

## 百令胶囊对 Graves 病自身抗体的影响

徐寒松<sup>1\*</sup>, 谢晓云<sup>2</sup>, 赵胜<sup>1</sup>, 杨传经<sup>1</sup>

(1. 贵阳中医学院第二附属医院内分泌科, 贵阳 550003; 2. 中南大学湘雅第三医院内分泌科, 长沙 410000)

**[摘要]** 目的: 观察百令胶囊对 Graves 病(Graves' disease, GD)患者甲状腺自身抗体及远期预后的影响。方法: 将 60 例初诊断 Graves 病患者随机分为两组, 治疗组用百令胶囊(2 g/次, 每日 3 次)联合丙塞磷氧嘧啶 50~600 mg 治疗, 对照组丙塞磷氧嘧啶 50~600 mg 治疗, 连续用药 12 个月, 观察两组治疗前后甲状腺功能、自身抗体变化, 停药后随访 1 年, 观察 GD 复发率。结果: 治疗结束时两组甲状腺功能差异不显著, 治疗组甲状腺自身抗体[TRAb ( $9.28 \pm 3.59$ ) U·mL<sup>-1</sup>, TPOAb ( $18.64 \pm 7.17$ ) U·mL<sup>-1</sup>]较对照组( $19.57 \pm 9.25, 31.36 \pm 11.53$ ) U·mL<sup>-1</sup>降低, 差异有显著性意义( $P < 0.01$ ); 停药 1 年后随访, 治疗组 18.8% 较对照组 35.7% 复发率明显降低, 差异有显著性意义( $P < 0.05$ )。结论: 百令胶囊可以降低 GD 患者自身抗体水平, 对 GD 患者的异常免疫反应有一定的调节作用。

**[关键词]** Graves 病; 百令胶囊; 甲状腺自身抗体

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)16-0253-04

## Effect of Bailing Capsule on Thyroid Auto Antibodies in Patients with Graves' Disease

XU Han-song<sup>1\*</sup>, XIE Xiao-yun<sup>2</sup>, ZHAO Sheng<sup>1</sup>, YANG Chuan-jing<sup>1</sup>

(1. Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Guiyang College of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550003, China; 2. Xiangya Third Hospital of Central South University, Changsha 410000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effect of Bailing capsule on thyroid auto antibodies in patients with Graves' disease(GD). **Method:** Sixty first diagnosed cases of GD patients were randomly divided into two groups, control group treated with propylthiouracil and treatment group treated with Bailing capsule combined with propylthiouracil. The levels of FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub>, sTSH, TRAb, TPOAb were measured in two group pre and post treatment. Follow-up 1 year after treatment, observe the recurrence rate of GD. **Result:** The thyroid function of the two groups was not significant after treatment, in the treatment group thyroid autoantibodies (TRAb, TPOAb) lower than the control group, the difference was significant ( $P < 0.01$ ); follow-up 1 year after withdrawal, the treatment group than the control group recurrence rate was significantly lower, the difference was significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Bailing capsule can reduce autoantibody levels in patients with GD, and have some regulatory role to the abnormal immune response in patients with GD.

**[Key words]** Graves' disease; bailing capsule; thyroid auto antibodies

Graves 病(Graves' disease, GD)又称毒性弥漫性甲状腺肿,是一种伴甲状腺激素(TH)分泌增多、

以甲状腺自身相关抗原暴露激活的一种器官特异性自身免疫性疾病,以甲状腺肿大、突眼、高代谢症候群、胫前黏液性水肿等为临床表现,其发病与甲状腺自身抗体关系密切,甲状腺自身抗体主要包括促甲状腺素受体抗体(TRAb)和甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb),在 Graves 病的发病和病情演变中起着重

**[收稿日期]** 20110501(001)

**[通讯作者]** \*徐寒松, E-mail: xuhansong911 @ 163.com, Tel:13368611069

要作用。临床单用抗甲状腺药物治疗 GD 复发率高,治愈率仅 50% 左右,高滴度甲状腺自身抗体迁延不降是导致 GD 高频复发的主要原因。百令胶囊是由人工虫草菌丝体成分构成,与天然虫草基本一致,常作为天然虫草代用品用于临床,具有明显的免疫调节作用<sup>[1]</sup>。本研究在常规抗甲状腺药物治疗的基础上,加用百令胶囊治疗 GD,观察其对甲状腺自身抗体及远期预后的影响。

### 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 贵阳中医学院第二附属医院内分泌科 2008—2010 年门诊或住院 GD 患者。均符合 GD 诊断标准<sup>[2]</sup>,排除 GD 合并甲状腺 III 度肿大和(或)浸润性突眼,妊娠或哺乳期妇女,甲亢危象、甲亢复发者,合并糖尿病、肝、肾疾病及其他系统严重的原发性疾病者。共 60 例,按就诊先后顺序编号,采用随机数字表法分成两组:治疗组(百令胶囊联合丙基硫氧嘧啶)32 例,男 8 例,女 24 例;年龄 19~43 岁,平均(31.5±8.2)岁;病程 1~10 个月,平均(6.4±2.7)月;对照组(丙基硫氧嘧啶)28 例,男 8 例,女 20 例;年龄 18~41 岁,平均(32.6±7.6)岁;病程 1~9 个月,平均(5.7±2.6)个月。两组患者在性别、年龄、病程上差异无显著性,具有可比性。所有患者均自愿参加试验并签署知情同意书,均坚持完成随访。

**1.2 治疗** 对照组给予常规抗甲状腺药物治疗:丙基硫氧嘧啶 150~200 mg,每日 3 次,酌情加用普萘洛尔或 B 族维生素,根据患者甲状腺功能测定结果

调整丙基硫氧嘧啶用量,症状缓解、甲状腺功能正常后逐渐减量至 50 mg/日,总疗程 12 月;治疗组在常规抗甲状腺药物治疗基础上加用百令胶囊(0.5 g/粒,成分为发酵虫草菌丝,杭州中美华东制药有限公司生产)2 g/次,每日 3 次口服。两组患者均不再服用任何除百令胶囊以外的免疫抑制剂或调节剂。

**1.3 观察指标及检测方法** ①两组患者均于治疗前及疗程结束后检测甲状腺功能:游离甲状腺素(FT<sub>4</sub>),游离三碘甲原氨酸(FT<sub>3</sub>),超敏促甲状腺分泌激素(sTSH);TRAb,TPOAb;采用 Roche Cobas 600 全自动电化学发光免疫分析系统及配套试剂进行测定。②两组患者定期复查血象,肝、肾功能。③观察停药 1 年后复发率。

**1.4 统计学方法** 所有数据采用 SPSS 14.0 软件进行分析,计量资料以表示,组间均数比较采用 ANOVA 分析,计数资料分析采用卡方检验,P<0.05 有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 症状缓解时间** 治疗组症状缓解时间为(4.2±1.3)周,对照组为(4.8±1.2)周,两者比较差异无显著性意义。

**2.2 FT<sub>3</sub>,FT<sub>4</sub> 及 sTSH 测定比较** 两组治疗前 FT<sub>3</sub>,FT<sub>4</sub> 明显升高,sTSH 降低,两组间比较差异无显著性;两组疗程结束后 FT<sub>3</sub>,FT<sub>4</sub>,sTSH 均恢复正常,与治疗前相比,差异有显著性意义(P<0.01);两组间 FT<sub>3</sub>,FT<sub>4</sub>,sTSH 相比,差异无显著性意义。见表 1。

表 1 两组治疗前后 FT<sub>3</sub>,FT<sub>4</sub> 及 sTSH 测定( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗方法	时间	FT <sub>3</sub> /pmol·L <sup>-1</sup>	FT <sub>4</sub> /pmol·L <sup>-1</sup>	STSH/mU·L <sup>-1</sup>
治疗	32	治疗前	12.17±1.32	31.12±3.31	0.03±0.01	
		PTU 50~600 mg 治疗后		4.22±0.89 <sup>1)</sup>	15.37±1.92 <sup>1)</sup>	1.78±0.27 <sup>1)</sup>
对照	28	治疗前	11.96±1.43	32.27±2.87	0.02±0.01	
		PTU+百令胶囊 6 g/日 治疗后		4.47±0.95 <sup>1)</sup>	14.46±2.13 <sup>1)</sup>	1.69±0.32 <sup>1)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>P<0.01。

### 2.3 两组治疗前后 TRAb,TPOAb 测定结果比较

两组治疗前 TRAb,TPOAb 均明显上升,TRAb 升高尤为显著;两组间比较差异无显著性;两组疗程结束后 TRAb,TPOAb 均较治疗前下降(P<0.01),治疗组下降尤为显著,与对照组相比,差异有显著性意义(P<0.01)。见表 2。

**2.4 两组治疗前后 TRAb,TPOAb 阳性变化** 治疗前两组 TRAb,TPOAb 阳性率无显著差异,疗程结束后两组 TRAb,TPOAb 阳性率均较治疗前下降(P<

表 2 两组治疗前后 TRAb,TPOAb 测定( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	TRAb/U·L <sup>-1</sup>	TPOAb/U·mL <sup>-1</sup>
治疗	32	治疗前	59.12±13.36	41.24±11.42
		治疗后	9.28±3.59 <sup>1,2)</sup>	18.64±7.17 <sup>1,2)</sup>
对照	28	治疗前	61.96±12.45	42.87±12.13
		治疗后	19.57±9.25 <sup>1)</sup>	31.36±11.53 <sup>1)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>P<0.01;与对照组比较<sup>2)</sup>P<0.01。

0.01),治疗组下降尤为显著,与对照组相比,差异有显著性意义(P<0.01)。见表 3。

表3 两组治疗前后 TRAb, TPOAb 阳性变化比较 例(%)

组别	例数	时间	TRAb	TPOAb
治疗	32	治疗前	28(87.5)	26(81.3)
		治疗后	6(18.8) <sup>1,2)</sup>	5(15.6) <sup>1,2)</sup>
对照	28	治疗前	24(85.7)	23(82.1)
		治疗后	12(42.3) <sup>1)</sup>	11(39.3) <sup>1)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ ;与对照组比较<sup>2)</sup> $P < 0.01$ 。

**2.5 两组患者复发情况** 疗程结束后,丙基硫氧嘧啶用量为 50 mg/日维持,临床无甲亢症状,甲状腺功能正常视为达停药标准,停药后随访 1 年,结果显示治疗组与对照组相比,复发率明显下降( $P < 0.01$ )。见表 4。

表4 停药 1 年后两组患者复发情况比较

组别	例数	治愈数/例	复发数/例	复发率/%
治疗	32	26	6	18.8 <sup>1)</sup>
对照	28	17	10	35.7

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ 。

### 3 讨论

GD 是一种器官特异性自身免疫性疾病,其发病病因涉及遗传、环境及免疫等因素,目前认为主要由于患者 Ts 细胞的免疫监护和调节功能有遗传缺陷,当遭受精神刺激、感染等应激时,体内免疫稳定性被破坏,抑制性 T 淋巴细胞的数目减少及功能缺陷,辅助性 T 淋巴细胞活跃,减弱了对 B 淋巴细胞的抑制,导致 B 淋巴细胞增生,产生并分泌大量的抗甲状腺抗体而致病,包括 TRAb 与 TPOAb,在其发病中既有体液免疫因素,又有细胞免疫因素。其中 TRAb 是最具特征性的抗体之一,主要由甲状腺内的免疫活性淋巴细胞产生,是一组多克隆抗体,作用于 TSH 受体的不同结合点,使甲状腺细胞内 cAMP 增高,激发胞内的级联反应,从而引起甲状腺兴奋,刺激甲状腺滤泡的生长,产生过多的甲状腺激素导致甲亢产生,TRAb 存在和升高是 GD 最主要和直接的致病因素,在 GD 的发病和病情演变中起重要作用,影响着疾病的发展及转归<sup>[3]</sup>。研究表明,初诊 GD 患者 TRAb 阳性率 >95% 以上,对该病的诊断有较强的特异性<sup>[4]</sup>。TRAb 持续阳性表达常常导致 GD 高频复发,有研究发现<sup>[5]</sup>,GD 患者甲巯咪唑治疗后,大部分患者血清 TRAb 水平仍明显高于正常,停药 15 个月后有 58.6% 的患者复发,提示在 GD 治疗中应关注 TRAb 水平及阳性表达,减少其复发率。

甲状腺过氧化物酶(TPO)在甲状腺激素的生物合成中主要参与酪氨酸的碘化以及两碘化酪氨酸的氧化偶联,在多种因素的影响下诱发产生的自身抗体 TPOAb,多见于自身免疫性疾病的甲状腺组织中。TPOAb 的测值表明了针对甲状腺组织的自身免疫水平,因此,如果有药物可以降低 TPOAb 的抗体滴度,可以在关键环节上打断甲状腺的自身免疫反应,从而减少患者向甲状腺机能失调发展的可能,TPOAb 水平正常亦可作为除 TRAb 外,甲亢药物治疗的停药另一指标<sup>[6]</sup>。

近年来许多学者观察到 GD 患者接受抗甲状腺药物(ATD)治疗后出现免疫调节现象:①血清学检查发现 ATD 治疗后多数患者多种甲状腺自身抗体滴度下降;②组织学提示 ATD 可引起甲状腺内浸润淋巴细胞数目减少。但单纯应用 ATD 治疗很难使 TRAb 完全降至正常,导致 GD 反复发作。近年来,针对 GD 的免疫发病机制也开展了多种免疫抑制治疗,如用糖皮质激素、环孢霉素 A 等,但由于其毒副作用而不能长期运用于临床。百令胶囊是冬虫夏草菌种经低温发酵精制而成的中药制剂,与天然虫草基本一致。虫草真菌可对机体的免疫系统进行不同层次的调节<sup>[7]</sup>,实验研究表明它有较强的免疫抑制作用,能抑制绵羊红细胞免疫所致的特异性抗体的产生,能抑制网状内皮系统的吞噬作用,具有良好的抗炎及免疫调节作用而无激素样副作用<sup>[8]</sup>。本研究发现,百令胶囊联合丙基硫氧嘧啶与单纯丙基硫氧嘧啶治疗均可使 GD 患者血清 TRAb, TPOAb 水平和阳性率下降,治疗组较对照组下降更为显著,与其他研究结果一致<sup>[9]</sup>。停药后随访 1 年,治疗组与对照组相比,复发率明显下降( $P < 0.01$ )。说明百令胶囊对 GD 患者的异常免疫反应有一定的调节作用,可能通过作用于细胞免疫应答的某一个环节来阻断 TRAb, TPOAb 的产生,或打断免疫反应的连锁效应,进而在 GD 治疗中发挥免疫调节作用,使病情得到长期缓解,其具体机制还有待细胞学和免疫学试验研究证实。

### [参考文献]

- [1] 刘丽娟,马世尧,袁宝荣.百令胶囊的药理作用及临床应用[J].中成药,2004,26(6):493.
- [2] 冯凭.Graves病的诊断与治疗[J].国外医学:内分泌学分册,2004,24(1):68.

# 补肺汤治疗支气管哮喘慢性持续期的临床观察

卓进盛

(海南省中医院呼吸内科,海口 570203)

**[摘要]** 目的:探讨补肺汤治疗支气管哮喘慢性持续期的临床疗效。方法:将 78 例支气管哮喘慢性持续期患者随机分为治疗组(35 例)和对照组(43 例)。治疗组给予补肺汤治疗,每天 1 剂,2 次/d;对照组按照哮喘 GINA 方案常规给予舒利迭(氟替卡松 250  $\mu\text{g}$ ,沙美特罗 50  $\mu\text{g}$ )吸入治疗,两组疗程均为 2 个月。主要观察两组的疗效及肺功能改变情况。结果:治疗组和对照组的总有效率分别为 91.4%,79.1%,治疗组疗效明显优于对照组( $P < 0.05$ );治疗后治疗组 FVC,FEV1,FEV1 的改善明显优于对照组( $P < 0.05$ )。结论:补肺汤治疗支气管哮喘慢性持续期有较好的临床疗效,为支气管哮喘的防治提供有力依据,值得临床推广应用。

**[关键词]** 补肺汤;支气管哮喘;慢性持续期

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2011)16-0256-03

支气管哮喘是一种由多种细胞(如肥大细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、T 淋巴细胞、气道上皮细胞)和细胞组分参与的气道慢性变应性疾病,是呼吸系统常见病、多发病。这种慢性炎症引起气道反应性增加,通常导致广泛多变的可逆性气流受限,并引起反复发作性喘息、胸闷、呼吸困难或咳嗽等症状,常在夜间和(或)清晨发作并加剧,大部分患者可自行缓解或经治疗后缓解。目前,西药治疗支气管哮喘主要以抗炎解痉为主,有一定疗效,但较容易复发,且副作用较大。中药治疗支气管哮喘能标本兼顾,有独特作用。本研究用补肺汤治疗支气管哮喘慢性持续期患者 35 例,取得满意疗效。

## 1 资料

本组 78 例均为 2009 年 1~12 月本院呼吸内科门诊和住院患者,全部病例符合 2003 年中华医学会呼吸病学分会制定的《支气管哮喘防治指南》诊断标准<sup>[1]</sup>。78 例患者随机分为治疗组和对照组,其中治疗组 35 例,男 20 例,女 15 例,年龄 23~65 岁,平均(41.6 $\pm$ 7.4)岁;病程 1~17 年,平均(7.3 $\pm$ 1.6)年;病情轻度者 20 例,中度者 15 例。对照组 43 例,男性 25 例,女性 18 例;年龄 21~64 岁,平均(40.3 $\pm$ 8.7)岁;病程 1~15 年,平均(7.1 $\pm$ 1.3)年;病情轻度者 23 例,中度者 20 例。两组患者在性别、年龄、病情和病程等方面比较,差异均无显著性,具有可比性。

## 2 方法

**2.1 诊断标准** 支气管哮喘的诊断参照 2003 年中华医学会呼吸病学分会制定的《支气管哮喘防治指南》<sup>[1]</sup>及第 6 版《中医内科学》教材<sup>[2]</sup>的相关内容而制定。

**[收稿日期]** 20110318(013)

**[第一作者]** 卓进盛,副主任中医师,研究方向:中医呼吸内科,  
Tel:13368930698, E-mail:zuojinsheng@126.com

[3] 胡宇美,刘伟,陆广华. 甲状腺自身抗体联合测定在 Graves 病与桥本甲状腺功能亢进症鉴别诊断中的意义[J]. 中华医学杂志,2003,83(11):840.  
[4] 宋武战. 促甲状腺激素受体抗体(TRAb)测定的临床价值[J]. 放射免疫学杂志,2007,20(5):399.  
[5] Carella C, Mazziotti G, Sorvillo F, et al. Serum thyrotropin receptor antibodies concentrations in patients with Graves, disease before, at the end of methimazole treatment, and after drug withdrawal; evidence that the activity of thyrotropin receptor antibody and/or thyroid response modify during the observation period [J].

Thyroid,2006,16(3):295.

[6] 胡欣,宾曼晖. 甲状腺疾病不同功能状态的甲状腺过氧化物酶抗体水平分析[J]. 广西医学,2008,30(11):1701.  
[7] 丁保金,邱相君. 虫草真菌对机体的免疫调节作用[J]. 中国临床药理学与治疗学,2004,9(1):17.  
[8] 宫壮,张晓良,刘必成. 冬虫夏草研究现状及治疗进展[J]. 东南大学学报:医学版,2008,27(2):140.  
[9] 罗敏,顾燕云,李果,等. 百令胶囊对自身免疫性甲状腺疾病(AITD)免疫调节作用[J]. 中国中医基础医学杂志,2006,12(4):261. **[责任编辑]** 邹晓翠