

基于数据挖掘结合网络药理学技术探究名中医向军治疗糖尿病肾病的用药规律及核心处方作用机制

张馨元^{1*}, 纪越², 向军³, 彭巧⁴, 袁鑫^{3#}

¹天津中医药大学研究生院, 天津

²北京中医药大学东直门医院肾脏病研究所, 北京

³张家界市中医医院肾病科, 湖南 张家界

⁴湘西土家族苗族自治州民族中医院针灸科, 湖南 吉首

收稿日期: 2025年3月12日; 录用日期: 2025年4月16日; 发布日期: 2025年4月29日

摘要

目的: 探究向军主任中医药治疗糖尿病肾病的用药规律及核心处方潜在机制。方法: 收集2021年9月至2023年6月期间向军主任临床诊治的患者227名, 对方剂中的药物进行了频次分析、关联规则分析、聚类分析、复杂网络分析和网络药理学分析。结果: 分析结果显示, 治疗糖尿病肾病处方中共包含173味中药, 以平性药及甘味药为主, 最常用的前3味中药及核心药对为黄芪、山茱萸及山药, 聚类分析显示出2种潜在处方, 分别体现了健脾补气活血和益肾固精泻浊的诊疗思路, 复杂网络分析结合向军主任临证经验, 得到的核心处方由黄芪、熟地黄、山药、山茱萸、大黄、雷公藤、水蛭组成, 网络药理学分析显示, 核心处方共有94种活性成分, 905个潜在靶点, 核心化合物包括山奈酚、豆甾醇、常春藤皂苷元等, 核心靶点有PIK3CA、PIK3CB、PIK3CD、PIK3R1、SRC、MAPK1、MAPK3等, 主要涉及PI3K通路及MAPK通路。结论: 向军主任中药治疗糖尿病肾病时健脾益肾、补气活血、固精泻浊, 强调补泻兼施, 阴阳协同, 扶正祛邪兼顾。

关键词

糖尿病肾病, 向军, 用药规律, 数据挖掘, 网络药理学

*第一作者。

#通讯作者。

Exploring the Medication Patterns and Core Prescription Mechanisms of Xiang Jun in Treating Diabetic Nephropathy Based on Data Mining Combined with Network Pharmacology Techniques

Xinyuan Zhang^{1*}, Yue Ji², Jun Xiang³, Qiao Peng⁴, Xin Yuan^{3#}

¹Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin

²Institute of Nephrology, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing

³Nephrology Department, Zhangjiajie Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhangjiajie Hunan

⁴Acupuncture Department, Xiangxi Tujia and Miao Autonomous Prefecture Nationalities Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jishou Hunan

Received: Mar. 12th, 2025; accepted: Apr. 16th, 2025; published: Apr. 29th, 2025

Abstract

Objective: To explore the medication patterns and the potential mechanisms of the core prescriptions used by Director Xiang Jun in treating diabetic nephropathy with Traditional Chinese Medicine (TCM). **Methods:** A total of 227 patients treated clinically by Director Xiang Jun from September 2021 to June 2023 were collected. The prescriptions were analyzed for frequency, association rules, clustering, complex network analysis, and network pharmacology. **Results:** The analysis showed that the prescriptions for treating diabetic nephropathy included 173 TCM ingredients, with *Astragalus* (Huang Qi), *Cornus officinalis* (Shan Zhu Yu), and Chinese Yam (Shan Yao) being the most commonly used. Two potential prescription patterns were revealed through clustering analysis, reflecting the therapeutic approaches of invigorating the spleen and qi, activating blood circulation, benefiting the kidney, consolidating essence, and purging turbidity. The core prescription, identified through complex network analysis combined with Director Xiang's clinical experience, consists of *Astragalus*, *Rehmannia* (Shu Di Huang), Chinese Yam, *Cornus officinalis*, *Rhubarb* (Da Huang), *Tripterygium wilfordii* (Lei Gong Teng), and Leech (Shui Zhi). Network pharmacology analysis revealed that the core prescription contains 94 active ingredients, targeting 905 potential targets. Key compounds include Kaempferol, Beta-sitosterol, and Hederagenin, with core targets being PIK3CA, PIK3CB, PIK3CD, PIK3R1, SRC, MAPK1, MAPK3, mainly involving the PI3K and MAPK pathways. **Conclusion:** The TCM treatment of diabetic nephropathy by Director Xiang Jun emphasizes strengthening the spleen and kidney, nourishing qi and activating blood, consolidating essence and purging turbidity, with an approach that balances tonifying and purging, harmonizes Yin and Yang, and simultaneously supports the righteous and eliminates pathogenic factors.

Keywords

Diabetic Kidney Disease, Xiang Jun, Medication Rule, Data Mining, Network Pharmacology

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. 前言

糖尿病肾病(Diabetic Kidney Disease, DKD)是指由糖尿病引发的肾脏微血管并发症, 导致以蛋白尿、肾功能进行性下降等为主的临床表现, 是造成糖尿病患者肾功能下降和终末期肾病(End-Stage Renal Disease, ESRD)的首要原因。随着糖尿病在全球范围内流行程度的上升, DKD 已成为最具挑战性的健康问题之一[1]。尽管临床已推行了控制血糖、控制血压、使用 RAAS 系统抑制剂、SGLT-2 抑制剂等多种治疗方法, 但总体效果仍显不足[2], 因此对其治疗手段的持续探索仍具有重要意义。中医药历史悠久, 在医疗事业发展中发挥着重要作用, 且在治疗 DKD 的进程中取得了不错的临床疗效[3]。张家界市名中医向军主任多年来主持众多肾病相关的科研工作, 在治疗 DKD 时将中医理论与丰富的临床经验进行结合, 认为 DKD 的病位主要在脾、肾, 以本虚标实为病机特点, 痰、瘀、湿、浊往往贯穿始终、相互影响, 强调治疗应健脾益肾、祛瘀降浊、透邪达表, 在临床上取得了良好的疗效。本研究整理了向军主任的临床医案, 总结了向军主任治疗 DKD 的临证经验, 利用数据挖掘技术归纳整理其核心处方, 分析用药规律, 利用网络药理学方法分析核心处方治疗 DKD 的潜在分子作用机制, 以期为中医诊疗 DKD 思路的传承发展提供新思路。

2. 资料及方法

2.1. 纳入标准

1) 在 2021 年 9 月至 2023 年 6 月期间就诊于张家界市中医医院向军主任肾病科门诊的患者; 2) 病历信息完整; 3) 患者知情同意; 4) 符合 2022 年 ADA/KIDGO 指南共识中 DKD 的诊断标准[4]。

2.2. 排除标准

1) 不符合 DKD 诊断的患者; 2) 伴有高血压、冠心病或其它系统原发性疾病的患者; 3) 妊娠、备孕妊娠或哺乳期妇女。

2.3. 数据挖掘及统计分析

按照纳排标准筛选后, 共得到 1075 条处方信息, 依据姓名、年龄、性别、就诊时间、药物、用法、执行频次的条目, 将患者病历信息构建为“门诊中药处方信息”数据库, 使用 R 4.3.1 对中药处方进行分析及作图, 使用 Sort 函数对中药频数、四气五味进行描述统计及可视化, 使用 Apriori 算法分析中药关联规则, 最小支持度设为 0.5, 最小置信度设为 0.9, 项集最小数目设为 2, 并进行可视化, 使用 Choose 函数筛选核心药对, 使用 Hclust 函数进行聚类分析。

2.4. 复杂网络分析

运用软件 Gephi 软件(v0.9.2) [5]构建处方复杂网络, 将每一条处方中的各个中药作为节点(node)相连, 可得到一个子网络, 将所有子网络进行叠加便可得到一个全连通的处方复杂网络, 即将共现中药之间的两两配伍作为边(edge), 二项药对出现的次数作为边的权重(weight)。并分析其网络属性、节点属性以及 k-core [6]处方组成, 结合向军主任临证经验确定核心处方。

2.5. 网络药理学分析

以核心处方药物为检索对象, 以口服生物利用度(Oral Bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 且类药性(Drug-Likeness, DL) ≥ 0.18 为条件, 利用中药系统药理学分析平台(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP, v2.3) [7]筛选出核心处方的活性成分, 通过 Pubchem 数据库查询该活性成分的分子结构式, 并通过 Swiss Target Prediction 网站[8]查询各活性成分的作用靶点, 选择

Probability > 0 的靶点, 缺失信息通过查阅文献进行补充, 使用 Cyto-Scape (v3.9.0)软件[9]构建药物 - 成分 - 靶点网络图。以“Diabetic Glomerulosclerosis”、“Diabetic Kidney Disease”、“Diabetic Nephropathy”为检索词, 检索 GeneCards (v5.19)数据库[10]、OMIM 数据库[11]及 DisGeNET (v7.0)数据库[12], 获得人 DKD 疾病的相关靶点。将疾病相关靶点去除重复项后, 与处方靶点取交集。将交集靶点输入 String (v11.0)数据库构建蛋白互作(Protein-Protein Interaction, PPI)网络, 利用 DAVID 数据库对 PPI 网络中的靶点进行基因本体论(Gene Ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)富集分析, 并使用 R 4.3.1 对 GO 和 KEGG 富集分析结果进行可视化处理, 筛选校正后 P 值(FDR) ≤ 0.01 的结果, 按照 Gene Ratio 降序排列, GO 富集分析的分子功能、细胞组成、生物学过程三方面各展示前 10 条, KEGG 富集分析展示前 20 条。

3. 结果

3.1. 常用中药

本研究共纳入 227 名患者, 1075 条有效处方, 共包含 173 味中药, 最常用的前 3 味中药分别为黄芪、山茱萸、山药, 使用频次最高的前 20 味中药见表 1。

Table 1. Director Xiang Jun’s high-frequency medication statistics for the treatment of DKD
表 1. 向军主任治疗 DKD 的高频药物统计表

序号	中药名称	频次	频率(%)	序号	中药名称	频次	频率(%)
1	黄芪	1067	6.57	11	土茯苓	779	4.80
2	山茱萸	1052	6.48	12	绞股蓝	695	4.28
3	山药	1049	6.46	13	荆芥炭	582	3.58
4	丹参	961	5.92	14	水蛭	528	3.25
5	熟地黄	931	5.73	15	土炒白术	227	1.40
6	赤芍	914	5.63	16	雷公藤	210	1.29
7	当归	910	5.60	17	防风	190	1.17
8	党参	893	5.50	18	生地黄	165	1.02
9	大黄	889	5.47	19	僵蚕	156	0.96
10	煅牡蛎	849	5.23	20	玉米须	147	0.90

3.2. 四气五味

173 味中药的四气分布以平性药最多, 微温及微寒药物次之, 见图 1; 五味分布以甘味最多, 苦、辛次之, 见图 2。

3.3. 关联规则

根据前置参数, 对药物进行关联规则分析, 共得到 12,555 条关联规则, 以置信度 ≥ 0.9, 支持度 ≥ 0.1, 提升度 > 1 为标准, 筛选相关联的中药配伍组合, 将配伍组合按照支持度降序排序, 排名前 20 的关联规则见表 2。同时选取前 100 种绘制关联规则网络图, 见图 3。结合图表可知向军主任治疗 DKD 最核心的药对为黄芪 - 山茱萸 - 山药。

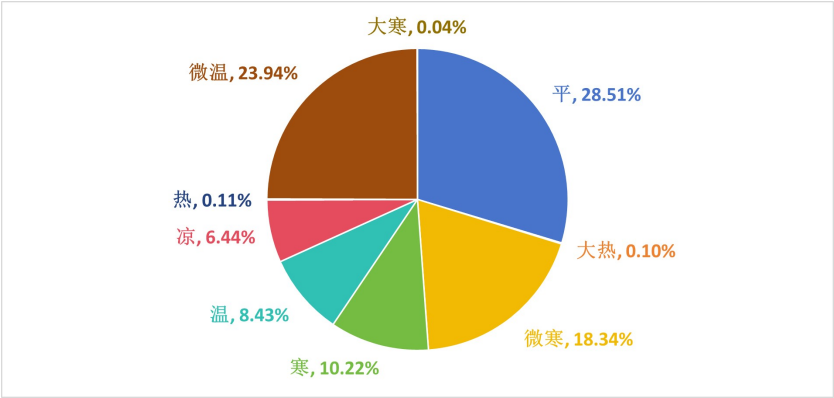


Figure 1. Distribution of medicinal properties (Four Qi) in prescriptions
图 1. 药物四气分布

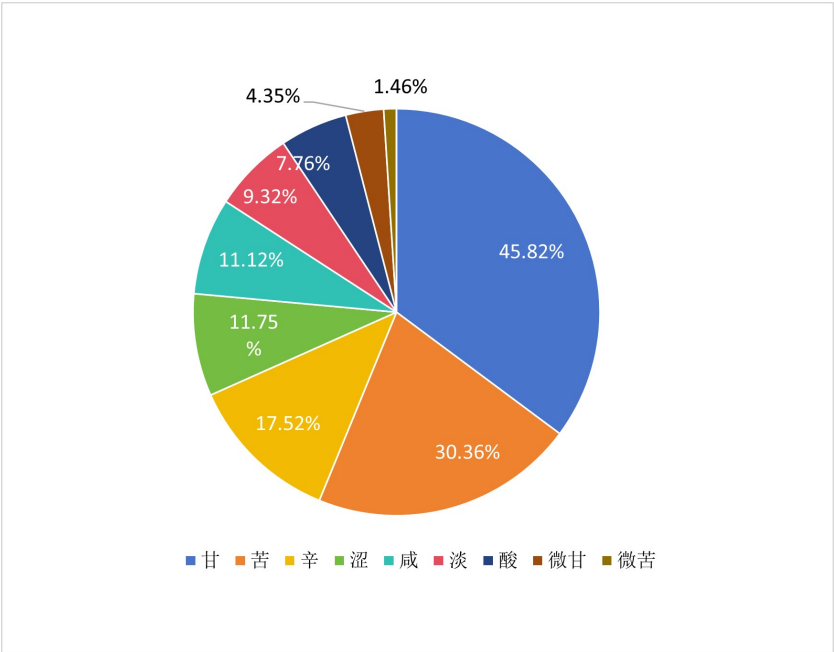


Figure 2. Distribution of medicinal tastes (Five Flavors) in prescriptions
图 2. 药物五味分布

Table 2. Top 20 traditional Chinese medicine combinations based on support degree
表 2. 支持度前 20 的中药配伍组合

配伍组合	支持度	置信度	提升度	频次
山茱萸 ≥ 黄芪	0.97	1.00	1.00	1047
山药 ≥ 黄芪	0.97	1.00	1.00	1044
山药 ≥ 山茱萸	0.97	0.99	1.01	1039
山药、山茱萸 ≥ 黄芪	0.96	1.00	1.00	1034
丹参 ≥ 黄芪	0.89	1.00	1.00	957
丹参 ≥ 山茱萸	0.88	0.99	1.01	948

续表

丹参、山茱萸 $\geq$ 黄芪	0.88	1.00	1.00	944
丹参 $\geq$ 山药	0.88	0.98	1.00	942
丹参、山药 $\geq$ 黄芪	0.87	1.00	1.00	938
丹参、山药 $\geq$ 山茱萸	0.87	0.99	1.01	935
丹参、山药、山茱萸 $\geq$ 黄芪	0.87	1.00	1.00	931
熟地黄 $\geq$ 黄芪	0.86	0.99	1.00	926
熟地黄 $\geq$ 山茱萸	0.85	0.98	1.01	917
熟地黄 $\geq$ 山药	0.85	0.98	1.00	913
山茱萸、熟地黄 $\geq$ 黄芪	0.85	0.99	1.00	912
赤芍 $\geq$ 黄芪	0.85	1.00	1.00	910
山药、熟地黄 $\geq$ 黄芪	0.85	0.99	1.00	908
当归 $\geq$ 黄芪	0.84	1.00	1.00	906
山药、熟地黄 $\geq$ 山茱萸	0.84	0.99	1.01	905
赤芍 $\geq$ 山茱萸	0.84	0.98	1.01	900

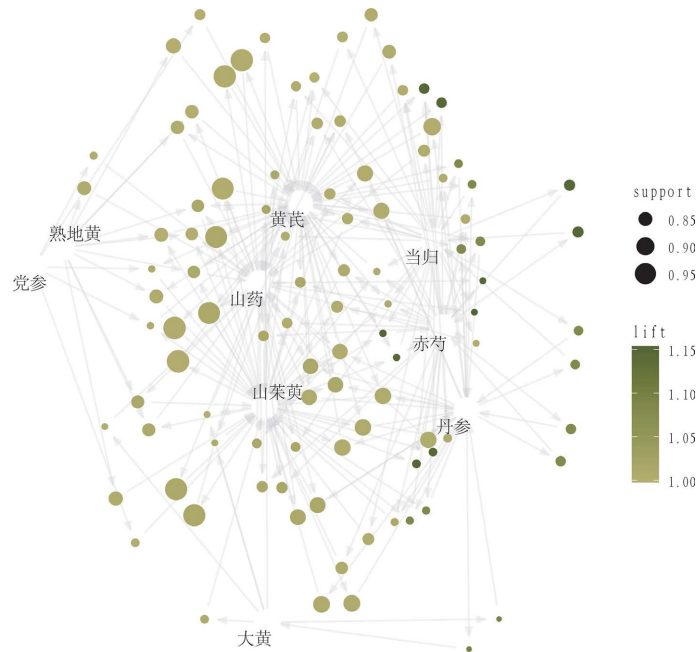


Figure 3. Network map of medicinal association rules
图 3. 药物关联规则网络图

3.4. 聚类分析

对组方中药进行聚类分析，通过 NBclust 函数确定最优聚类簇数为 3，聚类分析系统树见图 4，聚类结果所得潜在处方分别为：1) 水蛭，荆芥炭，党参，熟地黄，山茱萸，山药，绞股蓝，土茯苓，丹参，当归，赤芍，大黄，煅牡蛎；2) 芡实，金樱子，茯苓，泽泻，牡丹皮，生地黄，雷公藤，桑螵蛸，青风藤，女贞子，旱莲草；3) 桑枝，姜黄，玄胡，乳香，没药，蔓荆子，藁本，白芷，菊花，天麻，紫苏子，

葶苈子, 白芥子, 莱菔子, 肉苁蓉, 陈皮, 山楂, 酸枣仁, 炙甘草, 生姜, 炙远志, 木香, 升麻, 龙眼肉, 大枣, 茯苓皮, 车前子, 玉米须, 桂枝, 车前草, 猪苓, 滑石粉, 生牡蛎, 甘草, 蒲公英, 白花蛇舌草, 枸杞子, 淫羊藿, 巴戟天等。

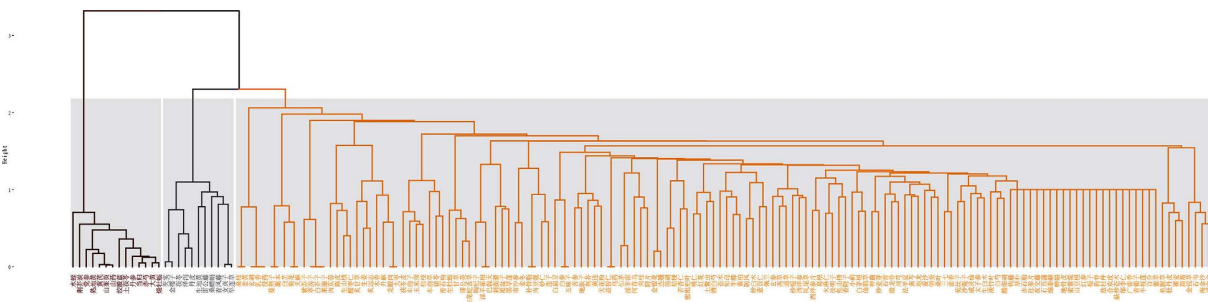


Figure 4. Hierarchical clustering analysis dendrogram of medications
图 4. 药物层次聚类分析系统树图

3.5. 复杂网络及核心处方分析

3.5.1. 复杂网络

使用支持度大于 50 的二项药对的共现配伍作为边构建复杂网络,在概览中采用 FR 算法(Fruchterman-Reingold)进行力引导布局,节点大小与节点度(degree)成正比,节点颜色冷暖与节点中心度成正比,边的宽度与边的权重成正比。该网络共包含 39 个节点, 356 条边,网络平均度为 18.256,说明平均每个腧穴可与其它 18 个腧穴进行配伍;平均路径长度为 1.52,任意药物间通过 2 个中药可互相联系,见图 5。

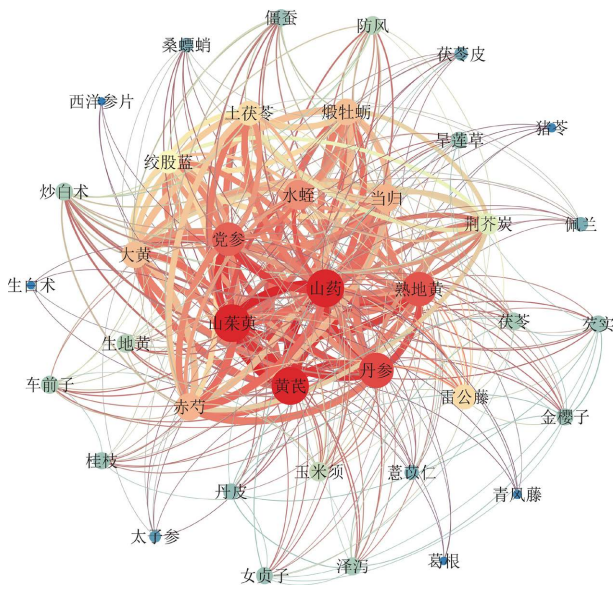


Figure 5. Director Xiang Jun's high-frequency medication prescription complex network for the treatment of DKD
图 5. 向军主任治疗 DKD 的高频药物处方复杂网络

3.5.2. 核心处方

对复杂网络进行 k-core 运算[5],反复去掉度小于 k 的节点后,得到 k 最大值为 15,过滤掉其它腧

穴，可得到 17 个核心中药，见图 6，结合向军主任的临证经验，最终拟定核心处方为黄芪、熟地黄、山药、山茱萸、大黄、雷公藤、水蛭。

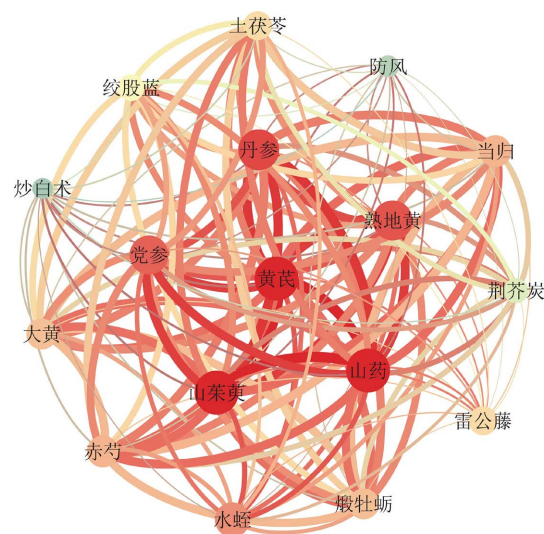


Figure 6. Director Xiang Jun's k-core network map of medication prescriptions for the treatment of DKD
图 6. 向军主任治疗 DKD 处方的 k-core 网络图

3.6. 网络药理学

3.6.1. 核心处方主要化合物及靶点

在 TCMSp 数据库检索 7 味中药，筛选其活性成分，数据不全者通过文献进行补充，再通过 Swiss Target Prediction 网站预测其靶点，得到黄芪活性成分 16 种，靶点 1089 个；熟地黄活性成分 2 种，靶点 85 个；山药活性成分 12 种，靶点 764 个；山茱萸活性成分 16 种，靶点 747 个；大黄活性成分 13 种，靶点 536 个；雷公藤活性成分 42 种，靶点 2608 个；水蛭活性成分 10 种，靶点 651 个；去重后得到核心处方的活性成分共 94 种，潜在靶点共 905 个。将数据导入 Cyto-Scape 软件，构建中药 - 成分 - 靶点网络图，见图 7，其中 Degree 值排前三的化合物是山奈酚(MOL000422)、豆甾醇(MOL000449)和常春藤皂苷元(MOL000296)。

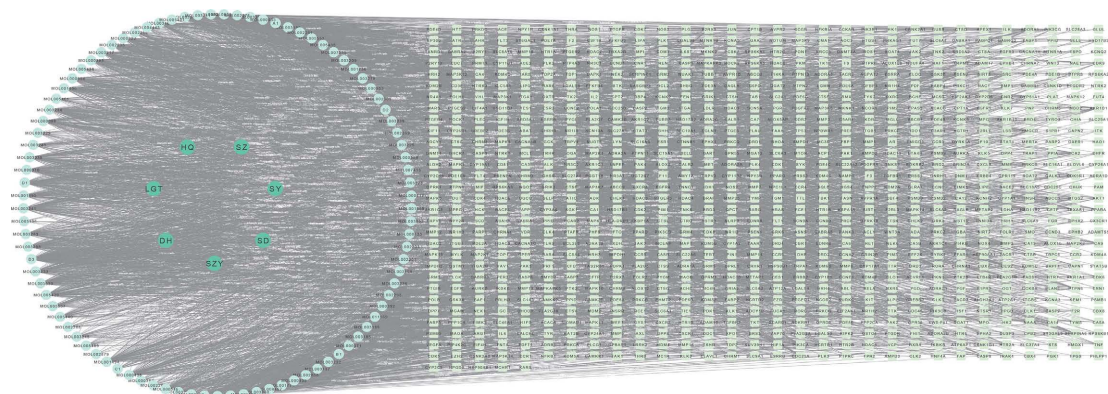


Figure 7. Network map of TCM-components-targets
图 7. 中药 - 成分 - 靶点网络图

3.6.2. 交集靶点 PPI 网络构建及核心靶点筛选

将从 GeneCards、OMIM 及 DisGeNET 数据库中获得的人 DKD 疾病相关靶点进行整合，去除重复项后得到 14855 个 DKD 相关靶点。将核心处方药物靶点与 DKD 相关靶点取交集，可得到 845 个潜在靶点，将其导入到 String 数据库中，以“Minimum Required Interaction Score” ≥ 0.95 进行筛选，隐藏孤立节点后得到靶点 PPI 网络，将其 tsv 文件导入 Cyto-Scape 软件进行拓扑分析，可知该 PPI 网络有 541 个节点，1684 条边，将 degree 大于中位数靶点拟为关键靶点，得到向军主任中药治疗 DKD 核心靶点为 PIK3CA、PIK3CB、PIK3CD、PIK3R1、SRC、MAPK1、MAPK3，见图 8。

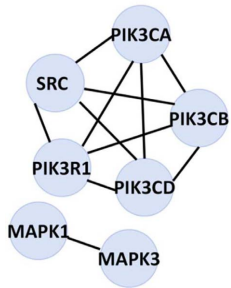


Figure 8. Key target network map
图 8. 关键靶点网络图

3.6.3. 交集靶点富集分析

1) GO 富集分析

为探究核心处方治疗 DKD 可能的作用机制，使用 DAVID 数据库对 845 个交集靶点进行 GO 分析，以 $FDR < 0.01$ 为筛选标准，得到 491 项生物过程(Biological Process, BP)、74 项细胞组成(Cell Component, CC)和 115 项分子功能(Molecular Function, MF)。将 BP、CC、MF 按照 Gene Ratio 降序排序，用 R 绘制排名前 10 的条目气泡图，见图 9，可知 BP 结果主要富集在信号转导、蛋白磷酸化、RNA 聚合酶转录正调控方面；CC 结果主要富集在细胞质膜、胞液、细胞质方面；MF 结果主要富集在蛋白质结合、ATP 结合以及特定蛋白结合方面。

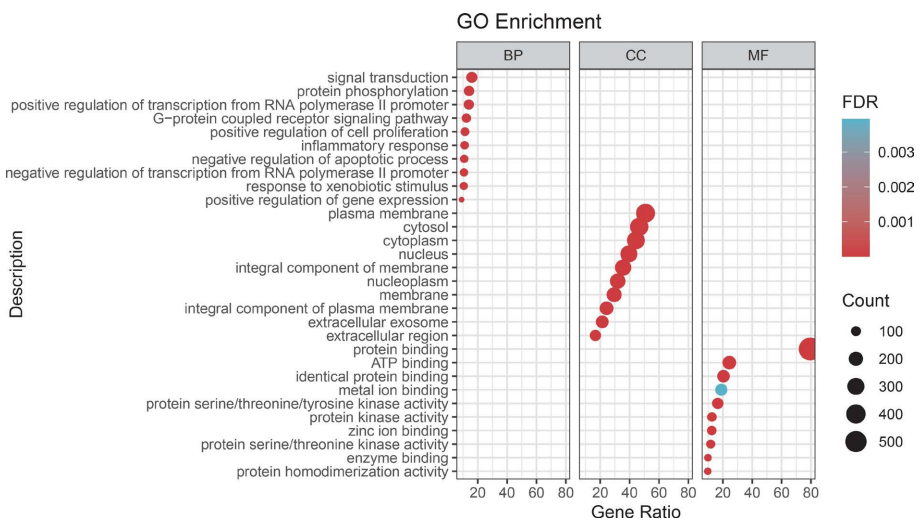


Figure 9. Bubble plot of GO enrichment analysis for intersection targets
图 9. 交集靶点 GO 富集气泡图

2) KEGG 富集分析

使用 DAVID 数据库对交集靶点进行 KEGG 分析, 以 $FDR \leq 0.01$ 为筛选标准, 得到 162 条通路, 按照 Gene Ratio 降序排序, 用 R 绘制排名前 20 的通路气泡图, 见图 10, 可知交集靶点多富集在代谢通路、癌症相关通路以及神经活性配体 - 受体相互作用通路上。

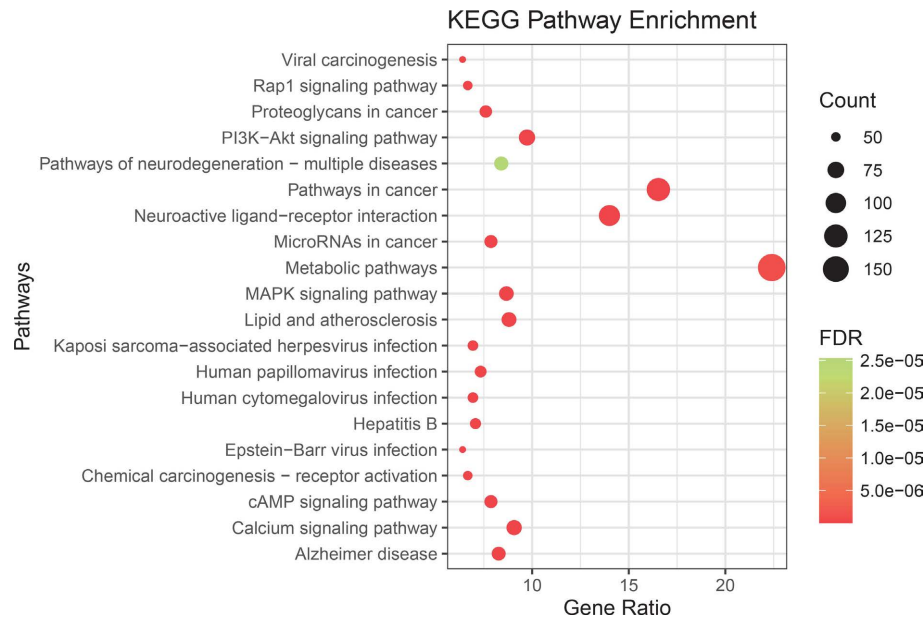


Figure 10. Bubble plot of KEGG pathway enrichment analysis for intersection targets
图 10. 交集靶点 KEGG 富集气泡图

4. 讨论

向军主任认为, DKD 患者多素体虚弱, 脾肾虚损, 加之病程缠绵, 迁延日久, 气化功能失常, 气、血、津、液化生乏源, 津液输布不利, 血脉失养, 气机运行失常, 无力排出水湿、瘀血、浊毒等病理产物, 使邪留体内, 致使五脏受损, 进一步加重正气的钱伐。同时临床多数患者由于严重的氮质血症, 大量的毒素排出体外并堵塞汗腺, 导致皮肤损伤, 皮色黑暗污垢不洁, 肌肤甲错如鳞, 痛痒难忍而抓痕累累, 毒素长期蓄积, 恶性循环导致肌酐、尿素氮居高不降。既往研究发现中医的汗法既可及时清理毒素而不致再吸收入体内, 又可使肾脏血流量增加, 加快代谢产物排泄, 汗法能够驱逐客于体内之寒邪, 并有升发阳气之功效, 进而可改善肾脏功能[13]。

关联规则分析显示, 向军主任治疗 DKD 最核心的药对为黄芪 - 山茱萸 - 山药, 同时这三味药也是向军主任治疗 DKD 时最常用的三味。黄芪甘, 微温, 补气升阳, 利水消肿, 偏于补脾阳; 山药甘, 平, 养阴生津, 益肾固精, 侧重补脾阴。二药配伍, 阴阳互根互用, 协同增强健运脾胃之功。同时配伍以山茱萸酸涩收敛, 益肾固脱, 诸药配伍, 共达敛脾精、止漏浊、消除尿蛋白之功。黄芪与山茱萸的配伍出自《张锡纯对药》, 张氏还认为: “盖萸肉之味至酸, 原得木气最全, 是以酸敛之中, 大具条畅之性, 《神农本草经》谓其逐寒湿痹是明征也。为其味酸敛也, 故遇元气不能固摄者, 用之又善出汗。”是以向军主任治疗 DKD, 以“补法”为总则, 以“汗法”为精髓, 补泻兼施, 阴阳协同, 扶正祛邪。黄黎明等人[14]研究发现, 给予慢性肾炎小鼠山茱萸和黄芪灌胃后, 两组尿样中的蛋白谱明显趋近于正常组, 黄芪及山茱萸均具有降低肾炎小鼠尿中蛋白含量和种类的作用。苏维娜等人[15]通过给予 DKD 大鼠黄芪和山药微粉灌胃, 发现黄芪和山药配伍微粉可提高 DKD 大鼠抗氧化能力, 保护大鼠肾脏。

本研究通过聚类分析挖掘了潜在组方, 根据结果获得了 3 个组方, 第 3 组组方药味过多, 是由于聚类组间差异性小, 故认为探讨意义较小。其余两组, 组方 1 为水蛭, 荆芥炭, 党参, 熟地黄, 山茱萸, 山药, 绞股蓝, 土茯苓, 丹参, 当归, 赤芍, 大黄, 煅牡蛎, 健脾、补气、活血; 组方 2 为芡实, 金樱子, 茯苓, 泽泻, 牡丹皮, 生地黄, 雷公藤, 桑螵蛸, 青风藤, 女贞子, 旱莲草, 固精、益肾、泻浊。

核心处方确定为黄芪、熟地黄、山药、山茱萸、大黄、雷公藤、水蛭。本方中黄芪补气升阳、利水消肿, 熟地黄滋阴补肾, 填精益髓, 共奏健脾益肾之功, 故二药相配为君; 山药补益脾阴, 亦能固肾, 山茱萸补养肝肾, 取“肝肾同源”之意, 且合乎“汗法”, 共为臣药; 大黄通腑泻浊, 且与雷公藤、水蛭均活血通络, 共为佐药, 诸药共用, 共奏“健脾益肾、祛瘀降浊”之功。

网络药理学分析显示, 核心处方治疗 DKD 最为核心的化合物为黄芪、雷公藤所共同含有的山奈酚 (MOL000422)。汤利华等人[16]通过对 DKD 模型大鼠注射山奈酚溶液, 发现山奈酚可抑制 DKD 大鼠肾组织炎症反应和细胞凋亡, 改善肾功能, 对肾脏起保护作用。陈妮等人[17]通过探究山奈酚对高糖状态下大鼠肾系膜(HBZY-1)细胞增殖的影响, 发现山奈酚可能通过抑制 MAPK 信号通路, 抑制 HBZY-1 细胞的增殖及细胞外基质聚集。核心靶点为 PIK3CA、PIK3CB、PIK3CD、PIK3R1、SRC、MAPK1、MAPK3。其中 PIK3CA、PIK3CB、PIK3CD、PIK3R1、SRC 均为 PI3K 家族成员, 已知 PI3K 是一种在胰岛素和生长因子受体下游起作用的胞内磷脂酰肌醇激酶异二聚体, 由催化亚基 p110 与调节亚基 p85 组成[18], PIK3CA、PIK3CB、PIK3CD 基因分别参与编码 IA 类 PI3K 的 p110 α 、p110 β 、p110 δ 催化亚基, PIK3R1 基因编码 p85 α 调节亚基, Src 同源 2 (SH2) 结构域则直接参与构成 p85 [19], 当 SH2 结构域未与受体酪氨酸激酶及蛋白中的磷酸酪氨酸残基结合时, 会介导与 p110 的抑制性分子间接触, 从而将催化亚基保持在非活性构象中。而当胰岛素与胰岛素受体结合后, 受体被激活并磷酸化多个酪氨酸残基, 对 p110 的抑制作用解除, 磷脂酰肌醇二磷酸(Phosphatidylinositol-4,5-diphosphate, PIP2)发生磷酸化, 生成第二信使磷脂酰肌醇三磷酸(Phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate, PIP3)而激活 AKT 介导的信号通路, 活化的 AKT 既可磷酸化 AS160, 在葡萄糖转运蛋白 GLUT4 从细胞质储存囊泡转移到细胞膜表面的过程中发挥关键作用, 又可抑制糖异生基因的转录, 并在肝细胞中通过抑制 GSK3 β 而激活糖原合酶[20] [21], 因此 PIK3CA、PIK3CB、PIK3CD、PIK3R1 及 SRC 基因在调节代谢稳态和胰岛素敏感性方面发挥了重要作用。MAPK1 与 MAPK3 基因编码的蛋白质共同构成 MAPK, MAPK 通路则是经典的炎症通路, 既在脂质代谢、胰岛素信号传导[22]等糖尿病相关环节有重要调节作用, 还参与氧化应激、炎症介质释放、激活 RAS 系统等多种导致 DKD 发生的生物学过程[23], 结合富集分析结果, 我们认为向军主任治疗 DKD 的核心处方主要经信号转导、蛋白磷酸化等生物学过程, 通过 PI3K 及 MAPK 通路, 在代谢通路产生相关效应。

5. 结语

本研究通过数据挖掘与网络药理学方法, 探究了向军主任治疗 DKD 的临床经验, 并对核心处方的成分、靶点进行了进一步研究, 分析出核心化合物、核心靶点及靶点富集通路, 但其结果仍需进一步细胞或在体实验的证实。

基金项目

张家界市科技创新计划项目。

参考文献

- [1] Umanath, K. and Lewis, J.B. (2018) Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *American Journal of Kidney Diseases*, 71, 884-895. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.10.026>
- [2] Mottl, A.K., Alicic, R., Argyropoulos, C., Brosius, F.C., Mauer, M., Molitch, M., et al. (2022) KDOQI US Commentary

- on the KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, **79**, 457-479. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.09.010>
- [3] Liu, X., Hu, X., Yang, H., Gui, L., Cai, Z., Qi, M., *et al.* (2022) A Review of Traditional Chinese Medicine on Treatment of Diabetic Nephropathy and the Involved Mechanisms. *The American Journal of Chinese Medicine*, **50**, 1739-1779. <https://doi.org/10.1142/s0192415x22500744>
- [4] de Boer, I.H., Khunti, K., Sadusky, T., Tuttle, K.R., Neumiller, J.J., Rhee, C.M., *et al.* (2022) Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International*, **102**, 974-989. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.08.012>
- [5] 关迎晖, 向勇, 陈康. 基于 Gephi 的可视分析方法研究与应用[J]. 电信科学, 2013, 29(1): 112-119.
- [6] Dorogovtsev, S.N., Goltsev, A.V. and Mendes, J.F.F. (2006) k-Core Organization of Complex Networks. *Physical Review Letters*, **96**, Article ID: 040601. <https://doi.org/10.1103/physrevlett.96.040601>
- [7] Ru, J., Li, P., Wang, J., Zhou, W., Li, B., Huang, C., *et al.* (2014) TCMSP: A Database of Systems Pharmacology for Drug Discovery from Herbal Medicines. *Journal of Cheminformatics*, **6**, Article No. 13. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-6-13>
- [8] Daina, A., Michielin, O. and Zoete, V. (2019) Swisstargetprediction: Updated Data and New Features for Efficient Prediction of Protein Targets of Small Molecules. *Nucleic Acids Research*, **47**, W357-W364. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz382>
- [9] Shannon, P., Markiel, A., Ozier, O., Baliga, N.S., Wang, J.T., Ramage, D., *et al.* (2003) CytoScape: A Software Environment for Integrated Models of Biomolecular Interaction Networks. *Genome Research*, **13**, 2498-2504. <https://doi.org/10.1101/gr.1239303>
- [10] Stelzer, G., Rosen, N., Plaschkes, I., Zimmerman, S., Twik, M., Fishilevich, S., *et al.* (2016) The GeneCards Suite: From Gene Data Mining to Disease Genome Sequence Analyses. *Current Protocols in Bioinformatics*, **54**, 1.30.1-1.30.33. <https://doi.org/10.1002/cpbi.5>
- [11] Amberger, J.S. and Hamosh, A. (2017) Searching Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM): A Knowledgebase of Human Genes and Genetic Phenotypes. *Current Protocols in Bioinformatics*, **58**, 1.2.1-1.2.12. <https://doi.org/10.1002/cpbi.27>
- [12] Piñero, J., Ramírez-Anguita, J.M., Saüch-Pitarch, J., Ronzano, F., Centeno, E., Sanz, F., *et al.* (2019) The DisGeNET Knowledge Platform for Disease Genomics: 2019 Update. *Nucleic Acids Research*, **48**, 845-855. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz1021>
- [13] 陈英兰, 毕礼明. 汗法治疗慢性肾衰竭中医机制研究[J]. 中国中医急症, 2013, 22(9): 1541-1542, 1556.
- [14] 黄黎明, 石晓强, 梁恒. 黄芪、山茱萸对肾炎小鼠尿蛋白谱的影响[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(13): 1324-1328.
- [15] 苏维娜, 李晓晶, 隋在云, 等. 黄芪和山药配伍微粉对糖尿病肾病大鼠抗氧化能力的影响[J]. 河南中医, 2017, 37(10): 1735-1737.
- [16] 汤利华, 方超, 王浩然, 等. 山奈酚对高糖诱导的糖尿病肾病大鼠肾功能和组织病理损伤的保护作用[J]. 免疫学杂志, 2018, 34(12): 1041-1046.
- [17] 陈妮, 韩鹏定, 陈文, 等. 山奈酚对高糖诱导大鼠肾系膜细胞增殖的影响[J]. 四川大学学报(医学版), 2017, 48(4): 526-530, 548.
- [18] Geltz, N.R. and Augustine, J.A. (1998) The P85 and P110 Subunits of Phosphatidylinositol 3-Kinase- α Are Substrates, in Vitro, for a Constitutively Associated Protein Tyrosine Kinase in Platelets. *Blood*, **91**, 930-939. <https://doi.org/10.1182/blood.v91.3.930>
- [19] Dornan, G.L. and Burke, J.E. (2018) Molecular Mechanisms of Human Disease Mediated by Oncogenic and Primary Immunodeficiency Mutations in Class IA Phosphoinositide 3-Kinases. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article 575. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00575>
- [20] Asano, T., Fujishiro, M., Kushiya, A., Nakatsu, Y., Yoneda, M., Kamata, H., *et al.* (2007) Role of Phosphatidylinositol 3-Kinase Activation on Insulin Action and Its Alteration in Diabetic Conditions. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **30**, 1610-1616. <https://doi.org/10.1248/bpb.30.1610>
- [21] Tsay, A. and Wang, J. (2023) The Role of PIK3R1 in Metabolic Function and Insulin Sensitivity. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 12665. <https://doi.org/10.3390/ijms241612665>
- [22] Ruiz, M., Coderre, L., Allen, B.G. and Des Rosiers, C. (2018) Protecting the Heart through MK2 Modulation, toward a Role in Diabetic Cardiomyopathy and Lipid Metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, **1864**, 1914-1922. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.07.015>
- [23] 马冬妹, 张祥贵. P38MAPK 信号通路在糖尿病肾脏病研究中的进展[J]. 临床肾脏病杂志, 2021, 21(3): 248-253.