

中药加小剂量甲状腺片治疗桥本氏 甲状腺炎 36 例临床观察

庞洁* 叶丽娅* 指导:伍锐敏*

摘要 为了观察中西医结合疗法治疗桥本氏甲状腺炎(HT)的临床疗效及对免疫功能的影响,初步探讨可能的疗效机制。将 68 例患者随机分为两组,中西医结合治疗组(简称治疗组)36 例,采用温补脾肾中药加小剂量甲状腺片治疗;西药对照组(简称对照组)32 例,采用甲状腺片治疗。检测治疗前后患者血清抗甲状腺自身抗体(TGAb、TMAb)及辅助性 T 细胞(TH 细胞)亚群的变化,用免疫学指标对疗效机制进行探讨。结果治疗组治愈率、显效率、有效率和总有效率分别为 8.33%、13.89%、69.45%和 91.67%;对照组分别为 0、6.25%、65.63%和 71.88%,两组比较差异有显著性($P < 0.05$)。免疫指标检测结果显示,治疗前 HT 患者抗甲状腺自身抗体水平明显高于正常,TH 细胞亚群数量和比例异常;治疗后,治疗组 HT 患者抗甲状腺自身抗体水平下降,与对照组比较差异有显著性($P < 0.05$);TH 细胞亚群间比例趋向平衡状态。提示中西医结合疗法治疗 HT 临床疗效优于单纯服用西药甲状腺片,其疗效机制可能是通过调节 HT 患者的细胞免疫和体液免疫紊乱,恢复机体免疫平衡状态来实现的。

主题词 甲状腺炎,自身免疫性/中西医结合疗法

桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis, HT),即桥本氏病(Hashimoto's disease, HD),又称为慢性淋巴细胞性甲状腺炎(Chronic lymphocytic thyroiditis, CLT)、自身免疫性甲状腺炎(Autoimmune thyroiditis, AIT)。是一种器官特异性自身免疫性疾病,其病因尚未完全阐明,发病机制复杂。多年来一直认为该病较少见,随着抗甲状腺微粒体抗体(TMAb)、抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb)免疫测定技术的发展和甲状腺细针穿刺细胞学检查(FNAB)的应用,本病诊断率不断提高。目前桥本氏甲状腺炎的治疗,多应用甲状腺激素替代疗法,大多数患者需要长期或终身服药,常产生心绞痛、心力衰竭、骨质疏松等副作用。临床证实,甲状腺激素治疗虽能替代性地纠正患者的甲状腺功能减退,但对免疫异常无作用,不能降低患者血清中高效价的抗甲状腺自身抗体^[1]。此外,临床中应用强的松等肾上腺皮质激素治疗,亦需要较长期服用,其副作用是多方面的,并且疗效多为暂时性。而手术及放射性碘治疗都将加速甲状腺功能减退的发生和发展,一般

均属禁忌。近年来求治于中医的患者逐渐增多,中医药治疗 HT 疗效稳定,且无明显的副作用。本研究在以往单纯中药治疗的基础上^[2],对 36 例 HT 患者采用中药加甲状腺片的中西医结合疗法治疗,与单纯甲状腺片治疗进行对比,并从免疫调节的角度探讨其疗效作用机制。

1 临床资料

共观察 68 例 HT 患者,均为 1997 年 7 月~1999 年 5 月本院收治的门诊及病房住院患者。其中门诊患者 42 例,住院患者 26 例。按随机原则分为中西医结合治疗组(治疗组)和甲状腺片治疗组(对照组)。治疗组 36 例,男性 3 例,女性 33 例,男女比例为 1:11;年龄 11~62 岁,平均 38.31 ± 10.54 岁;病程 1 个月~10 年,平均 2.85 ± 2.17 年。对照组 32 例,男性 2 例,女性 30 例,男女比例为 1:15;年龄 9~63 岁,平均 37.13 ± 12.31 岁;病程 1 个月~16 年,平均 2.2 ± 1.59 年。两组患者均经血清 TGAb、TMAb 检查和/或甲状腺穿刺细胞学检查或甲状腺活检确诊,并符合中医脾肾阳虚型证候辨证标准。其证候表现为:怕冷,容易疲乏,记忆力减退,腰膝酸软,皮肤苍白,发凉,干燥粗厚,大便秘结,体重增加,面目、周身浮肿,精神萎靡,颈脖粗大,舌质淡红,苔白,脉沉迟等。两组患者情况经统计学处理,差异无显著性($P > 0.05$),具有可比性。另选 10 名健康人(正常组),来自本院健康志愿者。

2 治疗方法

治疗组:采用温补脾肾,祛瘀化痰散结法。自拟方:菟丝子、肉苁蓉、黄芪、白术、三棱、生牡蛎等。水煎服,每日 1 剂,每剂两煎,每煎 200ml,早晚分服。同时给予甲状腺片(上海长城生化制药厂,每片 40mg),按常规服法。对照组:单纯服用甲状腺片,甲状腺片服法同治疗组。两组均 4 周为 1 个疗程,共观察 3 个疗程。

表 1 两组治疗前后甲状腺体积变化情况比较(ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	34	$24.63 \pm 4.23^{\Delta}$	$16.67 \pm 3.57^{* \blacktriangle}$
对照组	30	$23.89 \pm 4.17^{\Delta}$	21.14 ± 3.75
正常组	10	13.77 ± 1.72	—

与正常组比较, $\Delta P < 0.01$; 与本组治疗前比较, $* P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\blacktriangle P < 0.05$

* 中日友好医院外科,北京市和平里樱花东路(100029)

收稿日期:2000-01-10;修回日期:2001-04-12

表2 两组治疗前后甲状腺功能变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FT ₃ (pg/ml)			FT ₄ (ng/dl)			TSH(μ IU/ml)		
		疗前	1疗程后	3疗程后	疗前	1疗程后	3疗程后	疗前	1疗程后	3疗程后
治疗组	36	2.37±0.8	3.27±0.68 Δ	3.97±0.40**	0.62±0.25	0.83±0.20 Δ *	1.23±0.18**	20.76±14.20	10.51±10.58 $\Delta\Delta$	2.28±1.15 $\Delta\Delta$
对照组	32	2.41±0.92	2.45±0.89	3.78±0.56**	0.68±0.30	0.69±0.32	1.12±0.21**	20.34±16.23	19.82±15.46	3.97±1.27**

与本组疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组同疗程比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

3 疗效标准及结果

3.1 疗效标准: 临床治愈: 临床症状消失, B超复查提示甲状腺肿大及结节基本消退, 甲状腺功能恢复正常, 抗甲状腺自身抗体恢复正常。显效: 临床症状明显减轻或消失, B超复查提示甲状腺体积和/或甲状腺结节直径缩小大于1/2, 甲状腺功能恢复或基本恢复正常, 抗甲状腺自身抗体值降低大于50%。有效: 临床症状有所减轻, B超复查提示甲状腺体积和/或甲状腺结节直径缩小, 但小于1/2, 甲状腺功能有改善, 抗甲状腺自身抗体值降低, 但等于或小于50%。无效: 临床症状无改善, 甲状腺肿大及结节无变化, 甲状腺功能无改善, 抗甲状腺自身抗体值无降低或反升高。

统计学方法: 计数资料用 χ^2 检验, 计量资料用 t 检验, 等级资料用Ridit分析。

3.2 治疗结果: 治疗组治疗后临床治愈3例(8.33%), 显效5例(13.89%), 有效25例(69.45%), 无效3例(8.33%), 总有效率为91.67%; 对照组治疗后无达到临床治愈者, 显效2例(6.25%), 有效21例(65.63%), 无效9例(28.12%), 总有效率71.88%。治疗组疗效明显优于对照组($P < 0.05$)。

主要症状改善情况: 两组患者治疗后临床症状均有不同程度的改善, 其中治疗组对怕冷、浮肿、乏力、便秘及月经紊乱的改善作用显著, 明显优于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$); 而对食欲减退、皮肤干燥、声音嘶哑、记忆力减退、嗜睡、脱发等的改善作用, 两组比较无明显差异。

甲状腺体积治疗后改变情况: 表1示, 治疗组治疗后甲状腺平均体积明显缩小($P < 0.01$), 而对照组体积治疗前后则无明显变化, 治疗后两组比较, 治疗组甲状腺平均体积明显小于对照组($P < 0.05$)。

甲状腺功能治疗后变化情况: 表2示, 治疗组治疗1个疗程后, 游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺素(FT₄)均显著升高($P < 0.05$, $P < 0.01$), 甲状腺刺激素(TSH)显著下降($P < 0.01$), 对照组则无显著变化, 疗后两组比较差异有显著性($P < 0.05$, $P < 0.01$)。3个疗程后, 两组各项指标均有显著变化(P 均 < 0.01), 治疗组TSH明显低于对照组($P < 0.01$)。

抗甲状腺抗体治疗后变化情况: 表3示, 治疗组治疗后TGAAb、TMAb治疗后均明显下降(P 均 < 0.01), 对照组则无明显变化($P > 0.05$), 疗后治疗组明显低于对照组(P 均 < 0.05)。

表3 两组患者治疗前后抗体水平变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TGAAb(%)		TMAb(%)	
		疗前	疗后	疗前	疗后
治疗组	36	56.41±10.55	42.46±11.23* Δ	51.17±9.62	38.29±10.86* Δ
对照组	32	57.38±10.22	54.67±8.05	49.32±11.09	46.18±11.02

与本组疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组疗后比较, $\Delta P < 0.05$

治疗组治疗后辅助性T细胞(TH细胞)亚群变化情况: 表4示, TH₁/TH₂治疗前与正常组比较, 差异有显著性($P < 0.05$); TH₁、TH₁/TH₂治疗后比治疗前显著降低(P 均 < 0.05)。

治疗后两组甲状腺片用量比较: 两组在治疗第1疗程中均采用小剂量甲状腺片, 即20~60mg/日。而在治疗第2、3疗程末治疗组甲状腺片剂量为20~100mg/日, 平均分别为50.56±13.83mg/日和53.33±13.33mg/日; 而对照组分别为20~120mg/日和20~160mg/日, 平均72.5±22.97mg/日和83.75±23.13/日, 均显著大于治疗组(P 均 < 0.01)。

4 讨论

桥本氏甲状腺炎于1912年由日本医生桥本策首先报告, 目前已被公认为是一种器官特异性自身免疫性疾病。我们根据桥本氏甲状腺炎的症状以甲状腺呈弥漫性肿大且质地硬韧的特点, 可将其归属于中医“癭瘤”范畴。通过对大量HT患者进行系统的中医辨证研究发现, 脾肾阳虚型占绝大多数, 本病的中医病机特点是以脾肾阳虚为本, 局部以痰气瘀滞为标。因而中药治疗HT应从温补脾肾, 祛瘀化痰散结入手。

本研究采用中西医结合方法治疗HT, 其治疗特点是在中医辨证治疗的基础上配以小剂量甲状腺片, 治疗结果显示其临床疗效明显优于单纯使用甲状腺片的对照组。治疗组中药基本方由菟丝子、肉苁蓉、黄芪、白术、三棱、生牡蛎等组成。方中菟丝子、肉苁蓉添精益髓, 补肾温阳; 黄芪补益正气, 为“补药之长”, 现代药理

表 4 治疗组 TH 细胞亚群治疗前后变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TH ₁ (%)		TH ₂ (%)		TH ₁ /TH ₂	
		疗前	疗后	疗前	疗后	疗前	疗后
治疗组	26	16.33 ± 7.68	9.62 ± 3.58*	10.88 ± 5.26	13 ± 3.43	1.73 ± 0.71 [△]	0.78 ± 0.28*
正常组	10	13 ± 3.8	—	15 ± 4.6	—	0.90 ± 0.25	—

与正常组比较, $\Delta P < 0.05$; 与治疗前比较, $* P < 0.05$

研究报道黄芪能明显增强网状内皮系统吞噬功能, 促进体液免疫, 提高免疫蛋白含量, 而且能改善细胞营养, 促进蛋白质合成与能量代谢作用^[3]; 白术健脾培土, 治痰之源; 三棱、生牡蛎等药活血化瘀, 化痰软坚散结。中药温补脾肾, 能够促进全身脏腑的功能改善, 有研究表明, 温阳中药具有提高甲状腺素的作用, 但中药并非通过类似甲状腺素的直接作用, 而是通过调节整体, 改善了甲状腺本身的功能, 即改善残存甲状腺细胞的功能, 使其分泌增加而奏效, 它不同于激素的替代作用^[4]。治疗组对本病的改善并非完全依靠外源性的甲状腺激素替代治疗而是发挥了中药本身的治疗作用, 因而中西医结合治疗能够大大降低甲状腺激素替代治疗的剂量, 缩短治疗时间, 从而避免了临床中因长期、大量应用甲状腺素而带来的副作用。

目前 HT 的病因及发病机制尚未完全阐明, HT 患者体内存在体液免疫和细胞免疫的异常, 这些免疫紊乱在 HT 的发病机理及疾病转归中均起着十分重要的作用。因此, HT 的治疗应着眼于患者免疫功能紊乱的纠正。血清中 TMAb、TGAb 的存在与水平是反映患者甲状腺组织免疫损伤的一种客观信号^[5], 有研究表明, HT 患者甲状腺组织中淋巴细胞浸润程度与血清中 TGAb、TMAb 水平呈正相关^[6]。此外, 血清自身抗体水平与甲状腺功能减退的发生直接相关^[7]。HT 患者其自身免疫过程形成后, 抗甲状腺自身抗体能够使病变维持和发展, 进而导致甲状腺组织进一步破坏。本研究表明, 经中西医结合治疗后, 患者血清中 TGAb 和 TMAb 的水平显著下降, 并有 4 例患者复查已降低至正常水平(占 8.89%), 而对照组单纯服用甲状腺片治疗后, 抗体水平无明显改变, 提示中西医结合治疗能够调节 HT 患者的体液免疫异常状态, 使 HT 患者血清中高滴度的抗甲状腺自身抗体水平下降。这可能是临床疗效提高的原因之一。

最近的免疫学研究表明, 体内细胞免疫与体液免疫保持动态平衡是通过 TH 细胞两个亚群, 即 TH₁ 细胞亚群和 TH₂ 细胞亚群的比势变化进行调节的^[8]。TH₁ 和 TH₂ 细胞通过分泌细胞因子, 彼此进行交叉调节、相互抑制, 在自身免疫性疾病中, 这两个亚群的不平衡激活引起免疫保护和免疫病理, 在疾病的控制和

加剧中起着重要作用^[9,10], 故 TH₁、TH₂ 细胞的测定有利于评估机体免疫平衡状态, 从整体上评估机体的免疫能力, 优于其他单项免疫指标。本研究首次采用酶联免疫斑点法(ELISPOT)测定活化的外周血辅助性 T 细胞(CD₄⁺T 细胞)和单个核细胞(PBMC)中的干扰素- γ (IFN- γ)和白细胞介素-4(IL-4)阳性分泌细胞来检测 TH 细胞亚群^[11]。实验结果显示, TH₁ 细胞百分数升高, TH₂ 细胞百分数降低, TH₁/TH₂ 比值升高, 与健康组比较有明显差异($P < 0.05$), 说明桥本氏甲状腺炎患者 TH₁/TH₂ 细胞比值异常, 提示体内细胞免疫与体液免疫失衡。经中西医结合治疗后, 患者 TH₁ 细胞百分数明显下降, 与治疗前比较有明显差异($P < 0.01$), TH₁/TH₂ 比例下降, 并趋向平衡, 与治疗前比较有明显差异($P < 0.01$)。提示, 中西医结合治疗能够调节 HT 患者的细胞免疫与体液免疫紊乱, 恢复机体免疫平衡状态, 这可能也是其疗效的关键所在。

参考文献

- 胡国胜, 陈汉平, 侯永健, 等. 隔药灸治疗桥本氏甲状腺炎临床观察. 中医杂志, 1992, 33(5): 30-32.
- 伍锐敏, 郎琳娜, 焦明铭, 等. 桥本氏病 56 例临床治疗报告. 中医杂志, 1992, 33(5): 33-34.
- 黄沁主编. 免疫药理学. 上海: 上海科学技术出版社, 1986: 223.
- 邱安堃. 原发性甲减的中西药治疗与疗效观察. 中西医结合杂志, 1988, 8(2): 74.
- 刘国良, 姜涛. 自身免疫性甲状腺疾病. 中国实用内科杂志, 1993, 13(11): 652-653.
- 黄邱朝. IG 类特异的抗甲状腺球蛋白, 抗甲状腺微粒体抗体的定量分析与临床研究. 上海免疫学杂志, 1990, 10(1): 27.
- 王聆, 郑武飞. ELISA 测定 TMAB 和 TGAB 的临床意义. 中华内分泌代谢杂志, 1989, 5(2): 70.
- 赵武述. 辅助性 T 细胞亚群的研究及其临床意义. 中华医学检验杂志, 1998, 21(1): 7-8.
- Kuchroo VK, Das MP, Brown JA, et al. B7-1 and B7-2 costimulatory molecules activate differentially the Th₁/Th₂ developmental pathway: application to autoimmune disease therapy. Cell, 1995, 80(5): 707-718.
- 胡志伟. TH₁、TH₂ 细胞交叉调节与肿瘤免疫. 国外医学免疫学分册, 1997, 3(2): 153-156.
- 王前奔, 叶丽娅, 赵武述. 人外周血 CD₄⁺T 细胞和单个核细胞中 Th₁ 和 Th₂ 细胞免疫组化检测的初步研究. 中国免疫学杂志, 1997, 13: 5-8.

ABSTRACTS FROM ORIGINAL ARTICLES

Observation on Therapeutic Effects of Different Needling Methods of Acupuncture at Cervical Jiaji Points on Cervical Spondylopathy

Du Yuzheng, Li Dajun

104 cases of cervical spondylopathy were treated with acupuncture of Jiaji (EX-BL) points with different needling methods. In 53 cases of conduction group, the needle was inserted at the level of affected vertebral body into a depth of 1.5–2.0 cun based on indication of X-film, with reducing method of lifting and thrusting, making the upper limb of the affected side vibrating 1–2 times, and twirling and rotating method was used in the health side. Routine needling method was used in the control group. Results indicated that the total effective rate, the transient analgesic effect and long-term analgesic effect in the conduction group were significantly superior to those of the control group (all $P < 0.01$).

Authors' address: The First Affiliated Hospital of Tianjin College of TCM, Tianjin 300193

Key words: Cervical spondylopathy/acup — moxibustion therapy Acupoint, Jiaji

(Original article on page 534)

Clinical Observation on 36 cases of Hashimoto's Thyroiditis Treated with Chinese Drugs Plus Small Dose of Jia Zhuang Xian Tablet

Pang Jie, Ye Liya

In order to observe clinical therapeutic effect of combined treatment of Chinese medicine and western medicine on Hashimoto's thyroiditis and its effect on immunological function, and preliminarily approach to mechanisms of the therapeutic effect, 68 cases Hashimoto's thyroiditis (HT) were randomly divided into treatment group (36 cases) treated with drugs for warming and tonifying spleen and kidney plus small dose of Jia Zhuang Xian Tablet, and control group (32 cases) treated with Western medicine Jia Zhuang Xian Tablet. Serum anti-thyroid auto-antibody (TGAb, TMAb) and T helper lymphocyte (TH) subgroup were detected before and after treatment. Results indicated that the cured rate, markedly effective rate, effective rate and the total effective rate were 8.33%, 13.89%, 69.45%, 91.67% in the treatment group and 0, 6.25%, 65.63%, 71.88% in the control group, with significant difference between the two groups ($P < 0.05$). Additionally, TGAb and TMAb levels before treatment in the patient of HT were higher than normal and number and ratio of TH were abnormal; after treatment the TGAb and TMAb levels decreased in the treatment group with significant difference as compared with the control group ($P < 0.05$) and ratio of TH subgroups tended to balance state.

Authors' address: China — Japan Friendship Hospital, Beijing 100029

Key words: Thyroiditis, Auto-immunity/ combined treatment of traditional Chinese medicine and Western medicine

(Original article on page 543)

Effects of Bu Sui Sheng Xue Instant Granules on Expression of Serum Soluble Fas, TNF- α and IL-2 in the Patient of Chronic Aplastic Anemia

Sun Weizheng, Luo Haihong, Li Haixia, et al.

In order to approach the mechanisms of Chinese drug Bu Sui Sheng Xue Instant Granules for tonifying kidney inhibiting apoptosis in the patient of chronic aplastic anemia (CAA), levels of soluble Fas (sFas), tumor necrosis factor (TNF- α), interleukin-2 (IL-2) before and after treatment were determined in 30 cases of CAA and Zai Zang Sheng Xue Tablet was used as control. Results indicated that expression of serum sFas, TNF- α and IL-2 before treatment was significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and after treatment the levels of sFas and TNF- α approached to the normal ($P > 0.05$), and the IL-2 level still was higher than the normal ($P < 0.05$). It is suggested that there is abnormal expression of correlative factors of apoptosis in serum of the patient of CAA; Bu Sui Sheng Xue controls expression of Fas on the surface of cells and influences expression of serum sFas in the patient of CAA through regulating TNF- α level, and apoptosis of CAA is influenced not through regulating expression of IL-2.

Authors' address: The First Affiliated Hospital of Helongjiang TCM University, Harbin 150040

Key words: Anemia, Aplastic/Chinese drug therapy @Bu Sui Sheng Xue Instant Granules

(Original article on page 546)

Study on Application of Damp — heat Syndrome Model of Traditional Chinese Medicine

Wu Shijiu, Yang Yungao, Tong Li, et al.

Basical study of application of TCM damp — heat model includes development of damp — heat animal model and mechanism study of removing heat and dampness. Results indicated that under the guidance of classical theory of TCM febrile diseases, on the basis of comparison of five factors and six methods of developing animal model, and the damp — heat models developed by means of combined factors (diet + climatic surroundings + pathogenic biological factors) approached to damp — heat syndrome of TCM in conditions of attack, affected Zang — and Fu — organs, and main symptoms and signs, with characteristics of good replace and simple manipulation.

Authors' address: Department of TCM, The First Military Medical University, Chinese PLA, Guangzhou 510515

Key words: Damp — heat/TCM pathogenesis

(Original article on page 553)