

基于网络药理学和分子对接探讨雷公藤多苷治疗 Graves 病的潜在机制

万会娜¹, 张国玉¹, 段飞², 符宇², 燕树勋^{2,3*}

(1. 河南中医药大学第一临床医学院, 河南 郑州 450000; 2. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000; 3. 国家中医药管理局湖北陈氏瘰病学术流派传承工作室河南工作站, 河南 郑州 450000)

摘要: **目的** 基于网络药理学和分子对接探讨雷公藤多苷治疗 Graves 病的潜在药理机制。**方法** 通过 TCMSp 数据库获取雷公藤多苷的主要化学成分及其靶点, 根据 PharmMapper 数据库预测活性成分靶点, ADME 筛选中药活性组分; 通过 Gencards、OMIM、TTD、Disgnet 数据库获取 Graves 病的主要靶点, 利用 STRING 平台进行蛋白质相互作用分析, 构建 PPI 网络并挖掘网络中潜在的蛋白质功能模块。采用 Metascape 平台分析“药物-成分-靶点”及其参与的生物过程及通路, 而后采用 Cytoscape3.7.2 软件构建“雷公藤多苷成分-Graves 病靶点-通路”网络。最后在 PDB 数据库下载 Graves 病核心靶点与活性成分小分子, 运用 PYBYL-X 2.0 软件进行分子对接, 最终选择 Docking score 最高的结构进行评估。**结果** 筛选出雷公藤多苷活性成分 30 个, 成分靶点 82 个, 疾病靶点 1 699 个。雷公藤多苷成分治疗 Graves 病靶点核心活性成分为萨拉子酸、雷公藤乙素、雷公藤内酯甲、雷公藤甲素、川陈皮素、16-羟基雷公藤内酯醇等。交集核心靶点 34 个, 主要有 ADAM17、ESR2、ESR1、PGR、HSP90AA1、IGF1R、PIK3CG、EGFR、MAPK14、ITGAL、SRC 等。雷公藤多苷治疗 Graves 病的生物学通路有 6 条, 主要有雌激素信号通路、催乳素信号通路、Rap1 信号通路、幽门螺杆菌感染中的上皮细胞信号传导通路等。其功能分析 25 条, 主要对雌激素激活序列特异性 DNA 结合、MAP 激酶活性的正调控、类固醇激素受体等活动的参与及调控。分子对接验证显示关键靶点与活性成分之间结合活性较好, 尤其是萨拉子酸与 MAPK14、EGFR 的结合。**结论** 雷公藤多苷治疗 Graves 病的途径可能是通过多种活性成分和靶点的互相作用, 调控雌激素信号通路等多条信号通路干预细胞迁移、增殖和凋亡。

关键词: 雷公藤多苷; Graves 病; 网络药理学; 分子对接

中图分类号: R966

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2023)06-2039-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.06.050

弥漫性毒性甲状腺肿 (Graves 病) 是甲状腺功能亢进症的最常见原因, 其症状和体征的严重程度与病史长短、激素升高的程度和病人年龄等因素相关。Graves 发病机制较为复杂, 涉及到造血、免疫等多个系统, 且多种相关信号通路之间存在交互。目前, 常用的治疗 Graves 病药物作用靶点单一, 效果不够显著, 且有一定的副作用。雷公藤多苷系卫矛科雷公藤属植物雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f. 的干燥根去皮根心提取, 经纯化后取得的一种脂溶性成分混合物。因其抗炎、免疫调节效果显著, 被冠以“中草药激素”之名^[1]。近年来有研究进一步证实了雷公藤多苷具有抗炎、抗病毒、免疫调节等多种作用^[2]。也有越来越多的学者更加关注雷公藤多苷治疗 Graves 病的研究^[3-6]。研究表明, 雷公藤多苷对甲状腺相关疾病有明确的疗效, 能够缓解临床症状, 有效抑制血管细胞凋亡和舒张血管等^[7]。因此, 探索雷公藤多苷治疗 Graves 病的作用机制具有重要意义。

虽然较多学者关注雷公藤多苷治疗 Graves 病的临床疗效, 但其药效物质基础及作用机制仍不明确。网络药理学

集系统生物学、多向药理学、计算机科学等多学科为一体, 可以更全面地反映药物成分对疾病多靶点、多途径交互网络的作用机制。因此, 本研究运用网络药理学-分子对接初步探讨雷公藤多苷治疗 Graves 病的多成分、多靶点、多通路的作用机制, 为 Graves 病的临床应用及实验研究提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 雷公藤多苷活性成分筛选 根据 TCMSp 数据库 (<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>) 筛选出与雷公藤相关的所有化学成分 420 种, 根据药代动力学 (ADME) 参数确定口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 、类药性 (drug-likeness, DL) ≥ 0.18 作为筛选标准。

1.2 雷公藤多苷活性成分靶点预测及“活性成分-靶点”网络图构建 通过 TCMSp 平台筛选出预测化合物相关的潜在靶点, 运用 Uniprot 蛋白质数据库 (<https://www.uniprot.org>) 中 Uniprot KB 搜索功能将化合物作用的蛋白质靶点通过输入靶点名称并选择物种为人, 将检索到的所有靶点蛋白进行标准化。进而采用 Cytoscape3.7.2 网络图

收稿日期: 2021-10-06

基金项目: 河南省中医药科学研究专项课题 (20-21ZY1016)

作者简介: 万会娜 (1993—), 女, 硕士生, 研究方向为中医药防治内分泌。Tel: 15936115301, E-mail: wanhuina2018@163.com

* **通信作者:** 燕树勋 (1974—), 男, 博士, 教授, 研究方向为中医药防治内分泌。Tel: 13383861812, E-mail: ysx982001@163.com

像化软件构建“活性成分-靶点”网络图。网络中活性成分和靶点以节点表示，连接则代表各种生物分子之间的互相作用。

1.3 Graves病相关靶点检索 本研究以“Graves”“Graves disease”“Diffuse toxic goiter”作为疾病检索词在被公认的疾病靶点数据库(GeneCards、TTD、DrugBank、OMIM、DISGENET)中得到Graves病已知相关靶点。

1.4 蛋白质-蛋白质相互作用网络图构建及关键靶点筛选 为确定雷公藤多苷相关靶点与Graves病靶点间的相互作用，利用Venn在线工具(<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>)取二者交集靶点并绘制韦恩图。运用STRING平台(<https://string-db.org/>)将交集靶点构建蛋白互作(PPI)网络模型，生物种类选择“*Homo sapiens*”，最小相互作用阈值设为“medium confidence = 0.4”，其他参数均保持默认设置，得到PPI网络。然后通过Cytoscape 3.7.2软件的“Network Analysis”插件功能进行分析研究，依据度值、介数确定关键靶蛋白。

1.5 雷公藤多苷成分-Graves病靶点功能与通路富集分析 本研究依据DAVID 6.8数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)对交集靶点进行GO功能和KEGG通路富集分析，从生物过程(biological process, BP)、分子功能(molecular function, MF)和细胞组成(cellular component, CC)对雷公藤多苷成分的靶点蛋白作用进行标准化表达，并绘制GO分析条目图和KEGG通路富集分析气泡图。

1.6 雷公藤多苷成分-Graves病靶点-通路网络图构建 采用Cytoscape 3.7.2软件构建雷公藤多苷成分-Graves病靶点-通路网络图，利用Cytoscape 3.7.2软件的“Network Analysis”功能分析有效成分及靶点的网络拓扑参数，包括连接度(Degree)、介数(Betweenness)及紧密度(Closeness)等，并根据网络拓扑学参数判断核心靶点及发挥药效的主要活性成分。

1.7 分子对接验证 筛选“活性成分-靶点-通路”网络中中度值(Degree)排名靠前的活性成分与靶点MAPK14、EGFR进行分子对接。在PDB数据库(<https://www.rcsb.org>)平台下载Graves病核心靶点，保存格式为.pdb。从TCMSP数据库下载活性成分的小分子，保存格式为.mol2。将上述准备的文件导入PYBYL-X 2.0开始移除水分子及原配体后进行加氢、计算电荷等，最后进行分子对接，最终选择Docking score最高的结构，运用PYBYL-X 2.0软件进行绘图。

2 结果

2.1 雷公藤多苷活性成分筛选 通过TCMSP数据库检索到活性成分144个，根据OB和DL值筛选得到活性成分27个。经SwissADME网站补充TCMSP数据库未预测到的活性化合物的4个已知靶点。补充完整后在PharmMapper数据库检索所有靶蛋白，根据条件筛选后得到30个有对应靶点的活性成分，详见表1。完善雷公藤多苷靶点后，根据拟合分数(fit score) ≥ 0.9 得到预测化合物对应的靶蛋白

82个。

2.2 Graves病相关靶点筛选 从GeneCards数据库中得到靶点949个，设定Score ≥ 10 得到Graves病的潜在靶点386个。结合OMIM、TTD、DISGENT数据库补充相关靶点，合并后删除重复值，最终得到1699个Graves病靶点。

2.3 雷公藤多苷成分-Graves病靶点PPI网络的构建 将筛选得到的雷公藤多苷活性成分靶点与Graves病靶点取交集，并通过Venn在线工具绘制韦恩图，得到雷公藤多苷成分-Graves病共同靶点34个，见图1。进而将交集靶点提交至STRING11.0平台，获得雷公藤多苷成分-Graves病靶点PPI网络，见图2。在PPI网络中有34个节点(2个游离)、124条相互作用连线。此网络平均度值为4.43，平均介数为0.069，根据网络拓扑学参数，共筛选11个度值和介数均高于平均值的关键靶蛋白，即为ADAM17、ESR2、ESR1、PGR、HSP90AA1、IGF1R、PIK3CG、EGFR、MAPK14、ITGAL、SRC。说明这几种蛋白在雷公藤多苷药理机制中发挥关键作用，其中ESR1、MAPK14分别在网络中的连接度均为9，介数为0.1813、0.1696，紧密度均为0.5094，预测ESR1、MAPK14为雷公藤多苷治疗Graves病的最主要靶点。

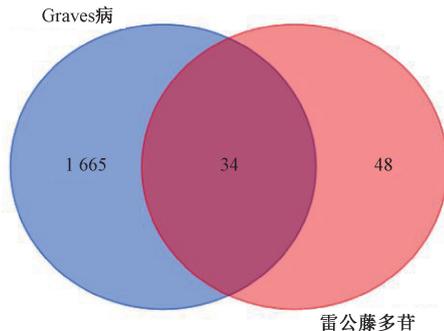


图1 雷公藤多苷-Graves病靶点韦恩图

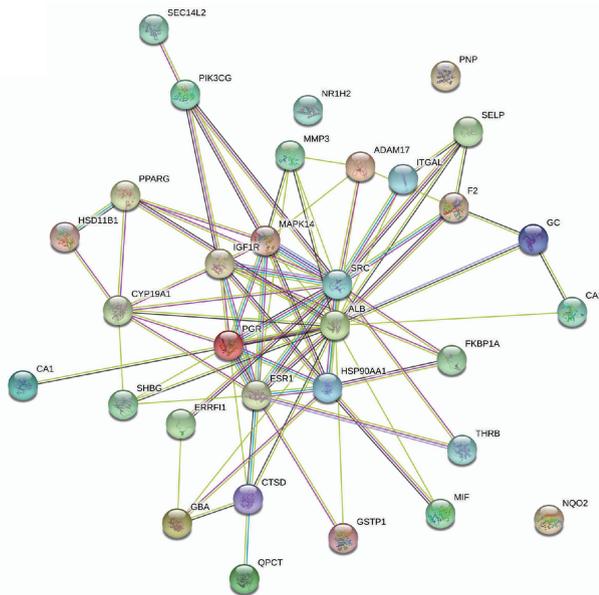


图2 雷公藤多苷成分-Graves病靶点PPI网络

表1 雷公藤多苷主要活性成分

Mol ID	标记	主要活性成分	OB/%	DL
MOL003182	LGT1	(+)-medioresinol di- <i>O</i> -beta- <i>D</i> -glucopyranoside_qt ((+)-间苯二酚二- <i>O</i> -β- <i>D</i> -吡喃葡萄糖苷)	60.69	0.62
MOL003184	LGT2	neotriptophenolide(雷酚新内酯)	45.42	0.53
MOL003185	LGT3	triptoterpenol(雷公藤酚)	48.84	0.38
MOL003187	LGT4	triptolide(雷公藤甲素)	51.29	0.68
MOL003188	LGT5	tripchlorolide(雷公藤氯内酯醇)	78.72	0.72
MOL003192	LGT6	triptonide(雷公藤内酯酮)	67.66	0.70
MOL003196	LGT7	tryptophenolide(雷酚内酯)	48.50	0.44
MOL003199	LGT8	3-(5,8-dihydroxy-2-oxochromen-7-yl)-4-hydroxy-5-methylchromen-2-one 4-(3-(5,8-二羟基-2-氧代苯并吡喃-7-基)-2-羟基-5-甲基苯并吡喃-4-酮)	61.85	0.54
MOL003206	LGT9	canin(清艾菊素 a)	77.41	0.33
MOL003209	LGT10	celalocinnine(南蛇藤别肉桂酰胺碱)	83.47	0.59
MOL003217	LGT11	isoxanthohumol(异黄酮醇)	56.81	0.39
MOL003222	LGT12	salazinic acid(水杨嗞酸)	36.34	0.76
MOL003224	LGT13	tripdiotolnide(雷公藤内酯二醇酮)	56.40	0.67
MOL003225	LGT14	hypodiolide a(雷公藤福定)	76.13	0.49
MOL003232	LGT15	triptofordin b1(雷公藤弗定 b1)	39.55	0.84
MOL003244	LGT16	triptonide(雷公藤内酯酮)	68.45	0.68
MOL003248	LGT17	triptoterpene(雷酚萜甲醚)	48.57	0.28
MOL003279	LGT18	triptolidenol(雷醇内酯)	75.23	0.66
MOL003280	LGT19	triptonolide(雷酚酮内酯)	49.51	0.49
MOL000422	LGT20	kaempferol(山柰酚)	41.88	0.24
MOL002058	LGT21	medioresil(皮树脂醇)	57.20	0.62
MOL003283	LGT22	(+)-isolariciresinol(异落叶松脂素)	66.51	0.39
MOL004443	LGT23	zhebeiresinol(浙贝素)	58.72	0.19
MOL005828	LGT24	nobiletin(川陈皮素)	61.67	0.52
MOL007415	LGT25	asperglauclide(金色酰胺醇酯)	58.02	0.52
MOL009386	LGT26	3,3'-bis-(3,4-dihydro-4-hydroxy-6-methoxy)-2 <i>H</i> -1-benzopyran (3,3'-双-(3,4-二氢-4-羟基-6-甲氧基)-2 <i>H</i> -1-苯并吡喃)	52.11	0.54
—	LGT27	tripdiolide(雷公藤乙素)*	—	—
—	LGT28	16-Hydroxytriptolide(16-羟基雷公藤内酯醇)*	—	—
—	LGT29	wilforlide A(雷公藤内酯甲)*	—	—
—	LGT30	salaspermic acid(萨拉子酸)*	—	—

注：*表示 SwissADME 网站补充。

2.4 靶点功能与通路富集分析 根据信号通路结果分析,依据错误发现率(false discovery rate, FDR)值,筛选出6条 KEGG 通路,主要有雌激素信号通路、催乳素信号通路、Rap1 信号通路、幽门螺杆菌感染中的上皮细胞信号传导通路等,见图3。依据 FDR 值,功能分析确定了25个 GO 条目,主要有类固醇激素介导的信号通路、雌激素激活序列特异性 DNA 结合、MAP 激酶活性的正调控、类固醇激素受体等,见图4。由此可见多个靶点的功能与 Graves 病的产生密切相关。

2.5 雷公藤多苷成分-Graves 病靶点-通路网络图的构建 运用 Cytoscape 3.7.2 软件构建雷公藤多苷成分-Graves 病靶点-通路网络,见图5。通过 Cytoscape 3.7.2 软件的 Network Analysis 分析雷公藤多苷治疗 Graves 病网络拓扑学参数,得到核心成分及核心作用靶点。Cytoscape 网络分析表明,萨拉子酸、雷公藤乙素、雷公藤内酯甲、皮树脂醇、16-羟基雷公藤内酯醇、川陈皮素等为雷公藤多苷治疗 Graves 病的主要成分,具体见表2。ADAM17、ESR2、ESR1、PGR、

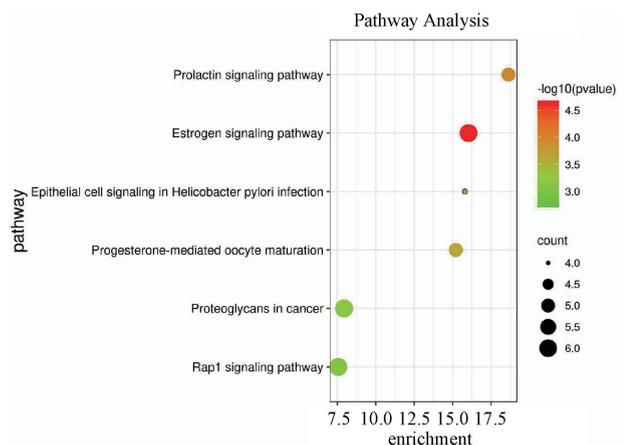


图3 雷公藤多苷成分潜在靶点 KEGG 富集分析气泡图

HSP90AA1、IGF1R、PIK3CG、EGFR、MAPK14、ITGAL、SRC 为雷公藤多苷治疗 Graves 病的最主要的靶点,具体见表3。雷公藤多苷活性成分靶点作用的主要通路为雌激素信号通路、催乳素信号通路等,具体见表4。

表2 雷公藤多苷主要活性成分网络节点特征参数

标记	名称	连接度	介度	紧密度
LGT30	萨拉子酸	2	0.003 831	0.350 649
LGT29	雷公藤内酯甲	3	0.045 631	0.428 571
LGT28	16-羟基雷公藤内酯醇	2	0.016 847	0.380 282
LGT27	雷公藤乙素	3	0.006 035	0.380 282
LGT26	3,3'-双-(3,4-二氢-4-羟基-6-甲氧基)-2H-1-苯并吡喃	3	0.012 847	0.428 571
LGT24	川陈皮素	4	0.028 145	0.391 304
LGT22	异落叶松脂素	2	0.021 426	0.380 282
LGT21	皮树脂醇	7	0.166 825	0.509 434
LGT20	山柰酚	2	0.003 792	0.380 282
LGT18	雷醇内酯	1	0	0.278 350
LGT1	(+)-间苯二酚二-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	1	0	0.272 727

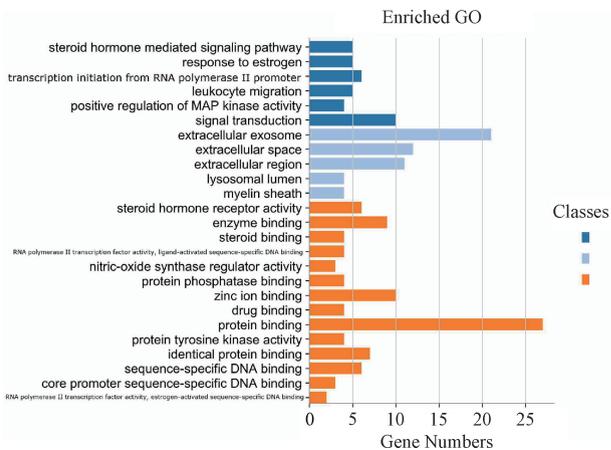


图4 雷公藤多苷成分潜在靶点 GO 富集分析条目图

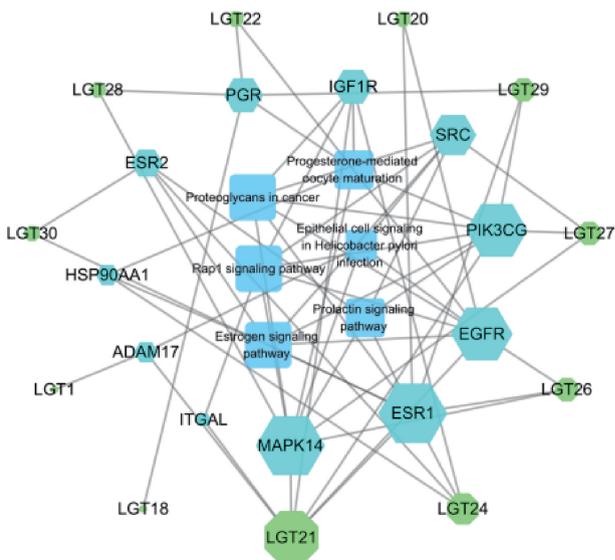


图5 雷公藤多苷成分-Graves病靶点-通路网络图

表4 雷公藤多苷主要活性成分靶点-通路网络节点特征参数

KEGG	连接度	介度	紧密度
proteoglycans in cancer	6	0.049 152	0.473 684
epithelial cell signaling in Helicobacter pylori infection	4	0.050 084	0.415 385
prolactin signaling pathway	5	0.048 881	0.442 623
estrogen signaling pathway	6	0.080 842	0.457 627
progesterone-mediated oocyte maturation	5	0.085 956	0.442 623
Rap1 signaling pathway	6	0.057 768	0.457 627

2.6 分子对接结果及分析 通过 PYBYL-X 2.0 软件对雷公藤多苷药核心成分与关键靶点进行分子模拟对接, 根据其综合特征预测蛋白质和配体的结合力。分子对接结果 Docking Score > 4.25 时表示活性成分与靶点间存在结合能力, > 5 时表示结合能力较好^[8]。MAPK14 与萨拉子酸、雷公藤甲素、皮树脂醇对接分子得分分别为 6.22、5.86、5.75, EGFR 与萨拉子酸、雷公藤乙素、皮树脂醇得分为 5.45、4.60、4.45, 具体见表5。以上结果表明, 雷公藤多苷治疗 Graves 病的主要活性成分萨拉子酸、雷公藤乙素、皮树脂醇等与靶点结合活性较好, 尤其是萨拉子酸与 MAPK14、EGFR 的结合。分子对接模式图见图6。

表3 雷公藤多苷主要活性成分靶点网络节点特征参数

靶点	连接度	介度	紧密度
ADAM17	3	0.076 852	0.369 863
ESR2	4	0.021 019	0.369 863
ESR1	9	0.181 374	0.509 434
PGR	5	0.103 630	0.380 282
HSP90AA1	3	0.014 045	0.380 282
IGF1R	5	0.045 545	0.442 623
PIK3CG	8	0.109 157	0.490 909
EGFR	8	0.141 362	0.490 909
MAPK14	9	0.169 575	0.509 434
ITGAL	2	0.001 655	0.360 000
SRC	6	0.044 618	0.428 571

3 讨论

Graves 病作为常见的自身免疫性甲状腺疾病, 临床表现是由循环中甲状腺激素过多引起, 早期多有炎症和水肿, 晚期发生球后纤维化, 严重可致失明。有研究表明 Graves 病是导致甲状腺癌的原因之一^[9]。相关研究表明, 雷公藤多苷对体液和细胞免疫同时存在抑制作用^[3,7], 还可改善

- Graves' disease relapse after antithyroid drug therapy [J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2019, 34(3): 268-274.
- [6] Liu X W, Gao C H, Liu X L, *et al.* Efficacy and safety of tripterygium glycosides for graves ophthalmopathy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(50): e18242.
- [7] 唐 灵, 梁志清, 苏 珂. 雷公藤多甙对 Graves 病甲状腺功能及自身抗体的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(4): 294-295.
- [8] 卜雕雕, 苏 卓, 张 丹, 等. 基于网络药理学左金丸治疗胃溃疡的机制[J]. 中成药, 2019, 41(6): 1264-1271.
- [9] Kwon H, Moon B I. Prognosis of papillary thyroid cancer in patients with Graves' disease: a propensity score-matched analysis[J]. *World J Surg Oncol*, 2020, 18(1): 266.
- [10] 景新民. 雷公藤多甙联合泼尼松对 Graves 病患者 ATPO、TRAb 水平及甲状腺功能的影响[J]. 北方药学, 2019, 16(5): 115-116.
- [11] Minasyan M, Duleba A, Smalarz A, *et al.* Ft3: ft4 ratio in Graves' disease—correlation with trab level, goiter size and age of onset[J]. *Folia Med Cracov*, 2020, 60(2): 15-27.
- [12] 苏玉珂. 雷公藤中的抗艾滋病病毒活性的萨拉子酸及其衍生物研究[J]. 中草药, 1992, 23(7): 365.
- [13] 王亚娟. 雷公藤乙素对糖尿病肾病大鼠肾脏中转化生长因子 $\beta 1$ 的影响[J]. 浙江中医杂志, 2013, 48(4): 270-272.
- [14] 臧立辉, 王亚娟, 曲有乐. 雷公藤乙素及其类似物对糖尿病肾病大鼠肾脏中转化生长因子 $\beta 1$ 的影响[J]. 中国民族民间医药, 2012, 21(12): 41-42.
- [15] 陈 鸣, 孙权业, 张 霞, 等. 雷公藤内酯醇治疗实验性自身免疫性脑脊髓炎的免疫调节机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2011, 27(4): 337-341.
- [16] 刘 楠, 李 纳, 马晓华, 等. 中药影响实验性自身免疫性脑脊髓炎 CD4⁺T 细胞亚群分化的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(4): 1177-1184.
- [17] 李佳鑫, 石金凤, 吴亿晗, 等. 雷公藤甲素抗乳腺癌的机制及应用进展 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(13): 3249-3256.
- [18] 扶玉珍, 姚方辉. 雷公藤甲素对 2 型糖尿病小鼠耳蜗毛细胞的保护作用[J]. 解剖学杂志, 2021, 44(1): 35-39.
- [19] Xie C M, Jiang J, Liu J P, *et al.* Triptolide suppresses human synoviocyte MH7A cells mobility and maintains redox balance by inhibiting autophagy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 115: 108911.
- [20] Huang G R, Yuan K, Zhu Q Q, *et al.* Triptolide inhibits the inflammatory activities of neutrophils to ameliorate chronic arthritis[J]. *Mol Immunol*, 2018, 101: 210-220.
- [21] 张 阳, 姜华茂. 川陈皮素对人前列腺癌 DU145 细胞生长的抑制作用及其机制 [J]. 吉林大学学报 (医学版), 2020, 46(6): 1260-1266; 1352.
- [22] Ijaz M U, Tahir A, Samad A, *et al.* Nobiletin ameliorates nonylphenol—induced testicular damage by improving biochemical, steroidogenic, hormonal, spermatogenic, apoptotic and histological profile[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2021, 40(3): 403-416.
- [23] 苏明媛, 牛江龙, 李 林, 等. 川陈皮素的体外抑癌活性及其机制研究[J]. 中成药, 2011, 33(9): 1479-1483.
- [24] Hao M Y, Sun J X, Zhang Y G, *et al.* Exploring the role of SRC in extraocular muscle fibrosis of the Graves' ophthalmopathy[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 392.
- [25] Harris H A, Albert L M, Leathurby Y, *et al.* Evaluation of an estrogen receptor-beta agonist in animal models of human disease [J]. *Endocrinology*, 2003, 144(10): 4241-4249.
- [26] Kisiel B, Bednarczuk T, Kostrzewa G, *et al.* Polymorphism of the oestrogen receptor beta gene (ESR2) is associated with susceptibility to Graves' disease [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, 68(3): 429-434.
- [27] 郭 坤, 高 蕊, 于 燕, 等. EGFR、Ku70、NF- κ B 及 Bcl-2 在 Graves 病中的表达及意义 [J]. 西安交通大学学报 (医学版), 2015, 36(2): 215-218; 230.
- [28] 李健榕. Th17 在难治性 Graves 病中的作用机制 [D]. 福州: 福建医科大学, 2011.
- [29] 贺小威, 赵 越. 雌激素受体在甲状腺癌中的作用 [J]. 中国细胞生物学学报, 2017, 39(9): 1220-1227.
- [30] 宋诗平, 赵 越, 王春玉. 雌激素受体在甲状腺癌中作用的研究进展 [J]. 生命科学, 2017, 29(5): 489-494.
- [31] de Vasconcelos J C, Barreto I S, Matos P S, *et al.* Value of apoptotic, antiapoptotic, and cell proliferation markers in the treatment of Graves' disease [J]. *Int J Endocrinol*, 2018, 2018: 3171280.