

基于网络药理学探究三棱 - 莪术治疗甲状腺结节的作用机制

文冰冰

黑龙江中医药科学院研究生院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年12月12日; 录用日期: 2026年1月4日; 发布日期: 2026年1月13日

摘要

目的: 采用网络药理学方法研究三棱与莪术干预甲状腺结节的作用机理。方法: 检索TCMSP数据库获取三棱与莪术的活性成分, 再利用Uniprot数据库获得三棱与莪术标准化的靶点数据。借助Genecard数据库以及OMIM数据库查询收集甲状腺结节的相关靶点数据, 并通过韦恩图平台获得甲状腺结节与三棱、莪术之间的共同基因。通过Cytoscape软件建立三棱、莪术活性成分 - 靶点网络信息图谱, 并使用STRING数据库构建PPI网络模型, 进而对关键靶点开展GO功能富集分析和KEGG通路富集分析。结果: 三棱 - 莪术药对筛选得出5个有效活性成分, 药物靶点69个。甲状腺结节疾病相关靶点4267个, 疾病与药物交集靶点44个。PPI网络模型分析得到三棱 - 莪术治疗甲状腺结节以PTGS2、PPARG、BCL2、CASP3、ESR1为核心靶点。GO功能富集分析结果表明, 潜在治疗靶点主要介入了对雌二醇的应答、低氧反应、核受体介导的信号通路等生物过程; KEGG通路富集分析显示, 三棱 - 莪术干预甲状腺结节所涉及到的通路主要涵盖p53信号通路、甲状腺激素信号通路、IL-17信号通路、PI3K-Akt信号通路等。结论: 三棱 - 莪术药对可依靠若干靶点以及多条通路的协同效应, 实现对甲状腺结节的治疗作用。

关键词

甲状腺结节, 三棱 - 莪术药对, 网络药理学, 作用机制, 信号通路

Exploring the Mechanism of *Sanleng-Ezhu* in Treating Thyroid Nodules Based on Network Pharmacology

Bingbing Wen

Postgraduate School of Heilongjiang Academy of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: December 12, 2025; accepted: January 4, 2026; published: January 13, 2026

Abstract

Objective: To explore the mechanism by which *Sanleng* (*Sparganium stoloniferum*) and *Ezhu* (*Curcuma phaeocaulis*) intervene in thyroid nodules using a network pharmacology approach. **Methods:** Active components of *Sanleng* and *Ezhu* were retrieved from the TCMSP database, and their standardized target data were subsequently obtained from the UniProt database. The Genecards and OMIM databases were searched to collect target information associated with thyroid nodules, and a Venn diagram platform was used to identify common genes shared between thyroid nodule targets and those of *Sanleng* and *Ezhu*. Cytoscape software was employed to construct an active component-target network map for the two herbs, and the STRING database was utilized to build a protein-protein interaction (PPI) network model. GO functional enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis were then conducted on the key targets. **Results:** Screening of the *Sanleng-Ezhu* herb pair identified 5 effective active components and 69 drug-related targets. A total of 4267 disease-related targets for thyroid nodules were found, with 44 overlapping targets between the disease and the herbs. PPI network analysis indicated that the core therapeutic targets of *Sanleng-Ezhu* for treating thyroid nodules are PTGS2, PPARG, BCL2, CASP3, and ESR1. GO functional enrichment analysis showed that the potential therapeutic targets are primarily involved in biological processes such as response to estradiol, response to hypoxia, and nuclear receptor-mediated signaling pathway; KEGG pathway enrichment analysis revealed that the pathways implicated in *Sanleng-Ezhu* intervention in thyroid nodules mainly include the p53 signaling pathway, thyroid hormone signaling pathway, IL-17 signaling pathway, and PI3K-Akt signaling pathway, among others. **Conclusion:** The *Sanleng-Ezhu* herb pair may achieve therapeutic effects against thyroid nodules through the synergistic actions of multiple targets and several signaling pathways.

Keywords

Thyroid Nodules, *Sanleng* (*Sparganium stoloniferum*)-Pair *Ezhu* (*Curcuma phaeocaulis*), Network Pharmacology, Mechanism of Action, Signal Pathway

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

甲状腺结节为甲状腺局部异常增生形成的组织团块，在成年人群中患病率较高，其中大多数是良性甲状腺结节[1][2]。目前，西医针对甲状腺结节的常规处理方式通常为定期复诊观察、左甲状腺素抑制疗法、乙醇注射疗法或热消融以及手术切除治疗，有一定疗效，但仍存在毒副作用、手术风险较高、复发率较高等问题[3]。

在中医理论体系中，甲状腺结节被归入“瘰瘤”“瘰病”范围，祖国医学对瘰瘤的认知与诊疗历史源远流长，其致病因素多与情志内伤、饮食失节、环境和个体体质因素等相关。甲状腺结节的辨证论治体系完备，治法丰富，诸如疏肝理气，化痰散结；或理气活血，化痰消瘰；或益气健脾，化痰散结；或益气养阴，软坚散结等[4]。在中医药诊疗体系中，常采用中药内服调治、中药外治、针刺等综合疗法干预甲状腺结节，其优势在于毒副作用轻微，可有效抑制结节生长、促使结节消散，且能降低结节恶变风险、延缓病情进展；同时可减轻患者心理压力，减轻心理负担，从而改善整体机能状态，利于疾病康复[5]。

三棱-莪术是破血祛瘀、行气消积的常用药对，在临床中亦为中医治疗甲状腺结节的常用组合[4]。近年来的现代药理研究揭示，三棱与莪术的主要化学组分包括姜黄素类、黄酮类、挥发油、生物碱以及甾体等，具有抑制血小板聚集、抗氧化、缓解炎症反应、防止纤维化等多种药理作用[6][7]。本研究运用网络药理学方法，挖掘三棱-莪术治疗甲状腺结节的潜在靶点及相关信号通路，为后续深入阐明其作用机制提供理论支持与参考依据。

2. 资料与方法

2.1. 获取三棱与莪术的活性成分及对应靶点

以“三棱”、“莪术”为检索词，在 TCMSP 数据库中查找二者的全部化学成分；在该库中以口服生物利用度不低于 30%、药物相似度不低于 0.18 作为遴选标准，随后利用 Uniprot 数据库对所得的靶点信息进行规范化加工，并去除重复条目。

2.2. 甲状腺结节相关靶点筛选

在 Genecards 数据库、在线人类孟德尔遗传数据库以“Thyroid nodule”为检索词查找疾病关联靶点，将各库所得结果合并后进行去重处理。

2.3. 三棱与莪术干预甲状腺结节的潜在靶点筛选

把前期所得到的药物靶点与疾病靶点导入韦恩图平台进行交集运算，所获交集靶点即为三棱与莪术干预甲状腺结节过程中可能发挥作用的潜在靶点。

2.4. PPI 网络的构建及核心靶点筛选

将韦恩图平台所得到的交集靶点上传至 STRING 数据库，将设定物种为人类，即“Homo sapiens”，获取蛋白之间的互作关系数据，导入 Cytoscape 软件进行图形化展示，并借助 CytoNCA 开展拓扑分析，最终从中筛选出具有关键作用的核心靶点。

2.5. “药物-活性成分-靶点-疾病”关联网络的搭建

将药物及其所含活性成分、交集靶点和疾病导入 Cytoscape 软件，绘制“药物-活性成分-交集靶点-疾病”网络图谱。

2.6. 富集分析

借助 R 语言对共同靶点开展 GO 功能富集分析以及 KEGG 通路富集分析，并制作柱状图，将分析结果进行可视化展示。

3. 结果与分析

3.1. 三棱、莪术活性成分及其靶点筛选

在 TCMSP 数据库获得并筛选出三棱的活性成分 5 个、莪术的活性成分 3 个，其中 hederagenin 是二者共有的活性成分。将缺乏对应靶点信息的活性成分 wenjine 和 bisdemethoxycurcumin 予以剔除，最后保留符合筛选条件的活性成分共计 5 个，分别是反式贡多酸(trans-gondoic acid)、常春藤皂苷元(hederagenin)、 β -谷甾醇(beta-sitosterol)、芒柄花黄素(formononetin)、豆甾醇(Stigmasterol)及双去甲氧基姜黄素(bisdemethoxycurcumin)。经数据对比得到其对应作用靶点 164 个，经合并去重后共得到 137 个作用靶点。

3.2. 甲状腺结节相关靶点筛选

在 GeneCards 数据库中检索到与甲状腺结节相关的治疗靶点共 4184 个, 于 OMIM 数据库中获得该疾病的靶点信息计 193 个; 将两库结果整合后去除重复条目, 总计得到 4267 个治疗靶点。随后借助韦恩图平台将三棱 - 莪术预测靶点与甲状腺结节靶点取交集, 筛选出共同靶点 44 个, 并绘制相应韦恩图, 如图 1 所示。

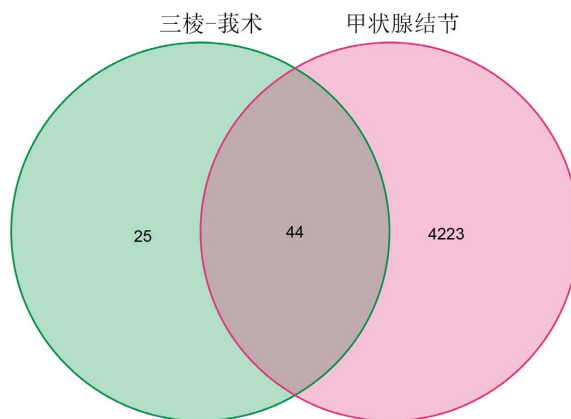


Figure 1. Venn diagram of active ingredient-related targets of *Sanleng-Ezhu* and disease targets
图 1. 三棱 - 莪术活性成分相关靶点与疾病靶点韦恩图

3.3. “药物-活性成分-靶点-疾病”网络构建

将前期筛选所得的数据经梳理整合后导入 Cytoscape 软件, 搭建出“药物-活性成分-靶点-疾病”可视化网络图谱, 该网络由 52 个节点与 75 条边连线构成, 其中椭圆形用以表示药物, 菱形用以表示活性成分, 长方形用以表示作用靶点, 圆形用以表示疾病, 见图 2。

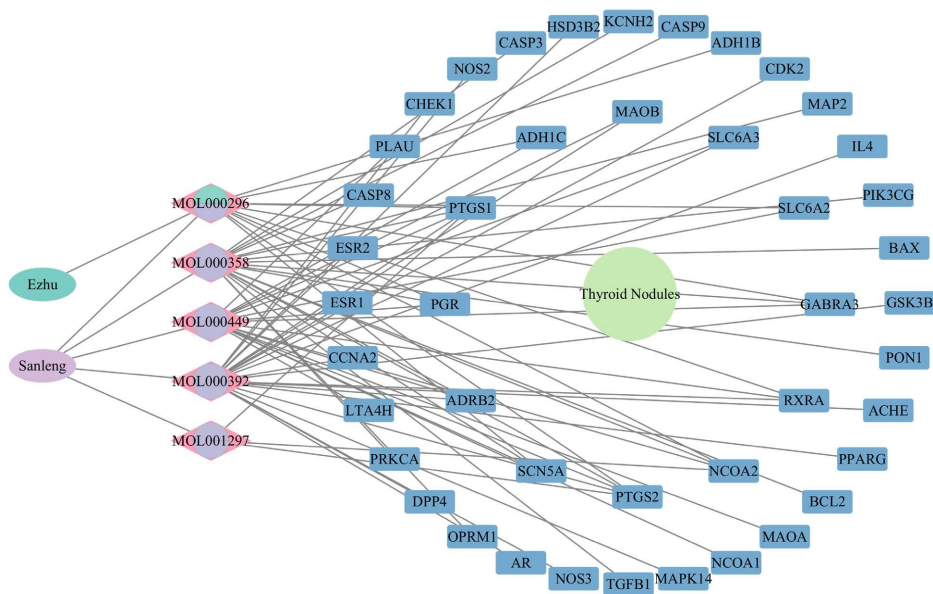


Figure 2. “Drug-Active Ingredient-Target-Disease” network
图 2. “药物 - 活性成分 - 靶点 - 疾病”网络

3.4. 靶点相互作用网络构建

基于 STRING 数据库构建共同靶点的 PPI 网络, 将网络图中未与其他节点相连的游离蛋白质隐藏, 得到三棱 - 莪术与甲状腺结节相互作用的 PPI 网络, 见图 3。该网络中涉及个 43 节点, 261 条边。根据 degree 值, 选取位列前十的核心靶点, 分别为 PTGS2、PPARG、BCL2、CASP3、ESR1、GSK3B、TGFB1、ESR2、CASP8、CDK2。

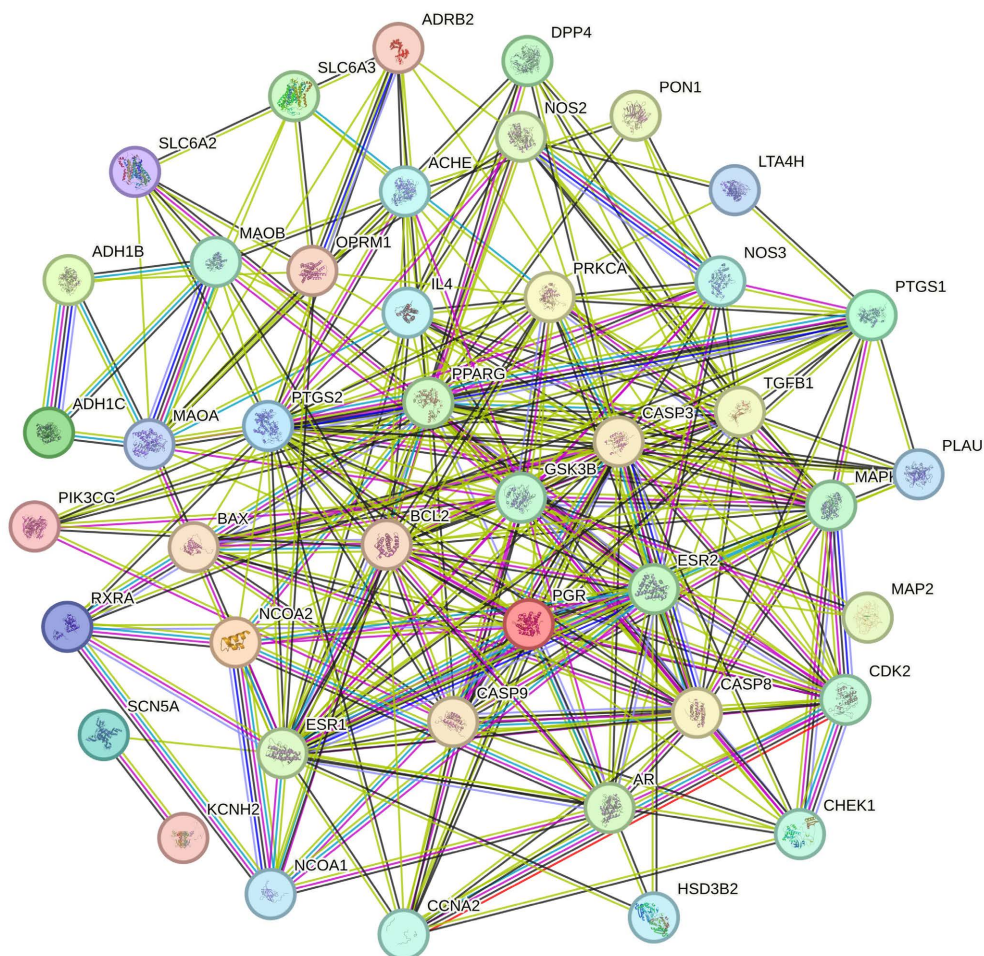


Figure 3. Protein-Protein Interaction (PPI) network diagram

图 3. PPI 网络图

3.5. GO 及 KEGG 富集分析结果

使用 R 语言对 44 个共同靶点开展 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析, 并对所得结果进行可视化呈现。GO 功能富集分析结果表明, 这些靶点分布于 1463 个条目之中, 其中归属于生物过程(biological process, BP)的有 1264 条, 主要涉及对雌二醇的应答(response to estradiol)、低氧反应(response to hypoxia)、核受体介导的信号通路(nuclear receptor-mediated signaling pathway)等; 细胞组分(cellular component, CC) 158 条, 主要涉及细胞器外膜(organelle outer membrane)、线粒体外膜(mitochondrial outer membrane)、Bcl-2 家族蛋白复合物(Bcl-2 family protein complex)等; 分子功能(molecular function, MF) 41 条, 主要涉及核 DNA 结合转录因子结合(DNA-binding transcription factor binding)、配体调控的转录因子活性(ligand-

modulated transcription factor activity)、转录共调节因子结合(transcription coregulator binding)等; 见图 4。KEGG 通路富集分析共获得 128 个信号通路, 主要涉及 p53 信号通路(p53 signaling pathway)、雌激素信号通路(Estrogen signaling pathway)、甲状腺激素信号通路(Thyroid hormone signaling pathway)、IL-17 信号通路(IL-17 signaling pathway)、VEGF 信号通路(VEGF signaling pathway)、PI3K-Akt 信号通路(PI3K-Akt signaling pathway)等, 将前 30 条通路结果绘制成气泡图, 见图 5。

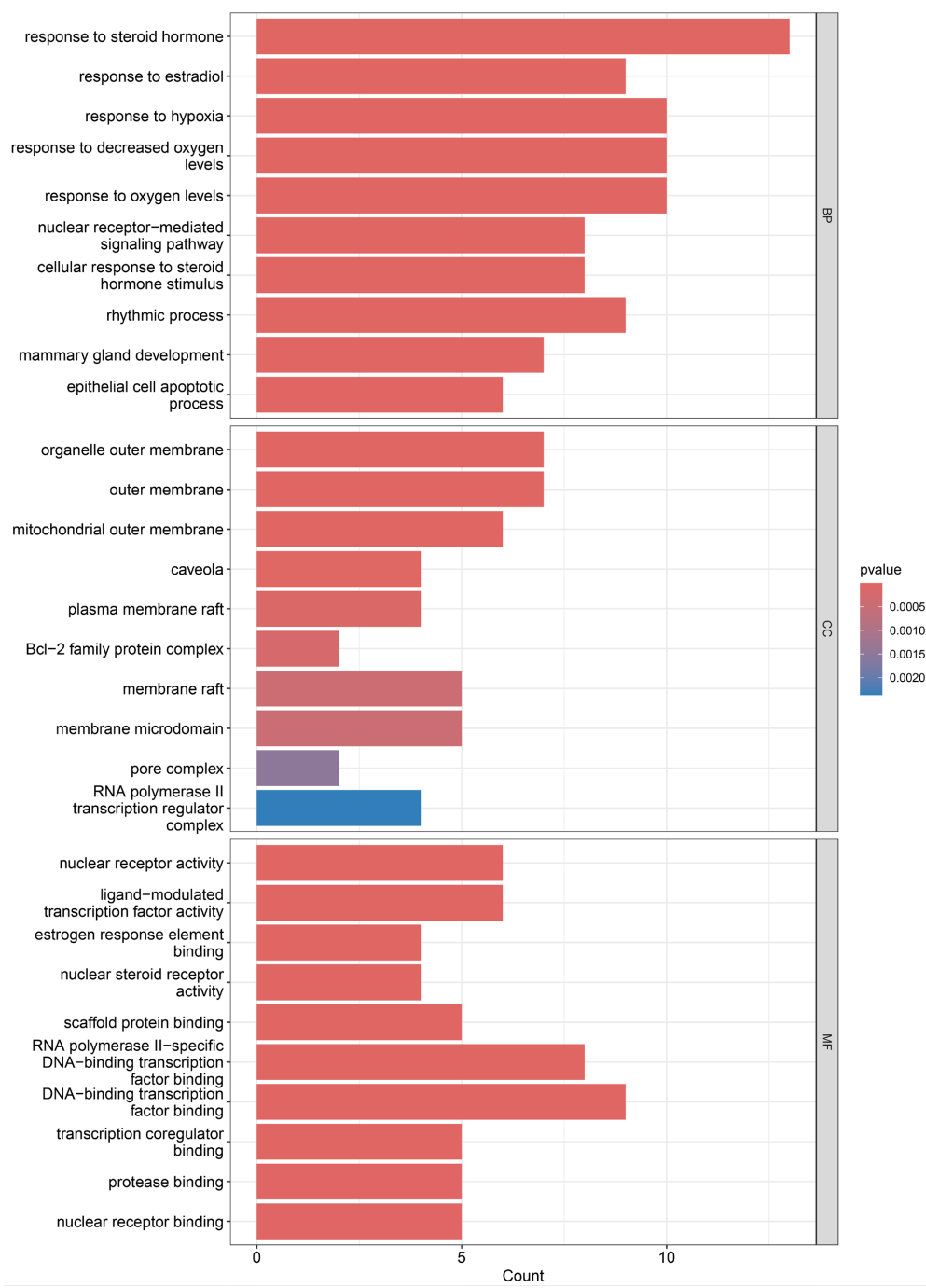


Figure 4. GO functional enrichment analysis chart
图 4. GO 功能富集分析图

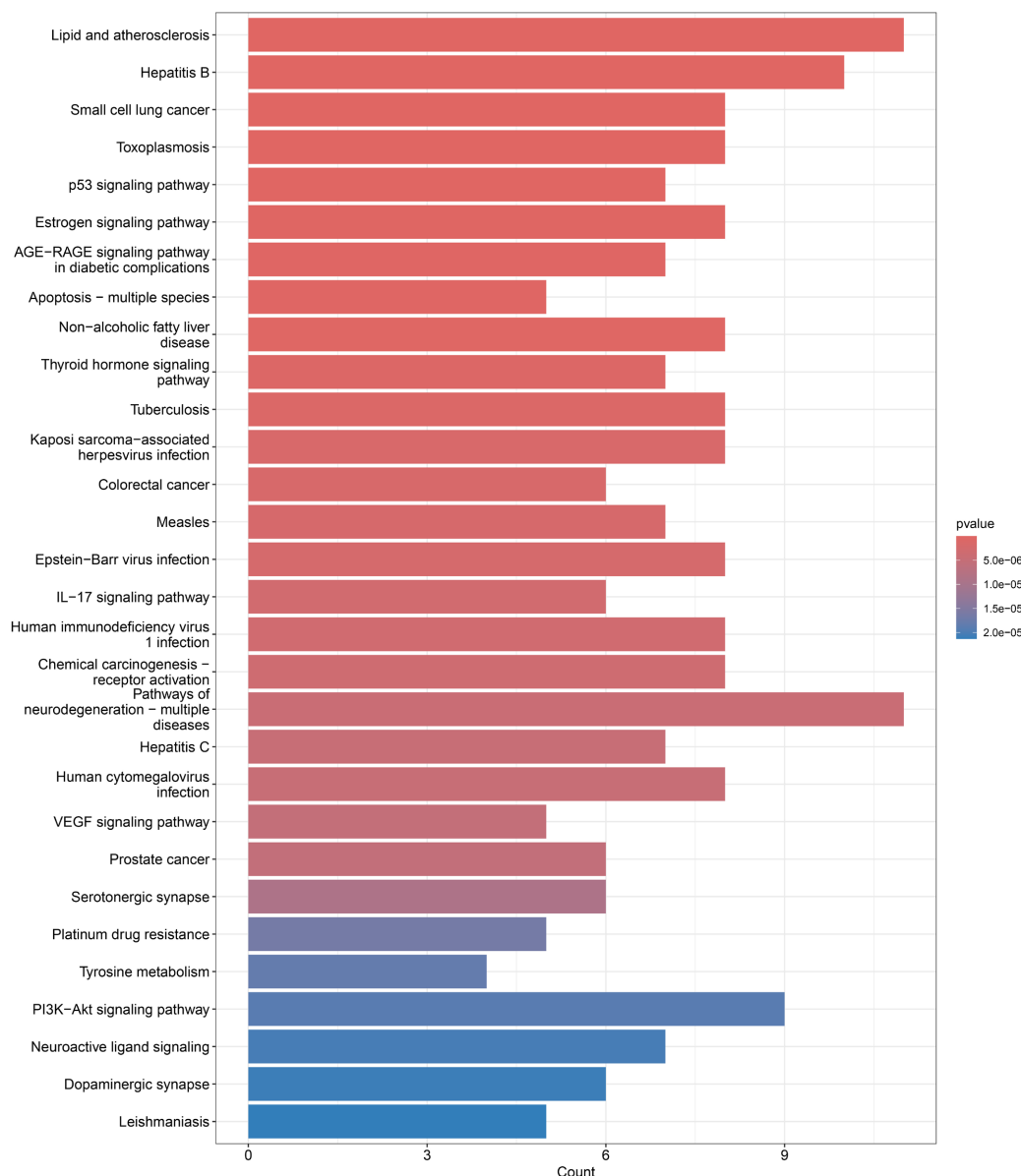


Figure 5. KEGG pathway enrichment analysis chart

图 5. KEGG 通路富集分析图

4. 讨论

网络药理学分析结果显示，三棱 - 莪术作用于甲状腺结节的关键活性成分包括反式齐多糖酸、常春藤皂苷元、 β -谷甾醇、芒柄花黄素、豆甾醇、双去甲氧基姜黄素，其主要作用靶点为 PTGS2、PPARG、BCL2、CASP3、ESR1、GSK3B、TGFB1、ESR2、CASP8、CDK2 等。

常春藤皂苷元具有广泛的生物活性，包括抑制肿瘤生长、抑制炎症反应、降血脂、抗糖尿病、抗抑郁、抗神经退行性病变以及抗利什曼原虫等[8]。 β -谷甾醇可抑制肿瘤细胞的增殖与发生，抑制肿瘤或癌细胞的分化与增殖，并可诱导肿瘤细胞凋亡[9]。在相关疾病治疗过程中，该作用或许也是其干预甲状腺结节的潜在作用机制。芒柄花黄素属于异黄酮类植物雌激素，具有抑制炎症反应、抑制肿瘤生长、改善糖代谢异常、抗氧化等作用[10]。豆甾醇具有抗炎、抗糖尿病、免疫调节、抗菌、抗氧化和神经保护特性

等多重药理活性[11]。双去甲氧基姜黄素具有抗氧化、抗炎等作用[12]。据此推测,上述5种药物成分是三棱-莪术药对发挥甲状腺结节治疗效应的中药活性成分,其药理作用经由抑制细胞增殖、激活细胞凋亡以及抑制细胞存活等多条途径共同实现。

PPI网络中筛选出PTGS2、PPARG为核心靶点。前列腺素内过氧化物合酶2(prostaglandin-endoperoxide synthase, PTGS2), 又称环氧合酶2(cyclooxygenase-2, COX-2), 是介导炎症诱导过程的关键诱导酶。在常规生理环境中, COX-2在组织中表达一般处于低水平, 而当机体发生炎症反应、组织损伤或出现其他病理刺激时, 会促使其出现异常过度表达。COX-2的过度表达可通过抑制细胞凋亡、促进肿瘤血管生成、加速细胞增殖及增强侵袭能力, 从而促进肿瘤发生[13]。研究表明, COX-2在甲状腺功能减退症、结肠癌、甲状腺癌等多种疾病中均可出现表达异常升高[13]-[15]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma, PPARG)是一类关键的转录调节蛋白, 在炎性细胞因子合成、胰岛素敏感以及细胞分化进程中发挥重要调控作用。以往研究多将PPARG视作脂肪生成过程的核心调控元件, 然而最新证据表明, PPARG在肿瘤相关领域中亦占据重要地位, 涉及对细胞周期停滞、程序性死亡、细胞增殖、侵袭能力及转移潜能等多个环节的调节[16]。综上所述, COX-2与PPARG作为分别调控炎症微环境与细胞恶性行为的关键分子, 二者在甲状腺结节的发生发展过程中可能形成协同作用, 共同介导了从局部炎症到肿瘤增殖、侵袭的病理生理进程。

富集分析结果显示, 三棱-莪术作用于甲状腺结节的信号通路主要有p53信号通路、雌激素信号通路、PI3K-Akt信号通路、IL-17信号通路等。p53基因家族及其所调控的下游靶基因网络, 构成了细胞在应答内外源应激信号时诱导程序性死亡的核心分子途径。当p53通路被激活后, 其蛋白产物作为转录因子可特异性启动下游效应基因的表达程序, 进而诱发一系列重要的细胞生物学事件, 包括细胞周期停滞、细胞程序性死亡或细胞老化。当细胞感知DNA损伤或癌基因活化等应激信号时, p53蛋白迅速启动其分子应答机制。该机制主要通过两条路径发挥作用: 其一, 借助对p21、GADD45等下游靶基因表达的转录水平调控, 促使细胞周期检查点激活, 从而使细胞周期进程停滞于G1/S或G2/M期, 为DNA损伤修复机制争取关键时间窗口; 其二, 当损伤程度超出细胞修复能力时, p53则通过上调PUMA、Bax等促凋亡基因的表达, 激活caspase级联反应, 启动程序性细胞死亡程序, 从而及时清除基因组不稳定的潜在恶性细胞, 在根本上抑制肿瘤的起始与演进[17]。PI3K-Akt信号通路是参与调控细胞增殖、生长、迁移、代谢及存活的关键信号通路之一。PI3K是一个由八种酶组成的家族, 分为三类, 分别为I类、II类以及III类, 其中I类PI3K主要被研究并证实在癌症中发挥关键作用[18]。Akt(亦称蛋白激酶B, PKB)是PI3K信号传导的核心介导因子。该蛋白由Akt1、Akt2以及Akt3三种亚型构成, 依次对应PKB α 、PKB β 以及PKB γ , 各由独立基因编码。激活后的Akt通过磷酸化下游靶蛋白, 调控细胞存活、周期进程、迁移、增殖、代谢、肿瘤生长及血管生成等关键生物学过程[19]。临床观察结果与多项体外及体内实验数据均表明, PI3K-AKT信号通路在甲状腺肿瘤的形成及其后续进展过程中, 均发挥着至关重要的核心调控作用, 研究进一步明确, 该信号通路在甲状腺肿瘤形成所关联的多种细胞生物学行为-如增殖、存活、侵袭及迁移能力-中处于核心支配地位[20]。研究表明, 对PI3K及AKT不同亚型的抑制可有效干扰甲状腺癌细胞的细胞周期正常进程, 其具体表现为G2/M期转换发生阻滞, 并能进一步引发细胞程序性死亡。基于现有研究成果, 可以得出明确结论: 三棱-莪术药对能够通过系统性调控如p53、PI3K-Akt等多个关键信号通路, 实现对甲状腺结节的治疗干预。

本研究运用网络药理学方法初步解析了三棱-莪术药对在干预甲状腺结节过程中的有效化学成分、潜在作用靶点及相关信号通路。结果显示, 三棱-莪术的关键活性成分是反式没食子酸、常春藤皂苷元、 β -谷甾醇、芒柄花黄素、豆甾醇及双去甲氧基姜黄素, 这些成分可经p53、PI3K-Akt、IL-17等信号通路作用于PTGS2、PPARG、BCL2等关键靶点, 进而干预甲状腺肿瘤细胞的异常增殖活动, 实现对甲状腺

结节的抑制作用。本文为三棱-莪术药对干预甲状腺结节的治疗提供了一定的理论参考,但由于未充分考虑不同病因及中医证型甲状腺结节患者的适用性差异,也未开展相应活性成分在体内的代谢转化与吸收特征的检测,尚需结合临床试验加以验证,从而为结论提供更为可靠的科学依据。

参考文献

- [1] 徐志伟, 李秀萍, 庄道平. 针药并用治疗甲状腺结节的疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2025, 44(8): 936-941.
- [2] Studen, K.B., Domagała, B., Gaberšček, S., Zaletel, K. and Hubalewska-Dydejczyk, A. (2024) Diagnosing and Management of Thyroid Nodules and Goiter—Current Perspectives. *Endocrine*, **87**, 39-47. <https://doi.org/10.1007/s12020-024-04015-8>
- [3] 贾春艳, 张兰. 甲状腺结节的中西医治疗研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2024, 40(8): 203-207.
- [4] 高天舒, 倪青. 甲状腺结节病证结合诊疗指南(2022) [J]. 中医杂志, 2023, 64(4): 425-432.
- [5] 徐永军, 张志玲, 陈宏. 中医药治疗甲状腺结节的现状与展望[J]. 中医药学报, 2024, 52(4): 85-90.
- [6] 王惠茹, 梁爽, 张骞, 等. 原发性肝癌中活血化瘀类常用中药的成分及作用分析[J]. 中国医药科学, 2024, 14(8): 45-48.
- [7] 唐荣霜, 石洲, 李晋奇, 等. 三棱莪术药对的研究进展[J]. 实用医院临床杂志, 2021, 18(5): 226-229.
- [8] Wang, W., Jin, Y., Liu, M., Zhang, S., Chen, H. and Song, J. (2025) Current Progress of Hederagenin and Its Derivatives for Disease Therapy (2017-Present). *Molecules*, **30**, Article No. 1275. <https://doi.org/10.3390/molecules30061275>
- [9] Wen, Y., Pang, L., Fan, L., Zhou, Y., Li, R., Zhao, T. and Zhang, M. (2023) β -Sitosterol Inhibits the Proliferation of Endometrial Cells via Regulating Smad7-Mediated TGF- β /Smads Signaling Pathway. *Cell*, **25**, 554-563.
- [10] Jin, M., Wei, L., Wang, J., Shen, Y., Gao, L., Zhao, F., et al. (2025) Formononetin: A Review of Its Source, Pharmacology, Drug Combination, Toxicity, Derivatives, and Drug Delivery Systems. *Frontiers in Pharmacology*, **16**, Article ID: 1534798. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1534798>
- [11] Valitova, J., Renkova, A., Beckett, R. and Minibayeva, F. (2024) Stigmasterol: An Enigmatic Plant Stress Sterol with Versatile Functions. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article No. 8122. <https://doi.org/10.3390/ijms25158122>
- [12] Jin, G., Xu, W., Tang, H., Cui, Y. and Zhang, H. (2024) Bisdemethoxycurcumin, a Curcumin, Protects Chondrocytes, and Reduces Cartilage Inflammation via the NRF2/HO-1/NLRP3 Pathway. *Immunity, Inflammation and Disease*, **12**, e1195. <https://doi.org/10.1002/iid3.1195>
- [13] Al-Maghrabi, J. and Gomaa, W. (2022) High COX-2 Immunostaining in Papillary Thyroid Carcinoma Is Associated with Adverse Survival Outcomes. *Annals of Saudi Medicine*, **42**, 359-365. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2022.359>
- [14] Nam, S.M., Kim, J.W., Yoo, D.Y., Jung, H.Y., Chung, J.Y., Kim, D.W., et al. (2018) Hypothyroidism Increases Cyclooxygenase-2 Levels and Pro-Inflammatory Response and Decreases Cell Proliferation and Neuroblast Differentiation in the Hippocampus. *Molecular Medicine Reports*, **17**, 5782-5788. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8605>
- [15] 贺旻知歌, 姜旭, 张志文, 等. PTGS2 调控细胞增殖及抗氧化能力影响结肠癌患者预后[J]. 基础医学与临床, 2024, 44(11): 1522-1529.
- [16] 贡浩, 周锦纹, 张锋, 等. 敲减 PPARG 对乳腺癌 MCF-7 细胞裸鼠移植瘤生长影响的研究[J]. 中国现代普通外科进展, 2023, 26(2): 89-92+110.
- [17] Wang, H., Guo, M., Wei, H. and Chen, Y. (2023) Targeting p53 Pathways: Mechanisms, Structures and Advances in Therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, Article No. 92. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01347-1>
- [18] Thibault, B., Ramos-Delgado, F. and Guillermet-Guibert, J. (2023) Targeting Class I-II-III PI3Ks in Cancer Therapy: Recent Advances in Tumor Biology and Preclinical Research. *Cancers*, **15**, Article No. 784. <https://doi.org/10.3390/cancers15030784>
- [19] Shariati, M. and Meric-Bernstam, F. (2019) Targeting AKT for Cancer Therapy. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **28**, 977-988. <https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1676726>
- [20] Brzezianska, E. and Pastuszak-Lewandoska, D. (2011) A Minireview: The Role of MAPK/ERK and PI3K/Akt Pathways in Thyroid Follicular Cell-Derived Neoplasm. *Frontiers in Bioscience*, **16**, 422-439. <https://doi.org/10.2741/3696>