

加味参苓白术散治疗桥本氏甲状腺炎的临床观察

陈晓明¹, 蔡美香², 庄丽明^{1*}, 骆良钦¹, 蔡向阳¹

(1. 福建医科大学附属第二医院, 福建泉州 362000; 2. 泉州市第三医院, 福建泉州 362000)

[摘要] **目的:**观察加味参苓白术散联合甲状腺素片治疗桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis, HT)的临床疗效。**方法:**68例HT患者根据随机数字表法,随机分为治疗组与对照组,每组34例。对照组单独采用甲状腺素片治疗临床方案,治疗组在对照组治疗的基础上,给予加味参苓白术散汤剂治疗。观察2组HT患者治疗前后游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT₃),游离甲状腺素(free Thyroxine, FT₄),促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH),免疫学指标血清甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb),甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb),中医证候积分的变化,并观察中药组的安全性。**结果:**经过3个月的治疗后,治疗组有效率(91.2%)明显高于对照组(70.6%)($P < 0.05$);两组中医证候积分经3个月治疗后较本组治疗前明显下降($P < 0.05$),治疗组中医证候积分较对照组下降更明显($P < 0.05$)。两组FT₃, FT₄水平经3个月治疗后较本组治疗前显著上升($P < 0.01$),治疗组上升趋势显著优于对照组($P < 0.01$);两组TSH, TgAb, TPOAb经3个月治疗后较本组治疗前均明显下降($P < 0.05$),且治疗组下降趋势更明显($P < 0.05$);在治疗过程中未见任何不良反应发生。**结论:**加味参苓白术散联合甲状腺素片治疗HT,相较于单纯甲状腺素片临床效果显著,值得进一步临床和实验研究。

[关键词] 参苓白术散; 桥本氏甲状腺炎; 中西医结合; 临床观察; 不良反应

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)10-0015-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20190925

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190117.1413.020.html>

[网络出版时间] 2019-01-18 11:33

Clinical Efficacy of Modified Shenling Baizhu San in Treatment of Hashimoto's Thyroiditis

CHEN Xiao-ming¹, CAI Mei-xiang², ZHUANG Li-ming^{1*}, LUO Liang-qin¹, CAI Xiang-yang¹

(1. *The Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000, China;*

2. *Quanzhou Third Hospital, Quanzhou 362000, China*)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy of modified Shenling Baizhu San combined with thyroxine tablets in the treatment of Hashimoto's thyroiditis (HT). **Method:** The 68 patients with HT were randomly divided into treatment group and control group, with 34 patients in each group. Control group was treated with thyroxine tablets alone, while treatment group was treated with modified Shenling Baizhu San in addition to the therapy of control group. Free triiodothyronine (FT₃), free Thyroxine (FT₄), thyroid stimulating hormone (TSH), serum thyroid peroxidase antibody (TPOAb) and thyroglobulin were observed before and after treatment in the two groups of HT patients. The changes of thyroglobulin antibody (TgAb) and traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score, and the safety of TCM prescription were observed. **Result:** After 3 months of treatment, the effective rate of treatment group was 91.2%, which was significantly higher than 70.6% of control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$); after 3 months of treatment, the scores of TCM syndromes in two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the scores of TCM syndromes in

[收稿日期] 20181030(006)

[基金项目] 上海市高级中西医结合人才培养项目(ZYSNXd012-RC-ZXY013)

[第一作者] 陈晓明, 硕士, 主管中药师, 中医药现代化临床研究, E-mail: 252955114@qq.com

[通信作者] *庄丽明, 硕士, 副主任中药师, 中医药现代化临床研究, E-mail: luohong5699@163.com

treatment group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). FT_3 and FT_4 in treatment group and control group increased significantly after 3 months of treatment ($P < 0.01$), but treatment group increased more significantly than control group ($P < 0.01$); TSH, TgAb and TPOAb in treatment group and control group decreased significantly after 3 months of treatment ($P < 0.05$), and treatment group decreased more significantly than before treatment ($P < 0.05$), with no adverse reaction during the treatment. **Conclusion:** Modified Shenling Baizhu San combined with thyroxine tablets in the treatment of HT is more effective than simple thyroxine tablets, which is worthy of further clinical and experimental study.

[**Key words**] Shenling Baizhu San; Hashimoto's thyroiditis (HT); integrated traditional Chinese and western medicine; clinical observation; adverse reactions

桥本氏甲状腺炎(HT)发病机制复杂,根据病理表现,其发病机制可能是淋巴细胞产生相关的抗体与自身甲状腺抗原发生抗原抗体反应^[1]。遗传(抗甲状腺抗)与自身免疫(细胞因子)共同促进疾病的发生与发展^[2-3]。流行病学调查发现其发病率 0.4%~11%^[4],主要发病年龄在 40~60 岁,占比约 56%^[5],女性发病率显著高于男性,比例达 1:7,如育龄期间患有此病可导致胎儿畸形^[6]。HT 还与家族遗传、内外环境、病毒感染、药物等多种因素有关^[7]。目前 HT 为西医临床治疗首选,主要以甲状腺激素替代方案,但该药长期服用将产生诸多并发症的发生^[8]。近年来中医药治疗 HT 取得了良好的临床疗效,且无明显的毒副作用^[9]。俞焯晨等^[10]运用二仙消瘿汤+甲状腺素片治疗 HT 患者,研究结果发现,其临床疗效可显著改善患者的临床症状及甲状腺功能,且无不良反应发生。尹冬等^[11]运用金匮肾气丸+甲状腺素片治疗 HT 患者,研究结果证实可提高甲状腺功能,同时降低甲状腺抗体水平,临床安全有效。参苓白术散出自于《宋·太平惠民和剂局方》三卷中,主治脾胃虚弱,饮食不进,多困少力,中满痞噎,心忪气喘,呕吐泄泻及伤寒咳噎。此药中和不热,久服养气育神,醒脾悦色,顺正辟邪。笔者查阅相关文献^[12-13],未发现有医家运用参苓白术散治疗 HT 的临床及个案报道。全国名老中医彭培初教授从事中医药防治 HT 数十余载,根据异病同治理论,运用加味参苓白术散治疗数百例 HT 患者,具有可靠的临床疗效。本研究在甲状腺素片治疗方案的基础上,加用中药汤剂治疗 HT,为期 3 个月,观察治疗方案对患者血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3),游离甲状腺素(FT_4),促甲状腺激素(TSH),免疫学指标血清甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb),甲状腺球蛋白抗体(TgAb),中医证候积分、甲状腺大小的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象为 2017 年 1 月至 2019 年 9 月在福建医科大学第二附属医院门诊诊治且同时符合纳入标准的患者 68 例,按随机数字表法随机分为两组,其中对照组 34 例,男 9 例,女 25 例,年龄 27~65 岁,平均年龄(43.63±3.24)岁;病程 4.3 个月~6 年,平均病程(2.37±0.43)年。治疗组 34 例,男 7 例,女 27 例,年龄 26~64 岁,平均年龄(42.75±3.26)岁;病程 3.5 个月~6 年,平均病程(2.32±0.27)年。两组患者性别、年龄、病程和治疗前(中医证候积分, FT_3 , FT_4 ,TSH,TPOAb,TgAb,甲状腺大小)水平比较差异无统计学意义。本试验经福建医科大学第二附属医院伦理委员会批准,批号 SL2016-C23-08。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 《现代甲状腺外科学》^[14]和《内科学》^[15]中提出的 HT 诊断标准,①弥漫而坚硬的甲状腺肿大;②血清抗甲状腺自身抗体阳性;③具有 HT 的组织学特征。具备以上 3 项或具备①②,①③即可确诊。

1.2.2 中医诊断标准 参照《现代中医临床诊断学》^[16]中瘰疬的证型标准,证属脾肾阳虚兼夹肝郁型的患者。主证为甲状腺肿大/颈前压迫感,急躁易怒,神疲乏力,便溏,自汗或盗汗等。次证为畏寒肢冷,纳呆腹胀,面目、周身浮肿,健忘,眠差等。舌淡红、舌边伴有齿痕、苔薄白或腻,脉弦细。具备以上主证为 3 项,次证 2 项即可诊断入组。

1.2.3 纳入标准 符合西医诊断标准和中医辨证标准的患者;年龄 18~60 岁;能接受本方案治疗并配合完成临床观察,自愿签署知情同意书者。

1.2.4 排除标准 严重心脑血管及肝肾疾病者;甲状腺癌的患者;对本药物已知成分过敏者。

1.2.5 剔除标准 受试者依从性差,产生严重不良反应;发生并发症;受试者中途自行退出、失访。

1.3 治疗方法 对照组给予左甲状腺素钠(德国默克公司, H20140052) 12.5 μg, 每日 1 次, 口服。治疗组在对照组治疗基础上加服加味参苓白术散, 方药组成: 人参片 9 g, 白术 12 g, 茯苓 12 g, 甘草片 9 g, 白扁豆 12 g, 山药 12 g, 薏苡仁 15 g, 莲子 12 g, 砂仁 9 g, 桔梗 12 g, 玄参 15 g, 浙贝母 9 g, 牡蛎 15 g, 夏枯草 15 g, 山慈菇 15 g, 饮片购自福建医科大学第二附属医院中药房, 由该院副主任中药师庄丽明鉴定为正品, 水煎剂 400 mL, 每天 1 剂, 早晚分 2 次服(中药、西药由福建医科大学第二附属医院中药房煎制、发放提供受试者)。两组连续治疗 3 个月。

1.4 观察指标

1.4.1 中医证候积分 证候具体包括颈前压迫感、神疲乏力、畏寒肢冷、急躁易怒、便溏。分数越高则表明症状约严重, 记 0, 1, 2, 3 分。具体评分标准^[17], ①颈前压迫感, 3 分, 自觉压迫感明显, 难以忍受; 2 分, 自觉压迫感, 可忍受; 1 分, 压迫感较轻或触之才觉; 0 分, 症状无或消失。②神疲乏力, 3 分, 疲劳于休息后不能恢复, 不能胜任工作; 2 分, 疲劳于休息后可缓解, 不耐重工作或持久工作; 1 分, 易疲劳, 但可胜任日常工作; 0 分, 症状无或消失。③畏寒肢冷, 3 分, 肢冷畏寒, 得温难减; 2 分, 肢冷, 身畏寒, 得温或加衣物缓解; 1 分, 肢端不温, 喜温; 0 分, 症状无或消失。④急躁易怒, 3 分, 烦躁发怒, 难以自我控制; 2 分, 易烦躁发怒, 但多能控制; 1 分, 情绪不稳定, 偶有烦躁发怒; 0 分, 症状无或消失。⑤便溏, 3 分, 稀便, 3 次/日以上; 2 分, 软便、溏便, 3 次/日, 或稀便 1~2 次/日; 1 分, 软便, 成堆不成形, 1~2 次/日; 0 分, 症状无或消失。

1.4.2 实验室指标 FT₃, FT₄, TSH 采用放射免疫法检测, TPOAb, TgAb 应用化学免疫发光法, 试剂盒(罗氏集团, 批号分别为 31466601, 30323501, 34044703, 34116401, 31581303) 检测。以上实验室指标分别于治疗治疗 0, 3 个月进行检测。

1.4.3 疗效判定 疗效判定标准依据《中药新药

临床研究指导原则》^[17]。①临床痊愈, HT 相关中医症状消失, 治疗后 HT 中医证候评分/治疗前 HT 中医证候评分 × 100% ≤ 5%; ②显效, HT 相关中医症状显著好转, 治疗后 HT 中医证候评分/治疗前 HT 中医证候评分 × 100% > 5%; ③有效, HT 相关中医症状好转, 治疗后 HT 中医证候评分/治疗前 HT 中医证候评分 × 100% > 30%; ④无效, HT 相关中医症状无明显好转, 治疗后 HT 中医证候评分/治疗前 HT 中医证候评分 × 100% > 70%。

1.4.4 安全性指标 包括肝、肾功能; 心电图, 分别于治疗 0, 3 个月进行检测。如试验过程中患者出现严重肝肾功能不全则立即终止试验。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计分析, 中医证候积分、中医证候疗效采用秩和检验; 血清 FT₃, FT₄, TSH 及 TPOAb, TgAb 采用两组独立样本 *t* 检验; 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较 经过 3 个月的治疗后, 治疗组临床总有效率为 91.2%; 对照组临床总有效率达 70.6%。治疗后与对照组比较, 治疗组疗效显著提高(P < 0.05)。见表 1。

表 1 两组患者经 3 个月治疗后疗效比较
Table 1 Comparison of curative effect between two groups after 3 months treatment

| 组别 | 治愈/例 | 显效/例 | 有效/例 | 无效/例 | 总有效率/% |
|----|------|------|------|------|--------------------|
| 治疗 | 3 | 10 | 18 | 3 | 91.2 ¹⁾ |
| 对照 | 1 | 5 | 18 | 10 | 70.6 |

注: 与对照组比较¹⁾P < 0.05。

2.2 两组患者中医证候积分比较 与本组治疗前比较, 治疗后中医证候积分较治疗前积分显著下降(P < 0.01); 治疗后与对照组比较, 治疗组中颈前压迫感、神疲乏力、畏寒肢冷、便溏、急躁易怒的中医证候积分显著下降(P < 0.05)。见表 2。

表 2 两组患者中医证候积分变化情况比较($\bar{x} \pm s, n = 34$)

Table 2 Comparison of changes of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores between two groups($\bar{x} \pm s, n = 34$)

| 组别 | 时间 | 颈前压迫感 | 神疲乏力 | 畏寒肢冷 | 便溏 | 急躁易怒 |
|----|-----|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 1.94 ± 0.851 | 2.09 ± 0.900 | 1.56 ± 0.660 | 1.91 ± 0.753 | 1.88 ± 0.913 |
| | 治疗后 | 1.38 ± 0.652 ¹⁾ | 1.32 ± 0.638 ¹⁾ | 0.97 ± 0.521 ¹⁾ | 1.32 ± 0.684 ¹⁾ | 1.41 ± 0.657 ¹⁾ |
| 治疗 | 治疗前 | 1.85 ± 0.892 | 2.000 ± 0.778 | 1.47 ± 0.662 | 1.85 ± 0.892 | 1.91 ± 0.793 |
| | 治疗后 | 0.91 ± 0.712 ^{1,2)} | 0.88 ± 0.686 ^{1,2)} | 0.62 ± 0.652 ^{1,2)} | 0.79 ± 0.641 ^{1,2)} | 0.88 ± 0.478 ^{1,2)} |

注: 与本组治疗前比较¹⁾P < 0.01; 与对照组治疗后比较²⁾P < 0.05, ³⁾P < 0.01(表 3, 4 同)。

2.3 两组患者甲状腺体积改变比较 与本组治疗前比较,治疗组治疗后甲状腺体积显著缩小($P < 0.01$);对照组甲状腺体积治疗前后则无统计学改变;治疗后与对照组比较,治疗组甲状腺体积显著变小($P < 0.01$)。见表 3。

表 3 两组患者甲状腺体积改变情况比较($\bar{x} \pm s, n = 34$)

Table 3 Comparison of thyroid volume changes between two groups($\bar{x} \pm s, n = 34$) mL

| 组别 | 治疗前 | 治疗后 |
|----|--------------|------------------------------|
| 治疗 | 24.24 ± 3.25 | 19.79 ± 3.26 ^{1,3)} |
| 对照 | 24.06 ± 2.71 | 22.91 ± 2.96 |

表 4 两组患者血清 FT₃, FT₄, TSH, TPOAb, TgAb 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 34$)

Table 4 Comparison of FT₃, FT₄, TSH, TPOAb, TgAb changes between two groups($\bar{x} \pm s, n = 34$)

| 组别 | 时间 | TSH/mU·L ⁻¹ | FT ₄ /mg·L ⁻¹ | FT ₃ /ng·L ⁻¹ | TgAb/U·mL ⁻¹ | TPOAb/U·mL ⁻¹ |
|----|-----|-----------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 对照 | 治疗前 | 8.63 ± 1.28 | 1.15 ± 0.13 | 2.69 ± 0.23 | 297.98 ± 98.74 | 379.67 ± 53.85 |
| | 治疗后 | 4.99 ± 1.38 ¹⁾ | 1.69 ± 0.21 ¹⁾ | 3.15 ± 0.38 ¹⁾ | 249.69 ± 97.49 ¹⁾ | 307.31 ± 45.45 ¹⁾ |
| 治疗 | 治疗前 | 8.12 ± 1.62 | 1.22 ± 0.13 | 2.72 ± 0.21 | 310.96 ± 81.98 | 389.81 ± 70.37 |
| | 治疗后 | 3.60 ± 0.73 ^{1,3)} | 1.97 ± 0.46 ^{1,2)} | 3.88 ± 0.76 ^{1,3)} | 207.12 ± 61.07 ^{1,3)} | 239.92 ± 67.04 ^{1,3)} |

现类似病情。对照组中 3 例患者出现一过性心动过速,2 例患者出现短暂腹泻,给予对症治疗后患者病情治愈,再次给予药物口服,未发生上述病情。而治疗组发现 1 例一过性心动过速,1 d 后自行恢复。两组中无 1 例患者肝肾功能异常。余未发现严重不良反应。

3 讨论

HT 是一种临床较常见的甲状腺自身免疫性疾病(AITD),可导致甲状腺肿大或结节,主要表现为甲状腺功能亢进症或甲状腺功能减退所产生的一系列临床症状。中医认为 HT 疾病是由于气郁痰凝质变,如《证治要诀》所云:“痰为气所激而上,气为痰所隔而滞”,而脾为生痰之源,室乃脾脏本虚之内因所致也。其病早期多因肝郁火伏,以致激动肝火,或情志内伤,肝气郁结而引发。由于肝气久郁化火,灼液成痰,痰热互结,壅塞中焦,气机失畅,血脉不行,久则脾痰互结,凝于颈部,发为瘰疬。若迁延日久,则脾虚而生痰湿,阳虚而内寒,水湿之邪停留于体内,无以温化,则寒痰水湿互结,你就不散,聚于颈下,成为瘰疬^[18]。气、痰、瘀三者合而交结为患,继而累及肾阳,本病初期多实,病久则由实转虚,或虚实夹杂。

此次课题研究运用参苓白术散加减联合

2.4 两组患者 FT₃, FT₄, TSH 水平比较 与本组治疗前比较,治疗后两组 FT₃, FT₄ 均升高($P < 0.01$), TSH 显著下降($P < 0.01$);治疗后与对照组比较,治疗组 FT₃, FT₄ 明显升高($P < 0.05, P < 0.01$), TSH 显著下降($P < 0.01$)。见表 4。

2.5 两组患者 TgAb, TPOAb 水平比较 与本组治疗前比较,治疗后两组 TgAb, TPOAb 显著下降($P < 0.01$);治疗后与对照组比较,治疗组 TgAb, TPOAb 明显降低($P < 0.01$)。见表 4。

2.6 两组患者不良反应比较 在本次临床研究过程中,无 1 例不良反应发生,仅在实验过程中出现下述几种情况,但采取对症治疗和等待观察后再未出

甲状腺素片方法治疗 HT,其临床特色在于把握中医辨证论治的基础上联合甲状腺片,无论是在中医证候方面还是在西医指标上其临床疗效均显著优于对照组。乔苓白术散加减人参片、白术、茯苓、甘草片为四君子汤组成成分,具有益气健脾功效,此为君药;白扁豆、山药之甘;薏苡仁之甘淡,莲子之平而甘涩,助四君子汤健脾祛湿之功益著,次为臣药;砂仁芳香醒脾,促中焦以运化,通畅气机,桔梗引经入肺,达上焦,如舟车药上行此为佐药;玄参、浙贝母、牡蛎软坚散结,夏枯草、山慈菇清热散结,清肃肺金以镇之,此为佐药。

诸多研究均证实,中药可有效地提高甲状腺疾病患者的免疫功能。从方剂组方现代药理研究来看,四君子汤刺激淋巴细胞转化,提高活性花斑形成率;显著恢复 NK, K 细胞的细胞毒活性;显著提高吞噬细胞的吞噬率和吞噬指数^[19]。参苓白术散使大鼠淋巴细胞 CD4⁺ Foxp3⁺ CD25⁺ T 细胞数值显著上升,对机体免疫功能的提高起调节作用,可以影响大鼠血清白细胞介素(IL)-6,肿瘤坏死因子(TNF)- α , IL-8 水平及核转录因子(NF)- κ B p65 蛋白表达水平,因此参苓白术散提高机体免疫力且可以降低炎症反应^[20]。从单一单体现代药理研究来看,人参主要单体人参皂苷 Rb₁ 显著提高血清中 IL-2, IL-10 细

胞因子表达^[21]。茯苓多糖可以显著增加巨噬细胞的吞噬率与吞噬指数的作用,对小鼠的特异性免疫和非特异性免疫具有明显的增强作用^[22]。此外,甘草、桔梗、山药、薏苡仁、白扁豆等的活性成分,可减少 IFN- γ , TNF- α 等促进炎症的因子的产生,调节 Th1 与 Th2 的平衡,对 HT 有潜在的治疗作用^[23]。

通过上述研究,同时结合此次研究,HT 经过 3 个月的中西医结合治疗后 FT₃, FT₄ 上升趋势明显优于单一西药组,而 TgAb, TPOAb, TSH 下降趋势亦明显优于单一西药组。因此中药并不是仅仅发挥类似甲状腺素的临床作用,而是以调节整体达到调节甲状腺局部的功能,即提高现有甲状腺细胞的分泌功能及机体对甲状腺素的敏感性,它并非类似于激素的替代作用。

因此,加味参苓白术散在预防及治疗 HT 有很好的前景。值得进一步对其治疗 HT 进行多中心、大样本、长期的临床观察以及相应的实验研究。

[参考文献]

[1] 陈妙苑,罗雪莹,陈伟财,等. 桥本氏甲状腺炎合并结节的临床诊断与治疗[J]. 深圳中西医结合杂志, 2016,26(20): 3-5.

[2] 林果为,王吉耀,葛均波. 实用内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2017: 1234.

[3] 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.

[4] Stanilova S A, Gerenova J B, Miteva L D, et al. The role of transforming growth factor-beta1 gene polymorphism and its serum levels in Hashimoto's thyroiditis[J]. Curr Pharm Biotechnol, 2018, 19(7): 581-589.

[5] Krysiak R, Szkrobka W, Okopien B. The effect of gluten-free diet on thyroid autoimmunity in drug-naive women with Hashimoto's thyroiditis: a pilot study[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2018, 55(11): 55-61.

[6] Kallel S, Kallel R, Ayadi S, et al. Primary squamous cell carcinoma of the thyroid associated with papillary thyroid carcinoma and Hashimoto's thyroiditis[J]. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis, 2018, 19(6): 458-461.

[7] Miranda M, Bustamante M L, Campero M, et al. Movement disorders in non-encephalopathic Hashimoto's

thyroiditis [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2018, 18(15): 585-593.

[8] 王平,王建凤,刘善新,等. 桥本氏甲状腺炎发病机制及治疗方法研究进展[J]. 药学研究, 2015, 34(10): 599-603.

[9] 王静,徐佳. 柴胡疏肝散加减联合左甲状腺素钠片治疗桥本氏甲状腺炎的分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 28(S4): 451-452.

[10] 俞焯晨,叶丽芳,李自尊. 二仙消癭汤联合左旋甲状腺素钠治疗桥本氏甲状腺炎继发甲状腺功能减退 30 例[J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(9): 44-46.

[11] 尹冬,惠媛. 金匮肾气丸联合左甲状腺素片治疗桥本氏甲状腺炎甲减的临床观察[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(3): 756-758.

[12] 张栎婧,战雨彬. 基于整合药理学平台探究参苓白术散治疗 2 型糖尿病的物质基础和作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(21): 157-162.

[13] 余文燕,王桦影,王国娟,等. 参苓白术散协同奥沙利铂对人结肠癌细胞增殖及凋亡的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(18): 118-123.

[14] 王庆兆,魏韬哲. 现代甲状腺外科学[M]. 郑州:河南医科大学出版社, 1997: 202.

[15] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013: 693-695.

[16] 朱文峰,何清湖. 现代中医临床诊断学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2003: 665-670.

[17] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002: 226-233.

[18] 陈思兰,李桂芹,高冬梅. 补肾健脾疏肝方治疗桥本氏甲状腺炎的临床研究[J]. 环球中医药, 2013, 6(4): 245-249.

[19] 熊山,丁晓晨. 四君子汤化学成分和药理作用研究进展[J]. 山东医学高等专科学校学报, 2017, 39(5): 371-374.

[20] 辜沅,舒青龙. 基于肠道微生态的参苓白术散药理研究进展[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(3): 674-676.

[21] 姚梦杰,吕金朋,张乔,等. 人参化学成分及药理作用研究[J]. 吉林中医药, 2017, 37(12): 1261-1263.

[22] 王涵,杨娜,谭静,等. 白术化学成分、药理作用及临床应用的研究进展[J]. 甘肃医药, 2018, 37(1): 23-26.

[23] 朱广伟,张贵君,汪萌,等. 中药芍药甘草汤基原及药效组分和药理作用研究概况[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(8): 2865-2869.

[责任编辑 张丰丰]