胺	-7.3	-7.3	-6.9	-7.4
异岩藻甾醇	-8.5	-6.1	-6.8	-7.8

## 3 讨论

糖尿病肾病在糖尿病患者群中发病率为 20%~40%<sup>[6]</sup>。海藻作为一种富含多糖、多酚、氨基酸及萜类等多种生物活性成分的天然产物<sup>[7]</sup>。海藻多糖以其独特的化学结构和生物活性备受关注。研究发现其多糖硫酸酯对糖尿病模型小鼠具有显著改善作用，可通过抑制乙酰肝素酶及相关生长因子的表达，来减轻肾病并降低血糖含量缓解糖尿病，为其在糖尿病肾病的治疗提供了物质基础<sup>[8]</sup>。

本研究采用网络药理学和分子对接方法系统探究了海藻活性成分治疗糖尿病肾病的分子作用

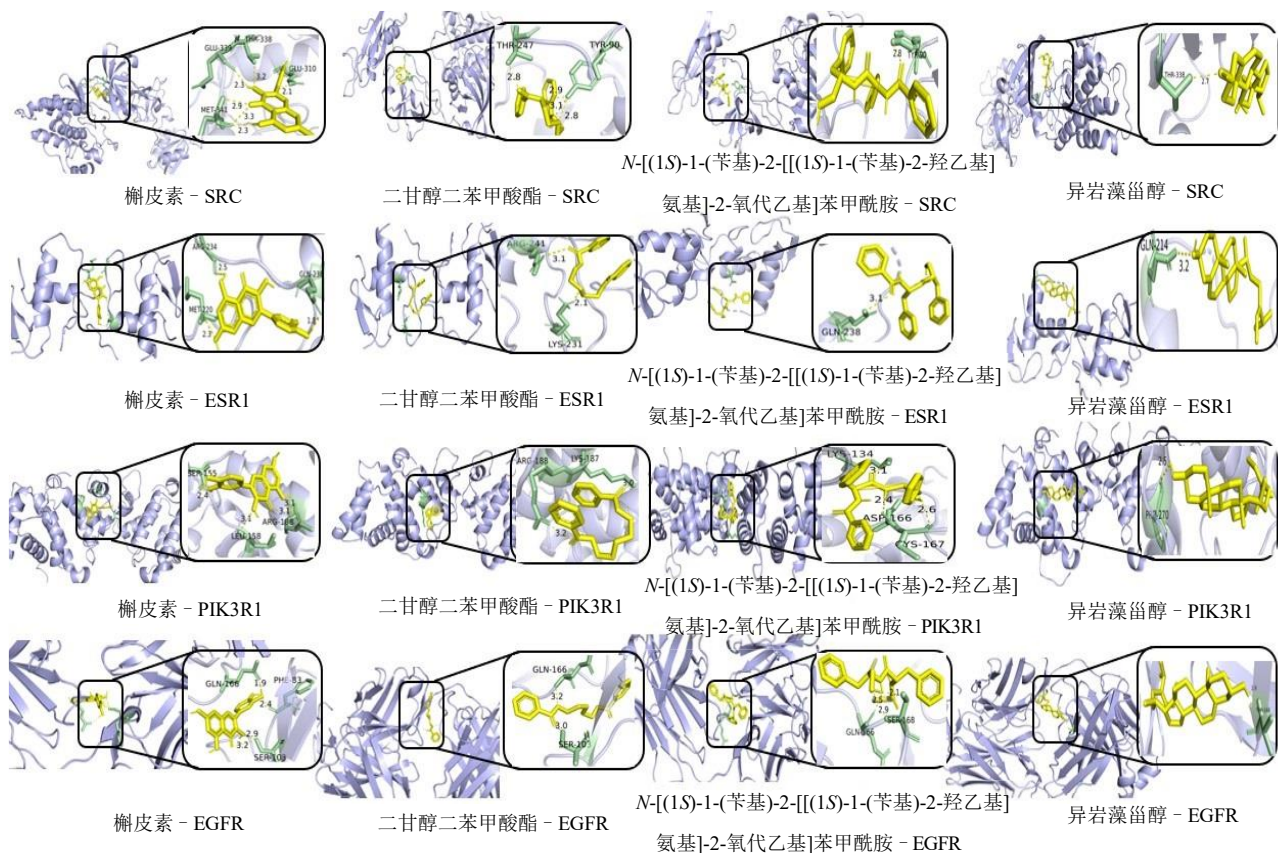


图 6 核心靶点与关键活性成分分子对接结果

Fig. 6 Molecular docking results of core targets and key active components

机制，并通过检索文献进行相关验证。通过数据库筛选显示海藻有 4 个候选活性成分，潜在靶点 137 个，其中显著性较大的靶点包括 SRC、ESR1、PIK3R1、EGFR 等，可作为藻类活性成分治疗糖尿病肾病的关键靶点。在 GO 分析和 KEGG 通路富集分析数据表明，海藻中活性物质可能主要由调控内分泌抵抗、癌症通路以及 PI3K/Akt 信号通路。其中 PIK3R1 是 PI3K/Akt 信号通路的核心调控分子，在

脂质代谢平衡和细胞稳态维持中起着至关重要的调节作用。所以海藻活性成分可通过特异性调控 PI3K/Akt 信号转导通路，有效抑制糖尿病肾病中肾脏细胞异常肥大及细胞外基质代谢失衡。SRC 作为关键信号蛋白，可通过激活下游通路来调控细胞的生长。其异常激活会造成多方面的肾脏损伤。已有研究表明，SRC 介导的 EGFR/细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 信号通路反式调控，能促进细胞外基质的积

累和肾脏纤维化<sup>[9-10]</sup>。同时 SRC 的活性也会由 Src 同源 2 结构域蛋白酪氨酸磷酸酶 2 (SHP2) 的缺失或抑制来减轻由 ERK/核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 途径介导的肾脏炎症<sup>[11-12]</sup>。此外用药物抑制 SRC 的磷酸化,可以有效恢复下游 PI3K/Akt 通路的活性,能够缓解胰岛素抵抗和脂质代谢障碍<sup>[13]</sup>。SRC 还参与代谢紊乱和细胞应激,如抑制 c-Src 被证明可以减轻脂质积累和线粒体功能障碍,并参与调控足细胞凋亡<sup>[14-15]</sup>。ESR1 作为一种重要的转录因子,其内含子区域的变异可能包含与糖尿病肾病相关的重要区域,且在女性患者中更明显,这一发现在非裔和欧裔美国人群体中均得到验证<sup>[16-17]</sup>。此外 Leak 等<sup>[18]</sup>通过 SNP 图谱分析,发现了 6q24-27 区域与糖尿病肾病有关,ESR1 基因正位于糖尿病肾病易感区域(6q24-27)之内<sup>[16, 18]</sup>。黄芪根中的毛花黄芩素通过上调 ESR1 基因来抑制炎症信号通路,从而减轻了糖尿病肾病的早期血管炎症损伤<sup>[19]</sup>。进一步确定了 ESR1 靶点对糖尿病肾病有关。PIK3R1 作为 PI3K/Akt 通路的核心组成部分,在胰岛素信号通路及代谢调控中起关键作用<sup>[20]</sup>。通过控制 PI3K/Akt 信号的强弱来协调代谢、免疫与生长,并且 PIK3R1 突变或 PIK3R1 表达的改变会导致胰岛素抵抗、免疫缺陷或过度生长等状况<sup>[21]</sup>。高糖环境会上调 PIK3R1 磷酸化水平,导致 Akt 信号通路的异常活化,进而诱导乙酰肝素酶介导的内皮-间质转化,为了减轻糖尿病肾病的损伤,可通过抑制 PIK3R1 从而阻断相关信号通路<sup>[22]</sup>。此外,高糖微环境可诱导 EGFR 异常活化,促进细胞外基质的过度沉积,加速肾纤维化进程。已有研究表明麦蓝菜与芦丁能通过抑制 EGFR/ERK1/2 信号通路,减轻糖尿病肾病的病理进程<sup>[23-24]</sup>。而通过抑制 EGFR 活性能调控细胞应激状态,进而减轻氧化应激与内质网应激水平<sup>[25]</sup>。在足细胞中 EGFR 会通过上调 Rubicon 蛋白抑制自噬活性,导致足细胞损伤<sup>[26]</sup>。在肾系膜细胞中,Src-EGFR 转激活是驱动系膜细胞外基质过度产生并加速肾脏纤维化的关键机制<sup>[27]</sup>。

综上,4 个核心靶点均可通过多途径、多机制参与糖尿病肾病的病理进程,进一步验证了本研究靶点筛选,富集分析及分子对接结果的可靠性。该研究结论为海藻治疗糖尿病肾病中提供了可靠的理论支撑,为阐释海藻治疗糖尿病肾病的作用机制奠定基础。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Liu X K, Zhang C J, Fu Y J, *et al.* Inflammation, apoptosis, and fibrosis in diabetic nephropathy: Molecular crosstalk in proximal tubular epithelial cells and therapeutic implications [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2025, 47(11): 885.
- [2] 杜国丰, 陈红漫, 陈小焕, 等. 海藻多糖及其降血糖功效研究进展 [J]. *食品研究与开发*, 2025, 46(6): 216-224.
- [3] Yang M H, Chen R H, Zhou X, *et al.* The effect of natural polysaccharides in treatment of diabetic nephropathy: A review [J]. *Starch Stärke*, 2024, 76: 2300202
- [4] Zahan M S, Hasan A, Rahman M H, *et al.* Protective effects of fucoidan against kidney diseases: Pharmacological insights and future perspectives [J]. *Int. J. Biol. Macromol*, 2022, 209: 2119-2129.
- [5] 陈蕙芳. 海藻提取物治疗 II 型糖尿病及其并发症 [J]. *现代药物与临床*, 2008, 23(5): 234-235.
- [6] 石莹, 周丹, 虞梅. 糖尿病肾病的中医治疗研究进展 [J]. *新疆中医药*, 2019, 37(6): 125-127.
- [7] 王珍珍, 李雪, 祝溢阳, 等. 海藻多酚的生物活性及其分离纯化 [J]. *广州化工*, 2024, 52(5): 13-16.
- [8] 徐宏亮, 赵晓云, 李明天, 等. 褐藻多糖对糖尿病小鼠血糖影响的研究 [J]. *临床军医杂志*, 2009, 37(6): 943-945.
- [9] Taniguchi K, Xia L, Goldberg H J, *et al.* Inhibition of Src kinase blocks high glucose-induced EGFR transactivation and collagen synthesis in mesangial cells and prevents diabetic nephropathy in mice [J]. *Diabetes*, 2013, 62(11): 3874-3886.
- [10] Wu L, Li L Q, Wang X, *et al.* The inhibition of rutin on Src kinase blocks high glucose-induced EGFR/ERK transactivation in diabetic nephropathy by integrative approach of network pharmacology and experimental verification [J]. *Phytomedicine*, 2024, 135: 156220.
- [11] Yu C, Li Z, Nie C L, *et al.* Targeting Src homology phosphatase 2 ameliorates mouse diabetic nephropathy by attenuating ERK/NF- $\kappa$ B pathway-mediated renal inflammation [J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 362.
- [12] Han X, Wei J J, Zheng R Y, *et al.* Macrophage SHP2 deficiency alleviates diabetic nephropathy via suppression of MAPK/NF- $\kappa$ B-dependent inflammation [J]. *Diabetes*, 2024, 73(5): 780-796.
- [13] Ye C S, Li Y M, Shi J Y, *et al.* Network pharmacology analysis revealed the mechanism and active compounds of jiao tai wan in the treatment of type 2 diabetes mellitus via SRC/PI3K/AKT signaling [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 337: 11889

- [14] Wu H J, Shi Y H, Deng X N, *et al.* Inhibition of c-Src/p38 MAPK pathway ameliorates renal tubular epithelial cells apoptosis in db/db mice [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 417: 27-35.
- [15] Guo X Y, Yang L, An X N, *et al.* Protective effects of notoginsenoside R<sub>2</sub> on reducing lipid accumulation and mitochondrial dysfunction in diabetic nephropathy through regulation of c-Src [J]. *Chin Med*, 2025, 20(1): 10.
- [16] Gallagher C J, Keene K L, Mychaleckyj J C, *et al.* Investigation of the estrogen receptor-alpha gene with type 2 diabetes and/or nephropathy in African-American and European-American populations [J]. *Diabetes*, 2007, 56(3): 675-684.
- [17] Keene K L, Mychaleckyj J C, Smith S G, *et al.* Comprehensive evaluation of the estrogen receptor alpha gene reveals further evidence for association with type 2 diabetes enriched for nephropathy in an African American population [J]. *Hum Genet*, 2008, 123(4): 333-341.
- [18] Leak T S, Mychaleckyj J C, Smith S G, *et al.* Evaluation of a SNP map of 6q24-27 confirms diabetic nephropathy loci and identifies novel associations in type 2 diabetes patients with nephropathy from an African-American population [J]. *Hum Genet*, 2008, 124(1): 63-71.
- [19] Xu Y H, Feng L, Wang S S, *et al.* Calycosin protects HUVECs from advanced glycation end products-induced macrophage infiltration [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 137(1): 359-370.
- [20] Takayoshi T, Hirota Y, Sugano A, *et al.* PIK3R1 mutations in individuals with insulin resistance or growth retardation: Case series and in silico functional analysis [J]. *J Diabetes Investig*, 2025, 16(8): 1526-1534.
- [21] Tomlinson P R, Knox R, Perisic O, *et al.* Paradoxical dominant negative activity of an immunodeficiency-associated activating *PIK3R1* variant [J]. *bioRxiv*, 2024, 5: 2023.11.02.565250.
- [22] Yang X D, Ma S J, Xiang D X, *et al.* Shenfushu granules attenuate diabetic kidney disease by inhibiting *PIK3R1*/protein kinase B/heparanase-mediated endothelial-mesenchymal transition [J]. *World J Diabetes*, 2025, 16(5): 102196
- [23] Zhu X X, Meng X Y, Du X Y, *et al.* Vaccarin suppresses diabetic nephropathy through inhibiting the EGFR/ERK1/2 signaling pathway [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2024, 56(12): 1860-1874.
- [24] Wu L, Li L Q, Wang X, *et al.* The inhibition of rutin on Src kinase blocks high glucose-induced EGFR/ERK transactivation in diabetic nephropathy by integrative approach of network pharmacology and experimental verification [J]. *Phytomedicine*, 2024, 135: 156220.
- [25] Xu Z, Zhao Y J, Zhong P, *et al.* EGFR inhibition attenuates diabetic nephropathy through decreasing ROS and endoplasmic reticulum stress [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(20): 32655-32667.
- [26] Li Y, Pan Y, Cao S R, *et al.* Podocyte EGFR inhibits autophagy through upregulation of rubicon in type 2 diabetic nephropathy [J]. *Diabetes*, 2021, 70(2): 562-576.
- [27] Taniguchi K, Xia L, Goldberg H J, *et al.* Inhibition of Src kinase blocks high glucose-induced EGFR transactivation and collagen synthesis in mesangial cells and prevents diabetic nephropathy in mice [J]. *Diabetes*, 2013, 62(11): 3874-3886.

[责任编辑 高源]