

NF- κ B信号通路介导细胞凋亡在自身免疫性甲状腺疾病中的作用及中医药干预研究进展

沈思思, 李 品*

辽宁中医药大学第一临床医学院, 辽宁 沈阳

收稿日期: 2025年10月15日; 录用日期: 2025年12月3日; 发布日期: 2025年12月15日

摘 要

自身免疫性甲状腺疾病(Autoimmune thyroid disease, AITD)是自身免疫性疾病中临床最常见的一种器官特异性自身免疫性疾病, 是机体的免疫调节网络失衡的产物。核因子 κ B (NF- κ B)信号转导介导细胞凋亡在AITD的发病机制方面显示着重要的作用, 从而使人们对疾病的认知及治疗策略发生了一些变化。笔者通过国内外相关文献综述, 概述了NF- κ B信号转导介导细胞凋亡的双重作用及其在AITD发病中的作用, 整理总结中医药调控NF- κ B信号转导的进展。NF- κ B既可上调抗凋亡蛋白发挥保护细胞作用, 也可以在某些条件下通过刺激细胞凋亡发挥作用, 两者似乎看起来自相矛盾, 但是实质是反映了机体精密的调节。中药活性成分及中药复方通过多通路作用调控NF- κ B, 既能改善甲状腺组织炎症损伤, 又能调控免疫失衡, 为AITD的中西医结合治疗提供了新方法和新思路。

关键词

自身免疫性甲状腺疾病, 核因子 κ B, 细胞凋亡, 中医药, 信号转导

Research Progress on the Role of NF- κ B Signaling Pathway-Mediated Apoptosis in Autoimmune Thyroid Diseases and Intervention with Traditional Chinese Medicine

Sisi Shen, Pin Li*

The First Clinical Medical College, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang Liaoning

*通讯作者。

文章引用: 沈思思, 李品. NF- κ B 信号通路介导细胞凋亡在自身免疫性甲状腺疾病中的作用及中医药干预研究进展[J]. 中医学, 2025, 14(12): 5450-5457. DOI: 10.12677/tcm.2025.1412783

Received: October 15, 2025; accepted: December 3, 2025; published: December 15, 2025

Abstract

Autoimmune thyroid disease (AITD) is the most common organ-specific autoimmune disease in clinical practice, resulting from the imbalance of the body's immune regulatory network. The nuclear factor κ B (NF- κ B) signaling-mediated apoptosis has been shown to play a significant role in the pathogenesis of AITD, thus bringing about certain changes in people's understanding of the disease and therapeutic strategies. By reviewing relevant domestic and foreign literature, this paper summarizes the dual roles of NF- κ B signaling-mediated apoptosis and its role in the pathogenesis of AITD, and also sorts out the progress of traditional Chinese medicine (TCM) in regulating NF- κ B signaling. NF- κ B can not only up-regulate anti-apoptotic proteins to protect cells, but also stimulate cell apoptosis under certain conditions. Although these two roles seem contradictory, they essentially reflect the sophisticated regulation of the body. The active ingredients of TCM and TCM compound prescriptions regulate NF- κ B through multi-pathway effects, which can not only improve inflammatory damage of thyroid tissue, but also regulate immune imbalance, providing new methods and ideas for the integrated traditional Chinese and Western medicine treatment of AITD.

Keywords

Autoimmune Thyroid Disease, Nuclear Factor κ B, Apoptosis, Traditional Chinese Medicine, Signal Transduction

Copyright © 2025 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

自身免疫性疾病(Autoimmune diseases, AD)作为一种世界性的疾病,影响到近百分之五的世界总人口,并且发病率正逐步地增加[1]。自身免疫性疾病作为一种器官特异性自身免疫性疾病,是由T淋巴细胞介导的,主要病理学表现为甲状腺出现自身抗体生成及出现较多的淋巴细胞的浸润[2]。研究该疾病的发病机制以便能找到有效的治疗方法。程序性细胞死亡,即细胞凋亡是一种高度有序的精调控生理过程,在维持机体免疫平衡稳定方面发挥了重要作用,而机体在细胞凋亡过程中系统失调可能会导致自体免疫性疾病[3]。在其中最值得关注的NF- κ B,其既为炎症和免疫反应的关键调控因子,参与和诱导了各种炎症因子的转录调控,其参与程序性细胞死亡的调控也较为复杂,是双向调控过程[4],作为炎症、免疫和命运决定的中心节点,更应该了解NF- κ B在AITD中的双重调控,以便为开发新的治疗方法提供理论依据。

与此同时,数千年的临床实践使中医药在免疫和抗炎等多个方面积累了丰富的经验和重要的实用价值,而如今其原理逐步被现代研究方法所验证和解读。越来越多证据显示,众多中药单体和中药复方可通过调节NF- κ B信号传导通路调控细胞凋亡来改善AITD病理过程[5]。这一传统医学与现代分子生物学的相结合,不仅丰富了我们对于中医药作用机制的研究途径,亦为我们治疗AITD提供了新的方向。笔者拟就此系统地综述NF- κ B信号通路调控细胞凋亡机制,其在AITD发病过程中的作用,中医药通过NF- κ B途径发挥干预作用,以期对AITD中医治疗学找到新的思路。

2. NF- κ B 信号通路介导细胞凋亡在 AITD 发病中的分子机制

2.1. NF- κ B 调控细胞凋亡的双向机制

凋亡是一种在进化过程中高度保守的程序性细胞死亡机制, 机体通过外源性途径和内源性途径两条精准的信号轴来维持机体稳态。死亡受体介导的外源性途径中, 配体与细胞表面死亡受体结合后招募 TRADD 和 FADD 等衔接器形成细胞凋亡诱导因子复合物, 启动 caspase-8 进而引起凋亡级联事件[6]。促凋亡蛋白 Bax 和 Bak 寡聚化的内源性途径是围绕线粒体进行的, 线粒体外膜通透性取决于 Bcl-2 家族蛋白的调节, 细胞色素 c 从线粒体的释放被 Apaf-1 募集在一起形成凋亡小体后活化效应 caspases [7]。外源性和内源性信号轴通过 Bid 的裂解相连构成一种严密的网络调节[8]。

NF- κ B 有 5 个亚族成员, 包括 RelA (p65)、RelB、c-Rel、NF- κ B1 (p50)、NF- κ B2 (p52), 形成二聚体在正常状态由 I κ B 结合于细胞质内[9]。其中细胞接收到危急信号激活经典途径, 由 IKK 复合体磷酸化 I κ B α 降解 I κ B 释放 NF- κ B 进入细胞核; 而非经典途径是由 NIK 激活 IKK α 使 p100 加工成 p52 [10]。双途径激活方式为 NF- κ B 在不同的生理性或病理性环境中完成其不同的功能提供了条件。

NF- κ B 在凋亡调控中的功能十分复杂, 大部分情况下它通过促进 cIAP1/2、XIAP、c-FLIP、Bcl-2 等抗凋亡基因表达起保护作用[11]。某些情况下, NF- κ B 可以诱导凋亡: 增强死亡受体 DR4/DR5 表达, 促进对 TRAIL 的敏感性; 在慢性炎症时诱导 TNF- α 等促凋亡基因产生正反馈; 在 IAPs 缺陷时 NF- κ B 活化促进 RIPK1 形成促凋亡体[12], 功能的异质性反映了生物调控的智慧。

2.2. AITD 中 NF- κ B 介导的免疫失衡

自身免疫性甲状腺疾病的发病始于先天免疫的异常激活。环境触发因素导致甲状腺细胞释放 DAMPs, 被模式识别受体感知后激活 NF- κ B, 诱导炎症因子产生[13]。更关键的是, NF- κ B 的持续激活使甲状腺细胞获得抗原呈递功能——MHC II 和共刺激分子表达上调, 将自身抗原呈递给 T 细胞, 打破免疫耐受[14]。被激活的自身反应性 T 细胞分化为 Th1 和 Th17 等效应亚群, 辅助 B 细胞产生自身抗体, 完成了从非特异性炎症到特异性自身免疫的转变[15]。已有研究表明, AITD 患者的甲状腺组织中 NF- κ B 活性比正常人高 3~5 倍, 且与病情的严重程度相关[16]。NF- κ B 能调控炎症的启动, 还能调控 T 细胞向促炎性亚群或者抑制性 T 细胞转化, 造成严重的免疫失衡[17]。在 AITD 的炎症、慢性免疫紊乱环境下, NF- κ B 持续激活可能导致大量 TNF- α 等诱导凋亡因子可能超过 NF- κ B 的抗凋亡效应, 最终导致甲状腺细胞凋亡失衡[18]。多个环节的调节使得 NF- κ B 作为炎症、免疫和细胞命运的接口。

3. 中医药对 AITD 的认识与治疗理念

3.1. 中医对 AITD 病机的深刻认识

中医在理论体系和临床实践中对 AITD 的认识博大精深, 根据其颈前肿块的特征将其纳入“瘰病”范畴, 《黄帝内经》中已有此记载。中医认为 AITD 是由于先天失于强弱而致肝、脾、肾三脏功能虚损, 后天失于调护, 气、痰、瘀等病理产物滋生阻结而形成的本虚标实、虚实夹杂为 AITD 病变中心的病理特征[19]。

现代人们工作、生活压力大, 使 AITD 发生有了很好的土壤。长期的精神紧张、焦虑、抑郁等情志伤肝, 失于疏泄, 则气机郁滞。肝为贮血之库, 能调和全身气血, 使气机升降出入周流有序, 肝失疏泄则气机如交通不便, 则津液不循常道而气滞血瘀, 气滞则津液不行, 津聚成痰, 若车速变缓而尘土飞扬泥沙沉积, 如河川。同时现代人饮食不节, 劳倦伤脾, 脾失健运则水湿内停, 湿聚为痰[20]。痰湿之邪不是静止不动的, 而是随气机之升降出入, 终可留滞于颈前, 而成肉眼可见的瘰肿。本病早期痰湿较轻, 以气

滞为主, 患者自觉颈部不适或仅有轻度肿胀。病情逐渐加重, 则痰凝则血不活, 血瘀则痰增, 痰、瘀互为因果, 互为转化, 进而痰瘀互结。若诊治不当, 如过用苦寒伤阳, 久则亦可以病久伤络, 病理产物日久可累及正气[21], 此为本虚标实、寒热错杂的复杂病机决定其治疗以审因论治、灵活应用为特点。

3.2. 中医治疗 AITD 的辨证施治原则

AITD 的中医治疗方法注重整体功能状态, 主张从调整阴阳入手使邪祛正复达到阴阳平衡, 其本质并不是对症治疗, 而是因证立法。疾病初期以肝郁气滞、脾虚痰凝为主要矛盾, 其治疗以疏肝理气、健脾祛痰为基本思路, 佐以化瘀止血。其中常用疏肝理气代表药物柴胡、香附、郁金、青皮等药物, 具有疏肝行气止痛的功效, 同时发现具有调节神经-内分泌-免疫网络作用[22]; 健脾祛痰药物代表党参、白术、茯苓、半夏等药物, 具有健脾和胃、化湿利水, 从本病的根本出发从而减少病理产物的形成。

病情进入中期痰瘀互结证, 治法上应当兼顾攻下逐邪消散痰瘀, 同时祛邪太过导致虚损加重, 践行中医“攻补兼施”的用药理念。丹参、红花、三七、莪术等活血化瘀药除具有常规的活血化瘀的功效外, 还可通过改善微循环、抗炎、防治组织纤维化等途径起到治疗效果[23]。

后期是正气虚损的主要矛盾, 需补益扶正。然而补益不是统一体, 而是分别虚损的脏腑及虚损的性质采取不同的方法, 因时因事因地治宜, 这也是中医的“因人制宜、因时制宜”的重要体现[24]。中医治疗 AITD 不同于其他治疗方法, 中医不是对甲状腺这个靶器官进行治疗, 而是从全面调节气血阴阳而调整整体内环境, 达到治疗疾病的效果, 这种整体治疗思想也是现代医学恢复免疫平衡、重塑免疫耐受观念的重要理论来源[25]。

4. 中药活性成分通过 NF- κ B 通路调控 AITD

4.1. 皂苷类成分的多重调控机制

皂苷类化合物作为中药中广泛存在的一类活性成分, 在 AITD 的治疗中展现出了令人瞩目的潜力。人参皂苷 Rb1, 这个从千年人参中提取的珍贵成分, 正在用现代科学语言诠释着古老的药用价值。Zhang 等[26]的研究采用精心设计的实验方案, 用甲状腺球蛋白免疫建立 AIT 小鼠模型, 并给予人参皂苷 Rb1 (20 mg/kg) 连续灌胃治疗 8 周。实验结果令人振奋: 治疗组小鼠血清中的“麻烦制造者”——TGAb 和 TPOAb 水平较模型组分别下降了 45.3% 和 52.7%, 几乎恢复到了正常水平。甲状腺组织的病理切片显示, 原本密集的淋巴细胞浸润明显减少, 病理评分改善了 60% 以上。

深入的机制研究揭示了人参皂苷 Rb1 发挥作用的分子密码。它通过精准打击 TLR4 这个“哨兵”受体, 阻断了危险信号向细胞内部的传递。随之而来的连锁反应令人惊叹: NF- κ B p65 的核转位被显著抑制, 就像关闭了炎症基因表达的总开关; NLRP3 炎症小体的组装也受到明显抑制, 减少了 IL-1 β 和 IL-18 这些“纵火犯”的成熟和释放。这种多靶点的协同作用, 有效改善了甲状腺的炎症微环境, 为组织修复创造了有利条件。

薯蓣皂苷展现了另一种治疗策略——双通路同步调控。Li 等[27]的研究发现, 薯蓣皂苷(40 mg/kg)不仅能够抑制经典的 TLR4/NF- κ B 信号通路, 还能同时调节 mTOR 信号通路, 这种“双管齐下”的策略产生了意想不到的协同效应。Western blot 分析的数据令人印象深刻: p-mTOR/mTOR 比值降低了 68%, 表明 mTOR 这个细胞生长和代谢的主调节器被有效抑制; NF- κ B p65 的核转位减少 55%, I κ B α 的降解也得到明显抑制。这种免疫细胞亚群的重新平衡, 意味着失控的免疫反应正在被纠正, 免疫耐受正在重建。

白芍总苷的研究则展示了中药通过多层面调控 NF- κ B 信号通路的精妙之处。Wang 等[28]的实验设计严谨而全面, 使用白芍总苷(100 mg/kg)治疗 AIT 大鼠 12 周后, 观察到了一系列令人鼓舞的变化。血清炎症因子 TNF- α 和 IFN- γ 水平分别降低 41.2% 和 38.5%, 这意味着全身炎症反应得到了有效控制。更重要

的是, 甲状腺组织中的细胞凋亡率从令人担忧的 32.4% 降至 15.6%, 大量甲状腺细胞得以存活。分子机制研究发现, 白芍总苷通过三重机制调控 NF- κ B: 抑制上游 TLR4 的表达, 减少激活信号的输入; 稳定 I κ B α 蛋白, 防止 NF- κ B 的释放; 直接影响 NF- κ B 的 DNA 结合活性, 降低其转录效率。

4.2. 萜类及其他活性成分的创新作用机制

萜类成分是中药作用的有效单体, 其通过一些神奇的作用机制为 AITD 的治疗提供新的思路。淫羊藿苷作为一种来源于淫羊藿的黄酮类成分, 具有出人意料的效果。Kong 等[29]通过体外和体内综合性的评价方法全面评价了淫羊藿苷的作用。细胞水平: 淫羊藿苷(10~50 μ M)预处理抑制 LPS 诱导的 NF- κ B 激活风暴, p65 核转位 60% 以上降低; AIT 动物模型: 淫羊藿苷(50 mg/kg)治疗 8 周, Bax 的表达减少 35%, Bcl-2 上调 2.1 倍; 意外的是淫羊藿苷具有优异的抗氧化作用, 增强抗氧化酶 SOD 和 GSH-Px, 从氧化应激上游保护甲状腺。

在揭示丹参酮 IIA 的作用机制方面, Chen 等[30]发现丹参酮 IIA 可通过诱导 miRNA 从而间接调控 NF- κ B 信号途径。他们发现, 丹参酮 IIA (10 μ M)作用 24 h 的甲状腺细胞中, miR-148a-5p 上调 3.5 倍, miRNA 如同“穿针引线的弓”能够靶向调节 NF- κ B 通路中的核心分子, 抑制 NF- κ B p65 磷酸化程度减半及 IKK β 表达下调。发现中药成分或表观遗传修饰分子可通过表观遗传方式调控信号通路, 这对于引导新的中药临床治疗策略提供了研究思路。

另一种则是通过抑制 NF- κ B/MIP-2 信号轴而起到保护甲状腺组织的作用, 例如冬凌草甲素的研究。Liu 等[31]通过研究发现冬凌草甲素(10 mg/kg)可以特异性的靶向 NF- κ B/MIP-2 信号轴, 经过冬凌草甲素处理后, 甲状腺组织内 MIP-2 减少 50% 左右, 中性粒细胞浸润也明显减少。冬凌草甲素对细胞凋亡相关因子作用的结果显示, caspase-3、caspase-9 蛋白分别下降 48% 和 52%, Bcl-2 上调 1.8 倍, 抑制了细胞凋亡的发生。

除了皂苷、萜类等以外, 其他活性成分分类中药的多种成分在 NF- κ B 的调控方面也做出了贡献。黄酮类的槲皮素直接抑制 IKK 复合物激酶的活性, 在信号通路的上游调控 NF- κ B 的活化[32]。生物碱类成分小檗碱则采用了另一个方案: 抑制 AMPK 细胞的能量感受器, 加速细胞表达出 SIRT1, SIRT1 作为去乙酰化酶对 NF- κ B 的抑制剂 p65 进行去乙酰化, 对 NF- κ B 的活化起到作用[33]。多糖类中的黄芪多糖则展现了另一个类型的调控模式, 促进了抗炎因子 IL-10、TGF- β 的分泌, 抑制促炎因子的表达[34]。

5. 中药复方通过 NF- κ B 通路干预 AITD 的综合效应

5.1. 经典方剂的现代科学阐释

经典方剂补中益气汤再起“风头”。Zhou 等[35]采用 5、10、20 g/kg 三个剂量, 临床前试验研究发现, 经过补中益气汤的低、中、高 3 个剂量的治疗, 8 周后, 高剂量组有最明显的效果, 血清中自身抗体 TGAb 和 TPOAb 减少 55%~60%, 炎症因子 IL-6 和 TNF- α 减少 45%~50%, 甲状腺组织病理切片上淋巴细胞浸润明显降低。机制研究指出, 补中益气汤通过上调 SIRT1/Nrf2/NF- κ B 轴发挥作用。SIRT1 在补中益气汤干预后表达以及活性明显上升, 表达上调达到 2.0~2.5 倍; 被激活的 SIRT1 促使 Nrf2 的核内移位, 启动了 Nrf2 下游一系列抗氧化基因的上调表达, 同时可以直接去乙酰化 NF- κ B p65 而抑制转录活性。而补中益气汤更存在预料之外的效果: 线粒体功能改善, 提高了能量消耗效率, 减少了 ROS 的产生, 降低 NF- κ B 活化信号的源头。

此外, 柴胡疏肝散的研究也提示了中医药对于神经系统 - 内分泌系统 - 免疫系统网络调控的重要作用。Yang 等[36]治疗研究了情绪调节在 AITD 治疗中的干预作用。15 g/kg 临床剂量柴胡疏肝散治疗 12 周后实验动物不但免疫指标获得了改善, 行为学测试结果显示其抑郁和焦虑情绪明显减轻。在免疫平衡方

面, Th17/Treg 失衡也得到了纠正。进一步研究表明, 柴胡疏肝散通过调衡 HPA 轴和神经递质水平而产生作用, p-I κ Ba/I κ Ba 比值下降 65%, 甲状腺组织中凋亡细胞由 35%降至 16%。

5.2. 创新方剂的探索与应用

益肾活血通络方是现代中医在疾病特点的基础上进行针对性配伍组成的新尝试, Zhao 等[37]以含药血清药理学的方法观察, 发现益肾活血通络方的 15%含药血清具有显著的细胞保护作用, TNF- α 诱导的细胞损伤模型中, 其预处理可抑制 NF- κ B p65 的表达 55%, 核转位减少 60%以上, 且 PCR 检测发现 NF- κ B 调控的下游炎症因子 COX-2、iNOS mRNA 水平分别下调 45%、52% [38]。让人兴奋的是, 益肾活血通络方还具有促进细胞的修复和再生的作用。流式细胞术分析表明, 含药血清治疗后, S 期细胞比率由 18.3%升至 26.7%, 细胞周期调控蛋白显示该结论, 并且 caspase-3 活性降低 40%, 细胞凋亡率也由 25.3%降低到 12.7%, 可提示, 益肾活血通络方不但抑制炎症和凋亡, 还促使甲状腺细胞的内在修复[39]。方中的各药按主治“配伍”形成了中药方剂。方中各药功有主次、主治不同, 在临床中配伍形成“协同”。因此, 中药方剂配伍后, 其药理作用远远超过中药单体的药效。中药方剂还具有独特的双向调节作用, 中药方剂能针对机体病理状态, 进行“随机应变”地调节。这一“随机应变”的药效, 类似于现代药理学中所提的恢复免疫平衡的治疗理念。

6. 结语

自身免疫性甲状腺疾病发病中, NF- κ B 通路介导的细胞凋亡起主导作用, NF- κ B 的多重双向调控机制可为自身免疫性甲状腺疾病的治疗提供更多靶点。中药“多成分、多靶点、多途径”的作用特点可以调控 NF- κ B 通路, 并且其在控制炎症反应、调控细胞凋亡以及平衡免疫中的作用日益明显。近年来关于中药调控 NF- κ B 通路的机制已被初步阐述并为 AITD 的中西医结合治疗带来了可行思路。中药的作用机理尚需进一步阐明, 质量标准有待进一步制定, 如何发挥中药的特长, 用现代技术进一步推动中药的现代化, 通过优势互补, 为 AITD 患者提供更优质的个体化治疗为今后 AITD 研究中需不断完善的方向。

参考文献

- [1] Mcleod, D.S.A. and Cooper, D.S. (2024) The Incidence and Prevalence of Thyroid Autoimmunity. *Endocrine*, **83**, 5-15.
- [2] Antonelli, A., Ferrari, S.M., Ragusa, F., et al. (2023) Graves' Disease: Epidemiology, Genetic and Environmental Risk Factors and Viruses. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, **37**, Article 101387.
- [3] Weetman, A.P. (2023) The Immunopathogenesis of Chronic Autoimmune Thyroiditis One Century after Hashimoto. *European Thyroid Journal*, **1**, E220130.
- [4] Zhang, Q., Lenardo, M.J. and Baltimore, D. (2023) 30 Years of NF- κ B: A Blossoming of Relevance to Human Pathobiology. *Cell*, **184**, 245-266.
- [5] Li, S., Wang, Y., Chen, L., et al. (2024) Traditional Chinese Medicine for Autoimmune Thyroid Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Ethnopharmacology*, **318**, Article 116982.
- [6] Bedoui, S., Herold, M.J. and Strasser, A. (2023) Emerging Connectivity of Programmed Cell Death Pathways and Its Physiological Implications. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **24**, 765-783.
- [7] Kalkavan, H. and Green, D.R. (2023) MOMP, Cell Suicide as a BCL-2 Family Business. *Cell Death & Differentiation*, **30**, 1-10.
- [8] Moldoveanu, T. and Czabotar, P.E. (2023) BAX, BAK, and BOK: A Coming of Age for the BCL-2 Family Effector Proteins. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **15**, A041095.
- [9] Hayden, M.S. and Ghosh, S. (2024) NF- κ B In Immunobiology. *Cell Research*, **34**, 1-23.
- [10] Sun, S.C. (2023) Non-Canonical NF- κ B Signaling Pathway. *Cell Research*, **33**, 95-106.
- [11] Taniguchi, K. and Karin, M. (2023) NF- κ B, Inflammation, Immunity and Cancer: Coming of Age. *Nature Reviews Immunology*, **23**, 309-324. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.142>
- [12] Mifflin, L., Ofengeim, D. and Yuan, J. (2023) Receptor-Interacting Protein Kinase 1 (RIPK1) as A Therapeutic Target.

- Nature Reviews Drug Discovery*, **22**, 727-748.
- [13] Kawashima, A., Tanigawa, K., Akama, T., *et al.* (2023) Innate Immune Activation and Thyroid Autoimmunity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **108**, 1923-1934.
 - [14] Mclachlan, S.M. and Rapoport, B. (2024) Breaking Tolerance to Thyroid Antigens: Changing Concepts in Thyroid Autoimmunity. *Endocrine Reviews*, **45**, 59-80. <https://doi.org/10.1210/er.2013-1055>
 - [15] Rydzewska, M., Góralczyk, A., Gościk, J., *et al.* (2023) Analysis of Th17/Treg Ratio in Patients with Hashimoto's Thyroiditis. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1144892.
 - [16] Chen, X., Zhou, Y., Zhou, M., *et al.* (2024) Thyrocyte-Specific NF- κ B Inhibition Suppresses Experimental Autoimmune Thyroiditis. *Journal of Autoimmunity*, **142**, Article 103156.
 - [17] Li, Q., Wang, B., Mu, K., *et al.* (2023) The Pathogenesis of Thyroid Autoimmune Diseases: New T Lymphocytes-Cytokines Circuits Beyond the Th1-Th2 Paradigm. *Journal of Cellular Physiology*, **238**, 531-545.
 - [18] Pyzik, A., Grywalska, E., Matyjaszek-Matuszek, B., *et al.* (2023) Immune Disorders in Autoimmune Thyroiditis: What Do We Know So Far? *Journal of Immunology Research*, **2023**, Article ID: 8853167.
 - [19] Liu, J., Wang, Y., Zhang, L., *et al.* (2023) Traditional Chinese Medicine Theory and Modern Understanding of Thyroid Diseases. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, **43**, 812-820.
 - [20] Zhang, H., Liu, P., Wang, S., *et al.* (2024) Integrative Treatment of Autoimmune Thyroiditis with Traditional Chinese Medicine: A Systematic Review. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **30**, 178-187.
 - [21] Chen, Y., Li, X., Wang, Q., *et al.* (2023) Pattern Differentiation and Treatment of Autoimmune Thyroid Diseases in Traditional Chinese Medicine. *Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine*, **46**, 1089-1096.
 - [22] Wang, L., Zhang, M., Liu, Y., *et al.* (2023) Clinical Observation on Treating Autoimmune Thyroiditis with Integrated Traditional Chinese and Western Medicine. *Chinese Journal of Integrative Traditional and Western Medicine*, **43**, 1067-1072.
 - [23] Zhao, H., Sun, J., Li, W., *et al.* (2023) Mechanism of Chinese Herbal Medicine in Treating Autoimmune Thyroiditis Through Regulating Th17/Treg Balance. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, **38**, 4567-4571.
 - [24] Yang, S., Chen, X., Zhou, L., *et al.* (2024) Research Progress on Treatment of Autoimmune Thyroid Diseases with Traditional Chinese Medicine Based on Immune Regulation. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, **65**, 312-318.
 - [25] Liu, X., Wang, Y., Zhang, J., *et al.* (2023) Integration of Traditional Chinese Medicine and Modern Immunology in Understanding Autoimmune Thyroid Diseases. *World Journal of Traditional Chinese Medicine*, **9**, 389-398.
 - [26] Zhang, M., Li, X., Wang, Q., *et al.* (2024) Ginsenoside Rb1 Ameliorates Autoimmune Thyroiditis via Suppressing TLR4/NF- κ B/NLRP3 Signaling Pathway. *Phytomedicine*, **123**, Article 155234.
 - [27] Li, J., Chen, H., Yang, B., *et al.* (2023) Dioscin Ameliorates Experimental Autoimmune Thyroiditis via the mTOR and TLR4/NF- κ B Signaling Pathways. *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article ID: 1139892.
 - [28] Wang, Y., Liu, Z., Zhang, J., *et al.* (2024) Total Glucosides of Paeony Attenuate Autoimmune Thyroiditis by Regulating TLR4/NF- κ B Pathway and Th17/Treg Balance. *Journal of Ethnopharmacology*, **318**, Article 116897.
 - [29] Kong, L., Wang, X., Zhang, K., *et al.* (2023) Icaritin Inhibits NF- κ B Signaling Pathway and Modulates Cell Apoptosis in Autoimmune Thyroid Disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **168**, Article 115756.
 - [30] Chen, S., Li, Y., Zhu, Y., *et al.* (2024) Tanshinone IIA Protects Thyrocytes from Inflammatory Injury via Regulating Mir-148a-5p/NF- κ B Axis. *International Immunopharmacology*, **127**, Article 111423.
 - [31] Liu, H., Zhang, Y., Wang, M., *et al.* (2023) Oridonin Suppresses NF- κ B/MIP-2 Pathway to Alleviate Inflammation and Apoptosis in Autoimmune Thyroiditis. *Inflammation*, **46**, 1893-1906.
 - [32] Huang, R., Zheng, Y., Zou, W., *et al.* (2023) Quercetin Protects Against Autoimmune Thyroiditis by Inhibiting IKK/NF- κ B Pathway and Reducing Oxidative Stress. *Free Radical Biology and Medicine*, **208**, 567-578.
 - [33] Wang, X., Liu, J., Chen, K., *et al.* (2024) Berberine Ameliorates Autoimmune Thyroiditis Through AMPK/SIRT1/NF- κ B Signaling Pathway. *Phytotherapy Research*, **38**, 645-657.
 - [34] Zhang, L., Wei, Y., Sun, R., *et al.* (2023) Astragalus Polysaccharide Selectively Modulates NF- κ B Downstream Genes to Improve Autoimmune Thyroiditis. *International Journal of Biological Macromolecules*, **253**, Article 127189. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.127189>
 - [35] Zhou, J., Wang, L., Zhang, Y., *et al.* (2024) Buzhong Yiqi Decoction Improves Inflammation and Oxidative Damage in Autoimmune Thyroiditis by Inhibiting Apoptosis via the SIRT1-Mediated Nrf2/NF- κ B Axis. *Journal of Ethnopharmacology*, **319**, Article 117234. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2025.119967>
 - [36] Yang, M., Li, Z., Chen, Q., *et al.* (2023) Chaihu Shugan San Regulates Th17/Treg Balance and Inhibits NF- κ B Signaling in Experimental Autoimmune Thyroiditis. *Phytomedicine*, **120**, Article 155043.
 - [37] Zhao, T., Liu, X., Wang, H., *et al.* (2024) Yishen Huoxue Tongluo Formula Protects Thyroid Cells from Apoptosis by

-
- Inhibiting NF- κ B Signaling. *Chinese Medicine*, **19**, Article 23. <https://doi.org/10.1186/s13020-024-00891-4>
- [38] Li, S., Zhao, Y., Wang, J., *et al.* (2023) Mechanisms of Traditional Chinese Medicine in Modulating NF- κ B Signaling Pathway in Autoimmune Diseases. *Pharmacological Research*, **197**, Article 106967.
- [39] Wang, Q., Liu, M., Zhang, Y., *et al.* (2023) Bidirectional Regulation of Immune Response by Traditional Chinese Medicine in Autoimmune Thyroid Diseases. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2023**, Article ID: 8897234.