

基于网络药理学和分子对接技术探讨通脉降糖胶囊治疗糖尿病肾病的作用机制

张 婷¹, 吕海珍¹, 栾 飞^{2*}

1. 陕西省结核病防治院 (陕西省第五人民医院) 药剂科, 陕西 西安 710100

2. 陕西中医药大学 药学院, 陕西 咸阳 712046

摘 要: **目的** 基于网络药理学与分子对接技术, 阐释通脉降糖胶囊治疗糖尿病肾病的活性成分、潜在靶点及信号通路, 为其临床应用提供理论依据。**方法** 利用 TCMSP、ETCM、HERB 数据库筛选通脉降糖胶囊的活性成分及靶点; 通过 GeneCards、OMIM 数据库获取糖尿病肾病靶点, 取交集得到潜在治疗靶点。采用 STRING 数据库与 Cytoscape 软件构建蛋白相互作用 (PPI) 网络并筛选核心靶点; 通过 DAVID 数据库进行基因本体论 (GO) 与京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 富集分析; 构建“药物-成分-靶点-疾病”网络筛选核心成分; 运用 AutoDock Vina 进行分子对接验证。**结果** 共获得通脉降糖胶囊活性成分 135 个, 潜在治疗靶点 304 个。PPI 网络拓扑分析确定蛋白激酶 B1 (Akt1)、肿瘤蛋白 p53 (TP53)、肿瘤坏死因子 (TNF)、白细胞介素 (IL)-6、胱天蛋白酶 3 (CASP3)、IL-1B、低氧诱导因子-1A (HIF-1A)、核因子- κ B (NF- κ B) 1、信号转导与转录激活因子 3 (STAT3)、转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 为 10 个核心靶点。GO 与 KEGG 富集分析显示, 靶点显著富集于晚期糖基化终产物 (AGEs) 与其受体 (RAGE) 信号通路、IL-17 信号通路、脂质与动脉粥样硬化通路及 HIF-1 信号通路等, 涉及炎症反应、氧化应激、细胞凋亡与纤维化调控等过程。槲皮素、木犀草素、小檗碱、丹参酮 II_A、黄芩苷、山柰酚、刺芒柄花素、毛蕊异黄酮、异鼠李素、阿魏酸为网络核心成分。分子对接表明, 所有核心成分与核心靶点具有强烈结合活性。**结论** 通脉降糖胶囊可能通过上述核心成分作用于 Akt1、TNF、IL-6、HIF-1A、TGF- β 1 等关键靶点, 协同调控 AGE-RAGE、PI3K/Akt、HIF-1、IL-17 等信号通路, 发挥抗炎、抗氧化、抗凋亡及抗纤维化等多重作用。

关键词: 通脉降糖胶囊; 网络药理学; 分子对接; 糖尿病肾病; 槲皮素; 木犀草素; 小檗碱; 丹参酮 II_A; 蛋白激酶 B1; 肿瘤蛋白; 肿瘤坏死因子

中图分类号: R286.7 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2026)08-2238-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.08.007

Mechanism of Tongmai Jiangtang Capsules in treatment of diabetic nephropathy based on network pharmacology and molecular docking

ZHANG Ting¹, LÜ Haizhen¹, LUAN Fei²

1. Department of Pharmacy, Shaanxi Tuberculosis Prevention and Control Institute (The Fifth People's Hospital of Shaanxi Province), Xi'an 710100, China

2. School of Pharmacy, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

Abstract: **Objective** To systematically elucidate the active components, potential targets, and signaling pathways of Tongmai Jiangtang Capsules in treatment of diabetic nephropathy by using network pharmacology and molecular docking, and to provide a theoretical basis for its clinical application. **Methods** Active components and targets of Tongmai Jiangtang Capsules were screened from TCMSP, ETCM, HERB, and other databases. Diabetic nephropathy-related targets were retrieved from GeneCards and OMIM, and the intersection was taken to obtain potential therapeutic targets. PPI network was constructed using the STRING database and Cytoscape, and core targets were identified through topological analysis. GO and KEGG enrichment analyses were performed via the DAVID database. A “drug-component-target-disease” network was constructed to identify core active components. Molecular docking was conducted with AutoDock Vina for validation. **Results** A total of 135 active components of Tongmai Jiangtang Capsules were

收稿日期: 2026-05-08

基金项目: 陕西省教育厅科学研究计划项目 (25JR059)

作者简介: 张 婷, 女, 本科, 主管药师, 研究方向为医院临床合理用药研究。E-mail: zhangting880412@163.com

*通信作者: 栾 飞, 男, 副教授, 博士, 硕士生导师, 从事中药药理学研究。E-mail: luanfeiren@163.com

obtained, along with 304 potential therapeutic targets. PPI network topology analysis identified ten core targets: Akt1, TP53, TNF, IL-6, CASP3, IL-1B, HIF-1A, NF- κ B, STAT3, and TGF- β 1. GO and KEGG enrichment analyses revealed that the targets were significantly enriched in the AGE-RAGE signaling pathway, IL-17 signaling pathway, lipid and atherosclerosis pathway, HIF-1 signaling pathway, and others, mainly involving inflammatory response, oxidative stress, apoptosis, and fibrosis regulation. Quercetin, luteolin, berberine, tanshinone II_A, baicalin, kaempferol, formononetin, calycosin, isorhamnetin, and ferulic acid were identified as the core components. Molecular docking showed that the binding energies of all core component has strong binding affinity. **Conclusion** Tongmai Jiangtang Capsules may exert anti-inflammatory, antioxidant, anti-apoptotic, and anti-fibrotic effects by acting on key targets such as Akt1, TNF, IL-6, HIF-1A, and TGF- β 1 through core components like quercetin, luteolin, and berberine, synergistically modulating the AGE-RAGE, PI3K/Akt, HIF-1, IL-17, and other signaling pathways.

Key words: Tongmai Jiangtang Capsules; network pharmacology; molecular docking; diabetic nephropathy; quercetin; luteolin; berberine; tanshinone II_A; Akt1; TP53; TNF

糖尿病是以慢性高血糖为特征的代谢性疾病, 全球患病率持续攀升, 据国际糖尿病联盟估计, 2045 年糖尿病患者总数将增至约 7 亿^[1]。而糖尿病肾病是糖尿病最严重和常见的微血管并发症之一, 是导致终末期肾病的主要原因, 临床表现为持续性白蛋白尿和进行性肾功能下降等^[2]。糖尿病肾病的发病机制复杂, 涉及糖代谢紊乱、氧化应激、炎症反应、肾小球血流动力学改变及多种信号通路异常等^[3]。目前, 临床干预主要以控制血糖、血压和应用肾素-血管紧张素系统抑制剂为主, 但疗效存在一定局限性, 难以完全阻断疾病进展。近年来, 中药复方凭借其多成分、多靶点、多通路的协同调节特点, 在糖尿病肾病的防治中显示出独特的优势^[4]。因此, 探索新的糖尿病肾病治疗策略具有重要临床意义。通脉降糖胶囊由黄芪、山药、太子参、苍术、葛根、玄参、丹参、黄连、冬葵果、绞股蓝、水蛭 11 味中药组成, 具有益气健脾、养阴清热、活血通络之功^[5]。临床观察表明, 该方不仅可有效调节血糖水平, 还能缓解糖尿病周围神经病变的症状, 提升神经传导速度, 改善患者生活质量^[6-7]。其组方切中糖尿病肾病“气阴两虚、瘀血阻络”的核心病机, 提示其在糖尿病肾病治疗中具有较大潜力。本研究采用网络药理学联合分子对接技术^[8], 预测通脉降糖胶囊治疗糖尿病肾病的核心活性成分、关键作用靶点及主要信号通路, 以期为后续实验研究和临床应用提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 药物活性成分及靶点筛选

通过 TCMSP、ETCM、HERB 数据库检索通脉降糖胶囊中黄芪、山药、太子参、苍术、葛根、玄参、丹参、黄连、冬葵果、绞股蓝的化学成分, 以口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 及类药性 (DL) ≥ 0.18

为标准进行初步筛选, 获得候选活性成分及其作用靶点; 并利用 HERB (<http://herb.ac.cn>) 数据库获取水蛭的化学成分, 从 PubChem 数据库获取各成分的规范 SMILES 结构式, 并导入 SwissADME 平台行二次筛选, 确定活性成分的最终作用靶点。

1.2 疾病靶点获取及交集靶点确定

以“diabetic nephropathy”为关键词, 在 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、OMIM (<https://omim.org/>) 数据库中进行检索, 合并并去重后获得糖尿病肾病相关靶点。利用 Venny 2.1.0 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>) 在线工具将药物活性成分靶点与糖尿病肾病疾病靶点取交集, 所得交集靶点即为通脉降糖胶囊治疗糖尿病肾病的潜在作用靶点, 并绘制韦恩图。

1.3 蛋白相互作用 (PPI) 网络构建与核心靶点筛选

将交集靶点导入 STRING 数据库, 物种限定为“homo sapiens”, 设定相互作用置信度得分 ≥ 0.4 , 隐藏网络中无连接互作的孤立节点, 构建 PPI 网络。将互作数据导入 Cytoscape 3.10.0 软件, 利用 Network Analyzer 插件计算各节点的度 (degree) 值、介数中心性及接近中心性。将三者均大于各自中位数为初筛条件, 若所得候选节点数仍多于 50 个, 则进一步提高筛选阈值, 直至核心靶点数小于 50 个。

1.4 基因本体论 (GO) 功能与京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析

利用 DAVID (<https://david.ncifcrf.gov>) 数据库对交集靶点进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析, 以 $P < 0.05$ 为显著性阈值。富集结果通过微生物平台进行可视化^[9-10]。

1.5 “药物-成分-靶点-疾病”网络构建

整合通脉降糖胶囊的活性成分、对应靶点及糖尿病肾病疾病靶点信息, 导入 Cytoscape 3.10.0 软

件,构建“药物-成分-靶点-疾病”可视化网络。通过分析网络节点的 degree 值,筛选核心活性成分。

1.6 分子对接验证

选取 PPI 网络核心靶点及网络药理学鉴定的核心成分进行分子对接。从 PDB(<http://www.rcsb.org/>)数据库下载靶点蛋白结构,从 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)数据库获取成分分子结构。使用 PyMOL 和 AutoDock Tools 进行去水、加氢等预处理后,由 AutoDock Vina 完成对接并计算

结合能。

2 结果

2.1 中药活性成分靶点与疾病靶点的筛选

共收集到通脉降糖胶囊 135 个活性成分,见表 1。对应靶点合并、去重后共 450 个。在 GeneCards 数据库中以“diabetic nephropathy”为检索词进行筛选,检索到糖尿病肾病相关靶点 4 899 个,在 OMIM 数据库中检索到糖尿病肾病相关靶点 174 个,合并、去重后获取糖尿病肾病疾病靶点 5 019 个。

表 1 通脉降糖胶囊潜在活性成分基本信息

Table 1 Basic information of potential active components of Tongmai Jiangtang Capsules

编号	成分名称	OB/%	DL	归属
MOL000173	汉黄芩素	30.68	0.23	苍术
MOL000184	(5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-17-[(E,1R,4S)-4-乙基-1,5-二甲基己-2-烯基]-10,13-二甲基-1,2,4,5,6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-十四氢环戊[a]菲-3-酮	39.25	0.76	苍术
MOL000188	3β-乙酰氧基苍术酮	40.57	0.22	苍术
MOL000085	β-胡萝卜苷(去糖基)	36.91	0.75	苍术
MOL001771	多孔甾-5-烯-3β-醇	36.91	0.75	冬葵果、丹参
MOL000358	β-谷甾醇	36.91	0.75	冬葵果、葛根、太子参、玄参
MOL000006	木犀草素	36.16	0.25	冬葵果、丹参、太子参
MOL000098	槲皮素	46.43	0.28	冬葵果、黄连、黄芪、绞股蓝
MOL001601	1,2,5,6-四氢丹参酮	38.75	0.36	丹参
MOL001659	多孔甾醇	43.83	0.76	丹参
MOL001942	异欧前胡素	45.46	0.23	丹参
MOL002222	柳杉酚	36.11	0.28	丹参、玄参
MOL002651	脱氢丹参酮 II _A	43.76	0.40	丹参
MOL002776	黄芩苷	40.12	0.75	丹参
MOL000569	二没食子酸酯	61.85	0.26	丹参
MOL007036	5,6-二羟基-7-异丙基-1,1-二甲基-2,3-二氢菲-4-酮	33.77	0.29	丹参
MOL007041	2-异丙基-8-甲基菲-3,4-二酮	40.86	0.23	丹参
MOL007045	3α-羟基丹参酮 II _A	44.93	0.44	丹参
MOL007048	(E)-3-[2-(3,4-二羟基苯基)-7-羟基-苯并呋喃-4-基]丙烯酸	48.24	0.31	丹参
MOL007049	4-亚甲基米尔替隆	34.35	0.23	丹参
MOL007050	2-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-5-(3-羟丙基)-7-甲氧基-3-苯并呋喃甲醛	62.78	0.40	丹参
MOL007058	甲酰丹参酮	73.44	0.42	丹参
MOL007059	3-β-羟基亚甲基丹参酮	32.16	0.41	丹参
MOL007061	亚甲基丹参酮	37.07	0.36	丹参
MOL007063	甘西鼠尾新酮 A	37.11	0.65	丹参
MOL007064	甘西鼠尾新酮 B	110.32	0.44	丹参
MOL007068	甘西鼠尾酮 B	62.24	0.41	丹参
MOL007069	甘西鼠尾酮 C	55.74	0.40	丹参
MOL007070	(6S,7R)-6,7-二羟基-1,6-二甲基-8,9-二氢-7H-萘并[8,7-g]苯并呋喃-10,11-二酮	41.31	0.45	丹参
MOL007071	甘西鼠尾酮 F	40.31	0.46	丹参
MOL007077	香紫苏醇	43.67	0.21	丹参
MOL007079	丹参醛	52.47	0.45	丹参
MOL007081	丹参醇 B	57.95	0.56	丹参
MOL007082	丹参醇 A	56.97	0.52	丹参
MOL007085	鼠尾烯酮	30.38	0.38	丹参

表 1 (续)

编号	成分名称	OB/%	DL	归属
MOL007088	隐丹参酮	52.34	0.40	丹参
MOL007093	丹参新醌 D	38.88	0.55	丹参
MOL007094	丹参螺缩酮内酯	50.43	0.31	丹参
MOL007098	去氧新隐丹参酮	49.40	0.29	丹参
MOL007100	二氢丹参内酯	38.68	0.32	丹参
MOL007101	二氢丹参酮 I	45.04	0.36	丹参
MOL007105	表丹参螺缩酮内酯	68.27	0.31	丹参
MOL007107	桃柞酚	36.07	0.25	丹参
MOL007108	异隐丹参酮	54.98	0.39	丹参
MOL007111	异丹参酮 II	49.92	0.40	丹参
MOL007115	泪杉醇	45.04	0.20	丹参
MOL007119	米替酮 I	49.68	0.32	丹参
MOL007120	米替酮 II	71.03	0.44	丹参
MOL007121	米替波龙	36.56	0.37	丹参
MOL007122	米替隆	38.76	0.25	丹参
MOL007124	新隐丹参酮 II	39.46	0.23	丹参
MOL007125	新隐丹参酮	52.49	0.32	丹参
MOL007127	1-甲基-8,9-二氢-7H-萘并[5,6-g]苯并呋喃-6,10,11-三酮	34.72	0.37	丹参
MOL007130	原紫草酸	64.37	0.31	丹参
MOL007132	(2R)-3-(3,4-二羟基苯基)-2-[(Z)-3-(3,4-二羟基苯基)丙烯酰]氧基丙酸	109.38	0.35	丹参
MOL007141	丹酚酸 G	45.56	0.61	丹参
MOL007142	丹酚酸 J	43.38	0.72	丹参
MOL007143	鼠尾烯酮 I	32.43	0.23	丹参
MOL007145	鼠尾酮	31.72	0.24	丹参
MOL007150	(6S)-6-羟基-1-甲基-6-羟甲基-8,9-二氢-7H-萘并[8,7-g]苯并呋喃-10,11-二酮	75.39	0.46	丹参
MOL007151	丹参二醇 B	42.67	0.45	丹参
MOL007152	甘西鼠尾醌 E	42.85	0.45	丹参
MOL007154	丹参酮 II _A	49.89	0.40	丹参
MOL007155	丹参酮 II _B	65.26	0.45	丹参
MOL007156	丹参酮 VI	45.64	0.30	丹参
MOL000392	刺芒柄花素	69.67	0.21	葛根、黄芪
MOL002959	3'-甲氧基大豆苷元	48.57	0.24	葛根
MOL003629	大豆苷元-4,7-二葡萄糖苷	47.27	0.67	葛根
MOL001454	小檗碱	36.86	0.78	黄连
MOL002894	小檗红碱	35.74	0.73	黄连
MOL002897	表小檗碱	43.09	0.78	黄连
MOL002903	(R)-氢化小檗碱	55.37	0.77	黄连
MOL002904	小檗胺	36.68	0.82	黄连
MOL002907	黄麻苷 A_去糖基	104.95	0.78	黄连
MOL000622	广玉兰内酯	63.71	0.19	黄连
MOL000785	巴马汀	64.60	0.65	黄连
MOL001458	黄连碱	30.67	0.86	黄连
MOL002668	甲基黄连碱	45.83	0.87	黄连
MOL000239	华良姜素	50.83	0.29	黄芪
MOL000211	马瑞因	55.38	0.78	黄芪
MOL000296	常春藤皂苷元	36.91	0.75	黄芪
MOL000033	谷甾醇	36.23	0.78	黄芪
MOL000354	异鼠李素	49.60	0.31	黄芪
MOL000371	3,9-二-O-甲基尼索林	53.74	0.48	黄芪
MOL000378	7-O-甲基异微凸剑叶莎醇	74.69	0.30	黄芪
MOL000379	9,10-二甲氧基紫檀烷-3-O-β-D-葡萄糖苷	36.74	0.92	黄芪
MOL000380	(6aR,11aR)-9,10-二甲氧基-6a,11a-二氢-6H-苯并呋喃[3,2-c]色烯-3-醇	64.26	0.42	黄芪

表 1 (续)

编号	成分名称	OB/%	DL	归属
MOL000387	联苯双酯	31.10	0.67	黄芪
MOL000417	毛蕊异黄酮	47.75	0.24	黄芪
MOL000422	山柰酚	41.88	0.24	黄芪
MOL000433	阿魏酸	68.96	0.71	黄芪
MOL000439	异微凸剑叶莎醇-7,2'-二-O-葡萄糖苷	49.28	0.62	黄芪
MOL000442	1,7-二羟基-3,9-二甲氧基紫檀烯	39.05	0.48	黄芪
MOL000338	3'-甲基圣草酚	51.61	0.27	绞股蓝
MOL000351	鼠李素	47.14	0.34	绞股蓝
MOL000359	谷甾醇	36.91	0.75	绞股蓝、玄参
MOL004350	黄夹苷_去糖基	36.12	0.76	绞股蓝
MOL004355	菠菜甾醇	42.98	0.76	绞股蓝
MOL005438	菜油甾醇	37.58	0.71	绞股蓝、山药
MOL005440	异岩藻甾醇	43.78	0.76	绞股蓝、山药
MOL000953	胆固醇	37.87	0.68	绞股蓝、山药
MOL009855	(24S)-乙基胆甾-5,22,25-反式-3 β -醇	46.91	0.76	绞股蓝
MOL009867	4 α ,14 α -二甲基-5 α -麦角甾-7,9(11),24(28)-三烯-3 β -醇	46.29	0.76	绞股蓝
MOL009877	葫芦-5,24-二烯醇	44.02	0.74	绞股蓝
MOL009878	环黄杨碱	84.48	0.70	绞股蓝
MOL009971	绞股蓝皂苷 XXVII_去糖基	30.21	0.74	绞股蓝
MOL009973	绞股蓝皂苷 XXVIII_去糖基	32.08	0.74	绞股蓝
MOL001559	茛菪明宁碱	30.71	0.18	山药
MOL001736	(-)-花旗松素	60.51	0.27	山药
MOL000322	海风藤酮	54.72	0.38	山药
MOL005430	汉城素 C	59.05	0.39	山药
MOL005435	24-甲基胆甾-5-烯基-3 β -O-吡喃葡萄糖苷_去糖基	37.58	0.72	山药
MOL000449	豆甾醇	43.83	0.76	山药
MOL005458	薯蓣皂苷 C_去糖基	36.38	0.87	山药
MOL000546	薯蓣皂苷元	80.88	0.81	山药
MOL005465	5,9,11-三羟基-3,3-二甲基-10-(3-甲基丁-2-烯基)吡喃并[5,6-a]氧杂蒽-12-酮	45.33	0.77	山药
MOL001689	金合欢素	34.97	0.24	太子参
MOL001790	蒙花苷	39.84	0.71	太子参
MOL006756	肖特醇	37.42	0.75	太子参
MOL002464	1-单亚油酸甘油酯	37.18	0.30	太子参
MOL007658	14-脱氧-12(R)-磺基穿心莲内酯	62.57	0.42	玄参
MOL007662	哈巴俄苷_去糖基	122.87	0.32	玄参
HBIN018348	β -熊果酸	/	/	水蛭
HBIN021735	克鲁米尼定	/	/	水蛭
HBIN022846	去乙酰车叶草苷酸甲酯	/	/	水蛭
HBIN024325	D-甘露醇	/	/	水蛭
HBIN024326	D-甘露庚酮糖	/	/	水蛭
HBIN027370	梔子苷	/	/	水蛭
HBIN027441	梔子苷酸	/	/	水蛭
HBIN027448	京尼平龙胆二糖苷	/	/	水蛭
HBIN027449	京尼平酸	/	/	水蛭
HBIN027450	京尼平苷	/	/	水蛭
HBIN033045	L-半乳庚酮糖	/	/	水蛭
HBIN034957	甲基(2E,8Z)-癸二烯-4,6-二炔酸酯	/	/	水蛭
HBIN047613	熊果酸	/	/	水蛭

/表示为未从数据库中获该内容。

/ indicated as not having been retrieved from the database.

2.2 糖尿病肾病靶点、交集靶点的筛选

将通脉降糖胶囊中的中药活性成分靶点与糖尿病肾病疾病靶点取交集，获得 304 个共有靶点，即通脉降糖胶囊治疗糖尿病肾病的潜在作用靶点，见图 1。

2.3 PPI 网络构建及分析

将获得的靶点导入 Cytoscape 3.10.0 软件，利用 Network Analyzer 插件计算各节点的 degree 值、介

数中心性、接近中心性并进行筛选，最终得到 47 个核心靶点，见图 2、表 2。

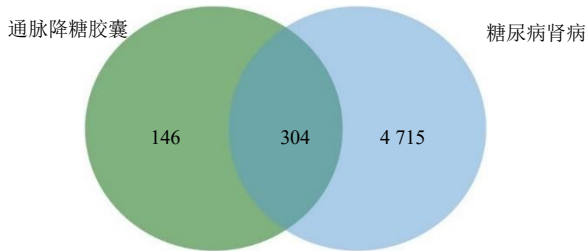


图 1 通脉降糖胶囊与糖尿病肾病共有靶点韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of common targets of Tongmai Jiangtang Capsules and diabetic nephropathy

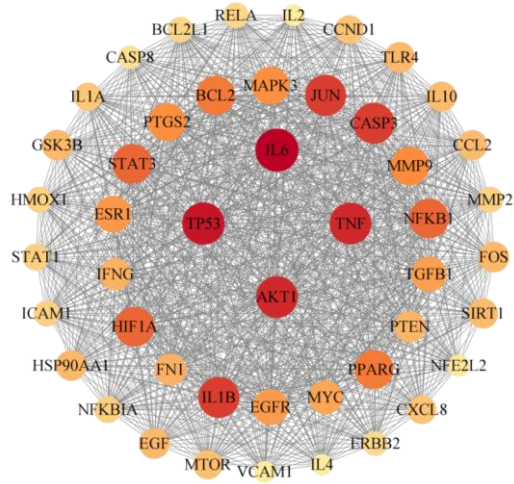


图 2 通脉降糖胶囊治疗糖尿病肾病靶点 PPI 网络

Fig. 2 PPI network of Tongmai Jiangtang Capsules in treatment of diabetic nephropathy

表 2 通脉降糖胶囊治疗糖尿病肾病核心靶点分析得分表

Table 2 Score table of core target analysis of Tongmai Jiangtang Capsules in treatment of diabetic nephropathy

靶点	degree 值	介数中心性	接近中心性	靶点	degree 值	介数中心性	接近中心性
TNF	100.00	120.31	0.97	PPARG	96.00	97.19	0.94
MTOR	81.00	50.90	0.82	EGFR	91.00	84.55	0.90
RELA	75.00	26.39	0.79	ERBB2	74.00	46.23	0.78
CCL2	82.00	52.46	0.83	TP53	101.00	122.32	0.98
TGFB1	90.00	71.83	0.89	EGF	83.00	56.19	0.84
SIRT1	82.00	55.65	0.83	STAT3	97.00	99.11	0.94
MYC	88.00	66.92	0.87	MAPK3	94.00	103.61	0.92
AKT1	100.00	123.22	0.97	CCND1	80.00	46.66	0.82
HIF1A	97.00	97.50	0.94	NFKB1	97.00	98.14	0.94
ESR1	92.00	85.00	0.90	TLR4	83.00	57.08	0.84
IL-6	102.00	130.65	0.99	CXCL8	80.00	50.14	0.82
Bcl-2	96.00	97.41	0.94	VCAM1	69.00	31.69	0.75
Bcl-2L1	75.00	33.12	0.79	ICAM1	76.00	37.58	0.79
JUN	99.00	113.10	0.96	IL-1A	79.00	42.69	0.81
MMP9	95.00	94.23	0.93	IL-2	69.00	24.65	0.75
PTEN	84.00	53.35	0.84	MMP2	76.00	36.18	0.79
IL-4	69.00	23.98	0.75	PTGS2	94.00	89.66	0.92
FN1	85.00	63.52	0.85	IL-10	82.00	53.95	0.83
NFKBIA	77.00	32.11	0.80	FOS	83.00	44.15	0.84
HSP90AA1	83.00	61.95	0.84	NFE2L2	70.00	30.71	0.76
STAT1	77.00	34.06	0.80	IL-1B	99.00	116.99	0.96
GSK3B	83.00	65.35	0.84	IFNG	85.00	60.12	0.85
CASP8	72.00	24.50	0.77	HMOX1	76.00	39.18	0.79
CASP3	99.00	110.85	0.96				

2.4 GO 功能富集

用 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 进行富集并进行可视化分析。GO 分析富集结果见图 3, 生物过程 (BP) 方面, 交集靶点主要富集于转录与基因表达正向调控、凋亡负调控、细胞缺氧应答、炎症反应等过程, 与糖尿病肾病发病中转录失调、细胞凋亡、缺氧损伤及炎症级联反应等环节密切相

关。细胞组分 (CC) 方面, 靶点主要定位于转录调控复合物、染色质及常染色质区域, 并广泛分布于核质、胞质溶胶及胞外区, 表明其作用位点集中于转录调控机器及信号转导微环境。分子功能 (MF) 方面, 主要涉及蛋白结合、酶结合、泛素连接酶结合, 为药物多靶点干预炎症与凋亡等信号网络提供了分子基础。

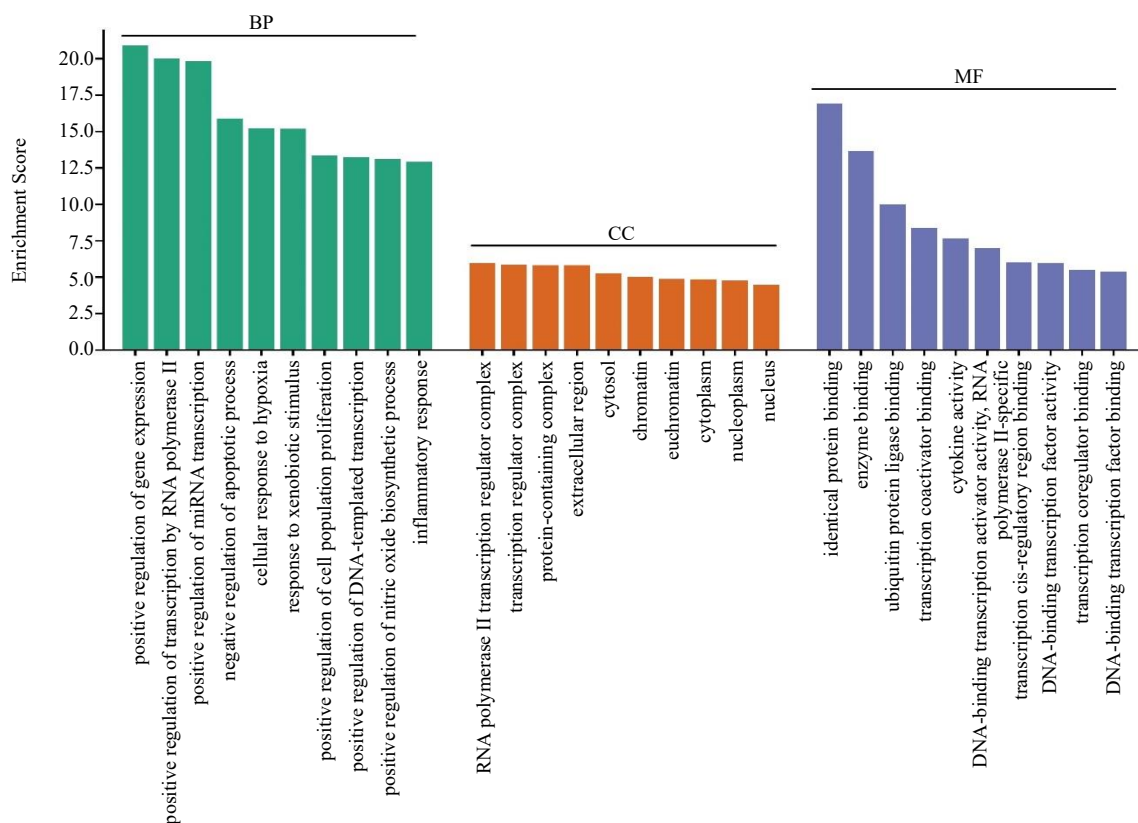


图 3 GO 功能富集分析

Fig. 3 GO function enrichment analysis

2.5 KEGG 功能富集分析

KEGG 通路富集分析结果显示, 交集靶点显著富集于癌症通路、脂质与动脉粥样硬化、糖尿病并发症中的晚期糖基化终产物 (AGEs) 与其受体 (RAGE) 信号通路、白细胞介素 (IL) -17 信号通路、流体剪切力与动脉粥样硬化及乙型肝炎等通路。其中, AGE-RAGE 信号通路是糖尿病并发症的特征性通路, 高糖环境下晚期糖基化终末产物大量生成并与 RAGE 结合, 激活下游核因子- κ B (NF- κ B) 及丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 级联反应, 驱动氧化应激与炎症损伤, 参与肾小球硬化及肾小管间质纤维化进程^[11]。脂质与动脉粥样硬化通路及流体剪切力与动脉粥样硬化通路的富集, 提示脂质

代谢紊乱与血流动力学异常在糖尿病肾病发病中的协同作用^[12]。IL-17 信号通路的显著富集表明炎症反应, 特别是 T 细胞介导的免疫应答, 在糖尿病肾病进展中发挥重要作用^[13]。此外, 低氧诱导因子 (HIF) -1 信号通路作为缺氧应答的核心通路, 在糖尿病肾病肾小管间质缺氧环境中被激活, 诱导促纤维化因子表达, 参与肾间质纤维化过程^[14]。上述通路以炎症反应和氧化应激为核心节点, 相互交织, 共同构成糖尿病肾病复杂的病理网络, 见图 4。

2.6 “药物 - 成分 - 靶点 - 疾病”网络与核心成分

构建“药物 - 成分 - 靶点 - 疾病”网络根据网络, 槲皮素、木犀草素、小檗碱、丹参酮 II_A、黄芩苷、山柰酚、刺芒柄花素、毛蕊异黄酮、异鼠李素、

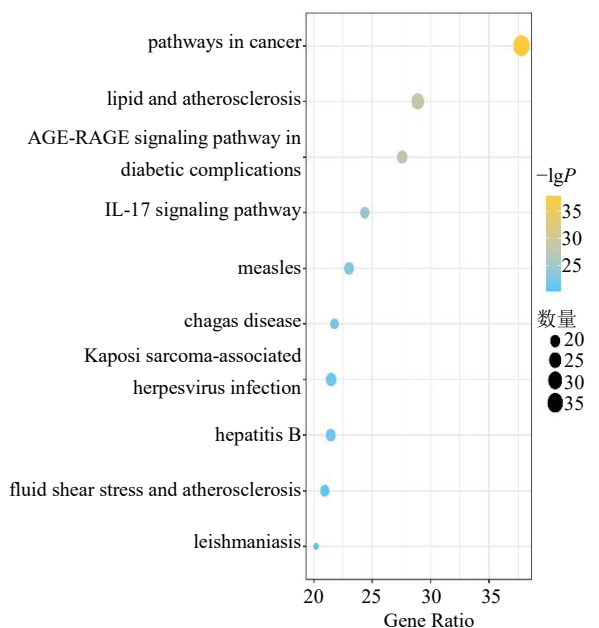


图 4 KEGG 通路富集分析

Fig. 4 Enrichment analysis of KEGG pathway

阿魏酸这些成分连接了大量作用靶点，是通脉降糖胶囊发挥药效的关键物质基础，见图 5。

2.7 分子对接结果

将上述 10 个核心活性成分与 10 个连接度排名

高的核心靶点进行分子对接，分子对接结合能见表 3。分子对接结果显示，所有化合物与靶蛋白的结合能均低于 -5.0 kcal/mol (1 cal= 4.2 J)，提示各组合均可自发结合。尤其是丹参酮 II_A 与 p53、木犀草素与转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)、丹参酮 II_A 与 TGF- β 1、阿魏酸与 TGF- β 1 以及黄芩苷与肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等组合的结合能 ≤ -10.0 kcal/mol，展现出极高的结合亲和力，其中选取高结合能组合进行分子对接，结果见图 6。

3 讨论

3.1 核心活性成分分析

本研究发现，通脉降糖胶囊治疗糖尿病肾病的主要活性成分为槲皮素、木犀草素、小檗碱、丹参酮 II_A、黄芩苷、山柰酚、刺芒柄花素、毛蕊异黄酮、异鼠李素、阿魏酸。槲皮素作为一种天然存在的黄酮类化合物，在自然界中分布广泛^[15]。有研究表明，槲皮素可以抑制高糖诱导的大鼠胰岛 β 细胞凋亡，对于保护胰岛 β 细胞和促进胰岛素分泌具有一定作用^[16-17]。此外，槲皮素还能抑制醛糖还原酶活性，降低神经组织中山梨醇含量，并改善 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性^[18]，可在一定程度减少神经损伤及促进其修复，其治疗糖尿病肾病的机制与抗氧化、抗炎密切

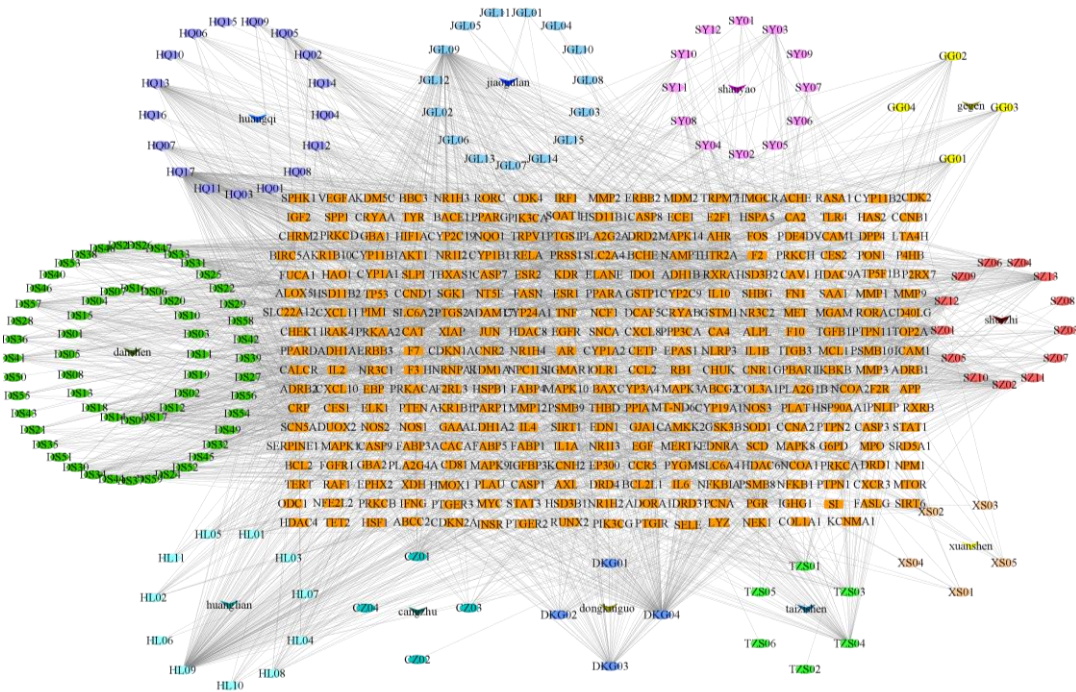


表 3 分子对接结合能
Table 3 Binding energy of molecular docking

化合物	结合能/(kcal·mol ⁻¹)									
	Akt1	CASP3	HIF-1A	IL-1B	IL-6	NF-κB	STAT3	TGF-β1	TNF	TP53
黄芩苷	-9.7	-5.8	-7.8	-7.1	-6.9	-7.2	-8.7	-9.0	-10.4	-5.5
小檗碱	-7.3	-6.1	8.4	-10.4	-6.9	-7.4	-9.2	-8.4	-8.2	-6.6
毛蕊异黄酮	-8.4	-7.8	-7.8	-9.7	-8.4	-9.5	-9.5	-9.7	-9.2	-7.3
阿魏酸	-7.5	-7.9	-8.9	-9.6	-8.4	-10.3	-9.7	-10.6	-8.4	-8.2
刺芒柄花素	-8.2	-7.4	-9.4	-9.2	-8.2	-8.3	-8.9	-9.2	-8.8	-8.4
异鼠李素	-8.4	-7.5	-7.5	-9.6	-7.2	-7.9	-9.2	-9.3	-7.7	-8.9
山柰酚	-8.4	-7.3	-7.4	-8.2	-7.2	-8.3	-9.9	-10.3	-7.8	-8.6
木犀草素	-7.9	-7.3	-7.3	-8.4	-8.9	-9.8	-7.8	-11.2	-7.3	-8.8
槲皮素	-8.1	-8.4	-7.4	-7.1	-9.9	-8.8	-7.9	-8.5	-7.5	-9.6
丹参酮II _A	-9.8	-8.9	-10.4	-9.5	-10.5	-10.4	-8.4	-10.8	-8.0	-11.2

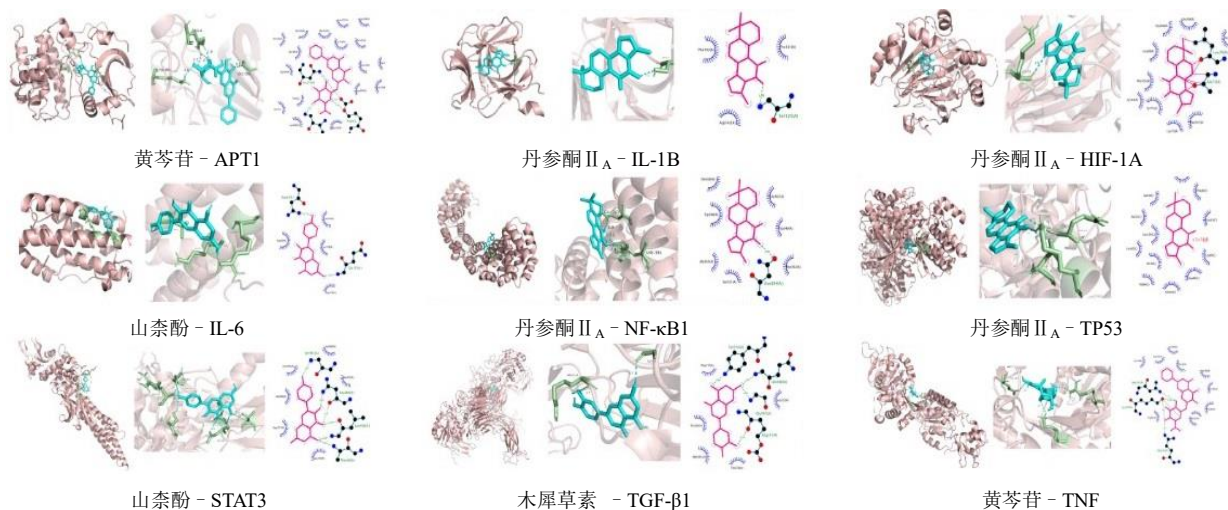


图 6 核心活性成分与核心靶点分子对接示意图

Fig. 6 Molecular docking diagram of core active components and core targets

相关^[19-20]。木犀草素广泛存在于多种植物中，如金银花、菊花、紫苏等，对肾脏组织具有保护作用^[21]。其一方面通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 途径，改善胰岛素抵抗进而调节血糖；另一方面通过增加核因子 E2 相关因子 2 表达、提高超氧化物歧化酶水平、降低丙二醛水平，发挥抗氧化应激作用^[22-23]。小檗碱是黄连的主要活性成分，具有显著的肾保护潜力，小檗碱可通过抑制活性氧生成、减轻线粒体相关内质网膜损伤，缓解糖尿病肾病小鼠的足细胞凋亡和肾纤维化，改善肾功能^[24]。

刺芒柄花素是一种异黄酮类化合物，实验研究显示其对肾脏起到保护作用，不仅可通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B (Akt) 信号通路抑制肾细胞凋亡，还能通过抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路减轻肾纤维化^[25-26]，从而延缓糖尿病肾病进

展，并抑制高糖诱导的肾小球系膜细胞的增殖。丹参酮 II_A 是丹参的重要脂溶性成分，近年研究显示，丹参酮 II_A 能通过调控 TGF- β 1/Smad 与 NF- κ B 信号通路，显著抑制上皮-间质转化和炎症反应，从而减轻糖尿病肾病模型中的肾间质纤维化，发挥肾脏保护作用^[27-28]。

3.2 核心靶点分析

本研究通过筛选得到药物作用靶点和疾病靶点交集靶点 304 个，其中 Akt1、肿瘤蛋白 p53 (TP53)、TNF、IL-6、胱天蛋白酶 3 (CASP3)、IL-1B、HIF-1A、NF- κ B1、信号转导与转录激活因子 3 (STAT3)、TGF- β 1 为核心靶点。TNF、IL-6、IL-1B 在炎症反应中发挥重要作用，并参与糖尿病肾病的发生发展^[29]。Akt1 是 PI3K/Akt 信号通路的关键激酶，在调控细胞增殖、存活与代谢中发挥作用^[30]。

研究发现,激活 PI3K/Akt 信号通路可抑制高糖诱导的肾细胞凋亡,减轻肾组织氧化应激损伤,保护肾功能^[31]。TNF 是一种关键的促炎细胞因子,可通过激活 NF- κ B 等信号通路,诱导多种炎症因子表达,促进肾小球硬化和肾小管间质纤维化。IL-6 是一种多效性细胞因子,在糖尿病肾病患者中水平升高,可促进系膜细胞增殖和细胞外基质积聚,参与肾小球硬化过程^[32]。IL-1 β 是一种强效促炎细胞因子,在糖尿病肾病中表达上调,可诱导 TNF- α 、IL-6 等其他炎症因子的产生,促进肾小管间质炎症和纤维化^[33]。HIF-1A 作为缺氧应答的核心转录因子,在糖尿病肾病肾小管间质缺氧环境中被激活,参与调控促纤维化因子表达及线粒体稳态,与肾间质纤维化进程密切相关^[34]。TGF- β 1 是糖尿病肾病肾纤维化的核心驱动因子,可通过 TGF- β /Smad 通路诱导细胞外基质沉积和上皮-间质转化,直接参与肾小球硬化和肾小管间质纤维化^[35]。NF- κ B1 作为炎症信号枢纽,整合 AGE-RAGE、TNF、IL-1B 等多条上游信号,驱动炎症级联放大反应。STAT3 是 JAK/STAT 信号通路的核心成员,参与糖尿病肾病肾小管炎症、异常基质合成及纤维化过程^[36]。CASP3 作为执行型凋亡关键酶,介导高糖诱导的足细胞及肾小管上皮细胞凋亡,TP53 作为关键的肿瘤抑制因子,在糖尿病肾病中参与高糖诱导的细胞应激、DNA 损伤及足细胞凋亡的调控,与糖尿病肾病的进展密切相关。上述核心靶点的富集,进一步印证了炎症反应、氧化应激、细胞凋亡和纤维化在糖尿病肾病发病中的核心地位,提示通脉降糖胶囊可能通过多靶点协同调控这些过程发挥治疗作用。

3.3 机制整合分析

综合 GO 与 KEGG 富集分析结果,通脉降糖胶囊治疗糖尿病肾病的机制可从以下层面加以整合。在信号通路层面,AGE-RAGE 信号通路作为糖尿病并发症的标志性通路,在高糖环境下被激活后,可通过 NF- κ B 和 MAPK 级联反应放大氧化应激与炎症信号^[37]。PI3K/Akt 通路作为细胞存活与代谢的核心调控枢纽,其激活可拮抗上述损伤信号,抑制肾细胞凋亡并减轻氧化损伤^[38]。MAPK 通路的过度激活则与炎症因子释放、细胞外基质积聚及肾纤维化密切相关。HIF-1 通路作为缺氧应激的核心应答通路,在糖尿病肾病肾小管间质缺氧环境中被激活,参与促纤维化过程。IL-17 信号通路的显著富集进一步表明,T 细胞介导的免疫炎症反应在糖尿病肾

病进展中发挥重要作用^[39]。脂质与动脉粥样硬化通路及流体剪切力与动脉粥样硬化通路的富集,提示脂质代谢紊乱与血流动力学异常在糖尿病肾病发病中的协同作用^[40]。此外,IL-1 β 作为 NLR 家族 Pylrin 域蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体下游的关键效应因子,可通过激活 NF- κ B 通路促进炎症级联反应,在糖尿病肾病肾小管间质损伤中发挥重要作用^[41]。上述通路并非独立运作,而是以炎症反应和氧化应激为核心节点,相互交织、协同作用,共同构成糖尿病肾病复杂的病理网络。GO 富集分析所揭示的生物学过程与 KEGG 通路高度对应,进一步从功能层面验证了通路分析的可靠性。通脉降糖胶囊的多成分可作用于 Akt1、TNF、IL-6、HIF-1A、TGF- β 1 等多靶点,从抑制 AGE-RAGE 介导的氧化应激、激活 PI3K/Akt 介导的存活信号、抑制 NF- κ B 及 STAT3 介导的炎症反应等多个环节协同调控该网络,体现了中药复方“多成分-多靶点-多通路”的整体治疗优势。

本研究整合网络药理学与分子对接技术,系统预测了通脉降糖胶囊治疗糖尿病肾病的核心机制。槲皮素、木犀草素、小檗碱等核心活性成分可通过作用于 Akt1、TNF、IL-6、HIF-1A、TGF- β 1 等关键靶点,协同调控 PI3K/Akt、AGE-RAGE、HIF-1、IL-17 等信号通路,发挥抗炎、抗氧化、抗凋亡及抗纤维化等多重药理效应,体现了多成分、多靶点、多通路的整体治疗特点。本研究为通脉降糖胶囊治疗糖尿病肾病的临床应用及后续实验验证提供了理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Saedi P, Petersohn I, Salpea P, *et al.* Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 157: 107843.
- [2] Gupta S, Dominguez M, Golestaneh L. Diabetic kidney disease: An update [J]. *Med Clin North Am*, 2023, 107(4): 689-705.
- [3] Roy B. Pathophysiological mechanisms of diabetes-induced macrovascular and microvascular complications: The role of oxidative stress [J]. *Med Sci (Basel)*, 2025, 13(3): 87.
- [4] Li L, Yang L L, Yang L Q, *et al.* Network pharmacology:

- A bright guiding light on the way to explore the personalized precise medication of traditional Chinese medicine [J]. *Chin Med*, 2023, 18(1): 146.
- [5] 刘芳, 刘怡, 赵梦, 等. 通脉降糖胶囊防治糖尿病认知障碍的作用及机制研究 [J]. 时珍国医国药, 2026, 37(4): 664-672.
 - [6] 陈煜宇, 陈耀, 赵钟文, 等. 通脉降糖胶囊治疗糖尿病周围神经病变的效果观察 [J]. 中国当代医药, 2015, 22(8): 148-150.
 - [7] 杨文强, 于炎冰, 徐晓利, 等. 通脉降糖胶囊对糖尿病性大鼠周围神经病变的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(7): 831-834.
 - [8] 苏燃, 陈一镠, 易楚, 等. 整合数据挖掘、网络药理学、分子对接和分子动力学模拟探索延胡索用药规律与机制 [J]. 中草药, 2025, 56(14): 5135-5150.
 - [9] 张志腾, 史万忠, 元唯安, 等. 基于网络药理学与分子对接技术探讨三七方治疗失眠症的作用机制 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(2): 428-438.
 - [10] Zhou Y, Wang Z, Ren S, *et al.* Mechanism of action of protopanaxadiol ginsenosides on hepatocellular carcinoma and network pharmacological analysis [J]. *Chin Herb Med*, 2024, 16(4): 548-557.
 - [11] Zhu D N, Ni Y, Chen C, *et al.* Geniposide ameliorates diabetic nephropathy in type 2 diabetic mice by targeting AGEs-RAGE-dependent inflammatory pathway [J]. *Phytomedicine*, 2024, 135: 156046.
 - [12] Mahmoud A M, Sayed A M, Ahmed A F, *et al.* Flavonoids-mediated TLR4 inhibition as a promising therapy for renal diseases [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2023, 26(12): 2124-2148.
 - [13] Yang Y, Wang Y Y, Zhou Y, *et al.* Tirzepatide alleviates oxidative stress and inflammation in diabetic nephropathy via IL-17 signaling pathway [J]. *Mol Cell Biochem*, 2025, 480(2): 1241-1254.
 - [14] Zhang Y, Ji J L, Yao D D, *et al.* Oxaloacetate restores HIF-1 α -mediated mitochondrial homeostasis to counter tubulointerstitial injury in diabetic kidney disease [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2026, 28(5): 4216-4231.
 - [15] 杨颖, 王芸芸, 蒋琦辰. 槲皮素药理作用的研究进展 [J]. 特种经济动植物, 2020, 23(5): 24-28.
 - [16] 李文雯, 钟大鹏, 张卫, 等. 槲皮素对糖尿病大鼠胰岛 β 细胞损伤的保护作用及机制研究 [J]. 广西医科大学学报, 2021, 38(2): 298-303.
 - [17] Liu F, Feng Q Q, Yang M N, *et al.* Quercetin prevented diabetic nephropathy by inhibiting renal tubular epithelial cell apoptosis via the PI3K/AKT pathway [J]. *Phytother Res*, 2024, 38(7): 3594-3606.
 - [18] 王宝江, 张家英, 李丹, 等. 槲皮素对糖尿病性周围神经病变治疗的实验研究 [J]. 中国医药导报, 2008, 14: 18-20.
 - [19] 李泽锋, 黄文锋. 基于网络药理学及分子对接探究通脉降糖胶囊治疗糖尿病周围神经病变作用机制 [J]. 中国中医药图书情报杂志, 2025, 49(4): 76-82.
 - [20] Roohi T F, Mehdi S, Aarfi S, *et al.* Biomarkers and signaling pathways of diabetic nephropathy and peripheral neuropathy: Possible therapeutic intervention of rutin and quercetin [J]. *Diabetol Int*, 2023, 15(2): 145-169.
 - [21] 于小泽, 黄蓉, 王雪维, 等. 木犀草素拮抗糖尿病肾病分子机制研究进展 [J]. 中国民族民间医药, 2025, 34(11): 76-82.
 - [22] 应巧, 何斐, 张伟, 等. 基于 TLR4/JNK 信号通路探讨木犀草素对 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的改善作用 [J]. 中国药师, 2020, 23(6): 1064-1068.
 - [23] Huang R, Zeng J, Yu X Z, *et al.* Luteolin alleviates diabetic nephropathy fibrosis involving AMPK/NLRP3/TGF- β pathway [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2024, 17: 2855-2867.
 - [24] 马泽军, 张曼, 王珊珊, 等. 小檗碱通过抑制细胞焦亡减轻糖尿病肾小球纤维化的实验研究 [J]. 中华糖尿病杂志, 2024, 16(7): 799-807.
 - [25] 陈拉斯, 陈娟, 张瑞城. 刺芒柄花素对大鼠肾间质纤维化的治疗作用 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(8): 670-672.
 - [26] 田心, 常盼, 周亚光, 等. 刺芒柄花素对高糖诱导的小鼠系膜细胞炎症因子调控及增殖的影响 [J]. 中成药, 2017, 39(5): 1052-1056.
 - [27] Li Y, Deng X, Zhuang W L, *et al.* Tanshinone II_A down-regulates -transforming growth factor beta 1 to relieve renal tubular epithelial cell inflammation and pyroptosis caused by high glucose [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(5): 12224-12236.
 - [28] Tian W C, Song P, Zang J H, *et al.* Tanshinone II_A alleviates pyroptosis through SIRT1/NLRP3 pathway to improve diabetic nephropathy [J]. *Am J Chin Med*, 2026, 54(1): 285-301.
 - [29] Chen K, Deng Y Y, Shang S L, *et al.* Network pharmacology-based investigation of the molecular mechanisms of the Chinese herbal formula Shenyi in the treatment of diabetic nephropathy [J]. *Front Med*, 2022, 9: 898624.
 - [30] Yin Y, He J, Fang Y, *et al.* Andrographolide as a multi-target therapeutic agent in diabetic nephropathy: Insights into STAT3/PI3K/Akt pathway modulation [J]. *Biomol Ther*, 2025, 33(3): 529-543.
 - [31] Zhou X Y, Guo Z W, Zhang R, *et al.* Proteome profiling reveals inflammation and fibrosis biomarkers in urinary

- migrasomes of patients with diabetic kidney disease [J]. *J Proteome Res*, 2026, 25(5): 2344-2358.
- [32] Zhang L X, Yu S Y, Cheng Y, *et al.* Mesenchymal stem cells polarize macrophages to an anti-inflammatory phenotype to ameliorate diabetic nephropathy [J]. *Stem Cells Int*, 2026, 2026: 6684410.
- [33] Zhuang L G, Jin G X, Wang Q, *et al.* Long non-coding RNA ZFAS1 regulates fibrosis and scortosis in the cell model of diabetic nephropathy through miR-525-5p/SGK1 axis [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2024, 196(7): 3731-3746.
- [34] Yang Y, Fei D, Qian L L. Dihydroartemisinin ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis in diabetic nephropathy via restoring mitochondrial function via HIF-1 α /HO-1 pathway [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 34106.
- [35] Mao Q, Chen C C, Liang H K, *et al.* Astragaloside IV inhibits excessive mesangial cell proliferation and renal fibrosis caused by diabetic nephropathy via modulation of the TGF- β 1/Smad/miR-192 signaling pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(4): 3053-3061.
- [36] Zaghloul R A, Abdelghany A M, Samra Y A. Rutin and selenium nanoparticles protected against STZ-induced diabetic nephropathy in rats through downregulating Jak-2/Stat3 pathway and upregulating Nrf-2/HO-1 pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 933: 175289.
- [37] Sanajou D, Haghjo A G, Argani H, *et al.* AGE-RAGE axis blockade in diabetic nephropathy: Current status and future directions [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 833: 158-164.
- [38] Liu F, Feng Q Q, Yang M N, *et al.* Quercetin prevented diabetic nephropathy by inhibiting renal tubular epithelial cell apoptosis via the PI3K/AKT pathway [J]. *Phytother Res*, 2024, 38(7): 3594-3606.
- [39] Zhang F F, Yin J Y, Liu L, *et al.* IL-17C neutralization protects the kidney against acute injury and chronic injury [J]. *EBioMedicine*, 2023, 92: 104607.
- [40] Zou Z Y, Gao P, Yuan Q, *et al.* Fatty kidney: The interplay of lipids and diabetic kidney disease [J]. *Biomedicines*, 2026, 14(4): 944.
- [41] 张妤, 王迎, 李光雪, 等. CXCL2 通过激活 NLRP3 炎症小体诱导糖尿病周围神经病变神经膜细胞焦亡的机制研究 [J]. *中国临床神经科学*, 2026, 34(1): 51-57.

[责任编辑 高源]