

基于网络药理学和分子对接技术研究肾炎四味片治疗慢性肾炎的作用机制

常舒雅¹, 陆晨², 曹阳³, 张翌韦^{4*}

1. 新疆医科大学第一附属医院 省部共建中亚高发病成因与防治国家重点实验室, 新疆 乌鲁木齐 830054

2. 新疆医科大学第一附属医院 肾病中心, 新疆 乌鲁木齐 830054

3. 新疆医科大学第一附属医院急救 创伤中心, 新疆 乌鲁木齐 830054

4. 新疆医科大学第一附属医院 药学部 药物临床管理办公室, 新疆 乌鲁木齐 830054

摘要: **目的** 通过网络药理学和分子对接技术探讨肾炎四味片治疗慢性肾炎的活性成分和作用机制。**方法** 采用 TCMSP、ETCM、GeneCards 等数据库收集肾炎四味片的活性成分和靶点以及慢性肾炎靶点。随后, 采用 Cytoscape 软件和 STRING 数据库分别绘制肾炎四味片治疗慢性肾炎成分-靶点网络图和交集靶点的蛋白质相互作用网络。运用欧易云平台对交集靶点进行基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析。此外, 采用分子对接技术验证肾炎四味片治疗慢性肾炎的核心成分和主要靶点的结合强度。**结果** 肾炎四味片治疗慢性肾炎的活性成分有 128 种, 槲皮素、芹菜素、汉黄芩素、山柰酚、黄芩素和毛蕊异黄酮等为治疗慢性肾炎的主要活性成分。筛选得到肾炎四味片治疗慢性肾炎的交集靶点有 119 个, 主要有免疫炎症因子前列腺素内过氧化物酶 2 (PTGS2)、核因子 κ -B 亚基 1 (NF- κ B1)、肿瘤坏死因子 (TNF)、花生四烯酸 5-脂氧合酶 (ALOX5)、白细胞介素-6 (IL-6)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9)、生长因子表皮生长因子受体 (EGFR)、血管内皮生长因子 A (VEGFA)、血红素加氧酶 1 (HMOX1)、转化生长因子 β 1 (TGFB1)、凋亡因子半胱天冬蛋白酶-3 (CASP3)、半胱天冬蛋白酶-8 (CASP8)、B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白 (BAX)、激酶类磷酸肌醇-3-激酶催化亚基 α (PIK3CA)、蛋白激酶 B1 (Akt1)、有丝裂原激活蛋白激酶-1 (MAPK1)。此外, 肾炎四味片治疗慢性肾炎主要通过调控 TNF、IL-17、HIF-1 和 PI3K/Akt 信号通路。通过分子对接证实肾炎四味片的活性成分与慢性肾炎靶点有较好的对接活性。**结论** 肾炎四味片的活性成分可能通过调控炎症、生长和凋亡相关的靶点和通路发挥治疗慢性肾炎的作用。

关键词: 肾炎四味片; 慢性肾炎; 网络药理学; 分子对接; 槲皮素; 芹菜素; 汉黄芩素; 山柰酚; 黄芩素; 毛蕊异黄酮

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)08-1909-13

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.08.005

Mechanism of Shenyan Siwei Tablets in treatment of chronic nephritis based on network pharmacology and molecular docking technology

CHANG Shuya¹, LU Chen², CAO Yang³, ZHANG Yiwei⁴

1. The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, State Key Laboratory of Causation and Prevention of High Morbidity in Central Asia, Urumqi 830054, China

2. Center of Nephropathy, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

3. Center of First Aid Trauma, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

4. Department of Pharmaceutical Clinical Management, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

Abstract: Objective To explore the active components and mechanism of Shenyan Siwei Tablets in treatment of chronic nephritis based on network pharmacology and molecular docking technology. **Methods** TCMSP, ETCM, GeneCards and other databases were used to collect the active components and targets of Shenyan Siwei Tablets and targets of chronic nephritis. Subsequently, Cytoscape software and STRING database were used to draw the network diagram of active components and intersection targets

收稿日期: 2025-06-04

基金项目: 省部共建中亚高发病成因与防治国家重点实验室开放课题 (SKL-HIDCA-2022-32); 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目 (2022D01C744)

作者简介: 常舒雅, 女, 硕士, 副主任医师, 从事肾病学研究。E-mail: 330175128@qq.com

*通信作者: 张翌韦 (1984—), 女, 硕士, 卫事管副主任医师, 从事医院药学研究。E-mail: 306565207@qq.com

of Shenyan Siwei Tablets in the treatment of chronic nephritis, and the protein interaction diagram of intersection targets. The gene ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analysis were carried out on the intersection targets by using the Ouyi Cloud platform. In addition, molecular docking technology was used to verify the binding strength of the core components and targets of Shenyan Siwei tablets in the treatment of chronic nephritis. **Results** There are 128 active ingredients of Shenyan Siwei Tablets in the treatment of chronic nephritis, and quercetin, apigenin, wogonin, kaempferol, baicalin and calycosin were the main active ingredients in treatment of chronic nephritis. A total of 119 intersection targets of Shenyan Siwei Tablets in treatment of chronic nephritis were screened, mainly including immune inflammatory factors PTGS2, NF- κ B1, TNF, ALOX5, IL-6, MMP9; growth factors EGFR, VEGFA, HMOX1, TGFB1; apoptotic factors CASP3, CASP8, Bcl2, BAX; and kinases PIK3CA, Akt1, MAPK1. In addition, Shenyan Siwei Tablets in treatment of chronic nephritis by regulating the TNF, IL-17, HIF-1 and PI3K/Akt signaling pathways. The core active components of Shenyan Siwei Tablets were confirmed to have good docking activity with the targets of chronic nephritis by molecular docking. **Conclusion** The active components of Shenyan Siwei Tablets may play a role in the treatment of chronic nephritis by regulating targets and pathways related to inflammation, growth and apoptosis.

Key words: Shenyan Siwei Tablets; chronic nephritis; network pharmacology; molecular docking; quercetin; apigenin; wogonin; kaempferol; baicalin; calycosin

慢性肾小球肾炎简称慢性肾炎，是由多种因素引起的原发于肾小球的免疫炎症性疾病，患者主要表现为水肿、血尿、蛋白尿及轻度氮质血症等，具有病情发展缓慢、易反复和难以治愈的特点^[1-3]。慢性肾炎是我国常见的慢性肾脏病，且发病率逐年上升，也是导致终末期肾衰竭最常见的病因^[4-5]。流行病学调查显示，慢性肾小球肾炎男性相比女性发病率要高，且中青年人群较为多发^[3,6]。目前对于慢性肾炎的治疗主要采用预防进一步发展的策略，如糖皮质激素、免疫抑制剂、血管紧张素转换酶抑制剂等药物可减轻肾脏损伤^[7-8]。然而，这些药物长期使用会对骨骼系统有严重不良反应，中医药治疗慢性肾炎有不良反应小、多靶点和多途径的优势^[6-9]。目前，已有大量临床和基础研究证实肾炎四味片在治疗慢性肾炎中有显著优势^[9-10]。

中医认为慢性肾炎属于“虚劳”“水肿”“血尿”等范畴^[6,11]。慢性肾炎病发多与引发机体免疫反应的细菌和病毒感染有关，从而引起局部炎症反应和释放炎症因子，因此，改善炎症反应和免疫功能可用于治疗慢性肾炎^[2,6]。肾炎四味片是以活血化瘀的细梗胡枝子为君药，利水通淋的石韦、清热解毒的黄芩、补肾益气的黄芪为臣药而成的中成药制剂，用于湿热内蕴兼气虚所致的水肿、乏力、小便不利，因而其可用于慢性肾炎的治疗^[9-10,12]。现代药理学研究表明肾炎四味片具有抗炎、提高免疫力和改善肾功能等功效，这同样与慢性肾炎的治疗机制不谋而合^[11]。因而，本研究拟采用网络药理学结合分子对接技术探讨肾炎四味片治疗慢性肾炎的活性成分、靶点和通路机制，以期慢性肾炎的个性化治

疗提供数据支撑。

1 材料与方法

1.1 肾炎四味片的活性成分和靶点筛选

肾炎四味片由细梗胡枝子、石韦、黄芩和黄芪 4 味中药组成。本研究分别从 TCMSP (<http://tcmsp.com/>)、BATMAN-TCM (<http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/>)、ETCM (<http://www.tcmip.cn/ETCM2/front/#/>) 和 HERB 数据库 (<http://herb.ac.cn/>) 筛选 4 味中药的成分和靶点。其中，以口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 或 GI absorption 为“High”以及类药性 (DL) ≥ 0.18 或 Lipinski “Yes”为筛选标准来确定肾炎四味片的活性成分。随后，运用 Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 对活性成分相关的靶点进行标准化。

1.2 慢性肾炎靶点的收集

分别在 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、OMIM (<https://www.omim.org/>) 和 DisGeNET (<http://www.disgenet.org/>) 数据库检索“chronic nephritis”查询慢性肾炎相关的靶点。随后，合并 3 个数据库获得慢性肾炎的靶点。

1.3 肾炎四味片治疗慢性肾炎靶点筛选

将筛选的肾炎四味片活性成分靶点与慢性肾炎的靶点取交集，得到肾炎四味片治疗慢性肾炎的靶点。运用 Cytoscape 软件构建肾炎四味片治疗慢性肾炎活性成分和交集靶点的网路图。同时，将获得的肾炎四味片治疗慢性肾炎交集靶点上传至 STRING 数据库 (<https://cn.string-db.org/>) 构建交集靶点蛋白质相互作用 (PPI) 网络，并采用 R 软件统计靶点的度值并排序。

1.4 肾炎四味片治疗慢性肾炎交集靶点基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析

采用欧易云平台 (<https://cloud.oebiotech.com/task/>) 对肾炎四味片治疗慢性肾炎交集靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析, 绘制前 30 条 GO 条目的条形图[生物过程 (BP)、细胞成分 (CC) 和分子功能 (MF)] 和前 20 条 KEGG 通路的气泡图。筛选肾炎四味片治疗慢性肾炎相关通路的关键靶点, 采用 Cytoscape 软件构建活性成分、关键靶点和主要通路的网路关系图。

1.5 肾炎四味片治疗慢性肾炎活性成分与核心靶点分子对接分析

分别从 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 和 PDB (<https://www.rcsb.org/>) 数据库获取肾炎四味片治疗慢性肾炎活性成分和核心靶点的 3D 结构, 随后运用 MOE 软件对活性成分和核心靶点进行分子对接分析。将关键靶点删除水分子并进行质子化后, 与其对应活性成分进行对接, 获得对接的结合能, 同时获得二维和三维的对接结构图。

2 结果

2.1 肾炎四味片的活性成分和靶点

通过 TCMSP、BATMAN-TCM、ETCM 和 HERB 数据库获得肾炎四味片的成分 246 种, 随后通过生物利用度和类药性指标筛选得到活性成分 148 种。其中, 来源于细梗胡枝子的成分和常山碱, 与黄芪和石韦共有成分山柰酚和槲皮素、与石韦共有成分三叶豆紫檀苷; 来源于石韦的成分原儿茶酸、绿原酸和芒果醇酸, 以及与黄芩共有成分金合欢素和 β -谷甾醇、与黄芪共有成分毛蕊异黄酮和香草酸; 来源于黄芩的成分黄芩素、汉黄芩素、木犀草素 A 等, 以及与黄芪共有成分棕榈酸甲酯、棕榈酸等; 来源于黄芪的成分有黄芪甲苷 IV、香豆素、阿魏酸、芒柄花黄素。肾炎四味片中的 148 种活性成分相关靶点有 791 种, 包括 B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2)、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 和血管内皮生长因子 A (VEGFA) 等。

2.2 肾炎四味片治疗慢性肾炎成分和靶点

通过 GeneCard、OMIM 和 DisGeNET 数据库分别获得慢性肾炎靶点 405、11、10 个, 合并 3 个数据库共获得慢性肾炎的靶点 419 个。随后将 791 个肾炎四味片靶点与慢性肾炎的 419 个靶点取交集, 得到 119 个肾炎四味片治疗慢性肾炎靶点, 涉及活

性成分 128 种 (图 1)。其中, 肾炎四味片治疗慢性肾炎活性成分有槲皮素、山柰酚、原儿茶酸、绿原酸、毛蕊异黄酮、黄芩素、汉黄芩素、黄芪甲苷 IV、芒柄花黄素等, 交集靶点有丝裂原激活蛋白激酶-1 (MAPK1)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9)、肿瘤坏死因子 (TNF)、白细胞介素-1B (IL-1B) 等。肾炎四味片治疗慢性肾炎的 128 种活性成分相关信息见表 1。

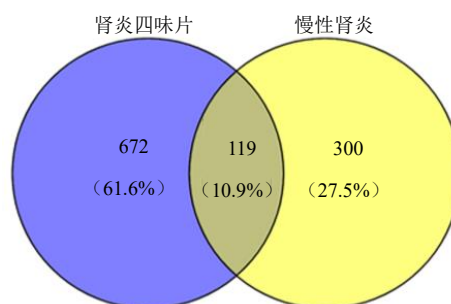


图 1 肾炎四味片治疗慢性肾炎交集靶点的韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of the intersection targets of Shenyan Siwei Tablets in treatment of chronic nephritis

2.3 肾炎四味片治疗慢性肾炎交集靶点 PPI 网络

构建肾炎四味片治疗慢性肾炎的 119 个交集靶点的 PPI 网络 (图 2), 并选取度值较高的前 30 个靶点绘制条形图 (图 3)。在 PPI 网络图中越接近中心的靶点可能在肾炎四味片治疗慢性肾炎中越关键, 同时在度值条形图中显示的度值也越高。综合图 2、3 得出, 肾炎四味片治疗慢性肾炎的关键靶点有 TNF (度值=110)、白细胞介素-6 (IL-6, 度值=109)、蛋白激酶 B1 (Akt1, 度值=105)、IL1B (度值=105)、 γ 干扰素 (IFNG, 度值=103)、核因子 κ -B 亚基 1 (NF- κ B1, 度值=101)、信号转导和转录激活因子 3 (STAT3, 度值=100)、肿瘤因子 TP53 (度值=100)、Bcl2 (度值=97)、白细胞介素-10 (IL-10, 度值=96) 和 MMP9 (度值=96) 等。

2.4 肾炎四味片治疗慢性肾炎核心成分-靶点网络图

如图 4 所示, 绘制细梗胡枝子、石韦、黄芩和黄芪 4 味中药中 128 种活性成分来源分布的 Venn 图。其中, 细梗胡枝子、石韦和黄芪共有的成分有山柰酚和槲皮素; 石韦、黄芩和黄芪共有的成分为 β -谷甾醇; 细梗胡枝子和石韦共有的成分为三叶豆紫檀苷; 石韦和黄芩共有的成分为金合欢素; 石韦和黄芪共有的成分有毛蕊异黄酮和香草酸; 黄芩和黄芪共有的成分有棕榈酸甲酯、棕榈酸和对香豆酸。细梗胡枝子的成分有和常山碱; 来源于石韦的成分

表 1 肾炎四味片治疗慢性肾炎的 128 种活性成分

Table 1 128 Active components of Shenyang Siwei Tablets in the treatment of chronic nephritis

序号	活性名称	来源	OB/%或 GI absorption	DL 或 Lipinsk	序号	活性名称	来源	OB/%或 GI absorption	DL 或 Lipinsk
1	(+)-丁香树脂酚	黄芪	high	yes	31	5'-羟基异-甲基-2',5'- 二-O-葡萄糖苷	黄芪	41.72	0.69
2	(+/-)-异龙脑	黄芩	high	yes	32	7-O-甲基异环醛酸	黄芪	74.69	0.30
3	(2R)-7-羟基-5-甲氧基-2-苯基铬- 4-酮	黄芩	55.23	0.20	33	9,10-二甲氧基紫杉醇- 3-O-β-D-葡萄糖苷	黄芪	36.74	0.92
4	(3R)-3-(2-羟基-3,4-二甲氧基苯 基)铬-7-醇	黄芪	67.67	0.26	34	金合欢素	黄芩、 石韦	34.97	0.24
5	(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13- 二甲基-17-[(2R,5S)-5-丙烷-2- 环己烷-2-基]-2,3,4,7,8,9,11,12, 14,15,16,17-十二氢-1H-环戊 [a]菲-3-醇	黄芪	36.23	0.78	35	腺嘌呤	黄芪	high	yes
6	(6aR,11aR)-9,10-二甲氧基-6a, 11a-二氢-6H-苯并呋喃[3,2-c] 铬-3-醇	黄芪	64.26	0.42	36	芹菜素	黄芩	high	yes
7	(R)-芳樟醇	黄芩	high	yes	37	黄芪甲苷	黄芪	high	yes
8	(S)-樟脑	黄芩	high	yes	38	黄芪甲苷 IV _{qt}	黄芪	high	yes
9	(S)-松茸醇	黄芩	high	yes	39	黄芪甲苷 V _{qt}	黄芪	high	yes
10	(Z)-1-(2,4-二羟基苯基)-3-(4-羟基 苯基)丙-2-烯-1-酮	黄芪	high	yes	40	黄芪甲苷 VI _{qt}	黄芪	high	yes
11	1,7-二羟基-3,9-二甲氧基萜烯	黄芪	39.05	0.48	41	黄芪甲苷 VII _{qt}	黄芪	high	yes
12	11,13-二十碳二烯酸甲酯	黄芩	39.28	0.23	42	黄芪甲苷 II _{qt}	黄芪	high	yes
13	13-羟基-9,11-十八碳二烯酸	黄芪	high	yes	43	黄芪皂苷 X V _{qt}	黄芪	high	yes
14	13-十四烯乙酸酯	黄芩	high	yes	44	黄芩素	黄芩	33.52	0.21
15	2',3',5,7-四羟黄酮	黄芩	high	yes	45	苯甲酰苯	黄芩	high	yes
16	2-苯乙醇	黄芩	high	yes	46	联苯双酯	黄芪	31.10	0.67
17	3,5-二甲氧基苯乙烯	黄芪	high	yes	47	2-烯二酸	石韦	high	yes
18	3,9-二-O-甲基尼索林	黄芪	53.74	0.48	48	咖啡酸	黄芪	high	yes
19	3-羟基-2-吡啶啉	黄芪	high	yes	49	毛蕊异黄酮	黄芪、 石韦	47.75	0.24
20	5-(2-羟乙基)-2-甲氧基苯酚	黄芩	high	yes	50	辛酸	黄芩	high	
21	5,2',6'-三羟基-7,8-二甲氧基黄酮	黄芩	45.05	0.33	51	苯甲酸	黄芩	high	
22	5,2'-二羟基-6,7,8-三甲氧基黄酮	黄芩	31.71	0.35	52	红花素	黄芩	41.15	0.24
23	5,7,2,5-四羟基-8,6-二甲氧基黄酮	黄芩	33.82	0.45	53	绿莲皂苷元	石韦	high	yes
24	5,7,2',6'-四羟基黄酮	黄芩	37.01	0.24	54	胆碱	黄芪	high	yes
25	5,7,2'-三羟基黄酮	黄芩	high	yes	55	白杨素	黄芩	high	yes
26	5,7,4'-三羟基-6-甲氧基黄酮	黄芩	36.63	0.27	56	顺- <i>p</i> -香豆酸	黄芪	high	yes
27	5,7,4'-三羟基-8-甲氧基黄酮	黄芩	74.24	0.26	57	clorius	黄芩	high	yes
28	5,7,4'-三羟基-8-甲氧基黄酮	黄芩	36.56	0.27	58	黄连碱	黄芩	30.67	0.86
29	5,8,2'-三羟基-7-甲氧基黄酮	黄芩	37.01	0.27	59	香豆素	黄芪	high	
30	5,8-二羟基-6,7-二甲氧基黄酮	黄芩	high	yes	60	晶体 VI	黄芪	high	
					61	大豆素	黄芪	high	
					62	二丁基苯-1,2-二羧酸酯	黄芩	high	
					63	二氢黄芩苷 _{qt}	黄芩	yes	0.21
					64	二氢木蝴蝶素	黄芩	yes	0.23
					65	邻苯二甲酸二异辛酯	黄芩	yes	0.39

表 1 (续)

序号	活性名称	来源	OB/%或 GI absorption	DL 或 Lipinsk	序号	活性名称	来源	OB/%或 GI absorption	DL 或 Lipinsk
66	二苯胺	黄芩	high	yes	98	微凸剑叶莎酚	黄芪	high	yes
67	D-异薄荷酮	黄芩	high	yes	99	肉豆蔻酸	黄芩	high	yes
68	表儿茶素	黄芩	48.96	0.24	100	新黄芩素	黄芩	104.34	0.44
69	表小檗碱	黄芩	43.09	0.78	101	烟酸	黄芪	high	yes
70	二碘胞醇	黄芩	41.35	0.24	102	去甲汉黄芩素	黄芩	39.40	0.21
71	丁香酚	黄芩	high	yes	103	和常山碱	细梗胡枝子	high	yes
72	阿魏酸	黄芪	high	yes	104	木犀草素 A	黄芩	41.37	0.23
73	folsaeure	黄芪	68.96	0.71	105	棕榈酸	黄芪	high	yes
74	芒柄花黄素	黄芪	69.67	0.21	106	黄芩黄酮	黄芩	76.26	0.29
75	甘黄素	黄芩	high	Yes	107	对香豆酸	黄芩	high	yes
76	常春藤皂苷元	黄芪	36.91	0.75	108	脯氨酸	黄芪	high	yes
77	己酸	黄芩	high	yes	109	原儿茶酸	石韦	high	yes
78	苯乙醛	黄芩	high	yes	110	胡薄荷酮	黄芩	high	yes
79	苯乙酮	黄芩	high	yes	111	槲皮素	细梗胡枝子、 黄芪、石韦	46.43	0.28
80	高丽槐素	石韦	65.83	0.54	112	半枝莲种素	黄芩	37.94	0.37
81	异魏酸	黄芪	high	yes	113	红景天苷	黄芩	high	yes
82	异热马酮	石韦	39.97	0.51	114	鼠尾草素	黄芩	49.07	0.33
83	异鼠李素	黄芪	49.60	0.31	115	黄芩素	黄芩	high	yes
84	熊竹素	黄芪	50.83	0.29	116	灯盏花素	黄芩	high	yes
85	山柰酚	细梗胡枝子、黄芪、 石韦	41.88	0.24	117	谷甾醇	黄芩	36.91	0.75
86	落叶松醇	黄芪	high	yes	118	黄芩黄酮 II	黄芩	69.51	0.44
87	l-薄荷酮	黄芩	high	yes	119	大豆皂苷 I _qt	黄芪	high	yes
88	白桦酯酸	黄芪	55.38	0.78	120	对苯二甲酸	石韦	high	yes
89	芒果酸	石韦	36.16	0.84	121	川芎嗪	黄芩	high	yes
90	4-甲氧基苯酚	黄芩	high	yes	122	三叶草素	细梗胡枝子、 石韦	high	yes
91	甲基(Z)-肉桂酸酯	黄芩	high	yes	123	对羟苯基乙醇	黄芩	high	yes
92	月桂酸甲酯	黄芩	high	yes	124	香草酸	黄芪、石韦	high	yes
93	辛酸甲酯	黄芩	high	yes	125	粘毛黄芩III	黄芩	high	yes
94	棕榈酸甲酯	黄芩、黄芪	high	yes	126	汉黄芩素	黄芩	30.68	0.23
95	棕榈酸甲酯	黄芩	high	yes	127	β-谷甾醇	黄芩、石韦	36.91	0.75
96	mipax	黄芩	high	yes	128	γ-氨基丁酸	黄芪	high	yes
97	麝香草黄酮	黄芩	44.09	0.25					

有原儿茶酸、绿原酸和芒果醇酸等；黄芩的成分黄芩素、汉黄芩素、去甲汉黄芩素、木犀草素 A 和芹菜素等，来源于黄芪的成分有黄芪甲苷IV、香豆素、阿魏酸、异鼠李素和芒柄花黄素等。此外，构建肾炎四味片中 128 种活性成分与慢性肾炎 119 个交集靶点的网络图（图 5），根据成分 - 靶点网络图中的

度值大小排序筛选主要活性成分和交集靶点。结果得到肾炎四味片治疗慢性肾炎的主要活性成分有槲皮素、汉黄芩素、芹菜素、山柰酚、丁香酚、毛蕊异黄酮、黄芩素、金合欢素、大豆素、红景天苷、白杨素和香豆素等，主要的交集靶点有前列腺素内过氧化物合酶 2(PTGS2)、丝氨酸蛋白酶 1(PRSS1)、

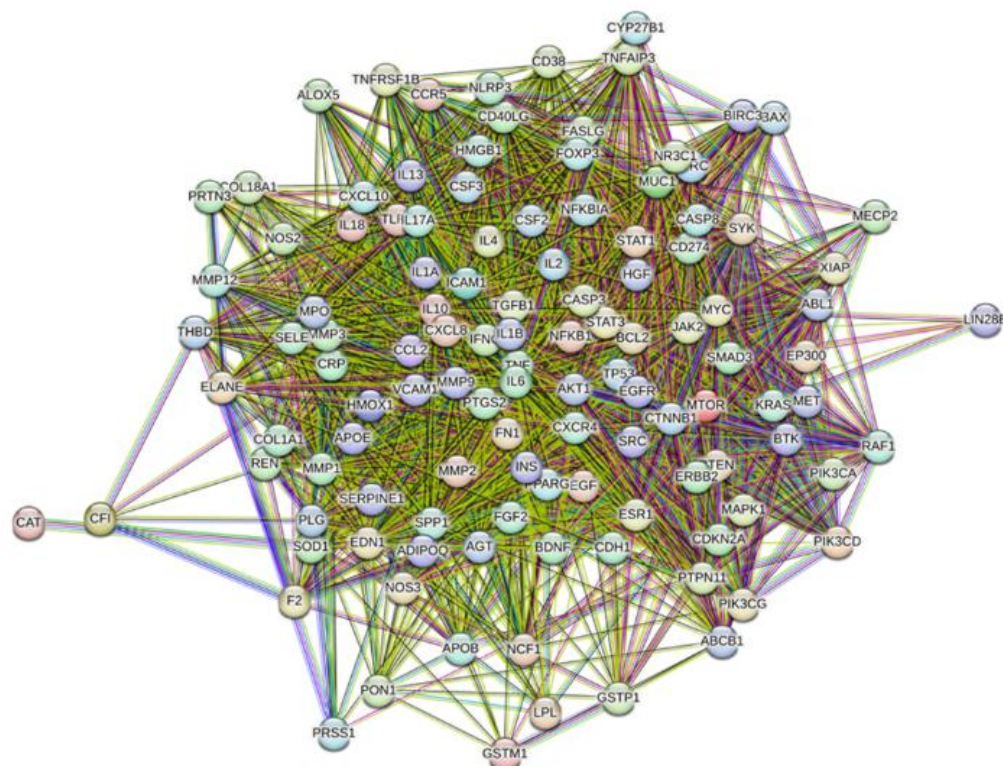


图 2 肾炎四味片治疗慢性肾炎交集靶点的 PPI 网络

Fig. 2 PPI network of the intersection targets of Shenyan Siwei Tablets in treatment of chronic nephritis

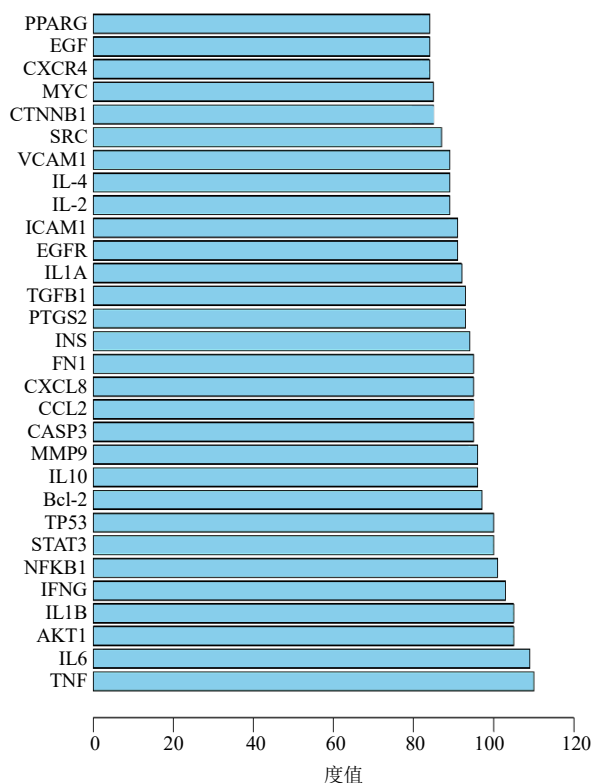


图 3 肾炎四味片治疗慢性肾炎交集靶点的度值条形图

Fig. 3 Degree value bar chart of the intersection targets of Shenyan Siwei Tablets in treatment of chronic nephritis

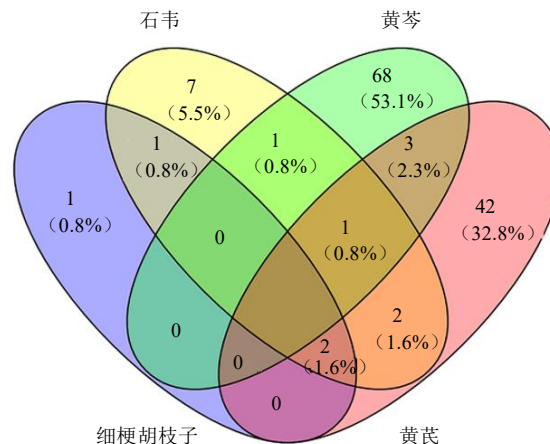


图 4 肾炎四味片治疗慢性肾炎的成分 Venn 图

Fig. 4 Components Venn diagram of Shenyan Siwei Tablets in treatment of chronic nephritis

一氧化氮合酶 2 (NOS2)、雌激素受体 1 (ESR1)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG)、花生四烯酸 5-脂氧合酶 (ALOX5)、半胱天冬蛋白酶-3 (CASP3)、Bcl-2、VEGFA、表皮生长因子受体 (EGFR)、促凋亡因子 Bcl-2 相关 X 蛋白 (BAX)、MMP9、TNF、Akt1、血红素加氧酶 1 (HMOX1)、IL-6、MAPK1 和 NFKB1 等。

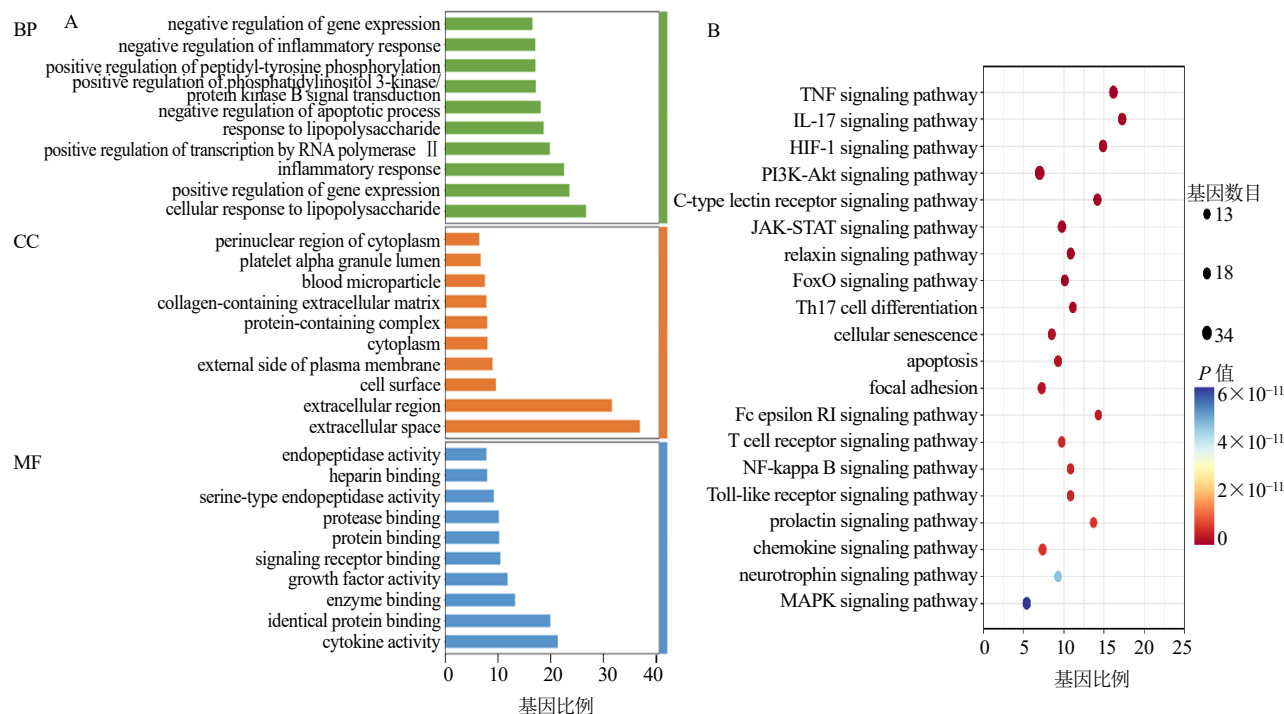


图 6 肾炎四味片治疗慢性肾炎 119 个靶点的 GO 富集条形图 (A) 和 KEGG 富集气泡图 (B)
Fig. 6 GO enrichment bar chart (A) and KEGG enrichment bubble chart (B) of 119 targets of Shenyan Siwei Tablets in treatment of chronic nephritis

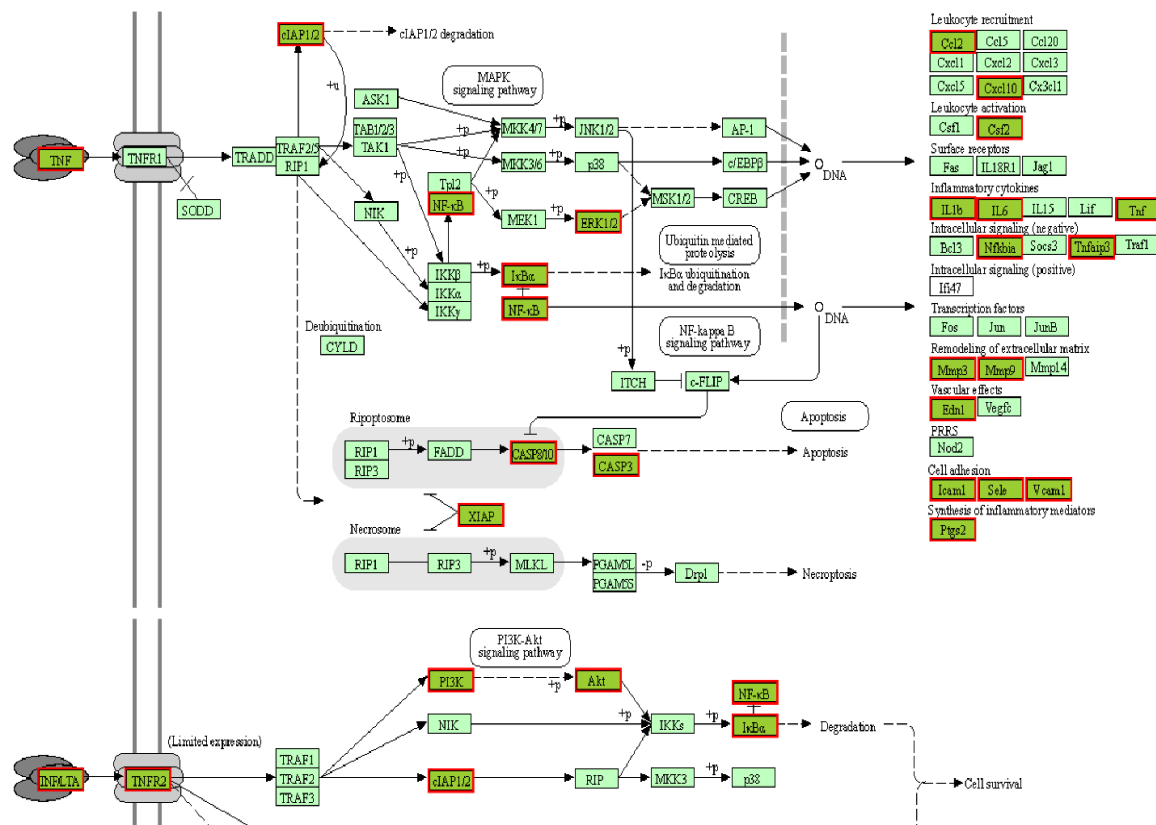


图 7 肾炎四味片治疗慢性肾炎的 TNF 信号通路
Fig. 7 TNF signaling pathway of Shenyan Siwei Tablets in treatment of chronic nephritis

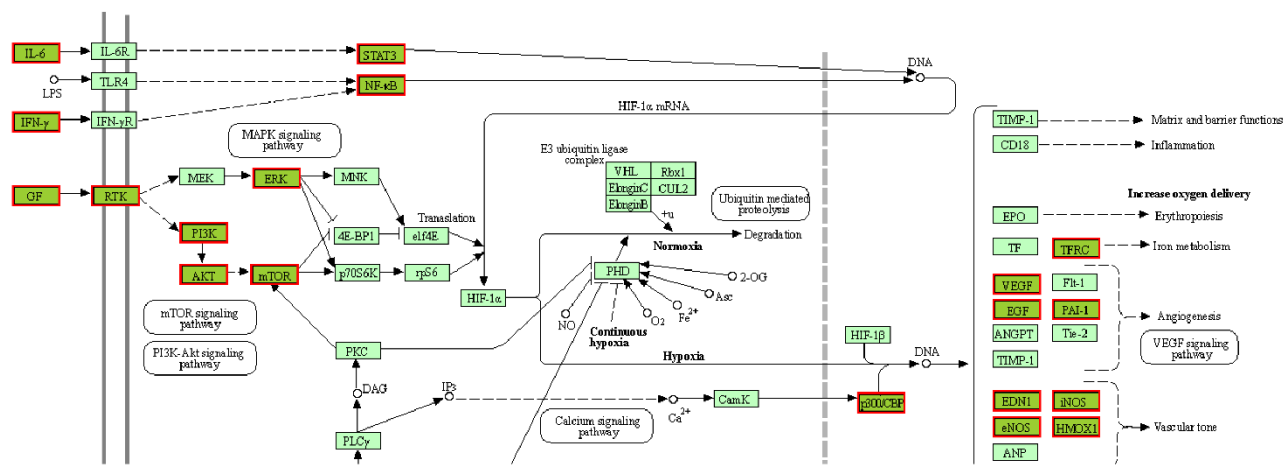


图 8 肾炎四味片治疗慢性肾炎的 HIF-1 信号通路

Fig. 8 HIF-1 signaling pathway of Shenyan Siwei Tablets in treatment of chronic nephritis

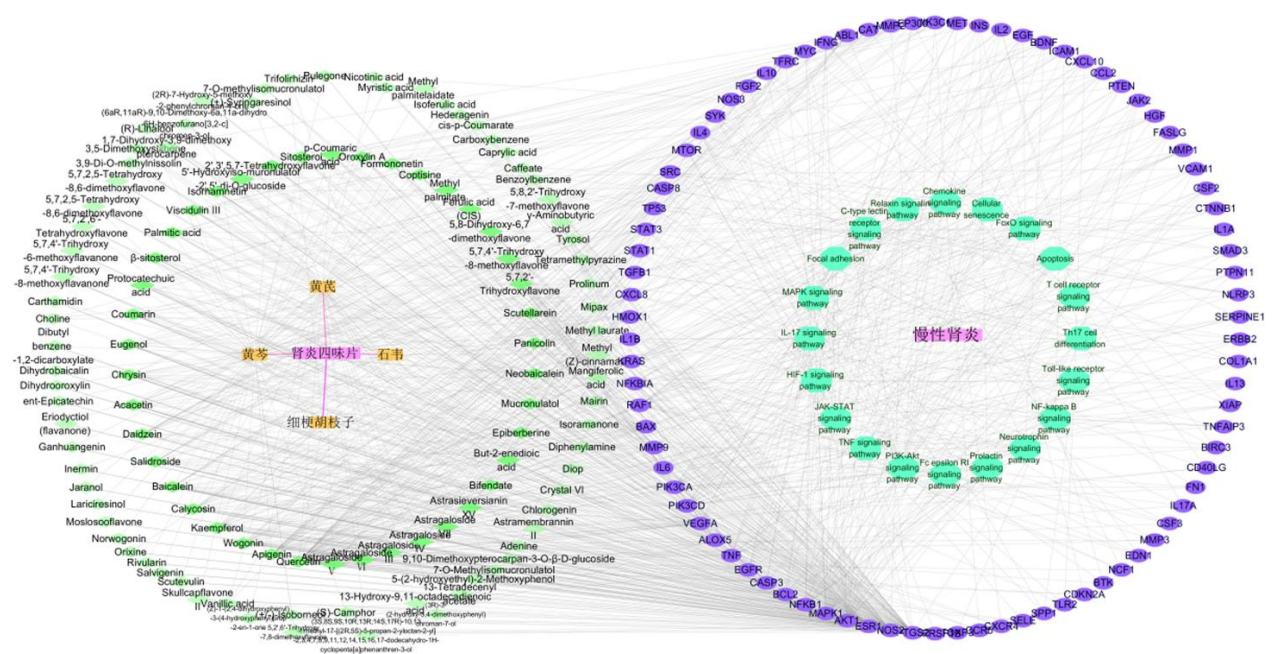


图 9 肾炎四味片治疗慢性肾炎活性成分-靶点-通路网络图

Fig. 9 Active components-targets-pathways network diagram of Shenyan Siwei Tablets in treatment of chronic nephritis

MMP9、BAX、IL1B、CXC 型趋化因子 (CXCL8)、HMOX1、CASP8、转化生长因子 $\beta 1$ (TGFB1) 等, 主要信号通路有 TNF、IL-17、HIF-1 和 PI3K/Akt 信号通路。其中, 细梗胡枝子与石韦、黄芪共有成分山柰酚和槲皮素可以靶向免疫炎症因子 PTGS2、NFKB1、TNF、ALOX5、IL-6、MMP9、IL-1B、CXCL8, 生长因子 EGFR、VEGFA、HMOX1、TGFB1, 凋亡因子 CASP3、CASP8、Bcl-2、BAX, 激酶类 PIK3CA、Akt1、MAPK1, 参与 TNF、IL-

17、HIF-1 和 PI3K/Akt 信号通路。石韦与黄芩、黄芪共有成分金合欢素、毛蕊异黄酮可靶向免疫炎症因子 PTGS2、NFKB1、TNF、ALOX5、IL-6、IL-1B、CXCL8, 生长因子 EGFR、HMOX1、TGFB1, 凋亡因子 CASP3、CASP8、Bcl-2、BAX, 激酶类 PIK3CA、Akt1、MAPK1, 参与 TNF、IL-17、HIF-1 和 PI3K/Akt 信号通路。黄芩的成分黄芩素、汉黄芩素、芹菜素、红景天苷、白杨素和丁香酚可以靶向免疫炎症因子 PTGS2、NFKB1、TNF、ALOX5、IL-6、MMP9、

IL-1B、CXCL8, 生长因子 EGFR、VEGFA、HMOX1、TGFB1, 凋亡因子 CASP3、Bcl-2、BAX, 激酶类 PIK3CA、Akt1、MAPK1, 参与 TNF、IL-17、HIF-1 和 PI3K/Akt 信号通路。来源于黄芪的成分大豆素和香豆素可调控免疫炎症因子 PTGS2、TNF、ALOX5、IL6、MMP9、CXCL8, 生长因子 VEGFA, 凋亡因子 CASP3、Bcl-2、Bax, 激酶类 MAPK1, 参与 TNF、IL-17、HIF-1 和 PI3K/Akt 信号通路。综上, 肾炎四味片的活性成分主要调控免疫炎症、生长、凋亡和激酶类因子参与 TNF、IL-17、HIF-1 和 PI3K/Akt 信号通路。

2.7 肾炎四味片治疗慢性肾炎核心成分与靶点分子对接

从成分-靶点-通路网络图中筛选出的肾炎四味片治疗慢性肾炎的 12 个核心成分及其对应靶点进行分子对接, 共得到 162 组对接, 对接评分采用热图展示(图 10)。其中, 红景天苷与 ESR1 及 MMP9

的结合能分别低至-7.791 0、-7.608 1 kcal/mol (1 cal=4.2 J); 槲皮素与 ESR1 及 MMP9 的结合能分别低至-7.297 9、-7.231 1 kcal/mol; 毛蕊异黄酮与 PTGS2 的结合能分别低至-7.074 1 kcal/mol。部分分子对接结构图展示在图 11, 槲皮素与 ESR1 对接结合能为-7.231 1 kcal/mol, 对接图中槲皮素 B 环上 2 个相邻的羟基基团分别与 His524 通过“受体侧链”作用和与 Gly521 通过“受体主链”作用; A 环上的羟基与 Glu353 通过“受体侧链”作用。黄芩素与 MMP9 对接结合能为-6.832 2 kcal/mol, 对接图中苯环和吡喃酮环均与 ArgA424 通过“苯-H”作用, 吡喃酮环还与 TyrA423 通过“苯-H”作用, B 环与 HisA401 通过“苯-苯”作用。汉黄芩素与 MAPK1 对接结合能为-6.739 0 kcal/mol, 对接图中 A 环上的羟基与 Met106 通过“配体主链”作用。总之, 肾炎四味片的核心成分与治疗慢性肾炎主要靶点结合较容易。

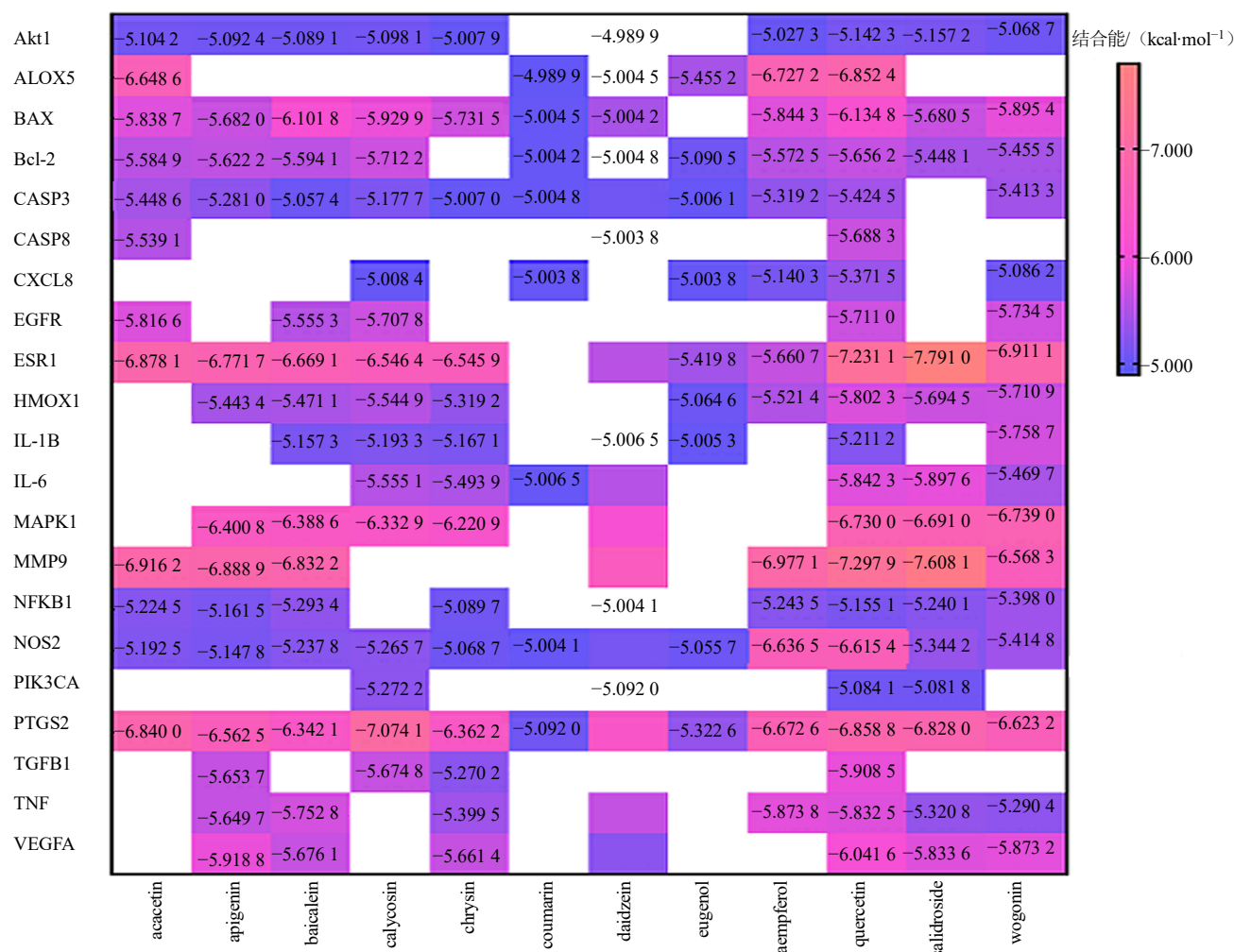


图 10 肾炎四味片治疗慢性肾炎活性成分

Fig. 10 Molecular docking heat diagram of Shenyan Siwei Tablets in treatment of chronic nephritis

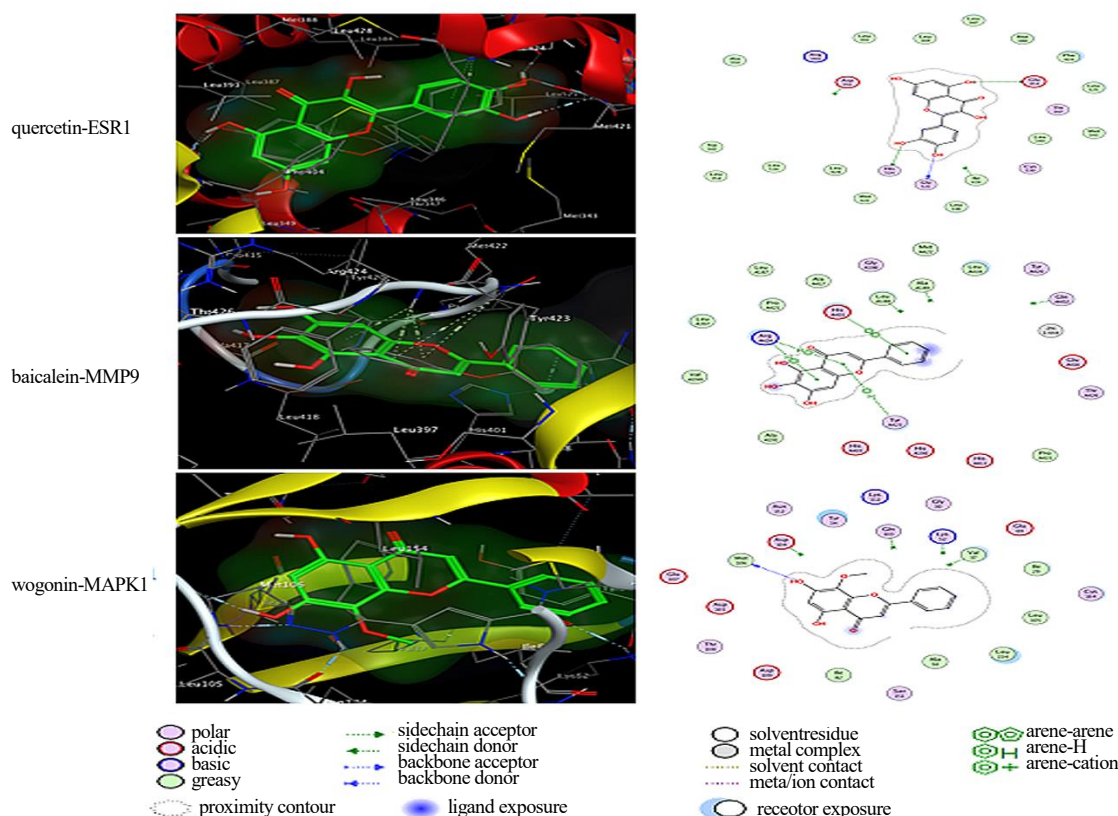


图 11 肾炎四味片治疗慢性肾炎部分分子对接结构图

Fig. 11 Molecular docking structure diagram of Shenyan Siwei Tablets in treatment of chronic nephritis

3 讨论

肾炎四味片中的黄酮类成分可能是其发挥治疗慢性肾炎功效的关键成分。先前研究通过高效液相色谱法对肾炎四味片中黄芩苷、木犀草素和山柰素的含量进行测定^[13]。此外，有研究对肾炎四味胶囊中的 4 种黄酮类成分黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素的含量进行测定^[14]。其中，作为君药的细梗胡枝子主要含槲皮素、山柰酚、 β -谷甾醇等黄酮类成分，可显著抑制大鼠肾小球系膜细胞的增殖，且系膜细胞凋亡数量与总黄酮浓度呈剂量相关性^[15-17]。石韦主要含有黄酮类化合物，常用于治疗尿路感染、急慢性肾炎、肾病综合征等疾病^[18]。黄芩中主要成分黄芩苷及其苷元黄芩素均可改善血清炎症因子水平，还可改善肾组织的病理状况，减少细胞凋亡的发生^[19-20]。此外，黄芪中的毛蕊异黄酮同样也可以保护肾脏，改善肾功能和肾脏病变^[21]。本研究采用网络药理学联合分子对接技术同样发现肾炎四味片可以治疗慢性肾炎主要与槲皮素、芹菜素、汉黄芩素、山柰酚、黄芩素、毛蕊异黄酮等成分相关。

肾炎四味片通过调控炎症、凋亡、生长和免疫

功能发挥治疗慢性肾炎功效。先前研究发现肾炎四味片可降低炎症因子 TNF- α 、IL6、IL8 水平，改善 24 h 尿蛋白、血清胱抑素 C、血肌酐等肾功能指标，降低 CD8⁺ 比例，改善机体免疫功能^[6, 9, 12]。其中，细梗胡枝子总黄酮可增加大鼠肾小球系膜细胞内 CASP3 表达，且细胞凋亡数量与总黄酮浓度呈剂量相关性^[18]。石韦也可以调节 TNF- α 、IL6 和 MAPK8 的表达水平，发挥护肾、抗炎和增强免疫力的功效^[22]。黄芩素可减少患者血清标本和脂多糖诱导的肾近端肾小管上皮细胞中炎症因子 TNF- α 、IL6、IL10 水平，调控凋亡因子 Bax 和 Bcl-2 表达^[20]。此外，毛蕊异黄酮可以降低炎症因子 NF- κ B p65、TNF- α 、IL-1 β 水平，同时可以降低生长因子 TGF- β 表达，从而改善肾脏炎症和肾纤维化^[23]。在本研究中，肾炎四味片的活性成分可靶向免疫炎症因子 PTGS2、NF- κ B1、TNF、ALOX5、IL-6、MMP9，生长因子 EGFR、VEGFA、HMOX1、TGFB1，凋亡因子 CASP3、CASP8、Bcl-2、BAX，激酶类 PIK3CA、Akt1、MAPK1 等发挥治疗慢性肾炎的功效。

肾炎四味片可能通过调控 TNF、IL-17、HIF-1

和 PI3K/Akt 信号通路发挥治疗慢性肾炎的功效。采用中医药治疗慢性肾炎的研究发现健脾祛湿化痰方可抑制 TNF- α 、IL-6 和 Akt1 的表达以及激活 VEGFA 的表达, 保护肾小球系膜细胞免受脂多糖诱导的炎症^[24]。研究发现爵床的提取物可以调控 IL-17 信号通路中的趋化因子 (C-C 基序) 配体 7 (CCL7)、CCL2、CXCL1、脂质运载蛋白 2 (LCN2) 多个靶标发挥治疗慢性肾炎的功效^[25]。黄葵胶囊可调节 HIF-1、VEGF、PI3K/Akt 信号通路在慢性肾炎中发挥肾脏保护作用。同时减弱炎症和氧化反应, 改善肾脏病理损伤^[26]。此外, 黄芩苷也可以显著降低脂多糖诱导的肾小球系膜细胞中炎症因子 IL-1A、IL2、IL10 和 IFNG 的浓度, 同时降低 p-PI3K/PI3K 和 p-Akt/Akt^[19]。本研究发现肾炎四味片治疗慢性肾炎主要通过参与 TNF、IL-17、HIF-1 和 PI3K/Akt 信号通路的调控。

本研究结合网络药理学和分子对接技术初步探索了肾炎四味片治疗慢性肾炎的分子调控机制。结果发现肾炎四味片治疗慢性肾炎的主要活性成分有槲皮素、芹菜素、汉黄芩素、山柰酚、黄芩素、毛蕊异黄酮等, 核心靶点有免疫炎症因子 PTGS2、NFKB1、TNF、ALOX5、IL-6、MMP9, 生长因子 EGFR、VEGFA、HMOX1、TGFB1, 凋亡因子 CASP3、CASP8、Bcl-2、BAX, 激酶类 PIK3CA、Akt1、MAPK1, 参与 TNF、IL-17、HIF-1 和 PI3K/Akt 信号通路。通过分子对接证实了肾炎四味片的核心活性成分与慢性肾炎靶点有较好的对接活性。在后期研究中, 将在体内外进一步证实肾炎四味片治疗慢性肾炎的调控机制。总之, 本研究探索了肾炎四味片治疗慢性肾炎的活性成分、核心靶点和通路, 为慢性肾炎的个性化治疗提供数据支撑。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Dai Y, Chen X X, Yang H, *et al.* Evidence construction of Huangkui capsule against chronic glomerulonephritis: A systematic review and network pharmacology [J]. *Phytomedicine*, 2022, 102: 154189.
- [2] Oda T, Yoshizawa N. Factors affecting the progression of infection-related glomerulonephritis to chronic kidney disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 905.
- [3] 马东云, 张露, 颜培正, 等. 中药治疗慢性肾炎合并脂代谢紊乱的临床应用和作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(19): 6820-6830.
- [4] Guo R, Shang J H, Ye R H, *et al.* Pharmacological investigation of indole alkaloids from *Alstonia scholaris* against chronic glomerulonephritis [J]. *Phytomedicine*, 2023, 118: 154958.
- [5] Davies E, Chetwynd A, McDowell G, *et al.* The current use of proteomics and metabolomics in glomerulonephritis: A systematic literature review [J]. *J Nephrol*, 2024, 37(5): 1209-1225.
- [6] 陈建祥, 徐宏, 张敏. 肾炎四味片对慢性肾小球肾炎血清 IL-2、IL-6 和 T 淋巴细胞亚群水平的影响 [J]. *中国生化药物杂志*, 2016, 36(1): 129-131.
- [7] Cianciolo R E, Charles Jennette J. Glomerulonephritis in animal models and human medicine: Discovery, pathogenesis, and diagnostics [J]. *Toxicol Pathol*, 2018, 46(8): 898-903.
- [8] Gao J R, Qin X J, Jiang H, *et al.* The effects of Qi Teng Xiao Zhuo granules, traditional Chinese medicine, on the expression of genes in chronic glomerulonephritis rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 193: 140-149.
- [9] 李永新, 尹青松. 肾炎四味片联合阿魏酸哌嗪治疗慢性肾小球肾炎的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2019, 34(3): 790-793.
- [10] 曲昭华. 肾炎四味片治疗慢性肾炎临床观察 [J]. *新中医*, 1980(2): 27-29.
- [11] 任志龙, 张璐, 刘杰, 等. 贝那普利联合肾炎四味片对慢性肾小球肾炎患者临床疗效的影响及机制研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(31): 6065-6068.
- [12] 谭艳菊, 宋羽, 何炳洪. 肾炎四味片对慢性肾小球肾炎患者免疫功能及炎症反应指标的影响 [J]. *世界中医药*, 2018, 13(12): 3062-3065.
- [13] 王笑笑, 方一超, 周勇, 等. RP-HPLC 法测定肾炎四味片中黄芩苷、木犀草素和山柰素的含量 [J]. *药物分析杂志*, 2015, 35(10): 1857-1861.
- [14] 徐玲, 范志佳, 余庆斌, 等. HPLC 法同时测定肾炎四味胶囊中 4 种黄酮类成分的含量 [J]. *中国药师*, 2015, 18(7): 1133-1135.
- [15] 夏新中, 周思祥, 屠鹏飞. 细梗胡枝子化学成分的研究 (II) [J]. *中草药*, 2010, 41(9): 1432-1435.
- [16] 夏新中, 周思祥, 屠鹏飞. 细梗胡枝子化学成分的研究 (I) [J]. *中草药*, 2009, 40(9): 1374-1376.
- [17] 陈艳. 细梗胡枝子治疗肾小球肾炎的有效成分及其作用机制研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2008.
- [18] 毛坤, 夏新中, 张虎, 等. 中药石韦的药理作用与临床应用研究进展 [J]. *长江大学学报: 自然科学版*, 2014, 11(6): 110-113.
- [19] Ning X Y, Luo D P, Chen Y, *et al.* Baicalin reduces renal inflammation in mesangial proliferative glomerulonephritis through activation of Nrf2/ARE and PI3K/AKT pathways

- [J]. *Discov Med*, 2023, 35(176): 372-382.
- [20] Chen Y, Zheng Y, Zhou Z H, *et al.* Baicalein alleviates tubular-interstitial nephritis *in vivo* and *in vitro* by down-regulating NF- κ B and MAPK pathways [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2018, 51(10): e7476.
- [21] Cao W J, Huang L S, Yu H F, *et al.* Calycosin extracted from *Astragali Radix* reduces NETs formation to improve renal fibrosis *via* TLR4/NF- κ B pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 342: 119391.
- [22] Xu X W, Chen J, Lv H O, *et al.* Molecular mechanism of *Pyrrosia Lingua* in the treatment of nephrolithiasis: Network pharmacology analysis and *in vivo* experimental verification [J]. *Phytomedicine*, 2022, 98: 153929.
- [23] Song L, Zhang W, Tang S Y, *et al.* Natural products in traditional Chinese medicine: Molecular mechanisms and therapeutic targets of renal fibrosis and state-of-the-art drug delivery systems [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 170: 116039.
- [24] Liu T, Gao Y C, Qin X J, *et al.* Exploring the mechanism of Jianpi Qushi Huayu Formula in the treatment of chronic glomerulonephritis based on network pharmacology [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2021, 394(12): 2451-2470.
- [25] Wang M, Zhou Y, Jian Q, *et al.* Mechanisms of *Rostellularia procumbens* (L.) Nees on treating chronic glomerulonephritis explored by network pharmacology, RNA-seq, and *in vitro* experiments [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2023, 23(1): 263.
- [26] Wen C Q, Zou J, Li J X, *et al.* Integrating proteomics and network pharmacology to explore the relevant mechanism of Huangkui capsule in the treatment of chronic glomerulonephritis [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1560420.

【责任编辑 金玉洁】