



钱正明

东阳光集团国家中医药管理局冬虫夏草繁育与产品研发重点实验室高级工程师。现兼任中国菌物学会产业化分会理事、广东省中药标准化技术委员会委员和广东省药学会药学史专业委员会常务委员等职务。主要从事食药真菌质量评价研究,研究方向包括食药真菌质量评价方法开发和标准制定,已制定食药真菌标准 9 项。主持省市级科研项目 5 项,参与出版著作 4 部,发表科研论文 130 余篇,授权发明专利 50 余项,获省市级科技奖项 5 项。

基于网络药理学和分子对接技术探讨冬虫夏草治疗肾纤维化的潜在作用机制

范卫锋^{1,2,3} 邹园生¹ 李文佳¹ 李皓翔² 汪小东¹ 梅全喜^{3*} 钱正明^{1*}

①宜昌山城水都冬虫夏草有限公司 湖北 宜昌 443300

②广州中医药大学 广东 广州 510011

③深圳市宝安纯中医治疗医院 广东 深圳 518101

摘要: 为了探究冬虫夏草治疗肾纤维化的分子机制,本研究运用网络药理学方法筛选出冬虫夏草抗肾纤维化的活性成分、潜在作用靶点及相关信号通路,并对关键的化合物和靶点进行分子对接。结果表明,冬虫夏草共有 22 个化合物和 364 个潜在靶点参与治疗肾纤维化,蛋白互作 (PPI) 分析出 IL-6、TNF- α 、MAPK3、EGFR、SRC、CASP3 和 MAPK1 等关键潜在靶点,KEGG 通路富集筛选得到 163 条信号通路。分子对接结果显示,冬虫夏草治疗肾纤维化过程中,其核心化合物金色酰胺醇酯、啤酒甾醇、酒渣碱、花生四烯酸、11,14-二十碳二烯酸分别与 PIK3CA、PIK3CB、PIK3CD、MAPK1、MAPK3、RELA 等具有良好的结合性能。分析结果显示,冬虫夏草具有通过多成分、多靶点、多通路减缓肾纤维化的潜力,为其抗肾纤维化临床使用提供了一定的依据。

关键词: 冬虫夏草, 肾纤维化, 网络药理学, 分子对接

[引用本文] 范卫锋, 邹园生, 李文佳, 李皓翔, 汪小东, 梅全喜, 钱正明, 2021. 基于网络药理学和分子对接技术探讨冬虫夏草治疗肾纤维化的潜在作用机制. 菌物学报, 40(11): 2995-3011

Fan WF, Zou YS, Li WJ, Li HX, Wang XD, Mei QX, Qian ZM, 2021. Analyses of potential mechanism of Chinese cordyceps in treating renal fibrosis based on network pharmacology and molecular docking. Mycosystema, 40(11): 2995-3011

基金项目: 湖北省科技重大专项 (2020ACA007-05)

Supported by Hubei Science and Technology Major Projects (2020ACA007-05).

*Corresponding authors. E-mail: meiquanxi@163.com, qianzhengming1982@126.com

ORCID: FAN Wei-Feng (0000-0003-0721-1436), QIAN Zheng-Ming (0000-0002-8467-2941)

Received: 2021-06-15, accepted: 2021-08-05

Analyses of potential mechanism of Chinese cordyceps in treating renal fibrosis based on network pharmacology and molecular docking

FAN Wei-Feng^{1, 2, 3} ZOU Yuan-Sheng¹ LI Wen-Jia¹ LI Hao-Xiang² WANG Xiao-Dong¹
MEI Quan-Xi^{3*} QIAN Zheng-Ming^{2*}

①Yichang Shanchengshuidu Cordyceps Co., Ltd., Yichang, Hubei 443300, China

②Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510011, China

③Shenzhen Baoan Authentic TCM Therapy Hospital, Shenzhen, Guangdong 518101, China

Abstract: In this study, the potential mechanism of Chinese cordyceps in treatment of renal fibrosis was explored based on network pharmacology and molecular docking. In total, 22 ingredients and 364 potential therapeutic targets were selected including IL-6, TNF- α , MAPK3, EGFR, SRC, CASP3, and MAPK1, and 163 signaling pathways concerned in Chinese cordyceps against renal fibrosis were discovered via KEGG enrichment analysis. The molecular docking results indicated that aurantiamide acetate, cerevisterol, flazin, arachidonic acid, and 11,14-eicosadienoic acid could tightly combine with PIK3CA, PIK3CB, PIK3CD, MAPK1, MAPK3, and RELA, respectively. The results showed that Chinese cordyceps could inhibit renal fibrosis through multi-compounds, multi-targets, and multi-pathways. The results provide the evidence for clinical usage of Chinese cordyceps in treating renal fibrosis.

Key words: *Ophiocordyceps sinensis*, renal fibrosis, network pharmacology, molecular docking

冬虫夏草 *Ophiocordyceps sinensis* (Berk.) G.H. Sung *et al.* 是我国著名的药用真菌，主产于我国西藏、青海、四川、云南和甘肃等地，尼泊尔、不丹和印度也有分布（张永杰等 2010；张姝等 2013）。在我国有一千多年的药用历史，最早收载藏医经典著作《月王药诊》，其载曰：治肺部疾病；清本草《本草备要》：“保肺益肾，止血化痰，止劳咳”。冬虫夏草常被古代医家用于治疗肺和肾的疾病，如蛤蚧固金汤用于治疗肺肾并亏、喘咳痰血、将成劳损等，清金养血丹用于治疗男妇虚劳、夜热咳嗽、痰喘胸闷，咯血肠红等症（邱健健等 2020）。化学研究显示冬虫夏草含有核苷、氨基酸、甾醇、多糖和脂肪酸等化学成分（艾中等 2016；钱正明等 2016；李皓翔等 2020）。

药理研究显示冬虫夏草在保护肾脏、肝脏，呼吸系统、生殖系统和心血管系统具有较好作用（Ji *et al.* 2009；Li *et al.* 2020；赵鹏等 2020）。

冬虫夏草补肾作用作为其主要功效被广泛应用于实际临床，如补肾培元胶囊、温肾全鹿丸和固本强身胶囊等均为冬虫夏草的复方中成药制剂具有能改善肾功能的作用。冬虫夏草在改善 IgA 肾病和糖尿病肾病的方面具有较好的作用（Wang *et al.* 2018；Xiao *et al.* 2018）。糖尿病肾病这类慢性肾脏疾病最终的特征是肾纤维化（Webster *et al.* 2017），肾纤维化是一种病理生理学改变，是肾功能从健康到损伤，到再损伤，最后丧失功能的一个渐进过程，前期药理结果表明冬虫夏草（发酵冬虫夏草菌 *Hirsutella*

sinensis) 治疗肾纤维化是有效的 (Pan *et al.* 2013; Du *et al.* 2015; 潘秋霞等 2015)。但对冬虫夏草在肾纤维化治疗中的活性成分、靶点和作用机制尚未见报道。

网络药理学是基于现有的化学成分、药理信息和计算机信息来研究药物成分与复杂疾病的系统药理学 (范卫锋等 2020; 梁玉华等 2020)。网络药理学揭示了药物、靶点、疾病之间的关系, 应用于系统阐明中医药的作用机制, 并通过网络药理学研究进一步诠释药物治疗更多疾病的药理关系。庞欣欣等 (2021) 通过网络药理学分析出冬虫夏草通过抗炎、抗细胞凋亡等机制治疗膜性肾病。本研究旨在利用网络药理学的方法, 获得冬虫夏草治疗肾纤维化的有效成分, 筛选出冬虫夏草治疗肾纤维化的核心靶点和主要生物学途径, 并进行分子对接, 为探索冬虫夏草的作用机制提供参考。

1 材料与方法

1.1 冬虫夏草主要活性化合物的筛选

在 TCMSP、PubMed、CNKI 等数据库中以 *Ophiocordyceps sinensis*、*Cordyceps sinensis*、Chinese cordyceps 和冬虫夏草为关键词检索冬虫夏草的化合物, 以口服吸收利用度 (OB) $\geq 30\%$, 药物类药性 (DL) ≥ 0.18 为指标筛选, 筛选后得到冬虫夏草的有效化合物。

1.2 冬虫夏草防治肾纤维化疾病靶点的收集和预测

在 PubChem 数据库查找筛选出的有效化合物的 CAS 号并下载 3D 分子结构的 SDF 格式文件, 在 TCMSP 和 STITCH 数据库中筛选出的有效化合物的 CAS 号查找相应成分的靶点信息; 将冬虫夏草有效化合物的 SDF 格式文件导入 Swiss Target Prediction 数据库预测冬虫夏草潜在作用靶点, 合并以上 3 个数据库数据并删除重复项即可得到冬虫夏草潜在作用

靶点。以 renal fibrosis 为关键词在 GeneCard、OMIM 和 DisGeNET 数据库检索与肾纤维化相关的靶点, 合并以上 3 个数据库数据并删除重复靶点即可得到肾纤维化靶点; 通过韦恩图 R 软件对冬虫夏草活性成分作用的靶点和肾纤维化靶点取交集并绘制韦恩图, 获得冬虫夏草化合物作用于肾纤维化的靶点。

1.3 冬虫夏草活性成分-靶点网络的建立

用 Cytoscape 3.7.2 软件构建冬虫夏草有效化合物-靶点网络图。其中节点分别代表冬虫夏草活性成分、靶点; 边代表活性成分与肾纤维化靶点相互作用关系。

1.4 冬虫夏草 PPI 网络图和频次分布图的构建

将 1.2 项筛选出的冬虫夏草肾纤维化靶点导入 STRING 网络平台, 将蛋白种类定义为 Homo sapiens 进行筛选, 获得蛋白互作网络图 (PPI), 使用 R 软件包统计冬虫夏草肾纤维化靶点在网络中的相互作用的频次, 并绘制条形图展示关键靶点。

1.5 GO 基因和 KEGG 通路富集分析

采用 Bioconductor 生物信息软件包, $P < 0.05$, 使用 R 语言软件包进行可视化处理, 对冬虫夏草 PPI 靶点进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析, 得到冬虫夏草成分作用主要靶点和潜在作用肾纤维化通路信号, 对前 20 条目进行绘制气泡图。最后通过 Cytoscape 3.7.2 软件建立与肾纤维化密切相关的前 20 个信号通路-靶点-成分之间的相互作用网络。

1.6 分子对接

采用薛定谔分子对接软件 Maestro 11.8 对 1.5 项中预测靶点最多的成分与前 6 位的靶点进行分子对接验证, 通过 PubMed 数据库获取活性成分的三维结构, 在 RCSB PDB 网站下载受体蛋白, 通过薛定谔分子对接软件 Maestro 11.8 对蛋白受体和小分子受体进行预处理后进行分子对接, 获取对接结合能和

对接图。

2 结果与分析

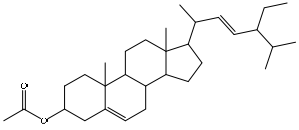
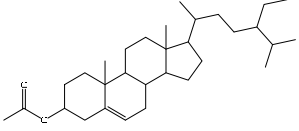
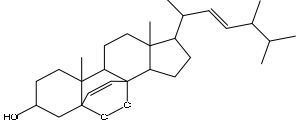
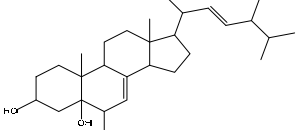
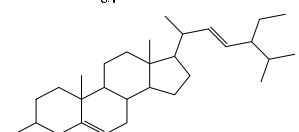
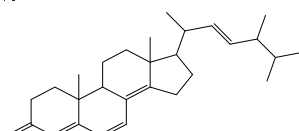
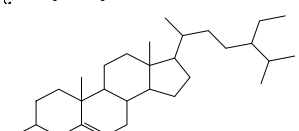
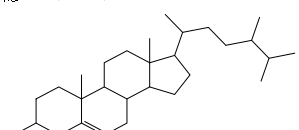
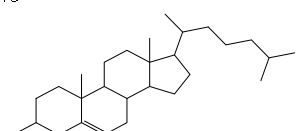
2.1 冬虫夏草活性成分的筛选

通过分析检索 TCMSP 数据库与相关文献

(Yang *et al.* 2011; 钱正明等 2016, 2019; 梅全喜和李文佳 2020)中的冬虫夏草化合物,共收集 347 个化合物,根据筛选条件 OB≥30% 和 DL≥0.18 进行筛选,得到可供进一步分析的有效化合物 22 个(表 1)。

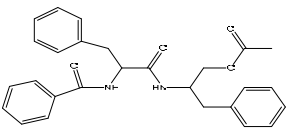
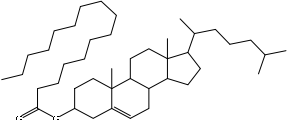
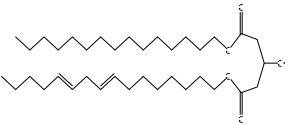
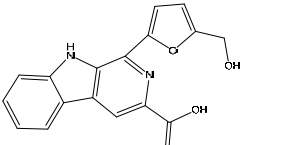
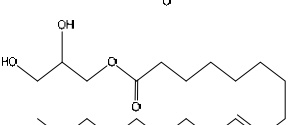
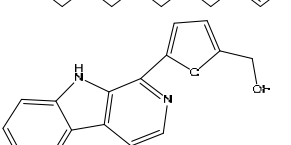
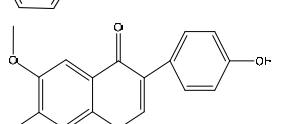
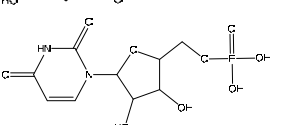
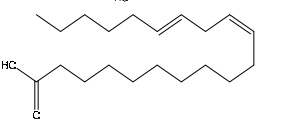
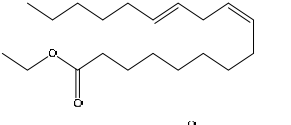
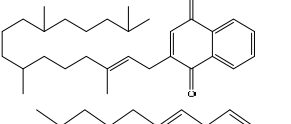
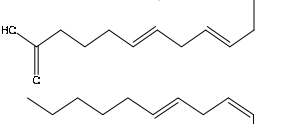
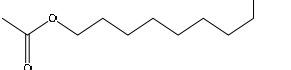
表 1 冬虫夏草有效化合物相关信息

Table 1 The compounds of Chinese cordyceps

序号 No.	名称 Name	CAS	MW	OB (%)	DL	结构式 Structure
1	醋酸豆甾醇 Stigmasterol 3-O-acetate	4651-48-3	454.73	46.44	0.86	
2	β-谷甾醇乙酸酯 β-Sitosteryl acetate	915-05-9	456.74	40.39	0.85	
3	过氧化麦角甾醇 Peroxyergosterol	2061-64-5	428.65	44.39	0.82	
4	啤酒甾醇 Cerevisterol	516-37-0	430.66	39.52	0.77	
5	豆甾醇 Stigmasterol	83-48-7	412.69	43.83	0.76	
6	麦角甾-4,6,8(14),22-四烯-3-酮 Ergosta-4,6,8(14),22-tetraen-3-one	19254-69-4	392.62	48.32	0.75	
7	β-谷甾醇 β-Sitosterol	201-480-6	414.71	36.91	0.75	
8	二氢菜籽甾醇 Dihydrobrassicasterol	4651-51-8	400.68	37.58	0.71	
9	胆甾醇 Cholesterol	57-88-5	386.65	37.87	0.68	

待续

续表 1

10	金色酰胺醇酯 Aurantiamide acetate	56121-42-7	444.52	58.02	0.52	
11	胆固醇棕榈酸酯 Cholesteryl hexadecanoate	601-34-3	625.06	31.05	0.45	
12	1-Linoleoyl-3-palmitoyl-rac-glycerol	99032-71-0	592.93	33.86	0.41	
13	酒渣碱 Flazin	100041-05-2	308.29	94.28	0.39	
14	甘油单油酸酯 Glyceryl monooleate	111-03-5	356.54	34.13	0.30	
15	川芎啉 Perlolryne	29700-20-7	264.28	65.95	0.27	
16	黄豆黄素 Glycitein	40957-83-3	284.26	50.48	0.24	
17	单磷酸尿苷 Uridine monophosphate	58-97-9	324.18	40.25	0.20	
18	11,14-二十碳二烯酸 11,14-Eicosadienoic acid	2091-39-6	308.50	39.99	0.20	
19	亚油酸乙酯 Ethyl linoleate	544-35-4	308.50	42.00	0.19	
20	维生素 K1 Vitamin K1	84-80-0	450.70	47.60	0.66	
21	花生四烯酸 Arachidonic acid	506-32-1	304.47	45.57	0.20	
22	乙酸亚油醇酯 Linoleyl acetate	5999-95-1	308.50	42.10	0.20	

2.2 冬虫夏草抗肾纤维化靶点

根据 GeneCard、OMIM 和 DisGeNET 数据库检索肾纤维化的相关基因, 共有 5 897 个靶点。检索 TCMSP、STITCH、Swiss target prediction 等数据库得到冬虫夏草 22 个活性成分相关靶点 505 个, 运用韦恩图 R 软件包得到冬虫夏草活性成分调控的靶点基因与肾纤维化的靶点基因交集, 得到 376 个共同靶点 (图 1)。

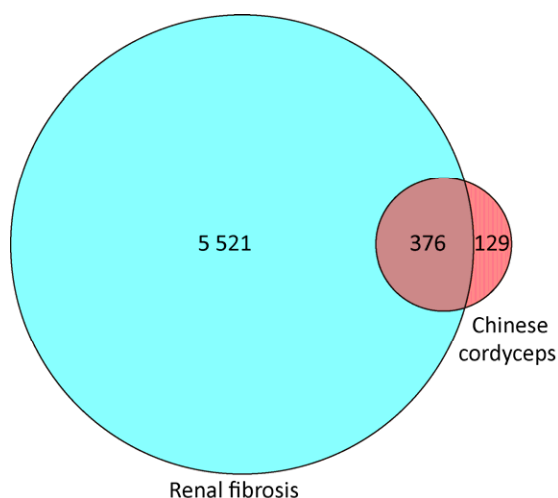


图 1 冬虫夏草与肾纤维化靶点的韦恩图

Fig. 1 The Venn diagram of Chinese cordyceps and renal fibrosis targets.

2.3 冬虫夏草活性成分-靶点网络

采用 Cytoscape 3.7.2 软件构建冬虫夏草治疗肾纤维化症的化合物-靶点网络图 (图 2), 红色“V”代表分子, 绿色“四边形”代表靶蛋白, “边”代表冬虫夏草化合物与肾纤维化靶点相互作用关系。通过网络分析, 金色酰胺醇酯、啤酒甾醇、酒渣碱、11,14-二十碳二烯酸、花生四烯酸分别调控 76、74、72、70 和 57 个靶点, 其可能为冬虫夏草抗肾纤维化的核心成分。

2.4 冬虫夏草 PPI 网络和频次分布图

将上述 376 个交集靶点导入 STRING 数据库进行 PPI 网络分析, 构建共同靶点的 PPI

网络, 去掉游离的靶点。PPI 网络图 (图 3A) 包含 364 个节点, 5 985 条边, 靶蛋白平均节点度值为 32.9。蛋白与蛋白之间线条表示靶点之间相互作用关系, 线条越多表示关联度越大, 对关联度前 20 个靶点蛋白进行统计并绘制条形图 (图 3B), 其中包括 IL-6、TNF- α 、MAPK3、EGFR、SRC、CASP3、MAPK1、EGF 等。

2.5 GO 和 KEGG 通路富集分析

在 GO 功能分析结果中共获得 2 992 个 GO 条目 ($P < 0.05$), 对其功能特征的生物过程 (BP)、细胞组分 (CC)、分子功能 (MF) 进行分析。GO 分析结果显示, 生物过程 (BP) 主要涉及钙离子稳态、细胞钙离子稳态、细胞二价无机阳离子稳态和对细菌来源分子的反应等 (图 4A); 细胞组分 (CC) 涉及膜筏、膜微区、膜区、神经元胞体和囊腔 (图 4B), 分子功能 (MF) 主要包括内肽酶活性、蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性、蛋白酪氨酸激酶活性和羧酸结合 (图 4C)。

在 KEGG 分析中, 有 327 个肾纤维化基因注释到 KEGG 数据库作为背景基因集。基于 $P < 0.05$ 的阈值, 共获得 163 条通路, 包括神经活性配体-受体相互作用、PI3K-Akt 信号通路、钙信号通路和人巨细胞病毒感染 (表 2)。对前 20 个信号通路做气泡图 (图 5A), 颜色越红, 富集程度越高, 药物靶向的可能性越大。

前 20 个信号途径通过化合物关键途径靶点分析网络进行分析, 包括 21 个化合物和 194 个靶点 (图 5B)。金色酰胺醇酯、啤酒甾醇、酒渣碱、花生四烯酸、11,14-二十碳二烯酸分别对应于 51、50、39、30 和 28 个靶点。PIK3CA、PIK3CB、PIK3CD、MAPK1、MAPK3 和 RELA 分别对应 17、17、17、16、16 和 15 个信号通路。结果提示冬虫夏草可能通过多成分、多靶点、多途径抑制肾纤维化。

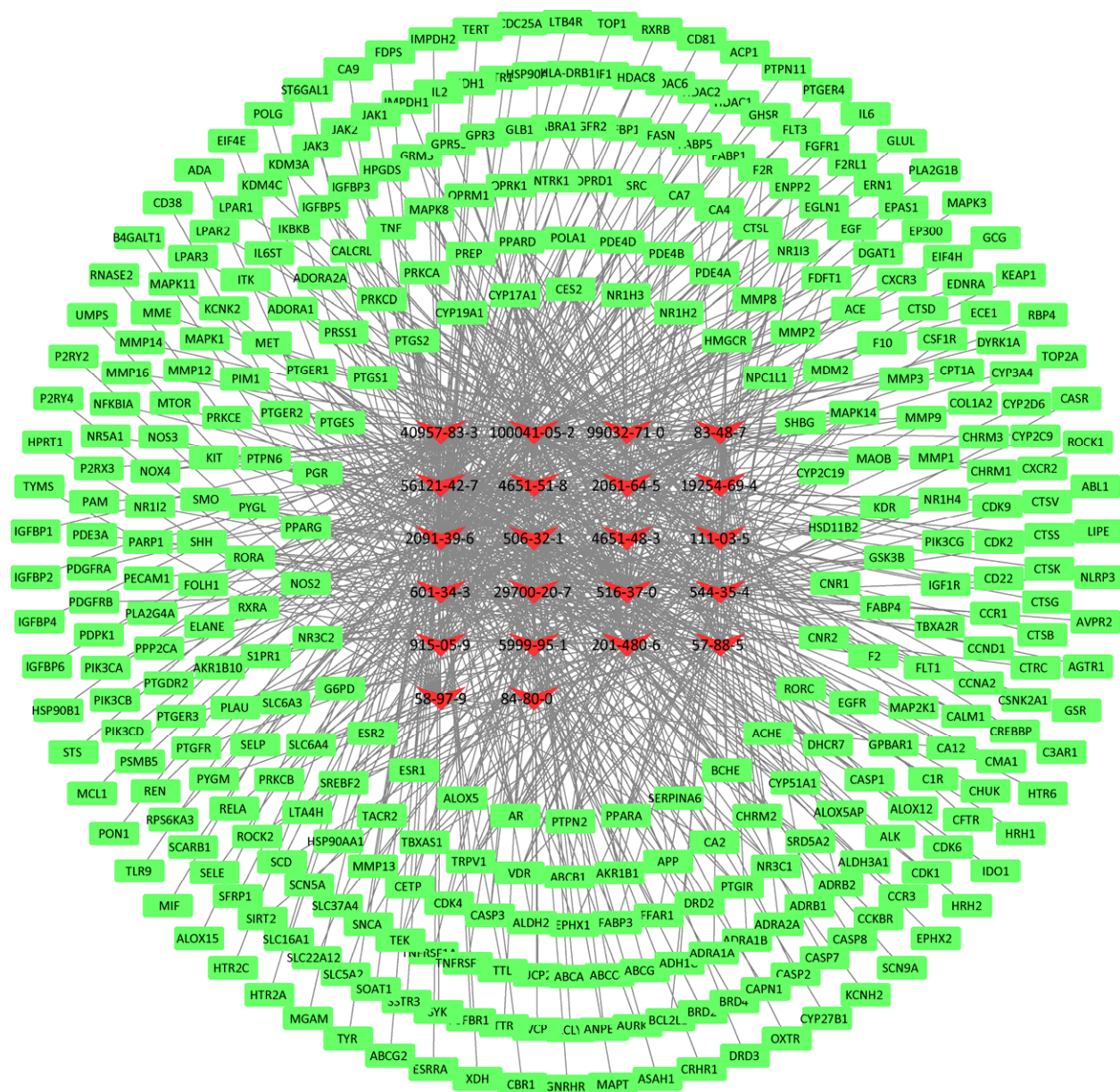


图 2 化合物-共同靶点网络关系图

Fig. 2 The compounds-potential targets network.

2.6 分子对接分析

将 2.5 项中获得的冬虫夏草主要活性成分金色酰胺醇酯、啤酒甾醇、酒渣碱、花生四烯酸、11,14-二十碳二烯酸与关键靶点 PIK3CA、PIK3CB、PIK3CD、MAPK1、MAPK3 和 RELA 做分子对接验证,若结合能越小,则对接效果越好,结果表明均具有良好的结合活性,其中金色酰胺醇酯与靶点 PIK3CB 结合

最好(表 3,图 6)。

3 讨论

慢性肾脏病已成为全球公共卫生问题,全世界 8%–16%的人口患有慢性肾脏病(经铃等 2017; Kamyar & Denis 2017)。慢性肾病可导致肾纤维化,是肾组织(包括肾小球、肾小管、血管和间质)在各种损伤情况下持

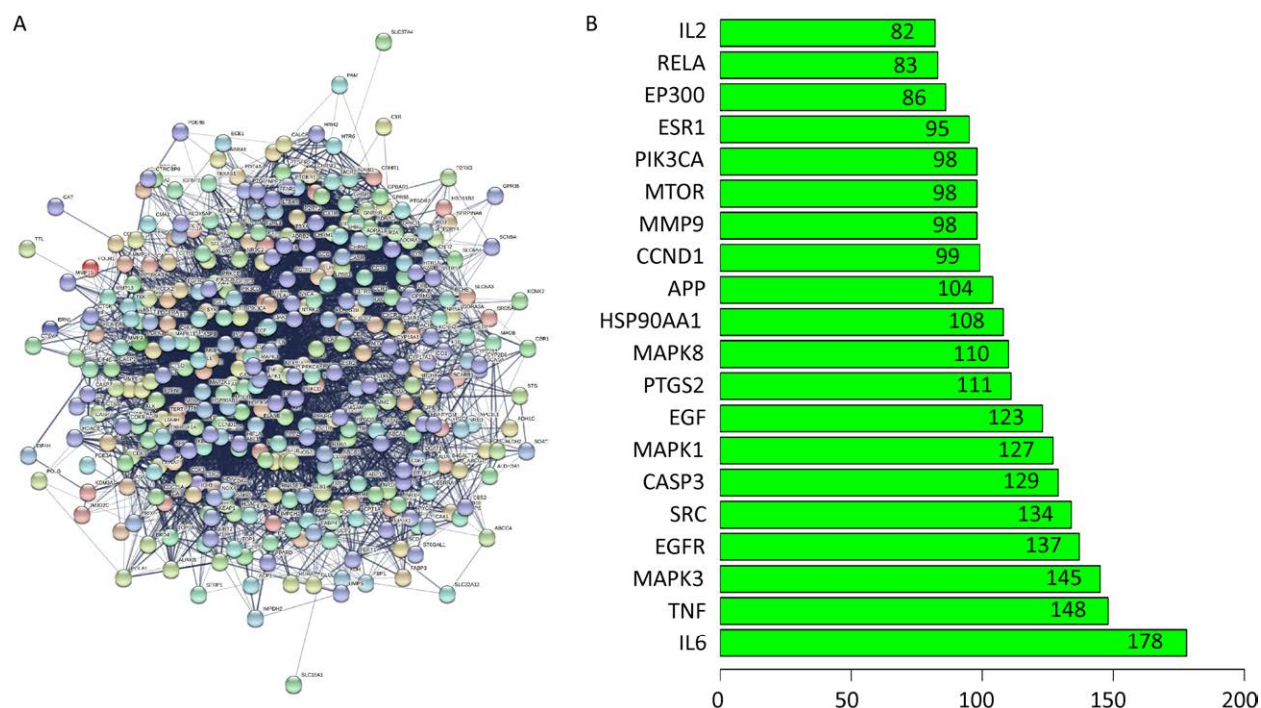


图 3 共同靶点 PPI 图和频次分布图 A: PPI 网络图; B: 前 20 个靶点的频次图

Fig. 3 Protein-protein interaction network. A: PPI network of the common target genes; B: Frequency of the top 20 target genes.

续协调反应的形态学表达(Black *et al.* 2019)。目前慢性肾病的研究热点主要集中在探讨肾纤维化的分子机制以及如何干预肾纤维化,应用血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素 II 受体阻滞剂治疗肾纤维化(Srivastava *et al.* 2020)。但通过某种化合物对特定靶点的干预很难控制肾纤维化的进展,很难达到理想的临床疗效。中医药以其多成分、多靶点、多途径的生物活性成分被认为是慢性肾病的重要治疗手段(Wang *et al.* 2017; 时蔡林和张微 2021)。

冬虫夏草在肾病治疗方向一直都有临床应用,冬虫夏草联合聚精丸可有效改善男性不育症患者的精子质量,降低精子 DNA 碎片指数,提高聚精丸的补肾法疗效(杨朝旭等 2021),冬虫夏草菌粉 *Hirsutella sinensis* 作为肾移植术后新型免疫抑制剂,降低环孢霉素引起肝毒性和肾毒性的发生率等不良反应(Li

et al. 2009),虫草补肾胶囊通过调节细胞因子和抑制炎症反应,减缓糖尿病肾病患者肾纤维化的进程(谢秋芳等 2021)。

在化学成分-靶点的网络分析中,金色酰胺醇酯、啤酒甾醇、酒渣碱、花生四烯酸、11,14-二十碳二烯酸是冬虫夏草抑制肾纤维化的主要活性成分,IL-6、TNF- α 、MAPK3、EGFR 和 MAPK1 是其主要靶点。通过查文献可知,11,14-二十碳二烯酸在冬虫夏草中相对含量为 0.01%–0.18% (Guo *et al.* 2012),而金色酰胺醇酯、啤酒甾醇、酒渣碱、花生四烯酸的含量尚未有文献报道,未来可进一步开展这些成分的化学分析研究,以提升药材的质量评价水平。金色酰胺醇酯和花生四烯酸为冬虫夏草特征抗肾纤维化成分,未曾在其他药用真菌(蛹虫草、灵芝、猪苓和茯苓)中报道;酒渣碱、啤酒甾醇和 11,14-二十碳二烯在其他药用真菌(如蛹虫草、猪苓)中也

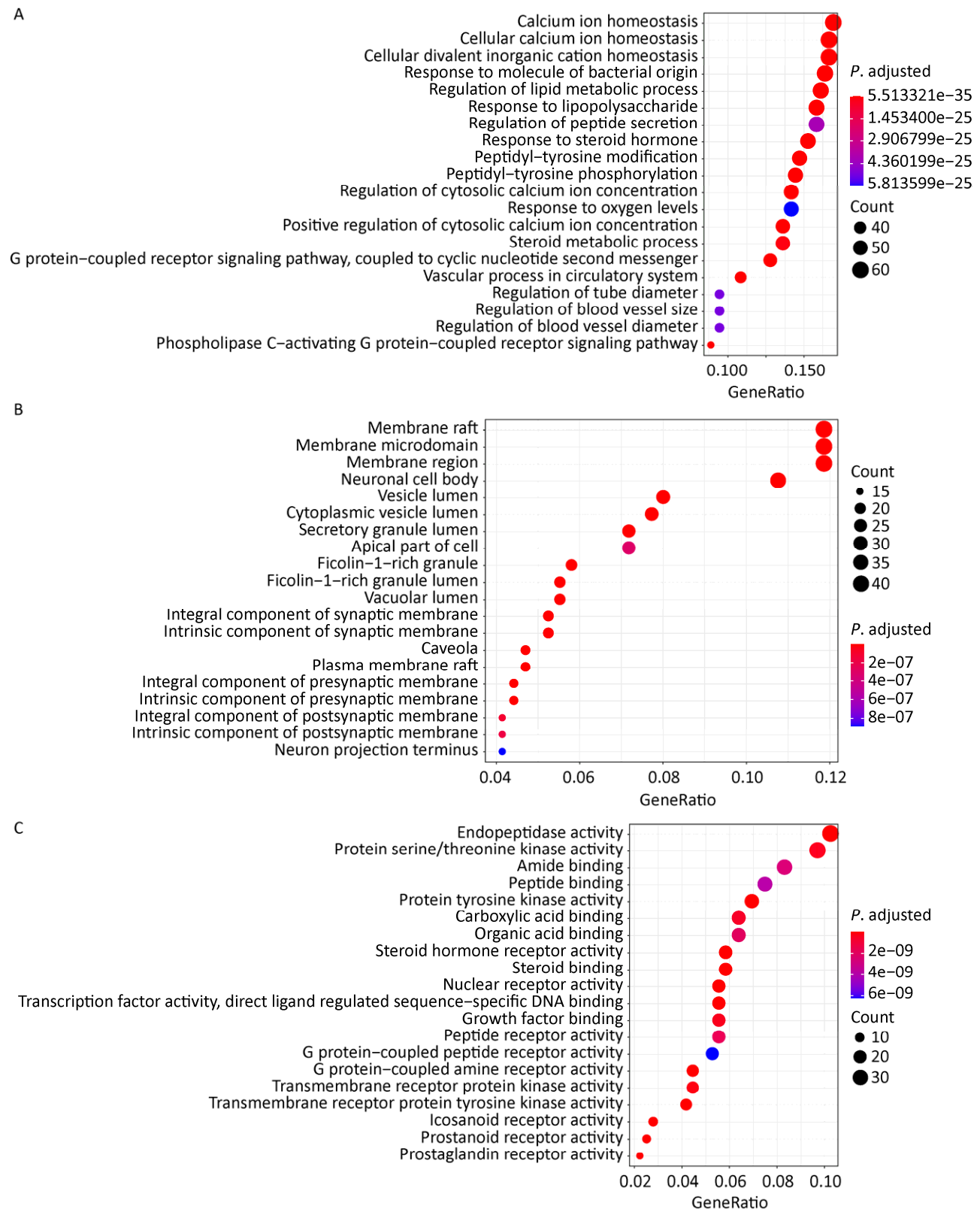


图 4 冬虫夏草治疗肾纤维化靶点的 GO 富集图 (前 20 个) A: 生物过程; B: 细胞组分; C: 分子功能
Fig. 4 GO enrichment analysis (top 20). A: Biological processes; B: Cellular components; C: Molecular functions.

表 2 冬虫夏草 4 个关键 KEGG 通路分析

Table 2 Four key KEGG pathways of Chinese cordyceps

ID	Pathway	Gene	Gene ratio
hsa04080	神经活性配体-受体相互作用 Neuroactive ligand-receptor interaction	ADRA1A, ADRA1B, ADRA2A, ADRB1, ADRB2, GABRA1, CHRM1, CHRM2, CHRM3, TRPV1, PRSS1, TACR2, CNR1, CNR2, S1PR1, PTGFR, PTGER3, PTGER1, ADORA1, ADORA2A, CALCRL, OPRM1, OPRK1, OPRD1, PTGER2, F2, CCKBR, GHSR, TBXA2R, SSTR3, F2RL1, CTSG, NR3C1, PTGIR, HTR1A, DRD2, P2RX3, GPR35, EDNRA, LPAR3, LPAR2, LPAR1, HTR2A, HTR2C, P2RY4, P2RY2, LTBR4, PTGER4, GCG, F2R, GRM5, AVPR2, AGTR1, C3AR1, HTR6, HRH1, HRH2, OXTR, DRD3, CRHR1, GNRHR	61/327
hsa04151	PI3K-Akt 信号通路 PI3K-Akt signaling pathway	CDK2, CDK4, COL1A2, CCND1, GSK3B, HSP90AA1, MAPK1, CHRM1, CHRM2, NOS3, EGF, RXRA, RELA, PPP2CA, MDM2, EGFR, CSF1R, KIT, PRKCA, MTOR, MET, KDR, FGFR2, IKBKB, CHUK, NTRK1, PDGFRB, CDK6, SYK, JAK3, JAK1, JAK2, PIK3CD, PIK3CB, PIK3CG, PIK3CA, IGF1R, FLT1, PDGFRA, PDPK1, FGFR1, MAP2K1, FLT3, TEK, HSP90AB1, LPAR3, LPAR2, LPAR1, BCL2L1, IL2, MCL1, HSP90B1, EIF4E, IL6, MAPK3, F2R	56/327
hsa04020	钙信号通路 Calcium signaling pathway	ADRA1A, ADRA1B, ADRB1, ADRB2, CALM1, CHRM1, CHRM2, CHRM3, NOS3, NOS2, EGF, PRKCB, TACR2, PTGFR, PTGER3, EGFR, PRKCA, PTGER1, MET, ADORA2A, KDR, FGFR2, NTRK1, PDGFRB, CCKBR, TBXA2R, FLT1, PDGFRA, FGFR1, P2RX3, EDNRA, HTR2A, HTR2C, CD38, F2R, GRM5, AGTR1, HTR6, HRH1, HRH2, OXTR	41/327
hsa05163	人巨细胞病毒感染 Human cytomegalovirus infection	CALM1, CASP3, CDK4, CCND1, GSK3B, MAPK1, MAPK14, PTGS2, PRKCB, RELA, TNFRSF1A, MDM2, PTGER3, EGFR, CCR1, PRKCA, PTGER1, MTOR, TNF-α, IKBKB, CHUK, SRC, CDK6, PTGER2, CCR3, JAK1, NFKBIA, PIK3CD, PIK3CB, PIK3CA, PDGFRA, MAP2K1, MAPK11, CXCR2, CASP8, PTGER4, IL6, MAPK3, ROCK2, ROCK1	40/327

有报道。已有研究报道金色酰胺醇酯、啤酒甾醇、11,14-二十碳二烯有抗纤维化作用（Fan *et al.* 2020; 张怡萍等 2020; Zhu *et al.* 2020），花生四烯酸可通过细胞色素 P450 环氧酶代谢成类花生酸类成分，保护肾病患者的肾功能，减缓肾纤维化进程（李莎莎 2014）。IL-6 是临床干预调节先天性和适应性免疫反应的主要靶点，在纤维化过程中，单侧输尿管闭塞小鼠肾脏 IL-6 受体水平升高；IL-6 反式信号阻断可降低炎症、免疫细胞浸润和肾组织成纤维细胞的积聚（Jones *et al.* 2015; Chen *et al.* 2019）。TNF-α 是一种多方向的促炎性细胞因子，主要由单核巨

噬细胞分泌，导致多种形式的肾脏损伤。Wen *et al.*（2020）发现 T 淋巴细胞通过抑制 Th17 淋巴细胞表达和细胞反应产生 TNF-α，减轻了肾毒性肾炎所致肾纤维化的作用。Nagae *et al.*（2008）发现，MAPK1/MAPK3 磷酸化在诱导间质细胞增殖中起核心作用，发现肾上腺髓质素通过阻断 MAPK1/MAPK3 磷酸对肾纤维化有抑制作用。EGFR 是一种具有酪氨酸激酶活性的跨膜受体，在肾上皮细胞和肾间质成纤维细胞中表达。Tang *et al.*（2013）发现，持续的 EGFR 激活可诱导肾成纤维细胞的活化和增殖，最终导致肾纤维形成。

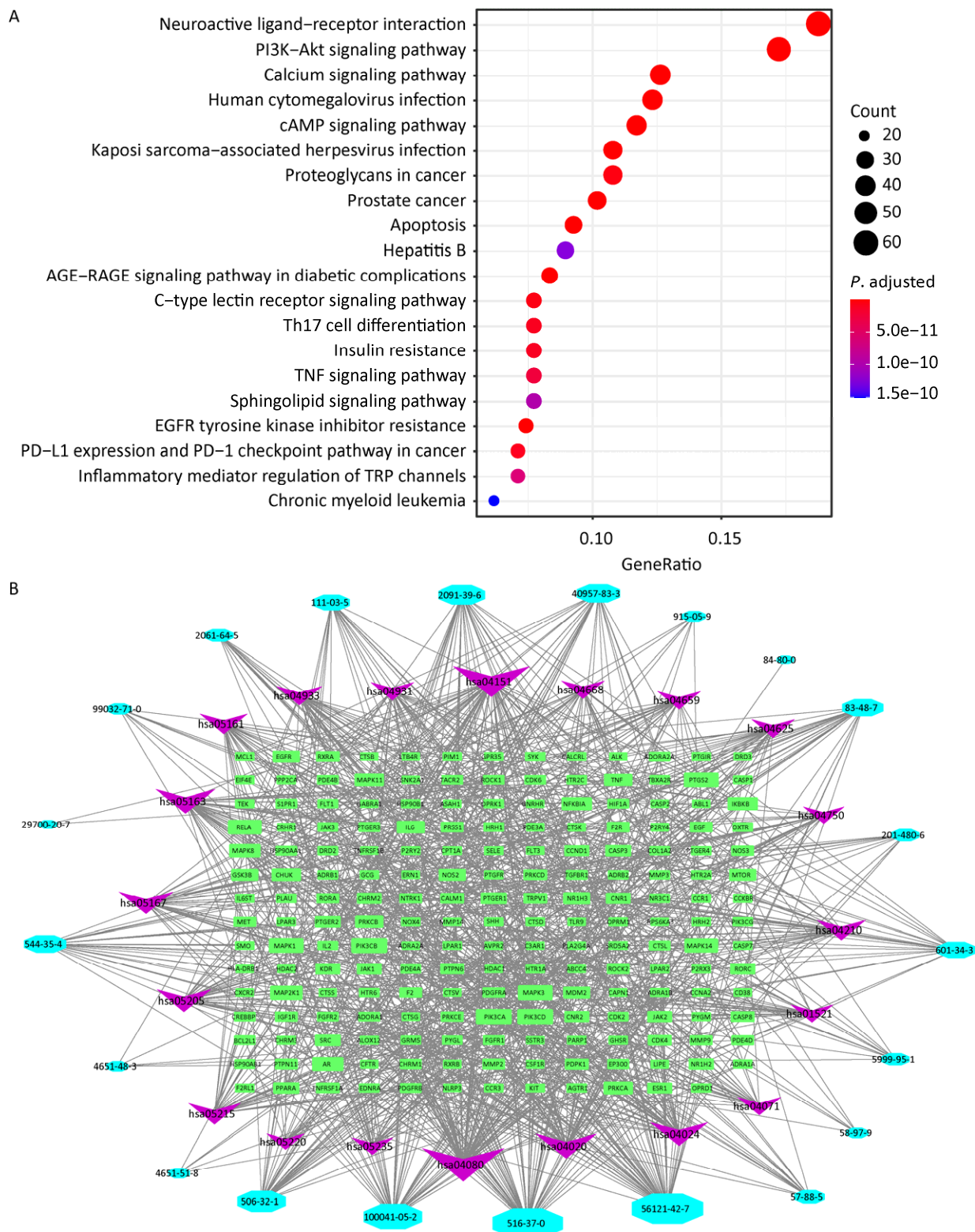


图 5 冬虫夏草治疗肾纤维化靶点的 KEGG 富集图 A: 前 20 条信号通路气泡图; B: 化合物-关键通路-靶点网络分析

Fig. 5 KEGG pathway enrichment analysis. A: Bubble chart of the top 20 signaling pathways; B: The compounds-key pathways-targets network analysis.

表 3 分子对接结果

Table 3 Binding energy of molecular docking (KJ/mol)

成分 Compounds	MAPK1 (6SLG)	MAPK3 (2ZOQ)	PIK3CA (6OAC)	PIK3CB (4BFR)	PIK3CD (5T8F)	RELA (1VJ7)
金色酰胺醇酯 Aurantiamide acetate	-5.296	-5.744	-4.536	-8.860	-5.161	-5.095
啤酒甾醇 Cerevisterol	-4.861	-4.042	-3.514	-5.135	-5.892	-3.084
酒渣碱 Flazin	-6.969	-7.181	-6.336	-6.671	-7.224	-5.095
花生四烯酸 Arachidonic acid	-3.999	-3.406	-4.431	-6.135	-5.877	-3.754
11,14-二十碳二烯酸 11,14-Eicosadienoic acid	-3.691	-2.309	-3.856	-5.499	-4.568	-1.646

KEGG 通路富集分析表明,冬虫夏草治疗肾纤维化的主要靶点是神经活性配体-受体相互作用、PI3K-Akt 信号通路和钙信号通路,它们与神经功能、糖代谢和钙调节有关。冬虫夏草有 61 个基因参与神经活性配体-受体通路调节,虽然神经活性配体-受体通路不是直接调节肾纤维化,通过调节质膜上的神经受体和配体的相互作用,调节肾细胞代谢、自主神经功能和电生理活动等神经功能影响肾功能,从而抑制肾纤维化产生和发展。糖尿病肾病是糖尿病最常见、最严重的并发症,发展为肾纤维化,PI3K-Akt 信号通路在糖代谢调控中起重要作用。PI3K-Akt 信号通路与 56 个靶点相关,包括 EGFR、IL-6、MAPK1、MAPK3、PIK3CA、PIK3CB、PIK3CD 和 RELA。Hu *et al.* (2021) 发现, microRNA-29b 通过抑制 PI3K/AKT 信号通路预防肾纤维化。Ca²⁺在肾纤维化的发展过程中起着重要的作用。钙信号通路涉及 41 个靶点,包括 EGFR、EGF 等。Mai *et al.* (2016) 发现阻断 Ca²⁺通道可以保护肾脏免受纤维化损伤。通过对前 20 条目的信号通路做网络药理学分析,发现 PIK3CA、PIK3CB、PIK3CD、MAPK1、MAPK3 和 RELA 靶点为冬虫夏草防治肾纤维化的关键靶点。PIK3CA、PIK3CB、PIK3CD 是经典的 1A PI3K 簇,是纤维化研究的重要亚型。PIK3CA 细胞生长的主调节因子, Shyamasundar *et al.* (2018) 研究 miR-128 调控 PIK3CA 等靶点来

抑制小鼠肾纤维化。Zhou *et al.* (2018) 发现增加 PIK3CD 转录水平来介导 AKT 激活,抑制肾纤维化进程。RELA 是 NF-κB 家族的重要蛋白靶点,经过翻译后修饰调控 NF-κB 通路的活性,并对炎症、代谢、肿瘤以及免疫应答进行调控,其调控失常易诱发多种恶性疾病发生,RELA/p65 的抑制可以抑制炎症过程、降低成纤维细胞的增殖,从而降低肌腱粘连形成(陈帅 2017)。从通路-靶点-成分网络分析可知冬虫夏草治疗肾纤维化的 20 条潜在信号通路不是相互独立的,而是相互交叉、相互影响的,这与中医治疗疾病的整体理念一致。

若结合能≤0,蛋白分子与小分子能自发地结合,结合能≤-5.0 表明有较好的结合活性,结合能≤-7.0 表明具有强烈的结合活性(许嘉慧等 2021)。分子对接结果表明冬虫夏草的活性成分金色酰胺醇酯、啤酒甾醇、酒渣碱、花生四烯酸、11,14-二十碳二烯酸与关键靶点 PIK3CA、PIK3CB、PIK3CD、MAPK1、MAPK3 和 RELA 均有自发的结合。金色酰胺醇酯与 PIK3CB 的结合最好,其结合能为 -8.860KJ/mol;酒渣碱与这 6 个关键靶点均有较好的结合,与 MAPK3、PIK3CD 靶点强烈结合,其结合能分别为 -7.181、-7.224kJ/mol;11,14-二十碳二烯酸与其他 4 个活性成分相比,与这 6 个关键靶点的结合能力稍差些,与 PIK3CB 有较好的结合,其结合能为 -5.499KJ/mol。分

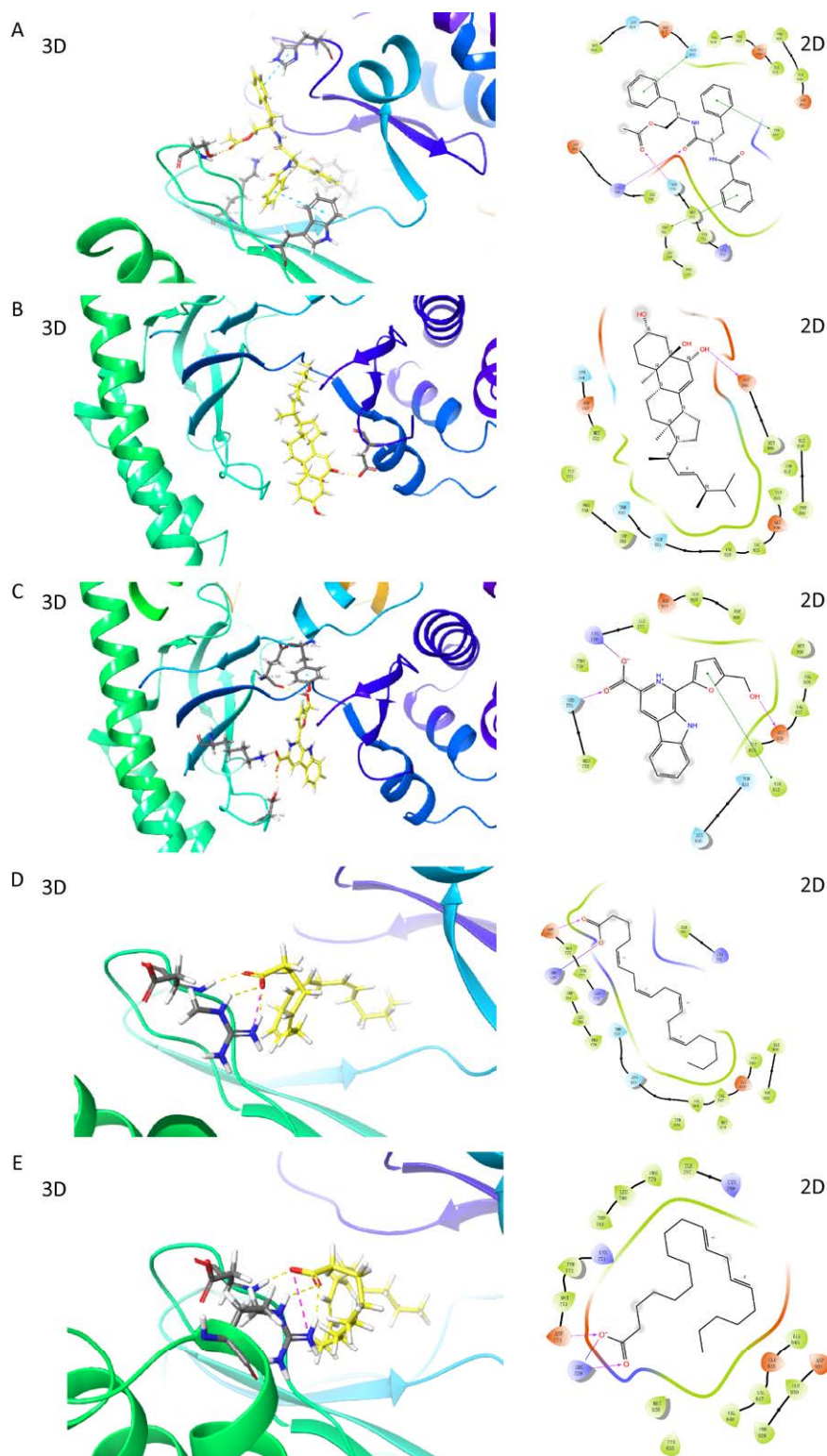


图 6 冬虫夏草活性成分与靶点的分子对接图 A: 金色酰胺醇酯-PIK3CB; B: 啤酒甾醇-PIK3CD; C: 酒渣碱-PIK3CD; D: 花生四烯酸-PIK3CB; E: 11,14-二十碳二烯酸-PIK3CB

Fig. 6 Molecular docking diagram of active compounds in Chinese cordyceps and targets. A: Aurantiamide acetate-PIK3CB; B: Cerevisterol-PIK3CD; C: Flazin-PIK3CD; D: Arachidonic acid-PIK3CB; E: 11,14-Eicosadienoic acid-PIK3CB.

子对接结果表明冬虫夏草活性成分与主要靶点结合性均较好,能减缓肾纤维化进程。

综上所述,通过网络药理学方法对冬虫夏草治疗肾纤维化的主要活性成分、核心靶基因和关键信号通路进行了筛选,共发现 22 种生物活性化合物,其中以金色酰胺醇酯、啤酒甾醇、花生四烯酸、酒渣碱和 11,14-二十碳二烯酸为主要活性成分;共关联 364 个关键靶基因,发现 163 条信号通路,其中神经活性配体-受体相互作用、PI3K-Akt 信号通路、钙信号通路和人巨细胞病毒感染是关键通路;分子对接结果显示冬虫夏草治疗肾纤维化过程中,其核心化合物金色酰胺醇酯、啤酒甾醇、酒渣碱、花生四烯酸、11,14-二十碳二烯酸与 PIK3CA、PIK3CB、PIK3CD、MAPK1、MAPK3、RELA 具有良好的结合性能。本研究从网络药理学和分子对接的角度探讨了冬虫夏草治疗肾纤维化的作用机制,结果表明冬虫夏草通过多组分、多靶点、多途径减缓肾纤维化过程,研究结果为冬虫夏草在临床肾病的使用提供了科学参考。

[REFERENCES]

- Ai Z, Qian ZM, Li WJ, Yang FQ, Chen SL, Li EW, 2016. Recent advances in the analysis of nucleosides in Chinese cordyceps. *Mycosystema*, 35(4): 388-403 (in Chinese)
- Black LM, Lever JM, Agarwal A, 2019. Renal inflammation and fibrosis: a double-edged sword. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 67(9): 663-681
- Chen S, 2017. The effect and associated mechanism of RelA/p65 in tendon adhesion formation. PhD Dissertation, Shanghai Jiaotong University, Shanghai. 1-116 (in Chinese)
- Chen W, Yuan H, Cao WM, Wang TW, Chen W, Yu H, Fu Y, Jiang B, Zhou H, Guo HQ, Zhao XZ, 2019. Blocking interleukin-6 trans-signaling protects against renal fibrosis by suppressing STAT3 activation. *Theranostics*, 9(14): 3980-3991
- Du F, Li S, Wang T, Zhang HY, Zong ZH, Du ZX, Li DT, Wang HQ, Liu B, Miao JN, Bian XH, 2015. *Cordyceps sinensis* attenuates renal fibrosis and suppresses BAG3 induction in obstructed rat kidney. *American Journal of Translational Research*, 7(5): 932-940
- Fan C, Wu FR, Zhang JF, Jiang H, Wein S, 2020. A network pharmacology approach to explore the mechanisms of shuganjianpi formula in liver fibrosis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, Doi: 10.1155/2020/4780383
- Fan WF, Li HX, Mei QX, Yang GY, Zhang XH, Wen XY, Yang D, 2020. Network pharmacology study on prevention and treatment of novel coronavirus pneumonia by Fangwenjiuwei Yin. *Journal of Chinese Medicinal Materials*, 43(4): 1044-1050 (in Chinese)
- Guo LX, Xu XM, Wu CF, Lin L, Zou SC, Luan TG, Yuan JP, Wang JH, 2012. Fatty acid composition of lipids in wild *Cordyceps sinensis* from major habitats in China. *Biomedicine & Preventive Nutrition*, 2(1): 42-50
- Hu S, Hu HT, Wang R, He H, Shui H, 2021. MicroRNA-29b prevents renal fibrosis by attenuating renal tubular epithelial cell-mesenchymal transition through targeting the PI3K/AKT pathway. *International Urology and Nephrology*, Doi: 10.1007/s11255-021-02836-4
- Ji DB, Ye J, Li CL, Wang YH, Zhao J, Cai SQ, 2009. Antiaging effect of *Cordyceps sinensis* extract. *Phytotherapy Research*, 23(1): 116-122
- Jing L, Jian GH, Wang NS, 2017. Research progress of depression in patients with chronic kidney disease. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology*, 18(10): 926-928 (in Chinese)
- Jones SA, Fraser DJ, Fielding CA, Jones GW, 2015. Interleukin-6 in renal disease and therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 30(4): 564-574
- Kamyar KZ, Denis F, 2017. Nutritional management

- of chronic kidney disease. The New England Journal of Medicine, 377(18): 1765-1776
- Li HX, Chen L, Shen QH, Li WJ, Mei QX, Qian ZM, 2020. HPLC fingerprint analysis of *Cordyceps sinensis* by ionic liquid-assisted extraction. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 31(3): 620-623 (in Chinese)
- Li J, Cai HW, Sun HH, Qu JB, Zhao B, Hu XF, Li WJ, Qian ZM, Yu X, Kang FH, Wang WX, Zou ZX, Gu BH, Xu KP, 2020. Extracts of *Cordyceps sinensis* inhibit breast cancer growth through promoting M1 macrophage polarization via NF- κ B pathway activation. Journal of Ethnopharmacology, 260: 112969
- Li SS, 2014. Metabonomic research of the effect of Zhen Wu decoction on renal fibrosis rat. PhD Dissertation, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou. 1-117 (in Chinese)
- Li Y, Xue WJ, Tian PX, Ding, XM, Yan H, Pan XM, Feng XS, 2009. Clinical application of *Cordyceps sinensis* on immunosuppressive therapy in renal transplantation. Transplantation Proceedings, 41(5): 1565-1569
- Liang YH, Mei QX, Li YC, Tang ZF, Huang AZ, 2020. Mechanism of *Codonopsis pilosula* in the treatment of chronic atrophic gastritis based on network pharmacology. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 31(4): 838-841 (in Chinese)
- Mai XY, Shang JY, Liang SJ, Yu BX, Yuan JN, Lin Y, Luo RF, Zhang FR, Liu YY, Lv XF, Li CL, Liang XL, Wang WD, Zhou JG, 2016. Blockade of orai1 store-operated calcium entry protects against renal fibrosis. Journal of the American Society of Nephrology, 27(10): 3063-3078
- Mei QX, Li WJ, 2020. Research and application of fresh *Cordyceps sinensis*. China Press of Tradition Medicine, Beijing. 1-481 (in Chinese)
- Nagae T, Mori K, Mukoyama M, Kasahara M, Yokoi H, Suganami T, Sawai K, Yoshioka T, Koshikawa M, Saito Y, Ogawa Y, Kuwabara T, Tanaka I, Sugawara A, Kuwahara T, Nakao K, 2008. Adrenomedullin inhibits connective tissue growth factor expression, extracellular signal-regulated kinase activation and renal fibrosis. Kidney International, 74(1): 70-80
- Pan MM, Zhang MH, Ni HF, Chen JF, Xu M, Phillips AO, Liu BC, 2013. Inhibition of TGF- β 1/Smad signal pathway is involved in the effect of *Cordyceps sinensis* against renal fibrosis in 5/6 nephrectomy rats. Food and Chemical Toxicology, 58: 487-494
- Pan QX, Zhang CH, Zheng ZW, Si X, Wang L, Yu F, Wang XT, 2015. Research progress on prevention and treatment of renal interstitial fibrosis with single Chinese medicine. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 26(7): 1721-1723 (in Chinese)
- Pang XX, Zhang YG, Peng ZN, Shi XJ, Xing YF, Han JR, 2021. Study on the mechanism of *Cordyceps sinensis* in treating membranous nephropathy based on network pharmacology. Journal of Tianjin Medical University, 27(1): 55-60 (in Chinese)
- Qian ZM, Li WQ, Sun MT, Liu XZ, Li EW, Li WJ, 2016. Analysis of chemical compounds in Chinese cordyceps. Mycosystema, 35(4): 476-490 (in Chinese)
- Qian ZM, Sun MT, Li WQ, Li GR, Li WJ, 2019. Content analyses of three kinds of sterols in different development stages of Chinese cordyceps. Mycosystema, 38(4): 539-544 (in Chinese)
- Qiu JJ, Zhang YM, Li GR, Li WJ, Chen XX, Yang ZF, 2020. Pharmaceutical and clinical research progress on Chinese cordyceps and related products against respiratory inflammatory diseases. Journal of Fungal Research, 18(2): 86-92 (in Chinese)
- Shi CL, Zhang W, 2021. Clinical study on Shenshuaining capsule combined with high colon dialysis in the treatment of 2-3 stage chronic nephropathy. Shanghai Medical & Pharmaceutical Journal, 42(3): 30-32 (in Chinese)
- Shyamasundar S, Ong C, Yung LYL, Dheen ST, Bay BH, 2018. miR-128 regulates genes associated with

- inflammation and fibrosis of rat kidney cells *in vitro*. The Anatomical Record, 301(5): 913-921
- Srivastava SP, Goodwin JE, Kanasaki K, Koya D, 2020. Inhibition of angiotensin-converting enzyme ameliorates renal fibrosis by mitigating DPP-4 level and restoring antifibrotic microRNAs. Genes, 11(2): 211
- Tang JH, Liu N, Tolbert E, Ponnusamy M, Ma L, Gong RJ, Bayliss G, Yan HD, Zhuang SG, 2013. Sustained activation of EGFR triggers renal fibrogenesis after acute kidney injury. American Journal of Pathology, 183(1): 160-172
- Wang C, Hou XX, Rui HL, Li LJ, Zhao J, Yang M, Sun LJ, Dong HR, Cheng H, Chen YP, 2018. Artificially cultivated *Ophiocordyceps sinensis* alleviates diabetic nephropathy and its podocyte injury via inhibiting P2X7R expression and NLRP3 inflammasome activation. Journal of Diabetes Research, 1390418
- Wang X, Yu SY, Jia Q, Chen LC, Zhong JQ, Pan YH, Shen PL, Shen Y, Wang SL, Wei ZH, Cao YZ, Lu Y, 2017. Niaoduqing granules relieve chronic kidney disease symptoms by decreasing renal fibrosis and anemia. Oncotarget, 8(34): 55920-55937
- Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P, 2017. Chronic kidney disease. Lancet, 389(10075): 1238-1252
- Wen Y, Rudemiller NP, Zhang JD, Robinette T, Lu XH, Ren JF, Privratsky JR, Nedospasov SA, Crowley SD, 2020. TNF- α in T lymphocytes attenuates renal injury and fibrosis during nephrotoxic nephritis. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 318(1): F107-F116
- Xiao CG, Xiao P, Li XG, Li XZ, Li H, Chen YS, Wang Y, Xu Y, Huang GQ, Zhou QL, 2018. *Cordyceps sinensis* may inhibit Th22 cell chemotaxis to improve kidney function in IgA nephropathy. American Journal of Translational Research, 10(3): 857-865
- Xie QF, Zhang YT, Liang GT, Duan JH, Wei X, Wang J, Liu B, Fan YZ, 2021. Effect of ChongcaoBushen capsules in the treatment of diabetic nephropathy patients with deficiency of both qi and yin type. China Medical Herald, 18(8): 157-160 (in Chinese)
- Xu JH, Chen QG, Zhang LQ, Han X, Liu YH, Jin SY, Cai MJ, Liu YY, Lu H, 2021. Mechanism analysis of astragali radix in treatment of Hashimoto's thyroiditis based on network pharmacology and molecular docking method. Shanghai Journal of Traditional Chinese Medicine, 55(4): 6-14 (in Chinese)
- Yang ML, Kuo PC, Hwang TL, Wu TS, 2011. Anti-inflammatory principles from *Cordyceps sinensis*. Journal of Natural Products, 74(9): 1996-2000
- Yang ZX, Chen Y, Xue JG, Huang XF, Chang FJ, 2021. *Cordyceps sinensis* combined with JuJing pills for male infertility. National Journal of Andrology, 27(1): 50-55 (in Chinese)
- Zhang S, Zhang YJ, Shrestha B, Xu JP, Wang CS, Liu XZ, 2013. *Ophiocordyceps sinensis* and *Cordyceps militaris*: research advances, issues and perspectives. Mycosystema, 32(4): 577-597 (in Chinese)
- Zhang YJ, Sun BD, Zhang S, Wang M, Liu XZ, Gong WF, 2010. Mycobiotal investigation of natural *Ophiocordyceps sinensis* based on culture-dependent investigation. Mycosystema, 29(4): 518-527 (in Chinese)
- Zhang YP, Wang Q, Xiao X, Yan SK, Deng YH, Li SS, 2020. Pharmacodynamic material basis and molecular mechanism of Zhenwudecoction in treatment of renal fibrosis by network pharmacology. Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica-World Science and Technology, 22(5): 1734-1743 (in Chinese)
- Zhao P, Yang M, Deng MM, 2020. Progress on pharmaceutical effects of natural *Cordyceps sinensis* and fermentative cordycepic fungal powder in recent five years. Drug Evaluation, 17(19): 5-8 (in Chinese)
- Zhou T, Luo MC, Cai W, Zhou SY, Feng DY, Xu CD, Wang HY, 2018. Runt-related transcription factor

- 1 (RUNX1) promotes TGF- β -induced renal tubular epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) and renal fibrosis through the PI3K subunit p110 δ . *EBioMedicine*, 31: 217-225
- Zhu Y, Qiao M, Yang JH, Hu JP, Tao JY, 2020. Elucidating the mechanisms of Hugaibuzure granule in the treatment of liver fibrosis via network pharmacology. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 8385706
- [附中文参考文献]
- 艾中, 钱正明, 李文佳, 杨丰庆, 陈淑琳, 李二伟, 2016. 冬虫夏草核苷类成分分析研究进展. *菌物学报*, 35(4): 388-403
- 陈帅, 2017. RelA/p65 在肌腱粘连形成中的作用及机制研究. 上海交通大学博士论文, 上海. 1-116
- 范卫锋, 李皓翔, 梅全喜, 杨光义, 张显惠, 文秀英, 杨丹, 2020. 防瘟九味饮防治新型冠状病毒肺炎的网络药理学研究. *中药材*, 43(4): 1044-1050
- 经铃, 简桂花, 汪年松, 2017. 慢性肾脏病患者合并抑郁症的研究进展. *中国中西医结合肾病杂志*, 18(10): 926-928
- 李皓翔, 陈铃, 沈千汇, 李文佳, 梅全喜, 钱正明, 2020. 冬虫夏草离子液体高效液相指纹图谱分析. *时珍国医国药*, 31(3): 620-623
- 李莎莎, 2014. 真武汤治疗肾纤维化大鼠代谢组学研究. 广州中医药大学博士论文, 广州. 1-117
- 梁玉华, 梅全喜, 李亦聪, 唐志芳, 黄爱招, 2020. 基于网络药理学的党参治疗慢性萎缩性胃炎的机制研究. *时珍国医国药*, 31(4): 838-841
- 梅全喜, 李文佳, 2020. 鲜冬虫夏草的研究与应用. 北京: 中国中医药出版社. 1-481
- 潘秋霞, 张城浩, 郑兆伟, 司翔, 王磊, 于芳, 王香婷, 2015. 单味中药防治肾间质纤维化的研究进展. *时珍国医国药*, 26(7): 1721-1723
- 庞欣欣, 张雅歌, 彭紫凝, 石秀杰, 邢玉凤, 韩佳瑞, 2021. 基于网络药理学研究冬虫夏草治疗膜性肾病的作用机制. *天津医科大学学报*, 27(1): 55-60
- 钱正明, 李文庆, 孙敏甜, 刘杏忠, 李二伟, 李文佳, 2016. 冬虫夏草化学成分分析. *菌物学报*, 35(4): 476-490
- 钱正明, 孙敏甜, 李文庆, 李光荣, 李文佳, 2019. 冬虫夏草不同生长阶段甾醇类含量分析. *菌物学报*, 38(4): 539-544
- 邱健健, 张奕敏, 李光荣, 李文佳, 陈欣欣, 杨子峰, 2020. 冬虫夏草在呼吸系统炎症性疾病的药理及临床研究进展. *菌物研究*, 18(2): 86-92
- 时蔡林, 张微, 2021. 肾衰宁胶囊联合高位结肠透析治疗 2~3 期慢性肾病的临床研究. *上海医药*, 42(3): 30-32
- 谢秋芳, 张意侗, 梁贵廷, 段俊红, 魏萱, 王娟, 刘博, 樊玉珠, 2021. 虫草补肾胶囊治疗气阴两虚型糖尿病肾病患者的效果. *中国医药导报*, 18(8): 157-160
- 许嘉慧, 陈清光, 章丽琼, 韩煦, 刘亚华, 金燦懿, 蔡梦洁, 刘瑜颖, 陆灏, 2021. 基于网络药理学和分子对接法探讨黄芪治疗桥本甲状腺炎的机制. *上海中医药杂志*, 55(4): 6-14
- 杨朝旭, 陈赞, 薛建国, 黄新飞, 常凤娟, 2021. 冬虫夏草联合聚精丸治疗男性不育症的临床研究. *中华男科学杂志*, 27(1): 50-55
- 张姝, 张永杰, Shrestha B, 徐建平, 王成树, 刘杏忠, 2013. 冬虫夏草菌和蛹虫草菌的研究现状、问题及展望. *菌物学报*, 32(4): 577-597
- 张永杰, 孙炳达, 张姝, 旺姆, 刘杏忠, 巩文峰, 2010. 分离自冬虫夏草可培养真菌的多样性研究. *菌物学报*, 29(4): 518-527
- 张怡萍, 王倩, 肖雪, 严诗楷, 邓远辉, 李莎莎, 2020. 真武汤治疗肾纤维化的药效物质基础及分子作用机制研究. *世界科学技术-中医药现代化*, 22(5): 1734-1743
- 赵鹏, 杨明, 邓愍民, 2020. 近 5 年天然冬虫夏草与发酵虫草菌粉药理研究进展. *药品评价*, 17(19): 5-8

(本文责编: 王敏)