

基于网络药理学、机器学习和分子对接分析健脾益肾方联合雷公藤多苷片治疗免疫球蛋白A肾病的作用机制

钟林裕¹, 吴异浙¹, 叶小丹², 祁爱蓉²

1. 广州中医药大学第四临床医学院, 广东 深圳 518000; 2. 深圳市中医院, 广东 深圳 518000

[摘要] 目的: 采用网络药理学和分子对接技术结合 GEO 数据集机器学习方法分析健脾益肾方联合雷公藤多苷片治疗免疫球蛋白 A 肾病 (IgAN) 的作用机制。方法: 通过 TC MSP 和 UniProt 筛选健脾益肾方和雷公藤多苷片活性成分和对应靶点。检索 GeneCards、OMIM、TTD、DrugBank、DisGeNET、Ensembl 数据库获得 IgAN 相关靶点。使用 Venn 在线工具获取药物与疾病交集靶点。基于 STRING 蛋白互作 (PPI) 信息, 借助 Cytoscape 可视化工具建立 PPI 网络筛选核心靶点。使用 Metascape 进行基因本体 (GO) 功能和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析。在 R 软件中通过最小绝对收缩和选择算子 (LASSO)、随机森林 (RF) 及支持向量机递归特征消除 (SVM-RFE) 算法评估核心靶点对 GSE93798 数据集中病例组和对照组的识别能力以确定关键基因。运用 Cytoscape 构建网络筛选主要活性成分。并进行分子对接验证。结果: 健脾益肾方联合雷公藤多苷片治疗 IgAN 的主要活性成分有槲皮素、山奈酚、木犀草素、β 谷甾醇和刺芒柄花素等, 核心靶点有白细胞介素 (IL)-6、B 细胞淋巴瘤 2 (BCL2)、肿瘤蛋白 p53 (TP53) 等 12 个。机器学习筛选出 2 个关键基因: 小鼠骨肉瘤病毒癌基因同源物 (FOS)、禽类肉瘤病毒 17 癌基因同源物 (JUN)。GO 富集分析显示生物过程 (BP) 主要涉及细胞迁移的正向调节、细胞对脂质的反应等; 细胞组分 (CC) 主要涉及质膜的外侧面、膜筏、囊腔等; 分子功能 (MF) 主要涉及转录因子结合、蛋白激酶结合等。KEGG 通路主要涉及癌症、糖尿病并发症中的晚期糖基化终末产物-受体 (AGE-RAGE) 等信号通路。分子对接结果显示核心靶点与主要活性成分之间存在稳定的结合力。结论: 健脾益肾方联合雷公藤多苷片可能作用于 FOS、JUN 等核心靶点, 调控细胞增殖与炎症反应, 发挥抗氧化、抗纤维化作用治疗 IgAN。

[关键词] 免疫球蛋白 A 肾病; 健脾益肾方; 雷公藤多苷片; 网络药理学; 机器学习; 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) 09-0168-10

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2026.09.025

Analysis of Mechanism of Jianpi Yishen Prescription Combined with Tripterygium Glycosides Tablets in Treating Immunoglobulin A Nephropathy Based on Network Pharmacology, Machine Learning, and Molecular Docking

ZHONG Linyu¹, WU Yizhe¹, YE Xiaodan², QI Airong²

1. The Fourth School of Clinical Medicine of Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen Guangdong 518000, China; 2. Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen Guangdong 518000, China

Abstract: **Objective:** To analyze the mechanism of Jianpi Yishen Prescription combined with Tripterygium Glycosides Tablets in treating immunoglobulin A nephropathy (IgAN) using network pharmacology and molecular

[收稿日期] 2025-10-19

[修回日期] 2026-04-20

[基金项目] 深圳市“医疗三名工程”项目 (SZZYSM202311004)

[作者简介] 钟林裕 (1999-), 男, 在读硕士研究生。

[通信作者] 祁爱蓉 (1973-), 女, 主任医师。

docking technology combined with GEO dataset machine learning methods. **Methods:** The active ingredients and corresponding targets of Jianpi Yishen Prescription and Tripterygium Glycosides Tablets were screened through TCMSP and UniProt. IgAN-related targets were retrieved from GeneCards, OMIM, TTD, DrugBank, DisGeNET, and Ensembl databases. The Venn online tool was used to obtain intersecting targets between drugs and disease. Based on protein-protein interaction (PPI) information from the STRING database, a PPI network was constructed using Cytoscape visualization tools to screen core targets. Gene Ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were performed using Metascape. In R software, the Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (LASSO), Random Forest (RF), and Support Vector Machine-Recursive Feature Elimination (SVM-RFE) algorithms were used to evaluate the identification ability of core targets for case and control groups in the GSE93798 dataset to determine key genes. Cytoscape was employed to construct a network and screen main active ingredients. Molecular docking validation was then performed. **Results:** The main active ingredients of Jianpi Yishen Prescription combined with Tripterygium Glycosides Tablets in treating IgAN included quercetin, kaempferol, luteolin, β -sitosterol, and formononetin. There were 12 core targets, including interleukin-6 (IL-6), B-cell lymphoma 2 (BCL2), and tumor protein p53 (TP53). Two key genes were screened out by machine learning: FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog (FOS) and avian sarcoma virus 17 oncogene homolog (JUN). GO enrichment analysis showed that biological processes (BP) mainly involved positive regulation of cell migration and cellular response to lipids; cellular components (CC) mainly involved the external side of the plasma membrane, membrane rafts, and vesicle lumen; molecular functions (MF) mainly involved transcription factor binding and protein kinase binding. KEGG pathways primarily involved pathways in cancer and the advanced glycation end products-receptor for AGE (AGE-RAGE) signaling pathway in diabetic complications. Molecular docking results demonstrated stable binding forces between core targets and main active ingredients. **Conclusion:** Jianpi Yishen Prescription combined with Tripterygium Glycosides Tablets may act on core targets such as FOS and JUN to regulate cell proliferation and inflammatory responses, exerting antioxidant and anti-fibrotic effects in treating IgAN.

Keywords: Immunoglobulin A nephropathy; Jianpi Yishen Prescription; Tripterygium Glycosides Tablets; Network pharmacology; Machine learning; Molecular docking; Mechanism of action

免疫球蛋白A肾病(IgAN)是全球最常见的原发性肾小球肾炎, 约占慢性肾脏病病例的20%~40%, 是终末期肾病的主要病因之一^[1]。临床表现为持续性血尿、蛋白尿及肾功能进行性减退^[2]。尽管激素和肾素-血管紧张素系统抑制剂等可延缓疾病进展, 但因其不良反应, 使其应用受限^[3], 且对IgAN机制的深入研究提示单靶点用药可能难以达到预期治疗效果^[4]。中医药在治疗IgAN中展现出独特优势^[5]。雷公藤多苷片作为雷公藤的有效成分提取物, 具有降低IgAN患者蛋白尿的效果^[6], 也具有免疫调节与抗炎作用^[7], 但对生殖系统具有损伤生殖细胞、诱导生殖细胞凋亡等不良反应, 临床应用有所限制^[8]。因此, 寻找能够协同增效或减毒的联合用药方案具有重要意义。

健脾益肾方是广东省名中医李顺民教授基于“脾肾相关”理论所创立, 由黄芪、山药、肉苁蓉、白术、豆蔻、丹参、大黄、甘草组成, 是治疗慢性肾脏病的有效方剂, 一项临床研究显示其对60例慢性肾脏病患者的治疗总有效率达86.67%^[9]。该疗效体现为对患者肾功能指标的改善, 包括降低血尿酸、肌酐、尿素和尿蛋白。临床观察发现, 健脾益肾方与雷公藤多苷片联用治疗IgAN, 在显著降低尿蛋白的同时, 对性激素水平影响较小^[10], 提示该联合方案或许可以在保障疗效的基础上减轻雷公藤的生殖毒性。然而联合治疗IgAN的作用机制尚不明确, 有待从分子层面进一步研究。

本研究整合了网络药理学、借助基因数据的机

器学习与分子对接方法系统解析健脾益肾方联合雷公藤多苷片治疗IgAN的作用机制。网络药理学技术为解析复方协同机制提供了高效手段,也为分析中药方剂和疾病之间的相互作用提供了方法^[11]。机器学习算法可以将基因芯片、转录组测序等方法生成的开源数据通过多维统计定位与疾病相关的基因、信号通路和功能蛋白,有助于预测药物靶点。分子对接模拟药物与靶点蛋白的相互作用^[12],为预测提供结构验证。上述方法的综合运用,旨在从预测到验证逐步深入地阐明其潜在作用机制,为优化临床联合治疗方案提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 药物活性成分筛选及相关靶点预测 检索TCMSP平台中健脾益肾方组成药物黄芪、白术、山药、豆蔻、丹参、肉苁蓉、大黄、甘草及雷公藤的化学成分,以口服生物利用度 $\geq 30\%$ 、类药性 ≥ 0.18 为条件进行筛选,进而查找对应靶点。基于Uniprot平台对靶点进行基因名称匹配,完成命名信息转化。

1.2 IgAN相关靶点筛选 以“IgA Nephropathy”为检索词分别检索GeneCards、OMIM、TTD、Drugbank、Disgenet、ensembl 6个数据库,获得IgAN相关靶点。其中GeneCards数据库以score中位值作为阈值界定标准,筛选出候选对象。合并靶点,通过Uniprot数据库将靶点名称统一化。

1.3 药物-疾病交集靶点获取 使用Venn软件将药物成分靶点与疾病靶点取交集,获得健脾益肾方联合雷公藤多苷片治疗IgAN的潜在靶点。

1.4 蛋白互作(PPI)网络构建 将交集靶点导入String数据库,获取靶点相互作用的网络关系数据,再导入Cytoscape软件,通过CytoNCA插件进行分析^[13],计算PPI网络属性值,先后2次筛选连接度(Degree)、介度(Betweenness)、紧密度(Closeness)、局部连接度(LAC)、网络中心性(Network)、特征向量(Eigenvector) $>$ 中位数的节点为核心靶点。

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 将交集靶点导入Metascape数据库进行分析,以 $P < 0.05$ 为显著筛选条件。其中GO功能富集分析包括生物过程(BP)、细胞组分(CC)、分子功能(MF)。

1.6 机器学习 检索GEO数据库中GSE93798数据集,该数据集包括了20例IgAN患者和22例健康对照

者肾活检标本的基因组微阵列分析数据^[14]。在R软件中进行3种机器学习算法,最小绝对收缩和选择算子(LASSO)、随机森林(RF)及支持向量机递归特征消除(SVM-RFE),评估核心基因识别IgAN和健康对照的能力以确定关键基因。LASSO是一种通过引入L1正则化对线性回归模型进行约束的算法,能够防止过拟合,提升模型的可解释性,该方法主要用于蛋白质变量选择的背景,旨在为后续分析工作确定关键蛋白质^[15]。利用“glmnet”包进行10倍交叉验证程序。RF通过集成多棵决策树评估特征重要性,是通过“randomForest”包建立RF模型,根据Gini指数进行优先级排序,可以帮助聚焦关键靶点^[16]。SVM-RFE通过“e1071、kernlab、caret”包进行,是一种复杂的机器学习方法,通过递归地移除对模型贡献较小的特征来进行特征选择,旨在优化特征集并确定最具预测性的属性^[17]。将3种机器学习算法结果取交集,得出健脾益肾方联合雷公藤多苷片治疗IgAN的关键组成部分。

1.7 “活性成分-靶点-信号通路”网络 运用Cytoscape构建“活性成分-靶点-信号通路”网络,通过Network Analyzer插件计算degree值^[18],筛选排名前5的主要活性成分。

1.8 分子对接验证 将机器学习筛选的关键靶点作为受体蛋白,主要活性成分作为配体。通过PubChem数据库获取小分子配体的2D构型数据,使用Chem3D软件将其转化为pdb文件格式,并完成能量最小化调整。同时从PDB数据库获取靶标蛋白的3D立体构象。通过PyMOL软件对受体蛋白进行去水加氢等处理。利用AutoDock Vina将受体蛋白、配体进行分子对接,设定 -5 kcal/mol能量阈值作为活性结合判定标准^[19]。预测配体小分子与蛋白结合能。

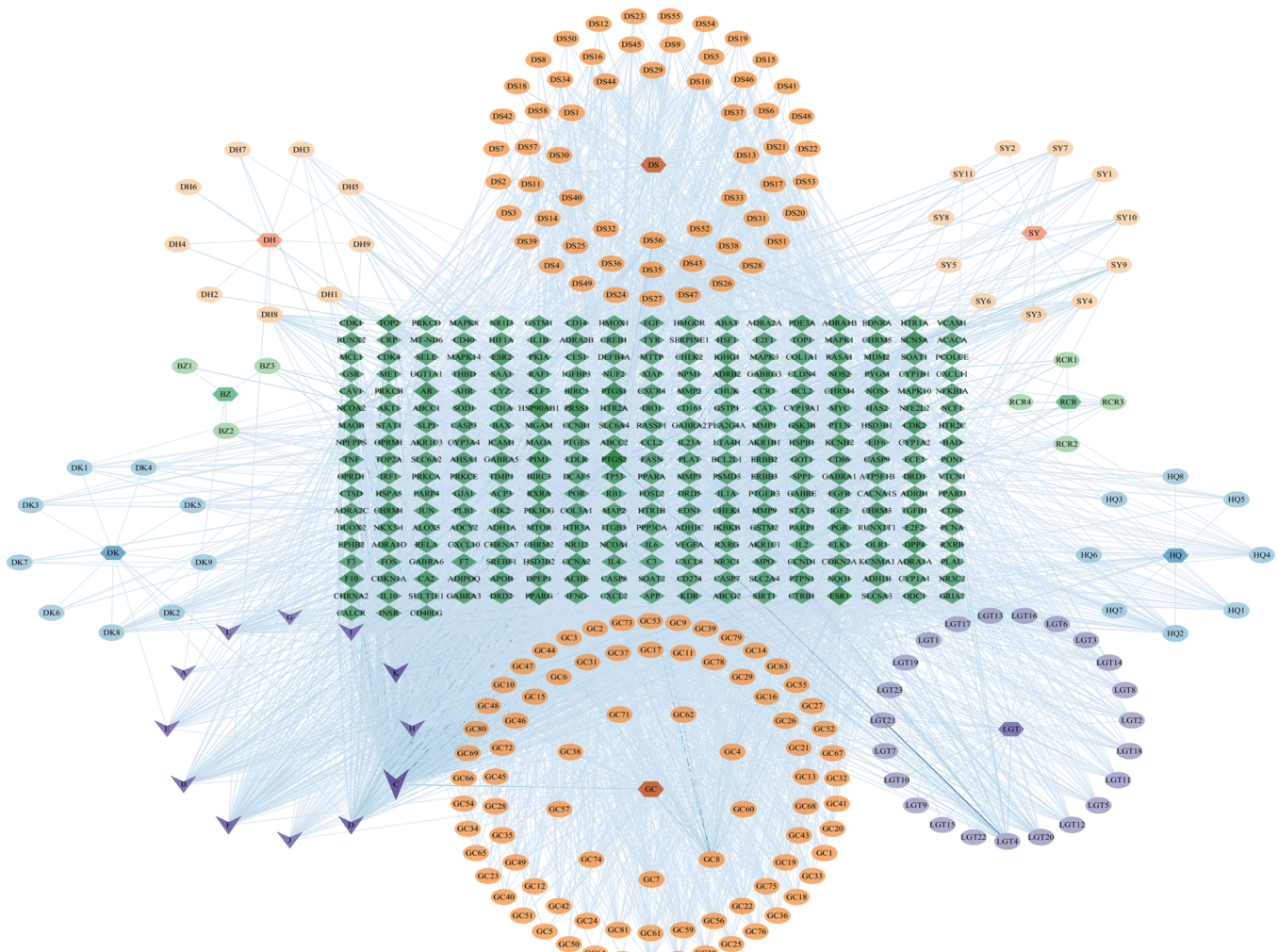
2 结果

2.1 药物活性成分及靶点 检索TCMSP,共获得活性成分218个,其中共有成分12个,见表1。获得健脾益肾方药物及雷公藤活性成分分别为:黄芪17个,山药12个,白术4个,丹参59个,肉苁蓉6个,豆蔻12个,大黄10个,甘草88个,雷公藤28个。共获得对应靶点291个。“活性成分-靶点”网络图见图1。

2.2 IgAN相关靶点及交集靶点 检索GeneCards、OMIM、TTD、Drugbank、Disgenet、ensembl数据库,

表1 健脾益肾方及雷公藤多苷片的共有活性成分

编号	MOLID	活性成分	中药
1	MOL000033	(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-dimethyl-17-[(2R,5S)-5-propan-2-yl-octan-2-yl]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-ol	白术、黄芪
2	MOL000449	豆甾醇	山药、雷公藤
3	MOL000098	槲皮素	豆蔻、肉苁蓉、黄芪、甘草
4	MOL000006	木犀草素	豆蔻、丹参
5	MOL000239	熊竹素	豆蔻、黄芪、甘草
6	MOL000358	β -谷甾醇	肉苁蓉、大黄、雷公藤
7	MOL000211	白桦脂酸	黄芪、甘草、雷公藤
8	MOL000354	异鼠李素	黄芪、甘草
9	MOL000392	刺芒柄花素	黄芪、甘草
10	MOL000417	毛蕊异黄酮	黄芪、甘草
11	MOL000422	山柰酚	黄芪、甘草、雷公藤
12	MOL000296	常春藤皂甙元	黄芪、雷公藤



注：9个六边形块代表健脾益肾方药物及雷公藤，周围椭圆代表药物活性成分，“V”形代表共有成分，中间绿色菱形代表药物靶点。

图1 健脾益肾方与雷公藤多苷片的“活性成分-靶点”网络图

分别获得 IgAN 相关靶点 2 612、15、5、15、63、57 个。其中 GeneCards 数据库以 score 中位值作为阈值界定标准进行 2 次筛选, 得到 1 361 个靶点。所有靶点进行合并去重后共有 1 411 个。药物与疾病靶点取交集, 共获得 134 个交集靶点。

2.3 PPI 网络 见图 2。使用 Cytoscape 软件进行网络拓扑属性值中位数筛选后得到 33 个节点、191 条边的 PPI 网络。进一步筛选后得到白细胞介素(IL)-6、小鼠骨肉瘤病毒癌基因同源物(FOS)、B 细胞淋巴瘤 2(BCL2)、肿瘤蛋白 p53(TP53)、信号传导和转录激活因子 3(STAT3)、禽类肉瘤病毒 17 癌基因同源物(JUN)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)1、MAPK3、骨髓细胞瘤病毒癌基因同源物(MYC)、缺氧诱导因子 1 α (HIF1A)、雌激素受体 1(ESR1)、蛋白激酶 B1(AKT1)等 12 个核心靶点。

2.4 GO 功能及 KEGG 通路富集分析 GO 富集分析前 10 个相关的 BP、CC、MF 结果见图 3。BP 主要涉及细胞迁移的正向调节、细胞对脂质的反应、细胞对氮化合物的反应等; CC 主要涉及质膜的外侧面、膜筏、囊腔等; MF 主要涉及转录因子结合、蛋白激酶结合、受体配体活性等。KEGG 通路主要涉及癌症通路、糖尿病并发症中的晚期糖基化终末产物-受

体(AGE-RAGE)信号通路、肿瘤坏死因子(TNF)信号通路、缺氧诱导因子-1(HIF-1)信号通路等, 见图 4。

2.5 机器学习核心基因筛选结果 基于 GSE93798, 利用 LASSO、RF、SVM-RFE 3 种机器学习算法确定关键基因。LASSO 算法将最初的 12 个基因缩小至 9 个关键基因, 见图 5A、B; RF 算法为每个基因分配了一个重要分数, 以 2 分为最低阈值, 筛选出了

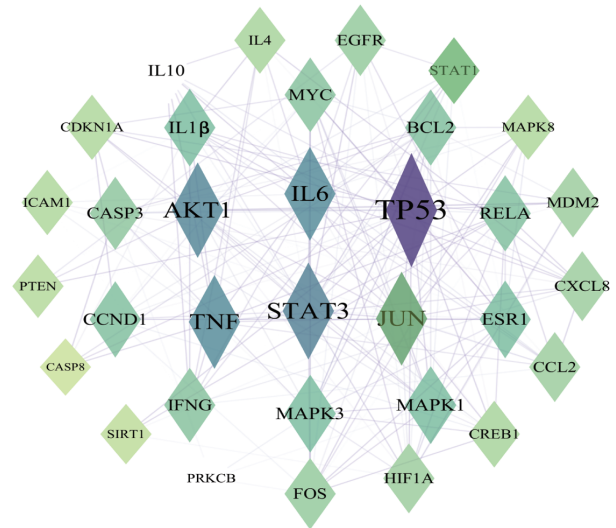


图2 健脾益肾方联合雷公藤多苷片治疗免疫球蛋白 A 肾病(IgAN)的靶点蛋白互作网络图

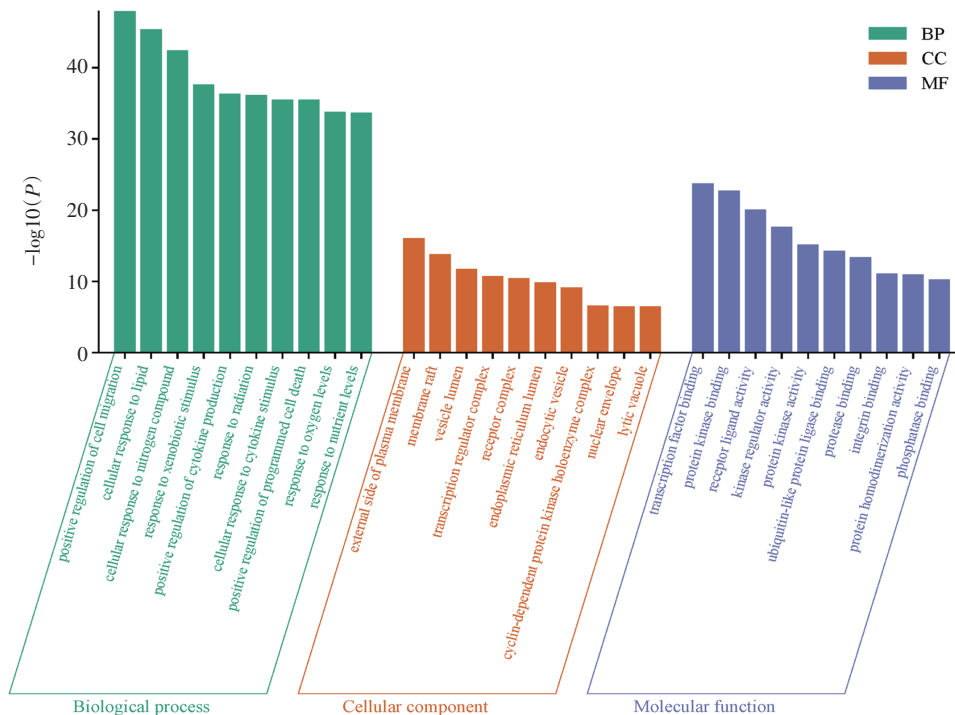


图3 健脾益肾方联合雷公藤多苷片治疗免疫球蛋白 A 肾病(IgAN)的 GO 富集分析柱状图

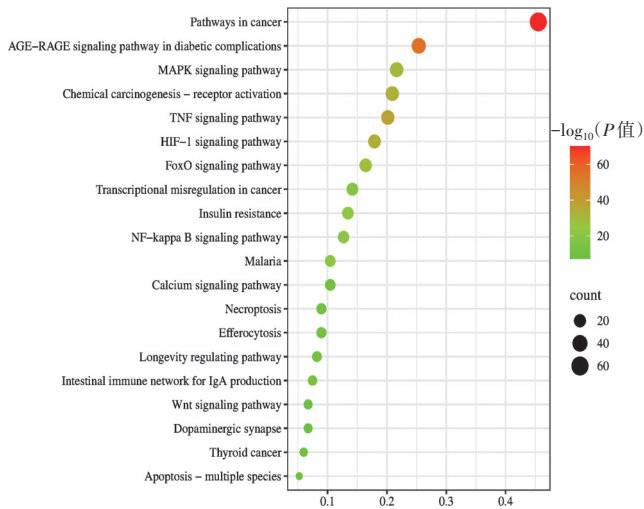


图4 健脾益肾方联合雷公藤多苷片治疗免疫球蛋白A肾病(IgAN)的KEGG通路富集分析气泡图

3个关键基因,见图5C、D;SVM-RFE算法确定了2个基因时产生0.053的最小RMSE,见图5E。3种算法筛选的核心基因如表2所示。最后将3种算法结果

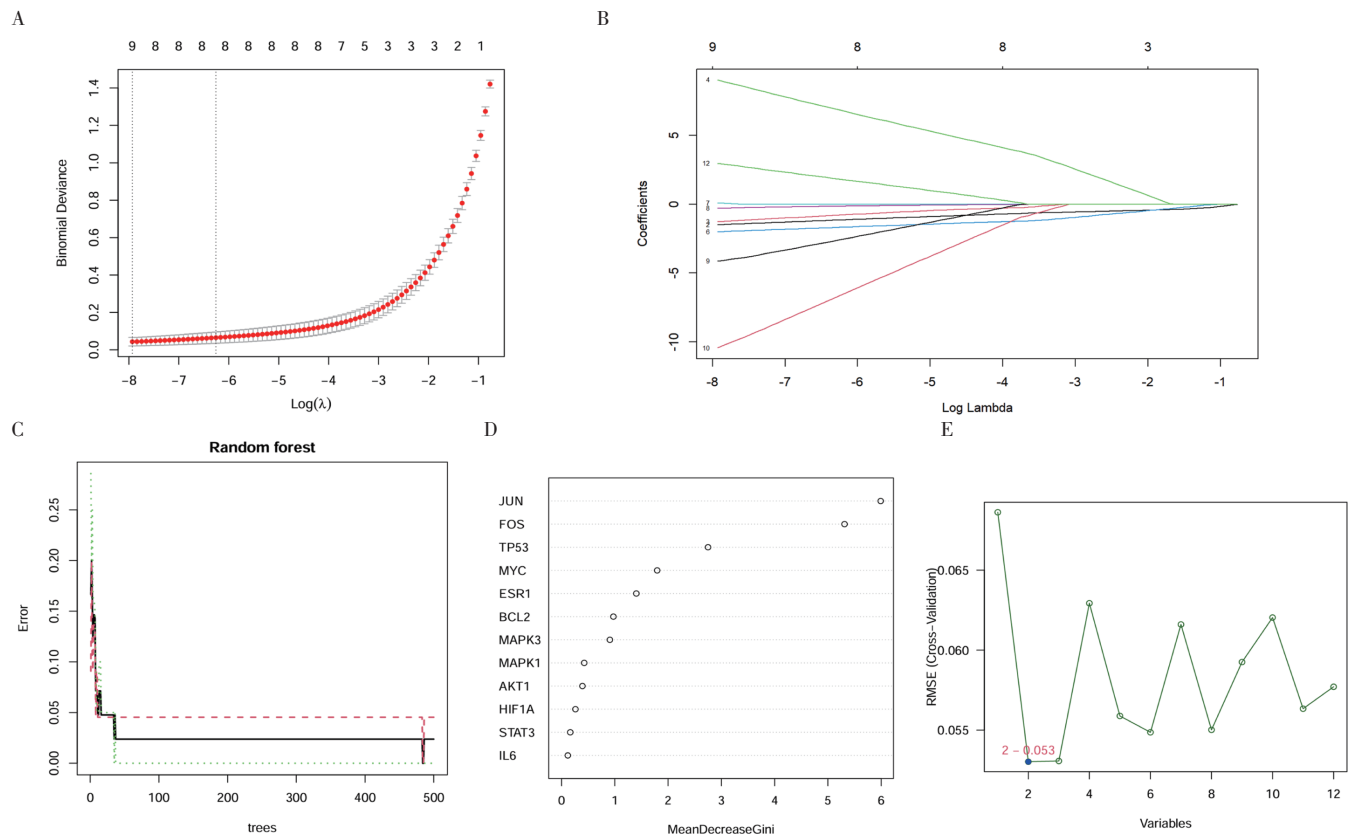
取交集,确定了FOS、JUN 2个核心基因。

表2 健脾益肾方联合雷公藤多苷片治疗免疫球蛋白A肾病(IgAN)的机器学习算法核心基因筛选结果

机器学习算法	核心基因
LASSO	FOS、BCL2、TP53、JUN、MAPK3、MYC、HIF1A、ESR1、AKT1
RF	JUN、FOS、TP53
SVM-RFE	FOS、JUN

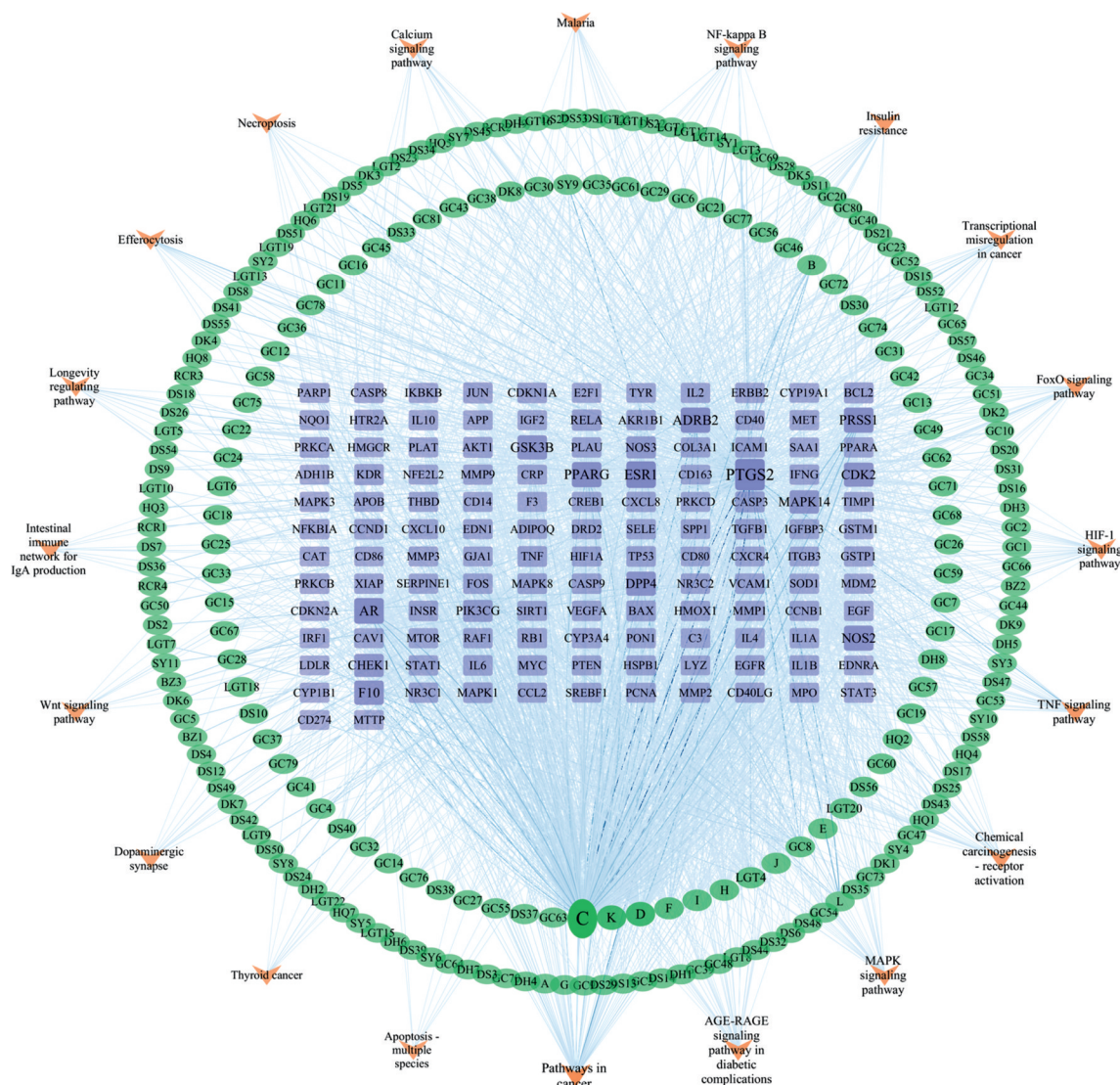
2.6 “活性成分-靶点-信号通路”网络 健脾益肾方联合雷公藤多苷片治疗IgAN的“活性成分-靶点-信号通路”网络见图6。度值排名前5的主要活性成分为槲皮素(quercetin)、山奈酚(kaempferol)、木犀草素(luteolin)、 β 谷甾醇(beta-sitosterol)、刺芒柄花素(formononetin)。

2.7 分子对接结果 将槲皮素、山奈酚、木犀草素、 β 谷甾醇、刺芒柄花素与2个关键核心靶点进行分子对接。结果显示,5个活性成分与2个核心靶点的分



注:图A、B显示采用十倍交叉验证的LASSO算法筛选出9个基因;图C、D为RF算法,根据重要性评分大于2筛选出3个基因;图E表示SVM-RFE算法在最小RMSE=0.053时筛选出2个基因。

图5 健脾益肾方联合雷公藤多苷片治疗免疫球蛋白A肾病(IgAN)的机器学习算法核心基因筛选结果



注：最外围代表KEGG通路，绿色椭圆代表活性成分，蓝色方块代表靶点。

图6 健脾益肾方联合雷公藤多苷片治疗免疫球蛋白A肾病(IgAN)的“活性成分-靶点-信号通路”网络图

子对接结合能均 < -5 kcal/mol, 能稳定结合, 见图7。其中FOS、JUN分别与槲皮素、木犀草素对接最为稳定, 具体而言: 槲皮素主要通过形成氢键(与氨基酸残基ARG-155、SER-154)稳定地结合在FOS蛋白的活性口袋中, 木犀草素能够形成氢键(与氨基酸残基SER-269、ARG-270)嵌入JUN蛋白的活性口袋中, 对接构象见图8。

3 讨论

IgAN属于中医学肾风、尿血等范畴, 病性属本虚标实, 本虚以脾肾气虚为主, 标实以湿热、瘀血为常。李顺民教授认为, IgAN患者精微外漏, 精血同源于脾, 脾虚则生化乏源, 后天失养加重脾肾亏

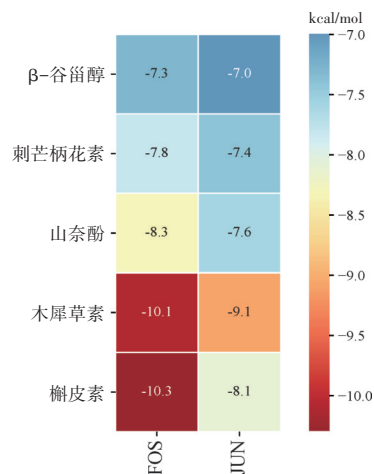


图7 健脾益肾方联合雷公藤多苷片治疗免疫球蛋白A肾病主要活性成分与核心靶点的分子对接结合能热图

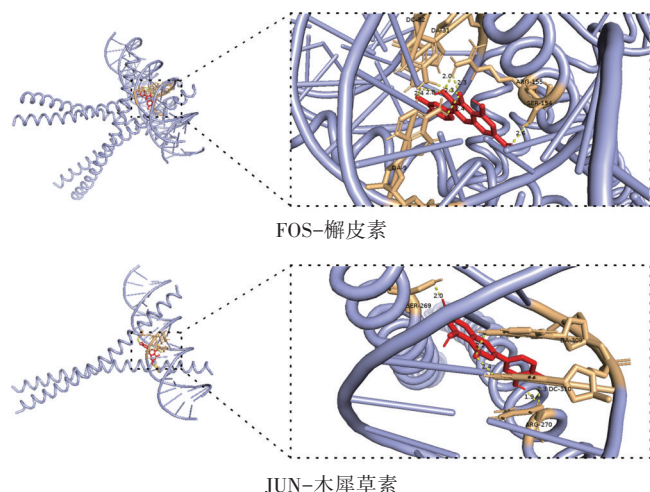


图8 健脾益肾方联合雷公藤多苷片治疗免疫球蛋白A肾病主要活性成分与核心靶点的部分分子对接构象

虚，病久易致气阴两虚、脾肾气虚，急性期可见上焦风热、中焦湿阻、下焦湿热，兼有水湿、痰湿、血瘀等^[20]。健脾益肾方中黄芪、山药、白术共奏益气健脾、益肾固精之效，丹参活血化瘀，大黄通腑泻浊，豆蔻化湿行气，肉苁蓉温补肾阳，甘草调和诸药。全方攻补兼施，旨在恢复脾肾气化功能，改善水湿、血瘀的病理状态。健脾益肾方与雷公藤多苷片的免疫调节作用形成多靶点干预，体现“整体辨证”与“微观辨证”结合的优势，为IgAN的治疗提供新思路。

健脾益肾方联合雷公藤多苷片治疗IgAN的主要活性成分槲皮素、山奈酚、木犀草素、 β 谷甾醇、刺芒柄花素，可以通过抗炎、抗氧化、抗纤维化及免疫调节多途径改善IgAN。槲皮素具有抗炎、抗氧化、抗纤维化活性，通过调节巨噬细胞极化来改善肾损伤和纤维化^[21]。山奈酚作为一种天然的聚黄酮醇，具有抗纤维化和肾保护作用^[22]。木犀草素已知可通过调节促炎细胞因子、氧化应激和细胞凋亡途径，对肾缺血再灌注损伤发挥保护作用^[23]。研究发现，膳食木犀草素摄入量与慢性肾脏病患者全因死亡率和心脏死亡率降低相关，可能归功于其抗炎特性^[24]。在一项大鼠实验中发现， β 谷甾醇对肾脏和心脏坏死及细胞凋亡的潜力可能通过限制炎症反应和氧化应激发挥作用^[25]。在慢性肾脏病小鼠模型中，刺芒柄花素通过抑制SMAD家族成员3/激活转录因子3/溶质载体家族7成员11(Smad3/ATF3/SLC7A11)信号传导来阻碍铁死亡相关纤维化^[26]。

本研究预测了2个核心基因FOS和JUN。FOS已知参与细胞增殖、分化、凋亡和转化的分子机制^[27]，IgAN患者足细胞足突消失与FOS家族基因相关^[28]。近年来，许多研究通过基因表达数据均发现FOS在IgAN患者中显著表达，其机制可能与DNA损伤、端粒功能障碍和中性粒细胞功能诱导的免疫反应有关^[29-32]。JUN和FOS同为激活蛋白-1(AP-1)的重要组成部分。AP-1是一种转录因子，介导细胞的增殖、迁移等许多过程，AP-1的失调与癌症的发生发展密切相关^[33]。研究证实，C-JUN的激活促进增殖细胞核抗原的表达，加速了IgAN系膜细胞的增殖^[34]。进一步体内外研究表明，雷公藤可以减少IgAN小鼠肾脏JUN磷酸化和aIgA1激活的系膜细胞，抑制系膜细胞增殖^[35]。根据上述发现及研究结果推测，健脾益肾方联合雷公藤多苷片可能通过靶向FOS、JUN调控癌症中的通路减轻IgAN系膜细胞增殖，延缓IgAN进展。

研究表明，雷公藤多苷片具有生殖毒性^[36]，也是其治疗IgAN的局限性之一，而联合健脾益肾方治疗可以减毒增效^[10]。结合本研究的发现，或许可以通过MAPK3、STAT3、TP53等核心靶点治疗IgAN时减轻生殖毒性。MAPK信号通路参与精子发生与凋亡等多个阶段^[37]，janus激酶2(JAK2)/STAT3通路参与精子形态维持和精子运动^[38]。此外，有研究发现，抑制p53可激活原始卵泡、改善颗粒细胞和卵母细胞增殖并上调核糖体蛋白S6(RPS6)的表达^[39]。以上联合用药减轻生殖毒性的潜在机制为未来研究提供了方向。

KEGG通路富集分析结果提示，癌症中的通路、AGE-RAG信号通路等在健脾益肾方联合雷公藤多苷片治疗IgAN过程中起着重要作用。癌症的发生和发展涉及多个信号通路的异常调控，包括转化生长因子- β (TGF- β)、磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)、Wnt/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)等信号通路^[40]。在IgAN进展中，肾小球硬化导致局部微循环障碍，引发肾小管间质缺氧，可能激活HIF^[41]。而HIF1A介导的TGF- β 、PI3K/Akt信号通路会加剧上皮-间质转化，这可能促进肾纤维化^[42-44]。研究表明，Wnt/ β -catenin信号转导的激活通过刺激M2巨噬细胞极化促进肾纤维化^[45]，还可以与肾素-血管紧张素系统活性介导与年龄相关的肾纤维化^[46]。从病理学角度分析，AGEs介导的受体积累会触发氧化应激和炎症，这可能加重IgAN的病情^[47]。健脾益肾方联合雷

公藤多苷片可能通过调节 TGF- β 、PI3K/Akt、Wnt/ β -catenin、AGE-RAGE 等信号通路减缓 IgAN 的进展。

综上,本研究利用网络药理学、机器学习和分子对接的方法,分析了健脾益肾方联合雷公藤多苷片治疗 IgAN 的作用机制可能是:通过槲皮素、山奈酚、木犀草素、 β 谷甾醇和刺芒柄花素等主要活性成分,作用于 FOS、JUN 等核心靶点,调控癌症通路、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 等信号通路,治疗 IgAN。

[参考文献]

- [1] SCHENA F P, NISTOR I. Epidemiology of IgA Nephropathy: A Global Perspective[J]. *Semin Nephrol*, 2018, 38(5): 435-442.
- [2] ROVIN B H, ADLER S G, BARRATT J, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(4): 753-779.
- [3] RAUEN T, EITNER F, FITZNER C, et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(23): 2225-2236.
- [4] 杨宏宇,吕继成,张宏. IgA 肾病治疗现状:机遇、挑战、展望[J]. *中华内科杂志*, 2024, 63(8): 727-730.
- [5] WANG X H, LANG R, LIANG Y, et al. Traditional Chinese Medicine in Treating IgA Nephropathy: From Basic Science to Clinical Research[J]. *J Transl Int Med*, 2021, 9(3): 161-167.
- [6] 庞洁,盛梅笑. 雷公藤治疗慢性肾小球肾炎临床疗效的 Meta 分析[J]. *南京中医药大学学报*, 2011, 27(6): 527-530.
- [7] 宋珂,宋丹,宋纯东,等. 雷公藤多苷对 IgA 肾病小鼠结肠病理及血清 BAFF/Gd-IgA1 表达的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(10): 129-132.
- [8] 刘哲延,李艳冉,祁爱蓉. 中医药对雷公藤制剂生殖毒性减毒增效作用研究进展[J]. *中医学报*, 2025, 40(4): 799-811.
- [9] 李芸,曾辉. 健脾益肾方治疗慢性肾脏病的临床研究[J]. *云南中医中药杂志*, 2019, 40(10): 30-32.
- [10] 杨俊,易无庸,杨琴. 健脾益肾方联合雷公藤多苷片治疗女性 IgA 肾病疗效观察[J]. *内蒙古中医药*, 2016, 35(8): 32-33.
- [11] ZHAO L, ZHANG H, LI N, et al. Network pharmacology, a promising approach to reveal the pharmacology mechanism of Chinese medicine formula[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 309: 116306.
- [12] PINZI L, RASTELLI G. Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4331.
- [13] TANG Y, LI M, WANG J, et al. CytoNCA: a cytoscape plugin for centrality analysis and evaluation of protein interaction networks[J]. *Biosystems*, 2015, 127: 67-72.
- [14] LIU P, LASSEN E, NAIR V, et al. Transcriptomic and Proteomic Profiling Provides Insight into Mesangial Cell Function in IgA Nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(10): 2961-2972.
- [15] LI S, SUN X, LI T, et al. A novel proteomic-based model for predicting colorectal cancer with *Schistosoma japonicum* co-infection by integrated bioinformatics analysis and machine learning[J]. *BMC Med Genomics*, 2023, 16(1): 269.
- [16] ISHWARAN H, KOGALUR U B. Consistency of Random Survival Forests[J]. *Stat Probab Lett*, 2010, 80(13-14): 1056-1064.
- [17] HUANG M L, HUNG Y H, LEE W M, et al. SVM-RFE based feature selection and Taguchi parameters optimization for multiclass SVM classifier[J]. *ScientificWorldJournal*, 2014, 2014: 795624.
- [18] OTASEK D, MORRIS J H, BOUCAS J, et al. Cytoscape Automation: empowering workflow-based network analysis[J]. *Genome Biol*, 2019, 20(1): 185.
- [19] HSIN K Y, GHOSH S, KITANO H. Combining machine learning systems and multiple docking simulation packages to improve docking prediction reliability for network pharmacology[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83922.
- [20] 廖奕娇,何日明,杨曙东,等. 李顺民教授治疗 IgA 肾病经验[J]. *成都中医药大学学报*, 2018, 41(3): 91-94.
- [21] 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.
- [22] SHARMA D, KUMAR T R, KALIA K. Kaempferol in ameliorating diabetes-induced fibrosis and renal damage: An in vitro and in vivo study in diabetic nephropathy mice model[J]. *Phytomedicine*, 2020, 76: 153235.
- [23] LIU Y, SHI B, LI Y, et al. Protective Effect of Luteolin Against Renal Ischemia/Reperfusion Injury via Modulation of Pro-Inflammatory Cytokines, Oxidative Stress and Apoptosis for Possible Benefit in Kidney Transplant[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 5720-5727.
- [24] YAO X, ZHOU Z. Dietary intake of luteolin is negatively associated with all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease patients[J]. *BMC Public Health*, 2024, 24(1): 2044.
- [25] KOC K, GEYIKOGLU F, CAKMAK O, et al. The targets of beta-sitosterol as a novel therapeutic against cardio-renal complications in acute renal ischemia/reperfusion damage[J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2021, 394(3): 469-479.
- [26] ZHU B, NI Y, GONG Y, et al. Formononetin ameliorates ferroptosis-associated fibrosis in renal tubular epithelial cells and in mice with chronic kidney disease by suppressing the Smad3/ATF3/SLC7A11 signaling[J]. *Life Sci*, 2023, 315: 121331.
- [27] DURCHDEWALD M, ANGEL P, HESS J. The transcription factor Fos: a Janus-type regulator in health and disease[J]. *Histol Histopathol*, 2009, 24(11): 1451-1461.
- [28] PARK H J, KIM J W, CHO B S, et al. Association of FOS-like antigen 1 promoter polymorphism with podocyte foot process effacement in immunoglobulin A nephropathy patients[J]. *J Clin Lab Anal*, 2014, 28(5): 391-397.

- [29] PARK S, KANG M, KIM Y C, et al. Glomerular spatial transcriptomics of IgA nephropathy according to the presence of mesangial proliferation[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 2211.
- [30] ZHOU X, WANG X, YE Z, et al. Expression of CCL2, FOS, and JUN May Help to Distinguish Patients With IgA Nephropathy From Healthy Controls[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 840890.
- [31] WANG Q, XIAOYI W, ZI Y. Screening and Bioinformatics Analysis of IgA Nephropathy Gene Based on GEO Databases[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 8794013.
- [32] JIANG H, LIANG L, QIN J, et al. Functional networks of aging markers in the glomeruli of IgA nephropathy: a new therapeutic opportunity[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(23): 33616–33626.
- [33] SONG D, LIAN Y, ZHANG L. The potential of activator protein 1 (AP-1) in cancer targeted therapy[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1224892.
- [34] LI Y, XIA M, PENG L, et al. Downregulation of miR-214-3p attenuates mesangial hypercellularity by targeting PTEN-mediated JNK/c-Jun signaling in IgA nephropathy[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(13): 3343–3355.
- [35] XIA M, LIU D, LIU H, et al. Based on Network Pharmacology Tools to Investigate the Mechanism of *Tripterygium wilfordii* Against IgA Nephropathy[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 794962.
- [36] 孟天琦, 马宏博. 雷公藤生殖毒性机制研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(3): 196–198.
- [37] 程欢. 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号传导通路对精子功能的影响[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2010, 30(4): 477–480.
- [38] GAWISH R A, FAHMY H A, ABD EL FATTAH A I, et al. The potential effect of methylseleninic acid (MSA) against gamma-irradiation induced testicular damage in rats: Impact on JAK/STAT pathway[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 679: 108205.
- [39] 林欢, 任天和, 童云通, 等. p53通过mTOR信号通路调节原始卵泡激活[J]. *生理学报*, 2023, 75(3): 339–350.
- [40] SANCHEZ-VEGA F, MINA M, ARMENIA J, et al. Oncogenic Signaling Pathways in The Cancer Genome Atlas[J]. *Cell*, 2018, 173(2): 321–337.
- [41] FU Q, COLGAN S P, SHELLEY C S. Hypoxia: The Force that Drives Chronic Kidney Disease[J]. *Clin Med Res*, 2016, 14(1): 15–39.
- [42] DU R, XIA L, NING X, et al. Hypoxia-induced Bmi1 promotes renal tubular epithelial cell-mesenchymal transition and renal fibrosis via PI3K/Akt signal[J]. *Mol Biol Cell*, 2014, 25(17): 2650–2659.
- [43] BASU R K, HUBCHAK S, HAYASHIDA T, et al. Interdependence of HIF-1alpha and TGF-beta/Smad3 signaling in normoxic and hypoxic renal epithelial cell collagen expression[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011, 300(4): F898–F905.
- [44] WEI X, ZHU X, JIANG L, et al. Recent advances in understanding the role of hypoxia-inducible factor 1alpha in renal fibrosis[J]. *Int Urol Nephrol*, 2020, 52(7): 1287–1295.
- [45] FENG Y, REN J, GUI Y, et al. Wnt/beta-Catenin-Promoted Macrophage Alternative Activation Contributes to Kidney Fibrosis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(1): 182–193.
- [46] MIAO J, LIU J, NIU J, et al. Wnt/beta-catenin/RAS signaling mediates age-related renal fibrosis and is associated with mitochondrial dysfunction[J]. *Aging Cell*, 2019, 18(5): e13004.
- [47] WU X Q, ZHANG D D, WANG Y N, et al. AGE/RAGE in diabetic kidney disease and ageing kidney[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 171: 260–271.

[责任编辑: 钟志敏, 蒋维超(英文)]