

基于尿液代谢组学和网络药理学探讨玄参大极性环烯醚萜防治阴虚火旺型甲亢的作用机制

卢 旭¹, 何佳馨¹, 李 静¹, 刘泽宸¹, 李 玲^{1,2}, 叶 涛³, 张 宁^{1,2*}

1. 贵州中医药大学 药学院, 贵州 贵阳 550025

2. 贵州中医药大学第一附属医院 药学部, 贵州 贵阳 550001

3. 贵州中医药大学第一附属医院 康复科, 贵州 贵阳 550001

摘要: 目的 基于代谢组学和网络药理学探讨玄参大极性环烯醚萜苷 (HPISN) 防治阴虚火旺型甲亢的潜在作用机制。方法 雄性 SD 大鼠随机分为对照组、模型组、HPISN (205 mg·kg⁻¹) 组, 每组 10 只, 分别饲养于代谢笼中。除对照组外, 采用优甲乐诱导阴虚火旺甲亢模型, 90 min 后 ig 给药, 每天 1 次, 连续 15 d; 采用超高效液相色谱-飞行时间质谱 (UPLC-TOF-MS) 技术对大鼠尿液进行代谢组学分析, 筛选差异代谢物。基于文献研究筛选得到玄参大极性环烯醚萜苷类活性成分, 利用网络药理学、分子对接技术预测玄参大极性环烯醚萜苷防治阴虚火旺甲亢的潜在作用机制。将代谢组学获得的差异代谢物与网络药理学中获得的“HPISN-甲亢”交集靶点导入 Cytoscape 3.9.1 软件, 并使用 Metscape 插件构建“化合物-反应-酶-基因”网络, 以寻找基因和代谢物之间的重要关联。结果 与对照组相比, 模型组中有 13 个差异代谢物显著下调 ($P < 0.05$), 11 个差异代谢物显著上调 ($P < 0.05$); 与模型组相比, HPISN 组大鼠上述指标水平平均显著逆转 ($P < 0.05$)。网络药理学筛选出 HPISN 作用于甲亢的 8 个核心靶点, 分别为 ALB、INS、TP53、EGFR、CTNNB1、IL10、STAT3、ANXA5; 核心活性成分有 5 个, 分别为哈巴苷 (harpagide)、二氢梓醇 (dihydrocatalpol)、8-*O*-阿魏酰基哈巴苷 (8-*O*-feruloylharpagide)、球花苦苣 (globularin)、6-*O*- α -L-rhamnopyranosylaucubin; GO 功能富集结果显示核心靶点影响的生物过程主要包括 RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控、信号转导、基因表达的正向调节等; KEGG 富集分析结果表明, HPISN 可能调控缺氧诱导因子 1 (HIF-1) 等信号通路。代谢组学联合网络药理学分析发现关键靶点为琥珀酸脱氢酶复合体 A 亚基 (SDHA)、柠檬酸合成酶 (CS)。结论 HPISN 防治阴虚火旺甲亢的机制可能与作用于 SDHA、CS 等靶点, 干预 HIF-1 等信号通路, 引起差异代谢物变化有关。

关键词: 玄参; 大极性环烯醚萜苷; 阴虚火旺型甲亢; 尿液代谢组学; 网络药理学; 分子对接; 缺氧诱导因子 1 (HIF-1); 琥珀酸脱氢酶复合体 A 亚基 (SDHA); 柠檬酸合成酶 (CS)

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)01-0069-14

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.01.007

Exploring mechanism of highly polar iridoids from *Scrophularia ningpoensis* in preventing and treating hyperthyroidism in rats based on urine metabolomics and network pharmacology

LU Xu¹, HE Jiabin¹, LI Jing¹, LIU Zechen¹, LI Ling^{1,2}, YE Tao³, ZHANG Ning^{1,2}

1. School of Pharmacy, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China

2. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550001, China

3. Department of Rehabilitation, The First Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550001, China

Abstract: Objective Exploring the potential mechanism of action of highly polar iridoids from *Scrophularia ningpoensis* (HPISN) in preventing and treating hyperthyroidism based on metabolomics and network pharmacology. **Methods** Male SD rats were

收稿日期: 2025-08-04

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82060830); 贵州省科技计划项目 (黔科合基础-ZK[2024]重点 073); 贵州省中药炮制技术传承基地建设项目 [黔中医药函 (2024) 22 号]; 王建科全国老药工传承工作室 (国中医药人教函 (2024) 255 号); 中医药 (民族医药) 中药文化与大健康传承创新人才团队 (GZYFY2025007)

作者简介: 卢 旭 (1998—), 女, 土家族, 贵州铜仁人, 硕士研究生, 研究方向为中药及民族药的基础研究与开发。E-mail: 2764572801@qq.com

***通信作者:** 张 宁, 博士, 副教授, 研究方向为中药及民族药的基础研究与开发。E-mail: 634279190@qq.com

randomly divided into the control group, the model group, and the HPISN (205 mg·kg⁻¹) group, with 10 rats in each group, and were respectively raised in metabolic cages. Except for the control group, the hyperthyroidism model of *yin* deficiency and hyperactivity of fire was induced by eumetronil. The drug was administered by ig once a day after 90 min for 15 consecutive days. Used UPLC-TOF-MS technology to perform metabolomics analysis on rat urine, screening for differential metabolites. Based on literature research, the active ingredients of HPISN were screened, and network pharmacology and molecular docking techniques were used to predict the potential mechanism of action of HPISN for preventing and treating hyperthyroidism. The differential metabolites obtained in metabolomics and the intersection target of "HPISN-hyperthyroidism" obtained in network pharmacology were imported into the Cytoscape 3.9.1 software, and the "compound-reaction-enzyme-gene" network was constructed using the Metscape plugin to search for important associations between genes and metabolites. **Results** Compared with the blank group, 13 differential metabolites were significantly down regulated ($P < 0.05$) and 11 differential metabolites were significantly up-regulated ($P < 0.05$) in the model group. Compared with the model group, the levels of the above indicators were significantly reversed in the treatment group of rats with HPISN ($P < 0.05$). Network pharmacology identified 8 core targets of HPISN in treating hyperthyroidism, namely ALB, INS, TP53, EGFR, CTNNB1, IL10, STAT3, and ANXA5. There were 5 core active components, including harpagide, dihydrocatalpol, 8-*O*-feruloylharpagide, globularin, and 6-*O*- α -*L*-rhamnopyranosylaucubin. GO functional enrichment results indicated that the biological processes affected by the core targets mainly included positive regulation of RNA polymerase II promoter transcription, signal transduction, and positive regulation of gene expression. KEGG enrichment analysis suggested that HPISN might regulate signaling pathways such as hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1). Combined metabolomics and network pharmacology analysis identified succinate dehydrogenase complex subunit A (SDHA) and citrate synthase (CS) as key targets. **Conclusion** The mechanism of HPISN in preventing and treating hyperthyroidism due to *yin* deficiency and excessive internal heat may be related to its action on targets such as SDHA and CS, intervention in signaling pathways such as HIF-1, and causing changes in differential metabolites.

Key words: *Scrophularia ningpoensis* Hemsl.; highly polar iridoids; *yin* deficiency and fire hyperactivity hyperthyroidism; urine metabolomics; network pharmacology; molecular docking; hypoxia inducible factor 1 (HIF-1); succinate dehydrogenase complex subunit A (SDHA); citrate synthase (CS)

甲状腺机能亢进症,现代医学简称“甲亢”,是由于甲状腺腺体自身功能亢进,产生的甲状腺激素过多而引起的身体代谢亢进和交感神经兴奋,发病率呈逐年升高趋势,已严重危害人类身心健康^[1]。甲亢的中医辨证分型以阴虚火旺居多^[2]。本课题组前期已证实玄参可用于阴虚火旺甲亢疾病治疗^[3-9],尽管相关研究已取得一定进展,但其防治阴虚火旺型甲亢的具体物质基础及分子机制仍待进一步深入研究。因此,本研究利用代谢组学、网络药理学、分子对接等技术探讨玄参大极性环烯醚萜苷(HPISN)的药效物质基础,同时为明晰 HPISN 治疗阴虚火旺甲亢的分子机制提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

Acquity™ UPLC 仪、Pre-mier LCT XE 型 TOF-MS 仪(美国 Waters 公司);KDC-160HR 型高速冷冻离心机(科大创新股份有限公司);Milli-Q 型超纯水系统(美国 Millipore 公司);BT-3000 型电子天平(启东友铭衡器有限公司)。

1.2 药品与主要试剂

玄参饮片购自天津盛实药业有限公司(批号

XG200023001),经贵州中医药大学第一附属医院药学部陈秀敏主任药师鉴定为玄参科植物玄参 *Scrophularia ningpoensis* Hemsl. 的干燥根。HPISN 为课题组前期实验所得^[10]:玄参水煎液经大孔树脂和 MCI 小孔树脂洗脱,即 100 g 玄参水煎液冻干粉(相当于生药玄参 197.2 g)可拆分获得 0.84 g 脂肪油组分、2.05 g 醇沉组分、89.25 g 大极性环烯醚萜组分、2.08 g 苯丙素苷组分、0.56 g 小极性环烯醚萜组分;本课题前期^[11]采用超高效液相色谱-质谱联用(UPLC-MS)技术、表面等离子共振技术(SPR)对玄参 3 种苷类组分中的代表性化合物进行味觉表征,结果表明 HPISN 组、小极性环烯醚萜苷组与苯丙素苷组化学成分基本无交叉,HPISN 组分主要由哈巴苷等组成,哈巴苷和 SCNN1a 亲和结果最佳,是其咸味的药味物质基础。左甲状腺素钠片(优甲乐®, 50 μ g, 批号 G01RHA, Merck KGaA);乙腈、甲酸(色谱级, Dikma 科技公司)。

1.3 实验动物

SPF 级雄性 SD 大鼠,共 30 只,体质量 160~180 g,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,许可证号 SCXK(湘)2019-0004。大鼠自由摄食饮水,饲养于温度(22±1)℃、相对湿度 50%、每 12 小

时光照/黑暗交替的环境下。所有实验程序均经贵州中医药大学生物医学伦理委员会批准（批准号 2021062701）。

2 方法

2.1 动物分组、造模与给药

雄性 SD 大鼠随机分为对照组、模型组、HPISN ($205 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)^[12]组, 每组 10 只, 分别饲养于代谢笼中。对照组每天正常饲喂, 早上分别 ig 0.9%氯化钠溶液 2 次, 间隔时间为 90 min; 模型组采用优甲乐诱导阴虚火旺甲亢模型^[13-14], 每天上午 ig $120 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 优甲乐混悬液, 90 min 后 ig 0.9%氯化钠溶液, 每天 1 次, 连续 15 d; HPISN 组每天上午 ig $120 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 优甲乐混悬液, 90 min 后 ig HPISN, 每天 1 次, 连续 15 d。本课题组前期实验结果表明^[12], HPISN 通过显著降低模型大鼠血清中异常升高的三碘甲状腺原氨酸 (T3) 和甲状腺素 (T4) 水平, 发挥治疗甲亢的药效作用。

2.2 大鼠尿液样品的代谢组学分析

2.2.1 尿液样本处理 于给药第 15 天收集各组大鼠 24 h 尿液, 用于代谢组学分析。尿液样本于 4 °C 下离心 ($12\,000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$, 10 min), 取上清液至 -80 °C 条件下储存。检测前, 将冻融的尿液于 4 °C 下离心 ($13\,000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$, 10 min), 将上清液转移至 1.5 mL 离心管中, 然后用 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 取滤液进行 UPLC-TOF-MS 检测。

2.2.2 色谱与质谱条件 色谱条件: ACQUITY UPLC® BEH C₁₈ (50 mm×2.1 mm、1.7 μm); 进样量 2 μL , 柱温 40 °C, 样品温度 4 °C, 体积流量为 $0.4 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 。以乙腈 (A)-0.05%甲酸 (B) 为流动相, 进行梯度洗脱: 0~8 min, 2%→40% A; 8~10 min, 40%→98% A; 10~13 min, 98%→100% A; 13~14 min, 100%→2% A。

质谱条件: 采用电喷雾离子源 (ESI) 进行正、负离子模式检测, 毛细管电压分别为 1300 V (ESI⁺) 和 1500 V (ESI⁻), 样品锥孔电压分别为 60 V (ESI⁺) 和 70 V (ESI⁻), 脱溶剂气温度 350 °C, 源温度 110 °C, 锥孔气流量 $20 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$, 脱溶剂气流量 $750 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$, 离子能量电压分别为 35 V (ESI⁺) 和 34 V (ESI⁻)。

2.2.3 代谢组学数据处理与分析 在 Progenesis QI 软件上加载 LC-MS 运行, 在每个分析步骤中可视化原始数据^[3]。离子强度图显示保留时间、 m/z 和特征强度以及质谱和色谱图的二维图, 为运行时自动校准、峰匹配和化合物去卷积提供质量保证。将

ANOVA $P<0.05$ 和变量投影重要性 (VIP) 值 >1 作为选择显著化合物的筛选条件, 滤过数据, 然后导入到 EZinfo 进行分析。通过主成分分析 (PCA) 来检查异常值和分类趋势, 并将数据可视化。再使用正交偏最小二乘 (OPLS-DA) 评估组间差异。

2.3 网络药理学分析

2.3.1 HPISN 与作用靶点筛选 查阅相关文献收集 HPISN 成分, 通过 SwissTarget Prediction、PharmMapper 和 BATMAN-TCM 对成分相关目标的预测, 通过 PubChem 数据库查询 SMILES 号, 上传 SMILES 号于 SwissTarget Prediction 数据库选择物种为 “Homo sapiens”, 查找活性成分所对应的药物靶点。对所得到的全部靶点进行筛选, 去除 $P=0$ 的靶点和重复靶点。利用 UniProt 数据库对所有靶基因名称进行校正, 获得靶点信息。

2.3.2 疾病靶点检索及共有靶点筛选 采用 “Hyperthyroidism” 作为关键词, 检索 MalaCards、GeneCards、GenBank、OMIM 数据库得到甲亢相关靶点, 建立甲亢靶标数据库。导入 Venny 2.1, 获取 HPISN 与甲亢的交集靶点, 并绘制韦恩图。将交集靶点的分析结果导入 Cytoscape 3.2 软件, 构建交集靶点 PPI 网络。

2.3.3 核心靶点的筛选 将 PPI 网络图下载 TSV 格式并上传至 Cytoscape 3.8.2 软件, 利用 “Analyze Network” 功能拓扑分析, 使用度值、介值中心度、紧密中心度 3 个拓扑参数同时满足排名前 10 作为筛选条件, 筛选出核心靶点。

2.3.4 “HPISN 活性成分-共有靶点” 的网络构建 将预测的 HPISN 药物活性成分及交集靶点导入 Cytoscape 3.8.2 软件中, 绘制 “HPISN 活性成分-共有靶点” 网络。利用 “Analyze Network” 功能进行拓扑分析, 使用度值、介值中心度、紧密中心度 3 个拓扑参数同时满足排名前 10 作为筛选条件, 筛选出核心活性成分。

2.3.5 基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析 使用 DAVID 数据库对共有靶点核心靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析, GO 生物功能分析主要包括生物过程 (BP)、细胞组分 (CC) 以及分子功能 (MF), 将这 3 组数据以 $P<0.01$ 的条件分别进行筛选, 并各取前 10 个条目, 即组成 30 个条目制成柱状图进行可视化; KEGG 富集分析筛选出 $P<0.01$ 的条目, 将前 20 条通路制成气泡图进行可视化。

2.3.6 核心成分与核心靶点的分子对接 使用 CB-Dock2 平台对所选配体和靶点进行了分子对接分析。从 PubChem 数据库中下载 HPISN 核心活性成分化学结构导入 CB-Dock2 平台。从 RCSB PDB 中获得关键靶点的晶体结构, 利用 CB-Dock2 计算结合亲和能, 记录对接结果中的最小结合能, 并导入 Pymol 软件将关键活性成分与各自对应打分最高的核心靶点分子对接进行可视化。

2.4 化合物-反应-酶-基因网络图的构建

将代谢组学中获得的差异代谢物与网络药理学中获得的“HPISN-甲亢”交集靶点导入 Cytoscape 3.9.1 软件, 并使用 Metscape 插件构建“化合物-反应-酶-基

因”网络, 以寻找基因和代谢物之间的重要关联。

3 结果

3.1 尿液代谢组学分析结果

3.1.1 尿液代谢谱分析 色谱图见图 1。使用 3D-PCA 法研究对照组和模型组大鼠的代谢物谱差异。对照组和模型组的尿液样本点可以完全区分开, 说明甲亢大鼠机体生理及物质代谢状况已经发生了明显的改变, 可见本研究建立的模型可靠性较高, 见图 2-A、B。而 HPISN 干预后, 样本点有向对照组回调的趋势, 表明 HPISN 可改善阴虚火旺甲亢大鼠机体异常代谢情况, 见图 2-C、D。使用 OPLS-DA 模型中 VIP 参数评价潜在的生物标志物, 在 S-plot

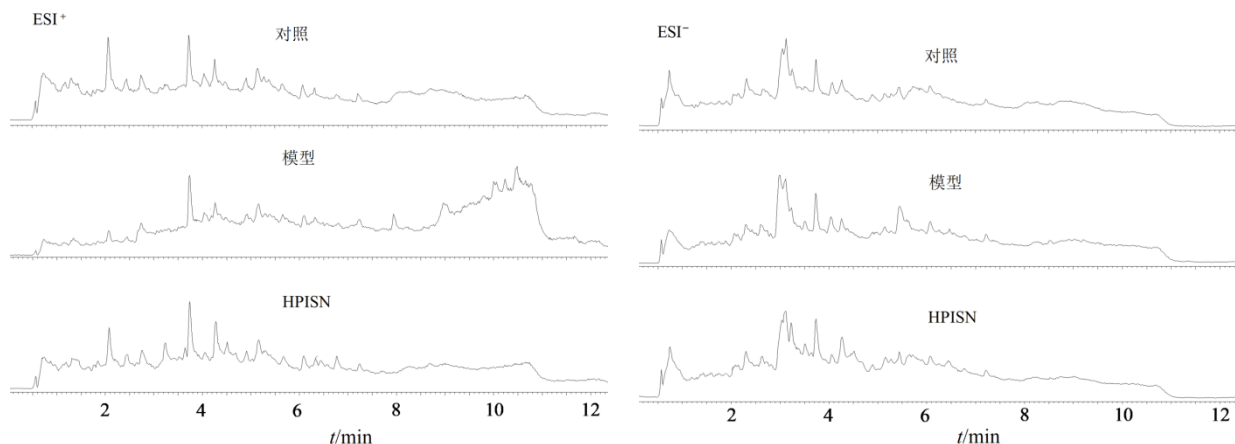


图 1 各组大鼠尿液总离子流图

Fig. 1 Total ion chromatograms of urine from each group of rats

图中, 距离原点越远, 离子对代谢轮廓轨迹产生变化的贡献越大, 见图 3。如图 4 所示, 在 VIP-plot 图中, 离子碎片呈 V 形排列, 底部离子 (VIP 值小) 对代谢轮廓轨迹产生变化的贡献率小, 顶端离子 (VIP 值大) 对代谢轮廓轨迹产生变化的贡献率大。

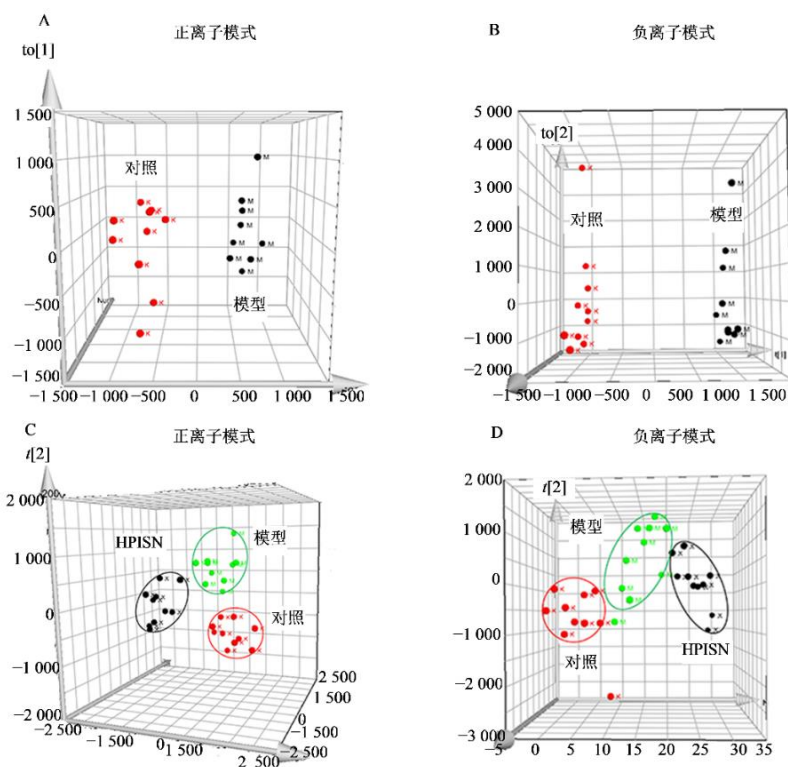
3.1.2 差异代谢物的筛选和鉴定 根据 S-plot 图中各离子点的置信度和 VIP 值大小可知其代谢物对分类的贡献, 选择 $VIP > 1$ 的离子作为潜在的特征性生物标志物, 模型组与对照组比较, HPISN 组与模型组比较, 筛选得到具有相反变化趋势的差异代谢物有 24 个, 其中模型组上调了 11 个差异代谢物, 下调了 13 个差异代谢物, 给予 HPISN 后可将这些差异代谢物的变化趋势逆转, 见表 1。

3.2 网络药理学与分子对接技术分析

3.2.1 HPISN 与靶点的筛选 课题组前期通过转录组学和蛋白质组学关联分析表明, HPISN 对甲亢有显著的治疗效果^[12], 本研究所指的 HPISN, 其界定参考了前期建立的制备方法, 即玄参水煎液经大

孔树脂和 MCI 小孔树脂系统分离, 由特定极性溶剂洗脱所得的主要组分, 该组分在玄参化学组分中占比最高 (约 89.25%), 是玄参发挥药效的关键物质基础^[10]。基于此, 本研究以“玄参”“大极性环烯醚萜类化合物 (表 2)”, 并采用 ChemDraw 软件计算各化合物的理论脂水分配系数 (CLogP)。其中 60 个成分 $ClogP < 1.5$, 有 1 个接近 1.5, 可合理归类为“大极性成分群”, 将其保存为 sdf 格式。通过 SwissTarget Prediction、PharmMapper 和 BATMAN-TCM 平台预测后得到符合条件的活性成分 59 个, 得到 2 323 个潜在靶点。

3.2.2 疾病靶点及共有靶点的筛选 如图 5 所示, 通过 MalaCards、DrugBank、GeneCard 和 OMIM 数据库获得甲亢相关基因疾病靶点 1 403 个。使用 Venny 2.1.0 平台对 2 323 个 HPISN 药物靶点与 1403 个疾病靶点进行互相映射, 共获得交集靶



A、B-正、负离子模式下优甲乐对大鼠尿液影响的 3D-PCA 图；C、D-正、负离子模式下各组大鼠尿液的 3D-PCA 图。

A, B-3D-PCA plots of rat urine under positive and negative ion modes with levothyroxine; C, D-3D-PCA plots of rat urine from various groups under positive and negative ion modes.

图 2 大鼠尿液组间代谢产物差异的多元统计分析

Fig. 2 Multivariate statistical analysis of metabolic product differences between rat urine groups

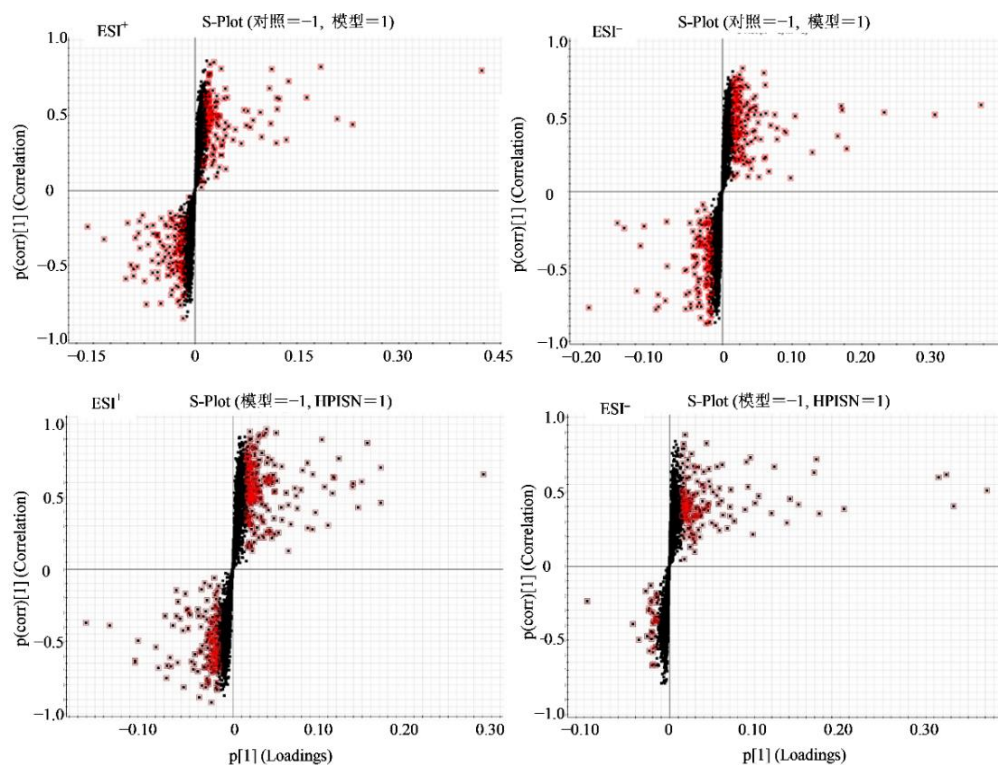


图 3 大鼠尿液组间代谢产物差异的多元统计分析的 S-plot 图

Fig. 3 S-plot of multivariate statistical analysis of intergroup metabolic differences in rat urine

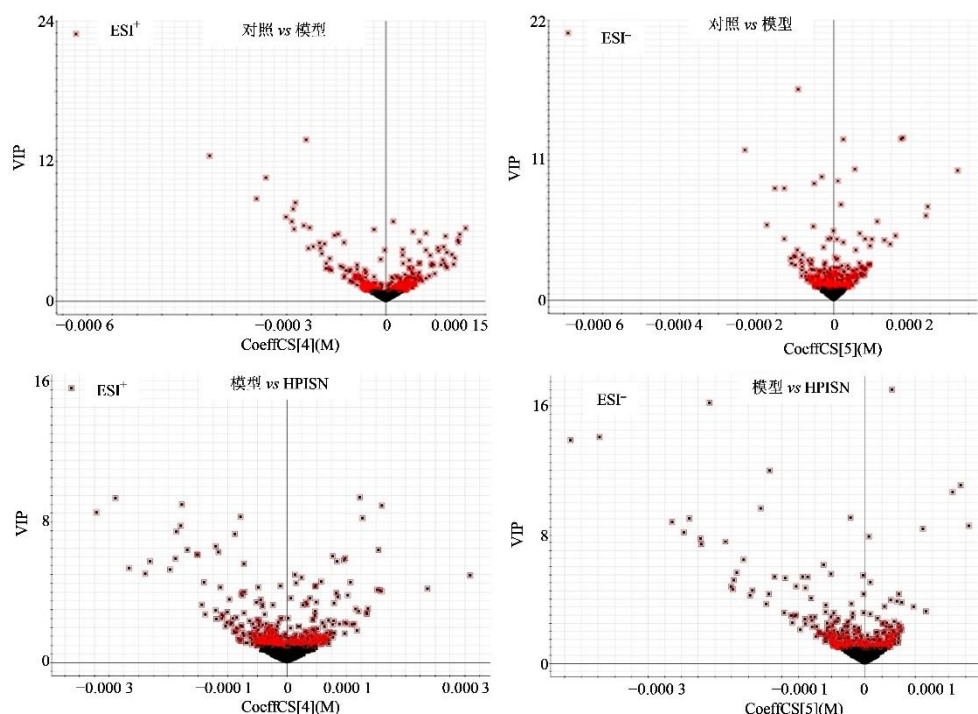


图 4 大鼠尿液组间代谢产物差异的多元统计分析的 VIP-plot 图

Fig. 4 VIP-plot of multivariate statistical analysis on intergroup differences in metabolites of rat urine

表 1 HPISN 作用下阴虚火旺甲亢大鼠尿液中潜在生物标志物

Table 1 Potential biomarkers in urine of *yin* deficiency and fire hyperactivity hyperthyroidism rats under action of HPISN

序号	英文名称	代谢物 中文名称	t_R / min	质荷比	VIP 值	模型 vs 对照	HPISN vs 模型	分子式	KEGG 号	HMDB ID 号
1	batatasin I	山药素 I	4.61	284.104 7	3.78	↓*	↑*	C ₁₇ H ₁₆ O ₄	C10246	HMDB0038778
2	dopaxanthin	多巴黄色素	5.01	389.101 2	1.59	↓*	↑*	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₈	C08543	HMDB0012221
3	formononetin	芒柄花素	3.41	270.088 2	1.52	↓*	↑*	C ₁₆ H ₁₄ O ₄	C00858	HMDB0005808
4	naringenin	柚皮素	0.85	317.065 1	1.45	↑*	↓*	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	C00509	HMDB0002670
5	dihydrogenistein	二氢染料木素	0.85	317.065 1	1.45	↑*	↓*	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	C14458	HMDB0005897
6	chalconaringenin	查尔酮柚皮素	0.85	317.065 1	1.45	↑*	↓*	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	C06561	HMDB0029631
7	(±)-2'-hydroxy-dihydrodaidzein	(±)-2'-羟基二氢大豆 苷元	0.85	317.065 1	1.45	↑*	↓*	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	C03567	HMDB0033928
8	glycinol	大豆醇	0.85	317.065 1	1.45	↑*	↓*	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	C01263	HMDB0034105
9	toralactone	决明内酯	0.85	317.065 1	1.45	↑*	↓*	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	C17673	HMDB0038549
10	genistin	染料木苷	4.79	477.102 9	1.41	↓*	↑*	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	C09126	HMDB0033988
11	cosmosiin	大波斯菊苷	4.79	477.102 9	1.41	↓*	↑*	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	C04608	HMDB0037340
12	ginkgolide J	银杏内酯 J	4.71	469.134 5	1.21	↑*	↓*	C ₂₀ H ₂₄ O ₁₀	C07604	HMDB0029605
13	ginkgolide M	银杏内酯 M	4.71	469.134 5	1.21	↑*	↓*	C ₂₀ H ₂₄ O ₁₀	C16816	HMDB0030042
14	rutarin	芸香苷	4.71	469.134 5	1.21	↑*	↓*	C ₂₀ H ₂₄ O ₁₀	C09309	HMDB0030884
15	ginkgolide B	银杏内酯 B	4.71	469.134 5	1.21	↑*	↓*	C ₂₀ H ₂₄ O ₁₀	C07602	HMDB0036861
16	papaverine	罂粟碱	3.69	338.137 9	1.20	↓*	↑*	C ₂₀ H ₂₁ NO ₄	C06533	HMDB0015245
17	xenognosin A	异源识别素 A	0.86	255.103 1	1.17	↓*	↑*	C ₁₆ H ₁₆ O ₃	C08731	HMDB0029539
18	lactaroviolin	乳菇乳菇紫素	0.86	255.103 1	1.17	↓*	↑*	C ₁₅ H ₁₄ O	C09696	HMDB0035896
19	riboflavin reduced	还原型核黄素	2.37	393.107 1	1.12	↓*	↑*	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₆	C01007	HMDB0001557
20	isoniazid pyruvate	异烟肼丙酮酸盐	2.62	206.057 7	1.09	↑*	↓*	C ₉ H ₉ N ₃ O ₃	C16624	HMDB0060664
21	pisatin	豌豆素	5.01	313.073 0	1.05	↓*	↑*	C ₁₇ H ₁₄ O ₆	C10516	HMDB0033732
22	isoformononetin	异芒柄花素	5.01	313.073 0	1.05	↓*	↑*	C ₁₆ H ₁₂ O ₄	C12125	HMDB0033994
23	aflatoxin B ₂	黄曲霉毒素 B ₂	5.01	313.073 0	1.05	↓*	↑*	C ₁₇ H ₁₄ O ₆	C16753	HMDB0035208
24	nifedipine	1,4-二氢-2,6-二甲基-4-(2-硝基苯基)-3,5-吡 啶二羧酸二甲酯	4.70	391.116 5	1.01	↓*	↑*	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₆	C07266	HMDB0015247

* $P < 0.05$.

表 2 61 个玄参来源的环烯醚萜类化合物

Table 2 61 iridoid compounds derived from *Scrophularia ningpoensis* Hemsl.

序号	化合物英文名称	化合物中文名称	CLogP
1	harpagide	哈巴苷	-3.765 8
2	harpagoside	哈巴俄苷	-0.808 8
3	8- <i>O</i> -feruloylharpagide	8- <i>O</i> -阿魏酰基哈巴苷	-1.626 6
4	8- <i>O</i> -(2-hydroxy-cinnamoyl)harpagide	8- <i>O</i> -(2-羟基肉桂酸酰)哈巴苷	-1.475 8
5	6'- <i>O</i> -acetylharpagide	6'- <i>O</i> -乙酰哈巴苷	-0.624 1
6	6"- <i>O</i> -β-glucopyranosylharpagide	6"- <i>O</i> -β- <i>D</i> -吡喃葡萄糖哈巴俄苷	-2.385 3
7	6"- <i>O</i> -α- <i>D</i> -galactopyranosylharpagide	6"- <i>O</i> -α- <i>D</i> -吡喃半乳糖哈巴俄苷	-2.385 3
8	6"- <i>O</i> -caffeoylharpagide	6"- <i>O</i> -α- <i>D</i> -咖啡酰基哈巴苷	-2.613 2
9	6"- <i>O</i> -feruloylharpagide	6"- <i>O</i> -阿魏酰基哈巴苷	-2.167 0
10	6"- <i>O</i> -(<i>p</i> -coumaroyl)harpagide	6"- <i>O</i> -对香豆酰哈巴苷	-2.016 2
11	6'- <i>O</i> -cinnamoylharpagide	6'- <i>O</i> -肉桂酰哈巴苷	-1.349 2
12	8- <i>O</i> -(<i>p</i> -coumaroyl) harpagide	8- <i>O</i> -对香豆酰哈巴苷	-2.864 9
13	ajugol	益母草苷	-3.187 6
14	8- <i>O</i> -caffeoylharpagide	8- <i>O</i> -咖啡酰基哈巴苷	-2.072 8
15	6- <i>O</i> -α- <i>D</i> -galactopyranosylharpagide	6- <i>O</i> -α- <i>D</i> -吡喃半乳糖哈巴俄苷	-1.687 9
16	stachyoside A	水苏苷 A	-5.342 3
17	8- <i>O</i> -(<i>o</i> -coumaroyl)harpagide	8- <i>O</i> -(<i>o</i> -香豆酰基)-哈巴苷	-1.475 8
18	6- <i>O</i> -β-glucosylharpagide	6- <i>O</i> -β-葡萄糖哈巴苷	-4.644 9
19	8- <i>O</i> -acetylharpagide	8- <i>O</i> -乙酰哈巴苷	-2.895 8
20	aucubin	桃叶珊瑚苷	-4.027 6
21	geniposide	京尼平苷	-2.033 2
22	eurostoside	小米草糖	-1.465 6
23	scrophulninoside A	—	-1.628 6
24	6- <i>O</i> -α- <i>L</i> -rhamnopyranosylaucubin	—	-4.438 2
25	6- <i>O</i> -methylaucubin	6- <i>O</i> -甲基桃叶珊瑚苷	-3.311 6
26	6- <i>O</i> -methyl-catalpol	6- <i>O</i> -甲基梓醇	-3.620 8
27	catalpol	梓醇	-4.378 2
28	4-hydroxy-6- <i>O</i> -methylcatalpol	4-羟基-6- <i>O</i> -甲基梓醇	-3.623 8
29	8-epiloganic acid	8-表番木鳖酸	-2.366 5
30	8-epiloganin	8-表番木鳖碱	-1.849 2
31	3,4-dihydromethylcatalpol	3,4-二氢甲基梓醇	-3.510 8
32	dihydrocatalpol	二氢梓醇	-4.268 2
33	teuhircoside	—	-2.708 8
34	monomelittoside	单蜜力特苷	-5.261 8
35	3,4-dihydro-aucubin	3,4-二氢桃叶珊瑚苷	-3.917 6
36	loganic acid	马钱苷酸	-2.366 5
37	8- <i>O</i> -(threo-2, 3-dihydroxyl-3-phenyl-propionoyl)-harpagide	8- <i>O</i> -(苏-2,3-二羟基-3-苯基丙酰基)-哈巴苷	-2.864 9
38	globularin	球花苦苷	-1.305 6
39	rehmannioside A	地黄苷 A	-5.954 7
40	scropolioside A	土可玄参苷 A	-0.906 1
41	scrophuloside B ₄	6- <i>O</i> -(2"- <i>O</i> -乙酰-3"- <i>O</i> -肉桂酰-4"- <i>O</i> - <i>p</i> -甲氧基肉桂酰-α- <i>L</i> -吡喃鼠李糖基) 梓醇	1.136 9
42	scrophuloside A ₄	2"- <i>O</i> -乙酰-3", 4"- <i>O</i> , <i>O</i> - <i>p</i> -二甲氧基肉桂酰-α- <i>L</i> -吡喃鼠李糖基)梓醇	1.055 9
43	scropolioside B	土可玄参苷 B	1.217 9
44	ningpogoside B	玄参苷 B	-2.174 5
45	geniposidic acid	梔子酸	-2.550 5
46	scrophularianoid A	—	-2.119 8
47	ningpogoside A	玄参苷 A	-2.783 0
48	scrophularianoid B	—	-0.665 9
49	ningposide I	4"- <i>O</i> -β- <i>D</i> -吡喃半乳糖基哈巴苷	-4.221 6
50	ningposide II	3"- <i>O</i> -β- <i>D</i> -吡喃半乳糖基哈巴苷	-1.677 1
51	6-isoferuloylajugol	6-异阿魏酰基益母草苷	-0.912 4
52	ningpopyrroside A	—	-2.139 4
53	ningpopyrroside B	—	-2.139 4
54	ningpogenin	异玄参苷元	-1.951 0
55	iridolactone	—	1.667 0
56	1β-hydroxy-6β-methoxy-dihydrocatalpolgenin	1β-羟基-6β-甲氧基-二氢梓醇苷元	-3.605 5
57	buergerinin B	5β-羟基焦地黄内酯	-0.207 8
58	pedicularis lactone	—	-2.586 0
59	1-ethoxyl-3-hydroxy-2,3-seconingpogenin	1-乙氧基-3-羟基-2,3-裂环浙元参苷元	-1.937 4
60	1β,6β-dimethoxy-dihydrocatalpolgenin	1β, 6β-二甲氧基-二氢梓醇苷元	-1.832 8
61	ningpogeniridoid	—	-2.055 0

点 122 个。

3.2.3 PPI 网络图的构建及核心靶点的筛选 将得到的 HPISN 与甲亢 122 个共有基因进行 PPI 分析, 见图 6。图中节点的颜色根据度值来显示, 度值越大, 节点颜色越深, 即靶点的作用越重要。根据度值、介值中心度、紧密中心度同时排名前 10 位, 筛选出 8 个核心靶点, 分别为 ALB、INS、TP53、EGFR、CTNNB1、IL10、STAT3、ANXA5。

3.2.4 “HPISN 活性成分-共有靶点”网络的构建 将 HPISN 的 59 个活性成分, 122 个共有靶点导入 Cytoscape 3.8.2 软件中构建“HPISN 活性成分-共有靶点”网络图, 见图 7。利用“Analyze Network”

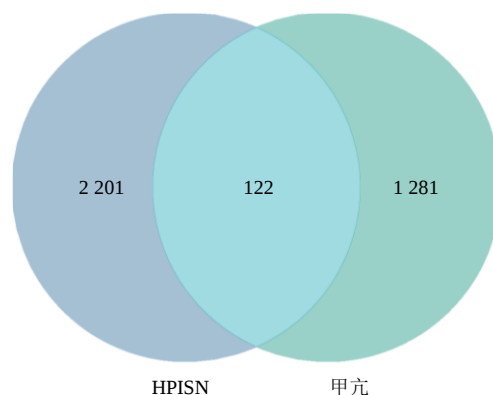


图 5 HPISN 和甲亢交集靶点韦恩图
Fig. 5 Venn diagram of intersection targets between components of HPISN and hyperthyroidism

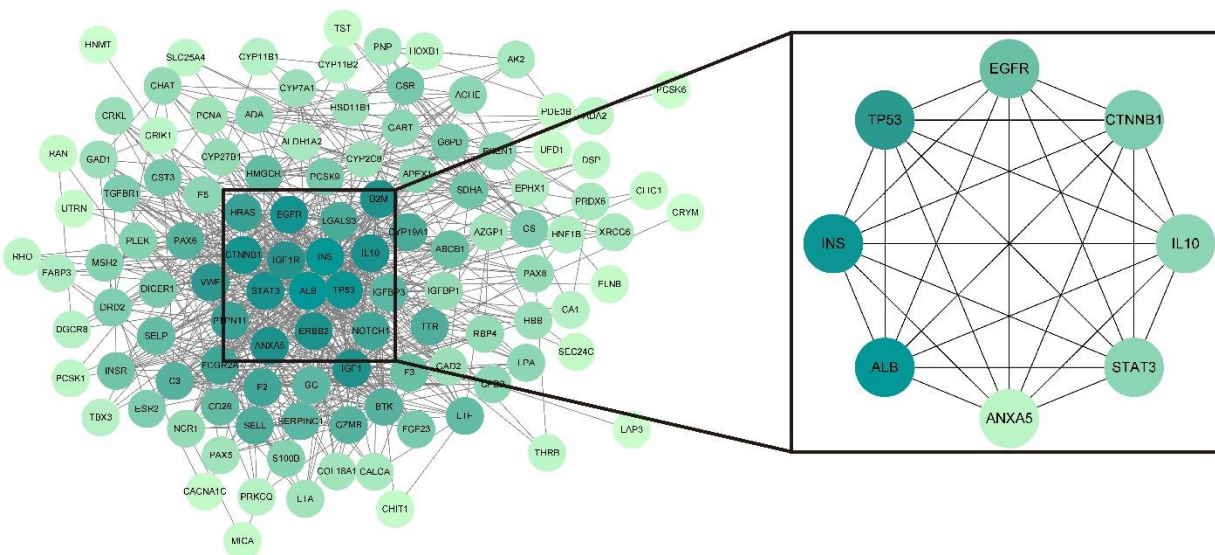


图 6 交集靶点 PPI 网络图

Fig. 6 Intersection Target PPI Network Diagram

功能进行拓扑分析, 度值、介值中心度、紧密中心度同时排名前 10 位的核心活性成分有 5 个, 分别为哈巴昔(harpagide)、二氢梓醇(dihydrocatalpol)、8-O-阿魏酰基哈巴昔(8-O-feruloylharpagide)、球花苦昔(globularin)、6-O- α -L-rhamnopyranosylaucubin。

3.2.5 GO 功能富集分析 通过 David 数据平台进行 GO 功能富集分析, 得显著性 GO 条目 366 个 ($P < 0.01$), 其中 BP 285 个条目, CC 30 个条目, MF 51 个条目, 各选取前 10 个条目绘制 GO 功能注释分析柱状图, 主要包括 RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控、信号转导、基因表达的正向调节等, 见图 8。

3.2.6 KEGG 通路富集分析 通过 David 数据平台进行 KEGG 富集分析, 得到 67 条信号通路 ($P <$

0.01), 选取排名前 20 的通路进行可视化处理, 见图 9。结果显示, HPISN 防治甲亢的潜在靶点主要涉及缺氧诱导因子 1 (HIF-1) 等信号通路。

3.2.7 活性成分-核心靶点分子对接 将 HPISN 防治甲亢的 5 个关键核心活性成分分别与 8 个核心靶点 (ALB、INS、TP53、EGFR、CTNNB1、IL10、STAT3、ANXA5, PDB 数据库编号分别为 8RCO、6TC2、6SHZ、6V66、3TPP、7APF、7B3Z、2XO2) 进行分子对接。结果显示, 5 个潜在活性成分与这 8 个关键靶点的结合能均小于 $-25.5 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, 表明所筛选的活性成分和关键靶点具有良好的结合活性, 并选取 5 个关键活性成分与各自对应打分最高的核心蛋白可视化展示, 分子结合能热图颜色越深表示结合能绝对值越高, 结合活性越好, 颜色越浅表示结合能绝对值越低, 结合活性越差, 见图 10。

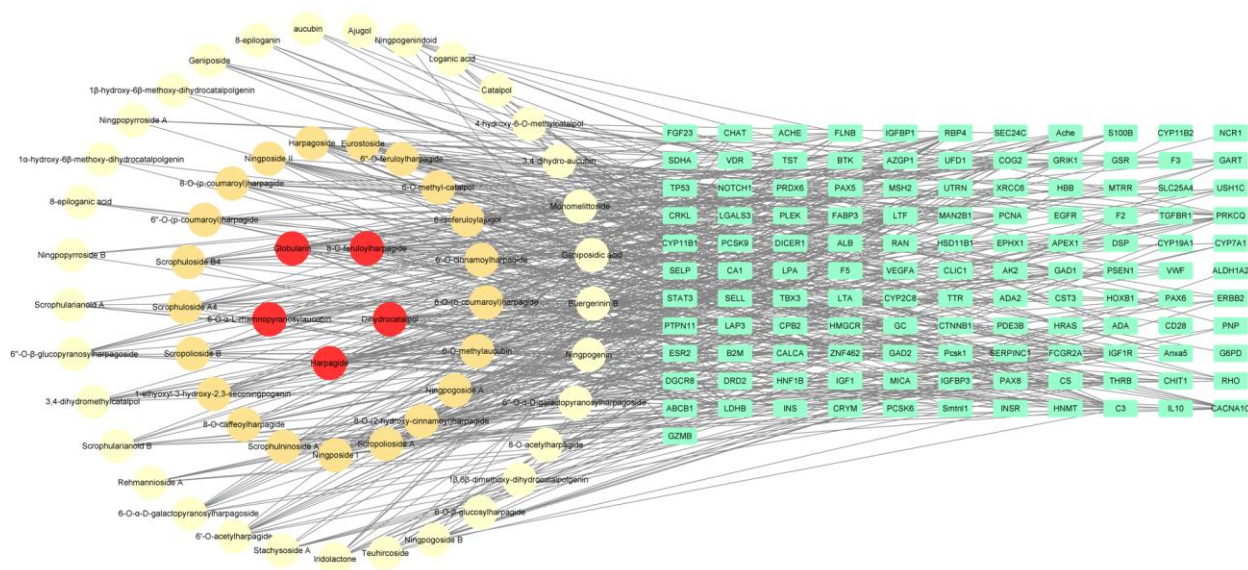


图 7 HPISN 活性成分-共有靶点网络图

Fig. 7 Network diagram of active ingredients of HPISN-intersection targets network diagram

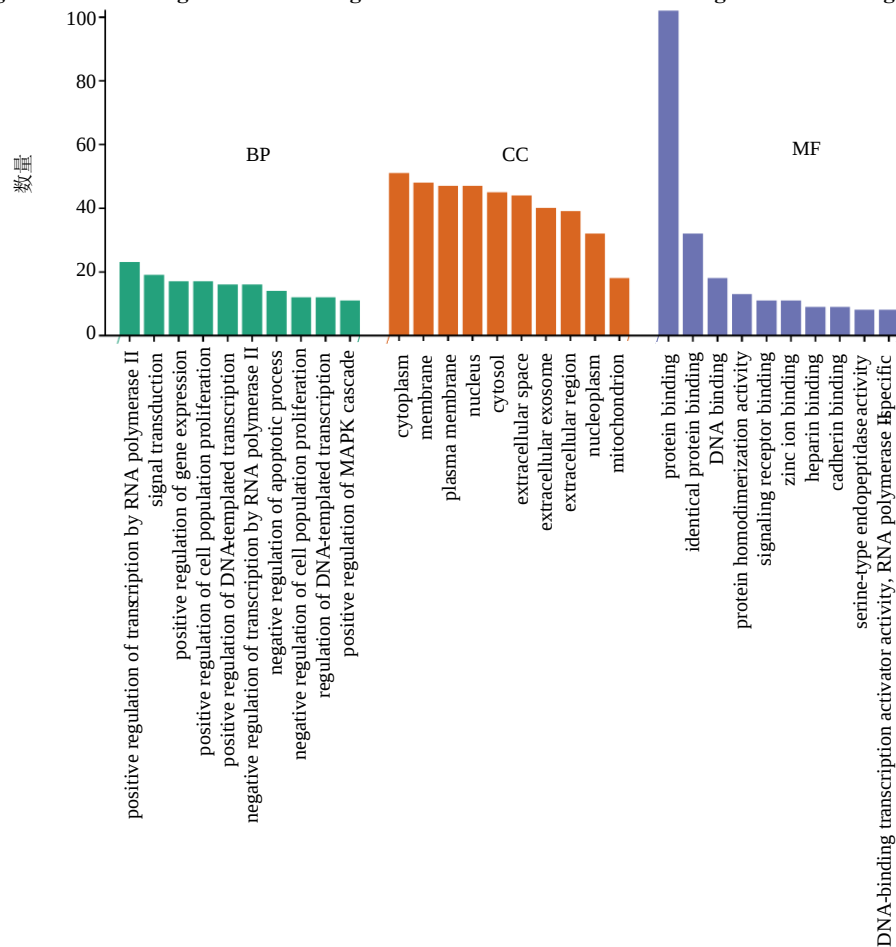


图 8 GO 功能分析

Fig. 8 GO function analysis

3.3 代谢组学联合网络药理学分析

为了进一步了解 HPISN 如何发挥防治甲亢的

作用, 将代谢组学中的差异代谢物与网络药理学中获得的“HPISN-甲亢”交集靶点导入 Cytoscape

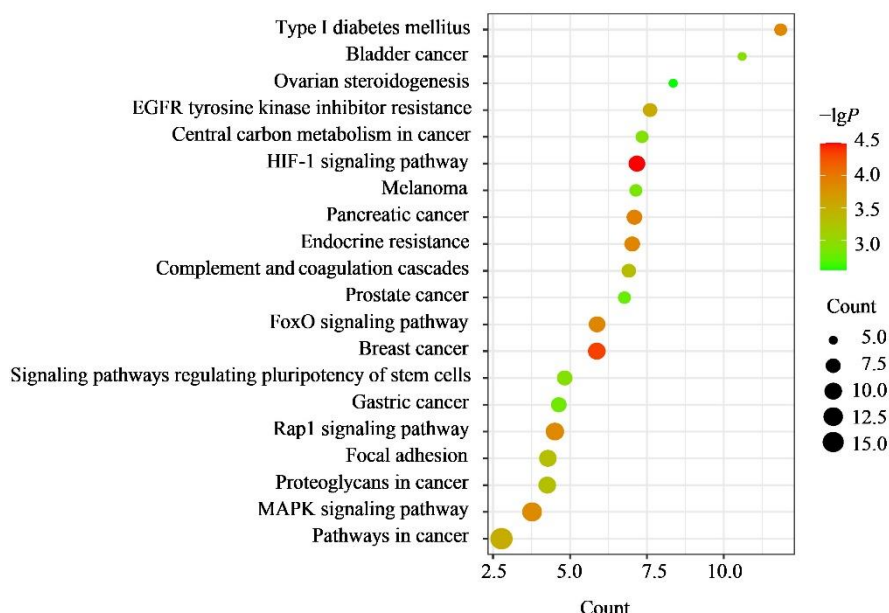


图 9 KEGG 通路富集分析

Fig. 9 KEGG pathway enrichment analysis

3.9.1 软件，并使用 Metscape 插件构建“化合物-反应-酶-基因”网络。筛选出琥珀酸脱氢酶复合体 A 亚基 (SDHA)、柠檬酸合酶 (CS) 2 个关键靶点，这 2 个靶点为通过与网络药理学结合筛选代谢关键靶点，其也存在于 3.2.3 项下的 122 个交集靶点中。见图 11。

4 讨论

甲亢是由多种病因导致甲状腺激素分泌过多引起的临床综合征，是内分泌系统中的常见病、多发病。在疾病谱系中，毒性弥漫性甲状腺肿 (GD) 占据主导地位，约占临床病例的 70%^[15]，其本质为器官特异性自身免疫性疾病。相关研究认为其发病机制涉及遗传易感性、环境触发因素 (如应激、感染、高碘摄入) 及免疫调节失衡等多因素相互作用，临床症状表现包括心悸、体质量减轻、手颤、焦虑、情绪波动、排便频繁、眼球突出等^[16]。中医长期的临床实践研究发现，甲亢之火并非外来实火，而是内生虚火，可导致机体气滞、血瘀、痰凝，机体内高代谢，致虚火内生，阴虚火旺，阴虚则阳亢，火旺迫津液外泄，津损及气，心气不足，出现心动过速、心悸。火旺持久，伤及胃与元气，导致食欲亢进；然壮火食气，故出现乏力、形体消瘦。由此可见，阴虚火旺贯穿甲亢始末，不宜用苦寒清热法，否则火不能去，反而更盛，故对于该病的治疗应以滋阴清热为基本原则^[17]。玄参味甘苦咸，性寒质润，偏入阴分，以滋阴降火、解毒散结作用为主，在临

床上广泛用于热入营血，阴虚内热证的治疗。环烯醚萜类化合物被视为玄参最主要的活性成分，其含量是玄参质量控制的关键指标。前期研究发现，玄参拆分组分中发挥物质与能量代谢抑制作用的化学成分主要为大极性环烯醚萜苷类组分^[12]。

本研究发现 HPISN 调节了阴虚火旺甲亢大鼠尿液中 24 个潜在生物标志物，其中 13 个上调，11 个下调。通过网络药理学研究筛选得到 HPISN 治疗阴虚火旺甲亢的关键成分和核心靶点，利用分子对接预测关键成分和核心靶点间结合的可能性，结果发现重要成分 HPISN 与 ALB 和 EGFR 结合能力较强。GO 功能富集结果显示 HPISN 作用于阴虚火旺甲亢的核心靶点影响生物过程主要包括 RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控、信号转导、基因表达的正向调节等，表明这些生物过程可能在阴虚火旺甲亢的发生和发展中体现了重要作用。KEGG 富集分析结果表明，HPISN 可能调控 HIF-1 等信号通路。进一步将差异代谢物与网络药理学筛选得到的基因导入到 Cytoscape 的 MetScape 插件中，发现 HPISN 治疗阴虚火旺甲亢的过程与 SDHA、CS 这 2 个靶点密切相关。

SDHA 是线粒体呼吸链复合体 II 的关键亚基，在三羧酸循环中将琥珀酸氧化为延胡索酸，同时参与电子传递链生成腺嘌呤核苷三磷酸 (ATP)。其表达水平直接影响线粒体能量代谢效率，而甲状腺激素本身调控全身代谢速率，提示线粒体功能异常可

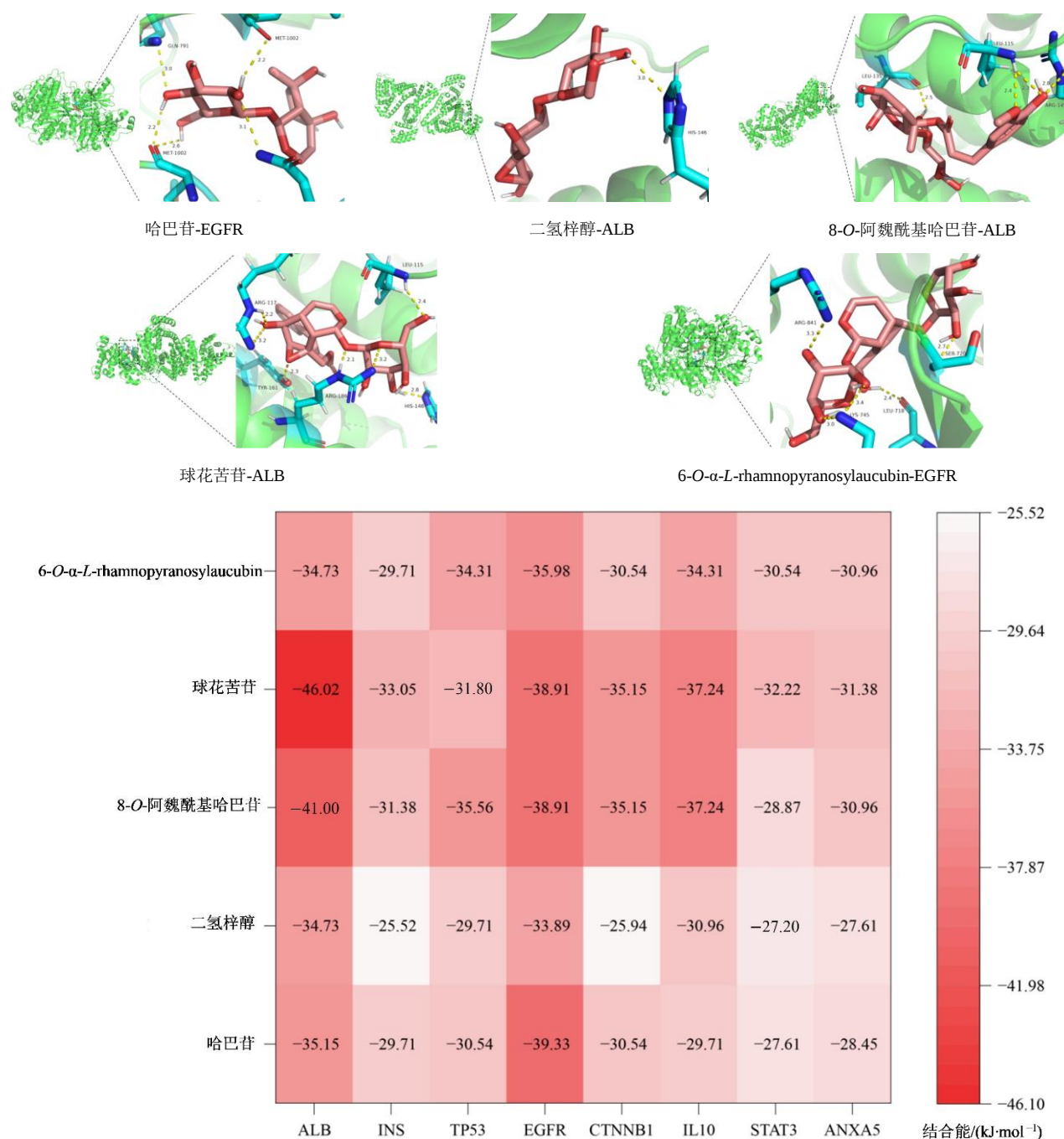
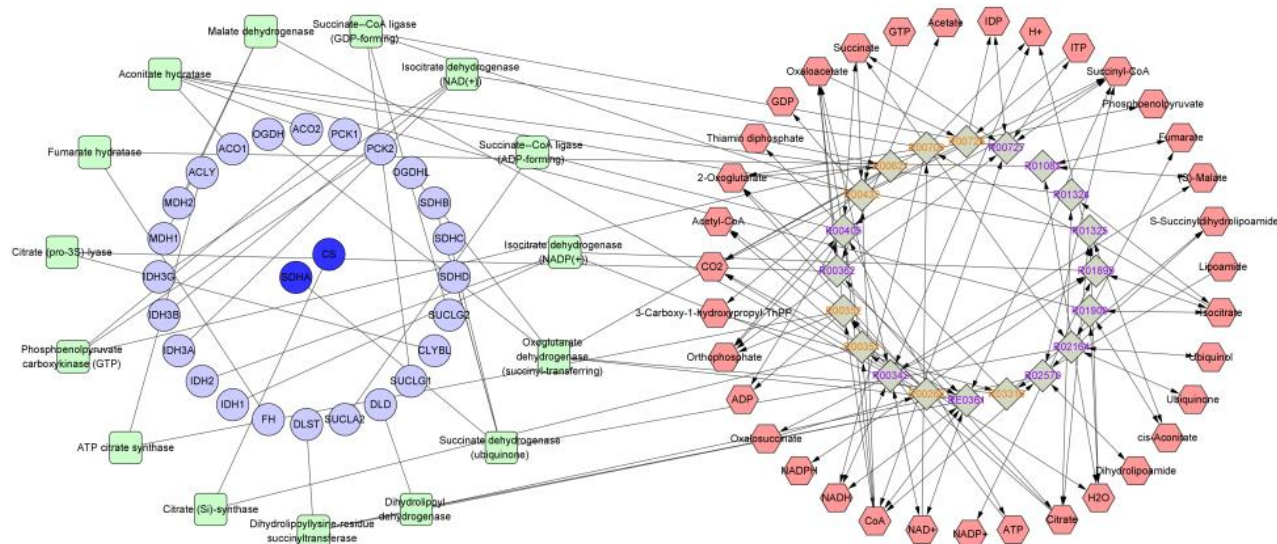


图 10 关键活性成分与各自对应打分最高的核心靶点分子对接和分子对接热图

Fig. 10 Molecular docking and molecular docking heatmap of key active ingredients and their corresponding highest scoring core targets

能与甲亢的高代谢状态相关。GD 病的核心机制是促甲状腺激素受体抗体 (TRAb) 激活甲状腺细胞, 导致甲状腺激素过量分泌。SDHA 可能是甲状腺细胞对持续性 TRAb 刺激的适应性反应, 通过增强线粒体使机体激素合成需求增加^[17]。CS 作为线粒体三羧酸循环中的关键酶, 催化乙酰辅酶 A 与草酰乙酸缩合生成柠檬酸, 其活性直接影响三羧酸循环通

量和能量代谢效率。研究表明, 在甲亢状态下, 甲状腺激素能显著上调 CS 的表达与活性, 表现为甲亢大鼠肠道黏膜中 CS 活性升高^[18], 骨骼肌中 CS 蛋白表达显著增加^[19], 驱动三羧酸循环加速, 肝脏线粒体耗氧量增加, 这种代谢亢进导致氧化应激和代谢紊乱。由此推测, HPISN 可能通过靶向抑制 SDHA 功能和 CS 的过度活化, 减少 ATP 过度生成, 同时



红色六边形、灰色菱形、绿色圆形矩形和紫色圆圈分别代表活性化合物、反应、蛋白质和基因，蓝色表示关键基因靶点。

Red hexagons, gray diamonds, green circular rectangles, and purple circles represent active compounds, reactions, proteins, and genes, respectively, while blue represents key gene targets.

图 11 化合物-反应-酶-基因网络图

Fig. 11 Compound-reaction-enzyme-gene network diagram

减轻氧化应激和代谢紊乱，有效地改善甲亢诱发的三羧酸循环功能亢进和其他相关生物过程，进而防治甲亢。

HIF-1 是由 HIF-1 α 和 HIF-1 β 组成的异源二聚体转录因子，作为细胞应答低氧环境的核心调控者，通常在缺氧条件下激活靶基因表达。研究表明^[20]，HIF-1 在甲亢病理机制中扮演核心中介角色，甲状腺激素能激活磷脂酰肌醇 3-激酶（PI3K）/蛋白激酶 B（Akt）信号轴，诱导 HIF-1 α 合成并稳定其蛋白表达，活化的 HIF-1 直接结合纤维连接蛋白基因启动子，显著上调其转录与翻译，导致甲亢患者血浆纤维连接蛋白水平异常升高。

尽管本研究通过整合尿液代谢组学与网络药理学技术，成功筛选出 HPISN 防治阴虚火旺型甲亢的潜在核心靶点 SDHA 和 CS，以及关键调控通路 HIF-1。但是本研究仍然存在不足和局限性：在筛选出这些关键靶点以及关键通路后，未直接检测线粒体功能以验证该组分对 SDHA 和 CS 功能的影响；同时，也未验证其对 HIF-1 信号通路关键蛋白表达水平的调控作用。因此，在后续的研究中将进一步探讨 HPISN 与 SDHA 和 CS 靶点之间的确切结合关系及其对 HIF-1 信号通路的调控机制。同时，本研究在活性成分的获取上主要依赖文献报道进行整理与预测，未对实验中所用玄参提取物的实际化

学成分进行 HPLC-MS/MS 检测，未来将结合 HPLC-MS/MS 等现代分析技术对提取物进行成分鉴定与定量，以进一步验证和补充本研究的网络药理学预测结果，从而增强结论的可靠性与可重复性。

本研究的创新之处在于将 HPISN 作用于阴虚火旺甲亢大鼠，通过整合尿液代谢组学、网络药理学、分子对接技术，系统揭示了其多靶点、多通路协同干预甲亢的作用机制。这从多维度阐释了 HPISN 防治阴虚火旺甲亢的科学内涵，为深入理解玄参的具体活性成分防治阴虚火旺甲亢的作用机制提供新的思路和实验参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wang T C, Chiu C J, Chen P C, et al. Increased incidence of tinnitus following a hyperthyroidism diagnosis: A population-based longitudinal study [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 741719.
 - [2] 谭宏韬, 朱章志, 林明欣, 等. 甲状腺功能亢进症的“阴阳六经”证型分布规律及相关因素分析 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(6): 2705-2709.
- Tan H T, Zhu Z Z, Lin M X, et al. Analysis on ‘Yin-Yang and six channels’ syndrome type distribution rule and

- correlation factors in hyperthyroidism [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2019, 34(6): 2705-2709.
- [3] 张宁, 李自辉, 赵洪伟, 等. 基于尿液代谢组学研究玄参对阴虚火旺甲亢大鼠的滋阴降火作用机制 [J]. 药学学报, 2018, 53(11): 1843-1851.
- Zhang N, Li Z H, Zhao H W, et al. Study on *Radix Scrophulariae* for the treatment of hyperthyroidism rat model of Yin deficiency based on urine metabolomics [J]. Acta Pharm Sin, 2018, 53(11): 1843-1851.
- [4] 张宁, 李自辉, 赵洪伟, 等. 玄参对甲亢模型大鼠血清内源性标志物的影响 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(5): 1079-1083.
- Zhang N, Li Z H, Zhao H W, et al. Effect of *Radix Scrophulariae* on serum endogenous markers in hyperthyroidism model rats [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2019, 30(5): 1079-1083.
- [5] 张宁, 李自辉, 赵洪伟, 等. 玄参提取物对甲亢模型大鼠肝脏代谢组学的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2019, 42(1): 21-29.
- Zhang N, Li Z H, Zhao H W, et al. Impact of extracts of Xuanshenon liver metabolome in rat model of hyperthyroidism [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2019, 42(1): 21-29.
- [6] Zhang N, Lu F, Li Z H, et al. Effects of *Radix scrophulariae* on hyperthyroidism assessed by metabolomics and network pharmacology [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 727735.
- [7] 张宁, 李自辉, 赵洪伟, 等. 基于 iTRAQ 技术的玄参对阴虚火旺甲状腺功能亢进大鼠蛋白质组学研究 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(7): 4207-4211.
- Zhang N, Li Z H, Zhao H W, et al. Study of proteomics on *Radix Scrophulariae* for the treatment of hyperthyroidism rat model of Yin deficiency with effulgent fire based on iTRAQ [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 36(7): 4207-4211.
- [8] Lu F, Zhang N, Ye T, et al. High throughput metabolomics-proteomics investigation on metabolic phenotype changes in rats caused by *Radix Scrophulariae* using ultra-performance liquid chromatography with mass spectrometry [J]. RSC Adv, 2019, 9(31): 17791-17800.
- [9] 张宁, 李自辉, 赵洪伟, 等. 基于转录组测序技术研究玄参提取物干预阴虚火旺甲状腺功能亢进大鼠的分子机制 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(2): 709-713.
- Zhang N, Li Z H, Zhao H W, et al. Study on the molecular mechanism of extract from *Radix Scrophulariae* on hyperthyroidism rat model of Yin deficiency and fire excess based on transcriptome sequencing technique [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 37(2): 709-713.
- [10] 张宁, 李自辉, 于卉, 等. 玄参及其各组分的降血糖作用 [J]. 中药药理与临床, 2016, 32(5): 55-60.
- Zhang N, Li Z H, Yu H, et al. Antidiabetic activity of *Radix Scrophulariae* and its split fraction [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2016, 32(5): 55-60.
- [11] 刘洪毓, 张宁, 李自辉, 等. 基于 UPLC-MS 与 SPR 技术的玄参 3 种苷类组分物质基础及药味归属的研究 [J]. 时珍国医国药, 2020, 31(11): 2793-2797.
- Liu H Y, Zhang N, Li Z H, et al. Research on the material basis and taste attribution of three glycosides in *Scrophularia Radix* based on UPLC-MS and SPR technologies [J]. J Li-shizhen Tradit Chin, 2020, 31(11): 2793-2797.
- [12] Zhang N, Liu S M, Lu X, et al. Transcriptomic and proteomic investigations identify PI3K-Akt pathway targets for hyperthyroidism management in rats via polar iridoids from *radix Scrophularia* [J]. Heliyon, 2024, 10(12): e33072.
- [13] 肖航, 谭成, 窦德强. 3 种寒性中药对优甲乐所致甲亢模型动物的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(9): 2122-2125.
- Xiao H, Tan C, Dou D Q. Effects of 3 Chinese drugs with cold property on hyperthyrosis rats induced by euthyrox [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2016, 34(9): 2122-2125.
- [14] 赵洪伟, 张宁, 庞牧, 等. 玄参及其拆分组分对热证大鼠物质与能量代谢的影响 [J]. 中药药理与临床, 2017, 33(6): 93-96.
- Zhao H W, Zhang N, Pang M, et al. The effect of *Radix Scrophulariae* and split components on material and energy metabolism in pyretic syndrome rats [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2017, 33(6): 93-96.
- [15] Ross D S, Burch H B, Cooper D S, et al. 2016 American thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis [J]. Thyroid, 2016, 26(10): 1343-1421.

- [16] 肖蓉, 王冰萱, 徐志红. 当归六黄汤治疗阴虚火旺型甲状腺功能亢进临床观察 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2024, 22(5): 44-46.
- Xiao R, Wang B X, Xu Z H. Danggui Liu Huang decoction in the treatment of hyperthyroidism of Yin deficiency and hyperactivity fire type [J]. Chin Med Mod Distance Educ China, 2024, 22(5): 44-46.
- [17] Wescombe L, Lahooti H, Gopinath B, et al. The cardiac calsequestrin gene (CASQ2) is up-regulated in the thyroid in patients with Graves' ophthalmopathy: Support for a role of autoimmunity against calsequestrin as the triggering event [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2010, 73(4): 522-528.
- [18] Ardawi M S, Khoja S M. Effects of hyperthyroidism on glucose, glutamine and ketone-body metabolism in the gut of the rat [J]. Int J Biochem, 1993, 25(4): 619-624.
- [19] Miklosz A, Chabowski A, Zendzian-Piotrowska M, et al. Effects of hyperthyroidism on lipid content and composition in oxidative and glycolytic muscles in rats [J]. J Physiol Pharmacol, 2012, 63(4): 403-410.
- [20] Taglieri L, Nardo T, Vicinanza R, et al. Thyroid hormone regulates fibronectin expression through the activation of the hypoxia inducible factor 1 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 493(3): 1304-1310.

[责任编辑 兰新新]