

基于数据挖掘和网络药理学探讨中医药治疗甲状腺功能减退症的 用药规律及作用机制^{*}

吕 艳¹, 陈艳奇¹, 范 源^{2△}

(1. 云南中医药大学, 云南 昆明 650500; 2. 云南中医药大学第一附属医院, 云南 昆明 650021)

摘要: **目的** 探讨中医药防治甲状腺功能减退症的用药规律及作用机制。**方法** 收集建库到 2022 年 3 月 31 日 CNKI、万方医学网、CBM 中国生物医学文献数据库治疗甲状腺功能减退症的文献, 运用中医传承辅助平台 (V2.5) 挖掘中药治疗甲状腺功能减退症的用药规律及核心处方, 分析其核心处方的用药特点, 并利用 TCMSP、GeneCards、OMIM、TTD 数据库查找核心药物及甲状腺功能减退症的基因, 运用 Venn Diagrams 系统制作疾病药物韦恩图, 应用 STRING 数据库、DAVID 数据库、Cytoscape 3.9.1 软件、微生信平台制作 PPI 网络图、GO 富集图、KEGG 图及药物-成分-疾病-靶点-通路网络图, 分析其潜在作用机制。**结果** 最终纳入 412 首中药方剂, 挖掘出 8 组核心药物配伍及 4 首新处方, 药物频次最高的 10 味中药为茯苓、黄芪、白术、淫羊藿、熟地黄、当归、党参、山药、山茱萸、肉桂, 药物归经以脾、肾、肝经为主, 性味以温平、甘辛居多, 以“淫羊藿-熟地黄-山药-山茱萸”为首的核心药物主要通过调控细胞凋亡、基因表达、炎症反应、细胞增殖等生物过程, 动脉硬化、JAK-STAT 信号通路、MAPK 信号通路、PI3K-AKT 信号通路等主要通路发挥作用。**结论** 甲状腺功能减退症的中医药治疗以调节脾、肾、肝为主, 用药以温补肾阳、益气健脾、补益肝肾药物为主。其核心药物通过多成分、多靶点、多通路的作用机制对甲状腺功能减退症发挥治疗作用。

关键词: 甲状腺功能减退症; 中药; 数据挖掘; 网络药理学; 用药规律; 作用机制

中图分类号: R259

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2022)05-0079-09

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2022.05.016

甲状腺功能减退症(hypothyroidism), 简称甲减, 是由于甲状腺激素合成和分泌减少或组织利用不足, 以机体代谢和多系统功能减退为特征的低代谢综合征, 其常见临床表现有畏寒肢冷、乏力、手足肿胀感、嗜睡、记忆力减退、少汗、关节疼痛、脱发、体重增加、便秘、女性月经紊乱、性功能减退、皮肤和头发干燥等症状^[1-5]。甲减的发病率约为 1%~3%^[1], 以原发性甲减最多见, 自身免疫、甲状腺手术和甲亢¹³¹I 治疗占原发性甲减的 90%以上^[2]。其患病率随着年龄的增长而增加, 发病率呈现逐渐上升趋势^[3-4]。该病可能会引起消化、呼吸、心血管、脑血管、肾上腺、性腺等多系统多脏器损害, 病情严重者可发生甲

减危象、心肾功能衰竭等严重并发症^[3,6]。研究发现甲状腺功能减退可诱发血脂异常及其相关的心脏代谢紊乱疾病^[7], 增加患心血管疾病的风险^[8]。甲减的患病与饮食、环境、遗传、药物及手术等因素密切相关, 西医学认为其病理特征是皮肤和组织内的糖胺聚糖沉积, 临床表现为黏液性水肿, 重度甲减患者可能导致黏液水肿、昏迷和死亡, 严重者影响生活质量和加重心血管疾病发生的风险^[9-10]。西医对于甲减的治疗主要以口服药物为主, 常用左旋甲状腺素(L-T4)替代性治疗, 疗效确切, 但长时间服药不良反应较多, 严重者可诱发心律失常、心绞痛及心力衰竭和骨质疏松症^[6]。临床研究发现, 对于甲减的治疗, 中西医结合

收稿日期: 2022-07-11

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金地区基金项目(81760856); 云南省科技计划项目-应用基础研究计划(202101AZ010001-015); 云南省万人计划(名医项目)

第一作者简介: 吕艳(1997-), 女, 在读硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 内分泌疾病中西医结合治疗。

△通信作者: 范源, E-mail: 1647909799@qq.com

治疗较单纯西药疗效更佳,在临床症状改善和促进甲功恢复正常方面优势显著^[11-13]。

本研究采用文献研究,通过收集中医药治疗甲状腺功能减退症的文献,借助数据挖掘和网络药理学的方法,初步阐述其药物的用药规律和作用机制。

1 资料与方法

1.1 数据来源 检索自建库以来 CNKI、万方医学网、CBM 中国生物医学文献数据库公开发表的关于中医药辨治甲状腺功能减退症的文献,分别以“甲状腺功能减退症”“甲减”为主题检索词,并含“温阳”“补阳”进行高级检索,检索时间设置为建库到 2022 年 3 月 31 日。

1.2 数据筛选 将检索到的文献参照纳入标准及排除标准进行数据筛选,共筛选出 377 篇文献,412 首中药处方,涉及中药 300 味。

1.2.1 纳入标准 将明确诊断为甲状腺功能减退症且有明确疗效评价的文献纳入,其中包括临床观察文章、专家经验总结、医案医话、治疗体会、辨证论治的文献(具体举例说明);配方颗粒、膏剂、复合制剂、丸剂等制剂中,中药组成及剂量完整时同样纳入。

1.2.2 排除标准 诊断及疗效不明确的文献;诊疗过程不连续的处方;动物类实验文献。

1.3 数据库的建立、规范与数据分析

1.3.1 数据库的建立 将上述文献中筛选出的处方录入中医传承辅助平台(V2.5),选择中医传承辅助平台系统中的“平台管理系统”→“数据分析系统”→“方剂分析”模块录入数据,录入并核查。

1.3.2 数据库的规范 将处方中的中药参照《中药学》^[14]、《中华人民共和国药典》^[15]录入,其中中药名称不一样的同一味中药,将其名称规范化,“双花”统一为“金银花”,“仙灵脾”统一为“淫羊藿”,“夜交藤”统一为“首乌藤”,“薯蓣”统一为“山药”,“大云”“淡大芸”统一为“肉苁蓉”,“云苓”统一为“茯苓”,“熟附子”“黑附子”统一为“制附子”。

1.3.3 数据分析 采用频次统计、关联规则、熵聚类算法等数据挖掘方法,通过“中医传承辅助平台(V2.5)”,对药物的使用频次、性味、归经及组方规律进行聚类分析,得到潜在的核心药物组合,并在此基础上挖掘出新处方。

1.4 基于网络药理学分析核心药物治疗甲减的作用机制

1.4.1 核心药物活性成分收集 利用中药系统药理学分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform,TCMSP)以口服利用度(oral bioavailability,OB)≥30%,药物相似性(drug-like properties,DL)≥0.18,筛选出核心药物的有效成分。

1.4.2 核心药物靶点收集 (1)根据药物有效成分的 MOL ID 检索 TCMSP 数据库中有效成分对应的药物作用靶点名称。(2)根据药物作用靶点名称借助 UniProt 数据库中的 UniProt KB 查询靶点对应的 UniProt ID 及基因名称,构建药物有效成分-靶点基因数据库。

1.4.3 疾病靶点收集 以“hypothyroidism”作为关键词,搜索 GeneCards 数据库、TTD 数据库及 OMIM 数据库,检索及筛选靶点基因,得到甲减的疾病潜在靶点基因。

1.4.4 基因映射 将甲减的疾病潜在靶点基因与核心药物靶点基因,输入 Venn Diagrams 系统制作疾病药物韦恩图,筛选出核心药物与甲减的共同作用靶点基因,即潜在的治疗靶点基因。

1.4.5 PPI 网络构建与核心靶点基因筛选 将交集靶点基因上传至 STRING 数据库,选择属性为人类,构建核心药物治疗甲减的靶基因蛋白相互作用(protein-protein interaction,PPI)网络图。借助 Cytoscape 3.9.1 软件对网络进行拓扑结构分析,通过 Centiscape 插件筛选出核心靶点基因。

1.4.6 GO 富集分析和 KEGG 信号通路分析 应用 DAVID 数据库将核心靶点信息进行基因本体 GO 富集分析与 KEGG 信号通路富集分析,GO 富集分析包括生物过程(biological process,BP)、分子功能(molecular function,MF)及细胞组分(cellular component,CC)3 个功能层次。使用微生信平台对结果进行可视化处理。依据 P 值筛选核心药物治疗甲减的靶点生物过程及信号通路,进一步阐明该核心药物治疗甲减的作用机制。

1.4.7 核心药物-成分-疾病-靶点-通路复合网络的构建 将疾病与核心药物的交集靶点、核心药物成分及 KEGG 中信号通路导入到 Cytoscape 3.9.1 软件,构建核心药物治疗甲减的药物-成分-疾病-靶点-通路网络图。

2 结果

2.1 用药频次统计 通过数据筛选,共有 412 首方剂符合筛选条件,涉及 300 味中药,对其进行药物频次分析,可得出频次最高的 10 味中药为:茯苓(253 次)、黄芪(226 次)、白术(171 次)、淫羊藿(161 次)、熟地黄(158 次)、当归(149 次)、党参(142 次)、山药(135 次)、山茱萸(130 次)、肉桂(119 次)。

2.2 四气、五味、归经分析 对方剂中的 300 味中药进行统计分析,四气中温性药占 44.49%,平性药占 24.34%,寒性药占 21.08%,热性药占 7.91%,凉性药占 2.19%。五味中甘味药占 44.39%,辛味药占 24.89%,苦味药占 20.49%,酸味药占 4.51%,咸味药占 3.47%,涩味药占 2.25%。归经中脾(2 414 次)、肾(2 320 次)、肝(2 242 次)、肺(1 507 次)、心(1 453 次)、胃(887 次)、胆(350 次)、膀胱(340 次)、大肠(221 次)、小肠(115 次)、心包(72 次)、三焦(39 次)。

2.3 用药规律分析 基于关联规则的组方规律分析,选择数据分析,设置“支持度”为 25,“置信度”为 0.6,支持度个数为 82,常用中药药对的用药模式为 18 组,通过用药模式分析,可得药物组合出现的频次。通过关联规则分析,药物组合中置信度为 60%的关联药物共 16 组。见表 1、表 2。

2.4 基于无监督的熵层次聚类的新处方 通过药物之间相关性发现其隐性规律,进入数据分析页面,选择新方分析,设置“相关度”为 5,“惩罚度”为 2,点击聚类,共有 250 条数据,提取出 8 个常用核心药物组合;进一步演化为 4 个治疗甲状腺功能减退症的新处方。见表 3、表 4。

表 1 常用药对及频次

序号	药物模式	出现 频度	序号	药物模式	出现 频度
1	黄芪,茯苓	133	10	熟地黄,山茱萸	92
2	白术,茯苓	128	11	山药,茯苓	91
3	黄芪,白术	111	12	党参,黄芪	89
4	黄芪,当归	103	13	山茱萸,茯苓	85
5	黄芪,淫羊藿	100	14	黄芪,白术,茯苓	85
6	山茱萸,山药	100	15	党参,茯苓	84
7	熟地黄,山药	98	16	熟地黄,黄芪	84
8	淫羊藿,茯苓	95	17	桂枝,茯苓	83
9	熟地黄,茯苓	93	18	当归,茯苓	83

表 2 常用中药关联规则分析

序号	关联规则	置信度
1	山茱萸→山药	0.769 230 769
2	黄芪,白术→茯苓	0.765 765 766
3	桂枝→茯苓	0.761 467 890
4	白术→茯苓	0.748 538 012
5	山药→山茱萸	0.740 740 741
6	山药→熟地黄	0.725 925 926
7	山茱萸→熟地黄	0.707 692 308
8	当归→黄芪	0.691 275 168
9	山药→茯苓	0.674 074 074
10	白术,茯苓→黄芪	0.664 062 500
11	山茱萸→茯苓	0.653 846 154
12	白术→黄芪	0.649 122 807
13	黄芪,茯苓→白术	0.639 097 744
14	党参→黄芪	0.626 760 563
15	淫羊藿→黄芪	0.621 118 012
16	熟地黄→山药	0.620 253 165

表 3 常用核心药物组合

序号	核心药物	序号	核心药物
1	通草、麻黄、细辛	5	白芥子、麻黄、炮姜
2	熟地黄、菟丝子、鹿角胶	6	山药、山茱萸、牡丹皮
3	玄参、夏枯草、浙贝母	7	玄参、夏枯草、栀子
4	巴戟天、淫羊藿、肉苁蓉	8	熟地黄、山药、山茱萸、肉桂

表 4 无监督的熵层次聚类的新处方组合

序号	新方药物
1	通草、麻黄、细辛、白芥子、炮姜
2	熟地黄、菟丝子、鹿角胶、山药、山茱萸、牡丹皮
3	玄参、夏枯草、浙贝母、栀子
4	巴戟天、淫羊藿、肉苁蓉、熟地黄、山药、山茱萸、肉桂

2.5 基于网络药理学的的作用机制研究

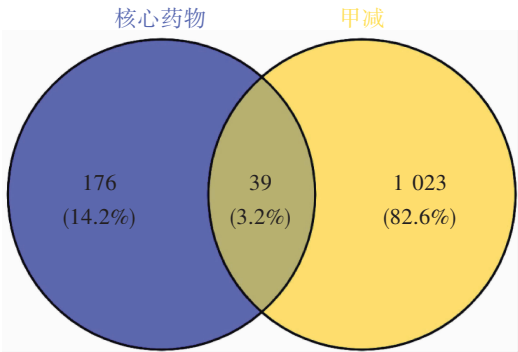
2.5.1 核心药物活性成分及靶点的筛选 在获得的核心药物组合及新方组合中,淫羊藿、熟地黄、山药、山茱萸 4 味中药在用药频次统计中出现频次最高,因此,将此 4 味药作为核心药物配伍进行网络药理学探讨。通过 TCMSP 数据库检索淫羊藿-熟地黄-山药-

山茱萸配伍组所有活性成分,设置药代动力学参数后得到符合条件的活性成分 62 个,其中淫羊藿 24 个、熟地黄 2 个、山药 16 个、山茱萸 20 个。根据有效成分的 MOL ID 检索 TCMSP 数据库相关靶点活性成分对应的药物作用靶点淫羊藿 195 个、熟地黄 27 个、山药 72 个、山茱萸 63 个,去除重复靶点,发现淫羊藿-熟地黄-山药-山茱萸的作用靶点为 215 个。其中化合物 MOL000449、MOL001771、MOL000359 为 4 味中药的共同成分。见表 5。

表 5 核心药物共同活性成分表

分子代码	活性成分	核心药物
MOL000449	stigmasterol(甾甾醇)	山药、山茱萸、熟地黄
MOL001771	poriferast-5-en-3beta-ol (茯苓-5-烯-3β-醇)	山茱萸、淫羊藿
MOL000359	β-sitosterol(β-谷甾醇)	山茱萸、熟地黄、淫羊藿

2.5.2 核心药物与甲减共有靶点的筛选 以“Hypothyroidism”作为关键词,搜索 GeneCards 数据库、TTD 数据库及 OMIM 数据库,检索去重得到甲减相关疾病靶点 1 062 个。将 1 062 个疾病靶点与 215 个核心药物的作用靶点数据输入 Venn Diagrams 系统,制作疾病药物韦恩图,获得核心药物与甲减共有靶点 39 个。见图 1。



注:黄色表示甲减靶点 1 062 个,蓝色表示核心药物靶点 215 个,重叠部分表示核心药物与甲减共有靶点 39 个。

图 1 核心药物与甲减共有靶点韦恩图

2.5.3 PPI 网络与核心靶点分析 将 39 个共同靶点通过 STRING 数据库进行蛋白互作网络分析,PPI 网络中包含 39 个有效节点,174 条边,平均节点度 8.92。将 STRING 数据库中的结果导入 Cytoscape 软件中,将 PPI 网络可视化,利用 Centiscape 插件筛选

关键子模块,关键子模块中包括 VEGFA、ESR1、PTEN、TP53、TNF、APP 等 6 个靶点基因,推测这些可能是核心药物治疗甲减的核心靶点基因。见图 2。

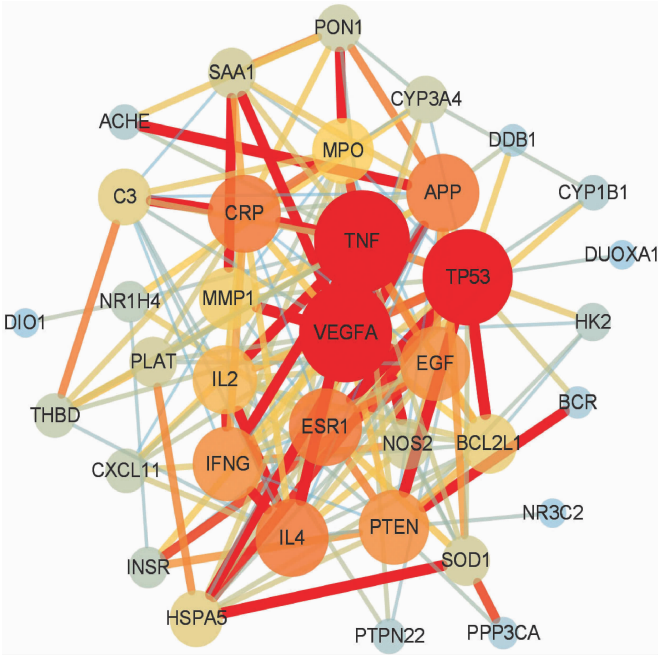
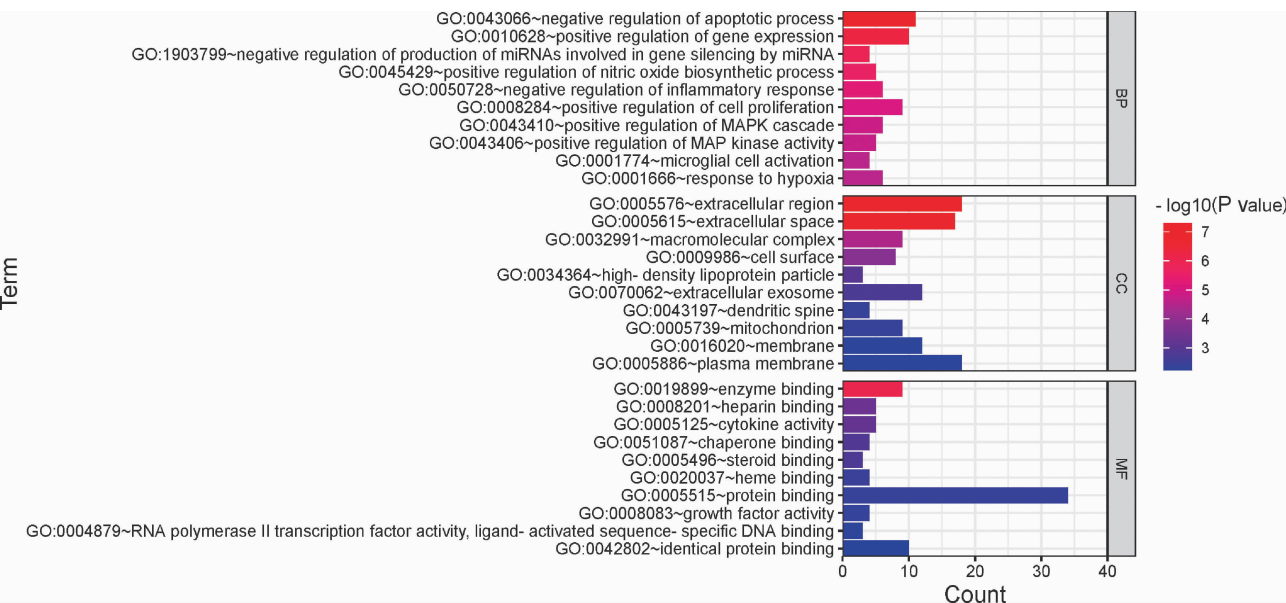


图 2 核心药物治疗甲减的靶基因 PPI 互作网络图

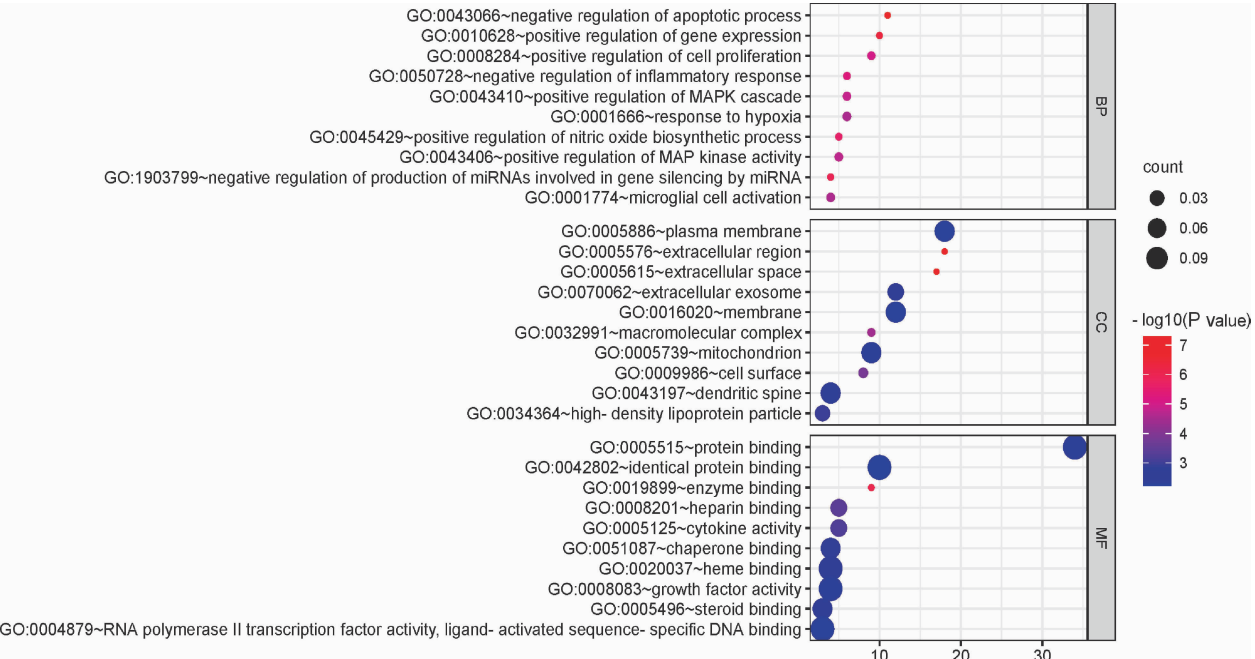
2.5.4 生物过程及通路富集结果 将 39 个共同靶点基因输入 DAVID 数据库进行 KEGG 富集分析及 GO 富集分析。结果显示,GO-BP 结果 195 个,GO-CC 结果 22 个,GO-MF 结果 32 个。富集到的生物过程主要有细胞凋亡、基因表达、miRNA 的产生和调控、一氧化氮生物合成过程调控、炎症反应、细胞增殖、MAPK 级联、MAP 激酶活性调节、微胶质细胞激活、对缺氧的反应等。富集到的细胞组分主要有大分子复合体、线粒体、细胞膜、细胞因子等。富集到的分子功能主要有酶结合、肝素结合、类固醇结合、血红素结合、蛋白结合、RNA 聚合酶 II 转录因子活性与配体激活序列特异性 DNA 结合等。KEGG 分析结果显示:富集的通路主要包括癌症中 PD-L1 表达和 PD-1 关卡通路、T 细胞受体相关信号通路、调节 Th1 和 Th2 细胞分化、脂质和动脉硬化、JAK-STAT 信号通路、MAPK 信号通路、PI3K-AKT 信号通路等。见图 3、图 4、图 5。

2.5.5 核心药物-成分-疾病-靶点-通路复合网络的构建 将甲减与核心药物的交集靶点、核心药物成分及 KEGG 中信号通路导入到 Cytoscape 3.9.1 软件,构建核心药物治疗甲减的药物-成分-疾病-靶点-通路网络图。见图 6。



注:纵轴是富集的 GO term,横轴是富集在该 term 上的基因数目比率,颜色代表 P 值,条形柱代表基因数目。

图 3 GO 富集的柱状图



注:纵轴是富集的 GO term,横轴是富集在该 term 上的基因数目比率,颜色代表 P 值,圆圈代表基因数目。

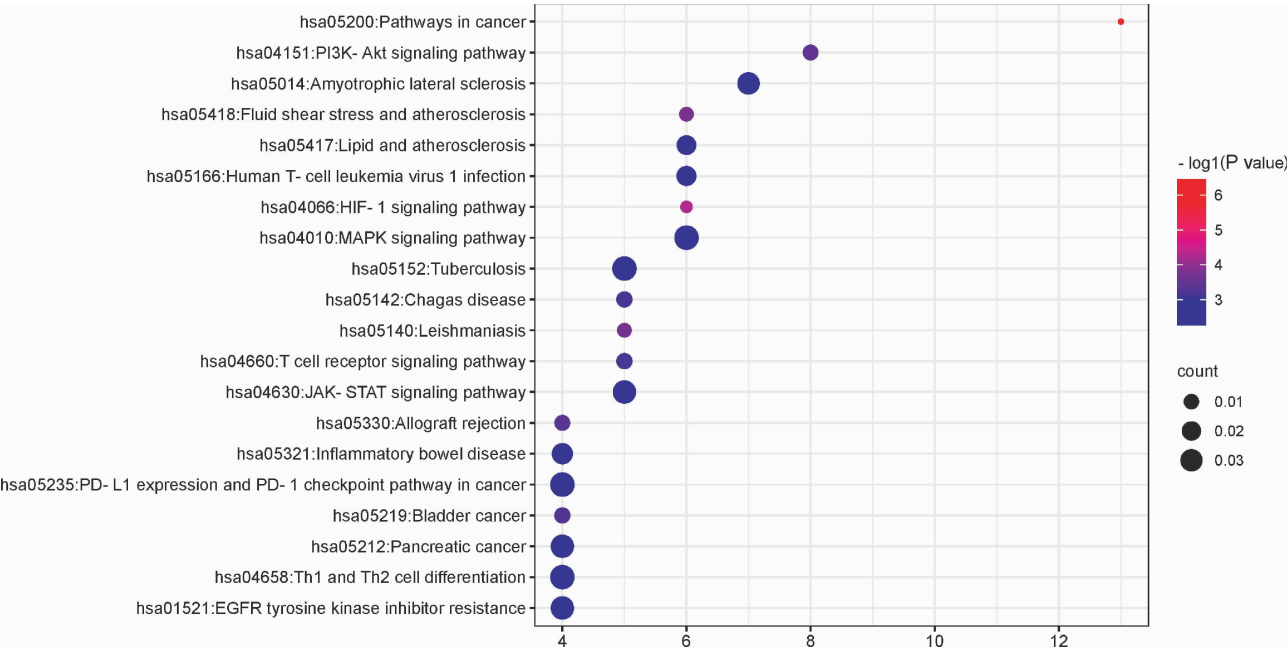
图 4 GO 富集气泡图

3 讨论

甲减根据其临床症状,属于中医“癭病”“虚劳”“水肿”“劳瘵”等范畴,其发病与饮食水土、情志不遂、先天禀赋不足、体虚劳累、用药不当等因素密切相关。其病机以阳虚、气虚为主,因阳气不足,导致推动、温煦、固摄功能的异常,进而出现水湿、痰浊、气滞、血瘀等变化。总体而言,本病病性属本虚标实或虚实夹杂,

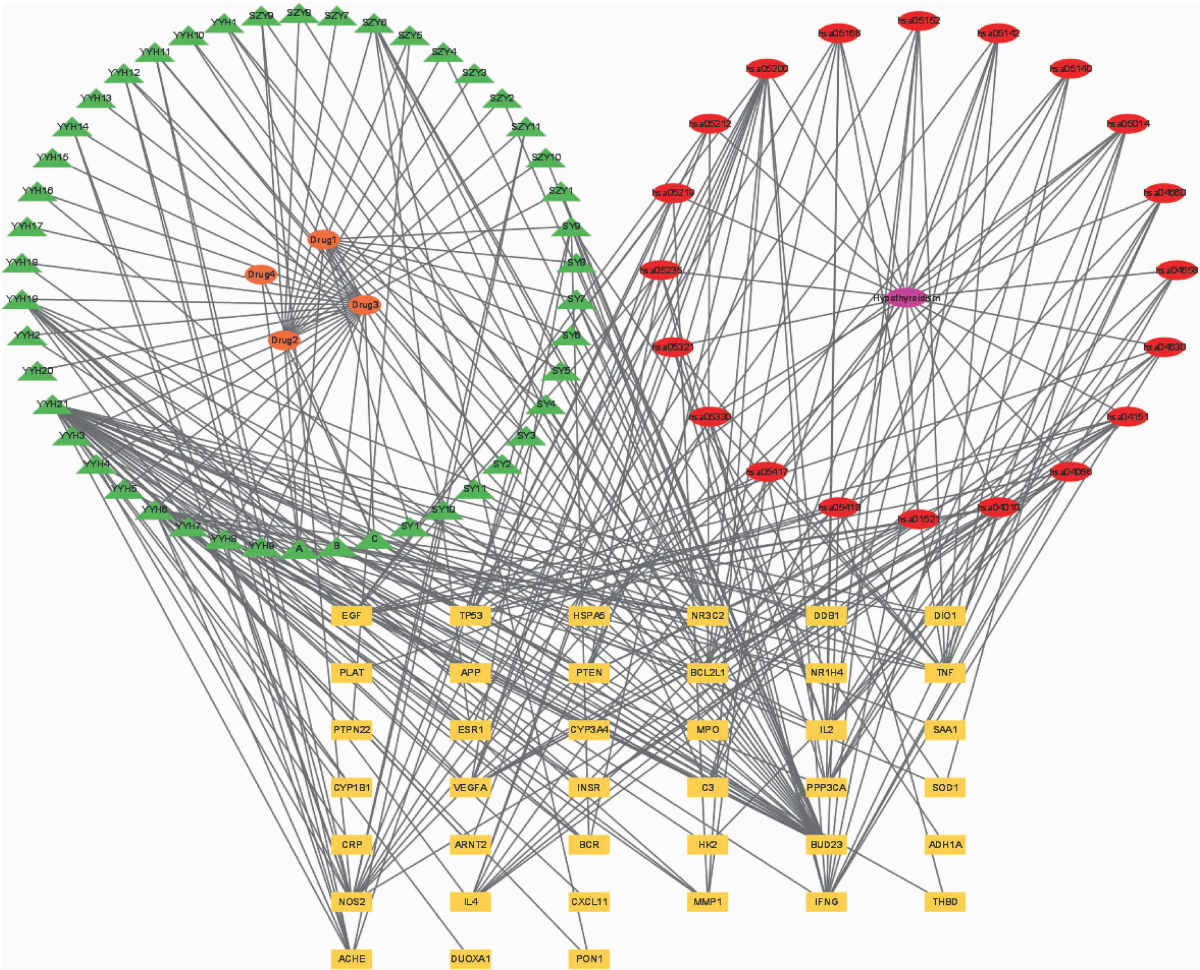
病位主要在脾、肾,随着病情的进展逐渐涉及心、肝。其治疗上以温补脾肾为主,辅以利湿、化痰、疏肝理气、活血化瘀之法^[16-20]。

3.1 药物频次、性味归经分析 对 412 首中药处方中的中药进行药物统计分析可知,治疗甲减的药物多选用补益药。排名前三的是茯苓、黄芪、白术,均为补气健脾之药;其次为淫羊藿温补肾阳,熟地黄、当归补



注:纵轴是富集的 KEGG 通路,横轴是富集在该通路上的基因数目比率,颜色代表 P 值,圆圈代表基因数目。

图 5 KEGG 富集气泡图



注:Drug1:山药,Drug2:山茱萸,Drug3:淫羊藿,Drug4:熟地黄

图 6 药物-成分-疾病-靶点-通路网络图

血之品,党参、山药健脾益肺生津,最后取山茱萸补益肝肾,肉桂助阳温经通脉。其中茯苓、白术、黄芪、当归,常与人参、甘草等药配伍,如归脾汤为补益气血之良方;淫羊藿、肉桂与补气健脾之药相伍可治疗脾肾阳虚之病证。四气中温性药占比最多为44.49%,其次为平性药占24.34%。温性药具有温里散寒,温补阳气作用,治疗甲减阳虚、气虚、虚寒证;平性药性味平和,调和诸药,与温性药相辅相成,共同治疗甲减。五味中甘味药占比最多为44.39%,其次为辛味药占比24.89%。甘味药,“能补能和能缓”,具有补益、和中、调和诸药和缓急止痛作用;辛味药,“能行能散”,具有发散、行气、行血作用,甘辛同用,具有补益气血、疏肝行气作用^[21]。归经中以脾、肾、肝经为主,其中脾经2414次,肾经2320次,肝经2242次。脾为后天之本、气血生化之源,脾虚则气血生化不足,四肢肌肉不能濡养,故见疲乏无力;脾虚气血生化不足,妇女可见月经量少、月经不调。肾为先天之本,肾阳亏虚,累及脾脏,脾肾阳虚并见,温煦失司,阳虚则寒冷,临床上可见畏寒怕冷;肾精亏虚,腰府失养,可见腰膝酸软等症状。肝失疏泄,气机不畅,可见急躁易怒;肝疏泄失常,不能推动气血运行,津液输布失常,气滞、血瘀、痰凝结于颈前,而见颈部肿大。甲减的治疗以温补肾阳,疏肝健脾益气为主,用药多使用辛、甘、温、平之药。

3.2 基于关联规则组方用药分析 根据药物配伍频次统计结果可知,高频次用药组合以茯苓、黄芪、白术、淫羊藿、熟地黄为主要药物,功效温补肾阳、益气健脾,配伍当归、党参、山药补益气血,山茱萸补益肝肾,桂枝温补阳气,高频用药模式与高频次单药物相吻合,再次证明甲减治疗中温补肾阳、益气健脾、补益肝肾的重要性。通过关联规则分析,排名前三依次为:山茱萸→山药;黄芪,白术→茯苓;桂枝→茯苓。山茱萸性微温,味酸、涩,归肝肾经,具有补益肝肾,收涩固脱作用;山药味甘,性平,具有益气养阴,补脾肺肾,涩精止带作用;两药合用,具有补益肝肾脾,代表方如六味地黄丸。黄芪味甘,性微温,归脾肺经,具有补气养血作用;白术味甘、苦,性温,归脾胃经,具有补气健脾作用;茯苓味甘淡,性平,归脾肺肾经,具有利水渗湿,健脾宁心作用;三药合用增强补益气血,健脾宁心作用,代表方如归脾汤。桂枝味辛、甘,性温,具有温通经脉,助阳化气作用,与茯苓配伍,两药合用温阳以助行

水,治疗脾肾阳虚证。温补脾肾法能明显改善脾肾阳虚型甲状腺功能减退症患者的临床症状,改善甲状腺功能^[22-24]。黄芪、白术两药合用,具有益气养血、补气健脾功效,常用于治疗甲减患者气虚、疲乏、头晕、四肢无力等气血两虚症状。

3.3 基于无监督的熵层次聚类的新处方分析 基于无监督的熵层次聚类分析中,可以得到8个核心药物组合、4个新处方。新方中应用熟地黄、菟丝子、鹿角胶、山药、山茱萸、牡丹皮、玄参、夏枯草、浙贝母、栀子、巴戟天、淫羊藿、肉苁蓉、山茱萸、肉桂、白芥子、炮姜等药物。其中熟地黄、菟丝子、鹿角胶、巴戟天、淫羊藿、肉苁蓉、山茱萸、肉桂、炮姜等具有补肾阳、益肝肾的作用,对于临床治疗甲减中补肾温阳药物选用提供一个更广泛的思路,不局限于某一部分药物。牡丹皮、栀子具有清热凉血、散结消瘀作用,常用于治疗肝经郁热兼有血瘀病证;山药、玄参具有益气滋阴作用;白芥子具有温中散寒、理气化痰散结作用;夏枯草、浙贝母具有软坚散结之功效。新方中单味药物在甲减治疗中的运用具有参考价值,但新方药物组合的配伍比例及剂量不明确,尚不完整,需要进一步临床实践证明。

3.4 网络药理学作用机制探讨 根据核心药物组合及新方组合,结合用药频次统计,筛选出淫羊藿、熟地黄、山药、山茱萸4味中药作为核心药物配伍进行网络药理学探讨。通过TCMSP数据库相关靶点核心药物有效活性成分筛选,可知化合物MOL000449(豆甾醇)为山药、山茱萸、熟地黄共有成分;化合物MOL001771(茯苓-5-烯-3 β -醇)为山茱萸、淫羊藿共有成分;化合物MOL000359(谷甾醇)为山茱萸、熟地黄、淫羊藿共有成分。豆甾醇是一种具有抗炎和抗分解代谢特性,能够结合软骨细胞膜的植物甾醇^[25],其可能通过调节激素信号通路上MAPK3和PRKACA靶点的表达,调控细胞因子水平,从而发挥抗炎作用^[26];同时,豆甾醇的抗分解代谢特性,也能够改善甲减患者脂代谢等功能。 β -谷甾醇具有抗菌、抗炎、抗氧化、抗动脉粥样硬化、降脂、调节骨代谢等多方面作用^[27],故核心药物有效成分中的 β -谷甾醇,能够有效改善甲减患者血脂异常及骨质疏松等疾病。运用Cytoscape 3.9.1软件筛选出PPI互作网络中VEGFA、ESR1、PTEN、TP53、TNF、APP等6个核心药物为治疗甲减的核心靶点基因。

对 39 个核心药物与甲减的共同靶点基因进行 KEGG 富集分析及 GO 富集分析。GO 富集分析结果显示,核心药物主要通过影响以下生物调节过程来治疗甲减:细胞凋亡、基因表达、炎症反应、细胞增殖等生物过程;大分子复合体、线粒体、细胞膜、细胞因子等细胞组分;酶结合、类固醇结合、蛋白结合等分子功能。研究发现^[28]:随 TSH 升高,甲减患者炎症介质分泌增多,脂代谢紊乱,可能影响脂蛋白氧化修饰及炎症介导等途径,导致脑组织处于缺血缺氧状态,造成能量物质生成减少,导致甲减患者认知功能受损。GO 富集结果不仅与甲减复杂的发病机制有关,而且也体现中药治疗疾病多靶点的特色及其优势。

KEGG 分析结果显示,核心药物治疗甲减主要通过调节癌症中 PD-L1 表达和 PD-1 关卡通路、T 细胞受体信号通路、调节 Th1 和 Th2 细胞分化、脂质和动脉硬化通路、JAK-STAT 信号通路、MAPK 信号通路、PI3K-AKT 信号通路等发挥作用。研究发现^[29]:TSH、年龄和低密度脂蛋白为甲减患者发生动脉粥样硬化的独立危险因素和严重程度的影响因素。甲状腺功能减退加速动脉粥样硬化的可能机制是甲状腺激素通过激活 TR α 1-Erk1/2 通路,抑制氧化应激,减轻氧化低密度脂蛋白诱导的巨噬细胞凋亡^[30]。甲状腺激素缺乏会影响睾丸功能。甲状腺功能减退可能通过干扰雄激素受体的表达,改变 Ca²⁺-ATP 酶的活性,诱导氧化应激,进而激活睾丸线粒体中 P38MAPK 和 JNK 信号通路来影响男性生殖功能^[31]。甲状腺功能减退也可通过抑制内质网表达来抑制 ERK1/2 和 PI3K-AKT 信号通路,诱导睾丸细胞凋亡^[32]。研究发现^[33]:艾灸关元穴能够调控 PI3K-AKT 通路,调节 Bcl-2 和 Bax 的平衡,抑制甲状腺滤泡上皮细胞的凋亡,调节甲状腺激素水平,改善甲状腺功能。消瘰丸治疗大鼠甲状腺功能减退伴有甲状腺肿大,可能通过调节 PI3K-AKT、RAS 等信号通路来调节甲状腺激素水平,缩小肿大的甲状腺^[34]。进而推测核心药物主要通过对动脉硬化、JAK-STAT 信号通路、MAPK 信号通路、PI3K-AKT 信号通路的调控,从而达到治疗甲状腺功能减退症的目的。

4 结论

本研究基于中医传承辅助平台(V2.5),通过对 CNKI、万方医学网、CBM 中国生物医学文献数据库治

疗甲状腺功能减退症的文献分析,归纳总结中医药治疗甲状腺功能减退症的遣方用药规律,对甲减-方-药之间的内在联系进行探索,基于核心药物运用网络药理学分析治疗甲减的可能作用机制。治疗甲状腺功能减退症的中药以性温、平,味甘、辛,归脾、肾、肝经,药效温补肾阳、益气健脾、补益肝肾为主。通过运用 TC MSP、GeneCards、OMIM、TTD 数据库查找以“淫羊藿-熟地黄-山药-山茱萸”为首的核心药物基因及甲状腺功能减退症的基因,运用 Venn Diagrams 系统制作疾病药物韦恩图,应用 STRING 数据库、Cytoscape 3.9.1 软件制作 PPI 互作网络图,发现核心药物可能通过 VEGFA、ESR1、PTEN、TP53、TNF、APP 等核心基因,调控细胞凋亡、基因表达、炎症反应、细胞增殖等生物过程,动脉硬化通路、JAK-STAT 信号通路、MAPK 信号通路、PI3K-AKT 信号通路等环节发挥作用,提示中医药治疗甲减具有多成分、多靶点、多通路的作用特点。此次数据挖掘和网络药理学研究为中医药治疗甲减提供指导和理论依据,同时,该数据分析方法有一定的局限性,研究结果仍需结合中医理论基础、临床实践及药效实验验证,进行综合分析。

参考文献:

- [1] 童南伟,邢小平. 内科学:内分泌科分册[M]. 北京:人民卫生出版社,2015:66-67.
- [2] 中华医学会内分泌学会. 成人甲状腺功能减退症诊治指南[J]. 中华内分泌代谢杂志,2017,33(2):167-180.
- [3] 李承沅,谢春光. 中医药治疗甲状腺功能减退症研究进展[J]. 亚太传统医药,2016,12(20):65-66.
- [4] 孙博,曲义坤. 我国临床联合西药治疗甲减应用进展[J]. 化工时刊,2021,35(4):28-31.
- [5] ARSOVSKA B,ZHU J. Thyroid disorder;treatment with acupuncture[J]. Int J Sci Rep. 2017,3(7):227-229.
- [6] 牛云飞. 原发性甲状腺功能减退症中医治疗进展[J]. 安徽医药,2010,14(3):352-355.
- [7] SU X,CHEN X,PENG H,et al. Novel insights into the pathological development of dyslipidemia in patients with hypothyroidism[J]. Bosn J Basic Med Sci,2022,22(3):326-339.
- [8] GLUVIC Z M,OBRADOVIC M M,SUDAR-MILOVANO-VIC E M,et al. Regulation of nitric oxide production in

- hypothyroidism [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 124: 109881.
- [9] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2018: 693-695.
- [10] MALIKOV D. Herbal approach to Hypo-Hyper thyroid [J]. Int J Complement Alt Med,2017,5(1):142.
- [11] 丁志强,程丽丽. 中西医结合治疗甲状腺功能减退症的疗效探讨[J]. 中外医疗,2016,35(8):1-3.
- [12] 王美阁. 中西结合法治治疗甲状腺功能减退临床观察[J]. 中医临床研究,2017,9(8):121-123.
- [13] 张贺美,舒仪琼. 中西医结合治疗脾肾阳虚型原发性甲状腺功能减退症 48 例临床观察[J]. 中国民族民间医药, 2021,30(10):116-119.
- [14] 钟赣生. 中药学[M]. 北京:中国中医药出版社,2016.
- [15] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015.
- [16] 张美珍,倪青. 甲状腺功能减退症中医药治疗进展[J]. 北京中医药,2018,37(9):851-854.
- [17] 张世清,梁楠. 姜桂益癭汤联合优甲乐治疗脾肾阳虚型甲状腺功能减退症疗效观察[J]. 临床军医杂志,2018,46(11):1363-1364,1366.
- [18] 陈徐栋,方水林,宁帆. 健脾益肾方治疗脾肾阳虚证原发性甲状腺功能减退症临床研究[J]. 新中医,2020,52(7): 84-87.
- [19] 李海洋,富晓旭,莫崇念,等. 温补脾肾法治治疗脾肾阳虚型甲状腺功能减退症临床观察[J]. 新中医,2016,48(2): 66-68.
- [20] 邹文芳. 温肾健脾汤联合左甲状腺素钠治疗甲状腺功能减退脾肾阳虚型临床观察[J]. 实用中医药杂志,2021,37(11):1889-1890.
- [21] 李秋莲,刘海鹏,王颜琦,等. 基于数据挖掘的近 10 年中医辨治甲状腺功能减退症用药规律探讨[J]. 云南中医药大学学报,2020,43(6):79-84.
- [22] 雷鸿耀. 温补脾肾方治疗甲状腺功能减退症的效果分析[J]. 基层医学论坛,2021,25(5):706-707.
- [23] 尚靖智,袁岳鹏,刘淑妍. 温补脾肾汤联合左甲状腺素钠片治疗甲状腺功能减退症临床观察[J]. 西部中医药, 2021,34(6):106-109.
- [24] 安丽景. 温阳健脾利水方联合左甲状腺素钠片治疗甲状腺功能减退脾肾阳虚型临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2021,37(1):104-105.
- [25] 刘雅谦,李琳,孙万成,等. 植物甾醇的抗炎性研究进展[J]. 中国油脂,2022,47(5):93-99.
- [26] 吴力超,李俊峰,张婷婷,等. 基于网络药理学和细胞实验探讨豆甾醇抗炎作用 [J]. 中成药,2022,44 (2):609-615.
- [27] 陈元堃,曾奥,罗振辉,等. β -谷甾醇药理作用研究进展[J]. 广东药科大学学报,2021,37(1):148-153.
- [28] 白洁,贾中春,徐敏. $\text{A}\beta 40$ $\text{TNF-}\alpha$ 及 IL-8 与原发性甲状腺功能减退症患者脑功能障碍的关系[J]. 安徽医学, 2021,42(7):787-791.
- [29] 韩菲,张媛媛. 甲状腺功能减退症患者动脉粥样硬化的相关影响因素分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2019, 21(6):626-628.
- [30] NING Y, JIA Y, YANG Y, et al. Thyroid hormones inhibit apoptosis of macrophage induced by oxidized low-density lipoprotein[J]. Biofactors,2022,48(1):86-99.
- [31] CHANG X R, YAO Y L, WANG D, et al. Influence of hypothyroidism on testicular mitochondrial oxidative stress by activating the p38 mitogen-activated protein kinase and c-Jun NH 2-terminal kinase signaling pathways in rats[J]. Hum Exp Toxicol,2019,38(1):95-105.
- [32] YAO Y, CHANG X, WANG D, et al. Roles of ERK1/2 and PI3K/AKT signaling pathways in mitochondria-mediated apoptosis in testes of hypothyroid rats[J]. Toxicol Res(Camb),2018,7(6):1214-1224.
- [33] 康春媚,李山,郭志玲. 基于调控 PI3K-AKT 通路探讨艾灸关元穴治疗甲状腺功能减退的作用机制[J]. 世界中西医结合杂志,2021,16(10):1831-1835.
- [34] DONG S, LIU Q, JIANG M, et al. Xiao-Luo-Wan treats propylthiouracil-induced goiter with hypothyroidism in rats through the PI3K-AKT/RAS pathways based on U-PLC/MS and network pharmacology[J]. J Ethnopharmacol,2022,289:115045.