

# 疏木培土方基于多条炎症通路多靶点治疗桥本甲状腺炎的药理机制探究

赵颖洁<sup>1</sup>, 于波<sup>2\*</sup>, 徐宁<sup>2</sup>, 李松埔<sup>2</sup>, 樊伟业<sup>2</sup>, 姚佳兴<sup>2</sup>, 李扬<sup>2</sup>

<sup>1</sup>黑龙江省中医药科学院外科, 黑龙江 哈尔滨

<sup>2</sup>齐齐哈尔市第一医院甲状腺外科, 黑龙江 齐齐哈尔

收稿日期: 2026年3月27日; 录用日期: 2026年5月18日; 发布日期: 2026年5月27日

## 摘要

目的: 本研究采用网络药理学方法, 探究疏木培土方治疗桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis, HT)的潜在物质基础与作用机制。方法: 通过TCMSP (<https://old.tcmsp-e.com/>)数据库筛选复方活性成分并筛选其作用靶点, 经Cytoscape3.10.4构建“成分-靶点”网络, 以“度值(Degree)”为指标识别关键活性成分; 在Genecards (<https://www.genecards.org/>)、OMIM (<https://www.omim.org/>)数据库获取的HT相关靶点, 将药物预测靶点与疾病靶点通过微生信平台(<https://www.bioinformatics.com.cn/>)取交集, 得到靶点, 并在Metascape平台(<https://metascape.org>)以“Homo sapiens”进行基因本体(GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析; 通过STRING12.0 (<https://cn.string-db.org/>)数据库构建共同靶点PPI网络, 通过Cytoscape中的MCODE插件筛选核心模块, 再经cytoHubba插件筛选得到核心靶点; 将筛选获得的核心靶点与关键活性成分进行分子对接验证。结果: 经筛选获得152个共同靶点, 如JUN、CASP3、IL6等, 确定木犀草素(Luteolin)、山奈酚(Kaempferol)、槲皮素(Quercetin)等关键活性成分; GO与KEGG富集分析显示, 疏木培土方-桥本甲状腺炎共同靶点显著富集于自身免疫性甲状腺疾病等免疫炎症相关通路。分子对接验证表明核心成分与核心靶点结合活性良好。结论: 疏木培土方可能通过多成分、多靶点、多通路协同发挥免疫调节与抗炎作用, 为其治疗HT的科学内涵提供了潜在的作用机制假说和进一步实验研究的方向。

## 关键词

桥本甲状腺炎, 肝郁脾虚, 疏木培土方, 网络药理学, IL6, 炎症通路, 分子对接

## Exploration of the Pharmacological Mechanism of Shumu Peitu Formula in Treating of Hashimoto's Thyroiditis Based on Multiple Inflammatory Pathways

\*通讯作者。

文章引用: 赵颖洁, 于波, 徐宁, 李松埔, 樊伟业, 姚佳兴, 李扬. 疏木培土方基于多条炎症通路多靶点治疗桥本甲状腺炎的药理机制探究[J]. 中医学, 2026, 15(5): 370-388. DOI: 10.12677/tcm.2026.155293

Yingjie Zhao<sup>1</sup>, Bo Yu<sup>2\*</sup>, Ning Xu<sup>2</sup>, Songpu Li<sup>2</sup>, Weiye Fan<sup>2</sup>, Jiaxing Yao<sup>2</sup>, Yang Li<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgery, Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

<sup>2</sup>Thyroid Surgery Department of Qiqihar First Hospital, Qiqihar Heilongjiang

Received: March 27, 2026; accepted: May 18, 2026; published: May 27, 2026

## Abstract

**Objective:** This study employed a network pharmacology approach to investigate the potential material basis and mechanism of action of the Shumu Peitu formula in the treatment of Hashimoto's thyroiditis (HT). **Methods:** The active components of the compound formula and their corresponding targets were screened via the TCMSP database (<https://old.tcmsp-e.com/>). A "component-target" network was constructed using Cytoscape 3.10.4, and key active components were identified based on the "Degree" value. HT-related targets were obtained from the Genecards (<https://www.genecards.org/>) and OMIM (<https://www.omim.org/>) databases. The intersection of the drug-predicted targets and disease targets was obtained using the MicroBioinformatics platform (<https://www.bioinformatics.com.cn/>). Gene Ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were performed on the intersecting targets in the Metascape platform (<https://metascape.org>) with the organism set as *Homo sapiens*. A protein-protein interaction (PPI) network of the common targets was constructed via the STRING 12.0 database (<https://cn.string-db.org/>). Core modules were screened using the MCODE plugin in Cytoscape, and core targets were further identified with the cytoHubba plugin. Molecular docking verification was conducted between the screened core components and core targets. **Results:** A total of 152 common targets were identified, including JUN, CASP3, and IL6. Key active components such as Luteolin, Kaempferol, and Quercetin were confirmed. GO and KEGG enrichment analyses revealed that the common targets of the Shumu Peitu formula and HT were significantly enriched in immune-inflammatory related pathways, such as autoimmune thyroid disease. Molecular docking verification demonstrated favorable binding activity between the core components and core targets. **Conclusion:** The Shumu Peitu formula may exert immunomodulatory and anti-inflammatory effects through the synergistic action of multiple components, multiple targets, and multiple pathways, providing a scientific basis for its therapeutic efficacy in treating HT.

## Keywords

Hashimoto's Thyroiditis, Liver Stagnation and Spleen Deficiency, Shumu Peitu Formula, Network Pharmacology, Interleukin-6, Inflammatory Pathway, Molecular Docking

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

桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis, HT)是全球常见的自身免疫性甲状腺疾病,患病率 7.5%, 女性风险为男性 4 倍,且存在显著的地域与经济水平差异[1]。发病具有人群异质性、疾病关联性及恶性风险。HT 以甲状腺肿为最常见临床表现,可伴颈部疼痛、声音改变等局部表现,严重影响生活质量[2]。中医将桥本甲状腺炎归属于“癭病”范畴。《素问·六元正纪大论》言“木郁达之”,肝主疏泄,喜条达而恶

抑郁,情志失和致肝失疏泄则气机郁滞,脾主运化因肝木乘脾而失职,痰湿内生与血瘀交织壅结于颈前肝经循行要地——甲状腺,约 32.50%的 HT 患者为肝郁脾虚型[2]。疏木培土方由柴胡、厚朴、法半夏、川芎、陈皮、紫苏梗、茯苓、生白术 8 味药组成,具有疏肝解郁、健运脾胃之功效,方中柴胡疏解肝郁、畅达气机为君,紫苏梗助其疏肝和胃、宽中散结,二者相须增强理气之力,破解肝郁气滞之根本。生白术健脾益气、燥湿利水,茯苓健脾渗湿、宁心安神,二者相须筑牢脾运根基,阻断“肝木乘脾”之传变;陈皮理气健脾、燥湿化痰,厚朴行气消胀、降逆和胃,二者协同调理脾胃气机,助脾升胃降以复“一气周流”枢纽之功;法半夏燥湿化痰、消痞散结,直击颈前痰凝之标,川芎活血行气、通络止痛,散瘀滞之结,二者痰瘀同治,化解病理产物堆积;诸药君臣佐使分明,疏肝与健脾并行、理气与化痰同施、活血与散结兼顾,精准契合肝郁脾虚、痰瘀互结的核心病机。疏木培土方在临床治疗 HT 时显示出良好疗效。然而,疏木培土方的化学成分和作用机制尚不明确。本研究采用网络药理学方法,结合分子对接技术,系统预测疏木培土方治疗桥本甲状腺炎的潜在活性成分、作用靶点及信号通路,旨在为该方剂的临床应用与后续深入研究提供科学依据。

## 2. 材料与方

### 2.1. 复方活性成分的筛选与靶点预测

将疏木培土方中 8 味药的化学成分通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <https://old.tcmsp-e.com/>)进行检索。根据药物吸收、分布、代谢、排泄(ADME)相关参数,以口服生物利用度(OB) > 30%、类药性(DL) > 0.18、半衰期(HL) > 4 h 为条件筛选潜在活性成分。筛选所得活性成分在 TCMSP 数据库进一步筛选预测靶点,并经 UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org/>)统一基因名。

### 2.2. 疾病靶点收集

以“Chronic lymphocytic thyroiditis”、“Hashimoto disease”、“Hashimoto thyroiditis”、“Hashimoto’s thyroiditis”和“Lymphocytic thyroiditis of Hashimoto”为关键词,在 Genecards (<https://www.genecards.org/>)和 OMIM (<https://www.omim.org/>)数据库中检索 HT 相关靶点。

### 2.3. 网络构建与分析

将药物预测靶点与疾病靶点取交集,获得共同靶点,并使用微生信平台 (<https://www.bioinformatics.com.cn/>)绘制韦恩图。利用 Cytoscape3.10.4 软件构建“疏木培土方-活性成分-共同靶点”网络图,并以“度值(Degree)”为指标识别关键活性成分。将共同靶点导入 STRING12.0 数据库(<https://cn.string-db.org/>),设置物种为“Homo sapiens”,最低相互作用阈值设为“中等置信度(>0.400)”,获取 PPI 网络信息。随后将数据导入 Cytoscape,经 MCODE 插件筛选核心模块后,使用 cytoHubba 插件的最大集团中心性(MCC)算法筛选得到核心靶点。

### 2.4. 富集分析

将共同靶点列表输入 Metascape 平台(<https://metascape.org/>),设置物种为“Homo sapiens”,进行基因本体(GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。

### 2.5. 分子对接验证

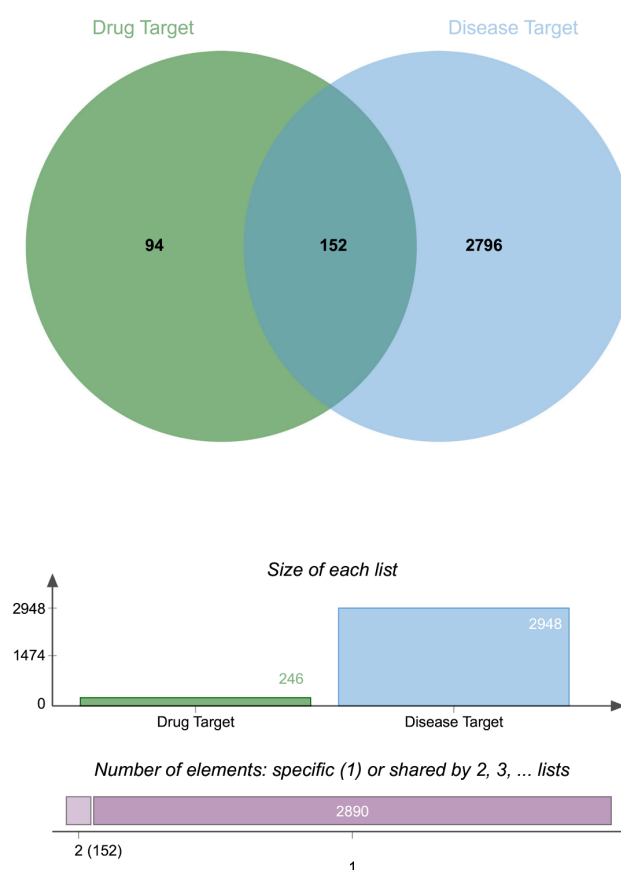
为验证网络分析可靠性,将利用 cytoHubba 插件筛选得到的核心靶点,与“成分-靶点”网络中连接度排名前 5 的核心成分进行分子对接。从 RCSB PDB 数据库(<https://www.rcsb.org/>)下载靶点蛋白的晶

体结构, 从 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 下载配体小分子的 3D 结构。使用 AutoDock Tools1.5.6 软件对蛋白和配体进行加氢、计算电荷等预处理。使用 AutoDock Vina1.1.2 进行半柔性对接, 结合能  $\leq -5.0$  kcal/mol 被认为具有较好的结合活性。结果使用 PyMOL3.1 软件进行可视化。

### 3. 结果

#### 3.1. 活性成分与潜在靶点

从疏木培土方中共筛选出 45 个符合 OB、DL 及 HL 标准的活性成分, 包括槲皮素(Quercetin), 木犀草素(Luteolin), 山奈酚(Kaempferol), 柚皮素(Naringenin)及黄芩素(Baicalein)等。经 TCMSMP 数据库进一步筛选, 共获得 246 个药物相关靶点。从疾病数据库中共收集到 HT 相关靶点 2948 个。取交集后, 获得 152 个疏木培土方治疗 HT 的潜在作用靶点(图 1)。



**Figure 1.** Acquisition of intersection targets

**图 1.** 交集靶点获取

#### 3.2. “成分 - 靶点”网络与 PPI 网络分析

构建的“疏木培土方 - 活性成分 - 共同靶点”网络(图 2)包含 187 个节点和 318 条边(图 2)。其中, 槲皮素(Quercetin)、木犀草素(Luteolin)、山奈酚(Kaempferol), 柚皮素(Naringenin)及黄芩素(Baicalein)等成分的度值较高, 提示它们可能是复方发挥药效的关键物质基础。PPI 网络包含 150 个节点和 3832 条边, 经 MCODE 插件筛选核心模块后, 结合 cytoHubba 插件 MCC 算法筛选, 得到得分最高的前 10 个核心靶点(图 3)。

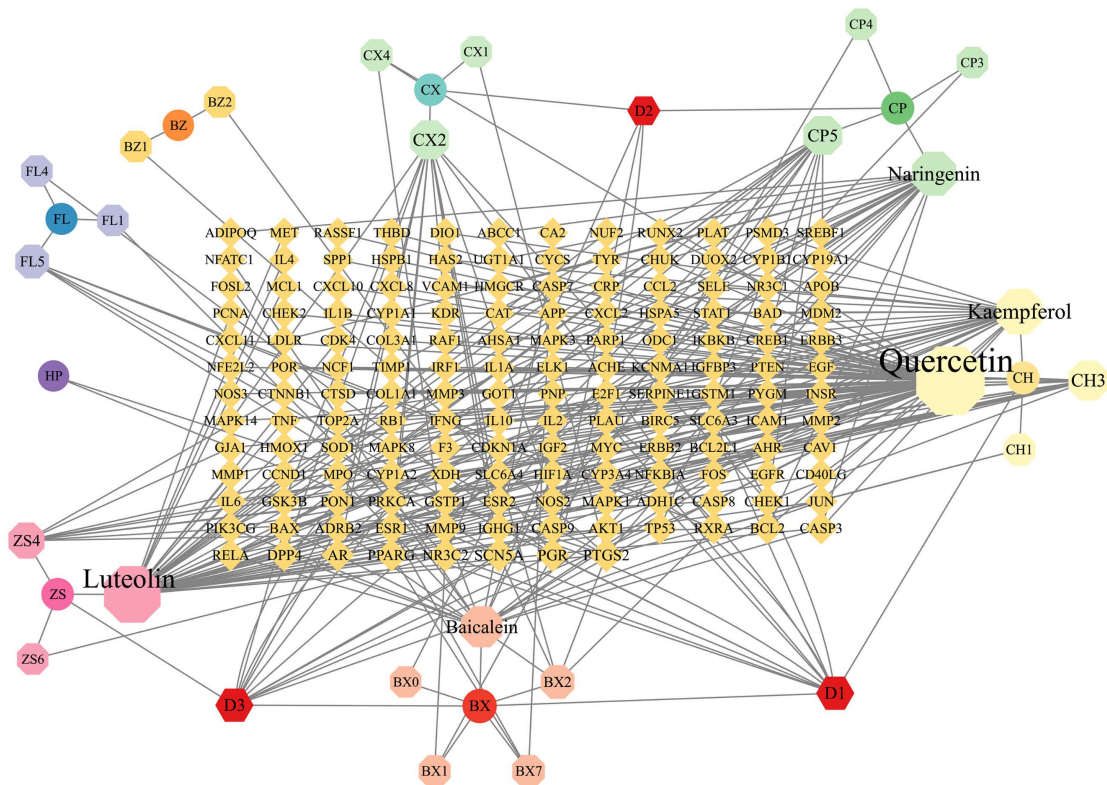


Figure 2. “Shumu Peitu formula—active components—common targets” network  
图 2. “疏木培土方 - 活性成分 - 共同靶点”网络

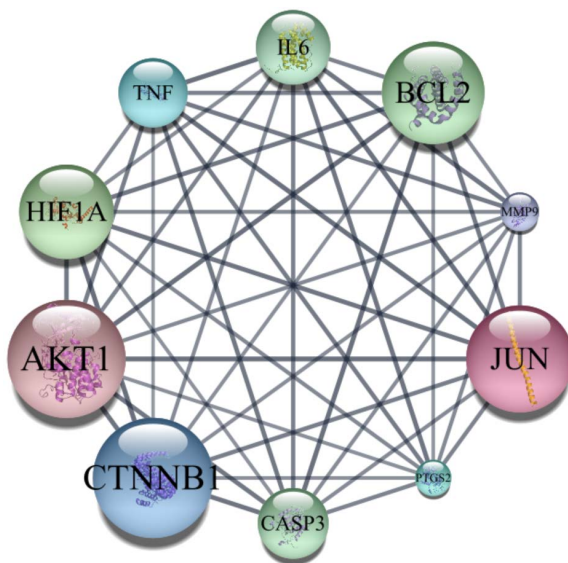


Figure 3. Core targets  
图 3. 核心靶点

### 3.3. GO 与 KEGG 富集分析

#### GO 富集分析

疏木培土方治疗桥本甲状腺炎(HT)的交集靶点在生物学过程(BP)、细胞组分(CC)、分子功能(MF)三

个维度均呈现显著且聚焦的富集特征，形成“功能过程 - 空间定位 - 分子活性”三位一体的协同调控网络，从多维度精准靶向 HT “免疫紊乱 - 细胞损伤 - 激素失衡”的核心病理机制

生物学过程(BP)层面聚焦病理环节的全链条调控，对 152 个交集靶点进行 GO 生物学过程富集分析，共获得 1698 个显著富集过程( $q < 0.05$ ) (见图 4)，其中外源物质刺激反应(GO:0009410,  $\text{Log}(q \text{ 值}) = -38.79$ , 富集倍数 20.08)、脂质细胞应答(GO:0071396,  $\text{Log}(q \text{ 值}) = -37.01$ , 富集倍数 15.48)等为最显著过程；从功能模块看，应激反应相关过程(248 个, 占 14.61%)、细胞信号相关过程(212 个, 占 12.49%)、代谢调控相关过程(151 个, 占 8.89%)及炎症免疫相关过程(108 个, 占 6.36%)为主要富集方向，同时涉及 41 个激素相关过程(占 2.41%)及甲状腺发育(GO:0030878)等间接调控甲状腺功能的过程，且细胞凋亡正调控、细胞迁移调控等过程亦显著富集，提示疏木培土方可能通过调控应激反应 - 信号转导 - 代谢平衡 - 炎症抑制多维度网络，恢复免疫稳态、改善激素代谢、减轻甲状腺组织损伤，从而发挥治疗桥本甲状腺炎的作用。核心基因(如 JUN、CASP3、CTNNB1、PTGS2、MMP9、IL6 等)与多条关键生物学过程显著富集关联，其功能涵盖炎症调控、细胞凋亡、增殖信号传导等核心生理病理机制，富集的生物学过程主要集中于应激响应(化学应激、氧化应激、辐射、紫外线等)、内源性凋亡通路、平滑肌细胞增殖正调控及神经元死亡调控等领域。这表明上述基因可能通过调控相关应激响应与细胞功能通路，参与桥本甲状腺炎的生理病理过程。综上，核心靶点的生物学机制涉及应激响应、细胞增殖与凋亡的精细调控，且各过程间存在紧密的信号传导与调控关联(图 5~7)。

细胞组分(CC)层面明确了复方作用的空间靶向特征，GO-CC 富集分析共获得 78 个显著富集组分( $q < 0.05$ )，其中膜筏(GO:0045121,  $\text{Log}(q \text{ 值}) = -14.6179$ , 富集倍数 14.3561)与膜微结构域(GO:0098857,  $\text{Log}(q \text{ 值}) = -14.6179$ , 富集倍数 14.2581)富集最显著，涉及 21 个核心靶点，占比 13.82%；转录调节复合物(GO:0005667,  $\text{Log}(q \text{ 值}) = -11.7519$ )，涉及 23 个靶点，占比 15.13%，Bcl-2 家族蛋白复合物(GO:0097136, 富集倍数 = 99.4671)亦显著富集；从功能分布看，膜相关结构域(19 个, 占 24.36%)、蛋白复合物(18 个, 占 23.08%)为主要类别，另有少量细胞器与细胞连接相关组分；提示核心靶点主要定位于细胞膜信号平台与核内转录调控部位，通过调控膜上免疫信号转导、核内基因表达及细胞凋亡相关复合物功能，实现免疫调节、甲状腺细胞保护，为本方治疗 HT 提供空间作用依据。

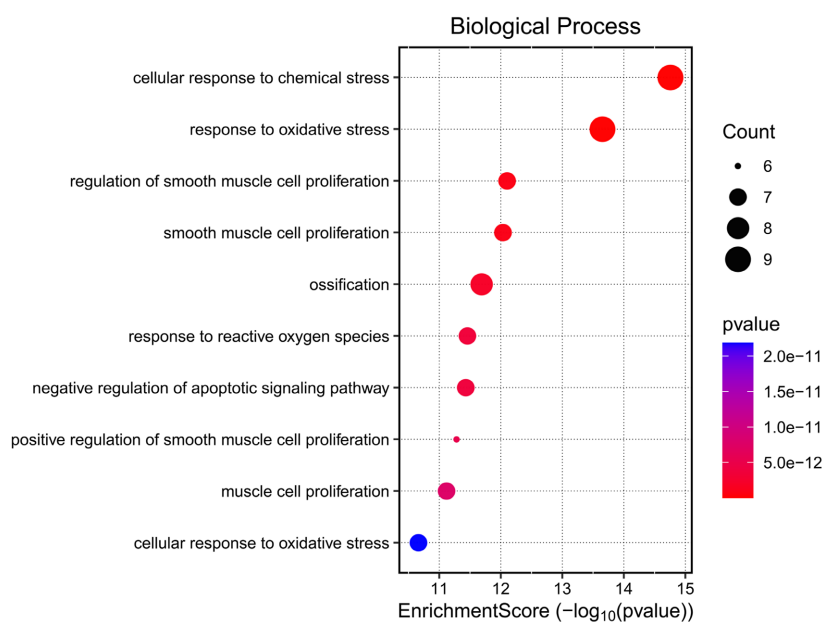


Figure 4. Core gene GO\_BP enrichment bubble plot  
图 4. 核心基因 GO\_BP 富集气泡图

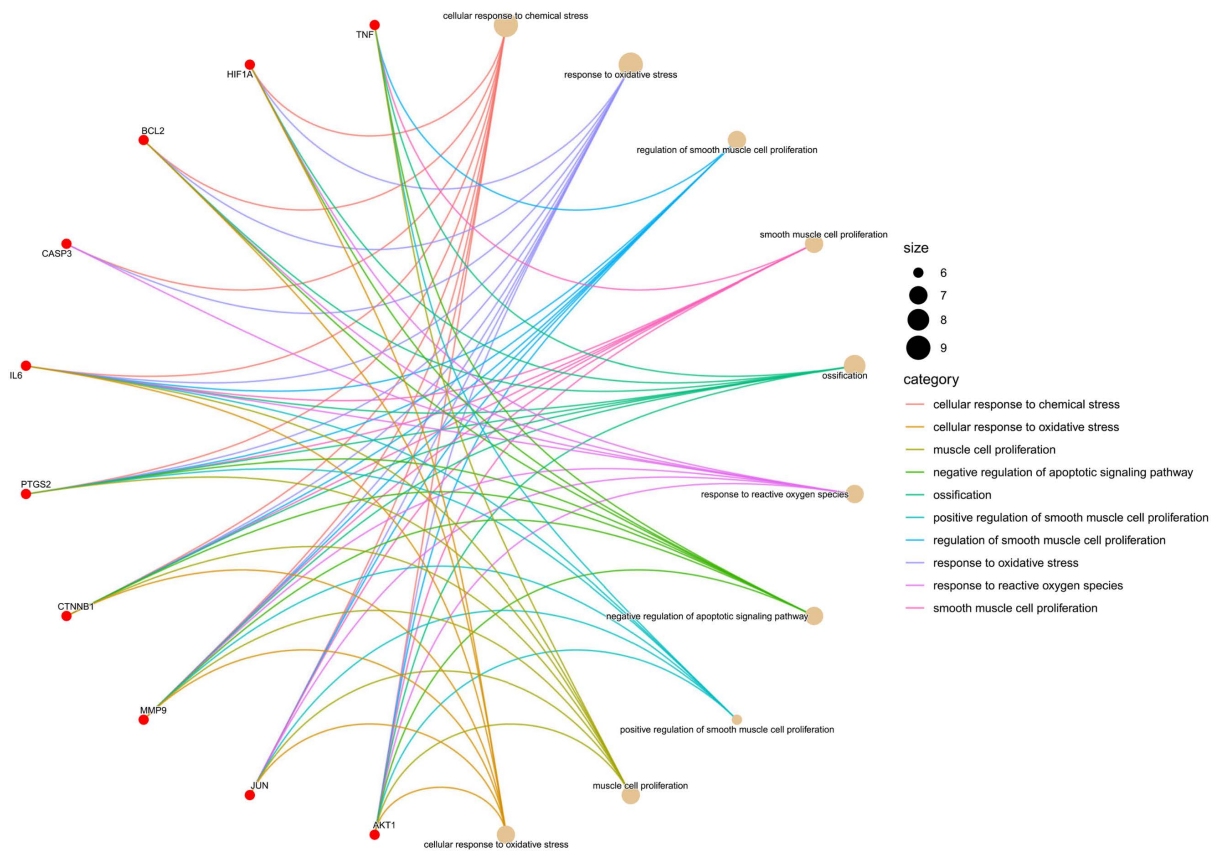


Figure 5. Core gene GO\_BP enrichment micro-level diagram  
图 5. 核心基因 GO\_BP 富集微观层级图

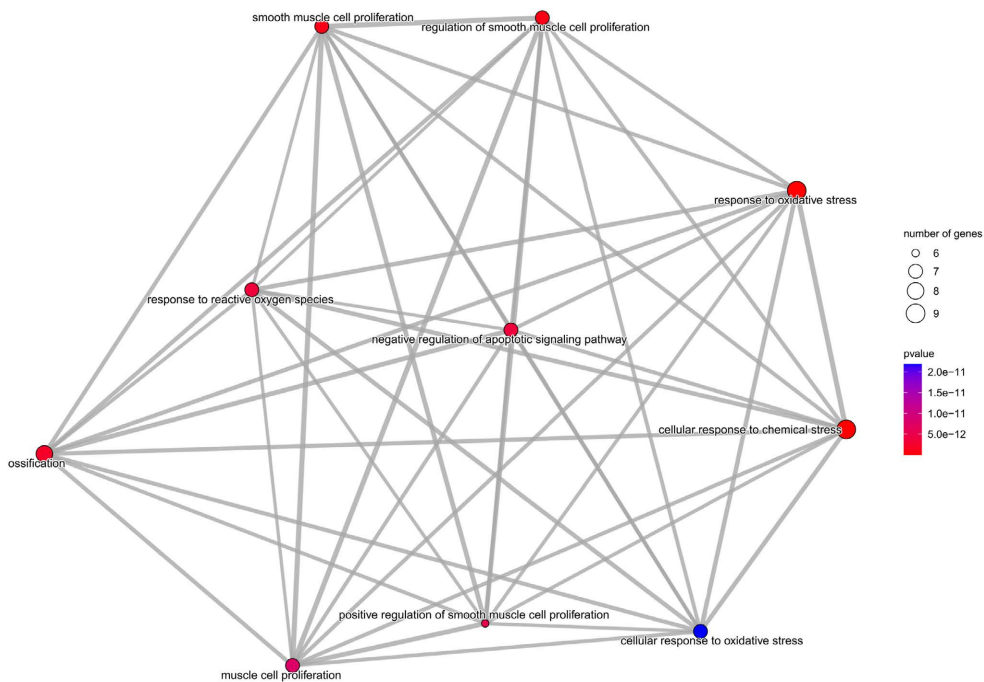
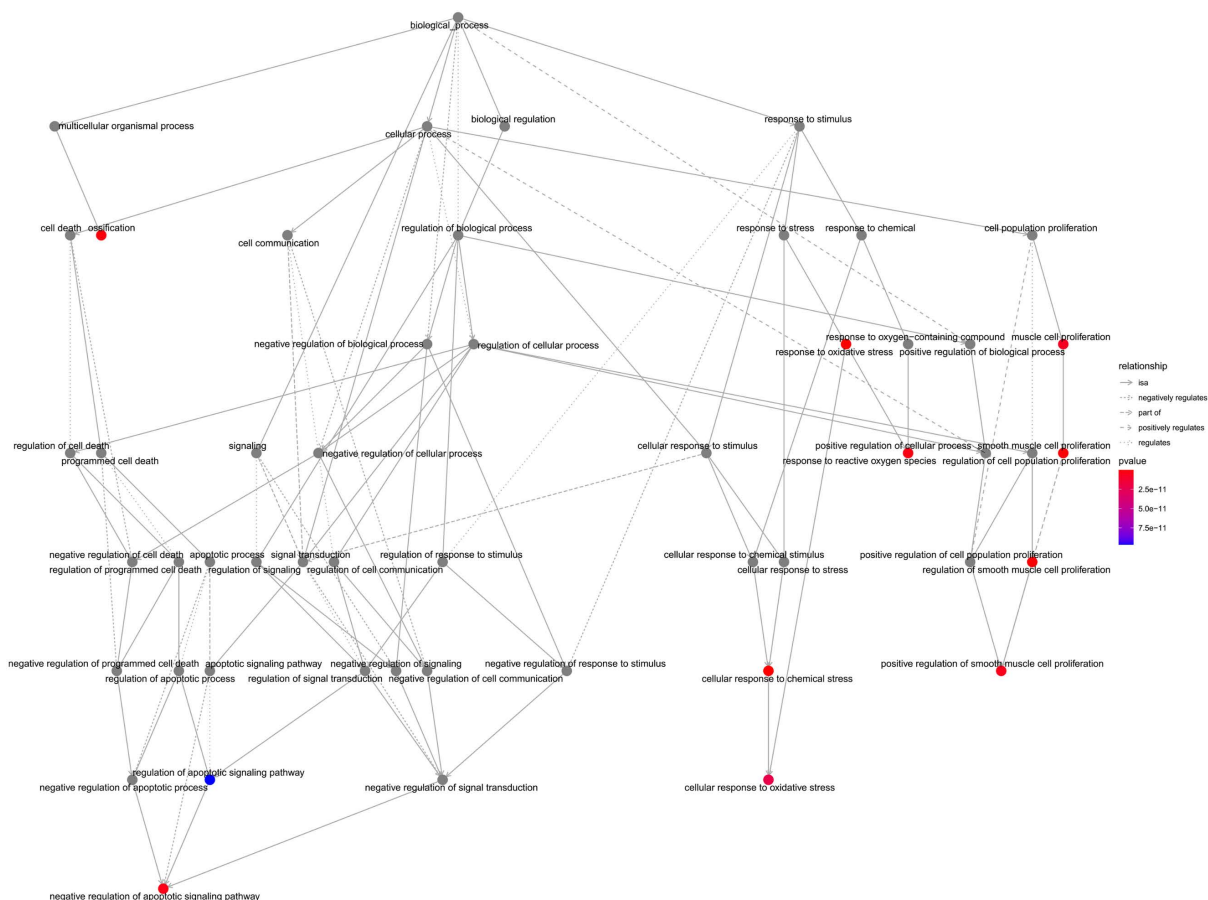


Figure 6. Core gene GO\_BP enrichment meso-level diagram  
图 6. 核心基因 GO\_BP 富集中观层级图



**Figure 7.** Core gene GO\_BP enrichment macro-level diagram  
**图 7.** 核心基因 GO\_BP 富集宏观层级图

核心基因 JUN、CASP3、CTNNB1、PTGS2、MMP9、IL6 等在细胞组分(CC)中的富集主要涉及细胞膜及膜相关结构(如膜筏、膜微区、核膜、细胞器外膜等)、细胞器腔室(内质网腔)、复合物结构(转录调节复合物、RNA 聚合酶II转录调节复合物、孔复合物)及吞噬小体,其功能发挥与这些特定细胞组分的定位密切相关(图 8~11)。

分子功能(MF)锁定了核心分子活性靶点, GOMF 富集分析, 共获得 150 个显著富集功能( $q < 0.05$ ) (见图 12), 其中转录因子结合(GO:0008134)富集最显著( $\text{Log}(q \text{ 值}) = -19.0943$ , 富集倍数 10.5221, 涉及 32 个靶点, 占 21.05%), DNA 结合转录因子结合(GO:0140297,  $\text{Log}(q \text{ 值}) = -16.0781$ )与激酶结合(GO:0019900,  $\text{Log}(q \text{ 值}) = -15.3036$ )次之; 另有 25 个功能富集倍数超 30, 以 BH3 结构域结合(GO:0051434, 132.6228 倍)、雌激素 2-羟化酶活性(GO:0101021, 110.5190 倍)为代表, 特异性关联细胞凋亡调控与激素代谢; 从分类看, 结合相关功能(83 个, 55.33%)、酶活性相关功能(70 个, 46.67%)、受体相关功能(19 个, 12.67%)为主导, 提示核心靶点可通过转录调控、激酶信号调控、凋亡保护及激素代谢调节的协同作用, 整合“基因表达 - 信号传导 - 细胞保护”网络, 为方剂治疗 HT 提供分子功能依据。

核心基因所富集的分子功能主要集中于蛋白结合相关类别, 包括磷酸酶结合(如蛋白磷酸酶 2A 结合)、蛋白酶结合、泛素/类泛素连接酶结合、DNA 结合转录因子结合(含 RNA 聚合酶 II 特异性结合)及细胞因子受体结合、肿瘤坏死因子受体超家族结合等。这提示核心基因主要通过磷酸酶、转录因子、泛素相关酶及细胞因子受体等分子结合发挥作用, 其功能核心聚焦于蛋白相互作用及信号分子结合介导的调控过程,

通过与酶、转录因子、受体等分子的特异性结合介导调控，各结合功能间存在明确的分类关联(图 13~15)。

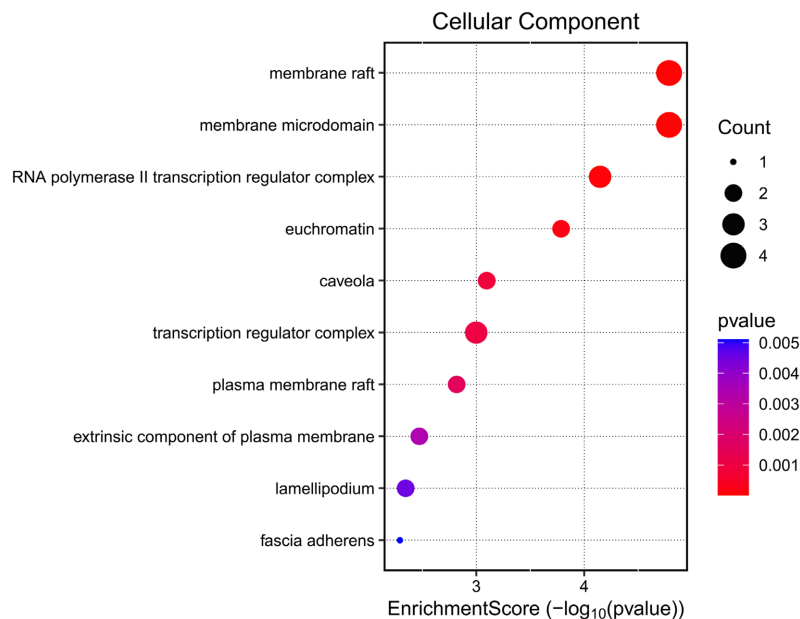


Figure 8. Core gene GO\_CC enrichment bubble plot  
图 8. 核心基因 GO\_CC 富集气泡图

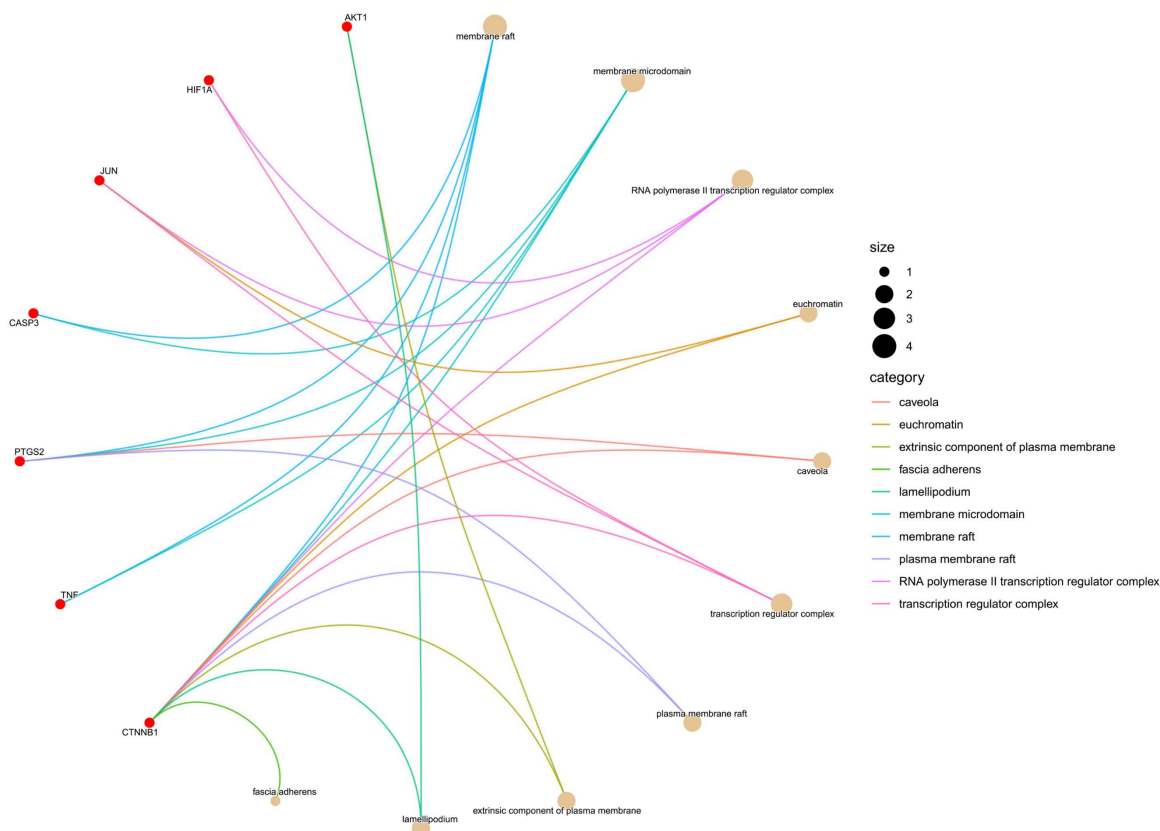
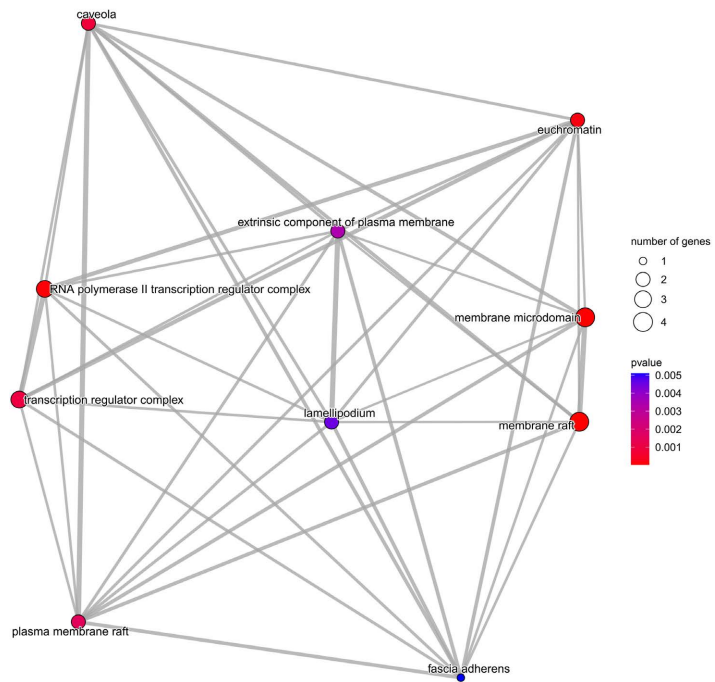
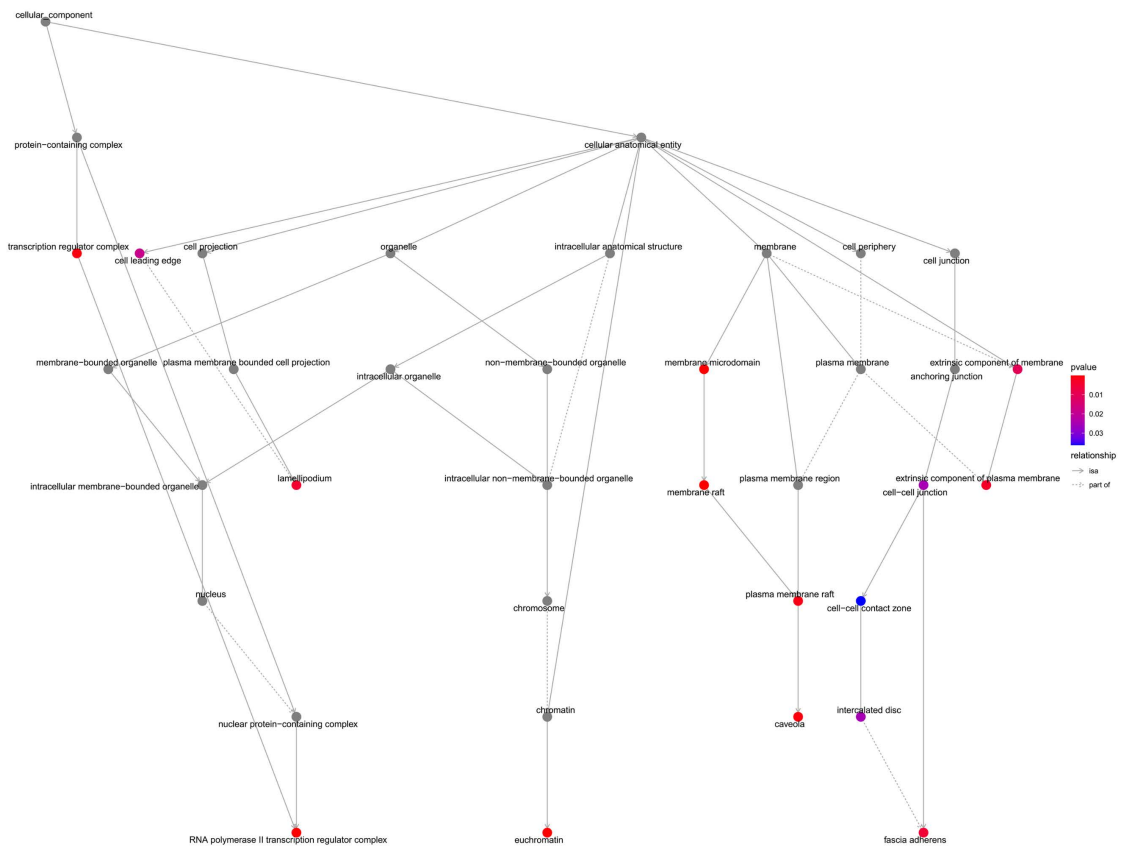


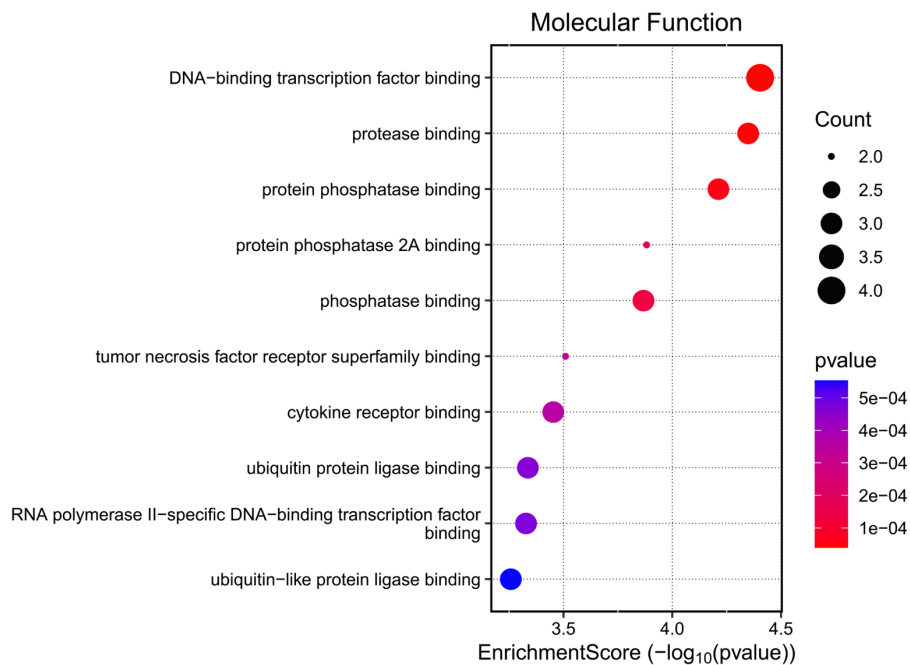
Figure 9. Core gene GO\_CC enrichment micro-level diagram  
图 9. 核心基因 GO\_CC 富集微观层级图



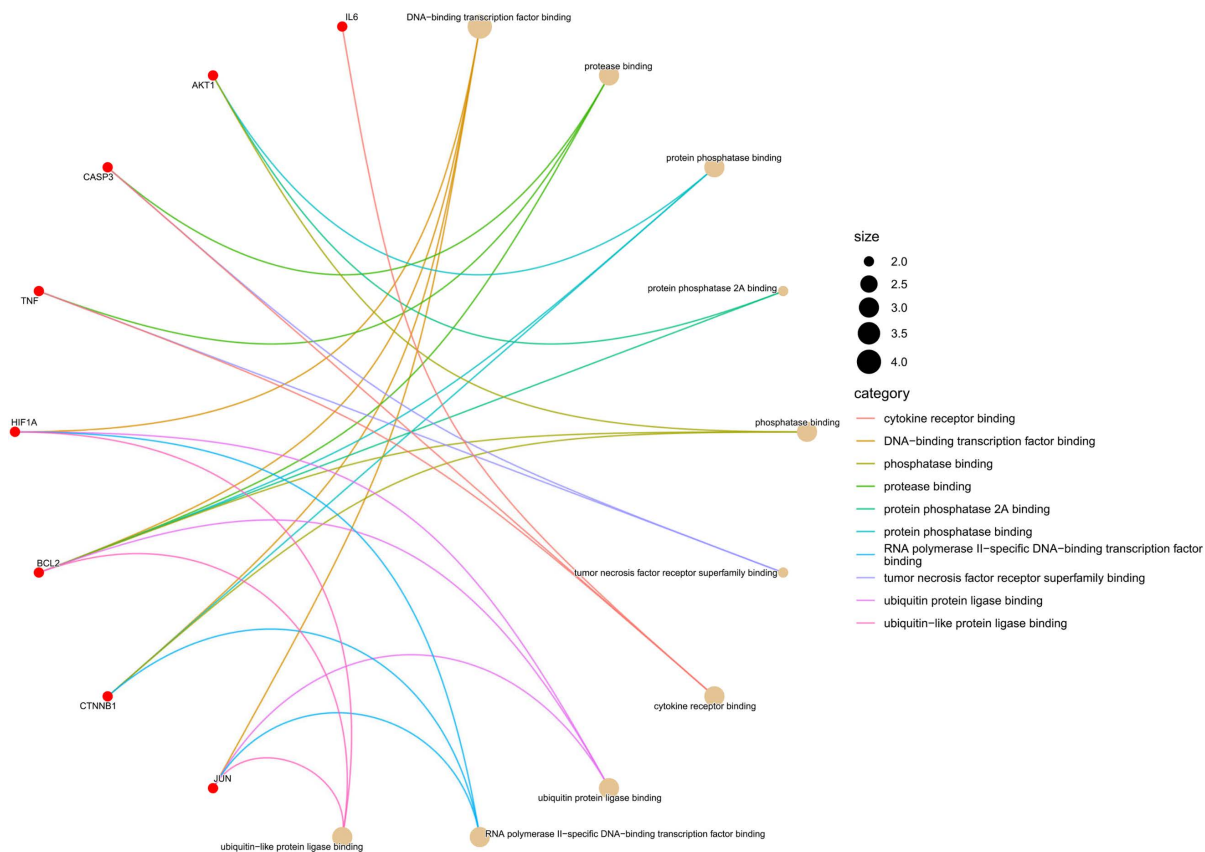
**Figure 10.** Core gene GO\_CC enrichment meso-level diagram  
**图 10.** 核心基因 GO\_CC 富集中观层级图



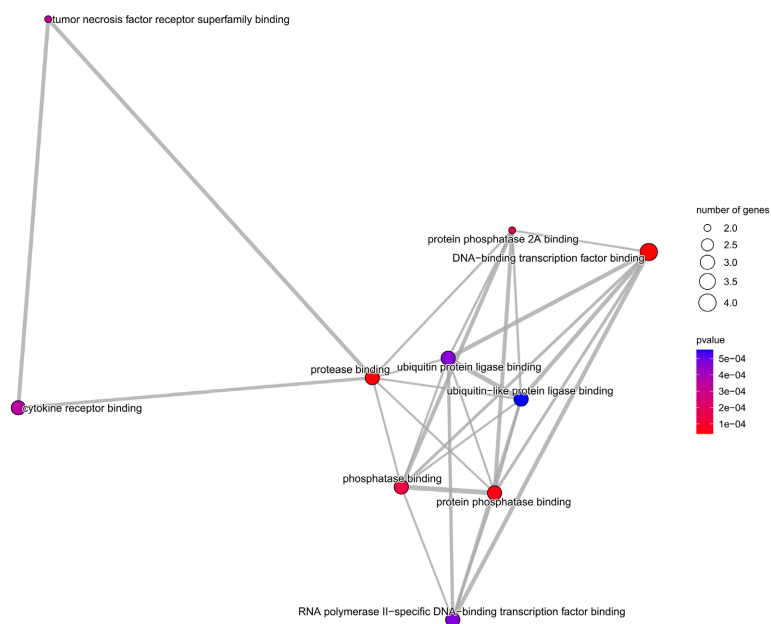
**Figure 11.** Core gene GO\_CC enrichment macro-level diagram  
**图 11.** 核心基因 GO\_CC 富集宏观层级图



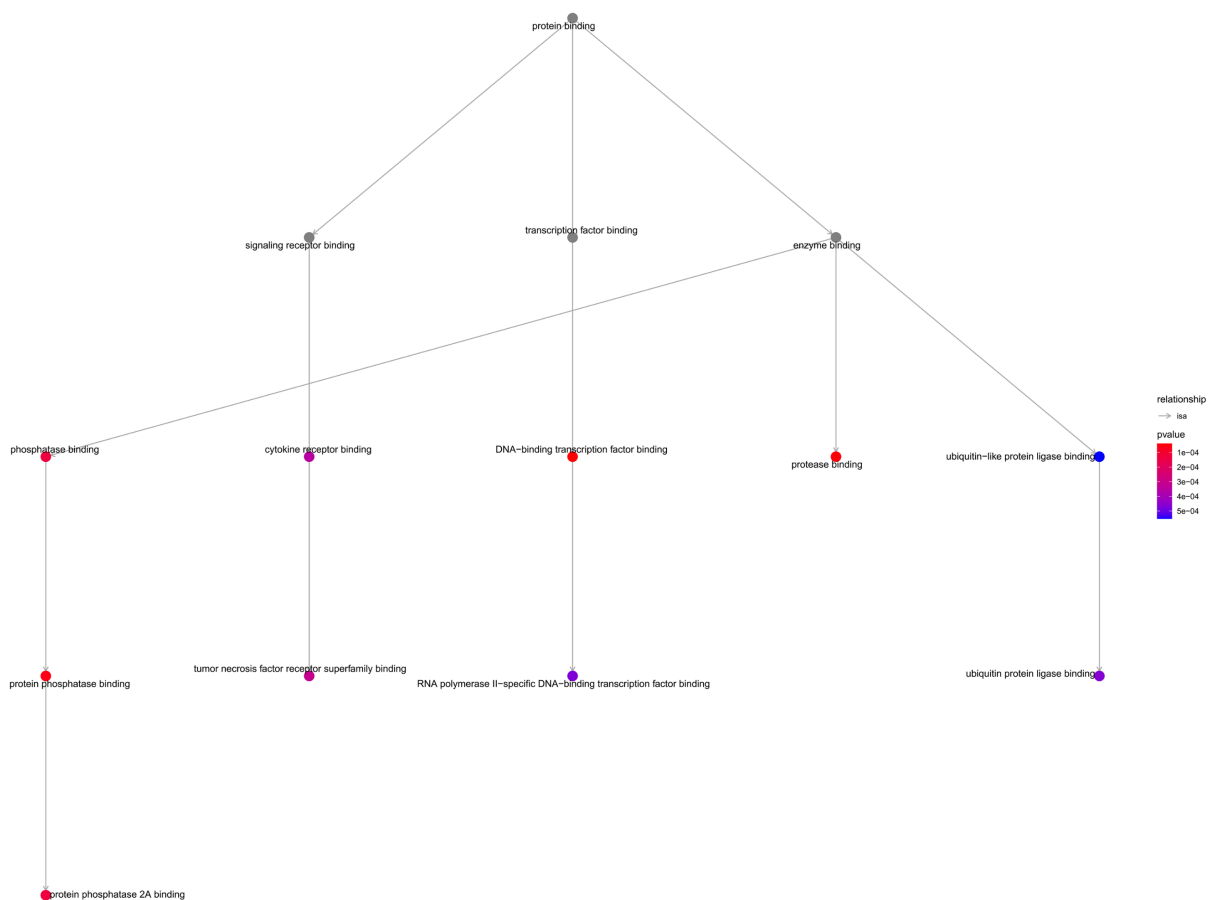
**Figure 12.** Core gene GO\_MF enrichment bubble plot  
**图 12.** 核心基因 GO\_MF 富集气泡图



**Figure 13.** Core targets GO\_MF enrichment micro-level diagram  
**图 13.** 核心靶点 GO\_MF 富集微观层级图



**Figure 14.** Core targets GO\_MF enrichment meso-level diagram  
**图 14.** 核心靶点 GO\_MF 富集中观层级图



**Figure 15.** Core targets GO\_MF enrichment macro-level diagram  
**图 15.** 核心靶点 GO\_MF 富集宏观层级图

### 3.4. KEGG 富集分析

KEGG 通路富集分析共获得 201 条通路, 其中 180 条为显著富集通路( $q < 0.05$ ), 交集基因数 361 个, 平均值 15.2 个。经微生信平台进行可视化显示, 富集倍数最高的通路为膀胱癌通路(hsa05219, 92.19) (图 16), 甲状腺相关显著富集通路有 20 条(图 17)。前 20 条显著通路富集倍数均超 45, 其中 10 条超 50, 提示交集靶点在特定生物学过程中高度富集。180 条显著通路涵盖肿瘤相关、免疫炎症、内分泌调节、细胞凋亡等多个类别, 涉及上千个基因靶点, 平均每条通路含 15.2 个交集基因, 充分体现疏木培土方“多靶点、多通路”的作用特征, 且与桥本甲状腺炎自身免疫异常、炎症反应、细胞代谢紊乱的核心病理机制高度契合。核心基因主要富集于炎症调控(TNF 信号通路、IL-17 信号通路)、代谢与心血管相关(脂质与动脉粥样硬化、流体剪切应力与动脉粥样硬化)、病毒感染(乙型肝炎、EB 病毒感染等)、糖尿病并发症相关(AGE-RAGE 信号通路)及细胞凋亡(Apoptosis)等通路, 推测其通过调控上述通路参与桥本甲状腺炎的生理病理过程(图 18, 图 19)。

### 3.5. 分子对接验证

基于 cytoHubba 插件筛选得到的核心靶点与连接度排名前 5 的核心成分(黄芩素、山柰酚、木犀草素、柚皮素、槲皮素)进行分子对接, 共获得 50 个药物-靶点组合, 所有结合能均为负值(-11.0~-3.2 kcal/mol), 表明均存在自发结合。按结合能强弱分级: 强结合( $\leq -9.0$  kcal/mol)占 18% (9/50), 中等结合(-9.0~-7.0 kcal/mol)占 54% (27/50), 弱结合( $\geq -7.0$  kcal/mol)占 28% (14/50), 大部分组合(72%)具有中等及以上结合效果, 验证了疏木培土方治疗桥本甲状腺炎的科学性(图 20, 图 21)。

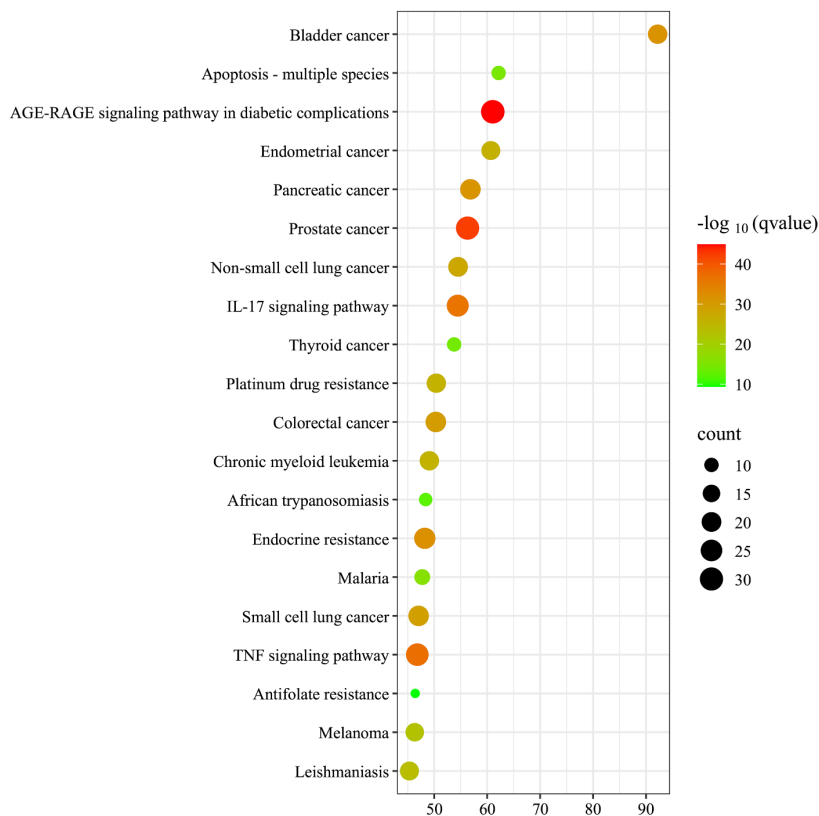


Figure 16. Top 20 significantly enriched pathways

图 16. 显著富集通路 Top20

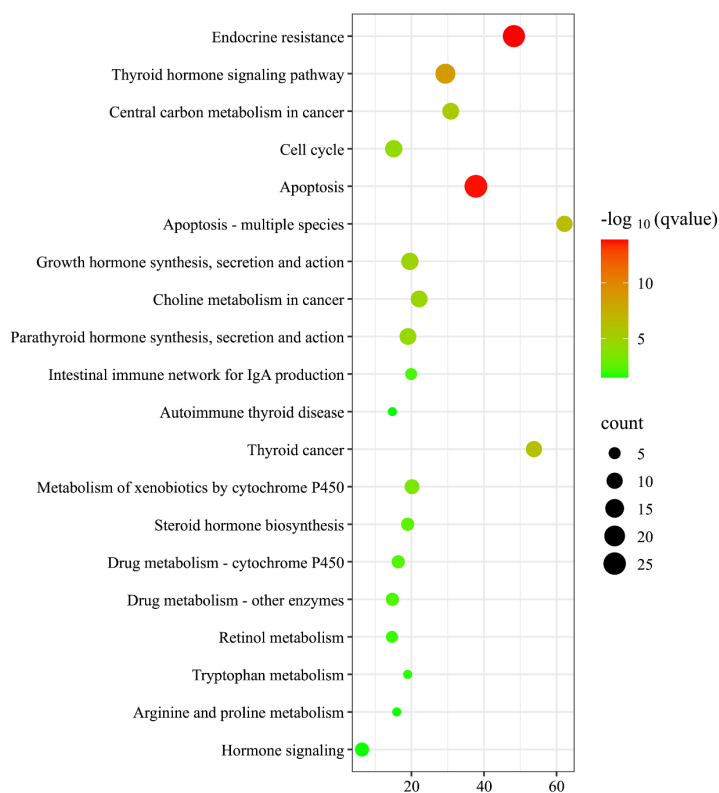


Figure 17. Bubble plot of enriched pathways associated with Hashimoto's thyroiditis  
 图 17. 桥本甲状腺炎相关通路富集气泡图

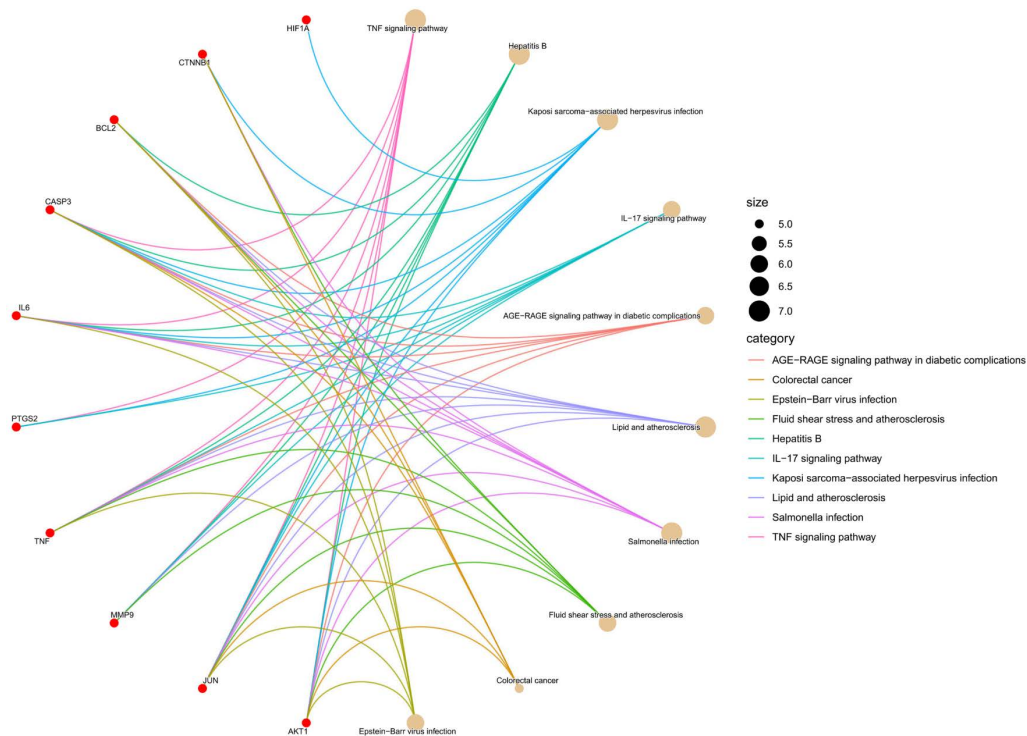


Figure 18. Micro-level diagram of KEGG enrichment analysis of core genes  
 图 18. 核心基因 KEGG 富集分析微观层级图

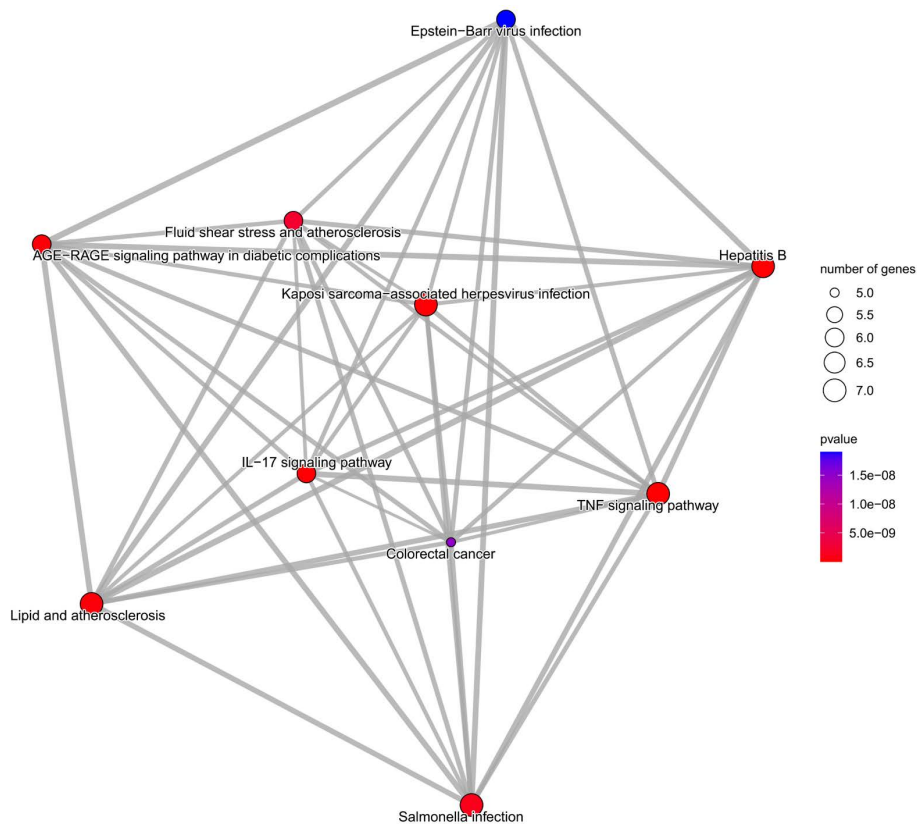


Figure 19. Macro-level diagram of KEGG enrichment analysis of core genes  
 图 19. 核心基因 KEGG 富集分析宏观层级图

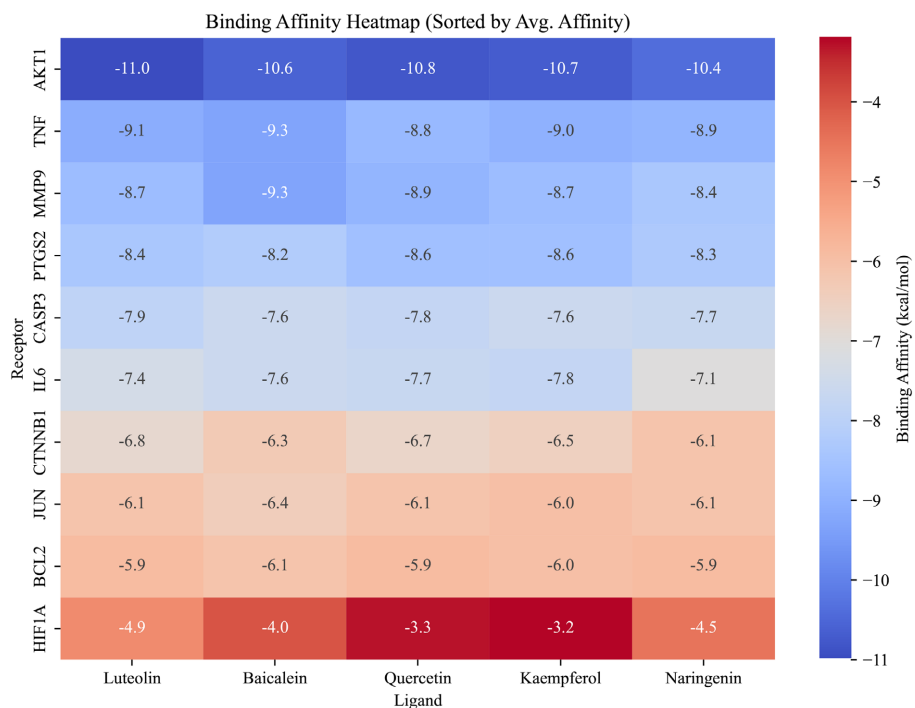
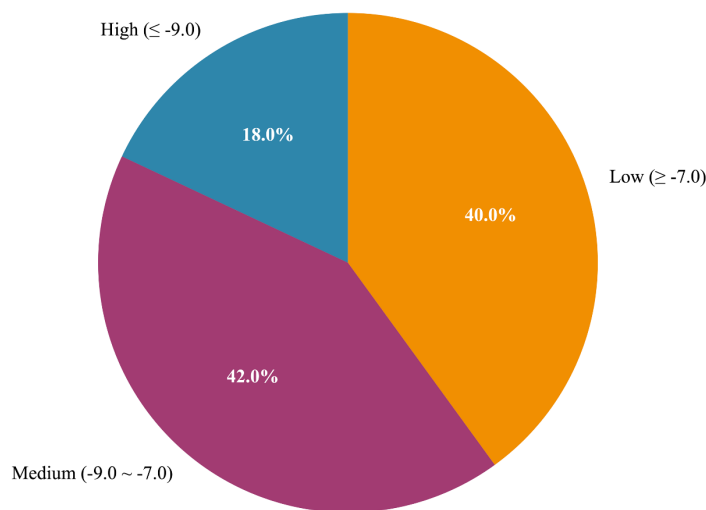


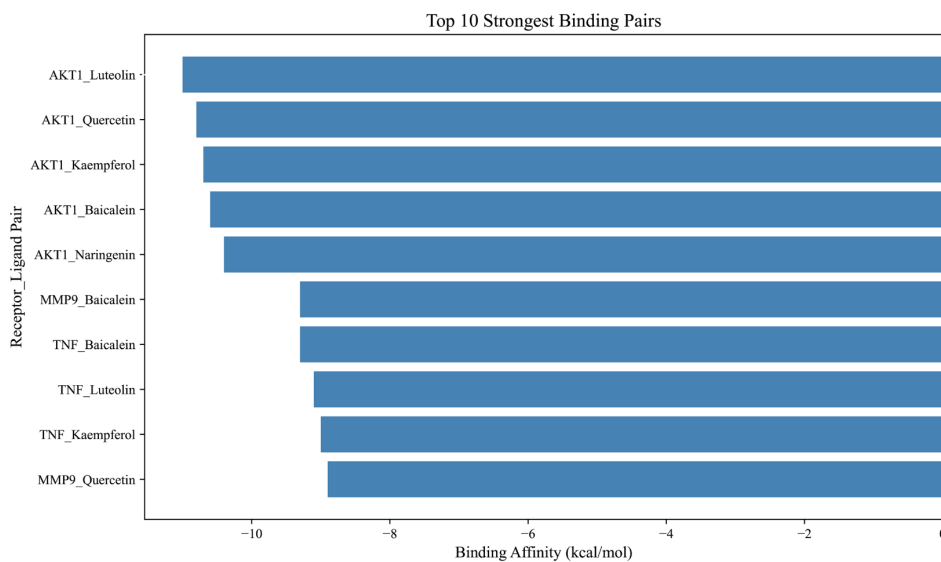
Figure 20. Heatmap of binding energy distribution  
 图 20. 结合能分布热图

Binding Affinity Grade Distribution



**Figure 21.** Binding energy level distribution  
**图 21.** 结合能等级分布

5 种核心成分按平均结合能由强至弱排序为：木犀草素(-7.62 kcal/mol)、黄芩素(-7.54 kcal/mol)、槲皮素(-7.46 kcal/mol)、山柰酚(-7.41 kcal/mol)、柚皮素(-7.34 kcal/mol)，其中木犀草素结合活性最强，黄芩素次之；且 5 种成分均属黄酮类化合物，提示黄酮类成分可能是该复方治疗桥本甲状腺炎的主要活性物质基础。10 个核心靶点中，按平均结合能由强至弱排序，AKT1 (-10.7 kcal/mol)最强，其次为 TNF (-9.02 kcal/mol)、MMP9 (-8.8 kcal/mol)、PTGS2 (-8.42 kcal/mol)、CASP3 (-7.72 kcal/mol)、IL6 (-7.52 kcal/mol) 等；其中 AKT1 与所有 5 种成分的结合能均 $\leq -10.4$  kcal/mol，显示出极高亲和力。结合桥本甲状腺炎病理机制，核心靶点功能集中于抗炎、免疫调节及组织修复三大维度，药物与 AKT1、TNF、MMP9 等靶点的强结合特征，提示这些靶点可能是复方发挥治疗作用的关键通路节点(图 22)。



**Figure 22.** Top 10 best combinations  
**图 22.** 最佳结合 TOP10

## 4. 讨论

运用网络药理学方法,从疏木培土方中筛选获得 152 个共同靶点,如 JUN、CASP3、IL6 等,确定山奈酚、木犀草素、槲皮素等关键活性成分;GO 与 KEGG 富集分析显示,疏木培土方-桥本甲状腺炎共同靶点显著富集于自身免疫性甲状腺疾病等免疫炎症相关通路;分子对接验证表明核心成分与核心靶点结合活性良好。

山奈酚作为柴胡等传统中药的关键黄酮类活性组分对免疫调控作用呈现多靶点协同与多维度干预的显著特质。在免疫细胞调控方面,山奈酚精准调控 T 细胞亚群稳态,通过抑制 Th1 细胞异常活化减少 IFN- $\gamma$  等促炎介质释放,同时增强 Th2 细胞功能并诱导调节性 T 细胞(Treg)分化,从而遏制异常免疫应答的启动与扩增,抑制自身反应性 B 细胞激活及自身抗体产生,为其疏木培土方干预桥本甲状腺炎等自身免疫性疾病提供了核心理论依据[3]。在信号通路调控层面,山奈酚主要通过抑制 NF- $\kappa$ B 通路激活,下调炎症细胞因子的转录表达,同时可激活 Nrf2 等抗氧化通路,借助缓解氧化应激间接维系免疫稳态,构建“抗炎-抗氧化-免疫调控”的协同作用模式[4],山奈酚具有免疫器官保护效能,可增加脾、胸腺组织中免疫细胞数量,上调 IL-2、IL-10 等关键调节因子表达,进一步巩固免疫系统的功能储备[5]。山奈酚通过对免疫细胞活性、细胞因子网络及信号通路的系统性调控,有效逆转免疫失衡状态,为疏木培土方治疗 HT 提供了佐证。

槲皮素作为柴胡的核心黄酮类活性成分,其免疫调控作用具有多靶点、多通路协同特性,在自身免疫性疾病、感染性疾病及免疫紊乱相关病症干预中展现显著价值[6]-[8]。在适应性免疫调节中,槲皮素可精准调控 T 淋巴细胞亚群平衡,通过影响 Th17 细胞分化相关通路,下调促炎因子分泌,同时协同调节 B 淋巴细胞活化,抑制自身反应性抗体产生,为疏木培土方治疗桥本甲状腺炎提供关键机制支撑。针对乳腺增生等免疫相关增生性疾病,其可通过调控 PI3K-Akt 信号通路及 AKT1、ESR1 等核心靶点,调节免疫细胞功能失衡状态[9]。同时槲皮素主要通过抑制 NF- $\kappa$ B、TNF 等炎症相关通路活化,下调炎症因子转录表达,同时调控 MAPK、PI3K-Akt 等信号通路,协同发挥抗炎免疫调节效应[10],通过调节免疫细胞因子网络及核心靶点(如 HSP90AB1、MMP9 等)的表达,维持机体免疫稳态。

木犀草素是紫苏属植物的核心黄酮类活性成分,在紫苏梗中广泛存在且含量显著,紫苏梗是疏木培土方主要成分之一。木犀草素的免疫调控效应贯穿固有免疫与适应性免疫全过程,在炎症相关疾病、感染性疾病及免疫紊乱病症的干预中发挥重要作用[11][12]。在固有免疫调节中,木犀草素可靶向调控巨噬细胞功能,显著抑制脂多糖诱导的炎症因子(IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ )过量分泌及一氧化氮释放,减轻慢性炎症损伤,同时增强巨噬细胞对病原体的吞噬清除能力,强化机体抗感染免疫防线[13][14]。在适应性免疫层面,木犀草素对桥本甲状腺炎等自身免疫性疾病的干预具有明确靶向性,其核心机制在于调节 T 淋巴细胞亚群失衡与抑制异常自身抗体产生:一方面通过抑制促炎 Th17 细胞亚群活化及 IL-17、IL-6 等促炎因子分泌,同时上调调节性 T 细胞(Treg)比例,恢复 Th17/Treg 平衡以抑制异常免疫应答,减少甲状腺组织的免疫攻击[15][16];另一方面可下调 B 淋巴细胞过度增殖,抑制甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)等致病性自身抗体的产生,减轻抗体介导的甲状腺滤泡细胞损伤,此外还能通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路活化,进一步阻断免疫炎症级联反应对甲状腺组织的持续性损害[13],为桥本甲状腺炎的免疫干预提供多环节机制支撑。此外,木犀草素可通过调控 PI3K-AKT、MAPK 等信号通路,协同调节免疫细胞因子网络,维持机体免疫稳态,其免疫调控作用已获网络药理学分析及体外实验验证,如在慢性阻塞性肺疾病模型中可通过靶向核心靶点发挥抗炎免疫调节效应,且与关键靶点具有良好结合活性[15][17]。

GO 富集分析显示:疏木培土方通过“空间定位(CC)→分子活性(MF)→功能过程(BP)”的层级传导,构建了多维度协同调控网络,在空间层面,靶向细胞膜、蛋白质复合物等核心区域,确保分子作用的精

准定位；在分子层面，调控结合、酶催化、受体活性等关键功能，激活或抑制核心靶点；在功能层面，改善免疫炎症、细胞存活、激素代谢等病理过程，最终实现“免疫平衡-组织保护-功能修复”的治疗目标。

KEGG 通路富集分析显示：疏木培土方治疗桥本甲状腺炎的核心作用机制可概括为以下 3 个层面：(1) 通过免疫调节机制直接调控自身免疫通路，缓解甲状腺局部炎症。(2) 通过甲状腺功能调节机制改善甲状腺激素信号通路，缓解内分泌抵抗，纠正甲状腺功能减退。(3) 通过甲状腺组织保护机制来调控细胞凋亡平衡，减少甲状腺滤泡上皮细胞过度凋亡，保护甲状腺组织完整性；抑制异常增殖。预防甲状腺组织纤维化。

本研究通过整合网络药理学与分子对接技术对疏木培土方进行了分析，筛选出木犀草素、黄芩素、槲皮素、山柰酚、柚皮素等关键活性成分，这些成分已被广泛报道具有抗炎、免疫调节和抗氧化活性[18]-[21]。同时，识别出 AKT1、TNF、MMP9 等调控自身免疫和炎症反应核心靶点，以上结果充分验证了疏木培土方“多靶点、多途径、整体调节”的特点，为其治疗 HT 的分子机制提供了全面的药理学证据支撑。

然而，本研究也存在一定的局限性，研究模型未充分考虑中药复方的临床特性，忽略了药材剂量与配伍相互作用的影响。该方遵循“君臣佐使”原则，各药材用量比例决定活性成分配比，而本研究未模拟临床剂量梯度，也未纳入药材间协同或拮抗效应，可能导致筛选的靶点及通路与体内实际药理过程存在偏差，而个体差异于药物在体内的代谢过程，则会限制结论的临床转化。个体遗传背景、生理状态及肠道菌群差异会影响药物吸收代谢，且本研究仅关注药物原型成分，未考虑体内代谢产物的作用，可能导致对其药理机制的理解不够全面。网络药理学与分子对接的预测结果也缺乏体外及体内实验验证，未通过 HT 细胞及动物模型验证药理效果，也未考虑剂量、给药途径的影响，导致结论缺乏坚实实验支撑。

针对上述不足，后续研究将围绕 IL-17、TNF 信号通路，在 HT 细胞及动物模型中，设置剂量梯度、模拟临床配伍，验证该方及关键成分(含代谢产物)对核心靶点及下游信号的调控作用；同时纳入个体差异变量，完善其治疗 HT 的分子机制研究，为临床合理用药提供依据。

## 基金项目

项目名称：《基于网络药理学探究疏木培土方治疗肝郁脾虚型 HT 疗效的研究》，课题编号：黑龙江中医药管理局课题 ZHY2024-190。

## 参考文献

- [1] Hu, X., Chen, Y., Shen, Y., Tian, R., Sheng, Y. and Que, H. (2022) Global Prevalence and Epidemiological Trends of Hashimoto's Thyroiditis in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Public Health*, **10**, Article ID: 1020709. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1020709>
- [2] Yuan, J., Qi, S., Zhang, X., Lai, H., Li, X., Xiaoheng, C., et al. (2023) Local Symptoms of Hashimoto's Thyroiditis: A Systematic Review. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article ID: 1076793. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1076793>
- [3] 张雅雯, 师俊玲, 李宏. 山柰酚生物功能研究进展[J]. 生命科学, 2017, 29(4): 400-407.
- [4] 秦一冰, 曲妮妮, 郑忻, 等. 基于网络药理学探讨柴胡-黄芩治疗新型冠状病毒肺炎的作用机制[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(6): 10-13+259-260.
- [5] 冉亮弟, 蔡康林, 曹美群, 等. 基于生物信息学和实验验证柴胡-白芍药对治疗抑郁症的作用机制[J]. 中国免疫学杂志, 2026, 42(2): 367-376.
- [6] 王超, 赵君, 白祎名, 等. 小柴胡汤抗人呼吸道合胞病毒感染有效成分与网络机制研究[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2023, 37(S1): 31-32.
- [7] 汤少梁, 贡悦, 冯雨莉, 等.《伤寒论》治疫方用药规律分析及核心药对治疗 COVID-19 的作用机制研究[J]. 中草药

- 药, 2023, 54(1): 192-209.
- [8] 湛攀, 饶鸿宇, 吴灏, 等. 基于分子对接法和网络药理学揭示小柴胡汤防治新型冠状病毒肺炎的活性成分及作用机制[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(21): 2665-2674.
- [9] 张婉悦, 杨旭杰. 基于数据挖掘和网络药理学探究海洋中药治疗乳腺增生的用药规律及作用机制[J]. 天然产物研究与开发, 2024, 36(2): 322-335.
- [10] 蓝绍航, 唐秋媛, 李娜娜, 等. 基于网络药理学研究小柴胡汤治疗乙型肝炎的作用机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(10): 2308-2315.
- [11] 罗景舒, 张诗瑜, 张志杰, 等. 基于网络药理学和分子对接探究国家中药复方专利治疗支气管哮喘核心处方的药效机制[J]. 药物评价研究, 2025, 48(11): 3192-3205.
- [12] 周林琼, 段乃凡, 李雅兰, 等. 基于关联规则与网络药理学探究《中国药典》收录中成药治疗流感的用药规律及机制[J]. 药物评价研究, 2025, 48(9): 2543-2555.
- [13] 杨刚, 崔小燕, 张佳雄, 等. 东紫苏化学成分及其抗炎活性研究[J]. 中草药, 2023, 54(12): 3777-3784.
- [14] 魏蒙召, 丁健, 刘玉龙, 等. 基于数据挖掘、网络药理学探讨国家专利中药复方治疗慢性心力衰竭的用药规律及作用机制[J]. 中药新药与临床药理, 2025, 36(5): 814-824.
- [15] 韩晓晓, 赵迪, 刘学芳, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨黄芪-紫苏子配伍治疗慢性阻塞性肺疾病的作用机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(9): 3147-3159.
- [16] 柯昌虎, 吴亚晴, 黄慧敏, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨丹红注射液治疗急性心肌梗死的作用机制[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(5): 668-672.
- [17] 张良琦, 陈凡, 张子桢, 等. 基于网络药理学和 UPLC 指纹图谱的紫苏质量标志物(Q-Marker)预测[J]. 天然产物研究与开发, 2024, 36(10): 1800-1812.
- [18] 郑诣, 李佳, 陈明榆, 等. 加味溃结灵治疗脾虚湿瘀型溃疡性结肠炎的疗效及机制[J]. 中药新药与临床药理, 2025, 36(12): 2180-2192.
- [19] 魏晨浩, 张秀英, 王雪峰, 等. 基于网络药理学及实验验证探讨定喘颗粒干预呼吸道合胞病毒肺炎机制研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(9): 2996-3010.
- [20] 陈珊, 李波, 葛正行, 等. 基于网络药理学及分子对接与实验验证苗药抑癌汤经 WNT/ $\beta$ -Catenin 信号通路抑制小细胞肺癌增殖的作用机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2024, 26(7): 1847-1861.
- [21] 徐伟超, 李博林, 贾文文, 等. 面向隐结构模型和网络药理学探讨“调肝守恒、化浊解毒”治疗慢性胃炎的潜在生物学机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(4): 1650-1659.