

基于网络药理学和分子对接分析防己茯苓汤治疗脓毒症急性肾损伤的作用机制

骆雨荣¹, 刘 凯^{2*}

¹黑龙江中医药大学第二临床医学院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第二医院重症医学科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年3月24日; 录用日期: 2025年4月18日; 发布日期: 2025年4月25日

摘 要

目的: 采用网络药理学和分子对接技术, 对防己茯苓汤治疗脓毒症AKI的作用机制进行预测性研究。方法: 先通过TCMSP数据库收集防己茯苓汤中药物组成的活性成分, SwissTargetPrediction搜索活性成分所作用的靶点蛋白。再通过GeneCards、PharmGKB、数据库、TTD数据库收集脓毒症AKI靶点蛋白, 选择药物成分以及对应的靶点蛋白, 利用Cytoscape构建药物-成分-靶点-疾病网络, 将药物-疾病交集靶点录入STRING分析后导入Cytoscape软件, 进一步构建PPI网络图。在DAVID平台获取交集靶点的作图数据, 在微生信平台进行GO富集分析和KEGG通路分析。最后使用MOE和Pymol进行分子对接和渲染。结果: 筛选出防己茯苓汤活性成分126种及药物靶点993个, 疾病靶点3301个, 防己茯苓汤治疗脓毒症AKI作用靶点448个, 其中联苯双酯、(E)-1-(2,4-二羟基苯基)-3-(2,2-二甲基色烯-6-基)丙-2-烯-1-酮、四脉银胶菊素A、 β -谷甾醇、茯苓酸A为治疗疾病的核心成分, AKT1、TNF、TP53、CASP3、MAPK3为治疗疾病的核心靶点。GO富集分析得到1742个结果, 主要富集于蛋白质磷酸化、磷酸化作用、炎症反应、ATP结合、蛋白丝氨酸激酶活性等过程, KEGG通路分析得到189条通路, 主要通路为癌症通路、脂质和动脉粥样硬化、乙型肝炎等。分子对接验证了药物成分和疾病靶点蛋白有良好的结合能力。其中核心靶点TP53与 β -谷甾醇的结合能最小, 为-7.95 kg/mol。结论: 本研究采用网络药理学和分子对接技术, 预测性地研究了防己茯苓汤通过多成分-多靶点-多通路治疗脓毒症AKI的机制, 为临床治疗脓毒症AKI提供了证明, 并为进一步提高该类病症的临床治疗效果提供了参考。

关键词

防己茯苓汤, 急性肾损伤, 网络药理学, 分子对接, 蛋白相互作用网络(PPI)

*通讯作者。

Analysis of the Mechanism of Action of Fangji Fuling Decoction in the Treatment of Sepsis-Induced AKI Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

Yurong Luo¹, Kai Liu^{2*}

¹The Second Clinical Medical College, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Critical Care Medicine, The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Mar. 24th, 2025; accepted: Apr. 18th, 2025; published: Apr. 25th, 2025

Abstract

Objective: To predict the mechanism of action of Fangji Fuling Decoction in treating sepsis-induced AKI by using network pharmacology and molecular docking technology. **Methods:** The active ingredients of Fangji Fuling Decoction were first collected through the TCMSP database, and the target proteins acted by the active ingredients were searched by SwissTargetPrediction. Then, the target proteins of sepsis-induced AKI were collected through GeneCards, PharmGKB, database, and TTD database, and the drug ingredients and corresponding target proteins were selected. The drug-ingredient-target-disease network was constructed using Cytoscape. The drug-disease intersection targets were entered into STRING analysis and then imported into Cytoscape software to further construct the PPI network diagram. The mapping data of the intersection targets were obtained on the DAVID platform, and GO enrichment analysis and KEGG pathway analysis were performed on the Microbiological Information Platform. Finally, MOE and Pymol were used for molecular docking and rendering. **Results:** A total of 126 active ingredients and 993 drug targets, 3301 disease targets of Fangji Fuling Decoction were screened, and 448 targets of Fangji Fuling Decoction in the treatment of sepsis AKI were found, among which bifendate, (E)-1-(2,4-dihydroxyphenyl)-3-(2,2-dimethylchromen-6-yl)prop-2-en-1-one, guaiacin A, β -sitosterol, and pachymic acid A were the core components for the treatment of diseases, and AKT1, TNF, TP53, CASP3, and MAPK3 were the core targets for the treatment of diseases. GO enrichment analysis obtained 1742 results, which were mainly enriched in protein phosphorylation, phosphorylation, inflammatory response, ATP binding, protein serine kinase activity, etc. KEGG pathway analysis obtained 189 pathways, and the main pathways were cancer pathways, lipids and atherosclerosis, hepatitis B, etc. Molecular docking verified that the drug components and disease target proteins had good binding ability. Among them, the binding energy of the core target TP53 with β -sitosterol was the smallest, which was -7.95 kJ/mol. **Conclusion:** This study used network pharmacology and molecular docking technology to predictively study the mechanism of Fangji Fuling Decoction in treating sepsis AKI through multiple components, multiple targets, and multiple pathways, which provided evidence for the clinical treatment of sepsis AKI and provided a reference for further improving the clinical treatment effect of this type of disease.

Keywords

Fangji Fuling Decoction, Acute Kidney Injury, Network Pharmacology, Molecular Docking, Protein-Protein Interaction (PPI)



1. 引言

脓毒症是由于长期严重感染所致的会威胁生命的全身炎症反应综合征。当免疫系统受到干扰时, 机体更易形成长期炎症, 与此同时, 体内的内毒素可进一步加剧炎症反应, 最终导致脓毒症的形成[1]。脓毒症可导致多器官功能障碍和感染性休克, 严重者甚至会出现多器官衰竭[2] [3]。急性肾损伤(AKI)是重症脓毒症患者常见的病死率高治愈率低的危重并发症, 在我国重症医学科, 脓毒症 AKI 病死率高达30%~35% [3] [4], 给治疗带来极大困难。

根据脓毒症 AKI 少尿甚至无尿的临床表现, 可将其看作是“温病”、“热病”、“温毒”、“走黄”、“内陷”类疾病与“关格”、“水肿”、“溺毒”、“癃闭”类疾病的并病[5]。大量临床研究总结出了脓毒症治疗的“三证三法” [6], 对症治疗即可达到抗炎抗菌作用, 但其治疗机制尚不明确。中医药在治疗复杂疾病方面具有优势, 本研究探讨防己茯苓汤治疗脓毒症 AKI 的作用机制, 为中医药治疗该疾病提供了理论依据。

2. 材料与方法

2.1. 防己茯苓汤药物有效活性成分的筛选及其靶点预测

防己茯苓汤药物组成: 防己、茯苓、黄芪、桂枝、甘草。在 TCMSP 平台(<https://old.tcmisp-e.com/tcmisp.php>)对全部中药成分进行检索, 筛选条件为: OB (口服生物利用度) ≥ 30 、DL (类药性) ≥ 0.18 , 获得符合条件的中药成分的 InChIKey 号, 然后在 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)中获取上述有效成分的 2D 结构图或 SMILES 号, 录入 SwissTargetPrediction 数据库(<http://swisstargetprediction.ch/>), 获得对应药物靶点, 最后在 Excel 表格中将全部成分靶点汇总去重。

2.2. 构建“药物 - 成分 - 靶点 - 疾病”网络关系

在 Excel 表中建立防己茯苓汤药物组成、药物成分、预测靶点的 Network 表和 Type 表, 将其录入 CytoScape3.10.1 软件中, 构建“药物 - 成分 - 靶点 - 疾病”网络关系图。采用 Analyze Network 功能分析“药物 - 成分 - 靶点 - 疾病”网络图, 计算每个节点的 Degree 值, 并按照降序排列, 得到每个药物排名第 1 位的活性成分作为分子对接中小分子库来源。

2.3. 脓毒症急性肾损伤靶点筛选

通过 GeneCards 数据库(<https://www.pharmgkb.org/>)、PharmGKB 数据库(<https://www.pharmgkb.org/>)、OMIM 数据库(<https://www.omim.org/>)、TTD 数据库(<https://db.idrblab.net/ttd/>)检索疾病的靶点蛋白, 检索词为“sepsis ‘and’ acute kidney injury”、“sepsis-associated acute kidney injury”、“sepsis-induced acute kidney injury”, 使用微生信平台(<https://www.bioinformatics.com.cn/>)制作 Venny 图, 取交集获得疾病的靶点蛋白。

2.4. 药物和疾病靶点基因预测

在 Venny2.1 平台(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)中将防己茯苓汤的药物有效活性成分靶点与脓毒症 AKI 靶点蛋白导入, 取交集靶点。

2.5. 构建蛋白质 - 蛋白质互作网络(PPI)

将上述交集靶点导入 STRING 数据库(<https://cn.string-db.org/>), 设置物种为 “Homo sapiens”, 可见药物有效活性成分中蛋白质 - 蛋白质相互作用图, 设置置信度 ≥ 0.4 后导出文件。将交集靶点导入 Cytoscape3.10.1 软件(<https://cytoscape.org/download.html>), 使用 CytoNCA 插件选择中介中心性(Betweenness)、紧密中心性(Closeness)、度中心性(Degree), 计算后进行 PPI 网络分析。在 PPI 网络关系图中采用 Analyze Network 功能获得 Degree 值, 并利用 Degree 值从大到小的顺序设置颜色深浅与形状大小, 最终得到核心靶点网络图。

2.6. GO 富集分析与 KEGG 富集分析

在 DAVID 平台上(<https://david.ncicrf.gov/summary.jsp>), 导入药物与疾病交集靶点蛋白文件, 基因标识符选择 “OFFICIAL_GENE_SYMBOL”, 物种设置为 “Homo Sapiens”。对其进行基因本体论(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)富集分析, 在生物学过程(biological process, BP)、细胞组分(cellular component, CC)和分子功能(molecular function, MF) 3 个维度进行分析, 寻找主要信号通路和基因功能, 将 GO 富集分析结果导入微生信平台, 选择富集条形图进行绘制。对基因产物在细胞中的代谢途径及基因代谢产物进行 KEGG 分析, 将 KEGG 富集分析结果导入微生信平台, 选择富集气泡图进行绘制。结合富集气泡图结果, 利用 Uniprot 数据库和 KEGG 平台, 绘制主要信号通路图。

2.7. 分子对接

在 PubChem 数据库分别获得每味药物有效活性成分的 2D 结构图, 下载 SDF 格式。利用 MOE 建立药物有效活性成分的小分子库, 并进行能量最小化。取 PPI 网络图中 Degree 值较大的靶点蛋白, 在 Uniprot 数据库(<https://www.uniprot.org/>)中依次检索这些靶点蛋白, 选择 “resolution” 较小的人源蛋白分子作为进行可视化展示的蛋白, 再通过 RCSB PDB 数据库(<https://www.rcsb.org/>)检索下载核心靶点蛋白结构的 3D 图。将核心蛋白的 3D 结构图依次拖入 MOE (<https://www.chemcomp.com/Products.htm>)中, 进行去水、加氢处理后开始分子对接, 得到其中结合能较高的配体相互作用图, 最后使用 Pymol (<https://pymol.org/>)对其进行可视化。

3. 结果

3.1. 防己茯苓汤药物有效活性成分的筛选及其靶点预测

从 TCMSP、PubChem 数据库和 SwissTargetPrediction 获取防己茯苓汤药的有效成分和靶点信息, 防己茯苓汤中的 5 味药共含有效成分 126 个, 去重后有效成分靶点共计 993 个; 包括防己成分 3, 对应靶点 202; 茯苓成分 11, 对应靶点 336; 黄芪成分 18, 对应靶点 670; 桂枝成分 2, 对应靶点 115; 甘草成分 92, 对应靶点 792; 部分关键有效活性成分见表 1。

Table 1. Active ingredients of Fangji Fuling Decoction (partial)
表 1. 防己茯苓汤有效活性成分(部分)

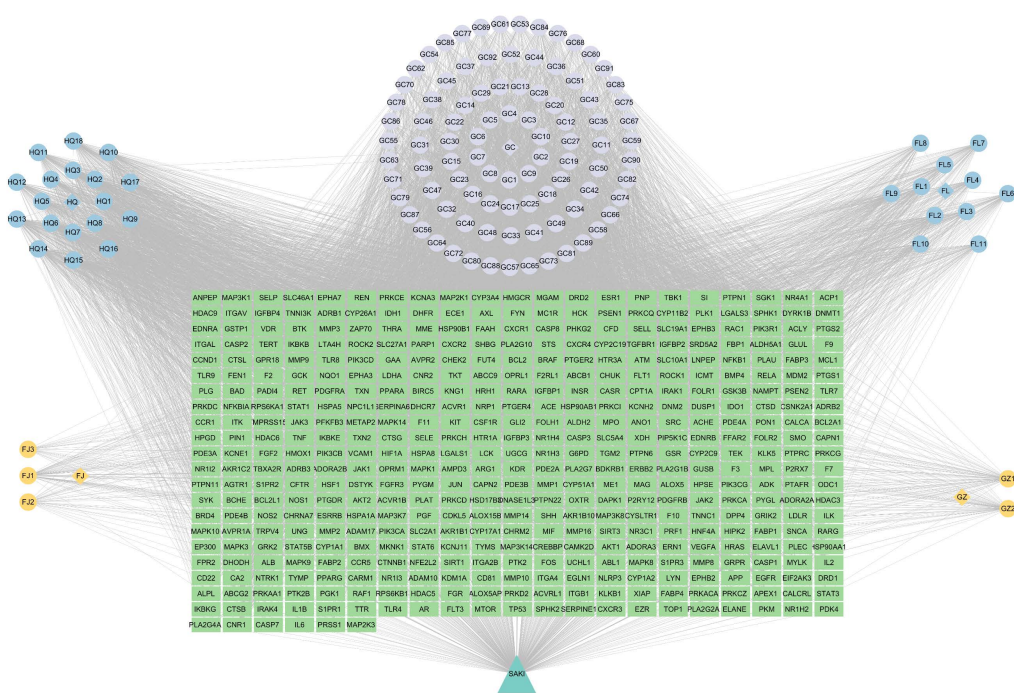
来源	MOL ID	有效成分	中文名	OB/%	DL
防己	MOL002333	Tetraneurin A	四脉银胶菊素 A	35.4	0.31
茯苓	MOL000290	Poricoic acid A	茯苓酸 A	30.61	0.76
黄芪	MOL000387	Bifendate	联苯双酯	31.1	0.67
黄芪	MOL000211	Mairin	丁子香酚	55.38	0.78

续表

桂枝	MOL000358	beta-sitosterol	β -谷甾醇	36.91	0.75
桂枝	MOL000359	sitosterol	谷甾醇	36.91	0.75
甘草	MOL004815	(E)-1-(2,4-dihydroxyphenyl)-3-(2,2-dimethylchromen-6-yl)prop-2-en-1-one	(E)-1-(2,4-二羟基苯基)-3-(2,2-二甲基色烯-6-基)丙-2-烯-1-酮	39.62	0.35

3.2. 构建“药物 - 成分 - 靶点 - 疾病”网络关系

使用 Cytoscape3.10.1 绘制“药物 - 活性成分 - 靶点 - 疾病”网络图, 见图 1。周围 5 个方形节点为防己茯苓汤组成药物, 圆形节点为各个药物的有效成分, 中间绿色节点为药物和疾病的交集靶点, 绿色面积越大, 表示防己茯苓汤存在的治疗脓毒症急性肾损伤的有效靶点越多。与较多交集靶点相连的活性成分可能为防己茯苓汤治疗脓毒症急性肾损伤疾病的核心成分。药物活性成分中, Degree 值最高的作为分子对接使用的小分子库来源, 见表 2。



3.3. 脓毒症急性肾损伤靶点筛选

通过 GeneCards 数据、PharmGKB 数据库、OMIM 数据库、TTD 数据库检索关键词，分别获得疾病靶点基因 3210 个、111 个、264 个和 2 个。将 4 个数据库录入 Venny 图后，得到疾病潜在靶点 3301 个，见图 2。

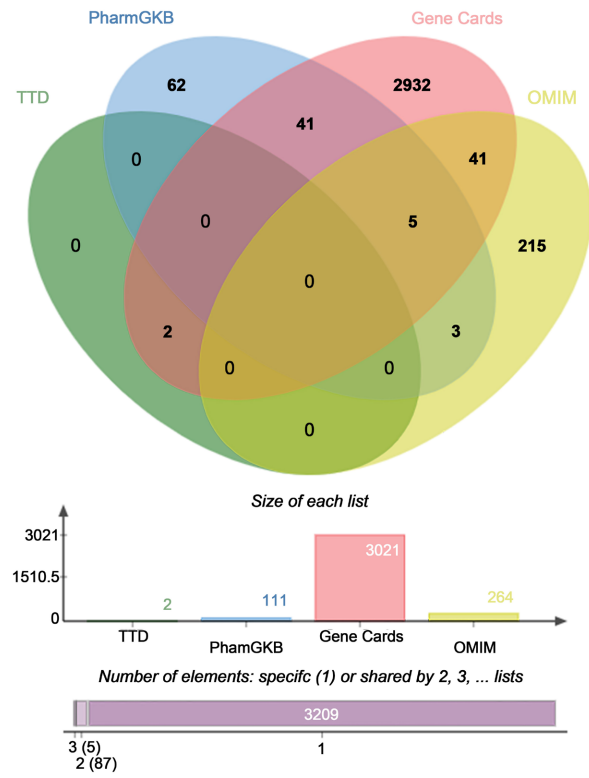


Figure 2. Targets for acute kidney injury in sepsis
图 2. 脓毒症急性肾损伤靶点

3.4. 药物和疾病靶点基因预测

将防己茯苓汤药物有效活性成分与脓毒症急性肾损伤疾病靶点蛋白导入 Venny2.1 在线制作平台，获得药物与疾病共同靶点 448 个，见图 3。

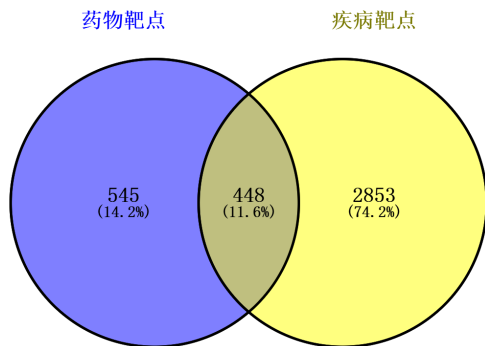


Figure 3. Targets at the intersection of drugs and diseases
图 3. 药物和疾病交集靶点

续表

EGFR	215	5621	0.00147
SRC	215	9362	0.00147
STAT3	211	2969	0.00147
CTNNB1	199	5969	0.00147
JUN	195	2691	0.00143
CASP3	194	3039	0.00143
BCL2	193	2805	0.00143
NFKB1	188	2675	0.00142
HSP90AA1	188	3428	0.00142
HIF1A	188	2578	0.00142
MAPK3	173	2973	0.00138
MMP9	169	2134	0.00138
ESR1	167	3751	0.00137
PPARG	167	4057	0.00138

3.6. GO 富集分析与 KEGG 富集分析

在 DAVID 平台对交集靶点进行 GO 功能富集分析和 KEGG 功能富集分析, 其中 BP 1290 条, 涉及对蛋白质磷酸化、磷酸化作用、炎症反应等; CC 155 条, 涉及质膜、细胞溶质等; MF 297 条, 涉及 ATP 结合、蛋白丝氨酸激酶活性等; 选取排名前 10 的条目进行可视化, 见图 5。KEGG 富集分析结果有 189 条。通路涉及癌症通路、脂质和动脉粥样硬化、乙型肝炎等; 选取排名前 25 的进行可视化, 见图 6。

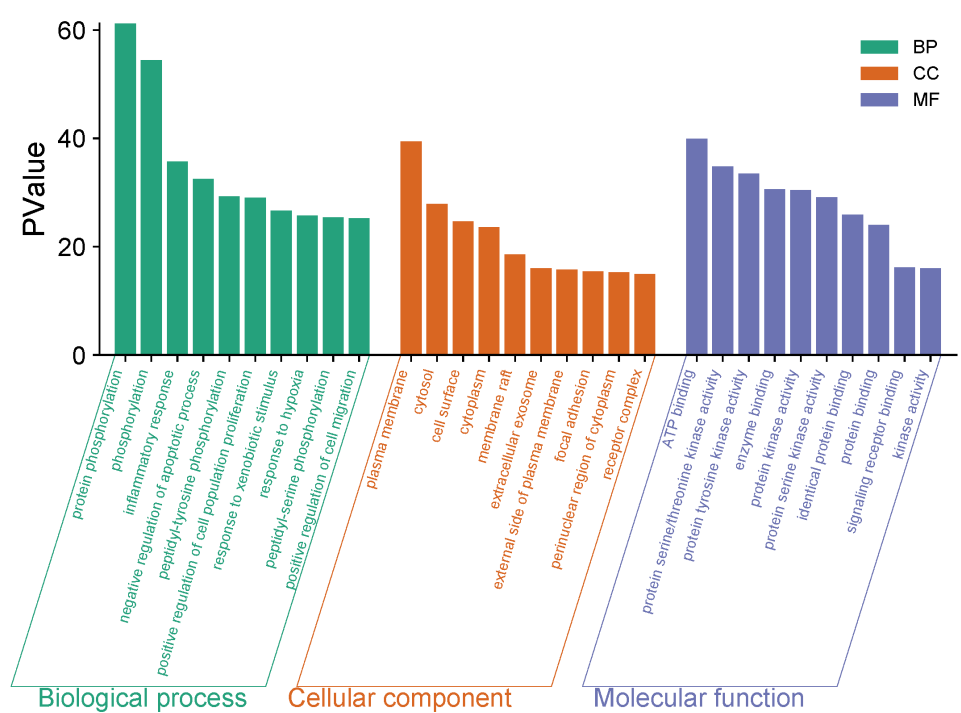
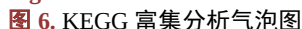


Figure 5. GO enrichment analysis BP, CC, MF
图 5. GO 富集分析 BP、CC、MF



利用 Uniprot 数据库和 KEGG 平台, 绘制 MAPK signaling pathway 图, 见图 7。图中红色靶点为潜在治疗靶点, 可直观看丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (AKT1)、肿瘤坏死因子(TNF)、肿瘤蛋白 p53 (TP53)、半胱天冬酶 3 (CASP3)、丝裂原活化蛋白激酶 3 (MAPK3)等靶点与 MAPK signaling pathway 密切相关。



3.8. 分子对接

在 PDB 检索人源蛋白分子,在 structure 中筛选“resolution”较小的分子,分别选择 PDB ID 为“3cqu”、“7jra”、“1xqh”、“2j30”、“2zoq” 的分子分别作为 AKT1、TNF、TP53、CASP3、MAPK3 的蛋白分子来源。在 MOE 中进行分子对接,对接能以表格和热图形式展示如下,见表 4、图 8。保存结合能较低的药物分子构象,结合能越低代表药物结合效果越好,将小分子与蛋白分子共同导入 Pymol 渲染“对接位点图”,将对接结果可视化,分子对接结果及配体相互作用图见图 9。

Table 4. Binding energy of key targets and active ingredients
表 4. 关键靶点与活性成分结合能

靶点	结合能/(kj·mol)				
	MOL000387	MOL004815	MOL002333	MOL000358	MOL000290
AKT1	-5.99	-4.77	-5.32	-6.18	-6.23
TNF	-5.67	-5.32	-5.35	-5.52	-5.39
TP53	-6.13	-5.53	-6.29	-7.95	-6.4
CASP3	-6.22	-5.55	-5.9	-6.67	-5.98
MAPK3	-6.25	-5.83	-5.74	-6.46	-6.69

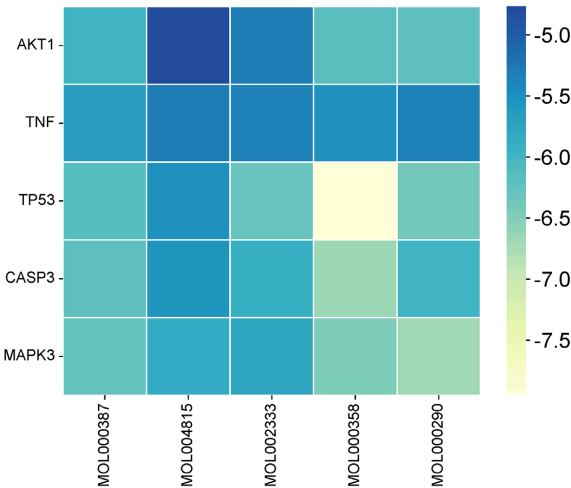
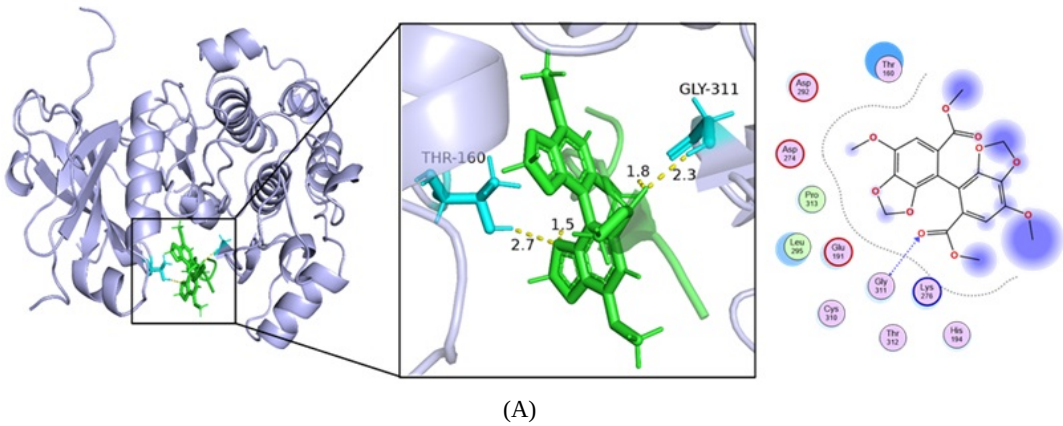
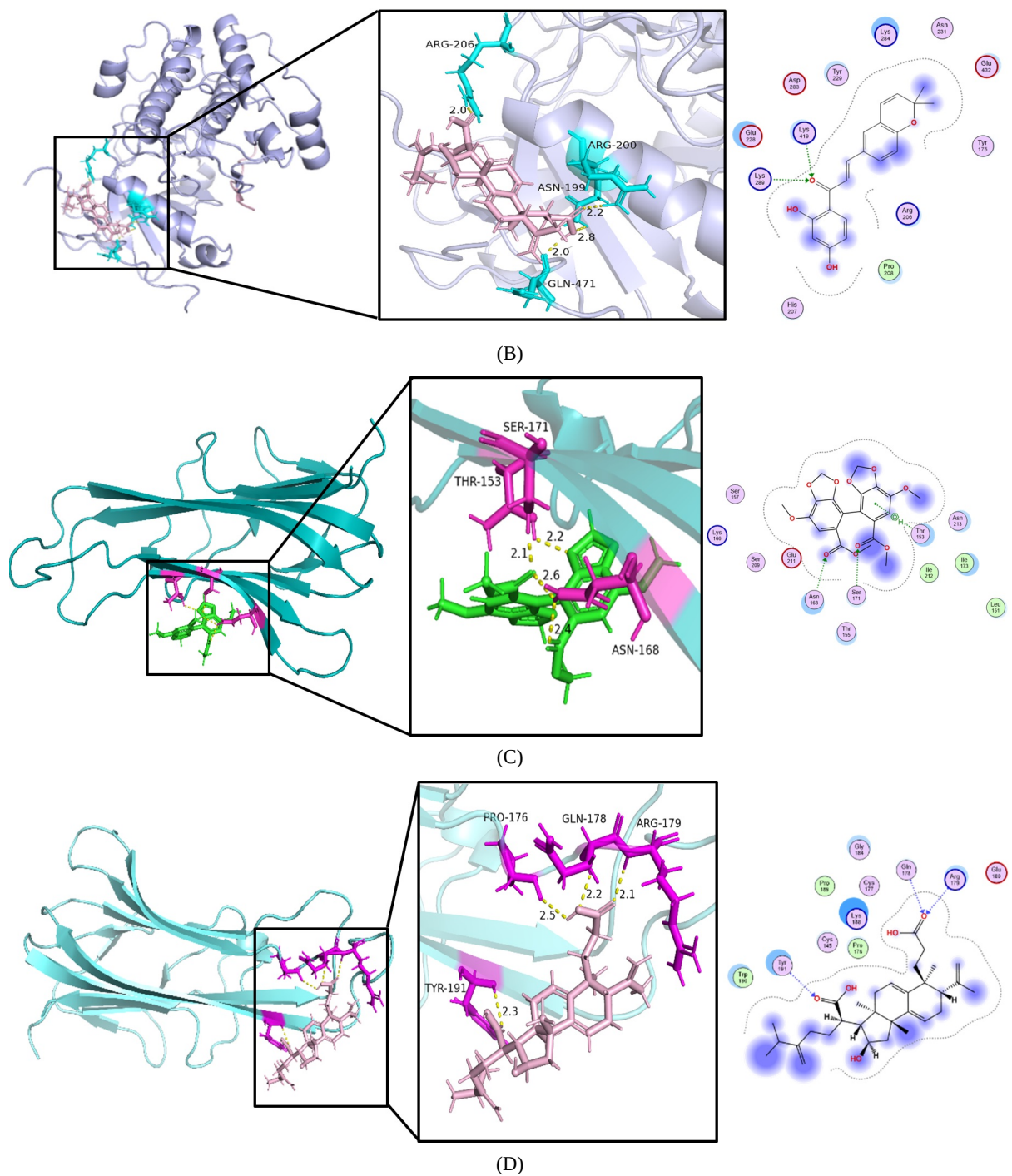


Figure 8. Molecular docking binding energy heat map
图 8. 分子对接结合能热图





A: AKT1-联苯双酯对接点位图; B: AKT1-茯苓酸 A 对接点位图; C: TNF-联苯双酯对接点位图; D: TNF-四脉银胶菊素 A 对接点位图。

Figure 9. Molecular docking results and ligand interaction diagram

图 9. 分子对接结果及配体相互作用图

4. 讨论

在西医理论中，脓毒症 AKI 是一种由感染引起的免疫机能失调导致长期炎症的病理征，在中医理论

中, 脓毒症 AKI 可以概括为邪毒入侵和各类外伤所致的正气虚弱、外邪入侵人体、正邪交争的病理过程, 正邪交争过程中还会形成痰浊、瘀血等病理产物。现代研究中, 中医痰浊代表脂质代谢紊乱, 瘀血常则会导致组织缺血缺氧, 凝血功能出现障碍[5]。近代以来的临床研究已经证实了防己茯苓汤治疗脓毒症 AKI 有着良好的临床疗效[7]。

防己茯苓汤为医圣张仲景治水气病的经典方, 此方在临床治疗慢性肾炎性水肿、急性肾损伤等疾病有显著成效[8]。药理研究已充分证明了防己茯苓汤中的有效成分对于脓毒症 AKI 起效, 防己内的生物碱可以对机体起抗炎、抗肾间质纤维化作用[9]。茯苓粗提物以及三萜类物质还有免疫调节、降脂、抗炎、抗肿瘤、抗氧化作用[10]。黄芪中的皂苷类和黄酮类物质可以通过降低血肌酐及尿素氮水平, 进而促进组织自我修复, 来达到防治肾小管坏死、防治肾损伤的临床效果[11]。桂枝中的桂枝醇的有效浓度达至 25 mg/ml 时, 可达到显著抑菌抗炎效果[12] [13]。虽然目前关于防己茯苓汤各主要成分的药理作用已经基本明确, 但其治疗脓毒症 AKI 的具体作用机制还有待阐明。

为了研究防己茯苓汤治疗脓毒症 AKI 的药效学基础, 我们利用生物信息技术及分子对接技术将作用机制可视化。最终得到治疗疾病的关键成分为联苯双酯、四脉银胶菊素 A、 β -谷甾醇、茯苓酸 A 等。 β -谷甾醇是植物甾醇的关键活性成分, 目前已有多项临床试验和动物研究证实其具有抗炎、抗菌、调节免疫系统、抗氧化[14]、调节脂质代谢[15] [16]、神经保护[17]的作用, 其中 β -谷甾醇可通过清除体内过量的过氧化物及内外源性毒物, 通过降低 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等因子发挥抗炎作用[18]。目前四脉银胶菊素 A 对脓毒症 AKI 的治疗作用尚不明确, 可作为未来的研究方向。茯苓酸 A 可通过调控 AMPK 等信号通路而抑制氧化应激与炎症过程[19]。含有这些活性成分的药物可以进行重新配伍或经过结构修饰后制成新药, 从而达到低剂量且高效的临床治疗效果。

通过 PPI 网络分析得到防己茯苓汤治疗脓毒症 AKI 的核心靶点: AKT1、TNF、TP53、CASP3、MAPK3。AKT1 是 AKT 系列的一种亚型, 主要促进细胞的存活和增殖[20], 多项研究已明确证实 AKT1 为治疗脓毒症 AKI 的治疗靶点[21], 抑制了 AKT1 蛋白的磷酸化可以降低肾脏指数, 减轻肾损伤[22]。TNF 参与调节多种生物学过程, 其中包括细胞增殖和细胞凋亡等, 是一种多功能的诱导因子, 通过诱导激活 NF- κ B 信号, 减少免疫细胞和炎性细胞的聚集[23] [24], 从而降低基质金属蛋白酶的血浆水平[25], 调节细胞代谢、增殖等众多生物过程。TP53 编码的肿瘤蛋白 p53 是一种肿瘤抑制蛋白, 抑制 p53 表达可达到肾保护作用[26]。MAPK3 参与各种肾脏疾病的走向发展。激活 p38-MAPK 信号通路可以激活 NF- κ B, 同时释放氧化剂, 使 TNF- α 大量表达并触发肾细胞凋亡过程, 合成的 TNF- α 又可形成正反馈通路, 使生成的 TNF- α 表达增强, 从而进一步加重肾损伤。有研究者发现通过提前抑制 p38MAPK 的磷酸化, 可以达到抑制炎症反应和机体应激反应, 改变细胞存活、分化和凋亡的过程, 进而改善脓毒症 AKI 的预后, 降低临床患者死亡风险[27]。

GO 富集分析显示, 脓毒症 AKI 在机体内的损伤过程主要体现在蛋白磷酸化、磷酸化、炎症反应、ATP 结合、丝氨酸激酶蛋白活性等方面, 这些主要与肾组织的炎症应激和能量代谢密切相关。KEGG 通路富集分析结果显示, 癌症、脂质和动脉粥样硬化通路、乙型肝炎等信号通路是疾病发生发展中主要的调节通路, 上述信号通路与炎症应激、免疫力低下和能量代谢异常有关, 这提示我们可以在未来的研究中通过人工调控脓毒症 AKI 的炎症应激、能量代谢等方面来改变疾病的进程, 将疾病损伤程度尽可能最小化。

分子对接验证了上述核心靶点蛋白与本方关键活性成分存在良好的对接活性(结合能 < -5 kcal/mol), 其中核心靶点 TP53 与 β -谷甾醇的结合能最小, 为 -7.95 kcal/mol, 显示出较强的结合能力。本研究预测性地研究了防己茯苓汤治疗脓毒症 AKI 的作用机制, 为临床治疗提供了依据, 但相关结果还有待进一步的体内外实验加以验证。

参考文献

- [1] Ren, Z., Ding, X., Wang, Y., Wu, H., Liu, X., Cao, Y., *et al.* (2024) A Pro-Healing Short-Chain Antimicrobial Peptide That Inhibits Sepsis. *Science China Materials*, **67**, 3727-3741. <https://doi.org/10.1007/s40843-024-3002-0>
- [2] Deng, C., Zhao, L., Yang, Z., Shang, J., Wang, C., Shen, M., *et al.* (2021) Targeting HMGB1 for the Treatment of Sepsis and Sepsis-Induced Organ Injury. *Acta Pharmacologica Sinica*, **43**, 520-528. <https://doi.org/10.1038/s41401-021-00676-7>
- [3] Yan, J., Zhang, J., Wang, Y., Liu, H., Sun, X., Li, A., *et al.* (2023) Rapidly Inhibiting the Inflammatory Cytokine Storms and Restoring Cellular Homeostasis to Alleviate Sepsis by Blocking Pyroptosis and Mitochondrial Apoptosis Pathways. *Advanced Science*, **10**, Article ID: 2207448. <https://doi.org/10.1002/adv.202207448>
- [4] 王亚丽, 周晋萌, 王美霞, 等. HP 联合 CVVH 治疗脓毒症相关急性肾损伤患者预后不良的预测模型构建[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(18): 2664-2669.
- [5] 黄瑞峰, 唐奇, 吕波. 基于网络药理学研究保肾排毒汤治疗脓毒症合并急性肾损伤的治疗机制[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(21): 2657-2665.
- [6] 王今达, 李志军, 李银平. 从“三证三法”辨证论治脓毒症[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(11): 643-644.
- [7] 杜晓敏. 加味防己茯苓汤联合 CRRT 疗法对脓毒症急性肾损伤患者肾功能及血清 APN、PCT、Lac 水平变化的影响[J]. 中国医药导刊, 2019, 21(3): 152-156.
- [8] 李浩杰, 王翠敏, 李叶, 等. 防己茯苓汤不同剂型治疗下肢深静脉血栓后遗症效果比较研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(15): 1597-1599+1614.
- [9] 李美丹, 姚兰, 梁群卿, 等. 基于网络药理学的防己茯苓汤治疗急性肾损伤机制研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(9): 1371-1377+1422.
- [10] 张年, 李兆星, 李娟, 等. 茯苓的化学成分与生物活性研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21(2): 220-233.
- [11] 刘山林, 瞿波, 何金室, 等. 黄芪配伍方在慢性肾脏病中的应用[J]. 中华养生保健, 2024, 42(12): 158-161.
- [12] 李丽萍. 桂枝的药理作用分析及其临床应用研究[J]. 中国医药指南, 2017, 15(4): 180-181.
- [13] 王博文. 防己茯苓汤加味治疗下肢淋巴水肿的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东中医药大学, 2022.
- [14] 刘莉莉, 杨丹, 王晶晶. β -谷甾醇对脂多糖诱导的乳腺上皮细胞氧化应激及乳脂合成的影响[J]. 动物营养学报, 2023, 35(12): 8013-8023.
- [15] Abo-Zaid, O.A., Moawad, F.S., Ismail, E.S. and Farrag, M.A. (2023) B-Sitosterol Attenuates High-Fat Diet-Induced Hepatic Steatosis in Rats by Modulating Lipid Metabolism, Inflammation and ER Stress Pathway. *BMC Pharmacology and Toxicology*, **24**, Article No. 31. <https://doi.org/10.1186/s40360-023-00671-0>
- [16] Ponnulakshmi, R., Shyamaladevi, B., Vijayalakshmi, P. and Selvaraj, J. (2019) *In Silico* and *in Vivo* Analysis to Identify the Antidiabetic Activity of Beta Sitosterol in Adipose Tissue of High Fat Diet and Sucrose Induced Type-2 Diabetic Experimental Rats. *Toxicology Mechanisms and Methods*, **29**, 276-290. <https://doi.org/10.1080/15376516.2018.1545815>
- [17] Banerjee, S., Yadav, S., Aggarwal, P., Khan, F., Khodve, G., Padhy, D.S., *et al.* (2023) B-Sitosterol Protects against Aluminium Chloride-Mediated Neurotoxicity. *Current Alzheimer Research*, **20**, 29-37. <https://doi.org/10.2174/1567205020666230308151443>
- [18] 陈元堃, 曾奥, 罗振辉, 等. β -谷甾醇药理作用研究进展[J]. 广东药科大学学报, 2021, 37(1): 148-153.
- [19] 彭斌, 冯雪, 冯立, 等. 茯苓酸对慢性肾衰竭大鼠肾功能及纤维化的影响机制[J]. 中国药房, 2024, 35(12): 1489-1494.
- [20] 张青青, 董果雄, 张社华. 全反式维甲酸对兔颈动脉粥样硬化病灶 VSMC 增殖及 AKT1 表达影响[J]. 青岛大学医学院学报, 2010, 46(2): 135-137+139.
- [21] Saha, S., Mahalanobish, S., Dutta, S. and Sil, P.C. (2019) Mangiferin Ameliorates Collateral Neuropathy in *tbhp* Induced Apoptotic Nephropathy by Inflammation Mediated Kidney to Brain Crosstalk. *Food & Function*, **10**, 5981-5999. <https://doi.org/10.1039/c9fo00329k>
- [22] 黎晨, 邓针华, 赵丽蓉, 等. 基于网络药理学和实验验证探究尿毒素 A 治疗肾纤维化的作用机制[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(5): 537-544.
- [23] 徐纯依, 周东旭, 梁浩威, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨七味白术散治疗糖尿病肾病的作用机制[J]. 浙江临床医学, 2023, 25(5): 635-639.
- [24] 孙国林. 基于数据挖掘及网络药理学探讨《中医方剂大辞典》中治疗妊娠期高血压疾病的用药规律和作用机制

- [D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2023.
- [25] Jang, D., Lee, A., Shin, H., Song, H., Park, J., Kang, T., *et al.* (2021) The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 2719. <https://doi.org/10.3390/ijms22052719>
- [26] 焦琳, 殷春霞, 夏琦, 等. 基于网络药理学与动物实验探讨参苓白术散缓解顺铂肾毒性的作用机制[J]. 中医学报, 2023, 38(6): 1273-1284.
- [27] 孙航, 吴金海, 赵菊馨, 等. 脓毒症患者血清 IL-6、TNF- α 、IL-10 水平及其与预后的相关性[J]. 临床医学, 2022, 42(3): 17-19.