

〔文章编号〕 1007-0893.2023.11-0135-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.11.042

# 亚急性甲状腺炎发病机制及中西医治疗进展

陈利灵 黄江荣<sup>\*</sup>

(长江大学医学院, 湖北 荆州 434023)

〔摘要〕 亚急性甲状腺炎是一种自限性疾病, 临床主要表现为发热、甲状腺肿痛及甲状腺功能异常, 临床上常给予中西医相关药物治疗。亚急性甲状腺炎经过治疗后大多数患者均可恢复, 但部分患者易复发甚至进展为甲状腺功能减退而影响生存质量。本研究主要针对亚急性甲状腺炎的发病机制、中西医治疗进展进行综述报道。

〔关键词〕 亚急性甲状腺炎; 发病机制; 中西医治疗

〔中图分类号〕 R 581.4 〔文献标识码〕 A

亚急性甲状腺炎在甲状腺疾病中的占比为 0.5%~6.2%, 随着社会生活方式的改变其发病率呈逐年增加趋势<sup>[1]</sup>。亚急性甲状腺炎为甲状腺的一种自限性炎症性疾病, 通常表现为一过性甲状腺肿大、疼痛及甲状腺功能异常<sup>[2]</sup>。甲状腺炎的发病机制多与感染密切相关, 其中上呼吸道感染为最常见的致病因素, 炎症反应诱导 T 细胞识别相应复合体和细胞抗原暴露, 最终导致甲状腺损伤<sup>[3]</sup>。此外研究发现新型冠状病毒肺炎 (corona virus disease 2019, COVID-19) 感染与亚急性甲状腺炎发病机制密切相关<sup>[4]</sup>, 故本研究针对亚急性性甲状腺炎发病机制及中西医治疗方面的进展进行探讨。

## 1 亚急性甲状腺炎发病机制

研究发现亚急性甲状腺炎发病机制与机体自身免疫损伤有关, 环境因素及遗传因素均可以影响亚急性甲状腺炎的发病, 包括 COVID-19 等感染均可直接损伤甲状腺而诱导亚急性甲状腺炎的发生<sup>[5]</sup>。谢倩等<sup>[6]</sup>发现人乳头瘤病毒疫苗接种后可诱导产生亚急性甲状腺炎, C 反应蛋白显著升高, 超声检查显示双侧甲状腺弥漫性肿大, 内部回声不均匀。Raashid S 等<sup>[7]</sup>研究发现 COVID-19 灭活疫苗注射后可诱导产生亚急性甲状腺炎。Christensen J 等<sup>[8]</sup>研究发现 COVID-19 感染为亚急性甲状腺炎发生的高风险因素, COVID-19 感染后患者 C 反应蛋白水平显著升高, 极易产生甲状腺毒症。目前的研究认为 COVID-19 对甲状腺组织可直接产生毒性损伤而产生亚急性甲状腺炎<sup>[9]</sup>。此外, 越来越多的研究发现亚急性甲状腺炎患者甲状腺滤泡上皮细胞内可检测到病毒颗粒, 病毒抗体滴度显著升高, 其水平与甲状腺损伤水平直接

相关<sup>[10]</sup>。

研究发现亚急性甲状腺炎患者机体内存在直接针对甲状腺抗原的抗体及致敏 T 淋巴细胞, 提示免疫反应与亚急性甲状腺炎的发病机制密切相关, 包括病毒感染等各种致病因素可损伤甲状腺后释放隔离抗原并诱导免疫反应, 但部分患者病毒感染后抗甲状腺抗体升高, 但不伴有明显的甲状腺自身免疫性损伤病理异常。人类白细胞抗原 B35 (human leukocyte antigen-B35, HLA-B35) 在亚急性甲状腺炎患者中的阳性率高达 70%, 家族性亚急性甲状腺炎的发生及复发与 HLA-B35 存在关联。Nakagawa 等<sup>[11]</sup>报道使用白细胞介素 (interleukin, IL)-17A 抑制剂治疗的银屑病关节炎后继发亚急性甲状腺炎患者, 越来越多的 IL 抑制剂及干扰素  $\alpha$  应用后可诱导患者产生亚急性甲状腺炎的病例被报道。此外, 动物模型发现甲状腺球蛋白联合弗氏佐剂后可诱导亚急性甲状腺炎及甲状腺自身免疫反应<sup>[12]</sup>。调节性 T 细胞 (regulatory cells, Treg) 在亚急性甲状腺炎的发病机制中具有重要作用, 可释放 IL-10 和转化生长因子  $\beta$  抑制 T 细胞及抗原呈递细胞的功能, 显著降低炎症反应及抗体的产生而抑制免疫反应, Treg 在亚急性甲状腺炎患者中水平显著降低<sup>[13]</sup>。

研究发现微小核糖核酸 (micro ribonucleic acid, miRNA) 与亚急性甲状腺炎的发病机制密切相关, 为亚急性性甲状腺炎治疗的潜在靶点。闵婕等<sup>[14]</sup>发现亚急性甲状腺炎患者 miR-155 水平显著升高, 且与 IL-6 的表达水平正相关, miR-155 表达下调后可抑制 IL-6 表达及释放, 认为 miR-155 通过促进炎症作用参与亚急性甲状腺炎的发病机制。Li H 等<sup>[15]</sup>发现 miR-155-5p 在亚急性甲状腺炎患者的循环微泡中表达上调, 肿瘤坏死因子  $-\alpha$

〔收稿日期〕 2023-03-21

〔作者简介〕 陈利灵, 女, 主治医师, 主要研究方向是内分泌疾病。

〔\* 通信作者〕 黄江荣 (E-mail: hjiangrong@126.com)

(tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 通过调节 IL-6-JAK2/STAT3 信号通路抑制大鼠甲状腺滤泡细胞增殖并诱导其凋亡, miR-155-5p 可能为亚急性甲状腺炎的新型生物标志物。Karakus N 等<sup>[16]</sup>发现 miR22-3p 及 miR16-1-3p 与红细胞沉降率正相关, 提示 miR22-3p 及 miR16-1-3p 与亚急性性甲状腺炎病情评估中具有一定价值。miRNA 广泛参与机体的炎症反应及细胞免疫, 相信越来越多的 miRNA 被发现参与亚急性甲状腺炎的发病机制, 为亚急性甲状腺炎的临床诊治提供新方法。

## 2 亚急性甲状腺炎西医治疗进展

亚急性甲状腺炎的发病机制与自身免疫反应相关, 目前西医治疗亚急性甲状腺炎药物主要为糖皮质激素及其它非甾体类抗炎药物。目前国内外相关指南中推荐糖皮质激素治疗首选泼尼松, 初始剂量为 20~40 mg·d<sup>-1</sup>, 维持 1~2 周后根据患者症状体征及红细胞沉降率调整泼尼松剂量, 总疗程为 1.5~2 个月, 继发甲状腺毒症时可针对症状行  $\beta$ -受体阻滞剂降低心率, 对导致甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退患者抗甲状腺素治疗或补充外源性甲状腺素, 对亚急性甲状腺炎造成永久性甲状腺功能减退时可终生给予甲状腺素替代治疗<sup>[17]</sup>。目前糖皮质激素治疗亚急性甲状腺炎的初始剂量、停药时机、给药方式及联合用药方面存在争议<sup>[18]</sup>, 过早或过迟停药可导致病情反复, 尽管口服糖皮质激素治疗亚急性甲状腺炎疗效得到广泛认可, 但有 Meta 分析指出糖皮质激素局部注射治疗亚急性甲状腺炎较口服治疗缓解症状更快, 治疗疗程显著缩短<sup>[19]</sup>。Li J 等<sup>[20]</sup>系统评价超声引导下甲状腺内局部注射糖皮质激素与常规口服糖皮质激素治疗亚急性甲状腺炎疗效和安全性, 发现超声引导治疗对甲状腺组织损伤小, 病灶内药物浓度比口服给药高, 操作简单方便且安全性更高。Duan L 等<sup>[21]</sup>比较泼尼松短程与 6 周长程治疗亚急性甲状腺炎疗效差异, 发现与 6 周治疗相比, 短程泼尼松的治疗方案副作用更少, 而疗效和复发率基本相似, 短程泼尼松治疗亚急性甲状腺炎方案临床效果较有优势。

## 3 亚急性甲状腺炎中医药治疗进展

### 3.1 亚急性甲状腺炎的中医治疗

亚急性甲状腺炎在中医理论上属于“癭病”, 其内因主要为肝气郁结, 外因主要为外感火热之邪, 气滞、痰凝、血瘀壅于颈前火热之邪内侵, 热毒炽盛; 或肝气郁结, 气郁化火, 又遇外感火热之邪, 风火相搏, 继而风火痰瘀损伤阳气, 脾肾虚衰或气郁日久化火伤阴, 津灼为痰, 血凝为瘀<sup>[22]</sup>。亚急性甲状腺炎的发生多以肝郁气滞的内因为基础, 外感风热、疫气的外因为辅共同致病, 患者

平素情志不遂, 肝失疏泄, 肝郁日久则生热化火, 加之外感风热、疫气之毒, 火热愈炽, 两热相合成痛, 发病日久可导致瘀血、痰湿等多种病理产物出现而使疾病病机复杂化。亚急性甲状腺炎的发病以肝郁气滞为基础, 加之外感邪毒致病。亚急性甲状腺炎六经辨证属于少阳经病范畴, 病机为邪郁少阳, 既有少阳枢机不利的寒热往来表现, 又有温邪侵袭肺卫症状<sup>[23]</sup>。

### 3.2 亚急性甲状腺炎中医治疗的作用机理

中医药治疗亚急性甲状腺炎的原则为病证结合及分期论治, 可分为热毒炽盛期、阴虚火旺期、阴阳两虚期和气郁痰阻期<sup>[24]</sup>。临床诊疗上依据亚急性甲状腺炎病证结合的思路, 热毒炽盛期以疏风清热解毒、和营消肿止痛为主; 阴虚火旺期以养阴清热、软坚散结为主; 阴阳两虚期以温补脾肾为主; 气郁痰阻期以理气舒郁化痰消瘿为主。临床治疗亚急性甲状腺炎大多采用柴胡治疗, 柴胡性微寒而味苦, 中医上归肝及胆经, 具有解表退热、疏肝解郁及升举阳气等功能, 治疗亚急性甲状腺炎可疏肝解郁, 具有疗效理想、并发症发生率低等优点。张蕊<sup>[25]</sup>研究发现小柴胡汤治疗亚急性甲状腺炎的有效活性成分包括槲皮素等, 靶向基因包括 PTGS2、HSP90、CALM1、PTGS1 等, 生物机制包括 NF- $\kappa$ B 信号通路、白细胞跨内皮迁移及 AMPK 信号通路等, 从分子水平揭示柴胡治疗亚急性甲状腺炎的作用机制。黄灵慧等<sup>[26]</sup>采用加味小柴胡汤配合西医治疗气郁痰阻型亚急性甲状腺炎, 发现其疗效显著高于泼尼松。

中医药治疗亚急性甲状腺炎主要包括中药复方及中成药, 其中热毒炽盛证论治策略为疏风清热解毒和消肿止痛; 阴虚火旺证论治策略为养阴清热及软坚散结; 阴阳两虚证论治策略为温肾健脾; 气郁痰阻证论治策略为理气舒郁及化痰消瘿<sup>[27]</sup>。常用于治疗亚急性甲状腺炎的中成药包括六神丸、清开灵、小金胶囊、夏枯草片、抑亢丸及二仙膏等, 这些药物应用时需辨证论治, 结合患者上呼吸道症状、甲状腺局部不适及甲状腺功能改变以改善患者症状及提高疗效<sup>[28]</sup>。随着对亚急性甲状腺炎发病机制的研究深入, 临床上结合西医及中医药特点采用中西医结合方法治疗亚急性甲状腺炎取得满意疗效。李玲等<sup>[29]</sup>将柴胡消瘿汤联合小剂量泼尼松治疗亚急性甲状腺炎, 发现患者退热时间、甲状腺疼痛及肿胀消退时间显著低于单独泼尼松, 对 C 反应蛋白及 IL-6 的改善显著优于单独泼尼松。李士瑾等<sup>[30]</sup>采用自拟柴胡牛蒡汤联合激素治疗亚急性甲状腺炎, 其疗效及对炎症因子的改善显著高于激素治疗方法。综合目前的文献报道, 中医药治疗亚急性甲状腺炎的作用机制包括: (1) 抗炎抗病毒作用, 抑制甲状腺组织纤维化并止痛消肿; (2) 改善甲状腺微血管血液循环, 促进损伤

滤泡细胞修复；（3）调控免疫平衡，降低免疫系统对甲状腺的损伤。

#### 4 展望

综上所述，亚急性甲状腺炎的发病机制与各种致病因素诱发的自身免疫有关，细胞免疫及体液免疫贯穿整个病程。亚急性甲状腺炎的治疗包括激素为主的西医治疗及辨证论治的中医药治疗，其中中医药在亚急性甲状腺炎的治疗中具有更好的临床疗效及较少的不良反应。

#### 〔参考文献〕

- (1) 张翠, 裴琴, 刘恒, 等. 中医治疗亚急性甲状腺炎的临床研究进展 (J). 湖北中医杂志, 2022, 44(5): 63-66.
- (2) 刘迎春. 亚急性甲状腺炎中医药研究进展 (J). 中医药临床杂志, 2021, 33(2): 395-398.
- (3) 李品, 臧凝子, 李小娟, 等. 亚急性甲状腺炎中西医研究进展 (J). 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(5): 126-129.
- (4) Stasiak M, Lewiński A. New aspects in the pathogenesis and management of subacute thyroiditis (J). Rev Endocr Metab Disord, 2021, 22(4): 1027-1039.
- (5) 刘迎春, 胡曼青, 谢建军. 上呼吸道感染相关亚急性甲状腺炎发病机制的研究现状 (J). 临床肺科杂志, 2019, 24(8): 1525-1527.
- (6) 谢倩, 牟钊雨, 李双庆. 人乳头瘤病毒疫苗接种后亚急性甲状腺炎 1 例报告 (J). 四川大学学报 (医学版), 2021, 52(6): 1047-1048.
- (7) Raashid S, Khan O, Rehman Z, et al. Subacute Thyroiditis After Receiving Inactivated Virus Vaccine for COVID-19 (J). J Community Hosp Intern Med Perspect, 2022, 12(2): 14-17.
- (8) Christensen J, Callaghan K, Sinclair H, et al. Risk factors, treatment and outcomes of subacute thyroiditis secondary to COVID-19: a systematic review (J). Intern Med J, 2022, 52(4): 522-529.
- (9) Sohrabpour S, Heidari F, Karimi E, et al. Subacute thyroiditis in COVID-19 patients (J). Eur Thyroid J, 2021, 9(6): 321-323.
- (10) 林木. 1 例 Eb 病毒感染所致亚急性甲状腺炎合并急性肾炎临床分析 (J). 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(5): 292, 300.
- (11) Nakagawa J, Fujikawa K, Akagi M, et al. Subacute thyroiditis in a patient with psoriatic arthritis switched from secukinumab to adalimumab: a case report and literature review (J). Mod Rheumatol Case Rep, 2021, 5(1): 36-39.
- (12) 卢旻昱. 夏枯草对自身免疫性甲状腺炎大鼠的药效及作用机制研究 (D). 成都: 成都中医药大学, 2019.
- (13) 王小玲, 吕合作, 甘怀勇, 等. Treg 在亚急性甲状腺炎发病免疫机制中的作用 (J). 基础医学与临床, 2018, 38(2): 218-223.
- (14) 闵婕, 李红. miR-155 在亚急性甲状腺炎炎症进展中的调控作用研究 (J). 上海中医药杂志, 2022, 56(12): 27-33.
- (15) Li H, Zhang X, Gao L, et al. TNF-alpha is upregulated in subacute thyroiditis and stimulates expression of miR-155-5p in thyroid follicle cells (J). Discov Med, 2018, 26(142): 67-77.
- (16) Karakus N, Catak M, Kutluturk F, et al. The effects of circulating MIR22-3p and MIR16-1-3p levels in different stages of subacute thyroiditis (J). Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids, 2022, 24(2): 1-12.
- (17) 朱昱霖, 徐海波, 宰国田. 亚急性甲状腺炎激素治疗进展 (J). 中国临床研究, 2020, 33(12): 1720-1722.
- (18) 骆建芹. 不同累积剂量糖皮质激素治疗亚急性甲状腺炎有效性和安全性的 Meta 分析 (D). 石家庄: 河北医科大学, 2022.
- (19) 何勇. 超声引导下局部注射地塞米松磷酸钠治疗亚急性甲状腺炎的疗效评估 (D). 芜湖: 皖南医学院, 2020.
- (20) Li J, Zhang J, Jiang L, et al. Efficacy and safety of ultrasound-guided intrathyroidal injection of glucocorticoids versus routine oral administration of glucocorticoids for subacute thyroiditis: Protocol of systematic review and meta-analysis (J). Medicine (Baltimore), 2019, 98(52): e18564.
- (21) Duan L, Feng X, Zhang R, et al. Short-term versus 6-week prednisone in the treatment of subacute thyroiditis: A randomized controlled trial (J). Endocr Pract, 2020, 26(8): 900-908.
- (22) 倪青, 杜立娟. 亚急性甲状腺炎的诊断与中医药治疗策略 (J). 中国临床医生杂志, 2018, 46(9): 1009-1011.
- (23) 周吉, 阴永辉. 基于体质因素探讨中医药防治亚急性甲状腺炎 (J). 山东中医药大学学报, 2021, 45(2): 169-172, 177.
- (24) 盛丽. 亚急性甲状腺炎的病机探讨 (J). 内蒙古中医药, 2015, 34(2): 144-145.
- (25) 张蕊. 基于网络药理学探讨小柴胡汤治疗亚急性甲状腺炎的分子机制 (J). 湖南中医杂志, 2022, 38(6): 149-157.
- (26) 黄灵慧, 全逸峰, 张熙斌, 等. 加味小柴胡汤配合西医治疗气郁痰阻型亚急性甲状腺炎疗效及对患者焦虑抑郁评分的影响 (J). 现代中西医结合杂志, 2020, 29(3): 285-287.
- (27) 陈彦灵, 汪栋材, 林基伟, 等. 亚急性甲状腺炎的中医药研究进展 (J). 中国民间疗法, 2021, 29(24): 127-130.
- (28) 陈玉婷, 李红. 中医药辨治亚急性甲状腺炎研究进展 (J). 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(7): 115-118.
- (29) 李玲, 陈晓雯, 刘怀珍. 柴胡消瘿汤联合小剂量泼尼松治疗亚急性甲状腺炎 30 例 (J). 安徽中医药大学学报, 2020, 39(3): 14-17.
- (30) 李士瑾, 冯志海, 陈旭. 自拟柴胡牛蒡汤对 SAT 患者甲状腺功能及血清炎症因子水平的影响 (J). 南京中医药大学学报, 2018, 34(3): 265-268.