

• 论 著 •

基于网络药理学探讨银翘散治疗亚急性甲状腺炎的作用机制

章艳艳¹, 陈言鹏², 倪启超^{2△}

(1. 南通市第三人民医院/南通大学附属南通第三医院病理科, 江苏 南通 226006;

2. 南通大学附属医院普外科, 江苏 南通 226001)

[摘要] **目的** 探讨银翘散治疗亚急性甲状腺炎(SAT)的潜在作用机制。**方法** 借助中药药理学数据库获得银翘散中的主要成分及其作用靶点,通过 UniProt 数据库进行转化,在 GeneCards、OMIM、DrugBank 和 PharmGKB 数据库中检索 SAT 的靶基因,获取银翘散治疗 SAT 的潜在靶基因,绘制“成分-靶点-疾病”网络图,构建蛋白质-蛋白质相互作用网络,并进行基因本体论富集分析与京都基因与基因组百科全书通路分析。**结果** 银翘散中共有 126 个活性成分,其中主要成分为槲皮素、沃戈宁、柚皮素等。银翘散治疗 SAT 的潜在作用靶点共有 134 个,其中核心靶点为丝裂原激活蛋白激酶 3、血管内皮生长因子 A、低氧诱导因子-1 α 、蛋白激酶 B1 等。与 SAT 密切相关的通路有动脉粥样硬化、病毒感染、磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B 信号通路、白细胞介素-17 信号通路等。关键成分和核心靶点具备良好的组合活性。**结论** 银翘散中的活性成分可能就是通过抗炎、抗氧化、抗病毒等方式来达到治疗 SAT 的效果。

[关键词] 银翘散; 亚急性甲状腺炎; 网络药理学; 靶基因

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.13.006 **中图分类号:**R9

文章编号:1009-5519(2023)13-2189-10 **文献标识码:**A

Study on the mechanism of Yinqiao powder in the treatment of subacute thyroiditis
based on network pharmacology

ZHANG Yanyan¹, CHEN Yanpeng², NI Qichao^{2△}

(1. Department of Pathology, the Third People's Hospital of Nantong City/the Third Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu 226006, China; 2. Department of General Surgery, the Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu 226001, China)

[Abstract] **Objective** To explore the potential mechanism of Yinqiao powder in the treatment of subacute thyroiditis(SAT). **Methods** The main components and their targets in Yinqiao powder were obtained by database of TCMSP, and the target genes of SAT were searched in GeneCards, OMIM, DrugBank and PharmGKB databases through transformation of UniProt database, so as to obtain the potential target genes of Yinqiao powder in the treatment of SAT. And a "component-target-disease" network diagram was drawn to construct a protein-protein interaction network, gene ontology enrichment analysis and Kyoto encyclopedia of genes and genomes pathway analysis were carried out. **Results** There were 126 active ingredients in Yinqiao powder, including quercetin, vogonin, naringenin, etc. There were 134 potential targets of Yinqiao powder in treating SAT, of which the core targets were mitogen activated protein kinase 3, vascular endothelial growth factor A, hypoxia inducible factor-1 α , protein kinase B1, etc. The pathways closely related to SAT included atherosclerosis, virus infection, phosphatidylinositol 3-kinase protein kinase B signaling pathway, interleukin-17 signaling pathway, etc. The key components and core targets had good combinatorial activity. **Conclusion** The active ingredients in Yinqiao powder may achieve the therapeutic effect of SAT through anti-inflammatory, antioxidant, antiviral and other methods.

[Key words] Yinqiao powder; Subacute thyroiditis; Network pharmacology; Target gene

亚急性甲状腺炎(SAT)简称为亚甲炎,是甲状腺疾病中的常见疾病,由多种 RNA 或 DNA 病毒感染后引起的一种自限性疾病^[1],其临床特征多表现为:患者多有上呼吸道感染的前驱症状,后出现甲状腺局

部肿胀疼痛,或伴肌肉痛、发热、心慌等全身性症状^[2]。该病约占甲状腺疾病的 5%,年发病率为 4.9/10 万人,以中年女性多见^[3],而且发病率也在持续上升。西医学在治疗上针对轻症 SAT 患者多予非甾体消炎药,对于症状较重患者可给予糖皮质激素治疗。同时,对甲状腺功能亢进症患者应用普萘洛尔对症治疗,对于一过性甲状腺功能减退症患者可适当给予甲状腺制剂^[2]。糖皮质激素在临床上对 SAT 有较好的治疗效果,能显著缓解患者甲状腺的局部肿痛,抑制疾病进展。但是,不良反应多、治疗周期长、复发率高也是该药所面临的问题^[4]。国外研究表明,1/4 的 SAT 患者会慢慢发展为甲状腺功能减退,推测与高累积剂量的泼尼松龙使用有关^[5]。

SAT 在中医学中又称为“瘰病”,在古代的中医典籍如《瘰瘤论》《瘰瘤论治》中都有相关记载,并阐明了瘰病的发生、发展与体格、生活环境及心态有一定关联^[6]。近年来,中医在治疗 SAT 方面,也取得了较好的效果。银翘散由吴鞠通所创,其成分包含连翘、银花、桔梗、薄荷、牛蒡子、竹叶、荆芥穗、生甘草、芦根、淡豆豉^[7],具有清热排毒功效,对于处于风热病早期的患者具有良好的治疗效果^[8]。目前,银翘散在临床上主要用于治疗病毒性感染引起的疾病,可起到解热、抗病毒、抗炎等作用,为中医临床常用方剂之一。李长辉^[9]在临床治疗中发现,银翘散与糖皮质激素联合治疗 SAT 的效果显著,而且降低了不良反应发生率。本研究通过网络药理学构建“成分-靶点-疾病”网络,从多成分、多靶点、多通路的角度探究了银翘散治疗 SAT 的作用机制,为临床应用提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 借助中药药理学数据库获得银翘散中的主要成分及其作用靶点,再通过 UniProt 数据库进行转化。在 GeneCards、OMIM、DrugBank 和 PharmGKB 数据库中检索 SAT 的靶基因,获得药物和疾病共有靶点,即为银翘散治疗 SAT 的潜在靶基因。

1.2 方法

1.2.1 中药成分及靶点收集 利用中药系统药理学数据库与分析平台^[10](TCMSP, <https://tcmsp.com/tcmspsearch.php>)检索银翘散活性成分及作用靶点。以口服生物利用度(OB)≥30%和类药性(DL)≥0.18 作为筛选条件,将所筛选得到靶点蛋白导入 UniProt (<http://www.uniprot.org/>)数据库进行标准化处理,最后整理出相对应的基因名。

1.2.2 SAT 相关疾病靶点的获取 采用 GeneCards 数据库^[11] (<https://www.genecards.org/>)、DrugBank 数据库^[12] (<https://www.drugbank.ca/>)、在线

人类孟德尔遗传数据库^[13](OMIM, <http://omim.org/>)、PharmGKB 数据库^[14] (<http://www.pharmgkb.org/>),以“Subacute thyroiditis”为关键词,检索 SAT 疾病靶点,在 UniProt 数据库中导入所有靶点,检索其对应的基因名。

1.2.3 构建“成分-靶点-疾病”可视化网络 为了探究银翘散中活性成分如何作用于 SAT 的靶点,通过 Perl 语言取得 SAT 的疾病靶点与银翘散中活性成分对应靶点的交集,并绘制韦恩图,再通过 Cytoscape 3.9.0 软件构建关系网络并进行拓扑分析,研究连翘、金银花、桔梗等活性成分的药理作用机制。

1.2.4 构建核心靶点网络 将上述得到的交集靶点导入 STRING 数据库^[15] (<https://string-db.org>),选择“multiple proteins”,属性限定“Homo sapiens”,并隐藏游离节点,要求置信度得分大于 0.90,其余参数保持不变,构建蛋白互作网络。将所得数据导入 Cytoscape 3.9.0 软件进行可视化分析,用 Cytohubba 插件获得核心靶点,并优化蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络。

1.2.5 基因本体论(GO)富集分析与京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路分析 利用 R 语言对疾病和药物的交集靶点进行 GO 富集分析及 KEGG 通路分析,并绘制气泡图和柱状图,探究银翘散治疗 SAT 过程中所主要涉及的生物学过程、分子功能、细胞成分及主要信号通路。

1.2.6 关键活性成分与核心靶点的分子对接验证 运用 PubChem 数据库 (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)下载中药活性成分的 3D 结构,并通过 Chem3D 软件对其进行能量最小化处理。在 PDB 数据库 (<http://www1.rcsb.org/>)中获取靶点的蛋白 3D 结构。利用 AutoDockTools 1.5.7 软件进行分子对接,并使用 Pymol 将分子对接结果可视化。

2 结果

2.1 银翘散有效成分与潜在靶点筛选结果 检索 TCMSP 数据库,在银翘散中获得 149 个活性成分,其中薄荷 8 个、淡豆豉 1 个、甘草 88 个、桔梗 4 个、荆芥穗 7 个、金银花 17 个、连翘 18 个、芦根 1 个、牛蒡子 5 个。去重后,银翘散中共有 126 个活性成分,其中与疾病靶点联系最密切的前 20 名药物有效成分及相关信息见表 1。利用 UniProt 数据库对基因名称进行转化,再通过 Strawberry Perl 软件处理获得银翘散对应的 250 个靶基因。通过检索 GeneCards、OMIM、PharmGKB、DrugBank 数据库发现, SAT 疾病基因共有 1 547 种。见图 1。通过 R 语言将 1 547 个疾病相关靶点与银翘散中的活性成分所对应的 250 个潜在靶点取交集,绘制韦恩图,最终得到 134 个共同靶点。

见图 2。

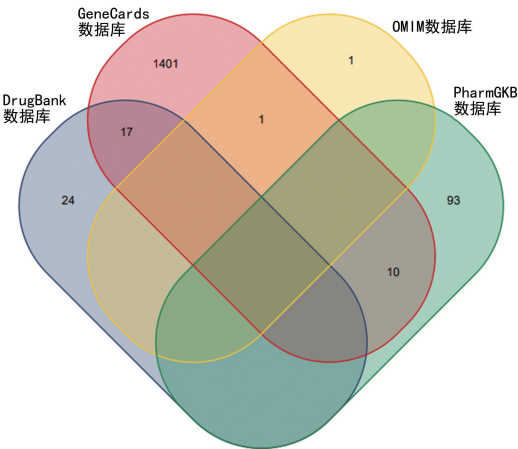


图 1 疾病基因的交集

2.2 构建“成分-靶点-疾病”网络关系图 运用 Cytoscape3.9.0 软件绘制“成分-靶点-疾病”网络。见图 3。该网络由 260 个节点和 1 025 条边组成。银翘散

活性成分及 SAT 的疾病靶点分别用椭圆形及倒三角节点表示。形状及颜色的变化都随着 Degree 值的增大而加大加深。边代表活性成分和疾病靶点的相互作用关系,其中对应疾病靶点数较多的中药活性成分有槲皮素、木犀草素、柚皮素等,这些可能是银翘散治疗 SAT 的关键成分。

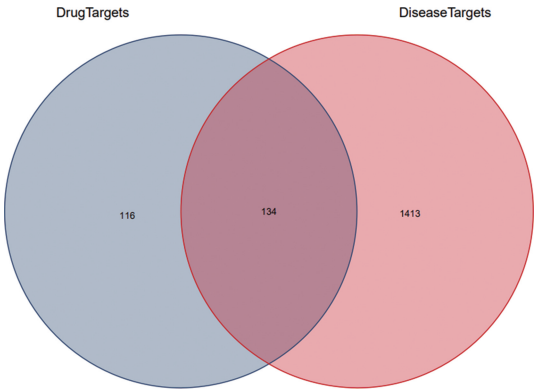


图 2 疾病靶点与药物靶点的交集

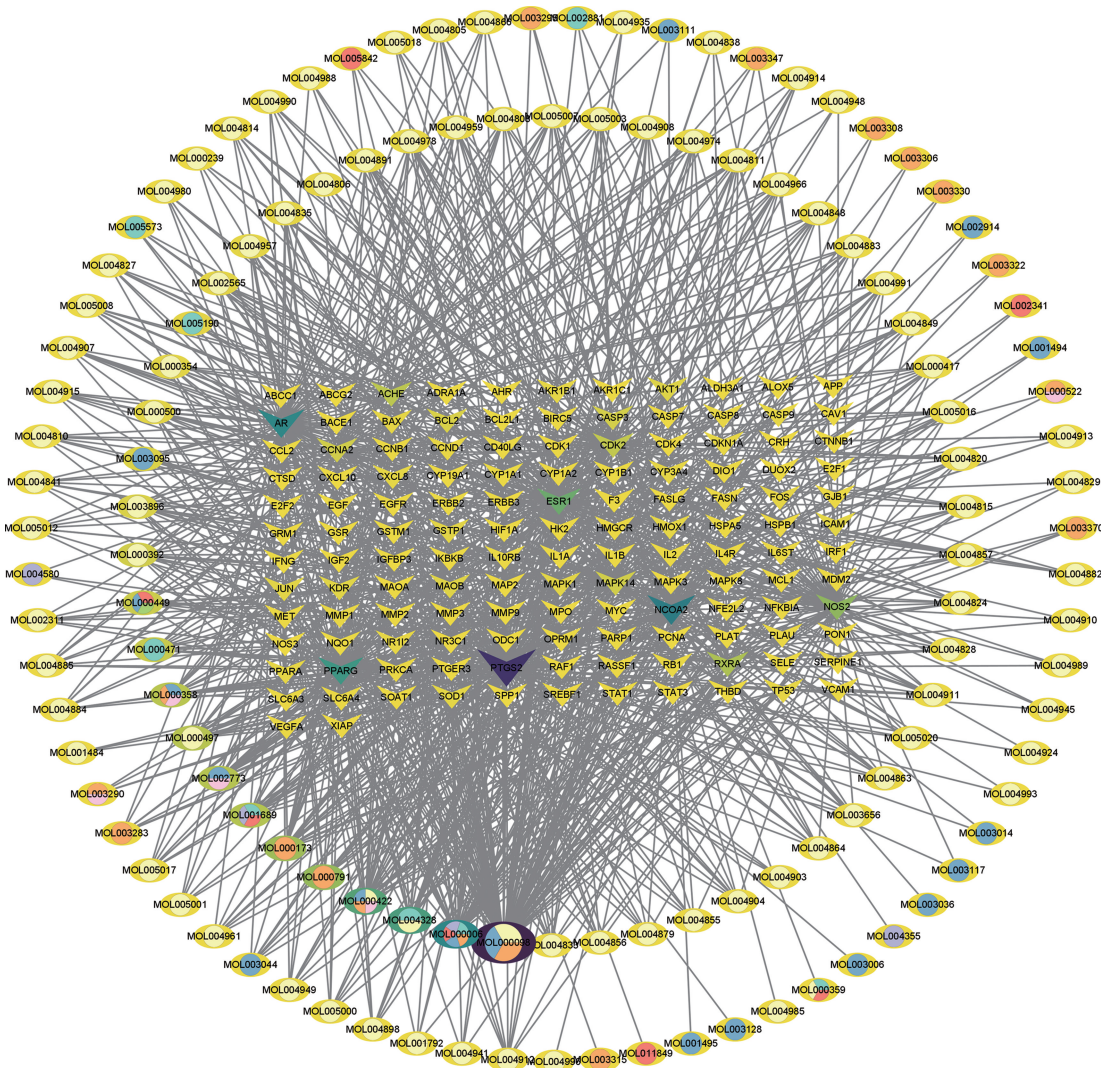


图 3 “成分-靶点-疾病”网络关系图

2.3 PPI 网络构建及核心基因的筛选 通过 STRING 数据库构建 PPI 网络,再通过 Cytoscape

3.9.0 软件进行优化。见图 4、5。该网络中有 134 个节点,5 388 条边(节点代表银翘散能有效治疗 SAT 的靶点,靶点间的相互度值越大则其颜色越深,说明该靶点越重要)。通过 CytoNCA 插件进一步筛选核心靶点,以度值大于中位数、中介中心度大于中位数

为筛选条件,进行 3 次筛选。见图 6。获得最终的核心靶点 TP53、JUN、丝裂原激活蛋白激酶 3 (MAPK3)、血管内皮生长因子 A(VEGFA)、低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、蛋白激酶 B1(Akt1)、CTNNB1 等,说明银翘散可能针对这些靶蛋白发挥治疗作用。

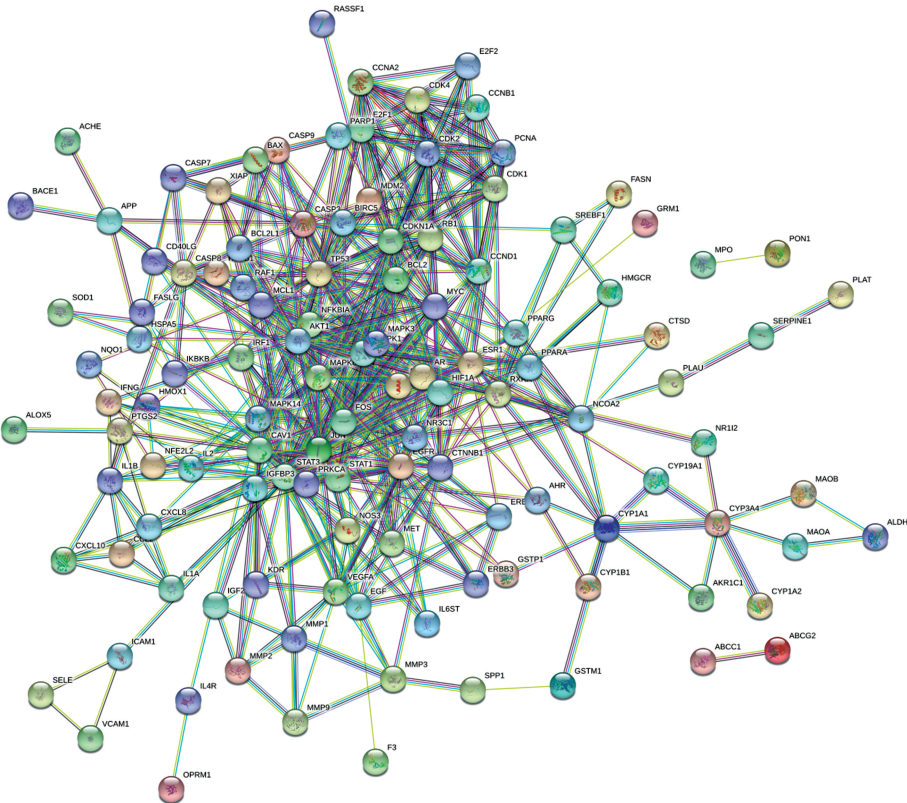


图 4 STRING 平台所绘制的银翘散和 SAT 共有靶点 PPI 网络

表 1 银翘散有效成分及相关信息

序号	ID 号	重要活性成分	OB(%)	DL	靶点数(个)	所属中药	分子质量(g/mol)
1	MOL000098	槲皮素	46.43	0.27	154	甘草+金银花+连翘	302.250
2	MOL000006	木犀草素	36.16	0.24	57	薄荷+桔梗+荆芥穗+金银花+连翘	286.250
3	MOL000422	山柰酚	41.88	0.24	63	甘草+金银花+连翘+牛蒡子	286.250
4	MOL000173	沃戈宁	30.68	0.22	45	连翘	284.280
5	MOL004328	柚皮素	59.29	0.21	37	薄荷+甘草	272.270
6	MOL002773	β -胡萝卜素	37.18	0.58	22	金银花+牛蒡子	536.960
7	MOL000497	甘草查尔酮甲	40.78	0.28	32	甘草	338.430
8	MOL000392	刺芒柄花素	69.67	0.21	39	甘草	268.280
9	MOL003896	7-甲氧基-2-甲基异黄酮	42.56	0.19	43	甘草	266.310
10	MOL000358	β -谷甾醇	36.91	0.75	38	金银花+连翘+牛蒡子	414.790
11	MOL000471	芦荟泻素	83.37	0.24	24	薄荷	270.250
12	MOL001689	刺槐	34.97	0.24	26	薄荷+桔梗+荆芥穗	284.280
13	MOL000500	驴食草酚	74.65	0.20	30	甘草	272.320
14	MOL004957	母乳低聚糖	38.36	0.21	27	甘草	268.280
15	MOL000449	豆甾醇	43.82	0.75	31	荆芥穗+金银花+芦根	412.770
16	MOL000354	异汉内汀	49.60	0.30	37	甘草	316.280

续表 1 银翘散有效成分及相关信息

序号	ID 号	重要活性成分	OB(%)	DL	靶点数(个)	所属中药	分子质量(g/mol)
17	MOL004835	刺果甘草查耳酮	61.59	0.18	27	甘草	284.330
18	MOL004811	粗毛甘草素 C	45.56	0.39	24	甘草	356.450
19	MOL005016	飞机草素	49.94	0.30	20	甘草	314.310
20	MOL004908	甘草黄酮	53.24	0.46	25	甘草	324.400

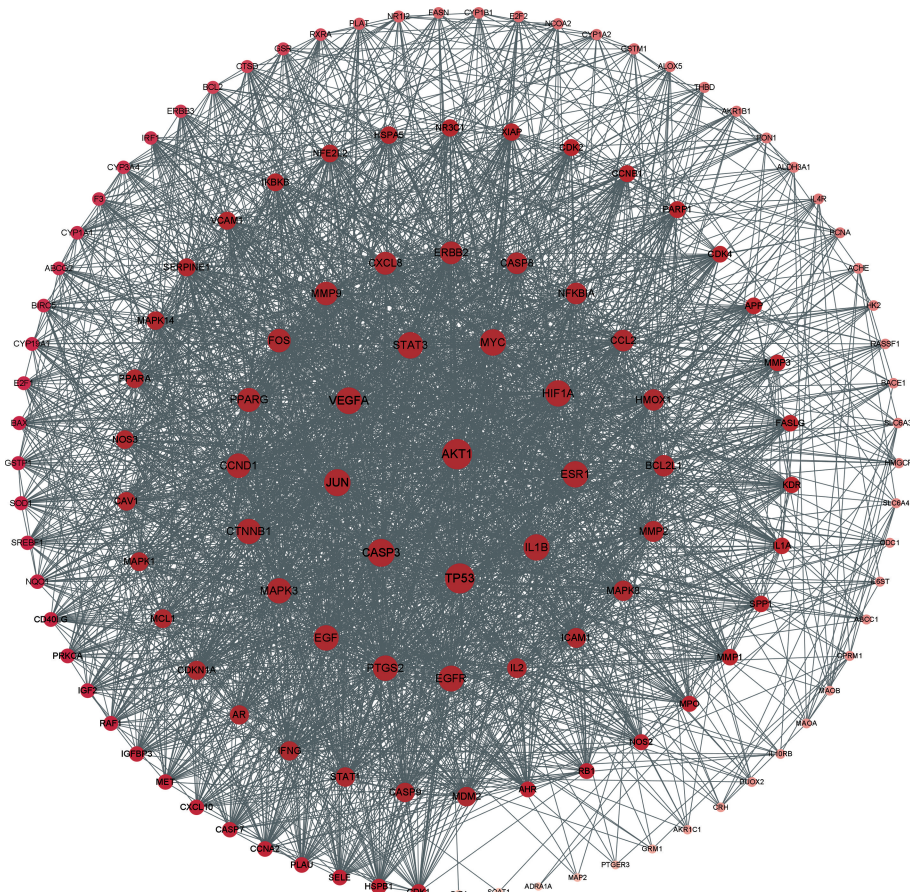


图 5 Cytoscape 软件所绘制的银翘散和 SAT 共有靶点 PPI 网络

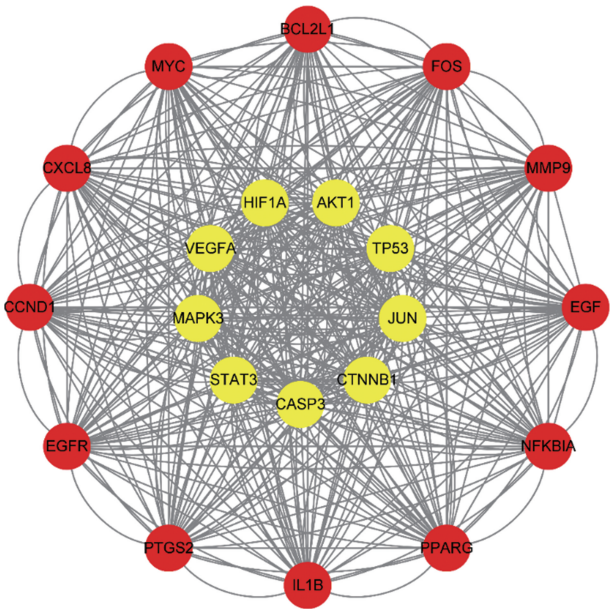


图 6 SAT 核心靶点获取

2.4 GO 富集分析 对药物与疾病的交集基因,进行 GO 富集分析,并绘制图形。见图 7。其中,生物学过程主要涉及对外来刺激反应、氧化应激反应等;细胞组成主要涉及膜筏、膜微结构域及转录调节因子复合物等;分子功能主要涉及 DNA 结合转录因子结合、RNA 聚合酶 II-特异性 DNA-结合转录因子结合及磷酸酶结合活性等。

2.5 KEGG 通路分析 对药物与疾病的交集基因进行 KEGG 通路分析并绘制图形,与 SAT 密切相关的通路有动脉粥样硬化、病毒感染、磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)-Akt 信号通路、白细胞介素 (IL)-17 信号通路等。见图 8。选取 KEGG 富集中与 SAT 密切相关的 cAMP 通路,映射作用靶点。见图 9。GPCR 基因可激活下游 cAMP 信号通路,进而激活与炎症相关的 PI3K-Akt 信号通路,表明银翘散可能是通过上述通路对 SAT 起治疗作用。

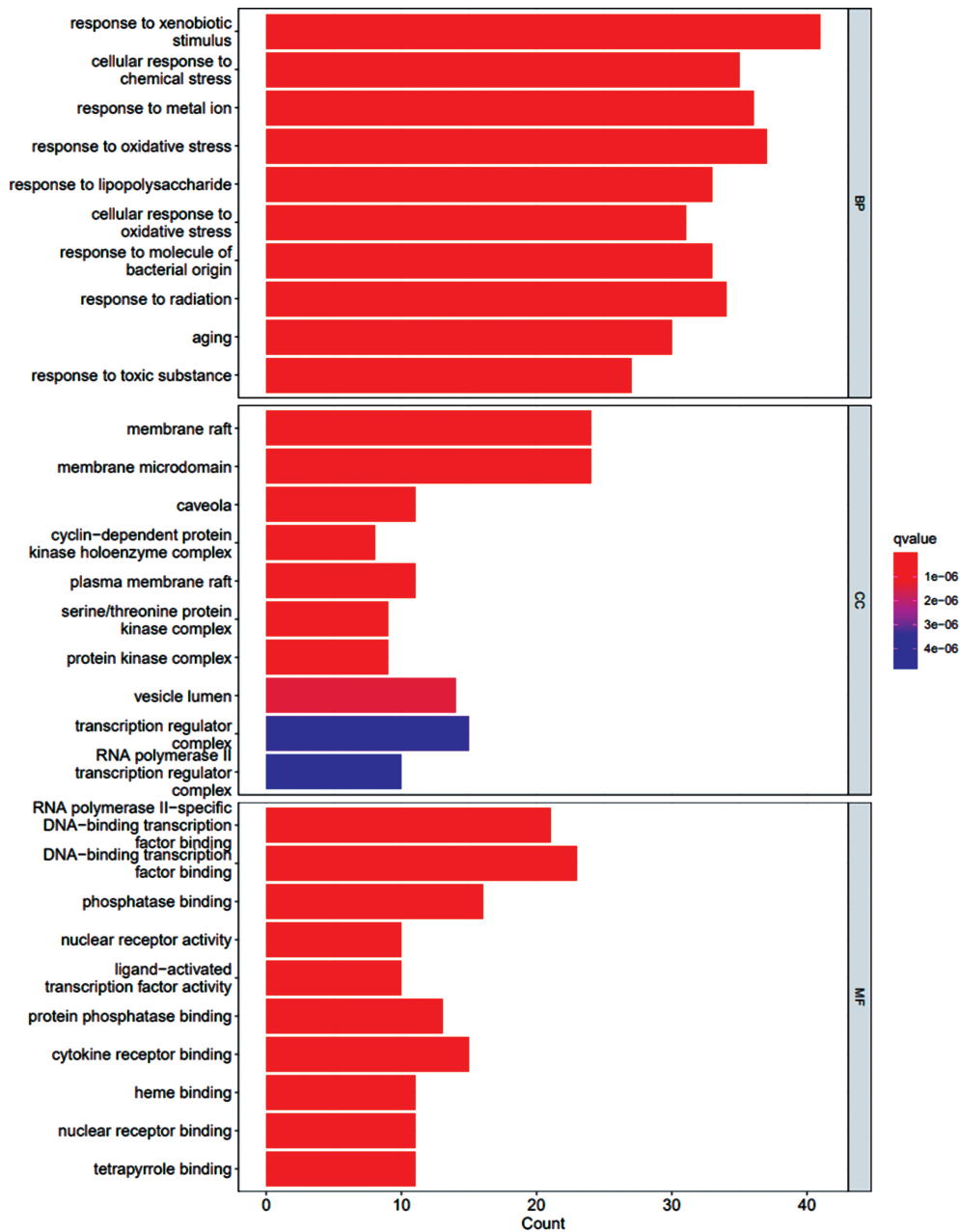


图 7 GO 富集分析柱状图

2.6 分子对接结果 选取银翘散中核心成分如槲皮素、木犀草素、山柰酚、沃戈宁、柚皮素等与核心靶点 TP53、JUN、MAPK3、VEGFA、HIF-1 α 、Akt1、CTNNB1 等进行分子对接。见表 2。Akt1 受体蛋白与芦荟泻素通过 5 个氢键与氨基酸残基 ASN-204、SER-205、THR-211、GLN-203 连接；CTNNB1 受体蛋白与柚皮素通过 6 个氢键与氨基酸残基 ASP-207、ASN-206、THR-205、ARG-200、ASN-161 连接；信号传导及转录激活因子 3 (STAT3) 受体蛋白与槲皮素通过 6 个氢键与氨基酸残基 ASP-939、SER-936、GLY-993、GLU-930、LEU-932 连接；TP53 受体蛋白与刺芒柄花素通过 3 个氢键与氨基酸残基 LEU-107、LYS-31、VAL-109 连接。见图 10。上述配体化合物均能与受

体靶蛋白良好结合。

表 2 分子对接得分表 (分)

序号	成分	TP53	STAT3	Akt1	CTNNB1
1	槲皮素	-5.33	-7.24	-6.8	-6.84
2	木犀草素	-5.07	-6.06	-7.64	-6.91
3	山柰酚	-6.71	-6.27	-7.32	-6.67
4	沃戈宁	-5.34	-6.39	-7.9	-6.56
5	柚皮素	-5.21	-6.25	-7.89	-7.42
6	刺芒柄花素	-7.16	-6.63	-7.71	-7.07
7	芦荟泻素	-5.07	-6.68	-8.04	-5.78
8	刺槐	-6.03	-7.06	-7.48	-6.39
9	驴食草酚	-6.23	-6.24	-7.39	-6.86
10	异汉内汀	-5.57	-6.49	-7.16	-5.70

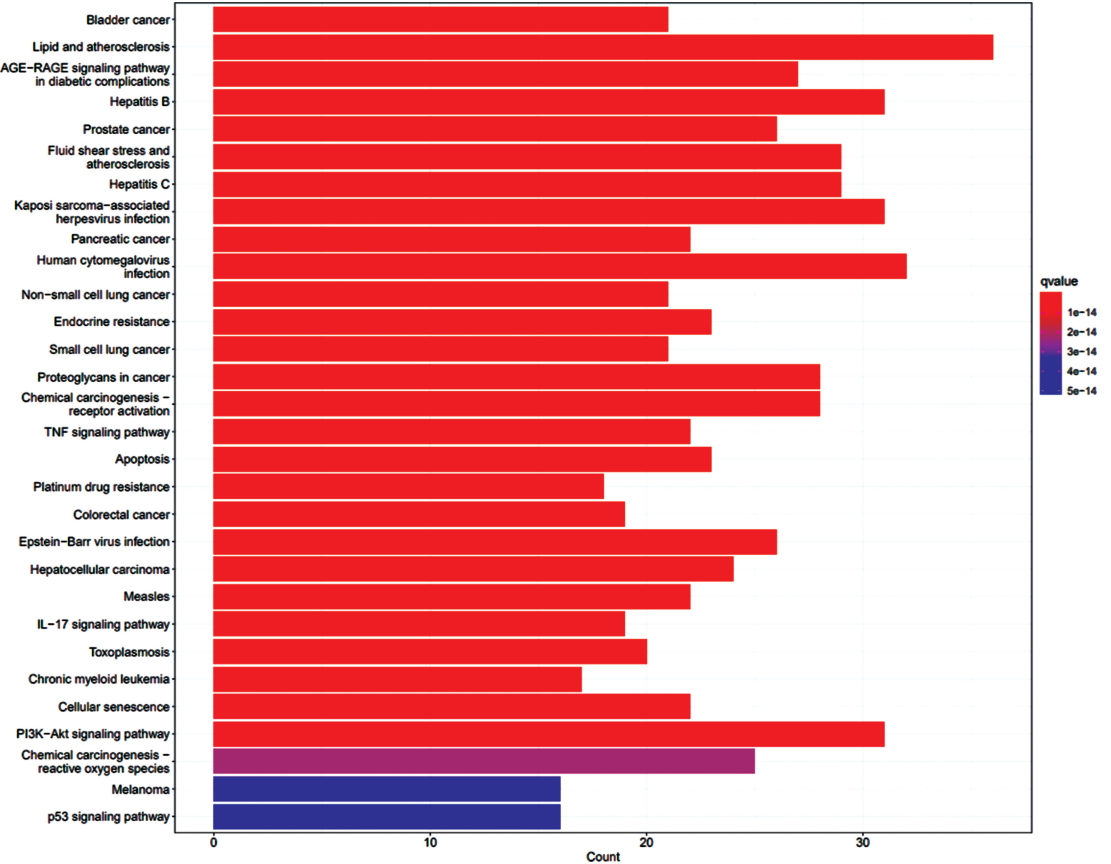


图 8 KEGG 通路分析柱状图

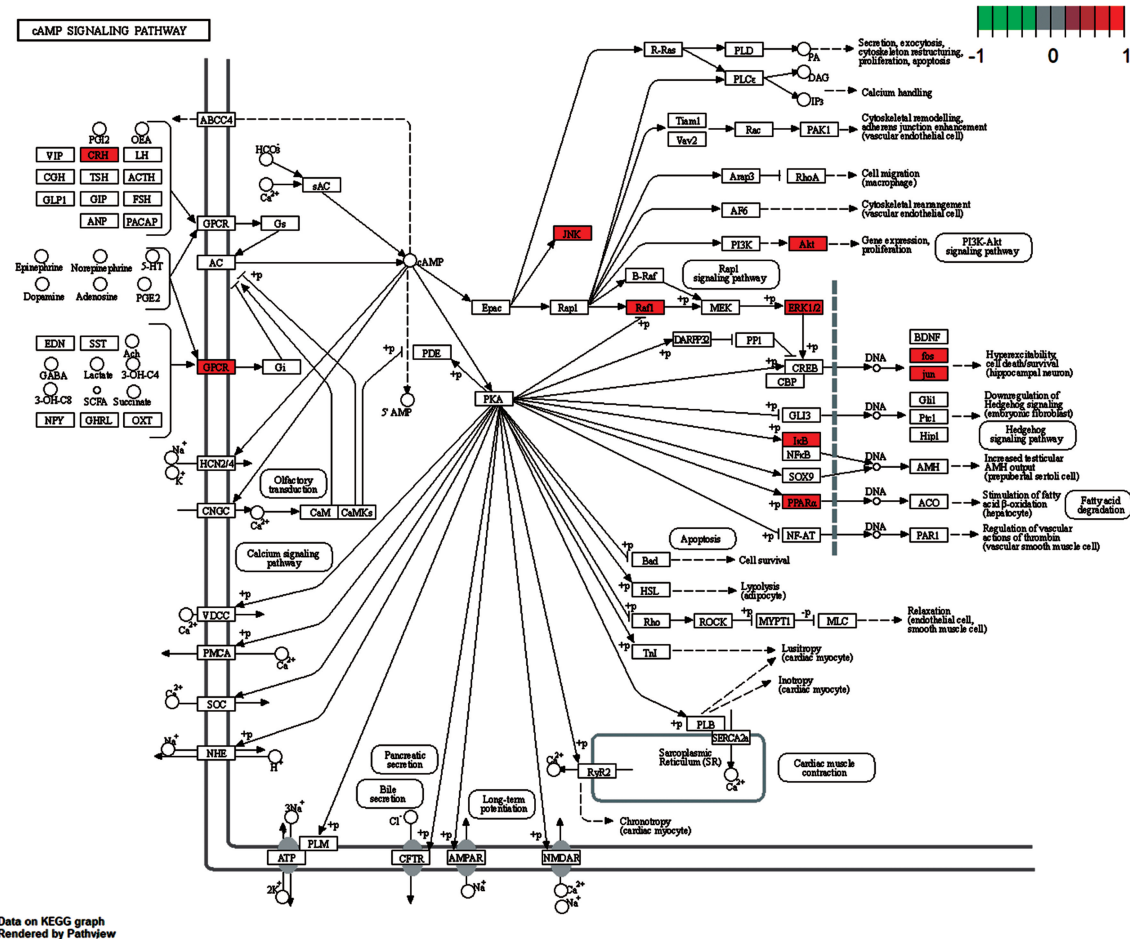
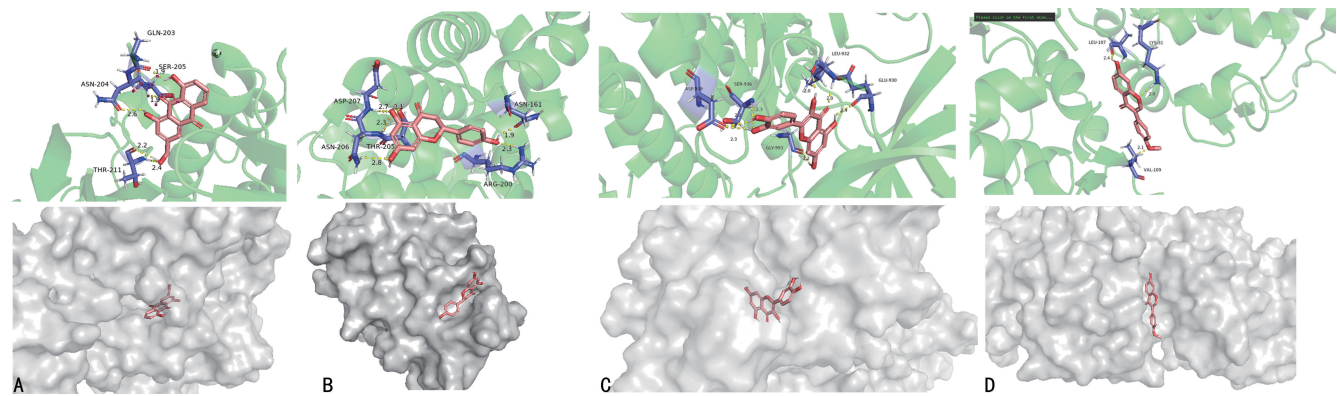


图 9 银翘散治疗 SAT 相关的 cAMP 信号通路



注:A. Akt1 受体蛋白与芦荟泻素;B. CTNNB1 受体蛋白与柚皮素;C. STAT3 受体蛋白与槲皮素;D. TP53 受体蛋白与刺芒柄花素。

图 10 分子对接结果可视化图

3 讨 论

银翘散是以《内经》为理论依据创造的方剂^[16],主要由甘草、金银花、连翘等多位药组成,具有镇痛、解热、抗病毒、抗炎等功效,临床多用于治疗传染性、病毒性疾病。银翘散中主要有槲皮素、沃戈宁、柚皮素等活性成分,这些成分与本研究构建的“成分-靶点-疾病”网络模型结果符合。

目前,SAT 的病因尚不清楚,但间接的证据表明 SAT 的发生与病毒感染甲状腺密切相关^[17]。研究发现,遗传因素^[18]及免疫反应^[19]与 SAT 的发生也有一定联系。目前,在临床上非甾体抗炎药及糖皮质激素是治疗 SAT 的主流药物,但其不良反应较多^[20]。在临床治疗中,糖皮质激素联合银翘散治疗能明显改善 SAT 治疗效果,其不仅可提高患者耐受程度,而且可减轻患者不良反应^[21]。然而,中药一般都具有多种成分,同时每种成分都对应着 1 个或多个靶点,其作用机制更为复杂。目前,国内外关于银翘散治疗 SAT 的活性成分、作用靶点及信号通路等具体作用机制的报道较少见。

本研究借助网络药理学及分子对接技术,探索了银翘散对 SAT 的作用机制,结果显示,银翘散中有 126 种活性成分,共 250 个基因靶标,与 1 547 个 SAT 疾病靶点相交后,可获得 134 个相交基因。通过建立“成分-靶点-疾病”网络模型,探究成分与靶点的相互作用,为阐述银翘散治疗 SAT 的作用机制提供依据。

通过 CytoCNA 插件对 PPI 网络中的靶点进行筛选,获得 Akt1、TP53、JUN、MAPK3、VEGFA、HIF-1 α 、STAT3 等核心靶点。预测它们是银翘散治疗 SAT 的关键靶点。在 PI3K-Akt 信号通路中,Akt1 通过作用于下游蛋白从而达到调控炎症反应的目的^[22-23]。与此同时,Akt1 是 PI3K、Janus 激酶(JAK)/STAT 等多个信号通路的交叉点,又是 PI3K 信号通路的关键下游蛋白^[24]。因此,研究 Akt 下游

蛋白对与炎症相关疾病的调控机制,有助于探究银翘散治疗 SAT 的药理机制。MAPK 信号通路主要通过调节下游靶点活性,激活并释放炎症因子及调控凋亡过程来发挥作用,因此调控 MAPK 信号通路可能有助于炎症疾病的治疗。其中,MAPK3 作用于转录因子,具有负责调控下游激活蛋白-1 的活性及细胞间黏附分子-1 等炎症因子的表达作用^[25-26]。STAT3 作为多条信号通路的交叉点,如 IL-6/STAT3、JAK2/STAT3 等,均与炎症的发生、发展密切相关^[27-29]。研究表明,HIF-1 α 表达水平与炎症的轻重程度有很大关系。TANG 等^[30]在研究急性肺损伤时发现,HIF-1 通过调控下游基因 TNF- α 抑制了磷蛋白的表达,从而促进了炎症进展。上述靶点的明确,揭示了银翘散治疗 SAT 可能的作用机制,为今后研制新药提供了理论基础。

槲皮素是一种黄酮类化合物,有抗炎、抗病毒、抗氧化功效,能抑制一氧化氮(NO)的表达,以及对 NO 产生的诱导型 NO 合酶(iNOS)的表达进行调控,同时可抑制促炎因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6 的产生^[31]。槲皮素对呼吸道合胞病毒、流感病毒有较好的灭杀作用。因此推测槲皮素可能通过上述机制来治疗 SAT。研究发现,山柰酚具有抗氧化、抗炎、抗癌等药理作用^[32]。脂多糖可通过降低细胞活性,诱导细胞凋亡及活化胰天蛋白酶 1、IL-6 等炎症因子的产生,从而导致炎症损伤^[33]。JIANG 等^[33]研究发现,山柰酚可抑制由脂多糖引起的细胞凋亡及细胞炎症因子的释放。柚皮素是芸香科植物中广泛存在的一种具有抗病毒、消炎、抗氧化、抗癌等多种药理活性的二氢黄酮类化合物^[34]。有研究认为,柚皮素能有效减弱脂多糖诱导的炎症细胞浸润,释放炎症介质,使髓过氧化物酶、iNOS 活性减弱,抑制 TNF- α 的分泌^[35]。提示银翘散中的活性成分可能就是通过抗炎、抗氧化、抗病毒等方式来达到治疗 SAT 的效果。

KEGG 通路分析显示,银翘散治疗 SAT 主要与 PI3K-Akt、晚期糖基化终产物及其受体 (AGE-RAGE)、TNF、IL-17 等信号通路关系密切。PI3K-Akt 信号通路在上述的相关讨论中已被提及。AGE-RAGE 轴中所涉及的氧化应激、炎症反应可能与银翘散治疗 SAT 的生物过程有关^[36]。本研究结果显示, AGE-RAGE 信号通路存在 Akt1、MAPK3、STAT3 等关键蛋白,因此推测银翘散中的活性成分可能通过作用于这些关键靶点从而发挥治疗 SAT 的作用。目前,对于 AGE-RAGE 信号通路的研究较多关注于糖尿病治疗方面,其是否能在治疗 SAT 过程中发挥重要作用仍不清楚。TNF 虽是肿瘤坏死因子,但同时也参与炎症急性期反应的诱导和趋化,可通过调节 IL-6、TNF- α 水平达到调节免疫的效果^[37]。有研究发现,IL-17A 具有激活转录因子、促进炎症表达的作用^[38]。本研究结果显示,银翘散中的活性成分能靶向调控 MAPK3 的表达,从而阻断 IL-17 信号通路,来发挥抗炎作用。通过上述分析可知,银翘散治疗 SAT 过程中主要涉及的药理机制是抗炎,还有一部分是调节免疫、缓解氧化应激反应。

综上所述,银翘散中的活性成分可能就是通过抗炎、抗氧化、抗病毒等方式来达到治疗 SAT 的效果。本研究尚存在不足之处,如未能借助网络药理学的相关结果进行后续的临床数据收集、验证工作等。

参考文献

- [1] 骆孟,曾海,赵玲. 中西医结合治疗亚急性甲状腺炎网状 meta 分析[J]. 山东中医药大学学报, 2021,45(2):235-242.
- [2] 王彤,张定华,连琯,等. 亚急性甲状腺炎的中医药研究进展[J]. 中医研究,2020,33(7):71-75.
- [3] NOH J Y. Silent thyroiditis and subacute thyroiditis[J]. Nihon Rinsho, 2012, 70(11):1945-1950.
- [4] 倪青,杜立娟. 亚急性甲状腺炎的诊断与中医药治疗策略[J]. 中国临床医生杂志,2018,46(9):1009-1011.
- [5] GÖRGES J, ULRICH J, KECK C, et al. Correction: Long-term outcome of subacute thyroiditis[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2020, 128(11):e1.
- [6] 刘宏方,刁伟强,胡旭辉,等. 中药内服结合外敷气瘰穴治疗甲状腺良性结节的临床研究[J]. 中国医药导报,2016,13(3):150-153.
- [7] 徐海青,贾妮. 论银翘散现代临床应用[J]. 辽宁中医药大学学报,2020,22(2):164-167.
- [8] 陈巧谋,黄礼杰,王炜. 银翘散的临床应用与药理实验研究[J]. 湖南中医药导报,2003,9(9):37-39.
- [9] 李长辉. 银翘散联合西药治疗亚急性甲状腺炎随机对照临床研究[J]. 实用中医内科杂志,2012,26(4):56-57.
- [10] RU J L, LI P, WANG J, et al. TCMSP: A database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. J Cheminform, 2014,6:13.
- [11] LI W H, HAN J R, REN P P, et al. Exploration of the mechanism of Zisheng Shenqi decoction against gout arthritis using network pharmacology [J]. Comput Biol Chem, 2021, 90:107358.
- [12] SRIRAM K, INSEL P A. G Protein-coupled receptors as targets for approved drugs: How many targets and how many drugs? [J]. Mol Pharmacol, 2018,93(4):251-258.
- [13] AMBERGER J S, HAMOSH A. Searching on-line mendelian inheritance in man(OMIM): A knowledgebase of human genes and genetic phenotypes [J]. Curr Protoc Bioinformatics, 2017,58:1-12.
- [14] HUDDART R, ALTMAN R B, KLEIN T E. PharmGKB summary[J]. Pharmacogenet Genomics, 2019,29(4):91-97.
- [15] SZKLARCZYK D, GABLE A L, NASTOU K C, et al. Correction to the STRING database in 2021: Customizable protein-protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets[J]. Nucleic Acids Res, 2021,49(18):10800.
- [16] 姜霞. 银翘散物质基础和缬草化学成分的研究[D]. 武汉:湖北中医药大学,2007.
- [17] GREENE J N. Subacute thyroiditis[J]. Am J Med, 1971(1):97-108.
- [18] OHSAKO N, TAMAI H, SUDO T, et al. Clinical characteristics of subacute thyroiditis classified according to human leukocyte antigen typing[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1995,80(12):3653-3656.

- [19] KOJIMA M, NAKAMURA S, OYAMA T, et al. Cellular composition of subacute thyroiditis. An immunohistochemical study of six cases [J]. *Pathol Res Pract*, 2002, 198(12): 833-837.
- [20] 刘利兰. 糖皮质激素治疗亚急性甲状腺炎 36 例效果评价[J]. *中外医学研究*, 2018, 16(6): 132-133.
- [21] 王升启. 中药作用分子机制研究新策略[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2019, 33(9): 647.
- [22] 易梦秋, 余旻. 脓毒症导致多器官功能障碍的发病机制[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(20): 3451-3454.
- [23] STARK A K, SRISKANTHARAJAH S, HESSEL E M, et al. PI3K inhibitors in inflammation, autoimmunity and cancer [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2015, 23: 82-91.
- [24] TESTA J R, TSICHLIS P N. AKT signaling in normal and malignant cells [J]. *Oncogene*, 2005, 14(50): 7391-7393.
- [25] CHENG S C, WU Y H, HUANG W C, et al. Anti-inflammatory property of quercetin through downregulation of ICAM-1 and MMP-9 in TNF- α -activated retinal pigment epithelial cells [J]. *Cytokine*, 2019, 116: 48-60.
- [26] FEI Q L, ZHANG X Y, QI R J, et al. Canscora lucidissima, a Chinese folk medicine, exerts anti-inflammatory activities by inhibiting the phosphorylation of ERK1/2 in LPS-activated macrophages [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 371.
- [27] 蔡玲玉, 贺银燕, 席晓薇, 等. 雌激素跨膜受体 GPR30 介导子宫内膜癌中 IL-6/STAT3 炎症信号通路的激活[J]. *现代妇产科进展*, 2013, 22(6): 437-440.
- [28] 王生化, 何信用, 郑思成, 等. 益糖康调控 JAK2/STAT3 信号通路抑制炎症预防糖尿病肾病的研究[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(12): 145-149.
- [29] 方翔, 王民, 陈涛, 等. S1P-STAT3 信号通路在炎症性疾病中的作用及其机制研究进展[J]. *生物学通报*, 2021, 56(8): 1-6.
- [30] TANG M, TIAN Y, LI D, et al. TNF- α Mediated Increase of HIF-1 α Inhibits VASP expression, which reduces alveolar-capillary barrier function during acute lung injury (ALI) [J]. *PLoS One* 2014, 9(7): e102967.
- [31] 司天雷. DHA 与槲皮素的抗炎作用及其对 NF- κ B、MAPK 信号通路影响的研究[D]. 武汉: 华中农业大学, 2015.
- [32] 雷晓青, 陈鳌, 刘毅, 等. 山萘酚药理作用的研究进展[J]. *微量元素与健康研究*, 2017, 34(2): 61-62.
- [33] JIANG R, HAO P, YU G S, et al. Kaempferol protects chondrogenic ATDC5 cells against inflammatory injury triggered by lipopolysaccharide through down-regulating miR-146a [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 69: 373-381.
- [34] 季鹏, 赵文明, 于桐. 柚皮素的最新研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2015, 24(12): 1382-1386.
- [35] VAFEIADOU K, VAUZOUR D, LEE H Y, et al. The citrus flavanone naringenin inhibits inflammatory signalling in glial cells and protects against neuroinflammatory injury [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2009, 484(1): 100-109.
- [36] 轩云. “痰瘀同治”干预糖尿病大鼠心肌 AGEs-RAGE 轴所致病变的作用机理研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2020.
- [37] FIRINU D, GARCIA-LARSEN V, MANCONI P E, et al. SAPHO syndrome: Current developments and approaches to clinical treatment [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2016, 18(6): 35.
- [38] 王静静, 宋昕阳, 钱友存. 白介素-17 家族细胞因子的研究进展[J]. *生命科学*, 2016, 28(2): 170-181.

(收稿日期: 2022-10-24 修回日期: 2023-03-08)