

基于网络药理学探讨“黄芪-白术-熟地黄” 组方防治肾病综合征的作用机制

轩晨¹, 席雨蒙², 张玉笛², 陶春鹤², 章蓝月², 曹文富^{1,2*}

¹重庆医科大学附属第一医院中西医结合科; ²重庆医科大学中医药学院, 重庆 400016

摘要:本研究旨在通过网络药理学方法和分子对接技术探讨黄芪-白术-熟地黄组方(HBS)治疗肾病综合征的作用机制。通过多个数据库获取肾病综合征基因并进行功能模块分解,找出肾病综合征基因参与的主要生物学过程。通过文献以及数据库查找HBS活性成分和基因靶点,筛选出HBS治疗肾病综合征的有效靶点。通过有效靶点的KEGG和GO富集分析,找出其参与的主要生物学过程和信号通路,并以此构建靶点-生物功能(TF)网络和靶点-信号通路(TP)网络,综合分析后得到HBS治疗肾病综合征的机制网络,最后使用分子对接技术将HBS化合物和关键靶蛋白进行对接验证。肾病综合征基因主要与细胞增殖、凋亡以及肾脏发育有关。共筛选出18个有效靶点,有效靶点主要与免疫反应、炎症反应、细胞增殖和凋亡的调节有关,主要富集在IL-17、NF- κ B、PI3K/Akt、FoxO、p53和Jak/STAT等信号通路上,这些信号通路是HBS调节免疫反应、炎症反应、细胞增殖和凋亡的主要途径。此外,分子对接结果证实HBS化合物与TGF β 1、PTGS2、IL1B、IL2、IL4、IL10、TNF和CD40LG等炎症细胞因子具有较好的结合活性。本研究表明HBS调控IL-17、NF- κ B、PI3K/Akt、FoxO、p53和Jak/STAT信号通路上关键蛋白的表达,可能通过调节免疫反应和炎症反应,改善系膜细胞和足细胞的增殖、凋亡水平,进而对包括蛋白尿和肾小球硬化在内的肾病综合征病理改变发挥治疗作用。

关键词:黄芪-白术-熟地黄组方;肾病综合征;网络药理学;作用机制

中图分类号:R259

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2021)2-0304-09

DOI:10.16333/j.1001-6880.2021.2.015

Study on the mechanism of Huangqi-Baizhu-Shudihuang formula in the treatment of nephrotic syndrome based on network pharmacology

XUAN Chen¹, XI Yu-meng², ZHANG Yu-di², TAO Chun-he², ZHANG Lan-yue², CAO Wen-fu^{1,2*}

¹Department of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University;

²College of Traditional Chinese Medicine, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Abstract: To explore the mechanism of Huangqi-Baizhu-Shudihuang formula (HBS) in the treatment of nephrotic syndrome by network pharmacology and molecular docking technology. Nephrotic syndrome genes were obtained from multiple databases and decomposed into functional modules to find out the main biological processes of nephrotic syndrome. The active components and targets of HBS were searched through literatures and databases, and the effective targets for the treatment of nephrotic syndrome were screened out. Through the KEGG and GO enrichment analysis of effective targets, the main biological processes and signal pathways were found out, and the target-function (TF) and target-pathway (TP) networks were constructed based on the analysis. After comprehensive analysis, the possible mechanism of HBS treatment for nephrotic syndrome was obtained. Finally, molecular docking technology was used to verify the docking of HBS compounds and key target proteins. Nephrotic syndrome genes are mainly related to cell proliferation, apoptosis and kidney development. A total of 18 effective targets were screened out. The effective targets are mainly related to the regulation of immune response, inflammatory re-

收稿日期:2020-05-08 接受日期:2020-10-23

基金项目:国家自然科学基金(81573860)

*通信作者 Tel:86-013883658367; E-mail:13883658367@163.com

sponse, cell proliferation and apoptosis, which are mainly concentrated in the signal pathways of IL-17, NF- κ B, PI3K/Akt, FOXO, p53 and JAK/STAT. These are the possible pathways for HBS to regulate immune response, inflammatory response, cell proliferation and apoptosis. In addition, molecular docking results confirmed that HBS compounds had good binding activity with inflammatory cytokines such as TGF β 1, PTGS2, IL1B, IL2, IL4, IL10, TNF and CD40LG. This study suggests that HBS regulates the expression of key proteins in IL-17, NF- κ B, PI3K/Akt, FOXO, p53 and JAK/STAT signaling pathways, which may improve the proliferation and apoptosis of mesangial cells and podocytes by regulating immune response and inflammatory response, thus playing a therapeutic role in the pathological changes of nephrotic syndrome including proteinuria and glomerulosclerosis.

Key words: Huangqi-Baizhu-Shudihuang formula; nephrotic syndrome; network pharmacology; mechanism

肾病综合征是一类以大量蛋白尿,低蛋白血症,水肿和高脂血症为主要表现的临床病理综合征,是导致终末期肾衰竭的主要原因之一^[1]。肾病综合征发病机制复杂,尚不完全清楚。临床以免疫调节,降低尿蛋白,改善肾功能和对症治疗为主,难以取得理想的治疗效果。中药具有多靶点多层次的优势,在肾病综合征的治疗中具有良好的前景。

肾病综合征属于中医“水肿”的范畴,与肺脾肾三脏功能异常有关^[2]。HBS 分别作用于肺(黄芪)、脾(白术)和肾(熟地黄),是中医治疗肾病综合征的常用药物组合。研究表明,黄芪具有改善肾纤维化,保护肾功能的作用^[3];白术水煎剂可以有效减少肾病综合征大鼠尿蛋白含量^[4];熟地黄可改善阿霉素肾病大鼠的肾功能,减轻肾纤维化^[5]。本研究使用网络药理学的方法,从分子水平对 HBS 治疗肾病综合征的作用机制进行系统分析,为临床应用和进一步研究提供理论支持。

1 材料与方法

1.1 肾病综合征基因收集和分析

在 DisGeNET 数据库(<https://www.disgenet.org>)和 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org>)中,以“Nephrotic syndrome”为关键词查找肾病综合征基因,根据相关性得分(Relevance score)对基因进行排序,将 DisGeNET 和 GeneCards 数据库中相关性得分最大的 100 个基因整理汇总,以此构建肾病综合征基因库。然后将肾病综合征基因输入 STRING(<https://string-db.org>)数据库,选择“Homo sapiens”作为目标物种,获取基因相互关联网络。将该网络导入 Cytoscape3.6.0^[6]软件中,使用 cluster-Maker 进行功能模块分解,构建肾病综合征基因模块网络。将每个模块逐一输入 STRING 数据库进行 Gene Ontology(GO)富集分析,提取相关生物学过程。

1.2 HBS 化合物和靶点收集

在 TCMSp 数据库(<https://tcmspw.com>)中输入关键词“黄芪”、“白术”和“熟地黄”,分别查找其所含化合物。根据口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 、类药性(DL) ≥ 0.18 同时半衰期(HL) ≥ 4 作为标准对化合物进行筛选,满足这些条件的化合物被定义为有效化合物^[7]。此外,从 PubMed(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>)中查找黄芪、白术和熟地黄治疗肾病综合征的文献,提取其中发挥治疗作用的有效成分,作为有效化合物的补充。分别在 TCMSp 数据库和 SymMap 数据库(<https://www.symmap.org>)中查找各有效化合物所对应的基因靶点,构建药物-化合物-靶点网络。

1.3 筛选有效靶点

在 Cytoscape3.6.0 软件中,以肾病综合征基因相互关联网络为背景,筛选出 HBS 靶点和肾病综合征基因的交集,作为 HBS 治疗肾病综合征的有效靶点。将有效靶点映射在肾病综合征基因模块网络中,初步分析 HBS 治疗肾病综合征的作用机制。随后,将有效靶点输入 STRING 数据库,选择“Homo sapiens”作为物种背景,获取有效靶点蛋白质相互作用网络。

1.4 有效靶点富集分析

将有效靶点导入 STRING 数据库中,分别进行 GO 和 KEGG pathways 富集分析,提取 HBS 治疗肾病综合征的主要生物学过程和信号通路,并以此构建靶点-生物学功能(TF)网络和靶点-信号通路(TP)网络,分析 HBS 治疗肾病综合征的可能生物学作用和信号通路。

1.5 构建 HBS-肾病综合征作用机制网络

将药物、化合物、有效靶点、生物学过程和信号通路信息进行综合整理,导入 Cytoscape3.6.0 软件中,构建 HBS-肾病综合征作用机制网络。

1.6 分子对接

从 RCSB PDB 数据库 (<http://www.rcsb.org>) 中下载 TGF β 1、PTGS2、IL1B、IL2、IL4、IL10、TNF 和 CD40LG 的 3D 结构 pdb 格式文件,并通过 PyMOL^[8] 软件进行加氢、去水等处理。在 ZINC 数据库 (<http://zinc.docking.org>) 中下载 sitosterol、quercetin、formononetin、hederagenin、isorhamnetin、calycosin 和 kaempferol 的 mol2 格式文件并使其能量最小化。在 AutoDockTools^[9] 软件中分别将蛋白和化合物转换为 pdbqt 格式文件,最后运行分子对接。化合物与靶蛋

白的结合能小于 0 说明结合性良好^[10]。

2 结果

2.1 肾病综合征基因

在 DisGeNET 数据库和 GeneCards 数据库中共筛选出 166 个肾病综合征基因,通过分解得到 6 个功能模块。对每个模块逐一进行 GO 富集分析,富集结果表明,肾病综合征基因参与的主要生物学过程包括细胞增殖和凋亡、肾脏发育、血脂调节、视觉感知、基因表达过程的调节以及线粒体基因的维持(见图 1)。

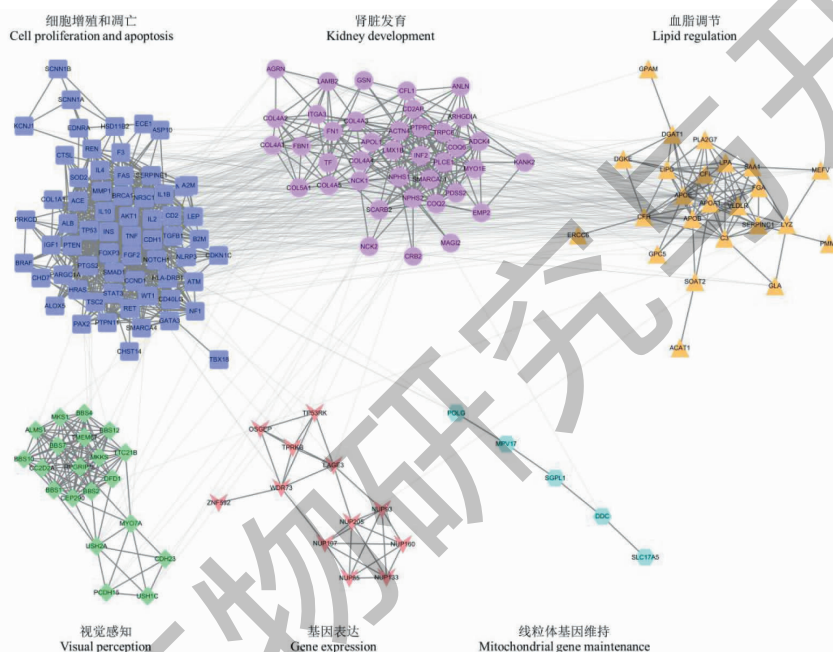


图 1 肾病综合征基因功能模块分解

Fig. 1 Module decomposition of nephrotic syndrome gene network

2.2 HBS 化合物和靶点

通过文献和数据库共筛选出 23 个有效化合物(表 1)。其中黄芪(HQ)17 个,白术(BZ)4 个,熟地黄(SDH)3 个(Molecule 4 在黄芪和白术中均含有)。有效化合物中,已被证实具有肾脏保护作用

的包括 astragaloside IV、atractylenolide I、acteoside 和 betaine。将这些有效化合物逐一输入 TCMSP 数据库和 SymMap 数据库中,共得到 221 个不同的靶点。根据中药、化合物和靶点的对应关系构建药物-化合物-靶点网络(见图 2)。

表 1 HBS 有效化合物表

Table 1 Effective compounds of HBS

编号 No.	化合物名称 Compound name	生物 利用率 OB(%)	类药性 DL	半衰期 HL	中药 Herb
1	Mairin	55.38	0.78	8.87	HQ
2	Jaranol	50.83	0.29	15.5	HQ
3	Hederagenin	36.91	0.75	5.35	HQ
4	(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-Dimethyl-17-[(2R,5S)-5-ropan-2-yl]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-ol	36.23	0.78	5.22	HQ, BZ

续表 1 (Continued Tab. 1)

编号 No.	化合物名称 Compound name	生物 利用度 OB(%)	类药性 DL	半衰期 HL	中药 Herb
5	Isorhamnetin	49.6	0.31	14.34	HQ
6	3,9-Di-O-methylisolin	53.74	0.48	9	HQ
7	9,10-Dimethoxypterocarpan-3-O-β-D-glucoside (6aR,11aR)-9,10-Dimethoxy-6a,11a	36.74	0.92	13.06	HQ
8	-dihydro-6H-benzofurano[3,2-c]chromen-3-ol	64.26	0.42	8.49	HQ
9	Bifendate	31.1	0.67	17.96	HQ
10	Formononetin	69.67	0.21	17.04	HQ
11	Calycosin	47.75	0.24	17.1	HQ
12	Kaempferol	41.88	0.24	14.74	HQ
13	FA	68.96	0.71	24.81	HQ
14	1,7-Dihydroxy-3,9-dimethoxy pterocarpene	39.05	0.48	7.95	HQ
15	Quercetin	46.43	0.28	14.4	HQ
16	14-Acetyl-12-seneciyl-2E,8Z, 10E-atractylentriol	63.37	0.3	6.43	BZ
17	8β-Ethoxy atractylenolide III	35.95	0.21	8.34	BZ
18	Sitosterol	36.91	0.75	5.37	SDH
19	Stigmasterol	43.83	0.76	5.57	SDH
20	Astragaloside IV	22.5	0.15	—	HQ
21	Atractylenolide I	37.37	0.15	7.1	BZ
22	Acteoside	2.94	0.62	—	SDH
23	Betaine	40.92	0.01	10.78	HQ

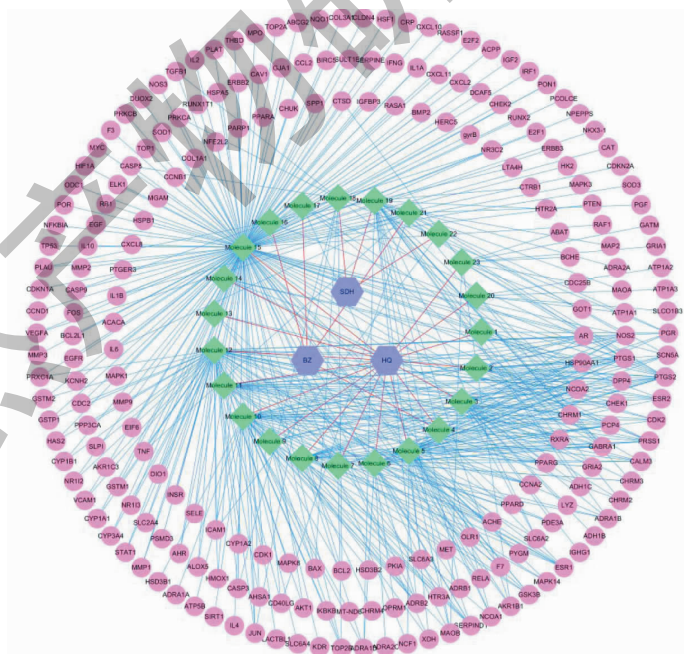


图 2 药物-化合物-靶点网络

Fig. 2 Drug-compound-target network

2.3 有效靶点

以肾病综合征基因相互作用网络为背景,共筛选出 18 个有效靶点。将有效靶点映射在肾病综合征基

因功能模块中,映射结果显示,有效靶点主要富集在调控细胞增殖和凋亡的基因模块中(见图 3)。在 STRING 数据库中构建有效靶点的蛋白质相互作用网

络(见图4)。

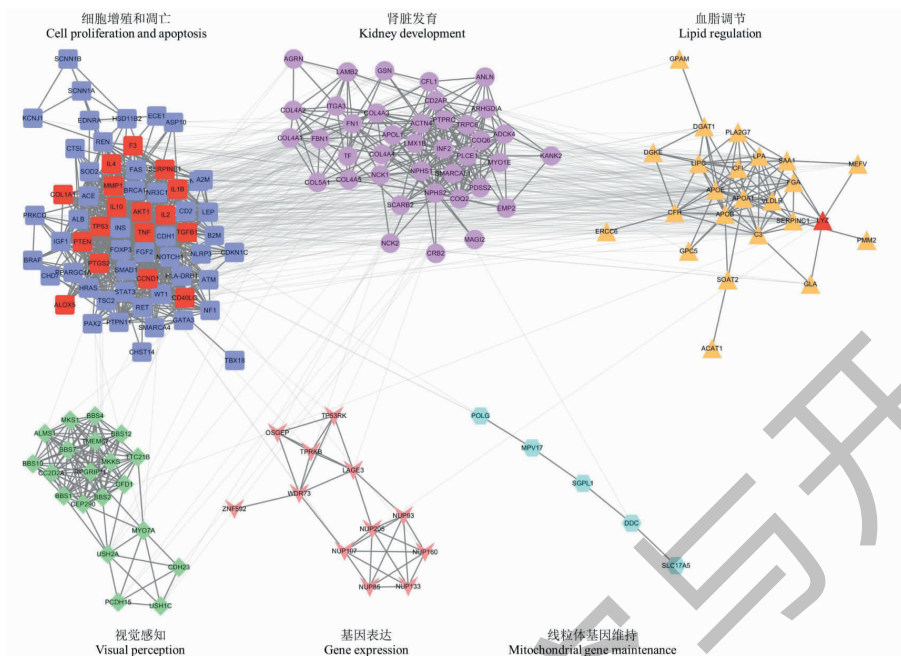


图3 有效靶点在肾病综合征基因模块网络中的映射

Fig.3 Mapping of effective targets in gene clusters network of nephrotic syndrome.

注:图中红色表示有效靶点。Note:Red color in the figure indicate the effective targets

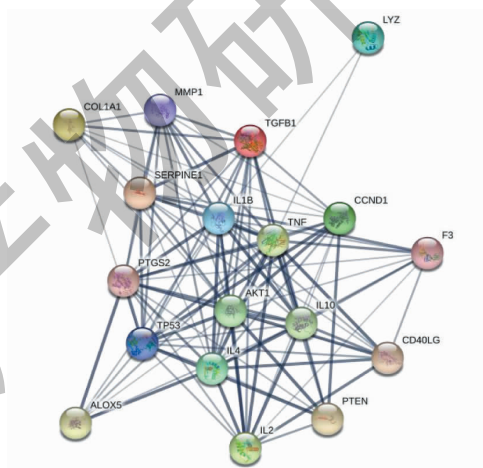


图4 有效靶点的蛋白质相互作用网络

Fig.4 PPI network of effective targets

2.4 TF网络和TP网络

对有效靶点进行GO富集分析(图5A),并根据富集结果构建TF网络(见图6)。GO富集结果表明除调控细胞增殖和凋亡外,有效靶点还参与了对炎症反应和免疫反应过程的调节。此外,对有效靶点进行KEGG通路富集分析(见图5B),并构建TP网络(见图7)。KEGG富集结果显示HBS靶点主要富集在PI3K/Akt、IL-17、FoxO、Jak/STAT、p53和NF-

κ B信号通路上。

2.5 HBS-肾病综合征作用机制网络

综合整理药物、化合物、有效靶点、生物学过程和信号通路信息,构建HBS-肾病综合征作用机制网络(见图8)。网络结构表明,HBS的16种化合物靶向18个有效靶点,这些靶点主要富集在6条信号通路上,通过调节细胞增殖、细胞凋亡、炎症反应和免疫反应来发挥治疗肾病综合征的作用。

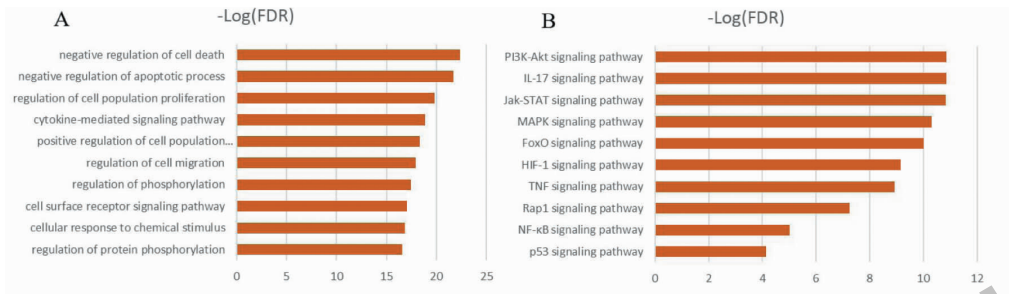


图5 GO富集分析(A)和KEGG通路富集分析(B)

Fig. 5 GO enrichment analysis (A) and KEGG pathways enrichment analysis (B)

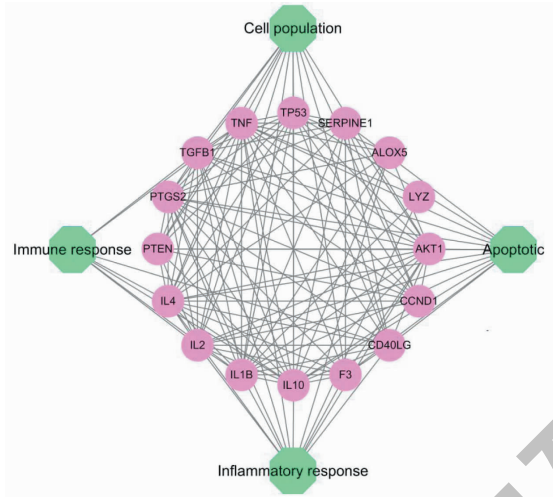


图6 HBS治疗肾病综合征的TF网络

Fig. 6 TF network of HBS in the treatment of nephrotic syndrome

2.6 分子对接

使用分子对接技术将关键蛋白与HBS化合物进行对接验证。有效靶点中有8个是介导免疫反应和炎症反应的细胞因子,包括TGFβ1、PTGS2、IL1B、IL2、IL4、IL10、TNF和CD40LG^[13]。这些炎性细胞因子参与了肾脏的慢性炎症反应和病理损伤过程,是治疗肾病综合征的关键靶点。提取这些细胞因子和靶向他们的化合物进行分子对接验证,对接结果见表2和图9。结果表明HBS化合物与TGFβ1、PTGS2、IL1B、IL2、IL4、IL10、TNF和CD40LG等炎性细胞因子具有较好的结合活性。

3 讨论

肾病综合征发病因素复杂,包括免疫功能异常、炎症反应、高血压、糖代谢紊乱和病毒感染等。其中免疫功能异常和炎症反应在原发性肾病综合征的发

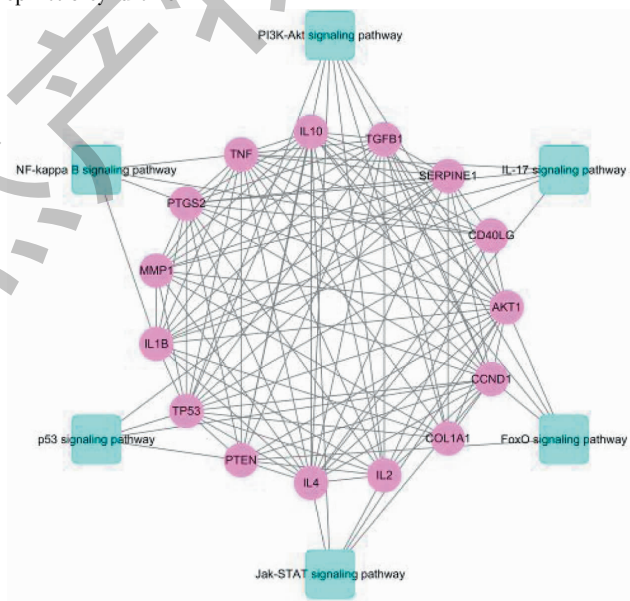


图7 HBS治疗肾病综合征的TP网络

Fig. 7 TP network of HBS in the treatment of nephrotic syndrome

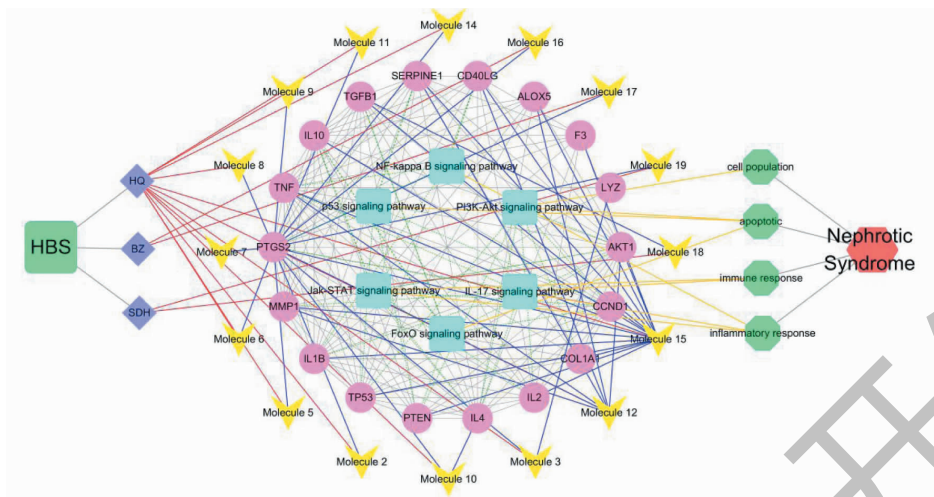


图 8 HBS-肾病综合征作用机制网络

Fig. 8 Mechanism network of HBS-Nephrotic syndrome

表 2 分子对接表

Table 2 Molecular docking table

编号 No.	蛋白质名称 Protein name	PDB 编号 PDB ID	化合物名称 Compound name	ZINC 编号 ZINC ID	结合能 Binding energy (kcal/mol)
1	TGFB1	5VQP	Stosterol	ZINC4095717	-5.17
2	TGFB1	5VQP	Qercetin	ZINC3869685	-2.78
3	IL1B	6Y8M	Qercetin	ZINC3869685	-5.05
4	IL4	2B8U	Frmononetin	ZINC18847036	-6.11
5	PTGS2	5F1A	Hderagenin	ZINC3946009	-6.1
6	PTGS2	5F1A	Iorhamnetin	ZINC517261	-3.11
7	PTGS2	5F1A	Frmononetin	ZINC18847036	-4.11
8	PTGS2	5F1A	Calycosin	ZINC6018563	-3.99
9	PTGS2	5F1A	Kempferol	ZINC3869768	-4.63
10	PTGS2	5F1A	Qercetin	ZINC3869685	-3.66
11	IL10	2H24	Qercetin	ZINC3869685	-4.28
12	TNF	6RMJ	Kempferol	ZINC3869768	-3.91
13	TNF	6RMJ	Qercetin	ZINC3869685	-3.46
14	CD40LG	1ALY	Kempferol	ZINC3869768	-5.34
15	CD40LG	1ALY	Qercetin	ZINC3869685	-5.38
16	IL2	4NEM	Qercetin	ZINC3869685	-4.99

生发展中起到重要作用^[11]。肾病综合征的病理机制尚不完全清楚,目前研究表明,由于长期慢性炎症反应引起的肾小球足细胞过度凋亡、系膜细胞增生、细胞外基质堆积是导致包括蛋白尿、肾小球硬化和肾功能持续降低的关键因素^[12]。本研究通过对肾病综合征基因进行功能模块分解和富集分析,证实

了肾病综合征病理进程与细胞增殖和凋亡过程的关联。通过将 HBS 有效靶点映射在肾病综合征基因模块网络中,发现有效靶点与调控细胞增殖和凋亡的基因模块密切相关。此外,有效靶点的富集分析结果表明,除调控细胞增殖和凋亡外,有效靶点还参与了炎症反应和免疫反应过程。由此,我们猜测

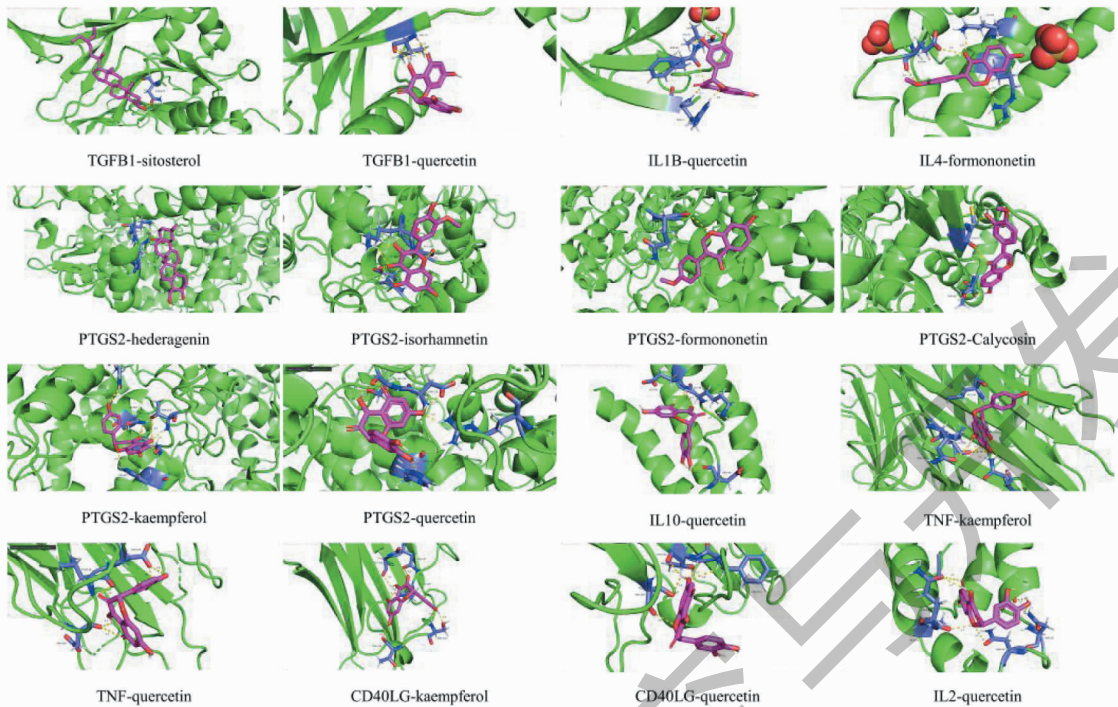


图9 分子对接模式图

Fig. 9 Molecular docking pattern diagram

HBS 可能通过调节免疫反应和炎症反应,改善系膜细胞和足细胞的增殖、凋亡水平,来发挥治疗肾病综合征的作用。

HBS 通过 16 种化合物靶向 18 个有效靶点。其中 TGF β 1、PTGS2、IL1B、IL2、IL4、IL10、TNF 和 CD40LG 均为介导免疫反应和炎症反应的关键细胞因子^[13],分子对接结果显示,HBS 化合物与这些炎性细胞因子具有较好的结合活性。此外,有效靶点中 PTEN、Akt、TGF- β 和 TP53 还与系膜细胞增殖、足细胞损伤和细胞外基质堆积过程有关^[14、15]。有效靶点主要富集在 IL-17、NF- κ B、PI3K/Akt、FoxO、p53 和 Jak/STAT 信号通路上。IL-17 信号通路在急性和慢性炎症中均发挥着重要作用,有效靶点中 TNF、PTGS2、IL1B 和 IL4 富集在 IL-17 信号通路上。研究表明在自身免疫性疾病中 IL-17 信号通路的激活与慢性炎症反应的发生密切相关^[16],这表明对 IL-17 信号通路的调节可能是 HBS 改善免疫炎症反应治疗肾病综合征的关键。NF- κ B 通路是炎症反应的经典信号通路,TNF 和 IL1 可以激活 NF- κ B 信号通路,活化的 NF- κ B 以 p50/p65 二聚体的形式进入细胞核并激活基因转录,进而诱导和推动炎症反应进程^[17]。PI3K/Akt 信号通路可以被多种细胞因子激活,对细胞生长、增殖和凋亡等基本功能发挥调节作

用^[18]。包括 INS 和 Akt 在内的 11 个有效靶点富集在 PI3K/Akt 信号通路上,表明 HBS 可能通过调控 PI3K/Akt 信号通路,从而改善肾病综合征状态下肾脏细胞的异常增殖和凋亡。FoxO 是 PI3K/Akt 信号通路的下游蛋白,FoxO 信号通路被激活后,对细胞凋亡和葡萄糖代谢发挥调节作用^[19]。在 DNA 损伤和氧化应激时 p53 信号通路被激活,激活后的 p53 信号通路可以引起包括细胞周期停滞、衰老和凋亡在内的一系列损伤过程^[20]。这些信号通路在肾病综合征的发生发展过程中均发挥着重要作用。表明 HBS 可能通过调节免疫反应和炎症反应,改善改善系膜细胞和足细胞的增殖、凋亡水平,进而对肾病综合征状态下的蛋白尿和肾小球硬化发挥治疗作用。

综上所述,本研究通过网络药理学方法对 HBS 治疗肾病综合征的作用机制进行系统分析。结果表明,HBS 靶向 IL-17、NF- κ B、PI3K/Akt、FoxO、p53 和 Jak/STAT 等信号通路上的关键靶点,可能通过调节免疫反应和炎症反应,改善系膜细胞和足细胞的异常增殖和凋亡,进而减轻肾病综合征状态下的蛋白尿和肾小球硬化。然而本研究仅依托于数据库信息,未考虑中药剂量和煎服方法等问题。因此,所得结论需要通过实验进一步验证。

参考文献

- 1 Downie ML, Gallibois C, Parekh RS, et al. Nephrotic syndrome in infants and children: pathophysiology and management [J]. *Paediatr Int Child H*, 2017, 37: 248-258.
- 2 Sun ZW. A clinical study on the characteristics of edema syndrome in primary nephrotic syndrome from the theory of water vapor disease in the synopsis of the Golden Chamber [D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine (山东中医药大学), 2018.
- 3 Lv Q, Zhao WX, Wang SJ, et al. Effect of Astragali Radix Membranaceus in promoting blood circulation and its modern pharmacology research [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form (中国实验方剂学杂志)*, 2020, 26(9): 215-224.
- 4 Zheng XK, Yu Y, Zhou J, et al. Screening of effective chemical fractions of Rhizoma Atractylodis Macrocephalae and its optimal proportion in combination with Cortex Mori and their effects on nephrotic syndrome [J]. *Tradit Chin Drug Res Pharmacol (中药新药与临床药理)*, 2016, 27: 467-474.
- 5 Tang XD. Effects of *Rehmannia glutinosa* on Smads signaling pathway [C]. Proceedings of the 2008 Annual Meeting of Zhejiang Nephrology (2008年浙江省肾脏病学术年会论文集汇编), 2008: 120.
- 6 Shannon P, Markiel A, Ozier O, et al. Cytoscape: A software environment for integrated models of biomolecular interaction networks [J]. *Genome Res*, 2003, 13: 2498-2504.
- 7 Su X, Kong L, Lei X, et al. Biological fingerprinting analysis of traditional Chinese medicines with targeting ADME/Tox property for screening of bioactive compounds by chromatographic and MS methods [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2007, 7(1): 87-98.
- 8 Seeliger D, de Groot BL. Ligand docking and binding site analysis with PyMOL and Autodock/Vina [J]. *J Comput Aided Mol Des*, 2010, 24: 417-422.
- 9 Morris GM, Huey R, Olson AJ. Using AutoDock for ligand-receptor docking [J]. *Curr Protoc Bioinformatics*, 2008, Chapter 8.
- 10 Xiang Y, Qi L, Lv WL. Study on the mechanism of Lianpuycin preventing and treating chronic atrophic gastritis [J]. *Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发)*, 2020, 32: 1674-1682.
- 11 Colucci M, Corpetti G, Emma F, et al. Immunology of idiopathic nephrotic syndrome [J]. *Pediatr Nephrol*, 2018, 33: 573-584.
- 12 Camici M. The Nephrotic Syndrome is an immunoinflammatory disorder [J]. *Med Hypotheses*, 2007, 68: 900-905.
- 13 Holdsworth SR, Gan PY. Cytokines: names and numbers you should care about [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10: 2243-2254.
- 14 Li J, Lee YS, Choi JS, et al. Roasted licorice extracts dampen high glucose-induced mesangial hyperplasia and matrix deposition through blocking Akt activation and TGF-beta signaling [J]. *Phytomedicine*, 2010, 17: 800-810.
- 15 Aizawa K, Takeda S, Tashiro Y, et al. Renoprotection by continuous erythropoietin receptor activator in puromycin aminonucleoside-induced nephrotic syndrome [J]. *Am J Nephrol*, 2012, 36: 419-426.
- 16 Zenobia C, Hajishengallis G. Basic biology and role of interleukin-17 in immunity and inflammation [J]. *Periodontol* 2000, 2015, 69(1): 142-159.
- 17 Oeckinghaus A, Hayden MS, Ghosh S. Crosstalk in NF- κ B signaling pathways [J]. *Nat Immunol*, 2011, 12: 695-708.
- 18 Engelman JA, Luo J, Cantley LC. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism [J]. *Nat Rev Genet*, 2006, 7: 606-619.
- 19 Zhang X, Tang N, Hadden TJ, et al. Akt, FoxO and regulation of apoptosis [J]. *BBA-Mol Cell Res*, 2011, 1813: 1978-1986.
- 20 Pietenpol JA, Stewart ZA. Cell cycle checkpoint signaling: cell cycle arrest versus apoptosis [J]. *Toxicology*, 2002, 181-182: 475-481.