

中医辨证为主治疗儿童桥本氏病 32 例临床观察

庞洁* 伍锐敏*

摘要 目的:观察中西医结合疗法治疗儿童桥本氏病(HD)的临床疗效及对免疫功能的影响。方法:将 32 例儿童桥本氏病患者按照中医辨证分为气阴两虚、痰气交凝型(甲亢组),痰瘀交凝型(代偿组),脾肾阳虚、痰瘀交凝型(甲减组)辨证治疗,并根据甲状腺功能状态配合优甲乐、他巴唑或丙基硫氧嘧啶治疗。结果:治疗后临床治愈率、显效率、有效率分别为 6.25%、18.75%、68.75%,总有效率为 93.75%,其中甲亢组及甲减组的甲状腺功能异常状态均得以纠正,与治疗前比较差异有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$);3 组患儿治疗后抗甲状腺抗体值下降,与治疗前比较差异有显著性($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结论:中西医结合疗法治疗桥本氏病,能够调节患儿体内的免疫功能紊乱,达到功能缓解与免疫缓解同步,弥补了临床中单纯甲状腺激素替代治疗本病的不足。

主题词 甲状腺炎,自身免疫性/中西医结合疗法 辨证论治

桥本氏病于 1912 年由日本医生桥本策博士首先报道,因而称为桥本氏病(Hashimoto's disease, HD)或桥氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis, HT)。随后,根据本病临床及病理学特点又称为慢性淋巴细胞性甲状腺炎(Chronic lymphocytic thyroiditis, CLT)。目前本病已被公认为是一种器官特异性自身免疫性疾病,故也常被称为自身免疫性甲状腺炎(Autoimmune thyroiditis, AIT)。过去人们一直认为该病较少见,但近年来随着血清抗甲状腺自身抗体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,本病的检出率日趋增加,是造成儿童甲状腺功能减退的最常见原因之一^[1]。现将我科诊治的 32 例儿童桥本氏病总结并报告如下。

1 临床资料

观察 32 例患儿均为 1995 年 1 月~2002 年 6 月我科诊治的门诊及住院患儿,其中门诊病例 10 例,住院病例 22 例。32 例中男 4 例,女 28 例,男:女为 1:7;年龄 6~14 岁,平均 10.56 岁;9~12 岁 26 例(81.25%);病程 20 天~8 年,平均 1 年 7 个月;有甲状腺病家族史 15 例(46.88%)。临床表现有怕热、多汗、心悸等甲亢症状者 5 例,表现为疲乏、怕冷、嗜睡等甲减症状者 15 例,无自觉症状 12 例,生长发育迟缓 1

例。32 例均有甲状腺肿大,其中 I°肿大 4 例,II°肿大 25 例,III°肿大 3 例;质地中、软 29 例,质硬韧 3 例。甲状腺功能: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)均正常 6 例(18.75%), FT_3 、 FT_4 升高, TSH 降低 5 例(15.63%), FT_3 和/或 FT_4 降低、TSH 升高 8 例(25%), FT_3 、 FT_4 正常、仅 TSH 升高 13 例(40.63%)。抗甲状腺抗体:甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、甲状腺微粒体抗体(TMAb)均正常 3 例(9.38%), TGAb、TMAb 均阳性 23 例(71.88%), 仅 TMAb 阳性 6 例(18.75%)。甲状腺 B 超均提示甲状腺肿大,部分患儿甲状腺回声欠均匀。甲状腺扫描均示甲状腺肿大,呈放射性分布不均 18 例,呈结节样放射性浓聚 5 例。

西医诊断标准:参照《小儿内分泌学》^[2]慢性淋巴细胞性甲状腺炎的诊断标准。病例入选标准:年龄 4~14 岁,符合西医诊断标准者。排除标准:(1)合并有心血管、肝、肾和造血系统严重原发疾病者;(2)有粘液性水肿昏迷者;(3)有药物过敏史者;(4)凡不符合病例入选标准、未按规定服药、服药未达到剂量、无法判定疗效或资料不全影响疗效判定者。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法:根据患儿所表现的不同临床症状分为以下 3 组辨证治疗,均 1 个月为 1 个疗程,共观察 3 个疗程。

I 组(甲亢组):5 例,症见怕热、多汗、心悸烦躁、乏力、口干渴,或兼见食欲亢进、大便次数增多;舌红,少苔,脉细数;甲状腺肿大,质中软或韧;实验室检查 FT_3 、 FT_4 升高, TSH 降低。中医辨证为气阴两虚,痰气

表 1 32 例患儿临床症状改善情况[例(%)]

临床症状	例数	缓解	减轻	无变化
怕热多汗	5	1(80)	1(20)	0
心悸烦躁	5	5(100)	0	0
乏力	18	11(77.78)	4(22.22)	0
多食易饥	3	3(100)	0	0
怕冷	9	6(66.67)	3(33.33)	0
浮肿	6	4(66.67)	2(33.33)	0
嗜睡	7	5(71.43)	2(28.57)	0
腹胀便秘	6	6(100)	0	0
记忆力下降	6	3(50)	3(50)	0
发育迟缓	1	0	1(100)	0

* 北京中日友好医院中医外科,北京市和平里樱花东路(100029)

收稿日期:2002-11-19;修回日期:2003-01-13

表2 3组患儿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 (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)	TSH(mU/L)
I(甲亢组)	5	治疗前	14.61±2.10	29.32±0.91	0.04±0.21
		治疗后	6.27±0.64**	16.72±0.24	0.73±0.16*
II(代偿组)	12	治疗前	5.84±0.89	15.30±0.13	3.60±2.02
		治疗后	5.88±0.63	15.43±0.14	2.67±0.97
III(甲减组)	15	治疗前	5.19±0.93	9.52±0.32	25.97±13.43
		治疗后	5.84±0.57	15.30±0.24**	2.73±0.99**

与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表3 32例患儿治疗前后抗甲状腺抗体的变化(% , $\bar{x} \pm s$)

	例数	TGAb	TMAb
治疗前	32	12.18±19.70	34.66±18.26
治疗后	32	36.84±17.26**	31.08±15.02*

与治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

交凝;治则:益气养阴,软坚散结;常用药物:黄芪6~10g,党参6~10g,生地黄6~10g,玄参6~10g,浙贝母6~10g,生牡蛎9~15g等。其中甲亢症状持续者加用他巴唑(北京市燕京制药厂生产,批号0010006,010904)或丙基硫氧嘧啶(上海集成药厂生产,批号000803,20011001),采用常规剂量,并根据甲状腺功能测定调整治疗剂量。

II组(代偿组):12例,无明显临床症状,仅甲状腺肿大,质中软或韧,舌质淡红,舌苔薄白,脉弦或细;实验室检查FT₃、FT₄正常,TSH正常或升高。中医辨证为痰瘀交凝,结于颈项;治则:祛瘀化痰,消癭散结;常用药物:半夏6g,白术6~9g,郁金6~10g,赤芍6~10g,莪术6g,生牡蛎9~15g等。

III组(甲减组):15例,症见面色㿔白或萎黄、怕冷、乏力、嗜睡、纳少,腹胀便秘;或兼见浮肿、发育迟缓;舌质淡红,舌体胖大,有齿痕,舌苔白腻,脉沉细,甲状腺肿大,质韧或中、软;实验室检查FT₃、FT₄正常或降低,TSH升高。中医辨证为脾肾阳虚,痰瘀交凝;治则:温补脾肾,益气养血,软坚散结;常用药物:黄芪6~10g,菟丝子6~10g,肉苁蓉6~10g,茯苓6~10g,半夏6g,莪术6g等。其中甲减及亚临床甲减者加用甲状腺片(上海长城生化制药厂生产,批号000903,20010802)或优甲乐(L-T₄)(德国默克公司生产,批号257901,2630206),采用常规剂量,并根据甲状腺功能测定结果调整治疗剂量。

2.2 观察指标

2.2.1 主要临床症状的改善情况。

2.2.2 甲状腺功能:测定血清FT₃、FT₄、TSH,采用酶学免疫测定法,用德国BOEHRINGER MANNHEIM公司提供的试剂药盒和ES-300酶标测定仪检测。正常值FT₃ 4.0~7.8pmol/L、FT₄ 11.5~24.4pmol/L、

TSH 0.23~4.0mU/L。

2.2.3 抗甲状腺抗体:测定血清TGAb、TMAb,采用北京北方生物技术研究所提供的抗TG、TM抗体放射免疫分析测定盒测定。正常值TGAb<30%,TMAb<15%。

2.2.4 甲状腺B超。

2.2.5 甲状腺同位素扫描。

2.3 统计学方法:采用 t 检验, χ^2 检验。

3 治疗结果

3.1 疗效标准:参照文献[2]拟定。临床治愈:临床症状消失,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,甲状腺肿大及结节消退一度以上,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,甲状腺肿大及结节消退小于一度,甲状腺功能有改善,抗甲状腺自身抗体值降低小于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。

3.2 临床疗效:本组32例患儿,临床治愈2例(6.25%),显效6例(18.75%),有效22例(68.75%),无效2例(6.25%),总有效率93.75%。

3.3 临床症状改善情况:表1示,治疗后患儿临床症状均有明显改善,其中心悸烦躁、多食易饥及腹胀便秘得以完全缓解,1例患儿发育迟缓亦有明显减轻。

3.4 甲状腺功能变化情况:表2示,治疗后I组(甲亢组)、III组(甲减组)FT₃、FT₄、TSH均恢复正常, I组FT₃、TSH与治疗前比较差异有显著性($P < 0.01$, $P < 0.05$); III组FT₄、TSH与治疗前比较差异有显著性($P > 0.01$)。II组(代偿组)与治疗前比较无显著变化。

3.5 抗甲状腺抗体变化情况:表3示,治疗后TGAb、TMAb均显著下降($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

4 讨论

桥本氏病又称为慢性淋巴细胞性甲状腺炎,是甲状腺炎中最常见的一种类型,多见于20~50岁妇女。

近年来,随着血清抗甲状腺自身抗体检测及甲状腺细针穿刺细胞学检查(FNAB)的应用,儿童桥本氏病的检出率日趋增加,其发病率呈增高趋势。国外报道美国发病率为 1.2%,日本学龄儿童为 0.5%,小儿时期非毒性甲状腺肿中有 40%~60%为本病,男:女为 1:8~1:9,90%为女性,年龄分布为 5~15 岁,高峰 10~13 岁,4 岁以下小儿罕见^[1]。本组桥本氏病患者年龄以 9~12 岁多见,女性为主,男女之比为 1:7。

桥本氏病为一种典型的器官特异性自身免疫性疾病,发病机制尚未完全阐明,其发病机理可能是由于抑制性 T 淋巴细胞功能障碍所致。T 辅助细胞与 B 淋巴细胞相互作用,针对甲状腺成分产生抗体(TGAb、TMAb),继而通过抗体依赖细胞介导的细胞毒作用和 NK 细胞介导的细胞毒作用导致甲状腺细胞破坏^[3]。本病多为缓慢发病,无特殊感觉,常在查体时发现甲状腺肿大,或被父母、亲友发现而就诊。本组患儿均有不同程度的甲状腺肿大,峡部大为主,质地中、软或韧,这是儿童桥本氏病最显著的临床特征。桥本氏病发病隐匿,临床表现为多种甲状腺功能状态,本组甲状腺功能正常占 18.75%(6/32),甲亢占 15.63%(5/32),甲减占 25%(8/32),亚临床甲减占 40.63%(13/32)。一定的临床表现配合确切的实验室检查是本病诊断的基础^[4],体内存在 TGA 和/或 MCA 是本病实验室标志,已证实 90%~95%患儿可检出此抗体^[5],但儿童基础水平较成人低,故有人主张为避免假阴性结果,应建立本地区、本实验室儿童正常值标准^[6]。本组有 9.38%(3/32)TGAb、TMAb 均正常,18.75%(6/32)TGAb 正常、TMAb 阳性,均经 FNAB 确诊为本病。

中医学古代文献中无桥本氏病的病名记载,根据本病突出临床表现为甲状腺肿大的特点,可将其归属于中医“瘰疬”范畴;亦可归于“五迟”、“痴呆”、“水肿”、“心悸”等范畴。中医学把疾病的发生和发展看成是“正”与“邪”作斗争的过程,正气的强弱关系到疾病的发生和发展。桥本氏病患者甲状腺组织受自身免疫反应破坏,腺泡萎缩,淋巴细胞浸润及部分结缔组织增生,甲状腺激素分泌不足,最终导致不同程度的甲减表现。故引起本病发生的主要原因是先天禀赋不足、肾气亏虚或后天调养不当,感受外邪,水谷精气不充,气血不足,肌肤失于濡养而致。其发病以脾肾阳虚及气血两亏为本,而局部以痰浊瘀血凝滞于颈前发为瘰疬为标。治疗应根据疾病的不同阶段、临床症状的轻重、发病年龄的早晚采取温补脾肾、益气养血、填精养髓等法则同病异治,并辅以祛瘀化痰、消瘰散结法标本兼治。所选中药中黄芪补益正气,现代药理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^[7];菟丝子、肉苁蓉填精养髓,补肾温阳;茯苓、白术健脾培土,更治痰之源;半夏化痰,除瘰疬气,配以生牡蛎咸寒入肝肾,平肝潜阳,软坚散结。

目前临床治疗本病,原则为不论甲状腺肿大小如何,伴甲减或代偿性甲减均应接受左旋—甲状腺素(L-T₄)治疗^[8];对有一过性甲状腺毒症患儿,可用心得安对症处理,或酌情考虑抗甲状腺药物治疗^[8,9]。但尚无证据表明甲状腺激素治疗能影响桥本氏病的自身免疫过程或使该病恢复正常,因此,治疗并非针对病因,目的为维持患儿甲状腺功能状态^[4];治疗过程中甲状腺肿大可缩小或恢复正常,也有少数无反应,但甲状腺抗体一般不消失,有些病人血中甲状腺抗体滴度随病情发展而增高^[1],而且无任何单一的甲状腺功能测定能作为替代治疗的停药标准^[10]。近年还发现甲状腺功能正常患儿长期服用 L-T₄ 会降低骨矿含量水平,并可导致成人期骨矿峰值下降^[4]。本组患儿治疗后临床症状改善明显,甲状腺功能完全恢复正常,甲状腺肿大均有不同程度减小,抗甲状腺抗体值降低,与治疗前比较有显著差异,且无毒副作用。表明中西医结合方法治疗本病,能够纠正患儿甲状腺功能异常状态,并降低血中抗甲状腺抗体值,从免疫调节的角度纠正了患儿的免疫功能紊乱,弥补了目前临床中通常应用甲状腺激素替代治疗过程中呈现的功能缓解与免疫缓解的不同步性,提高了临床疗效。

参考文献

- 1 李永旭,颜纯. 小儿内分泌学. 北京:人民卫生出版社,1991:118-120.
- 2 庞洁,伍锐敏. 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. 中医杂志,2001,42(9):543-545.
- 3 方俊敏,朱明华,黎秦蕾,等. 儿童慢性淋巴细胞性甲状腺炎的诊断探讨. 中华儿科杂志,1997,35(5):246-247.
- 4 曾纪骅. 小儿甲状腺炎的诊断和治疗. 国外医学儿科学分册,1996,23(4):189-191.
- 5 Alter CA, Moshang T Jr. Diagnostic dilemma. The goiter. Pediatr Clin North Am, 1991,38(3):567-578.
- 6 雷培芸,余伟民. 儿童慢性淋巴细胞性甲状腺炎的临床特点及诊断. 重庆医科大学学报,1997,22(3):238-229.
- 7 黄沁主编. 免疫药理学. 上海:上海科学技术出版社,1986:223.
- 8 Bachrach LK, Foley TP Jr. Thyroiditis in Children. Pediatr Rev, 1989, 11(6):184-191.
- 9 Zimmerman D, Gan-Gaisano M. Hyperthyroidism in children and adolescents. Pediatr Clin North Am, 1990,37(6):1273-1295.
- 10 Battelino T, Krzisnik C, Gottschalk ME, et al. Testing for thyroid function recovery in children and adolescents with Hashimoto thyroiditis. Ann Clin Lab Sci, 1994,24(6):489-494.