

基于网络药理学分析加味参芪地黄汤治疗慢性肾脏病基础上急性肾损伤的潜在机制

乔宇航¹, 陈明^{1,2}, 张佩青^{1,2*}

¹黑龙江省中医药科学院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江省中医医院肾病二科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2026年2月3日; 录用日期: 2026年2月26日; 发布日期: 2026年3月6日

摘要

目的: 加味参芪地黄汤为张佩青教授治疗慢性肾脏病的经验用方, 现发现对于慢性肾脏病基础上急性肾损伤后肾功能的恢复具有一定疗效, 本文通过网络药理学的方法旨在发现加味参芪地黄汤治疗慢性肾脏病基础上急性肾损伤的分子机制。方法: 通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)获取党参、黄芪、熟地黄、山茱萸、山药、茯苓、泽泻、牡丹皮、土茯苓、薏苡仁有效成分。利用Swiss Target Prediction分子预测平台预测中药有效成分的作用靶点, 通过OMIM, Genecards相关人类疾病数据库分别检索acute kidney injury (AKI)与chronic kidney disease (CKD), 将检索的两种疾病的相关靶点取交集为关键影响靶点。将中药预测的作用靶点与两种疾病的交集靶点取交集为药物对于慢性肾脏病基础上急性肾损伤过程的中药分子靶点。利用STRING数据库与Cytoscape 3.7.2 software构建PPI网络, 及中药靶点疾病网络图, 并对交集的作用靶点进行KEGG、GO富集分析, 预测其具体的作用的机制。结果: 筛选中药有效成分140个, 药物靶点909个, 疾病过程靶点4280个, 药物-疾病关键靶点432个, GO富集分析($P < 0.05$)中生物过程主要为激酶活性的正调控, 肽酰酪氨酸磷酸化, 肽酰酪氨酸修饰等; 细胞成分主要为膜筏, 膜微域, 焦黏连筏等; 分子功能主要为跨膜受体蛋白酪氨酸激酶活性, 蛋白酪氨酸激酶活性, 跨膜受体蛋白激酶活性。KEGG富集分析($P < 0.05$)包括198条相关通路, 通过影响作用的大小筛选出MAPK信号传导通路, EGFR酪氨酸激酶抑制剂耐药性, PI3K-Akt信号传导通路, cAMP信号传导通路等10条信号通路。并以MAPK信号传导通路的影响作用最为显著。结论: 通过网络药理学的手段初步筛选出张佩青教授治疗慢性肾脏病基础上急性肾损伤的分子机制的关键靶点, 为后续的科学的研究, 临床治疗提供理论依据。

关键词

加味参芪地黄汤, 慢性肾脏病, 急性肾损伤, 网络药理学

*通讯作者。

Potential Mechanisms of Jiaweishenqidihuangtang in Treating Acute Kidney Injury on Chronic Kidney Disease Based on Network Pharmacology Analysis

Yuhang Qiao¹, Ming Chen^{1,2}, Peiqing Zhang^{1,2*}

¹Heilongjiang Academy of Chinese Medicine Sciences, Harbin Heilongjiang

²Department of Nephrology II, Heilongjiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: February 3, 2026; accepted: February 26, 2026; published: March 6, 2026

Abstract

Objective: Jiaweishenqidihuangtang is an empirical formula developed by Professor Zhang Peiqing for treating chronic kidney disease (CKD). Recent findings indicate its efficacy in restoring renal function following acute kidney injury (AKI) in CKD patients. This study employs network pharmacology to elucidate the molecular mechanisms underlying Jiaweishenqidihuangtang's therapeutic effects in AKI on CKD. **Method:** The active components Dangshen, Huangqi, Shudihuang, Shanzhuyu, Shanyao, Fuling, Zexie, Mudanpi, Tufuling and Yiyiren were obtained through the Traditional Chinese Medicine System Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP). Using the Swiss Target Prediction molecular prediction platform to forecast the action targets of active components in traditional Chinese medicine, we retrieved acute kidney injury (AKI) and chronic kidney disease (CKD) from the OMIM and GeneCards human disease databases, respectively. The target proteins associated with both diseases were intersected to identify key impact targets. Identify the molecular targets of traditional Chinese medicine for acute kidney injury occurring on the basis of chronic kidney disease by intersecting the predicted target sites of traditional Chinese medicine with the common target sites of both diseases. Constructed protein-protein interaction (PPI) networks and disease-target networks for traditional Chinese medicine using the STRING database and Cytoscape 3.7.2 software. Performed KEGG and GO enrichment analyses on the overlapping functional targets to predict their specific mechanisms of action. **Results:** Screening identified 140 active components from traditional Chinese medicine, 909 drug targets, 4280 disease process targets, and 432 key drug-disease targets. In GO enrichment analysis ($P < 0.05$), the predominant biological processes were: positive regulation of kinase activity, peptidyl-tyrosine phosphorylation, peptidyl-tyrosine modification etc.; CC: membrane raft, membrane microdomain, focal adhesion etc.; MF: transmembrane receptor protein tyrosine kinase activity, protein tyrosine kinase activity, transmembrane receptor protein kinase activity etc. KEGG enrichment analysis ($P < 0.05$) identified 198 relevant pathways. After screening based on the magnitude of influence, 10 signaling pathways were selected: the MAPK signaling pathway, EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance, the PI3K-Akt signaling pathway, the cAMP signaling pathway, and others. Among these, the MAPK signaling pathway exhibited the most significant influence. **Conclusion:** Using network pharmacology approaches, we have preliminarily identified key targets in the molecular mechanism underlying Professor Zhang Peiqing's treatment of acute kidney injury superimposed on chronic kidney disease. This provides a theoretical basis for subsequent scientific research and clinical treatment.

Keywords

Jiaweishenqidihuangtang, Chronic Kidney Disease, Acute Kidney Injury, Network Pharmacology

Copyright © 2026 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

慢性肾脏病(Chronic Kidney Disease, CKD)定义为持续 3 个月及以上各种原因引起的肾脏结构或功能异常[1]。全球疾病负担研究显示, 2017 年 CKD 全球患病率约为 9.1%, ≥ 20 岁的成年人中, 男性 CKD 的年龄标准化患病率为 10.4%, 女性为 11.8%。而在中国, 成人 CKD 人数居亚洲首位, 患病率为 8%~15%。女性、老年人群患病率较高。中国 CKD 的发病率数据相对有限, 但根据全球趋势和国内部分研究, 其发病率也在逐年上升[2] [3]。急性肾损伤(Acute Kidney Injury, AKI)是指肾功能在短时间内(通常为数天内)急剧下降, 导致代谢废物潴留、水电解质紊乱及酸碱平衡失调的一种临床综合征; 是一种常见的危重症, 具有发病率高、死亡率高、危害巨大的特点, 已成为全球范围内的公共卫生问题[4]。AKI 的发病率在全球范围内呈上升趋势。全球因 AKI 死亡的人数超过 200 万/年。中国住院患者中 AKI 的漏诊率很高, 仅有约 16.7% 的 AKI 通过国际疾病分类(ICD-10)上报, 导致其发病率被严重低估。CKD 与 AKI 之间有着密切的关联; 慢性肾脏病基础上的急性肾损伤(AKI on CKD), CKD 患者发生 AKI 的风险更高, 且预后更差而且 AKI 的发病率和死亡率均较高, 尤其是在 CKD 患者中, 漏诊率高, 导致许多患者未能得到及时治疗进而导致患者的预后不良[5] [6]。故研究 AKI on CKD 的疾病过程, 针对其诊断及治疗手段的研究是必要的。

《黄帝内经》云“正气存内, 邪不可干; 邪之所凑, 其气必虚。”基本病机为本虚标实, 虚实错杂。虚以脾肾气虚(阳虚)、肝肾阴虚、气阴两虚、阴阳两虚等为主, 邪实重在湿浊、血瘀、湿热、浊毒、水气等, 以邪实的临床表现为主[7]。其病性为本虚标实, 治疗上应以“急则治其标, 缓则治其本”为原则。例如张改华、饶向荣[8] [9]认为 AKI 患者标实证候中以湿热弥漫三焦导致少阳郁滞为主(87%), 故其临床常用和解少阳、通利三焦法治疗, 而本虚以气虚为主, 治疗应益气以活血利水为主[10]。林雪菲[11]等从伏邪论治 AKI on CKD, 急性加重期予以补虚祛邪; 慢性缓解期予以温阳补脾肾。龚学忠[12]等认为本病患者疾病初起以邪实为主要临床表现, 治法上以祛邪为主, 佐以扶正, 以清热通腑、活血化瘀、解毒泻浊为基本治则; 随着病情进展, 疾病以正虚为主而邪实为次; 在中后期, 治疗上以扶正为主, 祛邪为辅, 治疗当补益脾肾、益气养阴、回阳救逆等。除此之外还可以通过针灸, 推拿, 穴位贴敷等中医特色疗法调整疾病状态。

AKI on CKD 是在 CKD 的基础上引发 AKI, 疾病过程具有特殊性, 患者本身处于 CKD 状态; 有研究表明在 CKD 的基础上引发 AKI 的重要因素是药物, 尤其是非甾体抗炎药[13]-[15], 同时, 有基础肾脏病的患者容易发生药源性肾损害, 这不仅由于患病的肾脏对于药物副作用的易感性增加, 而且由于免疫功能紊乱、应用免疫抑制剂等原因接受各种药物治疗的机会较健康人增多[16]。感染(包括肺部感染、泌尿生殖道感染及胃肠道感染)也是诱导 AKI 发生的重要因素[17] [18]。除此之外异常的血压、循环血量的失常都会造成 AKI on CKD。故减少非甾体抗炎药的使用并减轻其带来的副作用, 中医药能发挥重要作用。本篇研究旨在发现 AKI on CKD 的分子机制靶点, 并对张佩青教授的经验方加味参芪地黄汤治疗 AKI on CKD 的重要分子靶点进行总结, 为后续的研究提供理论依据。

2. 材料与方法

2.1. 加味参芪地黄汤的有效成分筛选与相关作用靶点

检索 TCMSp 网站(https://www.tcmsp-e.com/load_intro.php?id=43), 依次输入党参, 黄芪, 熟地, 山茱萸, 山药, 茯苓, 泽泻, 牡丹皮, 土茯苓, 薏苡仁, 并将(OB)设置为 ≥ 30 , (DL) ≥ 0.18 , 筛选出有效成分, 后将有效成分输入至 Pubchem 获得其结构式, 并将结构式输入至 Swiss Target Prediction (<https://swisstargetprediction.ch/>)获得有效成分的相关作用靶点, 将全部靶点汇集去重。

2.2. AKI on CKD 的相关靶点

检索 OMIM, Genecards 疾病数据库, 分别检索 acute kidney injury, chronic kidney disease, 选取两疾病交集靶点整合去重, 认为其为 AKI on CKD 过程中的重要靶点。

2.3. 构建关键靶点 PPI 网络与中药成分 - 靶点 - 疾病网络图

将加味参芪地黄汤的潜在作用靶点与疾病相关重要靶点取交集, 将交集靶点输入 STRING (<https://cn.string-db.org/>)数据库将 minimum required interaction score 设置为 0.9; 并导出 TSV 数据将其导出输入至 Cytoscape 3.7.2 software 绘制 PPI 网络。随后将加味参芪地黄汤中各味中药及其对应的靶点与 AKI on CKD 疾病该过程相连接使用 Cytoscape 3.7.2 software 使其可视化。

2.4. 构建 KEGG 富集与 GO 富集

将中药与疾病交集的潜在作用靶点输入微生信数据平台(<https://bioinformatics.com.cn/>)得到 KEGG 富集分析与 GO 富集分析

3. 结果

3.1. 加味参芪地黄汤的活性成分与作用靶点

根据筛选条件筛选结果如下: 活性成分党参 21 个, 黄芪 20 个, 熟地 2 个, 山茱萸 20 个, 山药 16 个, 茯苓 15 个, 泽泻 10 个, 牡丹皮 11 个, 土茯苓 15 个, 薏苡仁 9 个(具体活性成分信息见表 1); 作用靶点共 909 个。

Table 1. Active components in Jiaweishenqitangdihuangtang

表 1. 加味参芪地黄汤有效活性成分

编号	化合物代码	化合物名称
DS1	MOL001006	poriferasta-7,22E-dien-3beta-ol
DS2	MOL002140	Perlolyrine
DS3	MOL002879	Diop
DS4	MOL003036	ZINC03978781
DS5	MOL000449	Stigmasterol
DS6	MOL003896	7-Methoxy-2-methyl isoflavone
DS7	MOL004355	Spinasterol
DS8	MOL004492	Chrysanthemaxanthin
DS9	MOL005321	Frutinone A

续表

DS10	MOL000006	luteolin
DS11	MOL006554	Taraxerol
DS12	MOL006774	stigmast-7-enol
DS13	MOL007059	3-beta-Hydroxymethyllenetsanshiquinone
DS14	MOL007514	methyl icoso-11,14-dienoate
DS15	MOL008391	5alpha-Stigmastan-3,6-dione
DS16	MOL008393	7-(beta-Xylosyl)cephalomannine_qt
DS17	MOL008397	Daturilin
DS18	MOL008400	glycitein
DS19	MOL008406	Spinoside A
DS20	MOL008407	(8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-[(E,2R,5S)-5-ethyl-6-methylhept-3-en-2-yl]-10,13-dimethyl-1,2,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydrocyclopenta[a]phenanthren-3-one
DS21	MOL008411	11-Hydroxyrankinidine
HQ1	MOL000211	Mairin
HQ2	MOL000239	Jaranol
HQ3	MOL000296	hederagenin
HQ4	MOL000033	(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-dimethyl-17-[(2R,5S)-5-propan-2-yloctan-2-yl]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-ol
HQ5	MOL000354	isorhamnetin
HQ6	MOL000371	3,9-di-O-methylnissolin
HQ7	MOL000374	5'-hydroxyiso-muronulatol-2',5'-di-O-glucoside
HQ8	MOL000378	7-O-methylisomucronulatol
HQ9	MOL000379	9,10-dimethoxypterocarpan-3-O-尾-D-glucoside
HQ10	MOL000380	(6aR,11aR)-9,10-dimethoxy-6a,11a-dihydro-6H-benzofurano[3,2-c]chromen-3-ol
HQ11	MOL000387	Bifendate
HQ12	MOL000392	formononetin
HQ13	MOL000398	isoflavanone
HQ14	MOL000417	Calycosin
HQ15	MOL000422	kaempferol
HQ16	MOL000433	FA
HQ17	MOL000438	(3R)-3-(2-hydroxy-3,4-dimethoxyphenyl)chroman-7-ol
HQ18	MOL000439	isomucronulatol-7,2'-di-O-glucosiole
HQ19	MOL000442	1,7-Dihydroxy-3,9-dimethoxy pterocarpene
HQ20	MOL000098	quercetin
SDH1	MOL000359	sitosterol
SDH2	MOL000449	Stigmasterol
SZY1	MOL001494	Mandenol

续表

SZY2	MOL001495	Ethyl linolenate
SZY3	MOL001771	poriferast-5-en-3beta-ol
SZY4	MOL002879	Diop
SZY5	MOL002883	Ethyl oleate (NF)
SZY6	MOL003137	Leucanthoside
SZY7	MOL000358	beta-sitosterol
SZY8	MOL000359	sitosterol
SZY9	MOL000449	Stigmastero
SZY10	MOL005360	malkangunin
SZY11	MOL005481	2,6,10,14,18-pentamethylcosa-2,6,10,14,18-pentaene
SZY12	MOL005486	3,4-Dehydrolycopen-16-al
SZY13	MOL005489	3,6-Digalloylglucose
SZY14	MOL005503	Cornudentanone
SZY15	MOL005530	Hydroxygenkwanin
SZY16	MOL005531	Telocinobufagin
SZY17	MOL008457	Tetrahydroalstonine
SZY18	MOL000554	gallic acid-3-O-(6'-O-galloyl)-glucoside
SZY19	MOL005552	gemin D
SZY20	MOL005557	lanosta-8,24-dien-3-ol,3-acetate
SY1	MOL001559	piperlonguminine
SY2	MOL001736	(-)-taxifolin
SY3	MOL000310	Denudatin B
SY4	MOL000322	Kadsurenone
SY5	MOL005429	hancinol
SY6	MOL005430	hancinone C
SY7	MOL005435	24-Methylcholest-5-enyl-3beta-O-glucopyranoside Qt
SY8	MOL005438	campesterol
SY9	MOL005440	Isofucosterol
SY10	MOL000449	Stigmasterol
SY11	MOL005458	Dioscoreside C Qt
SY12	MOL000546	diosgenin
SY13	MOL005461	Doradexanthin
SY14	MOL005463	Methylcimicifugoside Qt
SY15	MOL005465	AIDS180907
SY16	MOL000953	CLR
FL1	MOL000273	(2R)-2-[(3S,5R,10S,13R,14R,16R,17R)-3,16-dihydroxy-4,4,10,13,14-pentamethyl-2,3,5,6,12,15,16,17-octahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl]-6-methylhept-5-enoic acid

续表

FL1	MOL000275	trametenolic acid
FL1	MOL000276	7,9(11)-dehydropachymic acid
FL1	MOL000279	Cerevisterol
FL1	MOL000280	(2R)-2-[(3S,5R,10S,13R,14R,16R,17R)-3,16-dihydroxy-4,4,10,13,14-pentamethyl-2,3,5,6,12,15,16,17-octahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl]-5-isopropyl-hex-5-enoic acid
FL1	MOL000282	ergosta-7,22E-dien-3beta-ol
FL1	MOL000283	Ergosterol peroxid
FL1	MOL000285	(2R)-2-[(5R,10S,13R,14R,16R,17R)-16-hydroxy-3-keto-4,4,10,13,14-pentamethyl-1,2,5,6,12,15,16,17-octahydrocyclopenta[a]phenanthren-17-yl]-5-isopropyl-hex-5-enoic acid
FL1	MOL000287	3beta-Hydroxy-24-methylene-8-lanostene-21-oic acid
FL1	MOL000289	pachymic acid
FL1	MOL000290	Poricoic acid A
FL1	MOL000291	Poricoic acid B
FL1	MOL000292	poricoic acid C
FL1	MOL000296	hederagenin
FL1	MOL000300	dehydroeburicoic acid
ZX1	MOL000359	sitosterol
ZX2	MOL000830	Alisol B
ZX3	MOL000831	Alisol B monoacetate
ZX4	MOL000832	alisol,b,23-acetate
ZX5	MOL000849	16 尾-methoxyalisol B monoacetate
ZX6	MOL000853	alisol B
ZX7	MOL000854	alisol C
ZX8	MOL000856	alisol C monoacetate
ZX9	MOL002464	1-Monolinolein
ZX10	MOL000862	[(1S,3R)-1-[(2R)-3,3-dimethyloxiran-2-yl]-3-[(5R,8S,9S,10S,11S,14R)-11-hydroxy-4,4,8,10,14-pentamethyl-3-oxo-1,2,5,6,7,9,11,12,15,16-decahydrocyclopenta[a]phenanthren-17-yl]butyl] acetate
MDP1	MOL001925	paeoniflorin_qt
MDP2	MOL000211	Mairin
MDP3	MOL000359	sitosterol
MDP4	MOL000422	kaempferol
MDP5	MOL000492	(+)-catechin
MDP6	MOL007003	benzoyl paeoniflorin
MDP7	MOL007369	4-O-methylpaeoniflorin_qt
MDP8	MOL007374	5-[[5-(4-methoxyphenyl)-2-furyl]methylene]barbituric acid
MDP9	MOL007382	mudanpioside-h_qt 2
MDP10	MOL007384	paeonidanin_qt

续表

MDP11	MOL000098	Quercetin
TFL1	MOL013117	4,7-Dihydroxy-5-methoxy-6-methyl-8-formyl-flavan
TFL2	MOL013118	Neostilbin
TFL3	MOL013119	Enhydrin
TFL4	MOL013129	(2R,3R)-2-(3,5-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxychroman-4-one
TFL5	MOL001736	(-)-taxifolin
TFL6	MOL000358	beta-sitosterol
TFL7	MOL000359	sitosterol
TFL8	MOL004328	naringenin
TFL9	MOL000449	Stigmasterol
TFL10	MOL004567	isoengelitin
TFL11	MOL004575	astilbin
TFL12	MOL004576	taxifolin
TFL13	MOL004580	cis-Dihydroquercetin
TFL14	MOL000546	diosgenin
TFL15	MOL000098	quercetin
YYR1	MOL001323	Sitosterol alpha1
YYR2	MOL001494	Mandenol
YYR3	MOL002372	(6Z,10E,14E,18E)-2,6,10,15,19,23-hexamethyltetracos-2,6,10,14,18,22-hexaene
YYR4	MOL002882	[(2R)-2,3-dihydroxypropyl] (Z)-octadec-9-enoate
YYR5	MOL000359	sitosterol
YYR6	MOL000449	Stigmasterol
YYR7	MOL008118	Coixenolide
YYR8	MOL008121	2-Monoolein
YYR9	MOL000953	CLR

3.2. AKI on CKD 疾病过程靶点的确立

将“acute kidney injury”输入 OMIM 及 GeneCards 疾病靶点数据库,取两个数据库的交集靶点为 4722 个;同理将“chronic kidney disease”输入 OMIM 及 GeneCards 疾病靶点数据库,取两个数据库的交集靶点为 7551 个。将 AKI 与 DKD 得到的靶点进行交集得到 4280 个疾病靶点即认为是 AKI on CKD 的过程的重要疾病靶点。

3.3. 加味参芪地黄汤治疗 A on C 的蛋白质互作网络及重要靶点筛选及加味参芪地黄汤 - 作用靶点 - 疾病网络图的构建

将加味参芪地黄汤预测的 909 个作用靶点与 A on C 的过程的 4280 个重要疾病靶点取交集,做一韦恩图(见于图 1),得到 432 个交集靶点,及认为是加味参芪地黄汤治疗 AKI on CKD 的潜在靶点,随后将 432 个交集靶点输入 string 数据库,按照上述筛选标准将数据导入 Cytoscape 3.7.2 software 绘制 PPI 网络图(见于图 2),以 degree 值分析排名靠前的 10 个靶点分别是 SRC、PIK3R1、PIK3CA、PIK3CB、AKT1、PIK3CD、PRKACA、MAPK3、MAPK1,被认为是是重要的核心作用靶点。随后将加味参芪地黄汤中各

味中药及其对应的靶点与 A on C 疾病过程相连接使用 Cytoscape 3.7.2 software 使其可视化(见于图 3)。

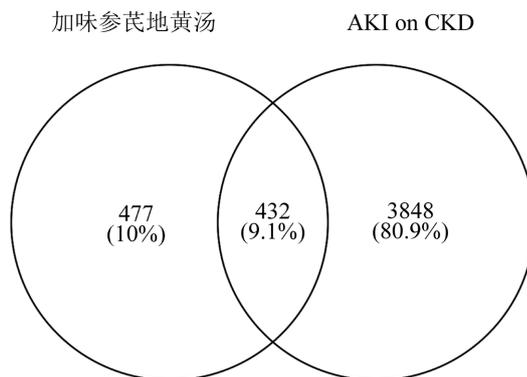


Figure 1. Venn diagram of Jiaweishenqitangdihuangtang for treating AKI in CKD
图 1. 加味参芪地黄汤治疗 AKI on CKD 韦恩图

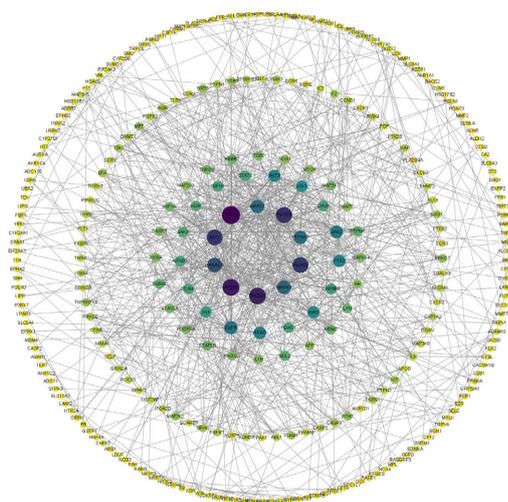


Figure 2. Protein-protein interaction network of PPI, a potential target of Jiaweishenqitangdihuangtang for treating AKI in CKD
图 2. 加味参芪地黄汤治疗 AKI on CKD 潜在靶点 PPI 蛋白互作图

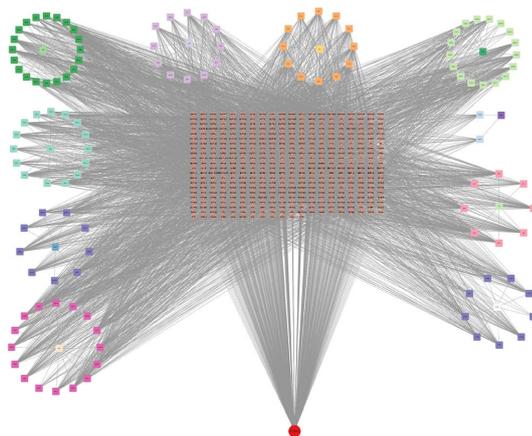


Figure 3. Visual network diagram of Jiaweishenqitangdihuangtang-potential target-AKI on CKD
图 3. 加味参芪地黄汤 - 潜在靶点-AKI on CKD 可视化网络图

3.4. 靶点富集

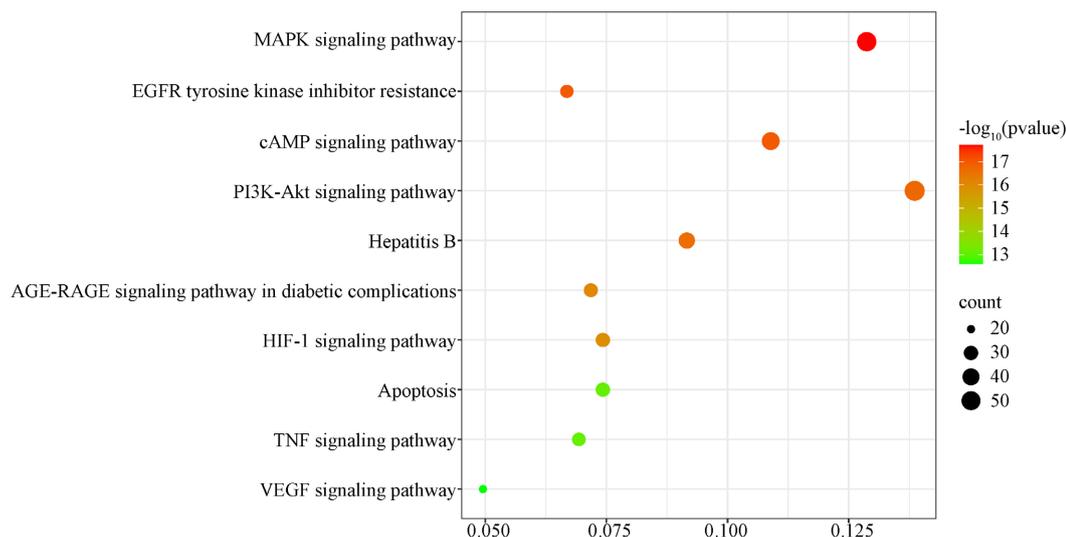


Figure 4. Enriched KEGG signaling pathways for Jiaweishenqitangdihuangtang in treating AKI on CKD
图 4. 加味参芪地黄汤治疗 AKI on CKD KEGG 信号通路富集气泡图

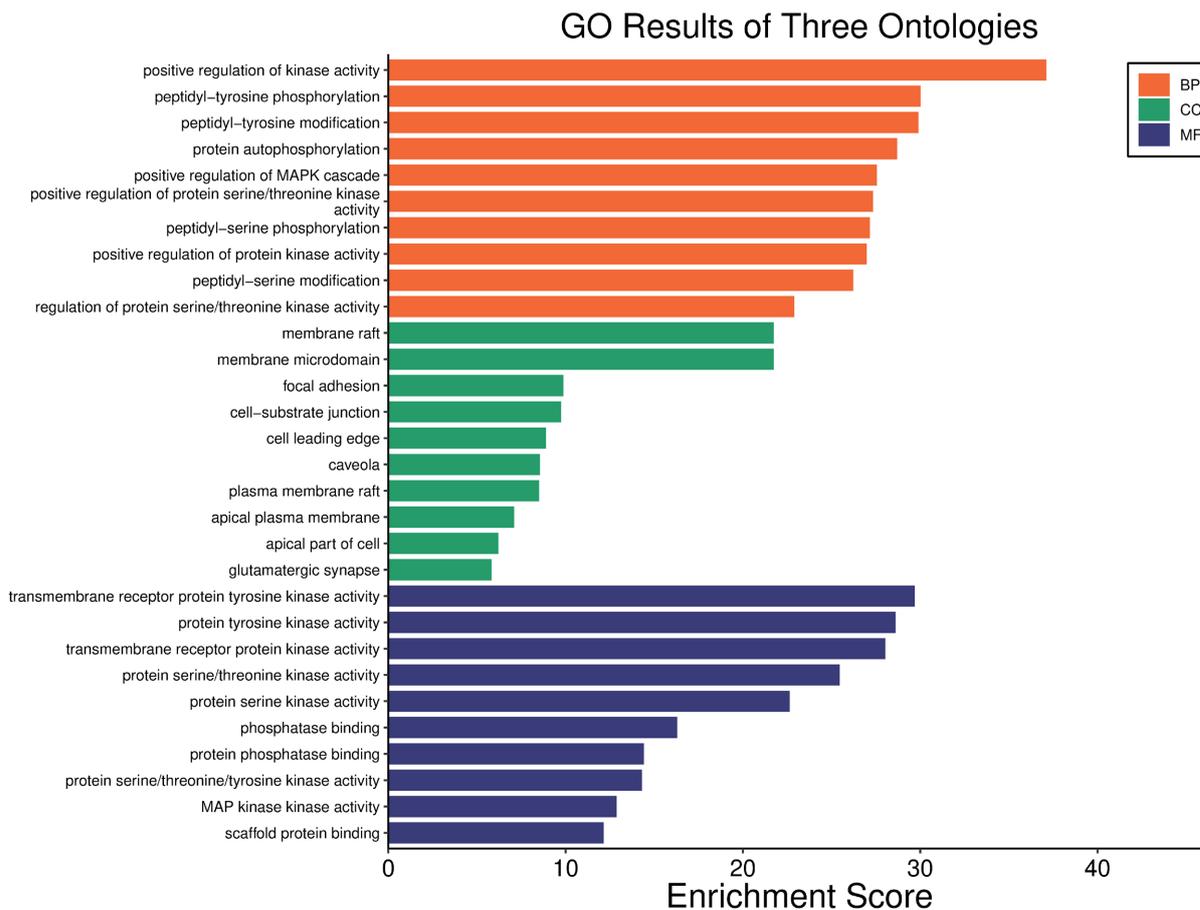


Figure 5. GO enriched bar chart of Jiaweishenqitangdihuangtang for treating AKI on CKD
图 5. 加味参芪地黄汤治疗 AKI on CKD GO 富集条形图

将 432 个潜在的治疗靶点输入微生信数据平台(<https://bioinformatics.com.cn/>)得到 KEGG 通路富集结果(见于图 4), 前 10 条通路为 MAPK signaling pathway、EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance、cAMP signaling pathway、PI3K-Akt signaling pathway、Hepatitis B、AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications、HIF-1 signaling pathway、Apoptosis、TNF signaling pathway、VEGF signaling pathway。后将富集以上十条通路的靶点整理去重再次输入到微生信数据平台(<https://bioinformatics.com.cn/>)得到 GO 富集可以获得关键的生物学过程(见于图 5), 其中 BP: positive regulation of kinase activity、peptidyl-tyrosine phosphorylation、peptidyl-tyrosine modification 等; CC: membrane raft、membrane microdomain、focal adhesion 等; MF: transmembrane receptor protein tyrosine kinase activity、protein tyrosine kinase activity、transmembrane receptor protein kinase activity 等。

4. 讨论

加味参芪地黄汤为张佩青教授的经验用方, 经门诊疗效观察其对于 AKI on CKD 的患者恢复肾脏功能效果显著, 故本文做一其具体作用机制的预测, 结果显示方药的治疗机制方面以 MAPK 信号通路与 PI3K-Akt 信号通路为主要作用通路, 重点的作用靶点以 PIK3R1、PIK3CA、PIK3CB、AKT1、PIK3CD、MAPK3、MAPK1 为主, AKI on CKD 的发病机制多系肾脏功能失常, 因感染, 外伤等诱因对肾脏再次发生损伤, 并在短时间表现为肾功能下降快速进展。基于此, 本疾病过程多为本虚标实, 气虚为主, 随着疾病的进展, 或感外邪或遇外伤, 湿热, 淤血进一步阻滞气机, 加重肾脏损伤; 从分子机制的角度来讲在 CKD 这一“土壤”容易滋生诱因而引发炎症, 纤维化, 凋亡等过程进一步加重对肾脏的损伤, 而在诱因的激发过程中 MAPK 信号通路与 PI3K-Akt 信号通路是两条具有截然相反效果的两条通路, 诱因会激活 MAPK 信号通路从而引发炎症, 抑制 PI3K-Akt 信号通路促凋亡导致肾脏的损伤, 而本研究发现加味参芪地黄汤对于两条通路的调控具有重要作用, 是否是加味参芪地黄汤对于二者的平衡调节影响了 AKI on CKD 疾病过程需要进一步实验研究验证。加味参芪地黄汤本方具有“补肾滋阴”的涵义, 旨在固本培元, 使 CKD 的“土壤”环境改善, 正如《素问·上古天真论》所述“精神内守, 病安从来”。综上研究表明, 加味参芪地黄汤对于慢性肾脏病具有“固肾复元”的功效, 同时可能通过抑制 MAPK 信号通路, 激活 PI3K-Akt 信号通路进而起到保护肾脏的功能, 具体的作用机制需要进一步验证。

参考文献

- [1] 上海慢性肾脏病早发现及规范化诊治与示范项目专家组, 高翔, 梅长林. 慢性肾脏病筛查诊断及防治指南[J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(1): 28-34.
- [2] (2022) Global, Regional, and National Burden of 12 Mental Disorders in 204 Countries and Territories, 1990-2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Psychiatry*, **9**, 137-150.
- [3] Mills, K.T., Xu, Y., Zhang, W., Bundy, J.D., Chen, C., Kelly, T.N., et al. (2015) A Systematic Analysis of Worldwide Population-Based Data on the Global Burden of Chronic Kidney Disease in 2010. *Kidney International*, **88**, 950-957. <https://doi.org/10.1038/ki.2015.230>
- [4] Levey, A.S. (2021) Defining AKD: The Spectrum of AKI, AKD, and CKD. *Nephron*, **146**, 302-305. <https://doi.org/10.1159/000516647>
- [5] 国家慢性肾病临床医学研究中心, 中国医师协会肾脏内科医师分会, 中国急性肾损伤临床实践指南专家组. 中国急性肾损伤临床实践指南[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(42): 3332-3366.
- [6] 孙昀. 急性肾损伤: 当前研究热点与进展[J]. 中华急诊医学杂志, 2023, 32(9): 1147-1151.
- [7] 尤永卿. 慢性肾脏病基础上急性肾损伤影响因素及中医证候临床调查[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [8] 刘畅, 等. 急性肾损伤中医证候要素及其与肾损伤分子-1 的相关性研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2010, 11(2): 138-140.

-
- [9] 张改华, 饶向荣. 和解法在急性肾损伤中的应用[J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(5): 96-97.
- [10] 游梦祺, 张改华, 饶向荣. 饶向荣辨治慢性肾脏病并发急性肾损伤经验总结[J]. 中国中医药信息杂志, 2014(9): 106-108.
- [11] 林雪菲, 等. 从伏邪论治慢性肾脏病基础上急性肾损伤[J]. 光明中医, 2024, 39(9): 1850-1853.
- [12] 徐欢, 龚学忠. 急性肾损伤标志物在慢性肾脏病中的意义及中医治疗[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(2): 323-325.
- [13] 张路霞, 王梅, 王海燕. 慢性肾脏病基础上的急性肾功能衰竭[J]. 中华肾脏病杂志, 2003(2): 14-17.
- [14] Baker, M. and Perazella, M.A. (2020) NSAIDs in CKD: Are They Safe? *American Journal of Kidney Diseases*, **76**, 546-557. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.03.023>
- [15] Drożdżał, S., Lechowicz, K., Szostak, B., Rosik, J., Kotfis, K., Machoy-Mokrzyńska, A., et al. (2021) Kidney Damage from Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs—Myth or Truth? Review of Selected Literature. *Pharmacology Research & Perspectives*, **9**, e00817. <https://doi.org/10.1002/prp2.817>
- [16] Olsen, E. and van Galen, G. (2022) Chronic Renal Failure-Causes, Clinical Findings, Treatments and Prognosis. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, **38**, 25-46. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2021.11.003>
- [17] 张楷齐, 肖芝梅. 慢性肾脏病基础上急性肾损伤的诱因、疗效和预后[J]. 交通医学, 2019, 33(2): 160-161+164.
- [18] Matsumoto, K. and Prowle, J.R. (2022) Covid-19-Associated AKI. *Current Opinion in Critical Care*, **28**, 630-637. <https://doi.org/10.1097/mcc.0000000000000988>