

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2026.01.008

宁癭方联合小剂量抗甲状腺药物降低 Graves 甲状腺 功能亢进症缓解期复发风险的回顾性队列研究

黄昱钦, 张明帅, 刘世建, 陶枫, 陈易✉

上海中医药大学附属市中医医院, 上海市芷江中路274号, 200071

[摘要] **目的** 评价宁癭方联合小剂量抗甲状腺药物 (ATDs) 对 Graves 甲状腺功能亢进症 (GH) 缓解期复发风险的影响, 并分析 GH 复发与促甲状腺激素受体抗体 (TRAb) 转阴的相关因素, 为 GH 缓解期规范化管理提供依据。**方法** 开展单中心回顾性队列研究, 纳入 GH 缓解期患者 269 例。采用倾向性评分匹配 (PSM) 后构建 102 对 (204 例) 均衡队列, 对照组接受小剂量 ATDs 维持治疗, 暴露组在此基础上联合宁癭方核心复方。主要结局指标为 GH 复发率, 次要结局指标为 TRAb 转阴率 (TRAb < 1.75 IU/L), 安全性指标为治疗相关不良事件。采用 Cox 回归模型与 Kaplan-Meier 曲线评估组间差异, 并以逆概率加权 (IPTW) 进行敏感性分析。**结果** 匹配队列中位随访 28.07 个月。GH 复发率结局方面, 暴露组复发率 (18/102, 17.6%) 明显低于对照组 (31/102, 30.4%, $\chi^2=4.539$, $P=0.033$); TRAb 转阴结局方面, 暴露组 TRAb 转阴率 (50/102, 49.0%) 明显高于对照组 (23/102, 22.5%, $\chi^2=15.551$, $P<0.001$)。复发率多因素 Cox 回归分析显示宁癭方治疗可降低复发风险 [$HR=0.324$, 95%CI (0.170, 0.617), $P<0.001$]。男性 [$HR=2.209$, 95%CI (1.079, 4.520), $P=0.030$]、较高的初诊 TRAb 水平 [每升高 1 IU/L: $HR=1.033$, 95%CI (1.003, 1.064), $P=0.032$]、较大的甲状腺体积 [每增加 1 ml: $HR=1.045$, 95%CI (1.003, 1.088), $P=0.035$] 为复发独立危险因素; TRAb 转阴率多因素 Cox 回归分析提示宁癭方治疗可促进 TRAb 转阴 [$HR=1.826$, 95%CI (1.091, 3.056), $P=0.022$] , 而初诊 TRAb 的水平越高转阴概率越低 [$HR=0.974$, 95%CI (0.950, 0.998), $P=0.032$]。暴露组复发率生存分析差异显著 (Log-Rank $P=0.003$); TRAb 结局方面生存分析差异显著 (Log-Rank $P=0.034$)。两组治疗相关不良事件发生率相近 ($P=0.757$)。IPTW 敏感性分析与主分析一致, 结果稳健。**结论** 宁癭方联合小剂量 ATDs 可显著降低 GH 缓解期复发风险并提高 TRAb 转阴率, 且未增加常见不良事件, 适合作为缓解期降低复发风险的可选策略。男性、较高基线 TRAb 及较大甲状腺体积提示更高复发风险, 值得重点随访与分层管理。

[关键词] Graves 甲状腺功能亢进症; 宁癭方; 复发风险; 促甲状腺激素受体抗体; 倾向性评分匹配

Graves 甲状腺功能亢进症 (Graves' hyperthyroidism, GH) 是一种以促甲状腺激素受体抗体 (TRAb) 介导的甲状腺激素过度分泌为特征的自身免疫性疾病^[1], 占甲状腺功能亢进症的 60%~80%。全球范围内, GH 的发病率为 20/10 万~50/10 万, 且女性患病率显著高于男性, 男女比例 1: (5~10)^[2]。该病高复发率不仅增加了患者的经济负担, 还可能

导致甲状腺功能波动、心血管并发症及甲状腺相关眼病恶化, 严重影响患者生活质量^[3-4]。抗甲状腺药物 (antithyroid drugs, ATDs) 是目前 GH 的一线治疗方案, 但其疗效存在局限性: 50%~60% 的患者经过 12~18 个月的标准疗程后可获得临床缓解, 但停药后 1 年内复发率高达 30%~50%, 5 年累积复发率甚至超过 60%^[5]。基于此, 探索更安全、有效且依从性高的 GH 缓解期管理策略已成为 GH 临床研究的重要方向。

近年中医药在 GH 的综合管理中, 强调整体调

基金项目: 上海市嘉定区卫生健康委员会中医药科研课题 (2024-KY-ZYY-05)

✉ 通讯作者: chenyl197831@163.com

节、辨证施治,与西药协同作用,尤其在改善症状、调节免疫、减轻药物不良反应、降低复发率等方面显示出独特价值^[6]。GH缓解期患者多属“瘰病痰凝血瘀证”,病机以痰凝、瘀阻、郁热内伏为要。宁瘰方立法取“化痰软坚、活血通络、清热解郁”,临床实践表明,该方在改善GH患者甲状腺功能与自身免疫反应的同时,亦可显著改善患者情绪状态,全面提升其生活质量^[7]。本研究通过回顾性队列分析,比较了在缓解期接受“小剂量ATDs联合宁瘰方加减”治疗与仅接受“小剂量ATDs”维持治疗的患者,观察其复发风险与TRAb转阴的差异。本研究经上海市中医医院伦理委员会审批(批件号:2024SHL-KY-99-01)。

1 临床资料

1.1 诊断标准

GH诊断标准:依据《Graves甲状腺功能亢进症管理指南》^[1],满足以下至少2条:1)心悸、多汗、体重减轻、手颤、甲状腺肿大(弥漫性、质地软)及突眼等典型甲状腺功能亢进症表现;2)血清促甲状腺激素(TSH)水平降低($<0.1\text{ mIU/L}$),游离甲状腺素(FT_4)和/或游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)升高,TRAb阳性;3)甲状腺超声显示弥漫性肿大伴血流丰富(火海征)。

GH缓解期中医辨证标准:依据《Graves病中西医结合诊疗指南》^[6],此期属于瘰病痰凝血瘀证。症状:颈前瘰肿,按之较硬或有结节,肿块经久未消,胸闷纳差,舌紫暗或有瘀斑,舌苔薄白或白腻,脉弦或涩。

1.2 纳入标准

1)符合上述诊断标准及辨证标准;2)处于缓解期(TSH、 FT_3 、 FT_4 持续正常 ≥ 3 个月);3)小剂量ATDs维持治疗(正在接受甲巯咪唑 $2.5\sim 5\text{ mg/d}$ 或丙硫氧嘧啶 $25\sim 50\text{ mg/d}$ 治疗,且当前剂量稳定 ≥ 4 周);4)年龄 $16\sim 65$ 岁。

1.3 排除标准

1)曾接受放射性碘治疗或甲状腺手术;2)严重肝肾功能异常[丙氨酸氨基转移酶(ALT)/天冬氨酸氨基转移酶(AST) > 3 倍上限,血肌酐(Cr) > 1.5 倍上限];3)有白细胞减少($<3.0\times 10^9/\text{L}$)或粒细胞缺乏史;4)妊娠或哺乳期妇女;5)既往使用过其他抗甲状腺中药制剂(避免混杂效应);6)合并其他自身免疫病或需长期免疫抑制剂治疗。

1.4 研究的暴露因素定义

暴露组:接受小剂量ATDs维持治疗,同时使用宁瘰方核心复方(复方中必须包含栀子 10 g 、醋鳖甲 15 g 、清半夏 10 g 、北柴胡 10 g 、三七 3 g ,剂量符合《中华人民共和国药典》^[8]标准)且连续服用宁瘰方核心复方 ≥ 4 周、每周 ≥ 5 剂。

对照组:仅接受小剂量ATDs维持治疗,未使用宁瘰方核心复方或使用不足4周。

2 方法

2.1 一般资料

病例数据来源于上海市中医医院HIS系统中2020年10月1日至2024年2月28日就诊于该院内分泌科的GH缓解期患者。回顾性收集临床资料:1)人口学特征:年龄、性别、吸烟史、精神应激事件;2)疾病特征:病程、初诊TRAb、初诊 FT_4 、甲状腺体积(超声测量)、甲状腺相关眼病、甲状腺血流信号分级(0~3级);3)治疗参数:当前ATDs类型及剂量、是否使用宁瘰方治疗。

样本量估算:本研究主要结局为复发事件,事前采用两独立样本率差检验进行样本量估算(双侧检验, $\alpha=0.05$, $\beta=0.20$)。依据课题组前期研究,预期对照组复发率约30%,暴露组约12%,设定需检测的最小绝对差为18%;使用PASS 15(Fleiss校正)软件计算每组需80例(合计160例),考虑1:1倾向性评分匹配(PSM)可能的匹配失败,预计匹配失败率约20%,将目标总样本量预设为200例。

2.2 随访方法

随访至出现复发事件、失访、死亡或研究截止时间(2025年2月28日)终止,以先发生者为准。失访定义为:连续6个月无门诊/住院记录,且经3次电话联系(间隔2周)均未获得回应。所有失访患者以最后一次有完整甲状腺功能检测记录的日期作为截止时间点,不纳入复发事件统计。

2.3 观察指标及方法

2.3.1 主要结局指标 GH复发率:复发例数/总例数 $\times 100\%$ (定义为从进入缓解期维持治疗状态至研究截止日期或失访期间发生的复发事件);复发判定:甲状腺功能检测TSH $<0.49\text{ mIU/L}$ 且 $\text{FT}_4>22.7\text{ pmol/L}$ 和/或 $\text{FT}_3>6.5\text{ pmol/L}$ 。

2.3.2 次要结局指标 TRAb转阴率:随访结束时TRAb $<1.75\text{ IU/L}$ 例数/总例数 $\times 100\%$ 。

2.3.3 两组GH复发率、TRAb转阴率影响因素分析及生存曲线绘制 采用多因素Cox回归模型分析影响因素,分别以GH复发和TRAb转阴作为终点

事件（复发=1，未复发=0；转阴=1，未转阴=0）。自变量包括宁癭方治疗分组（暴露组=1，对照组=0）、性别（男=1，女=0）、年龄、吸烟史（是=1，否=0）、精神应激事件（是=1，否=0）、初诊 TRAb、初诊 FT₄、甲状腺体积、甲状腺血流信号分级（3级=1，2级=0）、甲状腺相关眼病（是=1，否=0）及病程（月）。对各变量进行单因素和多因素 Cox 回归分析，结果以风险比（HR）及 95% 置信区间（95%CI）表示。同时采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线，以进入缓解期维持治疗为时间起点，复发事件或未次随访为终点，组间差异通过 Log-Rank 检验评估（检验水准 $\alpha=0.05$ ）。TRAb 转阴分析同步绘制累积转阴曲线。所有分析使用 SPSS 26.0 软件完成。

2.3.4 安全性指标 治疗相关性不良事件发生率^[9]：发生治疗相关性不良事件的例数/总例数×100%。

治疗相关性不良事件定义：肝功能异常（ALT/AST>3 倍上限）、粒细胞减少（中性粒细胞绝对值<1.5×10⁹/L）、胃肠道反应（恶心、呕吐、腹泻、腹痛等）等，同一患者发生多起治疗相关性不良事件时按 1 例计。

2.4 统计学方法

使用 SPSS 26.0 软件进行统计分析，所有假设检验采用双侧检验，显著性阈值设定为 $P<0.05$ 。计量资料符合正态分布采用均数±标准差表示，方差齐的组间比较采用独立样本 *t* 检验，方差不齐时采用 Welch 校正 *t* 检验；组内比较使用配对样本 *t* 检验。非正态分布用中位数（四分位间距） $[M(Q_1, Q_3)]$

表示并行秩和检验。计数资料采用例（%）表示，采用卡方检验。当基线特征存在组间差异（ $P<0.05$ ）时启动 PSM：通过 Logistic 回归模型计算 PSM 评分，采用 1：1 最近邻匹配法，并设置卡钳宽度为 0.02，匹配后要求所有变量标准化均数差（SMD）<0.2 且假设检验 $P>0.05$ 。主要结局分析包括：复发率组间比较采用卡方检验计算相对风险（RR）及 95%CI；采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线并以 Log-Rank 检验评估组间差异；通过 Cox 回归分析影响因素。TRAb 转阴率分析同步进行卡方检验及 Cox 回归分析。敏感性分析采用 IPTW 构建加权 Cox 模型，若与 PSM 结果的 HR 差异<10% 且方向一致视为稳健。不良事件发生率采用卡方检验，当期望频数不足时采用 Fisher 精确检验。

2.5 质量控制

由两名研究者独立录入数据，交叉核对关键变量（如 TRAb、复发时间），不一致处通过病历复核或联系主治医师确认。排除 HIS 系统中关键数据缺失>20% 的病例。对 HIS 系统中部分随访信息不全的患者，通过电话、微信或门诊复诊进行主动随访。

3 结果

3.1 基线特征比较

本研究初步纳入 438 例患者，根据纳入和排除标准排除 169 例，最终纳入 269 例患者（对照组 148 例，暴露组 121 例）。对两组进行 PSM，获得 102 对患者（204 例）的均衡队列。表 1 示，匹配后所有 SMD<0.2（最大 SMD=0.17），且假设检验无

表 1 两组 Graves 甲状腺功能亢进症缓解期患者 PSM 前后基线特征比较
Table 1 Comparison of baseline characteristics between two groups of patients with Graves' hyperthyroidism in remission stage before and after propensity score matching

变量	PSM 前				PSM 后			
	对照组(148 例)	暴露组(121 例)	SMD	<i>P</i> 值	对照组(102 例)	暴露组(102 例)	SMD	<i>P</i> 值
性别/例(%)			0.02	0.90			0.09	0.41
女性	114(77.0)	94(77.7)			81(79.4)	76(74.5)		
男性	34(23.0)	27(22.3)			21(20.6)	26(25.5)		
吸烟史/例(%)	18(12.2)	13(10.7)	0.03	0.72	13(12.7)	11(10.8)	0.06	0.67
精神应激事件/例(%)	34(23.0)	16(13.2)	0.23	0.04	17(16.7)	14(13.7)	0.08	0.56
甲状腺血流信号分级(3级)/例(%)	116(78.4)	107(88.4)	0.26	0.03	88(86.3)	89(87.3)	0.02	0.84
甲状腺相关眼病/例(%)	51(34.5)	28(23.1)	0.24	0.04	33(32.4)	28(27.5)	0.10	0.45
年龄/岁, $M(Q_1, Q_3)$	41(31.0, 52.0)	38(31.0, 50.0)	0.08	0.34	40(30.7, 49.5)	41(29.0, 51.2)	0.03	0.75
病程/月, $M(Q_1, Q_3)$	13(9.2, 16.0)	13(10.0, 17.0)	0.22	0.29	13(10.0, 16.0)	13(9.0, 16.0)	0.02	0.92
初诊 TRAb/IU·L ⁻¹ , $M(Q_1, Q_3)$	15(7.5, 27.9)	18(7.8, 28.6)	0.06	0.59	18(9.6, 27.5)	16(7.8, 27.7)	0.05	0.60
初诊 FT ₄ /pmol·L ⁻¹ , $M(Q_1, Q_3)$	44(35.1, 51.1)	45(35.6, 52.2)	0.07	0.52	45(36.3, 53.4)	45(36.4, 52.8)	0.01	0.93
甲状腺体积/ml, $M(Q_1, Q_3)$	32(26.0, 39.8)	32(24.6, 38.1)	0.10	0.38	32(26.7, 39.9)	32(25.2, 37.6)	0.17	0.20

注：PSM，倾向性评分匹配；SMD，标准化均数差；TRAb，促甲状腺素受体抗体；FT₄，游离甲状腺素。

差异 (均 $P>0.05$), 表明基线均衡。

3.2 两组 GH 复发率与 TRAb 转阴率比较

队列中位随访时间 28.07 个月, 对照组与暴露组分别失访 3 例 (2.94%) 和 2 例 (1.96%), 两组失访率差异无统计学意义 ($P=1.000$)。

表 2 示, 在 PSM 后的均衡队列中, 暴露组较对照组在随访期间表现为更低的 GH 复发风险与更高的 TRAb 转阴率, 组间差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 于 PSM 前的原始样本中, 上述差异的方向和结论保持一致。

3.3 PSM 队列中影响 GH 复发率的 Cox 回归分析

在 PSM 队列中, 单因素 Cox 回归分析提示男性、较高初诊 TRAb 水平、较大甲状腺体积及伴有甲状腺相关眼病与 GH 复发风险升高具有独立相关性 (P 值分别为 0.045、0.001、0.027、0.029), 宁瘦方治疗是与 GH 复发风险降低相关的独立保护因素 ($P=0.004$)。

多因素 Cox 回归分析表明, 在调整性别、年龄、吸烟史、精神应激事件、初诊 FT₄、甲状腺体积、甲状腺血流信号分级、甲状腺相关眼病、病程等混杂因素后, 联合宁瘦方治疗是 GH 复发风险降低的独立保护因素 ($P<0.01$)。同时, 男性、较高的初诊 TRAb 水平以及较大的甲状腺体积被确定为独立的危险因素 (均 $P<0.05$)。而甲状腺相关眼病与复发风险的关联无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 3。

3.4 PSM 队列中影响 TRAb 转阴的 Cox 回归分析

在 PSM 队列中, 单因素 Cox 回归分析提示初诊 TRAb 的水平越高, 随访期间 TRAb 转阴可能性越低 ($P=0.010$), 而宁瘦方治疗与更高的 TRAb 转阴率独立相关 ($P=0.041$)。多因素 Cox 回归分析在调整性别、年龄、吸烟史、精神应激事件、初诊 FT₄、甲状腺体积、甲状腺血流信号分级、甲状腺相关眼病、病程等潜在混杂因素后, 呈现与单因素 Cox 回

表 3 Graves 甲状腺功能亢进症缓解期患者 PSM 队列中影响 GH 复发风险的多因素 Cox 回归分析

Table 3 Multivariate Cox regression analysis of factors affecting GH recurrence risk in the recurrence cohort of patients with Graves' hyperthyroidism in remission stage

变量	HR	95%CI	P 值
男性	2.209	1.079, 4.520	0.030
年龄	1.005	0.984, 1.026	0.663
吸烟史	0.554	0.205, 1.497	0.244
精神应激事件	0.468	0.176, 1.240	0.127
初诊 TRAb	1.033	1.003, 1.064	0.032
初诊 FT ₄	0.987	0.954, 1.022	0.471
甲状腺体积	1.045	1.003, 1.088	0.035
甲状腺血流信号分级	1.855	0.738, 4.660	0.189
甲状腺相关眼病	1.373	0.744, 2.533	0.311
病程	1.006	0.968, 1.046	0.753
宁瘦方治疗	0.324	0.170, 0.617	<0.001

注: PSM, 倾向性评分匹配; TRAb, 促甲状腺素受体抗体; FT₄, 游离甲状腺素。

归分析相同的结果 ($P<0.05$), 见表 4。

表 4 Graves 甲状腺功能亢进症缓解期患者 PSM 队列中影响 TRAb 转阴的多因素 Cox 回归分析

Table 4 Multivariate Cox regression analysis of factors affecting TRAb negativity in the propensity score matching cohort of patients with Graves' hyperthyroidism in remission stage

变量	HR	95%CI	P 值
男性	1.167	0.624, 2.183	0.628
年龄	0.990	0.973, 1.077	0.254
吸烟史	1.118	0.468, 2.669	0.802
精神应激事件	1.172	0.612, 2.246	0.632
初诊 TRAb	0.974	0.950, 0.998	0.032
初诊 FT ₄	1.014	0.987, 1.041	0.314
甲状腺体积	0.993	0.962, 1.025	0.666
甲状腺血流信号分级	0.807	0.381, 1.711	0.576
甲状腺相关眼病	0.857	0.494, 1.486	0.583
病程	1.014	0.979, 1.051	0.436
宁瘦方治疗	1.826	1.091, 3.056	0.022

注: PSM, 倾向性评分匹配; TRAb, 促甲状腺素受体抗体; FT₄, 游离甲状腺素。

表 2 两组 Graves 甲状腺功能亢进症缓解期患者复发及 TRAb 转阴情况比较

Table 2 Comparison of recurrence and TRAb negativity between two groups of patients with Graves' hyperthyroidism in remission stage [例 (%)]

组别	例数	PSM 前		PSM 后	
		GH 复发	TRAb 转阴	GH 复发	TRAb 转阴
对照组	148	44 (29.7)	36 (24.3)	31 (30.4)	23 (22.5)
暴露组	121	21 (17.4)	21 (17.4)	18 (17.6)	50 (49.0)
χ^2 值		5.563	19.652	4.539	0.033
P 值		0.018	<0.001	15.551	<0.001

注: PSM, 倾向性评分匹配; GH, Graves 甲状腺功能亢进症; TRAb, 促甲状腺素受体抗体。

3.5 PSM 队列中 Kaplan-Meier 生存分析

PSM 队列中，Kaplan-Meier 曲线显示两组 GH 复发率的累积发生明显分离，暴露组始终低于对照组，在 10~12 个月开始差异逐步扩大。结合表 2，末次随访时复发比例为 30.4%（对照组）与 17.6%（暴露组），方向与生存曲线一致。

TRAb 转阴的 Kaplan-Meier 曲线显示暴露组的累积转阴率更高，自 18 个月起两组曲线持续分离。结合表 2，末次随访 TRAb 转阴率对照组为 22.5%，暴露组为 49.0%。

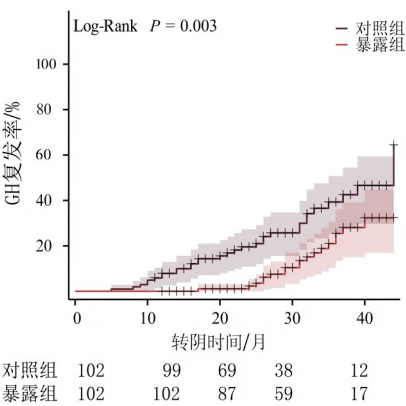
整体而言，PSM 队列中生存分析与表格结果一致，联合宁癭方方案与更低的复发风险及更高的 TRAb 转阴率相关。根据单因素和多因素 Cox 回归分析结果，对是否使用宁癭方治疗进行 Kaplan-Meier 分析，结果显示，暴露组的复发率显著低于对照组（Log-Rank $P<0.05$ ），见图 1。暴露组的 TRAb 转阴率显著高于对照组（Log-Rank $P<0.05$ ），见图 2。

3.6 安全性分析

表 5 示，PSM 前后，两组治疗相关不良事件总发生率差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）。所有不良事件程度轻微，未导致治疗中止。

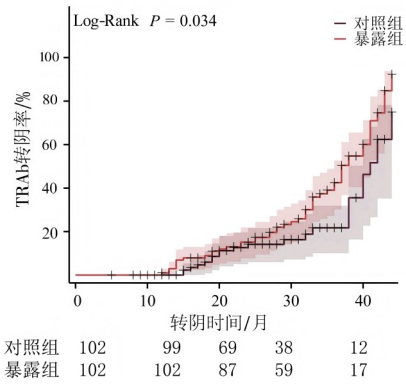
3.7 敏感性分析

为评估 PSM 结果的稳健性，采用 IPTW 校正匹配后队列的残留混杂。加权后基线特征均衡（SMD 均 <0.2 ），详见表 6。加权 Cox 回归模型结果显示宁癭方治疗 $HR=0.320$ [95%CI (0.306, 0.334)， $P<0.001$]。经过 PSM、IPTW 加权等多种敏感性分析，治疗组的 HR 稳定，IPTW 与 PSM 的 HR 绝对差异为 1.2% (0.324 vs 0.320)，方向与幅度高度一致，表明主要分析结果具有稳健性，宁癭方治疗显著降低复发风险的结论不变。



注：GH，Graves 甲状腺功能亢进症；PSM，倾向性评分匹配。

图1 PSM 队列中两组 Graves 甲状腺功能亢进症
缓解期患者复发率的 Kaplan-Meier 生存曲线图
Figure 1 Kaplan-Meier survival curve of recurrence rate
in two groups of patients with Graves' hyperthyroidism
in remission stage in the propensity score matching cohort



注：PSM，倾向性评分匹配；TRAb，促甲状腺素受体抗体。

图2 PSM 队列中两组 Graves 甲状腺功能亢进症
缓解期患者 TRAb 转阴率的 Kaplan-Meier 生存曲线图
Figure 2 Kaplan-Meier survival curve of TRAb negativity
rate in two groups of patients with Graves' hyperthyroidism
in remission stage in the propensity score matching cohort

表 5 两组 Graves 甲状腺功能亢进症缓解期患者治疗相关不良事件比较

Table 5 Comparison of treatment-related adverse events between two groups of patients with Graves' hyperthyroidism in remission stage [例 (%)]

不良事件类型	PSM 前			PSM 后		
	对照组 (148 例)	暴露组 (121 例)	P 值	对照组 (102 例)	暴露组 (102 例)	P 值
肝功能异常	4 (2.70)	3 (2.48)	0.909	3 (2.94)	2 (1.96)	1.000
粒细胞减少	2 (1.35)	0	0.200	2 (1.96)	0	0.498
胃肠道反应	2 (1.35)	3 (2.48)	0.496	1 (0.98)	3 (2.94)	0.621
总治疗相关性不良事件	8 (5.40)	6 (4.96)	0.870	6 (5.88)	5 (4.90)	0.757

注：PSM，倾向性评分匹配。

表6 IPTW 加权前后 Graves 甲状腺功能亢进症缓解期患者基线变量均衡性评估 (最大SMD)

Table 6 Assessment of baseline variable balance in patients with Graves' hyperthyroidism in remission stage before and after IPTW weighting (maximum standardized mean difference)

变量类型	加权前最大SMD	加权后最大SMD
性别	0.11	0.18
年龄	0.03	0.01
吸烟史	0.06	0.10
精神应激事件	0.08	0.08
初诊 TRAb	0.05	0.01
初诊 FT ₄	0.01	0.08
甲状腺体积	0.17	0.19
甲状腺血流信号分级	0.02	0.04
甲状腺相关眼病	0.10	0.10
病程	0.02	0.03

注: SMD, 标准化均数差; TRAb, 促甲状腺素受体抗体; FT₄, 游离甲状腺素。

4 讨论

本研究聚焦于 GH 缓解期的复发预防。GH 作为自身免疫性甲状腺疾病的主要类型, 复发率长期居高不下, 缓解期防复发仍是临床管理难点^[10-11]。依据中医理论, GH 缓解期多归属于“瘰癧”痰凝血瘀证, 其核心病机在于痰凝、瘀血与郁热互结。因此, 在规范西药治疗基础上, 联合以化痰软坚、活血通络为主要治法的中药复方, 具有理论与实践合理性。宁瘰方系上海市名中医丁学屏教授基于此病机认识创制的经验方, 前期临床研究显示, 宁瘰方可降低 GH 患者的 TRAb 及促炎细胞因子水平^[7]。方中醋鳖甲软坚散结、治其病本; 清半夏燥湿化痰、消痞散结以治标; 三七活血化瘀通络, 缓解颈前瘀阻; 栀子清热泻火、凉血除烦, 以清郁热; 柴胡疏肝理气、畅达气机, 并引药上行。诸药合用, 共奏清热化痰、软坚通络之效, 切中 GH 缓解期之核心病机。值得注意的是, 临床上虽以痰凝血瘀证常见, 但多兼夹他证, 其中阴虚、气虚及肝火较为多见。临证常据证加减: 若兼阴虚, 可加玄参、麦冬、天冬、生地黄等滋阴; 若兼气虚, 可加黄芪、太子参等益气; 若兼肝火, 可加夏枯草、龙胆等清肝泻火。

本研究围绕 GH 缓解期的管理提出了两条核心结论: 其一, 在常规小剂量 ATDs 基础上联合宁瘰方治疗, 有助于降低复发风险并促进 TRAb 转阴, 且未观察到常见治疗相关不良事件的增加; 其二, 男性、较高的基线 TRAb 水平、较大的甲状腺体积

与复发密切相关, 可作为临床随访与风险分层的重要参考。研究从真实世界的日常诊疗场景出发, 采用较为规范的设计控制混杂因素, 并以时间到事件的结局衡量疗效, 使结论在临床决策中具有可解释性与可操作性。

在机制方面, 既往研究提示宁瘰方中的多种活性成分可能通过多靶点调节免疫及炎症反应。具体而言, 柴胡中的活性成分柴胡皂苷可通过抑制核因子 κ B (NF- κ B)、活化 T 细胞核因子及激活蛋白-1 等信号通路, 调节辅助性 T 细胞 1/辅助性 T 细胞 2 平衡、抑制 T 细胞活化与增殖, 并降低 TRAb 与白细胞介素 2 水平, 从而减轻炎症与免疫反应^[12-13]。栀子苷可下调辅助性 T 细胞 17 活性并促进调节性 T 细胞分化^[14], 同时通过抑制炎症信号通路, 减少肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 6 等促炎因子释放, 提高抗炎因子白细胞介素 10 水平^[15]。三七皂苷 Rb1、Rg1 及多糖类成分可双向调节免疫炎症反应: 一方面抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎症小体, 降低炎症因子水平; 另一方面促进树突状细胞成熟和增强体液免疫^[16-17]。半夏的多糖成分可增强巨噬细胞吞噬能力, 提升非特异性免疫, 其苯丙素类成分则能抑制炎症因子 TNF- α 表达^[18]。鳖甲中所含的微量元素也可调节甲状腺激素合成相关酶的活性^[19-20]。综上, 宁瘰方可能通过上述多成分、多通路协同作用, 对 GH 的免疫失衡与炎症反应起到一定的调节作用。

本研究的现实意义在于为 GH 缓解期的个体化管理提供了可实施的路径: 对男性、基线 TRAb 较高、甲状腺体积较大的高风险人群, 可考虑在小剂量 ATDs 基础上联合宁瘰方, 并以 TRAb 动态与超声体积作为随访的关键指标, 结合病情稳定程度逐步调整疗程与剂量。在目前随访时长与样本规模下, 安全性信号总体可接受, 但仍建议在长期用药与更大人群中持续监测, 特别关注肝功能、血常规等变化。

本研究的局限性包括: 单中心回顾性研究可能存在残余混杂与选择偏倚; 样本量限制了细分亚组的统计把握度; 处方暴露强度与依从性尚未量化; 缺乏更长期的结局与经济学指标, 也未开展直接的机制验证。未来研究宜开展多中心、前瞻性随机对照试验, 以 GH 复发作为主要终点, 辅以 TRAb 转阴、生活质量与成本效果评价; 并结合多组学和影像学手段探讨免疫炎症通路的因果链条; 同时基于性别、TRAb 与甲状腺体积等因素构建简明的复发

风险分层模型,以指导疗程与减量策略。

参考文献

- [1]KAHALY GJ, BARTALENA L, HEGEDÜS L, et al. 2018 European Thyroid Association Guideline for the management of Graves' hyperthyroidism[J]. Eur Thyroid J, 2018, 7(4): 167-186.
- [2]LEE SY, PEARCE EN. Hyperthyroidism: a review [J]. JAMA, 2023, 330(15): 1472-1483.
- [3]SMITH TJ. Controversies surrounding IGF-I receptor involvement in thyroid-associated ophthalmopathy[J]. Thyroid, 2025, 35(3): 232-244.
- [4]KOSTOPOULOS G, EFFRAIMIDIS G. Epidemiology, prognosis, and challenges in the management of hyperthyroidism-related atrial fibrillation[J]. Eur Thyroid J, 2024, 13(2):e230254.
- [5]WIERSINGA WM, POPPE KG, EFFRAIMIDIS G. Hyperthyroidism: aetiology, pathogenesis, diagnosis, management, complications, and prognosis[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2023, 11(4): 282-298.
- [6]中华中医药学会. Graves 病中西医结合诊疗指南[EB/OL]. (2023-05-31) [2025-11-13]. <https://www.cacm.org.cn/2023/05/31/23420/>.
- [7]黄昱钦,李青春,柳国斌,等. 宁癭方联合小剂量甲巯咪唑治疗 Graves 病疗效及对患者促炎细胞因子的影响[J]. 陕西中医, 2025, 46(4): 476-480.
- [8]国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020.
- [9]赵丽英,温春城,申玲,等. 甲巯咪唑治疗甲状腺功能亢进症所致不良反应 214 例分析[J]. 中国药物应用与监测,2025,22(1):162-165.
- [10]AZIZI F, MEHRAN L, ABDI H, et al. Approach to the patient considering long-term antithyroid drug therapy for Graves' disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2024, 109(10): e1881-e1888.
- [11]毛洲宏,张洁吉,戴慧雪. Graves 病缓解预测分层和当前治疗策略[J]. 浙江医学, 2025, 47(10): 1003-1007,1013.
- [12]DU P, XU J, JIANG Y, et al. Saikosaponin-d attenuates Hashimoto's thyroiditis by regulating macrophage polarization[J]. J Immunol Res, 2022,2022: 7455494. doi: 10.1155/2022/7455494.
- [13]喻晓凡,惠登城,孙明瑜. 柴胡皂苷 D 调控 AMPK 和 NF-κB 通路改善 NAFLD 的机制研究[J]. 时珍国医国药, 2025, 36(1): 25-33.
- [14]卞勇,章雯,时乐,等. 栀子苷对 Treg 细胞分化和功能的影响及其机制研究[J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(6): 676-681.
- [15]TANGPRADUBKIAT P, CHAYANUPATKUL M, WER-AWATGANONE P, et al. Gardenia jasminoides extract mitigates acetaminophen-induced liver damage in mice [J]. BMC Complement Med Ther, 2024, 24(1): 371.
- [16]MANCUSO C. Panax notoginseng: pharmacological aspects and toxicological issues [J]. Nutrients, 2024, 16(13):2120.
- [17]YANG C, QU L, WANG R, et al. Multi-layered effects of Panax notoginseng on immune system [J]. Pharmacol Res, 2024, 204: 107203. doi: 10.1016/j.phrs. 2024. 107203.
- [18]BAI J, QI J, YANG L, et al. A comprehensive review on ethnopharmacological, phytochemical, pharmacological and toxicological evaluation, and quality control of Pinellia ternata (Thunb.) Breit [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 298: 115650. doi: 10.1016/j.jep. 2022. 115650.
- [19]BRYLIŃSKI Ł, KOSTELECKA K, WOLIŃSKI F, et al. Effects of trace elements on endocrine function and pathogenesis of thyroid diseases: a literature review [J]. Nutrients, 2025, 17(3):398.
- [20]ZHANG P, HE J, GAN Y, et al. Plastrum testudinis ameliorates oxidative stress in nucleus pulposus cells via downregulating the TNF-α signaling pathway [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2023, 16(10):1482.

Effect of *Ningying Formula* (宁癭方) Combined with Low-Dose Antithyroid Drugs on Reducing Relapse Risk for Patients with Graves' Hyperthyroidism in Remission Stage: A Retrospective Cohort Study

HUANG Yuqin, ZHANG Mingshuai, LIU Shijian, TAO Feng, CHEN Yi

Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200071

ABSTRACT Objective To evaluate the effect of *Ningying Formula* (宁癭方) combined with low-dose antithyroid drugs (ATDs) on the relapse risk for patients with Graves' hyperthyroidism (GH) during the remission phase, and to analyze the related factors between GH relapse and thyrotropin receptor antibody (TRAb) negativity, so as to provide evidence for the standardized management of GH in remission stage. **Methods** A single-center retrospective cohort study was conducted, including 269 GH patients in the remission stage. After propensity score matching (PSM), 102

matched pairs (204 patients) were established. The control group received low-dose ATDs as maintenance therapy, while the exposure group received the core *Ningying Formula* in addition to low-dose ATDs. The primary outcome was the GH recurrence rate; the secondary outcome was the thyrotropin receptor antibody (TRAb) negativity rate (TRAb < 1.75 IU/L). Safety outcomes included treatment-related adverse events. Differences between groups were assessed using Cox regression models and Kaplan-Meier curves, with sensitivity analysis performed using inverse probability of treatment weighting (IPTW). **Results** The median follow-up in the matched cohort was 28.07 months. Regarding the GH recurrence outcome, the recurrence rate in the exposure group (18/102, 17.6%) was significantly lower than that in the control group (31/102, 30.4%; $\chi^2=4.539$, $P=0.033$); regarding the TRAb negativity outcome, the TRAb negativity rate in the exposure group (50/102, 49.0%) was significantly higher than that in the control group (23/102, 22.5%; $\chi^2=15.551$, $P<0.001$). Multivariate Cox regression analysis for recurrence showed that *Ningying Formula* treatment reduced the risk of recurrence [$HR=0.324$, 95% $CI(0.170, 0.617)$, $P<0.001$]. Male [$HR=2.209$, 95% $CI(1.079, 4.520)$, $P=0.030$], higher initial TRAb level [per 1 IU/L increase: $HR=1.033$, 95% $CI(1.003, 1.064)$, $P=0.032$], and larger thyroid volume [per 1 ml increase: $HR=1.045$, 95% $CI(1.003, 1.088)$, $P=0.035$] were identified as independent risk factors for recurrence; multivariate Cox regression analysis for TRAb negativity indicated that *Ningying Formula* treatment promoted TRAb negativity [$HR=1.826$, 95% $CI(1.091, 3.056)$, $P=0.022$], while a higher initial TRAb level was associated with a lower probability of negativity [$HR=0.974$, 95% $CI(0.950, 0.998)$, $P=0.032$]. Survival analysis showed significant differences in relapse rate between groups (Log-Rank $P=0.003$) and in TRAb outcomes (Log-Rank $P=0.034$). The incidence of treatment-related adverse events was similar between groups ($P=0.757$). The IPTW sensitivity analysis was consistent with the primary analysis, indicating robust results. **Conclusion** The *Ningying Formula* combined with low-dose ATDs can significantly reduce the risk of recurrence and can improve the TRAb negativity rate in GH patients during the remission stage, without increasing common adverse events, making it an optional strategy for reducing relapse risk during remission. Male gender, higher baseline TRAb level, and larger thyroid volume indicate a higher risk of recurrence, warranting focused follow-up and stratified management.

Keywords Graves' hyperthyroidism; *Ningying Formula* (宁婴方); recurrence risk; thyrotropin receptor antibody; propensity score matching

(收稿日期: 2025-08-24; 修回日期: 2025-10-24)

[编辑: 叶晨]