

基于网络药理学及实验验证探讨糖肾宁对糖尿病肾病大鼠的保护机制

李文慧¹, 王晓磊², 吴长江¹, 谢文莹¹, 李汪洋¹, 左震宇¹, 周 晖^{2*}, 张涛静^{2*}

1. 北京中医药大学 第二临床医学院, 北京 100078

2. 北京中医药大学东方医院, 北京 100078

摘要: **目的** 基于网络药理学与动物实验, 探讨糖肾宁对糖尿病肾病 (DKD) 大鼠结肠与肾脏的保护作用及机制。 **方法** 通过网络药理学筛选糖肾宁活性成分及靶点, 构建蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络, 通过基因本体论 (GO) 与京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析预测核心信号通路。建立 DKD 大鼠模型, 观察糖肾宁对肾功能及肾组织病理的影响; 检测结肠组织 Toll 样受体 4 (TLR4)/髓样分化因子 88 (MyD88)/核因子 κ B (NF- κ B) 通路相关蛋白及闭锁小带蛋白 1 (ZO-1)、闭合蛋白 (Occludin)、紧密连接蛋白 1 (Claudin-1) 的表达。 **结果** 网络药理学预测糖肾宁活性成分可能通过多个核心靶点调控多条通路, 其中富集于 NF- κ B 通路的靶点包括肿瘤坏死因子 (TNF)、前列腺素内过氧化物合酶 2 (PTGS2)、B 细胞淋巴瘤 2 (BCL2); IL-17 通路的靶点为 TNF、白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 1 β (IL-1 β); HIF-1 通路富集的分子为缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)、蛋白激酶 B (AKT1)、BCL2。动物实验证实糖肾宁可改善 DKD 大鼠肾功能及肾脏病理损伤, 抑制结肠 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路活化, 并上调 ZO-1、Occludin、Claudin-1 表达。 **结论** 糖肾宁可能通过抑制结肠 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路、增强肠道屏障功能, 并同步改善肾脏病变, 从而改善 DKD。

关键词: 糖肾宁; 糖尿病肾病; 肠道屏障; 网络药理学; NF- κ B 通路

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)08-2729-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.08.010

Network pharmacology and experimental validation of protective effects of Tangshenning on rats with diabetic kidney disease

LI Wenhui¹, WANG Xiaolei², WU Changjiang¹, XIE Wenying¹, LI Wangyang¹, ZUO Zhenyu¹, ZHOU Hui², ZHANG Taojing²

1. Second School of Clinical Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China

2. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China

Abstract: Objective To investigate the protective effects and mechanisms of Tangshenning on the colon and kidneys of rats with diabetic kidney disease (DKD), based on network pharmacology and animal experiments. **Methods** Active components and targets of Tangshenning were selected using network pharmacology, followed by construction of a protein-protein interaction (PPI) network and Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses to predict key signaling pathways. A DKD rat model was established to evaluate the effects of Tangshenning on renal function and renal histopathology. In colonic tissue, the expression of Toll-like receptor 4 (TLR4), myeloid differentiation factor 88 (MyD88), and nuclear factor- κ B (NF- κ B), as well as the tight junction proteins zonula occludens-1 (ZO-1), Occludin, and Claudin-1, was determined. **Results** Network pharmacology analysis suggested that the active components of Tangshenning may regulate multiple pathways via several core targets. NF- κ B pathway-related targets included tumor necrosis factor (TNF), prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (PTGS2), and B-cell lymphoma 2 (BCL2); IL-17 pathway-related targets included interleukin-6 (IL-6), TNF, and interleukin-1 β (IL-1 β); and HIF-1 pathway-enriched molecules included hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α), protein kinase B (AKT1), and BCL2. Animal experiments showed that Tangshenning improved renal function and ameliorated renal histopathological damage in DKD rats, inhibited activation

收稿日期: 2026-01-10

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82374268)

作者简介: 李文慧 (1999—), 女, 博士研究生, 研究方向为糖尿病并发症。E-mail: 1469907859@qq.com

*通信作者: 周 晖, 男, 博士, 主要研究方向为糖尿病及其慢性并发症的中医防治研究。E-mail: B00762@bucm.edu.cn

张涛静, 男, 博士, 主任医师, 博士生导师, 主要研究方向为糖尿病及其慢性并发症的中医药防治。E-mail: tjzhang81@163.com

of the colonic TLR4/MyD88/NF- κ B pathway, and upregulated ZO-1, Occludin, and Claudin-1 expression. **Conclusion** Tangshenning may ameliorate DKD by suppressing the colonic TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway, enhancing intestinal barrier function, and concomitantly improving renal pathology.

Key words: Tangshenning; diabetic kidney disease; intestinal barrier; network pharmacology; NF- κ B pathway

糖尿病肾病 (DKD) 是糖尿病常见的微血管病变, 也是终末期肾病的主要原因。研究显示, DKD 呈快速增长趋势, 现已成为尿毒症透析的第 2 病因^[1]。DKD 的发病机制复杂, 涉及糖代谢紊乱、炎症反应、氧化应激及纤维化等多种病理过程^[2]。当前治疗方案在延缓疾病进展方面仍存在局限, 因此, 深入探索 DKD 的新型防治策略至关重要。

近年来, 肠道屏障功能与 DKD 的关联受到广泛关注。肠道菌群紊乱、肠道屏障功能受损及其引发的慢性低度全身性炎症, 是 DKD 发生与发展的重要驱动因素^[3]。这与中医学对消渴病肾病病机的认识存在共通之处。《糖尿病肾脏疾病中西医结合诊疗指南》^[4]将 DKD 归属于“消渴病肾病”范畴, 多因消渴病日久, “糖毒”弥漫, 夹杂气滞、郁热、痰湿等多种病理产物, 痼结于肾络, 形成“微型瘢痕”而发病。有学者^[5]认为, 肠道微生态失衡与中医“正气不足、邪气壅盛”的病机演变相关。

糖肾宁是治疗 DKD 的临床经验方, 全方秉持“益气固肾、化瘀通络”之法, 多中心随机对照研究证实, 糖肾宁治疗早期 DKD 安全有效, 能显著降低尿蛋白, 改善氧化应激指标及血清超敏 C-反应蛋白^[6]。动物实验表明, 糖肾宁可通过抗炎、抗纤维化、抗凋亡及抑制铁死亡等多途径发挥肾脏保护作用。其机制涉及调控巨噬细胞外泌体减轻足细胞炎症^[7]、调节降解酶系抑制肾纤维化^[8]、减轻足细胞凋亡^[9]、抑制铁死亡改善肾小管损伤^[10], 以及稳定足细胞骨架^[11]和抑制系膜细胞外基质增生^[12]。为揭示其多靶点作用机制, 本研究首先采用网络药理学方法预测糖肾宁潜在的作用通路, 然后通过动物实验进行验证, 在评估糖肾宁肾脏保护效果的同时, 进一步考察了其对结肠屏障功能及局部炎症通路的影响。

1 材料

1.1 动物

SPF 级 SD 雄性大鼠 24 只 (6 周龄, 体质量 160~180 g), 购自北京华阜康生物科技股份有限公司, 生产许可证号 SCXK (京) 2019-0008。动物饲养于北京中医药大学动物房, 恒温 (22±1) °C、相

对湿度 60%~75%、明暗周期 12 h 交替, 自由摄食灭菌辐照饲料及净化饮用水。本次动物操作均参照动物实验伦理要求的相关规定, 且经北京中医药大学伦理委员会批准同意 (批准号 BUCM-2024030604-1133)。

1.2 实验用药

糖肾宁组方药材包括: 黄芪、金樱子 (北京本草方源药业集团有限公司, 批号 20240223、20240129)、川芎 (北京仟草中药饮片有限公司, 批号 231204001)、大黄 (北京人卫中药饮片有限公司, 批号 23091102), 各药物质量比为 10:6:6:3。上述饮片经北京中医药大学东方医院中药房主管药师鉴定, 均符合《中国药典》2020 年版相关规定。按处方比例称取各味饮片, 加药材总质量 10 倍的水浸泡 30 min, 连同浸泡液煮沸 40 min, 滤过; 药渣加 6 倍水再煎 30 min, 滤过; 合并 2 次滤液, 浓缩至生药含量 1.5 g·mL⁻¹, 密封, 4 °C 保存。主要成分分析结果见文献报道^[13]。

1.3 试剂与仪器

链脲佐菌素 (STZ, 货号 S0130-1G), 购自美国 Sigma-Aldrich 公司; Toll 样受体 4 (TLR4) 抗体、髓样分化因子 88 (MyD88) 抗体、p65 抗体、闭锁小带蛋白 1 (ZO-1) 抗体、紧密连接蛋白 1 (Claudin-1) 抗体、闭合蛋白 (Occludin) 抗体 (货号 GB11519、GB111554、GB11997、GB115686、GB112543、GB11149), 购自武汉赛维尔生物科技有限公司。D3024R 高速离心机 (大龙兴创实验仪器 [北京] 股份公司); RT-6100 酶标仪 (深圳雷杜生命科学股份有限公司); SCG-W2000 化学发光成像系统 (武汉赛维尔生物科技有限公司); WS-10 切片扫描仪 (智跃医疗科技 [江苏] 有限公司)。

2 方法

2.1 网络药理学分析

2.1.1 糖肾宁成分及靶点筛选 糖肾宁组方药材为黄芪、大黄、川芎、金樱子, 在中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP, <https://www.tcmsp-e.com/tcmsp.php>, Version 2.3) 检索各药材活性成分, 设定药动学筛选标准: 口服生物利用度 (OB) ≥ 30%

且类药性(DL) ≥ 0.18 , 建立复方化学成分数据库。继续在 TCMSP 中筛选出糖肾宁各中药有效化学成分所对应的靶蛋白, 使用 STRING 数据库(<https://cn.string-db.org/>)将靶蛋白规范为人类基因名, 并使用蛋白质 Uniprot 数据库(<https://www.uniprot.org/uniprotkb>)对转换结果进行核对和查缺。

2.1.2 DKD 相关基因靶点 采用跨数据库检索策略, 系统挖掘 OMIM、DrugBank、TTD、GenCards 及 PharmGKB 数据库, 经数据处理获得疾病相关靶点集。运用 Venny 2.1.0 平台(<https://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/>)进行复方-疾病靶点网络交集分析。

2.1.3 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络的建立在 STRING 数据库中导入“2.1.2”项中筛选出的复方及疾病的共同靶点, 选择“Multiple Protein”, 物种限定为“Homo Sapiens”, 默认中等置信度 0.4, 将获得的 PPI 网络文件导入 Cytoscape 3.9.1 软件, 并使用 Centiscape 2.2 插件得到的度(Degree)值、中介中心性(BC)、接近中心性(CC)值, 来筛选核心靶点。

2.1.4 基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析 利用 Metascape 数据平台(<https://metascape.org/gp/#/main/step1>)对靶点进行功能富集解析: 通过 GO 从细胞组分(CC)、分子功能(MF)、生物过程(BP)解析靶点生物学功能; 借助 KEGG 数据库挖掘并锁定核心信号通路。

2.2 动物实验验证

2.2.1 动物分组、造模与给药 24 只 SD 大鼠适应性喂养 1 周后, 随机选取 8 只作为对照组予普通饲料, 其余 16 只予高脂饲料, 为制备糖尿病模型做准备。高脂喂养 4 周后, 16 只大鼠按 $35 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量 ip 链脲佐菌素(STZ)。注射后 72 h 及 1 周 2 次检测空腹血糖, 若尾静脉血糖值均 $\geq 16.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 则判定糖尿病造模成功。将成模大鼠随机均分为模型组与糖肾宁组, 每组 8 只, 继续高脂饲料喂养; 对照组仍予普通饲料。基于既往实验经验^[13], 糖肾宁组 ig 给予 $20 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 对照组和模型组均 ig 给予等体积 0.9%氯化钠溶液, 各组均连续给药 12 周, 每天给药 1 次。

2.2.2 检测大鼠体质量 每 2 周测量大鼠空腹体质量, 记录相应实验数据, 绘制体质量动态曲线。

2.2.3 血糖、肾功能水平 实验结束后取血, 分离血清检测葡萄糖(GLU)、糖化血清蛋白(GSP)、

尿素氮(BUN)和血肌酐(CREA)水平。

2.2.4 肾组织病理观察 取肾组织于 4%多聚甲醛中固定, 经石蜡包埋后制成 $4 \mu\text{m}$ 厚切片。切片随后经二甲苯脱蜡、梯度乙醇复水后, 分别进行苏木精-伊红(HE)、过碘酸-雪夫(PAS)及马松(Masson)染色, 最后脱水封片, 置于镜下观察。另外, 应用 Image-Pro Plus 6.0 软件对肾小球 PAS 阳性面积百分比和 Masson 胶原纤维面积百分比进行分析。

2.2.5 Western blotting 检测相关蛋白表达 取大鼠结肠组织提取总蛋白, BCA 法定量后, 经 SDS-PAGE 分离、湿转法转至 PVDF 膜。转膜后, 用 3%脱脂牛奶/TBST 缓冲溶液室温封闭 1 h; 随后分别加入一抗 TLR4 (1:1 000)、MyD88 (1:1 000)、p65 (1:500)、ZO-1 (1:500)、Claudin-1 (1:1 000) 及 Occludin (1:1 000), 4°C 孵育过夜。次日用 TBST 洗涤 3 次, 每次 5 min, 再加入 HRP 标记的二抗 (1:5 000), 室温孵育 1 h; 随后再以 TBST 洗涤 3 次, 每次 5 min。最后通过 ECL 发光并利用 Image J 软件分析灰度值。

2.2.6 统计分析 使用 SPSS 27 软件进行统计分析, GraphPad Prism 10.0 进行图形绘制。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 各组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 网络药理学分析

3.1.1 糖肾宁的有效活性成分 在 TCMSP 数据库筛选出糖肾宁活性成分后, 删除未检索到的靶点成分, 最终纳入 34 种化合物(黄芪 17、大黄 10、川芎 6、金樱子 6, 合计 39, 共有成分去重后为 34), 见表 1。靶点数较多的化合物包括槲皮素、山柰酚、7-O-甲基异微凸剑叶莎醇、刺芒柄花素、 β -谷甾醇等。

3.1.2 糖肾宁治疗 DKD 的潜在靶点 通过 TCMSP 数据库获得糖肾宁主要活性成分相关靶点, 去重后将靶点蛋白校准为官方名称, 设置“Popular organisms”为“Human”, 剔除非人源及未检索到靶点, 最终得到 221 个基因靶点。采用 Cytoscape 3.9.1 软件绘制“药物-活性成分-靶点”网络图。见图 1。在 OMIM、Drugbank、TTD、GenCards、PharmGKB 5 个数据库中收集并剔除重后, 得到 DKD 疾病相关靶点 1 433 个。将得到的糖肾宁成分作用靶点和 DKD 疾病靶点取交集, 最终得到 113 个交集靶点。

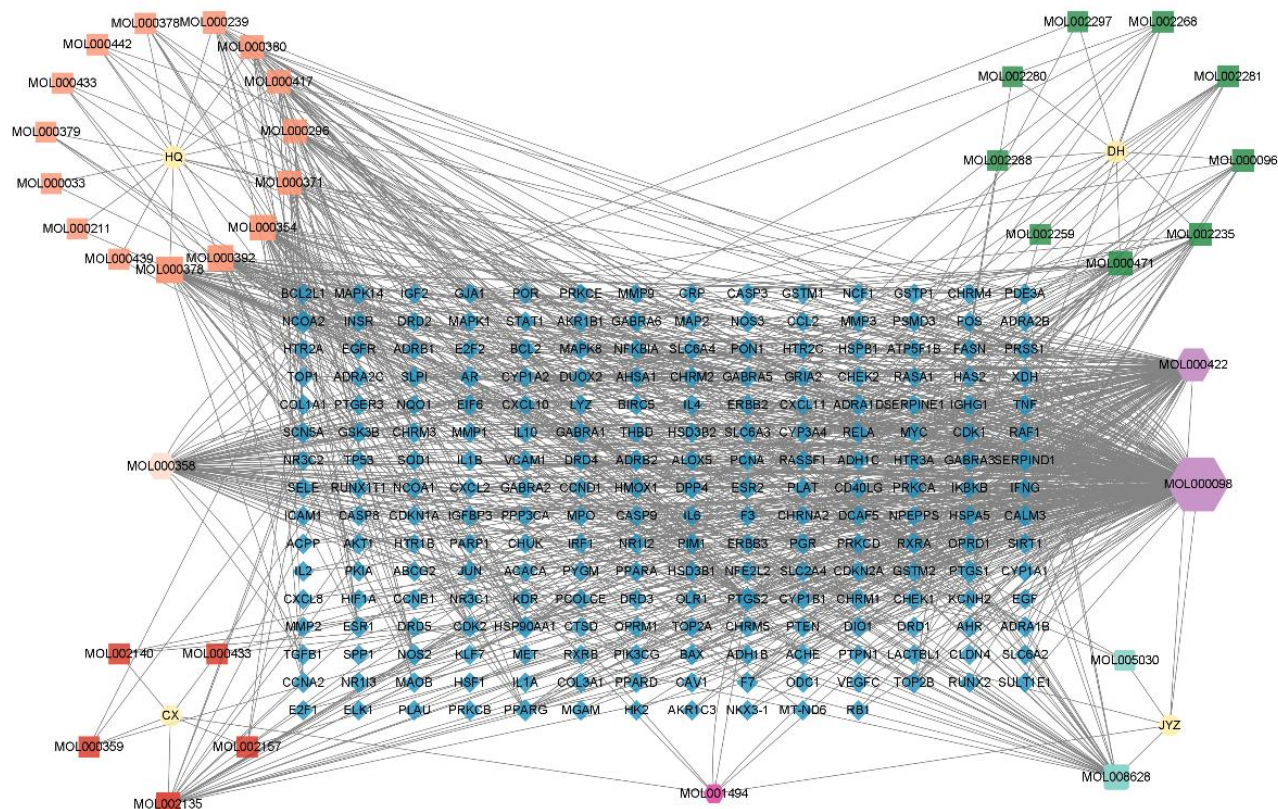
表 1 糖肾宁主要活性成分基本信息

Table 1 Basic information of main active ingredients of Tangshenning

Mol ID	成分	OB/%	DL	靶点数	编号
MOL000098	槲皮素 (quercetin)	46.43	0.28	154	A1
MOL000422	山柰酚 (kaempferol)	41.88	0.24	63	A2
MOL000378	7- <i>O</i> -甲基异微凸剑叶莎醇 (7- <i>O</i> -methylisomucronulatol)	74.69	0.30	45	HQ10
MOL000392	刺芒柄花素 (formononetin)	69.67	0.21	39	HQ6
MOL000358	β -谷甾醇 (beta-sitosterol)	36.91	0.75	38	B1
MOL000354	异鼠李素 (isorhamnetin)	49.60	0.31	37	HQ3
MOL008628	4'-甲基- <i>N</i> -甲基衡州乌药碱 (4'-methyl- <i>N</i> -methylococlaurine)	53.43	0.26	33	JYZ2
MOL002135	杨梅酮 (myricanone)	40.60	0.51	25	CX2
MOL000471	芦荟大黄素 (aloe-emodin)	83.38	0.24	24	DH2
MOL000296	常春藤皂苷元 (hederagenin)	36.91	0.75	24	HQ5
MOL000371	黄芪紫檀烷 (3,9-di- <i>O</i> -methylnissolin)	53.74	0.48	23	HQ11
MOL000380	3-羟基-9,10-二甲氧基紫檀烷 [(6a <i>R</i> ,11a <i>R</i>)-9,10-dimethoxy-6a,11a-dihydro-6 <i>H</i> -benzofurano[3,2- <i>c</i>] chromen-3-ol]	64.26	0.42	22	HQ13
MOL000417	毛蕊异黄酮 (calycosin)	47.75	0.24	22	HQ7
MOL002235	泽兰黄醇 (eupatin)	50.80	0.41	16	DH5
MOL000239	华良姜素 (jaranol)	50.83	0.29	13	HQ2
MOL000096	儿茶素 [(-)-catechin]	49.68	0.24	11	DH3
MOL002281	决明内酯 (toralactone)	46.46	0.24	9	DH1
MOL002268	大黄酸 (rhein)	47.07	0.28	7	DH4
MOL000387	联苯双酯 (bifendate)	31.10	0.67	7	HQ8
MOL002140	川芎啉 (perlolyrine)	65.95	0.27	4	CX1
MOL002157	川芎萘呋内酯 (wallichilide)	42.31	0.71	4	CX3
MOL000442	1,7-二羟基-3,9-二甲氧基紫檀烯 (1,7-dihydroxy-3,9-dimethoxy pterocarpene)	39.05	0.48	4	HQ12
MOL001494	亚油酸乙酯 (mandenol)	42.00	0.19	3	C1
MOL000433	叶酸 (folic acid)	68.96	0.71	3	D1
MOL000359	谷甾醇 (sitosterol)	36.91	0.75	3	CX4
MOL000379	9,10-二甲氧基紫檀烷-3- <i>O</i> - β -D-葡萄糖苷 (9,10-dimethoxypterocarpan-3- <i>O</i> - β -D-glucoside)	36.74	0.92	3	HQ9
MOL000033	(3 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,17 <i>R</i>)-10,13-dimethyl-17-[(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-propan-2-ylotlan-2-yl]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta[<i>a</i>]phenanthren-3-ol	36.23	0.78	3	HQ14
MOL002297	胡萝卜苷 (daucosterol_qt)	35.89	0.70	2	DH7
MOL005030	(<i>E</i>)-11-二十烯酸 (gondoic acid)	30.70	0.20	2	JYZ1
MOL002259	大黄素甲醚-8- <i>O</i> - β -龙胆二糖苷 (physcion diglucoside)	41.65	0.63	1	DH6
MOL002280	torachrysone-8- <i>O</i> - β -D-(6'-oxayl)-glucoside	43.02	0.74	1	DH8
MOL002288	大黄素-1- <i>O</i> - β -D-吡喃葡萄糖苷 (emodin-1- <i>O</i> - β -D-glucopyranoside)	44.81	0.80	1	DH9
MOL000211	白桦脂酸 (mairin)	55.38	0.78	1	HQ1
MOL000439	isomucronulatol-7,2'-di- <i>O</i> -glucosiole	49.28	0.62	1	HQ4

HQ-黄芪; DH-大黄; CX-川芎; JYZ-金樱子; A1、A2-黄芪、金樱子共有活性成分; B1-大黄、金樱子共有成分; C1-川芎、金樱子共有成分; D1-黄芪、川芎共有成分。

HQ-*Astragalus membranaceus* (Huangqi); DH-*Rheum palmatum* (Dahuang); CX-*Ligusticum chuanxiong* (Chuanxiong); JYZ-*Rosa laevigata* (Jinyingzi); A1, A2-common ingredients of *A. membranaceu* and *R. laevigata*; B1-common ingredient of *R. palmatum* and *R. laevigata*; C1-common ingredient of *L. chuanxiong* and *R. laevigata*; D1-common ingredient of *A. membranaceu* and *L. chuanxiong*.



HQ-黄芪; CX-川芎; DH-大黄。

HQ-Astragali Radix; CX-Chuanxiong Rhizoma; DH-Rhei Radix et Rhizoma.

图 1 糖肾宁复方成分-靶点的网络图

Fig. 1 Network diagram of components and targets of Tangshenning compound prescription

3.1.3 PPI 网络构建 将 113 个交集靶点导入 STRING 数据库, 绘制 PPI 网络图 (图 2)。该网络包含 113 个节点和 2 703 条边, 平均节点 Degree 值 47.8。使用 Centiscape 2.2 插件对数据进行深入分析, 以所有节点 CC、BC、degree 值的各自平均值作为阈值, 筛选出 3 项均高于阈值的节点, 共得到 28 个节点, 369 条边。其中 Degree 值排名前 5 的靶点基因为 TNF、AKT1、IL-6、IL-1 β 、TP53。Degree 值排名前 10 的靶点见表 2。

3.1.4 GO 富集分析 GO 分析以最小计数=3, $P < 0.01$, 富集因子 > 1.5 为筛选条件, 得到药病交集的 28 个核心靶点显著富集于 3 大功能维度: BP 层面主要调控 miRNA 转录的调控、平滑肌细胞增殖及细胞凋亡与迁移; MF 得到 11 个结果, 聚焦于细胞因子受体结合、转录因子互作及泛素化修饰, 印证复方多靶点协同特性; CC 有 7 条相关, 涉及膜筏、囊泡腔、细胞器外膜及谷氨酸能突触等亚细胞定位, 提示靶点群在膜性区室及信号转导界面具有富集趋势。见图 3。

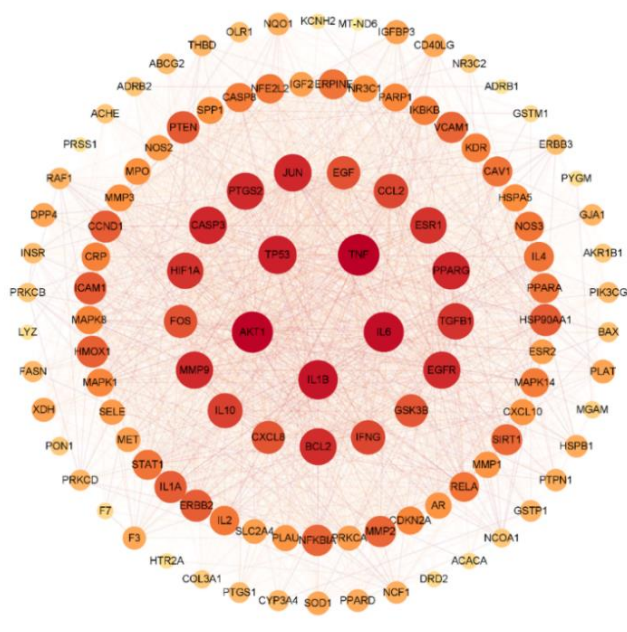


图 2 糖肾宁与 DKD 交集靶点 PPI 网络图

Fig. 2 PPI network of targets shared proteins between Tangshenning and DKD

表 2 糖肾宁治疗 DKD 的核心靶点

Table 2 Core targets of Tangshenning in treatment of DKD

靶点	中文名	Degree	BC	CC
TNF	肿瘤坏死因子	101	544.16	8.13×10^{-3}
AKT1	蛋白激酶 B	100	514.66	8.06×10^{-3}
IL-6	白细胞介素-6	96	304.87	7.81×10^{-3}
IL-1 β	白细胞介素-1 β	94	287.05	7.69×10^{-3}
TP53	肿瘤抗原 p53	90	227.17	7.41×10^{-3}
PPARG	过氧化物酶体增殖物激活受体 γ	87	251.42	7.30×10^{-3}
CASP3	半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶 3	87	160.74	7.30×10^{-3}
JUN	AP-1 转录因子亚单位	87	185.93	7.25×10^{-3}
EGFR	表皮生长因子受体	86	249.35	7.25×10^{-3}
MMP9	基质金属蛋白酶 9	86	221.39	7.25×10^{-3}

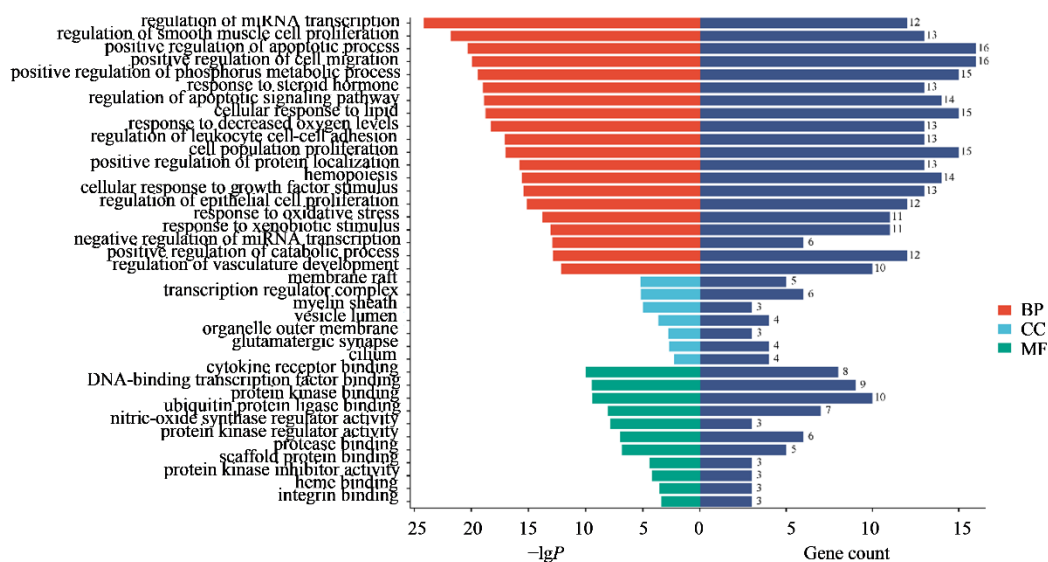


图 3 GO 富集分析

Fig. 3 GO enrichment analysis

3.1.5 KEGG 通路分析 28 个核心靶点显著富集于 17 条信号通路，其作用网络呈现 3 大调控维度：①代谢-炎症交互调控：通过 HIF-1 信号通路调控缺氧诱导因子稳定性，同时干预 IL-17 及 NF- κ B 信号级联，打破“高糖-氧化应激-慢性炎症”恶性循环；②细胞命运重编程：经由坏死性凋亡与胞葬作用调控肾实质细胞死亡模式，抑制足细胞去分化；③微环境重构：血管内皮生长因子 (VEGF) 信号通路与流体剪切应力响应协同调节肾小球内皮细胞功能，改善肾血流动力学。值得注意的是，胰岛素抵抗通路与内分泌耐药通路的共富集现象，提示糖肾宁可能通过多通路交叉调控代谢状态。见图 4。

3.2 动物实验验证

3.2.1 糖肾宁对 DKD 大鼠体质量的影响 如图 5

所示，3 组基线资料及造模前体质量均无显著差异。造模后，模型组与糖肾宁组体质量均显著低于对照组 ($P < 0.05$)，但两组间在 ig 前无差异。ig 后各时间点，模型组与糖肾宁组体质量仍显著低于对照组 ($P < 0.05$)，而两组间始终无统计学差异。从趋势看，对照组体质量稳步上升，模型组与糖肾宁组在 ig 后趋于平稳。

3.2.2 糖肾宁对 DKD 大鼠血糖及肾功能的影响 如图 6 所示，与对照组相比，模型组血清 GLU、GSP、BUN、CREA 均显著升高 ($P < 0.01$)；糖肾宁组 GLU、GSP、CREA 亦显著高于对照组 ($P < 0.01$)。与模型组相比，糖肾宁组上述 4 项指标均显著降低 ($P < 0.01$)。

3.2.3 肾脏 HE 染色结果 与对照组相比，模型组

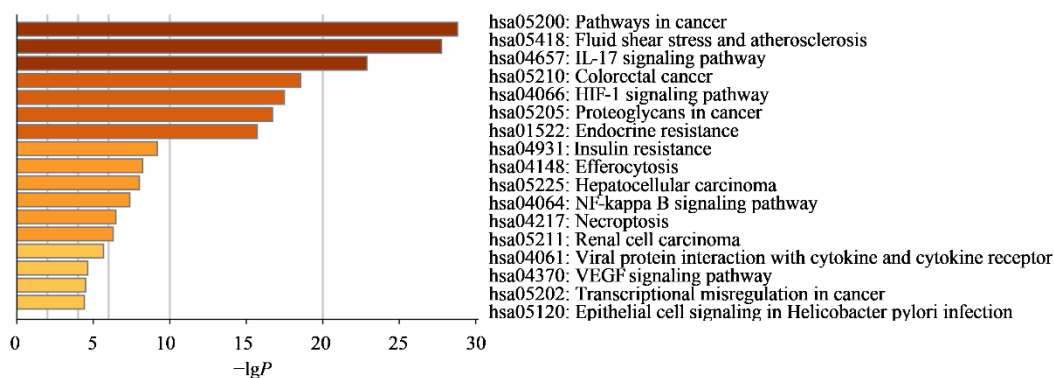
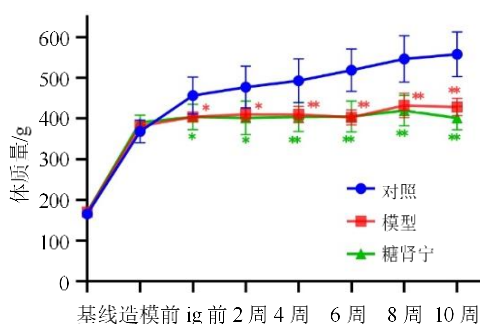
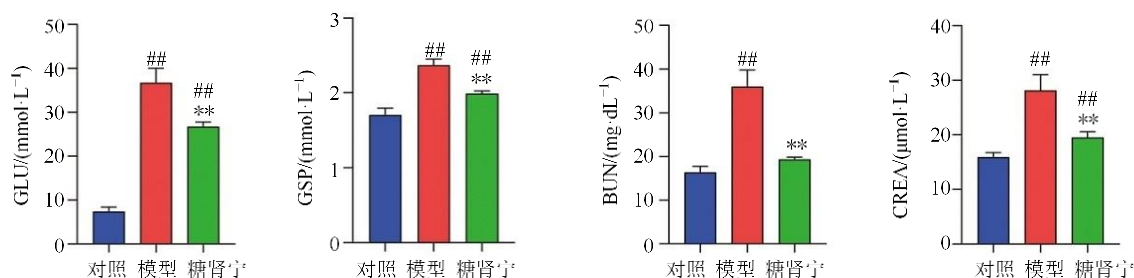


图 4 KEGG 富集分析

Fig. 4 KEGG enrichment analysis

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ 。* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group.图 5 各组大鼠体质量变化 ($\bar{x} \pm s, n=5$)Fig. 5 Weight changes of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n=5$)与对照组比较: ## $P < 0.01$; 与模型组比较: ** $P < 0.01$ 。## $P < 0.01$ vs control group; ** $P < 0.01$ vs model group.图 6 各组大鼠 GLU、GSP、BUN、CREA 水平 ($\bar{x} \pm s, n=4$)Fig. 6 Levels of GLU, GSP, BUN and CREA in each group of rats ($\bar{x} \pm s, n=4$)

0.01)。见表 3、图 8。

3.2.5 糖肾宁对结肠组织 Claudin-1、Occludin 和 ZO-1 蛋白表达水平的影响 结果表明,与对照组比较,模型组大鼠结肠组织 Claudin-1、Occludin、ZO-1 蛋白水平显著下降 ($P < 0.01$);与模型组相比,糖肾宁组显著升高 ($P < 0.01$)。见图 9。

3.2.6 糖肾宁对结肠组织 TLR/MyD88/NF- κ B 信号

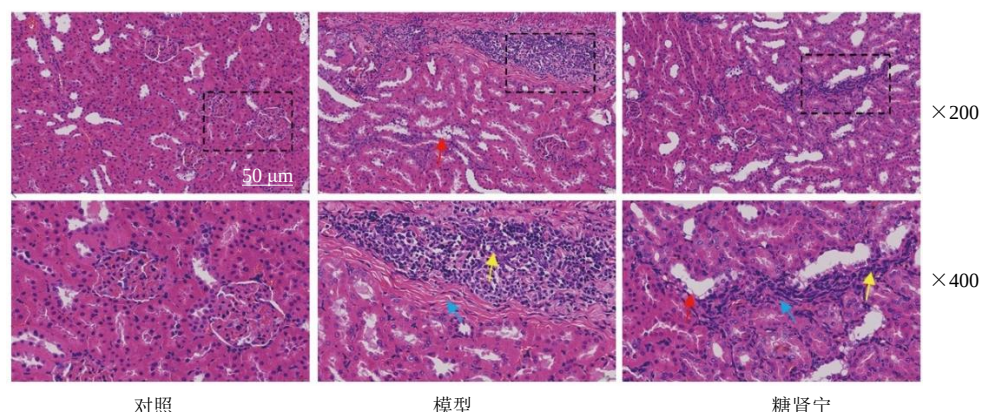
肾小管广泛扩张,上皮细胞萎缩变性,如红色箭头所示;同时组织可见大量炎症细胞浸润,如黄色箭头所示,及纤维组织增生,如蓝色箭头所示;糖肾宁组损伤程度较模型组明显减轻,扩张肾小管数量减少,少量肾小管上皮细胞空泡变性,如红色箭头所示;间质炎症细胞及纤维组织明显减少,治疗效果明显。见图 7。

3.2.4 肾脏 Masson 染色和 PAS 染色结果 与对照组比较,模型组和糖肾宁组大鼠肾脏 Masson 染色蓝色胶原面积百分比和肾小球 PAS 阳性面积百分比显著升高 ($P < 0.01$);与模型组比较,糖肾宁组经治疗后肾脏纤维化及糖原沉积有明显改善 ($P <$

通路相关蛋白表达的影响 与对照组相比,模型组大鼠结肠组织 TLR4、MyD88、p65 蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.01$);与模型组比较,糖肾宁组 TLR4、MyD88 蛋白表达显著降低 ($P < 0.01$), p65 蛋白表达显著降低 ($P < 0.05$)。图 10。

4 讨论

本研究基于网络药理学预测,结合动物实验,



红色箭头示肾小管扩张、上皮细胞变性；黄色箭头示炎症细胞浸润；蓝色箭头示纤维组织增生。

Red arrows: renal tubular dilatation and epithelial cell degeneration; yellow arrows: inflammatory cell infiltration; blue arrows: fibrous tissue proliferation.

图 7 各组大鼠肾脏 HE 染色

Fig. 7 HE staining of renal tissue among different groups of rats

表 3 各组大鼠肾脏 Masson、PAS 染色结果分析 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Table 3 Analysis of renal Masson and PAS staining in rats from different groups ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

分组	蓝色胶原面积占比/%	肾小球 PAS 阳性面积占比/%
对照	3.32 ± 0.57	23.55 ± 2.66
模型	$41.54 \pm 2.49^{###}$	$80.35 \pm 3.65^{###}$
糖肾宁	$12.09 \pm 2.79^{###**}$	$64.71 \pm 3.83^{###**}$

与对照组比较: $^{###}P < 0.01$; 与模型组比较: $^{**}P < 0.01$ 。

$^{###}P < 0.01$ vs control group; $^{**}P < 0.01$ vs model group.

探讨了糖肾宁对 DKD 大鼠结肠与肾脏的保护作用。结果提示, 糖肾宁在改善 DKD 大鼠肾功能、减轻肾脏组织病理损伤的同时, 可上调结肠组织中紧密连接蛋白 ZO-1、Occludin 及 Claudin-1 的表达, 并抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路的活化。

肠上皮屏障是维持肠道内环境稳定的重要结构基础, 其中紧密连接蛋白(如 Claudin-1、Occludin、ZO-1) 对于维持屏障完整性至关重要^[14]。本研究显示, DKD 模型大鼠结肠组织中这 3 种关键蛋白的

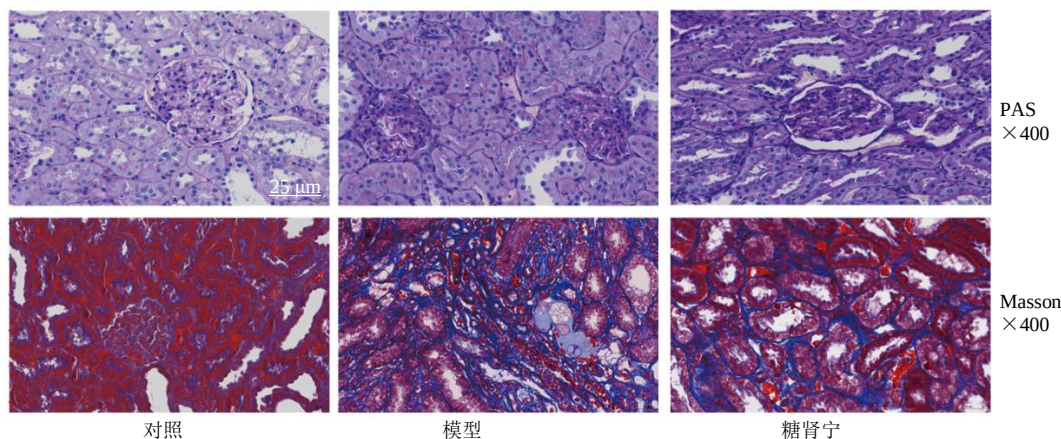


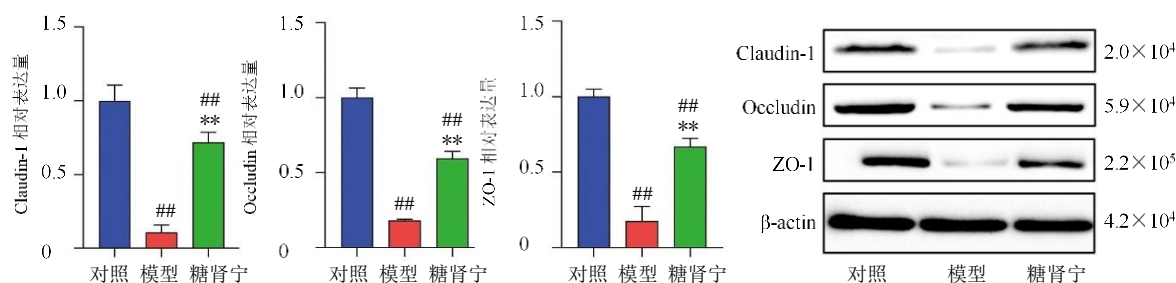
图 8 各组大鼠肾脏 Masson 染色、PAS 染色结果

Fig. 8 Results of renal Masson and PAS staining in rats from different groups

表达均显著降低, 提示 DKD 状态下存在肠道屏障结构的损伤。经糖肾宁干预后, 这些蛋白的表达得以有效恢复, 推测糖肾宁具有增强肠道机械屏障功能的潜力。该结果与既往中医药研究结论一致。王晓^[15]在葛根芩连汤治疗 DKD 大鼠的研究中发现, 肠组织紧密连接蛋白表达增多。郭凤等^[16]亦证实玉

液汤可显著提高结肠黏膜屏障蛋白 Occludin、ZO-1 的表达水平。

网络药理学分析显示, 糖肾宁主要活性成分(如槲皮素、山柰酚、 β -谷甾醇等) 具有抗炎、抗氧化及调控免疫等多重生物学功能^[17-18], 排名前 5 的靶点(如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等) 与 NF- κ B 信号通

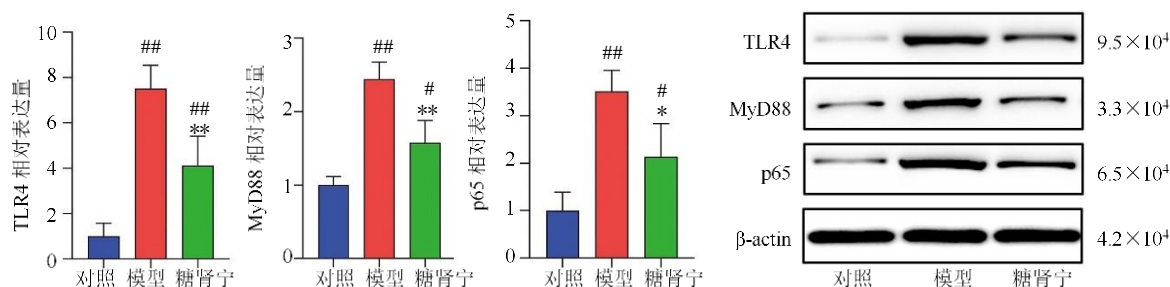


与对照组比较: ## $P < 0.01$; 与模型组比较: ** $P < 0.01$ 。

$P < 0.01$ vs control group; ** $P < 0.01$ vs model group.

图 9 各组大鼠结肠组织 Claudin-1、Occludin 和 ZO-1 蛋白水平表达 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 9 Protein levels of Claudin-1, Occludin, and ZO-1 in rat colonic tissues across groups ($\bar{x} \pm s, n=3$)



与对照组比较: * $P < 0.05$ ## $P < 0.01$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ 。

* $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs control group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group.

图 10 各组大鼠结肠组织 TLR4、MyD88、p65 蛋白水平表达 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 10 Protein levels of TLR4, MyD88, p65 in rat colonic tissues across groups ($\bar{x} \pm s, n=3$)

路密切相关。对 KEGG 富集分析结果进行梳理, 28 个核心靶点中明确属于 NF- κ B 信号通路(hsa04064)的成员包括 TNF、前列腺素内过氧化物合酶 2 (PTGS2)、B 细胞淋巴瘤 2 (BCL2)。其中, TNF 作为上游启动因子可通过激活受体启动 NF- κ B 级联反应, PTGS2 和 BCL2 则为受 NF- κ B 转录调控的下游效应分子。此外, 在全基因组靶点中, 核因子 κ B 激酶亚基 β 抑制因子 (IKBKB)、RELA 原癌基因 (RELA)、核因子 κ B 抑制蛋白 α (NFKBIA)、血管细胞黏附分子-1 (VCAM1) 亦属于该通路成员, 但未达到核心靶点的筛选阈值。基于此, 本研究在动物实验中重点验证了该通路在结肠组织中的调控作用。结果表明, 糖肾宁可有效抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路的活化。

TLR4 作为病原分子识别模式受体家族的重要成员^[19], 在接受刺激后, 通过 MyD88 依赖途径激活 NF- κ B, 进而促进多种促炎因子(如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等)的表达, 形成炎症反应。近年研究表明, 该通路的过度激活不仅参与肾脏局部炎症, 也介导了糖尿病状态下的肠道屏障损伤。有研究显

示, 湿热困脾型 T2DM 小鼠存在肠道菌群失调(厚壁菌门/拟杆菌门比值下调, 乳酸杆菌属等有益菌减少), 同时结肠 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路活化、紧密连接蛋白(ZO-1、Occludin)表达降低, 提示肠道菌群失调可能通过该通路介导肠道屏障损伤^[20]。大黄糖络丸亦可改善结肠组织结构, 下调 TLR4、MyD88、p-NF- κ B p65 等蛋白表达, 上调 ZO-1 表达^[21]。目前, 越来越多的中药复方被证实可通过调控 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路治疗 DKD。例如, 糖肾灌肠方可降低 DKD 小鼠肾组织中该通路及炎症因子(TNF- α 、IL-6、IL-1 β)的蛋白和 mRNA 表达, 改善肾脏损伤^[22]; 益肾通络方高、中剂量组可减少肾组织中 TLR4、MyD88、NF- κ B 蛋白的染色面积占比, 降低焦亡相关蛋白[NOD 样受体家族含吡啶结构域蛋白 3 (NLRP3)、半胱天冬蛋白酶-1 (Caspase-1)、焦孔素 D (GSDMD)]的表达, 提示其可能通过调控该通路抑制肾脏细胞焦亡, 从而减轻肾小管间质损伤^[23]; 此外, 黄花倒水莲^[24]及中药提取物蛇菰多糖^[25]亦可通过该通路对 DKD 小鼠发挥保护作用。

基于上述网络药理学预测和同类研究证据, 本

研究进一步探索了糖肾宁对结肠组织 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路的调控作用。动物实验结果显示,糖肾宁可抑制该通路的活化,并上调结肠紧密连接蛋白表达。这一发现验证了网络药理学的预测,并为糖肾宁可能通过减轻肠道局部炎症进而改善 DKD 提供了初步的机制解释。

从中医理论角度分析,DKD 病程迁延,病机多为本虚标实,脾肾气虚为本,湿热瘀浊壅滞为标。结肠屏障功能损伤所致的内生浊邪可视为“湿热瘀浊”的微观体现。糖肾宁方中黄芪益气固本,大黄、川芎化瘀泄浊通络,金樱子固肾涩精,全方共奏健脾益肾、化瘀通络、清利湿热之功。本研究结果提示其能上调结肠紧密连接蛋白、抑制炎症通路,这与中医“扶正祛邪”“通腑降浊”的治法内涵相契合,提示通过调节肠道可能成为中医药治疗 DKD 的一个潜在作用环节。

本研究存在以下局限性。第一,虽观察到糖肾宁对结肠和肾脏的同步改善作用,但未检测血清内毒素、炎症因子(如 IL-6、IL-1 β)等指标,因此尚不能直接证实肠道与肾脏之间的信号联系。后续研究将补充上述因子及其他肠道通透性指标,并采用 FITC-葡聚糖渗透实验直接评估肠道屏障功能,以验证“肠-肾轴”假说。第二,关键生化指标检测的样本量偏少,后续需扩大样本量以增强结论的可靠性。第三,未设置阳性药物对照组,难以直接评估糖肾宁的相对药效,后续研究拟增设临床一线药物作为阳性对照。第四,本研究仅检测了 NF- κ B p65 总蛋白的表达,未检测其磷酸化水平(p-p65),后续将进一步检测 p-p65 以明确糖肾宁对该通路活化状态的调控程度。此外,整合肠道菌群分析及肾脏组织中相应通路的验证,将有助于更系统地阐明糖肾宁的作用网络。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhang X X, Kong J, Yun K. Prevalence of diabetic nephropathy among patients with type 2 diabetes mellitus in China: A Meta-analysis of observational studies [J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020(1): 2315607.
- [2] 肖谷雨,姚姜羽,冯群,等. 参芪降糖颗粒治疗糖尿病肾病的临床疗效及作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(19): 6469-6481.
Xiao G Y, Yao J Y, Feng Q, et al. Research progress on clinical efficacy and mechanism of Shenqi Jiangtang Granule in treatment of diabetic nephropathy [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2023, 54(19): 6469-6481.
- [3] 姜婷,滕士超. 基于肠-肾轴探讨中医药治疗糖尿病肾病机制研究概述 [J]. *新疆中医药*, 2024, 42(6): 125-127.
Jiang T, Teng S C. Discussion on the mechanism of traditional Chinese medicine in treating diabetic nephropathy based on intestinal-renal axis [J]. *Xinjiang J Tradit Chin Med*, 2024, 42(6): 125-127.
- [4] 中华中医药学会,北京中医药大学东直门医院,北京中医药大学,等. 糖尿病肾脏疾病中西医结合诊疗指南 [J]. *北京中医药大学学报*, 2024, 47(4): 580-592.
China Association of Chinese Medicine, Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, et al. Diagnosis and treatment guideline of integrated traditional Chinese and western medicine for diabetic kidney disease [J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med*, 2024, 47(4): 580-592.
- [5] 纪新建,张志芳,闫鑫媛,等. 基于肠道微生态探讨黄芪扶正调衡治疗糖尿病肾病的研究进展 [J]. *中国微生态学杂志*, 2024, 36(8): 967-973.
Ji X J, Zhang Z F, Yan X Y, et al. Strengthening and balancing effects of Astragalus in treatment of diabetic kidney disease based on intestinal microecology: Research progress [J]. *Chin J Microecol*, 2024, 36(8): 967-973.
- [6] 高彦彬,周晖,关崧,等. 糖肾宁颗粒治疗糖尿病肾病多中心随机双盲对照临床试验 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(11): 5212-5215.
Gao Y B, Zhou H, Guan S, et al. Multicenter randomized and double-blind controlled clinical trial of Tang Shen Ning Granules in treating diabetic kidney disease [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2017, 32(11): 5212-5215.
- [7] 乔羽,胡浩,吴淑馨,等. 糖肾宁通过调控巨噬细胞源外泌体减轻小鼠肾小球足细胞炎症反应的机制研究 [J]. *环球中医药*, 2024, 17(1): 25-30.
Qiao Y, Hu H, Wu S X, et al. Study on the mechanism of Tangshenning alleviating the inflammatory response of mouse glomerular podocytes by regulating the exosomes derived from macrophages [J]. *Glob Tradit Chin Med*, 2024, 17(1): 25-30.
- [8] 邹大威,高彦彬,刘迎新,等. 糖肾宁对自发性 2 型糖尿病 KK-Ay 小鼠肾组织 MMP-9、TIMP-1 表达的影响 [J]. *环球中医药*, 2015, 8(11): 1324-1328.
Zou D W, Gao Y B, Liu Y X, et al. Effects of Tangshenning on MMP-9, TIMP-1 expression of renal tissue in type 2 diabetic KK-ay mice [J]. *Glob Tradit Chin Med*, 2015, 8(11): 1324-1328.
- [9] 崔方强,高彦彬,王悦芬,等. 糖肾宁对 KK-Ay 小鼠肾

- 脏病理及足细胞凋亡的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(4): 92-96.
- Cui F Q, Gao Y B, Wang Y F, et al. Effect of Tangshenning on renal pathology and podocyte apoptosis in KK-Ay mice [J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2020, 54(4): 92-96.
- [10] 陈纯苇, 单晓萌, 邹大威, 等. 糖肾宁对糖尿病肾病小鼠肾小管损伤及铁蛋白自噬介导的铁死亡的影响 [J]. 时珍国医国药, 2023, 34(8): 1871-1875.
- Chen C W, Shan X M, Zou D W, et al. Effects of Tangshenning on renal tubular injury and ferritinophagy-mediated ferroptosis of diabetic kidney disease mice [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2023, 34(8): 1871-1875.
- [11] 徐嘉一, 高彦彬, 邹大威, 等. 糖肾宁对高糖诱导的足细胞损伤模型 Rho/ROCK 通路的影响 [J]. 世界中医药, 2019, 14(12): 3164-3168.
- Xu J Y, Gao Y B, Zou D W, et al. Effects of tangshenning on high glucose-induced podocyte injury based on rho/ROCK pathway [J]. World Chin Med, 2019, 14(12): 3164-3168.
- [12] 彭麒麟, 耿建国, 邹大威, 等. 糖肾宁对高糖培养的小鼠系膜细胞 TGF- β 1 和 P38MAPK 表达的影响 [J]. 环球中医药, 2017, 10(3): 265-269.
- Peng Q Z, Geng J G, Zou D W, et al. Effects of Tangshenning on TGF- β 1 and P38MAPK signal pathway in mouse mesangial cells with high glucose condition [J]. Glob Tradit Chin Med, 2017, 10(3): 265-269.
- [13] Shan X M, Chen C W, Zou D W, et al. Suppression of ferroptosis through the SLC7A11/glutathione/glutathione peroxidase 4 axis contributes to the therapeutic action of the Tangshenning formula on diabetic renal tubular injury [J]. Chin Med, 2024, 19(1): 151.
- [14] Allam-Ndoul B, Castonguay-Paradis S, Veilleux A. Gut microbiota and intestinal trans-epithelial permeability [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(17): 6402.
- [15] 王晓. 基于肠屏障探讨葛根芩连汤对糖尿病大鼠肾脏的保护作用机制 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2021.
- Wang X. Study on the protective mechanism of Gegenqinlian Decoction on kidneys of diabetic rats based on intestinal barrier [D]. Hefei: Anhui University of Chinese Medicine, 2021.
- [16] 郭凤, 郝蕊, 陈鹏德, 等. 基于肠道菌群和肠黏膜屏障探讨玉液汤防治气阴两虚证糖尿病肾病大鼠的作用研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2024, 26(5): 1308-1319.
- Guo F, Hao R, Chen P D, et al. Exploring the effect of Yuye decoction on the prevention and treatment of diabetic nephropathy based on intestinal flora and intestinal mucosal barrier [J]. World Sci Technol Mod Tradit Chin Med, 2024, 26(5): 1308-1319.
- [17] 王超, 魏翠婷, 李润, 等. 山柰酚通过改善肾小管上皮细胞的氧化应激与炎症反应减轻 1 型糖尿病小鼠肾损伤 [J]. 解放军医学院学报, 2024, 45(3): 261-269.
- Wang C, Wei C T, Li R, et al. Kaempferol alleviates renal injury in type 1 diabetic mice by improving oxidative stress and inflammation in renal tubular epithelial cells [J]. Acad J Chin Pla Med Sch, 2024, 45(3): 261-269.
- [18] 黄小翠, 于赵龙, 祝子健, 等. 槲皮素对糖尿病大鼠肾脏保护作用研究 [J]. 赣南医学院学报, 2023, 43(3): 262-266.
- Huang X C, Yu Z L, Zhu Z J, et al. The protective effect of quercetin on the kidney of diabetic nephropathy rats [J]. J Gannan Med Univ, 2023, 43(3): 262-266.
- [19] 尧献赏, 邓旺生, 徐小惠, 等. 葛根素通过调节 TLR4-MyD88-NF- κ B 信号通路对糖尿病小鼠肾损伤的改善作用 [J]. 广西医科大学学报, 2023, 40(11): 1771-1777.
- Yao X S, Deng W S, Xu X H, et al. Puerarin improving renal injury of diabetic mice by regulating TLR4-MyD88-NF- κ B signal-ing pathway [J]. J Guangxi Med Univ, 2023, 40(11): 1771-1777.
- [20] 蔡炎沫, 吴涛, 曲一玮, 等. 湿热困脾型 2 型糖尿病小鼠模型构建及其肠道菌群与 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路研究 [J/OL]. 中国实验方剂学杂志, 1-19 [2026-04-13]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20261122>.
- Cai Y M, Wu T, Qu Y W, et al. Construction of type 2 diabetes mellitus mouse model with damp-heat encumbering spleen pattern and study on intestinal flora and TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway [J/OL]. Chin J Exp Tradit Med Form, 1-19 [2026-04-13]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20261122>.
- [21] 刘中唐, 梁永林, 朱向东, 等. 基于 TLR4/NF- κ B 信号通路探讨大黄糖络丸对 2 型糖尿病大鼠肠道炎症损伤的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2025, 32(2): 91-98.
- Liu Z T, Liang Y L, Zhu X D, et al. Effects of Dahuang Tangluo Pills on intestinal inflammatory injury in type 2 diabetes rats based on TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2025, 32(2): 91-98.
- [22] 岳薇薇, 余辉, 王冲, 等. 糖肾灌肠方调控 TLR4/MYD88/NF- κ B 信号通路改善糖尿病肾病小鼠炎症反应的作用机制 [J]. 新疆医科大学学报, 2025, 48(5): 628-633, 641.
- Yue W W, Yu H, Wang C, et al. Mechanism of action of Tangshen Guanchang Prescription in regulating the TLR4/MYD88/NF- κ B signal pathway to improve inflammatory response of diabetic nephropathy (DN) mice [J]. J Xinjiang Med Univ, 2025, 48(5): 628-633, 641.

- [23] 张轶斐, 曹梓静, 张泽钰, 等. 益肾通络方调控 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路改善糖尿病肾病小鼠细胞焦亡的机制研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2025, 48(1): 21-33.
Zhang Y F, Cao Z J, Zhang Z Y, et al. Mechanism of Yishen Tongluo Formula regulating the TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway to ameliorate pyroptosis in diabetic nephropathy mice [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2025, 48(1): 21-33.
- [24] 鲍玉昆. 黄花倒水莲提取物通过抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路对 db/db 糖尿病肾病小鼠肾脏保护作用 [D]. 桂林: 桂林医学院, 2022.
- Bao Y K. *Polygala fallax* Hemsl extract protects kidneys in db/db diabetic nephropathy mice by inhibiting TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway [D]. Guilin: Guilin Medical University, 2022.
- [25] 宋天英, 周晓玲, 高建红, 等. 蛇菰多糖通过调控 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路改善糖尿病肾病小鼠肾损伤 [J]. 中国药理学通报, 2025, 41(9): 1659-1664.
Song T Y, Zhou X L, Gao J H, et al. Balanophora polysaccharide improves kidney injury in mice with diabetic nephropathy via regulating TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway [J]. Chin Pharmacol Bull, 2025, 41(9): 1659-1664.

[责任编辑 齐静雯]