

柴胡及其类方治疗甲状腺疾病的临床研究及其机制探讨

蒲婉君 凌 丽 (通讯作者)

成都中医药大学临床医学院 四川 成都 610075

【摘要】：柴胡入肝胆经，主升发疏泄，能疏肝解郁、和解少阳，切合甲状腺疾病的病机特点。柴胡在甲状腺疾病的治疗中展现出显著的临床价值。现代药理学证实，柴胡以柴胡皂苷、黄酮类等成分为活性成分代表，通过调控淋巴细胞亚群平衡、诱导细胞凋亡、调节肠道菌群等机制，通过 Caspase-3/1、NLRP3 等相关信号通路，调节相关细胞因子平衡来治疗甲状腺疾病。综上，本文系统综述了柴胡及其类方防治甲状腺疾病的临床研究及其机制探讨，旨在为深入探索柴胡的药理药效研究及临床应用提供参考，进一步推动中医药的现代化应用。

【关键词】：柴胡；柴胡类方；甲状腺疾病；临床研究；作用机制

DOI:10.12417/2705-098X.25.24.044

1 研究背景

作为人体最大的内分泌腺体，甲状腺通过分泌甲状腺激素在代谢调节、生长发育等环节中发挥重要作用。《柳叶刀》最新研究数据显示，我国成人人群患病率高达 50.96%，呈现显著性别差异。育龄期女性 TPOAb 阳性率可达 5%-14%；老年人群则呈现亚临床甲减高发趋势^[1]。这些流行病学特征共同揭示了我国甲状腺疾病的发病特点：总体高发态势、显著性别偏好及年龄梯度差异。基于以上，加强甲状腺疾病防治研究已成为我国公共卫生领域的重要课题。

2 中医对甲状腺疾病的认识

中医将甲状腺疾病归属于“癭病”、“虚劳”等范畴，中医认为癭病的核心病机在于“气滞-痰凝-血瘀”的病机演变，由此确立疏肝理气、化痰散瘀为基本治则。其中柴胡及其类方的应用尤为关键，现代药物频次分析研究显示，治疗甲状腺疾病的单味药中柴胡出现的频率居各类药物之首^[2]。

3 化学成分与药理基础

柴胡，性苦、辛，味微寒，归肝、胆经。现代药理学研究表明，柴胡的化学成分主要包括皂苷类、黄酮类、多糖及甾醇类等。其中，以柴胡皂苷（saikosaponins，SS）和甾醇（stigmasterol）为核心活性成分。

4 柴胡及其类方治疗甲状腺疾病的临床研究

4.1 甲状腺亢进症

甲亢的病位在肝，其核心病机与肝郁气滞、痰瘀化火等密切相关。张发荣教授^[3]提出分期辨治理论：初期的核心病机为肝郁化火，临床表现为烦躁易怒、心悸、手抖等症状。此阶段当以柴胡为君药，并作为引经药，引其他药入肝经的同时调和气血，疏肝解郁，可有效缓解初期的系列症状。鲜雨岑等^[4]立足《伤寒论》六经辨证体系，认为少阳枢机不利是甲亢的关键病机，气机阻滞酿生邪毒，结聚颈前而发病。应用不同的柴胡类方治疗少阳证及其合证，均取得了良好效果。

4.2 桥本甲状腺炎

众多医家认为，桥本甲状腺炎（Hashimoto's thyroiditis HT）的根本病机以肝郁脾虚为主。王太宇^[5]团队通过临床对照研究揭示，柴胡疏肝散加减治疗 HT 合并甲减患者时，不仅能改善患者典型临床症状，其多靶点调节作用更体现在甲状腺功能指标的显著改善。值得注意的是，这些柴胡制剂在改善患者伴随的情绪障碍方面亦展现了独特优势，提示其“肝脾同调”的治则可能通过“神经-内分泌-免疫”网络发挥整体调节作用。

4.3 甲状腺结节

《济生方·癭瘤论治》中提到“夫癭瘤者，多由喜怒不节，忧思过度，而成斯疾焉”。现代研究进一步佐证了这一理论：孟利亚等^[2]通过数据挖掘对甲状腺结节方药规律进行研究，发现单味药中柴胡使用频率高达 62.24%，揭示柴胡在调畅气机方面的核心地位。甲状腺结节可行三期论治，初期以肝郁气滞为主，中期兼见痰凝血瘀，后期则现阳虚痰凝之象。前中后期，始终强调“调肝”的核心理念。阳气虚衰与肝失疏泄形成恶性循环。故主张疏肝理气与温阳扶正并举，运用小柴胡汤等经典柴胡剂配伍温阳药物，达到阴平阳秘的目的。

5 柴胡及其类方治疗甲状腺疾病作用机制探讨

5.1 调节 T 淋巴细胞平衡

T 淋巴细胞（Th）在多种疾病的发病机制中扮演了重要角色。根据功能特征，Th 细胞主要包含辅助性 T 细胞（如 Th1、Th2 和 Th17）及调节性 T 细胞（Treg）。淋巴细胞浸润导致炎症因子的释放并刺激甲状腺细胞自身产生促炎介质，共同导致甲状腺组织损伤。近期动物实验证实，逍遥散加味方通过下调肝郁脾虚证 AIT 大鼠甲状腺组织中的小分子核糖核酸（miRNA 326）的表达，上调靶蛋白 ADAM17 的表达，进而抑制 CD4+T 中的 Th17 细胞的分化，并减少 IL-17 mRNA 的表达，最终产生抗炎作用。另外，效应 T 细胞（Th1/Th2/Th17）与 Treg 的动态平衡是维持甲状腺组织免疫耐受的关键，其失衡可直接诱发 HT 等疾病^[6]。

5.2 诱导细胞凋亡

细胞凋亡是一种细胞程序性死亡的形式，与未分化甲状腺癌的发生有密切联系。SSd 可能通过诱导甲状腺未分化癌细胞的凋亡以及诱导细胞周期停滞的双重作用机制来介导抗甲状腺癌细胞增殖的作用。实验证实，SSd 上调一系列信号轴，促进炎症因子释放，诱导典型细胞凋亡程序。此过程伴随线粒体膜电位显著降低、细胞色素 C 释放及 Caspase 级联反应激活，有效的抑制了肿瘤细胞增殖并诱导其死亡。值得注意的是，SSd 在杀伤癌细胞的同时，对正常甲状腺细胞未表现明显毒性^[7]。这为其临床应用提供了重要保障，为未分化型甲状腺癌的靶向治疗提供了潜在策略。

5.3 调节肠道菌群

近年研究揭示，甲状腺疾病的发生发展与肠道微生态存在密切联系，最新证据表明，肠道菌群通过介导代谢紊乱、免疫失衡、影响碘的摄取等机制参与 HT 的发病^[8]，这可以解释临床中 HT 患者易发生便溏、便秘等消化道症状的现象。基于“甲状腺-肠轴”理论，刘婧等^[9]通过随机对照试验验证了逍遥补肾方的双向调节作用：该方可显著调控肠杆菌科等条件致病菌的丰度，同时恢复厚壁菌门/拟杆菌门这一关键菌群比例（F/B 值）的生理平衡，从而调节葡萄糖、脂质等能量代谢，改善机体的炎症状态，调节免疫反应，起到治疗 HT 相关并发症的作用。

5.4 相关信号通路

5.4.1 Caspase-3/1 通路

胱天蛋白酶（Caspase）家族在细胞凋亡调控中发挥核心作用，其中 Caspase-3 是一类极关键的执行蛋白酶。研究表明，SSd 通过双向调控 Bcl-2 家族蛋白表达，即上调促凋亡蛋白，并下调抗凋亡蛋白，激活 Caspase-3/9 级联反应通路，执行剪切细胞结构蛋白的作用，从而特异性诱导甲状腺肿瘤细胞程序性死亡^[10]。SSd 同时表现出抑制肿瘤转移的特性，其机制涉及对基质金属蛋白酶（MMPs）活性抑制以及上皮-间质转化标志物（如 N-cadherin、Vimentin）表达下调，有效降低甲状腺癌细胞的侵袭和迁移能力^[11]。在甲状腺炎性病变领域，赵培伯^[7]团队揭示了逍遥散加味方的双重调控机制，该方通过显著抑制 NLRP3 炎症小体复合物（ASC/Caspase-1/GSDMD）的活化，降低 GSDMD-N 结构域的蛋白水解切割效率，减少 IL-18 等炎

性细胞因子的释放，进而改善 HT 小鼠体内的细胞焦亡状态。

5.4.2 NLRP3 通路

含热蛋白结构域受体 3（NLRP3）信号通路在炎症研究领域备受关注，一项研究探讨了炎症小体与 AIT 之间的联系，并揭示了 AIT 患者甲状腺组织中 NLRP3 和 IL-1 β 水平与血清 TPOAb 和 TgAb 水平呈正相关^[11]。SSd 通过激活 NLRP3 炎症小体，促进裂解型 Caspase-1 和 GSDMD-N 表达，诱导细胞焦亡并释放炎症因子，从而抑制未分化甲状腺癌细胞（如 HTh83 和 KMH2）增殖，该作用可被 NLRP3 siRNA 逆转，证实其机制依赖 NLRP3 介导的焦亡通路^[12]。与此形成鲜明对比的是，SSa 通过抑制 NLRP3 炎症小体激活，减少促炎因子的释放，并降低炎症相关蛋白 Caspase-1 的活性，从而缓解 HT 的炎症反应及腺体组织损伤^[13]。这两项研究共同揭示了柴胡皂苷成分对 NLRP3 通路的精准调控特性。

6 讨论

近年甲状腺疾病发病率持续攀升，西医对于甲状腺疾病的治疗主要采用激素替代、抗甲状腺药物等手段，但存在副作用明显、复发率高等局限。在此背景下，中医基于其整体观、辨证施治的理念，逐渐成为甲状腺疾病综合管理的重要补充。其中柴胡及其类方在甲状腺疾病的临床治疗中展现出显著疗效。本文通过梳理相关文献，并对其研究现状进行总结论述。

柴胡治疗甲状腺疾病的研究报道不断增加，在临床和基础研究中均取得了一定进展，但目前的研究还存在一些局限：1、机制研究不够深入，中药具有多成分、多靶点、多通路的天然药物特性，现有研究多停留在表面观察阶段。2、在临床应用层面，柴胡常以经典方剂配伍形式应用于临床，故现有临床证据多来源于含柴胡的经典复方，导致疗效归因存在混杂因素，目前尚缺乏设计严谨的随机对照试验来验证柴胡单药疗效。

仍有一些问题值得被深入探讨，如在“肠-甲状腺轴”研究领域，基于中医“肝脾同调”理论的整体观可能为阐释柴胡调控甲状腺疾病的机制提供新视角。现有研究虽证实肠道菌群调节是中药干预的重要靶标，但针对“柴胡-肠道菌群-甲状腺”三者关系的研究仍显薄弱，菌群代谢产物对甲状腺微环境的调控作用及其与柴胡活性成分的协同效应尚待阐明。

参考文献：

- [1] Chaker L, Cooper D S, Walsh J P, et al. The Hyperthyroidism[J]. Lancet, 2024, 403(10428): 768-780.
- [2] 孟利亚, 杜桂先, 鲍陶陶. 基于数据挖掘和网络药理学的中医药治疗甲状腺结节的用药规律及机制研究[J]. 临床医学研究与实践, 2024, 9(07): 28-31+36.
- [3] 段雯, 岳仁宋, 杨旭, 等. 张发荣运用角药分期治疗甲状腺功能亢进症经验[J]. 中医杂志, 2024, 65(16): 1650-1655.
- [4] 鲜雨岑, 张紫娟, 周卫东. 从《伤寒论》方证角度探讨柴胡类方对甲状腺功能亢进症的治疗[J]. 中医药临床杂志, 2024, 36(01): 23-27.

- [5] 王太宇,陈秋兰.柴胡疏肝散加减治疗桥本甲状腺炎甲状腺功能减退对患者免疫炎症及甲状腺功能指标的影响[J].现代医学与健康研究电子杂志,2024,8(03):94-96.
- [6] 李祎楠,沈静雪,史哲,等.逍遥散加味通过 miRNA326 靶向调节 ADAM17 对自身免疫性甲状腺炎肝郁脾虚大鼠的抗炎机制研究[J].四川中医,2023,41(11):67-74.
- [7] 赵培伯,戚晓楠,贾春艳,等.基于 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 通路探讨逍遥散加味对实验性自身免疫性甲状腺炎模型大鼠细胞焦亡的机制影响[J/OL].中华中医药学刊,1-13[2025-03-18].
- [8] 万斌,陈正涛,冷玉琳,等.肠道菌群和桥本甲状腺炎的关系及中医药调控研究进展[J/OL].世界科学技术-中医药现代化,1-7[2025-04-08].
- [9] 刘婧,魏东升,安杨,等.基于氧化应激及肠道菌群探讨逍遥补肾方对实验性自身免疫性甲状腺炎模型大鼠作用机制的影响[J].中华中医药学刊,2024,42(10):64-69+269-272.
- [10] 高芳,李君,郭艳霞,等.柴胡皂苷 D 通过 NLRP3 介导细胞焦亡抑制未分化甲状腺癌细胞增殖的机制研究[J].湖南中医药大学学报,2024,44(10):1794-1800.Ning N,Li X,
- [11] Ning N,Li X,Nan Y,et al.Molecular mechanism of Saikosaponin-d in the treatment of gastric cancer based on network pharmacology and in vitro experimental verification[J].Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology,2024,397(11):8943-8959.
- [12] Heidari Z,Salimi S,Rokni M,et al.Association of IL-1beta,NLRP3,and COX-2 gene polymorphisms with autoimmune thyroid disease risk and clinical features in the iranian population[J].Biomed Res Int,2021,2021:7729238.
- [13] 潘翱,陈静,赖舒.柴胡皂苷 A 减轻大鼠自身免疫性甲状腺炎抑制 NLRP3 炎症小体激活[J].中国组织化学与细胞化学杂志,2022,31(03):267-272.