

[文章编号] 1671-587X(2024)01-0161-07

DOI:10.13481/j.1671-587X.20240120

基于罗汉果治疗糖尿病肾病机制的网络药理学和分子对接分析

于洋, 田丹, 倪东贺, 张铎

(北华大学附属医院医学影像中心, 吉林 吉林 132011)

[摘要] **目的:** 利用网络药理学分析罗汉果对糖尿病肾病(DN)的改善作用, 阐明其可能的相关机制。**方法:** 采用中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)确定罗汉果中的有效成分及其作用靶点。通过DisGeNET数据库和GeneCards数据库筛选DN靶基因。将罗汉果与DN靶点进行对比, 获取罗汉果对DN的关键靶点。通过STRING数据库和Cytoscape软件构建蛋白-蛋白互作(PPI)网络图, 通过Cytoscape软件进行基因本体论(GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)信号通路富集分析。采用分子对接技术预测DN核心靶点与罗汉果主要活性成分的结合能力。**结果:** 采用TCMSP数据库结合选入标准共筛选出罗汉果5种活性成分(ZINC03860434、Perlolryrine、beta-sitosterol、Kaempferol和Flazin)及丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1(AKT1)、转录因子RELA、c-Jun氨基末端激酶(JUN)和肿瘤坏死因子(TNF)为代表的85个靶点, 其中kaempferol所含靶点最多。筛选出的85个靶点中与DN相关的靶点有34个。GO功能富集分析主要涉及氧化应激、炎症及凋亡调控和细胞信号传导等生物学过程(BP)。KEGG信号通路富集分析涉及晚期糖基化终产物(AGE)-AGE受体(AGE-RAGE)信号通路、TNF信号通路和C型凝集素受体信号通路等。罗汉果主要活性成分与DN靶点蛋白分子对接分析, 5种活性成分分子对接结合能均在 $-8.00\sim-5.00\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 之间。**结论:** Kaempferol是罗汉果中对DN治疗最有效的活性成分, 其作用机制主要与抑制炎症有关。

[关键词] 罗汉果; 糖尿病肾病; 网络药理学; 炎症因子; 蛋白-蛋白互作网络

[中图分类号] R285.5; R587.1 **[文献标志码]** A

Network pharmacology and molecular docking analysis based on mechanism of monk fruit in treatment of diabetic nephropathy

YU Yang, TIAN Dan, NI Donghe, ZHANG Duo

(Medical Imaging Center, Affiliated Hospital, Beihua University, Jilin 132011, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the improvement effect of monk fruit on diabetic nephropathy(DN) by network pharmacology, and to elucidate its possible related mechanism. **Methods:** The Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology(TCMSP) Database was used to detect the active ingredients and their targets of monk fruit; the DN target genes were screened out by DisGeNET Database and Genecards Database; the key targets of monk fruit against DN were obtained by comparing the monk fruit with DN targets; protein-protein interaction(PPI) network diagram was constructed by STRING Database and Cytoscape software; Gene Ontology(GO) functional enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of

[收稿日期] 2023-01-31

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81771803)

[作者简介] 于洋(1989-), 女, 吉林省长岭县人, 主治医师, 医学硕士, 主要从事临床医学影像诊断方面的研究。

[通信作者] 张铎, 教授, 硕士研究生导师(E-mail: beihuazhangduo@126.com)

Genes and Genomes (KEGG) signaling pathway enrichment analysis were performed by Cytoscape software. Molecular docking technology was used to predict the binding abilities of the core targets and the main active ingredients of monk fruit. **Results:** The TCMSP Database combined with the selection criteria was used to screen out a total of five active ingredients of monk fruit (ZINC03860434, Perlolryne, beta-sitosterol, Kaempferol, and Flazin) as well as 85 targets represented by serine/threonine protein kinase 1 (AKT1), transcription factor RELA, c-Jun N-terminal kinase (JUN), and tumor necrosis factor (TNF). Among them, Kaempferol contained the most targets. Among the 85 targets, 34 were associated with DN. The GO functional enrichment analysis mainly included biological process (BP) such as oxidative stress, regulation of inflammation and apoptosis, and cell signaling transduction. The KEGG enrichment analysis included advanced glycosylation end product (AGE)-receptor of AGE (AGE-RAGE) signaling pathway, TNF signaling pathway, and C-type lectin receptor signaling pathway. The results molecular docking technology of the main active ingredients of monk fruit and DN target proteins showed that 5 kinds of molecular docking energy were -8.00 — -5.00 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. **Conclusion:** Kaempferol is the most effective active ingredient in the monk fruit for the treatment of DN, and its mechanism is mainly related to anti-inflammatory.

KEYWORDS Monk fruit; Diabetic nephropathy; Network pharmacology; Inflammation factor; Protein-protein interaction

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病最常见的微血管并发症之一, 是导致终末期肾病的重要原因^[1], 临床表现有蛋白尿、水肿、高血压、贫血和肾功能异常等, 其中持续性蛋白尿和(或)肾小球滤过率降低为DN的主要临床特征^[2]。近年来, DN的发病率随糖尿病发病率升高而递增。预计至2045年, 全世界糖尿病患者将增至6.93亿^[3], 其中有30%~40%的糖尿病患者将会伴有DN^[4]。目前, 我国是全球成人糖尿病患者人数最多的国家, 患病率达10.4%, 且20%~40% 2型糖尿病患者伴有DN^[5-6], 并呈上升趋势。DN可导致肾脏滤过系统障碍, 最终导致肾衰竭甚至危及生命, 但目前国内外对DN尚无最佳治疗方案。罗汉果属葫芦科罗汉果属攀援草本植物^[7], 有清肺利咽、化痰止咳和润肠通便的功效, 主治咳喘、咽痛和便秘等病症, 且具有突出的降糖效果^[8], 但采用罗汉果治疗DN的研究尚未见报道。

网络药理学作为一种新兴的研究技术在中药机制的研究中被广泛应用^[9], 通过建立靶点-药物-疾病三者之间的联系, 为研究中药药效提供了新的途径, 为深入研究中药活性成分及其作用机制提供帮助^[10-13]。本研究利用网络药理学对罗汉果抗DN的主要活性成分及潜在的分子作用机制进行分析, 为进一步研究DN的治疗药物提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 罗汉果小分子化合物信息

以“罗汉果”为关键词, 通过搜索中药系统药理数据库和分析平台 (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP) (<https://old.tcm-sp-e.com/tcm-sp.php>) 及文献检索, 共收集到182种成分信息。本研究入选标准: 口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) 为30%, 药物相似度 (drug likeness, DL) 为0.18^[14]。结果中共同符合 $\text{OB}\geq 30\%$ 和 $\text{DL}\geq 0.18$ 且有作用靶点的成分被认为是罗汉果的活性成分。符合条件的化合物共有5种。

1.2 罗汉果潜在作用靶点 采用TCMSP数据库中CancerHSP软件对罗汉果5种化合物进行作用靶点的检索, 利用小分子药物靶点预测数据库对罗汉果5种重要成分进行靶点信息分析。通过Uniprot数据库中Retrieve/ID mapping软件将靶点信息中的Uniprot ID转为基因名称, 以便后续分析。

1.3 检索DN相关靶点 通过DisGeNET (<https://www.disgenet.org>) 和GeneCards (<https://www.genecards.org>) 数据库, 检索和过滤关键词“糖尿病肾病”^[15]。2个数据库中重复的目标保留1次, 筛选出的共同目标作为DN目标用于后续分析。所得数据通过Venny数据库进行对照, 绘制成韦恩图, 并检索得到交集靶点, 进行下一步分析。

1.4 构建蛋白-蛋白互作 (protein-protein interaction, PPI) 网络 将韦恩图得到的交集靶点基因集输入到STRING数据库 ([https://string-](https://string-db.org)

db.org/), 将最低互动分数设置为 0.9, 此时代表最高置信度。导出蛋白两两互作关系对, 再导入到 Cytoscape (3.8.2 版本) 软件进行可视化, 绘制 PPI 网络图。利用 Cytoscape 软件的内置插件 Cytohubba 计算每个蛋白节点的连接度 (Degree), 取 Degree 值排名前 10 位的蛋白作为核心靶点。

1.5 罗汉果作用于 DN 潜在靶点基因本体论 (Gene Ontology, GO) 功能和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 信号通路富集分析 对“1.3”中得到的交集靶点进行 GO 功能富集分析和 KEGG 信号通路富集分析, 预测交集靶点的潜在功能。其中, GO 分析基于生物过程 (biological process, BP)、细胞成分 (cell component, CC) 和分子功能 (molecular function, MF) 3 个维度来构建基因注释, KEGG 是理解基因之间高级功能和相互作用的数据库资源。采用 R 语言的 ClsterProfiler 程序包进行 GO 功能富集分析和 KEGG 信号通路富集分析, 并运用 dotplot 和 ggplot2 函数对 GO 功能和 KEGG 信号通路的富集结果进行可视化。

1.6 分子对接技术预测 DN 核心靶点与罗汉果主要活性成分的结合能力 在 RCSB 数据库中下载 PPI 中核心蛋白的 pdb 格式文件, 在 TCMSP 数据库中下载罗汉果主要活性成分的 mol2 格式文件。在本研究中, 为了进一步探索 DN 核心靶点与罗汉果主要活性成分相互作用的机制, 采用 AutoDock 4.2 软件构建了罗汉果主要活性成分与核心基因的分子对接模型, 并采用 PyMOL 软件对结果进行可视化。

2 结果

2.1 罗汉果活性成分分析 通过 TCMSP 数据库分析罗汉果中含有 182 种成分, 符合筛选条件共有 11 个候选活性成分, 去除 6 个对基因无效的成分, 得到 5 个罗汉果有效活性成分。见表 1。

2.2 罗汉果活性成分的作用靶点 采用 TCMSP

数据库获取罗汉果中 5 种活性成分靶点的 Uniprot ID, 通过 Uniprot 数据库将罗汉果的 Uniprot ID 转化为对应的 Gene Name。通过 CancerHSP 软件检索, 得到罗汉果作用靶点 114 个, 采用 Excel 软件筛选去除重复项得到 78 个非重复性作用靶点。录入 Cytoscape 3.10.1 软件, 得到罗汉果潜在作用靶点网络图 (图 1)。图中蓝色节点为罗汉果活性成分, 与蓝色节点连接的为罗汉果活性成分作用的靶点。ZINC03860434、beta-sitosterol 和 Kaempferol 3 种活性成分周围放射线密集, 密集程度与靶点数量成正比, 表明上述 3 种化学成分可能是罗汉果主要的活性成分。

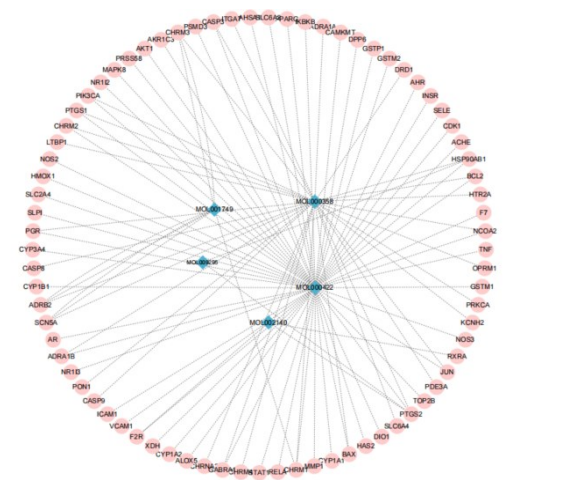


图 1 罗汉果活性成分潜在治疗靶点网络图

Fig. 1 Network diagram of potential therapeutic targets of active ingredients of monk fruit

2.3 罗汉果活性成分与 DN 的交叉靶点 从 GeneCards 和 DisGeNET 2 个网站上筛选 DN 相关基因, GeneCards 数据库搜索出 3 581 个 DN 靶点, DisGeNET 数据库搜索出 1 190 个 DN 靶点。利用 Venny 数据库, 将罗汉果作用靶点与 DN 靶点进行相互筛选, 得到 34 个交集靶点和对应的韦恩图。见图 2。

2.4 构建公共基因 PPI 网络 将 34 个靶点输入 STRING 数据库构建 PPI 网络 (图 3)。利用 Cytoscape3.9.1 软件中 Network Analyzer 工具进行分析, 得到 PPI 网络靶点 22 个 (表 2)。网络图中的蓝色圆点代表靶点蛋白, 靶点之间的相互作用关系由蓝色虚线表示。利用 Cytoscape3.9.1 软件中 cytoHubba 工具进行数据分析, 得到相关性排名前 5 位的靶点, 其中颜色越深代表相关性越强, 分

表 1 罗汉果中 5 种活性成分

Tab. 1 Five active ingredients of monk fruit

Molecule ID	Molecule name	OB(η /%)	DL
MOL001749	ZINC03860434	43.59	0.35
MOL002140	Perloloryne	65.95	0.27
MOL000358	Beta-sitosterol	36.91	0.75
MOL000422	Kaempferol	41.88	0.24
MOL009295	Flazin	94.28	0.39

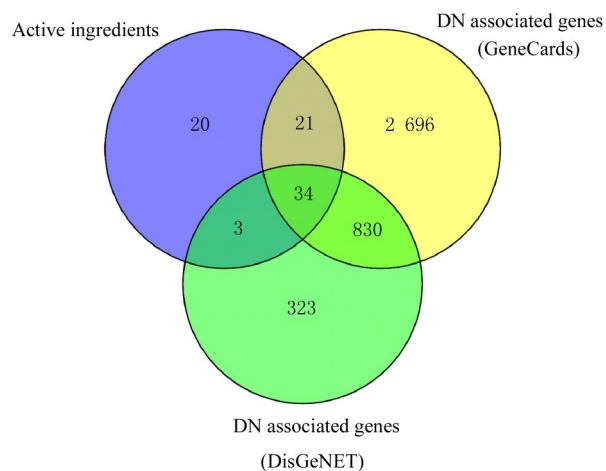


图2 罗汉果活性成分与DN的交叉靶点韦恩图

Fig. 2 Venn diagram of active ingredients of monk fruit and cross target of DN

别为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1 (serine/threonine protein kinase 1, AKT1)、转录因子RELA、c-Jun氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JUN)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 和B细胞κ-轻肽基因增强子抑制因子激酶β (inhibitor of kappa-light polypeptide gene enhancer in B-cells kinase beta, IKBKB) (图4), 其中排名前4位的靶点均与炎症相关, 表明罗汉果在DN治疗过程中发挥重要的抗炎作用。

2.5 GO功能富集分析和KEGG信号通路富集分析结果 通过Venny数据库筛选得到罗汉果与

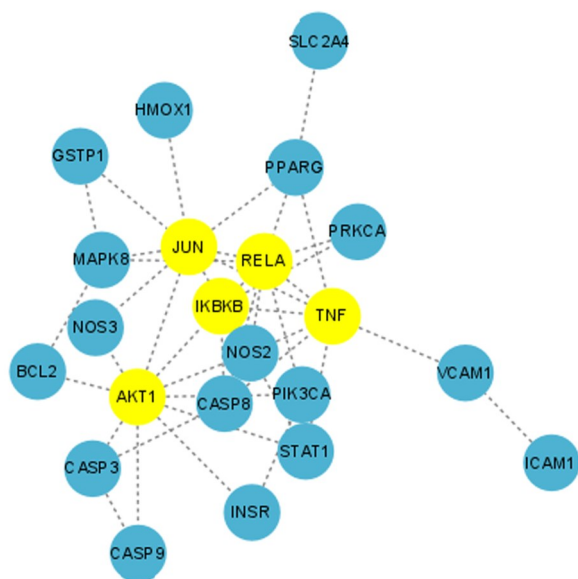


图3 罗汉果和DN的PPI网络图

Fig. 3 PPI network diagram of monk fruit and DN

表2 PPI网络靶点和拓扑参数

Tab. 2 PPI network targets and topological parameters

Name	Degree	Closeness	Radiality	Stress	Clustering coefficient
AKT1	10	14.916 67	4.571 43	242	0.111 11
RELA	9	14.666 67	4.619 05	150	0.277 78
JUN	9	14.833 33	4.666 67	210	0.250 00
TNF	8	14.000 00	4.523 81	206	0.321 43
IKBKB	5	12.333 33	4.333 33	62	0.400 00
NOS2	5	12.666 67	4.428 57	42	0.600 00
PPARG	4	11.666 67	4.238 10	60	0.500 00
CASP8	4	11.333 33	4.142 86	32	0.500 00
MAPK8	4	11.250 00	4.095 24	42	0.333 33
STAT1	3	11.000 00	4.142 86	24	0.666 67
CASP3	3	10.500 00	3.952 38	18	0.333 33
PIK3CA	3	11.083 33	4.142 86	22	0.333 33
PRKCA	2	9.583 33	3.809 52	0	1.000 00
VCAM1	2	9.250 00	3.666 67	76	0.000 00
GSTP1	2	9.583 33	3.809 52	0	1.000 00
BCL2	2	9.866 67	3.809 52	10	0.000 00
CASP9	2	9.533 33	3.714 29	0	1.000 00
INSR	2	9.533 33	3.714 29	0	1.000 00
NOS3	2	10.583 33	4.095 24	0	1.000 00
SLC2A4	1	7.750 00	3.285 71	0	0
ICAM1	1	6.683 33	2.714 29	0	0
HMOX1	1	8.916 67	3.714 29	0	0

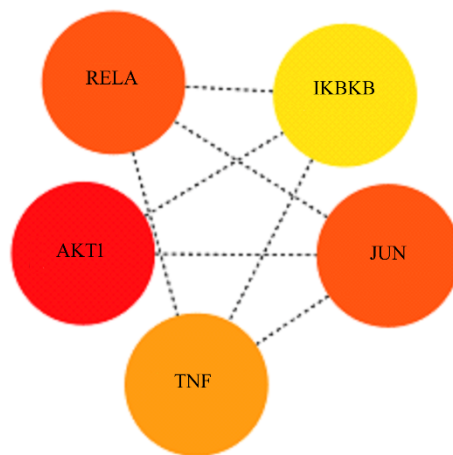


图4 PPI网络中综合排名前5位的靶点

Fig. 4 Top 5 comprehensive ranking targets in PPI network

DN的34个交集基因, 进行GO功能富集分析得出罗汉果治疗DN的关键靶点, GO功能柱状图见图5, 纵坐标表示基因名称, 横坐标表示基因数, 柱状图长短表示相关基因数, 不同颜色表示P值大

小。MF 包括脂多糖活性和氧化应激活性等；CC 主要包括膜筏和质膜筏等；BP 主要涉及活性氧和氧化应激。GO 功能富集分析结果显示：罗汉果治疗 DN 与抗炎有密切联系。KEGG 信号通路富集气泡图见图 6，横坐标为基因比例，纵坐标为基因

名称，不同颜色表示 P 值大小。KEGG 信号通路分析结果显示：罗汉果改善 DN 过程中主要涉及晚期糖基化终末产物 (advanced glycosylation end product, AGE)-AGE 受体 (receptor of AGE, RAGE) 信号通路和 TNF 信号通路等。

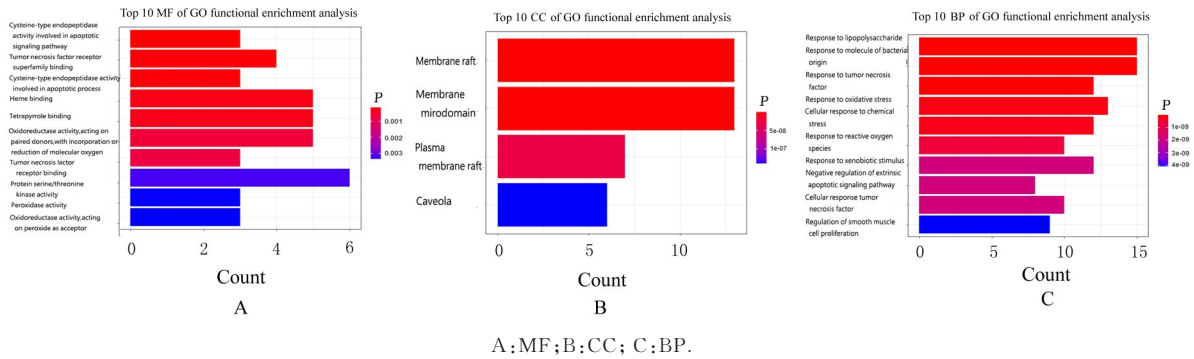


图 5 罗汉果治疗 DN 关键靶点 GO 功能富集结果柱状图

Fig. 5 Histograms of GO functional enrichment results of key targets of monk fruit in treatment of DN

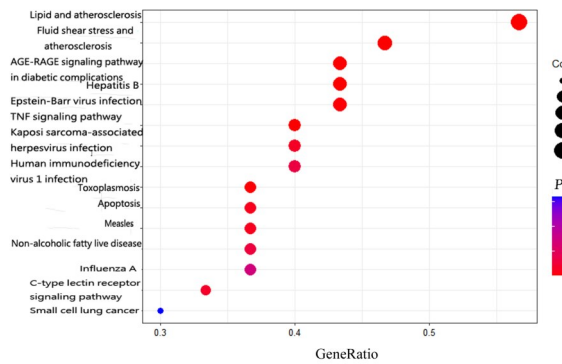


图 6 罗汉果治疗 DN 关键靶点 KEGG 信号通路富集分析气泡图

Fig. 6 Bubble map of KEGG signaling pathway enrichment analysis on key targets of monk fruit in treatment of DN

2.6 罗汉果主要活性成分与核心靶点的分子对接验证 在“2.4”中得出 PPI 网络排名前 5 位的核心蛋白分别为 AKT1、RELA、JUN、TNF 和 IKBKB，根据图 1 中的连接关系，其对应的罗汉果的活性分子分别为 MOL000422 (Kaempferol)、MOL000422 (kaempferol)、MOL000422 (kaempferol)、MOL000422 (Kaempferol) 和 MOL000358 (beta-sitosterol)。采用 AutoDock 软件进行分子对接，供体与受体间的分子结合能和位点氨基酸残基信息结果见表 3，采用 PyMOL 软件进行可视化，结果见图 7。当蛋白和小分子之间结合能为 $-4.25 \sim -5.00 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 时，具有一定的

结合活性；结合能为 $-5.00 \sim -7.00 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 时，结合活性较好；结合能 $< -7.00 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 时，结合活性较强。本研究中 5 种分子对接结合能均在 $-8.00 \sim -5.00 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 之间，表明二者之间结合活性较好且较强。

3 讨论

DN 被认为是糖尿病最严重的并发症，是导致肾功能衰竭的主要原因^[16-17]。DN 具有发病率高和

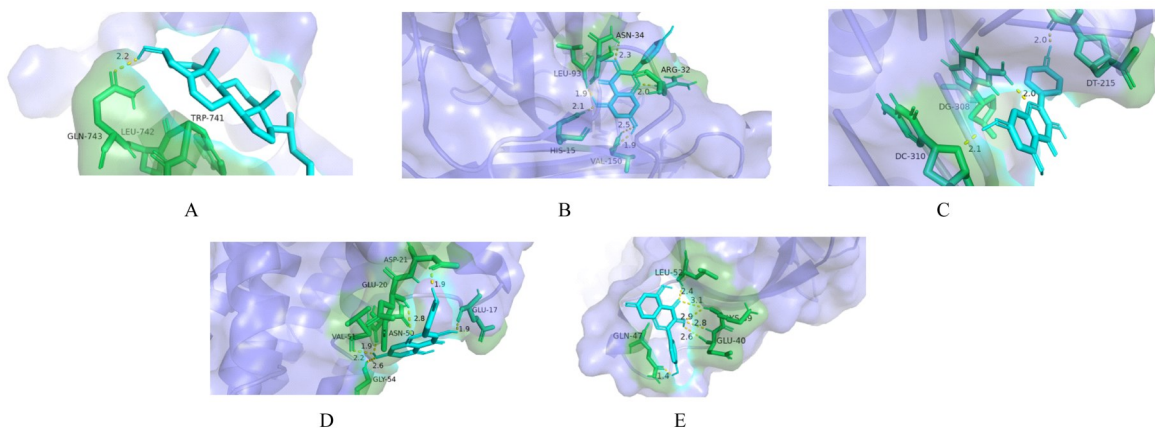
表 3 罗汉果主要活性成分与核心靶点分子对接结合能和结合位点

Tab. 3 Binding energy and binding sites between molecular docking of main active ingredients of monk fruit and key targets

Protein	Ligand	Affinity ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)	Binding site
AKT1	Kaempferol	-6.54	LEU-52, GLU-40, GLN-47, LYS-59
RELA	Kaempferol	-7.18	ASP-21, GLU-17, GLU-20, VAL-51, ASN-50, GLY-54
JUN	Kaempferol	-5.07	DT-215, DG-308, DC-310
TNF	Kaempferol	-7.32	ASN-34, LEU-93, ARG-32, HIS-15, VAL-150
IKBKB	Beta-sitosterol	-6.03	GLN-743, LEU-742, TRP-741

预后差等特点,给患者、家庭和社会带来巨大的经济负担和身心压力^[18]。尽管临床中DN的治疗已取得一定的进展,但治疗效果仍不能满足临床需求,

进一步开发新药非常必要。中药由于其成分多、靶点多和干预路径多的特点,在DN治疗过程中表现出特有的优势。



A: AKT1-MOL000422; B: RELA-MOL000422; C: JUN-MOL000422; D: TNF-MOL000422; E: IKBKB-MOL000359.

图7 罗汉果主要活性成分与DN靶点蛋白分子对接结果

Fig. 7 Results of molecular docking between main active ingredients of monk fruit and DN target proteins

罗汉果作为道地的药材,在降糖和抗炎等方面具有良好的药理作用。罗汉果多糖能够抑制高迁移率族蛋白B1 (high mobility group protein B1, HMGB1) /Toll样受体4 (Toll-like receptor 4, TLR4) /核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 通路进而改善小鼠DN损伤,罗汉果多糖可治疗DN^[19]。

本研究利用网络药理学方法对罗汉果在DN中活性成分和作用靶点进行分析,结果显示:罗汉果在TCMSP数据库中信息较少,符合OB和DL筛选要求并且有干预靶点的活性成分有5个,其中Kaempferol的作用靶点最多,包括JUN、TNF和AKT1等,表明其参与的生物学过程最多。罗汉果中活性成分大多为酮类化合物。研究^[20-23]显示:酮类化合物可以抑制相关糖异生表达、抗氧化应激、抗炎和抗肿瘤等。本研究中,5种活性成分对85个目标靶点有干预效果,其中与DN相关的靶点有34个,GO功能富集分析和KEGG信号通路富集分析结果显示:罗汉果对DN的改善机制与炎症有密切关联,TNF炎症通路可能是罗汉果改善DN的主要机制之一。研究^[7, 24]显示:慢性炎症在DN发生发展过程中起主要作用。肿瘤坏死因子 α (tumour necrosis factor- α , TNF- α) 是一种具有促炎作用的细胞因子,主要由单核细胞、巨噬细胞和T淋巴细胞产生^[25],是TNF信号通路的重要靶点

之一。BAUD等^[26]研究显示:TNF- α 可引起肾小球内血流和滤过率的改变,并改变内皮通透性。研究^[27-29]显示:TNF- α 可改变参与细胞间黏附受体的位置,防止F-肌动蛋白应激纤维的形成,从而导致细胞间连接的改变,继而导致内皮通透性丧失。因此,TNF- α 是DN发生发展过程中的重要参与因子。

综上所述,本研究采用网络药理学方法分析罗汉果抗DN的活性成分和作用靶点,结果表明:Kaempferol是罗汉果中对DN最有效的活性成分,其作用机制主要与TNF等炎症通路有关。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

于洋参与研究设计、数据采集及分析和论文撰写,田丹和倪东贺参与论文校对和实验研究,张铎参与论文指导和审校。

[参考文献]

- [1] 莫梓沂,刘 畅,薛世圆,等.糖尿病肾病发病机制及治疗的研究进展[J].局解手术学杂志,2021,30(12): 1093-1098.
- [2] 陈雪芹,汪裕伟.糖尿病肾病治疗进展[J].湘南学院学报(医学版),2022,24(2): 73-78.
- [3] CHO N H, SHAW J E, KARURANGA S, et al. IDF Diabetes Atlas: global estimates of diabetes prevalence

- for 2017 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 138: 271-281.
- [4] UMANATH K, LEWIS J B. Update on diabetic nephropathy: core curriculum 2018 [J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 71(6): 884-895.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)(上)[J]. *中国实用内科杂志*, 2021, 41(8): 668-695.
- [6] 徐天华, 姚丽. 糖尿病肾病诊断及治疗新进展[J]. *中国实用内科杂志*, 2022, 42(12): 1002-1006.
- [7] WANG L, WANG Z Y, YANG Z H, et al. Study of the active components and molecular mechanism of *Tripterygium wilfordii* in the treatment of diabetic nephropathy[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 664416.
- [8] 欧珏平. 罗汉果甜苷提取物对人体代谢的影响研究[J]. *现代食品*, 2023, 29(9): 219-221.
- [9] 余华. 系统药理学关键预测技术开发及在中医药研究中的应用[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2013.
- [10] 谈建成, 曾思恩. 罗汉果药用功能研究与进展[J]. *中国继续医学教育*, 2019, 11(13): 147-149.
- [11] 袁甜, 崔琳琳, 王莹, 等. 中药网络药理学最新进展[J]. *中医药学报*, 2021, 49(1): 101-106.
- [12] LI J S, ZHAO Z Z, MIAO X D, et al. Mechanism of *Olibanum-Myrrha* in treatment of rheumatoid arthritis based on network pharmacology and molecular docking [J]. *China J Chin Mater Med*, 2021, 46(10): 2371-2379.
- [13] WANG H H, CHEN W L, CUI Y Y, et al. Anhydroicaritin suppresses tumor progression via the PI3K/AKT signaling pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *Aging*, 2023, 15(15): 7831-7843.
- [14] PAN J J, YANG H K, ZHU L H, et al. Qingfei Jiedu Decoction inhibits PD-L1 expression in lung adenocarcinoma based on network pharmacology analysis, molecular docking and experimental verification [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 897966.
- [15] GUO M F, DAI Y J, GAO J R, et al. Uncovering the mechanism of astragalus membranaceus in the treatment of diabetic nephropathy based on network pharmacology[J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 5947304.
- [16] QIANG P P, HAO J, YANG F, et al. Esaxerenone inhibits the macrophage-to-myofibroblast transition through mineralocorticoid receptor/TGF- β 1 pathway in mice induced with aldosterone [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 948658.
- [17] 徐天华, 姚丽. 糖尿病肾病诊断及治疗新进展[J]. *中国实用内科杂志*, 2022, 42(12): 1002-1006.
- [18] JIANG X S, XIANG X Y, CHEN X M, et al. Inhibition of soluble epoxide hydrolase attenuates renal tubular mitochondrial dysfunction and ER stress by restoring autophagic flux in diabetic nephropathy[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(5): 385.
- [19] 崔丹丹. 罗汉果多糖提取分离、结构解析及对糖尿病肾病小鼠保护作用研究[D]. 西安: 陕西科技大学, 2021.
- [20] 李涛, 邓放明, 覃思, 等. Nrf2-ARE介导的黄酮类化合物抗氧化应激的研究进展[J]. *食品与机械*, 2016, 32(6): 201-207.
- [21] LUO Q, ZHOU L, ZHOU N T, et al. Cost-effectiveness of insulin degludec/insulin aspart versus biphasic insulin aspart in Chinese population with type 2 diabetes[J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 1016937.
- [22] 孙晓润, 陈苹苹, 林悦, 等. 天然黄酮类化合物抗肿瘤作用靶点研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(6): 218-228.
- [23] 吕杰. 基于肾络癥瘕理论探讨炎症与糖尿病肾病的相关性[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [24] LI Y, HAO H, YU H Z, et al. Ginsenoside Rg2 ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating TAK1 to inhibit necroptosis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 824657.
- [25] NAKAMURA T, FUKUI M, EBIHARA I, et al. mRNA expression of growth factors in glomeruli from diabetic rats[J]. *Diabetes*, 1993, 42(3): 450-456.
- [26] BAUD L, PEREZ J, FRIEDLANDER G, et al. Tumor necrosis factor stimulates prostaglandin production and cyclic AMP levels in rat cultured mesangial cells[J]. *FEBS Lett*, 1988, 239(1): 50-54.
- [27] LASTER S M, WOOD J G, GOODING L R. Tumor necrosis factor can induce both apoptic and necrotic forms of cell lysis[J]. *J Immunol*, 1988, 141(8): 2629-2634.
- [28] NAVARRO J F, MILENA F J, MORA C, et al. Tumor necrosis factor-alpha gene expression in diabetic nephropathy: relationship with urinary albumin excretion and effect of angiotensin-converting enzyme inhibition[J]. *Kidney Int Suppl*, 2005(99): S98-S102.
- [29] 韩雨红, 董逸舒, 李雪蒙, 等. CXCL1通过促进蛋白激酶B磷酸化导致bEND.3小鼠脑微血管内皮细胞骨架收缩和通透性增加[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2023, 39(2): 117-123.