

自身免疫性甲状腺炎中医实验研究概况

★ 杨春青 陈晓雯* (安徽中医学院 合肥 230031)

摘要:回顾近年文献资料,方剂实验研究表明中医药对患有自身免疫性甲状腺炎(HT)的人及动物的甲状腺功能调节、降低抗体滴度等方面疗效显著,但缺乏大样本调查资料、缺乏标准、无统一生化指标、实验数据不足、解释病因病机较为笼统、重复性差。同时外治法有良好抗甲状腺肿作用。

关键词:桥本氏甲状腺炎;中医实验;综述

中图分类号:R 265 **文献标识码:**A

自身免疫甲状腺炎(autoimmune thyroiditis, AIT)主要包括四型,其中最常见的是慢性淋巴细胞性甲状腺炎((Chronic Lymphocytic Thyroiditis, CLT),因其病理特点为甲状腺呈弥漫性淋巴细胞浸润、纤维化、间质萎缩及腺泡细胞嗜酸性改变而得名,该病由日本学者 Hakaru Hashimoto 首次报告又称桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis, HT)或桥本病(Hashimoto's disease; HD)。国外报道 HT 病患率为 3%~4%,男女发病率比率 3~4:1。国内报道患病率为 1.6%,女性发病率高,多发于年龄 30~50 岁。本病早期没有临床症状,多数病例以甲状腺肿或甲减首次就诊,近年来发病率呈逐渐升高的趋势。笔者收集了有关中医药对 HT 免疫实验研究资料,作综述如下:

1 方剂实验研究

1.1 经典方 方氏对半硫丸做了多方面实验,半硫丸出自《太平惠民和剂局方》由半夏、硫磺等量研末伍以姜汁而成。实验研究显示:(1)^[1]甲状腺功能减退症雄性大鼠 FSH、LH、T 和雌性大鼠 FSH、LH、E₂、P 均较正常大鼠明显降低;经半硫丸治疗后雄性大鼠 FSH、LH、T,雌性大鼠 FSH、LH、E₂、P 水平均明显升高,表明半硫丸通过调节性激素水平,而提高甲减大鼠的生殖机能,增强性功能。(2)^[2]表明:甲减大鼠脑组织超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性明显下降,丙二醛(MDA)和 NO 含量明显上升,提示甲减状态下,脑组织脂质过氧化物生成增加,抗氧化剂 SOD、GSH-Px 的活性下降,机

体过氧化损伤与抗氧化系统之间平衡被破坏,进而造成脑细胞的损伤,这可能是导致甲减性脑损害的病理机制之一。治疗 30 天后取材治疗研究发现,半硫丸可通过清除自由基,抑制脂质过氧化,改善甲减性脑损害的预后。(3)^[3]发现:半硫丸治疗后,甲减大鼠海马组织 T₃NR α mRNA 和 T₃NR β mRNA 的表达明显增强,表明半硫丸能提高甲减 T₃NRmRNA 的表达,其作用机制可能是:当甲减状态时,半硫丸可通过增强 T₃NRmRNA 的表达,使 T₃NR(T₃核受体是一种核内蛋白质)数目增加,提高了脑组织的甲状腺激素结合水平,加强了对 CNS 的神经营养,从而促进了甲减性脑功能的恢复。李氏^[4]实验显示:甲减时血清 SIL-2R 水平明显低于正常(P<0.01),经半硫丸治疗后明显升高(P<0.01)。半硫丸升高血清 SIL-2R 水平的作用机制可能是:(1)半硫丸可以升高血清甲状腺激素,刺激 T 淋巴细胞活化和增殖;(2)半硫丸可能增加胸腺等免疫器官的内分泌活性,胸腺激素可以在体外通过 T 细胞刺激 SIL-2R 表达;(3)可能使 T 淋巴细胞膜转化增加,从而升高血清 SIL-2R 水平。曾氏^[5]对经方补中益气丸实验结果显示,脾虚模型组动物血清 T₃、T₄ 含量均比正常对照组显著性下降(P<0.01),说明脾虚证动物有物质代谢水平低下的现象及甲状腺合成、分泌功能失调。而健脾益气方药能明显升高 T₃、T₄ 含量,说明补中益气丸的扶正调节可使下丘脑-垂体-甲状腺轴功能趋于稳态,使下降的 T₃、T₄ 水平升高。

* 通讯作者:陈晓雯(1958-),教授,主任医师,硕士生导师,研究方向:中医药诊治内分泌代谢疾病。

1.2 专方、经验方 刘氏^[6,7]对唐汉钧教授的验方扶正清瘰方(黄芪、板蓝根、黄芩、红枣、生草等)实验发现:扶正清瘰方能明显降低小鼠实验性自身免疫性甲状腺炎(Experimental Autoimmune Thyroiditis, EAT)动物模型甲状腺自身抗体水平,明显改善 EAT 动物模型甲状腺病理分级,调节 T 淋巴细胞亚群比例恢复正常,抑制淋巴细胞因子 IFN- γ 分泌,减轻自身免疫性甲状腺炎的自身免疫反应性,其作用机制关键可能是其通过调节 T 淋巴细胞亚群的功能,从而达到对自身免疫反应的抑制作用。他又对此方实验证实:中药不同的配伍用药,对于模型动物的淋巴细胞表面分子具有一定的影响作用,说明中药对于淋巴细胞的调控功能具有一定的影响,扶正方与清瘰方相结合才能达到最佳的治疗目的,二者合用可明显上调 FoxP3 + T 调节淋巴细胞,单独使用扶正方和清瘰方都不能达到复方的药物作用,从而说明中药的配伍有其科学性,多种治则中药组方对于提高临床疗效是有帮助的,同时实验中还发现,清瘰方在降低血清自身抗体方面要优于扶正方,而对淋巴细胞浸润损伤抑制作用不如扶正方,清瘰方降低 CD₄⁺ T 淋巴细胞的功能强于扶正方,而扶正方上调 FoxP3 + T 细胞的作用要明显优于清瘰方,这为中药复方配伍治疗自身免疫性疾病提供了有益的启示。陈氏^[8]对余江毅教授的经验方温肾方(炙麻黄、红花、仙灵脾、补骨脂、防己等)实验显示:温肾方对自身免疫性甲状腺炎的治疗作用可能与影响细胞因子 IL-1 α 、IL-2、IL-6 β 、IFN- γ 、TNF- α 等表达,抑制甲状腺自身免疫反应,抑制甲状腺组织免疫性炎症有关。有研究认为,抑制性 T 淋巴细胞的数量和质量异常可能是 AITD 的一个关键因素,普遍性抑制性 T 细胞对 TOP、TG 抗原反应性缺陷在 GD 及 AITD 中已得到证实。温肾方可能通过对抑制性 T 淋巴细胞缺陷的改善,而减少 Th1 类细胞因子的表达,从而减少炎性细胞的浸润,减轻甲状腺病变程度来起到治疗作用。陈氏^[9]对温肾方药实验发现,甲状腺功能减退症雄性大鼠 FSH、LH、T, 雌性大鼠 FSH、LH、E₂、P 均较正常大鼠明显降低。经温肾方治疗后雄性大鼠 FSH、LH、T, 雌性大鼠 FSH、LH、E₂、P 水平均明显升高,表明温肾方可调节性激素水平。潘氏^[10]对张兰教授的经验方软坚消瘰汤实验显示:(1)软坚消瘰汤能够显著降低 EAT 小鼠血清甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、甲状腺微粒体抗体(TMAB)的水平。(2)软坚消瘰汤具有减轻或恢复受损甲状腺细胞结构和功能的作用。华氏^[11]实验研究许芝银教授经验方温瘰消(由麻黄、鹿角片、桃仁等药物组成),实验发现温瘰消能明显降低 EAT 小鼠血清中

TGA 与 TMA 抗体含量,具有抑制体液免疫系统产生自身抗体的作用,对桥本氏甲状腺炎的自身免疫反应起抑制作用,从而抑制致敏 T 淋巴细胞介导的细胞毒作用,减轻自身免疫损伤。赵氏^[12]对消瘰合剂(柴胡、夏枯草、黄芪、当归、皂角刺、山慈菇、生牡蛎、三棱、莪术)研究发现:消瘰合剂能有效地提高机体免疫能力和非特异性抗炎能力,软化缩小肿大的甲状腺组织及其结节,减轻甲状腺自身免疫反应,促进甲状腺功能的恢复,减少肾上腺皮质激素的临床用量,从而减轻激素的副作用,为中西医结合治疗桥本甲状腺炎提供理论依据。黄氏^[13]对五加双参片实验发现,五加双参片具有明显降低自身免疫性甲状腺炎 TGA、TMA,增强机体免疫力作用。

1.3 单药 辛氏^[14,15]通过实验干预发现:中药海藻使碘缺乏大鼠 Fas 的表达减少,Bcl-2 表达增多,说明 Fas、Bcl-2 可能参与了诱导凋亡的过程,证明碘的摄入量是影响本病发生发展的重要环境因素,随碘摄入量增加,本病的发病率显著增加。特别是碘摄入量增加可以促进 HT 隐性患者发展为临床甲减。任氏^[16]对夏枯草口服液实验发现:夏枯草口服液具有抗炎和免疫抑制作用,免疫调节 TGA、TMA,改善桥本氏甲状腺炎的免疫状态。华氏^[17]对雷公藤多甙片实验,证实了雷公藤能显著降低 EAT 小鼠血清 TGA、TMA 滴度,减轻甲状腺组织淋巴细胞浸润程度,能明显降低 EAT 脾淋巴细胞 Tg 刺激的特异性增殖,说明其能有效抑制致敏 T 淋巴细胞对 Tg 抗原的反应性,直接对已致敏 T 淋巴细胞起抑制作用,即从 T 淋巴细胞致敏及活化的初始阶段,对桥本氏甲状腺炎的自身免疫反应起抑制作用,从而抑制致敏 T 淋巴细胞介导的细胞毒作用,减轻自身免疫损伤。

2 针灸、外治法实验研究

2.1 针灸 针灸具有双向调节、清除自由基、抗氧化、抗衰老的作用。谢氏等^[18]研究表明应用灵龟八法针刺能够明显提高豚鼠的 SOD 活力,减少不饱和脂肪酸的氧化,降低脂质过氧化物的含量,从而减轻氧自由基对细胞的损害。关氏等^[19]研究显示针刺能提高脑组织中 SOD 的含量和降低 MDA 的含量,也能调节脑组织中 NO 的含量。刘氏等^[20]实验研究显示针刺可降低模型动物 MDA 含量,提高 SOD、过氧化氢酶(CAT)、GSH-Px 活性。高氏等^[21]实验显示艾灸督脉可延缓胸腺和脾脏的萎缩和退化,纠正 T 细胞亚群比例失衡的状态,减弱 SIL-2R 廓清 IL-2 的能力,使 IL-2 对免疫细胞的激活能力恢复正常,并且提高红细胞 C₃b 受体活性,减少免疫复合物的堆积,减缓器官组织受损及功能降低,提高机体的免疫功能。徐氏等^[22]研究中老年人用保健灸使

SOD 和 MDA 的变化,结果发现保健灸具有提高中老年人血浆中 SOD 活性、降低 MDA 含量的作用。

2.2 中医外治 陈氏等^[23]实验证明消癭膏中药物成分确能透过皮肤,通过对正常小鼠及甲状腺肿大模型小鼠两组的测定,结果显示甲状腺越大,吸收药物越快,吸收药量越多,提示甲状腺肿大具有应用中药外敷治疗的优势。卢氏等^[24]实验显示消癭膏能够显著降低甲状腺肿大兔的甲状腺指数,表明其具有良好的抗甲状腺肿的作用。王氏等^[25]实验发现消癭膏可明显降低甲状腺重量,使甲状腺细胞的增生状态恢复至正常结构,并可调节、稳定、抑制甲状腺分泌。

综上所述,针灸和中医外治对自身免疫性甲状腺疾病尤其是 HT 有着很大发展空间,需待进一步探索研究。

3 问题与展望

HT 是一种具有遗传倾向的器官特异性自身免疫性疾病,其病因目前尚不明确,治疗上缺乏根治性医疗手段,西医药治疗 HT 时只对症治疗,有报道称 HT 的甲状腺肿迅速增大并有压迫症状时,短期使用糖皮质激素,也可采用雷公藤或其它免疫抑制剂的治疗或者手术治疗,甲亢者给予抗甲状腺药物(ATDs),甲减者给予左旋甲状腺素替代,虽能纠正失常的甲状腺功能,有一定的降低抗体滴度的作用,但大量临床资料表明对自身免疫性反应本身不具有明显的免疫调节作用,更多患者在甲状腺功能纠正后长时间抗体滴度不能恢复正常,自身免疫反应未得到有效和持续的控制,高滴度甲状腺自身抗体迁延不降,复发率高。而目前无论是对中医药经典方还是经验方的研究表明,中医药对 HT 患者及实验动物甲状腺功能的调节、降低抗体滴度等方面疗效显著。这说明中医药在 HT 的诊疗中具有巨大的优势和潜力,且疗效确切,控制病情较为稳定。但是中医药缺乏大样本调查资料、缺乏标准化、无统一的生化指标、实验数据不足、解释病因病机较为笼统、重复性差;因此在今后临床研究中应用循证医学理论和方法进行大样本研究,使中医诊疗标准化及统一生化指标,实验研究应运用现代的科学技术和中医理论探索建立符合中医辨证的动物模型。

参考文献

- [1] 方邦江,周爽,黄建华,等.半硫丸对甲减大鼠生殖机能改善作用的实验研究[J].湖北中医杂志,2005,27(1):10-12.
- [2] 方邦江,高炬,黄建华.半硫丸对甲减大鼠脑组织抗氧化能力的实验研究[J].湖北中医杂志,2005,27(6):3-4.
- [3] 方邦江,周爽,张荣华,等.半硫丸对“甲减”模型大鼠海马 T₃ 核受体 mRNA 表达的影响[J].上海中医药杂志,2005,39(2):46-48.

- [4] 李文静,陈如泉.半硫丸对甲状腺机能减退肾阳虚大鼠血清 SII-2R 水平影响的实验研究[J].辽宁中医学院学报,2002,3(1):59-61.
- [5] 曾昭明,陈芝喜,赵慧,等.补中益气丸对脾虚大鼠甲状腺激素水平的影响[J].广州中医药大学学报,2007,24(4):320-322.
- [6] 刘晓鹤,唐汉钧.扶正清癭方治疗桥本氏甲状腺炎实验研究[J].中医药学刊.2004,22(3):497-499.
- [7] 刘晓鹤,唐汉钧,黄铮,等.扶正清癭中药对自身免疫性甲状腺炎大鼠 T 细胞的影响[J].上海中医药大学学报,2008,22(6):57-59.
- [8] 陈漩,余江毅.温肾方对实验性自身免疫性甲状腺炎细胞因子表达的影响[J].南京中医药大学,2005,5:7,29-30.
- [9] 陈煜辉,方邦江,周爽.温肾方药对甲状腺功能减退症大鼠甲状腺素代谢和性激素水平的调节[J].中国临床康复,2006,10(19):53.
- [10] 潘春宇,张兰.软坚消癭汤治疗自身免疫性甲状腺炎的实验研究[J].辽宁中医药大学,2007,5:11.
- [11] 华川,许芝银.温癭消治疗桥本氏甲状腺炎的实验研究[J].江苏中医药,2003,24(8):52-54.
- [12] 赵树廷,李湘奇.消癭合剂及甲状腺片治疗桥本甲状腺炎疗效观察[J].中国中西医结合外科杂志,2003,9(5):354-355.
- [13] 黄庆仪,堪剑飞,沈晶.五加双参片对自身免疫性甲状腺炎 TGA、TMA 的影响[J].甘肃中医,2001,14(3):86-87.
- [14] 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):7 613-7 616.
- [15] 陆再英,钟南山.内科学[M].第7版.北京:人民卫生出版社,2007:727.
- [16] 任建民,吴茂红.夏枯草口服液辅助治疗桥本氏病甲状腺功能减低的临床观察[J].中日友好医院学报,2006,20(5):315.
- [17] 华川,许芝银.雷公藤治疗桥本氏甲状腺炎实验研究[J].实用中医药杂志,2003,19(8):397-399.
- [18] 谢感共,吴键文,赵彩娇,等.灵龟八法按时开穴针刺对豚鼠 SOD 及 MDA 影响的实验研究[J].广西中医学院学报,2007,10(4):9-11.
- [19] 关晨霞,高希言,梁杰.针灸对亚急性衰老小鼠脑组织中一氧化氮、丙二醛、超氧化物歧化酶的影响[J].针刺研究,2001,26(2):111-113.
- [20] 刘一凡,石学敏,韩景献,等.针刺对快速老化脑萎缩模型小鼠脑抗氧化酶活性的影响[J].中国针灸,2002,22(5):327-330.
- [21] 高希言,王燕.艾灸督脉穴对 D-半乳糖致亚急性衰老小鼠免疫功能的影响[J].中国针灸.2004,24(7):488-490.
- [22] 徐兰凤,王玲玲,吴中朝,等.保健灸对老年人血浆超氧化物歧化酶和过氧化脂质的影响[J].中国针灸,1996,(4):27.
- [23] 陈金锭,姜兆顺.消癭膏的透皮吸收实验研究[J].山东中医杂志,1994,13(6):267-268.
- [24] 卢金福,王旭,陈金锭,等.消癭散结膏对实验性家兔甲状腺肿的影响[J].南京中医药大学学报,1999,15(5):295-296.
- [25] 王和平,张彦文,吴彪,等.消癭膏治疗甲状腺肿的实验研究[J].中国中医药信息杂志,1999,6(11):31.

(收稿日期:2009-09-21 责任编辑:查青林)