中图分类号:R969.4 文献标志码:A 文章编号:1006－4931(2024)12－0036－07
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.12.009

芪丹糖肾颗粒治疗糖尿病肾病机制的网络药理学研究*

夏诗思,丛亿蕾,吴腾飞,杨 华△

(上海中医药大学附属龙华医院,上海 200032)

摘要:目的 探讨芪丹糖肾颗粒治疗糖尿病肾病(DN)的作用机制。**方法** 通过TCMSP和HERB数据库获取芪丹糖肾颗粒的主要成分,利用SwissTargetPrediction数据库获得芪丹糖肾颗粒的作用靶点。通过OMIM,GeneCards,TTD数据库获得疾病作用靶点,采用Venny 2.1软件得到药物作用靶点和疾病作用靶点的共有靶点;使用Cytoscape 3.9.1软件构建"药物－成分－靶点－疾病"网络,使用STRING数据库对共有靶点进行蛋白相互作用(PPI)分析,并使用Cytoscape软件的Network Analyzer功能分析芪丹糖肾颗粒治疗DN的核心成分和核心靶点。利用DAVID数据库对共有靶点进行基因本体论(GO)功能富集及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。以药理学实验验证DN模型大鼠中PI3K/Akt信号通路相关蛋白的表达情况。**结果** 共检索出药物主要成分121个,药物作用靶点909个,疾病作用靶点997个,共有靶点107个,拓扑分析得药物治疗DN的核心成分17个。GO功能富集分析得相关功能条目825个,包括生物过程646个,细胞组分81个,分子功能98个,主要包括基因表达的正调控、细胞质膜、蛋白结合等。KEGG通路富集分析共得到通路147条,主要涉及癌症通路、AGE－RAGE信号通路、HIF－1信号通路、PI3K/Akt信号通路等。在药物作用下,DN模型大鼠肾组织匀浆中p－PI3K/PI3K及p－Akt/Akt蛋白表达水平均显著降低($P<0.05$)。**结论** 芪丹糖肾颗粒可经过多个作用靶点和多条信号通路干预DN,通过调控PI3K/Akt信号通路改善肾损伤可能是其作用机制之一。

关键词:芪丹糖肾颗粒;糖尿病肾病;网络药理学;作用机制;动物实验;PI3K/Akt信号通路

Mechanism of Qidan Tangshen Granules in the Treatment of Diabetes Nephropathy Based on Network Pharmacology

XIA Shisi, CONG Yilei, WU Tengfei, YANG Hua

(Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, China 200032)

Abstract: Objective To investigate the mechanism of Qidan Tangshen Granules in the treatment of diabetes nephropathy (DN). **Methods** The main components of Qidan Tangshen Granules were obtained by the TCMSP and HERB databases, and the relevant targets were obtained by the SwissTargetPrediction database. The targets of disease were obtained by the OMIM, GeneCards and TTD databases. The common targets of drug and disease targets were obtained by the Venny 2.1 software. A "drug－component－target－disease" network was constructed by the Cytoscape 3.9.1 software. Protein－protein interaction (PPI) analysis of common targets was performed by the STRING database. The core components and core targets of Qidan Tangshen Granules in the treatment of DN were analyzed by the Network Analyzer function of the Cytoscape software. The gene ontology (GO) functional enrichment and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis on common targets were performed by the DAVID database. The expression levels of PI3K/Akt signaling pathway－related proteins in DN model rats were verified by the pharmacological experiments. **Results** A total of 121 main drug components, 909 drug targets, 997 disease targets and 107 common targets were searched. Topological analysis showed there were 17 core components of Qidan Tangshen Granules in the treatment of DN. GO functional enrichment analysis showed 825 relevant functional entries, including 646 biological processes, 81 cellular components, and 98 molecular functions, mainly involving positive regulation of gene expression, cytoplasmic membrane, protein binding and so on. KEGG pathway enrichment analysis showed 147 pathways, mainly involving the cancer pathway, AGE－RAGE signaling pathway, HIF－1 signaling pathway, PI3K/Akt signaling pathway and so on. The expression levels of p－PI3K/PI3K and p－Akt/Akt proteins in kidney tissue homogenate of DN model rats significantly decreased under the drug ($P<0.05$). **Conclusion** Qidan Tangshen Granules can intervene in DN through multiple targets and signaling pathways, and the improvement of kidney injury through the regulation of PI3K/Akt signaling pathway may be one of its mechanisms.

Key words: Qidan Tangshen Granules; diabetes nephropathy; network pharmacology; mechanism; animal experiment; PI3K/Akt signaling pathway

*基金项目:上海市科技计划项目[20Y21902500]。

第一作者:夏诗思,女,在读硕士研究生,研究方向为中医诊治内分泌代谢疾病,(电子信箱)15601864905@163.com。

△通信作者:杨华,女,硕士研究生,主任医师,研究方向为中医诊治内分泌代谢疾病,(电子信箱)yanghua@longhua.net。

糖尿病肾病（DN）为糖尿病最常见、最严重的微血管并发症，也是导致慢性肾脏病和终末期肾脏病发生的重要原因[1-2]，严重影响患者的健康及生活质量。芪丹糖肾颗粒由黄芪、丹参、大黄、山茱萸、葛根、蚕茧壳组方，有益气活血补肾功效，既往研究显示，该药可较好地改善DN的临床症状，降低尿蛋白及血糖水平等，并可通过多种方式[3-5]干预早期DN的进展，但目前尚不清楚该药主要功效成分，以及其治疗DN的信号传导通路及靶蛋白。在此，利用网络药理学技术探讨芪丹糖肾颗粒治疗DN的药效物质基础和潜在的分子机制，并进行动物实验验证，为进一步探索相关作用机制提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 中药成分与靶点获取

设定生物利用度（OB）≥ 30%、类药性（DL）≥ 0.18，在TCMSP数据库（http：// tcmspw. com / tcmsp. php）中检索并筛选收录的芪丹糖肾颗粒组方药材的成分。未收录的药材则通过HERB数据库（http：// herb. ac. cn）检索成分，并通过TCMSP数据库和SwissADME数据库（http：// www. swissadme. ch / index. php）对HERB数据库检索到的成分进行吸收、分布、代谢、排泄筛选，得出芪丹糖肾颗粒的主要成分。从TCMSP和HERB数据库中得到主要成分的结构，输入SwissTargetPrediction数据库（http：// swisstargetprediction. ch / ），筛选出预测得分大于0的靶点，即为药物作用靶点。

1.2 疾病作用靶点获取

在OMIM数据库（http：// www. omim. org / ）、GeneCards数据库（http：// www. genecards. org）和TTD数据库（http：// bidd. nus. edu. sg / group / cjttd / ），以“diabetic nephropathy”“diabetic kidney disease”为关键词进行检索，获取疾病作用靶点。

1.3 中药－疾病共有靶点获取

将去重后的芪丹糖肾颗粒的药物作用靶点和疾病作用靶点输入Venny 2. 1软件作图工具，绘制可视化维恩图，获得两者的共有靶点。

1.4 中药－成分－靶点－疾病网络构建及分析

剔除与共同靶点无交联的独立成分后，使用Cytoscape 3. 9. 1软件构建“中药－成分－靶点－疾病”网络，使用软件的Network Analyzer功能进行拓扑分析，其中Degree值代表成分与作用靶点之间的关联数，数值越大，成分越重要，药物活性越高。筛选Degree值大于2倍中位数且介数中心性（BC）和紧密中心性（CC）值均大于中位数的活性成分，得到药物治疗DN的主要成分（即核心成分）。

1.5 蛋白相互作用（PPI）网络构建

在STRING数据库（https：// string－db. org / ）检索共有靶点，蛋白种类设置为“Homo sapiens”、最低相互作用阈值为最高信度0. 9，获取靶点之间相互作用的网络关系数据，导入Cystoscape 3. 9. 1软件，使用Network Analyzer进行拓扑分析，筛选Degree值高于平均值的基因为核心靶点，使用R 4. 2. 1软件将Degree值排名前20的靶点绘成条形图。

1.6 富集分析

在DAVID数据库（http：// david. abcc. ncifcrf. gov / ）中对共有靶点进行基因本体论（GO）功能富集（分生物过程、细胞组分、分子功能3类）分析和京都基因与基因组百科全书（KEGG）通路富集分析，并使用R 4. 2. 1软件对富集结果进行可视化分析，分别取*P*值排名前10的功能富集结果及排名前20的通路富集结果绘制条形图和气泡图。

1.7 动物实验验证

1.7.1 建模、分组与给药

取8周龄雄性SD大鼠18只，随机分为空白组（等体积生理盐水）、模型组（等体积生理盐水）和药物组（芪丹糖肾颗粒200 mg / kg），各6只。各组大鼠高糖高脂饲料喂养4周后，腹腔注射链脲佐菌素（STZ）35 mg / kg以复制DN大鼠模型（以血糖＞16. 7 mmol / L，24 h尿蛋白定量≥ 30 mg为建模成功）[6]。建模成功后，各组大鼠灌胃相应药物或生理盐水，每日1次，连续9周。

1.7.2 指标检测

每周监测大鼠的摄食量、饮水量、体质量。末次给药后处死大鼠，取等量肾组织，置RIPA缓冲液中匀浆，12 000 r / min离心10 min，取上清液，采用Western blot法进行凝胶电泳、转膜、封闭，孵育磷脂酰肌醇3激酶（PI3K），p－PI3K，蛋白激酶B（Akt），p－Akt，β－actin抗体，显影后分析各条带灰度值并计算比值（p－PI3K / PI3K及p－Akt / Akt）。

1.8 统计学处理

采用SPSS 24. 9统计学软件分析。组间整体比较行ANOVA分析，多重比较行Tukey检验，采用Bonferroni检验进行校正。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 成分与靶点

共筛选出芪丹糖肾颗粒主要成分126个，预测靶点1 999个，详见表1，去重后分别得121个、909个。共检索出疾病作用靶点1 261个，其中OMIM，Genecards，TTD数据库分别有799个、443个、21个，去重后得997个。共获得药物－疾病共有靶点107个。详见图1。

表 1 芪丹糖肾颗粒组方中药成分与靶点数量(个)

Tab. 1 Quantity of components and targets of TCMs in Qidan Tangshen Granules (component / target)

指标	黄芪	丹参	大黄	山茱萸	葛根	蚕茧壳
成分数量	20	65	16	20	4	1
预测靶点数量	429	716	345	358	102	49

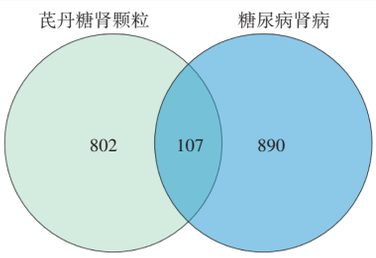


图 1 芪丹糖肾颗粒与糖尿病肾病靶点维恩图

Fig. 1 Venn diagram of Qidan Tangshen Granules and DN targets

2.2 “药物 - 成分 - 靶点 - 疾病”网络

网络图见图 2(已去掉 18 个与共有靶点无交联的独立成分)。核心成分拓扑分析结果,Degree,BC,CC 值的中位数分别为 8,0.002 388 087,0.376 963 351,得到芪丹糖肾颗粒治疗 DN 的核心成分 17 个,详见表 2。

2.3 PPI 网络

PPI 网络见图 3,拓扑分析的核心靶点排序见图 4。

2.4 富集分析

GO 功能富集分析共得到 GO 功能条目 825 个,其中生物过程 646 个、细胞组分 81 个、分子功能 98 个,主要包括基因表达的正调控、细胞质膜、蛋白结合。条形图见图 5。KEGG 通路富集分析得通路 147 条,主要涉及癌症通路、AGE - RAGE 信号通路、HIF - 1 信号通路、PI3K / Akt 信号通路等,详见图 6。

表 2 芪丹糖肾颗粒治疗糖尿病肾病的核心成分

Tab. 2 Core components of Qidan Tangshen Granules in the treatment of DN

MOL ID	成分名称	Degree 值	BC 值	CC 值	来源
MOL007082	丹参醇 A	22	0.012 806 502	0.421 052 632	丹参
MOL007050	2 - (4 - 羟基 - 3 - 甲氧基苯基) - 5 - (3 - 羟丙基) - 7 - 甲氧基 - 3 - 苯并呋喃甲醛	21	0.013 863 311	0.419 417 476	丹参
MOL007081	丹参醇 B	21	0.011 697 246	0.419 417 476	丹参
MOL000006	木犀草素	20	0.008 894 022	0.419 417 476	丹参
MOL000380	甲基尼索林	20	0.011 611 705	0.413 001 912	黄芪
MOL000398	异黄烷酮	20	0.012 187 720	0.408 317 580	黄芪
MOL002293	番泻苷 D_qt	19	0.011 316 213	0.408 317 580	大黄
MOL000354	异鼠李素	19	0.006 153 552	0.389 189 189	黄芪
MOL000239	华良姜素	19	0.008 493 719	0.409 867 173	黄芪
MOL000422	山柰酚	19	0.006 756 782	0.406 779 661	黄芪
MOL000098	槲皮素	19	0.006 153 552	0.389 189 189	黄芪
MOL005530	羟基芫花素	19	0.009 463 624	0.406 779 661	山茱萸
MOL007093	丹参新醌 D	18	0.008 442 287	0.402 234 637	丹参
MOL007120	丹参酚醌Ⅱ	18	0.008 313 410	0.394 881 170	丹参
MOL007077	香紫苏醇	18	0.009 934 382	0.408 317 580	丹参
MOL002235	泽兰黄醇	17	0.005 371 640	0.382 300 885	大黄
MOL007132	(2R) - 3 - (3,4 - 二羟基苯基) - 2 - [(Z) - 3 - (3,4 - 二羟基苯基)丙烯酰基]氧基丙酸	17	0.009 225 058	0.417 794 971	丹参

2.5 动物实验验证

与空白组比较,模型组大鼠摄食量、饮水量、体质量及 p - PI3K / PI3K 及 p - Akt / Akt 蛋白表达水平均显著升高;与模型组比较,药物组大鼠摄食量、饮水量、体

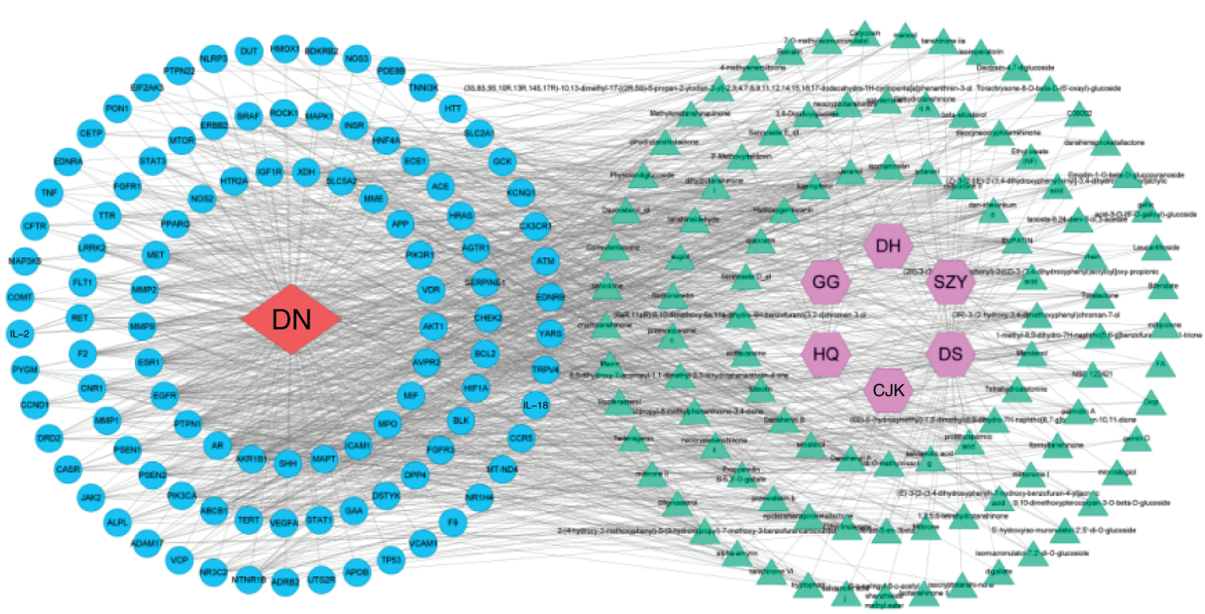


图 2 “药物 - 成分 - 靶点 - 疾病”网络图

Fig. 2 "Drug - component - target - disease" network

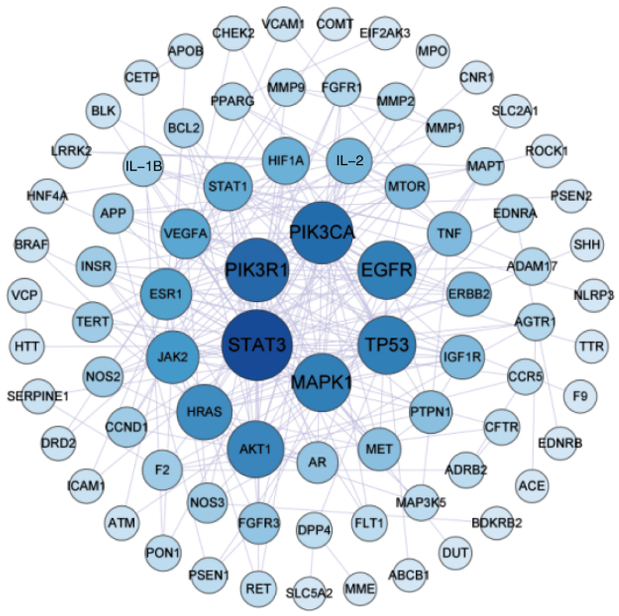


图 3　蛋白相互作用网络图

Fig. 3　PPT network

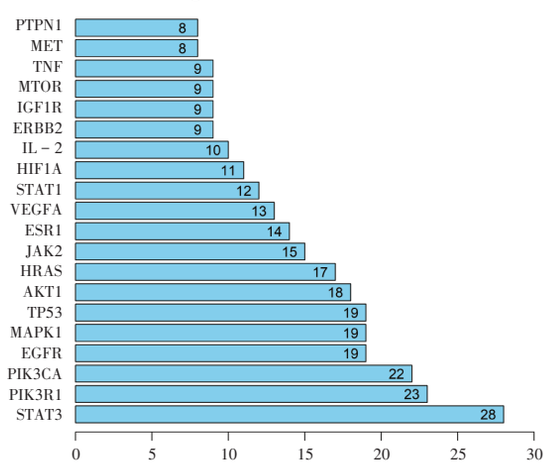


图 4　Degree 值排名前 20 的核心靶点

Fig. 4　Top 20 core targets with high degree

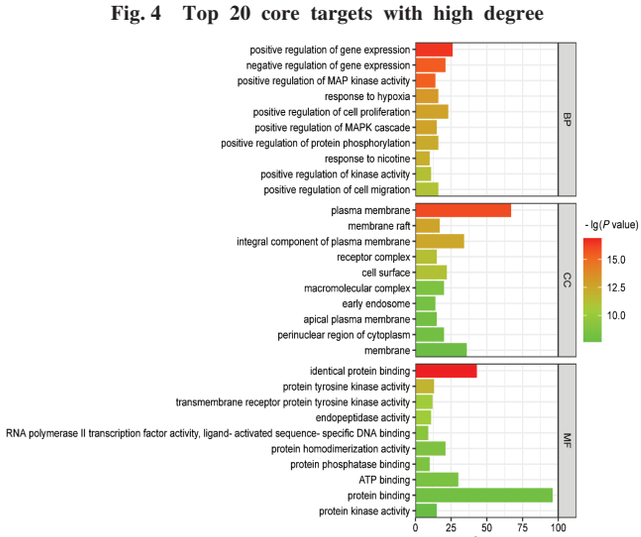


图 5　GO 功能富集分析条形图

Fig. 5　Bar chart of GO functional enrichment analysis

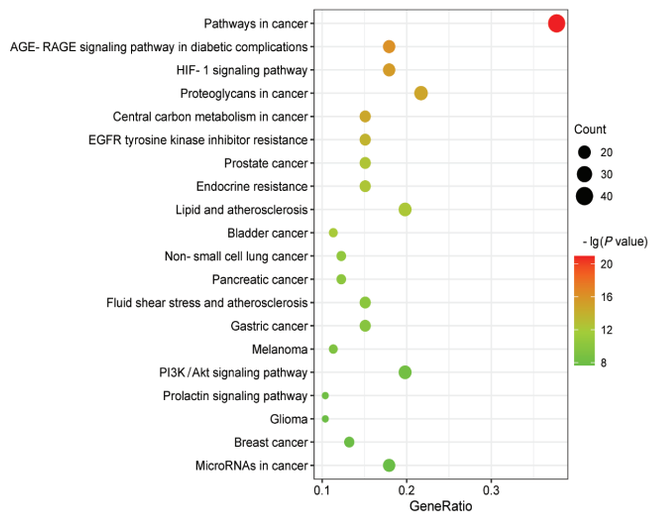
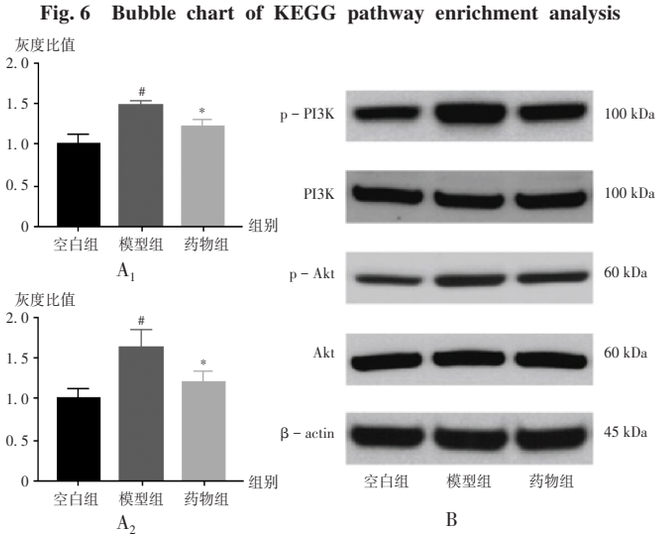


图 6　KEGG 通路富集分析气泡图

Fig. 6　Bubble chart of KEGG pathway enrichment analysis



注：与空白组比较，$^{\#}P < 0.05$；与模型组比较，$^{*}P < 0.05$。

A. 灰度比值（A_1. p－PI3K / PI3K；A_2. p－Akt / Akt）

B. 蛋白条带

图 7　PI3K－Akt 通路相关蛋白表达情况

Note: Compared with those in the blank group, $^{\#}P < 0.05$. Compared with those in the model group, $^{*}P < 0.05$.

A. Gray ratio (A_1. p－PI3K / PI3K; A_2. p－Akt / Akt)

B. Protein bands

Fig. 7　Expression levels of PI3K－Akt pathway－related proteins

质量及 p－PI3K / PI3K 及 p－Akt / Akt 蛋白表达水平均显著降低（$P < 0.05$）。详见图 7。

3　讨论

通过药物－成分－靶点－疾病网络构建分析可知，芪丹糖肾颗粒中治疗 DN 的核心成分主要有丹参醇 A、丹参醇 B、木犀草素、异鼠李素、番泻苷 D_qt、山柰酚、槲皮素、异黄烷酮、华良姜素、羟基芫花素、丹参新醌 D、丹参酚醌Ⅱ、香紫苏醇、泽兰黄醇等。其中木犀草素、异鼠李素、山柰酚、槲皮素、香紫苏醇等成分均已被相关实验或药理学研究报道证实对 DN 有明确的干预作

用[7-12]。木犀草素可通过下调转化生长因子β(TGF-β)和纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)的蛋白表达,减轻STZ诱导的糖尿病模型大鼠细胞外基质(ECM)过度堆积,从而起到保护肾脏的作用[7],也可通过上调核因子E2相关因子(Nrf2)激活抗氧化蛋白和抗氧化酶的表达,清除活性氧(ROS),负反馈调节核因子-κB(NF-κB)信号通路,保护肾脏系膜细胞[8]。异鼠李素能改善糖尿病模型大鼠肾脏氧化应激状态,抑制肾组织中NF-κB系统过度活化,降低炎性因子表达水平,达到减轻肾损伤,延缓DN进展的效果[9]。实验研究表明,山柰酚、槲皮素能抑制高糖条件下的人肾小球内皮细胞凋亡,并能减轻氧化应激,以此保护肾小球内皮细胞[10-11]。HAN等[12]的实验中,香紫苏醇可以剂量依赖性方式缓解糖尿病模型小鼠的肾功能不全,纤维化和炎性细胞因子水平,还能抑制模型小鼠肾组织中丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和NF-κB的活化,这或与通过MAPK/NF-κB信号通路介导改善纤维化和炎症有关。其余排名靠前的中药核心成分在治疗DN方面的临床研究及实验报道较少,本研究可为后续深入研究提供参考。如Degree值较高的丹参醇A、丹参醇B、丹参新醌D、丹参酚醌Ⅱ属丹参成分中的二萜类化合物,是丹参发挥药理作用的主要成分,具有抗炎、抗氧化、抗纤维化等作用[13]。有研究发现,丹参醇A可抑制细胞间黏附分子-1(ICAM-1)表达、活性氧(ROS)生成和NOX4表达[14],也有研究发现丹参醇A能抑制白细胞介素8(IL-8)、白细胞介素1(IL-1)等炎性因子表达[15],而炎性因子及过量ROS生成会导致肾脏血管内皮细胞功能障碍及系膜外基质沉积等,继而引发肾脏病变[16]。故推测,丹参醇A可通过抑制炎性因子和ROS的生成等作用来减轻肾脏内皮细胞损伤,减少系膜外基质沉积,从而延缓DN的发生与发展。此外,丹参醇B和丹参醇A可抑制醛糖还原酶的活性[17],而醛糖还原酶抑制剂对肾脏具有保护作用[18]。以上主要成分发挥干预DN的作用机理与前期对芪丹糖肾颗粒的实验研究吻合,如在前期研究中发现该药可抑制早期DN模型大鼠肾皮质TGF-β蛋白和基因的过度表达[19],也可抑制人肾小球系膜细胞分泌ECM[20]。

基于PPI的拓扑分析得出核心靶点为STAT3,PIK3R1,PIK3CA,EGFR,MAPK1等,这些靶点与炎性反应、氧化应激、细胞凋亡等有关,且可能参与DN发病过程。STAT3在高糖环境下可诱导TGF-β表达过度,刺激纤维连接蛋白(FN)表达上调,从而使肾小球系膜细胞增生肥大,系膜外基质增多,最终演变为DN[21]。PIK3R1和PIK3CA是PI3K家族的一部分,负责PI3K的基因编码,决定了其生物活性[22-23],而PI3K会介导肾小球系膜细胞的增殖,从而加速DN的进展[24]。表皮生长因子(EGFR)在肾小球中广泛表达,被发现可加速ECM生成导致肾小球硬化[25],同时在高糖诱导下也参与了肾小管上皮细胞的凋亡过程[26]。MAPK1为MAPK家族重要成员之一,参与多种生物学功能,与胰岛素刺激的核转运密切相关,多个研究发现其已成为中药单味及复方治疗DN的关键靶点[27-29]。

KEGG通路富集分析结果得出癌症通路、AGE-RAGE信号通路、HIF-1信号通路、PI3K/Akt信号通路等多条通路,其涉及编码基因如*STAT3*,*MTOR*,*MAPK1*,*AKT1*,*VEGFA*,*TNF*等也是此次研究的关键靶点。AGE-RAGE信号通路在糖尿病的发生发展中扮演重要角色,可通过激活NF-κB引起炎性因子表达释放,刺激血管内皮生长因子(VEGF)增加血管通透性,上调单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1),促进肾小球硬化,激活肾素-血管紧张素系统加速细胞功能紊乱,激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH),引起氧化应激等作用机制引起肾损伤[30]。HIF-1信号通路在糖尿病及其并发症进展中同样重要,因其高糖条件下可被抑制而加速肾脏纤维化,而通过抑制剂可逆转损伤[31]。PI3K/Akt信号通路是体内胰岛素信息传导的主要通路,其信号传导功能与糖尿病的发生发展密切相关[32],也有越来越多的研究发现,PI3K/Akt信号通路可通过干预足细胞自噬凋亡、参与炎性反应和氧化应激等来影响DN的发展[33]。马可可等[34]在实验中发现,DN模型大鼠PI3K/Akt信号增强,而此信号可被黄芪甲苷抑制,从而增加模型大鼠肾细胞自噬活性,延缓疾病发展。陈峰等[35]的研究发现,具有益气活血功效的中药复方可改善DN模型大鼠肾脏纤维化,减轻氧化应激水平,可能与抑制PI3K/Akt信号通路有关。本次动物实验中[10],DN模型大鼠肾脏中的PIK3/Akt信号通路被激活,表现为p-PI3K和p-Akt蛋白表达水平升高,而芪丹糖肾颗粒则显著改善了这一情况,表明芪丹糖肾颗粒可能通过抑制PI3K/Akt信号通路改善DN模型大鼠的肾脏损伤,而这也验证了网络药理学预测的结果。

综上所述,本研究中运用网络药理学方法得出了芪丹糖肾颗粒治疗DN的核心物质成分主要有丹参醇A、丹参醇B、木犀草素、异鼠李素、山柰酚、槲皮素等,作用靶点主要有STAT3,PIK3R1,PIK3CA,EGFR,MAPK1等,可通过AGE-RAGE,HIF-1,PI3K/Akt等信号通路机制在DN的治疗中起重要作用。既往有关于芪丹糖肾颗粒的临床研究证实了该药治疗DN的较好临床效果,动物实验也证实了该药可通过抑制PI3K/Akt通路改善肾损伤。此外,本次网络药理研究结果表明部分Degree值排名靠前(丹参醇A、丹参醇B等)的成分目前

国内外尚缺乏相关研究，提示后续可针对这些核心成分设计基础和临床实验。本研究结果表明，AGE - RAGE 和 HIF - 1 通路相对于 PI3K / Akt 通路显著性更高，同样提示后续可从这两条通路及其所涉及靶点基因进一步探索验证分析。总之，本研究结果体现了芪丹糖肾颗粒的多组分、多靶点、多途径的丰富特性，调控 PI3K / Akt 信号通路改善肾损伤可能是其机制之一。这为今后开展针对该药物治疗 DN 的相关研究提供了方向。

参考文献

[1] ZHANG L, LONG J, JIANG W, et al. Trends in Chronic Kidney Disease in China[J]. N Engl J Med, 2016, 375(9): 905 - 906.
[2] 余凤娇，陈倩文. 司美格鲁肽联合替米沙坦治疗早期糖尿病肾病临床研究[J]. 中国药业，2023，32(13)：99 - 102.
[3] 胡健炜，李 红，葛芳芳，等. 治糖保肾冲剂治疗早期糖尿病肾病疗效观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志，2002，3(6)：332 - 333.
[4] 唐 红，李 红，徐蓉娟，等. 益气活血补肾法对早期糖尿病肾病血管活性物质的影响[J]. 上海中医药杂志，2001，47(12)：19 - 20.
[5] 胡健炜，唐 红，徐蓉娟，等. 治糖保肾冲剂治疗早期糖尿病肾病的研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志，2002，3(10)：573 - 574.
[6] WU T, YANG X, CONG Y, et al. Effects of Qidantang Granule on early stage of diabetic kidney disease in rats [J]. Aging (Albany NY), 2022, 14(11): 4888 - 4896.
[7] 张 翠，王国光，朱海龙，等. 木犀草素对 STZ 诱导的糖尿病肾脏的保护作用[J]. 中国病理生理杂志，2010，26(12)：2405 - 2409.
[8] 赵家玲. 木犀草素激活 Nrf2 途径对高糖环境下肾脏系膜细胞的保护作用[D]. 南京：南京中医药大学，2014.
[9] 邱书娟. 异鼠李素对糖尿病大鼠的肾脏保护及作用机制研究[D]. 济南：山东大学，2017.
[10] 段 斌，高妍婷，杜 鹏，等. 山柰酚对高糖条件下人肾小球内皮细胞氧化应激及凋亡的影响[J]. 疑难病杂志，2019，18(4)：403 - 406.
[11] 宋其蔓，徐新禹，徐林松. 槲皮素减轻高糖条件下人肾小球内皮细胞损伤的实验研究[J]. 临床和实验医学杂志，2020，19(3)：256 - 260.
[12] HAN X, ZHANG J, ZHOU L, et al. Sclareol ameliorates hyperglycemia - induced renal injury through inhibiting the MAPK / NF - κB signaling pathway[J]. Phytother Res, 2022, 36(6): 2511 - 2523.
[13] 单晓晓，洪帮振，刘 洁，等. 丹参化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中国中药杂志，2021，46(21)：5496 - 5511.
[14] ZHAO W, FENG H, GUO S, et al. Danshenol A inhibits TNF - α - induced expression of intercellular adhesion molecule - 1 (ICAM - 1) mediated by NOX4 in endothelial cells[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 12953.
[15] MA S, ZHANG D, LOU H, et al. Evaluation of the anti - inflammatory activities of tanshinones isolated from *Salvia miltiorrhiza* var. *alba* roots in THP - 1 macrophages [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 188: 193 - 199.
[16] SINGH DK, WINOCOUR P, FARRINGTON K. Oxidative stress in early diabetic nephropathy: fueling the fire[J]. Nat Rev Endocrinol, 2011, 7(3): 176 - 184.
[17] TEZUKA Y, KASIMU R, BASNET P, et al. Aldose reductase inhibitory constituents of the root of *Salvia miltiorhiza* Bunge[J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 1997, 45(8): 1306 - 1311.
[18] TANG WH, MARTIN KA, HWA J. Aldose reductase, oxidative stress, and diabetic mellitus[J]. Front Pharmacol, 2012, 3: 87.
[19] 徐蓉娟，赵东杰，李 红，等. 治糖保肾冲剂对早期糖尿病肾病大鼠肾皮质转化生长因子 β_1 表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志，2002，22(S1)：181 - 184.
[20] 葛芳芳，徐蓉娟. 治糖保肾颗粒对人肾小球系膜细胞分泌细胞外基质的影响[J]. 实用糖尿病杂志，2007，3(2)：41 - 42.
[21] MARRERO MB, BANES - BERCELI AK, STERN DM, et al. Role of the JAK / STAT signaling pathway in diabetic nephropathy[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2006, 290(4): F762 - F768.
[22] OKKENHAUG K, VANHAESEBROECK B. New responsibilities for the PI3K regulatory subunit p85 alpha [J]. Sci STKE, 2001, 2001(65): pe1.
[23] URICK ME, RUDD ML, GODWIN AK, et al. PIK3R1 (p85α) is somatically mutated at high frequency in primary endometrial cancer[J]. Cancer Res, 2011, 71(12): 4061 - 4067.
[24] QIAN X, HE L, HAO M, et al. YAP mediates the interaction between the Hippo and PI3K / Akt pathways in mesangial cell proliferation in diabetic nephropathy[J]. Acta Diabetol, 2021, 58(1): 47 - 62.
[25] LI X, MA TK, WANG M, et al. YY1 - induced upregulation of LncRNA - ARAP1 - AS2 and ARAP1 promotes diabetic kidney fibrosis via aberrant glycolysis associated with EGFR / PKM2 / HIF - 1α pathway[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1069348.
[26] 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]. 石家庄：河北医科大学，2016.
[27] WANG T, HUANG X, ZHAI K, et al. Integrating metabolomics and network pharmacology to investigate Panax japonicus prevents kidney injury in HFD / STZ - induced diabetic mice[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 303: 115893.
[28] ZHANG L, HAN L, WANG X, et al. Exploring the mechanisms underlying the therapeutic effect of Salvia miltiorrhiza in diabetic nephropathy using network pharmacology and molecular docking [J]. Biosci Rep, 2021, 41 (6):