

[临 床]

健脾消瘿汤对脾气亏虚型桥本甲状腺炎患者的临床疗效

陈秋野¹, 周 兰², 马燕云¹, 唐 红^{1*}
(1. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032; 2. 上海市杨浦区中医医院, 上海 200090)

摘要: **目的** 观察健脾消瘿汤对脾气亏虚型桥本甲状腺炎患者的临床疗效。**方法** 80例患者随机为观察组和对照组, 每组40例, 观察组给予健脾消瘿汤, 对照组给予硒酵母, 疗程12周。然后, 检测临床疗效、甲状腺抗体(TGAb、TPOAb)、免疫因子(IFN- γ 、IL-4、IL-4/IFN- γ)、杨氏模量值、中医证候评分变化。**结果** 观察组甲状腺抗体、IFN- γ 水平、杨氏模量值、中医证候评分显著低于对照组($P<0.05$), IL-4/IFN- γ 、总有效率显著升高($P<0.05$, $P<0.01$)。2组IL-4水平无显著差异($P>0.05$)。**结论** 健脾消瘿汤可有效降低脾气亏虚型桥本甲状腺炎患者抗体滴度, 改善甲状腺弹性, 临床疗效优于硒酵母, 其机制可能是调节Th1/Th2免疫失衡, 减轻炎症反应。
关键词: 健脾消瘿汤; 桥本甲状腺炎; 脾气亏虚型
中图分类号: R287 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2019)09-2102-05
doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2019.09.016

Clinical effects of Jianpi Xiaoying Decoction on patients with Hashimoto's thyroiditis due to Spleen-Qi Deficiency

CHEN Qiu-ye¹, ZHOU lan², MA Yan-yun¹, TANG Hong^{1*}
(1. Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China; 2. Shanghai Yangpu District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200090, China)

ABSTRACT: **AIM** To observe the clinical effects of Jianpi Xiaoying Decoction on patients with Hashimoto's thyroiditis due to Spleen-Qi Deficiency. **METHODS** Eighty patients were randomly divided into observation group (40 cases) for 12-week administration of Jianpi Xiaoying Decoction, and control group (40 cases) for 12-week administration of selenium yeast. Subsequently, the changes in clinical efficacy, thyroid antibodies (TGAb, TPOAb), immune factors (IFN- γ , IL-4, IL-4/IFN- γ), Young's modulus value and TCM syndrome score were detected. **RESULTS** The observation group demonstrated significantly lower thyroid antibodies, IFN- γ level, Young's modulus value and TCM syndrome score than the control group ($P<0.05$), along with markedly higher IL-4/IFN- γ and total effective rate ($P<0.05$, $P<0.01$). No obvious difference in IL-4 level was found in the two groups ($P>0.05$). **CONCLUSION** For the patients with Hashimoto's thyroiditis due to Spleen-Qi Deficiency, Jianpi Xiaoying Decoction can effectively reduce antibody titers and thyroid elasticity, exhibiting better clinical efficacy than Selenium Yeast, whose mechanisms may contribute to the adjustment of Th1/Th2 immunity imbalance and alleviation of inflammatory reactions.
KEY WORDS: Jianpi Xiaoying Decoction; Hashimoto's thyroiditis; Spleen-Qi Deficiency

收稿日期: 2018-12-21

基金项目: 上海市“科技创新行动计划”临床医学领域项目(17401970200); 上海中医药大学预算内项目(自然科学类)(2016YSN38)

作者简介: 陈秋野(1987—), 男, 硕士, 主治医师, 研究方向为中医药治疗内分泌疾病。Tel: 13661963465, E-mail: chenqiuye1022@sina.com

* 通信作者: 唐 红(1960—), 女, 主任医师, 研究方向为中医药治疗内分泌疾病。Tel: 18917763090, E-mail: tanghong6010@126.com

桥本甲状腺炎又称为慢性淋巴细胞性甲状腺炎，近年来发病率逐年增高，以女性居多，其发生与免疫、遗传、环境、饮食等多种因素有关^[1]，近年来众多学者认为，Th1/Th2 细胞偏移，即平衡趋向 Th1，是桥本甲状腺炎发病原因之一，并且与甲状腺自身抗体升高有着某种联系^[2]。该疾病起病隐匿，早期仅表现为甲状腺弥漫性对称性肿大，大多数患者甲状腺功能正常，有甲亢者不足 5%，最终随着甲状腺组织破坏而功能减退^[1]；部分甲状腺功能正常的患者，仍会有甲状腺结节、怕冷、乏力、水肿、记忆力减退、月经不调等症状^[3]，并且合并甲状腺癌，尤其是乳头状甲状腺癌的比例远高于其他类型，与甲状腺癌可能存在一定相关性^[4]；在妊娠期可导致流产、早产等不良结局，甚至对胎儿的智力发育存在影响^[5]。

目前，桥本甲状腺炎诊断的金标准主要依靠病理诊断，临床上常以特异性抗体（TPOAb、TGAb）及 B 超特征性表现为诊断依据^[6]，而且尚无针对性病因治疗，限制高碘饮食常作为基础，对于甲状腺功能正常者大多不需治疗，而减退者用甲状腺素替代治疗，亢进者用小剂量抗甲状腺药物短程治疗，禁用 I¹³¹ 及手术。近年来大量研究显示，补硒有助于降低自身免疫性甲状腺炎血清甲状腺过氧化物酶抗体水平^[7]。

上海中医药大学附属龙华医院内分泌科医师在多年临床观察中发现，桥本甲状腺炎以脾气不足为本，兼有痰火互结，因而创立健脾消癭汤。本研究将观察该方对脾气亏虚型桥本甲状腺炎患者的临床疗效，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择上海中医药大学附属龙华医院 2017 年 1 月至 2018 年 3 月收治的桥本甲状腺炎者 80 例，采用随机数字表法分为观察组和对照组，每组 40 例。观察组男性 5 例，女性 35 例，男女比 1：7；对照组男性 4 例，女性 36 例，男女比 1：9。观察组年龄 26~65 岁，平均年龄 39.27 岁；对照组年龄 24~66 岁，平均年龄 38.65 岁。观察组病程最短 1 个月，最长 240 个月；对照组病程最短 2 个月，最长 180 个月。2 组上述指标差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ），具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医 参考 2008 年版《中国甲状腺疾病诊治指南》。（1）甲状腺弥漫性肿大，特别是伴有峡部肿大；（2）TPOAb/TGAb 阳性；（3）细针穿刺抽

吸细胞学检查（FNAC）发现弥漫性淋巴细胞浸润。诊断条件为（1）+（2），或者（3）^[8]。

1.2.2 甲状腺肿大分度 参考人民卫生出版社第 7 版《诊断学》，共分为 3 度：Ⅰ度为看不出肿大，但是可触及者；Ⅱ度为看出肿大并能触及，在胸锁乳突肌内；Ⅲ度为肿大程度超出胸锁乳突肌的外缘^[9]。

1.2.3 中医（脾气亏虚证） 参考《中药新药临床研究指导原则》^[10]。主症倦怠乏力，少气懒言，食少纳呆；次症甲状腺肿大，颈部不适，脱发，嗜睡，畏寒怕冷，便秘/大便溏薄，舌质舌淡/胖，舌苔薄腻或薄白或滑，脉细而无力/沉/弦细。

证型确定条件为主症必备，加 2 项及 2 项以上次症，舌脉相符。

1.3 纳入、排除、剔除标准

1.3.1 纳入标准 （1）符合桥本甲状腺炎中医（脾气亏虚证）、西医诊断标准；（2）年龄 18~70 岁，男女不限；（3）自愿受试，签署知情同意书，保证能按时服药，配合随访。

1.3.2 排除标准 （1）不符合“1.3.1”项下纳入标准；（2）妊娠或哺乳期妇女；（3）已被纳入其他临床药物研究；（4）甲状腺肿大程度严重，邻近组织、器官受压迫；（5）甲状腺癌确诊或甲状腺癌术后；（6）桥本处于甲亢状态者；（7）伴发严重疾病/精神病。

1.3.3 剔除标准 （1）已入组病例符合“1.3.2”排除标准，或不符合“1.2”项下诊断标准或“1.3.1”项下纳入标准；（2）不按要求服药；（3）临床试验期间出现了严重的疾病或并发症，无法继续进行研究。

1.4 给药 观察组给予健脾消癭汤（生芪 15 g、炒白术 15 g、党参 12 g、云茯苓 12 g、莪术 9 g、白芥子 9 g、牛蒡子 15 g、夏枯草 12 g、蛇舌草 15 g、地锦草 15 g、制香附 9 g、仙灵脾 9 g、灵芝 15 g、甘草 6 g），中药饮片由上海康桥中药饮片公司提供并煎制，1 剂煎煮为 2 包，每包含药量 200 mL，每天 1 剂，早晚各 1 包，餐后温服；对照组给予硒酵母 [剂量 0.143 g（相当于硒 100 μg），芜湖华信生物药业有限公司，国药准字 H20052532]，每天 2 次，每次 2 粒，早晚餐后服用]，2 组均用药 12 周。患者均嘱适碘饮食，避免劳累过度，保持情绪稳定；对于甲状腺机能减退者，入组前给予优甲乐补充治疗以维持甲状腺功能在正常范围内，并稳定在 2 个月以上。

1.5 疗效评价^[10] 显效,中医疗效符合显效标准,理化指标改善程度 $\geq 30\%$,或者指标恢复正常;有效,中医疗效符合有效标准,理化指标改善程度 $\geq 10\%$,但 $<30\%$;无效,中医疗效符合无效标准,理化指标改善程度 $<10\%$,或指标升高。

1.6 指标检测 (1) 甲状腺抗体,包括 TGA b、TPOAb,采用化学发光免疫法检测(AIA360型化学发光仪);(2) 免疫因子,包括 IL-4、IFN- γ 、IL-4/IFN- γ ,采用酶联免疫吸附法检测(Tecan 酶标仪);(3) 甲状腺弹性,采用剪切波弹性成像技术检测(SuperSonic Imagine AixPlover 型超声仪, L4-15 线阵探头,探头频率 4~15 MHz),嘱受试者仰卧位,颈部暴露,常规检查甲状腺两侧叶及甲状腺峡部大小、形态,有无结节,甲状腺组织回声、血流情况,再嘱受试者屏气,启用剪切波弹性成像

表 1 2 组甲状腺抗体比较 [M (QR), n=40]

组别	TGA b/(IU·mL ⁻¹)		TPOAb/(IU·mL ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	482.3(924.8)	288.8(434.5) * #	180.1(247.8)	132.05(236.28) * #
对照组	415.1(364.93)	418.35(375.25)	99.6(227.2)	130.0(242.65)

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,# $P<0.05$

2.2 免疫因子 表 2 显示,治疗后 2 组 IL-4 无显著升高($P>0.05$);观察组 IFN- γ 水平显著降低($P<0.05$),而对照组无明显变化($P>0.05$);观察组 IL-4/IFN- γ 显著升高($P<0.05$),而对照组

表 2 2 组免疫因子比较 [M (QR), n=40]

组别	IFN- γ /(pg·mL ⁻¹)		IL-4/(pg·mL ⁻¹)		IL-4/IFN- γ	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	2.35(2.43)	1.4(0.85) * #	10.25(6.73)	9.30(7.45)	3.69(4.79)	6.94(8.15) * #
对照组	1.85(1.68)	1.9(1.25)	8.5(5.28)	8.20(5.50)	4.24(4.51)	3.37(5.20)

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,# $P<0.05$

2.3 杨氏模量值 表 3 显示,治疗后观察组杨氏模量值显著降低($P<0.05$),而对照组无明显变化($P>0.05$);观察组杨氏模量值显著低于对照组($P<0.05$)。

表 3 2 组杨氏模量值比较 [M (QR), n=40]

Tab.3 Comparison of Young's modulus values between the two groups [M (QR), n=40]

组别	杨氏模量值/kPa	
	治疗前	治疗后
观察组	19.10(6.90)	14.30(3.60) * #
对照组	16.60(4.48)	15.75(4.30)

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,# $P<0.05$

2.4 中医证候评分 表 4 显示,治疗后 2 组中医

模式,选择合适区域测量该部分甲状腺组织的杨氏模量值^[11]; (4) 主要临床症状体征评分,即中医证候积分量表。

1.7 统计学分析 通过 SPSS 21.0 软件进行处理,秩和检验用于等级资料、率资料、构成比,以及不符从正态分布、方差齐性的计量资料; t 检验用于符从正态性、方差齐性的计量资料。统计描述上,符合正态分布的计量资料用($\bar{x}\pm s$)描述,否则用中位数(四分位间距),即[M (QR)]描述。 $P<0.05$ 则表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 甲状腺抗体 表 1 显示,治疗后观察组 TGA b、TPOAb 水平显著降低($P<0.05$),而对照组无显著变化($P>0.05$)。与对照组比较,观察组 TGA b、TPOAb 水平显著降低($P<0.05$)。

无明显变化($P>0.05$)。与对照组比较,观察组 IFN- γ 显著降低($P<0.05$),IL-4/IFN- γ 显著升高($P<0.05$)。

证候评分显著降低($P<0.05$),以观察组更明显($P<0.05$)。

表 4 2 组中医证候评分比较 ($\bar{x}\pm s$, n=40)

Tab.4 Comparison of TCM syndrome scores between the two groups ($\bar{x}\pm s$, n=40)

组别	中医证候评分	
	治疗前	治疗后
观察组	19.85 $\pm$ 0.781	9.000 $\pm$ 0.531 * #
对照组	19.45 $\pm$ 0.721	13.83 $\pm$ 0.599 *

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,# $P<0.05$

2.5 临床疗效 表 5 显示,观察组总有效率 90%,显著高于对照组的 42.5% ($P<0.01$)。

表 5 2 组临床疗效比较 (n=40)

Tab.5 Comparison of clinical efficacy between the two groups (n=40)

组别	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
观察组	8	28	4	90.0 ^{##}
对照组	2	15	23	42.5

注:与对照组比较,^{##}P<0.01

3 讨论

甲状腺组织中存在多种相关抗体,而桥本甲状腺炎的特征性抗体是 TPOAb 和 TGA b,其中后者与 Tg 结合后可激活 NK 细胞,攻击甲状腺细胞;两者结合后,使得酶活性处于一直被抑制的状态,影响甲状腺激素合成,最终导致甲状腺功能受影响,平龙玉等^[12]发现,在其他甲状腺疾病中也可检测到这 2 种抗体呈阳性,其中自身免疫性甲状腺疾病检出率明显高于非自身免疫性甲状腺疾病。Th 细胞又称辅助淋巴细胞,能分泌多种细胞因子,主要分为 Th1 型、Th2 型,前者主要分泌 IL-2、IFN-γ、TNF-β 等,参与细胞毒性和炎症反应;后者主要分泌 IL-4、IL-6 等,起到辅助 B 淋巴细胞的作用,参与机体体液免疫,总体而言,对于自身免疫性疾病,前者起诱发作用,后者则起到阻止作用。近年来大量学者认为,桥本甲状腺炎发病与 Th1/Th2 平衡偏移密切相关,以偏向 Th1 为主,可引起甲状腺滤泡细胞的炎症反应,从而破坏甲状腺组织,促进疾病发生发展,而 Th2 则对其进展能起保护作用^[13]。

硒是一种重要的微量元素,具有抗氧化、抗肿瘤、调节免疫的作用,还可清除自由基,使 IFN-γ 诱导的 HLA-II 类抗原表达下调,从而起到延缓、抑制桥本甲状腺炎发生的作用,其缺乏可导致 CD8⁺ T 细胞比例降低,使得辅助性 T 细胞作用加强,抗甲状腺抗体分泌增加,进而加重甲状腺组织破坏^[14]。大量研究表明,硒可降低 HT 相关抗体水平,临床上也常将补硒作为辅助治疗^[15],故本研究选择硒酵母作为对照组药物。

桥本甲状腺炎属中医“癭病”范畴,历代医家在病名、病因病机等方面均有深入探析,以行气、化痰、活血为治疗总则;现代医家在此基础上结合现代医学论述,对其认识有了进一步更新,认为它为自身免疫性疾病,后天诱而发病,故创造性地提出了“伏邪致病”的观点^[16]。上海中医药大学附属龙华医院唐红主任医师在临床研究发现,桥本甲状腺炎患者脾气亏虚者多见,即使甲状腺功能正常,也常表现出乏力、少气、纳差等脾气不足

的症状,故认为本病以脾气亏虚为本,气滞、痰湿、瘀血贯穿其中。

健脾消癭汤是唐红主任医师根据多年临床经验总结出的经验方,对于脾气亏虚型患者尤为适宜。该方以黄芪为君,臣以党参、白术健脾益气,佐以茯苓、甘草取四君之意;莪术化痰散结,行气破血,香附行气开郁,两者合用,气行血顺;灵芝补气养血,使气血条达;夏枯草清热解毒,散结消肿;白芥子消痰散结;地锦草、蛇舌草清解郁热;仙灵脾温补肾阳,肾阳充沛,温煦脾胃,全方共奏健脾益气、清热散结之功效。

本研究结果证实,健脾消癭汤可有效降低桥本甲状腺炎 2 个主要的相关抗体滴度——TPOAb、TGA b,同时可明显改善患者临床症状,疗效均明显优于对照组,其机制可能是纠正机体失衡免疫调控,减轻甲状腺自身免疫炎症反应,从而改善患者甲状腺弹性,达到阻止病情发展的目的。

参考文献:

[1] 陆灏珠,钟南山,陆再英,等.内科学[M].8 版.北京:人民卫生出版社,2013:697-698.

[2] 赵闫丽,黄琦.桥本甲状腺炎 Th1/Th2 偏移的研究及治疗进展[J].浙江中医药大学学报,2014,38(1):107-109.

[3] 徐书杭,刘超.甲状腺功能正常的桥本甲状腺炎之危害和处理[J].国际内分泌代谢杂志,2012,32(6):386-389.

[4] 周焰实.桥本甲状腺炎合并乳头状甲状腺癌的研究进展[J].中国肿瘤临床与康复,2017,24(12):1534-1536.

[5] 罗文雯,陈瑜,陈萍,等.甲状腺过氧化物酶抗体与球蛋白抗体阳性对妊娠结局的影响[J].科学咨询(科技·管理),2016(2):60-62.

[6] 汪虹,江潮,邵迎新.桥本甲状腺炎诊断及治疗研究进展[J].黑龙江医学,2015,39(3):230-232.

[7] 刘国新,金剑虹,洪郁芝.硒剂治疗自身免疫性甲状腺炎作用机制研究进展[J].浙江医学,2017,39(14):1230-1232.

[8] 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——甲状腺结节[J].中华内科杂志,2008,47(10):867-868.

[9] 陈文彬,潘祥林.诊断学[M].7 版.北京:人民卫生出版社,2011:105.

[10] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:230-231.

[11] 闫玉玺,原韶玲,杨立,等.超声弹性成像评分法评价桥本甲状腺炎病程进展的可行性[J].中华医学超声杂志(电子版),2012,9(1):66-70.

[12] 平龙玉,杜立树,张曼俐.甲状腺疾病诊治中血清 TpoAb、TGA b 的变化及其价值[J].临床和实验医学杂志,2016,15(13):1278-1281.

[13] 俞灵莺,马丽珍.细胞因子与桥本甲状腺炎及其相关防治

进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(3): 379-383.

[14] 刘国新, 金剑虹, 洪郁芝. 硒剂治疗自身免疫性甲状腺炎作用机制研究进展[J]. 浙江医学, 2017, 39(14): 1230-1232.

[15] 王平, 王建凤, 刘善新, 等. 桥本氏甲状腺炎发病机制及治疗方法研究进展[J]. 药学研究, 2015, 34(10): 599-603.

[16] 左新河, 谢敏, 陈继东, 等. 从伏邪论治桥本甲状腺炎探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(8): 1058-1059, 1062.

旋覆花汤合温胆汤加减对慢性萎缩性胃炎痰瘀阻络证患者的临床疗效

张珊珊¹, 余玺¹, 陈晨¹, 魏天贵²
(1. 平顶山学院, 河南 平顶山 467000; 2. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450002)

摘要: **目的** 研究旋覆花汤合温胆汤加减对慢性萎缩性胃炎痰瘀阻络证患者的临床疗效。**方法** 140例患者随机分为对照组和观察组, 每组70例, 对照组给予维酶素合雷贝拉唑钠, 观察组给予旋覆花汤合温胆汤加减, 疗程2个月。然后, 检测临床疗效, SF-36、HAMD、消化系统症状、胃肠功能、中医证候评分, 血清内皮素-1(ET-1)、人表皮生长因子(hEGF)、降钙素基因相关肽(CGRP)、生长抑制素(SS)、胃动力素(MTL)、胃泌素(GAS)水平, 血清谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性, 复发率, 不良反应发生率变化。**结果** 观察组总有效率, SF-36、胃肠功能评分, CGRP、SS、MTL水平及GSH-Px活性显著高于对照组($P<0.05$), HAMD、消化系统症状、中医证候评分, ET-1、hEGF、GAS水平及复发率、不良反应发生率显著降低($P<0.05$)。**结论** 旋覆花汤合温胆汤加减可有效改善慢性萎缩性胃炎痰瘀阻络证患者临床症状, 具有减毒增效作用, 安全性高, 复发率低。

关键词: 旋覆花汤; 温胆汤; 慢性萎缩性胃炎; 痰瘀阻络证

中图分类号: R287 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2019)09-2106-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2019.09.017

Clinical effects of Modified Xuanfuhua Decoction and Wendan Decoction on patients with chronic atrophic gastritis due to Phlegm-Blood Stasis Blocking Collaterals

ZHANG Shan-shan¹, YU Xi¹, CHEN Chen¹, WEI Tian-gui²
(1. Pingdingshan University, Pingdingshan 467000, China; 2. The First Hospital Affiliated to Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China)

ABSTRACT: **AIM** To study the clinical effects of Modified Xuanfuhua Decoction and Wendan Decoction on patients with chronic atrophic gastritis due to Phlegm-Blood Stasis Blocking Collaterals. **METHODS** One hundred and forty patients were randomly divided into control group (70 cases) for 2-month administration of Vizyme Tablets combined with Rabeprazole Sodium, and observation group (70 cases) for 2-month administration of Modified Xuanfuhua Decoction and Wendan Decoction. Subsequently, the changes in clinical efficacy, SF-36, HAMD, digestive system symptom, gastrointestinal function and TCM syndrome scores, serum endothelin-1 (ET-1), human epidermal growth factor (hEGF), calcitonin gene-related peptide (CGRP), somatostatin (SS), motilin (MTL) and gastrin (GAS) levels, serum glutathione peroxidase (GSH-Px) activity, recurrence rate, occurrence rate of adverse reactions were detected. **RESULTS** The observation group demonstrated significantly higher total effective rate, SF-36 and gastrointestinal function scores, CGRP, SS and MTL levels, GSH-Px activity than the control

收稿日期: 2019-04-01
基金项目: 河南省中医药科学研究专项课题(2013ZY04036); 平顶山学院2018年度教学改革研究项目(2018)
作者简介: 张珊珊(1986—), 女, 硕士, 讲师, 从事慢性病研究。E-mail: 344855284@qq.com