

# 中药对桥本甲状腺炎患者 CD4<sup>+</sup> T 细胞及血清 IL-12, TNF- $\alpha$ 表达的影响

王中英<sup>1\*</sup>, 刘慧霞<sup>1</sup>, 刘丽清<sup>1</sup>, 陈海霞<sup>2</sup>

(1. 菏泽医学专科学校, 山东 菏泽 274000; 2. 单县中心医院, 山东 菏泽 274000)

**[摘要]** **目的:**观察中药组方对桥本甲状腺炎甲状腺自身抗体,辅助性(CD4<sup>+</sup>)T细胞,血清白细胞介素-12(IL-12),肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )表达的影响以及甲状腺的病理变化,以探讨可能的作用机制。**方法:**70例桥本甲状腺炎随机分为治疗组和非治疗组各35例。治疗组用中药组方,每日1剂,12周为1个疗程,非治疗组给予优甲乐口服。游离三碘甲状腺原氨酸(FT<sub>3</sub>),游离甲状腺素(FT<sub>4</sub>),促甲状腺激素(TSH)治疗前后各检测1次;甲状腺免疫标志物的测定:CD4<sup>+</sup>T细胞,血清甲状腺球蛋白抗体(TGAb),过氧化物酶抗体(TPOAb),IL-12,TNF- $\alpha$ 治疗前后各检测1次;甲状腺粗针穿刺病理检查治疗前后各检测1次。**结果:**两组患者治疗前后甲状腺功能比较无统计学意义,且治疗组患者治疗前后FT<sub>3</sub>,FT<sub>4</sub>,TSH无显著变化,说明中药对甲状腺激素水平无明显影响。两组患者治疗前TGAb,TPOAb,IL-12,TNF- $\alpha$ 比较无统计学差异,治疗组治疗后CD4<sup>+</sup>TC,TGAb,TPOAb,IL-12,TNF- $\alpha$ 水平较治疗前及非治疗组明显降低,显示本组药物能很好调节免疫,减轻甲状腺的体液免疫损伤,促进组织修复。**结论:**本组药物能很好调节免疫,减轻甲状腺的体液免疫损伤,促进组织修复,对桥本甲状腺炎的甲状腺组织具有保护和修复作用。

**[关键词]** 桥本甲状腺炎; CD4<sup>+</sup>T细胞; 白细胞介素-12; 肿瘤坏死因子- $\alpha$

**[中图分类号]** R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)07-0191-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016070191

## Effects of Traditional Chinese Medicine on Expression of CD4<sup>+</sup> T lymphocytes, Serum IL-12 and TNF- $\alpha$ in Patients with Hashimoto's Thyroiditis

WANG Zhong-ying<sup>1\*</sup>, LIU Hui-xia<sup>1</sup>, LIU Li-qing<sup>1</sup>, CHEN Hai-xia<sup>2</sup>

(1. Heze Medical College, Heze 274000, China;

2. Shanxian County Center Hospital, Heze 274000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the potential action mechanism and observe the effects of traditional Chinese medicine compound (TCMC) on the expressions of anti-thyroid autoantibodies of Hashimoto's thyroiditis, cluster differentiation antigen 4 (CD4<sup>+</sup>) T lymphocytes, serum interleukin-12 (IL-12) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), as well as the pathological changes of thyroid. **Method:** Seventy patients with Hashimoto's thyroiditis were randomly divided into two groups on average (no significant difference in sex, age and disease course): treatment group and non-treatment group. The patients in treatment group were treated with TCMC (one dose/day and 12 weeks/course), while the patients in non-treatment group were treated with Euthyrox by oral administration. Before and after treatment, free triiodothyronine (FT<sub>3</sub>), free (unbound) thyroxin (e) (FT<sub>4</sub>) and thyroid stimulating hormone (TSH) were tested once respectively. CD4<sup>+</sup> TC, thyroid globulin antibody (TGAb), thyroid peroxidase antibody (TPOAb), IL-12 and TNF- $\alpha$  as thyroid immunological markers were also tested once respectively before and after treatment; coarse needle biopsy (CNB) was also done once respectively before and after treatment. **Result:** There was no statistically significant difference in thyroid function between two

**[收稿日期]** 20150805(004)

**[基金项目]** 山东省教育厅科研课题项目(J13LL59)

**[通讯作者]** \*王中英, 硕士, 副教授, 副主任医师, 从事内分泌代谢病诊治研究, Tel: 13954062787, E-mail: ufgjkhk@163.com

groups of patients before and after treatment, and there was no significant change in FT<sub>3</sub>, TSH, and FT<sub>4</sub> in treatment group before and after treatment, indicating that Chinese medicine had no significant effect on thyroid hormone levels. Before treatment, there was no statistical difference in TGA<sub>b</sub>, TPOA<sub>b</sub>, IL-12, and TNF-α between two groups. CD4<sup>+</sup> TC, TGA<sub>b</sub>, TPOA<sub>b</sub>, IL-12, TNF-α levels after treatment in treatment group were significantly lower than those before treatment and those in non-treatment group, indicating that this drug can well regulate immunity, reduce thyroid humoral immune damage, and promote tissue repair. **Conclusion:** This TCMC could mediate body immunity well, relieve the thyroid humoral immunity injury and accelerate the tissue repair, demonstrating protective and repairable function for the thyroid tissues of Hashimoto's thyroiditis.

[**Key words**] Hashimoto's thyroiditis; CD4<sup>+</sup> T lymphocyte; interleukin-12; tumor necrosis factor-α

桥本甲状腺炎是慢性淋巴细胞性甲状腺炎伴有甲状腺肿大的一种,多发于女性,男女比例约为 1:(15~20),30~50 岁多见。随着生活方式的转变、社会应激增多、环境污染、碘等微量元素的影响,本病呈现明显高发趋势<sup>[1-3]</sup>。桥本甲状腺炎起病隐匿,发展缓慢,早期除甲状腺肿大常无其他临床表现,多在晚期甲状腺功能减退时始被发现<sup>[4-5]</sup>。甲状腺 B 超检查成为常规体检项目后,越来越多的桥本甲状腺炎得以早期诊断。目前对本病的治疗:在急性发病,甲状腺肿大、疼痛明显时使用糖皮质激素;对少数伴有甲状腺功能亢进的病人,给予抗甲状腺治疗(如口服他巴唑、丙基硫氧嘧啶);对甲状腺功能减退者给予甲状腺激素替代治疗(如口服甲状腺片、左旋 T<sub>4</sub>)<sup>[5]</sup>。以上治疗虽能暂时缓解症状,但不能阻止甲状腺的进行性破坏。对于大多数慢性发病、甲状腺功能尚正常的病人,缺乏有效治疗手段,只能不断监测甲状腺功能,直至其最终发展为甲状腺功能减退,再给予甲状腺激素终身替代治疗<sup>[6-7]</sup>。笔者从祖国医学辨证施治的角度,用中药组方对这一部分病人进行治疗,取得了良好疗效,并观察了其对于甲状腺自身抗体,辅助性 T 细胞(CD4<sup>+</sup>),血清白细胞介素-12(IL-12),肿瘤坏死因子-α(TNF-α)表达的影响以及甲状腺的病理变化,以探讨可能的作用机制。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 病例来自 2008—2014 年菏泽医学专科学校附属牡丹人民医院内分泌科门诊。70 例桥本甲状腺炎,男 4 例,女 66 例,最小年龄 18 岁,最大 56 岁,随机分为治疗组和非治疗组各 35 例,两组在性别、年龄、病程、体重指数(BMI)上无显著差异,具有可比性。见表 1。

**1.2 诊断标准**<sup>[8]</sup> 凡是弥漫性甲状腺肿大,质地较韧,无论有无明显症状,均应疑诊桥本甲状腺炎,血清过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody,

表 1 两组患者的一般资料比较(n=35)

Table 1 Comparison of general data of two groups of patients(n=35)

组别	年龄/岁	性别 (男/女)/例	病程/年	BMI /kg·m <sup>-2</sup>
治疗	29±6.9	1/34	2±0.5	23±2.7
非治疗	28±6.8	3/32	2±0.6	23±2.8

注: BMI 体重指数。

TPOA<sub>b</sub>)和/或甲状腺球蛋白抗体(thyroid globulin antibody, TGA<sub>b</sub>)升高,诊断即可成立。

**1.3 纳入标准** ①患者均符合桥本甲状腺炎的诊断标准;②患者及其家属知情同意并签署知情同意书。

**1.4 排除标准** ①高度怀疑恶性肿瘤的患者;②合并严重的心、肝、肾、胃肠道、血液等系统疾病或合并严重感染的患者;③精神异常的患者;④妊娠或哺乳期妇女。

**1.5 治疗** 治疗组采用中药复方治疗,当归 5~15 g,柴胡 5~15 g,白术 5~15 g,茯苓 5~15 g,炙甘草 5~10 g,香附 5~15 g,夏枯草 5~10 g,白芍 5~15 g,党参 10~20 g,黄芪 10~30 g,川芎 10~20 g。加水适量泡透;先武火煎沸,再以文火煎半小时,滤出药液,药渣内加水适量再煎半小时,再滤出药液。2 次药液混合,分别于早饭前半小时、晚饭后 2 h 服用。每日 1 剂,12 周为 1 个疗程。非治疗组给予优甲乐(Merck KGaA 公司,国药准字 H20071228)口服,开始剂量每次 25 μg,每日 1 次,早晨空腹服用,6 周后根据甲状腺激素水平调整剂量。

**1.6 观察指标** 生物学指标:性别、年龄、病程;甲状腺功能测定:治疗前后各检测 1 次血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT<sub>3</sub>),血清游离甲状腺素(FT<sub>4</sub>),促甲状腺激素(TSH);甲状腺免疫标志物的测定:CD4<sup>+</sup> T 细胞、血清 TGA<sub>b</sub>, TPOA<sub>b</sub>, IL-12, TNF-α 治疗前后各检测 1 次;甲状腺粗针穿刺病理检查治疗前后各检

测 1 次。安全性指标:血常规、肝功能、肾功能治疗前后各测 1 次,并观察服用本药后有无不适感觉,结合血常规、肝肾功能检查,判断本药有无不良反应及毒副作用。

**1.7 疗效判定标准** 显效:证候积分减分率  $\geq 70\%$ 。有效:证候积分减分率为  $30\% \sim 70\%$ 。无效:证候积分减分率  $< 30\%$ 。

**1.8 统计学处理** 使用 SPSS 12.0 统计软件进行分析,连续性正态分布资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验,百分数比较采用卡方检验,相关采用直线相关,非正态分布的变量取自然对数后分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者治疗前后甲状腺功能比较** 两组患者治疗前后甲状腺功能比较无统计学意义,且治疗组患者治疗前后  $FT_3, FT_4, TSH$  无显著变化,说明中药对甲状腺激素水平无明显影响。见表 2。

表 3 两组患者治疗前后  $CD4^+, TGA b, TPOAb, IL-12, TNF-\alpha$  的比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 35$ )

组别	时间	$CD4^+ / \%$	$TGA b / U \cdot mL^{-1}$	$TPOAb / U \cdot mL^{-1}$	$IL-12 / ng \cdot L^{-1}$	$TNF-\alpha / U \cdot mL^{-1}$
治疗	治疗前	$158.01 \pm 23.12$	$138.10 \pm 10.54$	$77.23 \pm 26.42$	$19.51 \pm 1.68$	$158.01 \pm 23.12$
	治疗后	$81.02 \pm 16.94^{12}$	$70.58 \pm 10.62^{12}$	$39.36 \pm 16.82^{12}$	$13.36 \pm 1.91^{12}$	$81.02 \pm 16.94^{12}$
非治疗	治疗前	$157.38 \pm 22.94$	$137.28 \pm 10.48$	$77.93 \pm 26.37$	$19.54 \pm 1.65$	$157.84 \pm 23.71$
	治疗后	$129.26 \pm 19.92^1$	$115.93 \pm 11.26^1$	$56.84 \pm 23.81^1$	$18.26 \pm 1.52^1$	$132.74 \pm 18.93^1$

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ ;与非治疗组治疗后比较<sup>2)</sup> $P < 0.01$ 。

**2.3  $CD4^+$  与各免疫指标的相关性分析**  $CD4^+$  与  $TGA b$  的相关性为 0.38,  $CD4^+$  与  $TPOAb$  的相关性为 0.41,  $CD4^+$  与  $IL-12$  的相关性为 0.29,  $CD4^+$  与  $TNF-\alpha$  的相关性为 0.34, 说明  $CD4^+$  与  $TGA b, TPOAb, IL-12, TNF-\alpha$  具有相关性。

治疗前后随机选择 10 例对甲状腺行粗针穿刺,作病理检查。病理显示:治疗前甲状腺组织呈现甲状腺滤泡普遍萎缩,上皮细胞变性,基底膜断裂;成片残留的滤泡增大,胞质丰富,嗜酸变性,颗粒状,间质大量淋巴细胞浸润并有淋巴滤泡形成,纤维组织有不同程度增生。本药治疗 12 周后,甲状腺滤泡大小结构较前正常,基底膜较前完整,淋巴细胞及淋巴滤泡减少。提示本药对桥本甲状腺炎的甲状腺组织具有保护和修复作用。随机选取 3 个病例治疗前后的甲状腺组织图片。见图 1。

由于所选患者无甲状腺功能障碍,有症状者不足 1/4。有症状者多数有近期明显精神刺激,随后出现颈部不适、急躁、乏力、睡眠不佳等,多数程度较轻。治疗组 8 例有症状者于服药 4 ~ 12 周后 8 例症

表 2 两组患者治疗前后甲状腺功能比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 35$ )

Table 2 Comparison of thyroid function in two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s, n = 35$ )

组别	时间	$FT_3$	$FT_4$	TSH
		$/pmol \cdot L^{-1}$	$/pmol \cdot L^{-1}$	$/mU \cdot L^{-1}$
治疗	治疗前	$4.52 \pm 1.56$	$15.57 \pm 3.39$	$2.92 \pm 1.13$
	治疗后	$4.24 \pm 1.38$	$14.96 \pm 3.61$	$2.81 \pm 1.14$
非治疗	治疗前	$4.49 \pm 1.54$	$15.56 \pm 3.35$	$2.93 \pm 1.16$
	治疗后	$4.42 \pm 1.47$	$15.37 \pm 3.34$	$2.85 \pm 1.12$

**2.2 两组患者治疗前后  $CD4^+, TGA b, TPOAb, IL-12, TNF-\alpha$  的比较** 两组患者治疗前  $TGA b, TPOAb, IL-12, TNF-\alpha$  比较无统计学差异,治疗组治疗后  $CD4^+, TGA b, TPOAb, IL-12, TNF-\alpha$  水平较治疗前及非治疗组明显降低,显示本组药物能很好调节免疫,减轻甲状腺的体液免疫损伤,促进组织修复。见表 3。

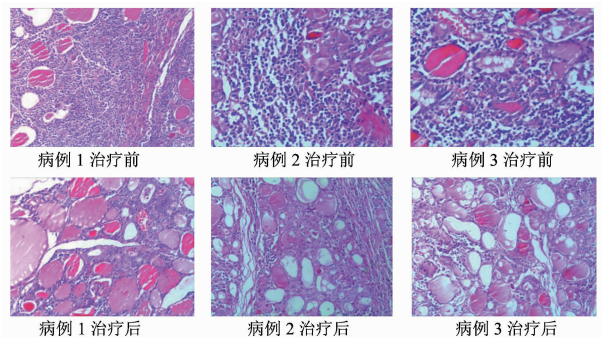


图 1 两组患者治疗前后甲状腺组织变化情况 (HE,  $\times 400$ )

Fig. 1 Thyroid tissue changes in two groups before and after treatment (HE,  $\times 400$ )

状明显减轻或消失。显示本药有改善或缓解症状的作用。

治疗期间,观察服药后患者无不适感觉,血常规、肝、肾功能在治疗前后无明显变化,即用药后未见明显不良反应及毒副作用。

## 3 讨论

甲状腺组织有大量淋巴细胞浸润及淋巴滤泡形

成,浸润的淋巴细胞主要是 CD4<sup>+</sup>T 细胞,其中多数为活性状态<sup>[9]</sup>。淋巴细胞和甲状腺的多种组织细胞分泌多种细胞因子如 TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-12 等,这些细胞因子具有很强的细胞溶解作用,它们调节炎症细胞和甲状腺细胞之间的相互作用。多种细胞因子协同作用,诱发甲状腺上皮细胞表面主要组织相容性复合体-II(MHC-II)类抗原及细胞间黏附分子的表达,产生并维持自身免疫反应。病程中患者血清中可检出效价很高的抗甲状腺成分的自身抗体: TGAb, TPOAb。本病最终归宿几乎全部为甲状腺组织被大部分破坏后发生甲状腺功能减退症,故早期治疗本病对预防甲状腺功能减退症的发生、提高生活质量、减少医疗开支具有重要意义。

中医学认为,本病发病机制为长期精神抑郁,情志不畅致肝气郁结,气滞、血瘀、痰凝所致,属“虚劳”、“痰饮”之症。治疗应疏肝理气、健脾养血、活血化痰<sup>[10-12]</sup>。方中当归、柴胡、白术为主药,三药合用益气扶正、疏肝理气;香附、茯苓、白芍解郁、健脾、养血、和胃;党参、黄芪补中、固表;白芍、夏枯草化痰、软坚、散结;川芎活血化瘀;炙甘草可助茯苓、白术升脾气并调和诸药。诸药合用,共奏疏肝理气、健脾养血、活血化瘀、软坚散结之功效。

现代药理研究认为,方中许多组分具有良好的免疫调节、抗炎、抗病毒、改善循环、抗氧化等多种作用,并可调节消化、神经等多系统功能<sup>[13-14]</sup>。当归多糖、白术多糖、茯苓多糖、香附多糖、黄芪多糖和黄芪毛状根多糖均可明显改善免疫紊乱,对细胞免疫、体液免疫均有双向免疫调节作用。甘草酸具有抗炎、抗病毒和保肝、解毒及增强免疫等功能。由于甘草酸有糖皮质激素样药理作用而无严重的不良反应,临床被广泛用于治疗各种急慢性炎症。此外,组方中还含有纤维素、硬烷、三萜类化合物、黄酮类、甾体糖苷及香豆素类、茯苓酸、松苓酸、胆碱、甘草酸等多种物质。以上组合,从人体整体的角度调节免疫、消化、血液、循环、内分泌等多个系统的功能,更好的纠正免疫紊乱,治疗桥本甲状腺炎。

笔者研究发现,本组药物可选择性降低 CD4<sup>+</sup>T 细胞及血清 IL-12, TNF- $\alpha$  的表达,有效降低 TGAb, TPOAb 水平,从而阻断或逆转桥本甲状腺炎的病变进展,促进甲状腺组织的修复。但 CD4<sup>+</sup>T 细胞主要分泌 TNF- $\beta$  及 IL-2 等,患者血清中高表达的 IL-12, TNF- $\alpha$  浓度下降,可能是通过其他环节作用于其他

炎症细胞或甲状腺上皮细胞引起的分泌减少。这是一个复杂的网络系统,机制有待进一步研究。

#### [参考文献]

- [1] 王云峰,魏枫,薛晔霞,等. 桥本甲状腺炎治疗前后淋巴细胞亚群及细胞学的变化[J]. 内蒙古医学杂志, 2007,39(4):426-428.
- [2] 刘婧茹,王清. 夏枯草胶囊对桥本甲状腺炎患者自身抗体及 Th17 细胞的影响[J]. 中国老年学杂志, 2012,32(12):5413-5415.
- [3] Nicte F V, Manuel A P, Ignacio B, et al. Increased circulating proinflammatory cytokines and Th17 lymphocytes in Hashimoto thyroiditis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010,95:953-62.
- [4] 向园花,孙新明,方燕春,等. 二维超声及彩色多普勒血流显像诊断桥本氏甲状腺炎的价值[J]. 中国医师杂志, 2010,12(12):1687-1689.
- [5] 徐庆雷,朱宝林,马小波,等. 桥本甲状腺炎患者外周血 CD4<sup>+</sup>T 细胞瘦素检测及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2014,35(5):531-532.
- [6] 肖硕,丁卓玲. 常用中药在桥本氏甲状腺炎治疗中的应用研究[J]. 实用药物与临床, 2012, 15(3): 174-175.
- [7] Yu Y, Liu Y, Shi F D, et al. Leptin-induced ROR expression in CD4<sup>+</sup>T cells promotes Th17 responses in systemic lupus erythematosus [J]. J Immunol, 2013, 190(7):3054-3058.
- [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[J]. 中华内科杂志, 2008,47(10):867-868.
- [9] 周桂荣,徐萍芝,崔鹏,等. 补中益气汤加味治疗桥本甲状腺炎 60 例[J]. 实用中医内科杂志, 2007, 21(2):66-67.
- [10] 张晓辉,国艳,张建. 五味消毒饮治疗桥本甲状腺炎 10 例[J]. 中国地方病防治杂志, 2012, 27(8): 292-293.
- [11] 王秋虹,魏军平,王师菡. 林兰教授中西医结合治疗桥本甲状腺炎经验撷菁[J]. 环球中医药, 2015, 8(3):352-354.
- [12] 姬晓诚,刘秀侠. 山慈姑扶正方治疗桥本甲状腺炎 54 例疗效观察[J]. 河北中医, 2012,34(7):1010-1011.
- [13] 李琳瑜,张兰. 论治桥本甲状腺炎经验总结[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011,13(2):145-146.
- [14] 李凤红,朱叶珊,周静. 中医药治疗桥本甲状腺炎的体会[J]. 河北中医, 2011,3(3):382-383.

[责任编辑 邹晓翠]