

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.13.011

冬虫夏草治疗免疫球蛋白 A 肾病作用机制网络药理学研究*

苏亚霞, 赵爱华[△]

(上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科, 上海 200025)

摘要:目的 基于网络药理学探讨冬虫夏草治疗免疫球蛋白 A(IgA)肾病的药效物质基础及作用机制。方法 通过检索 TCMSP 数据库,筛选冬虫夏草的活性成分,利用 Swiss TargetPrediction 数据库预测其作用靶点;采用 Cytoscape 3.7.2 软件绘制活性成分-靶点网络;利用 GeneCards, OMIM 数据库筛选 IgA 肾病相关靶点;通过在线工具 Venny 2.1.0 获取冬虫夏草治疗 IgA 肾病的潜在靶点,通过 Cytoscape 3.7.2 软件绘制药物-活性成分-疾病-靶点可视化网络;借助 String 数据库分析冬虫夏草治疗 IgA 肾病潜在靶点的蛋白互作网络(PPI),并进行可视化处理,筛选核心靶点;运用 DAVID 数据库进行基因本体(GO)生物过程分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析,筛选冬虫夏草治疗 IgA 肾病可能涉及的生物学过程及通路。结果 共获得冬虫夏草的主要活性成分 7 个,药物靶点 167 个,冬虫夏草中可能具有较大药用价值的主要活性成分包括麦角甾醇、胆固醇棕榈酸酯、过氧化角甾醇等;共获得 IgA 肾病相关靶点 1 336 个;冬虫夏草治疗 IgA 肾病的潜在靶点 50 个,其中核心靶点包括肿瘤坏死因子,Src 家族酪氨酸激酶、表皮生长因子受体、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 、环加氧酶 2、雌激素受体 1。冬虫夏草治疗 IgA 肾病主要通过对甾体激素的反应,以及对小分子代谢过程、脂质代谢过程、炎症反应、细胞外调节蛋白激酶(ERK)1 和 ERK2 级联反应的调控等;冬虫夏草治疗 IgA 肾病主要通过人类巨细胞病毒感染、Rap1 信号通路、内分泌抵抗、C 型凝集素受体信号通路、血管内皮生长因子信号通路等。结论 冬虫夏草治疗 IgA 肾病具有多成分、多靶点、多通路的特点,为进一步阐明其药理作用机制奠定了理论基础。

关键词:冬虫夏草;免疫球蛋白 A 肾病;网络药理学

中图分类号:R932;R285.5

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)13-0046-07

Mechanism of Cordyceps in the Treatment of Immunoglobulin A Nephropathy Based on Network Pharmacology

SU Yaxia, ZHAO Aihua

(Department of Pharmacy, Ruijin Hospital Affiliated to School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, China 200025)

Abstract: Objective To investigate the pharmacodynamic material base and mechanism of Cordyceps in the treatment of immunoglobulin A (IgA) nephropathy based on the network pharmacology. **Methods** The active components of Cordyceps were screened by the Traditional Chinese Medicine System Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) database, and their targets were predicted by the Swiss TargetPrediction database. The interaction network of active components - targets was drawn by the Cytoscape 3.7.2 software. The targets related to IgA nephropathy were screened by the GeneCards and OMIM databases. The potential targets of Cordyceps in the treatment of IgA nephropathy were obtained by the Venny 2.1.0 online tool, and a visual interaction network of drugs - active components - diseases - targets was drawn by the Cytoscape 3.7.2 software. The protein - protein interaction (PPI) network of potential targets of Cordyceps in the treatment of IgA nephropathy was analyzed by the String database, and it was visualized to screen potential core targets. The Gene Ontology (GO) biological process analysis and the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were conducted by the DAVID database to screen the possible biological processes and pathways involved in the treatment of IgA nephropathy by Cordyceps. **Results** Seven main active components and 167 corresponding targets were obtained from Cordyceps. The main active components that may have great medicinal value in Cordyceps included cerevisterol, cholesterol palmitate, peroxyergosterol and so on. A total of 1 336 targets related to IgA nephropathy were obtained. There were 50 potential targets of Cordyceps in the treatment of IgA nephropathy, of which core targets including tumor necrosis factor (TNF), Src family tyrosine kinase (SFK), epidermal growth factor receptor (EGFR), peroxisome proliferator - activated receptor - γ (PPAR γ), cyclooxygenase 2 (PTGS2) and estrogen receptor 1 (ESR1). Cordyceps treated IgA nephropathy mainly through the response to steroid hormones, the regulations of small molecule metabolism, lipid metabolism, inflammatory reaction, extracellular regulated protein kinases 1 (ERK1) and ERK2 cascade reactions. Cordyceps treated IgA nephropathy mainly through human cytomegalovirus infection, Rap1 signaling pathway, endocrine resistance, C - type lectin receptor signal pathway and vascular endothelial growth factor (VEGF) signal pathway. **Conclusion** Cordyceps has the characteristics of multi - component, multi - target and multi - channel in the treatment of IgA nephropathy, which can lay a theoretical foundation for the further elucidation of its pharmacological mechanism.

Key words: Cordyceps; immunoglobulin A nephropathy; network pharmacology

*基金项目:中国毒理学会临床毒理专项[CST2019CT301];北京康盟慈善基金会医学科研发基金项目[HS202001]。

第一作者:苏亚霞,女,硕士,药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)syx04307@rjh.com.cn。

[△]通信作者:赵爱华,女,大学本科,主管药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)zah40404@rjh.com.cn。

免疫球蛋白A(IgA)肾病是常见的慢性肾小球疾病,临床表现为反复发作的肉眼血尿或镜下血尿,且伴有不同程度的蛋白尿、高血压、肾功能损害等,病情发展缓慢,约20%的患者在确诊IgA肾病后10年内会进展为终末期肾脏疾病,需透析治疗,严重影响患者的生活质量和寿命^[1-2]。IgA肾病主要根据患者尿检情况、肾功能进展速度、是否合并高血压、肾脏病理改变等进行个体化治疗,尽可能地将蛋白尿控制为低于1 g/d。《改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)临床实践指南:肾小球肾炎》^[3]建议,当蛋白尿超过0.5 g/d时,推荐使用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素受体拮抗剂类药物,根据血压情况调整药物剂量,同时控制蛋白和盐的摄入。蛋白尿控制不佳者,需给予糖皮质激素、免疫抑制剂等免疫抑制治疗,但易产生多种药品不良反应。冬虫夏草 *Cordyceps sinensis* (Berk.) Sacc. 是治疗肾脏疾病的常用中药^[4],含有虫草酸、虫草多糖、核苷、甾醇、氨基酸、维生素等化学成分^[5],具有抗菌、抗疲劳、抗氧化、抗肿瘤、免疫调节、保护肝肾功能等作用^[6-11]。冬虫夏草可防止糖尿病肾病的肾脏纤维化^[12-13];蛹虫草可改善膜性肾小球肾炎^[14];虫草菌粉制剂(百令片)可降低膜性肾病患者的蛋白尿^[15];冬虫夏草提取物可通过抑制系膜细胞增殖^[16]和减少系膜区免疫复合物沉积^[17],而延缓IgA肾病的进展^[18]。文献^[19-20]报道了冬虫夏草治疗糖尿病肾病和膜性肾病的网络药理学研究。本研究中采用网络药理学探讨了冬虫夏草治疗IgA肾病的药效物质基础及作用机制,为临床治疗IgA肾病提供新思路。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 药物主要活性成分筛选及靶点预测

通过检索TCMSP数据库(<http://tcm-sp-e.com>)查询冬虫夏草主要成分,并以口服生物利用度(OB)≥30%、类药性(DL)≥0.18为条件,筛选冬虫夏草的活性成分。从TCMSP数据库获得活性成分的PubChem CID,通过PubChem CID在PubChem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)中检索并获取Canonical SMILES式;若活性成分的PubChem CID信息缺失,则根据其化学名称在PubChem数据库中获得二维结构式的.sdf文件。根据活性成分的Canonical SMILES式或二维结构,利用Swiss TargetPrediction数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch>)预测活性成分的作用靶点,并通过Uniport数据库(<https://www.uniprot.org>)规范靶点蛋白的基因名称。

1.2 活性成分-靶点网络构建

将筛选出的药物活性成分及规范处理后的靶点蛋白导入Cytoscape 3.7.2软件进行拓扑学分析,利用

“Network Analyzer”功能分析节点的度值。度值越大,表明药物活性成分涉及的生物功能越多,生物学重要性也越高。

1.3 IgA肾病相关靶点预测

以“IgA Nephropathy”为检索词,通过人类基因综合数据库GeneCards (<https://www.genecards.org>)检索IgA肾病相关的靶点蛋白,根据度值筛选与疾病密切相关的靶点;并检索OMIM数据库(<https://www.omim.org>)补充IgA肾病靶点。将筛选结果取交集,并删除重复值,利用Uniport数据库规范靶点蛋白名称。

1.4 冬虫夏草治疗IgA肾病网络可视化分析

将获取的疾病靶点蛋白与药物靶点蛋白导入在线工具Venny 2.1.0(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>),获取交集靶点,即冬虫夏草治疗IgA肾病的潜在靶点,结合冬虫夏草治疗IgA肾病的主要活性成分,采用Cytoscape 3.7.2软件绘制药物-活性成分-疾病-靶点可视化网络图。

1.5 潜在核心靶点相互作用网络构建

将冬虫夏草与IgA肾病的交集靶点蛋白上传至String数据库(<https://cn.string-db.org>),物种选择为“Homo sapiens (Human)”;最低要求交互分数“minimum required interaction score”设置为“medium confidence (0.400)”,得到蛋白互作网络(PPI)。下载该网络的.tsv格式文件,导入Cytoscape 3.7.2软件进行可视化分析,利用“Network Analyzer”功能对PPI进行拓扑学分析,根据网络节点的特征参数,计算各节点的度值,筛选冬虫夏草治疗IgA肾病的潜在核心靶点。

1.6 基因本体(GO)生物过程分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析

将冬虫夏草与IgA肾病的共有靶点上传至DAVID数据库(<https://david.ncicrf.gov/tools.jsp>),对潜在靶点进行GO生物过程分析和KEGG通路富集分析。 $P < 0.01$ 为显著富集,运用R语言对排名前10的生物过程及通路进行可视化处理,筛选潜在靶标可能涉及的生物学过程及通路。

2 结果

2.1 药物主要活性成分及靶点

通过检索TCMSP, PubChem, Swiss TargetPrediction, Uniport数据库,共获得冬虫夏草的活性成分7个(见表1),药物靶点167个。

2.2 活性成分-靶点网络构建与分析

将7个冬虫夏草活性成分和167个药物靶点导入Cytoscape 3.7.2软件,绘制药物活性成分-靶点网络(见图1)。冬虫夏草中节点的度值较大,涉及生物过程较多,可能具有较大药用价值的活性成分有酒酵母甾

表1 冬虫夏草活性成分基本信息

编号	代码	化合物	OB(%)	DL
1	MOL001439	花生四烯酸(arachidonic acid)	45.57	0.2
2	MOL001645	乙酸亚油醇酯(linoleyl acetate)	42.10	0.2
3	MOL000358	β -谷甾醇(beta-sitosterol)	36.91	0.75
4	MOL011169	过氧麦角甾醇(oxysterol)	44.39	0.82
5	MOL008998	酒酵母甾醇(cerivisterol)	39.52	0.77
6	MOL008999	胆固醇棕榈酸酯(cholesteryl palmitate)	31.05	0.45
7	MOL000953	胆固醇(cholesteryl, CLR)	37.87	0.68

醇、胆固醇棕榈酸酯、过氧麦角甾醇、花生四烯酸、 β -谷甾醇。

2.3 IgA 肾病相关靶点

以“IgA Nephropathy”为检索词,通过检索 GeneCards, OMIM 数据库,利用 Uniport 数据库规范靶点蛋白名称,共获得 1 336 个与 IgA 肾病相关的靶点。

2.4 冬虫夏草治疗 IgA 肾病网络可视化分析

将 1 336 个 IgA 肾病靶点与 167 个药物靶点蛋白导入在线工具 Venny 2. 1. 0, 共获得 50 个交集靶点(见图 2)。结合冬虫夏草的 7 个主要活性成分,采用 Cytoscape

3. 7. 2 软件绘制药物-活性成分-疾病-靶点网络(见图 3), 共得到网络关系 134 条。

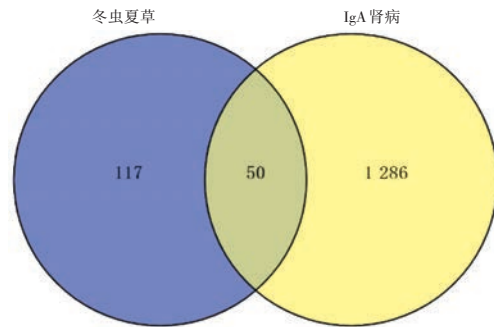


图2 冬虫夏草与 IgA 肾病交集靶点的维恩图

Fig. 2 Venny diagram of intersection of Cordyceps targets and IgA nephropathy targets

2.5 潜在核心靶点相互作用网络构建与分析

将 50 个交集靶点蛋白上传至 String 数据库, 构建核心靶点 PPI, 借助 Cytoscape 3. 7. 2 软件对其进行拓扑学分析, 并计算各节点的度值。由图 4 可知, 该网络共包含 49 个节点(其中 1 个为游离靶点, 舍弃), 217 条边。圆形越大, 表示度值越大; 线条越粗, 表示互作分数越高。该网络中度值的平均值为 9. 5, 度值大于平均值的靶点有 15 个, 分别为肿瘤坏死因子(TNF), Scr 家族酪氨酸激酶

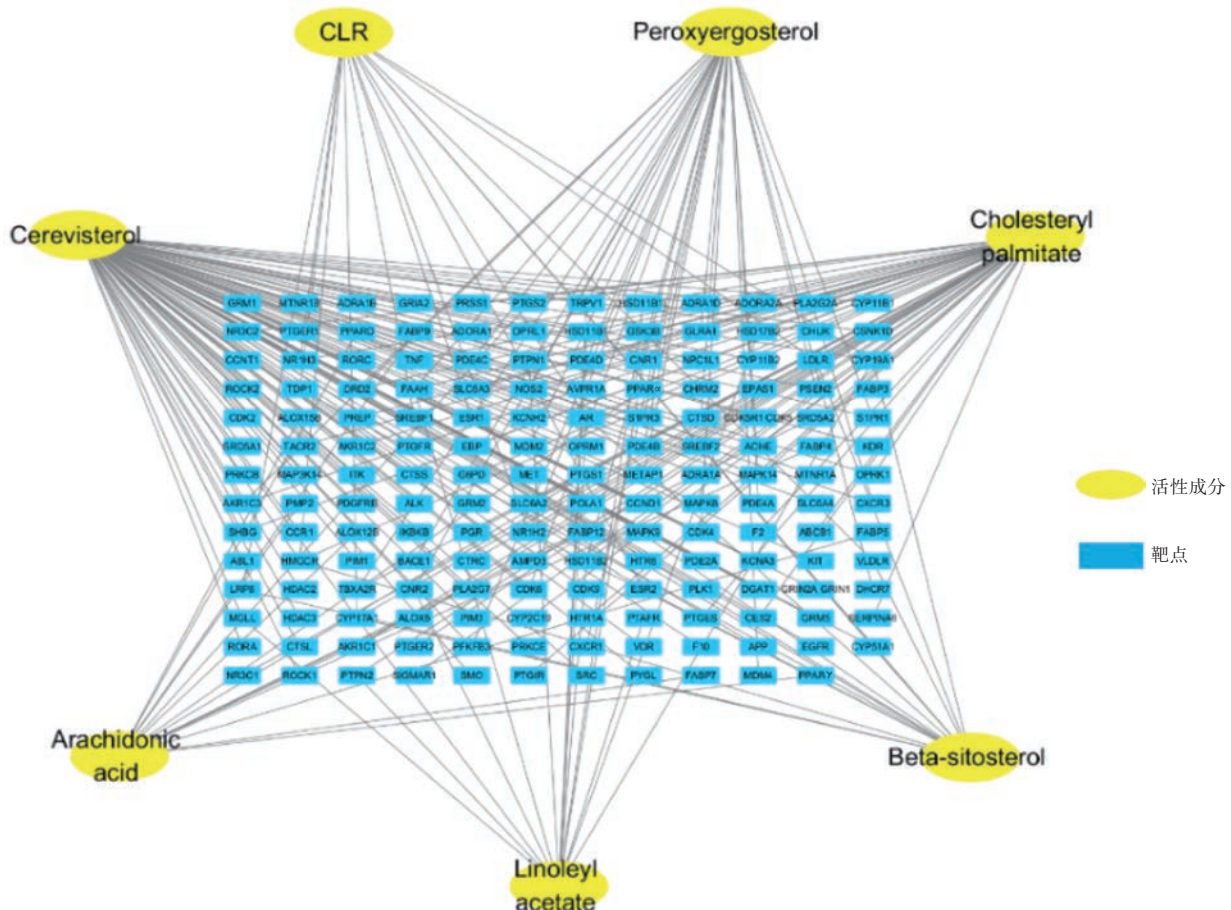


图1 冬虫夏草活性成分-靶点网络

Fig. 1 Network of active components of Cordyceps - targets

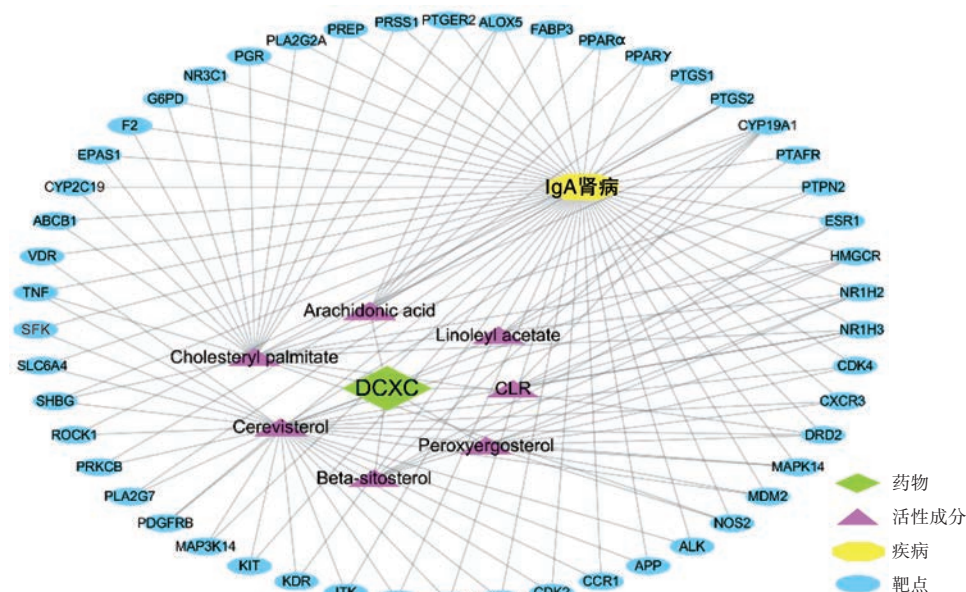


图3 冬虫夏草治疗IgA肾病的药物-活性成分-疾病-靶点网络

Fig. 3 Network of drugs - active components - diseases - targets of Cordyceps in the treatment of IgA nephropathy

(SFK),表皮生长因子受体(EGFR),过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ),环加氧酶2(PTGS2),雌激素受体1(ESR1),过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α),激酶插入区域受体(KDR),核受体亚家族3C组成员1(NR3C1),鼠双微体基因2(MDM2),细胞色素P450家族19亚家族A成员1(CYP19A1),丝裂原活化蛋白激酶14(MAPK14),孕酮受体(PGR),三磷酸腺苷结合盒转运子B亚家族成员1(ABCB1),淀粉样前体蛋白(APP)。其中,TNF,SFK,EGFR,PPAR γ ,PTGS2,ESR1的度值均大于双倍均值,可能是冬虫夏草治疗IgA肾病的核心靶点。

2.6 GO生物过程和KEGG通路富集分析

GO生物过程分析共富集到180条生物过程,其中显著富集($P < 0.01$)的生物过程有65条。根据 P 值升序排列,取前10条生物过程以气泡图展示(见图5)。结果显示,冬虫夏草主要通过通过对甾体激素的反应、小分子代谢过程的调控、脂质代谢过程的调控、炎症反应的调控、细胞外调节蛋白激酶(ERK)1和ERK2级联反应的调控等生物过程治疗IgA肾病。

KEGG通路富集分析富集到50条通路,其中显著富集($P < 0.01$)的通路有12条。根据 P 值升序排列,取前10条生物过程以气泡图展示(见图6)。结果显示,冬虫夏草主要通过人类巨细胞病毒感染、Rap1信号通路、内分泌抵抗、C型凝集素受体信号通路、血管内皮生长因子信号通路等治疗IgA肾病。

3 讨论

IgA肾病是临床常见的肾小球疾病,在亚洲地区发病率较高,约占原发性肾小球疾病的35%~55%^[21],约

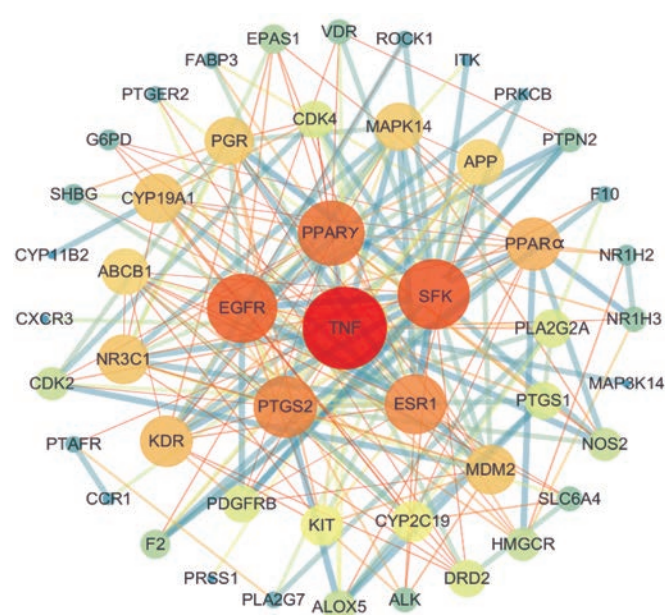


图4 冬虫夏草治疗IgA肾病的潜在核心靶点蛋白互作网络
Fig. 4 PPI network of potential core targets of Cordyceps in the treatment of IgA nephropathy

20%~40%的IgA肾病后期可发展为肾功能不全甚至终末期肾脏病^[22-23]。目前,临床主要应用ACEI、血管紧张素受体拮抗剂、糖皮质激素、免疫抑制剂等进行治疗,有一定疗效,但随着病程的迁延、治疗周期的延长,药品不良反应凸显。

冬虫夏草药用历史悠久,可追溯的相关汉文字始载于《四川通志》,《本草从新》《本草纲目拾遗》也记载其有保肺、益肾、止血、化痰等功效。历版《中国药典》均将冬虫夏草收录在内,其功能与主治为补肾益肺、止血化痰,用于肾虚精亏、阳痿遗精、腰膝酸痛、久咳虚喘、

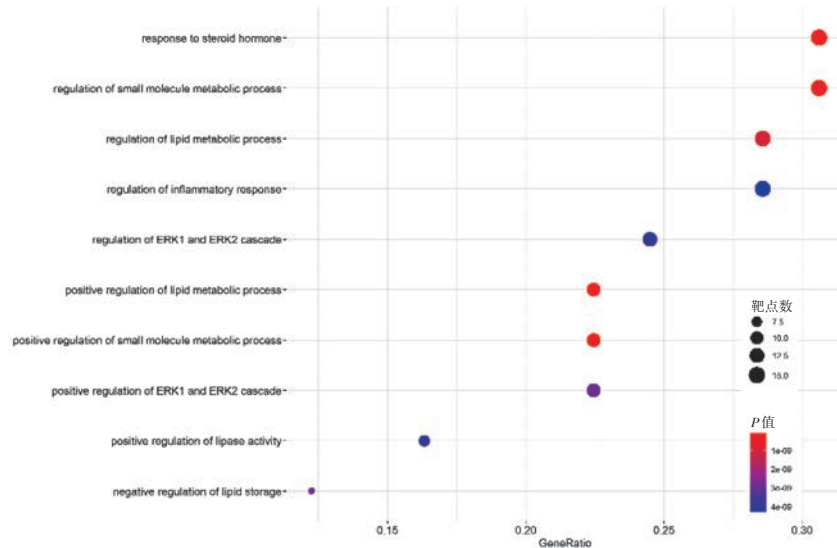


图5 冬虫夏草治疗IgA肾病的GO生物过程分析气泡图

Fig. 5 Bubble map of GO biological process analysis of Cordyceps in the treatment of IgA nephropathy

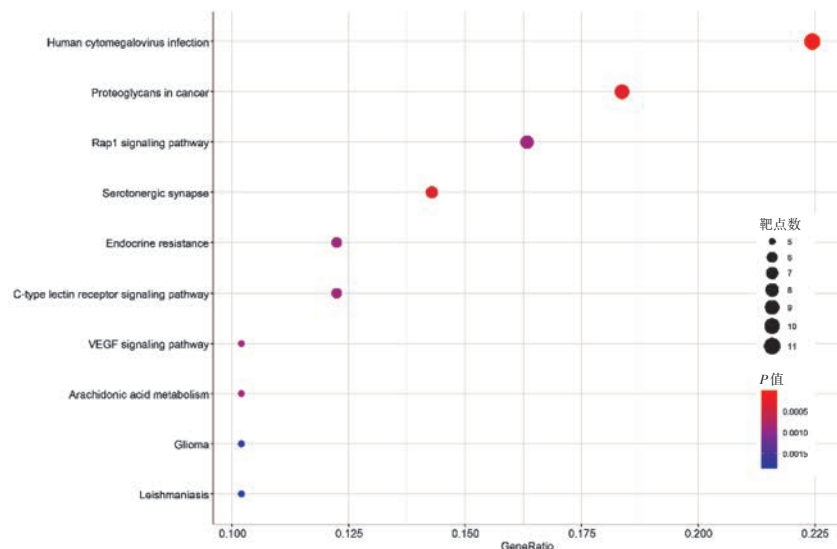


图6 冬虫夏草治疗IgA肾病的KEGG通路富集分析气泡图

Fig. 6 Bubble map of KEGG pathway enrichment analysis of Cordyceps in the treatment of IgA nephropathy

劳嗽咯血。现代研究证实,冬虫夏草对肾脏具有显著的保护作用,如冬虫夏草制剂与ACEI或血管紧张素受体拮抗剂类药物合用对慢性肾脏病的愈后优于单用上述2类药物^[24-25]。黄燕萍等^[17]的研究发现,冬虫夏草能提高机体的免疫功能,增强单核巨噬细胞的吞噬功能,抑制IgA肾病大鼠免疫复合物的沉积,减轻肾脏病理变化,延缓IgA肾病进展。崔美玉^[26]对30例经活检确诊为IgA肾病的患者在给予内科治疗的基础上加用冬虫夏草水煎剂口服,有效率为86.7%,提示冬虫夏草对IgA肾病的治疗效果确切。XIAO等^[11]研究发现,冬虫夏草可能通过调节小鼠Th22细胞的趋化性,以抑制IgA肾病的炎性反应。

本研究中采用网络药理学方法对冬虫夏草治疗

IgA肾病的潜在作用机制进行系统性预测,结果冬虫夏草共包含7个主要活性成分,对应167个药物靶点,共获得IgA肾病靶点1336个,50个冬虫夏草治疗IgA肾病的潜在作用靶点;通过构建PPI,筛选得到冬虫夏草治疗IgA肾病的6个核心靶点,即TNF, SFK, EGFR, PPARG, PTGS2, ESR1。TNF可引起细胞凋亡,是机体炎性和免疫反应的重要调节因子,其中TNF- α 与IgA肾病病情的进展呈正相关,可刺激系膜细胞表达黏附分子,促进肾纤维化的进展^[27-28]。SFK可参与调节细胞的增殖、分化、迁移及血管形成等多种生物学过程,在各种慢性肾脏病的肾纤维化中发挥着关键作用^[29]。EGFR是一种受体酪氨酸激酶,广泛表达于细胞膜表面,活化后可引起蛋白表达、细胞分裂与增殖等,抑制EGFR的

表达可明显减少足细胞损伤和凋亡,以及抑制肾小管上皮细胞凋亡,保护肾脏^[30]。PPARG在肾脏、肝脏、脂肪等组织中均有不同程度的表达,参与多种生理及病理过程,包括炎症反应、细胞凋亡、脂肪细胞的分化等生理及病理过程,多种抗纤维化微小核糖核酸受转录因子PPARG的调控,PPARG可能是抗纤维化治疗的靶点^[31]。PTGS2主要参与炎症调节和氧化应激等生理病理过程,肾脏病患者普遍存在微炎症状态,且氧化应激与肾脏病的发生、发展密切相关^[32]。ESR1基因可编码雌激素受体,雌激素是已知的单核细胞/巨噬细胞调节剂,与雌激素受体结合后可活化靶基因转录,抑制核因子 κ B的表达,参与机体的炎症反应和免疫应答,调节细胞的凋亡和应激反应^[33]。

GO生物过程分析结果显示,冬虫夏草治疗IgA肾病可能涉及的生物过程包括对甾体激素的反应、小分子代谢过程的调控、脂质代谢过程的调控、炎症反应的调控、ERK1和ERK2级联反应的调控等。甾体激素包括肾上腺皮质激素和性激素两大类,其中肾上腺皮质激素具有抗炎、抗过敏、免疫抑制等重要生理和药理学作用^[34],肾脏疾病的发生常伴有炎症反应,减轻炎症反应能改善肾功能损伤^[35],免疫抑制是肾脏疾病治疗的常用手段。许多小分子代谢产物参与细胞的凋亡和自噬过程^[36],在肾脏疾病中足细胞过度凋亡和自噬会引发蛋白尿。脂质代谢异常与肾功能损伤关系密切,高脂血症可通过损伤血管内皮细胞、肾小球上皮细胞、系膜细胞导致脂质肾毒性^[37]。ERK1和ERK2级联反应参与细胞的增殖、分化、凋亡等多种细胞生物学过程的调控^[38]。

KEGG通路富集分析结果显示,冬虫夏草治疗IgA肾病可能通过人类巨细胞病毒感染、Rap1信号通路、内分泌抵抗、C型凝集素受体信号通路、血管内皮生长因子信号通路等。巨细胞病毒普遍存在,且多数是人类巨细胞病毒,巨细胞病毒感染是免疫功能障碍的标志,也是慢性疾病的病因,可导致间质性肾炎的发生、发展,促进肾小球系膜细胞增殖、足细胞脱落、肾小球硬化、肾小管萎缩、肾间质纤维化等^[39]。Rap1信号通路可调节肾脏对水和钠的重吸收,介导肾脏纤维化及肾小管细胞的增殖、凋亡等^[40]。肾脏疾病患者会出现代谢及内分泌紊乱,其中生长激素-胰岛素样生长因子轴在调节肾脏细胞的增生及肾血流量等方面发挥着重要作用,肾小球足细胞可表达功能性生长激素受体,生长激素能提升活性氧的水平,并诱导这些细胞中肌动蛋白细胞骨架的重组,提示生长激素的作用与肾小球功能障碍之间的新机制联系^[41-42]。此外,胰岛素抵抗会加重IgA肾病肾小管间质病变^[43]。C型凝集素可识别广泛的配体,并调节多种生理功能,在自身免疫性疾病中具

有重要作用,与肾脏疾病中炎症的持续发生相关^[44]。血管内皮生长因子是内皮细胞的特殊生长因子,可促进内皮细胞的增殖和分化、血管形成等,主要在肾小球足细胞中表达,对肾脏疾病的动态观察、治疗及预后是十分重要的作用^[45]。冬虫夏草治疗IgA肾病可能主要通过调节免疫、抗炎、减少足细胞凋亡、抑制系膜细胞增殖等机制而发挥保护肾脏、延缓疾病进展的作用。

综上所述,基于网络药理学分析发现冬虫夏草治疗IgA肾病的作用机制,涉及多种活性成分、多个作用靶点、多条通路及生物过程。但由于本研究只是基于数据库进行预测,具体的药物作用机制仍需进一步的研究加以验证。

参考文献

- [1] HASTINGS MC, BURSAC Z, JULIAN BA, et al. Life Expectancy for patients from the southeastern united states with IgA nephropathy[J]. *Kidney Int Rep*, 2017, 3(1): 99 - 104.
- [2] JARRICK S, LUNDBERG S, WELANDER A, et al. Mortality in IgA Nephropathy: A Nationwide Population - Based Cohort Study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(5): 866 - 876.
- [3] CATTRAN DC, FEEHALLY J, COOK HT, et al. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Glomerulonephritis [J]. *Kidney International Supplements*, 2012, 2(2): 209 - 217.
- [4] 苏燕燕, 李文佳, 杨 俐, 等. 冬虫夏草及虫草类产品 DNA 条形码鉴定研究[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(10): 1965 - 1973.
- [5] ZHAO J, XIE J, WANG LY, et al. Advanced development in chemical analysis of Cordyceps [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2014, 87: 271 - 289.
- [6] MAMTA, MEHROTRA S, AMITABH, et al. Phytochemical and antimicrobial activities of Himalayan *Cordyceps sinensis* (Berk.) Sacc. [J]. *Indian J Exp Biol*, 2015, 53(1): 36 - 43.
- [7] LEE EJ, JANG KH, IM SY, et al. Physico - chemical properties and cytotoxic potential of *Cordyceps sinensis* metabolites[J]. *Nat Prod Res*, 2015, 29(5): 455 - 459.
- [8] WANG PW, HUNG YC, LI WT, et al. Systematic revelation of the protective effect and mechanism of *Cordyceps sinensis* on diethylnitrosamine - induced rat hepatocellular carcinoma with proteomics[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(37): 60270 - 60289.
- [9] LIN S, LYU X, YU J, et al. MHP - 1 inhibits cancer metastasis and restores topotecan sensitivity via regulating epithelial - mesenchymal transition and TGF - beta signaling in human breast cancer cells[J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(10): 1053 - 1063.
- [10] WU DT, MENG LZ, WANG LY, et al. Chain conformation and immunomodulatory activity of a hyperbranched polysaccharide from *Cordyceps sinensis* [J]. *Carbohydr Polym*, 2014, 110: 405 - 414.
- [11] XIAO C, XIAO P, LI X, et al. *Cordyceps sinensis* may inhibit Th22 cell chemotaxis to improve kidney function in IgA nephropathy[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(3): 857 - 865.
- [12] DONG Z, SUN Y, WEI G, et al. A Nucleoside / Nucleobase -

- Rich Extract from *Cordyceps Sinensis* Inhibits the Epithelial – Mesenchymal Transition and Protects against Renal Fibrosis in Diabetic Nephropathy[J]. *Molecules*, 2019, 24(22): 4119.
- [13] YANG J, DONG H, WANG Y, et al. Cordyceps cicadae polysaccharides ameliorated renal interstitial fibrosis in diabetic nephropathy rats by repressing inflammation and modulating gut microbiota dysbiosis[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 163: 442 – 456.
- [14] SONG J, WANG Y, LIU C, et al. Cordyceps militaris fruit body extract ameliorates membranous glomerulonephritis by attenuating oxidative stress and renal inflammation via the NF – κ B pathway[J]. *Food Funct*, 2016, 7(4): 2006 – 2015.
- [15] 张宝文, 罗湘俊, 米海燕, 等. 虫草菌粉提高膜性肾病常规治疗疗效的临床观察[J]. *中国现代医药杂志*, 2018, 20(1): 68 – 69.
- [16] LIN CY, KU FM, KUO YC, et al. Inhibition of activated human mesangial cell proliferation by the natural product of *Cordyceps sinensis* (H1 – A): an implication for treatment of IgA mesangial nephropathy[J]. *J Lab Clin Med*, 1999, 133(1): 55 – 63.
- [17] 黄燕萍, 赵文静, 孙 艳, 等. 增强单核吞噬细胞系统功能对 IgA 肾病大鼠的影响[J]. *中国妇幼健康研究*, 2012, 23(2): 178 – 182.
- [18] 杨 楠. 蛹虫草提取物对大鼠系膜增生型肾小球肾炎模型的防治作用[D]. 武汉: 华中科技大学, 2009.
- [19] LI Y, WANG L, XU B, et al. Based on Network Pharmacology Tools to Investigate the Molecular Mechanism of Cordyceps sinensis on the Treatment of Diabetic Nephropathy[J]. *J Diabetes Res*, 2021, 2021: 8891093.
- [20] 鹿欣欣, 张雅歌, 彭紫凝, 等. 基于网络药理学研究冬虫夏草治疗膜性肾病的作用机制[J]. *天津医科大学学报*, 2021, 27(1): 55 – 60.
- [21] SHIN HS, CHO DH, KANG SK, et al. Patterns of renal disease in South Korea: a 20 – years review of a single – center renal biopsy database[J]. *Ren Fail*, 2017, 39(1): 540 – 546.
- [22] RODRIGUES JC, HAAS M, REICH HN. IgA Nephropathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(4): 677 – 686.
- [23] SHU D, XU F, SU Z, et al. Risk factors of progressive IgA nephropathy which progress to end stage renal disease within ten years: a case – control study [J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1): 11.
- [24] 李雪芹, 熊功友, 林 玲, 等. 百令胶囊与依那普利联合应用对实验性大鼠肾功能的影响[J]. *中国中药杂志*, 2004, 29(11): 96 – 97.
- [25] 刘明伟. 氯沙坦联合百令胶囊治疗糖尿病肾病的疗效评价[J]. *中国误诊学杂志*, 2011, 11(26): 6336.
- [26] 崔美玉. 冬虫夏草治疗 IGA 肾病 30 例[J]. *山东中医杂志*, 1996, 15(5): 217.
- [27] 于建军, 师旭辉. IL – 18, TNF – α , TGF – β 1 在 IgA 肾病中表达及其与病情进展的关系[J]. *辽宁医学杂志*, 2020, 34(4): 25 – 27.
- [28] 杨青梅, 肖 婧, 傅辰生, 等. 原发性 IgA 肾病患者肾内 Foxp3~ + 调节性 T 细胞表达情况及其与血尿酸的关系[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2019, 20(1): 23 – 27.
- [29] WANG J, ZHUANG SG. Src family kinases in chronic kidney disease [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017, 313(3): F721 – F728.
- [30] 吴海江, 邓新娜, 史永红, 等. EGFR 在高糖诱导下人肾小管上皮细胞凋亡中的作用[J]. *基础医学与临床*, 2016, 36(2): 151 – 155.
- [31] GHALLAB A, SEDDEK A. PPAR γ as therapeutic target for antifibrotic therapy[J]. *EXCLI J*, 2020, 19: 227 – 229.
- [32] 刘 勃. 氯沙坦联合百令胶囊治疗慢性肾脏病对患者氧化应激、肾功能和微炎症状态的影响[J]. *中国基层医药*, 2021, 28(3): 326 – 329.
- [33] PELEKANOU V, KAMPA M, KIAGIADAKI F, et al. Estrogen anti – inflammatory activity on human monocytes is mediated through cross – talk between estrogen receptor ER α 36 and GPR30 / GPER1[J]. *J Leukoc Biol*, 2016, 99(2): 333 – 347.
- [34] 朱华栋. 肾上腺皮质激素的生理药理作用[J]. *中国临床医生*, 2001(10): 7 – 8.
- [35] ANDERS HJ, MURUVE DA. The inflammasomes in kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(6): 1007 – 1018.
- [36] 肖 娟. 代谢小分子对凋亡和自噬的调控及 Vps34 复合物的泛素化调节[D]. 北京: 中国科学院大学, 2013.
- [37] 周红霞, 梅柏如, 赵丽萍. 慢性肾脏疾病中的脂质代谢异常与肾损伤的关系[J]. *江苏医药*, 2007, 33(11): 1179.
- [38] 赵明哲, 刘靖华, 李玉花, 等. ERK 信号通路的信号转导调控机制[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2009, 29(1): 15 – 19.
- [39] PLATT JL, SIBLEY RK, MICHAEL AF. Interstitial nephritis associated with cytomegalovirus infection [J]. *Kidney Int*, 1985, 28(3): 550 – 552.
- [40] 阳石坤, 肖 力, 刘伏友, 等. cAMP – Epac – Rap1 信号通路在肾脏疾病中的研究进展[J]. *中华肾脏病杂志*, 2012, 28(6): 498 – 501.
- [41] 宋志霞, 张晓良. 生长激素 – 胰岛素样生长因子 – 1 轴在糖尿病肾病发生发展中的作用[J]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7(23): 10842 – 10845.
- [42] REDDY GR, PUSHPANATHAN MJ, RANSOM RF, et al. Identification of the glomerular podocyte as a target for growth hormone action[J]. *Endocrinology*, 2007, 148(5): 2045 – 2055.
- [43] 高原, 杨 林, 杨万霞, 等. 胰岛素抵抗对 IgA 肾病肾小管间质病变的影响及作用机制[J]. *广东医学*, 2018, 39(16): 2495 – 2497.
- [44] TANAKA M, SAKA – TANAKA M, OCHI K, et al. C – type lectin Mincle mediates cell death – triggered inflammation in acute kidney injury [J]. *J Exp Med*, 2020, 217(11): e20192230.
- [45] 李园园, 孙书珍. 血管内皮生长因子及血管内皮生长因子受体 – 2 在肾脏疾病中的研究新进展[J]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2016, 10(16): 2484 – 2487.

(收稿日期: 2021 – 07 – 22; 修回日期: 2021 – 11 – 03)