

◆网络药理学◆

基于网络药理学与分子对接技术分析丹参治疗环孢素A肾毒性的作用机制

黄丽丽¹, 罗广文², 沈梦雅³, 汤柳⁴

1. 宁波大学附属李惠利医院药学部, 浙江 宁波 315040

2. 浙江大学医学院附属金华医院药学部, 浙江 金华 321000

3. 嘉兴市妇幼保健院药剂科, 浙江 嘉兴 314009

4. 武汉大学人民医院药学部, 湖北 武汉 430060

[摘要] 目的: 采用网络药理学联合分子对接技术分析丹参治疗环孢素A (CsA) 肾毒性的潜在作用机制。方法: 通过中药系统药理学数据库 (TCMSP) 检索丹参的活性成分, 并联合TargetNet和SuperPred数据库预测其潜在作用靶点; 利用GenCLiP 3和CTD数据库获取CsA肾毒性的相关疾病靶点。采用Venny 2.1.0工具分析丹参活性成分与CsA肾毒性的交集靶点。运用STRING数据库构建蛋白质互作 (PPI) 网络, 并借助Cytoscape软件进行可视化分析。通过DAVID数据库进行基因本体 (GO) 功能及京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析。运用AutoDock Vina软件进行分子对接验证。结果: 共筛选得到丹参33个活性成分及373个潜在作用靶点, CsA肾毒性疾病靶点760个, 交集靶点100个。其中隐丹参酮、丹参酮IIA、丹参醇B、二氢丹参酮I、黄芩苷和 α -香树脂醇为主要活性成分, 雌激素受体1 (ESR1)、缺氧诱导因子1 α (HIF1A)、热休克蛋白90 α A1 (HSP90AA1)、雷帕霉素机制性靶蛋白 (MTOR)、核因子 κ B亚基1 (NFKB1)、前列腺素内过氧化物合酶2 (PTGS2)、信号转导与转录激活因子1 (STAT1)、信号转导与转录激活因子3 (STAT3) 为核心靶点。GO富集分析共获得141个条目, 包括68个生物过程、30个细胞组分及43个分子功能; KEGG富集分析揭示87条信号通路, 主要涉及缺氧诱导因子-1 (HIF-1)、磷脂酰肌醇3激酶-蛋白激酶B (PI3K-Akt)、凋亡和Toll样受体等信号通路。分子对接结果表明, 丹参主要活性成分与核心靶点具有较强的结合亲和力。结论: 丹参可能通过多成分协同调控多靶点、多通路的整合机制缓解CsA肾毒性。

[关键词] 环孢素A肾毒性; 丹参; 网络药理学; 分子对接; 作用机制

[中图分类号] R285 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2026) 09-0148-09

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2026.09.023

Analysis of the Mechanism of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* in Treating Cyclosporine A Nephrotoxicity Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology

HUANG Lili¹, LUO Guangwen², SHEN Mengya³, TANG Liu⁴

1. Department of Pharmacy, The Affiliated Lihuili Hospital of Ningbo University, Ningbo Zhejiang 315040, China; 2. Department of Pharmacy, Jinhua Hospital Affiliated to Zhejiang University School of Medicine, Jinhua Zhejiang 321000, China; 3. Department of Pharmacy, Jiaying Maternity and Child Health Care Hospital, Jiaying Zhejiang 314009, China; 4. Department of Pharmacy, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan Hubei 430060, China

[收稿日期] 2025-09-15

[修回日期] 2026-04-17

[作者简介] 黄丽丽 (1992-), 女, 主管药师。

[通信作者] 罗广文 (1991-), 男, 主管药师。

Abstract: Objective: To analyze the potential mechanism of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* in treating cyclosporine A (CsA) nephrotoxicity using network pharmacology combined with molecular docking technology. **Methods:** Active ingredients of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* were retrieved from the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP), and their potential targets were predicted using TargetNet and SuperPred databases. The CsA nephrotoxicity-related disease targets were obtained from GenCLiP 3 and CTD databases. The Venny 2.1.0 tool was used to analyze the intersecting targets between the active ingredients of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* and CsA nephrotoxicity. The STRING database was employed to construct a protein-protein interaction (PPI) network, which was visualized using Cytoscape software. Gene Ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were performed using the DAVID database. Molecular docking validation was conducted using AutoDock Vina software. **Results:** A total of 33 active ingredients and 373 potential targets of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* were screened, along with 760 CsA nephrotoxicity-related disease targets, resulting in 100 intersecting targets. Among these, cryptotanshinone, tanshinone IIA, danshenol B, dihydrotanshinone I, baicalin, and α -amyrin were identified as the main active ingredients, while estrogen receptor 1 (ESR1), hypoxia-inducible factor 1 alpha (HIF1A), heat shock protein 90 alpha family class A member 1 (HSP90AA1), mechanistic target of rapamycin kinase (MTOR), nuclear factor kappa B subunit 1 (NFkB1), prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (PTGS2), signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1), and signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) were identified as core targets. The GO enrichment analysis yielded 141 entries, including 68 biological processes, 30 cellular components, and 43 molecular functions. The KEGG enrichment analysis revealed 87 signaling pathways, primarily involving hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1), phosphatidylinositol 3-kinase-protein kinase B (PI3K-Akt), apoptosis, and Toll-like receptor signaling pathways. Molecular docking results demonstrated strong binding affinities between the main active ingredients of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* and the core targets. **Conclusion:** *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* may alleviate CsA nephrotoxicity through an integrated mechanism involving multiple ingredients synergistically regulating multiple targets and pathways.

Keywords: Cyclosporine A nephrotoxicity; *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*; Network pharmacology; Molecular docking; Mechanism of action

环孢素 A (CsA) 作为临床常用的强效免疫抑制剂, 在器官移植及银屑病、类风湿关节炎等自身免疫疾病中发挥重要作用^[1]。然而, 其剂量依赖性的肾毒性不良反应限制了临床应用^[1-2]。CsA 诱导的肾毒性根据病程进展和病理特征可分为两种类型: 急性肾毒性主要表现为可逆性肾功能损害, 其发病机制主要与 CsA 引起的肾血管持续收缩、阻力增加及肾血流量减少相关; 慢性肾毒性则导致不可逆的肾脏结构损伤, 特征性病变包括肾小管萎缩、间质纤维化及局灶节段性肾小球硬化, 最终可进展为终末期肾病^[3-5]。目前临床防治 CsA 肾毒性主要依赖于血药浓度检测、肾脏微循环改善以及免疫抑制方案调整等

策略^[6-7]。但现有干预措施防治 CsA 肾毒性仍存在明显局限性^[6]。因此, 深入探索 CsA 肾毒性的分子机制并开发新型防治策略, 对于提高临床用药安全、改善患者长期预后及优化免疫治疗方案具有重要的临床意义。在临床难治性疾病的治疗中, 西医常受限于靶点单一、特异性不足等, 而中医药凭借“辨证论治”的整体调节理念则展现出独特优势^[8]。丹参始载于《神农本草经》, 味苦, 微寒, 归心、肝经, 具有活血通经、祛瘀止痛等功效^[9]。既往研究表明, 丹参可显著拮抗 CsA 诱导的肾毒性, 其保护机制可能通过降低红细胞压积、血浆黏稠度, 扩张小血管, 改善肾皮质毛细血管的血流动力学, 减轻肾间质纤维

化等^[10-11]。基于现有证据,丹参可单用或配伍其他中药治疗CsA肾毒性相关疾病,但其确切的分子作用机制尚未完全阐明,亟需借助现代研究方法进行系统探索。

近年来,网络药理学作为融合系统生物学、生物信息学及多向药理学的前沿研究方法,在中药复杂作用机制研究和创新药物研发领域凸显重要价值^[12]。本研究通过网络药理学联合分子对接技术分析丹参治疗CsA肾毒性的药效物质、作用靶点及其分子调控机制,为其临床转化应用提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 丹参活性成分筛选及靶点获取 利用中药系统药理学数据库(TCMSP)检索丹参活性成分,并以口服生物利用度(OB)≥30%和类药性(DL)≥0.36作为筛选条件,获取活性成分。在PubChem数据库查询并下载活性成分的SMILE文件。利用SMILE文件在TargetNet数据库、SuperPred数据库分别进行潜在靶点预测,筛选条件均为Probability≥0.6。

1.2 CsA肾毒性疾病靶点收集 利用关键词“(cyclosporin OR cyclosporine OR ciclosporin OR ciclosporine) AND (nephrotoxicity OR “renal toxicity” OR “kidney toxicity” OR “renal injury” OR “kidney injury” OR “kidney damage” OR “renal damage”)”于GenCLiP 3数据库检索CsA肾毒性相关疾病靶点。在CTD数据库以“acute renal injury”为关键词,限定Inference Network含“cyclosporine”且Inference Score≥150,筛选CsA肾毒性相关疾病靶点。通过UniProt数据库对以上疾病靶点进行规范化处理,剔除重复蛋白,获得CsA肾毒性相关疾病靶点。

1.3 交集靶点与“活性成分-交集靶点”网络构建 采用Venny 2.1.0分析工具对活性成分作用靶点与CsA肾毒性疾病靶点进行比对分析,获取两者的交集靶点,这些交集靶点即为丹参治疗CsA肾毒性潜在靶点。随后运用Cytoscape软件构建“活性成分-交集靶点”网络,并依据度值排序筛选出主要活性成分。

1.4 蛋白质互作(PPI)网络构建及核心靶点筛选 利用STRING数据库预测各靶蛋白之间的相互作用关系,其中物种限定为“Homo sapiens”,置信度(Combined Score)设定为中等(0.400)。随后依据这些相互作用关系,使用Cytoscape软件构建PPI网络。利用CytoHubba插件的MCC、MNC和EPC拓扑算法分析

PPI网络,将3种算法结果的交集靶点确定为丹参治疗CsA肾毒性的核心靶点。

1.5 基因本体(GO)功能和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析 采用DAVID数据库对治疗靶点进行GO功能与KEGG通路富集分析,物种设定为“Homo sapiens”,以“ $P<0.01$ ”且“富集基因数量≥5”作为筛选标准,获得显著富集的GO功能和KEGG通路,并依据P值进行可视化展示。

1.6 分子对接验证 从PubChem数据库下载主要活性成分的SDF格式文件,使用OpenBabel软件转为pdb格式,再经AutoDockTools软件加氢、计算电荷后,导出为pdbqt文件。从RCSB PDB数据库获取核心靶点pdb格式的3D结构文件,运用PyMOL软件去除蛋白结构中的水分子、小分子配体等,再通过AutoDock Tools 1.5.6软件进行加氢、计算电荷等处理,并保存为pdbqt格式。运用Autodock Vina软件执行分子对接验证,使用GraphPad Prism 6.0软件绘制热图,并利用PyMOL软件可视化对接结果。

2 结果

2.1 丹参活性成分及对应靶点 见表1。共筛选出丹参活性成分33个,TargetNet和SuperPred数据库分别预测出150个和272个作用靶点,去重后共获得373个潜在靶点。

表1 丹参活性成分表

序号	活性成分名称	Mol ID	PubChem ID	OB(%)	DL
1	(6S,7R)-6,7-dihydroxy-1,6-dimethyl-8,9-dihydro-7H-naphtho[8,7-g]benzofuran-10,11-dione	MOL007070	10470747	41.31	0.45
2	2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-5-(3-hydroxypropyl)-7-methoxy-3-benzofurancarboxaldehyde	MOL007050	6709746	62.78	0.40
3	3alpha-Hydroxytanshinone IIA	MOL007045	14610644	44.93	0.44
4	alpha-Amyrin	MOL006824	73170	39.51	0.76
5	Baicalin	MOL002776	64982	40.12	0.75
6	Clonastero	MOL001771	457801	36.91	0.75
7	Cryptotanshinone	MOL007088	160254	52.34	0.40
8	Danshenol A	MOL007082	3083514	56.97	0.52
9	Danshenol B	MOL007081	3083515	57.95	0.56
10	Dehydrotanshinone IIA	MOL002651	128994	43.76	0.40
11	Dihydrotanshinone I	MOL007101	5316743	45.04	0.36
12	Formyltanshinone	MOL007058	14609847	73.44	0.42

去重后共获取 760 个 CsA 肾毒性疾病靶点。

2.3 交集靶点与“活性成分-交集靶点”网络 见图1。丹参活性成分靶点与CsA肾毒性疾病靶点的交集靶点共有100个,这些靶点可能是丹参改善CsA肾毒性的作用靶点。“活性成分-交集靶点”网络见图2,共包含节点133个、连线1102条,橘红色的三角形表示活性成分,绿色圆形代表治疗靶点。其中度值排名前6的主要活性成分为隐丹参酮、丹参酮IIA、丹参醇B、二氢丹参酮I、黄芩苷和 α -香树脂醇。

2.4 PPI网络及核心靶点 STRING数据库构建的初始PPI网络见图3A, 随后剔除孤立的腺苷A1受体(ADORA1)蛋白, 再经Cytoscape软件可视化处理后, 获得1个包含98个节点和915条边的优化PPI网络见图3B。运用CytoHubba插件的MCC、MNC和

A Venn diagram illustrating the overlap between two sets of genes. The left circle, labeled '丹参' (Dangshen), contains 273 unique genes. The right circle, labeled 'CsA 肾毒性' (CsA nephrotoxicity), contains 660 unique genes. The intersection of the two circles, representing genes common to both, contains 100 genes.

EPC3种拓扑算法,分别获得了10个核心靶点,取交集最终确定雌激素受体1(ESR1)、缺氧诱导因子1 α (HIF1A)、热休克蛋白90 α A1(HSP90AA1)、雷帕霉素机制性靶蛋白(MTOR)、核因子 κ B亚基

1(NFKB1)、前列腺素内过氧化物合酶2(PTGS2)、信号转导与转录激活因子1(STAT1)、信号转导与转录激活因子3(STAT3)等8个靶点为丹参治疗CsA肾毒性核心靶点,见图4。

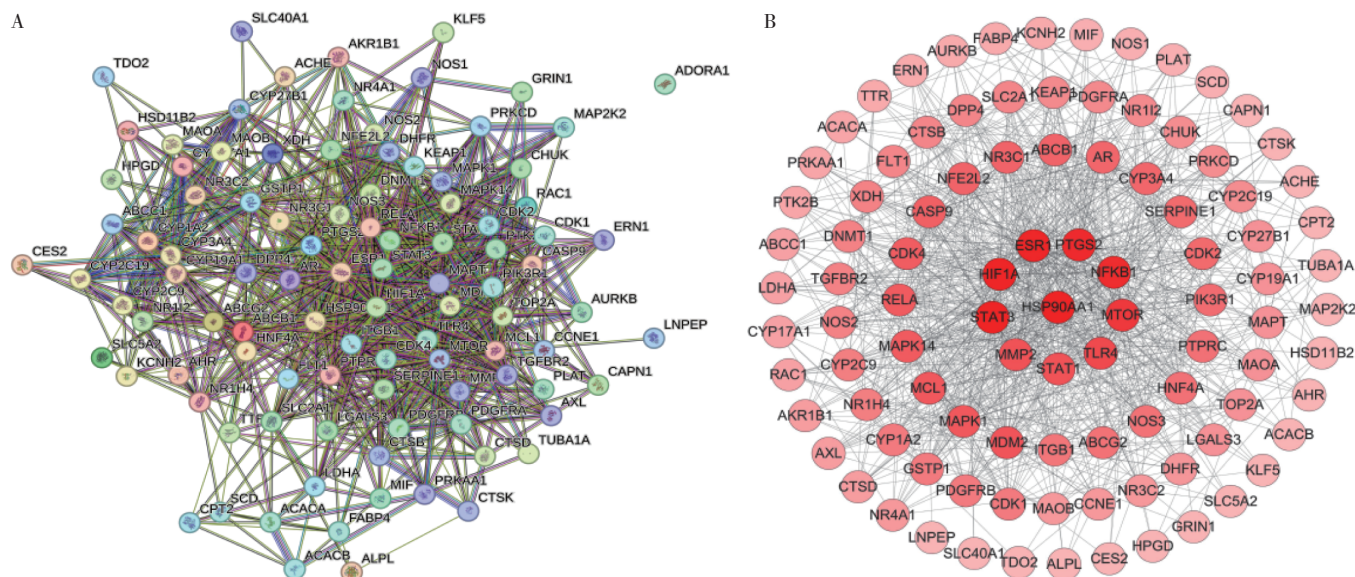
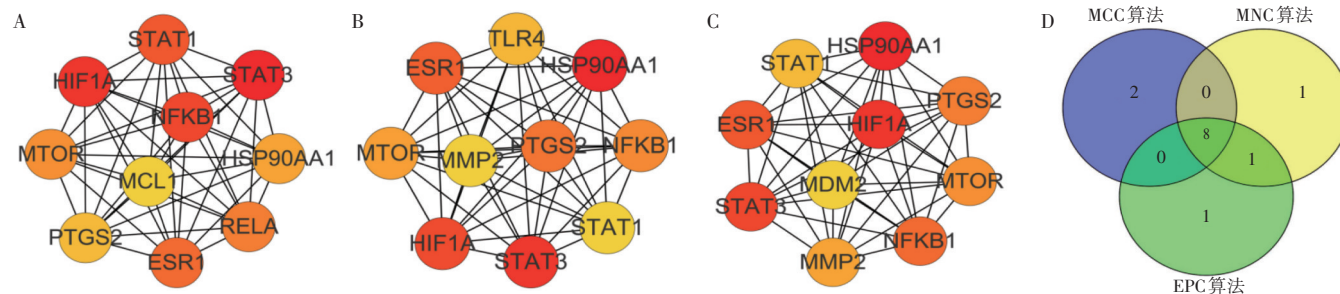


图3 丹参治疗环孢素A(CsA)肾毒性的蛋白互作网络图



注: A. MCC算法筛选的核心靶点; B. MCC算法筛选的核心靶点; C. MCC算法筛选的核心靶点; D.核心靶点的韦恩图。

图4 丹参治疗环孢素A(CsA)肾毒性的核心靶点

2.5 GO功能和KEGG通路富集分析结果 GO功能富集分析共得到141个条目,其中生物过程(BP)68个、细胞组分(CC)30个、分子功能(MF)43个,各项 P 值前10个条目见图5。BP主要涉及细胞内受体信号通路、对缺氧的反应、对过氧化氢的细胞反应、凋亡过程的负调节和炎症反应等;CC主要涉及细胞液、细胞质、核质、线粒体和受体复合物等;MF主要涉及核受体活性、相同蛋白结合、酶结合、血红素结合和氧化还原酶活性等。KEGG通路富集分析共获得87条通路, P 值前30个条目见图6。主要包括缺氧诱导因子-1(HIF-1)信号通路、磷脂酰肌醇3

激酶-蛋白激酶B(PI3K-Akt)信号通路、凋亡(Apoptosis)、Th17细胞分裂、泌乳素信号通路、Toll样受体信号通路、鞘脂信号通路和松弛素信号通路等。

2.6 分子对接结果 主要活性成分隐丹参酮、丹参酮IIA、丹参醇B、二氢丹参酮I、黄芩苷和 α -香树脂醇与核心靶点ESR1、HIF1A、HSP90AA1、MTOR、NFKB1、PTGS2、STAT1、STAT3的分子对接结合能见图7。分子对接结合能均 < -5.0 kcal/mol,显示出较强的结合活性。选取结合活性最强的6个复合物进行构象可视化分析,结果见图8。其中,MTOR

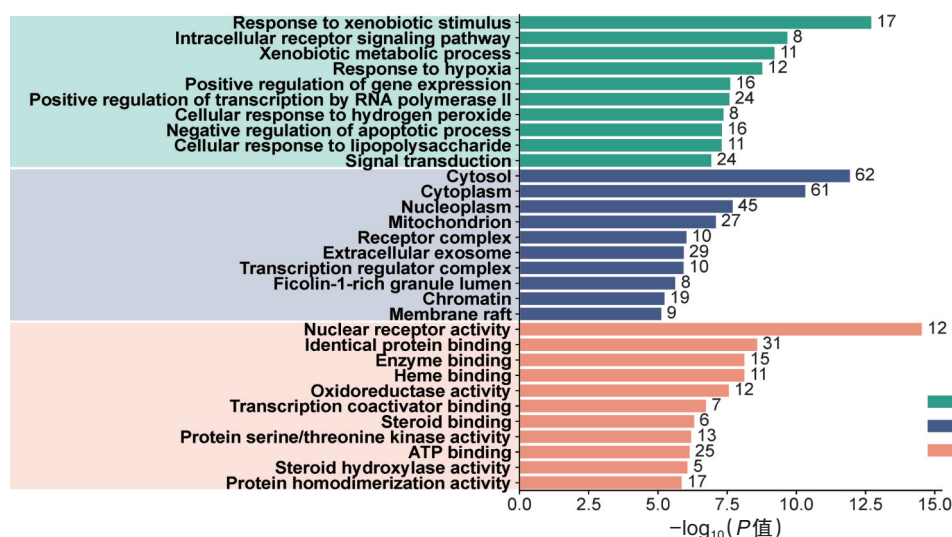


图5 丹参治疗环孢素A(CsA)肾毒性的GO功能富集分析条形图

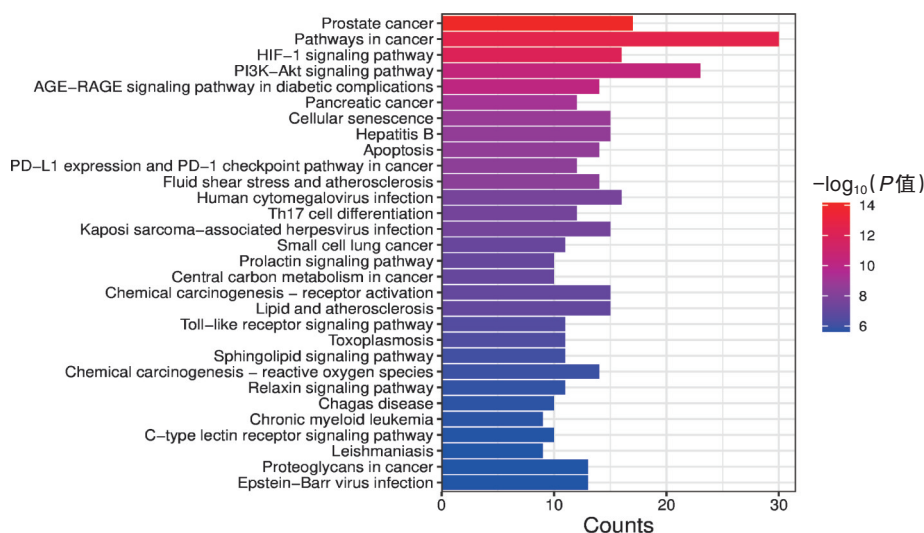


图6 丹参治疗环孢素A(CsA)肾毒性的KEGG通路富集分析条形图

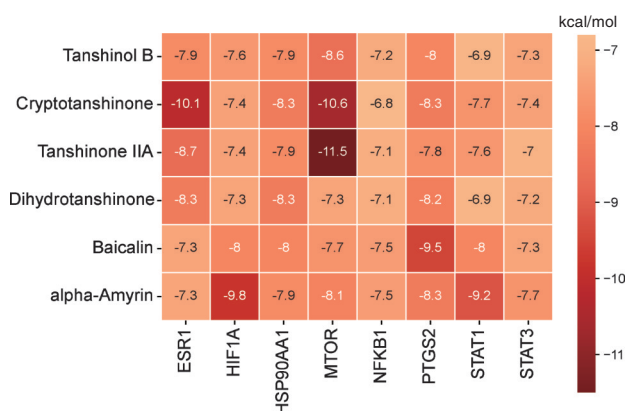


图7 丹参治疗环孢素A(CsA)肾毒性主要活性成分与核心靶点的分子对接结合能热图

与丹参酮 IIA 表现出最强的结合亲和力(结合能为 -11.5 kcal/mol), 这种强结合主要通过 SER-2035、TYR-2105 氨基酸残基形成的 2 个稳定氢键来实现。

3 讨论

CsA 是一种经典的免疫抑制剂, 广泛应用于器官移植和自身免疫性疾病的治疗^[1]。然而, CsA 的临床应用常常因急性和慢性肾毒性而受到限制^[3-4]。目前西医对 CsA 肾毒性的防治手段仍存在明显局限性。近年来, 随着中医药现代化研究的不断深入, 益气活血类中药丹参凭借多靶点、多通路的作用机制, 在防治 CsA 肾毒性方面展现出独特优势^[10-11]。

本研究发现, 丹参中的活性成分隐丹参酮、丹

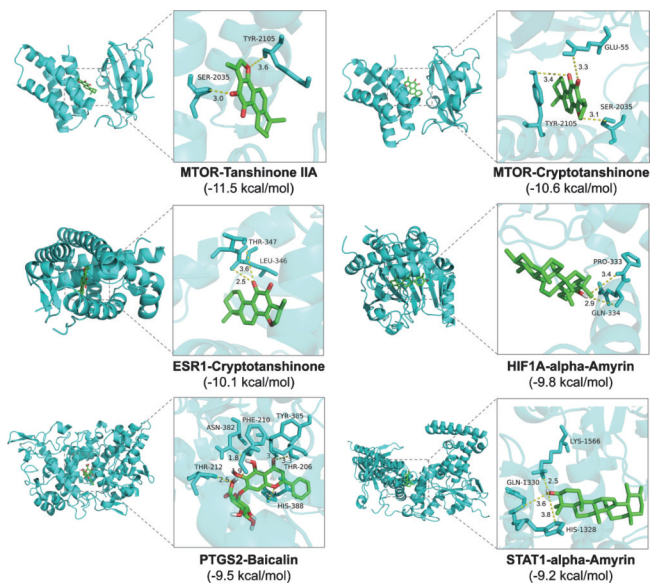


图8 丹参治疗环孢素A(CsA)肾毒性主要活性成分与核心靶点的部分分子对接构象

参酮 IIA、丹参醇 B、二氢丹参酮 I、黄芩苷和 α -香树脂醇均具有较为广泛的作用靶点，因此被确定为 CsA 肾毒性治疗中的主要活性成分。隐丹参酮可改善缺氧/复氧(H/R)诱导的人肾近端小管上皮细胞(HK-2)损伤，其保护作用可被 PI3K-Akt 通路抑制剂 LY294002 所阻断，提示其肾脏保护效应可能通过调节 PI3K-Akt 信号通路来实现^[13]。丹参酮 IIA 能有效预防对乙酰氨基酚诱导的肾毒性，其机制涉及激活核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)-多药耐药相关蛋白 2/4(MRP2/4) 通路，进而促进肾脏中有毒中间代谢产物的清除^[14]。丹参乙醇提取物可显著改善脂多糖(LPS)诱导的小鼠急性肾损伤(AKI)，并通过成分鉴定出二氢丹参酮、隐丹参酮、丹参酮 IIA 是其发挥治疗作用的关键活性成分^[15]。此外，黄芩苷在铅、马兜铃酸 I 以及尿酸钠晶体诱导的多种肾损伤模型中均展现出良好的保护效果^[16-18]。五手花甲醇提取物对链脲佐菌素(STZ)诱导的大鼠肾脏氧化损伤具有显著的拮抗作用，进一步的成分分析确认 α -香树脂醇是其发挥肾脏保护效应的关键活性成分之一^[19]。这些研究结果表明，丹参中的主要活性成分大多具有肾脏保护作用。

PPI 网络的拓扑分析结果表明，ESR1、HIF1A、HSP90AA1、MTOR、NFKB1、PTGS2(即 COX-2)、STAT1 和 STAT3 是丹参治疗 CsA 肾毒性的核心靶点。进一步的分子对接结果显示，主要活性成分与核心

靶点之间均表现出较强的结合亲和力，证实本研究网络药理学预测结果具有良好的准确性与可靠性。经文献检索发现，这些靶点大多与 CsA 肾毒性的发病机制密切相关。在 CsA 诱导的小鼠模型中，CsA 通过激活还原型辅酶 II 氧化酶(Nox2)调控 HIF-1 α 的表达，加剧肾脏组织的缺氧状态，最终促进 CsA 相关的肾缺氧损伤^[20]。CsA 通过破坏 HIF-1 α 的稳定性来干扰缺氧信号级联，这可能会阻止肾脏组织对缺氧环境的感知与适应性反应，从而加重药物性肾损伤^[21]。与短期治疗相比，长期 CsA 治疗可显著上调肾脏 mTOR 的表达水平，提示 mTOR 是 CsA 相关肾病进展的重要生物标志物^[22]。研究证实，肾移植患者早期采用 mTOR 抑制剂西罗莫司替代 CsA 进行免疫抑制治疗，可显著降低肾毒性发生率，验证了 mTOR 信号通路在 CsA 肾毒性中的关键作用^[23-24]。特异性核因子(NF)- κ B 抑制剂脱氢甲氧基喹啉(DHMEQ)能显著改善 CsA 肾毒性模型大鼠肾功能，同时有效抑制炎症细胞浸润及肾纤维化进展^[25]。CsA 通过抑制钙调磷酸酶催化亚基 α (CnA α) 的磷酸酶活性，激活 NF- κ B，上调 Nox2 的表达，并促进活性氧的过度产生，最终引发肾脏氧化损伤^[26]。CsA 诱导的肾小球滤过率下降和钠潴留可能与肾小球旁 COX-2 表达异常相关，而血管紧张素 II 受体拮抗剂可通过恢复肾皮质 COX-2 的表达水平部分逆转肾损伤^[27]。选择性 COX-2 抑制剂塞来昔布可显著改善 CsA 诱导的肾损伤动物模型的肾脏病理改变^[28]。CsA 处理的小鼠肾小管上皮细胞出现明显的 STAT3 核转位现象，伴随 JAK2 通路激活和炎症反应增加，最终导致肾功能恶化^[29]。CsA 肾毒性患者的肾活检组织中同样存在 STAT3 核定位增强现象，且其表达水平与炎症程度呈显著正相关，证实 STAT3 在 CsA 肾毒性中具有关键调控作用^[30]。这些研究系统揭示了 CsA 肾毒性的多靶点致病机制，为丹参通过调控这些核心靶点来发挥肾脏保护作用提供了有力的理论支撑。

KEGG 通路富集分析结果显示，丹参治疗 CsA 肾毒性的作用机制主要涉及 HIF-1 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、细胞凋亡和 Toll 样受体信号通路等。研究发现，尼可地尔可通过调节 CsA 诱导的 HIF-1 α /血管内皮生长因子(VEGF)/内皮型一氧化氮合酶(eNOS)信号通路的紊乱，显著改善肾功能损伤^[31]。特异性抑制 PI3K-Akt 通路可破坏肾小管上皮细胞的

结构完整性,提示该通路是CsA肾毒性发生和进展的重要分子机制之一^[32]。慢性CsA肾毒性诱导的肾细胞凋亡涉及多条通路的协同作用^[33-34]。CsA可通过激活Toll样受体4(TLR4)/髓样分化因子88(Myd88)/白细胞介素1受体相关激酶(IRAK)信号通路,促进肾小管细胞内NF- κ B通路的活化,进而诱发肾脏炎症反应。这一机制可能是CsA诱导肾毒性的重要分子基础^[30]。这些研究均提示,丹参可能通过调控多条通路来发挥对CsA肾毒性的保护作用。

综上,本研究采用网络药理学联合分子对接技术分析发现丹参抗CsA肾毒性的作用机制可能为,丹参中的主要活性成分隐丹参酮、丹参酮IIA、丹参醇B、二氢丹参酮I、黄芩苷和 α -香树脂醇,作用于ESR1、HIF1A、HSP90AA1、MTOR、NFKB1、PTGS2、STAT1、STAT3等核心靶点,调控HIF-1、PI3K-Akt、Toll样受体等信号通路,干预凋亡、缺氧反应、炎症反应等生物过程,从而对CsA肾毒性发挥治疗作用。本研究揭示了丹参“多成分-多靶点-多通路”协同作用的分子机制,然而,这些预测结果都是基于现有数据库得出,其准确性和可靠性仍需通过进一步的实验研究加以验证。

[参考文献]

- [1] ABD-ELDAYEM A M, MAKRAM S M, MESSIHA B A S, et al. Cyclosporine-induced kidney damage was halted by sitagliptin and hesperidin via increasing Nrf2 and suppressing TNF- α , NF- κ B, and Bax[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 7434.
- [2] 中华医学会器官移植学分会. 器官移植免疫抑制剂临床应用技术规范(2019版)[J]. *器官移植*, 2019, 10(3): 213-226.
- [3] FELLSTRÖM B. Cyclosporine nephrotoxicity[J]. *Transplant Proc*, 2004, 36(2 Suppl): 220S-223S.
- [4] 周凌. 环孢素A肾毒性作用的发生机制[J]. *国外医学. 泌尿系统分册*, 2001, 21(S1): 122-125.
- [5] 尹智峰, 王毅, 秦国庆, 等. 环孢素致慢性肾毒性研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2009, 9(22): 4368-4370, 4332.
- [6] 钟懿梦, 余亨, 鲁科达. 中医药防治环孢素肾毒性研究进展[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2021, 31(1): 89-92.
- [7] 高冉冉, 周乐, 韩聪, 等. 中西医结合诊治环孢素A慢性肾毒性的思路与方法[J]. *中草药*, 2023, 54(24): 8273-8281.
- [8] 张彦琼, 李梢. 网络药理学与中医药现代研究的若干进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2015, 29(6): 883-892.
- [9] 傅雪琴, 兰瑞, 邹旭欢, 等. 基于网络药理学研究丹参-川芎抗脑缺血再灌注损伤作用机制及试验验证[J]. *中国畜牧兽医*, 2022, 49(9): 3643-3654.
- [10] 阮翹, 阮耀, 谢新立. 环孢素A慢性肾毒性及丹参保护作用[J]. *中国公共卫生*, 2007, 23(4): 460-462.
- [11] 张峥, 王宏涛, 陈吉萍. 复方丹参片对环孢素A肾毒性的拮抗作用研究[J]. *中国药房*, 2010, 21(32): 3047-3048.
- [12] 孙莉敏, 刘丽芳, 朱华旭, 等. 基于网络药理学的黄连解毒汤治疗阿尔兹海默症的作用机制研究[J]. *药学报*, 2017, 52(8): 1268-1275.
- [13] ZHU R, WANG W, YANG S. Cryptotanshinone inhibits hypoxia/reoxygenation-induced oxidative stress and apoptosis in renal tubular epithelial cells[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(8): 13354-13360.
- [14] ZHANG X, LONG F, LI R, et al. Tanshinone IIA prevents acetaminophen-induced nephrotoxicity through the activation of the Nrf2-Mrp2/4 pathway in mice[J]. *Environ Toxicol*, 2022, 37(7): 1618-1628.
- [15] GAN H, HUANG L, DING F, et al. Simultaneous purification of dihydrotanshinone, tanshinone I, cryptotanshinone, and tanshinone IIA from *Salvia miltiorrhiza* and their anti-inflammatory activities investigation[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 8460.
- [16] ZHANG Z, GAN X, GUO M, et al. The Protective Effect of Baicalin Against Lead-Induced Renal Oxidative Damage in Mice[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2017, 175(1): 129-135.
- [17] WANG K, FENG C, LI C, et al. Baicalin Protects Mice from Aristolochic Acid I-Induced Kidney Injury by Induction of CYP1A through the Aromatic Hydrocarbon Receptor[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(7): 16454-16468.
- [18] FU W, LIU Z, WANG Y, et al. Baicalin inhibits monosodium urate crystal-induced pyroptosis in renal tubular epithelial cell line through Panx-1/P2X7 pathways: Molecular docking, molecular dynamics, and in vitro experiments[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2024, 103(4): e14522.
- [19] SANTIAGO-BALMAEDA E, SEGURA-COBOS D, GARÍN-AGUILAR M E, et al. *Chiranthodendron pentadactylon* Larreat (*Sterculiaceae*), a Potential Nephroprotector against Oxidative Damage Provoked by STZ-Induced Hyperglycemia in Rats[J]. *Plants (Basel)*, 2023, 12(20): 3572.
- [20] DIAMALI A, WILSON N A, SADOWSKI E A, et al. Nox2 and Cyclosporine-Induced Renal Hypoxia[J]. *Transplantation*, 2016, 100(6): 1198-1210.
- [21] D'ANGELO G, DUPLAN E, VIGNE P, et al. Cyclosporin A prevents the hypoxic adaptation by activating hypoxia-inducible factor-1 α Pro-564 hydroxylation[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(17): 15406-15411.
- [22] SERENO J, RODRIGUES-SANTOS P, VALA H, et al. Transition from cyclosporine-induced renal dysfunction to nephrotoxicity in an in vivo rat model[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(5): 8979-8997.
- [23] MOTA A. Sirolimus: a new option in transplantation[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2005, 6(3): 479-487.
- [24] CAMPISTOL J M, COCKWELL P, DIEKMANN F, et al. Practical

- recommendations for the early use of m-TOR inhibitors (sirolimus) in renal transplantation[J]. *Transpl Int*, 2009, 22(7): 681-687.
- [25] MORITA S, SHINODA K, YOSHIDA T, et al. Dehydroxymethyllepoxyquinomicin, a novel nuclear factor- κ B inhibitor, prevents the development of cyclosporine A nephrotoxicity in a rat model[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2020, 21(1): 60.
- [26] CHERIYAN A M, UME A C, FRANCIS C E, et al. Calcineurin A- α suppression drives nuclear factor- κ B-mediated NADPH oxidase-2 upregulation[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2021, 320(5): F789-F798.
- [27] HU J, XU Y, BACHMANN S, et al. Angiotensin II receptor blockade alleviates calcineurin inhibitor nephrotoxicity by restoring cyclooxygenase 2 expression in kidney cortex[J]. *Acta Physiol(Oxf)*, 2021, 232(1): e13612.
- [28] EL-GOWELLI H M, HELMY M W, ALI R M, et al. Celecoxib offsets the negative renal influences of cyclosporine via modulation of the TGF- β 1/IL-2/COX-2/endothelin ET (B) receptor cascade[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2014, 275(2): 88-95.
- [29] GONZÁLEZ-GUERRERO C, CANNATA-ORTIZ P, GUERRI C, et al. TLR4-mediated inflammation is a key pathogenic event leading to kidney damage and fibrosis in cyclosporine nephrotoxicity[J]. *Arch Toxicol*, 2017, 91(4): 1925-1939.
- [30] GONZÁLEZ-GUERRERO C, OCAÑA-SALCEDA C, BERZAL S, et al. Calcineurin inhibitors recruit protein kinases JAK2 and JNK, TLR signaling and the UPR to activate NF- κ B-mediated inflammatory responses in kidney tubular cells[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 272(3): 825-841.
- [31] HARB I A, ASHOUR H, SABRY D, et al. Nicorandil prevents the nephrotoxic effect of cyclosporine-A in albino rats through modulation of HIF-1 α /VEGF/eNOS signaling[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2021, 99(4): 411-417.
- [32] KARILIN A, ESCHER G, RUDLOFF S, et al. Nephrotoxicity of Calcineurin Inhibitors in Kidney Epithelial Cells is Independent of NFAT Signaling[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12: 789080.
- [33] XIAN Z, SHAN J, LI C, et al. Mechanisms of cyclosporine-induced renal cell apoptosis: a systematic review[J]. *Am J Nephrol*, 2013, 37(1): 30-40.
- [34] XIAN Z, LI C, SHAN J, et al. Mechanisms of renal cell apoptosis induced by cyclosporine A: a systematic review of in vitro studies[J]. *Am J Nephrol*, 2011, 33(6): 558-566.

[责任编辑: 钟志敏, 蒋维超(英文)]