山西大学学报(自然科学版)49(5):705—720,2026
Journal of Shanxi University(Nat. Sci. Ed.)

DOI:10.13451/j.sxu.ns.2026015

血尿胶囊抗慢性肾炎机制的网络药理学研究及实验验证

卢白荟,李静*
(中南民族大学 药学院,湖北 武汉 430074)

摘 要:综合运用网络药理学、分子对接、虚拟氨基酸定点突变及实验验证,系统分析血尿胶囊治疗慢性肾炎(Chronic Glomerulonephritis, CG)的作用机制。基于中药系统药理学数据库与分析平台(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP)和中医药百科全书数据库(The Encyclopedia of Traditional Chinese Medicine, ETCM)筛选血尿胶囊活性成分及靶点,结合GeneCards数据库和在线人类孟德尔遗传数据库(Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM)获取CG疾病靶点,取交集得到共同靶点。利用蛋白互作数据库(Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins,STRING)和Cytoscape构建成分-靶点网络和蛋白质相互作用(Protein-Protein Interaction Networks, PPI)网络,并进行拓扑分析。通过R Studio对共有靶点进行基因本体(Gene Ontology, GO)功能富集分析及京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路富集分析;对核心靶点与成分进行分子对接与丙氨酸扫描突变验证;采用CCK-8法和Western blot分别评估细胞活性与蛋白表达。共筛选出血尿胶囊8个核心活性成分(包括槲皮素、山柰酚、汉黄芩素等)和53个共同靶点(PTGS2、MMP9、PPARG、HSP90AA1、AKT1、VEGFA等)。GO分析表明,其作用与调控儿茶酚胺结合、G蛋白偶联胺受体活性等分子功能有关,可能通过抑制免疫过度活化及炎症因子释放起效。KEGG分析提示,血尿胶囊主要调控PI3K/Akt、IL-17和AGE-RAGE信号通路,其中抑制PI3K/Akt通路可能是其改善慢性肾炎表型的关键机制。

关键词:血尿胶囊;慢性肾炎;分子对接;虚拟氨基酸定点突变;PI3K/Akt信号通路
中图分类号:R285 **文献标志码**:A **文章编号**:0253-2395(2026)05-0705-16

Network Pharmacology Study and Experimental Validation on the Mechanism of Xueniao Capsules in Ameliorating Chronic Glomerulonephritis

Lu Baihui, Li Jing*
(*School of Pharmacy, South-Central Minzu University, Wuhan* 430074 *China*)

Abstract: The mechanism of action of Xueniao Capsules in treating Chronic Glomerulonephritis (CG) was systematically investigated by integrating multiple artificial intelligence technologies—including bioinformatics data analysis, network pharmacology, molecular docking, and virtual amino acid site-directed mutation—and combining them with experimental validation. Active components and potential targets of Xueniao Capsules were screened using the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) and The Encyclopedia of Traditional Chinese Medicine (ETCM) databases. CG-related targets were extracted from GeneCards and Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) databases, and the common interaction targets were yielded by intersection of these two sets. A compound-component-target interaction network was constructed using the search

收稿日期:2025-11-16;**修回日期**:2026-03-16
基金项目:国家自然科学基金(82404451);中南民族大学中央高校基本科研业务费专项资金(CZQ24025;CZH25030;YZY25002);中央高校中南民族大学拔尖研究生科研项目(3212025yjshq053)
作者简介:卢白荟(2000—),女,湖南郴州人,硕士研究生,研究方向为中药药理学。E-mail:baihuilu8896@163.com
* **通信作者**:李静(Li Jing),E-mail:jinglisxu@163.com
引文格式:卢白荟,李静. 血尿胶囊抗慢性肾炎机制的网络药理学研究及实验验证[J]. 山西大学学报(自然科学版),2026,49(5):705-720. DOI:10.13451/j.sxu.ns.2026015.

tool for the retrieval of interacting genes/proteins (STRING) database and Cytoscape software. The protein-protein interaction (PPI) and network topology analysis on the obtained intersection targets were performed. Gene Ontology (GO) functional annotation and KEGG pathway enrichment analysis on shared targets were performed using R Studio and relevant toolkits. Further validation on core targets and compound components was performed through network analysis *via* molecular docking and alanine scan mutation studies. Xueniao Capsules cytotoxicity and cellular activity were assessed using the CCK-8 assay, and key predictions were experimentally validated *via* Western blot analysis. 8 key active components and 53 shared targets were identified for Xueniao Capsules in treating CG. The primary active components include quercetin, kaempferol, baicalin, coix seed ester, stigmasterol, sitosterol, resveratrol, colchicine, and myristic acid; Core targets include PTGS2, MMP9, PPARG, HSP90AA1, AKT1, and VEGFA. GO analysis suggests that Xueniao Capsules may exert therapeutic effects against CG by synergistically inhibiting excessive immune responses and inflammatory factor release through regulating molecular functions such as catecholamine binding, G protein-coupled amine receptor activity, ammonium ion binding, and neurotransmitter receptor activity. KEGG pathway analysis revealed that Xueniao Capsules primarily regulate signaling pathways including PI3K/Akt, IL-17, and AGE/RAGE. Among these, inhibition of the PI3K/Akt signaling pathway represents a key mechanism for improving the pathological phenotype of chronic nephritis.

Keywords: Xueniao capsules; chronic glomerulonephritis; molecular docking; computational mutagenesis; PI3K/Akt signaling pathway

0 引言

慢性肾炎(Chronic Glomerulonephritis,CG)是以免疫炎症介导的原发性肾小球疾病,临床表现为蛋白尿、血尿、高血压、水肿及轻度氮质血症等[1]。该病起病隐匿,病程迁延,可导致进行性肾功能减退,是我国终末期肾脏病的主要病因之一。现代医学认为其发病与细菌、病毒或原虫感染相关,涉及局部炎症反应及炎症因子释放等机制[2],目前主要治疗策略包括免疫抑制剂、糖皮质激素及血管紧张素转换酶抑制剂等[3],但长期使用常伴随明显毒副作用。近年来,中医药在慢性肾炎治疗中显示出多靶点、多途径干预的优势,且不良反应较轻[4]。中成药血尿胶囊由棕榈子、菝葜、薏苡仁组成(处方:棕榈子100 g,菝葜70 g,薏苡仁50 g),具有止血固精、利湿祛浊、清热排脓之效。现代研究证实其可调节免疫、抑制炎症反应,对肾小球肾炎等泌尿系统疾病所致血尿具有显著疗效,体现了中医药在CG治疗中的潜在价值,但目前针对血尿胶囊治疗慢性肾炎的具体作用机制和明确靶点尚不清晰。血尿胶囊作为中成药,组方药效多样,深入挖掘其核心活性成分和潜在作用机制,为临床精准用药提供支持。

随着网络药理学与人工智能技术的迅猛发展,其在解析复杂疾病多层次生物信息网络、高通量识别关键蛋白靶点、精准评估配体-受体结合稳定性以及预测分子间相互作用位点等方面展现出强大能力,已成为新药发现与现有药物作用机制深度挖掘的重要推动力[5]。具体而言,反向分子对接技术可以鉴定给定配体在受体中的靶标并计算结合自由能,为小分子和靶点间识别与验证提供初步理论依据。但该技术结合模式预测算法相对单一,在特异性位点鉴定与功能解析方面存在局限[6]。因此我们选定虚拟氨基酸定点突变技术作为关键补充与深化手段,结合分子对接计算与结合自由能差异分析,通过丙氨酸扫描突变精准量化单个残基对蛋白-配体结合亲和力的能量贡献,通过分析突变前后复合物的结合模式变化,明确配体与受体相互作用的核心氨基酸位点并预测残基修饰或突变对结合稳定性的影响,可更全面阐释药物分子的作用机制及结构基础,为后续湿实验中的定点突变验证与作用位点提供靶向性指导[7]。

基于上述多维度计算方法的整合优势,本研究拟构建一种融合计算与实验验证的综合性研究策略:首先,运用网络药理学方法筛选血尿胶囊中的活性成分,预测其治疗慢性肾炎的潜在作用靶点,并构建“成分-靶点-通路”多维互作网络;其次,综合利用分子对接与虚拟氨基酸定点突变技术,在静态分子结合模式与关键残基功能解析两个层面深入探究活性成分与关键靶标的结合机制、特异性作用位点及能量学基础;最后,通过对核心预测结果进行体外实验验证,阐明血尿胶囊通过多成分、多靶点、

多通路协同作用治疗慢性肾炎的药效物质基础与分子机制，为该复方的临床应用与深入研究提供基础。

1 材料与方法

1.1 细胞培养

本实验所用的人胚肾细胞HEK293（批号：CL-0001）及细胞培养基体系，包括MEM（ATCC改良）培养基（Minimum Essential Medium/ATCC modified，MEM）、胎牛血清（Fetal Bovine Serum，FBS，批号：164210）和青霉素-链霉素溶液（Penicillin-streptomycin Solution，P/S，批号：PB180120），均购自武汉普诺赛生命科技有限公司。MEM完全培养基配比为：MEM（ATCC改良）＋体积分数10% FBS＋1% P/S。细胞于37 ℃、体积分数为5% CO_2条件下培养至对数生长期后使用。

1.2 药物与试剂

血尿胶囊购于黑龙江省仁济药业有限公司（国药准字Z20093248，规格：0.4 g/粒），将胶囊内容物研磨，经PBS浸泡、超声溶解，制备成100.0 mg/mL的药物母液（标记为XNJN，4 ℃保存），再经13 mm直径、0.22 μm孔径规格的微孔滤膜过滤，于4 ℃保存备用。实验时用MEM（ATCC改良）完全培养基稀释至所需浓度。CCK-8检测试剂盒（批号：RM02823）分别购自武汉普诺赛与武汉爱博泰克生物科技有限公司。

1.3 细胞造模及给药处理

取对数生长期的HEK293细胞，消化收集后重悬，待细胞密度至5×10^4个/mL，接种于96孔板，每孔100 μL细胞悬液。细胞于37 ℃、5% CO_2培养箱中培养24 h后，弃去原培养基，加入不同浓度的XNJN溶液以确定其无毒给药范围。为构建肾炎模型，将细胞按上述方法接种并贴壁后，更换无血清培养基同步化处理2 h，随后加入含10 μg/mL脂多糖（Lipopolysaccharide，LPS）的DMEM高糖培养基（含丙酮酸钠）继续培养6 h，以建立炎症模型。实验设置空白对照组、LPS模型组及XNJN给药组。各组处理24 h后，每孔加入100 μL的10% CCK-8试剂溶液，继续孵育2 h后，使用Thermo Fisher Multiskan FC型全自动酶标仪在450 nm波长下检测各孔吸光度值，以上实验均设5个复孔。

1.4 血尿胶囊的活性成分和靶点筛选

血尿胶囊由棕榈子、菠萝与薏苡仁组成。其活性成分与作用靶点的筛选流程如下：首先，分别从TCMSP与中医药百科全书数据库（The Encyclopedia of Traditional Chinese Medicine，ETCM）数据库中获取三味中药的组分。TCMSP的筛选标准为口服生物利用度（OB）≥30%、类药性（DL）≥0.18[8]；ETCM则采用Bickerton团队的算法评估类药性[9]。继而，利用MedChemStudio（v3.0）软件，以Tanimoto系数＞0.8为阈值，通过结构相似性搜索预测潜在靶点[10]。最后，整合两个数据库结果并取交集，校正后确保靶点蛋白名称一致性。

1.5 慢性肾炎靶点收集

在GeneCards数据库（https://www.genecards.org/）[11]和OMIM数据库（https://www.omim.org/）[12]中检索“Chronic glomerulonephritis”查询有关慢性肾炎疾病的相关靶点，设置Relevance Score≥30.0为筛选条件保留符合设置条件的靶点[13]。随后，合并2个数据库获得慢性肾炎的靶点并去除重复项。

1.6 血尿胶囊治疗慢性肾炎靶点筛选

为获取血尿胶囊治疗CG的潜在作用靶点，首先将活性化合物成分靶点与疾病靶点取交集，得到共有靶点。随后，利用STRING数据库构建成分-疾病靶点相互作用网络，并将共有靶点导入Cytoscape（v3.10.3）构建蛋白质相互作用网络（Protein-Protein Interaction Networks，PPI）。最后，用R Studio（v4.5.0）平台使用arules包与NbClust包分别开展靶点的关联规则分析与聚类分析，并完成Degree值的计算及排序[14]。

1.7 核心靶点的功能（GO）与通路（KEGG）富集分析

为解析核心靶点的功能，本研究通过Metascape（http://metascape.org/）与微生信（https://www.bioinformatics.com.cn/）平台进行了GO和KEGG富集分析（设定$P<0.01$）[15]。同时对$P<0.05$的显著条目，分别可视化展示了前30项GO功能与前20条KEGG通路。最终，

基于分析结果筛选出关键通路与靶点,并利用Cytoscape(v3.10.3)构建了成分-靶点-通路相互作用网络。

1.8 血尿胶囊治疗慢性肾炎活性成分与核心靶点分子对接与虚拟氨基酸定点突变分析

分别从PubChem(https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/)和UniProt(https://www.uniprot.org/)数据库获取活性成分与核心靶点的三维结构。随后,利用MOE软件(2022.02版)进行半柔性分子对接分析[16]。对接前,对靶点蛋白进行去水、加氢及力场优化等预处理,对接后计算结合能并导出2D/3D相互作用图进行可视化[17]。继而,基于对接结果筛选出关键作用残基,借助Discovery Studio(2019版)将其定点突变为丙氨酸以构建虚拟突变体。对突变体进行能量优化后,在CHARMm力场下,以配体3 Å范围内的氨基酸为作用位点,重复分子对接模拟[18]。通过系统比较突变体与野生型蛋白在结合能、作用键型及结合模式上的差异,评估目标残基的功能重要性。

1.9 蛋白质免疫印迹

将对数生长期的HEK293细胞以5×10^5个/mL的密度接种于6孔板,培养24 h待其贴壁后[19],按1.3所述进行实验分组。依照试剂盒说明提取总蛋白,采用BCA(Bicinchoninic Acid Assay)法进行定量与变性。等量蛋白质经10% T SDS-PAGE凝胶电泳(80 V/120 V)分离后,转印至PVDF(Polyvinylidene Fluoride)膜。膜经0.1 g/mL脱脂奶粉封闭2 h,随后与特异性一抗4 ℃孵育过夜,所用一抗信息包括:PTGS2(1∶1 000,27308-1-AP,三鹰)、MMP9(1∶2 000,10375-2-AP,三鹰)、PPARG(1∶1 000,AF6284,Affinity)、HSP90AA1(1∶1 000,BF0084,Affinity)及β-actin(1∶50 000,AC026,ABclonal)。经TBST洗涤后,与HRP标记山羊抗兔二抗(1∶5 000,Jackson)室温孵育2 h,最后通过化学发光法显影。

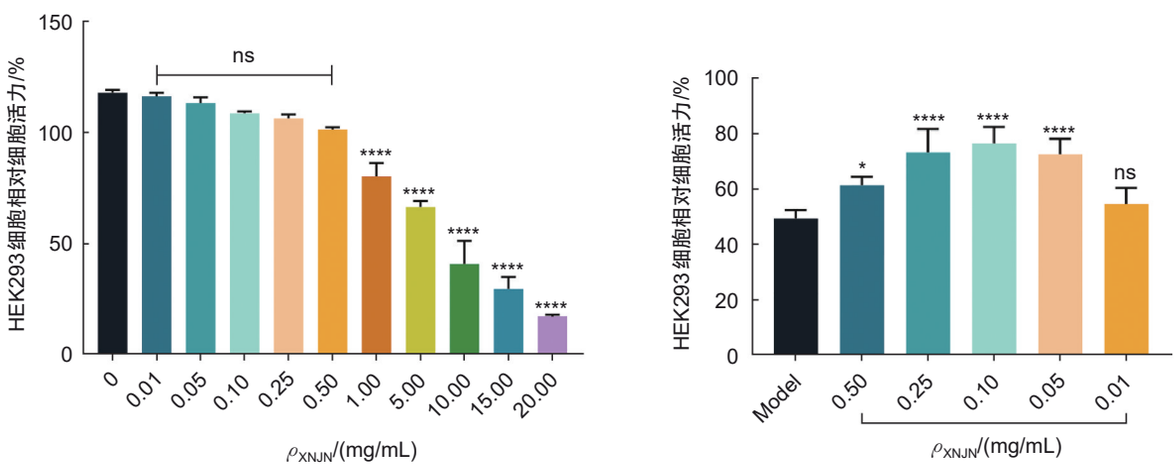
1.10 统计学分析

实验数据以(均值±标准差)表示,组间比较采用单因素方差分析(ANOVA),并设定$P<0.05$为具有统计学意义的阈值。图1中标示符代表:ns无显著性;$^{*}P<0.05$;$^{**}P<0.01$;$^{***}P<0.001$;$^{****}P<0.000\,1$。

2 实验结果

2.1 血尿胶囊对LPS诱导的人胚肾细胞体外保护作用

为评估血尿胶囊对人胚肾细胞炎症反应的改善作用,采用10 μg/mL浓度的脂多糖刺激人胚肾细胞(HEK293 Cells)6 h,诱导炎症表型。



(a) CCK8试验评估XNJN对HEK293 Cells的细胞毒性　(b) CCK8试验评估不同浓度下XNJN的HEK293 Cells细胞活性

注:数据采用单因素方差分析,ns(无统计学意义),$^{*}P<0.05$,$^{**}P<0.01$,$^{***}P<0.001$,$^{****}P<0.000\,1$。

Note: Data analysis was performed with ordinary one-way ANOVA, ns (Not Statistically significant), $^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$, $^{***}P<0.001$, $^{****}P<0.000\,1$.

图1 XNJN的体外细胞评价

Fig. 1 *In vitro* cellular evaluation of XNJN

我们选取1.2中XNJN样本作为后续研究的候选药物。XNJN在24 h时间点的细胞活力检测结果（图1（a））表明，XNJN在低于0.5 mg/mL浓度的范围下无毒性。因此后续实验选取低于0.5 mg/mL的浓度进行。我们选取0.5、0.25、0.1、0.05及0.01 mg/mL浓度评估XNJN效应（各浓度细胞存活率详见表1）。经脂多糖处理后，模型组的HEK293 Cells存活率降至49.328 1%，而XNJN处理后HEK293 Cells存活率显著提升。结果显示0.10 mg/mL浓度下XNJN效果最佳，相较于模型组细胞活力显著提升至76.489 7%，同比增长27.161 6%，具体详见图1（b）。

2.2 血尿胶囊的活性成分和靶点

经TCMSP数据库分别检索菝葜、薏苡仁，二者各检索到活性化合物39个和38个。由于TCMSP数据库对棕榈子和复方血尿胶囊检索的局限性，我们选择ETCM数据库检索棕榈子和复方血尿胶囊，二者各检索到活性化合物5个和75个，合并四部分共检索到复方血尿胶囊可能包含的活性化合物157个，后将数据库检索到的四部分内容取交集并去重后共得到活性化合物137个（图2（a））。进一步基于OB≥30%与DL≥0.18的标准筛选，最终获得102个活性成分（图2（b）—（e））。选取棕榈子、薏苡仁及菝葜中符合筛选标准OB≥30%，DL≥0.18的关键活性化合物分别列于表2，将表2中关键活性化合物结构信息导入SwissTarget Prediction数据库进行靶点预测，去除重复后得到144个潜在作用的蛋白靶点，主要包括PPARG、CA2、PTPN1、CTSD、F3、FABP1、FABP3及AR等。

表1 不同浓度XNJN处理下HEK293 Cells的细胞存活率

Table 1 Cell survival rate of HEK293 Cells treated with different concentrations of XNJN

分组	细胞存活率/%
Model	49.328 1
XNJN, 0.50 mg/mL	61.501 1
XNJN, 0.25 mg/mL	73.242 7
XNJN, 0.10 mg/mL	76.489 7
XNJN, 0.05 mg/mL	72.657 2
XNJN, 0.01 mg/mL	54.612 0

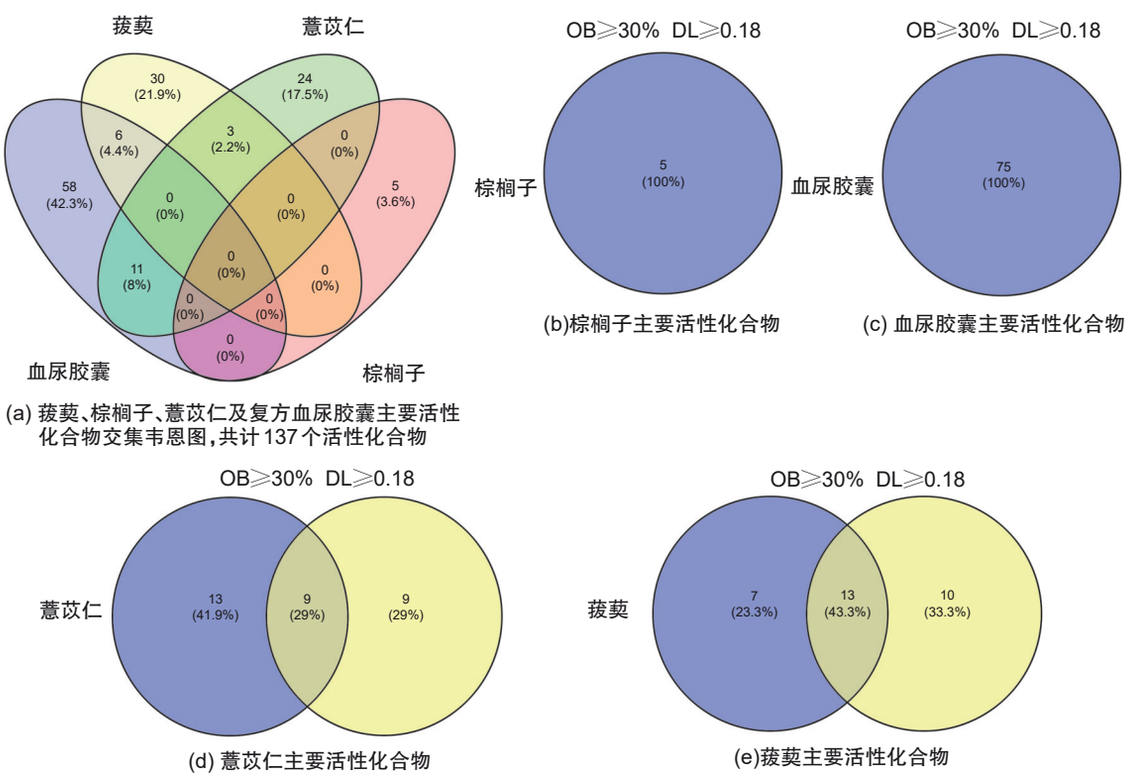


图2 各中药组分包含活性化合物交集韦恩图

Fig. 2 Venn diagram showing the intersection of bioactive compounds contained in various Chinese herbal medicine components

2.3 血尿胶囊治疗慢性肾炎成分和靶点

从GeneCards和OMIM数据库分别获取慢性肾炎相关靶点2 838个与74个，整合去除重复项后共得到2 900个疾病靶点。将其与血尿

胶囊的144个活性成分靶点取交集,获得53个潜在治疗靶点(图3(a)),涉及75种活性成分。关键活性成分包括槲皮素、山柰酚、原儿茶酸、黄杞苷、薏苡仁酯、豆甾醇、谷甾醇、肉豆蔻酸、秋水仙碱、白藜芦醇、顺式白藜芦醇等;核心交集靶点则涵盖MMP9、MAPK14、CA2、VEGFA及TYR等。

表2 血尿胶囊预测活性化合物及分布

Table 2 Predicted active compounds and distribution for Xueniao Capsules

药物	化合物名称
棕榈子	Catechin,儿茶素
	Protocatechuic Acid,原儿茶酸
	3,4,5-Trihydroxybenzoic Acid,没食子酸
	Protocatechuic Aldehyde,原儿茶醛
	Methyl Protodiosgenin Tetraglycoside,甲基原薯蓣皂苷
菝葜	Diosgenin,薯蓣皂素
	Kaempferide,山柰酚
	cis-Dihydroquercetin,二氢槲皮素
	Resveratrol,白藜芦醇
	Maackoline,高丽槐素
	Pseudoprotodioscin_qt,伪原薯蓣皂苷
	β-sitosterol,*β*-谷甾醇
	Sitosterol,谷甾醇
	Astilbin,落新妇苷
	Engelitin,黄杞苷
	Methylprotodioscin_qt,甲基原薯蓣皂苷
	Isoengelitin,异黄杞苷
	(2*R*,3*S*)-2(-3,5-dihydroxyphenyl)chroman-3,5,7-triol
薏苡仁	Colchicine,秋水仙碱
	Stigmasterol,豆甾醇
	Sitosterol alpha1,*α*1-谷甾醇
	Mandenol,十八碳-9,12-二烯酸乙酯
	Naringenin,柚皮素
	Sitosterol,谷甾醇
	2-Monoolein,甘油单油酸酯
	Palmitic acid,棕榈酸
	Coixenolide,薏苡仁酯

2.4 血尿胶囊治疗慢性肾炎交集靶点PPI网络

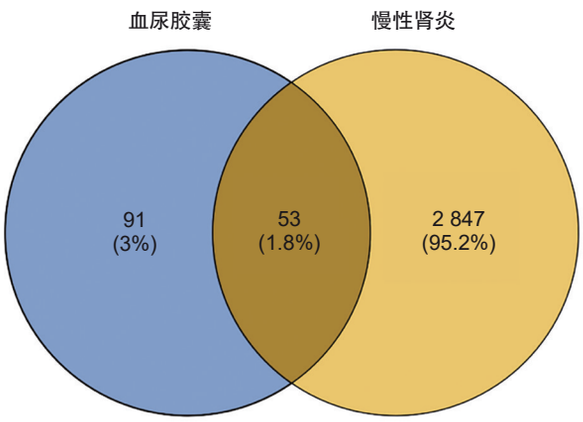
基于血尿胶囊治疗慢性肾炎的53个交集靶点构建PPI(图3(b),图3(c)),并依据Degree筛选出前20个关键靶点进行可视化(图3(d))。网络拓扑分析表明,位于网络中心且Degree较高的靶点可能发挥核心作用。其中,前列腺素内过氧化物合酶2(PTGS2,Degree=32)、基质金属蛋白酶9(MMP9,Degree=27)、过氧化物酶体增殖物激活受体*γ*(PPARG,Degree=26)、热休克蛋白90*α*(HSP90AA1,Degree=25)、热休克蛋白90*α*家族B类成员1(HSP90AB1,Degree=20)、低氧诱导因子1-*α*(HIF1A,Degree=20)、成纤维细胞生长因子2(FGF2,Degree=17)、细胞周期蛋白依赖性激酶2(CDK2,Degree=16)、丝裂原活化蛋白激酶14(MAPK14,Degree=16)、腺病毒E1A结合蛋白(EP300,Degree=15)、白细胞介素-1*β*转换酶(CASP1,Degree=14)、雄激素受体(AR,Degree=13)等被鉴定为血尿胶囊治疗慢性肾炎的潜在关键靶点。

2.5 血尿胶囊治疗慢性肾炎交集靶点GO和KEGG富集分析

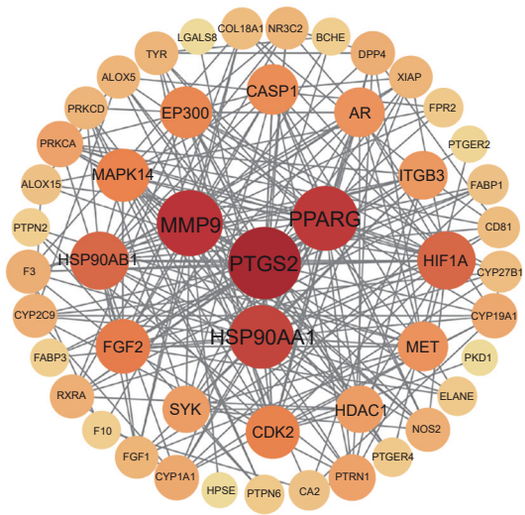
对血尿胶囊治疗慢性肾炎的53个交集靶点进行GO和KEGG富集分析,结果分别见图4(a)、图4(b)。GO功能富集条目中分别列出了BP、CC和MF中*P*值最小的前10个条目(图4(a)),BP包括炎症反应的调节、丝裂原活化蛋白激酶级联反应的调控等;CC包括分泌小体腔、胞质囊泡腔等;MF包括激酶结合、蛋白质结构域特异性结合等。如图4(c)、图4(d)所示,血尿胶囊治疗慢性肾炎通过调控PI3K-Akt信号通路、IL-17信号通路、Rap1信号通路、TRP信号通路、Lipid and atherosclerosis信号通路、Efferocytosis(胞葬作用)等路径,根据*P*值由小到大排名前20的通路和关键靶点间关联如表3所示。

2.6 血尿胶囊治疗慢性肾炎的核心成分-交集靶点-通路网络图

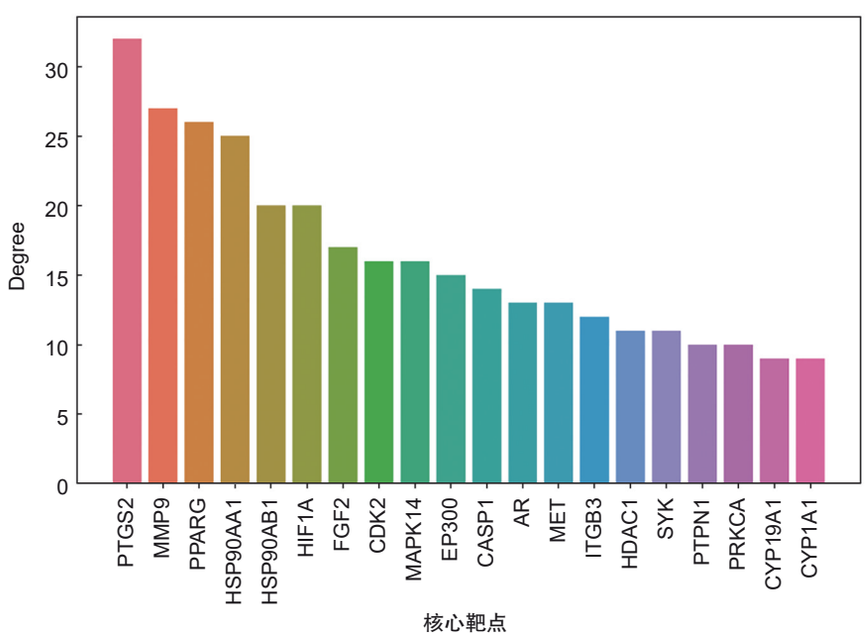
构建“核心成分-交集靶点-通路”互作网络,并通过其Network Analyzer工具进行拓扑分析。设定多重中心性阈值(Degree≥1.5倍均值、Betweenness≥1.2倍中位数、Closeness≥1.1倍均值)筛选出核心靶点,再经Metascape平台进行通路富集分析(*P*<0.05),最终确定前20条核心通路及与之关联的关键靶点。基于网络节点度值分析,筛选出关键活性成分,如度值最高的山柰酚(39),槲皮素(27)、汉黄芩素(26)、肉豆蔻酸(25)、儿茶素(25)、二氢山柰酚(25)等以及核心靶点如PTGS2(32),预测PTGS2为血尿胶囊治疗CG最主要的靶点,



(a) 慢性肾炎疾病靶点与复方血尿胶囊活性成分靶点交集



(b)血尿胶囊治疗慢性肾炎的蛋白质互作网络



(c) 血尿胶囊治疗慢性肾炎前20个关键靶点的可视化

图3 血尿胶囊治疗慢性肾炎的核心靶点

Fig. 3 Core targets of Xueniao capsules in treating chronic glomerulonephritis

MMP9、PPARG、AKt1、HSP90AA1、AR、IL-6、TNF-α、VEGFA、STAT3、IL-2也是相对重要的靶点，结果均列于表4。最终构建的网络（图5）整合了77种活性成分、202个靶点及20条通路，清晰揭示了血尿胶囊通过“多成分-多靶点-多通路”协同治疗慢性肾炎的关联机制。

2.7 血尿胶囊治疗慢性肾炎核心成分与靶点分子对接

从成分-靶点-通路网络图中筛选出的血尿胶囊治疗慢性肾炎的排名前三的核心成分：山柰酚（Kaempferol，PubChem CID：5280863）、槲皮素（Quercetin，PubChem CID：5280343）、汉黄芩素（Wogonin，PubChem CID：5281703）及排名由大到小前5个靶点（PTGS2、MMP9、PPARG、HSP90AA1、AKt1）进行分子对接。使用Uniprot数据库下载靶点蛋白与三个核心化合物对接，各个靶点与成分的结合能小于−20.92 kJ/mol，见表5；与此同时，依据上述研究中慢性肾炎与PI3K/Akt信号通路的生物学相关性和对接结合能力最优为考量原则，选择6组对接结合能最低、构象稳定性最优的分子对接2D和3D可视化展示于图6。分子对接说明各个

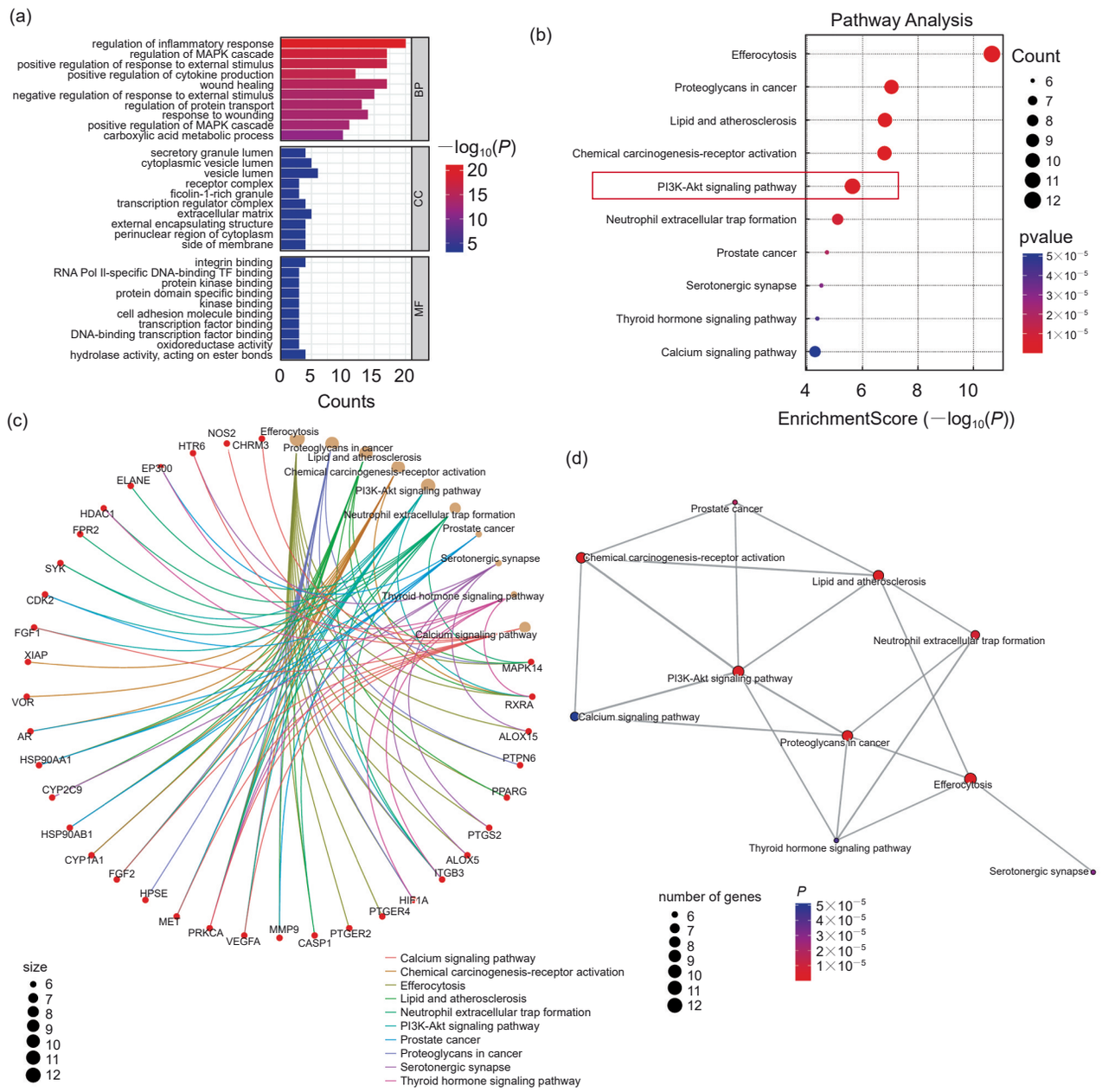


图4 血尿胶囊治疗慢性肾炎功能富集及关键作用通路

(a)GO功能富集分析;(b)KEGG通路富集分析;(c,d) 血尿胶囊治疗慢性肾炎关键作用通路关联分析。

Fig. 4 Functional enrichment and key pathway analysis of Xueniao Capsules in treating CG

(a) GO functional enrichment analysis; (b) KEGG pathway enrichment analysis; (c,d) correlation analysis of key pathways involved in Xueniao Capsules treatment for CG

靶点与活性成分结合较好,亲和力较强,数值越小,二者亲和力越强。

为进一步评估靶点蛋白的功能和结合稳定性,我们还进行了丙氨酸突变扫描,结果显示PTGS2、MMP9、PPARG、HSP90AA1四个靶点蛋白的结合位点突变成丙氨酸后与核心成分山柰酚、槲皮素、汉黄芩素的结合能升高(负值减少),亲和力均有所下降,而AKt1蛋白位点突变成丙氨酸后,三类配体与突变体结合能降低(负值增加),亲和力反而增强,原有的相互作用模式发生重构,见表6。

与野生型PTGS2蛋白相比,其与槲皮素、山柰酚、汉黄芩素的野生型对接结合能分别为−28.87、−28.03、−27.61 kJ/mol;靶向PTGS2活性口袋关键残基(Tyr385、Ser530),参与底物结合及酶催化反应突变后(Y385A、S530A),三

表3 作用通路与关键靶点间关联

Table 3 Correlation between action pathways and key targets

ID	描述	*P*	关联基因
hsa04148	Efferocytosis	$2.959\,97\times10^{-9}$	MAPK14/RXRA/ALOX15/PTPN6/PPARG/PTGS2/ALOX5/ITGB3/HIF1A/PTGER4/PTGER2/CASP1
hsa05205	Proteoglycans in cancer	$5.458\,13\times10^{-6}$	MMP9/VEGFA/MAPK14/PTPN6/PRKCA/ITGB3/HIF1A/MET/HPSE/FGF2
hsa05417	Lipid and atherosclerosis	$5.458\,13\times10^{-6}$	MMP9/MAPK14/RXRA/CYP1A1/HSP90AB1/PPARG/PRKCA/CYP2C9/CASP1/HSP90AA1
hsa05207	Chemical carcinogenesis-receptor activation	$5.458\,13\times10^{-6}$	VEGFA/RXRA/CYP1A1/HSP90AB1/AR/PRKCA/VDR/HSP90AA1/FGF2/XIAP
hsa04151	PI3K-Akt signaling pathway	$6.260\,43\times10^{-5}$	VEGFA/RXRA/HSP90AB1/PRKCA/ITGB3/MET/FGF1/HSP90AA1/FGF2/CDK2/SYK
hsa04613	Neutrophil extracellular trap formation	$1.781\,91\times10^{-4}$	MAPK14/FPR2/PRKCA/ITGB3/HDAC1/ELANE/CASP1/SYK
hsa05215	Prostate cancer	$3.68\,466\times10^{-4}$	MMP9/HSP90AB1/AR/EP300/HSP90AA1/CDK2
hsa04726	Serotonergic synapse	$5.12\,856\times10^{-4}$	ALOX15/PTGS2/ALOX5/PRKCA/CYP2C9/HTR6
hsa04919	Thyroid hormone signaling pathway	$6.36\,691\times10^{-4}$	RXRA/PRKCA/ITGB3/HIF1A/EP300/HDAC1
hsa04020	Calcium signaling pathway	$6.96\,449\times10^{-4}$	VEGFA/NOS2/PRKCA/CHRM3/MET/HTR6/FGF1/FGF2
hsa05167	Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection	$890\,542\times10^{-4}$	VEGFA/MAPK14/PTGS2/HIF1A/EP300/FGF2/SYK
hsa05418	Fluid shear stress and atherosclerosis	$1.115\,135\times10^{-3}$	MMP9/VEGFA/MAPK14/HSP90AB1/ITGB3/HSP90AA1
hsa04015	Rap1 signaling pathway	$1.232\,469\times10^{-3}$	VEGFA/MAPK14/PRKCA/ITGB3/MET/FGF1/FGF2
hsa05222	Small cell lung cancer	$1.232\,469\times10^{-3}$	RXRA/NOS2/PTGS2/CDK2/XIAP
hsa04657	IL-17 signaling pathway	$1.272\,229\times10^{-3}$	MMP9/MAPK14/HSP90AB1/PTGS2/HSP90AA1
hsa04913	Ovarian steroidogenesis	$1.273\,561\times10^{-3}$	CYP1A1/PTGS2/ALOX5/CYP19A1
hsa04750	Inflammatory mediator regulation of TRP channels	$1.273\,561\times10^{-3}$	MAPK14/PRKCD/PRKCA/PTGER4/PTGER2
hsa05163	Human cytomegalovirus infection	$1.273\,561\times10^{-3}$	VEGFA/MAPK14/PTGS2/PRKCA/ITGB3/PTGER4/PTGER2
hsa05208	Chemical carcinogenesis-reactive oxygen species	$1.273\,561\times10^{-3}$	VEGFA/MAPK14/CYP1A1/PTPN1/PRKCD/HIF1A/MET
hsa04933	AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications	$1.273\,561\times10^{-3}$	VEGFA/MAPK14/F3/PRKCD/PRKCA

类配体与突变体的结合能均显著升高,其中槲皮素组升至−21.34、−19.66 kJ/mol,山柰酚组升至−20.08、−17.99 kJ/mol,汉黄芩素组升至−22.18、−20.50 kJ/mol,原有的氢键、疏水作用及π-π堆积效应被完全破坏,结合亲和力大幅下降;而非关键残基突变体(Ala341)与三类配体的结合能(分别为−36.40、−33.47、−37.24 kJ/mol)及相互作用模式均与野生型无明显差异,证实Tyr385、Ser530是PTGS2与槲皮素、山柰酚、汉黄芩素稳定结合的核心位点,其侧链结构对三类黄酮类配体的结合活性具有关键调控作用。

与野生型MMP9蛋白相比:其与槲皮素、山柰酚、汉黄芩素的野生型对接结合能分别为−29.29、−30.54、−27.61 kJ/mol;靶向MMP9催化结构域关键残基(Glu402、His401,参与配体结合及酶活性调控)突变后(E402A、H401A),三类配体与突变体的结合能均显著升高,其中槲皮素组升至−19.66、−17.99 kJ/mol,山柰酚组升至−18.41、−16.73 kJ/mol,汉黄芩素组升至−20.50、−18.83 kJ/mol,原有的氢键、疏水作用及π-π堆积均被破坏,结合亲和力大幅下降;而非关键残基突变体(Ala356)与三类配体的结合能(分别为−33.89、−32.22、−34.73 kJ/mol)及相互作用模式均与野生型无明显差异,证实Glu402、His401是MMP9与槲皮素、山柰酚、汉黄芩素稳定结合的核心位点,其侧链结构对三类黄酮类配体的结合活性具有关键调控作用。

与野生型PPARG蛋白相比:其与槲皮素、

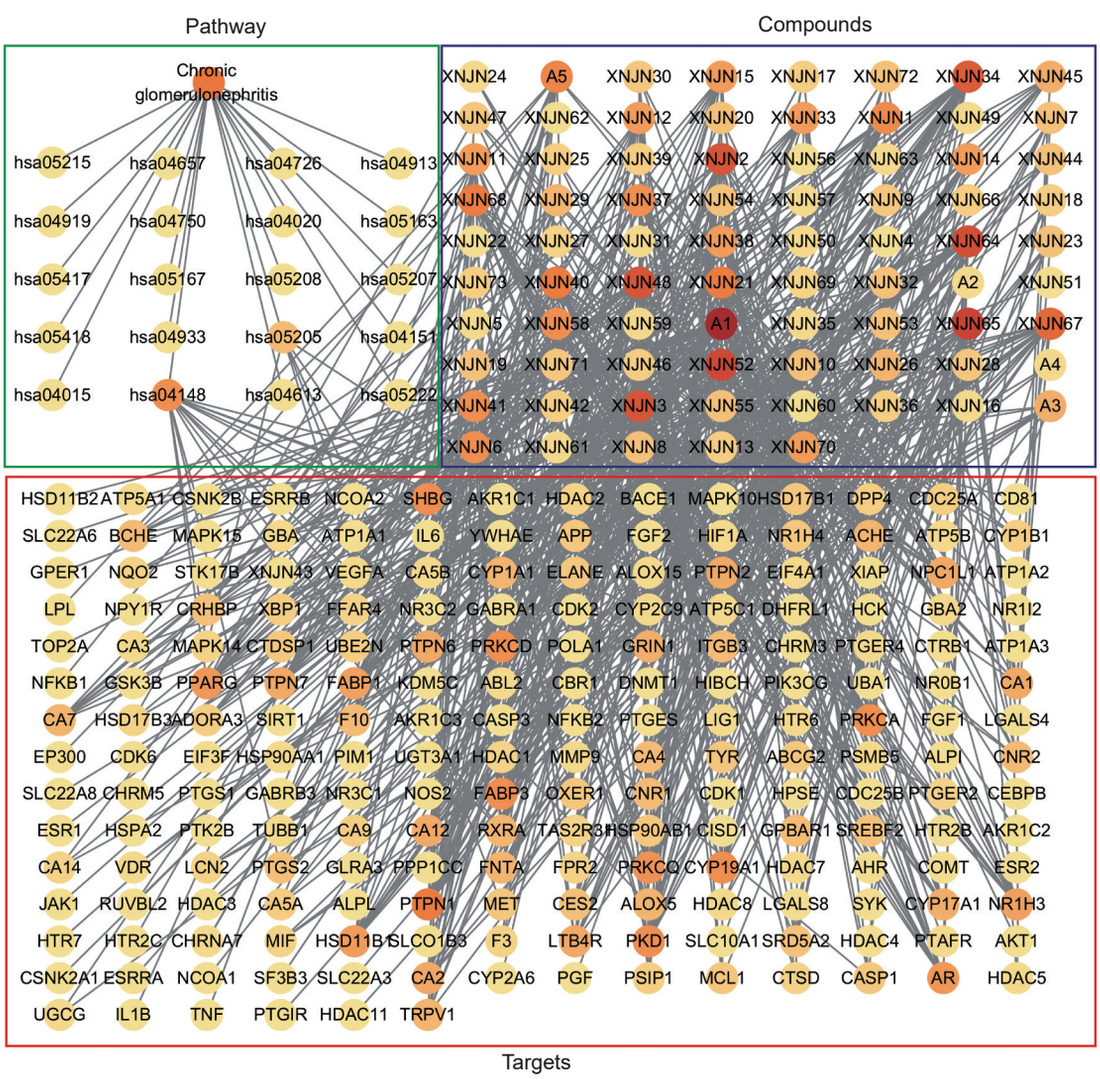


图5 有效成分-交集靶点-信号通路图

Fig. 5 Relation diagram among active ingredient, intersecting target, and signaling pathway

山柰酚、汉黄芩素的野生型对接结合能分别为－30.54、－29.29、－37.24 kJ/mol；靶向PPARG配体结合域关键残基（Tyr473、His323，参与配体识别与受体激活）突变后（Y473A、H323A），三类配体与突变体的结合能均显著升高，其中槲皮素组升至－17.57、－15.90 kJ/mol，山柰酚组升至－16.32、－14.64 kJ/mol，汉黄芩素组升至－18.83、－17.15 kJ/mol，原有的氢键、疏水作用及π-π堆积均被破坏，结合亲和力大幅降低；而非关键残基突变体（Ala367）与三类配体的结合能（分别为－30.12、－28.45、－35.98 kJ/mol）及相互作用模式均与野生型无明显差异，证实Tyr473、His323是PPARG与槲皮素、山柰酚、汉黄芩素稳定结合的核心位点，其侧链结构对三类黄酮类配体的结合活性及潜在受体激活功能具有关键调控作用。

表4 血尿胶囊治疗CG网络拓扑学核心成分（排名前10）

Table 4 Top 10 core components of the CG network topology treated with Xueniao Capsules

活性化合物	Degree
山柰酚	39
槲皮素	27
汉黄芩素	26
肉豆蔻酸	25
儿茶素	25
二氢山柰酚	25
白藜芦醇	22
二氢麦角甾醇	19
圣草酚	19
棕榈酸豆甾酯	19

与野生型HSP90AA1蛋白相比：其与槲皮素对接的野生型结合能为－39.33 kJ/mol，靶向ATP结合位点关键残基Lys58、Asp93突变后（K58A、D93A），结合能分别升高至－18.83、－17.15 kJ/mol，原有的氢键与疏水作用彻底瓦解，结合亲和力显著降低；与山柰酚对接的野生型结合能为－27.20 kJ/mol，相同关键残基突变后（K58A、D93A），结合能分别升至－17.99、－16.32 kJ/mol，稳定结合模式被破坏，而非关键残基突变体（Ala127）与两种配体的结合能（槲皮素组－33.05 kJ/mol、山柰酚组－31.80 kJ/mol）及相互作用类型均与野生型无明显差异，证实Lys58、Asp93是HSP90AA1与槲皮素、山柰酚稳定结合的核心位点，其侧链结构对两类黄酮类配体的结合活性均具有关键作用。

表5 靶点蛋白与核心成分分子对接情况

Table 5 Molecular Docking results for interactions between target proteins and core components

关键蛋白	化合物	分子结合能/(kJ/mol)
PTGS2	山柰酚	－27.92
	槲皮素	－28.70
	汉黄芩素	－27.71
MMP9	山柰酚	－29.19
	槲皮素	－30.53
	汉黄芩素	－27.48
PPARG	山柰酚	－30.36
	槲皮素	－29.11
	汉黄芩素	－37.34
HSP90AA1	山柰酚	－27.25
	槲皮素	－39.36
	汉黄芩素	－25.93
AKt1	山柰酚	－21.03
	槲皮素	－21.52
	汉黄芩素	－21.21

与野生型Akt1蛋白相比：其与槲皮素、山柰酚、汉黄芩素的野生型对接结合能分别为－20.92、－21.34、－21.34 kJ/mol；靶向Akt1激酶结构域预测残基（Thr308、Ser473）突变后（T308A、S473A），三类配体与突变体的结合能均显著降低（负值增大），其中槲皮素组降至－40.58、－39.75 kJ/mol，山柰酚组降至－38.91、－38.07 kJ/mol，汉黄芩素组降至－41.42、－40.17 kJ/mol，结合亲和力反而增强，原有的相互作用模式发生重构；而非关键残基突变体（Ala326）与三类配体的结合能及作用模式与野生型无明显差异，提示Thr308、Ser473并非Akt1与三类黄酮类配体稳定结合的核心位点，其侧链存在可能干扰配体结合的空间位阻或不利相互作用，该位点本身对配体结合的稳定性具有负向调控作用。

综上所述，我们推测PTGS2、MMP9、PPARG、HSP90AA1为血尿胶囊治疗慢性肾炎的核心靶点，既与核心成分结合亲和力较强、结合稳定；又满足靶点蛋白空间折叠稳定，分子识别关键残基明确的特性，可供进一步验证。

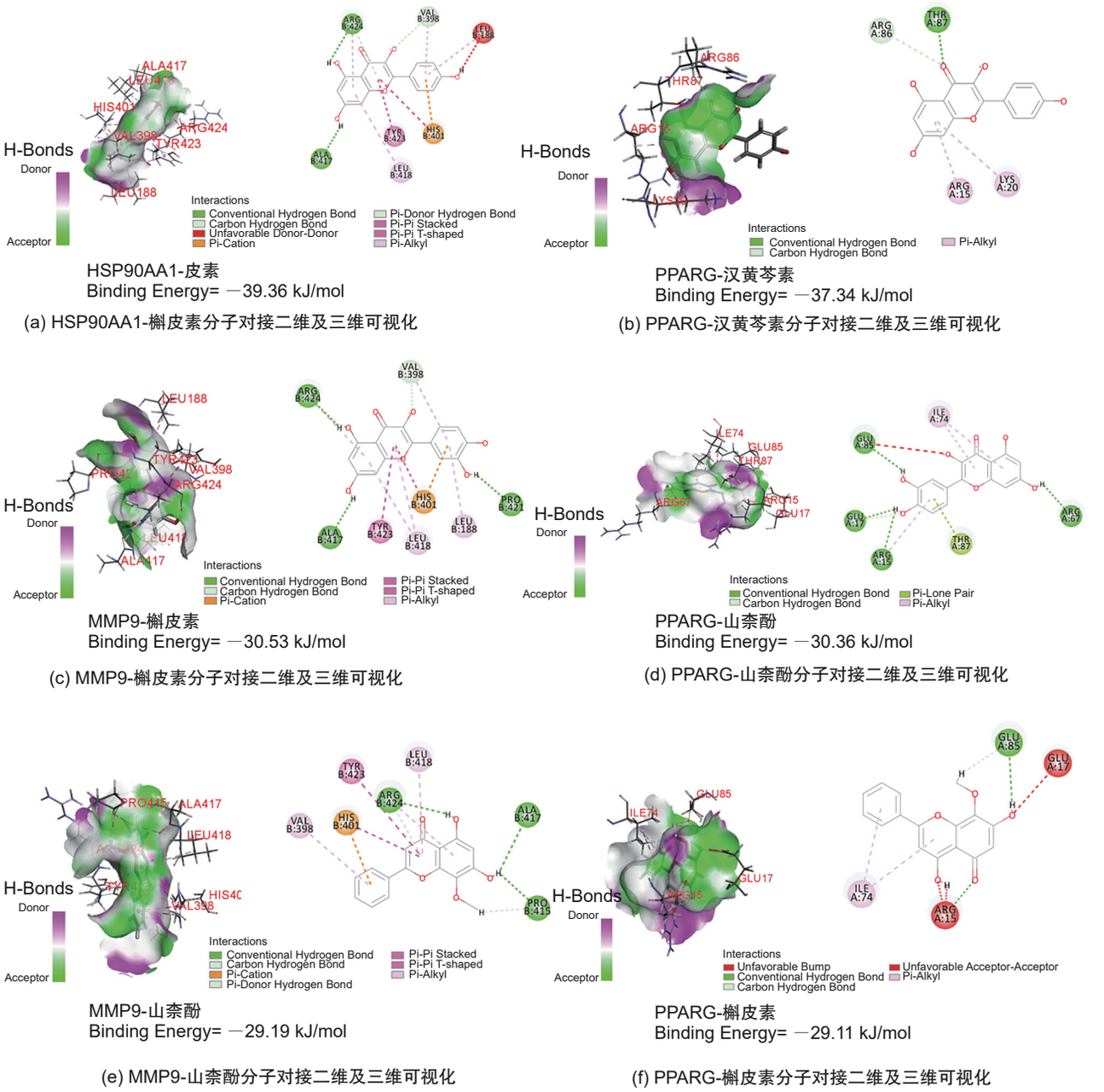


图6 核心靶点和活性化合物分子对接二维和三维可视化图

Fig. 6 Two-dimensional and three-dimensional visualization of core target and active compound from molecular docking

2.8 血尿胶囊治疗慢性肾炎关键靶点细胞蛋白表达水平变化

基于上述分子对接与虚拟氨基酸定点突变分析结果,在HEK293细胞完成造模并给药处理之后,我们选定检测PTGS2,MMP9、PPARG、HSP90AA1四个关键核心靶点的蛋白表达情况,结果如图7所示:与模型组相比,血尿胶囊给药后HEK293细胞中PTGS2,MMP9、HSP90AA1蛋白相对表达水平显著降低;PPARG蛋白相对表达水平有所提高。ns表示无统计学意义;$^{*}P < 0.05$;$^{**}P < 0.01$;$^{***}P < 0.001$;$^{****}P < 0.000\,1$。

3 分析与讨论

中药及中成药通常通过多成分、多靶点、多通路的协同作用发挥疗效[20]。血尿胶囊作为一种具有清热利湿、凉血止血功效的中药复方,因其安全低毒及多靶点特性备受关注,尤其适用于慢性肾炎的“湿热瘀血症”[21]。本研究整合网络药理学、人工智能及实验验证,系

统探讨其作用机制,预测槲皮素、山柰酚、汉黄芩素等为主要活性成分,PTGS2、MMP9、PPARG、HSP90AA1等为关键靶点。

表6 靶点蛋白与核心成分丙氨酸定点突变扫描后对接情况

Table 6 Docking results after point mutation scanning of target proteins with the core component alanine

关键蛋白	化合物	突变位点	突变后分子结合能/(kJ/mol)
PTGS2	山柰酚	Tyr385	−20.08
		Ser530	−17.99
	槲皮素	Tyr385	−21.34
		Ser530	−19.66
	汉黄芩素	Tyr385	−22.18
		Ser530	−20.50
MMP9	山柰酚	Glu402	−19.66
		His401	−17.99
	槲皮素	Glu402	−18.41
		His401	−16.74
	汉黄芩素	Glu402	−20.50
		His401	−18.83
PPARG	山柰酚	Tyr473	−17.57
		His323	−15.90
	槲皮素	Tyr473	−16.32
		His323	−14.64
	汉黄芩素	Tyr473	−18.83
		His323	−17.15
HSP90AA1	山柰酚	Lys58	−18.83
		Asp93	−15.90
	槲皮素	Lys58	−16.32
		Asp93	−14.64
	汉黄芩素	Lys58	−18.83
		Asp93	−17.15
AKt1	山柰酚	Thr308	−40.58
		Ser473	−39.75
	槲皮素	Thr308	−38.91
		Ser473	−38.07
	汉黄芩素	Thr308	−41.42
		Ser473	−40.17

其中,PTGS2(即COX-2)在炎症过程中扮演关键角色[22]。该酶可催化花生四烯酸转化为前列腺素G2(PGG2),继而经还原生成前列腺素H2(PGH2),后者进一步代谢为多种致炎前列腺素与血栓烷。选择性抑制COX-2能产生抗炎、镇痛及解热作用,其药理效应与非甾体抗炎药(如阿司匹林与布洛芬)相似[23]。

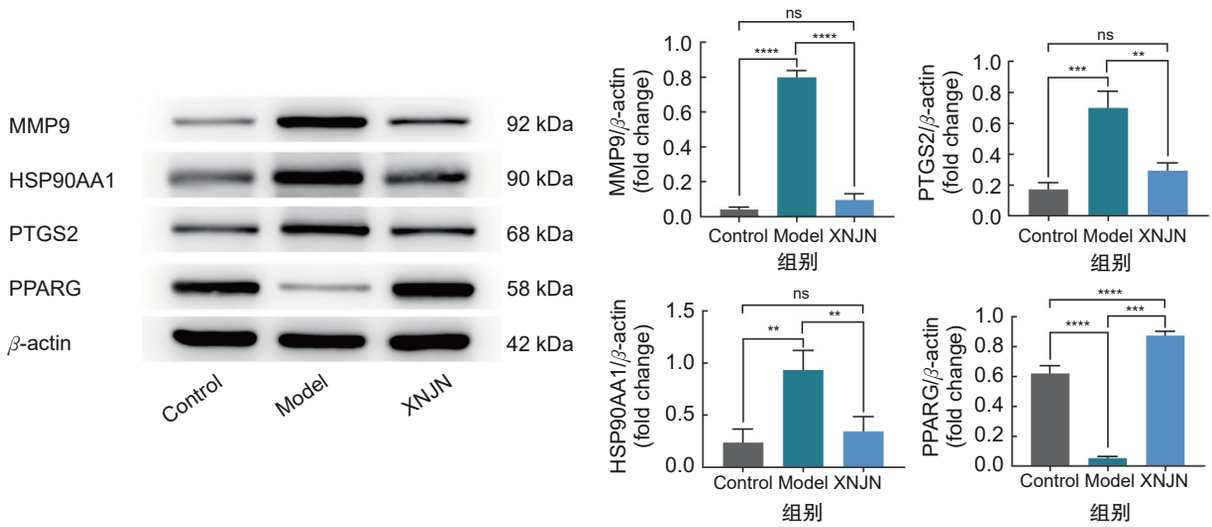
MMP9是一种基质金属蛋白酶,可降解细胞外基质。在急性肾损伤向慢性肾病转变的过程中,参与炎症细胞招募和趋化,与慢性肾病中的炎症反应密切相关,MMP9表达上调,促进肾小管间质纤维化[24]。研究发现,抑制MMP9活性可减轻肾纤维化,延缓慢性肾病进展,这些都提示MMP9可能是炎症驱动肾病进展的关键因素。与此同时,MMP9过表达还与肾组织细胞衰老相关,加速细胞衰老可进一步加重肾损伤[25]。通过抑制MMP9,可减少细胞衰老标志物表达,保护肾功能。

PPARG是一种核受体转录因子,参与脂质代谢调控。在糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)等慢性肾病中,肾脏脂质蓄积是重要病理特征[26]。PPARG可通过激活下游靶基因,促进脂肪酸氧化,减少脂质沉积,从而减轻脂毒性对肾脏的损伤。PPARG表达下调与肾小管间质纤维化相关,而激活PPARG可改善近端肾小管上皮细胞功能,减轻纤维化程度,抑制炎症因子释放和氧化应激反应,减轻肾脏炎症损伤,延缓肾功能恶化,改善肾脏微环境[27]。我们的研究也证实了槲皮素可通过激活PPARG-UCP1信号轴,改善肾脏脂质代谢和功能,为慢性肾病治疗提供新方向。

HSP90AA1即热休克蛋白90α家族A类成员1,通过与Akt蛋白相互作用[28],参与细胞信号通路调控。在顺铂诱导的急性肾损伤模型中,HSP90AA1表达异常可促进炎症因子(如TNF-α、IL-1β等)释放,加速细胞凋亡,干扰肾小管上皮细胞的正常修复和再生,导致细胞外基质沉积增加,促进肾纤维化,加重肾脏损伤。而抑制HSP90AA1或阻断其与Akt的结合,可减轻炎症反应和细胞凋亡,保护肾功能[29]。我们研究发现,血尿胶囊中的中药成分(如儿茶素、二氢山柰酚、槲皮素、葛根素等)可通过靶向HSP90AA1-Akt蛋白相互作用,发挥肾保护作用。这提示HSP90AA1是潜在的治疗靶点,未来可能开发针对该蛋白的药物或干预策略。

与此同时,KEGG富集分析表明,血尿胶囊治疗慢性肾炎主要涉及PI3K/Akt、IL-17及AGE-RAGE等信号通路。其中,抑制PI3K/Akt信号通路可能是其改善慢性炎症的关键机制[30],该预测为深入探索血尿胶囊的药理作用提供了重要方向。更值得注意的是,在整合数据分析时我们还发现血尿胶囊在DN的治疗中

也显示出潜在价值。DN作为慢性肾脏病的重要类型,其病理特征包括肾小球滤过屏障损伤、炎症反应和代谢紊乱[31],与血尿胶囊所针对的“湿热瘀血”病机存在高度重合[32],这在一定程度上也提示血尿胶囊可能有调节糖尿病及肾脏并发症的作用。



注:数据采用单因素方差分析,ns(无统计学意义),$^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$, $^{***}P<0.001$, $^{****}P<0.000\,1$。

Note: Data analysis was performed with ordinary one-way ANOVA, ns (Not Statistically significant), $^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$, $^{***}P<0.001$, $^{****}P<0.000\,1$.

图7 HEK293细胞蛋白相对表达条带图

Fig. 7 Band pattern of relative protein expression in HEK293 cells

综上,本研究整合网络药理学与多种人工智能技术系统揭示了血尿胶囊治疗慢性肾炎的多成分-多靶点-多通路作用机制。发现血尿胶囊治疗慢性肾炎的主要活性成分山柰酚、槲皮素、汉黄芩苷等通过作用于PTGS2、MMP9、PPARG、HSP90AA1等核心靶点,并主要调控PI3K/Akt信号通路发挥疗效。分子对接结果证实了成分与靶点间具有良好的结合活性,后期研究中的体外细胞实验也进一步证实血尿胶囊治疗慢性肾炎的调控机制。本研究为阐释血尿胶囊的分子机制及慢性肾炎的个性化治疗提供了理论与数据支持。

参考文献:

[1] 赵瑞生, 周霖, 曹桂萌. 基于网络药理学、分子对接及实验验证探讨肾康注射液治疗慢性肾小球肾炎的作用机制[J]. 现代药物与临床, 2025, **40**(10): 2456-2467. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.10.006.
Zhao R S, Zhou L, Cao G M. Mechanism of Shenkang Injection in Treatment of Chronic Glomerulonephritis Based on Network Pharmacology, Molecular Docking, and Experimental Verification[J]. *Drugs Clin*, 2025, **40**(10): 2456-2467. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.10.006.

[2] Oda T, Yoshizawa N. Factors Affecting the Progression of Infection-related Glomerulonephritis to Chronic Kidney Disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(2): 905. DOI: 10.3390/ijms22020905.

[3] 常舒雅, 陆晨, 曹阳, 等. 基于网络药理学和分子对接技术研究肾炎四味片治疗慢性肾炎的作用机制[J]. 现代药物与临床, 2025, **40**(8): 1909-1921. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.08.005.
Chang S Y, Lu C, Cao Y, *et al*. Mechanism of Shenyan Siwei Tablets in Treatment of Chronic Nephritis Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology[J]. *Drugs Clin*, 2025, **40**(8): 1909-1921. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.08.005.

[4] 李鹏, 周霖, 王肖辉, 等. 肾康注射液对慢性肾衰竭大鼠肾间质纤维化、内质网应激状态和线粒体氧化损伤的影响[J]. 现代药物与临床, 2024, **39**(5): 1107-1114. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.05.004.
Li P, Zhou L, Wang X H, *et al*. Effects of Shenkang Injection on Renal Interstitial Fibrosis, Endoplasmic Reticulum Stress and Mitochondrial Oxidative Damage in Chronic Renal Failure Rats[J]. *Drugs Clin*, 2024, **39**(5): 1107-1114. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.05.004.

[5] 甘栃元, 郭超峰. 人工智能深度学习技术在网络药理学领域的研究进展[J]. 医药前沿, 2025, **15**(7): 23-25. DOI: 10.20235/j.issn.2095-1752.2025.07.006.

Gan L Y, Guo C F. Research Progress of Artificial Intelligence Deep Learning Technology in the Field of Network Pharmacology[J]. *J Front Med*, 2025, **15**(7): 23−25. DOI: 10.20235/j.issn.2095-1752.2025.07.006.

[6] 温梓辰, 张万祥, 吴倩, 等. 反向分子对接技术在中药活性分子作用机制研究中的应用[J]. 中医药导报, 2021, **27**(8): 44−48. DOI: 10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2021.08.009.
Wen Z C, Zhang W X, Wu Q, *et al*. Application of Reverse Molecular Docking Technology in the Study of the Mechanism of Active Molecules of Traditional Chinese Medicine [J]. *Guid J Tradit Chin Med Pharm*, 2021, **27**(8): 44−48. DOI: 10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2021.08.009.

[7] Tandiana R, Barletta G P, Soler M A, *et al*. Computational Mutagenesis of Antibody Fragments: Disentangling Side Chains from ΔΔG Predictions[J]. *J Chem Theory Comput*, 2024, **20**(6): 2630−2642. DOI: 10.1021/acs.jctc.3c01225.

[8] 陈卓, 李许诺, 徐子乔, 等. 基于数据挖掘和网络药理学探讨中药复方治疗阿尔茨海默病用药规律及作用机制[J]. 药物评价研究, 2025, **48**(7): 1960−1973. DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.07.024.
Chen Z, Li X N, Xu Z Q, *et al*. Exploring Medication Rule and Mechanism of Traditional Chinese Medicine Formulas in Treatment of Alzheimer's Disease through Data Mining and Network Pharmacology[J]. *Drug Eval Res*, 2025, **48**(7): 1960−1973. DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.07.024.

[9] Zhang Y, Li X, Shi Y, *et al*. ETCM v2.0: An Update with Comprehensive Resource and Rich Annotations for Traditional Chinese Medicine[J]. *Acta Pharm Sin B*. 2023, **13**(6): 2559−2571. DOI: 10.1016/j.apsb.2023.03.012.

[10] 陈星鑫, 聂斌, 苗震, 等. 关联规则挖掘补益药方配伍规律[J]. 现代信息科技, 2025, **9**(13): 119−123. DOI: 10.19850/j.cnki.2096-4706.2025.13.023.
Chen X X, Nie B, Miao Z, *et al*. Association Rules for Mining the Compounding Pattern of Tonic Remedies [J]. *Mod Inf Technol*, 2025, **9**(13): 119−123. DOI: 10.19850/j.cnki.2096-4706.2025.13.023.

[11] 杨辉, 舒华, 高渝珺, 等. 基于网络药理学方法探讨红花黄色素注射液治疗冠心病的作用机制[J]. 临床合理用药, 2026, **19**(7): 30−35. DOI: 10.15887/j. cnki. 13-1389/r.2026.07.007.
Yang H, Shu H, Gao Y J, *et al*. Exploring the Mechanism of Safflower Yellow Injection in the Treatment of Coronary Heart Disease Based on Network Pharmacology[J]. *Chin J Clin Ration Drug Use*, 2026, **19**(7): 30−35. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2026.07.007.

[12] Amberger J S, Hamosh A. Searching Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM): A Knowledgebase of Human Genes and Genetic Phenotypes[J]. *Curr Protoc Bioinform*, 2017, **58**(1): 1.2.1−1.2.12. DOI: 10.1002/cpbi.27.

[13] Xie Y, Li Z Y, Liang Y Y, *et al*. Revealing the Mechanisms of Qilongtian Capsules in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Based on Integrated Network Pharmacology, Molecular Docking, and in Vivo Experiments[J]. *ACS Omega*, 2024, **9**(30): 32455−32468. DOI: 10.1021/acsomega.3c10163.

[14] 庄星星, 陈明, 倪受东. 基于数据挖掘与网络药理学分析中医药治疗慢性肾炎的用药规律及作用机制[J]. 中国医药导报, 2025, **22**(12): 1−7. DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2025.12.01.
Zhuang X X, Chen M, Ni S D. Analysis of the Medication Rules and Mechanism of Action of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Chronic Nephritis Based on Data Mining and Network Pharmacology[J]. *China Med Her*, 2025, **22**(12): 1−7. DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2025.12.01.

[15] Lu C, Huang X X, Huang M, *et al*. Mendelian Randomization of Plasma Proteomics Identifies Novel ALS-associated Proteins and Their GO Enrichment and KEGG Pathway Analyses[J]. *BMC Neurol*, 2025, **25**(1): 82. DOI: 10.1186/s12883-025-04091-x.

[16] Wu Z Q, Shi R J, Yan S H, *et al*. Integrating Network Pharmacology, Experimental Validation and Molecular Docking to Reveal the Alleviation of Yinhuang Granule on Idiopathic Pulmonary Fibrosis[J]. *Phytomedicine*, 2024, **128**: 155368. DOI: 10.1016/j.phymed.2024.155368.

[17] Shao D, Liu X G, Wu J Y, *et al*. Identification of the Active Compounds and Functional Mechanisms of Jinshui Huanxian Formula in Pulmonary Fibrosis by Integrating Serum Pharmacochemistry with Network Pharmacology[J]. *Phytomedicine*, 2022, **102**: 154177. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154177.

[18] 姚建庄, 李春雨, 朱莉. 通过构建CHARMM ROTAMERS力场预测突变氨基酸侧链结构的方法: CN109002690B[P]. 2021−05−18.

[19] Ahmed O, Affar M, Masclef L, *et al*. Immunoprecipitation and Western Blot-based Detection of Protein O-GlcNAcylation in Cells[J]. *STAR Protoc*, 2022, **3**(1): 101108. DOI: 10.1016/j.xpro.2021.101108.

[20] 巩亦萍, 顾志荣, 郭引兄, 等. 中药药效物质基础研究方法与思路的进展与展望[J]. 中成药, 2025, **47**(4): 1211−1216. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.04.022.
Gong Y P, Gu Z R, Guo Y X, *et al*. Progress and Prospect of Research Methods and Ideas on the Material Ba-

sis of Traditional Chinese Medicine Efficacy[J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2025, **47**(4): 1211−1216. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.04.022.

[21] 彭斌, 高智. 木香流气方结合贝那普利治疗慢性肾小球肾炎效果及安全性观察[J]. 中华中医药学刊, 2022, **40**(8): 217−220. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2022.08.052.
Peng B, Gao Z. Effect and Safety of Muxiang Liuqi Formula(木香流气方) Combined with Benazepril in Treatment of Chronic Glomerulonephritis[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2022, **40**(8): 217−220. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2022.08.052.

[22] Zhu Q, Han Y S, He Y, *et al*. Quercetin Inhibits Neuronal Ferroptosis and Promotes Immune Response by Targeting Lipid Metabolism-related Gene *PTGS2* to Alleviate Breast Cancer-related Depression[J]. *Phytomedicine*, 2024, **130**: 155560. DOI: 10.1016/j.phymed.2024.155560.

[23] 蒋庆要, 叶宇琦, 焦李长天, 等. 基于网络靶标与分子动力学模拟探究芪白平肺胶囊调控HIF-1α/COX-2通路改善慢性阻塞性肺疾病炎症的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2025, **50**(20): 5851−5863. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20250707.501.
Jiang Q Y, Ye Y Q, Jiao L C T, *et al*. Mechanism of Qibai Pingfei Capsules in Improving Chronic Obstructive Pulmonary Disease Inflammation by Regulating HIF-1α/COX-2 Pathway Based on Network Target and Molecular Dynamics Simulation[J]. *China J Chin Mater Med*, 2025, **50**(20): 5851−5863. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20250707.501.

[24] 何云, 李娅慧, 段沁苇. 血清成纤维细胞生长因子-21、基质金属蛋白酶-9与儿童过敏性紫癜性肾炎的关系[J]. 中国临床医生杂志, 2024, **52**(4): 470−474. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2024.04.023.
He Y, Li Y H, Duan Q W. Relationship between Serum Fibroblast Growth Factor-21, Matrix Metalloproteinase-9 and Henoch-schonlein *Purpura* Nephritis in Children [J]. *Chin J Clin*, 2024, **52**(4): 470−474. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2024.04.023.

[25] Yan B, Liao P, Han Z L, *et al*. Association of Aging Related Genes and Immune Microenvironment with Major Depressive Disorder[J]. *J Affect Disord*, 2025, **369**: 706−717. DOI: 10.1016/j.jad.2024.10.053.

[26] Montaigne D, Butruille L, Staels B. PPAR Control of Metabolism and Cardiovascular Functions[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, **18**(12): 809−823. DOI: 10. 1038/s41569-021-00569-6.

[27] Li L, Lu M Z, Peng Y L, *et al*. Oxidatively Stressed Extracellular Microenvironment Drives Fibroblast Activation and Kidney Fibrosis[J]. *Redox Biol*, 2023, **67**: 102868. DOI: 10.1016/j.redox.2023.102868.

[28] Peng C W, Zhao F Y, Li H L, *et al*. HSP90 Mediates the Connection of Multiple Programmed Cell Death in Diseases[J]. *Cell Death Dis*, 2022, **13**: 929. DOI: 10.1038/s41419-022-05373-9.

[29] Miao Z, Tian W, Ye Y F, *et al*. Hsp90 Induces Acsl4-dependent Glioma Ferroptosis *via* Dephosphorylating Ser637 at Drp1[J]. *Cell Death Dis*, 2022, **13**(6): 548. DOI: 10.1038/s41419-022-04997-1.

[30] 嵇莹莹, 龚国清. PI3K/Akt/mTOR通路在炎症相关疾病中分子机制研究进展[J]. 药学研究, 2018, **37**(4): 226−229. DOI: 10.13506/j.cnki.jpr.2018.04.011.
Ji Y Y, Gong G Q. Progress in Molecular Mechanism of PI3K/Akt/mTOR Pathway in Inflammation Related Diseases[J]. *J Pharm Res*, 2018, **37**(4): 226−229. DOI: 10.13506/j.cnki.jpr.2018.04.011.

[31] Liu X J, Hu X K, Yang H, *et al*. A Review of Traditional Chinese Medicine on Treatment of Diabetic Nephropathy and the Involved Mechanisms[J]. *Am J Chin Med*, 2022, **50**(7): 1739−1779. DOI: 10.1142/S0192415X22500744.

[32] 吴欣如,杨双源,刘奕辰,等. 中医药调节“肠道菌群-线粒体-糖脂代谢轴”治疗糖尿病肾病的研究进展[J]. 广东医学, 2026, **47**(2): 309−314. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20253372.
Wu X R, Yang S Y, Liu Y C, *et al*. Research Progress on Traditional Chinese Medicine Regulation of the "Gut Microbiota-mitochondria-glucose and Lipid Metabolism Axis" in the Treatment of Diabetic Nephropathy [J]. *Guangdong Med J*, 2026, **47**(2): 309−314. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.20253372.