●论著●

基于网络药理学的黑地黄丸治疗肾性贫血机制探究

张益庆

（浙江省嘉兴市南湖区余新中心医院药剂科　嘉兴 314009）

摘要：目的：基于网络药理学方法探究黑地黄丸治疗肾性贫血的作用机制。方法：运用网络数据库对黑地黄丸成分及肾性贫血靶点进行检索筛选；运用 Cytoscape 软件，构建中药成分 - 靶点网络，运用 STRING 数据库构建黑地黄丸治疗肾性贫血的蛋白互作网络图，进行拓扑分析，找出核心靶点，最后用 DAVID6.8 数据库对药物 - 疾病交集靶点进行 GO 生物过程及 KEGG 通路富集分析。结果：在黑地黄丸中共筛选出 45 个与肾性贫血相关的有效成分和 725 个潜在作用靶点；拓扑分析得到 12 个核心靶点；GO 生物功能分析得到 129 条富集结果，其中生物过程 107 条，细胞组成 8 条，分子功能 14 条，主要包括蛋白质结合、细胞外空间、细胞质、RNA 聚合酶Ⅱ启动子转录的正调控等；KEGG 通路分析得到 3 条通路，主要涉及 HIF-1 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、癌症通路等。结论：黑地黄丸治疗肾性贫血具有多成分、多靶点、多途径的特点，预测其主要活性成分、关键靶点和作用通路及生物过程为研究其作用机制和物质基础提供了理论依据。

关键词：肾性贫血；黑地黄丸；网络药理学；机制研究

Research on the Mechanism of Heidihuang Pills in Treating Renal Anemia Based on Network Pharmacology

ZHANG Yi-qing

(The Department of Pharmacy, Yuxin Central Hospital in Nanhu District of Jiaxing City, Jiaxing, Zhejiang314009)

Abstract: Objective: To explore the mechanism of Heidihuang pills in treating renal anemia based on network pharmacology. Methods: The components of Heidihuang pills and targets of renal anemia were searched and screened by network database. The network of traditional chinese medicine components-target was constructed by using the Cytoscape software, and the protein interaction network diagram of Heidihuang pills in the treatment of renal anemia was constructed by using STRING database. The core target was found out by topological analysis. Finally, GO biological process and KEGG pathway enrichment analysis of drug-disease intersection target were carried out with DAVID 6.8 database. Results: 45 Active components and 725 potential targets related to renal anemia were screened out in Heidihuang pills; 12 core targets were obtained by topological analysis; 129 enrichment results were obtained by GO biological function analysis, including 107 biological processes, 8 cell compositions and 14 molecular functions, mainly including protein binding, extracellular space, cytoplasm, and RNA polymerase Ⅱ promoter transcription, etc. KEGG pathway analysis identified three pathways, mainly involving HIF-1 signaling pathway, PI3K-Akt signaling pathway, cancer pathway and so on. Conclusion: Heidihuang pills have the characteristics of multi-components, multi-targets and multi-pathways in the treatment of renal anemia. The prediction of its main active components, key targets, action pathways and biological processes provides a theoretical basis for studing its mechanism and material basis.

Key words: Renal anemia; Heidihuang pills; Network pharmacology; Mechanism research

中图分类号：R285.5　　**文献标识码**：B　　doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2021.01.001

肾性贫血（RA）是由于各种因素造成肾脏促红细胞生成素（EPO）产生不足或尿毒症毒素积累干扰红细胞生成和代谢导致的贫血，是慢性肾衰竭患者常见的并发症之一。目前西医治疗 RA 主要是应用促红细胞生成素及铁剂，但因成本较高，给患者带来巨大的经济压力，临床应用受限。黑地黄丸主要出自《素问病机气宜保命集》，该集或为张元素所创，黑地黄丸主要由熟地、苍术、干姜、大枣四味药组成[1]。《保命集》言道："治阳盛阴虚，脾肾不足……面多青黄，而无常色，此药益肾养血。"已有研究表明，黑地黄丸可以有效治疗慢性肾衰竭所致 RA，可提高 RA 患者的血红蛋白浓度、红细胞计数，对肾功能有一定保护作用[2]，然而目前对黑地黄丸治疗 RA 的机制研究相对较少。网络药理学是在网络生物和多向药理学的基础上，针对中药多成分、多靶点、多途径等特点，提出研究中药复方或单味药临床作用机制的新方法、新策略，本研究运用网络药理学方法探究黑地黄丸治疗慢肾衰导致的 RA 的作用机制。现报道如下：

1　资料与方法

1.1　黑地黄丸药物成分收集与筛选　基于药代动力学参数：吸收、分布、代谢、排泄（ADME），分别以"熟地""苍术""干姜""大枣"为关键词在中药系统药理学数据库与分析平台数据库（TCMSP, http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php）按口服生物利用度（OB）≥30%、类药性（DL）≥0.18 条件筛选中药成分。

1.2　黑地黄丸有效成分靶点预测　从 TCMSP 中查询黑地黄丸有效成分对应的靶标蛋白，并导入 Unitprot 数据库（http://www.Unitprot.org/）查询靶标蛋白的基因名称，同时进行基因标准化处理。

1.3　RA（Renal anemia）疾病的靶点预测　在 OMIM 数据库（http://www.omim.org/）、PharmGkb 数

据库（https://www.pharmgkb.org/）、GeneCards 数据库（https://www.genecards.org/）以关键词“Renal Anemia”进行检索，对 RA 相关的靶点基因进行收集，并导入 Uniprot 数据库进行基因名标准化处理后归纳整理。

1.4　蛋白互作网络图(PPI)的构建与分析　先将黑地黄丸有效成分作用靶点进行去重，再与 RA 疾病靶点组建“成分 - 疾病”靶点数据库，取两者交集，组成“成分 - 疾病”映射文件，即寻找成分与疾病共有的靶点。运用交集出的共有靶点与化合物成分，通过 STRING 数据库建立“黑地黄丸 -RA 靶点”的 PPI 网络。运用 Cytoscape 软件对“有效成分 -RA”靶点蛋白互作网络进行节点度（dregree=8.4）值筛选，得到“有效成分 -RA”靶点核心网络图。

1.5　GO 生物功能富集分析　将上述作用靶点输入到 DAVID 6.8 数据库，进行生物功能富集分析。再将作用靶点复制到基因搜索列表，对应基因标示符选择“OFFCIAL-GENE-SYMBOL”物种及背景设定为人，然后进行分析获得结果。

1.6　KEGG 代谢通路富集分析　利用 DAVID6.8 数据库对相应靶点进行代谢通路分析。物种及背景设定为人，选择 KEGG-PATHWAY，并以“$P<0.05$”进行筛选，最终得到分析结果。

2　结果

2.1　黑地黄丸的有效成分收集和筛选　通过运用 TCMSP 数据库，以“熟地”“苍术”“干姜”“大枣”为关键词进行成分搜索，共得到黑地黄丸有效成分 406 个，其中熟地 76 个，苍术 49 个，干姜 148 个，大枣 133 个；基于药代动力学参数（ADME），按照口服生物利用度（OB）≥30%、类药性（DL）≥0.18 条件，进行有效性筛选，同时查阅文献进行补充，共得到黑地黄丸有效成分 45 个，其中熟地 2 个，苍术 9 个，干姜 5 个，大枣 29 个，由结果得知黑地黄丸主要包含甾醇类、生物碱、苷类、萜类和黄酮类等成分具有良好的 OB 和 DL 值，如豆甾醇、槲皮素、葡萄糖苷 -qt、绣线菊碱 A 等。见表 1。

表 1　黑地黄丸有效成分

来源	成分	OB（%）	DL
熟地	sitosterol（谷甾醇）	36.91	0.75
熟地	Stigmasterol（豆甾醇）	43.83	0.76
苍术	Wogonin（汉黄芩素）	30.68	0.23
苍术	2-Hydroxyisoxypropyl-3-hydroxy-7-isopentene-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxylic（2- 羟基异氧丙基 -3- 羟基 -7- 异戊烯 -2,3- 二氢苯并呋喃 -5- 羧酸）	45.20	0.20
苍术	NSC63551	39.25	0.76
苍术	Stigmasterol3-O-beta-D-glucopyranoside_qt（豆甾醇 3-O-β-D- 吡喃葡萄糖苷 _qt）	43.83	0.76
苍术	3β-acetoxyatractylone（3β- 乙酰氧基苍术酮）	40.57	0.22
苍术	beta-daucosterol_qt（胡萝卜甾醇）	36.91	0.75
苍术	beta-sitosterol3-O-glucoside_qt（β- 锡 osterol3-o- 葡萄糖苷 _qt）	36.91	0.75
苍术	daucosterin_qt（胡萝卜甙）	36.91	0.76
苍术	daucosterol_qt（胡萝卜甾醇）	36.91	0.76
干姜	1-Monolinolein（1- 亚油酸单甘油酯）	37.18	0.30
干姜	[(1S)-3-[(E)-but-2-enyl]-2-methyl-4-oxo-1-cyclopent-2-enyl] (1R,3R)-3-[(E)-3-methoxy-2-methyl-3-oxoprop-1-enyl]-2,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylate	62.52	0.31
干姜	Sexangularetin（5,7- 四羟基 -8- 甲氧基黄酮）	62.86	0.30
干姜	beta-sitosterol（β - 谷甾醇）	36.91	0.75
干姜	sitosterol（谷甾醇）	36.91	0.75
大枣	stepharine（光千金藤碱）	31.55	0.33
大枣	SpiradineA（绣线菊碱 A）	113.52	0.61
大枣	zizyphussaponinI_qt（酸枣仁皂苷 i_Qt）	32.69	0.62
大枣	jujubosideA_qt（枣苷甲 _qt）	36.67	0.62
大枣	coumestrol（香豆雌酚）	32.49	0.34
大枣	DaechuineS6（吡咯烷型生物碱）	46.48	0.79
大枣	DaechuineS7（无刺枣因 S7）	44.82	0.83
大枣	JujubasaponinV_qt（红枣皂苷 V_qt）	36.99	0.63
大枣	JujubosideC_qt（酸枣仁皂苷 C_qt）	40.26	0.62
大枣	MauritineD（环肽生物碱 D）	89.13	0.45
大枣	Berberine（黄连素）	36.86	0.78
大枣	(S)-Coclaurine[(S)- 乌药碱]	42.35	0.24
大枣	Mairin（丁子香酚）	55.38	0.78
大枣	Stigmasterol（豆甾醇）	43.83	0.76
大枣	Ziziphin_qt（枣碱）	66.95	0.62
大枣	beta-sitosterol（β- 谷甾醇）	36.91	0.75
大枣	Ruvoside_qt（黄花夹竹桃次甙 C）	36.12	0.76
大枣	(+)-catechin[(+)- 儿茶酚]	54.83	0.24
大枣	Malkangunin（马尔康宁）	57.71	0.63
大枣	Stepholidine（光千金藤定碱）	33.11	0.54
大枣	Nuciferin（核素）	34.43	0.40
大枣	Protoporphyrin（原卟啉）	30.86	0.56
大枣	Fumarine（蓝堇碱）	59.26	0.83
大枣	21302-79-4	73.52	0.77
大枣	Moupinamide（穆坪马兜铃酰胺）	86.71	0.26
大枣	beta-carotene（β- 胡萝卜素）	37.18	0.58
大枣	(-)-catechin[(-)- 儿茶素]	49.68	0.24
大枣	quercetin（槲皮素）	46.43	0.28
大枣	(3S,6R,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-[(1R,4R)-4-ethyl-1,5-dimethylhexyl]-10,13-dimethyl-2,3,6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-3,6-diol	34.37	0.78

2.2 黑地黄丸有效成分靶点的预测及与成分–靶点网络图的构建 运用 TCMSP 网络数据库，将黑地黄丸 45 个有效成分在数据库内进行检索，获取有效成分的对应靶点，共 725 个。并将靶点导入 Unitprot 数据库（http://www.Unitprot.org/）进行基因名标准化处理，再通过 Cytoscape3.7.2 软件构建“黑地黄丸 - 有效成分 - 靶点”网络图，该图由 183 个节点组成，红色“V”代表中药名，绿色圆形代表黑地黄丸有效成分，粉红色正方形代表有效成分所对应的靶点，节点与节点之间的边表示药物成分与成分靶点之间的相互作用关系，平均自由度 8.4，最大自由度 104，最小自由度 1。见图 1。

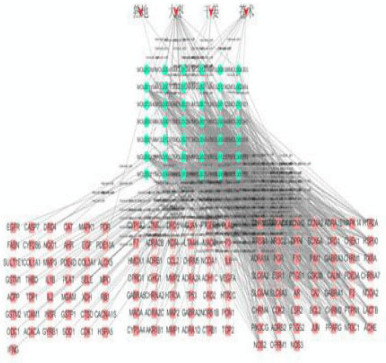


图 1 黑地黄丸有效成分 - 靶点网络图

2.3 疾病靶点信息的收集 在 OMIM、PharmGkb、GeneCards 数据库中以“Renal Anemia”“RA”为关键词进行数据搜索整理，其中 GeneCards 数据库以“Relevance score＞30”进行筛选，共寻找到靶点基因 400 个，其中 OMIM（200 个）、PharmGkb（13 个）、GeneCards（187 个）；将以上数据库合并整理后并导入 Uniprot 数据库进行基因标准化处理，再以 Uniprot ID 为标准，用 EXCEL 表格的“删除重复值”功能，对数据进行去重，最终筛选得到疾病靶点 315 个；并运用 Cytoscape3.7.2 软件构建“疾病 - 靶点”网络图。见图 2。

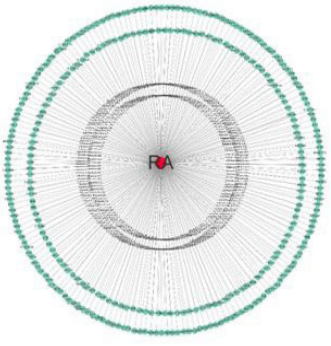
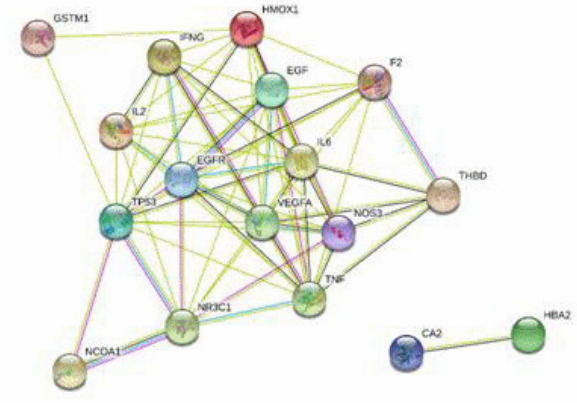


图 2 RA- 疾病 - 靶点网络图

2.4 靶点相互作用网络构建与分析 利用 EXCEL 表格筛选功能，将 315 个 RA 疾病靶点和 725 个药物有效成分靶点进行合并，取两者交集，得到药物成分和疾病的共有靶点 17 个，见表 2。将这 17 个靶点导入 STRING 数据库建立“黑地黄丸 -RA 靶点”的 PPI 蛋白互作网络，见图 3，共得到 17 个节点，69 条边，平均节点度为 8.12；将该结果以 STV 格式导出，再通过 Cytoscape3.7.2 软件对该网络进行拓扑分析，以“＞平均 Degree 值 8.11”为筛选标准，得到 12 个核心节点，它们分别是：白介素 -6（IL-6）、肿瘤坏死因子（TNF）、血管内皮生长因子 A（VEGFA）、表皮生长因子受体（EGFR）、干扰素 γ（IFNG）、前表皮生长因子（EGF）、血红素加氧酶 1（HMOX1）、细胞肿瘤抗原 p53（TP53）、白介素 -2（IL-2）、凝血酶原（F2）、糖皮质激素受体（NR3C1）、一氧化氮合酶（NOS3），具体见图 4。说明该 12 个靶点在整个网络中占据重要地位，提示这些靶点可能是黑地黄丸发挥治疗作用的关键所在。

表 2 药物 - 疾病共有靶点

Gene Symbol	靶点名称
NR3C1	糖皮质激素受体
F2	凝血酶原
NOS3	一氧化氮合酶
CA2	碳酸酐酶 2
NCOA1	核受体共激活剂 1
TNF	肿瘤坏死因子
IL-6	白介素 6
TP53	细胞肿瘤抗原 p53
VEGFA	血管内皮生长因子 A
HMOX1	血红素加氧酶 1
EGFR	表皮生长因子受体
IFNG	干扰素 γ
THBD	血栓调节素
EGF	前表皮生长因子
GSTM1	谷胱甘肽 S- 转移酶 Mu1
IL-2	白介素 2
HBA2	血红蛋白亚基 α_2



注：红色线表示融合证据；黄色线表示文本挖掘证据；绿色线表示邻近证据；浅蓝线表示数据库证据；蓝色线表示共存证据；黑色线表示共表达证据；紫色线表示实验证据。

图 3 PPI 蛋白互作图

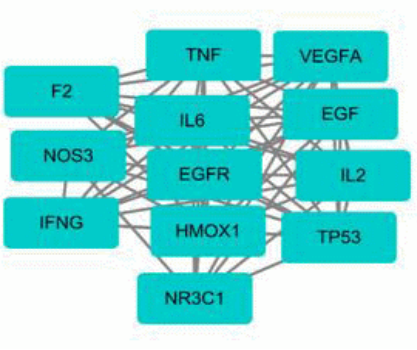


图 4　核心靶点网络图

2.5　GO 生物功能富集分析　运用 DAVID6.8 数据库对 17 个潜在作用靶点进行生物功能富集分析，确定了 129 个 GO 条目。其中生物学过程（BP）条目最多，有 107 个：主要涉及 RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控、细胞增殖的正调控、基因表达的正调控、一氧化氮生物合成过程的正调控等 107 个生物过程；分子功能（MF）相关条目有 14 个：主要涉及蛋白质结合、生长因子活性、细胞因子活性、酶结合等分子功能；细胞组成（CC）相关条目有 8 个，主要涉及细胞外空间、细胞外区域、细胞质、质膜等；以靶点富集数目多少为原则，筛选出前 20 条 GO 生物功能富集结果。结果提示：黑地黄丸治疗 RA 可能与蛋白质结合、细胞外空间、细胞质、RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控等生物功能有关。见表 3。

表 3　前 20 条 GO 生物功能分析

类别	术语	计数	百分比（%）
GOTERM_MF_DIRECT	蛋白质结合	14	82.4
GOTERM_CC_DIRECT	细胞外空间	11	64.7
GOTERM_CC_DIRECT	细胞质	10	58.8
GOTERM_BP_DIRECT	RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控	9	52.9
GOTERM_CC_DIRECT	细胞外区域	8	47.1
GOTERM_CC_DIRECT	质膜	8	47.1
GOTERM_BP_DIRECT	积极调控细胞增殖	7	41.2
GOTERM_BP_DIRECT	基因表达的正调控	5	29.4
GOTERM_BP_DIRECT	凋亡过程的积极调控	5	29.4
GOTERM_BP_DIRECT	凋亡过程的负调控	5	29.4
GOTERM_BP_DIRECT	转录的正调控,DNA 模板	5	29.4
GOTERM_MF_DIRECT	生长因子活性	5	29.4
GOTERM_MF_DIRECT	细胞因子活性	5	29.4
GOTERM_MF_DIRECT	酶结合	5	29.4
GOTERM_BP_DIRECT	一氧化氮生物合成过程的正调控	4	23.5
GOTERM_BP_DIRECT	MAP 激酶活性的正调控	4	23.5
GOTERM_BP_DIRECT	平滑肌细胞增殖的正调控	4	23.5
GOTERM_BP_DIRECT	蛋白质磷酸化的正调控	4	23.5
GOTERM_BP_DIRECT	ERK1 和 ERK2 级联的正调控	4	23.5
GOTERM_BP_DIRECT	血管生成	4	23.5

2.6　KEGG 代谢通路富集分析　运用 DAVID6.8 数据库对 17 个潜在作用靶点进行代谢通路富集分析，共获得 39 条通路。以 $P<0.05$ 为条件筛选，按富集基因数降序原则排序，得到前 20 条 KEGG 代谢通路，其中富集靶点数目前三位的通路主要包括：HIF-1 信号通路（HIF-1 signaling pathway）、PI3K-Akt 信号通路（PI3K-Akt signaling pathway）、癌症的途径（Pathways in cancer）。以上数据显示，黑地黄丸的有效成分可能通过作用于这些代谢通路发挥其治疗 RA 的潜在作用。见表 4。

表 4　前 20 条 KEGG 代谢通路富集分析

Term	Count	百分比（%）	Genes
hsa04066: HIF-1 signaling pathway	7	41.18	EGFR, IL-6, HMOX1, VEGFA, IFNG, NOS3, EGF
hsa04151: PI3K-Akt signaling pathway	7	41.18	EGFR, IL-6, VEGFA, TP53, NOS3, EGF, IL-2
hsa05200: Pathways in cancer	5	29.41	EGFR, IL-6, VEGFA, TP53, EGF
hsa05332: Graft-versus-host disease	4	23.53	IL-6, TNF, IFNG, IL-2
hsa05143: African trypanosomiasis	4	23.53	IL-6, TNF, IFNG, HBA2
hsa05219: Bladder cancer	4	23.53	EGFR, VEGFA, TP53, EGF
hsa05144: Malaria	4	23.53	IL-6, TNF, IFNG, HBA2
hsa05321: Inflammatory bowel disease (IBD)	4	23.53	IL-6, TNF, IFNG, IL-2
hsa05212: Pancreatic cancer	4	23.53	EGFR, VEGFA, TP53, EGF
hsa05323: Rheumatoid arthritis	4	23.53	IL-6, TNF, VEGFA, IFNG
hsa05142: Chagas disease (American trypanosomiasis)	4	23.53	IL-6, TNF, IFNG, IL-2
hsa05160: Hepatitis C	4	23.53	EGFR, TNF, TP53, EGF
hsa05162: Measles	4	23.53	IL-6, IFNG, TP53, IL-2
hsa05168: Herpes simplex infection	4	23.53	IL-6, TNF, IFNG, TP53
hsa05205: Proteoglycans in cancer	4	23.53	EGFR, TNF, VEGFA, TP53
hsa04060: Cytokine-cytokine receptor interaction	4	23.53	IL-6, TNF, IFNG, IL-2
hsa04010: MAPK signaling pathway	4	23.53	EGFR, TNF, TP53, EGF
hsa05166: HTLV-I infection	4	23.53	IL-6, TNF, TP53, IL-2
hsa05206: MicroRNAs in cancer	4	23.53	EGFR, HMOX1, VEGFA, TP53
hsa05330: Allograft rejection	3	17.65	TNF, IFNG, IL-2

3　讨论

RA 在中医学中并无具体病名，但近代中医医家学者将其归属于“肾劳、虚劳、血枯”等范畴。病因多为先天不足、后天失养、外感邪气、内伤劳倦、情志久病、房劳伤肾等有关。肾病后期五脏俱虚，浊邪壅滞脾胃，使脾胃受纳水谷精微失调，气血化生无源，故气血亏虚；精可化血，血可养精，肾病日久，肾精亏虚，则血源不足，使贫血加重；故脾肾亏虚为该病的基本病机。

黑地黄丸在治疗慢性肾脏病及其并发症、改善肾功能方面具有良好效果。中药具有多成分、多靶点、多途径的特点，本研究运用网络药力学方法探讨黑地黄丸治疗 RA 的物质基础和分子作用机制。研究结果显示，黑地黄丸与 RA 共有 17 个公共靶点，

经过 PPI 网络分析和拓扑分析后共得到 12 个核心靶点：IL-6、TNF、VEGFA、EGFR、IFNG、EGF、HMOX1、TP53、IL-2、F2、NR3C1、NOS3，提示该药治疗 RA 具有多组分、多靶点的特点。现代医学认为 RA 多属慢性病贫血（ACD），可能与铁吸收异常、巨噬细胞释放铁障碍、EPO 表达异常等有关。有研究显示 IL-6 通过炎性机制反应，可引起铁代谢紊乱导致贫血，从而参与造血调控[3]；TNF-α 是造血负调控因子，影响铁代谢，可以抑制红系造血功能[4]；林雪峰等[5]分析发现免疫及炎症反应所介导的 TNF-α 和 IL-6 可能通过影响铁代谢和 EPO 生成抑制、EPO 的反应钝化等途径参与 ACD 的发生发展；王欢等[6]研究发现贫血情况下 VEGFA 生成增多，会促进组织血管生成，从而代偿性增加氧气利用率；HMOX1 可分解血红素产生铁，是铁在体内重复利用的重要来源，在铁代谢中发挥关键作用；因此可以推测其调节障碍会导致铁的缺乏，从而引起贫血；EGF 可能与骨髓血管生成和造血有关[7]；众多研究发现细胞毒性 T 淋巴细胞可分泌造血负调控因子 IFN-γ，具有较强的造血抑制活性[8]；NOS 作为合成一氧化氮（NO）的关键酶，也是造血负调控因子，INF-γ 还能强烈诱导一氧化氮合酶表达，通过促进 NO 合成、释放来抑制造血功能；还有研究发现贫血与免疫机制密切相关[9]，IL-2 不仅可反映 T 细胞的功能，并且 IL-2 异常与再生障碍性贫血（AA）的造血抑制有关。由 KEGG 代谢通路富集分析发现靶点蛋白富集在 HIF-1 信号通路上数目最多，预测黑地黄丸治疗 RA 可能主要通过该通路发挥作用；HIF-1（低氧诱导因子）通过模拟机体缺氧，刺激机体产生内源性 EPO，可提高红细胞对铁的利用性，从而实现治疗 RA 的目的[10]；PI3K-Akt 信号通路参与调节造血干细胞的生长、增殖和存活等重要生物过程，过度激活该信号通路会造成造血干细胞的耗竭[11]；癌症与炎性反应密切相关，富集在癌症通路上的 EGFR，IL-6，VEGFA，TP53，EGF 等可能通过炎症反应、细胞增殖与分化、氧化应激等生物过程参与对 RA 的治疗；于生友等[12] 研究发现 PI3K/Akt 信号通路在肾小球足细胞凋亡中发挥保护肾小球足细胞作用；推测黑地黄丸可以通过利用以上多种通路的调控保护肾功能，改善尿毒症诱导的红细胞生成抑制、铁利用障碍[13]等。

综上所述，黑地黄丸治疗 RA 具有多靶点、多通路、多成分特点，同一靶点可通过多个信号通路和生物过程发挥作用，其机制较为复杂。本研究明确了黑地黄丸治疗 RA 的物质成分基础及潜在作用靶点，并通过富集分析阐释了黑地黄丸作用的信号通路和分子机制，为 RA 的临床治疗和实验研究提供了新方法、新思路。

参考文献

[1]张丽,张法荣.古方“黑地黄丸”辨析[J].时珍国医国药,2013,24(11):2731-2733.

[2]张凡珍,高伟,王芳,等.黑地黄丸治疗肾性贫血的临床观察[J].甘肃中医学院学报,2009,26(3):15-17.

[3]朱宏丽,汪月增.细胞因子及其受体与非霍奇金淋巴瘤[J].国外医学.输血及血液学分册,1996,19(4):214-216.

[4]Abramson SD,Abramson N.'Common' uncommon anemias [J]. American Family Physician,1999,59(4):851-858.

[5]林雪峰,王忠,吴秀梅,等.肿瘤坏死因子 -α、白介素 -6 和红细胞生成素与小儿慢性病贫血的相关性分析[J].中国实用儿科杂志,2006,21(2):112-113.

[6]王欢,张嵘,刘卓刚,等.良性贫血病人血浆中血管内皮生长因子水平的研究[J].中国医科大学学报,2006,35(1):92.

[7]陈秀芳,刘红,黄石兵,等.VEGF、EGF 在再生障碍性贫血患者血清中的表达及意义[J].当代医学(学术版),2007(12):41-43.

[8]徐淑芬,白海,王存邦,等.再生障碍性贫血患者免疫抑制治疗与骨髓上清肿瘤坏死因子 -α 及干扰素 -γ 水平的关系[J].中国综合临床,2005,21(5):419-421.

[9]Kee Y,D'Andrea AD.Expanded roles of the Fanconi anemia pathway in preserving genomic stability [J].Genes Development,2010,24(16):1680-1694.

[10]Lucia DV,Francesco L.Investigational hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors (HIF-PHI) for the treatment of anemia associated with chronic kidney disease [J].Expert Opinion on Investigational Drugs,2018,27(7):613-621.

[11]张英驰,程涛,袁卫平.PI3K/AKT/mTOR 信号通路在造血干细胞中作用的研究进展[J].中国实验血液学杂志,2013,21(1):245-249.

[12]于生友,于力.PI3K/Akt 信号通路在肾小球足细胞损伤凋亡中的作用机制[J].儿科药学杂志,2019,25(9):1-5.

[13]Babitt JL,Lin HY.Mechanisms of anemia in CKD [J].Journal of the American Society of Nephrology: JASN,2012,23(10):1631-1634.

（收稿日期：2020-08-25）

《实用中西医结合临床》杂志在线投稿系统指南

我刊已启用在线投稿系统，网址：http://syzxyjhlc.cnjournals.org，欢迎大家通过本网站投稿、浏览文章。通过本网站，可实现不限时在线投稿、审核、编辑、校对、组版等全流程功能，作者可在线查看稿件流程情况，专家可登录网站实行在线审核，并可全文查阅本刊以往刊出文章。