

基于数据挖掘和网络药理学探究中医药治疗腹膜透析相关性腹膜炎的用药规律及作用机制

张艺展, 徐荣佳, 姜 晨*

天津中医药大学第一附属医院, 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381

摘 要: **目的** 挖掘中医药治疗腹膜透析相关性腹膜炎(peritoneal dialysis-associated peritonitis, PDAP)的组方规律,并探讨核心药物组合的作用机制。**方法** 以2013年1月至2024年12月于天津中医药大学第一附属医院肾病科住院患者的病历为资料来源,建立PDAP证型及处方信息数据库,运用WPS表格(20305)和R语言对纳入患者的证型和中药进行频次统计,并对中药进行关联规则分析和聚类分析,筛选出核心药物组合;通过中药系统药理学数据库(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database, TCMSP)、HERB、ETCM、BATMAN-TCM数据库获取核心药物组合的活性成分,并结合Swiss Target Prediction预测药物作用靶点;运用Digsee、DrugBank、GeneCard、OMIM、NCBI Gene数据库预测疾病相关靶点;运用微生信平台得到疾病与药物的交集靶点;运用Cytoscape建立“活性成分-交集靶点”网络,筛选出关键成分;以STRING平台数据为基础,利用Cytoscape软件构建蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络,筛选核心靶点;通过DAVID数据库对交集靶点进行基因本体论(gene ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析;采用AutoDockVina对关键成分与核心靶点进行分子对接。**结果** 共纳入109例患者,提取处方109首,涉及2种单一证型、22种复合证型,210味药物,药性以温、平、寒、微寒为主,药味以甘、苦、辛为主,归经以脾、胃、肝、肺经居多,系统聚类分析可归为7大类;筛选出“半夏-陈皮-砂仁-枳壳”核心药物组合,涉及94个活性成分、1494个作用靶点,与PDAP有561个交集靶点;槲皮素(quercetin)、柚皮素(naringenin)、5,7,8,3',4'-五甲氧基黄酮(5,7,8,3',4'-pentamethoxyflavone)、胡萝卜素(carotene)、那可汀(norcotine)、黄芩黄酮I(skullcapflavone I)等为核心成分,白细胞介素-6(interleukin-6, IL6)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)、白蛋白(albumin, ALB)、丝氨酸/苏氨酸激酶1(serine/threonine kinase 1, AKT1)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 beta, IL1B)等为关键靶点;KEGG分析显示主要涉及糖尿病并发症中晚期糖基化终产物及其受体(advanced glycation end products-receptor for advanced glycation end products, AGE-RAGE)信号通路、磷脂酰肌醇-3-羟激酶(phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K)-蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)信号通路、缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)、黏着斑(focal adhesion)等信号通路;分子对接结果显示关键靶点与核心成分具有良好亲和力。**结论** PDAP的中医治法主要以固护脾肾、祛湿解毒、理气通腑为主,兼以活血化瘀,其核心药物组合“半夏-陈皮-砂仁-枳壳”治疗PDAP的潜在靶点主要涉及IL6、TNF、GAPDH、ALB、AKT1、IL1B等,其作用机制主要涉及炎症反应、细胞凋亡过程的调控以及细胞群体增殖的调控等生物学过程,为中医药治疗PDAP提供理论依据,为进一步探究其作用机制提供方向。

关键词: 中医药;腹膜透析相关性腹膜炎;用药规律;半夏-陈皮-砂仁-枳壳;槲皮素;柚皮素;5,7,8,3',4'-五甲氧基黄酮;胡萝卜素;那可汀;黄芩黄酮I

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)21-7883-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.21.019

Medication regularity and mechanisms of traditional Chinese medicine in treatment of peritoneal dialysis-associated peritonitis based on data mining and network pharmacology

ZHANG Yizhan, XU Rongjia, JIANG Chen

收稿日期: 2025-04-26

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82274472);天津市科委多元投入基金项目重点项目(21JCZDJC01160)

作者简介: 张艺展(2001—),男,回族,硕士研究生,从事中医药防治肾脏病证、中医药防治腹膜透析并发症的临床研究。

E-mail: zhangyizhan2001@163.com

*通信作者: 姜 晨(1982—),女,博士,主任医师,博士生导师,从事中医药防治肾脏病证、中医药防治腹膜透析并发症的临床研究。

E-mail: jdoctortcm@163.com

First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, National Clinical Research Center for Chinese Medicine and Acupuncture, Tianjin 300381, China

Abstract: Objective To investigate the formulation patterns of traditional Chinese medicine (TCM) in treating peritoneal dialysis-associated peritonitis (PDAP) and explore the mechanism of action of core drug combinations. **Methods** Clinical records from PDAP patients hospitalized in the Nephrology Department of First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine (January 2013—December 2024) were collected to establish a syndrome-pattern and prescription database. Active components were retrieved from Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database (TCMSP), HERB, ETCM, and BATMAN-TCM databases, with target prediction via Swiss Target Prediction. Disease-related targets were identified through Digsee, DrugBank, GeneCard, OMIM and NCBI Gene databases. Intersection targets were obtained using the Weishengxin Bioinformatics Platform. Cytoscape was used to construct “active component-intersection target” networks and protein-protein interaction (PPI) networks, with subsequent screening of key components and core targets. Gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) enrichment analyses were performed through DAVID database. Molecular docking was conducted using AutoDock Vina. **Results** The study included 109 patients with 109 prescriptions, involving two single syndrome patterns and 22 compound patterns, comprising 210 herbs. Herbs predominantly exhibited warm, neutral, cold, and slightly cold properties; sweet, bitter, and pungent flavors; and tropism towards spleen, stomach, liver, and lung meridians. Seven clusters were identified through systematic clustering analysis. The core combination “Banxia (*Pinelliae Rhizoma*)-Chenpi (*Citri Reticulatae Pericarpium*)-Sharen (*Amomi Fructus*)-Zhike (*Aurantii Fructus*)” contained 94 active components and 1 494 targets, with 561 PDAP-related intersection targets. Key components included quercetin, naringenin, 5,7,8,3',4'-pentamethoxyflavone, carotene, norcotine and skullcapflavone I. Core targets included interleukin-6 (IL6), tumor necrosis factor (TNF), glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH), albumin(ALB), serine/threonine kinase 1 (AKT1), and interleukin-1 beta (IL1B). KEGG analysis revealed that the main pathways involved were advanced glycation end products-receptor for advanced glycation end products (AGE-RAGE), phosphatidylinositol-3-hydroxykinase (PI3K)-protein kinase B (Akt), hypoxia-inducible factor-1(HIF-1), focal adhesion, and other signaling pathways. Molecular docking demonstrated strong binding affinity between key targets and core components. **Conclusion** TCM treatment of PDAP primarily focuses on tonifying and protecting the spleen and kidney, resolving dampness, detoxification, regulating qi, and promoting bowel movement, complemented by blood activation and stasis removal. The potential therapeutic targets of the core herbs combination “*Pinelliae Rhizoma-Citri Reticulatae Pericarpium-Amomi Fructus-Aurantii Fructus*” in the treatment of PDAP primarily involve IL6, TNF, GAPDH, ALB, AKT1, IL1B, etc. Its mechanism of action primarily involves biological processes such as inflammatory responses, negative regulation of apoptotic process and positive regulation of cell population proliferation, which may provide the theoretical basis for TCM in the treatment of PDAP, and the direction for further study of the potential mechanism.

Key words: traditional Chinese medicine; peritoneal dialysis-associated peritonitis; medication regularity; *Pinelliae Rhizoma-Citri Reticulatae Pericarpium-Amomi Fructus-Aurantii Fructus*; quercetin; naringenin; 5,7,8,3',4'-pentamethoxyflavone; carotene; norcotine; skullcapflavone I

腹膜透析相关性腹膜炎 (peritoneal dialysis-associated peritonitis, PDAP) 是腹膜透析治疗中最常见的严重并发症, 主要由病原微生物侵入腹膜腔引发炎症反应所致, 临床表现为透出液浑浊、腹痛及超滤下降。PDAP 加重透析患者疾病负担, 不仅增加治疗成本、影响技术生存, 而且是住院及转院的主要原因^[1]。流行病学研究显示, 目前全球腹膜透析中心每年 PDAP 发病率为每位患者 0.06~1.66 次^[2]。我国 2022 年抽样调查结果显示平均每位患者每年腹膜炎发生率为 0.194 次^[1]。

腹膜炎常伴随肠道功能障碍, 往往导致营养不良, 影响腹膜功能修复, 现代临床治疗腹膜透析相

关性腹膜炎以抗生素为治疗基石, 而长期使用抗生素引起的肠道菌群失调也是导致腹膜炎再发的重要诱因, 中医药可显著改善腹膜透析相关性腹膜炎患者中医证候及肠道功能, 改善患者营养状态, 有助于腹膜炎恢复及预防复发, 可明显改善腹透患者腹膜炎的预后^[3]。与传统的抗生素治疗模式相比, 中医药可以减少、延缓甚至逆转细菌耐药性; 与抗生素联合使用可大大提高耐药菌的根除率^[4]。

PDAP 的中医病机以脾胃亏虚为本, 湿热、浊毒为标, 本病初期多以标实为主, 多为邪蕴肠腑, 当以清热解毒、通腑泄浊为治则, 而后期要重点考虑患者本虚的状态, 注意固护脾肾、扶正祛邪^[3]。PDAP 基

本证型包括 5 种本虚证和 5 种标实证, 本虚证包括脾肾气虚证、脾肾阳虚证、气阴两虚证、肝肾阴虚证、阴阳两虚证, 标实证包括湿浊证、湿热证、瘀血证、风动证、热毒证, 本虚证与标实证常相兼出现^[5]。中药复方在治疗腹膜透析并发症中广泛应用, 对于提高腹透效能、抑制腹膜纤维化、改善营养状态等方面有较好的疗效^[6-7]。然而, 中药复方药味复杂, 有效成分繁多, 潜在作用途径和靶点较多, 作用机制尚不明确, 亟需借助现代信息技术挖掘其组方用药规律, 阐明其作用机制。基于此, 本研究通过收集天津中医药大学第一附属医院肾病科使用中药汤剂治疗患者的辨证及处方信息, 挖掘其组方用药规律, 再运用网络药理学与分子对接技术探究核心药物组合的活性成分和作用靶点、通路, 初步阐释其作用机制, 以期为中医药治疗 PDAP 提供参考。

1 方法

1.1 数据挖掘

1.1.1 数据来源 本研究全部病历资料来源于天津中医药大学第一附属医院肾病科住院病历系统, 其病例为 2013 年 1 月至 2024 年 12 月的住院患者。本试验通过天津中医药大学第一附属医院伦理委员会批准 (No. TYLL2023[K]字 013)。

1.1.2 纳入与排除标准 纳入标准: (1) 首次符合 2022 年指南^[8]PDAP 诊断标准的患者: ①临床症状特征存在腹痛、腹透液浑浊, 可伴有或不伴有发热; ②透析流出物细菌培养阳性; ③透析液中白细胞计数 >100 个/ μL 、多形核白细胞比例 $>50\%$; (2) 住院病历系统记录内服中药 3 副以上者。排除标准: 患者为真菌感染导致的腹膜炎。

1.1.3 数据规范化处理 以《中国药典》2020 年版^[9]和全国中医药行业高等教育“十四五”规划教材《中药学》^[10]为标准, 将药物名称进行规范化处理, 如将“甘草片”规范为“甘草”, 将“黄连片”规范为“黄连”; 药物因产地、品种、炮制等不同存在差异, 若功效无较大差别, 则作统一规范处理, 如将“绵萆薢”“粉萆薢”统一为“萆薢”, 若功效差别较大则分别统计, 如“生地黄”“熟地黄”需分别统计; 药物的性味归经、药物类别以《中药学》为标准, 如茯苓属于利水渗湿药, 性平, 味甘、淡, 归心经、肺经、脾经、肾经。

1.1.4 数据统计分析 使用 WPS 表格 (20305) 对录入的证型及中药的使用频数、四气五味、归经进行数据统计; 并使用 R 语言 (4.3.2 版本) 的 dplyr

包与 tidyr 包进行数据预处理 (含频数百分比计算和宽格式转换), 最终通过 ggradar 包绘制证型、四气五味、归经分布雷达图。基于 Rstudio 软件中的 Apriori 模块, 将最小支持度设置为 20%, 最小置信度设置为 80%, 进行 22 味高频中药 (频次 ≥ 20) 的关联规则分析, 并运用 R 语言的 arulesViz 包进行可视化。使用 R 语言对 22 味高频中药进行系统聚类分析, 度量区间采用 Binary 距离, 聚类方法为 ward.D 法。

1.2 网络药理学分析

1.2.1 核心药物组合活性成分筛选及靶点预测 借助中药系统药理学数据库 (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database, TCMSP) (<https://tcmsp-e.com/>)、HERB 数据库 (<http://herb.ac.cn/>)、ETCM 数据库 (<http://www.tcmip.cn/ETCM/>) 及 BATMAN-TCM 数据库 (<http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/>) 收集核心药物组合的活性成分。通过 TCMSP 检索得到的中药化合物以口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 及类药性 (drug-likeness, DL) ≥ 0.18 为标准筛选, 其他数据库检索得到的中药成分则利用 Swiss ADME (<http://www.swissadme.ch/>) 平台分析其药物代谢动力学参数, 保留满足 OB 及 DL 特征要求的活性成分。运用 Swiss Target Prediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) 平台, 设置物种为 “Homo sapiens”, probability > 0 , 预测活性成分相关靶点, 将上述靶点合并去重后得到活性成分作用的蛋白质靶点, 并在 Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 对靶点名进行规范化处理。

1.2.2 筛选 PDAP 疾病靶点 以 “peritoneal dialysis related peritonitis” “peritoneal dialysis associated peritonitis” 为关键词, 通过 Digsee (<http://210.107.182.61/geneSearch/>)、DrugBank (<https://www.drugbank.ca/>)、GeneCard (<https://www.genecards.org/>)、OMIM (<https://www.omim.org/>)、NCBI Gene (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>) 数据库检索与筛选疾病基因, 合并结果后剔除重复, 利用 UniProt 数据库将所得靶点进行统一规范。

1.2.3 “活性成分-交集靶点”网络的构建 将药物活性成分作用靶点与 PDAP 疾病靶点进行匹配, 获得交集靶点, 并通过微生信网站 (<https://www.bioinformatics.com.cn>) 绘制韦恩图。然后利用 Cytoscape 3.7.2 软件构建 “活性成分-交集靶点”网络。

1.2.4 蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络的构建 将筛选出来的基因输入 STRING 12.0 数据库, 将蛋白种类设置为人类 (Homo sapiens), “minimum required interaction score” 参数设置为 “medium confidence (0.400)”, 其他参数保持初始默认设置不变, 导出蛋白质相互作用的数据文件, 然后将其导入 Cytoscape 3.7.2 软件, 建立蛋白-蛋白相互作用 (PPI 网络模型)。

1.2.5 靶点基因本体 (gene ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 富集分析 将交集靶点导入 DAVID 数据库中, 进行 GO 功能富集和 KEGG 通路富集分析, 探究交集靶点在生物过程 (biological process, BP)、分子功能 (molecular function, MF) 和细胞组分 (cellular component, CC) 方面涉及的功能及通路, 其分析结果均以 $P < 0.05$ 表明差异具有统计学意义, 并借助微生信网站 (<https://www.bioinformatics.com.cn>) 对结果进行可视化绘图。

1.2.6 分子对接 将 PPI 网络中度值排名前 6 的关键靶点与度值最高的 6 个主要活性成分分别进行分子对接, 以验证成分-靶点之间的结合可能性。从 Pubchem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) 下载核心活性成分的 sdf2D 结构, 通过 UniProt 数据库获取靶点的化学结构, 并利用 Chem3D 对核心活性成分进行力场优化, 再利用 AutoDock Vina 软件对上述关键靶点与核心活性成分进行分子对接, 以结合能作为对接结果的评价指标, 并用 PyMol 3.0.3 软件展示对接结果。

2 结果

2.1 患者的基本信息

109 例腹膜透析患者中, 男性 66 例 (60.6%), 女性 43 例 (39.4%), 男女比例约为 1.5:1, 年龄 (61.65 ± 12.10) 岁, 中位透析龄为 62 个月。其合并疾病中, 56 例合并糖尿病 (51.4%), 66 例合并冠心病 (60.1%), 97 例合并高血压 (89.0%)。

2.2 数据挖掘部分

2.2.1 证型及中药频数分析 共纳入 109 例患者、109 首处方, 含 2 种单一证型、22 种复合证型。其中, 单一证型包括脾肾气虚证、气阴两虚证; 复合证型包括脾肾阳虚证-湿热证、脾肾气虚证-湿浊证、脾肾阳虚证-水气证、脾肾气虚证-血瘀证、脾肾气虚证-湿热证、脾肾阳虚证-湿浊证、肝肾阴虚证-风动

证、脾肾气虚证-风动证、脾肾气虚证-水气证、肝肾阴虚证-湿热证、脾肾阳虚证-血瘀证、气阴两虚证-血瘀证、肝肾阴虚证-湿浊证、肝肾阴虚证-血瘀证、气阴两虚证-风动证、气阴两虚证-湿热证、气阴两虚证-水气证、肝肾阴虚证-水气证、脾肾阳虚证-风动证、气阴两虚证-湿浊证、阴阳两虚证-湿热证、阴阳两虚证-湿浊证, 见表 1 和图 1。

表 1 PDAP 证型分布

Table 1 Distribution of PDAP syndromes

证型	频数	证型	频数
脾肾阳虚证-湿热证	16	气阴两虚证	3
脾肾气虚证-湿浊证	15	肝肾阴虚证-湿浊证	2
脾肾阳虚证-水气证	12	肝肾阴虚证-血瘀证	2
NA	9	气阴两虚证-风动证	2
脾肾气虚证-血瘀证	7	气阴两虚证-湿热证	2
脾肾气虚证-湿热证	5	气阴两虚证-水气证	2
脾肾阳虚证-湿浊证	5	肝肾阴虚证-水气证	1
肝肾阴虚证-风动证	4	脾肾气虚证	1
脾肾气虚证-风动证	4	脾肾阳虚证-风动证	1
脾肾气虚证-水气证	4	气阴两虚证-湿浊证	1
肝肾阴虚证-湿热证	3	阴阳两虚证-湿热证	1
脾肾阳虚证-血瘀证	3	阴阳两虚证-湿浊证	1
气阴两虚证-血瘀证	3		

NA-表示未能明确辨证。

NA-indicates failure to clearly differentiate syndromes.

共涉及 210 味中药, 累积使用频次 1 651 次, 排名前 10 的为半夏 71 次、甘草 66 次、陈皮 64 次、砂仁 51 次、大黄 48 次、枳壳 48 次、丹参 46 次、白术 43 次、茯苓 40 次、黄芪 38 次。高频中药统计见表 2。对 210 味中药的四气、五味及归经进行频数统计, 结果中药性质大多性温、平、寒、微寒, 味甘、苦、辛, 入脾经、胃经、肝经、肺经。见图 2。

2.2.2 治疗腹膜透析相关性腹膜炎的中药处方的关联规则分析 基于 Rstudio 软件中的 Apriori 模块进行高频中药的关联规则分析与可视化展示, 将最小支持度设置为 20%, 最小置信度设置为 80%, 前项 (lhs) 和后项 (rhs) 项目数的总和不超过 5 个, 共得到核心药对组合 19 个, 包含中药 8 味。19 个核心药对组合的统计结果按置信度排序, 排名前 3 的组合为 {砂仁, 枳壳} => {陈皮} (置信度为 100%)、{半夏, 砂仁, 枳壳} => {陈皮} (置信度为 100%), {半夏, 茯苓} => {陈皮} (置信度为 96.97%) 见表 3。运用 R 语言 arulesViz 包对二项关联规则进行可视化, 见图 3、4。

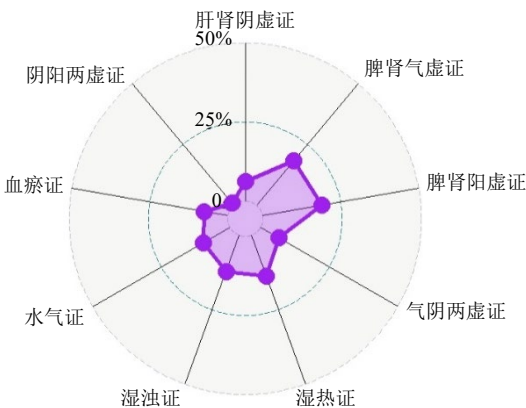


图 1 腹膜透析相关性腹膜炎证型雷达图

Fig. 1 Radar chart of syndrome types in peritoneal dialysis-related peritonitis

表 2 治疗 PDAP 相关中药频数统计 (频次>20)

Table 2 Frequency statistics of traditional Chinese medicines related to PDAP treatment (frequency > 20)

序号	中药	频次	序号	中药	频次
1	半夏	71	11	当归	34
2	甘草	66	12	厚朴	32
3	陈皮	64	13	土茯苓	31
4	砂仁	51	14	薏苡仁	30
5	大黄	48	15	杜仲	22
6	枳壳	48	16	黄芩	22
7	丹参	46	17	蒲公英	22
8	白术	43	18	苍术	21
9	茯苓	40	19	地龙	21
10	黄芪	38	20	黄连	21

2.2.3 中药处方的聚类分析 使用 R 语言对 22 味高频中药（频次≥20）进行系统聚类分析，度量区间采用 Binary 距离，聚类方法为 ward.D 法，聚类数（k）取 7，得到 4 组多味药物组合和 3 组药对，见图 5。C1 类：萆薢、土茯苓、蒲公英；C2 类：地龙、丹参、杜仲；C3 类（药对）：当归、黄芪；C4 类：薏苡仁、茯苓、陈皮、半夏、砂仁；C5 类：大黄、甘草、厚朴、白术、枳壳；C6 类（药对）：黄连、黄芩；C7 类（药对）：鬼箭羽、苍术。系统聚类所得的 7 个聚类组合体现了利湿化浊、活血化瘀、补气养血、祛湿化痰、理气通腑、清热燥湿等治法；体现了腹膜透析相关性腹膜炎虚实夹杂、气血湿痰阻滞的病机。

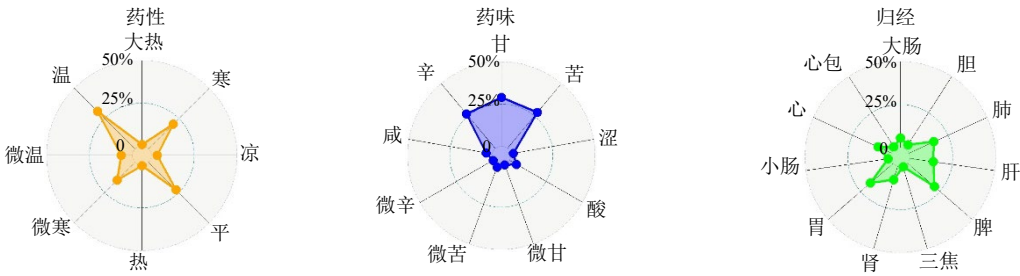


图 2 治疗 PDAP 处方中药的药性、味、归经雷达图

Fig. 2 Radar chart of nature, flavor, and meridian tropism of traditional Chinese medicines prescription for PDAP treatment

2.3 网络药理学分析

2.3.1 核心药物组合活性成分筛选及靶点预测 根据数据挖掘结果，半夏、陈皮、砂仁、枳壳用药频数均为排名前 6 位的中药，而且其在 4 项关联规则中的提升度、支持度和置信度均最高，且在 3 项关联规则中置信度前 4 位和提升度前 4 位均为半夏、陈皮、砂仁、枳壳中取出的药物组合，故确定

“半夏-陈皮-砂仁-枳壳”作为核心药物组合进行网络药理学研究。通过数据库检索和 OB、DL 筛选，结果共获得“半夏-陈皮-砂仁-枳壳”的活性成分 94 个，利用数据库检索及 Swiss Target Prediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) 平台预测，获得所有活性成分的作用靶点，去除重复并通过 Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 规范后共

表 3 治疗 PDAP 的中药关联规则分析

Table 3 Analysis of association rules of traditional Chinese medicine in treatment of PDAP

序号	中药关联规则	提升度	支持度/%	置信度/%	序号	中药关联规则	提升度	支持度/%	置信度/%
1	砂仁, 枳壳=>陈皮	1.70	22.94	100.00	11	砂仁=>半夏	1.32	40.37	86.27
2	半夏, 砂仁, 枳壳=>陈皮	1.70	22.02	100.00	12	陈皮, 枳壳=>半夏	1.32	28.44	86.11
3	半夏, 茯苓=>陈皮	1.65	29.36	96.97	13	陈皮=>半夏	1.32	50.46	85.94
4	半夏, 枳壳=>陈皮	1.65	28.44	96.88	14	茯苓=>陈皮	1.45	31.19	85.00
5	砂仁, 枳壳=>半夏	1.47	22.02	96.00	15	半夏, 砂仁=>陈皮	1.43	33.94	84.09
6	陈皮, 砂仁, 枳壳=>半夏	1.47	22.02	96.00	16	茯苓=>半夏	1.27	30.28	82.50
7	半夏, 白术=>陈皮	1.63	21.10	95.83	17	陈皮, 白术=>半夏	1.26	21.10	82.14
8	陈皮, 茯苓=>半夏	1.44	29.36	94.12	18	甘草, 陈皮=>半夏	1.24	26.61	80.56
9	陈皮, 砂仁=>半夏	1.42	33.94	92.50	19	薏苡仁=>陈皮	1.36	22.02	80.00
10	甘草, 砂仁=>半夏	1.36	22.02	88.89					

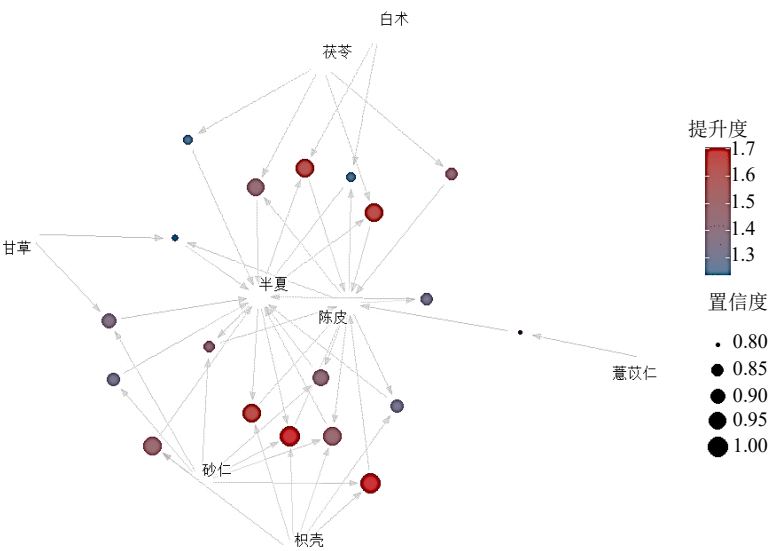


图 3 治疗 PDAP 处方高频中药的关联规则网络

Fig. 3 Association rule network of high-frequency traditional Chinese medicines in prescriptions for treating PDAP

获得 1 494 个靶点。

2.3.2 筛选 PDAP 疾病靶点 通过数据库检索获取疾病靶点, 合并后剔除重复靶点, 并通过 Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 规范后获得疾病靶点 1 923 个。将药物靶点和疾病靶点取交集共获得药物和疾病靶点的交集靶点 561 个。同时导入微生物信网站 (<https://www.bioinformatics.com.cn>) 绘制韦恩图, 见图 6。

2.3.3 核心药物组合活性成分-交集靶点网络的构建 筛选整理 561 个交集靶点与化合物的对应关系, 共匹配到 92 个化合物, 将交集靶点及相应的 92 个药物活性成分输入 Cytoscape 3.7.2, 构建“核心药物组合活性成分-交集靶点”网络图, 该网络共

有 653 个节点 (92 个药物活性成分、561 个交集靶点), 3 577 条边, 其中蓝色代表核心药物组合活性成分, 黄色代表交集靶点。其代表活性成分与靶点间及其相互作用关系, 见图 7。活性成分按节点度值大小排序, 前 6 位依次为槲皮素 (quercetin, 度值 175)、柚皮素 (naringenin, 度值 100)、5,7,8,3',4'-五甲氧基黄酮 (5,7,8,3',4'-pentamethoxyflavone, 度值 85)、胡萝卜素 (carotene, 度值 85)、那可汀 (norcotine, 度值 74)、黄芩黄酮 I (skullcapflavone I, 度值 74), 其可能是核心药物组合治疗 PDAP 的核心活性成分。

2.3.4 PPI 网络构建 将 561 个交集靶基因导入 STRING 12.0 数据库进行 PPI 网络构建, 设置置信

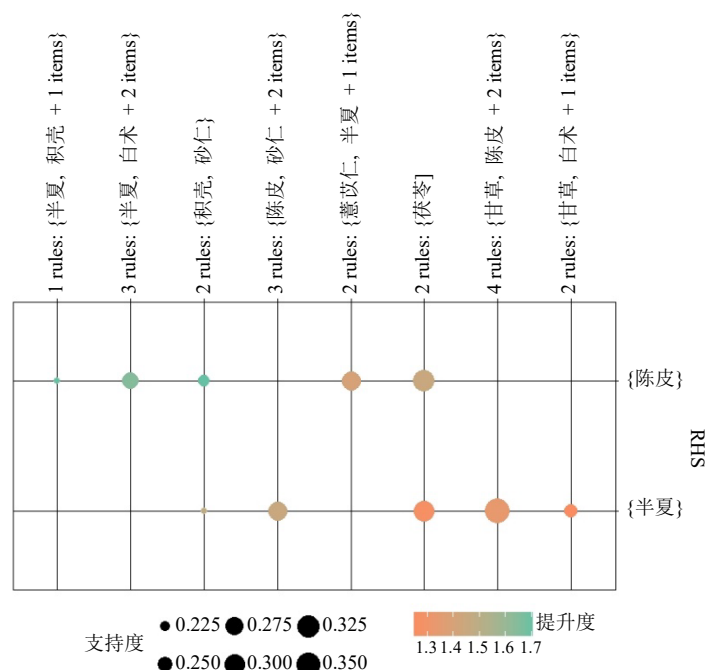


图 4 治疗 PDAP 处方高频中药关联规则气泡图

Fig. 4 Bubble chart of association rules of high-frequency traditional Chinese medicines in prescriptions in treatment of PDAP

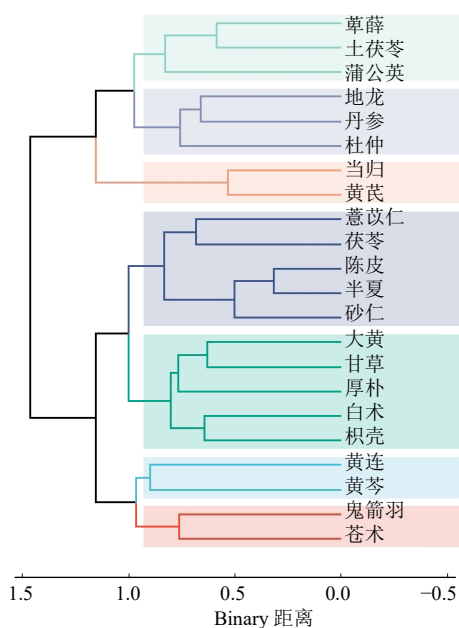


图 5 治疗 PDAP 处方高频中药的聚类分析

Fig. 5 Clustering analysis of high-frequency traditional Chinese medicines in prescriptions in treatment of PDAP

度 >0.4 , 隐藏没有相互联系的节点, 得到 PPI 网络, 绘制初始网络, 共有 536 个节点, 18 149 条边 (图 8-A)。将获得的 TSV 数据导入 Cytoscape 3.7.2, 运用 CytoNCA 计算 PPI 网络的拓扑学特征属性值后

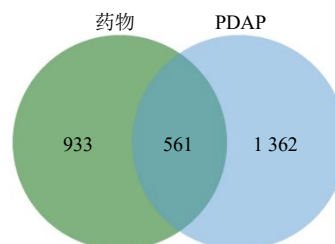
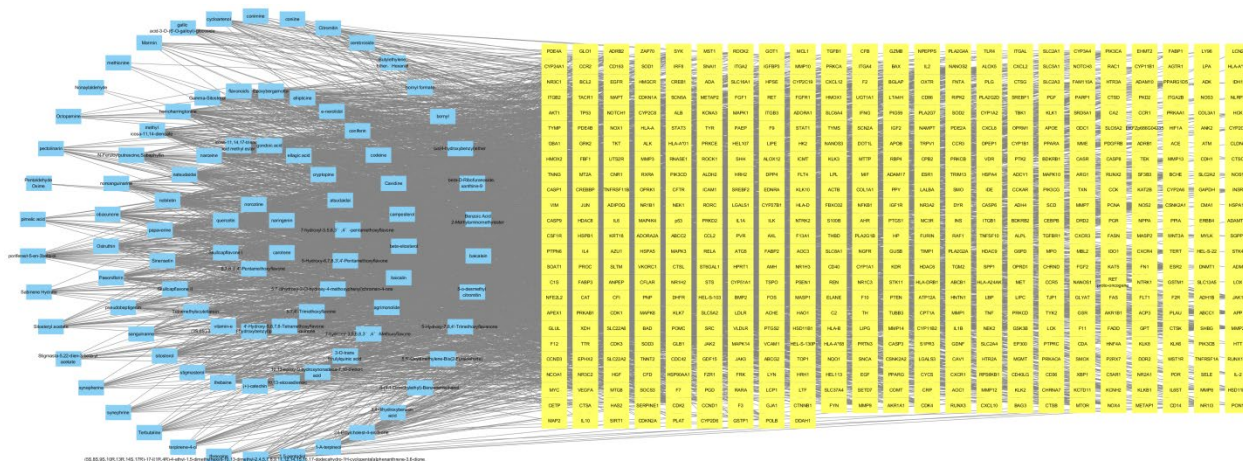


图 6 核心药物组合-疾病的交集靶点

Fig. 6 Intersection targets of core drug combination-diseases

进行 2 次筛选, 得到节点度值排前 57 位的关键靶点, 再次绘制 57 个关键靶点的简化 PPI 网络, 共有 57 个节点, 1 560 条边 (图 8-B)。在图 8-B 中颜色深浅代表度值大小, 颜色越深, 度值越大, 最内圈为度值最大的 6 个靶点, 它们依次为白细胞介素-6 (interleukin 6, IL6)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)、白蛋白 (albumin, ALB)、丝氨酸/苏氨酸激酶 1 (serine/threonine kinase 1, AKT1)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 beta, IL1B), 表明其是核心药物组合治疗 PDAP 的关键靶点。

2.3.5 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析 将 561 个交集靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析, 共富集到



蓝色方框代表化合物，黄色方框代表交集靶点。

Blue boxes represent compounds, and yellow boxes represent intersection targets.

图 7 核心药物化合物-交集靶点网络

Fig. 7 Core drug compound-intersection target network

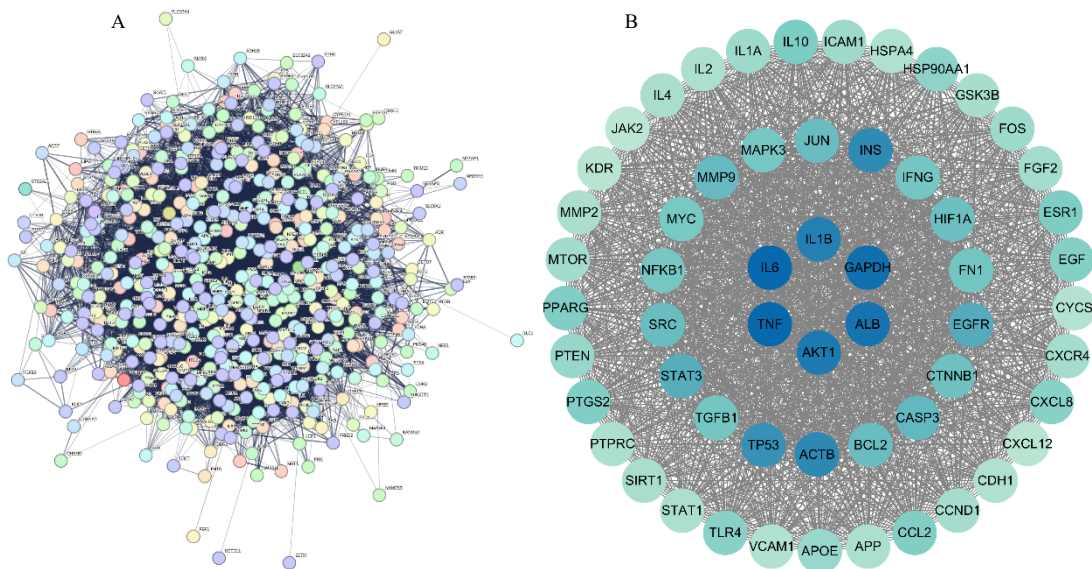


图 B 中颜色越深代表靶点的 degree 值越大。

In figure B, the darker the color, the larger the degree value of the target.

图 8 核心药物组合治疗 PDAP 的 PPI 网络 (A) 及核心靶点 (B)

Fig. 8 PPI network (A) and core targets (B) of core drug combination in treatment of PDAP

1 646 个 GO 功能条目 (包括 BP 1 199 个、CC 139 个、MF 308 个) 和 202 条 KEGG 通路。选取前 10 条通路绘制条形图, 见图 9。BP 分析显示, 关键靶点主要参与了外源物质刺激的反应、细胞凋亡过程的调控、低氧反应、炎症反应、细胞群体增殖的调控等; CC 分析提示其与胞外空间、胞外区域、胞外分泌体、细胞表面、质膜等有关; MF 主要包括同一蛋白质结合、丝氨酸型内肽酶活性、酶结合、信号受体结合、组蛋白 H2AX 酪氨酸 142 (histone H2A variant

X tyrosine 142, H2AX Y142) 激酶活性等。

KEGG 分析显示, 糖尿病并发症中晚期糖基化终产物及其受体 (advanced glycation end products-receptor for advanced glycation end products, AGE-RAGE) 信号通路、磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K)-蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路、缺氧诱导因子-1 通路 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)、黏着斑 (focal adhesion) 等信号通路相关性较高。

前 20 条通路的气泡图见图 10。

2.3.6 分子对接验证 利用 AutoDockVina 软件对上述关键靶点与核心活性成分进行分子对接，并以 PyMol 3.0.3 软件展示对接结果。将获得的 6 个关键

靶点 IL6、TNF、GAPDH、ALB、AKT1、IL1B 与 6 个核心活性成分槲皮素、柚皮素、5,7,8,3',4'-五甲氧基黄酮、胡萝卜素、那可汀、黄芩黄酮 I 进行分子对接结合能分析。见图 11。

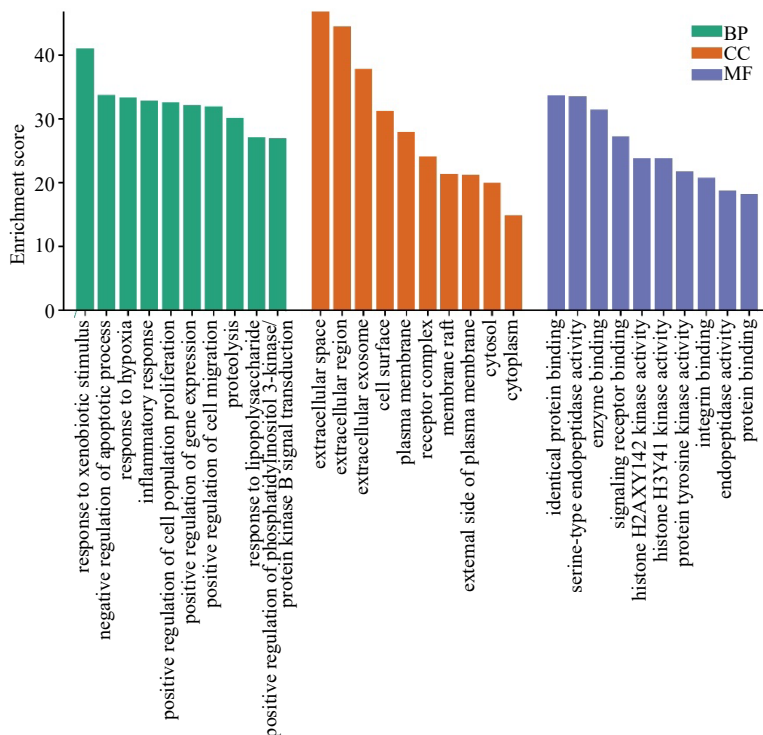


图 9 核心药物组合治疗 PDAP 的潜在作用靶点的 GO 功能富集分析

Fig. 9 GO functional enrichment analysis of potential therapeutic targets of core drug combinations in treatment of PDAP

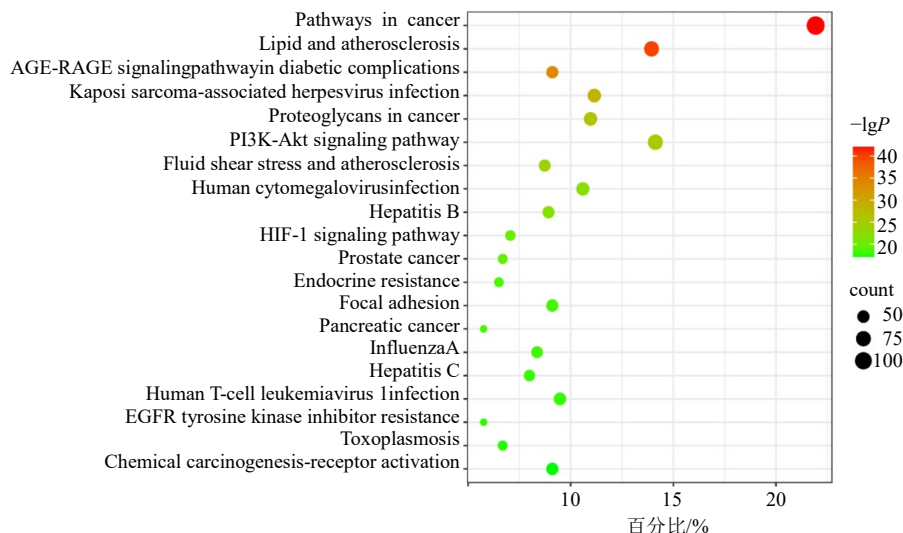


图 10 核心药物组合治疗 PDAP 的潜在作用靶点的 KEGG 信号通路富集分析

Fig. 10 KEGG signaling pathway enrichment analysis of potential targets of core drug combinations in treatment of PDAP

结果表明，槲皮素结合最好的 2 个靶点是 TNF 和 GAPDH，柚皮素结合最好的靶点是 GAPDH，5,7,8,3',4'-五甲氧基黄酮结合最好的靶点为 TNF，胡

萝卜素结合最好的靶点为 ALB，那可汀结合最好的靶点为 GAPDH，黄芩黄酮 I 结合最好的靶点为 GAPDH，其对接模式图见图 12。

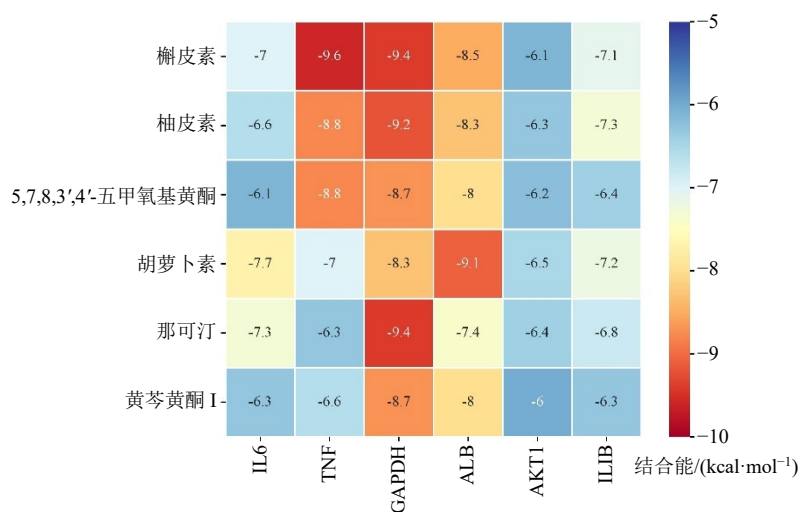
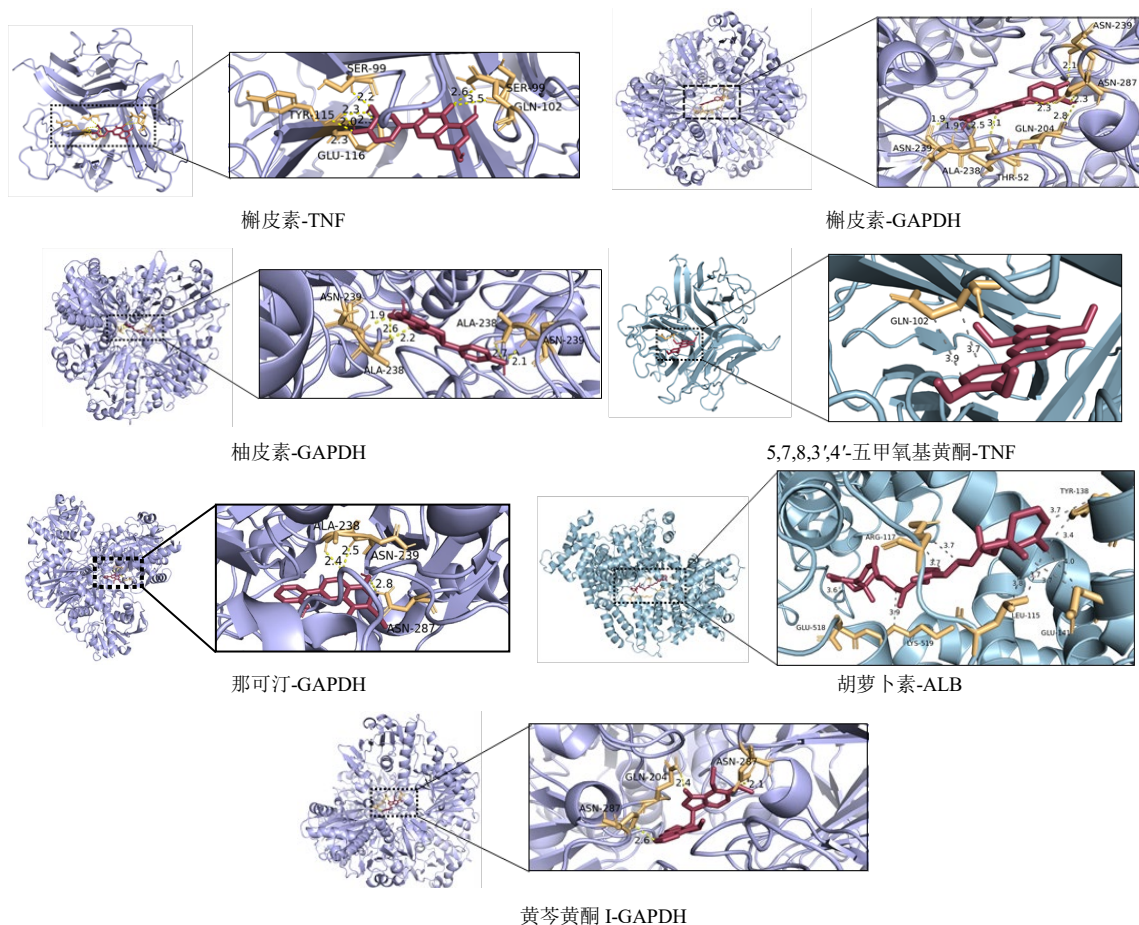


图 11 核心活性成分与关键靶点对接结合能热图

Fig. 11 Heat map of binding energy between core active ingredients and key targets



红色棍棒模型为活性成分，附近橙色棍棒结构为与活性成分有相互作用的氨基酸残基，黄色虚线为活性成分与氨基酸残基之间形成的氢键，灰白色虚线为活性成分与氨基酸残基之间形成的疏水相互作用。

The red stick model represents the active ingredient. The nearby orange stick structures are the amino acid residues that interact with the active ingredient. The yellow dashed lines are the hydrogen bonds formed between the active ingredient and the amino acid residues, and the grayish-white dashed lines are the hydrophobic interactions formed between the active ingredient and the amino acid residues.

图 12 核心活性成分与关键靶点对接模式图

Fig. 12 Diagram of docking modes between core active ingredients and key targets

3 讨论

PDAP 是腹膜透析患者常见的严重并发症，显著增加技术失败率和患者死亡率。腹膜透析患者病程迁延，以脾肾亏虚为本，水湿困脾、痰瘀互结为标，形成“本虚标实”的基本病机格局。PDAP 的发生，常由感染因素触发，激化内伏之湿、浊、瘀，导致腹膜进行性损伤，使原有“本虚标实”状态的急性恶化。

本研究通过系统数据挖掘的方法对 PDAP 的中医证型分布和中药处方进行了分析，证型统计提示最多的 3 个证型是脾肾阳虚证-湿热证、脾肾气虚证-湿浊证、脾肾阳虚证-水气证，契合 PDAP 脾肾亏虚为本，湿热、浊毒为标的基本病机。PDAP 的前期以邪蕴肠腑的标实证为主，故以清热解毒、通腑泄浊为基本治法，而后期要重点考虑患者本虚的状态，注意固护脾肾、扶正祛邪。本研究的结果契合了 PDAP 的基本病机和治法，首先高频出现于临床处方中的中药有半夏、甘草、陈皮、砂仁、大黄、枳壳、丹参、白术、茯苓、黄芪等，用药总体以清热燥湿化痰、理气通腑泄浊为主，兼以健脾益气、活血化瘀。从归经分析，以脾经、胃经、肝经、肺经为主，脾主运化水谷精微与水液。脾虚则运化失职，水谷不化精微反成湿浊，停滞中焦。湿性重浊粘滞，易阻碍气机，郁久化热，或与外感邪毒相合，蕴结于腹膜，发为腹膜炎。脾虚湿困常累及于胃，导致胃失和降，腑气不通，进一步加重中焦壅滞，浊毒难以下行。这也解释了为何疾病初期常表现为邪蕴肠腑之实证。“肺为水之上源，主通调水道”，肺通过宣发肃降功能，将脾转输来的水液精微布散全身，并将代谢后的水液下输至肾与膀胱。肺气宣降失常，则水道不通，可加重脾虚所致的水湿内停。肝主疏泄，调畅全身气机，促进气血津液的运行输布。慢性疾病如腹膜透析及反复发作的 PDAP，患者常伴有情志抑郁、焦虑等肝气郁结之象，肝失疏泄则进一步影响脾胃运化，加重水湿停滞与浊毒内生。从药性分析，以温、平、寒、微寒为主，PDAP 患者脾肾亏虚为本，尤其疾病后期或慢性迁延期常表现为脾肾阳气不足，阳气虚衰则温煦、气化、推动无力，导致水湿不化、浊毒内生、停滞难消。《金匱要略》提出治疗痰饮病当以温药和之，“痰为阴邪，非温不化”，温药可以振奋阳气、通调水道，既可以杜绝生痰之源，又可以疏通驱邪之道，而“和之”是指用药不可过于温燥或温补，因此常用性平

之药，驱邪而不伤正。PDAP 急性期或标实证明显时，“湿热、浊毒为标”是核心矛盾。湿浊郁久化热，或外感热毒，与湿浊相搏，蕴结于肠腑，形成湿热蕴毒的病理状态，表现为发热、腹痛、腹膜透析液浑浊、舌红苔黄腻的实证、热证。针对此标实热证，《素问·至真要大论》提出“热者寒之”的治疗大法，寒性、微寒性药物具有清热泻火、解毒燥湿、凉血消痈之效。其能直折热势，清解内蕴之热毒。从药味分析，以甘、苦、辛为主，甘补其虚、苦泄其实、辛通其滞，初期湿热浊毒壅盛，以苦泄湿浊辛通气滞为主，后期脾肾亏虚为主要矛盾，甘能补虚，治以甘味能补不足以治本。从关联规则分析来看，按置信度排序，排名前 3 的药对为{砂仁，枳壳} $\Rightarrow$ {陈皮}（置信度为 100%）、{半夏，砂仁，枳壳} $\Rightarrow$ {陈皮}（置信度为 100%）、{半夏，茯苓} $\Rightarrow$ {陈皮}（置信度为 96.97%），而聚类分析得到的 7 类药物，半夏、陈皮、砂仁同属 C4 类，再结合支持度和提升度，确定“半夏-陈皮-砂仁-枳壳”为核心药物组合。其中半夏具燥湿化痰、降逆止呕、消痞散结之效；现代研究表明半夏生物碱还可有效抑制 IL-8 和细胞间黏附分子-1（intercellular adhesion molecule-1，ICAM-1）的表达，缓解 IL-8 和 ICAM-1 过表达而触发的中性粒细胞趋化作用，减缓中性粒细胞聚集^[11]。陈皮-砂仁组合凸显健脾理气化湿之功。陈皮醇提物、陈皮水提物及橙皮苷均可显著降低炎症模型细胞一氧化氮（nitric oxide，NO）的释放量，具有显著的抗炎活性^[12]。砂仁挥发油及主要成分乙酸龙脑酯可抑制活性氧（reactive oxygen species，ROS）的产生，从而抑制核因子- κ B（nuclear factor- κ B，NF- κ B）通路，降低炎症反应^[13]。枳壳理气导滞，现代研究表明枳壳提取物可显著下调炎症因子 IL-6、IL-1、TNF- α 的表达，其作用机制与调控 p38 丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）/NF- κ B 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ -蛋白激酶 B（peroxisome proliferator-activated receptor γ /protein kinase B，PPAR γ -Akt）/NF- κ B 信号通路有关^[14]。“半夏-陈皮-砂仁-枳壳”共奏理气通腑、化湿利浊之功，契合 PDAP 初期湿浊之邪蕴结肠腑的病因病机。因此，核心药物组合“半夏-陈皮-砂仁-枳壳”治疗 PDAP 的作用机制与靶点值得进一步研究。

进一步通过网络药理学方法筛选出的核心药物组合“半夏-陈皮-砂仁-枳壳”治疗 PDAP 的潜在

有效成分主要包括槲皮素、柚皮素、5,7,8,3',4'-五甲氧基黄酮、胡萝卜素、那可汀、黄芩黄酮 I 等。这些活性成分通过作用于 IL6、TNF、GAPDH、ALB、AKT1、IL1B 等关键靶点,协同调控炎症、免疫反应及纤维化进程,从而发挥治疗 PDAP 的作用。

PDAP 急性阶段的核心病理生理过程始于病原体(如细菌及其产物脂多糖)入侵腹膜腔,激活腹膜间皮细胞的 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)和 NF- κ B 信号通路,导致 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等促炎因子大量释放,并招募中性粒细胞等免疫细胞浸润^[15-16]。在 PDAP 的慢性阶段转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)诱导腹膜间皮细胞纤溶酶原激活抑制剂转录与表达,腹膜由正常的纤溶倾向转为高凝倾向,纤维素沉积,腹膜炎性物渗出、黏连,致腹膜纤维化^[17]。本研究发现的多种活性成分能有效干预上述过程,槲皮素不仅具有广谱抗菌活性(包括抑制革兰阳性菌、革兰阴性菌、真菌、病毒及耐药微生物),还能显著抑制 NF- κ B 的核易位,下调关键促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的水平^[18-19]。柚皮素对金黄色葡萄球菌等病原体具有良好的抗菌作用^[20],间接缓解炎症触发。5,7,8,3',4'-五甲氧基黄酮和 5,7,3',4',5'-五甲氧基黄酮是结构高度相似的位置异构体,两者非常有可能具有相似的药理作用,而现在已有研究表明 5,7,3',4',5'-五甲氧基黄酮对急性炎症有明显抑制作用^[21]。 β -胡萝卜素可以通过抑制 NF- κ B 通路中 NF- κ B p65 蛋白的表达抑制 LPS 刺激的巨噬细胞炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的分泌^[22]。黄芩黄酮 I 同样能够降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等关键细胞因子的表达,减轻炎症反应^[23]。PPI 网络分析进一步揭示了核心靶点间的相互作用及其在 PDAP 中的功能,IL-6、TNF、IL-1B 是 NF- κ B 通路下游的核心促炎因子靶点,它们协同放大炎症信号。研究证实,在腹膜炎中,这些因子水平显著升高并与疾病严重程度正相关^[24-26]。上述活性成分(槲皮素、 β -胡萝卜素、黄芩黄酮 I 等)正是通过抑制这些靶点或其上游调控因子(NF- κ B)来阻断炎症级联反应。GAPDH 作为糖酵解关键酶,在免疫细胞(如巨噬细胞、中性粒细胞)的活化中起核心作用。腹膜炎中,病原体感染或组织损伤会激活免疫细胞,导致其代谢重编程(如糖酵解增强),从而促进促炎因子(如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)的释放。研究显示,抑制 GAPDH 活性可减少促炎因子释放。例如 4-辛基衣康酸(4-octyl

itaconate, 4-OI)通过烷基化 GAPDH 的第 22 位半胱氨酸(cysteine at position 22, Cys22)残基,抑制糖酵解并降低 IL-1 β 水平,从而缓解炎症^[27]。活性成分可能通过作用于 GAPDH 影响免疫细胞代谢,间接调控炎症反应。AKT1 是连接炎症、血管通透性和纤维化的重要靶点。在急性炎症期,AKT1 通过调节内皮细胞功能增加微血管通透性,促进中性粒细胞向腹腔浸润^[28]。在 PDAP 的慢性阶段,TGF- β 1 通过激活 AKT1 信号通路,诱导腹膜间皮细胞发生上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),导致 β -catenin 水平升高、细胞外基质沉积和进行性腹膜纤维化。抑制 AKT1 可显著减少血管渗漏、白细胞外渗并阻抑 EMT 进程^[28-29]。本研究的活性成分可能通过干预 AKT1 信号,同时对抗炎症扩散和纤维化进展。

KEGG 富集分析发现,核心的通路包括 AGE-RAGE、PI3K-Akt、HIF-1、黏着斑等信号通路。透析液中的葡萄糖降解产物与腹膜间皮细胞蛋白非酶糖基化,形成 AGEs,激活 RAGE 并诱导间皮-间质转化,导致纤维化和血管新生^[30]。AGE-RAGE 信号下调肠道紧密连接蛋白-1(zonula occludens-1, ZO-1)和 occludin 的表达,增加肠道通透性,使内毒素(如 LPS)易位至腹膜腔,激活腹腔巨噬细胞 RAGE,形成局部与全身炎症的恶性循环^[31-32]。PI3K-Akt 信号可能参与 PD 过程和 TGF- β 1 导致的腹膜间皮细胞 EMT 的发生,抑制 PI3K-Akt 可明显减轻 TGF- β 1 导致的腹膜间皮细胞 EMT^[33]。腹透患者腹透液中缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)的表达水平随着腹透龄的延长逐渐升高。HIF-1 α 可能通过影响腹膜慢性炎症状态和腹膜纤维化进展而影响腹膜功能^[34]。氧化还原信号通过修饰整合素、黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)等蛋白,影响黏着斑的稳定性。在腹膜炎中,ROS 可能通过破坏黏着斑结构,加剧炎症扩散^[35]。上述通路均与 PDAP 的病理生理过程存在联系。

综上所述,本研究基于数据挖掘、网络药理学及分子对接方法,探讨了中医药治疗 PDAP 的组方用药规律及其分子机制。数据挖掘得到的核心药物组合“半夏-陈皮-砂仁-枳壳”可为临床用药、新药开发提供参考;网络药理学分析提示“半夏-陈皮-砂仁-枳壳”组合通过靶向 TNF/IL-6、PI3K-Akt、HIF-1 及 GAPDH,发挥代谢-炎症交叉调控作用,从而多靶点抑制腹膜炎发展。分子对接较好地揭示和预

测了关键活性成分与靶点之间的三维空间结构和结合活性,为进一步挖掘和探索确切疗效与作用机制提供了数据支撑。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 《中国腹膜透析管理现状白皮书》项目组,余学清. 中国腹膜透析管理现状白皮书 [J]. 中华肾脏病杂志, 2022(12): 1076-1104.
- [2] Piraino B, Bernardini J, Brown E, et al. ISPD position statement on reducing the risks of peritoneal dialysis-related infections [J]. *Perit Dial Int*, 2011, 31(6): 614-630.
- [3] 姜晨, 焦书沛, 杨洪涛. 扶肾颗粒对腹膜透析相关性腹膜炎患者 1 年预后的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(11): 1333-1338.
- [4] Xue P, Sang R, Li N, et al. A new approach to overcoming antibiotic-resistant bacteria: Traditional Chinese medicine therapy based on the gut microbiota [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1119037.
- [5] 李超民, 徐娟, 李燕林. 腹膜透析相关性腹膜炎中医证型分布规律及影响因素分析 [J]. 新中医, 2023, 55(23): 96-100.
- [6] 马卫平, 梁凯峰, 赵宗江. 中医药防治腹膜透析腹膜纤维化 [J]. 中国临床康复, 2006, 10(39): 157-159.
- [7] 孟立锋, 史伟, 王夏青, 等. 中医药防治腹膜透析相关性腹膜纤维化研究进展 [J]. 中华肾病研究电子杂志, 2018, 7(3): 131-134.
- [8] Li P K, Chow K M, Cho Y, et al. ISPD peritonitis guideline recommendations: 2022 update on prevention and treatment [J]. *Perit Dial Int*, 2022, 42(2): 110-153.
- [9] 中国药典 [S]. 一部. 2020.
- [10] 钟赣生, 杨柏灿. 中药学 [M]. 第 5 版. 北京: 中国中医药出版社, 2021.
- [11] 吴伟斌, 祝春燕, 罗超. 半夏生物碱对肺上皮细胞炎症损伤的保护作用研究 [J]. 内蒙古农业大学学报: 自然科学版, 2018, 39(4): 1-8.
- [12] 贺燕林, 杨中林. 陈皮不同提取物及橙皮苷部位的抗炎活性比较研究 [J]. 亚太传统医药, 2014, 10(13): 23-25.
- [13] 张婷. 砂仁挥发油对药源性肠结肠炎的保护作用及机制研究 [D]. 昆明: 云南中医学院, 2017.
- [14] 赵思宇. 基于化学分类法探讨橘属植物的物质基础及枳实、枳壳不同抗炎作用 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [15] 童孟立. 腹膜透析患者腹膜纤维化发生机制及防治的研究进展 [J]. 浙江医学, 2020, 42(6): 529-532.
- [16] 马龙飞, 杜路, 邓喜文, 等. 腹膜透析相关性腹膜纤维化机制的研究进展 [J]. 中国血液净化, 2022, 21(6): 445-448.
- [17] 王书龙, 谭红梅, 王劭亮, 等. 腹膜透析患者发生超滤衰竭相关危险因素分析 [J]. 中国基层医药, 2024, 31(2): 191-195.
- [18] Nguyen T L A, Bhattacharya D. Antimicrobial activity of quercetin: An approach to its mechanistic principle [J]. *Molecules*, 2022, 27(8): 2494.
- [19] Sul O J, Ra S W. Quercetin prevents LPS-induced oxidative stress and inflammation by modulating NOX2/ROS/NF- κ B in lung epithelial cells [J]. *Molecules*, 2021, 26(22): 6949.
- [20] 吴文伟, 郑世翔, 翁钦永, 等. 柚皮素缓解小鼠金黄色葡萄球菌肺炎的损伤作用及其机制 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(14): 3849-3850.
- [21] 易荆丽, 赵永恒, 周毅生, 等. 5,7,3',4',5'-五甲氧基黄酮的镇痛抗炎作用研究 [J]. 中成药, 2014, 36(12): 2609-2611.
- [22] 张晓音, 张珊珊, 吴旻, 等. β -胡萝卜素对脂多糖刺激巨噬细胞 RAW264.7 炎症因子的影响及其机制 [J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(6): 838-843.
- [23] 徐经涛, 曹传勇. 黄芩黄酮 A 对脊髓损伤后抗炎反应的功能分析 [J]. 中医临床研究, 2015, 7(19): 25-26.
- [24] 孙文晓, 杨华, 卢小岚, 等. 狼紫草水提物对小鼠急性腹膜炎模型血清炎症细胞因子的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(9): 658-660.
- [25] 喻长法, 周石桥. 自发性腹膜炎患者血清、腹水中 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 的变化及其临床意义 [J]. 中国卫生检验杂志, 2013, 23(18): 3533-3534.
- [26] 张莉, 浦俭斌, 王晓春, 等. 肝炎肝硬化合并自发性细菌性腹膜炎患者 TNF- α 和 IL-6 检测的临床意义 [J]. 山东医药, 2011, 51(8): 93-95.
- [27] Liao S T, Han C, Xu D Q, et al. 4-Octyl itaconate inhibits aerobic glycolysis by targeting GAPDH to exert anti-inflammatory effects [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5091.
- [28] Di Lorenzo A, Fernández-Hernando C, Cirino G, et al. Akt1 is critical for acute inflammation and histamine-mediated vascular leakage [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(34): 14552-14557.
- [29] 俞曼殊, 史俊, 赵君谊, 等. 黄芪甲苷调控 Akt 信号通路抑人腹膜间皮细胞间充质转化的实验研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(1): 53-57.
- [30] Kitamura M, Nishino T, Obata Y, et al. Epigallocatechin gallate suppresses peritoneal fibrosis in mice [J]. *Chem Biol Interact*, 2012, 195(1): 95-104.
- [31] Snelson M, Lucut E, Coughlan M T. The role of AGE-RAGE signalling as a modulator of gut permeability in diabetes [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1766.
- [32] Oh K K, Choi I, Gupta H, et al. New insight into gut microbiota-derived metabolites to enhance liver regeneration via network pharmacology study [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2023, 51(1): 1-12.
- [33] 彭翔, 刘伏友, 孙林, 等. PI3K/Akt 信号调节腹膜间皮细胞上皮-间充质转分化 [J]. 中华肾脏病杂志, 2014, 30(5): 363-369.
- [34] 李娟, 郭志勇, 赖学莉, 等. 腹膜透析患者腹透液中 HIF-1 α 与 TGF- β 1、IL-6、CRP 及腹膜转运功能的相关性研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(4): 313-316.
- [35] Matrlullo G, Filomeni G, Rizza S. Redox regulation of focal adhesions [J]. *Redox Biol*, 2025, 80: 103514.

[责任编辑 潘明佳]