

“甲亢方”治疗阴虚火旺型 Graves 病临床疗效及对免疫功能的影响

潘凯瑶¹, 李东玲¹, 刘峰², 季兵²

(1. 广州中医药大学, 广东广州 510006; 2. 广东祈福医院内分泌科, 广东广州 511496)

摘要:【目的】探讨“甲亢方”联合常规西药治疗阴虚火旺型 Graves 病(也称弥漫性毒性甲状腺肿)临床疗效及其对免疫功能的影响。【方法】将 57 例阴虚火旺证 Graves 病患者随机分为对照组 29 例和治疗组 28 例。对照组给予常规抗甲状腺药物(甲巯咪唑)治疗, 治疗组在对照组的基础上加服“甲亢方”治疗, 连续治疗 12 周。观察 2 组患者治疗前后中医证候积分、甲状腺功能指标[促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)]、甲状腺自身免疫指标[促甲状腺素受体抗体(TRAb)、抗甲状腺球蛋白抗体(TgAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)]、血清免疫球蛋白 G(IgG)和白细胞介素 4(IL-4)的变化情况, 并评价 2 组患者的临床疗效和安全性。【结果】(1)治疗 12 周后, 治疗组的总有效率为 96.43%(27/28), 对照组为 86.21%(25/29), 组间比较, 治疗组的临床疗效明显优于对照组($P < 0.05$)。(2)治疗后, 2 组患者的中医证候积分均较治疗前明显下降($P < 0.05$), 且治疗组的下降幅度明显优于对照组($P < 0.05$)。(3)治疗后, 2 组患者的 TSH、FT3、FT4 等甲状腺功能指标均较治疗前明显改善($P < 0.05$), 且治疗组的改善幅度均明显优于对照组($P < 0.05$)。(4)治疗后, 2 组患者的 TRAb、TgAb、TPOAb 等甲状腺自身免疫指标均较治疗前明显改善($P < 0.05$), 且治疗组的改善幅度均明显优于对照组($P < 0.05$)。(5)治疗后, 2 组患者血清 IgG、IL-4 水平均较治疗前明显下降($P < 0.05$), 且治疗组的下降幅度均明显优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。(6)治疗组的不良反应发生率为 7.14%(2/28), 明显低于对照组的 44.83%(13/29), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。【结论】“甲亢方”联合常规西药治疗 Graves 病临床疗效确切, 能够有效降低中医证候积分, 缓解临床不适症状, 改善甲状腺功能, 减轻炎症反应, 促进免疫功能恢复, 且不良反应少, 安全性高。

关键词: 甲亢方; Graves 病; 甲状腺功能; 免疫功能; 炎症反应

中图分类号: R259.811

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2023)09-2190-09

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2023.09.010

Clinical Efficacy of *Jiakang* Prescription in the Treatment of Graves' Disease of Yin Deficiency Resulting in Vigorous Fire Type and Its Effect on Immune Function

PAN Kai-Yao¹, LI Dong-Ling¹, LIU Feng², JI Bing²

(1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006 Guangdong, China; 2. Dept. of Endocrinology, Clifford Hospital, Guangzhou 511496 Guangdong, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of the *Jiakang* Prescription in combination with conventional western medicine for the treatment of Graves' disease with yin deficiency resulting in vigorous fire type and to observe its effect on immune function. **Methods** Fifty-seven cases of Graves' disease patients with yin deficiency resulting in vigorous fire type were randomly divided into 29 cases in the control group and 28 cases in the treatment group. The control group was given conventional anti-thyroid medicine Methimazole Tablets, while the treatment group was treated with *Jiakang* Prescription on the basis of treatment for the control group. Both groups were treated for 12 weeks. Before and after the treatment, the patients in both groups were observed in terms of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, thyroid function indexes of thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT3), and free thyroxine (FT4), thyroid autoimmune indexes of thyrotropin receptor antibody (TRAb), anti-thyroglobulin antibody (TgAb), and thyroid peroxidase antibody

收稿日期: 2022-11-10

作者简介: 潘凯瑶(1996-), 女, 硕士研究生; E-mail: 865382476@qq.com

通信作者: 季兵(1969-), 男, 主任中医师, 硕士研究生导师; E-mail: kaofuman@126.com

基金项目: 广东省中医药局科研项目(编号: 20231259); 广州市卫健委资助项目(编号: 20202A011031)

(TPOAb), serum immunoglobulin G (IgG) and interleukin 4 (IL-4). After treatment, the clinical efficacy and safety of the two groups were evaluated. **Results** (1) After 12 weeks of treatment, the overall effective rate of the treatment group was 96.43% (27/28) and that of the control group was 86.21% (25/29), and the intergroup comparison showed that the clinical efficacy of the treatment group was significantly superior to that of the control group ($P < 0.05$). (2) After treatment, the TCM syndrome scores of patients in both groups were significantly decreased compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the degree of the decrease in the treatment group was significantly superior to that in the control group ($P < 0.05$). (3) After treatment, the thyroid function indices such as TSH, FT3 and FT4 in both groups were significantly improved compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the improvement in the treatment group was significantly superior to that in the control group ($P < 0.05$). (4) After treatment, the thyroid autoimmune indexes such as TRAb, TgAb and TPOAb in both groups were significantly improved compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the improvement in the treatment group was significantly superior to that in the control group ($P < 0.05$). (5) After treatment, serum IgG and IL-4 levels in both groups were significantly decreased compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the degree of the decrease in the treatment group was significantly superior to that in the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). (6) The incidence of adverse reactions in the treatment group was 7.14% (2/28), which was significantly lower than that in the control group [44.83% (13/29)], and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** *Jiakang* Prescription combined with conventional western medicine exerts certain effect in the treatment of Graves' disease. The combined therapy can effectively decrease the TCM syndrome scores, relieve clinical symptoms, improve thyroid function, alleviate inflammatory response and promote immune function recovery, with few adverse effects and high safety.

Keywords: *Jiakang* Prescription; Graves' disease; thyroid function; immune function; inflammatory response

Graves病也称弥漫性毒性甲状腺肿,是指多种病因导致甲状腺腺体本身合成或分泌甲状腺激素过多,从而引起以循环、消化、神经等系统兴奋性增高的一组临床综合征。其发病机制尚未明确,目前公认本病的发生与甲状腺自身免疫反应有关,属于器官特异性自身免疫疾病^[1]。Graves病程长,容易复发,严重影响患者的生活和工作,其并发症多且危害严重,对机体的损害遍布全身,病情严重者甚至可威胁患者生命。常规西医抗甲状腺药物治疗疗效虽肯定,但停药后复发率高、治疗疗程长、不良反应多,可导致白细胞降低、肝功能损害及过敏性皮疹等。近年来,随着中医药对本病的临床研究的日趋深入及对病因病机认识的逐渐透彻,在治疗甲状腺疾病方面的优势日益凸显,临床疗效确切且不断提高,特别是在改善Graves病患者的症状及体征、减少西药不良反应、降低复发率等方面均取得了令人满意的效果,弥补了现代医学治疗Graves病的不足。“甲亢方”是本课题组季兵教授以自身多年治疗甲

状腺疾病的临床经验为基础,抓住Graves病的主要病机特点,以滋阴清热为主,兼顾活血化瘀、化痰散结为治疗原则组方而成的医院协定方。本课题组通过长期临床观察发现,甲亢方治疗Graves病疗效显著,但缺乏系统观察与评价。基于此,本研究进一步观察了甲亢方联合常规西药治疗阴虚火旺型Graves病的临床疗效,并初步探讨其对免疫功能的影响,现将研究结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象及分组 选取2021年4月~2022年6月广东祈福医院内分泌门诊、病房收治的57例阴虚火旺型Graves病患者作为研究对象,根据就诊先后顺序,采用随机数字表法将患者随机分为对照组29例和治疗组28例。本研究符合医学伦理要求并已获得广东祈福医院伦理委员会的审核批准(批件号:212021-059),且所有患者均如实掌握研究方案内容并签署了相关知情同意书。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照中华医学会内分泌学分会制定的《中国甲状腺疾病诊治指南》^[2]中有关Graves病的诊断标准。

1.2.2 中医诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[3]并结合临床实际制定阴虚火旺型的辨证标准。主症:颈前肿大,头晕目眩,耳鸣健忘,腰膝酸软,手足心热,口咽干燥;次症:目胀多泪,心悸不宁,烦躁易怒,多食消瘦,恶热多汗,少寐多梦,手指震颤,倦怠乏力;舌脉:舌质瘦红,舌苔少或中剥,脉细数。具备主症、次症,结合舌脉,即可确诊。

1.3 纳入标准 ①符合西医Graves病诊断标准和中医阴虚火旺型的辨证标准;②新确诊为Graves病且尚未接受治疗;③年龄18~60岁,性别不限;④愿意接受本研究方案的治疗和各项检查,能完成全程随访,并签署了相关知情同意书的患者。

1.4 排除标准 ①合并有心血管、脑血管、肝、肾和造血系统等原发性疾病、支气管哮喘及精神类疾病的患者;②有甲亢危象的患者;③甲状腺显著肿大压迫邻近器官,需要手术治疗的患者;④除Graves病外,病变已造成的一系列高代谢症候群或者已造成较为严重的甲状腺肿大的患者;⑤突眼在Ⅲ级以上的患者;⑥妊娠期及哺乳期妇女;⑦过敏体质及对多种药物过敏的患者。

1.5 剔除、脱落标准 ①治疗期间,依从性差,未按规定方案进行治疗,或自行加用其他治疗措施的患者;②治疗期间,自行要求退出的患者;③治疗过程中,出现严重不良反应、不良事件和其他并发症以及怀孕等,研究者认为身体状况不适宜继续接受试验的患者;④研究过程中死亡的患者;⑤临床资料收集不完整的患者。

1.6 治疗方法

1.6.1 一般治疗 告知患者应低碘饮食,注意补充足够热量和营养,适当休息,避免精神紧张及过度劳累。

1.6.2 对照组 给予常规抗甲状腺药物治疗。①甲巯咪唑(北京太洋药业有限公司生产,批准文号:国药准字H11020885),口服,每次10 mg,每日3次,临床可根据患者甲状腺激素水平对药量进行调整。②对于心率快者,给予盐酸普萘洛尔(江

苏亚邦爱普森药业有限公司生产,批准文号:国药准字H32020133)口服,初始剂量10 mg,每日3~4次,具体剂量根据患者心率情况进行调整。连续治疗12周后评价疗效。

1.6.3 治疗组 在对照组的基础上加用本院协定方“甲亢方”治疗。具体方药组成如下:百合20 g,龙骨36 g,当归12 g,生地黄18 g,茯苓18 g,丹参18 g,茯神15 g,女贞子18 g,首乌藤18 g,夏枯草24 g,墨旱莲15 g,猫爪草10 g。加工方法:加工成水丸,每剂中药制成1包(6 g×9袋),由广东祈福医院中药房提供。服法:每日3次,每次6 g,分别于三餐饭后口服。连续治疗12周后评价疗效。

1.7 观察指标及疗效判定

1.7.1 疗效判定标准 参照《中国甲状腺疾病诊治指南》^[2]中的疗效判定标准,分临床控制、显效、有效、无效4级。总有效率=(临床控制例数+显效例数+有效例数)/总病例数×100%。

1.7.2 中医证候评分 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[3]制定中医证候评分量表,根据症状严重程度,分无、轻度、中度、重度4级,主症分别计为0、2、4、6分,次症分别计为0、1、2、3分;分值越低,表明症状改善越明显。

1.7.3 甲状腺功能指标及甲状腺自身免疫指标检测 采集患者肘静脉血3 mL,离心,分离血清,储存备用。采用放射免疫法检测促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺素受体抗体(TRAb)、抗甲状腺球蛋白抗体(TgAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)水平。观察2组患者治疗前后各项甲状腺功能指标及甲状腺自身免疫指标的变化情况。

1.7.4 免疫球蛋白G(IgG)检测 采集静脉血3 mL,离心,分离血清,-20℃保存。采用化学发光法检测IgG水平。观察2组患者治疗前后血清IgG水平的变化情况。

1.7.5 白细胞介素4(IL-4)检测 采集静脉血3 mL,离心,分离血清,-20℃保存。采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定IL-4水平,严格按试剂盒说明书操作。观察2组患者治疗前后血清IL-4水平的变化情况。

1.7.6 安全性评价 观察2组患者治疗过程中不良反应发生情况(如肝功能异常、白细胞降低、过

敏性皮炎等),以评估2组用药方案的安全性。

1.8 统计方法 应用SPSS 26.0统计软件进行数据的统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料以率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者脱落情况及基线资料比较 研究过程中,2组患者均无脱落剔除情况,均能完成全部疗程的治疗。对照组29例患者中,男性11例,女性18例;平均年龄(39.28 ± 15.02)岁。治疗组28例患者中,男性9例,女性19例;平均年龄($36.61 \pm$

10.97)岁。2组患者的性别、年龄等基线资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),表明2组患者的基线特征基本一致,具有可比性。

2.2 2组患者临床疗效比较 表1结果显示:治疗12周后,治疗组的总有效率为96.43%(27/28),对照组为86.21%(25/29),组间比较(χ^2 检验),治疗组的临床疗效明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 2组患者治疗前后中医证候积分比较 表2结果显示:治疗前,2组患者的中医证候积分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。治疗后,2组患者的中医证候积分均较治疗前明显下降($P < 0.05$),且治疗组的下降幅度明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 2组阴虚火旺型Graves病患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between the two groups of patients with Graves' disease with yin deficiency resulting in vigorous fire syndrome [例(%)]

组别	例数/例	临床控制	显效	有效	无效	总有效
对照组	29	0(0.00)	3(10.34)	22(75.86)	4(13.79)	25(86.21)
治疗组	28	0(0.00)	10(35.71)	17(60.71)	1(3.57)	27(96.43) ^①

注:① $P < 0.05$,与对照组比较

表2 2组阴虚火旺型Graves病患者治疗前后中医证候积分比较

Table 2 Comparison of TCM syndrome scores between the two groups of patients with Graves' disease with yin deficiency resulting in vigorous fire syndrome before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数/例	治疗前	治疗后
对照组	29	31.03 ± 10.45	14.69 ± 3.57 ^①
治疗组	28	29.68 ± 9.02	11.54 ± 3.07 ^{①②}

注:① $P < 0.05$,与治疗前比较;② $P < 0.05$,与对照组治疗后比较

2.4 2组患者治疗前后甲状腺功能指标比较 表3结果显示:治疗前,2组患者的TSH、FT3、FT4等甲状腺功能指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。治疗后,2组患者的TSH、FT3、FT4等甲状腺功能指标均较治疗前明显改善($P < 0.05$),且治疗组的改善幅度均明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.5 2组患者治疗前后甲状腺自身免疫指标比较 表4结果显示:治疗前,2组患者的TRAb、TgAb、TPOAb等甲状腺自身免疫指标比较,差异

表3 2组阴虚火旺型Graves病患者治疗前后甲状腺功能指标比较

Table 3 Comparison of thyroid function index between the two groups of patients with Graves' disease with yin deficiency resulting in vigorous fire syndrome before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	TSH/(mU·L ⁻¹)		FT3/(pmol·L ⁻¹)		FT4/(pmol·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	29	0.11 ± 0.07	0.71 ± 0.28 ^①	18.00 ± 9.28	5.70 ± 1.06 ^①	49.07 ± 12.92	16.11 ± 2.12 ^①
治疗组	28	0.13 ± 0.07	1.51 ± 0.42 ^{①②}	15.72 ± 5.96	5.51 ± 1.53 ^{①②}	48.73 ± 12.80	14.15 ± 1.75 ^{①②}

注:① $P < 0.05$,与治疗前比较;② $P < 0.05$,与对照组治疗后比较

表4 2组阴虚火旺型Graves病患者治疗前后甲状腺自身免疫指标比较

Table 4 Comparison of thyroid autoimmune indicators between the two groups of patients with Graves' disease with yin deficiency resulting in vigorous fire syndrome before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	TRAb/(U·L ⁻¹)		TPOAb/(U·mL ⁻¹)		TgAb/(U·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	29	14.94 ± 2.57	8.55 ± 0.94 ^①	195.46 ± 55.68	144.49 ± 33.23 ^①	151.80 ± 22.00	75.77 ± 13.43 ^①
治疗组	28	15.05 ± 1.21	6.11 ± 0.95 ^{①②}	171.35 ± 39.26	114.98 ± 26.17 ^{①②}	161.28 ± 15.53	93.08 ± 12.61 ^{①②}

注：① $P < 0.05$ ，与治疗前比较；② $P < 0.05$ ，与对照组治疗后比较

均无统计学意义($P > 0.05$)，具有可比性。治疗后，2组患者的TRAb、TgAb、TPOAb等甲状腺自身免疫指标均较治疗前明显改善($P < 0.05$)，且治疗组的改善幅度均明显优于对照组，差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.6 2组患者治疗前后IgG水平比较 表5结果显示：治疗前，2组患者血清IgG水平比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)，具有可比性。治疗后，2组患者血清IgG水平均较治疗前明显下降($P < 0.05$)，且治疗组的下降幅度明显优于对照组，差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表5 2组阴虚火旺型Graves病患者治疗前后血清免疫球蛋白G(IgG)水平比较

Table 5 Comparison of serum immunoglobulin G (IgG) level between the two groups of patients with Graves' disease with yin deficiency resulting in vigorous fire syndrome before and after treatment [$\bar{x} \pm s$, (g·L⁻¹)]

组别	例数/例	治疗前	治疗后
对照组	29	36.49 ± 6.13	18.81 ± 2.31 ^①
治疗组	28	36.69 ± 5.57	15.20 ± 2.03 ^{①②}

注：① $P < 0.05$ ，与治疗前比较；② $P < 0.01$ ，与对照组治疗后比较

2.7 2组患者治疗前后血清IL-4水平比较 表6结果显示：治疗前，2组患者血清IL-4水平比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)，具有可比性。治疗后，2组患者血清IL-4水平均较治疗前明显下降($P < 0.05$)，且治疗组的下降幅度明显优于对照组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.8 2组患者不良反应发生率比较 表7结果显示：治疗组的不良反应发生率为7.14%(2/28)，明显低于对照组的44.83%(13/29)，组间比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表6 2组阴虚火旺型Graves病患者治疗前后血清白细胞介素4(IL-4)水平比较

Table 6 Comparison of serum interleukin 4 (IL-4) level between the two groups of patients with Graves disease with yin deficiency resulting in vigorous fire syndrome before and after treatment [$\bar{x} \pm s$, (pg·mL⁻¹)]

组别	例数/例	治疗前	治疗后
对照组	29	102.65 ± 15.93	62.89 ± 7.76 ^①
治疗组	28	100.49 ± 17.59	54.58 ± 12.44 ^{①②}

注：① $P < 0.05$ ，与治疗前比较；② $P < 0.05$ ，与对照组治疗后比较

表7 2组阴虚火旺型Graves病患者不良反应发生率比较

Table 7 Comparison of the incidence of adverse reaction between the two groups of patients with Graves' disease with yin deficiency resulting in vigorous fire syndrome [例(%)]

组别	例数/例	白细胞减少	肝功能损害	皮疹	不良反应发生率
对照组	29	3(10.34)	6(20.69)	4(13.79)	13(44.83)
治疗组	28	2(7.14)	0(0.00)	0(0.00)	2(7.14) ^①

注：① $P < 0.05$ ，与对照组比较

3 讨论

随着社会的不断发展，人民生活水平的不断提高及生活压力的不断增加，Graves病的发病率及复发率也日益增加，据统计，我国甲亢发病率为1.3%，Graves病约占所有甲亢患者的85%，目前已经成为仅次于糖代谢紊乱和骨质疏松的内分泌代谢疾病^[2]。Graves病发病机制尚未明确，目前普遍认为本病的发生与甲状腺自身免疫反应有关，属于器官特异性自身免疫疾病。遗传易感性、感染、精神创伤等因素作用导致免疫功能紊乱，引起抑制性T细胞功能降低，辅助性T细胞功能增强，刺激B淋巴细胞产生大量自身抗体促甲状腺激

素受体抗体(TRAb),与甲状腺细胞膜上的促甲状腺激素(TSH)受体结合,刺激甲状腺细胞增多和功能增强,引起免疫反应,导致Graves病的多种病理生理变化^[1]。其病程长,容易复发,严重影响患者的生活和工作,其并发症多且危害严重,对机体的损害遍布全身,病情严重者可威胁患者生命。常规西医抗甲状腺药物治疗Graves病是控制甲状腺功能而非针对病因治疗,疗效虽肯定,但停药后复发率高、治疗疗程长、不良反应多,可导致白细胞降低、肝功能损害、过敏性皮疹及甲状腺功能减退等,少数患者可引发严重药物不良反应,短期治疗甲状腺功能正常后停药几乎全部复发。近年来,随着中医药对本病临床研究的日趋深入及对病因病机认识的逐渐透彻,在治疗甲状腺疾病方面的优势日益凸显,临床疗效确切且不断提高,尤其是在改善Graves病的症状及体征、减少西药不良反应、降低复发率等方面均取得了令人满意的效果,弥补了现代医学治疗Graves病的不足,因此,中西医结合治疗Graves病受到越来越多医家的青睐。

Graves病多是由于情志内伤、饮食及水土失宜等因素引起的,气滞、痰浊、血瘀壅结颈前为其基本病机,属中医“瘰病”范畴。《丹溪心法·六郁》云:“气血冲和万病不生,一有拂郁,诸症生焉,故人生诸病多生于郁,诸郁终致气郁血郁”。长期“忧恚气结”等情志不畅导致气机郁滞,进而血行瘀阻,此谓气郁而致瘀。肝气不舒,郁久化火,火盛耗伤脏腑阴精,津亏血少,继而血脉涩滞,血流不畅则瘀血形成。正如清代周学海《读医随笔》所云:“阴虚血必滞,非此无以通其道也。”水土失宜或饮食损伤脾胃,脾失健运,津液停滞,聚湿生痰,痰浊阻滞是瘀血产生的一个重要原因。可见气滞、阴虚、痰浊等病理因素演变的结果必然是“血瘀”。因此,在治疗上应以滋阴清热、活血化瘀、化痰散结为原则。

本研究中的“甲亢方”是季兵教授以自身多年治疗甲状腺疾病的临床经验为基础,抓住Graves病的主要病机特点,以滋阴清热为主,兼顾活血化瘀、化痰散结为治疗原则组方而成的医院协定方,应用于Graves病的治疗,常可取得令人满意的疗效。方中的百合上能清肺抑肝,清金制木,中能滋润脾土,使运化得复,下能补肾虚损,安养五脏,以达“安心,定胆,益志,养五脏”之

功效,为滋阴降火之佳选。现代药理学研究^[4-5]表明,百合具有镇静催眠、免疫调节、抗肿瘤、抗应激损伤、抗炎、抗氧化、抗抑郁等多种药理作用。生地黄滋阴养血,《神农本草经百种录》中记载生地黄可补血行血、填肾精、长肌肉等。现代药理学研究^[6-7]表明,生地黄中的有效成分具有提高机体免疫力、抗氧化、抗衰老、抗炎、强心等功效。猫爪草具有软坚化痰、散结消肿、解毒化痰的作用。有动物实验研究^[8]证明猫爪草多糖具有一定的还原能力和较强的清除氧自由基能力,对机体免疫活性具有调节作用;此外,现代药理学研究^[9]表明猫爪草具有保肝和抗肝损伤的作用,能够减轻及减少西药治疗Graves病所导致的肝功能损害等不良反应的发生。夏枯草直达肝胆,辛能散结,苦寒泄热,既能清泻肝火,又能散结消肿。《景岳全书》中记载夏枯草“善解肝气,养肝血”,一药多效,在清热散结的同时,兼顾疏肝养血,符合Graves病的病机特点。现代药理研究表明,夏枯草具有免疫调节、抗氧化、抗炎、抗肿瘤等多种药理作用^[10];夏枯草多糖可有效改善Graves病小鼠的症状及甲状腺功能^[11]。女贞子、墨旱莲二者组合出自“二至丸”,功在补肾养肝,可达精血互生之效果,主治肝肾阴虚,能固本病之本,主要在抗肿瘤、抗炎与免疫相关类通路方面发挥其药理作用^[12]。方中女贞子,甘苦而凉,善能滋补肝肾之阴;墨旱莲甘酸而寒,补养肝肾之阴,又凉血止血。二药药性皆平和,具有补养肝肾而不滋腻的特点,故为平补肝肾之剂。现代药理研究^[13]表明,女贞子具有免疫调节、延缓衰老、抗氧化、抗肿瘤、保肝护肝等多种药理作用。此外,女贞子与百合合用,补中有清,滋而不腻,起养阴柔肝之效。丹参具有活血通经、祛瘀止痛、清心除烦、凉血消痈等功效。《本草汇言》关于丹参的功效记载:“丹参,善治血分,去滞生新,调经顺脉之药也。”可见丹参能够祛瘀生新,行而不破,补散均有,可起到活血、化瘀、养血、生血等作用,且功效显著。现代药理研究^[14]表明,丹参具有免疫调节、抗氧化、抗肿瘤、改善微循环、保肝护肝等多种药理作用;其主要通过对细胞因子、抗体及免疫复合物、免疫细胞的作用而对免疫应答具有双向性调节作用,能够抑制细胞因子的分泌及免疫细胞的游走。茯苓、茯神具有渗湿、健脾、宁心的功效,两药相配伍,健

脾、宁心之功倍增。药理研究表明,茯苓不仅可通过调节机体免疫力、抗炎、抗氧化等作用减轻机体肝脏、脾脏、大脑等器官的异常病变,在体内体外还表现出显著的抗菌、抗肿瘤、免疫抑制等诸多药理活性^[15]。茯神具有抗肿瘤、抗氧化、免疫调节、抗炎、镇静催眠等药理作用^[16],作为常用的安神药,能降低机体兴奋性,改善 Graves 病患者的亢奋症状。龙骨味涩,既可镇心神,安神志,又能平肝火以潜阳。首乌藤具有养血安神、祛风通络的功效,现代药理研究^[17]表明首乌藤具有调节神经系统、抗氧化、免疫调节等诸多作用。首乌藤配伍丹参,两味相须为用,一养一化,一清一补,相辅相成,使活血化瘀、养血安神之力倍增。诸药合用,共奏滋阴清热、活血化瘀、化痰散结之功效。

本研究结果显示:治疗 12 周后,治疗组的总有效率为 96.43% (27/28), 对照组为 86.21% (25/29), 组间比较,治疗组的临床疗效明显优于对照组,且治疗组对中医证候积分的改善作用明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。表明“甲亢方”以滋阴清热为主兼顾活血化瘀、化痰散结为治疗 Graves 病重点,方药对证,因此可有效降低中医证候积分,改善临床不适症状,提高临床疗效。

本研究结果显示:治疗后,2 组患者的促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)等甲状腺功能指标均较治疗前明显改善($P < 0.05$),且治疗组的改善幅度均明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。表明“甲亢方”进入 Graves 病患者机体后,可有效降低患者 FT3、FT4 表达水平,升高 TSH 表达水平,调节激素分泌,改善甲状腺功能,与常规西药联用具有协同增效的作用。

本研究结果显示:治疗后,2 组患者的促甲状腺素受体抗体(TRA b)、抗甲状腺球蛋白抗体(TgAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)等甲状腺自身免疫指标及血清免疫球蛋白 G(IgG)水平均较治疗前明显改善($P < 0.05$),且治疗组的改善幅度均明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。表明“甲亢方”可有效发挥调节 Graves 病免疫失衡状态的作用,促进免疫功能恢复。Graves 病是一种自身免疫性甲状腺疾病,其发生发展存在免疫调节因素的参与,最终与刺激 TSH

受体的 IgG 抗体的产生有关^[1]。其发病的特征之一是在血清中存在具有能与甲状腺组织起反应或刺激作用的自身抗体,这一抗体能刺激啮齿类动物的甲状腺,提高其功能并引起组织的增生,但它的作用慢而持久。TRA b 是直接作用于甲状腺细胞膜上的 TSH 受体的抗体,为本病淋巴细胞分泌的 IgG, TRA b 对应的抗原为 TSH 受体或邻近甲状腺细胞浆膜面的部分,当促甲状腺免疫球蛋白(TSI)与甲状腺细胞结合时,TSH 受体被激活,以致甲状腺的功能受到刺激,引起甲亢和甲状腺肿,其作用与 TSH 作用类似。董志辉、林星等^[18-19]通过研究发现甲亢患者血清 IgG 明显高于正常人,说明 Graves 病患者存在免疫功能亢进。赖长雄等^[20]研究发现 Graves 病患者的 IgG 等血清免疫学指标与疾病的发展及转归相关性较大,随着疾病的好转而呈下降趋势。有研究^[21]显示,Graves 病患者血清免疫球蛋白水平明显高于正常人,存在免疫功能亢进,免疫球蛋白在 Graves 病的进展过程中可增加病理损害。侯梦霞等^[22]的研究证实以益阴抗甲方联合常规西药治疗 Graves 病,可有效降低血清免疫球蛋白水平,促进免疫功能恢复。

本研究结果显示:治疗后,2 组患者血清白细胞介素 4(IL-4)水平均较治疗前明显下降($P < 0.05$),且治疗组的下降幅度明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。IL-4 是 Graves 病发生及进展过程中重要的炎症指标因子^[23], Graves 病患者的发病与 IL-4 优势表达有关^[24]。崔雄鹰等^[25]通过临床研究发现 Graves 病患者血清 IL-4 浓度明显高于健康体检者。本研究结果表明“甲亢方”联合常规西药治疗可有效降低 Graves 病患者炎症因子表达,减少组织损伤。既往多个研究^[26-27]也表明,与 Graves 病相关的辅助性 T 细胞(Th 细胞)是机体重要的免疫调节细胞,主要包括 Th1 和 Th2 两个亚群。Th1/Th2 细胞因子之间的平衡在 Graves 病的转归中起着重要作用。机体处于正常状态时, Th1 和 Th2 细胞因子互为抑制,处于动态平衡,维持正常的细胞免疫和体液免疫功能,一旦这种平衡发生紊乱后,使 B 淋巴细胞在 Th 细胞辅助下大量增生,从而分泌大量抗甲状腺自身抗体,而导致 Graves 病的发生。许多研究^[28-31]报道,在 Graves 病中 Th1/Th2 细胞平衡失衡偏向以 Th2 细胞因子占优势的免疫应答。Th2 细胞主要分泌 IL-4、IL-5、IL-6 和 IL-10 等,主要刺激 B 细胞增殖并产生 IgG

和IgE抗体,介导体液免疫。其中IL-4具有多种生物学效应,在T细胞、B细胞、巨噬细胞的增殖分化及功能调控方面起重要作用,是Th2细胞交叉调节Th1细胞的基础,抑制Th1细胞是其最重要的生理功能。IL-4增高使B细胞增殖活化提高,导致甲状腺自身抗体产生,进而刺激甲状腺细胞增生,引起甲状腺激素分泌增加,出现高代谢症候群^[32]。有学者^[33]研究显示,T淋巴细胞亚群可以在一定程度上反映Graves病患者机体的状态,能够预示疾病进展、判断药物疗效,而中药汤剂复方“甲亢方”联合西药治疗Graves病可减轻炎症反应,促进免疫功能恢复。

本研究结果显示:治疗组的不良反应发生率为7.14%(2/28),明显低于对照组的44.83%(13/29),组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。表明“甲亢方”联合西药治疗Graves病不良反应少,安全性高。

综上所述,“甲亢方”联合常规西药治疗Graves病临床疗效确切,能够有效降低患者中医证候积分,缓解临床不适症状,改善甲状腺功能,减轻炎症反应,促进免疫功能恢复,且不良反应少,安全性高,值得在临床上进一步推广应用。

参考文献:

- [1] GALLO D, PIAN TANIDA E, GALLAZZI M, et al. Immunological drivers in Graves' disease: NK cells as a master switcher [J]. Front Endocrinol(Lausanne), 2020, 11: 406.
- [2] 中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺功能亢进症[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(10): 876-882.
- [3] 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.
- [4] 李林, 张志杰, 蔡宝昌. 中药百合有效部位的药效学筛选[J]. 南京中医药大学学报, 2005, 21(3): 175-177.
- [5] 罗林明, 裴刚, 覃丽, 等. 中药百合化学成分及药理作用研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(6): 824-837.
- [6] 王朴. 生地黄的现代药理研究与临床应用[J]. 中国中医药现代远程教育, 2008, 6(8): 986.
- [7] 刘阳阳, 张学兰, 孔庆悦, 等. 生地黄与熟地黄补血与免疫调节作用研究[J]. 中药材, 2022, 45(8): 1843-1846.
- [8] 吕小华, 王会敏, 韩红霞, 等. 猫爪草多糖免疫调节及抗氧化活性研究[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(14): 1862-1865.
- [9] 冯艺萍. 猫爪草的实验研究进展[J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(7): 113-115.
- [10] 向润清, 张艳娇, 黄宽, 等. 夏枯草提取物的药理作用和研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2020, 29(8): 37-42.
- [11] 向娟, 王邦琼, 王怡, 等. 夏枯草多糖对小鼠Graves病的改善作用及其机制[J]. 广西医学, 2020, 42(14): 1850-1854.
- [12] 吉秀家, 王艳波, 李芳, 等. “女贞子-墨旱莲”药对主要活性成分的网络药理学研究[J]. 中国当代医药, 2020, 27(12): 12-15, 254.
- [13] 刘美红, 邹峥嵘. 女贞子化学成分、药理作用及药动学研究进展[J]. 热带亚热带植物学报, 2022, 30(3): 446-460.
- [14] 徐怡, 陈途, 陈明. 丹参的化学成分及其药理作用研究进展[J]. 海峡药学, 2021, 33(5): 45-48.
- [15] 程玥, 丁泽贤, 张越, 等. 茯苓多糖及其衍生物的化学结构与药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(18): 4332-4340.
- [16] 胡云飞, 王玺, 刘晴, 等. 中药茯神的相关研究进展[J/OL]. 辽宁中医药大学学报, 2022: 1-15. [2022-09-20].
- [17] 陶丽宇, 高月求, 韦靖, 等. 首乌藤相关药理作用及临床运用的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(10): 2486-2488.
- [18] 董志辉, 翟瑞娥, 王林桂, 等. 甲亢患者血清甲状腺激素及免疫球蛋白测定[J]. 医学理论与实践, 2004, 17(8): 941-942.
- [19] 林星, 郑斌生, 薛守贵, 等. 甲状腺机能亢进症患者血清IgE测定的临床意义[J]. 福建医学院学报, 1996, 30(1): 73-74.
- [20] 赖长雄, 冯允健, 李肇暖. 甲亢患者血清IgG、IgE测定的临床意义[J]. 中国医药指南, 2008, 6(12): 137.
- [21] 布阿提卡木·阿布都克日木, 李琴, 王宁蓉, 等. 甲强龙静脉冲击治疗Graves眼病对免疫球蛋白及CD系列的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(9): 756-760.
- [22] 侯梦霞, 杨延林. 益阴抗甲方治疗Graves病患者临床效果[J]. 慢性病学杂志, 2021, 22(9): 1305-1307, 1312.
- [23] YAMADA T, KOMIYA I, MIYAHARA Y, et al. Effect of methimazole treatment for 2 years on circulating IL-4, IgE, TBII, and TSAb in patients with hyperthyroid Graves' disease[J]. Endocr J, 2006, 53(6): 783-788.
- [24] 吕元军, 樊继援, 赵莉莉, 等. 自身免疫性甲状腺疾病患者血清IL-2和IL-4变化的临床意义[J]. 山东医药, 2009, 49(5): 74-75.
- [25] 崔雄鹰, 赵晋华. Graves病初发患者血清白细胞介素-4测定分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(5): 799-802.
- [26] AL-HUMAIIDI M A. Serum cytokines levels in Graves' disease[J]. Saudi Med J, 2000, 21(7): 639-644.
- [27] HIDAKA Y, AMINO N. [Organ-specific autoimmune diseases and cytokines] [J]. Rinsho Byori, 1999, 47(4): 335-339.
- [28] KOCJAN T, WRABER B, REPNIK U, et al. Changes in Th1/Th2 cytokine balance in Graves' disease [J]. Pflugers Arch, 2000, 440(Suppl 1): R094-R095.
- [29] PHENEKOS C, VRYONIDOU A, GRITZAPIS A D, et al. Th1 and Th2 serum cytokine profiles characterize patients with Hashimoto's thyroiditis (Th1) and Graves' disease (Th2) [J]. Neuroimmunomodulation, 2004, 11(4): 209-213.
- [30] 黄敏, 张红梅, 张静, 等. Graves病患者Th1/Th2细胞因子的

- 变化及临床意义[J]. 河北医药, 2015, 37(4): 517-518.
- [31] 苏冬月, 薛磊, 庞婉燕. Graves病患者血清Th1/Th2细胞因子水平变化及意义[J]. 山东医药, 2014, 54(31): 75-76.
- [32] SENTURK T, KOZACI L D, KOK F, et al. Proinflammatory cytokine levels in hyperthyroidism [J]. Clin Invest Med, 2003, 26(2): 58-63.
- [33] 李昀昊, 项晓宇. 复方甲亢汤联合西药治疗甲状腺功能亢进临床疗效及其对免疫功能的影响[J]. 四川中医, 2022, 40(2): 115-118.

【责任编辑：陈建宏】

舒脉胶囊联合回阳生肌膏治疗2型糖尿病并发足部溃疡的临床疗效及对踝肱指数的影响分析

王雨, 徐旭英, 李田田, 王广宇
(首都医科大学附属北京中医医院, 北京 100010)

摘要:【目的】分析舒脉胶囊(由首乌藤、鸡血藤、当归、生黄芪等组成)联合回阳生肌膏(由肉桂、炮姜、人参、黄芪、当归、川芎、白芥子等组成)治疗气滞血瘀型2型糖尿病(T2DM)并发足部溃疡的临床疗效及对踝肱指数(ABI)的影响。【方法】通过盲法、便利抽样、对照原则回顾性研究首都医科大学附属北京中医医院2020年1月至2022年1月接诊的90例气滞血瘀型T2DM并发足部溃疡患者,根据治疗方法的不同分为观察组和对照组,每组各45例。对照组给予西医基础及局部清创治疗,观察组在对照组的基础上给予舒脉胶囊联合回阳生肌膏治疗,疗程为4周。观察2组患者治疗前后临床症状积分、ABI、溃疡面积、血清炎症因子[白细胞介素10(IL-10)、白细胞介素6(IL-6)、超敏C反应蛋白(CRP)]、足背动脉血流动力学指标的变化情况,并评价2组患者的临床疗效。【结果】(1)治疗4周后,观察组的总有效率为95.56%(43/45),对照组为71.11%(32/45),组间比较,观察组的疗效明显优于对照组($P < 0.01$)。(2)观察组患者治疗2周和4周后及对照组患者治疗4周后的足部溃疡的色泽、面积、疼痛、渗出积分均较治疗前明显降低($P < 0.05$),且观察组在治疗2周和4周后对足部溃疡的色泽、面积、疼痛、渗出积分的降低幅度均明显优于对照组($P < 0.01$)。(3)观察组患者治疗2周和4周后及对照组患者治疗4周后的ABI均较治疗前升高($P < 0.05$),溃疡面积均较治疗前缩小($P < 0.05$),且观察组在治疗2周和4周后对ABI的升高幅度及对溃疡面积的缩小幅度均明显优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。(4)观察组患者治疗2周和4周后及对照组患者治疗4周后的血清IL-10水平均较治疗前升高($P < 0.05$),血清hs-CRP、IL-6水平均较治疗前降低($P < 0.05$),且观察组在治疗2周和4周后对血清IL-10水平的升高幅度及对血清hs-CRP、IL-6水平的降低幅度均明显优于对照组($P < 0.01$)。(5)观察组患者治疗2周和4周后及对照组患者治疗4周后的足背动脉搏动指数、阻力指数、血管内径、血流速度均较治疗前改善($P < 0.05$),且观察组在治疗2周和4周后对各项足背动脉血流动力学指标的改善幅度均明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。【结论】舒脉胶囊联合回阳生肌膏可有效缓解气滞血瘀型T2DM并发足部溃疡患者的疼痛等症状,提高ABI,缩小溃疡面积,改善足背动脉血液循环,减轻炎症反应,疗效显著。

关键词: 舒脉胶囊; 回阳生肌膏; 2型糖尿病; 足部溃疡; 气滞血瘀型; 踝肱指数(ABI); 炎症因子; 血流动力学; 临床疗效

中图分类号: R259.872 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-3213(2023)09-2198-09

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtem.2023.09.011

收稿日期: 2022-11-04

作者简介: 王雨(1979-),男,硕士,副主任医师; E-mail: ro30886@163.com

通信作者: 徐旭英(1973-),男,博士,主任医师; E-mail: xxying7341@126.com

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 81673975)