

DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20250410.003

网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/46.1049.R.20250410.1333.006>

花生衣通过调节 MAPK/PI3K/AKT 信号通路缓解庆大霉素诱导的急性肾损伤

李俞瑶¹, 郭亚萍², 陈雯艳¹, 沙巴艾提·艾买尔¹, 段雅楠¹, 杨璐³, 王航宇¹, 张珂¹✉, 王金辉^{1,3,4}

(1. 石河子大学药学院/新疆植物药资源利用教育部重点实验室/红花产业研究院, 新疆 石河子 832003; 2. 深圳技术大学药学院, 广东 深圳 518060; 3. 新疆林木资源与利用国家林业和草原局重点实验室, 新疆 乌鲁木齐 830052; 4. 哈尔滨医科大学药学院, 黑龙江 哈尔滨 150081)

[摘要] **目的:**探讨花生衣提取物改善急性肾损伤的作用及机制。**方法:**基于 UPLC-Q TOF-MS 技术对花生衣提取物及其入血成分进行分析,通过数据库对花生衣提取物入血成分和急性肾损伤(AKI)疾病进行靶点预测,取交集靶点构建“药物-活性成分-靶点-疾病通路”网络,通过 GO、KEGG 功能富集分析并筛选相关性较高的核心活性成分。通过腹腔注射庆大霉素构建急性肾损伤模型,采用病理组织切片检测肾脏炎症细胞浸润程度,微板法检测肾功能指标、炎症因子含量和肾组织氧化指标;Western blot 检测 MAPK/PI3K/AKT 信号通路的关键蛋白表达水平。**结果:**基于 UPLC-Q TOF-MS 技术从花生衣提取物中鉴定出 45 种化学成分和 14 种入血成分,构建网络获得 131 个交集靶点,GO 和 KEGG 富集分析主要涉及 MAPK 信号通路、PI3K 信号通路、AKT 信号通路。其中核心成分为 Arachidonic Acid、Linoleic Acid、Esculetin、7-Hexadecenoic acid、Daidzein。花生衣提取物可以明显降低 AKI 大鼠血清中 BUN、CRE 的含量,降低尿液中 UP、LZM 酶和 NAG 含量。减轻 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的炎症因子浸润,降低 NO、NOS、MDA 的水平,提高 GSH、SOD、UA 的水平。Western blot 验证表明,花生衣提取物通过下调 MAPK/PI3K/AKT 通路相关蛋白磷酸化水平,有效抑制肾小管上皮细胞凋亡。**结论:**花生衣提取物通过 MAPK/PI3K/AKT 信号通路缓解庆大霉素诱导的急性肾损伤,为花生衣缓解急性肾损伤的活性成分及药理机制提供了理论支撑。

[关键词] 花生衣;UPLC-Q TOF-MS;急性肾损伤;MAPK/PI3K/AKT 信号通路

[中图分类号] TS201.4;R285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-5953(2026)15-1175-13

Peanut skin alleviates gentamicin-induced acute kidney injury in rats *via* regulation of MAPK/PI3K/AKT signalling pathways

LI Yuyao¹, GUO Yaping², CHEN Wenyan¹, Shabaaiti Aimaier¹, DUAN Yanan¹, YANG Lu³, WANG Hangyu¹, ZHANG Ke¹✉, WANG Jinhui^{1,3,4}

(1. School of Pharmacy, Shihezi University/Key Laboratory of Plant Medicine Resource Utilization, Ministry of Education, Xinjiang/Red Flower Industry Research Institute, Shihezi 832003, China; 2. College of Pharmacy, Shenzhen Technology University, Shenzhen 518060, China; 3. Key Laboratory of Forest Resources and Utilization in Xinjiang of National Forestry and Grassland Administration, Urumqi 830052, China; 4. School of Pharmacy, Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

[Foundation Project]: This study was supported by the National Major Special New Drug Creation Project (2018ZX09735-005)

[Author]: LI Yuyao, E-mail: 17699538414@163.com.

[Correspondence to]: ZHANG Ke, Associate Professor, Master's Supervisor, E-mail: tcm_zk@163.com.

Received: 2024-12-22

Revised: 2025-03-25

JHMu, 2026;32(15):1175-1187

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[Abstract] Objective: To explore the effect and mechanism of peanut skin extract in improving acute kidney injury. **Methods:**

[基金项目] 国家重大专项新药创制项目(2018ZX09735-005)

[作者简介] 李俞瑶, E-mail: 17699538414@163.com。

[通讯作者] 张珂, 副教授, 硕士生导师, E-mail: tcm_zk@163.com。

[收稿日期] 2024-12-22

[修回日期] 2025-03-25

网络出版时间: 2025-04-10 13:56:39

Based on UPLC-Q TOF-MS technology, peanut skin extract and its blood components were analyzed. Target prediction was performed on the blood components of peanut skin extract and acute kidney injury disease through a database. The intersection targets were selected to construct a "drug-active ingredient-target-disease pathway" network. GO and KEGG functional enrichment analysis were used to analyze the network pathways and screen for core active ingredients with high correlation. An acute kidney injury model was established by intraperitoneal injection of gentamicin. Pathological tissue sections were used to detect the degree of renal inflammatory cell infiltration. Microplate method was used to detect renal function indicators, inflammatory factor content, and renal tissue oxidation indicators. Western blot was used to detect the expression levels of key proteins in the MAPK/PI3K/AKT signaling pathway. **Results:** Based on UPLC-Q TOF-MS technology, 45 chemical components and 14 blood entering components were identified from peanut skin extracts. A network was constructed to obtain 131 intersecting targets. GO and KEGG enrichment analysis mainly involved the MAPK signaling pathway, PI3K signaling pathway, and AKT signaling pathway. The core components are Arachidonic Acid Linoleic Acid, Esculetin, 7-Hexadecenoic acid, and Daidzein. Peanut skin extract can significantly reduce the levels of BUN and CRE in rat serum induced by gentamicin, as well as decrease the levels of UP, LZM enzymes, and NAG in urine. Reduce the infiltration of inflammatory factors such as $\text{TNF-}\alpha$, IL-1 β , and IL-6, lower the levels of NO, NOS, and MDA, and increase the levels of GSH, SOD, and UA. Western blot validation showed that peanut skin extract effectively inhibited apoptosis of renal tubular epithelial cells by downregulating the phosphorylation levels of key proteins in the MAPK/PI3K/Akt pathway. **Conclusion:** Peanut skin extract alleviates acute kidney injury induced by gentamicin through the MAPK/PI3K/AKT signaling pathway, providing theoretical support for the active ingredients and pharmacological mechanisms of peanut skin in alleviating acute kidney injury.

[Key words] Peanut skin; UPLC-Q TOF-MS; Acute kidney injury; MAPK/PI3K/AKT signaling pathway

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是一种常见的临床综合征,其特征是肾组织结构和功能改变、氮代谢副产物水平升高和尿量减少^[1]。此外,急性肾损伤与心血管疾病、进展性慢性肾病有关^[2]。庆大霉素(gentamicin, GM)被归类为氨基糖苷类抗生素,肾毒性被认为是与这类抗生素相关的最常见的不良反应^[3]。研究表明,急性肾损伤与细胞内炎症、氧化和抗氧化水平失衡和肾组织内药物积聚密切相关^[4-6]。目前已经开发了许多源自天然产物的高效低毒性药物来减轻AKI的影响。例如,人参、姜黄素和石榴具有抗氧化和抗炎特性^[7-9],可能通过增强抗氧化酶的活性来提供抗氧化应激保护^[10]。这些天然产物的潜在抗氧化和抗炎作用表明,它们作为膳食补充剂可以缓解与急性肾损伤相关的肾毒性作用。因此,本研究强调了对具有药用和营养价值的天然产物的探索。

花生衣(peanut skin, PS)是豆科植物花生(*Arachis hypogaea* L.)外表面的红棕色种皮,富含多酚化合物、脂肪酸化合物、萜类化合物、膳食纤维、蛋白质等多种活性成分^[11,12]。花生衣提取物具有很强的抗氧化活性^[13],可以延缓食物的氧化和变质,保护食物中的脂质、蛋白质和其他成分免受氧化损伤。膳食纤维可以增加食物的纤维含量,促进消化健康,改善食物的质地和味道。色素成分为食物提供天然的红色或棕色色调。当代药理学研究表明,花生衣具有一系列药理作用,包括清除自由基、抗氧化特性和抗癌作用^[14,15]。研究发现,花生衣中原花青素对DPPH自由基、超氧阴离子自由基和光自

由基具有很强的清除能力^[16]。花生衣提取物可以减轻对乙酰氨基酚诱导的肾脏损伤^[17],对高脂肪和高果糖导致的饮食性肾损伤具有保护作用^[18]。因此,花生衣是一种具有营养和药用价值的天然产品,具有在肾损伤方面药用的潜力。

本研究结合网络药理学和体内实验验证的方法,探究了花生衣在急性肾损伤方面的生物学靶点和机制,建立了庆大霉素诱导的AKI模型,证明花生衣可以通过调节磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(AKT)/有丝分裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路有效缓解肾脏炎症,减少肾脏组织的氧化应激。本研究结果初步阐明了花生衣治疗庆大霉素诱导的急性肾损伤的作用机制,突出了花生衣未来临床应用的药用价值。

1 材料与方法

1.1 实验动物

72只SPF级雄性Sprague-Dawley大鼠体质量(200±20)g,购买于河南斯克贝斯生物科技有限公司[许可证号SCXK(豫)2020-0005]。大鼠饲养在石河子大学药学院实验动物中心,室温(22±2)℃,湿度(50±5)%,自由饮水摄食。此外,本研究已获得石河子大学生物伦理委员会的正式批准,伦理批准编号为A2025-058。

1.2 药品与试剂

本实验所需药材花生衣(冀20211125)购买于河北保定药材市场,石河子大学朱芸教授鉴定其为豆科植物花生(*Arachis hypogaea* L.)的种皮。

乙醇(500 mL, 250203)购买于津市鑫铂特化工

有限公司;乙腈(4 L,22H0262010)购买于美国 J.T. Baker 公司;甲酸(1 kg,CAS64-18-6)购买于韩国杜山纯化学公司;硫酸庆大霉素注射液(8 万单位,国药准字 H37021973)购买于江苏豪森制药集团有限公司;肌酐(sarcosine oxidase, CRE, C011-2-1)、尿素氮(urea assay kit, BUN, C013-2-1)、尿酸(uric acid, UA, C012-2-1)、尿蛋白(urine protein, UP, C035-2-1)、溶菌酶(lysozyme assay, LZM, A050-1-1)、 β -N-乙酰氨基葡萄糖苷酶(β -N-acetyl-glucosaminidase, NAG, A031-1-1)、丙二醛(malondialdehyde, MDA, A003-1-2)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD, A001-1-2)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-PX, A006-2-1)、一氧化氮(nitric oxide, NO, A012-1-2)、一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS, A014-2-2)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6, H007-1-2)、白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β , H002-1-2)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α , H052-1-2)试剂盒购买于中国南京建成有限公司;小鼠抗 GAPDH 抗体(TA-08)、山羊抗兔 IgG/辣根酶标记抗体(ZB-2301)和山羊抗小鼠 IgG/辣根酶标记抗体(ZB-2305)购买于北京中杉金桥生物技术有限公司;p-ERK1/2 抗体(AF1015)、ERK1/2 抗体(AF0155)、p-JNK1/2/3 抗体(AF3318)、JNK1/2/3-抗体(AF6318)、p-PI3K 抗体(AF3241)、PI3K 抗体(AF6241)、p-AKT 抗体(AFP0832)、AKT 抗体(AF0836)购买于 Affinity。

1.3 仪器

超高效液相色谱质谱联用仪(UPLC-Q-TOF-MS, 美国 Waters 公司)、ACQUITY UPLC® BEH C₁₈ 色谱柱(1.7 μ m, 2.1 mm $\times$ 100 mm)色谱柱、离心机(Thermo Fisher Scientific Inc)、纯水仪(美国 Millipore 公司)、电泳仪(Bio-Rad Laboratories, Inc.)、球磨仪(GT200 上海净信实业发展有限公司)、正置高分辨荧光显微镜(AXIO ImaGer.m2 北京博瑞斯科技有限公司)、化学发光检测成像系统(UVP EC3510 美国 UVP 公司)、石蜡包埋机(DB-09 湖北德力森科技有限公司)、酶联免疫吸附测定仪(Thermo Fisher Scientific Inc)。

1.4 药物制备

称取 2.5 kg 花生衣药材,置浸泡桶中,用 10 倍量 70% 乙醇浸泡 1 h,置渗漉桶中,以 20 倍量 70% 乙醇渗漉,减压回收渗漉液,得花生衣提取物,收率为 11%。

1.5 分析样本制备

1.5.1 花生衣提取物化学成分样本制备

取花生衣提取物 20 mg,用 1 mL 的色谱甲醇溶解,超声溶解,涡旋混匀,取溶液稀释 200 倍,混匀,过 0.22 μ m 滤膜备用。

1.5.2 花生衣入血成分样本制备 大鼠禁食不禁水 12 h,灌胃花生衣提取物(折合生药量 72 g/kg),于给药前和给药后 1 h,经眼眶静脉丛采血于 2 mL 采血管中,于 4 $^{\circ}$ C 下 3 500 r/min 离心 10 min,取上清液冻存于-80 $^{\circ}$ C 下备用。

1.6 生物样本的处理

4 $^{\circ}$ C 下,取 100 μ L 血浆于 2 mL 离心管中,加入 300 μ L 甲醇,涡旋混匀 30 s,在 4 $^{\circ}$ C 下 10 000 r/min 离心 5 min,取上清液用于测定。

取 96 孔板式 HLB 柱,预先用 500 μ L 甲醇活化,500 μ L 水平衡,取上清液样本 100 μ L 上样,收集流出液 Y0,500 μ L 水洗脱 2 次,弃去洗脱液,再用 500 μ L 甲醇洗脱 1 次,收集洗脱液 Y1,合并 Y0 和一次洗脱液为 Y1,待测。

1.7 色谱与质谱条件

1.7.1 色谱条件 乙腈-0.1% 甲酸水溶液;梯度洗脱条件见下表,流速:0.4 mL/min;柱温:25 $^{\circ}$ C,样品池温度:4 $^{\circ}$ C;进样量:2 μ L。

表 1 梯度洗脱条件表
Tab 1 Time program of the gradient elution

T(min)	acetonitrile	0.1%formic acid water	Curve
0	5	95	-
3	40	60	6
10	95	5	6
12	95	5	6
13	5	95	6
15	5	95	6

1.7.2 质谱条件 离子源为电喷雾离子源(ESI),采用正、负离子 2 种模式,采集模式为 MSE,离子源温度 110 $^{\circ}$ C;脱溶剂气体为氮气,流速为 650 L/h,温度 450 $^{\circ}$ C。正离子模式下毛细管电压 3 kV,负离子模式下毛细管电压 2.5 kV,锥孔电压 50 V,分子量扫描范围 50~1 500 Da。正负离子扫描时能量均为 20~50 eV。准确质量数用 leucineenkephalin(LE)液校正,浓度为 200 pg/mL;正离子模式下 m/z 为 556.277 1,负离子模式下为 554.261 5,采集模式为采集不校正。UPLC-Q-TOF-MS 系统的操作软件为 MassLynx 4.1。

1.8 数据处理

采用 MassLynx V4.1 软件对 MS 数据进行采集,所得数据导入至自建库进行峰识别与峰指认。

1.9 构建“药物-活性成分-靶点-疾病通路”网络

1.9.1 PS的入血成分及靶点预测 将花生衣提取物入血成分的2D结构图输入Swiss Target Prediction平台、Pubchem数据库进行靶点预测,将结果去重即得到花生衣提取物入血成分的预测靶点。

1.9.2 急性肾损伤疾病靶点的获取 在OMIM数据库、PharmGKB数据库、Gene Cards数据库、DisGeNET数据库中输入关键词“Acute kidney injury”进行急性肾损伤靶点的搜集,将从数据库中获得疾病靶点进行汇总,删除重复值,得到网络药理学所需的急性肾损伤疾病的相关靶点。

1.9.3 AKI与PS共同靶点的获取 把急性肾损伤相关疾病靶点与PS入血成分的作用靶点传送到Venny 2.1.0平台,得到入血成分与急性肾损伤的交集靶点。

1.9.4 建立入血成分-疾病靶点网络 利用Excel建立入血成分与急性肾损伤的相关映射,并将映射关系、名称等信息进行规范,再利用Cytoscape 3.9.0平台建立成分-靶点网络关系。利用平台自带模块Network Analyzer运算出该网络相关拓扑参数,以自由度、平均最短路径长度、介数、R值评价相应节点在网络图中的相关性。

1.9.5 基因富集及通路分析 将获取的入血成分和急性肾损伤共同靶点导入DAVID平台,选择人类物种,再分别单独勾选富集分析模块中KEGG Pathway和GO Biological Processes功能选项,分别进行分析,得出结果。

1.10 动物实验

1.10.1 建立急性肾损伤模型 72只SPF级雄性SD大鼠,实验开始前适应性喂养1周,随机分为对照组、庆大霉素组。对照组大鼠给予腹腔注射蒸馏水,连续注射7d;模型组大鼠给予腹腔注射庆大霉素 $100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,连续注射7d;第8天眼眶静脉丛采血2 mL,并置代谢笼中收集24 h尿液,将收集的血清于 $3\,500\text{ r/min}$ 离心10 min,尿液于 $3\,000\text{ r/min}$ 离心10 min,分装后冻存于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 待检。

检测肾功能指标CRE、BUN、UA、UP、LZM、NAG判断模型是否建立成功^[19]后,将大鼠分为对照(Con)组,将模型建立成功的大鼠分为模型(Mod)组、花生衣提取物低剂量(PS1,折合生药量 $8\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)组、花生衣提取物中剂量(PS2,折合生药量 $24\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)组、花生衣提取物高剂量(PS3,折合生药量 $72\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)组、地塞米松(Pos)组,每组10只开始连续灌胃14 d,末次给药后,置代谢笼中收集24 h尿液,并收集血清、肾组织冻存于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱

待检。

1.10.2 大鼠肾脏指数测定及肾组织病理观察 各组大鼠腹主动脉取血后,颈椎脱臼处死,称体重和肾脏质量,计算肾脏系数,肾脏系数=双侧肾重(g)/取材当天小鼠体重(kg),每组随机选取6只大鼠的肾组织,置于4%多聚甲醛中固定24 h后,将肾组织脱水、透明、浸蜡、包埋、切片后,按照苏木精和伊红(H&E)染色说明书染色,评估各组肾组织的组织形态变化。

1.10.3 大鼠尿液中UA、UP、LZM、NAG指标检测 末次给药后,置代谢笼中收集24 h尿液,取尿液,以 $3\,000\text{ r/min}$ 离心10 min,取上清液,使用酶标仪检测尿液中UA、UP、LZM、NAG的含量。

1.10.4 大鼠肾组织MDA、SOD、GSH-PX、NO、NOS指标检测 取10%的肾组织匀浆液按照试剂盒的说明,使用酶标仪检测肾组织中MDA、SOD、GSH-PX、NO、NOS的含量。

1.10.5 大鼠血清IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、CRE、BUN指标检测 末次给药后,取各组大鼠腹主动脉血,以 $3\,000\text{ r/min}$ 离心10 min,取上清液,使用酶标仪检测血清中炎症指标IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、CRE、BUN的含量。具体方法按试剂盒说明书操作。

1.10.6 大鼠肾组织中MAPK/PI3K/AKT信号通路相关蛋白表达检测 采用免疫印迹法进行检测。称量肾组织并均质化,通过蛋白质裂解缓冲液提取总蛋白质,并定量蛋白质含量。通过SDS-PAGE根据其分子量分离蛋白质,并将其转移到PVDF膜上。用5%脱脂奶溶液封闭2 h后,加入p-ERK1/2、ERK1/2、p-JNK1/2/3、JNK1/2/3、p-PI3K、PI3K、p-AKT、AKT、GAPDH一抗(稀释比例均为1:1 000),在 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下孵育过夜。孵育后,用含有吐温20的Tris缓冲盐水洗涤膜4次,与相应的二抗在室温下孵育90 min。最后,通过增强化学发光(ECL)检测发光液观察蛋白质条带,以凝胶成像系统检测,用ImageJ软件计算蛋白质条带灰度值进行定量分析。

1.11 统计学处理

应用GraphPad Prism7软件分析数据,计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2组间比较采用独立样本 t 检验,3组及以上采用单因素方差分析(ANOVA), $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

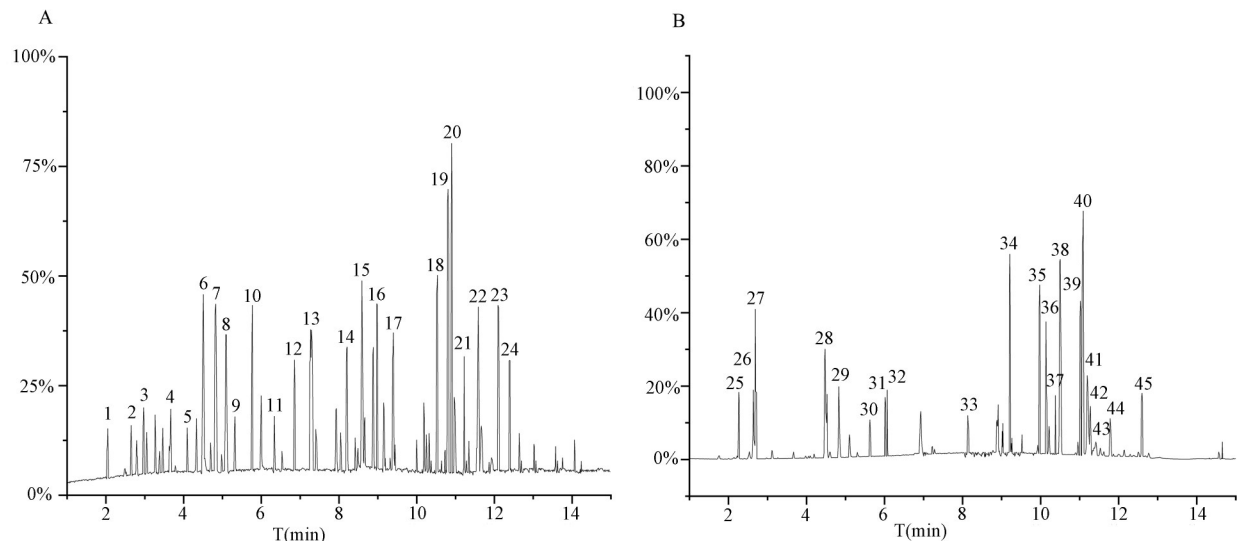
2 结果

2.1 基于UPLC-Q-TOF-MS对花生衣提取物的分析

通过自建库、文献比对,在正离子模式下,共查

找到24个花生衣提取物,负离子模式下,共查找到21个化合物。对花生衣提取物进行化学成分聚类分析可知,花生衣提取物中检测出45个化学成分,其中多酚类化合物13个、蒽醌类化合物1个、皂苷

类化合物2个、脂肪酸类化合物8个、酯类化合物4个、木质素类化合物2个、生物碱类化合物1个、萜类化合物5个、甾体类化合物9个。见图1。



A:正离子模式下总离子流图;B:负离子模式下总离子流图

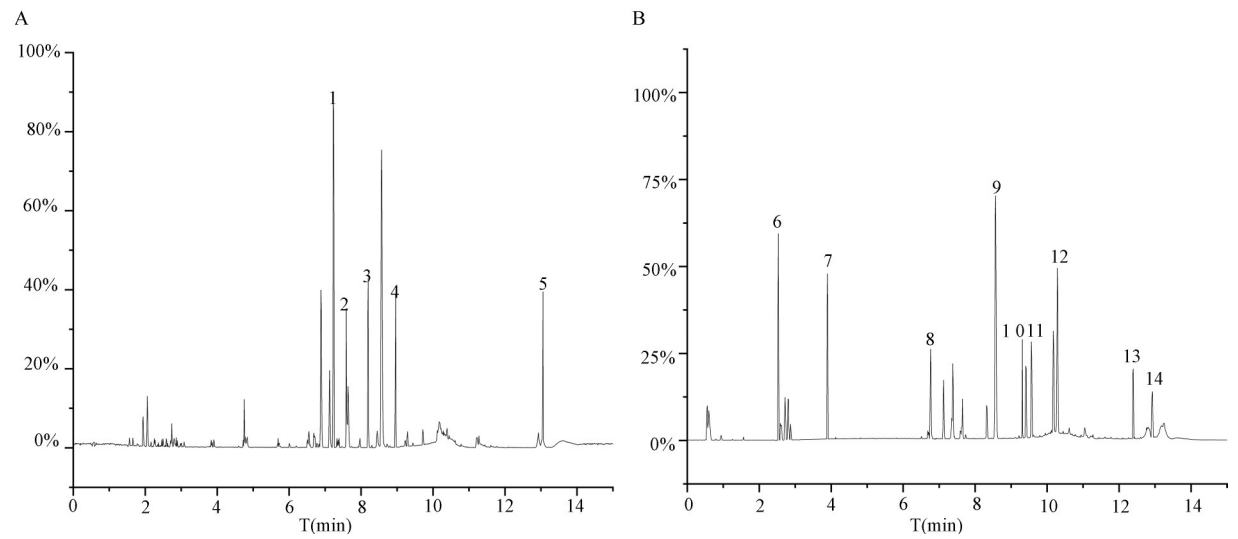
图1 基于UPLC-Q-TOF-MS的花生衣提取物化学成分分析

Fig 1 Chemical composition analysis of peanut skin extract based on UPLC-Q-TOF-MS

2.2 花生衣提取物入血成分分析

从大鼠血浆成分中鉴定出14种化合物,分别是Procyanidin A2、4-Hydroxycinnamic acid、Behenic Acid、Arachidic Acid、Proanthocyanidin A1、Stigmas-

terol、Daidzein、Arachidonic Acid、Linoleic Acid、Esculetin、Ethyl palmitate、7-Hexadecenoic acid、Lecithin、Luteolin 7-O-glucoside。见图2。



A:正离子模式下总离子流图;B:负离子模式下总离子流图

图2 基于UPLC-Q-TOF-MS的大鼠口服花生衣提取物入血成分分析

Fig 2 Analysis of blood components of oral peanut skin extract in rats based on UPLC-Q-TOF-MS

2.3 花生衣“药物-活性成分-靶点-疾病通路”网络构建结果

2.3.1 花生衣提取物入血成分和疾病共同靶点的

获取 利用Swiss Target Prediction平台、Pubchem数据库获取PS入血成分相关预测靶点,去除重复值后得到325个作用靶点;利用OMIM平台检索急

性肾损伤靶点,得到急性肾损伤靶点128个、利用DisGeNET数据库,得到急性肾损伤靶点185个、利用PharmGKB数据库平台检索急性肾损伤靶点,得到急性肾损伤靶点20个、利用Gene Cards数据库平台检索急性肾损伤靶点,得到急性肾损伤靶点7 722个,以Relevance score>10为筛选条件,得到1 560个急性肾损伤相关靶点。将各数据库中得到的急性肾损伤靶点去重得到1 647个疾病靶点。将PS入血成分的预测靶点与疾病靶点输入Venny2.1.0平台,获取药物疾病共同靶点131个,见图3。

2.3.2 建立PS入血成分-急性肾损伤靶点网络关系 利用软件Cytoscape 3.9.0绘制14个血浆入血成分和131个共同靶点映射关系网络图,得到PS化学成分-急性肾损伤靶点网络关系。圆形节点代表

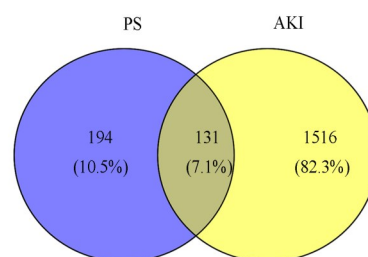


图3 PS入血成分和AKI疾病的韦恩图

Fig 3 Venn diagram of PS blood binding components and AKI diseases

靶点,三角形节点代表PS化学成分。其中,网络关系包含147个节点,331条边,自由度平均值为4.5,表明花生衣提取物中可能主要通过Arachidonic Acid、Linoleic Acid、Esculetin、7-Hexadecenoic acid、Daidzein成分对AKI起治疗作用。见图4。

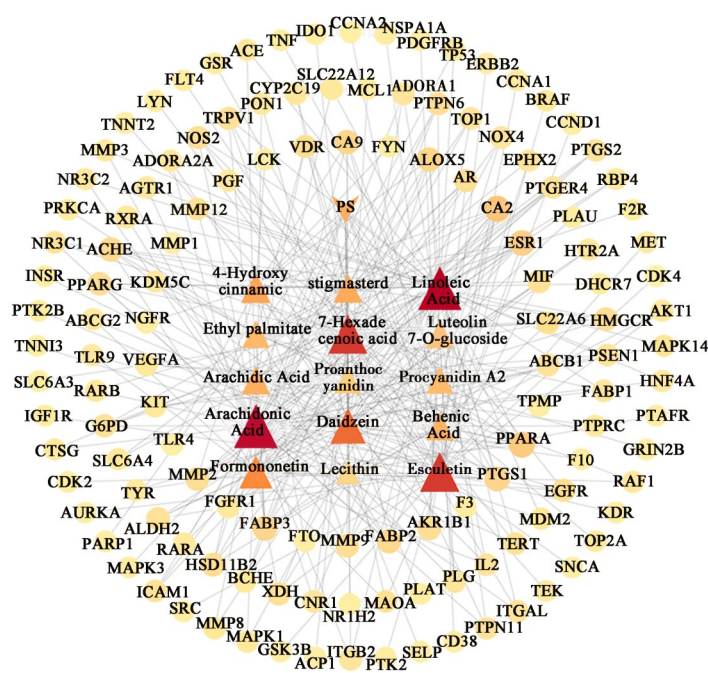


图4 PS入血成分-AKI靶点网络关系

Fig 4 PS blood binding components-AKI target network relationship

2.3.3 PPI网络构建与核心靶点的筛选 通过STRING数据库,对药物-疾病的共有靶点信息进行分析,获得PPI网络,借助Cytoscape 3.7.1分析软件对数据进行处理构建PPI网络,网络中包括131个节点和1 772条边。通过Cytoscape 3.7.1插件CentiScaPe2.2计算出该网络的Betweenness、Closeness、Degree、分别为115.30、0.004、27.05。根据选择标准筛选出PPI网络的关键靶点25个,包括TNF、AKT1、EGFR、TP53、MMP9、SRC、

PPARG、PTGS2、ESR1、MAPK3、ERBB2、GSK3B、KDR、TLR4、MMP2、IL2、MAPK1、ACE、NR3C1、PPARA、ABCB1、FYN、PLG、XDH、ABCG2。见图5。

2.3.4 花生衣提取物潜在GO和KEGG信号通路的预测用于治疗AKI 利用GO和KEGG对核心作用靶点进行分析可以更好地理解功能分子之间的关联及其相关性。GO富集分析主要涉及细胞凋亡过程的负调控、肽基酪氨酸磷酸化、对外源性刺激的

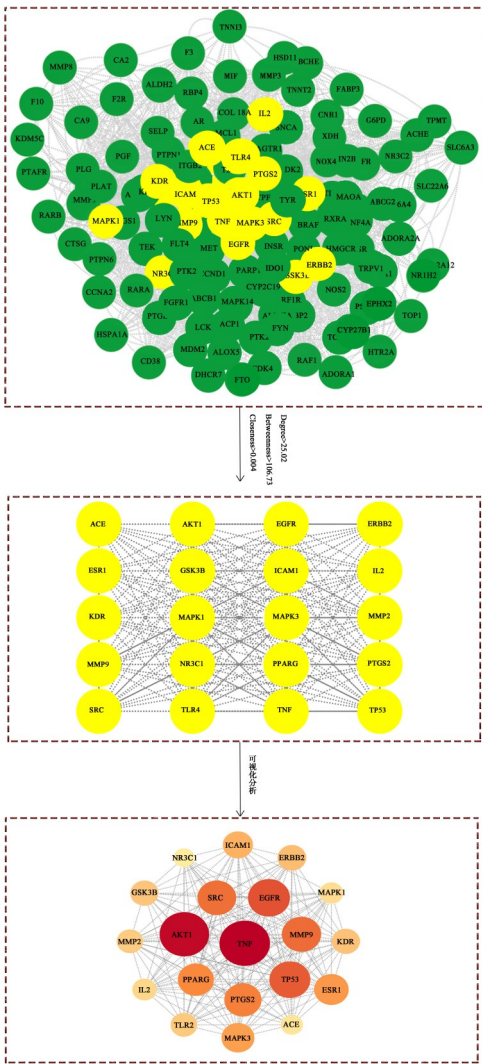


图5 PPI网络关系图

Fig 5 PPI network relationship diagram

反应、ERK1和ERK2级联的正调控有关。KEGG通路显示富集的通路主要分布在PI3K-AKT通路、MAPK通路,这部分研究结果表明,PS可能通过调控PI3K-AKT信号通路、MAPK信号通路从而改善了庆大霉素诱导的AKI。见图6。

2.3.5 AKI大鼠血清、尿液生化指标检测的结果

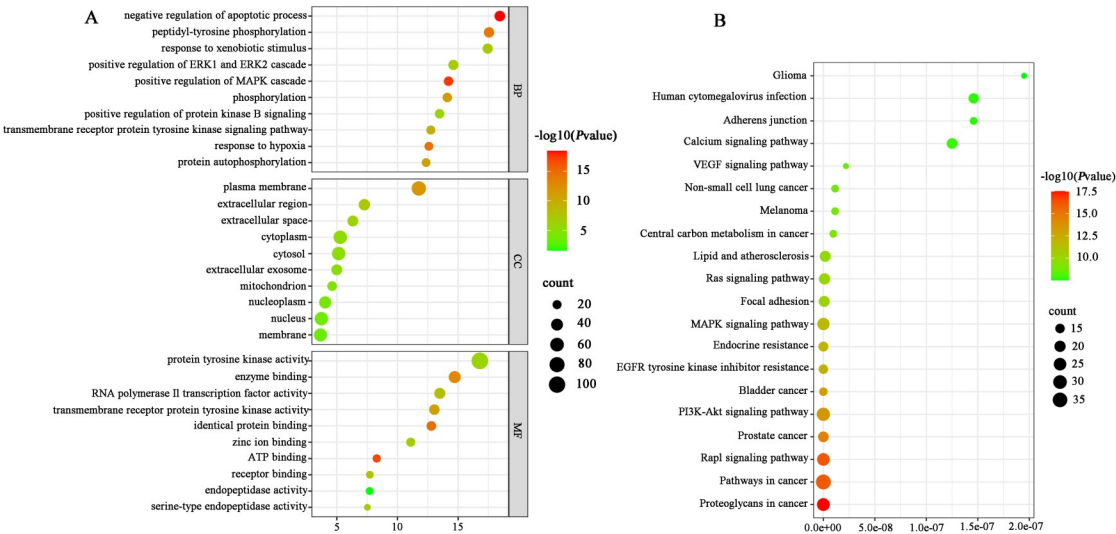
应用庆大霉素建立大鼠急性肾损伤模型,通过测定模型组大鼠血清中BUN、CRE的含量,大鼠尿液中UP、UA、LZM、NAG判断模型是否造模成功。与对照组相比,AKI组大鼠BUN、CRE、UP、LZM、NAG含量比对照组明显增高($P<0.01$),UA含量明显降低($P<0.01$),实验结果说明连续注射庆大霉素7d后,大鼠的肾功能明显下降。见图7。

2.3.6 花生衣提取物对AKI大鼠尿液、血清中生化指标的影响

血清中肌酐、尿素氮是评价肾功能的常用指标,尿液中尿酸、尿蛋白的水平高低是提示肾脏肾小球或肾小管损伤的标志。与对照组相比,AKI组中大鼠CRE、BUN、UP含量明显升高($P<0.01$),UA含量明显降低($P<0.01$);与模型组相比,花生衣提取物各组及阳性药组CRE、BUN、UP含量均明显降低($P<0.01$),UA含量明显升高($P<0.01$);说明花生衣提取物可以明显改善大鼠肾小球滤过功能,缓解肾损伤。见图8。

2.3.7 花生衣提取物对AKI大鼠肾组织中氧化应激指标的影响

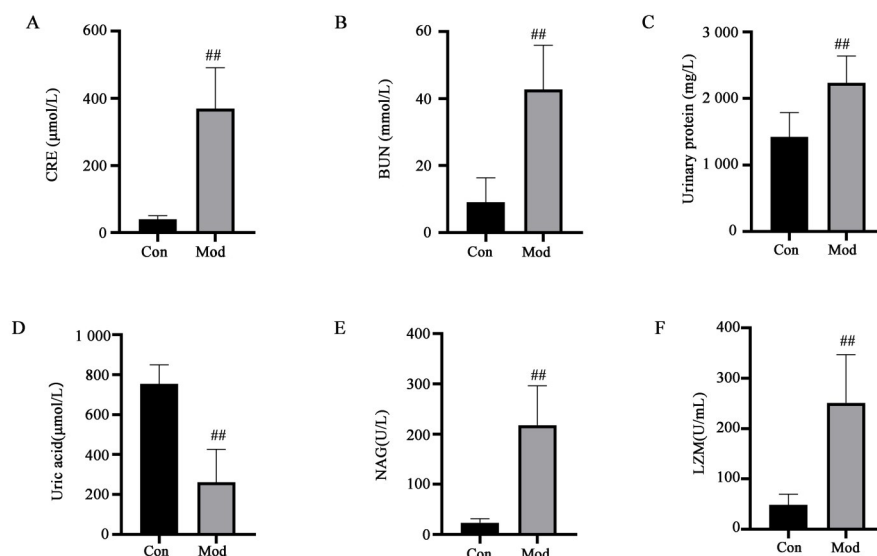
为了研究庆大霉素诱导的急性肾损伤大鼠肾组织中氧化应激反应的变化,本研究评估了肾脏匀浆中SOD、MDA、GSH-PX、NOS和NO的含量。MDA、NO和NOS是反映机体内氧化应



A:GO生物功能富集分析图;B:KEGG通路富集分析图

图6 GO和KEGG富集分析

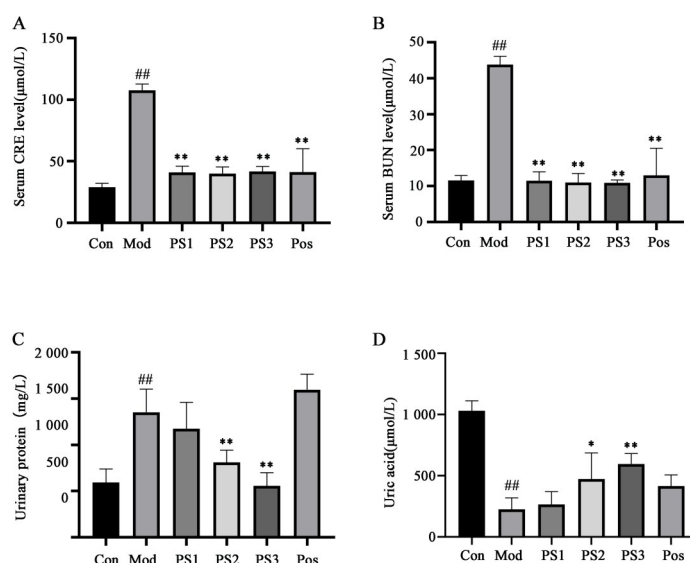
Fig 6 GO and KEGG enrichment analyses



A:血清中CRE含量;B:血清中BUN含量;C:尿液中UP含量;D:尿液中UA含量;E:尿液中NAG含量;F:尿液中LZM的含量;与对照组相比,## $P<0.01$

图7 AKI大鼠血清和尿液中肾功能指标检测

Fig 7 Detection of renal function indicators in serum and urine of AKI rats



A:血清中CRE含量;B:血清中BUN含量;C:尿液中UP含量;D:尿液中UA的含量;与对照组相比,## $P<0.01$,与模型组相比,** $P<0.01$,* $P<0.05$

图8 各组大鼠肾功能指标检测

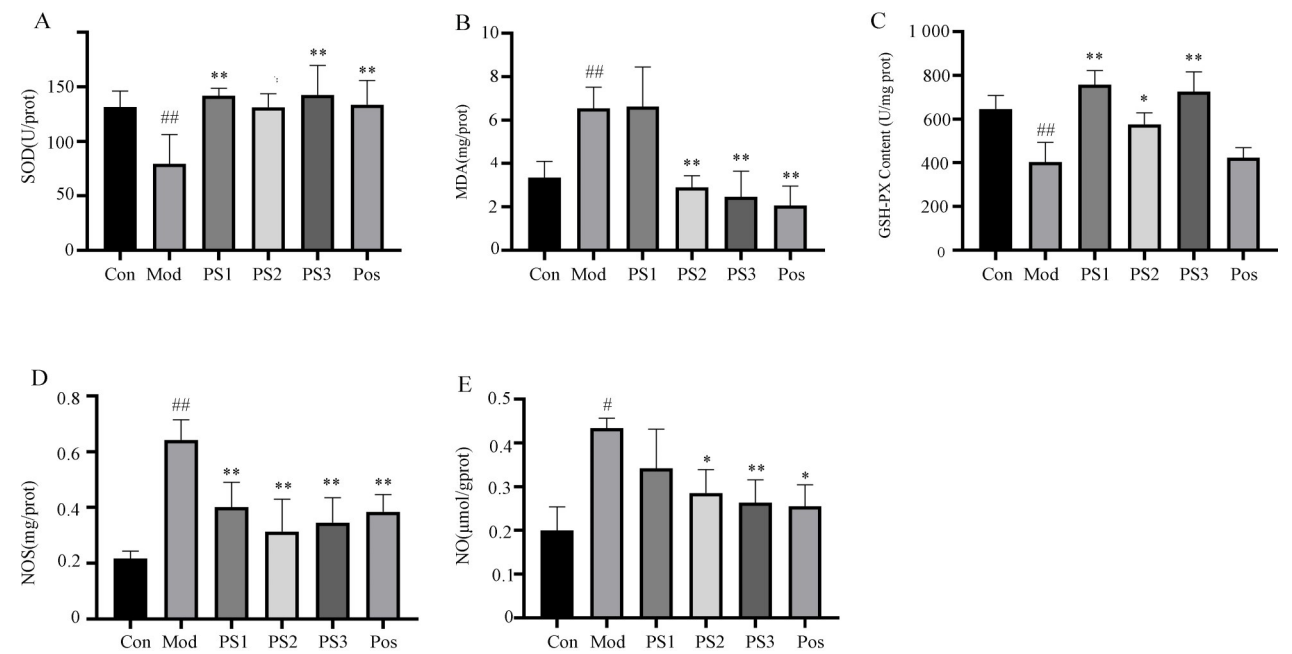
Fig 8 Detection of renal function indicators in each group of rats

激的主要物质之一,生物体内的抗氧化剂防御系统包括主要包括SOD和GSH-PX。Mod组中SOD、GSH-PX活性明显降低($P<0.05$),MDA、NO和NOS活性明显升高($P<0.01$),与Mod组相比,不同剂量花生衣提取物组中MDA、NO和NOS活性明显下降,SOD和GSH-PX活性明显增加,说明花生衣提取物能够改善肾脏氧化应激损伤状况并减轻肾脏损伤。见图9。

2.3.8 花生衣提取物对AKI大鼠血清中炎症因子指标的影响 炎症反应在急性肾损伤发生、进展过

程中发挥重要作用,因此本研究评估了TNF- α 、IL-1 β 、IL-6炎症因子的含量。与Con组相比,Mod组中TNF- α 、IL-1 β 、IL-6的含量明显增高($P<0.05$),与Mod组相比,不同剂量花生衣提取物组中TNF- α 、IL-1 β 、IL-6的含量明显下降,表明花生衣提取物通过降低肾脏中促炎细胞因子的水平从而改善肾脏炎症反应。见图10。

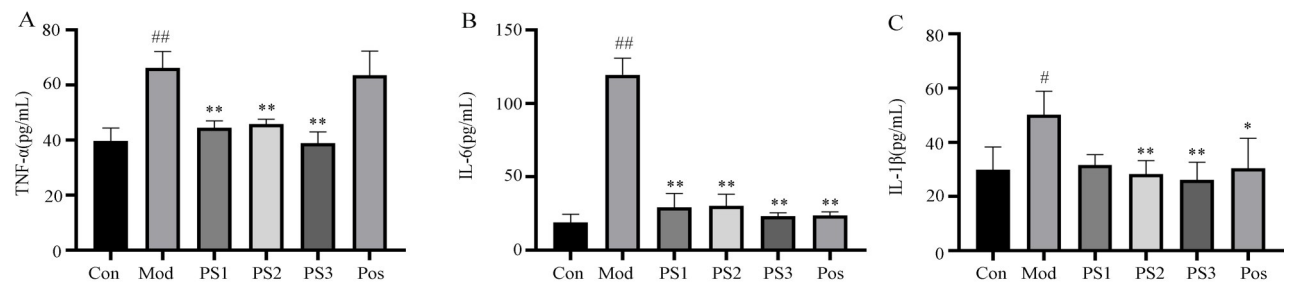
2.3.9 花生衣提取物对AKI大鼠肾组织系数和病理形态的影响 通过H&E染色发现,对照组大鼠肾小球、肾小管结构及细胞形态均未见异常,和对



A: SOD 的含量; B: MDA 的含量; C: GSH-PX 的含量; D: NOS 的含量; E: NO 的含量; 与对照组相比, [#]*P*<0.05, ^{##}*P*<0.01; 与模型组相比, ^{*}*P*<0.05, ^{**}*P*<0.01

图9 各组大鼠肾组织中氧化应激指标检测

Fig 9 Detection of oxidative stress indicators in renal tissues of rats in each group



A: TNF-α 的含量; B: IL-6 的含量; C: IL-1β 的含量; 与对照组相比, [#]*P*<0.01, ^{*}*P*<0.05; 与模型组相比, ^{**}*P*<0.01, ^{*}*P*<0.05

图10 各组大鼠血清中炎症因子指标检测

Fig 10 Detection of inflammatory factor indicators in the serum of rats in each group

照组相比,模型组大鼠肾脏组织肾小管空泡化严重、囊腔比例增大、肾间质中大量炎性细胞浸润。花生衣提取物低剂量处理的大鼠的肾组织肾小管上皮细胞坏死减少、肾小管空泡化减少、炎性细胞浸润减少。花生衣提取物减轻了大鼠肾组织病理状态,抑制炎性细胞形成,改善了肾损伤。肾器官系数间接反映了肾组织水肿情况,AKI组肾器官系数明显高于对照组(*P*<0.01),与AKI组相比,不同剂量花生衣提取物组使肾器官系数呈剂量依赖性

下降,说明花生衣提取物可以改善AKI组小鼠通气功能。见图11、表2。

2.3.10 花生衣提取物对AKI大鼠肾组织中MAPK信号通路相关蛋白表达的影响 KEGG富集分析发现MAPK与急性肾损伤的发生、发展密切相关,MAPK级联反应是调控多种细胞生物学过程,包括增殖、分化、凋亡和应激反应,所以,首先证实MAPK信号通路转导参与了庆大霉素诱导的急性肾损伤。与对照组相比,庆大霉素明显增强了MAPK磷酸化

表2 各组肾脏系数测定结果(*n*=10, $\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Results of kidney coefficient measurement in each group (*n*=10, $\bar{x} \pm s$)

项目	Con	Mod	PS1	PS2	PS3	Pos
肾脏系数	0.78±0.06	1.12±0.14 ^{##}	0.89±0.14 ^{**}	0.82±0.07 ^{**}	0.85±0.13 ^{**}	1.10±0.10

注:与对照组相比, ^{##}*P*<0.01,与模型组相比, ^{**}*P*<0.01。

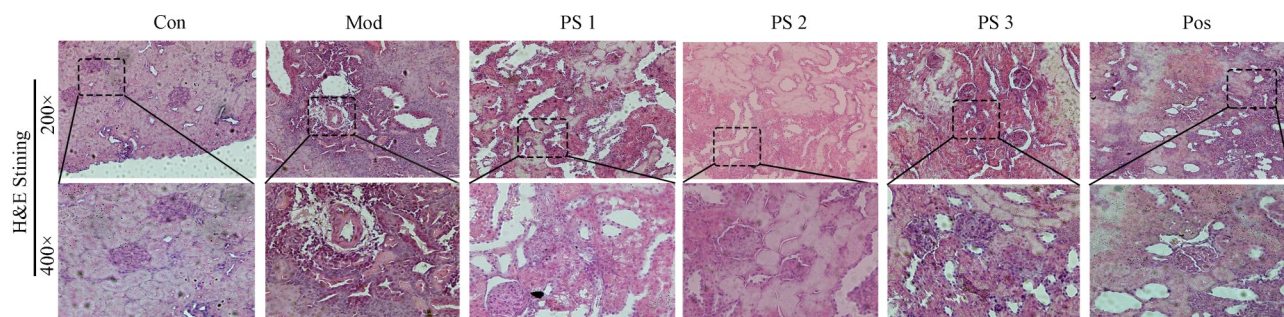


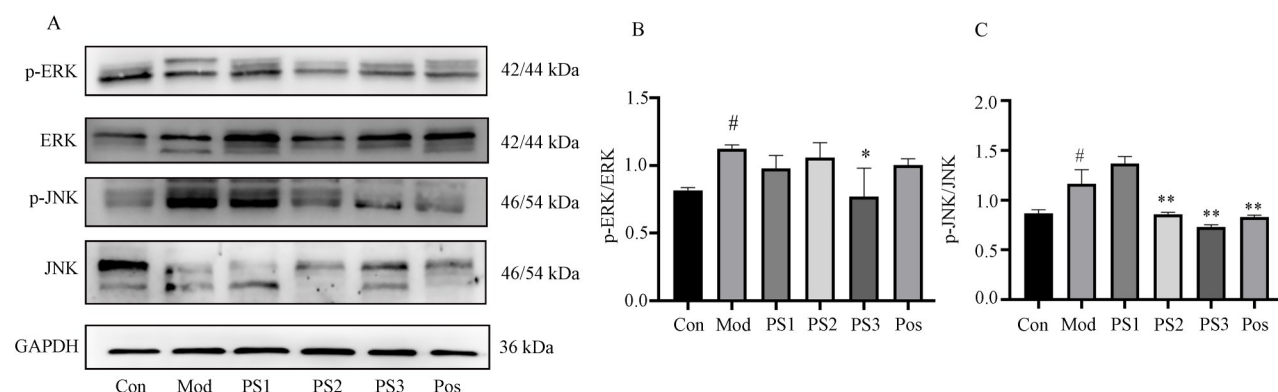
图 11 各组大鼠肾组织 H&E 染色结果

Fig 11 H&E staining results of renal tissue in each group of rats

($P<0.01$),同时花生衣提取物治疗组 p-ERK1/2、p-JNK 的水平明显降低($P<0.05$)。这些结果表明,花生衣提取物可能影响了 MAPK 通路,从而改善肾损伤。见图 12。

2.3.11 花生衣提取物对 AKI 大鼠肾组织中 PI3K/AKT 信号通路相关蛋白表达的影响 PI3K/AKT 信号通路是导致急性肾损伤发生、发展的关键信号转导通路,为了进一步验证花生衣提取物对肾损伤

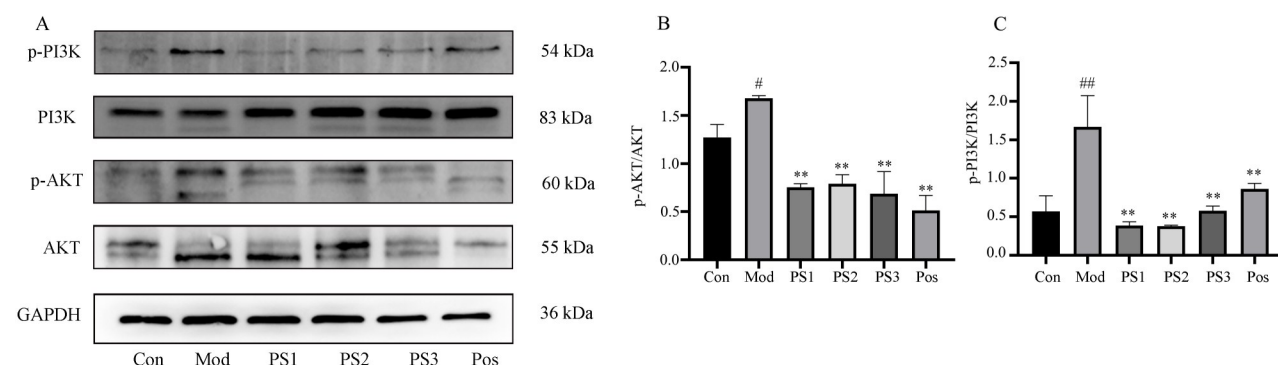
大鼠的保护机制,通过 Western blot 检测了大鼠肾组织中的 PI3K/AKT 信号通路的表达水平。在庆大霉素诱导的肾纤维化建立后,与对照组相比,庆大霉素明显增强了 p-PI3K、p-AKT($P<0.01$)。同时,花生衣提取物治疗组 p-PI3K、p-AKT 水平明显降低($P<0.01$)。这些结果表明,花生衣提取物可能影响了 PI3K-AKT 通路,从而改善肾损伤。见图 13。



A: 各组肾组织 p-ERK、ERK、p-JNK、JNK 蛋白表达的电泳图; B: 各组肾组织 p-ERK、ERK 的蛋白表达; C: 各组肾组织 p-JNK、JNK 的蛋白表达; 与对照组相比, [#] $P<0.05$; 与模型组相比, ^{**} $P<0.01$, ^{*} $P<0.05$

图 12 花生衣提取物对 AKI 大鼠肾组织中 MAPK 信号通路相关蛋白表达的影响

Fig 12 Effect of PS extract on the expression of MAPK signaling pathway related proteins in AKI rat kidney tissue



A: 各组肾组织 p-PI3K、PI3K、p-AKT、AKT 蛋白表达的电泳图; B: 各组肾组织 p-AKT、AKT 的蛋白表达; C: 各组肾组织 p-PI3K、PI3K 的蛋白表达; 与对照组相比, ^{##} $P<0.01$, [#] $P<0.05$; 与模型组相比, ^{**} $P<0.01$

图 10 花生衣提取物对 AKI 大鼠肾组织中 PI3K-AKT 信号通路相关蛋白表达的影响

Fig 10 Effects of PS extract on the expression of PI3K/AKT signaling pathway related proteins in AKI rat kidney tissue

3 讨论

基于 UPLC-Q-TOF-MS 分析花生衣提取物中的化学成分和大鼠口服给药后血浆入血成分,共检测到 45 个化学成分和 14 个入血成分,根据聚类分析结果分析可知多酚类化合物为花生衣提取物中主要化合物。血清药物化学认为,血液成分是口服药物治疗效果的物质基础^[20],因此,基于血液成分进行网络药理学研究可能会产生更严格和客观的发现。通过 Cytoscape 软件进行网络拓扑分析,确定花生提取物在急性肾损伤下的关键成分和靶点。通过 STRING 数据库构建了 PPI 网络,根据既定的选择标准从中选择了 25 个关键靶点,结果显示花生衣提取物主要通过 Arachidonic Acid、Linoleic Acid、Esculetin、7-Hexadecenoic acid、Daidzein 成分对 AKI 产生治疗作用,其中 Daidzein 是具有生物活性的黄酮类化合物,具有抗炎、抗氧化、心脑血管健康、抗骨质疏松以及改善更年期综合征等多种生理功能^[21]。Esculetin 可有效抑制肾透明细胞癌 786-O 和 SN12-PM6 细胞增殖,诱导肾癌细胞凋亡^[22];Procyanidin A2 具有较强的抗氧化、抗炎、抗癌、抑菌、抗细胞凋亡、抗衰老、抗突变、降血压和神经保护等作用^[23]。以上结果说明多酚类化合物可能是花生衣潜在抗氧化和抗炎作用的药效物质基础。通过 KEGG 通路分析显示,富集的通路主要与 PI3K/Akt 信号通路和 MAPK 信号通路相关。这些发现表明,PI3K/AKT 和 MAPK 信号通路可能在花生衣治疗急性肾损伤中起着至关重要的作用。

本文建立了庆大霉素诱导的急性肾损伤大鼠模型,进一步评价花生衣提取物的对 AKI 的改善作用。在临床实践中,CRE 和 BUN 通常用作评估肾功能的指标,而 UP 是与各种肾脏疾病相关的生化指标^[24]。在严重急性肾损伤和慢性肾损伤的情况下,尿液中 UA 水平在一定程度上会降低。此外,LZM 和 NAG 主要用作临床环境中肾小管损伤的标志物^[25]。与空白对照组相比,模型组大鼠 LZM 和 NAG 水平的升高证实了急性肾损伤模型的成功建立。肾脏的病理改变是急性肾损伤的关键指标,包括肾小管空泡化、囊性改变和肾间质内炎性细胞的广泛浸润^[26]。本研究结果显示,模型组大鼠肾间质出现肾小管空泡化、囊性改变、炎性细胞浸润和肾脏系数增加。给予 72 g/kg 花生衣提取物后,肾脏组织的病理变化明显改善,肾脏组织结构完整性改善,肾脏系数明显降低。庆大霉素诱导的肾脏组织损伤导致 ROS 水平升高,氧化和抗氧化水平之间的平衡对于减轻 AKI 至关重要^[27]。MDA 是自由基介导的脂

质氧化的副产物,是评估体内氧化应激的主要生物标志物。SOD 和 GSH-PX 是关键的抗氧化剂。此外,NO 和 NOS 是氧化应激的重要指标^[28]。在本研究中,AKI 组的 SOD 和 GSH-PX 活性明显降低,而 MDA、NO 和 NOS 水平明显升高。与 AKI 组相比,不同剂量的花生衣提取物导致 MDA、NO 和 NOS 活性明显降低,SOD 和 GSH-PX 活性明显升高。这些发现表明,花生衣提取物可以改善氧化应激相关的肾损伤,减轻肾损伤。炎症反应是急性肾损伤发生和进展的关键因素。研究表明,受损的肾小管上皮细胞通过释放促炎细胞因子,如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6,促进炎症细胞的趋化和活化,从而加剧炎症反应^[29]。模型组大鼠中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的增加表明庆大霉素诱导了肾组织的炎症反应,花生衣给药治疗后,治疗组大鼠促炎细胞因子的水平明显降低,表明花生衣提取物有效减轻了肾脏炎症反应。PI3K 是一种脂质激酶,在各种生理和病理过程的信号转导中起着关键作用^[30]。AKT 是蛋白激酶第二信使调节亚家族的成员,是 PI3K 的主要下游效应器之一,介导其大部分功能。PI3K/AKT 通路与其他细胞因子和趋化因子的信号机制错综复杂地联系在一起,从而调节许多细胞功能。值得注意的是,它在凋亡、细胞增殖和肿瘤转移等过程中起着关键作用^[31]。通常,PI3K/AKT 信号通路的激活是由与 G 蛋白偶联受体结合的配体引发的,导致 PI3K 的磷酸化,随后激活下游 AKT 并进一步刺激 MAPK 通路^[32]。Western blot 验证结果显示庆大霉素诱导后,大鼠肾组织中 p-ERK、p-JNK、p-AKT、p-PI3K 蛋白表达水平明显升高,花生衣提取物可以降低 ERK、JNK、AKT、p-PI3K 蛋白的磷酸化水平,缓解肾脏炎症因子浸润,平衡肾脏组织氧化物质和抗氧化物质的失衡。

综上所述,花生衣提取物通过 MAPK/PI3K/AKT 信号通路有效改善了庆大霉素诱导的急性肾损伤,这些作用与抗炎、抗氧化和抗凋亡等多种蛋白活性密切相关,为花生衣在肾疾病中的应用提供了理论基础,为药食同源的开发提供了新思路。但本研究仅在药效层面探讨了花生衣对急性肾损伤的改善作用,未在作用机制深入研究,而 MAPK 信号通路参与细胞增殖、分化、凋亡、应激反应等多种生理过程^[33],这些潜在的作用机制有待深入研究。在接下来研究中,课题组将根据已有研究结果,对花生衣改善肾疾病的活性成分、信号通路和作用靶点机制进行深入研究,进一步挖掘花生衣在医药保健等领域的应用潜力,推动花生衣资源高值化利用。

作者贡献度说明:

李俞瑶:参与研究设计和论文撰写;郭亚萍、陈雯艳:参与数据整理和论文撰写;沙巴艾提·艾买尔和段雅楠:参与实验数据的获取及分析;张珂和杨璐:参与论文修改与校审;王航宇和王金辉:指导实验研究。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

- Li ZL, Li XY, Zhou Y, et al. Renal tubular epithelial cells response to injury in acute kidney injury [J]. EBio-Medicine, 2024,107:105294.
- Zhang T, Widdop RE, Ricardo SD, et al. Transition from acute kidney injury to chronic kidney disease: Mechanisms, models, and biomarkers [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2024,327(5):788-805.
- Ogundipe OJ, Ojetola AA, Akinpelu OF, et al. Aqueous leaf extract of *Azadirachta indica* protects against gentamicin-induced kidney injury via decreases in renal function [J]. J Med Food, 2025,28(3):272-280.
- Ekinci Akdemir FN, Yildirim S, Kandemir FM, et al. Protective effects of baicalein and bergenin against gentamicin-induced hepatic and renal injuries in rats: An immunohistochemical and biochemical study [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2025,136(1):14121.
- Albukhari TA, Bagadood RM, Bokhari BT, et al. Chrysin attenuates gentamicin-induced renal injury in rats through modulation of oxidative damage and inflammation via regulation of Nrf2/AKT and NF- κ B/KIM-1 pathways [J]. Biomedicines, 2025,13(2):271.
- Bahrami M, Abbaszadeh HA, Norouzian M, et al. Enriched human embryonic stem cells-derived CD133⁺, CD24⁺ renal progenitors engraft and restore function in a gentamicin-induced kidney injury in mice [J]. Regen Ther, 2024,27:506-518.
- Lee YJ, Shin JS, Oh SM, et al. Changes in ginsenoside composition, antioxidant activity and anti-inflammatory activity of ginseng berry by puffing [J]. Foods, 2024,13(24):4151.
- Pinela J, Dias MI, Pereira C, et al. Antioxidant activity of foods and natural products [J]. Molecules, 2024,29(8):1814.
- Cordiano R, Gammeri L, Di Salvo E, et al. Pomegranate (*Punica granatum* L.) extract effects on inflammaging [J]. Molecules, 2024,29(17):4174.
- Gambrill Y, Commis P, Schramm S, et al. Natural product isolation of the extract of cleome rupicola fruits exhibiting antioxidant activity [J]. Chem Biodivers, 2024,21(4):202301382.
- 黄武. 花生红衣中原花青素的提取纯化及其生物活性研究[D]. 阿拉尔:塔里木大学, 2021.
- Huang W. Extraction and purification of proanthocyanidins from peanut skins and its biological activity [D]. Alaer: Tarim University, 2021.
- 杜蕾, 谷令彪, 游新勇, 等. 花生衣多酚类物质的研究进展 [J]. 粮食与油脂, 2021,34(10):1-4.
Du L, Gu LB, You XY, et al. Research progress on peanut skins polyphenols [J]. Cereals Oils, 2021,34(10):1-4.
- 戴卿印, 陆运龙, 黄茜, 等. 超声波辅助提取花生红衣工艺优化及抗菌抗氧化性能研究 [J]. 食品与发酵工业, 2023,49(20):66-72.
Dai QY, Lu YL, Huang Q, et al. Optimization of ultrasonic assisted extraction of peanut red skin and its antibacterial and antioxidant properties [J]. Food Ferment Ind, 2023,49(20):66-72.
- 高恩光. 花生红衣原花青素联合白藜芦醇对 CACO-2 结直肠癌细胞的影响及其机制研究 [D]. 郑州:河南农业大学, 2023.
Gao EG. The combined anti-cancer of peanut skin procyanidins and resveratrol to CACO-2 colorectal cancer cells [D]. Zhengzhou: Henan Agricultural University, 2023.
- 李成会, 赵娜, 朱莲英, 等. 花生红衣对小鼠抗氧化能力研究 [J]. 畜禽业, 2024,35(8):7-11.
Li CH, Zhao N, Zhu LY, et al. Study on antioxidant capacity of peanut red coating in mice [J]. Livest Poult Ind, 2024,35(8):7-11.
- 符妹丽, 江强, 符圣亮, 等. 原花青素通过 SIRT1/AMPK 信号通路对庆大霉素致大鼠急性肾损伤的改善机制 [J]. 中国药房, 2024,35(7):807-812.
Fu ML, Jiang Q, Fu SL, et al. Improvement mechanism of proanthocyanidins on gentamicin-induced acute kidney injury of rats through SIRT1/AMPK signaling pathway [J]. China Pharm, 2024,35(7):807-812.
- El-Hashash SA, Gaballah WA, Faramawy AA, et al. Mitigating acetaminophen-induced kidney injury: The protective role of grape seed and peanut skin extracts through the iNOS/CYP2E1 pathway [J]. ACS Omega, 2024,9(32):35154-35169.
- Yang Y, Yu J, Huo J, et al. Protective effects of peanut skin extract on high-fat and high-fructose diet-induced kidney injury in rats [J]. Food Sci Biotechnol, 2023,32(8):1091-1099.
- Salama RM, Darwish SF, Yehia R, et al. Lactoferrin alleviates gentamicin-induced acute kidney injury in rats by suppressing ferroptosis: Highlight on ACSL4, SLC7A11, NCOA4, FSP1 pathways and miR-378a-3p, LINC00618 expression [J]. Food Chem Toxicol, 2024,193:115027.

- 20 Gao J, Xu E, Wang H, et al. Integrated serum pharmacology, network pharmacology, and pharmacokinetics to clarify the effective components and pharmacological mechanisms of the proprietary Chinese medicine Jinkui Shenqi Pill in treating kidney yang deficiency syndrome[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2024,247:116251.
- 21 Laddha AP, Kulkarni YA. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, toxicity, and formulations of daidzein: An important isoflavone [J]. *Phytother Res*, 2023, 37 (6) : 2578-2604.
- 22 Pulipaka S, Chempon H, Singuru G, et al. Mitochondria-targeted esculetin and metformin delay endothelial senescence by promoting fatty acid β -oxidation: Relevance in age-associated atherosclerosis [J]. *Mech Ageing Dev*, 2024,219:111931.
- 23 He L, Yang G, Li T, et al. Metabolic profile of procyanidin A2 by human intestinal microbiota and their antioxidant and hypolipidemic potential in HepG2 cells[J]. *Eur J Nutr*, 2025,64(3):113.
- 24 Chen W, Zhang K, Cui H, et al. Baicalin-2-ethoxyethyl ester alleviates gentamicin-induced acute kidney injury *via* NF- κ B signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024,172:116276.
- 25 Lafargue MC, Bobot M, Rennke HG, et al. Chronic myelomonocytic leukemia patients with lysozyme nephropathy and renal infiltration display markers of severe disease[J]. *Kidney Int Rep*, 2023,8(12):2733-2741.
- 26 Akila AA, Gad RA, Ewees MGE, et al. Clopidogrel protects against gentamicin-induced nephrotoxicity through targeting oxidative stress, apoptosis, and coagulation pathways [J] *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2025,398(3):2609-2625.
- 27 Akcakavak G, Kazak F, Karatas O, et al. Eucalyptol regulates Nrf2 and NF- κ B signaling and alleviates gentamicin-induced kidney injury in rats by downregulating oxidative stress, oxidative DNA damage, inflammation, and apoptosis [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2024, 34(4): 413-422.
- 28 Tain YL, Hsu CN. The NOS/NO system in renal programming and reprogramming [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023,12(8):1629.
- 29 Ha S, Kim HW, Kim KM, et al. PAR2-mediated cellular senescence promotes inflammation and fibrosis in aging and chronic kidney disease [J]. *Aging Cell*, 2024,23 (8):14184.
- 30 Wang Y, Han Y, Shang K, et al. Kokusaginine attenuates renal fibrosis by inhibiting the PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024,175:116695.
- 31 Yang C, Huang F, Fang H, et al. Jiawei Shengjiangsan's effect on renal injury in diabetic nephropathy mice is investigated *via* the PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2024,17:1687-1698.
- 32 Wang Y, Cui C, Zhao W, et al. WIP1-mediated regulation of p38 MAPK signaling attenuates pyroptosis in sepsis-associated acute kidney injury [J]. *Immunobiology*, 2024,229(5):152832.
- 33 Jiang FW, Guo JY, Lin J, et al. MAPK/NF- κ B signaling mediates atrazine-induced cardiorenal syndrome and antagonism of lycopene [J]. *Sci Total Environ*, 2024, 922:171015.

[本文编辑] 朱金月