

基于网络药理学和动物实验探讨参芪地黄汤治疗糖尿病肾病的作用

王 鑫¹, 李艾琳¹, 尉 娜², 刘家邑¹, 李 泉³, 宋柏林^{1*}, 王 锋^{4*}
(1. 长春中医药大学, 吉林 长春 130117; 2. 青岛市黄岛区中心医院查体科, 山东 青岛 266555; 3. 山东第二医科大学附属中医医院中医科, 山东 潍坊 261031; 4. 山东第二医科大学附属诸城市人民医院, 山东 诸城 262299)

摘要: **目的** 基于网络药理学和动物实验探讨参芪地黄汤对糖尿病肾病 (DKD) 的治疗作用。**方法** 通过 TCMSP 数据库筛选药物作用靶点, GeneCards、OMIM、DisGeNET、PharmGKB、TTD 数据库检索疾病靶点, STRING 数据库构建蛋白相互作用网络, 形成“中药-成分-疾病-靶点”的可视化网络, GO、KEGG 分析预测参芪地黄汤防治 DKD 的潜在作用机制。采用 STZ 诱导建立 DKD 大鼠模型, 随机分为模型组和参芪地黄汤组 (10.5 g/kg), 药物干预 6 周。观察大鼠一般情况, 每周称定体质量并检测血糖; 末次给药后收集 24 h 尿液, 检测 24 h 尿蛋白总量 (24 h-UTP); 腹主动脉取血并处死, 分离血清, 检测生化指标, HE、Masson 染色观察肾组织病理变化, Western blot 法检测肾组织 PI3K、p-PI3K、Akt1、p-Akt1 蛋白表达。**结果** 参芪地黄汤核心成分有 61 种, 相关靶点有 215 个, 与 DKD 共有靶点有 176 个, 关键靶点为 AKT1、ESR1、MAPK1、TP53、CASP3 等。KEGG 通路分析筛选了 184 条信号通路, PI3K/Akt 信号通路可能在治疗 DKD 的过程中发挥关键作用。参芪地黄汤能增加 DKD 大鼠体质量, 减少饮水量, 调节糖脂代谢, 降低 24 h-UTP、BUN 水平及肾组织 p-PI3K、p-PI3K 蛋白表达, 改善肾脏组织病理损伤。**结论** 参芪地黄汤可能通过抑制 PI3K/Akt 信号通路活化来发挥良好的糖尿病肾脏保护作用。

关键词: 参芪地黄汤; 糖尿病肾病; 网络药理学; 动物实验; PI3K/Akt 信号通路; 糖脂代谢

中图分类号: R285.5; R966 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2025)04-1349-07

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2025.04.048

糖尿病肾病 (diabetic kidney disease, DKD) 作为糖尿病的一种微血管并发症, 现已成为终晚期肾病的主要致病因素^[1-2], 其临床综合征包括持续蛋白尿、肾小球滤过率 (GFR) 持续下降、血压升高、心血管事件增加及其相关病死率增加, 同时糖尿病透析患者的病死率也比非糖尿病透析患者的高^[3]。中医认为, DKD 患者多因先天禀赋不足, 五脏六腑虚弱, 糖度、脂毒伤及先天之本, 日久耗伤气血, 气阴两虚, 阴损及阳, 导致脾肾衰败, 临床常见气短懒言、精神不振、体形消瘦、腰膝酸软、咽干口燥、舌质淡、舌体胖大、舌苔白、脉细等症^[4-5]。

参芪地黄汤由熟地黄、山药、黄芪、党参、山萸肉、牡丹皮和茯苓组成, 临床上常被用来治疗 DKD, 在西药的基础上联合后效果更佳, 可进一步下调肌酐指标, 同时降低 DKD 引发的病症^[6], 但目前关于参芪地黄汤防治 DKD 的研究较少, 尚不完善。基于此, 本研究在网络药理学的基础上结合动物实验, 对参芪地黄汤治疗 DKD 的主要活性成分、作用靶点及潜在作用机制进行探讨, 以期为该方临

床应用与推广提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 网络药理学

1.1.1 数据库及平台 人类基因数据库 (GeneCards, <https://www.genecards.org>); 人类疾病相关基因和突变基因数据库 (DisGeNET, <https://www.disgenet.org>); 疗效靶点数据库 (TTD, <https://db.idrblab.net/ttd/>); 人类在线孟德尔遗传数据库 (OMIM, <https://www.omim.org/>); 中药系统药理学数据库 (TCMSP, <http://tcmspw.com/tcmsp.php>); 遗传药理学与药物基因组学数据库 (PharmGKB, <https://www.pharmgkb.org/>); Uniprot 数据库 (Uniprot, <http://www.uniprot.org/>); STRING 数据库平台 (String, <https://string-db.org/>); Bioconductor 平台 (Bioconductor, <http://bioconductor.org/biocLite.R>); PubChem 数据库 (PubChem, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>); 美国全球蛋白质数据库 (PDB, <https://www.rcsb.org/>)

收稿日期: 2024-07-23
基金项目: 国家重点研发计划项目 (2019YFC1709900)
作者简介: 王 鑫 (1994—), 女, 博士生, 从事中医针灸推拿研究。Tel: 18364166910, E-mail: wangxin041720@126.com
* 通信作者: 宋柏林 (1962—), 男, 博士, 教授, 从事经穴推拿治疗脏腑病研究。Tel: 18265699287, E-mail: Songbailinecc@163.com
王 锋 (1984—), 男, 硕士, 主治医师, 从事全身系统疾病诊治研究。Tel: 15762606925, E-mail: wangf2205@126.com

1.1.2 疾病靶点获取 在 GeneCards、OMIM、DisGeNET、PharmGKB、TTD 数据库中检索关键词“diabetic kidney disease”“diabetic nephropathy”，并检索与疾病相关的靶点，去除重复。

1.1.3 药物靶点获取 通过 TCMSP 数据库^[7]将相关成分下载整理，以类药性（DL） ≥ 0.18 、口服生物利用度（OB） $\geq 30\%$ 为条件，筛选出 7 味中药的活性成分和靶点，于 Uniprot 数据库进行靶点与基因的匹配。

1.1.4 “参芪地黄汤-DKD-潜在活性成分-关键靶点”网络构建与分析 基于 R 语言及 Venn Diagram 包对“1.1.2”“1.1.3”项下 2 个 Gene symbol 集进行比对，取其交集靶点，即为潜在作用靶点。根据中药、活性成分、交集靶点之间的对应关系，Cytoscape 3.6.0 软件构建参芪地黄汤治疗 DKD 的“参芪地黄汤-DKD-潜在活性成分-关键靶点”网络。

1.1.5 蛋白互作（PPI）网络的构建 将交集靶点导入 STRING 平台^[8]中进行蛋白互作分析。分别选择研究物种“*Homosapiens*”、置信度“0.900”及“hide disconnected nodes in the network”选项，得到蛋白互作网络。

1.1.6 GO、KEGG 分析 通过 Bioconductor 平台及 R 语言对交集靶点开展基因本体（gene ontology，GO）、京都基因和基因组数据库（Kyoto encyclopedia of genes and genomes，KEGG）分析，并绘制 barplot、dotplot 图。

1.1.7 分子对接 从 PDB 数据库中下载关键靶蛋白的三维结构，PubChem 数据库^[9]中下载配体的二维分子结构，Chem3D 软件将配体转化为三维结构，通过优化模块以最小的能量获得最稳定的分子构象，目标蛋白以受体形式呈现，水分子中加入非极性氢。AutoDock Vina 软件对核心活性蛋白和选择性蛋白进行对接，PyMol 软件^[10]进行可视化分析。

1.2 动物实验

1.2.1 动物 40 只 8 周龄 SPF 级雄性 SD 大鼠，体质量（ 200 ± 20 ）g，购自济南朋悦实验动物繁育有限公司 [实验动物生产许可证号 SCXK（鲁）2022-0006]，饲养于山东第二医科大学实验动物中心 [实验动物使用许可证号 SYXK（鲁）2019-0016]。动物实验获得山东第二医科大学动物实验中心的许可（伦理审查号 2024SDL312），同时根据 3R 原则实施人道关怀。

1.2.2 药物 参芪地黄汤组组方药材配方颗粒均购自河南世农生物制药有限公司，分别为党参 0.8 g（6 g 生药量）、黄芪 1.5 g（15 g 生药量）、山药 0.75 g（15 g 生药量）、山茱萸 2.25 g（9 g 生药量）、熟地黄 4.5 g（15 g 生药量）、茯苓 0.6 g（9 g 生药量）、牡丹皮 3 g（9 g 生药量），蒸馏水按比例制成每 1 mL 药液含生药 0.88 g，于 4℃保存。

1.2.3 试剂与仪器 链脲佐菌素（streptozocin，STZ）（美国 Sigma 公司，货号 S0130）；丝氨酸苏氨酸激酶 1（protein Kinase B，Akt1）、磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphatidylinositol 3，PI3K）抗体（英国 Abcam 公司，货号 ab133595、ab38449）；

磷酸化 Akt1（p-Akt1）、p-PI3K 抗体（上海碧云天生物技术有限公司，货号 AA329、AF5905）；苏木精-伊红（hematoxylin-eosin，HE）染色、马松（Masson）染色试剂盒（武汉赛维尔生物科技有限公司，货号 G1076、G1005）。Western blot 成像系统（型号 Chemi Doc XRS+，美国伯乐公司）；大鼠代谢笼（型号 DXL-D，北京莱博瑞杰科技有限公司）；血糖仪 [型号 631-B，配备血糖试纸（型号 i-sens631A），欧姆龙（中国）有限公司]；全自动大型生化分析仪（型号 BS-2000M，深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司）。

1.2.4 造模、分组与给药 大鼠随机分为正常组（10 只）和造模组（30 只），正常组给予普通饲料，造模组给予高脂高糖饲料，饲养 8 周后，造模组大鼠单次注射 40 mg/kg STZ（枸橼酸缓冲液制备），30 min 后正常饲养，每周 1 次，共 2 次。根据空腹血糖（fasting blood glucose，FBG）及 24 h 尿蛋白总量（24 h urinary total protein，24 h-UTP）评价 DKD 造模是否成功^[11-12]。将造模成功的 20 只大鼠（死亡及未达到造模标准的大鼠共 10 只）随机分为模型组和参芪地黄汤组（10.5 g/kg），每组 10 只，参芪地黄汤组灌胃给予 10.5 g/kg 药物，模型组和正常组灌胃给予生理盐水，连续 6 周，药物剂量参照剂量-体表面积换算法确定^[13]。

1.2.5 生化指标检测 给药 6 周后，检测大鼠 24 h-UTP 和 FBG。然后，腹主动脉取血，离心收集血清，采用全自动大型生化分析仪检测甘油三酯（triglyceride，TG）、高/低密度脂蛋白（high/lowdensity lipoprotein，HDL/LDL）、总胆固醇（total cholesterol，TC）、血清尿素氮（urea nitrogen，BUN）、尿酸（uric acid，UA）水平。

1.2.6 肾脏组织 HE、Masson 染色 大鼠肾脏组织经多聚甲醛固定、乙醇脱水、石蜡包埋、切片后，分别行 HE、Masson 染色，于显微镜下观察结构并拍照。

1.2.7 Western blot 法检测肾脏组织 PI3K、p-PI3K、Akt1、p-Akt1 蛋白表达 取大鼠肾脏组织，加入蛋白酶抑制剂和蛋白质裂解液提取总蛋白，BCA 法进行定量，配制上样体系，并进行电泳、转膜，孵育一抗 Akt1、p-Akt1、PI3K、p-PI3K（1：1 000）和 GAPDH（1：5 000），4℃孵育过夜，次日洗膜后孵育二抗（1：50 000），洗膜后显影，分析条带灰度值。

1.2.8 统计学分析 通过 SPSS 软件进行处理，计量资料以（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，2 组间比较采用 *t* 检验，多组间比较采用单因素方差分析。*P*<0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 网络药理学

2.1.1 疾病靶点收集 通过 GeneCards、DisGeNET、TTD、PharmGKB、OMIM 数据库，筛选得到与 DKD 有关的靶点共 4 472 个，见图 1。

2.1.2 药物-疾病共同靶点及 PPI 网络构建 根据参芪地黄汤中药成分获取相关靶点，去除重复后共得到 215 个，

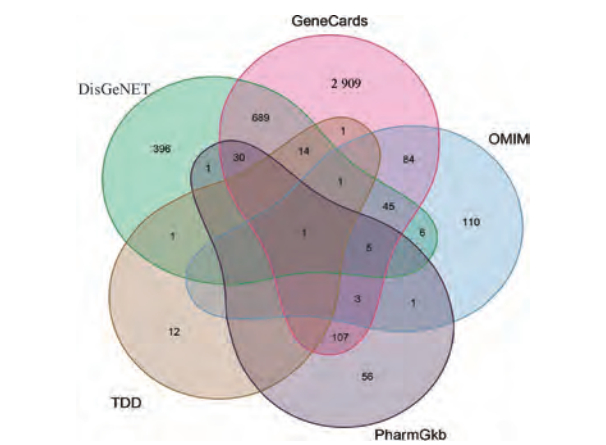


图 1 DKD 疾病靶点

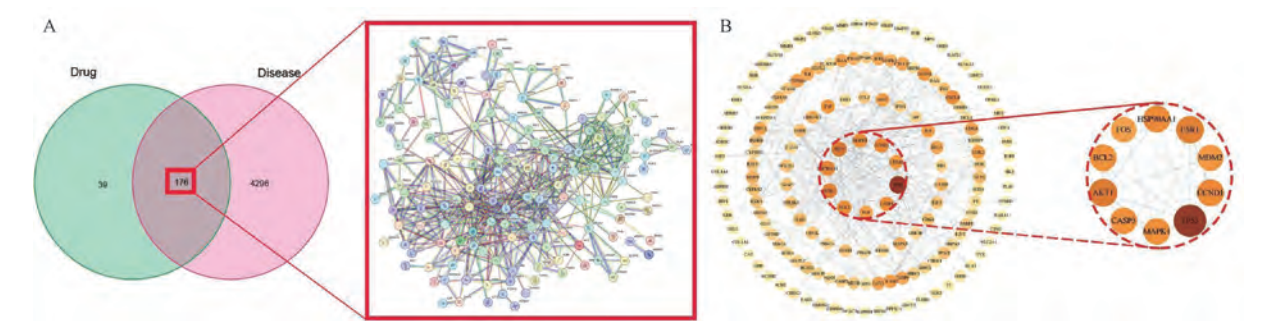
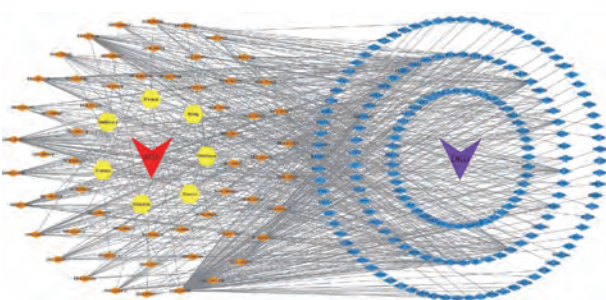


图 2 药物-疾病共同靶点及 PPI 网络



注：紫、蓝、黄、橙色节点分别代表疾病、关键靶点、药物、活性成分。

图 3 参芪地黄汤-DKD-潜在活性成分-关键靶点网络

2.1.4 GO、KEGG 分析 GO 分析结果显示，细胞组分（cell component，CC）主要与细胞周期蛋白（cyclin）-依赖性蛋白激酶复合物、膜微区、膜筏等相关，生物过程（biological process，BP）主要与对药物的反应、对脂多糖（LPS）的反应、对细菌所分泌分子的反应等相关，分子功能（molecular function，MF）主要与 DNA 结合转录因子（TF）活性、配体激活的 HF 活性、核受体活性等相关，见图 4A。同时，对参芪地黄汤-DKD 交集靶点进行 KEGG 分析，发现可富集 184 条通路，见图 4B。根据 P 值大小将以上结果进行排列，结果表明，PI3K/Akt 信号通路与参芪地黄汤防治 DKD 的生物过程关系密切，见图 4C。

与 DKD 相关的交集靶点有 176 个，见图 2A。此外，参芪地黄汤与 DKD 交集靶点的 PPI 网络包含 176 个节点、526 条边，将各节点按照 Degree 值进行顺序排列，获取以 Akt1、雌激素受体 1（ESR1）、丝裂原活化蛋白激酶 1（MAPK1）、TP53、胱冬酶 3（CASP3）等为主的核心基因，见图 2B。

2.1.3 “药物-疾病-潜在活性成分-关键靶点”网络构建 将与“药物-疾病-潜在活性成分-关键靶点”有关的“net. type”与“net. network”导入 Cytoscape3.6.1 软件，包含 224 个节点、672 条连线的网络，平均节点邻居数为 5.508，见图 3。再将参芪地黄汤所包含的 61 种成分和 176 种靶点按照 Degree 值分别进行顺序排列，关键成分分别为异鼠李素、槲皮素、基异黄酮、木犀草素、山柰酚，关键靶点分别为 Akt1、ESR1、MAPK1、TP53、CASP3。

2.1.5 分子对接 选取槲皮素、木犀草素、山柰酚、基异黄酮、异鼠李素 5 种核心成分，与靶点（Akt1、ESR1、MAPK1、TP53、CASP3）进行分子对接并绘图。结果，上述核心成分与 Degree 排名前五的关键靶点基因均可自发结合（结合能 <-6.3 kJ/mol），提示两者结合活性理想^[13]，其中 Akt1 与槲皮素的分子结合能最小，为 -9.7 kJ/mol，见图 5A。选取结合能较低的 3 组作为分子配体和蛋白受体的分子对接模式，见图 5B。

2.2 动物实验

2.2.1 参芪地黄汤对 DKD 大鼠体重、饮水量和肾脏指数的影响 与正常组比较，模型组大鼠体重降低（ $P<0.01$ ），饮水量和肾脏指数均升高（ $P<0.01$ ）；与模型组比较，参芪地黄汤组大鼠体重升高（ $P<0.05$ ），饮水量和肾脏指数均降低（ $P<0.05$ ， $P<0.01$ ），见图 6。

2.2.2 参芪地黄汤对 DKD 大鼠空腹血糖和血脂的影响 与正常组比较，模型组大鼠 FBG 和血清 LDL、TC、TG 水平均升高（ $P<0.01$ ），HDL 水平降低（ $P<0.01$ ）；与模型组比较，参芪地黄汤组大鼠 FBG 和血清 LDL、TC、TG 水平均降低（ $P<0.05$ ， $P<0.01$ ），HDL 水平升高（ $P<0.05$ ），见图 7。

2.2.3 参芪地黄汤对 DKD 大鼠肾功能的影响 与正常组比较，模型组大鼠 24 h-UTP 及血清 BUN、UA 水平均升高（ $P<0.01$ ）；与模型组比较，参芪地黄汤组大鼠 24 h-UTP 及血清 BUN、UA 水平均降低（ $P<0.01$ ），见图 8。

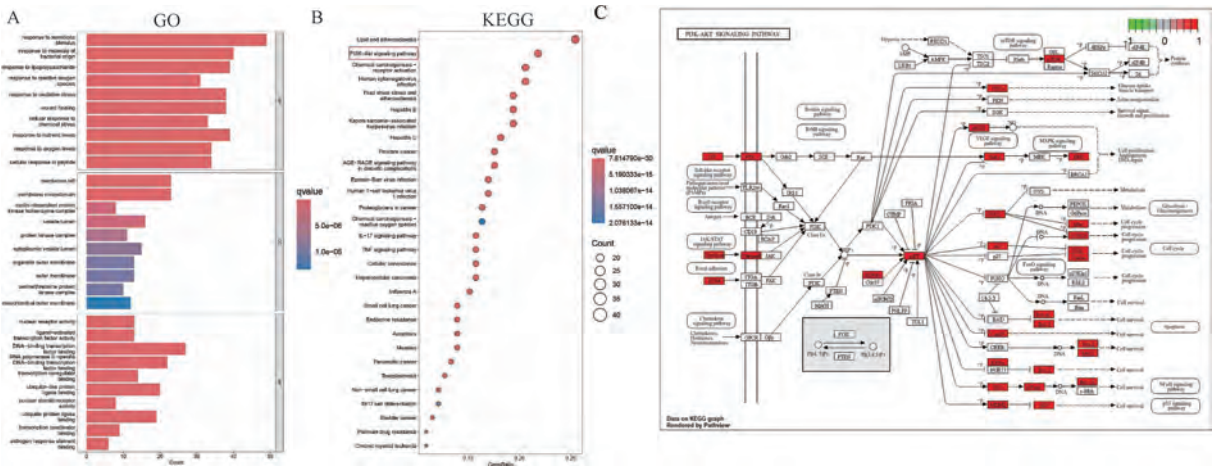
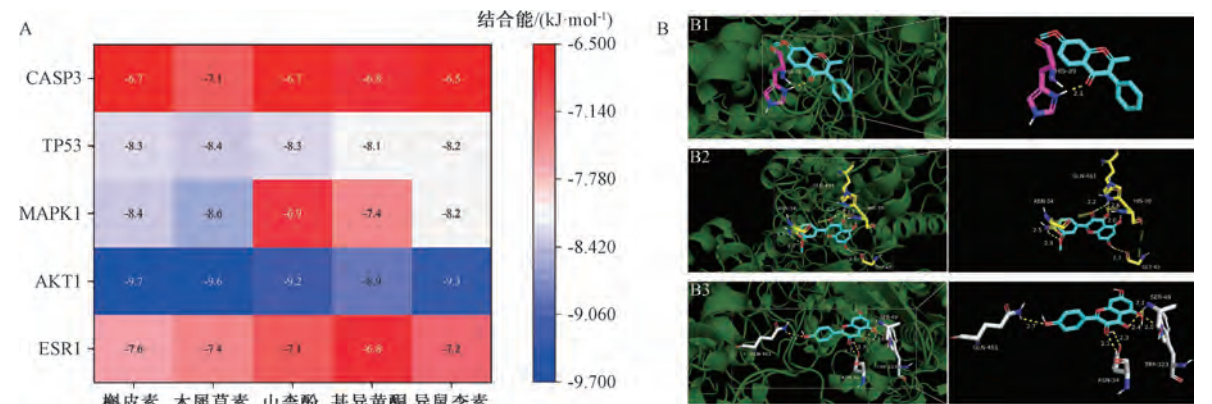
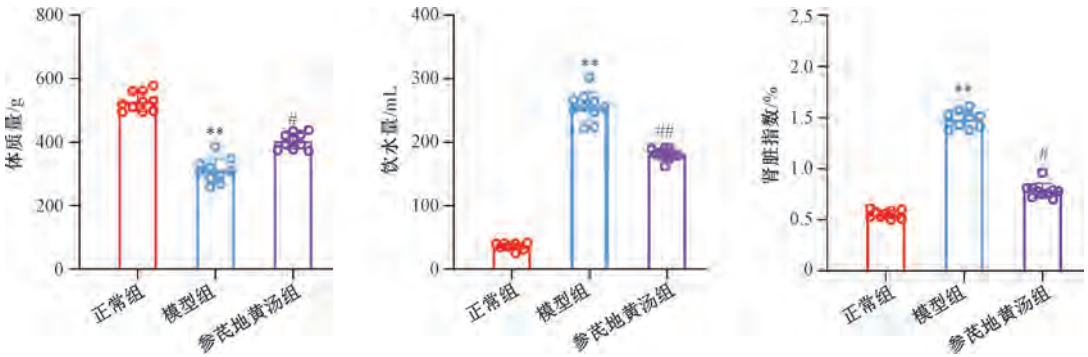


图 4 核心靶点 GO、KEGG 分析及 PI3K/Akt 信号通路机制图



注：B1 为 Akt1-槲皮素，B2 为 Akt1-木犀草素，B3 为 Akt1-异鼠李素。

图 5 分子对接模式图



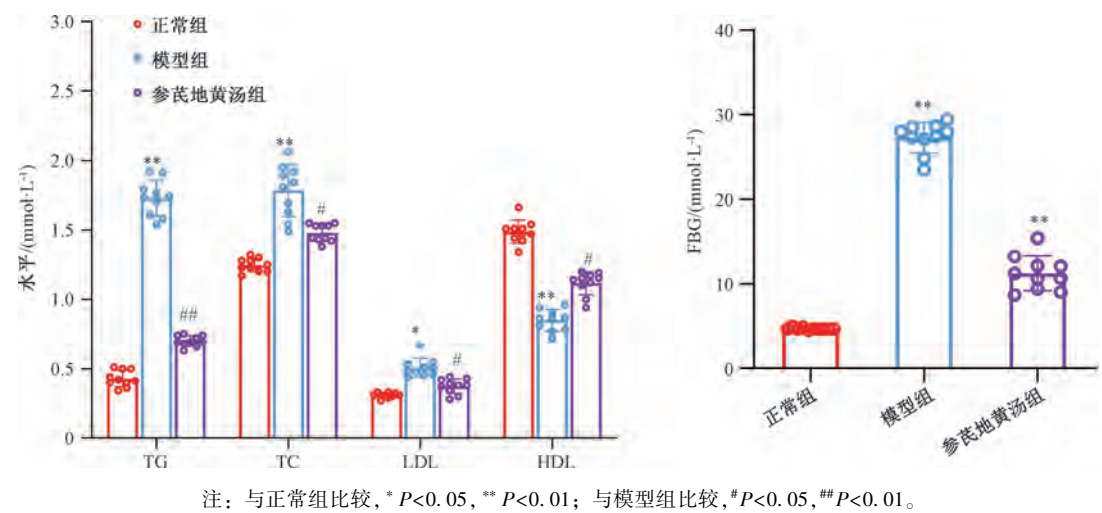
注：与正常组比较，** $P<0.01$ ；与模型组比较，# $P<0.05$ ，## $P<0.01$ 。

图 6 参芪地黄汤对 DKD 大鼠体质量、饮水量和肾脏指数的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

2.2.2.4 参芪地黄汤对 DKD 大鼠肾组织病理变化的影响 HE染色结果显示，正常组大鼠肾小球具备正常的结构，且形态规则，肾小管整齐分布；模型组大鼠肾小球变大，基底膜厚度提高，附近存在炎性细胞浸润现象，肾小管结构异常并有扩张现象；与模型组比较，参芪地黄汤组大鼠肾小球偏小，同时基底膜变薄，肾小管扩张与炎性细胞浸润现象有所减轻，见图 9。Masson 染色结果显示，正常组大鼠肾脏无胶原纤维增殖现象，能观察到管状基底膜；

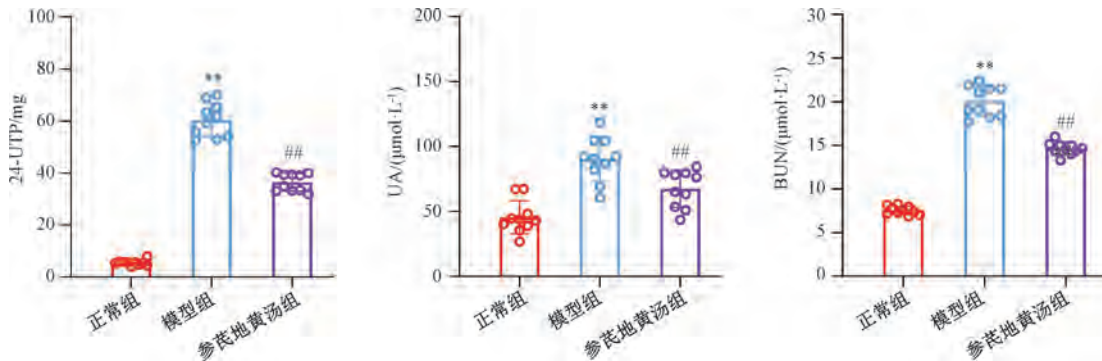
模型组大鼠肾脏发现大量染色胶原及网状增生，间质纤维呈束状，胶原沉积面积增加 ($P<0.01$)；与模型组比较，参芪地黄汤组大鼠肾小球减小，纤维组织增生症状减轻，胶原沉积面积减少 ($P<0.05$)，见图 10。

2.2.2.5 参芪地黄汤对 DKD 大鼠肾组织 PI3K/Akt 信号通路相关蛋白表达的影响 与正常组比较，模型组大鼠肾组织 p-PI3K、p-Akt1 蛋白表达升高 ($P<0.01$)；与模型组比较，参芪地黄汤组大鼠肾组织 p-PI3K、p-Akt1 蛋白表达降低



注：与正常组比较，* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ ；与模型组比较，# $P<0.05$ ，## $P<0.01$ 。

图 7 参芪地黄汤对 DKD 大鼠空腹血糖和血脂的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)



注：与正常组比较，** $P<0.01$ ；与模型组比较，## $P<0.01$ 。

图 8 参芪地黄汤对 DKD 大鼠肾功能的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

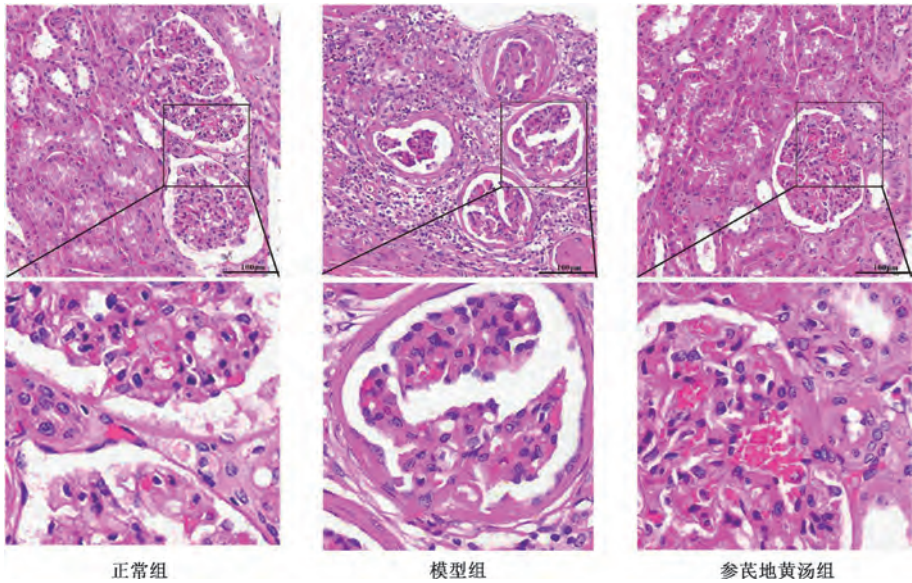


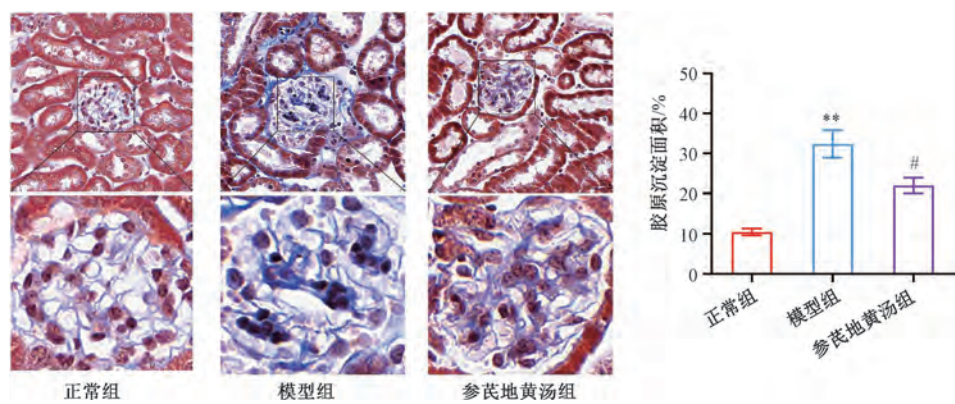
图 9 参芪地黄汤对 DKD 大鼠肾组织病理变化的影响 (HE 染色, $\times 200$)

($P<0.05$), 而 PI3K、Akt1 蛋白无显著变化 ($P>0.05$), 见图 11。

3 讨论

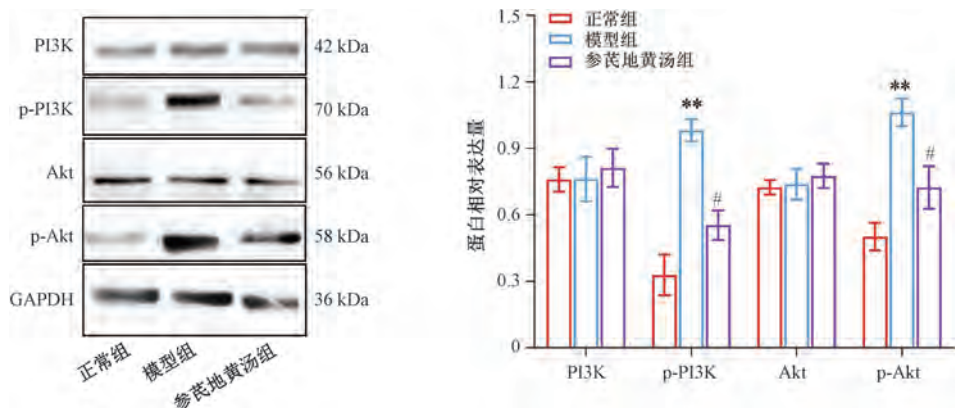
DKD 是全世界慢性肾脏病的最常见原因^[14], 我国糖尿病患者中约有 33.6% 发病, 并且越来越年轻化, 而在透析

患者中占比高达 34.39%^[15]。中医认为, DKD 是由于素体肾虚, 消渴病迁延日久, 导致五脏受损、气阴两虚, 兼夹痰湿、浊毒、血瘀等而致病^[16-17], 治疗采用健脾益肾、益气养阴的策略, 并根据相关指标进行加减^[18]。参芪地黄汤由六味地黄丸化裁而成, 去泽泻, 加党参、黄芪, 在滋补



注：与正常组比较，** $P<0.01$ ；与模型组比较，# $P<0.05$ 。

图 10 参芪地黄汤对 DKD 大鼠肾组织胶原沉积的影响 (Masson 染色, $\times 400$, $\bar{x}\pm s$, $n=10$)



注：与正常组比较，** $P<0.01$ ；与模型组比较，# $P<0.05$ 。

图 11 参芪地黄汤对 DKD 大鼠肾组织 PI3K/Akt 信号通路相关蛋白表达的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

肾精的同时大补元气以培本固元，有助于化生气血而无害阴之弊^[19]，方中“三补”即熟地黄、山药和山茱萸，着重补养肾、脾及肝三脏，兼顾涩精益髓之功；配伍牡丹皮清泄相火，制约山茱萸之温涩；茯苓淡渗脾湿，以助山药之健运，共奏益气养阴、补益脾肾功效，补中有泄，泄中寓补，补而不滞，动静结合，达气阴双补之功，适合守方缓图^[20]。本实验发现，参芪地黄汤可改善 DKD 大鼠血糖、血脂异常和肾功能损伤，对其具有一定药效。

本研究通过 PPI 网络图筛选得到核心靶点，主要有 Akt1、ESR1、MAPK1、TP53、CASP3 等，可能是参芪地黄汤治疗 DKD 的关键靶点。分子对接结果表明，参芪地黄汤中槲皮素、木犀草素、山柰酚、基异黄酮、异鼠李素 5 种核心成分与 Akt1 等靶标具有较强的结合能力。Akt1 可参与生物过程的调节，并可作为相关因子协同 TGF-1 发挥作用，间接或直接调控肾小管上皮细胞、系膜细胞在内的多种肾细胞生物学功能^[21]。PI3K/Akt 信号通路是 DKD 发生发展和药物治疗的关键途径^[22]，在 DKD 动物模型中被激活^[23]，并且可通过激活肾脏自噬和炎症介导肾小球和肾小管细胞损伤^[24]，抑制后能改善肾功能和肾脏纤维化病变^[25]；也是体内胰岛素信息传导的主要通路，与糖尿病的发生发展密切相关；还可通过干预足细胞自噬凋亡、参与炎症反应和

氧化应激等来影响 DKD 的发展^[26-27]。本实验结果显示，参芪地黄汤可降低大鼠肾组织 p-Akt1、p-PI3K 蛋白表达，可能是通过 PI3K/Akt 信号通路发挥防治 DKD 的作用。

综上所述，参芪地黄汤可改善 DKD 大鼠糖脂代谢和肾功能，其作用与抑制 PI3K/Akt 信号通路有关，并可能通过多成分、多靶点达到治疗效果。今后，将深入探索参芪地黄汤中发挥 DKD 保护作用的单体成分，并进一步明确其物质基础，以期对相关临床应用提供科学依据。

参考文献：

[1] Jung C Y, Yoo T H. Pathophysiologic mechanisms and potential biomarkers in diabetic kidney disease[J]. *Diabetes Metab J*, 2022, 46(2): 181-197.

[2] Yamazaki T, Mimura I, Tanaka T, et al. Treatment of diabetic kidney disease: Current and future[J]. *Diabetes Metab J*, 2021, 45(1): 11-26.

[3] Gupta S, Dominguez M, Golestan L. Diabetic kidney disease: An update[J]. *Med Clin North Am*, 2023, 107(4): 689-705.

[4] 曹春阳, 田 苗, 李富震, 等. 中医药治疗糖尿病肾病实验研究进展[J]. *世界中医药*, 2023, 18(14): 2092-2097.

[5] 任威铭, 战丽彬. 从《黄帝内经》“移热”理论探讨消渴病

病机演变规律[J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(2): 181-184.

[6] 徐伶俐. 闫镛教授应用参芪地黄汤治疗糖尿病肾病经验[J]. 中国中医药现代远程教育, 2017, 15(12): 83-85.

[7] Ru J, Li P, Wang J, *et al.* TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. *J Cheminform*, 2014, 6: 13.

[8] Szklarczyk D, Gable A L, Lyon D, *et al.* STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D607-D613.

[9] Wang Y, Bryant S H, Cheng T, *et al.* PubChem BioAssay: 2017 update[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45 (D1): D955-D963.

[10] Morris G M, Huey R, Olson A J. Using AutoDock for ligand-receptor docking[J]. *Curr Protoc Bioinformatics*, 2008, Chapter 8; Unit 8. 14.

[11] Su X, Yu W, Liu A, *et al.* San-Huang-Yi-Shen Capsule ameliorates diabetic nephropathy in rats through modulating the gut microbiota and overall metabolism[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 808867.

[12] 李新宝, 庞欣欣, 彭紫凝, 等. 基于生物信息学及动物实验对芪黄固肾通络方治疗糖尿病肾病的研究[J]. 世界中医药, 2024, 19(5): 615-622.

[13] Gaillard T. Evaluation of AutoDock and AutoDock Vina on the CASF-2013 Benchmark[J]. *J Chem Inf Model*, 2018, 58(8): 1697-1706.

[14] Cleveland K H, Schnellmann R G. Pharmacological targeting of mitochondria in diabetic kidney disease[J]. *Pharmacol Rev*, 2023, 75(2): 250-262.

[15] Forst T, Mathieu C, Giorgino F, *et al.* New strategies to improve clinical outcomes for diabetic kidney disease[J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 337.

[16] 余江毅, 倪 青, 刘 苏. 糖尿病肾病病证结合诊疗指南[J]. 中医杂志, 2022, 63(2): 190-197.

[17] 袁海建, 林淑媛, 张光际, 等. 补阴中药治疗糖尿病及其并发症物质基础及机制研究新思路[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(3): 531-538.

[18] 高彦彬, 刘铜华, 南 征, 等. 糖尿病肾脏疾病中医诊疗标准[J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(6): 548-552.

[19] 郎 睿, 余仁欢. 参芪地黄汤治疗慢性肾衰竭有效性机制探讨[J]. 医学争鸣, 2018, 9(5): 42-44.

[20] 王鸣瑞, 俞丽华, 汪婷婷, 等. 参芪地黄汤对气阴两虚型早期糖尿病肾脏病患者血清炎症因子、肾功能及微循环的影响[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(6): 1276-1281.

[21] 杨 娜, 李慧枝, 王文英, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨芪丹饮治疗糖尿病肾病作用机制[J]. 中国中医药图书情报杂志, 2024, 48(4): 54-60.

[22] 万金艳, 龙 宇, 张羽璐, 等. PI3K/Akt 信号通路在糖尿病肾病中的作用及中药干预的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(12): 3705-3716.

[23] 张翠香, 洪晓华, 侯金才, 等. 链脲佐菌素糖尿病肾病大鼠模型肾小球损伤的机制[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(9): 3087-3091.

[24] 杨召聪, 陆 茵, 顾亚琴, 等. 马兜铃酸 I 对大鼠体内 PI3K/Akt/NF- κ B 通路的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2015, 31(3): 250-253.

[25] 樊小宝, 吴雅岚, 王 晶, 等. 金钗石斛多糖对多柔比星肾病大鼠肾纤维化及 PI3K/Akt/HIF-1 α 通路的影响[J]. 中国药师, 2019, 22(10): 1835-1840.

[26] Dong R, Zhang X, Liu Y, *et al.* Rutin alleviates EndMT by restoring autophagy through inhibiting HDAC1 *via* PI3K/Akt/mTOR pathway in diabetic kidney disease[J]. *Phytomedicine*, 2023, 112: 154700.

[27] Fu H, Guo C, Zhang J, *et al.* Associations between the polymorphisms of main components in PI3K/Akt pathway and risk of diabetic kidney disease: A meta-analysis[J]. *IUBMB Life*, 2023, 75(7): 624-642.