

基于代谢组学探讨疏调气机汤治疗甲状腺功能亢进症的作用机制

郭爽¹, 李蓉¹, 夏宗霄¹, 龙小妹¹, 刘海鹏², 范源^{1,3*}

(1. 云南中医药大学中药学院, 云南 昆明 650500; 2. 云南中医药大学第二附属医院, 云南 昆明 650200;
3. 云南中医药大学第一附属医院, 云南 昆明 650021)

摘要: **目的** 通过代谢组学探讨国医大师张震创立的疏调气机汤治疗甲状腺功能亢进症的效应机制。**方法** 大鼠适应性喂养后,分为空白组 5 只和甲亢造模组 18 只,使用左甲状腺素诱导大鼠呈甲状腺功能亢进症,将造模后的甲亢大鼠分为模型组、阳性药丙硫氧嘧啶(PTU)组和疏调气机汤给药组每组 6 只,各组分别给药 6 周。对甲状腺组织进行苏木精-伊红染色,观察其甲状腺组织病理变化;检测大鼠血清促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、抗促甲状腺素受体抗体(TRAAb)、干扰素 γ (IFN- γ)、白介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF- α)水平,观察其指标变化;应用超高压液相色谱仪、质谱仪对空白组、模型组、疏调气机汤给药组大鼠血清中的代谢产物进行非靶向检测,并对差异代谢物进行相关通路分析。**结果** 疏调气机汤能降低甲亢大鼠血清 TSH 水平,升高 FT3 和 FT4 水平,并显著降低炎症因子 IFN- γ 、TNF- α /IL-6 水平($P<0.05$)。病理切片显示:模型组甲状腺组织中淋巴细胞浸润,甲状腺滤泡上皮细胞肿大,滤泡腔增大,滤泡内胞质分布不均,胶质分泌旺盛;疏调气机汤组较模型组滤泡结构完好,淋巴细胞浸润较轻,胶质分布均匀。运用代谢组学技术筛选出具有显著性变化的潜在血清标记物 61 个,对差异代谢物进行 KEGG 代谢通路分析后发现,在 2-氧代羧酸代谢途径,神经活性配体-受体相互作用途径、甘氨酸丝氨酸和苏氨酸代谢等通路呈高表达水平。**结论** 疏调气机汤对甲状腺功能亢进大鼠具有良好的治疗作用,推测其作用机制与 2-氧代羧酸代谢途径,神经活性配体-受体相互作用途径、甘氨酸-丝氨酸-苏氨酸代谢相关。

关键词: 疏调气机汤;甲状腺功能亢进症;代谢组学;名老中医经验

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2723(2023)03-0082-08

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2023.03.015

Study on the Mechanism of Shutiao Qiji Decoction in Treating Hyperthyroidism Based on Metabonomics

GUO Shuang¹, LI Rong¹, XIA Zongxiao¹, LONG Xiaomei¹, LIU Haipeng², FAN Yuan^{1,3}

(1. College of Traditional Chinese Medicine, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China;
2. The Second Affiliated Hospital of Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650200, China;
3. The First Affiliated Hospital of Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650021, China)

ABSTRACT: Objective To investigate the mechanism of effect of Shutiao Qiji Decoction founded by Zhang Zhen, a national medical master, in the treatment of hyperthyroidism by metabonomics. **Methods** After adaptive feeding, the rats were divided into 5 blank groups and 18 hyperthyroidism modeling groups. The rats were induced to present hyperthyroidism using levothyroxine, and the modeled hyperthyroid rats were divided into six rats in each of the modeling group, positive drug propylthiouracil (PTU) group and Shutiao Qiji Decoction administration group, and each group was administered with

基金项目: 云南省科技厅科技计划项目-应用基础研究计划(202101AZ010001-015);云南省高校中西医结合防治甲状腺病重点实验室(20190925);云南省“万人计划”名医专项(YNWR-MY-2020-084);云南省中医重点专科建设项目

作者简介: 郭爽(1998-),女,在读硕士研究生,E-mail: 1711796084@qq.com

* **通信作者:** 范源(1966-),男,教授,研究方向:内分泌代谢疾病的药效学研究,E-mail: 1647909799@qq.com

the drug for 6 weeks. The thyroid tissues were stained with hematoxylin-eosin to observe the histopathological changes of the thyroid gland. Serum thyrotropin(TSH), free Triiodothyronine(FT3), free Thyroxine(FT4), anti-Thyroxine receptor antibody (TRAb), interferon γ (IFN- γ), interleukin 6 (IL-6) and tumor necrosis factor (TNF- α) levels were measured to observe the index changes. The metabolites in the serum of rats in the blank group, the model group and Shutiao Qiji Decoction administration group were detected by ultra-high pressure liquid chromatography and mass spectrometry, and the differential metabolites were analyzed by correlation pathways. **Results** Shutiao Qiji Decoction reduced serum TSH levels, increased FT3 and FT4 levels, and significantly reduced the levels of inflammatory factors IFN- γ and TNF- α /IL-6 in hyperthyroid rats ($P < 0.05$). Pathological sections showed that lymphocytes infiltrated in thyroid tissue, enlarged thyroid follicular epithelial cells, enlarged follicular lumen, uneven distribution of intrafollicular cytoplasm and strong glial secretion in the model group, while the lymphocyte infiltration was lighter and the glial distribution was more uniform in the Shutiao Qiji Decoction group than in the model group. The metabolomics technique was used to screen 61 potential serum markers with significant changes, and the analysis of KEGG metabolic pathways revealed that the 2-oxocarboxylic acid metabolic pathway, neuroactive ligand-receptor interaction pathway, glycine serine and threonine metabolic pathways were highly expressed. **Conclusion** The therapeutic effect of Shutiao Qiji Decoction on hyperthyroidism rats is good, and its mechanism of action is presumed to be related to the 2-oxocarboxylic acid metabolic pathway, neuroactive ligand-receptor interaction pathway, and glycine-serine-threonine metabolism.

KEY WORDS: Shutiao Qiji Decoction; hyperthyroidism; metabolomics; famous veteran Chinese medicine experience

甲状腺功能亢进症(简称甲亢),是由甲状腺本身或甲状腺以外器官的多种原因引起的甲状腺激素增多,可进入血循环中作用于全身的组织 and 器官,造成机体的神经、循环、消化等系统的兴奋性增高,以代谢亢进为主要表现的疾病总称^[1]。中医理论认为,甲状腺疾病多与患者情志不畅、肝气郁结所致的实火内伤存在密切联系。甲亢属于中医“瘰疬”范畴,常见证型有肝火旺盛、心肝阴虚、气滞痰阻、痰结血瘀,治疗多以疏肝理气、柔肝化痰、消瘰散结等为基本治则。疏调气机汤为国医大师张震学术传承、指导用药的经典之方,是疏调人体气机理论中“一体两翼”之代表方,由柴胡、香附、郁金、丹参、川芎、枳壳、白芍、白术、仙灵脾、茯苓、薄荷、甘草组成,具有疏肝解郁、舒畅气机、理气和血之功能,主治肝郁不舒、气机失调^[2]。在临床治疗中,疏调气机汤被广泛应用于肿瘤^[3-4]、甲状腺疾病等的治疗^[5-6]。疏调气机汤对甲亢有疏肝理气等治疗功效,对其病症显示出较好的治疗作用^[7]。血清代谢组学是研究生物体被扰动后其代谢产物种类、数量及其变化规律的学科,通过揭示内在和外在因素影响下代谢整体的变化轨迹反映发生病理生理过程中的一系列生物事件。代谢组学常被用于药理实验中动、植物代谢差异分析,可为临床应用及食品应用中提供参考依据^[8]。在甲亢血清代谢组学的相关研究中,能量代谢、蛋白质氨基酸代谢、糖代谢和脂代谢等相关物质在大鼠体内含量变化明显^[9-11]。本实验主要根据疏

调气机汤治疗甲亢大鼠的血清代谢组学变化及作用机制进行分析及讨论。

1 实验材料

1.1 主要药物与试剂 优甲乐(Merck KGaA, Darmstadt, 德国, 货号:JX20190041),丙基硫氧嘧啶(购自上海朝晖药业有限公司,货号:2108N13),甲醇(millipore, 美国, 货号:1.00030.4008),乙腈(millipore, 美国, 货号:1.06007.4008),氨水(Merck, 德国, 货号:105426),乙酸铵(Sigma, 美国, 货号:73594),甲酸(millipore, 美国, 货号 111670),水合氯醛(购自天津市光复精细化工研究所)。中药材柴胡、香附、郁金、川芎、枳实、白芍、白术、茯苓、山药,仙灵脾、薄荷、生甘草均购自昆明益生药业有限责任公司。促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、血清游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、血清游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)、促甲状腺素受体抗体(thyrotropin receptor antibody, TRAb)、干扰素 γ (interferon- α , IFN- γ)、白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α)试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司。

1.2 实验动物 23 只 SPF 级雄性 SD 大鼠,体质量(200 \pm 10)g,购于云南致力科技有限公司,许可证号:SCXK(京)2019-0010,饲养于云南中医药大学动物房,大鼠生长环境为室温 24 $^{\circ}$ C,湿度 60%,自由饮水。动物实验研究方案已经云南中医药大学动物伦理委

员会批准(批准号:R-062021G088)。

1.3 实验仪器 质谱仪(Thermo Scientific,美国,型号:Q Exactive Plus),超高压液相色谱仪(Shimadzu,中国,型号:Nexera X2 LC-30AD),色谱柱(Waters,美国,型号:ACQUITY UPLC BEH Amide 1.7 μm ,2.1 mm \times 100 mm column),超声波系统(Diagenode,美国,型号:Bioruptor),真空离心浓缩机(Eppendorf,德国,型号:Concentrator),离心机(Eppendorf Centrifuge,德国,型号:5430R),可见紫外分光光度计(Thermo,美国,型号:MultiSkan FC)。81-2恒温磁力搅拌器(上海酶联生物科技有限公司),电热恒温培养箱(武汉一恒苏净科学仪器有限公司)。

2 方法

2.1 动物造模 SD大鼠适应性喂养1周后,分为空白组和造模组,造模组进行为期10 d的皮下注射左甲状腺素溶液30 $\mu\text{g}/100\text{g}$,造模后检测造模组血清中TSH、FT3和FT4水平变化,血清指标水平变化符合临床疾病病理变化,确定造模成功。

2.2 动物分组及给药 将造模组分为模型组、阳性药组和疏调气机汤给药组。空白组、模型组进行等体积蒸馏水灌胃(100 g/mL),阳性药组进行丙基硫氧嘧啶水溶液5 mg/(100 g \cdot d)灌胃给药,给药组进行疏调气机汤20.6 g/(kg \cdot d)灌胃给药,连续给药6周,进行取血和组织取材。取材前大鼠禁食12 h,水合氯醛腹腔注射麻醉,腹主动脉取血,离心得血清,-80 $^{\circ}\text{C}$ 保存待测。取大鼠甲状腺进行组织切片及HE染色,并于显微镜下观察。

2.3 生化指标检测 大鼠腹主动脉取血,离心,取上

清,试剂盒Elisa检测FT3、FT4、TSH、TRAB、IFN- γ 、TNF- α 、IL-6水平。

2.4 代谢组学检测 对血清进行代谢物提取,取上清液进行LC-MS/MS检测。色谱分析采用SHIMADZU-LC30超高效液相色谱系统使用ACQUITY UPLC BEH Amide色谱柱进行分离。色谱分离条件:进样量为3 μL ,柱温25 $^{\circ}\text{C}$,流速0.3 mL/min;流动相A:水+25 mM乙酸铵,B:乙腈。质谱分别采用电喷雾电离(ESI)进行正离子和负离子模式检测,样品经UHPLC分离后,使用QE Plus质谱仪进行质谱分析,使用HESI源进行离子化。使用MSDIAL软件进行峰对齐、保留时间校正和提取峰面积。对得到的数据,删除组内缺失值>50%的离子峰,对正负离子数据进行总峰面积归一化,并整合,使用R软件进行模式识别,数据经Unit variance scaling(UV)预处理后,进行后续数据分析。

2.5 统计学分析 所有实验数据均采用统计学方法处理,采用SPSS 19.0统计软件,多组间数据差异显著性方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 血清指标检测 对大鼠血清进行TSH、FT3、FT4、TRAB定量检测,以及验证因子IFN- γ 、TNF- α /IL-6。从图1、表1可知,与模型组相比,给药组的TSH水平显著升高($P<0.05$),FT3、FT4与模型组相比,具有下降的趋势。图2、表2显示,TRAB与模型组比较,趋势不明显。IFN- γ 、TNF- α /IL-6具有显著的下降趋势,且疏调气机汤给药组与模型组比较存在明显差异($P<0.05$)。

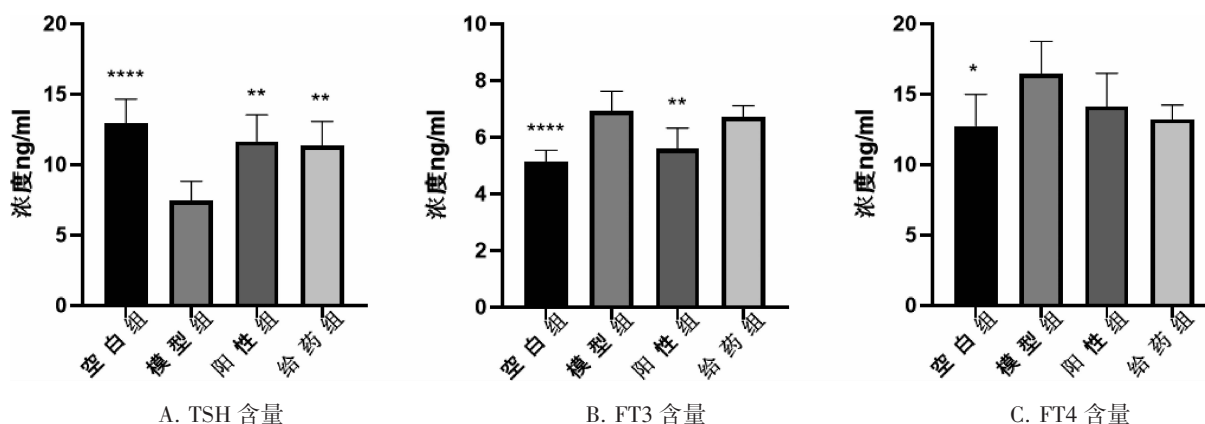


图1 大鼠血清TSH、FT3、FT4含量变化柱状图

表 1 大鼠血清 TSH、FT3、FT4 指标含量浓度(n=5)

组别	TSH	FT3	FT4
空白组	19.94±0.36****	5.14±0.51****	12.75±2.24*
模型组	7.42±1.40	6.93±0.47	16.46±2.30
阳性组	11.66±2.39**	5.59±0.82**	14.15±2.34
疏调气机汤给药组	11.38±2.32**	6.72±0.57	13.23±1.00

注:与模型组比较,*P<0.05,**P<0.01,***P<0.001,****P<0.0001。

表 2 大鼠血清 TRAB、IFN-γ、TNF-α/IL-6 含量

组别	TRAB	IFN-γ	TNF-α/IL-6
空白组	202.29±42.30***	1084.34±117.61**	74.33±17.78***
模型组	283.82±28.02	1537.5±261.58	108.76±10.54
阳性组	239.66±18.73	1324.5±108.25	84.76±10.43*
疏调气机汤给药组	220.90±31.54*	1147.66±270.10*	95.14±17.01

注:与模型组比较,*P<0.05,**P<0.01,***P<0.001。

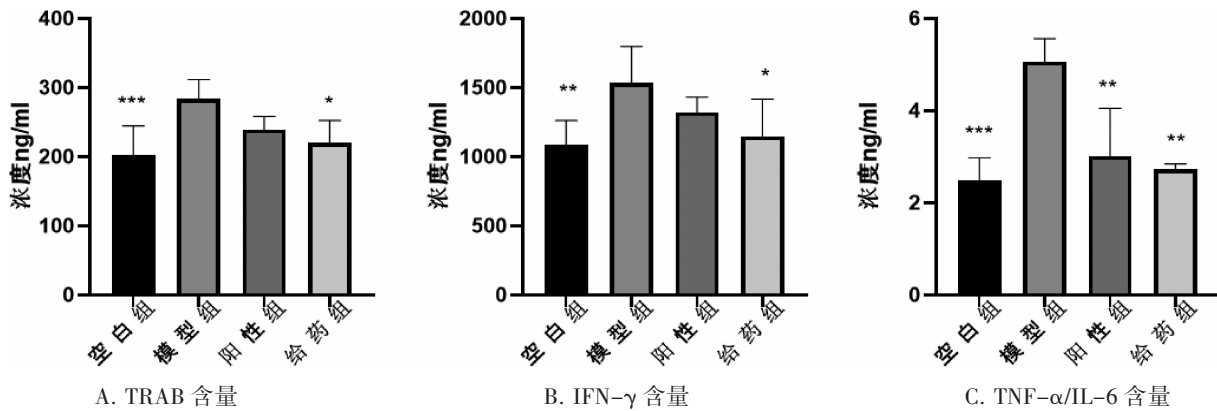


图 2 大鼠血清 TRAB、IFN-γ、TNF-α/IL-6 含量变化柱状图

3.2 甲状腺组织病理变化 对空白组、模型组、疏调气机汤给药组的大鼠甲状腺进行石蜡切片及 HE 染色,见图 3。空白组可见甲状腺滤泡腔形态正常,滤泡内胞质分布均匀,滤泡上皮细胞呈扁平状,未见增生及滤泡间质水肿。模型组可见甲状腺滤泡上皮细胞肿

大,滤泡腔增大,大小形态不一,部分甲状腺滤泡形态被破坏,滤泡内胞质分布不均,胶质分泌旺盛,甲状腺滤泡间质水肿,可见部分淋巴细胞聚集,存在炎细胞浸润。给药组与模型组比较,甲状腺滤泡细胞肿大较轻,滤泡内间质部分分布不均,滤泡间质水肿较轻。

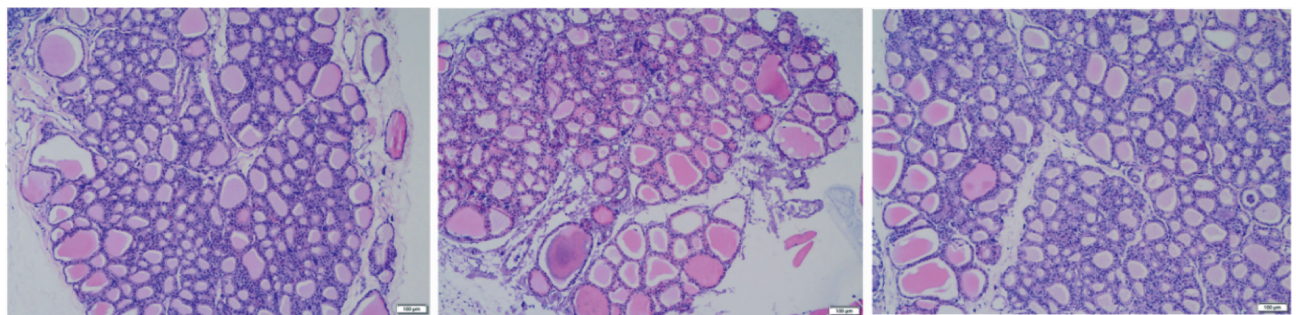


图 3 大鼠甲状腺切片 HE 染色图(100×)

3.3 代谢组学检测 根据正负离子色谱(图 4)可知,血清中的小分子物质可以在 12 min 以前得到很好的分离,且各色谱峰的响应强度和保留时间基本重叠,说明实验中,仪器引起误差较小。主成分分析(principal component analysis,PCA)能够对代谢物进行主成分分析,从总体上反映样本组间

和组内的变异度。偏最小二乘判别分析(partial least squares discrimination analysis,PLS-DA)运用偏最小二乘回归建立代谢物表达量与样品类别之间的关系模型,来实现对样品类别的预测。其中,R2Y 和 Q2 越接近于 1,模型越稳定可靠。从图 5 中可见,R2Y 均大于 0.99,Q2 均大于 0.5,即表明

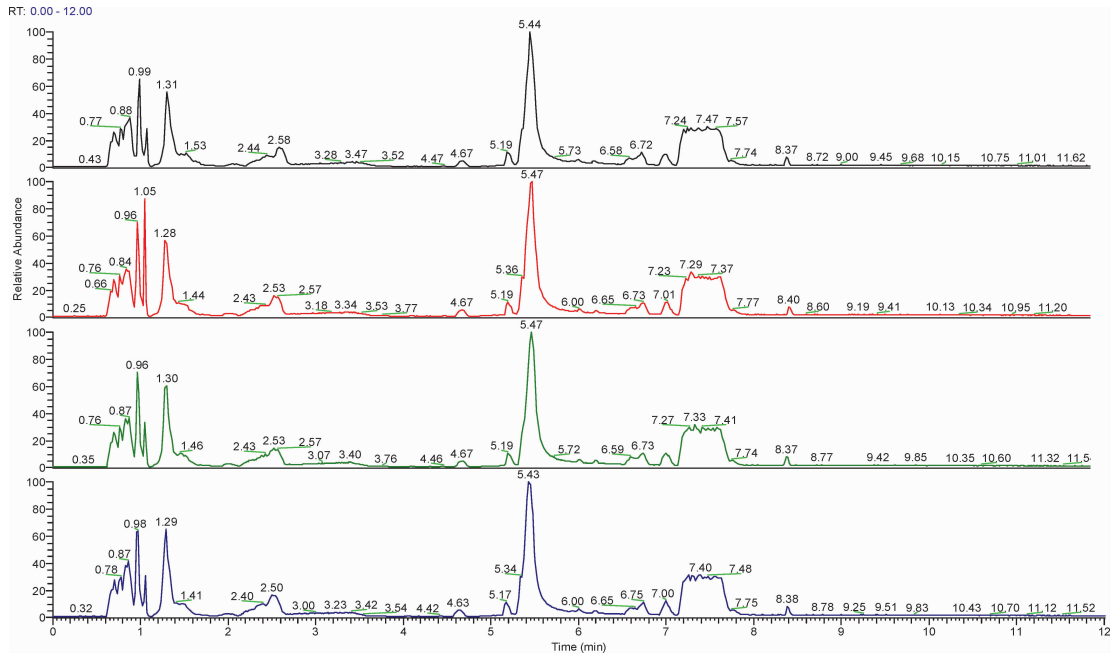


图 4 大鼠血清正负离子模式图谱

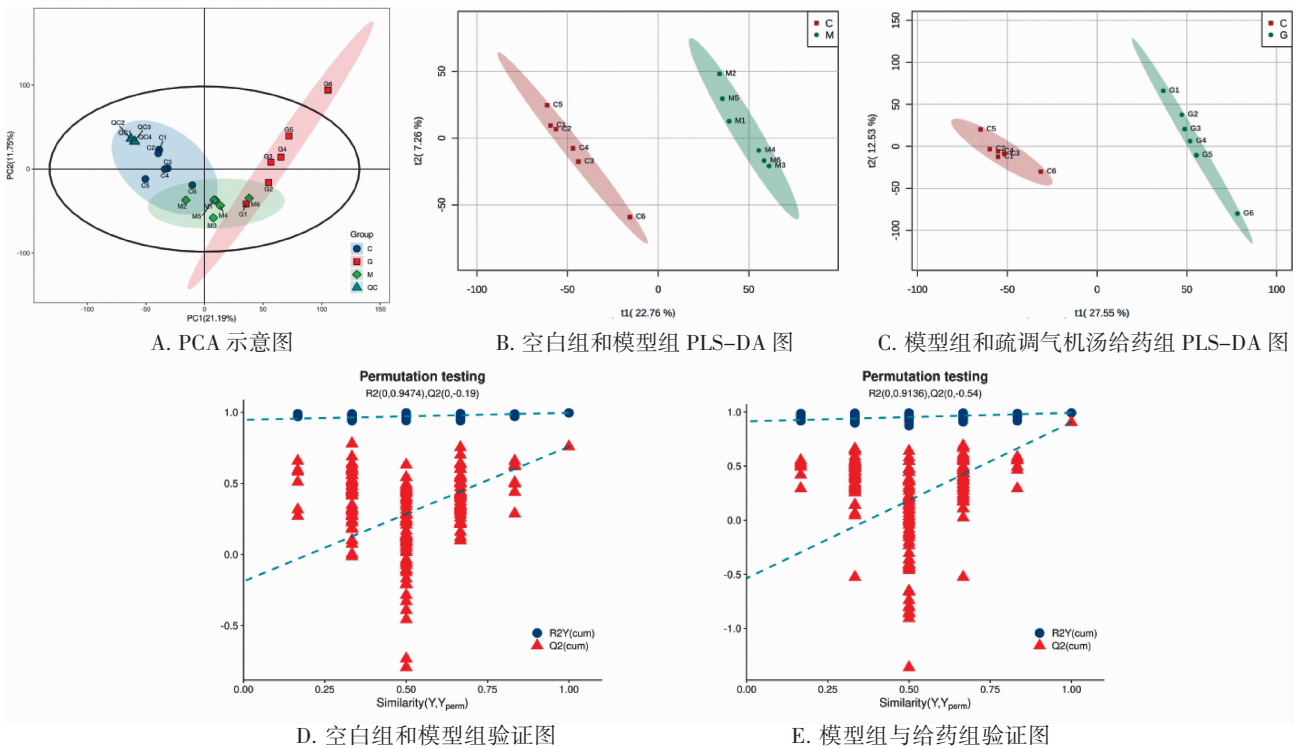


图 5 代谢组学多元统计分析

模型稳定,且模型的预测能力好(R^2 、 Q^2 为回归直线与 Y 轴的截距)。

甲亢大鼠潜在血清标记物根据 VIP 进行筛选, VIP 值越大,物质对分子的贡献越明显,并根据 P 值进行显著性筛选。对空白组与模型组大鼠血清代谢物进行比较,有 61 种潜在代谢物具有显著性变化;模型

组与疏调气机汤组大鼠血清代谢物比较,有 73 种潜在代谢物具有显著性变化。以 $FC > 1.5$, $\log FC \geq 0$ 为上调,制作火山图(图 6)。气泡图中可见,空白组与模型组中有 16 种潜在标志物下调,10 种潜在标记物上调;模型组与给药组中有 14 中潜在标记物下调,13 种潜在标记物上调。

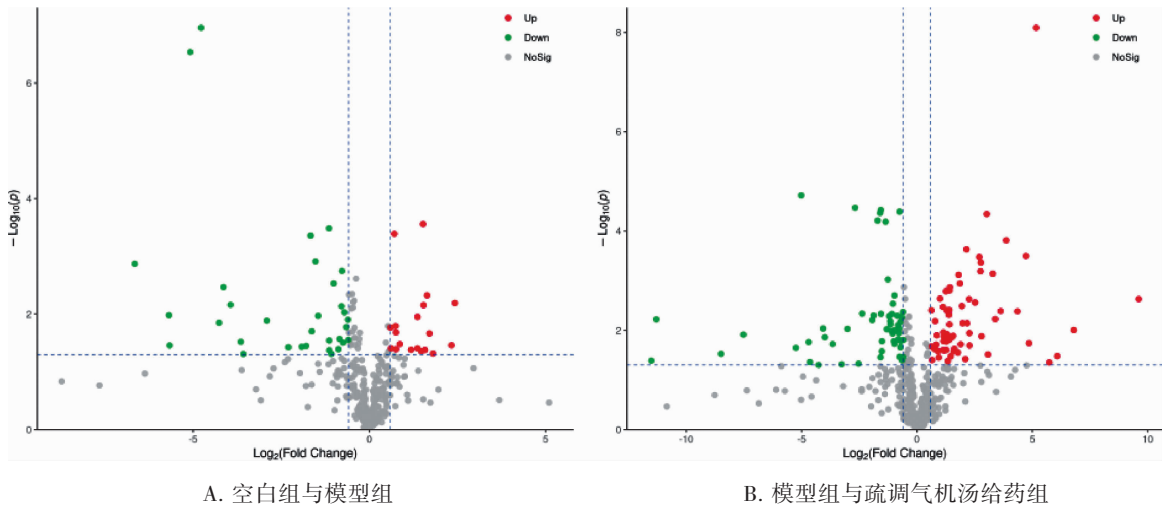
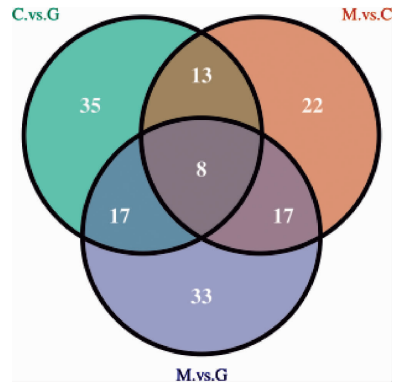


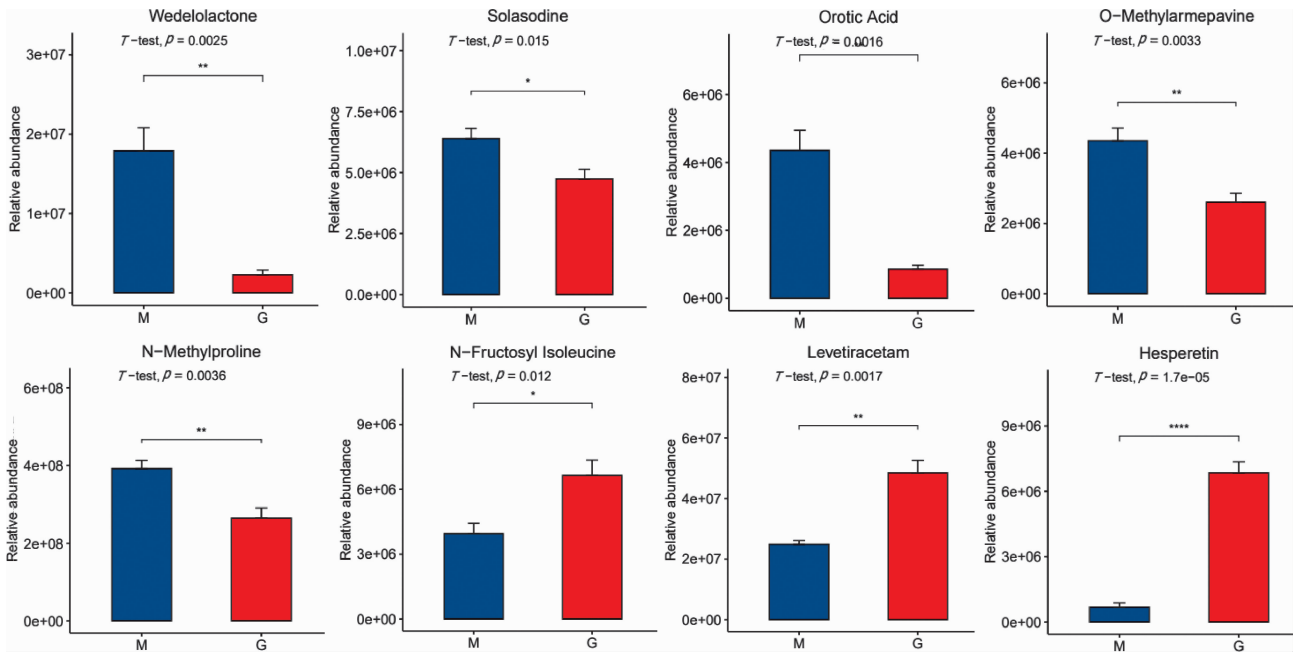
图 6 大鼠体内的血清潜在标记物变化趋势

对空白组、模型组、疏调气机汤给药组进行代谢物 Venn 分析(图 7),发现 3 组中共同存在的物质有 8 种,分别为 wedelolactone、solasodine、orotic acid、O-methylarmepavine、N-methylproline、N-fructosyl Isoleucine、levetiracetam 和 hesperetin。对物质进行差异代谢物丰度分析,使用 *t* 检验检测相对表达量。模型组(M)与疏调气机汤给药组(G)相比,wedelolactone、solasodine、orotic acid、O-methylarmepavine 和 N-methylproline 在疏调气机汤的作用下表达降低,而 N-fructosyl Isoleucine、levetiracetam 和 hesperetin 表达升高(图 8)。



注: C. 空白组; M. 模型组; G. 疏调气机汤给药组。

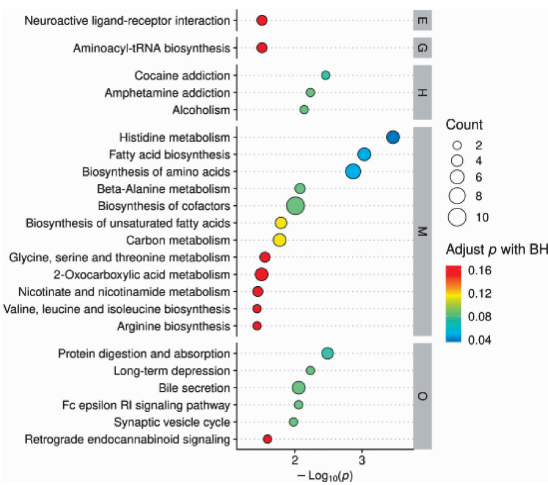
图 7 大鼠血清代谢物韦恩分析图



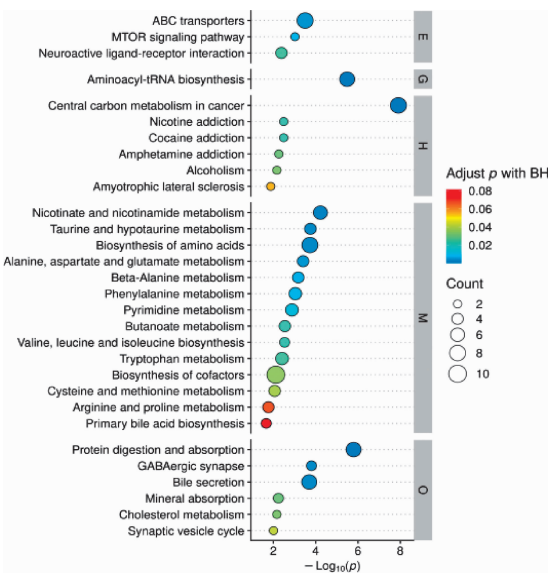
注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

图 8 差异代谢物丰度分析箱型图

3.4 差异代谢物通路分析 对差异代谢物进行 KEGG 通路分析, pathway 从上至下 $-\log_{10}(p\text{-value})$ 依次降低, 即 $p\text{-value}$ 依次升高, 显著性依次降低。如图 9 所示, 空白组与模型组比较, 所含差异代谢物数量多的通路主要为 2-氧代羧酸代谢途径, 神经活性配体-受体相互作用途径、甘氨酸-丝氨酸-苏氨酸代谢等, 模型组与疏调气机汤给药组比较, 差异代谢物参与的路径主要为原发性胆汁酸代谢途径。



A. 空白组与模型组



B. 模型组与疏调气机汤给药组

图 9 差异代谢物 KEGG 信号通路分析

4 讨论

流行病学显示, 甲亢在全球的发病率约为 0.2%~1.3%, 欧洲平均患病率为 0.75%, 中国甲亢患病率为 1.22%^[12]。临床治疗主要以药物治疗、手术治疗及放射

碘治疗为主^[13]。甲亢在我国传统医学中被称为“瘰疬证”, 与肝、脾、心脏存在着联系^[14]。《三因极一病证方论·瘰疬证治》指出, “此乃因喜怒忧思有所郁而成也”, 即甲亢的发病多与情志相关。肝属木, 主疏泄, 调畅气机。肝亦为风木之脏, 喜条达而恶抑郁, 其气易逆易亢, 性刚强。故情志之调节功能, 与肝密切相关^[15-16]。

国医大师张震认为, 气之升、降、出、入运动贯穿于整个生命活动, 升降运动可促进机体物质代谢, 出入运动则可实现机体与外界的物质交换, 正由于脏腑不断升清降浊、吐故纳新, 机体才能正常新陈代谢, 痰、湿、瘀等病理产物方能消散^[17]。国医大师张震结合多年行医经验, 认识到疏调人体气机并非单纯疏肝理气解郁所能圆满实现治疗之目的, 必须把疏利肝气与调护脾肾相结合, 同时兼顾其他并发症统筹治之, 遂提出“一体两翼, 疏调气机”理论, 即“疏肝为主体, 健脾补肾为两翼”学说^[18]。疏调气机汤具有疏肝解郁、理气和血等功效, 符合辨证论治理论, 对甲亢可以起到对症治疗的作用。

实验结果表明, 疏调气机汤可降低 FT3、FT4 水平, 升高甲亢大鼠的 TSH 水平, 对相关炎症因子水平有较好的抑制作用, 并能改善甲状腺组织的病理形态。代谢组学研究结果显示, 疏调气机汤对甲亢大鼠体内潜在标记物的含量存在一定影响。根据 KEGG 通路分析结果, 疏调气机汤在原发性胆汁酸代谢途径的表达几率较高。血清代谢物的潜在标记物主要作用: Wedelolactone 存在炎症疾病中存在调节作用^[19-20]; solasodine 能够抑制癌细胞增殖, 促进肿瘤细胞增殖等作用^[21]; orotic acid 是由肠道菌群产生的天然产物, 是合成嘧啶核苷酸的中间体, 能够影响线粒体产生 ATP 的能力, 从而影响能量转化通路, 起到保护细胞的作用^[22]; O-methylarmepavine 具有较强的抗菌活性^[23]; N-methylproline 对疾病代谢存在影响, 与疾病的产生存在联系^[24]; levetiracetam 具有抗癫痫等药理作用^[25]; hesperetin 具有抗炎、抗氧化等药理作用^[26]。疏调气机汤对甲亢大鼠血清标记物影响的相关研究结果提示, 疏调气机汤可能通过调节抗炎、抗氧化、抗菌物质的表达水平, 发挥其药理作用。

综上所述, 本实验分析疏调气机汤影响甲亢大鼠血清特异因子及血清潜在标记物的变化, 结果表明,

疏调气机汤对甲亢大鼠存在良好的治疗作用,并对血清代谢物存在显著的调节作用,血清代谢标记物表明疏调气机汤药理作用可能通过抗炎、抗氧化等代谢途径发挥治疗作用。

参考文献:

- [1] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 甲状腺功能亢进症基层诊疗指南(2021年)[J]. 中华全科医师杂志,2021,20(5):515-519.
- [2] 田春洪,田原,张莹洁,等.“疏调气机”学术思想和临床经验整理与研究[J]. 云南中医中药杂志,2013,34(12):3-5.
- [3] 高娅雪,李元浩,郭子媛,等. 浅谈国医大师张震疏调气机法在肿瘤治疗领域之应用[J]. 中医临床杂志,2020,32(10):1849-1852.
- [4] 双文武,黄岳林,李玘蔚,等. 国医大师张震疏调气机学术思想在肿瘤患者中运用举隅[J]. 中国中医药现代远程教育,2022,20(9):75-77.
- [5] 李妮雪. 疏调气机消瘦汤治疗甲状腺癌术后肝郁痰湿证的临床研究[D]. 昆明:云南中医药大学,2019.
- [6] 张芳. 疏调气机汤对肝郁脾虚型甲减合并桥本氏甲状腺炎的临床观察[D]. 昆明:云南中医药大学,2020.
- [7] 雷斌,李雪梅. 中医如何防治甲亢[J]. 幸福家庭,2021(3):94.
- [8] 施蕊,钱晓慧,栾云鹏,等. 基于代谢组学分析云南滇红和墨红玫瑰花色差异[J]. 云南中医学院学报,2020,43(2):18-24.
- [9] 王清清,沈岚,林晓,等. 甲疏咪唑片干预大鼠甲亢模型的代谢组学研究[J]. 中国药学杂志,2016,51(7):572-578.
- [10] 周亚敏,肖榕,胡玉珍,等. 玉竹多糖对甲亢阴虚型大鼠干预的血清代谢组学研究[J]. 中国药学杂志,2017,52(14):1263-1268.
- [11] ZHANG N, LU F, LI Z, et al. Effects of Radix Scrophulariae on hyperthyroidism assessed by metabonomics and network pharmacology[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 727735.
- [12] TAYLOR P N, ALBRECHT D, SCHOLZ A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(5):301-316.
- [13] 李雪彧, 刘庆阳. 甲状腺功能亢进症的治疗现状与展望[J]. 中外医学研究, 2022, 20(6): 170-172.
- [14] 唐小茗, 钟敏, 张新霞. 中西医结合治疗甲状腺功能亢进症的现状探析[J]. 内蒙古中医药, 2021, 40(5): 130-133.
- [15] 秦雅雯, 郑敏, 王之莹, 等. 中医从肝论治甲状腺功能亢进[J]. 中国中医药现代远程教育, 2021, 19(21): 202-205.
- [16] YORKE E. Hyperthyroidism and liver dysfunction: a review of a common comorbidity[J]. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes, 2022, 15: 35153522.
- [17] 朱光海, 李元浩, 高娅雪, 等. 基于“一体两翼, 疏调气机”学说论治恶性肿瘤[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(10): 5046-5049.
- [18] 杨桐, 杨小洁, 田原, 等. 半结构访谈对国医大师张震教授心身疾病诊疗经验整理[J]. 云南中医学院学报, 2018, 41(6): 50-53.
- [19] PAN H, LIN Y, DOU J, et al. Wedelolactone facilitates Ser/Thr phosphorylation of NLRP3 dependent on PKA signalling to block inflammasome activation and pyroptosis[J]. Cell Prolif, 2020, 53(9): e12868.
- [20] PRAKASH T, JANADRI S. Anti-inflammatory effect of wedelolactone on DSS induced colitis in rats: IL-6/STAT3 signaling pathway[J]. J Ayurveda Integr Med, 2022, 2022: 100544.
- [21] FAN Y, LI Z, WU L, et al. Solasodine, isolated from Solanum sisymbriifolium fruits, has a potent anti-tumor activity against pancreatic cancer[J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15: 1509-1519.
- [22] FUSHIMURA Y, HOSHINO A, FURUKAWA S, et al. Orotic acid protects pancreatic β cell by p53 inactivation in diabetic mouse model[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 85: 191-195.
- [23] ABLAJAN N, ZHAO B, XUE W J, et al. Chemical components of *Aconitum barbatum* var. *puberulum* and their cytotoxic and antibacterial activities[J]. Nat Prod Res, 2023, 37(8): 1382-1385.
- [24] TARIQ A, CHEN J, YU B, et al. Metabolomics of dietary acid load and incident chronic kidney disease[J]. J Ren Nutr, 2022, 32(3): 292-300.
- [25] DELL'AQUILA J, SOTI V. Treating status epilepticus: phenytoin versus levetiracetam[J]. Cureus, 2021, 13(10): e18515.
- [26] KHEZRI M R, GHASEMNEJAD-BERENJI M, MOLOOD-SOURI D. Hesperetin and the PI3K/AKT pathway: could their interaction play a role in the entry and replication of the SARS-CoV-2? [J]. J Food Biochem, 2022, 46(9): e14212.

(收稿日期:2022-11-07)