·论著·一次研究·

基于网络药理学和分子对接技术探讨马鞭草–凌霄花药对治疗甲状腺结节的作用机制

李 昌[1]，高舒畅[2,3]，韩丹蕊[2,3]，段绪红[2,3]

1. 石家庄市中医院药剂科（石家庄 050051）
2. 河北中医药大学药学院（石家庄 050200）
3. 河北省中药炮制技术创新中心（石家庄 050200）

【摘要】目的 采用网络药理学方法探讨马鞭草–凌霄花药对治疗甲状腺结节的作用机制，为其临床应用提供参考。**方法** 通过 TCMSP、SwissTargetPrediction 数据库筛选药对活性成分及靶点；从 OMIM、DisGeNET、GeneCards 软件获取甲状腺结节疾病靶点；取交集构建蛋白质–蛋白质相互作用（PPI）网络，经 Cytoscape 3.9.1 软件拓扑分析筛选核心靶点。利用 DAVID 数据库进行基因本体（GO）功能与京都基因与基因组百科全书（KEGG）通路富集分析，构建“化学成分–靶点–通路”网络筛选关键活性成分，最后采用 MOE 软件对潜在活性成分与关键靶点进行分子对接验证。**结果** 共筛选出 14 种活性成分及 200 个交集靶点。确定 RAC–α 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶（AKT1）、表皮生长因子受体（EGFR）、原癌基因酪氨酸蛋白激酶 Src（SRC）、雌激素受体 1（ESR1）为核心靶点，4′–羟基汉黄芩素、艾黄素、木犀草素、亚麻酸乙酯为关键活性成分。KEGG 富集分析显示，其作用与磷脂酰肌醇 3–激酶（PI3K）/AKT、丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）、晚期糖基化终末产物–晚期糖基化终末产物受体（AGE–RAGE）、白细胞介素–17（IL–17）及肿瘤坏死因子（TNF）等信号通路密切相关。分子对接证实关键活性成分与核心靶点结合良好。**结论** 通过网络药理学预测及分子对接验证，表明马鞭草–凌霄花药对可通过多成分、多靶点及多途径对甲状腺结节产生治疗作用，可为其临床应用提供生物信息学理论参考，但相关分子调控机制仍需后续细胞、动物分子生物学实验进一步验证。

【关键词】甲状腺结节；马鞭草–凌霄花药对；网络药理学；分子对接；信号通路；作用机制

【中图分类号】R285.5 **【文献标识码】**A

Study on the action mechanism of Herba Verbenae-Campsis Flos herb pair in treating thyroid nodules based on network pharmacology and molecular docking

LI Chang[1], GAO Shuchang[2,3], HAN Danrui[2,3], DUAN Xuhong[2,3]

1. Department of Pharmacy, Shijiazhuang Traditional Chinese Medicine Hospital, Shijiazhuang 050051, China
2. College of Pharmacy, Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050200, China
3. Hebei Technical Innovation Center of Chinese Materia Medica Processing, Shijiazhuang 050200, China
Corresponding author: DUAN Xuhong, Email: duanxuhong@126.com

【Abstract】Objective To investigate the mechanism of action of the of Herba Verbenae-

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202603001
基金项目：河北省中医药管理局科研计划项目（2025093）
通信作者：段绪红，博士，副教授，副主任中药师，硕士研究生导师，Email：duanxuhong@126.com

Campsis Flos herb pair in the treatment of thyroid nodules using network pharmacology, and to provide a reference for its clinical application. **Methods** Active components and targets of the herb pair were screened via TCMSP and SwissTargetPrediction database, and disease targets of thyroid nodules were obtained from OMIM, DisGeNET and GeneCards database. The intersection of the above targets was taken to construct a protein-protein interaction (PPI) network, and core targets were screened through topological analysis with Cytoscape 3.9.1. The DAVID database was used to conduct Gene Ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis, and a "chemical component-target-pathway" network was built to screen key active components. Finally, MOE software was adopted to perform molecular docking verification between potential active components and key targets. **Results** A total of 14 active components and 200 overlapping targets were screened out. RAC-alpha serine/threonine-protein kinase (AKT1), epidermal growth factor receptor (EGFR), proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src (SRC), and estrogen receptor 1 (ESR1) were identified as the core targets, while 4'-hydroxywogonin, artemetin, luteolin and ethyl linolenate were defined as the key active components. KEGG enrichment analysis revealed that their effects were closely associated with signaling pathways including the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/AKT, mitogen-activated protein kinase (MAPK), advanced glycation end products-receptor for advanced glycation end products (AGE-RAGE), interleukin-17 (IL-17), and tumor necrosis factor (TNF). Molecular docking verified that the key active components bound well to the core targets. **Conclusion** Network pharmacology prediction combined with molecular docking verification indicated that the Herba Verbenae-Campsis Flos herb pair can exert therapeutic effects on thyroid nodules through multiple components, multiple targets, and multiple pathways, and can provide a bioinformatics-based theoretical reference for its clinical application. However, the relevant molecular regulatory mechanisms still require further verification through subsequent cellular and animal molecular biology experiments.

【Keywords】 Thyroid nodules; Herba Verbenae-Campsis Flos herb pair; Network pharmacology; Molecular docking; Signaling pathway; Mechanism of action

甲状腺结节为甲状腺滤泡细胞局部异常增殖形成的局灶性病变，边界清晰，是全球高发内分泌疾病[1]。我国甲状腺结节整体人群患病率达32%，存在显著人群差异：女性患病率约为男性2.7倍，40岁以上中老年群体、肥胖人群、长期情绪失调人群发病率显著升高；其中良性结节占90%以上，仅5%~10%存在恶性风险[2]。多数良性结节无特异性症状，结节体积增大后可压迫气道、食管、喉返神经，引发胸闷憋气、吞咽梗阻、声音嘶哑等不适；恶性结节可伴随颈部淋巴结转移，严重威胁健康[3]。目前西医主流干预方案存在明显局限性：①外科手术：适用于高度可疑恶性、巨大压迫性结节，但存在术中出血、喉返/甲状旁腺损伤、颈部瘢痕，术后甲状腺功能永久性减退需终身服用左甲状腺素钠片，且良性结节术后2~5年复发率可达18%~30%；②促甲状腺激素（thyroid-stimulating hormone，TSH）抑制治疗：通过左甲状腺素降低TSH缩小结节，但长期用药易诱发心慌、骨质疏松、心律失常，更年期女性不良反应更突出；③放射性^{131}碘：仅适用于合并甲亢结节，易造成永久性甲减，孕妇、青少年禁用；④超声引导热消融：微创对多发微小结节清除不完全，术后结节残留复发率偏高，无法改善患者气滞痰瘀的全身内分泌紊乱状态[4]。中医将本病归属于“瘿瘤”“瘿病”范畴，核心病机为气滞、痰凝、血瘀壅结颈前[5]。相较于西医单一局部治疗，中医药从整体化痰活血、疏肝散结入手，可缩小良性结节、缓解躯体不适、调节内分泌紊乱、降低术后复发风险，且不良反应轻微，已成为良性甲状腺结节重要补充治疗手段[6-8]。

马鞭草为马鞭草科植物马鞭草（*Verbena officinalis* L.）的干燥地上部分，具有活血散瘀功效，常用于癥瘕积聚等症，现代研究表明，马鞭草的主要化学成分有挥发油类、黄酮类、三萜类、二萜类、环烯醚萜糖苷类、苯丙素糖苷类和

甾醇类等，具有抗肿瘤、抗早孕、抗炎镇痛、神经保护、调节免疫、抗真菌、抗氧化、镇咳以及防治尿石症等药理作用[9]；凌霄花为紫葳科植物凌霄［*Campsis grandiflora*（Thunb.）K. Schum.］或美洲凌霄［*Campsis radicans*（L.）Seem.］的干燥花，具有活血通经、凉血祛风功效，常用于癥瘕等症。现代研究表明，凌霄花主要含有苯乙醇苷、三萜、黄酮、环烯醚萜、环己乙醇、酚酸、挥发油、多糖等成分，具有抗血栓形成、改善血液循环、抗脑缺血再灌注损伤、调节子宫收缩、抗肿瘤、抗菌、抗炎、抗氧化等药理作用[10]。河北省知名中医、平秘派传人曲保霖应用马鞭草-凌霄花药对治疗痰瘀互结、热毒内蕴型的良性甲状腺结节患者，临床效果显著。然而，关于马鞭草-凌霄花药对治疗甲状腺结节的作用机制尚未见文献报道。基于此，本研究采用网络药理学结合分子对接技术，系统解析马鞭草-凌霄花药对多成分、多靶点调控甲状腺结节的分子机制，为其临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 成分-疾病交集靶点预测

依据中药系统药理学数据库与分析平台（TCMSP，https://tcmsp-e.com/）配套通用筛选标准：口服生物利用度（oral bioavailability，OB）≥30%、类药性（drug-likeness，DL）≥0.18筛选马鞭草-凌霄花药对的活性成分[11]。上述标准为中药网络药理学领域公认阈值，已在夏枯草、柴胡、浙贝母等甲状腺结节相关中药网络药理学研究中广泛应用[12]，方法学稳定性已得到验证。利用PubChem数据库（https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/）获取上述活性成分的SMILES编号，将其导入SwissTargetPrediction数据库（http://www.swisstargetprediction.ch/）中进行活性成分靶点预测。以“thyroid nodules”为检索关键词，在GeneCards（https://www.genecards.org/）、DisGeNET（https://www.disgenet.org/）、人类孟德尔遗传在线（OMIM，https://www.omim.org/）三大数据库中检索甲状腺结节相关疾病靶点。利用UniProt数据库（https://www.uniprot.org/）对成分、疾病靶点的蛋白信息统一标准化为靶点名称，剔除其中非人类来源、未经验证以及UniProt数据库未收录的靶点。对标准化后的靶点数据进行合并去重，得到成分靶点、疾病靶点及二者的交集靶点，利用Venny 2.1.0软件绘制交集靶点的韦恩图。

1.2 核心靶点筛选

获取药对与甲状腺结节交集靶点后，为筛选调控疾病的关键核心蛋白，本研究构建蛋白质-蛋白质相互作用（protein-protein interaction，PPI）网络并采用多种拓扑算法联合分析。将成分-疾病交集靶点导入STRING数据库（https://string-db.org/cgi/input.pl），限定物种为“Homo sapiens”，PPI参数置信度阈值设定为“high confidence > 0.4”；将输出结果保存为tsv格式文件并导入Cytoscape 3.9.1软件中，分别采用MCODE、cytoHubba和cytoNCA 3种算法进行潜在核心靶点筛选。取3种方法筛选结果的交集，确定马鞭草-凌霄花药对治疗甲状腺结节的核心靶点。

1.3 基因本体及京都基因与基因组百科全书富集分析

利用DAVID数据库（Database for Annotation，Visualization and Integrated Discovery，https://david.ncifcrf.gov/）成分-疾病交集靶点进行基因本体（Gene Ontology，GO）功能富集分析和京都基因与基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG）通路富集分析，设置属性为“Homo sapiens”，以$P < 0.05$为条件进行筛选。利用微生信平台对筛选结果进行可视化分析。

1.4 成分-靶点-通路网络图构建

将马鞭草-凌霄花药对的活性成分、核心靶点和KEGG富集分析的10条通路导入Cytoscape 3.9.1软件，构建“成分-核心靶点-通路”网络，利用Analyze Network工具对该网络进行拓扑参数计算，筛选得到该药对治疗甲状腺结节的关键活性成分，用于后续分子对接验证实验。

1.5 分子对接验证

为系统阐明关键活性成分与核心靶点的互作机制，本研究利用分子对接技术验证二者的结合活性。通过TCMSP数据库下载关键活性成分的小分子配体mol2格式文件，并从蛋白值数据库（PDB，https://www.rcsb.org/）获取核心靶点蛋白受体的三维结构文件。利用MOE（Molecular Operating Environment）软件构建小分子化合物库，将其与核心靶点进行全原子分子对接，计算

结合能数值并进行可视化。根据分子对接原理，结合能绝对值越大，配体与受体的结合亲和力越强，二者的相互作用越稳定。

2 结果

2.1 成分-疾病交集靶点确定

以 OB ≥ 30%、DL ≥ 0.18 为双重筛选标准，通过TCMSP数据库筛选马鞭草与凌霄花的活性成分，共得到14种活性成分，具体信息见表1。利用SwissTargetPrediction数据库对上述14种活性成分进行潜在靶点预测；同时以GeneCards、DisGeNET及OMIM数据库检索甲状腺结节相关疾病靶点。对成分靶点与疾病靶点进行基因标准化处理，经合并去重后，最终获得340个成分靶点、4 745个疾病靶点，以及200个成分-疾病交集靶点（图1）。

表1 马鞭草-凌霄花药对的活性成分

Table 1. Active components of Herba Verbenae-Campsis Flos herb pair

分子编号	活性成分	药物来源	OB（%）	DL
MOL012362	辣椒红素（capsanthin）	凌霄花	47.52	0.51
MOL007179	亚麻酸乙酯（ethyl linolenate）	凌霄花	46.10	0.20
MOL001494	亚油酸乙酯（mandenol）	凌霄花	42.00	0.19
MOL000358	β-谷甾醇（β-sitosterol）	凌霄花、马鞭草	36.91	0.75
MOL001663	3-表齐墩果酸（3-epioleanolic acid）	马鞭草	32.03	0.76
MOL002881	香叶木素（diosmetin）	马鞭草	31.14	0.27
MOL002933	4′-羟基汉黄芩素（4′-hydroxywogonin）	马鞭草	36.56	0.27
MOL000422	山柰酚（kaempferol）	马鞭草	41.88	0.24
MOL000449	豆甾醇（stigmasterol）	马鞭草	43.83	0.76
MOL005229	艾黄素（artemetin）	马鞭草	49.55	0.48
MOL005503	腺齿紫金牛醌（cornudentanone）	马鞭草	39.66	0.33
MOL000006	木犀草素（luteolin）	马鞭草	36.16	0.25
MOL002773	β-胡萝卜素（β-carotene）	马鞭草	37.18	0.58
MOL000098	槲皮素（quercetin）	马鞭草	46.43	0.28

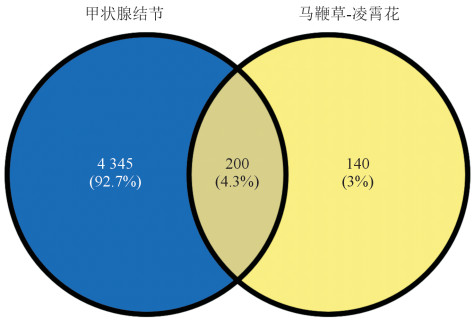


图1 马鞭草-凌霄花药对与甲状腺结节交集靶点韦恩图

Figure 1. Venn diagram of the target with Herba Verbenae-Campsis Flos herb pair and thyroid nodules

2.2 核心靶点筛选结果

利用STRING数据库构建200个交集靶点的PPI网络（图2），将PPI网络结果数据导入Cytoscape 3.9.1软件中进行分析。

2.2.1 MCODE分析

利用MCODE插件，对200个交集靶点构成的PPI网络进行分析，共得到6个模块靶点，以Score值 > 3为筛选条件，共筛选出5个模块靶点，共117个潜在核心靶点，Score值均为19.923（图3）。

2.2.2 cytoHubba分析

利用Cytoscape 3.9.1软件的cytoHubba插件，基于MCC算法对PPI网络的潜在核心靶点进行筛选；选取Score值排名前30的靶点作为潜在核心靶点并进行可视化（图4）。其中，节点颜色深度与Score值呈正相关，颜色越深代表对应的Score值越高。

2.2.3 cytoNCA分析

利用Cytoscape 3.9.1软件的cytoNCA插件，对PPI网络展开分析与可视化（图5）。在该PPI网络中，各节点颜色深浅与度值（degree）呈正相关，颜色越深代表度值越大，对应靶点的网络重要性越强。进一步对PPI网络进行拓扑参数分析，以度值、介数中心性（betweenness centrality）及接近中心性（closeness centrality）的3倍中位数为联合阈值，筛选潜在核心靶点，最终共得到4个潜在核心靶点，结果见表2。

2.2.4 3种筛选算法结果对比分析

本研究选用3种原理互补的Cytoscape插件筛选核心靶点，各算法筛选逻辑与结果特征存在明显差异。

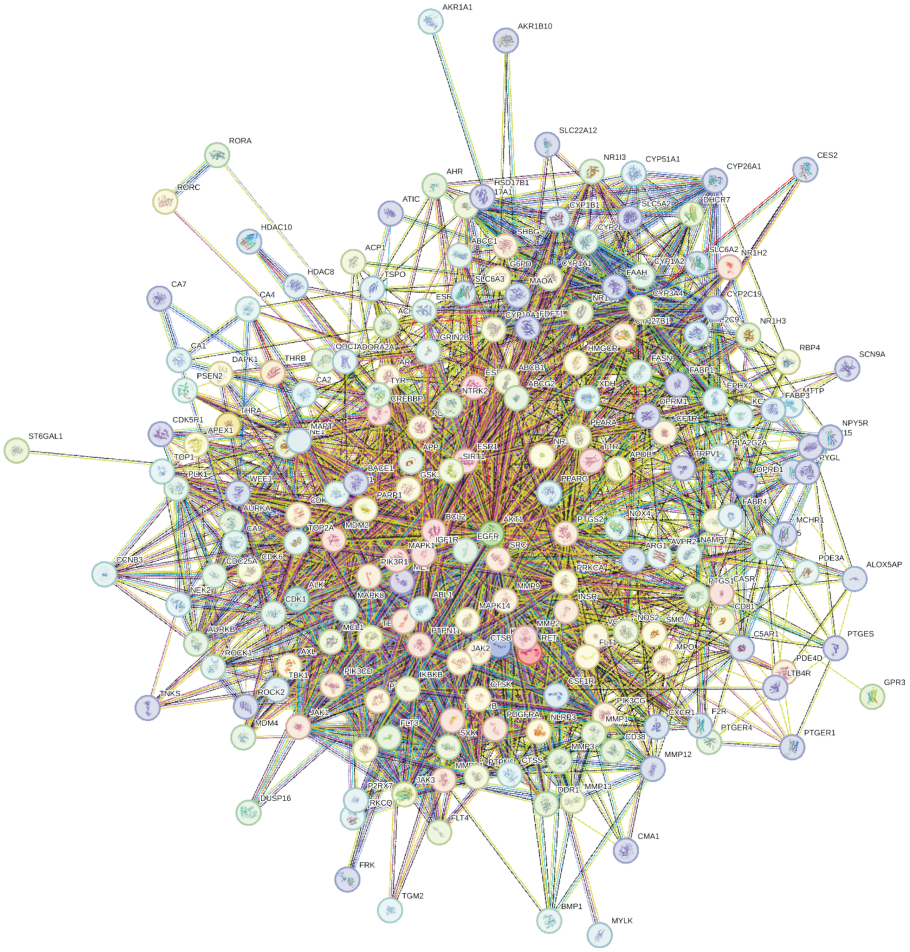


图2 交集靶点的PPI网络图

Figure 2. PPI network diagram of overlapping targets

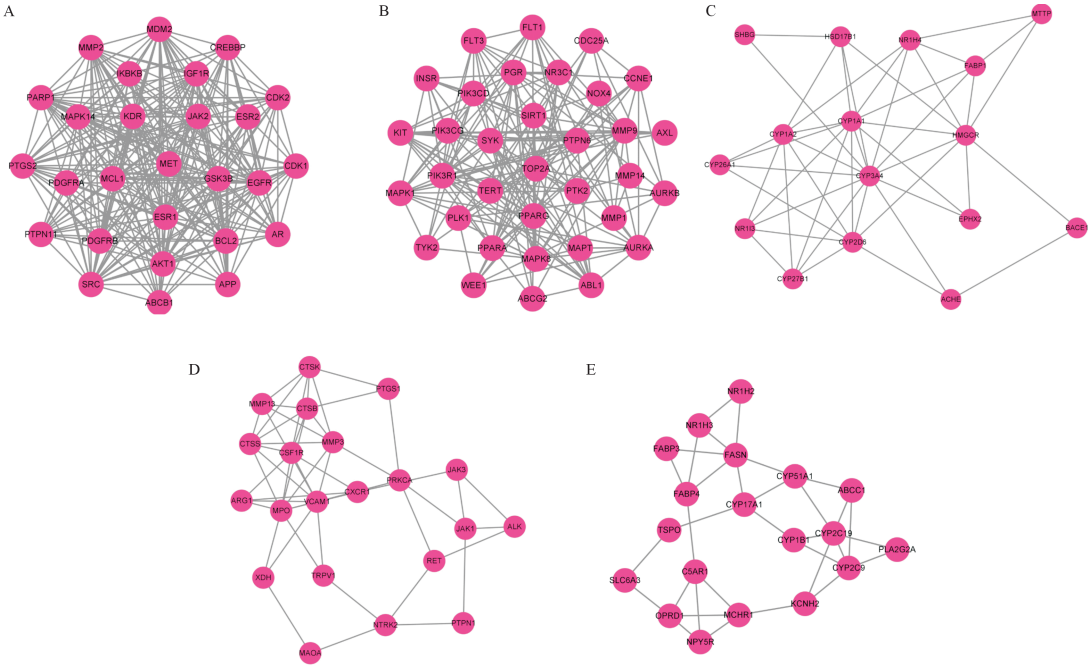


图3 MCODE分析结果

Figure 3. Results of MCODE analysis

注：A. 模块1；B. 模块2；C. 模块3；D. 模块4；E. 模块5。

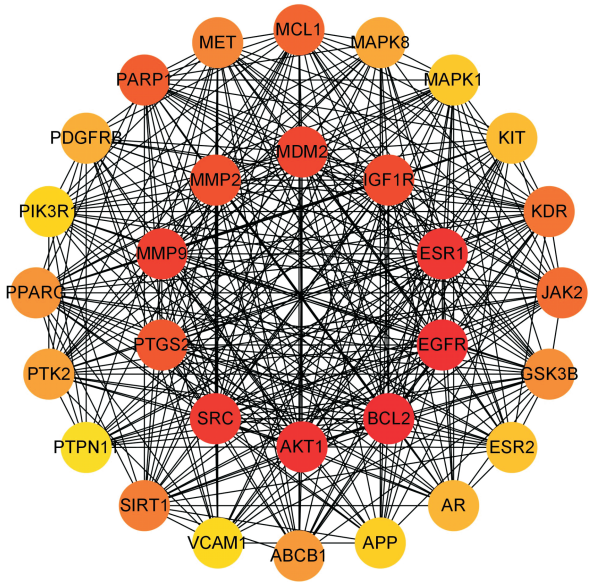


图4 cytoHubba分析结果

Figure 4. Results of cytoHubba analysis

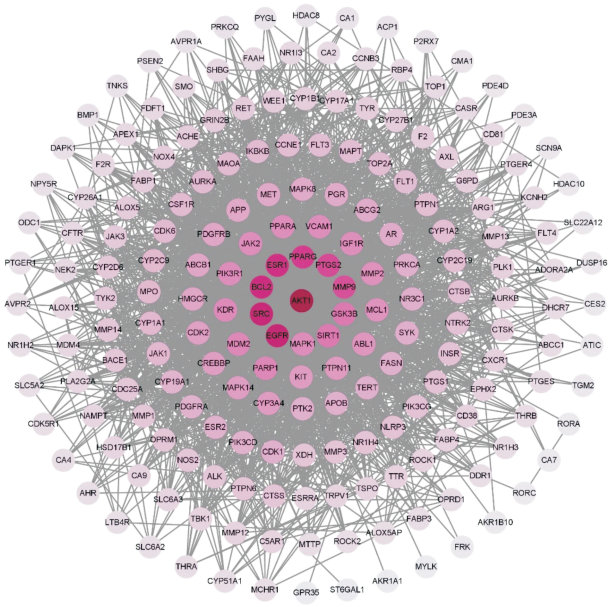


图5 PPI网络的cytoNCA可视化结果

Figure 5. cytoNCA visualization results of PPI network

MCODE插件：基于PPI网络聚类分析，优先识别功能高度协同的基因模块，本次筛选得到5个高得分功能模块共117个靶点，集中富集炎症、细胞增殖相关基因，但无法区分模块内权重最高的关键调控蛋白；cytoHubba（MCC算法）：通过全局网络连接度评分，筛选网络中与其他PPI最频繁的枢纽基因，共得到前30个高MCC值靶点，侧重识别单一高连接核心蛋白，但忽略功能模块整体协同作用；cytoNCA插件：整合度值、介数中心性、接近中心性三维拓扑参数联合筛选，量化靶点在信号通路信息传递中的调控地位，筛选出4个兼具高连接、高信息传递效率的靶点，但筛选数量偏少，易遗漏功能模块内协同靶点。说明单一算法均存在筛选偏差：MCODE偏向功能集群、cytoHubba偏向全局枢纽、cytoNCA偏向多维拓扑核心。因此本研究采用三者交集策略，同时保留功能模块、全局枢纽、通路信息传递关键靶点，最大程度减少单一算法带来的假阳性/假阴性，最终获得共同核心靶点，具有全面性和科学性。

2.2.5 核心靶点筛选结果

利用Venny 2.1.0平台对上述3种分析方法所得到的潜在核心靶点进行交集分析（图6），得到4个核心靶点，分别是AKT1、EGFR、SRC和ESR1。

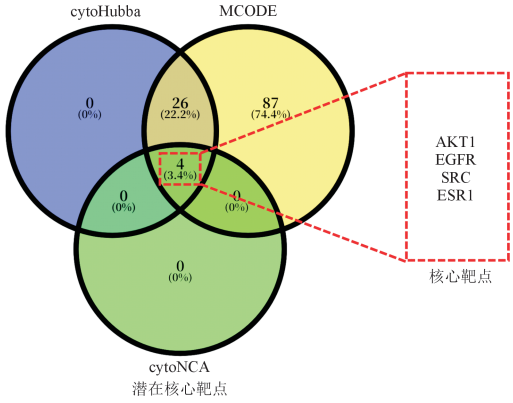


图6 核心靶点筛选结果

Figure 6. Screening results of core targets

2.3 GO功能和KEGG通路富集分析

基于DAVID数据库对200个交集靶点开展富集分析，GO富集分析结果显示，共得到519条生物过程（biological process，BP）、77条细胞组分（cellular component，CC）及145条分子功能

表2 潜在核心靶点拓扑参数信息

Table 2. Topological parameter information of potential core targets

靶点名称	度值	介数中心性	接近中心性
RAC-α丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶（RAC-alpha serine/threonine-protein kinase，AKT1）	117	4 486.64	0.705 673
表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）	98	2 199.63	0.652 459
原癌基因酪氨酸蛋白激酶Src（proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src，SRC）	97	3 331.28	0.652 459
雌激素受体1（estrogen receptor 1，ESR1）	90	2 453.82	0.639 871

（molecular function，MF）条目；选取 BP、CC、MF 三大类别中 *P* 值排名前 10 条的条目进行可视化分析。结果（图 7）显示，BP 主要涉及磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphoinositide 3-kinase，PI3K）/AKT 信号转导的正向调控、蛋白质自磷酸化、脂质代谢过程、肽基-丝氨酸磷酸化等；CC 主要富集于受体复合物、质膜、细胞质基质、内质网及细胞质核周区等细胞结构；MF 主要涵盖蛋白激酶活性、激酶活性、蛋白酪氨酸激酶活性、核受体活性及三磷酸腺苷（ATP）结合活性等分子功能。

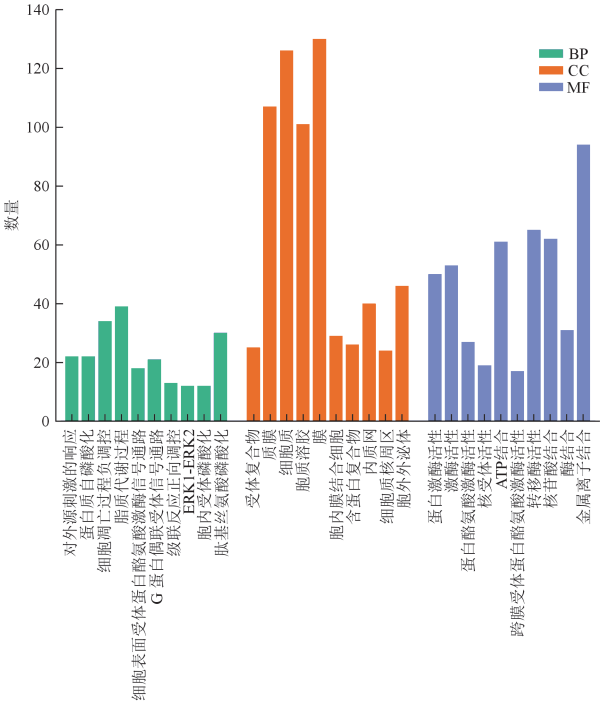


图 7 GO 富集结果

Figure 7. GO enrichment results

KEGG 通路富集分析得到 151 条相关通路，选取 *P* 值排名前 10 条的通路进行可视化分析（图 8）。结果显示，200 个交集靶点与癌症通路、内分泌抵抗、PI3K/AKT 信号通路、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药性通路、Ras 信号通路、FoxO 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）信号通路、晚期糖基化终末产物-晚期糖基化终末产物受体（advanced glycation end products-receptor for advanced glycation end products，AGE-RAGE）信号通路、白细胞介素-17（interleukin-17，IL-17）信号通路和肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）信号通路等紧密相关，表明马鞭草-凌霄花药对可能通过以上通路直接或间接发挥治疗甲状腺结节的作用。

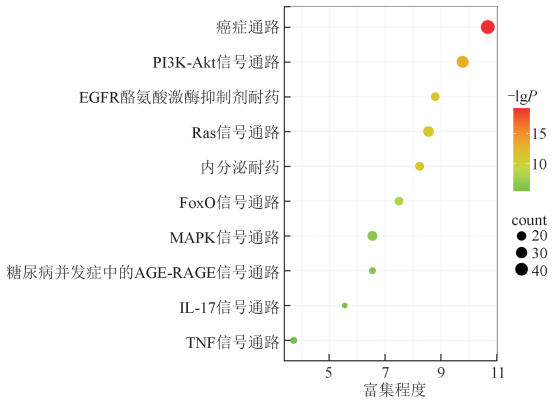


图 8 KEGG 富集结果

Figure 8. KEGG enrichment results

2.4 “成分-靶点-通路”网络图

为直观阐释活性成分、核心靶点、疾病通路整体调控关系，本研究构建可视化交互网络，筛选发挥药效的关键活性成分。将 14 个活性成分、200 个交集靶点和 *P* 值排名前 10 条的通路导入 Cytoscape 3.9.1 软件中，构建“成分-核心靶点-通路”网络。“成分-核心靶点-通路”网络（图 9），其中绿色代表通路、紫色代表成分和蓝色代表核心靶点。对其进行拓扑参数分析，发现 4′-羟基汉黄芩素（MOL002933，degree=74）、艾黄素（MOL005229，degree=70）、木犀草素（MOL000006，degree=70）和亚麻酸乙酯（MOL007179，degree=69）的度值（degree）较高，可能为马鞭草-凌霄花药对治疗甲状腺结节关键活性成分。其中，4′-羟基汉黄芩素、艾黄素及木犀草素属于马鞭草中成分，亚麻酸乙酯属于凌霄花中化学成分。

2.5 分子对接验证

表 3 的分子对接结果表明，4′-羟基汉黄芩素、艾黄素、木犀草素及亚麻酸乙酯 4 种成分与 SRC、ESR1、EGFR 和 AKT1 4 种核心靶点蛋白的结合能均低于-5.0 kcal/mol，表明上述关键活性成分与核心靶点间具有较强结合能力，可实现高质量分子对接。其中，木犀草素与 AKT1 的结合能最小，结合能为-7.64 kcal/mol，表明二者的结合亲和力最强；其次为 4′-羟基汉黄芩素与 AKT1、艾黄素与 ESR1，结合能分别为-7.11 kcal/mol 和-7.03 kcal/mol；亚麻酸乙酯与 EGFR 也表现出较强的结合能力，结合能为-6.68 kcal/mol。将上述成分-靶点组合的对接结果进行可视化，结果见图 10。

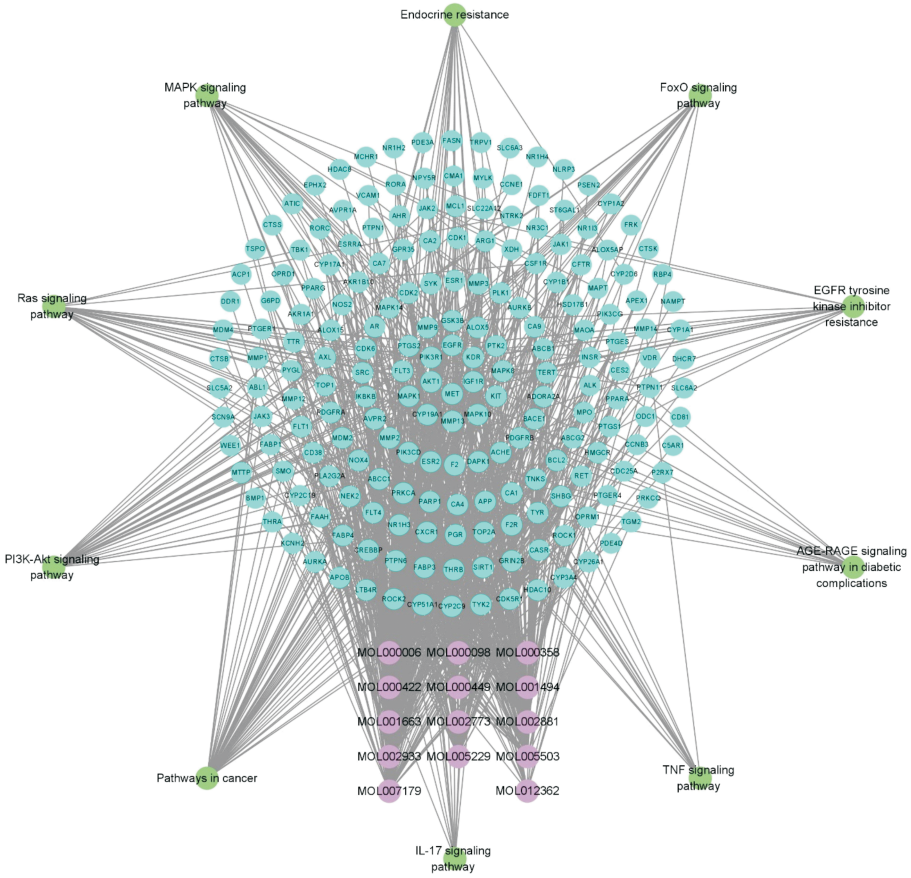


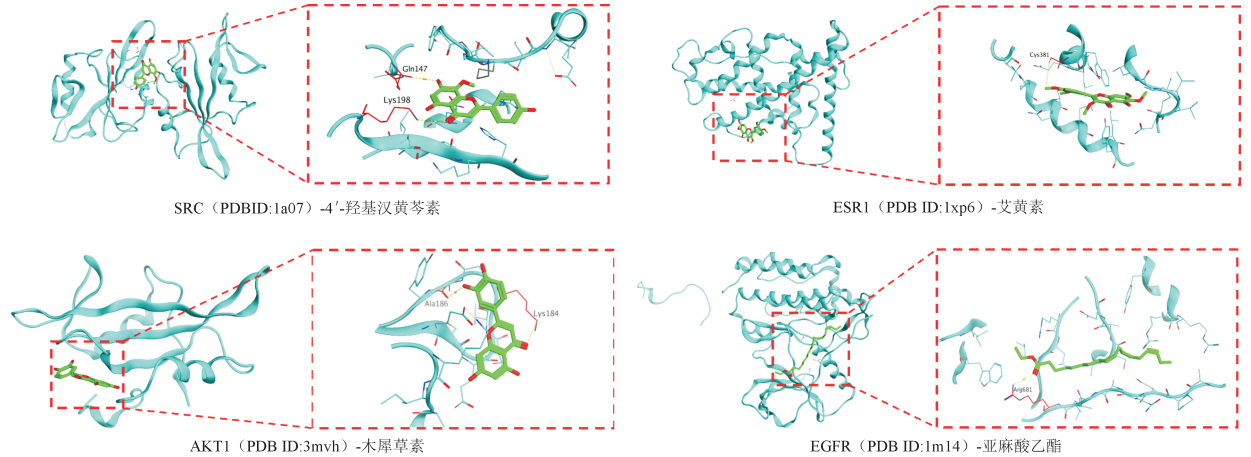
图9 “成分–靶点–通路”网络图

Figure 9. "Component–Target–Pathway" network diagram

表3 分子对接结果

Table 3. Molecular docking results

成分	结合能（kcal/mol）			
	AKT1	SRC	EGFR	ESR1
4′-羟基汉黄芩素	−5.03	−7.11	−5.92	−6.57
艾黄素	−5.87	−6.53	−6.18	−7.03
亚麻酸乙酯	−5.59	−5.68	−6.68	−5.46
木犀草素	−7.64	−5.70	−5.43	−5.99



SRC（PDBID:1a07）-4′-羟基汉黄芩素　ESR1（PDB ID:1xp6）-艾黄素

AKT1（PDB ID:3mvh）-木犀草素　EGFR（PDB ID:1m14）-亚麻酸乙酯

图10 分子对接可视化结果

Figure 10. Molecular docking visualization results

3 讨论

网络药理学预测显示，马鞭草-凌霄花药对治疗甲状腺结节的关键活性成分为木犀草素、4′-羟基汉黄芩素、艾黄素和亚麻酸乙酯；核心靶点为AKT1、EGFR、SRC、ESR1。这些成分均具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤活性，可能通过调控上述靶点干预甲状腺结节的病理进程。

炎症反应是甲状腺结节发展中的关键病理过程，当甲状腺受到炎症因子刺激时，其局部组织增生，形成结节。有研究表明，木犀草素可通过抑制促炎细胞因子TNF-α、IL-6及环氧合酶-2的表达，减弱淋巴细胞浸润和甲状腺上皮细胞损伤，发挥免疫抑制与抗炎作用，从而缓解甲状腺局部的炎症微环境[13]。4′-羟基汉黄芩素则可通过下调B细胞淋巴瘤-2、MYC原癌基因等抗凋亡基因表达，上调活化的胱天蛋白酶-3（cleaved caspase-3）等凋亡相关蛋白表达，抑制异常细胞增殖并诱导其凋亡[14]，4′-羟基汉黄芩素还可抑制由脂多糖诱导的mRNA和蛋白质水平促炎细胞因子[15]。

在核心靶点层面，AKT1作为PI3K/AKT信号通路中的关键分子，其异常激活可促进细胞增殖并抑制凋亡[16]。在甲状腺结节病变中，AKT1异常激活可通过调节炎症因子和抗氧化反应，参与甲状腺结节的病理过程[17]。此外，有研究显示，检测PI3K/AKT信号转导通路中相关分子表达的方法来辅助识别甲状腺结节是否恶性，对甲状腺结节的临床诊疗方案的制定具有重要的意义[18]。SRC是一种非受体酪氨酸激酶，可通过PI3K、MAPK、信号转导及转录激活因子3、黏着斑激酶等信号通路参与细胞存活与侵袭[19]，其异常表达可通过通路级联反应紊乱，诱导甲状腺滤泡细胞异常增殖、侵袭，推动甲状腺结节恶变进程。ESR1则可能通过调节雌激素水平，间接影响甲状腺滤泡细胞增生。雌激素可诱导血清甲状腺球结合蛋白浓度上升，促进总甲状腺激素浓度升高，下调游离三碘甲状腺氨酸和游离甲状腺素水平，反馈促进TSH水平升高，使甲状腺滤泡细胞过度增生，逐步形成甲状腺结节[20]。EGFR是调控细胞增殖、分化及存活的关键跨膜酪氨酸激酶受体，通过调控EGFR及相关信号通路，抑制细胞异常增殖、促凋亡，抗炎抗氧化、改善激素敏感，逆转纤维化并重塑微环境，可治疗良性甲状腺结节[21]。现有研究证实，EGFR在甲状腺结节恶变后的表达率显著高于正常甲状腺组织，且伴随淋巴结转移的甲状腺结节组织中EGFR表达进一步上调[22]，提示EGFR高表达与甲状腺结节恶性转化、侵袭转移密切相关。

KEGG富集分析结果显示，癌症通路、内分泌抵抗通路、PI3K/AKT信号通路、EGFR酪氨酸激酶抑制剂耐药性通路、Ras信号通路、FoxO信号通路、MAPK信号通路、AGE-RAGE信号通路、IL-17信号通路及TNF信号通路，是马鞭草-凌霄花治疗甲状腺结节的关键调控通路。其中，癌症通路并非仅对应恶性肿瘤，其涵盖细胞增殖、凋亡、上皮间质转化、血管生成全套调控网络。良性甲状腺结节本质是滤泡细胞不受控的异常增殖，结节组织中增殖相关基因持续激活、凋亡通路抑制，与癌症通路核心调控分子高度重合；当结节长期伴随慢性炎症、激素刺激时，通路持续紊乱会提升结节恶变风险。本药对通过调控通路内AKT1、EGFR、SRC等核心节点，抑制滤泡细胞过度增殖、诱导异常细胞凋亡，同时阻断上皮间质转化，既可缩小良性结节，又能降低结节恶性转化潜能。此外，甲状腺结节发病与下丘脑-垂体-甲状腺轴紊乱、雌激素失衡高度相关。ESR1为该通路关键基因，高雌激素会诱发甲状腺滤泡增生，长期可导致甲状腺组织对TSH敏感性异常，形成内分泌抵抗：垂体分泌过量TSH持续刺激甲状腺组织增生，加速结节形成与增大。而PI3K/AKT信号通路作为调控细胞增殖、分化及凋亡的核心通路[23]，其异常激活可诱导甲状腺结节恶性病变[24]；该通路主要通过激活下游哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号，调控分子量为70 kDa的S6蛋白激酶与真核起始因子4E结合蛋白1的活性以促进蛋白质合成，进而参与甲状腺结节的发生发展、细胞增殖及血管生成进程[25]。MAPK信号通路广泛参与细胞增殖、炎症反应及凋亡调控，研究证实其下游活化的c-Jun氨基末端激酶分子，可同时推动细胞凋亡进程并促进炎症反应发展[26]。Ras信号通路则依赖三磷酸鸟苷/二磷酸鸟苷结合状态的转换实现活性调控，激活后可通过下游MAPK、PI3K/AKT等核心通路及多种效应蛋白构成的信号网络，异常激活的Ras通路与PI3K/AKT、MAPK、AGE-RAGE等

通路协同调控，其中Ras-Raf-MAPK激酶-细胞外信号调节激酶通路与MAPK通路高度重叠，协同增强细胞增殖和侵袭信号[27]，介导肿瘤的发生发展，而Ras突变会导致通路持续激活，进一步促进肿瘤恶性进展[28]。TNF信号通路是炎症反应的核心调控通路，其异常激活可破坏局部炎症微环境稳态，该通路的关键炎症因子TNF-α，能上调Twist1的表达诱导上皮-间质转化，激活间充质特异性基因，最终促进肿瘤的侵袭与转移[29]。在AGE-RAGE信号通路中，AGEs与RAGE结合可触发持续性细胞反应及级联炎症反应，进而引发多方面病理改变[30]；这类炎症反应不仅会促进蛋白质、DNA及脂质的糖基化修饰，造成其结构与功能异常，还可通过激活核转录因子-κB等转录因子，促进TNF、IL-6等炎症因子表达，导致甲状腺细胞损伤与凋亡[31]，进而诱导甲状腺结节基因突变。分子对接结果显示，马鞭草-凌霄花药对中的木犀草素、4′-羟基汉黄芩素、艾黄素和亚麻酸乙酯分别可与核心靶点AKT1、EGFR、SRC、ESR1进行分子对接，进一步证实了马鞭草-凌霄花可通过作用AKT1、EGFR、SRC、ESR1 4个核心靶点调控PI3K/AKT、TNF、AGE-RAGE等信号通路发挥治疗甲状腺结节的作用。

分子对接结果表明4种关键活性成分与AKT1、EGFR、SRC、ESR1均能稳定结合，不同成分靶向偏好存在差异，形成多成分协同靶向调控网络。木犀草素（马鞭草）与AKT1结合亲和力最强（-7.64 kcal/mol），可竞争性结合AKT1激酶结构域，抑制AKT1磷酸化，阻断下游PI3K/AKT通路持续激活，抑制甲状腺滤泡细胞异常增殖；同时下调TNF-α、IL-6缓解甲状腺局部慢性炎症，双重干预结节增殖与炎症微环境；4′-羟基汉黄芩素（马鞭草）对SRC结合能力最优（-7.11 kcal/mol），可抑制SRC酪氨酸激酶活性，阻断SRC介导的MAPK、FAK通路级联反应，减少滤泡细胞侵袭潜能，同时上调凋亡蛋白cleaved caspase-3，诱导增生细胞凋亡；艾黄素（马鞭草）可以高亲和力结合ESR1（-7.03 kcal/mol），竞争性拮抗过量雌激素与ESR1结合，改善甲状腺内分泌抵抗状态，减少雌激素介导的滤泡增生，针对性改善女性甲状腺结节激素紊乱病机；而亚麻酸乙酯（凌霄花）能优先结合EGFR（-6.68 kcal/mol），阻断EGFR受体活化，抑制EGFR下游Ras/MAPK增殖信号，减少结节组织血管新生，抑制结节体积增大。上述四种成分分别靶向4个核心靶点，单一成分可同时结合多个靶点、单一靶点被多种成分协同调控，共同抑制增殖、缓解炎症、平衡内分泌、诱导异常细胞凋亡，形成了“多成分协同靶向、多通路联动调控”作用机制。

综上，本研究仅基于生物信息学数据库预测与分子对接模拟，存在一定以下局限性：首先，数据库筛选局限性，活性成分筛选仅依靠OB、DL理化指标，未验证成分在甲状腺组织的靶向富集能力、组织有效暴露浓度；数据库靶点预测仅为计算机模拟，可能存在假阳性靶点。其次，缺少细胞与动物实验验证：未开展甲状腺滤泡细胞、甲状腺结节模型细胞体外实验，无法证实药对及关键成分对细胞增殖、凋亡、炎症因子分泌的真实干预作用；无动物结节模型药效学实验，缺少关键通路蛋白（如AKT1、EGFR等）的Western blotting定量验证。再次，中药配伍与物质基础存在短板，未区分马鞭草、凌霄花单味药与药对配伍的药效差异，未明确二者最优配伍比例；未分离纯化4种关键活性单体，无法明确单体与复方的协同/拮抗效应。针对上述不足，后续可分离甲状腺良性结节原代滤泡细胞，分别给予马鞭草-凌霄花药对提取物、4种关键活性单体，检测细胞增殖、凋亡、TNF-α/IL-6炎症因子分泌，验证体外药效；进一步建立大鼠甲状腺结节模型，灌胃给药后测量结节大小、甲状腺功能指标，采用Western blotting检测甲状腺组织AKT1、EGFR、SRC、ESR1及PI3K/AKT、MAPK通路蛋白表达，体内验证预测通路等。

参考文献

1 Alexander EK, Cibas ES. Diagnosis of thyroid nodules[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2022, 10(7): 533-539. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00101-2.

2 霍立双, 刘丰雨, 高琛, 等. 我国大陆地区甲状腺结节患病率Meta分析[J]. 河北医科大学学报, 2017, 38(2): 138-141, 205. [Huo LS, Liu FY, Gao C, et al. Prevalence of thyroid nodules in mainland China: a Meta-analysis[J]. Journal of Hebei Medical University, 2017, 38(2): 138-141, 205.] DOI: 10.3969/j. issn. 1007-3205.2017.02.004.

3 尹经霞, 崔龙, 蒲丹岚, 等. 2023年《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南（第二版）》解读[J]. 现代医药卫生, 2023, 39(8):

1261-1266. [Yin JX, Cui L, Pu DL, et al. Interpretation of the Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer (2nd Edition) 2023[J]. Journal of Modern Medicine & Health, 2023, 39(8): 1261-1266.] DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.08.001.

4 吕敏. 甲状腺结节患者的中医体质分布特点及相关性研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2021. DOI: 10.27253/d.cnki.gnjzu.2021.000584.

5 祁婉莹, 于蓓蓓, 杜海涛, 等. 中药治疗结节性甲状腺肿作用机制的研究进展[J]. 中成药, 2024, 46(04): 1229-1236. [Qi WY, Yu BB, Du HT, et al. Research progress on the mechanism of traditional Chinese medicine in the treatment of nodular goiter[J]. Chinese Patent Medicines, 2024, 46(4): 1229-1236.] DOI: 10.13463/j.cnki.zcyyy.2024.04.023.

6 张婷婷. 内消片抑制痰瘀互结型良性甲状腺结节的临床疗效和机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2022. DOI: 10.27253/d.cnki.gnjzu.2022.000552.

7 马晓雪. 加味半夏厚朴汤治疗甲状腺结节气郁痰阻型的临床观察[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2020. DOI: 10.27127/d.cnki.ghlzu.2020.000226.

8 曲超, 杨宇峰, 王仁和, 等. 基于中医传承辅助平台的石岩教授治疗甲状腺结节的用药规律分析[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(7): 1685-1689, 1818. [Qu C, Yang YF, Wang RH, et al. Analysis on rule of SHI Yan treating thyroid nodules based on auxiliary platform of traditional Chinese medicine inheritance[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2019, 37(7):1685-1689, 1818.] DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2019.07.036.

9 秦聪聪, 张诗敏, 王亚男, 等. 马鞭草的炮制历史沿革、化学成分及药理作用研究进展[J]. 世界中医药, 2024, 19(21): 3326-3340. [Qin CC, Zhang SM, Wang YN, et al. Research progress on processing history, chemical constituents, and pharmacological effects of *Verbena officinalis* L[J]. World Chinese Medicine, 2024, 19(21):3326-3340.] DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2024.21.016.

10 吴晨, 高燕, 马旭冉, 等. 凌霄花化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国现代中药, 2025, 27(7): 1365-1378. [Wu C, Gao Y, Ma XR, et al. Research progress in chemical constituents and pharmacological effects of Campsis Flos[J]. Modern Chinese Medicine, 2025, 27(7): 1365-1378.] DOI: 10.13313/j.issn.1673-4890.2025.07.008.

11 赵静, 王杰琼, 乔明琦, 等. 夏枯草辅助治疗甲状腺结节研究进展[J]. 浙江中医杂志, 2025, 60(4): 373-375. [Zhao J, Wang JQ, Qiao MQ, et al. Research progress on *Prunella Vulgaris* L. as adjuvant therapy for thyroid nodules[J]. Zhejiang Journal of Traditional Chinese Medicine, 2025, 60(4): 373-375.] DOI: 10.3969/j.issn.0411-8421.2025.04.021.

12 张琪, 常久, 季巍巍, 等. 网络药理学在中医药领域的研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(11): 186-190. [Zhang Q, Chang J, Ji WW, et al. Research progress of network pharmacology in the TCM field[J]. Chinese Journal of Information on TCM, 2024, 31(11): 186-190.] DOI: 10.19879/j.cnki.1005-5304.202207685.

13 Xia N, Chen G, Liu M, et al. Anti-inflammatory effects of luteolin on experimental autoimmune thyroiditis in mice[J]. Exp Ther Med, 2016, 12(6): 4049-4054. DOI: 10.3892/etm.2016.3854.

14 李朋飞, 安曦洲, 马义梅, 等. 4′-羟基汉黄芩素对急性淋巴细胞白血病细胞增殖和凋亡的作用研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(1): 65-69. [Li PF, An XZ, Ma YM, et al. Effect of 4′-hydroxywogonin on proliferation and apoptosis of human acute lymphoblastic leukemia cells[J]. Journal of Experimental Hematology, 2018, 26(1): 65-69.] DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2018.01.011.

15 Fan C, Wu LH, Zhang GF, et al. 4′-hydroxywogonin suppresses lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in RAW 264.7 macrophages and acute lung injury mice[J]. PLoS One, 2017 12(8): e0181191. DOI: 10.1371/journal.pone.0181191.

16 Liu Q, Wang Z, Zhou X, et al. miR-485-5p/HSP90 axis blocks Akt1 phosphorylation to suppress osteosarcoma cell proliferation and migration via PI3K/AKT pathway[J]. J Physiol Biochem, 2020, 76(2): 279-290. DOI: 10.1007/s13105-020-00730-8.

17 Yang L, Wang Y, Sun R, et al. ANGPTL4 promotes the proliferation of papillary thyroid cancer via AKT pathway[J]. OncoTargets Ther, 2020, 13: 2299-2309. DOI: 10.2147/OTT.S237751.

18 于世鹏, 伊鹏飞, 孙琳, 等. 甲状腺乳头状癌PI3K/AKT信号转导通路mRNA和蛋白表达及其生物学意义的探讨[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19(13): 993-995. [Yu SP, Yi PF, Sun L, et al. Expression [and biologically significant of PI3K/Akt signal transduction pathway in papillary thyroid carcinoma[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2012, 19(13): 993-995.] DOI: 10.16073/j.cnki.cjcpt.2012.13.019.

19 Roskoski R. SRC protein-tyrosine kinase structure, mechanism, and small molecule inhibitors[J]. Pharmacol Res, 2015, 94: 9-25. DOI: 10.1016/j.phrs.2015.01.003.

20 陈儒毓, 赖倚文, 高天舒. 高雌激素水平致甲状腺结节生长发病机制及中医治疗[J]. 中医药临床杂志, 2024, 36(2): 386-389. [Chen RY, Lai YW, Gao TS. Pathogenesis of thyroid nodule growth induced by high estrogen level and traditional Chinese medicine treatment[J]. Clinical Journal of Traditional Chinese Medicine, 2024, 36(2): 386-389.] DOI: 10.16448/j.cjtcm.2024.0239.

21 要泽领. 基于网络药理学与分子对接探讨“柴胡-浙贝母”“异病同治”乳腺增生和良性甲状腺结节的作用机制[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2025. DOI: 10.27127/d.cnki.ghlzu.2025.000513.

22 王喜梅, 孙雷, 张朝, 等. EGFR、COX-2及p63蛋白表达与甲状腺乳头状癌侵袭转移的关系[J]. 临床与实验病理学杂志, 2004, 20(2): 191-194. [Wang XM, Sun L, Zhang C, et al. Relationship between the expression of epidermal growth factor receptor, cyclooxygenase-2, p63 protein and invasion, metastasis of human papillary thyroid carcinoma[J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2004, 20(2): 191-194.] DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2004.02.019.

23 Yu J S L, Cui W. Proliferation, survival and metabolism: the role of PI3K/AKT/mTOR signalling in pluripotency and cell fate determination[J]. Development, 2016, 143(17): 3050-3060. DOI: 10.1242/dev.137075.

24 陈丽君. 结节性甲状腺肿发病机制研究进展[J]. 基层医学论坛, 2020, 24(22): 3241-3243. [Chen LJ. Research progress on pathogenesis of nodular goiter[J]. The Medical Forum, 2020, 24(22): 3241-3243.] DOI: 10.19435/j.1672-1721.2020.22.080.

25 Manfredi GI, Dicitore A, Gaudenzi G, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling in medullary thyroid cancer: a promising molecular target for cancer therapy[J]. Endocrine, 2015, 48(2): 363-370. DOI: 10.1007/s12020-014-0380-1.

26 刘媛媛, 王静, 张家瑞, 等. 基于网络药理学和网络毒理学探讨黄药子对甲状腺结节及肝损伤的毒效机制研究[J]. 中医临床研究, 2025, 17(20): 20-29. [Liu YY, Wang J, Zhang JR, et al. Exploration on the action mechanism of deleterious effects of Huangyaozi on thyroid nodules and liver injury based on network pharmacology and network toxicology[J]. Clinical Journal of Traditional Chinese Medicine Research, 2025, 17(20): 20-29.] DOI: 10.3969/j.issn.1674-7860.2025.20.003.

27 Santarpia L, Lippman SM, El-Naggar AK. Targeting the MAPK-RAS-RAF signaling pathway in cancer therapy[J]. Expert Opin Ther Targets, 2012 16(1): 103-119. DOI: 10.1517/14728222.2011.645805.

28 文兵兵, 唐宇凡, 周柏全, 等. 分化型甲状腺癌的关键基因突变、分子诊断及靶向治疗研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2025, 34(11): 2442-2453. [Wen BB, Tang YF, Zhou BQ, et al. Research progress on key gene mutations, molecular diagnosis, and targeted therapy in differentiated thyroid carcinoma[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2025, 34(11): 2442-2453.] DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.250273.

29 王国庆, 刘伟, 黄菲. 基于网络药理学和分子对接探讨浙贝母-夏枯草药对治疗甲状腺结节的作用机制[J]. 河南中医, 2023, 43(10): 1526-1533. [Wang GQ, Liu W, Huang F. Mechanism of Fritillariae Thunbergii-Prunellae Spica herb pair in treating thyroid nodules based on network pharmacology and molecular docking[J]. Henan Traditional Chinese Medicine, 2023, 43(10): 1526-1533.] DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2023.10.0297.

30 项昌培, 周瑞, 张晶晶, 等. 三七对糖尿病肾病、糖尿病脑病和糖尿病心肌病“异病同治”的网络药理学作用机制分析[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(10): 2424-2433. [Xiang CP, Zhou R, Zhang JJ, et al. Study on network pharmacological mechanism of "treating different diseases with same method" of *Notoginseng Radix et Rhizoma* in treating diabetic nephropathy, diabetic encephalopathy and diabetic cardiomyopathy[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2021, 46(10): 2424-2433.] DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20210128.401.

31 Demetriou E, Fokou M, Frangos S, et al. Thyroid nodules and obesity[J]. Life (Basel), 2023, 13(6): 1292. DOI: 10.3390/life13061292.

收稿日期：2026 年 03 月 01 日 修回日期：2026 年 06 月 30 日
本文编辑：钟巧妮 冼静怡