

基于网络药理学和分子对接探讨右归丸治疗糖尿病肾病的作用机制

曹晓蕊¹ 张守琳²

(1. 长春中医药大学, 吉林长春, 130117; 2. 长春中医药大学附属医院, 吉林长春, 130021)

版权说明: 本文是根据知识共享署名 - 非商业性使用 4.0 国际许可协议进行发布的开放获取文章。允许以任何方式分享与复制, 只需要注明原作者和文章来源, 并禁止将其用于商业目的。

摘要: **目的:** 右归丸是治疗肾阳虚证的经典名方, 在临床上广泛应用于糖尿病肾病的治疗并展现出显著疗效, 但其多成分、多靶点、多通路的分子机制尚未被系统阐明。本研究旨在基于网络药理学结合分子对接技术, 深入探讨右归丸治疗糖尿病肾病的潜在药理学机制。**方法:** 通过 TCMSPP 和 ITCM 数据库筛选右归丸的活性成分及潜在靶点。利用 CTD、DrugBank、GeneCards 及 OMIM 数据库获取糖尿病肾病的相关疾病靶点。构建“中药 - 活性成分 - 靶点”网络以及蛋白质 - 蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络, 运用拓扑学算法筛选核心靶点。随后, 通过 R 语言进行基因本体 (gene ontology, GO) 功能注释与京都基因与基因组百科全书 (kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析。最后, 应用 AutoDock Vina 对核心活性成分与关键靶点进行分子对接验证。**结果:** 共筛选出右归丸中 189 个活性成分以及 399 个与 DN 交集的潜在治疗靶点。PPI 网络及拓扑分析揭示, 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、白介素 -1A (interleukin-1A, IL1A) 和 C-X-C 基序趋化因子配体 8 (C-X-C motif chemokine ligand 8, CXCL8) 为关键核心靶标。KEGG 分析表明, 右归丸主要通过调节糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、脂质与动脉粥样硬化、IL-17 信号通路以及神经活性配体 - 受体相互作用等途径发挥治疗作用。分子对接结果显示, 大部分活性成分与 EGFR、IL1A 和 CXCL8 均表现出较强的结合亲和力。**结论:** 本研究揭示了右归丸通过“多成分 - 多靶点 - 多通路”的协同网络模式干预糖尿病肾病的病理过程。其机制主要涉及减轻炎症反应、改善氧化应激及调节糖脂代谢, 为右归丸在临床上治疗糖尿病肾病提供了坚实的理论依据和科学支撑。

关键词: 网络药理学; 分子对接; 右归丸; 糖尿病肾病

DOI: <https://doi.org/10.62177/fcdt.v2i3.1433>

糖尿病肾病是糖尿病最严重且最常见的微血管并发症之一, 目前已成为全球范围内导致终末期肾病的首要原因^[1]。据统计, 糖尿病肾病发生在 20%~40% 的 1 型和 2 型糖尿病患者中, 且全世界约 30%~50% 的终末期肾病由糖尿病肾病引起^[2]。糖尿病肾病的病理特征主要包括肾小球基底膜增厚、系膜基质扩张、足细胞丢失以及进行性肾间质纤维化。尽管目前临床上广泛采用严格控制血糖、血压, 以及

使用肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂、钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂等标准治疗手段,但仍有大量患者不可避免地进展为终末期肾病^[3]。因此,寻找多靶点、低毒副作用且能有效延缓糖尿病肾病进展的新型治疗策略显得尤为迫切。

中医药在延缓慢性肾脏病进展方面具有“整体观念、辨证论治”的独特优势。右归丸出自明代医学家张景岳的《景岳全书》,由熟地黄、附子、肉桂、山药、山茱萸、菟丝子、鹿角胶、枸杞子、当归、杜仲十味中药组成,是温补肾阳、填精止遗的经典名方。临床研究表明,右归丸联合常规基础治疗可降低脾肾阳虚型糖尿病肾病G3bA2期患者血清HbA1c及24h-UTP水平^[4]。然而,右归丸发挥抗糖尿病肾病作用的药效物质基础及分子网络机制至今仍未被完全揭示,极大限制了其在国际上的推广与深入应用。

基于此,本研究采用网络药理学方法系统筛选右归丸治疗糖尿病肾病的活性成分与关键靶点,通过蛋白质互作网络与富集分析阐明潜在信号通路,并结合分子对接技术验证核心成分与靶点的结合亲和力。本研究旨在系统解析右归丸治疗糖尿病肾病的分子机制,为其临床应用及后续新药开发提供科学依据。

一、方法

(一) 右归丸活性成分及其潜在作用靶点筛选

本研究以右归丸(熟地黄、附子、肉桂、山药、山茱萸、菟丝子、鹿角胶、枸杞子、当归、杜仲)为研究对象。首先,借助TCMSP数据库(<https://old.tcm-sp-e.com/tcm-sp.php>),对方中各味中药的化学成分进行系统检索与筛选。筛选条件设定为:口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 且类药性(drug-likeness, DL) ≥ 0.18 ^[5]。鹿角胶无法从TCMSP检索到成分,因此从ITCM数据库(<http://itcm.biotcm.net/>)检索其活性成分,再将其活性成分导入SwissTargetPrediction数据库(<https://www.swisstargetprediction.ch/>)获得潜在作用靶点。随后,通过该平台获取符合条件化合物的对应作用靶点。利用UniProt数据库(<https://www.uniprot.org/>)对所有预测靶点蛋白进行标准化处理,统一转换为公认的基因符号,并剔除无法匹配的条目,最终得到该复方的潜在作用靶点集。

(二) 糖尿病肾病疾病靶点收集

为获取糖尿病肾病的相关靶基因,在CTD(<http://ctdbase.org/>)、DrugBank(<http://go.drugbank.com/>)、GeneCards(<https://www.genecards.org/>)及OMIM(<https://www.omim.org/>)数据库中进行检索,检索词为“Diabetic nephropathy”。最终,将所有检索到的疾病靶点同样经由UniProt数据库进行基因名称的标准化校正与整合。

(三) 中药-活性成分-靶点网络构建

为可视化分析右归丸“中药-活性成分-靶点”的协同作用模式,将筛选得到的活性成分及其对应的潜在靶点信息导入Cytoscape 3.10.3软件,构建包含中药、活性成分、靶点三个层次的网络模型。通过对该网络进行拓扑学特性分析,初步阐释该复方治疗糖尿病肾病的可能系统药理机制。

(四) 核心靶基因筛选与蛋白质互作网络分析

将右归丸的潜在作用靶点与糖尿病肾病的疾病靶点取交集,获得共同靶点集。将该交集靶点集提交至STRING在线数据库(<https://string-db.org/>),设置物种为“人”,相互作用置信度阈值限定为highest confidence (0.900),同时隐藏网络中独立节点,构建蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络。随后,将PPI网络数据导入Cytoscape软件,综合多种算法识别关键靶基因:1)利用CytoNCA插件,基于介数中心性(betweenness centrality, BC)、接近中心性(closeness centrality, CC)、度中心性(degree centrality, DC)、特征向量中心性(eigenvector centrality, EC)、网络中心性(network centrality, NC)及局部平均连通性(local average connectivity, LAC)六项拓扑参数筛选;2)采用MCODE插件提取核

心功能模块, 参数: Degree Cutoff=2, Node Score Cutoff=0.2, K-Core=2, Max Depth=100; 3) 通过 CytoHubba 插件的 MCC 算法筛选前 50 的关键靶点。综合三种方法结果, 取交集确定关键靶基因, 重建核心 PPI 网络。最后, 依据节点度值排序, 选取排名前 3 位的基因作为右归丸治疗糖尿病肾病的潜在核心靶标。

(五) GO 功能与 KEGG 通路富集分析

为深入理解交集靶点的生物学功能与相关通路, 对其进行 GO 功能注释和 KEGG 通路富集分析。首先, 使用 R 语言 org.Hs.eg.db 包将靶点基因符号转换为 ENTREZ ID; 随后, 利用 clusterProfiler 包分别对 GO 三大类别(细胞组分、生物过程、分子功能)及 KEGG 通路进行富集分析, 揭示右归丸干预糖尿病肾病的核心生物学过程与信号通路。

(六) 分子对接验证

为在分子水平验证活性成分与核心靶点的结合能力, 开展分子对接模拟。从 PDB 数据库下载核心靶点蛋白三维晶体结构, PyMOL 2.5 软件去除水分子、添加氢原子完成预处理。右归丸主要活性成分的二维结构从 TCMSp 及 PubChem 获取, 经 Chem3D 22.0.0 能量最小化转换为三维结构。采用 AutoDock Vina 1.1.2 执行分子对接计算, 结合 PyMOL 3.1 软件可视化对接结果, 评估结合构象与亲和力。

二、结果

(一) 糖尿病肾病疾病的相关靶点筛选

通过 CTD 数据库以“Diabetic nephropathy”为关键词检索, 获得 26566 个潜在靶点; GeneCards 数据库获得 5223 个潜在靶点; OMIM 数据库获得 604 个靶点, 去重后 246 个; DrugBank 检索获得 3 个靶点。整合全部靶点并去除重复值后, 最终确定 27285 个糖尿病肾病相关潜在靶点。

(二) 右归丸活性成分、靶点及互作网络

利用 TCMSp 和 ITCM 数据库, 对右归丸 10 味药材进行活性成分筛选, 共获得 189 个潜在化合物(当归 2 个、杜仲 28 个、附子 21 个、枸杞子 45 个、鹿角胶 24 个、肉桂 0 个、山药 16 个、山茱萸 20 个、熟地黄 2 个、菟丝子 11 个), 重复活性成分见表 1。经检索与标准化处理, 确定成分对应作用靶点, 合并去重后得到 403 个相关靶基因。基于此构建包含中药、活性成分、靶点的三层网络图(图 1), 网络由 507 个节点、1744 条边构成。拓扑分析按度值排序, 核心成分为 quercetin(槲皮素)、beta-sitosterol(β -谷甾醇)、Stigmasterol(豆甾醇)、Kaempferol(山柰酚)、Methylglycyrhetate(甘草次酸甲酯)、Tryptophane(色氨酸)、Isorhamnetin(异鼠李素)、l-ile(L-异亮氨酸)、Leucinum(亮氨酸)和 Glutamic Acid(谷氨酸)(详见表 2)。

表 1 右归丸重复成分

ID	中药	活性成分	简称
MOL000358	当归、枸杞子、山茱萸、菟丝子、杜仲	beta-sitosterol	CF1
MOL000449	当归、枸杞子、鹿角胶、山药、山茱萸、熟地黄	Stigmasterol	CF2
MOL000422	当归、杜仲、菟丝子	kaempferol	CF3
MOL000098	杜仲、枸杞子、菟丝子	quercetin	CF4
MOL000359	附子、山茱萸、熟地黄	sitosterol	CF5
MOL001494	枸杞子、山茱萸	Mandenol	CF6
MOL001495	枸杞子、山茱萸	Ethyl linolenate	CF7
MOL005438	枸杞子、山药	campesterol	CF8
MOL000953	枸杞子、山药、菟丝子	CLR	CF9
MOL005440	山药、菟丝子	Isofucosterol	CF10

表2 右归丸活性成分信息表

PubChem CID	活性成分英文名称	中文名称	中药	中药简称	Degree
5280343	quercetin	槲皮素	枸杞子、菟丝子	CF4	294
222284	beta-sitosterol	B- 谷甾醇	当归、枸杞子、山茱萸、菟丝子、杜仲	CF1	207
5280794	Stigmasterol	豆甾醇	当归、枸杞子、鹿角胶、山药、山茱萸、熟地黄	CF2	184
5280863	kaempferol	山柰酚	杜仲、菟丝子	CF3	118
102135	Methyl glycyrrhetate	甘草次酸甲酯	鹿角胶	LJJ18	90
6305	tryptophane	色氨酸	鹿角胶	LJJ2	47
5281654	isorhamnetin	异鼠李素	菟丝子	TSZ3	33
6306	l-ile	L- 异亮氨酸	鹿角胶	LJJ9	30
6106	leucinum	亮氨酸	鹿角胶	LJJ17	30
33032	Glutamic Acid	谷氨酸	鹿角胶	LJJ3	29

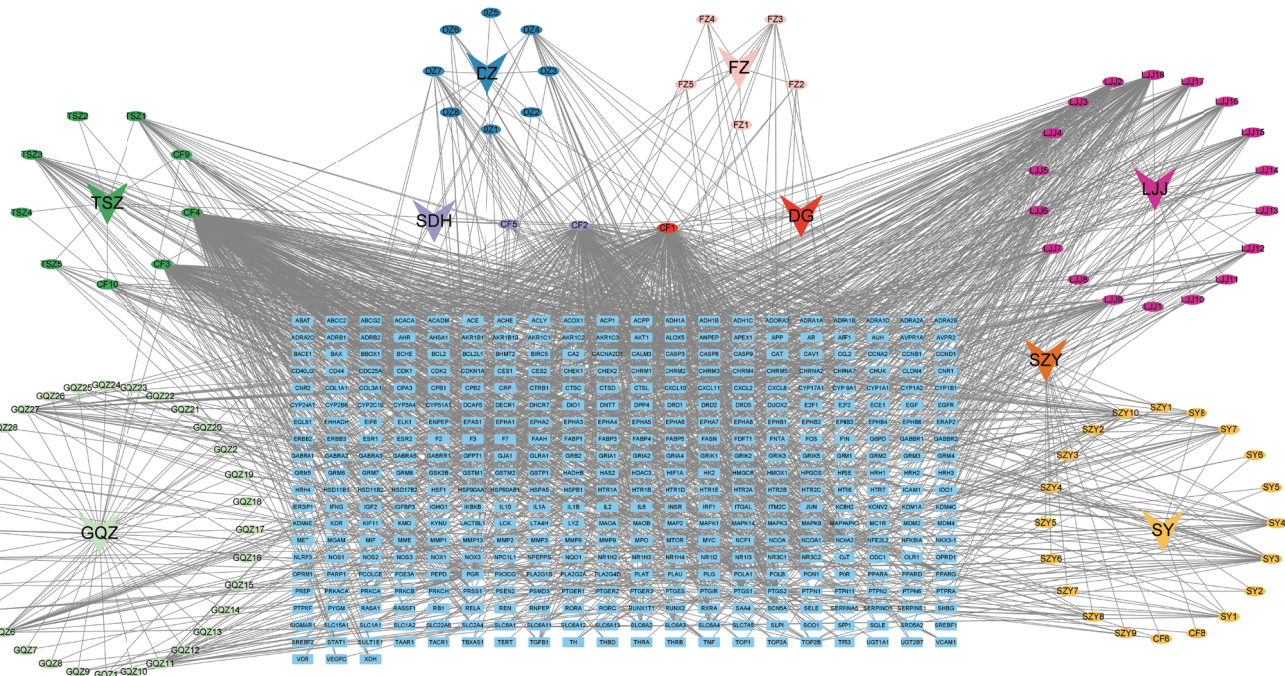


图1 右归丸中“中药-活性成分-靶点”网络图。图中圆形表示活性成分，菱形代表中药，长方形为关键靶点。

(三) PPI 网络构建及核心靶标筛选

将右归丸潜在靶点与糖尿病肾病疾病靶点取交集，得到 399 个共同靶点（图 2A）。将交集靶点导入 STRING 构建 PPI 网络，Cytoscape 中生成 216 节点、988 条边的 PPI 网络。CytoNCA 插件按 BC>0、CC>0.039794921875、DC>4、EC>0、LAC>1、NC>1 筛选出 139 个核心基因；MCODE 算法识别 17 个功能模块，取评分最高的 2 个模块共 27 个靶点（图 2D、E）；CytoHubba 的 MCC 算法提取前 50 个关键基因（图 2C）。综合三种方法取交集，确定 11 个关键靶点（图 2B）。针对这 11 个靶点重建 PPI 网络（图 2F），含 11 个节点、35 条边。按节点度值排序，最终确定 EGFR、IL1A、CXCL8 为前 3 位核心靶标。

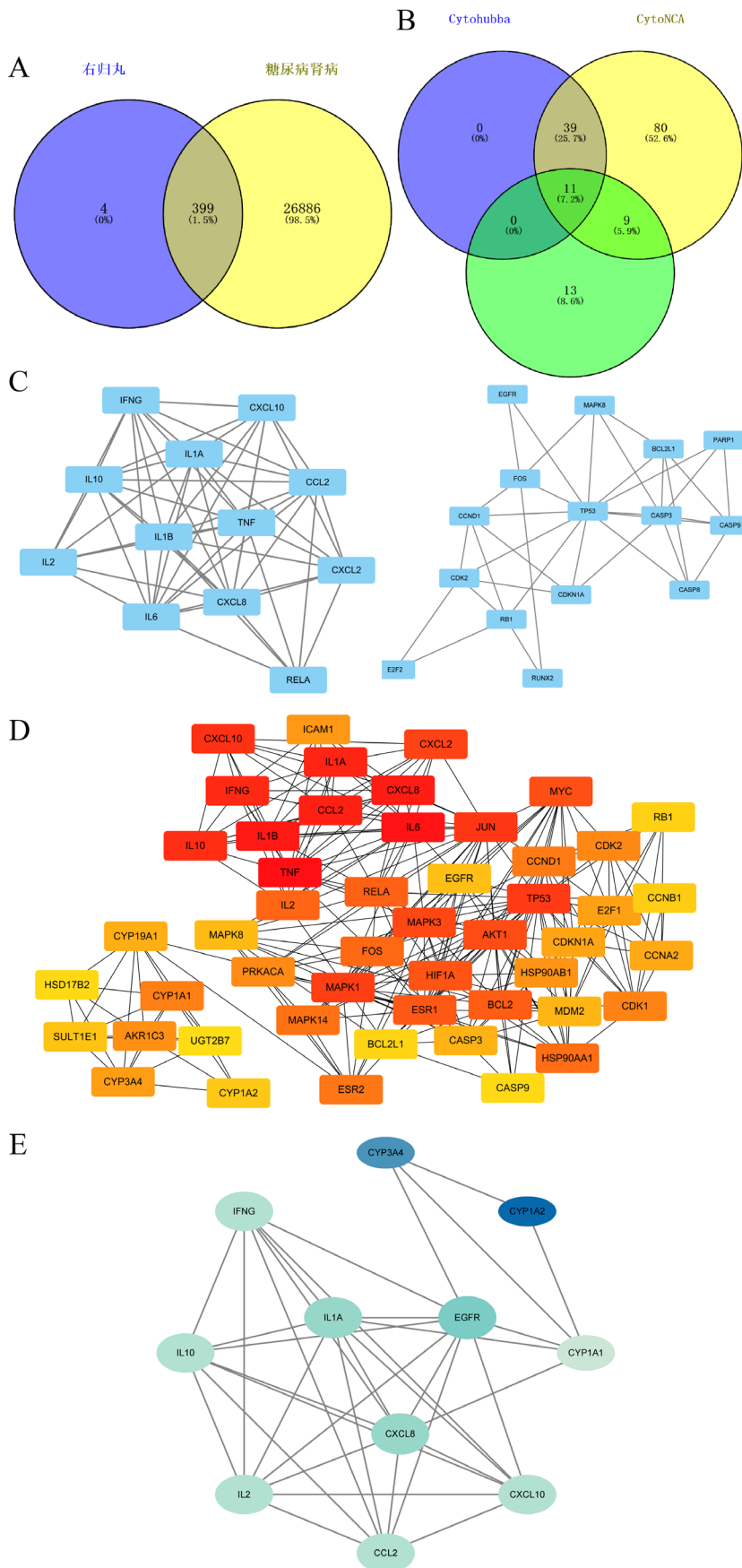


图2 PPI网络构建与核心靶点筛选。A: 药物靶点与疾病靶点交集的韦恩图。B: 三种算法取交集的韦恩图。C: Cytohubba算法筛选的PPI网络。D: MCODE算法识别的PPI网络。E 交集靶点再一次构建的PPI网络图。

(四) GO 功能与 KEGG 通路富集分析

生物过程富集结果显示，交集靶点显著富集于异物刺激应答、脂多糖应答、细菌源分子应答、循环系统血管进程、腺苷酸环化酶调控 G 蛋白偶联受体信号通路、血管直径维持与调控、管腔大小调控、脂肪酸代谢过程及氧水平应答等生物学进程。细胞组分富集表明，靶点主要定位于膜筏、细胞膜微区、突触后膜、突触膜、突触膜整合组分及突触前膜整合组分等膜相关结构。分子功能富集显示，交集靶点显著富集于神经递质受体活性、G 蛋白偶联受体活性、突触后神经递质受体活性、核受体活性、配体激活型转录因子活性、5-羟色胺受体活性、G 蛋白偶联 5-羟色胺受体活性、跨膜 Ephrin 受体活性及谷氨酸受体活性。KEGG 通路富集显示，靶点显著富集于神经活性配体-受体相互作用、脂质与动脉粥样硬化、糖尿病并发症 AGE-RAGE 信号通路、流体剪切应力与动脉粥样硬化、IL-17 信号通路。其中，AGE-RAGE 信号通路是糖尿病肾病核心病理通路，介导晚期糖基化终末产物诱导的肾脏炎症、氧化应激与纤维化；脂质/流体剪切应力通路和糖尿病肾病血管并发症相关；神经活性配体-受体通路参与肾脏神经调控与炎症放大；IL-17 通路介导糖尿病肾病免疫炎症失衡。结果提示，右归丸通过多通路协同调控，从代谢、炎症、血管损伤、信号传导多维度干预糖尿病肾病病理进程。

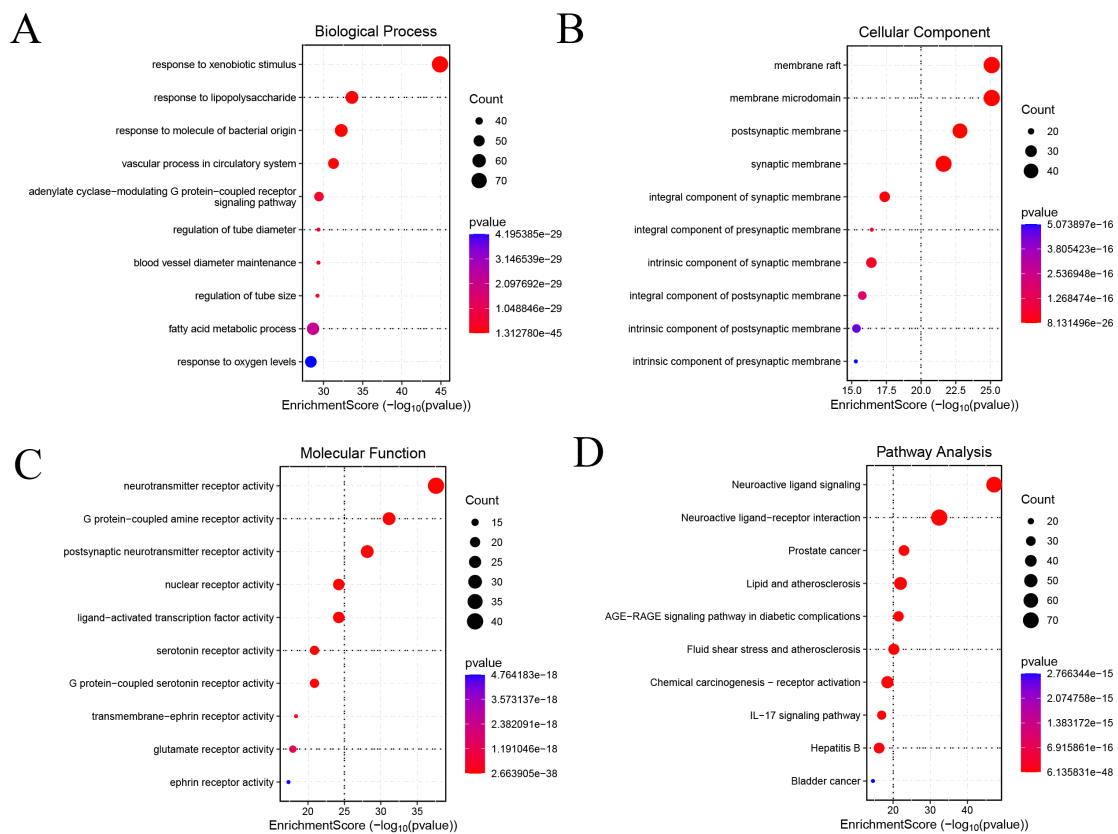


图3 功能富集与通路解析。A: GO 生物过程富集分析气泡图。B: GO 细胞组成富集分析气泡图。C: GO 分子功能富集分析气泡图。D: KEGG 通路分析气泡图。

(五) 分子对接验证

从 PubChem 数据库获取右归丸各药排名前两位活性成分的二维结构，使用 Chem3D 22.0.0 软件在 MM2 力场下进行能量最小化，得到优化后的三维结构。核心靶点蛋白 EGFR (PDB: 1IVO)、IL1A (PDB: 5UC6)、CXCL8 (PDB: 1ICW) 的晶体结构从 UniProt 及 PDB 数据库获得。分子对接结合能分三级： $\leq -4.25 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ （一定结合活性）、 $\leq -5.0 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ （较好结合活性）、 $\leq -7.0 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ （强结合活性）。对接结果显示，除了 CXCL8 与 l-ile 的结合能 $> -4.25 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ，其他活性成分与 3 个核心靶蛋白的

结合自由能均 $< -4.25 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ，表明结合稳定。其中，多个成分与靶点 EGFR 的对接结合能 $< -8.0 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ，提示存在特异性强、结合稳定的相互作用（表3）。

表3 右归丸中活性成分与 EGFR、IL1A 和 CXCL8 的分子对接结合能 ($\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$)

活性成分	核心靶点	结合能 ($\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$)	Cavity volume (Å^3)	Center (x, y, z)
beta-sitosterol	CXCL8	-6.3	112	-10, 33, 18
	EGFR	-8.4	1458	73, 78, 42
	IL1A	-7.8	104	103, 66, 109
Glutamic Acid	CXCL8	-4.7	324	-14, 35, 38
	EGFR	-5.2	1593	48, 42, 57
	IL1A	-4.7	147	101, 56, 111
isorhamnetin	CXCL8	-6.2	283	-15, 23, 23
	EGFR	-8.6	1458	73, 78, 42
	IL1A	-6.5	108	90, 65, 112
kaempferol	CXCL8	-6.0	283	-15, 23, 23
	EGFR	-8.3	1458	73, 78, 42
	IL1A	-6.4	168	82, 56, 89
Leucinum	CXCL8	-4.3	324	-14, 35, 38
	EGFR	-5.0	4311	83, 51, 56
	IL1A	-4.3	108	90, 65, 112
l-ile	CXCL8	-4.0	324	-14, 35, 38
	EGFR	-5.2	4311	83, 51, 56
	IL1A	-4.3	147	101, 56, 111
Methyl glycyrrhetate	CXCL8	-6.8	283	-15, 23, 23
	EGFR	-10.1	1593	48, 42, 57
	IL1A	-7.6	104	103, 66, 109
quercetin	CXCL8	-6.5	283	-15, 23, 23
	EGFR	-8.9	1458	73, 78, 42
	IL1A	-6.3	108	90, 65, 112
Stigmasterol	CXCL8	-6.5	283	-15, 23, 23
	EGFR	-8.4	1593	48, 42, 57
	IL1A	-7.6	104	103, 66, 109
tryptophane	CXCL8	-5.4	283	-15, 23, 23
	EGFR	-6.6	1593	48, 42, 57
	IL1A	-6.4	108	90, 65, 112

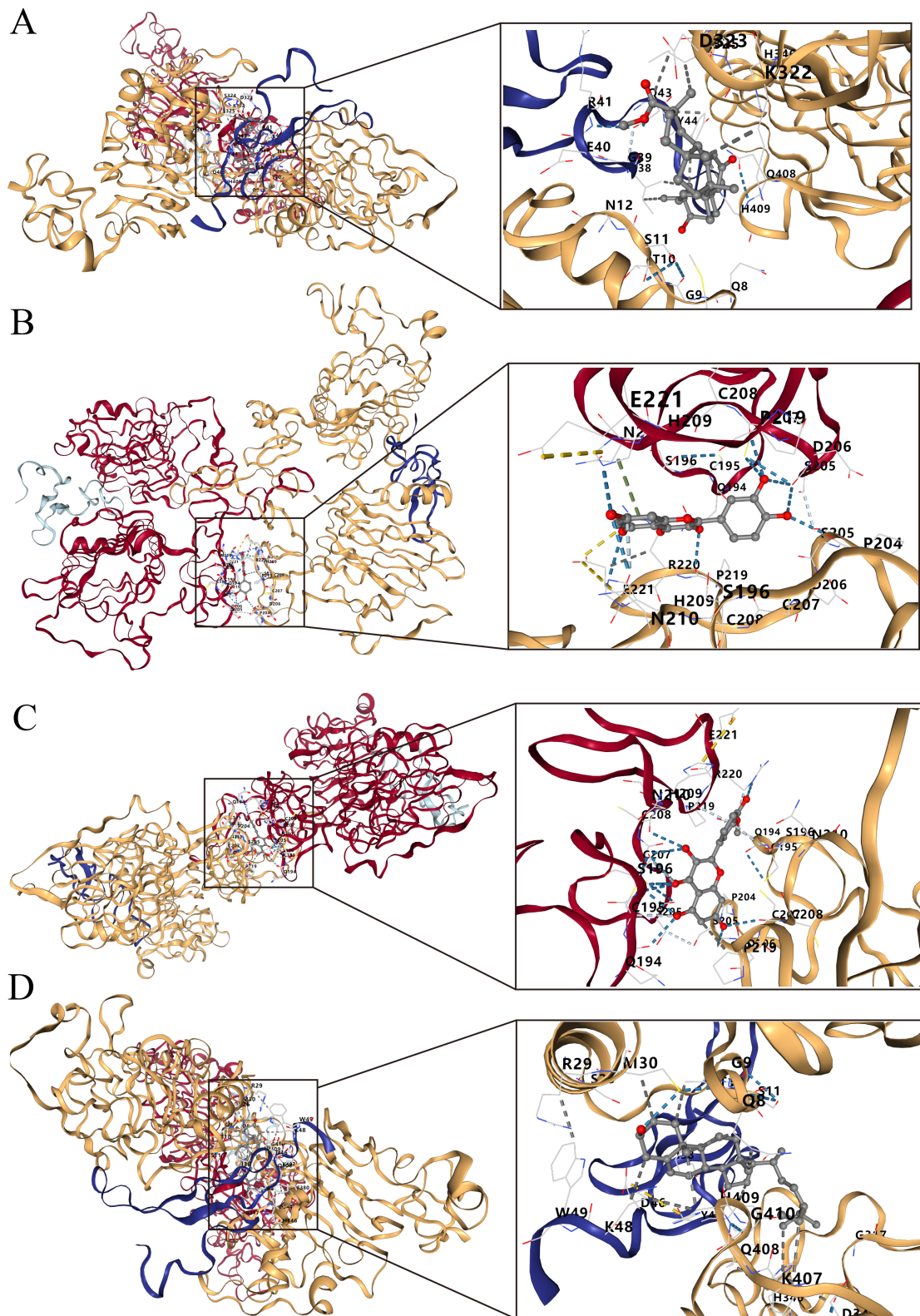


图4 右归丸中活性成分与核心靶点的分子对接图。A:EGFR 和 Methylglycyrrhetate 的分子对接图。B: EGFR 和 quercetin 的分子对接图。C: EGFR 和 isorhamnetin 的分子对接图。D: EGFR 和 Stigmasterol 的分子对接图。

三、讨论

右归丸作为温补肾阳的经典代表方剂，临床在改善糖尿病肾病患者肾功能、减少蛋白尿方面疗效确切。本研究首次采用网络药理学联合分子对接技术，系统解析右归丸治疗糖尿病肾病的潜在药理机制，

共筛选得到 189 个活性成分、399 个潜在抗糖尿病肾病靶点，明确了以 EGFR、IL1A、CXCL8 为核心的靶标网络，以及 AGE-RAGE、IL-17 等关键调控通路。

“中药-活性成分-靶点”网络拓扑分析显示，槲皮素、 β -谷甾醇、豆甾醇、山柰酚为度值排名靠前的核心活性成分，构成右归丸发挥肾脏保护作用的主要物质基础。其中槲皮素、山柰酚为天然黄酮类化合物，已有大量体内外研究证实其在糖尿病肾病中具有显著肾脏保护效应：槲皮素可通过抑制 HMGB1/RAGE/NF- κ B 炎症通路，减轻糖尿病肾脏炎症反应与细胞凋亡^[6]；山柰酚可激活 AMPK/Nrf2 通路，缓解氧化应激、铁死亡及炎症损伤，改善糖尿病肾病大鼠肾功能^[7]。豆甾醇等植物甾醇类成分则可通过抗炎、调节胆固醇代谢，激活 Sirt1/PGC-1 α 通路增强足细胞自噬、减轻足细胞损伤^[8]。上述多成分协同作用，体现了右归丸多维度干预糖尿病肾病病理进程的独特优势。

通过综合三种核心算法，本研究精准锁定 EGFR、IL1A 和 CXCL8 三个最核心的治疗靶标。表皮生长因子受体 (EGFR) 在糖尿病肾病中明显降低^[9]。EGFR 反映了肾脏的滤过功能，有研究发现，经非奈利酮治疗后 EGFR 进一步升高，可提高肾脏滤过能力，维持肾脏正常功能^[10]。因此靶向 EGFR 信号传导被视为逆转糖尿病肾病病程的极具潜力的策略。IL1A 和 CXCL8 是介导早期肾脏炎症风暴的核心促炎细胞因子和趋化因子，能够招募巨噬细胞和中性粒细胞向肾间质浸润，放大局部炎症级联反应^[11, 12]。研究表明，CXCL8 在 2 型糖尿病患者血清中表达增加，刺激中性粒细胞，进一步加剧肾脏损伤，促进糖尿病肾病发展^[13]。研究发现，血清 CXCL8 水平随糖尿病肾病患者病情加重而升高，是影响糖尿病肾病预后不良的危险因素^[14]。有研究发现，经黄连和黄芩治疗后，2 型糖尿病炎症反应明显改善，IL-1 α 表达降低^[15]。

GO 与 KEGG 富集分析全面揭示，右归丸的作用机制涉及高度复杂的信号转导网络。其中，糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路是糖尿病肾病发病机制中最经典的经典通路^[16]。高糖环境下积累的晚期糖基化终末产物 (AGEs) 与其受体 (RAGE) 结合，会持续激活下游 NF- κ B 通路，引发严重的氧化应激和炎症反应^[17]。右归丸显著富集于此通路，表明其可能通过干预 AGEs 生成或阻断 RAGE 受体传导，发挥“治本”效应。同时，IL-17 信号通路的富集引起我们的关注。IL-17 作为连接先天免疫与适应性免疫的桥梁，在糖尿病肾病的免疫炎症失衡中扮演关键角色^[18, 19]。有研究发现，外周血 IL-17 动态变化可有效预测 DKD 进展风险，为早期分层干预提供依据^[18]。这提示右归丸不仅能调节代谢，更具有深度的免疫调节功能。此外，脂质与动脉粥样硬化、流体剪切应力等通路的富集，解释了右归丸在保护肾脏的同时，可改善糖尿病肾病患者常见微血管与大血管并发症的原因。

尽管本研究通过多维度的数据挖掘与模拟提供了系统的机制假说，但仍存在一定的局限性。网络药理学本质上属于计算机静态模拟，预测结果可能受到数据库信息更新滞后或算法局限性的影响。未来需进一步构建 DN 动物模型，并结合转录组学或蛋白组学技术，对本研究筛选出的 EGFR/AGE-RAGE 及 IL-17 等核心靶点和通路进行严格的体内外实验验证。

四、结论

综上所述，本研究揭示了右归丸治疗糖尿病肾病的机制是一个涵盖“多成分、多靶点、多通路”的复杂协同网络。右归丸主要通过其富含的槲皮素、 β -谷甾醇、山柰酚等活性群，直接干预以 EGFR、IL1A、CXCL8 为首的关键生物学靶点。其分子机制深入调控了糖尿病并发症 AGE-RAGE 信号通路、IL-17 炎症网络以及脂质代谢紊乱等核心病理环节，从而综合发挥抗氧化应激、抑制免疫炎症反应及延缓肾脏纤维化的作用。本研究不仅科学诠释了右归丸“异病同治”的现代生物学内涵，也为中医药靶向治疗糖尿病肾病的临床转化与药物研发提供了具有重要价值的科学依据。

利益冲突

作者声明,在发表本文方面不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] 王雪莹,李潇然,赵进喜,等.网络药理学与分子对接法探究鬼箭羽-牛蒡子药对治疗糖尿病肾病的机制[J].西部中医药,2026,39(3):115-121.
- [2] 裴文丽,张东鹏,史晓伟,等.缺氧诱导因子1 α 在糖尿病肾病中的作用机制及相关研究进展[J].西部中医药,2026,39(4):81-87.
- [3] 史扬,柳红芳,郭燕,等.糖尿病肾病肾精亏虚证与TGF- β 1、Klotho、MMP-9、TIMP-1的相关性研究[J].西部中医药,2026,39(2):136-140.
- [4] 赵康,丘余良,许敏敏,等.右归丸联合常规基础治疗脾肾阳虚型糖尿病肾脏病G3bA2期35例[J].福建中医药,2023,54(9):1-4.
- [5] 罗成,叶远航,姜成,等.基于网络药理学和实验验证探讨宣白承气汤治疗急性肺损伤的作用机制[J].中国中药杂志,2024,49(16):4329-4337.
- [6] 姜一凡,李小荣,耿嘉逸,等.槲皮素通过抑制HMGB1/RAGE/NF- κ B信号通路减轻糖尿病引起的大鼠肾脏损伤[J].南方医科大学学报,2024,44(9):1769-1775.
- [7] 郭亚莉,刘青,郭辉,等.山柰酚对链脲佐菌素诱导糖尿病肾病大鼠的治疗作用及机制研究[J].天然产物研究与开发,2025,37(3):393-402.
- [8] 胡冬怡,谷东风,刘变玲,等.基于Sirt1/PGC-1 α 通路探讨豆甾醇对糖尿病肾病大鼠足细胞自噬的影响[J].天津中医药,2026,43(4):485-490.
- [9] 杨明正,阚林,刘娟,等.TANK结合激酶1、白介素-6、肿瘤坏死因子- α 在2型糖尿病肾病患者中表达变化及临床意义[J].陕西医学杂志,2026,55(4):550-554,560.
- [10] 赵亚丽,毛莉,李莹,等.非奈利酮治疗老年糖尿病肾病合并高血压的效果及对UACR、eGFR水平的影响[J].分子诊断与治疗杂志,2026,18(1):192-195.
- [11] GIANNATTASIO S,CORINALDESI C,COLLETTI M,et al.The phosphodiesterase 5 inhibitor sildenafil decreases the proinflammatory chemokine IL-8 in diabetic cardiomyopathy:in vivo and in vitro evidence[J].Journal of Endocrinological Investigation,2019,42(6):715-725.
- [12] BALLAK D B,STIENSTRA R,TACK C J,et al.IL-1 family members in the pathogenesis and treatment of metabolic disease:focus on adipose tissue inflammation and insulin resistance[J].Cytokine,2015,75(2):280-290.
- [13] CIMINI F A,BARCHETTA I,PORZIA A,et al.Circulating IL-8 levels are increased in patients with type 2 diabetes and associated with worse inflammatory and cardiometabolic profile[J].Acta Diabetologica,2017,54(10):961-967.
- [14] 赵思育,崔玲娣,哈琼.糖尿病肾病患者血清CXCL8、LRG1表达及其与预后的关系[J].临床和实验医学杂志,2025,24(13):1394-1398.
- [15] 章常华,魏悦,操映倩,等.黄芩黄连药对改善2型糖尿病KK- α y小鼠肝组织炎症作用与TRAF6、IL1 α 、NF- κ B2、RSK1、RSK2蛋白表达下调相关[J].时珍国医国药,2021,32(1):61-63.
- [16] 王瑾瑾,牛钰琪,马倩倩,等.基于AGEs-RAGE信号转导通路的鬼箭羽干预糖尿病肾病小鼠作

- 用机制研究 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2025,33 (2):126-134.
- [17] 张建平, 王玮, 石育弘, 等。基于 AGEs-RAGE/NF- κ B 信号通路探讨生肌玉红膏促进糖尿病足溃疡模型大鼠创面组织愈合的作用机制 [J]. 甘肃中医药大学学报, 2024,41 (5):1-9.
- [18] 吴阳阳, 吴晓明, 陈海兰, 等。健脾消渴方通过 miR-126/IL-17A 通路对 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗及肾损伤的影响 [J]. 中医药导报, 2026,32 (3):12-17.
- [19] 华萌。外周血 CD4+/CD8 + 比值联合 IL-10/IL-17 动态变化对糖尿病肾病进展风险的预测价值 [J]. 医药论坛杂志, 2026,47 (3):317-321.