

中西医结合治疗甲状腺机能亢进症的 Meta 分析

范尧夫, 刘克冕, 张会峰, 胡欣, 褚晓秋, 刘超*

(中国中医科学院江苏分院, 南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌代谢病院区, 南京 210029)

[摘要] **目的:**运用系统评价对中西医结合治疗甲状腺机能亢进症临床疗效的有效性进行评估。**方法:**检索已发表的中西医结合与单纯西药治疗甲状腺机能亢进症的随机对照试验,按照纳入标准对所有文献进行筛选及提取资料,运用 Stata 10.1 软件对数据进行统计分析。**结果:**共纳入 21 篇随机对照试验进行分析,共计 1 394 例患者。与单纯西药组相比,观察组的临床疗效显著提高[OR = 3.26, 95% CI(2.30, 4.64), $P < 0.01$];在改善血清游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3),血清游离甲状腺素(free thyroxine, FT4),促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH),甲状腺微粒体抗体(thyroid microsomal antibody, TMA),抗甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TGA)浓度,观察组明显优于单纯西药组,但是在改善甲状腺体积方面,两者并无差异性。**结论:**中西医结合治疗甲状腺机能亢进症明显优于单纯西药组,尤其在改善 FT3, FT4, TSH, TMA, TGA 浓度方面。

[关键词] 甲状腺机能亢进症; 中西医结合; Meta 分析

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)21-0208-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015210208

Meta-analysis of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine for Treatment of Hyperthyroidism FAN Yao-fu, LIU Ke-mian, ZHANG Hui-feng, HU Xin, CHU Xiao-qiu, LIU Chao*
(Endocrine and Diabetes Center, Jiangsu Province Hospital on Integration of Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To assess the efficacy of the integrated traditional Chinese medicine and western medicine for Treatment of hyperthyroidism using systematic review. **Method:** Randomized controlled trials on the integrated traditional Chinese medicine and western medicine as well as western medicine alone for treatment of hyperthyroidism were searched in electronic databases; all relevant literatures were screened according to inclusion criteria and data was extracted, then analyzed with Stata 10.1 software. **Result:** The 21 randomized controlled trials met the inclusion criteria, including 1 394 patients. Compared with western medicine alone, the integrated traditional Chinese medicine and western medicine significantly improved clinical effect [OR = 3.26, 95% CI (2.30, 4.64), $P < 0.01$], and the integrated traditional Chinese medicine and western medicine had significantly better effects than western medicine alone in improving free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), thyroid-stimulating hormone (TSH), thyroid microsomal antibody (TMA), and thyroglobulin antibody (TGA), but there was no difference in thyromegaly improvement between two groups. **Conclusion:** The integrated traditional Chinese medicine and western medicine has significantly better effects than western medicine alone in treatment of hyperthyroidism, especially in improving FT3, FT4, TSH, TMA and TGA levels.

[Key words] hyperthyroidism; integrated traditional Chinese medicine and western medicine; Meta-analysis

甲状腺机能亢进症(简称为甲亢)是以甲状腺素分泌过多引起代谢率增高、甲状腺肿大和眼球突出为特征的内分泌中的常见病^[1]。流行病学调查显示我国甲亢的总发病率高达 3%^[2]。甲亢可以在任何年龄阶段发病,高发期为 20~50

岁,且女性发病率明显高于男性。目前西医针对本病的治疗主要采用抗甲状腺素药物、同位素碘和手术 3 种方法,但每种方法都存在不良反应、并发症和禁忌症。目前临床上常用的抗甲状腺药物常常会引起白细胞下降和肝功能损

[收稿日期] 20150420(019)

[第一作者] 范尧夫,硕士,住院医师,从事中西医结合内分泌工作, Tel:13701471403, E-mail:fanyaofu2010@163.com

[通讯作者] *刘超,教授,博士生导师,主任医师,从事中西医结合内分泌工作, Tel:025-85608759, E-mail:liuchao@nfmcn.com

害,且复发率较高^[3]。根据本病的临床症状和体征,可以归属于中医“瘰疬”范畴。中医运用辨证论治治疗甲亢,在降低甲状腺素水平、改善临床症状等方面取得了一定的疗效。近年来,众多临床报道已经证实中医药治疗本病的优势,但是由于各个研究的设计方法、诊断标准、疗效判定等不同,所以如何客观评价中医药治疗的疗效,还没有一个统一认识。本研究通过采用荟萃分析对中西医结合治疗与单纯西医治疗甲状腺机能亢进症的疗效进行评价,为其治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索 检索中国生物医学文献数据库(CBM),万方数据库,中国知网(CNKI)数据库,维普(VIP)数据库,检索时间为2000年01月至2014年12月。以“中医”,“中药”,“中西医结合”,“甲状腺机能亢进症”,“甲亢”,“Graves”等为关键词,在篇名、关键词、摘要中分别查找,并辅以文献追溯法查找相关文章。

1.2 纳入标准 ①所有随机对照试验;②符合甲状腺机能亢进症的诊断标准;③对照组采用单纯西药,观察组在对照组基础上加用中药治疗;④疗效评价应同时包含临床症状及实验室检查两部分;⑤对治疗组和对照组疗效进行分析时,

必须含有总有效率、血清甲状腺激素及甲状腺体积中的1项或1项以上。

1.3 排除标准 ①研究对象为桥本氏甲状腺炎患者;②非“随机对照试验”文献;③没有足够数据可提取的文献;④治疗组采用单纯中药治疗;⑤对照组采用安慰剂治疗或无药物治疗;⑥动物实验。

1.4 文献质量 评价由3名评价员按照Jadad质量评分法进行随机对照试验质量评价和偏倚评估。若对文献的评分存在分歧,通过与第三方讨论解决。

1.5 统计学分析 采用Stata 10.1统计软件进行Meta分析。计数资料采用比值比(OR),计量资料采用标准化均数差值(SMD)进行异质性检验。若具有同质性则选择固定效应模型,有异质性则选择随机效应模型。

2 结果

2.1 文献检索结果 通过电子数据库共检索到有关中西医结合治疗桥本甲状腺炎甲状腺功能减退的临床治疗性文献562篇,在进行初筛后获得87篇文献;详细阅读这些文献,剔除非RCT文献21篇、治疗组或对照组用药不符合要求的24篇、疗效分析对比项目不符合要求的18篇,最终21篇文献^[4-24]共1394名患者纳入研究,见表1。

表1 纳入病例对照研究的一般情况

Table 1 General situation and evaluation for quality of eligible literatures

姓名	年份	治疗组			对照组			疗程 /月		
		例数	平均年龄 /岁	平均病程 /年	治疗干预	例数	平均年龄 /岁		平均病程 /年	治疗干预
陈稣慧	2010	35	33.51 ± 7.23	4.72 ± 5.25	当归六黄汤联合他巴唑	35	31.78 ± 8.14	3.98 ± 4.67	他巴唑	2
傅宝君	2002	21	72.4 ± 13.2	14.6 ± 12.2	二冬汤联合丙基硫氧嘧啶	20	71.9 ± 11.7	15.6 ± 13.1	丙基硫氧嘧啶	2.5
刘建	2008	40	35.6 ± 8.2	10 ± 6	复方甲亢片联合他巴唑	20	37.6 ± 10.2	11 ± 5	他巴唑	6
查镜雨	2008	20	35.85 ± 15.06	17.20 ± 11.85	复方调瘰合剂联合甲疏咪唑	30	37.35 ± 11.58	17.36 ± 25.24	甲疏咪唑	3
程波敏	2013	30	30.59 ± 6.39	4.23 ± 2.36	散结甲消汤联合赛治	30	35.75 ± 4.94	5.12 ± 1.16	赛治	3
张丹	2009	50	37.72 ± 6.95	6.21 ± 1.63	抗甲协定方联合丙基硫氧嘧啶	50	39.35 ± 7.02	6.34 ± 1.58	丙基硫氧嘧啶	3
杨月花	2005	22	34.78 ± 5.24	5.93 ± 4.08	黛黛甲亢灵汤联合他巴唑	22	32.59 ± 7.36	5.64 ± 3.76	他巴唑	6
刘冬岩	1999	62	41.2 ± 10.6	7.2 ± 4.6	三黄抑亢胶囊联合他巴唑	35	39.4 ± 11.7	6.8 ± 5.2	他巴唑	1
郝丛莉	2014	31	37.77 ± 10.59	-	舒肝清热联合甲疏咪唑	30	35.4 ± 9.94	-	优甲乐	1
王镁	2013	30	39.03 ± 12.50	10 ± 3.16	疏肝健脾方联合甲疏咪唑	30	36.56 ± 14.01	7.02 ± 2.15	甲疏咪唑	2
李伟	2009	25	46.3 ± 12.6	-	疏肝散结汤联合他巴唑	30	45.8 ± 13.7	-	他巴唑	1
陶冬青	2005	50	-	-	消瘰甲亢片联合他巴唑	30	-	-	他巴唑	3
黄淑玲	2005	30	-	-	消瘰汤联合丙基硫氧嘧啶	58	-	-	丙基硫氧嘧啶	3
叶丽芳	2004	25	47.56 ± 8.77	4.15 ± 0.76	泻火消瘰颗粒联合他巴唑	25	45.84 ± 11.13	4.15 ± 0.76	他巴唑	3
孙绪敏	2012	30	34.77 ± 9.93	3.1 ± 2.78	益气养阴清肝方联合他巴唑	30	36.83 ± 11.19	2.81 ± 3.15	他巴唑	2
叶丽芳	2011	28	47.36 ± 5.87	3.81 ± 1.82	银甲丹联合甲疏咪唑	26	45.38 ± 9.28	2.38 ± 1.32	甲疏咪唑	3
张孝真	2011	22	34.78 ± 5.24	5.93 ± 4.08	愈甲汤联合他巴唑	22	32.59 ± 7.36	5.64 ± 3.76	他巴唑	6
曹琳	2011	80	38.81 ± 11.52	6.74 ± 5.15	清肝解郁方联合甲疏咪唑	40	40 ± 13.7	8.12 ± 6.37	甲疏咪唑	6
王智玉	2003	38	36.4	1.42 ± 1.03	消甲饮联合他巴唑	32	33.7	1.48 ± 1.17	他巴唑	1
王素美	2010	40	33.8 ± 11.56	4.76 ± 3.04	疏肝消瘰合剂联合他巴唑	40	33.16 ± 11.27	4.79 ± 3.27	他巴唑	2
王焱	2007	25	38.2 ± 10.3	-	二夏消瘰汤联合他巴唑	25	41.2 ± 10.9	-	他巴唑	3

2.2 中西医结合组 VS 西药组在治疗甲状腺机能亢进症总有效率方面的比较 纳入 20 篇文献的异质性检验 $P = 0.951$, 表明纳入的 20 篇文献研究数据具有同质性, 故采用固定效应模式。合并效应量 [OR = 3.26, 95% CI (2.30, 4.64)]; 合并效应量的检验 $Z = 6.60, P < 0.01$ 。表明中西医结合治疗甲状腺机能亢进症在改善总有效率方面相对单纯西药组有明显优势。见图 1。

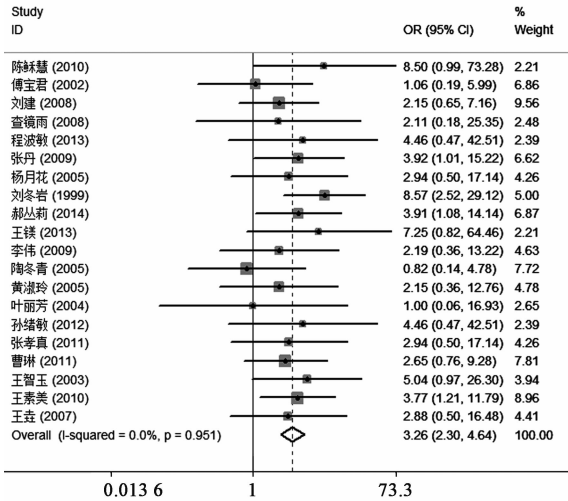


图 1 中西医结合组 VS 西药组在总有效率方面的比较
Fig.1 Combined group VS western medicine group

2.3 中西医结合组 VS 西药组在改善血清 FT3, FT4, TSH 方面的比较 共有 21 篇文献研究血清 FT3, FT4 浓度在治疗前后的比较, 异质性检验 $P < 0.05$, 表明纳入的文献具有异质性, 采用随机效应模式。合并效应量分别为 [SMD = -0.54, 95% CI (-0.89, -0.19), $P < 0.01$]; SMD = -0.47, 95% CI (-0.78, -0.15), $P < 0.01$ 。共有 18 篇文献研究血清 TSH 浓度在治疗前后的比较, 合并效应量分别为 [SMD = 0.67, 95% CI (0.28, 1.06), $P < 0.01$]。表明中西医结合可以有效改善血清 FT3, FT4, TSH 浓度。见图 2~4。

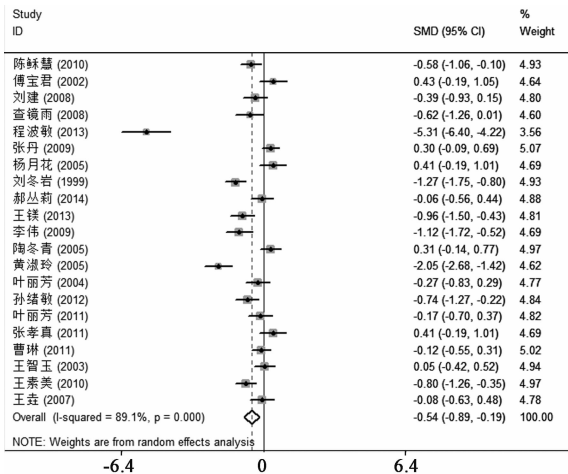


图 2 中西医结合组 VS 西药组在改善 FT3 浓度的比较
Fig.2 Combined group VS western medicine group

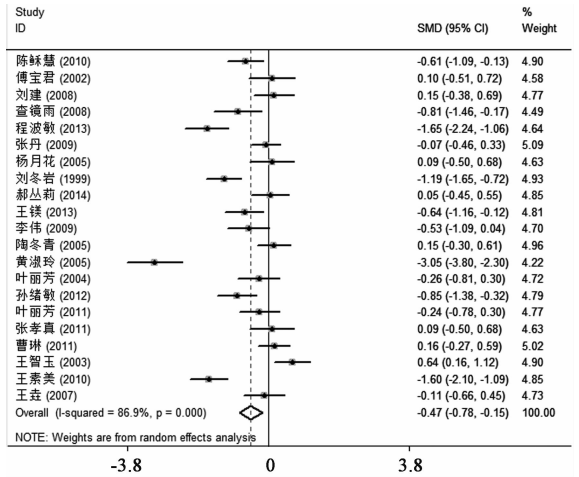


图 3 中西医结合组 VS 西药组在改善 FT4 浓度的比较
Fig.3 Combined group VS western medicine group in improving concentration of FT4

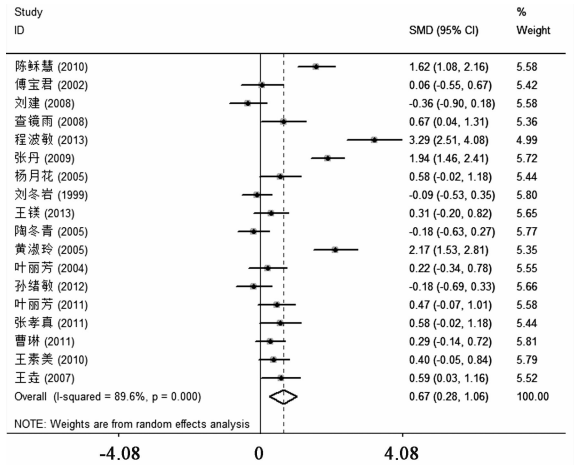


图 4 中西医结合组 VS 西药组在改善 TSH 浓度的比较
Fig.4 Combined group VS western medicine group in improving concentration of TSH

2.4 中西医结合组 VS 西药组在改善 TMA, TGA 滴度方面的比较 共有 6 篇文献研究 TMA 浓度在治疗前后的比较, 异质性检验 $P < 0.05$, 表明纳入的文献具有异质性, 采用随机效应模式。合并效应量 [SMD = -0.79, 95% CI (-1.25, -0.33), $P < 0.01$]。共有 8 篇文献研究 TGA 浓度在治疗前后的比较, 合并效应量 [SMD = -0.86, 95% CI (-1.30, -0.43), $P < 0.01$]。表明中西医结合可以有效改善 TMA, TGA 滴度。见图 5~6。

2.5 中西医结合组 VS 西药组在改善甲状腺体积方面的比较 共有 5 篇文献研究甲状腺体积在治疗前后的比较, 异质性检验 $P < 0.05$, 表明纳入的文献具有异质性, 采用随机效应模式。合并效应量 SMD = -0.46, 95% CI (-1.21, 0.29), $P = 0.228$ 。表明中西医结合治疗与单纯西医疗法在改善甲状腺体积方面并无差异。见图 7。

2.6 发表偏倚性 分析以效应量 OR 为横坐标, 以其标准误为纵坐标对入选的 21 篇文献在总有效率、血清甲状腺激

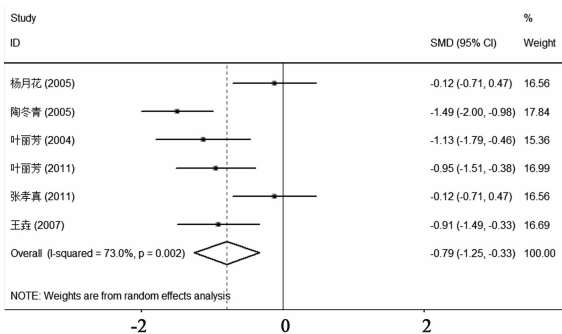


图 5 中西医结合组 VS 西药组在改善 TMA 滴度的比较
Fig. 5 Combined group VS western medicine group in improving level of TGA

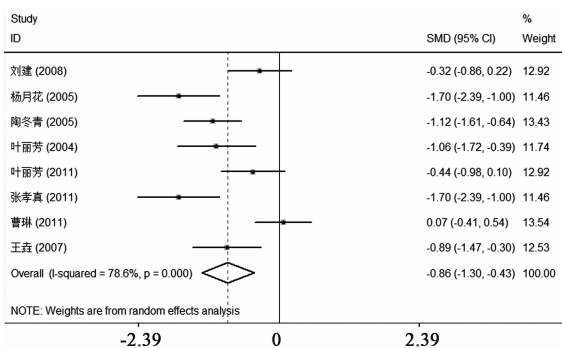


图 6 中西医结合组 VS 西药组在改善 TGA 滴度的比较
Fig. 6 Combined group VS western medicine group in improving level of TMA

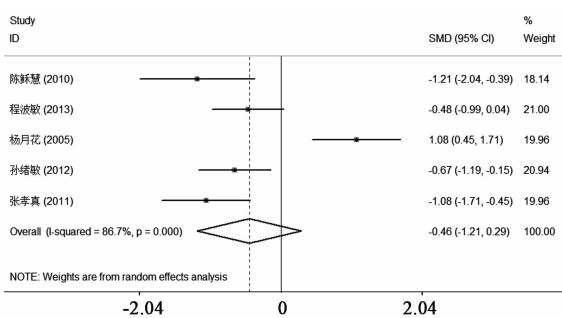


图 7 中西医结合组 VS 西药组在改善甲状腺体积方面的比较
Fig. 7 Combined group VS western medicine group in improving thyroid volume

素及甲状腺体积方面绘制漏斗图,基本呈现下宽上窄左右对称的图形,表明文献不存在明显偏倚。

3 讨论

甲状腺机能亢进症是由多种原因导致甲状腺激素分泌过多,最终引起神经、循环、消化等多系统兴奋性增高和代谢亢进为主要表现的临床综合征^[9]。目前对于本病的治疗,西药虽然可以控制症状,但治疗周期较长,且甲状腺抗体滴度很难降下。近年来中医药在缓解甲亢的临床症状和降低甲状腺相关抗体方面受到很大的关注,中医药配合抗甲状腺药物治疗本病常常会收到事半功倍的效果。但中西医结合治疗本病缺乏循证医学支持的证据,因此本研究采用荟萃分析

的方法,对国内外中西医结合治疗甲状腺机能亢进症的 RCT 文献作一系统评价。

通过分析纳入的 21 篇文献,发现中西医结合治疗甲状腺机能亢进症在缓解临床症状及降低血清甲状腺激素水平均有优势。但同时也发现中西医结合治疗甲状腺机能亢进症的研究存在很大的局限性。在文章质量方面,纳入的 21 篇文献中,Jadad 评分只有 4 篇为 2 分,其余均为 1 分;大部分研究为开放式研究,难以避免选择性偏倚;所有研究均未提及盲法;所有文献的方法学质量较低。在整个研究中,缺乏多中心大样本的研究,当对较多小样本量研究进行分析时会使结局发生偏倚。另外,笔者还发现大多研究所选取的结局指标不尽相同,对临床疗效的判定标准没有统一的规范标准。

从本次研究中发现中西医结合治疗甲状腺机能亢进症的临床疗效明显优于单纯西药,尤其在 TMA, TGA 滴度改善方面。但想更加客观的证明中医药的疗效必须要有更多规范严谨的多中心大样本量的双盲随机对照试验结论支持。另外本文并没有比较两组的不良反应,希望在以后的研究中能够纳入。

[参考文献]

- [1] 陈家伦. 临床内分泌学[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2011:388.
- [2] 马学芹. Graves 病发病机制中 T 淋巴细胞的研究进展[J]. 医学综述, 2013, 19(8):1386-1388.
- [3] Vihaneva R, Greenberg D A, Davies T F, et al. Sibling recurrence risk in autoimmune thyroid disease [J]. Thyroid, 2003, 13(8):761-764.
- [4] 陈新慧. 当归六黄汤辅助治疗甲状腺机能亢进症的临床研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2010.
- [5] 傅宝君, 江巍, 荆梅, 等. 二冬汤加减配合西药治疗老年性甲状腺机能亢进症 21 例临床研究[J]. 中医杂志, 2002, 43(3):196-197.
- [6] 刘建, 向楠, 陈如泉, 等. 复方甲亢片治疗甲状腺机能亢进症的临床观察[J]. 湖北中医杂志, 2008, 30(5):24-26.
- [7] 查镜雨, 陈晓雯, 章健, 等. 复方调瘰合剂治疗甲状腺机能亢进症 20 例[J]. 中医研究, 2008, 21(4):23-25.
- [8] 程波敏. 开郁化痰散结法治疗毒性弥漫性甲状腺肿的临床疗效观察[D]. 广州:广州中医药大学, 2013.
- [9] 张丹, 杨宏杰. 抗甲协定方联合西药治疗甲状腺机能亢进的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(7):1168-1169.
- [10] 李春霞, 薛延辉. 加味柴胡疏肝散联合左旋甲状腺素治疗桥本甲状腺炎伴甲减 23 例[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(17):143-144.
- [11] 杨月花. 嫦娥甲亢灵汤(丸)对甲状腺机能亢进症的

- 临床研究 [D]. 武汉:湖北中医学院, 2005.
- [12] 刘冬岩, 王科成, 董联玲, 等. 三黄抑亢胶囊辅以小剂量他巴唑治疗 Graves 病临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(7):432-433.
- [13] 郝丛莉. 疏肝清热法治疗心肝火旺型 Graves 病临床疗效观察 [D]. 北京:北京中医药大学, 2014.
- [14] 王镁, 王岩. 疏肝健脾方联合甲巯咪唑治疗 Graves 病临床观察 [J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(8):1619-1620.
- [15] 李伟, 李靖, 瞿伟. 疏肝散结汤联合他巴唑治疗甲状腺机能亢进症 25 例 [J]. 河南中医学院学报, 2009, 29(10):1000-1001.
- [16] 陶冬青, 陈如泉. 消瘦甲亢片治疗甲状腺机能亢进症临床研究 [J]. 中医药信息, 2005, 22(1):36-38.
- [17] 叶丽芳. 泻火消瘦颗粒治疗甲亢 (Graves 病) 临床和实验研究 [D]. 南京:南京中医药大学, 2004.
- [18] 孙绪敏. 益气养阴清肝方治疗阴虚阳亢型 Graves 病的临床疗效观察 [D]. 济南:山东中医药大学, 2012.
- [19] 叶丽芳, 戴芳芳. 银甲丹治疗阴虚火旺型甲亢 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(20):276-279.
- [20] 张孝真. 愈甲汤 (丸) 对甲状腺机能亢进症的临床研究 [D]. 济南:山东中医药大学, 2010.
- [21] 曹琳. 中西医结合治疗 Graves 病近期疗效与远期复发的临床观察 [D]. 南京:南京中医药大学, 2011.
- [22] 王智玉. 中西医结合治疗甲状腺机能亢进症 38 例 [J]. 陕西中医, 2003, 24(4):328-329.
- [23] 王素美, 滕涛. 中西医结合治疗甲状腺机能亢进症临床观察 [J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(1):61-63.
- [24] 朱垚. 中药干预 Graves 病痰火内扰证的临床研究 [D]. 南京:南京中医药大学, 2007.

[责任编辑 邹晓翠]

本刊向屠呦呦老师致贺

屠老师多年艰苦奋斗、执著地进行科学研究, 获此殊荣, 是全国科技工作者、科学家群体的榜样! 在此, 我刊向我所屠呦呦老师获得诺贝尔生理学或医学奖表示祝贺!

Congratulation to Youyou Tu

Youyou Tu wins the honor for years of hard work and persistent scientific research, and is a perfect example for nationwide scientific workers and scientists. We hereby give Ms. Tu our congratulation on her receiving the 2015 Nobel Prize in Physiology or Medicine!