

水陆二仙丹治疗糖尿病肾病机制的网络药理学研究

崔家霖^{1,2}, 高彦彬^{1,2} (1. 首都医科大学中医药学院, 北京 100069; 2. 中医络病研究北京市重点实验室, 北京 100069)

摘要: **目的** 基于网络药理学方法分析临床治疗糖尿病肾病(DN)的有效方剂水陆二仙丹治疗糖尿病肾病的药理机制, 为其临床运用和新药研发提供参考。**方法** 结合文献, 通过中药系统药理学数据库与分析平台(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP)获取芡实、金樱子的主要化学成分及其靶点, 根据 ADME 筛选中药活性组分; 通过 GenCards、OMIM、TTD、DRUGBANK 数据库获取糖尿病肾病主要靶点, 利用 STRING 平台进行蛋白质相互作用分析, 而后采用 Cytoscape 3.8.0 软件构建“中药-成分-疾病-靶点”网络。构建 PPI 网络并挖掘网络中潜在的蛋白质功能模块。采用 R 3.6.0 分析“药物-成分-靶点-疾病”及其参与的生物过程及通路。**结果** 水陆二仙丹治疗糖尿病肾病的核心活性成分为 β -谷甾醇、槲皮素、山柰酚、维生素 E 等, 核心靶点有 AKT1、MAPK1、PTGS2、JUN 等, 水陆二仙丹治疗糖尿病肾病生物学通路主要作用于 AGE-RAGE 信号通路、TNF 通路、VEGF 通路等, 其功能主要为调节细胞内激素受体的生命活动等。**结论** 本研究初步揭示了水陆二仙丹治疗糖尿病肾病的多成分、多靶点、多通路的作用机制, 为水陆二仙丹后续研究和临床应用提供了理论基础。

关键词: 水陆二仙丹; 芡实; 金樱子; 糖尿病肾病; 网络药理学; 机制

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2021)07-0979-09

doi: 10.19378/j. issn. 1003-9783.2021.07.011

Study on the Mechanism of *Shuilu Erxian Dan* in Treating Diabetic Nephropathy Based on Network Pharmacology

CUI Jialin^{1,2}, GAO Yanbin^{1,2} (1. College of TCM, Capital Medical University, Beijing 10069; 2. Beijing Key Laboratory of TCM Collateral Disease Theory Research, Beijing 10069)

Abstract: **Objective** To analyze the effective prescription for clinical treatment of diabetic nephropathy (DN) based on network pharmacology and explore the pharmacological mechanism of *Shuilu Erxian Dan* in the treatment of DN. The aim of this study is to provide reference for clinical application and new drug development. **Methods** TCMSP(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform) was used to obtain the main chemical components and targets of *Euryale ferox* and *Rosa laevigata*, and the active components of traditional Chinese medicine were screened according to ADME. The main targets of DN were obtained from GenCards, OMIM, TTD and DRUGBANK databases, and the protein-protein interaction was analyzed by STRING platform, and then the network of "drug-composition-target-disease" was constructed by using the software of Cytoscape 3.8.0. PPI network was constructed and potential protein functional modules were mined. R 3.6.0 was used to analyze the biological process and pathway of "traditional Chinese medicine-component-disease-target". **Results** The core active components in the treatment of DN were β -sitosterol, quercetin, kaempferol, vitamin E, etc., the core targets were AKT1, MAPK1, PTGS2, JUN, etc. The biological pathway of *Shuilu Erxian Dan* in

收稿日期: 2021-01-14

作者简介: 崔家霖, 男, 硕士研究生, 研究方向: 中医药防治代谢病证治规律与作用机制的临床和基础研究。Email: 122019000199@ccmu.edu.cn。通信作者: 高彦彬, 男, 教授、博士生导师。研究方向: 中医药防治代谢病证治规律与作用机制的临床和基础研究。Email: 24196@ccmu.edu.cn。

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973 计划) 项目(2012CB518602); 国家重点基础研究发展计划(973 计划) 项目(2018YFC1704102)——《基于“道术结合”思路与多元融合方法的名老中医经验传承创新研究》子课题《东部地区名老中医学术观点、特色诊疗方法和重大疾病防治经验研究》。

treating DN mainly involved in AGE-RAGE signal pathway, TNF pathway and VEGF pathway, and its function was to regulate the life activity of hormone receptor in cells. **Conclusion** This study preliminarily revealed the mechanism of multi-component, multi-target and multi-channel of *Shuilu Erxian Dan* in the treatment of DN, which provided a theoretical basis for the follow-up research and clinical application of the drug.

Keywords: *Shuilu Erxian Dan*; *Euryale ferox*; *Rosa laevigata*; diabetic nephropathy; network pharmacology; mechanism

古代中医文献没有糖尿病肾病(Diabetic nephropathy, DN)的明确记载,但根据其临床特征可归属于“消渴病肾病”范畴。糖尿病肾病的进展与蛋白尿的程度呈正相关,当患者处于Ⅲ期糖尿病肾病伴持续性蛋白尿时则肾损伤不可逆转,故防、治蛋白尿出现的最佳时机是在糖尿病肾病早期^[1]。古代中医文献亦没有患者出现蛋白尿的确切记载,但根据其特性可归类于“精”等精微物质。糖尿病日久,损伤肾藏,肾失封藏,导致精微物质在代谢过程中变生为痰、湿、瘀等病理产物,进而注于脉中,随着尿液的排出而形成蛋白尿^[2]。

水陆二仙丹是南宋洪遵所创,由芡实与金樱子二者等量配伍而成。《洪氏集验方》记载此方“久服固真元,悦泽颜色”,且一生于水一长于山,故名水陆二仙丹,二药联用具有健脾利湿,益肾固精的功效。经过多年临床观察^[3],水陆二仙丹已经成为了防治早期糖尿病肾病的有效方剂,其能够改善糖尿病肾病患者的临床症状,降低尿微量蛋白、糖脂代谢等指标。动物实验^[4]同时表明其可通过 PI3K、IRS-1、GLUT4 途径增强 2 型糖尿病胰岛素抵抗。

本研究依据网络药理学的思路和方法,对水陆二仙丹治疗糖尿病肾病的活性成分和靶点及相关通路进行筛选后构建网络图,以进一步揭示其分子作用机制,为水陆二仙丹后续研究和临床应用提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 水陆二仙丹活性成分及预测靶点的筛选 通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <http://tcmsp.com/tcmsp.php>)寻找水陆二仙丹 2 味中药化学组成成分,并根据药动学参数中的口服生物利用度(oral bioavailability, OB)≥30%,类药性(drug-likeness, DL)≥0.18 为筛选条件,得到相符的候选活性成分及其作用的蛋白质靶点。后在 Uniprot 数据库(<https://www.uniprot.org>),将活性成分作用的蛋白

质靶点统一要求规范。使用 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)数据库获得上述成分的 SDF 结构,导入 Swiss TargetPrediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>)数据库,取预测得分大于 0 的靶点作为药物靶点。

1.2 糖尿病肾病相关靶点筛选 以 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)为主,设置 Score≥中位数值筛选疾病靶点。再以 OMIM 数据库(<http://www.omim.org>)、TTD 数据库(<http://db.idrblab.net/ttd/>)、DRUGBANK 数据库(<https://go.drugbank.com/>)为补充,合并后删除重复值得到糖尿病肾病靶点。

1.3 水陆二仙丹活性成分与糖尿病肾病共同靶点的筛选 利用微生信在线软件作图工具平台(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)将二者靶点取交集并绘制韦恩图。

1.4 “药物-成分-靶点-疾病”网络构建及分析 将共同靶点提交至 STRING 11.0 数据库中进行检索,使用 Cytoscape 3.8.0 软件,构建“药物-成分-靶点-疾病”网络图。

1.5 蛋白相互作用(PPI)网络构建及核心靶点分析 将共同靶点输入到 STRING 数据库中进行检索,设置蛋白种类为“Homo sapiens”,最低相互作用阈值为 0.4,构建蛋白相互作用的 PPI 网络。再将 PPI 网络用 Cytoscape 软件进行分析,寻找核心靶点。通过 CytoScape 3.8.0 内置工具进行拓扑分析,包括连接度(Degree)、介度(Betweenness)及紧密度(Closeness)等,并基于拓扑分析筛选核心靶点。

1.6 通路的富集分析 基于 R 软件使用 Bioconductor 生物信息软件包以 P 值 < 0.05, Q 值 < 0.05 进行关键靶基因 GO 与 KEGG 功能富集分析,并将结果以气泡图形式输出。

2 结果

2.1 水陆二仙丹的活性成分及预测靶点 初步提取金樱子化学成分 48 种、芡实化学成分 26 种,经筛选

共得到潜在活性成分 9 个, 其中金樱子 7 种、芡实 2 种, 见表 1。使用 Swiss TargetPrediction 数据库筛选去重后, 得 377 个药物靶点, 见表 2。

表 1 水陆二仙丹治疗糖尿病肾病主要活性成分的基本信息
Table 1 Basic information of main active components of *Shuilu Erxian Dan* in the treatment of DN

序号	化合物 ID	化合物名称	英文名称	口服生物利用度(OB)/%	类药性(DL)值	药物
1	MOL001494	亚油酸乙酯	Mandenol	42.00	0.19	金樱子
2	MOL000358	β -谷甾醇	beta-sitosterol	36.91	0.75	金樱子
3	MOL000422	山柰酚	kaempferol	41.88	0.24	金樱子
4	MOL005030	刚烯二酸	gondoic acid	30.70	0.20	金樱子
5	MOL008622	曲美酸甲酯	Methyl trametenolate	42.88	0.82	金樱子
6	MOL008628	4'-甲基-N-甲基椰油碱	4'-Methyl-N-methylcoclaurine	53.43	0.26	金樱子
7	MOL000098	槲皮素	quercetin	46.43	0.28	金樱子
8	MOL002773	β -胡萝卜素	beta-carotene	37.18	0.58	芡实
9	MOL007180	维生素 E	vitamin-e	32.29	0.70	芡实

表 2 水陆二仙丹治疗糖尿病肾病的中药-成分-靶点统计表
Table 2 Statistical table of traditional Chinese medicine-composition-target of *Shuilu Erxian Dan* in the treatment of DN

药物名称	成分数量/个	预测靶点数量/个
金樱子	7	313
芡实	2	109

表 3 水陆二仙丹与糖尿病肾病的共同靶点
Table 3 Common targets of DN and *Shuilu Erxian Dan*

序号	基因	序号	基因	序号	基因	序号	基因	序号	基因	序号	基因
1	DRD3	18	AKT1	35	PPARA	52	ESRRA	69	NUAK1	86	MTOR
2	HTR1A	19	PARP1	36	FABP4	53	ADORA1	70	APP	87	PIK3CA
3	F3	20	PTGS2	37	FABP1	54	GLO1	71	CD38	88	ULK1
4	ADRB2	21	IRAK4	38	PLA2G1B	55	MMP9	72	CFTR	89	LCK
5	DPP4	22	NR1H3	39	CNR1	56	MMP2	73	GRK6	90	GCK
6	ADRB3	23	HMGCR	40	ACP1	57	ALOX12	74	CASR	91	MAPK1
7	MTNR1B	24	SHBG	41	TRPV1	58	SLC22A12	75	ROCK2	92	NAMPT
8	ESR1	25	CYP19A1	42	PTPN11	59	TTR	76	ACACB	93	MAPK8
9	ESR2	26	SREBF2	43	MAPK3	60	EGFR	77	MAPK14	94	SLC33A1
10	JUN	27	AR	44	NR3C1	61	AVPR2	78	CCNE1	95	CFD
11	IKBKB	28	PTPN1	45	HSD11B2	62	IGF1R	79	NLRP3	96	EIF2AK3
12	SLC22A2	29	G6PD	46	NR3C2	63	F2	80	AGTR1	97	PSMB8
12	NOS3	30	NR1H2	47	GCG	64	MPO	81	PRSS1	98	CETP
14	JAK2	31	VDR	48	SLC22A6	65	PIK3R1	82	MAPT	99	REN
15	PRKCD	32	PTPN2	49	NOX4	66	SRC	83	INSR	100	UTS2R
16	PRKCB	33	NOS2	50	AKR1B1	67	KDR	84	PIK3CG	101	BRAF
17	PRKCE	34	PPARG	51	XDH	68	MET	85	RBP4		

2.2 糖尿病肾病相关靶点的筛选 从 GeneCards 数据库获得糖尿病肾病靶点 3 320 个。根据经验设定 Score $\geq$ 中位数值的目标靶点为糖尿病肾病的潜在靶点, 通过 GeneCards 所得糖尿病肾病靶点 Score 最大值为 120.51, 最小值为 0.14, 中位数为 3.18, 故设定 Score>3.18 的靶点为糖尿病肾病的潜在靶点。结合 DRUGBANK、OMIM、TTD 数据库补充相关靶点, 合并后删除重复值, 最终得到疾病靶点 1 519 个。

2.3 水陆二仙丹活性成分与糖尿病肾病共同靶点的筛选 将筛选的水陆二仙丹活性成分靶点与糖尿病肾病疾病靶点取交集, 并通过微生信软件绘制韦恩图, 得到水陆二仙丹与糖尿病肾病的共同靶点 101 个, 见图 1。共同靶点详细信息见表 3。

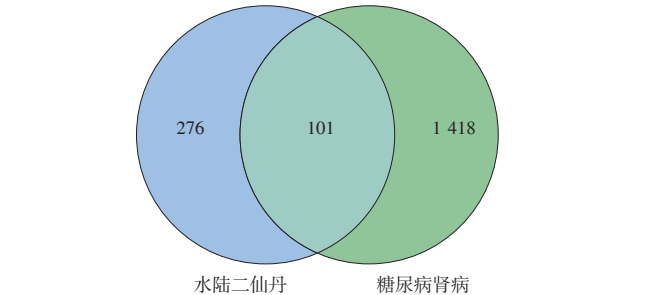


图 1 水陆二仙丹与糖尿病肾病靶点的韦恩图
Figure 1 Venn diagram of DN targets and active components of *Shuilu Erxian Dan*

2.4 水陆二仙丹治疗糖尿病肾病的“药物-成分-靶点-疾病”网络构建及分析 将水陆二仙丹中 9 个潜在活性成分与 101 个药物-疾病共同靶点输入 Cytoscape 软件中, 绘制出“药物-成分-靶点-疾病”

相互作用的网络图, 见图 2。图中红色代表疾病, 紫色代表药物, 绿色代表水陆二仙丹中的 9 种活性成分, 蓝色代表 101 个共同靶点。

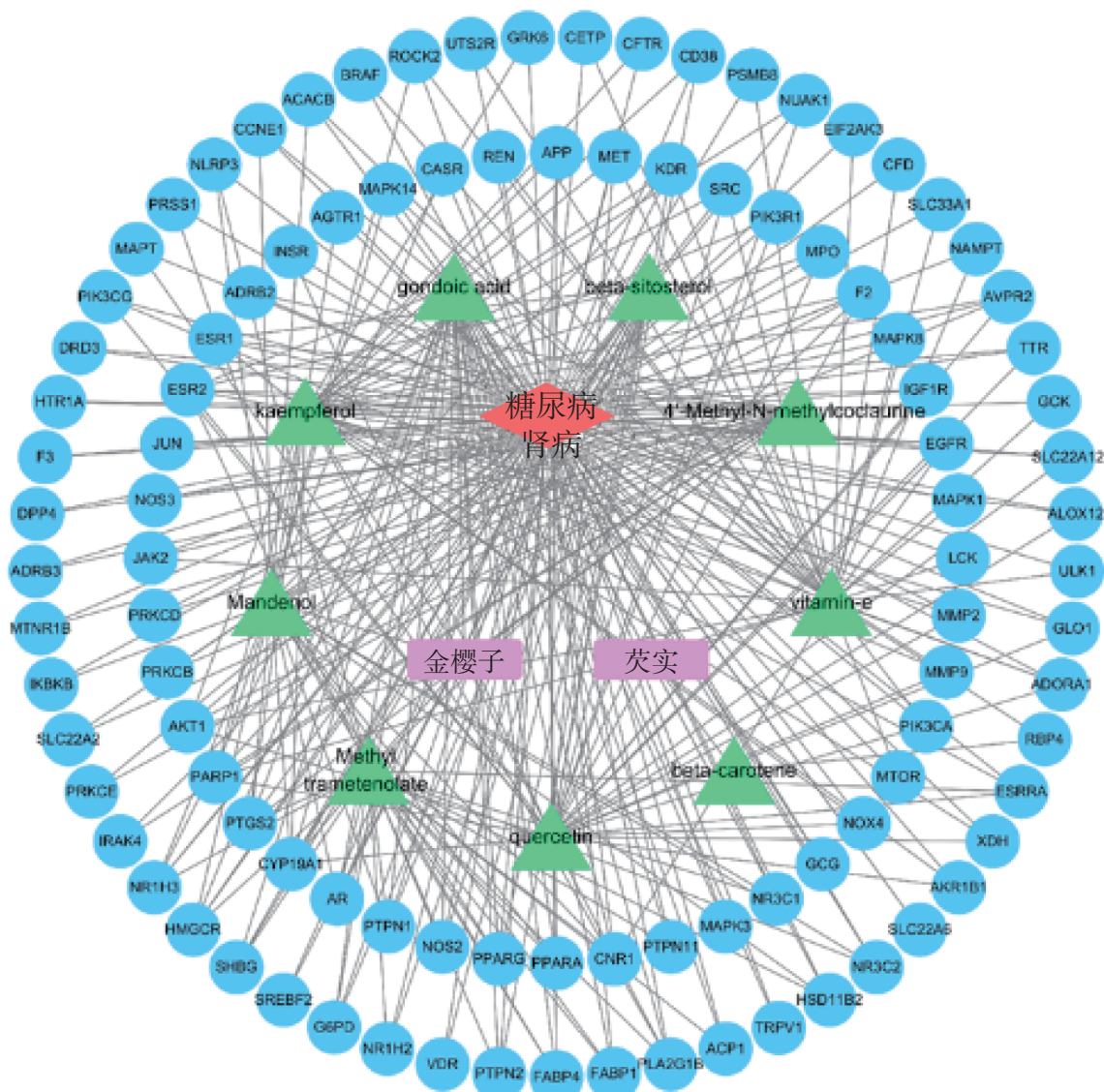


图 2 水陆二仙丹治疗糖尿病肾病的“药物-成分-靶点-疾病”网络图

Figure 2 Network diagram of “drug-component-target-disease” interaction

2.5 PPI 网络构建及核心靶点分析

2.5.1 构建蛋白相关作用关系网络图 将 101 个共同靶点提交至 STRING11.0 数据库中进行检索, 设置蛋白种类为“Homo sapiens”, 最低相互作用阈值为 0.4, 获取靶点相互作用的网络关系数据, 将网络关系数据导入 Cytoscape 3.8.0 软件, 绘制蛋白相互作用网络图, 见图 3。其中, 节点的大小、颜色及其深浅变化代表度值的大小。

2.5.2 基于拓扑分析的核心靶点筛选 将蛋白相互作

用网络, 通过 Cytoscape 3.8.0 中 Network Analyzer 工具进行拓扑分析, 以连接度 (Degree)、介度 (Betweenness centrality) 及紧密度 (Closeness centrality) 和平均最短路径长度 (average shortest path length) 这 4 个参数为参考标准, 通过度值排序, 选取分值大于平均分的基因作为核心靶点, 选择前 30 个靶点使用 R 3.6.0 绘制条形图, 见图 4。

2.6 通路富集分析

2.6.1 GO 富集分析 对 101 个靶点基因进行 GO 分

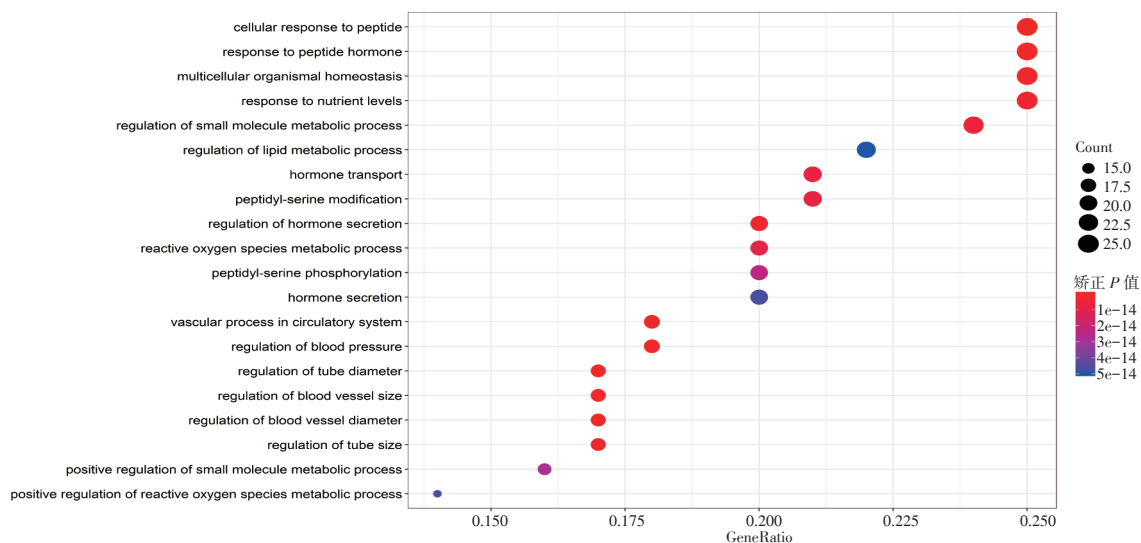


图5 水陆二仙丹治疗糖尿病肾病的GO分析生物过程(前20条)

Figure 5 Go biological processes(top 20) of Shuilu Erxian Dan in the treatment of DN

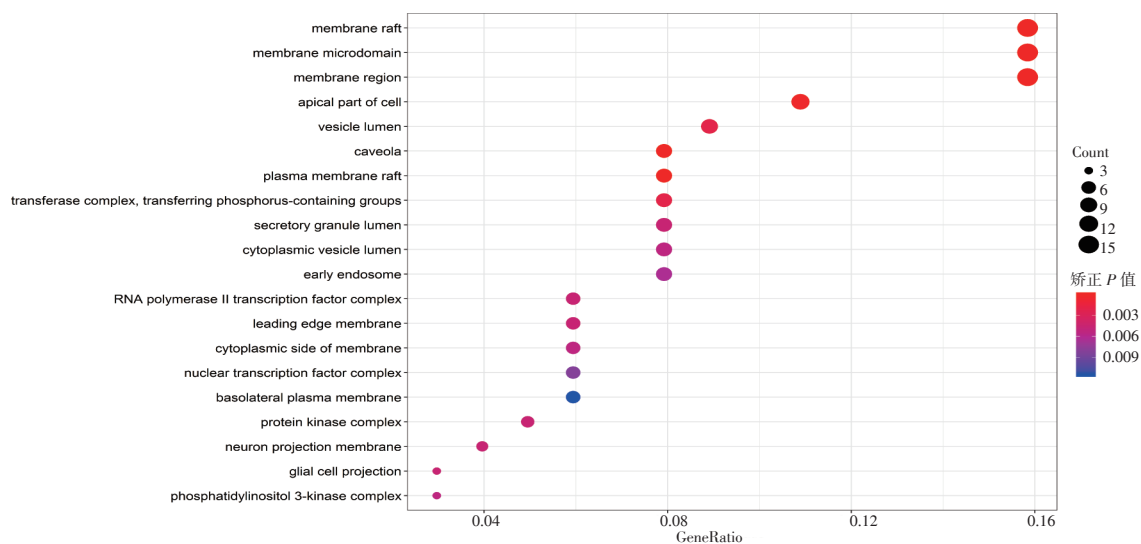


图6 水陆二仙丹治疗糖尿病肾病的GO分析细胞组分(前20条)

Figure 6 GO cellular components(top 20) of Shuilu Erxian Dan in the treatment of DN

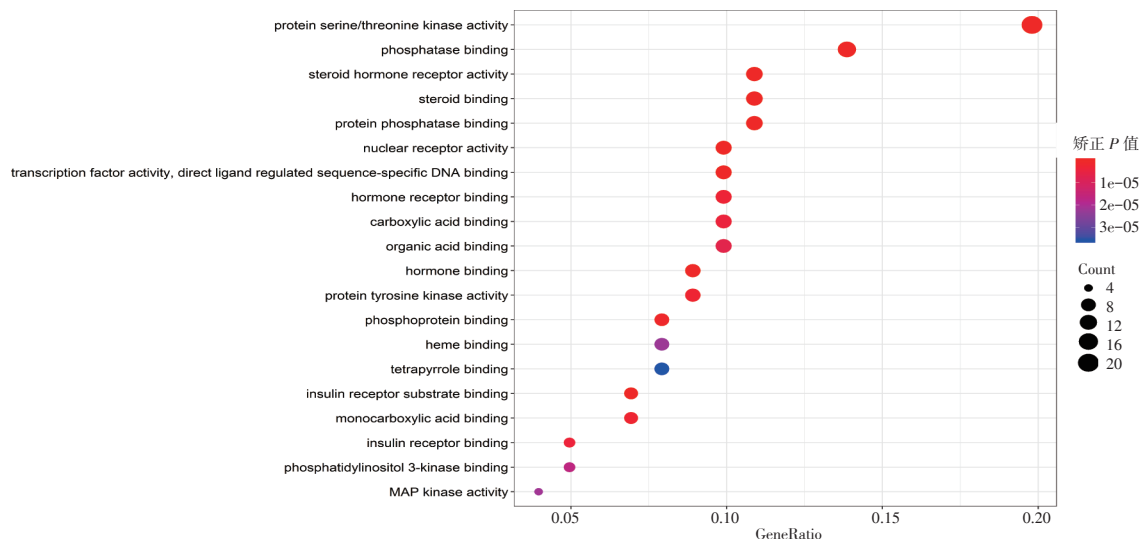


图7 水陆二仙丹治疗糖尿病肾病的GO分析分子功能(前20条)

Figure 7 Go molecular functions(top 20) of Shuilu Erxian Dan in the treatment of DN

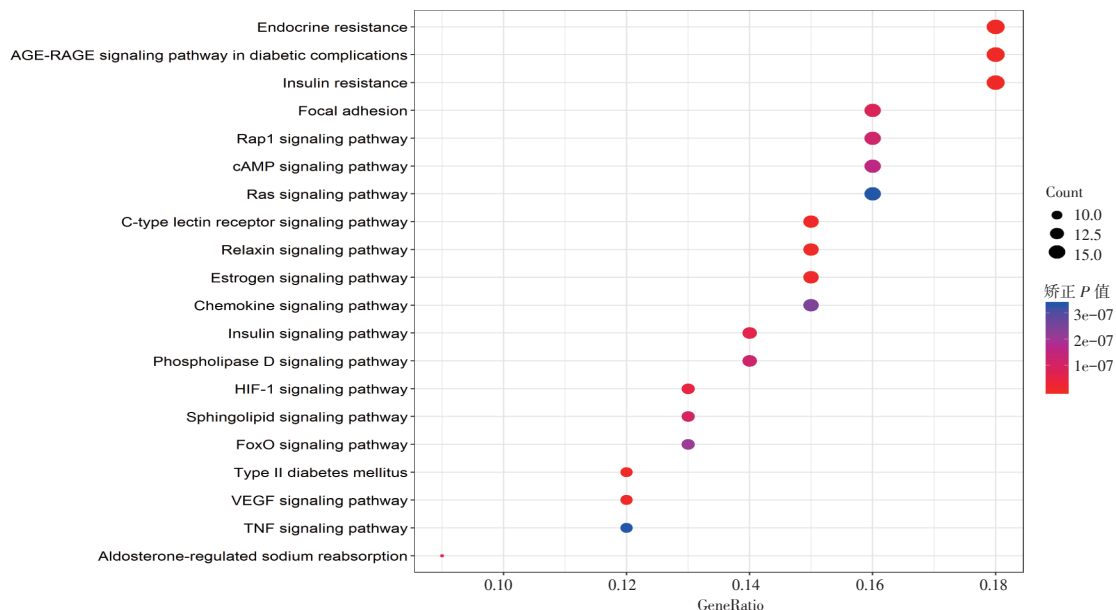


图 8 水陆二仙丹治疗糖尿病肾病的 KEGG 富集分析(前 20 条)
Figure 8 KEGG enrichment analysis(top 20) of *Shuilu Erxian Dan* in the treatment of DN

表 4 水陆二仙丹治疗糖尿病肾病的 KEGG 信号通路(前 20 条)中所包含的靶基因
Table 4 The target genes of KEGG signaling pathway(top 20) of *Shuilu Erxian Dan* in the treatment of DN

序号	通路	基因	P 值
1	内分泌抵抗	ESR1, ESR2, JUN, AKT1, MAPK3, MMP9, MMP2, EGFR, IGF1R, PIK3R1, SRC, MAPK14, MTOR, PIK3CA, MAPK1, MAPK8, BRAF	6.24E-16
2	糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路	F3, JUN, NOS3, JAK2, PRKCD, PRKCB, PRKCE, AKT1, MAPK3, NOX4, MMP2, PIK3R1, MAPK14, AGTR1, PIK3CA, MAPK1, MAPK8	8.91E-16
3	胰岛素抵抗	IKBKB, NOS3, PRKCD, PRKCB, PRKCE, AKT1, NR1H3, PTPN1, NR1H2, PPARA, PTPN11, PIK3R1, ACACB, INSR, MTOR, PIK3CA, MAPK8	3.43E-15
4	II 型糖尿病	IKBKB, PRKCD, PRKCE, MAPK3, PIK3R1, INSR, MTOR, PIK3CA, GCK, MAPK1, MAPK8	2.77E-12
5	C 型凝集素受体信号通路	JUN, IKBKB, PRKCD, AKT1, PTGS2, PTPN11, MAPK3, PIK3R1, SRC, MAPK14, NLRP3, PIK3CA, MAPK1, MAPK8	1.04E-11
6	VEGF 信号通路	NOS3, PRKCB, AKT1, PTGS2, MAPK3, PIK3R1, SRC, KDR, MAPK14, PIK3CA, MAPK1	5.13E-11
7	松弛素信号通路	JUN, NOS3, AKT1, NOS2, MAPK3, MMP9, MMP2, EGFR, PIK3R1, SRC, MAPK14, PIK3CA, MAPK1, MAPK8	2.02E-10
8	雌激素信号通路	ESR1, ESR2, JUN, NOS3, PRKCD, AKT1, MAPK3, MMP9, MMP2, EGFR, PIK3R1, SRC, PIK3CA, MAPK1	5.02E-10
9	HIF-1 信号通路	NOS3, PRKCB, AKT1, NOS2, MAPK3, EGFR, IGF1R, PIK3R1, INSR, MTOR, PIK3CA, MAPK1	3.73E-09
10	胰岛素信号通路	IKBKB, AKT1, PTPN1, MAPK3, PIK3R1, ACACB, INSR, MTOR, PIK3CA, GCK, MAPK1, MAPK8, BRAF	5.03E-09
11	醛固酮调节钠的重吸收	PRKCB, MAPK3, HSD11B2, NR3C2, PIK3R1, INSR, PIK3CA, MAPK1	7.26E-09
12	局灶性粘连	JUN, PRKCB, AKT1, MAPK3, EGFR, IGF1R, PIK3R1, SRC, KDR, MET, ROCK2, PIK3CA, MAPK1, MAPK8, BRAF	8.45E-09
13	鞘脂信号通路	NOS3, PRKCB, PRKCE, AKT1, MAPK3, ADORA1, PIK3R1, ROCK2, MAPK14, PIK3CA, MAPK1, MAPK8	1.03E-08
14	磷脂酶 D 信号通路	AKT1, PTPN11, MAPK3, EGFR, AVPR2, F2, PIK3R1, AGTR1, INSR, PIK3CG, MTOR, PIK3CA, MAPK1	1.30E-08
15	Rap1 信号通路	PRKCB, AKT1, CNR1, MAPK3, EGFR, IGF1R, PIK3R1, SRC, KDR, MET, MAPK14, INSR, PIK3CA, MAPK1, BRAF	1.53E-08
16	cAMP 信号通路	HTR1A, ADRB2, JUN, AKT1, PPARA, MAPK3, GCG, ADORA1, PIK3R1, CFTR, ROCK2, PIK3CA, MAPK1, MAPK8, BRAF	2.24E-08
17	FoxO 信号通路	IKBKB, AKT1, MAPK3, EGFR, IGF1R, PIK3R1, MAPK14, INSR, PIK3CA, MAPK1, MAPK8, BRAF	3.06E-08
18	趋化因子信号通路	IKBKB, JAK2, PRKCD, PRKCB, AKT1, MAPK3, PIK3R1, SRC, GRK6, ROCK2, PIK3CG, PIK3CA, MAPK1, BRAF	3.75E-08
19	TNF 信号通路	JUN, IKBKB, AKT1, PTGS2, MAPK3, MMP9, PIK3R1, MAPK14, PIK3CA, MAPK1, MAPK8	5.82E-08
20	Ras 信号通路	IKBKB, PRKCB, AKT1, PLA2G1B, PTPN11, MAPK3, EGFR, IGF1R, PIK3R1, KDR, MET, INSR, PIK3CA, MAPK1, MAPK8	5.85E-08

3 讨论

当前研究^[5]认为,糖尿病肾病发病机制主要包含了代谢紊乱、炎症反应与血流动力学异常等因素,在这些因素复杂的作用机制下,导致了高血糖条件下的分子过度修饰和肾小球内压力升高。本次研究中,核心靶点筛选结果表明 AKT1、MAPK、PTGS2、SRC、NOS3 等,都与糖尿病肾病形成因素相关。KEGG 富集分析结果提示, TNF 通路、AGE-RAGE 信号通路、胰岛素分泌与抵抗通路、VEGF 信号通路、氧化应激通路、趋化因子通路等都是水陆二仙丹防治糖尿病肾病的重要通路。而糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路是糖尿病肾病最关键的信号通路,它既可以激活 NF- κ B 和 NADPH 氧化酶引起氧化应激活性氧,又能刺激产生 VEGF,增强 TGF- β 1 的表达等^[6-8]。这些通路机制的激活与过表达,亦会增强这一系列过程的重复发生。

其中,活化的 NF- κ B 促使大量生长因子、黏附因子、促炎细胞因子表达和释放^[9]。它导致系膜细胞 MCP-1 的过度表达,促使血管通透性增加从而进一步导致肾小球损伤^[10]。而金樱子的有效活性成分则可以抑制 NF- κ B 信号通路的激活,下调 MCP-1 的表达,从而减缓糖尿病肾病炎症反应,有着显著的抗氧化和抑制细胞凋亡的作用,可以有效减缓肾脏纤维化^[11-12]。另一重要靶点 TNF 信号通路,可以激活更多的通路与机制,这其中包括 NF- κ B 与 MAPK 途径,是炎症反应最主要的细胞因子之一^[13]。炎症反应被认为是参与糖尿病肾病发生的中心环节^[14]。糖尿病肾病患者的糖代谢紊乱,刺激机体产生了大量的 ROS,这既导致肾小球血管通透性增加,也加速了血液动力学的改变而进一步导致肾脏纤维化,同时也加速了肾脏炎性反应的发生,促使糖尿病肾病进一步恶化^[15-16]。金樱子的有效活性成分通过降低糖尿病大鼠肾脏中 NF- κ B 的表达,减缓了氧化应激反应,增强了抗氧化酶的活性,起到保护肾组织的关键作用^[17]。

持续性蛋白尿是Ⅲ期糖尿病肾病的重要临床特征,此阶段患者肾损伤持续加重,可出现血压升高,但经过 ACEI 或 ARB 类药物治疗后,可见尿白蛋白排出减少,延缓肾损伤进展^[18-20]。水陆二仙丹通过对功能性细胞因子—细胞黏附分子—细胞间基质成分之间这一网络的作用,影响人体致炎、免疫功能,减轻炎性损害,从而起到减少尿蛋白的作用^[21]。尤其是金樱子多个有效活性成分能显著降低

血管紧张素转化酶的产生,其提取物能有效抑制血管 ACE 的作用,抑制马尿酸、二肽的生成,进而有效保护肾脏^[22]。

研究^[23-25]同时发现,在相关预测中,有相当一部分通路机制(NF- κ B、TNF- α 等)与糖尿病肾病发病机制如胰岛素抵抗、慢性炎症反应等联系密切。这也提示了水陆二仙丹或许可以通过治疗原发疾病糖尿病而达到防治早期糖尿病肾病的效果。

综上,本次研究揭示了水陆二仙丹通过多成分、多靶点与多通路治疗糖尿病肾病的作用机制;同时,水陆二仙丹或许可以通过治疗原发疾病糖尿病而达到防治糖尿病肾病的效果。然而单纯地基于网络模型、药靶分析还无法完全评价水陆二仙丹在体内的具体代谢过程,故仍需借助实验进一步加以证实,深化在中医理论基础上对水陆二仙丹的认识,为中医药现代化进行有益的探索。

参考文献:

- [1] 陈龙. 水陆二仙丹加减方治疗早期糖尿病肾病临床观察[J]. 中国医学创新, 2017, 14(34): 111-114.
- [2] 李怡, 姜良铎. 从“毒”而论糖尿病的病因病机初探[J]. 中华中医药杂志, 2004, 19(2): 119-120.
- [3] 冯兴中, 姜敏, 卢苇, 等. 固肾解毒法治疗糖尿病肾病早期的临床观察[J]. 北京中医药大学学报, 2011, 34(4): 286-288.
- [4] CAI S, SUN W, FAN Y, et al. Effect of mulberry leaf (Folium Mori) on insulin resistance via IRS-1/PI3K/Glut-4 signalling pathway in type 2 diabetes mellitus rats[J]. Pharm Biol, 2016, 54(11): 2685-2691.
- [5] SAGOO M, GNUDI L. Diabetic nephropathy: is there a role for oxidative stress?[J]. Free Radic Biol Med, 2018: 50-63.
- [6] 韩利民, 张吉, 赵海龙. 糖尿病肾病的发病机制、诊断及治疗研究进展[J]. 现代医药卫生, 2021, 37(3): 404-407.
- [7] 吴海江. c-Src信号通路在糖尿病肾病发病中的作用和机制研究[D]. 河北: 河北医科大学, 2016.
- [8] 李晓宁, 喻明霞, 吴小燕, 等. 内皮型一氧化氮合成酶基因 Glu298Asp 多态性与糖尿病肾脏病的关系[J]. 临床肾脏病杂志, 2011, 11(8): 351-353.
- [9] LIU F, FU Y, WEI C, et al. The expression of GPR109A, NF- κ B and IL-1 β in peripheral blood leukocytes from patients with type 2 diabetes[J]. Annals of Clinical & Laboratory Science, 2014, 44(4): 443.
- [10] 庞若宇, 关美萍, 郑宗基, 等. 二甲双胍对糖基化终末产物诱导的成纤维细胞凋亡及相关蛋白 caspase-3、Bax 及 Bcl-2 表达的影响[J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(6): 898-902.
- [11] 孙致连, 叶山东. 炎症因子与糖尿病肾病关系的研究进展[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2008, 28(4): 366-369.
- [12] SANDHOLM N, VAN ZUYDAM N, AHLQVIST E, et al. The

- genetic landscape of renal complications in type diabetes[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(2): 557-574.
- [13] 李雯, 陈春燕, 罗宏丽. 雷公藤多苷对慢性肾小球肾炎大鼠肾组织炎症因子表达的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(19): 3030-3032, 3065.
- [14] 陈宁. 信号通路与糖尿病肾病肾小管细胞外基质沉积[J]. 河北医科大学学报, 2018, 39(2): 231-235.
- [15] SU H, WAN C, SONG A, et al. Oxidative stress and renal fibrosis: mechanisms and therapies[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1165: 585-604.
- [16] MILAS O, GADALEAN F, VLAD A, et al. Pro-inflammatory cytokines are associated with podocyte damage proximal tubular dysfunction in the early stage of diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus patients[J]. J Diabetes Complications, 2019: 107479.
- [17] 周钰娟, 廖前进, 罗玉平, 等. 金樱子提取液对糖尿病肾病大鼠的肾脏保护作用[J]. 现代生物医学进展, 2014, 21(36): 7019-7024.
- [18] LEWIS E, HUNSICKER L, AIWRC. Renoprotective effects of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes[J]. ACC Current Journal Review, 2002, 11(1): 26.
- [19] BARR M, MARK E, ZEEYD D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy[J]. The New England journal of medicine, 2001, 345(12): 861-869.
- [20] PARVING H, LEHNERT H, JENS B, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes[J]. New England Journal of Medicine, 2001, 345(12): 870-878.
- [21] 金劲松. 水陆二仙丹治疗肾病综合征大鼠蛋白尿的作用机理研究[D]. 武汉: 湖北中医学院, 2007.
- [22] 明智强, 陈洪源, 谢佳乐. 金樱子不同活性部位对ACE的抑制作用研究[J]. 天然产物研究与开发, 2008, 20(5): 125-127.
- [23] PETERSMANN A, MVLLER D, MVLLER U, et al. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2019, 127(Suppl 1): S1-S7.
- [24] EMAMA M, SEIDI K, JAHAN A, et al. Implications of resistin in type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: impairing insulin function and inducing pro-inflammatory cytokines[J]. Journal of Cellular Physiology, 2019, 234(12): 1-12.
- [25] THAKUR P, KUMAR A. Targeting oxidative stress through antioxidants in diabetes mellitus[J]. Journal of Drug Targeting, 2018, 26(9): 766-776.

(编辑: 修春)

《中药新药与临床药理》“临床研究”栏目 2021 年扩大征稿

为更全面地反映中医药学术研究成果, 打造高质量的中医药学术交流平台, 优化杂志学科内容结构及满足作者的需求, 本刊拟从 2021 年起加强对临床中药研究科研成果的报道。栏目论文基本要求:

1. 研究对象: 中药新药(各期临床研究)、新上市后的中药制剂、医院中药制剂及已有一定研究基础的中药汤剂等。

2. 研究类型: 临床随机对照试验。

投稿网站: www.zyxy.com.cn。本刊只接受稿件采编系统投稿, 不接收纸质和 Email 投稿, 系统投稿不收取审稿费。

入选核心期刊情况: 本刊为中国中文核心期刊、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库来源期刊(CSCD, 核心库)及 RCCSE 中国核心学术期刊。