

# 基于DRD4/NOX4通路探讨左归丸改善肾阴虚型甲亢大鼠氧化应激的作用机制

林玲<sup>1</sup>, 梁茜铭<sup>1</sup>, 邓长生<sup>1,2</sup>, 茹丽<sup>3</sup>, 徐志勇<sup>3</sup>, 李超<sup>3</sup>, 沈铭舜<sup>3</sup>, 员月明<sup>3</sup>, 李木子<sup>4\*</sup>, 杨蕾<sup>5\*</sup>  
(1. 广州中医药大学青蒿研究中心, 广州 501405; 2. 中国中医科学院中药研究所道地药材品质保障与资源持续利用全国重点实验室, 北京 100700; 3. 广州中医药大学科技产业园, 广州 510445; 4. 北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂, 北京 100079; 5. 广州中医药大学中药学院, 广州 510006)

**[摘要]** 目的: 基于多巴胺受体D4(DRD4)/还原型辅酶Ⅱ氧化酶4(NOX4)信号通路, 探讨左归丸治疗甲亢肾阴虚型大鼠的作用机制。方法: 采用单侧肌肉注射地塞米松( $0.35 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )诱导肾阴虚模型, 造模成功后随机分为模型组, 甲巯咪唑组( $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )及左归丸低、中、高剂量组( $1.85, 3.70, 7.40 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), 另设正常组。连续灌胃给药21 d后, 评估大鼠行为学指标及体质量变化; 通过苏木素-伊红(HE)染色观察肾组织病理形态; 酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测血清甲状腺激素三碘甲状腺原氨酸( $T_3$ )、四碘甲状腺素( $T_4$ )、促甲状腺激素(TSH)、肾功能指标血清肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、能量代谢标志物环磷酸腺苷(cAMP)、环磷酸鸟苷(cGMP)及氧化应激相关因子超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、还原型辅酶Ⅱ(NADPH)水平; 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测肾组织中DRD4、NOX4、线粒体呼吸链复合体蛋白泛醌氧化还原酶亚基S4(NDUFS4)、细胞色素C氧化酶4(COX4)及炎症相关蛋白肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)、p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)信号通路相关蛋白的表达。结果: 与正常组比较, 模型组大鼠表现为精神萎靡、体质量显著降低( $P < 0.01$ ), 肾组织出现炎细胞浸润, 甲状腺出现少数腺体残留, 血清 $T_3$ 、 $T_4$ 、Scr、BUN、cAMP、cAMP/cGMP、MDA及NADPH水平显著升高( $P < 0.01$ ), TSH、SOD及DRD4蛋白表达明显降低( $P < 0.05, P < 0.01$ ), NOX4、磷酸化(p)-p38 MAPK/p38 MAPK及炎症因子表达上调( $P < 0.01$ )。与模型组比较, 左归丸干预后大鼠体质量明显增加( $P < 0.05, P < 0.01$ ), 肾间质炎细胞浸润减少, 甲状腺结构完整, 滤泡大小均匀, 血清 $T_3$ 、 $T_4$ 、Scr、BUN、cAMP、cAMP/cGMP、MDA及NADPH水平明显降低( $P < 0.05, P < 0.01$ ), TSH、SOD及DRD4蛋白表达明显升高( $P < 0.05, P < 0.01$ ), NOX4、p-p38 MAPK/p38 MAPK及炎症因子表达明显降低( $P < 0.05, P < 0.01$ ), 且高剂量组疗效优于甲巯咪唑组( $P < 0.05$ )。结论: 左归丸通过激活DRD4受体, 抑制p38 MAPK通路介导的NOX4表达, 减轻氧化应激及炎症反应, 从而改善甲亢肾阴虚型的病理状态。该研究为左归丸的临床应用提供了新的分子机制支持。

**[关键词]** 甲亢肾阴虚型; 左归丸; 氧化应激; 多巴胺受体D4(DRD4); 还原型辅酶Ⅱ氧化酶4(NOX4)

**[中图分类号]** R289; R259; R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)02-0043-09

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20251207

**[网络出版地址]** <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20250725.1234.002>

**[网络出版日期]** 2025-07-25 13:56:08



## Zuoguiwan Mitigates Oxidative Stress in Rat Model of Hyperthyroidism Due to Kidney-Yin Deficiency via DRD4/NOX4 Pathway

LIN Ling<sup>1</sup>, LIANG Qianming<sup>1</sup>, DENG Changsheng<sup>1,2</sup>, RU Li<sup>3</sup>, XU Zhiyong<sup>3</sup>, LI Chao<sup>3</sup>, SHEN Mingshun<sup>3</sup>, YUAN Yueming<sup>3</sup>, LI Muzi<sup>4\*</sup>, YANG Lei<sup>5\*</sup>

(1. Artemisinin Research Center, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 501405, China; 2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, State Key

**[收稿日期]** 2025-04-22

**[基金项目]** 中央本级重大增减支项目“名贵中药资源可持续利用能力建设项目”(2060302); 广州市科技计划项目(202206010066); 广东省自然科学基金项目(2018A0303130072)

**[第一作者]** 林玲, 在读硕士, 从事中药药理学研究, E-mail: 2279646704@qq.com

**[通信作者]** \* 李木子, 中药师, 从事中药新药研发研究, E-mail: imuziy@sohu.com;

\* 杨蕾, 副教授, 从事中药药理毒理研究, E-mail: yanglei@gzucm.edu.cn

Laboratory for Quality Ensurance and Sustainable Use of Dao-di Herbs, Beijing 100700, China;  
3. Institute of Science and Technology, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510445, China;  
4. Tong Ren Tang Technologies Co. Ltd., Beijing 100079, China; 5. School of Pharmaceutical Sciences,  
Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China)

**[Abstract]** **Objective:** To decipher the mechanism by which Zuoguiwan (ZGW) treat hyperthyroidism in rats with kidney-Yin deficiency based on the dopamine receptor D4 (DRD4)/nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase 4 (NOX4) signaling pathway. **Methods:** The rat model of kidney-Yin deficiency was induced by unilateral intramuscular injection of dexamethasone ( $0.35 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ). After successful modeling, the rats were randomized into model, methimazole (positive control,  $5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), low-, medium-, and high-dose ( $1.85, 3.70, 7.40 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ , respectively) ZGW, and normal control groups. After 21 days of continuous gavage, the behavioral indexes and body weight changes of rats were evaluated. The pathological changes of the renal tissue were observed by hematoxylin-eosin staining. The serum levels of thyroid hormones [triiodothyronine ( $T_3$ ), thyroxine ( $T_4$ ), thyroid-stimulating hormone (TSH)], renal function indexes [serum creatine (Scr) and blood urea nitrogen (BUN)], energy metabolism markers [cyclic adenosine monophosphate (cAMP) and cyclic guanosine monophosphate (cGMP)], and oxidative stress-related factors [superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), and NADPH] were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Western blot was employed to analyze the expression of DRD4, NOX4, mitochondrial respiratory chain complex proteins [NADH: ubiquinone oxidoreductase subunit S4 (NDUFS4) and cytochrome C oxidase subunit 4 (COX4)], and inflammation-related protein [tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK)] pathway in the renal tissue. **Results:** Compared with the normal group, the model group showed mental malaise, body weight decreases ( $P<0.01$ ), inflammatory cell infiltration in the renal tissue, a few residual parotid glands in the thyroid, elevations in serum levels of  $T_3$ ,  $T_4$ , Scr, BUN, cAMP, cAMP/cGMP, MDA, and NADPH ( $P<0.01$ ), down-regulation in protein levels of TSH, SOD, and DRD4 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), and up-regulation in expression of NOX4, p-p38 MAPK/p38 MAPK, and inflammatory factors ( $P<0.01$ ). Compared with the model group, ZGW increased the body weight ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), reduced the infiltration of renal interstitial inflammatory cells, restored the thyroid structure and follicle size, lowered the serum levels of  $T_3$ ,  $T_4$ , Scr, BUN, cAMP, cAMP/cGMP, MDA and NADPH ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), up-regulated the expression of TSH, SOD and DRD4 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), and down-regulated the expression of NOX4, p-p38 MAPK/p38 MAPK, and inflammatory factors ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ). Moreover, high-dose ZGW outperformed methimazole ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** By activating DRD4, ZGW can inhibit the expression of NOX4 mediated by the p38 MAPK pathway, reduce oxidative stress and inflammatory response, thereby ameliorating the pathological state of hyperthyroidism due to kidney-Yin deficiency. This study provides new molecular mechanism support for the clinical application of ZGW.

**[Keywords]** hyperthyroidism due to kidney-Yin deficiency; Zuoguiwan; oxidative stress; dopamine receptor D4 (DRD4); NADPH oxidase 4 (NOX4)

甲状腺功能亢进症(简称甲亢)是一种由甲状腺激素(TH)引发的内分泌疾病,全球甲亢患病率在碘充足地区为0.2%~1.4%,在碘缺乏地区患病率更高可达10%~15%<sup>[1]</sup>。根据2020年的调查,中国甲状腺疾病总体患病率为40.37%,其中甲亢为1.22%<sup>[2]</sup>。目前甲亢的治疗以抗甲状腺激素药物、放射性碘治疗、甲状腺手术及其他新兴治疗(微创、免疫调节、中西医治疗<sup>[3-4]</sup>)等手段,其中以抗甲状腺药物甲硫咪唑(MMI)治疗为首选,但其使用过程可能出现过敏反应(皮疹、瘙痒或荨麻疹等)、血液系统异常(粒细胞缺乏症、贫血或血小板减少症等)及肝损伤等不良反应<sup>[5]</sup>。

甲亢累及的肾损伤是甲亢临床常见的并发症之一,甲状腺激素分泌过多导致的高代谢状态和心血管系统的改变,使得肾脏长期处于高灌注、高滤过状态,增加了肾脏的负担,容易引发肾损伤<sup>[6-7]</sup>。

中医认为,甲亢的病机以阴虚阳亢、五脏失调为主。肾阴虚是中医辨证甲亢疾病占比最高的证候类型(57%)<sup>[8-10]</sup>,长期情志不畅可导致肝气郁结,进而化火伤阴,阴虚之人容易痰凝、血瘀而火热内生,形成肾阴虚证候,临床表现为心悸、消瘦、腰膝酸软等“本虚标实”特征<sup>[11]</sup>。现代研究表明,甲状腺激素过量可通过诱导线粒体活性氧(ROS)爆发,加剧肾脏氧化应激与炎症损伤<sup>[12]</sup>,这与中医“肾阴亏虚,虚火灼络”的病机制论高度关联。

左归丸出自明代张景岳所著《景岳全书》,是滋补肾阴的经典方剂,已被证实可改善肾阴虚证候<sup>[13-14]</sup>,但其是否可以治疗甲亢肾损害,目前尚未得到证实。本研究建立地塞米松诱导的“甲亢-肾阴虚-肾功能损害”复合大鼠模型,从行为学、氧化应激、炎症反应及分子通路多维度探讨左归丸治疗甲亢肾损害的作用及其机制,旨在为中医“滋肾阴、平

虚火”治则提供现代科学诠释。

## 1 材料

**1.1 动物** SD大鼠48只,体质量(200±20)g,由广东省医学实验动物中心提供,合格证号SCXK(粤)2022-0002,动物质量合格证编号44007200133572。室温控制在18~22℃,相对湿度维持在40%~70%,12h/12h光暗周期,普通鼠粮,自由进食与饮水,适应性喂养7d。

**1.2 伦理** 本动物实验经广州中医药大学科技产业园伦理委员会审批,伦理审批号PZ24002。

**1.3 药物与试剂** 左归丸(干膏粉,由北京同仁堂股份有限公司提供,批号23110101070);甲巯咪唑片(默克制药有限公司,批号C10013519);地塞米松磷酸钠注射液(遂成药业股份有限公司,批号42401091);血清肌酐(Scr,上海执诚生物技术有限公司,批号ZCDECW008);丙二醛(MDA)测定试剂盒硫代巴比妥酸法(TBA)、超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒水溶性四唑盐试剂(WST-1)法(南京建成生物工程研究所,批号分别为20240516、20240613);三碘甲状腺原氨酸( $T_4$ )、四碘甲状腺素( $T_3$ )、促甲状腺激素(TSH)、环磷酸腺苷(cAMP)、环磷酸鸟苷(cGMP)试剂盒(武汉菲恩生物科技有限公司,批号均为FN240517);血尿素氮(BUN)、还原型辅酶Ⅱ(NADPH)试剂盒(上海酶联生物科技有限公司,批号均为202502);多巴胺受体D4(DRD4)、还原型辅酶Ⅱ氧化酶4(NOX4)、线粒体呼吸链复合体蛋白泛醌氧化还原酶亚基S4(NDUFS4)、细胞色素C氧化酶4(COX4)、 $\beta$ -肌动蛋白( $\beta$ -actin)、p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)、磷酸化(p)-p38 MAPK抗体、山羊抗兔免疫球蛋白G(IgG)(美国Immunoway公司,货号分别为YT1278、YM8112、YN0933、YT1074、YM8343、YM8276、YP0338、RS0002);肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ,美国CST公司,货号11948T);白细胞介素-6[IL-6,艾比玛特生物医药(上海)有限公司,货号TD6087];甲醇(上海麦克林生化科技有限公司,批号C16530576);二甲苯、二水合磷酸二氢钠、无水磷酸二氢钠、乙酸(广州牌化学试剂厂,批号分别为2023010207、20230901、20231101、20241203);无水乙醇(国药集团化学试剂有限公司,批号10009218);TO型生物制片透明剂(广西岑溪市松香厂,批号240802);伊红Y(Eosin Y)、苏木素染色剂(美国Sigma-Aldrich公司,批号分别为1002328834、102708940)。

**1.4 仪器** JJ2000、JJ1000型电子天平(常熟市双杰

测试仪器厂);CP224C型分析天平(常州奥豪斯仪器有限公司);Multiskan FC型酶标仪(美国赛默世尔科技有限公司);SHALLOW FORM型恒温水浴摇床(广州金华大化学试剂有限公司);CX23型生物显微镜(日本Olympus公司);FT3400型小动物体温仪(淮北达斯加尔生物科技有限公司);5148R型小型高速冷冻离心机(德国Eppendorf公司);BY-320C型低速医用离心机(北京白洋医疗器械有限公司);JJ-12J型组织脱色机、JB-P5型组织包埋机(武汉俊杰电子有限公司);RM2016型病理切片机(上海徠卡仪器有限公司);GZX-DH-40X45-BS型电热恒温干燥箱(上海跃进医疗器械有限公司);BS-460型全自动动物生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司);Mini PROTEAN® Tetra Cell型垂直电泳槽、PowerPac™ Universal Power Supply型通用电源(美国Bio-Rad公司);SCI-O180-S型LED数显水平摇床(美国Scilogex公司)。

## 2 方法

**2.1 模型建立、分组及给药** 根据体质量将48只大鼠分为模型组40只,正常组8只。采用单侧肌肉注射地塞米松注射液( $0.35\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )造模<sup>[15]</sup>,正常组则给予等体积的生理盐水,第8天起,每日于造模后6h灌胃给予相应的药液[阳性药甲巯咪唑组( $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )<sup>[16]</sup>、左归丸干膏粉研磨成微细粉末状,依据临床用量的1、2、4倍,用蒸馏水配置成低、中、高剂量组混悬液( $1.85$ 、 $3.70$ 、 $7.40\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),现用现配,用前充分摇匀],模型组灌胃给予同体积的生理盐水,连续灌胃21d。末次给药后禁食12h,戊巴比妥钠( $40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )腹腔注射麻醉,腹主动脉采血 $3\ 000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心10min(离心半径10cm),收集血清备用。处死大鼠,取肾脏及甲状腺组织,左肾用4%多聚甲醛溶液固定,右肾置于冻存管中,于-80℃冰箱保存。

**2.2 大鼠一般生理指标观察** 实验期间观察各组大鼠精神状态、皮毛色泽及活动度,监测给药治疗前后的体质量、肛温变化。

**2.3 酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测血清中 $T_3$ 、 $T_4$ 、TSH、Scr、BUN、cAMP、cGMP、SOD、MDA、NADPH水平** 取各组大鼠血清,严格按照ELISA试剂盒说明书步骤操作,测定 $T_3$ 、 $T_4$ 、TSH、Scr、BUN、cAMP、cGMP、SOD、MDA、NADPH水平。

**2.4 肾、甲状腺组织苏木素-伊红(HE)染色观察病理形态变化** 将左肾与甲状腺组织用4%多聚甲醛溶液固定48h,乙醇脱水,二甲苯透化,石蜡包埋,

制备 3 μm 切片,进行 HE 染色,用光学显微镜(×100)观察组织结构,并采集病理图像进行评分,

肾组织损伤评分标准参照武汉塞维尔生物科技有限公司《部分常见组织病理评分标准》见表 1。

表 1 肾组织损伤病理标准

Table 1 Pathological standard of renal tissue injury

项目	评分			
	0分	1分	2分	3分
炎性细胞浸润	正常	<20% 肾间质出现炎性细胞浸润	20%~50% 肾间质出现炎性细胞浸润	>50% 肾间质出现炎性细胞浸润

**2.5 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测肾组织中 DRD4、NOX4、NDUFS4、COX4、干扰素-α(IFN-α)、IL-6、p38 MAPK、p-p38 MAPK 蛋白表达水平** 通过前期血清指标的药效学验证,左归丸高剂量组呈现出较稳定且显著改善大鼠肾阴虚症状的作用,后期的机制验证决定采用左归丸高剂量组进行分子机制验证。分别取正常组、模型组、甲巯咪唑阳性组、左归丸高剂量组大鼠肾组织 50 mg,用 RIPA 裂解液提取总蛋白,聚氰基丙烯酸正丁酯(BCA)法测蛋白。蛋白上样后经电泳、转膜、封闭, TBST 洗膜;加入一抗 DRD4、NOX4、NDUFS4、COX4、TNF-α、IL-6、p38 MAPK、p-p38 MAPK (均为 1:1 000), 4 °C 摇床过夜,二抗(1:20 000)孵育;洗膜后,采用 ECL 显影成像。Image J 软件计算蛋白条带灰度值,以 β-actin 为内参。

**2.6 脏器指数的测定** 解剖取脾脏、胸腺、肾脏进行称质量并计算脏器指数。

**2.7 统计学分析** 数据均用 SPSS 27 软件进行处理,各组均数呈正态分布时,以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用单因素方差分析(One-way ANOVA),最小显著性差异法(LSD)检验,如果方差不齐则采用 Tamhane 法检验;若出现一组及以上数据呈非正态分布时,以中位数(第 25 百分数,第 75 百分数)  $M(P_{25}, P_{75})$  表示, Kruskal-Wallis 非参数检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义<sup>[17]</sup>。

### 3 结果

**3.1 左归丸对甲亢肾阴虚型大鼠一般状况、体质量的影响** 正常组大鼠精神良好、反应灵活,体质量增长;与正常组比较,模型组大鼠精神萎靡、反应迟缓,体质量显著下降( $P < 0.01$ ),甲巯咪唑组的肛温较其他组别显著升高( $P < 0.01$ ),可能提示甲巯咪唑具有潜在不良反应,其他组别肛温变化差异无统计学意义;与模型组比较,给药组明显改善甲亢肾阴虚型大鼠体质量降低现象( $P < 0.05, P < 0.01$ ),见表 2。

**3.2 左归丸对甲亢肾阴虚型大鼠甲状腺功能指标的影响** 与正常组比较,模型组  $T_3$ 、 $T_4$  显著升高( $P <$

表 2 左归丸对肾阴虚大鼠基础代谢的影响( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

Table 2 Effect of Zuoguiwan on basal metabolism of kidney-Yin deficiency rats ( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	体质量/g	肛温/°C
正常组		251.45±9.13	38.03±0.33
模型组		201.20±13.58 <sup>2)</sup>	38.51±0.26
甲巯咪唑组	0.005	214.00±18.33	39.31±0.29 <sup>4)</sup>
左归丸低剂量组	1.85	215.09±18.12 <sup>3)</sup>	38.48±0.29
左归丸中剂量组	3.70	215.30±8.98 <sup>3)</sup>	38.48±0.41
左归丸高剂量组	7.40	222.69±9.03 <sup>4)</sup>	38.48±0.60

注:与正常组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ ;与模型组比较<sup>3)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>4)</sup> $P < 0.01$ (表 3-表 10 同)

0.01), TSH 显著降低( $P < 0.01$ );与模型组比较,左归丸各剂量组大鼠  $T_3$ 、 $T_4$  水平均有下降趋势,其中左归丸高剂量组下降最为明显( $P < 0.05, P < 0.01$ );左归丸各剂量组 TSH 水平显著升高( $P < 0.01$ )。结果表明左归丸具有一定改善甲状腺功能的作用。见表 3。

表 3 左归丸对肾阴虚型大鼠血清  $T_3$ 、 $T_4$ 、TSH 的影响( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Table 3 Effect of Zuoguiwan on serum  $T_3$ ,  $T_4$  and TSH of kidney-Yin deficiency rats ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	$T_3$ /μg·L <sup>-1</sup>	$T_4$ /μg·L <sup>-1</sup>	TSH /mg·L <sup>-1</sup>
正常组		0.48±0.06	15.44±2.15	6.08±0.25
模型组		4.64±0.35 <sup>2)</sup>	29.00±3.17 <sup>2)</sup>	4.67±0.33 <sup>2)</sup>
甲巯咪唑组	0.005	2.82±0.34 <sup>4)</sup>	23.17±2.23	5.50±0.21 <sup>4)</sup>
左归丸低剂量组	1.85	4.07±0.56	26.98±4.64	5.34±0.21 <sup>4)</sup>
左归丸中剂量组	3.70	3.93±0.50	26.49±2.68	5.24±0.23 <sup>4)</sup>
左归丸高剂量组	7.40	2.87±0.63 <sup>4)</sup>	22.59±1.78 <sup>3)</sup>	5.48±0.15 <sup>4)</sup>

**3.3 左归丸对甲亢肾阴虚型大鼠肾功能指标 Scr、BUN 的影响** 与正常组比较,模型组 Scr、BUN 水平显著升高,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ );与模型组比较,左归丸各剂量组均能不同程度地显著恢复肾功能指标 Scr 水平( $P < 0.01$ );左归丸中、高剂量能明显降低 BUN 水平,差异具有统计学意义( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见表 4。

表4 左归丸对肾阴虚型大鼠Scr、BUN的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

Table 4 Effect of Zuoguiwan on Scr and BUN of kidney-Yin deficiency rats ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	Scr/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	BUN/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$
正常组		25.72±5.03	19.32±1.79
模型组		35.08±6.06 <sup>2)</sup>	29.40±6.09 <sup>2)</sup>
甲巯咪唑组	0.005	26.70±4.56 <sup>4)</sup>	21.23±6.47 <sup>3)</sup>
左归丸低剂量组	1.85	25.97±2.97 <sup>4)</sup>	25.71±7.46
左归丸中剂量组	3.70	24.83±2.34 <sup>4)</sup>	21.05±5.10 <sup>3)</sup>
左归丸高剂量组	7.40	25.40±4.95 <sup>4)</sup>	20.31±3.62 <sup>4)</sup>

3.4 左归丸对甲亢肾阴虚型大鼠能量代谢指标cAMP、cGMP的影响 与正常组比较,模型组cAMP、cAMP/cGMP显著升高( $P<0.01$ ),cGMP显著降低( $P<0.01$ );与模型组比较,左归丸各剂量组cAMP、cAMP/cGMP水平均显著下降并趋于正常水平( $P<0.01$ );左归丸低、中剂量组大鼠血清cGMP水平明显升高( $P<0.05, P<0.01$ )。见表5。

表5 左归丸对肾阴虚型大鼠cAMP、cGMP、cAMP/cGMP的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

Table 5 Effect of Zuoguiwan on cAMP, cGMP and cAMP/cGMP of kidney-Yin deficiency rats ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	cAMP/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	cGMP/ $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$	cAMP/cGMP/ $\mu\text{g}\cdot\text{mmol}^{-1}$
正常组		9.90±1.15	20.05±2.27	0.50±0.06
模型组		16.94±1.64 <sup>2)</sup>	15.79±1.60 <sup>2)</sup>	1.08±0.15 <sup>2)</sup>
甲巯咪唑组	0.005	9.81±0.68 <sup>4)</sup>	13.92±1.14	0.71±0.06 <sup>3)</sup>
左归丸低剂量组	1.85	9.81±0.83 <sup>4)</sup>	18.39±1.02 <sup>3)</sup>	0.53±0.04 <sup>4)</sup>
左归丸中剂量组	3.70	10.83±0.86 <sup>4)</sup>	20.99±1.85 <sup>4)</sup>	0.52±0.07 <sup>4)</sup>
左归丸高剂量组	7.40	10.02±1.10 <sup>4)</sup>	16.72±3.26	0.61±0.12 <sup>4)</sup>

3.5 左归丸对甲亢肾阴虚型大鼠氧化应激指标SOD、MDA、NADPH的影响 与正常组比较,模型组MDA、NADPH水平明显升高,SOD活性显著降低( $P<0.01$ );与模型组比较,左归丸各剂量组大鼠血清SOD活性明显升高( $P<0.05, P<0.01$ ),MDA含量显著降低( $P<0.01$ ),其中左归丸中、高剂量组NADPH水平明显升高( $P<0.05, P<0.01$ )。见表6。

3.6 左归丸对肾阴虚型大鼠脏器指数的影响 与正常组比较,模型组大鼠免疫器官指数、肾脏指数明显降低( $P<0.05, P<0.01$ );与模型组比较,给药组上述指标呈现不同程度增长作用( $P<0.05, P<0.01$ ),其中左归丸增长效果优于甲巯咪唑组。见表7。

3.7 左归丸对甲亢肾阴虚型模型大鼠肾及甲状腺病理的影响 HE染色显示正常组肾组织形态规则,肾小球和肾小管形态结构完整,排列整齐,肾间质清透

表6 左归丸对肾阴虚型大鼠血清SOD、MDA、NADPH的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

Table 6 Effect of Zuoguiwan on serum SOD, MDA and NADPH of kidney-Yin deficiency rats ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	SOD/ $\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$	MDA/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	NADPH/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
正常组		33.04±2.33	17.84±1.72	0.36±0.06
模型组		21.57±1.55 <sup>2)</sup>	25.49±2.63 <sup>2)</sup>	0.19±0.06 <sup>2)</sup>
甲巯咪唑组	0.005	35.29±3.43 <sup>4)</sup>	18.65±2.18 <sup>4)</sup>	0.17±0.08
左归丸低剂量组	1.85	28.53±3.46 <sup>3)</sup>	17.04±1.18 <sup>4)</sup>	0.28±0.10
左归丸中剂量组	3.70	33.45±1.73 <sup>4)</sup>	20.52±0.84 <sup>4)</sup>	0.31±0.07 <sup>3)</sup>
左归丸高剂量组	7.40	34.29±1.41 <sup>4)</sup>	18.78±2.48 <sup>4)</sup>	0.38±0.10 <sup>4)</sup>

表7 左归丸对肾阴虚型大鼠脏器指数的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

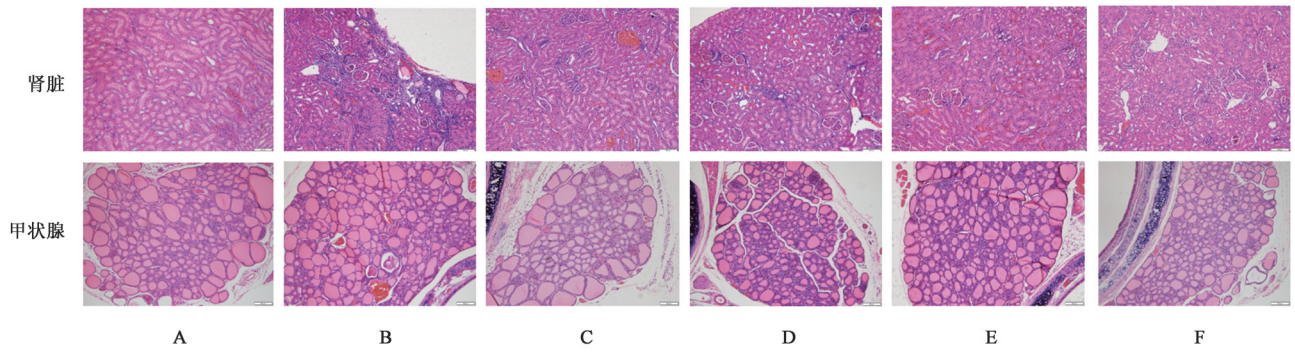
Table 7 Effect of Zuoguiwan on organ index of kidney-Yin deficiency rats ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	脾脏指数	胸腺指数	肾脏指数
正常组		1.66±0.12	0.67±0.08	7.22±0.46
模型组		1.11±0.14 <sup>2)</sup>	0.29±0.04 <sup>2)</sup>	6.46±0.37 <sup>1)</sup>
甲巯咪唑组	0.005	1.29±0.18 <sup>3)</sup>	0.31±0.08	7.45±0.97 <sup>4)</sup>
左归丸低剂量组	1.85	1.25±0.14	0.50±0.07 <sup>4)</sup>	7.60±0.31 <sup>4)</sup>
左归丸中剂量组	3.70	1.31±0.12 <sup>3)</sup>	0.52±0.13 <sup>4)</sup>	7.38±0.48 <sup>3)</sup>
左归丸高剂量组	7.40	1.26±0.06	0.44±0.13 <sup>4)</sup>	7.97±0.66 <sup>4)</sup>

干净;模型组大鼠肾小管和肾小球排列紊乱,肾间质内见大量炎症细胞浸润;与模型组比较,经过左归丸与甲巯咪唑干预后,肾阴虚模型大鼠的肾脏病理损害均有改善,其中以左归丸高剂量组的疗效显著,病理评分具有显著性差异( $P<0.01$ )。

甲状腺组织的HE病理结果显示,除了模型组大鼠甲状腺组织存在少数腮后腺体残留外,其他组甲状腺组织的腺体结构完整,滤泡大小均匀,滤泡上皮细胞呈单层立方或低柱状,滤泡腔内充满均匀的嗜酸性胶质,间质内未见淋巴细胞浸润等明显病理改变。结合前面血清激素水平的变化猜测,地塞米松可能通过多种机制影响甲状腺功能,包括抑制TSH分泌、影响甲状腺激素的外周代谢及免疫调节作用。这些机制可能导致甲状腺激素分泌增多,同时也可能影响甲状腺组织的正常发育,导致腮后腺体残留。见图1、表8。

3.8 左归丸改善甲亢肾阴虚型大鼠肾组织线粒体功能及炎症因子蛋白表达 与正常组比较,甲亢肾阴虚型模型大鼠肾中NDUFS4、COX4的表达水平明显降低( $P<0.05, P<0.01$ ),与模型组比较,给药后表达水平均明显升高( $P<0.05, P<0.01$ );与正常组比较,模型组炎症因子IFN- $\alpha$ 、IL-6明显升高( $P<0.05, P<0.01$ );



注: A. 正常组; B. 模型组; C. 甲硫咪唑组; D. 左归丸低剂量组; E. 左归丸中剂量组; F. 左归丸高剂量组

图1 左归丸对肾阴虚型大鼠肾脏及甲状腺病理变化的影响 (HE, ×100)

Fig. 1 Effect of Zuoguiwan on pathological changes of kidney and thyroid in rats (HE, ×100)

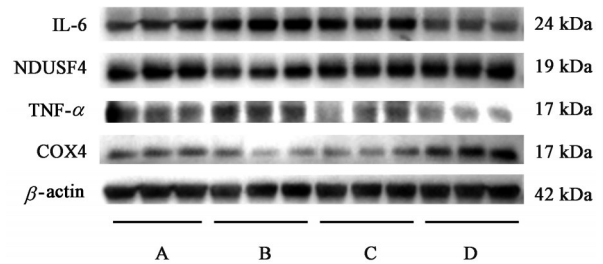
表8 左归丸对肾阴虚型大鼠肾组织HE病理评分的影响 [ $M(P_{25}, P_{75}), n=8$ ]

Table 8 Effect of Zuoguiwan on HE pathological score of renal tissue of kidney-Yin deficiency rats [ $M(P_{25}, P_{75}), n=8$ ]

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	评分/分
正常组		0.13(0.00, 0.00)
模型组		1.13(1.00, 1.00) <sup>2)</sup>
甲硫咪唑组	0.005	0.50(0.00, 1.00)
左归丸低剂量组	1.85	0.63(0.00, 1.00)
左归丸中剂量组	3.70	0.38(0.00, 1.00)
左归丸高剂量组	7.40	0.13(0.00, 0.00) <sup>4)</sup>

与模型组比较, 给药组炎症因子IFN- $\alpha$ 、IL-6显著降低 ( $P<0.01$ ), 左归丸高剂量组效果更佳。见图2、表9。

3.9 左归丸改善甲亢肾阴虚型大鼠肾组织DRD4/NOX4通路蛋白表达水平 与正常组比较, 模型组大鼠肾组织中的NOX4、p-p38 MAPK/p38 MAPK的



注: A. 正常组; B. 模型组; C. 甲硫咪唑组; D. 左归丸高剂量组 (图3同)

图2 各组大鼠肾组织线粒体功能及炎症因子蛋白表达电泳

Fig. 2 Electrophoresis of mitochondrial function and protein expression of inflammatory factors in renal tissues of rats in each group

蛋白表达水平显著升高, 差异具有统计学意义 ( $P<0.01$ ), DRD4蛋白表达明显降低 ( $P<0.05$ ), 给药后各组均能不同程度地改善并恢复至正常状态 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。见表10、图3。

表9 左归丸对肾阴虚型大鼠线粒体功能及炎症因子蛋白表达的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=3$ )

Table 9 Effect of Zuoguiwan on mitochondrial function and expression of inflammatory factors in renal tissue of kidney-Yin deficiency rats ( $\bar{x}\pm s, n=3$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	IL-6/ $\beta$ -actin	NDUSF4/ $\beta$ -actin	COX4/ $\beta$ -actin	TNF- $\alpha$ / $\beta$ -actin
正常组		0.88 $\pm$ 0.085	0.99 $\pm$ 0.021	0.52 $\pm$ 0.06	0.75 $\pm$ 0.16
模型组		1.21 $\pm$ 0.078 <sup>2)</sup>	0.81 $\pm$ 0.062 <sup>2)</sup>	0.28 $\pm$ 0.15 <sup>1)</sup>	1.00 $\pm$ 0.07 <sup>1)</sup>
甲硫咪唑组	0.005	0.97 $\pm$ 0.057 <sup>4)</sup>	0.89 $\pm$ 0.033 <sup>3)</sup>	0.42 $\pm$ 0.04	0.98 $\pm$ 0.13
左归丸高剂量组	7.40	0.67 $\pm$ 0.030 <sup>4)</sup>	0.88 $\pm$ 0.014 <sup>3)</sup>	0.81 $\pm$ 0.09 <sup>4)</sup>	0.63 $\pm$ 0.15 <sup>4)</sup>

表10 左归丸对肾阴虚型大鼠肾组织DRD4/NOX4通路蛋白表达的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=3$ )

Table 10 Effect of Zuoguiwan on expression of DRD4/NOX4 pathway protein in renal tissue of kidney-Yin deficiency rats ( $\bar{x}\pm s, n=3$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	p-p38 MAPK/ $\beta$ -actin	p38 MAPK/ $\beta$ -actin	p-p38 MAPK/p38 MAPK	NOX4/ $\beta$ -actin	DRD4/ $\beta$ -actin
正常组		0.84 $\pm$ 0.06	1.08 $\pm$ 0.23	0.81 $\pm$ 0.23	0.55 $\pm$ 0.14	0.98 $\pm$ 0.16
模型组		1.11 $\pm$ 0.18	0.41 $\pm$ 0.08 <sup>2)</sup>	2.84 $\pm$ 0.93 <sup>2)</sup>	1.16 $\pm$ 0.12 <sup>2)</sup>	0.68 $\pm$ 0.08 <sup>1)</sup>
甲硫咪唑组	0.005	0.71 $\pm$ 0.38 <sup>3)</sup>	0.53 $\pm$ 0.02	1.35 $\pm$ 0.76 <sup>3)</sup>	1.48 $\pm$ 0.25	0.86 $\pm$ 0.13
左归丸高剂量组	7.40	0.32 $\pm$ 0.02 <sup>4)</sup>	0.62 $\pm$ 0.11	0.53 $\pm$ 0.06 <sup>4)</sup>	0.78 $\pm$ 0.17 <sup>3)</sup>	0.96 $\pm$ 0.16 <sup>3)</sup>

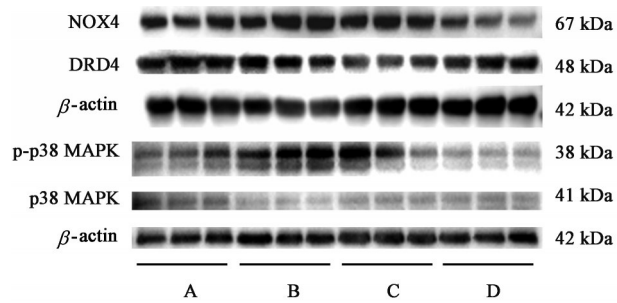


图3 各组大鼠肾组织DRD4/NOX4信号通路蛋白表达电泳  
Fig. 3 Electrophoresis of DRD4/NOX4 signaling pathway protein expression in renal tissues of rats in each group

#### 4 讨论

肾阴虚是甲亢的主要中医证候类型之一<sup>[8]</sup>。中医理论认为,“肾为先天之本”,肾阴亏虚可致虚火内生,虚火上炎则灼伤津液,形成痰火互结于颈前,引发瘰疬<sup>[18]</sup>。现代研究表明,甲亢患者因甲状腺激素(T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub>)水平升高,导致全身高代谢状态,加速能量消耗及氧化应激反应,进一步耗损肾阴,形成“阴虚火旺”的恶性循环<sup>[2]</sup>。在此过程中,肾阴不足可导致肾失封藏,表现为精微外泄(如蛋白尿、尿蛋白定量升高)和肾小管浓缩功能障碍(多饮、多尿)<sup>[19]</sup>。实验研究发现,甲亢小鼠模型中肾组织氧化应激标志物(如MDA、NADPH)显著升高,同时伴随抗氧化酶(SOD)活性降低,提示线粒体功能障碍与肾阴虚证候的关联<sup>[20]</sup>。此外,甲亢引起的高血钙状态可加速肾钙质沉积,导致肾小管损伤肾脏衰竭,这与中医“肾阴亏虚,虚火灼津成痰瘀”的病机相契合。

甲亢肾阴虚证候模型构建方法多样,目前常用的有甲状腺素造模法、甲状腺素联合利血平造模法、地塞米松造模法。其中地塞米松造模法具有造模周期短(一般4~7 d即可造模成功)、造模因素单一、可控性强等优势,在显著升高甲状腺激素水平的同时具备肾阴虚的特征<sup>[21-22]</sup>。大剂量/长时间的地塞米松可通过激活肾素-血管紧张素系统(RAS)导致肾小球高滤过、肾小管间质纤维化<sup>[23]</sup>,同时其免疫抑制作用可能导致机体免疫力下降,增加感染风险,进一步损害肾脏。这一结果与中医“肾阴虚”证候中“肾失封精、精微外泄”的理论一致,表明该模型能同时模拟甲亢代谢紊乱、肾阴虚证及肾脏病理损伤,为研究滋阴补肾药物的多靶点作用提供了理想平台。

本研究采用长时间注射地塞米松进行甲亢肾阴虚模型诱导,造模7 d后对大鼠的成模情况进行评价,结果显示模型组大鼠暴躁易怒、生长缓慢,T<sub>3</sub>、

T<sub>4</sub>、cAMP/cGMP水平显著升高,TSH水平显著降低,符合甲亢诊断指标的同时与临床上肾阴虚患者能量代谢异常的变化趋势一致<sup>[24-25]</sup>,提示本文甲亢肾阴虚型大鼠模型造模成功。

氧化应激是甲亢肾阴虚型的重要病理生理机制。氧化应激导致ROS生成增加和抗氧化防御系统受损,可引起肾脏细胞损伤和功能障碍。研究发现,氧化应激可激活NOX4,进而产生大量ROS,导致线粒体功能障碍和细胞凋亡<sup>[26]</sup>。在衰老小鼠肾脏纤维化模型中,NOX4/NOD样受体蛋白3(NLRP3)信号通路的激活与氧化应激密切相关<sup>[27]</sup>。此外,NOX4衍生的ROS还可通过激活NLRP3炎症小体促进白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )成熟,同时激活核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路诱导TNF- $\alpha$ 和IL-6表达<sup>[27]</sup>。这些炎症因子的过度表达进一步加剧了肾脏损伤。

近年来,DRD4因其在调控NOX4中的关键作用备受瞩目。DRD4激活可通过抑制p38 MAPK磷酸化,减少NOX4介导的ROS生成,从而减轻肾损伤<sup>[11,28]</sup>。甲亢状态下,甲状腺激素的过量分泌可通过cAMP通路增加cAMP水平,可通过激活蛋白激酶A(PKA),影响DRD4的磷酸化与内化,或是通过转录因子[如环磷腺苷效应元件结合蛋白(CREB)]抑制DRD4基因表达,影响多巴胺信号<sup>[29-31]</sup>,加剧患者烦躁焦虑等症状。相反,DRD4激活可通过抑制腺苷酸环化酶(AC)降低cAMP水平,进而抑制p38 MAPK磷酸化<sup>[32-33,12]</sup>。p38 MAPK的失活进一步减少NOX4的转录调控因子(如NF- $\kappa$ B)的核转位,最终下调NOX4表达<sup>[34]</sup>。这一通路的激活可显著减少NOX4介导的ROS生成,从而减轻氧化应激和肾脏损伤<sup>[27]</sup>。

本研究中模型组大鼠甲状腺激素水平显著升高,TSH水平降低,甲状腺组织出现腮腺体残留的发育异常现象,提示甲亢代谢紊乱成功建立。模型组大鼠cAMP水平升高,cGMP水平降低,同时cAMP/cGMP值也显著升高。同时,模型组大鼠肾组织的炎症因子TNF- $\alpha$ 、IL-6表达升高,可能长期使用地塞米松导致机体免疫功能异常,导致免疫复合物在肾间质沉积,引发的炎症反应<sup>[35]</sup>,Scr、BUN显著升高,提示地塞米松成功诱导肾功能损害。肾组织MDA、NADPH显著升高,SOD活性降低,表明氧化应激反应显著增强。Western blot结果显示,模型组大鼠肾组织中p-p38 MAPK/p38 MAPK值显著升高,NOX4表达上调,提示DRD4/NOX4/p38 MAPK

通路过度激活。左归丸高剂量干预后,可显著逆转大鼠提升模型大鼠体质量增长率,明显降低血清 $T_3$ 、 $T_4$ 水平,显著升高TSH水平,甲状腺组织形态发育正常,调节cAMP/cGMP值至正常水平。左归丸还可显著降低Scr和BUN,提升肾组织SOD活性,显著降低MDA含量,提示其具有显著的抗氧化和肾脏保护作用。Western blot结果显示,左归丸显著降低p-p38 MAPK/p38 MAPK值,提示其可能通过DRD4-cAMP-p38 MAPK轴抑制NOX4活性。此外,左归丸下调NOX4后,ROS生成减少,可能是其降低TNF- $\alpha$ 、IL-6水平的关键机制。这些结果表明,左归丸通过多靶点作用同时改善甲亢代谢紊乱、肾功能损伤及氧化应激状态。

肾阴虚状态下DRD4表达抑制,导致p38 MAPK/NOX4信号通路过度激活,引发系统性氧化应激,与甲亢代谢亢进( $T_3$ 、 $T_4$ 分泌增加)及肾精失固(Scr、BUN水平升高)形成病理闭环。本研究首次揭示DRD4/NOX4信号通路在甲亢肾阴虚证中的桥梁作用,为“肾主生殖发育”“肾为水火之宅”等理论提供分子层面的证据支撑。

**[利益冲突]** 本研究保持学术独立性,与企业不存在干预性关联;本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] LEE S Y, PEARCE E N. Hyperthyroidism: A review [J]. JAMA, 2023, 330(15): 1472-1483.
- [2] 单忠艳, 滕卫平. 甲状腺疾病领域近十年的研究进展及热点问题[J]. 中华内科杂志, 2024, 63(6): 525-530.
- SHAN Z Y, TENG W P. Progresses and hot spots of thyroid diseases in the past decade [J]. Chin J Intern Med, 2024, 63(6): 525-530.
- [3] WEI M Y, JIA W Y, JIANG Y J, et al. Efficacy and safety of Danggui Liuhuang decoction combined with antithyroid drugs for hyperthyroidism: A systematic review and meta-analysis [J]. J Ethnopharmacol, 2025, 341: 119253.
- [4] 杨婷婷. 中西医结合治疗甲状腺功能亢进症的安全性分析: 评《甲状腺疾病诊断与治疗》[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(23): 162.
- YANG T T. Safety analysis of combined Chinese and western medicine in the treatment of hyperthyroidism: Review of diagnosis and treatment of thyroid diseases [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2021, 27(23): 162.
- [5] 李玉洁, 刘拓, 王璐琪, 等. 符合中医药特点的中药药效评价创新方法: 基于五脏关联规律的中药复方“同治/同调”药效优势表征体系构建思考[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(23): 19-26.
- LI Y J, LIU T, WANG L Q, et al. Innovation of methods for efficacy evaluation of traditional Chinese medicine compound prescriptions: Establishment of characterization system for

simultaneous treatment/regulation based on correlation patterns of five Zang-organs [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(23): 19-26.

- [6] BASU G, MOHAPATRA A. Interactions between thyroid disorders and kidney disease [J]. Indian J Endocrinol Metab, 2012, 16(2): 204-213.
- [7] MOHAMEDALI M, REDDY MADDIKA S, VYAS A, et al. Thyroid disorders and chronic kidney disease [J]. Int J Nephrol, 2014, doi: 10. 1155/2014/520281.
- [8] 肖丹, 唐宇, 刘子毓, 等. 龟甲胶滋阴功效及对甲亢阴虚证的研究进展[J]. 江西中医药大学学报, 2019, 31(1): 120-124.
- XIAO D, TANG Y, LIU Z Y, et al. Research progress on replenishing Yin of tortoiseshell glue and Yin deficiency syndrome on hyperthyroidism [J]. J Jiangxi Univ Chin Med, 2019, 31(1): 120-124.
- [9] 董莹, 刘素荣. 复发性甲亢患者体质及证型规律分析[J]. 环球中医药, 2022, 15(2): 217-221.
- DONG G, LIU S R. Analysis of constitution and pattern of recurrent hyperthyroidism [J]. Glob Tradit Chin Med, 2022, 15(2): 217-221.
- [10] 孙科, 高天舒. 甲状腺功能亢进症中医证候学调查[J]. 实用中医内科杂志, 2019, 33(9): 1-3.
- SUN K, GAO T S. Investigation on TCM syndrome of hyperthyroidism [J]. J Pract Tradit Chin Intern Med, 2019, 33(9): 1-3.
- [11] 贾赞赞, 徐洪涛, 鄧扶旻. 基于阴虚论治甲状腺功能亢进症[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(3): 1009-1017.
- JIA Z Z, XU H T, ZHI F M. Treatment of hyperthyroidism based on Yin deficiency theory [J]. J Clin Pers Med, 2024, 3(3): 1009-1017.
- [12] 刘晓静. 亲环素D介导促甲状腺激素诱发的内皮线粒体氧化损伤的研究[D]. 济南: 山东大学, 2018.
- LIU X J. Studies on the role of calcitriol in mediating thyroid hormone-induced endothelial mitochondrial oxidative damage [D]. Jinan: Shandong University, 2018.
- [13] 钱宏梁, 潘志强, 王晓敏, 等. 不同剂量地塞米松诱发小鼠药源性虚证评价研究[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(2): 611-615
- QIAN H L, PAN Z Q, WANG X M, et al. Evaluation on drug-induced deficiency syndrome of mice induced by different doses of dexamethasone [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2020, 35(2): 611-615
- [14] 付海尔, 李建民, 刘玉红. 左归丸对肾阴虚模型大鼠神经-内分泌-免疫功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(22): 155-159.
- FU H E, LI J M, LIU Y H. Effect of Zuoguiwan on neuro-endocrine-immune function of kidney-Yin deficiency rats [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2017, 23(22): 155-159.
- [15] 叶雪珂, 单国顺, 付郁, 等. 靶向代谢组学联合16SrRNA基因测序分析地黄炮制前后对肾阴虚证大鼠肠道菌群的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(12): 1700-1712.
- YE X K, SHAN G S, FU Y, et al. Targeted metabolomics combined with 16S rRNA gene sequencing to analyze the effect of Rehmanniae Radix on intestinal flora in rats with

- kidney Yin deficiency syndrome before and after processing [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2023, 34 (12) : 1700-1712.
- [16] 高月彩,王旭,刘荣格,等. 黄芪甲苷调控p38 MAPK/NF- $\kappa$ B信号通路改善甲亢大鼠细胞凋亡的机制[J]. *河北医学*, 2023,29(5):726-732.  
GAO Y C, WANG X, LIU R G, et al. Mechanism of astragaloside regulating p38 MAPK/NF- $\kappa$ B signaling pathway to improve apoptosis in hyperthyroidism rats [J]. *Hebei Med*,2023, 29(5):726-732.
- [17] 王宣尹,陈丽珠,杜珏萌,等. 基于“种子-土壤”学说探讨化痰消癥颗粒调控铁死亡治疗输卵管妊娠的作用机制[J]. *中药新药与临床药理*,2025,36(1):1-8.  
WANG X Y, CHEN L Z, DU J M, et al. Exploration on the mechanism of Huayu Xiaozheng granules on regulating ferroptosis in treating tubal pregnancy based on the "seed-soil theory"[J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2025, 36 (1):1-8.
- [18] 廖为保,刘怀珍,王慧慧,等. 中医药防治弥漫性毒性甲状腺肿的临床研究进展[J]. *江西中医药大学学报*,2020,32(4):120-124.  
LIAO W B, LIU H Z, WANG H H, et al. Progress in clinical research of traditional Chinese medicine for prevention and treatment of Graves disease [J]. *J Jiangxi Univ Chin Med*, 2020,32(4):120-124.
- [19] 郭兆安. 对肾小球性蛋白尿中医病因病机的认识及治疗[J]. *中国医药科学*,2020,10(23):93-96.  
GUO Z A. Understanding of the etiology and pathogenesis of renal glomerular proteinuria from the perspective of traditional Chinese medicine and the corresponding treatment [J]. *China Med Pharm*, 2020, 10(23):93-96.
- [20] ALBRAHIM T, ROBERT A. Renal protective effects of grape seed extract treatment against Eltroxin-induced hyperthyroidism, kidney damage, and oxidative stress in male mice [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2020, 27 (15) : 17963-17971.
- [21] 夏炳江,童培建,孙燕,等. 地塞米松致骨质疏松肾阴虚型病证结合模型构建与评价的实验研究[J]. *中国骨伤*,2014,27(8):673-679.  
XIA B J, TONG P J, SUN Y, et al. Methods and evaluations on the steroid induced osteoporosis mice model with the type of kidney Yin deficiency[J]. *China J Orthop Traumatol*,2014, 27(8):673-679.
- [22] 黄文慧,张莉莉,郭伊霖,等. 肾阴虚证模型的构建及实验研究进展[J]. *中国药业*,2017,26(10):1-7.  
HUANG W H, ZHANG L L, GUO Y L, et al. Construction of kidney-Yin deficiency syndrome model and its experimental research progress[J]. *China Pharm*,2017,26(10):1-7.
- [23] LIU H L, ZHOU L, WANG X F, et al. Dexamethasone upregulates macrophage PIEZO1 via SGK1, suppressing inflammation and increasing ROS and apoptosis [J]. *Biochem Pharmacol*,2024, 222: 116050.
- [24] BRESCIA M, CHAO Y C, KOSCHINSKI A, et al. Multi-compartment, early disruption of cGMP and cAMP signalling in cardiac myocytes from the mdx model of duchenne muscular dystrophy[J]. *Int J Mol Sci*,2020,21(19):7056.
- [25] GUO T L, CHEN Y Y, XU H S, et al. Gut microbiome in neuroendocrine and neuroimmune interactions: The case of genistein[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*,2020,402:115130.
- [26] GU X, ZHANG L, SUN M, et al. Dexamethasone promotes renal fibrosis by upregulating ILT4 expression in myeloid-derived suppressor cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28 (9) : e18310.
- [27] REIS J, GORGULLA C, MASSARI M, et al. Targeting ROS production through inhibition of NADPH oxidases [J]. *Nat Chem Biol*,2023,19(12):1540-1550.
- [28] WANG F H, WANG H, LIU X J, et al. Neuregulin-1 alleviate oxidative stress and mitigate inflammation by suppressing NOX4 and NLRP3/Caspase-1 in myocardial ischaemia-reperfusion injury [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25 (3) : 1783-1795.
- [29] GAO Y, LU X, ZHANG G Y, et al. DRD4 alleviates acute kidney injury by suppressing ISG15/NOX4 axis-associated oxidative stress[J]. *Redox Biol*,2024, 70: 103078.
- [30] 薛靛,文达,史新竹,等. TSH-THSR-cAMP-PKA信号通路在哺乳期大鼠乳腺摄碘过程中的作用[J]. *中华地方病学杂志*,2022,41(7):532-539.  
XUE L, WEN D, SHI X Z, et al. The role of TSH-THSR-cAMP-PKA signal pathway in the process of iodine uptake in lactating rat mammary gland [J]. *Chin J Endemiol*, 2022, 41 (7):532-539.
- [31] 刘洪凤,安子宜,董泽嵩,等. 多巴胺D4受体对酒精依赖大鼠海马区cAMP/PKA通路的影响[J]. *蚌埠医学院学报*, 2022,47(11):1488-1491.  
LIU H F, AN Z Y, DONG Z S, et al. Effect of dopamine D4 receptor on cAMP/PKA pathway in the hippocampus of alcohol-dependent rats[J]. *J Bengbu Med Coll*,2022,47(11):1488-1491.
- [32] WANG L F, HAN L C, XUE P, et al. Dopamine suppresses osteoclast differentiation via cAMP/PKA/CREB pathway[J]. *Cell Signal*,2021, 78:109847.
- [33] ZHANG M Y, CHEN T, LU X, et al. G protein-coupled receptors (GPCRs): Advances in structures, mechanisms and drug discovery[J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2024,9(1):88.
- [34] 曹静,刘昭娅,胥茜,等. NADPH氧化酶家族在心血管疾病中作用的研究进展[J]. *中南大学学报:医学版*,2019,44(11):1258-1267.  
CAO J, LIU Z Y, XU Q, et al. Research progress in NADPH oxidase family in cardiovascular diseases [J]. *J Cent South Univ: Med Sci*,2019,44(11):1258-1267.
- [35] CHIOU J T, SHI Y J, LEE Y C, et al. Carboxyl group-modified  $\alpha$ -lactalbumin induces TNF- $\alpha$ -mediated apoptosis in leukemia and breast cancer cells through the NOX4/p38 MAPK/PP2A axis[J]. *Int J Biol Macromol*,2021,187:513-527.

[责任编辑 周冰冰]