

DOI: 10.16305/j.1007-1334.2025.z20250610001

中医药调控免疫治疗桥本甲状腺炎的研究进展

张普尧¹, 田维柱², 王 哲³, 张 威⁴

1. 辽宁中医药大学第一临床学院(辽宁 沈阳 110000); 2. 辽宁中医药大学附属医院门诊部(辽宁 沈阳 110000);
3. 辽宁中医药大学病理学教研室(辽宁 沈阳 110000); 4. 辽宁中医药大学附属医院脑病康复五科(辽宁 沈阳 110000)

【摘要】 系统梳理中医药调控桥本甲状腺炎免疫应答的机制研究进展。研究表明, 中医药疗法能够通过调节适应性与固有免疫细胞功能、调节细胞因子网络、干预关键炎症信号通路、改善“肠-甲状腺轴”微生态等多个层面系统性地干预桥本甲状腺炎的免疫病理过程, 为其临床应用提供科学依据。

【关键词】 桥本甲状腺炎; 中医; 中药; 免疫调节; 信号通路; 作用机制; 研究进展

Research progress on traditional Chinese medicine for immunomodulation in treatment of Hashimoto thyroiditis

ZHANG Puyao¹, TIAN Weizhu², WANG Zhe³, ZHANG Wei⁴

1. First Clinical College, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning 110000, China;
2. Outpatient Department, Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning 110000, China; 3. Department of Pathology, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning 110000, China; 4. Fifth Department of Brain Disease and Rehabilitation, Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning 110000, China

Abstract: This review systematically summarizes the research progress on the mechanisms by which traditional Chinese medicine (TCM) regulates the immune response in Hashimoto thyroiditis. Studies have shown that TCM can systematically intervene in the immunopathological process of Hashimoto thyroiditis through multiple levels, including regulating the functions of adaptive and innate immune cells, modulating cytokine networks, intervening in key inflammatory signaling pathways, and improving the "gut-thyroid axis" microecology. This provides a scientific basis for its clinical application.

Keywords: Hashimoto thyroiditis; traditional Chinese medicine; Chinese materia medica; immunomodulation; signaling pathways; mechanism of action; research progress

桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis, HT)是一种以甲状腺特异性自身抗体升高和淋巴细胞浸润为特征的器官特异性自身免疫性疾病, 属于慢性淋巴细胞性甲状腺炎的主要临床类型^[1]。该病由日本学者桥本策于

1912年首次报道, 现已成为全球范围内导致甲状腺功能减退的首要病因^[2-3]。流行病学研究^[4]显示, HT在全球的患病率约为7.5%, 且呈现显著的性别差异, 女性患病率约为男性的4倍。

HT的临床表现多样, 早期常无明显症状, 后期可进展为甲状腺肿大及甲状腺功能减退。HT实验室检查的核心表现为甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)和甲状腺球蛋白抗体(TgAb)滴度升高^[1]。HT的发病机制复杂, 涉及遗传、环境及免疫失调等多重因素^[2], 其核心病理在于自身免疫系统对甲状腺组织的持续攻击, 主要涉及甲状腺内CD4⁺/CD8⁺ T细胞、B细胞及巨噬细胞的浸润, 辅助性T细胞(Th)1/Th17型细胞因子肿瘤坏死

【基金项目】国家自然科学基金项目(82274422); 辽宁省教育厅科技创新团队项目(LJ222510162002); 辽宁省科技厅面上项目(2025-MS-260)

【作者简介】张普尧, 男, 硕士研究生, 主要从事眼针疗法的临床与基础研究工作

【通信作者】张威, 主任医师, 博士研究生导师;

E-mail: 13504045746@163.com

因子- α (TNF- α)、 γ 干扰素 (IFN- γ)、白细胞介素 (IL)-17 等主导的免疫攻击,以及调节性 T 细胞 (Treg) 功能缺陷,最终导致大量自身抗体产生与甲状腺细胞破坏^[4-5]。

现代医学对 HT 的治疗以左甲状腺素 (LT4) 替代疗法为主,其目的在于纠正甲状腺功能减退状态,但该方法难以从根本上逆转免疫紊乱进程^[6]。部分患者即使甲状腺功能指标正常,仍持续存在乏力、情绪异常等症状^[7]。糖皮质激素、手术或补充硒、维生素 D 等其他治疗手段,因疗效有限或存在潜在风险,临床应用受到限制。因此目前尚缺乏针对 HT 自身免疫异常的特异性、高效治疗策略^[8-10]。

中医药在治疗慢性免疫相关疾病方面积累了丰富的经验,并具有独特的理论体系和治疗优势。中医药治疗 HT 历史悠久,在中医学中常将其归属于“瘰病”范畴,认为其病机源于气血津液运行失常,强调从整体出发,通过辨证论治调整机体失衡状态^[11-12]。HT 的本质是免疫功能紊乱,而中医药在免疫调节方面体现多靶点、多途径的特点,能够通过影响免疫细胞功能、调节细胞因子网络、干预信号通路等多种方式发挥作用^[13]。因此,深入探讨中医药调控 HT 免疫应答的具体机制,对于阐明其治疗 HT 的科学内涵、优化临床方案具有重要意义。

1 HT 的免疫机制

HT 的发生、发展是一个涉及多种免疫细胞和细胞因子共同作用的复杂免疫病理过程。其核心病理环节为机体对自身甲状腺抗原的免疫耐受被打破,引发持续的自身免疫攻击,最终引发甲状腺组织的慢性炎症和功能损伤。

1.1 T 细胞介导的免疫应答异常 HT 患者体内存在显著的 Th1/Th2 细胞失衡,表现为 Th1 细胞的优势活化。Th1 细胞主要分泌 IFN- γ 和 TNF- α ,这些细胞因子能够驱动细胞免疫应答,直接激活巨噬细胞并促进甲状腺滤泡细胞的凋亡^[6]。实验数据^[14]显示,HT 患者外周血 Th1 细胞比例显著升高,Th2 细胞比例降低,且 Th1/Th2 比值与 TPOAb 滴度呈正相关,这证实了 Th1 极化在甲状腺自身免疫损伤中的重要作用。

Th17/Treg 细胞平衡的破坏同样是 HT 免疫失衡的关键环节。Th17 细胞通过分泌 IL-17A 等促炎性细胞因子,直接促进甲状腺组织的炎症反应,其关键转录因子维甲酸相关孤儿受体 γ t (ROR γ t) 的表达也相应上调^[15]。与之相反,具有免疫抑制功能的 Treg 在 HT 患者中常表现为数量减少及功能缺陷,其核心转录因子叉头框蛋白 p3 (Foxp3) 的表达下调,导致机体对自身反应性 T 细胞的抑制能力减弱^[16]。临床研究^[17]发现,HT 患者外周血 Th17/Treg 比值显著升高,且该比值与 TPOAb、

TgAb 滴度呈正相关,提示 Th17/Treg 失衡是甲状腺自身免疫持续激活的关键因素之一。

滤泡辅助性 T 细胞 (Tfh) 的异常活化也参与了 HT 的病理过程。Tfh 通过分泌 IL-21 等细胞因子,在生发中心辅助 B 细胞分化为浆细胞,促进自身抗体的产生,进一步加重了甲状腺的损伤^[18]。

CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞 (CTLs) 是介导甲状腺细胞直接损伤的关键效应细胞,能够特异性识别甲状腺滤泡细胞表面异常表达的自身抗原,如甲状腺过氧化物酶 (TPO)、甲状腺球蛋白 (Tg) 和促甲状腺激素受体 (TSHR)^[19]。CTLs 对甲状腺细胞的杀伤主要通过两条途径实现:一是穿孔素-颗粒酶途径,即 CTLs 释放穿孔素在靶细胞膜上打孔,使颗粒酶进入胞内,激活胱天蛋白酶 (Caspase) 级联反应,诱导细胞凋亡;二是 Fas/FasL 途径,CTLs 表面的 Fas 配体与甲状腺细胞表面的 Fas 受体结合,直接触发细胞凋亡信号。这两种途径可独立或协同作用,共同导致甲状腺细胞的不可逆损伤,是 HT 甲状腺功能减退的重要原因^[20]。

1.2 B 淋巴细胞功能异常 B 淋巴细胞在 HT 病理中的作用具有多重性。自身反应性 B 细胞在突破免疫耐受后,会分化为浆细胞,产生大量针对 TPO 和 Tg 的自身抗体,即 TPOAb 和 TgAb。这些抗体,特别是 TPOAb,可通过抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用和补体激活途径直接破坏甲状腺细胞^[6]。B 细胞也可作为抗原呈递细胞,将甲状腺特异性抗原提呈给 CD4⁺ T 细胞,从而激活 Th1 和 Th17 反应,形成恶性循环,放大免疫损伤。

调节性 B 细胞 (Breg) 则主要通过分泌 IL-10 和转化生长因子- β (TGF- β) 抑制 Th1/Th17 分化以维持免疫耐受。在 HT 中,Breg 数量减少或功能受损,导致其对自身反应性 T 细胞的抑制作用减弱,加剧炎症反应^[4]。近期研究^[21]揭示,甲状腺激素本身可能通过激活 Toll 样受体 4 (TLR4) 信号通路,异常促进 B 细胞的活化和浆细胞的分化,提示内分泌系统与免疫系统在 HT 发病中存在复杂交叉对话。

1.3 固有免疫细胞异常 固有免疫系统的组成细胞在 HT 的发生、发展及组织损伤中也发挥重要作用。巨噬细胞是 HT 甲状腺组织中主要的浸润细胞之一。在受 Th1 细胞分泌的 IFN- γ 等细胞因子刺激的促炎微环境中,巨噬细胞易于向经典的促炎型,即 M1 型极化。活化的 M1 型巨噬细胞通过释放大量的 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等促炎性细胞因子,以及活性氧 (ROS) 和一氧化氮 (NO) 等细胞毒性分子,直接参与损伤甲状腺滤泡细胞,并进一步招募和激活其他免疫细胞,加剧甲状腺组织的慢性炎症和破坏^[4, 22]。

HT 患者体内高水平的 TPOAb 等自身抗体能够包被在甲状腺细胞表面。自然杀伤 (NK) 细胞通过其表

面的 $\text{Fc}\gamma\text{R III}$ (CD16)受体识别这些抗体的 Fc 段,从而触发抗体依赖细胞介导的细胞毒作用。活化的 NK 细胞会释放穿孔素和颗粒酶等细胞毒性颗粒,直接裂解甲状腺滤泡细胞,导致甲状腺组织结构被破坏^[4]。树突状细胞(DCs)作为功能最强的专职抗原提呈细胞,在 HT 自身免疫应答的启动和放大环节也发挥关键作用。在 HT 早期,DCs 能够捕获并处理从受损甲状腺细胞释放的 Tg、TPO 等自身抗原,随后迁移至颈部引流淋巴结。在淋巴结中,成熟的 DCs 将加工后的抗原肽段通过主要组织相容性复合体(MHC)-II 类分子呈递给初始 CD4^+ T 细胞,并通过表达 CD80、CD86 等共刺激分子提供第二信号,激活自身反应性 T 细胞,打破免疫耐受^[9]。

1.4 细胞因子网络紊乱 HT 的病理进程受到复杂的细胞因子网络的精密调控,其中促炎性细胞因子的级联放大效应是核心环节之一。由 Th1 细胞产生的 $\text{IFN-}\gamma$ 和 $\text{TNF-}\alpha$ 可直接损伤甲状腺细胞,并激活巨噬细胞,诱导甲状腺细胞异常表达 MHC-II 类分子,使其转变为潜在的抗原呈递细胞,进一步放大免疫应答。Th17 细胞产生的 IL-17A 则可与 $\text{TNF-}\alpha$ 等其他促炎性细胞因子协同作用,通过激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路和转录因子 C/EBP β 上调 IL-6、IL-8 等趋化因子的表达,招募更多的炎症细胞浸润甲状腺组织^[15]。临床研究^[22]证实,HT 患者血清中 IL-6、IL-17 和 $\text{IFN-}\gamma$ 等促炎性细胞因子的水平显著升高,且与 TPOAb 滴度呈正相关,与游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、血清游离甲状腺素(FT4)滴度呈负相关,提示其在甲状腺功能减退进展中的作用。此外,抗炎细胞因子如 $\text{TGF-}\beta$ 和 IL-10 的分泌不足或功能受限,会进一步削弱机体的免疫调节能力,导致炎症反应的失控和持续^[23]。

2 中医药调控 HT 免疫应答

中医药治疗 HT 并非单一靶点的干预,而是通过多成分、多途径调节机体复杂的免疫网络,以期恢复免疫稳态,达到控制疾病进展、改善临床症状的目的。

2.1 中医药治疗 HT 的临床研究进展 一项于 2022 年发表的随机、双盲、安慰剂对照试验^[24]评估了柴胡郁金汤联合 LT4 治疗 HT 的疗效,结果显示与安慰剂组相比,治疗组患者的 TPOAb 和 TgAb 水平显著降低;此外,患者的抑郁、焦虑评分得到改善,健康相关生活质量(HRQoL)评分也显著提高,且未观察到明显的副作用。这表明柴胡郁金汤不仅能调节免疫指标,还能有效改善患者的情绪和生活质量。

多项临床研究显示,在 LT4 替代治疗的基础上加用中药复方,可实现协同增效的效果。一项包含数千例患者的网络 meta 分析^[25]指出,中药复方可显著降低

TPOAb 水平,同时能改善其他药物的副作用。柴胡旋覆花汤联合 LT4 治疗,其总有效率显著高于安慰剂联合 LT4 组。在随访 36 周后,治疗组(柴胡旋覆花汤)的促甲状腺素(TSH)、TPOAb 和 TgAb 水平均显著低于对照组,同时 LT4 的日需剂量也显著减少^[26]。对于脾肾阳虚型 HT 患者,在常规 LT4 治疗基础上加用健脾温肾正气法,不仅能更有效地降低 TSH 和自身抗体水平,还能显著提升 FT3、FT4 水平,改善患者的中医证候^[27]。针对 HT 伴甲状腺功能减退患者,金匮肾气丸联合 LT4 治疗亦显示出良好疗效,能显著降低 TSH、TPOAb、TgAb 水平,并改善畏寒肢冷、神疲乏力等中医证候^[28]。这些临床证据共同证实,中药内服能够协同 LT4 改善甲状腺功能,降低自身免疫攻击强度,并提高患者的生活质量。

中医药在 HT 疾病早期的独立干预价值也得到了证实。一项针对甲状腺功能正常的育龄期女性 HT 患者的随机、双盲、安慰剂对照试验^[29]显示,消瘿合剂在独立使用 12 周后,能显著降低患者的 TPOAb 水平,且效果优于安慰剂组。

中医外治法因其安全性高、操作简便,在 HT 治疗中也显示出应用潜力。一项针对肝气郁滞型 HT 的随机对照试验(RCT)^[30]发现,穴位贴敷神阙及双侧涌泉、腋十和阿是穴,相较于安慰剂组能有效降低患者的 TPOAb 和 TgAb 水平,改善中医症状并缓解焦虑情绪,提高生活质量。针灸干预同样有效,采用手阳明经透刺针灸法治疗 HT 伴甲状腺功能减退症患者后,其临床症状得到改善,且 TgAb 水平有所下降^[31]。一项系统评价^[32]证实针灸与单独使用 LT4 相比,能显著降低血清 TPOAb 与 TgAb 水平。更有研究探索了内外合治方案,如清肝散结消瘿方内服联合消肿散结膏外敷,在治疗 HT 伴焦虑抑郁状态时,不仅能降低 TPOAb、改善焦虑抑郁评分,还能显著下调血清促炎性细胞因子 IL-17 水平、上调抗炎细胞因子 $\text{TGF-}\beta$ 水平,从临床和免疫层面共同验证了疗效^[33]。这些研究提示,中医外治法可以作为 HT 综合治疗的重要组成部分,特别适用于不愿或不便接受内服药物的患者。

2.2 中医药调控 HT 免疫的机制

2.2.1 调节免疫应答

(1)T 细胞 中医药干预 HT 的核心机制之一在于纠正失衡的 T 淋巴细胞亚群,特别是恢复 Th1/Th2 和 Treg/Th17 的平衡。在 Th1/Th2 平衡方面,二仙消瘿汤可通过调节关键转录因子 T-bet 与 GATA 结合蛋白 3 (GATA-3),纠正 Th1 细胞的优势极化,从而降低 $\text{IFN-}\gamma$ 水平,升高 IL-10 水平^[34]。当归六黄汤可降低 Th1 型细胞因子 $\text{IFN-}\gamma$ 、 $\text{TNF-}\alpha$ 以及 Th17 相关因子 IL-17A、IL-23 的表达,同时上调 Th2 型细胞因子 IL-4 的表达^[35]。在

Treg/Th17 平衡方面,软坚消癭颗粒在肝郁脾虚型 HT 模型大鼠中,能够显著降低血清 IL-17、IL-23 水平,同时升高 IL-10 表达,并通过上调甲状腺组织 Foxp3 蛋白、下调 ROR γ t 蛋白的表达来纠正 Treg/Th17 失衡^[36]。消癭导痰汤和小营道丹汤则均被发现可能通过靶向 Notch 信号通路,降低 HT 患者血清中信号转导与转录激活因子(STAT)3、IL-17 的水平,并提高 Foxp3 的表达,最终抑制 Th17 细胞的分化并促进 Treg 细胞的功能^[37-38]。扶正解毒消癭方能显著升高正虚痰毒瘀互结型 HT 患者的外周血 Treg 细胞比率,同时降低 Th17 细胞比率及血清 IL-17、IL-6 水平^[39]。软坚消癭颗粒亦被证实可通过调节关键转录因子 Foxp3 和 ROR γ t 的表达来纠正 Treg/Th17 失衡^[36]。

(2)B 细胞 中医药对 B 细胞的干预功能主要体现在抑制其异常活化与抗体产生方面。益气养阴消癭方可通过显著降低 B 细胞活化所必需的关键因子 B 细胞活化因子(BAFF)的水平,从源头上抑制自身反应性 B 细胞的扩增^[40]。该研究^[40]同时发现方剂能上调具有免疫调节功能的 IL-10 的表达,提示其作用并非单纯抑制,而是兼具调节功能。

(3)巨噬细胞 中医药对固有免疫细胞的调节,主要体现在调控巨噬细胞的极化。在 HT 的促炎微环境下,巨噬细胞易向 M1 型极化,分泌大量促炎性细胞因子,加剧组织损伤。研究^[22]表明,常用中药柴胡的主要活性成分柴胡皂苷-d,能有效促进巨噬细胞向具有抗炎和组织修复功能的 M2 型极化,使 Th1 型细胞因子 IFN- γ 和 Th17 型细胞因子 IL-17 在全身及甲状腺局部的表达均受到抑制。

2.2.2 干预关键免疫信号通路

(1)核因子- κ B(NF- κ B)通路 NF- κ B 通路是调控炎症反应和免疫应答的核心枢纽,抑制其异常活化是中医药治疗 HT 的重要作用机制。研究显示,中医药可以通过不同途径干预此通路。补中益气汤被证实可通过抑制高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、TLR4、NF- κ B p65 的磷酸化以及下游凋亡相关颗粒样蛋白/胱天蛋白酶-1(ASC/Caspase-1)的表达,显著下调 TLR4/NF- κ B/干扰素诱导蛋白(AIM2)通路的活性,从而降低血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎性细胞因子的水平,并减少甲状腺组织的淋巴细胞浸润^[41]。夏朴消癭方则可通过调控尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4(NOX4)/ROS/NF- κ B 轴发挥作用,其含药血清能够通过上调 miR-423-5p 来抑制 NOX4 的表达,进而减少 ROS 的积累,阻断 NF- κ B 的核转位,从而减轻甲状腺滤泡细胞的焦亡^[42]。清肝散结消癭方则通过抑制 I κ B 激酶 α 的活性,稳定 NF- κ B 抑制蛋白 α ,从而阻止 p65 亚基的核转位^[43]。

(2)磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕

霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)信号通路 PI3K/Akt/mTOR 信号通路广泛参与 T 细胞和 B 细胞的活化、细胞自噬的调控。中药活性成分迷迭香酸可通过直接阻断 PI3K/Akt 的磷酸化,进而下调 Th1/Th17 相关的细胞因子,上调 Th2/Treg 型细胞因子,且这种效应可被 PI3K 激活剂胰岛素样生长因子-1(IGF-1)所逆转^[44]。中药复方如甲炎康泰颗粒,则被发现能抑制 HT 大鼠甲状腺组织中该通路的过度活化,促进细胞自噬,恢复 T 细胞稳态^[45]。

(3)非受体型酪氨酸蛋白激酶(JAK)-STAT 信号通路与 MAPK 信号通路 JAK-STAT 和 MAPK 信号通路是介导细胞因子信号向下游传导、调控基因转录的核心路径。补中益气汤被发现能通过调控 miR-155/细胞因子信号转导抑制因子 1(SOCS1)轴,恢复 SOCS1 的功能,进而抑制 JAK2/STAT3 的磷酸化,抑制 IL-17 的产生^[46]。在 MAPK 通路方面,中药活性成分黄芪甲苷和白芍总苷,均被证实能通过诱导 MAPK 磷酸酶-1(MKP-1)的表达,加速 p38 MAPK 和 JNK 的去磷酸化失活,从而显著减少 TNF- α 等促炎性细胞因子的分泌^[47-48]。

2.2.3 改善“肠-甲状腺轴” “肠-甲状腺轴”理论认为,肠道微生态失衡可通过多种途径诱发或加剧甲状腺自身免疫^[49]。HT 患者普遍存在肠道菌群失调,表现为菌群多样性降低及特定菌群结构紊乱^[50]。益气化痰活血方能减轻甲状腺淋巴细胞炎症浸润程度、降低 TGA 水平,同时观察到 HT 模型小鼠肠道中厚壁菌门(Firmicutes)的比例降低,拟杆菌门(Bacteroidetes)的丰度提高,核心菌群的失衡被纠正^[51]。这种对菌群结构的调节作用,可能通过调节短链脂肪酸(SCFAs)的产生影响甲状腺免疫。SCFAs 是拟杆菌门等肠道菌群的发酵产物,能够通过与肠道免疫细胞表面的 G 蛋白耦联受体结合,有效促进具有免疫抑制功能的调节性 T 细胞的分化^[52]。

肠道菌群失调还可能破坏肠道黏膜屏障的完整性,导致肠道通透性增加,使得细菌或其代谢产物易位入血,从而激活全身性炎症反应,加剧甲状腺的自身免疫攻击^[53]。芪箭消癭方和白芍总苷均能提高 HT 模型大鼠结肠组织中紧密连接蛋白和分泌型免疫球蛋白 A 的表达水平,从而修复受损的肠道黏膜屏障,减少炎症触发因素的入血^[54-55]。

2.2.4 其他综合调节 中医药对 HT 免疫的调节还体现在对微小 RNA(miRNA)调控和直接的抗炎、抗氧化作用。解郁通络消癭汤在改善 HT 患者临床指标的同时,能够显著下调患者血清中与炎症相关的 miR-146a 和 miR-155 的表达水平^[56]。玄参消癭汤与硒酵母联用,不仅能降低自身抗体,还能显著增强机体内源性抗氧化酶谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性,从而减少

ROS 的积累,改善甲状腺的氧化应激状态^[57]。

3 小结与展望

中医药以其独特的理论体系和多靶点作用特点,在 HT 的治疗中展现出广阔的应用前景。本文系统综述了中医药调控 HT 免疫应答的临床证据与机制研究进展。现有证据表明,中医药能够通过调节适应性与固有免疫细胞功能、干预关键炎症信号通路、改善“肠-甲状腺轴”微生态等多个层面,系统地干预 HT 的免疫病理过程,这为其临床症状改善、抗体水平下降及甲状腺功能稳定等疗效提供了科学依据,并提示中医药在延缓疾病进展、提高患者生活质量方面具有重要潜力。

尽管中医药在 HT 免疫调节方面的研究已取得一定进展,但当前仍面临若干挑战与机遇。首先,高质量临床研究仍显不足。虽然已有设计严谨的随机、双盲、安慰剂对照试验出现,但总体上,大样本、多中心、长期随访的临床研究仍然缺乏,特别是针对疾病早期、甲状腺功能正常这一特殊群体的干预证据有待进一步积累,以充分确证中医药治未病的价值。其次,机制研究有待深化。当前多数研究阐明了特定方剂对特定通路的作用,但对于不同方剂作用机制的共性规律的探索尚处于起步阶段。阐明这些共性规律,是理解中医药异病同治科学内涵的关键。最后,证候的生物学基础仍是关键的未解难题。目前的研究多集中于“方-病”或“药-靶”的对应关系,而如何将宏观的如肝郁脾虚、脾肾阳虚等中医证候与微观的分子网络进行精确链接,仍然是中医药现代化研究的核心挑战。

展望未来,中医药治疗 HT 的研究应聚焦于通过更高质量的临床试验验证疗效,并利用现代技术手段深入阐明其免疫调节的精确分子机制与物质基础。同时,寻找不同证候的特异性生物标志物,加强中医辨证论治与现代免疫学机制的有机结合,探索个体化治疗的科学内涵,并优化中西医结合治疗方案,将是充分发挥中医药优势的关键所在,从而更好地服务于患者。

参考文献:

- [1] 高天舒,倪青. 桥本甲状腺炎证结合诊疗指南[J]. 中华全科医学, 2024, 22(3): 361-367.
- [2] MIKOSCH P, AISTLEITNER A, OEHRLEIN M, et al. Hashimoto's thyroiditis and coexisting disorders in correlation with HLA status-an overview[J]. Wien Med Wochenschr, 2023, 173(1-2): 41-53.
- [3] HU X, CHEN Y, SHEN Y, et al. Global prevalence and epidemiological trends of Hashimoto's thyroiditis in adults: A systematic review and meta-analysis[J]. Front Public Health, 2022, 10: 1020709.
- [4] WROŃSKA K, HAŁASA M, SZCZUKO M. The role of the immune system in the course of Hashimoto's thyroiditis: The current state of

- knowledge[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(13): 6883.
- [5] LIU B, LI L, WANG X. Petunidin suppresses Hashimoto's thyroiditis by regulating Th1/Th17 homeostasis and oxidative stress [J]. Cell Immunol, 2024, 403-404: 104858.
- [6] KLUBO-GWIEZDZINSKA J, WARTOFSKY L. Hashimoto thyroiditis: An evidence-based guide to etiology, diagnosis and treatment[J]. Pol Arch Intern Med, 2022, 132(3): 16222.
- [7] BERISHA-MUHARREMI V, TAHIRBEGOLLI B, PHYPPERS R, et al. Efficacy of combined photobiomodulation therapy with supplements versus supplements alone in restoring thyroid gland homeostasis in hashimoto thyroiditis: A clinical feasibility parallel trial with 6-months follow-up[J]. J Pers Med, 2023, 13(8): 1274.
- [8] 韩静,刘守尧. 桥本氏甲状腺炎中西医结合治疗研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(11): 5327-5330.
- [9] LEBIEDZIŃSKI F, LISOWSKA K A. Impact of vitamin D on immunopathology of Hashimoto's thyroiditis: From theory to practice [J]. Nutrients, 2023, 15(14): 3174.
- [10] 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)[J]. 中国医药导报, 2022, 19(34): 4-7.
- [11] 房笑笑,张耀圣,商建伟. 从“脾气散精”辨治桥本甲状腺炎[J]. 上海中医药杂志, 2025, 59(7): 64-69.
- [12] 刘婧,孙欣,安杨,等. 基于中观、微观“气化”理论探讨桥本甲状腺炎的发病机制[J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(4): 140-144.
- [13] 肖艳琪,裴瑞霞,郑艳,等. 中医药干预桥本甲状腺炎相关信号通路研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(23): 237-247.
- [14] 金妙妙,洪中武,王明政. T淋巴细胞亚群在桥本氏甲状腺炎外周血中的变化及意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(11): 1363-1364.
- [15] LU Y, XING C, ZHANG C, et al. Promotion of IL-17/NF- κ B signaling in autoimmune thyroid diseases [J]. Exp Ther Med, 2023, 25(1): 51.
- [16] LI C, YUAN J, ZHU Y F, et al. Imbalance of Th17/Treg in different subtypes of autoimmune thyroid diseases [J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 40(1-2): 245-252.
- [17] FANG J, YU L, ZHUANG L G, et al. The changes in peripheral blood Th17 and Treg ratios in Hashimoto's thyroiditis are accompanied by differential PD-1/PD-L1 expression [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 959477.
- [18] SÁNCHEZ-GUTIÉRREZ R, MARTÍNEZ-HERNÁNDEZ R, SERRANO-SOMAVILLA A, et al. Analysis of T follicular and T peripheral helper lymphocytes in autoimmune thyroid disease [J]. Endocrine, 2024, 86(2): 699-706.
- [19] BOGUSŁAWSKA J, GODLEWSKA M, GAJDA E, et al. Cellular and molecular basis of thyroid autoimmunity [J]. Eur Thyroid, 2022, 11(1): e210024.
- [20] PENG S, LIN A, JIANG A, et al. CTLs heterogeneity and plasticity: implications for cancer immunotherapy [J]. Mol Cancer, 2024, 23(1): 58.
- [21] WANG J, LI G Q, LIU S, et al. Activation of Toll-like receptor 4 by thyroid hormone triggers abnormal B-cell activation [J]. Immun Inflamm Dis, 2023, 11(9): e1007.
- [22] DU P, XU J, JIANG Y, et al. Saikosaponin-d attenuates Hashimoto's

- thyroiditis by regulating macrophage polarization[J]. J Immunol Res, 2022, 2022: 7455494.
- [23] RYDZEWSKA M, JAROMIN M, PASIEROWSKA I E, et al. Role of the T and B lymphocytes in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases[J]. Thyroid Res, 2018, 11: 2.
- [24] MENG X, LIU S, DENG X, et al. Clinical efficacy of Bupleurum inula flower soup for immune damage intervention in Hashimoto's thyroiditis: A placebo-controlled randomized trial[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1049618.
- [25] LUO J, ZHOU L, SUN A, et al. Clinical comparative efficacy and therapeutic strategies for the Hashimoto's thyroiditis: A systematic review and network meta-analysis [J]. Heliyon, 2024, 10 (16): e35114.
- [26] 马文欣, 王佳喆, 邓秀敏, 等. 柴胡旋覆花汤改善桥本甲状腺炎免疫损伤及生存质量的随机双盲对照试验[J]. 中华中医药杂志, 2025, 40(4): 1564-1569.
- [27] 武文平, 张薇, 佟瑞. 健脾温肾正气法治疗脾肾阳虚型桥本甲状腺炎的效果及对甲状腺功能的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2025, 52(6): 59-62.
- [28] 王卫. 金匱腎氣丸治疗桥本甲状腺炎甲减临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2025, 52(4): 118-121.
- [29] 谭凌婕, 章丽琼, 徐舒雨, 等. 消瘦剂对甲状腺功能正常育龄期女性桥本甲状腺炎患者甲状腺自身抗体的影响[J]. 上海中医药杂志, 2019, 53(7): 56-59.
- [30] 乔雪, 刘炳蔚, 牟思霖, 等. 穴位贴敷治疗肝气郁滞型桥本甲状腺炎的疗效: 随机对照试验[J]. 中国针灸, 2024, 44(5): 513-520.
- [31] WANG S, YANG C, ZENG W, et al. Acupuncture treatment for Hashimoto's thyroiditis: An exploratory randomized controlled trial [J]. Integr Med Res, 2024, 13(1): 101023.
- [32] WANG X, LI Y, XIE H, et al. Effect of acupuncture on Hashimoto thyroiditis: A systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2024, 103(9): e37326.
- [33] 吴艳珂, 葛亚雪, 钱嘉惠, 等. 中医内外合治对桥本甲状腺炎伴焦虑抑郁的影响及机制[J]. 中华中医药杂志, 2025, 40(4): 1581-1586.
- [34] 杜恒, 高全彩, 苏振丽, 等. 二仙消瘦汤对桥本甲状腺炎患者免疫性抗体、Th1/Th2 相关细胞因子的影响[J]. 中医学报, 2020, 35(12): 2682-2686.
- [35] 郭逸, 裴迅, 房骢驰, 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.
- [36] 李叙颖, 张兰, 王琳, 等. 软坚消瘦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.
- [37] 周映伽. 消瘦导痰汤通过调控 Treg/Th17 细胞治疗桥本甲状腺炎的临床疗效及机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- [38] 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[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(24): 1760.
- [39] 王李宁, 牟淑敏. 扶正解毒消瘦方治疗正虚痰毒瘀互结型桥本甲状腺炎临床研究[J]. 陕西中医, 2023, 44(2): 205-208.
- [40] 李扬, 左新河, 牧亚峰, 等. 益气养阴消瘦方对自身免疫性甲状腺炎模型大鼠脾脏 Breg 细胞的调节作用[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(12): 7284-7287.
- [41] 赵卓, 金哲, 李铮铮, 等. 补中益气汤调控 TLR4/NF- κ B/AIM2 信号通路改善自身免疫性甲状腺炎小鼠甲状腺炎症损伤的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(18): 1-9.
- [42] 李会敏. 夏朴消瘦方治疗桥本甲状腺炎的临床疗效及调控 NOX4/ROS/NF- κ B 通路的机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2024.
- [43] 李心爱, 丁治国, 陈晓珩, 等. 清肝散结消瘦方治疗桥本甲状腺炎的疗效及初步机制研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(2): 154-159.
- [44] 徐瑞明, 曹秋梅. 基于 PI3K/Akt 通路探究迷迭香酸对自身免疫性甲状腺炎大鼠的作用及机制[J]. 标记免疫分析与临床, 2024, 31(8): 1506-1512.
- [45] 张秋娥, 潘雅婧, 张程斐, 等. 甲炎康泰对自身免疫性甲状腺炎大鼠 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的影响[J]. 环球中医药, 2022, 15(6): 984-990.
- [46] 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[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(1): 36-40, 257-258.
- [47] 刘晓炜, 高天舒. 黄芩治疗桥本甲状腺炎配伍规律及作用机制研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(10): 103-109.
- [48] SU J, DONG Y, YU X, et al. Exploring the mechanism of action of total glucosides of paeony against autoimmune thyroiditis based on network pharmacology and molecular docking [J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(48): e36290.
- [49] KNEZEVIC J, STARCHL C, TMAVA BERISHA A, et al. Thyroid-Gut-Axis: How does the microbiota influence thyroid function? [J]. Nutrients, 2020, 12(6): 1769.
- [50] ZHU X, ZHANG C, FENG S, et al. Intestinal microbiota regulates the gut-thyroid axis: the new dawn of improving Hashimoto thyroiditis [J]. Clin Exp Med, 2024, 24(1): 39.
- [51] 郭风宜, 刘子玉, 王智民, 等. 益气化痰活血方对自身免疫性甲状腺炎小鼠肠道菌群的影响[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(2): 292-295.
- [52] MENDOZA-LEON M J, MANGALAM A K, REGALDIZ A, et al. Gut microbiota short-chain fatty acids and their impact on the host thyroid function and diseases [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1192216.
- [53] ZHENG D, LIAO H, CHEN S, et al. Elevated levels of circulating biomarkers related to leaky gut syndrome and bacterial translocation are associated with Graves' disease [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 796212.
- [54] 牧亚峰, 左新河, 向楠, 等. 基于“肠道菌群-黏膜屏障”探讨芪箭消瘦方对自身免疫性甲状腺炎大鼠的作用机制研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(3): 362-369.
- [55] 牧亚峰, 向楠, 左新河, 等. 白芍总苷对自身免疫性甲状腺炎大鼠肠黏膜屏障及肠道菌群的影响[J]. 中草药, 2021, 52(11): 3269-3277.
- [56] 陈婧, 戴欣珏, 车名花, 等. 解郁通络消瘦汤联合常规西医治疗桥本甲状腺炎的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(6): 82-85.
- [57] 杨超, 安喆, 马建. 玄夏消瘦汤与硒酵母的联合用药治疗桥本甲状腺炎的 80 例临床疗效观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(3): 174, 180.

编辑: 张立艳

收稿日期: 2025-06-10