

甲状腺结节的发病机制及中医治疗进展

沈会鑫^{1*}, 樊 蓉^{2#}, 刘春雨²

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第二医院哈南分院内分泌科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年7月23日; 录用日期: 2024年8月16日; 发布日期: 2024年8月27日

摘 要

甲状腺结节作为常见的内分泌疾病, 它的发生和发展机制是复杂的, 纵横交错, 与胰岛素抵抗、饮食中碘摄入异常、内分泌失调、炎症因子、细胞凋亡异常、细胞因子失衡有关, 还与遗传、物理刺激、性别、吸烟等因素有关。但对于其致病机制的研究仍不充分。目前西医对于甲状腺结节的治疗手段丰富, 但其治疗效果并不令人满意。甲状腺结节的出现对患者的生活质量影响非常严重, 因此对甲状腺结节的发病机制进行深入研究, 寻找有效的治疗手段尤为必要。

关键词

甲状腺结节, 发病机制, 中医治疗

Pathogenesis of Thyroid Nodules and Progress in TCM Treatment

Huixin Shen^{1*}, Rong Fan^{2#}, Chunyu Liu²

¹Graduate School of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Endocrinology, Hanan Branch, The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Jul. 23rd, 2024; accepted: Aug. 16th, 2024; published: Aug. 27th, 2024

Abstract

As a common endocrine disease, thyroid nodules have a complex and criss-crossing mechanism of occurrence and development, which is related to insulin resistance, abnormal iodine intake in diet, endocrine disorders, inflammatory factors, abnormal apoptosis, cytokine imbalance, and also

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 沈会鑫, 樊蓉, 刘春雨. 甲状腺结节的发病机制及中医治疗进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(8): 1150-1155.
DOI: 10.12677/acm.2024.1482333

related to genetics, physical stimulation, gender, smoking and other factors. However, the mechanism of pathogenesis is still insufficient. At present, Western medicine has a variety of treatment methods for thyroid nodules, but the treatment effect is not satisfactory. The appearance of thyroid nodules has a very serious impact on the quality of life of patients, so it is particularly necessary to conduct in-depth research on the pathogenesis of thyroid nodules and find effective treatment methods.

Keywords

Thyroid Nodules, Pathogenesis, Traditional Chinese Medicine Treatment

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

甲状腺结节是一种甲状腺组织出现局限性、实性、囊实性、增生囊性结节样肿物的常见内分泌疾病，常常与许多甲状腺疾病同时发生[1] [2]。甲状腺结节早期因为临床症状并不明显往往被人们所忽视，导致治疗延误。甲状腺结节患者随着病情发展会出现甲功异常，严重者有可能出现癌变，严重威胁着患者的生命健康[3]。流行病学调查显示，触诊检出甲状腺结节率为 3%~7%，超声检出率可达 20%~76%，其中恶性病变占 5% [4]。目前西医对结节的非破坏性治疗手段不足，一般建议定期观察。临床观察发现部分甲状腺结节患者无特殊不适，但有很大一部分患者会出现疼痛、咽部异物感及压迫等症状，并且在生活环境及精神因素的影响下，良性甲状腺结节恶性病变的比例逐年上升，相关研究表明，近年来我国甲状腺癌发病率的年度变化百分比高达 20.1% [5]。严重影响患者的生活质量和身心健康。但有研究表明，甲状腺结节的发生机制尚不清晰，可能与胰岛素抵抗、饮食中碘摄入异常、内分泌失调、炎症因子、细胞凋亡异常、细胞因子失衡有关，还与遗传、物理刺激、性别、吸烟等因素有关。本文将对甲状腺结节的发病机制以及中医治疗机制进展进行综述。

2. 甲状腺结节发病机制的研究进展

2.1. 胰岛素抵抗

研究表明，胰岛素抵抗与甲状腺肿大及甲状腺结节的形成有紧密的关系[6]。胰岛素抵抗患者的外周血中胰岛素含量增多。因为胰岛素具有胰岛素样生长因子 1 (Insulin-like growth factor1, IGF-1)活性，所以胰岛素亦可与甲状腺细胞上的 IGF-1 受体结合，促进甲状腺细胞的增殖与分化[7]。胰岛素也可使促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)活性增加，导致甲状腺细胞增殖与分化，从而使甲状腺肿大与结节生成[8]。

2.2. 碘摄入异常

碘是合成甲状腺素必需的微量元素，很多研究均显示碘摄入量与甲状腺疾病的发生呈“U”字型关系[9]。碘摄入不足与高碘均会增加甲状腺疾病如甲状腺结节与甲状腺癌的发病率。当碘摄入量低于正常水平会导致甲状腺激素合成量减少，负反馈刺激下丘脑 - 垂体 - 甲状腺激素轴，垂体分泌 TSH 增多，TSH 促使甲状腺滤泡上皮细胞代偿增生，随后发展为甲状腺结节。当碘摄入量高于正常值，高碘会抑制过氧

化物酶活性, 甲状腺激素合成减少, 反馈调节垂体释放促甲状腺激素分泌增多, 随之甲状腺增生肿大并伴结节生成。

2.3. 血清促甲状腺素分泌异常

血清促甲状腺素是甲状腺结节发生的生长因子。TSH 可以促进甲状腺上皮细胞的胞内核酸及蛋白质的合成, 从而使甲状腺体增生肿大。TSH 也与甲状腺癌具有一定相关性, 当血清中 TSH 越高, 结节性甲状腺肿患者并发甲状腺癌的几率越高。

2.4. 炎症因子

研究表明[10]全身炎症指数和外周血白细胞计数可能是甲状腺结节恶变的危险因素。有专家指出[11] C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)与 TN 数量明显相关。肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)等炎症因子可以过度刺激下丘脑 - 垂体轴, 导致 TSH 分泌增加, 然后 TSH 与甲状腺滤泡膜上的受体结合, 刺激第二信使通路产生大量 cAMP、1, 4, 5-三磷酸肌醇和二酰甘油, 与下游相关受体结合, 最终异常促进甲状腺细胞增殖。

2.5. 细胞凋亡异常

细胞凋亡是肿瘤细胞常见的死亡形式, 磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K/protein kinase B Akt)通路可以抑制细胞凋亡。该通路通过两种途径首先激活 PI3K, PI3K 活化后激活 Akt, Akt 被磷酸化从而参与细胞增殖与凋亡。PI3K/Akt 信号通路活化会促进甲状腺细胞增殖和生长, 进而促进甲状腺结节的发生、发展[12]。

2.6. 细胞因子表达异常

多种细胞因子可以促进甲状腺细胞的增殖, 从而参与甲状腺结节的发生、发展。如表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)与其受体结合后可促进细胞分裂增殖。EGF 与 IGF-I 具有协同作用, 可共同刺激甲状腺上皮细胞的生长[13]。纤维母细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)家族中的成纤维细胞生长因子(Fibroblast Growth Factors, FGFs)是甲状腺自、旁分泌的生长因子, FGFs 参与了甲状腺上皮细胞增生和瘤性增殖。人体血清中某些细胞因子可以诱导细胞凋亡, 其表达被抑制与甲状腺结节的形成有关。如血清白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)可诱导甲状腺细胞凋亡蛋白的表达, 从而引起甲状腺细胞凋亡。IL-6 由多种细胞合成、分泌, 既可以抑制甲状腺细胞的分泌及摄碘功能, 对甲状腺组织生长产生影响, 又能够促进甲状腺细胞凋亡。血清 TNF- α 是一种单核细胞因子, 对甲状腺上皮细胞有促进凋亡的作用[14]。

2.7. 其他

甲状腺结节的发生还与遗传、物理刺激、性别、吸烟等密切相关。某些癌基因、抑癌基因突变、激活、抑制、缺失等与甲状腺结节和各类甲状腺癌的发生密切相关。甲状腺结节的发生与放射线暴露有明显相关性。甲状腺结节患者女性患病率大于男性。吸烟可以刺激垂体释放促甲状腺激素最终导致结节形成[15]。

3. 祖国医学对 TN 的病因病机认识

甲状腺结节按照其症状特点可归属于“瘰病”“瘰瘤”等中医疾病范畴, 中医认为本病的主要病因是饮食水土、六淫邪毒、情志因素、个人体质等。病机为各种原因导致气滞、痰凝、血瘀互结于颈前,

或情志不舒，肝郁气滞，气滞则血行不畅而致血瘀，郁而化火，炼津成痰，痰瘀结于颈部，发为瘰病；或因先天不足，后天失养，致使脾运不健，痰湿内生，痰瘀互结发为本病；本病日久可伤及正气，阴损及阳，发展为脾肾阳虚证。

4. 中医治疗进展

4.1. 辨证分型论治

陈洁主任主张辨证与辨病结合治疗甲状腺结节[16]：甲状腺结节合并甲亢：肝郁化火者，治宜清热疏肝、化痰散结，予柴胡疏肝散加味；气阴两虚者，治法为益气养阴、软坚散结，予天王补心丹加减。合并甲减者：多为脾肾(气)阳虚证，治法为温阳利水、化痰散结，予五苓散合温胆汤加减。合并甲状腺炎者：多为肝经郁热，治法为疏泄少阳、解毒散结，予小柴胡汤加减。甲状腺功能正常者：多为肝郁痰凝证、痰瘀互结证，治宜疏肝解郁、化痰活血，方以二陈汤合柴胡疏肝散、逍遥散或四逆散加减，血府逐瘀汤多运用于血瘀证明显者。高上林教授分为四型论治甲状腺结节[17]：气郁痰结证，治法为疏肝解郁、化痰散结，方用逍遥散加减；肝火旺盛证，治法为清肝泻火，方用龙胆泻肝汤加减；痰瘀互结证，治法为化痰散结、活血化瘀，予二陈汤合血府逐瘀汤加减；气阴两虚证：治法为益气养阴，方用生脉散加味。

4.2. 基本方加减治疗

贾春利[18]研究发现疏肝散结方有效降低甲状腺结节后胰岛素抵抗指数，提示疏肝散结方通过改善胰岛素抵抗可缩小甲状腺结节。贝牡莪消丸具有行气活血、软坚散结之效，研究发现，该方可以通过降低患者血清中 IGF-1 水平、EGF 水平，升高转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)水平以缩小结节[19]，TGF- $\beta 1$ 是调节细胞生长的重要物质，可以抑制免疫细胞增殖和分化，及上皮细胞、内皮细胞的生长。富碘复方海藻玉壶汤通过改善大鼠体内的碘营养状态，可使甲状腺重量继续并恢复至正常水平，血清总甲状腺素、反三碘甲状腺原氨酸、TSH 和甲状腺中总三碘甲状腺原氨酸，均恢复至正常水平，缩小甲状腺结节[20]。张微[21]等通过对 60 例桥本甲状腺炎伴结节患者研究发现小金丸和夏枯草胶囊可以使甲状腺体积及结节大小明显减小，且 TSH、白介素-2 减少，表明小金丸联合夏枯草胶囊能够改善甲状腺功能，抑制炎症反应。

4.3. TN 的中医外治

4.3.1. 针刺疗法

刘春雪等[22]用腹针围刺治疗甲状腺疾病，研究结果为治疗后腹针组甲状腺结节直径明显减小，游离甲状腺素水平降低，TSH 水平升高。结果表明腹针可以刺激气血运行来调节下丘脑 - 垂体 - 甲状腺轴，调节甲状腺激素分泌水平，从而缩小甲状腺肿和结节。魏珂等[23]运用毫火针联合电针疗法治疗甲状腺结节，治疗后患者喉间异物感消失且结节缩小，发现电针有调节甲状腺激素分泌、稳定免疫系统的作用。厉馨[24]等研究发现针刺结合药物治疗甲状腺结节患者的总有效率高于单纯药物治疗，甲状腺结节大小、数量的改善也明显优于对照组，同时针刺结合药物治疗后 TSH 水平显著降低且低于单纯药物治疗组，提示针刺可以改善甲状腺结节患者的 TSH 水平来缩小结节。

4.3.2. 中药外敷

王脉桃[25]等通过将 90 例甲状腺结节痰结血瘀型患者进行对照试验，治疗组采用自拟方联合黄药子膏药贴敷治疗，结果为治疗组临床症状和结节数目、大小明显低于对照组，且治疗组 TGF- $\beta 1$ 显著升高，IGF-1 显著降低，提示自拟方联合黄药子膏药贴敷能调节 TGF- $\beta 1$ 、IGF-1 的表达治疗甲状腺结节痰结血瘀证。赖倚文[26]研究发现瘰肿消软膏外敷对结节性甲状腺肿患者的甲状腺体积及结节有缩小效果，症候

积分明显改善, 机制可能与下调 PI3K/Akt/mTOR 信号通路基因表达, 促进自噬相关蛋白 Beclin-1 蛋白表达、LC3II/II 比值上升, 促进凋亡相关因子 Fas、FasL 表达有关。

4.3.3. 灸法

胡树清等[27]研究发现温灸结合中药内服相比单纯西药治疗对甲状腺结节体积的缩小效果更佳。潘文[28]发现艾灸可以调节血清 TSH 及血浆 cAMP 含量。胡国胜[29]发现艾灸可以使 T3、T4 含量升高, TSH 水平含量显著降低, 还能够恢复甲状腺功能。

4.3.4. 其他疗法

孙晶等[30]用刮痧结合口服中药治疗甲状腺结节的总有效率达 85.5%, 表明刮痧结合口服中药治疗甲状腺结节具有较好的临床疗效。刮痧可通过对经络腧穴的持续刺激促进气血运行, 消散血脉内淤血, 疏通经脉, 从而改善颈部的微循环, 使甲状腺功能恢复正常, 达到化痰散结的功效。马静等[31]运用埋线疗法治疗甲状腺结节, 结果显示穴位埋线可缩小甲状腺结节大小的有效率达 94%; 相关资料表明, 埋线疗法能调节神经内分泌系统, 刺激甲状腺疾病相关激素的表达, 从而治疗甲状腺结节[32]。呼怡媚等[33]研究发现耳穴埋豆联合口服中药比单纯中药口服治疗更能缩小甲状腺结节体积。耳穴埋籽可以刺激耳部迷走神经, 进而促进机体发生神经-体液反应, 改善机体炎症指标, 从而使疾病部位趋于恢复[34]。

5. 总结

TN 的机制是复杂的, 其发生发展可能与胰岛素抵抗、饮食中碘摄入异常、内分泌失调、炎症因子、细胞凋亡异常、细胞因子失衡有关, 还与遗传、物理刺激、性别、吸烟等因素有关。研究发现, PI3K/AKT、Fas/FasL 信号通路等多个关键生物学途径在甲状腺结节的发生发展中扮演重要角色, 中医治疗甲状腺结节可以调控上述通路并调控相关细胞因子如 IGF-1、VEGF、bFGF、TGF- β 1、TGF- α 等的表达, 发挥调节免疫、抗炎、抗肿瘤、促进细胞凋亡、抑制细胞增殖的作用。笔者经过对近些年的相关文献的学习发现, 现今对于中医药治疗 TN 的作用机制研究不断深入, 中医药对于甲状腺结节的疗效因此具有一定说服力。中医药方法灵活多样且简捷易行。在中医特色理论整体观念和辨证论治思想指导下, 利用中医中药多途径、多靶点的独特优势, 收效颇著。但是, 中医药疗效仍然面对一些质疑, 这是由于相关研究的数量与研究样本量较少, 并且完整的作用机制尚未被阐明。因此开展更多大样本量的临床研究与实验来完善中医药治疗 TN 的机制是我们未来努力的方向。综上所述, 大量新技术的涌入与中医传统草药相结合的治疗方式, 必将推动中医药在 TN 防治方面的美好前景。

参考文献

- [1] Holzer, K. and Bartsch, D.K. (2020) Struma Nodosa. *Der Chirurg*, **91**, 712-719. <https://doi.org/10.1007/s00104-020-01218-3>
- [2] Yildirim Simsir, I., Cetinkalp, S. and Kabalak, T. (2019) Review of Factors Contributing to Nodular Goiter and Thyroid Carcinoma. *Medical Principles and Practice*, **29**, 1-5. <https://doi.org/10.1159/000503575>
- [3] Bilgici, B., Ecemis, G.C., Tuncel, O.K., Bayrak, I.K., Kan, E.K. and Atmaca, A. (2013) VEGF and GM-CSF Levels in Nodular Thyroid Diseases. *Endocrine*, **45**, 61-66. <https://doi.org/10.1007/s12020-013-9945-7>
- [4] Ayturk, S., Gursay, A., Kut, A., Anil, C., Nar, A. and Tutuncu, N.B. (2009) Metabolic Syndrome and Its Components Are Associated with Increased Thyroid Volume and Nodule Prevalence in a Mild-To-Moderate Iodine-Deficient Area. *European Journal of Endocrinology*, **161**, 599-605. <https://doi.org/10.1530/eje-09-0410>
- [5] Chen, W., Zheng, R., Baade, P.D., Zhang, S., Zeng, H., Bray, F., et al. (2016) Cancer Statistics in China, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **66**, 115-132. <https://doi.org/10.3322/caac.21338>
- [6] 李小勤, 崔凡, 钱增堃, 等. 2 型糖尿病患者体内胰岛素样生长因子 1 与甲状腺结节的相关性研究[J]. 医学研究杂志, 2021, 50(2): 53-56.
- [7] Răcățianu, N., Leach, N., Bondor, C.I., Mârza, S., Moga, D., Valea, A., et al. (2017) Thyroid Disorders in Obese Pa-

- tients. Does Insulin Resistance Make a Difference? *Archives of Endocrinology and Metabolism*, **61**, 575-583.
<https://doi.org/10.1590/2359-3997000000306>
- [8] Shan, Z., Chen, L., Lian, X., Liu, C., Shi, B., Shi, L., *et al.* (2016) Iodine Status and Prevalence of Thyroid Disorders after Introduction of Mandatory Universal Salt Iodization for 16 Years in China: A Cross-Sectional Study in 10 Cities. *Thyroid*, **26**, 1125-1130. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0613>
- [9] 刘犇, 王芳, 刘凤磊, 等. Gal-3、CK19、HBME-1、cyclinD1、p53 在甲状腺乳头状癌中的诊断价值[J]. 兰州大学学报(医学版), 2022, 48(4): 50-55.
- [10] Deng, Y., Zhang, J., Zou, G., Li, S., Gong, Z., Yue, G., *et al.* (2022) Peripheral Blood Inflammatory Markers Can Predict Benign and Malignant Thyroid Nodules. *International Journal of Endocrinology*, **2022**, Article ID: 2319660.
<https://doi.org/10.1155/2022/2319660>
- [11] Destek, S. (2021) Clinical Significance of Erythrocyte Sedimentation Rate, Leukocyte, Fibrinogen, C Reactive Protein and Pentraxin-3 Values in Thyroid Nodules. *The Medical Bulletin of Sisli Hospital*, **56**, 270-275.
<https://doi.org/10.14744/semb.2021.78871>
- [12] 徐利本, 吴朝阳, 王远东. PI3K/Akt 信号传导通路在肿瘤发生发展及治疗中的作用[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(1): 177-180.
- [13] 唐萃, 杨磊, 王旒, 等. G 蛋白偶联雌激素受体 1、表皮生长因子受体和趋化因子受体 1 在甲状腺乳头状癌中的表达及意义[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(12): 1317-1321.
- [14] 董金茹, 阎玉芹. 甲状腺生长及功能的调控因子[J]. 天津医科大学学报, 2007(2): 307-310.
- [15] 于晓会, 单忠艳. 甲状腺结节的病因与流行病学趋势[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2011, 18(8): 800-802.
- [16] 管丽佳, 陈洁. 陈洁主任中西医结合治疗甲状腺结节经验[J]. 陕西中医, 2015, 36(4): 479-480.
- [17] 裴瑞霞, 汪德芬, 白小林, 等. 高上林治疗甲状腺结节经验[J]. 陕西中医, 2012, 33(10): 1378-1379.
- [18] 贾春利, 吕建东, 支忠继, 等. 疏肝散结方治疗甲状腺结节作用机制探讨[J]. 河北中医药学报, 2021, 36(3): 46-49.
- [19] 王冰梅, 马建, 杜丽坤, 等. 贝牡莪消丸治疗气郁痰阻型良性甲状腺结节的临床疗效观察[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2018, 52(4): 347-350.
- [20] 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]: [硕士学位论文]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2008.
- [21] 张微, 张明海, 胡君. 小金丸联合夏枯草胶囊治疗桥本甲状腺炎伴结节的效果及对炎症因子的影响[J]. 中国当代医药, 2022, 29(7): 78-81.
- [22] 刘春雪, 等. 腹针配合围刺治疗良性甲状腺结节[J]. 长春中医药大学学报, 2022, 38(1): 84-87.
- [23] 魏珂, 柳杨, 黄石玺. 黄石玺应用毫火针联合电针治疗良性甲状腺结节[J]. 中国民间疗法, 2020, 28(12): 36-38.
- [24] 厉馨, 陈敬博, 杨百京. 针刺配合药物治疗甲状腺结节的疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2020, 39(11): 1366-1370.
- [25] 王脉桃, 张亚萍, 宋卫红, 等. 夏棱消癭汤联合黄药子膏药贴敷治疗甲状腺结节痰结血瘀证 45 例[J]. 环球中医药, 2020, 13(8): 1346-1349.
- [26] 赖倚文. 癭肿消软膏剂开发及穴位贴敷治疗结节性甲状腺肿的临床研究[D]: [博士学位论文]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.
- [27] 胡树清, 裘雪冬. 温灸结合口服内消瘰癧丸治疗甲状腺结节的临床疗效[J]. 海峡药学, 2015, 27(2): 163-164.
- [28] 潘文. 10.6 μ m 激光灸对肾虚大鼠下丘脑-垂体-甲状腺轴的调节作用[D]: [硕士学位论文]. 上海: 上海中医药大学, 2020.
- [29] 胡国胜, 陈汉平, 侯永建, 等. 隔药灸治疗桥本氏甲状腺炎临床观察[J]. 中医杂志, 1992(5): 30-32.
- [30] 孙晶, 孟宪伟, 马晓菲. 刮痧结合四海舒郁丸治疗单纯甲状腺肿肝气郁结证的临床观察[J]. 中国地方病防治杂志, 2014, 29(4): 278-279.
- [31] 马静, 魏溪芳, 王赛男. 穴位埋线治疗单纯性甲状腺肿大疗效观察[J]. 中国民间疗法, 2017, 25(6): 15-16.
- [32] 魏玉婷, 曹朝霞, 李小娟, 等. 穴位埋线疗法的分子生物学机制研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(8): 3633-3636.
- [33] 呼怡媚, 方学敏, 黄焯, 等. 中药配合耳穴贴压磁珠治疗甲状腺结节的疗效观察[J]. 中国医学工程, 2012, 20(11): 33-35.
- [34] 陈翰翰, 时光喜. 散结片联合耳穴压豆治疗良性甲状腺结节的临床观察[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(3): 1586-1589.