

## ● 文献综述 ●

引用:寇世禄,张翼,邢文雅,曹仕兵.温补法治疗桥本氏甲状腺炎伴甲状腺功能减退的作用机制研究进展[J].湖南中医杂志,2024,40(6):205-209.

## 温补法治疗桥本氏甲状腺炎伴 甲状腺功能减退的作用机制研究进展

寇世禄,张翼,邢文雅,曹仕兵

(南京中医药大学附属医院,江苏南京,210004)

[关键词] 桥本甲状腺炎;温补法;作用机制;综述;学术性

[中图分类号] R259.814, R259.82<sup>+</sup>2 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2024.06.044

桥本甲状腺炎(hashimoto's thyroiditis, HT)是一种以自身甲状腺组织为抗原,甲状腺球蛋白抗体(TGAb)和抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)为抗体的慢性自身免疫性疾病<sup>[1]</sup>。HT发展后期甲状腺滤泡细胞被自身抗体攻击,甲状腺细胞大片死亡,甲状腺激素无法生成,导致甲状腺功能减退(下简称为“甲减”)<sup>[2]</sup>。目前认为HT的发生与多种因素相关,如环境、饮食、遗传、免疫、维生素D缺乏等,但其确切的发病机制尚不明确<sup>[3]</sup>。西医对于HT伴甲减的主要治疗手段是口服左甲状腺素替代疗法、硒制剂、糖皮质激素及手术治疗<sup>[4]</sup>,但药物毒副作用较大,左甲状腺素过量可能引发心律失常、药物性甲状腺功能亢进、骨质疏松,严重者甚至会导致死亡。全身使用激素不仅不良反应较大,且停药后易复发<sup>[5-6]</sup>。临床研究证明中医药对于减缓HT症状疗效显著,实验研究从多个方面验证了中医药治疗HT的部分作用机制。现将近5年中医药采用温补法治疗HT伴甲减的作用机制研究做如下综述。

### 1 温补法治疗HT伴甲减的理论基础

中医学并无HT伴甲减的相应病名,根据症状可将该病归于“瘰疬”“虚劳”“水肿”等范畴,有学者认为以“瘰疬”命名本病更为妥当<sup>[7]</sup>,脾肾阳虚是

其主要病因病机<sup>[8]</sup>。脾肾阳虚证临床表现为疲倦乏力、畏寒肢冷、腰膝酸软、水肿、便溏、舌淡、苔薄白、脉沉无力<sup>[9]</sup>。肾为先天之本,脾为后天之本。生理上,脾之健运依靠肾阳的温煦蒸化;后天济先天,肾精的充盈依赖于脾阳不断运化水谷精微,先天与后天相互资生,相互促进。病理上,肾精不足与脾阳虚损常互为因果。脾失运化,肾精生化乏源,肾精不足,表现为发脱齿松、腰膝酸软、面目浮肿、健忘等症状。脾阳根于肾阳,命门火衰不能温煦脾土,火不暖土导致脾阳不足,运化不健,表现为腹胀、便溏、下利清谷、食欲不振、倦怠等症状。治疗原则多基于“形不足者,温之以气,精不足者,补之以味”“虚则补之,实则泄之”“阴中求阳,阳中求阴”等理论,治法上常采用补火生土、温肾健脾、脾肾双补等温补之法,临床多用巴戟天、肉苁蓉、菟丝子、熟地黄、杜仲、肉桂、仙茅、淫羊藿、茯苓等益气健脾、温肾助阳之品。

### 2 温补法治疗HT伴甲减的作用机制

2.1 对甲状腺抗体水平的调控作用 甲状腺过氧化物酶(TPO)和甲状腺球蛋白(TG)是甲状腺滤泡细胞合成,催化甲状腺素合成的关键酶,正常情况下存在于甲状腺组织内,但当甲状腺滤泡细胞受到破坏时,TPO与TG溢出外周血液,作为自身免疫性

第一作者:寇世禄,男,2022级硕士研究生,研究方向:外科疾病的中医临床研究

通信作者:曹仕兵,男,医学博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:外科疾病的中医临床研究,E-mail:doc99cao@si-

抗原刺激机体产生 TPOAb 与 TGAb,通过抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用(ADCC)和补体依赖的细胞毒性作用(CDC)对甲状腺滤泡造成再次损伤,导致甲状腺素合成减少,机体发生甲减。HT 患者血清中 TPOAb 和 TGAb 阳性率在 95%以上,因此临床检测血清 TPOAb 和 TGAb 水平是诊断、鉴别、判断病情改善的主要依据。

2.1.1 中药对甲状腺抗体水平的调控 焦婷婷<sup>[10]</sup>采用温肾健脾法治疗 HT 伴甲减脾肾阳虚证患者 60 例,自拟方药物组成:党参、生黄芪、炒山药、炒白术、茯苓、山茱萸、菟丝子、淫羊藿、巴戟天、桂枝、夏枯草。全方以温肾健脾为主,兼以散结消肿。服药 12 周后发现,治疗组甲状腺自身抗体 TPOAb、TGAb 滴度明显降低,推测其作用机制为降低抗体滴度、调节自身免疫功能,从而减缓 HT 的进展。耿贇等<sup>[11]</sup>采用扶正清瘕方治疗脾肾阳虚型 HT 伴甲减,选方扶正清瘕汤(太子参、白术、山药、熟地黄、山茱萸、菟丝子、穿山龙、肿节风、鬼箭羽、蜂房、僵蚕、制附子)健运脾气,巩固肾精,使阳气得以生化。研究结果证实,扶正清瘕汤全方中药多靶点发挥作用,能够有效降低甲状腺抗体滴度,改善临床症状,减轻自身免疫炎症反应。实验研究方面,研究发现如百令胶囊、香远合剂、祛瘀消瘕颗粒均可使实验性自身免疫性甲状腺炎(EAT)小鼠血清中 TPOAb 和 TGAb 水平明显下降。张程斐等<sup>[12]</sup>采用甲炎康泰复方颗粒剂(黄芪、柴胡、郁金、浙贝母、玄参、夏枯草、穿山龙、乌梅、山慈菇)干预 EAT 大鼠,结果显示甲炎康泰低、中、高剂量组 TPOAb、TGAb 水平均下降,高剂量组血清 TPOAb 水平显著下降,提示甲炎康泰具有减少特异性甲状腺自身抗体的产生以及降低甲状腺内淋巴细胞浸润的作用。

2.1.2 针灸和推拿对甲状腺抗体水平的调控 方振伟等<sup>[13]</sup>运用赵氏雷火灸温阳法治疗 HT 伴甲减 60 例,口服优甲乐并配合赵氏雷火灸灸涌泉(双)、肾俞(双)、脾俞(双)、关元穴、气海、足三里(双),诸穴联用增强脾肾之气,使脾肾阳气得养,起到补肾壮阳,疏通经络的作用。治疗 4 周后,与口服优甲乐对照组相比,实验组血清抗甲状腺过氧化物酶抗体(TGA)、抗甲状腺微粒体抗体(MCA)水平下降( $P < 0.01$ ),表明在 HT 患者甲减期运用赵氏雷火灸

治疗可明显改善自身免疫功能对甲状腺组织的破坏。齐凤军等<sup>[14]</sup>治疗 HT 伴甲减 62 例,通过推拿桥弓穴结合针刺足三里、阴陵泉、阳陵泉、三阴交、太溪、太冲、曲池、外关等穴位促进机体环境协调稳定,调整脏腑气血阴阳,激发人体正气,与口服优甲乐对照组相比,观察组血清甲状腺抗体水平明显降低,推拿桥弓结合针刺对改善淋巴细胞浸润、降低甲状腺特异性抗体滴度、减轻甲状腺肿胀方面有显著效果,可明显改善患者临床症状。刘益等<sup>[15]</sup>针刺干预桥本氏甲状腺炎大鼠模型,通过针刺强壮要穴(关元、气海、足三里、三阴交、合谷、天突),使正气生、邪气除、经络通,滋养五脏六腑之气血,固护元阴元阳,调节先天之经气,前后对比显示大鼠模型血清中 TPOAb、TGAb 浓度均有所下降,实验表明针刺强壮要穴能够有效调节细胞免疫和体液免疫,改善内环境,双向、良性调节机体免疫功能。

2.2 降低氧化应激水平 氧化应激被认为与几种炎症和免疫介导的疾病的发病机制有关,其中包括自身免疫性甲状腺疾病。甲状腺激素在合成过程中形成了氧化环境,然而甲状腺本身具有完整的抗氧化酶体系,如 TPO、与硒相关的谷胱甘肽过氧化物酶、硫氧还原蛋白等,构成抗氧化屏障保护甲状腺组织免受超氧自由基的损害<sup>[16]</sup>。当活性氧的内源性产生与抗氧化防御机制之间发生不平衡即氧化应激时,会导致促炎细胞因子的释放增加以及酶功能改变,从而引起炎症和细胞损伤<sup>[17-18]</sup>。

临床研究证明,部分中药可以提高机体抗氧化能力,改善氧化应激水平。汪晓露<sup>[19]</sup>采用芪箭消瘕方(黄芪、鬼箭羽、穿山龙、白芍)治疗 HT 患者,连续治疗 12 周,发现芪箭消瘕方可降低 HT 患者丙二醛(MDA)水平,升高超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、总抗氧化态(TAS)水平,提高机体抗氧化能力,改善氧化应激。

2.3 调节淋巴细胞平衡 HT 作为细胞介导的免疫反应性疾病,T 淋巴细胞失衡攻击甲状腺组织,导致甲状腺功能衰竭。辅助性 T 淋巴细胞可以激活其他能够产生直接免疫反应的细胞,维持长时间的免疫应答。调节性 T 淋巴细胞通过分泌白细胞介素-10(IL-10)、转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )和细胞

接触方式抑制 T 细胞的增殖活化,发挥免疫抑制作用。有研究显示,HT 发生时,辅助性 T 淋巴细胞增加,调节性 T 淋巴细胞减少,导致 B 淋巴细胞产生大量抗体,通过抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用,甲状腺组织中大量淋巴细胞、浆细胞弥漫性浸润,甲状腺滤泡细胞被破坏,细胞内储存的甲状腺抗体释放入血,造成 HT 的发生。

实验研究证明,中医药能够调节 T 淋巴细胞平衡。张秋娥等<sup>[20]</sup>研究甲炎康泰对自身免疫性甲状腺疾病磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)、蛋白激酶 B(AKT)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路的影响,发现甲炎康泰组 EAT 大鼠甲状腺组织中 PI3K、AKT、mTOR、mRNA 相对表达量下降,PI3K、P-AKT、P-mTOR 蛋白量明显下降。因此,推断甲炎康泰可能通过抑制 PI3K-AKT-mTOR 信号通路,促进细胞自噬,来维持 T 细胞稳态,进而减轻炎症反应,延缓 HT 发生发展。

**2.4 调节 T 淋巴细胞亚群与细胞因子平衡** HT 患者的甲状腺组织发生淋巴细胞浸润,释放相关的细胞因子,其中 T 淋巴细胞亚群及其释放的细胞因子是 HT 发生自身免疫反应的重要因素。研究表明,HT 患者辅助性 T 淋巴细胞 1(Th1)/辅助性 T 淋巴细胞 2(Th2)细胞失衡偏向于 Th1 占优势;辅助性 T 淋巴细胞 17(Th17)/调节性 T 淋巴细胞(Treg)失衡中 Th17 细胞比例升高、Treg 细胞比例下降<sup>[21-22]</sup>。中医药可以通过调节相关细胞因子水平,进而调节细胞因子平衡失调。

**2.4.1 调节 Th1 与 Th2 平衡** Th1 细胞分泌白细胞介素-2(IL-2)、干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等,介导细胞免疫,激活巨噬细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL),直接损害甲状腺滤泡上皮细胞。Th2 细胞分泌白细胞介素-6(IL-6)、IL-10 等细胞因子刺激抗甲状腺抗体,介导体液免疫,引起 B 细胞和浆细胞的过度刺激和产生。张程斐等<sup>[23]</sup>、田晓玲等<sup>[24]</sup>采用甲炎康泰干预 ETA 大鼠,结果表明甲炎康泰可能通过影响 T-bet/GATA3 信号通路,下调 T-bet 的表达,抑制 Th1 型免疫反应,减少 Th1 型细胞因子 IFN- $\gamma$  的表达和分泌,以及下调 GATA3,一定程度抑制 Th2 免疫反应,从而调控 Th1/Th2 细胞免疫平衡以缓解自身免疫性甲

状腺炎的发展。张维丽<sup>[25]</sup>运用温肾健脾方与散结消瘿方干预脾肾亏虚型 EAT 大鼠,温肾健脾方方义为“少火生气振奋肾阳,滋补阴血,益气活血,宣通血脉”,发现温肾健脾方与散结消瘿方联用能够减轻炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的表达,通过调节细胞因子平衡,减少甲状腺组织破坏;同时减少 CD4+ 的表达,减轻免疫反应;说明温肾健脾方与散结消瘿方能有效抑制甲状腺上皮细胞的凋亡,逆转甲状腺炎的发生。

**2.4.2 调节 Th17 与 Treg 因子平衡** CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞分化过程中受到不同因素影响,可分化为 Th17/Treg,其中 Th17 属于免疫促进细胞,具有诱导炎症产生的作用,而 Treg 属于免疫抑制细胞,参与免疫抑制。两者通过协同作用维持着机体免疫微环境的平衡。近年来 Th17/Treg 轴作为新的研究热点,中医领域以此为切入点开展了大量的临床研究和实验研究。刘守尧等<sup>[26]</sup>使用补中益气颗粒干预 EAT 大鼠,以健脾益气、补血活血、理气化痰法进行治疗,发现补中益气颗粒可抑制 ROR- $\gamma$ T 基因转录,提高 Foxp3 基因表达,最终调节 Treg/Th17 失衡状态,这可作为补中益气颗粒改善 HT 甲状腺功能的可能机制。张秋娥等<sup>[27]</sup>研究了甲炎康泰对自身免疫性甲状腺大鼠甲状腺组织的影响。研究发现甲炎康泰可以通过上调 FOXP3、TGF- $\beta$ 、Smad 家族成员 3(Smad3),以及下调 ROR $\gamma$ t 的基因表达降低 Th17 细胞百分比,提高 Treg 细胞百分比,纠正 Th17/Treg 细胞免疫平衡偏移。

**2.5 减缓甲状腺细胞凋亡** 正常甲状腺滤泡上皮细胞较少出现细胞凋亡,但在 HT 患者的甲状腺滤泡上皮细胞发现了细胞凋亡现象<sup>[28]</sup>。目前比较清楚的细胞凋亡通路有膜受体通路和 Caspase 通路,其中 B 淋巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2)抑制凋亡发生,而凋亡蛋白(Bax)具有促进凋亡的作用<sup>[29]</sup>。张程斐<sup>[30]</sup>运用甲炎康泰干预 AIT 模型大鼠,研究显示甲炎康泰减少了甲状腺内凋亡细胞的数量,通过降低 Bax 蛋白与基因表达,升高 Bcl-2 蛋白与基因表达,抑制甲状腺细胞凋亡以减缓自身免疫性甲状腺炎的发展。李婵等<sup>[31]</sup>用益气养阴疏肝合剂(黄芪、白芍、墨旱莲、鬼箭羽、郁金、玄参)干预 EAT 小鼠,方中诸药合用,共奏益气养阴、疏



肝解郁、消癭散结之功,结果显示益气养阴疏肝合剂能够显著降低大鼠甲状腺组织中 Fas/FasL 的表达。在细胞的凋亡过程中, Caspase 作为一类与凋亡密切相关的蛋白水解酶参与其中。Caspase-3 介导的桥本氏甲状腺炎患者甲状腺滤泡上皮细胞凋亡也是细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL) 杀伤机制的重要组成部分<sup>[32]</sup>。姚婷等<sup>[33]</sup>发现补中益气颗粒可以通过 Akt/mTOR 通路降低 Caspase-3、p-Akt、p-mTOR 蛋白表达,调节甲状腺组织细胞自噬和凋亡水平,从而起到治疗作用。刘光霞等<sup>[34]</sup>实验发现黄芪甲苷可能通过下调 RhoA/ROCK2 通路抑制 RhoA、ROCK2 蛋白表达,降低甲状腺细胞凋亡率,改善 EAT 大鼠临床症状。

### 3 小 结

中医学理论认为 HT 伴甲减病位在肝脾肾,病机以脾肾阳虚为本,水湿、痰浊、瘀血为标,治则以温肾健脾为本、祛湿化痰散瘀为标,标本兼治。中医药治疗 HT 具有独特的优势与特色,可减轻临床症状,提高患者生存质量。但目前中医药治疗本病的机制尚未明确,临床上使用不同的中医方法治疗 HT 患者,通过观察其症状、生化指标,或将临床验方验法应用于动物模型中观察相关指标变化,是探究中医药治疗 HT 作用机制的主要研究方法。研究结果显示中医药可以通过降低 HT 甲状腺抗体和氧化应激水平、调节淋巴细胞平衡与细胞因子平衡、减缓甲状腺细胞凋亡来改善 HT 伴甲减患者的症状。

中药治疗 HT 各家立法选方用药各有特色,复方中药物品类繁多,对于有效药物的筛选、药理实验的选择、提取中药有效成分、发现药物作用靶点的相关研究造成困难;目前对于完整的免疫通路研究较少,如 PI3K/AKT、JAK/STAT 等信号通路等;中医药如何通过调节 Th1 与 Th2、Th17 与 Treg 平衡影响肿瘤坏死因子、干扰素、白细胞介素等蛋白、细胞因子表达的具体过程仍不明确;中医强调整体观念与辨证论治,EAT 动物实验造模较难达到病证结合。此外,中医治疗手段多种多样,如针刺、艾灸、贴敷、耳穴压豆等,对于 HT 的治疗也能起到良好的疗效,但相关的临床与实验研究较少,后续研究可以尝试从中医特色疗法入手。有研究表明 HT 的发

生与遗传有关,亦可以考虑从染色体、基因检测方向进行相关研究。

### 参考文献

- [1] 周力,潘钢,彭友. 甲状腺滤泡性肿瘤及合并甲状腺乳头状癌患者的临床特征分析[J]. 浙江医学,2022,44(22):2413-2418.
- [2] CHAKER L, BIANCO A C, JONKLAAS J, et al. Hypothyroidism. Lancet[J]. 2017,390(10101):1550-1562.
- [3] RALLI M, ANGELETTI D, FIORE M, et al. Hashimoto's thyroiditis; An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation[J]. Autoimmun Rev, 2020,19(10):102649.
- [4] 中华医学会内分泌学分会. 成人甲状腺功能减退症诊治指南[J]. 中华内分泌代谢杂志,2017,33(2):167-180.
- [5] NAVARRO A, CABRERA V. Selenium in food and the human body : A review[J]. Sci Total Environ,2008,400(1):115-141.
- [6] TAMÁS M, MANDOKI Z, CSAPÓ J. The role of selenium content of wheat in the human nutrition; A literature review[J]. Acta Universitatis Sapientiae,2010,3:5-34.
- [7] 田昌平,梁栋. 桥本氏甲状腺炎之中医命名初探[J]. 中医药导报,2018,24(12):45-46,53.
- [8] 黄贵心,庄日喜. 内分泌疾病中西医结合诊治[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:92-93.
- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:226-230.
- [10] 焦婷婷. 温肾健脾法治疗脾肾阳虚型桥本甲状腺炎伴甲减的临床研究[D]. 北京:北京中医药大学,2019.
- [11] 耿贇,彭博,方邦江. 扶正清癭汤治疗脾肾阳虚型桥本甲状腺炎合并甲状腺功能减退的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志,2021,30(3):264-268.
- [12] 张程斐,侯毅,刘铜华,等. 甲炎康泰对自身免疫性甲状腺炎模型大鼠 Th1/Th2 细胞平衡偏移的影响[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2017,19(5):811-819.
- [13] 方振伟,王野,张兰. 赵氏雷火灸对桥本甲状腺炎患者 TGA、MCA 的影响[J]. 吉林中医药,2018,38(6):723-725.
- [14] 齐凤军,左新河,甘水咏,等. 推拿桥弓结合针刺治疗桥本氏甲状腺炎临床研究[J]. 湖北中医药大学学报,2022,24(1):100-102.
- [15] 刘益,代瑜,李慧丽,等. 针刺强壮要穴对桥本氏甲状腺炎大鼠的 FT3、FT4、TSH 及 TGA、TPOAb 水平的影响[J]. 时珍国医国药,2022,33(7):1775-1777.
- [16] 杨建元,江学庆,杨永刚,等. 桥本氏甲状腺炎患者氧化抗氧化失衡状态的研究[J]. 国际检验医学杂志,2019,40(3):308-312.
- [17] RUGGERI R M, GIOVINAZZO S, BARBALACE M C, et al. Influence of dietary habits on oxidative stress markers in hashimoto's thyroiditis[J]. Thyroid,2021,31(1):96-105.

- [18] RUGGERI R M, VICCHIO T M, CRISTANI M, et al. Oxidative stress and advanced glycation end products in hashimoto's thyroiditis[J]. *Thyroid*, 2016, 26(4):504-511.
- [19] 汪晓露. 芪箭消癭方治疗气虚血瘀型桥本甲状腺炎临床观察及对氧化应激的影响[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2022.
- [20] 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.
- [21] JIN S, CHEN H, LI Y, et al. Maresin 1 improves the Treg/Th17 imbalance in rheumatoid arthritis through miR-21[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(11):1644-1652.
- [22] BANTUG G R, HESS C. The burgeoning world of immunometabolites: Th17 cells take center stage[J]. *Cell Metab*, 2017, 26(4):588-590.
- [23] 张程斐, 王明慧, 孙伯菊, 等. 甲炎康泰对自身免疫性甲状腺炎大鼠 T-bet/GATA3 的影响[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2020, 22(10):3437-3442.
- [24] 田晓玲, 华川, 赵勇, 等. 基于炎症反应探讨中医药治疗桥本甲状腺炎作用机制[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2023, 25(6):188-193.
- [25] 张维丽. 散结消癭方及温肾健脾方对自身免疫性甲状腺炎大鼠免疫学机制的研究[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2009.
- [26] 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[J]. *北京中医药大学学报*, 2019, 42(5):404-408, 415.
- [27] 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甲状腺组织 ROR $\gamma$ t/FOXP3 及 TGF- $\beta$ /Smad3 的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(4):1818-1822.
- [28] MIHALJEVIC O, ZIVANCEVIC-SIMONOVIC S, MILOSEVIC-DJORDJEVIC O, et al. Apoptosis and genome instability in children with autoimmune diseases[J]. *Mutagenesis*, 2018, 33(5/6):351-357.
- [29] LIU Y, CHEN H, ZHANG L, et al. The association between thyroid injury and apoptosis, and alterations of bax, bcl-2, and caspase-3 mRNA/protein expression induced by nickel sulfate in wistar rats[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2020, 195(1):159-168.
- [30] 张程斐. 甲炎康泰对 AIT 模型大鼠 Th1/Th2 细胞平衡偏移及细胞凋亡影响的研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2018.
- [31] 李婵, 孙勤国. 益气养阴疏肝合剂通过 Fas/FasL 途径治疗大鼠桥本氏甲状腺炎[J]. *广州中医药大学学报*, 2020, 37(1):134-139.
- [32] NEWTON K, WICKLIFFE K E, MALTZMAN A, et al. Activity of caspase-8 deter mines plasticity between cell death pathways[J]. *Nature*, 2019, 575(7784):679-682.
- [33] 姚婷, 万明. 基于 Akt/mTOR 通路观察补中益气颗粒对实验性自身免疫性甲状腺炎大鼠的保护作用[J]. *陕西中医*, 2023, 44(2):159-164.
- [34] 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[J]. *中国免疫学杂志*, 2023, 39(12):2517-2522.

(收稿日期:2023-12-06)

[编辑:徐琦]

(上接第 204 页)

- [18] GENDRISCH F, ESSER P R, SCHEMPP C M, et al. Luteolin as a modulator of skin aging and inflammation[J]. *Biofactors*, 2021, 47(2):170-180.
- [19] TRONNIER H. Protective effect of beta-carotene and canthaxanthin against UV reactions of the skin[J]. *Z Hautkr*, 1984, 59(13):859-870.
- [20] 王丽娟, 张慧, 张立冬, 等.  $\beta$ -胡萝卜素的研究进展及应用[J]. *中国食品添加剂*, 2013(S1):148-152.
- [21] YUAN X, LI J, LI Y, et al. Artemisinin, a potential option to inhibit inflammation and angiogenesis in rosacea[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117:109181.
- [22] 王国江, 顾军, 张海清, 等. 青蒿琥酯对中性粒细胞趋化的影响[J]. *中国皮肤性病杂志*, 2004, 18(7):391-393.
- [23] DALL'OGGIO F, NASCA M R, MICALI G. Emerging topical drugs for the treatment of rosacea[J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2021, 26(1):27-38.
- [24] 王莹, 王丽, 徐俊涛, 等. 柴胡皂苷 A 通过调节 ERK/NF- $\kappa$ B 信号通路减轻小鼠玫瑰痤疮样炎症反应[J]. *中国皮肤性病杂志*, 2023, 37(5):516-523.
- [25] LICHTENBERGER B M, GERBER P A, HOLCMANN M, et al. Epidermal EGFR controls cutaneous host defense and prevents inflammation[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(199):199.
- [26] ANDORFER B, KIESEIER B C, MATHEY E, et al. Expression and distribution of transcription factor NF- $\kappa$ B and inhibitor I $\kappa$ B in the inflamed peripheral nervous system. *J Neuroimmunol*[J]. *J Neuroimmunol*, 2001, 116(2):226-232.
- [27] JANG Y H, SIM J H, KANG H Y, et al. Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinases in the granulomatous rosacea compared with the non-granulomatous rosacea[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011, 25(5):544-548.
- [28] 郑妮妮, 周杰, 陈晓玲, 等. 玫瑰痤疮的免疫发病机制[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2022, 16(2):178-182.
- [29] AMIR ALI A, VENDER R, VENDER R. The role of IL-17 in papulopustular rosacea and future directions[J]. *J Cutan Med Surg*, 2019, 23(6):635-641.
- [30] 张华雄. 基于生物信息学与网络药理学分析褪黑素治疗阿尔茨海默病和玫瑰痤疮的靶点研究[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学, 2018. (收稿日期:2023-12-26)

[编辑:韩晗]