论著。

补肾健脾疏肝方治疗桥本氏甲状腺炎的 临床研究

陈思兰 李桂芹 高冬梅

【摘要】目的 观察自拟补肾健脾疏肝方联合小剂量优甲乐治疗桥本氏甲状腺炎继发亚临床甲状腺机能减退患者的疗效。方法 将 50 例此类患者随机分为两组,对照组口服左甲状腺素钠每天 25 ug,治疗组在此基础上加服中药补肾健脾疏肝方。两组均以 3 个月为一疗程,共治疗二个疗程。结果 在中医证候总疗效,中医证候积分神疲乏力、畏寒肢冷、便溏、急躁易怒症状以及甲状腺功能指标:促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH) 和免疫指标:血清甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)方面,治疗组均明显优于对照组(P < 0.05)。结论 补肾健脾疏肝方治疗桥本氏甲状腺炎继发亚临床甲减有较好疗效。

【关键词】 桥本氏甲状腺炎; 亚临床甲状腺功能减退; 中西医结合治疗; 补肾健脾疏肝方

【中图分类号】 R581.4 【文献标识码】 A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2013.04.002

Clinical studies of reinforcing kidney and strengthening spleen and soothing liver prescription on treating Hashimoto's thyroiditis CHEN Si-lan, LI Gui-qin, GAO Dong-mei. Department of Endocrinology, Guang' anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China Corresponding author; CHEN Si-lan, E-mail; CSL2196@126.com

[Abstract] Objective To probe into the efficacy of the "reinforcing kidney and strengthening spleen and soothing liver prescription" in treating the Hashimoto's thyroiditis concomitant subclinical hypothyroidism. Methods 50 diagnosed Hashimoto's thyroiditis concomitant subclinical hypothyroidism patients were randomly divided into two groups on the principle of randomized control in clinical trials. The control group was treated by taking levothyroxine sodium(L-T4Na) orally (25 μ g per day); the treatment group was treated by taking reinforcing kidney and strengthening spleen and soothing liver prescription orally one dose per day as supplement to the L-T4Na taken orally. Two courses of treatment each lasting three month were given to both groups. Results In terms of TCM syndrome efficacy assessment, TCM syndrome score assessments such as the lassitude, intolerance to cold, cold hands and feet, loose stool, irascibility, and thyroid stimulating hormone level as well as thyroid autoantibodies TPOAb and TGAb, when compared between the groups, the treatment group was associated with better efficacy (P < 0.05). Conclusion reinforcing kidney and strengthening spleen and soothing liver prescription proved to have an excellent treatment effect to the Hashimoto's thyroiditis concomitant subclinical hypothyroidism.

[Key words] Hashimoto's thyroiditis; Subclinical hypothyroidism; Clinical studies; Reinforcing kidney and strengthening spleen and soothing liver Prescription

桥本氏甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis)是公认

的器官特异性自身免疫病,病机可能为淋巴细胞对甲状腺抗原变得敏感,产生与其发生反应的自身抗体^[1]。病理表现为严重的淋巴细胞浸润,破坏正常的甲状腺总体结构^[1]。特征是存在高滴度的甲状腺自身抗体——甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)和甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)^[1]。西医治疗仅在甲

基金项目:中国中医科学院名医名家传承项目(CM20121003); 中国中医科学院优势病种研究项目(CACMS08Y003)

作者单位:100053 北京,中国中医研究院广安门医院内分泌科(陈思兰);北京中医药大学针灸推拿学院(李桂芹、高冬梅)

作者简介:陈思兰(1962 -),女,本科,副主任医师。研究方向: 内分泌疾病基础与临床。E-mail: CSL2196@126.com

减或亚临床甲减时给予左甲状腺素钠替代治疗,或当甲状腺局部迅速肿大伴压痛时予糖皮质激素治疗。 笔者从事内分泌基础研究和临床医疗工作 28 年,擅长于中西医结合治疗内分泌疾病。近几年来随着人们生活节奏的加快,工作压力的增强,桥本氏甲状腺炎的发病率呈逐年递增趋势,笔者自拟补肾健脾疏肝方用于治疗桥本氏甲状腺炎患者,取得了较好的临床疗效,积累了一些临床经验。故自 2011 年 2 月至2013 年 1 月由门诊收治该病患者 50 例,系统观察补肾健脾疏肝方治疗桥本氏甲状腺炎继发亚临床甲状腺机能减退的临床效果,旨在探索中医药治疗桥本氏甲状腺炎的有效方法。现总结报道如下:

1 对象与方法

1.1 一般资料

研究对象为 2011 年 2 月至 2013 年 1 月在广安门医院门诊收治的符合纳入标准的患者 54 例,按随机数字表法分为两组,治疗期间治疗组和对照组各脱落 2 例。总剩余共 50 例。其中对照组 25 例,男 2 例,女 23 例,年龄 27~62 岁,平均年龄(41.80 ± 2.37)岁;病程 3.5 个月至 5 年,平均病程(2.29 ± 0.31)年。治疗组 25 例,男 1 例,女 24 例,年龄 28~63 岁,平均年龄(42.24 ± 2.32)岁;病程 3 个月至 5 年,平均病程(2.19 ± 0.30)年。两组患者性别经卡方检验,年龄和治疗前中医证候积分经Mann-Whitney检验,病程及治疗前血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺素(TSH)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)水平经两组独立样本 t 检验比较差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。

1.2 纳入标准

1.2.1 西医诊断标准 按照 2008 年 4 月中华医学 会内分泌分会在《中国甲状腺疾病诊治指南》中提 出的桥本氏甲状腺炎诊断标准:(1)甲状腺肿大、韧 性增强,或有峡部大或不对称,或伴结节;(2)具有典型临床表现的患者,血中 TPOAb 或 TgAb 阳性。同时确诊为亚临床甲状腺机能减退即血清甲状腺激素水平测定促甲状腺素(TSH)增高,而游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)和游离甲状腺素(FT4)正常。

1.2.2 中医诊断标准 因目前尚缺乏关于本病中 医证型的权威标准,故参照《中药新药临床研究指 导原则(试行)》^[2]和《中医内科学》^[3]中瘿病的证 型标准,证属脾肾两虚兼夹肝郁型的患者。主证: 颈前瘿肿或压迫感,神疲乏力、便溏、急燥易怒、自 汗或盗汗、腰酸。次症:畏寒肢冷、浮肿、食少纳呆、 食后腹胀、善太息、健忘、眠差,舌质淡苔白、脉沉 细。具备以上主症 3 项,次证 2 项即可诊断人组。 并制定中医证候积分评分标准。

1.3 治疗方法

所有入选患者具有典型临床表现,二次检查血中 TPOAb 或 TgAb 阳性,且促甲状腺素(TSH)增高,超声提示:甲状腺弥漫性不均质改变,或伴结节。故均予小剂量甲状腺素治疗。对照组仅口服左甲状腺素钠(每天 12.5 ug)。治疗组在此基础上加服中药补肾健脾疏肝方:熟地黄 15 g、山萸肉 15 g、山药 20 g、茯苓 15 g、泽泻 10 g、丹皮 10 g、太子参15 g、麦冬 10 g、五味子 10 g、白术 20 g、生黄芪 20 g、生地黄 15 g、柴胡 10 g、白芍 10 g、夏枯草 15 g、浙贝母 15 g、郁金 10 g。每天一剂,制成中药颗粒,早晚分 2 次服。两组均以 3 个月为一疗程,共治疗二个疗程。

1.4 观察方法

两组治疗前后各进行一次中医证候积分评定(见表1);测定甲状腺激素水平:游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺素(TSH)及甲状腺自身抗体滴度:甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)。

症状	积分					
	3 分	2分	1分	0分		
颈前压迫感	自觉压迫感明显,难以忍受	自觉压迫感,可忍受	压迫感较轻或触之才觉	症状无或消失		
神疲乏力	疲劳于休息后不能恢复,不能胜任 工作	疲劳于休息后可缓解,不耐重工 作或持久工作	易疲劳,但可胜任日常工作	症状无或消失		
畏寒肢冷	肢冷畏寒,得温难减	肢冷,身畏寒,得温或加衣物缓解	肢端不温,喜温	症状无或消失		
便溏	稀便,3次/日以上	软便、溏便,3次/日,或稀便1~2次/日	软便,成堆不成形,1~2次/日	症状无或消失		
急躁易怒	烦躁发怒,难以自我控制	易烦躁发怒,但多能控制	情绪不稳定,偶有烦躁发怒	症状无或消失		

表 1 中医证候积分评分标准表

1.5 疗效评定标准

1.5.1 中医证候疗效评定标准 按照《中药新药临床研究指导原则(试行)》。临床痊愈:中医临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少≥95%。显效:中医临床症状、体征明显改善,证候积分减少≥70%。有效:中医临床症状、体征均有好转,证候积分减少≥30%。无效:中医临床症状、体征均无明显改善,甚或病情加重,证候积分减少不足30%。计算公式(尼莫地平法):[(治疗前积分 - 治疗后积分)÷治疗前积分]100%。

1.5.2 理化指标评定标准 以治疗前后指标值变化作为判断疗效依据。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计分析软件,中医证候总疗效比较为计数资料,采用两组独立样本等级资料比较的 Mann-Whitney 秩和检验。计量资料采用均数 \pm 标准差($\overline{x} \pm s$)表示,中医证候积分组内比较采用Wilcoxon 符号秩和检验,组间比较采用 Mann-Whitney 检验;甲状腺激素水平及血清 TPOAb、TgAb 水平比较为计量资料,组内治疗前后指标变化采用配对 t 检验,组间指标变化采用两组独立样本 t 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组桥本氏甲状腺炎继发亚临床甲状腺机能减退患者治疗前后中医证候总疗效比较

两组病例中医证候总疗效,经两组独立样本等级资料比较的 Mann-Whitney 秩和检验,Z = -2.041, P = 0.041, P < 0.05, 提示两组病例中医证候总疗效之间差异具有统计学意义,治疗组中医证候总疗效明显优于对照组。见表 2。

表 2 两组患者中医证候总疗效比较

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	25	7	16	2	92%
对照组	25	3	15	7	72%

2.2 两组桥本氏甲状腺炎继发亚临床甲状腺机能减退患者治疗前后中医证候积分比较

治疗前,两组桥本氏甲状腺炎继发亚临床甲状 腺机能减退患者中医证候积分颈前压迫感、神疲乏 力、畏寒肢冷、便溏、急躁易怒颈前压迫感、神疲乏 力、畏寒肢冷、便溏、急躁易怒经 Mann-Whitney 检验 比较差异均无统计学意义(Z值分别为 - 0.516、 -0.021、-0.568、-0.362、-0.195, P 值分别为 0.606、0.983、0.57、0.717、0.846, P值均>0.05),因 此,两组之间具有可比性。治疗后,治疗组患者中医 证候积分颈前压迫感、神疲乏力、畏寒肢冷、便溏、急 躁易怒均较治疗前明显降低,经 Wilcoxon 符号秩和 检验比较差异具有显著统计学意义(Z值分别为 -3.531、-4.261、-3.905、-3.954、-3.727,*P* 值 均为 0.00, P 值均 < 0.01); 对照组患者中医证候积 分畏寒肢冷症状明显降低,经 Wilcoxon 符号秩和检 验比较差异有统计学意义(Z = -3.947, P = 0.000, P < 0.01),颈前压迫感、神疲乏力、便溏症状亦有明 显降低,经 Wilcoxon 符号秩和检验比较差异有统计 学意义(Z值分别为-2.111、-3.014、-3.276,P值 分别为 0.035、0.03、0.01, P 值均 < 0.05), 但急躁易 怒症状无明显降低,经 Wilcoxon 符号秩和检验比较 差异无统计学意义(Z = -1.732, P = 0.083, P >0.05)。组间比较,治疗后两组患者中医证候积分神 疲乏力、畏寒肢冷、便溏、急躁易怒症状经 Mann-Whitney 检验比较差异具有统计学意义(Z值分别为 - 2.141、- 2.095、- 2.556、- 2.805, P 值均 < 0.05)。而颈前压迫感症状经 Mann-Whitney 检验比 较差异无统计学意义(Z = -1.856, P = 0.063, P >0.05)。见表3。

表 3 两组患者中医证候积分变化比较

组别	颈前压迫感	神疲乏力	畏寒肢冷	便溏	急躁易怒
治疗组(n=25)					
治疗前	1. 84 ± 0.94	2.08 ± 0.70	1.80 ± 0.71	1. 88 ± 0.78	1.84 ± 1.03
治疗后	$0.96 \pm 0.84^{\rm b}$	0.88 ± 0.60^{bc}	$0.56 \pm 0.65^{\rm bc}$	0. 80 \pm 0. 71 $^{\rm bc}$	0.84 ± 0.90^{bc}
对照组(n=25)					
治疗前	1.72 ± 0.94	2.08 ± 0.76	1.92 ± 0.91	1.96 ± 0.79	1.92 ± 0.82
治疗后	1. 44 ± 0. 87 ^a	1. 36 ± 0. 86 a	$1.04 \pm 0.84^{\rm b}$	1.40 ± 0.82^{a}	1. 56 ± 0.82

注:组内治疗前后比较 $^{a}P < 0.05$, $^{b}P < 0.01$;组间与对照组比较 $^{c}P < 0.05$ 。

2.3 两组桥本氏甲状腺炎继发亚临床甲状腺机能减退患者治疗前后甲状腺激素水平比较

治疗前,两组桥本氏甲状腺炎继发亚临床甲状 腺机能减退患者 FT3、FT4、TSH 水平经两组独立样 本 t 检验比较差异无统计学意义(t 值分别为 0.614、-1.567、0.00, P 值分别为 0.542、0.124、 1.00, P 值均 > 0.05),因此,两组之间具有可比性。 治疗后,治疗组与对照组两组患者 TSH 水平较治疗 前均有明显降低,经配对 t 检验比较差异具有统计 学意义(t 值分别为 4.866、4.425, P 值分别为 0.00、 0.00, P 值均 < 0.01); 而 FT3、水平无明显降低, 经 配对t检验比较差异无统计学意义(t值分别为 -0.955、-1.173,P 值分别为 0.349、0.089,P 均 > 0.05);FT4 水平亦无明显降低,经配对 t 检验比较 差异无统计学意义(t 值分别为 -1.451、-0.427,P值分别为 0.16、0.673, P 均 > 0.05)。因为本实验 观察对象为亚临床甲减患者。组间比较,治疗后两 组患者 TSH 水平经两组独立样本 t 检验比较差异具 有统计学意义(t=2.638, P=0.012, P<0.05);而 FT3 水平经两组独立样本 t 检验比较差异无统计学 意义(t=0.036, P=0.971, P>0.05); FT4 水平经两 组独立样本 t 检验比较差异无统计学意义(t= 0.385, P = 0.702, P > 0.05), 见表 4_{\circ}

表 4 两组患者治疗前后甲状腺激素水平的变化比较

组别	FT3 (pg/ml)	FT4(ug/ml)	TSH(uIU/ml)
治疗组(n=25)			
治疗前	2.74 ± 0.34	1.20 ± 0.28	8.64 ± 2.92
治疗后	2.88 ± 0.11	1. 17 ± 0. 17	3.35 ± 1.63^{ab}
对照组(n=25)			
治疗前	2.81 ± 0.38	0.95 ± 0.40	8.99 ± 2.96
治疗后	2.85 ± 0.31	1. 18 ± 0.26	4. 97 ± 2. 83 a

注:组内与治疗前比较 $^{a}P<0.01$;组间与对照组比较 $^{b}P<0.05$

2.4 两组桥本氏甲状腺炎继发亚临床甲状腺机能减退患者治疗前后血清 TPOAb、TgAb 水平比较

治疗前,两组桥本氏甲状腺炎继发亚临床甲状腺机能减退患者血清 TPOAb、TgAb 水平经两组独立样本 t 检验比较差异无统计学意义(t 值分别为 -0.67、-0.264,P 值分别为 0.506、0.793,P 值均>0.05),因此,两组之间具有可比性。治疗后,治疗组与对照组两组患者血清 TPOAb 水平较治疗前均有明显降低,经配对 t 检验比较差异具有统计学意义(t 值分别为 11.283、5.739,P 值分别为 0.00、

0.00,P 值均 < 0.01); TgAb 水平较治疗前亦均有明显降低,经配对 t 检验比较差异具有统计学意义 (t 值分别为 8.003、7.237,P 值分别为 0.00、0.00,P 值均 < 0.01)。组间比较,治疗后两组患者血清TPOAb、TgAb 水平经两组独立样本 t 检验比较差异具有统计学意义(t 值分别为 2.094、2.266,P 值分别为 0.042、0.029,P 值均 < 0.05)。见表 5。

表 5 两组患者治疗前后血清 TPOAb、TgAb 水平的变化比较

组别	TPOAb(U/ml)	TgAb(U/ml)
治疗组(n=25)		
治疗前	378.15 ± 141.2	318. 46 ± 131. 71
治疗后	230. $46 \pm 123. 98^{ab}$	195. 75 \pm 96. 57 ^{ab}
对照组(n=25)		
治疗前	364.43 ± 143.58	299. 84 ± 145. 19
治疗后	298. 47 ± 126. 02 ^a	254. 24 ± 142. 34 ^a

注:组内与治疗前比较 $^{a}P < 0.01$,组间与对照组比较 $^{b}P < 0.05$ 。

3 讨论

桥本氏甲状腺炎是常见的自身免疫性甲状腺疾病,目前西医尚缺乏针对病因的治疗措施,虽然大多数患者对标准化左甲状腺素钠治疗有较好的效果,但有部分患者尽管血清甲状腺激素和 TSH 水平在正常参考值范围内,仍有一些临床症状持续存在,如:记忆力下降、体重增加、疲劳、胃胀痛,身体笨重等^[4];而年老体弱者和心脏疾病者对甲状腺素敏感,即使小剂量使用也可出现心动过速、心律失常、心绞痛、心衰等严重副作用;而且甲状腺激素替代治疗也不能根本改变甲状腺本身的病变。此病初期甲状腺机能正常患者西医无有效的解决办法。中医治疗亦无统一的治疗方法。

本病归属中医学"气瘿"、"肉瘿"、"石瘿"病的范畴,中医认为本病的发生发展与肝、脾、肾三脏密切相关,多因脾肾两虚兼有肝气郁结,以致痰瘀阻滞于颈前。笔者以补肾健脾疏肝为大法,方选六味地黄汤合生脉散,佐以疏肝散结药,自拟补肾健脾疏肝方治疗桥本氏甲状腺炎取得了较好的临床疗效。方中熟地黄、山萸肉、山药、茯苓、泽泻、丹皮、生地黄滋阴补肾;太子参、麦冬、五味子益气养阴;白术、生黄芪益气健脾;柴胡、白芍、郁金养肝柔肝,疏肝解郁;夏枯草、浙贝母化痰散结。动物实验已经证实:六味地黄汤能促进免疫细胞的增值,调节T细胞亚群的百分率[5],还能够促进血清中 IgA、IgG、

IgM 的牛成^[6],对细胞免疫和体液免疫均有调节作 用。生脉散能通过抑制过氧化脂质的生成、提高高 超氧化物歧化酶的活性,而发挥其抗衰老作用[7], 并能够通过刺激淋巴细胞转化、激活细胞因子等机 制调节免疫功能[8]。本实验亦说明补肾健脾疏肝 方能明显改善桥本氏甲状腺炎患者的临床症状,降 低患者血中 TPOAb 或 TgAb 及促甲状腺素(TSH)水 平。临床上多用于治疗轻症甲减者,疗效较好;对 于中、重度甲减患者则多用中药与左甲状腺素钠配 合治疗,这样可减少甲状腺素的用量,降低副作用, 提高疗效。因此,采用中医药治疗能调整机体免疫 功能,改善残存甲状腺细胞功能,促进甲状腺素的 分泌。所以,中药在预防及治疗桥本氏甲状腺炎有很 好前景。值得进一步对单纯中药治疗桥本氏甲状腺 炎进行多中心、大样本的临床观察以及相关的实验研 究。目前尚缺乏中药对桥本氏甲状腺炎的相关研究, 希望广大同仁在今后予以完善。

参考文献

- [1] Kronenberg, H. 威廉姆斯内分泌学[M]. 北京:人民军医出版 社,2011;394-395.
- [2] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行). [M]. 北京:中国医药科技出版社,2002;226-233.
- [3] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社,2007: 315-320
- [4] 向楠. 甲状腺功能减退症[M]. 北京, 中国医药科技出版社, 2010:4-5.
- [5] 李思迪,蒋宁,张小锐,等. 六味地黄汤及其拆方对快速老化小鼠免疫功能的调节作用[J]. 国际药学研究杂志,2010,37(3);222-225.
- [6] 李家伦,雷世庸. 六味地黄汤对免疫功能低下小鼠的药理作用[J]. 中国医药指南,2008,6(16):13-14.
- [7] 丁立忠,马卓,刘小平,等. 人参及生脉散补益作用的实验研究[J]. 湖北中医学院学报,2000,2(3):22-23.
- [8] 廖泽云,李玉山,刘红,等. 生脉散对小鼠免疫和造血功能影响[J]. 中国公共卫生,2007,23(9):1102-1103.

(收稿日期:2013-03-01) (本文编辑:黄凡)

大柴胡汤合茵陈蒿汤加减配合西药治疗急性胆源性胰腺炎的临床研究

许卫华 王微 吕冉 符思

【摘要】目的 探讨大柴胡汤合茵陈蒿汤加减配合常规西药的方法治疗急性胆源性胰腺炎的临床疗效。方法 收集 56 例急性胆源性胰腺炎的患者,随机分为西药对照组(给予常规西药抑酸、抑制胰酶、抗感染、补液等治疗)和中西医结合治疗组(大柴胡汤合茵陈蒿汤加减配合常规西药治疗)各 28 例,比较两组患者的临床疗效、症状缓解时间,比较两组患者血淀粉酶、尿淀粉酶、脂肪酶等实验室指标,并观测两组不良反应发生情况,运用 SPSS 16.5 统计软件进行分析。结果 经秩和检验分析,中西医结合治疗组比西药对照组疗效好,P<0.05;中西医结合治疗组腹胀缓解时间、腹痛缓解时间和首次排便时间较对照组显著缩短,经 t 检验 P<0.05,差异有统计学意义;两组治疗前后血淀粉酶、尿淀粉酶、脂肪酶、白细胞计数、C-反应蛋白均显著下降,经 <math>t 检验 P<0.05;但比较中西医结合治疗组与西药对照组治疗后这些实验室指标,无显著性差异,经 t 检验 P>0.05。结论大柴胡汤合茵陈蒿汤加减配合西药治疗急性胆源性胰腺炎可以有效改善急性胆源性胰腺炎患者的临床症状,缩短患者恢复时间,安全有效。

【关键词】 急性胆源性胰腺炎; 大柴胡汤合茵陈蒿汤; 临床疗效;

【中图分类号】 R657.5+1 【文献标识码】 A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2013.04.003

作者单位:100029 北京,卫生部中日友好医院中医消化科

作者简介: 许卫华(1977 -),女,硕士,主治医师。研究方向: 中西医结合治疗消化系统疾病 E-mail: xuwihua10@163. com

通讯作者:符思(1957 -),主任医师,教授,硕士生导师,中国中西医结合学会老年病专业委员会常务委员,世界中医药学会联合会消化病专业委员会理事。研究方向:中医药治疗消化系统疾病。E-mail: fusibj57@ yahoo. com. cn