

· 方药研究 ·

# 基于网络药理学的“槟榔-草果-厚朴”配伍治疗糖尿病肾病作用机制探讨

白晓甜<sup>1</sup> 南 征<sup>2▲</sup> 宋超群<sup>1</sup> 刘世林<sup>1</sup>

**摘 要** 目的:通过网络药理学的方法分析南征教授运用达原饮中“槟榔-草果-厚朴”三味药物治疗糖尿病肾病的主要成分、作用靶点及相关机制。方法:收集槟榔、草果、厚朴三味药的化学成分,并进行成分相关靶点检索;收集本病相关靶点;取药物和疾病的交集靶点进行蛋白质-蛋白质相互作用分析;对“药物-疾病-靶点”的生物过程和通路进行富集分析,并进行可视化。结果:槟榔-草果-厚朴的核心成分为槲皮素(quercetin)、和厚朴酚(honokiol)、厚朴酚(Magnolol)、(+)-表儿茶素(ent-Epi-catechin)、原花青素 B1(Procyanidin B1)等。槟榔-草果-厚朴治疗本病的关键靶点为 AKT1(丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶)、MAPK1(丝裂原活化蛋白激酶 1)、TP53(细胞肿瘤抗原 p53)、IL6(白介素 6)、VEGFA(血管内皮生长因子 A)等。其发挥作用的生物学通路主要是 PI3K-Akt、HIF-1、MAPK、FoxO 等信号通路。结论:本研究初步分析了槟榔、草果、厚朴三药治疗糖尿病肾病的相关作用机制,为导师南征教授“调散膏、达膜原”之法治疗本病提供相关药理佐证。

**关键词** 糖尿病肾病;槟榔;草果;厚朴;膜原;网络药理学

糖尿病肾病(Diabetic kidney disease, DKD)是临床常见的糖尿病并发症。2019 年流行病学调查显示<sup>[1]</sup>,全球 20~70 岁成年人中糖尿病发病率高达 9.3%,而 DKD 患病人数随糖尿病发病率升高也成比例增长。DKD 以持续性蛋白尿和肾功能进行性下降为主要表现,并且多伴有高血压和眼底病变,最后进展为终末期肾病。研究显示,DKD 为发达国家和地区终末期肾病的首要原因。对于此病,现代医学多从降血糖、降血压、降血脂、抗炎、抗氧化应激等方面治疗<sup>[2]</sup>。中医药在此病的治疗上发挥了其独特优势<sup>[3]</sup>。尚鑫等<sup>[4]</sup>应用参芪地黄汤治疗早期糖尿病肾病,患者 SCR、BUN、UAER 等指标均较治疗前明显改善。王泽等<sup>[5]</sup>研究发现六味地黄丸可降血糖、血压、血脂,改善肾功能,对于肝肾阴虚型糖尿病肾病疗效确切。吴修红等<sup>[6]</sup>将当归补血汤加味用于糖尿病肾病的治疗,结果发现其可明显改善患者肾功能,增强患者免疫功能并且减轻机体炎症反应。南征教授将“槟榔-草果-厚朴”三药应用于糖尿病肾病的治疗,经过多年临床实

践,收获良效。

本研究通过网络药理学的方法<sup>[7]</sup>,从槟榔、草果、厚朴三味药的成分及作用靶点出发,分析其治疗糖尿病肾病的作用机制,为导师南征教授运用此三味药治疗本病提供相关佐证,并为糖尿病肾病的治疗提供相关理论参考。

## 1 资料与方法

**1.1 药物成分筛选及其靶点收集和规范** 应用 TCMSP 平台(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform)对槟榔、草果、厚朴三味中药化学成分进行搜索,并根据 ADME 参数进行筛选,保留口服生物利用度(OB)≥30%同时类药性(DL)≥0.18 的活性成分。同时通过查阅三味药物治疗糖尿病肾病有关资料补充相关活性成分。最后通过 TCMSP 平台收集活性成分作用靶点,并通过 UniProt 数据库对相关靶点名称进行规范。

**1.2 构建药物-成分-靶点网络** 将药物、成分、靶点相关信息导入 Cytoscape 3.7.2 软件,绘制药物-成分-靶点网络图,并根据 degree 值提取相关性强的活性成分。

**1.3 疾病靶点收集和规范** 应用 GeneCards、

▲通讯作者 南征,男,主任医师,教授,博士研究生导师。主要从事内分泌代谢性疾病的中医临床研究。E-mail:18946698991@163.com

•作者单位 1.长春中医药大学(吉林 长春 130017);2.长春中医药大学附属医院(吉林 长春 130021)

DrugBank、OMIM、TTD 四个数据库,以糖尿病肾病为主题词进行检索,收集、筛选并汇集糖尿病肾病中相关基因,同样用 UniProt 数据库规范相关靶点名称。

**1.4 确定药物与疾病的交集靶点** 将收集好的药物相关靶点和疾病相关靶点导入网站 (<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>),绘制 Venny 图,获取“槟榔-草果-厚朴”药对与糖尿病肾病的交集靶点。

**1.5 蛋白相互作用网络构建** 将所获取的药物与疾病的交集靶点导入 STRING 11.0 平台 (<https://www.string-db.org/>),将物种设定为“Homo sapiens”,设定最小互相作用值(minimum required interaction score)>0.9,其余设置为默认值,获取蛋白质-蛋白质相互作用网络(PPI 网络),并将网络导入 Cytoscape 3.7.2 软件进行网络处理。

**1.6 药物与疾病靶点功能与通路富集分析** 将槟榔、草果、厚朴三味药物治疗糖尿病肾病的靶点导入 DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>),选择物种为 Homo sapiens 进行生物学功能及通路的富集分析,并

应用相关平台(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)对数据进行可视化。

**1.7 药物活性成分-疾病-靶点-通路网络图的构建** 应用 Cytoscape 3.7.2 软件构建槟榔、草果、厚朴成分-糖尿病肾病-靶点-通路网络。

2 结果

**2.1 药物活性成分靶点获取** 通过 TCMSP 平台,初步获得槟榔化学成分 52 种,筛选之后获得 8 种;初步获得草果化学成分 59 种,筛选后获得 8 种;初步获得厚朴化学成分 139 种,筛选后获得 2 种。因筛选具有相关局限性,故通过收集相关文献补充槟榔成分 1 种,厚朴成分 2 种。经过筛选和补充,三药的主要成分包括槲皮素(quercetin)、和厚朴酚(honokiol)、厚朴酚(Magnolol)、(+)-表儿茶素(ent-Epicatechin)、原花青素 B1(Procyanidin B1)等,具体成分见表 1。通过对成分的再次检索,获得槟榔、草果、厚朴活性成分对应的靶点分别为 41 个、174 个和 94 个,三药靶点汇集并去重后共获得靶点 191 个。

表 1 槟榔-草果-厚朴三药主要成分表

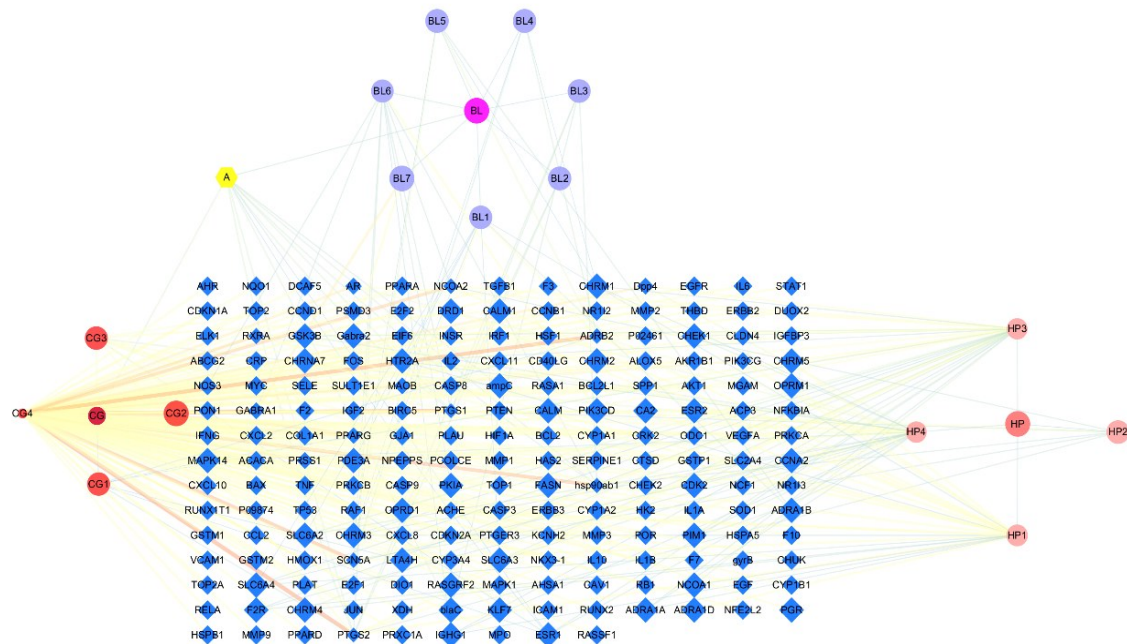
简称	成分来源	成分名称	简称	成分来源	成分名称
BL1	槟榔	WLN:6OVR BVO6	CG2	草果	beta-daucosterol_qt
BL2	槟榔	EPA	CG3	草果	(-)-catechin
BL3	槟榔	Resivit	CG4	草果	quercetin
BL4	槟榔	ZINC03860434	HP1	厚朴	Eucalyptol
BL5	槟榔	DNOP	HP2	厚朴	Neohesperidin
BL6	槟榔	Procyanidin B1	HP3	厚朴	honokiol
BL7	槟榔	Arekolin	HP4	厚朴	Magnolol
CG1	草果	(4E,6E)-1,7-bis(4-hydroxyphenyl)hepta-4,6-dien-3-one	A	槟榔、草果	ent-Epicatechin

**2.2 药物成分靶点网络图制作** 根据药物成分及靶点制作相关 network 文件和 type 文件,并将文件导入 Cytoscape 3.7.2 软件,绘制药物-成分-靶点网络图,见图 1。通过软件内置 Network Analyzer,根据 degree 值提取位于前十的活性成分为槲皮素(quercetin)、和厚朴酚(honokiol)、厚朴酚(Magnolol)、桉叶油醇

(Eucalyptol)、(+)-表儿茶素(ent-Epicatechin)、(-)-儿茶素[(-)-catechin]、原花青素 B1(Procyanidin B1)、邻苯二甲酸二己酯(WLN: 6OVR BVO6)、(4E,6E)-1,7-二(4-羟基苯基)-4,6-庚二烯-3-酮[(4E,6E)-1,7-bis(4-hydroxyphenyl)hepta-4, 6-dien-3-one]、新橙皮苷(Neohesperidin)。主要成分 degree 值见表 2。

表 2 关键成分 degree 值表

简称	成分	Degree 值	简称	成分	Degree 值
CG4	quercetin	153	CG3	(-)-catechin	11
HP3	honokiol	33	BL6	Procyanidin B1	11
HP4	Magnolol	31	BL1	WLN:6OVR BVO6	10
HP1	Eucalyptol	27	CG1	(4E,6E)-1,7-bis(4-hydroxyphenyl)hepta-4,6-dien-3-one	7
A	ent-Epicatechin	12	HP2	Neohesperidin	7



注:中间菱形组成的矩形方阵中均为靶点,圆形为药物活性成分及中药,活性成分以相关中药为中心呈圆形分布,其中黄色圆形代表槟榔与草果的交集成分,面积与 degree 值大小有关

图 1 药物-成分-靶点网络图

**2.3 疾病相关靶点获取** 从 GeneCards 数据库中获取糖尿病肾病靶点 3459 个,设定 Score>中位数后获取靶点 1751 个,通过 DrugBank、OMIM、TTD 三个数据库对糖尿病肾病靶点进行补充,经过汇总去重复值后共获得糖尿病肾病靶点 1784 个。

**2.4 药物与疾病的交集靶点获取** 将药物靶点和疾病靶点分别导入相关网站 (<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>),绘制药物疾病靶点交集 Venny 图,见图 2,并获取药物与疾病的交集靶点,共 115 个。

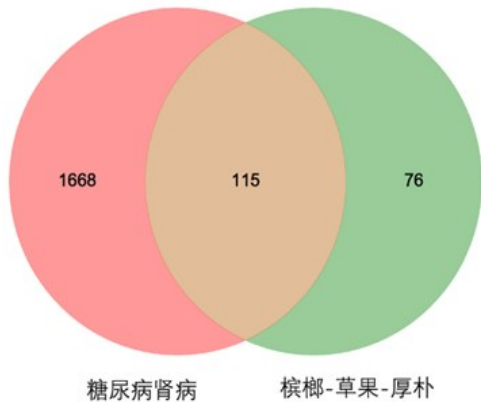


图 2 槟榔-草果-厚朴与糖尿病肾病交集靶点 Venny 图

**2.5 蛋白相互作用网络构建** 将所获取的药物与疾病的交集靶点导入 STRING 11.0 平台,经过最小相互作用值>0.9 筛选后获得靶点 104 个,并构建蛋白相互作用网络 (PPI 网络),并将网络导入 Cytoscape 软件,利用软件的 NetworkAnalyzer 功能对网络进行分析,使 PPI 网络图中的节点根据 degree 值呈现大小与颜色深浅的变化(节点越大、颜色越深表示 degree 值高),见图 3。再根据 degree 值排序获得药物作用于疾病的关键靶点为 AKT1、MAPK1、TP53、IL6、VEGFA 等。

**2.6 生物学功能与通路富集分析** 将槟榔-草果-厚朴与糖尿病肾病交集靶点导入 DAVID 数据库进行生物学功能及通路的富集分析,并对结果进行可视化,如图 4~图 7。

**2.7 药物成分-疾病-靶点-通路网络图的构建** 制作成分、疾病、靶点、通路相关 network 文件和 type 文件,导入 Cytoscape 软件构建药物成分-疾病-靶点-通路网络图,同样使用 Network Analyzer 功能对网络进行分析,使 PPI 网络图中的节点根据 degree 值呈现大小与颜色深浅的变化(节点越大、颜色越深表示 degree 值越高),见图 8。可知,关键靶点为 AKT1、MAPK1、TP53、IL6、VEGFA;关键通路为 PI3K-Akt、HIF-1、MAPK、FoxO 等信号通路。



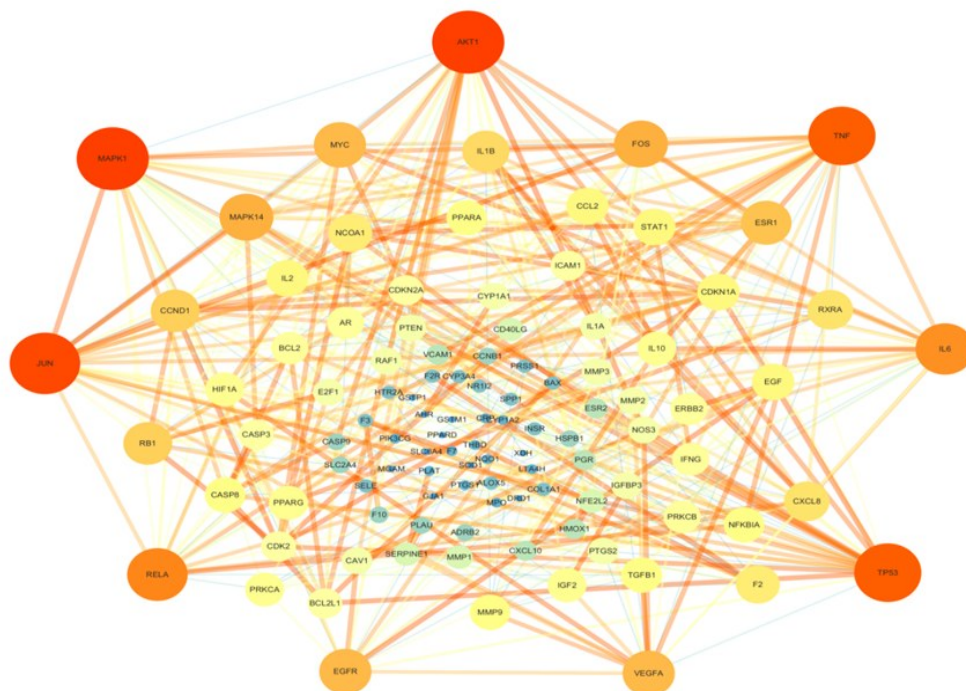


图 3 “槟榔-草果-厚朴”糖尿病肾病靶点 PPI 网络图

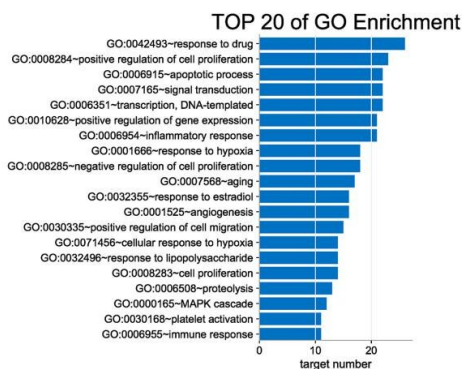


图 4

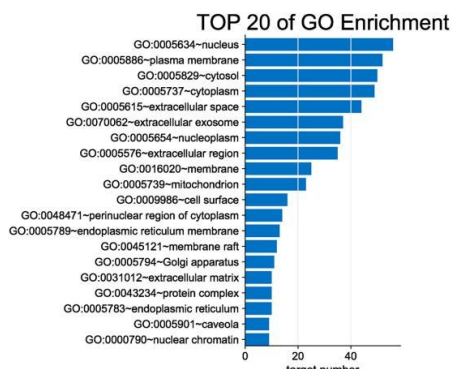


图 5

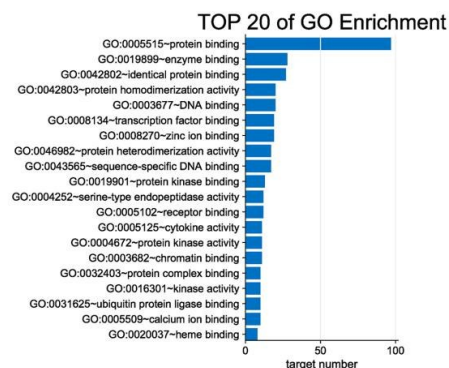


图 6

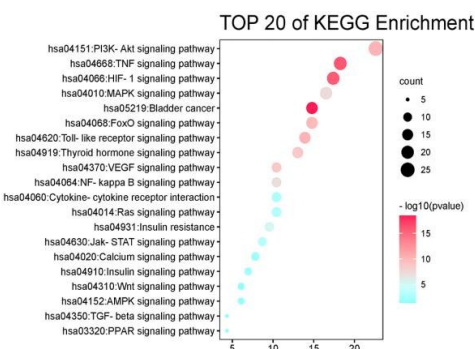
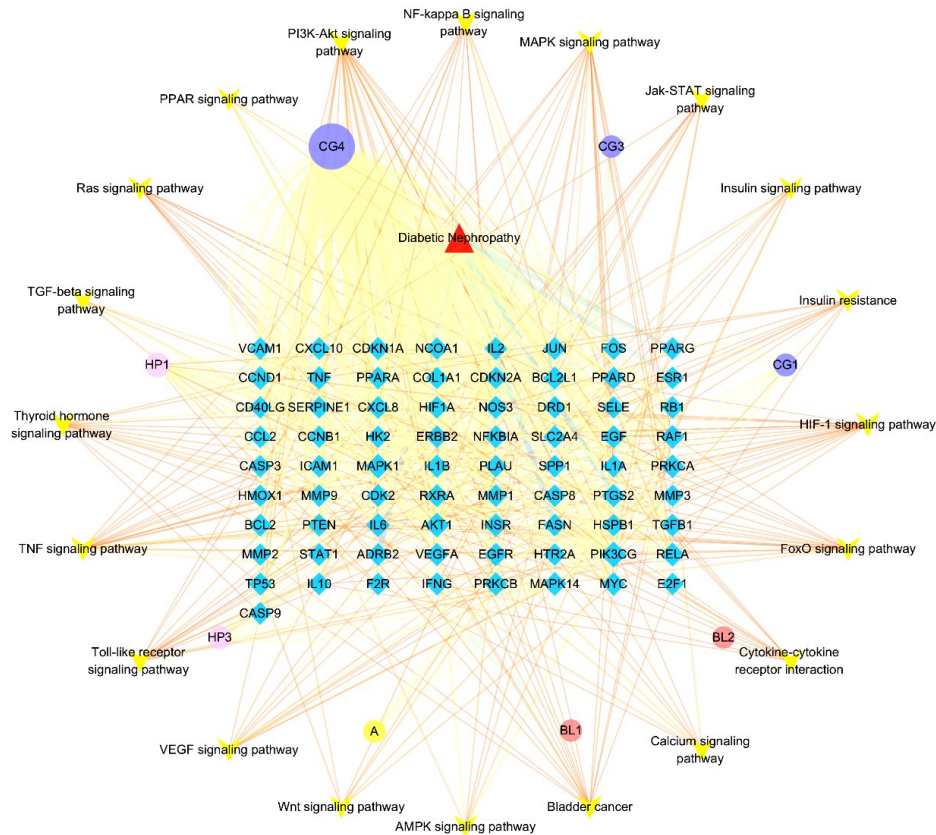


图 7

注:图 4 为 GO-Biological process 富集分析柱状图;图 5 为 GO-Cellular component 富集分析柱状图;图 6 为 GO-Molecular function 富集分析柱状图;图 7 为 KEGG 富集分析气泡图

图 4 ~ 图 7 药物治疗疾病靶点功能与通路的富集分析图



注:图中矩形方阵中的小方形均为靶点,三角形代表疾病,圆形为药物活性成分,箭头形代表通路,面积与 degree 值大小有关

图 8 成分-疾病-靶点-通路网络图

### 3 讨论

**3.1 “槟榔-草果-厚朴”的作用** 槟榔为达原饮之君药,草果、厚朴为达原饮之臣药,三药共同构成了达原饮开达膜原、辟秽化浊的基础。槟榔是棕榈科植物槟榔的干燥成熟种子<sup>[8]</sup>,功能杀虫、行气、利水、消积、截疟。草果为姜科植物草果的干燥成熟果实,有燥湿温中、截疟除痰之功效。厚朴为木兰科植物厚朴的干燥干皮、根皮、枝皮,可行气燥湿消痰、下气除满平喘。三药皆为辛温之药,相辅相成,功效显著。槟榔虽归经于阳明<sup>[9]</sup>,其疏利之性却能透肠胃、搜膜原;草果虽归于脾经,其烈性却可透脾脏达膜原;厚朴行气散结之力强,可在两药引导之下直击伏于膜原之邪并导之以出。历代医家多应用达原饮治疗疟疾、疫戾之病。现代医家在此基础上,将达原饮应用于更广泛的领域。杨进教授<sup>[10]</sup>将达原饮的治疗思路运用到多种疾病的治疗上,将槟榔、草果、厚朴三药应用于湿浊郁闭三焦之口腔溃疡、干燥综合征等。吴耀南<sup>[11]</sup>运用达原饮治疗慢性肝病,认为此病为邪气伏于膜原,故从膜原论治。陈蓓华<sup>[12]</sup>以槟榔、草果、厚朴为主药治疗小

儿病毒性脑炎,总有效率达 90.5%。林霜霜<sup>[13]</sup>还将达原饮加减应用于小儿肠系膜淋巴结炎。在新型冠状病毒肺炎的治疗上,余汉先<sup>[14]</sup>认为,达原饮能祛胸中膜原之邪,若理化检查符合肺外带、肺下叶毛玻璃影等指征时可以达原饮为底方进行治疗,对患者病情有显著的改善作用。田和炳<sup>[15]</sup>将槟榔、草果、厚朴作为新型冠状病毒肺炎瘥后防复的宣透方,以达膜原清透余邪,改善瘥后不适症状。

“膜原”一词最早见于《黄帝内经》,其广泛分布在人体,内与脏腑相连,外与体表相通,并与三焦有关。明代吴又可可在《温疫论》提出疫戾邪气从口鼻侵犯人体,病位不在脏腑和经络,而为半表半里之膜原,并运用达原饮开达膜原、辟秽化浊以治疗瘟疫之气伏于膜原<sup>[16]</sup>。南征教授在继承膜原理论的基础上,结合多年临床经验认为,膜原非独疫病可侵入,顽固、秽浊之邪同样可入膜原<sup>[17]</sup>。消渴肾病是由于消渴日久,脏腑功能失常,毒邪伏于膜原,损伤肾络所致,关键病机为毒损肾络。本病之毒邪深藏膜原,故药难及,邪难出。所以在治疗时运用“达膜原”的方法,用达原饮中三味主药槟榔、草果、厚朴,其中槟榔辛散化浊,厚朴行气



散结,草果芳香辟秽。三药合用可直达膜原,使深伏之毒邪溃败,祛毒邪外出,在本病的治疗上发挥了重要作用。

**3.2 “槟榔-草果-厚朴”的药理学分析** 现代药理研究显示,槟榔的成分有生物碱、酚类、氨基酸、维生素等<sup>[18]</sup>。具体成分包括原花青素 A1、原花青素 B1 等,这类物质具有良好的抗氧化作用,可以应用于氧化应激损伤造成的多种慢性疾病。袁列江等<sup>[19]</sup>在研究槟榔提取物时发现,不同提取方式提取的槟榔活性成分均能在抗氧化方面发挥相应作用。姚起鑫等<sup>[20]</sup>研究发现槟榔碱能够调节糖代谢及脂代谢,其降糖原理是减少肝脏糖异生。草果中含有多种活性成分<sup>[21]</sup>,如酚类、黄酮、挥发油、花青素以及微量元素等,挥发油为其主要成分,草果挥发油<sup>[22]</sup>的两种成分可协同促进细胞凋亡和抗肿瘤。草果甲醇提取物具有抗氧化活性作用,还可降低甘油三酯和血糖。厚朴的化学成分<sup>[23]</sup>主要为酚性化合物及挥发油等。厚朴酚、和厚朴酚为主要酚类活性物质,可明显改善机体糖脂代谢,同时抗炎、抗氧化,和厚朴酚还有治疗腹泻、抗抑郁、降血糖的作用。厚朴挥发油(主要为桉叶油醇)及黄酮等成分也有良好的抗炎、抗氧化作用。

以往对槟榔、草果、厚朴单独的药理研究很多,但对于三药共同作用的研究相对缺乏,其对糖尿病肾病治疗方面的药理研究也相对匮乏。本研究通过对槟榔、草果、厚朴三药的活性成分如槲皮素、和厚朴酚、厚朴酚、(+)-表儿茶素、原花青素 B1 等的分析,找到其治疗糖尿病肾病的相关靶点共 115 个,主要有 AKT1、MAPK1、TP53、IL6、VEGFA 等,经过通路生物进程分析找到三药发挥作用的生物学通路主要是 PI3K-Akt、HIF-1、MAPK、FoxO 等信号通路。相关具体分析如下。

**3.2.1 药物活性成分分析** 槲皮素为黄酮类化合物,生物活性及药用价值都很高,具有抗炎、抗氧化的作用,对糖尿病肾病有很好的疗效。靳丽英等<sup>[24]</sup>通过研究发现槲皮素可通过增强 podocin4(足突蛋白)及 nephrin(肾病蛋白)的表达,减少糖尿病肾病足细胞损伤,从而降低蛋白尿。宋其蔓等<sup>[25]</sup>研究发现槲皮素可激活 PI3K-Akt 信号通路,从而在糖尿病肾病患者的治疗上起到抗氧化应激、抑制细胞凋亡以及增强细胞活力的作用。和厚朴酚为厚朴中含有的小分子多酚<sup>[26]</sup>,吴芳等<sup>[27]</sup>研究发现和厚朴酚具有抗炎、抗菌、抗氧化的作用,对于糖尿病肾病的氧化应激损伤具有切实的治疗作用。厚朴酚对 GK 大鼠糖尿病肾病模型有

一定的保护作用<sup>[28]</sup>,可降低血糖并降低血浆胰岛素,降低尿蛋白,同时降低内生肌酐清除率。(+)表儿茶素<sup>[29]</sup>是一种儿茶素和多酚,具有抗氧化活性。原花青素 B1<sup>[30]</sup>是 8 种原花青素中活性最强的,可清除有毒自由基,并且有抗炎、降血脂等功用,可抑制炎症反应,减轻细胞损伤,可预防和治疗长期炎症导致的慢性疾病,如糖尿病及其并发症如糖尿病肾病。

**3.2.2 关键靶点分析** AKT1 是 AKT 激酶的一种。AKT 可介导葡萄糖的摄取和调节<sup>[31]</sup>。AKT1 调节许多过程,包括细胞存活、增殖、代谢、生长等<sup>[32]</sup>。MAPK1 是 MAP 激酶信号转导途径的重要组成部分,可介导多种生物学功能,如细胞生长、黏附、存活和分化<sup>[33]</sup>。TP53 诱导的 TRGAR<sup>[34]</sup>(凋亡调节因子)可维持细胞氧化还原稳态、调节细胞内葡萄糖代谢。IL6 参与免疫、组织再生和新陈代谢,可在组织损伤期间进行宿主防御,并可通过 GLP-1 介导提高胰岛素敏感性,以适应胰岛素需求的变化<sup>[35]</sup>。陈丽萍等<sup>[36]</sup>研究发现,IL6 与糖尿病肾病炎症因子相关。IL6 可协调胰岛素需求,但过量会损伤胰岛细胞,且会刺激肾小球膜细胞增生。VEGFA 可诱导血管通透性增加并抑制细胞凋亡<sup>[37]</sup>。VEGF 升高可促使血管内皮功能损伤,并损伤肾脏基质及其上皮细胞<sup>[38]</sup>。

**3.2.3 主要通路及功能分析** 在糖尿病肾病中,PI3K-Akt 信号通路是一条重要的免疫炎症机制通路<sup>[39]</sup>,可防止细胞凋亡、加快细胞增殖,在疾病进展过程中起重要作用。研究发现,PI3K-Akt 信号通路过度激活与本病的发生密切相关<sup>[40]</sup>。HIF-1 信号通路可改善缺氧<sup>[41]</sup>,但也可对本病起到促进作用。在糖尿病肾病早期,HIF-1 信号通路主要起保护作用,但在糖尿病肾病不断进展的过程中,其诱导的细胞凋亡作用会引起肾脏受损。MAPK 信号通路能对细胞的代谢凋亡产生调控作用,可影响组织细胞糖代谢,从而影响本病进展<sup>[42]</sup>。FoxO 信号通路对葡萄糖产物的基因转录起到促进作用,但是 FoxO 依赖的转录如果增强也会起反向作用,如引发高血糖。

综上所述,本研究应用网络药理学方法,对“槟榔-草果-厚朴”药对治疗糖尿病肾病的相关药理机制进行了初步探究,研究结果初步预测了三味药成分对应的靶点作用于本病的相关机制,为进一步将膜理论应用于 DKD 的治疗提供了先导信息和基础,也为网络药理学研究其它方药的作用机制提供相应借鉴。

## 参考文献

- [1] 糖尿病肾病多学科诊治与管理共识专家组,姜世敏,方锦颖. 糖尿病肾病多学科诊治与管理专家共识[J]. 全科医学临床与教育,2020,18(6): 484-487.
- [2] 刘莉莉,陈飞,谢希. 糖尿病肾病诊断及治疗研究进展[J]. 医学综述,2020,26(6):1188-1192.
- [3] 李菲,王秋虹,魏军平. 中医药治疗糖尿病肾病的临床研究进展[J]. 医学综述,2020,26(17):3471-3475.
- [4] 尚鑫,任晓霞,陈栋,等. 参芪地黄汤加减治疗糖尿病肾病研究进展[J]. 辽宁中医杂志,2021,48(8):242-245.
- [5] 王泽,王秋虹,李晓文,等. 六味地黄丸治疗糖尿病肾病研究进展[J]. 江苏中医药,2019,51(1):86-89.
- [6] 吴修红,刘静,朴成玉,等. 当归补血汤治疗糖尿病肾病作用机制研究进展[J]. 中医药学报,2021,49(2):79-82.
- [7] 陈海彬,周红光,李文婷,等. 网络药理学——中药复方作用机制研究新视角[J]. 中华中医药杂志,2019,34(7):2873-2876.
- [8] 聂安政,高梅梅,钞艳慧,等. 槟榔药理毒理探讨与合理用药思考[J]. 中草药,2020,51(12):3329-3336.
- [9] 肖勇,刘英锋. 试论槟榔、草果、厚朴在达原饮中的配伍意义[J]. 江西中医药,2014,45(10):11-12,30.
- [10] 魏凯峰,杨进. 杨进运用达原饮加减治疗内科杂病验案 3 则[J]. 江苏中医药,2020,52(11):60-61.
- [11] 蔡珊珊,梁惠卿,杨嘉恩,等. 吴耀南从“膜原”论治慢性肝病经验萃谈[J]. 上海中医药杂志,2019,53(7):21-23.
- [12] 陈蓓华. 达原饮治疗 21 例病毒性脑炎的体会[J]. 中国中医急症,1999,8(4):188.
- [13] 林霜霜,杨雨蒙,王建敏. 达原饮治疗儿科疾病验案举隅[J]. 中医儿科杂志,2020,16(4):80-82.
- [14] 王强,赵林华,唐爽,等. 透达膜原理论在新型冠状病毒肺炎中的应用[J]. 吉林中医药,2021,41(3):296-300.
- [15] 孟小勤,鲁奇亮,刘珊,等. 田和炳宣透汤用于新冠肺炎痊愈后防复验案 4 则[J]. 四川中医,2021,39(3):16-19.
- [16] 李慧,沈丽鸽,王楠. 用于治疗新冠肺炎的经典名方“达原饮”研究综述及肺系疾病经典名方梳理[J]. 中国发明与专利,2020,17(4): 40-49.
- [17] 孙胜君,南征. 消渴膜原论[J]. 长春中医药大学学报,2013,29(2): 227-228.
- [18] 杨雅蛟,孔维军,孙兰,等. 槟榔化学成分和药理作用及临床应用研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2019,21(12):2583-2591.
- [19] 袁列江,李忠海,郑锦星. 槟榔提取物对小白鼠体内抗氧化作用的研究[J]. 食品科学,2009,30(7):225-228.
- [20] 姚起鑫,仝竹青,王光,等. 槟榔碱改善 2 型糖尿病大鼠糖、脂代谢紊乱[J]. 中国药理学通报,2009,25(11):1477-1481.
- [21] 谢子锐,于月兰,蒲忠慧,等. 草果化学成分的研究进展[J]. 成都中医药大学学报,2020,43(2):75-80.
- [22] 代敏,彭成. 草果的化学成分及其药理作用研究进展[J]. 中药与临床,2011,2(4):55-59.
- [23] 谭珍媛,邓家刚,张彤,等. 中药厚朴现代药理研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(22):228-234.

- [24] 靳英丽,屈智慧,杨盼盼,等. 槲皮素对糖尿病大鼠肾脏足细胞 nephrin 和 podocin 表达的影响[J]. 中国实验诊断学,2019,23(3):519-522.
- [25] 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.
- [26] 吴琳虹,陈兴强,张萌,等. 和厚朴酚通过 miR-155 靶向抑制 Smad3 及其抑制高糖诱导肾小球系膜细胞凋亡的机制研究[J]. 中国药物应用与监测,2020,17(3):152-156.
- [27] 吴芳. 和厚朴酚保护肾组织细胞的作用及机制研究[D]. 杭州:浙江大学,2012.
- [28] SOHN E J, KIM C S, KIM Y S, et al. Effects of magnolol(5,5'-diallyl-2,2'-dihydroxybiphenyl) on diabetic nephropathy in type 2 diabetic Goto - Kakizaki rats[J]. Life sciences,2007,80(5):468-475.
- [29] LE DUC DAT, NGUYEN THI MINH TU, NGO VIET DUC, et al. Anti-inflammatory secondary metabolites from the stems of *Millettia dielsiana* Harms ex Diels[J]. Carbohydrate Research,2019,484:107778.
- [30] 张宸豪,李瑶,李正伟,等. 原花青素 B1 对 LPS 诱导小鼠巨噬细胞 RAW264.7 损伤的保护作用及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版),2019, 45(6):1243-1247,1481.
- [31] RONNSTRAND L. Signal transduction via the stem cell factor receptor/c-Kit[J]. Cellular and Molecular Life Sciences CMLS,2004,61(19):2535-2548.
- [32] XU D, WANG Z, XIA Y, et al. The gluconeogenic enzyme PCK1 phosphorylates INSIG1/2 for lipogenesis[J]. Nature,2020,580(7804):530-535.
- [33] MASUDA K, SHIMA H, KATAGIRI C, et al. Activation of ERK induces phosphorylation of MAPK phosphatase-7, a JNK specific phosphatase, at Ser-446[J]. Journal of Biological Chemistry,2003,278(34):32448-32456.
- [34] 魏文静. 胰岛特异性 TP53 诱导的糖酵解和凋亡调节因子(TIGAR)基因敲除小鼠的代谢表型研究[D]. 厦门:厦门大学,2018.
- [35] KANG S, TANAKA T, NARAZAKI M, et al. Targeting interleukin-6 signaling in clinic[J]. Immunity,2019,50(4):1007-1023.
- [36] 陈丽平,陈乐宝,楼瑞桃,等. 白细胞介素-6 与 2 型糖尿病肾病的相关性研究[J]. 中国社区医师,2020,36(32):24-25.
- [37] DIXELIUSJ, OLSSON A K, THULIN Å, et al. Minimal active domain and mechanism of action of the angiogenesis inhibitor histidine-rich glycoprotein[J]. Cancer research,2006,66(4):2089-2097.
- [38] 陈军,周海舟,柏颖,等. 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶、血管内皮生长因子基因在 2 型糖尿病患者中的表达及临床价值[J]. 热带医学杂志,2020,20(9):1178-1182.
- [39] 黄为钧,赵进喜,王世东,等. 基于 PI3K/Akt 信号通路探索益气活血祛风通络法治疗糖尿病肾病的作用机制[J]. 环球中医药,2018,11(8): 1196-1203.
- [40] 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.
- [41] 马楠,刘艳妹,刘文思,等. HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 信号通路在糖尿病肾病中的作用研究进展[J]. 广东化工,2020,47(23):63,70.
- [42] 王岚,李英. P38MAPK 与糖尿病肾病[J]. 国际泌尿系统杂志,2006,27(5):705-709.

(收稿日期:2021-05-08)

(本文编辑:蒋艺芬)