

加味当归补血汤干预糖尿病肾病的网络药理学研究

靳锐^{1*}, 周福荣¹, 包芸^{2#}

¹内蒙古医科大学中医学院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古医科大学附属医院, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2025年4月7日; 录用日期: 2025年5月15日; 发布日期: 2025年5月28日

摘要

目的: 通过网络药理学预测加味当归补血汤抗糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)的关键靶点与信号通路。方法: 从TCMSP数据库筛选出加味当归补血汤(黄芪、当归、丹参、牡丹皮)有效成分及作用靶点, 从GeneCards、OMIM、TTD数据库筛选出DKD疾病靶点, 二者取交集得到成分-疾病交集靶点, 再经过STRING数据库建立PPI网络, Cytoscape 3.10.1软件可视化预测关键靶点及通路, 再利用DAVID生物信息数据库进行GO和KEGG通路富集分析, 并使用微生信在线网站绘制气泡图展示富集分析结果。结果: 筛选出关键靶点28个, 有p53、TNF、JUN、IL6、MAPK1、Sirt1等。GO和KEGG预测出加味当归补血汤的关键信号通路有p53与Sirt1相关信号通路等。结论: 加味当归补血汤包含多种活性成分及靶点, 能够通过p53、Sirt1等多条氧化应激、炎症、凋亡及纤维化通路, 协同干预DKD的发生及发展。

关键词

当归补血汤, 糖尿病肾病, p53, Sirt1, 网络药理学

Network Pharmacological Study on the Intervention of Modified Danggui Buxue Decoction in Diabetic Kidney Disease

Rui Jin^{1*}, Furong Zhou¹, Yun Bao^{2#}

¹College of Traditional Chinese Medicine, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Apr. 7th, 2025; accepted: May 15th, 2025; published: May 28th, 2025

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 靳锐, 周福荣, 包芸. 加味当归补血汤干预糖尿病肾病的网络药理学研究[J]. 中医学, 2025, 14(5): 2191-2199. DOI: 10.12677/tcm.2025.145326

Abstract

Objective: To predict key targets and signaling pathways of Modified Danggui Buxue Decoction against diabetic kidney disease (DKD) through network pharmacology. **Methods:** Active components and targets of Modified Danggui Buxue Decoction (Astragalus, Angelica, Salvia, Moutan Cortex) were screened from the TCMSP database. Disease targets of DKD were obtained from GeneCards, OMIM, and TTD databases. Intersection targets between components and diseases were identified. A PPI network was constructed using the STRING database and visualized via Cytoscape 3.10.1 to predict key targets and pathways. GO and KEGG pathway enrichment analyses were performed using the DAVID database, with results displayed as bubble plots via the microbioinformatics online platform. **Results:** Twenty-eight key targets were identified, including p53, TNF, JUN, IL6, MAPK1, and Sirt1. GO and KEGG analyses revealed critical pathways such as p53 and Sirt1-related signaling pathways. **Conclusion:** Modified Danggui Buxue Decoction contains multiple active components and targets, exerting synergistic effects against DKD progression through oxidative stress, inflammation, apoptosis, and fibrosis pathways involving p53, Sirt1, and others.

Keywords

Danggui Buxue Decoction, Diabetic Kidney Disease, p53, Sirt1, 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. 引言

网络药理学通过整合中药成分、疾病靶点及生物通路信息，构建多维网络模型，系统解析中药多组分协同作用、多靶点调控及多通路的复杂机制。本章节基于网络药理学技术体系，以加味当归补血汤为研究对象，通过数据库检索，预测其活性成分、DKD 作用靶点及关键信号通路，结合富集分析揭示核心生物学过程，最终建立加味当归补血汤治疗 DKD 的作用网络，从分子互作层面阐释加味当归补血汤干预 DKD 进展的药理机制。

2. 资料与方法

2.1. 加味当归补血汤成分及靶点的筛选

将加味当归补血汤中所含药物黄芪、当归、丹参、牡丹皮分别输入到 TCMSP 数据库(<https://www.tcmsp-e.com/>)进行检索，设置口服利用度(OB)不低于 30%，化合物类药性(DL)不小于 0.18，筛选出加味当归补血汤的潜在活性成分，并利用 Uniprot 数据库(<https://www.uniprot.org/>)对相应靶蛋白名称进行标准化处理。

2.2. DKD 相关靶点收集

分别在 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)、OMIM 数据库(<https://omim.org/>)、TTD 数据库(<https://db.idrblab.net/ttd/>)，以“Diabetic kidney disease”为关键词进行靶点检索，将三个数据库得到的疾病靶点进行合并，去除重复条目，用于后续分析。

2.3. 药物活性成分 - 潜在作用靶点相互作用网络图的构建和分析

整合加味当归补血汤活性成分靶点与 DKD 相关靶点, 两者共同靶点即为加味当归补血汤作用于 DKD 的潜在靶点, 并绘制 Venn 图。采用 Cytoscape 3.10.1 软件构建出药物活性成分 - 潜在作用靶点相互作用网络图, 分析加味当归补血汤干预 DKD 的作用机制。

2.4. 蛋白与蛋白相互作用(Protein-Protein Interaction, PPI)网络的构建

将加味当归补血汤作用于 DKD 的潜在靶点输入 STRING 数据库(<https://string-db.org/>), 选择人类物种(Homo sapiens), 设置蛋白质相互作用评分为 0.9, 构建蛋白质互作网络图, 再将互作网络数据导入 Cytoscape 3.10.1 软件进行可视化处理与网络拓扑结构优化。

2.5. GO 和 KEGG 通路富集分析

GO (Gene Ontology)是基因本体数据库, 对基因功能进行标准化描述, 包括分子功能(MF)、细胞组成(CC)、生物学过程(BP)三个部分。KEGG (京都基因与基因组百科全书)是整合生物系统的数据库, 通过系统分析基因在细胞中的代谢信号通路来解析基因在生物过程中的作用机制。将加味当归补血汤作用于 DKD 的关键靶点输入到 DAVID 生物信息数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)进行 GO 和 KEGG 通路富集分析, 并使用微生信在线网站(<https://www.bioinformatics.com.cn/>)将富集分析结果可视化, 直观展示关键靶点的生物学功能以及在信号转导通路中的作用。

3. 结果

3.1. 加味当归补血汤活性成分及其作用靶点

使用 TCMSP 数据库对黄芪、当归、丹参、牡丹皮的化学成分进行了检索, 分别得到 87、125、202、55 种成分。筛选标准设定为口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 和类药性(DL) ≥ 0.18 , 筛选出黄芪、当归、丹参、牡丹皮的活性成分分别为 20、2、65、11 种, 去除无明显作用靶点的成分后, 黄芪、当归、丹参、牡丹皮保留的有效成分分别为 18、2、59、6 种。整合并删除重复靶点, 黄芪、当归、丹参、牡丹皮的靶点个数分别为 218、53、139、173 个。通过 Uniprot 数据库校准靶点蛋白名称, 限定物种为人类, 最终确定加味当归补血汤作用于 250 个靶点。

3.2. DKD 相关靶点

分别在 GeneCards 数据库、OMIM 数据库、TTD 数据库, 以 “Diabetic kidney disease” 为关键词进行检索, 分别得到 DKD 相关靶点 15638、694、30 个, 合并三个数据库的检索结果, 去除重复条目, 共获得 16164 个 DKD 相关的潜在作用靶点, 用于后续分析。

3.3. 药物活性成分 - 潜在作用靶点相互作用网络图

将药物活性成分作用靶点与 DKD 相关靶点取交集, 筛选出加味当归补血汤干预 DKD 的潜在靶点 237 个, 并绘制 Venn 图, 如图 1。再通过 Cytoscape 3.10.1 软件构建 “药物活性成分 - 潜在作用靶点” 相互作用网络图, 展示复方多成分与多靶点间的复杂调控关系。如图 2, 左侧矩形区域中蓝色节点代表潜在作用靶点, 右侧环形区域中黄色节点代表丹参的有效成分, 紫色节点代表黄芪的有效成分, 红色节点代表牡丹皮的有效成分, 绿色节点代表当归的有效成分, 其中红色紫色各半的节点表示该成分是黄芪和牡丹皮共同的有效成分。连线代表成分与靶点之间的相互联系。

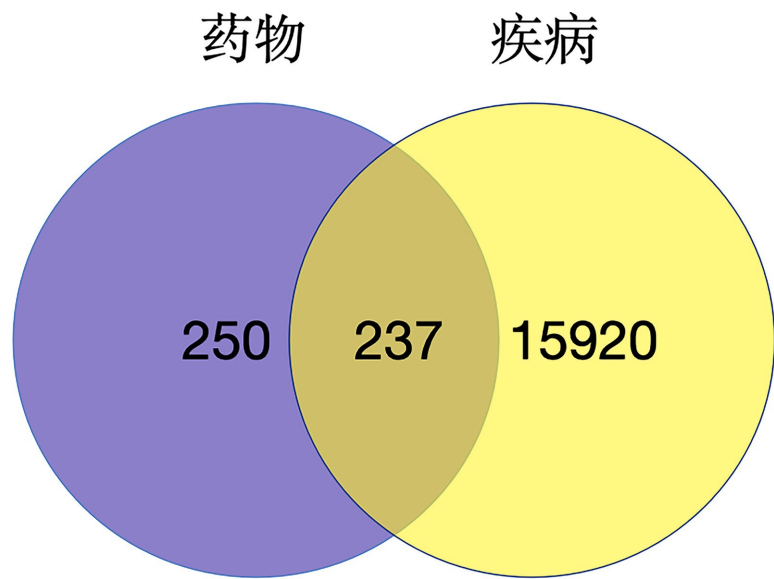


Figure 1. Venn diagram of overlapping targets between modified Danggui Buxue decoction compounds and diabetic kidney disease targets
图 1. 加味当归补血汤化合物作用靶点与糖尿病肾病疾病靶点的交集靶点 Venn 图

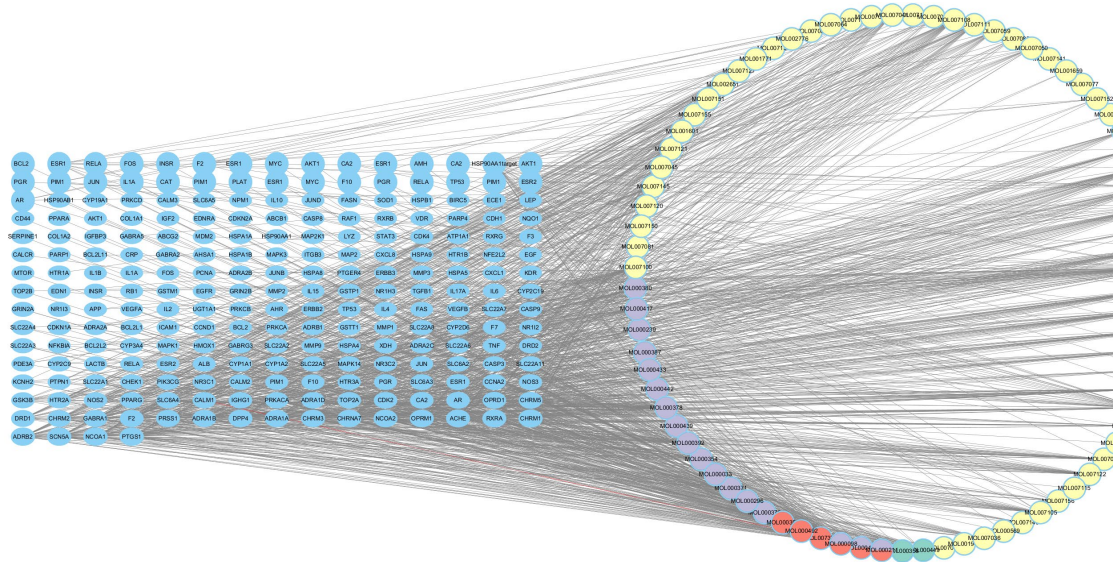


Figure 2. Network diagram of active ingredients and potential targets of modified Danggui Buxue decoction
图 2. 加味当归补血汤有效成分-潜在靶点网络图

3.4. 蛋白 - 蛋白相互作用(Protein-Protein Interaction, PPI)网络图

将加味当归补血汤作用于 DKD 的潜在靶点输入 STRING 数据库，设置物种为“Homo sapiens”，设置蛋白与蛋白相互作用评分为 highest confidence (0.9)，得到加味当归补血汤干预 DKD 的蛋白与蛋白相互作用网络图。将数据导入 Cytoscape 3.10.1 软件进行可视化分析，删除独立节点，保留 160 个节点，如图 3，之后设置 Degree ≥ 7，得出关键靶点 28 个，包括 p53、STAT3、TNF、JUN、HSP90AA1、RELA、MYC、PRKACA、IL6、MAPK1、STAT1、MAPK8、PTEN、IL1B、TGFB1、ESR1、MAPK14 以及 Sirt1 等。

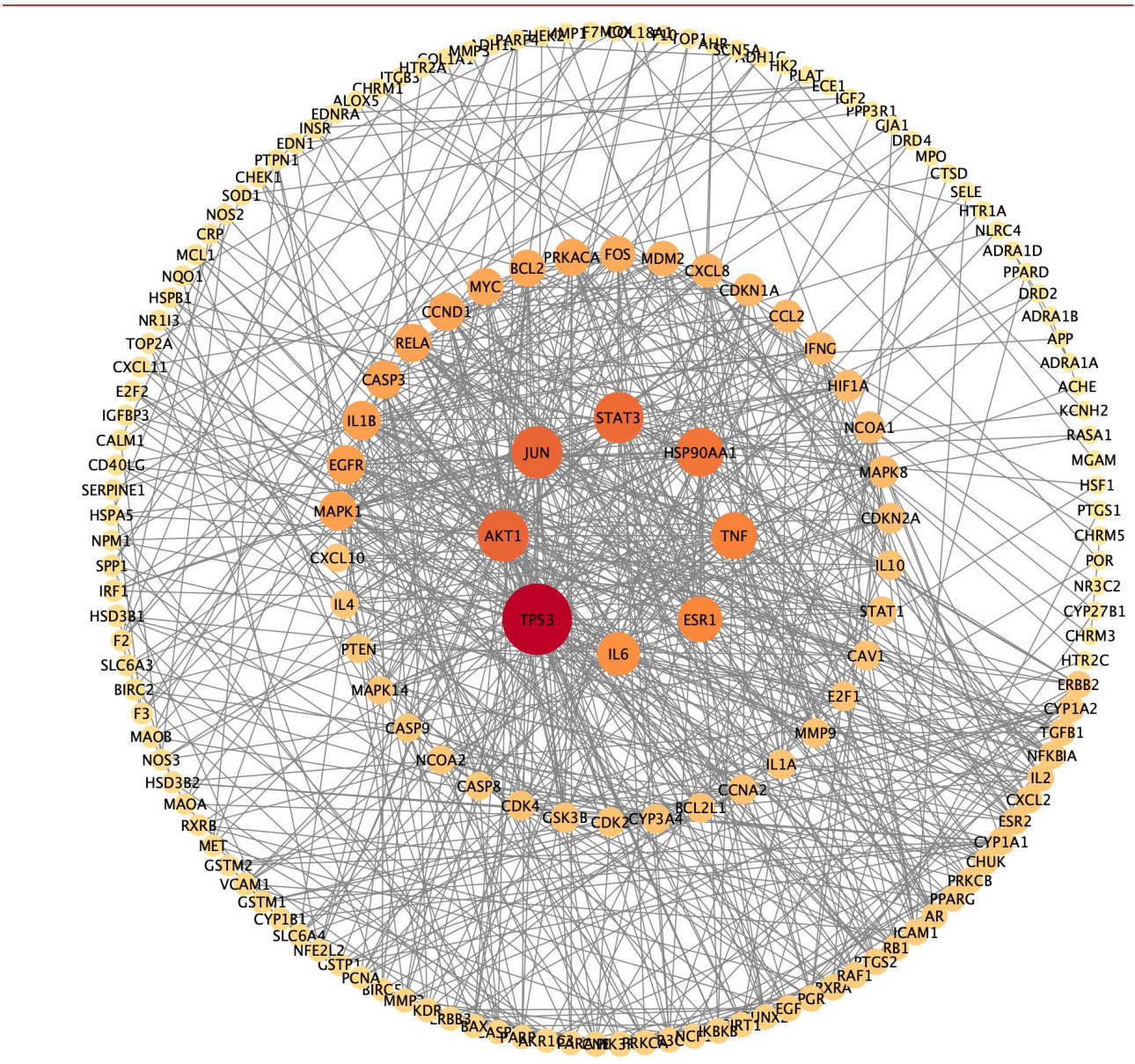


Figure 3. Protein interaction network of modified Danggui Buxue decoction and diabetic nephropathy intersection proteins
图 3. 加味当归补血汤与糖尿病肾病交集蛋白相互作用网络图

3.5. GO 功能富集分析结果

将 28 个关键靶点输入到 DAVID 数据库进行处理，设置基因标识码为“official gene symbol”，限定物种为“Homo sapiens”，提交基因列表，获得 GO 富集分析。对 BP、CC、MF 数据进行 *P* 值升序排列，筛选各组显著性最高的前 10 个条目，利用微生信在线网站绘制气泡图，将富集分析结果可视化，直观展示关键靶点的生物学功能。

生物学过程方面, 基因显著参与调控细胞凋亡、氧化应激和炎症反应, 以及活性氧(ROS)代谢的正调控过程、炎症反应的负调控、病毒防御反应、蛋白质核输入调控; 分子功能层面, 基因主要富集于蛋白结合与酶活性调控, 以及转录共调节因子结合和启动子特异性染色质结合; 在细胞内, 基因产物集中于细胞外空间、质膜和核仁等区域, 如图 4。

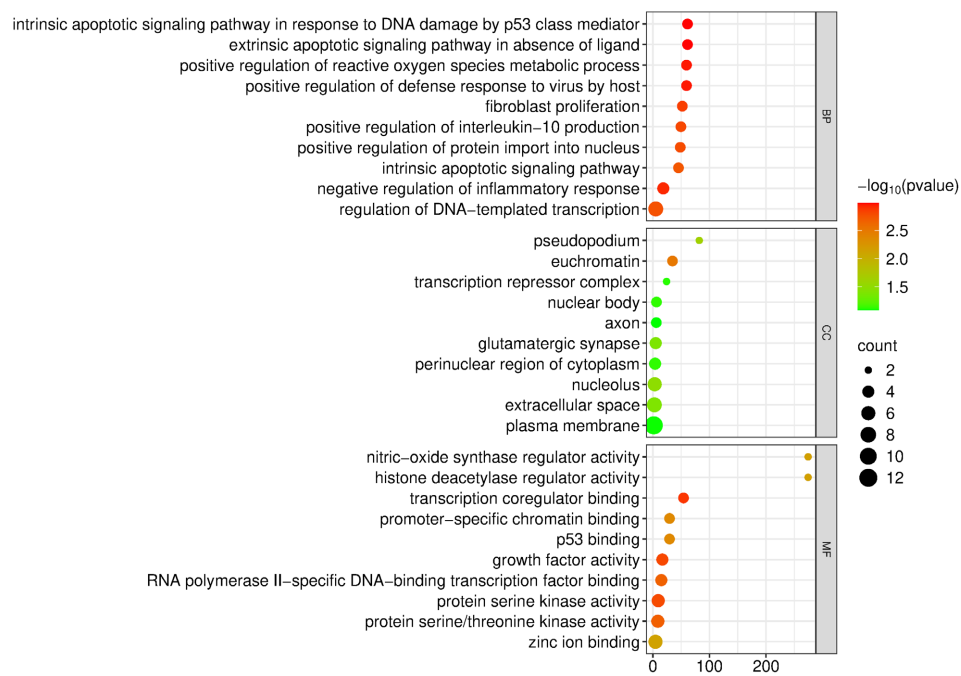


Figure 4. GO functional enrichment analysis of key genes
图 4. 关键基因的 GO 功能富集分析

3.6. KEGG 通路富集分析结果

将 28 个关键靶点输入到 DAVID 数据库进行处理，设置基因标识码为“official gene symbol”，限定物种为“Homo sapiens”，提交基因列表，获得 KEGG 富集分析。将数据按照 P 值升序排列，选择显著性最高的前 20 条通路，利用微生信在线网站进行可视化分析，直观展示关键靶点在信号转导通路中的作用。提示加味当归补血汤可能通过炎症与免疫调控通路、代谢与氧化应激相关通路、纤维化与细胞外基质重塑、细胞自噬与凋亡调控来干预糖尿病肾病的病理进程，如图 5。

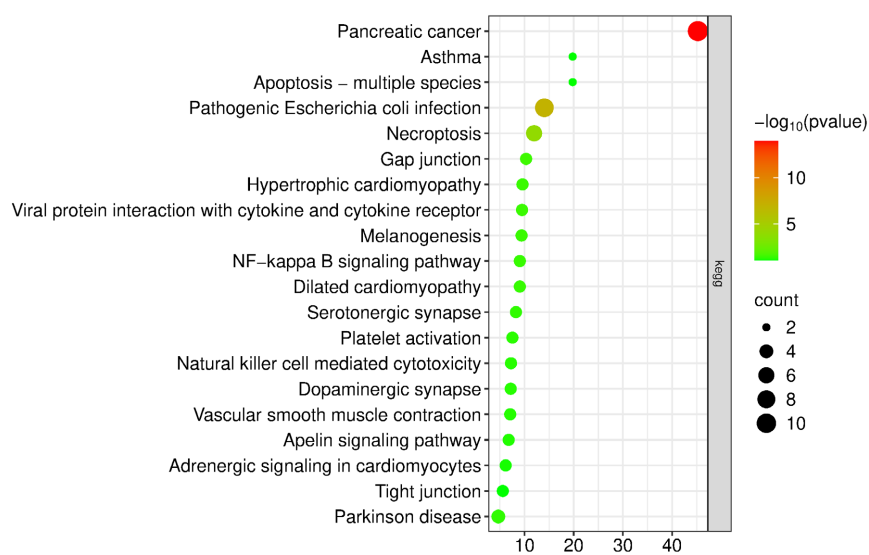


Figure 5. KEGG enrichment bubble plot of key genes.
图 5. 关键基因的 KEGG 富集气泡图

4. 讨论

将 TCMSP 数据库筛选出加味当归补血汤有效成分作用靶点 250 个, 与在 GeneCards 数据库、OMIM 数据库、TTD 数据库中得到的 16164 个 DKD 疾病靶点取交集, 最终得到 237 个成分-疾病交集靶点。经过 PPI 网络与 Cytoscape 3.10.1 软件进行关键靶点筛选, 预测了加味当归补血汤治疗 DKD 可能与干预 p53、TNF、JUN、IL6、MAPK1、STAT1、MAPK8、IL1B、MAPK14、Sirt1 等 28 个关键靶点及通路有关。

p53 是细胞生物学中极其关键的肿瘤抑制因子。除了众所周知的肿瘤抑制功能外, 还有能通过细胞增殖和分化、氧化应激、炎症反应、细胞凋亡、代谢调控等途径参与 DKD 的发病机制[1]。在 DKD 的发生发展过程中, p53 的表达和功能发生了显著改变, 存在着过度活化, 研究发现, p53 在 DKD 啮齿动物的肾皮质、DKD 患者的肾活检中呈高表达状态, 说明 p53 参与了 DKD 的发病机制, 并且也证实了在 DKD 患者肾组织中 p53 的表达水平与肾脏损伤的程度呈正相关[2]-[4]。

Sirt1 作为赖氨酸去乙酰化的重要转录调节剂, 调节染色质结构稳定性和蛋白质活性, 参与维持正常细胞功能[5][6]。在肾脏组织中, Sirt1 主要表达于肾小管上皮细胞和肾小球系膜细胞及足细胞中, 作用包括维持肾小球滤过屏障、抑制细胞凋亡、减轻炎症反应以及调节线粒体功能和能量代谢等[7]。Sirt1 与 DKD 的发展密切相关[8][9]。研究表明, 在各种肾纤维化动物模型中, Sirt1 表达降低, 介导肾脏损伤[10][11]。使用 Sirt1 激活剂, 如白藜芦醇、SRT1720 等能够显著改善肾纤维化[12][13]。

线粒体是细胞氧化磷酸化和活性氧(ROS)生成的主要场所, 也是 ROS 的主要来源, DKD 患者体内存在高血糖状态, 这会导致活性氧 ROS 生成增加, 造成氧化应激[14]。氧化应激可以引起 DNA 损伤, 细胞线粒体结构发生变化及膜电位下降, 线粒体通透性发生改变, 引起 P53 过度活化, 激活 P53 相关通路。Sirt1 具有抗氧化作用, 通过抑制 P53 的活性, 可以减轻氧化应激对肾脏细胞的损伤。Sirt1 是组蛋白去乙酰化酶家族的成员之一, 以 NAD⁺依赖的方式使 P53 蛋白去乙酰化, 从而抑制 P53 的转录活性, 进而调节细胞活动和机体稳态。逆转 DKD 肾组织中 SIRT1 的低表达, 可以抑制 P53 的表达和活性, 减轻肾组织的氧化应激反应等机制, 进而改善 DKD 的肾脏损害[9]。

Nrf2 是 Sirt1 的下游因子, 也是细胞抗氧化应激的关键因子, 是清除细胞内蓄积的 ROS 最敏感的信号。Sirt1 通过去乙酰化 p53, 激活 Nrf2 抗氧化通路, 减少氧化应激损伤。在糖尿病小鼠中, Sirt1 激动剂 SRT2104 可降低 p53 乙酰化水平, 增强 Nrf2 活性, 改善肾小球基底膜增厚及白蛋白尿[15]。有研究表明, PI3K/AKT 通路可调节 Nrf2 的转录活性, AKT 磷酸化进一步帮助 Nrf2 实现核浆穿梭, 使细胞内源性抗氧化增强, 此时降低过度活化的 P53 表达对 DKD 的肾脏细胞具有保护作用[12][16]。

加味当归补血汤与 DKD 关键靶点的 GO 富集分析显示, 在生物学过程中, p53 通过介导 DNA 损伤响应的内源性凋亡通路, 协调细胞周期阻滞或程序性死亡, 而 Sirt1 可能通过激活活性氧代谢及抑制 NF- κ B 信号, 平衡氧化应激与炎症反应。分子功能上, p53 通过其 DNA 结合能力直接调控下游凋亡基因 Bax/Puma 的转录, Sirt1 则依赖其脱乙酰酶活性, 修饰组蛋白或非组蛋白, 影响代谢与应激适应性。在细胞核内 Sirt1 对 p53 脱乙酰化修饰, 可能形成动态调控轴, 共同维持基因组稳定性并延缓细胞衰老。此外, Sirt1 对线粒体功能的调控, 如促进自噬, 与 p53 的促凋亡作用形成互补, 共同维持细胞稳态。

KEGG 通路富集进一步揭示了 p53 与 Sirt1 在糖尿病肾病中的多维度调控。p53 通过 TGF- β 信号通路间接抑制 Smad2/3 磷酸化, 减少细胞外基质沉积, 而 Sirt1 则通过长寿调节通路激活 AMPK/Sirt1 轴, 改善胰岛素抵抗并增强线粒体功能。在自噬相关通路中, Sirt1 促进线粒体自噬以清除 ROS 损伤的线粒体, 而 p53 通过调控 mTOR 信号协调自噬与凋亡的平衡, 防止肾细胞过度死亡。此外, Sirt1 对 p53 的脱乙酰化修饰, 如降低 p53 乙酰化水平, 可抑制其促凋亡活性, 形成动态调控轴, 延缓高糖诱导的肾细胞衰老。两者还共同参与炎症调控, 通过抑制 NF- κ B 减轻肾脏炎症微环境。这些通路的交叉互作凸显了 p53 与

Sirt1 在抗氧化、抗纤维化及代谢调节中的核心作用,为靶向治疗提供了理论依据。

加味当归补血汤的主要成分有槲皮素(querctetin)、黄芪甲苷(astragaloside IV)、 β -谷甾醇(beta-sitosterol)、丹参酮(tanshinone)、丹酚酸(Salvianolic acid)等。槲皮素,提取自黄芪、牡丹皮,具有抗氧化、抗炎、抗纤维化等作用,通过调节 p53 相关通路,抑制氧化应激和炎症反应。槲皮素能够上调 p53 的表达,促进下游凋亡相关因子 Bax 的激活,抑制抗凋亡因子 Bcl-2 的表达,从而改变线粒体膜的通透性,导致细胞色素 C 释放,激活 caspase 级联反应,诱导受损的肾脏细胞凋亡,减轻肾脏损伤。同时,它还可以抑制 NF- κ B 通路,减少炎症因子 TNF- α 、IL-6 的释放,缓解肾脏炎症[17][18]。

黄芪甲苷,也称黄芪皂苷 IV,是从黄芪中提取出来的一种活性成分,具有增强免疫、抗炎、抗氧化、抗肿瘤、保护心血管系统的作用。在 DKD 中,高糖激活 p53 通路后,上调线粒体分裂动力蛋白 1(Drp1)表达,Drp1 与粒体分裂因子(Mff)结合,促进线粒体通透性转换孔(mPTP)打开和细胞色素-c 从线粒体渗漏到细胞质中,最终激活线粒体依赖性细胞凋亡。而黄芪甲苷可以上调 Sirt1 的表达,激活 p53 通路,从而阻断 Drp1 与 Mff 结合而减少细胞凋亡。因此,黄芪甲苷抗凋亡途径可能与调控 Sirt1/p53/Drp1 信号通路有关[19]。

β -谷甾醇,是一种生物活性植物甾醇化合物,是当归的主要活性成分,具有免疫调节、抗菌、抗癌、抗炎、降脂等活性以及抗氧化、抗糖尿病作用[20]。研究发现 β -谷甾醇能显著减弱 HO-1 和 Nrf2 的表达,通过调节 HO-1/Nrf2 信号通路降低促炎细胞因子的水平,缓解氧化应激程度,从而发挥治疗作用[21]。

丹参酮,又称丹参二萜醌,是丹参根部提取的一类脂溶性二萜类化合物,具有抗炎、抗氧化、保护心血管系统、抑制肿瘤生长及减轻组织纤维化等功效。丹参酮可能通过抑制 p53 的磷酸化及促凋亡蛋白(如 Bax)的表达,减少肾细胞凋亡,而 Sirt1 的脱乙酰化活性可能间接抑制 p53 的促凋亡功能,形成动态调控网络。同时,丹参酮还可以通过抑制氧化应激介导的肾损伤,显著降低丙二醛(MDA)水平并提高超氧化物歧化酶(SOD)活性,其抗氧化作用可能与激活核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)通路相关,从而增强细胞的抗氧化防御能力[22]。

丹酚酸,是一类从丹参中提取出来的水溶性酚酸类成分,具有抗氧化、抗血栓形成、保护心血管、改善微循环、保护神经细胞、抗肝纤维化、抗肿瘤等多种药理作用。丹酚酸 B 能激活 Sirt1 介导的自噬来抑制肾脏纤维化,减轻肾脏损伤,而 Sirt1 在细胞的代谢和凋亡中发挥重要作用,p53 同样在细胞的代谢和凋亡中起着关键作用,二者可能存在某种相互作用或调节关系,丹酚酸 B 通过调节 Sirt1,或许能间接影响 p53 的功能,进而参与抑制肾脏纤维化和减轻肾脏损伤的过程[23]。

由此可知,加味当归补血汤可能通过 p53、Sirt1 等有效靶点作为切入点,在缓解肾脏细胞凋亡,减轻肾小球硬化及肾小管间质纤维化,控制炎症反应等方面治疗糖尿病肾病。

5. 结论

本研究通过网络药理学揭示了加味当归补血汤(黄芪、当归、丹参、牡丹皮)治疗 DKD 的多靶点机制,其核心靶点 p53 与 Sirt1 可能通过调控氧化应激、炎症、凋亡及纤维化通路协同发挥作用。然而,中药复方作用机制复杂,其多成分协同效应及靶点互作关系仍需结合动物实验与临床研究进一步验证,从而为加味当归补血汤治疗糖尿病肾病的精准应用提供科学依据。

基金资助

内蒙古医学科学院公立医院科研联合基金项目(2024GLLH0313)。

参考文献

- [1] Tang, C., Ma, Z., Zhu, J., Liu, Z., Liu, Y., Liu, Y., *et al.* (2019) P53 in Kidney Injury and Repair: Mechanism and

- Therapeutic Potentials. *Pharmacology & Therapeutics*, **195**, 5-12. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.10.013>
- [2] Ganugula, R., Nuthalapati, N.K., Dwivedi, S., Zou, D., Arora, M., Friend, R., *et al.* (2023) Nanocurcumin Combined with Insulin Alleviates Diabetic Kidney Disease through P38/P53 Signaling Axis. *Journal of Controlled Release*, **353**, 621-633. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.12.012>
 - [3] Wang, J., Pan, J., Li, H., Long, J., Fang, F., Chen, J., *et al.* (2018) LncRNA ZEB1-AS1 Was Suppressed by P53 for Renal Fibrosis in Diabetic Nephropathy. *Molecular Therapy Nucleic Acids*, **12**, 741-750. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2018.07.012>
 - [4] Overstreet, J.M., Gifford, C.C., Tang, J., Higgins, P.J. and Samarakoon, R. (2022) Emerging Role of Tumor Suppressor P53 in Acute and Chronic Kidney Diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **79**, Article No. 474. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04505-w>
 - [5] Wu, Q., Zhang, T., Chen, H., Yu, X., Lv, J., Liu, Y., *et al.* (2022) The Sirtuin Family in Health and Disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 402. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01257-8>
 - [6] Manjula, R., Anuja, K. and Alcain, F.J. (2021) SIRT1 and SIRT2 Activity Control in Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article 585821. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.585821>
 - [7] Ji, J., Tao, P., Wang, Q., Li, L. and Xu, Y. (2021) SIRT1: Mechanism and Protective Effect in Diabetic Nephropathy. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders—Drug Targets*, **21**, 835-842. <https://doi.org/10.2174/1871530320666201029143606>
 - [8] Qi, W., Hu, C., Zhao, D. and Li, X. (2022) SIRT1-SIRT7 in Diabetic Kidney Disease: Biological Functions and Molecular Mechanisms. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 801301. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.801303>
 - [9] Kumari, A., Sodum, N., Ravichandiran, V. and Kumar, N. (2023) Role of SIRT-1 as a Target for Treatment and Prevention of Diabetic Nephropathy: A Review. *Current Molecular Pharmacology*, **16**, 811-831. <https://doi.org/10.2174/1874467216666230109140134>
 - [10] Li, P., Liu, Y., Qin, X., Chen, K., Wang, R., Yuan, L., *et al.* (2021) SIRT1 Attenuates Renal Fibrosis by Repressing HIF-2 α . *Cell Death Discovery*, **7**, Article No. 59. <https://doi.org/10.1038/s41420-021-00443-x>
 - [11] Jin, D., Zhao, Y., Sun, Y., Xue, J., Li, X. and Wang, X. (2023) Jiedu Tongluo Baoshen Formula Enhances Renal Tubular Epithelial Cell Autophagy to Prevent Renal Fibrosis by Activating SIRT1/LKB1/AMPK Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **160**, Article ID: 114340. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114340>
 - [12] Ma, F., Wu, J., Jiang, Z., Huang, W., Jia, Y., Sun, W., *et al.* (2019) P53/NRF2 Mediates SIRT1'S Protective Effect on Diabetic Nephropathy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Cell Research*, **1866**, 1272-1281. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2019.04.006>
 - [13] Han, W., Wang, C., Yang, Z., Mu, L., Wu, M., Chen, N., *et al.* (2019) SIRT1720 Retards Renal Fibrosis via Inhibition of HIF1A/GLUT1 in Diabetic Nephropathy. *Journal of Endocrinology*, **241**, 85-98. <https://doi.org/10.1530/joe-18-0536>
 - [14] 康文武, 唐倩, 严江天, 等. 糖尿病肾病中足细胞损伤机制的研究进展[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2023, 52(2): 270-275.
 - [15] 郑海瑞, 贾卫国, 王国强, 等. SIRT2104 对小鼠糖尿病肾病发病机制及 SIRT1/P53/NRF2 通路的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(16): 1713-1716.
 - [16] 赵坤霄. PI3K/AKT 和 Nrf2 通路对糖尿病足细胞氧化损伤与凋亡的影响及肌肽的干预研究[D]: [博士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2020.
 - [17] 安琪, 杨宇峰, 石岩. 糖尿病肾脏病竞争性内源 RNA 网络构建及潜在中药预测研究[J]. 中草药, 2023, 54(2): 620-630.
 - [18] 宋其蔓, 徐新禹, 徐林松. 槲皮素减轻高糖条件下人肾小球内皮细胞损伤的实验研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(3): 256-260.
 - [19] 刘娅, 徐寒松, 陈永华, 等. 黄芪主要活性成分治疗糖尿病肾病作用机制的研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2023, 39(10): 193-198.
 - [20] Babu, S. and Jayaraman, S. (2020) An Update on β -Sitosterol: A Potential Herbal Nutraceutical for Diabetic Management. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **131**, Article ID: 110702. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110702>
 - [21] Zhang, F., Liu, Z., He, X., Li, Z., Shi, B. and Cai, F. (2020) β -Sitosterol-Loaded Solid Lipid Nanoparticles Ameliorate Complete Freund's Adjuvant-Induced Arthritis in Rats: Involvement of NF- κ B and HO-1/Nrf-2 Pathway. *Drug Delivery*, **27**, 1329-1341. <https://doi.org/10.1080/10717544.2020.1818883>
 - [22] 王钦汶, 戴新新, 项想, 等. 丹酚酸和丹参酮干预糖尿病肾病的分子机制研究进展[J]. 药学报, 2019, 54(8): 1356-1363.
 - [23] 赵仲秋, 张诏. 丹参及其有效成分治疗糖尿病肾病的作用机制研究进展[J]. 环球中医药, 2024, 17(11): 2368-2374.