

基于网络药理学及病理学分析小建中汤化裁方对大鼠甲状腺结节的作用机制

饶贵芬^{1*}, 梁倩², 李杰琳³, 徐梓瑞³, 李佳怡⁴, 夏铭^{5#}

¹贵州中医药大学药学院, 贵州 贵阳

²贵州中医药大学第一临床医学院, 贵州 贵阳

³贵州中医药大学人文与管理学院, 贵州 贵阳

⁴贵州中医药大学针灸推拿学院, 贵州 贵阳

⁵贵州中医药大学基础医学院, 贵州 贵阳

收稿日期: 2026年4月18日; 录用日期: 2026年5月15日; 发布日期: 2026年5月26日

摘要

目的: 基于网络药理学及病理学分析小建中汤化裁方治疗甲状腺结节的作用。方法: 将大鼠随机分为空白组、模型组及小建中汤高、中、低剂量组, 共五组; 采用丙硫氧嘧啶造模, 并分别给予相应药物干预。给药12周后伊红-苏木素染色观察甲状腺组织形态学变化。利用TCMSP、PubChem、SwissTargetPrediction数据库筛选复方有效成分与靶点, 构建药物成分-靶点-通路网络图, 并进行KEGG和GO富集分析。结果: 动物实验显示, 与模型组相比, 小建中汤干预后大鼠甲状腺组织学形态出现改善, 滤泡结构趋于规则, 滤泡腔内胶质含量增加, 间质血管扩张程度减轻, 其中高剂量组改善最为显著, 提示小建中汤可能对模型所致甲状腺组织损伤具有剂量依赖性的保护作用。网络药理学获得小建中汤活性成分125个, 靶点903个, 交集靶点318个, 核心靶点为EGFR、AKT1、BCL2、NFKB1等, 主要涉及腺癌相关疾病的信号通路、PI3K-Akt信号通路、表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂耐药性等信号通路。结论: 小建中汤化裁方可能通过调节EGFR介导的PI3K-Akt信号转导, 抑制AKT磷酸化水平, 下调BCL2表达并调控NF- κ B活性, 从而改善甲状腺滤泡上皮异常增殖及炎症微环境。

关键词

网络药理学, 病理学, 小建中汤化裁方, 丙硫氧嘧啶, 甲状腺结节

*第一作者。

#通讯作者。

Mechanistic Study of a Modified Xiaojianzhong Decoction on Thyroid Nodules in Rats Based on Network Pharmacology and Histopathological Analysis

Guifen Rao^{1*}, Qian Liang², Jieli Li³, Zirui Xu³, Jiayi Li⁴, Ming Xia^{5#}

¹School of Pharmacy, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

²School of First Affiliated Hospital, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

³School of Humanities and Management, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

⁴College of Acumox and Tuina, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

⁵School of Basic Medicine, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

Received: April 18, 2026; accepted: May 15, 2026; published: May 26, 2026

Abstract

Objective: To investigate the effects and underlying mechanisms of a modified Xiaojianzhong Decoction (XJZD) on thyroid nodules in rats based on network pharmacology and histopathological analysis. **Methods:** Rats were randomly divided into five groups: a normal control group, a model group, and three treatment groups receiving high-, medium-, and low-dose modified XJZD. A thyroid nodule model was established using propylthiouracil, followed by corresponding drug interventions. After 12 weeks of treatment, thyroid tissues were collected for hematoxylin-eosin (H&E) staining to observe histopathological changes. Active components and potential targets of XJZD were screened using the TC MSP, PubChem, and SwissTargetPrediction databases. A compound-target-pathway network was constructed, and Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses were performed. **Results:** Compared with the model group, XJZD treatment improved thyroid histopathological alterations in rats, characterized by a more regular follicular architecture, increased colloid content, and reduced interstitial vascular dilation. The high-dose group exhibited the most pronounced improvement, suggesting a dose-dependent protective effect. Network pharmacology identified 125 active compounds and 903 potential targets of XJZD, with 318 overlapping targets related to thyroid nodules. Core targets included EGFR, AKT1, BCL2, and NF- κ B. Enrichment analysis indicated that the therapeutic effects were mainly associated with adenocarcinoma-related signaling pathways, the PI3K-Akt signaling pathway, and pathways related to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor resistance. **Conclusion:** Modified Xiaojianzhong Decoction may exert therapeutic effects on thyroid nodules by modulating EGFR-mediated PI3K-Akt signaling, inhibiting AKT phosphorylation, downregulating BCL2 expression, and regulating NF- κ B activity, thereby ameliorating abnormal proliferation of thyroid follicular epithelial cells and the inflammatory microenvironment.

Keywords

Network Pharmacology, Histopathological, Modified Xiaojianzhong Decoction, Propylthiouracil, Thyroid Nodules

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

高分辨率超声技术因其高敏感性、无辐射及便捷等优势，在健康体检中已成为甲状腺疾病筛查的首选方法。因此，甲状腺结节的检出率显著升高[1]。然而，大多数检出的结节为良性病变或低危分化型甲状腺癌，其最优管理策略为主动监测。然而，在主动监测管理模式中，如何在保证疾病安全性的前提下优化随访流程、提高患者依从性并降低潜在并发症风险，仍是当前临床实践中亟待解决的问题。

从中医理论角度来看，甲状腺结节多属于“癭病”范畴，其病机与脾失健运、气血失调、痰瘀互结密切相关。小建中汤源自《伤寒论》，用于治疗脾胃虚寒、气血不足等消化系统疾病，具有温中补虚、和里缓急的功效。甲状腺结节的成因复杂，情绪波动、长期熬夜、碘摄入失衡以及家族遗传等因素均可能导致该疾病的发生。对于青少年群体而言，接触电离辐射已成为一种重要的高危因素。本研究从中医“脾失健运、痰瘀互结”理论出发，对经典小建中汤进行化裁，使其更契合现代人群生活方式改变所致的脾虚痰湿偏盛状态，通过病理学与网络药理学相结合的方法，从形态学角度观察甲状腺滤泡形态、胶质含量及间质改变，验证小建中汤化裁方治疗效果，并通过网络药理学分析探讨其干预机制。

2. 材料与方法

2.1. 材料

2.1.1. 药物与试剂

黄芪、白芍、桂枝、干姜、甘草、大枣、生白术、川芎、鸡血藤、赤芍均购自湖南省弘华中药饮片有限公司，以上所有饮片均由贵州中医药大学徐宏副教授鉴定为合格饮片；丙硫氧嘧啶(PTU, No: 2212N18, 上海朝晖药业有限公司)，碘化钾(No: 20240326, 正宏生物科技有限公司)，茜素红 S 染色液(No: 20312501, 索莱宝有限公司)、伊红(No: 20322205, 索莱宝有限公司)。

2.1.2. 仪器

奥林巴斯光学显微镜(OLYMPUS BX53, 日本)，莱卡包埋机(LEICA EG1150H, 德国)，莱卡切片机(LEICA RM2265, 德国)。

2.1.3. 实验动物

健康清洁级 SD 大鼠 60 只，雌雄各半，购自河南斯克贝斯生物科技股份有限公司(许可证号：SCXK(豫)2020-0005)，本实验经贵州中医药大学实验动物伦理委员会批准。

2.1.4. 数据库与软件

TCMSP (<https://www.tcmsp-e.com/>)、PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) SwissTargetPrediction (<https://swisstargetprediction.ch>)、DAVID (<https://davidbioinformatics.nih.gov/>)、STRING (<https://string-db.org/>)、Venny 2.1.0 (<https://bioinfoP.cnbc.csic.es/tools/venny/>)、Cytoscape 3.9.1 软件等。

2.2. 方法

2.2.1. 小建中汤化裁方药液的制备

按处方分别称取黄芪 20 g，白芍 20 g，桂枝 10 g，干姜 6 g，甘草 10 g，大枣 10 g，生白术 30 g，川

芎 10 g, 鸡血藤 10 g, 赤芍 10 g, 饮片混合后浸泡 30 min, 煎煮 2 次, 每次煎 30 min, 药液合并过滤; 小建中汤化裁方日用处方量为每人 176 g (生药材)/d, 按人与大鼠等效剂量的 6.3 倍计算, 换算到大鼠高剂量为 18.5 g/kg, 中剂量为 9.2 g/kg, 低剂量为 4.6 g/kg。

2.2.2. 大鼠分组、造模及给药

60 只 5 周龄大鼠实验前适应性喂养 1 周, 第 2 周将大鼠随机分为 5 组($n = 12$): 空白组(生理盐水)、模型组(PTU)、小建中汤低剂量组(PTU + 4.6 g/kg 小建中汤)、小建中汤中剂量组(PTU + 9.2 g/kg 小建中汤)、小建中汤高剂量组(PTU + 18.5 g/kg 小建中汤)。

造模及给药: 空白组给予等量生理盐水(10 mL/kg), 模型组给予 0.1% 的 PTU 溶液[2], 1 次/天, 连续给药 12 周; 给药组从第 3 周开始增加相应剂量小建中汤治疗。

2.2.3. 甲状腺组织病理学检测

大鼠颈部正中纵切口, 逐层剥离暴露并取出甲状腺组织, 用 4% 多聚甲醛固定后, 组织样本依次经脱水、透明处理、石蜡包埋后, 连续切片(厚度约 4 μm)。切片经苏木精 - 伊红染色, 最后封片, 显微镜下观察大鼠甲状腺组织病理变化。

2.2.4. 网络药理学

检索 TCMSP 数据库, 得到黄芪、白芍、桂枝、干姜、甘草、大枣、生白术、川芎、鸡血藤、赤芍的有效成分及相关靶点, 以口服生物利用度(Oral Bioavailability, OB) $\geq 30\%$, 类药性(Drug Likeness, DL) ≥ 0.18 为筛选条件。设置关键词“Thyroid nodules”, 从 GeneCards 数据库获取疾病潜在作用靶点, 筛选 TOP2000 的相关疾病靶点。通过 Venny2.1.0 平台获取小建中汤有效成分靶点和甲状腺结节疾病靶点的交集, 共同靶点被确定为小建中汤治疗甲状腺结节的作用靶点。利用 Cytoscape 3.9.1 软件构建上述交集靶点的蛋白质互作网络(PPI)图, 依据各节点的度值(Degree)进行关键靶点筛选, 交集靶点输入到 DAVID 数据库中, 进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路注释分析, 设定条件物种为“Homo sapiens”, 以 $P < 0.05$ 为筛选条件。分别得出 GO 富集分析从生物过程(BP)、细胞组分(CC)、分子功能(MF)三个方面阐释作用靶点在基因功能中所具有的作用; KEGG 通路分析得到靶点所影响的信号通路, 并进行可视化展示。

3. 结果

3.1. 小建中汤化裁方对大鼠甲状腺组织病理形态的影响

与正常组比较, 模型组大鼠大体标本见甲状腺组织弥漫性增大, 峡部跨过气管, 双侧叶非对称性增厚, 色暗红, 被膜完整; 镜下见甲状腺滤泡排列拥挤, 滤泡腔缩小, 胶质减少, 滤泡上皮呈低柱状, 部分滤泡呈巢状分布, 细胞排列紊乱, 细胞核增大, 间质见明显血管扩张充血; 与模型组比较, 小建中汤低剂量组大体标本见甲状腺组织局部肿胀, 峡部跨过气管, 非对称性稍厚, 色偏暗红, 被膜完整; 镜下见甲状腺滤泡大小不一, 部分滤泡明显扩张, 滤泡腔胶质丰富, 滤泡上皮呈低立方或扁平状, 细胞排列欠规则, 部分细胞核增大, 间质见部分血管扩张充血; 小建中汤中剂量组大体标本见甲状腺组织偏大, 峡部跨过气管, 对称性增厚, 色淡红, 被膜完整; 镜下见甲状腺滤泡形态较均匀, 滤泡腔胶质均匀, 滤泡上皮呈低立方状, 细胞排列相对规则, 胞核居中, 间质轻度血管扩张; 小建中汤高剂量组大体标本见甲状腺组织体积稍大, 位于气管两侧, 双侧基本对称, 色浅红, 被膜完整; 镜下见甲状腺滤泡大小相对一致, 滤泡腔胶质均匀, 部分滤泡见微乳头状结构形成, 滤泡上皮呈扁平状, 细胞排列较规则, 胞核居中, 间质未见明显血管扩张(见图 1)。

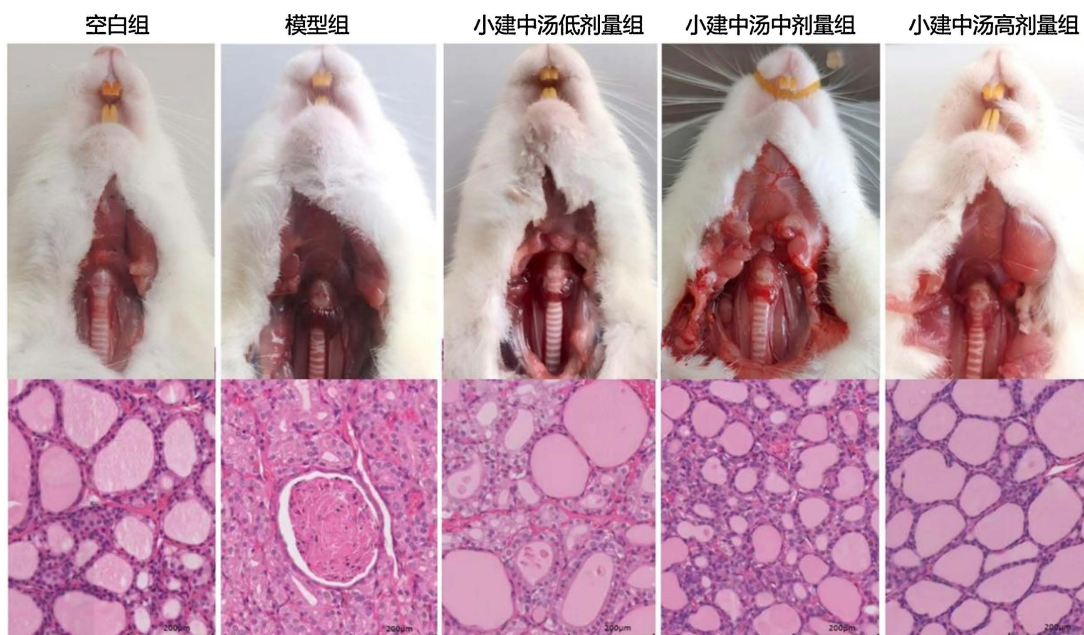


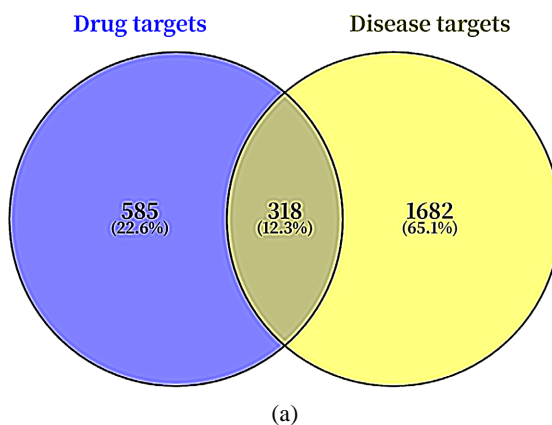
Figure 1. Pathological morphology of rat thyroid tissue in each group
图 1. 各组大鼠甲状腺组织病理形态

3.2. 小建中汤化裁方活性成分及靶点的筛选

筛选获得 125 个小建中汤化裁方活性成分和 903 个作用靶点，与 TOP2000 甲状腺结节疾病相关靶点取交集靶点 318 个。经 PPI 网络分析，共筛选出 EGFR、AKT1、BCL2、NFKB1 等 63 个核心靶点，主要涉及 RNA 聚合酶II介导的转录正向调控、凋亡过程的负向调控、细胞群体增殖的正向调控等生物学过程；蛋白质复合物、受体复合物、细胞质等细胞组分；转移酶活性、ATP 结合、核苷酸结合等分子功能；甲状腺结节的腺癌相关疾病的信号通路、PI3K-Akt 信号通路、表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂耐药性等信号通路(见图 2)。

4. 讨论

近年来，甲状腺疾病的发病率和体检检出率持续攀升，其中多数为良性病变，但仍然给患者本人及家庭带来沉重心理负担，同时也给医疗风险管理带来新的挑战[3]。“小建中汤化裁方”是贵州中医药大学第一附属医院民医馆蒋筑春医师结合临证经验，基于“脾虚为本”，以气、痰、瘀三者相互交结为核心



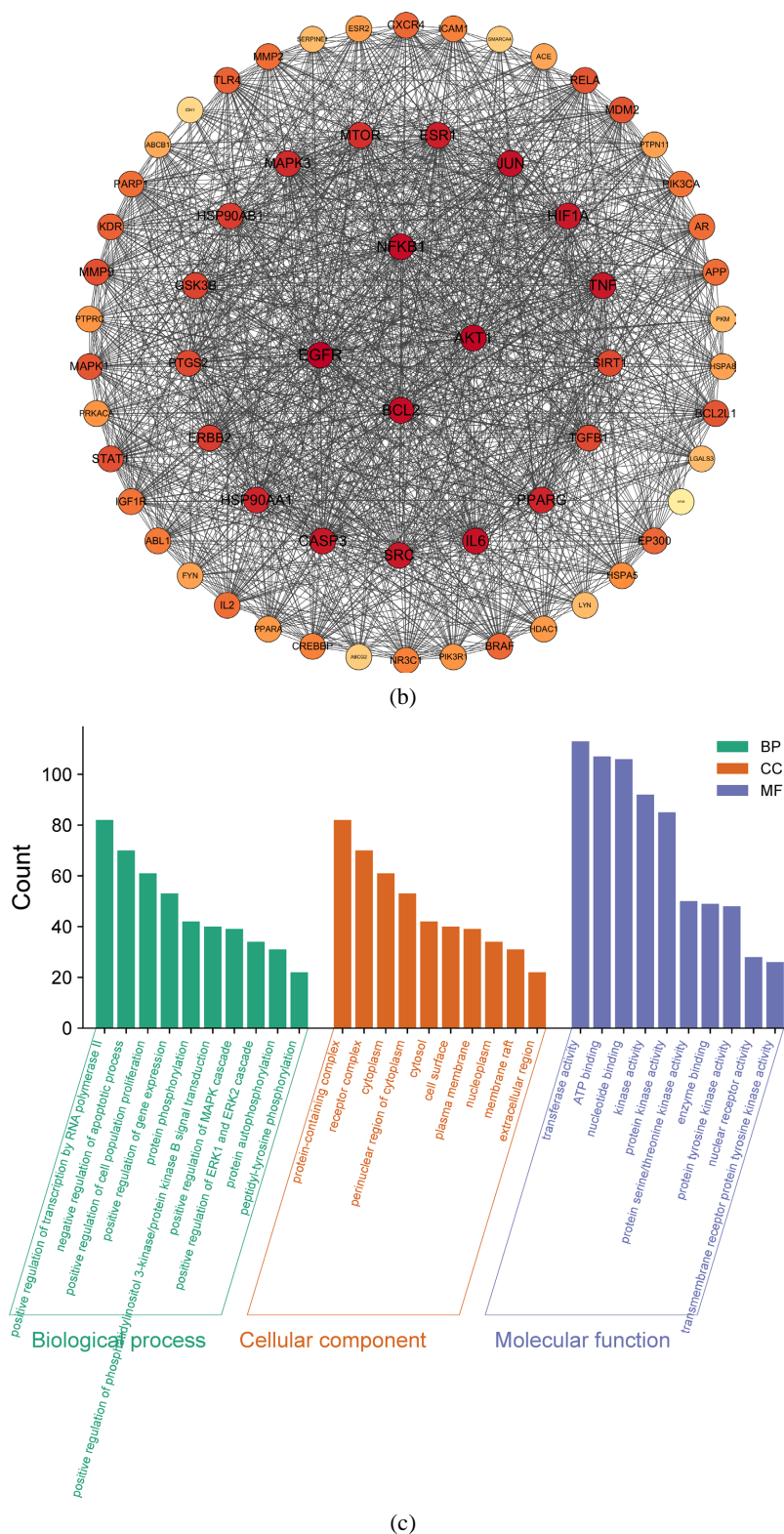


Figure 2. Network pharmacology analysis: (a) Venn diagram of drug-disease intersection targets; (b) Drug-disease-core target network diagram; (c) Triple combination bar chart of GO enrichment analysis

图 2. 网络药理学分析：(a) 药物 - 疾病交集靶点韦恩图；(b) 药物 - 疾病 - 核心靶点网络图；(c) GO 富集分析三合一柱状图

理论,由黄芪、白芍、桂枝、干姜、甘草、大枣、生白术、川芎、鸡血藤、赤芍等道地中药组成,具有扶正祛邪、气血并调、痰瘀同治的功效,近5年的临床使用证实该方甲状腺结节逆转和 C-TIRADS 分类降级,避免外科手术治疗有确切疗效。

本研究基于病理学分析,丙硫氧嘧啶诱导的甲状腺结节大鼠模型中,小建中汤高中低剂量组均不同程度改善了甲状腺组织滤泡结构紊乱、胶质减少及间质血管扩张充血等病理改变,提示该方剂对甲状腺滤泡上皮异常增殖具有一定调控作用。再结合网络药理学探讨了小建中汤化裁方干预甲状腺结节的潜在作用机制,提示 EGFR、AKT1、BCL2 及 NFKB1 为关键调控节点。已有研究表明,EGFR 介导的 PI3K-Akt 信号通路在多种腺体相关疾病中发挥重要作用,其持续激活可促进细胞增殖并抑制凋亡。AKT 作为该通路核心枢纽蛋白,可上调抗凋亡蛋白 BCL2 表达,同时通过 IKK 复合体激活 NF- κ B 信号,从而增强炎症反应并维持细胞存活状态[4]-[6]。本研究推测,小建中汤化裁方可能通过调控 EGFR-PI3K-Akt 信号转导,降低 AKT 活化水平,下调 BCL2 表达并抑制 NF- κ B 相关炎症通路,从而改善甲状腺滤泡上皮异常增殖及炎症微环境。

5. 结语

本研究通过网络药理学构建了“成分-靶点-通路”调控网络,并结合组织病理学验证了其形态学改善作用,但由于经费及实验条件限制,尚未对 AKT 磷酸化水平、BCL2 蛋白表达及 NF- κ B 核转位等关键分子进行进一步分子生物学验证,后续将深入分子机制的直接验证,并为构建符合精准分层理念的中西医协同管理模式提供了新的思路。

基金项目

贵州中医药大学 2024 年大学生创新创业训练计划(国家级),贵中医大创合字(2024)53 号。

参考文献

- [1] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32075540/>
- [2] 高祥举,高冬梅,陈宪梅,等.超声影像在评价大鼠结节性甲状腺肿的应用[J].中国比较医学杂志,2023,33(1):78-84,118.
- [3] Uppal, N., Collins, R. and James, B. (2023) Thyroid Nodules: Global, Economic, and Personal Burdens. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1113977. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1113977>
- [4] Karin, M. (2009) NF- κ B as a Critical Link between Inflammation and Cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **1**, a000141. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a000141>
- [5] Engelman, J.A. (2009) Targeting PI3K Signalling in Cancer: Opportunities, Challenges and Limitations. *Nature Reviews Cancer*, **9**, 550-562. <https://doi.org/10.1038/nrc2664>
- [6] Ozes, O.N., Mayo, L.D., Gustin, J.A., Pfeffer, S.R., Pfeffer, L.M. and Donner, D.B. (1999) NF- κ B Activation by Tumour Necrosis Factor Requires the Akt Serine-Threonine Kinase. *Nature*, **401**, 82-85. <https://doi.org/10.1038/43466>