

# “清肝愈癭汤”联合甲巯咪唑治疗毒性弥漫性甲状腺肿心肝火旺证 30 例临床研究

倪 静 吕 萍 王海燕 朱浩涵

(南京市江宁中医院, 江苏南京 211100)

**摘 要** 目的:观察自拟清肝愈癭汤联合甲巯咪唑对毒性弥漫性甲状腺肿(Graves病)心肝火旺证患者临床症状及免疫学指标、甲状腺功能指标等的影响。方法:将60例心肝火旺证Graves病患者随机分为治疗组与对照组,每组30例。对照组予甲巯咪唑片10~30 mg/d口服,并根据甲状腺激素情况规范减量;治疗组在对照组治疗的基础上加用清肝愈癭汤中药汤剂,每日1剂分2次服。2组均以治疗4周为1个疗程,连续治疗3个疗程。比较2组患者治疗前后甲状腺肿评分、突眼评分、中医证候总积分、血清T淋巴细胞亚群(CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>)比例及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值变化情况,比较2组患者治疗前与各疗程结束后甲状腺功能指标[血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺激素(FT4)、促甲状腺激素(TSH)、促甲状腺激素受体抗体(TRAb)]变化情况;记录并比较各疗程结束时2组患者甲巯咪唑用量及治疗期间药物不良反应发生情况。结果:治疗后2组患者甲状腺肿评分、突眼评分、中医证候总积分均较本组治疗前明显降低( $P<0.01$ ),治疗组上述指标均明显低于对照组( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。2组患者各疗程结束后血清FT3、FT4水平均明显低于本组治疗前( $P<0.05$ ),治疗组明显低于同期对照组( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ );治疗组治疗2、3个疗程后及对照组治疗3个疗程后血清TSH水平均较本组治疗前明显升高( $P<0.05$ ),组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗2、3个疗程后2组患者血清TRAb水平均较本组治疗前明显降低( $P<0.05$ ),其中治疗2个疗程后治疗组血清TRAb水平明显低于对照组( $P<0.05$ )。2组治疗方案对上述甲状腺功能指标的改善均表现出一定的治疗时间依赖性。治疗后2组患者血清CD4<sup>+</sup> T淋巴细胞比例、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值均较本组治疗前明显升高( $P<0.01$ ,  $P<0.05$ ),治疗组明显高于对照组( $P<0.01$ ,  $P<0.05$ );治疗后治疗组患者CD8<sup>+</sup> T淋巴细胞比例明显低于治疗前( $P<0.05$ ),但与对照组治疗后比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。各疗程结束时2组患者甲巯咪唑用量均明显少于本组治疗前( $P<0.05$ ),治疗组甲巯咪唑用量均明显少于同期对照组( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ );随着疗程的延长,2组患者甲巯咪唑用量逐渐降低。治疗期间治疗组肝功能异常、粒细胞减少、药疹等药物不良反应发生率为6.67%,明显低于对照组的26.67%( $P<0.05$ )。结论:在甲巯咪唑治疗基础上加用清肝愈癭汤能明显改善心肝火旺证Graves病患者甲状腺肿、突眼等症状,其机制与调节和改善甲状腺功能、免疫功能有关。清肝愈癭汤还能降低甲巯咪唑用量,从而降低药物不良反应的发生率。

**关键词** 毒性弥漫性甲状腺肿; Graves病; 心肝火旺证; 清肝愈癭汤; T淋巴细胞; 免疫调节

**基金项目** 江宁区2022年度科技惠民计划项目(20220825)

毒性弥漫性甲状腺肿又称Graves病,约85%甲状腺功能亢进症(以下简称甲亢)患者发为本病,是较为常见的内分泌系统疾病之一<sup>[1]</sup>。随着现代生活节奏加快及饮食习惯等生活方式的改变,Graves病的发病率呈逐年上升趋势,严重的Graves病若得不到及时救治,则会出现甲亢危象,危及生命<sup>[2]</sup>。目前国内治疗甲亢的主流药物仍为甲巯咪唑或丙硫氧嘧啶等抗甲状腺药物<sup>[3]</sup>,但其肝功能受损和粒细胞缺乏等不良反应和高复发率很大程度上限制了此类药物的临床应用。手术治疗、放射性碘治疗及近年来兴起的甲状腺消融技术,临床证实均无法避免终身性甲状

腺功能减退症(以下简称甲减)等并发症的发生<sup>[4]</sup>。

中医学认为,Graves病多责之于先天肾阴不足,加之长期情志不畅,肝郁化火,又母病及子戕害于心,致心肝火旺而发为本病,治当清肝泻火、益气养阴。清肝愈癭汤是南京市江宁中医院内分泌科用于治疗心肝火旺证Graves病的经验方,经过长期临床验证有效,其组方思路来自《医宗己任编》之滋水清肝饮。本研究观察了在甲巯咪唑治疗基础上加用清肝愈癭汤对心肝火旺证Graves病患者甲状腺肿、突眼等症状及免疫功能指标、甲状腺功能指标、甲巯咪唑用量等的影响,现报道如下。

## 1 临床资料

1.1 一般资料 选取2021年1月至2022年1月期间在南京市江宁中医院就诊的Graves病且辨证属心肝火旺证的患者60例,借助SAS统计分析系统,采用区组随机化方法随机分为治疗组与对照组,每组30例。2组患者性别、年龄、病程等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,详见表1。本研究已通过南京市江宁中医院伦理委员会批准(批件号:JZL-2022-21K)。

表1 治疗组与对照组患者一般资料比较

| 一般资料                                | 治疗组(n=30)         | 对照组(n=30)         | P     |
|-------------------------------------|-------------------|-------------------|-------|
| 性别(男/女)/例                           | 9/21              | 11/19             | 0.584 |
| 平均年龄( $\bar{x}\pm s$ )/岁            | 43.13 $\pm$ 14.00 | 42.73 $\pm$ 14.00 | 0.912 |
| 平均病程( $\bar{x}\pm s$ )/个月           | 9.80 $\pm$ 7.18   | 10.03 $\pm$ 7.41  | 0.902 |
| 促甲状腺激素受体抗体( $\bar{x}\pm s$ )/(IU/L) | 16.48 $\pm$ 9.19  | 16.47 $\pm$ 9.80  | 0.996 |

## 1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 按照《中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺功能亢进症》<sup>[5]</sup>中Graves病诊断标准:(1)有甲亢症状,包括心悸、乏力、怕热多汗、烦躁失眠、手抖、食欲亢进、大便次数增多或腹泻、体重下降等;(2)触诊和B超显示甲状腺弥漫性肿大,少数患者甲状腺亦无肿大;(3)实验室检查显示血清促甲状腺激素(TSH)低于正常值范围(正常值参考范围0.270~4.200  $\mu$  IU/mL),游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺激素(FT4)高于正常值范围(FT3正常值参考范围3.10~6.80 pmol/L, FT4正常值参考范围11.57~22.36 pmol/L);(4)有眼球突出和其他浸润性眼征;(5)有胫前黏液性水肿;(6)促甲状腺激素受体抗体(TRA b)呈阳性(即TRA b>1.75 IU/L)。满足上述(1)(2)(3)项及(4)(5)(6)项中任意一项即可诊断。

1.2.2 中医辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[6]</sup>拟定心肝火旺证中医辨证标准。主症:甲状腺肿,突眼,手指震颤,心悸不宁,烦躁易怒,恶热多汗。次症:多食,消瘦,大便频。舌脉:舌质红,苔薄黄少津,脉弦数。具备主症3项及次症1项,参照舌脉即可辨证。

1.3 纳入标准 符合Graves病西医诊断标准和心肝火旺证中医辨证标准;年龄18~75岁,有独立行为能力;愿意接受本研究的治疗方法,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 妊娠期、哺乳期妇女;急慢性甲状腺炎患者;其他疾病引起的甲状腺肿大或高代谢症候群,如单纯性甲状腺肿大、自主性高功能性甲状腺结节、神经官能症等;有甲亢危象倾向及甲亢危象者;

甲状腺极度肿大压迫邻近器官者;合并心、脑血管疾病或肝、肾、造血系统等原发疾病者;有精神疾病者;过敏体质或对本研究药物过敏者;正在参加其他药物临床研究者。

## 2 治疗方法

2.1 对照组 予甲巯咪唑(赛治,德国默克公司,国药准字:J20171078,10 mg/片)10~30 mg/d口服。在甲状腺激素指标正常或接近正常后,减少甲巯咪唑用量,每2~4周减药1次,最终维持量5~10 mg/d。如心率>90次/min,加用盐酸普萘洛尔片(心得安,江苏亚邦爱普森药业有限公司,国药准字H32030133,10 mg/片)10 mg/次,每日2~3次口服,待心率 $\leq$ 90次/min,心慌症状缓解可减量至停用。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上加用清肝愈癭汤中药汤剂。药物组成:栀子6 g,夏枯草15 g,柴胡6 g,青皮12 g,山药15 g,生地黄10 g,麦冬10 g,牡丹皮10 g,白芍15 g,茯苓10 g,泽泻10 g,生龙骨15 g(先煎),五味子6 g,酸枣仁10 g,生甘草3 g。由南京市江宁中医院制剂室统一煎制。每日1剂,每剂400 mL,分早晚温服。

2组均以治疗4周为1个疗程,连续治疗3个疗程。

## 3 疗效观察

### 3.1 观察指标

3.1.1 甲状腺肿评分、突眼评分 于治疗前后对2组患者甲状腺肿大程度及突眼程度进行评分。根据《诊断学》<sup>[7]</sup>将甲状腺肿分为Ⅰ~Ⅲ度:Ⅰ度,不能看出肿大但能触及,边缘不超过胸锁乳突肌前缘,质软;Ⅱ度,能看到肿大又能触及,其边缘不超过胸锁乳突后缘,但在胸锁乳突肌内,质中;Ⅲ度,望诊、触诊甲状腺明显肿大,其范围超过胸锁乳突肌外缘,质韧。无肿大计0分,Ⅰ度肿大计2分,Ⅱ度肿大计4分,Ⅲ度肿大计6分。参考美国甲状腺学会Graves眼病分级标准<sup>[8]</sup>将突眼程度分为7级:0级,无症状和体征;1级,非浸润性突眼,无症状,有上睑挛缩、眼裂增宽(Dalrymple征)、上眼睑移动迟缓(von Grafe征)、瞬目减少和凝视(Stellwag征)等眼征,突眼度低于18 mm;2级,有症状和眼征,软组织受累;3级,眼球突出明显(>18 mm);4级,眼外肌受累;5级,角膜受累;6级,视力丧失(视神经受累)。0级计0分,1级计2分,2级计4分,3级及以上计6分。

3.1.2 中医证候总积分 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[6]</sup>拟定中医证候评分标准。主症

甲状腺肿、突眼评分按照3.1.1项下标准计分,手指震颤、心悸不宁、烦躁易怒、恶热多汗按无、轻、中、重分别计0、2、4、6分;次症(多食、消瘦、大便频)按无、轻、中、重分别计0、1、2、3分;舌脉根据有无分别计1、0分。中医证候总积分为主症、次症、舌脉积分之和,于治疗前后分别对2组患者进行评价并做统计学比较。

3.1.3 甲状腺功能指标 于治疗前和各疗程结束后使用全自动免疫分析仪(德国罗氏Cobase602)分别检测2组患者血清FT3、FT4、TSH、TRAb水平。

3.1.4 免疫功能指标 于治疗前后使用流式细胞仪(BD FACSCanto II)分别检测2组患者血清CD4<sup>+</sup>及CD8<sup>+</sup> T淋巴细胞比例,并计算CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值。

3.1.5 甲巯咪唑用量 记录2组患者治疗首日与各疗程结束时单日甲巯咪唑用量。

3.1.6 药物不良反应发生情况 记录2组患者治疗期间肝功能异常、粒细胞减少、药疹等药物不良反应发生情况。

3.2 统计学方法 采用SPSS 26.0统计软件对数据进行统计分析。计量资料若满足正态分布,采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,组内比较采用配对样本 $t$ 检验,组间比较采用独立样本 $t$ 检验,多时间点计量资料采用重复测量方差分析;计量资料若不满足正态分布,采用 $M(P25, P75)$ 表示,组内比较采用配对样本秩和检验,组间比较采用独立样本秩和检验;计数资料以例或率表示,比较采用 $\chi^2$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3.3 治疗结果

3.3.1 2组患者治疗前后甲状腺肿评分、突眼评分比较 2组患者治疗前甲状腺肿评分、突眼评分比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后2组患者上述评分均较本组治疗前明显降低( $P < 0.01$ ),治疗组明显低于对照组( $P < 0.01, P < 0.05$ )。详见表2。

3.3.2 2组患者治疗前后中医证候总积分比较 治疗组、对照组

患者治疗前中医证候总积分分别为( $26.17 \pm 6.48$ )分、( $26.20 \pm 6.33$ )分,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后治疗组中医证候总积分为( $5.63 \pm 1.81$ )分,对照组为( $10.33 \pm 2.85$ )分,均明显低于本组治疗前( $P < 0.01$ ),治疗组明显低于对照组( $P < 0.01$ )。

3.3.3 2组患者治疗前和各疗程结束后甲状腺功能指标比较 2组患者治疗前血清FT3、FT4、TSH、TRAb水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗各时期2组患者上述指标组间与组内比较结果详见表3。

3.3.4 2组患者治疗前后免疫功能指标比较 2组患者治疗前血清CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T淋巴细胞比例及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后2组患者CD4<sup>+</sup> T淋巴细胞比例、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值均较本组治疗前明显升高( $P < 0.01, P < 0.05$ ),治疗组明显高于对照组( $P < 0.01, P < 0.05$ );治疗后治疗组CD8<sup>+</sup> T淋巴细胞比例较本组治疗前明显降低( $P < 0.05$ ),与同期对照组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。详见表4。

表2 治疗组与对照组患者治疗前后甲状腺肿评分、突眼评分比较[M(P25, P75)] 单位:分

| 组别  | 例数 | 时间  | 甲状腺肿评分             | 突眼评分              |
|-----|----|-----|--------------------|-------------------|
| 治疗组 | 30 | 治疗前 | 4.0 (4.0, 4.0)     | 4.0 (2.0, 4.0)    |
|     |    | 治疗后 | 2.0 (2.0, 2.0) *** | 2.0 (2.0, 2.0) ** |
| 对照组 | 30 | 治疗前 | 4.0 (4.0, 4.5)     | 4.0 (4.0, 4.0)    |
|     |    | 治疗后 | 2.0 (2.0, 4.0) **  | 2.0 (2.0, 4.0) ** |

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

表3 治疗组与对照组患者治疗前和各疗程结束后甲状腺功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 例数 | 时间      | FT3/(pmol/L)                 | FT4/(pmol/L)                  | TSH/( $\mu$ IU/mL)          | TRAb/(IU/L)                 |
|-----|----|---------|------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 治疗组 | 30 | 治疗前     | 27.18 $\pm$ 9.19             | 68.51 $\pm$ 22.28             | 0.02 $\pm$ 0.04             | 16.48 $\pm$ 9.19            |
|     |    | 治疗1个疗程后 | 10.91 $\pm$ 4.47***          | 33.14 $\pm$ 14.61***          | 0.05 $\pm$ 0.08             | 13.95 $\pm$ 8.77            |
|     |    | 治疗2个疗程后 | 6.14 $\pm$ 2.05* $\Delta$ ## | 20.60 $\pm$ 6.08* $\Delta$ ## | 0.25 $\pm$ 0.39*            | 6.90 $\pm$ 4.73* $\Delta$ # |
|     |    | 治疗3个疗程后 | 4.46 $\pm$ 0.91* $\Delta$ ## | 16.60 $\pm$ 3.74* $\Delta$ #  | 2.11 $\pm$ 1.78* $\Delta$ ▲ | 5.76 $\pm$ 2.81* $\Delta$   |
| 对照组 | 30 | 治疗前     | 26.56 $\pm$ 10.83            | 67.41 $\pm$ 21.95             | 0.02 $\pm$ 0.08             | 16.47 $\pm$ 9.80            |
|     |    | 治疗1个疗程后 | 18.22 $\pm$ 6.27*            | 48.88 $\pm$ 18.12*            | 0.03 $\pm$ 0.03             | 14.16 $\pm$ 7.07            |
|     |    | 治疗2个疗程后 | 12.36 $\pm$ 5.29* $\Delta$   | 35.76 $\pm$ 15.09* $\Delta$   | 0.22 $\pm$ 0.43             | 9.90 $\pm$ 6.11*            |
|     |    | 治疗3个疗程后 | 5.67 $\pm$ 1.61* $\Delta$ ▲  | 19.19 $\pm$ 5.49* $\Delta$ ▲  | 1.95 $\pm$ 2.07* $\Delta$ ▲ | 7.14 $\pm$ 4.24* $\Delta$   |

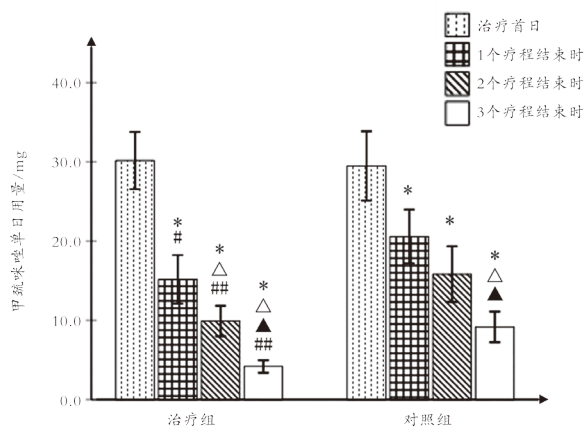
注:与本组治疗前比较, \* $P < 0.05$ ;与本组治疗1个疗程后比较,  $\Delta$  $P < 0.05$ ;与本组治疗2个疗程后比较, ▲ $P < 0.05$ ;与对照组同期比较, # $P < 0.05$ , ## $P < 0.01$ 。

表4 治疗组与对照组患者治疗前后免疫功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 例数 | 时间  | CD4 <sup>+</sup> /% | CD8 <sup>+</sup> /% | CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> 比值 |
|-----|----|-----|---------------------|---------------------|---------------------------------------|
| 治疗组 | 30 | 治疗前 | 39.98 $\pm$ 6.53    | 27.19 $\pm$ 7.39    | 1.58 $\pm$ 0.52                       |
|     |    | 治疗后 | 50.24 $\pm$ 6.99*** | 22.39 $\pm$ 7.08*   | 2.52 $\pm$ 1.07***                    |
| 对照组 | 30 | 治疗前 | 38.52 $\pm$ 5.79    | 26.01 $\pm$ 6.44    | 1.55 $\pm$ 0.37                       |
|     |    | 治疗后 | 43.05 $\pm$ 7.44**  | 24.59 $\pm$ 7.75    | 1.98 $\pm$ 0.93*                      |

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

3.3.5 2组患者治疗首日与各疗程结束时单日甲巯咪唑用量比较 治疗组与对照组治疗首日甲巯咪唑用量分别为 $(30.17 \pm 9.69)$  mg、 $(29.50 \pm 11.70)$  mg,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。1个疗程结束时单日用量分别为 $(15.17 \pm 8.20)$  mg、 $(20.58 \pm 9.09)$  mg,2个疗程结束时单日用量分别为 $(9.90 \pm 9.38)$  mg、 $(15.83 \pm 9.38)$  mg,3个疗程结束时单日用量分别为 $(4.17 \pm 2.11)$  mg、 $(9.17 \pm 5.18)$  mg。2组患者治疗各时期甲巯咪唑单日用量组内及组间比较结果详见图1。



注:与本组治疗首日比较,\* $P < 0.05$ ;与本组治疗1个疗程结束时比较, $\Delta P < 0.05$ ;与本组治疗2个疗程结束时比较, $\blacktriangle P < 0.05$ ;与对照组同期比较,# $P < 0.05$ ,### $P < 0.01$ 。

图1 治疗组与对照组患者治疗首日与各疗程结束时单日甲巯咪唑用量比较( $\bar{x} \pm s$ )

3.4 2组患者治疗期间药物不良反应发生情况比较 治疗期间治疗组药物不良反应发生率为6.67%,明显低于对照组的26.67% ( $P < 0.05$ )。详见表5。

表5 治疗组与对照组患者治疗期间药物不良反应发生情况比较

| 组别       | 例数 | 肝功能异常/例 | 粒细胞减少/例 | 药疹/例 | 发生率/% |
|----------|----|---------|---------|------|-------|
| 治疗组      | 30 | 2       | 0       | 0    | 6.67  |
| 对照组      | 30 | 4       | 2       | 2    | 26.67 |
| $\chi^2$ | -  | -       | -       | -    | 4.320 |
| $P$      | -  | -       | -       | -    | 0.038 |

#### 4 讨论

Graves病是由甲状腺滤泡细胞膜上TRAb引起的一种自身免疫性疾病,也是引起甲亢最常见的原因<sup>[2]</sup>。抗甲状腺药物治疗、放射性碘治疗以及手术切除部分甲状腺是目前治疗Graves病的传统方案,然而抗甲状腺药物治疗的复发率以及药物不良反应发生率较高,放射性碘治疗、甲状腺部分切除亦会带来一系列并发症,容易造成终身性甲减。目前通过使用生物制剂及免疫调节治疗Graves病已成为

新的热点,但这些治疗方法尚不成熟,且不能确定是否会造成患者终生性甲减,是否能防止甲亢的复发,且治疗成本和免疫妥协亦需考虑。甲巯咪唑是临床上常用的咪唑类抗甲状腺药物,其可有效缓解甲状腺内过氧化物酶的氧化过程,抑制碘化物形成活性碘,有效切断酪氨酸的偶联效应,从而抑制甲状腺分泌三碘甲状腺原氨酸(T<sub>3</sub>)、四碘甲状腺原氨酸(T<sub>4</sub>),进而降低FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>水平<sup>[9]</sup>。但甲巯咪唑有引发药疹、过敏性皮肤病、粒细胞减少或缺乏以及中毒性肝炎等药物不良反应的风险,导致临床使用受限。盐酸普萘洛尔片是 $\beta$ -受体阻滞剂,可减轻心脏的兴奋作用,抑制外周组织T<sub>4</sub>转化为T<sub>3</sub>,改善兴奋、心悸等症状,可作为甲亢初治期的辅助治疗药物<sup>[10]</sup>。

Graves病可归属于中医学“瘰病”范畴,先天禀赋不足、肾阴亏虚为其发病的内在因素,而情志不畅则为主要诱因<sup>[11]</sup>。肾阴亏虚易生内热,而情志失调,肝气失于条达,致肝气郁滞,气郁化热,又因肝为心之母,母病及子,肝火牵连心火,形成心肝火旺之证。故本病以阴虚为本,火热为标<sup>[12]</sup>。结合心肝火旺证的证候特点,本课题组将《医宗己任编》“滋水清肝饮”化裁为“清肝愈瘰汤”以治疗心肝火旺证Graves病。方中栀子、夏枯草清肝泻火、除烦散结,两者为治瘰病之要药<sup>[13]</sup>,共为君药。柴胡、青皮疏肝解郁、理气散结,与栀子配伍外达郁热,解肝经之郁滞;生地、麦冬、山药滋肾阴、养心阴、除心火、益胃阴。以上5味共为臣药,助君药清心肝之郁火、滋肝肾之阴精。牡丹皮清热凉血,解肝经之伏火,亦防热入血分;茯苓、泽泻利尿通淋以使热邪有出路;生龙骨平肝潜阳;五味子、白芍、酸枣仁敛肝阴、养肝血、宁心安神。以上7味共为佐药。生甘草调和诸药,为使药。全方共奏清肝泻火、益气养阴之功。

既往研究表明,Graves病患者往往表现为TSH水平下降,FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>水平升高,且TRAb阳性检出率可达80%~100%<sup>[2]</sup>。其中TSH的波动较FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>更加快速且明显,是反映下丘脑-垂体-甲状腺轴功能的一线指标。而FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>不受血清甲状腺结合球蛋白变化的影响,可直接反映甲状腺功能情况。TRAb对早期诊断Graves病和判断病情程度、是否复发有重要临床价值,还可作为判定停药与否的重要指标<sup>[14]</sup>。T淋巴细胞在Graves病发病过程中起着重要作用,有望成为评价甲亢疗效的重点指标<sup>[15]</sup>,其中CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T淋巴细胞及其分泌的细胞因子比例失衡将不同程度刺激TRAb的产生,是导致Graves病

发生发展的重要因素<sup>[16]</sup>。CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值是常用的评价细胞免疫功能的重要指标,若比值下降,表明机体免疫功能下降。

本研究结果显示,治疗组治疗后甲状腺肿、突眼评分和中医证候积分均明显低于对照组,治疗1个疗程后治疗组血清FT3、FT4水平和甲硫咪唑单日用量均明显低于同期对照组,治疗后治疗组CD4<sup>+</sup> T淋巴细胞比例和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值均明显高于同期对照组。上述结果表明在甲硫咪唑治疗基础上加用清肝愈癭汤能明显改善心肝火旺证Graves病患者甲状腺肿、突眼等症状,其机制与调节和改善甲状腺功能、免疫功能有关。清肝愈癭汤还能降低甲硫咪唑的用量,从而降低了甲硫咪唑不良反应的发生率。治疗3个疗程后治疗组TSH水平虽高于对照组,但差异无统计学意义,提示清肝愈癭汤对TSH的改善作用不具有明显优势,也可能与观察疗程短、样本量少有关。治疗3个疗程后2组患者TRAb水平组间比较差异无统计学意义,但在治疗2个疗程后治疗组TRAb水平明显低于对照组,考虑清肝愈癭汤在改善TRAb水平方面可能具有速度优势。治疗后2组患者CD8<sup>+</sup> T淋巴细胞比例组间比较差异无统计学意义,可能由于治疗药物对Graves病的免疫调节作用主要集中于对CD4<sup>+</sup> T淋巴细胞的调节,也要考虑到Graves病T细胞亚群的变化是一个动态的过程,在不同的阶段都有不同的变化,临床研究可能受药物治疗或者伴发疾病的影响,因而导致研究结果不尽相同,因此还需更多的临床数据及基础实验验证清肝愈癭汤对Graves病患者免疫功能的影响。

下一步拟增加样本量,延长疗效观察时间和追踪记录甲亢复发情况,并进一步开展清肝愈癭汤治疗Graves病的分子机制研究,证实TRAb与CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T淋巴细胞是否存在相关性及其相互作用机制,为临床应用提供更多科学依据。

### 参考文献

- [1] KAHALY G J, BARTALENA L, HEGEDÜS L, et al. 2018 European thyroid association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism[J]. Eur Thyroid J, 2018, 7(4): 167.
- [2] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 甲状腺功能亢进症基层诊疗指南(2019年)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(12): 1118.
- [3] SCAPPATICCIO L, BELLASTELLA G, MAIORINO M I, et al. Medical treatment of thyrotoxicosis[J]. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 65(2): 113.
- [4] 崔雯锦, 相萍萍, 陈国芳, 等. Graves病治疗的困惑与希望[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2022, 38(4): 353.
- [5] 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.
- [6] 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: 233.
- [7] 万学红, 卢雪峰. 诊断学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 116.
- [8] WERNER S C. Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease: recommendations of the Ad Hoc Committee of the American Thyroid Association[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1977, 44(1): 203.
- [9] 李淑文, 刘进, 刘月恒. 甲硫咪唑对甲状腺功能亢进症患者甲状腺激素及甲状腺体积的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(4): 371.
- [10] 王萍, 何晓俐, 何谦, 等. 甲硫咪唑联合普萘洛尔治疗轻中度甲状腺功能亢进症患者甲状腺功能、血清COR及ACTH水平的变化[J]. 临床误诊误治, 2019, 32(6): 33.
- [11] 张栋飞, 方朝晖. 方朝晖治疗甲状腺功能亢进症经验[J]. 中医临床杂志, 2019, 31(12): 2226.
- [12] 李心爱, 祁烁, 陈晓珩, 等. 丁治国教授基于“阴虚内热”病机治疗甲亢经验摘要[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(5): 505.
- [13] 李心爱, 祁烁, 陈晓珩, 等. 夏枯草在治疗癭病中的经验探索[J]. 中国医药导报, 2020, 17(12): 165.
- [14] 刘晓相, 刘玉鑫, 高晓燕, 等. TRAb在Graves病诊治中的变化及与甲状腺功能、用药剂量及时间的相关性[J]. 医学综述, 2020, 26(7): 1434.
- [15] DUDINA M A, DOGADIN S A, SAVCHENKO A A, et al. T-lymphocytes phenotypic composition of peripheral blood in patients with Graves' disease undergoing conservative therapy with thiamazole[J]. Probl Endokrinol (Mosk), 2021, 67(6): 39.
- [16] TENIENTE-SERRA A, SOLDEVILA B, QUIRANT-SÁNCHEZ B, et al. Distinct pattern of peripheral lymphocyte subsets in Graves' disease with persistency of anti-TSHR autoantibodies[J]. Autoimmunity, 2019, 52(5/6): 220.

第一作者: 倪静(1991—), 女, 医学硕士, 主治中医师, 研究方向: 中医治疗内分泌及代谢性疾病。

通讯作者: 吕萍, 医学学士, 主任中医师。836805713@qq.com

收稿日期: 2022-09-03

编辑: 吴宁 蔡强