

基于数据挖掘、网络药理学和细胞实验探讨中药复方治疗特发性膜性肾病的用药规律及作用机制

危丽娜¹, 林诗敏¹, 杨骋骏¹, 丁宇兴¹, 赵代鑫¹, 包 崑^{1,2,3,4*}

1. 广州中医药大学 第二临床医学院 中医证候全国重点实验室, 广东 广州 510120
2. 粤港澳中医药与免疫疾病研究联合实验室, 广东 广州 510120
3. 广东省中医药防治难治性慢病重点实验室, 广东 广州 510120
4. 广东省中医院 肾内科, 广东 广州 510120

摘要: 目的 基于数据挖掘、网络药理学、分子对接以及细胞实验探讨中药复方治疗特发性膜性肾病 (IMN) 的用药规律和作用机制。方法 在中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、维普期刊 (VIP)、万方数据知识服务平台 (Wanfang Data)、PubMed 数据库中检索中药复方治疗 IMN 的相关文献, 统计中药使用频次, 进行性味归经统计、关联规则分析、聚类分析, 筛选核心药物。通过网络药理学获取核心药物的活性成分及靶点, 与 IMN 疾病靶点取交集, 构建蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络, 进行基因本体 (GO) 注释及京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析。通过分子对接验证活性成分与关键靶点的结合能力, 并利用体外细胞实验验证玉兰脂素 B 的保护作用及机制。结果 共纳入 221 篇文献、160 个处方、186 种中药。核心药物组合“薏苡仁、苍术、白花蛇舌草、党参、山药、丹参”通过 108 个活性成分作用于 307 个交集靶点, 富集于晚期糖基化终末产物-晚期糖基化终末产物受体 (AGE-RAGE)、磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白激酶 B (PI3K-Akt) 等信号通路。分子对接显示玉兰脂素 B、2-hydroxyisoxypopyl-3-hydroxy-7-isopentene-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxylic、槲皮素等与 AKT1、肿瘤蛋白 p53 (TP53)、信号转导因子和转录激活因子 3 (STAT3)、肿瘤坏死因子 (TNF) 结合良好。CCK-8、Western blotting、Annexin V-FITC/PI 流式细胞术等实验证实玉兰脂素 B 能通过调控 PI3K/Akt 通路抑制足细胞凋亡, 增强细胞活力。结论 核心药物可能通过多成分、多靶点、多通路参与 IMN 治疗, 体外实验为网络药理学预测提供了实验验证。

关键词: 特发性膜性肾病; 中药复方; 网络药理学; 分子对接; 玉兰脂素 B; PI3K/Akt 通路; Bax/Bcl-2; 足细胞凋亡
中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 6376(2026)05 - 1708 - 19

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.05.022

Exploring medication patterns and mechanism of action of traditional Chinese medicine compound formulations in treating idiopathic membranous nephropathy based on data mining, network pharmacology, and cellular experiments

WEI Lina¹, LIN Shimin¹, YANG Chengjun¹, DING Yuxing¹, ZHAO Daixin¹, BAO Kun^{1,2,3,4}

1. State Key Laboratory of TCM Syndrome, the Second Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China
2. Guangdong-Hong Kong-Macao Joint Laboratory for Research on Chinese Medicine and Immune Diseases, Guangzhou 510120, China
3. Guangdong Provincial Key Laboratory of TCM Prevention and Treatment for Intractable Chronic Diseases, Guangzhou 510120, China
4. Department of Nephrology, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China

Abstract: Objective To explore the mechanisms and medication rules of traditional Chinese medicine (TCM) for idiopathic membranous nephropathy (IMN) using data mining, network pharmacology, molecular docking, and cellular experiments. **Methods** Literature on TCM for IMN was retrieved from China National Knowledge Infrastructure (CNKI), VIP, Wanfang Data, and PubMed. Herb frequencies, properties, association rules, and clustering analyses were performed to identify core herbs. Active components and targets of core herbs

收稿日期: 2025-12-15

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82574958); 中医证候全国重点实验室项目 (QZ2025ZZ32); 省部共建中医证候国家重点实验室专项 (SZ2021ZZ09, SZ2021ZZ36); 广州市科技计划项目 (2025A03J4062, 2025A03J3150); 广东省中医院院内专项 (YN2024MS019, YN2024MS033)

作者简介: 危丽娜, 女, 硕士研究生, 从事中医药防治膜性肾病研究。E-mail: 13860276173@163.com

*通信作者: 包 崑, 男, 教授, 博士生导师, 从事中医药防治膜性肾病研究。E-mail: baokun@aliyun.com

were obtained via network pharmacology. Protein-protein interaction (PPI) networks were constructed, and gene ontology (GO) annotation and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis was conducted. Molecular docking was used to verify the binding ability of active components with key targets, and *in vitro* cell experiments were conducted to validate the protective effect and mechanism of denudatin B. **Results** A total of 221 articles, 160 prescriptions, and 186 herbs were included. The core herbal combination acted via 108 active components on 307 overlapping targets, enriched in AGE-RAGE and PI3K-Akt pathways. Molecular docking showed stable binding between denudatin B, 2-hydroxyisoxypopyl-3-hydroxy-7-isopentene-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxylic, quercetin, and TP53, STAT3, AKT1, TNF. *In vitro*, denudatin B inhibited podocyte apoptosis and enhanced viability via PI3K/Akt pathway. **Conclusion** Core herbs may treat IMN via multi-component, multi-target, and multi-pathway mechanisms, supported by experimental validation.

Key words: idiopathic membranous nephropathy; traditional Chinese medicine compound formulations; network pharmacology; molecular docking; denudatin B; PI3K/Akt pathway; Bax/Bcl-2; podocyte apoptosis

膜性肾病 (MN) 是一种常见的成人肾小球疾病, 其特征为肾小球基底膜的广泛增厚和上皮细胞下免疫复合物的沉积^[1]。MN 多发于中老年人, 男性明显多于女性^[2]。根据有无明确发病因素可以分为特发性膜性肾病 (IMN) 和继发性膜性肾病 (SMN)。其中 IMN 又称为原发性膜性肾病, 是 MN 的主要类型, 临床中约 75% 以上的 MN 被诊断为 IMN^[3]。由于发病机制仍旧不明, IMN 的诊断和治疗已经给全球健康带来了重大挑战, 尤其在中国 IMN 的发病率逐年上升^[4]。目前西医治疗主要依赖于糖皮质激素和免疫抑制剂的联合应用, 但如果长期使用可能会导致 IMN 患者出现严重并发症及免疫耐受。因此, 为 IMN 寻求安全有效的治疗方式成为了肾脏病领域研究的热点。

近年来, 中药复方治疗 IMN 显示出显著优势, 其整体观念和辨证论治原则可提供个性化方案。然而, 中医药多成分、多靶点的特点使得机制难以用现代医学解释。数据挖掘、网络药理学和分子对接为探索机制提供了新思路。本研究基于 1980—2025 年文献进行数据挖掘, 结合网络药理学预测核心药物作用靶点, 并通过分子对接和体外细胞实验验证关键活性成分的作用机制, 以全面探讨中药复方治疗 IMN 的科学性。

1 材料和方法

1.1 数据挖掘

1.1.1 文献来源 运用计算机在中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、维普期刊 (VIP)、万方数据知识服务平台 (Wanfang Data)、PubMed 数据库中进行检索。中文数据库选择高级检索, 检索项为“主题”, 检索式为 [膜性肾病+膜性肾小球肾炎+特发性膜性肾病+原发性膜性肾病 (精确)] AND [中医+中医药+中草药+中西医结合 (精确)], 英文数据库选择高级检索, 检索项为“任意字段”, 检索式为: [(membranous

nephropathy OR membranous glomerulonephritis OR idiopathic membranous nephropathy OR primary membranous nephropathy) AND (traditional Chinese medicine OR Chinese medicine OR herbal medicine OR integrated Chinese and western medicine)], 检索时间从建库起至 2025 年 3 月。

1.1.2 文献纳排标准 纳入标准: ①患者应明确诊断或经肾穿刺活检、血清抗体检测为 IMN 或原发性膜性肾病 (PMN); ②文献应为中医药治疗 IMN 或 PMN 的研究型文献; ③文献研究对象不得少于 30 例; ④主要治疗措施应为中药或中西医结合治疗; ⑤有明确有效的治疗效果; ⑥文献记录处方药物完整, 药物数量需 ≥ 3 个; ⑦用药方式为口服; ⑧方药组成、药物剂量、主治证型、结局指标均重复的文献仅纳入样本量最大、疗效数据最完整的 1 次。

排除标准: ①仅诊断为 MN, 未排除 SMN、难治性 MN 等; ②合并有其他疾病, 如急性肾损伤、糖尿病、乙型肝炎、恶性肿瘤等; ③合并有严重并发症, 如血栓等; ④非临床研究类, 如经验、综述、Meta 分析、网络药理学、数据挖掘等; ⑤研究对象为动物; ⑥研究对象少于 30 例; ⑦未使用中药、仅使用单味中药、仅使用化学药、仅使用中药提取物、仅有中医治法而无方剂、或有方剂而无具体药物组成的文献; ⑧治疗药物为医院或临床已经上市的中成药, 如昆仙胶囊、雷公藤多苷片、三芪口服液等; ⑨仅使用针灸、中药敷烫等中医外治法治疗。

1.1.3 数据提取及文献筛选 双人双机分别根据上述检索要求独立检索 4 个数据库, 并将所有文献录入 Microsoft Excel 2020 进行人工筛选。2 名研究者根据上述文献纳排标准分别独立筛选文献、提取方剂和药物等信息, 意见不一致时, 由第 3 名研究者介入并做出决定。通过以上 4 个数据库检索到中医药治疗 IMN 的文献共 3 665 篇, 最终筛选得到 221 篇不重复文献,

其中包含 160 首处方, 涉及 186 种中药。

1.1.4 中药规范化及高频中药的筛选 参考《中华人民共和国药典》^[5]和全国中医药行业高等教育“十三五”规划教材《中药学》^[6]对纳入文献中的所有处方药物名称进行规范化处理, 如“三七粉”规范为“三七”, “苍白术”规范为“苍术”, “汉防己”规范为“防己”, “猪茯苓”规范为“猪苓”等。

1.1.5 药物统计分析 ①用药频次统计: 运用 R4.4.1 和 Microsoft Excel 2020 软件对所有中药进行用药频次统计; ②性味归经统计: 运用古今医案云平台 V2.3.9 对 186 种中药进行性味归经统计; ③关联分析: 运用古今医案云平台 V2.3.9 和 R4.4.1 对高频中药进行关联分析; ④聚类分析: 运用 SPSS Statistics 25.0 对高频中药进行系统聚类分析。系统聚类法可通过谱系图直观呈现药物间的层次聚合关系, 便于结合中医组方理论确定最佳分类。聚类参数设定采用组间平均连接法计算类间距离, 以平方欧氏距离作为度量标准。根据谱系图结果确定最佳聚类数目, 筛选后得到的聚类组合新方作为核心处方。

1.2 网络药理学

1.2.1 核心药物活性成分筛选和潜在靶点的获取 在中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>) 中找到核心组方中药的活性成分, 并以口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 和类药性 (DL) ≥ 0.18 为筛选条件进行筛选, 获取核心组方中药的活性成分及靶点, 并利用 Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 对靶点的蛋白名称进行转换。

1.2.2 IMN 靶点的收集 在 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、OMIM (<https://www.omim.org/>)、STRING (<https://cn.string-db.org/>) 数据库中以“idiopathic membranous nephropathy”为关键词进行检索, 获取疾病靶点。其中 GeneCards 数据库中的疾病靶点筛选条件为选取得分大于数据中位数的靶点, 最后将三者所得结果合并后去除重复靶点, 得到疾病靶点。

1.2.3 核心组方中药治疗 IMN 的潜在靶点的获取 使用 Venny 2.1.0 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>) 软件将核心组方中药靶点和 IMN 疾病靶点取交集, 输出 Venn 图, 获得交集靶点, 该靶点即为核心组方中药治疗 IMN 的潜在靶点。

1.2.4 蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络图构建及 Hub 基因的筛选 将交集靶点输入到 STRING11.0 数据库构建 PPI 网络图, 设定生物种

类为“Homo sapiens”, 最高置信度设为“highest confidence (0.4)”, 删除游离节点。将下载好的 tsv 格式文件导入 CytoScape 3.10.0 将 PPI 网络做可视化处理, 并利用 Cytoscape 3.10.0 软件中的 MCODE 插件筛选出关键靶点。

1.2.5 核心中药-活性成分-靶点-疾病网络图 将核心中药-活性成分-靶点-疾病数据导入 Cytoscape 3.10.0 软件, 利用 Cytoscape 软件中的 Network Analyzer 工具计算网络的拓扑学性质, 经调整得到“核心中药-活性成分-靶点-疾病”网络调控关系图。

1.2.6 基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析 使用 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/tools.jsp>) 对核心中药与 IMN 的交集靶点分别进行 GO 和 KEGG 通路富集分析。

1.3 分子对接验证

在 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 数据库和 ChemBioOffice Ultra 13.0.2 Chem3D 软件中下载核心组方中药活性成分并转化为 3D 结构。在 PDB 数据库 (<https://www.pdbus.org/>) 下载关键靶点的蛋白结构, 利用 Vina 软件对二者进行分子对接。

1.4 细胞实验

1.4.1 细胞、药物及试剂 小鼠永生系肾足细胞 (批号 BNCC342021), 北京北纳创联生物技术有限公司; RPMI 1640 培养基 (批号 C11875500BT), 美国 Gibco 公司; 胎牛血清 (FBS, 批号 F8318), 美国 Sigma-Aldrich 公司; 脂多糖 (LPS, 批号 223034), 美国 Sigma-Aldrich 公司; 玉兰脂素 B (质量分数 $> 98\%$, 批号 PCS 3066), 成都植化纯生物技术有限公司; SBE- β -CD (批号 HY-17031), 美国 MCE 公司; CCK-8 (批号 GXCK08-1000T), 湖北晶欣生物科技有限公司; 二甲基亚砜 (DMSO, 批号 196055), 美国 MP Biomedicals, LLC 公司; 蛋白激酶 B (Akt)、p-Akt、磷脂酰肌醇激酶 (PI3K)、BAX (批号 60203-2-Ig、66444-1-Ig、67644-1-Ig、50599-2-Ig), 武汉三鹰生物技术有限公司; p-PI3K、B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2) (批号 AF3241、AF6139), 江苏亲科生物研究中心有限公司; β -actin (批号 AC038), 艾比玛特生物医药 (上海) 有限公司; 辣根过氧化物酶 (HRP) 标记山羊抗兔 IgG (批号 BM2006), 武汉博士德生物工程有限公司; Annexin V-FITC/PI 凋亡试剂盒 (批号 E-CK-A211), 武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司。

1.4.2 细胞培养、造模和给药 将足细胞培养在含

有 10% FBS 的 RPMI 1640 培养基中, 置于 37 °C、5% CO₂ 的细胞培养箱中培养至对数生长期。待细胞密度达到 80% 时, 用胰酶消化传代, 调整细胞密度至每毫升 1×10^4 个细胞, 培养 24 h 使细胞充分贴壁后进行后续实验。先将细胞分为对照组和模型组, 模型组分别加入含 6.25、12.50、25.00、50.00、75.00、100.00 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ LPS 的培养基, 对照组更换等体积完全培养基。继续培养 24 h 后, 采用 CCK-8 法检测细胞存活率, 以抑制细胞存活率至 50% (IC₅₀) 的 LPS 浓度作为后续实验的造模浓度。再将细胞分为对照组、模型组、溶剂对照组及玉兰脂素 B 给药组。除对照组外, 其余组均需加入含 IC₅₀ 浓度 LPS, 溶剂组加入含 IC₅₀ 浓度 LPS 及与给药组最高浓度等体积溶剂的培养基。给药组分别加入 10、20、30、40、50 $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的玉兰脂素 B 溶液, 培养 24 h 后利用 CCK-8 法检测细胞存活率, 以筛选玉兰脂素 B 的有效作用浓度。对照组不接种细胞。

1.4.3 CCK-8 实验筛选 LPS 造模浓度和检测细胞存活率 细胞干预处理结束后, 向每孔中加入 10 μL CCK-8 试剂。将细胞培养板置于 37 °C、5% CO₂ 培养箱中继续孵育 2.5 h。随后, 使用酶标仪在 450 nm 波长下测定各孔的吸光度 (*A*) 值。实验均独立重复 3 次。

$$\text{细胞存活率} = (A_{\text{给药}} - A_{\text{空白}}) / (A_{\text{对照}} - A_{\text{空白}})$$

1.4.4 Western blotting 法检测相关蛋白表达 将足细胞接种于 6 孔板中, 接种密度为每孔 1×10^5 个细胞, 分组为对照组、模型组、玉兰脂素 B 低、高剂量 (20、50 $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 组。待细胞贴壁后, 按“1.4.2”所述方法进行造模与给药干预。24 h 后, 收集细胞, 使用 RIPA 裂解液提取总蛋白, 并通过 BCA 法进行蛋白定量。取等量蛋白样品, 经 SDS-PAGE 凝胶电泳分离后, 在 300 mA 恒定电流下湿转至 PVDF 膜。随后, 用含 5% 脱脂牛奶的 TBST 溶液室温封闭 2 h。封闭后, 将 PVDF 膜与针对 Akt、p-Akt、PI3K、p-PI3K、Bax、Bcl-2 及内参 β -actin 的特定一抗在 4 °C 下孵育过夜。次日, 用 TBST 洗涤 PVDF 膜 3 次, 每次 7 min, 然后与 HRP 标记的山羊抗兔二抗室温孵育 1 h。再次用 TBST 充分洗涤后, 使用 ECL 化学发光显影液在成像系统上进行显影。最后, 采用 Image J 软件分析目标蛋白条带的灰度值, 以 β -actin 作为内参进行标准化。

1.4.5 Annexin V-FITC/PI 双染色法流式细胞术检测细胞凋亡 细胞接种、给药操作同“1.4.4”项。用胰酶 (不含乙二胺四乙酸) 在 37 °C 条件下消化

足细胞 3 min, 终止消化后 $300 \times g$ 离心 5 min 吸弃上清。再加入预冷 PBS 重悬细胞, $300 \times g$ 离心 5 min, 弃去上清。用 PBS 重悬后计数调整细胞密度至每毫升 $(1 \sim 5) \times 10^5$ 个。取 1 mL 细胞悬液再次离心后用 100 μL 的 Annexin V Binding Buffer 重悬细胞, 细胞悬液中加入 2.5 μL 的 Annexin V-FITC 和 2.5 μL 的 PI, 混匀后室温孵育 15~20 min。上机前加入 400 μL 的 Annexin V Binding Buffer 混匀样本, 在流式细胞仪 FITC 通道和 PerCP/Cy5.5 通道进行检测。

1.4.6 统计学处理方法 应用 GraphPad Prism 10.1.2 软件进行统计分析, 计量资料结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较采用单因素方差分析, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 数据挖掘分析

2.1.1 用药频次统计结果 最终纳入 221 篇不重复文献, 共搜集到 160 首处方, 涉及 186 种中药, 使用总频次为 1 842 次, 用药频次排名前 30 的中药见表 1。

2.1.2 中药性味归经统计 利用古今医案云平台 V2.3.9 对 186 种中药进行四气、五味、归经统计, 结果显示纳入中药的四气以平性 (562 次)、温性 (452 次) 为主; 五味以甘味 (1 139 次)、苦味 (624 次)、辛味 (511 次) 为主; 归经以肝经 (857 次)、脾经 (856 次) 为主。见图 1。

2.1.3 关联分析 用古今医案云平台 V2.3.9 和 R4.4.1 对用药频次排名前 30 的中药进行关联规则的可视化展示 (图 2)。将关联规则置信度设置为 0.6, 支持度设置为 0.2 时可得到 34 条关联规则, 涉及 29 味中药, 其中 2 项关联规则排名靠前的是金樱子-黄芪、丹参-黄芪、地龙-黄芪, 3 项关联规则排名靠前的是丹参、茯苓-黄芪、川芎, 茯苓-黄芪。见表 2。

2.1.4 聚类分析 使用 SPSS Statistics 25.0 对用药频次排名前 30 的中药进行系统聚类分析, 采用组间平均连接法与平方欧氏距离进行聚类运算, 以谱系图展示药物组合 (图 3)。谱系图横轴表示聚类距离, 纵轴列示各味中药, 中药连接的水平位置反映其聚合的先后顺序与亲疏程度。当截距设定为 21 时, 可将 30 味中药聚为 7 类, 各聚类组合见表 3。其中, C3 组合“薏苡仁、苍术、白花蛇舌草、党参、山药、丹参”的组内平均聚类距离较小, 提示该组中药在临床处方中共现频率高、配伍关系稳定, 具备作为核心方进一步研究的数据基础。

表 1 用药频次排名前 30 的中药
Table 1 Top 30 drugs by frequency of use

序号	中药	用药频次	频率/%	序号	中药	用药频次	频率/%
1	黄芪	136	85.00	16	赤芍	28	17.50
2	茯苓	91	56.88	17	益母草	26	16.25
3	白术	87	54.37	18	泽泻	26	16.25
4	当归	69	43.13	19	白花蛇舌草	25	15.62
5	党参	65	40.62	20	桃仁	25	15.62
6	川芎	56	35.00	21	红花	23	14.37
7	丹参	54	34.38	22	熟地黄	23	14.37
8	山药	54	33.75	23	苍术	21	13.12
9	水蛭	43	26.88	24	牛膝	21	13.12
10	金樱子	38	23.75	25	车前子	21	13.12
11	山茱萸	37	23.13	26	陈皮	20	12.50
12	地龙	35	21.88	27	生地黄	19	11.87
13	甘草	34	21.25	28	淫羊藿	19	11.87
14	芡实	34	21.25	29	土茯苓	19	11.87
15	薏苡仁	31	19.37	30	菟丝子	18	11.25

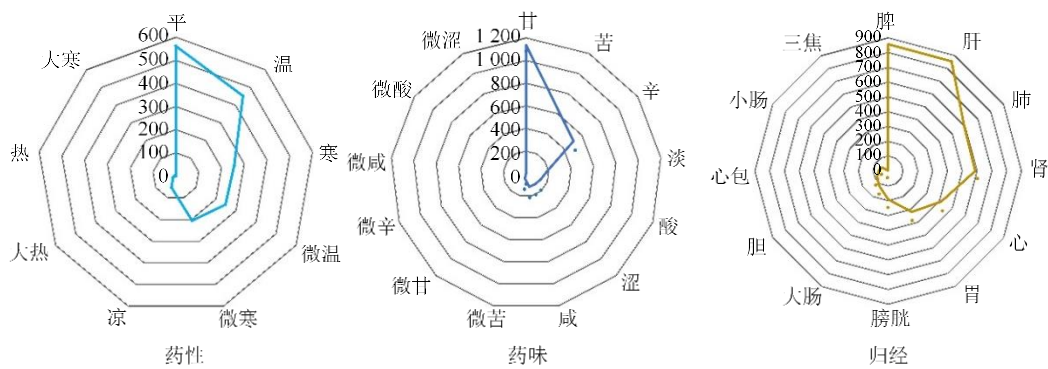


图 1 治疗 IMN 的中药性味归经统计

Fig. 1 Four qi, five flavors and meridian return statistics of traditional Chinese medicines for treatment of IMN

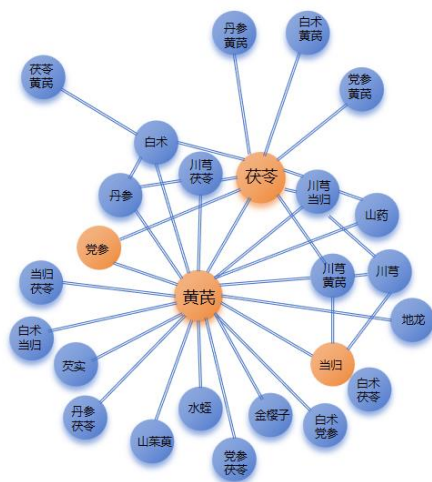


图 2 治疗 IMN 的高频中药的可视化关联网络

Fig. 2 Visual association network of high-frequency herbal medicines for treatment of IMN

2.2 网络药理学结果

2.2.1 核心复方及核心中药筛选结果 基于系统聚类分析获得新方，确定组合 C3 “薏苡仁、苍术、白花蛇舌草、党参、山药、丹参”为核心方。该方在 7 个聚类中功效覆盖最为全面，具有利尿渗湿、化湿燥湿、清热解毒、补气健脾、活血化瘀之效。方中党参、山药健脾益气以培其本，薏苡仁、苍术化湿利尿以治其标，白花蛇舌草清热解毒、丹参活血化瘀以祛其邪，这与 IMN 脾肾亏虚为本、湿浊瘀血为标的“本虚标实”之病机相符。此外，C3 组合的组内平均聚类距离在 7 个聚类中处于较低水平，这表明该组中药在真实世界临床处方中具有较高的共现概率与配伍稳定性。并且该组合所含中药均为高频用药（频次排名均在前 30 位），在关联规则分析中与核心中药黄芪形成多条强关联规则（置信

表 2 治疗 IMN 的高频中药关联分析

Table 2 Correlation analysis of high-frequency herbal medicines for treatment of IMN

序号	前项	后项	支持度	置信度	序号	前项	后项	支持度	置信度
1	丹参,茯苓	黄芪	0.23	0.97	18	白术,茯苓	黄芪	0.33	0.85
2	金樱子	黄芪	0.23	0.95	19	白术,党参	黄芪	0.21	0.85
3	丹参	黄芪	0.33	0.95	20	茯苓	黄芪	0.48	0.84
4	地龙	黄芪	0.21	0.94	21	川芎,黄芪	当归	0.23	0.73
5	川芎,茯苓	黄芪	0.21	0.94	22	白术	茯苓	0.39	0.72
6	芡实	黄芪	0.20	0.94	23	川芎	当归	0.25	0.71
7	水蛭	黄芪	0.25	0.93	24	丹参,黄芪	茯苓	0.23	0.71
8	白术,当归	黄芪	0.21	0.92	25	茯苓,黄芪	白术	0.33	0.70
9	川芎,当归	黄芪	0.23	0.90	26	白术,黄芪	茯苓	0.33	0.70
10	当归	黄芪	0.38	0.90	27	丹参	茯苓	0.24	0.69
11	当归,茯苓	黄芪	0.21	0.89	28	茯苓	白术	0.39	0.68
12	党参	黄芪	0.35	0.89	29	川芎,黄芪	茯苓	0.21	0.67
13	山药	黄芪	0.29	0.88	30	山药	茯苓	0.22	0.67
14	白术	黄芪	0.48	0.88	31	党参	茯苓	0.26	0.67
15	川芎	黄芪	0.31	0.88	32	党参,黄芪	茯苓	0.23	0.64
16	山茱萸	黄芪	0.20	0.86	33	川芎	茯苓	0.22	0.63
17	党参,茯苓	黄芪	0.23	0.86	34	党参	白术	0.24	0.62

表 3 治疗 IMN 的高频中药聚类分析

Table 3 Cluster analysis of high-frequency herbal medicines for IMN treatment

聚类	中药组合
C1	金樱子、芡实、菟丝子、车前子、益母草
C2	山茱萸、熟地黄、泽泻、牛膝
C3	薏苡仁、苍术、白花蛇舌草、党参、山药、丹参
C4	茯苓、白术、甘草、陈皮、淫羊藿
C5	桃仁、红花、当归、川芎、赤芍
C6	水蛭、地龙、黄芪、土茯苓
C7	生地黄

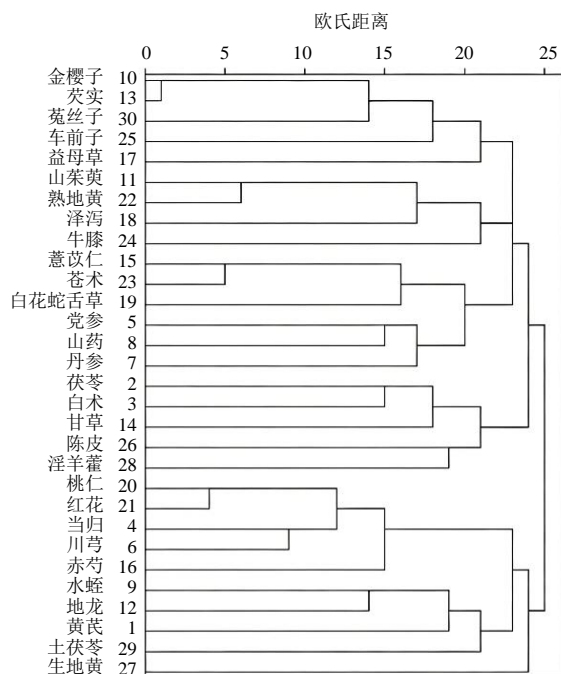


图 3 治疗 IMN 的高频中药聚类分析谱系

Fig. 3 Spectral map of cluster analysis of high-frequency herbal medicines for IMN treatment

度大于 0.85), 提示其临床应用认可度高。综上, 本研究以 C3 组合作为核心方, 进一步探讨其治疗 IMN 的潜在分子机制。

2.2.2 核心中药活性成分及作用靶点 根据 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$ 的筛选条件, 在 TCMSP 数据库检索薏苡仁、苍术、白花蛇舌草、党参、山药、丹参的化学成分。得到以下数据: 薏苡仁 9 个活性成分和 146 个靶点; 苍术 5 个活性成分和 151 个靶点; 白花蛇舌草 5 个活性成分和 243 个靶点; 党参 21 个活性成分和 320 个靶点; 山药 15 个活性成分和 364 个靶点, 丹参 58 个活性成分和 59 个靶点, 共得到 113 个活性成分, 1 283 个靶点。经过筛选后, 核心中药的活性成分为 108 个。见表 4。

2.2.3 核心中药治疗 IMN 的潜在靶点 在 GeneCards 数据库中收集到 3 386 个 IMN 靶点基因、在 OMIM

表 4 核心中药的活性成分
Table 4 Active ingredients of core drugs

序号	代号	成分	归属药材
1	A1	海洋紫萼醇 (poriferasterol)	丹参、白花蛇舌草
2	B1	木犀草素 (luteolin)	丹参、党参
3	B2	3β-羟基亚甲基丹参酮(3-beta-hydroxymethylenetanshinone)	丹参、党参
4	C1	豆甾醇 (stigmasterol)	党参、山药、薏苡仁、 白花蛇舌草
5	D1	胆固醇 (cholesterol, CLR)	山药、薏苡仁
6	CZ1	汉黄芩素 (wogonin)	苍术
7	CZ2	5β-豆甾-22-烯-3-酮 (stigmastenone)	苍术
8	CZ3	3β-乙酰氧基苍术酮 (3β-acetoxyatractylone)	苍术
9	CZ4	胡萝卜苷 (beta-daucosterol_qt)	苍术
10	CZ5	2-hydroxyisoxypypropyl-3-hydroxy-7-isopentene-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxylic	苍术
11	DS1	1,2,5,6-四氢丹参酮 (1,2,5,6-tetrahydrotanshinone)	丹参
12	DS2	岩藻甾醇 (poriferast-5-en-3beta-ol)	丹参
13	DS3	异欧前胡素 (isoimperatorin)	丹参
14	DS4	柳杉酚 (sugiol)	丹参
15	DS5	去氢丹参酮 II _A (dehydrotanshinone II _A)	丹参
16	DS6	黄芩苷 (baicalin)	丹参
17	DS7	没食子酸酯 (digallate)	丹参
18	DS8	5,6-二羟基-7-异丙基-1,1-二甲基-2,3-二氢菲-4-酮 (5,6-dihydroxy-7-isopropyl-1,1-dimethyl-2,3-dihydrophenanthren-4-one)	丹参
19	DS9	2-异丙基-8-甲基菲-3,4-二酮 (2-isopropyl-8-methylphenanthrene-3,4-dione)	丹参
20	DS10	3α-羟基丹参酮 II _A (3α-hydroxytanshinone II _A)	丹参
21	DS11	(E)-3-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-7-hydroxy-benzofuran-4-yl]acrylic acid	丹参
22	DS12	4-亚甲基米酮 (4-methylenemiltirone)	丹参
23	DS13	2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-5-(3-hydroxypropyl)-7-methoxy-3-benzofurancarboxaldehyde	丹参
24	DS14	醛基丹参酮 (formyltanshinone)	丹参
25	DS15	次甲丹参酮 (methylenetanshinone)	丹参
26	DS16	紫丹参萜醚 A (przewalskin A)	丹参
27	DS17	紫丹参萜醚 B (przewalskin B)	丹参
28	DS18	紫丹参素 B (przewaquinone B)	丹参
29	DS19	紫丹参素 C (przewaquinone c)	丹参
30	DS20	(6S,7R)-6,7-dihydroxy-1,6-dimethyl-8,9-dihydro-7H-naphtho[8,7-g]benzofuran-10,11-dione	丹参
31	DS21	紫丹参素 F (przewaquinone F)	丹参
32	DS22	香紫苏醇 (sclareol)	丹参
33	DS23	丹参醛 (tanshinaldehyde)	丹参
34	DS24	丹参醇 B (danshenol B)	丹参
35	DS25	丹参醇 A (danshenol A)	丹参
36	DS26	沙维酮 (salvilenone)	丹参
37	DS27	隐丹参酮 (cryptotanshinone)	丹参
38	DS28	丹参新醌 D (dan-shexinkum D)	丹参
39	DS29	丹参螺旋酮内酯 (danshenspiroketalactone)	丹参
40	DS30	脱氧基新隐丹参酮 (deoxyneocryptotanshinone)	丹参
41	DS31	二氢丹参内酯 (dihydrotanshinolactone)	丹参
42	DS32	二氢丹参酮 I (dihydrotanshinone I)	丹参

表 4 (续)

序号	代号	成分	归属药材
43	DS33	表丹参螺缩酮内酯 (epidanshenspiroketallactone)	丹参
44	DS34	铁锈醇 (ferruginol)	丹参
45	DS35	异隐丹参酮 (isocryptotanshi-none)	丹参
46	DS36	异丹参酮 II (Isotanshinone II)	丹参
47	DS37	泪杉醇 (manool)	丹参
48	DS38	丹参醌酚 I (miltionone I)	丹参
49	DS39	丹参醌酚 II (miltionone II)	丹参
50	DS40	丹参环庚三烯酚酮 (miltipolone)	丹参
51	DS41	丹参新酮 (miltirone)	丹参
52	DS42	新隐丹参酮 II (neocryptotanshinone II)	丹参
53	DS43	新隐丹参酮 (neocryptotanshinone)	丹参
54	DS44	1-甲基-8,9-二氢-7H-萘并[5,6-g]苯并呋喃-6,10,11-三酮(1-methyl-8,9-dihydro-7H-naphtho[5,6-g]benzofuran-6,10,11-trione)	丹参
55	DS45	原紫草酸 (prolithospermic acid)	丹参
56	DS46	(2R)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-[(Z)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)acryloyl]oxy-propionic acid	丹参
57	DS47	丹酚酸 G (salvianolic acid G)	丹参
58	DS48	丹酚酸 J (salvianolic acid J)	丹参
59	DS49	鼠尾草呋萘嵌苯 I (salvilenone I)	丹参
60	DS50	鼠尾草酚酮 (salviolone)	丹参
61	DS51	(6S)-6-羟基-1-甲基-6-甲基-8,9-二氢-7H-萘并[8,7-g]苯并呋喃-10,11-醌[(6S)-6-hydroxy-1-methyl-6-methylol-8,9-dihydro-7H-naphtho[8,7-g]benzofuran-10,11-quinone]	丹参
62	DS52	丹参二醇 B (tanshindiol B)	丹参
63	DS53	紫丹参素 E (przewaquinone E)	丹参
64	DS54	丹参酮 II _A (tanshinone II _A)	丹参
65	DS55	(6S)-6-(羟甲基)-1,6-二甲基-8,9-二氢-7H-萘并[8,7-g]苯并呋喃-10,11-二酮[(6S)-6-(hydroxymethyl)-1,6-dimethyl-8,9-dihydro-7H-naphtho[8,7-g]benzofuran-10,11-dione]	丹参
66	DS56	丹参酮 VI (tanshinone VI)	丹参
67	DangS1	岩藻甙-7,22E-二烯-3β-醇 (poriferasta-7,22E-dien-3beta-ol)	党参
68	DangS2	黑麦碱 (perlolirine)	党参
69	DangS3	邻苯二甲酸二异辛酯 (diop)	党参
70	DangS4	豆甾醇 (stigmasterol)	党参
71	DangS5	7-甲氧基-2-甲基异黄酮 (7-methoxy-2-methyl isoflavone)	党参
72	DangS6	菠菜甾醇 (spinasterol)	党参
73	DangS7	灌木远志酮 A (frutinone A)	党参
74	DangS8	豆甾-7-烯醇 (stigmast-7-enol)	党参
75	DangS9	二十碳-11,14-二烯酸甲酯 (methyl icoso-11,14-dienoate)	党参
76	DangS10	7-(β-木糖基)三尖杉宁碱 [7-(beta-xylosyl)cephalomannine_qt]	党参
77	DangS11	曼陀罗素 (daturilin)	党参
78	DangS12	黄豆黄素 (glycitein)	党参
79	DangS13	(8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-[(E,2R,5S)-5-ethyl-6-methylhept-3-en-2-yl]-10,13-dimethyl-1,2,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydrocyclopenta[a]phenanthren-3-one	党参
80	DangS14	11-羟基兰金定 (11-hydroxyrankinidine)	党参
81	DangS15	菊黄质 (chrysanthemaxanthin)	党参
82	DangS16	蒲公英醇 (taraxerol)	党参
83	DangS17	5α-豆甾烷-3,6-二酮 (5alpha-stigmastan-3,6-dione)	党参
84	DangS18	刺五加苷 A (spinoside A)	党参

表 4 (续)

序号	代号	成分	归属药材
85	SY1	茛菪明宁碱 (piperlonguminine)	山药
86	SY2	紫杉酚 [(-)-taxifolin]	山药
87	SY3	海风藤酮 (kadsurenone)	山药
88	SY4	汉生酮 C (hancinone C)	山药
89	SY5	24-甲基胆甾-5-烯基-3β-O-吡喃葡萄糖苷 (24-methylcholest-5-enyl-3beta-O-glucopyranoside_qt)	山药
90	SY6	菜油甾醇 (campesterol)	山药
91	SY7	异氟固醇 (isofucosterol)	山药
92	SY8	黄山药皂苷 C (dioscoreside C_qt)	山药
93	SY9	薯蓣皂苷元 (diosgenin)	山药
94	SY10	(1S,6R,13S)-6-isopropenyl-16,17-dimethoxy-2,7,20-trioxapentacyclo[11.8.0.03,11.04,8.014,19]henicosa-3(11),4(8),9,14,16,18-hexaen-12-one	山药
95	SY11	玉兰脂素 B (denudatin B)	山药
96	SY12	甘露醇 (hancinol)	山药
97	SY13	皮黄质 (doradexanthin)	山药
98	YXR1	α1-谷甾醇 (sitosterol alpha1)	薏苡仁
99	YXR2	扁桃仁醇 (mandenol)	薏苡仁
100	YXR3	谷甾醇 (sitosterol)	薏苡仁
101	YXR4	2-单油酸甘油酯 (2-monoolein)	薏苡仁
102	YXR5	薏苡仁酯 (coixenolide)	薏苡仁
103	YXR6	单油酸甘油酯 ((2R)-2,3-dihydroxypropyl)(Z)-octadec-9-enoate)	薏苡仁
104	YXR7	角鲨烯 [(6Z,10E,14E,18E)-2,6,10,15,19,23-hexamethyltetracos-2,6,10,14,18,22-hexaene]	薏苡仁
105	BHSSC1	2-甲氧基-3-甲基-9,10-蒽醌 (2-methoxy-3-methyl-9,10-anthraquinone)	白花蛇舌草
106	BHSSC2	β-谷甾醇 (beta-sitosterol)	白花蛇舌草
107	BHSSC3	槲皮素 (quercetin)	白花蛇舌草
108	BHSSC4	(4aS,6aR,6aS,6bR,8aR,10R,12aR,14bS)-10-hydroxy-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptamethyl-1,3,4,5,6,6a,7,8,8a,10,11,12,13,14b-tetradecahydropicene-4a-carboxylic acid	白花蛇舌草

数据库中收集到 184 个 IMN 靶点基因、在 STRING 数据库中收集到 49 个 IMN 靶点基因，合并相同靶点，最终得到 3 539 个 IMN 靶点基因。将核心中药的 536 个靶点与 IMN 的 3 539 个靶点合并取交集绘制韦恩图，得到核心中药治疗 IMN 的潜在靶点，共 307 个。见图 4。

2.2.4 核心中药-活性成分-靶点-疾病网络图 将交集靶点、交集靶点映射得到的化合物及疾病，导入 Cytoscape 3.10.0 的 Network Analyzer 工具进行可视化处理，构建“核心中药-活性成分-靶点-疾病”网络图 (图 5)。对该网络进行分析可知，该网络图中共有 422 个节点和 1 803 条边。

2.2.5 PPI 网络构建及 Hub 基因的筛选 将核心中药治疗 IMN 的交集靶点导入到 STRING11.0 数据库进行了可视化处理，得到 PPI 网络图，该网络图由 305 个节点，8 461 条边组成 (图 6)。利用 Cytoscape

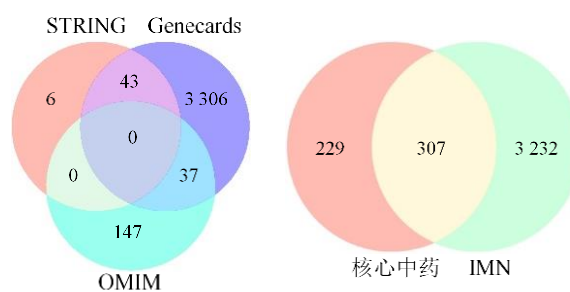


图 4 基于多数据库的 IMN 疾病靶点 (A) 与核心中药治疗靶点 (B) 韦恩图

Fig. 4 Venn diagram of IMN disease targets (A) and core drug therapeutic targets (B) based on multiple databases

3.10.0 软件中的 MCODE 插件筛选出 Hub 基因，其中排名前 15 的 Hub 基因见表 5。

2.2.6 GO 富集分析 对核心中药治疗 IMN 的交集

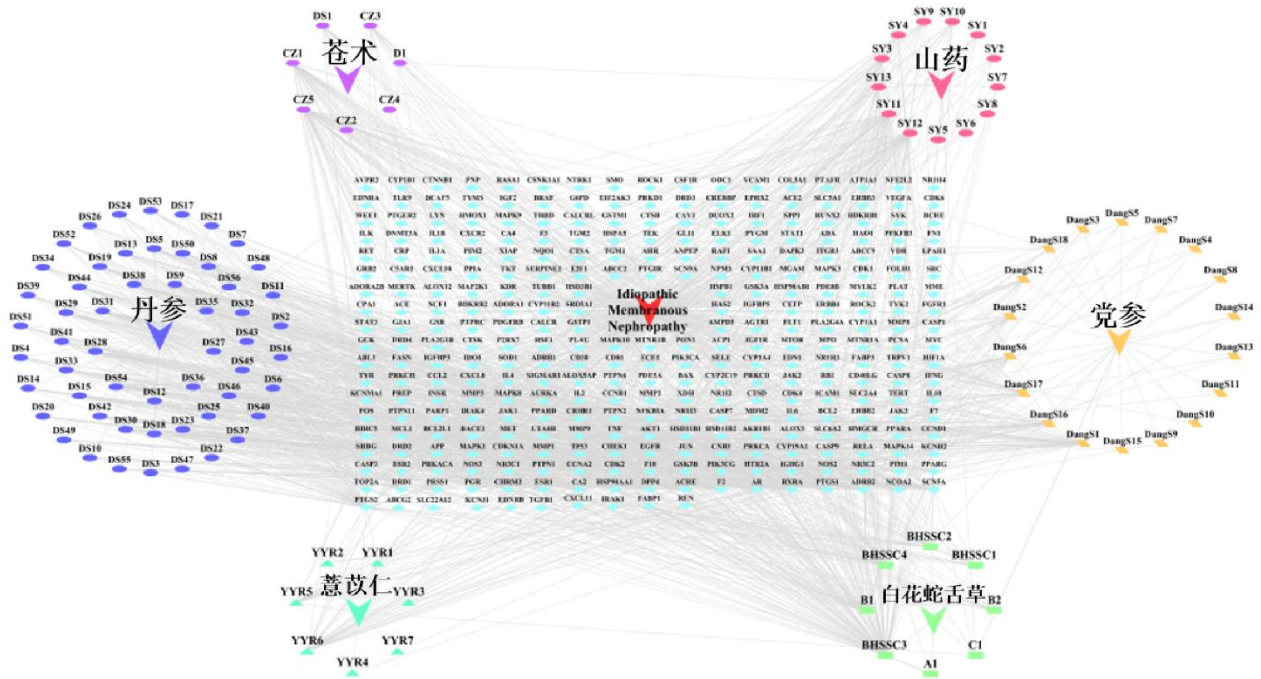


图 5 核心中药-活性成分-靶点-疾病网络

Fig. 5 Core drug-active ingredient-target-disease network diagram

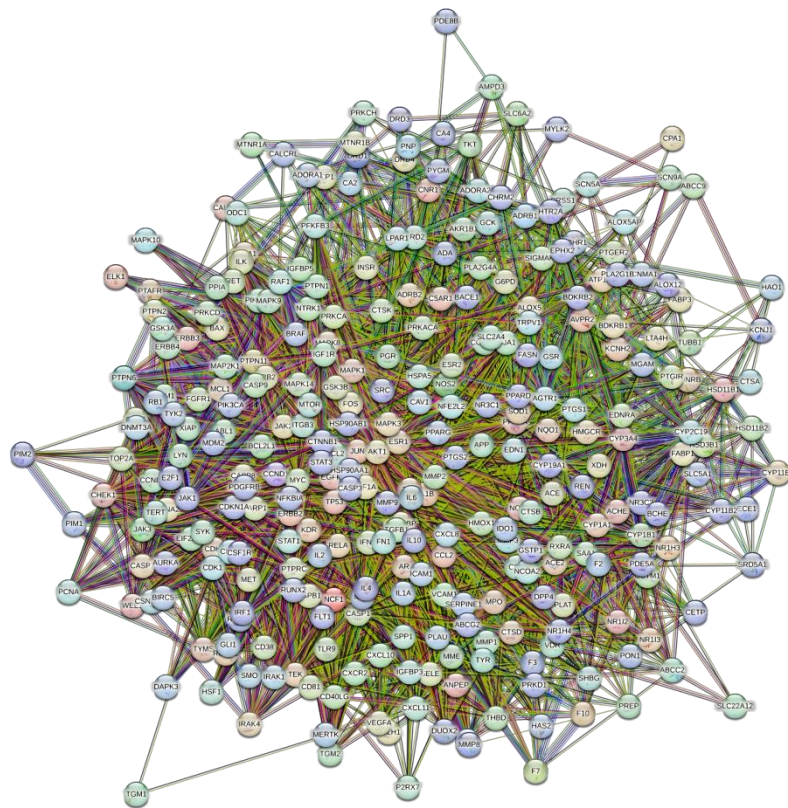


图 6 核心中药和 IMN 交集靶点的 PPI 网络

Fig. 6 PPI network diagram of intersecting targets of core drug and IMNs

表 5 核心中药治疗 IMN 中作用的 Hub 基因 (前 15)
Table 5 Hub genes acting in core drug therapy for IMN (top 15)

序号	靶点	Degree值
1	<i>AKT1</i>	74
2	<i>STAT3</i>	74
3	<i>MMP9</i>	74
4	<i>TNF</i>	74
5	<i>TP53</i>	74
6	<i>JUN</i>	74
7	<i>HIF1A</i>	74
8	<i>IL6</i>	74
9	<i>BCL2</i>	74
10	<i>PTGS2</i>	73
11	<i>ESR1</i>	73
12	<i>FOS</i>	72
13	<i>CTNNB1</i>	72
14	<i>SRC</i>	71
15	<i>TGFB1</i>	71

靶点利用 DAVID 数据库进行富集分析,得到 GO 富集图 (图 7), 该图的横坐标代表富集的各个条目基因比例, 纵坐标代表富集的各个条目。对图进行分析可知, 共得到 1 544 条 GO 富集条目, 其中属于生物过程 (BP) 的有 1 173 条, 属于细胞组分 (CC) 的有 132 条, 属于分子功能 (MF) 有 239 条。BP 显示靶点富集在正向调控基因表达、对异生物质刺激的反应、蛋白磷酸化、负向调控凋亡过程、正向调控 MAPK 级联反应、细胞对脂多糖的反应以及细胞增殖的正向调控等生物学过程中, 这些过程涉及细胞信号传导、基因表达调控、细胞凋亡和免疫反应等多个层面。CC 显示靶点主要集中在细胞膜、受体复合物、胞外区域、胞外空间、胞外分泌体、细胞表面、细胞质和细胞质基质等细胞组分。这表明药物作用可能与细胞膜上的受体激活、胞外信号传递以及细胞内信号转导有关。MF 显示靶点涉及多

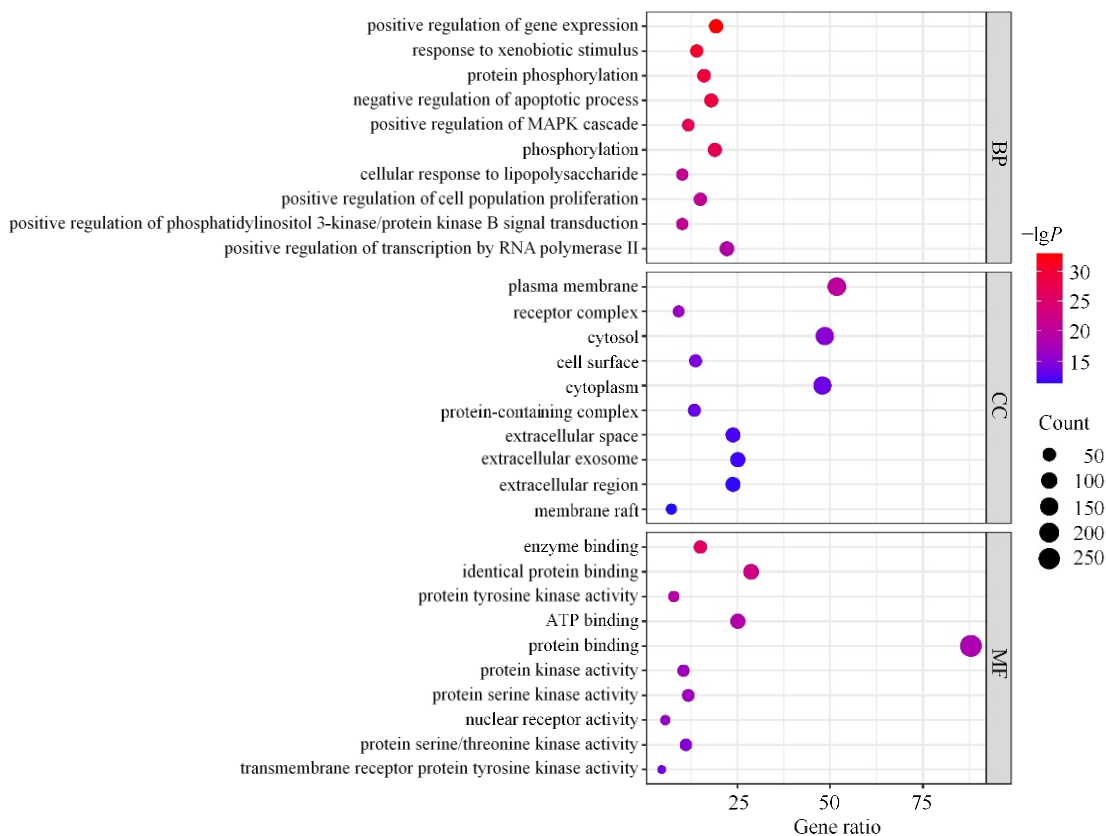


图 7 GO 富集分析

Fig. 7 GO enrichment analysis

种分子功能, 包括酶结合、相同蛋白结合、蛋白酪氨酸激酶活性、ATP 结合、蛋白结合、蛋白激酶活性、蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性、核受体活性、蛋

白磷酸化等, 这些功能与催化生化反应、信号转导、能量转换和基因调控等关键生物学活动密切相关。

2.2.7 KEGG 代谢通路富集分析 对核心中药治疗

IMN 的交集靶点进行 KEGG 通路富集分析 (图 8), 纵坐标为不同的 KEGG 通路, 横坐标为基因个数, 总共富集得到 185 条信号通路。按照 P 值对富集通

路进行排序, 对前 20 条通路绘制柱状图进行可视化分析 (图 9), 其中晚期糖基化终末产物-晚期糖基化终末产物受体 (AGE-RAGE)、PI3K-Akt 是主要通路。

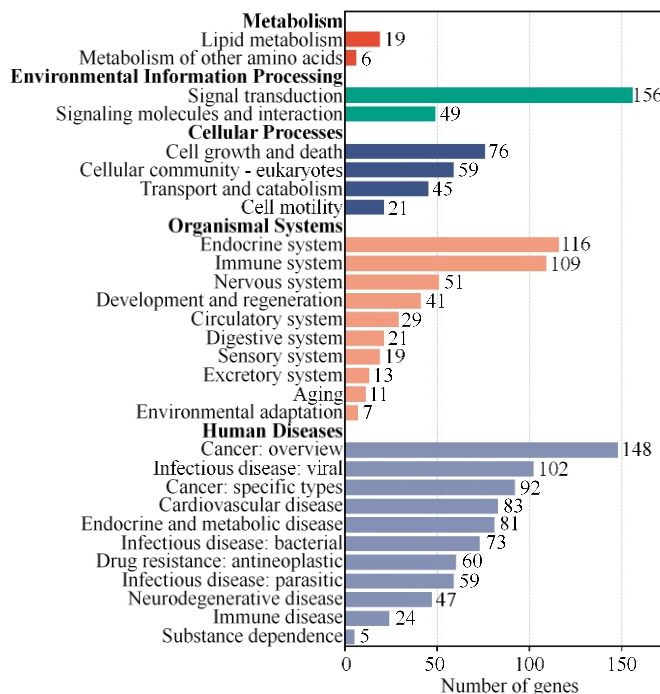


图 8 KEGG 得到的 185 条通路富集的二级分类柱状图

Fig. 8 KEGG-obtained secondary categorization histogram of 185 pathway enrichments

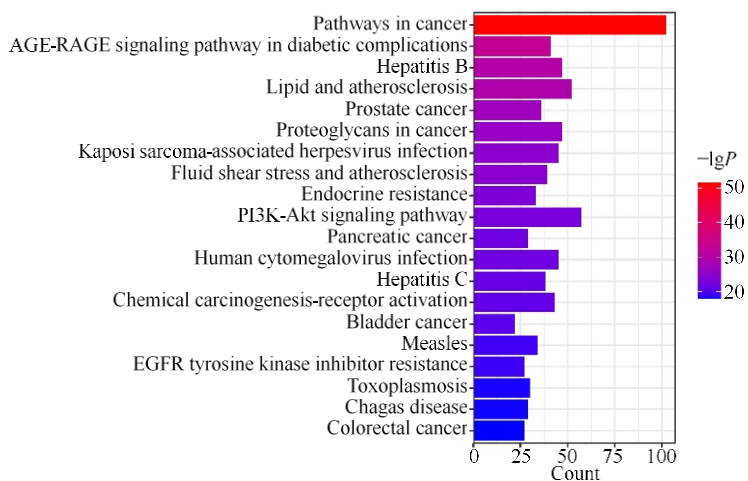


图 9 KEGG 中显著富集的前 20 条通路条形图

Fig. 9 Bar graph of top 20 pathways significantly enriched in KEGG

2.3 分子对接结果

将活性成分 MOL000179、槲皮素、玉兰脂素 B、仲辛醇与 AKT1、信号转导因子和转录激活因子 3 (STAT3)、肿瘤坏死因子 (TNF)、肿瘤蛋白 p53 (TP53) 蛋白进行分子对接。在表格视图下观察结合能, 结合能越小时对接结果越好 (表 6)。研究发现

AKT1 与玉兰脂素 B、槲皮素, STAT3 与槲皮素、TP53 与 MOL000179、槲皮素结合能较低, 结合活性较好。值得注意的是, 玉兰脂素 B 与 PI3K-Akt 通路核心靶点 AKT1 的结合能 ($-41.382 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) 在所有活性成分和关键靶点配对中最低, 提示玉兰脂素 B 可能优先通过调控该通路发挥生物学效应。因此本

表 6 活性成分与关键靶点分子对接结合能情况

Table 6 Docking binding energies of active ingredients to key target molecules

靶点	活性成分	结合能/(kJ·mol ⁻¹)
AKT1	MOL000179*	-29.260
	玉兰脂素B	-41.382
	槲皮素	-32.604
STAT3	MOL000179	-31.350
	玉兰脂素B	-29.678
	槲皮素	-34.276
TP53	MOL000179	-35.530
	玉兰脂素B	-32.604
	仲辛醇	-30.932
	槲皮素	-34.694

*MOL000179 为活性成分 2-hydroxyisoxopropyl-3-hydroxy-7-isopentene-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxylic 在 TCMSP 中的分子 ID, 以下均以 MOL000179 代称该分子。

MOL000179 is the molecular ID of the active ingredient 2-hydroxyisoxopropyl-3-hydroxy-7-isopentene-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxylic in TCMSP. Hereinafter, this molecule will be referred to as MOL000179.

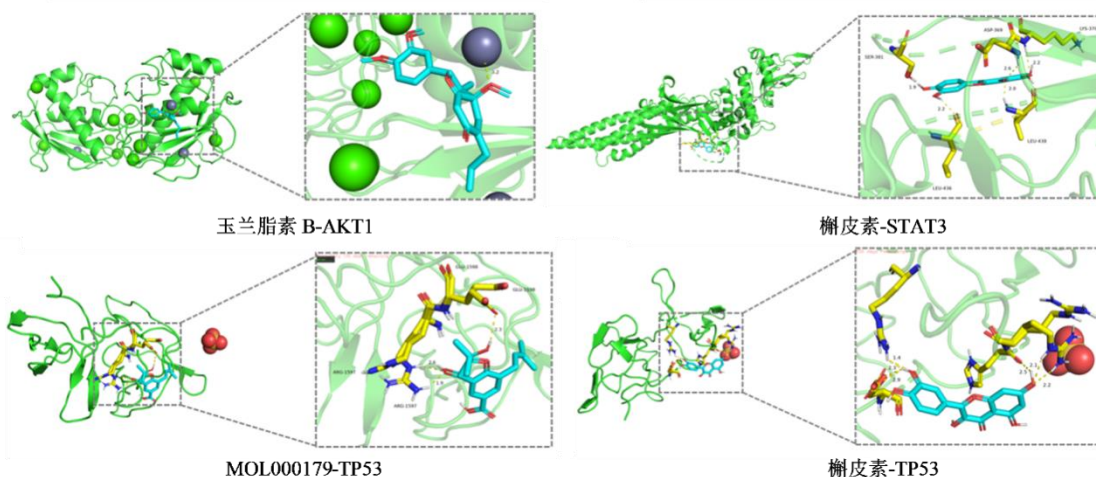


图 10 主要活性成分与关键靶点分子对接模式

Fig. 10 Docking pattern of active ingredients with key target molecules

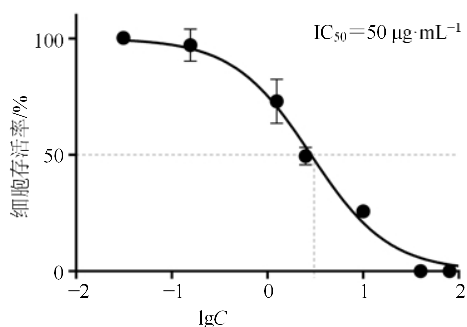


图 11 LPS 对小鼠肾足细胞活力的抑制作用

Fig. 11 Inhibitory effect of LPS on viability of mouse renal podocytes

研究优先选择玉兰脂素 B 作为后续细胞实验的验证对象。主要活性成分与关键靶点分子对接模式见图 10。

2.4 玉兰脂素 B 对 LPS 诱导的足细胞损伤具有保护作用

为建立体外细胞损伤模型, 采用不同浓度 (0, 6.25, 12.50, 25.00, 50.00, 75.00, 100.00 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 的 LPS 干预小鼠肾足细胞 24 h。CCK-8 结果显示 (图 11), LPS 能以浓度相关方式显著抑制细胞活力。通过拟合剂量反应曲线计算得出其 IC_{50} 约为 $50 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 故后续实验选用此浓度进行造模。

为探究玉兰脂素 B 的细胞保护效应, 在使用 $50 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ LPS 造模的同时, 分别加入不同浓度 ($10\sim 50 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$) 的玉兰脂素 B 共同干预 24 h。CCK-8 结果显示 (图 12), 与模型组相比, 玉兰脂素 B 能浓度相关性地逆转 LPS 引起的细胞活力下降。其中, $20 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度的干预效果显著 ($P<0.01$), 而 $30\sim 50 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度的效果极为显著 ($P<0.001$)。

基于此, 后续实验选定 $20 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 为玉兰脂素 B 低剂量组, $50 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 为高剂量组。

2.5 玉兰脂素 B 通过调控 PI3K/Akt 信号通路发挥保护作用

为探讨其分子机制, 通过 Western blotting 检测了与细胞存活密切相关的 PI3K/Akt 信号通路。结果如图 13 所示, 与对照组相比, 模型组足细胞中 p-PI3K 和 p-Akt 的蛋白表达水平显著上调 ($P<0.01$); 而总 PI3K 和总 Akt 的蛋白水平在各组间无显著差异, 表明 LPS 干预特异性激活了 PI3K/Akt 通路。

与模型组相比, 经玉兰脂素 B 干预后, p-PI3K

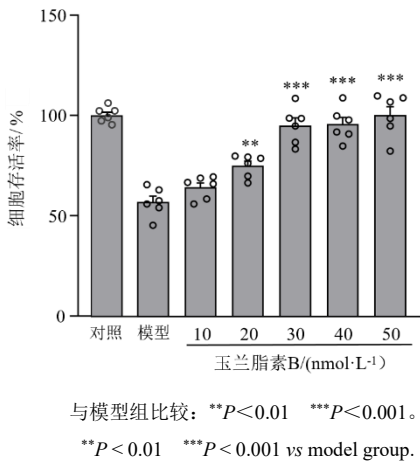


图 12 玉兰脂素 B 对细胞活力的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 12 Effect of denudatin B on cell viability ($\bar{x} \pm s, n=3$)

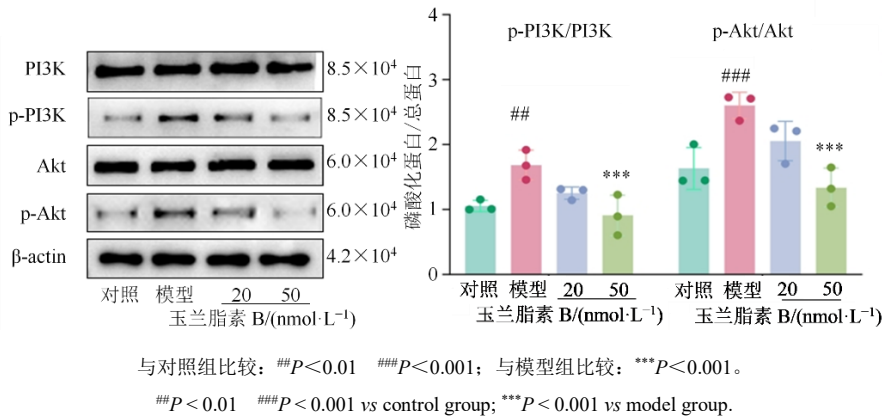


图 13 玉兰脂素 B 对 LPS 诱导的小鼠肾足细胞 PI3K/Akt 通路磷酸化水平的调控作用 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 13 Regulatory effect of denudatin B on phosphorylation levels of PI3K/Akt pathway in LPS-induced podocytes ($\bar{x} \pm s, n=3$)

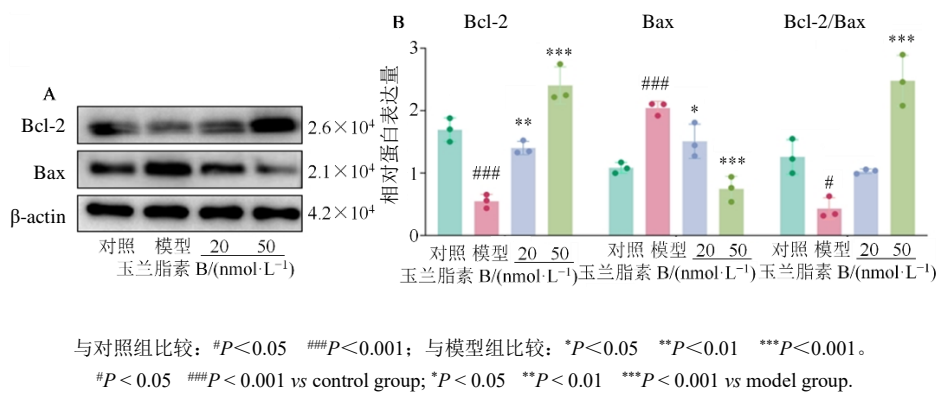


图 14 玉兰脂素 B 对足细胞凋亡相关蛋白 Bax 与 Bcl-2 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 14 Effect of denudatin B on expression of podocyte apoptosis-related proteins Bax and Bcl-2 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

致使 Bcl-2/Bax 值显著升高 ($P < 0.001$)。以上结果表明, 玉兰脂素 B 能够调节凋亡平衡, 发挥抗凋亡作用。

结合图 13 中玉兰脂素 B 抑制 PI3K/Akt 通路过度活化的结果, 推测其抗凋亡作用与此密切相关。

和 p-Akt 的蛋白表达水平均显著降低 ($P < 0.001$), 且呈现剂量相关性, 高剂量组的抑制作用更为显著。以上结果提示, 玉兰脂素 B 对足细胞的保护作用, 可能源于其能抑制 LPS 诱导的 PI3K/Akt 信号通路过度活化, 从而使通路活性恢复至相对正常水平。

2.6 玉兰脂素 B 调节凋亡相关蛋白表达

为探究玉兰脂素 B 是否通过调控细胞凋亡发挥保护作用, 检测凋亡核心蛋白 Bax 和 Bcl-2 的表达。Western blotting 结果 (图 14) 显示, 与对照组相比, LPS 模型组促凋亡蛋白 Bax 的表达显著升高, 而抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达显著降低。经玉兰脂素 B 干预后, Bax 的蛋白表达被有效抑制, Bcl-2 的表达则被促进, 且该作用在高剂量组更为显著, 最终

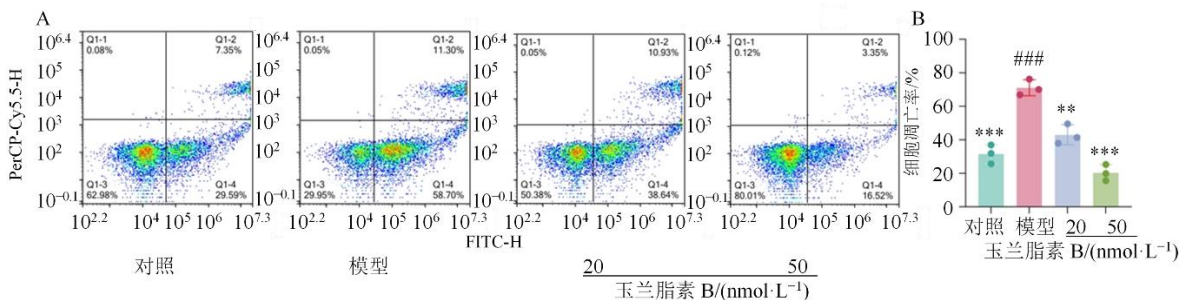
已知活化的 Akt (p-Akt) 可通过磷酸化下游靶点间接调控 Bax 与 Bcl-2 的活性。因此, 玉兰脂素 B 对上游 PI3K/Akt 通路异常活化的抑制, 可能是其纠正 Bax/Bcl-2 比例失调、进而抑制足细胞凋亡的上游机制。

2.7 玉兰脂素 B 抑制 LPS 诱导的足细胞凋亡

为定量评估玉兰脂素 B 对细胞凋亡的最终影响, 采用 Annexin V-FITC/PI 双染色流式细胞术进行检测。结果如图 15 所示, 与对照组相比, 模型组的足细胞凋亡率极显著升高 ($P < 0.001$)。经玉兰脂素 B 干预后, 细胞凋亡率均显著下降 ($P <$

0.01、0.001), 且高剂量组的抑制作用较低剂量组更为显著。

该结果与前述 Western blotting 检测到的 Bax/Bcl-2 蛋白比例变化相一致, 从细胞功能层面直接证实了玉兰脂素 B 能够通过调控凋亡相关蛋白的表达, 有效减轻 LPS 诱导的足细胞凋亡。



A-流式细胞术; B-细胞凋亡率; 与对照组比较: ### $P < 0.001$; 与模型组比较: ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ 。
A-flow cytometry; B-apoptosis rate; ### $P < 0.001$ vs control group; ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs model group.

图 15 基于流式细胞术检测玉兰脂素 B 对足细胞凋亡的抑制作用 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 15 Inhibitory effect of denudatin B on podocyte apoptosis assessed by flow cytometry ($\bar{x} \pm s, n=3$)

3 讨论

根据 IMN 的临床特点, 将其归属于中医学“慢肾风”“水肿”“虚劳”“尿浊”等范畴, 其病因与先天禀赋不足、外邪六淫、饮食失调、七情内伤等有关, 病机总属本虚标实, 以脾肾亏虚为本, 瘀血湿浊阻滞为标^[7]。《特发性膜性肾病中医临床实践指南(2021)》^[8]将 IMN 分为气阴两虚、肺脾气虚、脾肾阳虚、肝肾阴虚、瘀血内阻、风湿兼夹、水湿内停、湿热内蕴 8 个证型。

本研究对临床治疗 IMN 所使用的中药复方及中草药进行频次统计, 其中用药频次较多的药物为黄芪、茯苓、白术、当归、党参、川芎、丹参、山药。黄芪性温味甘, 归脾肺经, 具有补中益气、利水消肿之功, 其主要成分为黄芪多糖和黄芪甲苷^[9-10], 现代药理学表明黄芪中富含微量硒元素, 可以增强肾小球基底膜的修复功能, 抗氧化应激, 减少蛋白尿^[11]。茯苓具有利水渗湿、健脾宁心的功效, 含有多糖类和三萜类化合物, 可通过抑制肾小管对 Na⁺ 的重吸收和 K⁺ 的排泄作用起到利尿的作用^[12]。白术燥湿利水、健脾益气, 其主要成分挥发油类具有抗氧化、免疫调节、调节糖脂代谢等作用^[13]。当归与黄芪共奏补血活血之功, 行血载气, 研究表明当归可以减轻肾脏损伤和肾组织氧化应激, 减少蛋白尿, 改善足细胞损伤^[14-15], 另外当归还能够抑制血

小板聚集^[16-17], 可用于治疗 IMN 并发血栓的患者。党参具有健脾益肺、养血生津的作用。

关联规则分析结果表明, 金樱子-黄芪、丹参-黄芪、地龙-黄芪、丹参、茯苓-黄芪、川芎、茯苓-黄芪等支持度最高, 这些药物均与黄芪相组合, 再次体现了黄芪的重要性。金樱子与黄芪的组合在治疗中显示出显著的协同效应, 金樱子具有固精缩尿、止泻的功效, 与黄芪配伍, 可以增强其固表止汗、益气固脱的作用; 丹参和黄芪的配对则强化了活血化瘀和养血的作用, 丹参的凉血活血特性与黄芪的补气特性相结合, 共同促进血液循环, 改善微循环, 对于治疗 IMN 血瘀症状尤为有效; 地龙性寒、味咸, 具有清热定惊、通络活血的功效, 与黄芪相配, 可以增强其清热解毒、活血通络的作用; 川芎作为活血化瘀的要药, 与黄芪配伍, 可以增强其行气活血、疏风止痛的效果; 茯苓与黄芪的再次组合, 强调了其在利水渗湿、健脾益气方面的双重作用, 茯苓的淡渗利湿特性与黄芪的补气特性相得益彰, 共同促进水湿的代谢和气的生成, 对于 IMN 水肿、脾虚等症状有明显的改善作用。

对用药频次排名前 30 的中药进行聚类分析, 共聚为 7 类, 每一类均对应不同的 IMN 证型。C1 “金樱子、芡实、菟丝子、车前子、益母草”为金樱子丸与五子衍宗丸加减, 具有固肾涩精、活血调经

之效,适用于 IMN 肾虚精亏证。药理学研究显示,金樱子含有的黄酮类化合物具有抗炎和抗氧化作用,能够调节免疫功能^[18];芡实富含的多糖和蛋白质,能够增强机体的免疫能力,对抗疲劳^[19]。C2“山茱萸、熟地黄、泽泻、牛膝”为肾气丸加减,具有温补肾阳、利水渗湿之功,适用于 IMN 肾阳不足证。现代药理学研究表明,山茱萸含有的多糖类物质能够提高机体的抗氧化能力,保护肾脏功能^[20]。C3“薏苡仁、苍术、白花蛇舌草、党参、山药、丹参”为三仁汤加减,是核心处方,具有健脾化湿、清热解毒之效,适用于 IMN 脾虚湿盛证。C4“茯苓、白术、甘草、陈皮、淫羊藿”为六君子汤加减,具有健脾和胃、疏肝解郁之功,适用于 IMN 肝郁脾虚证。C5“桃仁、红花、当归、川芎、赤芍”为桃红四物汤加减,具有活血化瘀、调经止痛之效,适用于 IMN 血瘀证。实验研究显示,桃仁中的挥发油和黄酮类化合物具有抗炎、抗氧化和抗凝血作用^[21]。C6“水蛭、地龙、黄芪、土茯苓”为抵当汤加减,具有破血逐瘀、利水消肿之功,适用于 IMN 瘀血水肿证。现代药理学研究指出,水蛭中的水蛭素具有抗凝血和抗血小板聚集的作用,能够改善血液循环^[22]。

PPI 网络分析得到,AKT1、STAT3、基质金属蛋白酶 9(MMP9)、TNF、缺氧诱导因子 1 α (HIF1A)、白细胞介素(IL)-6、BCL2 可能是核心药物治疗 IMN 的关键靶点。AKT1 是细胞增殖和存活的重要信号分子^[23],不仅是 PI3K/Akt 信号通路的关键分子,还参与 Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路,从而参与调节细胞的生存、增殖和凋亡,与 IMN 的病理过程相关。STAT3 是细胞信号的转录因子,参与细胞增殖、分化和凋亡,在免疫和炎症反应中起重要作用^[24-25],能够降解膜下成分及细胞外基质^[26],与肾小球基底膜的重塑有关,可能会破坏肾小球基底膜,损伤滤过屏障。TNF 是促炎细胞因子,在炎症反应中产生最快,达到高峰时间最短,并且能够刺激其他促炎因子如 IL-6 的释放^[27],在 IMN 的炎症反应和肾脏损伤中起关键作用。HIF1A 是 1 个关键的转录因子,它在缺氧条件下调节多种基因的表达^[28],可能导致 IMN 的肾脏局部缺氧反应,进一步引起炎症反应和细胞损伤。IL-6 是炎症相关的多功能细胞因子^[29],参与炎症反应、免疫反应和细胞生长,与 IMN 的炎症和免疫调节功能异常相关,与 STAT3 在炎症中起着重要作用^[30]。BCL2 在调控细胞凋亡中起关键作用^[31],BCL2 作

为抗凋亡蛋白能够抑制细胞的程序性死亡^[32],BCL2 可能调控 IMN 免疫细胞的凋亡,减轻肾脏细胞损伤。以上关键靶点可能是 IMN 治疗的新思路和新方向。

GO 分析结果显示,核心药物与 IMN 的交集靶点主要通过影响细胞信号传导、基因表达调控、细胞凋亡和免疫反应等多个层面达到治疗 IMN 的目的。KEGG 富集通路显示,关键靶点可能通过 PI3K-Akt、AGE-RAGE 等信号通路作用于 IMN。PI3K-Akt 信号通路是一个关键的细胞内信号传导网络,它在调控细胞存活、增殖、生长和凋亡等基本细胞功能发挥着重要作用^[33]。该信号通路还能够抗氧化应激,对肾脏具有保护作用^[34]。在 IMN 中,PI3K-Akt 信号通路的激活可能通过促进足细胞的生存和减少细胞凋亡,从而影响疾病的进展。AGE-RAGE 是由晚期糖基化终产物与糖基化终末产物受体构成的信号通路,促进氧化应激和炎症反应^[35-36],参与多种代谢疾病的发生发展^[37],还会促进白蛋白和免疫球蛋白的沉积,导致肾小球基底膜增厚,通透性增加,出现蛋白尿^[38-39],还有研究者发现该通路会损伤足细胞^[40],说明该通路与 IMN 的发病机制密切相关。

分子对接结果表明,AKT1 与玉兰脂素 B、槲皮素,STAT3 与槲皮素、TP53 与 MOL000179、槲皮素能够自发结合,且结合活性好,稳定性强。

在细胞实验中选择玉兰脂素 B 作为研究对象,并重点验证其对 PI3K-Akt 通路的调控作用。PI3K-Akt 通路是调控细胞存活与凋亡的经典信号途径,与本研究关注的足细胞凋亡表型直接相关,KEGG 富集分析所提示的另一条 AGE-RAGE 通路主要参与糖尿病并发症的病理过程,与 IMN 的疾病背景关联较弱。以玉兰脂素 B 作为研究对象,主要是出于研究创新性的考量。玉兰脂素 B 在肾脏疾病领域的药理活性尚属研究空白,并且分子对接结果也显示玉兰脂素 B 与其核心靶点 AKT1 具有最强结合亲和力(结合能 $-41.382 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$),这提示该成分很可能通过此通路发挥作用。细胞实验结果表明,玉兰脂素 B 在 LPS 诱导的小鼠足细胞损伤模型中展现出明显的保护作用。CCK-8 检测显示,其可浓度相关性地逆转细胞活力下降,提示其在足细胞损伤干预方面具有潜在活性。Western blotting 检测发现,LPS 刺激可显著提高磷酸化 p-PI3K 和 p-Akt 蛋白的表达水平,而玉兰脂素 B 干预则能有效抑制此通

路的过度活化, 且对 PI3K 与 Akt 总蛋白表达无影响, 提示其作用靶点可能位于激酶的磷酸化过程而非蛋白合成。凋亡相关蛋白检测结果表明, 模型组促凋亡蛋白 Bax 表达升高, 抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达下降, 细胞凋亡倾向增强; 而经玉兰脂素 B 处理后, Bax 表达下调, Bcl-2 表达回升, Bax/Bcl-2 比值显著降低, 提示其可恢复凋亡平衡, 抑制细胞程序性死亡。流式细胞术检测结果亦证实, 玉兰脂素 B 可显著降低 LPS 诱导的细胞凋亡率, 进一步支持其在细胞功能层面的保护作用。玉兰脂素 B 可能通过抑制 PI3K/Akt 通路过度激活, 调节 Bax/Bcl-2 蛋白表达比例, 进而减轻足细胞凋亡, 增强细胞活力。

通过数据挖掘、网络药理学分析与细胞实验验证发现核心中药组合“薏苡仁、苍术、白花蛇舌草、党参、山药、丹参”具有多成分、多靶点、多通路干预 IMN 的特点, 其中玉兰脂素 B 与 AKT1 为关键活性成分与靶点, 其保护足细胞、抑制凋亡的作用与调控 Bax/Bcl-2 表达、下调 PI3K/Akt 通路密切相关, 值得深入研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王海燕. 肾脏病学 [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1032-1034.
Wang H Y. *Nephrology* [M]. 3rd Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008: 1032-1034.
- [2] 谢志勇, 李志莲, 董伟, 等. 慢性肾小球疾病谱演变和膜性肾病流行病学特点 [J]. 临床肾脏病杂志, 2019, 19(7): 471-476, 492.
Xie Z Y, Li Z L, Dong W, et al. Evolution of chronic glomerular disease spectrum and epidemiological characteristics of membranous nephropathy [J]. *J Clin Nephrol*, 2019, 19(7): 471-476, 492.
- [3] Keri K C, Blumenthal S, Kulkarni V, et al. Primary membranous nephropathy: Comprehensive review and historical perspective [J]. *Postgrad Med J*, 2019, 95(1119): 23-31.
- [4] Hou J H, Zhu H X, Zhou M L, et al. Changes in the spectrum of kidney diseases: An analysis of 40, 759 biopsy-proven cases from 2003 to 2014 in China [J]. *Kidney Dis*, 2018, 4(1): 10-19.
- [5] 中国药典 [S]. 一部. 2020.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2020
- [6] 周祯祥, 唐德才. 中药学 [M]. 第 2 版. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 37-40.
Zhou Z X, Tang D C. *Chinese Materia Medica* [M]. 2nd Ed. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2016: 37-40.
- [7] 潘永梅, 王开爽, 代成, 等. 陈志强中医药治疗特发性膜性肾病经验 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(7): 3460-3462.
Pan Y M, Wang K S, Dai C, et al. CHEN Zhi-Qiang's experience in the treatment of idiopathic membranous nephropathy with traditional Chinese medicine [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2020, 35(7): 3460-3462.
- [8] 杨丽虹, 苏佩玲, 包崑. 特发性膜性肾病中医临床实践指南(2021) [J]. 中国全科医学, 2023, 26(6): 647-659, 645.
Yang L H, Su P L, Bao K. Clinical practice guideline for Chinese medicine in the treatment of idiopathic membranous nephropathy (2021) [J]. *Chin Gen Pract*, 2023, 26(6): 647-659, 645.
- [9] Li H F, Xu F, Yang P, et al. Systematic screening and characterization of prototype constituents and metabolites of total astragalosides using HPLC-ESI-IT-TOF-MS(n) after oral administration to rats [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2017, 142: 102-112.
- [10] Zheng Y J, Ren W Y, Zhang L N, et al. A review of the pharmacological action of Astragalus Polysaccharide [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 349.
- [11] 李永法, 刘玉才. 黄芪注射液在肾脏疾病中的临床应用进展 [J]. 时珍国医国药, 2006, 17(10): 2064-2065.
Li Y F, Liu Y C. Clinical application progress of Astragalus Injection in renal diseases [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2006, 17(10): 2064-2065.
- [12] 田婷, 陈华, 殷璐, 等. 茯苓和茯苓皮水和乙醇提取物的利尿作用及其活性成分的分离鉴定 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2014, 28(1): 57-62.
Tian T, Chen H, Yin L, et al. Diuretic activity of aqueous and ethanol extracts from *Poria cocos* and *Cortex Poriae* and active component identification [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol*, 2014, 28(1): 57-62.
- [13] 张楠, 任璐, 李春燕, 等. 白术挥发油化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(9): 179-185, 262.
Zhang N, Ren L, Li C Y, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological activities of Baizhu (*Atractylodes macrocephala* Koidz.) essential oil [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2025, 43(9): 179-185, 262.
- [14] 丁鑫, 顾悦, 王逸凡, 等. 加味当归补血汤对糖尿病肾病大鼠 AMPK 及 PGC-1 α 的影响及相关作用机制 [J]. 暨南大学学报 (自然科学与医学版), 2023, 44(2): 147-

- 156, 185.
- Ding X, Gu Y, Wang Y F, et al. Effect and mechanism of Modified Danggui Buxuetang on AMPK and PGC-1 α in diabetic kidney disease rats [J]. J Jinan Univ Nat Sci Med Ed, 2023, 44(2): 147-156, 185.
- [15] 靳贺超, 张冠文, 梁胜然, 等. 基于 RIPK1/RIPK3/MLKL 信号通路探讨当归补血汤对糖尿病肾病大鼠足细胞损伤的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(3): 41-48.
- Jin H C, Zhang G W, Liang S R, et al. Effect of Danggui Buxuetang on podocyte injury in diabetic kidney disease rats: An exploration based on RIPK1/RIPK3/MLKL signaling pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2022, 28(3): 41-48.
- [16] 吕成龙, 李会会, 史永洁, 等. 中药当归现代研究进展及其质量标志物的预测分析 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(19): 5140-5157.
- Lü C L, Li H H, Shi Y J, et al. Research progress of *Angelicae Sinensis Radix* and predictive analysis on its quality markers [J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(19): 5140-5157.
- [17] 李欣怡, 向超群, 陈启文, 等. 当归药用价值与上市药品研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(3): 1037-1049.
- Li X Y, Xiang C Q, Chen Q W, et al. Research progress on medicinal value and marketed drugs of *Angelicae Sinensis Radix* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(3): 1037-1049.
- [18] 许昊男, 王芳, 刘姝婷, 等. 益肾丸治疗慢性肾小球肾炎的作用机制网络药理学研究 [J]. 空军军医大学学报, 2025, 46(4): 507-513, 520.
- Xu H N, Wang F, Liu S T, et al. Mechanism of action of Yishen Pill in treating chronic glomerulonephritis based on network pharmacology [J]. J Air Force Med Univ, 2025, 46(4): 507-513, 520.
- [19] 叶喜德, 施林峰, 胡振宇, 等. 基于层次分析-熵权法结合响应面法优化麸炒芡实炮制工艺 [J]. 中药材, 2024, 47(5): 1141-1146.
- Ye X D, Shi L F, Hu Z Y, et al. Optimization of the processing technology of wheat bran stir-fried euryales seme based on AHP-entropy weight method and response surface methodology [J]. J Chin Med Mater, 2024, 47(5): 1141-1146.
- [20] 田卫, 隗晨霞, 王求利, 等. 芪参固肾汤结合厄贝沙坦治疗 2~3 期慢性肾脏病临床观察 [J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(8): 40-43.
- Tian W, Jun C X, Wang Q L, et al. Clinical observation of Qisheng Gushen Decoction (芪参固肾汤) combined with irbesartan in treatment of chronic kidney disease at stage 2-3 [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2025, 43(8): 40-43.
- [21] 周国铭, 王玺, 何成峙, 等. 桃仁现代研究进展和炮制方法历史沿革 [J]. 中草药, 2024, 55(13): 4565-4574.
- Zhou G M, Wang X, He C Z, et al. Research progress and historical evolution on processing methods of *Persicae Semen* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(13): 4565-4574.
- [22] 刘锦超, 罗伟, 丁燕, 等. 中药水蛭抗血栓活性成分、活性及作用机制研究进展 [J]. 中药与临床, 2024, 15(6): 74-79.
- Liu J C, Luo W, Ding Y, et al. Research progress on antithrombotic active ingredients of *Hirudo* (Shuizhi) [J]. Pharm Clin Chin Mater Med, 2024, 15(6): 74-79.
- [23] 李玉林. 分子病理学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2022.
- Li Y L. *Molecular Pathology* [M]. 2nd Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2022.
- [24] Hu Y S, Han X, Liu X H. STAT3: A potential drug target for tumor and inflammation [J]. Curr Top Med Chem, 2019, 19(15): 1305-1317.
- [25] Velasco G, Pendás A M, Fueyo A, et al. Cloning and characterization of human MMP-23, a new matrix metalloproteinase predominantly expressed in reproductive tissues and lacking conserved domains in other family members [J]. J Biol Chem, 1999, 274(8): 4570-4576.
- [26] Somerville R P T, Oblander S A, Apte S S. Matrix metalloproteinases: Old dogs with new tricks [J]. Genome Biol, 2003, 4(6): 216.
- [27] Hyodo Y, Miyake H, Kondo Y, et al. Downregulation of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 after ischemic preconditioning in ischemia-reperfused rat kidneys [J]. Urology, 2009, 73(4): 906-910.
- [28] Chen D R, Wu L P, Liu L, et al. Comparison of HIF1A-AS1 and HIF1A-AS2 in regulating HIF-1 α and the osteogenic differentiation of PDLCs under hypoxia [J]. Int J Mol Med, 2017, 40(5): 1529-1536.
- [29] Rose-John S. Interleukin-6 signalling in health and disease [J]. F1000Res, 2020, 9: F1000FacultyRev-F1000Facult 1013.
- [30] Li L, Shen A L, Chu J F, et al. Pien Tze Huang ameliorates DSS-induced colonic inflammation in a mouse colitis model through inhibition of the IL-6/STAT3 pathway [J]. Mol Med Rep, 2018, 18(1): 1113-1119.
- [31] 冯健愉, 朱玉山, 陈隼, 等. Bcl-2 家族蛋白的生理功能及结构基础 [J]. 中国细胞生物学学报, 2019, 41(8): 1477-1489.
- Feng J Y, Zhu Y S, Chen Q, et al. Physiological function

- and structural basis of Bcl-2 family proteins [J]. *Chin J Cell Biol*, 2019, 41(8): 1477-1489.
- [32] Jeng P S, Inoue-Yamauchi A, Hsieh J J, et al. BH3-dependent and independent activation of BAX and BAK in mitochondrial apoptosis [J]. *Curr Opin Physiol*, 2018, 3: 71-81.
- [33] 陈蕾, 沈洲姬, 郭菲. PI3K/Akt/Nrf2 通路对糖尿病肾病的保护作用 [J]. *生命的化学*, 2024, 44(10): 1823-1830. Chen L, Shen Z J, Guo F. Protection of PI3K/Akt/Nrf2 pathway in diabetic kidney disease [J]. *Chem Life*, 2024, 44(10): 1823-1830.
- [34] Yu J B, Shi J, Zhang Y, et al. Electroacupuncture ameliorates acute renal injury in lipopolysaccharide-stimulated rabbits via induction of HO-1 through the PI3K/Akt/Nrf2 pathways [J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0141622.
- [35] Kaida Y, Fukami K, Matsui T, et al. DNA aptamer raised against AGEs blocks the progression of experimental diabetic nephropathy [J]. *Diabetes*, 2013, 62(9): 3241-3250.
- [36] Chhipa A S, Borse S P, Bakshi R, et al. Targeting receptors of advanced glycation end products (RAGE): Preventing diabetes induced cancer and diabetic complications [J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(11): 152643.
- [37] 赵翠梅, 吴亚静, 黎颖然, 等. AGE-RAGE 轴在代谢相关疾病发生发展中的作用及其干预策略研究进展 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2024, 38(12): 952-958. Zhao C M, Wu Y J, Li Y R, et al. Research progress in roles of AGE-RAGE axis in occurrence and development of metabolism-related diseases and its intervention [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol*, 2024, 38(12): 952-958.
- [38] 张明华, 封亮, 顾俊菲, 等. 牡丹皮对 AGEs 诱导的系膜细胞增殖及基底膜增厚的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(3): 478-482. Zhang M H, Feng L, Gu J F, et al. Effect of *Moutan Cortex* on AGEs-induced mesangial cell proliferation and basement membrane thickening [J]. *China J Chin Mater Med*, 2014, 39(3): 478-482.
- [39] 何泽, 南征, 李才. 解毒通络保肾散对晚期糖基化终末产物肾毒性影响的实验研究 [J]. *长春中医药大学学报*, 2009, 25(4): 480-482. He Z, Nan Z, Li C. Experimental study on the effect of Jiedu Tongluo Baoshen Powder on nephrotoxicity of advanced glycation end products [J]. *J Changchun Univ Tradit Chin Med*, 2009, 25(4): 480-482.
- [40] Chen Y P, Chen J, Jiang M, et al. Loganin and catalpol exert cooperative ameliorating effects on podocyte apoptosis upon diabetic nephropathy by targeting AGEs-RAGE signaling [J]. *Life Sci*, 2020, 252: 117653.

[责任编辑 齐静雯]