

银甲丹治疗阴虚火旺型甲亢

叶丽芳, 戴芳芳

(南京中医药大学第一附属医院, 南京 210029)

[摘要] **目的:**对银甲丹治疗甲亢(Graves'病)阴虚火旺型患者的临床疗效观察。**方法:**将符合西医诊断 Graves'病,又符合中医“阴虚火旺证”患者共 54 例,随机分为银甲丹组和单用西药组,进行了 3 个月的疗效观察。对治疗前后临床症状、体征、血清甲状腺激素、甲状腺相关抗体及细胞因子等进行比较分析。**结果:**银甲丹组在改善患者临床症状、体征及异常的甲状腺激素水平等方面优于单用西药组(其中甲状腺肿大方面银甲丹组近 43% 患者治疗后恢复正常,激素水平呈明显下降接近正常水平)。**结论:**银甲丹组治疗甲亢临床疗效优于单用西药组。

[关键词] 甲亢; Graves 病; 银甲丹; 临床研究

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)20-0276-04

Therapeutic Effect of Yinjia Pellet for Hyperthyroidism (Graves' Disease) of Hyperactive Fire due to Yin Deficiency

YE Li-fang, DA Fang-fang

(First Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the therapeutic effect of Yinjia pellet on hyperthyroidism (Graves' disease) of hyperactive fire due to Yin deficiency. **Method:** Fifty-four cases according with the diagnostic criteria of hyperthyroidism (Graves' disease) and syndrome of hyperactive fire due to Yin deficiency simultaneously were divided into two groups at random, Yinjia pellet group and western medicine group, and conducted an observation on therapeutic effect for 3 months. Finally, comparative analysis between pre-therapy and post-therapy was conducted, including clinical symptoms, signs, serum thyroid hormone, thyroid-related antibodies and cytokine. **Result:** Yinjia pellet group is superior to western medicine group on improving clinical symptoms, signs and serum thyroid hormone. **Conclusion:** Therapeutic effect of Yinjia pellet on hyperthyroidism (Graves' disease) of hyperactive fire due to Yin deficiency is superior to western medicine.

[Key words] hyperthyroidism; Graves' disease; Yinjia pellet; clinical study

Graves'病(又称毒性弥漫性甲状腺肿)是以遗传为背景,在感染、精神刺激等环境因素作用下,诱发体液免疫和细胞免疫功能紊乱导致的一种自身免疫性疾病,是甲状腺功能亢进症中最常见的病因,本病临床表现为高代谢症群,弥漫性甲状腺肿大和眼征等。抗甲状腺药物治疗是目前临床最常用的药物

治疗手段,临床最常用的是药物为甲巯咪唑,其能抑制甲状腺内过氧化物酶系,从而减少甲状腺激素合成,改善临床症状。但西药治疗常见有白细胞减少、肝功能损害等副作用,并且存在疗程长,症状和体征消失慢等缺点,从而影响临床疗效。笔者近来以银甲丹结合西药治疗本病,取得良好疗效。

1 临床资料

1.1 一般资料 2009年6月—2010年11月于南京中医药大学第一附属医院江苏省中医院内分泌科门诊就诊的 Graves'病患者共 54 例,按入组先后顺序随机分为 2 组,银甲丹组 28 例,平均年龄

[收稿日期] 20110614(005)

[第一作者] 叶丽芳,硕士研究生、主治医师,内分泌代谢疾病,
Tel: 13057586055, E-mail: lifangye2001@ yahoo.
com. cn

(47.36 ± 5.87)岁,病程(3.81 ± 1.82)年,男性4例,女性24例,初发患者19例,复发9例;单用西药组26例,平均年龄(45.38 ± 9.28)岁,病程(2.38 ± 1.32)年,男性6例,女性20例,初发患者16例,复发10例。两组年龄、性别、病程及发病情况等资料经统计学处理,无显著性差异,有可比性。

1.2 诊断标准 参照11版《实用内科学》^[1]结合医院现有检查条件制订诊断标准:①具有典型的临床表现:怕热多汗、消瘦、静息时心率增快、突眼、甲状腺肿大等;②实验室检查:甲状腺激素TT₃,TT₄,FT₃,FT₄测值升高超过正常水平,TSH测值降低,甲状腺球蛋白抗体(TG-Ab)、甲状腺微粒体抗体(Tm-Ab)滴度增加;③甲状腺B超检查:支持甲状腺弥漫性增生。

1.3 辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[2]相关内容制定中医阴虚火旺证辨证标准。主症:颈前肿大、突眼、目胀多泪、心悸不宁、烦躁易怒、手指震颤、口干、多汗、怕热。次症:目胀多泪,面红目赤,多食、大便频、少眠多梦、神疲乏力。舌脉:舌质红、苔薄黄腻,脉弦数。

1.4 纳入标准 符合西医诊断标准和中医阴虚火旺证候条件者,年龄在18~65岁,有独立行为能力者,知情同意者。

1.5 排除标准 ①妊娠或哺乳期妇女;②合并心脑血管、肝、肾和造血系统等原发性疾病,精神病患者;③有甲亢危象者;④甲状腺显著肿大压迫邻近器官者;⑤各种甲状腺炎;⑥过敏体质及对多种药物过敏者。本病可有轻度的贫血、转氨酶升高、心律失常,此种因患病引起,不在排除病例之列。

2 治疗方法

2.1 银甲丹组 银甲丹(南京中医药大学第一附属医院制剂部生产,为江苏省中医院院内制剂,其临床前药理药效及毒理研究已完成;主要成分为金银花、天花粉、薏苡仁、黄连、皂角刺、山慈菇、浙贝母、连翘、夏枯草等)每次5g,每日2次口服。原已用抗甲状腺西药者,酌情逐渐减量,症状控制后减至维持量甲巯咪唑5~10mg,每日1次。心率大于90次/min,加用心得安10mg,每日2~3次,症状控制后可减量至停用。

2.2 西药对照组 甲巯咪唑5~10mg,每日3次口服,症状控制后减至维持量,每次5~10mg,每日1次。心率大于90次/min,加用心得安10mg,每日

2~3次,症状控制后可减量至停用。

2组以4周为1疗程,共观察3疗程。

3 观察指标及统计学方法

3.1 临床症状观察及安全指标测定 用临床观察表记录患者治疗前的主要症状和次要症状,记录心率、体温等,以及治疗3月后上述症状的改善情况;记录用药后全身反应,测定治疗前后血、尿、粪常规检查及肝、肾功能检查结果。

3.2 激素水平及相关细胞因子测定 甲状腺激素水平(TT₃,TT₄,FT₃,FT₄,TSH)及相关抗体(TG-Ab, TM-Ab)用电化学发光免疫分析法测定,TNF- α 、(白介素2受体)IL-2R用放射免疫分析法测定。

3.3 统计方法 统计分析采用SPSS 11.0软件,不同治疗组计量资料将采用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述,配对 t 检验比较组内前后差异,成组 t 检验比较组间差异;两组治疗前后的变化采用方差分析和Wilcoxon秩和检验进行比较;不同治疗组各次就诊的计数资料采用频数(构成比)进行统计描述。

4 治疗结果

4.1 两组临床症状体征变化情况 两组患者经治疗后主要症状均有不同程度的改善(表1),银甲丹组目胀流泪、心悸烦躁的改善程度与治疗前相比有统计学差异($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),银甲丹组各种症状改善程度均优于单用西药组,其中目胀流泪改善程度两组相比有统计学差异($P < 0.05$)。治疗后两组患者均出现心率减慢、体重增加,但组间比较无显著性差异;甲肿度数均有改善,银甲丹组治疗效果优于单用西药组($P < 0.05$)(表2)。

4.2 甲状腺功能及甲状腺相关抗体水平变化 银甲丹组治疗后FT₃,FT₄均有显著下降($P < 0.01$),且FT₃下降幅度优于单用西药组;银甲丹组和单用西药组治疗后TG-Ab, TM-Ab均有显著下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);其中银甲丹组治疗后TM-Ab下降水平明显优于单用西药组($P < 0.05$)(表3)。

4.3 两组相关细胞因子变化 两组治疗后IL-2R有所上升,TNF- α 明显降低($P < 0.01$),且银甲丹组下调TNF- α 明显优于单用西药组($P < 0.05$)(表4)。

4.4 两组治疗前后药物毒副作用 银甲丹组仅发生肝功能损害1例;单用西药组在治疗过程中出现白细胞减少4例,皮疹1例,肝功能损害2例。

表 1 两组治疗后中医证候变化

中医症状		目胀流泪 (n = 54)	突眼 (n = 54)	心悸烦躁 (n = 54)	多汗恶热 (n = 54)	手指震颤 (n = 54)	大便频 (n = 54)
银甲丹组	正常	15	7	9	14	11	15
	轻	10	11	12	8	13	11
	中	2	9	6	6	4	2
	重	1	1	1	0	0	0
	前后 P	0.02 ¹⁾	0.48	0.00 ²⁾	0.12	0.18	0.09
单用西药组	正常	7	5	10	8	6	6
	轻	7	9	9	8	9	15
	中	8	10	7	10	11	5
	重	4	2	0	0	0	0
	前后 P	0.90	0.89	0.04 ¹⁾	0.67	0.48	0.62
两组 P		0.047 ³⁾	0.09	0.42	0.39	0.09	0.09

注:与治疗前相比¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01, 与对照组相比³⁾ P < 0.05。

表 2 两组治疗前后甲肿情况变化

例(%)

组别	时间	n	正常	I°	II°	III°
银甲丹	治疗前	28	6(21)	7(25)	11(39)	4(14)
	治疗后	28	12(43)	11(39)	5(18)	0(0)
西药	治疗前	26	5(19)	7(27)	11(42)	3(12)
	治疗后	26	5(19)	9(35)	10(38)	2(8)

表 3 两组治疗前后血清甲状腺功能及甲状腺抗体变化

组别	时间	n	FT3/ng·L ⁻¹	FT4/μg·mL ⁻¹	TSH/uIU·mL ⁻¹	TG-Ab/%	TM-Ab/%
银甲丹	治疗前	28	16.74 ± 8.45	4.78 ± 2.08	0.15 ± 0.09	56.76 ± 15.79	42.45 ± 10.04
	治疗后	28	7.55 ± 3.42 ²⁾	1.67 ± 0.95 ²⁾	0.98 ± 0.52 ¹⁾	25.67 ± 13.35 ²⁾	19.86 ± 2.04 ²⁾
西药	治疗前	26	15.42 ± 7.89	4.21 ± 1.76	0.23 ± 0.03	53.75 ± 10.69	39.87 ± 10.92
	治疗后	26	8.14 ± 3.56 ¹⁾	1.87 ± 0.69 ²⁾	0.79 ± 0.21 ¹⁾	30.47 ± 7.45 ²⁾	25.90 ± 8.95 ^{1,3)}

注:与治疗前相比¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01, 与对照组相比³⁾ P < 0.05。

表 4 两组治疗前后相关细胞因子的变化(̄x ± s)

组别	时间	n	IL-2R/U·mL ⁻¹	TNF-α/μg·L ⁻¹
银甲丹	治疗前	19	5.96 ± 2.29	12.45 ± 1.04
	治疗后	19	9.63 ± 1.34 ²⁾	9.86 ± 2.04 ²⁾
西药	治疗前	16	6.52 ± 0.19	13.87 ± 2.92
	治疗后	16	8.87 ± 0.25 ¹⁾	10.90 ± 1.15 ^{1,3)}

注:与治疗前相比¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01; 与对照组相比³⁾ P < 0.05。

5 讨论

本病属于中医学“瘰疬”范畴,病位主要在肝,与心、脾、胃、肾有关,多以气滞为先,郁火为多,标实为气滞、郁火、痰凝、血瘀夹杂;本虚以阴血不足为主,故临床患者多表现为阴虚火旺证,也正是本研究

重点观察的人群。选方用药上,选用中成药“银甲丹”,方以金银花清热解毒,为君药;黄连、连翘清心火,天花粉、夏枯草清肝火,白芍泻肝敛阴,以正本清源共为臣药;以山慈菇、皂角刺、浙贝等共为佐药,以解毒散结、化痰软坚。通过临床观察发现,加用中药银甲丹治疗后,患者目胀流泪、心悸烦躁、甲状腺肿大、突眼征等临床症状和体征改善方面均优于单用西药组,患者甲状腺激素水平改善情况明显优于单用西药组,在与甲状腺过氧化酶系相关的抗体水平改善方面也优于单用西药组。同时,加用中药银甲丹治疗后明显减少了单用西药治疗所引起的白细胞减少、肝功能损害等副作用。

国内外研究证明,Graves'病是由遗传因素控制

的自身免疫机制失常所诱发的一种疾病,其自身免疫发病机制至今尚未完全明确。目前认为在自身免疫发病过程中参与的甲状腺相关抗体有甲状腺球蛋白抗体(TG-Ab)、促甲状腺受体抗体(TR-Ab)、甲状腺微粒体抗体(TM-Ab)等。同时多种炎症因子也参与其中,这些细胞因子对甲状腺细胞有重要的免疫调节和免疫稳定作用。在诸多参与发病的炎症因子中,研究发现 Graves' 病患者外周血炎症因子 TNF- α ^[3] 水平异常升高, TNF- α 是一种单核巨噬细胞产生的非糖基化多肽,是细胞因子网络的重要组成部分,其能诱导组织炎症性改变、增强自然杀伤细胞(NK)的毒性作用、诱导多种细胞因子(如白介素)的基因转录和转达,加重自身免疫反应。而与此同时,也发现甲亢患者中出现白介素 2(IL-2)水平的降低,并且给予外源性 IL-2 补充治疗的甲亢患者,甲状腺激素水平能恢复正常,并使部分患者避免复发^[4]。因此,在多种自身免疫性疾病的治疗药物研究过程中,药物的免疫调节作用也成为了目前研究的热点之一。现代药理学研究发现,银甲丹中所选用的银花具有恢复巨噬细胞,调理淋巴细胞的功能,显著增加 IL-2 的产生^[5];黄连可抑制动物模型中性粒细胞的游出及脂多糖刺激巨噬细胞生成一氧化氮(NO)及 IL-1^[6-7];夏枯草上能调外周血 T 淋巴细胞亚群值^[8],多种药物均有明确的免疫调节作用。本研究中观察到加用银甲丹组患者甲状腺相关抗体 TG-Ab, TM-Ab 水平明显改善,其中对 TM-Ab 的改善

效果与单用西药组相比有显著性差异,并且能降低炎症因子 TNF- α 水平,升高 IL-2R 水平,说明银甲丹可以减少自身抗体的产生,调节相关炎症因子,其对甲亢患者的治疗作用或可由其免疫调节作用加以解释。

[参考文献]

- [1] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2002:1143.
- [2] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国科技出版社, 2002:5.
- [3] DONG J X, XIE Y, WANG Y, et al. The changes of serum IL-6 and TNF- α levels in patients with Graves disease and its clinical significance [J]. Chin J Immunol, 2006, 22(4):378.
- [4] Vassilopoulou-Sellin R, Sella A, Dexeus F H, et al. Acute thyroid dysfunction after therapy with interleukin-2 [J]. Horm Metab Res, 1992, 24(9):434.
- [5] 葛冰, 卢向阳, 易克. 金银花活性成分药理作用及其应用[J]. 中国野生植物资源, 2004, 23(5):13.
- [6] 林青. 小檗碱对 K562 细胞生长的抑制作用[J]. 福建医学院学报, 1996 (4):309.
- [7] 王利津, 徐强. 黄连解毒汤的抗炎作用机理研究[J]. 中国中药杂志, 2000, 25(8):493.
- [8] 薛明, 冯怡, 徐德生. 夏枯草化学成分及药理作用的研究概况[J]. 江苏中医药, 2005, 26(5):55.

[责任编辑 邹晓翠]