

基于网络药理学探讨黄芪治疗糖尿病肾病作用机制

宋建波, 廖 晖, 李元平*

山西省人民医院 药学部, 山西 太原 030012

摘要:目的 利用网络药理学方法研究黄芪治疗糖尿病肾病(DN)的作用机制。方法 以化合物的口服生物利用度(OB)和类药性(DL)为标准,依据中药药理学技术平台(TCMSP)数据库、小分子靶点预测平台(SwissTargetPrediction)、人类基因组注释数据库(Genecards)预测和筛选黄芪的活性成分及治疗DN的作用靶点。采用Metascape数据库对作用靶点的基因本体(GO)注释和京都基因和基因组百科全书(KEGG)通路进行富集分析和蛋白功能归属。结果 从黄芪中筛选得到槲皮素、山柰酚、异鼠李素、芒柄花素、黄芪皂苷I~IV等24个活性成分,作用于172个DN靶点,筛选出表皮生长因子受体、血管内皮生长因子受体、丝裂原活化蛋白激酶、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子等18个关键靶点。调节晚期糖基化终末产物及其受体(AGEs-RAGE)介导的信号通路、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/叉头框转录因子O(PI3K/Akt/FoxO)信号通路、核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路、Janus 激酶/信号转导子和转录激活因子信号通路等关键代谢通路。参与物质代谢、氧化还原、信号转导、炎症反应等多种生物过程。结论 黄芪及其活性成分通过多个靶点、多条通路发挥治疗DN的作用。

关键词: 黄芪; 糖尿病肾病; 网络药理学; 富集分析; 作用机制; 口服生物利用度; 类药性; GO 注释; KEGG 通路富集分析; 槲皮素; 黄芪皂苷; 山柰酚; 异鼠李素; 芒柄花素; 内皮生长因子受体; 丝裂原活化蛋白激酶

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)11-2988-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.11.017

Mechanism exploration of *Astragali Radix* in treatment of diabetic nephropathy based on network pharmacology

SONG Jian-bo, LIAO Hui, LI Yuan-ping

Department of Pharmacy, Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan 030012, China

Abstract: Objective To study the mechanism of *Astragali Radix* in the treatment of diabetic nephropathy (DN) by network pharmacology. **Methods** By using oral bioavailability (OB) and drug like (DL) of compound as reference, according to databases as Traditional Chinese Medicine System Pharmacology (TCMSP) Technology Platform, SwissTarget Prediction, and human genome annotation database (Genecards), the active ingredients of *Astragali Radix* and the targets of diabetic nephropathy therapy were predicted and screened. Then, the target enrichment analysis of GO functional annotations and KEGG pathways and protein function were analyzed by Metascape. **Results** A total of 24 active ingredients (such as quercetin, kaempferol, isorhamnetin, formononetin, astragaloside I—IV, etc) were screened from *Astragali Radix* and acted on 172 diabetes nephropathy targets. Key targets included EGFR, VEGFA, MAPK, IL-6, TNF, etc. Regulation key KEGG signal pathways, such as AGEs-RAGE signal pathway, PI3K/Akt/FoxO signal pathway, NF- κ B signal pathway, Jak-STAT signal pathway, etc, participated in many biological processes such as substance metabolism, oxidation-reduction, signal transduction, inflammatory response, etc. **Conclusion** *Astragali Radix* and its active ingredients play anti-DN effects through various targets and multiple pathways.

Key words: *Astragali Radix*; diabetic nephropathy; network pharmacology; enrichment analysis; mechanism; oral bioavailability; drug like; GO; KEGG; quercetin; astragaloside; kaempferol; isorhamnetin; formononetin; EGFR; MAPK

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病的重要并发症之一。DN 的发生、进展与慢性炎症反应、氧化应激、糖脂代谢紊乱、肾脏血流动力学改变等多种因素相关。相关研究显示,中医药

收稿日期: 2019-11-21

基金项目: 山西省回国留学人员科研资助项目(2015-105)

作者简介: 宋建波, 主管药师, 硕士研究生, 从事中药药理临床研究。Tel: 13623416339 E-mail: songjianbo1986@163.com

*通信作者 李元平, 主任药师, 硕士生导师, 研究方向为医院药学。Tel: (0351)4960527 E-mail: 355848179@qq.com

在 DN 的治疗中发挥着独特的作用。基于关联规则和因子分析, 对治疗 DN 中药组方规律的研究^[1]显示, 黄芪 *Astragali Radix* 为使用次数最多的中药。黄芪的药用迄今已有 2 000 多年的历史, 有增强机体免疫功能、利尿、抗应激、降压等作用^[2]。近年来, 大量研究^[3]表明黄芪及黄芪经方对 DN 的治疗有积极的作用, 可明显改善患者症状, 降低尿蛋白, 改善肾功能, 但黄芪治疗 DN 的物质基础及作用机制仍不清楚。因此, 本研究采用网络药理学研究策略, 对黄芪主要化学成分及其治疗 DN 的作用机制进行较全面系统地分析, 为后续研究提供一定的理论基础。

1 资料与方法

1.1 主要化学成分的收集与筛选

利用 TCMSP 数据库^[4] (<http://ibts.hkbu.edu.hk/LSP/tcmsp.php>) 收集黄芪的主要化学成分; 根据化合物药动学参数中口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 、类药性 (DL) ≥ 0.18 的标准^[5], 并结合文献报道筛选出候选化合物。

1.2 药物作用靶点的筛选

通过 TCMSP 检索候选化合物靶点, 将候选化合物靶点通过蛋白质数据库 (UniProt) 中的 UniProtKB 搜索功能转化为相应基因。利用 Swiss TargetPrediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) 平台, 预测候选化合物的潜在靶点。将 2 个数据库检索到的化合物靶点合并, 删除重复基因, 即得药物作用靶点基因。

1.3 黄芪治疗 DN 的靶点搜集

在 Genecards 数据库中输入关键词 “diabetic nephropathy”, 得到 DN 相关靶基因。利用比较毒物遗传性数据库 (CTD) 的检索功能, 在 “Diseases” 中输入 “diabetic nephropathy”, 点击 “Gene” 项, 即可找出与 DN 相关联的所有基因, 选取以 “M” 标识代表经过实验验证的基因。将 2 个数据库的基因整合, 去除重复项得到 DN 相关基因。将 DN 靶基因与药物作用靶点基因映射筛选, 找出两者的交集基因, 得到黄芪治疗 DN 的潜在靶点。

1.4 网络的构建与分析

1.4.1 成分靶点网络的构建 采用 Cytoscape 3.7.1 软件构建黄芪治疗 DN 的成分靶点网络。在该网络中, 节点代表化合物、靶蛋白, 边代表化合物-靶点的相互作用。采用 Cytoscape 3.7.1 软件中的 “Network analyzer” 功能, 对网络的拓扑属性进行

分析, 计算节点连接度 (degree)、节点介度 (betweenness) 和节点紧密度 (closeness) 3 个重要网络拓扑参数^[4]。最后利用网络拓扑属性分析黄芪治疗 DN 的主要活性成分。

1.4.2 靶蛋白相互作用 (PPI) 网络的构建 在 STRING 平台构建靶蛋白 PPI 网络, 物种设为 “Homo sapiens”, 最低相互作用阈值设为中等置信度 “Medium confidence” 0.4, 其余参数保持默认设置。并运用 Cytoscape 3.7.1 对 PPI 网络进行拓扑属性分析, 筛选 PPI 网络中的关键靶蛋白。

1.5 基因功能和通路富集分析

将黄芪治疗 DN 的潜在靶点导入 Metascape 平台, 输入物种和分析物种均选择为 “H. sapiens”, 设置 $P < 0.01$, 对作用靶点进行 GO 注释分析及 KEGG 通路分析, 筛选排名靠前的生物过程和通路, 采用 GraphPad Prism 6.0 软件对结果可视化。

2 结果

2.1 黄芪主要活性成分的筛选

利用 TCMSP 数据库共检索出黄芪化学成分 87 个。根据 OB $\geq 30\%$ 、DL ≥ 0.18 的原则, 再结合文献报道^[6-7], 补充一些虽然 OB、DL 值较低, 但含量较高, 有药理活性的成分, 如黄芪皂苷, 最终筛选出候选化合物 24 个, 主要包含黄酮类如槲皮素 (MOL000098)、山柰酚 (MOL000422)、芒柄花素 (MOL0003930) 及毛蕊异黄酮 (MOL000417) 等和皂苷类 (黄芪皂苷 I~IV), 见表 1。

2.2 黄芪作用靶点预测

通过 TCMSP 共检索出潜在靶点 462 个, 删除重复项, 共获得 213 个潜在靶点。基于 Swiss TargetPrediction 平台共获得 345 个基因靶点, 删除重复项, 得到 155 个潜在靶点。将 2 个平台预测基因合并, 删除重复项, 共得到 332 个潜在靶点。通过与 Genecard 数据库和 CTD 数据库中 DN 相关基因比对, 得到 172 个化合物靶点与疾病靶点的交集, 预测为黄芪治疗 DN 的靶基因。

2.3 网络图分析

2.3.1 成分靶点网络 如图 1 所示, 以 172 个靶基因作为黄芪治疗 DN 的靶点, 建立黄芪治疗 DN 的成分靶点网络图, 共有 196 个节点、387 条边。节点代表了活性成分及潜在的靶点, 边代表了活性成分与靶点的相互作用, 黄芪共有 24 个活性成分作用于相同或不同的靶点, 网络图充分体现了黄芪多成分、多靶点治疗 DN 的机制。

表 1 黄芪主要活性成分基本信息

Table 1 General information of active ingredients of *Astragali Radix*

TCMSP 编号	成分名称	OB/%	DL
MOL000211	丁香香萜	55.38	0.78
MOL000239	熊竹素	50.83	0.29
MOL000296	常春藤皂苷元	36.91	0.75
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-yl-octan-2-yl]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta [a] phenanthren-3-ol	36.23	0.78
MOL000354	异鼠李素	49.60	0.31
MOL000371	3,9-二- <i>O</i> -甲基尼森香豌豆紫檀酚	53.74	0.48
MOL000374	5'-羟基异微凸剑叶莎醇-2',5'-二- <i>O</i> -葡萄糖苷	41.72	0.69
MOL000378	7- <i>O</i> -甲基-异微凸剑叶莎醇	74.69	0.30
MOL000379	9,10-二甲氧基紫檀烷-3- <i>O</i> -β- <i>D</i> -葡萄糖苷	36.74	0.92
MOL000380	黄芪紫檀烷苷	64.26	0.42
MOL000387	联苯双酯	31.10	0.67
MOL000392	芒柄花素	69.67	0.21
MOL000398	二氢异黄酮	109.99	0.30
MOL000417	毛睿异黄酮	47.75	0.24
MOL000422	山柰酚	41.88	0.24
MOL000433	叶酸	68.96	0.71
MOL000438	7,2'-二羟基-3',4'-二甲氧基异黄烷	67.67	0.26
MOL000439	黄芪异黄烷苷	49.28	0.62
MOL000442	1,7-二羟基-3,9-二甲氧基紫檀烯	39.05	0.48
MOL000098	槲皮素	46.43	0.28
MOL000401	黄芪皂苷 I	46.79	0.11
MOL000403	黄芪皂苷 II	46.06	0.13
MOL000405	黄芪皂苷 III	31.83	0.10
MOL000407	黄芪皂苷 IV	22.50	0.15

经计算,该网络连接度平均为 3.95,介度平均为 0.02,紧密度平均为 0.35。槲皮素、山柰酚、黄芪皂苷等 14 种成分连接度、介度、紧密度值均大于等于其平均值,提示这些成分可能是黄芪治疗 DN 的主要活性成分。主要活性成分的拓扑参数见表 2。

2.3.2 靶蛋白 PPI 网络分析 如图 2 所示, PPI 网络共有 172 个节点, 3 369 条相互作用连线。经计算, 整个网络节点“连接度”中位数为 32, 因此, 选择“degree≥64”的节点作为候选靶点(大于等于 2 倍中位数值), 共筛选到 36 个候选靶点; 接着对候选靶点的相互作用信息进行提取分析, 并以连接度、介度、紧密度值大于其相应中位数为筛选条件进一步筛选节点, 最终得到黄芪治疗 DN 的关键靶点 18 个。

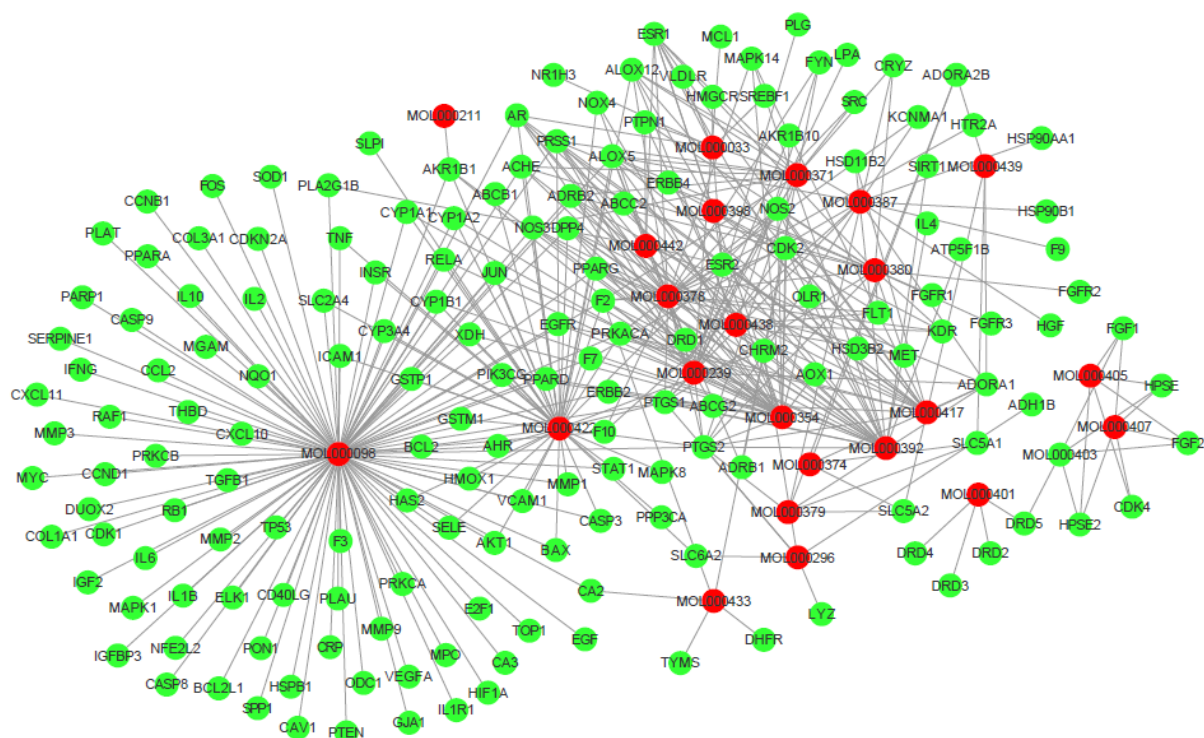
将 18 个关键靶点导入 Metascape 数据库, 获得

靶点对应的蛋白功能, 结果见表 3。表明黄芪治疗 DN 过程, 有转录因子、酶和信号通路等相关蛋白物质的参与。

2.4 GO 注释分析和 KEGG 富集分析

使用 Metascape 数据库对黄芪治疗 DN 的 172 个潜在靶点进行 GO 注释分析和 KEGG 通路分析, 并通过 GraphPad Prism 6.0 将分析结果可视化。结果见图 3。

GO 注释分析由分子功能(molecular function, MF)、生物过程(biological process, BP)、细胞组成(cellular component, CC) 3 个部分组成。由图 3 可知, BP(图 3-A)中排名靠前的有对氮氧化物、氧化应激的调节, 细胞运动正调节, 细胞因子介导的信号通路、MAPK 信号通路; MF 分析(图 3-B)主要是蛋白域特异性结合活性、蛋白激酶活性、丝



红色表示具有 TCMSP 编号的活性成分，绿色表示治疗 DN 的潜在靶点
Red points represent active ingredients with TCMSP number and green points represent the treatment targets for DN

图 1 黄芪活性成分-DN 靶点网络

Fig. 1 Network of active ingredient-DN target of *Astragali Radix*

表 2 主要活性成分拓扑参数

Table 2 Topological parameters of main active ingredients

活性成分	Degree	BC	CC	活性成分	Degree	BC	CC
槲皮素	106	0.66	0.57	黄芪异黄烷苷	17	0.05	0.36
山柰酚	47	0.14	0.41	3,9-二-O-甲基尼森香豌豆紫檀酚	16	0.02	0.36
异鼠李素	30	0.08	0.38	联苯双酯	12	0.05	0.35
7-O-甲基-异微凸剑叶莎醇	28	0.09	0.38	黄芪皂苷 I	5	0.56	0.52
芒柄花素	25	0.08	0.38	黄芪皂苷 II	5	0.11	0.39
毛蕊异黄酮	18	0.03	0.37	黄芪皂苷 III	5	0.11	0.39
熊竹素	17	0.06	0.37	黄芪皂苷 IV	4	0.45	0.39

氨酸水解酶活性、转录因子结合活性靠前，主要涉及调节蛋白激酶、转录因子活性；在 CC 分析（图 3-C）中靠前的是膜筏、突触、细胞外基质、受体复合物等，主要集中在细胞膜和蛋白复合物上。

KEGG 通路分析（图 3-D）显示，黄芪治疗 DN 靶点涉及靠前的通路主要有肿瘤信号通路、AGEs-RAGE 介导信号通路、内分泌抵抗信号通路、转录激活因子（Jak-STAT）信号通路、胰岛素抵抗（IR）信号通路、血管内皮生长因子（VEGF）信号通路、叉头框转录因子 O（FoxO）信号通路、核转录因子- κ B（NF- κ B）信号通路等。

3 讨论

3.1 DN 发生、发展的分子机制研究

晚期糖基化终末产物（advanced glycation end products, AGEs）及其受体（receptor of advanced glycation end products, RAGE）系统能增强氧化应激、激活 NF- κ B 途径，刺激产生一些细胞因子和生长因子，在糖尿病并发症的发生、发展中起重要作用。刘智辉等^[8]研究发现，AGEs 与 RAGE 作用后可引起活性氧（ROS）产生增加，氧化应激可加重肾脏系膜细胞的损伤，引起足细胞凋亡。AGEs 与 RAGE 结合后，激活了磷酸酰肌醇 3-激酶（PI3K）/

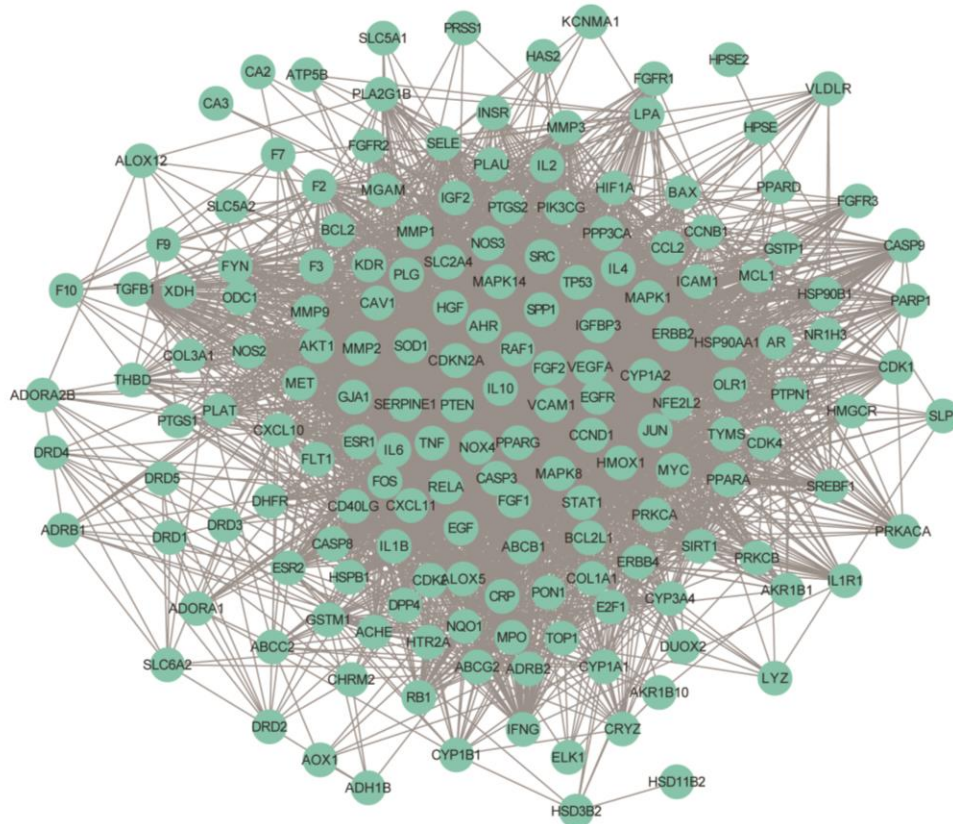


图 2 黄芪治疗 DN 靶蛋白 PPI 网络

Fig. 2 PPI network of target protein of *Astragali Radix* for DN therapy

表 3 黄芪治疗 DN 关键靶点的蛋白功能

Table 3 Protein function key targets of *Astragali Radix* for DN therapy

序号	关键靶点	蛋白功能
1	EGFR	酶/{酶蛋白/转移酶, 激酶/Tyr 蛋白激酶}; RAS 通路相关蛋白
2	EGF	RAS 通路相关蛋白
3	VEGFA	RAS 通路相关蛋白
4	AKT1	酶/{酶蛋白/转移酶, 激酶/AGC Ser/蛋白激酶}; RAS 通路相关蛋白
5	MAPK8	酶/{酶蛋白/转移酶, 激酶/CMGC Ser/Thr 蛋白激酶}; RAS 通路相关蛋白
6	JUN	转录因子/基本域
7	IL10	null
8	IL6	null
9	TNF	null
10	TP53	转录因子/免疫球蛋白折叠; 转运蛋白/转运通道
11	MAPK1	酶/{酶蛋白/转移酶, 激酶/CMGC Ser/Thr 蛋白激酶}; RAS 通路相关蛋白
12	MYC	转录因子/基本域
13	SRC	酶/{酶蛋白/转移酶, 激酶/Tyr 蛋白激酶}
14	CCND1	null
15	CASP3	酶/{酶蛋白/水解酶, 肽酶/半胱氨酸型肽酶}
16	MMP9	酶/{酶蛋白/水解酶, 肽酶/金属肽酶}
17	MMP2	酶/{酶蛋白/水解酶, 肽酶/金属肽酶}
18	PTGS2	酶/酶蛋白/氧化还原酶

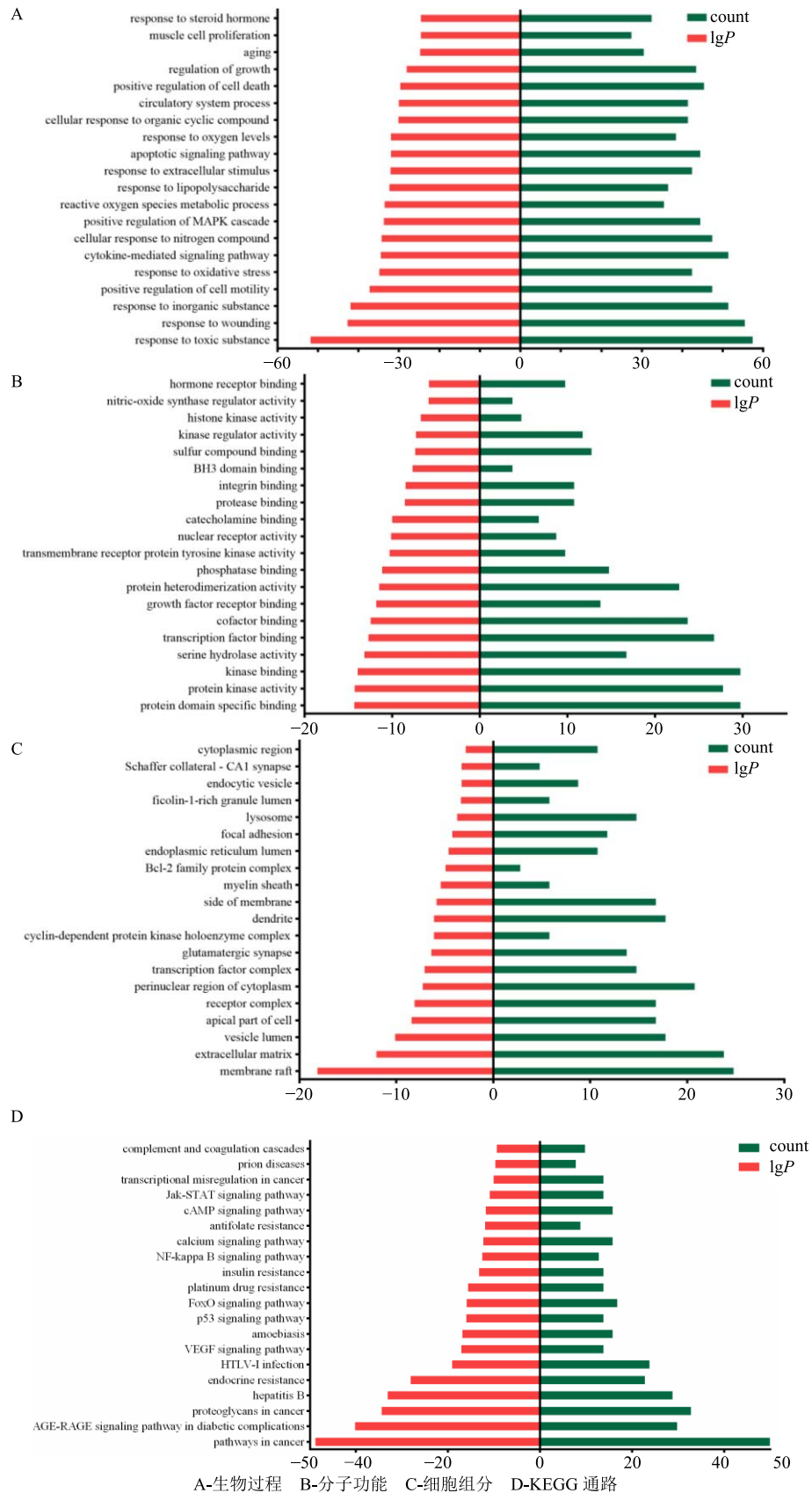


图 3 黄芪治疗 DN 潜在靶点的 GO 与 KEGG 富集分析

Fig. 3 Enrichment analysis of GO and KEGG of potential targets of *Astragali Radix* for DN therapy

蛋白激酶 B (Akt) 信号通路。PI3K/Akt 信号通路是胰岛素调控血糖的关键通路之一,与 IR 关系密切^[9]。张翠香等^[10]研究发现,与对照组相比, DN 模型组大鼠肾组织中 PI3K 与 Akt 活性升高。目前 DN 也被认为是一种由糖脂代谢紊乱引发的炎症反应性疾病,炎症反应在 DN 的发生发展中发挥重要作用。活化的 Jak-STAT 信号通路通过诱导炎症细胞活化、促进炎症介质表达、增加促炎因子产生等途径,导致糖尿病肾组织炎症损伤,最终引起 DN^[11]。NF- κ B 是一种多靶向的细胞因子,其激活可导致多种炎症介质如 IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6 等释放,引起肾脏炎症反应,加速肾间质纤维化进程。

3.2 黄芪治疗 DN 的主要活性成分与关键靶点探讨

本研究得到的黄芪治疗 DN 的成分靶点网络图显示槲皮素、山柰酚、异鼠李素、芒柄花素、黄芪皂苷等 14 种化合物的连接度与介度较高,可作用于多个 DN 靶点,提示这些成分可能是黄芪治疗 DN 的重要成分,值得进一步研究。槲皮素的潜在靶点最多,有 106 个,其次是山柰酚有 47 个潜在靶点。朱开梅等^[12]研究发现,槲皮素可通过干预转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)/Smad7 通路,抑制足细胞分泌 VEGF,对 DN 起保护作用。常陆林等^[13]研究发现,槲皮素能通过改善氧化应激和抗炎作用,减少炎症因子人单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、IL-6、TNF 的表达,改善早期糖尿病肾功能。汤利华等^[14]研究发现,山柰酚可抑制 DN 大鼠核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3 (NLRP3) 炎症小体的激活,抑制 IL-1 β 、IL-18、IL-6 和 TNF- α 等炎症因子的表达,对 DN 大鼠肾功能起保护作用。研究显示^[15],山柰酚可抑制大鼠及人肾小管细胞中 RhoA/Rho 激酶活化介导的炎症反应,减少 TNF- α 和 IL-1 β 等促炎因子的表达,可作为治疗 DN 的潜在药物。异鼠李素能抑制糖尿病大鼠肾组织 NF- κ B 系统过度活化,降低炎症因子 TNF- α 、IL-6、TGF- β 1 的蛋白和 mRNA 水平,延缓 DN 进展^[16]。

肖峰等^[17]研究发现,黄芪皂苷提取物对糖尿病大鼠具有一定的肾脏保护作用。黄芪总苷通过上调基质金属蛋白酶 2 (MMP2)、MMP9 及 IL-10 的分泌发挥抗纤维化作用^[18]。黄芪甲苷在黄芪中含量最高^[6],研究发现^[19]黄芪甲苷能够抑制肾脏中 NF- κ B 介导的炎症基因表达,降低糖尿病患者血清中 TNF- α 、MCP-1 的含量,减少足细胞的损伤。王琳

琳等^[20]研究发现,黄芪甲苷能下调 Akt/NF- κ B 信号通路 p-Akt 蛋白表达,对高糖环境下人肾小球系膜细胞的氧化应激损伤起保护作用。黄芪甲苷通过影响细胞周期蛋白 Cyclin D1 (CCND1) 的表达,对肾小球系膜细胞氧化应激损伤起保护作用^[21]。

PPI 网络分析结果发现,EGFR、VEGFA、JUN、MAPK8、IL-10、IL-6、TNF 等 18 个靶标是 PPI 网络的关键靶蛋白。EGFR 的激活上调了 ROS 产生和内质网应激,在 DN 发病机制中起重要作用。VEGF 与 DN 患者的氧化应激状况相关,IL-10、IL-6、TNF 是促炎因子,MAPK8 基因与脂肪代谢有关,炎症反应和脂质代谢紊乱是 DN 发生的重要危险因素^[22]。18 个关键靶标主要与氧化应激、炎症反应相关,黄芪的主要成分槲皮素、山柰酚、黄芪甲苷等通过调节 EGFR、JUN、MAPK 等靶蛋白,减轻氧化应激,抑制 IL-10、IL-6、TNF 等炎症介质的表达,起到延缓 DN 进展的作用。

3.3 黄芪治疗 DN 的信号通路探讨

KEGG 分析结果显示,黄芪治疗 DN 靶点涉及通路主要与氧化应激、炎症反应和脂质代谢紊乱有关。王兴红等^[23]研究发现,槲皮素可通过调控肾脏 p38-MAPK/NF- κ B 信号通路,减轻氧化应激,抑制炎症反应,对 DN 大鼠肾脏起保护作用。陈妮等^[24]研究发现山柰酚通过调节 p38MAPK 通路,对高糖培养的大鼠肾系膜细胞起到保护作用。田心等^[25]研究发现刺芒柄花素对高糖诱导的小鼠肾小球系膜细胞 NF- κ B 信号通路及系膜细胞增殖具有抑制作用。有研究表明^[26]黄芪甲苷能在体外抑制 p38-MAPK 通路,减轻氧化应激,改善足突融合及足细胞凋亡,维持足细胞数目的稳定,减少尿蛋白排泄,延缓 DN 进展。马可可等^[27]研究发现,黄芪甲苷可通过抑制 PI3K/Akt/FoxO1 信号增加肾组织细胞自噬活性,减缓 DN 的发展进程。因此,可推测黄芪的主要成分槲皮素、山柰酚、黄芪甲苷等通过调节氧化应激、炎症反应、足细胞凋亡等途径,起到延缓 DN 进展的作用。

VEGF 尤其是其亚型 (VEGF-A) 可影响肾小球滤过功能,启动并加重 DN 的进展。足细胞产生 VEGF 对维持肾小球结构和功能具有重要意义,Veron 等^[28]观察到足细胞过表达 VEGF 的小鼠发生蛋白尿、肾小球损伤、系膜增生、基膜增厚等一系列 DN 的病理改变。而 DN 患者的肾活检组织中却发现 VEGF 的表达降低,且 VEGF 的表达与蛋白尿

呈负相关。表明在疾病状态下, VEGF 过多或过少表达均能引起肾脏损伤。令笔者感兴趣的是黄芪是一种双向调节剂, 推测黄芪可通过维持足细胞 VEGF 的表达平衡, 发挥减轻肾脏损伤作用。关于黄芪通过抑制 VEGF 表达对 DN 大鼠肾功能发挥保护作用的研究已有文献报道^[29]。但黄芪通过减少足细胞丢失, 增加 VEGF 表达而延缓 DN 发生发展的研究尚未见报道, 本课题组后期将进行相关研究。

3.4 黄芪治疗其他疾病的物质基础及分子机制研究

KEGG 分析显示涉及疾病通路最多的是肿瘤疾病相关信号通路, 表明黄芪在治疗肿瘤疾病中有一定的功效。近年来, 关于黄芪抗肿瘤的作用日渐被重视, 其临床应用也扩展到对肿瘤患者的治疗当中。目前黄芪的抗肿瘤作用成分主要集中在黄芪皂苷和黄芪多糖。黄芪多糖可增强机体免疫力, 抑制癌细胞的增殖, 与抗癌药物联合使用具有协同作用^[30]。黄芪皂苷可通过影响 VEGF/MMP 信号通路介导的抗血管生成和 PI3K/Akt/mTOR 通路介导的癌细胞凋亡, 发挥抗肿瘤作用^[31]。

综上所述, 黄芪可能通过参与物质代谢、信号转导、炎症反应等过程改善 DN 肾损伤状况; 调控 AGEs-RAGE、PI3K/Akt/FoxO、NF- κ B 及 Jak-STAT 等信号通路发挥延缓 DN 发生发展作用。本研究通过网络药理学技术与方法, 阐明了黄芪活性成分、靶点、通路之间相互作用的关系, 发现黄芪及其活性成分能通过多靶点、多通路发挥抗 DN 的作用, 为后期的验证性研究提供了理论依据。

参考文献

- [1] 刘保松, 白明, 苗明三. 基于关联规则和因子分析研究糖尿病肾病中药组方用药规律 [J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(7): 781-785.
- [2] 陈腾, 简桂花, 汪年松. 黄芪治疗糖尿病肾病的研究进展 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(5): 462-464.
- [3] 杨柳, 李爱平, 张王宁, 等. 黄芪及含黄芪经方在治疗肾病方面的药理作用及应用研究进展 [J]. 中草药, 2018, 49(14): 3419-3424.
- [4] 汝锦龙. 中药系统药理学数据库和分析平台的构建和应用 [D]. 咸阳: 西北农林科技大学, 2015.
- [5] 薛潇春, 胡晋红. 网络药理学的方法与应用进展 [J]. 药学实践杂志, 2015, 33(5): 401-405.
- [6] 张蕾, 高文远, 满淑丽. 黄芪中有效成分药理活性的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(21): 3203-3207.
- [7] 全欣. 黄芪主要活性成分的药理作用 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(5): 1246-1249.
- [8] 刘智辉, 于青, 袁伟杰. AGE 与 RAGE 相互作用通过活性氧引起足细胞凋亡 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2008, 9(10): 864-866.
- [9] 李斌, 范源, 李鑫. 基于 PI3K/Akt 信号通路的中药治疗 2 型糖尿病胰岛素抵抗研究进展 [J]. 中成药, 2017, 39(1): 151-154.
- [10] 张翠香, 洪晓华, 侯金才, 等. 链脲佐菌素糖尿病肾病大鼠模型肾小球损伤机制 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(9): 3087-3091.
- [11] 陈争跃, 步世忠, 包蓓艳. JAK/STAT 及其中药干预在糖尿病肾病中的研究现状 [J]. 中成药, 2015, 37(10): 2247-2250.
- [12] 朱开梅, 唐丽霞, 赵文鹏, 等. 槲皮素脂质体对糖尿病肾病氧化应激和 TGF β 1/Smad7 通路的影响 [J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(3): 319-323.
- [13] 常陆林, 刘春杰, 王兴红, 等. 槲皮素对糖尿病大鼠肾脏保护机制的研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(7): 816-818.
- [14] 汤利华, 方超, 王浩然, 等. 山柰酚对高糖诱导的糖尿病肾病大鼠肾功能和组织病理损伤的保护作用 [J]. 免疫学杂志, 2018, 34(12): 1041-1046.
- [15] Sharma D, Gondaliya P, Tiwari V, *et al.* Kaempferol attenuates diabetic nephropathy by inhibiting RhoA/Rho-kinase mediated inflammatory signalling [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 1610-1619.
- [16] 邱书娟. 异鼠李素对糖尿病大鼠的肾脏保护及作用机制研究 [D]. 济南: 山东大学, 2017.
- [17] 肖峰, 胡雅国, 吴石楠, 等. 黄芪皂苷提取物对糖尿病大鼠肾脏的保护作用 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(10): 2014-2018.
- [18] 李淑萍, 许晓燕, 孙箴, 等. 黄芪多糖和黄芪总甙调控 LX-2 细胞因子分泌 [J]. 浙江大学学报: 医学版, 2007, 36(6): 543-548.
- [19] Chen J G, Chen Y F, Lu Y L. Astragaloside IV ameliorates diabetic nephropathy involving protection of podocytes in streptozotocin induced diabetic rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 736(1): 86-94.
- [20] 王琳琳, 冯佳莉, 刘俊芬, 等. 黄芪甲苷对高糖环境下人肾小球系膜细胞的氧化应激损伤的保护作用及机制 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(9): 1085-1088.
- [21] 曹玲玲, 李维祖, 司秀莲, 等. 黄芪甲苷对肾小球系膜细胞氧化应激损伤的保护作用及其机制 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(5): 725-730.
- [22] 王永胜, 杨丽霞, 程涛, 等. 糖尿病肾病的炎症致病机制与中药防治 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(2): 200-207.
- [23] 王兴红, 郑亚萍, 孙纁利, 等. 槲皮素对糖尿病大鼠肾

- 脏 p38MAPK/NF- κ B 信号通路的影响 [J]. 中药药理与临床, 2016, 32(1): 79-82.
- [24] 陈 妮, 韩鹏定, 陈 文, 等. 山柰酚对高糖诱导大鼠肾系膜细胞增殖的影响 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2017, 48(4): 526-530.
- [25] 田 心, 常 盼, 周亚光, 等. 刺芒柄花素对高糖诱导的小鼠系膜细胞炎症因子调控及增殖的影响 [J]. 中成药, 2017, 39(5): 1052-1056.
- [26] Gui D, Guo Y, Wang F, *et al.* Astragaloside IV, a novel antioxidant, prevents glucose-induced podocyte apoptosis *in vitro* and *in vivo* [J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): 1-11.
- [27] 马可可, 鞠营辉, 陈清青, 等. 黄芪甲苷对 2 型糖尿病肾病大鼠肾组织 PI3K/Akt/FoxO1 信号调控的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(2): 74-81.
- [28] Veron D, Reidy K J, Bertuccio C, *et al.* Overexpression of VEGF-A in podocytes of adult mice causes glomerular disease [J]. *Kidney Int*, 2010, 77(11): 989-999.
- [29] 宋恩峰, 贾汝汉, 欧 敏, 等. 2 型糖尿病大鼠肾脏血管内皮生长因子的表达和黄芪的调节作用 [J]. 北京中医药大学学报, 2004, 27(4): 57-60.
- [30] 陆婷婷, 柯玲玲. 黄芪多糖靶向肿瘤微环境的抗肿瘤作用机制 [J]. 江西中医药大学学报, 2019, 31(1): 107-111.
- [31] 邓 春, 赵红艳, 高美丽. 黄芪活性成分抗肿瘤研究进展 [J]. 国外医学: 医学地理分册, 2018, 39(3): 276-280.