

DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2024.01.013

引用格式:田昌林,李 军,田思思,等.基于生物信息学探讨治疗糖尿病和糖尿病肾病的共同靶点及活性化合物[J].巴楚医学,2024,7(1):78-85.

基于生物信息学探讨治疗糖尿病和糖尿病肾病的共同靶点及活性化合物

田昌林 李 军 田思思 邓 颖 张楠楠

(贵州中医药大学基础医学院, 贵州 贵阳 550025)

摘要: **目的:** 基于生物信息学探讨治疗糖尿病(DM)和糖尿病肾病(DKD)的共同靶点,并筛选活性化合物。 **方法:** 通过 GEO 数据库获得 DM 数据集和 DKD 数据集,并筛选差异表达基因(DEGs)。通过 R 语言获得 DM 和 DKD 的交集基因,并进行基因本体论(GO)分析、京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析、免疫浸润分析、加权基因共表达分析(WGCNA)、外部数据集差异表达分析及受试者工作特征(ROC)曲线分析以获得调控 DM 和 DKD 的关键靶点,最后进行靶点化合物筛选,并进行分子对接验证。 **结果:** 共获得 DM 和 DKD 的交集基因 108 个,他们主要和免疫相关,WGCNA 聚焦到其中 14 个免疫基因,进一步通过差异表达及 ROC 分析获得 3 个调节 DM 和 DKD 的关键基因,即 GALNT1、MARCKS 和 SLC38A1。通过 CTD 数据库预测得到关键靶点的化合物为叶酸、槲皮素、香豆素和酚类抗氧化剂等,分子对接证实他们之间具有较好的亲和力。 **结论:** GALNT1、MARCKS 和 SLC38A1 可能是 DM 和 DKD 的共同治疗靶点,叶酸、槲皮素、香豆素和酚类抗氧化剂可能是治疗 DM 和 DKD 的活性化合物。

关键词: 生物信息学; 糖尿病; 糖尿病肾病

中图分类号: R587.1

文献标志码: A

文章编号: 2096-6113(2024)01-0078-08

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Exploration of the Common Targets and Active Compounds in the Treatment of Diabetes and Diabetic Nephropathy Based on Bioinformatics

Tian Changlin Li Jun Tian Sisi Deng Ying Zhang Nannan

(School of Basic Medical Sciences, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China)

Abstract Objective: To investigate the common targets and screen the active compounds for the treatment of diabetes mellitus (DM) and diabetic nephropathy (DKD) based on bioinformatics. **Methods:** DM and DKD data sets were obtained from GEO database, and differentially expressed genes (DEGs) were screened. The intersection genes of DM and DKD were obtained by R language. In addition, gene ontology (GO) analysis, Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analysis, immune infiltration analysis, weighted gene co-expression analysis (WGCNA), external dataset differential expression analysis, and receiver operating characteristic (ROC) curve analysis were performed to obtain key targets regulating DM

基金项目: 贵州省基础研究计划(自然科学)项目(No: 黔科合基础-ZK[2023]一般 428); 贵州省卫生健康委科学技术基金项目(No: gzwkj2023-266); 贵州中医药大学 2023 年大学生创新创业训练计划项目(No: 贵中医大创合字 2023121 号); 2023 年贵州省大学生创新创业训练计划项目(No: S202310662097)

作者简介: 田昌林,男,土家族,研究方向为糖尿病及肝癌疾病的中药治疗。E-mail: 1330997008@qq.com

通信作者: 张楠楠,女,博士,讲师,研究方向为糖尿病及其并发症。E-mail: doczn@sina.com.cn

and DKD. Finally, the target compounds were screened and verified by molecular docking. **Results:** A total of 108 intersection genes of DM and DKD were obtained, which were mainly related to immunity. WGCNA focused on 14 immune genes, and further obtained 3 key genes regulating DM and DKD by differential expression and ROC analysis, namely GALNT1, MARCKS and SLC38A1. The key target compounds predicted by CTD database were Folic Acid, Quercetin, Coumestrol and Epigallocatechin gallate. Molecular docking confirmed that they had good affinity. **Conclusion:** GALNT1, MARCKS and SLC38A1 may be common therapeutic targets for DM and DKD. Folic Acid, Quercetin, Coumestrol and Epigallocatechin gallate may be active compounds for the treatment of DM and DKD.

Keywords bioinformatics; diabetes mellitus(DM); diabetic kidney disease(DKD)

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是由遗传和环境因素相互作用而引起的以高血糖为主要特征的一种代谢异常综合征,具有起病隐匿、潜伏期长的特点^[1]。DM 可能导致因大血管和微血管退化性改变而引起的并发症,包括心血管疾病、糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)和视网膜病变等。目前,DM 患者多采用罗格列酮、二甲双胍等药物进行治疗,而长时间用药会造成肝肾功能和消化系统的损伤^[2]。DKD 是造成终末期肾病的主要原因^[3],目前临床推荐治疗 DKD 的主要策略为降血糖、控血压、调血脂及加强营养等生活方式的干预^[4],但以上策略并不能延缓 DKD 的进展。DM 和 DKD 缺乏有效的治疗靶点是目前面临的最主要问题。现代研究表明 DM 和 DKD 是慢性炎症和免疫性疾病^[5]。因此,探索组织免疫浸润细胞群的成分和免疫相关生物标志物,对于明确 DM 和 DKD 的发病机制具有重要意义。

国际糖尿病联盟最新统计数据显示,全球 DM 人数已高达 5.37 亿^[6],其中有 20%~40% 的患者并发 DKD,DKD 已成为慢性肾脏病乃至终末期肾脏病的主要病因^[7-8]。本文通过生物信息学方法探讨 DM 和 DKD 的共同作用靶点,并筛选活性化合物,希望为治疗 DM 和 DKD 提供新线索,在降糖的同时可以对肾脏起到保护作用。

1 材料与方法

1.1 DM 及 DKD 交集基因的筛选

通过 GEO 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)筛选出 DM 胰腺数据集 GSE25724 (DM, $n=6$; 正常胰腺组织, $n=7$)、GSE20966 (DM, $n=10$; 正常胰腺组织, $n=10$) 分别作为训练集和测试集。DKD 的肾小球数据集 GSE30528 (DKD, $n=9$; 正常肾小球组织, $n=13$) 及肾小管数据集 GSE30529 (DKD, $n=10$; 正常肾小管组织, $n=12$) 合并作为训练集,全肾 DKD 数据集 GSE142025 (DKD,

$n=27$; 正常全肾组织, $n=9$) 作为测试集。将以上数据集通过 R 语言的 GEOquery 包从 GEO 数据库中下载,并利用 limma 包进行差异分析。以 $P < 0.05$ 、 $|\log_2 FC| \geq 1$ 为条件筛选差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs)。将 DM 和 DKD 具有差异表达的基因取交集。使用 R 软件对交集基因进行基因本体论(gene ontology, GO)富集分析确定其主要调控的生物学过程。

1.2 免疫相关基因筛选

通过 R 软件的 CIBERSORT 包对 DM 和 DKD 进行免疫浸润分析,获得样品中 22 种免疫细胞的比例,使用“vioplot”包比较疾病组和正常组样本中 22 种免疫细胞的水平。我们利用基因表达谱,分别计算了每个基因的标准偏差(standard deviation, Std Dev),剔除了 Std Dev 最小的前 50% 的基因,利用 R 软件的基于基因共表达网络的加权模块化分析(weighted gene co-expression network analysis, WGCNA)包^[9]进行加权共表达分析。并用 R 软件将交集基因与 DM 和 DKD 的 WGCNA 的相关模块取交集得到免疫相关基因。

1.3 免疫相关基因 GO、KEGG 富集分析

使用 SangerBox(<http://vip.sangerbox.com/>)在线工具对筛选的免疫相关基因进行 GO 分析和京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)信号通路分析。其中 GO 分析包括:生物过程(biological process, BP)、分子功能(molecular function, MF)和细胞成分(cellular component, CC)。

1.4 免疫相关基因在测试集的差异表达和 ROC 分析

DKD 相关的数据集 GSE142025 及 DM 相关数据集 GSE20966 作为测试集,下载相关表达谱文件,使用 GraphPad Prism 9.4.1 软件和微生信(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)分析关键靶点在测试集样本中的差异表达并进行受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线绘制并

通过曲线下面积(area under curve, AUC)判断其准确性。以此筛选并获得 DM 和 DKD 的关键免疫基因。

1.5 关键免疫基因与免疫浸润细胞的相关性分析

免疫浸润分析采用 CIBERSORT 算法,使用 SangerBox 在线工具计算免疫浸润细胞与关键免疫基因之间的 Pearson 相关性分析。我们用棒棒糖图对诊断基因和免疫细胞之间的相关性进行了可视化。

1.6 活性化合物预测与分子对接

CTD 数据库(<http://ctdbase.org/>)整合了大量化学物质、基因、功能表型和疾病之间相互作用的数据,为疾病相关环境暴露因素及药物潜在作用机制研究提供极大便利。将关键基因导入 CTD 数据库分析相关基因的潜在药物,使用 TCMSP 数据库(<https://old.tcm-sp-e.com/tcm-sp.php>)检索化合物的结构式,以口服生物利用度(oral bioavailability, OB)>30,类药性(drug-likeliss, DL)>0.18 为筛选条件。从 UniProt (<https://www.uniprot.org/>)数据库中检索关键基因编码的蛋白质结构,并从 RCSB

PDB(<https://www.rcsb.org/>)蛋白数据库中下载蛋白结构。将关键交集靶点的蛋白结构和对应的化合物结构导入 DS BIOVIA Discovery Studio2016 软件进行分子对接。

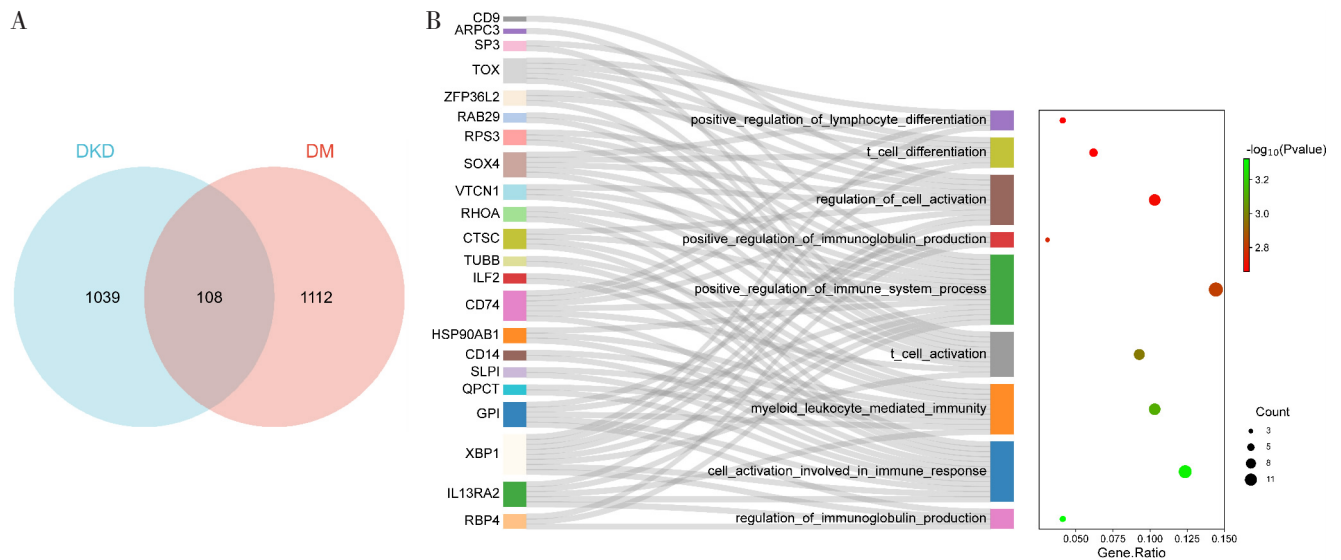
2 结果

2.1 筛选 DM 和 DKD 的差异表达基因

首先运用 R 语言对 DM 和 DKD 的训练集进行主成分分析 (principal component analysis, PCA) 获得 PCA 结果图,正常组织和肿瘤组织间有明显区别。

2.2 获取 DM 和 DKD 交集基因及 GO 分析

共得到 108 个 DM 和 DKD 交集基因,并用 R 语言 ggplot2 包^[10]和 VennDiagram 包^[11]对结果进行可视化,见图 1A。通过 R 语言的 R 包(clusterProfiler)对 108 个交集基因进行 GO 富集分析。GO 富集分析中 $P < 0.05$ 的 BP 有 1 502 条,可以看出这 108 个交集基因主要与免疫过程相关,图 1B。



注:A:DM 差异基因和 DKD 差异基因交集图; B:交集基因 GO 分析生物过程桑基图

图 1 DM 和 DKD 交集基因及 GO 分析结果

2.3 免疫浸润分析

基于 GO 富集分析可以看出这 108 个差异表达基因主要与免疫学过程相关,于是通过 R 语言对 DM 和 DKD 的训练集进行免疫浸润分析,图 2A~2D 为 DM 和 DKD 患者的免疫浸润分析堆叠图和小提琴图,显示了 22 种免疫浸润细胞的富集分数。由图 2B 可知,T 细胞 CD4 记忆静息和巨噬细胞 M2 在 DM 和正常样品之间存在显著差异($P < 0.05$)。由图 2D 可知,8 种免疫细胞在 DKD 和对照样品之间存在显著差异($P < 0.05$),包括浆细胞、T 细胞调节、T 细胞 $\gamma\delta$ 、NK 细胞静息、巨噬细胞 M1、巨噬细胞 M2、肥大

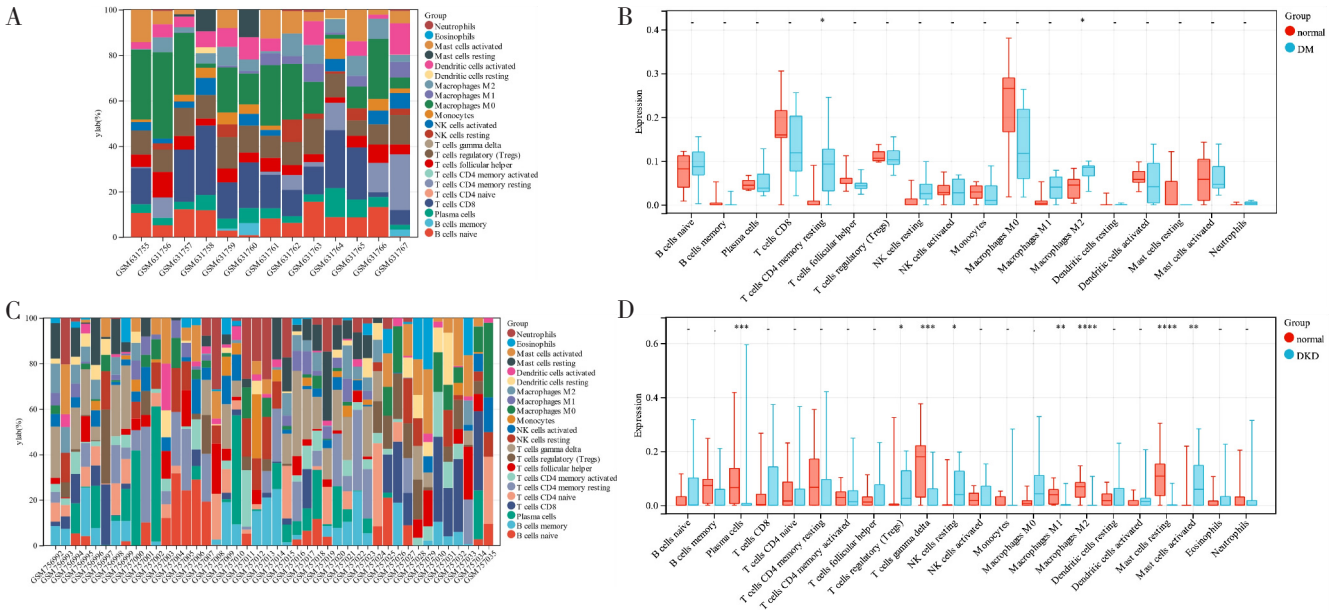
细胞静息及肥大细胞活化。

2.4 DM 和 DKD 免疫基因的获取

通过对 DM 和 DKD 进行 WGCNA 共表达分析,基于选定的 power 值(DM 的 power = 12,DKD 的 power = 26)建立加权共表达网络模型及 DM 和 DKD 的样本聚类树。最终将 DM 的 4 523 个基因划分为 15 个模块,DKD 的 4 048 个基因划分为 25 个模块,并获得了 DM 和 DKD 所选基因的热图谱。此外,通过对模块与性状(浸润的免疫细胞)的相关性分析,我们发现 DM 的 darkturquoise 模块与浆细胞(Cor = 0.83, $P < 0.001$)高度正相关,darkolivegreen 模块

与巨噬细胞 M0(Cor=0.86, $P<0.001$),lightsteel-blue1 模块与巨噬细胞 M0(Co=0.81, $P<0.001$)高度正相关;DKD 的 magenta 模块与 T 细胞 CD4(Cor=0.51, $P<0.001$),white 模块与肥大细胞激活(Cor=0.71, $P<0.001$),turquoise 模块与 T 细胞 $\gamma\delta$ (Cor=0.76, $P<0.001$),saimon 模块与 B 细胞(Cor=0.76, $P<0.001$)高度正相关。因此,对每个性状相关的模块,分别计算模块基因表达量与对应性

状的相关性(gene significance, GS),通过 DM 的 $GS>0.80$;DKD 的 $GS>0.50$ 共获得 DM 关键基因 2 407 个(WGCNA-DM)和 DKD 关键基因 943 个(WGCNA-DKD)。将交集基因和 WGCNA-DM、WGCNA-DKD 取交集共得到 14 个关键基因,并用 ggplot2 包和 VennDiagram 包对结果进行可视化,如图 3。



注:A: DM 免疫浸润分析堆叠图; B:DM 免疫浸润分析小提琴图; C: DKD 免疫浸润分析堆叠图; D:DKD 免疫浸润分析小提琴图

图 2 免疫浸润分析

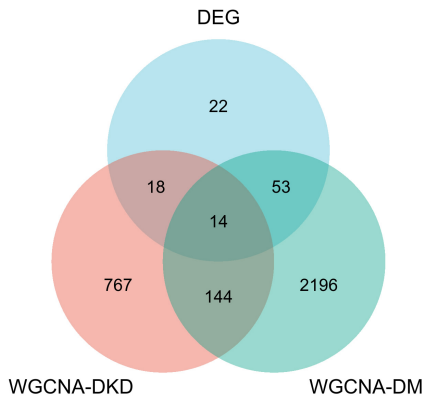


图 3 DM 和 DKD 免疫基因的获取

2.5 DM 和 DKD 免疫基因的 GO、KEGG 分析

我们使用 SangerBox 在线工具^[12]对 14 个关键基因进行 GO、KEGG 信号通路分析,GO 分析结果如图 4 所示,BP 分析结果主要富集于调节免疫系统过程、T 细胞激活、调节淋巴细胞活化及 B 细胞分化调节等,见图 4A。CC 分析结果主要富集于肥大细胞颗粒、锚定连接、细胞体纤维等,见图 4B。MF 分析结果主要富集于含蛋白复合物结合、HSP70 蛋白结合及异构酶活性等,见图 4C。KEGG 信号通路的分

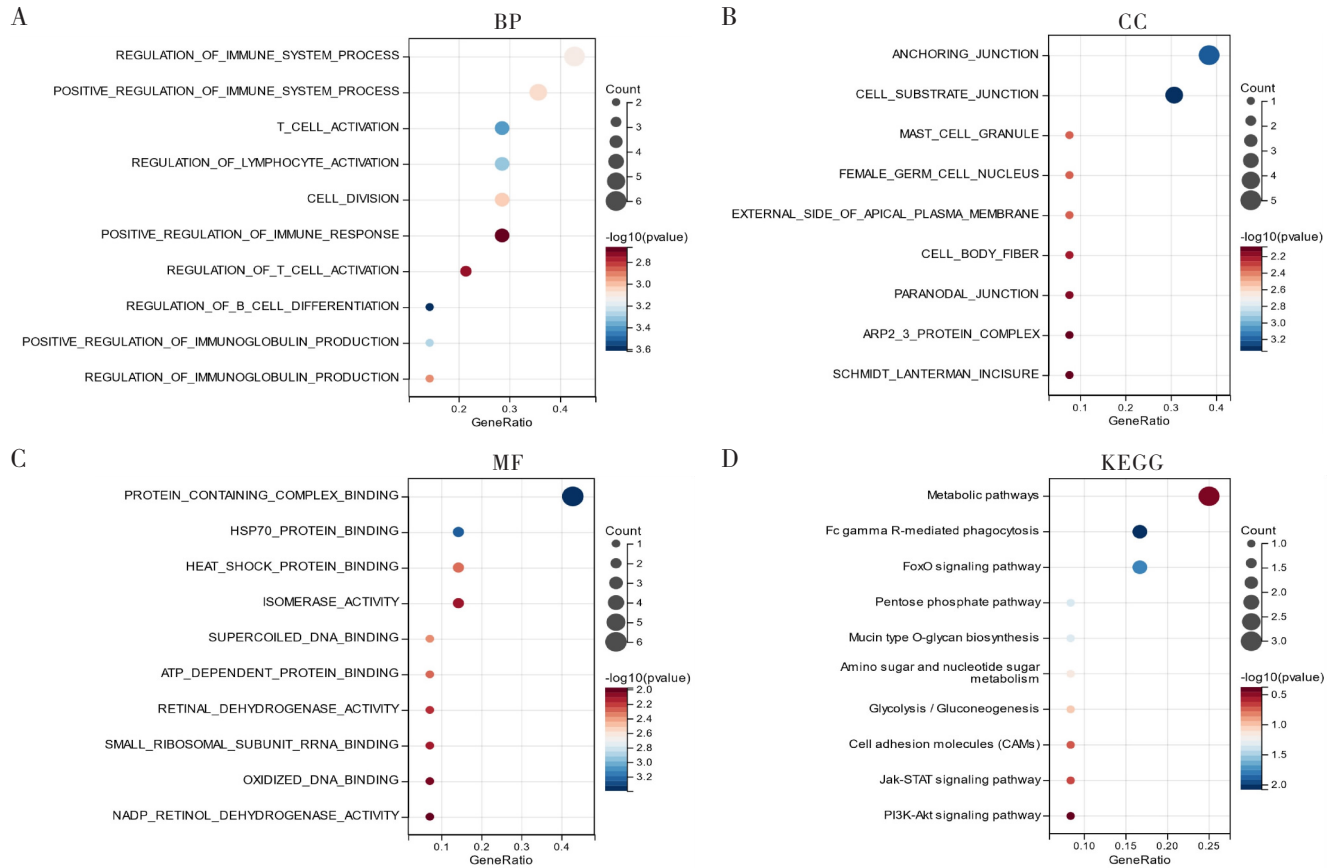
析结果显示 14 个基因主要参与了代谢途径、Foxo 信号通路、糖酵解/糖异生、JAK-STAT 信号通路、PI3K-Akt 信号通路等,见图 4D。

2.6 DM 和 DKD 关键免疫基因的筛选

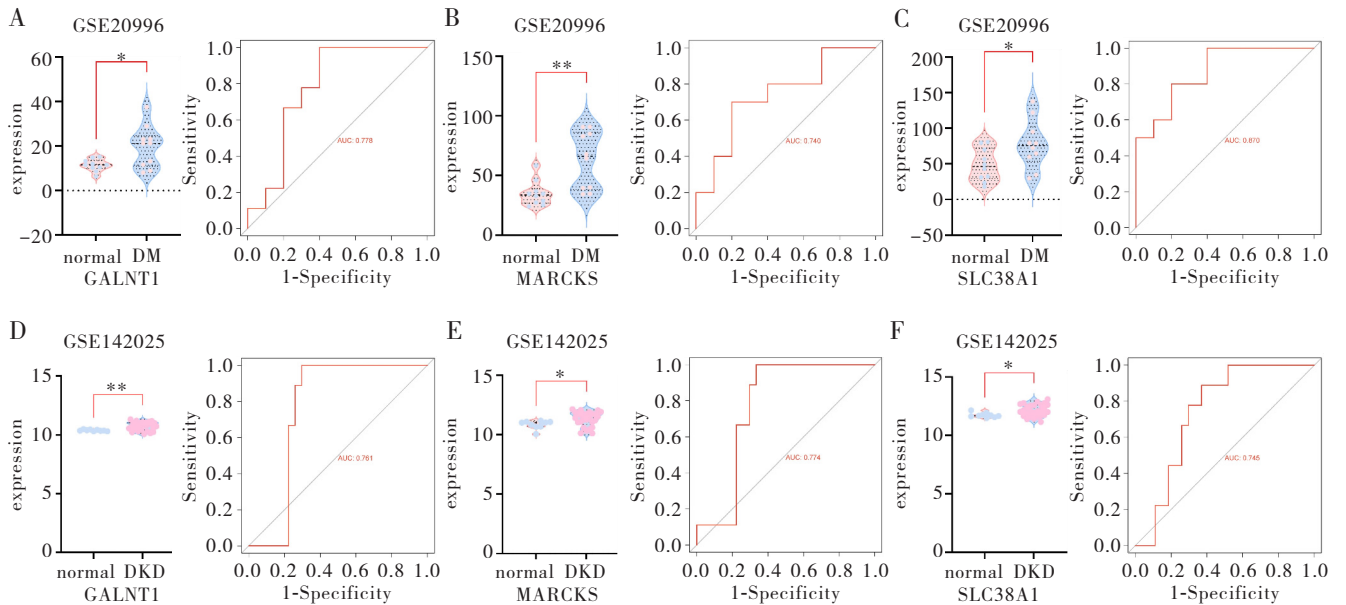
为了进一步获得 DM 和 DKD 关键免疫基因,我们利用 DM 数据集 GSE20966 和 DKD 数据集 GSE142025 作为测试集验证分析 14 个关键基因。结果显示,GALNT1、MARCKS 和 SLC38A1 三个关键基因在 DM 和 DKD 中共同显著表达。与对照组相比,GALNT1 在数据集 GSE142025 的 DKD 组中显著升高,在数据集 GSE20966 的 DM 组中显著升高(DM: $P<0.05$; AUC=0.795, DKD: $P<0.001$; AUC=0.761);MARCKS 在数据集 GSE142025 的 DKD 组中显著升高,在数据集 GSE20966 的 DM 组中显著升高(DM: $P<0.01$; AUC=0.740, DKD: $P<0.05$; AUC=0.774);SLC38A1 在数据集 GSE20966 的 DM 组和数据集 GSE142025 的 DKD 组中都显著升高(DM: $P<0.001$; AUC=0.871, DKD: $P<0.05$; AUC=0.745)。ROC 曲线将灵敏度和特异度以图示的方法结合在一起,可准确地反映灵敏度和特异度的

关系,是诊断方法准确性的代表,AUC 的值介于 0.5~1.0 之间,AUC 越大代表准确率越高。结果如

图 5 显示,GALNT1、MARCKS 和 SLC38A1 在 DM 和 DKD 中均有较好的诊断价值。



注:A:BP 分析; B:CC 分析; C:MF 分析; D:KEGG 信号通路富集分析
图 4 DM 和 DKD 免疫基因的 GO,KEGG 分析结果



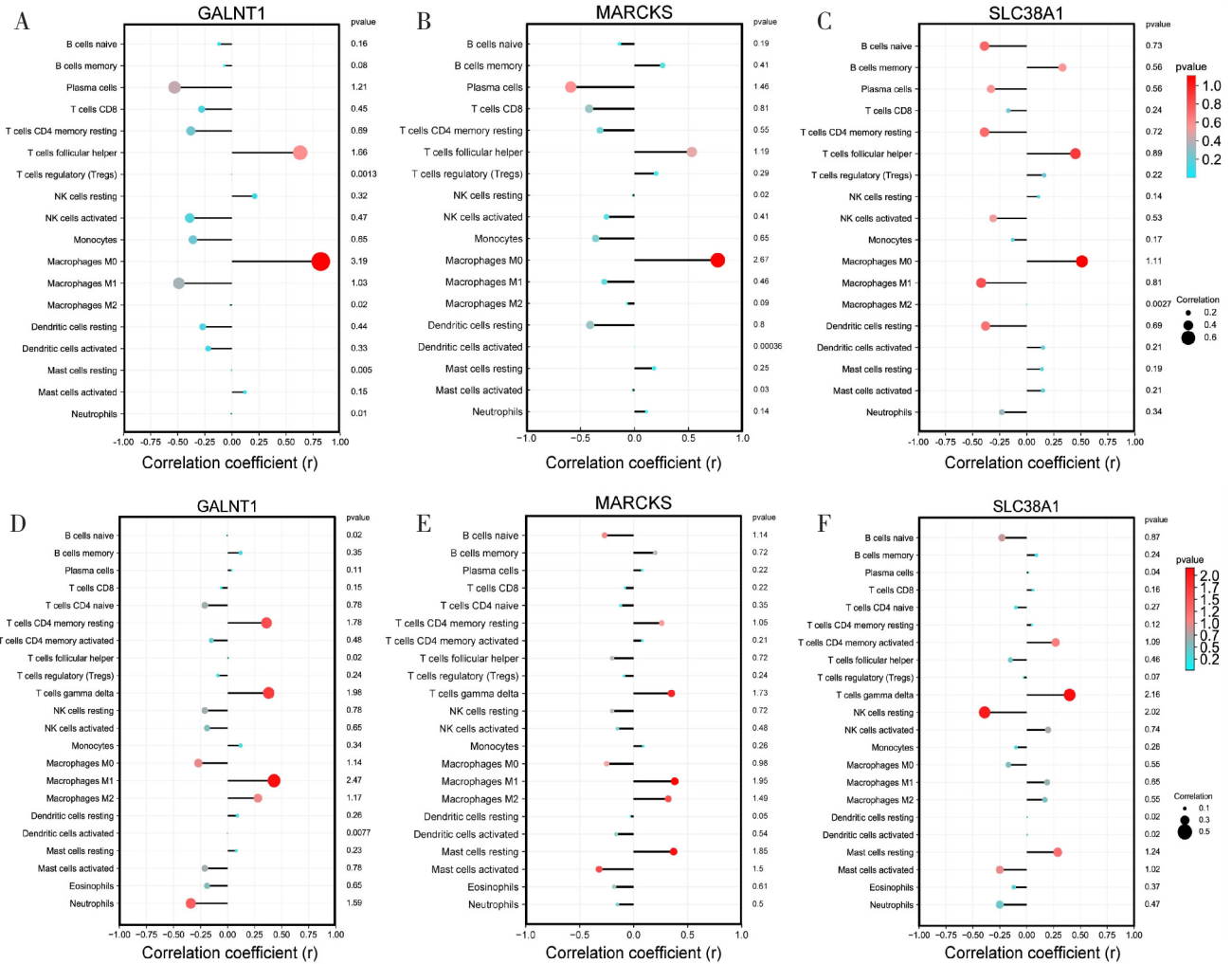
注:A:DM 组关键免疫基因(GALNT1)的差异表达分析及 ROC 曲线; B:DM 组关键免疫基因(MARCKS)的差异表达分析及 ROC 曲线; C: DM 组关键免疫基因(SLC38A1)的差异表达分析及 ROC 曲线; D:DKD 组关键免疫基因(GALNT1)的差异表达分析及 ROC 曲线; E:DKD 组关键免疫基因(MARCKS)的差异表达分析及 ROC 曲线; F:DKD 组关键免疫基因(SLC38A1)的差异表达分析及 ROC 曲线; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

图 5 DM 和 DKD 免疫基因的差异表达分析及 ROC 验证结果

2.7 关键免疫基因与免疫浸润细胞的相关性分析

为了进一步了解这些基因在免疫浸润中的作用,我们使用 Pearson 相关性分析来确定这些诊断基因是否与免疫细胞浸润有关。相关性分析显示, MARCKS、GALNT1 和 SLC38A1 这 3 个诊断基因

与自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)活化、T 细胞滤泡辅助性 T 细胞、树突状细胞静息、浆细胞显著正相关。3 个诊断基因与树突状细胞激活、肥大细胞静息、巨噬细胞 M2、B 细胞幼稚显著负相关,见图 6。



注:A:DM 关键免疫基因(GALNT1)与免疫浸润细胞的相关性分析; B:DM 关键免疫基因(MARCKS)与免疫浸润细胞的相关性分析; C: DM 关键免疫基因(SLC38A1)与免疫浸润细胞的相关性分析; D:DKD 关键免疫基因(GALNT1)与免疫浸润细胞的相关性分析; E:DKD 关键免疫基因(MARCKS)与免疫浸润细胞的相关性分析; F:DKD 关键免疫基因(SLC38A1)与免疫浸润细胞的相关性分析

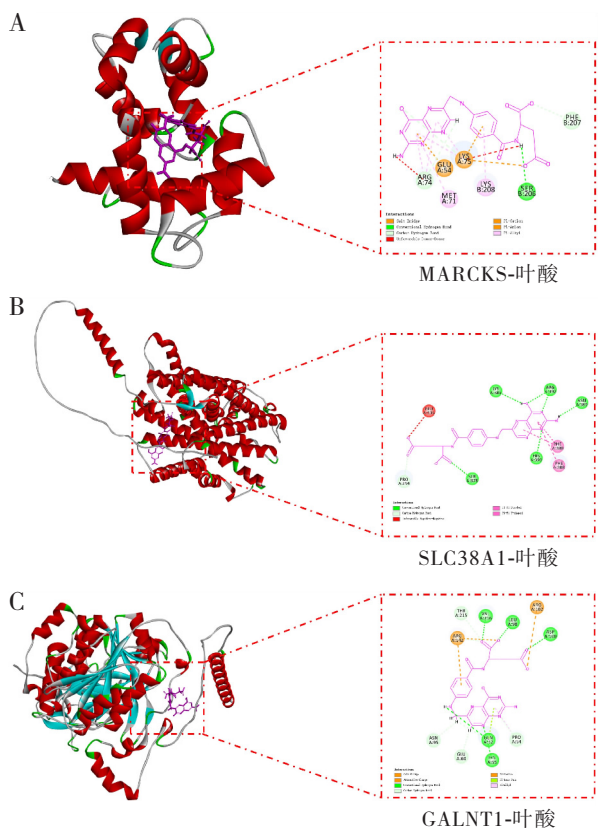
图 6 关键免疫基因与免疫浸润细胞相关性分析的棒棒糖图

2.8 活性化合物筛选及分子对接验证

确定影响 DM 和 DKD 的关键基因后进行化合物筛选。将关键基因导入 CTD 数据库预测相关基因的潜在药物。在 TCMSP 数据库中以 $OB > 30, DL > 0.18$ 筛选出 4 种候选活性化合物,即叶酸、槲皮素、香豆素和酚类抗氧化剂。分子对接结果如表 1 及图 7 所示, MARCKS 与叶酸结合,对接分数为 127.486; SLC28A1 与叶酸结合,对接分数为 142.501; GALNT1 与叶酸结合,对接分数为 130.478。

表 1 分子对接结果表

Gene	Chemicals	OB(%)	DL(%)	LibDock Score
MARCKS	叶酸	68.96	0.71	127.486
MARCKS	香豆素	32.49	0.34	82.156
SLC38A1	叶酸	68.96	0.71	142.501
SLC38A1	槲皮素	46.43	0.28	109.108
GALNT1	叶酸	68.96	0.71	130.478
GALNT1	酚类抗氧化剂	55.09	0.77	113.501
GALNT1	槲皮素	46.43	0.28	98.9189
GALNT1	香豆素	32.49	0.34	89.2125



注:A:MARCKS-叶酸; B:SLC38A1-叶酸; C:GALNT1-叶酸
图7 分子对接结果

3 讨论

DM 不仅可引起酮症酸中毒、非酮症高渗性昏迷等危及生命的急性并发症,也可导致包括 DKD 在内的一系列慢性并发症,严重损害患者的健康^[13]。本研究通过生物信息学技术从多靶点和多途径的角度阐述了 DM 和 DKD 的作用机制。从 GEO 数据库获得 DM 差异基因 1 220 个、获得 DKD 差异基因 1 147 个。DM 和 DKD 差异基因取交集共获得 108 个,通过 GO 富集分析表明,DM 和 DKD 均与调节免疫有关。通过免疫浸润分析可知 T 细胞 CD4 记忆静息和巨噬细胞 M2 在 DM 和正常样品之间存在显著差异。8 种免疫细胞在 DKD 和对照样品之间存在显著差异。以免疫浸润分析为疾病表型做加权共表达分析共挑选高表达模块,高表达模块与交集基因取交集得到 14 个关键基因。

研究表明,炎症、氧化应激和免疫反应等与 DM 和 DKD 的发生发展密切相关^[14-15]。通过对 14 个关键基因进行 GO、KEGG 富集分析,结果显示 14 个关键基因主要涉及代谢途径、Foxo 信号通路、糖酵解/糖异生、JAK-STAT 信号通路及 PI3K-Akt 信号通路等。M1/M2 巨噬细胞表型活化失衡是 DKD 的关键

治疗点^[16],在 DKD 中 M1 和 M2 巨噬细胞可能共存,导致持续性炎症和纤维化^[17]。Foxo 通路被证明在将胰岛素信号整合到肝糖异生过程中起着调控葡萄糖代谢的关键作用^[18]。糖酵解/糖异生和糖相关的循环代谢物与 DM 前期和/或 T2DM 相关^[19]。JAK-STAT 信号通路可以通过促进炎症因子的表达、诱导炎症细胞活化等途径导致 DKD 肾组织炎症性损伤^[20]。PI3K-Akt 信号通路可以通过多个途径参与 DKD 的糖脂代谢、炎症和氧化应激水平以及细胞凋亡和自噬^[21]。DM 与先天免疫系统的普遍激活有关,炎症的循环标志物、急性期反应物或白细胞介素(interleukin,IL)-6(急性期反应的主要细胞因子)是 DM 发展的强预测因子,其中存在一种由细胞因子介导的慢性低度炎症状态,许多组织受到促炎细胞因子的影响,导致 DM 和代谢综合征的特征^[22]。关键基因与免疫浸润细胞的相关性分析可得 GALNT1 和 SLC38A1 均与巨噬细胞相关,表明坏死性凋亡、焦亡和铁死亡等程序性细胞死亡途径在巨噬细胞、泡沫细胞丢失中的关键作用^[23]。

M1/M2 巨噬细胞表型活化失衡是 DKD 的关键点^[16],DM 患者伤口显示出失调且持续的 M1(促炎)巨噬细胞极化,而正常伤口将在受伤后第三天左右显示向 M2(促愈合)巨噬细胞过渡^[24]。DKD 主要由 T 细胞调节^[25],辅助性 T 细胞 17(Th17)和 T 调节性(Treg)细胞亚群之间的不平衡参与 DKD 的发病机制^[26]。Kong^[27]等研究发现,线粒体编码的 MOTS-c(12S rRNA 型 c 的线粒体开放阅读框)通过靶向非肥胖 DM 小鼠的 T 细胞来防止自身免疫 β 细胞被破坏,MOTS-c 改善了高血糖的发展并减少了胰岛浸润免疫细胞。

综上所述,基于筛选的 MARCKS、GALNT1 和 SLC38A1 三个基因,通过分子对接等方式筛选出可能作用于这些靶点的化合物,如叶酸、槲皮素、香豆素和酚类抗氧化剂等,他们可能通过降低血糖保护肾脏等方式改善 DM 和 DKD。

参考文献:

[1] 施岚尔, 聂课朝, 张文婧, 等. 基于网络药理学探讨大黄黄连泻心汤治疗 2 型糖尿病作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(18): 160-166.
 [2] 高原, 姚 婷, 万 明, 等. 磷酸西格列汀联合二甲双胍对 T2DM 伴轻度肥胖患者胰岛 β 细胞功能及脂代谢的影响[J]. 西部医学, 2023, 35(10): 1501-1505.
 [3] Gupta S, Dominguez M, Golestaneh L. Diabetic kidney disease: an update[J]. Med Clin North Am, 2023, 107

- (4): 689-705.
- [4] Association A D. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes-2020[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(Suppl 1): S135-S151.
- [5] Bonacina F, Baragetti A, Catapano A L, et al. The interconnection between immuno-metabolism, diabetes, and CKD[J]. *Curr Diab Rep*, 2019, 19(5): 21.
- [6] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119.
- [7] Ma R C W. Epidemiology of diabetes and diabetic complications in China[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(6): 1249-1260.
- [8] Afkarian M, Zelnick L R, Hall Y N, et al. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988-2014[J]. *JAMA*, 2016, 316(6): 602-610.
- [9] Xu M M, Zhou H, Hu P, et al. Identification and validation of immune and oxidative stress-related diagnostic markers for diabetic nephropathy by WGCNA and machine learning[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1084531.
- [10] Gustavsson E K, Zhang D, Reynolds R H, et al. Ggtranscript: an R package for the visualization and interpretation of transcript isoforms using ggplot2[J]. *Bioinformatics*, 2022, 38(15): 3844-3846.
- [11] Zhang W W, Shi G X, Wang H, et al. Molecular mechanism of Xingnao kaiqiao pill for perioperative neurocognitive disorder and its correlation with immune and inflammatory signaling pathways based on network pharmacology and molecular docking[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 925072.
- [12] Shen W T, Song Z G, Zhong X A, et al. Sangerbox: a comprehensive, interaction-friendly clinical bioinformatics analysis platform[J]. *iMeta*, 2022, 1(3): e36.
- [13] Murdoch C, Unwin D, Cavan D, et al. Adapting diabetes medication for low carbohydrate management of type 2 diabetes: a practical guide[J]. *Br J Gen Pract*, 2019, 69(684): 360-361.
- [14] 徐 丝, 李晓宁. 糖尿病肾病相关的免疫分子及通路的生物信息学分析[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2021, 42(6): 994-997.
- [15] Thomas M C, Cooper M E, Zimmet P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(2): 73-81.
- [16] Zhang X L, Zhao Y, Zhu X D, et al. Active vitamin D regulates macrophage M1/M2 phenotypes via the STAT-1-TREM-1 pathway in diabetic nephropathy[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 6917-6926.
- [17] Landis R C, Quimby K R, Greenidge A R. M1/M2 macrophages in diabetic nephropathy: Nrf2/HO-1 as therapeutic targets[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(20): 2241-2249.
- [18] Lee S, Dong H H. FoxO integration of insulin signaling with glucose and lipid metabolism[J]. *J Endocrinol*, 2017, 233(2): R67-R79.
- [19] Guasch-Ferré M, Hruby A, Toledo E, et al. Metabolomics in prediabetes and diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(5): 833-846.
- [20] 杨 帆, 曹 晨, 方 敬, 等. JAK-STAT 通路在糖尿病肾病中的作用及中药干预的研究进展[J]. *中草药*, 2021, 52(5): 1485-1491.
- [21] 万金艳, 龙 宇, 张羽璐, 等. PI3K/Akt 信号通路在糖尿病肾病中的作用及中药干预的研究进展[J]. *中草药*, 2021, 52(12): 3705-3716.
- [22] Maqsood M, Sharif S, Naz S, et al. Expression of pro-inflammatory cytokines (IL-6 & IL-18) exacerbate the risk of diabetic nephropathy in the Pakistani population[J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50(4): 3249-3257.
- [23] Martinet W, Coornaert I, Puylaert P, et al. Macrophage death as a pharmacological target in atherosclerosis[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 306.
- [24] Louiselle A E, Niemiec S M, Zgheib C, et al. Macrophage polarization and diabetic wound healing [J]. *Transl Res*, 2021, 236: 109-116.
- [25] Liu Y, Lv Y D, Zhang T W, et al. T cells and their products in diabetic kidney disease[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1084448.
- [26] Wang D, Zhang Z K, Si Z K, et al. Dapagliflozin reverses the imbalance of T helper 17 and T regulatory cells by inhibiting SGK1 in a mouse model of diabetic kidney disease[J]. *FEBS Open Bio*, 2021, 11(5): 1395-1405.
- [27] Kong B S, Min S H, Lee C H, et al. Mitochondrial-encoded MOTS-c prevents pancreatic islet destruction in autoimmune diabetes[J]. *Cell Rep*, 2021, 36(11): 109724.

[收稿日期 2023-10-07]