

中医药干预Th17/IL-17治疗自身免疫性 甲状腺疾病的研究进展

潘雅婧¹, 陈曦¹, 吴丽丽², 刘铜华²

(¹中国中医科学院中医基础理论研究所, 北京 100700; ²北京中医药大学中医养生学北京市
重点实验室, 北京 100029)

摘要: 自身免疫性甲状腺疾病(AITD)是临床最常见的一类器官特异性自身免疫性疾病, AITD临床症状多样, 并发症多, 可严重影响患者生活质量, 其防治是不容忽视的公共卫生问题。Th17及其效应因子白细胞介素-17(IL-17)参与甲状腺自身免疫, 在AITD发生发展中起重要作用。近年来, 大量研究和报道探讨了中医药通过干预Th17/IL-17治疗AITD的作用及机制, 结果表明Th17/IL-17是中医药治疗AITD的重要靶点之一。基于此, 文章总结了近几年来中药、中药活性成分、中药复方等干预Th17/IL-17治疗AITD的研究。

关键词: 自身免疫性甲状腺疾病; 中医药; Th17细胞; 白细胞介素-17

Research progress on traditional Chinese medicine for autoimmune thyroid diseases targeting Th17 and IL-17

PAN Yajing¹, CHEN Xi¹, WU Lili², LIU Tonghua²

(¹Institute of Basic Theory for Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

²Key Laboratory of Health and Cultivation of Beijing, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract: Autoimmune thyroid disease (AITD) is the most frequent organ-specific autoimmune disease. With multiple clinical symptoms and complications, AITD has a severe impact on the quality of life. It's a vital public health issue to treat and prevent AITD. T helper 17 cells (Th17) and its canonical cytokine interleukin 17 (IL-17) have crucial functions in autoimmunity and have been implicated in the pathogenesis of AITD. Many studies have shown the effects and mechanism of action of Chinese medicine on regulating Th17/IL-17 in AITD, supporting Th17/IL-17 as a target for the treatment of AITD by Chinese medicine. Based on this, this article summarizes the research on the intervention of Th17/IL-17 in the treatment of AITD by traditional Chinese medicine, Chinese medicine active ingredients and Chinese medicine compound in recent years.

Keywords: Autoimmune thyroid disease (AITD); Traditional Chinese medicine; T helper 17 cells; Interleukin 17

自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid diseases, AITD)是以甲状腺免疫耐受被破坏为特征的一类器官特异性自身免疫性疾病, 临床主要包括桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis, HT)、Grave's病(Grave's disease, GD)等^[1]。在我国城镇地区, 男性AITD患病率为10.5%, 中年女性患病率高达21.4%^[2]。AITD症状多样, 可合并甲状腺功能亢进(以下简称甲亢)、甲状腺功能减退(以下简称甲减), 引发心脏病、眼病、神经系统疾病等并发症, 严重影响患者生活质量。

AITD的发病与自身免疫紊乱、遗传易感性、环境等多因素相关, 且与T细胞介导的细胞免疫的关系尤为密切。其中, Th17细胞及其标志性效应因子白细胞介素(interleukin, IL)-17通过T细胞分化异常、功能紊乱, Th17/Treg轴失衡、IL-17功能异常、IL-17/IL-23轴调控异常等方面参与甲状腺自身免疫, 在AITD的发生发展中起重要作用^[3]。针对AITD尚无临床试验确认且证实的“可治愈方法”(curative treatment)^[4], 现代医学以对症治疗为主, 如: 仅抗体水平升高、甲状腺功能正常、无明显临床症状

基金资助: 中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目(No.CI2021A00104), 兵团科学技术局重大科技项目(No.2020AA005)

通信作者: 刘铜华, 北京市朝阳区北三环东路11号北京中医药大学中医养生学北京市重点实验室, 邮编: 100029, 电话: 010-64286950

E-mail: thliu@vip.163.com

者予以定期监测, HT伴甲减予以甲状腺素替代治疗等。AITD是中医药治疗的优势病种之一, 在改善不适临床症状、治疗AITD并发症、联合西药减毒增效等方面具有独特优势^[5]。基于此, 本文对近年来中医药干预Th17、IL-17治疗AITD的研究进行梳理总结。

Th17细胞及其效应因子IL-17

Th17细胞是2003年被Aggarwal等发现的一类CD₄⁺T细胞亚群, 主要是由初始CD₄⁺T Th0细胞分化而来, 也可由其他CD₄⁺T细胞转化而来^[3,6]。CD₄⁺T细胞在IL-6、转化生长因子β (transforming growth factor β, TGF-β)、信号传导及转录激活蛋白(signal transducer and activator of transcription, STAT)3等的刺激下分化为Th17细胞。生理状态下, 非致病表型的Th17细胞可对抗微生物感染, 可加速受损组织修复, 维持黏膜屏障稳态、维持肠道菌群稳态^[7]。病理状态, 当IL-1β、IL-23等信号刺激时, Th17可分化为致病表型, 分泌标志性效应因子IL-17, 以及IL-21、IL-22、粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) 等因子, 介导细胞免疫, 诱导中性粒细胞炎症反应, 在炎症性疾病、自身免疫紊乱等方面起重要作用^[7]。Th17细胞是IL-17的主要来源, 也是目前研究较多的来源。

IL-17家族于1993年首次在小鼠、1995年首次在人体被发现, 是脊椎动物中进化高度保守的、与免疫炎症反应密切相关的一群细胞因子。广义的IL-17包括IL-17A到IL-17F 6种因子, 狭义的IL-17通常指IL-17A^[7-8]。除IL-17B外的其他IL-17家族因子的生物学效应是通过与受体结合, 并激活下游核因子κB (nuclear factor κB, NF-κB)、细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK)、p38、CCAAT-增强子结合蛋白 (CCAAT/enhancer binding protein, C/EBP)、磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、Janus激酶 (Janus-activated kinase, Jak)/STAT等信号而发挥的。除上述经典活化过程外, IL-17的非经典通路则是通过κB抑制因子激酶 (inhibitor of κB kinase-i, IκKi) 及肿瘤坏死因子受体相关因子 (tumor necrosis factor receptor-associated factor, TRAF) 2、TRAF5、人类抗原R (human antigen R, HuR) 诱导NF-κB激活因子1 (nuclear factor κB activator 1, Act1) 磷酸化, 激活下游信号完成的^[8]。生理状态下, IL-17在免疫防御、细胞运输、组织修复、维持黏膜屏障稳态等过程中发挥重要作用。病理状态, IL-17可诱导机体发生炎症及组织重塑, 可通过招募免疫细胞启动免疫应答, 诱导上皮细胞、内皮细胞、成纤维细胞等分泌促炎性因子、基质金属蛋白酶等, 参与免疫应答, 在AITD、类风湿关节炎、炎症性肠病等疾病的发生发展中起重要作用^[9]。此外, IL-17与IL-1β、肿瘤坏死因子α (tumor necrosis factor, TNF-α)、干扰素γ (interferon γ, IFN-γ)、IL-22、粒细胞巨噬

细胞集落刺激因子 (granulocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 等多种炎症因子具有协同作用, 可共同招募免疫细胞、诱导炎症损伤, 形成正反馈回路, 反复放大免疫反应, 加剧炎症损伤^[9]。

Th17、IL-17和AITD的相关性研究进展

Th17细胞及其效应因子IL-17可通过T细胞分化异常、功能紊乱, Th17/Treg轴失衡、IL-17功能异常、IL-17/IL-23轴调控异常等方面参与甲状腺自身免疫。AITD发生时, Th17细胞分泌IL-17A、IL-17F、GM-CSF等因子, 招募中性粒细胞和巨噬细胞等, 造成甲状腺损伤。Th17细胞可与Th1细胞协同作用, 加剧自身免疫性炎症损伤; 还可通过减少向Treg细胞 (尤其是表达FoxP3的Treg亚群) 转化、改变Th17/Treg平衡介导免疫损伤^[3,10]。

多项临床研究均证实, AITD患者外周血及甲状腺中Th17细胞及IL-17等细胞因子水平高于正常人, IL-6/IL-23诱导初始T细胞更多地向Th17细胞分化, Th17/Treg增加, Treg细胞数量减少和/或功能失常^[10]。在甲状腺球蛋白结合高碘/邻苯二甲酸二丁酯诱导的动物实验中也发现, AITD大鼠甲状腺Th17细胞活化及IL-17水平较对照大鼠明显升高^[11]。在模拟甲状腺细胞、免疫系统、肠道菌群交互作用的模型中发现, Th17细胞可增加免疫细胞活性、导致甲状腺固有细胞炎症损伤和凋亡; Treg细胞可通过拮抗Th17细胞而参与HT发病^[12]。

Th17细胞、IL-17在AITD发病中起重要作用, 因此中和IL-17、调控相关信号传导、将致病型Th17细胞转化为非致病型、调节Th17/Treg平衡等抗原特异性免疫治疗为AITD的治疗提供了新思路 (图1)^[13]。然而, 以上免疫疗法存在不同程度不良反应、治疗靶点无器官特异性等弊端, 目前相关报道主要集中于临床前研究, 少有针对AITD相关免疫疗法的Ⅲ期及Ⅳ期临床报道^[4]。

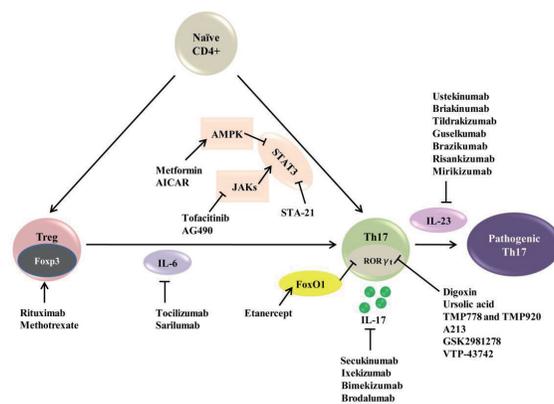


图1 以Th17、IL-17等为靶点的AITD的免疫治疗药物
注: 此图引自文献[13]。

中医药通过Th17细胞及IL-17干预AITD的研究

AITD属于中医“瘰疬”“瘰疬”“瘰疬”等范畴。瘰疬“多

外因六邪,荣卫气血凝郁,内因七情,忧恚怒气,湿痰瘀滞,山岚水气而成”(《医宗金鉴·外科心法要诀·癭瘤篇》)。癭病的发生与肝、脾、心、肾等脏腑相关,基本证素包括气滞、痰凝、热毒、血瘀等。中医药治疗AITD在降低抗体水平、缓解临床症状、延缓疾病发展、辅助西药增效减毒等方面有较好疗效,具有多靶点、多环节的特点^[14],如:可通过干预Th17及IL-17等发挥治疗AITD的作用。

1. 中药(及单体)

1.1 清热类 夏枯草具有清热泻火、散结消肿之功,是治疗HT等AITD临床常用中药^[15],《本草求真》称夏枯草“一切热郁肝经等证,得此治无不小,以其得籍解散之功耳”。近年夏枯草被制成口服液、片剂、胶囊、颗粒、膏剂等剂型,临床应用广泛。临床试验证实,不同剂型的夏枯草(胶囊^[16]、口服液^[17]、颗粒剂^[18])联合左甲状腺素钠或地塞米松治疗HT,可降低HT患者血Th17细胞百分比、IL-17和TGF- β 水平,升高IL-35水平,调节免疫、减轻甲状腺炎症,疗效优于单独使用西药组。动物实验发现,不同剂型、不同剂量的夏枯草(水提物^[19-20]、胶囊^[21-22])可降低免疫佐剂诱导的实验性自身免疫性甲状腺炎(experimental autoimmune thyroiditis, EAT)模型大鼠血清Th17百分比及IL-17、IL-23、维甲酸受体相关孤儿受体(retinoic acid receptor-related orphan receptor, ROR) γ t水平,并能调节其他炎症因子(降低IFN- γ 、TNF- α 、IL-4,升高IL-10、IL-35水平),提出夏枯草可调节EAT的免疫失衡。夏枯草多糖(200 mg·kg⁻¹·d⁻¹×5周)可降低腺病毒诱导的GD模型小鼠血清IL-17水平,影响甲状腺激素合成和分泌,缓解GD病变^[23]。此外,网络药理学研究发现,夏枯草可通过调控IL-17信号通路、Th17细胞分化而在HT中发挥治疗作用^[24]。

1.2 祛风湿类 雷公藤:雷公藤多苷片(10 mg, 3次/d×6个月)联合醋酸泼尼松治疗可显著降低GD患者血Th17型细胞因子IL-17、IL-22表达水平,缓解炎症损伤,提高临床有效率^[25]。雷公藤多苷(5.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹×4周)可显著降低EAT小鼠脾细胞Th17百分比,调节Th17/Treg免疫平衡,改善甲状腺功能,缓解EAT病情^[26]。

穿山龙:采用穿山龙薯蓣(100、50、10 μ g/mL)孵育HT患者外周血单核细胞,可降低Th17细胞百分比和IL-17水平,改善Th17/Treg失衡^[27]。

1.3 补益类 冬虫夏草:百令胶囊(主要成分为发酵虫草粉,1 g, 3次/d×12周)联合左甲状腺素钠治疗可显著降低AIT患者血清Th17细胞百分比、IL-17等因子水平,疗效优于单纯口服激素者^[28-30]。

黄芪:黄芪甲苷(80 mg·kg⁻¹·d⁻¹×21 d)可显著降低EAT大鼠血清IL-17等炎症因子水平,抑制甲状腺炎症,改善甲状腺

病理损伤^[31]。网络药理学研究通过匹配黄芪的11个活性成分和HT的58个靶点,发现黄芪可通过调控IL-17信号通路而发挥治疗HT的作用^[32]。

淫羊藿:淫羊藿总黄酮提取物(240、120、60 mg·kg⁻¹·d⁻¹×14 d)可剂量依赖性降低EAT大鼠外周血Th17百分比和ROR γ t、IL-17、IL-23、IL-6、IFN- γ 基因表达,通过调控IL-23/IL-17炎症轴通路和Th17/Treg平衡等治疗HT^[33]。

白芍:白芍总苷胶囊(0.4、0.2、0.1 g·kg⁻¹·d⁻¹×3周)可降低EAT小鼠脾细胞Th17百分比和Th17/Treg,降低血清IL-17水平,通过调节Th17/Treg平衡来治疗EAT^[34]。

2. 复方

2.1 经方、古方 补中益气汤:补中益气(19、9.56、4.78g·kg⁻¹·d⁻¹×8周)能降低碘剂诱导的NOD.H-2h4小鼠甲状腺IL-17、IL-23R水平,降低脾脏Th17细胞百分比,抑制Th17细胞分化,改善AITD免疫失常^[35-37]。在免疫佐剂诱导的EAT大鼠中,也得到类似结论^[38],即补中益气(0.94 g·kg⁻¹·d⁻¹×2个月)可降低EAT大鼠脾脏IL-17、ROR γ t表达,缓解甲状腺损伤。体外实验发现,补中益气汤含药血清可下调小鼠脾脏Th17细胞的IL-17基因表达,影响Th17细胞分化,调节AITD免疫^[39]。

阳和汤:阳和汤联合左甲状腺素钠治疗可降低HT患者血清Th17型细胞因子IL-17A、IFN- γ 水平,减轻患者甲状腺炎症,疗效优于单独使用西药者^[40]。阳和汤(15、5 g·kg⁻¹·d⁻¹×6周)可降低免疫佐剂诱导的EAT模型大鼠血清Th17细胞百分比和ROR γ t、IL-17A、IL-21、IL-22水平,改善Th17/Treg失衡^[41]。阳和汤可降低EAT大鼠甲状腺自身抗体滴度,降低大鼠脾脏Th17细胞百分比和Th17/Treg,缓解甲状腺免疫损伤^[42]。

小金丸:小金胶囊联合左甲状腺素钠治疗可降低HT患者血清IL-17水平,减轻患者甲状腺炎症,疗效优于单独使用西药者^[43]。

当归六黄汤:当归六黄汤联合西药纠正甲功治疗可降低风热痰凝型或气滞痰凝型HT患者血清IL-17A、IL-23等细胞因子水平,调节免疫,减轻HT症状^[44-45]。

四逆散:网络药理学研究匹配了四逆散主要活性化合物及相应疾病多个作用靶点,发现四逆散可通过调控IL-17信号通路、Th17细胞分化等途径而调节免疫失衡、发挥治疗GD和HT的作用^[46-47]。

2.2 验方、自拟方 AITD是中医药治疗的优势病种之一,当代医家治疗AITD各有侧重和治疗特色,从肝、从脾、从肾论治,或多脏共治,分别从气、血、痰、火等证素入手,治疗AITD取得较好疗效。医家以验方或自拟方干预Th17、IL-17治疗AITD的临床试验、动物实验研究分别总结如下,见表1-表2,可见临床治疗AITD的中医药验方、自拟方虽在配伍、功效等方

表1 验方及自拟方干预Th17、IL-17治疗AITD的临床试验

方名	药味组成	受试者病、证	证据等级 ^[48]
扶正解毒消瘿方 ^[49]	黄芪、穿山甲、金银花、夏枯草、当归、连翘、半枝莲、全蝎、鳖甲、炙甘草	正虚痰毒瘀互结型HT	IIb
解郁消瘿汤 ^[50]	穿山龙、生牡蛎、白花蛇舌草、柴胡、当归、白芍、山药、香附、白术、茯苓、半枝莲、太子参、三棱、莪术、黄芩、半夏、浙贝母	肝郁脾虚型HT	IIb
莲菡消瘿汤 ^[51]	柴胡、香附、郁金、白芍、炒白术、白茯苓、法半夏、浙贝母、穿山龙、白花蛇舌草、重楼、半枝莲、生甘草	甲功正常的肝郁脾虚型HT	IIb
疏肝健脾消瘿方 ^[52]	北柴胡、白芍、牡丹皮、当归、太子参、茯苓、白术、炙甘草、玄参、夏枯草、浙贝母	肝郁脾虚型HT伴甲减	IIb
贝牡莪消丸 ^[53]	浙贝母、莪术、牡蛎、夏枯草、玄参	血瘀痰凝型HT	IV
玄夏消瘿汤 ^[54]	玄参、夏枯草、浙贝母、三棱、莪术、青皮、陈皮、当归、川芎、牡丹皮、麦冬、桔梗	痰结血瘀型HT	IIb
桥本灵方 ^[55]	党参、黄芪、夏枯草、当归、莪术、黄芩、白芍	肝郁脾虚型HT	IV
温肾方 ^[56]	淫羊藿、补骨脂、益智仁、当归、党参、肉苁蓉、女贞子、山药、麻黄	HT	IIb
散瘿方 ^[57-58]	柴胡、枳壳、青皮、莪术、姜黄、玄参、当归、茯苓、陈皮、夏枯草	新发GD; GD伴神经损害	IIb; IIb
养阴消瘿方 ^[59]	党参、黄芪、生地黄、酸枣仁、玄参、麦冬、夏枯草、香附、白芍、猫爪草、生甘草	GD	IIb
消瘿导痰汤 ^[60]	夏枯草、土贝母、柴胡、牡蛎、穿山龙、鹿角霜、郁金、炙香附、当归、白芍、川芎、甘草	气滞痰凝型HT	IIb
柴胡软坚消瘿颗粒 ^[61]	当归、白芍、柴胡、茯苓、太子参、白术、海藻、昆布、酒山萸肉、山药、熟地黄、陈皮、清半夏、香橼、佛手	甲功正常的肝郁脾虚型HT伴结节	IV

表2 验方及自拟方干预Th17、IL-17治疗AITD的动物实验

方药	动物模型	作用机制
消瘿导痰汤 ^[62]	免疫佐剂诱导的CBA/J小鼠	降低血清Th17型因子STAT3、ROR γ t、IL-22, 升高Treg型因子FoxP3、TGF- β 水平, 调节Th17/Treg
柴胡软坚消瘿颗粒 ^[63]	免疫佐剂+慢性不可预知应激构建的肝郁脾虚SD大鼠	降低血清Th17%、Th17/Treg, 降低ROR γ t、IL-17、IFN- γ , 升高Foxp3水平
甲炎康泰 ^[64-65]	免疫佐剂诱导的Lewis大鼠	降低血清Th17%、Th17/Treg、ROR γ t、IL-17、IL-23p19、TGF- β , 升高Foxp3水平
益气解毒消瘿方 ^[66]	免疫佐剂诱导的Wistar大鼠	降低血清IL-17、IL-6, 下调脾脏STAT3、ROR γ t基因; 升高血清TGF- β 、IL-10, 上调脾脏STAT5、FoxP3基因; 降低Th17%和Th17/Treg、升高Treg%, 调节Th17/Treg
益气化痰活血方 ^[67-68]	①免疫佐剂诱导的CBA/J小鼠; ②高碘诱导的NOD.H-2h4小鼠	降低血清IL-17、IL-21、IL-23及其受体、ROR γ t、ROR α 、STAT3及Th17%, 抑制IL-23/IL-17
消瘿合剂 ^[69]	免疫佐剂诱导的SD大鼠	降低血清Th17%、IL-17 mRNA, 升高Treg%、Foxp3 mRNA水平, 调节Treg/Th17
芪龙散结方 ^[70]	免疫佐剂诱导的Lewis大鼠	降低血清Th17%、IL-17A水平
芪玄抑甲宁 ^[71]	耶尔森氏菌诱导甲亢的SD大鼠	降低血清IL-17、IL-17R、IL-6、TGF- β 水平
清肝泻火方 ^[72]	腺病毒诱导的BALB/c小鼠	降低血清IL-17、IL-21水平
富碘复方 ^[73]	低碘饮食诱导NOD.H-2h4小鼠	抑制甲状腺IL-23、IL-17表达, 抑制IL-23/IL-17

面各有侧重,但总不离理气消瘿、软坚散结。药味组成方面,超过半数组方中出现了夏枯草,使用频次最高,印证了《神农本草经》谓夏枯草“散瘿、结气”,可见夏枯草在AITD治疗用药中的重要价值。此外,柴胡、郁金、香附等理气药,黄芪、当归、党参

等补益药,贝母、茯苓、半夏等祛痰药,出现频次较高,说明疏肝理气、化痰散结在AITD治疗中的重要性。

临床试验质量方面,采用国际公认的牛津大学循证医学中心证据分级和推荐标准^[48]对证据等级进行评价。本文检索并

纳入的13篇临床试验文献(检索截至2023年4月30日)中,10篇证据等级为Ⅱb级(占76.9%),3篇证据等级为Ⅳ级(23.1%),总体证据等级偏低。究其原因,主要是由于缺乏随访,导致临床试验质量欠佳。随访是临床试验的一个重要环节,合理化、规范化的随访管理有助于提高临床试验的可信度,因此需引起足够重视。此外,由于验方、自拟方的特殊性,针对此类方药展开的临床试验多为单中心、小样本的临床试验。因此,未来开展针对验方、自拟方干预Th17/IL-17治疗AITD的临床研究需在随访、多中心大样本等方面进行完善,以便提供更全面的试验资料及更高级别的临床证据。

3. 外治法 中医外治法治疗AITD,可有效改善AITD相关不适症状,常用外治法如针灸、穴位埋线、耳穴埋豆、局部贴敷等。在甲疏咪唑常规治疗基础上,以黄药消肿汤局部外敷联合针刺(足三里、三阴交、睛明等穴)治疗肝火亢盛型GD患者8周,可使GD患者血IL-17水平明显降低,炎症反应减轻^[74]。隔药饼灸法治疗可显著降低脾胃阳虚型HT患者血IL-17水平^[75],在免疫佐剂诱导的EAT大鼠可显著下调甲状腺Th17型因子IFN- γ 、IL-17、IL-23、IL-23R水平,抑制自身免疫反应、改善甲状腺损伤^[76]。

此外也有内、外治并用治疗AITD的报道,如:采用口服平睛汤联合针刺(攒竹、鱼腰、丝竹空等穴)治疗肝火上炎、饮瘀互结型GD伴发活动期眼病患者24周,可显著降低患者IL-17等炎症因子水平、缓解症状,疗效优于单独使用激素组^[77]。

小结

中西医结合疗法被广泛用于HT等AITD的临床治疗,尤其通过现代医学及传统中医相结合可减毒增效,获得更好的临床疗效。针对中医药防治AITD的临床试验越来越多,以常用中药活性成分、常见中药药对、经方及临床经验方等有效干预AITD的报道不胜枚举。由于Th17及IL-17在自身免疫中的重要作用,以此为靶点的免疫调节疗法逐渐引起关注,也为中医药干预AITD的机制研究提供了新思路。因此,本文从Th17及IL-17这一免疫热点出发,总结了近年来文献报道的通过干预Th17、IL-17而在AITD中发挥治疗作用的中医药,分别对临床试验、动物实验进行归纳,并对部分临床试验的证据等级进行评价及讨论。

目前对HT中医临床试验的开展及管理尚不规范,北京中西医结合学会甲状腺专业委员会于2021年制定了《桥本甲状腺炎中西医结合诊疗北京专家共识》^[5],旨在为HT等甲状腺疾病的中西医结合诊疗医疗质量管理提供规范和参考。针对中医药治疗AITD相关临床试验的设计严谨性、流程规范性、中医纳入标准的统一化、证据质量等级等方面仍有广阔的进步发展空间。另一方面,随着现代研究技术在中医药领域的广泛应用和开

展,中医药防治AITD的研究越来越深入,临床前研究通过探索中医药治疗AITD的靶点及作用机制,与临床试验相呼应,将为中医药临床AITD提供更充足科学实验证据。

参 考 文 献

- [1] VARGAS-URICOECHEA H.Molecular mechanisms in autoimmune thyroid disease.Cells,2023,12(6):918
- [2] CHEN Y,HAN B,YU J,et al.Influence of rapid urbanization on thyroid autoimmune disease in China.Int J Endocrinol,2021,2021:9967712
- [3] WANG Y,FANG S,ZHOU H.Pathogenic role of Th17 cells in autoimmune thyroid disease and their underlying mechanisms.Best Pract Res Clin Endocrinol Metab,2023,37(2):101743
- [4] OFTEDAL B E,WOLFF A.New era of therapy for endocrine autoimmune disorders.Scand J Immunol,2020,92(5):e12961
- [5] 北京中西医结合学会甲状腺病专业委员会.桥本甲状腺炎中西医结合诊疗北京专家共识(2021,北京).中国医药导报,2022,19(34):4-7
- [6] JANYGA S,MAREK B,KAJDANIUK D,et al.CD4⁺ cells in autoimmune thyroid disease.Endokrynol Pol,2021,72(5):572-583
- [7] CERBONI S,GEHRMANN U,PREITE S,et al.Cytokine-regulated Th17 plasticity in human health and diseases.Immunology,2021,163(1):3-18
- [8] ZWICKY P,UNGER S,BECKER B.Targeting interleukin-17 in chronic inflammatory disease:A clinical perspective.J Exp Med,2020,217(1):e20191123
- [9] BERRY S,DOSSOU C,KASHIF A,et al.The role of IL-17 and anti-IL-17 agents in the immunopathogenesis and management of autoimmune and inflammatory diseases.Int Immunopharmacol,2022,102:108402
- [10] GONZALEZ-AMARO R,MARAZUELA M.T regulatory(Treg) and T helper 17(Th17) lymphocytes in thyroid autoimmunity.Endocrine,2016,52(1):30-38
- [11] DUAN J,KANG J,DENG T,et al.Exposure to DBP and high iodine aggravates autoimmune thyroid disease through increasing the levels of IL-17 and thyroid-binding globulin in wistar rats.Toxicol Sci,2018,163(1):196-205
- [12] SALAZAR-VIDEIRA M,VERGANO-SALAZAR J G,PASTENES L,et al.Simulation model for hashimoto autoimmune thyroiditis disease.Endocrinology,2021,162(12):bqab190
- [13] SHAO S,YU X,SHEN L.Autoimmune thyroid diseases and Th17/Treg lymphocytes.Life Sci,2018,192:160-165
- [14] 丁雷,董笑克,刘玮,等.刘铜华教授治疗自身免疫性甲状腺炎的临床经验.世界科学技术-中医药现代化,2020,22(10):3456-3460

- [15] 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.世界中西医结合杂志,2021,16(2):259-263
- [16] 石元同,张思德.夏枯草胶囊联合优甲乐治疗桥本甲状腺炎临床疗效.陕西中医,2017,38(11):1562-1563
- [17] 王娜娜,李雪锋,邓卫平,等.百令胶囊与夏枯草口服液联合优甲乐治疗桥本甲状腺炎甲减的临床疗效对比研究.湖北医药学院学报,2021,40(2):134-138
- [18] 梁滨,肖永生,李荣霖,等.夏枯草颗粒联合地塞米松治疗慢性淋巴细胞性甲状腺炎的临床研究.现代药物与临床,2022,37(5):1056-1060
- [19] 张红,耿辉,曲海丽,等.夏枯草水提液对自身免疫性甲状腺炎大鼠5-HT和Th17的影响.天津中医药大学学报,2022,41(4):484-491
- [20] GUO Q, QU H, ZHANG H, et al. *Prunella vulgaris* L. attenuates experimental autoimmune thyroiditis by inhibiting HMGB1/TLR9 signaling. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15:4559-4574
- [21] 尹谢添,赵诗超,向楠,等.基于JNK/p38 MAPK信号通路探讨夏枯草胶囊对自身免疫性甲状腺炎大鼠的作用.中成药,2022,44(12):3817-3823
- [22] 余欣然,向楠.夏枯草对AIT大鼠TSH、TGA、TPOAb及Th相关细胞因子表达的调节作用研究.国际检验医学杂志,2018,39(13):1543-1546
- [23] 向娟,王邦琼,王怡,等.夏枯草多糖对小鼠Graves病的改善作用及其机制.广西医学,2020,42(14):1850-1854
- [24] 李志,黑丽,庞江鑫,等.武当中药夏枯草治疗桥本甲状腺炎作用机制的网络药理学研究.湖北医药学院学报,2020,39(4):327-333
- [25] 张微,叶水英,陈婷.醋酸泼尼松联合雷公藤多苷治疗毒性弥漫性甲状腺肿的临床分析.现代医院,2021,21(5):815-816
- [26] 张澜,刘灿华.雷公藤多苷对自身免疫性甲状腺炎小鼠甲状腺功能的影响.中国临床药理学杂志,2020,36(22):3782-3785
- [27] 曹拥军,徐作俊,陈亚琴,等.穿山龙薯蓣对桥本甲状腺炎患者外周血单个核细胞Th17与Treg细胞及相关因子表达的影响.四川中医,2016,34(8):126-128
- [28] 王娜娜,李雪锋,邓卫平,等.百令胶囊与夏枯草口服液联合优甲乐治疗桥本甲状腺炎甲减的临床疗效对比研究.湖北医药学院学报,2021,40(2):134-138
- [29] 杨震宇.百令胶囊联合左甲状腺素钠治疗自身免疫性甲状腺炎患者的效果.中国民康医学,2022,34(19):24-27
- [30] 金红梅,王飞娟.中西医结合治疗自身免疫性甲状腺炎疗效及对血清标志物、细胞因子水平变化分析.中华中医药学刊,2020,38(12):245-247
- [31] 刘光霞,陈芳,高伟,等.探讨黄芪甲苷对桥本甲状腺炎大鼠甲状腺细胞凋亡及RhoA/ROCK2通路的影响.中国免疫学杂志,2023,39(12):2517-2522
- [32] 许嘉慧,陈清光,章丽琼,等.基于网络药理学和分子对接法探讨黄芪治疗桥本甲状腺炎的机制.上海中医药杂志,2021,55(4):6-14
- [33] 李清林,章煌杰,葛明华,等.基于Th17/Treg平衡和IL-23/IL-17炎症轴探讨淫羊藿总黄酮防治桥本甲状腺炎的作用机制.中华中医药学刊,2021,39(8):71-77
- [34] 童芳,刘辉,董群,等.白芍总苷对EAT小鼠Treg/Th17免疫平衡的影响.基础医学与临床,2019,39(8):1157-1162
- [35] 刘子玉,王智民,宋因,等.基于miRNA测序技术探讨补中益气汤治疗自身免疫性甲状腺炎的潜在机制.中国实验方剂学杂志,2022,28(21):192-200
- [36] 杨潇,宋因,王智民,等.补中益气汤通过干预miR-155调控Th17细胞改善自身免疫甲状腺炎小鼠免疫失常.中华中医药学刊,2019,37(1):36-40
- [37] 杨潇,宋因,陈宁,等.补中益气汤对AIT小鼠甲状腺组织miR-125a-3p、IL-23R表达的影响.时珍国医国药,2021,32(11):2579-2582
- [38] 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.北京中医药大学学报,2019,42(5):404-408
- [39] 杨潇,王智民,曹慧敏,等.基于miR-155/SOCS1/STAT3轴探讨补中益气汤含药血清对AIT小鼠Th17细胞分化影响.中华中医药学刊,2022,40(12):153-157
- [40] 杨凡,莫涛,周李芳,等.阳和汤加减治疗桥本甲状腺炎临床疗效及对血清炎症指标的影响.现代中西医结合杂志,2021,30(24):2700-2703
- [41] MA B, CHEN D, LIU Y, et al. Yanghe decoction suppresses the experimental autoimmune thyroiditis in rats by improving NLRP3 inflammasome and immune dysregulation. *Front Pharmacol*, 2021, 12:645354
- [42] 董笑克,吴悠,郭翔宇,等.阳和汤对自身免疫性甲状腺炎模型大鼠辅助性T细胞亚群的影响.中医杂志,2018,59(11):968-972
- [43] 任意,赵铁铮,王玉文,等.小金胶囊联合左甲状腺素钠片治疗桥本氏甲状腺炎的临床研究.中国中西医结合外科杂志,2020,26(3):465-470
- [44] 郭逸,裴迅,房懿懿,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.世界中医药,2019,14(9):2290-2294
- [45] 王梓仪,邹晓玲.当归六黄汤辨证加减治疗对风热痰凝型或气滞痰凝型桥本甲状腺炎患者的疗效及安全性分析.中医临床研究,2020,12(10):8-12
- [46] 马文欣,朱晓云,徐婧,等.基于网络药理学和分子对接技术探讨四逆散治疗Graves病的作用机制.现代药物与临床,2022,37(5):931-941
- [47] 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.北京中医药,2021,40(6):655-659

- [48] Centre for Evidence-Based Medicine.Oxford centre for evidence-based medicine:Levels of evidence(March 2009).(2009-03-01)[2024-03-21].<https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>
- [49] 王李宁,牟淑敏.扶正解毒消癭方治疗正虚痰毒瘀互结型桥本甲状腺炎临床研究.陕西中医,2023,44(2):205-208
- [50] 于红俊,陈景丽,邓莉,等.解郁消癭汤治疗肝郁脾虚型桥本甲状腺炎疗效及对Th17、Treg相关因子的影响.四川中医,2022,40(12):85-89
- [51] 刘曼曼,胡春平,冯珍凤,等.莲菔消癭汤对桥本甲状腺炎患者外周血中CD4⁺CD45RO⁺记忆性T细胞的影响.中医药导报,2021,27(5):78-81
- [52] 刘玉玲.疏肝健脾消癭方治疗桥本甲状腺炎合并甲状腺功能减退症的临床研究.广州:广州中医药大学,2019
- [53] 王茂全.贝牡菔消丸治疗桥本甲状腺炎的疗效观察及对IL-17的影响.哈尔滨:黑龙江中医药大学,2018
- [54] 李玉婷.玄夏消癭汤治疗痰结血瘀型桥本氏甲状腺炎的疗效观察及对IL-17的影响.哈尔滨:黑龙江中医药大学,2017
- [55] 沈晓喻,邵筱宏,陈毅越,等.桥本灵方对桥本甲状腺炎患者抗体水平及IL-17、IL-23水平的影响.现代医学与健康研究电子杂志,2019,3(18):54-56
- [56] 王琳.温肾方治疗自身免疫性甲状腺炎疗效及对患者血清细胞因子的影响.陕西中医,2018,39(11):1555-1558
- [57] 田文红,胡海兵,杨瑞,等.散癭方对新发Graves病甲亢血清细胞因子的影响.内蒙古中医药,2017,36(14):36-37
- [58] TIAN W H,WANG Y,YANG R,et al.Effect of Goiter Dispersion Formula on serum cytokines in hyperthyroidism patients with neurologic manifestations of Graves' disease:A randomized trial on 80 cases.J Altern Complement Med,2018,24(5):481-485
- [59] 刘祥秀,孔德明,代芳,等.养阴消癭方联合西药治疗Graves病的临床疗效分析.重庆医学,2017,46(29):4060-4062
- [60] 周映伽.消癭导痰汤通过调控Treg/Th17细胞治疗桥本甲状腺炎的临床疗效及机制研究.南京:南京中医药大学,2021
- [61] 许可.基于“属本相应论”探讨柴胡软坚消癭颗粒对HT肝郁脾虚证的影响及机制研究.沈阳:辽宁中医药大学,2022
- [62] ZHOU Y,SHEN H,LAN W,et al.Mechanism of Xiaoying Daotan decoction in treating Hashimoto's thyroiditis based on the Notch/Treg/Th17 pathway.Ann Transl Med,2021,9(24):1760
- [63] 许可,张碧辰,商雪纯,等.柴胡软坚消癭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.环球中医药,2021,14(10):1747-1753
- [64] HOU Y,GUO X,ZHANG C,et al.Protective effects of Jiayan Kangtai granules on autoimmune thyroiditis in a rat model by modulating Th17/Treg cell balance.J Tradit Chin Med,2018,38(3):380-390
- [65] PAN Y,ZHANG Q,ZHANG C,et al.A Chinese patent medicine JiaYanKangTai alleviates inflammatory lesions of experimental autoimmune thyroiditis by regulating interleukin-17 signaling.Front Endocrinol(Lausanne),2021,12:794568
- [66] 杨晓娟.益气解毒消癭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.济南:山东中医药大学,2019
- [67] 潘伊萌,杨潇,刘子玉,等.基于高通量测序结果的益气化痰活血方干预CBA/J小鼠甲状腺免疫机制研究.时珍国医国药,2023,34(1):59-62
- [68] 潘伊萌,杨潇,高天舒.中药治疗自身免疫性甲状腺炎的临床和实验研究进展.临床医药实践,2022,31(3):191-194
- [69] 关溪,赵亮,刘力,等.消癭合剂对自身免疫性甲状腺炎大鼠调节性T细胞/Th17细胞轴的影响.医药导报,2017,36(2):136-140
- [70] 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.济南:山东中医药大学,2021
- [71] 刘树民,甄喆,李健英,等.芪玄抑甲宁对甲亢大鼠的Th17细胞相关因子的调控影响.中药药理与临床,2017,33(1):144-148
- [72] 郭逸.清肝泻火方对Graves病模型小鼠Th17细胞转录因子表达的影响.山东中医杂志,2017,36(9):795-797
- [73] GAO C H,QU J Q,ZHOU X Y,et al.Iodine-rich herbs and potassium iodate have different effects on the oxidative stress and differentiation of Th17 cells in iodine-deficient NOD.H-2(h4) mice. Biol Trace Elem Res,2018,183(1):114-122
- [74] 邹斌,方朝晖,哈团结.黄药消肿汤外敷联合针刺治疗毒性弥漫性甲状腺肿肝火亢盛证37例.环球中医药,2022,15(8):1453-1456
- [75] 崔云华,冯静,吴焕淦,等.隔药饼灸治疗脾肾阳虚型桥本甲状腺炎的疗效观察.上海针灸杂志,2020,39(12):1483-1490
- [76] 刘雅楠.隔药饼灸对实验性自身免疫性甲状腺炎大鼠microRNA表达谱的影响及免疫调节机制研究.上海:上海中医药大学,2019
- [77] 索文栋,陈跃来,李红.平睛汤合针刺对活动期甲状腺相关眼病患者的临床疗效.中成药,2023,45(1):81-85

(收稿日期:2023年5月6日)