

实脾散治疗肾源性水肿作用机制的网络药理学分析

吴俊松¹, 巴元明^{2,3}, 周珊珊¹, 朱晓云¹ (1. 湖北中医药大学, 湖北 武汉 430065; 2. 湖北省中医院, 湖北 武汉 430061; 3. 湖北省中医药研究院, 湖北 武汉 430074)

摘要: **目的** 基于网络药理学方法探讨实脾散治疗肾源性水肿(Renal edema)的作用机制。**方法** 通过 TCMSP 数据库检索实脾散的中药活性化合物, 通过 Swiss Target Prediction 数据库查询其活性化合物对应的作用靶点, 并以 TCMSP 数据库中相应化合物的靶点作为补充。通过 GeneCards 数据库获取肾源性水肿的相关疾病基因, 并与实脾散活性化合物靶点取交集作为潜在作用靶点。将潜在作用靶点提交至 STRING 平台, 获取蛋白互作(PPI)关系并分析筛选得到关键靶点。利用 Cytoscape 软件构建关键靶点 PPI 网络及中药-活性成分-关键靶点网络。通过 DAVID 平台对关键靶点进行 GO 功能富集分析及 KEGG 通路富集分析。**结果** 筛选得到实脾散活性化合物 164 个, 对应靶点共 1 157 个, 筛选出关键靶点 73 个, 主要涉及 PIK3CA、STAT3、MAPK1、SRC、MAPK3 等。GO 功能富集分析结果共得到 679 个 GO 条目, 显示实脾散对细胞表面信号转导、分子功能、刺激蛋白酶的活性和转录等生物学过程具有调节作用。KEGG 通路富集分析结果共得到 116 条相关通路, 主要涉及 PI3K-Akt 信号通路、Ras 信号通路、Rap1 信号通路、MAPK 信号通路等。**结论** 实脾散可能主要通过发挥抗炎、改善血液循环、抗氧化、保护足细胞损伤、抗肾脏纤维化及利尿等药理作用, 从而起到治疗肾源性水肿的作用。

关键词: 网络药理学; 实脾散; 肾源性水肿; 分子机制; 信号通路; 抗炎; 抗肾脏纤维化

中图分类号: R285.5; R857.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2021)10-1500-06

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.10.012

Study on the Mechanism of Shipi Powder in Treating Renal Edema Based on Network Pharmacology

WU Junsong¹, BA Yuanming^{2,3}, ZHOU Shanshan¹, ZHU Xiaoyun¹ (1. Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065 Hubei, China; 2. Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061 Hubei, China; 3. Hubei Provincial Academy of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430074 Hubei, China)

Abstract: **Objective** To explore the mechanism of Shipi powder in treating renal edema based on network pharmacology. **Methods** Active compounds in herbs of Shipi powder were retrieved through the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP). SIB Database was used to search the corresponding targets of active compounds, the targets of the corresponding compounds in TCMSP were supplemented. Genecards Database was used to obtain renal edema-related genes, and the intersection of Shipi powder and renal edema-related genes were taken as the potential targets. The targets were submitted to STRING online database for protein analysis, and the protein interaction was obtained and analyzed, to screen the key targets. The network diagram of protein interaction and the diagram of network of single herb-active compound-key target were drawn using Cytoscape. GO function enrichment analysis was performed through DAVID, and pathway enrichment analysis was performed through KEGG to forecast the mechanism. **Results** 164 active compounds of Shipi powder along with 1 157 corresponding targets were screened out; among which 73 key targets were obtained, mainly including PIK3CA, STAT3, MAPK1, SRC and MAPK3. The result of GO function enrichment analysis

收稿日期: 2021-01-15

作者简介: 吴俊松, 男, 硕士研究生, 研究方向: 中医药防治肾脏疾病。Email: wujunsong1023@163.com。通信作者: 巴元明, 男, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 中医药防治肾脏疾病。Email: bayuanming@hbhtcm.com。

基金项目: 第六批全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师项目(国中医药人教发[2017]29号)。

revealed a total of 679 biological processes, and indicated the regulation of *Shipi* powder in biological processes such as cellular signal transduction, molecular function, protease activity and transcription. A total of 116 pathways were obtained by KEGG pathway enrichment analysis, which were mainly related to PI3K-Akt signaling pathway, Ras signaling pathway, Rap1 signaling pathway, MAPK signaling pathway, etc. **Conclusion** *Shipi* powder may play a role in the treatment of renal edema mainly by exerting pharmacological effects such as anti-inflammation, improving blood circulation, anti-oxidation, protecting podocyte damage, anti-renal fibrosis and diuresis.

Keywords: Network pharmacology; *Shipi* powder; renal edema; molecular mechanism; signaling pathway; anti-inflammatory; anti-renal fibrosis

肾源性水肿(Renal edema)是指各种原因的肾脏损伤导致低蛋白血症、水钠潴留引起的水肿,临床主要表现为晨起眼睑及头面部水肿和午后下肢水肿加重,多伴有血尿、蛋白尿、高血压、头晕、心悸等症状。目前对肾源性水肿的主要治疗方法是免疫抑制、控制炎症及增生、控制肾损害^[1]。肾源性水肿属于中医学的“水气病”范畴,据《金匱要略·水气病脉证并治》篇其病因病机可辨为“风水”“皮水”“石水”“正水”。其中“正水”是因机体脾肾阳虚,阳不化水,水气停里则作腹满,水气外溢则作浮肿。实脾散原方出自宋代《严氏济生方》,由厚朴、白术、木瓜、木香、草果仁、大腹子(槟榔)、附子、茯苓、干姜、甘草、生姜、大枣等组成。全方具有温阳与健脾同用、行气与利水共行的配伍特点,是临床治疗脾肾阳虚水肿的常用方剂^[2-5]。故本研究拟基于网络药理学方法对实脾散治疗肾源性水肿的作用机制进行探讨。

1 材料与方法

1.1 实脾散活性成分筛选 通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <https://tcmssp.com/tcmssp.php>)获取实脾散中各药物的化学成分,并以口服生物利用度(OB)≥30%及类药性(DL)≥0.18 为阈值,筛选得到实脾散潜在的活性化合物^[6]。

1.2 活性成分对应靶点的收集 将上述筛选得到的实脾散活性化合物输入 Swiss Target Prediction 数据库(SIB, <http://www.swisstargetprediction.ch/>),获取化合物对应的作用靶点,并将候选化合物在 TCMSP 数据库对应的靶点作为补充。通过 UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org/>)获取靶点蛋白对应的基因名。将 SIB 数据库和 TCMSP 数据库得到的靶点基因合并去重后,得到实脾散活性成分的候选靶点。

1.3 肾源性水肿相关靶点的收集 利用 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>),以“Renal edema”

为关键词进行检索,以相关分数(Relevance score) > 10 为标准进行筛选,获取肾源性水肿相关靶点基因。

1.4 实脾散治疗肾源性水肿的潜在作用靶点筛选 利用 Venny 2.1.0(<https://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/>)将“1.2”“1.3”项下所得潜在活性成分靶点与疾病靶点进行对比匹配取交集,获得实脾散治疗肾源性水肿的潜在作用靶点。

1.5 蛋白互作(PPI)网络的构建及关键靶点的筛选

将“1.4”项下的潜在作用靶点提交至 STRING 11.0 在线数据库(<https://string-db.org/>),限定物种为“人类(Homo sapiens)”,设定最高置信度(Highest confidence) > 0.90,去除未互相连接的节点后,得到靶点互作网络关系,并保存为“tsv”格式文件。将上述文件导入 Cytoscape 3.7.2 软件中,运用“Network Analyzer”插件进行网络分析,选取度值(Degree)大于其平均值的靶点作为关键靶点,并通过 Cytoscape 3.7.2 软件构建关键靶点的 PPI 网络。

1.6 中药-活性成分-关键靶点网络构建 利用 Excel 软件将“1.5”项下的关键靶点与实脾散中药-活性成分进行匹配,并利用 Cytoscape 3.7.2 软件构建中药-活性成分-关键靶点网络。

1.7 关键靶点富集分析 将“1.5”项下筛选出的关键靶点导入 DAVID 6.8 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>),进行基因本体(GO)分类富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路分析,并利用 Graphpad Prism 8 软件绘制柱状图,利用 Origin 2017 绘制气泡图,对结果进行可视化分析。

2 结果

2.1 实脾散活性成分及其靶点预测 实脾散共有 12 味中药,根据 OB≥30%及 DL≥0.18 共筛选出 164 个活性化合物,其中厚朴 2 个、白术 4 个、木瓜 4 个、木香 5 个、草果 5 个、槟榔 7 个、附子 15 个、茯苓 12 个、干姜 4 个、甘草 90 个、生姜 5 个、大枣

25 个。将上述活性化合物在 SIB 数据库、TCMSP 数据库获得的相关靶点基因经整合去重后,得到实脾散活性成分的候选靶点 1 157 个。

2.2 实脾散治疗肾源性水肿的潜在作用靶点 以“Renal edema”为关键词,以相关分数(Relevance score) > 10 为筛选标准,在 GeneCards 数据库中共收集到相关疾病靶点 1 045 个。经 Venny 2.1.0 软件映射后,对潜在活性成分靶点与疾病靶点进行对比匹配取交集,获得实脾散治疗肾源性水肿的潜在作用靶点 208 个,见图 1。

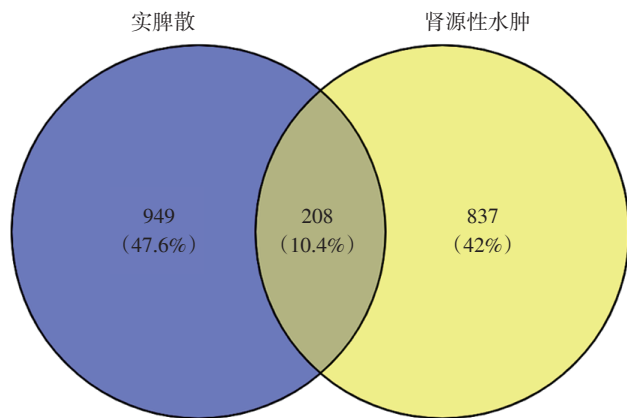


图 1 实脾散治疗肾源性水肿的潜在作用靶点

Figure 1 Targets of *Shipi* powder in the treatment of renal edema

2.3 实脾散治疗肾源性水肿的关键靶点及 PPI 网络的构建 将 208 个实脾散治疗肾源性水肿的潜在作用靶点导入 STRING 数据库,得到其 PPI 网络关系信息。该网络包括 920 条边(Edge), 208 个节点(Node), 平均度值(Degree)为 8.85。下载 PPI 信息,将文件导入 Cytoscape 3.7.2 软件中,构建潜在作用靶点的 PPI 可视化网络,见图 2。运用“Network

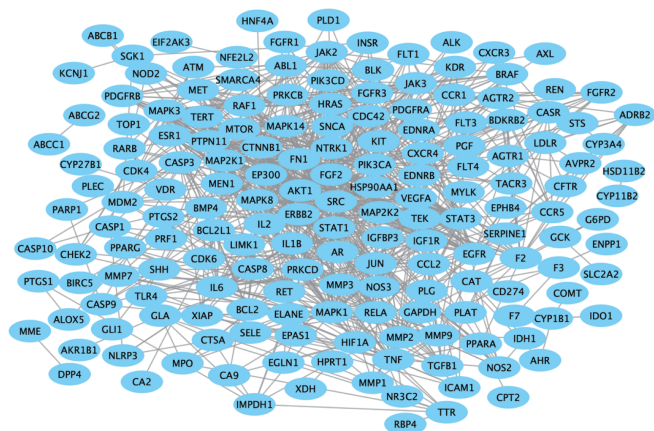


图 2 实脾散治疗肾源性水肿的潜在作用靶点蛋白互作(PPI)网络
Figure 2 PPI network of potential targets of *Shipi* powder in treating renal edema

Analyzer”插件根据网络拓扑参数筛选出大于平均度值的靶点,共得到实脾散治疗肾源性水肿的关键靶点 73 个,通过 Cytoscape 3.7.2 对关键靶点 PPI 网络进行可视化处理,结果见图 3。该网络包括 590 条边,73 个节点,平均局部聚类系数为 0.519,平均节点度值为 16.2。分析可见,度值较大的靶点包括 PIK3CA、STAT3、MAPK1、SRC、MAPK3 等,其度值分别为 54、51、47、46、42,提示这些靶点在整个网络中发挥重要作用。

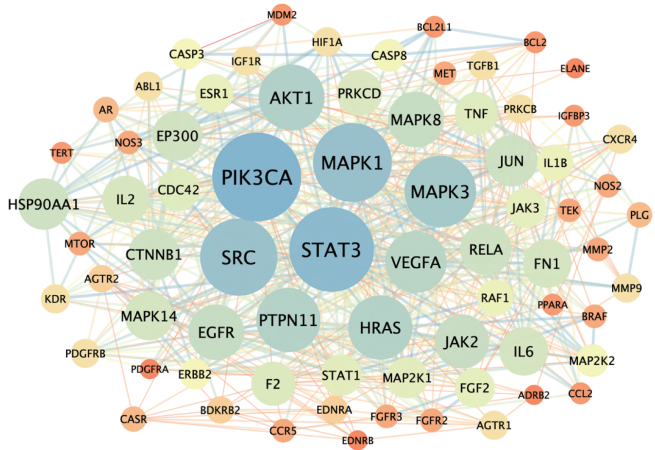


图 3 实脾散治疗肾源性水肿的关键靶点蛋白互作(PPI)网络
Figure 3 PPI network of key targets of *Shipi* powder in treating renal edema

2.4 实脾散治疗肾源性水肿的“中药-活性成分-关键靶点”网络 利用 Cytoscape 3.7.2 软件构建“中药-活性成分-关键靶点”网络,结果见图 4。在该网络共包含 1 738 条边和 239 个节点,反映了实脾散能够通过多成分、多靶点联合调节的方式治疗肾源性水肿的特点。其中,Stigmasterol(豆甾醇)、Licochalcone B(甘草查尔酮 B)、ent-Epicatchins(表儿茶素)、Glypallichalcone(刺果甘草查尔酮)、Phaseolinisoflavan(菜豆异黄酮)等潜在活性成分拥有较高度值,可能在实脾散治疗肾源性水肿的功效中发挥重要作用,具体信息见表 1。

2.5 GO 富集分析 利用 DAVID 6.8 数据库对 73 个潜在作用靶点进行 GO 富集分析,共得到 679 个 GO 条目,其中生物学过程(Biological process, BP)、细胞组成(Cellular component, CC)和分子功能(Molecular function, MF)分别有 530、48、101 个条目。以 $P < 0.01$ 为阈值,以 Count 值排序,分别筛选前 10 条 GO 条目,利用 Graphpad Prism 8 软件绘制柱状图,见图 5。其中纵坐标为 GO 条目名称,横坐标为基因数 Count 值,代表富集在该 GO 条目上的靶点数。可

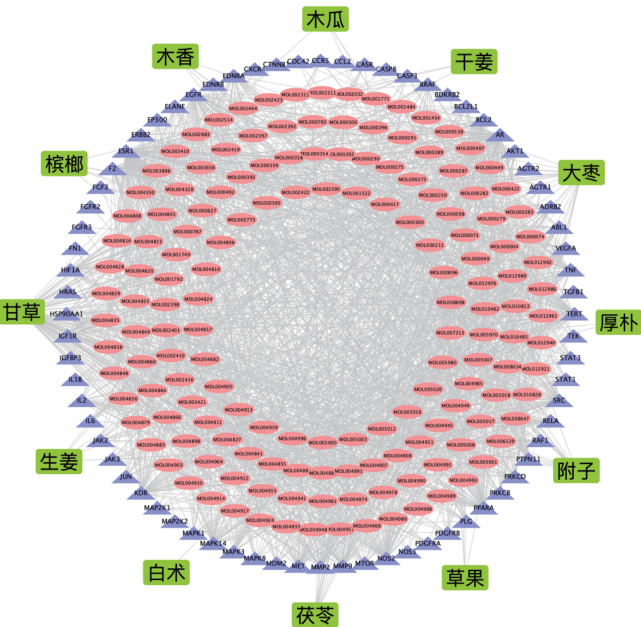


图 4 实脾散治疗肾源性水肿的“中药-活性成分-关键靶点”网络

Figure 4 Network of herb-active compound-key target of Shipi powder in treating renal edema

见，BP 条目主要涉及 RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控 (Positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter)、信号传导 (Signal transduction) 和细胞增殖的正调控 (Positive regulation of cell proliferation)；CC 条目主要涉及细胞核 (Nucleus)、细胞质 (Cytoplasm) 和质膜 (Plasma membrane)；MF 条目主要涉及蛋白结合 (Protein binding)、三磷酸腺苷结合 (ATP binding) 和相同蛋白结合 (Identical protein binding)。

2.7 KEGG 代谢通路富集分析 利用 DAVID 6.8 数据库对 73 个关键靶点进行 KEGG 代谢通路富集分

析，结果共得到 116 条通路。以 $P < 0.01$ 为阈值，依据 Count 值排序，筛选前 10 条 KEGG 代谢通路，并利用 Origin 2017 软件绘制气泡图，结果见图 6。其中纵坐标为 KEGG 信号通路，横坐标为 Count 值，表示富集在该信号通路上的靶点数，气泡越大，富集靶点越多。气泡颜色代表 P 值，以 $-\log_{10}P$ 表示。可见，涉及基因数较多的代谢通路包括 PI3K-Akt 信号通路、Ras 信号通路、Rap1 信号通路、MAPK 信号通路等。

3 讨论

《素问》曰“肾者水藏，主津液”，肾与人体水液输布、排泄关系密切，主司全身津液代谢。“水气病”的病位在肺、脾、肾三脏，其中以肾为根本。若肾阳不足，命门火衰，气化无力，肾失开阖，则升清降浊失调，水液内停，导致出现水肿等症。实脾散中附子温补肾阳，以助化气行水，干姜温运脾阳，以助运化水湿，二者同用，温补脾肾，扶阳抑阴；加以健脾、行气、燥湿、利水等药，寓行气于温利之中，气行则湿化。诸药相伍，共奏温阳健脾、行气消肿之功。

在现代医学中，肾源性水肿是指各种原发性或继发性肾脏疾病所致的水肿，是慢性肾炎、肾病综合征、慢性肾衰竭等疾病的主要临床表现之一^[7-8]。肾脏由于多种因素出现肾小球滤过膜功能下降，排钠、排水减少，导致水钠潴留，在血管和组织间质重新分布，从而引起水肿。

本研究通过网络药理学方法构建了实脾散治疗肾源性水肿的“中药-活性成分-关键靶点”网络，筛选得到度值靠前的关键活性成分包括豆甾醇、甘草查尔酮 B、表儿茶素等。细胞因子介导的炎症反应与

表 1 实脾散治疗肾源性水肿的活性成分(度值前 10 位)

Table 1 Top 10 active constituents of Shipi powder in treating renal edema

编号	MOL ID	名称	口服生物利用度(OB)/%	类药性(DL)	度值	来源
1	MOL000449	Stigmasterol(豆甾醇)	43.83	0.76	26	木香、生姜、大枣
2	MOL004841	Licochalcone B(甘草查尔酮 B)	76.76	0.19	21	甘草
3	MOL000073	Ent-Epicatchins(表儿茶素)	48.96	0.24	20	槟榔、草果、木瓜
4	MOL004835	Glypallichalcone(刺果甘草查尔酮)	61.60	0.19	19	甘草
5	MOL004833	Phaseolinisoflavan(菜豆异黄酮)	32.01	0.45	19	甘草
6	MOL000359	β -sitosterol(β -谷甾醇)	36.91	0.75	19	附子、甘草、木香
7	MOL000096	(-)-Catechin(儿茶素)	49.68	0.24	19	草果、大枣
8	MOL000211	Mairin(丁子香酚)	55.38	0.78	18	木瓜、甘草、木香、大枣
9	MOL012976	Coumestrol(香豆雌酚)	32.49	0.34	18	大枣
10	MOL000004	Procyanidin B1(原花青素 B1)	67.87	0.66	18	槟榔

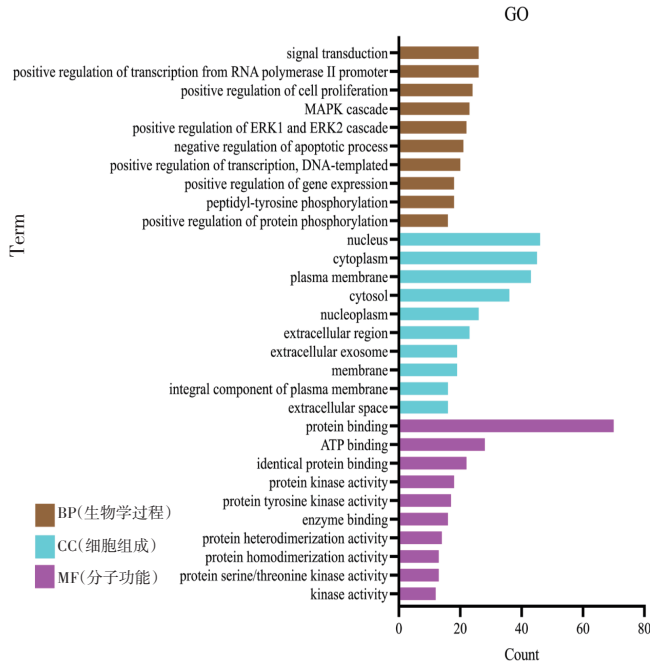


图5 实脾散治疗肾源性水肿的关键靶点 GO 富集分析
Figure 5 GO enrichment analysis for key targets of *Shipi* powder in treating renal edema

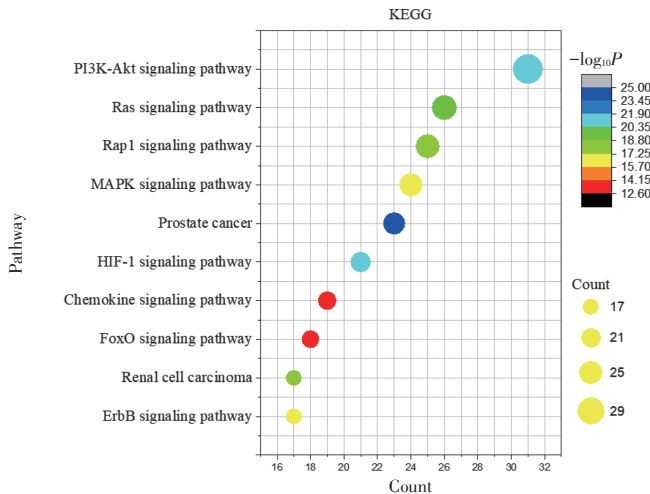


图6 实脾散治疗肾源性水肿的关键靶点 KEGG 富集分析
Figure 6 KEGG enrichment analysis for key targets of *Shipi* powder in treating renal edema

肾病的发生发展密切相关,大量炎症因子释放会加速肾小球损伤进程^[9]。豆甾醇属植物甾醇,具有抗炎、抗氧化的药理活性^[10],可通过降低炎症细胞因子释放量,减轻炎症状态,延缓肾小球硬化或肾间质纤维化发展进程^[11]。研究发现,活性氧(ROS)可以增加血管通透性,破坏足细胞,损伤肾小球滤过膜屏障^[12],甘草查尔酮 B 具有清除氧自由基和抗氧化等作用^[13],能够减轻肾小球受到的病理损害。表儿茶素属于绿茶中的一组多酚,绿茶多酚可缓解肾组织的缺

血、缺氧状态,对于肾脏缺血-再灌注氧化损伤具有保护作用^[14]。在正常肾脏负荷条件下,绿茶多酚能够呈剂量效应地增加尿量^[15],通过利尿减轻水肿症状。

对预测得到的实脾散治疗肾源性水肿的关键靶点进行 PPI 网络分析,发现 PIK3CA、STAT3、MAPK1、SRC、MAPK3 靶点等在网络中处于重要地位。足细胞是肾小球滤过膜的最外层,是维持肾小球功能的关键因素,其损伤后会破坏肾小球滤过屏障^[16]。PIK3CA 是 PI3K 的调节催化亚基。研究^[17]发现,下调 PI3K/Akt 通路可减轻足细胞凋亡。MAPK1、MAPK3 属于 MAPK 家族,参与应激状态下肾细胞的凋亡、转分化及免疫炎症反应等过程^[18],可通过调控微炎症状态,下调炎症因子的表达以延缓肾间质纤维化的发展。SRC 为促进肾纤维化的靶点,在细胞中广泛存在,当其活化后可进一步激活 STAT3 促纤维化信号通路,在肾间质纤维化发生过程中具有重要意义^[19]。研究^[20]发现,肾功能减退程度与肾间质纤维化有密切的关系,肾间质及肾小管的损害会增加肾小球后的阻力,降低肾小球滤过率,从而加重水肿。

通过对关键靶点进行 GO 富集分析发现,实脾散对细胞表面信号转导、分子功能、刺激蛋白酶的活性和转录等生物学过程具有调节作用。通过 KEGG 信号通路富集分析发现,PI3K-Akt 信号通路、Ras 信号通路、Rap1 信号通路及 MAPK 信号通路可能为实脾散治疗肾源性水肿的关键通路。研究^[21]表明,足细胞损伤会损坏肾小球滤过膜,降低肾功能,导致蛋白尿。大量的蛋白尿会引起低蛋白血症以及血浆胶体渗透压的降低,水钠渗入组织间隙,进而引发水肿。PI3K/Akt 信号通路在调节足细胞自噬过程中发挥重要作用,活化 PI3K/Akt 信号通路可通过损伤足细胞参与蛋白尿的形成^[22]。另有研究^[23]发现,抑制 PI3K-Akt 信号通路可改善肾脏纤维化的发展。肾素-血管紧张素系统(Ras)为体内重要的体液调节系统,主要功能是调节和维持人体血压、水、电解质的平衡,维持人体内环境的相对稳定。Ras 通路异常激活后,会促进肾上腺皮质分泌醛固酮,肾小管重吸收钠增强,导致水钠潴留而引发水肿^[24]。Rap1 信号通路的激活会增强 H^+-K^+-ATP 酶活性,能够调控肾小管细胞内环境稳定和离子的转运^[25]。MAPK 信号通路与肾脏炎症反应及纤维化密切相关,其异常激活会导致细胞外基质堆积,加剧肾小球硬化和肾间质纤维化,降低肾小球滤过率^[26]。

综上所述,实脾散可能通过豆甾醇、甘草查尔酮 B、

表儿茶素等活性成分, 作用于 PI3CA、STAT3、MAPK1、SRC、MAPK3 等靶点, 通过 PI3K-Akt 信号通路、Ras 信号通路、Rap1 信号通路、MAPK 信号通路等发挥抗炎、改善血液循环、抗氧化、保护足细胞损伤、抗肾脏纤维化及利尿等药理作用, 从而起到治疗肾源性水肿的作用。在后续研究中, 需要进一步通过体内外实验对关键靶点和通路进行验证, 以期为实现脾散治疗肾源性水肿的临床合理应用提供充分的理论依据。

参考文献:

- [1] 王海燕. 肾脏病学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1815-1816.
- [2] 杨丽萍. 实脾饮合真武汤加减联合西医常规治疗肾病综合征脾肾阳虚证临床研究[J]. 新中医, 2021, 53(5): 36-40.
- [3] 马晓. 加味实脾饮治疗脾肾阳虚型肾病综合征的临床观察[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2020.
- [4] 李占伟. 实脾饮加减治疗水肿临床疗效分析[J]. 中医临床研究, 2014, 6(22): 102-103.
- [5] 姜晓琳, 张兰. 中西医结合治疗糖尿病肾病水肿临床心得[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(5): 222-223.
- [6] 谭定英, 陈嘉意, 陈平平, 等. 青黛治疗银屑病作用机制的网络药理学分析[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(6): 776-782.
- [7] 赵引, 周世芬. 张大宁辨治肾性水肿经验[J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(1): 35-37.
- [8] 张恩, 兰聪颖, 汤水福, 等. 洪钦国运用“辛润法”治疗肾性水肿经验探微[J]. 新中医, 2018, 50(8): 219-220.
- [9] 张丽敏, 王庆开, 叶苗苗, 等. 2型糖尿病炎症因子水平与心脑血管病变的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(5): 1041-1042.
- [10] 汪帅, 孙宇, 李春梅, 等. 豆甾醇的研究进展概述[J]. 中国药业, 2019, 28(23): 96-98.
- [11] 李宗国, 时召平, 张鹏飞. 黄芪和水蛭有效成分对肾小球系膜增生的作用及其机制[J]. 承德医学院学报, 2020, 37(4): 275-280.
- [12] 张舒媛, 王东超, 李博, 等. 糖尿病肾病研究进展[J]. 世界中医药, 2015, 10(10): 1621-1625.
- [13] 刘瑛, 王艳明, 阎新燕, 等. 甘草查尔酮B对人乳腺癌细胞MCF-7细胞的增殖抑制作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(15): 106-111.
- [14] 曹智修, 柳懿鹏, 章传华, 等. 绿茶多酚对缺血-再灌注氧化损伤肾脏的保护作用[J]. 医药导报, 2019, 38(5): 559-562.
- [15] 胡秀芳, 张高亮, 杨贤强. 茶多酚对肾病的作用及其机理[J]. 茶叶科学, 2002, 22(2): 98-104.
- [16] 安梦丽, 何平. 足细胞损伤的机制及与肾小球疾病的关系研究进展[J]. 中国临床研究, 2018, 31(10): 1427-1431.
- [17] 陈亚茹. 活性维生素D3通过nephrin-PI3K/Akt信号通路对阿霉素肾病大鼠足细胞损伤的影响[D]. 石河子: 石河子大学, 2020.
- [18] 李晓朋, 刘枚芳, 刘旭生, 等. 基于网络药理学探究茯苓丹治疗糖尿病肾病的作用机制[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(6): 74-84.
- [19] 李林, 孙晓静, 孙治中, 等. 大黄治疗慢性肾衰竭的网络药理学机制[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(5): 950-955.
- [20] 王文涛, 李燕, 黄婷, 等. Masson染色联合图像半定量分析对肾间质纤维化的诊断及评价研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(33): 4202-4208.
- [21] 林子桐, 张超, 沈雪梅. 糖尿病肾病发病机制研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2014, 28(5): 765-773.
- [22] 于力, 葛林. 肾小球足细胞自噬与PI3K/Akt信号通路的研究进展[J]. 临床儿科杂志, 2015, 33(6): 501-503.
- [23] 高飞, 王泽泽, 杨冰, 等. 加味升降散对膜性肾病大鼠PI3K/Akt/mTOR信号通路及自噬的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(20): 25-31.
- [24] 金玉杰, 刘圣君, 赵自刚. 肾素-血管紧张素系统在慢性肾损伤发病机制中作用的研究进展[J]. 中国全科医学, 2018, 21(2): 203-206.
- [25] 张丹丹, 段新鹏, 范莉莉, 等. Epac在肾小管生理中的作用[J]. 生理科学进展, 2015, 46(2): 108-110.
- [26] 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.

(编辑: 邹元平)