

基于网络药理学探讨陈皮对糖尿病肾病作用机制

解晓雨

青岛大学附属医院肾内科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年5月17日; 录用日期: 2025年6月11日; 发布日期: 2025年6月18日

摘要

目的: 探讨陈皮治疗糖尿病肾病(DN)的潜在作用机制, 为其临床应用提供理论依据。方法: 采用网络药理学方法筛选陈皮的有效成分及其作用靶点, 结合GeneCards和OMIM数据库获取糖尿病肾病相关靶点, 获得交集靶点。构建“药物-成分-靶点”网络和PPI互作网络, 筛选核心靶点。通过GO富集分析和KEGG通路分析揭示潜在生物学过程及信号通路。结果: 筛选出陈皮的5种有效成分(β -谷甾醇、柚皮素、香叶木素、橙皮苷、川陈皮素)及61个与糖尿病肾病的交集靶点。PPI互作网络结果提示PPARG、PTGS2、BCL2、ESR1、SRC和MMP9等靶点在网络图中作用占比较高。GO和KEGG分析表明, 陈皮可能通过调控AGE-RAGE信号通路、平滑肌细胞增殖等途径发挥治疗作用。结论: 陈皮通过多成分、多靶点、多通路的作用机制治疗糖尿病肾病, 预测中药潜在作用机制, 为进一步临床验证及药理实验提供理论支持。

关键词

陈皮, 糖尿病肾病, 网络药理学, 疾病靶点, 信号传导, 韦恩图, GO分析, KEGG分析

Exploration on the Mechanism of Chenpi in Treating Diabetic Nephropathy Based on Network Pharmacology

Xiaoyu Xie

Department of Nephrology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: May 17th, 2025; accepted: Jun. 11th, 2025; published: Jun. 18th, 2025

Abstract

Objective: This study aimed to investigate the potential mechanism of action of Chenpi (dried tangerine

peel) in treating diabetic nephropathy (DN) using network pharmacology, thereby providing a theoretical foundation for its clinical application. **Methods:** The active components of Chenpi and their corresponding targets were identified through network pharmacology. Disease-related targets for DN were retrieved from the GeneCards and OMIM databases, followed by intersection analysis to identify shared targets. A “drug-component-target” network and a protein-protein interaction (PPI) network were constructed to elucidate core targets. Gene Ontology (GO) enrichment and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway analyses were performed to explore potential biological processes and signaling pathways. **Results:** Five bioactive components of Chenpi (β -sitosterol, naringenin, geranitin, hesperidin, and nobiletin) were identified, along with 61 overlapping targets associated with DN. The PPI network highlighted key targets such as PPARG, PTGS2, BCL2, ESR1, SRC, and MMP9, suggesting their central roles in the therapeutic mechanism. GO and KEGG analyses revealed that Chenpi may exert its therapeutic effects by modulating pathways such as the AGE-RAGE signaling pathway and smooth muscle cell proliferation. **Conclusion:** Chenpi likely treats DN through a multi-component, multi-target, and multi-pathway mechanism. These findings provide insights into the pharmacological actions of Chenpi and support further clinical and experimental validation.

Keywords

Chenpi, Diabetic Nephropathy, Network Pharmacology, Disease Targets, Signal Transduction, Venn Diagram, GO Analysis, KEGG Analysis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病肾病(DN)是糖尿病最严重的并发症之一,临床特征为持续性白蛋白尿排泄增加,和(或)肾小球滤过率(Glomerular filtration rate, GFR)进行性下降,最终发展为终末期肾脏疾病(End-stage renal disease, ESRD)。至少三分之一的 I 型糖尿病患者和至少一半的 II 型糖尿病患者会发生糖尿病肾病[1] [2]。此外,糖尿病肾病也有发病率高,死亡率高的特点,给全球社会造成巨大经济负担[3]。其发病机制主要涉及到氧化应激、免疫炎症、代谢紊乱、血流动力学改变等多方面因素,鉴于发病机制的复杂性,多成分、多靶点、多通路综合治疗成为中医治疗糖尿病肾病独特优势[4] [5]。

陈皮是一种传统中药,又名橘皮、红皮,具有燥湿化痰、理气健脾的功效[6],现代研究表明其具有抗炎、抗氧化、降血脂和抗纤维化等多种作用。川陈皮素是陈皮中的有效成分之一,研究发现其可调节肾脏中 megsin、PDGF-BB、pERK1/2 及 collagen IV 的表达对糖尿病肾病大鼠有明显的治疗作用[7]。参芪泄浊饮中“黄芪-太子参-陈皮”角药可通过抑制炎症反应、减弱氧化应激等潜在作用机制治疗慢性肾脏病[8]。也有研究表明陈皮可能通过表观遗传调节 Nrf2 介导的细胞防御系统来减轻氧化应激诱导的肝毒性[9]。以上研究表明陈皮在治疗糖尿病肾病的潜力,但具体机制通路尚不清楚。因此本研究结合网络药理学和分子对接技术,系统分析陈皮的有效成分及其作用靶点,探讨其治疗糖尿病肾病的潜在分子机制,为陈皮的临床应用提供理论依据。

2. 材料与方法

2.1. 筛选陈皮有效成分及潜在靶点基因

在中药系统药理数据库和分析平台(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and

Analysis Platform, TCMSP, <https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)检索中药陈皮相关成分, 并根据口服生物利用度(OB%) $\geq 30\%$ 、类药性(DL) ≥ 0.18 的标准筛选。随后使用 Pubchem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)检索其对应 smile 编号, 并在 Swiss target prediction 数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)预测其相关靶点。合并后去除重复项, 得到陈皮有效成分作用最终靶点。

2.2. 筛选糖尿病肾病靶基因

GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)是目前收集疾病靶点较为全面的一个多功能数据库, 以糖尿病肾病的英文名称“Diabetic nephropathy”为关键词进行检索收集相关疾病靶点, 为了排除与疾病低关联度的靶点对于后续实验的干扰, 将 Relevance score 大于等于 7 的靶点纳入到本研究中。OMIM 数据库(<https://www.omim.org/>)是一个关于人类基因和遗传病的综合性数据库, 同样, 以“Diabetic nephropathy”为关键词进行检索收集相关疾病靶点。分别从对应数据库中获取相应基因信息, 进一步运用 Excel 软件将获取所有数据整合剔除(相同 Entry ID), 从而得到糖尿病肾病对应的靶基因信息。

2.3. 交集基因筛选

将陈皮有效成分作用最终靶点基因与筛选的糖尿病肾病靶点基因取交集, 于 Venny2.1(<https://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/>)绘制 Venn 图, 从而得到陈皮与糖尿病肾病的交集靶点基因。

2.4. 中药 - 成分 - 靶点网络构建

在 Cytoscape 3.9.1 软件中分别导入陈皮、活性成分与治疗糖尿病肾病的潜在靶点(交集靶点)。网络图节点(node)表示陈皮、活性成分及靶点。

2.5. PPI 网络图构建与核心靶点筛选

运用 STRING 网站(<https://string-db.org/>)分析陈皮治疗糖尿病肾病的重要靶点。将药物与疾病的交集靶点导入 STRING 中, 将种类定义为“Homo sapiens”进行分析, 设置最高置信度 > 0.9 , 隐藏游离的节点, 并得到网络结果。将 PPI 数据导入到 Cytoscape 软件进行可视化, 并计算连接度(Degree)、节点介度(Betweenness)和连接紧密度的(Closeness)拓扑结构特征值, 选择置信度 > 0.4 的节点作为核心靶点。

2.6. 基因本体论(Gene Ontology, GO)富集分析与京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路分析

使用微生物平台(<https://www.bioinformatics.com.cn/>)对共同靶点进行关键靶基因进行 GO 通路分析和 KEGG 通路富集分析, 可视化呈现数据结果, 揭示陈皮治疗糖尿病肾病的潜在生物学过程和信号通路。

3. 结果

3.1. 陈皮有效成分及潜在靶点

通过 TCMSP 数据库, 以 $OB\% \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$ 为标条件筛选, 得到 β -谷甾醇、柚皮素、香叶木素、橙皮苷、川陈皮素 5 种有效成分(见表 1), 随后在 Swiss target prediction 数据库中分别预测以上 5 种有效成分的相关靶点基因, 去除重复等最终得到 161 个潜在靶点基因。

Table 1. Basic information on the effective drug components of Chenpi
表 1. 陈皮有效药物成分基本信息

Mol ID	分子名称	中文名称	OB (%)	DL
MOL000359	sitosterol	β -谷甾醇	36.91	0.75
MOL004328	naringenin	柚皮素	59.29	0.21
MOL005100	5,7-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) chroman-4-one	香叶木素	47.74	0.27
MOL005815	Citromitin	橙皮苷	86.90	0.51
MOL005828	nobiletin	川陈皮素	61.67	0.52

3.2. 陈皮治疗糖尿病肾病潜在靶点

在 GenGards 数据库输入“Diabetic nephropathy”检索到 4805 个靶点，去除相关性(Relevance score) 低于 7 的基因，得到 1269 个糖尿病肾病疾病靶点。OMIM 数据库输入“Diabetic nephropathy”检索到 257 个靶点，2 个疾病数据库合并去重得到靶点基因 1459 个。以上得到的最终靶点基因与陈皮潜在靶点取交集，获得交集靶点 61 个(见图 1)。

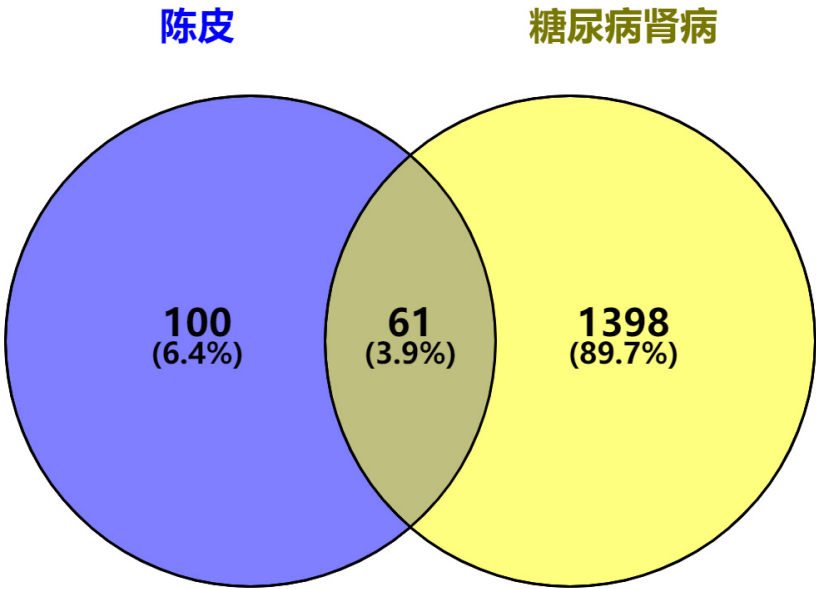


Figure 1. Venn map of Chenpi-diabetic nephropathy targets
图 1. 陈皮 - 糖尿病肾病靶点韦恩图

3.3. 药物 - 成分 - 靶点网络图

根据陈皮的有效成分及其作用靶点，制备“药物 - 成分 - 靶点”网络图，得到活性成分 5 个，核心靶点 61 个，使用 Cytoscape 进行可视化。在 Cytoscape 3.9.1 软件中分别导入陈皮的中药、活性成分与治疗糖尿病肾病的潜在靶点(交集靶点)。网络图节点(node)表示中药、活性成分及靶点。如图 2 所示，网络由 61 个节点和 480 条边组成；图中倒箭头代表药物、正三角代表活性成分、圆形代表核心靶点。

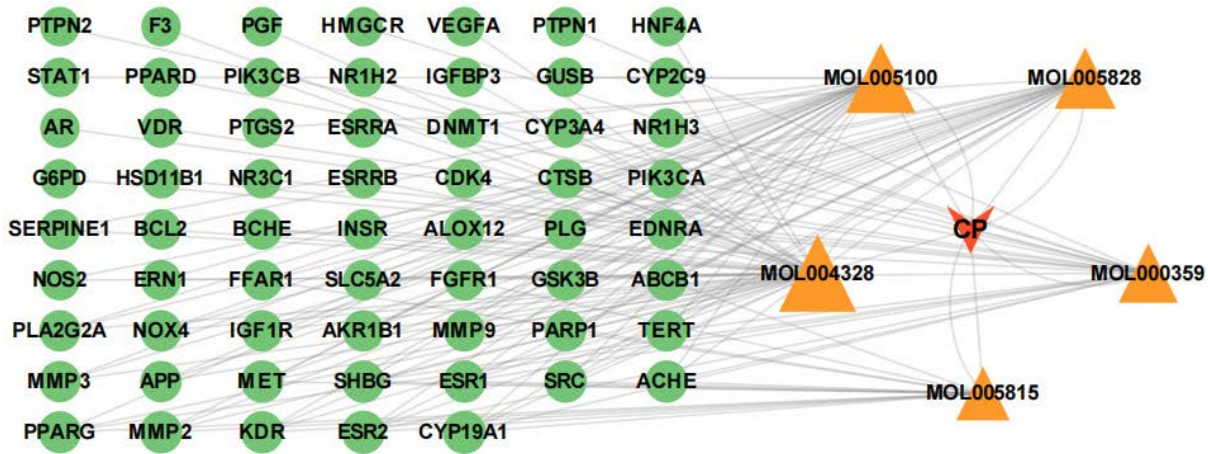


Figure 2. Drug-component-target map of Chenpi in the treatment of diabetic nephropathy
图 2. 陈皮治疗糖尿病肾病药物 - 成分 - 靶点图

3.4. PPI 蛋白互作分析

将交集靶点导入 STRING 数据库分析，以置信度 0.4 对于靶点进行筛选。运用 Cytoscape 3.9.1 分析蛋白互作的网络图，在 Cytoscape 3.9.1 中构建 PPI 网络。图 3 中核心靶点网络图，节点代表靶点，图中节点越大、颜色越深即连接靶点较多的节点，在整个网络中起到重要作用。结果提示 PPARG、PTGS2、BCL2、ESR1、SRC、MMP9、GSK3B、IGF1R、MMP2、KDR 靶点在网络图中作用占比最高。

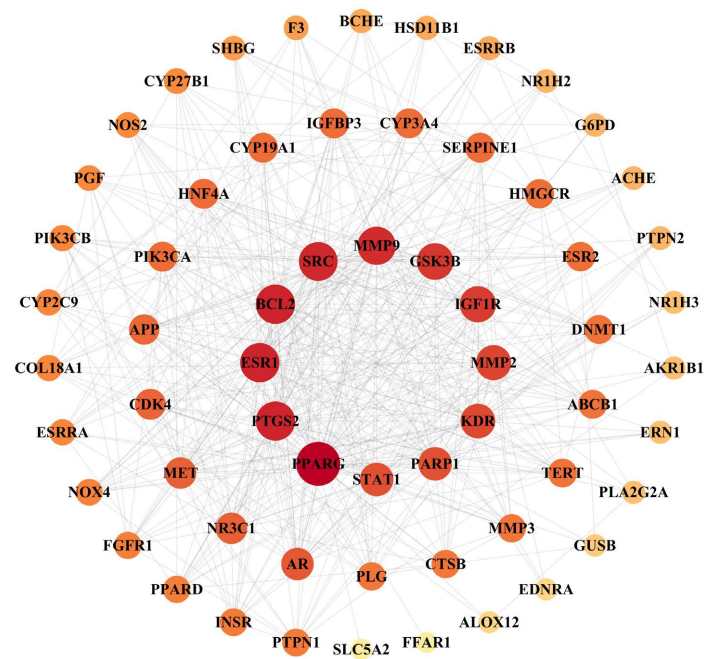


Figure 3. PPI protein interaction network
图 3. PPI 蛋白相互作用网络

3.5. GO 生物富集分析

将上述基因导入微生信平台，经检索和转化操作，进行 GO 富集分析，共得到 GO 分析结果，包括

生物学过程(BP)、分子功能(MF)、细胞组成(CC)。GO 分子功能分析排序前几位的分子功能为: 核内受体活性(nuclear receptor activity)、配体激活转录因子(ligand-activated transcription factor)、类固醇结合(steroid binding)、类固醇激素受体活性(steroid hormone receptor activity)、RNA 聚合酶II-特异性 DNA 结合转录因子结合(RNA polymerase II-specific DNA-binding transcription factor binding)(图 4)。GO 分析显示陈皮有效活性成分的靶点富集于平滑肌细胞增殖、胞内信号通路和细胞对胰岛素刺激反应等相关生物学过程(图 5)。

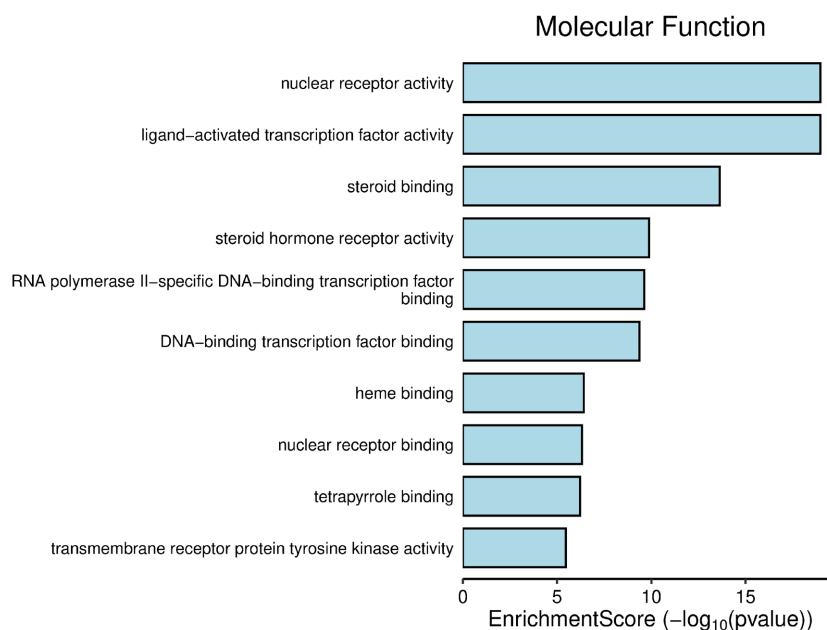


Figure 4. Core targets of Chenpi in treating diabetic nephropathy: GO molecular function analysis
图 4. 陈皮治疗糖尿病肾病的核心靶点 GO 分子功能分析

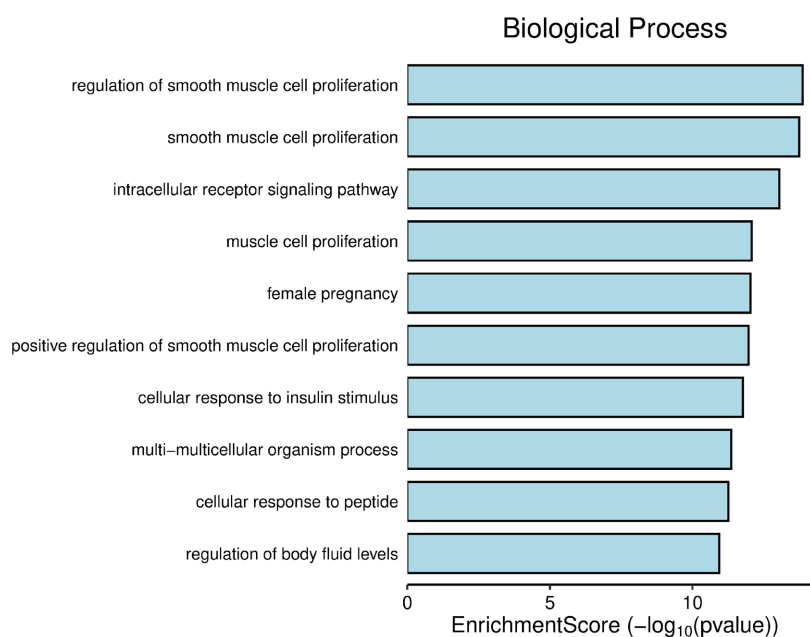


Figure 5. Core targets of Chenpi in treating diabetic nephropathy: GO biological process analysis
图 5. 陈皮治疗糖尿病肾病的核心靶点 GO 生物学过程分析

3.6. KEGG 通路富集分析

采用微生信平台对陈皮治疗糖尿病肾病中相关靶点进行信号通路分析，结果表明，靶点集中于内分泌抵抗信号通路、AGE-RAGE 糖尿病并发症信号通路(图 6)、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药性通路和 HIF-1 信号通路等通路中(图 7)。

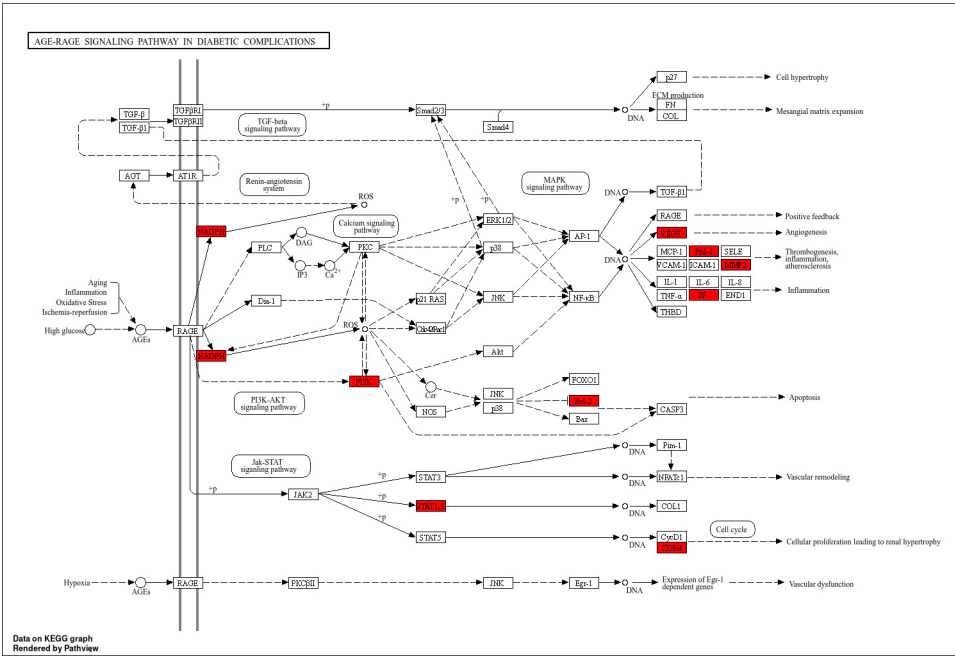


Figure 6. Schematic diagram of the core target signaling pathway model of Chenpi in the treatment of diabetic nephropathy
图 6. 陈皮治疗糖尿病肾病的核心靶点信号通路模式图

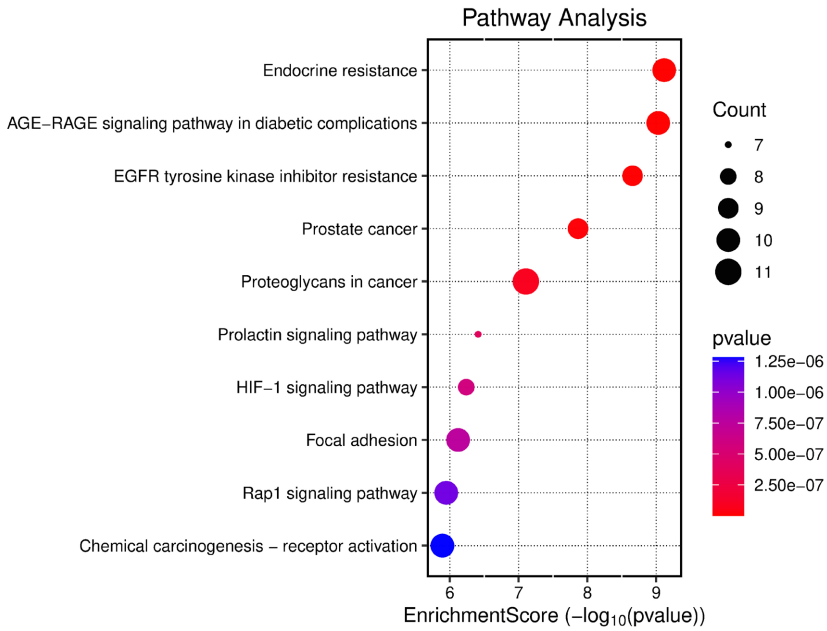


Figure 7. Enrichment analysis of KEGG pathway in the treatment of diabetic nephropathy with Chenpi
图 7. 陈皮治疗糖尿病肾病的 KEGG 通路富集分析

4. 讨论

本研究基于网络药理学和分子对接技术,对陈皮治疗糖尿病肾病(糖尿病肾病)的潜在作用机制进行了系统性分析,揭示了陈皮中多种活性成分(包括川陈皮素、柚皮素、 β -谷甾醇、香叶木素和橙皮苷等)通过复杂的作用网络可能调节糖尿病肾病。研究首先通过 TCMSP 数据库筛选出陈皮的主要活性成分,并利用 Swiss target prediction 平台预测其潜在作用靶点,同时从 GeneCards、OMIM 疾病数据库获取糖尿病肾病相关靶点,构建了包含 61 个共同靶点的交集网络。进一步的蛋白互作网络分析识别出 PPARG、PTGS2、BCL2、ESR1、SRC 和 MMP9 等关键靶点,检索文献发现这些靶点在糖尿病肾病的炎症反应、氧化应激和纤维化进程中扮演着核心调控角色。

过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)是一组核转录因子,在脂质代谢和炎症的调节中起关键作用。在 PPAR 的各种亚型中,PPARG(又称 PPAR γ)广泛表达于肾小球、近端和远端肾小管的系膜细胞和上皮细胞核中[10],在足细胞中表达尤为显著[11]。有研究报道发现高血糖状态下足细胞线粒体功能障碍,而功能失调的线粒体会产生过量的活性氧(ROS)并释放促凋亡蛋白,进而导致细胞和组织损伤[12]。因此,我们可以合理地推测,糖尿病相关的肾脏线粒体功能障碍,尤其是足细胞功能障碍,可能导致糖尿病肾病的发生和进展。此外,有研究报道 PPARG 激活显著改善了足细胞醛固酮诱导的线粒体功能障碍[13]。这些发现表明线粒体保护作用可能是 PPARG 对抗糖尿病足细胞损伤的重要机制。另外也有研究表明,PPARG 通过代谢和抗氧化机制对糖尿病肾病发挥肾脏保护作用[14]。也有研究证实川陈皮素,陈皮中的有效活性成分,通过 PPARG/CD36 途径抑制脂质摄取,从而减轻动脉粥样硬化[15]。PTGS, 又称环氧合酶(COX),是花生四烯酸合成前列腺素的关键基因,是脂质生成的关键调控因子,COX 有两种同工酶:COX-1 和 COX-2。大量研究表明 COX-2 的过表达与糖尿病肾病的进展有关,抑制 COX-2 可减少高滤过和蛋白尿,并延缓进行性肾损伤[16]。另有研究发现地蒾总黄酮可明显延缓高脂饮食联合 STZ 诱导小鼠糖尿病肾病的发生发展进程,其机制与调控脂质过氧化及氧化应激、调控 PTGS2/ACSL4 信号通路相关[17]。橙皮苷在 Wistar 大鼠肾细胞癌模型中发现可通过 COX-2/PGE2 通路减轻氧化应激发挥肾保护作用[18]。基质金属蛋白酶(MMP)能够降解细胞外基质,其失调已经与肾脏疾病包括糖尿病肾病的发病机制有关[19]。MMP9 在糖尿病肾病的尿液、血清和肾组织中显著增加。尿 MMP9 浓度的上调发生在微量白蛋白尿的发生之前,血清 MMP9 水平与估计肾小球滤过率(eGFR)呈负相关[20]。此外,MMP9 敲除可显著改善蛋白尿并防止糖尿病肾病中的肾脏结构损伤。因此,MMP9 是糖尿病肾病早期诊断的可靠生物标志物[21]。柚皮素可抑制 MMP9、调节氧化应激和减轻炎症反应,从而改善糖尿病神经性疼痛[22]。本文通过网络药理学预测证实陈皮可能通过调节 PPARG、PTGS2、MMP9 等靶点发挥治疗糖尿病肾病的作用,这些发现共同构建了陈皮多途径保护肾脏的作用网络。

通路富集分析表明,陈皮活性成分对糖尿病肾病作用的核心靶点可富集于 AGE-RAGE 糖尿病并发症信号通路。在 AGE-RAGE 通路中,陈皮成分可能通过竞争性结合 RAGE 受体,阻断高级糖基化终产物(AGEs)诱导的氧化应激和炎症反应,这与既往研究报道的柚皮苷通过抑制 RAGE/NF- κ B 介导的线粒体细胞凋亡来改善 2 型糖尿病诱导的脂肪性肝炎结果相一致[23]。GO 生物学功能分析进一步揭示了陈皮作用的广泛生物学过程,包括调控平滑肌细胞增殖、胞内信号传导和细胞对胰岛素刺激反应等。其中,陈皮对肾小球系膜细胞增殖的调控尤为关键,体外实验已证实川陈皮素可显著抑制高糖诱导的系膜细胞增殖,并抑制高糖诱导的基底膜增厚和肾小球肥大[24]。

本研究仍存在若干局限性需要指出。首先,网络药理学的预测性质决定了其结果必须通过实验验证,与糖尿病肾病的直接关联仍需体内外实验进一步确认。其次,研究未考虑陈皮成分在体内的代谢转化和生物利用度,实际上橙皮苷等成分经肠道菌群代谢后生成的活性代谢产物可能才是真正的效应分子,这

使得研究结果与实际情况可能存在偏差。另外，目前的分析尚未考虑个体差异对药效的影响，包括基因多态性导致的靶点蛋白表达差异等。最后，研究尚未进行剂量-效应关系的研究，难以评估陈皮治疗糖尿病肾病的最佳剂量和疗效。

基于当前研究发现，未来研究应着重从以下几个方向深入：首先需要建立合适的糖尿病肾病动物模型(如 db/db 小鼠或 STZ 诱导的大鼠模型)，系统评价陈皮提取物及各单体成分的肾脏保护效果，重点关注其对蛋白尿、肾小球硬化和肾间质纤维化的改善作用。此外，临床转化研究也至关重要，需要设计规范的临床试验评估陈皮或其活性成分辅助治疗糖尿病肾病的有效性和安全性，同时开发基于作用机制的新型生物标志物用于疗效监测。

传统中药的多成分特点曾被视为其机制研究的障碍，而网络药理学正好为破解这一难题提供了有力工具。特别值得注意的是，陈皮中多种活性成分针对同一通路的协同调控(如川陈皮素和柚皮素共同作用于 NF- κ B 通路[25] [26])可能产生“1 + 1 > 2”的效果，这种多靶点微调模式可能比单一靶点的强效抑制更具优势，既能保证疗效又可减少副作用，这为开发新型糖尿病肾病治疗策略提供了重要启示。此外，研究中发现的陈皮成分与糖尿病并发症共同靶点的相互作用，也提示其可能具有防治多种糖尿病并发症的潜力，值得进一步探索。

综上所述，本研究通过网络药理学系统揭示了陈皮治疗糖尿病肾病的多成分-多靶点-多通路潜在机制，陈皮中的活性成分(如橙皮苷、川陈皮素、柚皮素等)可能通过调控炎症、氧化应激及相关信号通路发挥治疗作用，不仅为传统中药的临床应用提供了科学依据，也为开发新型糖尿病肾病治疗药物指明了方向。未来的研究需要在现有预测基础上开展深入的实验验证和临床转化工作，同时探索陈皮与其他抗糖尿病肾病药物的协同效应，以期开发出更安全有效的糖尿病肾病综合治疗方案。随着研究的深入，陈皮这一传统中药有望在糖尿病肾病的防治中发挥更加重要的作用，为全球不断增长的糖尿病肾病患者带来新的治疗希望。

参考文献

- [1] Młynarska, E., Buławska, D., Czarnik, W., Hajdys, J., Majchrowicz, G., Prusinowski, F., et al. (2024) Novel Insights into Diabetic Kidney Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 10222. <https://doi.org/10.3390/ijms251810222>
- [2] Gaddy, A., Elrggal, M., Madariaga, H., Kelly, A., Lerma, E. and Colbert, G.B. (2025) Diabetic Kidney Disease. *Disease-a-Month*, **71**, Article ID: 101848. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2024.101848>
- [3] Ghose, S., Satariano, M., Korada, S., Cahill, T., Shah, R. and Raina, R. (2024) Advancements in Diabetic Kidney Disease Management: Integrating Innovative Therapies and Targeted Drug Development. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **326**, E791-E806. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00026.2024>
- [4] Wu, X., Zhao, L., Zhao, Y., He, X., Zou, L., Zhao, Y., et al. (2024) Traditional Chinese Medicine Improved Diabetic Kidney Disease through Targeting Gut Microbiota. *Pharmaceutical Biology*, **62**, 423-435. <https://doi.org/10.1080/13880209.2024.2351946>
- [5] Shen, S., Zhong, H., Zhou, X., Li, G., Zhang, C., Zhu, Y., et al. (2024) Advances in Traditional Chinese Medicine Research in Diabetic Kidney Disease Treatment. *Pharmaceutical Biology*, **62**, 222-232. <https://doi.org/10.1080/13880209.2024.2314705>
- [6] 黄秀芳, 庾国桢, 童晶晶. 基于网络药理学分析陈皮的药理作用机制[J]. 中成药, 2019, 41(12): 3038-3045.
- [7] 武俊紫, 姚政, 熊光轶, 等. 川陈皮素对糖尿病肾病大鼠的作用研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(8): 117-121, 270.
- [8] 王梦诗, 郭玲, 何学红. 基于网络药理学及分子对接探析“黄芪-太子参-陈皮”角药治疗慢性肾衰竭的作用机制[J]. 中国民间疗法, 2023, 31(12): 61-66.
- [9] Lin, Z., Chan, Y., Pan, M., Tung, Y. and Su, Z. (2019) Aged Citrus Peel (Chenpi) Prevents Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity by Epigenetically Regulating Nrf2 Pathway. *The American Journal of Chinese Medicine*, **47**, 1833-1851. <https://doi.org/10.1142/s0192415x19500939>

- [10] Wu, H., Malone, A.F., Donnelly, E.L., Kirita, Y., Uchimura, K., Ramakrishnan, S.M., *et al.* (2018) Single-Cell Transcriptomics of a Human Kidney Allograft Biopsy Specimen Defines a Diverse Inflammatory Response. *Journal of the American Society of Nephrology*, **29**, 2069-2080. <https://doi.org/10.1681/asn.2018020125>
- [11] Okada, T., Wada, J., Hida, K., Eguchi, J., Hashimoto, I., Baba, M., *et al.* (2006) Thiazolidinediones Ameliorate Diabetic Nephropathy via Cell Cycle-Dependent Mechanisms. *Diabetes*, **55**, 1666-1677. <https://doi.org/10.2337/db05-1285>
- [12] Jia, Z., Sun, Y., Yang, G., Zhang, A., Huang, S., Heiney, K.M., *et al.* (2014) New Insights into the PPAR γ Agonists for the Treatment of Diabetic Nephropathy. *PPAR Research*, **2014**, Article ID: 818530. <https://doi.org/10.1155/2014/818530>
- [13] Zhu, C., Huang, S., Yuan, Y., Ding, G., Chen, R., Liu, B., *et al.* (2011) Mitochondrial Dysfunction Mediates Aldosterone-Induced Podocyte Damage. *The American Journal of Pathology*, **178**, 2020-2031. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.01.029>
- [14] Huang, S., Jin, Y., Zhang, L., Zhou, Y., Chen, N. and Wang, W. (2024) PPAR Gamma and PGC-1 α Activators Protect against Diabetic Nephropathy by Suppressing the Inflammation and NF- κ B Activation. *Nephrology*, **29**, 858-872. <https://doi.org/10.1111/nep.14381>
- [15] Wang, H., Tian, Q., Zhang, R., Du, Q., Hu, J., Gao, T., *et al.* (2024) Nobiletin Alleviates Atherosclerosis by Inhibiting Lipid Uptake via the PPARG/CD36 Pathway. *Lipids in Health and Disease*, **23**, Article No. 76. <https://doi.org/10.1186/s12944-024-02049-5>
- [16] Quilley, J., Santos, M. and Pedraza, P. (2011) Renal Protective Effect of Chronic Inhibition of COX-2 with SC-58236 in Streptozotocin-Diabetic Rats. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **300**, H2316-H2322. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01259.2010>
- [17] 唐雨菲, 莫烨云, 李笑笑, 等. 地蒾总黄酮对高脂饮食联合链脲佐菌素诱导糖尿病肾病小鼠脂质过氧化的影响[J]. *中国畜牧兽医*, 2025, 52(1): 364-375.
- [18] Siddiqi, A., Saidullah, B. and Sultana, S. (2018) Anti-Carcinogenic Effect of Hesperidin against Renal Cell Carcinoma by Targeting COX-2/PGE2 Pathway in Wistar Rats. *Environmental Toxicology*, **33**, 1069-1077. <https://doi.org/10.1002/tox.22626>
- [19] Krochmal, M., Kontostathi, G., Magalhães, P., Makridakis, M., Klein, J., Husi, H., *et al.* (2017) Urinary Peptidomics Analysis Reveals Proteases Involved in Diabetic Nephropathy. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 15160. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15359-9>
- [20] Li, G., Zhang, J., Liu, D., Wei, Q., Wang, H., Lv, Y., *et al.* (2021) Identification of Hub Genes and Potential Cerna Networks of Diabetic Nephropathy by Weighted Gene Co-Expression Network Analysis. *Frontiers in Genetics*, **12**, Article 767654. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.767654>
- [21] Chen, S., Li, B., Chen, L. and Jiang, H. (2023) Uncovering the Mechanism of Resveratrol in the Treatment of Diabetic Kidney Disease Based on Network Pharmacology, Molecular Docking, and Experimental Validation. *Journal of Translational Medicine*, **21**, Article No. 380. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04233-0>
- [22] Singh, P., Bansal, S., Kuhad, A., Kumar, A. and Chopra, K. (2020) Naringenin Ameliorates Diabetic Neuropathic Pain by Modulation of Oxidative-Nitrosative Stress, Cytokines and MMP-9 Levels. *Food & Function*, **11**, 4548-4560. <https://doi.org/10.1039/c9fo00881k>
- [23] Syed, A.A., Reza, M.I., Shafiq, M., Kumariya, S., Singh, P., Husain, A., *et al.* (2020) Naringin Ameliorates Type 2 Diabetes Mellitus-Induced Steatohepatitis by Inhibiting RAGE/NF- κ B Mediated Mitochondrial Apoptosis. *Life Sciences*, **257**, Article ID: 118118. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118118>
- [24] 李会英, 赵晓丽, 王丽, 等. 川陈皮素对高糖诱导的大鼠肾小球系膜细胞炎症因子和氧化应激水平的影响[J]. *中国新药杂志*, 2019, 28(20): 2537-2542.
- [25] Murata, T., Ishiwa, S., Lin, X., Nakazawa, Y., Tago, K. and Funakoshi-Tago, M. (2023) The Citrus Flavonoid, Nobiletin Inhibits Neuronal Inflammation by Preventing the Activation of NF- κ B. *Neurochemistry International*, **171**, Article ID: 105613. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2023.105613>
- [26] He, Y., Wang, S., Sun, H., Li, Y. and Feng, J. (2022) Naringenin Ameliorates Myocardial Injury in STZ-Induced Diabetic Mice by Reducing Oxidative Stress, Inflammation and Apoptosis via Regulating the Nrf2 and NF- κ B Signaling Pathways. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article 946766. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.946766>