【基础研究】

柴银亚甲方通过抑制 NLRP3 炎症小体对亚急性甲状腺炎病理进展的作用机制研究

高阎满[1a]，孙佳佳[1b]，曹宏业[2]，张　军[1b]*
（1. 唐山市中医医院 a. 老年病科，b. 内分泌一科，河北唐山 063021；2. 唐山市丰南区中医院内五科，河北唐山 063399）

摘要：目的 探究柴银亚甲方抑制 NOD 样受体家族蛋白 3（NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3，NLRP3）炎症小体缓解亚急性甲状腺炎（subacute thyroiditis，SAT）的作用机制。**方法** 选取 2024 年 6 月至 12 月期间医院收治的 30 例 SAT 患者（STA 组）及同期相匹配的 30 例健康体检者（健康对照组），采集所有受试者外周静脉血。酶联免疫吸附分析（enzyme linked immunosorbent assay，ELISA）测定血清中白介素（interleukin，IL）-6、IL-1β、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α、红细胞沉降率（erythrocyte sedimentation rate，ESR）、C 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）及 NLRP3 炎症小体、胱天蛋白酶（caspase）-1 和细胞凋亡相关斑点样蛋白（apoptosis - associated speck - like protein containing a CARD，ASC）含量。采用 25 ng/mL 的 TNF-α 处理人甲状腺正常细胞 Nthy-ori 3-1，构建甲状腺细胞炎症模型，将其分为 TNF-α 组和 TNF-α ＋亚甲方组（TNF-α 处理后加入 90 μg/mL 柴银亚甲方药液干预），同时设置空白对照组（不进行任何处理）。免疫印迹法检测凋亡相关蛋白（caspase-3 和 caspase-9）和 NLRP3、caspase-1、ASC 蛋白表达水平；流式细胞术检测细胞凋亡率。**结果** 与健康对照组相比，SAT 组患者血清中 IL-6、IL-1β、TNF-α、ESR、CRP 水平及 NLRP3、caspase-1、ASC 含量均显著升高（$P < 0.05$）。与对照组相比，TNF-α 组细胞中 IL-6、IL-1β、TNF-α 水平，caspase-3 和 caspase-9 蛋白表达，细胞凋亡率及 NLRP3、caspase-1、ASC 蛋白表达水平均显著升高（$P < 0.05$）；与 TNF-α 组比较，TNF-α ＋亚甲方组细胞中 IL-6、IL-1β、TNF-α 水平，caspase-3 和 caspase-9 蛋白表达，细胞凋亡率及 NLRP3、caspase-1、ASC 蛋白表达水平均显著降低（$P < 0.05$）。**结论** 柴银亚甲方通过抑制 NLRP3 炎症小体的激活，可降低细胞炎症反应，抑制细胞凋亡，减轻甲状腺细胞损伤，对 SAT 治疗具有重要意义，抑制 NLRP3 炎症小体激活可能成为 SAT 的新型治疗策略。

关键词：柴银亚甲方；NOD 样受体家族蛋白 3 炎症小体；亚急性甲状腺炎；炎症反应；细胞凋亡
中图分类号：R-33　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2025）11-1106-008
引用：高阎满, 孙佳佳, 曹宏业, 等. 柴银亚甲方通过抑制NLRP3炎症小体对亚急性甲状腺炎病理进展的作用机制研究[J]. 世界临床药物, 2025, 46（11）: 1106-1113. DOI：10.13683/j.wph.2025.11.003

Study on the mechanism of Chaiyin Yajia formula on the pathological progression of subacute thyroiditis by inhibiting NLRP3 inflammasome

GAO Yanman[1a], SUN Jiajia[1b], CAO Hongye[2], ZHANG Jun[1b]*
（*1. a. Department of Geriatrics, b. Department of Endocrinology I, Tangshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tangshan 063021, Hebei Province, China; 2. Department 5 of Internal Medicine, Fengnan District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tangshan 063399, Hebei Province, China*）

Abstract: ***Objective*** To explore the mechanism of Chaiyin Yajia formula on subacute thyroiditis（SAT） by inhibiting NOD-like receptor family protein（NLRP）3 inflammasome. ***Methods*** Thirty SAT patients（STA group） admitted to the

收稿日期：2025-05-27
作者简介：高阎满，主治中医师，研究方向：甲状腺疾病诊治。
通信作者：张军，主任中医师，研究方向：甲状腺疾病诊治。
基金项目：河北省中医药管理局项目（2021400）

hospital from June to December, 2024 and 30 healthy subjects (healthy control group) matched during the same period were selected. Peripheral venous blood was collected from all subjects. The contents of interleukin (IL)-6, IL-1β and tumor necrosis factor (TNF)-α, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), NLRP3 inflammasome, caspase-1 and apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD (ASC) were determined by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Human thyroid normal cells Nthy-ori 3-1 were treated with 25 ng/mL TNF-α to construct the thyroid cell inflammation model, and they were divided into the TNF-α group and the TNF-α+Yajia formula group (TNF-α treatment followed by intervention with 90 μg/mL Chaiyin Yajia formula solution). At the same time, blank control groups were set up (without any processing). The expression levels of apoptosis-related proteins (caspase-3 and caspase-9) and NLRP3, caspase-1, and ASC proteins were detected by western blotting. The apoptosis rate of cells was detected by flow cytometry. ***Results*** Compared with the healthy control group, the levels of IL-6, IL-1β, TNF-α, ESR, CRP and the contents of NLRP3, caspase-1 and ASC,of patients in the SAT group were significantly increased ($P<0.05$). Compared with the control group, the levels of IL-6, IL-1β and TNF-α in the cells of the TNF-α group, the protein expressions of caspase-3 and caspase-9, the apoptosis rate, and the protein expression levels of NLRP3, caspase-1 and ASC were all significantly increased ($P<0.05$). Compared with the TNF-α group, the levels of IL-6, IL-1β, and TNF-α, the protein expressions of caspase-3 and caspase-9, the apoptosis rate, and the protein expression levels of NLRP3, caspase-1, and ASC in the TNF-α+Yajia formula group were significantly decreased ($P<0.05$). ***Conclusion*** Chaiyin Yajia formula can reduce cellular inflammatory responses, suppress cell apoptosis, and alleviate thyroid cell damage by inhibiting the activation of NLRP3 inflammasome, which is of great significance for SAT treatment. Inhibiting the activation of NLRP3 inflammasome may become a new therapeutic strategy for SAT.

Key words: Chaiyin Yajia formula; NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3 inflammasome; subacute thyroiditis; inflammatory responses; cell apoptosis

亚急性甲状腺炎（subacute thyroiditis，SAT）是一种由病毒感染所致的甲状腺局部炎症，具有自限性，易复发[1]。目前，SAT 主要治疗药物包括非甾体类抗炎药和糖皮质激素，但各有其局限性[2]。非甾体类抗炎药能有效改善 SAT 患者的不适症状，但对于部分症状较重或病情持续进展者，其疗效可能有限；糖皮质激素具有强大的抗炎作用，但会导致 SAT 患者血糖升高、骨质疏松[2—3]。因此，寻找新的治疗药物对于提高 SAT 患者整体疗效具有重要意义。近年来，随着对中医药理研究的深入，中医药在临床疾病的治疗中展现出独特优势[4]。柴银亚甲方以四逆散为基础方加上郁金、青皮、金银花、紫花地丁、穿心莲、夏枯草、山慈菇、山豆根及木蝴蝶等组成[5]。研究[6—7]显示，柴银亚甲方在 SAT 的治疗中具有明显效果，其能显著改善 SAT 患者甲状腺功能，减轻炎症反应，缓解临床症状，但具体作用机制尚未明确。本研究旨在探究柴银亚甲方缓解 SAT 的作用及可能机制，以期为 SAT 的治疗提供一定理论证据。

1 材料与方法

1.1 材料

柴银亚甲方（金银花 9 g、白花蛇舌草 30 g、紫花地丁 15 g、蒲公英 30 g、赤芍 15 g、桃仁 15 g、玄参 15 g、牡蒿 30 g 和炙鳖甲 15 g 组成）由唐山市中医医院提供并制备为颗粒；洛斯维·帕克纪念研究所（Roswell Park Memorial Institute，RPMI）1640 培养基（IMC-202，500 mL）、人胱天蛋白酶（caspase）-1 酶联免疫吸附分析试剂盒（EH70RB）、caspase-3 抗体（100 μg，700182）、caspase-9 抗体（100 μg，MA1-12562）、NOD 样受体家族蛋白（NOD-like receptor family protein，NLRP）3 抗体（100 μL，MA5-32255）、caspase-1 抗体（100 μg，14-9832-82）、人细胞凋亡相

关斑点样蛋白（apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD，ASC）抗体（100 μg，AB3607）以及甘油醛 -3- 磷酸脱氢酶抗体（glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase，GAPDH）（100 μg，MA5-15738）均购自美国 Thermo Fisher；胰蛋白酶（100 mL，C0201）购自美国 Gibco；增强化学发光（enhanced chemiluminescence，ECL）试剂盒购自中国 Vazyme；人白介素（interleukin，IL）-6 酶联免疫吸附分析试剂盒（RAB0306）、人 IL-1β 酶联免疫吸附分析试剂盒（RAB0273）以及人 C 反应蛋白（C reactive protein，CRP）酶联免疫吸附分析试剂盒（RAB0097）均购自碧云天；人 NLRP3 酶联免疫吸附测定试剂盒（ab274401）、ASC 测试盒（ab304937）均购自美国 Abcam 公司；人肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α 酶联免疫吸附测定试剂盒（H052-1-2）购自南京建成生物工程研究所。

恒温二氧化碳培养箱购自美国 Thermo 公司；mini-PROTEAN Tetra 型蛋白电泳装置购自美国 BioTek 公司、EPoch 型全波长酶标仪购自美国 Bio-Rad 公司；−80 ℃超低温冰箱锅子中国海尔公司；Chemi Doc XRS 化学发光凝胶成像仪购自美国 Bio-Rad 公司；FACS Calibur 流式细胞仪购自美国 BD 公司；SW-CJ-1FD 型超净工作台购自中国苏州净化有限公司。

1.2 研究对象及细胞

选取 2024 年 6 月至 12 月期间医院收治的 30 例 SAT 患者，年龄（46.5±6.5）岁，男性 9 例、女性 21 例，符合《中国甲状腺疾病诊疗指南》[8] 中 SAT 相关诊断标准，近期未使用免疫制剂，未合并感染性疾病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病及甲状腺其他疾病，重要脏器功能正常。选取医院同期性别、年龄相匹配的健康体检者 30 例作为健康对照，年龄（45.6±6.1）岁，男性 7 例、女性 23 例。两组性别、年龄等一般资料比较，差异无统计学意义（χ^2/t = 0.341、0.553，P > 0.05），所有受试者均知情本研究且签署同意书，医院伦理委员会批准本研究（20231106）。样本量估算设定 α = 0.05，1 − β = 0.8，效应值 d = 0.8，两组样本量相等，利用 G*Power 软件输入关键参数，计算得出 n_1 = n_2 = 29，样本量符合研究需求。从欧洲认证细胞培养物保藏中心购买人甲状腺正常细胞（Nthy-ori 3-1）。

1.3 方法

1.3.1 临床标本采集及检测

取 SAT 患者和健康体检者入院时空腹外周静脉血样本约 3 mL，447.1 *g* 离心 10 min，取血清保存备用，采用酶联免疫吸附分析检测血清炎症因子 IL-6、IL-1β、TNF-α、红细胞沉降率（erythrocyte sedimentation rate，ESR）、CRP 水平及 NLRP3、caspase-1 和 ASC 含量，检测操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.3.2 细胞培养与处理

在 37 ℃，5% 二氧化碳的环境中，将 Nthy-ori 3-1 细胞在含 10% 胎牛血清和 1% 青霉素 - 链霉素的 RPMI-1640 培养基中进行培养。

1.3.3 细胞处理及分组

将 Nthy-ori 3-1 细胞分为对照组、TNF-α 组和 TNF-α ＋亚甲方组，其中对照组不作任何处理，TNF-α 组和 TNF-α ＋亚甲方组均采用 TNF-α 原液稀释（25 ng/mL）干预细胞 12 h，模拟细胞炎症反应，随后 TNF-α ＋亚甲方组再采用柴银亚甲方（90 μg/mL）干预，将柴银亚甲方中药配方颗粒溶于生理盐水制成药液）干预 12 h 后，收集各组细胞进行后续实验。

1.3.4 流式细胞术检测细胞凋亡

选择对数生长期的各组细胞，用预冷 PBS 洗涤 3 次，后加入 500 μL PBS 重悬，再加入 5 μL 膜联蛋白 V- 异硫氰酸荧光素和 5 μL 碘化丙啶，室温下孵育 10 min，根据说明书使用 FACS Calibur 流式细胞仪检测细胞凋亡率。

1.3.5 免疫印迹（western blotting，WB）法检测蛋白表达

将细胞接种到 96 孔板中，使用胰蛋白酶于冰

上裂解 30 min，离心收集上清液，根据说明书使用二喹啉甲酸试剂盒检测蛋白质的浓度。随后进行十二烷基硫酸钠 - 聚丙烯酰胺凝胶电泳，完成后，将蛋白质转移到聚偏二氟乙烯膜上，转膜完成后，用 5% 脱脂牛奶室温封闭 2 h，加入待测蛋白一抗，4 ℃过夜孵育。次日用 TBST 洗涤膜 3 次，每次 10 min，随后加入二抗，室温孵育 2 h。加入发光液，曝光显影，Image J 分析灰度值。

1.4 统计学方法

使用 GraphPad Prism 软件分析所有数据并制图，计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，两组间（SAT 组和健康对照组）差异比较采用独立样本 t 检验；三组间（对照组、TNF-α 组、TNF-α ＋亚甲方组）差异比较采用单因素方差分析，统计检验量 F 值，组间两两比较采用 LSD 检验。每个试验均进行 3 组重复取平均值，以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 SAT 组与健康对照组血清中炎症因子差异表达

与健康对照组相比，SAT 组患者血清中 IL-6、IL-1β、TNF-α、ESR 和 CRP 水平均显著升高，差异有统计学意义（$P < 0.05$），见表 1。

2.2 炎症水平影响

与对照组相比，TNF-α 组 IL-6、IL-1β 和 TNF-α 水平升高（$t = 13.061$、12.416、13.809，$P < 0.05$）；与 TNF-α 组相比，TNF-α ＋亚甲方组 IL-6、IL-1β 和 TNF-α 水平降低（$t = 10.721$、10.595、10.259，$P < 0.05$），见表 2。

表 2 各组细胞炎症水平影响比较（$\bar{x}\pm s$，单位：%）

Table 2 Comparison of the effects of inflammatory levels in each group of cells ($\bar{x}\pm s$, unit: %)

组别	IL-6	IL-1β	TNF-α
对照组	101.02±9.24	98.68±7.11	104.69±9.41
TNF-α组	287.16±26.51*	245.67±21.55*	306.52±25.98*
TNF-α＋亚甲方组	134.36±11.22#	120.24±10.76#	156.58±14.06#
F值	96.999	89.904	102.857
P值	0.000	0.000	0.000

注：IL-6、IL-1β、TNF-α 水平为占对照物的百分比；与对照组相比，*$P < 0.05$；与 TNF-α 组相比，#$P < 0.05$。

Note: The levels of IL-6, IL-1β and TNF-α are percentages of the control substances; vs. the control group, *$P < 0.05$; vs. the TNF-α group, #$P < 0.05$.

2.3 细胞凋亡情况

与对照组相比，TNF-α 组 caspase-3 和 caspase-9 蛋白表达水平升高（$t = 14.550$、13.567，$P < 0.05$）；与 TNF-α 组相比，TNF-α ＋亚甲方组 caspase-3 和 caspase-9 蛋白表达水平降低（$t = 10.505$、10.598，$P < 0.05$），见图 1A 和表 3。流式细胞术检测显示，TNF-α 组细胞凋亡率高于对照组（$t = 12.845$，$P < 0.05$），而 TNF-α ＋亚甲方组细胞凋亡率低于 TNF-α 组（$t = 10.658$，$P < 0.05$），图 1B 和表 3。

2.4 NLRP3 炎性小体激活的影响

与对照组相比，TNF-α 组 NLRP3、caspase-1

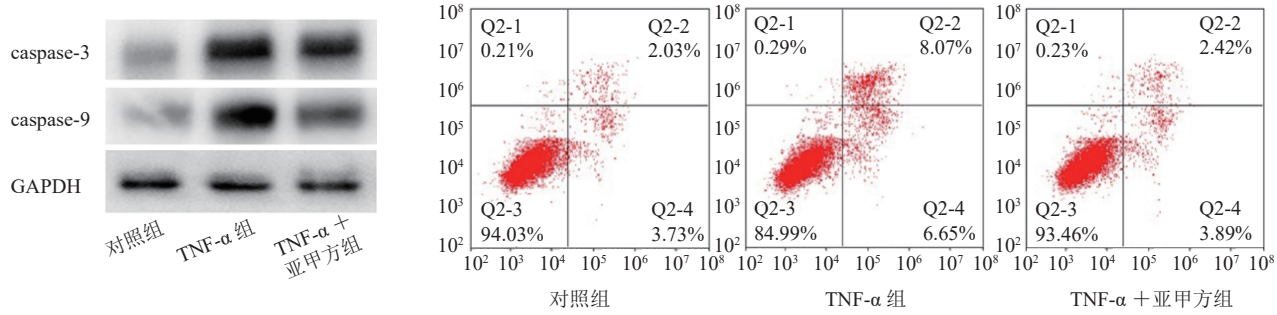
表 1 SAT 组与健康对照组血清炎症因子水平比较（$\bar{x}\pm s$，单位：%）

Table 1 Comparison of serum inflammatory factor levels between the SAT group and the healthy control group ($\bar{x}\pm s$, unit: %)

组别	IL-6	IL-1β	TNF-α	ESR	CRP
SAT组（n=30）	308.42±23.45	288.56±24.03	325.78±26.84	298.57±22.56	415.36±29.57
健康对照组（n=30）	100.02±3.11	99.57±2.31	101.36±2.97	102.25±3.02	103.01±3.15
t值	48.254	42.879	45.519	47.242	57.531
P值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注：IL-6、IL-1β、TNF-α、ERS 及 CRP 水平为占对照物的百分比。

Note: The levels of IL-6, IL-1β, TNF-α, ERS and CRP are percentages of the control substances.



A：WB 法检测各组 caspase-3 和 caspase-9 蛋白表达量；B：流式细胞术检测各组细胞凋亡水平

A: WB was used to detect the protein expression of caspase-3 and caspase-9 in each group;

B: Flow cytometry was used to detect the apoptosis levels in each group of cells

图 1　各组细胞凋亡影响比较

Figure 1　Comparison of the effects of apoptosis in each group of cells

表 3　各组细胞凋亡影响比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 3　Comparison of apoptotic effects in each group of cells（$\bar{x}\pm s$）

组别	caspase-3蛋白	caspase-9蛋白	细胞凋亡率/%
对照组	1.01±0.02	1.03±0.02	5.16±0.46
TNF-α组	3.24±0.27*	2.87±0.25*	14.91±1.37*
TNF-α＋亚甲方组	1.63±0.18#	1.41±0.15#	6.82±0.71#
*F*值	112.811	99.443	94.461
*P*值	0.000	0.000	0.000

注：与对照组相比，*$P<0.05$；与 TNF-α 组相比，#$P<0.05$。

Note: vs. the control group, *$P<0.05$; vs. the TNF-α group, #$P<0.05$.

表 4　各组 NLRP3 炎性小体激活影响比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 4　Comparison of the activation effects of NLRP3 inflammasome in each group（$\bar{x}\pm s$）

组别	NLRP3蛋白	caspase-1蛋白	ASC蛋白
对照组	1.02±0.03	1.00±0.02	1.03±0.02
TNF-α组	3.16±0.29*	2.73±0.24*	2.81±0.26*
TNF-α＋亚甲方组	1.48±0.16#	1.26±0.14#	1.30±0.15#
*F*值	103.259	100.929	91.515
*P*值	0.000	0.000	0.000

注：与对照组相比，*$P<0.05$；与 TNF-α 组相比，#$P<0.05$。

Note: vs. the control group, *$P<0.05$; vs. the TNF-α group, #$P<0.05$.

和 ASC 蛋白表达水平升高（$t=13.650$、13.174、12.552，$P<0.05$）；与 TNF-α 组相比，TNF-α ＋亚甲方组 NLRP3、caspase-1 和 ASC 蛋白表达量显著降低（$t=10.716$、11.194、10.648，$P<0.05$），见图 2 和表 4。

2.5　SAT 患者与健康对照血清中 NLRP3 炎性小体差异表达

与健康对照组相比，SAT 组血清中 NLRP3、caspase-1 和 ASC 水平显著升高（$P<0.05$），见表 5。表明 SAT 患者血清中 NLRP3 炎性小体的表达水平显著高于健康人。

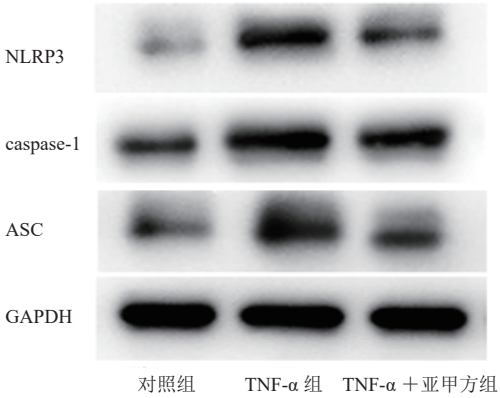


图 2　WB 检测各组 NLRP3 炎性小体激活

Figure 2　WB detection of NLRP3 inflammasome activation in each group

表 5 SAT 组与健康对照组血清中 NLRP3 炎性小体表达比较（$\bar{x}\pm s$，单位：%）

Table 5 Comparison of NLRP3 inflammasome expression in Serum between the SAT group and the healthy control group（$\bar{x}\pm s$, unit: %）

组别	NLRP3	caspase-1	ASC
SAT组（n=30）	315.24±27.37	296.55±23.41	246.73±20.48
健康对照组（n=30）	100.23±2.23	100.11±2.15	100.16±2.29
t值	42.885	45.768	38.956
P值	0.000	0.000	0.000

注：NLRP3、caspase-1、ASC 水平为占对照物的百分比。

Note: The levels of NLRP3, caspase-1 and ASC are percentages of the control substances.

3 讨论

SAT 是一种以甲状腺疼痛、肿大和全身症状为特征的炎症性疾病，通常由病毒感染引起，表现为甲状腺功能亢进或减退[9]。此外，自身免疫反应在 SAT 的发病机制中起重要作用，在部分 SAT 患者中可检测到甲状腺过氧化物酶抗体和甲状腺球蛋白抗体水平的短暂升高[10]。一般来说，SAT 患者的甲状腺组织会出现明显充血和水肿，且甲状腺滤泡被破坏，释放出可引起甲状腺组织异物样反应的胶体，伴大量慢性炎症浸润[11—12]。随着医学研究的深入，SAT 的诊断技术和治疗方法取得明显进展，但在临床实践中仍存在一定局限性。

近年来，越来越多的中药方剂和药物被证实对 SAT 具有治疗作用。研究[7]表明，银翘散具有清热解毒、疏散风热功效，能显著降低 SAT 患者的炎症因子水平，改善甲状腺功能。柴银亚甲方在治疗甲状腺相关疾病，尤其是 SAT 疗效显著。研究[13]表明，柴银亚甲方能显著缓解 SAT 患者的临床症状，降低血清 ESR、甲状腺激素和炎症因子水平。在临床应用中，柴银亚甲方联合西医治疗可更有效地缓解 SAT 患者临床症状、减轻炎症反应、减少疾病复发[6]。提示柴银亚甲方在 SAT 治疗中具有潜在应用价值。

SAT 的核心病理机制是炎症的引发与演变，病毒侵入甲状腺后，激活机体免疫系统，免疫细胞被大量招募至病变区域，释放多种细胞因子和炎症介质，如 IL 及 TNF 等[14—16]。TNF-α 是诱导甲状腺滤泡上皮细胞异常分化及生长的典型炎症因子，其过表达可造成甲状腺细胞损伤，导致甲状腺炎；IL-6 是典型的促炎性因子，也是免疫调节因子，可激活自身反应性 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞，也可介导白细胞的浸润及炎症介质释放，调节甲状腺功能及机体炎症反应，诱导甲状腺炎发生[17—18]。相关研究[19]表明，利多卡因能显著降低腺病毒感染的甲状腺滤泡上皮细胞中 IL-1α、IL-6 及 TNF-α 等细胞因子表达，通过抑制炎症因子释放和细胞焦亡通路改善 SAT 症状。MA 等[20]研究表明，阳和汤通过抑制炎症反应和改善免疫失调减轻大鼠的甲状腺滤泡损伤，显著缓解 SAT 临床症状。因此，调节炎症反应可有效缓解 SAT 临床症状，促进疾病恢复。此外，甲状腺滤泡上皮细胞损伤是 SAT 的核心病理特征，细胞损伤过程涉及多种死亡途径，凋亡是重要机制之一。NLRP3 炎性小体与细胞凋亡是两种密切关联的细胞应激反应模式，细胞凋亡是由炎症小体激活的一种细胞死亡过程，NLRP3 炎性小体激活后通过优先招募 caspase-1，可减少 caspase-8/9 活化，抑制细胞凋亡，也可通过释放 IL-1β 等因子，进一步激活 caspase-8 依赖的外源性凋亡途径[21]。因此本研究利用 TNF-α 诱导 Nthy-ori 3-1 模拟细胞炎症反应，基于炎症反应和凋亡途径探究发现，TNF-α 诱导组细胞炎症因子表达水平显著增高，细胞凋亡增加，而柴银亚甲方可显著抑制 TNF-α 诱导的细胞炎症反应和凋亡，表明柴银亚甲方在缓解 SAT 的炎症反应和保护甲状腺细胞方面具有显著生物学效应，提示 IL-6、TNF-α 或可作为 SAT 的潜在治疗靶点，深入探究两者在 SAT 中的机制对于该病的预防及治疗具有重要意义。

通过进一步研究发现，与健康对照组相比，SAT 患者血清中 NLRP3 炎症小体及 caspase-1 和

ASC 含量显著升高，细胞试验结果显示，柴银亚甲方可抑制 TNF-α 诱导的 Nthy-ori 3-1 细胞的 NLRP3 炎性小体的激活，推测柴银亚甲方通过抑制 NLRP3 炎症小体在 SAT 中发挥作用。NLRP3 炎性小体是一种多蛋白复合物，由 NLRP3 受体蛋白、ASC 和 caspase-1 组成，在先天免疫系统中起关键作用，能促进 IL-1β 和 IL-18 等促炎细胞因子的成熟及释放[22—23]。NLRP3 炎性小体的异常激活与多种炎症性疾病和自身免疫性疾病密切相关[24]。研究[25]显示，在 M1 巨噬细胞中，下调 NLRP3 炎症小体显著抑制脂多糖诱导的 IL-1β 和 IL-18 的分泌，减轻细胞的炎症损伤、凋亡和细胞黏附，恢复甲状腺组织的正常功能。SAT 患者的甲状腺组织中 NLRP3 炎性小体的表达也显著升高，通过药物抑制或基因敲除等手段降低 NLRP3 炎性小体的表达或活性，能显著减轻甲状腺组织的炎症反应，改善甲状腺功能，并缓解 SAT 患者的临床症状[19]。说明 NLRP3 炎性小体在 SAT 的发病机制中起关键作用，靶向抑制 NLRP3 炎性小体可能成为 SAT 的潜在治疗策略。

本研究表明，柴银亚甲方在缓解 SAT 的炎症反应和保护甲状腺细胞方面具有显著作用，可为 SAT 的临床治疗提供重要理论依据和支持。然而，SAT 是一种与病毒感染相关的自限性甲状腺炎症性疾病，除炎症反应外，还涉及免疫反应，研究未基于免疫反应角度进行探究分析；柴银亚甲方治疗 STA 的机制研究报道有限，研究仍需通过建立动物模型模拟 SAT 疾病过程，体内评估柴银亚甲方对 NLRP3 炎症小体的调控效应及其药代动力学、疗效及机制验证，为未来临床转化提供数据支持。

4 结论

柴银亚甲方通过抑制 NLRP3 炎症小体的激活，降低细胞炎症反应，抑制细胞凋亡，减轻甲状腺细胞损伤，对 SAT 治疗具有重要意义，抑制 NLRP3 炎症小体激活可能成为 SAT 的新型治疗策略。

参考文献：

[1] MUKHTAR R. Sub-Acute Thyroiditis presenting as pyrexia of unknown origin: A rare case with literature review[J]. J Pak Med Assoc, 2022, 72(3): 560-563.

[2] YUAN A, WU J, HUANG H. Comparison of treatment outcome between glucocorticoids and non-steroidal anti-inflammatory drugs in subacute thyroiditis patients-a systematic review and meta-analysis[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2024, 15: 1384365.

[3] 唐改如. 非甾体类抗炎药治疗亚急性甲状腺炎的临床研究[J]. 贵州医药, 2023, 47(3): 411-412.

[4] 黄慧, 许嘉慧, 陆灏. 基于网络药理学和分子对接探讨小柴胡汤合当归芍药散治疗桥本甲状腺炎的作用机制[J]. 世界临床药物, 2024, 45(4): 372-379.

[5] 曾娟花, 李红, 黄洋. 亚甲方治疗亚急性甲状腺炎(热毒壅盛、血热夹瘀证)的临床疗效及对免疫功能的影响[J]. 中国中医急症, 2019, 28(12): 2122-2125.

[6] 高阎满, 曹宏叶, 孙佳佳, 等. 柴银亚甲方联合常规西药治疗亚急性甲状腺炎患者的临床疗效及安全性研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2024, 19(6): 1212-1217.

[7] 马燕云, 唐红, 杨华, 等. 健脾消瘿汤治疗育龄期女性桥本甲状腺炎的临床研究[J]. 世界临床药物, 2022, 43(6): 720-725.

[8] 《中国甲状腺疾病诊治指南》编委会. 中国甲状腺疾病诊疗指南[M]. 中华医学会内分泌分会, 2008, 47(9): 784-788.

[9] GAFOOR S, ROBERTSON R, ANSARI FA, *et al*. Subacute thyroiditis masquerading as fever of unknown origin[J]. Cureus, 2024, 16(3): e56576.

[10] SHEKARIAN A, FAKHROLMOBASHERI M, MAZAHERI-TEHRANI S, *et al*. The prevalence of positive thyroid autoantibodies in patients with subacute thyroiditis: a systematic review and meta-analysis[J]. Endocrine, 2024, 84(1): 29-41.

[11] VEKIC J, KLISIC A, KOTUR-STEVULJEVIC J, *et al*. Sex-specific associations between thyroid status, inflammation and hemostasis biomarkers in patients with subacute thyroiditis[J]. Biomedicines, 2024, 12(8): 1862.

[12] PERERA I, FERNANDO H, JANAKA K, *et al*. Subacute thyroiditis: a rare cause of pyrexia of an unknown origin[J].

Cureus, 2024, 16(8): e67806.

[13] 卜海青, 李卓, 石旭颖, 等. 银翘散加减联合中药外敷治疗亚急性甲状腺炎的效果[J]. 中国卫生标准管理, 2020, 11(15): 103-105.

[14] STASIAK M, LEWINSKI A. New aspects in the pathogenesis and management of subacute thyroiditis[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2021, 22(4): 1027-1039.

[15] RAFIEI N, MASOUDI M, JADIDI H, *et al*. The association of subacute thyroiditis with viral diseases: a comprehensive review of literature[J]. Przegl Epidemiol, 2023, 77(2): 136-145.

[16] CIFTEL S, TUZUN Z. Could the systemic immune inflammation index predict diagnosis, recovery time, hypothyroidism, and recurrence rates in subacute thyroiditis?[J]. Int J Gen Med, 2023, 16: 1375-1382.

[17] 何旭梅, 陈红, 胡乔玲, 等. 化痰散结法治疗亚急性甲状腺炎疗效及对患者炎症因子的影响[J]. 陕西中医, 2020, 41(8): 1104-1106.

[18] 胡春平, 刘曼曼, 冯珍凤, 等. 蒲黄消瘿贴治疗桥本甲状腺炎的效果及对血清炎性因子的影响[J]. 医药论坛杂志, 2022, 43(3): 5-8.

[19] YANG X, YANG LX, WU J, *et al*. Treatment of lidocaine on subacute thyroiditis via restraining inflammatory factor expression and inhibiting pyroptosis pathway[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(7): 10964-10971.

[20] MA B, CHEN D, LIU Y, *et al*. Yanghe decoction suppresses the experimental autoimmune thyroiditis in rats by improving NLRP3 inflammasome and immune dysregulation[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 645354.

[21] HUANG Y, XU W, ZHOU R. NLRP3 inflammasome activation and cell death[J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(9): 2114-2127.

[22] FU J, WU H. Structural mechanisms of NLRP3 inflammasome assembly and activation[J]. Annu Rev Immunol, 2023, 41: 301-316.

[23] BLEVINS HM, XU Y, BIBY S, *et al*. The NLRP3 inflammasome pathway: A review of mechanisms and inhibitors for the treatment of inflammatory diseases[J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14: 879021.

[24] REN W, SUN Y, ZHAO L, *et al*. NLRP3 inflammasome and its role in autoimmune diseases: A promising therapeutic target[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 175: 116679.

[25] CAO Y, SUN Y, JIN X, *et al*. TIM4/NLRP3 axis participates in the effects of M1 macrophages on inflammatory factor release, apoptosis and cell adhesion in thyroid follicular cells[J]. Exp Ther Med, 2022, 24(5): 679.

（编辑：沈佳婕）