实用中医内科杂志
JOURNAL OF PRACTICAL TRADITIONAL CHINESE INTERNAL MEDICINE
Jul. 2023
Vol. 37 No. 7

DOI:10.13729/j.issn.1671-7813.Z20220647

海藻玉壶汤与结节性甲状腺肿相关因子表达影响的研究

刘硕[1],崔鹏[2]
(1.辽宁中医药大学,辽宁 沈阳 110847;2.辽宁中医药大学附属医院,辽宁 沈阳 110032)

摘要:结节性甲状腺肿患者的患病率随着生活方式的改变及医疗检验条件的提高,逐渐的增多,因此针对此病的治疗尤为迫切。现代医学针对结节性甲状腺肿的治疗多采用手术、补碘等,易复发,且不良反应多,有的甚至需要终身服用药,对患者的生活造成长期的困扰。海藻玉壶汤作为中医治疗瘿病的代表方,历史悠久,疗效显著,通过检索近年数据库,发现其治疗结节性甲状腺肿与细胞凋亡的调节因子有关,但是复方与这些因子之间如何作用的还待进一步研究,方中含有海藻甘草反药组合,相反又相成的机制也需要进一步研究。

关键词:海藻玉壶汤;结节性甲状腺肿;细胞凋亡因子
中图分类号:R259 **文献标志码**:A **文章编号**:1671-7813(2023)07-0086-03

Study on the Effect of Haizao Yuhu Decoction(海藻玉壶汤) on the Expression of Related Factors in Nodular Goiter

LIU Shuo[1],CUI Peng[2]
(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine,Shenyang 110847,Liaoning,China;
2. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine,Shneyang 110032,Liaoning,China)

Abstract:The prevalence of patients with nodular goiter increases gradually with the change of lifestyle and the improvement of medical examination conditions. Therefore, the treatment of this disease is particularly urgent. The treatment of nodular goiter in modern medicine mostly adopts surgery and iodine supplementation, which is easy to relapse and has great side effects. Some even need to take medicine for life, causing long-term trouble to the life of patients. Haizao Yuhu Decoction(海藻玉壶汤), as the representative prescription of traditional Chinese medicine in the treatment of gall disease, has hundreds of years of experience in the treatment of this disease and has remarkable curative effect. Through searching the database in recent years, it is found that its treatment of nodular goiter is related to the regulatory factors of apoptosis, but how the compound plays a role with these factors needs to be further studied. The prescription contains the anti drug combination of seaweed hay, and the opposite mechanism also needs to be further studied.

Keywords:Haizao Yuhu Decoction(海藻玉壶汤); nodular goiter; apoptosis factor

早在晋代时,著名医家葛洪就开始应用海藻、昆布等中药来防治瘿病。明·李时珍《本草纲目》曰:“东垣李氏治瘰疬马刀,散肿溃坚汤,海藻、甘草二两用之,盖以坚积之疾非平和药物所能取捷,必令反夺以成其功也”。到了清代,陈实功在《外科正宗》中首创海藻玉壶汤,“瘿瘤初起,或肿或硬,或赤不赤,但未破者服”。可以看出运用海藻玉壶汤治疗瘿病有着悠久的历史,且疗效确切。

结节性甲状腺肿是由于机体内甲状腺激素相对不足,导致垂体分泌增多,而刺激甲状腺反复增生,多数是在单纯性弥漫性甲状腺肿基础上,由于病情逐步进展,致使滤泡上皮由弥漫性增生转为局灶性增生,最终成为结节。大部分病人无自觉症状,常常在体检或无意间发现。当肿大较明显时会出现吞咽困难、呼吸困难等症状。

目前对结节性甲状腺肿的治疗多采用手术、补碘或服用甲状腺激素等。在怀疑恶变或者结节直径较大而出现压迫症状时多采用手术治疗,洪宇[1]认为,手术治疗效果较好,但如果恶性可能性不大,过早手术治疗小的结节性甲状腺肿大,属于过度的治疗,增加患者的精神压力和不必要的医疗成本。甲状腺位于颈前部,周围血流丰富,手术有误伤血管的风险。若是不慎发生了意外,还可能损伤喉返神经,出现声音嘶哑等,导致无法挽回的后果。另外要注意的,如果切除范围过大,可能引发甲减,需要终身服药,伤口也过大,影响美观的同时也严重影响患者生活质量。选择手术最大的弊端就是病情容易复发,不少病人甚至实施了三四次手术仍旧不能彻底根治。刘明阳[2]研究显示,结甲术后再发国外报道为10%~30%,国内报道为18%~30%,总结其术后症状再发的主要原因归纳包括:第一,

基金项目:辽宁省教育厅高校科研基金项目(L2015331)
作者简介:刘硕(1994-),女,辽宁阜新人,硕士在读,研究方向:中西医结合内分泌。
通讯作者:崔鹏(1980-),男,辽宁沈阳人,主任医师,硕士研究生导师,博士,研究方向:中西医结合内分泌。E-mail:cuiyunda@sina.com。

首次手术方式选择不当;第二,术中探查不全面。服用甲状腺激素仅对少数人有效,而且长期应用会增加甲状腺毒症风险,骨量丢失和心房颤动的风险。吕先明[3]在做不同剂量碘酸钾与碘化钾治疗Wistar大鼠缺碘性甲状腺肿效果观察时发现,在高剂量补碘时细胞面积/视场面积比较于其他常量组发生显著下降,说明高剂量补碘会发生滤泡上皮细胞坏死的现象,对滤泡完整性造成了较大破坏,因此高剂量碘的补充可能会在缩小甲状腺肿的同时也对甲状腺造成损伤。

1 病因病机

《三因极一病证方论·瘿瘤证治》提出了瘿病可分为石瘿、肉瘿、筋瘿、血瘿、气瘿。结节性甲状腺肿在中医上属于瘿瘤、肉瘿范畴。本病与情志内伤、水土及饮食失宜,以及体质因素有着密切的关系。本病主要责之于肝脾,与心有关,在疾病的早期多为肝气不畅,气机阻滞,津凝痰聚,日久引起血脉瘀阻,气、痰、瘀壅结颈前形成结节性甲状腺肿。痰瘀贯穿于结节性甲状腺肿大的始终。严用和《济生方》指出:"调摄失宜,气凝血滞,为瘿为瘤",强调了血瘀在发病中的作用。结节性甲状腺肿中医理论体系完善,痰血瘀阻的病机理论对于临床论治具有重大的指导意义[4]。谢邵峰[5]通过梳理中医古代文献关于甲状腺肿病因病机的论述,认为血瘀、痰湿互结于颈前是此疾病发生的重要病机。

2 辨证论治

痰瘀互结证可见颈前喉结两旁结块肿大,按之较硬或有结节,肿块经久未消,胸闷,纳差,舌质暗或紫,苔白腻,脉弦或涩。采用海藻玉壶汤进行治疗,本方既能理气化痰消瘿,又能养血活血,适用于气滞、痰阻、血瘀壅结颈前所致的瘿病。刘明阳[2]以大鼠实验性甲状腺肿为模型,观察海藻玉壶汤对实验性甲状腺肿的药理作用和作用机制,发现海藻玉壶汤对实验性甲状腺肿的大鼠甲状腺细胞有恢复作用。高天舒[6]在研究富碘复方海藻玉壶汤对甲状腺肿Wistar大鼠甲状腺形态的影响时发现,在同一碘过量水平下富碘复方对碘缺乏致甲状腺肿恢复程度明显好于单纯碘过量组,且未造成对碘缺乏机体甲状腺损伤,消瘿散结作用比较明显好于碘酸钾,可能和药物成分互相佐制有关。林达秋[7]对30例门诊患者使用海藻玉壶汤连续治疗6个月,结果海藻玉壶汤治疗痰结血瘀型结节性甲状腺肿,无严重不良反应,疗效满意,值得推广。因次全切除术容易复发,丘晋涛[8]用甲状腺次全切除术联合海藻玉壶汤治疗,临床疗效显著,且可改善甲状腺激素水平,降低复发率。现代药理学研究表明,因昆布、海藻具有抗甲状腺肿及增强免疫力的功能,海藻包含碘和碘化物,能够补充甲状腺所需要的碘,而碘化物可以促进甲状腺组织对病理产物如炎性渗出物的吸收,并且能使病态组织崩溃和溶解。

3 含反药组合的"相反相成"

海藻和甘草在十八反中属于反药组合,为配伍禁忌。五代后蜀韩保昇《蜀本草》提到"相恶者六十种,相反者十八种",所谓的十八反之名来源于此。刘云翔[9]分别选取含反药组合的海藻玉壶汤全方组、同时去掉海藻甘草或去单味海藻、甘草的配伍组合,做药效、毒性评价,发现对甲状腺各项指标回调效果及甲状腺肿大的恢复作用优于全方同时去掉海藻甘草或去单味海藻、甘草的配伍组合,同时给药各组对大鼠肝、肾、心三脏等各方面均未表现出明显毒性。吕艳敏等[10]对大鼠甲状腺肿大模型采用了如上四种药方比较甲状腺激素水平和组织形态的恢复情况,结果显示均有改善作用,在改善甲状腺肿大方面,海藻玉壶汤中反药组合同用的效果优于去反药组合的效果,同时提出改善甲状腺肿大的机制与调节甲状腺激素的合成、转运、下丘脑-垂体-甲状腺轴的调控有关。刘殿娜[11]对含不同品种海藻(海蒿子/羊栖菜)的海藻玉壶汤与甘草配伍,应用于甲状腺肿大模型大鼠,通过诱导CYP3A1 mRNA、CYP2E1蛋白的表达,影响CYP450酶系统,进而对肝脏的药物代谢产生影响,结果显示对大鼠的肝脏蛋白合成功能表现出一定恢复作用,对大鼠血清GLB水平、肝脏CYP2E1 mRNA的表达分别产生了不同影响,但其具体机制仍需进一步研究。

3 海藻玉壶汤原方分析

海藻:苦、咸、寒。归肝、胃、肾经。有消痰软坚散结的功效,为治疗瘿瘤的常用药。《神农本草经》云:"海藻,一名落首。味苦,寒,无毒。治瘿瘤气……破散结气"。昆布:咸,寒。归肝、胃、肾经。与海藻相须为用,清热化痰,软坚散结。《名医别录》云:"主十二种水肿,瘿瘤聚结气"。海藻、昆布、海带咸寒且能化痰软坚。陈皮:苦、辛,温。归脾、肺、心经。善于理气化痰。青皮:苦、辛、酸,微寒。归脾、胃经。破气之功较强,肝郁不畅可用之。青皮、陈皮行气解郁,使气顺则痰消。川芎:辛、温。归肝、胆、心包经。《本草汇言》记载:"中开郁结,血中气药……非第治血之功而治气亦神验也"。当归、川芎活血调营,上四味药气血同调,以助散结消瘿。半夏:辛、温,有毒。归脾、胃、肺经。浙贝母:苦,寒。归肺、心经。可化痰散结,常配伍海藻、昆布治疗瘿瘤。《本草正》云:"最降痰气,善开郁结……一切痈疡肿毒"。半夏、浙贝母助化痰散结消瘿。连翘:苦、微辛,寒。归肺、心、小肠经。具有清热散结的功效。《神农本草经》:"主痈肿恶疮,瘿瘤"。《医学启源》言:"为疮家须用",《医学衷中参西录》云:"连翘……流通气血,治十二经气血凝聚,为疮家圣药"。独活:辛、苦,微温。归肾、膀胱经。发挥辛散通络的作用。甘草与海藻为"十八反"中相反的药物,但在此方中却起到相反相处的作用,激发药力,且调和诸药。方中诸药配伍,气、痰、瘀三因同调,使气顺、痰消、血通。

4 甲状腺肿与凋亡关联性的现代研究

结节性甲状腺肿的发病可能与自身免疫、遗传和环境等因素有关,它的形成是对局部产生的细胞因子和生长因子的过度增生反应所致。有研究表明细胞凋亡与甲状腺肿的形成机制有密切的关系,而Bcl-2蛋白[12]作为细胞凋亡信号转导途径中的关键凋亡调节因子同样占有关键作用,Bcl-2又称为Bcl-2基因家族,是特别的家族,已发现25种Bcl-2家族同源蛋白,包括促进细胞凋亡蛋白如Bax,阻止细胞凋亡蛋白如Bcl-2。研究[13]发现,Bax和Bcl-2是一对正负调节基因,两者的蛋白结合会形成异源二聚体,进而导致Bcl-2蛋白失活,来降低Bcl-2蛋白对细胞凋亡的抑制作用,与此同时Bax也能够形成同源二聚体来直接促进细胞凋亡。林来祥[14]认为Bax与Bc1-2蛋白水平的高或低与细胞凋亡调控直接相关。当Bax过量表达时,Bax与Bc1-2蛋白形成二聚体,从而抑制Bc1-2在细胞凋亡中的作用,最终促进细胞凋亡;当Bcl-2过量表达时则相反,表现为抑制细胞凋亡。延长细胞生存期限,从而促进甲状腺细胞增殖,最终形成甲状腺肿。辛彩虹[15]复制的碘

缺乏动物模型,实验发现细胞凋亡的数量在甲状腺肿形成期最明显,恢复期数量逐渐减少,说明了细胞凋亡参与了甲状腺肿的形成和恢复,Fas/FasL、Bcl-2 可能参与了碘缺乏致甲状腺肿大的细胞凋亡调控过程[16]。

Bax、Bcl-2 都是 Bcl-2 基因家族的成员,Bax 为促进细胞凋亡的基因,而 Bcl-2 是抑制细胞凋亡、促进细胞增殖的基因,Bax/Bcl-2 越高细胞越容易凋亡,对于甲状腺肿的恢复效果越好。现代药理表明[17]川芎嗪可以通过影响细胞 Bcl-2、Bax 基因表达,来促进血管平滑肌细胞凋亡,赵永华等[18]在大鼠海马神经元离体缺氧模型中,发现川芎嗪在一定剂量下可以也可以抑制神经细胞凋亡,其机制可能与上调 Bcl-2 基因表达有关。Yamagata K[19]采用 MTT 法检测了绿原酸对人类肺癌 A549 细胞增殖的影响,结果显示,经绿原酸处理过的肺癌细胞存活率降低,而 Bcl-2 基因的表达下降,Bax 基因的表达增加,绿原酸是连翘中的酚酸类成分。张晨[13]在做海藻玉壶汤中不同品种的海藻与甘草进行加减治疗甲状腺肿时,采用 RT-PCR 法对甲状腺细胞的 Bcl-2 和 Bax 基因进行半定量测定,结果显示与空白组比较含不同品种海藻的海藻玉壶汤全方及加减海藻甘草反药组合各组可使 Bax mRNA 表达水平升高,未对 Bcl-2 mRNA 表达产生影响。Bax 升高,Bcl-2 不变,则细胞相对易凋亡。且从甲状腺组织病理形态结果分析可得出海藻玉壶汤全方组效果优于去甘草组及去海藻组,去海藻甘草组效果最差。杨文学等[16]利用低碘饲料加 1% 高氯酸钠来建立碘缺乏大鼠模型,于 28 d 后用原位末端标记方法来对甲状腺细胞凋亡进行检测,结果显示碘过量组、模型组、海藻玉壶汤Ⅰ组、海藻玉壶汤Ⅱ组在 28 d 时细胞的凋亡数均明显高于正常组,这也进一步说明海藻玉壶汤对于甲状腺肿的治疗与细胞凋亡因子相关。

5 富碘中药的安全性

早在晋代葛洪就开始使用富碘中药海藻、昆布等治疗瘿病,其后的医家在治疗瘿病时大多也选择类似的富碘中药,应用比较广泛,且疗效显著,随着近年来谈碘色变的热潮来临,关于富碘中药的安全问题,受到越来越多的关注,崔鹏等[20]在测定常用软坚散结中药及复方的碘含量时发现,来自海藻玉壶汤复方中的海藻昆布的碘含量在煎煮前后都极其丰富,但在摄入人体之后并未出现不良反应,可能是富碘中药有其他药物的佐制有关。

6 讨论

随着结节性甲状腺肿的发生率越来越高,选择最优的治疗方法显得尤为重要。海藻玉壶汤作为治疗痰结血瘀型甲状腺肿的基本方,虽然含有海藻甘草反药组合,但常可见历代医家的一些治疗瘿病的名方中有二者配伍合用的现象,且疗效可嘉。海藻玉壶汤来自于陈实功的《外科正宗》,“瘿瘤初起,或肿或硬,或赤不赤,但未破者服”。书中还对煎煮方法特意指出,凡服此门药饵,先断厚味大荤,因海藻玉壶汤本就治疗痰结血瘀型瘿病,此型瘿病脾胃本伤,若嗜食肥甘厚味则更伤脾胃,水湿更加难以运化,痰湿更加明显;次宜绝欲虚心者为妙,情志是瘿病的另一病因,若治疗期间不加以调畅情志,则更加会影响气血的运行,最终导致瘿肿难以消除。根据文献所载,海藻玉壶汤对结节性甲状腺肿的治疗有效,且与细胞凋亡的调节因子有关,但是复方与这些因子之间如何作用的还待进一步研究,方中含有海藻甘草反药组合,相反又相成的机制也需要进一步研究。

参考文献

[1] 洪宇. 过度医疗问题的伦理对策研究[D]. 锦州:锦州医科大学,2017.
[2] 刘明阳. 海藻玉壶汤对实验性甲状腺肿大鼠的影响[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2011.
[3] 吕先明,何强. 不同剂量碘酸钾与碘化钾治疗 Wistar 大鼠缺碘性甲状腺肿效果观察[J]. 中国地方病防治杂志,2016,31(4):364-366.
[4] 王翔宇. 结节性甲状腺肿的中医分型及与尿碘的相关性探讨[D]. 武汉:湖北中医药大学,2015.
[5] 谢绍锋,黄莉吉,刘克冕,等. 从古代文献探讨甲状腺肿的病因病机[J]. 中国中医基础医学杂志,2015,21(1):12-13.
[6] 高天舒,崔鹏,李红梅,等. 海藻玉壶汤对碘缺乏致甲状腺肿大鼠甲状腺功能和形态的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2008,14(2):113-116.
[7] 林达秋. 海藻玉壶汤治疗结节性甲状腺肿(痰结血瘀)30 例临床观察[J]. 实用中医内科杂志,2018,32(5):7-9.
[8] 丘晋涛. 甲状腺次全切术结合海藻玉壶汤治疗结节性甲状腺肿患者的效果观察[J]. 临床医学工程,2020,27(2):203-204.
[9] 刘云翔. 含反药组合的海藻玉壶汤不同条件下加减海藻甘草对甲状腺肿大大鼠效—毒影响的实验研究[D]. 北京:北京中医药大学,2014.
[10] 吕艳敏,修琳琳,柳海艳,等. 海藻玉壶汤及拆方对甲状腺肿大大鼠甲状腺激素水平和组织形态的影响[J]. 北京中医药大学学报,2020,43(5):393-401.
[11] 刘殿娜,陈丰,于雪,等. 含反药组合的海藻玉壶汤中不同品种海藻与甘草配伍应用对甲状腺肿大模型大鼠肝脏的影响[J]. 中华中医药杂志,2018,33(5):1788-1793.
[12] 崔鹏,王馨翊. 化痰散结法干预甲状腺肿相关因子表达影响的研究[J]. 中华中医药学刊,2019,37(8):1977-1980,2063-2064.
[13] 张晨,钟赣生,李娜,等. 海藻玉壶汤中海藻不同品种与甘草加减应用对甲状腺肿大模型大鼠甲状腺 Bax、Bcl-2 mRNA 表达的影响[J]. 北京中医药大学学报,2019,42(4):304-311.
[14] 林来祥. 不同碘摄入量对大鼠甲状腺功能、形态、细胞凋亡和增殖影响的实验研究[D]. 天津:天津医科大学,2006.
[15] 辛彩虹,高天舒,杨文学,等. 富碘中药海藻对甲状腺细胞凋亡及凋亡调控基因的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2007,11(38):7613-7616.
[16] 杨文学. 富碘复方海藻玉壶汤对碘缺乏甲状腺细胞凋亡及凋亡调控基因表达的影响[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2008.
[17] 冯津萍,卢奕,陈星,等. 川芎嗪对血管平滑肌细胞增殖抑制作用的探讨[J]. 中草药,2007,38(1):92-95.
[18] 赵永华,罗小星,刘煜德,等. 川芎嗪对缺氧大鼠海马神经元凋亡及 bcl-2、p53 基因表达的影响[J]. 广州中医药大学学报,2007,24(6):490-493.
[19] YAMAGATA K, IZAWA Y, ONODERA D, et al. Chlorogenic acid regulates apoptosis and stem cell marker-related gene expression in A549 human lung cancer cells[J]. Molecular & Cellular Biochemistry, 2017.
[20] 崔鹏,高天舒. 常用软坚散结中药及复方碘含量的测定[M]. 中华中医药学刊,2007,25(7):1396-1398.