

# 基于网络药理学与分子对接技术的大黄治疗糖尿病肾病多靶点作用机制研究

舒 淼, 张 陈, 杨 宸, 张子俊, 吴 亮\*

江苏大学医学院, 江苏 镇江

收稿日期: 2025年11月2日; 录用日期: 2025年11月26日; 发布日期: 2025年12月4日

## 摘 要

本研究通过网络药理学与分子对接技术系统研究了大黄治疗糖尿病肾病(DKD)的多靶点作用机制。采用TCMSP数据库筛选大黄16种活性成分及56个药物靶点, 整合GeneCards、OMIM和Disgenet数据库获得4301个DKD相关靶基因, 通过Venny分析和R语言处理确定41个大黄治疗DKD的潜在基因靶点。利用Cytoscape 3.10.3构建“药物-成分-靶点-疾病”网络, STRING数据库建立蛋白互作网络, 经CytoNCA插件分析筛选出包括TNF、TP53、HSP90AA1、CASP3、BCL2、PTGS2、ESR1和MYC在内的核心靶点。分子对接验证显示大黄活性成分与HSP90AA1、BCL2、TNF等靶点具有显著结合亲和力, GO与KEGG富集分析表明其治疗机制涉及炎症反应、细胞凋亡、氧化应激和组织纤维化等多条信号通路的调控, 证实了大黄通过“多成分-多靶点-多通路”协同作用治疗DKD的科学机制。这项研究为深入理解中药治疗复杂疾病的网络调控机制提供了重要的理论依据。

## 关键词

大黄, 糖尿病肾病, 网络药理学, 分子对接, 多靶点作用机制, 信号通路

# Study on the Multi-Target Mechanism of *Rheum palmatum* in Treating Diabetic Nephropathy Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology

Miao Shu, Chen Zhang, Chen Yang, Zijun Zhang, Liang Wu\*

School of Medicine, Jiangsu University, Zhenjiang Jiangsu

\*通讯作者。

文章引用: 舒淼, 张陈, 杨宸, 张子俊, 吴亮. 基于网络药理学与分子对接技术的大黄治疗糖尿病肾病多靶点作用机制研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(12): 718-730. DOI: 10.12677/acm.2025.15123463

## Abstract

This study systematically investigated the multi-target mechanism of *Rheum palmatum* (rhubarb) in treating diabetic kidney disease (DKD) using network pharmacology and molecular docking techniques. Sixteen active components and 56 potential drug targets of rhubarb were identified through the TCMSP database. By integrating data from GeneCards, OMIM, and DisGeNET, 4301 DKD-related target genes were collected. Venny analysis and R software processing revealed 41 key therapeutic targets. Cytoscape 3.10.3 was employed to construct a “drug-component-target-disease” interaction network, while the STRING database was used to establish a protein-protein interaction (PPI) network. Using the CytoNCA plugin, core targets, including TNF, TP53, HSP90AA1, CASP3, BCL2, PTGS2, ESR1, and MYC, were identified. Molecular docking demonstrated strong binding affinity between rhubarb’s active components and key targets (HSP90AA1, BCL2, TNF, etc.). GO and KEGG enrichment analyses indicated that the therapeutic mechanism involves the regulation of multiple pathways, such as inflammatory response, apoptosis, oxidative stress, and tissue fibrosis, confirming rhubarb’s “multi-component, multi-target, multi-pathway” synergistic effect on DKD. This research provides critical theoretical insights into the network regulation mechanisms of traditional Chinese medicine (TCM) in treating complex diseases, supporting the scientific rationale for using rhubarb in DKD therapy.

## Keywords

*Rheum palmatum* (Rhubarb), Diabetic Kidney Disease (DKD), Network Pharmacology, Molecular Docking, Multi-Target Mechanism, Signaling Pathways

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

近年来随着生活方式改变和人口老龄化加剧，糖尿病发病率呈现显著上升趋势，已成为重大公共卫生问题。糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)作为糖尿病最常见的微血管并发症之一，其特征性病理改变包括肾小球硬化及基底膜增厚，最终可导致终末期肾病[1]。面对这一严峻挑战，传统中药大黄(*Rhei Radix et Rhizoma*)因其多组分、多靶点的优势特性，为DN的防治提供了新的治疗策略。现代药理学研究表明，大黄主要含蒽醌类、二蒽酮类、苯丁酮类、鞣质类及有机酸等多种活性成分。其药理作用丰富，包括抗炎、抗氧化、抗纤维化、调节代谢等功能，可作用于多个靶器官系统[2]。

在临床应用方面，大黄在DN治疗中展现出显著疗效。本研究拟采用网络药理学结合分子对接技术，系统研究大黄活性成分与DN靶点的相互作用，为阐释其治疗DN的多靶点作用机制提供科学依据。这一研究不仅有助于深入理解中药治疗复杂疾病的作用机理，也为基于传统中药的现代药物研发提供理论支持。

## 2. 研究方法

### 2.1. 大黄的活性成分及靶点的筛选

以“大黄”为检索词，在中药系统药理学数据库及分析平台(TCMSP, <https://tcmsp-e.com/tcmsp.php>),

以类药性(Drug Likeness, DL)  $\geq 0.18$ , 口服生物利用度(Oral Bioavailability, OB)  $\geq 30\%$  为筛选条件, 收集大黄的主要活性成分, 并根据活性成分在 TCMSP 检索其对应靶点。将获得的靶点名全称导入 Uniprot (<https://www.uniprot.org/>) 进行查询, 得到各个靶点对应简写。

## 2.2. DKD 相关靶点收集及筛选

把“Diabetic Nephropathies”作为检索词, 通过三大生物信息数据库人类基因 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>)、OMIM 数据库 (<https://www.omim.org/>) 和 DisGeNet 数据库 (<https://disgenet.com/>) 收集 DKD 相关靶点。运用 GeneCards 数据库时, 以 Relevance score  $\geq 1$  为筛选条件。然后对 3 个数据库的靶基因整合, 去除重复值。

## 2.3. 药物-DKD 靶基因取交集

将大黄活性成分相关靶点和 DKD 靶基因采用 R 语言和 VennDiagram 包取交集, 获得交集靶点, 作为大黄治疗 DKD 的潜在靶点。并在 Venny 网站 (<https://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/>) 绘制 Venn 图。

## 2.4. 中药调控网络构建

将大黄、大黄活性成分、DKD、DKD 靶点导入软件 Cytoscape 3.10.3, 构建出“药物-活性成分-疾病-靶点”的中药调控网络图, 更精确地分析大黄的活性成分和确定治疗 DKD 的潜在靶点。

## 2.5. 蛋白互作网络的构建

将上述得到的大黄治疗 DKD 的交集基因导入 STRING 网站 (<https://cn.string-db.org/>), 物种选择为“人类”, 设置蛋白互作评分  $\geq 0.4$ , 游离网络设置为隐藏, 构建出蛋白互作网络图。

## 2.6. 核心基因的筛选

在 Cytoscape 3.10.3 软件中导入蛋白互作网络图, 运用 CytoNCA 插件对靶基因结果进行打分分析。结合两次打分的结果, 筛选出“BC”“CC”“DC”“EC”“LAC”分数大于中位数的基因, 完成对核心基因的筛选。

## 2.7. GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析

运用 R 语言 clusterProfiler 包对大黄活性相关靶点和 DKD 靶基因的交集进行 GO 富集分析和 KEGG 富集分析。设置 P 值(FDR)  $< 0.05$ , q 值  $< 0.05$  作为显著性阈值, 选择 DKD 结果并且将结果进行可视化。

## 2.8. 分子对接对大黄活性成分与 DKD 靶基因结合能力的预测

通过 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 下载核心基因对应的小分子配体文件, 并将文件格式转换为“mol2”。借助 UniProt (<https://www.uniprot.org/>) 和 PDB (<https://www2.rcsb.org/>) 获取受体蛋白的“PDB”格式, 然后运用 Chem3D 22.0.0 和 Pymol 4.60 分别对两个文件分别进行优化处理。运用 AutoDockTools 1.5.7 和 AutoDock vina 1.2.7 将文件转换为“pdpqt”格式文件后, 确定配体和受体的结合位点 grid box 的坐标和大小的确定。最后通过 Pymol 4.60 和网站 PLIP (<http://plip-tool.biotec.tu-dresden.de/>) 对受体和小分子配体作用力的确定, 并将结果进行可视化。

# 3. 结果

## 3.1. 大黄活性成分和治疗 DKD 潜在靶点的筛选

在 TCMSP 根据条件筛查选择出大黄活性成分 16 种, 并得到大黄活性成分靶点 56 个。在人类基因

GeneCards 数据库、OMIM 数据库、DisGeNet 数据库查找 DKD 相关靶点基因，三者取并集，同时去除重复值，总共筛选出靶基因 4301 个。将大黄活性成分靶点与 DKD 相关靶点基因取交集后得到大黄治疗 DKD 的潜在靶点共 41 个，并绘制出韦恩图，如图 1。

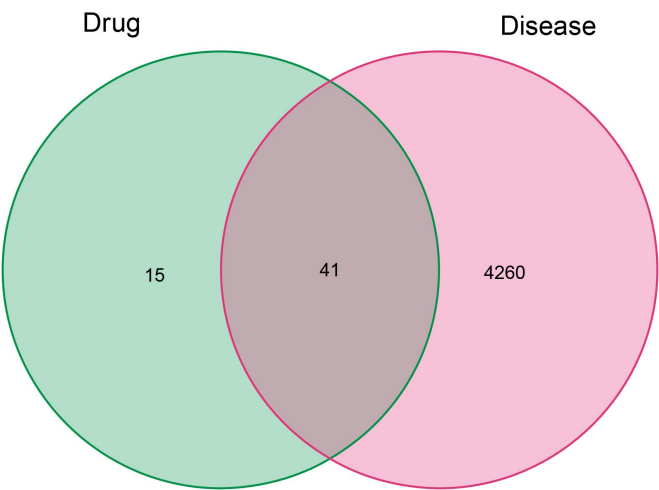


Figure 1. Venn diagram  
图 1. 韦恩图

3.2. 中药调控网络

最后构建出“药物 - 活性成分 - 疾病 - 靶点”网络图，该网络图一共有 1 个大黄药物节点，7 个活性成分节点，41 个靶点节点和节点之间有 77 条边。其中黄色表示中药大黄，橙色表示大黄活性成分，红色代表靶点。如图 2。

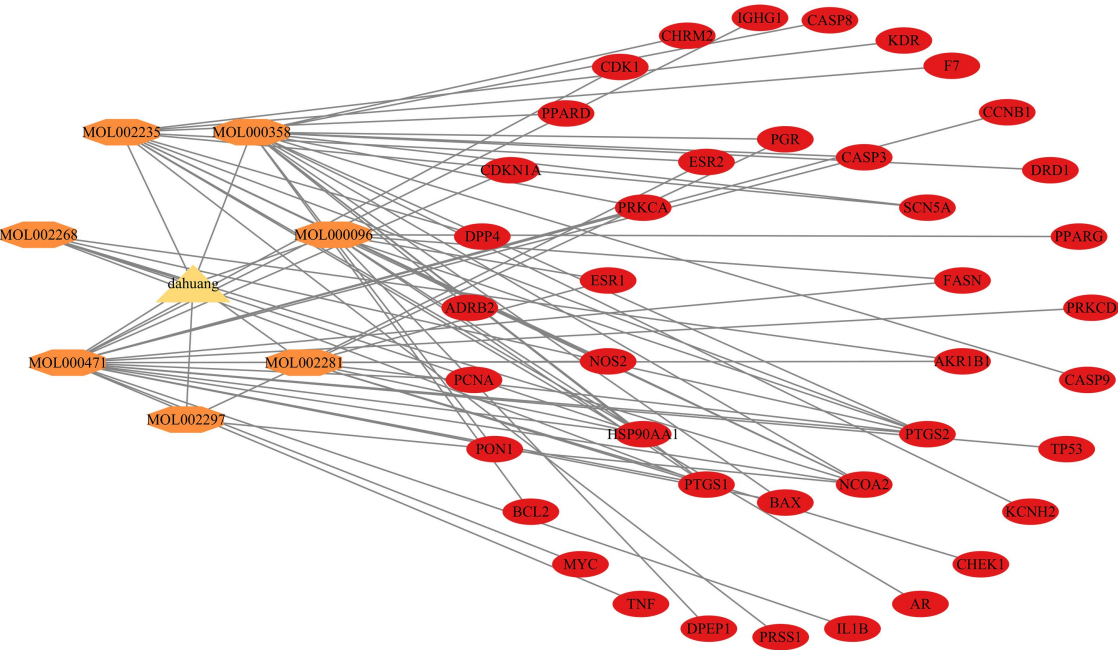


Figure 2. Herbal medicine-regulated network map  
图 2. 中药调控网络图

### 3.3. 蛋白互作网络图和 PPI 的筛选

运用 STRING 网站和依据大黄活性成分与 DKK 靶基因交集得到蛋白互作网络图如图 3。并根据蛋白互作的打分, 经过 3 次筛选分数大于中位数的基因, 得到核心基因 PPI, 并绘制出 PPI 图, 如图 4。其中, 节点越大, 颜色越深表示对应的基因 degree 值越大, 核心靶点分别为肿瘤坏死因子(TNF)、肿瘤蛋白 p53 (TP53)、热休克蛋白 90 $\alpha$  (HSP90AA1)、胱天蛋白酶 3 (CASP3)、B 细胞淋巴瘤-2 (BCL2)、环加氧酶 2 (PTGS2)、雌激素受体 1 (ESR1)、MYC 原癌基因(MYC)。

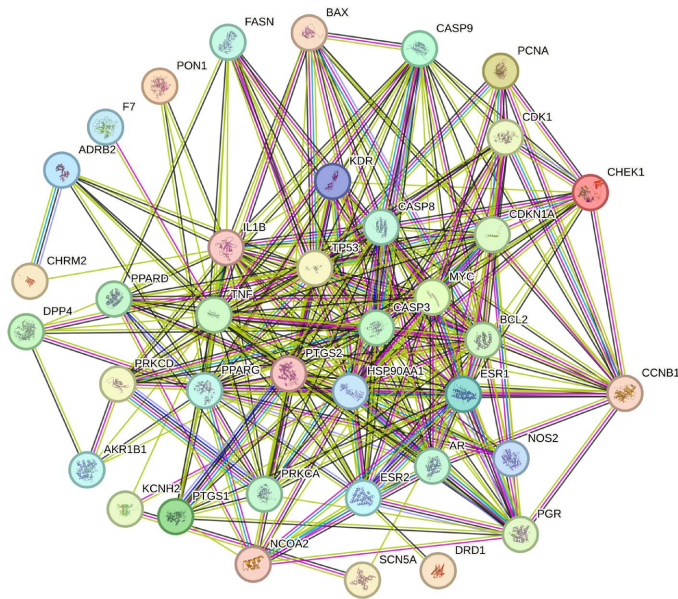
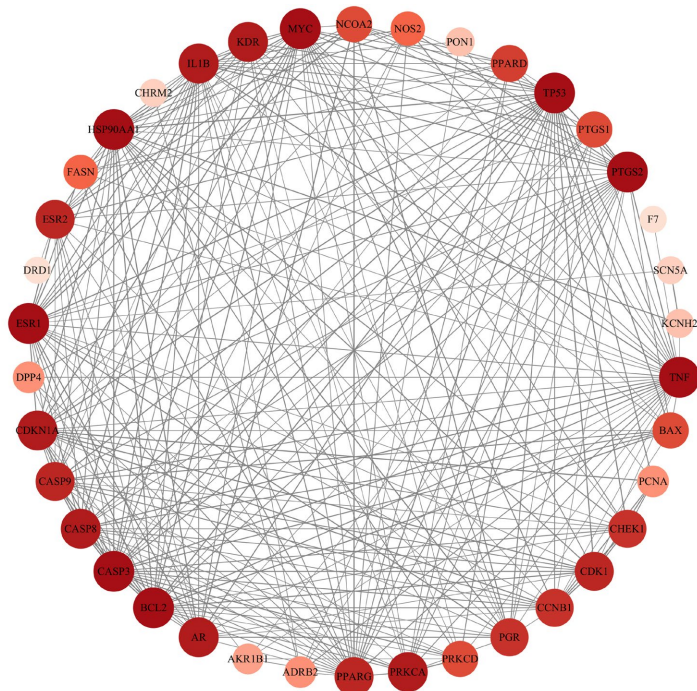


Figure 3. Protein-protein interaction network map  
图 3. 蛋白互作网络图



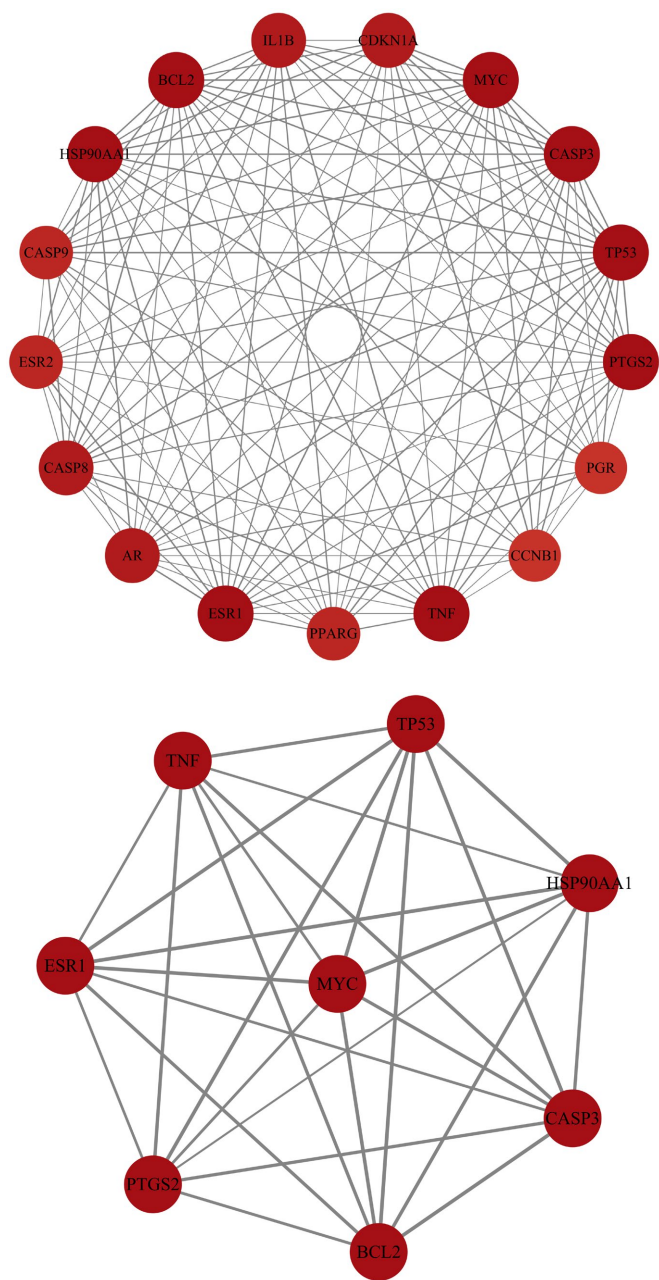
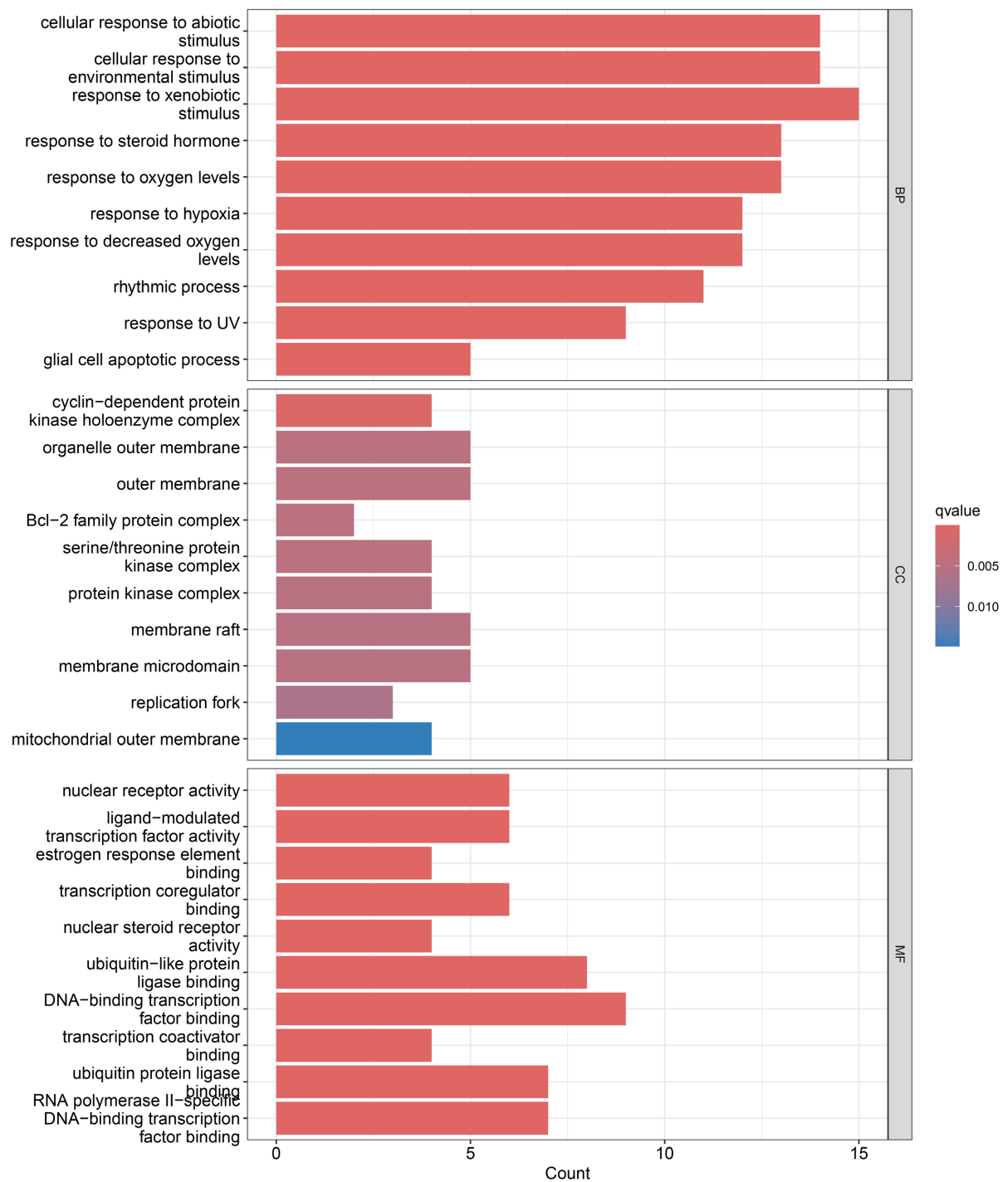


Figure 4. PPI map  
图 4. PPI 图

### 3.4. GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析

对 41 个潜在作用靶点进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析。GO 富集分析主要包括三个部分，分别是 BP (生物学过程)、CC (细胞组分)、MF (分子功能)。分析后分别得到 BP 一共有 1527 条，CC18 条，MF130 条，再对富集程度前 10 的功能进行可视化处理，最终得到柱状图图 5。根据图 5 显示，交集基因主要是外源性物质的反应，对环境刺激、非生物刺激的反应等生物学过程有关；与细胞器外膜，外膜，膜阀，膜微结构域等细胞组分有关；与 DNA 结合转录因子结合，泛素蛋白连接酶结合，RNA 聚合酶 II 特异性 DNA 结合转录因子结合等分子功能有关。



**Figure 5.** GO enrichment analysis  
**图 5.** GO 功能富集分析

KEGG 通路分析共得到 118 条通路，选取 P 值分数前 20 的通路绘制气泡图，最终得到气泡图图 6。其中，气泡颜色越深，q 值越大；则气泡越大，该通路包含的基因数量也就越多。根据图 6，可以得到交集基因涉及 p53 信号通路，乙型肝炎病毒感染，小细胞肺癌感染，脂质与动脉粥样硬化，人巨细胞病毒感染，人类免疫缺陷病毒 1 感染，铂类药物耐药，结直肠癌，EB 病毒感染，糖尿病并发症中的 AGE-RAGE

信号通路，化学致癌作用 - 受体激活，凋亡 - 多物种，丙型肝炎，甲型流感，甲状腺癌，结核病，单纯疱疹病毒 1 型感染，卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染，凋亡，雌激素信号通路，麻疹病毒，癌症中的蛋白聚糖，乳腺癌，IL-17 信号通路，内分泌治疗耐药，细胞周期，军团菌病，子宫内膜癌，前列腺癌，弓形虫病等通路。

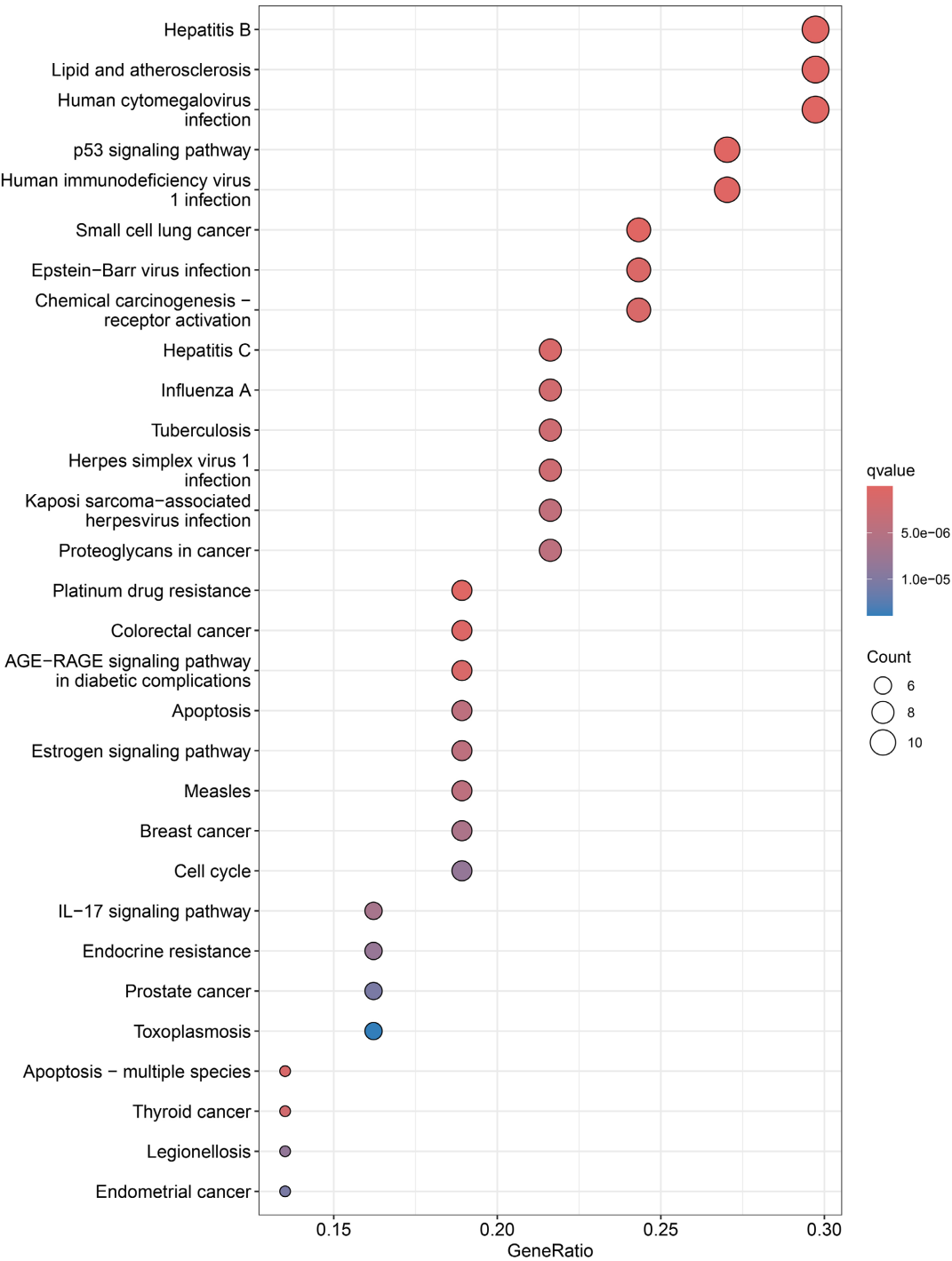
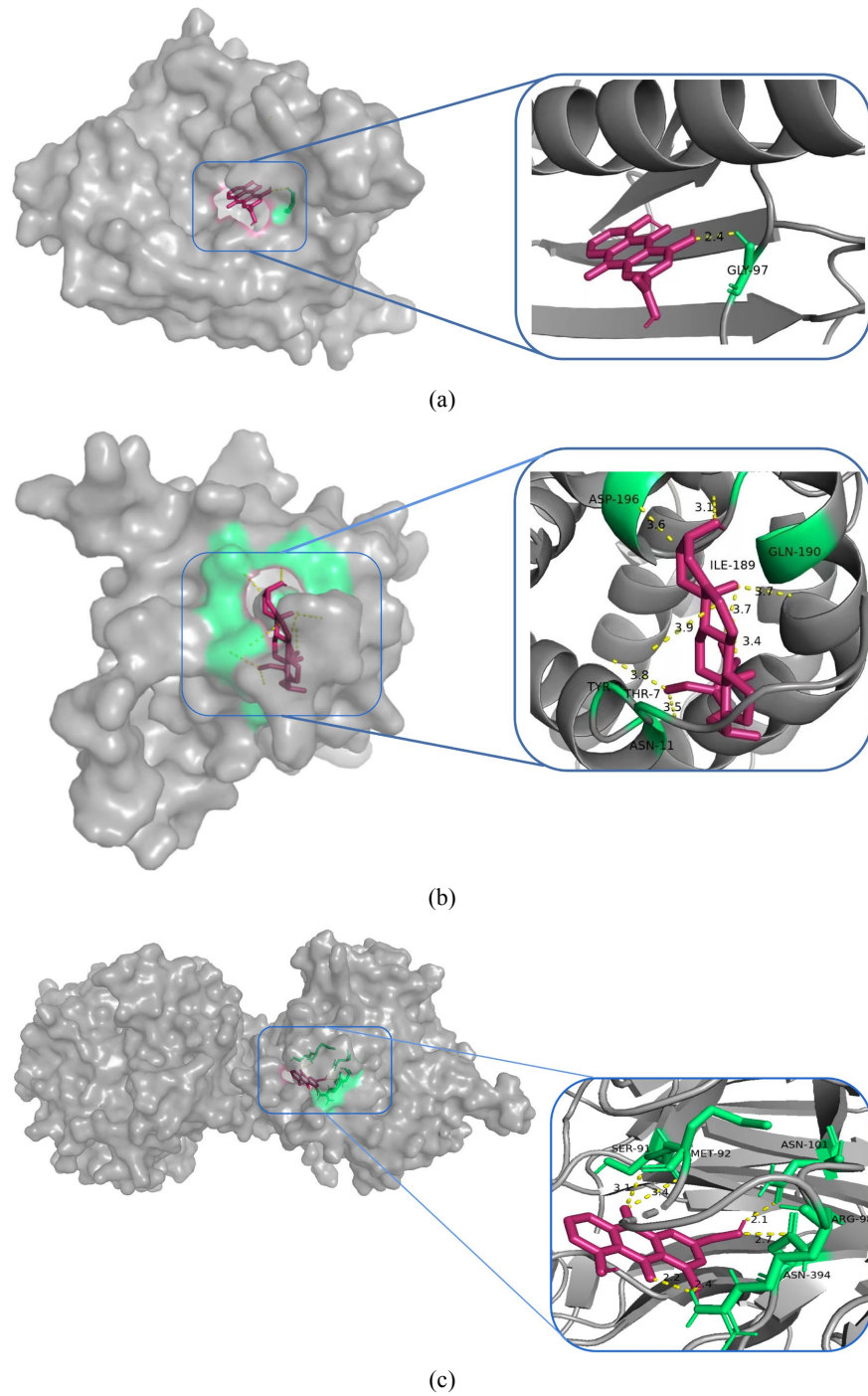
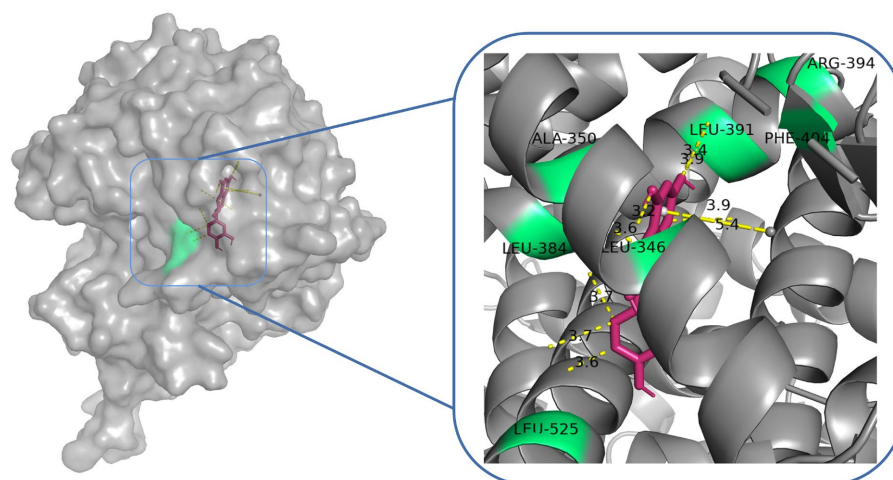


Figure 6. KEGG enrichment analysis  
图 6. KEGG 通路富集分析

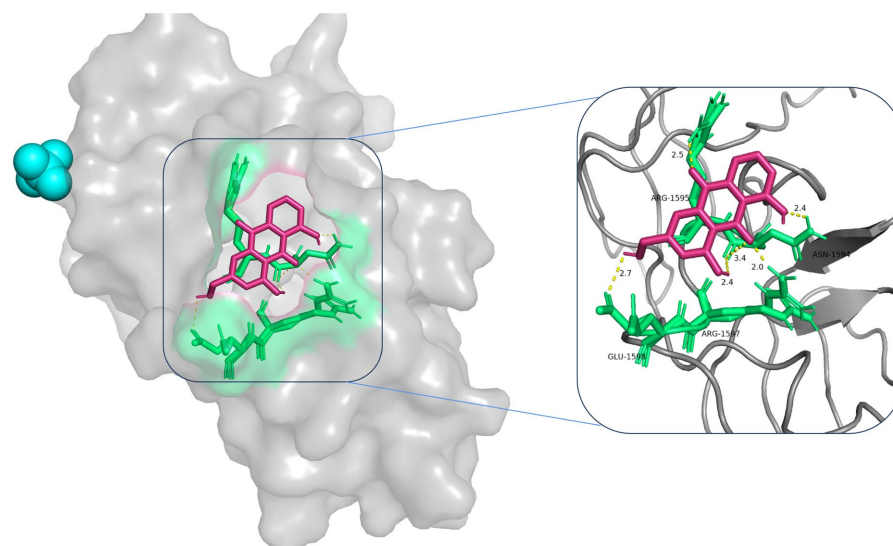
### 3.5. 大黄核心成分与 DKD 靶基因的分子对接

根据筛选出的核心基因的蛋白受体与大黄的小分子配体完成分子对接，出现多个小分子配体时选取结合能最高的小分子，并对结果进行可视化，结果如图 7。由图所示，分子间存在很强的作用力，包括静电相互作用，范德华力，氢键，疏水作用力等。一般认为亲和力值  $< -6$  kcal/mol 即认为分子间具有较强的亲和力，核心基因除了 PTGS2 与其小分子配体的亲和力值  $> -6$  kcal/mol 外，其他核心基因的亲和力值均  $< -6$  kcal/mol，且 CASP3 为最大值  $-7.07$  kcal/mol，分子间结合能力皆较强。

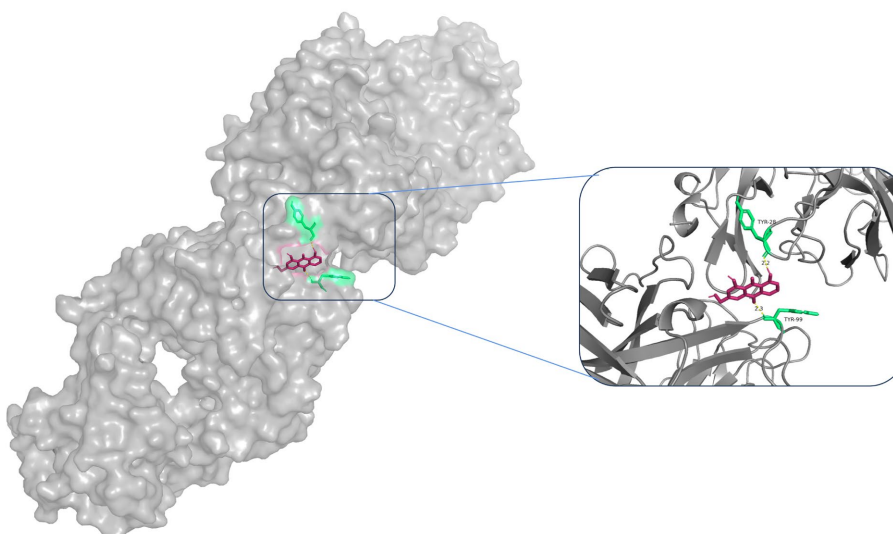




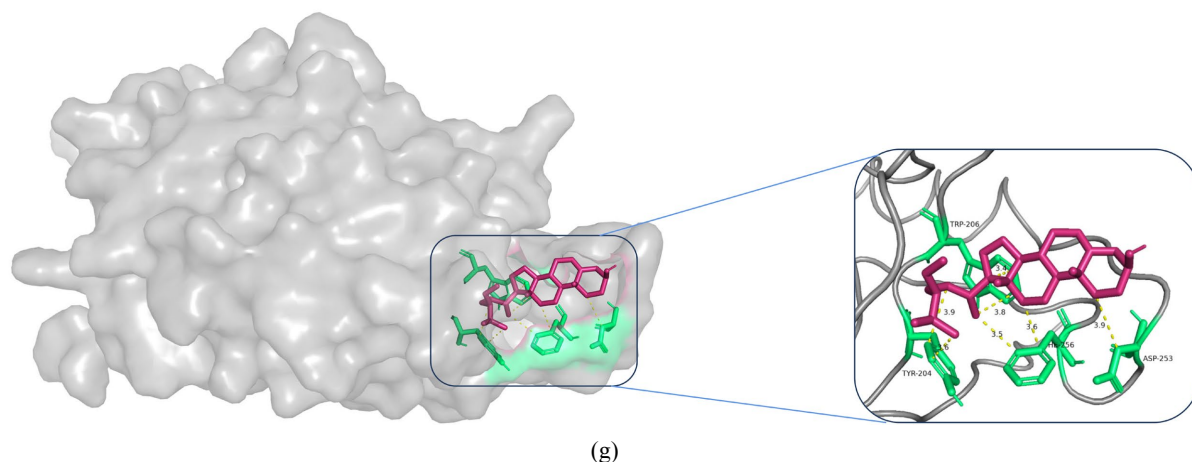
(d)



(e)



(f)



**Figure 7.** Molecular docking results. (a) HSP90A-Rhein interaction, (b) BCL-2- $\beta$ -Sitosterol interaction, (c) TNF-Aloe-emodin Interaction, (d) ESR1-Catechin interaction, (e) TP53-Aloe-emodin Interaction, (f) MYC-Aloe-emodin interaction, (g) CASP3- $\beta$ -Sitosterol interaction

**图 7.** 分子对接分析结果。(a) HSP900A-大黄酸, (b) BCL-2- $\beta$ -谷甾醇, (c) TNF-芦荟大黄素, (d) ESR1-儿茶素, (e) TP53-芦荟大黄素, (f) MYC-芦荟大黄素, (g) CASP3- $\beta$ -谷甾醇

#### 4. 讨论

根据研究结果显示, 大黄共有 4 个治疗 DKD 的活性成分, 分别为大黄酸、 $\beta$ -谷甾醇、芦荟大黄素、儿茶素。已有实验提示[3], 大黄酸可以明显抑制 TGF- $\beta$ 1 诱导肾小管上皮细胞肥大; 还可以通过抑制 GLUT 转染系膜细胞对糖类物质的摄入, 从而降低细胞对 ECM 合成。大黄酸通过上述作用减轻高糖带来的毒性, 实现对肾功能的保护。植物甾醇类当中的一种主要成分  $\beta$ -谷甾醇, 已被较多的运用在医药行业中。有研究预测,  $\beta$ -谷甾醇可以逆转高糖损伤细胞活力, 减缓细胞死亡[4]。除此之外,  $\beta$ -谷甾醇还具有以下作用, 如降低 ROS 和丙二醛(MDA)水平, 增加抗氧化酶的活性, 来抑制葡萄糖诱发的氧化应激; 同时  $\beta$ -谷甾醇还能提高脂多糖诱导的 J774A1 巨噬细胞的 IL-10 活性, 从而降低趋化因子和促炎因子的活性, 通过以上所叙述的过程调节体内的免疫过程从而发挥抗炎作用。 $\beta$ -谷甾醇除具有抗炎作用外, 还抑制了葡萄糖诱导的 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号传导的激活, 通过使用 TAK-242 灭活 TLR4 增强  $\beta$ -谷甾醇对 HG 介导的氧化应激和炎症的保护作用[5]。

芦荟大黄素作为蒽醌类化合物, 已被广泛地运用在肾脏的保护中。在糖尿病肾病发展演变过程当中, 肾小管间质纤维化是发展至终末期肾功能衰竭的主要病理基础表现, 根据体内外实验提示[6], 芦荟大黄素不仅可以降低小鼠纤维化基因 TGF- $\beta$ 1 和纤连蛋白的 mRNA 的表达和抑制体内 PI3K/Akt/mTOR 通路, 还可以抑制 TGF- $\beta$  诱导的 HK-2 细胞纤维化。通过以上作用抑制了肾纤维化, 进而来保护肾脏。儿茶素是酚类活性物质, 儿茶素可能通过抑制 TGF- $\beta$  来发挥抗肾脏纤维化作用[7]。同时, 儿茶素还可以改善血脂状况和肾脏毛细血管网, 调节 Bcl-2 蛋白表达, 降低 caspase-3 和 Bax 的水平, 从而预防肾小球硬化, 抑制肾脏细胞凋亡[8]。

根据研究结果, 大黄对 DKD 治疗, 所涉及的靶点包括 HSP900A、BCL-2、TNF、ESR1、TP53、MYC、CASP3。在这些靶点当中 HSP900A 在肾内皮功能当中发挥着重要的作用, HSP900A 与 eNOS 解离, 随后使 Caveolin-1 与 eNOS 结合, 以此来抑制 eNOS 酶的活性, 最终导致内皮细胞出现了功能障碍[9]。已有研究预测, BCL-2 可能通过丝裂原活化蛋白激酶的信号传导发生积累, 下调刺激 NF- $\kappa$ B 通路, 引起细胞凋亡, 从而介导炎症刺激肾病的进展[10]。根据现有研究提示, TNF 是一个治疗糖尿病肾病的重要靶点, 在糖尿病患者尿内含量明显变高, 它能与跨膜 TNF- $\alpha$  结合, 该进程有助于通过细胞间接触方式以及

细胞类型特异性方式发挥功能,调节局部炎症,从而调节糖尿病肾病[11]。ESR1 作为 Slc24/GLUT4 表达的增强子,能直接或间接诱导 Slc2a4/GLUT4 的表达调节,使其表达提高,提高胰岛素敏感性,从而降低血糖,治疗 DKD [12],这一发现为理解大黄“多靶点,多通路”治疗 DKD 提供新的思路,表明其具有之前被忽视的潜在价值。在受损伤的肾上皮细胞中,TP53 被激活,而 TP53 是一种肿瘤抑制因子,介导受损肾脏中的 TGF- $\beta$ 1 信号传导,其水平显著增加,同时提升磷酸化,进而引起肾小管间质纤维化的发生于发展[13],MYC 是一种原癌基因,其过度表达会诱导肾成纤维细胞活化,导致肾纤维化和肾脏损伤[14],这揭示了大黄治疗 DKD 以往被忽视的重要维度,与传统上关注大黄抗炎,抗氧化的作用完全不同,这更显示了大黄治疗 DKD 多靶点的独特优势。CASP3 是调控细胞凋亡的重要靶点,研究提示[15],其活性、蛋白和 mRNA 随时间的变化与肾脏细胞凋亡、炎症、纤维化的变化一致,进而引起肾小管细胞凋亡和肾小管萎缩。

根据 GO 功能显示,大黄的治疗作用实现是通过精确调控,如调控 DNA 结合转录因子结合,泛素蛋白连接酶结合等分子功能,调节细胞对外源性物质、非生物刺激和环境刺激的反应等生物学过程。观察 KEGG 通路富集结果得到,大黄中的活性成分有可能借助一些信号通路对 DKD 进行治疗,例如乙型肝炎感染、脂质和动脉粥样硬化,人巨细胞病毒感染等。乙型肝炎病毒感染通路中,涉及的 NF- $\kappa$ B [16]、JAK-STAT [17]等炎症信号通路会与 DKD 发病机制重叠,IL-6、TNF- $\alpha$  等炎症细胞因子的增加和 JAK2、STAT3 等炎症信号分子的传导,会诱导肾小球出现硬化和肾小管间质纤维化的病理特征[18]。我们据此推测大黄活性成分在乙型肝炎病毒感染通路中起到抑制炎症信号传导的抗炎作用。脂质与动脉粥样硬化与 DKD 关联紧密,后者血脂、血糖等指标异常会导致低密度脂蛋白(LDL)含量升高、晚期糖基化终产物(AGE)形成,并激活血管壁各种促炎信号,诱导动脉粥样硬化的同时激活肾脏炎症反应和氧化应激[19],另外大量氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)的异常沉积会损伤足细胞[20],加剧肾小球硬化和间质纤维化。大黄可能通过调节该通路的脂代谢来抑制肾脏的纤维化。

根据分子对接结果,大黄的核心活性成分与 DKD 靶点结合良好,可由氢键,分子间作用力结合发挥作用,说明他们在治疗 DKD 的过程中起到关键,很重要的效力。

综上所述,我们借助本次研究,可以初步推测出大黄治疗 DKD 可能通过大黄酸、 $\beta$ -谷甾醇、芦荟大黄素、儿茶素等活性成分,作用于 HSP900A、BCL-2、TNF、ESR1、TP53、MYC、CASP3 等靶点和多条信号通路来发挥作用,揭示大黄治疗 DKD 是多成分,多靶点,多通路的生理过程,在 DKD 的治疗中有巨大的潜力。

本研究为大黄治疗 DKD 提供一定的理论依据和猜测,但研究存在若干局限性,网络药理学只依据公共数据库的数据,可能存在数据偏倚影响实验结果。分子对接结果仅是计算机软件模拟的结果,缺乏具体实验验证,可能与实际情况并不相同。未来还需要通过进一步实验验证关键靶点和通路的作用。

## 基金项目

本项目受江苏大学大学生创新训练计划项目(S202510299182)资助。

## 参考文献

- [1] 王永胜,杨丽霞,程涛,等. 糖尿病肾病的炎症致病机制与中药防治[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(2): 200-207.
- [2] 张开弦,姚秋阳,吴发明,等. 大黄属药用植物化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(6): 555-566.
- [3] 郭啸华,刘志红,戴春笋,等. 大黄酸抑制 TGF- $\beta$ 1 诱导的肾小管上皮细胞肥大及细胞外基质产生[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2001(2): 101-105.

- [4] Yang, S., Zhang, Y. and Zheng, C. (2024)  $\beta$ -Sitosterol Mitigates Apoptosis, Oxidative Stress and Inflammatory Response by Inactivating TLR4/NF- $\kappa$ B Pathway in Cell Models of Diabetic Nephropathy. *Cell Biochemistry and Biophysics*, **83**, 1249-1262. <https://doi.org/10.1007/s12013-024-01559-4>
- [5] Valerio, M. and Awad, A.B. (2011)  $\beta$ -Sitosterol Down-Regulates Some Pro-Inflammatory Signal Transduction Pathways by Increasing the Activity of Tyrosine Phosphatase SHP-1 in J774A.1 Murine Macrophages. *International Immunopharmacology*, **11**, 1012-1017. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2011.02.018>
- [6] Dou, F., Liu, Y., Liu, L., Wang, J., Sun, T., Mu, F., et al. (2019) Aloe-Emodin Ameliorates Renal Fibrosis via Inhibiting PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway *in Vivo* and *in Vitro*. *Rejuvenation Research*, **22**, 218-229. <https://doi.org/10.1089/rej.2018.2104>
- [7] Kanlaya, R., Peerapen, P., Nilnumkhum, A., Plumworasawat, S., Sueksakit, K. and Thongboonkerd, V. (2020) Epigallocatechin-3-Gallate Prevents TGF- $\beta$ 1-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition and Fibrotic Changes of Renal Cells via GSK-3 $\beta$ / $\beta$ -Catenin/Snail1 and Nrf2 Pathways. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **76**, Article ID: 108266. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2019.108266>
- [8] Mohan, T., Velusamy, P., Chakrapani, L.N., Srinivasan, A.K., Singh, A., Johnson, T., et al. (2017) Impact of EGCG Supplementation on the Progression of Diabetic Nephropathy in Rats: An Insight into Fibrosis and Apoptosis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **65**, 8028-8036. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b03301>
- [9] 王娇, 唐俊明, 杨婷, 等. 热休克蛋白 90 在大鼠糖尿病肾病中的作用及机制[J]. 广东医学, 2018, 39(16): 2419-2423+2427.
- [10] Mahmoud, B., Abdel-Moneim, A., Negeem, Z. and Nabil, A. (2022) The Relationship between B-Cell Lymphoma 2, Interleukin-1 $\beta$ , Interleukin-17, and Interleukin-33 and the Development of Diabetic Nephropathy. *Molecular Biology Reports*, **49**, 3803-3809. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07221-7>
- [11] DiPetrillo, K., Coutermarsh, B. and Gesek, F.A. (2003) Urinary Tumor Necrosis Factor Contributes to Sodium Retention and Renal Hypertrophy during Diabetes. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **284**, F113-F121. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00026.2002>
- [12] Gregorio, K.C.R., Laurindo, C.P. and Machado, U.F. (2021) Estrogen and Glycemic Homeostasis: The Fundamental Role of Nuclear Estrogen Receptors ESR1/ESR2 in Glucose Transporter GLUT4 Regulation. *Cells*, **10**, Article No. 99. <https://doi.org/10.3390/cells10010099>
- [13] Higgins, C.E., Tang, J., Mian, B.M., Higgins, S.P., Gifford, C.C., Conti, D.J., et al. (2019) TGF- $\beta$ 1-p53 Cooperativity Regulates a Profibrotic Genomic Program in the Kidney: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *The FASEB Journal*, **33**, 10596-10606. <https://doi.org/10.1096/fj.201900943r>
- [14] Shen, Y., Miao, N., Wang, B., Xu, J., Gan, X., Xu, D., et al. (2017) c-Myc Promotes Renal Fibrosis by Inducing Integrin AV-Mediated Transforming Growth Factor- $\beta$  Signaling. *Kidney International*, **92**, 888-899. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.03.006>
- [15] Yang, B., El Nahas, A.M., Thomas, G.L., Haylor, J.L., Watson, P.F., Wagner, B., et al. (2001) Caspase-3 and Apoptosis in Experimental Chronic Renal Scarring. *Kidney International*, **60**, 1765-1776. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.00013.x>
- [16] Sun, B. and Karin, M. (2008) NF- $\kappa$ B Signaling, Liver Disease and Hepatoprotective Agents. *Oncogene*, **27**, 6228-6244. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.300>
- [17] Tümen, D., Heumann, P., Gülow, K., Demirci, C., Cosma, L., Müller, M., et al. (2022) Pathogenesis and Current Treatment Strategies of Hepatocellular Carcinoma. *Biomedicines*, **10**, Article No. 3202. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123202>
- [18] Lim, A.K. and Tesch, G.H. (2012) Inflammation in Diabetic Nephropathy. *Mediators of Inflammation*, **2012**, Article ID: 146154.
- [19] Poznyak, A., Grechko, A.V., Poggio, P., Myasoedova, V.A., Alfieri, V. and Orekhov, A.N. (2020) The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 1835. <https://doi.org/10.3390/ijms21051835>
- [20] Jiang, W., Gan, C., Zhou, X., Yang, Q., Chen, D., Xiao, H., et al. (2023) Klotho Inhibits Renal ox-LDL Deposition via IGF-1R/RAC1/OLR1 Signaling to Ameliorate Podocyte Injury in Diabetic Kidney Disease. *Cardiovascular Diabetology*, **22**, Article No. 293. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-02025-w>