

海藻消瘤胶囊改善 大鼠甲状腺功能减退的机制研究

张怡君¹, 萧 闵^{2,3}, 胡冰冰⁴, 祝中意², 杨金蓉⁵, 胡 然^{4*}

(1. 湖北民族大学, 湖北 恩施 445000; 2. 湖北中医药大学, 湖北 武汉 430065;

3. 湖北时珍实验室, 湖北 武汉 430065; 4. 襄阳市中医医院, 襄阳市中医药研究所, 湖北 襄阳 441000;

5. 襄阳市中西医结合医院, 湖北 襄阳 441000)

【摘要】目的 基于抗氧化作用探讨海藻消瘤胶囊对丙硫氧嘧啶(PTU)诱导的甲状腺功能减退大鼠模型的作用机制。**方法** 50 只雄性大鼠随机分为对照组、模型组、海藻消瘤胶囊高剂量、低剂量组和西药组。除对照组外,其余组连续 21 d 灌胃 PTU($10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)造模。随后,高、低剂量组分别给予海藻消瘤胶囊 $0.702\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和 $1.404\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$,西药组给予左甲状腺素钠 $50\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$,对照组和模型组给予生理盐水,连续 14d。治疗后,评估大鼠体质量、甲状腺脏器指数、甲状腺体积及病理形态;检测血清促甲状腺激素(TSH)、甲状腺激素(T₃、T₄)水平,甲状腺组织谷胱甘肽(GSH)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)含量,甲状腺组织 4-羟基壬烯醛(4-HNE)、Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(Keap1)、Nrf2、HO-1 蛋白表达。结果 与对照组比较,模型组大鼠甲状腺肿大明显($P<0.01$),血清 TSH 水平升高,T₃、T₄ 水平降低($P<0.01$),甲状腺组织 GSH、SOD 降低($P<0.01$),MDA 升高($P<0.01$),且甲状腺组织 4-HNE、Keap1 蛋白表达升高,Nrf2、HO-1 蛋白表达降低($P<0.01$);与模型组比较,高剂量组上述指标均有显著性改善($P<0.05$, $P<0.01$)。**结论** 海藻消瘤胶囊通过激活 Nrf2/HO-1 通路能有效抑制 PTU 诱导的甲状腺功能减退。

【关键词】 海藻消瘤胶囊; 甲状腺疾病; 氧化应激; Nrf2/HO-1

DOI:10.70976/j.1008-0805.SZGYGY-2025-1208

CSTR:32392.14.j.1008-0805.SZGYGY-2025-1208

【中图分类号】R581.2;R285.5 【文献标识码】A 【文章编号】1008-0805(2025)12-2250-07

甲状腺疾病作为一种常见的内分泌疾病,其发病率在全球范围内呈现上升趋势^[1]。根据《中国老年人甲状腺疾病诊疗专家共识(2021)》,中国甲状腺疾病的总体患病率为 50.96%,其常用的治疗策略为抗甲状腺药物、放射性碘治疗和甲状腺切除术^[2]。但停用抗甲状腺药物后,患者疾病复发率较高。因此,探求有效治疗方法,备受关注。

甲状腺疾病归属中医学“瘰疬”“瘰瘤”等范畴,主要病理基础为气、痰、瘀三气壅结;其治疗,以《外科正宗》中记载海藻玉壶汤较为经典,疗效显著,广为流传^[3,4]。近现代医家多用海藻玉壶汤作为基础方,结合辨证论治,治疗以肿块、结节或者肿大为主要临床表现的疾病^[5,6]。海藻消瘤胶囊是化裁于海藻玉壶汤的治疗甲状腺疾病有效经验方,为襄阳中医医院内部制剂【鄂药制字(2001)HX03-087 号】,其独特的中药配伍治疗甲状腺疾病,临床应用三十余年,疗效显著,不良反应及复发性较低,但机制不明。

氧化应激损伤是甲状腺疾病发生的主要机制之一。氧化应激可以导致甲状腺细胞的破坏和功能障

碍,影响甲状腺激素的合成和分泌^[7]。前期研究表明,海藻玉壶汤增强 4-羟基壬烯醛(4-HNE)表达,提高抗氧化能力,改善甲状腺肿模型大鼠甲状腺功能^[8,9];并且海藻玉壶汤能激活核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)/血红素加氧酶 1(HO-1)提高甲状腺肿大大鼠的抗氧化能力^[10]。但是,尚未明确海藻消瘤胶囊作用机制是否通过 Nrf2 通路提高甲状腺细胞抗氧化能力来提高甲状腺功能的。本研究即建立甲状腺功能减退模型大鼠,明确海藻消瘤胶囊改善甲状腺功能的作用及抗氧化机制,填补海藻消瘤胶囊治疗甲状腺疾病作用机制的认识空白,为该药物的临床应用夯实基础。

1 材料与仪器

1.1 动物

使用 SPF 级 SD 雄性大鼠 50 只,体质量在 180 ~ 220 g 之间,购于湖北省实验动物研究中心,许可证号:SCXK(鄂)2020-0018;饲养于湖北中医药大学实验动物中心,合格证号:SCXK(鄂)2017-0067,SPF 级饲养环境;恒温(22 ± 2)℃,相对湿度为 50 % ~ 70 %,进行

收稿日期:2024-11-21; 修订日期:2025-04-01

基金项目:湖北省科技厅科技项目(2022BCE055)

作者简介:张怡君(2000-),女(汉族),湖北荆门人,湖北民族大学在读硕士研究生,学士学位,主要从事中西医结合防治内分泌代谢疾病研究工作。

*通讯作者简介:胡 然(1981-),男(汉族),湖北襄阳人,襄阳市中医医院襄阳市中医药研究所副主任医师,硕士研究生导师,硕士学位,主要从事中西医结合防治内分泌代谢疾病研究工作。

适应性喂养 7 d 后,开展后续实验。本实验操作严格遵守动物实验相关规定,由湖北中医药大学动物实验伦理委员会批准(伦理号:HUCMS202306019)。

1.2 药物与试剂

海藻消瘤胶囊(襄阳中医医院,编号 20180211)。还原型谷胱甘肽(GSH)测定试剂盒、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号分别为:20231023、20231112、20231110);苏木素-伊红(HE)试剂盒(武汉塞维尔公司,批号 G1001);TRIzol 裂解液(中国赛默飞,批号 15596026); β -肌动蛋白(β -actin)单克隆抗体(武汉 ABclonal 公司,9100026001);甲状腺激素 T3 试剂盒、甲状腺激素 T4 试剂盒、促甲状腺激素(TSH)试剂盒(南京建成生物工程研究所,H222-1-2、H223-1-2、H087-1-2);BCA 蛋白浓度测定试剂盒(北京索莱宝科技有限公司,批号为 2305001);山羊抗兔辣根过氧化物酶(HRP)标记 IgG 二抗(美国 Proteintech 公司,批号 SA00001-2);4-HNE 抗体(abclonal 公司,批号:A24456);Nrf2 抗体、HO-1 抗体、(武汉赛维尔生物科技有限公司,批号:GB115673、GB115713);ECL 超敏发光液(北京索莱宝,批号:PE0010)。

1.3 主要仪器

ES-500 组织包埋机(上海寰熙医疗器械有限公司);HS-3345 型全自动切片机(金华华速科技有限公司);Multiskan FC 型酶标仪(上海赛默飞世尔科技有限公司);CR21G 型冷冻高速离心机(日本日立公司);DYCZ-40 型电转仪(北京六一仪器厂);E100 型显微镜(日本尼康公司),Nikon DS-U3 成像系统(日本尼康公司);KZ-III-F 型高速低温组织研磨仪(武汉赛维尔生物科技有限公司)。

2 方法

2.1 动物造模及给药

将 SD 雄性大鼠 50 只适应性喂养 7 d 后进行实验,使用随机数字法分为对照组、模型组、海藻消瘤胶囊低、高剂量组、西药组,每组 10 只。除对照组外,其余四组每日灌胃给药丙硫氧嘧啶(PTU),剂量为 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,连续 21 d^[11]。造模完成后进行给药治疗,根据临床用药剂量进行“人与大鼠给药剂量”进行换算,灌胃给药,每 100 g 灌胃 1 mL。海藻消瘤胶囊低、高剂量组分别对应($0.702 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、 $1.404 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$);西药组左甲状腺素钠 $50 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 灌胃,连续 14 d;对照组与模型组灌胃同等体积生理盐水。连续 3 周。

2.2 一般情况及脏器指数计算

使用电子天平在造模开始前、21d 造模结束及给药期间,称量并记录大鼠体质量。生理盐水冲洗干净甲状腺,吸干表面水分,精密天平称取质量,每组 1 号

大鼠甲状腺进行拍照,观察其大体形态变化,根据公式分别计算甲状腺脏器指数,甲状腺指数 = 双侧甲状腺质量(mg)/体质量(g) $\times 100\%$ 。

2.3 水置换法检测大鼠甲状腺体积

取出甲状腺组织,放入一个预先装满水的 1 mL 量筒中,以测量其排开的水体积,从而间接得到甲状腺的体积。

2.4 伊红(HE)染色观察大鼠甲状腺组织病理形态

取出大鼠双侧甲状腺组织,室温下置于通用固定液 48 h,使用乙醇进行梯度脱水、再经二甲苯透明、包埋、最后切片,完成脱蜡程序后,紧接着进行染色,随后会相继进行脱水和透化处理,最后封片。通过光学显微镜观察并采集大小倍数的图片。

2.5 生化法检测大鼠甲状腺组织 GSH、SOD、MDA 含量

严格按照 GSH、SOD 及 MDA 检测试剂盒说明书,分别测定各组大鼠甲状腺组织 GSH、SOD 和 MDA 的含量。

2.6 免疫组化法(IHC)检测大鼠甲状腺组织 4-HNE 蛋白表达

将石蜡切片脱蜡至水,依次经抗原修复:3% 的双氧水处理-画圈-血清封闭-一抗 4℃ 过夜孵育-二抗室温孵育-显色-苏木素染核等步骤,脱水封片后显微镜下观察并拍照。

2.7 免疫印迹法(WB)检测大鼠甲状腺组织 Keap1、Nrf2、HO-1 表达

称取大鼠甲状腺组织,加入 0.5 mL RIPA 裂解液提取总蛋白。BCA 蛋白定量后,沸水浴加热 10 min 使蛋白变性,分装保存至 -80℃ 冰箱备用。蛋白样品经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳,转至 PVDF 膜,5% 脱脂奶粉的封闭 1 h,分别加入一抗 β -Actin 抗体(1:5000)、HO-1 抗体(1:500)、Keap1 抗体(1:500)、Nrf2 抗体(1:500),4℃ 孵育过夜后 TBST 洗膜;加入 HRP 标记山羊抗兔 IgG 抗体(1:5000),化学发光法显影,ImageJ 8.0 图像分析软件进行分析各条带灰度,各组条带灰度/ β -Actin 灰度作为 Keap1、Nrf2、HO-1 蛋白的相对表达量。

2.8 统计方法

图片采用 ImageJ 8.0 图像软件分析,数据采用 Graphpad Prism 8.0 软件分析。数据若呈正态分布,采用单因素方差分析(ANOVA),若数据不符合正态分布,采用秩和检验,结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示。统计结果 $P < 0.05$,有统计学意义。

3 结果

3.1 海藻消瘤胶囊对模型大鼠体质量的影响

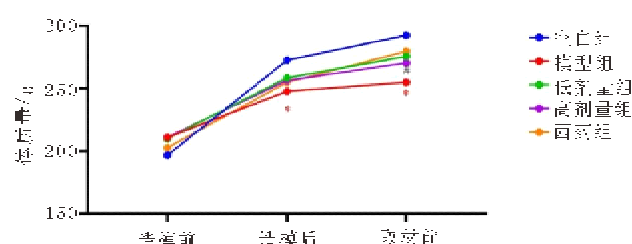
造模开始前各组大鼠的体质量差异不具有统计

学意义;造模完成后,各组大鼠体质量均呈增长趋势,与对照组比较,模型组大鼠体质量降低,有统计学意义($P < 0.05$),说明造模对大鼠的体质量增加有明显影响;给药干预后,与模型组比较,高、西药组大鼠体质量均有升高,有统计学意义($P < 0.05$)。见图 1。

3.2 海藻消瘤胶囊对模型大鼠甲状腺组织脏器指数及体积的影响

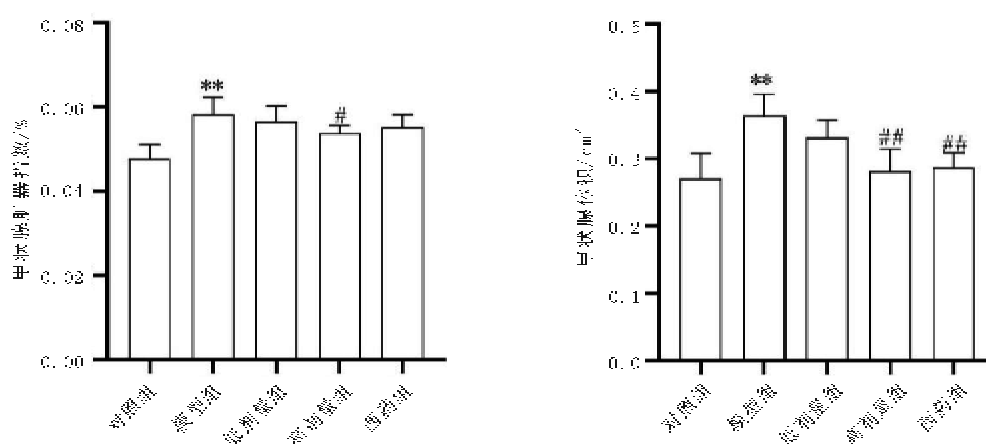
对照组大鼠甲状腺表面光滑,色泽偏粉色,左右两侧形状基本对称;模型组大鼠甲状腺明显肿大、表面不光滑,左右两侧大小不一致,色泽偏红处于充血状态;海藻消瘤胶囊高剂量组、西药组大鼠甲状腺大体形态有改善。与对照组大鼠比较,模型组大鼠甲状腺脏器指数、甲状腺体积均明显上升($P < 0.01$);与模型组比

较,海藻消瘤胶囊高剂量组大鼠甲状腺脏器指数、甲状腺体积均下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),西药组大鼠甲状腺体积明显降低($P < 0.01$)。见图 2。



与对照组比较, * $P < 0.05$;与模型组比较, * $P < 0.05$; $n = 10$

图 1 海藻消瘤胶囊对模型大鼠体质量的影响



与对照组比较, ** $P < 0.01$;与模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; $n = 10$

图 2 海藻消瘤胶囊对模型大鼠甲状腺组织脏器指数及体积的影响

3.3 海藻消瘤胶囊对模型大鼠甲状腺组织病理学变化的影响

对照组大鼠甲状腺组织滤泡规律,滤泡上皮细胞形态正常,滤泡腔内存在大量胶质。模型组大鼠甲状

腺组织滤泡可能变得不规则,大小不一;滤泡上皮细胞出现空泡化,细胞核可能增大;甲状腺内的血管可能扩张或增生。给药干预后,高剂量组、西药组滤泡形态结构均有所好转。见图 3。

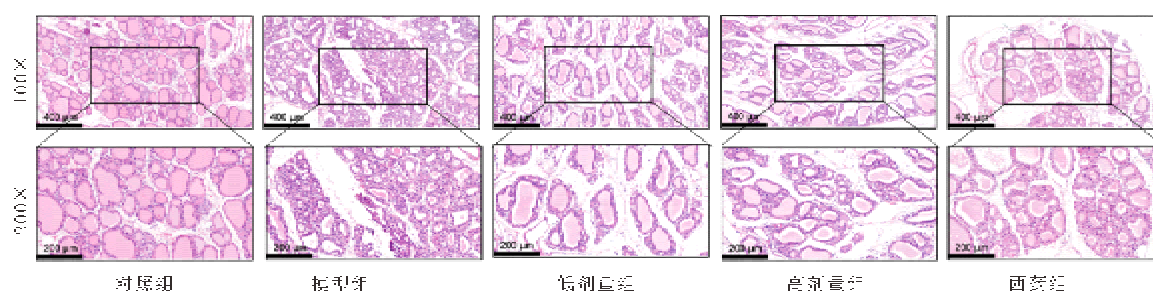
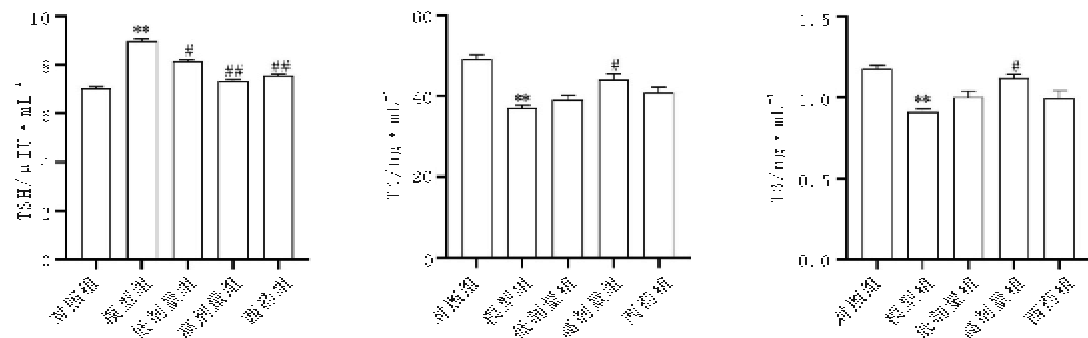


图 3 海藻消瘤胶囊对模型大鼠甲状腺组织病理变化的影响(HE 染色,100 ×,200 ×)

3.4 海藻消瘤胶囊对模型大鼠血清 TSH、T3、T4 水平的影响

与对照组比较,模型组大鼠血清 TSH 升高($P <$

0.01),T3、T4 下降($P < 0.01$)。与模型组比较,高、低剂量组、西药组血清 TSH 降低($P < 0.05$),高剂量组 T3、T4 升高($P < 0.05$)。见图 4。



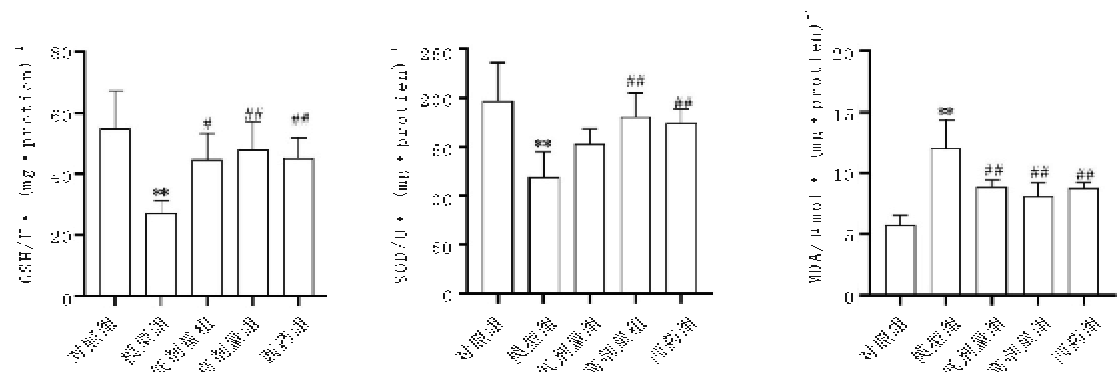
与对照组比较, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; $n = 10$

图4 海藻消瘤胶囊对大鼠血清 TSH、T3、T4 水平的影响

3.5 海藻消瘤胶囊对模型大鼠甲状腺组织 GSH、SOD 及 MDA 的影响

与对照组比较, 模型组大鼠甲状腺组织 GSH、SOD 降低, MDA 升高(均 $P < 0.01$); 与模型组比较, 高、低

剂量组、西药组大鼠甲状腺组织 GSH 升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 高剂量组、西药组 SOD 升高($P < 0.01$), 高、低剂量组、西药组 MDA 降低($P < 0.01$)。见图 5。



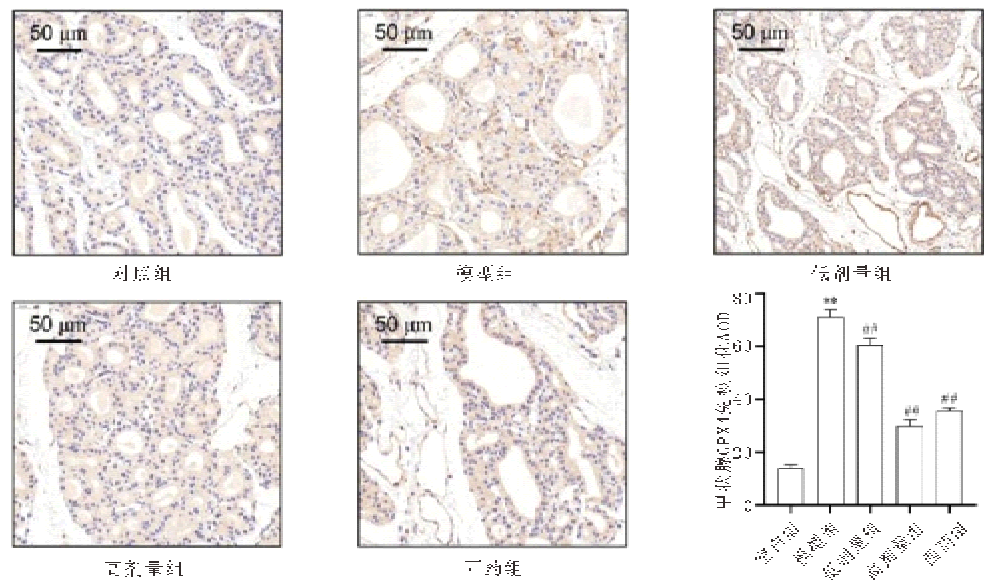
与对照组比较, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; $n = 10$

图5 海藻消瘤胶囊对模型大鼠甲状腺组织 GSH、SOD 及 MDA 的影响

3.6 海藻消瘤胶囊对模型大鼠甲状腺组织 4-HNE 蛋白表达的影响

与对照组比较, 模型组大鼠甲状腺组织 4-HNE

蛋白 AOD 值升高($P < 0.01$); 与模型组比较, 高、低剂量组、西药组大鼠甲状腺组织 4-HNE 蛋白 AOD 值降低($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), 见图 6。

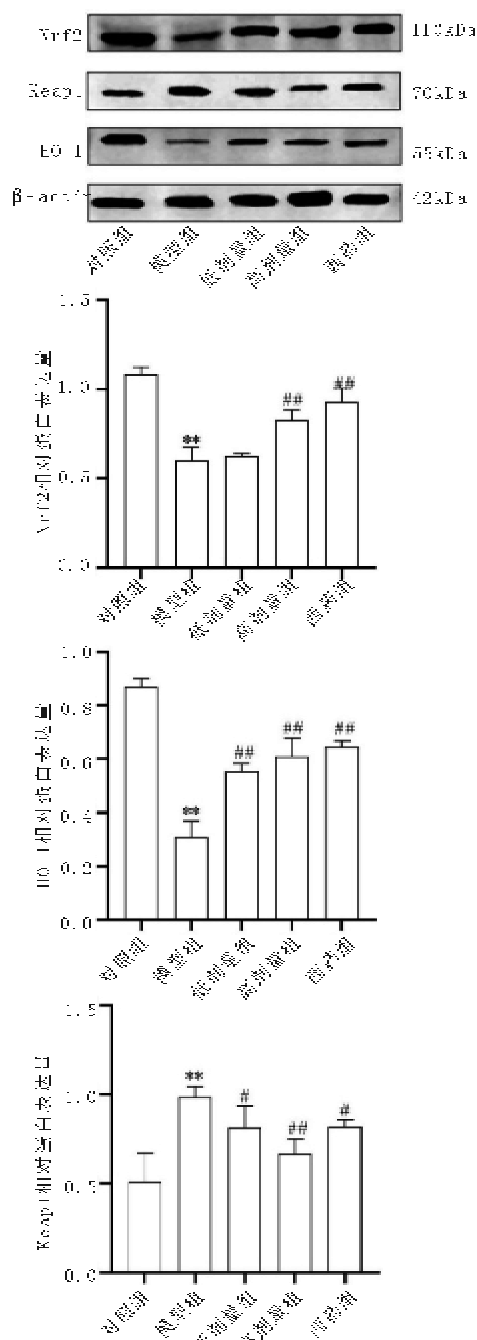


与对照组比较, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, # $P < 0.01$; $n = 10$

图6 海藻消瘤胶囊对模型大鼠甲状腺组织 4-HNE 蛋白表达的影响

3.7 海藻消瘤胶囊对模型大鼠甲状腺组织 Keap1、Nrf2、HO-1 蛋白的影响

WB 检测大鼠甲状腺组织 Keap1、Nrf2、HO-1 蛋白含量,结果显示:与对照组比较,模型组大鼠甲状腺组织 Nrf2、HO-1 蛋白均显著降低($P < 0.01$);Keap1 蛋白显著升高($P < 0.01$)。与模型组比较,高剂量组、西药组大鼠甲状腺组织 Nrf2 蛋白显著升高($P < 0.01$),高、低剂量组、西药组 HO-1 蛋白升高($P < 0.01$),高、低剂量组、西药组 Keap1 蛋白降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见图 7。



与对照组比较, ** $P < 0.01$;

与模型组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; $n = 10$

图7 海藻消瘤胶囊对模型大鼠甲状腺组织 Keap1、Nrf2、HO-1 蛋白表达的影响

4 讨论

甲状腺疾病主要包括甲状腺功能减退症、甲状腺功能亢进症、甲状腺结节、甲状腺炎、甲状腺癌等疾病,它们可继发性影响心血管、消化系统、血液系统、内分泌系统等。中医认为,甲状腺疾病的本质是本虚标实、虚实夹杂,病程缠绵反复,主要病机涉及“气”“火”“痰”,并关联心、肝、肾三脏。因此,消痰、降火、散结、理气是治疗甲状腺疾病的关键^[12-14]。海藻消瘤胶囊的配方选用海藻、昆布、浙贝母、制鳖甲以软坚散结,消痰祛湿;黄柏、夏枯草以清热散结;柴胡、厚朴以疏肝解郁,理气止痛;神曲、焦山楂、茯苓以健脾消食;黄芩、甘草以补脾益气,缓急止痛,并调和诸药。现代药理学研究表明,海藻消瘤胶囊的药理作用主要体现在抗氧化应激、调节甲状腺细胞的增殖与凋亡、调节细胞因子等方面^[15]。海藻和昆布的化学成分包括多糖、萜类化合物、色素糖蛋白等,其中多糖具有抗氧化作用^[16];萜类化合物可能通过影响血管内皮生长因子、表皮生长因子等,从而实现调节代谢、抑制炎症因子、促进甲状腺激素平衡,起到多靶点、多途径治疗甲状腺疾病的作用^[17]。这均提示海藻消瘤胶囊在治疗甲状腺疾病方面具有一定的物质基础。

甲状腺功能主要表现为垂体分泌的促甲状腺激素(TSH)刺激甲状腺分泌甲状腺激素三碘甲状腺原氨酸(T3)和甲状腺素(T4)^[18]。TSH 水平通常是甲状腺功能检测中最敏感的指标^[19]。血液中的 T3 水平可以反映甲状腺的功能状态,而 T4 是甲状腺分泌的主要激素。T4 需要在体内转化为 T3 才能发挥作用。因此, T4 的水平通常与 T3 一起检测,以评估甲状腺的整体功能^[20]。在本研究中,我们通过灌胃丙硫氧嘧啶(PTU)构建了甲状腺功能减退的大鼠模型,给予海藻消瘤胶囊灌胃治疗。结果显示,模型组大鼠的甲状腺脏器指数升高,体积增大,血清 TSH 水平升高,而甲状腺激素 T3 和 T4 水平下降。给予海藻消瘤胶囊治疗后,甲状腺肿大程度降低,血清 TSH 水平降低,血清 T3 和 T4 含量升高。上述结果提示,海藻消瘤胶囊可能具有改善 PTU 诱导的甲状腺功能异常大鼠的甲状腺功能及其体积的效果。

不同的甲状腺病已被证明会导致活性氧产生增加,并明显氧化应激诱导的甲状腺细胞损伤^[21]。MDA 是活性氧诱导的脂质过氧化的副产物,也存在于甲状腺功能减退症患者的较高血清浓度中^[22]。此外,甲状腺滤泡细胞通过强大的过氧化氢酶(CAT)系统抑制氧自由基积累,以防止 H₂O₂ 破坏核基因组,从而导致甲状腺功能减退症^[23-25]。4-HNE 具有影响甲状腺细胞抗氧化剂、代谢和生长控制的多效性活性^[26]。本实验中,我们评估海藻消瘤胶囊对甲状腺功能减退模型

大鼠 CAT、SOD、MDA 及 4-HNE 在甲状腺组织中活性的影响。结果显示,海藻消瘤胶囊以浓度依赖性方式显着下调 CAT、SOD、MDA 及 4-HNE 水平;提示该方药具有抗氧化作用。

Keap1/Nrf2/HO-1 通路的激活增强了细胞的抗氧化能力,有助于维持氧化还原平衡,减轻氧化应激导致的甲状腺细胞损伤^[27]。在生理方面下,Nrf2 与 Keap1 结合,通过泛素-蛋白酶体途径被泛素化和降解^[28]。病理条件下,当细胞遭受氧化应激时,如活性氧的增加,Keap1 的半胱氨酸残基会被修饰,导致 Nrf2 与 Keap1 解离^[29]。Nrf2 随后转移到细胞核中,形成异二聚体,结合到抗氧化应激元件上,激活下游 HO-1 抗氧化基因的表达^[30]。HO-1 通过降解血红蛋白产生二氧化碳、铁离子和胆绿素,这些产物在抗氧化、抗炎、调节细胞死亡和促进血管生成等方面发挥作用^[31]。本实验,评估海藻消瘤胶囊对甲状腺功能减退模型大鼠甲状腺组织 Nrf2、Keap1、HO-1 表达的影响。结果表明,海藻消瘤胶囊能升高模型大鼠甲状腺组织 Nrf2、HO-1 蛋白,同时降低 Keap1 蛋白含量;提示该方药可通过 Keap1/Nrf2/HO-1 通路发挥抗氧化作用。

综上所述,海藻消瘤胶囊能够显著改善甲状腺功能异常大鼠的血清 TSH、T3 和 T4 水平,并减小甲状腺的体积。其作用机制可能涉及调节 Keap1/Nrf2/HO-1 信号通路,从而增强模型大鼠甲状腺细胞的抗氧化能力。然而,本研究的局限性在于尚未对海藻消瘤胶囊的主要成分进行深入分析,也没有充分展现传统中药在多通路、多靶点治疗方面的优势。

参考文献:

- [1] TIAN L, LU C, TENG W. Association between physical activity and thyroid function in American adults: a survey from the NHANES database[J]. BMC Public Health. 2024, 24(1): 1277.
- [2] 李玉妹,单忠艳. 解读中国首部《中国老年人甲状腺疾病诊疗专家共识》[J]. 重庆医科大学学报,2022,47(11):1297.
- [3] 徐永平,张志玲,陈宏. 中医药治疗甲状腺结节的现状与展望[J]. 中医药学报,2024,52(4):85.
- [4] 刘硕,崔鹏. 海藻玉壶汤与结节性甲状腺肿相关因子表达影响的研究[J]. 实用中医内科杂志,2023,37(7):86.
- [5] 王麒又,王国华,阮丽雨,等. 夏枯草汤合海藻玉壶汤加减治疗良性甲状腺结节临床研究[J]. 新中医,2023,55(16):47.
- [6] 吴德平. 海藻玉壶汤加味对甲状腺肿瘤患者中医证候的影响[J]. 中外医疗,2023,42(25):191.
- [7] MA C, LI H, LU S, et al. Thyroid-associated ophthalmopathy: the role of oxidative stress[J]. Front Endocrinol (Lausanne). 2024, 15(11):1400869.
- [8] 吕艳敏. 海藻玉壶汤特定剂量条件下的反药组合加减抗甲状腺肿的作用及机制[D]. 北京中医药大学硕士学位论文. 2020.
- [9] 高天舒,齐博源. 海藻玉壶汤及其拆方对大鼠因缺乏致甲状腺肿的干预作用[J]. 中医杂志,2012,53(19):1671.
- [10] 李娜,钟轶生,张晨,等. 海藻玉壶汤中海藻不同品种与甘草加味应用对甲状腺肿大氧化应激及肝脏 Nrf2/HO-1 通路的影响[J]. 北京中医药大学学报,2019,42(3):190.
- [11] 葛超肖,王鑫,钟轶生,等. 海藻玉壶汤加味海藻甘草反药组合对甲状腺肿大模型大鼠甲状腺功能及 mTOR 蛋白表达的影响[J]. 北京中医药大学学报,2022,45(5):483.
- [12] 李君宇,李双蕾,蒋梦春,等. 基于《黄帝内经》“日分四时”理论探讨昼夜节律失衡对甲状腺疾病的影响[J]. 实用中医内科杂志,2024,38(1):31.
- [13] 吴春丽,孙小雯,康波,等. 从“百病生于气”论治结节性甲状腺疾病[J]. 中国民族民间医药,2023,32(13):6.
- [14] 韦茂茂,李俊,肖瑶,等. 中药治疗甲状腺疾病知识图谱分析[J]. 西部中医药,2023,36(6):83.
- [15] 马思慧,杨涛,姜敏. 海藻玉壶汤治疗甲状腺疾病的临床应用与药理作用研究进展[J]. 中南药学,2022,20(12):2843.
- [16] 王雪,兰丽,原晶莹,等. 3 种海藻多糖抗氧化及其抗衰老活性的初步研究[J]. 药物生物技术,2020,27(1):29.
- [17] 汪晓河,马明华,张婧婷,等. 中药夏枯草药用概况[J]. 中国现代应用药学,2019,36(5):625.
- [18] PEARCE E N. Endocrine disruptors and thyroid health[J]. Endocr Pract. 2024, 30(2):172.
- [19] GUILLOU A, KEMKEM Y, LAFONT C, et al. TSH pulses finely tune thyroid hormone release and TSH receptor transduction[J]. Endocrinology. 2023,165(1):174.
- [20] CASIS O, EGHEAZARRA L, S6ENZ - DIEZ B, et al. Deciphering the roles of triiodothyronine (T3) and thyroid-stimulating hormone (TSH) on cardiac electrical remodeling in clinical and experimental hypothyroidism[J]. J Physiol Biochem. 2024, 80(1):1.
- [21] MACVANIN MT, GLUVIC Z, ZAFIROVIC S, et al. The protective role of nutritional antioxidants against oxidative stress in thyroid disorders[J]. Front Endocrinol (Lausanne). 2023,13:1092837.
- [22] RAMLI N, MAT J S, LEONG N K, et al. Analyses of antioxidant status and nucleotide alterations in genes encoding antioxidant enzymes in patients with benign and malignant thyroid disorders[J]. Peer J, 2017,5:e3365.
- [23] OHYE H, SUGAWARA M. Dual oxidase, hydrogen peroxide and thyroid diseases[J]. Exp Biol Med (Maywood). 2010,235(4):424.
- [24] ERDAMAR H, CIMEN B, G6LCEMAL H, et al. Increased lipid peroxidation and impaired enzymatic antioxidant defense mechanism in thyroid tissue with multinodular goiter and papillary carcinoma[J]. Clin Biochem,2010, 43(8):650.
- [25] FORTUNATO R S, FERREIRA A C, HECHT F, et al. Sexual dimorphism and thyroid dysfunction: a matter of oxidative stress[J]. J Endocrinol. 2014,221(2):R31.
- [26] FARIA C C, PEREIRA L M, MOREIRA L, et al. Female rats present higher oxidative damage and inflammation during goitrogenesis[J]. J Endocrinol. 2024,261(2).
- [27] 谭雄,陈涛,熊国祚,等. 毛蕊异黄酮通过 Nrf2/HO-1 信号途径诱导人甲状腺癌 FTC-133 细胞发生铁死亡[J]. 现代肿瘤医学,2022,30(18):3269.
- [28] YAMAMOTO M, KENSLE T W, MOTOHASHI H. The KEAP1 - NRF2 system: a thiol-based sensor effector apparatus for maintaining redox homeostasis[J]. Physiol Rev. 2018, 98(3):1169.
- [29] IBRAHIM L, STANTON C, NUTSCH K, et al. Succinylation of a KEAP1 sensor lysine promotes NRF2 activation. Cell Chem Biol[J]. 2023, 30(10):1295.
- [30] 沈瑞明,李国桢,郭峰. 尿酸通过 Keap1 - Nrf2 信号通路对强直性脊柱炎氧化应激作用机制研究[J]. 海南医学院学报,2020, 26(10):771.

[31] ARIFFIANTO A, DENG L, ABE T, et al. Oxidative stress sensor Keap1 recognizes HBx protein to activate the Nrf2/ARE signaling

pathway, thereby inhibiting hepatitis B virus replication[J]. J Virol, 2023, 97(10):e0128723.

Study on the mechanism of *Haizao Xiaoliu Capsule* (海藻消瘤胶囊) in improving hypothyroidism in rats

ZHANG Yijun¹, XIAO Min^{2,3}, HU Bingbing⁴, ZHU Zhongyi³, YANG Jinrong⁵, HU Ran^{4*}

(1. Hubei Minzu University, Enshi 445000, China; 2. Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China; 3. Hubei Shizhen Laboratory, Wuhan 430065, China; 4. Xiangyang Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xiangyang Traditional Chinese Medicine Research Institute, Xiangyang 441000, China; 5. Xiangyang Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Xiangyang 441000, China)

Abstract; Objective To investigate the mechanism by which *Haizao Xiaoliu Capsule* (海藻消瘤胶囊, HZXLC) exerts protective effects against propylthiouracil (PTU) - induced hypothyroidism in rats, focusing on their antioxidant properties. **Methods** Fifty male rats were randomly assigned to five groups: the control, model, high - dose HZXLC, low - dose HZXLC, and levothyroxine sodium (LT4) groups. Except for the control group, all rats received PTU ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) via gavage for 21 consecutive days to establish the hypothyroidism model. Thereafter, the high - dose and low - dose groups were administered HZXLC at $1.404 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ and $0.702 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, respectively. The LT4 group received levothyroxine sodium ($50 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$), while the control and model groups were given normal saline for 14 consecutive days. After treatment, body weight, thyroid index, thyroid volume, and histopathological changes were assessed. Serum levels of thyroid - stimulating hormone (TSH) and thyroid hormones (T3, T4) were measured. The levels of glutathione (GSH), superoxide dismutase (SOD), and malondialdehyde (MDA) in the thyroid tissues were determined. Western blot (WB) was used to detect the protein expression of 4 - hydroxynonenal (4 - HNE), Kelch - like ECH - associated protein 1 (Keap1), nuclear factor erythroid 2 - related factor 2 (Nrf2), and heme oxygenase - 1 (HO - 1) in the thyroid tissues. **Results** Compared with the control group, the model group exhibited thyroid enlargement ($P < 0.01$), elevated serum TSH, and reduced T3 and T4 levels ($P < 0.01$). Thyroid tissue analysis revealed decreased GSH and SOD levels ($P < 0.01$) and increased MDA levels ($P < 0.01$). Additionally, 4 - HNE and Keap1 protein expression was up - regulated, whereas Nrf2 and HO - 1 expression was down - regulated ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared with the model group, the high - dose HZXLC group demonstrated significant regulation of these parameters ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion** HZXLC exerts protective effects against PTU - induced hypothyroidism, potentially by activating the Nrf2/HO - 1 pathway to mitigate oxidative stress.

Key words: *Haizao Xiaoliu Capsule* (海藻消瘤胶囊); Hypothyroidism; Oxidative stress; Nrf2/HO - 1

(责任编辑:程文锋)