

阳和汤加减联合左甲状腺素钠治疗桥本甲减40例临床研究

费宗奇¹ 马朝群² 陈德轩²

(1.南京中医药大学,江苏南京210023;2.南京中医药大学附属医院,江苏南京210029)

摘要 目的:观察阳和汤加减联合左甲状腺素钠片(优甲乐)治疗桥本甲状腺炎合并甲状腺功能减退(简称桥本甲减)阳虚痰凝证患者的临床疗效。方法:将80例符合纳入标准的患者随机分为治疗组与对照组,每组40例。对照组予左甲状腺素钠片口服,治疗组在对照组治疗的基础上加用以温阳化痰法立方的中药汤剂阳和汤加减,2组疗程均为3个月。比较2组患者中医证候疗效以及中医证候积分、抗甲状腺微粒体抗体(TMAb)、抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb)滴度水平变化情况。结果:治疗组中医证候总有效率为92.5%,明显高于对照组的45.0% ($P<0.01$)。治疗后2组患者体倦乏力、腰膝酸软等证候积分均明显低于治疗前 ($P<0.05$, $P<0.01$),治疗组明显低于对照组 ($P<0.05$, $P<0.01$)。治疗组治疗后TGAb、TMAb均较治疗前显著下降 ($P<0.01$),也显著低于对照组治疗后 ($P<0.01$)。结论:阳和汤加减联合左甲状腺素钠可有效改善桥本甲减患者的症状体征,降低甲状腺自身抗体,值得临床推广。

关键词 阳和汤 温阳化痰 桥本甲状腺炎 甲状腺功能减退 阳虚痰凝 左甲状腺素钠

中图分类号 R581.305 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2018)07-0036-04

基金项目 江苏省中医药科技项目(一般项目)(YB2017019)

桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis, HT)又叫慢性淋巴细胞性甲状腺炎,为自身免疫性甲状腺疾病中的一种,最早由日本的桥本策(Hashimoto)于1912年在德国医学杂志上报道。目前西医治疗本病主要采用激素替代、免疫等治疗方法,而针对桥本甲减患者临床症状、自身免疫反应的控制,尚无有效的治疗方法。江苏省中医院许芝银教授使用阳和汤加减治疗桥本甲减,获得了较好的疗效。本研究观察阳和汤加减联合左甲状腺素钠对桥本甲减患者的症状体征及甲状腺自身抗体的改善情况,并与单用左甲状腺素钠的患者进行对照观察,现将结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择2016年5月至2017年11月在南京中医药大学附属江苏省中医院普外科门诊就诊的桥本甲减患者,按随机数字表法分为治疗组与对照组,每组40例。治疗组男3例,女37例;年龄18~61岁,平均年龄(37.30 ± 11.44)岁;病程3个月~6年,平均病程(1.65 ± 1.10)年。对照组男4例,女36例;年龄18~65岁,平均年龄(36.75 ± 13.07)岁;病程3个月~6年,平均病程(1.49 ± 1.00)年。2组患

者性别、年龄、病程等一般资料比较均无统计学差异 ($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准^[1-2] ①甲状腺肿呈弥漫性肿大,触之质地坚韧,尤其表现为峡部锥体叶的肿大,血清抗甲状腺微粒体抗体(TMAb)、抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb)阳性,即可诊断为HT。②基础代谢率(BMR)降低。③甲状腺摄碘率明显减低。④血清总甲状腺素(TT4)、血清游离甲状腺素(FT4)降低,促甲状腺激素(TSH)升高为原发性甲减;TT4、FT4降低,伴TSH正常或降低为下丘脑、垂体性甲减。满足①②④或者①③④即可诊断。注:TMAb的主要有效成分是抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb),TMAb与TPOAb的临床意义基本相同。

1.2.2 中医辨证标准 符合阳虚痰凝证辨证标准。主症:①颈部粗大,质地较韧;②畏寒肢冷;③腰膝酸软;④体倦乏力。次症:①面色萎黄;②食少纳差;③神疲懒言;④面浮肢肿;⑤排便无力。舌脉:舌质淡暗或淡胖,苔白或白腻,脉弦细或细弱。主症中具备3项,同时兼具次症2项以上,参考舌脉即可诊断。

1.3 纳入标准 符合西医HT诊断标准、甲减诊断标

准,中医辨证属于阳虚痰凝证;饮食控制、情志调节、甲状腺激素治疗后,病情稳定2个月以上;HT病程在3个月以上;年龄18~65岁,不限制性别;采血前1个月未曾服用免疫抑制药物。

1.4 排除标准 妊娠或哺乳期妇女;有严重的心脑血管、肝、肾、血液及代谢性疾病,或精神病患者;合并其他免疫系统疾病,或者其他严重的系统疾病,或合并原发及其他继发性甲减者;合并甲状腺肿块,且疑似恶性者;过敏体质及对本试验用药已知成分过敏者。

2 治疗方法

2.1 对照组 口服左甲状腺素钠片(优甲乐,德国默克公司生产,批号:236038),用量根据甲状腺功能情况调整,维持量每日25~100μg。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上,予中药汤剂阳和汤化裁。基本方:熟地10g、肉桂3g、麻黄6g、鹿角片10g、白芥子6g、姜炭5g、甘草6g。痰瘀明显者,加清半夏10g、厚朴10g、川芎12g、丹参15g;浮肿,加猪苓15g、车前子10g;腰痛,加杜仲15g、狗脊20g;阳虚便秘,加当归10g、肉苁蓉10g;阳虚甚,加巴戟天15g、仙茅10g等。中药由江苏省中医院中药房提供,并由本院中药煎药室统一熬制,每剂200mL,分早晚2次餐后半小时温服。

2组患者均以治疗3个月为1个疗程,1个疗程后观察疗效。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 中医证候积分 参照《中药新药临床研究指导原则》^{[3]362},从体倦乏力、腰膝酸软、畏寒肢冷、食少纳呆、排便无力、神疲懒言、面色萎黄几个方面,根据其严重程度分0、1、2、3分,制定中医证候积分表,由临床医师判断填写,计算患者治疗前后积分总和进行统计分析。评分表见表1。

3.1.2 甲状腺自身抗体检测 均采用化学发光法检测(试剂盒由德国罗氏诊断有限公司提供)。正常值标准:TMAb<5.61IU/mL, TGAb<4.11IU/mL。

3.1.3 安全性指标 治疗前后检测2组患者血尿粪常规、肝肾功能、心电图,观察患者治疗期间有

无皮肤发红、瘙痒、皮疹等过敏现象或出现心慌、手抖、失眠、汗出等类似甲亢症状。

3.2 中医证候疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^{[3]364}拟定。显效:中医临床症状、体征明显改善,证候积分减分率≥70%;有效:中医临床症状、体征均有好转,证候积分减分率在30%~70%;无效:中医临床症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候积分减分率<30%。注:减分率=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%。

3.3 统计学方法 应用SPSS 22.0统计软件对数据进行统计学分析。所有计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态分布的数据采用t检验,不符合者采用秩和检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组中医证候疗效比较 见表2。

3.4.2 2组患者治疗前后中医证候积分比较 2组患者治疗前各单项中医症状评分经统计学比较无显著性差异($P>0.05$)。治疗后组内与组间比较结果见表3。

3.4.3 2组患者治疗前后TGAb、TMAb滴度水平比较 2组患者治疗前甲状腺自身抗体滴度水平比较无差异性差异($P>0.05$)。治疗后组内与组间比较结果见表4。

3.5 安全性指标观察结果 2组患者治疗前后血尿粪常规、肝肾功能、心电图检查等均在正常范围内,未见明显异常,且未见明显与治疗药物有关的过敏现象及其他严重不适症状,无病例因不良反应退出观察。

表1 中医证候积分表

症状	0分	1分	2分	3分
体倦乏力	无	倦怠明显,仍可支持日常活动	倦怠较甚,勉强支持日常活动	四肢无力,不能支持日常活动
腰膝酸软	无	腰膝酸软较轻	腰膝酸软时而作痛	腰膝酸软经常作痛
畏寒肢冷	无	轻度畏寒	中度畏寒,四肢发冷	重度畏寒,全身发冷
食少纳呆	无	无食欲,但保持原饭量	无食欲,饭量比病前少	饭量减少2/3以上
排便无力	无	排便费力	临厕努挣方出	临厕数次努挣难出
神疲懒言	无	精神不振,不喜多言,不问不答	精神疲乏,嗜睡,懒言,多问少答	精神萎靡,不能胜任工作
面色萎黄	无	面色黄而少泽	面色萎黄而少泽	面色枯黄不泽

表2 治疗组与对照组中医证候疗效比较

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	40	8	29	3	92.5% ^{△△}
对照组	40	0	18	22	45.0%

注:与对照组比较,△△ $P<0.01$ 。

4 讨论

HT是一种器官特异性自身免疫疾病,典型表现为甲状腺弥漫性肿大、质韧,峡部较甚,且存在高滴度的自身抗体(TPOAb、TGAb)。据调查我国患病率为1.6%,发病率为6.9/1000人,最终多数患者发展为桥本甲减^[4]。本病发病机制既包括细胞免疫,也包括体液免疫。甲状腺自身抗体滴度水平提示甲状腺自身免疫状况,可反映HT炎症严重程度^[5-6]。有研究显示甲状腺自身抗体持续增高会导致妇女流产、不孕,甚至癌变^[7-9]。目前西医缺乏对根治HT有明确疗效的药物,治疗该病主要是甲状腺激素替代疗法,另外尚有免疫疗法等,可有效改善患者甲状腺功能,但临床症状改善效果不佳,且不能有效控制TMAb、TGAb滴度^[10]。

HT可归属于中医学“癭病”“癭瘤”等范畴,桥本甲减所表现的倦怠乏力、精神不振、畏寒肢冷等症状,在中医学中属于“虚劳”范畴,因而“癭病·虚劳”可作为桥本甲减的中医病名。《济生方·癭瘤论治》记载:“夫癭瘤者,多由喜怒不节,忧思过度,而成斯疾焉。”明代陈实功在《外科正宗·癭瘤论》中记载:“夫人生癭瘤之证,非阴阳正气结肿,乃五脏瘀血浊气痰滞而成。”表明本病的形成与气滞、痰凝、血瘀关系密切。桥本甲减患者,因其颈部出现肿块,不红不痛,不脓不溃,迁延日久难愈,属中医外科学阴证范畴,若兼见精神不振、疲倦乏力、畏寒肢冷、舌淡苔白、脉沉细弱等虚寒之征,证属阳虚痰凝。临床可根据王洪绪“阳和通腠、温补气血”之法论治,方选王氏名方阳和汤加减。方中重用熟地滋阴补血、填精益髓,配以血肉有情之品鹿角片补肾助阳、益精养血,两药共为君药,以达温阳养血之功;臣药炮姜、肉桂,温阳散寒、温通血脉;佐以麻黄宣通经络,白芥子化痰除湿,与诸温药配合,共奏开腠理、益精血、扶阳气、化寒凝、通经络之效;生甘草解毒,调和诸药。诸药合用,温阳补血以治本,化痰通络以治标,温阳与补血并用,滋而不腻,补而不滞。关于药物配伍,王氏亦认为:“阴疽治之之法,非麻黄不能开腠理,非肉桂、炮姜不能解其寒凝,此三味虽值酷暑,不可缺一也。腠理一开,寒凝一解,气血乃行,毒邪随之消矣。”

表3 治疗组与对照组治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$) 分

症状	治疗组(n=40)		对照组(n=40)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
体倦乏力	2.23±0.66	0.68±0.53 ^{**△△}	2.38±0.59	1.25±0.67 ^{**}
腰膝酸软	1.73±0.68	1.03±0.28 ^{**△△}	1.60±0.74	1.35±0.53 ^{**}
畏寒肢冷	1.98±0.77	0.68±0.47 ^{**△△}	1.75±0.74	1.28±0.60 [*]
食少纳呆	1.18±0.45	0.45±0.50 ^{**△△}	1.03±0.53	0.90±0.55 [*]
排便无力	0.73±0.60	0.20±0.41 ^{**△△}	0.90±0.55	0.73±0.51
神疲懒言	2.05±0.68	1.00±0.32 ^{**△}	2.13±0.72	1.28±0.72 ^{**}
面色萎黄	1.25±0.54	0.88±0.34 ^{**△△}	1.40±0.59	1.15±0.43 ^{**}
总积分	11.13±3.29	4.90±1.61 ^{**△△}	11.18±3.27	7.93±2.73 ^{**}

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$ 。

表4 治疗组与对照组治疗前后血清TGAb、TMAb滴度水平比较($\bar{x} \pm s$) IU/mL

组别	时间	例数	TGAb	TMAb
治疗组	治疗前	40	360.98±349.45	664.51±371.44
	治疗后	40	198.76±257.44 ^{**△△}	420.67±329.16 ^{**△△}
对照组	治疗前	40	415.13±402.35	577.06±371.71
	治疗后	40	468.01±424.24 [*]	642.66±384.05 [*]

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.01$ 。

本研究结果表明,治疗组在改善患者体倦乏力、腰膝酸软、畏寒肢冷、食少纳呆、排便无力、神疲懒言、面色萎黄等症状方面明显优于对照组。对照组患者治疗3个月甲状腺自身抗体TGAb、TPOAb较治疗前明显升高,治疗组则明显降低。可见阳和汤不仅可以改善桥本甲减患者的临床症状体征,提高患者的生活质量,还能有效降低甲状腺的自身抗体滴度水平,减轻患者的自身免疫反应,但其起效机制目前尚不明确,需要进一步的临床及实验研究,为临床更好地推广使用提供可靠的依据。

参考文献

[1] 葛均波,徐永健.内科学[M].北京:人民卫生出版社,2013:698.
[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.甲状腺疾病诊治指南:甲状腺功能减退症[J].中华内科杂志,2007,46(11):967.
[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] 李昀昊,杨宏杰,何燕铭,等.扶正益气中药治疗对桥本甲状腺炎患者促甲状腺激素的影响[J].广东医学,2011,32(15):2058.
[5] 王伟涛,毛润涛,高中,等.甲状腺自身抗体在桥本氏甲状腺炎及Graves病中的临床应用[J].中国实验诊断学,2013,17(9):1658.

归肾丸联合雌孕激素序贯治疗卵巢早衰 60 例临床研究

杜巧梅 范丽丝

(中国人民解放军第一五三中心医院, 河南郑州 450000)

摘要 目的:观察归肾丸联合雌孕激素序贯疗法治疗卵巢早衰的临床疗效。方法:选取卵巢早衰患者 60 例,随机分为对照组和治疗组各 30 例;对照组给予雌孕激素序贯治疗,治疗组在对照组基础上加服归肾丸。疗程为 6 个月经周期。疗程结束后比较 2 组临床疗效;治疗前后血清内分泌水平、TNF- α 及 IL-2 水平的变化;应用彩色多普勒超声检测治疗前后双侧卵巢 PSV、PI 及 RI 的变化。结果:治疗组总有效率 90.0%, 明显优于对照组的 70.0% ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组血清 FSH 水平均较治疗前显著降低, E_2 水平均较治疗前显著升高 ($P < 0.01$), 且治疗组优于对照组 ($P < 0.05$)。2 组治疗后血清 TNF- α 及 IL-2 水平均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且治疗组优于对照组 ($P < 0.05$)。2 组治疗后双侧卵巢 PSV、PI 及 RI 均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且治疗组优于对照组 ($P < 0.05$)。结论:归肾丸联合雌孕激素序贯疗法治疗卵巢早衰能显著提高临床疗效, 显著改善卵巢早衰患者围绝经前后不适症状, 改善血清内分泌水平及患者的卵巢血供, 改善卵巢功能, 提高患者生活质量, 值得临床推广应用。

关键词 卵巢早衰 归肾丸 序贯疗法 补肾养肝调经 戊酸雌二醇片 黄体酮胶囊

中图分类号 R711.750.5

文献标志码 A

文章编号 1672-397X(2018)07-0039-03

卵巢早衰 (premature ovarian failure, POF) 是指妇女在 40 岁前因各种原因导致卵巢内卵泡破坏或耗竭而发生的卵巢功能衰竭的一种综合征。临床可见卵巢萎缩、雌激素 (E_2) 水平低下、卵泡刺激素 (FSH) 及黄体生成素 (LH) 升高, 临床表现有月经稀发或闭经、潮热多汗、失眠烦躁、抑郁、不孕、阴道干涩、性交困难、骨质疏松等一系列围绝经期症状, 给病人带来巨大痛苦, 严重影响妇女的生活质量和身心健康。据流行病学统计, 女性 POF 的发病率为 1%~3%^[1], 而近年来发病率呈上涨趋势且年龄趋向年轻化^[2]。由于病因尚不明确, POF 常伴随其他内分泌

免疫疾患, 因而其治疗比较困难^[3]。当前西医治疗卵巢早衰多采用激素替代疗法 (HRT), 虽疗效确切, 但存在长期使用毒副作用大, 且易复发的弊端^[4]。恢复患者的卵巢功能, 提高生活质量是国内外亟待研究解决的医学问题。近年来, 随着中医药走向世界, 天然植物药物替代治疗越来越受关注, 中医药也被越来越多地应用到此病的治疗当中, 且大量临床试验也证明了中医药治疗卵巢早衰的有效性^[5-8], 中医药具有多系统多环节的整体调节作用, 能够改善卵巢功能, 提高卵巢储备能力, 促进卵泡发育和排卵, 其调经助孕安胎的作用, 已在长期的临床实践中得以

- [6] KARANIKAS G, SCHUETZ M, WAHL K, et al. Relation of anti-TPO autoantibody titre and T-lymphocyte cytokine production patterns in Hashimoto's thyroiditis[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2005, 63 (2): 191.
- [7] 陈银, 魏军平. 中医药治疗桥本氏甲状腺炎的临床研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9 (7): 789.
- [8] CHISTIakov D A. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis[J]. J Autoimmune Dis, 2005, 2 (1): 1.
- [9] AKINCI B, COMLEKCI A, YENER S, et al. Hashimoto's thyroiditis, but not treatment of hypothyroidism, is associated with altered TGF- β 1 levels[J]. Arch Med Res, 2008, 39 (4): 397.

- [10] ABALOVICH M, AMINO N, BARBOUR L A, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92 (8 Suppl): S1.

第一作者: 费宗奇 (1989—), 男, 硕士研究生, 中医外科学专业。

通讯作者: 马朝群, 医学博士, 教授, 主任中医师, 博士研究生导师。mcq_1964@sina.com

收稿日期: 2018-03-09

编辑: 吴 宁