

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2021.14.007

从抑制血管新生探讨中医治疗 Graves 病的调血脉之法

马文欣^{1,2}, 刘金民³, 汤阳⁴, 朱晓云², 徐婧¹, 刘喜明²✉

1. 北京中医药大学研究生院, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029; 2. 中国中医科学院广安门医院; 3. 北京中医药大学东方医院; 4. 北京中医药大学

[摘要] 从中医学视角来看, 甲状腺多气多血, 其生理功能有赖于血脉的重要作用。认为甲状腺血脉功能异常引起 Graves 病的发生, 其主要病理因素为火、痰、瘀, 而火、痰、瘀的产生与甲状腺血管新生密切相关。中医治疗 Graves 病的基本方法均与调血脉之法密切相关, 药理研究亦表明, 夏枯草、土贝母等常用于治疗 Graves 病的中药具有抑制血管新生的作用, 因此抑制甲状腺血管新生可能是调血脉之法治疗 Graves 病的作用机制之一。

[关键词] Graves 病; 血管新生; 调血脉

Graves 病 (Graves' disease, GD) 又称弥漫性毒性甲状腺肿, 是一种常见的自身免疫性内分泌代谢疾病, 以弥漫性甲状腺肿大和分泌功能亢进为主要特征, 人口患病率达 1% ~ 1.5%, 约 3% 的女性和 0.5% 的男性一生中会患 GD^[1]。过量释放的甲状腺激素对机体产生诸多不良影响, 严重危害患者的健康。目前 GD 的治疗方式主要包括抗甲状腺药物治疗、放射性碘治疗和手术。抗甲状腺药物治疗是临床一线治疗方式, 但停药后 1 年的复发率高达 50% 左右^[2], 且甲状腺的肿大状态在停药后可能长期不能恢复; 手术或放射性碘治疗则易造成甲状腺功能减退, 患者可能需要终身服药。研究表明, 在西医治疗基础上运用中药可迅速改善 GD 患者临床症状及甲状腺功能, 并能减少西药用量及副作用^[3-4], 但其作用机制尚不完全清楚。血管新生在 GD 的发病过程中具有重要作用, 阻断甲状腺血流、抑制甲状腺血管新生可以缩小甲状腺体积、降低甲状腺激素水平^[5-6]。有研究^[7]显示, 中药治疗对 GD 甲状腺血管具有较好的抑制作用。本研究从甲状腺血管新生的角度探讨甲状腺的生理功能以及中医调血脉之法治疗 GD 可能的作用机制, 以期为中药治疗 GD 提供研究方向。

1 甲状腺的生理功能与血脉的关系

甲状腺是人体最大的内分泌腺, 其合成代谢功能活跃, 主要负责合成与分泌甲状腺激素及其他功能性细胞因子。根据中医脏腑理论, 甲状腺不属于五脏六腑的范畴, 无表里配属关系, 其能贮藏精气, 但又无类似于六腑的中空管道结构, 其所藏精气由血脉而泻, 故有学者认为可将甲状腺划归“寄恒之府”之范畴^[8]。甲状腺的位置与多条经络相连, 《黄帝内经》载肝、心、肾、脾、胃之经络及任、督二脉均循行于颈前两侧, 因此认为甲状腺功能可能与中医之肝、心、肾、脾、胃等脏腑的功能密切相关。甲状腺激素可以促进人体的物质与能量代谢, 促进蛋白质合成、糖的吸收与利用, 提高中枢系统兴奋性, 增加产热效应, 促进人体的生长发育和生殖功能等, 因此甲状腺激素的功能相当于中医之“元气”“阳气”的推动、促进、生发等作用^[9], 又涵盖肝之疏泄与藏血、心主血脉、肾推动生长发育生殖与脏腑气化、脾胃吸收与化生水谷精微等各脏腑多方面的生理功能^[10]。

甲状腺是高度血管化的内分泌器官, 毛细血管内皮细胞的密集网络围绕着每个甲状腺滤泡。从中医学视角来看, 甲状腺应属于多气多血之脏器, 其化生精气而溢于周身的生理功能有赖于血脉的重要作用。血由水谷精微所化生, 人的四肢百骸、形体官窍皆依赖于血之濡养与滋润以发挥生理功能, 《难经》曰: “肝受血而能视, 足受血而能步, 掌

基金项目: 国家自然科学基金 (81774293, 82004337); 北京中医药大学 2020 年度基本科研业务费 (2020-JYB-XJSJJ-002)

✉ 通讯作者: lxmhos@aliyun.com

受血而能握，指受血而能摄”，因此甲状腺要维持正常的生命活动也依赖于血中营气和津液的滋养；脉为血之府，“壅遏营气，令无所避，是谓脉”，血液能正常运行于甲状腺也依赖于甲状腺中脉管的作用。甲状腺内脉道丰富而通利、血液充盛而循环无阻，既保证了甲状腺内精气化生有源（甲状腺激素合成及细胞代谢原料供应充足），同时也使盈满的精气有路可出（甲状腺激素释放的途径），溢入脉道以血为载体行于全身^[11]。

2 GD 的病理因素与甲状腺血管新生密切相关

“火”和“痰”是 GD 最关键的两个病理因素，病程较长者可兼“瘀”^[12-13]。甲状腺分泌功能亢进，过量分泌的甲状腺激素导致全身体代状态，中医称其为“火”，可自 GD 发病时产生，随病情进展可由心肝实火转为虚火，而消除“火”的病理因素则可使甲状腺功能恢复正常。GD 的甲状腺以弥漫性肿大为主，多软而不坚，《丹溪心法》谓“凡人身上中下有块者，多是痰”，故 GD 的甲状腺肿大以“痰”为核心病理因素，若日久而质地变硬则又兼“瘀”。许多 GD 患者服用抗甲状腺药物多年但甲状腺功能仍不能恢复，或在甲状腺功能恢复后甲状腺肿大长期不能消退，从而增加复发风险。中医学认为，此为“痰”“瘀”等有形之物凝结于颈前日久不消，为病有“宿根”，是 GD 经久不愈、反复发作的关键所在。研究^[5]表明，GD 甲状腺组织中滤泡增生和毛细血管密度平行增加，甲状腺血管新生一方面可以促进甲状腺滤泡对碘化物、O₂ 的摄取，促进甲状腺激素释放入血，满足滤泡增生和分泌增多的需求；另一方面可以增加循环中促甲状腺激素受体刺激性抗体（TSAb）与滤泡细胞的接触，从而产生更强的刺激作用。因此，血管新生在 GD 的发病过程中具有重要作用，而 GD 的病理因素火、痰、瘀的产生与甲状腺血管新生密切相关。

2.1 “火”与 GD 甲状腺血管新生

GD 初期可能仅表现为甲状腺合成与分泌功能亢进，尚未形成明显的甲状腺肿大，此阶段以“火”为主要病理因素。情志不畅是 GD 发病的主要原因，《三因极一病证方论·癭瘤证治》中言“此乃因喜怒忧思有所郁而成也”，情志不畅则肝郁气滞，日久则郁而化火，伴心火上冲于甲状腺，使甲状腺局部阳气过度亢盛，精气化生过多溢于全身，进而使肝、心、肾、脾、胃等脏腑的生理功能

过度亢盛，表现为急躁易怒、多食易饥、怕热多汗、眼球突出、心悸、失眠等症状。为保证过度活跃的细胞代谢和激素合成的需求，甲状腺出现血管新生、扩张，全身血流速度加快，经过甲状腺的血流量增多，反映于脉象则表现为脉数或洪。甲状腺肿大的形成过程中，甲状腺血管新生可以先于滤泡上皮细胞增生出现。肝主藏血，肝脏所藏之血通过肝气的疏泄功能输布于全身，肝脏还可根据机体的需要调节血量在身体部分间的分配“心主血脉”，心气可以调控心脏搏动及脉管的舒缩。王冰在《重广补注黄帝内经素问》中曰“肝藏血，心行之，人动则血运于诸经，人静则血归于肝脏”，故人体的血液运行及脉管功能主要靠心、肝二脏调节。GD 发生时心火与肝火亢盛，心、肝二脏推动血液运行、向外周输布血量和舒张脉管的功能过度活跃，心火与肝火上炎，使甲状腺之血液循行增加、流速加快、脉管舒张，与之相应的病理改变即为甲状腺血管新生与扩张。因此，“火”是 GD 甲状腺血管新生的始动因素。

2.2 “痰”与 GD 甲状腺血管新生

随着病情进一步发展，火热日久可炼液为痰，甲状腺功能亢进患者食欲旺盛，过量进食也加速了“痰”的产生。《景岳全书·杂证谟·痰饮》曰：“盖痰涎之化，本由水谷”，“痰”凝结于颈前，则表现为甲状腺肿大。GD 的甲状腺以弥漫性肿大为主，质地多软而不坚，以“痰”为主要病理因素。许多患者经过治疗后甲状腺功能恢复，“火”已消除，但甲状腺肿大仍长期不能消退，痰结可长期存在，因此“痰”也是 GD 甲状腺肿大最关键的核心病理因素^[12]。此阶段产生的“痰”的实质即为过度增生的甲状腺血管滤泡单位及其病理产物，此时甲状腺滤泡上皮过度增生，甲状腺功能亢进程度逐渐增加，甲状腺激素与细胞因子合成和分泌进一步增加，同时因甲状腺组织细胞代谢过度活跃，产生的代谢废物也增多，而血管新生与扩张程度也随之逐渐增加。“津血同源”，血脉中之津液可以渗出脉外化生为组织内之津液，因此甲状腺血流也是甲状腺之津液的化生之源。GD 发生时津液经过“火”之凝炼可变为病理因素“痰”，因此甲状腺血管新生、血流增加可以使甲状腺内的津液化生增多，亦促进“痰”的产生。

2.3 “瘀”与 GD 甲状腺血管新生

火热入于血分，可灼血成瘀；或因痰凝日久，阻碍气血运行，血不行则成瘀，“久病入络”，与

痰互结于颈前, 痰性黏腻、瘀性滞涩, 则病势更为缠绵难愈。此阶段可出现甲状腺质地变硬, “瘀”是其发生变化的关键病理因素, 而随着“瘀”的形成, 甲状腺肿大则愈发不易消退。此病理变化多见于病程较长、经抗甲状腺药物治疗后甲状腺功能亢进已不显著、但甲状腺肿大日久不消的患者, 其甲状腺细胞的合成、分泌功能以及甲状腺血流量和流速虽已恢复, 但过度增殖的甲状腺滤泡细胞和新生的甲状腺血管可能并未消退, 也可能存在血管功能异常。研究^[14]表明, 较高水平的甲状腺激素可使机体处于高凝状态, 多种凝血因子、血管性血友病因子、纤溶酶原激活物抑制剂 1 等含量增加, 并可造成血管内皮细胞损伤。此阶段甲状腺内具体的病理变化目前尚无研究结论, 其“瘀”的实质尚待揭示, 但总与甲状腺血管新生密切相关。

3 从调血脉论 GD 的中医治法

中医治疗 GD 多按脏腑辨证进行分期治疗^[15], 各期治法均与调节血脉密切相关。GD 早期多属实证, 以肝郁气滞、心肝火旺为主, 治疗上多以疏肝理气、清心肝火为法, 常用黄连、黄芩、连翘、栀子、龙胆草、柴胡、赤芍、百合等。中期火热炼液为痰, 从无形化为有形, 而“火”势也更加壮盛, 治疗上以清热泻火、化痰散结为法, 在此阶段的治疗中除清心肝火之品以外, 清热化痰散结药物如夏枯草、贝母、玄参等应用极广^[13]。《本草纲目》中言“夏枯草, 散瘰结气”, 其性苦辛, 味寒, 为清肝火、散郁结之要药。玄参咸寒, 功擅清热散结、滋阴降火除烦, 《别录》载玄参可“止烦渴, 散颈下核”。《本草汇言》云“贝母, 开郁下气, 化痰之药也。……若解痈毒, 破癥结, 消实痰, 敷恶疮, 又以土者为佳。”后期多为虚实夹杂, 火热煎熬津液, “壮火食气”, 故甲状腺功能亢进日久则耗气伤阴, 在甲状腺功能恢复后, 以气阴两虚为主。治疗上则以益气养阴为主, 常用生地黄、麦冬、炒白芍、山茱萸、黄芪、五味子等; 若仍遗留甲状腺肿大, 则配以健脾化痰散结之品, 常用炒白术、太子参、浙贝母、猫爪草等。病程较长而甲状腺质地变硬者多兼有血瘀, 则配以活血化瘀、软坚散结, 常用莪术、三棱、当归、牡蛎等。

清热泻火之法可抑制过亢的阳气, 降低其推动之力, 使躁动之脉归于平静; 疏肝理气、化痰散结与活血化瘀之法均可使郁结之“气”与“痰”随血行而散; 养阴与健脾益气之法可补充血脉中之津液与营气。因此, GD 的中医治法或直接或间接地

与调节血脉功能密切相关, 调血脉是 GD 各期治疗的重要环节之一。

4 GD 常用中药的抑制血管新生作用药理学研究

研究表明, 许多临床常用于治疗 GD 的中药对血管新生有抑制作用, 其作用机制包括直接抑制作用和间接抑制作用两方面。首先, 直接抑制血管新生。如夏枯草醇提物能显著抑制人脐静脉血管内皮细胞 (HUVEC) 的增殖、迁移和管腔形成, 下调 HUVEC 的血管内皮生长因子 (VEGF) 和血管内皮生长因子受体 (VEGFR) 的表达^[16]; 土贝母皂苷甲能明显的抑制血管生成活性, 其抑制作用与诱导血管内皮细胞凋亡, 抑制其运动能力有关^[17]。其次, 中药还可以通过下调血管周围组织细胞促血管生成因子的旁分泌作用, 从而抑制该组织的血管新生, 此类研究主要集中在抗肿瘤血管新生方面。而中医学认为, 肿瘤是气、痰、瘀、毒等相互搏结日久而成的一种病证, 与 GD 甲状腺肿大病因病机有相似之处, 治疗上亦重视化痰散结、理气活血, 抑制血管新生也是中医药治疗肿瘤作用靶点的研究热点^[18], 因此也可被应用于抗甲状腺血管新生所借鉴。另有研究表明, 夏枯草硫酸多糖可能通过抑制肝癌细胞中碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 的分泌从而抑制肝癌血管生成^[19], 土贝母皂苷甲能够抑制肿瘤血管生成, 其作用机制可能与下调肿瘤内皮细胞中 VEGF/血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR2) 和促血管生成素 2/血管生成素受体 2 (Ang2/Tie2) 信号转导途径及 bFGF、血小板衍生生长因子 (PDGF) 的表达有关^[20]。

近年来网络药理学方法在中医药研究中运用较多, 运用网络药理学方法将中药的作用靶点与疾病靶点结合, 可以为中药治疗疾病可能的作用机制提供探索方向。夏枯草治疗 GD 的网络药理学研究^[21]结果表明, 血管内皮生长因子 A (VEGFA) 可能是其治疗 GD 的核心靶点之一, 可能通过夏枯草中含有的木犀草素、槲皮素、熊果酸三种成分发挥作用。另有临床研究^[7]表明, 滋阴降火散结方可以降低 GD 患者血清 VEGF 水平, 减少甲状腺内血管新生, 减小甲状腺体积。因此, 抑制甲状腺血管新生可能是中药治疗 GD 的重要作用靶点之一, 亟待中医研究者深入研究。

5 小结

中医学认为, 血脉功能异常可以促进 GD 的发生, GD 的主要病理因素火、痰、瘀的产生与甲状腺血管新生密切相关。中医治疗 GD 的基本方法包

括清心肝火、化痰散结、活血化瘀、益气养阴等,均与调节血脉密切相关。血管新生在 GD 的发病过程中具有重要作用,抑制甲状腺血管新生可能是 GD 治疗的新思路。夏枯草、土贝母等常用于治疗 GD 的中药药理学研究显示其具有抑制血管新生的作用,值得进行深入的探索研究。

参考文献

- [1] GEORGE JK, LUIGI B, LAZLO H, et al. 2018 European thyroid association guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism [J]. Eur Thyroid J, 2018, 7(4): 167-182.
- [2] HUSSAIN YS, HOOKHAM JC, ALLAHABADIA A, et al. Epidemiology, management and outcomes of Graves' disease: real life data [J]. Endocrine, 2017, 56(3): 568-578.
- [3] 赵一璟, 相萍萍, 刘克冕, 等. 泻火消瘿方联合甲疏咪唑片治疗毒性弥漫性甲状腺肿心肝火旺证 30 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2017, 58(14): 1209-1213.
- [4] 李建辉, 张秀芳. 临床治疗甲亢患者的疗效观察 [J]. 中医杂志, 2009, 50(S1): 157-158.
- [5] 田锦林, 陈硕飞, 杜亚辉, 等. 甲状腺动脉栓塞治疗 Graves 病后甲状腺激素水平的变化 [J]. 中国介入影像与治疗学, 2012, 9(7): 523-526.
- [6] JANG JY, CHOI SY, PARK I, et al. VEGFR2 but not VEGFR3 governs integrity and remodeling of thyroid angio-follicular unit in normal state and during goitrogenesis [J]. EMBO Mol Med, 2017, 9(6): 750-769.
- [7] 刘庆阳, 高天舒. 滋阴降火散结方对 Graves 病患者甲状腺内血管生成及 VEGF 的影响 [J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(3): 76-78, 81.
- [8] 计烨, 李云楚, 左舒颖, 等. 甲状腺为奇恒之府的探析及其证治规律 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(7): 2977-2979.
- [9] 郑桃云, 石和元, 胡慧, 等. 从甲状腺功能探讨中医学元

气的作用 [J]. 中医杂志, 2017, 58(8): 716-718.

- [10] 蒋里, 赵进喜, 张耀夫, 等. 基于肾-命门-三焦系统辨证治疗甲状腺功能减退症 [J]. 中医杂志, 2021, 62(4): 352-355.
- [11] COLIN IM, DENEJF JF, BENOIT L, et al. Recent insights into the cell biology of thyroid angiofollicular units [J]. Endocr Rev, 2013, 34(2): 209-238.
- [12] 刘喜明, 张奋, 吴欣芳. “痰”在甲状腺肿大发病中的作用及化痰散结法的临床应用 [J]. 河南中医, 2008, 28(4): 10-11.
- [13] 于雪婷, 汤阳, 王文方, 等. 甲状腺肿大与“气、痰、瘀”的关系论述及临床思考 [J]. 中医药导报, 2018, 24(21): 18-20.
- [14] 董伟伟, 吴彩兰. 甲状腺功能亢进症与血栓形成相关性研究进展 [J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(2): 251-253, 257.
- [15] 石霞, 朱晓云, 刘喜明. 近 5 年毒性弥漫性甲状腺肿中医病机及辨证论治研究概述 [J]. 环球中医药, 2020, 13(6): 1119-1124.
- [16] 范飞, 林薇, 郑良朴, 等. 夏枯草抑制肿瘤血管新生的作用 [J]. 福建中医药大学学报, 2011, 21(5): 18-20.
- [17] 于立坚, 胡定慧, 马润娣, 等. 土贝母苷甲对人脐静脉内皮细胞凋亡和肿瘤诱导的血管生成的影响 [J]. 细胞生物学杂志, 2008, 30(6): 747-754.
- [18] 许婕, 陈腾. 中药抗肿瘤血管新生的研究进展 [J]. 医学综述, 2016, 22(7): 1274-1277.
- [19] 王雅楠, 曹蕊, 朱聪, 等. 夏枯草硫酸多糖对肝癌血管生成的作用及机制研究 [J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(12): 758-761.
- [20] 李铁英, 李华, 战涛, 等. 土贝母苷甲在非小细胞肺癌异种移植鼠模型中抑制肿瘤血管生成的研究 [J]. 解放军医药杂志, 2016, 28(11): 56-60.
- [21] 张丽丽, 赖倚文, 陈雪莹, 等. 基于网络药理学的夏枯草治疗 Graves 病机制探讨 [J]. 亚太传统医药, 2021, 17(1): 122-127.

Discussion on Blood Vessels Regulating Method of Traditional Chinese Medicine for Graves' Disease from Perspective of Angiogenesis Inhibition

MA Wenxin^{1,2}, LIU Jinmin³, TANG Yang⁴, ZHU Xiaoyun², XU Jing¹, LIU Ximing²

1. Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029; 2. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences; 3. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine; 4. Beijing University of Chinese Medicine

ABSTRACT Thyroid is considered to be full of *qi* and blood in traditional Chinese medicine (TCM), and its physiological function is closely related to blood vessels. Abnormal function of thyroid blood vessels may lead to the occurrence of Graves' disease (GD). It is believed that the main pathological factors of Graves' disease are fire, phlegm and stasis, the formulation of GD is closely related to thyroid angiogenesis. The basic TCM treatment methods for GD are all related to the regulation of blood vessels. Pharmacological studies have also shown that commonly used Chinese herbs for GD, such as Xiakucao (*Spica Prunellae*) and Tubeimu (*Rhizoma Bolbostematis*) Fritillaria vulgaris, have the effect of inhibiting angiogenesis. Therefore, the inhibition of thyroid angiogenesis may be one of the mechanism of blood vessels regulating method for GD.

Keywords Graves' disease; angiogenesis; regulating blood vessels

(收稿日期: 2021-02-01; 修回日期: 2021-04-08)

[编辑: 贾维娜]