

## 基于网络药理学探讨青蒿治疗狼疮性肾炎的作用靶点分析

吴 招<sup>1,2</sup>, 胥兴彩<sup>1,3</sup>, 张春菲<sup>1</sup>, 邹楠婷<sup>1</sup>, 张浩洪<sup>1</sup>, 莫庆艳<sup>1</sup>, 巨鸣谦<sup>1</sup>, 万春平<sup>1,4\*</sup>

(1. 云南中医药大学, 云南 昆明 650500; 2. 镇雄县中医医院, 云南 镇雄 657200;

3. 云南中医药大学第三附属医院, 云南 昆明 650599; 4. 云南中医药大学第一附属医院, 云南 昆明 650021)

**摘要:** **目的** 基于网络药理学探究青蒿治疗狼疮性肾炎的作用靶点及潜在作用机制。**方法** 通过 TCMSP 数据库检索出青蒿中所含有的化学有效成分及作用靶点, 并经 Uniprot 数据库进行名称标准化处理。再利用 OMIM 和 GeneCards 数据库检索 LN 相关基因, 利用 R 软件绘制韦恩图并筛选出青蒿治疗 LN 的共同作用靶点, 利用 String 数据库构建蛋白互作 PPI 网络, 利用 Cytoscape 3.8.0 软件构建药物-疾病-靶点网络可视图并筛选出核心基因, 对共同作用靶基因进行 GO 功能富集和 KEGG 通路富集分析。**结果** 从青蒿中筛选得到 22 个有效成分, 去除重复靶点得青蒿靶点 42 个, LN 中相关靶点有 842 个, 利用韦恩图筛选出药物-疾病共同靶点 10 个。GO 功能富集分析显示青蒿治疗 LN 生物学过程和功能主要集中在细菌反应、膜微区、细胞因子受体结合、信号受体调节活性等。KEGG 通路富集分析显示, 青蒿治疗 LN 主要与 AGE-RAGE 信号通路、流体剪切应力、TNF 信号通路、血脂和动脉粥样硬化、PI3K/AKT 信号通路和 IL-17 信号通路等相关。**结论** 通过分析药物主要活性成分, 构建 PPI 网络和青蒿-活性成分-靶点-疾病网络图并进行 GO 功能富集和 KEGG 通路富集分析, 揭示青蒿治疗 LN 具有多成分、多靶点和多通路的作用特点, 为青蒿临床应用治疗 LN 的机制提供了思路和方法。

**关键词:** 青蒿; 狼疮性肾炎; 网络药理学; 作用靶点

**中图分类号:** R285; R259

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1000-2723(2024)03-0033-07

**DOI:** 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2024.03.006

## Network-based Pharmacology to Explore the Target Analysis of the Action of *Artemisia Caruifolia* in the Treatment of Lupus Nephritis

WU Zhao<sup>1,2</sup>, XU Xingcai<sup>1,3</sup>, ZHANG Chunfei<sup>1</sup>, ZOU Nanting<sup>1</sup>, ZHANG Haohong<sup>1</sup>,  
MO Qingyan<sup>1</sup>, JU Mingqian<sup>1</sup>, WAN Chunping<sup>1,4</sup>

(1. Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China;

2. Zhenxiong County Hospital of Traditional Medicine, Zhenxiong 657200, China;

3. The Third Affiliated Hospital of Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650599, China;

4. The First Affiliated Hospital of Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650021, China)

**ABSTRACT: Objective** To investigate the target and potential mechanism of action of *Artemisia Caruifolia* in the treatment of lupus nephritis based on network pharmacology. **Methods** The chemical active ingredients and targets contained in *A. caruifolia* were retrieved from TCMSP database, and the names were standardized in Uniprot database. We then searched LN-related genes using OMIM and GeneCards databases, drew a Wayne diagram using R software and screened out the common targets of *A. caruifolia* for the treatment of LN, constructed a protein-protein interactions (PPI) network using the String database, and constructed a drug-disease-target (DDT) network using the Cytoscape 3.8.0 software, and then screened out core genes, and then performed GO functional enrichment and KTD on common target genes. The core genes were screened out and analyzed for GO function enrichment and KEGG pathway enrichment. **Results** 22 active

**基金项目:** 云南省教育厅治疗痹证中医中药研究中心项目(2023GYB08); 云南省科技人才和平台计划(202105AG070012 XS23059)

**作者简介:** 吴 招(1995-), 男, 硕士研究生, E-mail: wuzhao1005@163.com

\* **通信作者:** 万春平(1981-), 男, 研究员, 研究方向: 中医药防治炎症免疫性疾病研究, E-mail: wanchunping1012@163.com

ingredients were obtained from *A. caruifolia*, 42 targets were obtained by removing duplicates, 842 targets were related to LN, and 10 drug-disease co-targets were screened out by using the Wayne diagrams, and the GO function enrichment analysis showed that the biological processes and functions of *A. caruifolia* in treating LN were mainly focused on the bacterial response, the membrane microregion, cytokine receptor binding, signaling receptor modulating activity et al. KEGG pathway enrichment analysis showed that the treatment of LN by *A. caruifolia* was mainly related to AGE-RAGE signaling pathway, fluid shear stress, TNF signaling pathway, lipids and atherosclerosis, PI3K/AKT signaling pathway and IL-17 signaling pathway. **Conclusion** By analyzing the main active ingredients of the drug, constructing PPI network and Artemisia-active ingredient-target-disease network diagram and performing GO function enrichment and KEGG pathway enrichment analysis, it reveals that the treatment of LN by *A. caruifolia* has the characteristics of multi-components, multi-targets and multi-pathways of action, and it provides ideas and methods for the mechanism of *A. caruifolia*'s clinical application in the treatment of LN.

**KEY WORDS:** *artemisia caruifolia*; lupus nephritis; network pharmacology; target of action

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是临床上常见的一种多发于女性的自身免疫性疾病, 疾病的发展伴随着免疫系统被异常激活, 几乎可以攻击人体任何器官系统, 造成多器官性损伤<sup>[1]</sup>。随着 SLE 疾病的发展, 狼疮性肾炎 (lupus nephritis, LN) 被认为是 SLE 主要的致病和致命因素<sup>[2]</sup>, 其发生与转归影响近 60% 的 SLE 患者, 10% 的 LN 患者最终发展成为终末期肾脏疾病。LN 的反复发作和肾脏损害不仅影响患者的心理健康, 治疗前后也增加了患者的经济压力<sup>[3-4]</sup>。针对 LN 发病机制, 西医学认为与肾小球发生毛细血管增生、系膜增生以及免疫复合物沉积、大量炎性细胞浸润等导致肾脏发生炎症免疫性损伤有关, 通过影响肾脏代谢及正常功能的运转, 多种损伤机制对肾脏造成损害<sup>[5]</sup>。中医学对于狼疮性肾炎无病名记载, LN 属于难治性疾病, 且狼疮患者病情不稳, 证候错综复杂, 各医家对于 LN 的病因病机观点不一, 有人认为本病的发生与内在正气不足、瘀血, 外在感受热毒、湿热有关<sup>[6]</sup>。中医认为肾虚是 LN 发病的内在因素, 病情活动期症状表现有蛋白尿、高血压、关节炎、皮疹、水肿和发热等, 这些症状表现按中医学理论归属于“肾着”“虚劳”“水肿”“阴阳毒”等范畴<sup>[7]</sup>。临床上治疗 LN 虽有皮质类固醇、环磷酰胺、霉酚酸酯和钙调磷酸酶抑制剂, 但这些药物治疗所带来的副作用和不良反应仍然是临床上治疗 LN 亟待解决的问题<sup>[8]</sup>。因此, 寻找安全有效的药物是当前 LN 临床治疗的关键问题。

青蒿, 作为治疗疟疾的代表药物, 其在治疗自身免疫性疾病方面也具有重要的作用。研究显示, 用青蒿鳖甲汤联合西药治疗 SLE 能达到增效减毒的效果, 具有良好的治疗效应。这一结果不仅证实了中医

药在治疗 SLE 中的独特作用, 也为临床治疗 SLE 提供了更多选择<sup>[9]</sup>。除了青蒿素, 其衍生物青蒿琥酯和双氢青蒿素也在研究中展现出了良好的应用前景。这些化合物能改善狼疮小鼠症状及相关指标, 进一步证实了青蒿治疗 LN 具有重要的潜力<sup>[10]</sup>。然而, 青蒿治疗 LN 的具体机制仍未明确, 因此本文结合网络药理学对青蒿进行活性成分筛选和治疗靶点预测, 揭示青蒿治疗 LN 的潜在作用靶点及分子机制, 为青蒿及后续相关方药临床治疗 LN 的进一步研究和应用提供思路和方法。

## 1 材料与方法

1.1 软件与数据库 软件和数据库主要包括: VENN 图软件、Cytoscape 3.8.0 软件、TCMSP 数据库、Uniport 数据库、OMIM 数据库、DisGeNET 数据库、STRING 数据库、GeneCards 数据库等。

1.2 青蒿的有效成分及靶基因的筛选 为了获得青蒿的生物活性化学成分, 以“青蒿”作为搜索词, 以口服生物利用度 (oral bioavailability, OB)  $\geq 30\%$ 、类药性 (drug likeness, DL)  $\geq 0.18$  为筛选条件得出青蒿的活性成分。运用 TCMSP 数据库筛选相应靶标, UniProt 数据库将名称进行标准化处理, 数据库匹配后得到靶标基因。

1.3 LN 相关基因靶点的筛选 在数据库中输入检索词 “Lupus nephritis”, 利用 TCMSP、OMIM、GeneCards 和 DisGeNET 数据库检索与 LN 相关基因。

1.4 构建青蒿与 LN 蛋白互作网络与核心靶点筛选 根据得到的青蒿活性成分与 LN 共同靶基因, 运用 STRING 数据库导入靶基因后得到蛋白互作关系。根据各主要蛋白之间的互作次数, 筛选出核心靶点并构建 PPI 核心基因网络图。分别用不同颜色和大小节

点代表度值,其中颜色越深和节点越大,显示度值越大;边的粗细代表综合分值的高低,其中线条越粗显示分值越高。

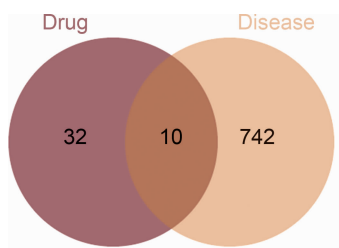
1.5 构建青蒿与 LN 相关靶点网络图 利用 LN 相关基因和青蒿靶点基因得出 VENN 图,两者的交集为青蒿治疗 LN 的靶点基因,导出文件。利用 Cytoscape 3.8.0 软件构建青蒿-活性成分-疾病-靶点网络图。网络图中,各节点分别代表青蒿和活性成分、疾病和潜在靶点,各条边则代表各节点间的相互作用关系。该网络直观显示了药物与活性成分、疾病与潜在靶点间的相互关系,进而揭示了青蒿治疗 LN 的作用机制。

1.6 核心靶点的生物功能(GO)与相关通路(KEGG)分析及可视化 根据药物和疾病靶点文件利用 R 软件将青蒿治疗 LN 的共同靶基因转换成 entrezID,对关键靶基因进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析,结果均以气泡图形式展示。其中节点越大,表示富集的靶基因越多;气泡图颜色越红表示校正后 P 值(P.adjust)越小。

2 结果

2.1 青蒿活性成分及靶点预测 通过 TCMSP 数据库,输入“青蒿”为关键词,共筛选出 22 个活性成分。设置 OB 值≥30%且 DL 值≥0.18 为筛选条件,进一步检索青蒿活性成分的作用靶点,并筛选对应的靶基因。见表 1。

2.2 LN 相关基因靶点的筛选 在 OMIM 和 Gene Cards 数据库中输入检索词“Lupus nephritis”,筛选出 LN 相关的靶基因。将去重得到的 742 个 LN 靶基因与 42 个青蒿活性成分靶点基因作出 VENN 图,两者的交集为青蒿治疗 LN 的靶点基因,靶基因共有 10 个,如图 1。这些靶基因可能为青蒿治疗 LN 的相应靶点基因。



注:Drug-青蒿;Disease-狼疮性肾炎

图 1 青蒿-狼疮性肾炎共同靶基因

表 1 青蒿活性成分信息表

| Mol ID    | 药物活性成分                                                                          | 中文名字                                              | OB(%) | DL   |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------|------|
| MOL002235 | EUPATIN                                                                         | 尤帕汀                                               | 50.8  | 0.41 |
| MOL000354 | Isorhamnetin                                                                    | 异鼠李素                                              | 49.6  | 0.31 |
| MOL000359 | Sitosterol                                                                      | 谷甾醇                                               | 36.91 | 0.75 |
| MOL004083 | Tamarixetin                                                                     | 他马西汀                                              | 32.86 | 0.31 |
| MOL004112 | Patuletin                                                                       | 帕特列汀                                              | 53.11 | 0.34 |
| MOL000422 | Kaempfero                                                                       | 山奈酚                                               | 41.88 | 0.24 |
| MOL000449 | Stigmastero                                                                     | 豆甾醇                                               | 43.83 | 0.76 |
| MOL004609 | Areapillin                                                                      | 茵陈黄酮                                              | 48.96 | 0.41 |
| MOL005229 | Artemetin                                                                       | 青蒿黄素                                              | 49.55 | 0.48 |
| MOL000006 | Luteolin                                                                        | 木犀草素                                              | 36.16 | 0.25 |
| MOL007274 | Skrofullein                                                                     | 玄参黄酮                                              | 30.35 | 0.3  |
| MOL007389 | Artemisitene                                                                    | 青蒿烯                                               | 54.36 | 0.31 |
| MOL007400 | vicenin-2-qt                                                                    | 新西兰牡荆苷                                            | 45.84 | 0.21 |
| MOL007401 | Cirsiliol                                                                       | 甲酚                                                | 43.46 | 0.34 |
| MOL007404 | Vitexin-qi                                                                      | 牡荆素                                               | 52.18 | 0.21 |
| MOL007412 | DMQT                                                                            |                                                   | 42.6  | 0.37 |
| MOL007415 | (2S)-2-[[[(2S)-2-(benzoylamino)-3-phenylpropanoyl]amino]-3-phenylpropyl]acetate | 乙酸(2S)-2-[[[(2S)-2-(苯甲酰氨基)-3-苯基丙酰基]氨基]-3-苯基丙基]乙酸盐 | 58.02 | 0.52 |
| MOL007423 | 6,8-di-c-glucosylapigenin-q                                                     | 6,8-二-c-葡萄糖苷                                      | 59.85 | 0.21 |
| MOL007424 | Artemisinin                                                                     | 青蒿素                                               | 49.88 | 0.31 |
| MOL007425 | dihydroartemisinin                                                              | 双氢青蒿素                                             | 50.75 | 0.3  |
| MOL007426 | deoxyartemisinin                                                                | 脱氧青蒿素                                             | 54.47 | 0.26 |
| MOL000098 | Quercetin                                                                       | 槲皮素                                               | 46.43 | 0.28 |

2.3 构建蛋白互作网络与核心靶点分析 利用 R 软件根据各主要蛋白之间的互作次数,筛选出核心靶点并构建 PPI 核心基因网络图,共获得 TNF、AKT1、IL1B、IL10、TP53、PTGS2、EGFR、MMP9、IL-6、PPARG、CXCL8、HIF1A、CASP3、MYC 和 FOS 等核心蛋白,其中节点表示蛋白,边表示蛋白之间的关联,结果见图 2。

2.4 构建并分析青蒿活性成分靶点与 LN 相关靶点互作网络图 利用 Cytoscape 3.8.0 软件构建青蒿活性成分-疾病-作用靶点网络,如图 3。对图中的每个节点的 Degree 进行分析,图中蓝色代表青蒿的成分组成,黄色代表 LN,橙色代表青蒿与 LN 共同作用靶点。从图中可以看出,部分单一成分与多个基因连线,单个基因也与多种成分连接,表明青蒿是通过多成分、多靶点的方式治疗 LN。

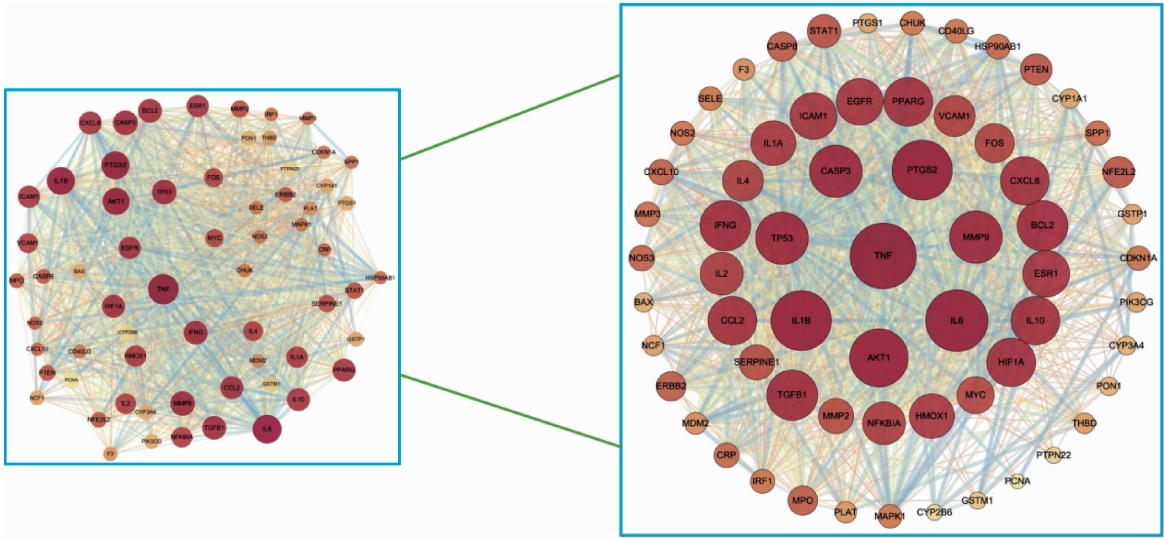


图 2 青蒿-狼疮性肾炎共同作用靶点的 PPI 网络图

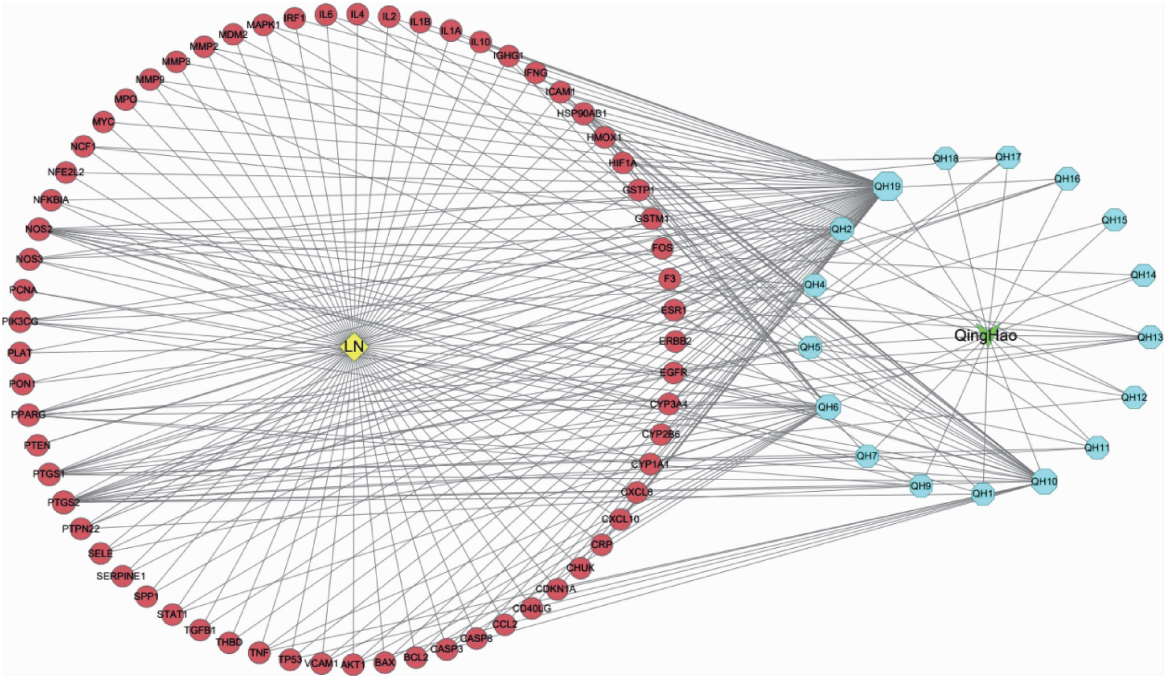


图 3 青蒿-狼疮性肾炎“药物-靶点-疾病”网络图

2.5 GO 功能富集分析 将青蒿治疗 LN 的潜在靶点进行 GO 功能富集分析，并在  $P<0.05$  的情况下进行筛选。GO 分析共有 1 373 条，其中生物过程(biological process,BP)1 252 条，主要涉及对细菌反应、对细菌来源分子的反应和对脂多糖的反应等。细胞组分(cellular component,CC)35 条，主要涉及膜微区和膜侧面等。分子功能(molecular function,MF)86 条，主要涉及细胞因子受体结合、信号受体调节活性和受体配体活性等。其中 GO 分析选取各排名前二十的功能

条目进行可视化处理,如图 4。  
2.6 KEGG 通路分析 对青蒿治疗 LN 的共同靶点进行 KEGG 通路富集分析，结果显示相关通路共有 160 条，经过筛选发现前 20 条通路主要与流体剪切应力与动脉粥样硬化、高级糖基化终末产物-受体(advanced glycation end products-receptor advanced glycation endprod,AGE-RAGE)信号通路、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)信号通路、磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(phosphatidyl inositol 3 kinase/

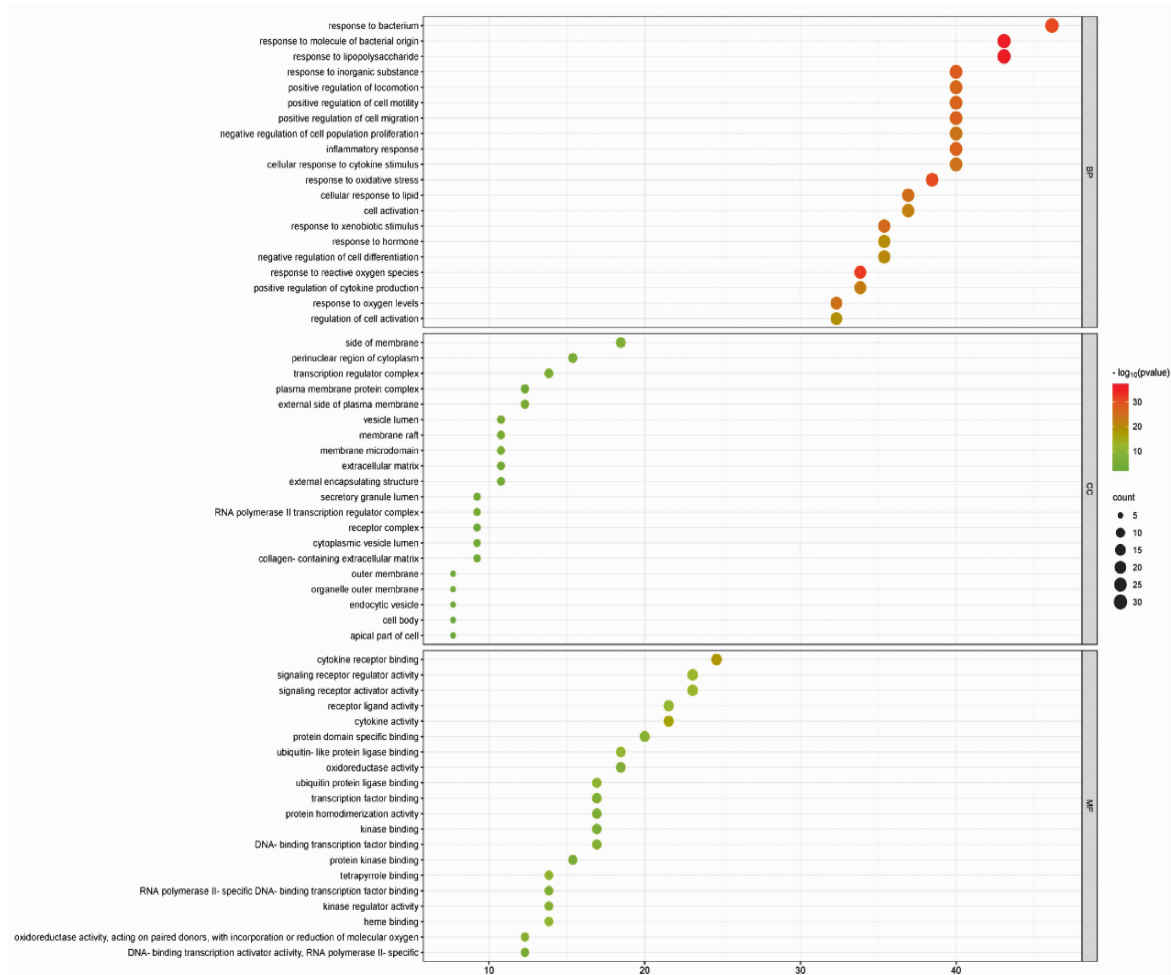


图 4 青蒿-狼疮性肾炎共同靶点的 GO 功能富集气泡图

protein kinase B,PI3K/AKT) 信号通路和白介素 17 (inter leukin 17,IL-17)信号通路等相关,如图 5。相关通路涉及免疫调节、炎症反应和细胞凋亡等多个生物过程。推测青蒿可能是通过干预和调节这些信号通路来发挥治疗狼疮性肾炎的作用。

### 3 讨论

青蒿,为菊科植物黄花蒿的干燥地上部分,味苦辛,性寒,可清热凉血,透散伏热。主要用于治疗暑热、疟疾、黄疸等病症<sup>[11]</sup>。现代药理研究表明,青蒿具有清热、抗炎、抗病原微生物、抗癌、抗肿瘤、抗疟疾和抗氧化等多种药理活性<sup>[12]</sup>。进一步研究显示,青蒿素类衍生物青蒿琥酯、双氢青蒿素不仅可改善狼疮患者临床表现和实验室检查指标,还能降低狼疮小鼠的症状及并发症<sup>[13]</sup>。然而,由于研究有限,青蒿与 LN 相关的具体机制尚未明确,有待进一步研究。

本研究通过网络药理学证实,从青蒿中筛选得到

22 个活性化合物,主要为青蒿素、双氢青蒿素、谷甾醇和槲皮素等,以上核心成分可能作为青蒿治疗 LN 的主要药效群。与 LN 相关靶点有 842 个,青蒿活性成分与疾病共作用靶点有 10 个,PPI 互作分析显示:TNF、AKT1、IL1B、TP53、CASP3、PTGS2、MMP9、IL-6、CXCL8、EGFR、HIF1A、PPARG、MYC、IL10、FOS 等为药物治疗疾病的关键基因。通过分析这些靶点发现,青蒿主要抑制随着疾病发展产生的炎症反应过程和介导机体自身免疫调节作用来治疗 LN。KEGG 通路富集结果显示,其通路主要涉及 AGE-RAGE 信号通路,流体剪切应力,TNF 信号通路,血脂和动脉粥样硬化,PI3K/AKT 信号通路和 IL-17 信号通路等。肾脏炎症的发生、肾功能检测异常包括蛋白尿的加重、肌酐水平升高与 LN 发病密切相关,已作为 LN 发作的重要危险因素<sup>[14]</sup>。TNF 信号通路和 IL-17 信号通路是治疗 LN 的关键炎症通路<sup>[15]</sup>。TNF 作为常见的关键细胞

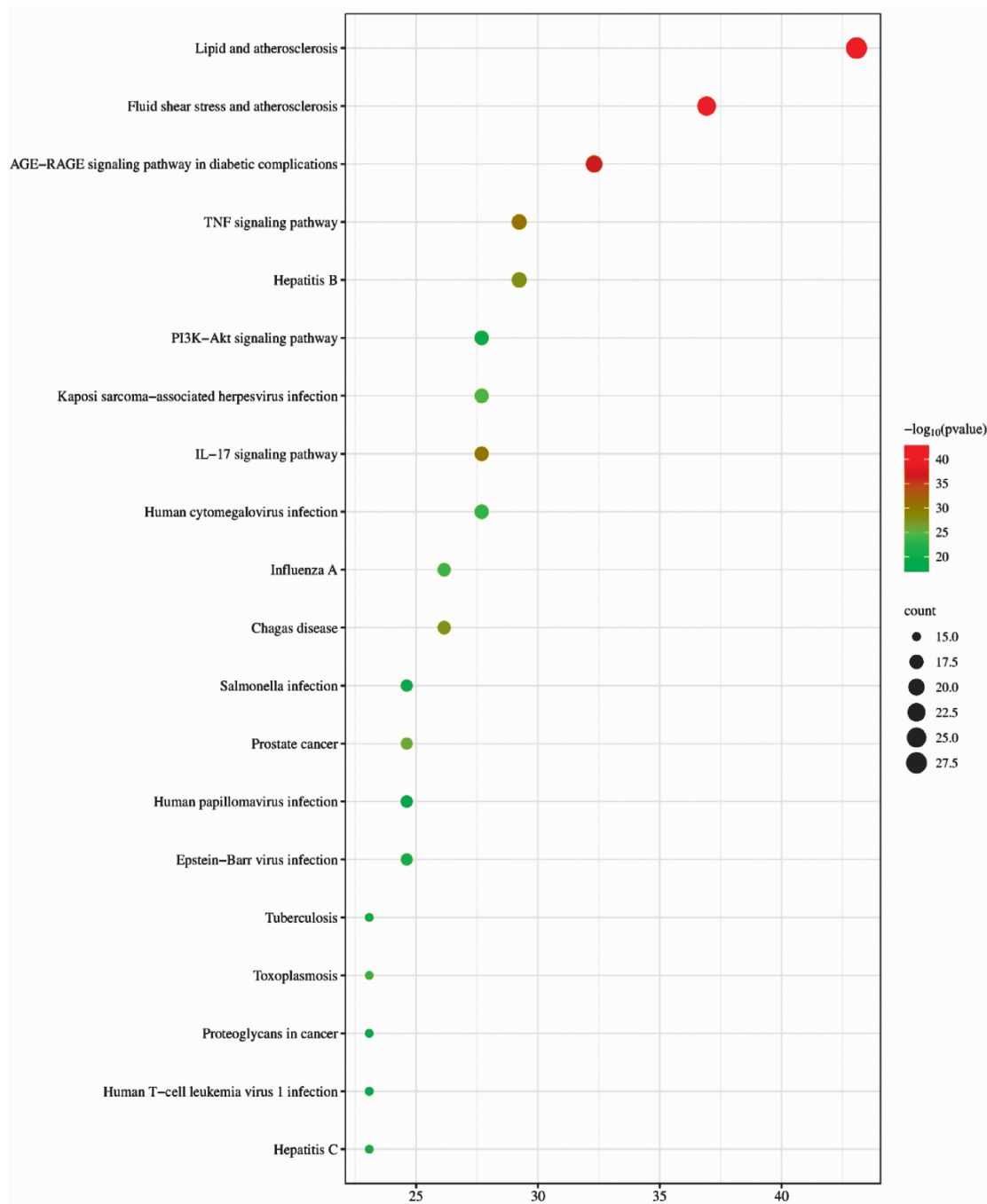


图 5 青蒿-狼疮性肾炎共同靶点的 KEGG 富集气泡图

因子,主要参与细胞凋亡、炎症和免疫过程,其分泌过多可诱导全身炎症反应的发生,从而促进 LN 病程的发展;IL-17 在机体免疫细胞的趋化迁移和免疫炎症介质的产生中发挥着关键作用,在 LN 的发展过程中,机体 IL-17 水平升高促进炎症介质的产生,加剧机体乃至肾脏炎症反应程度从而损害肾脏功能,是肾脏病理损伤的关键表达因子<sup>[16-17]</sup>。PI3K/AKT 信号通路在细胞增殖分化、新陈代谢及凋亡过程中发挥重要

的作用,且参与多种细胞因子的致炎过程,对 LN 损伤引起的氧化应激、炎症反应和细胞凋亡的调节具有关键作用<sup>[18-19]</sup>。AGE-RAGE 信号通路通过激发多种细胞因子的形成与释放,导致肾脏炎症的病理改变,同时引起氧化应激反应的发生,进而激活核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B) 信号通路,导致肾功能调节受损和肾脏病变及纤维化,影响 LN 的治疗和预后<sup>[20]</sup>。

综上所述,本文利用网络药理学技术对青蒿进行活性成分筛选和靶点预测,通过分析其治疗LN的潜在靶点,推测青蒿中的青蒿素、双氢青蒿素、谷甾醇和槲皮素可能通过干预TNF信号通路、PI3K-AKT信号通路、IL-17信号通路改善LN患者的肾脏炎症病变,揭示其通过影响细胞生存和凋亡进程、调节机体的免疫炎症反应来治疗LN的分子机制,为青蒿在中医临床上治疗LN的加减使用提供了科学依据,也为挖掘传统中医药治疗LN的作用机制作出有益探索。

### 参考文献:

- [1] ARINGER M, SCHNEIDER M. Systemic lupus erythematosus[J]. Dtsch Med Wochenschr, 2016, 141(8): 537-543.
- [2] RIVAS-LARRAURI F, YAMAZAKI-NAKASHIMADA M A. Systemic lupus erythematosus: Is it one disease?[J]. Rheumatol Clin, 2016, 12(5): 274-281.
- [3] CHEN W, YUAN H, CAO W, et al. Blocking interleukin-6 trans-signaling protects against renal fibrosis by suppressing STAT3 activation[J]. Theranostics, 2019, 9(14): 3980-3991.
- [4] PARIKH S V, ALMAANI S, BRODSKY S, et al. Update on lupus nephritis: core curriculum 2020[J]. Am J Kidney Dis, 2020, 76(2): 265-281.
- [5] DAVIDSON A. What is damaging the kidney in lupus nephritis?[J]. Nat Rev Rheumatol, 2016, 12(3): 143-153.
- [6] 王槿. 系统性红斑狼疮中医辨证分型及治疗研究进展[J]. 内蒙古中医药, 2023, 42(7): 157-158.
- [7] 高松, 高常柏. 狼疮性肾炎中医病因病机探析[J]. 中国民间疗法, 2024, 32(7): 15-17.
- [8] 陈明, 林进, 曹恒. 生物靶向治疗药物在狼疮性肾炎中的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(22): 2225-2233.
- [9] 尹晓华, 马秀琴, 李莉, 等. 青蒿鳖甲汤加减对阴虚内热证狼疮性肾炎的疗效[J]. 西北药学杂志, 2023, 38(2): 161-165.
- [10] 陈红波, 项晓骏, 范军芬, 等. 双氢青蒿素对 MRL/lpr SLE 小鼠 CD4<sup>+</sup>T 细胞基因组 DNA 甲基化水平的影响研究[J]. 浙江医学, 2018, 40(9): 899-901, 928.
- [11] 龚晓红, 李恒, 李松伟, 等. 青蒿治疗系统性红斑狼疮的网络药理学分析[J]. 中医药临床杂志, 2021, 33(6): 1112-1118.
- [12] 陈剑虹, 张晓梅, 黄之镨, 等. 天然过氧化物的来源与药理活性研究进展[J]. 云南中医学院学报, 2018, 41(5): 96-102.
- [13] 杨岚, 张东. 双氢青蒿素及其红斑狼疮新适应症研究概述[J]. 科学通报, 2017, 62(18): 2007-2012.
- [14] ARAZIA, RAO D A, BERTHIER C C, et al. The immune cell landscape in kidneys of patients with lupus nephritis[J]. Nat Immunol. 2019, 20(7): 902-914.
- [15] 徐青青, 蔡露茜. IL-17、IL-6 在狼疮性肾炎中的表达及与疾病活动度的关系[J]. 医学研究杂志, 2019, 48(1): 38-41.
- [16] DE LA MOSSO U, GARCÍA-IGLESIAS T, BUCALA R, et al. MIF promotes a differential Th1/Th2/Th17 inflammatory response in human primary cell cultures: Predominance of Th17 cytokine profile in PBMC from healthy subjects and increase of IL-6 and TNF- $\alpha$  in PBMC from active SLE patients[J]. Cell Immunol. 2018, 324: 42-49.
- [17] 黄冠文, 包继文, 李子扬, 等. 可溶性白介素 2 受体和肿瘤坏死因子  $\alpha$  对狼疮性肾炎活动度的预测价值[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2021, 41(1): 55-61.
- [18] 任雪飞. PI3K/Akt 信号通路在狼疮性肾炎肾组织中的表达变化[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2014.
- [19] 刘春雅, 金晶, 李玉芳, 等. miR-21 靶向 PTEN 调节 PI3K/AKT 通路对狼疮性肾炎患者肾小球系膜细胞增殖及炎症因子分泌的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(9): 759-764, 847.
- [20] 艾志敏, 张成才, 陈方明. 益气养阴活血汤对糖尿病肾病 AGEs-RAGE 轴及血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(12): 2454-2459.

(收稿日期: 2024-04-01)