

◆网络药理学◆

基于网络药理学与分子对接技术分析罗氏肾病Ⅲ号方治疗非透析慢性肾病的作用机制

陈曦霞¹, 古祝生², 何泳谦¹, 王春蓬¹, 梁洁茹², 祝轩¹

1. 广州市增城区中医医院, 广东 广州 511300

2. 广州市增城区中新镇福和卫生院, 广东 广州 511365

[摘要] 目的: 基于网络药理学与分子对接技术分析中药复方罗氏肾病Ⅲ号方治疗非透析慢性肾病 (ND-CKD) 的潜在机制。方法: 基于中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) 筛选罗氏肾病Ⅲ号方的主要活性成分及其潜在靶点; 从GEO数据库 (GSE93798) 提取CKD相关表达数据, 筛选差异表达基因, 并与药物靶点取交集。采用STRING数据库构建蛋白互作 (PPI) 网络, 利用Cytoscape进行网络可视化和模块分析, 筛选核心靶点。使用clusterProfiler包进行基因本体 (GO) 功能注释及京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析, 揭示其生物学功能与信号通路。最终采用AutoDockTools与AutoDock Vina对主要活性成分与核心靶点进行分子对接验证。结果: 共筛选出93种有效成分与209个潜在靶点, 与差异基因交集后获得19个关键靶点。PPI网络分析得到表皮生长因子 (EGF)、选择素E (SELE)、基质金属蛋白酶2 (MMP2)、基质金属蛋白酶1 (MMP1) 和Ⅰ型胶原 $\alpha 1$ 链 (COL1A1) 为核心靶点。主要活性成分为槲皮素、山柰酚、木犀草素。GO分析结果显示主要富集于炎症反应、免疫调控及细胞外基质重塑相关功能, 主要参与白细胞迁移、细胞外基质组织等过程。KEGG分析主要涉及糖尿病并发症中的晚期糖基化终末产物-受体 (AGE-RAGE)、缺氧诱导因子-1 (HIF-1)、雌激素等信号通路。分子对接结果显示, 主要活性成分与核心靶点分子对接结合能均低于-5.0 kcal/mol, MMP2与山柰酚、木犀草素结合能最低为-8.82 kcal/mol。结论: 罗氏肾病Ⅲ号方可能通过槲皮素、山柰酚、木犀草素等活性成分协同作用于EGF、SELE、MMP2等核心靶点, 调控炎症、氧化应激与基质重塑等关键通路, 发挥防治ND-CKD的作用。

[关键词] 非透析慢性肾病; 罗氏肾病Ⅲ号方; 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) 13-0174-09

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2026.13.022

Analysis of the Mechanism of Action of Luoshi Shenbing No.3 Prescription in the Treatment of Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology

CHEN Xixia¹, GU Zhusheng², HE Yongqian¹, WANG Chunpeng¹, LIANG Jieru², ZHU Xuan¹

1. Guangzhou Zengcheng District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 511300, China; 2. Fuhe Community Health Center of Zhongxin Town, Zengcheng District, Guangzhou, Guangzhou Guangdong 511365, China

[收稿日期] 2025-08-19

[修回日期] 2026-06-16

[基金项目] 2025年广东省中医药局科研项目 (20251307); 广州市中医药特色诊疗技术建设项目 [穗卫函 (2022) 2049号]

[作者简介] 陈曦霞 (1994-), 女, 主治中医师。

[通信作者] 祝轩 (1985-), 男, 主任中医师。

Abstract: Objective: To analyze the potential mechanism of action of the Chinese medicine compound Luoshi Shenbing No.3 Prescription in the treatment of non-dialysis chronic kidney disease (ND-CKD) based on network pharmacology and molecular docking technology. **Methods:** The primary active components and their potential targets of Luoshi Shenbing No.3 Prescription were screened using the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP). ND-CKD-related expression data were obtained from the Gene Expression Omnibus (GEO) database (accession number: GSE93798). Differentially expressed genes (DEGs) were identified and intersected with drug targets. A protein-protein interaction (PPI) network was constructed using the Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins (STRING) database. Network visualization and module analysis were performed using Cytoscape to identify core targets. Gene Ontology (GO) functional annotation and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were conducted using the clusterProfiler package to elucidate biological functions and signaling pathways. Finally, molecular docking validation between core components and targets was performed using AutoDockTools and AutoDock Vina. **Results:** A total of 93 active components and 209 potential targets were screened, and 19 key targets were obtained after intersection with DEGs. PPI network analysis identified epidermal growth factor (EGF), selectin E (SELE), matrix metalloproteinase 2 (MMP2), matrix metalloproteinase 1 (MMP1), and collagen type I alpha 1 chain (COL1A1) as core targets. The main active components were quercetin, kaempferol, and luteolin. GO analysis showed enrichment in functions related to inflammatory response, immune regulation, and extracellular matrix remodeling, primarily involving processes such as leukocyte migration and extracellular matrix organization. KEGG analysis primarily involved the advanced glycation end product-receptor for advanced glycation end product (AGE-RAGE) signaling pathway in diabetic complications, the hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) signaling pathway, and the estrogen signaling pathway. Molecular docking results showed that the binding energies of the main active components with core targets were all less than -5.0 kcal/mol, with the lowest binding energy of -8.82 kcal/mol observed between MMP2 and kaempferol and luteolin. **Conclusion:** Luoshi Shenbing No.3 Prescription may act synergistically through active components such as quercetin, kaempferol, and luteolin on core targets including EGF, SELE, and MMP2, thereby regulating key pathways such as inflammation, oxidative stress, and matrix remodeling, thus exerting preventive and therapeutic effects against ND-CKD.

Keywords: Non-dialysis chronic kidney disease; Luoshi Shenbing No.3 Prescription; Network pharmacology; Molecular docking; Mechanism of action

慢性肾病(CKD)是一种全球高发的慢性病,非透析CKD(ND-CKD)患者虽然尚未进入终末期,但同样存在肾功能持续恶化的风险。目前治疗主要为控制原发病,尚缺乏多靶点、系统性的干预策略^[1]。研究表明,中药复方可调控炎症、氧化应激和免疫功能,延缓肾功能下降^[2-3]。然而,其多成分机制复杂,亟需现代技术加以系统解析。近年来,网络药理学作为研究中药机制的重要工具,已在中医现代

化研究中展现出广泛的应用前景^[4]。罗氏肾病Ⅲ号方由海藻、黄芪、当归、丹参、熟地黄、煅牡蛎、鱼腥草、荆芥穗、葶苈子组成,具有补肾利湿、活血化瘀的功效,临床用于ND-CKD治疗^[5],但其作用机制尚未明确。研究提示,黄芪、丹参可能参与调控炎症相关通路^[6-7]。本研究拟基于网络药理学与分子对接技术系统分析罗氏肾病Ⅲ号方治疗ND-CKD的主要活性成分、潜在靶点及信号通路,分析其潜

在作用机制,为后续实验与临床研究提供理论支持。

1 资料与方法

1.1 药物成分与靶点预测 本研究从中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)筛选罗氏肾病Ⅲ号方中9味中药的主要活性成分,筛选标准为口服生物利用度(OB)≥30%和药物相似性(DL)≥0.18。所有靶点均经蛋白质数据库(UniProt)标准化为靶点名称。对于TCMSP数据库中未收录或未筛选出符合条件活性成分的药材,结合相关文献及PubChem数据库进行补充检索;若仍未获得明确的活性成分及靶点信息,则不纳入后续网络构建分析。

1.2 “药物-成分-靶点”网络构建 基于前期筛选获得的候选成分及作用靶点信息,结合STRING数据库构建“药物-成分-靶点”网络,并采用Cytoscape软件进行可视化分析,并根据Degree值筛选主要活性成分。

1.3 ND-CKD差异表达基因 从GEO数据库中下载ND-CKD相关表达谱数据集GSE93798(平台GPL22945),包含对照组22例和免疫球蛋白A(IgA)肾病组20例样本。IgA肾病作为ND-CKD的常见病理类型之一,可反映ND-CKD的分子特征,因此选用该数据集进行后续分析。利用R语言limma包对疾病组与对照组的表达数据进行差异分析。首先对原始表达矩阵进行log₂转换以标准化数据,随后构建设计矩阵并采用线性模型结合经验贝叶斯方法(eBayes)估计差异。以 $|\log_2\text{FC}| > 0.585$ 和假发现率(FDR) < 0.05为阈值筛选出显著差异表达miRNA,并进一步分为上调与下调miRNA。通过绘制火山图展示所有基因的差异分布情况,并使用pheatmap包对显著差异miRNA的表达模式进行热图可视化,结合样本分组与

miRNA调控方向进行注释,以揭示表达差异的生物学趋势。

1.4 蛋白互作(PPI)网络构建 将药物靶点与ND-CKD差异表达基因的交集靶点导入STRING数据库,构建PPI网络,并在Cytoscape中进行可视化。基于Cytoscape插件cytoHubba的MCC算法筛选PPI网络中排名前5的基因作为核心基因。

1.5 基因本体(GO)功能与京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析 首先通过org.Hs.eg.db数据包将基因符号(gene symbol)转换为Entrez ID,去除无法映射的基因后使用clusterProfiler包进行注释分析。在GO分析中,选取3大类本体生物过程(BP)、细胞组分(CC)和分子功能(MF),设定P值与Q值的阈值均为0.05。KEGG通路富集分析使用enrichKEGG函数完成,同样设置显著性阈值为 $P < 0.05$ 和 $Q < 0.05$ 。

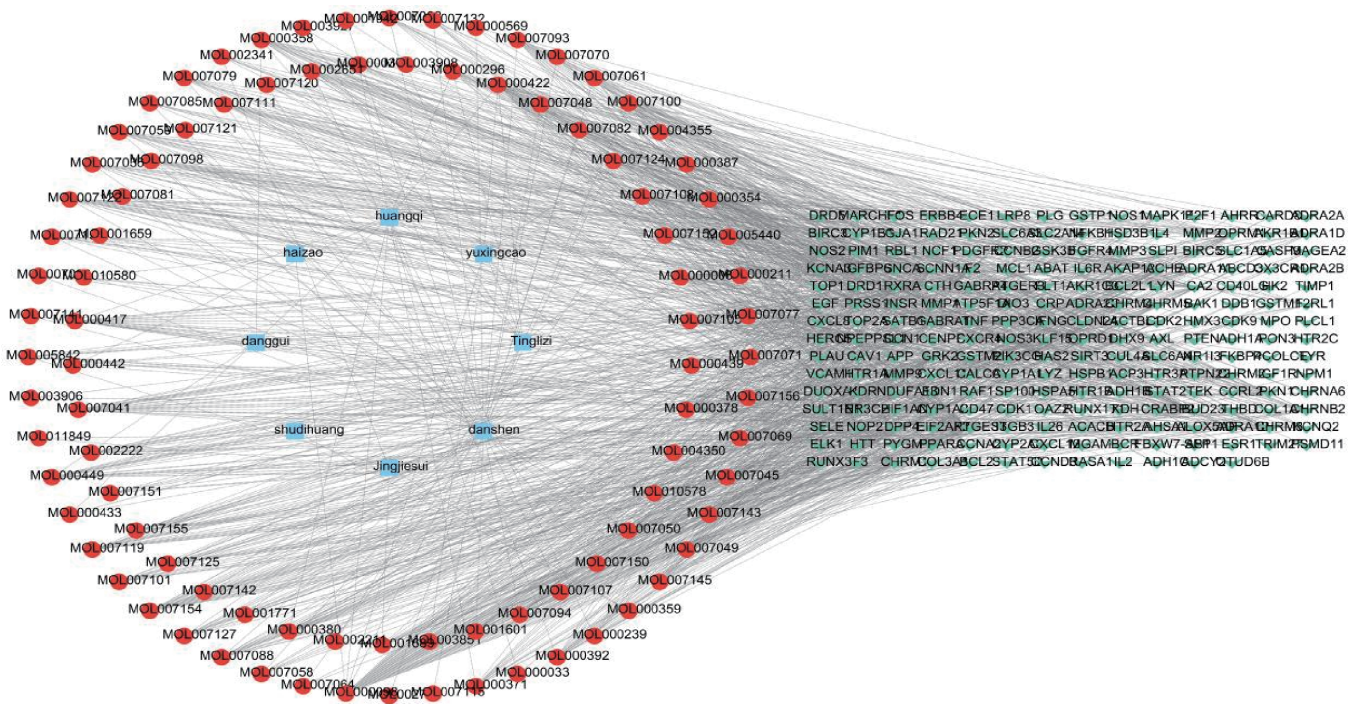
1.6 分子对接验证 分子对接采用AutoDockTools 1.5.7和AutoDock Vina软件进行。Degree值前3位主要活性成分的三维结构文件(.sdf格式)由PubChem数据库获取,随后使用PyMOL进行能量最小化处理,并转换为.pdb格式。核心靶点选取PPI网络中排名前5位的靶点,其三维结构(.pdb格式)从RCSB PDB数据库下载,并在AutoDockTools中添加氢原子、电荷并合并非极性氢,生成用于对接的.pdbqt文件。根据靶点蛋白活性口袋的位置设定对接格点,使用AutoDock Vina进行对接打分并计算结合能,评估配体与靶点之间的亲和力。对接结果通过PyMOL软件进行可视化分析,观察配体与受体之间的作用模式,包括氢键、疏水相互作用等。最终选取结合能最低的5组构象进行详细分析和图示,以验证候选成分与关键靶点之间的结合能力及其可能的作用

机制。

2 结果

2.1 罗氏肾病Ⅲ号方活性成分与对应靶点 筛选出罗氏肾病Ⅲ号方活性成分93种，对应靶点209个。进一步构建“药物-成分-靶点”网

络见图1，共包含8味中药、93个活性成分及209个潜在作用靶点。根据Degree值筛选出槲皮素(queracetin)、山柰酚(kaempferol)和木犀草素(luteolin)等作为主要活性成分，见表1。



注：蓝色表示中药，红色表示活性成分，绿色表示潜在靶点。上述靶点来源于与ND-CKD相关的差异表达基因与药物靶点的交集。

图1 罗氏肾病Ⅲ号方治疗非透析慢性肾病(ND-CKD)的“药物-成分-靶点”网络图

表1 罗氏肾病Ⅲ号方的主要活性成分

中药名	编号	化学成分	靶点数(个)
海藻、黄芪、鱼腥草、葶苈子	MOL000098	Quercetin(槲皮素)	131
黄芪、鱼腥草、葶苈子	MOL000422	Kaempferol(山柰酚)	56
丹参、荆芥穗	MOL000006	Luteolin(木犀草素)	55
丹参	MOL007154	Tanshinone IIA(丹参酮 IIA)	38
黄芪	MOL000392	Formononetin(异黄酮苷)	33
丹参	MOL007088	Cryptotanshinone(隐丹参酮)	28

2.2 ND-CKD 差异表达基因与药物疾病交集靶点 通过对疾病组与对照组 mRNA 表达谱进行差异分析，共筛选出1 084个显著差异表达基因(DEGs)，其中上调基因489个，下调基

因595个。火山图展示了DEGs的显著分布特征及样本间的表达模式，见图2。将DEGs与药物预测靶点进行交集分析，最终获得28个交集靶点，见图3。

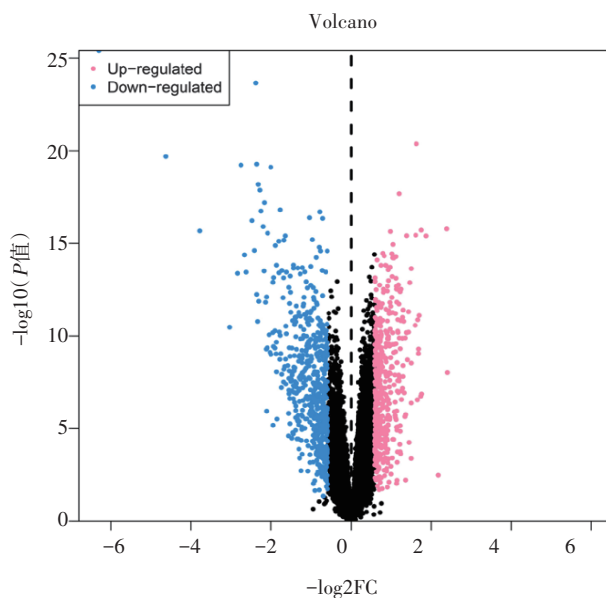


图2 非透析慢性肾病(ND-CKD)差异表达基因分析火山图

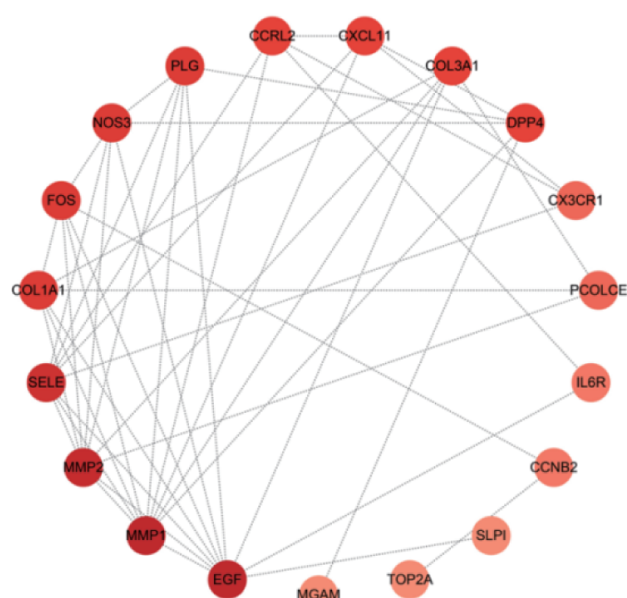


图4 罗氏肾病Ⅲ号方治疗非透析慢性肾病(ND-CKD)的蛋白互作网络图

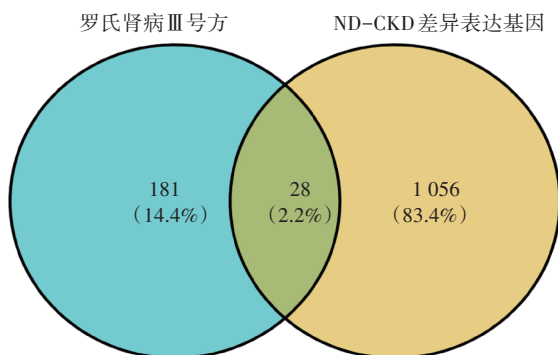


图3 罗氏肾病Ⅲ号方治疗非透析慢性肾病(ND-CKD)交集靶点的韦恩图

2.3 PPI网络 and 核心靶点 基于STRING数据库构建19个交集靶点基因的PPI网络, 见图4。应用Cytoscape中的MMC模块聚类算法识别出1个显著功能模块, 最终筛选出5个关键核心靶点为: 表皮生长因子(EGF)、选择素E(SELE)、基质金属蛋白酶2(MMP2)、基质金属蛋白酶1(MMP1)和I型胶原α1链(COL1A1), 见图5。

2.4 GO功能与KEGG通路富集分析结果 见图6。GO分析结果显示, BP类别中靶点基因显著富集于白细胞迁移、细胞趋化、细胞外基

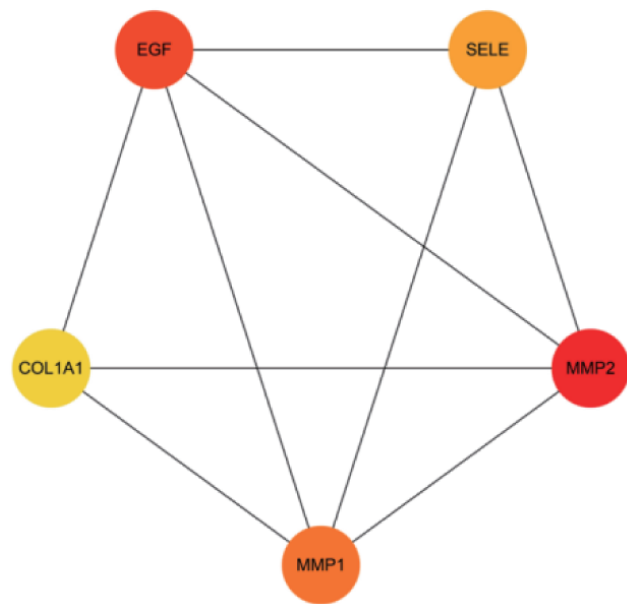


图5 罗氏肾病Ⅲ号方治疗非透析慢性肾病(ND-CKD)的核心靶点

质组织等过程, 提示其参与炎症反应与免疫细胞迁移调控; 在CC方面, 主要分布于胶原含量的细胞外基质、分泌颗粒腔等结构; 在MF方面, 主要富集于生长因子结合、丝氨酸蛋白

酶活性、细胞因子受体活性等功能。KEGG 分析结果显示, 候选靶点显著富集于糖尿病并发症中的晚期糖基化终末产物及其受体(AGE-RAGE)信号通路、缺氧诱导因子-1(HIF-1)信

号通路、雌激素信号通路、血小板激活等多个与炎症、缺氧和代谢紊乱密切相关的信号通路, 见图7。

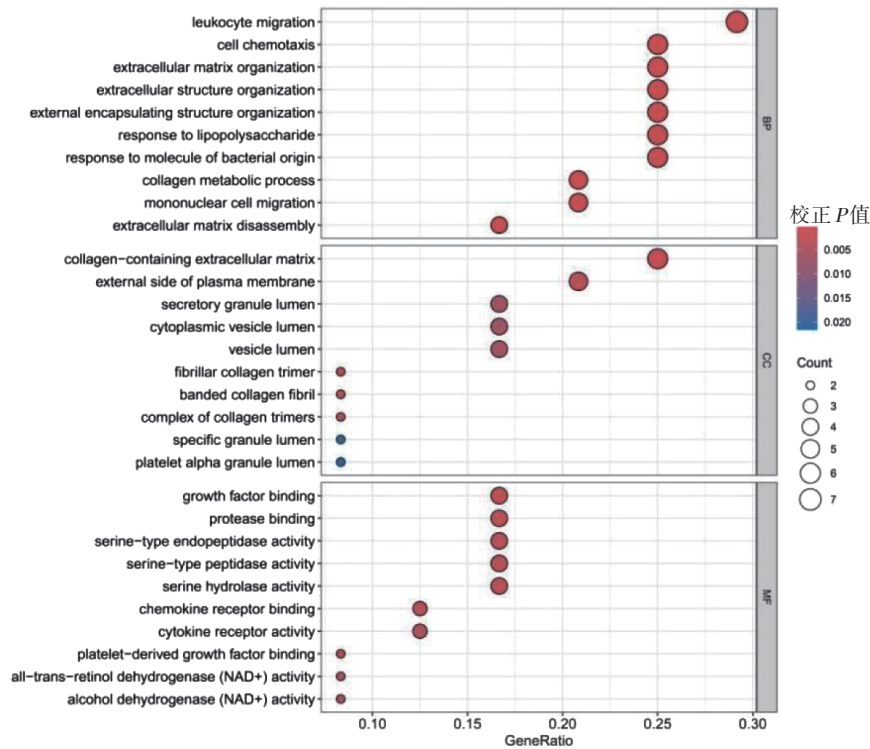


图6 罗氏肾病Ⅲ号方治疗非透析慢性肾病(ND-CKD)的GO富集分析气泡图

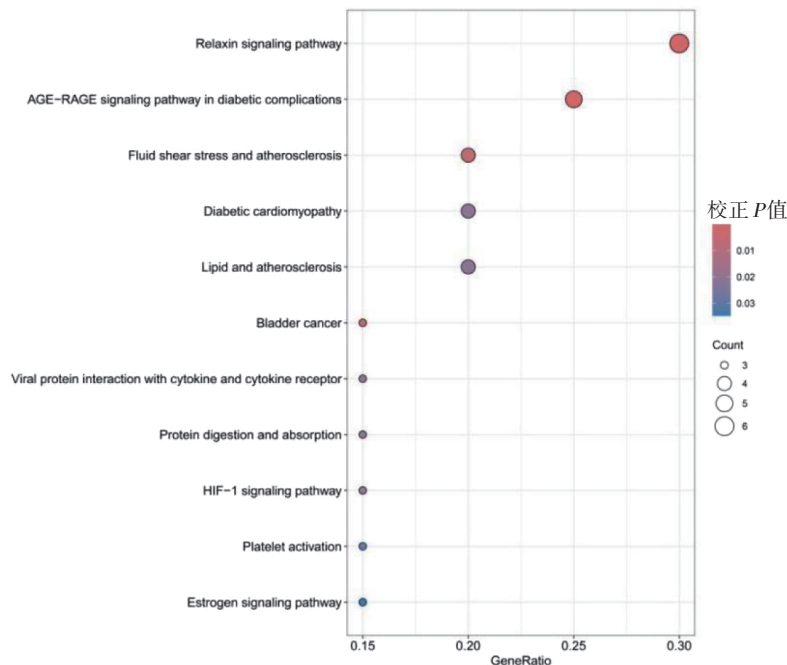


图7 罗氏肾病Ⅲ号方治疗非透析慢性肾病(ND-CKD)的KEGG通路富集分析气泡图

2.5 分子对接结果 见表2。主要活性成分与核心靶点的分子对接结合能均小于 -5.0 kcal/mol, 具有良好的亲和力。其中, MMP2与山柰酚、木犀草素的结合能最低(-8.8 kcal/mol), 提示结合最为稳定。氢键分析显示, EGF(GLY-24、PRO-26)、MMP2(ARG-127、TYR-121)、COL1A1(SER-126、LYS-67)等关键残基均参

与配体结合, 形成稳定构象, 见图8。

表2 罗氏肾病Ⅲ号方治疗非透析慢性肾病(ND-CKD)主要活性成分与核心靶点的分子对接结合能 kcal/mol

核心靶点	槲皮素	山柰酚	木犀草素
MMP1	-7.5	-7.0	-7.3
MMP2	-8.6	-8.8	-8.8
COL1A1	-5.9	-5.1	-5.1
EGF	-6.3	-6.1	-6.5
SELE	-6.7	-6.0	-7.0

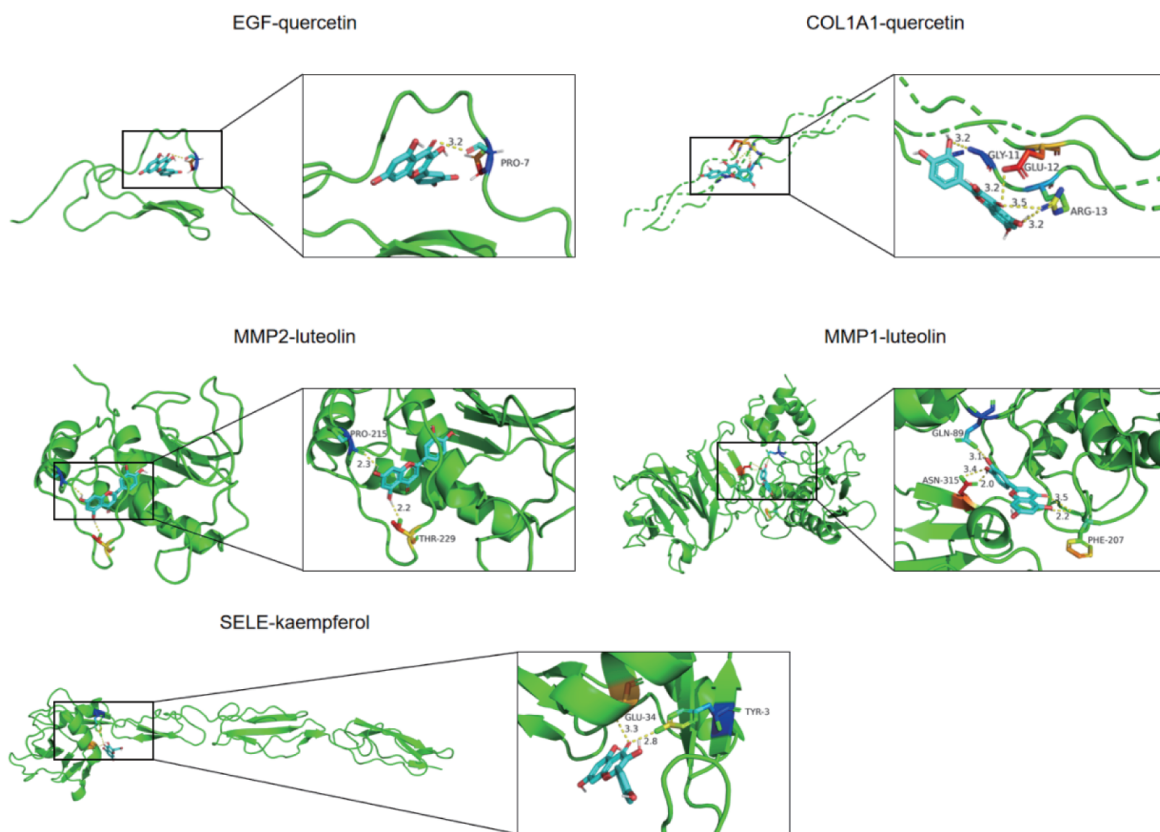


图8 罗氏肾病Ⅲ号方治疗非透析慢性肾病(ND-CKD)的主要活性成分与核心靶点的部分分子对接构象

3 讨论

ND-CKD处于慢性肾病进展的关键阶段, 其病理特征主要包括持续性炎症反应、氧化应激增强及细胞外基质异常沉积, 最终导致肾间质纤维化和肾功能不可逆下降^[8-9]。中医认为其病机以本虚标实为核心, 涉及脾肾亏虚、湿浊

内阻及瘀血互结等, 多靶点整体调控是其重要的治疗特点。罗氏肾病Ⅲ号方由补益与活血祛湿类中药组成, 具有益气养血、活血化瘀及利湿通络等作用, 符合ND-CKD多因素、多环节干预的治疗需求。

在此基础上, 本研究通过网络药理学及分

子对接方法系统分析了该复方的作用机制。结果显示,共筛选出93种活性成分及209个潜在靶点,其中槲皮素、山柰酚、木犀草素为主要活性成分,具有明确的抗炎、抗氧化及免疫调节作用。通过差异表达分析与疾病数据库交集筛选得到19个关键靶点,PPI网络进一步识别EGF、SELE、MMP2、MMP1及COL1A1为核心靶点,提示其在ND-CKD发生发展中具有关键调控作用。

进一步机制分析显示,MMP2和MMP1作为基质金属蛋白酶家族的重要成员,在细胞外基质降解及肾间质纤维化过程中发挥核心作用,其异常表达可加速肾组织结构破坏^[10]。COL1A1作为I型胶原的主要组成部分,其沉积增加是纤维化的重要标志;EGF与SELE分别参与肾组织修复及内皮炎症反应,提示该复方可能通过同时调控炎症反应与组织修复过程发挥作用。

GO富集分析结果显示,交集靶点主要富集于白细胞迁移、细胞趋化及细胞外基质组织等生物过程,进一步表明炎症细胞募集及基质重塑在ND-CKD中的核心作用。已有研究表明,持续炎症微环境可促进成纤维细胞活化及胶原沉积,从而推动肾间质纤维化进展^[8]。KEGG通路分析结果显示,上述靶点显著富集于AGE-RAGE、HIF-1及雌激素等信号通路。AGE-RAGE通路通过促进氧化应激及炎症反应,加速肾损伤进程;HIF-1信号通路与肾组织缺氧密切相关,可调控纤维化及代谢重编程^[11-13];雌激素信号通路则在调节血管内皮功能及抗炎反应中发挥保护作用。这些结果提示,罗氏肾病Ⅲ号方可能通过协同调控“炎症-氧化应激-缺氧-代谢”多维信号网络,从整体层面干预ND-CKD的进程。

在活性成分层面,槲皮素、木犀草素及丹参酮等天然化合物已被广泛证实具有抗纤维化、抗氧化及促进肾小管修复等作用^[14],与本研究结果相一致。分子对接结果进一步从结构层面验证了主要活性成分与核心靶点之间的相互作用。其中,山柰酚、木犀草素与MMP2的结合能最低(-8.8 kcal/mol),提示其在调控基质降解异常中的潜在关键作用;槲皮素与COL1A1、EGF等靶点形成稳定氢键及疏水相互作用,支持其多靶点协同作用的分子基础。

此外,已有研究通过整合网络药理学及多组学方法证实,中药复方可通过调节炎症反应及免疫平衡发挥肾保护作用^[15],与本研究GO及KEGG分析结果具有一致性。但与既往研究不同,本研究进一步聚焦ND-CKD阶段,强调其早期干预的多通路调控特点,从而拓展了中药复方在该阶段应用的理论依据。

[参考文献]

- [1] WEBSTER A C, NAGLER E V, MORTON R L, et al. Chronic Kidney Disease[J]. *Lancet*, 2017, 389(10075): 1238-1252.
- [2] SHEN S, ZHONG H, ZHOU X, et al. Advances in Traditional Chinese Medicine research in diabetic kidney disease treatment[J]. *Pharm Biol*, 2024, 62(1): 222-232.
- [3] ZHANG H W, LIN Z X, XU C, et al. Astragalus (a traditional Chinese medicine) for treating chronic kidney disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 2014(10): CD008369.
- [4] LUO T T, LU Y, YAN S K, et al. Network Pharmacology in Research of Chinese Medicine Formula: Methodology, Application and Prospective[J]. *Chin J Integr Med*, 2020, 26(1): 72-80.
- [5] 祝轩,陈曦霞,王儒平,等. 罗氏肾病Ⅲ号方联合常规西药治疗脾肾亏虚、浊毒瘀阻型3-5期非透析慢性肾脏病的临床研究[J]. *广州中医药大学学报*, 2024, 41(4): 815-821.
- [6] ZHAO T, ZHANG H, YIN X, et al. Tangshen formula modulates gut Microbiota and reduces gut-derived toxins in diabetic nephropathy rats[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110325.
- [7] ZHAO J, ZHANG Q L, SHEN J H, et al. Magnesium lithospermate B improves the gut microbiome and bile acid metabolic profiles in a

- mouse model of diabetic nephropathy[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(4): 507-513.
- [8] LI L, FU H, LIU Y. The fibrogenic niche in kidney fibrosis: components and mechanisms[J]. *Nature Reviews Nephrology*, 2022, 18(9): 545-557.
- [9] RUIZ-ORTEGA M, RAYEGO-MATEOS S, LAMAS S, et al. Targeting the progression of chronic kidney disease[J]. *Nature Reviews Nephrology*, 2020, 16(5): 269-288.
- [10] SHI Y, JIN X, YANG M, et al. CKAP4 contributes to the progression of vascular calcification (VC) in chronic kidney disease (CKD) by modulating YAP phosphorylation and MMP2 expression[J]. *Cell Signal*, 2022, 93: 110270.
- [11] SHIH H M, WU C J, LIN S L. Physiology and pathophysiology of renal erythropoietin-producing cells[J]. *J Formos Med Assoc*, 2018, 117(11): 955-963.
- [12] GUGLIUCCI A, MENINI T. The axis AGE-RAGE-soluble RAGE and oxidative stress in chronic kidney disease[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 824: 191-208.
- [13] WANG Y, XIAO M, CAI F, et al. Roxadustat ameliorates vascular calcification in CKD rats by regulating HIF-2 α /HIF-1 α [J]. *Environ Toxicol*, 2024, 39(4): 2363-2373.
- [14] JIN Q, LIU T, QIAO Y, et al. Oxidative stress and inflammation in diabetic nephropathy: role of polyphenols[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1185317.
- [15] LI Y, LUO Y, HU Y, et al. Network pharmacology and multi-omics validation of the Jianpi-Yishen formula in the treatment of chronic kidney disease[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1512519.
- [责任编辑: 钟志敏, 蒋维超(英文)]