

黄芪-苍术改善糖尿病肾病糖脂代谢的网络药理学研究

王 鑫,吴巧敏,黄超颖,王箴仪,施 敏,周逸钧,张美芳,陈洁文*

上海交通大学医学院附属第九人民医院临床营养科,上海 201900

摘要:为探讨黄芪-苍术改善糖尿病肾病糖脂代谢的作用机制。运用网络药理学方法,通过中药系统药理学数据库(TCMSP)筛选出黄芪、苍术的有效活性成分和作用靶点,再利用 Drug Bank、GeneCards、OMIM 等数据库筛选出与糖尿病肾病相关的潜在作用靶点。采用 Cytoscape 3. 6. 1 软件和 Metascape 数据库构建活性成分-靶点网络图,利用 KEGG 和 GO 富集分析药物与糖脂代谢相关的信号通路。通过筛选得出黄芪和苍术有效活性成分 29 个,其中槲皮素、山奈酚、汉黄芩素、异鼠李素等成分可能是通过靶向 PIK3CG、AKT1、MAPK1、IGF2 等靶点,参与 mTOR、胰岛素、脂肪细胞因子、Jak-STAT 信号通路发挥调节糖尿病肾病糖脂代谢作用。综上,黄芪-苍术改善糖尿病肾病糖脂代谢存在多成分、多靶点和多重药理作用,为进一步研究治疗糖尿病肾病提供了线索。

关键词:黄芪-苍术;糖尿病肾病;糖脂代谢;网络药理学。

中图分类号:R966

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2019)12-2051-07

DOI:10.16333/j.1001-6880.2019.12.005

Mechanism of *Stragalus membranaceus* (Fisch.) Bunge and *Atractylodes lancea* (Thunb.) DC. on glucose and lipid metabolism in diabetic kidney disease based on network pharmacology

WANG Xin, WU Qiao-min, HUANG Chao-ying, WANG Zhen-yi, SHI Min,
ZHOU Yi-jun, ZHANG Mei-fang, CHEN Jie-wen*

Department of Clinical Nutrition, Shanghai Ninth People's Hospital,
Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201900, China

Abstract: To explore the mechanism of *Stragalus membranaceus* (Fisch.) Bunge and *Atractylodes lancea* (Thunb.) DC. on improving glucose and lipid metabolism in diabetic kidney disease. Using network pharmacology method, effective active ingredients of *S. membranaceus* and *A. lancea* were screened out through Chinese medicine system pharmacology database (TCMSP), and potential targets related to diabetic kidney disease were screened out through Drug Bank, GeneCards, and OMIM databases. Active components to target network map were constructed using Cytoscape 3.6.1 software and Metascape database, and signaling pathways related to glucose and lipid metabolism were analyzed using KEGG and GO enrichment. Through screening, there were 29 effective active ingredients were founding in *S. membranaceus* and *A. lancea*, such as quercetin, kaempferol, wogonin, isorhamnetin may participate in mTOR, insulin, adipocytokines and Jak-STAT signaling pathway, and it play a key role in regulating glucose and lipid metabolism by targeting PIK3CG, AKT1, MAPK1, IGF2. In summary, *S. membranaceus* and *A. lancea* possess multi-component, multi-target and multiple pharmacological effects on improving glucose and lipid metabolism in diabetic kidney disease, and providing clues for further research on the treatment of diabetic kidney disease.

Key words: *Stragalus membranaceus* (Fisch.) Bunge. and *Atractylodes lancea* (Thunb.) DC.; diabetic kidney disease; glucose and lipid metabolism; network pharmacology

流行病学调查显示,2013年中国18岁以上成年人的糖尿病患病率为10.4%,患病人数位居全球

首位^[1]。糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病最主要的微血管并发症之一,也是导致终末期肾病的主要原因之一^[2],近年来我国DKD的患病率也呈增长趋势。DKD早期发病隐匿,难以及时发现,发展至临床后期通常难以逆转,最终需接受透

收稿日期:2019-06-24 接受日期:2019-12-03

基金项目:国家自然科学基金青年基金(81903306)

*通信作者 Tel:86-018917797618; E-mail: jiewenchen963@126.com

析或肾移植治疗,严重影响患者生活质量,因此对 DKD 进行早期干预治疗具有重要意义^[3]。但 DKD 的发病机制目前尚不完全清楚,研究认为其可能与高血糖引起的氧化应激、糖脂代谢紊乱、细胞因子表达异常、肾组织炎症反应增加、肾脏血流动力学变化等有关^[4,5]。DKD 临床诊断为:糖尿病引起的慢性肾脏病,主要包括肾小球滤过率(GFR)低于 60 mL/min/1.73 m² 或尿白蛋白/肌酐比值(ACR)高于 30 mg/g 持续超过 3 个月^[6]。西医治疗 DKD 主要关注控制血糖、血压、血脂、改善尿蛋白等方面,但这并不能完全阻断 DKD 的发生发展。

中医认为 DKD 属于“消渴”、“水肿”、“虚劳”等范畴,临床证型为脾肾两虚、湿瘀互阻型^[7]。近年来,中医药在防治 DKD 发生发展、延缓肾功能等方面显示出较大的优势。中药具有抗氧化、调节免疫、降脂降糖等多种药理学特性。黄芪及其成分改善肾脏疾病的机制可能是通过抗过氧化作用、调节内皮素、改善血小板功能、调节糖代谢。研究表明,黄芪通过下调肾组织脂联素表达降低糖尿病肾病大鼠血糖和减少尿蛋白^[8]。黄芪甲苷可能通过抑制内质网应激及影响 TGF- β /SMADS 信号通路发挥改善糖尿病肾病作用^[9]。苍术具有抑制糖原生成、抗缺氧、抗炎、调节糖脂代谢等作用^[10]。研究表明,苍术多糖对 STZ 诱导大鼠的血糖、血脂具有调节作用,主要通过抑制糖类消化酶活性,降低肠道糖类吸收^[11]。研究发现,芪术颗粒(主要成分为黄芪、苍术)可通过回调 DKD 糖代谢、脂代谢及氨基酸代谢等过程中的代谢中间产物显著改善 DKD 糖脂代谢紊乱、尿蛋白水平,保护肾脏功能,延缓病情进展^[12,13]。鉴于中药具有多成分、多靶点等特点,目前黄芪-苍术改善 DKD 糖脂代谢的分子作用机制尚未完全阐明。

网络药理学(network pharmacology)是由英国药理学家 Hopkins 在 2007 年提出,基于系统生物学理论,运用各种组学、高通量筛选、网络分析等技术揭示“药物-靶点-疾病”间的复杂网络关系,打破既往单成分-单靶点-单疾病的研究模式,对预测中药多成分、多靶点、多途径的作用机制具有重要意义^[14]。因此,本研究从网络药理学出发,对黄芪-苍术改善糖尿病肾病糖脂代谢的有效成分、作用靶点及信号通路进行探索,根据 GO 和 KEGG 信号通路富集分析其潜在作用机制,为进一步实验及临床研究提供理论依据。

1 方法

1.1 黄芪-苍术活性成分筛选

以黄芪、苍术作为研究对象,依托中药系统药理学数据库及分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSp)分别筛选出与黄芪、苍术相关的所有化学成分,排除其中相同的化学成分^[15]。口服生物利用度(oral bioavailability, OB)是药物吸收、分布、代谢、排泄中最重要的药动学参数之一,表示口服药物的有效活性成分被吸收后到达体循环的速度和程度。OB 值表示活性成分的药性(drug-likeness, DL),值越高表明类药性越好。参考文献报道,根据药代动力学参数确定以 $OB \geq 30\%$, $DL \geq 0.18$ 作为化合物有效活性成分的筛选条件^[16]。

1.2 黄芪-苍术活性成分靶点预测及构建“活性成分-靶点”网络图

根据 TCMSp 平台筛选出的化学成分,以及候选化学成分的蛋白质潜在靶点。用 Uniprot 数据库(<http://www.uniprot.org/>)中的 Uniprot KB 搜索功能,输入靶点名称并设定物种为人,将检索到的所有蛋白靶点得到相应的基因名称(official symbol)^[17]。再采用网络图像化软件 Cytoscape 3.6.1(<http://www.cytoscape.org/>)构建“活性成分-靶点”网络图。网络中节点(node)表示活性成分和基因靶点。若某一活性成分作用于该靶点,则以边(edge)相连。

1.3 糖尿病肾病相关靶点检索

本研究通过将“diabetic nephropathy”、“nephropathy, diabetic”、“diabetic kidney disease”作为检索词在人类基因组数据库 GeneCards(<http://www.genecards.org/>)、TTD(<http://bidd.nus.edu.sg/group/cjttd/>)、DrugBank(<https://www.drugbank.ca/>)、OMIM(<http://www.omim.org/>)等公认的疾病靶点数据库进行检索,获得目前已报道的与 DKD 相关的靶点。将药物活性成分对应的靶点与疾病相关靶点取交集。

1.4 蛋白质-蛋白质相互作用网络图及药物活性成分-靶点-疾病网络图构建

运用 STRING(<https://string-db.org/>)和 Metascape(<http://metascape.org/>)数据库,导入上述取交集的靶点,设定物种为人,进行蛋白相互作用分析,构建蛋白质-蛋白质相互作用关系(protein-protein interaction, PPI)网络图。

1.5 Pathway 富集分析

通过 DAVID (<https://david.ncicrf.gov/>) 富集分析上述获得的关键靶点,人种设定为人,富集分析 GO (gene ontology) 生物学过程 (生物过程、分子功能、细胞组成) 和 KEGG (KEGG pathway analysis) 信号通路,总结研究黄芪-苍术改善糖尿病肾病糖脂代谢相关信号通路。

2 结果

2.1 筛选黄芪-苍术的有效活性成分

截至 2019 年 4 月,通过查找中药化学成分数据库及相关文献,共收集到黄芪的化学成分 87 种,苍术的化学成分 49 种,汇总去掉重复化学成分,共有 136 种,其中同时满足 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$ 的化学成分共有 29 个 (见表 1)。

表 1 黄芪和苍术的有效活性成分

Table 1 Active constituents of *S. membranaceus* and *A. lancea*

分子标识 TCMSP ID	分子名称 Molecule name	分子量 MW	口服生物利用度 OB (%)	类药性 DL
MOL000211	Mairin	456.78	55.38	0.78
MOL000239	Jaranol	314.31	50.83	0.29
MOL000296	Hederagenin	414.79	36.91	0.75
MOL000033	(3 <i>S</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,10 <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,17 <i>R</i>)-10,13-Dimethyl-17-[(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-5-propan-2-yl-octan-2-yl]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1 <i>H</i> -cyclopenta [a]phenanthren-3-ol	428.82	36.23	0.78
MOL000354	Isorhamnetin	316.28	49.60	0.31
MOL000371	3,9-Di- <i>O</i> -methylnissolin	314.36	53.74	0.48
MOL000374	5'-Hydroxyiso-muronulatol-2',5'-di- <i>O</i> -glucoside	642.67	41.72	0.69
MOL000378	7- <i>O</i> -Methylisomucronulatol	316.38	74.69	0.30
MOL000379	9,10-Dimethoxypterocarpan-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucoside	462.49	36.74	0.92
MOL000380	(6 <i>aR</i> ,11 <i>aR</i>)-9,10-Dimethoxy-6 <i>a</i> ,11 <i>a</i> -dihydro-6 <i>H</i> -benzofurano[3,2- <i>c</i>]chromen-3-ol	300.33	64.26	0.42
MOL000387	Bifendate	418.38	31.10	0.67
MOL000392	Formononetin	268.28	69.97	0.21
MOL000398	Isolavanone	316.33	109.99	0.30
MOL000417	Calycosin	284.28	47.75	0.24
MOL000422	Kaempferol	286.25	41.88	0.24
MOL000433	FA	441.45	68.96	0.71
MOL000438	(3 <i>R</i>)-3-(2-Hydroxy-3,4-dimethoxyphenyl)chroman-7-ol	302.35	67.67	0.26
MOL000439	Isomucronulatol-7,2'-di- <i>O</i> -glucosiole	626.67	469.28	0.62
MOL000442	1,7-Dihydroxy-3,9-dimethoxy pterocarpene	314.31	39.05	0.48
MOL000098	Quercetin	302.25	46.43	0.28
MOL000173	Wogonin	284.28	30.68	0.23
MOL000179	2-Hydroxyisoxypyl-3-hydroxy-7-isopentene-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxylic	306.39	45.20	0.20
MOL000184	NSC63551	412.77	39.25	0.76
MOL000186	Stigmasterol 3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside_qt	412.77	43.83	0.76
MOL000188	3 β -Acetoxyatractylone	274.39	40.57	0.22
MOL000085	Beta-daucosterol_qt	414.79	36.91	0.75
MOL000088	Beta-sitosterol 3- <i>O</i> -glucoside_qt	414.79	36.91	0.75
MOL000092	Daucosterin_qt	414.79	36.91	0.75
MOL000094	Daucosterol_qt	414.79	36.91	0.75

2.2 黄芪-苍术作用靶点预测及“活性成分-靶点”网络构建分析

在 TCMSp 数据库中筛选出黄芪活性成分的潜在靶点 446 个,删除重复靶点后剩余 213 个;筛选出苍术活性成分的潜在靶点 66 个,删除重复靶点后剩余 57 个。两者汇总删除重复后剩余 218 个靶点。利用 Cytoscape 软件构建活性成分-靶点网络(如图

1),该网络中有 506 条边,代表活性成分和靶点的相互作用关系,有 9 个化合物无对应靶点。其中,槲皮素(quercetin)有最多的潜在靶点共 154 个,其次为山奈酚(kaempferol)有 63 个潜在靶点。其它如汉黄芩素(wogonin)、异鼠李素(isorhamnetin)、常春藤皂甙元(hederagenin)、芒柄花素(formononetin)对应靶点也较多,分别为 22、37、24、15 个。

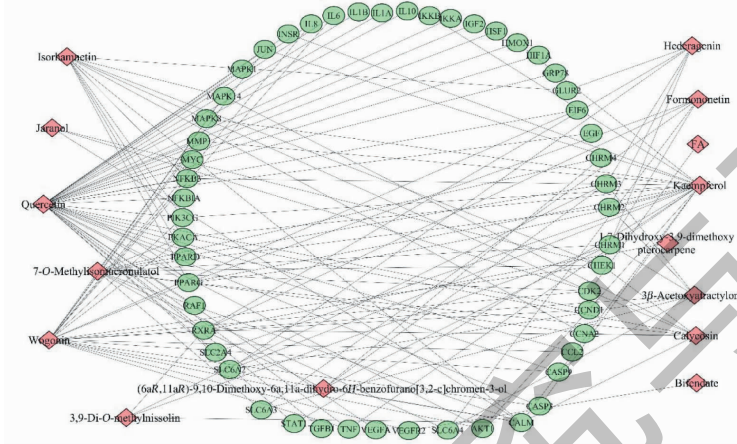


图 1 黄芪和苍术有效活性成分-靶点图

Fig. 1 Active component-target network between *S. membranaceus* and *A. lancea*

注:圆圈:靶基因;菱形:化合物。Note: Circle; target gene; Diamond; compound.

2.3 DKD 相关潜在靶点预测

通过检索 TCMSp、Drugbank、TTD、OMIM、GeneCards 等数据库,共获得目前与 DKD 发生发展密切相关的靶点基因 1 412 个,将其与活性成分对应靶点取交集,共得到 97 个靶点。表明这 97 个靶点可能是黄芪-苍术治疗 DKD 的关键靶点。

2.4 黄芪和苍术活性成分对应潜在靶点网络图

根据 STRING 和 Metascape 分析得出,黄芪和苍术活性成分对应潜在靶点之间的 PPI 网络图主要为丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、转化生长因子(TGFB1)、表皮生长因子(EGFR)、胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBP3)等相互作用(如图 2 和图 3)。

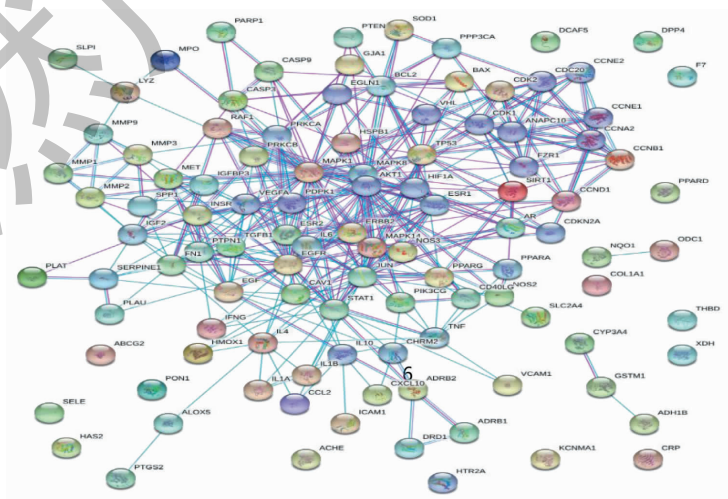


图 2 黄芪和苍术活性成分对应靶点的 PPI 网络图 (STRING 数据库)

Fig. 2 PPI network of target proteins in *S. membranaceus* and *A. lancea* from STRING database

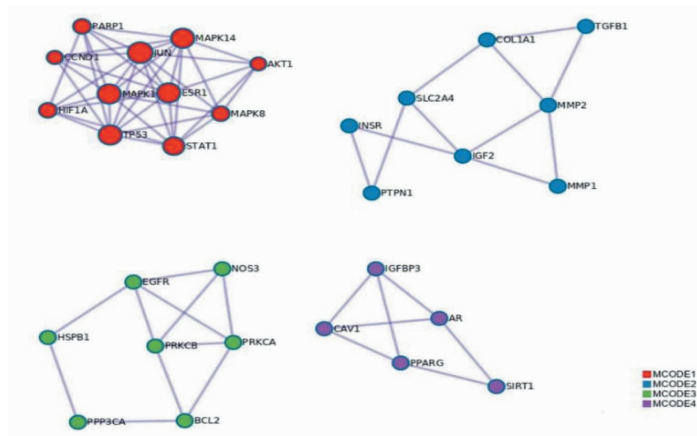


图3 黄芪和苍术活性成分对应靶点的 PPI 网络图 (Metascape 数据库)

Fig. 3 PPI network of target proteins in *S. membranaceus* and *A. lancea* from Metascape database

2.5 黄芪-苍术改善 DKD 糖脂代谢信号通路富集分析

运用 DAVID 数据库,对上述黄芪和苍术活性成分对应的 97 个基因靶点进行分析,GO 功能分析得到 1 220 个条目,其中 1 069 个具有统计学意义($P < 0.05$),其中生物过程(BP)条目 944 个,主要涉及细胞增殖的调节、凋亡、程序性细胞死亡、对内源性刺激的反应、分子功能的正向调节、对类固醇激素刺激的反应等生物学过程;分子功能(CC)条目 60 个,

主要涉及细胞外空间、胞质、膜筏等;细胞组成(MF) 65 个,主要涉及蛋白质结合、蛋白质二聚化活性、类固醇激素受体活性、细胞因子活性、配体依赖性核受体活性、蛋白激酶调节活性等方面,见图 4。

KEGG 富集分析筛选到 58 条通路,其中 55 条具有显著意义($P < 0.05$),其中有关糖脂代谢通路有 11 条,主要涉及 mTOR 信号通路、胰岛素信号通路、脂肪细胞因子信号通路、Jak-STAT 信号通路、糖尿病信号通路等(见图 5)。

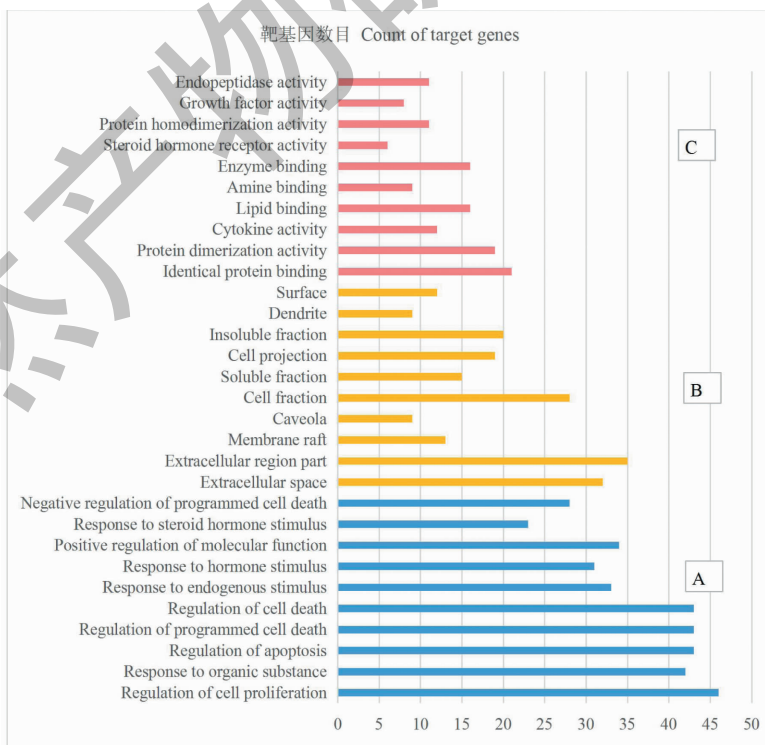


图4 黄芪-苍术治疗 DKD 潜在靶点的生物学功能分析

Fig. 4 GO enrichment analysis of potential target of *S. membranaceus* and *A. lancea* for the treatment of diabetic kidney disease

注:A:生物过程;B:细胞组分;C:分子功能。Note:A:biological process;B:cellular component;C:molecular function.

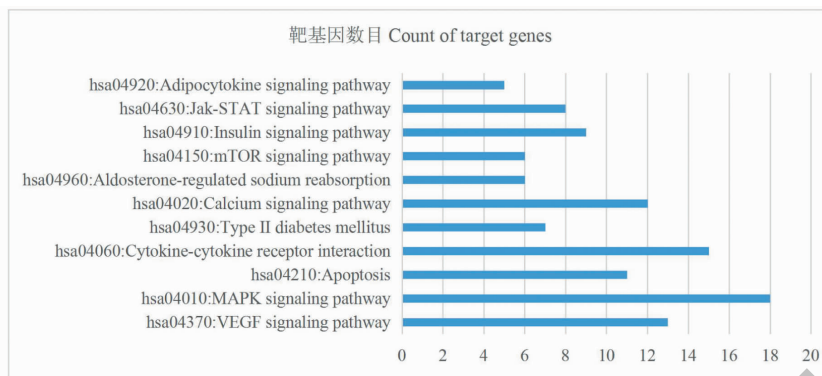


图5 黄芪-苍术改善 DKD 糖脂代谢相关信号通路的 KEGG 分析

Fig. 5 KEGG analysis of potential target of *S. membranaceus* and *A. lancea* for the treatment of glucose and lipid metabolism in diabetic kidney disease

3 讨论

本次研究的目的是,通过网络药理学方法分析黄芪-苍术改善糖尿病肾病糖脂代谢的有效活性成分、作用靶点及相关信号通路,探讨其中可能的作用机制,结果发现黄芪-苍术可能是通过 mTOR 信号通路、胰岛素信号通路、脂肪细胞因子信号通路、Jak-STAT 信号通路、糖尿病信号通路等多条信号通路发挥改善 DKD 糖脂代谢的作用。研究结果显示,黄芪和苍术的有效活性成分为 29 个,预测出对应的潜在作用靶点 218 个。活性成分-靶点网络分析结果显示,槲皮素和山奈酚的靶点最多,还有汉黄芩素、异鼠李素、常春藤皂甙元、芒柄花素等对应的靶点也较多,活性成分对应靶点主要有 PIK3CG、AKT1、MAPK1、IGF2 等。提示这几种成分很可能是黄芪-苍术发挥主要作用的主要成分。以往研究表明,槲皮素和山奈酚都具有广泛的药理学作用,槲皮素有抗氧化、降血糖、降血脂、抑制肿瘤、抗炎等作用^[18]。还有研究认为,槲皮素对 DKD 具有保护作用,可延缓糖尿病患者肾小球硬化的进程,通过降低 TGFβ1/Smad 表达抑制高糖引起的肾小球系膜细胞增殖^[19]。山奈酚具有抗炎、抗凋亡、抗氧化等多种生物学活性^[20]。一项研究显示,山奈酚通过调控 p38-MAPK 信号通路抑制高糖刺激下大鼠肾系膜细胞增殖^[21]。这充分表明药物与靶点的复杂网络关系,验证了黄芪-苍术是以多成分、多靶点的方式发挥改善 DKD 的作用。

本研究 GO 富集分析结果显示,黄芪-苍术中的有效活性成分广泛涉及细胞增殖的调节、凋亡、程序性细胞死亡、对内源性刺激的反应、分子功能的正向调节、对类固醇激素刺激的反应、蛋白质结合、蛋白

质二聚化活性、类固醇激素受体活性、细胞因子活性、配体依赖性核受体活性、蛋白激酶调节活性等多种生物学过程。KEGG 富集分析显示,黄芪-苍术改善 DKD 糖脂代谢通路有 11 条,主要涉及 mTOR 信号通路、胰岛素信号通路、糖尿病信号通路、脂肪细胞因子信号通路、Jak-STAT 信号通路、MAPK 信号通路等。这一结果提示黄芪-苍术具有多靶点-多通路改善 DKD 糖脂代谢的重要作用。目前研究认为 DKD 发病机制主要涉及糖脂代谢改变、氧化应激、胰岛素抵抗、细胞凋亡、炎症等方面。研究发现,高糖环境下产生糖基化终产物激活 PKC、NF-κB、MAPK、Jak-STAT 等信号通路,促进细胞外基质合成及沉积^[22,23]。这些证据表明 mTOR 信号通路、胰岛素信号通路、Jak-STAT 信号通路等在 DKD 发生发展中发挥重要作用,与本研究的研究结果一致,同时也表明,疾病的调控机制存在复杂且相互交叉的关系。

综上所述,本研究应用网络药理学方法,从理论上初步分析了黄芪-苍术改善 DKD 糖脂代谢的主要活性成分及可能机制,探讨了黄芪-苍术对 DKD 相关信号通路的作用,为进一步实验及临床研究探讨黄芪-苍术的确切机制提供线索。对黄芪-苍术改善 DKD 糖脂代谢的复杂分子网络关系进行研究,体现中药多成分、多靶点、协同作用的特点,也为今后研究中药复方改善 DKD 的分子作用机制提供依据。

参考文献

- 1 Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013 [J]. JAMA, 2017, 317: 2515-2523.

- 2 Packham DK, Alves TP, Dwyer JP, et al. Relative incidence of ESRD versus cardiovascular mortality in proteinuric type 2 diabetes and nephropathy; results from the DIAMETRIC(diabetes mellitus treatment for renal insufficiency consortium) database[J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 59(1): 75-83.
- 3 Gheith O, Farouk N, Nampoory N, et al. Diabetic kidney disease; worldwide difference of prevalence and risk factors[J]. *Nephro Pharmacol*, 2016, 5: 49-56.
- 4 Forbes JM, Coughlan MT, Cooper ME. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes [J]. *Diabetes*, 2008, 57: 1446-1454.
- 5 Tuttle KR. Back to the future: glomerular hyperfiltration and the diabetic kidney[J]. *Diabetes*, 2017, 66(1): 14-16.
- 6 Levin A, Rocco M. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease [J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 49(2): S10-S179.
- 7 Wang YH, Pang B, Li J, et al. Commentary on study of diabetic nephropathy pathogenesis [J]. *Chin J Trad Chin Med Pharm*(中华中医药杂志), 2010, 25: 327-331.
- 8 Fu TX, Huang YQ, Ma HZ. Experimental study of *Astragalus* injection on the expression of adiponectin in renal tissue of rats with diabetic nephropathy [J]. *Chin J Int Trad Wes Nep*(中国中西医结合肾病杂志), 2017, 18: 106-109.
- 9 Wang Y, Lin C, Ren Q, et al. Astragaloside effect on TGF- β 1, SMAD2/3, and α -SMA expression in the kidney tissues of diabetic KKAy mice [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8: 6828-6834.
- 10 Deng AP, Li Y, Wu ZT, et al. Advances in studies on chemical compositions of *Atractylodes lancea* and their biological activities [J]. *China J Chin Mater Med*(中国中药杂志), 2016, 41: 3904-3913.
- 11 Niu YH. Therapeutic effect of *Atractylodes lancea* polysaccharides on type 2 diabetes mellitus rats and its mechanisms [J]. *J Beihua Univ: Nat Sci*(北华大学学报: 自科版), 2014, 15: 476-479.
- 12 Hong XH, Ren JX, Wang YH, et al. Inhibitory effects of Qi-Zhu granules on early proteinuria in diabetic nephropathy rats with syndrome of Qi-yin deficiency and phlegm blocking collaterals [J]. *World Sci Technol/Modern Tradit Chin Med Mater Med*(世界科学技术-中医药现代化), 2015, 17: 1392-1397.
- 13 Niu XY. Study on the clinical manifestations and metabolic Qizhu granules in treating diabetic nephropathy [D]. Taiyuan: Shanxi University of Chinese Medicine(山西中医学院), 2016.
- 14 Hopkins AL. Network pharmacology: The next paradigm in drug discovery [J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4: 682-690.
- 15 Ru J, Li P, Wang J, et al. TCMSIP: A database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Chem Inform*, 2014, 6(1): 13-17.
- 16 Xu X, Zhang W, Huang C, et al. A novel chemometric method for the prediction of human oral bioavailability [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13: 6964-6982.
- 17 Pundir S, Magrane M, Martin MJ, et al. Searching and navigating UniProt databases [J]. *Curr Protoc Bioinform*, 2015, 50: 1-10.
- 18 Guo Y, Xin N, Dai RJ. Research progress on the mechanism of natural flavonoids in treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *Nat Prod Res Dev*(天然产物研究与开发), 2017, 29: 1805-1811.
- 19 Wu SZ, Li JL, Chen SQ. Effects of quercetin on the proliferation of glomerular mesangial cells and the signal pathway of TGF β 1/Smads induced by high glucose [J]. *Chin J Bas Med Tradit Chin Med*(中国中医基础医学杂志), 2016, 22: 195-197.
- 20 Kim JM, Lee EK, Kim DH, et al. Kaempferol modulates pro-inflammatory NF-kappa B activation by suppressing advanced glycation end products-induced NADPH oxidase [J]. *Age (Dordr)*, 2010, 32: 197-208.
- 21 Chen N, Han PD, Chen W, et al. Investigation the inhibitory effects of kaempferol on rat renal mesangial cells proliferation under high glucose condition [J]. *J Sichuan Univ: Health Sci*(四川大学学报: 医学版), 2017, 48: 526-530.
- 22 Kanwar YS, Sun L, Xie P, et al. A glimpse of various pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy [J]. *Annu Rev Pathol*, 2011, 6: 395-423.
- 23 Magee C, Grieve D J, Watson C J, et al. Diabetic nephropathy: a tangled web to unweave [M]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2017, 31: 579-592.