

抑亢丸治疗毒性弥漫性甲状腺肿的疗效及对自身抗体和脂肪细胞因子的影响

邱泽安^{1*}, 丁元廷², 吴晓黎³

(1. 贵阳护理职业学院, 贵阳 550028; 2. 贵阳中医学院第一附属医院, 贵阳 550008;
3. 贵阳中医学院, 贵阳 550008)

[摘要] **目的:**探讨抑亢丸治疗毒性弥漫性甲状腺肿(Graves病, GD)的疗效及对自身抗体和脂肪细胞因子的影响。**方法:**92例GD患者随机按数字法分为观察组和对照组各46例。对照组采用甲巯咪唑10 mg/次, 3次/d, 并根据甲状腺功能指标调整剂量。观察组在对照组治疗的基础上加用抑亢丸, 7.5 g/次, 2次/d。疗程为12周。记录治疗前、治疗后4、8、12周主要症状、体征积分变化;检测治疗前后血清促甲状腺素(TSH)、三碘甲状腺原氨酸(T₃)、血清甲状腺素(T₄)、血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、血清游离甲状腺素(FT₄);检测治疗前后抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、抗甲状腺微粒体抗体(TMAb)、检测过氧化物酶抗体(TPOAb)水平;检测治疗前后血清游离脂肪酸(FFA)、脂联素(APN)、瘦素(LP)及抵抗素(ADSF)水平。**结果:**观察组总有效率95.6%, 优于对照组的82.6% ($P < 0.05$);观察组主要症状、体征积分在8周和12周下降幅度优于对照组 ($P < 0.01$);治疗后观察组TSH水平高于对照组, T₃, T₄, FT₃, FT₄水平低于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);治疗后观察组TGAb、TMAb及TPOAb低于对照组 ($P < 0.01$);治疗后观察组FFA、APN和ADSF水平低于对照组 ($P < 0.01$), LP水平高于对照组 ($P < 0.01$)。**结论:**抑亢丸能明显改善GD临床症状, 提高临床疗效, 其机理可能与降低GD患者自身抗体水平, 调节异常免疫有关;抑亢丸还能调节GD患者脂肪细胞因子水平, 从而改善GD患者改善异常的糖脂代谢。

[关键词] 毒性弥漫性甲状腺肿(Graves病); 抑亢丸; 甲状腺自身抗体; 脂肪细胞因子
[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)22-0299-04
[doi] 10.11653/syfy2013220299

The Curative Effect of Yikang Pill on Graves Disease and Its Influences on Autoantibodies and Adipocytokines

QIU Ze-an^{1*}, DING Yuan-ting², WU Xiao-li³

(1. Guiyang Nursing Vocational College, Guiyang 550028 China;
2. The First Affiliated Hospital of Guiyang College of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550008 China;
3. Guiyang College of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550008 China)

[Abstract] **Objective:** The purpose is to study the curative effect of Yi Kang pill on Graves Disease (GD) and its influences on autoantibodies and adipocytokines. **Method:** Ninety-two cases of GD patients were randomly divided into control group (46 cases) and observation group (46 cases) according to digital method. Patients in the control group took methimazole, 10 mg/time, 3 times/day, adjusting the dosage according to the index of thyroid function. On the basis of treatment in the control group, patients in the observation group took Yikang pill, 7.5 g/time, 2 times/day. Treatment course was 12 weeks. The cardinal symptom and signs of integral change of before and after the treatment of 4, 8 and 12 weeks were recorded. Serum thyroid stimulating hormone (TSH), triiodothyronine (T₃), serum thyroxine (T₄), serum free triiodothyronine (FT₃) and serum free thyroxine (FT₄) were detected before and after the treatment. Levels of anti-thyroglobulin antibody (TGAb), thyroid microsomal antibody (TMAb) and thyroperoxidase antibodies (TPOAb) were detected before and after the treatment. Levels of serum free fatty acid (FFA), adiponectin (APN), leptin (LP) and resistin (ADSF) were

[收稿日期] 20130725(179)

[基金项目] 贵州省中医药管理局(2010425)

[通讯作者] * 邱泽安, 硕士, 副教授, 从事中西医结合内分泌临床工作, Tel:18985006757, E-mail:18985006757@189.cn

detected before and after the treatment. **Result:** The total effect of the observation group was 95.6%, superior to 82.6% of the control group ($P < 0.05$). The decline range of cardinal symptom and signs of integral change of observation group was of better than that of control group in eighth weeks and twelfth weeks after the treatment ($P < 0.01$). After treatment, TSH level of observation group was higher than the control group, while levels of T3, T4, FT3 and FT4 were lower than the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). TGAb, TPOAb and TMAb of observation group were lower than the control group ($P < 0.01$). Levels of FFA, APN and ASDF were lower than the control group ($P < 0.01$), while the LP level higher than the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Yikang Pill can obviously improve clinical symptoms of GD patient, improving the clinical curative effect. Its mechanism may be related to decrease autoantibodies levels of GD patients and to adjust abnormal immune. Yikang Pill can also regulate adipocytokines level of GD patients, further improving abnormal glucolipid metabolism of GD patients.

[**Key words**] Graves disease; Yikang pill; thyroid autoantibodies; adipocytokines

甲状腺功能亢进症是指由多种病因导致甲状腺激素分泌过多,引起以神经、循环、消化等系统兴奋性增高和代谢亢进为主要表现的一种临床综合症。临床以毒性弥漫性甲状腺肿(即 Graves 病, GD)最为常见,约占全部甲亢的 85%^[1]。近年来随着工作压力的增大,以及饮食、生活环境改变本病发病率呈逐年递增趋势。现代医学对甲亢诊断及治疗上均有明显优势,西药采用降低高甲状腺素血症治疗甲亢,作用迅速、直接、可靠,但作用时间短、欠稳定、复发率高、副反应较多、服药时间长^[2]。中医药在迅速减轻或促进甲亢症状消失、减少甲状腺药物的毒副反应、增强西药疗效、降低复发率等方面优势明显,中西医结合治疗甲状腺机能亢进症,提高了临床疗效,为医患双方广泛采用。

甲状腺激素促进蛋白质和脂肪的分解,脂肪组织不仅是贮存能量的器官,还能分泌多种脂肪细胞因子以及蛋白质因子,如瘦素、脂联素、内脂素、抵抗素、肿瘤坏死因子等。这些因子在一些重要的生理过程中发挥关键的调节作用,脂肪细胞因子的作用和应用是目前医学界研究的热点。GD 的发生与自身抗体关系密切。抑亢丸具有育阴潜阳,豁痰散结,降逆和中之功,能抑制甲状腺功能,缓解临床症状^[3]。本研究从自身抗体和脂肪细胞因子方面探讨了抑亢丸治疗 GD 病的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 92 例患者均来源于贵阳中医学院第一附属医院 2010 年 6 月 - 2012 年 10 月甲亢专科门诊。随机按数字表法分为观察组各对照组各 46 例。对照组男 11 例,女 35 例,年龄 21 ~ 63 岁,平均(39.7 ± 8.2)岁,病程 3 个月 ~ 14 个月,平均(5.4 ± 1.6)个月;观察组男 13 例,女 32 例,年龄 20 ~ 65 岁,平均(37.8 ± 10.5)岁,病程 4 个月 ~ 16 个月,平

均(5.7 ± 1.8)个月。两组一般资料比较无显著性差异,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 GD 诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]:①有甲亢病史,出现临床症状,符合甲状腺功能亢进诊断;②实验室甲状腺功能检查符合甲亢的实验室诊断:FT3, FT4, T3, T4 升高, TSH 降低;③甲状腺 B 超有典型的甲亢特征性改变。

1.2.2 中医诊断标准符合阴虚阳亢证^[4] 主要症状:急躁易怒,烦热汗出,手指颤动,颈部肿大,心悸胸闷,肋肋胀痛。次要症状:面部烘热,口苦咽干,眼球突出,多食善饥,恶心欲吐,少寐多梦,大便频数。女子双乳胀痛,月经不调等。舌苔脉象:舌质红,苔黄,脉弦数。

1.3 纳入标准 ①符合西医 Graves 病诊断标准及中医辨证标准者;②年龄 18 ~ 65 岁;③取得患者知情同意。

1.4 排除标准 ①非 Graves 病所致甲亢,如药源性甲亢、结节性甲状腺肿伴甲亢、肿瘤伴甲亢、碘甲状腺炎并甲亢等;②妊娠或哺乳期妇女;③甲状腺肿大严重,压迫邻近器官者;④有甲亢危象者或甲亢危象倾向者;⑤合并心血管、脑血管、肝、肾及造血系统等严重原发性及精神病患和肿瘤患者。

1.5 治疗方法 两者均禁食海产品、辛辣刺激物及坚果类食品;避免剧烈运动;规律生活;保持情绪稳定。对照组采用甲巯咪唑(广东华南药业集团有限公司,批号 440175)10 mg/次,3 次/d,根据甲状腺功能指标调整剂量到 15 ~ 40 mg,病情稳定后逐渐减量,维持量按病情需要介于 5 ~ 15 mg·d⁻¹。观察组在对照组治疗的基础上加用抑亢丸(吉林金泉宝山药业集团股份有限公司,批号 20103714),7.5 g/次,2 次/d。疗程均为 12 周。

1.6 观察指标 ①记录治疗前,治疗后4、8、12周主要症状、体征(烦躁易怒、多汗、疲乏无力、多食易饥、颈前肿大、心悸、恶热、眠差、手颤)积分变化,根据轻、中、重分别记录1、2、3分^[4]。②检测治疗前后血清促甲状腺素(TSH)、三碘甲状腺原氨酸(T3)、血清甲状腺素(T4)、血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、血清游离甲状腺素(FT4)水平。③采用电化学发光法检测治疗前后抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、抗甲状腺微粒体抗体(TMAb),德国罗氏公司试剂盒,批号2011A406;采用放免法检测过氧化物酶抗体(TPOAb)水平,美国雅培公司试剂盒,批号1076A01。④采用ELISA法检测血清游离脂肪酸(FFA)、脂联素(APN)瘦素(LP)及抵抗素(ADSF)水平,美国R&D公司试剂盒,批号B1157。

1.7 疗效标准^[4] 临床控制:症状消失、体重增加、脉率正常、甲状腺区震颤及血管杂音消失,甲状腺肿及突眼征消失,血清TSH,T3,T4,FT3,FT4恢复正常。显效:主要症状消失,体重增加,脉率基本正常,甲状腺区震颤及血管杂音消失,甲状腺肿及突眼征减轻,血清TSH,T3,T4,FT3,FT4基本正常。有效:症状好转,脉率减慢,甲状腺肿缩小,血管杂音减轻,血清TSH,T3,T4,FT3,FT4有所改善。无效:症状、体征、实验室检查均无明显改善。

1.8 统计学处理 数据分析采用SPSS 16.0统计分析软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表3 两组治疗前后血清TSH,T3,T4,FT3,FT4水平($\bar{x} \pm s, n = 46$)

组别	时间	TSH	T3	T4	FT3	FT4
		/mIU·L ⁻¹	/nmol·L ⁻¹	/nmol·L ⁻¹	/pmol·L ⁻¹	/pmol·L ⁻¹
对照	治疗前	0.47 ± 0.51	6.92 ± 2.45	216.2 ± 32.5	15.52 ± 2.75	35.64 ± 5.28
	治疗后	1.48 ± 0.75 ¹⁾	2.73 ± 0.85 ¹⁾	142.7 ± 23.8 ¹⁾	5.61 ± 1.05 ¹⁾	14.78 ± 3.76 ¹⁾
观察	治疗前	0.49 ± 0.55	6.84 ± 2.39	220.4 ± 30.9	15.27 ± 2.69	37.15 ± 6.02
	治疗后	1.82 ± 0.72 ^{1,2)}	2.37 ± 0.75 ^{1,2)}	125.3 ± 25.6 ^{1,2)}	4.93 ± 1.17 ^{1,2)}	12.64 ± 3.56 ^{1,3)}

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组疗后比较²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$ 。

2.4 两组血清TGAb,TMAb及TPOAb水比较 治疗后两组TGAb,TMAb及TPOAb均明显下降($P < 0.01$);治疗后观察组TGAb,TMAb及TPOAb低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表4。

2.5 两组治疗前后血清FFA,APN,LP,ADSF水平比较 治疗后两组FFA,APN和ADSF水平均下降,观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$);治疗后两组LP水平均上升,观察组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表5。

2 结果

2.1 两组疗效比较 观察组总有效率95.6%,对照组82.6%,2组比较观察组优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组疗效比较($n = 46$)

组别	临床控制 /例	显效 /例	有效 /例	无效 /例	总有效率 /%
对照	10	16	12	8	82.6
观察	15	20	9	2	95.6 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 两组不同时点症状、体征评分与治疗前差值的组间比较 两组4周与治疗前差值之间差异无统计学意义;两组8周与治疗前差值、12周与治疗前差值比较,观察组下降幅度优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表2。

表2 两组不同时点症状、体征评分与治疗前差值的组间比较($\bar{x} \pm s, n = 46$)

组别	治疗前	4周与 治疗后8周 治疗后12周		
		4周与 治疗前差值	疗后8周	疗后12周
对照	22.15 ± 3.64	4.75 ± 2.58	6.49 ± 3.86	10.62 ± 4.15
观察	22.37 ± 3.71	5.64 ± 2.73	9.81 ± 3.53 ¹⁾	14.75 ± 4.58 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

2.3 两组治疗前后血清TSH,T3,T4,FT3,FT4水平比较 治疗后两组TSH水平均明显升高($P < 0.01$),观察组高于对照组($P < 0.05$);治疗后两组T3,T4,FT3,FT4水平均明显下降($P < 0.01$),观察组低于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),见表3。

3 讨论

Graves病属于中医学“瘰疬”范畴。古代医家认为与情志内伤、地域因素及人体禀赋有关。可见阴虚体质之人往往宜发生本病。先天肝肾不足,肝阴虚损,肾阴虚耗,脏腑失濡,又因忧思恼怒,郁久不解,或突受精神刺激,情志不遂,气机不畅,郁久化火,或气滞痰凝血瘀,或火旺灼津成痰,而致气痰瘀互结而发为瘰疬^[5]。

抑亢丸中以女贞子、桑椹、生地黄、黄精、白芍滋养肝肾之真阴,以降上炎之虚火,天冬、玄参生津润

表 4 两组血清 TGAb, TMAb 及 TPOAb 水比较 ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

组别	时间	TGAb	TMAb	TPOAb
		/%	/%	/IU·mL ⁻¹
对照	治疗前	40.85 ± 5.49	45.37 ± 5.92	341.9 ± 117.3
	治疗后	32.71 ± 4.25 ¹⁾	35.63 ± 4.85 ¹⁾	157.4 ± 80.7 ¹⁾
观察	治疗前	41.32 ± 4.87	44.65 ± 5.70	352.3 ± 125.7
	治疗后	26.54 ± 4.08 ^{1,2)}	25.72 ± 4.48 ^{1,2)}	81.5 ± 52.7 ^{1,2)}

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组同组比较²⁾ $P < 0.01$ (表 5 同)。

表 5 两组治疗前后血清 FFA, APN, LP, ADSF 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 46$)

组别	时间	FFA	APN	LP	ADSF
		/mmol·L ⁻¹	/ng·mL ⁻¹	/pg·mL ⁻¹	/ng·mL ⁻¹
对照	治疗前	0.72 ± 0.44	10.45 ± 1.84	12.56 ± 2.45	8.19 ± 1.33
	治疗后	0.58 ± 0.30 ¹⁾	8.72 ± 1.52 ¹⁾	14.28 ± 2.71 ¹⁾	7.26 ± 1.02 ¹⁾
观察	治疗前	0.68 ± 0.41	10.29 ± 1.90	12.37 ± 2.34	8.24 ± 1.27
	治疗后	0.42 ± 0.28 ^{1,2)}	7.86 ± 1.28 ^{1,2)}	16.81 ± 2.83 ^{1,2)}	6.63 ± 0.92 ^{1,2)}

燥。又以羚羊角、石决明清热、平肝潜阳,黄药子、天竺黄散结消癭,清热豁痰,并佐以青皮、香附、延胡索疏肝理气,散结消滞,以治标实。共奏育阴潜阳,豁痰散结,降逆和中之功。临床研究显示能改善甲亢患者心悸、恶热、多汗、食欲亢进、消瘦、突眼、甲状腺肿等,配合西药治疗疗效显著^[7]。本研究显示,与单纯西医治疗比较,加服抑亢丸治疗后,患者临床症状、体征评分明显下降,TSH 水平明显升高,T₃,T₄,FT₃,FT₄ 水平明显下降,临床有总有效率达 95.6%,说明抑亢丸能改善患者临床症状、体征,调节甲状腺激素水平,提高疾病疗效,起到增效作用。

TG-Ab 和 TPOAb 是主要的甲状腺组织自身抗体,与甲状腺组织免疫性损伤密切相关,其存在反映甲状腺发生并维持自身免疫炎症,是判断甲状腺疾病自身免疫反应的重要标志^[8]。TMAb 由甲状腺微粒体刺激产生,是一种补体结合性抗体,高浓度 TMAb 可与靶器官甲状腺发生作用,使甲状腺产生淋巴细胞和浆细胞浸润以及纤维组织的增生,从而破坏甲状腺上皮细胞,引起一系列免疫反应^[9]。免疫反应是使疾病呈慢性特征的关键因素。本研究显示采用抑亢丸治疗后,患者 TMAb、TG-Ab 和 TPOAb 均明显下降,提示了抑亢丸对 Graves 病患者的异常免疫反应具有良性调节作用,从而使得病情得以缓解。

生理剂量的甲状腺激素对蛋白质和脂肪合成和代谢有促进作用,但大剂量的甲状腺激素则促进蛋白质和脂肪的分解。如前所述,脂肪可分泌大量的具有活性作用的脂肪细胞因子。研究显示甲状腺激素与脂肪组织分泌的 APN 在参与能量代谢过程中

是相互联系^[10]。循环中的 APN 影响甲状腺激素的合成,甲状腺细胞线粒体中有与脂联素羟基末端结合的受体结构,甲亢患者血清脂联素明显升高^[11]。LP 与甲状腺激素之间存在相互作用,动物实验显示 LP 对下丘脑—垂体—甲状腺轴有正向调节作用,甲状腺素对 LP 有抑制作用,且为长期效应,甲亢患者 LP 水平低于正常人群^[16]。甲状腺激素具有强大的分解代谢作用,使得甲亢患者的血脂明显降低,FFA 明显增高,而 FFA 影响糖的摄取及利用,所以甲亢患者存在糖、脂代谢异常。本研究显示,抑亢丸治疗后患者 FFA, APN 和 ADSF 水平均下降,LP 水平均上升,提示了采用抑亢丸可有效改善相关脂肪细胞因子水平,从而使甲亢患者的糖脂代谢异常恢复正常。

【参考文献】

- [1] 王吉耀. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2004:880.
- [2] 陈如泉. 中医药治疗甲状腺功能亢进症的疑点、难点与观点[J]. 中西医结合研究, 2009, 1(1):38.
- [3] 许振波, 孙淑芳. 抑亢丸联合丙基硫氧嘧啶治疗 Graves 病临床观察[J]. 中国地方病防治杂志, 2003, 18(1):56.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国科技出版社, 2002:226.
- [5] 陈惠, 倪青. 甲状腺功能亢进症中医病因病机探讨[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(3):76.
- [6] 雷水红, 蔡霞, 李经, 等. 硒联合抑亢丸、甲巯咪唑治疗桥本甲状腺炎性甲亢的疗效观察[J]. 山东医药, 2011, 51(37):88.
- [7] Latrofa F, Ricci D, Grasso L, et al. Characterization of thyroglobulin epitopes in patients with autoimmune and non-autoimmune thyroid diseases using recombinant human monoclonal thyroglobulin autoantibodies[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(2):591.
- [8] WU S, CHEN R, ZHANG Z. Clinical Value of Combined Determination of Serum TGAb, TMAb and TRAb in Treatment of Patients with Graves' Disease by ~ (131) I and Fufangjiakang Tablets [J]. Labeled Immunoassay Clin Med, 2007, 14(2):9.
- [9] Kokkinos A, Mourouzis I, Kyriaki D, et al. Possible implications of leptin, adiponectin and ghrelin in the regulation of energy homeostasis by thyroid hormone [J]. Endocrine, 2007, 32(1):30.
- [10] Pontikides N, Krassas G E. Basic endocrine products of adipose tissue in states of thyroid dysfunction [J]. Thyroid, 2007, 17(5):421.
- [11] 侯英, 孙世新, 李贤厚, 等. 甲亢患者 Leptin 水平研究[J]. 黑龙江医药, 2006, 19(5):427.

[责任编辑 蔡仲德]