

基于方证代谢组学的当归六黄汤干预甲状腺功能亢进症的药效物质基础研究

关 瑜¹, 张咏妍¹, 沈昆双¹, 孟广杰¹, 高慧如¹, 车延柠², 王喜军^{1*}

1. 黑龙江中医药大学 经方与现代中药融合创新全国重点实验室 中医方证代谢组学研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 哈尔滨中药四厂有限公司, 黑龙江 哈尔滨 150500

摘要: **目的** 系统评价当归六黄汤 (Danggui Liuhuang Decoction, DGLHD) 对甲状腺功能亢进症 (甲亢) 的干预作用, 发现相关药效物质基础, 阐明其作用机制, 为 DGLHD 的后续开发提供科学依据。 **方法** 采用左甲状腺素钠制备甲亢大鼠模型, 运用方证代谢组学策略, 表征甲亢模型的代谢轮廓及生物标记物; 以经典药理学相关参数为指标, 评价 DGLHD 对甲亢的干预作用, 在有效状态下分析 DGLHD 的血中移行成分, 利用中医方证代谢组学研究中心 (Pearson Correlation between Marker Metabolites and Serum Constituents, PCMS) 方法挖掘 DGLHD 血中移行成分与模型生物标记物关联度, 揭示 DGLHD 干预甲亢的药效物质基础。 **结果** DGLHD 对甲亢模型大鼠的体质量、心率、肛温、进食量及呼吸商等指标异常具有调节作用; 对生化指标三碘甲状腺原氨酸、甲状腺素、游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素、促甲状腺激素可显著回调; 其改变甲亢大鼠的血液代谢轨迹, 回调 1H-吡啶-3-甲醛等 18 个标记物的紊乱表达; 主要通过调节甘油磷脂代谢、初级胆汁酸生物合成、类固醇激素生物合成等代谢通路抑制炎症因子表达, 发挥免疫调节作用。在 DGLHD 干预大鼠的血清中, 表征了 46 个血中移行成分, 其中 38 个成分与甲亢血液代谢生物标记物具有相关性, 其中洋川芎内酯 I 等 13 个成分为与干预作用高度相关的关键药效物质基础。 **结论** DGLHD 中洋川芎内酯 I 等成分通过调节甘油磷脂代谢等代谢网络紊乱, 发挥抑制炎症因子、改善新陈代谢、调节免疫功能的作用, 为 DGLHD 质量标准的建立及基于药效物质基础的新药创制提供科学依据。

关键词: 当归六黄汤; 甲状腺功能亢进症; 中医方证代谢组学; 药效物质基础; 代谢组学; 洋川芎内酯 I; 黄芩苷

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)08-2735-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.08.010

Pharmacodynamic material basis of Danggui Liuhuang Decoction for intervening hyperthyroidism based on chinmedomics

GUAN Yu¹, ZHANG Yongyan¹, SHEN Kunshuang¹, MENG Guangjie¹, GAO Huiru¹, CHE Yanning², WANG Xijun¹

1. State Key Laboratory of Integration and Innovation of Classic Formula and Modern Chinese Medicine, Chinmedomics Research Center, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. Harbin No.4 Chinese Medicine Factory Co., Ltd., Harbin 150500, China

Abstract: Objective To systematically evaluate the interventional effect of Danggui Liuhuang Decoction (当归六黄汤, DGLHD) on hyperthyroidism, discover the relevant pharmacodynamic material basis, and elucidate its mechanism of action, thereby providing scientific evidence for the subsequent development of DGLHD. **Methods** A hyperthyroidism rat model was prepared by using levothyroxine sodium, and the metabolic profile and biomarkers of the hyperthyroidism model were characterized by chinmedomics; the interventional effect of DGLHD on hyperthyroidism was evaluated by using the classical pharmacological parameters of the model as the indexes, and the blood migratory constituents of DGLHD were analyzed under the effective state, and the correlation between the blood migratory constituents of DGLHD and the biomarkers of the model was explored by Pearson Correlation between Marker Metabolites and Serum Constituents (PCMS) method to reveal the pharmacodynamic material basis of DGLHD intervention in hyperthyroidism. **Results** DGLHD had a modulating effect on the abnormalities of body weight, heart rate, anal temperature, food

收稿日期: 2024-12-30

基金项目: 黑龙江中医药大学科研基金项目 (201809)

作者简介: 关 瑜, 助理研究员, 研究方向为中药血清药物化学和中医方证代谢组学。E-mail: guanyuabout@126.com

*通信作者: 王喜军, 教授, 博士生导师, 从事中药血清药物化学和中医方证代谢组学研究。E-mail: xijunw@sina.com

intake and respiratory quotient of hyperthyroidism model rats; it significantly regulated the biochemical indexes of triiodothyronine, thyroxine, free triiodothyronine, free thyroxine and thyroid-stimulating hormone; it altered the metabolic trajectory of the blood in the hyperthyroidism model rats, and regulated the disturbed expression of 18 markers such as 1*H*-indole-3-carboxaldehyde. It inhibited the expression of inflammatory factors and played the role of immunomodulation by regulating the metabolic pathways such as glycerophospholipid metabolism, primary bile acid biosynthesis and steroid hormone biosynthesis. In the serum of rats treated with DGLHD, a total of 46 blood components were characterized, of which 38 were correlated with the blood metabolic biomarkers of hyperthyroidism, with 13 components, including senkyunolide I, identified as critical pharmacodynamic substances demonstrating high relevance to the therapeutic intervention. **Conclusion** It is found that components such as senkyunolide I in DGLHD could inhibit inflammatory factors, improve metabolism, and regulate immune function by regulating metabolic network disorders such as glycerophospholipid metabolism. This study provides a scientific basis for the establishment of the quality standard of DGLHD and the creation of new drugs based on the pharmacodynamic material basis.

Key words: Danggui Liu Huang Decoction; hyperthyroidism; chinmedomics; pharmacodynamic material basis; metabolomics; senkyunolide I; baicalin

当归六黄汤（Danggui Liu Huang Decoction, DGLHD）出自元代李东垣所著《兰室秘藏》^[1]：“当归六黄汤，治盗汗之圣药也。当归、生地黄、熟地黄、黄柏、黄芩、黄连，以上各等分，黄芪加一倍。上为粗末，每服五钱，水二盏，煎至一盏，食前服，小儿减半服之。”具有滋阴泻火、固表止汗之功，常用于治疗阴虚火旺之证。

现代医学认为，甲状腺功能亢进症（简称甲亢）是由甲状腺激素过度分泌引起的疾病^[2]，表现为代谢亢进、体质量下降、心悸、焦虑等症状。目前主流治疗方法包括抗甲状腺药物（antithyroid drugs, ATD）、放射性碘和甲状腺切除术，但这些治疗方法仍存在显著局限性。ATD 治疗虽能有效抑制甲状腺激素的合成，但长期使用可能导致皮疹、肝损伤等不良反应^[3]；放射性碘治疗易导致永久性甲状腺功能减退，需终身激素替代治疗^[2]；甲状腺切除术虽可根治甲亢，但手术并发症（如甲状旁腺功能减退、喉返神经损伤）风险不可忽视^[4]。中医多将甲亢辨为阴虚火旺证，故临床医家应用 DGLHD 治疗甲亢^[5-6]。然而，目前 DGLHD 现代研究仅集中于临床应用观察，而对其药效评价、作用机制、药效物质基础等有效性相关的科学问题的研究较少，极大地限制了 DGLHD 基于药效物质基础的创新药物开发。

中药药效物质基础是关系中药有效性及安全性等质量问题的关键因素，其研究应该从方剂入手，在方证对应有效性的前提下，发现中药表达疗效的药效物质基础^[7]。中医方证代谢组学是近年来出现的评价中药有效性的新策略^[8-9]，通过利用代谢组学技术表征生物标记物及精准评价方剂效应，利用中药

清药物化学方法鉴定方剂表达疗效的体内显效成分，进而发现并确认与生物标记物高度关联的药效物质基础，从而阐释方剂效应^[10]、效应成分^[11-13]、效应机制^[14-16]，解决中药有效性相关科学问题。

因此，本研究以方证代谢组学为核心技术研究 DGLHD 治疗甲亢的有效性，阐明其药效物质基础及作用机制，为 DGLHD 治疗甲亢提供科学依据。本实验基于方证代谢组学策略，建立甲亢大鼠模型，利用代谢组学技术发现甲亢大鼠模型的血液生物标记物，与一般状态、生化指标相结合建立甲亢的药效评价体系，评价 DGLHD 的有效性；在药物有效前提下，分析大鼠体内方剂的显效成分，并将其与大鼠模型标记物相关联，挖掘与疾病标记物高度关联的方剂体内显效成分，发现与疗效相关的药效物质基础，阐明其作用机制。

1 材料

1.1 动物

40 只 SPF 级雄性 SD 大鼠，9 周龄，体质量（210±10）g，由黑龙江中医药大学药物安全性评价中心提供，动物许可证号 SCXK（辽）2015-0001，动物实验经黑龙江中医药大学伦理委员会批准，实验动物伦理号 2019061005。分笼并给予大鼠标准化维持饲料饲养，自由饮水。

1.2 药品与试剂

当归购自甘肃省陇西县（批号 JL048-180601），生地黄、熟地黄购自山西省万荣县（批号 JL186-180601、JL187-180601），黄柏购自湖北省恩施市（批号 JL131-180501），黄芩购自山西省新绛县（批号 JL035-180401），黄连购自重庆市石柱县（批号 JL049-180601），黄芪购自甘肃省岷县（批号 JL001-

180501)。经黑龙江中医药大学王喜军教授鉴定分别为伞形科植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 的干燥根、玄参科植物地黄 *Rehmannia glutinosa* Libosch. 的新鲜或干燥块根、芸香科植物黄皮树 *Phellodendron chinense* Schneid. 的干燥树皮、唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根、毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* Franch. 的干燥根茎、豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 干燥根。

质谱级甲醇(批号 192934)、乙腈(批号 203500)、甲酸(批号 193682)均购自赛默飞世尔科技(中国)有限公司;磷酸(批号 K1819049)购自阿拉丁生化科技股份有限公司;Waters Oasis HLB 型固相萃取小柱购自沃特世(上海)科技有限公司;氯化钠注射液(批号 170411D7)购自哈尔滨三联药业有限公司;左甲状腺素钠片(进口药品注册证号 H20140052)、甲巯咪唑片(进口药品注册证号 H20120405)购自默沙东(中国)有限公司;戊巴比妥钠(批号 F20160721)购自上海化学试剂采购供应站;三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T_3)试剂盒(批号 20191009);甲状腺素(thyroxine, T_4)试剂盒(批号 20190903);游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT_3)试剂盒(批号 20190915);游离甲状腺素(free thyroxine, FT_4)试剂盒(批号 20190904);促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)测试盒(批号 20191003),以上试剂盒均购自南京建成生物工程研究所。

1.3 仪器

AcquityTM 型超高效液相色谱系统、SYNAPT-G2/Si-HDMS 型高分辨四极杆飞行时间质谱系统(美国 Waters 公司);3-18K 通用型台式高速冷冻离心机(德国 SIGMA 公司);UNIQUE-R20 型多功能超纯水系统(厦门锐思捷水纯化技术有限公司);BTP-3ES00X 型冷冻干燥机(美国 SP SCIENTIFIC 公司);XSE105 Dual Range 型十万分之一分析天平(瑞士 METTLER TOLEDO 公司);KQ-250DB 型数控超声波清洗器(昆山超声仪器有限公司);PRO-MRRM-8 型动物代谢测量分析器(上海怡耀科学仪器有限公司);PL6001E102 型电子天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司];MS 3 digital 型旋涡混匀器(德国 IKA 公司);兽用电子体温计(东阿阿华医疗科技有限公司);PerkinElmer Victor X3 型多功能酶标仪(美国珀金

埃尔默仪器有限公司);DHP-9012 型恒温孵育箱(上海一恒科学仪器有限公司)。

2 方法

2.1 DGLHD 样品的制备

取当归饮片粗粉、生地黄饮片粗粉、熟地黄饮片粗粉、黄柏饮片粗粉、黄芩饮片粗粉、黄连饮片粗粉各 2.5 g, 黄芪饮片粗粉 5 g, 置陶瓷锅内, 加水 400 mL, 武火(电陶炉 1 800 W)煮沸, 之后以文火(电陶炉 600 W)煎煮保持微沸, 开始计算时间, 煎煮 20 min 后, 立即用 180 目纱布滤过, 得到 200 mL 药液。 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 预冻 12 h 后, 冷冻干燥 24 h, 得到棕褐色的 DGLHD 冻干粉。对 DGLHD 基准样品进行质量控制, 结果显示黄芩苷的质量分数为 20.73 mg/g。

2.2 实验动物分组、造模及给药

SD 雄性大鼠 40 只, 将大鼠随机分成 4 组(10 只/组), 分别为对照组、模型组、DGLHD 组、甲巯咪唑组, 各组大鼠在实验开始前适应环境 1 周。模型组、DGLHD 组及甲巯咪唑组大鼠连续 15 d sc 左甲状腺素钠混悬液 3.5 g/kg, 对照组大鼠 sc 等体积的生理盐水。

造模过程中除对照组及模型组外, DGLHD 及甲巯咪唑组在每日造模 90 min 后接受相应药物干预。其中, DGLHD 组大鼠每天 ig DGLHD 3 g/kg(按照经典名方原方剂量每人每日 20 g/70 kg, 按体表面积换算剂量公式折算, 大鼠的临床等效剂量是 1.8 g/kg, 给药剂量为临床剂量 4 倍量, 冻干粉平均出粉率为 41.56%), 甲巯咪唑组大鼠 ig 甲巯咪唑混悬液 7.2 mg/kg(给药剂量为临床剂量 4 倍), 对照组和模型组 ig 给予等体积的蒸馏水。

2.3 样品采集

取各组大鼠, 于末次给药前禁食 12 h(自由饮水), 对照组及模型组大鼠 ig 蒸馏水 1 mL/100 g, DGLHD 组大鼠进行 ig DGLHD 3 000 mg/kg, 甲巯咪唑组大鼠 ig 甲巯咪唑混悬液 7.2 mg/kg, 各组大鼠 ig 给药 60 min 后, ip 3%戊巴比妥钠 0.25 mL/100 g 麻醉, 肝门静脉采集血液, 静置 30 min 后, 于 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、4 000 r/min 条件下离心 10 min, 取上清液后分装, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冻存备用, 分别用于后续临床化学指标、代谢组学及血中移行成分分析。

2.4 样品制备

2.4.1 血清代谢组学样品制备 大鼠血清样品室温下解冻, 200 μL 血清加入 800 μL 甲醇, 涡旋 30

s, 震荡 1 min, 离心 (4 °C, 13 000 r/min, 15 min) 后取上层清液 800 μ L, 40 °C 恒温干燥吹干。残渣加入 200 μ L 80% 甲醇, 涡旋 1 min, 离心 (4 °C, 13 000 r/min, 10 min) 后取上层清液 150 μ L 经 0.22 μ m 微孔滤膜滤过, 供后续质谱联用仪分析。将每个血清样品取 20 μ L 混合均匀作为 QC 使用, 制备方法与其他代谢组学样品相同。

2.4.2 血中移行成分样品制备 取 DGLHD 组含药血清和模型组血清各 2 mL, 加入 4% 磷酸涡旋 30 s 使混合均匀后, 上样到已活化好的 Oasis HLB 型固相萃取柱中, 使其缓慢通过柱后, 先用 2 mL 超纯水洗柱, 然后用 2 mL 甲醇洗脱, 收集洗脱液, 37 °C 减压蒸干, 残渣加入 200 μ L 甲醇超声 5 min 复溶, 离心 (13 000 r/min, 4 °C, 10 min) 取上清液供 UPLC-MS/MS 分析。

2.5 大鼠一般状态及临床化学指标检测

于模型复制及给药干预进程中持续对各组大鼠的外形态、体质量、肛温、心率、能量监测进行观察记录。按照各生化指标说明书的具体要求, 采用酶标仪测定 T₃、T₄、FT₃、FT₄ 及 TSH 指标。

2.6 数据采集方法

2.6.1 代谢组学数据采集方法

(1) 色谱条件: Acquity UPLC™ HSS T3 色谱柱 (100 mm×2.1 mm, 1.8 μ m), 以 0.1% 甲酸乙腈 (A)-0.1% 甲酸水 (B) 为流动相, 梯度洗脱: 0~2 min, 5%~50% A; 2~9 min, 50%~90% A; 9~10 min, 90% A, 体积流量 0.4 mL/min, 柱温 40 °C, 样品室温度 10 °C, 进样量 3 μ L。

(2) 质谱条件: 质谱参数采用 MassLynx V4.1 工作站下 MS Tune 插件进行操控, 以 MS^E Centriod 模式进行数据采集, 离子源温度 110 °C, 毛细管电压 2.8 kV, 样品锥孔电压 20 V, 脱溶剂气温度 400 °C, 脱溶剂气体积流量 800 L/h, 扫描范围 m/z 50~1 200, 扫描时间间隔 0.2 s。

2.6.2 血中移行成分数据采集方法

(1) 色谱条件: Acquity UPLC™ HSS T3 色谱柱 (100 mm×2.1 mm, 1.8 μ m); 以 0.1% 甲酸乙腈 (A)-0.1% 甲酸水 (B) 为流动相, 梯度洗脱: 0~4 min, 1%~12% A; 4~10 min, 12%~18% A; 10~12 min, 18%~20% A; 12~16 min, 20%~24% A; 16~18 min, 24%~28% A; 18~23 min, 28%~45% A; 23~27 min, 45%~60% A; 27~29 min, 60%~90% A; 29~30 min, 90%~100% A, 体积流量 0.4 mL/min;

柱温 35 °C; 样品仓温度 4 °C; 进样量 5 μ L。

(2) 质谱条件: 质谱参数采用 MassLynx V4.1 工作站下 MS Tune 插件进行操控, 以 MS^E Continuum 模式进行数据采集, 离子源温度 110 °C, 毛细管电压 +2.8 kV/-2.5 kV, 样品锥孔电压 +20 V/-35 V, 脱溶剂气温度 400 °C, 脱溶剂气体积流量 +800 L/h/-700 L/h, 扫描范围 m/z 50~1 200, 扫描时间间隔 0.2 s。

2.7 数据处理

2.7.1 统计学分析 数据采用 SPSS 19.0 软件处理, 统计结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间差异比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为有显著的统计学差异, $P < 0.01$ 为有极显著的统计学差异。

2.7.2 代谢组学分析 将各组原始数据导入到 Progenesis QI 软件, 对数据进行降维及峰对齐 (以质控样本作为标准), 将归一化后的数据导入 EZinfo 软件进行多变量数据分析。采用无监督模式识别方法主成分分析 (principal components analysis, PCA) 及正交偏最小二乘判别分析 (orthogonal partial least squares discrimination analysis, OPLS-DA) 对数据进行分析。

2.7.3 血中移行成分分析 按照建立的 UPLC-MS^E 分析方法, 采集 DGLHD 体外样品、空白血清及含药血清在双离子模式下的 UPLC-MS^E 数据, 利用 Progenesis QI 软件进行数据处理, 并进一步利用 Ezinfo 3.0 模块对空白血清和含药血清进行 PCA 和 OPLS-DA, 寻找对分组贡献度较高, 且 DGLHD 干预组 (含药血清) 中含有而模型组 (空白血清) 中没有的成分作为潜在的 DGLHD 入血成分。同时结合 UNIFI 软件, 将 DGLHD 体外数据作为参照, 直接提取含药血清中相同保留时间的 DGLHD 原型成分, 对比 MS^E 模式下高低碰撞能获得的准分子离子峰和裂解碎片信息进行结构鉴定, 确定入血成分信息。

2.7.4 动态关联分析 以体内显效成分在每只大鼠血液中的相对含量及所选定生物标记物在不同组别的每只大鼠血清中的相对含量数据进行标准化, 采用中医方证代谢组学研究中心 (Pearson Correlation between Marker Metabolites and Serum Constituents, PCMS) 软件包进行双变量相关分析处理。利用相关系数 r 判断相关关系的密切程度, 本实验设置相关系数 1 为 0.75, 相关系数 2 为 0.85, 即 $0.75 \leq |r| < 0.85$ 为极度正 (负) 相关。

3 结果

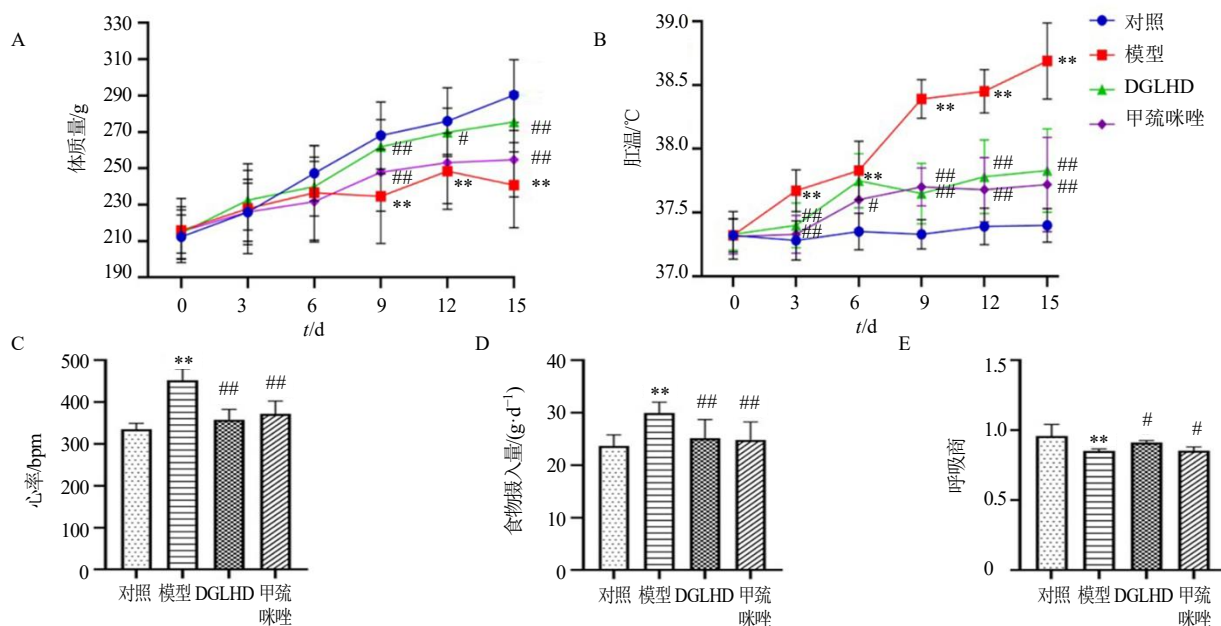
3.1 一般状态评价

相较于对照组, 模型组大鼠在模型复制后第 5 天起行为上发生显著变化, 具体表现为情绪烦躁、活动频次增加、饮水量提升、毛发无光泽。此外, 观察到模型组笼内更为潮湿, 排泄物的量也明显多于对照组。经 DGLHD 干预后, 其外形状态得到改善, 具体表现为脾气暴躁得到改善, 饮水量趋于正常, 毛色相对柔顺, 粪便量减少, 笼内潮湿有所缓解。

给药第 9 天, 模型组与对照组体质量存在显

著差异 ($P < 0.01$), 而 DGLHD 组体质量显著回调 ($P < 0.01$), 表明 DGLHD 可以回调模型大鼠的体质量 (图 1-A)。

在肛温方面 (图 1-B), 模型组大鼠肛温异常升高, 较对照组呈现出极显著差异 ($P < 0.01$), 而 DGLHD 可有效降低模型大鼠异常升高的肛温, 在给药第 3 天与模型组产生极显著性差异 ($P < 0.01$), 在 DGLHD 给药第 15 天时, DGLHD 组的平均肛温较模型组低 0.86°C , 呈极显著性差异 ($P < 0.01$)。



A-体质量; B-肛温; C-心率; D-食物摄入量; E-呼吸商; 与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$, 下同。
A-weight change; B-anal temperature; C-heart rate; D-food intake; E-respiratory quotient; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs model group, same as below figures.

图 1 DGLHD 对甲状腺功能亢进症大鼠一般状态的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Fig. 1 Effect of DGLHD on general condition of hyperthyroidism rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

与对照组比较, 模型组大鼠的心率、食物摄入量显著升高 ($P < 0.01$), 呼吸商显著降低 ($P < 0.01$) (图 1-C~E)。与模型组比较, 各给药组大鼠心率和食物摄入量显著降低 ($P < 0.01$), 呼吸商显著升高 ($P < 0.05$), 表明 DGLHD 可以调节模型大鼠的能量代谢方式。

3.2 生化指标评价

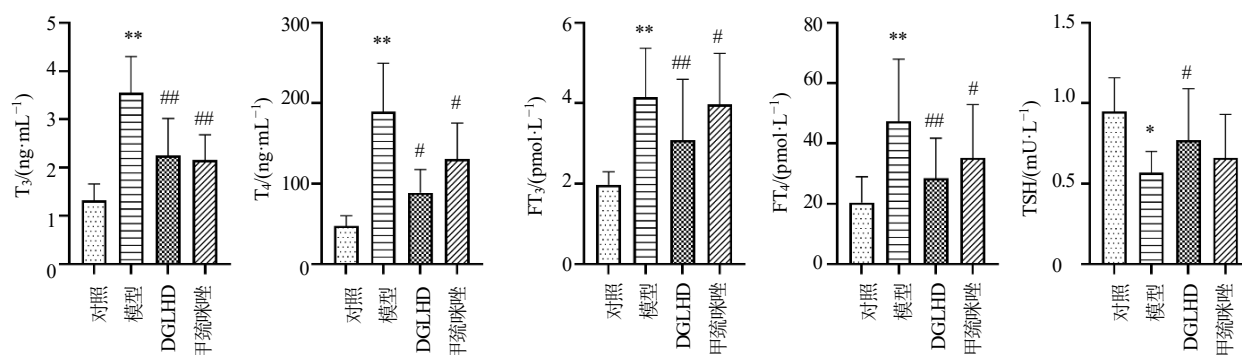
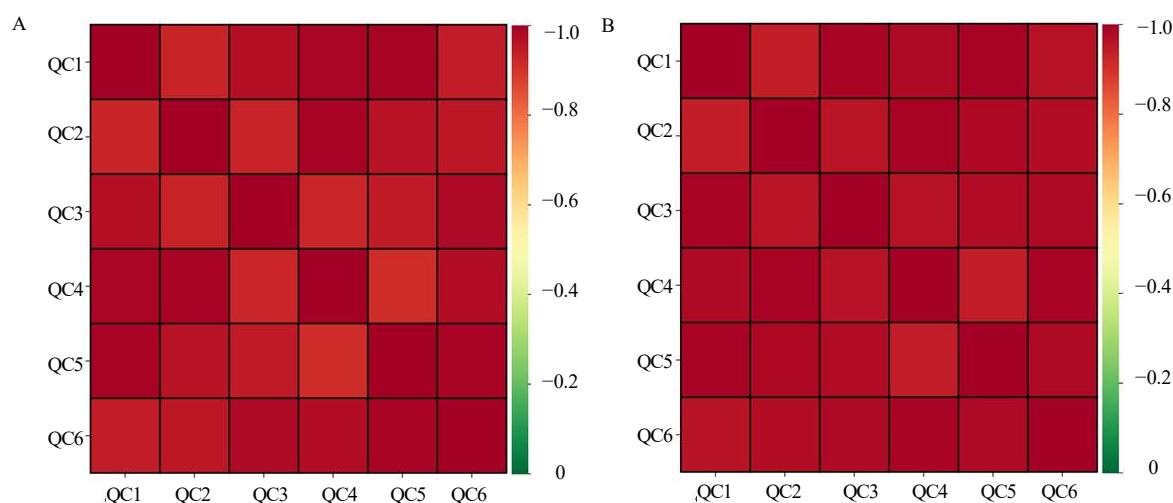
采用连续 sc 左甲状腺素钠混悬液的方法构建大鼠模型, 与对照组比较, 模型组大鼠血清内 T_3 、 T_4 、 FT_3 、 FT_4 水平不同程度的升高 ($P < 0.01$), TSH 水平降低 ($P < 0.05$), 使大鼠出现甲状腺激素亢进症相关病理表现。给予模型大鼠 DGLHD 干预后,

大鼠笼内生存状态较模型组有所改善, 其血清生化指标有所回调 ($P < 0.05$ 、 0.01) (图 2)。

3.3 代谢组学评价结果

采用 QC 样本监测分析方法及数据采集过程中分析体系的稳定性。选择 QC 样本中的 6 个代表性色谱峰, 对正负离子 QC 样本进行 Pearson 相关性分析。结果表明 (图 3), 样本之间相关系数均在 0.9 以上, 这说明分析方法及分析体系稳定可靠, 实验重复性较好。

从正、负离子模式下大鼠血液代谢数据轮廓中观察到 (图 4), 2 种离子模式下数据组内聚合度良好, 未接受干预的模型组大鼠与对照组之间在血清

图 2 各组大鼠临床生化指标测定结果 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)Fig. 2 Determination results of clinical and biochemical indexes of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

A-正离子模式; B-负离子模式。

A-positive ion mode; B-negative ion mode.

图 3 大鼠血清 QC 样本相关性分析

Fig. 3 Correlation analysis of serum QC samples in rats

代谢轮廓上存在一定差异,而给予 DGLHD 干预 15 d 后,大鼠的血液代谢轮廓明显向对照组的方向发生偏移,干预结束时多数大鼠的代谢数据点逐渐回调至模型组与对照组之间,以上结果表明 DGLHD 干预后甲亢模型大鼠的血液代谢轮廓发生了一定程度的回调。经多元统计分析,在甲亢大鼠模型中共表征了 31 个代谢物作为甲亢大鼠模型的血清生物标记物, DGLHD 对 1H-吡啶-3-甲醛等 18 个代谢物的异常表达具有一定回调作用(图 5)。

3.4 DGLHD 有效状态下血中成分分析

在服用 DGLHD 后的大鼠血清中共表征香草醛等 36 个成分为原型入血成分(表 1),鉴定葡萄糖醛酸化黄柏碱等 10 个成分为代谢型成分(表 2)。

3.5 血中成分与模型生物标记物动态关联分析

根据 PCMS 分析结果,在 DGLHD 干预的甲亢

模型大鼠中,46 个血中移行成分中有 38 个与其血清生物标记物的调节具有一定关联性(图 6),分别是山柰酚、mussaenosidic acid、甲基化梓醇、脱氧羟基化脱甲基梓醇、葡萄糖醛酸化黄柏碱、柠檬苦素、格陵兰黄连碱、白杨素、氧化小檗碱、药根碱、毛蕊异黄酮、葡萄糖醛酸化黄芩苷、(+)-落叶松树脂醇、darendoside B、脱甲基巴马汀、地黄苷 D、汉黄芩苷、汉黄芩素、黄芩素、红花素、异红花素-7-O-葡萄糖醛酸苷、红景天苷、黄柏碱、黄连碱、黄芪皂苷 II、黄芩苷、洋川芎内脂 I、金合欢素、绿原酸、芒柄花素、脱糖苷脱甲基毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芹菜素-7-O-葡萄糖醛酸苷、三羟基黄酮、三羟基-甲氧基黄酮-O-葡萄糖醛酸苷、香草醛、小檗红碱、甲基化小檗碱、野黄芩苷。其中,梓醇为甲基化梓醇、脱氧羟基化脱甲基梓醇的药物原型成分,黄柏碱为

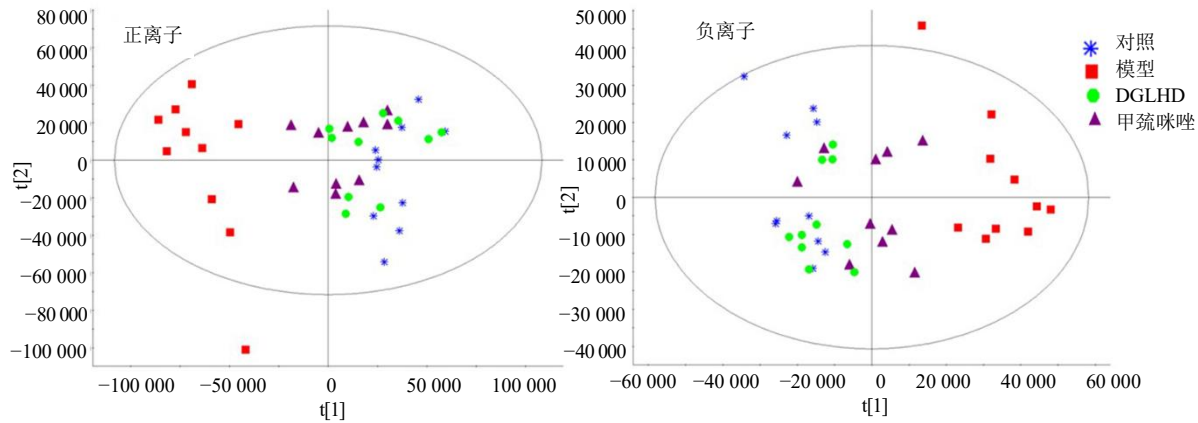
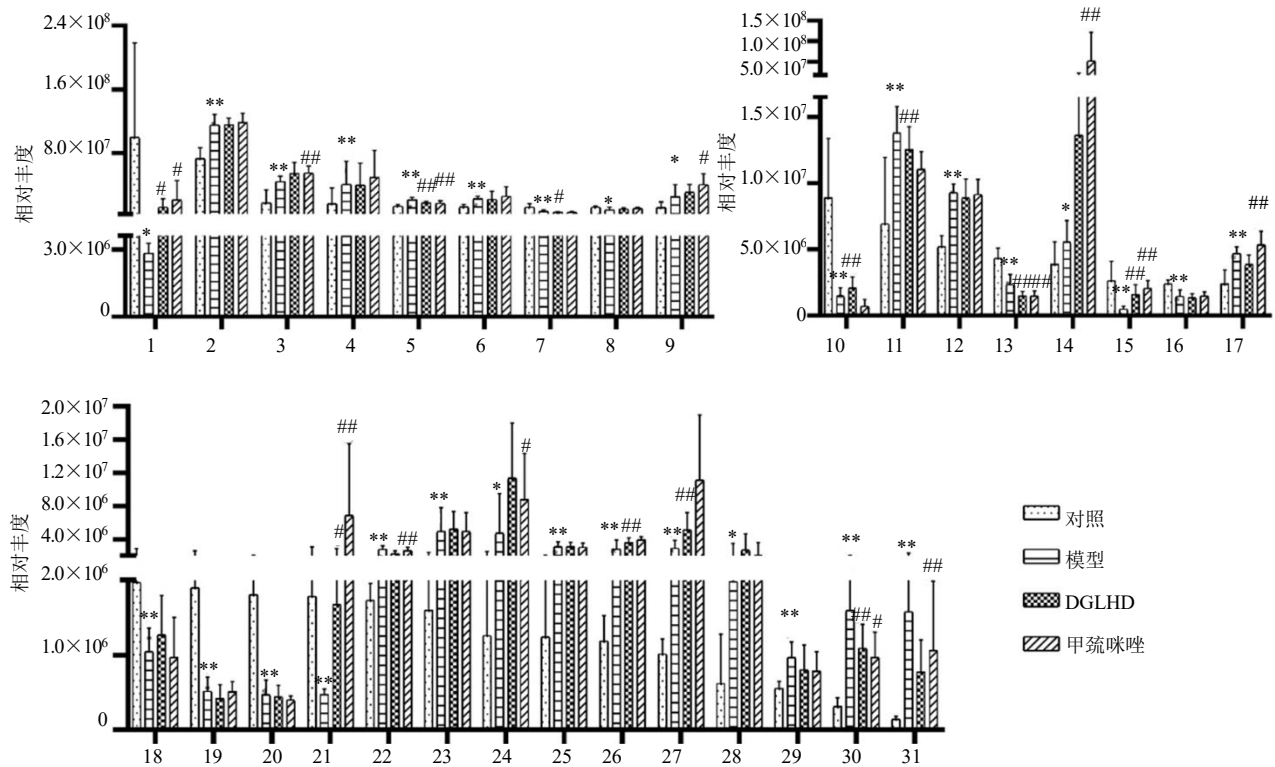


图 4 DGLHD 干预甲亢模型大鼠各组血液代谢 PCA 图 ($n = 10$)

Fig. 4 PCA of blood metabolism in each group of rats in hyperthyroidism model of DGLHD intervention ($n = 10$)



1-油酰胺; 2-溶血酰磷脂(18:0); 3-溶血酰磷脂[22:6(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)]; 4-磷脂酰胆碱[14:0/22:4(7Z,10Z,13Z,16Z)]; 5-1-磷酸鞘氨醇; 6-12-羟基二十碳四烯酸; 7-溶血酰磷脂(P-16:0); 8-1*H*-吡啶-3-甲醛; 9-葡萄糖神经酰胺(d18:1/9Z-18:1); 10-鹅去氧胆酸; 11-溶血酰磷脂[20:1(11Z)]; 12-溶血酰磷脂[18:1(9Z)]; 13-1-(β -D-核糖呋喃甲酰基)-1,4-二氢烟酰胺; 14-磺酰胆碱甘氨酸; 15-甘氨酸; 16-溶血酰磷脂[22:5(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z)]; 17-色氨酸; 18-9-顺式维甲酸; 19-孕烯醇酮; 20-视黄酯; 21-牛磺胆酸; 22-溶血酰磷脂[22:4(7Z,10Z,13Z,16Z)]; 23-乳糖神经酰胺(d18:1/12:0); 24-磷脂酰胆碱[18:0/22:4(7Z,10Z,13Z,16Z)]; 25-溶血酰磷脂(20:0/0:0); 26-21-脱氧皮质醇; 27-牛磺脱氧胆酸; 28-磷脂酰乙醇胺(18:0/15:0); 29-8,11,14-二十碳三烯酸; 30-7 α -羟基-3-氧代-4-胆甾酸酯; 31-24-羟基钙三醇。
1-oleamide; 2-lysoPC(18:0); 3-lysoPC[22:6(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)]; 4-PC[14:0/22:4(7Z,10Z,13Z,16Z)]; 5-sphingosine 1-phosphate1; 6-12-HETE; 7-lysoPC(P-16:0); 8-1*H*-indole-3-carboxaldehyde; 9-glucosylceramide (d18:1/9Z-18:1); 10-chenodeoxycholic acid; 11-lysoPC[20:1(11Z)]; 12-lysoPC[18:1(9Z)]; 13-1-(β -D-ribofuranosyl)-1,4-dihydronicotinamide; 14-sulfolithocholylglycine; 15-glycocholic acid; 16-lysoPC[22:5(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z)]; 17-tryptophanol; 18-9-cis-retinoic acid; 19-pregnenolone; 20-retinyl ester; 21-taurocholic acid; 22-lysoPC[22:4(7Z,10Z,13Z,16Z)]; 23-lactosylceramide (d18:1/12:0); 24-PC[18:0/22:4(7Z,10Z,13Z,16Z)]; 25-lysoPC(20:0/0:0); 26-21-deoxycortisol; 27-taurodeoxycholic acid; 28-PE(18:0/15:0); 29-8,11,14-eicosatrienoic acid; 30-7 α -hydroxy-3-oxo-4-cholestenoate; 31-24-hydroxycalcitriol.

图 5 DGLHD 干预甲亢大鼠模型后血液代谢组学潜在生物标记物在各组中相对含量变化 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Fig. 5 Changes in relative levels of potential biomarkers of blood metabolomics in various groups after DGLHD treatment in a rat model of hyperthyroidism ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

表 1 DGLHD 干预甲亢模型大鼠血中移行成分信息

Table 1 Information of migrating components in blood of rats with hyperthyroidism intervened with DGLHD						
序号	t _R /min	m/z	离子模式	分子式	化合物	归属
1	4.17	342.099 3	ESI ⁺	C ₂₀ H ₂₃ NO ₄	黄柏碱	黄柏
2	4.25	299.113 4	ESI ⁻	C ₁₄ H ₂₀ O ₇	红景天苷	黄芩
3	4.27	151.034 9	ESI ⁻	C ₈ H ₈ O ₃	香草醛	地黄
4	4.56	375.128 7	ESI ⁻	C ₁₆ H ₂₄ O ₁₀	mussaenosidic acid	地黄
5	4.89	353.052 4	ESI ⁻	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	绿原酸	黄柏、当归
6	5.03	353.091 9	ESI ⁻	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	新绿原酸	黄柏、当归
7	5.13	731.222 7	ESI ⁻	C ₂₇ H ₄₂ O ₂₀	地黄苷 D	地黄
8	5.15	475.058 5	ESI ⁻	C ₂₁ H ₃₂ O ₁₂	darendoside B	地黄
9	6.86	303.051 4	ESI ⁻	C ₁₅ H ₁₂ O ₇	3,5,7,2',6'-五羟基黄烷酮	黄芩
10	8.36	338.140 1	ESI ⁺	C ₂₀ H ₁₉ NO ₄	药根碱	黄连、黄柏
11	8.38	477.175 0	ESI ⁻	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₃	6-羟基木犀草素-7-O-葡萄糖醛酸苷	黄芩
12	9.22	463.089 0	ESI ⁻	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	红花素-7-O-葡萄糖醛酸苷	黄芩
13	9.67	324.123 8	ESI ⁺	C ₁₉ H ₁₇ NO ₄	格陵兰黄连碱	黄连
14	10.01	461.108 3	ESI ⁻	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₂	野黄芩苷	黄芩
15	10.25	463.088 9	ESI ⁻	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	异红花素-7-O-葡萄糖醛酸苷	黄芩
16	12.02	283.028 2	ESI ⁻	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	毛蕊异黄酮	黄芪
17	12.17	207.103 0	ESI ⁺	C ₁₂ H ₁₆ O ₄	洋川芎内酯 I	当归
18	12.50	356.186 5	ESI ⁺	C ₂₁ H ₂₅ NO ₄	四氢巴马汀	黄柏、黄连
19	12.55	322.109 3	ESI ⁺	C ₁₉ H ₁₅ NO ₄	小檗红碱	黄连
20	13.36	283.061 7	ESI ⁻	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	金合欢素	黄芪
21	13.46	320.056 1	ESI ⁺	C ₁₉ H ₁₃ NO ₄	黄连碱	黄连
22	14.04	287.052 2	ESI ⁻	C ₁₅ H ₁₂ O ₆	红花素	黄芩
23	14.11	447.094 2	ESI ⁺	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₁	黄芩苷	黄芩
24	14.67	359.078 8	ESI ⁻	C ₂₀ H ₂₄ O ₆	(+)-落叶松树脂醇	黄连
25	14.68	445.077 8	ESI ⁻	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₁	芹菜素-7-O-葡萄糖醛酸苷	黄芩
26	14.69	269.045 9	ESI ⁻	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	黄芩素	黄芩
27	15.92	447.092 9	ESI ⁻	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	柚皮素-7-O-葡萄糖醛酸苷	黄芩
28	16.98	475.087 2	ESI ⁻	C ₂₂ H ₂₀ O ₁₂	三羟基-甲氧基黄酮-O-葡萄糖醛酸苷	黄芩
29	17.59	253.050 8	ESI ⁻	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	白杨素	黄连
30	18.31	269.044 7	ESI ⁻	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	三羟基黄酮	黄芩
31	18.32	267.030 3	ESI ⁻	C ₁₆ H ₁₂ O ₄	芒柄花素	黄芪
32	18.44	459.092 6	ESI ⁻	C ₂₂ H ₂₀ O ₁₁	汉黄芩苷	黄芩
33	18.71	285.077 0	ESI ⁻	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	山柰酚	当归
34	22.62	471.209 2	ESI ⁺	C ₂₆ H ₃₀ O ₈	柠檬苦素	黄柏
35	23.21	283.061 7	ESI ⁻	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	汉黄芩素	黄芪
36	23.28	871.469 4	ESI ⁻	C ₄₃ H ₇₀ O ₁₅	黄芪皂苷II	黄芪

表 2 DGLHD 干预甲亢模型大鼠血中移行成分代谢产物

Table 2 Migrating components in blood of hyperthyroidism rats after DGLHD intervention						
序号	t _R /min	原型成分	转化形式	分子式	m/z	离子模式
1	3.60	黄柏碱	葡萄糖醛酸化	C ₂₆ H ₃₁ NO ₁₀	518.202 9	ESI ⁺
2	4.56	梓醇	甲基化	C ₁₆ H ₂₄ O ₁₀	375.128 7	ESI ⁻
3	5.63	梓醇	脱氧羟基化脱甲基	C ₁₇ H ₂₈ O ₈	361.185 3	ESI ⁺
4	9.07	小檗碱	脱甲基	C ₁₉ H ₁₅ NO ₄	322.107 8	ESI ⁺
5	9.67	黄芩苷	葡萄糖醛酸化	C ₂₇ H ₂₆ O ₁₇	623.124 8	ESI ⁺
6	13.56	巴马汀	脱甲基	C ₂₀ H ₂₁ NO ₄	340.154 0	ESI ⁺
7	14.69	毛蕊异黄酮葡萄糖苷	脱糖苷脱甲基	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	269.045 9	ESI ⁻
8	15.95	小檗碱	甲基化	C ₂₁ H ₁₉ NO ₄	350.141 3	ESI ⁺
9	21.28	小檗碱	氧化	C ₂₀ H ₁₇ NO ₅	350.106 8	ESI ⁺
10	22.64	巴马汀	甲基化	C ₂₂ H ₂₅ NO ₄	366.173 4	ESI ⁻

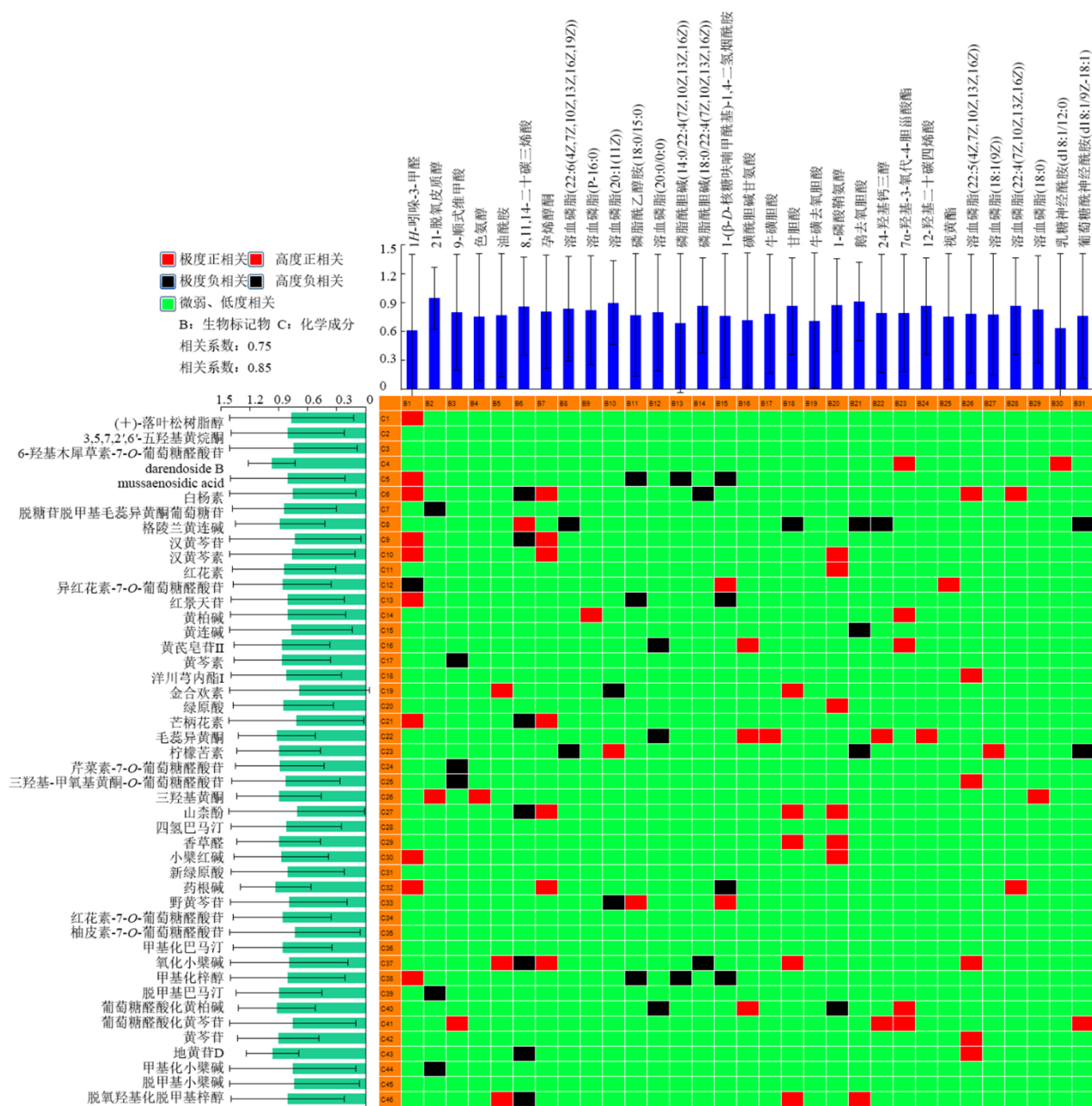


图 6 DGLHD 干预甲亢模型大鼠血中移行成分与生物标记物关联性分析热图

Fig. 6 Heamap of correlation analysis between migrating components in blood and biomarkers in rats with hyperthyroidism intervened with DGLHD

葡萄糖醛酸化黄柏碱的药物原型成分，小檗碱为氧化小檗碱和甲基化小檗碱的药物原型成分，黄芩苷为葡萄糖醛酸化黄芩苷的药物原型成分，巴马汀为脱甲基巴马汀的药物原型成分，毛蕊异黄酮葡萄糖苷为脱糖苷脱甲基毛蕊异黄酮葡萄糖苷的药物原型成分。综上所述，与甲亢大鼠血液代谢标记物相关联的 38 个血中成分可初步作为 DGLHD 有效干预甲亢模型大鼠的药效物质基础。

4 讨论

甲亢是一种临床上常见的自身免疫性疾病，其核心特征是甲状腺激素分泌过多，这导致机体代谢过度活跃，并伴随交感神经的异常兴奋。当机体遭遇病原体感染时，先天性免疫系统迅速响应，触发炎症反应，同时激活适应性免疫系统，构成保护机体的首要免疫屏障^[17]。在本研究中，利用外源性左甲状腺素钠混悬液成功建立了甲亢大鼠模型。该模

型通过直接补充外源性甲状腺激素,有效模拟了甲亢的病理生理状态,具有操作简便、成模率高、重复性好的优点,且模型大鼠所展现的甲亢状态与临床特征高度一致。然而,该模型的局限在于药物代谢较快,难以持续模拟甲亢的慢性病程^[18],该模型更适宜于药效评价中的预防给药实验设计^[19]。鉴于上述特点,本研究选取了该模型进行 DGLHD 预防给药的药效评价,以确保实验结果的可靠性和科学性。此外,采用方证代谢组学策略,揭示了 DGLHD 中的血中移行成分与甲亢模型大鼠代谢标记物之间的动态关联。通过结合代谢通路和成分作用机制,进一步探讨了 DGLHD 在甲亢治疗中的多靶点干预机制(图 7、8)。

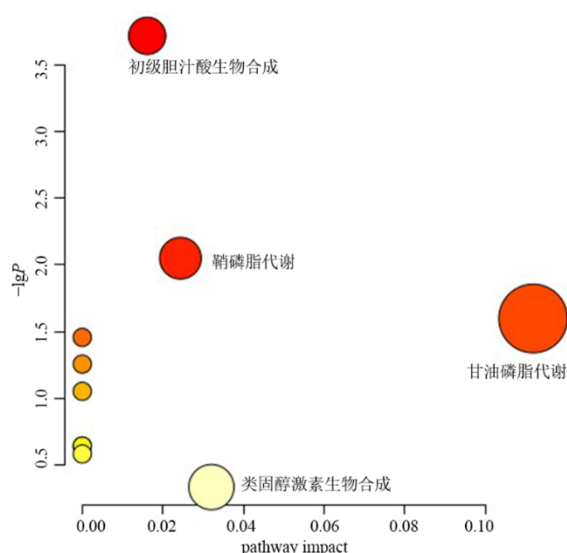


图 7 DGLHD 治疗甲亢模型大鼠血液潜在生物标记物的 MetPA 代谢途径

Fig. 7 MetPA metabolic pathway of potential biomarkers in blood of rats with hyperthyroidism intervened with DGLHD

4.1 甘油磷脂代谢通路的调控与炎症抑制

在本实验中,发现 8,11,14-二十碳三烯酸、1-磷酸鞘氨醇(sphingosine-1-phosphate, S1P)、孕烯醇酮、溶血磷脂等一系列甘油磷脂代谢相关标记物的异常表达,其能够影响白细胞介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、细胞黏附因子等系列炎症因子表达,介导甲亢的炎症反应和细胞信号传导机制。本研究揭示,当归中的化学成分山柰酚能有效调节 8,11,14-二十碳三烯酸、S1P、孕烯醇酮和甘胆酸至正常区间。据研究,山柰酚能够通过抑制多克隆刺激剂刀豆蛋白 A

(concanavalin A, ConA) 及 T 细胞表面的抗原受体-CD3 复合体,进而阻碍蛋白酪氨酸激酶的活化,抑制核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 的激活,下调细胞间黏附分子-1 的表达,从而抑制 T 淋巴细胞的增殖与分化,确保细胞免疫功能的正常运作^[20]。同样,洋川芎内酯 I 也通过甘油磷脂代谢途径抑制 NF- κ B 通路,显著降低 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等炎症因子的水平,表现出免疫保护作用^[21]。梓醇可显著降低甲亢大鼠的心率,对甲亢引发的机体代谢亢进产生一定的缓解效果。给予梓醇治疗后,同时抗甲状腺球蛋白抗体和抗甲状腺微粒体抗体也显著降低,调节自身免疫反应,平衡 IL-6 和 IL-10 以稳定免疫系统,从而达到治疗甲亢的目的^[22]。地黄苷 D 亦通过甘油磷脂代谢途径,减少细胞内诱导型一氧化氮合酶、IL-6、IL-1 β 等炎症因子的释放,有效调节 8,11,14-二十碳三烯酸和溶血磷脂的水平,实现免疫调节功能^[23]。此外,黄芪中的毛蕊异黄酮葡萄糖苷能显著调节 21-脱氧皮质醇的水平,毛蕊异黄酮葡萄糖苷不仅能提升细胞活力,降低活性氧的表达,通过抑制 Rho 蛋白/Rho 相关蛋白激酶途径保护血管内皮通透性屏障^[24];还能促进 IL-10 的分泌,激活 Janus 激酶 2/信号转导和转录激活因子 3 代谢通路,发挥抗炎作用^[25]。

4.2 初级胆汁酸代谢与脂代谢紊乱的改善

据研究报道,甲亢患者的胆固醇和胆汁酸代谢呈现异常^[26]。本研究中,发现胆汁酸类物质油酰胺、8,11,14-二十碳三烯酸、孕烯醇酮等异常表达,它们通过多种方式影响大鼠体内炎症反应的发生。梓醇作为地黄的核心成分,能够通过恢复线粒体膜电位、减轻氧化应激和抑制炎症反应相关的细胞凋亡,有效缓解胆汁淤积性肝损伤^[27]。小檗碱能够显著调节油酰胺、8,11,14-二十碳三烯酸、孕烯醇酮、甘胆酸和溶血磷脂这 5 种代谢产物的水平。同时,还能抑制花生四烯酸代谢过程中 TNF- α 、单核细胞趋化蛋白-1、IL-6 和 IL-8 等炎症因子的释放,从而有效抑制大鼠体内的炎症反应^[28]。此外,小檗碱具有改善代谢紊乱的功能,通过调节初级胆汁酸代谢通路,在治疗甲亢的新陈代谢调控中发挥作用^[29]。

巴马汀和药根碱能与小檗碱协同作用,共同影响孕烯醇酮和溶血磷脂等代谢物,促进初级胆汁酸代谢,参与甲亢的新陈代谢调控,并发挥治疗效果。药根碱还能激活 1H-吡啶-3-甲醛,刺激 IL 的释放

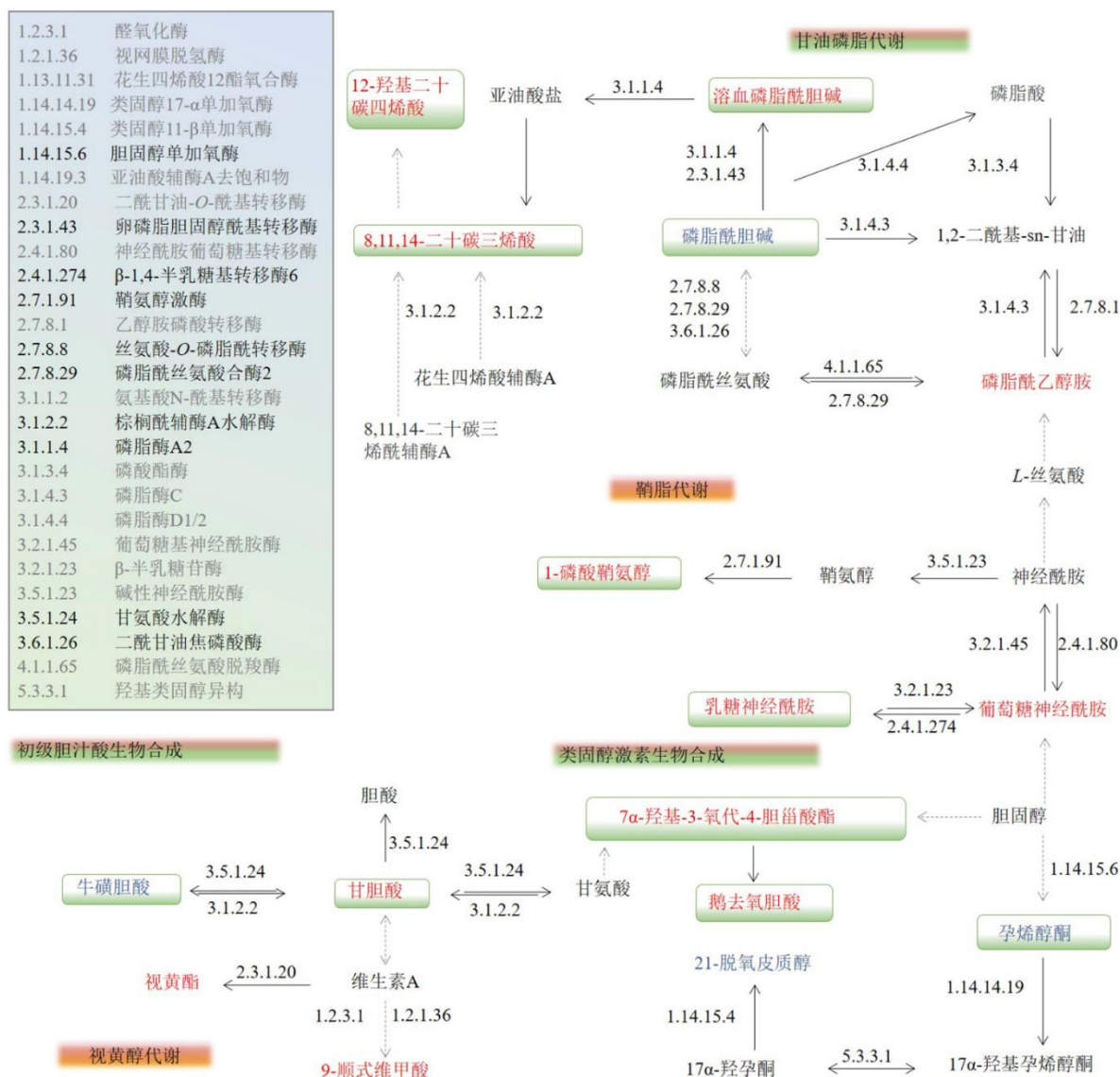


图 8 参考 KEGG 网站信息建立的 DGLHD 干预甲亢大鼠血清代谢标记物代谢通路图

Fig. 8 Metabolic pathway map of serum metabolic markers in rats with hyperthyroidism intervened with DGLHD established by referring to KEGG website information

以促进黏膜反应，并通过抑制大鼠肠黏膜微血管内皮细胞分泌血栓烷素 B2，进一步减轻炎症反应^[30]。黄连中的黄连碱成分则通过调节鹅去氧胆酸，上调体内胆固醇 7 α -羟化酶的表达，加速胆固醇的分解代谢，利用初级胆汁酸代谢途径将胆固醇转化为胆汁酸并排出体外^[31]。黄柏碱具备显著的免疫调节作用，它通过抑制 CD4⁺T 免疫细胞的活化来遏制局部的急性移植抗原宿主反应^[32]。此外，黄柏碱还能竞争性地

抑制细胞色素 P450 酶系的活性^[33], 从而降低异常升高的 7 α -羟基-3-氧代-4-胆甾酸酯水平, 进而调节甲亢大鼠的新陈代谢过程。毛蕊异黄酮具有良好的肝脏保护作用, 能够有效调节小鼠肝细胞内的牛磺胆酸水平, 减轻由 ConA 引发的免疫性肝损伤。此外, 毛蕊异黄酮还能显著降低组织中的丙二醛和活性氧含量, 同时增强超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的活性, 进而促进雌激素受体的表达^[34]。

4.3 鞘磷脂代谢与免疫调节

鞘磷脂代谢过程借助 S1P 来调节免疫细胞的迁移和炎症反应。黄芩中的汉黄芩素能够显著调节 1H-吡啶-3-甲醛、孕烯醇酮及 S1P 的水平。通过鞘磷脂代谢途径和胆碱能抗炎通路,汉黄芩素可以抑制炎症因子的释放,并调节多种免疫细胞的活性及其分泌能力^[35]。黄芩中的黄芩苷显著下调甲亢大鼠血清中乳糖神经酰胺(d18:1/12:0)水平,能够影响机体的免疫细胞的增殖、分化和功能,它通过与免疫细胞表面的受体结合,传递信号并调节细胞的活性,进而增强机体的免疫力^[36]。

将 DGLHD 回调的血液生物标记物进行拓扑分析,发现 DGLHD 主要通过干预甘油磷脂代谢、初级胆汁酸生物合成、鞘磷脂代谢等通路对甲亢模型大鼠发挥作用(图 7)。运用 DGLHD 血中成分及甲亢模型血液代谢标记物的关联分析结果,结合既往文献研究成果综合分析,在目前与甲亢血液代谢生物标记物相关联的 38 个成分基础上,筛选出洋川芎内酯 I、梓醇、地黄苷 D、黄柏碱、黄芩苷、汉黄芩素、黄连碱、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、毛蕊异黄酮、山柰酚、小檗碱、巴马汀、药根碱作为 DGLHD 干预甲亢的潜在的关键药效物质基础。

综上所述,本研究首次以方证代谢组学策略为指导,建立以甲亢模型代谢轮廓及病症标记物为参数的 DGLHD 的效应评价体系,揭示 DGLHD 干预甲亢的有效性,首次发现 DGLHD 有效状态下表达干预作用的体内物质,阐明其药效物质基础及作用机制,为解决 DGLHD 质量控制和经典名方研究等相关问题提供科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李东垣撰. 兰室秘藏 [M]. 文魁, 丁国华整理. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 126.
- [2] Chaker L, Cooper D S, Walsh J P, *et al.* Hyperthyroidism [J]. *Lancet*, 2024, 403(10428): 768-780.
- [3] Lee S Y, Pearce E N. Hyperthyroidism: A review [J]. *JAMA*, 2023, 330(15): 1472-1483.
- [4] Wiersinga W M, Poppe K G, Effraïmidis G. Hyperthyroidism: Aetiology, pathogenesis, diagnosis, management, complications, and prognosis [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2023, 11(4): 282-298.
- [5] 李静文, 汪栋材, 吴海滨, 等. 当归六黄汤加减联合抗甲状腺药物治疗甲状腺功能亢进症的系统评价与 Meta 分析 [J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(2):

426-436.

- [6] 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.
- [7] 闫广利, 孙晖, 张爱华, 等. 基于中医方证代谢组学的中药质量标志物发现研究 [J]. 中草药, 2018, 49(16): 3729-3734.
- [8] 刘鸿达, 孔玲, 孙晖, 等. 方证代谢组学理论及方法的形成和发展 [J]. 中草药, 2025, 56(8): 2629-2637.
- [9] Wang M M, Yin F T, Kong L, *et al.* Chinmedomics: A potent tool for the evaluation of traditional Chinese medicine efficacy and identification of its active components [J]. *Chin Med*, 2024, 19(1): 47.
- [10] Ren J L, Wang X, Sun Y R, *et al.* Integrated metabolomics and lipidomics investigation of the mechanism of Danggui Sini Decoction on improving lipid homeostasis in primary dysmenorrhea [J]. *Phytomedicine*, 2024, 135: 156034.
- [11] Yan Y, Li J H, Zhang Y J, *et al.* Screening the effective components of Suanzaoren Decoction on the treatment of chronic restraint stress induced anxiety-like mice by integrated chinmedomics and network pharmacology [J]. *Phytomedicine*, 2023, 115: 154853.
- [12] Wang Y, Yang L, Zhang X W, *et al.* Quality marker discovery of Danggui Jianzhong Decoction for treating primary dysmenorrhoea based on chinmedomics strategy [J]. *Phytomedicine*, 2023, 115: 154724.
- [13] He Y M, Wu F F, Tan Z E, *et al.* Quality markers' discovery and quality evaluation of Jigucuo Capsule using UPLC-MS/MS method [J]. *Molecules*, 2023, 28(6): 2494.
- [14] Wan S L, Xie X X, Yang G J, *et al.* Discovery of the toxicity-related quality markers and mechanisms of Zhi-Zi-Hou-Po Decoction based on chinmedomics combined with differentially absorbed components and network pharmacology [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 320: 117408.
- [15] Song H W, Ren J L, Yang L, *et al.* Elucidation for the pharmacological effects and mechanism of Shen Bai Formula in treating myocardial injury based on energy metabolism and serum metabolomic approaches [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 323: 117670.
- [16] Wang J, Wei F Y, Wang Y, *et al.* Exploring the quality markers and mechanism of Bushen Huoxue Prescription in prevention and treatment of diabetic retinopathy based on chinmedomics strategy [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 306: 116131.
- [17] 夏宗霄, 刘海鹏, 张艳娇, 等. 甲状腺疾病动物模型的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(2): 87-93.
- [18] 王梓仪, 黄淑敏, 张倩, 等. 基于中西医临床病症特点

- 的甲状腺功能亢进症动物模型分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(6): 192-198.
- [19] 刘树民, 崔晓旭, 陈平平, 等. 两种甲状腺功能亢进症动物模型的对比研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2014, 24(7): 19-24.
- [20] 佟春玉, 曹宁, 刘振华, 等. 山奈酚对小鼠迟发型超敏反应的免疫抑制作用 [J]. 中国生物制品学杂志, 2013, 26(6): 848-850.
- [21] Xie J, Zhao Z Z, Li P, *et al.* Senkyunolide I protects against sepsis-associated encephalopathy by attenuating sleep deprivation in a murine model of cecal ligation and puncture [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6647258.
- [22] 张凡, 雷瑜, 邵一丹, 等. 梓醇对甲状腺功能亢进症大鼠的甲状腺相关指标和细胞因子的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(4): 81-85.
- [23] 王慧慧, 卢仁睿, 张莉, 等. 地黄中地黄苷 D 通过调控小胶质细胞 M₁/M₂ 极化抑制神经炎症 [J]. 中药材, 2021, 44(11): 2683-2687.
- [24] Jiang Y H, Sun W, Li W, *et al.* Calycosin-7-O- β -D-glucoside promotes oxidative stress-induced cytoskeleton reorganization through integrin-linked kinase signaling pathway in vascular endothelial cells [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 15: 315.
- [25] Liu Y J, Che G Y, Di Z X, *et al.* Calycosin-7-O- β -D-glucoside attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by activating JAK2/STAT3 signaling pathway via the regulation of IL-10 secretion in mice [J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 463(1/2): 175-187.
- [26] Pauletzki J, Stellaard F, Paumgartner G. Bile acid metabolism in human hyperthyroidism [J]. *Hepatology*, 1989, 9(6): 852-855.
- [27] 袁若兰, 张议文, 沈佳妍, 等. 药用植物中萜类化合物改善胆汁淤积性肝损伤的作用及机制研究进展 [J]. 中南药学, 2022, 20(4): 877-887.
- [28] 敖胜福, 种朋贵. 基于炎症信号通路的生物碱治疗神经病理性疼痛的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(5): 1162-1168.
- [29] 张海宇, 王新苗, 吴浩然, 等. 基于肠道微生态探讨小檗碱改善代谢紊乱的作用机制 [J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(2): 243-247.
- [30] Hu Y Y, Chen X, Duan H Q, *et al.* Chinese herbal medicinal ingredients inhibit secretion of IL-6, IL-8, E-selectin and TXB₂ in LPS-induced rat intestinal microvascular endothelial cells [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2009, 31(4): 550-555.
- [31] 陈彪, 薛东芳, 韩冰, 等. 黄连碱对胆固醇代谢关键基因的调节作用 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(8): 1548-1553.
- [32] Mori H, Fuchigami M, Inoue N, *et al.* Principle of the bark of *Phellodendron amurense* to suppress the cellular immune response: Effect of phellodendrine on cellular and humoral immune responses [J]. *Planta Med*, 1995, 61(1): 45-49.
- [33] Li J X, Wen H B, Gao Z Q. *In vitro* inhibitory effects of phellodendrine on human liver cytochrome P450 enzymes [J]. *Xenobiotica*, 2020, 50(2): 231-236.
- [34] 王佳佳, 程启闰, 樊紫青, 等. 毛蕊异黄酮对免疫性肝损伤的保护作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(10): 810-814.
- [35] 吕佳奇. 汉黄芩素对胶原诱导关节炎大鼠成纤维样滑膜细胞增殖、迁移、侵袭及炎症反应的影响 [D]. 太原: 山西医科大学, 2022.
- [36] Nakayama H, Nagafuku M, Suzuki A, *et al.* The regulatory roles of glycosphingolipid-enriched lipid rafts in immune systems [J]. *FEBS Lett*, 2018, 592(23): 3921-3942.

[责任编辑 赵慧亮]