

# 基于网络药理学与分子对接探讨黄芪-丹参药对治疗糖尿病肾病、高血压肾病“异病同治”的作用机制<sup>△</sup>

林书帆\*, 肖雅#(暨南大学中医学院, 广州 510632)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)12-1429-06  
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.12.005



**摘要** 目的:基于网络药理学与分子对接,探讨黄芪-丹参药对治疗糖尿病肾病和高血压肾病的“异病同治”作用机制。方法:利用中药系统药理学数据库与分析平台筛选黄芪、丹参的活性成分及靶点,在人类疾病相关基因数据库、人类孟德尔遗传综合数据库和 GeneCards 数据库中收集糖尿病肾病及高血压肾病的疾病靶点。利用 STRING 数据库及 Cytoscape 软件对关键靶点进行蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建,筛选关键靶点进行基因本体(GO)功能富集分析及京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析。使用 AutoDock 软件进行分子对接。结果:检索得到黄芪-丹参药对-糖尿病肾病-高血压肾病交集靶点 92 个。黄芪-丹参药对的主要有效成分为槲皮素、木犀草素、山柰酚、丹参酮 II A 和异鼠李素。PPI 拓扑分析结果显示,黄芪-丹参药对治疗高血压肾病和糖尿病肾病的共同核心靶点为血红素加氧酶 1、 $\gamma$  干扰素、白细胞介素 1 $\beta$  和 B 淋巴细胞瘤 2 等。GO 富集分析共获得 779 个条目,其中生物过程 625 个,细胞组分 61 个,分子功能 93 个;KEGG 富集分析共获得 158 条信号通路。分子对接结果表明,木犀草素、山柰酚、丹参酮 II A、异鼠李素与肿瘤蛋白 p53 具有较强的结合潜力。结论:黄芪-丹参药对具有同时治疗高血压肾病、糖尿病肾病的共同分子靶点,本研究可为阐明中医学“异病同治”的理论提供启发。

**关键词** 糖尿病肾病;高血压肾病;黄芪;丹参;网络药理学;分子对接

## Mechanism of “Homotherapy of Different Diseases” in *Hedysarum Multijugum Maxim* and *Radix Salviae* in the Treatment of Diabetic Nephropathy and Hypertensive Nephropathy Based on Network Pharmacology and Molecular Docking<sup>△</sup>

LIN Shufan, XIAO Ya (School of Traditional Chinese Medicine, Jinan University, Guangzhou 510632, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To probe into the mechanism of “homotherapy of different diseases” in *Hedysarum multijugum maxim* and *Radix salviae* in the treatment of diabetic nephropathy and hypertensive nephropathy based on network pharmacology and molecular docking. METHODS: Active components and targets of *Hedysarum multijugum maxim* and *Radix salviae* were screened by using the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, and disease targets of diabetic nephropathy and hypertensive nephropathy were collected in Disease Gene Network, On-line Mendelian Inheritance in Man and GeneCards database platform. The protein-protein interaction (PPI) network of key targets was constructed by using STRING database and Cytoscape software. Key targets were screened for gene ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analysis. Molecular docking was performed by using AutoDock software. RESULTS: Totally 92 intersection targets of *Hedysarum multijugum maxim*-*Radix salviae*-diabetic nephropathy-hypertensive nephropathy were retrieved. The main active components of *Hedysarum multijugum maxim* and *Radix salviae* were quercetin, luteolin, kaempferol, tanshinone II A and isorhamnetin. Results of PPI topological analysis showed that the common core targets of *Hedysarum multijugum maxim* and *Radix salviae* for hypertensive nephropathy and diabetic nephropathy were heme oxygenase 1, interferon $\gamma$ , interleukin-1 $\beta$ , B lymphoblastoma-2. GO enrichment analysis obtained a total of 779 items, including 625 biological processes, 61 cellular components, and 93 molecular functions; KEGG enrichment analysis obtained a total of 158 signaling pathways. Molecular docking results showed that luteolin, kaempferol, tanshinone II A and isorhamnetin had strong binding potential with TP53. CONCLUSIONS: *Hedysarum*

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 82074307)

\* 硕士研究生。研究方向:中医药防治慢性肾脏疾病。E-mail:2390273482@qq.com

# 通信作者:副教授,硕士生导师。研究方向:中医药防治慢性肾脏疾病。E-mail:xiaoya0527@126.com

*multijugum maxim-Radix salviae* has the common molecular target in the treatment of diabetic nephropathy and hypertensive nephropathy. This study provides inspiration for clarifying the theory of “homotherapy of different diseases” in traditional Chinese medicine.

**KEYWORDS** Diabetic nephropathy; Hypertensive nephropathy; *Hedysarum multijugum maxim*; *Radix salviae*; Network pharmacology; Molecular docking

糖尿病肾病是由糖尿病引起的慢性肾脏疾病,是2型糖尿病患者常见的并发症,临床表现为长期糖尿病、持续性白蛋白尿以及肾小球滤过率降低<sup>[1]</sup>。西医治疗以降血糖、控制血压和血脂为主,随着病程的发展,易出现其他靶器官损害,因此,从根本上延缓肾脏的损害以及病情的发展在临床治疗中至关重要<sup>[2]</sup>。糖尿病肾病会增加心血管疾病的发生风险,增加心血管疾病患者的病死率<sup>[3]</sup>。高血压肾病是高血压患者最常见的并发症,也是导致终末期肾病的主要原因之一,与终末期肾病患者病死率和患病率密切相关,临床表现为长期高血压导致肾脏结构和功能损害,最终发展为肾衰竭<sup>[4-5]</sup>。

糖尿病肾病和高血压肾病虽属于两种不同的疾病,但根据症状以及疾病发展过程,同属于中医学中的“水肿”“尿浊”范畴<sup>[6-7]</sup>。《景岳全书》指出,“五脏之伤,穷必及肾”。肾乃人体先天之本,当五脏疾病发展到一定程度时,肾脏的调节和代谢功能也会受到影响<sup>[8]</sup>。中医论治糖尿病肾病、高血压肾病终末期,多以益气活血化瘀为主。黄芪具有补气升阳、利水消肿和行滞通痹等作用,丹参具有活血化瘀、通经止痛的功效,二药常作为药对被广泛用于糖尿病及其并发症以及心脑血管疾病的治疗。本研究重点从药物组分、靶点、作用途径的角度出发,基于网络药理学和分子对接,探讨黄芪、丹参对糖尿病肾病和高血压肾病“异病同治”的分子机制,为黄芪、丹参的临床研究及应用提供参考和借鉴。

## 1 资料与方法

### 1.1 获取黄芪-丹参活性成分及靶点

基于中药系统药理学数据库与分析平台(<https://tcmssp.com/tcmssp.php>)检索“黄芪”“丹参”的化学成分,设定筛选标准为口服生物利用度(OB)≥30%、类药性(DL)≥0.18,使用UniProt数据库(<https://www.uniprot.org/>)将检索到的靶点标准化,获取药物活性成分及靶点。

### 1.2 获取糖尿病肾病、高血压肾病疾病靶点

使用DisGeNET数据库(<https://disgenet.org/>)、GeneCards数据库(<https://www.genecards.org/>)、人类孟德尔遗传综合数据库(<http://www.omim.org/>),以“diabetic nephropathy”和“hypertensive nephropathy”为关键词检索疾病相关靶点,并将搜索到的疾病靶点合并,去除重复结果,获取疾病靶点。

### 1.3 中药-活性成分-靶点-疾病网络图的构建

将中药作用靶点与疾病相关靶点进行映射取交集。将数据导入Cytoscape 3.7.2软件构建黄芪-丹参药对-活性成分-靶点-疾病网络图,通过“Network Analyze”计算度值,根据度值和节点大小排序,获取排序居前9位的活性成分。

### 1.4 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建

将所获得的靶点上传至STRING数据库,物种为人类(Homo sapiens),置信度设置为>0.4。将结果导入Cytoscape 3.7.2软件,根据度值调整节点大小及颜色,构建PPI网络图。

## 1.5 基因本体(GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析

使用DAVID数据库(<https://david.ncicrf.gov/>)对获取的靶点进行GO功能富集分析及KEGG通路富集分析,按照P值进行排序,选择富集程度排序居前10位的富集结果和前20条信号通路,将信息导入微生信平台将结果绘制成气泡图和柱状图。

### 1.6 分子对接验证

根据黄芪-丹参药对-活性成分-靶点-疾病网络中的核心节点,使用AutoDockTools 1.5.7软件对核心成分与潜在核心靶点分别进行分子对接,整理得到对接结果。对接结果使用PyMOL软件进行结果可视化处理,展示结合能较好的3D构象图,并根据对接结果绘制热图。

## 2 结果

### 2.1 中药活性成分及靶点收集结果

筛选得到2味中药共85种活性成分,其中有20个来自黄芪,65个来自丹参。将85个活性成分进行处理,去重后得到靶点蛋白356个。剔除无对应基因名的靶点蛋白,去重,最终获取到167个靶点。

### 2.2 中药-活性成分-靶点-疾病网络图的构建

通过检索疾病相关靶点,对结果进行处理合并去重,糖尿病肾病、高血压肾病分别得到1270、1376个靶点。将中药的作用靶点与疾病相关靶点进行映射得到交集靶点92个,提示黄芪-丹参药对治疗糖尿病肾病、高血压肾病的潜在靶点有92个。药对中有71个活性成分作用于这92个共有靶点。根据数据构建中药-活性成分-靶点-疾病网络图,见图1。由图1可知,度值越大,节点越大,说明该成分存在的相互作用关系越多以及该成分在疾病治疗中起主要作用。度值较大的化学成分有槲皮素、木犀草素和山柰酚等,推测这些成分可能是黄芪-丹参药对同时治疗糖尿病肾病、高血压肾病的核心成分,见表1。

表1 黄芪、丹参治疗糖尿病肾病和高血压肾病的成分中度值排序居前9位的活性化合物的相关信息

编号	化合物名称	度值	来源
MOL000098	槲皮素	76	黄芪
MOL000006	木犀草素	32	丹参
MOL000422	山柰酚	31	黄芪
MOL007154	丹参酮IIA	20	丹参
MOL000354	异鼠李素	20	黄芪
MOL000392	芒柄花素	17	黄芪
MOL007100	二氢丹参内酯	13	丹参
MOL000378	7-O-甲基异木糖醇	11	黄芪
MOL000417	毛蕊异黄酮	11	黄芪

### 2.3 PPI网络的构建

将上述交集靶点上传至STRING数据库得到PPI网络图,见图2。使用分析网络并限定度值、接近值和中介值均>中

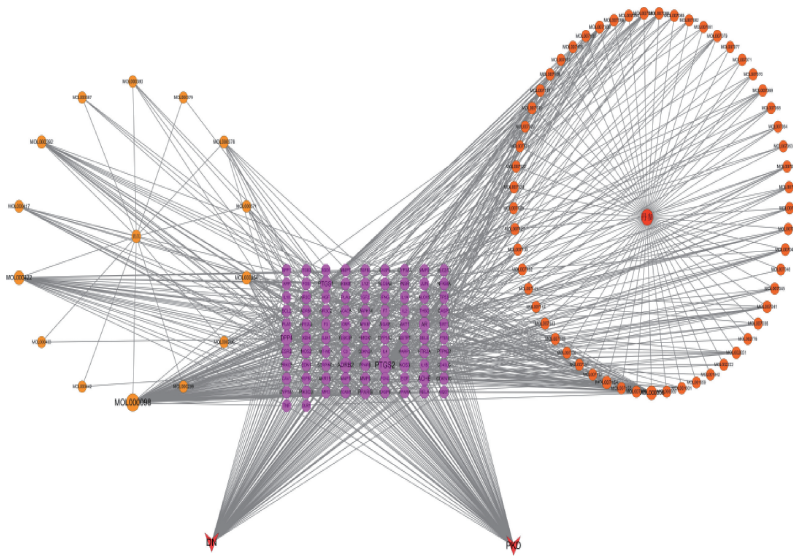


图1 黄芪丹参药对-活性成分-靶点-疾病网络图

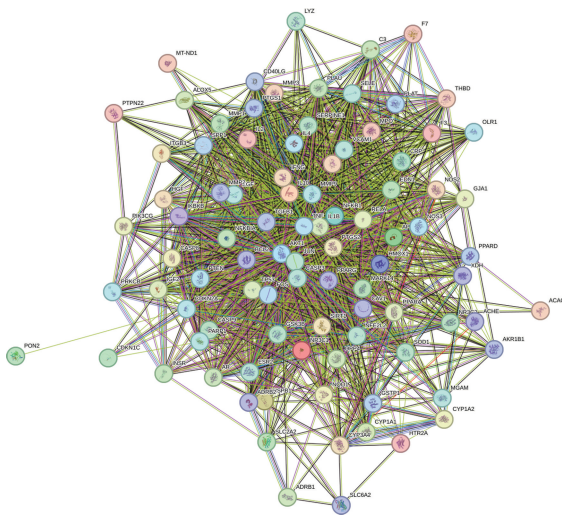


图2 黄芪-丹参药对治疗糖尿病肾病、高血压肾病的PPI网络图

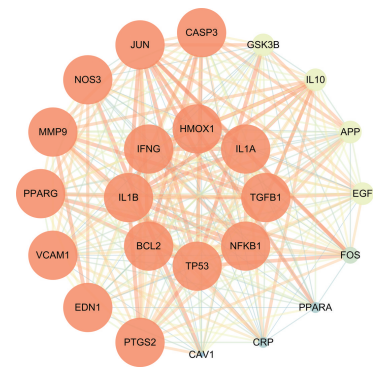


图3 黄芪-丹参药对治疗糖尿病肾病、高血压肾病的核心靶点PPI网络

位值,筛选 PPI 网络中的关键核心靶点,得到 PPI 核心网络,见图 3。得到黄芪-丹参药对治疗糖尿病肾病、高血压肾病的潜在核心靶点:γ 干扰素 (IFN-γ)、白细胞介素 (IL) 1β、B 细胞淋巴瘤 2 (Bcl-2)、肿瘤蛋白 p53 (TP53)、核因子 κB 亚基 1 (NF-κB/NFKB1)、转化生长因子 β1 (TGF-β1/TGFBI) 和血红素加氧酶 1 (HMOX1)。

#### 2.4 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析

将 92 个潜在靶点进行 GO 功能富集分析,共获得 779 个 GO 条目,其中生物过程 (BP) 625 个,细胞组分 (CC) 61 个,分子功能 (MF) 93 个。将 BP、CC 和 MF 中基因富集程度排序居前 10 位的条目导入微生信平台,以三合一柱状图形式展示,见图 4。结果显示,BP 中主要包括 RNA 聚合酶 II 启动子的转录正、负调控,基因表达的正向调控等。CC 主要集中在细胞核、质膜和细胞液等。MF 主要涉及蛋白结合、enzyme 结合及锌离子结合等。将潜在靶点进行 KEGG 通路富集分析,将富集程度排序居前 20 位的信号通路导入微生信平台,以气泡

图形式展示,见图 4;前 20 条信号通路见表 2。主要富集通路有晚期糖基化终末产物 (AGE)-AGE 受体 (RAGE) 信号通路、丝裂原激活的蛋白激酶 (MAPK) 信号通路和 IL-17 信号通路。

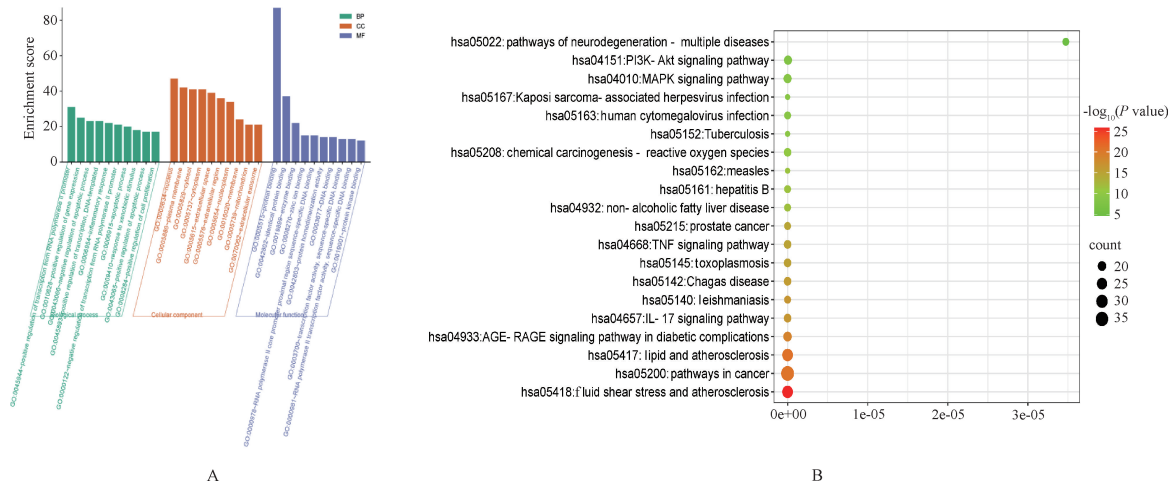
#### 2.5 利用分子对接进行关键靶点验证

根据黄芪-丹参药对-活性成分-靶点-疾病网络中的核心节点,对关键靶点受体及其相对应的小分子配体化合物分别进行分子对接,见表 3。将对接结果绘制成热图进行展示,见图 5。对接结果导入软件进行分子结果可视化处理,展示结合能较好的 3D 构象图,见图 6。对接结果提示,有效成分与核心靶点均有较好的结合能力,其中结合能力较强的有木犀草素、山柰酚、丹参酮 II A、异鼠李素与 TP53,结合能均 < -35 kJ/mol。

### 3 讨论

黄芪、丹参是临床上常见的药对,两药相须,具有行气活血化痰的功效,被广泛用于糖尿病及其并发症的治疗。药理学研究表明,黄芪、丹参具有抗炎、抗氧化、保护血管内皮等作用。虽然临床上该药对使用较多且疗效显著,但目前缺乏该药对药效机制的研究,本研究以网络药理学为基础,构建成分-疾病-靶点网络,并使用分子对接技术综合探讨黄芪、丹参治疗糖尿病肾病、高血压肾病的有效成分、核心靶点以及分子机制。

本研究筛选出黄芪-丹参药对治疗糖尿病肾病、高血压肾



A. GO 功能富集分析; B. KEGG 通路富集分析。  
**图 4 黄芪-丹参药对与糖尿病肾病、高血压肾病相关的靶点富集分析**

**表 2 黄芪、丹参与糖尿病肾病和高血压肾病相关的前 20 条 KEGG 通路富集分析信息**

通路序号	通路名称	富集该通路靶点数/个	靶点
hsa05200	癌症通路	37	GSK3B, GSTP1, PTEN, PTGS2, RELA, CASP9, IKKB, CASP8, CASP3, Akt1, HMOX1, NQO1, JUN, EDN1, TGFB1, NOS2, CDKN2A, PRKCB, MMP1, EGF, HGF, MMP2, IGF2, FOS, MMP9, IL2, ESR2, NFKB1, IL4, NFKBIA, AR, IFNG, BCL2, PPARG, TP53, PPARD 和 NFE2L2
hsa05418	流体剪切应力与动脉粥样硬化	27	GSTP1, ITGB3, PLAT, TNF, RELA, IKKB, THBD, Akt1, HMOX1, NQO1, JUN, EDN1, VCAM1, NOS3, MMP2, CAV1, FOS, MAPK14, SELE, MMP9, NFKB1, IL1A, IFNG, IL1B, BCL2, TP53 和 NFE2L2
hsa05417	脂质和动脉粥样硬化	27	GSK3B, TNF, RELA, CASP9, IKKB, CASP8, CASP3, Akt1, OLR1, JUN, VCAM1, MMP1, NOS3, MMP3, FOS, MAPK14, SELE, MMP9, NFKB1, NFKBIA, CD40LG, IL1B, CYP1A1, BCL2, PPARG, TP53 和 NFE2L2
hsa04933	糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路	20	JUN, EDN1, TGFB1, VCAM1, PRKCB, NOS3, MMP2, SERPINE1, MAPK14, SELE, F3, TNF, RELA, NFKB1, IL1A, THBD, IL1B, CASP3, BCL2 和 Akt1
hsa04010	MAPK 信号通路	19	JUN, TGFB1, PRKCB, EGF, HGF, INSR, IGF2, HSPB1, FOS, MAPK14, TNF, RELA, NFKB1, IKKB, IL1A, IL1B, CASP3, Akt1 和 TP53
hsa04151	磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B (PI3K-Akt) 信号通路	19	GSK3B, NOS3, EGF, HGF, ITGB3, INSR, PTEN, IGF2, IL2, PIK3CG, RELA, NFKB1, CASP9, IL4, IKKB, SPP1, BCL2, Akt1 和 TP53
hsa04657	IL-17 信号通路	18	GSK3B, JUN, MMP1, MMP3, FOS, PTGS2, MAPK14, TNF, MMP9, RELA, NFKB1, IL4, NFKBIA, IKKB, CASP8, IFNG, IL1B 和 CASP3
hsa05142	Chagas 病	18	IL10, JUN, TGFB1, NOS2, SERPINE1, FOS, MAPK14, TNF, IL2, RELA, NFKB1, C3, NFKBIA, IKKB, CASP8, IFNG, IL1B 和 Akt1
hsa05145	弓浆虫病	18	IL10, TGFB1, NOS2, MAPK14, TNF, PIK3CG, RELA, NFKB1, CASP9, NFKBIA, IKKB, CASP8, CD40LG, IFNG, CASP3, ALOX5, BCL2 和 Akt1
hsa04668	TNF 信号通路	18	JUN, EDN1, VCAM1, MMP3, FOS, PTGS2, MAPK14, SELE, TNF, MMP9, RELA, NFKB1, NFKBIA, IKKB, CASP8, IL1B, CASP3 和 Akt1
hsa05208	化学致癌-活性氧	18	NQO1, JUN, EGF, HGF, PTEN, FOS, MAPK14, RELA, NFKB1, MT-ND1, SOD1, NFKBIA, IKKB, CYP1A2, CYP1A1, Akt1, HMOX1 和 NFE2L2
hsa05140	Leishmaniasis 病	17	IL10, JUN, TGFB1, NOS2, PRKCB, FOS, PTGS2, MAPK14, TNF, RELA, NFKB1, IL4, C3, NFKBIA, IL1A, IFNG 和 IL1B
hsa05215	前列腺癌	17	GSK3B, EGF, GSTP1, MMP3, PTEN, PLAT, MMP9, RELA, NFKB1, CASP9, NFKBIA, IKKB, AR, PLAU, BCL2, Akt1 和 TP53
hsa04932	非酒精性脂肪肝	17	GSK3B, JUN, TGFB1, INSR, FOS, MAPK14, TNF, RELA, NFKB1, IKKB, IL1A, CASP8, IL1B, CASP3, Akt1, PPARG 和 PPARA
hsa05161	乙型肝炎	17	JUN, TGFB1, PRKCB, FOS, MAPK14, TNF, MMP9, RELA, NFKB1, CASP9, NFKBIA, IKKB, CASP8, CASP3, BCL2, Akt1 和 TP53
hsa05163	人类巨细胞病毒感染	17	GSK3B, CDKN2A, PRKCB, ITGB3, PTGS2, MAPK14, TNF, RELA, NFKB1, CASP9, NFKBIA, IKKB, CASP8, IL1B, CASP3, Akt1 和 TP53
hsa05022	神经退行性疾病通路	17	GSK3B, APP, NOS2, PRKCB, PTGS2, MAPK14, TNF, RELA, NFKB1, MT-ND1, SOD1, CASP9, IL1A, CASP8, IL1B, CASP3 和 BCL2
hsa05162	麻疹	16	GSK3B, JUN, FOS, IL2, RELA, NFKB1, CASP9, NFKBIA, IKKB, IL1A, CASP8, IL1B, CASP3, BCL2, Akt1 和 TP53
hsa05152	结核病	16	IL10, TGFB1, NOS2, MAPK14, TNF, RELA, NFKB1, CASP9, C3, IL1A, CASP8, IFNG, IL1B, CASP3, BCL2 和 Akt1
hsa05167	卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染	16	GSK3B, JUN, FOS, PTGS2, MAPK14, PIK3CG, RELA, NFKB1, CASP9, C3, NFKBIA, IKKB, CASP8, CASP3, Akt1 和 TP53

**表 3 黄芪、丹参核心成分与核心靶点分子对接结果 (kJ/mol)**

成分	HMOX1	IFN- $\gamma$	IL-1 $\beta$	Bcl-2	TP53	NFKB1	TGFB1
槲皮素	-28.66	-21.25	-26.11	-20.63	-28.62	-19.33	-21.21
木犀草素	-22.22	-23.81	-32.22	-23.64	-35.65	-28.79	-21.30
山柰酚	-30.79	-22.89	-21.00	-18.62	-37.95	-24.64	-20.84
丹参酮 II A	-30.25	-29.33	-28.70	-24.81	-35.86	-26.86	-31.25
异鼠李素	-27.49	-21.97	-32.89	-20.59	-37.20	-20.71	-23.39

病疾病的关键活性成分为槲皮素、木犀草素、山柰酚、丹参酮IIA 和异鼠李素。槲皮素通过胞外信号调节激酶 (ERK) 1/2 途径增强胰岛素分泌并保护 INS-1 胰腺  $\beta$  细胞免受氧化损伤<sup>[9]</sup>, 并且能够降低糖尿病大鼠的血清葡萄糖、血清/血浆肌酐 (Scr) 和尿素氮、尿蛋白、尿白蛋白水平<sup>[10-11]</sup>。木犀草素通过抑制核苷酸结合寡聚化结构域含 Leucine-Rich 重复蛋白 3 (NLRP3 炎性小体) 的形成, 发挥抗凋亡作用, 从而减少足细胞凋亡<sup>[12]</sup>; 还可抑

制 ERK1/2、p38 的激活, 下调增殖细胞核抗原 (PCNA), 减少 VSMCs 细胞的增殖和迁移, 影响高血压血管重构<sup>[13]</sup>。山柰酚通过抑制活性氧生成、NF- $\kappa$ B 和 AGE 的形成, 增加酶促抗氧化剂和谷胱甘肽水平, 从而减轻肾功能损害<sup>[14]</sup>; 能抑制高血糖状态下诱导的 RhoA 激活, 减少肾纤维化<sup>[15]</sup>; 也能调节内皮型一氧化氮合酶、血管紧张素转换酶、环氧合酶-2 和 NF- $\kappa$ B mRNA 表达以及抑制氧化应激相关炎症标志物, 诱导高血压大鼠显示出抗高血压活性<sup>[16]</sup>。丹参酮 II A 可导致 PCNA 表达升高, 炎症细胞浸润和趋化因子表达降低, 促进急性肾损伤后肾脏修复, 抑制损伤肾脏局部炎症反应, 减少小管间质中纤维连接蛋白和胶原 I 的积累<sup>[17]</sup>。研究表明, 经过异鼠李素处理后的糖尿病肾病大鼠肾损伤指标显著降低, 肾小球肥大、基底膜增厚及肾小管上皮细胞损伤减轻<sup>[18]</sup>。

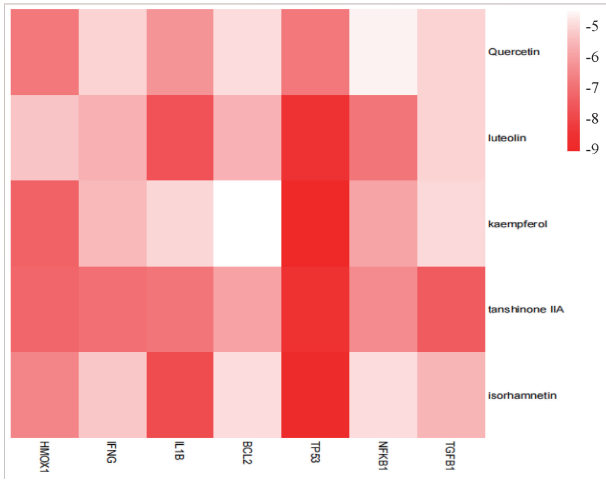
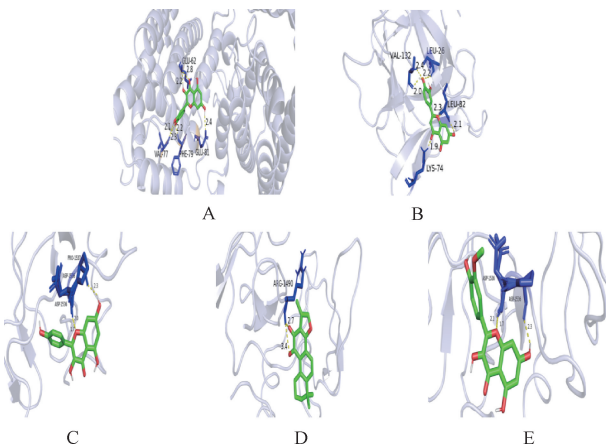


图5 黄芪、丹参核心成分与核心靶点分子对接热图



A. 槲皮素与HMOX1; B. 木犀草素与TP53; C. 山柰酚与TP53; D. 丹参酮II A与TP53; E. 异鼠李素与TP53。

图6 分子对接可视化图

KEGG 通路富集分析结果显示,关键成分通过多种通路发挥“异病同治”的作用,其中包括 MAPK 信号通路、IL-17 信号通路和 AGE-RAGE 信号通路等。提示黄芪、丹参对于恶性肿瘤、糖尿病以及血管动脉硬化等相关病理因素所导致的肾损伤具有较好的治疗效果。AGE-RAGE 信号通路可激活下游的多个信号通路,包括 PI3K-Akt、MAPK-ERK 等信号通路,参与肾脏的炎症反应和纤维化以及足细胞凋亡的过程<sup>[19-20]</sup>。脂质代谢紊乱及其介导的炎症和氧化应激可导致细胞和组织中脂质在肾系膜细胞、肾小管细胞和足细胞异常积聚。ERK-MAPK 信号通路通过调节系膜细胞增殖和细胞外基质积累,参与糖尿病肾病的纤维化过程<sup>[21]</sup>。

PPI 网络分析显示,黄芪-丹参药对于干预糖尿病肾病和高血压肾病的过程主要涉及 IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、Bcl-2、TP53、TGFB1 和 HMOX1 等核心靶点。IFN- $\gamma$  是 Th1 和 Th2 细胞产生的主要细胞因子, Th1 和 Th2 细胞因子的失衡会诱导肾小球肾炎的发展<sup>[22-23]</sup>。IL-1 $\beta$  参与多种炎症过程, IL-1 细胞因子通常与多种肾脏疾病相关<sup>[24-25]</sup>。Bcl-2 能对进行性肾小球损伤的细胞过程发挥调节作用<sup>[26]</sup>。TP53 为一种抑癌基因,相关研究结果表明,抑制肾近端小管细胞中 p53 可以减轻肾功能损害、小管上

皮破坏和间质纤维化,因此,TP53 基因与肾病发展进程密切相关,是治疗糖尿病肾病肾纤维化的重要靶点<sup>[27]</sup>。TGFB1 在糖尿病条件下通过诱导细胞外基质蛋白的表达,在肾小球系膜纤维化中起关键作用<sup>[28]</sup>。

分子对接结果显示,黄芪、丹参中有效活性成分与潜在核心靶点具有较好的结合能力,其中木犀草素、山柰酚、丹参酮 II A、异鼠李素与 TP53 的结合能均 $<-35$  kJ/mol。表明黄芪-丹参药对以“异病同治”理论治疗糖尿病肾病、高血压肾病是通过这些共同分子靶点实现的。

综上所述,黄芪-丹参药对通过多个靶点,涉及多条生物过程和信号通路,通过改善局部微循环、减少炎症以及氧化应激等作用来减轻肾损伤,减少蛋白尿和延缓肾脏炎症的进展以及抗肾小管纤维化,起到治疗糖尿病肾病和高血压肾病的作用,阐述了“异病同治”的传统中医辨证论治理论,为中药新药研发提供了新思路、新方向,为实验研究和临床应用提供了一定的理论依据,为中药复方的科学研究和中医临床应用提供了理论参考。本研究尚且存在局限性,仅运用单一挖掘数据进行预测,尚需临床药理、动物实验进一步验证;另外,还可以考虑从药物配伍与剂量配伍角度进行关联分析和聚类分析以便使药效作用发挥至最佳,从而改善病情发展,提高患者的生活质量,降低患者死亡率,为临床用药提供理论指导以及数据支撑。

### 参考文献

- [1] 糖尿病肾病多学科诊治与管理共识专家组. 糖尿病肾病多学科诊治与管理专家共识[J]. 全科医学临床与教育, 2020, 18(6): 484-487.
- [2] 王诗淇, 李洪梅. 糖尿病肾病的诊断及处理原则[J]. 中国临床医生杂志, 2024, 52(9): 1009-1012.
- [3] WADA T, SHIMIZU M, TOYAMA T, et al. Clinical impact of albuminuria in diabetic nephropathy[J]. Clin Exp Nephrol, 2012, 16(1): 96-101.
- [4] DONG Z, DAI H, FENG Z, et al. Mechanism of herbal medicine on hypertensive nephropathy[J]. Mol Med Rep, 2021, 23(4): 234.
- [5] 高血压肾病诊治中国专家共识组成员. 高血压肾病诊断和治疗中国专家共识(2022)[J]. 中华高血压杂志, 2022, 30(4): 307-317.
- [6] 吴童, 李靖, 李雪, 等. 糖尿病肾病中医诊疗指南的内容分析及建议[J]. 江苏大学学报(医学版), 2024, 34(6): 490-496.
- [7] 陆家凤, 徐斌, 杨铭, 等. 不同证型高血压肾病中药组方的用药规律[J]. 中成药, 2020, 42(3): 813-816.
- [8] 郑忠旺, 刁泽洋, 宋立群. 宋立群教授治疗高血压肾病经验撷萃[J]. 亚太传统医药, 2023, 19(8): 101-104.
- [9] YOUL E, BARDY G, MAGOUS R, et al. Quercetin potentiates insulin secretion and protects INS-1 pancreatic  $\beta$ -cells against oxidative damage via the ERK1/2 pathway[J]. Br J Pharmacol, 2010, 161(4): 799-814.
- [10] BULE M, ABDURAHMAN A, NIKFAR S, et al. Antidiabetic effect of quercetin: A systematic review and meta-analysis of animal studies[J]. Food Chem Toxicol, 2019, 125: 494-502.
- [11] HU T, YUE J, TANG Q, et al. The effect of quercetin on diabetic nephropathy (DN): a systematic review and meta-analysis of animal studies[J]. Food Funct, 2022, 13(9): 4789-4803.
- [12] YU Q, ZHANG M D, QIAN L F, et al. Luteolin attenuates high glucose-induced podocyte injury via suppressing NLRP3 inflammasome pathway[J]. Life Sci, 2019, 225: 1-7.

(下转第 1439 页)