

甲宁为主治疗甲状腺功能亢进症的临床与实验研究

王立琴¹ 李钦孝¹ 唐可清¹ 丛培华¹ 王洪涛¹ 刘雪君² 夏祥阶¹

摘要 为探讨以甲宁为主加小剂量他巴唑治疗甲状腺功能亢进症(简称甲亢)的临床疗效、作用机理,对治疗组 41 例和他巴唑对照组 30 例进行临床观察及动物实验,结果治疗组总有效率 95.12%,对照组有效率 83.3%,治疗组明显优于对照组($P < 0.05$)。实验研究表明,甲宁有调整免疫功能,改善能量代谢,降低耗氧量,降低甲亢小鼠三碘甲状腺原氨酸(T_3)、甲状腺素(T_4)水平。急性毒理和临床观察均表明该药安全无毒。

主题词 甲状腺功能亢进症/中医药疗法 @ 甲宁

临床上西药抗甲状腺药物治疗甲亢部分存在白细胞减少等弊端,为发挥中医中药作用,我们自拟中药甲宁。1996~1998 年间,我们应用甲宁为主加小剂量他巴唑治疗,该药具有益气养阴清热、化痰祛瘀散结功效,并进行动物实验,现将结果报告如下。

1 临床研究

1.1 临床资料:本组 71 例甲亢患者来自我院甲亢门诊及病房,全部病例均参照卫生部颁布的《中药新药治疗甲状腺功能亢进症的临床研究指导原则》^[1]中甲亢诊断标准,随机分为两组,治疗组 41 例,男 10 例,女 31 例;年龄 19~63 岁,平均 37.6 岁;初发者 31 例,停药后复发者 10 例;病程 6 个月~4 年,平均病程 1.56 ± 1.16 年;病情分级轻度 10 例,中度 26 例,重度 5 例,合并白细胞减少者 5 例。对照组 30 例,男 6 例,女 24 例;年龄 18~64 岁,平均 34.8 岁;初发者 24 例,复发者 6 例;病程 5 个月~4 年,平均病程 1.50 ± 1.13 年;病情轻度 7 例,中度 19 例,重度 4 例,合并白细胞减少者 3 例。两组治疗前均未服西药或停用西药半月以上。两组在性别、年龄、病程、病情轻重及相关合并症方面差异无显著性($P > 0.05$),具可比性。

1.2 治疗及观察方法:治疗组服用甲宁(黄芪 30g,生地 30g,黄芩 12g,夏枯草 12g,浙贝母 10g,丹参 30g 等按比例。潍坊中医院自制药,每粒重 0.5g,每克含生药 4g)每次 5 粒,每日 3 次,同时服小剂量他巴唑(上海黄海制药厂出品)每次 5mg,每日 3 次,甲状腺功能恢复正常后减至维持量 2.5~5mg,每日 1 次。对照组

按常规抗甲状腺治疗,他巴唑每次 10mg,每日 3 次,逐渐减至维持量同上,两组 1 月为 1 个疗程,观察 2 个疗程,随访 6~12 个月。治疗期间除合并白细胞减少加升白细胞药外,其他药物停止应用。观察两组患者用药前后主要症状、体征评分,参照 Wayne 甲亢诊断指数计分^[2];血清三碘甲状腺原氨酸(T_3)、甲状腺素(T_4)及用药后的反应。

1.3 治疗结果:疗效标准参照《中药新药治疗甲状腺功能亢进症的临床研究指导原则》^[1]。治疗组 41 例,临床控制 20 例(48.8%),显效 13 例(31.7%),好转 6 例(14.6%),无效 2 例(4.9%),总有效率 95.1%;对照组 30 例,临床控制 9 例(30.0%),显效 8 例(26.7%),好转 7 例(23.3%),无效 5 例(16.7%),总有效率 83.3%。治疗组总有效率明显优于对照组($P < 0.05$)。

两组患者用药前后主要症状、体征评分比较:治疗组 41 例,治疗前评分 19.17 ± 7.09 ,治疗 2 周后为 11.15 ± 5.72 ,4 周后为 4.10 ± 3.62 ;对照组 30 例,治疗前评分 19.12 ± 2.48 ,治疗 2 周后为 12.68 ± 3.65 ,治疗 4 周后为 6.68 ± 2.59 。治疗组和对照组用药后计分均较用药前显著降低(P 均 < 0.01),用药 4 周后治疗组计分显著低于对照组($P < 0.01$)。

两组治疗前后血清 T_3 、 T_4 、游离甲状腺素(FT_4)浓度变化:表 1 示,治疗组和对照组服药后与治疗前比较,血清 T_3 、 T_4 、 FT_4 浓度均有明显下降(P 均 < 0.01),治疗组血清 T_3 、 T_4 、 FT_4 与同期对照组相比下降更为明显($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

不良反应观察:治疗组服药后未发现白细胞减少、转氨酶增高、药疹等不良反应,其中 5 例用药前白细胞

表 1 两组治疗前后血清 T_3 、 T_4 、 FT_4 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组例 别数	T_3 (nmol/L)	T_4 (nmol/L)	FT_4 (pmol/L)
治 41 治疗前	6.4 ± 1.5	235.12 ± 48.62	49.41 ± 5.72
疗 41 治疗后 1 月	$2.07 \pm 1.22^* \Delta$	$104.47 \pm 40.61^* \Delta$	$20.13 \pm 1.41^* \Delta \Delta$
组 41 治疗后 2 月	$1.87 \pm 0.44^* \Delta \Delta$	$81.6 \pm 36.2^* \Delta$	$17.92 \pm 1.14^* \Delta \Delta$
33 治疗后 6 月	$1.27 \pm 0.37^* \Delta \Delta$	$75.33 \pm 15.29^* \Delta$	$13.48 \pm 1.22^* \Delta$
对 30 治疗前	6.24 ± 1.7	210.18 ± 40.06	47.75 ± 5.27
照 30 治疗后 1 月	$2.46 \pm 0.75^*$	$126.38 \pm 43.74^*$	$24.43 \pm 1.21^*$
组 30 治疗后 2 月	$2.17 \pm 0.32^*$	$100.85 \pm 40.21^*$	$19.63 \pm 1.40^*$
25 治疗后 6 月	$1.61 \pm 0.41^*$	$88.5 \pm 23.85^*$	$14.5 \pm 1.64^*$

与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组同期比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta \Delta P < 0.01$

基金项目:山东省中医药管理局课题(96-017)

1 山东省潍坊市市中医院内科,山东省潍坊市奎文区潍州路 668 号(261041)

2 潍坊医学院

收稿日期:1999-09-27;修回日期:2000-03-03

减少,用药后白细胞升至正常范围。对照组治疗中有4例出现血白细胞减少,3例出现药疹,2例出现转氨酶升高。提示以甲宁为主中西医结合治疗甲亢可以减少抗甲状腺药物治疗甲亢的副作用。

2 实验研究

2.1 材料与方法

实验动物:小白鼠,BALB/C品系,体重 $20\pm 2\text{g}$,雌雄兼用,由潍坊医学院实验动物中心提供。药物:甲宁由潍坊中医院制剂中心提供,批号970502,每毫升含生药3g,甲状腺片为山东莱阳生物化学制药厂,产品批号960401,利血平为上海医科大学红旗制药厂,产品批号960801,他巴唑为上海黄海制药厂产品,批号961001。

方法:取小白鼠50只,随机分为5组,每组10只。正常对照组生理盐水 0.1ml/g 灌胃,其余各组甲状腺片 $3\text{mg}/25\text{g}$ 及利血平 $0.02\text{mg}/25\text{g}$ 造模。甲宁大剂量组给甲宁 6g/kg 体重(60%甲宁药液, $0.1\text{ml}/10\text{g}$ 体重);甲宁他巴唑小剂量组给甲宁 3g/kg 体重(30%甲宁药液, $0.1\text{ml}/10\text{g}$ 体重)加他巴唑 2mg/kg 体重;他巴唑组按他巴唑 10mg/kg 体重灌胃,以上各组每天灌胃1次,共10次。

观察内容:称体重,测定耗氧量;测血清 T_3 、 T_4 ;解剖称甲状腺、脾脏、胸腺的湿重,计算以上各脏器的重量指数(器官重量指数=器官湿重 $\text{g}\div$ 体重 $\times 1000$);检测淋巴细胞增殖反应,用形态计数测定淋巴细胞转化率(淋转率%)。

2.2 实验结果

甲宁对甲亢小鼠体重、耗氧量的影响:表2示,甲宁能增加甲亢小鼠体重,但无显著差异($P>0.05$);能明显降低甲亢小鼠耗氧量($P<0.05$),减少能量代谢。

甲宁对甲亢小鼠 T_3 、 T_4 的影响:表3示,甲宁能明显降低甲亢小鼠血清 T_3 、 T_4 水平($P<0.01$ 或 $P<0.001$),以甲宁他巴唑小剂量组作用最强。

甲宁对甲亢小鼠甲状腺、脾脏、胸腺重量指数、淋巴细胞转化率的影响:表4示,说明甲宁能提高甲亢小鼠的甲状腺、脾脏及胸腺重量指数,可增加免疫器官重

表2 甲宁对甲亢小鼠体重、耗氧量的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数(只)	体重(g)	耗氧量
正常组	10	25.10 ± 1.37	7.03 ± 3.36
甲亢模型组	10	$21.37\pm 1.30^{\Delta\Delta}$	$11.53\pm 4.61^{\Delta}$
甲宁大剂量组	10	22.30 ± 2.16	$7.09\pm 4.79^*$
甲宁他巴唑小剂量组	10	22.70 ± 1.95	$7.19\pm 2.72^*$
他巴唑组	10	$23.40\pm 1.89^*$	$6.82\pm 2.26^{**}$

与正常对照组比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$;与甲亢模型组比较, $*P<0.05$, $**P<0.01$

表3 甲宁对甲亢小鼠血清 T_3 、 T_4 的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数	$T_3(\text{nmol/L})$	$T_4(\text{nmol/L})$
正常组	10	0.99 ± 0.21	13.59 ± 2.37
甲亢模型组	10	$2.45\pm 0.53^{\Delta}$	$61.69\pm 9.21^{\Delta}$
甲宁大剂量组	10	$1.30\pm 0.55^*$	$38.63\pm 6.36^{**}$
甲宁他巴唑小剂量组	10	$1.18\pm 0.36^{**}$	$20.93\pm 2.98^{**}$
他巴唑组	10	$1.20\pm 0.50^{**}$	$26.75\pm 6.29^{**}$

与正常组比较, $\Delta P<0.001$;与甲亢模型组比较, $*P<0.01$, $**P<0.001$

量,提高小鼠非特异性免疫功能;能提高小鼠淋巴细胞转化率,增加细胞免疫功能。

甲宁对小鼠急性毒性实验:取20只小鼠,将含 3g/ml 生药的甲宁药液,剂量按 $0.4\text{ml}/10\text{g}$ 灌胃,1日2次,给药后观察7天,小鼠未出现死亡,测得甲宁对小鼠灌胃的最大耐受量为 240g/kg ,该量已为临床用量的400倍以上,表明甲宁安全无毒。

3 讨论

甲亢属中医学瘰病、瘰气、心悸范畴。主要症见恶热多汗,烦躁易怒,多食消瘦,心慌乏力,手颤,颈肿,目突。基本病机为肝气郁结,郁而化火,气津失布,痰滞血瘀;又劳倦伤脾,肝火耗气伤阴而致气阴两虚。根据甲亢病机特点,气阴两虚为本,肝火痰瘀壅结为标,甲宁组方益气养阴清热,化痰祛瘀散结。方中重用黄芪、生地、黄芩、夏枯草清热泻火,夏枯草又擅“散瘰结气”;浙贝母化痰散结;丹参活血行血祛瘀。诸药合用,扶正益气养阴,又清热化痰散结。笔者以甲宁为主治疗甲亢对主要症状、体征评分,用药4周后治疗组计分显著低于对照组($P<0.01$),治疗组总有效率95.12%,优于对照组83.3%($P<0.05$)。

表4 甲宁对甲亢小鼠甲状腺、脾脏、胸腺重量指数,淋巴细胞转化率的影响

组别	鼠数	重量指数			淋转率(%)
		甲状腺	脾脏	胸腺	
正常组	10	0.66 ± 0.04	4.04 ± 0.53	2.48 ± 0.28	38.94 ± 4.07
甲亢模型组	10	$0.40\pm 0.06^{\Delta}$	$2.48\pm 0.42^{\Delta}$	$1.99\pm 0.27^{\Delta}$	$25.95\pm 2.52^{\Delta}$
甲宁大剂量组	10	$0.48\pm 0.03^*$	$3.20\pm 0.42^{**}$	$2.22\pm 0.14^*$	$30.84\pm 2.57^{**}$
甲宁他巴唑小剂量组	10	$0.53\pm 0.04^{**}$	$3.45\pm 0.27^{**}$	$2.27\pm 0.16^{**}$	$32.10\pm 2.65^{**}$

与正常组比较, $\Delta P<0.001$;与甲亢模型组比较, $*P<0.05$, $**P<0.01$

结合现代研究,在益气养阴药中重用黄芪治疗甲亢不仅显著改善临床症状,而且对降低血清 T_3 、 T_4 的含量均有明显的效果。观察黄芪组治疗前后活性玫瑰花环形成试验的改变,再次证实黄芪具有改善机体免疫功能的作用^[3],实验研究进一步表明益气养阴泻火中药有改善甲亢大鼠能量代谢的功效^[4]。本实验研究表明,(1)甲宁可调整免疫功能,能增加甲亢小鼠免疫器官重量,提高非特异性免疫功能,此外可提高淋巴细胞转化率,增加细胞免疫功能;(2)甲宁有改善能量代谢的作用,能明显降低甲亢小鼠血清 T_3 、 T_4 水平,临床观察以甲宁为主治疗甲亢降低血清 T_3 、 T_4 、 FT_4 水平优于对照组;(3)急性毒理试验表明,甲宁安全且无毒性

反应,临床观察能够减轻抗甲状腺药物白细胞减少等副作用。

甲宁为主中西医结合治疗甲亢,疗效肯定,副作用小,优于单用他巴唑对照组,其远期疗效有待于进一步观察。

参考文献

- 1 中华人民共和国卫生部制定发布,中药新药临床研究指导原则. 1995:163-165.
- 2 张家庆,龚念慈.内分泌手册.北京:人民卫生出版社,1987:465.
- 3 夏少农,徐志璋,张志洪.益气养阴法治疗甲亢.中医杂志,1984,25(9):47-49.
- 4 沈松法.益气养阴泻火药对甲亢大鼠能量代谢影响.上海中医药杂志,1991,(9):46.

速效救心丸与同类中成药治疗心绞痛的对比

曲家珍* 张淑云* 马丽红*

对于冠心病心绞痛的治疗,近 20 年来文献报道治法方药不少。随着中医学的发展,许多中成药也相继问世,如速效救心丸、复方丹参滴丸、麝香保心丸、舒心口服液、血府逐瘀口服液、参芍片、地奥心血康、心达康、冠心苏合丸、苏冰滴丸、益心丹、熊胆救心丸、通心络等。我们经多年来临床实践,应用速效救心丸与同类中成药治疗冠心病心绞痛对比体会如下。

1 临床特点

舒心口服液、通心络、参芍片补气为主,标本兼治。其中舒心口服液治疗心绞痛以胸闷为主兼有失眠者,疗效较佳。通心络方中有全蝎、蜈蚣等药,用于冠状动脉痉挛性心绞痛患者。参芍片作为常规治疗冠心病药物,有益气化瘀、滋阴止痛之特点,标本兼治,特别用于冠状动脉搭桥术后患者,疗效肯定,同时用于风心病、心房纤颤,经食道超声检查证实左房有血栓者。地奥心血康活血化痰,宣痹通阳,用于高血压动脉硬化性心脏病、心绞痛心率偏快者,既能降压又能减慢心率。心达康用于冠心病所致的慢性心功能不全。冠心苏合丸、苏冰滴丸、麝香保心丸、复方丹参滴丸理气宽胸,温通止痛,主要用于心肌缺血所致胸闷、胸痛及心肌梗塞。其中麝香保心丸经动物实验证实可抑制动脉内膜增生,减轻高脂血症对血管内皮细胞的损伤,降低血粘稠度,改善心功能。以上温通药不宜几种同时合用,免伤正气。血府逐瘀口服液活血化痰、行气止痛,用于气机不畅所致胸闷、胸痛及女性痛经、乳腺导管增生效佳。活血止痛救急类速效救心丸、益心丹、熊胆救心丸等可增加冠脉血流量,缓解心绞痛,多用于心绞痛发作,救急时舌下含服。在此更需提及的是速效救心丸具有高效、长效、速效,剂量小使用方便、安全、无副作用等特点,是目前预防和治疗冠心病心绞痛较为理想的药物,

也是心绞痛患者随身必备救急之良药。我们与本院外科协作,观察心脏病术后各种痛症的治疗,扩大了其应用范围。

2 典型病例

患者曹某某,女,69 岁,工人。主因劳累后胸闷心悸 30 年,伴胸痛 20 年,发作 4 个月入院。患者 30 年前开始劳累后胸闷、心悸,休息后可缓解,在我院诊断为风湿性心脏病,未用药治疗。1988 年用阵发性心前区疼痛,经行活动平板运动试验后确诊为冠状动脉粥样硬化性心脏病。劳力性心绞痛、高血压病,予扩血管治疗,病情好转。之后每遇心前区疼痛、胸闷即服用速效救心丸 10 粒,5~10 分钟症状可缓解。1999 年 1 月感冒后出现心悸、胸闷、喘促、不能平卧、双下肢浮肿,在外院多方治疗不愈。1999 年 5 月入我院内科,行心脏超声检查示:“主动脉瓣及肺动脉瓣少量返流,二尖瓣结构正常。胸片示:双肺瘀血,心脏扩大。同位素心肌灌注显像示:左室心肌下后壁放射性稀疏。心电图示:Ⅲ、avF、V₄-V₆ST 段下移 0.05-0.1mV。明确诊断为冠心病、劳力型心绞痛、心脏扩大、心律失常、心房颤动、心功能 I-Ⅲ级。予强心利尿,扩血管补钾抗凝等治疗,2 周后患者可平卧,双下肢不肿,但在活动后仍出现胸闷、憋气、心悸,或伴有心前区钝痛,无放射,故转入中医科进行中西医结合治疗。转入后上述症状频繁发作 1~2 次/日,心电图无明显变化。血压 110/70mmHg(1mmHg=0.133kPa),心率 82 次/分,律不齐,含服速效救心丸 10 粒,10 分钟左右可缓解。因全身乏力,不思饮食,精神不振。在原西药治疗基础上予速效救心丸 10 粒,每日 3 次。患者胸闷、憋气及心前区疼痛症状未再发作,食欲增加。7 月 8 日因病房施工,影响睡眠,症状再发,予速效救心丸 20 粒,30 分钟内症状缓解。之后病情稳定,无胸闷、胸痛之症。7 月 20 日复查心电图、心率、血压、血生化及血常规等各项检查,与治疗比较无明显变化。

由上述病例提示,速效救心丸在临床防治冠心病方面不仅具有速效作用,而且具有长效作用。

* 中国医学科学院中国协和医科大学阜外医院中医科,北京市阜外北礼士路 167 号(100037)

收稿日期:2000-05-18