

基于网络药理学及肠道菌群探讨五苓胶囊抗慢性肾损伤的作用机制

刘杰¹, 董钰晨^{2#}, 于昕¹, 马腾茂¹, 唐志新^{3*}, 吴君^{1*}

1. 山东中医药高等专科学校, 山东 烟台 264199

2. 山东中医药大学 中医药创新研究院, 山东 济南 250353

3. 山东中医药大学 实验中心, 山东 济南 250353

摘要: **目的** 基于网络药理学和肠道菌群探究五苓胶囊抗慢性肾损伤 (CKI) 的作用机制。**方法** 利用中药系统药理学数据库分析平台 (TCMSP) 对五苓胶囊中泽泻、猪苓、茯苓、白术、肉桂的活性成分进行筛选, 并通过 UniProt 和 Swiss Target Prediction 数据库, 对筛选所得活性成分进行作用靶点预测; 通过 GeneCards 与 OMIM 数据库获得慢性肾损伤的疾病靶点与肠道菌群靶点; 通过 STRING 数据库以及 Cytoscape 软件构建蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络及“中药-成分-靶点-疾病”网络; 通过 DAVID 数据库对关键靶点进行基因本体 (GO) 富集分析、京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析。采用 5/6 肾切除建立 CKI 大鼠模型, 并分为对照组、模型组、阳性药 (依那普利 0.5 mg·kg⁻¹) 组及五苓胶囊低、高剂量 (124、498 mg·kg⁻¹) 组。造模成功后, 各给药组 ig 相应的药物, 连续 4 周。治疗结束后, 分别收集各组大鼠粪便, 进行肠道菌群的特征分析。**结果** 通过筛选共得到 53 种有效成分和 80 个药物-疾病-肠道菌群共同靶点, GO 功能富集分析 共得到 488 个相关条目, 其中生物过程 (BP) 321 条, 细胞组成 (CC) 48 条, 分子功能 (MF) 119 条。KEGG 富集共得到 143 条信号通路。网络药理学结果表明, 五苓胶囊抗 CKI 的作用机制与氧化应激及炎症反应有关。肠道菌群结果表明, 模型组大鼠肠道菌群发生明显改变; 五苓胶囊治疗后的肠道菌群物种多样性和丰富度均有所恢复。经五苓胶囊治疗后, 厚壁菌门 (Firmicutes)/拟杆菌门 (Bacteroidetes) (F/B) 值显著下降。动物实验结果表明, 五苓胶囊可改善由 CKI 造成的肾脏多部位的病理性损伤, 降低血清中肌酐 (Scr)、尿素氮 (BUN)、丙二醛 (MDA) 水平, 升高肾脏保护因子超氧化物歧化酶 (SOD) 的水平。**结论** 五苓胶囊抗 CKI 的作用可能与调控前列腺素内过氧化物合酶 2 (PTGS2)、表皮生长因子受体 (EGFR) 等炎症、氧化应激靶点以及重塑肠道菌群结构有关, 其机制可能涉及“肠-肾轴”的多环节调控, 可为五苓胶囊深入研究提供方向。

关键词: 五苓胶囊; 慢性肾损伤; 网络药理学; 肠道菌群; 宏基因组

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)05-1578-13

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.05.010

Mechanism of Wuling Capsule against chronic kidney injury based on network pharmacology and gut microbiota

LIU Jie¹, DONG Yuchen², YU Xin¹, MA Tengmao¹, TANG Zhixin³, WU Jun¹

1. Shandong College of Traditional Chinese Medicine, Yantai 264199, China

2. Innovative Institute of Chinese Medicine and Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250353, China

3. Experimental Center, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250353, China

Abstract: Objective To explore the mechanism of Wuling Capsules against chronic kidney injury (CKI) based on network pharmacology and gut microbiota. **Methods** The active components of *Alisma orientale* (Ze Xie), *Polyporus umbellatus* (Zhu Ling), *Poria cocos* (Fu Ling), *Atractylodes macrocephala* (Bai Zhu), and *Cinnamomum cassia* (Rou Gui) in Wuling Capsules were screened using the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP). The targets of the screened

收稿日期: 2026-02-02

基金项目: 国家中医药综合改革示范区中医药科技共建项目 (GZY-KJS-SD-2023-052); 国家自然科学基金项目 (82505204); 烟台市校地融合发展项目 (2023XDRHXMJK08); 山东省自然科学基金项目 (ZR2020MH350)

作者简介: 刘杰, 男, 硕士, 副教授, 主要从事中药药理研究。E-mail: szyzyzlj@163.com

#共同第一作者: 董钰晨, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药药效物质发现与评价。E-mail: ycdong392@163.com

*通信作者: 唐志新, 男, 博士, 副教授, 主要从事中药药效物质发现与评价方面的研究。E-mail: zxtang@sducm.edu.cn

吴君, 男, 博士, 教授, 主要从事中医药防治肾病的研究。E-mail: wujuntcm629@163.com

active components were predicted via the UniProt and Swiss Target Prediction databases. Disease targets related to CKI and gut microbiota-associated targets were obtained from the GeneCards and OMIM databases. Protein-protein interaction (PPI) networks and “herb-component-target-disease” networks were constructed using the STRING database and Cytoscape software. Gene Ontology (GO) enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis of key targets were performed using the DAVID database. A rat model of CKI was established by 5/6 nephrectomy, and the rats were divided into the model group, normal group, positive drug group, and low-dose and high-dose Wuling Capsule groups. After successful modeling, rats in the Wuling Capsule groups were administered Wuling Capsules at low dose ($124 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) and high dose ($498 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) by ig, while those in the positive drug group were given enalapril ($0.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) by ig. At the end of treatment, fecal samples were collected from rats in each group for characteristic analysis of gut microbiota. The mechanism of Wuling Capsules in treating CKI was revealed through validation by gut microbiota analysis and animal experiments. **Results** A total of 53 active components and 80 common targets (drug-disease-gut microbiota) were identified. GO enrichment analysis yielded 488 GO terms, including 321 biological process terms, 48 cellular component terms, and 119 molecular function terms. KEGG enrichment analysis identified 143 signaling pathways. Network pharmacology results indicated that the mechanism of Wuling Capsules against CKI was associated with oxidative stress and inflammatory response. Gut microbiota analysis showed that the gut microbiota composition of rats in the model group changed significantly, while the species diversity and richness of gut microbiota in the Wuling Capsule-treated groups were restored. After treatment with Wuling Capsules, the Firmicutes/Bacteroidetes (F/B) ratio decreased significantly. Animal experiment results demonstrated that Wuling Capsules could improve multiple pathological injuries of the kidney caused by CKI, reduce the serum levels of serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN), and malondialdehyde (MDA), and increase the level of the renal protective factor superoxide dismutase (SOD). **Conclusion** The renoprotective effects of Wuling Capsule against CKI may be associated with the modulation of inflammatory and oxidative stress targets (e.g., PTGS2 and EGFR) and the remodeling of gut microbiota. These mechanisms potentially involve multi-level regulation via the “gut-kidney axis”, providing directions for further in-depth research on Wuling Capsule.

Key words: Wuling Capsule; chronic kidney injury (CKI); network pharmacology; gut microbiota; metagenomics

据《柳叶刀》的 1 项调查数据估计,我国慢性肾脏病患病人达 1.3 亿^[1],其发病常与高血压、糖尿病、血脂异常等代谢性疾病密切相关,已成为严重威胁民众健康的公共卫生问题,给实现健康中国目标带来较大挑战。慢性肾损伤是慢性肾病重要病理过程,发病机制复杂,涵盖免疫炎症反应失衡、氧化应激损伤以及肾脏细胞外基质过度沉积等多种因素^[2-4],当前临床干预手段在阻止病情进展等方面存在一定局限。相较于常规疗法,中医药对慢性肾损伤的干预在整体调理和改善症状方面存在独特优势。从中医理论角度分析,慢性肾损伤常归属于“水肿”“肾劳”等范畴,《黄帝内经》中就有肾风可致水湿肿满的记载,后世医家也提出慢性肾病的发生多与肾气亏虚基础上风湿之邪侵袭、肾失气化、肾络瘀痹等相关^[5-7]。其核心病机包含正气不足,同时兼夹水湿、瘀血、浊毒等病理产物阻滞^[8],进而导致肾脏生理功能受损。本研究采用 5/6 肾切除法建立大鼠模型,该模型以肾单位进行性减少、残余肾单位高滤过为特征,模拟了人类慢性肾脏病的病理生理过程。尽管医学文献中常用“chronic kidney disease (CKD)”或“chronic renal failure (CRF)”

描述此类病理状态,但在网络药理学数据库(如 GeneCards、OMIM)中,以“chronic kidney injury (CKI)”为关键词进行检索,能够涵盖慢性肾脏损伤过程中的关键病理基因及炎症、氧化应激相关靶点。因此,本研究统一使用“chronic kidney injury (CKI)”作为疾病关键词,并在此语境下特指由 5/6 肾切除诱导的慢性进行性肾功能损伤模型,以避免概念混淆。文中涉及实验动物均统一指代大鼠。

五苓胶囊源自经典方剂五苓散,功能主治为阳不化气、水湿内停所致的水肿,适用于小便不利、水肿腹胀、呕逆泄泻、渴不思饮等症状。该方剂具有温阳化气、利水渗湿等功效,这与慢性肾损伤中因气化失常、水湿泛滥而致水肿等症状的中医病理特点较为契合^[9-10]。目前已有一些临床研究及实践显示五苓散对肾脏疾病治疗具有一定积极效果,但针对其在慢性肾损伤领域具体作用机制,尚缺少系统且深入的研究。其具体作用机制仍缺乏系统解析,尤其在肠道菌群与肾脏损伤的“肠-肾轴”调控机制方面,尚未形成明确研究结论。因此,本研究旨在基于网络药理学分析并结合宏基因组测序技术等手段,探究五苓胶囊抗慢性肾损伤的可能作用

机制,为慢性肾损伤的中医药防治提供更多理论与实验依据。

1 材料

1.1 数据库

中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <https://tcmsp-e.com/tcmsp.php>), PubChem 数据库(<https://PubChem.ncbi.nlm.nih.gov/>)、Swiss TargetPredict (<http://www.swisstargetprediction.ch/>数据库)、GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)、OMIM 数据库(<https://www.omim.org/>)、STRING 数据库(<https://string-db.org/>)、微生物信在线平台(<https://www.bioinformatics.com.cn/>)^[11-12]。

1.2 实验动物

40 只 SPF 级 6~8 周龄健康雄性 SD 大鼠, 体重(200±20) g, 由北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 实验动物生产许可证号 SCXK(京)2021-0006。饲养于明暗交替、环境温度(22±1)℃的动物房中, 自由摄食、进水, 12 h 昼夜自然规律。实验动物使用许可证号 SYXL(鲁)2022-0009。本实验获得山东中医药大学实验动物伦理委员会批准(批准号 SDUTCM20240716001)。

1.3 药物及试剂

五苓胶囊(处方组成为泽泻、猪苓、茯苓、白术、肉桂, 源自经典方剂五苓散, 江西品信药业有限公司, 批号 230601, 规格为每粒装 0.45 g); 马来酸依那普利片(扬子江药业集团江苏制药股份有限公司, 批号 24032891, 规格为每片 10 mg); 布洛芬片(山东新华制药股份有限公司, 批号 2404006, 规格为每片 0.1 g); 青霉素钠[瑞阳制药股份有限公司, 批号 23090841, 规格为每瓶 2.4 g (400 万单位)]; 超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)试剂盒(江苏酶免实业有限公司, 批号均为 202506); 4%多聚甲醛溶液(大连美仑生物技术有限公司)。

1.4 仪器

HF 90 CO2 恒温培养箱(上海 Heal Force 有限公司); 电热恒温水浴锅(上海龙跃仪器设备有限公司); JW-1044R 医用离心机(安徽嘉文仪器装备有限公司); Leica M205FA 立体荧光显微镜(徕卡显微系统公司); BioTek Cytation 5 全波长酶标仪(美国, BioTek 公司); 十万分之一分析天平(海光正医疗仪器公司); 微量移液器(美国 Thermo 公司); Vortex-Genie 2 涡旋振荡器(美国 SI 公司); KQ-250E

超声清洗器(昆山超声仪器有限公司)。

2 方法

2.1 网络药理学分析^[13]

2.1.1 五苓胶囊的有效成分筛选及靶点预测 基于 TCMSP (<https://tcmsp-e.com/>) 平台, 以口服生物利用度(OB)≥30%、类药性(DL)≥0.18 为筛选条件, 分别筛选中药泽泻、猪苓、茯苓、白术的活性成分及相应靶点; 以 OB≥30%、DL≥0.10 为筛选条件, 筛选出中药肉桂的活性成分及相应靶点。进一步利用 UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org/>)去除非人源的靶点基因名称, 整合药物-成分靶点的相关数据。

2.1.2 CKI 疾病靶点与五苓胶囊及肠道菌群交集靶点的筛选 通过 GeneCards 数据库、OMIM 数据库, 以“chronic kidney injury”“intestinal flora”为检索词获得疾病靶点与肠道菌群靶点, 去除重复基因, 结合 UniProt 数据库将靶点名标准化, 确定 CKI 的潜在作用靶点及肠道菌群靶点。在 Venny 2.1.0 平台中将五苓胶囊的有效成分靶点、CKI 的相关基因靶点和肠道菌群相关靶点取交集, 绘制交集靶点 Venn 图。

2.1.3 蛋白质-蛋白质相互作用网络(PPI)的构建与分析 将五苓胶囊、CKI 和肠道菌群的交叉靶点基因输入 STRING (<https://www.string-db.org/>) 数据分析平台, 并进行 PPI 网络分析, 首先将数据分析模式设置为“Multiple proteins”, 物种限制为“Homo sapiens”, 置信度设置为≥0.40, 然后隐藏游离蛋白, 最终导出 TSV 文件, 利用 Cytoscape 3.10.3 软件创制 PPI 图。再使用该软件 CytoNCA 插件, 分别以“中节点连接度(DC)”2 倍中位数及“DC、中介中心性(BC)、接近中心性(CC)”中位数为标准, 进行 2 次筛选, 最终得到核心靶点, 采用 Cytoscape 3.10.3 软件进行可视化。

2.1.4 “药物-成分-靶点-疾病”网络构建 将“药材-活性成分”“活性成分-靶点”的相互对应关系, 导入 Cytoscape 3.10.3 软件创建五苓胶囊对 CKI 及与肠道菌群相关的“药物-成分-靶点-疾病”相互作用网络图, 然后进行拓扑分析。

2.1.5 基因本体(GO)富集分析与京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析 利用 DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)对“2.1.2”得到的交集靶点基因进行 GO 和 KEGG 分析。在 DAVID 的基因列表中粘贴目标基因, 并标示为“official gene symbol”, 物种为“Homo sapiens”, 之后对 GO 和

KEGG 所得结果进行分析。其中 GO 功能注释包括：生物学过程 (BP)、细胞组分 (CC) 及分子功能 (MF)。KEGG 通路富集分析用于解析差异基因可能富集的信号通路及代谢通路，进而阐释其生物学功能。分析设置筛选条件： $P \leq 0.01$ ，最小基因计数 ≥ 3 ，富集因子 > 1.5 （富集因子为实际富集基因数与预期基因数的比值）。

2.2 动物实验

2.2.1 分组、模型制作及给药 实验动物随机分为对照组、模型组、阳性药组及五苓胶囊低、高剂量组，每组 8 只。除对照组外，其余各组大鼠在接受右肾切除术 7 d 后，再接受切除左肾上部和下部三分之二的手术，共切除 5/6 的肾组织^[14]。手术在戊巴比妥钠 iv 麻醉下进行。手术后，为预防感染，ip 青霉素钠 ($200\,000\text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}$)，连续 3 d，并给予布洛芬 (ig) $15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 进行术后镇痛。大鼠单笼饲养，自由摄食饮水，每日观察大鼠一般状况直至恢复。手术过程中严格遵循无菌操作技术，并严格控制出血。实验过程中没有大鼠死亡。5/6 肾切除术 3 d 后，五苓胶囊组大鼠 ig 给予五苓胶囊水溶液，低、高剂量分别为 124 、 $498\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ；阳性药组大鼠 ig 给予依那普利水溶液 $0.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ；对照组及模型组大鼠 ig 给予等剂量等次数蒸馏水，共给药 4 周。

2.2.2 检测样品的制备及检测方法 末次给药后大鼠经戊巴比妥钠 ($30\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, ip) 深度麻醉，经腹主动脉取血，取血完毕后采用颈椎脱臼法实施安乐死。血样于 $1\,500\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 条件下离心 15 min，获取血清，应用 Scr、BUN、MDA、SOD 试剂盒，通过酶联免疫 (ELISA) 法评估肾功能及抗氧化相关指标。由于每组样本发生溶血，最终每组各有 5 份血清样品质量符合检测标准，在全波长酶标仪 (BioTek Cytation 5) 上检测，数据直接用于统计分析。

2.2.3 肾组织病理学检查 实验结束后，剖取大鼠左侧肾组织，置于 4% 多聚甲醛溶液中固定 48 h。经梯度乙醇脱水、二甲苯透明处理后，进行石蜡包埋。使用轮转式切片机连续切片，片厚 $4\ \mu\text{m}$ 。切片经脱蜡、水化后，进行苏木精-伊红 (HE) 染色。染色后的切片经脱水、透明，用中性树胶封片，于光学显微镜下观察肾小球、肾小管及间质的病理改变。病理切片经随机编号，由不知情的专业人员采用盲法阅片，避免主观偏倚。

2.2.4 粪便标本的采集 用于取材的各种器具都经高温灭菌或 75% 乙醇浸泡等消毒，其中对照组、

模型组与五苓胶囊高剂量组每组随机选取 6 只大鼠，每只大鼠采集 1~2 颗粪便放入无菌冻存管，并立即放入液氮中，最后转移至 $-80\ ^\circ\text{C}$ 冰箱待用，并按照测序要求送检。

2.2.5 宏基因组测序 于北京擎科生物科技股份有限公司完成宏基因组测序。原始下机数据为 Illumina fastq 格式，首先对原始数据即 raw data 进行拆分、质量剪切等操作，去除含有接头的 Reads；去除 N 的比例大于 10% 的 Reads；去除质量值 $Q \leq 10$ 的碱基数占整条 Read 的 50% 以上的 Reads。同时进行去除宿主污染等操作。得到的优质序列使用基于 De-Brujin graph 原理的拼接软件 MEGAHIT (或 IDBA_UD)^[15-16] 对其进行拼接组装。使用 Prodigal^[17] 软件对拼接的 Contigs 序列进行 ORF 预测。采用 CD-HIT 软件进行去冗余 (identity 95%, coverage 90%)。使用 bowtie2 软件将样本 clean reads 与非冗余基因集进行比对 (95% identity)。使用 DIAMOND 软件 (<https://github.com/bbuchfink/diamond>) 将非冗余基因与 NR 数据库 (Version: 2021.11) 比对 (blastp, $evalue \leq 1 \times 10^{-5}$) 进行物种注释。为了筛选组间具有显著差异的物种 Biomarker，采用 LEfSe 分析。

2.2.6 β 多样性分析 主坐标分析 (PCoA) 是一种最经典的非约束排序 (cMDScale) 分析方法 (Ramette, 2007)。它通过将样本距离矩阵经过投影后，在低维度空间进行展开，并最大限度地保留原始样本的距离关系。PCoA 以样本距离为整体考虑，相比于主成分分析 (PCA)，更符合生态学数据特征。组间整体差异采用 R 语言 vegan 包中的 adonis2 函数，基于 Bray-Curtis 距离进行 PERMANOVA 检验，置换次数为 999 次；若整体差异显著，进一步采用 pairwise.adonis2 进行两两比较，并以 Bonferroni 法校正 P 值，以校正后 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2.2.7 统计学分析 实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 SPSS 27.0 统计软件进行数据统计分析，采用 GraphPad Prism 10.0 软件进行统计图表的绘制与可视化。多组间比较先进行正态性与方差齐性检验 (Shapiro-Wilk 检验、Levene 检验)；若符合正态分布且方差齐性，采用单因素方差分析 (one-way ANOVA)，组间两两比较采用 Tukey HSD (Honestly Significant Difference) 检验；若不符合正态分布或方差不齐，采用 Kruskal-Wallis H 检验 (非参数检

验)。组间两两比较采用 Bonferroni 法校正的 Wilcoxon 秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 网络药理学分析

3.1.1 五苓胶囊活性成分及其靶点 利用 TCMSP 数据库, 以 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$ 为条件, 共筛选出有效成分 55 个, 其中泽泻 10 个、猪苓 11 个、茯苓 15 个、白术 7 个; 以 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.10$ 为条件, 共筛选出肉桂有效成分 12 个, 各中药有效成分去重得到 53 个有效成分。进一步检索得到五苓胶囊活性成分对应的靶点, 其中泽泻 146 个、猪苓 328 个、茯苓 209 个, 白术 700 个、肉桂 174 个, 删除重复靶点后, 共得到 456 个潜在靶点。

3.1.2 五苓胶囊治疗 CKI 且与肠道菌群相关的潜在靶点 通过检索 GeneCards 数据库和 OMIM 数据库分别获得了 10 797、6 574 个 CKI 相关靶点以及 863 个、201 个肠道菌群相关靶点, 将 2 数据库靶点合并删除重复靶点后, 共有 13 042 个 CKI 相关靶点与 829 个肠道菌群相关靶点, 为阐明五苓胶囊治疗 CKI 的作用机制, 将五苓胶囊活性成分调控的靶点 (456 个)、CKI 相关靶点 (13 042 个) 与肠道菌群靶点 (829 个) 取交集, 共得到 80 个药物-疾病-肠道菌群共同靶点, 作为五苓胶囊治疗 CKI 的潜在靶点。见图 1。

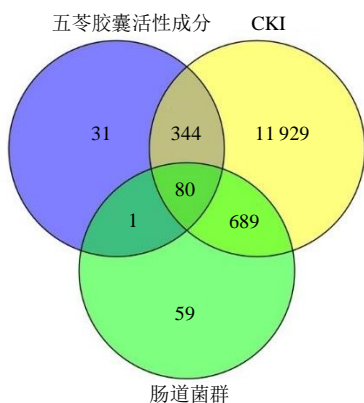


图 1 五苓胶囊-CKI-肠道菌群靶点 Venn 图

Fig. 1 Venn diagram of targets of Wuling Capsule-CKI-gut microbiota

3.1.3 PPI 网络与核心成分、靶点 利用 STRING 数据库将获得的 80 个共同靶点构建 PPI 网络, 见图 2。图中圆形为重合靶点, 两靶点之间的线条为二者之间的作用关系, 线条越丰富提示二者关系越

紧密。不同颜色的线条代表靶点蛋白间相互作用的证据类型 (红色代表基因融合、蓝色代表共表达、绿色代表文本挖掘、紫色代表实验验证、黄色代表数据库收录、浅蓝色代表邻域分析、黑色代表共线性), 线条数量越多提示靶点间相互作用越紧密。通过 Cytoscape 3.10.3 软件进行网络拓扑参数分析可知, 度值越高的靶点在网络中发挥的作用越关键。五苓胶囊与 CKI 及肠道菌群相关的靶点共 80 个, 其中节点度值 $>$ 均值 (15.45) 的核心靶点共 31 个, 排名前 10 位的为前列腺素内过氧化物合酶 2 (PTGS2, 度值 47)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG, 度值 43)、半胱氨酸蛋白酶 3 (CASP3, 度值 38)、表皮生长因子受体 (EGFR, 度值 38)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9, 度值 37)、缺氧诱导因子 1 α (HIF1A, 度值 36)、雌激素受体 α (ESR1, 度值 34)、人表皮生长因子受体 2 (ERBB2, 度值 33)、酪氨酸激酶 2 (JAK2, 度值 31)、雷帕霉素靶蛋白 (MTOR, 度值 31)。

3.1.4 “药物-成分-疾病-肠道菌群-关键靶点”网络的构建与分析 利用 Cytoscape 3.10.3 软件处理得到“药物-成分-疾病-肠道菌群-靶点”网络, 见图 3。运用 Analyzer Network 对该化合物-靶点网络进行分析, 该网络共 137 个节点, 429 条边。表明了五苓胶囊对 CKI 的作用是基于多成分、多靶点的复杂协同调控, 肠道菌群可能参与了调控过程。

3.1.5 GO 功能富集分析及 KEGG 通路富集分析 为阐明五苓胶囊治疗 CKI 可能涉及的生物过程和通路, 对 80 个交集靶点进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析, 结果显示, 五苓胶囊治疗 CKI 的机制可能与以下信号通路密切相关。GO 功能富集分析共得到 488 个相关条目, 其中生物过程 (BP) 321 条, 细胞组成 (CC) 48 条, 分子功能 (MF) 119 条, 包括外源物质刺激应答 (response to xenobiotic stimulus)、胞质钙离子浓度的正向调控 (positive regulation of cytosolic calcium ion concentration)、炎症应答 (inflammatory response)、信号转导 (signal transduction)、脂多糖应答 (response to lipopolysaccharide)、MAPK 级联反应的正向调控 (positive regulation of MAPK cascade) 等, 见图 4。根据 KEGG 通路富集分析结果, 分析得到 143 条信号通路, 包括内分泌耐药 (endocrine resistance)、肿瘤相关通路 (pathways in cancer)、肿瘤中的蛋白聚糖 (proteoglycans in cancer)、前列腺癌 (prostate

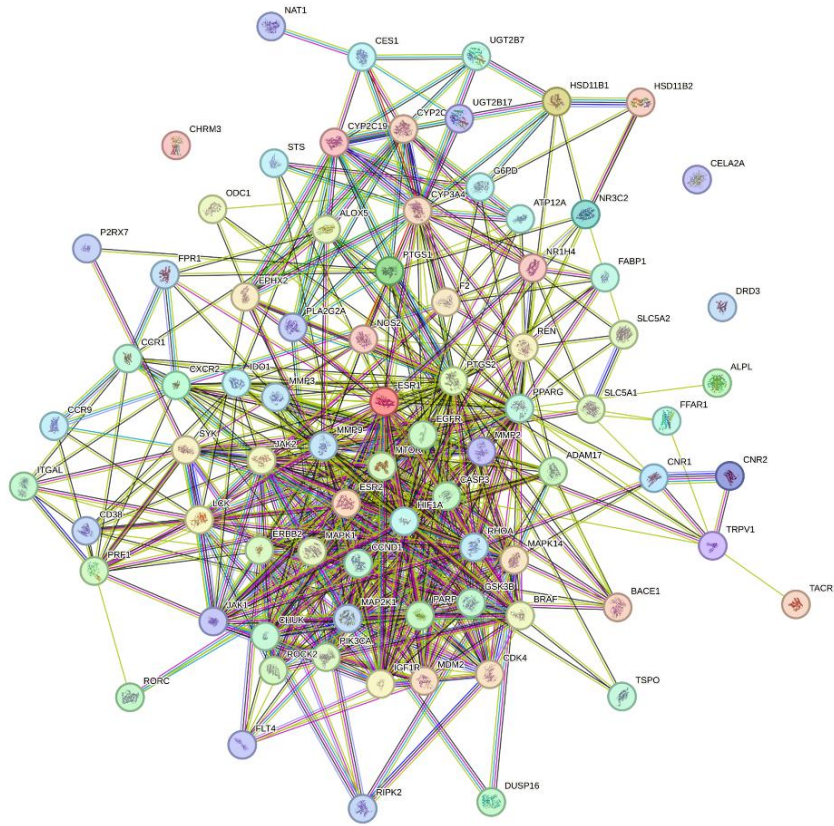


图 2 五苓胶囊-CKI-肠道菌群靶点 PPI 网络

Fig. 2 PPI network of target protein of of Wuling Capsule-CKI-gut microbiota

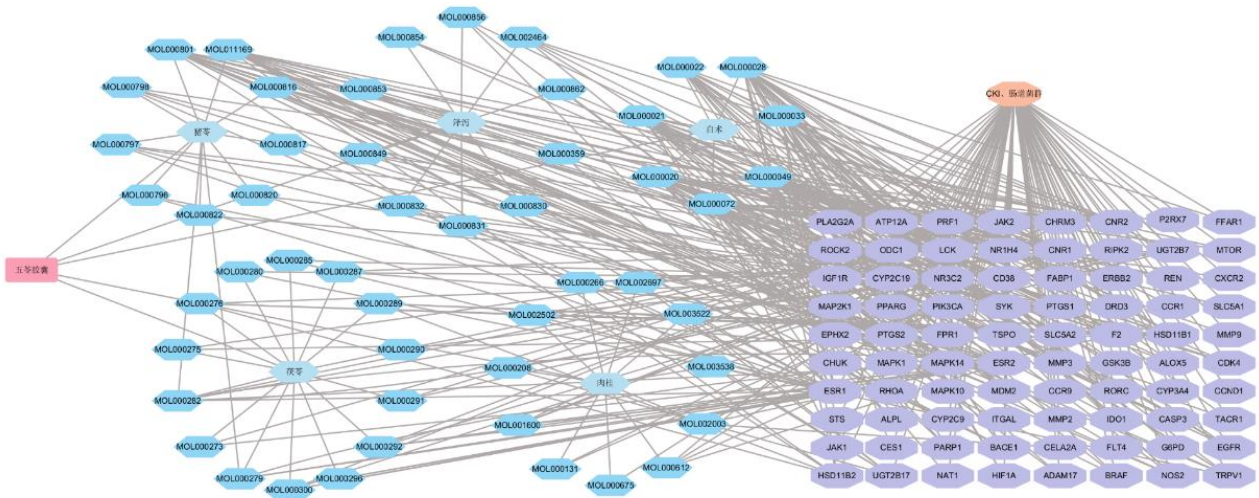


图 3 “药物-成分-疾病-肠道菌群-关键靶点”网络

Fig. 3 “Drug-ingredient-disease-gut microbiota-key target” network diagram

cancer)、人巨细胞病毒感染 (human cytomegalovirus infection)、卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染 (Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection)、胰腺癌 (pancreatic cancer)、膀胱癌 (bladder cancer)、乳腺

癌 (breast cancer)、表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂耐药 (EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance) 等, 见图 5。除部分泛通路外, 结果显著富集于 TNF 信号通路、FoxO 信号通路及流体剪切

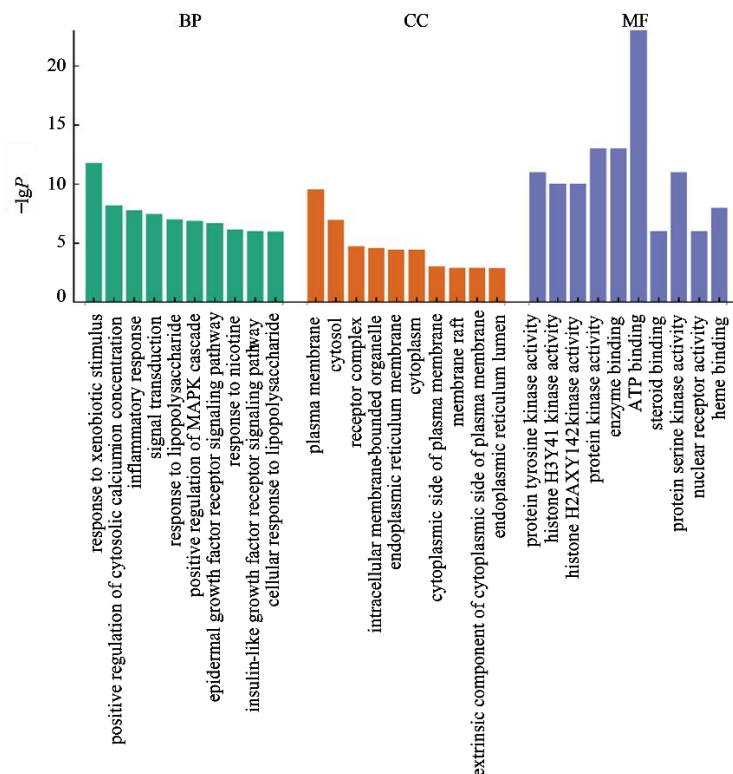
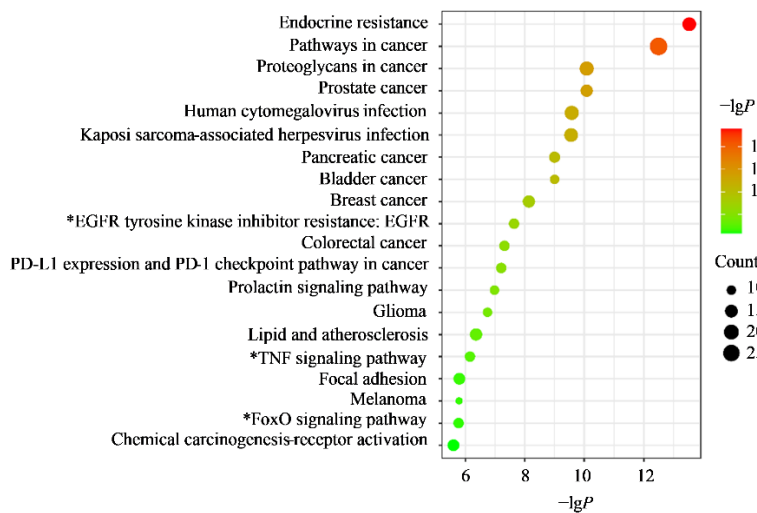


图 4 五苓胶囊-CKI-肠道菌群靶点的 GO 富集分析。

Fig. 4 GO enrichment analysis of Wuling Capsule in prevention and treatment of CKI



*标示与 CKI 机制最密切的通路。

*Identify pathway of glandular inflammation that is most closely related to CKI mechanism.

图 5 五苓胶囊-CKI-肠道菌群靶点的 KEGG 通路富集分析

Fig. 5 KEGG pathway enrichment analysis of Wuling Capsule in preventing and treating of CKI

应力与动脉粥样硬化 (fluid shear stress and atherosclerosis) 等与炎症反应、氧化应激密切相关的通路。这些通路与网络药理学预测的核心靶点 (如 PTGS2、EGFR) 紧密关联, 提示五苓胶

囊可能通过调控这些通路改善慢性肾损伤的病理进程。

3.2 五苓胶囊对慢性肾损伤模型大鼠的影响

3.2.1 各组大鼠肾功能及 MDA 和 SOD 比较 模型

组血清 Scr 和 BUN 水平显著高于对照组 ($P<0.05$); 五苓胶囊组血清 Scr 和 BUN 水平显著低于模型组 ($P<0.05$), 但仍显著高于对照组 ($P<0.05$)。模型组大鼠血清 SOD 水平显著低于对照组 ($P<0.05$), MDA 水

平显著高于对照组 ($P<0.05$); 五苓胶囊组血清 SOD 水平显著高于模型组 ($P<0.05$), 但仍显著低于对照组 ($P<0.05$); 五苓胶囊组血清 MDA 水平显著低于模型组, 但仍高于对照组 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组大鼠血清 Scr、BUN、MDA、SOD 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

Table 1 Comparison of Scr, BUN, MDA and SOD levels in serum of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	Scr/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	BUN/(mmol·L ⁻¹)	SOD/(pg·mL ⁻¹)	MDA/(nmol·L ⁻¹)
对照	—	75.98±6.81	3.15±0.16	192.38±12.22	1.34±0.26
模型	—	107.46±7.19*	7.17±0.50*	136.40±11.50*	4.54±0.39*
五苓胶囊	498	79.24±3.85*#	3.50±0.33*#	170.33±5.62*#	1.80±0.22*#
	124	98.35±6.85*#	6.10±0.50*#	140.60±11.48*#	4.14±0.61*#
依那普利	0.5	75.42±3.93*#	3.44±0.34*#	171.84±2.76*#	1.45±0.20*#

与对照组比较: * $P<0.05$; 与模型组比较: # $P<0.05$ 。

* $P<0.05$ vs control group; # $P<0.05$ vs model group.

3.2.2 各组肾组织病理观察 对照组肾小球、肾小管及肾小管间质形态结构清晰完整, 无肾脏损伤; 模型组肾组织病理变化显著, 肾小球体积增大、系膜细胞和基质明显增生, 部分呈局灶性节段性硬化, 肾小管多有扩张且上皮细胞空泡样变性, 肾脏损伤严重; 五苓胶囊低剂量组肾组织病理改变较模型组有所改善, 肾小球体积增大及系膜增生程度有所减轻, 肾小管扩张及上皮细胞空泡样变性程度有所缓解; 五苓胶囊高剂量组肾组织病理改变较模型组改善, 肾小球、肾小管损伤程度更轻; 依那普利组肾组织病理改变也较模型组改善, 肾小球相关异

常及肾小管结构损伤减轻, 上皮细胞空泡样变性消失, 肾脏损伤得到一定修复。见图 6。

3.2.3 宏基因组测序质量控制 本研究测序分析结果见表 2。Clean Q20 (质量分高于 20 的碱基所占比例) 在测序数据中所占比例超过 98%, Clean Q30 (质量分高于 30 的碱基所占比例) 在测序数据中所占比例超过 94%。其中 Raw Reads 表示原始测序片段 (reads) 的数量; Raw Base (GB) 表示以 GB 为单位的 Raw reads 数量, 测序原始数据的总碱基数; Clean Reads 表示过滤 (质控和去宿主序列) 后获得的 reads 数量。

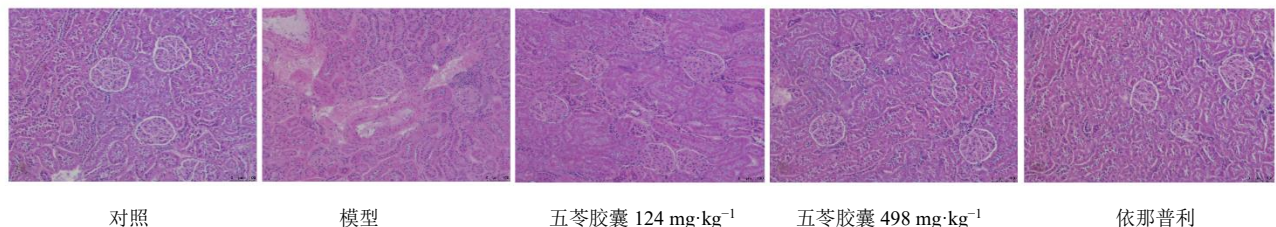


图 6 五苓胶囊对肾组织形态结构的影响 (HE, ×400)

Fig. 6 Effect of Wuling Capsule on renal tissue morphology (HE, ×400)

表 2 宏基因组测序数据质量控制 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 2 Metagenomic sequencing data quality control ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	Raw Reads	Raw Base (GB)	Clean Reads	Cleaned/%	Clean Q20(%)	Clean Q30(%)
对照	50 653 272.67 ± 4 826 778.99	7.31 ± 0.66	49 293 461.00 ± 4 650 905.91	97.33 ± 0.28	98.49 ± 0.09	95.61 ± 0.20
模型	50 896 003.33 ± 6 913 473.10	7.36 ± 0.98	49 672 080.67 ± 6 853 579.79	97.57 ± 0.33	98.43 ± 0.11	95.49 ± 0.16
五苓胶囊高剂量	52 368 077.67 ± 9 737 205.24	7.59 ± 1.39	51 170 363.67 ± 9 577 639.46	97.7 ± 0.25	98.53 ± 0.12	95.74 ± 0.24

3.2.4 β多样性分析 采用基于 Bray-Curtis 距离的主坐标分析展示样本间群落结构差异。结果显示, 3 组样本在 PCoA 空间中呈现明显的分布差异。结果见图 7。对照组与五苓高剂量组的椭圆重叠度较高, 表明这 2 组样本的肠道菌群结构高度相似; 而模型组的椭圆位置相对独立, 且分布较为离散, 提示慢性肾损伤导致肠道菌群结构发生显著改变, 而五苓胶囊干预后菌群结构呈现出向正常状态回调的趋势。经 PERMANOVA 检验, 3 组间微生物群落结构存在显著差异 ($F=3.4839$, $R^2=0.3038$, $P=0.001$, 999 次置换), 进一步两两比较(经 Bonferroni 校正)发现, 对照组与模型组(校正后 $P=0.003$)、五苓胶囊高剂量组与模型组(校正后 $P=0.003$)的群落结构差异均具有统计学意义; 而对照组与五苓胶囊高剂量组之间差异无统计学意义(校正后 $P=0.114$), 表明五苓胶囊干预后大鼠肠道菌群结构回调至接近正常水平。

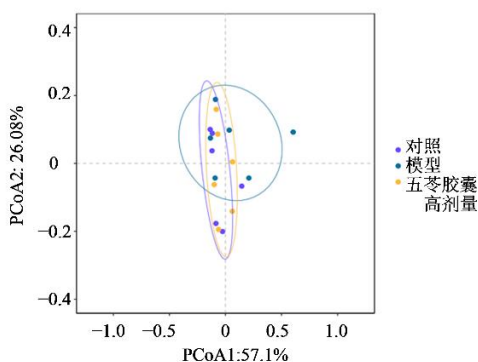


图 7 五苓胶囊对 CKI 大鼠肠道菌群 β-多样性的影响
Fig. 7 Effect of Wuling Capsule on β-diversity in CKI rat

3.2.5 五苓胶囊对慢性肾损伤大鼠肠道菌群物种组成的影响

(1) 门水平肠道菌群组成: 为了探究五苓胶囊对慢性肾损伤大鼠肠道菌群厚壁菌门 (Firmicutes) 与拟杆菌门 (Bacteroidetes) 丰度比值 (F/B) 的影响, 对对照组、模型组和五苓胶囊高剂量组的 F/B 值进行了统计学分析。数据经 Shapiro-Wilk 检验显示符合正态分布 (各组 $P>0.05$), 且 Levene's 检验显示方差齐性 ($P=0.316$), 满足单因素方差分析的前提条件。单因素方差分析结果表明, 3 组大鼠 F/B 值之间存在显著差异 ($F=31.621$, $P<0.001$)。为进一步明确具体组间的差异, 进行了 Tukey HSD 事后检验。两两比较结果显示: 模型组的 F/B 值 2.19 ± 0.16 显著高于对照组的 F/B 值 1.39 ± 0.04 , 差异具有统计学意义 (校正后 $P<0.001$)。五苓胶囊高剂量组的 F/B 值 1.48 ± 0.10 显著低于模型组, 差异具有统计学意义 (校正后 $P<0.001$)。然而, 对照组与五苓胶囊高剂量组之间的 F/B 值差异不具有统计学意义 (校正后 $P=0.852$), 见表 3。综上所述, CKI 显著提高了大鼠肠道菌群的 F/B 值, 而五苓胶囊高剂量干预能够有效降低这一比值, 使其恢复到接近正常水平, 见图 8、9。

(2) 特征菌属: 采用线性判别分析 (LEfSe), 并以 $LDA>2.5$ 为筛选标准找出组间样本具有显著性差异的菌属。大肠杆菌属 (*Escherichia*)、脱硫弧菌属 (*Desulfovibrio*)、红蝾菌纲 (*Coriobacteriia*)、黏螺旋菌属 (*Mucispirillum*) 在模型组中显著富集, 多尔氏菌属 (*Dorea*)、马文氏菌属 (*Marvinbryantia*)、埃默金菌属 (*Emergencia*)、地中海杆菌属 (*Mediterraneibacter*) 在五苓胶囊高剂量组中显著富集, 见图 10。

表 3 各组大鼠 F/B 值的 Tukey HSD 事后检验结果

Table 3 Tukey HSD post-hoc test results of F/B ratio in rats in each group

组别	均值差	95% 置信区间 (CI)	调整后的 P 值	统计学显著性
对照 vs 模型	-0.800 0	[-0.988 7, -0.611 3]	<0.000 1	****
对照 vs 五苓胶囊高剂量	-0.090 0	[-0.278 7, 0.098 7]	0.449 6	ns
模型 vs 五苓胶囊高剂量	0.710 0	[0.521 3, 0.898 7]	<0.000 1	****

ns $P>0.05$; **** $P<0.000 1$ 。

ns $P>0.05$; **** $P<0.000 1$ 。

4 讨论

大量非传染性慢性疾病流行病学研究表明, “血流动力学异常→炎症/氧化应激→纤维化”的恶性循环是 CKI 的核心机制^[18], 而炎症和氧化应激形成恶性循环, 促进纤维化进程。

五苓胶囊在肾性水肿、糖尿病并发肾病、急性慢性肾炎、肾病综合征等多种肾系疾病的治疗中应用广泛, 且均取得良好的疗效。作为中医经典方剂, 五苓散在中医典籍中早有利水渗湿、温阳化气的记载。本研究发现五苓胶囊可以显著改善 CKI 大鼠的

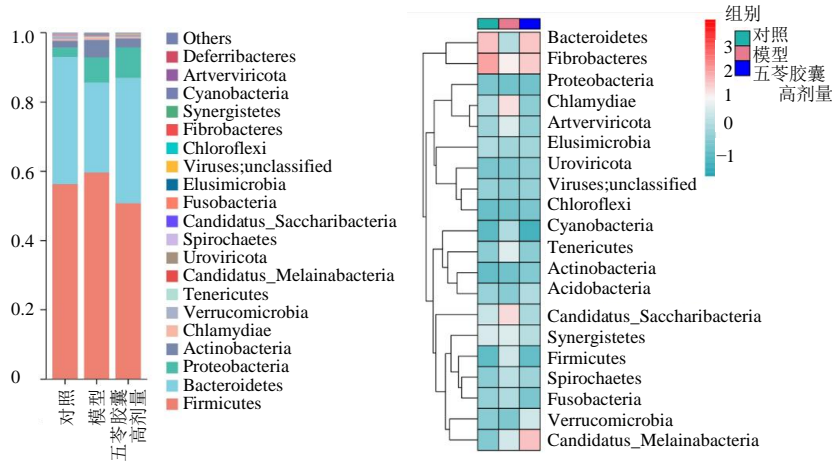
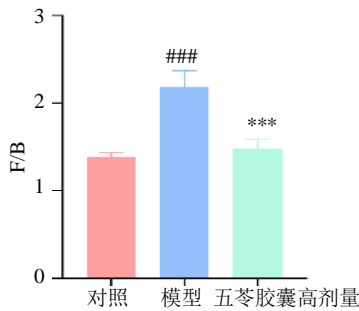


图 8 各组大鼠肠道菌群门水平相对分布情况柱形图与热图

Fig. 8 Bar chart and heat map of relative distribution at phylum level in rat of each group



与对照组比较: ### $P < 0.001$; 与模型组比较: *** $P < 0.001$.
$P < 0.001$ vs control group; *** $P < 0.001$ vs model group.

图 9 各组大鼠肠道菌群门水平 F/B 值($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 9 Bar chart of the F/B ratio at phylum level in rat of each group ($\bar{x} \pm s, n=6$)

肾功能,降低其血清 Scr、BUN、MDA 水平,升高肾脏保护因子 SOD 的水平。

本研究基于网络药理学,对五苓胶囊防治 CKI 的活性成分及作用靶点进行了筛选,共获取五苓胶囊与 CKI 的交集靶点 80 个,构建“中药-成分-肠道菌群-靶点-疾病”网络,经过数据库预测和筛选发现 CKI 与 PTGS2、PPARG、CASP3、EGFR、MMP9、HIF1A、ESR1、ERBB2、JAK2 等靶点联系密切。很多研究^[19-20]证实这些基因在 CKI 发生发展过程中起着重要作用。并且进行了 GO 功能和 KEGG 富集分析,筛选出 PTGS2、EGFR 信号通路可能为五苓胶囊治疗 CKI 的机制通路。EGFR 是一种跨膜酪氨酸激酶受体,其在细胞增殖、分化及存活中发挥

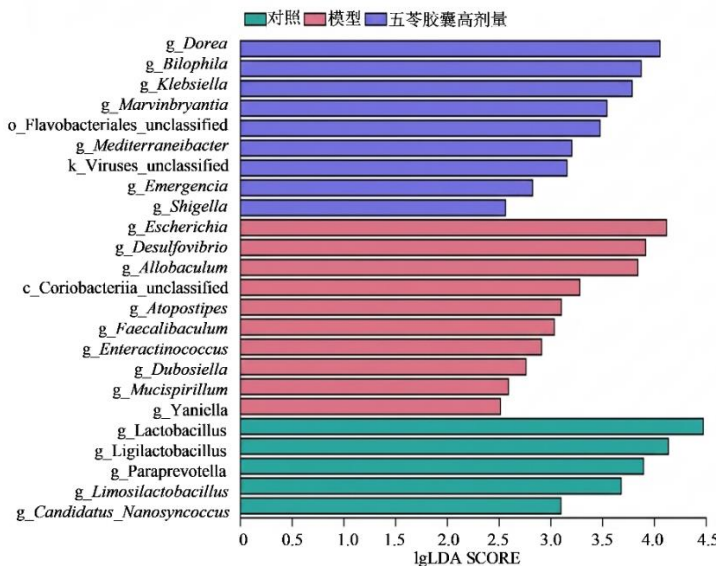


图 10 各组大鼠肠道菌群 LEfSe 分析属水平 LDA 柱形图

Fig. 10 LDA bar chart of LEfSe analysis at genus level in rat of each group

核心作用，但在 CKI 中，其过度激活被认为是炎症反应、氧化应激及纤维化进程的关键驱动因子^[21]。值得注意的是，KEGG 富集分析结果中包含了“前列腺癌”“胰腺癌”等肿瘤相关通路。这并非提示五苓胶囊具有致癌风险，而是反映了慢性肾损伤与肿瘤在病理机制上的共性特征。研究表明，慢性肾脏病常伴随微炎症状态、氧化应激及细胞增殖/凋亡失衡，这些过程涉及 EGFR、HIF1A、MMP9 等关键分子，而这些分子恰恰也是多种肿瘤通路中的核心节点。例如，EGFR 的过度激活不仅是肿瘤发生的驱动因素，在慢性肾损伤中也被证实是炎症反应和纤维化进程的关键驱动因子。因此，这些肿瘤通路的富集实际上佐证了五苓胶囊可能通过作用于这些共享的核心节点（如 PTGS2、EGFR），纠正肾脏局部的炎症与异常增殖状态，从而发挥治疗作用。

为验证上述分子靶点与肠道菌群的协同调控关系，本研究进一步通过宏基因组测序探究五苓胶囊对 CKI 大鼠肠道菌群的重塑作用，从“肠-肾轴”角度完善 PTGS2、EGFR 通路介导的调控机制，为五苓胶囊治疗 CKI 提供了微生态角度治疗思路。本实验所得宏基因组数据多样性分析结果显示，五苓胶囊组大鼠肠道菌群的丰富度、多样性和群落结构发生改变，模型组与五苓胶囊组大鼠肠道菌群结构存在显著差异。可能通过调节 Bacteroidetes、Firmicutes、Verrucomicrobia、Actinobacteria 和 Proteobacteria 丰度从而改变菌群构成比例。尤其在五苓胶囊干预下 F/B 值大大降低，这与蔡莹等^[22]的研究结果相同。研究表明，在 CKI 状态下，肠道菌群失衡同样表现出特征性改变，主要体现为厚壁菌门丰度升高与拟杆菌门丰度降低^[23-25]，二者的比值（即 F/B 值）因此成为评估 CKI 相关肠道菌群紊乱的重要参考指标之一^[26]。多项研究证实，CKI 患者普遍存在 F/B 值升高的现象^[27]，且该比值变化与肾损伤的进展存在关联。本研究表明五苓胶囊可以调节大鼠肠道菌群结构，促进 Bacteroidetes、Bacteroidaceae 等益生菌的生长，维持肠道健康。LEfSe 分析发现，多尔氏菌属（*Dorea*）、马文氏菌属（*Marvinbryantia*）等在五苓胶囊中显著富集，以上菌属可能是五苓胶囊调节 CKI 肠道菌群的潜在生物标志物，其作为“治疗相关生物标志物”的有效性需进一步结合临床样本验证。肠道菌群结果显示，五苓胶囊干预后 *Dorea* 属显著富集。已有研究表明，*Dorea* 在肠道微生态系统中扮演积极角色，

是一种“潜在有益菌”^[28]。值得注意的是，*Dorea* 属细菌具有产丁酸（SCFA）的能力^[29]，丁酸是已知的强效抗炎代谢物。它通过促进肠上皮细胞能量供应和紧密连接蛋白表达，修复肠屏障完整性，并通过抑制 NF-κB 通路下调 PTGS2（COX-2）的表达^[30]。而 PTGS2 作为网络药理学筛选出的核心靶点（度值 47），同时也是 EGFR 通路的下游效应分子，其表达下调可抑制 EGFR 通路的过度激活^[31]，减弱其介导的炎症与纤维化效应。这一发现形成了“五苓胶囊→富集 *Dorea*→增加丁酸→抑制 PTGS2/EGFR 通路→减轻肾脏炎症”的负向调控链，从而揭示了五苓胶囊通过“肠-肾轴”改善 CKI 的具体分子机制。这一机制与网络药理学预测的核心靶点 PTGS2、EGFR 高度一致，提示五苓胶囊可能通过富集 *Dorea*，利用其代谢产物直接作用于炎症通路核心靶点，从而实现抗炎减纤维化的治疗效果。此外，*Marvinbryantia* 在五苓胶囊组富集，该菌属参与芳香族氨基酸代谢，可能影响尿素素前体吡啶的生成，慢性肾病患者肠道中，色氨酸代谢菌过度增殖导致硫酸吡啶酚积累，加速肾纤维化^[32]。五苓胶囊可能通过富集 *Marvinbryantia* 降低吡啶代谢物的生成，从而减少 HIF1A 介导的应激，改善肾脏功能。而 HIF1A 作为网络药理学核心靶点，不仅可通过 EGFR 通路下游信号放大氧化应激与纤维化效应，其活性受抑还可反向调控 EGFR 通路的激活强度，减少 EGFR 介导的肾脏损伤^[33]，形成“*Marvinbryantia*-吡啶代谢物-HIF1A-EGFR”的协同调控通路。五苓胶囊通过富集 *Dorea* 等有益菌，协同调控 PTGS2、EGFR、HIF1A 信号通路，进而介导炎症氧化应激网络及代谢通路，重塑肠-肾轴稳态。

网络药理学与肠道菌群分析的联合结果显示，五苓胶囊对 CKI 的保护作用并非孤立的分子调控或微生态调节，而是通过“核心靶点-菌群代谢-肠-肾轴稳态”的多层面协同实现。为初步阐明五苓胶囊调节肠道菌群的作用，本研究首先对对照组、模型组及五苓胶囊高剂量组进行了宏基因组测序分析，来揭示疾病状态下的菌群紊乱特征及药物干预的总体回调趋势，为“肠-肾轴”机制提供关键证据。尽管低剂量组与阳性药组未进行宏基因组测序，但其肾功能改善趋势与高剂量组一致，支持菌群回调是疗效的重要环节，不同剂量及阳性药的比较将在后续研究中深入探讨。本实验在肠道菌群方面进行

了初步分析,但仍需进一步深入研究这 2 种菌属的具体代谢机制、与其他微生物的相互作用以及在不同疾病状态下的功能变化,以更全面、准确地揭示其在维持肠道健康和改善相关疾病病理进程中的作用。

本研究通过网络药理学及肠道菌群研究初步阐释了五苓胶囊防治 CKI 可能的作用机制,为临床应用五苓胶囊防治 CKI 提供了一定的理论依据,为五苓胶囊复方制剂的开发以及抗 CKI 药物的研发奠定一定的基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2020, 395(10225): 709-733.
- [2] Ferenbach D A, Bonventre J V. Acute kidney injury and chronic kidney disease: From the laboratory to the clinic [J]. *Nephrol Ther*, 2016, 12(Suppl 1): S41-S48.
- [3] Boima V, Agyekum A B, Ganatra K, et al. Advances in kidney disease: Pathogenesis and therapeutic targets [J]. *Front Med*, 2025, 12: 1526090.
- [4] Mishra M, Nichols L, Dave A A, et al. Molecular mechanisms of cellular injury and role of toxic heavy metals in chronic kidney disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11105.
- [5] 邹燕勤, 王钢, 易岚. 邹氏肾科核心学术“补益肾元”理论体系的构建 [J]. *江苏中医药*, 2024, 56(4): 1-6.
Zou Y Q, Wang G, Yi L. Construction of the theoretical system of “tonifying and nourishing the kidney essence” in the core of ZOU’s nephrology [J]. *Jiangsu J Tradit Chin Med*, 2024, 56(4): 1-6.
- [6] 张大成, 关建国. 关建国主任医师治疗慢性肾衰竭经验 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2021, 19(2): 89-92.
Zhang D C, Guan J G. Guan Jianguo’s experience in treating chronic renal failure [J]. *Chin Med Mod Distance Educ China*, 2021, 19(2): 89-92.
- [7] 王冠然, 宋立群. 中医药治疗慢性肾脏病的研究进展 [J]. *环球中医药*, 2020, 13(3): 518-523.
Wang G R, Song L Q. Research progress of traditional Chinese medicine in the treatment of chronic kidney disease [J]. *Glob Tradit Chin Med*, 2020, 13(3): 518-523.
- [8] 齐堃, 张彧, 杨仁义, 等. 中医方药调控肾纤维化相关信号通路的研究进展 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2017, 37(9): 1044-1048.
- [9] Qi K, Zhang Y, Yang R Y, et al. Research progress of related signaling pathways of renal fibrosis syndromes regulated by traditional Chinese medicine [J]. *J Hunan Univ Chin Med*, 2017, 37(9): 1044-1048.
- [9] 龚友兰, 黄惠芬, 刘珍, 等. 五苓散治疗肾系疾病临床及实验研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(13): 199-206.
Gong Y L, Huang H F, Liu Z, et al. Clinical and experimental research progress of wulingsan in treatment of renal diseases: A review [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2021, 27(13): 199-206.
- [10] 宋佳音, 林军. 五苓散治疗原发性肾病综合征理论探讨 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2021, 23(3): 95-98.
Song J Y, Lin J. Theoretical analysis of Wuling Powder (五苓散) in the treatment of primary nephrotic syndrome [J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med*, 2021, 23(3): 95-98.
- [11] 樊俐慧, 王志刚, 杨霞. 基于网络药理学与细胞实验探讨葛连调糖丸对 2 型糖尿病的预防作用 [J]. *中成药*, 2025, 47(5): 1720-1728.
Fan L H, Wang Z G, Yang X. Based on network pharmacology and cell experiment, this paper discusses the preventive effect of Gelian Tiaotang Pill on type 2 diabetes [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2025, 47(5): 1720-1728.
- [12] Liu Y S, Li X, Chen C, et al. Exploration of compatibility rules and discovery of active ingredients in TCM formulas by network pharmacology [J]. *Chin Herb Med*, 2024, 16(4): 572-588.
- [13] 廖韵诺, 赵凯丽, 郭宏伟. 中药网络药理学的应用与挑战 [J]. *中草药*, 2024, 55(12): 4204-4213.
Liao Y N, Zhao K L, Guo H W. Application and challenges of network pharmacology research in traditional Chinese medicine [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2024, 55(12): 4204-4213.
- [14] Platt R, Roscoe M H, Smith F W. Experimental renal failure [J]. *Clin Sci*, 1952, 11(3): 217-231.
- [15] Li D H, Liu C M, Luo R B, et al. MEGAHIT: An ultra-fast single-node solution for large and complex metagenomics assembly via succinct de Bruijn graph [J]. *Bioinformatics*, 2015, 31(10): 1674-1676.
- [16] Li D H, Luo R B, Liu C M, et al. MEGAHIT v1.0: A fast and scalable metagenome assembler driven by advanced methodologies and community practices [J]. *Methods*, 2016, 102: 3-11.
- [17] Hyatt D, Chen G L, LoCascio P F, et al. Prodigal: Prokaryotic gene recognition and translation initiation site identification [J]. *BMC Bioinform*, 2010, 11(1): 119.
- [18] 刘美玲. 不同移植方式间充质干细胞治疗慢性肾衰竭

- 疗效研究进展 [J]. 医学论坛, 2024, 6(11): 25-27.
- Liu M L. Research progress on the therapeutic effect of mesenchymal stem cells transplanted in different ways on chronic renal failure [J]. Med Tribune, 2024, 6(11): 25-27.
- [19] Sun X, Huang Y T, Zhu S, et al. Yishen Qingli Heluo Granule in the treatment of chronic kidney disease: Network pharmacology analysis and experimental validation [J]. Drug Des Devel Ther, 2022, 16: 769-787.
- [20] Huang Q, Li Y Q, Gao Z L, et al. Integrative network toxicology and experimental validation reveal novel molecular mediators of omeprazole-induced nephrotoxicity [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2026, 506: 117649.
- [21] Rayego-Mateos S, Rodrigues-Diez R, Morgado-Pascual J L, et al. Role of epidermal growth factor receptor (EGFR) and its ligands in kidney inflammation and damage [J]. Mediat Inflamm, 2018, 2018(1): 8739473.
- [22] 蔡莹, 李翠茹, 吴仪, 等. 五苓散对腹泻型肠易激综合征小鼠肠道菌群的影响 [J]. 中国微生态学杂志, 2023, 35(8): 917-923.
- Cai Y, Li C R, Wu Y, et al. Effect of Wuling Powder on intestinal flora of mice with diarrhea predominant-irritable bowel syndrome [J]. Chin J Microecol, 2023, 35(8): 917-923.
- [23] 吕晨箫, 李洋, 高颖, 等. 慢性肾脏病 5 期患者的肠道菌群变化 [J]. 山东大学学报(医学版), 2019, 57(7): 72-79.
- Lu C X, Li Y, Gao Y, et al. Changes of intestinal microbiota in patients with chronic kidney disease 5 [J]. J Shandong Univ Health Sci, 2019, 57(7): 72-79.
- [24] 徐雅琴, 黄耀民, 和梦颖, 等. 基于微生物-代谢组学研究尿毒清颗粒改善大鼠慢性肾病的作用及机制 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(1): 160-169.
- Xu Y Q, Huang Y M, He M Y, et al. Effect of Uremic Clearance Granules on improvement of chronic kidney disease in rats based on microbiome-metabolomics and its mechanism [J]. China J Chin Mater Med, 2023, 48(1): 160-169.
- [25] Vaiserman A, Romanenko M, Piven L, et al. Differences in the gut Firmicutes to Bacteroidetes ratio across age groups in healthy Ukrainian population [J]. BMC Microbiol, 2020, 20(1): 221.
- [26] Liu W, Huang J Q, Liu T, et al. Changes in gut microbial community upon chronic kidney disease [J]. PLoS One, 2023, 18(3): e0283389.
- [27] 曹亚坤, 张晓艳. 肠道菌群与慢性肾脏病的关系研究进展 [J]. 长治医学院学报, 2022, 36(5): 393-396.
- Cao Y K, Zhang X Y. Research progress on the relationship between intestinal flora and chronic kidney disease [J]. J Changzhi Med Coll, 2022, 36(5): 393-396.
- [28] 李玥, 李景南, 李骥, 等. 肠道微生态与炎症性肠病专家共识 (2024) [J]. 北京医学, 2025, 47(1): 1-8.
- LI Y, Li J N, Li J, et al. Expert consensus on intestinal microecology and inflammatory bowel disease (2024) [J]. Beijing Med J, 2025, 47(1): 1-8.
- [29] 王勇, 李玥, 崔丽娟, 等. 膳食纤维缓解结肠炎作用机制研究进展 [J]. 食品工业科技, 2024, 45(15): 452-460.
- Wang Y, Li Y, Cui L X, et al. Advances in understanding the role mechanism of dietary fiber in mitigating colitis [J]. Sci Technol Food Ind, 2024, 45(15): 452-460.
- [30] He Y, Qin X L, Liao C Y, et al. Genistein alleviates colitis by suppressing inflammation and modulating colonic Marvinbryantia formatexigens abundance and metabolites [J]. Curr Res Food Sci, 2025, 10: 101016.
- [31] Goos J A C M, Hiemstra A C, Coupé V M H, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (PTGS2) are prognostic biomarkers for patients with resected colorectal cancer liver metastases [J]. Br J Cancer, 2014, 111(4): 749-755.
- [32] 朱金惠, 王玲, 陶金华, 等. 基于“肠-肾”轴理论的肠道微生态影响慢性肾病发生发展的机制及干预治疗 [J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(10): 1054-1062.
- Zhu J H, Wang L, Tao J H, et al. To discuss the mechanism and intervention treatment of intestinal microecology in the development of chronic kidney disease based on the theory of “gut-kidney axis” [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2023, 39(10): 1054-1062.
- [33] Odell A V, Newton N M, Eisenstein A, et al. EGFR-STAT1 pathway drives fibrosis initiation in fibroinflammatory skin diseases [J]. Nat Commun, 2025, 16: 8969.

[责任编辑 刘东博]