中药复方治疗桥本甲状腺炎研究进展*

陈晓伟，司富春

河南中医药大学/河南省中医方证信号传导重点实验室/河南省中医方证信号传导国际联合实验室，河南 郑州 450046

摘要：中药复方治疗桥本甲状腺炎（hashimoto thyroiditis，HT）具有独特优势，主要作用机制为降低甲状腺自身抗体水平、调节 Th1/Th2、Treg/Th17 及其相关细胞因子平衡、抑制甲状腺细胞凋亡等。目前，针对 HT 的中医药相关数据挖掘研究已较为全面，可为临床方药选用提供参考，但尚未二次应用于临床，或可进行动物实验及临床观察与现有治疗方案进行疗效对比；缺乏中药复方相关网络药理学研究及实验验证，需进一步挖掘传统中药复方的新适应证；机制研究缺少新的角度，可结合病情分期从中医方－证－机制对应的角度开展研究；现有研究采用的中药复方多为自拟方，有待开展经典方剂的应用研究。此外，采用单纯中医治疗 HT、建立一套可推广的诊疗模式、研发有效的中药制剂或可作为今后的研究方向。

关键词：桥本甲状腺炎；中药复方；研究进展；数据挖掘；网络药理学

DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2023.10.329

中图分类号：R259　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999（2023）10－2050－08

Research Progress in Treatment of Hashimoto′s Thyroiditis with Traditional Chinese Medicine Compound Formula

CHEN Xiaowei，SI Fuchun

Henan University of Chinese Medicine/Key Laboratory of Signal Transmission of Traditional Chinese Medicine Prescriptions in Henan Province/International Joint Laboratory of Signal Transmission of Traditional Chinese Medicine Prescriptions in Henan Province，Zhengzhou Henan China 450046

Abstract：Traditional Chinese medicine compound Formula have unique advantages in treatment of Hashimoto′s thyroiditis（HT），and the main mechanism is to reduce the level of thyroid autoantibody，regulate Th1/Th2 Treg/Th17 and its related cytokines balance，preventing thyroid cell apoptosis，etc. At present，research on traditional Chinese medicine related data mining for HT has been relatively comprehensive and can provide reference for clinical prescription selection. However，it has not yet been applied in clinical practice，or animal experiments and clinical observations can be conducted to compare the efficacy with existing treatment plans. There is a lack of network pharmacology research and experimental validation related to traditional Chinese medicine prescriptions，further exploration of new indications for traditional Chinese medicine prescriptions is needed. There is also a lack of new perspectives in mechanism research，which can be carried out from the perspective of disease staging or corresponding TCM formulas，syndromes，and mechanisms. The traditional Chinese medicine compound formula used in existing research are mostly self formulated formula，and research on the application of classic formula is needed. In addition，using pure traditional Chinese medicine to treat HT，establishing a applicable diagnosis and treatment model and developing effective traditional Chinese medicine formulations may serve as future research directions.

Key words：Hashimoto′s thyroiditis；traditional Chinese medicine compound formula；research progress；data mining；network pharmacology

桥本甲状腺炎（hashimoto thyroiditis，HT）又称慢性淋巴细胞性甲状腺炎，是自身免疫性甲状腺炎的经典类型。患者临床表现为甲状腺显著肿大、血清中甲状腺过氧化物酶抗体（thyroid peroxidase antibody，TPOAb）和甲状腺球蛋白抗体（thyroglobulin

* **基金项目**：河南省科技攻关计划项目（222102310684）；河南省高等学校重点科研项目（22A360006）

antibody,TgAb)明显升高,病理上以正常的甲状腺滤泡结构被广泛浸润的淋巴细胞、浆细胞及其淋巴生发中心代替为特点[1-2],病因可能与遗传因素、高碘饮食、环境因素等相关。目前,HT 的治疗主要采取激素疗法、免疫疗法、生活方式的干预、手术治疗等方式以缓解症状,疗效肯定,但存在局限性与较多的不良反应。中药复方在降低自身抗体滴度、改善临床症状、减少不良反应上有着独特的优势,更能延缓病情进展。现总结中药复方治疗桥本甲状腺炎的数据挖掘、网络药理学、作用机制研究和临床研究情况,以推广中药复方治疗桥本甲状腺炎的应用。

1　数据挖掘

目前,针对 HT 的中医药相关数据挖掘研究已较为全面,可为临床方药选用提供参考。司富春等[3]通过对中国知网等 5 个数据库相关文献进行数据分析,发现 HT 的病机要素以实证为主,频次从高到低分别为痰凝、气滞、阳虚、血瘀等,患者多属脾肾阳虚、痰瘀互结、肝郁脾虚、痰气郁结等证,与瘿病病机一致;柴胡疏肝散、逍遥散、二陈汤、生脉散、阳和汤等方剂为常用成方,黄芪、当归、浙贝母、陈皮、玄参、夏枯草、茯苓、淫羊藿等中药为高频用药。对 HT 甲功正常、甲减或合并甲状腺结节患者的用药规律研究发现,甲功正常患者以补虚、清热类中药为主,其中寒性药构成比高于温性药;甲减患者用药模式常见茯苓 - 白术、茯苓 - 当归、夏枯草 - 黄芪 - 甘草,温性药使用频率远高于寒性药;合并甲状腺结节患者用药以猫爪草、郁金、半夏、穿山龙、橘核、鬼箭羽、山慈菇等散结、活血、消肿类中药为主,并运用复杂网络分析组成具有清热解郁、活血散结功效的治疗新方:柴胡、夏枯草、郁金、猫爪草、黄芩、当归、半夏、陈皮、茯苓、白术、白芍、穿山龙,同时发现一年内中药累计日剂量(cumulative defined daily doses,cDDD)与 HT 甲状腺结节的发生成反比,小于 28cDDD 与大于 180cDDD 剂量组的甲状腺结节发生率分别为 49.4% 与 28.9%,具有明显的剂量 - 反应关系[4-7]。

2　网络药理学

近年来,网络药理学在中药机制的研究上应用广泛,有效弥补了既往中药研究中单靶点、低选择性的缺陷[8]。研究表明,四逆散治疗 HT 的核心靶点主要有 STAT3、TNF、AKT1、TP53、JUN 等,较重要的通路有 AGE - RAGE 信号通路、肿瘤相关通路、TNF 信号通路等,四逆散的主要活性成分槲皮素可能通过槲皮素 - AKT1 的相互作用在治疗 HT 的过程中发挥主要作用[9]。加味逍遥散(当归、茯苓、白芍、白术、柴胡、半夏、厚朴、苏叶)可能通过下调肿瘤坏死因子 - α(tumor necrosis factor - α,TNF - α)、肿瘤坏死因子 - β(tumor necrosis factor - β,TNF - β)及促炎因子白细胞介素 - 6(interleukin - 6,IL - 6),调整 T 辅助细胞 1(helper T cells 1,Th1)/T 辅助细胞 2(helper T cells 2,Th2)平衡,从而相应下调缺氧诱导因子 - 1α(hypoxia inducible factor,HIF - 1α)/血管内皮生长因子 A(vascular endothelial growth factor A,VEGFA),通过 VEGF 信号通路参与调控甲状腺组织中血管新生的生理病理过程,达到治疗气滞痰阻型 HT 的目的[10]。通过数据挖掘及复杂网络系统选取的核心组方(夏枯草、黄芪、茯苓、白术、柴胡)可能通过其主要化合物槲皮素、山柰酚、常春藤素、异鼠李素、β - 谷甾醇等介导 TNF、HIF - 1 及 VEGF 等信号通路发挥抗 HT 的作用[11]。

总体上看,针对 HT 的中药复方网络药理学研究及相关实验验证较为匮乏,仍需挖掘传统中药复方的新适应证。

3　中药复方治疗 HT 的作用机制

3.1　降低甲状腺自身抗体水平　TPOAb 及 TgAb 主要通过抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用和补体依赖的细胞毒性作用破坏甲状腺细胞[12-14]。中药复方具有良好的降低甲状腺自身抗体的作用,武佳琦[15]将软坚消瘿汤(柴胡、当归、白芍、茯苓、白术、香附、浙贝母、半夏、夏枯草、桔梗、海藻、昆布等)作用于实验性自身免疫性甲状腺炎(experimental autoimmune thyroiditis,EAT)大鼠 56 d 后,发现大鼠 TgAb 与 TPOAb 水平显著下降,并有效减轻了淋巴细胞浸润甲状腺组织,抑制甲状腺功能减退,起到了治疗 EAT 的作用,同期实验的金匮肾气丸组与之疗效相似。再如,补中益气颗粒[16]和益气养阴疏肝合剂[17](黄芪、白芍、墨旱莲、鬼箭羽、郁金、玄参等)、乃东黄芪汤[18](夏枯草、北沙参、黄芪、桔梗、山药、茯苓、枸杞、薏苡仁、枳壳、川贝、当归、白芍)、芪芍颗粒[19](黄芪、白芍、墨旱莲、鬼箭羽、郁金、玄参)等自拟方均可使 EAT 小鼠或大鼠的 TPOAb 和 TgAb 水平明显下降。

3.2　调节 Th1/Th2 及相关细胞因子平衡　Th1/Th2 细胞失衡与 HT 等多种自身免疫疾病相关[20-21]。临床发现,HT 患者甲状腺组织内以 Th1

型细胞浸润及其相关细胞因子表达为主[22]。Th1 分泌的干扰素 - γ(interferon - γ,IFN - γ)、IL - 2 增强了淋巴细胞浸润,从而破坏甲状腺滤泡,Th2 可分泌 IL - 4、IL - 10 等细胞因子拮抗 Th1 的功能,抑制 Th1 细胞的活化与增殖[23]。IL - 10 亦随着 HT 患者病情的发展而减少[24]。研究表明,甲炎康泰颗粒(黄芪、柴胡、浙贝母、穿山龙、玄参、山慈菇、郁金、夏枯草、乌梅)可以明显降低 EAT 大鼠 TNF - α、IFN - γ、IL - 1α、IL - 4 和 IL - 5 的表达水平,抑制 Th 细胞向 Th1 型的偏移,并避免因拮抗 Th1 相关细胞因子而产生的 Th2 细胞因子过度表达,从而调节 Th1/Th2 的细胞失衡[24]。芪芍颗粒[25]和芪龙散结方[26](黄芪、人参、三棱、莪术、薏苡仁、女贞子、制何首乌、甘草等)均可降低 EAT 小鼠或大鼠 TNF - α 水平并升高 IL - 10 表达水平,促进 Th1/Th2 恢复平衡状态,达到治疗 HT 的效果。香远合剂[27](香附、远志、景天三七、鳖甲、玄参、郁金、生牡蛎、黄芪等)则可降低 TNF - α 水平,抑制 Th1 过度表达。

3.3　调节 Th17/Treg 及相关细胞因子平衡　临床研究发现,HT 患者血清较正常组 Th17 水平显著升高,调节性 T 细胞(regulatory T cells,Treg)水平显著降低,存在 Th17/Treg 细胞失衡[28]。Th17 细胞主要分泌 IL - 17、IL - 23 等促炎因子,增强机体炎症反应[29-30],特别是大量的 IL - 17 在 HT 早期的炎症进展中起到了重要作用[31-32];Treg 可通过直接接触抑制靶细胞活化,或分泌转化生长因子(transforming growth factor - β,TGF - β)、IL - 10、IL - 35 等细胞因子抑制 T 细胞的活化,起到免疫抑制作用[14]。柴胡软坚消瘿颗粒[33](当归、茯苓、白芍、白术、柴胡、太子参、陈皮、佛手、香橼、清半夏、熟地黄、酒萸肉、山药)作用于肝郁脾虚型 HT 大鼠,结果显示大鼠 IL - 17 水平降低,IL - 10 水平升高,Th17 特异性标志物 RORγt 表达显著降低,且 Foxp3 蛋白表达增强,促进了 Treg 分化,从而调节 Th17/Treg 细胞平衡,起到治疗 HT 的作用。补中益气颗粒在上述作用外还可显著增加 TGF - β 基因表达,高浓度的 TGF - β 抑制了 Th17 的分化并促进 Treg 生成[34]。软坚消瘿颗粒(海藻、昆布、当归、白术、茯苓、白芍、柴胡等)、益气解毒消瘿方[36](穿山龙、金银花、夏枯草、连翘、全蝎、生黄芪、炒白术、黄精、柴胡、炙甘草)都可通过类同的作用调节 Th17/Treg 平衡[35]。

3.4　阻止甲状腺细胞凋亡　HT 甲状腺滤泡破坏的直接原因是甲状腺细胞凋亡[14],甲状腺细胞凋亡主要与 Fas/Fas - L、Caspase 激活、Bax/Bcl - 2 失衡相关[37-40]。软坚消瘿颗粒可以降低 EAT 大鼠低甲状腺细胞促凋亡蛋白 Fas/FasL 和 Bax 的表达,同时增加抗凋亡蛋白 Bcl - 2,并能通过抑制转导凋亡信号通路 TLRs/MyD88/NF - κB,减少肝郁脾虚型 EAT 大鼠甲状腺细胞凋亡,从而减轻甲状腺组织滤泡细胞的破坏[41-42]。甲炎康泰[24]和消瘿合剂[43](夏枯草、浙贝母、泽漆、海浮石、白芥子、土茯苓、玄参、制香附、党参、北沙参、黄芪、白芍)还可降低 Caspase - 3 的表达,减轻其对 Bcl - 2 的抑制[44]。

4　临床研究

4.1　现代中医治疗 HT 方药经验　临床医家的经验总结及方药规律研究利于各家学术思想与用药经验的传承。现代中医多认为 HT 病起于肝,涉及脾肾,气滞、痰凝、血瘀为病机要素,本虚标实,常根据 HT 患者甲状腺功能情况分为甲状腺功能正常期、甲亢期与甲减期,多以经典方剂柴胡疏肝散、逍遥散、丹栀逍遥散、龙胆泻肝汤、二陈汤、肾气丸、阳和汤为基础加减用药[45-51]。上海市名中医唐汉钧在治疗上以疏肝理气化痰软坚为主,兼顾脾胃,基础组合常以柴胡、郁金、苏梗、八月札、绿萼梅等理气疏肝;以黄芪、党参、白术、茯苓、红枣、甘草等健脾;以山茱萸、淫羊藿、黄精等补肾扶正,调和阴阳[52]。唐红教授以理气消瘿汤(黄芪、白芥子、夏枯草、牛蒡子、莪术、白术、香附)治疗 HT 初期肝郁脾虚湿聚而成痰气互结之证,认为本病后期气血阴阳俱虚,不可多用破气散结之药损伤正气,自拟健脾消瘿汤(黄芪、党参、白术、茯苓、灵芝、夏枯草、香附、淫羊藿、炙甘草),临床疗效良好[53]。江苏省名中医许芝银认为,HT 后期性属虚寒的有形与无形之痰瘀阻塞经络,抑遏阳气,在阳和汤的基础上创制针对脾肾阳虚型的扶正消瘿汤(麻黄、鹿角片、熟地黄、制附片、肉桂、防己、丹参、夏枯草、党参、黄芪、桃仁、红花、牡丹皮、赤芍、甘草),临床疗效显著[54-55]。山东省名中医药专家徐云生在对 HT 这一虚损性疾病的长期治疗中,在以上常规基础方药中加入桂枝、菟丝子、鹿角胶、龟板胶等药物制成膏方以便患者日常调治,达到滋补疗疾的作用[56]。

4.2　临床分期治疗　临床相关研究多同上述分期开展,但由于本病起病隐匿,出现明显症状时多为甲减期,故以甲减期临床研究多见。在治疗 HT 甲功正常时多采用疏肝健脾理气之法,如应用疏肝健脾化痰方[57](柴胡、白芍、茯苓、青皮、橘核等)、疏肝健脾养血汤[58](柴胡、黄芩、太子参、炒白芍、干姜、半

夏、鬼箭羽、川芎、熟地黄、当归、夏枯草、甘草）、调气清解方[59]（柴胡、白芍、当归、黄芪、生地黄、夏枯草、黄芩、连翘、土茯苓、青风藤、炙甘草）等治疗肝郁脾虚证或郁证患者，治疗后，患者 TGAb、TPOAb 水平降低，甲功稳定，相应细胞因子和临床症状明显改善，有效率明显高于正常组。同样，针对甲亢期常用的养阴清热化痰系类方瘿瘤合剂[60]（黄芪、麦冬、玄参、知母、浙贝母、白芥子、夏枯草、连翘、菝葜、牡蛎、急性子）、当归六黄汤[61]（白花蛇舌草、黄芩、黄柏、生地黄、浙贝母、夏枯草等）、清瘿化痰汤[62]（夏枯草、牡蛎、浙贝母、青蒿、鳖甲、知母、生地黄、牡丹皮）等，针对甲减期常用的温补系类方柴胡桂枝干姜汤合二仙汤[63]、金匮肾气丸[64]、大补元煎[65]等多是观察患者自身抗体、甲状腺功能、证候的改善情况，结果均优于对照组且类同，证明中药治疗 HT 的有效性与独特优势，并提高了临床行之有效方剂的丰度，但缺少采用经方为主（甲减期除外）进行治疗的临床研究及新的观察角度。其他如活血散结类方小金丹，可有效改善 HT（伴甲状腺结节）甲状腺彩超形态和甲状腺实质弹性，缩小甲状腺结节[66-67]。

5　讨论

综上，通过梳理近 5 年相关文献发现，研究人员及医家从多个视角研究了中药复方治疗 HT 的作用，为中药复方治疗 HT 的独特优势提供了证据，一定程度上推广了中药复方治疗 HT 的临床应用。但现有研究仍有一些不足之处，如数据挖掘结果虽较为全面，但未二次应用于临床，或可加强动物实验和临床观察，与现有中药治疗方案进行疗效对比；对方药的网络药理学研究较少且缺乏实验证据；机制研究集中在降低自身抗体水平、调节 Th1/Th2 和 Treg/Th17 及其相关细胞因子平衡、阻止细胞凋亡等途径上，缺乏新的研究角度，可结合病情分期或从中医方－证－机制对应的角度开展研究，有创新探索价值；在医家经验传承方面，可在中医辨证论治的基础上，进一步精准总结名家特色思想与经验，在共性的基础上求特性；在临床的分期治疗中，甲减期的临床研究居多，这是该病病程特点使然，早期治疗确实起到了延缓病期和提高患者生活质量的作用，但早期治疗是否对减少恶变、提高长期疗效有帮助值得长期临床随访观察，重视早期诊治是中医既病防变的治未病理念的应用；在现有报道中，不论临床或实验研究，所采用的中药复方大多是自拟方，经典方剂的应用研究值得开展；此外，现有研究主要是中西医结合治疗，采用纯中医药治疗 HT、建立一套可推广的诊疗模式、研发有效的中药制剂虽道路漫长但大有发展空间。

参考文献：

[1]王肖龙. 内科学[M]. 2 版. 上海：上海科学技术出版社，2020：542－543.
WANG X L. Internal Medicine[M] Shanghai：Shanghai Science and Technology Press，2020：542－543.

[2]MCLEOD D S A，COOPER D S. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity[J]. Endocrine，2012，42(2)：252－265.

[3]司富春，宋雪杰. 中医治疗桥本甲状腺炎的证候分布和方药规律文献研究[J]. 中医杂志，2019，60(8)：701－707.
SI F C，SONG X J. Literature study on syndrome distribution and prescription rule of hashimoto′s thyroiditis treated by traditional Chinese medicine[J]. J Tradit Chin Med，2019，60(8)：701－707.

[4]吴佳芸，金昕，陶枫. 基于文本挖掘的中医治疗甲状腺功能正常桥本甲状腺炎临床研究用药特征分析[J]. 世界中西医结合杂志，2021，16(2)：259－263.
WU J Y，JIN X，TAO F. Analysis on the characteristics of drugs used in clinical research of Hashimoto′s thyroiditis with normal thyroid function by traditional Chinese medicine based on text mining[J]. World J Integr Tradit West Med，2021，16(2)：259－263.

[5]张夏. 基于数据挖掘技术对中医药治疗桥本甲状腺炎合并甲减用药规律的文献研究[D]. 哈尔滨：黑龙江中医药大学，2021.
ZHANG X. Literature research on the law of traditional Chinese medicine in treating Hashimoto′s thyroiditis complicated with hypothyroidism based on data mining technology[D]. Harbin：Heilongjiang University of Chinese Medicine，2021.

[6]廖仲宇. 基于数据挖掘的中医药治疗桥本甲状腺炎合并甲状腺结节用药规律研究[D]. 武汉：湖北中医药大学，2022.
LIAO Z Y. Study on the law of traditional Chinese medicine in the treatment of Hashimoto′s thyroiditis with thyroid nodules based on data mining[D]. Wuhan：Hubei University of Chinese Medicine，2022.

[7]陈宇，陈小愚，朱春艳，等. 中药及服用剂量对慢性淋巴细胞性甲状腺炎患者发生甲状腺结节的防治作用[J]. 北京中医药，2021，40(11)：1190－1193.
CHEN Y，CHEN X Y，ZHU C Y，et al. Preventive and therapeutic effects of traditional Chinese medicine and dosage on thyroid nodules in patients with chronic lymphocytic thyroid-

itis[J]. Beijing J Tradit Chin Med,2021,40(11):1190 – 1193.

[8]任艳,邓燕君,马焓彬,等. 网络药理学在中药领域的研究进展及面临的挑战[J]. 中草药,2020,51(18):4789 – 4797.
REN Y,DENG Y J,MA H B,et al. Research progress and challenges of network pharmacology in field of traditional Chinese medicine[J]. Chin Tradit Herb Drugs,2020,51(18):4789 – 4797.

[9]肖瑶,李俊,魏军平. 基于网络药理学探讨四逆散治疗桥本甲状腺炎作用机制[J]. 北京中医药,2021,40(6):655 – 659.
XIAO Y,LI J,WEI J P. Discussion on the mechanism of Sinisan in treating Hashimoto's thyroiditis based on network pharmacology[J]. Beijing J Tradit Chin Med,2021,40(6):655 – 659.

[10]段姗姗,王永恒,彭书旺,等. 基于网络药理学探讨加味逍遥散治疗气滞痰阻型桥本氏甲状腺炎的作用机制[J]. 药物评价研究,2020,43(9):1771 – 1779.
DUAN S S,WANG Y H,PENG S W,et al. Based on network pharmacology to explore mechanism of Jiawei Xiaoyao Powder in treatment of Hashimoto's thyroiditis of qi stagnation and phlegm stagnation[J]. Drug Eval Res,2020,43(9):1771 – 1779.

[11]周国威. 基于复杂网络及网络药理学探讨中医药治疗桥本氏甲状腺炎的用药规律及作用机制[D]. 南京:南京中医药大学,2022.
ZHOU G W. Based on complex network and network pharmacology,this paper discusses the medication law and mechanism of Hashimoto's thyroiditis treated by traditional Chinese medicine[D]. Nanjing:Nanjing University of Chinese Medicine,2022.

[12]MCINTOSH R S,ASGHAR M S,WEETMAN A P. The antibody response in human autoimmune thyroid disease[J]. Clin Sci Lond Engl,1979,1997,92(6):529 – 41.

[13]WEETMAN A P,MCGREGOR A M. Autoimmune thyroid disease:further developments in our understanding[J]. Endocr Rev,1994,15(6):788 – 830.

[14]葛均波,徐永健,王辰. 内科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社,2018:91,693.
GE J B,XU Y J,WANG C. Internal Medicine[M]. 9th edition. Beijing:People's Health Publishing House,2018:91693.

[15]武佳琦. 软坚消瘿汤对 EAT 肝郁脾虚病证模型大鼠血清 Th1/Th2 的影响[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2019.
WU J Q. Effect of Ruanjian xiaoying decoction on serum Th1/Th2 of EAT model rats with liver depression and spleen deficiency[D]. Shenyang:Liaoning University of Traditional Chinese Medicine,2019.

[16]韩静,袁泉,刘昕怡,等. 补中益气颗粒对 EAT 大鼠甲状腺功能、甲状腺抗体的影响[J]. 北京中医药大学学报,2018,41(12):1007 – 1011.
HAN J,YUAN Q,LIU X Y,et al. Effects of Buzhong Yiqi Granule on thyroid function and thyroid antibodies in rats with experirental autoimmune thyroiditis[J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med,2018,41(12):1007 – 1011.

[17]李婵,孙勤国. 益气养阴疏肝合剂通过 Fas/FasL 途径治疗大鼠桥本氏甲状腺炎[J]. 广州中医药大学学报,2020,37(1):134 – 139.
LI C,SUN Q G. Qi – replenishing,Yin – nourishing and liver – soothing mixture treating hashimoto's thyroiditis through fas/FasL pathway[J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med,2020,37(1):134 – 139.

[18]李志鹏. 乃东黄芪汤对桥本氏甲状腺炎小鼠的实验观察[D]. 郑州:河南中医药大学,2016.
LI Z P. Experimental observation of Naidong Huangqi Decoction on Hashimoto's thyroiditis in mice[D]. Zhengzhou:Henan University of Chinese Medicine,2016.

[19]杨益. 芪芍颗粒治疗桥本甲状腺炎的实验研究[D]. 武汉:湖北中医药大学,2017.
YANG Y. Experimental study on the treatment of Hashimoto's thyroiditis with Qishao Granule[D]. Wuhan:Hubei University of Chinese Medicine,2017.

[20]HE J,LI Y C,LI H,et al. Correlation between serum 25 – (OH) D3 level and immune imbalance of Th1/Th2 cytokines in patients with Hashimoto's thyroiditis and its effect on autophagy of human Hashimoto thyroid cells[J]. Exp Ther Med,2021,21(5):458.

[21]MARIQUE L,VAN REGEMORTER V,GERARD A C,et al. The expression of dual oxidase,thyroid peroxidase,and caveolin – 1 differs according to the type of immune response (TH1/TH2) involved in thyroid autoimmune disorders[J]. J Clin Endocrinol Metab,2014,99(5):1722 – 1732.

[22]ZHANG K L,WANG Y,MA W Y,et al. Genistein improves thyroid function in Hashimoto's thyroiditis patients through regulating Th1 cytokines[J]. Immunobiology,2017,222(2):183 – 187.

[23]LUTY J,RUCKEMANN – DZIURDZISKA K,WITKOWSKI J M,et al. Immunological aspects of autoimmune thyroid disease – Complex interplay between cells and cytokines[J]. Cytokine,2019,116:128 – 133.

[24]张程斐. 甲炎康泰对 AIT 模型大鼠 Th1/Th2 细胞平衡偏移及细胞凋亡影响的研究[D]. 北京:北京中医药大学,2018.
ZHANG C F. Effects of Jiayankangtai on Th1/Th2 cell bal-

ance deviation and apoptosis in AIT model rats[D]. Beijing:Beijing University of Chinese Medicine,2018.

[25]杨咪. 芪芍颗粒对桥本氏甲状腺炎的实验研究[D]. 武汉:湖北中医药大学,2017.
YANG M. Experimental study of qishao granule on hashimoto's thyroiditis[D]. Wuhan:Hubei University of Chinese Medicine,2017.

[26]沈鑫. 桥本甲状腺炎不同中医证型的临床特点研究及芪龙散结方对桥本甲状腺炎大鼠免疫调节机制的研究[D]. 济南:山东中医药大学,2021.
SHEN X. Clinical characteristics of different TCM syndromes of Hashimoto's thyroiditis and study on immune regulation mechanism of Qilong Sanjie recipe on Hashimoto's thyroiditis rats[D]. Jinan:Shandong University of Traditional Chinese Medicine,2021.

[27]邹飞. 香远合剂对桥本氏甲状腺炎 IL-1、IL-6 及 TNF-α 的影响研究[D]. 恩施:湖北民族学院,2014.
ZOU F. Effect of Xiangyuan mixture on IL-1, IL-6 and TNF-α in hashimoto's thyroiditis[D]. Enshi:Hubei University for Nationalities,2014.

[28]SAFDARI V, ALIJANI E, NEMATI M, et al. Imbalances in T cell-related transcription factors among patients with hashimoto's thyroiditis[J]. Sultan Qaboos Univ Med J, 2017,17(2):e174-e180.

[29]LEE G R. The balance of Th17 versus treg cells in autoimmunity[J]. Int J Mol Sci,2018,19(3):730.

[30]NOACK M, MIOSSEC P. Th17 and regulatory T cell balance in autoimmune and inflammatory diseases[J]. Autoimmun Rev,2014,13(6):668-677.

[31]宋进展,吴汉妮,钱伟. 慢性淋巴细胞性甲状腺炎患者外周血 Th17 的检测及意义[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2009,25(10):927-928,931.
SONG J Z, WU H N, QIAN W. Significance of the alteration of Th17 cells in patients with chronic lymphocytic thyroiditis[J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2009, 25(10): 927-928,931.

[32]KORN T, REDDY J, GAO W D, et al. Myelin-specific regulatory T cells accumulate in the CNS but fail to control autoimmune inflammation[J]. Nat Med, 2007, 13(4): 423-431.

[33]许可,张碧辰,商雪纯,等. 柴胡软坚消瘿颗粒对肝郁脾虚型桥本甲状腺炎大鼠 Th1/Th2 及 Th17/Treg 平衡的影响[J]. 环球中医药,2021,14(10):1747-1753.
XU K, ZHANG B C, SHANG X C, et al. The effect of Chaihu Ruanjian Xiaoying Granule on the balance of Th1/Th2 and Th17/Treg in Hashimoto's Thyroiditis rats with stagnation of liver-qi and deficiency of spleen type[J]. Glob Tradit Chin Med,2021,14(10):1747-1753.

[34]刘守尧,关青青,韩静,等. 补中益气颗粒对 EAT 大鼠 Treg/Th17 细胞因子表达的影响[J]. 北京中医药大学学报,2019,42(5):404-408,415.
LIU S Y, GUAN Q Q, HAN J, et al. Influence of BuzhongYiqi Granule on expressions of Treg/Th17 cytokines in rats with experimental autoimmune thyroiditis[J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med,2019,42(5):404-408,415.

[35]李叙颖,张兰,王琳,等. 软坚消瘿颗粒对肝郁脾虚型桥本甲状腺炎模型大鼠 Treg 和 Th17 细胞因子表达的影响[J]. 吉林大学学报(医学版),2019,45(3):558-565.
LI X Y, ZHANG L, WANG L, et al. Effects of RuanJianXiaoYing Granule on expressions of Treg and Th17 cytokines in Hashimoto thyroiditis model rats with liver depression and spleen deficiency[J]. J Jilin Univ Med Ed,2019,45(3):558-565.

[36]杨晓娟. 益气解毒消瘿方调节实验性自身免疫性甲状腺炎大鼠 Th17/Treg 免疫失衡的机制研究[D]. 济南:山东中医药大学,2019.
YANG X J. Study on the mechanism of Yiqi Jiedu Xiaoying recipe regulating Th17/Treg immune imbalance in experimental autoimmune thyroiditis rats[D]. Jinan:Shandong University of Traditional Chinese Medicine,2019.

[37]GIORDANO C, STASSI G, MARIA R D, et al. Potential involvement of fas and its ligand in the pathogenesis of hashimoto's thyroiditis[J]. Science, 1997, 275(5302): 960-963.

[38]CHEN Q, ZHANG H R, WU M, et al. Discovery of a potent hedgehog pathway inhibitor capable of activating caspase8-dependent apoptosis[J]. J Pharmacol Sci,2018,137(3): 256-264.

[39]CHEN S R, FAZLE AKBAR S M, ZHEN Z C, et al. Analysis of the expression of Fas, FasL and Bcl-2 in the pathogenesis of autoimmune thyroid disorders[J]. Cell Mol Immunol,2004,1(3):224-228.

[40]赵亚平,王加林,范智勇,等. 桥本甲状腺炎甲状腺组织细胞凋亡与凋亡基因 Bc1-2、Bax 表达[J]. 标记免疫分析与临床,2003,10(2):70-73.
ZHAO Y P, WANG J L, FAN Z Y, et al. The studies on thyrocyte apoptosis and expression of bcl-2 and bax in hashimoto's thyroiditis[J]. Labeled Immunoass Clin Med, 2003,10(2):70-73.

[41]张兰,方振伟. 软坚消瘿汤对自身免疫性甲状腺炎凋亡蛋白 Fas/FasL、Bcl-2/Bax 表达的影响[J]. 时珍国医国药,2010,21(9):2224-2226.
ZHANG L, FANG Z W. Effect of Ruanjian xiaoying decoction on the expression of apoptosis proteins fas/FasL and bcl-2/bax in autoimmune thyroiditis[J]. Lishizhen Med

Mater Med Res,2010,21(9):2224 - 2226.

[42]李叙颖,张兰,王琳,等. 软坚消瘿颗粒对肝郁脾虚型桥本甲状腺炎大鼠甲状腺细胞凋亡的影响[J]. 中成药,2019,41(4):774 - 778.
LI X Y,ZHANG L,WANG L,et al. Effects of Ruanjian Xiaoying Granules on thyroid cell apoptosis in Hashimoto thyroiditis rats due to Liver Depression and Spleen Deficiency Pattern[J]. Chin Tradit Pat Med,2019,41(4):774 - 778.

[43]关溪. 消瘿合剂对桥本甲状腺炎的药效学和作用机制研究[D]. 上海:上海中医药大学,2016.
GUAN X. Pharmacodynamics and mechanism of Xiaoying mixture on Hashimoto's thyroiditis[D]. Shanghai:Shanghai University of Traditional Chinese Medicine,2016.

[44]SALAKOU S,KARDAMAKIS D,TSAMANDAS A C,et al. Increased Bax/Bcl - 2 ratio up - regulates caspase - 3 and increases apoptosis in the thymus of patients with myasthenia gravis[J]. In Vivo,2007,21(1):123 - 132.

[45]郭喜平,赵凡莹,孟袁,等. 黄丽娟辨证治疗桥本氏甲状腺炎经验[J]. 中华中医药杂志,2021,36(1):253 - 256.
GUO X P,ZHAO F Y,MENG Y,et al. HUANG Li - Juan's experience in treating Hashimoto thyroiditis[J]. China J Tradit Chin Med Pharm,2021,36(1):253 - 256.

[46]肖莉,卜献春. 卜献春治疗桥本甲状腺炎经验[J]. 湖南中医杂志,2019,35(1):27 - 28.
XIAO L,BU X C. Bu Xianchun's experience in treating hashimoto's thyroiditis[J]. Hunan J Tradit Chin Med,2019,35(1):27 - 28.

[47]刘静. 陆德铭教授治疗甲状腺疾病经验总结[J]. 中医药导报,2018,24(4):59 - 61.
LIU J. Professor Ludeming's experience in treating thyroid diseases[J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm,2018,24(4):59 - 61.

[48]史孟瑄,汪悦. 汪悦教授从肝脾论治桥本甲状腺炎思路探析[J]. 浙江中医药大学学报,2017,41(11):891 - 894.
SHI M X,WANG Y. Professor WANG Yue analyzed the idea of treating HT from liver and spleen[J]. J Zhejiang Chin Med Univ,2017,41(11):891 - 894.

[49]高金辉,李辉斌,许费昀. 钮晓红教授从肝脾论治桥本甲状腺炎经验[J]. 河北中医,2021,43(8):1245 - 1248.
GAO J H,LI H B,XU F Y. Professor Niu Xiaohong's experience in treating hashimoto's thyroiditis from liver and spleen[J]. Hebei J Tradit Chin Med,2021,43(8):1245 - 1248.

[50]赵琦瑶,董广通,方泽阳,等. 魏军平教授分期论治桥本甲状腺炎的经验[J]. 世界中西医结合杂志,2021,16(10):1812 - 1814,1819.
ZHAO Q Y,DONG G T,FANG Z Y,et al. Professor Wei junping's experience in the treatment of hashimoto's thyroiditis by different stages[J]. World J Integr Tradit West Med,2021,16(10):1812 - 1814,1819.

[51]廖明娟,唐汉钧. 唐汉钧治疗桥本氏甲状腺炎经验总结[J]. 辽宁中医杂志,2021,48(11):27 - 31.
LIAO M J,TANG H J. TANG Hanjun's experience in treatment of hashimoto's thyroiditis[J]. Liaoning J Tradit Chin Med,2021,48(11):27 - 31.

[52]吴雪卿,唐汉钧. 唐汉钧治疗甲状腺疾病的辨证思路[J]. 辽宁中医杂志,2016,43(5):923 - 925.
WU X Q,TANG H J. TANG Hanjun's experience in treatment of thyroid diseases[J]. Liaoning J Tradit Chin Med,2016,43(5):923 - 925.

[53]付佳闻,李晓华,李虹,等. 唐红教授治疗桥本氏甲状腺炎经验[J]. 福建中医药,2020,51(5):50 - 51.
FU J W,LI X H,LI H,et al. Professor Tang Hong's experience in treating hashimoto's thyroiditis[J]. Fujian J Tradit Chin Med,2020,51(5):50 - 51.

[54]钱玥,陆瑶瑶,马朝群. 许芝银"麻附温治"桥本氏甲状腺炎功效探析[J]. 中医药临床杂志,2021,33(7):1237 - 1239.
QIAN Y,LU Y Y,MA Z Q. Analysis of the effect of "Ephedra and monkshood" on hashimoto's thyroiditis by xu Zhiyin[J]. Clin J Tradit Chin Med,2021,33(7):1237 - 1239.

[55]费宗奇,马朝群. 许芝银教授治疗桥本甲状腺炎临床经验[J]. 现代中西医结合杂志,2019,28(10):1076 - 1079.
FEI Z Q,MA Z Q. Professor xu Zhiyin's clinical experience in treating hashimoto's thyroiditis[J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med,2019,28(10):1076 - 1079.

[56]姜旭. 徐云生教授治疗桥本甲状腺炎用药经验[J]. 河北中医,2020,42(8):1133 - 1137.
JIANG X. Professor Xu Yunsheng's experience in treating Hashimoto's thyroiditis[J]. Hebei J Tradit Chin Med,2020,42(8):1133 - 1137.

[57]王淑英. 疏肝健脾化痰方联合硒酵母胶囊治疗甲状腺功能正常的桥本氏甲状腺炎的临床研究[D]. 成都:成都中医药大学,2020.
WANG S Y. Clinical study on Shugan Jianpi Huatan recipe combined with selenium yeast capsule in the treatment of Hashimoto's thyroiditis with normal thyroid function[D]. Chengdu:Chengdu University of TCM,2020.

[58]丁彧涵. 疏肝健脾养血法治疗桥本氏甲状腺炎的临床疗效及对 IL - 6、TNF - α 的影响[D]. 南京:南京中医药大学,2020.

DING Y H. Clinical effect of soothing liver, invigorating spleen and nourishing blood on Hashimoto's thyroiditis and its influence on IL－6 and TNF－A[D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2020.

[59]奚治斌. 调气清解法治疗早期桥本甲状腺炎气郁结喉、伏毒内伤证的临床观察[D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
XI Z B. Clinical observation on the treatment of early Hashimoto's thyroiditis with internal injury syndrome of stagnation of qi in throat and latent poison[D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2018.

[60]曾娟花, 王露, 杨华, 等. 瘿瘤合剂联合硒酵母治疗气阴两虚夹痰型桥本甲状腺炎的临床疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(7): 3777－3780.
ZENG J H, WANG L, YANG H, et al. Clinical curative effect observation of Yingliu Mixture combined with Selenium Yeast in treating Hashimoto's thyroiditis with deficiency of qi－Yin deficiency with phlegm[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2020, 35(7): 3777－3780.

[61]郭逸, 裴迅, 房骢骢, 等. 当归六黄汤对桥本甲状腺炎临床疗效及免疫功能的影响[J]. 世界中医药, 2019, 14(9): 2290－2294.
GUO Y, PEI X, FANG C C, et al. Effects of Danggui Liuhuang Decoction on the clinical efficacy and immune function of hashimoto's thyroiditis[J]. World Chin Med, 2019, 14(9): 2290－2294.

[62]党羽. 清瘿化痰汤对桥本甲状腺炎阴虚火旺痰凝证 TgAb、TPOAb 浓度影响的研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2016.
DANG Y. Study on the effect of Qingying Huatan Decoction on the concentration of TgAb and TPOAb in Hashimoto's thyroiditis with Yin deficiency and excessive phlegm coagulation syndrome[D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2016.

[63]宋吉美. 柴胡桂枝干姜汤合二仙汤治疗桥本甲状腺炎甲减期合并抑郁状态的临床疗效观察[D]. 济南: 山东中医药大学, 2021.
SONG J M. Clinical observation on Chaihu Guizhi Ganjiang Decoction combined with Erxian Decoction in the treatment of hypothyroidism of Hashimoto's thyroiditis complicated with depression[D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2021.

[64]尹冬, 惠媛. 金匮肾气丸联合左甲状腺素片治疗桥本甲状腺炎甲减的临床观察[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(3): 756－758.
YIN D, HUI Y. Clinical observation of Jinkui Shenqi pill combined with levothyroxine tablets in treatment of hashimoto's thyroiditis with hypothyroidism[J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2018, 36(3): 756－758.

[65]莫丹平, 黄可贤. 中药大补元煎合优甲乐治疗脾肾阳虚型桥本甲状腺炎甲状腺功能减低 30 例临床观察[J]. 中医儿科杂志, 2016, 12(3): 40－43.
MO D P, HUANG K X. Clinical effect of Dabuyuanjian Decoction combining Euthyrox Tablet in treating hypothyrea of 30 cases with hashimoto's hypothyroidism due to deficiency of both spleen and kidney[J]. J Pediatr Tradit Chin Med, 2016, 12(3): 40－43.

[66]苏玉娴. 祛瘀散结法治疗桥本氏甲状腺炎的临床疗效观察[D]. 济南: 山东中医药大学, 2020.
SU Y X. Clinical observation on the treatment of Hashimoto's thyroiditis by removing blood stasis and resolving hard mass[D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2020.

[67]任意, 赵铁铮, 王玉文, 等. 小金胶囊联合左甲状腺素钠片对桥本氏甲状腺炎伴结节患者甲状腺抗体的临床干预[J]. 河北医药, 2018, 40(14): 2179－2181, 2185.
REN Y, ZHAO T Z, WANG Y W, et al. The clinical intervention effects of Xiaojin capsule combined with left thyroxine sodium tablets on thyroid antibody of patients with hashimoto's thyroiditis[J]. Hebei Med J, 2018, 40(14): 2179－2181, 2185.

收稿日期: 2023－05－12

作者简介: 陈晓伟(1998－), 男, 福建泉州人, 硕士研究生, 研究方向: 肿瘤及甲状腺疾病中医方证研究。
通信作者: 司富春, 男, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 肿瘤及甲状腺疾病中医方证研究。E－mail: sifc2000@ hotmail.com

编辑: 吴楠