基于网络药理学和分子对接技术探讨渴络欣治疗糖尿病肾病活性成分及作用机制

赵慧敏，许嘉慧，陈清光，陆 灏*
（上海中医药大学附属曙光医院内分泌科，上海 201203）

摘要：目的 通过网络药理学和分子对接方法，探讨渴络欣治疗糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）的关键活性成分及分子机制。**方法** 通过中药系统药理分析平台获得渴络欣活性成分及对应靶点。通过 GeneCards、OMIM 数据库得到 DN 相关疾病靶点，筛选得到 DN 药物靶点。运用 Cytoscape 软件绘制活性成分 - 靶点网络图和蛋白质 - 蛋白质相互作用网络图，对作用靶点进行基因本体论及京都基因和基因组数据库功能富集分析。通过 Autodock Vina 软件对以上筛选得到的渴络欣主要活性成分与关键靶点进行分子对接验证。**结果** 渴络欣可通过 57 种活性成分作用于 97 个靶基因以发挥对 DN 的治疗作用，主要活性成分有 9 种，可通过影响氧化应激、炎症反应、缺氧应答、代谢调节及细胞凋亡等，调控信号通路参与到治疗过程中。分子对接结果显示槲皮素、木犀草素及毛蕊异黄酮对关键靶点的亲和力最强，可能为渴络欣中的核心作用分子。**结论** 渴络欣治疗 DN 的潜在作用机制为多靶点、多通路，其中槲皮素、木犀草素及毛蕊异黄酮可能为渴络欣中的核心作用分子。

关键词：网络药理学；分子对接；渴络欣；糖尿病肾病；分子机制
中图分类号：R587.1；R692.9 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2023)05-0468-09
DOI：10.13683/j.wph.2023.05.011

Study on active ingredients and molecular mechanism of keluoxin in treatment of diabetic kidney disease based on network pharmacology and molecular docking

ZHAO Huimin, XU Jiahui, CHEN Qingguang, LU Hao*
(*Department of Endocrinology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China*)

Abstract: ***Objective*** To explore the key active ingredients and molecular mechanisms of keluoxin in the treatment of diabetic nephropathy (DN) by network pharmacology and molecular docking methods. ***Methods*** The active constituents and their corresponding targets of keluoxin were obtained through the pharmacological analysis platform of traditional Chinese medicine. Disease targets related to DN were obtained by GeneCards and OMIM databases, and drug targets of DN were screened. Cytoscape software was used to map active ingredient-target network and protein-protein interaction network. Gene ontology and functional enrichment analysis of Kyoto gene and genome database were conducted on the target. Autodock Vina software was used to verify the molecular docking between the main active ingredients of keluoxin and the key targets. ***Results*** Keluoxin can exert its therapeutic effect on DN by acting on 97 target genes through 57 active ingredients. There were 9 main active ingredients, which can regulate signaling pathway by influencing oxidative stress, inflammatory response, hypoxia response, metabolic regulation and cell apoptosis. Molecular docking results showed that quercetin, luteolin and calycoflavone had the strongest affinity to the key targets, which may be the core acting molecules in keluoxine. ***Conclusion*** The potential mechanism of keluoxin in the treatment of DN is multi-target and multi-pathway, among which quercetin, luteolin and calycoflavone may be the core molecules in keluoxin.

Key words: network pharmacology; molecular docking; keluoxin; diabetic nephropathy; molecular mechanism

收稿日期：2023-02-25
作者简介：赵慧敏，硕士研究生，研究方向：糖尿病、甲状腺疾病的中医药临床与基础研究。
通信作者：陆灏，博士生导师，主任医师，研究方向：中医药治疗糖尿病临床与基础研究。
基金项目：国家自然科学基金资助项目(82074381)；华东片区及市级中医专科专病联盟建设-长三角中医内分泌代谢病专科联盟建设[ZY(2021-2023)-0302]；上海市临床重点专科建设项目-中医内分泌(shslczdzk05401)

糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）是糖尿病（diabetes mellitus，DM）最常见、较严重的并发症。新近调查显示，DN 患病率在 DM 人群中高达 30% ～ 40%，且有逐年增长趋势 [1]。DN 不仅是导致终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD）的重要原因，也是 2 型 DM 患者发生心血管疾病及全因死亡的危险因素 [2]。

研究证实，中医药整体辨证施治不仅可显著改善 DN 患者临床症状和指标，也可及时阻断或延缓疾病进展 [3]。中医认为 DN 主要病机为气阴两虚、肾虚血瘀。气阴亏虚可见乏力倦怠、食欲不振、口干水肿；肾虚失于濡润固摄则见腰酸疼痛、夜尿频繁；血瘀阻络，或成癥瘕则肾用失司，精微物质下泄，发为蛋白尿。渴络欣是国内首个用于 DN 治疗的中药复合制剂，疗效显著，由黄芪、太子参、枸杞、女贞子、大黄及水蛭 6 味中药组成，全方精简力专，具有益气养阴、补肾泻浊、活血逐瘀之功。早期研究亦证明，应用渴络欣的 DN 患者临床获益良好 [4]，但其具体分子机制有待阐明。

网络药理学是一类融合系统生物学、多向药理学及分子动力学等多学科技术和内容的新学科，旨在构建和整合“疾病 - 表型 - 基因 - 药物”多层次网络，在综合观察药物对疾病网络干预效应的同时揭示多分子药物协同作用机制。分子对接利用虚拟计算机技术预测受体和药物分子结合模式与亲和力，可预测药物潜在作用靶点、机制及效果，为中药复方机制研究节约成本和时间。现通过中医网络药理学及分子对接法探寻渴络欣治疗 DN 的潜在活性分子和相关作用机制，为进一步开展针对性研究、药效优化及临床应用提供一定参考。

1 材料和方法

1.1 渴络欣活性成分收集

借助中药系统药理分析平台（http://tcmspw.com），以口服生物利用度（oral bioavailability，OB）≥ 30% 及类药性（drug likeness，DL）≥ 0.18 为筛选标准，得到用于分析的活性成分并对应于相应靶标蛋白，运用 UniProt 数据库（http://www.uniprot.org）将靶蛋白转化为对应基因名称。

1.2 疾病相关靶点筛选

通过 GeneCards（https://www.genecards.org）、OMIM（https://omim.org）等数据库，以“Diabetic Kidney Disease”“Diabetic Nephropathy”为关键词检索与 DN 相关的基因。

1.3 活性成分 - 靶点网络构建

将“**1.1**”“**1.2**”得到的基因取交集，进一步构建渴络欣活性成分 - 靶标蛋白对应关系。利用 CytoScape3.7.2 软件绘制活性成分 - 靶点相互作用网络，其中节点表示活性成分和作用靶点，线表示两者之间相互作用关系。

1.4 蛋白质 - 蛋白质相互作用（protein-protein interaction，PPI）网络构建

将交集靶基因上导入 STRING 软件平台获取靶标蛋白相互作用的数据文件，再借助 Cytoscape 软件构建 PPI 网络，利用插件 cytoHubba 计算度中心性（degree）数值，并按“degree”进行可视化绘图。

1.5 靶点基因生物功能及通路可视化富集

为进一步获取筛选出的靶标蛋白基因功能及其在信号通路中的作用，将交集基因导入 DAVID 数据库（https://david.ncifcrf.gov/home.jsp），限定物种为人，设定阈值 $P < 0.05$，从生物过程、细胞成分和分子功能 3 个层面进行基因本体论（gene ontology，GO）分析及京都基因和基因组数据库（Kyoto encyclopedia of genes and genomes，KEGG）通路富集分析，选取前 20 个条目进行绘图。

1.6 活性成分的成分 - 核心靶点分子对接验证

为对筛选得到的关键靶点及活性小分子进行验证，初步以得到的 *AKT1*、*CASP3*、白介素（interleukin，*IL*）*-6*、*JUN*、丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinases，*MAPK*）*1*、*MYC* 及血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，*VEGFA*）这 7 个关键靶点为筛选对象。因 *CASP3*、*JUN*、*MYC* 均属于调控细胞增殖凋亡基因，文献 [5] 显示 *CASP3*

表达与DN密切相关，结合*CASP3*较高的degree值，遂选择*CASP3*为对接靶点。最后确定*AKT1*、*CASP3*、*IL-6*、*MAPK1*及*VEGFA*为验证靶点。

首先，从PDB数据库（https://www.rcsb.org）下载*AKT1*（PDBID：4EKL）、*CASP3*（PDBID：3KJF）、*IL-6*（PDBID：4NI7）、*MAPK1*（PDBID：4O6E）及*VEGFA*（PDBID：3BDY）3D结构文件，运用MGLTools1.5.6处理，通过加氢计算电荷，合并非极性氢后保存成pdbqt文件。从PubChem数据库（https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov）下载筛选出关键活性成分2维结构的SDF格式文件，运用MGLTools1.5.6处理，通过加氢计算电荷，合并非极性氢后保存成pdbqt文件，最后运用Autodock Vina进行小分子和蛋白对接。若结合能数值≤−5.0 kcal/mol说明结合构象良好，结合能数值越小说明对接构像越稳定。

2 结果

2.1 渴络欣活性成分及其靶点筛选

共获得渴络欣中活性成分103种，其中水蛭1种，太子参8种，枸杞子45种，大黄16种，黄芪20种及女贞子13种。去除重复项后得到对应靶基因名219个，选择主要活性成分9个做表，见表1。

2.2 疾病相关靶点收集

通过GeneCards数据库获得DN靶基因14 329个，以Gifts≥50为标准进一步筛选得到靶基因576个，从OMIM数据库得到靶基因769个，合并去除重复项获得疾病相关基因1 259个。

2.3 活性成分-靶点网络分析

筛选得到交集基因97个，绘制得到活性成分-靶点网络图，包含154个节点、358条线。其中57个节点代表活性成分，97个节点表示对应靶点。线表示中草药中所含化合物与靶点相互作用关系。筛选得到对应靶点数目最多的活性成分依次为槲皮素（MOL000098）、木犀草素（MOL000006）、山奈酚（MOL000422）、7-O-甲基异微凸剑叶莎醇（MOL000378）、刺槐素（MOL001689）、芒柄花黄素（MOL000392）、β-谷甾醇（MOL000358）、毛蕊异黄酮（MOL000417）及黄豆黄素（MOL008400），分别能够与66、33、25、18、16、16、14、14、14个靶蛋白相互作用，且这9种活性成分对应的靶点degree值较大，可认为是发挥作用的关键活性成分（见图1，其中黄色代表靶基因，绿色代表活性成分）。

2.4 PPI网络分析

PPI网络共包含97个节点，1 588条线。网络图中节点大小、颜色范围及距离中心点位置按照degree设置，即节点面积越大、越靠近中心及颜色越蓝则对应靶基因的degree越大。由此可以得到关键靶蛋白，依次为AKT1、CASP3、IL-6、JUN、MAPK1、MYC及VEGFA。说明以上7种靶蛋白相互关系最密切，在网络图中处于核心地位（见图2）。

表1 渴络欣主要活性成分表

Table 1 The main active ingredients of keluoxin

活性成分编码	活性成分	OB/%	DL	来源	对应靶点数/个
MOL000098	槲皮素	46.43	0.28	枸杞、黄芪	66
MOL000006	木犀草素	36.16	0.25	太子参	33
MOL000422	山奈酚	39.05	0.48	黄芪	25
MOL000378	7-O-甲基异微凸剑叶莎醇	74.69	0.30	黄芪	18
MOL001689	刺槐素	34.97	0.24	太子参	16
MOL000392	芒柄花黄素	69.67	0.21	黄芪	16
MOL000358	β-谷甾醇	36.91	0.75	大黄、枸杞、太子参	14
MOL000417	毛蕊异黄酮	47.75	0.24	黄芪	14
MOL008400	黄豆黄素	50.48	0.24	枸杞	14

2.5 GO 与 KEGG 富集分析

为进一步分析靶蛋白在基因层面的功能富集，筛选得到 GO 分析条目 1 918 个（$P < 0.05$），其中生物过程（biological process，BP）中富集得到 1 757 个条目，细胞成分（cellular constituent，CC）富集得到 46 个条目，分子功能（molecular function，MF）中富集得到 115 个条目（见图 3）。涉及氧化应激、炎性反应、缺氧反应、代谢调节、细胞增殖及凋亡等生物学过程。靶基因主要富集在细胞膜、细胞质中，与基因转录调控、蛋白磷酸化、血红素结合及激素受体结合等分子功能相关。KEGG 通路分析共筛选出 150 条信号通路，主要包括磷脂酰肌醇 -3- 激酶 - 丝氨酸（phosphatidylinositol-3-kinase-serine/threoninekinase，PI3K）/AKT 信号通路、晚期糖基化终末产物及糖基化终末产物受体（advanced glycation end products and receptor for advanced glycation end products，AGE-RAGE）信号通路、IL-17 信号通路、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）信号通路及缺氧诱导因子（hypoxia-inducible factor，HIF）-1 信号通路等。关键靶蛋白基本全部映射于筛选的通路中，表明渴络欣主要通过调节以上多个通路协调作用以改善 DN 发生、发展（见图 4）。

2.6 分子对接结果分析

将 9 种关键活性小分子与 5 种靶标蛋白对接后，结果显示，与 AKT1 结合能最低的活性小分子为木犀草素，结合能数值为 −8.06 kcal/mol；与 CASP3

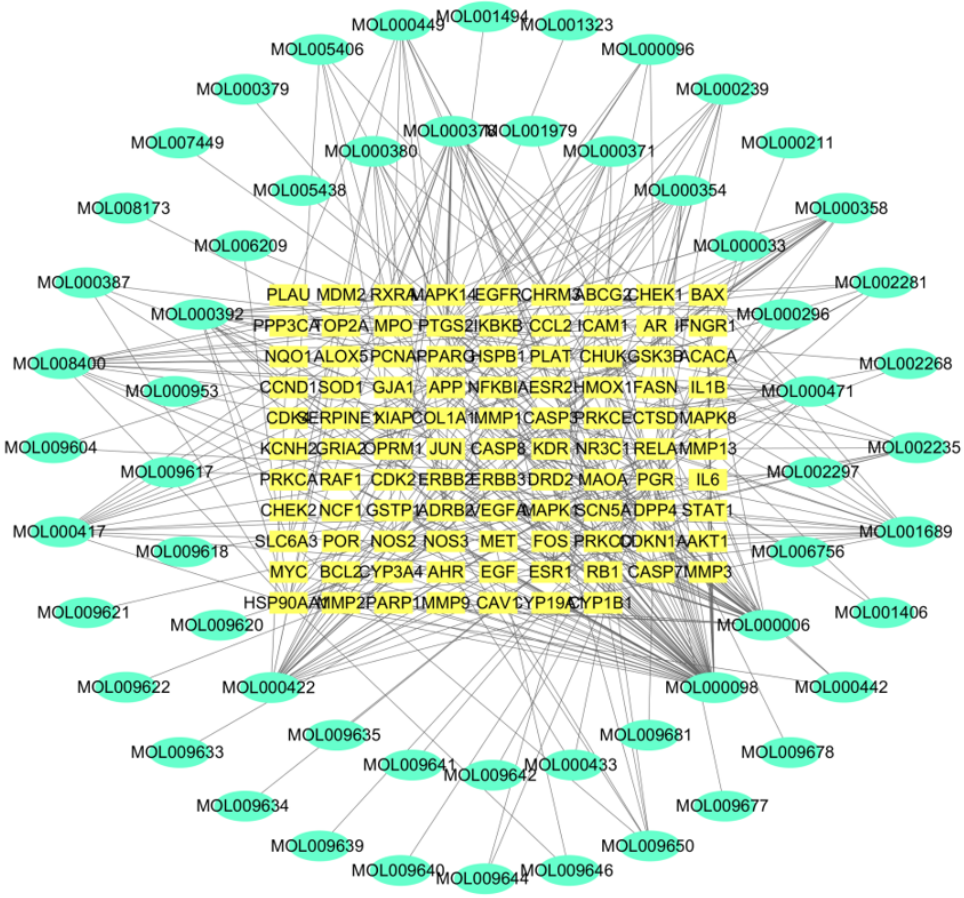


图 1　渴络欣活性成分 - 靶点网络

Figure 1　Network chart for active ingredients-target of keluoxin

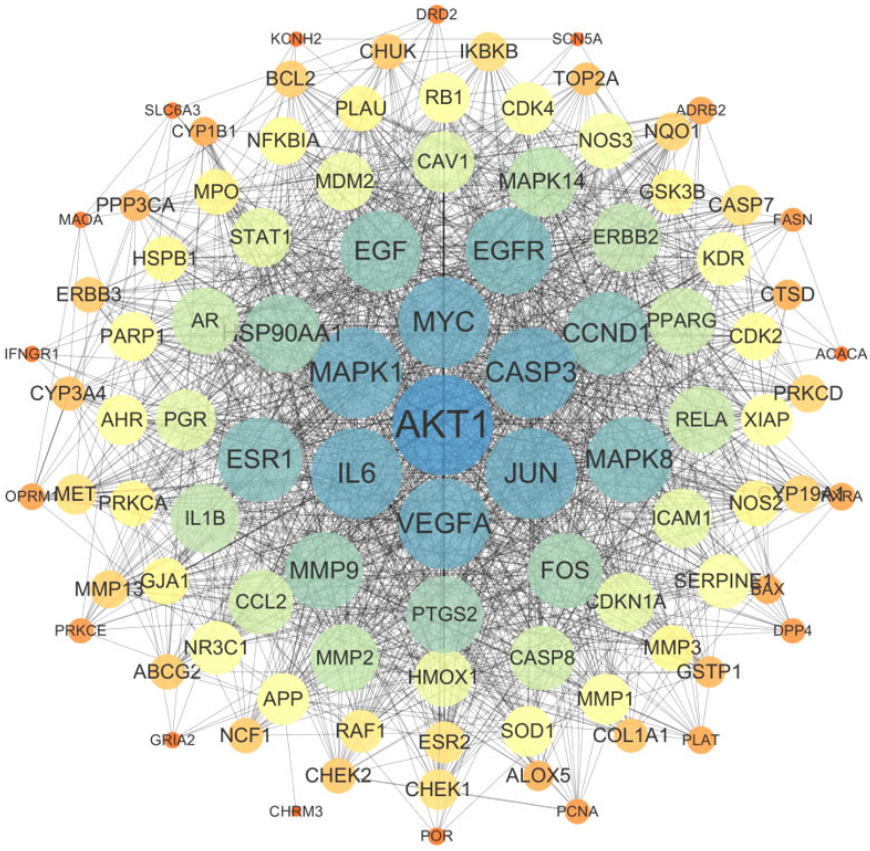


图 2 渴络欣 PPI 互作网络图

Figure 2 PPI interaction network diagram of keluoxin

结合能最低的活性小分子为木犀草素，结合能数值为 −6.52 kcal/mol；与 IL-6 结合能最低的活性小分子为毛蕊异黄酮，结合能数值为 −7.69 kcal/mol；与 MAPK1 结合能最低的活性小分子为槲皮素，结合能数值为 −7.17 kcal/mol；与 VEGFA 结合能最低的活性小分子为槲皮素，结合能数值为 −5.48kcal/mol。槲皮素、木犀草素及毛蕊异黄酮对关键靶点蛋白有较强结合作用，推测此 3 种活性成分可能为渴络欣中的核心活性成分。

3 讨论

DN 可归属于中医“肾消”“水肿”“尿浊”等范畴。现代中医药治疗 DN 着重益气养阴、活血化瘀及补肾健脾等。渴络欣是一种中药效验复方，组方温凉并用、通补兼施、气血兼顾及肝脾肾同调，对气阴两虚兼血瘀的 DN 患者效果良好。前期研究亦证明，渴络欣可减少体内蛋白尿定量，缓解高凝状态，在一定程度上逆转肾功能损伤进展[6]。

本研究筛选出的渴络欣核心活性物质为毛蕊异黄酮、槲皮素及木犀草素。毛蕊异黄酮具有调节机体免疫功能、抗氧化及保护肝肾等作用，可一定程度上抑制肾纤维化[7]，改善肾脏血流压力和抑制高糖诱导的系膜细胞早期增殖及肾脏内皮细胞凋亡[8]。槲皮素可保护肾功能，缓解肾脏氧化应激损伤，减少炎性细胞浸润及尿蛋白排泄[9]。相关研究证明，木犀草素亦可通过抑制炎症和氧化应激改善 DN 患者肾小球硬化和间质纤维化，保护肾小管[10]。前期药物化学与药效研究显示，渴络欣中大黄素、大黄酸及水蛭素等活性成分可抑制肾小管上皮细胞增殖和新血管生成，对延缓 DN 进展有重要影响[11]。但上述活性成分因不符合 OB 或 DL 筛选值标准而并

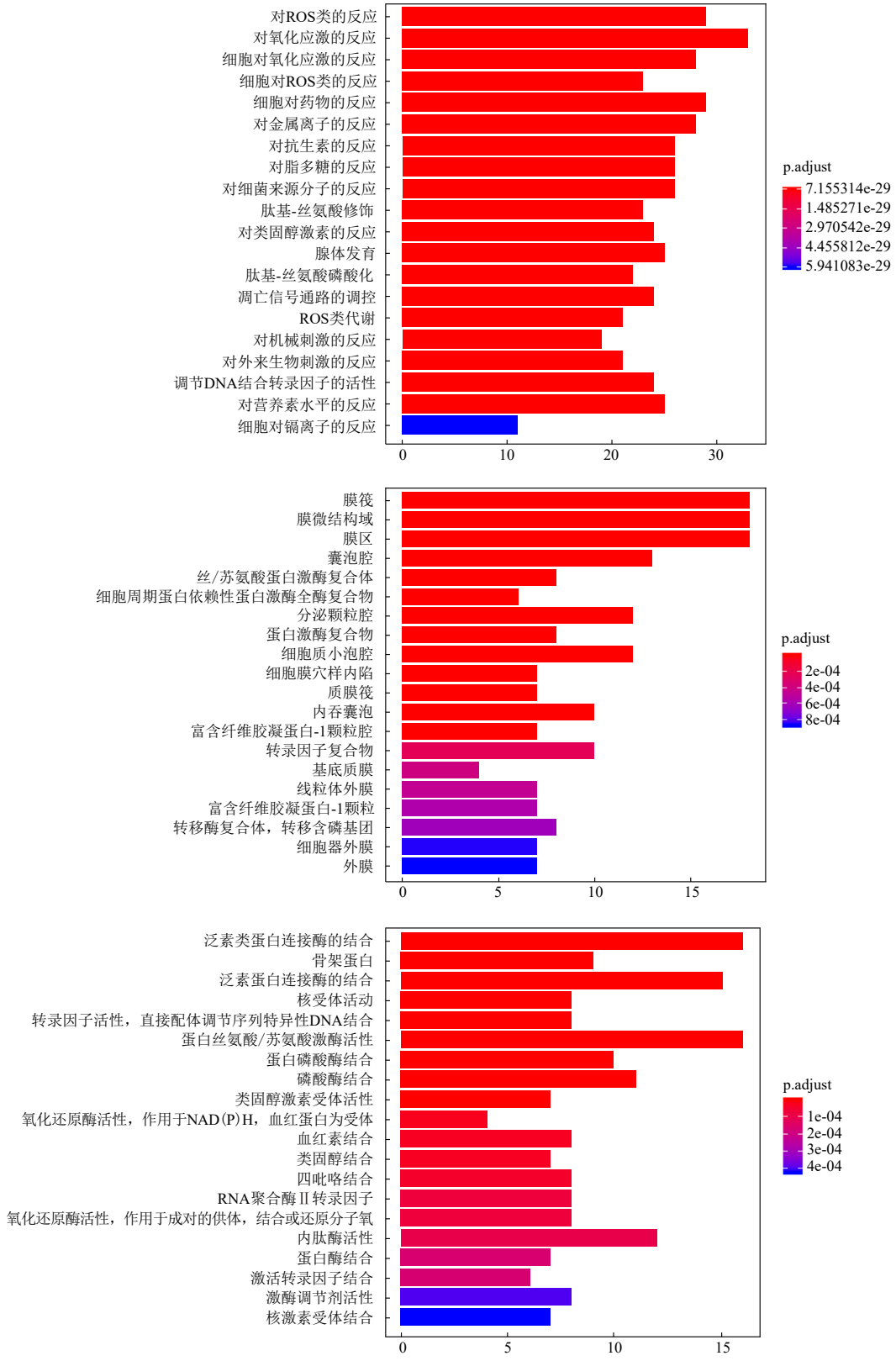


图 3　渴络欣靶标 GO 富集分析（BP、CC、MF）

Figure 3　GO enrichment analysis of targets of keluoxin（BP、CC、MF）

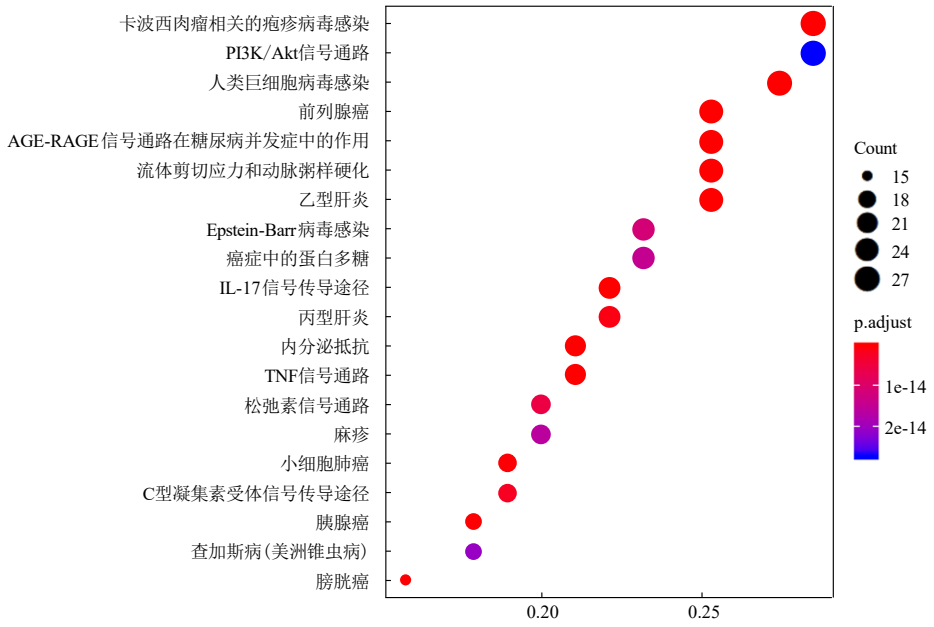


图 4 渴络欣靶标 KEGG 富集分析

Figure 4 KEGG enrichment analysis of targets of keluoxin

未在本研究中体现。网络药理学研究虽排除 OB 较小的分子作为有效成分，但也未能在药物相互作用、药物成分含量及药效评价上建立规范、有效的筛选标准。

PPI 网络提示，*AKT1*、*CASP3*、*IL-6*、*JUN*、*MAPK1*、*MYC* 及 *VEGFA* 这七个靶标处于核心地位。*AKT1* 已在多种细胞和动物模型中被证实与 DN 有关，DM 模型大鼠肾小管中 AKT 磷酸化水平均升高[12]。AKT 激活可导致 DM 肾病系膜细胞肥大，引起肾小管上皮细胞损伤，也可通过增加细胞死亡调解子抗体的表达，促进足细胞凋亡[13]。*CASP3*、*JUN* 及 *MYC* 均属于细胞增殖凋亡调控基因，*CASP3* 过表达可诱发足细胞凋亡从而导致蛋白尿产生[14]。C-JUN 是核转录激活蛋白 1 家族的主要成员。研究证明，高糖状态下，*C-FOS*、*C-JUN* 基因表达明显上调可促进近端肾小管上皮细胞病理变化[15]。*MYC* 可与 *VEGFA* 启动子结合，促进 VEGFA 的产生和随后的血管新生，而 VEGFA 水平升高是导致 DN 患者肾小球内皮细胞功能障碍和蛋白尿的原因之一。IL-6 为体内重要炎症因子，血清 IL-6、TNF-α 值与尿白蛋白 / 肌酐呈正相关[16]，这可能与 IL-6 刺激肾小球系膜细胞和细胞外基质的增殖，破坏肾小球血管内膜结构，促进血栓形成，加重肾脏局部炎症反应等机制相关。MAPK1 属于丝裂原活化蛋白激酶家族成员，可通过调节细胞外信号来调节激酶系统信号路径以促进肾小球硬化，增加细胞外基质聚集，加速足细胞损伤，从而加快 DN 进程[17]。

GO 富集分析提示，渴络欣可通过氧化应激、炎症反应、缺氧应答及细胞凋亡等生物学过程治疗 DN。氧化应激是 DN 的重要发病机制之一[18]，亦是高血糖环境下通过多种途径引起机体损伤的共同基础。活性氧（reactive oxygen species，ROS）活性增加与线粒体功能障碍、炎症及细胞死亡密切相关[19]。KEGG 富集分析主要得到 PI3K/AKT 信号通路、AGE-RAGE 信号通路、TNF 信号通路、IL-17 信号通路及 HIF-1 信号通路。

PI3K/AKT 通路是抵抗肾脏损伤的重要靶通路，亦是抑制细胞凋亡的上游通路[20]，可保持完整肾小球滤过屏障，减少足细胞凋亡，减轻肾纤维化。AGE-RAGE 信号通路是 DN 发生发展核心通路之一，

可激活核因子 -kB 路径，引发慢性细胞活化及组织损伤，促进肾小球细胞外基质及肾小管上皮间质纤维化，亦可引起 ROS 蓄积，导致机体促凝血病理状态和氧化应激损伤等[21]。TNF 信号通路激活可影响肾脏组织形态发展变化，促进节段性肾小球硬化和肾小管间质纤维化[22]，亦可促进局部 ROS 自由基生成，影响肾小球滤过屏障完整性，增加尿蛋白渗漏[23]。IL-17 和高葡萄糖体外共刺激在增加促炎基因表达方面具有协同作用，抑制 IL-17 通路可能成为干预 DN、预防 ESRD 的潜在靶标[24]。HIF-1 信号通路激活可通过阻止 DM 引起的氧代谢异常，改善肾脏组织氧化应激损伤，减少蛋白尿，减轻肾小管间质损害[25]。以上富集得到的通路主要通过改善氧化应激、炎症反应、上皮细胞凋亡、细胞外基质纤维化及血流动力学变化以治疗 DN，且本研究富集得到的主要通路与既往研究基本一致，提示渴络欣可通过多途径、多层次高效协同作用于 DN 患者。

研究显示，渴络欣能有效抑制高糖诱导的大鼠肾小球系膜细胞的细胞外调节蛋白激酶（extracellular regulatory protein kinase，ERK）1/2 激酶的磷酸化，减少对肾小球的损伤，且与血清药物浓度相关[26]。本研究得到的靶基因 *MAPK1*（即 ERK2），与前期靶点机制研究高度重合，但存在无法评估不同浓度下中药差异性作用机制的缺陷。前期研究证明，渴络欣可抑制缺氧诱导下的视网膜血管新生成，通过影响 HIF-1 信号路径，减少 VEFG 分泌而发挥抑制作用[27]，与本研究富集得到的 HIF-1、AGE-RAGE 信号通路一致。渴络欣可通过抑制蛋白激酶（protein kinase，PK）C 激活，减少 ROS 和 TGF-β_1 表达以保护肾脏[28]。本研究得到的 *AKT1* 基因、PI3K/AKT 通路与渴络欣潜在治疗作用明显相关，其中 PI3K/AKT 通路激活不仅可引起下游 PKC 传导系统激活，亦可作为介导细胞增殖凋亡的上游通路影响足细胞生长、分化及凋亡，干预 DN 进程[29]。

然而，本研究数据库选择较单一，收录信息可能存在偏倚，筛选标准未完全统一，模拟分子对接结果与生物体内分子间作用结果可能存在一定差异。通过此项网络技术研究，为中成药渴络欣的“二次开发”提供有力支持。未来可选择筛选得到的靶基因作为动物试验观察指标加以验证，也可在后续靶向性评价中筛选得到的富集通路，设计更合理的研究方案以对比相关核心成分的单独或协同作用效果。

4 结论

综上，本研究利用网络药理学和分子对接的方法，总结出渴络欣主要通过槲皮素、木犀草素、毛蕊异黄酮、7 个主要靶基因（*AKT1*、*CASP3*、*IL-6*、*JUN*、*MAPK1*、*MYC*、*VEGFA*）及 5 条信号通路（PI3K-AKT、AGE-RAGE、IL-17、TNF、HIF-1）治疗 DN。

参考文献：

[1] Xiong X, Lin XK, Xiao X, *et al*. Association between MTHFR C677T polymorphism and diabetic nephropathy in the Chinese population: an updated meta-analysis and review[J]. Nephrology (Carlton), 2016, 21 (1): 5-12.

[2] Umanath K, Lewis JB. Update on diabetic nephropathy: core curriculum 2018[J]. Am J Kidney Dis, 2018, 71 (6): 884-895.

[3] 张力. 糖尿病肾病中医药研究进展[J]. 中医临床研究, 2019, 11 (28): 145-148.

[4] 沈莉仙. 渴络欣联合坎地沙坦酯治疗糖尿病肾病临床效果研究[J]. 当代医学, 2015, 21 (11): 159-160.

[5] Al Mamun A, Ara Mimi A, Wu Y, *et al*. Pyroptosis in diabetic nephropathy[J]. Clin Chim Acta, 2021, 523: 131-143.

[6] 王春梅. 渴络欣与前列地尔治疗糖尿病肾病疗效观察[J]. 糖尿病新世界, 2016, 19 (1): 16-18.

[7] 舒红, 王俭勤, 王雅, 等. 黄芪毛蕊异黄酮对转化生长因子 β_1 诱导内皮细胞转分化的影响[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27 (3): 753-755.

[8] Tang D, He B, Zheng ZG, *et al*. Inhibitory effects of two major isoflavonoids in *Radix astragali* on high glucose-induced mesangial cells proliferation and AGEs-induced endothelial cells apoptosis[J]. Planta Med, 2011, 77 (7): 729-732.

[9] Tong F, Liu S, Yan B, *et al*. Quercetin nanoparticle complex attenuated diabetic nephropathy via regulating the expression level of ICAM-1 on endothelium[J]. Int J Nanomedicine, 2017, 12: 7799-7813.

[10] Zhang M, He L, Liu J, *et al*. Luteolin attenuates diabetic nephropathy through suppressing inflammatory response and oxidative stress by inhibiting STAT3 pathway[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2021, 129(10): 729-739.

[11] 刘彦玲, 刘传鑫, 田悦, 等. 基于UPLC-Q-TOF/MS的渴络欣胶囊化学成分研究[J]. 药物评价研究, 2019, 42(4): 622-629.

[12] Rane MJ, Song Y, Jin S, *et al*. Interplay between AKT and p38 MAPK pathways in the regulation of renal tubular cell apoptosis associated with diabetic nephropathy[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2010, 298(1): F49-F61.

[13] Ahmed OM, Ali TM, Abdel GM, *et al*. Effects of enalapril and paricalcitol treatment on diabetic nephropathy and renal expressions of TNF-α, p53, caspase-3 and Bcl-2 in STZ-induced diabetic rats[J]. PLoS One, 2019, 14(9): e214349.

[14] Schiffer M, Bitzer M, Roberts IS, *et al*. Apoptosis in podocytes induced by TGF-β and Smad7[J]. J Clin Invest, 2001, 108(6): 807-816.

[15] Onions KL, Gamez M, Buckner NR, *et al*. VEGFC reduces glomerular albumin permeability and protects against alterations in VEGF receptor expression in diabetic nephropathy[J]. Diabetes, 2019, 68(1): 172-187.

[16] 赵延香. 早期糖尿病肾病患者血清TNF-α、IL-6的变化及其与尿白蛋白/肌酐的相关性分析[J]. 中国医学创新, 2020, 17(4): 121-124.

[17] Bethunaickan R, Sahu R, Liu Z, *et al*. Anti-tumor necrosis factor α treatment of interferon-α-induced murine lupus nephritis reduces the renal macrophage response but does not alter glomerular immune complex formation[J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(10): 3399-3408.

[18] 毛正奇. ERK1/2信号转导通路对于糖尿病肾病足细胞作用机制的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(52): 65-67.

[19] Galvan DL, Badal SS, Long J, *et al*. Real-time *in vivo* mitochondrial redox assessment confirms enhanced mitochondrial reactive oxygen species in diabetic nephropathy[J]. Kidney Int, 2017, 92(5): 1282-1287.

[20] Lindblom R, Higgins G, Coughlan M, *et al*. Targeting mitochondria and reactive oxygen species-driven pathogenesis in diabetic nephropathy[J]. Rev Diabet Stud, 2015, 12(1-2): 134-156.

[21] Rogacka D, Piwkowska A, Audzeyenka I, *et al*. Involvement of the AMPK-PTEN pathway in insulin resistance induced by high glucose in cultured rat podocytes[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2014, 51: 120-130.

[22] 杨超茅, 杨志新, 马晓玲. AGEs-RAGE信号通路在糖尿病肾病中的作用机制及中医药研究进展[J]. 中医学报, 2019, 34(9): 1864-1868.

[23] Rakitianskaia IA, Riabov SI, Azanchevskaia SV, *et al*. Role of intrarenal product TNF-α in the development of glomerular and tubulointerstitial tissues changes in elderly patients with diabetic nephropathy[J]. Adv Gerontol, 2013, 26(4): 658-665.

[24] Ma J, Li YJ, Chen X, *et al*. Interleukin 17A promotes diabetic kidney injury[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 2264.

[25] Tian YM, Guan Y, Li N, *et al*. Chronic intermittent hypobaric hypoxia ameliorates diabetic nephropathy through enhancing HIF1 signaling in rats[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2016, 118: 90-97.

[26] 李健, 张晟, 吴建明, 等. 渴络欣含药血清萃取物抑制高糖诱导的大鼠系膜细胞增殖及ERK1/2磷酸化的研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2010, 41(5): 780-783.

[27] 胡金芳, 王玮, 吴建明, 等. 渴络欣胶囊对缺氧诱导视网膜血管新生的抑制作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(10): 156-161.

[28] 刘雷, 李良志, 何先红, 等. 渴络欣联合依那普利对糖尿病大鼠肾脏保护作用机制的研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(3): 254-256.

[29] 李东哲, 刘美晓, 宋成军, 等. PI3K/AKT信号通路及PTEN与糖尿病肾病研究进展[J]. 承德医学院学报, 2018, 35(1): 69-73.

（编辑：虞　瑛）