

基于网络药理学、分子对接及分子动力学模拟探讨火把花根片治疗系膜增殖性肾炎的作用机制

王江瑞^{1,2}, 蔡蓓蕾², 赵江怡¹, 曾 钦¹, 王 磊², 赵建权^{3*}

1. 重庆市药研院制药有限公司, 重庆 400800

2. 江苏知原药业股份有限公司, 江苏 无锡 214194

3. 重庆市中药研究院, 重庆 400065

摘要: **目的** 通过网络药理学、分子对接技术及分子动力学模拟挖掘火把花根片的分子机制。**方法** 利用 *Tripterygium wilfordii* Database、ETCM2.0、TCMSP 数据库筛选火把花根片的潜在活性成分及其对应靶点。从 GeneCards、Drugbank、TTD、DiGSeE 数据库获取系膜增殖性肾炎靶点, 并通过 STRING 平台构建蛋白相互作用 (PPI) 网络。将筛选得到的交集蛋白靶标基因提交至 DAVID 平台进行基因本体论 (GO) 功能与京都基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析。分子对接实验采用 AutoDock Tools 1.5.6 进行分子对接, 并利用 PyMol 2.4.0 实现三维可视化呈现。采用 GROMACS 2022.6 软件包进行分子动力学模拟, 分析信号转导和转录活化因子 3 (STAT3) 与雷公藤红素小分子复合物的构象变化机制。**结果** 共收集到主要活性成分 11 个及相关靶点蛋白 102 个, 筛选出活性成分相关靶点与疾病靶点交集共 67 个, 核心靶点包括信号转导和转录活化因子 3 (STAT3)、转录因子 (JUN)、GTP 焦磷酸激酶 (RELA)、组蛋白乙酰转移酶 p300 抑制剂 (EP300)、糖皮质激素受体基因 (NR3C1)、雌激素受体 1 (ESR1)、雄激素受体 (AR)。通过富集分析揭示了火把花根片治疗系膜增殖性肾炎可能与对激素的反应、细胞凋亡、细胞因子调节、对氧的反应等生物过程有关, 并通过癌症通路、糖尿病并发症晚期糖基化产物 (AGE)-晚期糖基化终末产物受体 (RAGE)、白细胞介素-17 等多条信号通路共同发挥作用。分子对接结果显示, 关键活性成分与关键靶点结合性良好。分子动力学模拟结果表明雷公藤红素与 STAT3 的蛋白质构象更趋于稳定。**结论** 火把花根片是通过多成分、多靶点、多通路的方式发挥治疗系膜增殖性肾炎的作用, 而雷公藤红素与 STAT3 的蛋白质构象稳定性突出, 可能在治疗中起到关键作用, 为该制剂在系膜增殖性肾炎的深入研究和临床应用提供理论依据。

关键词: 火把花根片; 系膜增殖性肾炎; 网络药理学; 分子对接; 分子动力学模拟; 雷公藤红素; 信号转导和转录活化因子 3
中图分类号: R287.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2026)02 - 0303 - 08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.02.006

Mechanism of action of Huobahuagen Tablets in treatment of mesangial proliferative glomerulonephritis based on network pharmacology, molecular docking, and molecular dynamics simulation

WANG Jiangrui^{1,2}, CAI Beilei², ZHAO Jiangyi¹, ZENG Qin¹, WANG Lei², ZHAO Jianquan³

1. Pharmaceutical factory of the Chongqing academy of Chinese materia medica, Chongqing 400800, China

2. Sinomune Pharmaceutical Co., Ltd., Wuxi 214194, China

3. Chongqing Academy of Chinese Materia Medica, Chongqing 400065, China

Abstract: Objective To explore the molecular mechanism of the Huobahuagen Tablets through network pharmacology, molecular docking technology and molecular dynamics simulation. **Methods** Potential active components and corresponding targets of Huobahuagen Tablets were screened by using the *Tripterygium wilfordii* Database, ETCM2.0, and TCMSP databases. The targets of mesangial proliferative glomerulonephritis were obtained from GeneCards, Drugbank, TTD, and DiGSeE databases, and the PPI network was constructed through the STRING platform. The intersected protein target genes obtained through screening were submitted to the DAVID platform for GO and KEGG pathway enrichment analysis. The molecular docking experiment was conducted

收稿日期: 2025-12-05

基金项目: 重庆市科技部“科技助力经济 2020”重点专项 (SQ2020YFF0417688); 重庆市技术创新与应用发展专项 (CSTB2025TIAD-qykjggX0253)

作者简介: 王江瑞, 男, 高级工程师, 硕士, 研究方向为中药学与药物化学。E-mail: wangjiangrui@sinomune.com

*通信作者: 赵建权, 男, 副主任药师, 研究方向为药学与制药工程。E-mail: 3165315689@qq.com

using AutoDock Tools 1.5.6 for molecular docking, and PyMOL 2.4.0 was utilized to achieve three-dimensional visualization presentation. Molecular dynamics simulation was performed using the GROMACS 2022.6 software package to analyze the conformational change mechanism of the STAT3 and celastrol. **Results** A total of 11 main active components and 102 related target proteins were collected. 67 intersections of the target points related to the active components and the disease target points were identified. The core target points include STAT3, JUN, RELA, EP300, NR3C1, ESR1, and AR. Through enrichment analysis, it was revealed that the Huobahuagen Tablets may be involved in treatment of mesangial proliferative glomerulonephritis through various biological processes such as the response to hormones, cell apoptosis, cytokine regulation, and response to oxygen. It also functions through multiple signaling pathways such as cancer pathways, AGE-RAGE pathways, and IL-17 pathways. The molecular docking results showed that the key active components had good binding affinity with the key targets. The molecular dynamics simulation results indicated that celastrol had a more stable protein conformation with STAT3. **Conclusion** Huobahuagen Tablets exerts its therapeutic effect on mesangial proliferative glomerulonephritis through a multi-component, multi-target, and multi-pathway mechanism. Celastrol have outstanding protein conformational stability with STAT3, which may play a crucial role in treatment and provide a theoretical basis for the in-depth research and clinical application of this formulation in mesangial proliferative glomerulonephritis.

Key words: Huobahuagen Tablets; mesangial proliferative glomerulonephritis; network pharmacology; molecular docking; molecular dynamics simulations; celastrol; STAT3

系膜增殖性肾炎是肾病的一种,表现为不同程度肾小球系膜细胞增生和系膜基质积聚为主要特征的肾小球疾病。据统计,该病约占我国肾病患者总数的 50%^[1]。免疫复合物沉积、炎症因子失衡、系膜细胞增殖失控是导致其发病的主要因素,临床表现为蛋白尿、血尿,可进展为肾病综合征和慢性肾衰竭,其核心特征为系膜细胞异常增殖和系膜基质过度沉积,导致肾小球硬化和肾功能损伤。目前现代医学并没有针对系膜增殖性肾炎的特效疗法,通常是根据患者的临床症状对症下药,防止出现严重的并发症。然而长期依靠西药治疗会使机体产生不良反应,影响人类免疫机制,相比之下中药治疗该病也存在一定优势^[2]。

火把花根为卫矛科雷公藤属植物昆明山海棠去皮的根芯,其制剂火把花根片可祛风除湿,舒筋活络,清热解毒^[3]。现代药理研究发现,火把花根片是一种有类似激素样作用的高效低毒药物,具有抗炎、免疫调节等作用,能改善血管壁的通透性,有效降低尿蛋白,改善肾脏微循环,从而保护肾脏,在肾病领域的应用与研究已较为广泛^[4]。现有研究证实其对肾炎^[5]、糖尿病肾病^[6]、IgA 肾病^[7]、膜性肾病等原发性^[8]及过敏性紫癜肾炎^[9]、狼疮性肾炎^[10]等继发性肾病均有一定疗效,核心作用包括降低尿蛋白、减轻肾小球系膜增生及细胞外基质沉积、改善肾组织病理损伤。机制研究表明,其可能通过调控转化生长因子- β (TGF- β)/Smad、磷酸肌醇 3-激酶 (PI3K)/低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)/一

氧化氮合酶 2 (NOS2)、核因子 (NF) - κ B 等多条信号通路,以及雷公藤甲素、雷公藤红素等核心成分发挥多靶点干预作用^[11-12]。此外,火把花根片在临床中还可以用于系膜增殖性肾炎,现有研究显示可能通过多靶点机制缓解症状^[13-14]。鉴于此,本研究采用网络药理学、分子对接验证以及分子动力学模拟方式,探讨火把花根片在治疗系膜增殖性肾炎方面的作用机制和潜在靶点,为后续火把花根片在系膜增殖性肾炎中的研究与临床应用奠定基础。

1 资料与方法

1.1 火把花根片活性成分及靶点筛选

利用 *Tripterygium wilfordii* Database (<http://twd.cqacpf.com/Thunder/fore/#/>)、ETCM2.0 (<http://www.tcmip.cn/ETCM2/front/#/>)、TCMSP (<https://tcmisp.e.com/tcmisp.php>) 数据库收集火把花根片主要的活性成分信息,以口服生物利用度 20% ($F_{20\%}$) 在 0~0.7、药物相似性定量估计 QED ≥ 0.49 作为有效活性成分的筛选标准。此外,获取该类成分作用的靶点蛋白,将研究物种设置为人类,利用 UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org>) 对上述靶点蛋白信息进行规范化处理,得到对应的靶基因名称。再用 Excel 梳理去掉重复项,构建火把花根片的“药物-成分-靶点”数据库。

1.2 肾病相关靶点基因收集

以“mesangial proliferative glomerulonephritis”为检索词,从人类基因-疾病相关的数据库 GeneCards (<https://www.genecards.org>)、Drugbank 数

数据库 (<https://go.drugbank.com/>)、TTD 数据库 (<https://ttd.idrblab.cn/>)、DiGSeE 数据库 (<http://210.107.182.61/geneSearch/>) 筛选与系膜增殖性肾炎相关的所有靶点, 合并重复靶点后, 获取系膜增殖性肾炎相关靶点。

1.3 “火把花根片 - 活性成分 - 靶点 - 疾病”网络的构建

利用 Venny 2.1.0 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny>) 作图工具, 将火把花根片潜在靶点与系膜增殖性肾炎相关靶点导入进行匹配和映射, 绘制韦恩图, 获得两者交集靶点。整理交集靶点、药物活性成分和药物之间的关系, 将信息汇总生成网络图准备文件, 其中包括节点间的关系文件和节点属性文件, 根据网络拓扑参数节点度 (degree) 值, 明确该药对治疗系膜增殖性肾炎起效的关键靶点, 运用 Cytoscape 3.10.0 软件构建“火把花根片 - 活性成分 - 靶点 - 疾病”相互关系网络。

1.4 蛋白相互作用 (PPI) 网络的构建

利用 PPI 数据库 String 平台 (<https://string-db.org>), 搜索已知蛋白之间和预测蛋白质之间相互作用。将火把花根片和系膜增殖性肾炎共同靶点输至 String 数据库, 将研究物种选择为“Homo sapiens”, 设置置信度, 标准为 confidence > 0.9, 并隐藏离散节点, 再对火把花根片 - 系膜增殖性肾炎作用靶点蛋白互作关系进行进一步分析, 将靶点蛋白按照 degree 值进行筛选, 筛选出核心靶点。

1.5 关键靶点基因本体 (GO) 富集分析和基因相互作用 (KEGG) 通路分析

将筛选得到的交集蛋白靶标基因提交至 DAVID 平台 (<https://david.ncifcrf.gov>), 基因格式为官方符号“homo sapiens”, GO 选生物过程 (BP)、细胞组分 (CC)、分子功能 (MF) 模块、KEGG 选通路模块, 以 Fisher 检验及 BH 校正, 设“ $P < 0.05$ 、 $FDR < 0.05$ 、 $Count \geq 2$ ”, 进行 GO 功能富集分析与 KEGG 通路富集分析。

1.6 分子对接验证

选取排名靠前的 4 个核心活性成分作为配体。从 TCMSP 下载分子结构文件, 经 ChemBio3D Ultra 14.0 软件进行能量优化后, 使用 AutoDockTools 1.5.6 软件进行分子对接, 通过 PyMOL 软件进行可视化呈现。

1.7 分子动力学模拟

选择 Gromacs 2022 作为动力学模拟软件, 力场

参数通过 Gromacs 2022 的 pdb2gmx 工具生成。使用 sobtop_1.0(dev3.1) 软件根据配体结构生成 GAFF2 力场的拓扑文件, 通过 RESP 方法对配体进行电荷分配, 从而确保电荷分布符合物理化学特性。受体蛋白采用 AMBER14SB 力场参数。在模拟过程中, 体系溶剂化采用 TIP3P 水模型, 并使用 1 nm 的立方体水盒子进行溶剂化, 以确保系统充分溶剂化和电中性^[15]。为确保系统的电中性, 在体系中添加了 Na^+ 和 Cl^- 离子, 离子浓度为 0.15 mmol/L NaCl。长程静电相互作用采用粒子网格 Ewald (PME) 方法处理, 截断距离设置为 1 nm。键的约束采用 LINCS 算法。在分子动力学模拟前, 体系经历了能量优化过程。能量最小化包括 3 000 步的最陡下降法优化, 接着进行 2 000 步的共轭梯度法优化。模拟运行时, 温度保持在 310 K, 采用 Nosé-Hoover 恒温耦合器进行温控; 压强保持在 1 bar, 采用 Parrinello-Rahman 恒压耦合器进行压力控制。模拟时间设置为 100 ns, 使用 NPT (等压等温) 集进行模拟, 积分步长为 2 fs, 并且分别计算均方根偏差 (RMSD)、均方根波动 (RMSF)、氢键 (HBonds)、回旋半径 (R_g) 和溶剂可及表面积 (SASA), 以分析系统的稳定性、结构变化以及溶剂效应。

2 结果

2.1 火把花根片活性成分及作用靶点

按人体口服生物利用度 20% ($F_{20\%}$) 得分将预测到的化合物分为 3 类: 优秀 (0~0.3)、中等 (0.3~0.7)、差 (0.7~1.0); 按药物相似性定量估计 (QED) 得分也分为 3 类: 优秀 (QED > 0.67)、中等 ($0.49 \leq QED \leq 0.67$)、差 (QED < 0.49)。以 $F_{20\%}$ 在 0~0.7 及 QED ≥ 0.49 的原则, 筛选出火把花根片证据等级中等及高质量的潜在生物活性成分共 11 个, 见表 1。此外, 获取该类成分作用的靶点蛋白共计 102 个。

2.2 系膜增殖性肾炎相关靶点及与火把花根片交集靶点

筛选与系膜增殖性肾炎相关的所有靶点, 合并重复靶点后, 最终获取 1 198 个与系膜增殖性肾炎相关靶点, 火把花根片药物靶点 102 个。利用 Venny 2.1.0 作图工具, 将火把花根片潜在靶点与系膜增殖性肾炎相关靶点导入进行匹配和映射, 绘制韦恩图, 获得两者交集靶点 67 个, 见图 1。

2.3 “火把花根片 - 活性成分 - 靶点 - 疾病”网络运用 Cytoscape 3.10.0 软件构建“火把花根片 -

表 1 火把花根片活性成分

Table 1 Active components of Huobahuagen Tablets

化学成分中文名称	化学成分英文名称	分子式	M_w	$F_{20\%}$	QED
雷公藤甲素	triptolide	$C_{20}H_{24}O_6$	360.41	0.005	0.743
雷公藤内酯酮	triptonide	$C_{20}H_{22}O_6$	358.39	0.009	0.774
雷公藤内酯三醇	triptriolide	$C_{20}H_{26}O_7$	378.42	0.013	0.534
雷酚内酯	triptophenolide	$C_{20}H_{24}O_3$	312.41	0.531	0.799
雷公藤宁 B	triptenin B	$C_{20}H_{26}O_3$	314.43	0.193	0.843
雷公藤红素	celastrol	$C_{29}H_{38}O_4$	450.62	0.002	0.527
二氢雷公藤红素 B	triptohypol B	$C_{30}H_{40}O_5$	480.68	0.007	0.499
(-)-异落叶松脂素	(-)-isolariciresinol	$C_{20}H_{24}O_6$	360.40	0.454	0.651
雷公藤福定	hypodiolide A	$C_{20}H_{30}O_3$	318.40	0.075	0.693
原儿茶酸	protocatechuic acid	$C_7H_6O_4$	154.12	0.367	0.522
丁香脂素	syringaresinol	$C_{22}H_{26}O_8$	418.44	0.008	0.738

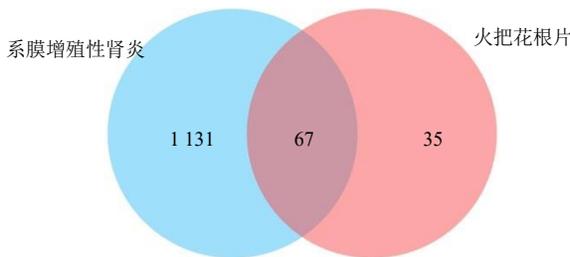


图 1 火把花根片对系膜增殖性肾炎交集靶点韦恩图
Fig. 1 Venn diagram of the intersection targets of Huobahuagen Tablets for mesangial proliferative glomerulonephritis

活性成分 - 靶点 - 疾病”相互关系网络模型，得到网络包含 81 个节点，171 条边，见图 2。其中火把花根片活性成分雷公藤甲素的 degree 值为 24，活性成分雷公藤红素的 degree 值为 18，活性成分二氢雷公藤红素 B 和雷公藤福定的 degree 值均为 16。

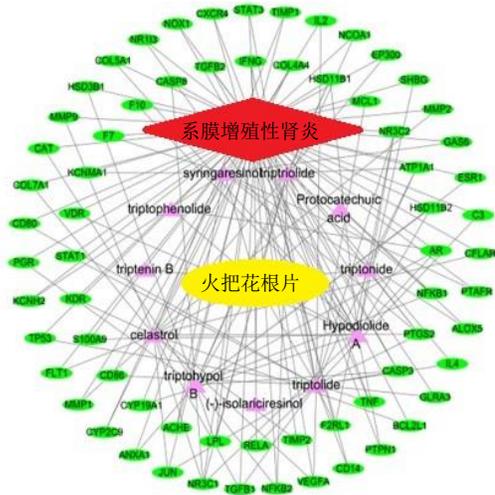


图 2 “药物 - 活性成分 - 靶点 - 疾病”相互作用网络
Fig. 2 “Drug - active ingredient - target - disease” interaction network

2.4 靶点蛋白 PPI 网络

PPI 图见图 3，对火把花根片 - 系膜增殖性肾炎作用靶点蛋白互作关系进行进一步分析，将靶点蛋白按照 degree 值进行筛选，得到的核心靶点主要有信号转导和转录活化因子 3 (STAT3)、转录因子 (JUN)、GTP 焦磷酸激酶 (RELA)、组蛋白乙酰转移酶 p300 抑制剂 (EP300)、糖皮质激素受体基因 (NR3C1)、雌激素受体 1 (ESR1)、雄激素受体 (AR)。

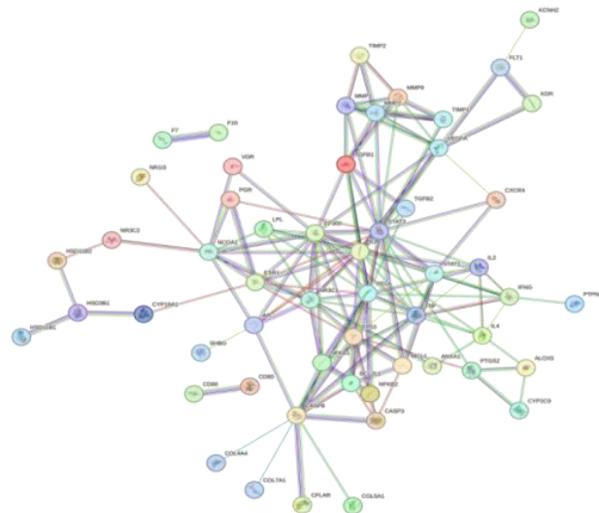


图 3 火把花根片治疗系膜增殖性肾炎的靶点 PPI 网络图
Fig. 3 PPI network diagram of the therapeutic target of Huobahuagen Tablets for mesangial proliferative glomerulonephritis

2.5 GO 和 KEGG 通路富集分析结果

GO 分析得到 1 102 条结果。其中包括 BP 978 条，MF 92 条，CC 32 条，分别取前 5 条 GO 富集结果予以可视化，见图 4。横坐标表示富集数目，P 值代表富集的显著性，相应的 $-\lg P$ 值越小，其颜色

越偏向蓝色，反之则偏向红色。该结果提示，火把花根片治疗系膜增殖性肾炎主要涉及对激素的反应、细胞凋亡、细胞因子调节、对氧的反应等。KEGG 通路富集分析得到火把花根片对治疗系膜增殖性肾炎通路共有 131 条，提示癌症通路、糖尿病并发症晚期糖基化产物 (AGE)-晚期糖基化终末产物受体 (RAGE) 信号通路、白细胞介素 (IL) -17 炎症因子信号通路等是其关键通路，表明火把花根片可

通过多途径、多通路干预系膜增殖性肾炎，综合分析后取前 20 条信号通路绘制气泡图，见图 5。

2.6 分子对接结果

选择 degree 值排名前 4 位的关键活性成分 (雷公藤甲素、雷公藤红素、二氢雷公藤红素 B、雷公藤福定) 作为配体，排名前 7 位的关键核心靶点 (STAT3、JUN、RELA、EP300、NR3C1、ESR1、AR) 作为受体进行分子对接，见表 2，矩阵热图见图 6。

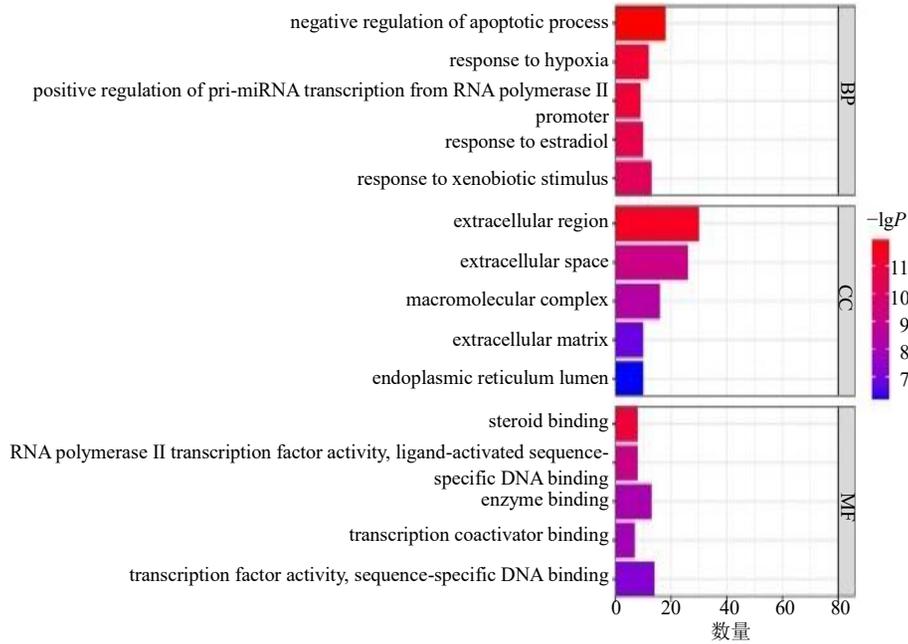


图 4 GO 富集分析图

Fig. 4 GO enrichment analysis diagram

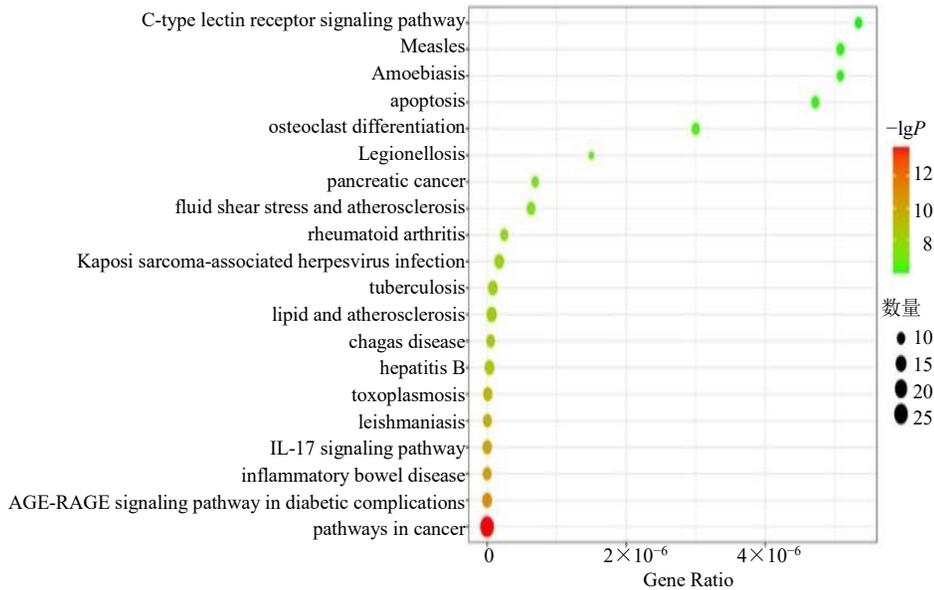


图 5 KEGG 富集分析气泡图

Fig. 5 KEGG enrichment analysis

表 2 分子对接结合能结果

Table 2 Molecular docking binding energy results

活性成分	结合能/(kcal·mol ⁻¹)						
	STAT3	JUN	RELA	EP300	NR3C1	ESR1	AR
雷公藤甲素	-5.97	-6.34	-5.12	-4.11	-4.18	-4.14	-6.37
雷公藤红素	-7.32	-6.29	-5.26	-5.27	-4.36	-5.56	-5.81
二氢雷公藤红素 B	-6.45	-6.84	-6.09	-6.79	-4.83	-5.76	-6.62
雷公藤福定	-6.19	-5.48	-3.21	-3.88	-3.05	-3.72	-5.47

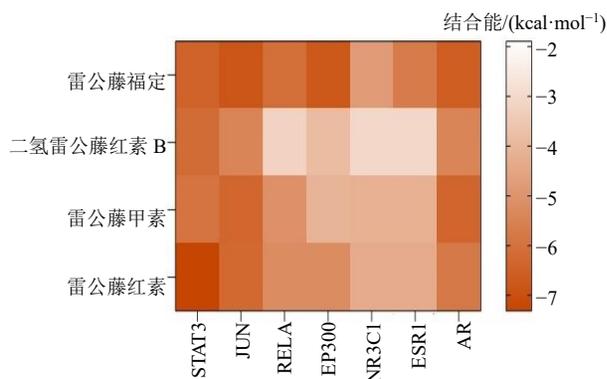


图 6 分子对接结合能热图

Fig. 6 Molecular docking binding energy heatmap

关键活性成分与关键核心靶点结合能均小于-3 kcal/mol, 表明结合良好。结合稳定性前 6 位分别为雷公藤红素与 STAT3、二氢雷公藤红素 B 与 JUN、二氢雷公藤红素 B 与 EP300、二氢雷公藤红素 B 与 AR、二氢雷公藤红素 B 与 STAT3、雷公藤甲素与 AR, 可视化结果见图 7。

从分子对接结果来看, 雷公藤甲素、雷公藤红素、二氢雷公藤红素 B 均能与对应靶点形成稳定结合。其中雷公藤红素与 STAT3 的对接显示, 二者结合能为-7.32 kcal/mol, 核心结合残基为 HIS-635、GLN-630、LYS-628、LEU-624, 通过氢键(雷公藤红素羟基与 HIS-635 咪唑环)、疏水作用(菲醌母核

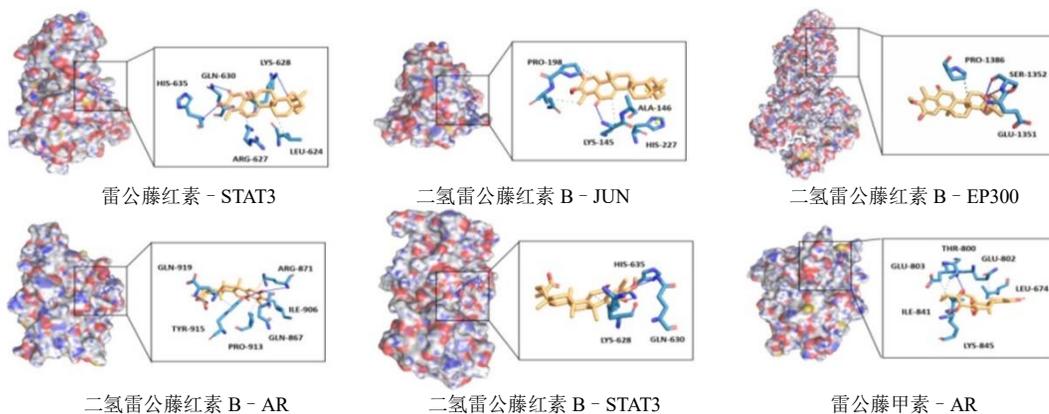


图 7 分子对接可视化结果

Fig. 7 Visualization results of molecular docking

与 LEU-624 侧链)及弱静电作用(羰基与 ARG-627 胍基)实现特异性结合, 构象与 STAT3 SH2 结构域活性口袋的重合度极高, 可精准占据 p-STAT3 二聚化关键区域。二氢雷公藤红素 B 表现出多靶点结合特性, 与 JUN、EP300、AR、STAT3 均能形成稳定复合物, 其与 STAT3 的结合残基(HIS-635、LYS-628、GLN-630)与雷公藤红素存在重叠, 提示二者可能通过协同占据 STAT3 活性位点增强抑制效果; 与 JUN、EP300 的结合则分别依赖 LYS-145、SER-

1352 介导的氢键及疏水性相互作用, 为其多通路调控提供了分子基础。雷公藤甲素结合残基为 THR-800、GLU-803、ILE-841 等, 通过氢键及疏水作用紧密结合 AR 配体结合域。

2.7 分子动力学模拟结果

从表 2 可以看出雷公藤红素的结合能最低, 为进一步探究雷公藤红素与 STAT3 最优复合物构想变化机制, 基于分子对接获得的初始结构, 对雷公藤红素与 STAT3 体系进行 100 ns 的分子动力学模

拟, 见图 8。RMSD 是衡量蛋白质和配体构象稳定性的良好指标, 也是衡量原子位置与起始位置偏差程度的指标, 偏差越小, 构象稳定性越好。利用 RMSD 对仿真系统的平衡性进行了评估。复合物体系在运动过程中呈现上下波动, 在 90 ns 后达到平衡, 整体在 8 Å (1 Å=0.1nm) 以下波动。因此, 雷公藤红素与 STAT3 结合时表现出较高稳定性。Rg 可以用来描述整体结构的变化情况, 可用于表征蛋白质结构的紧密程度, 复合物体系在运动过程中呈现轻微波动, 结果说明雷公藤红素与 STAT3 复合物在运动过程中发生了构象变化。SASA 是评估蛋白质表面积指标, 此次模拟计算靶蛋白和小分子之

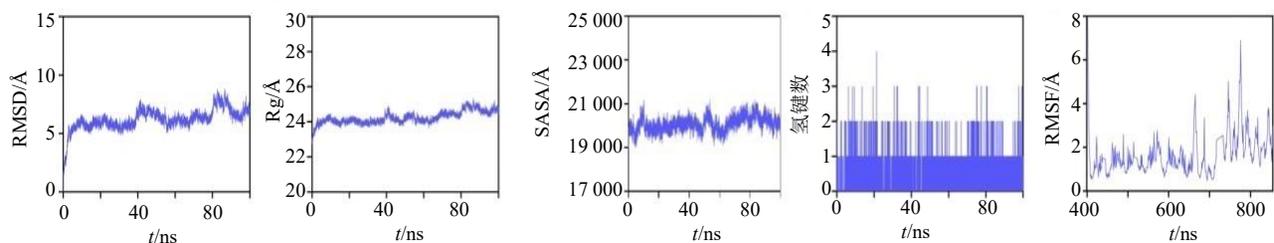


图 8 雷公藤红素与 STAT3 复合物分子动力学模拟

Fig. 8 Molecular dynamics simulation of celastrol and STAT3 complex

3 讨论

系膜增殖性肾炎主要是系膜细胞异常增殖和系膜基质过度沉积, 导致肾小球硬化和肾功能损伤, 从而导致免疫复合物沉积、炎症因子失衡、系膜细胞增殖失控, 临床上出现蛋白尿、血尿, 可进展为肾病综合征和慢性肾衰竭。火把花根卫矛科雷公藤属植物昆明山海棠 *Tripterygium hypoglaucom* Levl. 的根, 其活性成分以二萜内酯类 (如雷公藤甲素、雷公藤内酯酮)、三萜类 (雷公藤红素、齐墩果酸)、生物碱类 (如雷公藤碱) 为主。多项随机对照试验显示, 火把花根片可显著降低肾病患者 24 h 尿蛋白定量、尿红细胞计数, 改善血清白蛋白水平, 且能降低血肌酐 (Scr)、尿素氮 (BUN) 水平, 延缓肾功能下降^[10, 16]。

本研究整合网络药理学、分子对接技术以及分子动力学模拟等方法^[17], 筛选出的 11 个以雷公藤甲素、雷公藤红素等雷公藤属特征性的核心活性成分, 系膜增殖性肾炎相关交集靶点及 STAT3、JUN、RELA 等核心靶点的筛选结果进一步揭示了火把花根片并非靶向单一, 而是聚焦于系膜增殖性肾炎发生发展的关键调控节点, 如 STAT3 作为炎症与免疫反应的核心转录因子, 其异常激活与肾小球系膜增

间的溶剂可及表面积, 结果显示复合物体系呈现上下波动。证明结合雷公藤红素会影响结合微环境, 并导致一定程度上 SASA 的变化。氢键在配体与蛋白质的结合中起着重要的作用。动力学过程中雷公藤红素与 STAT3 的氢键数量为 0~4, 在大多数情况下, 复合物大约有 2 个氢键。这表明这种配体与靶蛋白具有良好的氢键相互作用。RMSF 可以表示 STAT3 中氨基酸残基的柔性大小。结果显示, 雷公藤红素与 STAT3 复合物的 RMSF 值相对较低 (大多在 7 Å 以下), 因此复合物具有较高的柔性。综上, 复合物体系结合稳定, 且复合物具有良好的氢键作用。因此, 雷公藤红素与 STAT3 合作用良好。

生、足细胞损伤密切相关; JUN 参与的细胞凋亡通路则是肾病进展中肾实质细胞损伤的重要机制; AGE-RAGE、IL-17 等信号通路的富集, 更是覆盖了系膜增殖性肾炎发病的核心病理环节, 这也解释了火把花根片能对多种肾病发挥疗效的根本原因。此外, 本研究的机制发现与现有火把花根片治疗肾炎的实证研究高度契合。在肾炎治疗中, 火把花根片可下调 TGF-β1/Smad 通路、抑制肾小球细胞外基质堆积, 这与本研究中“细胞因子调节”“对氧的反应”等生物过程及 STAT3 靶点的炎症调控作用直接相关; 其调控 PI3K/蛋白激酶 B (Akt)/NF-κB 通路、抑制足细胞凋亡的作用, 可对应 GO 富集的 AGE-RAGE 通路和细胞凋亡相关通路; 火把花根片可改善蛋白尿、抑制免疫炎症, 也与免疫炎症核心通路 IL-17、肿瘤坏死因子-α (TNF-α)/IL-6/Janus 激酶 2 (JAK2)/STAT3/基质金属蛋白酶 9 (MMP9) 信号轴的调控作用相关。

综上, 火把花根片治疗系膜增殖性肾炎的核心靶点有 STAT3、JUN、RELA 等。火把花根片能通过介导多靶点、多通路而在抗氧化、减轻炎症、降糖、改善血管损伤、保护足细胞、抗纤维化等方面对缓解肾脏相关疾病发挥疗效。可通过调节癌症通

路、PI3K/HIF-1 α /NOS2 信号通路、PI3K/Akt/NF- κ B/IL-1 β /TNF- α 信号介导的免疫炎症通路、TNF α /IL-6/JAK2/STAT3/MMP9 信号轴、AGE-RAGE 信号通路、IL-17 炎症因子信号通路等发挥其在治疗系膜增殖性肾炎中的作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 常伟, 孙汉英, 曾红兵, 等. 火把花根对系膜增殖性肾炎模型大鼠单核细胞趋化因子-1 与转化生长因子 β 1 表达的影响 [J]. 医药导报, 2008(5): 505-508.
- [2] 姜凤琪, 余海源. 丹参在慢性肾脏病治疗中的应用研究进展 [J]. 实用中医药杂志, 2023, 39(3): 622-625.
- [3] 王江瑞, 赵建权, 蔡蓓蕾, 等. ITS2 序列鉴定火把花根及其混伪品的研究 [J]. 中药材, 2022, 45(6): 1333-1337.
- [4] 钟颖, 赵潇, 赵建权, 等. 火把花根片药理作用及临床应用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(9): 2020-2027.
- [5] 曾红兵, 刘晓城. 火把花根对实验性肾炎大鼠肾脏病理改变的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2006(1): 13-15.
- [6] Ma Z C, Liu Y D, Li C C, *et al.* Repurposing a clinically approved prescription Colquhounia root tablet to treat diabetic kidney disease via suppressing PI3K/AKT/NF- κ B activation [J]. *Chin Med*, 2022, 17 (1): 2.
- [7] 秦苏杨, 任秋安, 王耀光. 基于 GEO 基因芯片结合网络药理学和分子对接技术探究火把花根片治疗 IgA 肾病的作用机制 [J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(8): 1319-1328.
- [8] Mao X, Wang K X, Liu Y D, *et al.* Computational repurposing and preclinical validation of colquhounia root tablets for membranous nephropathy [J]. *Clin Transl Med*, 2023, 13(3): e1143.
- [9] 陈望善, 罗顶世, 金红, 等. 火把花根片治疗小儿过敏性紫癜性肾炎临床研究 [J]. 湖北中医杂志, 2006(6): 17-18.
- [10] 王子华, 史栋梁, 李纪高, 等. 基于生物信息学及分子动力学模拟的火把花根片治疗狼疮性肾炎机制初探 [J]. 医药论坛杂志, 2025, 46(21): 2247-2253.
- [11] 王可欣, 毛霞, 张彦琼, 等. 火把花根片关键药效物质的“效益-风险”体外评价及其网络调控机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(23): 6438-6449.
- [12] 胥明珠, 马兆臣, 肖自青, 等. 从 RAGE-ROS-PI3K-AKT-NF- κ B-NLRP3 信号轴研究火把花根片干预糖尿病肾病的作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(7): 1830-1840.
- [13] 常伟, 孙汉英, 曾红兵, 等. 火把花根对系膜增殖性肾炎大鼠 TGF- β 1 和 Smad3 表达的影响 [J]. 中国血液流变学杂志, 2007(3): 364-366.
- [14] 常伟, 孙汉英, 高敏, 等. 火把花根和泼尼松对大鼠系膜增殖性肾炎的研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2006, 16(20): 3086-3089.
- [15] Mark, P., Nilsson, L. Structure and dynamics of the TIP3P, SPC, and SPC/E water models at 298 K [J]. *J Phys Chem. A*, 2001, 105(43): 9954.
- [16] 闫子毅. 火把花根片对 PLA2R 相关性膜性肾病患者蛋白尿、炎症、免疫抑制作用的影响 [D]. 张家口: 河北北方学院, 2025.
- [17] 郭紫文, 王艳, 陶伟伟, 等. 基于网络药理学、分子对接及细胞实验验证探讨藏红花素改善阿尔茨海默病的作用机制 [J]. 中草药, 2025, 56(13): 4712-4723.

[责任编辑 高源]