

壮肾固精方治疗 IgA 肾病的网络药理学机制

王艾琳¹, 刘立昌², 刘旭生¹, 刘新²

(1. 广州中医药大学第二临床医学院, 广东广州 510006; 2. 广东省中医院珠海医院, 广东珠海 519015)

摘要:【目的】基于网络药理学预测壮肾固精方治疗 IgA 肾病的作用机制, 为后续相关实验研究提供理论基础。【方法】通过 TCMSp 数据库和 TCMID 数据库获得壮肾固精方的有效化学成分和作用靶点, 通过 OMIM 数据库、GeneCards 数据库及 PharmGkb 数据库获得 IgA 肾病的相关基因, 取交集后得到壮肾固精方和 IgA 肾病的核心基因。使用 STRING 数据库构建靶标蛋白质间互作(PPI)网络, 使用 Cytoscape 软件构建药物有效成分-靶基因网络并进行拓扑分析。最后, 应用 R 语言将共有靶点进行基因本体论(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析。【结果】共获得壮肾固精方的有效成分 57 种、1 213 个 IgA 肾病相关基因。有效成分-靶基因网络拓扑分析得到度值前 5 位的有效成分为槲皮素、木犀草素、山柰酚、黄芩素、刺芒柄花素, 度值前 5 位的靶点为 PTGS2、PTGS1、PRSS1、DPP4、ESR1。GO 分析显示生物学进程主要与氧化应激相关; KEGG 富集分析结果显示壮肾固精方治疗 IgA 肾病可能与核因子 KappaB(NF-κB)信号通路、白细胞介素 7(IL-7)信号通路、肿瘤坏死因子(TNF)信号通路有关。【结论】壮肾固精方可能主要通过调控细胞炎症反应和氧化应激过程发挥治疗 IgA 肾病的作用。

关键词: 壮肾固精方; IgA 肾病; 网络药理学; 细胞炎症反应; 氧化应激

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2022)02-0410-08

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2022.02.031

Network Pharmacological Mechanisms of *Zhuangshen Gujing* Prescription in the Treatment of IgA Nephropathy

WANG Ai-Lin¹, LIU Li-Chang², LIU Xu-Sheng¹, LIU Xin²

(1. The Second Clinical Medical School of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006 Guangdong, China;

2. Zhuhai Hospital of Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhuhai 519015 Guangdong, China)

Abstract: Objective To predict the mechanisms of *Zhuangshen Gujing* Prescription in the treatment of IgA nephropathy based on network pharmacology, and to provide theoretical basis for subsequent experimental studies.

Methods The effective chemical constituents and effect targets of *Zhuangshen Gujing* Prescription were retrieved from TCMSp database and TCMID database, the related genes of IgA nephropathy were retrieved from OMIM database, GeneCards database and PharmGkb database, and the core genes of *Zhuangshen Gujing* Prescription and IgA nephropathy were obtained by intersection. The target protein-protein interaction (PPI) network was constructed using STRING database, and the active components-target genes network was constructed using Cytoscape for topological analysis. Finally, R language was used for gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) enrichment analysis with common targets. **Results** A total of 57 kinds of active components of *Zhuangshen Gujing* Prescription were obtained, and 1 213 IgA nephropathy related genes were acquired. According to the network topology analysis of the active components-target genes, the top 5 effective genes for degree were quercetin, luteolin, kaempferol, baicalein and formononetin. The top 5 effective targets for degree were PTGS2, PTGS1, PRSS1, DPP4 and ESR1. GO enrichment analysis showed that the biological process was mainly related to oxidative stress. The results of KEGG enrichment analysis showed that the treatment of IgA nephropathy with *Zhuangshen Gujing* Prescription may be related to nuclear factor KappaB (NF-κB)

收稿日期: 2021-02-06

作者简介: 王艾琳(1997-), 女, 在读硕士研究生; E-mail: 576029045@qq.com

通讯作者: 刘立昌(1972-), 男, 医学博士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师; E-mail: 1225929054@qq.com

基金项目: 珠海市高层次人才团队基金资助项目(编号: 0038481190612016)

signaling pathway, interleukin 7 (IL-7) signaling pathway and tumor necrosis factor (TNF) signaling pathway.

Conclusion *Zhuangshen Gujing* Prescription plays a role in the treatment of IgA nephropathy possible by mainly regulating cellular inflammatory response and oxidative stress.

Keywords: *Zhuangshen Gujing* Prescription; IgA nephropathy; network pharmacology; cellular inflammatory response; oxidative stress

IgA 肾病 (IgA nephropathy) 是以血尿、蛋白尿、水肿、高血压为主要临床表现的原发性肾小球疾病, 在我国的发病率较高, 占原发性肾小球疾病的 45% ~ 50%。本病并非良性病变, 超过 1/3 的 IgA 肾病患者发病 20 年后发展至终末期肾脏病 (end stage renal disease, ESRD), 是引起我国青年患者肾衰竭的常见病因^[1]。目前, 西医临床主要是应用血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI)、血管紧张素受体阻滞剂 (ARB) 类药物控制血压, 减少尿蛋白, 稳定肾功能进展, 对疗效欠佳者可应用糖皮质激素或联合免疫抑制剂治疗, 但激素及免疫抑制剂治疗 IgA 肾病的同时往往带来一些副作用。而中医药在 IgA 肾病的防治中发挥了重要作用, 具有增强疗效、改善肾功能、缓解症状、降低激素毒副作用等优势。中医学根据不同症状将 IgA 肾病归为“尿血”“尿浊”“水肿”等范畴。本病为本虚标实、虚实夹杂之证, 本虚主要指脾肾气虚、肝肾阴虚、气阴两虚等, 标实主要指热毒、湿热、瘀血。广州中医药大学第二临床医学院刘新主任医师在多年的临床实践中, 对各家研究成果及个人经验进行总结和归纳, 创制以补肾健脾、活血固精、清热利湿为组方原则的壮肾固精方, 该方由黄芪、黄精、金樱子、菟丝子、覆盆子、水蛭、野荞麦根等中药组成。本课题组前期临床观察初步证实壮肾固精方可有效降低蛋白尿和血尿水平^[2-4]。为进一步明确壮肾固精方治疗 IgA 肾病的作用机制以推广临床应用, 故借助网络药理学方法进行分析预测。网络药理学结合了网络生物学和多项药理学, 依托组学和大数据高速发展, 能高效准确地预测中药复方中的活性成分、作用靶标并发现其作用机制, 从分子水平上阐述“病证”与“方药”的关系^[5], 为临床使用中医药治疗疾病奠定理论基础。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 搜集壮肾固精方活性成分与作用靶点 首先

在 TCMSp 数据库 (<https://tcmspw.com/tcmsp.php>) 中分别检索壮肾固精方中的“黄芪”“黄精”“金樱子”“菟丝子”“覆盆子”“野荞麦根”, 获取这些药物的活性成分。应用 TCMIID 数据库 (<http://www.megabionet.org/tcmid/>) 和 SwissTargetPrediction 数据库 (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) 预测出“水蛭”的相应指标。按照口服生物利用度 (OB) > 30%、类药性 (DL) > 0.18 的标准对所获取的药物活性成分进行筛选, 得到这些药物的有效化学成分以及有效成分相对应的作用靶点。然后应用 Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 对上述方法得到的药物作用靶点名称进行转换, 得到相对应的基因名。最后, 通过 Cytoscape 3.8.0 生物信息分析软件构建成成分-靶点网络图, 并进行拓扑分析。

1.2 搜集壮肾固精方治疗 IgA 肾病的相关靶点

在 OMIM 数据库 (<https://www.omim.org/>)、GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>) 及 PharmGkb 数据库 (<https://www.pharmgkb.org/>) 中搜索关键词“IgA nephropathy” (IgA 肾病), 获得与 IgA 肾病相关的靶点。以上 3 个数据库为使用率较高的人类疾病基因综合检索数据库。然后使用半编程性质的脚本性软件 R project 对 3 个数据库搜集到的本疾病相关靶点进行剔重和汇总, 并对壮肾固精方药物靶点与 IgA 肾病相关靶点进行映射, 构建 Venn 图。

1.3 构建蛋白-蛋白相互作用 (PPI) 网络与分析

将上述方法得到的相关基因导入 STRING 数据库 (<http://stringdb.org>), 设定物种 (Organism) 为人类 (Homo sapiens), 获得 PPI 网络, 设置最高置信程度 (highest confidence: 0.9) 作为筛选条件, 导出 .tsv 格式文件, 然后将其导入 Cytoscape 3.8.0 软件, 根据度 (degree) 值的排序得到排名前 5 位的基因, 用 CytoNCA 组件筛选出 PPI 网络中 10 个核心基因。

1.4 分析重要靶点的基因功能和信号通路

使用 R project 软件中的 clusterProfiler、org.Hs.eg.db、enrichplot 和 ggplot2 包对壮肾固精方治疗 IgA 肾病

的重要靶点进行基因本体论(GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析,将富集分析得到的结果以条形图和气泡图形式予可视化展示。

2 结果

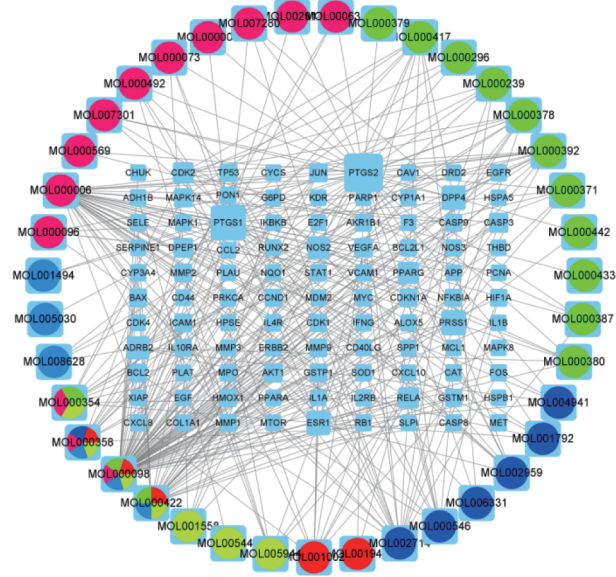
2.1 壮肾固精方活性成分的筛选 在TCMSP、TCMID数据库及SwissTargetPrediction数据库中,根据OB > 30%、DL > 0.18的标准共筛选出57个活性成分,其详细信息见表1所示。

表1 壮肾固精方活性成分的筛选结果

Table 1 Screening results of active ingredients in *Zhuangshen Gujing* Prescription

Mol ID	分子名称	生物利用度(OB)/%	类药性(DL)	Mol ID	分子名称	生物利用度(OB)/%	类药性(DL)
MOL001002	ellagic acid	43.06	0.43	MOL000380	(6aR, 11aR)-9, 10-dimethoxy-6a, 11a-dihydro-6H-benzofurano[3, 2-c]chromen-3-ol	64.26	0.42
MOL001941	Ammidin	34.55	0.22	MOL000387	Bifendate	31.10	0.67
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75	MOL000392	formononetin	69.67	0.21
MOL000359	sitosterol	36.91	0.75	MOL000398	isoflavanone	109.99	0.30
MOL000422	kaempferol	41.88	0.24	MOL000417	Calycosin	47.75	0.24
MOL008433	(1R, 2R, 4aS, 6aS, 6aR, 6bR, 8aR, 12aR, 14bS)-1, 11-dihydroxy-1, 2, 6a, 6b, 9, 9, 12a-heptamethyl-10-oxo-3, 4, 5, 6, 6a, 7, 8, 8a, 13, 14b-decahydro-2H-picene-4a-carboxylic acid	51.16	0.72	MOL000433	FA	68.96	0.71
MOL000098	quercetin	46.43	0.28	MOL000438	(3R) - 3- (2- hydroxy- 3, 4- dimethoxyphenyl)chroman-7-ol	67.67	0.26
MOL001792	DFV	32.76	0.18	MOL000439	isomucronulatol-7, 2'-di-O-glucosiole	49.28	0.62
MOL002714	baicalein	33.52	0.21	MOL000442	1, 7- Dihydroxy- 3, 9- dimethoxy pterocarpene	39.05	0.48
MOL002959	3'-Methoxydaidzein	48.57	0.24	MOL002914	Eriodyctiol (flavanone)	41.35	0.24
MOL003889	methylprotodioscin_qt	35.12	0.86	MOL000004	Procyanidin B1	67.87	0.66
MOL004941	(2R)-7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one	71.12	0.18	MOL000492	(+)-catechin	54.83	0.24
MOL000546	diosgenin	80.88	0.81	MOL000569	digallate	61.85	0.26
MOL006331	4', 5-Dihydroxyflavone	48.55	0.19	MOL000006	luteolin	36.16	0.25
MOL009760	sibiricoside A_qt	35.26	0.86	MOL000631	coumaroyltyramine	112.90	0.20
MOL009763	(+)-Syringaresinol-O-beta-D-glucoside	43.35	0.77	MOL006504	(-)-Catechin gallate	53.57	0.75
MOL009766	zhonghualiaoine 1	34.72	0.78	MOL007280	3-methylquercetin	30.85	0.30
MOL000211	Mairin	55.38	0.78	MOL000073	ent-Epicatechin	48.96	0.24
MOL000239	Jaranol	50.83	0.29	MOL007301	3', 8- dihydroxy- 10- methoxy- 5- h- isochromeno[4', 3-b]chromen-7-one	59.70	0.49
MOL000296	hederagenin	36.91	0.75	MOL000096	(-)-catechin	49.68	0.24
MOL000033	(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-dimethyl-17-[(2R, 5S)-5-propan-2-yloctan-2-yl]-2, 3, 4, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17- dodecahydro- 1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-ol	36.23	0.78	MOL001494	Mandenol	42.00	0.19
MOL000354	isorhamnetin	49.60	0.31	MOL005030	gondoic acid	30.70	0.20
MOL000371	3, 9-di-O-methylmissolin	53.74	0.48	MOL008622	Methyl trametenolate	42.88	0.82
MOL000374	5'-hydroxyiso-muronulatol-2', 5'-di-O-glucoside	41.72	0.69	MOL008628	4'-Methyl-N-methylcoclaurine	53.43	0.26
MOL000378	7-O-methylisomucronulatol	74.69	0.30	MOL001558	sesamin	56.55	0.83
MOL000379	9, 10- dimethoxypterocarpan-3-O-尾-D-glucoside	36.74	0.92	MOL000184	NSC63551	39.25	0.76
				MOL005043	campest-5-en-3beta-ol	37.58	0.71
				MOL005440	Isofucosterol	43.78	0.76
				MOL005944	matrine	63.77	0.25
				MOL006649	sophranol	55.42	0.28
				MOL000953	CLR	37.87	0.68

2.2 壮肾固精方活性成分-靶点网络 使用 Cytoscape 3.8.0 软件构建成分-靶点网络图(见图1), 并进行网络拓扑分析。结果显示: 成分-靶点网络图共包含 138 个节点, 335 条边; 度值前 5 位的活性成分为槲皮素(querعتin)、木犀草素(luteolin)、山柰酚(kaempferol)、黄芩素(baicalein)、刺芒柄花素(formononetin); 度值前 5 位的靶点为 PTGS2、PTGS1、PRSS1、DPP4、ESR1。



注: 圆形代表成分, 粉色代表金荞麦, 深绿色代表黄芪, 深蓝色代表黄精, 红色代表覆盆子, 浅绿色代表菟丝子, 浅蓝色代表金樱子; 矩形代表药物靶基因; 边代表成分与靶点之间的关联

图1 壮肾固精方活性成分-靶点网络

Figure 1 Ingredient-target network of Zhuangshen Gujing Prescription

2.3 壮肾固精方治疗 IgA 肾病相关靶点的筛选 在 OMIM 数据库、GeneCards 数据库及 PharmGkb 数据库中检索得到与 IgA 肾病相关的靶点 1 213 个。使用 R project 软件对壮肾固精方药物靶点与 IgA 肾病相关靶点进行映射, 取交集后构建韦恩(Venn)图(见图2), 共获得 CDK2、ESR1、RELA、VEGFA、CDKN1A、MMP2、MMP9、NFKBIA、CXCL8、GSTP1、GSTM1、PTGS2、DPP4、PTGS1、ADRB2、BCL2、BAX、CASP9、JUN、CASP3、CASP8、PRKCA、PON1、NOS2、PPARG、PRSS1、IKBKB、AKT1、MAPK8、MMP1、STAT1、CDK1、HMOX1、CYP3A4、CYP1A1、ICAM1、SELE、VCAM1、ALOX5、SLPI、AKR1B1、MMP3、EGFR、CCND1、BCL2L1、

FOS、PLAU、MAPK1、IL10RA、EGF、RB1、TP53、SOD1、HIF1A、HSPA5、ERBB2、CAV1、MYC、F3、IL1B、CCL2、NOS3、HSPB1、IL2RB、PLAT、THBD、SERPINE1、COL1A1、IFNG、IL1A、MPO、NQO1、PARP1、PPARA、CXCL10、CHUK、SPP1、RUNX2、E2F1、CD40LG、DPEP1、CYCS、G6PD、MAPK14、ADH1B、HPSE、CD44 等 87 个交集基因。

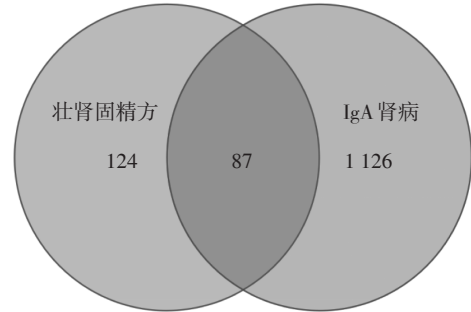
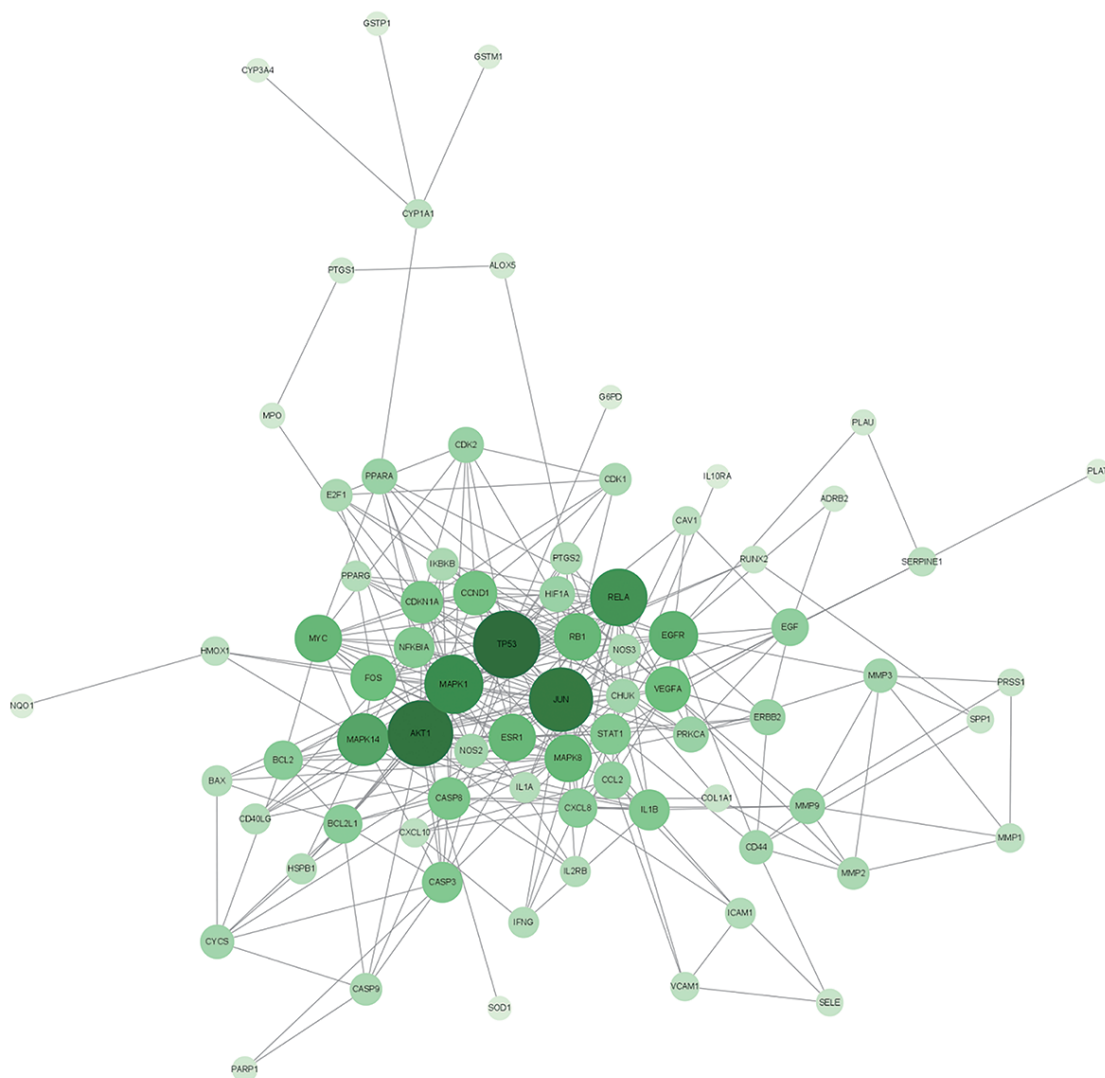


图2 壮肾固精方治疗 IgA 肾病靶点的韦恩(Venn)图
Figure 2 The Venn graph of Zhuangshen Gujing Prescription in the treatment of IgA nephropathy

2.4 壮肾固精方治疗 IgA 肾病的 PPI 网络 为了更全面地认识壮肾固精方治疗 IgA 肾病的作用机制, 将“2.3”项所得的疾病与药物的交集靶点输入 STRING 数据库, 构建靶标 PPI 网络(见图3)。网络中共包含 79 个节点, 301 条边。导出 .tsv 格式文件, 然后将其导入 Cytoscape 3.8.0 软件, 根据度值的排序得到排名前 5 位的基因为 PTGS2、PTGS1、PRSS1、DPP4、ESR1。利用 CytoNCA 组件筛选出 PPI 网络中的核心基因, 分别为 TP53、AKT1、JUN、MAPK1、RELA、MAPK14、ESR1、MYC、MAPK8、FOS。见图4。

2.5 GO 功能富集分析与 KEGG 通路富集分析 GO 富集分析的结果显示: 生物学过程(biological process, BP)主要与细胞对化学应激的反应(cellular response to chemical stress)、对脂多糖的反应(response to lipopolysaccharide)有关; 细胞组件(cellular component, CC)主要与薄膜筏子(membrane raft)、微域膜(membrane microdomain)有关; 分子功能(molecular function, MF)主要与 DNA 结合的转录因子结合(DNA-binding transcription factor binding)、磷酸酶结合(phosphatase binding)有关。KEGG 富集分析结果显示壮肾固精方治疗 IgA 肾病可能与丝裂原活化蛋白



注：圆形节点代表蛋白靶点，圆圈大小和颜色深浅代表靶点蛋白相互作用的密切程度，边代表靶点之间的关联

图3 壮肾固精方治疗IgA肾病的PPI网络

Figure 3 The PPI network of *Zhuangshen Gujing* Prescription in the treatment of IgA nephropathy

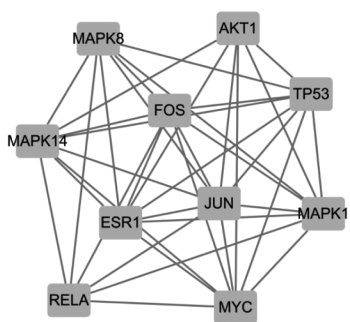


图4 PPI网络中的核心基因

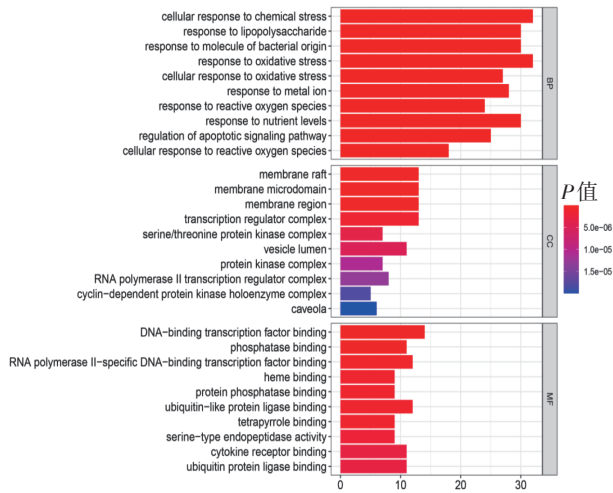
Figure 4 Core genes of PPI network

激酶信号通路 (MAPK signaling pathway)、核因子 kappa B 信号通路 (NF-kappa B signaling pathway)、磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白激酶 B 信号通路 (PI3K-

Akt signaling pathway)、Janus 激酶-信号转导子和转录激活子信号通路 (JAK- STAT signaling pathway)、肿瘤坏死因子信号通路 (TNF signaling pathway)、白细胞介素 17 信号通路 (IL-17 signaling pathway) 等有关。具体结果见图 5 ~ 图 6。

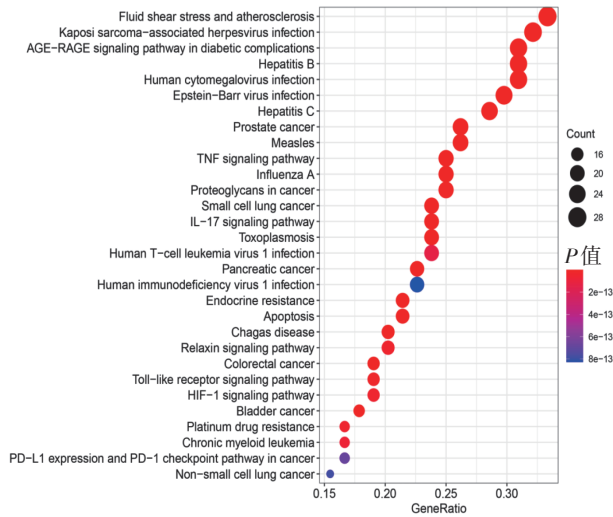
3 讨论

IgA 肾病属于自身免疫性疾病，主要表现为 IgA 亚型的异常表达。缺乏半乳糖型 IgA (Gd-IgA1) 是一种可以与 IgG 或 IgA1 形成免疫复合物的抗聚糖自体抗体。形成的复合物沉积在肾小球系膜上，刺激系膜细胞增殖并促进细胞因子的聚集，继而导致足突细胞基因表达和肾小球渗透性阻力指标



注：纵轴代表GO名称；横轴代表富集在每个GO上基因的数目；颜色代表P值的大小：颜色由红变蓝对应的P值变小；P值代表靶基因的富集程度；P值越大富集程度越高

图5 壮肾固精方治疗 IgA 肾病靶点的GO功能富集分析
Figure 5 GO enrichment analysis of targets of Zhuangshen Gujing Prescription in the treatment of IgA nephropathy



注：横轴为GeneRatio值，值越大表明通路富集程度越高，纵轴为通路名称；点的大小表示富集到的靶点数量；颜色由红变蓝代表P值变小

图6 壮肾固精方治疗 IgA 肾病靶点的KEGG富集分析
Figure 6 KEGG enrichment analysis of targets of Zhuangshen Gujing Prescription in the treatment of IgA nephropathy

的变化，逐渐发展为肾小球硬化和间质纤维化，并伴有肾功能受损，最终出现终末期肾脏病^[6]。根据全球肾脏病预后组织(KDIGO)指南，目前IgA肾病的治疗方案主要为抗蛋白尿和抗高血压治疗及

应用糖皮质激素、免疫抑制剂和鱼油^[7]。对于高风险的患者，通常需要联合使用糖皮质激素和免疫抑制剂。然而，这种治疗方案会对患者机体造成较大损伤^[8]。经过前期的临床观察，我们发现壮肾固精方可以有效减轻IgA肾病患者的蛋白尿和血尿水平，壮肾固精方联合常规治疗可以有效降低患者的毒副作用，但其治疗机制尚不明确。

本研究通过步骤“2.2”项得到了有效成分-靶基因网络，并进行拓扑分析，得到度值前5位的有效成分为槲皮素、木犀草素、山柰酚、黄芩素、刺芒柄花素。其中，槲皮素是菟丝子、金樱子、金荞麦、覆盆子、黄芪的共同有效成分，木犀草素是金荞麦的有效成分，山柰酚是菟丝子、金樱子、覆盆子、黄芪的共同有效成分，黄芩素是黄精的有效成分，刺芒柄花素是黄芪的有效成分。研究发现，槲皮素具有很好的抗炎作用，可以调节巨噬细胞极化，保护肾小球足细胞，从而改善肾脏损伤，还可以抑制NF- κ B p65和Toll样受体2(TLR2)蛋白的表达，以减轻肾脏氧化应激，延缓肾功能衰竭^[9-11]。木犀草素能通过降低细胞内钙离子浓度抑制肾动脉收缩，扩张已收缩的肾动脉，降低血压，可联合其他药物治疗IgA肾病进展过程中发生的高血压，还可以抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移，具有抗炎、抗氧化的作用^[12-13]。方中多种药物共有的有效成分山柰酚可通过抑制NF- κ B介导的炎症反应，对肾脏损害起到保护作用，还可以缓解肾组织病理损伤，抑制肾组织细胞凋亡，改善肾功能^[14-15]。杜忠祥等^[16]研究发现，黄芩素可以降低血清尿素氮(BUN)水平、提高肾脏组织超氧化物歧化酶(SOD)活性并降低丙二醛(MDA)含量，减轻肾脏组织细胞凋亡，对肾损伤有修复作用。

根据PPI网络的分析，本研究结果显示，雌激素受体1(ESR1)、蛋白激酶B1(AKT1)、丝裂原活化蛋白激酶8(MAPK8)等基因的度值较高，且属于核心基因，因此，推测这些基因可能在壮肾固精方的起效过程中发挥明显的靶向作用。有研究表明，ESR1可抑制TGF- β 1/Smad信号通路，从而改善肾小管间质纤维化，保护肾功能^[17]。Gong等^[18]研究发现，过表达ESR1编码的雌激素相关受体 α (ERR α)可以促进大鼠肾小球系膜细胞的凋亡和炎症反应。有研究证明，Akt的活化可使多聚体IgA

(pIgA)与单核细胞上的Fc α RI受体结合,形成循环pIgA-Fc α RI复合物^[19-20],并沉积在肾小球系膜区,引发系膜细胞的炎症反应,这一过程在IgA肾病发展中可能起关键作用^[21]。MAPK参与细胞增殖、分化、凋亡和炎症反应等多个环节,起重要的调节、控制作用,已有研究证实其与IgA患者肾小管间质纤维化有关^[22],可以影响IgA患者的预后。

最后,本研究对壮肾固精方治疗IgA肾病的重要靶点进行GO和KEGG富集分析。根据GO、KEGG分析结果,发现壮肾固精方起效的生物学过程主要与炎症反应和氧化应激的反应有关:核因子E2相关因子2(Nrf2)是一种可以保护机体免受氧化应激和调节炎症反应的关键转录因子,与机体炎症反应和氧化应激反应有重要关系,而越来越多证据显示,其在各类慢性肾脏病中发挥主要作用^[23-25]。这表明氧化应激在IgA肾病的发展过程中具有重要作用。本研究所筛选出的有效成分及重要靶点的主要作用也显示,壮肾固精方治疗IgA肾病的作用机制主要与炎症反应和氧化应激反应有关,这与GO、KEGG分析结果相符。可据此推测,壮肾固精方主要通过调控细胞炎症反应和氧化应激过程发挥治疗IgA肾病的作用。

综上所述,本研究通过网络药理学分析壮肾固精方治疗IgA肾病的有效成分、作用靶点和起效机制,进一步阐释了壮肾固精方的治疗作用机制,为临床选择治疗方案和后续基础研究指明了方向和奠定了理论基础。但由于壮肾固精方组成药物较多,并且受限于当前数据库,其发挥治疗作用的具体机制尚需要更进一步的研究。

参考文献:

- [1] WANG H, ZHANG L, LV J. Prevention of the progression of chronic kidney disease: practice in China [J]. *Kidney Int Suppl*, 2005(94): S63-S67.
- [2] 刘新, 刘立昌, 李继平, 等. 壮肾1号颗粒对阿霉素肾病大鼠蛋白尿模型的外周血CD44表达的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2012, 3(8): 1642-1644.
- [3] 刘新, 路金华, 黄彩兰. 壮肾固精方治疗血尿为主IgA肾病临床疗效观察[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2017, 25(6): 121-122.
- [4] 刘立昌, 刘新, 黄琪, 等. 壮肾固精方治疗慢性肾炎蛋白尿临床观察[J]. *实用中医药杂志*, 2020, 36(1): 22-23.
- [5] 李梢. 网络靶标: 中药方剂网络药理学研究的一个切入点[J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(15): 2017-2020.
- [6] MAIXNEROVA D, TESAR V. Emerging modes of treatment of IgA nephropathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9064.
- [7] RADHAKRISHNAN J, CATTRAN D. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide) lines-application to the individual patient [J]. *Kidney Int*, 2012, 82(8): 840-856.
- [8] MCQUARRIE E P, STIRLING C M, GEDDES C C. Idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome: outcome in the era of evidence-based therapy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(1): 235-242.
- [9] EYBL V, KOTYZOVÁ D, CERNÁ P, et al. Effect of melatonin, curcumin, quercetin, and resveratrol on acute ferric nitrilotriacetate (Fe-NTA)-induced renal oxidative damage in rats[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2008, 27(4): 347-353.
- [10] LU H, WU L, LIU L, et al. Quercetin ameliorates kidney injury and fibrosis by modulating M1/M2 macrophage polarization [J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 154: 203-212.
- [11] MARUNAKA Y, MARUNAKA R, SUN H, et al. Actions of quercetin, a polyphenol, on blood pressure[J]. *Molecules*, 2017, 22(2): 209.
- [12] SU J, XU H T, YU J J, et al. Luteolin ameliorates hypertensive vascular remodeling through inhibiting the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 364876.
- [13] 何晴, 张婷, 苏海华. 木犀草素对肾性高血压的治疗效果及机制[J]. *中国处方药*, 2020, 18(10): 3-6.
- [14] 吴巧敏, 倪海祥, 卢笑, 等. 山奈酚延缓自发性肥胖2型糖尿病小鼠肾损伤研究[J]. *心脑血管病防治*, 2017, 17(1): 19-22.
- [15] 汤利华, 方超, 王浩然, 等. 山奈酚对高糖诱导的糖尿病肾病大鼠肾功能和组织病理损伤的保护作用[J]. *免疫学杂志*, 2018, 34(12): 1041-1046.
- [16] 杜忠祥, 储磊, 高卫亚, 等. 黄芩素保护小鼠肠缺血再灌注致急性肾损伤作用[J]. *中国卫生检验杂志*, 2019, 29(1): 70-72.
- [17] KIM D, LEE A S, JUNG Y J, et al. Tamoxifen ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis by modulation of estrogen receptor α -mediated transforming growth factor- β 1/Smad signaling pathway [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(11): 2043-2053.
- [18] GONG W, SONG J, CHEN X, et al. Estrogen-related receptor- α mediates puromycin aminonucleoside-induced mesangial cell apoptosis and inflammatory injury [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 316(5): F906-F913.
- [19] 王小松, 李晓晗, 高桥博之, 等. Akt及磷酸化Akt308和473在结直肠癌中的表达及其临床意义[J]. *现代肿瘤学*, 2010, 18(4): 759-762.
- [20] SONG G, OUYANG G, BAO S. The activation of Akt/PKB signaling pathway and cell survival [J]. *J Cell Mol Med*, 2005, 9(1): 59-71.

- [21] YANG Z Z, TSCHOPP O, DI-Poř N, et al. Dosage-dependent effects of Akt1/protein kinase B α (PKB α) and Akt3/PKB γ on thymus, skin, and cardiovascular and nervous system development in mice[J]. Mol Cell Biol, 2005, 25(23): 10407-10418.
- [22] 王荣, 李晓玫, 李惊子, 等. 黄芪当归合剂对慢性肾病肾脏细胞表型及MAPK信号转导通路的影响[J]. 中国药理学通报, 2003, 19(9): 1069-1074.
- [23] FAN X, WEI W, HUANG J, et al. Isoorientin attenuates cisplatin-induced nephrotoxicity through the inhibition of oxidative stress and apoptosis via activating the SIRT1/SIRT6/Nrf-2 pathway[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 264.
- [24] FENG L X, ZHAO F, LIU Q, et al. Role of Nrf2 in lipopolysaccharide-induced acute kidney injury: protection by human umbilical cord blood mononuclear cells [J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 6123459.
- [25] GUERRERO-HUE M, RAYEGO-MATEOS S, VÁZQUEZ-CARBALLO C, et al. Protective role of Nrf2 in renal disease[J]. Antioxidants (Basel), 2020, 10(1): 39.

【责任编辑：侯丽颖】

基于顶空-气相色谱-离子迁移谱的北柴胡与藏柴胡鉴别

樊洪利¹, 刘亚雄², 乔莉², 陈馥², 罗卓雅²

(1. 广州中医药大学, 广东广州 510006; 2. 广东省药品检验所, 国家药品监督管理局药品快速检验技术重点实验室, 广东广州 510663)

摘要:【目的】建立北柴胡与藏柴胡的顶空-气相色谱-离子迁移谱(HS-GC-IMS)的挥发性指纹图谱, 用以快速鉴别北柴胡与藏柴胡。【方法】使用键合交联聚乙二醇柱(MXT-WAX)和5%苯基-甲基聚硅氧烷柱(MXT-5)分别检测21批北柴胡和17批藏柴胡的挥发性指纹谱。分析北柴胡与藏柴胡的特征峰, 并对特征峰进行主成分分析, 以鉴别北柴胡与藏柴胡。【结果】利用MXT-5色谱柱检测获得北柴胡挥发性特征峰1个, 藏柴胡挥发性特征峰5个, 主成分1(PC-1)与主成分2(PC-2)总占比为87%; 利用MXT-WAX色谱柱检测获得北柴胡挥发性特征峰4个, 藏柴胡挥发性特征峰4个, 主成分分析PC-1与PC-2总占比为91%。【结论】应用HS-GC-IMS并选用MXT-WAX色谱柱可简单、快速、更好地区分北柴胡与藏柴胡。

关键词: 北柴胡; 藏柴胡; 顶空-气相色谱-离子迁移谱; 鉴别

中图分类号: R284.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2022)02-0417-05

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbcm.2022.02.032

Identification of *Bupleurum chinense* DC. and *Bupleurum marginatum* var. Wall. ex DC *stenophyllum* (Wolff) Shan et Li Based on Headspace-Gas Chromatography-Ion Mobility Spectrometry

FAN Hong-Li¹, LIU Ya-Xiong², QIAO Li², CHEN Fu², LUO Zhuo-Ya²

(1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006 Guangdong, China; 2. NMPA Key Laboratory for Rapid Testing Technology of Drugs, Guangdong Institute for Drug Control, Guangzhou 510663 Guangdong, China)

Abstract: Objective To establish the volatile fingerprint of headspace-gas chromatography-ion mobility spectrometry (HS-GC-IMS) of *Bupleurum chinense* DC. and *Bupleurum marginatum* var. Wall. ex DC *stenophyllum* (Wolff) Shan et Li to rapidly identify them. **Methods** MXT-WAX and MXT-5 were used to detect the volatile fingerprint of

收稿日期: 2020-12-14

作者简介: 樊洪利(1993-), 女, 硕士研究生; E-mail: fh1293@163.com

通讯作者: 刘亚雄(1977-), 男, 博士; E-mail: liuyaxiong@gdidc.org.cn. 罗卓雅(1963-), 女, 主任药师; E-mail: LzyGDIDC@163.com

基金项目: 广东省中医药局科研项目(编号: 20181042); 广东省生物医药科技协同创新中心项目(编号: ZA20190010)