

基于“玄府”与“NIS 表达”论治良性甲状腺结节*

陈艳奇¹, 吕艳¹, 刘海鹏², 范源^{3△}

(1. 云南中医药大学, 云南 昆明 650500; 2. 云南中医药大学第二附属医院, 云南 昆明 650041;
3. 云南中医药大学第一附属医院, 云南 昆明 650021)

摘要: 甲状腺结节发病率较高, 一般无明显临床症状, 且结节性质良性居多, 少数为恶性。其发病机制尚不明确, 与生活习惯、环境因素、遗传因素等密切相关。中医学将其归为“瘰疬”范畴, 其病机为气滞、血瘀、痰浊阻塞于颈前。玄府为气机升降之门户、气液通行之道路、神机运转之枢轴、阴阳调和之孔窍。玄府畅通, 机体气血津液得以正常运行, 则神机可正常运转。甲状腺中钠碘同向转运蛋白(sodium iodine symporter, NIS)的表达, 与甲状腺结节的形成有一定关联, 且与中医学玄府的功能有一定的相似性。玄府郁闭为 NIS 表达失常的重要变化, 开通玄府是防治甲状腺结节的基本治则, 包括中药内服开玄法、中药外敷开玄法、针刺温灸通络开玄法。

关键词: 玄府; 良性甲状腺结节; 碘钠同向转运蛋白; 瘰疬; 针灸; 中药; 病因病机; 生理病理

中图分类号: R259

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2022)06-0005-06

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2022.06.002

Treatment of Benign Thyroid Nodules Based on "Xuanfu" and "NIS Expression"

CHEN Yanqi¹, LYU Yan¹, LIU Haipeng², FAN Yuan³

(1. Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China;

2. The Second Affiliated Hospital of Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650041, China;

3. The First Affiliated Hospital of Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650021, China)

ABSTRACT: The incidence of thyroid nodules is high, and there are generally no obvious clinical symptoms. Most of the nodules are benign and a few are malignant. Its pathogenesis is still unclear, and it is closely related to living habits, environmental factors and genetic factors. Traditional Chinese medicine classifies it as "gall disease", which is blocked in front of the neck due to Qi stagnation, blood stasis and phlegm. Xuanfu is the gateway of Qi movement, the road for gas and liquid to pass through, the pivot of divine machine operation, and the orifice of Yinyang harmony. Xuanfu is unblocked, and the body's Qi, blood and body fluid can run normally, so the divine machine can run normally. The expression of sodium iodide symporter (NIS) in thyroid gland is related to the formation of thyroid nodules, and is similar to the function of Xuanfu in traditional Chinese medicine. Xuanfu Yubi is an important change of NIS expression disorder, and Xuanfu is the basic treatment principle for preventing and treating thyroid nodules, including oral administration of traditional Chinese medicine, external application of traditional Chinese medicine, acupuncture and warm moxibustion dredging collaterals.

KEY WORDS: Xuanfu; benign thyroid nodules; sodium iodine symporter; goitre; acupuncture; traditional Chinese medicine; etiology and pathogenesis; physiopathology

收稿日期: 2022-10-26

* 基金项目: 国家自然科学基金地区基金项目(81760856); 云南省科技厅科技计划项目-应用基础研究计划(202101AZ010001-015); 云南省“高层次人才培养支持计划”(名医专项); “云南中医药大学第二附属医院中医特色专科内分泌科建设”项目

第一作者简介: 陈艳奇(1995-), 女, 在读硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 中西医结合临床内分泌。

△通信作者: 范源, E-mail: 1647909799@qq.com

甲状腺结节指甲状腺组织内的病灶,是甲状腺细胞在局部异常生长所引起的散在病变,通过超声及其他相关影像学检查可以鉴别出甲状腺的病变组织和正常组织^[1]。其病因与生活习惯(如碘的摄入量、硒的摄入量)、环境因素、遗传因素等相关,一般临床症状不明显,结节体积较大者,可出现不同程度的颈部不适及压迫感,少数患者实验室检查提示甲状腺功能异常^[2]。甲状腺疾病可分为功能性和肿瘤性两种,功能性疾病可导致甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退,而肿瘤性疾病可分为良性结节和恶性肿瘤,良性结节包括结节性甲状腺肿、甲状腺腺瘤、甲状腺囊性病变以及结节合并慢性淋巴细胞性甲状腺炎^[3]。近年来,甲状腺结节的患病率显著增加,这可能与现代医学诊断工具甲状腺B超的高分辨率有关^[4]。当甲状腺组织中钠碘同向转运蛋白(sodium iodine symporter, NIS)表达异常时,甲状腺内部结构随之发生改变,相应的超声学也会提示其病变部位,这与中医玄府存在共通之处。玄府无处不在,甲状腺结构中也存在玄府。玄府闭塞不通、开合不利时,甲状腺组织也会随之发生病变(超声提示甲状腺结节样改变,内部结构分为囊性、实性、海绵状等,分类为TI-RADS 1类、TI-RADS 2类、TI-RADS 3类、TI-RADS 4A类、TI-RADS 4B类、TI-RADS 4C类等)。所以,开玄府理论对防治甲状腺结节具有重要意义。传统医学认为本病的病因主要与先天禀赋、饮食水土、七情内伤及体质因素相关^[5]。中医根据甲状腺结节的临床症状,将其归为“癭病”范畴,认为其病机多为血瘀、痰凝、气滞。王旭教授^[6]认为甲状腺结节主要为“气滞、痰凝”壅滞于颈前所致,其病位主要在肝脾,久则及肾,治疗以理气解郁、化痰散结为主。

1 玄府的概念

“玄府”一词肇始于《黄帝内经》,在中医的历史长河中,经过历代医家不断地探索,丰富其作为中医藏象理论的内涵。古代医学将汗孔、气门、鬼门等比作狭义玄府。至金元时期,刘完素^[7]对玄府的概念进一步分析,指出玄府存在于世间万物,无处不有,人体各个组织结构中,也有玄府微观结构的存在。常富业^[8-13]等认为玄府形态上与腠理相似,结构及功能又不同于腠理,指出玄府乃至微至细、遍布机体各处、无处不在,属于人体气机升降的道路门户、气血津液运行的纹理

通路、物质与信息交流的场所通道,具有使气机通达、津液运行、气血渗灌、神机运转的功能,即广义玄府。一些学者提出了玄府细胞膜假说、玄府细胞间隙说、玄府离子通道说等科学假说,并经过了临床验证,进一步说明玄府结构至微至细,万物悉具。王明杰^[14]归纳刘完素关于玄府的论述,认为玄府的特性有3点:(1)广泛存在性。即玄府于机体各处,各个层面均有,内至五脏六腑,外至四肢百骸及皮肤孔窍;(2)结构形态微观性。所谓微玄府,即玄府的形态玄冥幽微,非肉眼所窥见的极细微结构;(3)开阖通利性。其中开阖通利性又包含3个特性:一为玄府功能全面性,玄府为气机升降运行及气血精津液的通流之路;二为数量未知性;三为窍道合一性,以通为用。玄府贵开忌阖,只有开阖有度,才能使生命活动正常进行。

2 玄府的生理病理状态

玄府作为气机升降之门户、气液通行之道路、神机运转之枢轴、阴阳调和之孔窍,支撑着人体基本生命活动。玄府枢纽通畅,机体气血津液得以正常运行,则神机正常运转。玄府的基本病机为郁闭不通或开通太过,宣通达郁为治疗玄府郁闭的主要原则。玄府闭塞不通,导致气血、津液、荣卫、精神不能出入升降,玄府郁闭加重,而产生气病、血病、水病、神病等诸多疾病。正如朱丹溪云:“一有佛郁,百病生焉”,玄府郁闭程度不同,病变轻重也不一。常富业^[15]等提出微玄府结构玄冥幽微,肉眼不可窥见,遍布全身,是无物不有的至细至微的结构,任何结构层次发生的病变都可以归结为玄府病变。

甲状腺结节属于中医“癭病”范畴,大多数学者^[16-18]认为其中医基本病机为气滞、痰凝、血瘀阻塞于颈部,病位在肝脾,肝郁气滞、脾伤气结,气滞则津停,脾虚生痰湿,痰气交阻,血行不畅,气、痰、瘀三者合而为癭病。气血津液相辅相成,津能载气、气能行津、血随气行,当玄府不通或郁闭加重时,津液阻滞不通,则导致气滞、痰凝、血瘀阻滞于颈前,而导致甲状腺内部组织及细胞结构发生变化,轻者可导致甲状腺结节(结节样、囊性、海绵状病变)的发生,重者可发展为甲状腺癌等相关疾病。

3 玄府的现代医学认识

玄府“至微至细、无处不在”,刘完素^[9]认为玄府属于中医机体结构中最细小的单位,与现代医学离子

通道结构及功能有共通性,离子通道由跨膜蛋白构成,是生物体内信息传递的基本单位^[20]。离子通道对膜蛋白管道提供了孔隙,离子沿着它们的电化学梯度快速、高度选择性严格控制移动^[21]。与水通道蛋白结构也存在相似之处,对人体的细胞组织器官及全身的水平衡有着重要作用^[22]。现代医学甲状腺是由许多球状结构组成,称为甲状腺滤泡,由滤泡间细胞外基质和毛细血管网支撑。每个滤泡都是甲状腺的一个重要结构和功能单位。甲状腺细胞间隙是一个细胞与另一个细胞的空间,是细胞之间的交流与细胞分泌的化学物质信号传递的场所。所以,玄府的结构与细胞间隙在形态、功能等方面均具有较高的相关性,临床通过结合“玄府理论”运用中药多基因、多靶点等作用,治疗甲状腺相关疾病也存在一定的价值^[23]。

4 玄府郁闭为 NIS 表达失常的重要变化

钠-碘转运体(NIS)是甲状腺滤泡细胞基底外侧膜的镶嵌蛋白,其功能是介导细胞外的碘离子逆浓度梯度主动转运进入甲状腺滤泡细胞内,是甲状腺激素合成的基础^[24-25]。当甲状腺玄府失司,细胞膜蛋白表达及分子转运发生异常,使甲状腺结构及功能发生病变;其发病因素与硒、碘两种微量元素密切相关,当两者发生异常时,会使甲状腺的功能紊乱和结构异常,导致甲状腺结节的发生^[26]。

4.1 微量元素碘与 NIS 的关联 无论碘过量或碘缺乏,长期碘营养障碍均可影响 NIS 的表达^[27],增加甲状腺结节的患病率^[28-29]。研究发现^[30]当碘摄入量超过生理需要时,钠-碘转运体系统会关闭,阻碍碘进入甲状腺细胞,维持细胞内碘的稳定并使甲状腺分泌恢复至接近正常;当 NIS 系统失常时,大量的碘堆积于细胞内,进而形成结节。碘缺乏时,NIS mRNA 表达增强,加快甲状腺的聚碘能力;高碘抑制 NIS mRNA 的转录和表达,以防止碘过量对甲状腺组织造成损伤,形成甲状腺疾病^[31]。国外学者^[32]采用免疫组织化学方法分析了生活在碘充足区和碘严重缺乏区的甲状腺结节和非结节样本(对照组),研究结果显示,来自碘充足地区的结节 hNIS 免疫染色弱或无,而来自碘缺乏地区的几乎所有结节 hNIS 染色阳性;异质性 hNIS 染色在碘缺乏样本中普遍存在;hNIS 位于缺碘地区所有结节样的细胞膜上,而在碘充足地区的结节样细胞膜上其存在不到 40%。得出结论为 hNIS 在缺碘的

NFTNs 细胞膜上有充分的表达和适当的定位,其体内表达受碘供应的调节。

4.2 微量元素硒与 NIS 的关联 当机体缺硒时,NIS 表达也会发生异常。白超^[33]等经实验研究证实了性别、尿碘高、血清硒低是甲状腺癌患病的重要危险因素。全宗喜^[34]等对硒缺乏症的雏鸡甲状腺超微结构进行观察,发现在硒缺乏的情况下,雏鸡甲状腺的超微结构受到了严重损害,尤其是甲状腺滤泡细胞膜的结构,进而影响甲状腺细胞功能。硒元素的缺乏被认为对免疫细胞的激活、分化及增殖产生负面影响,低硒介导免疫炎症反应增加患甲状腺癌的风险^[35]。国外研究证明^[36]硒可以增加 NIS 的表达和活性,NIS 的表达由硫氧还蛋白(TXN)/脱嘧啶核酸内切酶 1(Ape1)通过 TSH/Se 依赖的机制控制。NIS 的表达受促甲状腺激素(TSH)的刺激,并需要成对 Pax8 与其启动子结合。Se 的刺激作用发生在转录水平,在 NIS 上游增强子中含有 Pax8 结合位点的 NIS 启动子能观察到 Se 的刺激作用,Se 增加了 Pax8 的表达及其 DNA 结合能力,然而在 Pax8 沉默的大鼠甲状腺细胞中 NIS 对 Se 没有反应。实验通过抑制脱嘧啶核酸内切酶 1(Ape1)和硫氧还蛋白还原酶-1(TXNRD1)的功能,发现这两种酶对 TSH 和 TSH+Se 刺激 Pax8 活性至关重要,并介导 NIS 对 Se 处理的反应;说明了这种效应依赖于脱嘧啶核酸内切酶 1(Ape1)和硫氧还蛋白(TXN)/硫氧还蛋白还原酶-1(TXNRD1)的氧化还原功能,控制 Pax8 的 DNA 结合活性。

5 开通玄府是防治甲状腺结节的基本方法

5.1 中药内服开玄法 甲状腺结节是指颈部出现一个或多个组织结构异常的团块,早期西医尚无良好的干预措施,手术后可能发生甲减等不良反应,而中药能缩小甲状腺结节,改善临床症状,且副作用较小,故大多数人选择采用中药保守治疗。中医以理气化痰、行气活血、软坚散结开玄法,使钠碘转运正常,保证 NIS 的正常表达,以达到缩小甚至消除甲状腺结节的目。王琳^[37]运用疏肝理气、化痰活血开玄法治疗甲状腺结节,临床疗效较好;张勇前^[38]等运用益气化痰方治疗甲状腺结节,结果显示,益气化痰方能明显缩小结节的体积及结节的最大直径;姚玥含^[39]在中药化痰祛瘀散结方对甲状腺结节的治疗效果研究中,将 100 例甲状腺结节患者分别采用常规西药治疗(对照

组)和中药化痰祛瘀散结方治疗(观察组),结果显示观察组有效率优于对照组。林达秋^[40]临床观察海藻玉壶汤治疗痰结血瘀型结节性甲状腺肿 30 例,治疗后甲状腺结节直径和横截面积均明显小于治疗前,且在治疗前 FT3、FT4、TSH 指标正常前提下治疗后也均无明显差异,随即得出结论海藻玉壶汤治疗结节性甲状腺肿(痰结血瘀型),疗效良好。张亚兵^[41]等对疏肝健脾化痰方治疗肝郁痰凝型良性甲状腺结节临床观察,结果显示本方可有效缓解临床症状,并缩小结节体积,临床疗效显著。综上所述,针对甲状腺结节的病因,采用理气、活血、散结开通玄府法治疗,疗效确切。

5.2 中药外敷开玄法 罗再琼^[42]等认为玄府无器不有,具有启闭开阖似孔门的基础结构,分为体表之玄府、脉络之玄府、脏腑官窍之玄府,对气血津液的正常运行有调和作用。中药外治法与内治法有异曲同工之妙,采用中药外敷通过体表玄府通道透皮吸收,使药物渗透到甲状腺结节组织,使局部毛细血管扩张,具有增加药物浓度交换、加快吸收速度及局部代谢、缓解疼痛、促进损伤组织及功能恢复等作用。柴淑芳^[43]等临床观察中药联合远红外线照射治疗甲状腺结节 45 例,结果显示治疗组结节体积及甲功(TSH、TPOAb、TGAb)均有改善。张俊玲^[44]等运用中药穴位贴敷法,辨证取穴、选方治疗甲状腺结节,临床疗效较好。黄皓月^[45]等采用山珍颗粒内服联合中药外敷治疗良性甲状腺结节取得良好疗效。当甲状腺滤泡细胞基底外侧膜的 NIS 表达发生异常时,使用中药外敷局部透皮作用于甲状腺组织,开通其玄府结构,维持细胞内外离子平衡,达到未病先防、既病防变的治疗目的。

5.3 针刺温灸通络开玄法 孙思邈《备急千金要方》曰:“凡病皆由血气瘀滞不得宣通,针以开导之。”甲状腺结节是由气滞、痰凝、血瘀搏结于颈部,阻塞甲状腺局部经脉所致。黄石玺教授^[46]善用毫火针疗法,利用其温热之力激发局部经气,使气血运行通畅,起到活血化瘀,化痰散结的疗效。徐颖^[47]等采用针灸围刺联合药物疗法,对结节处围刺辅以丰隆、血海、太冲泻法,天突、中脘、曲池、三阴交、阴陵泉平补平泻,上巨虚(温针灸)配合每周艾灸结节处、石门和上巨虚,每个部位 15 min,隔日 1 次,通过对 70 例良性甲状腺

结节患者治疗 4 个疗程,结果表明针灸围刺联合西药治疗效果优于单用甲状腺激素治疗。李志娟^[48]等采用金针治疗甲状腺结节,结果显示金针疗法可缩小甲状腺结节的大小。袁莎莎^[49]等运用针刺配合雷火神针治疗甲状腺结节,结果显示加用雷火神针在甲状腺结节周围组织进行实按灸疗效优于单纯针刺组。拓珺^[50]等对平消胶囊配合针灸治疗甲状腺结节进行观察,治疗组在服用中成药基础上予以结节处围刺,配穴取三阴交、中脘、阴陵泉、天突、太冲、丰隆、血海,每周艾灸上巨虚、石门和结节处,结果显示甲状腺结节的最大直径和体积均有缩小。玄府结构分布广泛,至微至细结构隶属于孙络进一步分化,孙络属于人体最细小的络脉,将经络与玄府联系起来,依靠经络的传导开通玄府,使气血津液、神机出入,体用如一^[51]。采用临证取穴、循经取穴、上病下取等针刺法,使脏腑调和,塞滞自通,有利于恢复甲状腺组织及功能。

6 总结

甲状腺结节患病率逐年增加,西医临床治疗以放射性碘 131 治疗、经皮无水乙醇注射治疗、射频消融治疗、组织间激光消融法、手术治疗为主,副作用较多,且易复发。甲状腺和甲状腺外组织中的活性碘(I)转运是由 Na⁺/I⁻协同转运体(NIS)介导的,在甲状腺中,NIS 介导的碘摄取在甲状腺激素(TH)生物合成中起着关键作用^[52-53]。有研究^[54]显示部分患者晚期转移性分化型甲状腺癌(DTC)预后不良,主要是由于碘化钠同向转运体(NIS)表达减少、NIS 靶向细胞膜减少或二者兼而有之使 RAI 治疗的疗效降低。中医对甲状腺结节病机的认识多考虑气滞、痰凝、血瘀阻塞于颈部,导致玄府失司,影响甲状腺细胞基底膜 NIS 的表达,进而导致甲状腺发生结节样病变,中医有内服、外治等多种治疗方法,以理气解郁、活血化瘀、化痰散结开玄法为主,且副作用较小,对甲状腺结节体积缩小及功能恢复有较好的临床应用价值^[55]。玄府闭塞是发病的关键所在,开通玄府是治疗甲状腺结节的基本方法,本文从“玄府”的新视角认识甲状腺结节的病因病机,并提出新的治疗思路和方法,以期提高中医药治疗甲状腺结节的临床疗效。

参考文献:

[1] 中华医学会超声医学分会浅表器官和血管学组, 中国甲

- 状腺与乳腺超声人工智能联盟. 2020 甲状腺结节超声恶性危险分层, 中国指南: C-TIRADS[J]. 中华超声影像学杂志, 2021, 30(3): 185-200.
- [2] 上海市中西医结合学会甲状腺疾病专业委员会, 全国甲状腺疾病中西医结合诊治专家组. 《甲状腺结节及相关疾病热消融中西医结合诊疗指南》(2021 版)[J]. 中国卫生标准管理, 2022, 13(7): 1-7.
- [3] ZHANG X Y, LEE V S, RONG J, et al. Deep convolutional neural networks in thyroid disease detection: a multi-classification comparison by ultrasonography and computed tomography [J]. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 2022, 220: 106823.
- [4] POPOVENIUC G, JONKLAAS J. Thyroid nodules[J]. *Med Clin North Am*, 2012, 96(2): 329-349.
- [5] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 2 版. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 316.
- [6] 居静, 王旭. 王旭从痰论治良性甲状腺结节经验[J]. 湖北中医药大学学报, 2017, 19(5): 113-115.
- [7] 刘完素. 素问玄机原病式[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 35.
- [8] 常富业, 王永炎, 高颖, 等. 玄府概念诠释(一)—玄府相关名词演变轨迹[J]. 北京中医药大学学报, 2004, 27(6): 1-3.
- [9] 常富业, 王永炎, 高颖, 等. 玄府概念诠释(二)—腠理的历史演变与比较[J]. 北京中医药大学学报, 2005, 28(1): 8-9.
- [10] 常富业, 王永炎, 高颖, 等. 玄府概念诠释(三)—玄府的历史演变轨迹与述评[J]. 北京中医药大学学报, 2005, 28(2): 5-6.
- [11] 常富业, 王永炎, 高颖, 等. 玄府概念诠释(四)—玄府为气升降出入之门户[J]. 北京中医药大学学报, 2005, 28(3): 10-12.
- [12] 常富业, 杨宝琴, 王永炎, 等. 玄府概念诠释(五)—玄府流通气液功能的探讨[J]. 北京中医药大学学报, 2005, 28(4): 13-15.
- [13] 常富业, 王永炎, 高颖, 等. 玄府概念诠释(六)—玄府为神机运转之道路门户[J]. 北京中医药大学学报, 2005, 28(5): 12-13.
- [14] 王明杰. “玄府”论[J]. 成都中医学院学报, 1985(3): 1-4.
- [15] 常富业, 王永炎, 高颖, 等. 论开通玄府[J]. 中国临床康复, 2005, 9(39): 128-129, 132.
- [16] 陈旭冯, 许斌. 瘰疬的中医诊疗理论框架的沿革和浅析[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(1): 115-119.
- [17] 孙鑫, 高天舒. 益气健脾法治疗甲状腺结节[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(4): 221-222.
- [18] 黄钰萍, 李崇超. 陈实功论治瘰疬理法方药浅谈浅探[J]. 浙江中医药大学学报, 2016, 40(7): 538-539, 548.
- [19] 刘完素. 素问玄机原病式. 引自金元四大家医学全书·刘完素医学文集[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1994: 11-37.
- [20] 郑国庆. 玄府与离子通道的比较研究及中风病的分子机制[J]. 浙江中西医结合杂志, 2002, 12(12): 755-756.
- [21] NEVERISKY D L, ABBOTT G W. Ion channel-transporter interactions[J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2015, 51(4): 257-267.
- [22] 张天娥, 罗再琼, 张勤修, 等. 玄府与水通道蛋白的比较[J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(7): 1110-1111.
- [23] 吕艳, 陈艳奇, 范源. 基于数据挖掘和网络药理学探讨中医药治疗甲状腺功能减退症的用药规律及作用机制[J]. 云南中医学院学报, 2022, 45(5): 79-87.
- [24] RIESCO-EIZGUIRRE G, SANTISTEBAN P, VIEJA A D I. The complex regulation of NIS expression and activity in thyroid and extrathyroidal tissues [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2021, 28(10): T141-T165.
- [25] CAI X, WANG R, TAN J, et al. Mechanisms of regulating NIS transport to the cell membrane and redifferentiation therapy in thyroid cancer [J]. *Clinical and translational oncology*, 2021, 23(12): 2403-2414.
- [26] 辛笑笑, 杨静, 李绍英, 等. 甲状腺体积和结节与硒营养状况的相关性研究[J]. 中医临床医师杂志(电子版), 2017, 11(10): 1701-1705.
- [27] 马晔, 沈美萍. 不同碘摄入量对大鼠促甲状腺激素受体 mRNA 与钠碘转运体蛋白表达的影响[J]. 中国普通外科杂志, 2012, 21(5): 540-543.
- [28] KOCAK M, EREM C, DEGER O, et al. Current prevalence of goiter determined by ultrasonography and associated risk factors in a formerly iodine-deficient area of Turkey [J]. *Endocrine*, 2014, 47(1): 290-298.
- [29] ZHU Y, TONG M K, WANG Y Y, et al. Prevalence of thyroid nodules and its association with water iodine among Chinese men and women [J]. *Environ Res*, 2022, 212(Pt B): 113270.
- [30] BURGI H. Iodine excess [J]. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2010, 24(1): 107-115.
- [31] 聂秀玲, 孙云, 李兰英, 等. 碘对大鼠体内及体外甲状腺钠碘转运体 mRNA 表达的调节 [J]. 中国地方病学杂志, 2005, 24(6): 625-627.

- [32] SCIPIONI A, FERRETTI E, SODA G, et al. hNIS protein in thyroid: the iodine supply influences its expression and localization[J]. *Thyroid*, 2007, 17(7): 613-618.
- [33] 白超, 杨雯雯, 张丽, 等. 微量元素碘、硒、铜、锌与甲状腺乳头状癌的相关性研究[J]. *新疆医学*, 2019, 49(3): 235-239.
- [34] 仝宗喜, 赵帅兵, 李鹏伟, 等. 硒缺乏症雏鸡甲状腺超微结构观察[J]. *中国家禽*, 2008, 30(12): 29-31.
- [35] ZIMMERMANN M B, GALETTI V. Iodine intake as a risk factor for thyroid cancer: a comprehensive review of animal and human studies[J]. *Thyroid Res*, 2015, 8: 8.
- [36] LEONI S G, SASTRE-PERONA A, DE L V A, et al. Selenium increases thyroid-stimulating hormone-induced Sodium/Iodide symporter expression through Thio-redoxin/Apurinic/Apyrimidinic endonuclease1-dependent regulation of paired box 8 binding activity [J]. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2016, 24(15): 855-866.
- [37] 王琳. 疏肝理气化痰活血中药对甲状腺结节的治疗效果分析[J]. *实用中西医结合临床*, 2018, 18(1): 18-19.
- [38] 张勇前, 邵智谦, 邵迎新, 等. 益气化痰方治疗甲状腺结节 100 例临床观察[J]. *世界中西医结合杂志*, 2016, 11(9): 1245-1247, 1251.
- [39] 姚玥含. 中药化痰祛瘀散结方对甲状腺结节的治疗效果研究[J]. *中国医药指南*, 2017, 15(15): 178-179.
- [40] 林达秋. 海藻玉壶汤治疗结节性甲状腺肿(痰结血瘀)30 例临床观察[J]. *实用中医内科杂志*, 2018, 32(5): 7-9.
- [41] 张亚兵, 张莹雯, 彭艳芳, 等. 疏肝健脾化痰方治疗肝郁痰凝型良性甲状腺结节临床观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(30): 3356-3358.
- [42] 罗再琼, 黄文强, 杨九一, 等. “玄府”: 藏象理论的微观结构[J]. *中医杂志*, 2011, 52(16): 1354-1356.
- [43] 柴淑芳, 吴鸣, 孔祥东, 等. 中药塌渍联合远红外线照射治疗甲状腺结节 45 例[J]. *河南中医*, 2020, 40(12): 1883-1886.
- [44] 张俊玲, 王莹, 任佩铎, 等. 中药穴位贴敷治疗甲状腺结节的临床观察[J]. *中国民间疗法*. 2020, 28(16): 37-39.
- [45] 黄皓月, 魏华, 张园. 山珍颗粒内服联合中药外治治疗甲状腺良性结节临床观察[J]. *中医临床研究*, 2019, 11(7): 84-86.
- [46] 魏珂, 柳杨, 黄石玺. 黄石玺应用毫火针联合电针治疗良性甲状腺结节[J]. *中医民间疗法*, 2020, 28(12): 36-38.
- [47] 徐颖, 李涛, 鲁超, 等. 针灸围刺法治疗良性甲状腺结节 70 例疗效观察[J]. *中国医药指南*, 2019, 17(13): 22-23.
- [48] 李志娟, 王鑫, 刘璐, 等. 六寸金针透刺治疗甲状腺结节临床研究[J]. *针灸临床杂志*, 2021, 37(1): 53-57.
- [49] 袁莎莎, 丁晓嵩, 刘飞. 针刺配合雷火神针治疗甲状腺结节[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2016, 16(94): 196.
- [50] 拓珺, 白海涛, 冯彤丹, 等. 平消胶囊配合针灸治疗甲状腺结节疗效观察[J]. *黑龙江医药*, 2021, 34(1): 110-112.
- [51] 吴双. 浅析“开通玄府”针刺法治疗便秘的临床思路[J]. *中医药通报*, 2019, 18(4): 25-27.
- [52] RAVERA S, REYNA-NEYRA A, FERRANDINO G, et al. The Sodium/Iodide symporter(NIS): molecular physiology and preclinical and clinical applications[J]. *Annu Rev Physiol*, 2017, 79: 261-289.
- [53] CHUNG J K, KIM H W, YOUN H, et al. Sodium iodide symporter(NIS) in the management of patients with thyroid carcinoma[J]. *Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 52(5): 325-326.
- [54] ALOTAIBI H, TUZLAKOGLU-ÖZTURK M, TAZEBAY UH. The Thyroid Na⁺/I⁻ symporter: molecular characterization and genomic regulation[J]. *Mol Imaging Radionucl Ther*, 2017, 26(Suppl1): 92-101.
- [55] 范丽萍, 余江毅. 消瘿丸联合龙血竭胶囊治疗甲状腺结节 37 例疗效观察[J]. *云南中医学院学报*, 2013, 36(5): 44-46.