

# 消瘿丸基于PI3K/Akt/mTORC1通路对实验性甲状腺肿大鼠的干预机制

梁伟, 孙禹, 陈丽新, 程伟, 李文兰\*  
(哈尔滨商业大学药学院, 哈尔滨 150076)

**[摘要]** 目的:通过观察消瘿丸对实验性甲状腺肿大鼠磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(mTORC1)通路的影响,探究其对实验性甲状腺肿大鼠的治疗效果。方法:购买60只5月龄SPF级SD大鼠,雌雄各半,其中10只作为正常组,其余大鼠灌服丙基硫氧嘧啶(PTU)溶液构建结节性甲状腺肿大鼠模型,建模成功后随机分为模型组、左甲状腺素钠片组、消瘿丸低、中、高剂量组各10只。左甲状腺素钠片组采用 $15\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的左甲状腺素钠片灌胃,消瘿丸低、中、高剂量组分别采用低剂量 $10\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、中剂量 $20\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、高剂量 $30\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 消瘿丸灌胃,正常组、模型组采用等体积0.9%氯化钠溶液灌胃。干预4周后采用5%苯巴比妥做常规腹腔注射麻醉后处死,显微镜观察大鼠病理组织学、采用罗氏电化学发光免疫分析仪检测血清甲状腺激素水平、酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测血清细胞生长因子、采用高效液相色谱仪检测神经递质、蛋白免疫印迹法(Western blot)检测PI3K/Akt/mTORC1信号通路蛋白表达量。结果:与正常组比较,模型组碱性成纤维生长因子(bFGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、5-羟色胺(5-HT)、促甲状腺激素(TSH)水平、PI3K、Akt、mTORC1蛋白表达量升高,去甲肾上腺素(NE)、三碘甲状腺原氨酸( $T_3$ )、四碘甲状腺原氨酸( $T_4$ )、游离三碘甲状腺原氨酸( $FT_3$ )、游离甲状腺激素( $FT_4$ )水平降低( $P<0.05$ );与模型组比较,左甲状腺素钠片组、消瘿丸低、中、高剂量组bFGF、VEGF、IGF-1、5-HT、TSH水平,PI3K、Akt、mTORC1蛋白表达量降低,NE、 $T_3$ 、 $T_4$ 、 $FT_3$ 、 $FT_4$ 水平升高( $P<0.05$ );左甲状腺素钠片组比较,消瘿丸低、中、高剂量组bFGF、VEGF、IGF-1、5-HT、TSH水平,PI3K、Akt、mTORC1蛋白表达量降低,NE、 $T_3$ 、 $T_4$ 、 $FT_3$ 、 $FT_4$ 水平升高( $P<0.05$ )。结论:消瘿丸可能作用于PI3K/Akt/mTORC1信号通路,发挥其治疗结节性甲状腺肿的作用,且表现为剂量依赖。

**[关键词]** 消瘿丸; 结节性甲状腺肿; 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K); 蛋白激酶B(Akt); 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(mTORC1)

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2022)08-0030-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220603

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220117.0846.001.html>

[网络出版日期] 2022-01-17 9:45

## Intervention Mechanism of Xiaoluowan on Experimental Goiter Rats Based on PI3K/Akt/mTORC1 Pathway

LIANG Wei, SUN Yu, CHEN Li-xin, CHENG Wei, LI Wen-lan\*

(School of Pharmacy, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China)

**[Abstract]** **Objective:** By observing the effect of Xiaoluowan on phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt)/mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) pathway in experimental goiter rats, this study aims to explore its therapeutic effect on experimental goiter rats. **Method:** Sixty 5-month-old SD rats of SPF grade were purchased, half males and half females, of which 10 were used as a normal group, and the remaining rats were administrated with propylthiouracil (PTU) solution to induce nodular goiter. After successful modeling, rats were randomly divided into a model group, levothyroxine sodium tablets group,

[收稿日期] 2021-09-27

[基金项目] 黑龙江省博士后面上项目(LBH-Z19074);哈尔滨市应用技术与开发项目(2017RAQXJ046)

[第一作者] 梁伟,博士,讲师,从事中药药理作用及机制研究工作、药食共用中药理论与应用研究,E-mail:rik8908@163.com

[通信作者] \*李文兰,博士,教授,从事中药药效物质基础及质量标准研究工作,Tel:0451-84838207,E-mail:lwldzd@163.com

Xiaoluowan low-dose group, medium-dose group, and high-dose group, ten rats each. The levothyroxine sodium tablets group was given  $15 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  levothyroxine sodium tablets by gavage. The Xiaoluowan low-, medium-, and high-dose groups were given (*ig*) Xiaoluowan low-dose ( $10 \text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), medium-dose ( $20 \text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), and high-dose ( $30 \text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) Xiaoluowan, and the normal group and model group were administered (*ig*) with the same volume of 0.9% sodium chloride solution. Four weeks after the intervention, rats were sacrificed by routine intraperitoneal anesthesia using 5% phenobarbital. Subsequently, the histopathology was observed under a microscope, and serum thyroid hormone levels were measured using a Roche electrochemiluminescence immunoassay analyzer. Serum cytokines were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and neurotransmitters were measured using a high-performance liquid chromatograph. The protein level of PI3K/Akt/mTORC1 pathway was determined by Western blot. **Result:** As compared with the normal group, the levels of basic fibroblast growth factor (bFGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), insulin-like growth factor (IGF-1), 5-hydroxytryptamine (5-HT), and thyroid stimulating hormone (TSH) were increased, and PI3K, Akt, and mTORC1 protein levels were up-regulated in the model group, while the levels of norepinephrine (NE), triiodothyronine ( $T_3$ ), tetraiodothyronine ( $T_4$ ), free triiodothyronine ( $FT_3$ ), and free thyroid hormone ( $FT_4$ ) were decreased ( $P<0.05$ ). Compared with the model group, the levothyroxine sodium tablets group, and Xiaoluowan low-, medium-, and high-dose groups exhibited reduced levels of bFGF, VEGF, IGF-1, 5-HT, and TSH, and down-regulated PI3K, Akt, and mTORC1 protein levels, and increased NE,  $T_3$ ,  $T_4$ ,  $FT_3$ , and  $FT_4$  levels ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Xiaoluowan may act on the PI3K/Akt/mTORC1 signaling pathway to play its role in the treatment of nodular goiter, and it is dose-dependent.

**[Keywords]** Xiaoluowan; nodular goiter; phosphatidylinositol 3-kinase; protein kinase B; mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1)

甲状腺结节属于较为常见的内分泌疾病,通常认为甲状腺组织中单发或多发的局限性、增生囊性、实性、囊实性结节样肿块即为甲状腺结节,在多数甲状腺疾病中均有甲状腺结节的发生<sup>[1-2]</sup>。甲状腺结节早期临床特征并不明显,易被人们忽视,造成治疗延误,随着疾病的发展患者可能出现甲状腺功能障碍,同时可能发生癌变,对患者的生命安全构成了严重威胁<sup>[3]</sup>。目前,临床上多以手术、口服碘、左旋甲状腺素片、射频消融等手段对结节性甲状腺肿进行干预治疗,但上述治疗手段存在易复发、创伤大、并发症等问题<sup>[4]</sup>。因此寻找一种安全、有效治疗结节性甲状腺肿的药物目前已经成为临床上广泛关注的问题。

中医学上认为此病属“瘰疬”的范畴,应以首重气滞、痰瘀有无主次,治宜疏肝理气为先,治痰注意兼治火为治疗原则,消瘰丸出自清代程国彭《医学心悟》,可用于甲减、亚甲炎、桥本甲状腺炎等甲状腺疾病的治疗,但并未有研究分析其作用机制<sup>[5]</sup>。基于此背景,在本文研究中分析消瘰丸对结节性甲状腺肿模型大鼠的干预作用,并分析其作用途径,明确消瘰丸在结节性甲状腺肿治疗中的机制,为临床研究提供参考。

## 1 材料

**1.1 动物** 购买60例5月龄SPF级SD大鼠,雌雄各半,购自慕恩(广州)生物科技有限公司,动物许可证号SYXK(粤)2020-0225,体质量( $121.33\pm 10.15$ )g,在30%~35%相对湿度,( $23.8\pm 1.5$ )℃温度的环境中喂养7d,光照 $12 \text{h}\cdot\text{d}^{-1}$ ,分笼饲养。本研究获哈尔滨商业大学药学院伦理委员会批准,实验操作严格按照动物实验伦理要求相关规定进行(批准号HSDYXY-2019034)。

**1.2 试剂** 丙基硫氧嘧啶(PTU)溶液(北京世纪奥科生物技术有限公司,批号1703N19);乙醇(上海阿拉丁生化科技股份有限公司,批号64-75-1);二氨基联苯胺(上海凯赛化工有限公司,批号91-95-2);TBST缓冲液(北京普利莱基因技术有限公司,批号B1009);哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(mTORC1)、磷酸化(p)-mTORC1(美国Thermo Fisher Scientific公司,批号分别为PA3-10054、PA3-11775);4%多聚甲醛、 $\beta$ -肌动蛋白( $\beta$ -actin)、小鼠抗大鼠磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抗体、小鼠抗大鼠蛋白激酶B(Akt)抗体、小鼠抗大鼠p-PI3K抗体、小鼠抗大鼠p-Akt抗体(沈阳万类生物科技有限公司,批号分别为WLA142、WL01372、WL03380、WL0003b、

WL03379、WL00042);三碘甲腺原氨酸( $T_3$ )、四碘甲腺原氨酸( $T_4$ )试剂盒(合肥莱尔生物科技有限公司,批号分别为LE-B1027、LE-B1026);游离三碘甲腺原氨酸( $FT_3$ )、游离甲状腺激素( $FT_4$ )、促甲状腺激素(TSH)、去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)试剂盒(武汉纯度生物科技有限公司,批号分别为180726DK、180726HK、180726DV、180726DY、180726F)。

**1.3 药物** 左甲状腺素钠片药液:将左甲状腺素钠片(深圳市中联制药有限公司,国药准字H20000286;规格 $100\mu\text{g}\times 60$ 片,批号150319104)溶于蒸馏水中制成左甲状腺素钠片药液。消瘰丸药液:将消瘰丸(北京同仁堂制药有限公司,国药准字Z11020506,规格 $9\text{g}\times 10$ 瓶,批号201702)溶解于蒸馏水,制备为 $0.3\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的混悬液。

**1.4 仪器** SGO-KK209型显微镜(深视光谷仪器有限公司);Wsters510型高效液相色谱仪(美国Wsters公司生产);Elecsys 2010型罗氏电化学发光免疫分析仪(罗氏公司);1703935型转膜仪、1645050型电泳仪(美国Bio-Rad公司)。

## 2 方法

**2.1 分组及造模** 随机选取60只大鼠中10只作为正常组,其余大鼠参照涂晓坤<sup>[6]</sup>研究实验中结节性甲状腺肿大鼠模型的建立方法构建结节性甲状腺肿模型,使用生理盐水配备成0.1%的PTU溶液,按照 $10\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的体质量灌服PTU溶液(使用生理盐水加PTU配制),连续灌胃8周,经甲状腺彩超发现大鼠甲状腺出现肿块表明造模成功。造模成功后随机分为模型组、左甲状腺素钠片组、消瘰丸低、中、高剂量组各10只。

**2.2 给药** 在造模成功后,左甲状腺素钠片组采用左甲状腺素钠片灌胃,剂量为 $15\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,消瘰丸低、中、高剂量组分别采用消瘰丸低、中、高剂量灌胃,剂量分别为 $10$ 、 $20$ 、 $30\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 消瘰丸溶液(上述各剂量相当于成人临床剂量的1、2、3倍),正常组、模型组采用同等体积0.9%氯化钠溶液灌胃。每日早9:00灌胃1次,连续灌胃4周,观察大鼠变化。

**2.3 样本采集** 在给药干预后,称量大鼠体质量,按照 $30\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 体质量使用5%苯巴比妥做常规腹腔注射麻醉后,采用粗剪刀将剪断大鼠甲状软骨上方处,取血液样本1mL,备用。之后将大鼠颈部皮肤切开,将气管暴露,找到甲状软骨,将甲状腺组织分离,上述操作完成后做病理组织学观察和后续指标检测。

**2.4 苏木素-伊红(HE)染色观察甲状腺组织病理组织学变化** 取所制备的甲状腺组织,固定1d后,使用乙醇脱水、二甲苯透明处理后做常规石蜡包埋, $5\mu\text{m}$ 切片,之后进行HE染色,树胶封片后使用显微镜观察大鼠甲状腺组织病理变化。

**2.5 细胞生长因子检测** 通过酶联免疫吸附试验法(ELISA)对大鼠血清碱性成纤维生长因子(bFGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、胰岛素样生长因子(IGF-1)。

**2.6 神经递质检测** 采用高效液相色谱仪检测大鼠血清NE、5-HT。

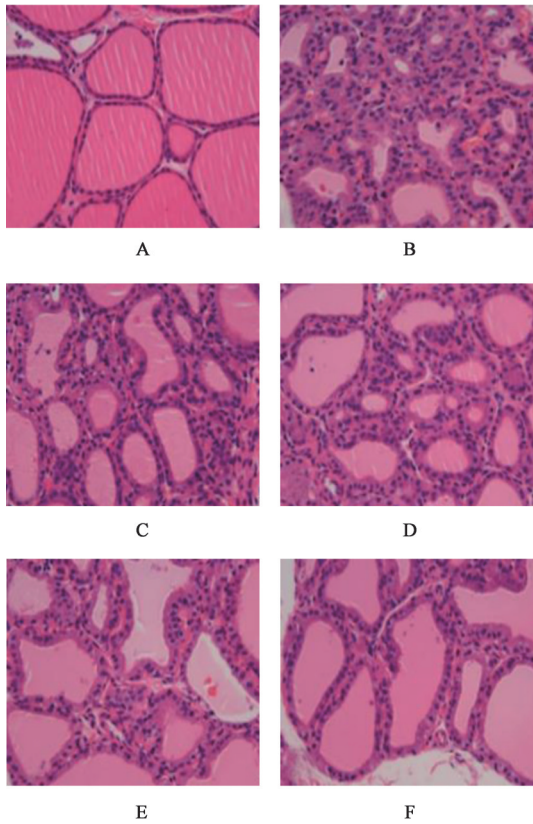
**2.7 血清甲状腺激素水平检测** 采用罗氏电化学发光免疫分析仪检测大鼠血清甲状腺激素水平,包括 $T_3$ 、 $T_4$ 、 $FT_3$ 、 $FT_4$ 、TSH。

**2.8 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测PI3K、Akt、mTORC1信号通路蛋白表达<sup>[7]</sup>** 采用Western blot法检测大鼠甲状腺组织中PI3K/Akt/mTORC1信号通路蛋白表达量,取甲状腺组织,制备为组织匀浆液,提取蛋白组织总蛋白,BCA进行蛋白定量检测,将常规上样,聚丙烯酰胺凝胶电泳、经转膜、封闭,加入PI3K、磷酸化(p)-PI3K、Akt、p-Akt、mTORC1、p-mTORC1一抗(1:1000), $4\text{ }^\circ\text{C}$ 孵育过夜保存,之后使用0.05%~0.1% TBST洗膜,3次,每次为5min,二抗被0.05%~0.1% TBST稀释(1:1万),摇动孵育时间为1h,再次采用TBST连续洗膜3次,处理时间为5min,二氨基联苯胺(DAB)显色,使用Image Pro Plus软件扫描蛋白灰度值,以 $\beta$ -actin灰度值为内参,以其比值为蛋白的相对表达水平。

**2.9 统计学分析** 采用SPSS20.0统计软件进行分析处理,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 描述,多组间比较采用方差齐性检验,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 对甲状腺肿大鼠甲状腺组织病理学的影响** 正常组大鼠甲状腺组织滤泡大小均等,多为卵圆形或者球形,内部充满丰富的胶质,均匀一致,光滑无凸起,无异常增生。模型组大鼠甲状腺组织滤泡过度增加,大小滤泡差别较为显著,充满淡粉色的胶质成分。与模型组比较,左甲状腺素钠片组、消瘰丸低、中、高剂量组大鼠甲状腺组织滤泡肿胀减少,周围少量增生,内部乳头状结构减少,上皮细胞排列趋于规则,其中以消瘰丸高剂量组上皮细胞恢复最为明显。见图1。



注:A. 正常组;B. 模型组;C. 左甲状腺素钠片组;D. 消瘰丸低剂量组;E. 消瘰丸中剂量组;F. 消瘰丸高剂量组(图2同)  
图1 消瘰丸对甲状腺肿大鼠甲状腺组织病理学的影响(HE, ×400)  
Fig. 1 Effect of Xiaoluowan on thyroid histopathology of goiter rats (HE, ×400)

3.2 对甲状腺肿大鼠血清细胞生长因子 bFGF、VEGF、IGF-1 的影响 与正常组比较,模型组 bFGF、VEGF、IGF-1 水平明显升高( $P<0.05$ );与模型组比较,左甲状腺素钠片组、消瘰丸低、中、高剂量组 bFGF、VEGF、IGF-1 水平降低,且消瘰丸高剂量组明显降低( $P<0.05$ )。见表1。

3.3 对甲状腺肿大鼠神经递质 NE、5-HT 的影响 与正常组比较,模型组 5-HT 水平明显升高,NE 水平明显下降( $P<0.05$ );与模型组比较,左甲状腺素钠片组、消瘰丸低、中、高剂量组 5-HT 水平明显下降,NE 水平明显上升( $P<0.05$ )。见表2。

3.4 对甲状腺肿大鼠甲状腺激素  $T_3$ 、 $T_4$ 、 $FT_3$ 、 $FT_4$ 、TSH 的影响 与正常组比较,模型组  $T_3$ 、 $T_4$ 、 $FT_3$ 、 $FT_4$  水平明显降低,TSH 水平明显升高( $P<0.05$ );与模型组比较,左甲状腺素钠片组、消瘰丸低、中、高剂量组  $T_3$ 、 $T_4$ 、 $FT_3$ 、 $FT_4$  水平明显升高,TSH 水平明显降低( $P<0.05$ )。见表3。

3.5 对甲状腺肿大鼠甲状腺组织中 PI3K/Akt/mTORC1 信号通路蛋白表达量的影响 与正常组比较,模型组 PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt、mTORC1、p-mTORC1 蛋白表达量明显升高( $P<0.05$ );与模型组比较,左甲状腺素钠片组、消瘰丸低、中、高剂量组 PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt、mTORC1、p-mTORC1 蛋白表达量明显降低( $P<0.05$ )。见表4和图2。

表1 消瘰丸对甲状腺肿大鼠血清细胞生长因子 bFGF、VEGF、IGF-1 的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

Table 1 Effect of Xiaoluowan on serum cell growth factors bFGF, VEGF and IGF-1 in rats with goiter ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	bFGF/ng·L <sup>-1</sup>	VEGF/ng·L <sup>-1</sup>	IGF-1/μg·L <sup>-1</sup>
正常组		75.25±7.25	142.25±14.27	28.01±2.81
模型组		125.78±14.57 <sup>1)</sup>	179.78±16.78 <sup>1)</sup>	48.09±4.89 <sup>1)</sup>
左甲状腺素钠片组	1.5×10 <sup>-5</sup>	114.24±14.24 <sup>2)</sup>	165.48±16.05 <sup>2)</sup>	42.25±4.26 <sup>2)</sup>
消瘰丸低剂量组	10	105.78±10.78 <sup>2)</sup>	160.01±16.01 <sup>2)</sup>	39.06±3.96 <sup>2)</sup>
消瘰丸中剂量组	20	90.25±9.27 <sup>2)</sup>	155.25±15.24 <sup>2)</sup>	35.02±3.52 <sup>2)</sup>
消瘰丸高剂量组	30	82.12±8.12 <sup>2)</sup>	147.28±14.28 <sup>2)</sup>	30.15±3.16 <sup>2)</sup>

注:与正常组比较<sup>1)</sup> $P<0.05$ ;与模型组比较<sup>2)</sup> $P<0.05$ (表2-表4同)

表2 消瘰丸对甲状腺肿大鼠神经递质 NE、5-HT 的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

Table 2 Effect of Xiaoluowan on neurotransmitters NE and 5-HT in rats with goiter ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	NE	5-HT
正常组		195.68±19.26	420.16±42.17
模型组		145.69±14.68 <sup>1)</sup>	640.21±60.89 <sup>1)</sup>
左甲状腺素钠片组	1.5×10 <sup>-5</sup>	160.29±16.27 <sup>2)</sup>	590.12±59.12 <sup>2)</sup>
消瘰丸低剂量组	10	165.78±16.02 <sup>2)</sup>	570.48±57.90 <sup>2)</sup>
消瘰丸中剂量组	20	170.25±17.59 <sup>2)</sup>	540.23±54.89 <sup>2)</sup>
消瘰丸高剂量组	30	185.69±18.55 <sup>2)</sup>	460.23±46.78 <sup>2)</sup>

表3 消瘰丸对甲状腺肿大鼠甲状腺激素 T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>、FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、TSH的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Table 3 Effect of Xiaoluowan on thyroid hormones T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub> and TSH in rats with goiter ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	T <sub>3</sub> /μg·L <sup>-1</sup>	T <sub>4</sub> /μg·L <sup>-1</sup>	FT <sub>3</sub> /ng·L <sup>-1</sup>	FT <sub>4</sub> /ng·L <sup>-1</sup>	TSH /mU·L <sup>-1</sup>
正常组		9.29±1.17	9.97±1.24	8.54±0.77	8.41±0.71	12.56±1.47
模型组		4.12±0.43 <sup>1)</sup>	3.98±0.39 <sup>1)</sup>	2.14±0.21 <sup>1)</sup>	2.25±0.25 <sup>1)</sup>	32.47±3.49 <sup>1)</sup>
左甲状腺素钠片组	1.5×10 <sup>-5</sup>	5.27±0.57 <sup>2)</sup>	5.62±0.57 <sup>2)</sup>	3.68±0.36 <sup>2)</sup>	3.81±0.38 <sup>2)</sup>	26.78±2.26 <sup>2)</sup>
消瘰丸低剂量组	10	6.45±0.65 <sup>2)</sup>	6.82±0.84 <sup>2)</sup>	4.77±0.47 <sup>2)</sup>	4.54±0.45 <sup>2)</sup>	24.04±2.42 <sup>2)</sup>
消瘰丸中剂量组	20	6.82±0.69 <sup>2)</sup>	7.76±0.90 <sup>2)</sup>	5.45±0.56 <sup>2)</sup>	6.11±0.63 <sup>2)</sup>	21.01±2.01 <sup>2)</sup>
消瘰丸高剂量组	30	7.45±0.75 <sup>2)</sup>	8.12±0.95 <sup>2)</sup>	6.52±0.65 <sup>2)</sup>	6.71±0.67 <sup>2)</sup>	15.56±1.42 <sup>2)</sup>

表4 消瘰丸对甲状腺肿大鼠甲状腺组织中PI3K/Akt/mTORC1信号通路蛋白表达量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Table 4 Effect of Xiaoluowan on expression of PI3K/Akt/mTORC1 signal pathway protein in thyroid tissue of goiter rats ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	PI3K/GAPDH	p-PI3K/GAPDH	Akt/GAPDH	p-Akt/GAPDH	mTORC1 /GAPDH	p-mTORC1 /GAPDH
模型组		2.88±0.28 <sup>1)</sup>	3.29±0.37 <sup>1)</sup>	3.66±0.36 <sup>1)</sup>	3.45±0.35 <sup>1)</sup>	2.89±0.58 <sup>1)</sup>	3.01±0.31 <sup>1)</sup>
左甲状腺素钠片组	1.5×10 <sup>-5</sup>	1.90±0.19 <sup>2)</sup>	2.76±0.27 <sup>2)</sup>	2.80±0.27 <sup>2)</sup>	2.71±0.27 <sup>2)</sup>	2.45±0.50 <sup>2)</sup>	2.56±0.49 <sup>2)</sup>
消瘰丸低剂量组	10	1.59±0.16 <sup>2)</sup>	1.90±0.19 <sup>2)</sup>	2.04±0.29 <sup>2)</sup>	2.12±0.21 <sup>2)</sup>	2.17±0.41 <sup>2)</sup>	2.21±0.31 <sup>2)</sup>
消瘰丸中剂量组	20	1.48±0.12 <sup>2)</sup>	1.45±0.14 <sup>2)</sup>	1.77±0.17 <sup>2)</sup>	1.57±0.16 <sup>2)</sup>	1.68±0.30 <sup>2)</sup>	1.79±0.34 <sup>2)</sup>
消瘰丸高剂量组	30	1.16±0.08 <sup>2)</sup>	1.22±0.12 <sup>2)</sup>	1.25±0.12 <sup>2)</sup>	1.22±0.21 <sup>2)</sup>	1.25±0.24 <sup>2)</sup>	1.27±0.25 <sup>2)</sup>

注: 设正常组各指标蛋白相对表达量为1

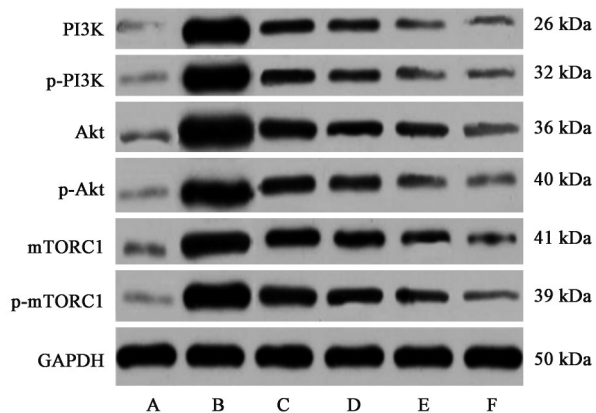


图2 各组大鼠PI3K/Akt/mTORC1信号通路蛋白电泳  
Fig. 2 Electrophoresis of PI3K/Akt/mTORC1 signaling pathway proteins in each group

#### 4 讨论

结节性甲状腺肿又被称为腺瘤样甲状腺肿,临床上较为常见<sup>[8]</sup>。中医学上认为结节性甲状腺肿属于“瘰疬”的范畴,其临床表现为结喉两侧满肿、边缘模糊、肋痛、胸闷、肿胀等,其主要病机为气滞、血瘀、痰凝,临床上治疗此病应以扶正驱邪为主,治宜疏肝理气为先,治痰注意兼治火,临床上多种经典名方治疗瘰疬的效果较为理想<sup>[9]</sup>。目前西医治疗结节性甲状腺肿虽具有一定效果,但毒副作用较为明显,因此急需寻找一种较为安全有效的新方法。

消瘰丸是由浙贝母、夏枯草、大青盐、玄参等配伍形成,消瘰丸具有化痰散结、自除痰核、瘰疬、瘰疬的作用<sup>[5,10]</sup>。研究表明,消瘰丸用于治疗颈部慢性淋巴结炎<sup>[11]</sup>、甲状腺疾病<sup>[12]</sup>有效,但并未深入研究其具体作用机制,基于此在本文研究中分析其作用机制,明确其作用途径,为临床上此药的广泛应用提供参考。在本文研究中构建结节性甲状腺肿大鼠模型,运用消瘰丸进行干预,结果发现,经消瘰丸干预的大鼠甲状腺激素水平、细胞生长因子明显改善,且甲状腺病理改变被修复,呈剂量依赖,此结果提示,消瘰丸用于结节性甲状腺肿有效。

bFGF可促进细胞增殖,参与肿瘤、变性、血管异常性疾病的发生发展。VEGF可通过旁分泌机制对VEGF受体合成进行刺激,进而促进甲状腺血管的形成。IGF-1由甲状腺滤泡上皮细胞所合成,可通过自分泌、旁分泌等机制调控甲状腺细胞的增殖,促进甲状腺生理与病理的生长<sup>[13-16]</sup>。研究显示,甲状腺肿的发生与甲状腺激素水平异常存在密切联系,其主要表现为神经兴奋,T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>、FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、TSH均可对甲状腺的功能状态进行反映,T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>、FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>水平过低,TSH水平均可反映出甲状腺的功能存在异常。本文研究显示,结节性甲状腺肿大鼠经消瘰丸干预治疗后,bFGF、VEGF、IGF-1、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>、FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、

TSH水平恢复正常,表明消瘰丸可对结节性甲状腺肿大鼠甲状腺生长进行抑制,同时可促进甲状腺功能的恢复。

PI3K/Akt/mTOR信号通路是与细胞存活、分化、增殖、凋亡、代谢相关的信号转导通路,PI3K可经两种途径活化,一方面活化的因子受体直接招募PI3K而活化,另一方面活化的因子受体招募IRS、GAB蛋白,经两种蛋白的互作结构区招募PI3K而活化<sup>[17-19]</sup>。当PI3K被活化后会产生PIP3,PIP3产生后招募细胞质中所游离的Akt至细胞膜上,而后Akt被PDK1磷酸化激活脱离细胞膜,进而参与细胞增殖、凋亡过程<sup>[20]</sup>。PI3K/Akt信号通路可对mTORC1进行调控,活化的Akt可通过直接或间接NSFC方式对mTORC1进行激活,mTORC1为mTOR的形式的一种,作为胞内效应子,mTORC1磷酸化后对细胞自噬具有抑制作用<sup>[21]</sup>。临床研究显示,PI3K/Akt/mTOR信号通路可调控细胞增殖、凋亡的作用,作用于增殖、细胞周期、凋亡相关靶基因,发挥其上述作用,包括增殖细胞核抗原(PCNA)、B细胞淋巴瘤(Bcl-2)相关x蛋白(Bax)、Bcl-2等<sup>[22-23]</sup>。本文研究结果分析消瘰丸用于结节性甲状腺肿的相关作用机制,PI3K/Akt/mTORC1信号通路明显失活,此结果提示着,消瘰丸可能经诱导PI3K/Akt/mTORC1信号通路失活,发挥其治疗结节性甲状腺肿的作用。

本文首次分析消瘰丸具体作用机制,并明确消瘰丸可能经诱导PI3K/Akt/mTORC1信号通路失活发挥其治疗结节性甲状腺肿的作用。另外本研究中认为消瘰丸可抑制结节性甲状腺肿的发展,其作用机制可能与PI3K/Akt/mTORC1信号通路被抑制相关,但因本研究样本量较少,且目前临床上并未有研究分析本文上述结果,因此还需后续实验进一步证实消瘰丸与PI3K/Akt/mTORC1信号通路在结节性甲状腺肿中的关系,为临床上消瘰丸的应用提供支持。

综上所述,本文研究结果发现,消瘰丸可抑制甲状腺细胞增殖、促进凋亡,防止结节恶变,其作用机制可能与调控PI3K/Akt/mTORC1信号通路,促进5-HT、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>、FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>表达,抑制bFGF、VEGF、IGF-1、5-HT、TSH表达相关。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

[1] HOLZER K, BARTSCH D K. Struma nodosa nodular goiter[J]. Chirurg, 2020,91(9):712-719.

[2] FRANK-RAUE K, SCHOTT M, RAUE F, et al. Empfehlung zum calcitonin-screening bei struma nodosa recommendation for calcitonin screening in nodular goiter[J]. Dtsch Med Wochenschr, 2018, 143(15):1065-1069.

[3] YILDIRIM SIMSIR I, CETINKALP S, KABALAK T. Review of factors contributing to nodular goiter and thyroid carcinoma[J]. Med Princ Pract, 2020, 29(1): 1-5.

[4] RAUE F, FRANK-RAUE K. Calcitonin screening in nodular goiter-upper limits [J]. Dtsch Arztebl Int, 2018, 115(13):221.

[5] 李景,周旭升,李江敏子,等. 当归六黄汤合消瘰丸加减治疗阴虚火旺型Graves病20例临床观察[J]. 北京中医药, 2019, 38(8):813-815.

[6] 涂晓坤. 活血消瘰方对结节性甲状腺肿模型大鼠甲状腺细胞增殖和凋亡的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2012, 28(6):963-965.

[7] 裴俊文,魏丹丹,蒋立峰. 益气化痰散结方对胃癌SGC-7901细胞PI3K/Akt/Mtor信号通路的影响[J]. 世界中医药, 2020, 15(18):2686-2689, 2695.

[8] SORENSEN J R. The impact of surgery on quality of life, esophageal motility, and tracheal anatomy and airflow in patients with benign nodular goiter[J]. Dan Med J, 2018, 65(4):B5472.

[9] 爻卫清. 消瘰化瘤方治疗结节性甲状腺肿的临床疗效观察[J]. 中国中医药科技, 2018, 25(1):104-106.

[10] 史柯. 消瘰丸临床应用观察[J]. 河南中医, 2016, 36(3):543-544.

[11] 吴佳庆,许华宁,陈德轩. 消瘰丸治疗阴虚痰凝型颈部慢性淋巴结炎的临床观察[J]. 浙江中医药大学学报, 2018, 42(7):561-563, 567.

[12] 于晓彤,李敏. 应用消瘰丸辨治甲状腺疾病临床体会[J]. 北京中医药, 2017, 36(6):546-548.

[13] 崔鹏,王馨翊. 化痰散结法干预甲状腺肿相关因子表达影响的研究[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(8): 1977-1980, 后插15-后插16.

[14] 曾海勇,吴恢升,吴妹,等. 甲状腺乳头状癌组织FoxM1、Ki-67、VEGF、p27表达与其病情和预后关系分析[J]. 广东医学, 2020, 41(2):144-147.

[15] 刘小庆,耿中利,张爽. 疏肝清热方对桥本甲状腺炎患者甲状腺功能及外周血淋巴细胞比例的影响[J]. 世界中医药, 2020, 15(6):874-877.

[16] 谢勤,华东平. 益气化痰消瘰方对桥本甲状腺炎患者甲状腺功能的影响[J]. 世界中医药, 2020, 15(18): 2781-2784.

[17] 张洁,王思瑶,陆春晖,等. 雷公藤多苷调控PI3K/AKT/mTOR通路对Graves病小鼠甲状腺功能和氧化

- 应激状态的作用研究[J]. 实用药物与临床, 2020, 23(8): 688-692.
- [18] 史晓莉, 申红梅. PI3K/AKT信号通路相关基因拷贝数变异与甲状腺癌关系的研究进展[J]. 中华地方病学杂志, 2019, 38(1): 83-86.
- [19] 吴建准, 贺玲, 牛雯颖. 乙酰紫草素通过PI3K/Akt信号通路诱导前列腺癌PC-3细胞凋亡的研究[J]. 世界中医药, 2020, 15(11): 1585-1589.
- [20] NOZHAT Z, HEDAYATI M. PI3K/AKT pathway and its mediators in thyroid carcinomas [J]. Mol Diagn Ther, 2016, 20(1): 13-26.
- [21] 张增岭, 施泉阳, 朱乃海, 等. 柚皮素对甲状腺癌细胞凋亡、自噬的影响及其与AMPK/mTORC1通路的关系[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(5): 575-582.
- [22] YANG D, YAO X, ZHOU J, et al. Correlations of PCNA expression with thyroid cancer ultrasound and histopathologic features [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2019, 12(4): 1378-1384.
- [23] NOZHATT Z, MOHAMMADI-YEGANEH S, AZIZI F, et al. Effects of metformin on the PI3K/AKT/FOXO1 pathway in anaplastic thyroid Cancer cell lines [J]. Daru, 2018, 26(2): 93-103.
- [责任编辑 周冰冰]

·书讯·

## 急救护理对急性左心衰患者实施的急救措施 ——评《急诊科护理手册》

随着急救诊疗技术的发展已具规模,急救急救护理随着社会进步而日益壮大。近年来,如何培养高素质的急救护理人才,开创新的急救护理模式,为更多急诊患者提供护理服务,已成为新时期面临的新课题。很多大型医院建立急诊监护病房已成为评价急诊抢救的重要标志,重症监护治疗作为急诊早期抢救,是整个生命治疗中的一个重要环节。急诊专业体系日趋完善,急诊护士在护理学领域里起着举足轻重的作用,急救护理技术也代表了整体护理的水平。

《急诊科护理手册》李明凤主编,由北京:科学出版社2011年1月出版。本书内容包括急诊医学护理学的历史和发展现状、急诊科室管理、急诊预检分诊、急诊院前急救、灾害救护概论、急诊重症监护室管理与护理技术、常见急诊护理技术、常见重点急症的院内急救护理、急诊涉及的法律及伦理问题等。基本涵盖急诊室护理所涉及的临床护理以及常见的急救护理技术的基本知识。特别是在重点急症医院急救护理的章节上,本书对急诊护理的概述、患者的病因与鉴别诊断、资料评估、急诊治疗、急救护理、主要护理问题、护理目标、急救护理措施、前沿进展、特别关注、知识拓展等板块,采用文字叙述配以图示、流程图展示归纳等。书中对于急性左心衰患者的急救护理措施描述的比较典型,主要是心脏疾病,就急性的心脏瓣膜病,突然发生的瓣膜关闭不全或者急性的心肌梗死,严重的恶性心律失常,这时可以引起肺循环淤血,严重患者表现为不能够平卧,端坐时候仍然有呼吸困难。急性心力衰竭除表现为呼吸困难之外,还可以发生急性的心源性休克和心脏骤停危及生命,所以在急性左心衰发生的时候应立即就诊,到达医院立即给予紧急处理。随着现代医学的发展,人们对于急性左心衰已经获得更深层次的了解,逐步了解到急性左心衰的发病机理以及临床表现,因此,对于急性左心衰的护理也获得了巨大的进展。急性左心衰的发病迅速并且病情一旦发生将会严重威胁患者的身体健康。除此之外,由于生活水平提高带来的高血压、心脏病等发病率迅速增加,也促使了左心衰疾病的发作。如果急性左心衰患者得到及时治疗,可以在一定程度上降低猝死率。在抢救急性左心衰患者时,要求给患者进行全程的监护,要重点监护心率、血压、脉搏、动脉血氧饱和度等情况,患者要进行全程吸氧,在给强心药的同时应该做好护理记录,指导患者采取坐立的方式进行呼吸道护理。肢体放松,减轻心脏的负荷,防止静脉回流。为避免患者出现呼吸不畅,急救人员给患者采用鼻导管进行吸氧,必要时候还可以采用面罩吸氧。并密切观测患者服药后的心跳和呼吸变化,一旦出现不良反应,及时报告给急诊医生处理。具体方案可分为五点,①优化抢救流程,在抢救过程中,急救人员接诊后,应快速对患者进行初次评估及诊断,早期给予患者心电图检查,随后连接心电监护和血氧饱和度,密切观察病情变化,及时报告患者病情的最新动态。②由专人看护患者,密切观察患者生命体征,详细记录血氧饱和度与心输出量,嘱咐患者绝对的卧床休息,若发现患者呼吸异常,给予端坐位,双脚下垂,同时低流量吸氧,确保患者呼吸通畅。③给患者与其家属介绍急性左心衰的相关知识,消除患者紧张不安的情绪。④定时有效的拍背翻身,按摩四肢,及时清理患者口腔内的分泌物,以防堵塞气道。⑤患者病情逐渐稳定,继续监测患者血氧饱和度和生命体征,同时观察患者有无药物不良发应,胃肠道是否通畅。最终结果显示,与常规的护理措施不同的是,如果给予患者急救护理成功率将会大大提高,使急性左心衰患者在入院后摆脱猝死的危险,保证患者的生命安全。

《急诊科护理手册》一书内容丰富,理论与实践相结合,注重临床的实用性和可操作性。可供临床护理人员、护理专业学生及临床医师参考阅读,也可作为护理管理、护理教学和护士继续教育用书。

(作者牛敬,首都医科大学 附属北京康复医院,北京 100144)