

基于网络药理学和分子对接研究绞股蓝皂苷L通过巨噬细胞极化治疗糖尿病肾病的机制

袁晓¹, 庄雯怡², 张弘¹, 朱飞叶^{3*}

¹浙江中医药大学附属第一医院, 浙江 杭州

²浙江中医药大学基础医学院, 浙江 杭州

³浙江中医药大学中医药科学院, 浙江 杭州

收稿日期: 2025年9月4日; 录用日期: 2025年9月28日; 发布日期: 2025年10月14日

摘要

目的: 基于网络药理学与分子对接技术, 探讨绞股蓝皂苷L (Gypenoside L, GP-L)通过调控巨噬细胞极化治疗糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)的潜在分子机制。方法: 通过PubChem数据库获取GP-L的分子结构, 利用SwissTargetPrediction、SEA和TTD数据库预测其作用靶点。从GeneCards和TTD数据库筛选DN及巨噬细胞极化相关靶点。取三者交集获得共同作用靶点, 借助STRING数据库和Cytoscape软件构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络并筛选核心靶点。通过DAVID数据库进行基因本体(GO)功能富集和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路分析。最后, 采用分子对接技术验证GP-L与核心靶点之间的结合能力。结果: 共筛选出31个GP-L作用于DN及巨噬细胞极化的共同靶点。PPI网络拓扑分析确定STAT3、AKT1、IL2、PTGS2、JUN等为关键核心靶点。GO与KEGG富集分析表明, 这些靶点显著富集于炎症反应、细胞趋化性、PI3K-Akt信号通路、趋化因子信号通路、AGE-RAGE信号通路等生物过程与通路。分子对接结果显示, GP-L与STAT3、AKT1等大多数核心靶点具有强烈的结合活性。结论: 本研究揭示了GP-L可能通过多靶点、多通路调控巨噬细胞极化, 从而抑制炎症反应、改善肾脏损伤, 为阐明其治疗糖尿病肾病的分子机制提供了理论依据。

关键词

绞股蓝皂苷L, 糖尿病肾病, 网络药理学, 分子对接, 巨噬细胞极化

Investigating the Mechanism of Gypenoside L against Diabetic Nephropathy via Macrophage Polarization Using Network Pharmacology and Molecular Docking

*通讯作者。

文章引用: 袁晓, 庄雯怡, 张弘, 朱飞叶. 基于网络药理学和分子对接研究绞股蓝皂苷 L 通过巨噬细胞极化治疗糖尿病肾病的机制[J]. 中医学, 2025, 14(10): 4146-4155. DOI: 10.12677/tcm.2025.1410602

Xiao Yuan¹, Wenyi Zhuang², Hong Zhang¹, Feiye Zhu³

¹Affiliated First Hospital, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou Zhejiang

²College of Basic Medical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou Zhejiang

³Academy of Chinese Medical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou Zhejiang

Received: Sep. 4th, 2025; accepted: Sep. 28th, 2025; published: Oct. 14th, 2025

Abstract

Objective: To investigate the potential molecular mechanism of Gypenoside L (GP-L) in treating diabetic nephropathy (DN) by regulating macrophage polarization based on network pharmacology and molecular docking technology. **Methods:** The molecular structure of GP-L was obtained from the PubChem database, and its potential targets were predicted using the SwissTargetPrediction, SEA, and TTD databases. Disease targets related to DN and macrophage polarization were screened from the GeneCards and TTD databases. The common targets among GP-L, DN, and macrophage polarization were identified and used to construct a protein-protein interaction (PPI) network via the STRING database and Cytoscape software, from which core targets were screened. Gene Ontology (GO) functional enrichment and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway analyses were performed using the DAVID database. Finally, molecular docking was employed to validate the binding affinity between GP-L and the core targets. **Results:** A total of 31 common targets of GP-L, DN, and macrophage polarization were identified. Topological analysis of the PPI network determined STAT3, AKT1, IL2, PTGS2, and JUN as key core targets. GO and KEGG enrichment analyses indicated that these targets were significantly involved in biological processes and pathways such as inflammatory response, cell chemotaxis, PI3K-Akt signaling pathway, chemokine signaling pathway, and AGE-RAGE signaling pathway. Molecular docking results demonstrated that GP-L had strong binding activity with most core targets, including STAT3 and AKT1. **Conclusion:** This study reveals that GP-L may regulate macrophage polarization through multiple targets and pathways, thereby inhibiting inflammatory response and improving renal injury. The findings provide a theoretical basis for elucidating the molecular mechanism of GP-L in treating DN.

Keywords

Gypenoside L, Diabetic Nephropathy, Network Pharmacology, Molecular Docking, Macrophage Polarization

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

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病最严重的微血管并发症之一,也是导致终末期肾病的主要原因[1]。目前,DN的发病机制尚未完全阐明,但慢性炎症和免疫失调在其进展中扮演关键角色[2]。巨噬细胞极化(M1/M2表型转换)是调控肾脏炎症反应和纤维化进程的核心环节,其中M1型巨噬细胞促进炎症损伤,而M2型巨噬细胞则参与组织修复[3]。因此,靶向巨噬细胞极化可能成为DN治疗的新策略。

绞股蓝皂苷 L (Gypenoside L, GP-L)是从传统中药绞股蓝中提取的重要活性成分,具有抗炎、抗氧化

和免疫调节等药理作用[4][5]。前期研究表明,绞股蓝总皂苷可改善糖尿病模型中的肾脏损伤[6],但其提取物 GP-L 的具体作用机制,尤其是对巨噬细胞极化的调控作用,仍缺乏系统性研究。网络药理学作为一种整合多学科的研究方法,能够系统分析药物成分-靶点-通路的复杂网络关系,为揭示中药多成分、多靶点的作用机制提供有力工具[7]。分子对接技术则可进一步验证活性成分与关键靶点的结合能力,为机制研究提供分子层面的证据[8]。

本研究拟结合网络药理学和分子对接技术,系统探索 GP-L 通过调控巨噬细胞极化改善 DN 的作用机制,旨在为 DN 的药物治疗提供新的理论依据。

2. 材料与方法

2.1. GP-L 的靶点预测

从 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) [9]中获取 GP-L 的标准化 SMILES 分子式。将该分子结构信息分别输入以下三个在线预测平台: (1) SwissTargetPrediction (<http://swissTargetPrediction.ch/>), (2) SEA (<https://sea.bkslab.org/>), 及(3) TTD (<http://db.idrblab.net/ttd/>), 用于系统预测其潜在作用靶点 [10]-[12]。所有预测结果经整合后,通过 UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org/>)进行标准化基因命名转换[13],确保靶点命名的统一性和准确性。

2.2. DN 和巨噬细胞极化相关靶点筛选

在 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)和 TTD 数据库中[14],以“diabetic nephropathy”作为检索词进行系统查询 DN 的治疗靶点。随后,将两个数据库的检索结果进行合并,去除重复靶点,最终获得与 DN 发病机制相关的潜在作用靶点集合。在 GeneCards 数据库中输入“macrophage polarization”,检索巨噬细胞极化相关靶点。

2.3. 蛋白质-蛋白质相互作用(Protein-Protein Interaction, PPI)网络构建与关键靶点筛选

通过微生信在线分析平台(<https://www.bioinformatics.com/>)的 Venn 分析工具[15],将 GP-L 预测靶点与 DN 及巨噬细胞极化相关靶点数据集进行系统比对,获得三者的交集靶点,这些靶点代表 GP-L 可能通过调控巨噬细胞极化改善 DN 的关键作用靶点。将前期获得的候选靶点集导入 STRING 数据库 (<https://string-db.org/>),设置物种参数为“Homo sapiens”,相互作用置信度阈值设为 0.40,保留其他默认参数进行网络构建[16]。利用 Cytoscape 3.8.2 生物网络分析软件对互作数据进行可视化处理,并运用其 cytoHubba 功能模块进行网络拓扑学分析,基于节点中心性算法识别网络中起关键调控作用的核心靶点。

2.4. 基因功能注释与通路富集分析

采用 DAVID 数据库(<https://davidbioinformatics.nih.gov/>)进行基因本体论(GO)功能富集分析及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路分析[17]。首先将筛选获得的潜在作用靶点数据集导入分析系统,物种限定为 Homo Sapiens。基于统计学显著性阈值 $P < 0.05$,筛选获得显著富集的 GO 功能注释条目,包括生物过程(BP)、分子功能(MF)和细胞组分(CC)分析,同时识别可能参与调控的 KEGG 信号通路,从而系统揭示 GP-L 治疗糖尿病肾病的潜在分子机制。

2.5. 分子对接

从 PubChem 化学信息平台获取 GP-L 的标准 SDF 结构文件。通过 RCSB Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>)下载筛选获得的 10 个关键靶点的三维晶体结构(PDB 格式文件) [18]。运用 CB-DOCK2 在线对接平台(<https://cadd.labshare.cn/cb-dock2/php/index.php>)完成分子对接模拟,分析 GP-L 与核

心靶点的结合特性[19]。

3. 结果

3.1. GP-L 治疗 DN 与巨噬细胞极化相关靶点的筛选

从 PubChem 数据库获取 GP-L 的 SMILES 分子式，并将其输入 SwissTargetPrediction、SEA 和 TTD 数据库，获取 GP-L 的作用靶点，去重后，共获得 143 个靶点。在 GeneCards 数据库和 TTD 数据库中输入“diabetic nephropathy”，去重后共获得 DN 的治疗靶点 1844 个。在 GeneCards 数据库中输入“Macrophage polarization”，获得 822 个巨噬细胞极化相关的靶点。将 GP-L 靶点、DN 相关靶点和巨噬细胞极化靶点进行交集，绘制成韦恩图，共获得 31 个共同靶点(图 1 和表 1)。

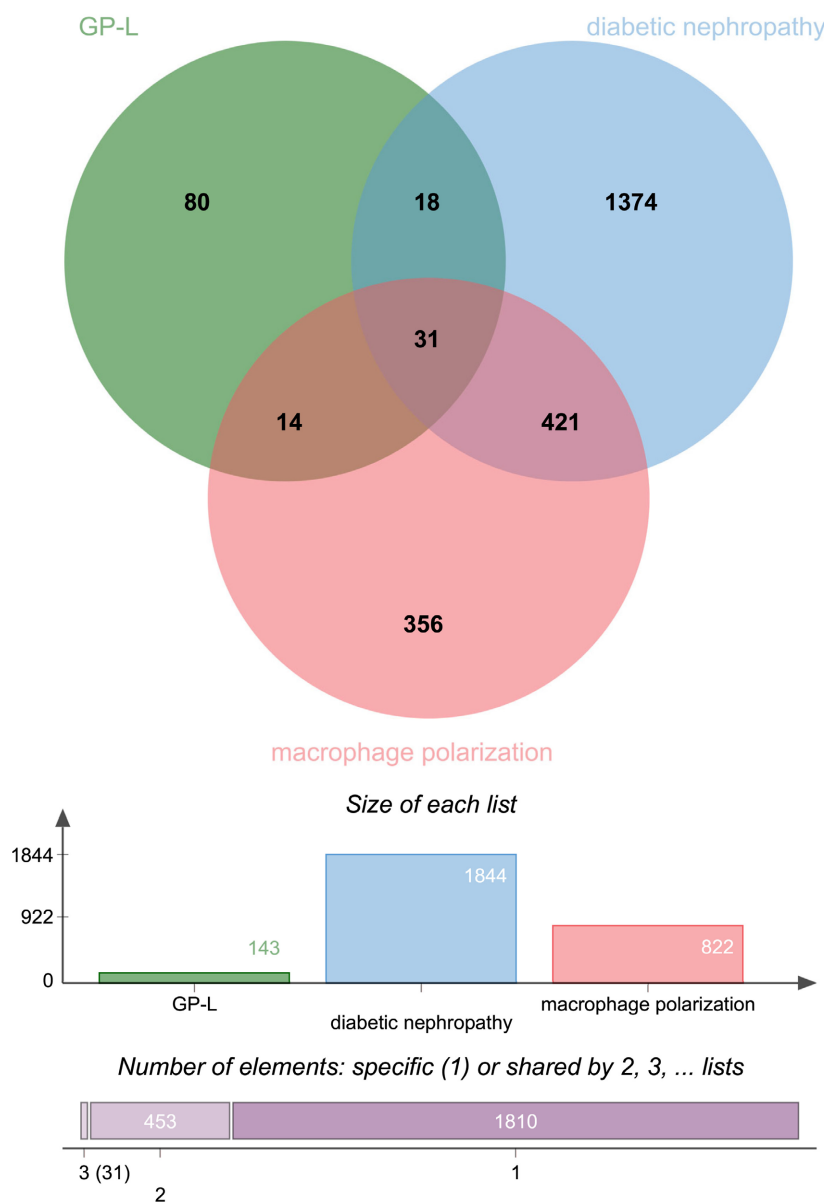


Figure 1. Venn diagram

图 1. 韦恩图

Table 1. Targets related to macrophage polarization in GP-L treatment of DN
表 1. GP-L 治疗 DN 的与巨噬细胞极化相关的靶点

NO.	Target	NO.	Target
1	IL2	17	FLT3
2	VEGFA	18	ITGB1
3	FGF2	19	SERPINE1
4	STAT3	20	AKT1
5	HSP90AA1	21	PTGS2
6	LGALS3	22	KDR
7	NR3C1	23	PRKCD
8	MMP2	24	TF
9	MMP3	25	CCR5
10	MMP12	26	PARP1
11	TLR9	27	CCR1
12	VDR	28	CCR2
13	JUN	29	CCL5
14	CASP1	30	CCL20
15	FLT1	31	CCL11
16	KIT		

3.2. 构建交集靶点的 PPI 网络

将上述交集靶点输入 STRING 数据库，进行可视化并构建 PPI 网络，经拓扑分析发现网络包含 30 个节点和 231 条边(图 2)。采用 cytoHubba 软件获得核心靶点，按照 degree 值排名前十的靶点分别是 STAT3、AKT1、IL2、PTGS2、JUN、CCL5、FGF2、CCR2、MMP2 和 KDR (表 2 和图 3)。

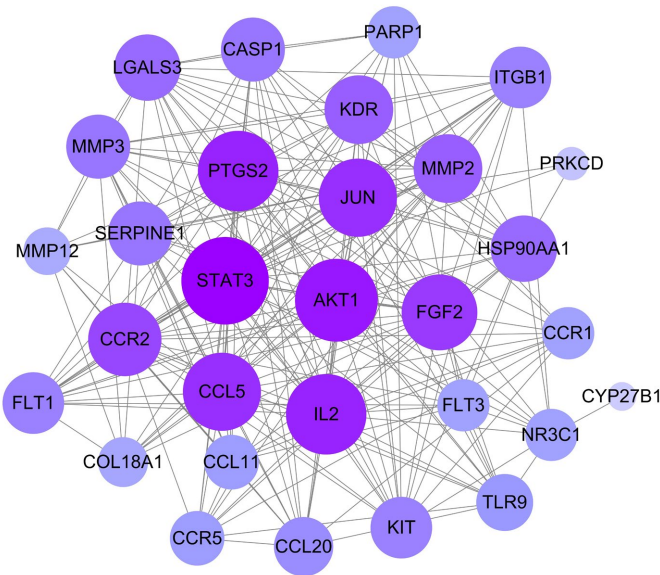


Figure 2. PPI diagram
图 2. PPI 图

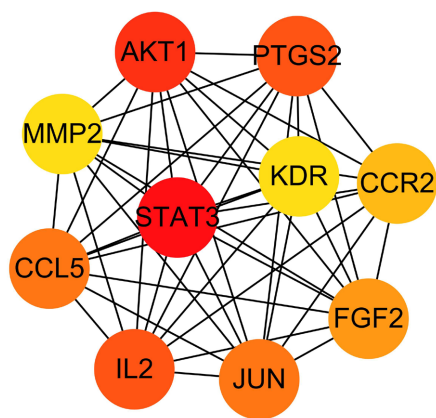


Figure 3. 10 core targets
图 3. 10 个核心靶点

Table 2. Top 10 core targets ranked by Degree value
表 2. Degree 值排名前 10 的核心靶点

Target	Score
STAT3	26
AKT1	24
IL2	23
PTGS2	23
JUN	22
CCL5	22
FGF2	21
CCR2	20
MMP2	18
KDR	18

3.3. GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析

GO 功能富集分析共筛选得到 233 个条目，其中 BP 160 个，CC 20 个，MF 53 个。BP 包括对细胞迁移的正调控、炎症反应、细胞趋化性、正调控血管生成、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号转导的正向调控等；CC 包括胞外区域、细胞外空间、受体复合物、质膜外侧和质膜等；MF 包括相同蛋白质结合、蛋白质同源二聚体、跨膜受体蛋白酪氨酸激酶活性、生长因子结合、和组蛋白 H3Y41 激酶活性等。每一个功能的前 10 个条目见图 4。KEGG 分析发现 GP-L 治疗 DN 涉及的通路有 53 条，包括趋化因子信号通路、AGE-RAGE 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、IL-17 信号通路、HIF-1 信号通路、TNF 信号通路、MAPK 信号通路等(图 5)。

3.4. GP-L 与关键靶点的分子对接

将上述 10 个核心靶点与 GP-L 分子对接，结果表明 GP-L 与 STAT3、AKT1、IL2、PTGS2、JUN、CCL5、CCR2、MMP2 和 KDR 的结合能小于-7.0 kcal/mol，结合活性强烈。GP-L 与 FGF2 的结合能小于-5.0 kcal/mol，具有较好的结合潜力[20]。具体的结合功能见表 3，最优对接模式图见图 6。由此可见，这 10 个蛋白可能是 GP-L 通过巨噬细胞极化治疗 DN 的重要靶点。

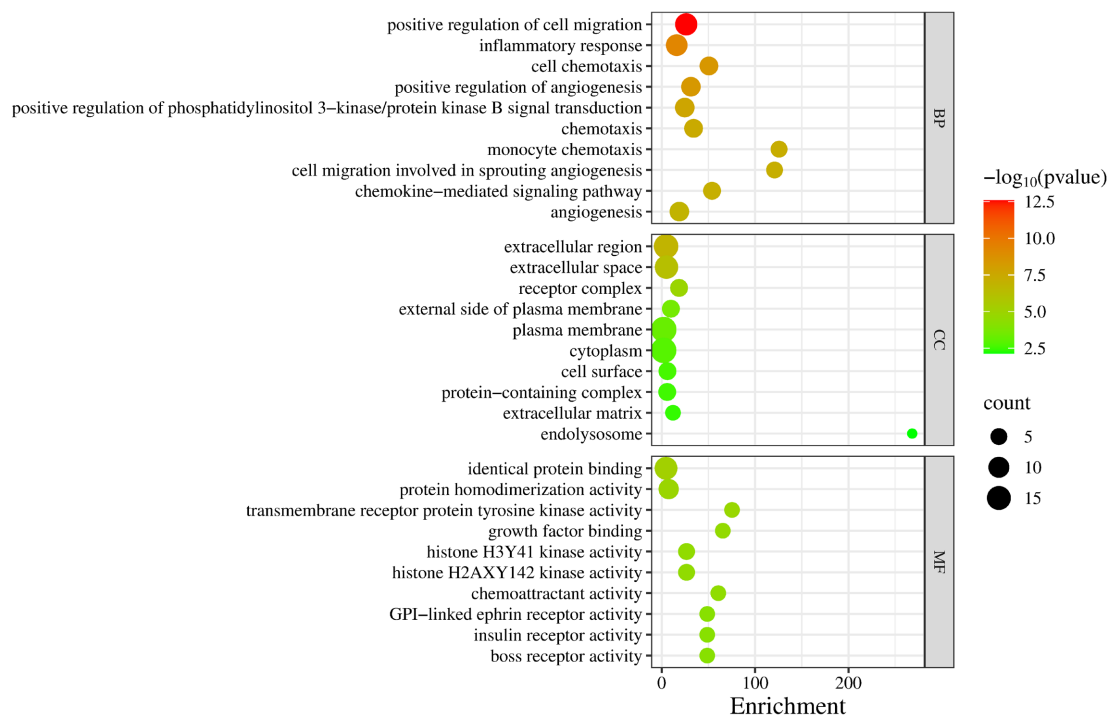


Figure 4. GO functional enrichment

图 4. GO 功能富集

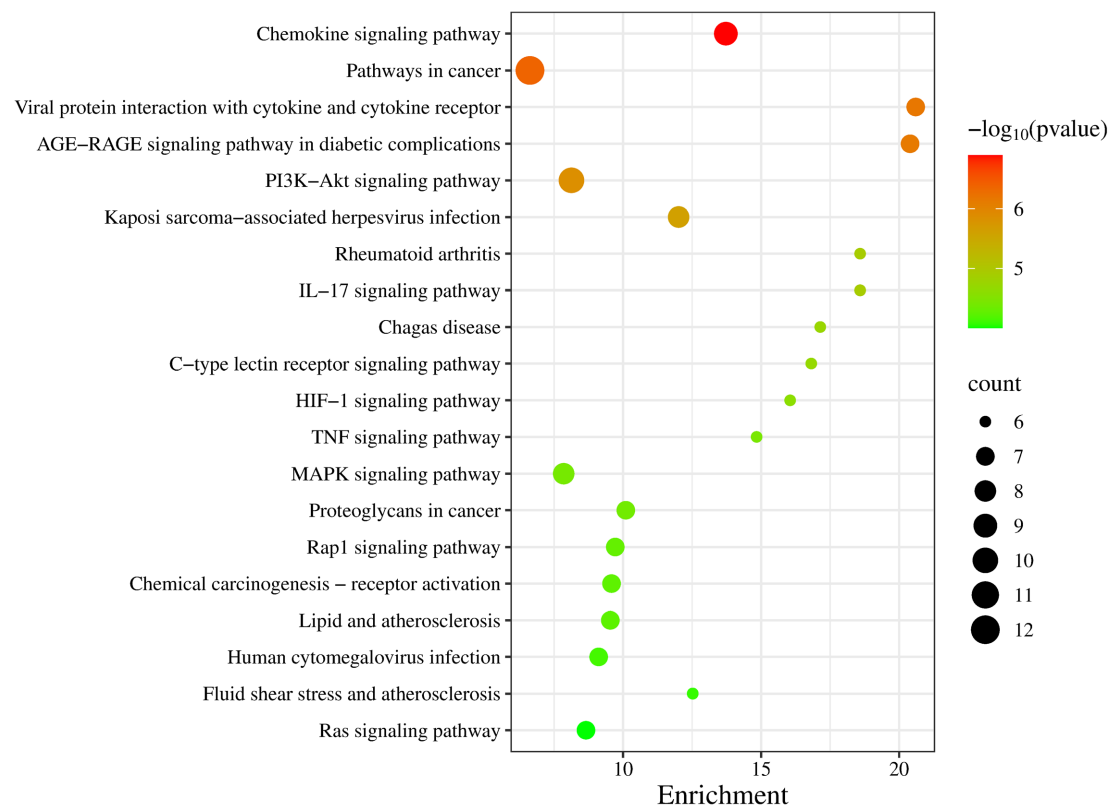


Figure 5. Enrichment analysis of KEGG signaling pathways

图 5. KEGG 信号通路富集分析

Table 3. Molecular docking of GP-L with 10 key targets
表 3. GP-L 与 10 个关键靶点的分子对接

Target	Center (x, y, z)	Docking size (x, y, z)	Vina score (kcal/mol)
STAT3 (6njs)	2, 26, 29	29, 29, 29	-7.9
AKT1 (2uzr)	11, -7, 15	29, 29, 29	-7.0
IL2 (3qb1)	31, 19, 41	29, 29, 29	-9.1
PTGS2 (5f19)	31, 42, 38	29, 29, 29	-9.5
JUN (4y46)	11, -16, -31	29, 35, 29	-25.2
CCL5 (5coy)	0, 25, -9	29, 29, 29	-7.5
FGF2 (8hu7)	18, -16, 17	29, 29, 29	-6.7
CCR2 (5t1a)	6, 21, 155	29, 29, 29	-9.5
MMP2 (7xjo)	59, -48, 26	29, 29, 29	-8.6
KDR (5ew3)	20, 7, 14	29, 29, 29	-8.7

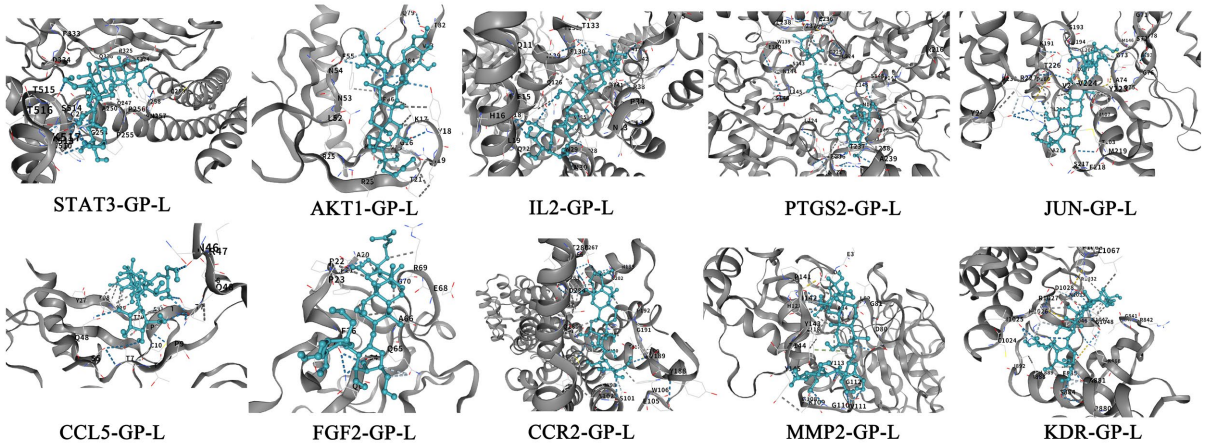


Figure 6. Diagram of optimal docking of GP-L with core targets
图 6. GP-L 与核心靶点最优对接示意图

4. 讨论

DN 作为一种复杂的微血管并发症，其治疗策略的探索始终是研究热点。本研究基于网络药理学与分子对接方法，系统揭示了 GP-L 可能通过调控巨噬细胞极化过程干预 DN 的多靶点、多通路作用机制。

研究表明，GP-L 作用于 STAT3、AKT1、IL2、PTGS2、JUN 等核心靶点，其中 STAT3 和 AKT1 在 PPI 网络中处于核心地位。已有研究证实，STAT3 是巨噬细胞极化的关键调控因子，其激活可直接启动促炎基因 IL-6、TNF- α 等的转录，推动 M1 型极化并加剧肾脏炎症[21]；而 AKT1 作为 PI3K-Akt 信号通路的核心蛋白，不仅参与糖脂代谢调控，还能通过影响 NF- κ B 等转录因子调节 M2 型极化[22]。GP-L 与这两个靶点表现出较强的结合活性(结合能均低于-7.0 kcal/mol)，提示其可能通过直接调控 STAT3 和 AKT1，进而影响下游炎症因子的表达和巨噬细胞表型转换。

GO 分析发现，筛选出的 31 个共同靶点显著富集于炎症反应、细胞迁移、血管生成及 PI3K-Akt 信号调控等生物过程，这与 DN 中免疫细胞浸润、微血管异常及组织纤维化的病理特征高度吻合[23]。

KEGG 通路分析揭示 GP-L 可能通过多重信号通路协同发挥治疗作用。其中，趋化因子信号通路(如

CCL5、CCR2)和 IL-17 信号通路是炎症细胞招募与活化的重要途径[24], AGE-RAGE 通路则与高糖环境下氧化应激和晚期糖基化终末产物积累密切相关[25]。GP-L 对这些通路的调控可能减少 M1 型巨噬细胞的聚集与活化, 同时促进 M2 型巨噬细胞介导的组织修复与抗炎反应。此外, PI3K-Akt 通路作为连接代谢与免疫调节的枢纽, 其被富集进一步支持了 GP-L 在改善胰岛素抵抗及免疫微环境中的潜在价值[2]。

分子对接结果从结构层面验证了 GP-L 与核心靶点之间的良好结合能力。除 FGF2 外, 其余 9 个靶点与 GP-L 的结合能均低于 -7 kcal/mol, 表明其具有较高的靶向亲和力和调控潜力。尤其与 PTGS2 和 JUN 的强结合提示 GP-L 可能在抑制前列腺素合成和氧化应激反应中发挥直接作用, 这两者在 DN 炎症模型中均被证实具有促炎和促纤维化功能[26] [27]。

本研究仍存在一定局限性。首先, 所有结论均基于生物信息学预测, 存在潜在的偏倚性。其次, STAT3、AKT1 等核心靶点在巨噬细胞极化中的作用受细胞微环境、时空表达等的影响, 而当前的分子模拟分析难以完全阐明其复杂性。最后, 目前的结论尚未通过体内实验进行验证。后续研究需利用 DN 模型, 进一步明确 GP-L 对巨噬细胞极化表型及肾功能指标的影响, 并在基因或蛋白水平验证上述靶点与通路的调控关系。

综上所述, 本研究初步阐明 GP-L 可能通过多靶点、多通路调控巨噬细胞极化过程, 从而减轻 DN 中的炎症反应与组织损伤。这一发现不仅为 GP-L 的临床应用提供了理论依据, 也为开发以免疫微环境调控为方向的 DN 治疗策略提供了新思路。

基金项目

浙江省卫生健康科技计划项目(No. 2022KY923); 浙江省中青年临床名中医培养项目(No. 浙中医药[2021] 22 号)。

参考文献

- [1] Dwivedi, S. and Sikarwar, M.S. (2024) Diabetic Nephropathy: Pathogenesis, Mechanisms, and Therapeutic Strategies. *Hormone and Metabolic Research*, **57**, 7-17. <https://doi.org/10.1055/a-2435-8264>
- [2] Hou, G., Dong, Y., Jiang, Y., Zhao, W., Zhou, L., Cao, S., et al. (2025) Immune Inflammation and Metabolic Interactions in the Pathogenesis of Diabetic Nephropathy. *Frontiers in Endocrinology*, **16**, Article 1602594. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1602594>
- [3] Ma, L., Liu, D., Yu, Y., Li, Z. and Wang, Q. (2025) Immune-Mediated Renal Injury in Diabetic Kidney Disease: From Mechanisms to Therapy. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1587806. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1587806>
- [4] Xiao, M., Pei, W., Li, S., Li, F., Xie, P., Luo, H., et al. (2024) Gypenoside L Inhibits Hepatocellular Carcinoma by Targeting the SREBP2-HMGCS1 Axis and Enhancing Immune Response. *Bioorganic Chemistry*, **150**, Article ID: 107539. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2024.107539>
- [5] Liu, H., Li, X., Xie, J., Lv, C., Lian, F., Zhang, S., et al. (2022) Gypenoside L and Gypenoside LI Inhibit Proliferation in Renal Cell Carcinoma via Regulation of the MAPK and Arachidonic Acid Metabolism Pathways. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 820639. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.820639>
- [6] Lee, Y.Z., Kow, A.S.F., Lee, Q.L., Lim, L.W.C., Yusof, R., Tham, C.L., et al. (2025) Antidiabetic Potentials of Gypenosides: A Review on the Preclinical Effects in Glucose and Insulin Modulation as Well as Diabetes-Related Complications. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s00210-025-04265-x>
- [7] Zhang, P., Zhang, D., Zhou, W., Wang, L., Wang, B., Zhang, T., et al. (2023) Network Pharmacology: Towards the Artificial Intelligence-Based Precision Traditional Chinese Medicine. *Briefings in Bioinformatics*, **25**, bbad518. <https://doi.org/10.1093/bib/bbad518>
- [8] Pinzi, L. and Rastelli, G. (2019) Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 4331. <https://doi.org/10.3390/ijms20184331>
- [9] Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., et al. (2024) PubChem 2025 update. *Nucleic Acids Research*, **53**, D1516-D1525. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae1059>
- [10] Daina, A., Michielin, O. and Zoete, V. (2019) Swisstopred: 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>
- [11] Keiser, M.J., Roth, B.L., Armbruster, B.N., Ernsberger, P., Irwin, J.J. and Shoichet, B.K. (2007) Relating Protein Pharmacology by Ligand Chemistry. *Nature Biotechnology*, **25**, 197-206. <https://doi.org/10.1038/nbt1284>
 - [12] Zhou, Y., Zhang, Y., Zhao, D., Yu, X., Shen, X., Zhou, Y., *et al.* (2023) TTD: Therapeutic Target Database Describing Target Druggability Information. *Nucleic Acids Research*, **52**, D1465-D1477. <https://doi.org/10.1093/nar/gkad751>
 - [13] UniProt Consortium (2025) UniProt: The Universal Protein Knowledgebase in 2025. *Nucleic Acids Research*, **53**, D609-D617.
 - [14] 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>
 - [15] Tang, D., Chen, M., Huang, X., Zhang, G., Zeng, L., Zhang, G., *et al.* (2023) SRplot: A Free Online Platform for Data Visualization and Graphing. *PLOS ONE*, **18**, e0294236. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0294236>
 - [16] Szklarczyk, D., Kirsch, R., Koutrouli, M., Nastou, K., Mehryary, F., Hachilif, R., *et al.* (2022) The STRING Database in 2023: Protein-Protein Association Networks and Functional Enrichment Analyses for Any Sequenced Genome of Interest. *Nucleic Acids Research*, **51**, D638-D646. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1000>
 - [17] Sherman, B.T., Hao, M., Qiu, J., Jiao, X., Baseler, M.W., Lane, H.C., *et al.* (2022) DAVID: A Web Server for Functional Enrichment Analysis and Functional Annotation of Gene Lists (2021 Update). *Nucleic Acids Research*, **50**, W216-W221. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac194>
 - [18] Burley, S.K., Bhikadiya, C., Bi, C., *et al.* (2023) RCSB Protein Data Bank (RCSB.org): Delivery of Experimentally-Determined PDB Structures Alongside One Million Computed Structure Models of Proteins from Artificial Intelligence/Machine Learning. *Nucleic Acids Research*, **51**, D488-D508.
 - [19] Liu, Y., Yang, X., Gan, J., Chen, S., Xiao, Z. and Cao, Y. (2022) CB-Dock2: Improved Protein-Ligand Blind Docking by Integrating Cavity Detection, Docking and Homologous Template Fitting. *Nucleic Acids Research*, **50**, W159-W164. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac394>
 - [20] Hsin, K., Ghosh, S. and Kitano, H. (2013) Combining Machine Learning Systems and Multiple Docking Simulation Packages to Improve Docking Prediction Reliability for Network Pharmacology. *PLOS ONE*, **8**, e83922. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083922>
 - [21] Zhao, Y., Jiang, Y., Wang, F., Sun, L., Ding, M., Zhang, L., *et al.* (2024) High Glucose Promotes Macrophage Switching to the M1 Phenotype via the Downregulation of STAT-3 Mediated Autophagy. *PLOS ONE*, **19**, e0314974. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0314974>
 - [22] Li, K. and Li, Q. (2021) LINC00323 Mediates the Role of M1 Macrophage Polarization in Diabetic Nephropathy through PI3K/AKT Signaling Pathway. *Human Immunology*, **82**, 960-967. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2021.08.010>
 - [23] Samsu, N. (2021) Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *BioMed Research International*, **2021**, Article ID: 1497449. <https://doi.org/10.1155/2021/1497449>
 - [24] Pérez-Morales, R.E., del Pino, M.D., Valdivielso, J.M., Ortiz, A., Mora-Fernández, C. and Navarro-González, J.F. (2018) Inflammation in Diabetic Kidney Disease. *Nephron*, **143**, 12-16. <https://doi.org/10.1159/000493278>
 - [25] Sanajou, D., Ghorbani Hagho, A., Argani, H. and Aslani, S. (2018) AGE-RAGE Axis Blockade in Diabetic Nephropathy: Current Status and Future Directions. *European Journal of Pharmacology*, **833**, 158-164. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.06.001>
 - [26] Guan, Y., Davis, L., Breyer, M.D. and Hao, C. (2022) Cyclooxygenase-2 Contributes to Diabetic Nephropathy through Glomerular EP4 Receptor. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, **159**, Article ID: 106621. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2022.106621>
 - [27] Song, Y., Wang, X., Qin, S., Zhou, S., Li, J. and Gao, Y. (2018) Esculin Ameliorates Cognitive Impairment in Experimental Diabetic Nephropathy and Induces Anti-Oxidative Stress and Anti-Inflammatory Effects via the MAPK Pathway. *Molecular Medicine Reports*, **17**, 7395-7402. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8727>