

疏肝清热方治疗桥本甲状腺炎患者 40 例临床观察

钟欣婵, 郑敏*, 张强, 王燕燕, 张丹, 李昀昊, 范朝华, 杨宏杰

(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海市虹口区甘河路 110 号, 200437)

摘要 目的 观察疏肝清热方治疗桥本甲状腺炎的临床疗效及可能作用机制。方法 80 例桥本甲状腺炎患者随机分为治疗组和对照组各 40 例, 并设健康对照组 20 例。治疗组给予疏肝清热方中药复方颗粒剂, 每日 1 剂; 对照组给予左甲状腺素钠片, 每日 1 次, 每次 25 μg , 两组均连续口服 12 周。健康对照组不进行任何药物治疗。治疗后判定两组临床疗效, 并观察两组患者治疗前后甲状腺功能、甲状腺抗体、中医证候积分以及各组受试者治疗前外周淋巴细胞因子水平。结果 治疗组临床疗效总有效率为 85.00%, 对照组为 62.50%, 治疗组疗效优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组治疗前后甲状腺功能比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组治疗后甲状腺过氧化酶抗体、甲状腺球蛋白抗体均较治疗前明显下降 ($P < 0.01$), 促甲状腺受体抗体比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组治疗后中医证候积分明显下降 ($P < 0.01$), 并且明显低于对照组治疗后 ($P < 0.05$)。治疗前两组患者外周淋巴细胞因子的表达均高于健康对照组 ($P < 0.01$)。结论 疏肝清热方可以改善桥本甲状腺炎患者的抗体水平及临床症状, 其作用机制可能与改善辅助性 T 细胞平衡偏移有关。

关键词 桥本甲状腺炎; 疏肝清热方; 甲状腺抗体; 甲状腺功能; 辅助性 T 细胞

桥本甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis, HT) 是一种常见的自身免疫性甲状腺疾病。有研究显示, 本病的发病与辅助性 T 细胞 (Th1/Th2) 的平衡偏移有关^[1]。本研究通过观察疏肝清热方对 HT 患者甲状腺功能、甲状腺抗体及临床症状的影响, 评价其临床疗效, 并观察 Th1、Th2 细胞因子在 HT 患者中的表达, 以进一步探讨本方的可能干预机制。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照《中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺炎》^[2] 中慢性淋巴细胞性甲状腺炎诊断标准: 凡是弥漫性甲状腺肿大, 质地较韧, 特别是峡部椎体肿大, 同时血清甲状腺过氧化酶抗体 (TPO-Ab) 和甲状腺球蛋白抗体 (Tg-Ab) 阳性, 诊断即可成立, 包括已经细针穿刺细胞学检查 (FNAC) 明确者。

中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[3] 及《中医内科学》^[4], 结合临床

辨证为肝气郁滞证。主症: 颈前瘰疬或压迫感, 咽部异物感, 胸闷不舒, 乏力倦怠, 失眠多梦; 次症: 怕热, 口干, 汗出, 浮肿, 烦躁易怒, 大便秘结; 舌脉: 舌质红, 苔薄黄, 脉弦滑。凡具备主症 3 项以上 (含 3 项) 并具备次症 2 项, 参照舌脉即可诊断。

1.2 纳入标准

符合上述诊断标准及中医辨证标准; 年龄 20 ~ 70 岁; 甲状腺功能正常, 游离甲状腺素 (FT_4) 略低, 但游离三碘甲状腺原氨酸 (FT_3) 正常, 亚临床甲状腺功能减低且促甲状腺激素 (TSH) $< 10 \text{ mIU/L}$; 未服用治疗甲状腺疾病相关药物, 或曾服用但已停药 3 个月以上; 签署知情同意书。

1.3 排除标准

患有其他自身免疫性疾病者, 如自身免疫性肝炎、干燥综合征、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等; 妊娠或近 3 个月内计划妊娠的妇女; 肝、肾功能异常, 丙氨酸氨基转移酶、门冬氨酸氨基转移酶高于正常上限的 1.5 倍, 血肌酐高于正常上限的 1.2 倍; 明确的甲状腺恶性肿瘤患者; 对试验药物过敏者; 近期任何原因使用糖皮质激素类药物者;

基金项目: 上海中医药大学预算内项目 (2012JW49)

* 通讯作者: sammyzh@126.com, 13564324263

同时患有多种慢性疾病,如急性心肌梗死或脑梗死者;有酗酒或吸毒史,或有药物滥用史;对治疗理解障碍不能配合按时服药和进行相关检查者;近 3 个月曾参加其他药物临床试验研究者;医生认为不合适参加本临床研究者。

1.4 一般资料

80 例研究病例来源于上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院内分泌科 2014 年 3—11 月门诊患者,采用随机数字表法分为治疗组和对照组各 40 例。治疗组中男 0 例,女 40 例;年龄 20~70 岁,平均 (44.95 ± 16.43) 岁;病程 1~16 个月,平均 (3.78 ± 3.86) 个月。对照组中男 2 例,女 38 例;年龄 23~70 岁,平均 (44.33 ± 15.07) 岁;病程 1~15 个月,平均 (4.22 ± 5.09) 个月。两组患者一般资料比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。另设健康对照组 20 例,全部来源于同期本院健康体检人员,男性 5 例,女性 15 例;年龄 25~62 岁,平均 (37.55 ± 11.89) 岁。健康对照组与两组患者比较,性别、年龄差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2 方法

2.1 治疗方法

治疗组给予疏肝清热方中药复方颗粒剂(贵州同济堂中药饮片有限公司),组成:香附 9g,夏枯草 15g,连翘 9g,黄芪 30g,白术 15g,生地黄 15g。每日 1 剂,早晚两次饭后冲服。

对照组给予小剂量左甲状腺素钠片(优甲乐,德国默克公司生产,进口药品注册证号:H20100523,每片 50 μ g),每日 1 次,每次 25 μ g,早饭前温水吞服。

健康对照组不进行任何药物治疗。治疗组和对

2.2 观察指标及方法

2.2.1 甲状腺功能和甲状腺抗体 包括 FT_3 、 FT_4 、TSH、TPO-Ab、Tg-Ab、促甲状腺受体抗体 (TR-Ab),均采用化学发光法(试剂盒由北京科美

生物技术有限公司生产,批号:S20040080),采用 180SE 全自动化学发光免疫分析仪(拜耳美国分公司生产)检测。两组患者分别于治疗前后查上述指标各 1 次。

2.2.2 中医证候积分 采用《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[3]中甲状腺疾病的症状分级量表对两组患者的中医证候进行评分,治疗前后各评定 1 次。

2.2.3 外周淋巴细胞因子 包括外周血 T 淋巴细胞表面因子趋化因子受体 5 (CCR5) 细胞百分比 (CCR5%)、人白细胞分化抗原 30 (CD30) 细胞百分比 (CD30%),采用流式细胞仪 Accuri C6 (美国 BD 公司生产)检测,两组患者于治疗前检测 1 次,健康对照组于试验期间检测 1 次。

2.3 疗效判定标准

参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[3],并结合文献^[5]拟定。显效:临床症状、体征明显改善,证候积分减少率 $\geq 70\%$,实验室指标基本恢复正常或较治疗前改善率 $\geq 50\%$ 。有效:临床症状、体征均有好转, $30\% \leq$ 证候积分减少率 $< 70\%$, $20\% \leq$ 实验室指标较治疗前改善率 $< 50\%$ 。无效:临床症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候积分减少率 $< 30\%$,实验室指标较治疗前改善率 $< 20\%$ 。注:证候积分减少率 = (治疗前证候积分 - 治疗后证候积分) $\div$ 治疗前证候积分 $\times 100\%$ 。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计学软件,计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,计数资料采用频数、构成比表示。计量资料采用 t 检验或 Mann-Whitney 检验,计数资料采用卡方检验。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后甲状腺功能比较

表 1 示,治疗前两组患者 FT_3 、 FT_4 、TSH 水平比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组治疗前后 FT_3 、 FT_4 、TSH 比较差异均无统计学意义

表 1 两组桥本甲状腺炎患者治疗前后甲状腺功能、甲状腺抗体、中医证候积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	FT_3 (pmol/L)	FT_4 (pmol/L)	TSH (mIU/L)	TPO-Ab (IU/ml)	Tg-Ab (IU/ml)	TR-Ab (IU/ml)	中医证候积分 (分)
治疗组	治疗前	40	4.58 ± 0.45	16.01 ± 2.02	2.86 ± 1.58	429.13 ± 311.30	512.70 ± 517.88	42.85 ± 54.33	14.52 ± 3.87
	治疗后	40	4.65 ± 0.60	16.50 ± 1.96	2.64 ± 1.33	$300.85 \pm 318.35^{**\Delta}$	$370.32 \pm 382.94^{**}$	50.05 ± 65.14	$7.50 \pm 3.45^{**\Delta}$
对照组	治疗前	40	4.52 ± 0.44	16.26 ± 1.78	3.05 ± 1.91	512.30 ± 406.16	437.27 ± 381.42	39.91 ± 42.93	14.17 ± 3.98
	治疗后	40	$4.83 \pm 0.71^*$	$17.26 \pm 2.84^*$	2.42 ± 1.36	478.33 ± 404.10	$361.13 \pm 384.53^*$	47.01 ± 55.96	$8.90 \pm 3.51^{**}$

注: FT_3 , 游离三碘甲状腺原氨酸; FT_4 , 游离甲状腺素; TSH, 促甲状腺激素; TPO-Ab, 甲状腺过氧化物酶抗体; Tg-Ab, 甲状腺球蛋白抗体; TR-Ab, 促甲状腺受体抗体; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

($P > 0.05$)，对照组治疗后 FT_3 、 FT_4 均较治疗前升高，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，TSH 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组治疗后 FT_3 、 FT_4 、TSH 比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.2 两组患者治疗前后甲状腺抗体比较

表 1 示，治疗前两组 TPO-Ab、Tg-Ab、TR-Ab 比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组治疗后 TPO-Ab、Tg-Ab 均较治疗前下降，差异有统计学意义 ($P < 0.01$)，TR-Ab 治疗前后差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。对照组治疗后 Tg-Ab 较治疗前下降，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，TPO-Ab、TR-Ab 治疗前后差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后治疗组 TPO-Ab 较对照组下降明显，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，Tg-Ab、TR-Ab 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.3 两组患者治疗前后中医证候积分比较

表 1 示，治疗前两组患者中医证候积分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组治疗后中医证候积分均较本组治疗前下降，差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗后治疗组中医证候积分下降较对照组明显，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3.4 两组患者临床疗效比较

治疗组 40 例中显效 10 例占 25.00%，有效 24 例占 60.00%，无效 6 例占 15.00%，总有效率 85.00%。对照组 40 例中显效 5 例占 12.50%，有效 20 例占 50.00%，无效 15 例占 37.50%，总有效率 62.50%。两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，治疗组优于对照组。

3.5 各组受试者外周淋巴细胞因子水平比较

表 2 示，治疗组和对照组治疗前 CCR5% 及 CD30% 水平均高于健康对照组，而 CCR5% / CD30% 均低于健康对照组 ($P < 0.01$)，治疗组与对照组比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 各组受试者外周淋巴细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CCR5%	CD30%	CCR5% / CD30%
治疗组	40	39.18 ± 18.26*	16.36 ± 15.44*	3.61 ± 2.07*
对照组	40	34.48 ± 16.51*	15.44 ± 17.70*	4.17 ± 2.89*
健康对照组	20	23.94 ± 7.97	2.28 ± 2.07	39.84 ± 62.88

注：CCR5%，外周淋巴因子趋化因子受体 5 细胞百分比；CD30%，人白细胞分化抗原 30 细胞百分比；与健康对照组比较，* $P < 0.01$ 。

4 讨论

HT 是公认的器官特异性免疫疾病，其特征是存在高滴度的 TPO-Ab 和 Tg-Ab，是导致甲状腺功

能减低的主要原因^[4]。目前西医治疗本病的方法有限，采用左甲状腺素替代疗法虽然可以改善甲状腺激素水平，但尚无证据表明其可延缓或阻断本病的进展。

疏肝清热方以香附为君药疏肝理气，夏枯草、连翘清热散结，黄芪、白术补益正气，四药共为臣药，佐以生地黄清热养阴，全方攻补兼施，扶正祛邪。研究表明，香附理气颗粒能提高 T 淋巴细胞的增殖，表现出一定的免疫增强作用^[5]。夏枯草可使肾上腺重量增加，而使胸腺和脾脏重量减轻，对免疫有抑制作用^[6]。连翘提取物对 T 淋巴细胞增殖有一定的抑制作用^[7]。黄芪被认为是一种双向免疫调节剂^[8]。一定剂量的白术多糖能增加小鼠免疫器官的重量，增强腹腔巨噬细胞吞噬功能^[9]。生地黄在一定剂量范围内能明显抑制皮质激素过剩的“阴虚”小鼠腹腔巨噬细胞 Ia 抗原的高水平表达，具有一定的免疫抑制作用^[12]。本研究结果显示，疏肝清热方可降低 HT 患者的 TPO-Ab、Tg-Ab 抗体水平，降低中医证候积分，对甲状腺功能无明显影响，提示本方可能通过调节甲状腺的免疫状态，改善临床症状，阻碍甲状腺破坏，从而延缓病情进展。

在正常情况下，Th1 和 Th2 细胞通过自身分泌的细胞因子介导免疫反应，二者处于一种动态平衡状态，在病理因素作用下二者平衡打破，导致疾病的发生^[13]。CCR5 和 CD30 分别被认为是 Th1 和 Th2 细胞表面的标志性细胞因子^[14]。CCR5 是 β 趋化因子受体超家族之一，是活化 Th1 细胞的表面标志物。CD30 属于肿瘤坏死因子和神经生长因子受体超家族，在 Th2 细胞介导的自身免疫疾病中有较高的表达。本研究结果显示，两者在 HT 患者外周淋巴细胞上的表达高于健康人群，说明介导细胞免疫的 Th1 细胞因子和介导体液免疫的 Th2 细胞因子可能共同参与了本病的自身免疫反应过程。但我们的研究中尚未发现 CCR5、CD30 在 HT 患者中存在某种表达优势，一方面可能由于本研究的样本量尚不足够，另一方面也提示本病的发病机制可能十分复杂，不同患者在疾病的不同时期可能表现出多种 Th1 / Th2 平衡失调的状态，用单一的细胞因子尚不能充分说明表达的优势，故对于疏肝清热方的作用机制尚需进一步研究。

参考文献

- [1] KIDD P. Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease [J]. Altern Med

Rev, 2003, 8(3): 223-246.

② 中华医学会内分泌学分会,《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南: 甲状腺炎 ②. 中华内科杂志, 2008, 47(9): 784-788.

③ 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) ④. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 226-233.

④ 陈湘君, 金实, 周亚滨, 等. 中医内科学 ④. 上海: 上海科学技术出版社, 2004: 363-366.

⑤ 吴晓青, 张有涛, 赫立鹏, 等. 疏肝理气消瘿法治疗早期桥本甲状腺炎的临床研究 ②. 天津中医药, 2012, 29(1): 26-27.

⑥ 陆再英, 钟南山, 谢毅, 等. 内科学 ④. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 1984: 727-728.

⑦ 王桐生, 王靓, 施伶俐, 等. 香附理气颗粒对小鼠免疫功能影响的实验研究 ②. 中国现代医药杂志, 2010, 12(2): 30-32.

⑧ 马德恩, 王竹梅, 马爱英, 等. 夏枯草的抗炎作用及其

对免疫器官影响的研究 ②. 山西医药杂志, 1983, 12(2): 67-70.

⑨ 尹乐乐, 曾耀英, 黄秀艳, 等. 连翘提取物对小鼠 T 淋巴细胞体外活化与增殖的影响 ②. 细胞与分子免疫学杂志, 2008, 24(1): 10-12.

⑩ 郑秀琴. 黄芪的免疫调节作用及其临床应用 ②. 云南中医中药杂志, 2007, 28(7): 30-31.

⑪ 汤新慧. 白术多糖对小鼠免疫功能的影响 ②. 中医研究, 1998, 11(2): 7-9.

⑫ 马健, 樊巧玲, 木村正康. 生地黄对“阴虚”模型小鼠腹腔巨噬细胞 Ia 抗原表达的影响 ②. 中药药理与临床, 1998, 14(2): 22-24.

⑬ WEETMAN AP. Cellular immune responses in autoimmune thyroid disease ②. Clin Endocrinol(Oxf), 2004, 61(4): 405-413.

⑭ 王莉, 吴玉章. Th1/Th2 极化: 多因素的参与和调控 ②. 上海免疫学杂志, 2001, 21(6): 376-384.

Clinical Observation on 40 Patients of Hashimoto Thyroiditis Treated with *Shugan Qingre Fang* (疏肝清热方) ZHONG Xinchuan, ZHENG Min, ZHANG Qiang, WANG Yanyan, ZHANG Dan, LI Yunhao, FAN Chao-hua, YANG Hongjie

(Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200437)

ABSTRACT Objective To observe the clinical effect of *Shugan Qingre Fang* (疏肝清热方) in the treatment of Hashimoto thyroiditis (HT) and to explore the possible mechanism. **Methods** Eighty HT patients were randomized into the treatment group (40 cases) and the control group (40 cases). Another healthy control group (20 cases) was established. The treatment group was given herb compound prescription granules of *Shugan Qingre Fang*, one dose daily. The control group was given 25μg of levothyroxine sodium tablets once daily. Both groups took medicine orally for 12 weeks. The healthy control group was not given any medicine. Thyroid function, thyroid antibody and scores of Chinese medicine syndromes in two patient groups were observed before and after treatment. Therapeutic effect was evaluated in two patient groups after treatment. Level of peripheral lymphocyte factor was tested in three groups before treatment. **Results** Total effective rate was 85.00% in the treatment group, and 62.50% in the control group, with a significant difference between the two groups ($P < 0.05$). There was no significant difference in thyroid function in the treatment group before and after treatment ($P > 0.05$). After treatment, levels of thyroid peroxidase antibody (TPO-Ab) and thyroglobulin antibody (Tg-Ab) decreased remarkably in the treatment group ($P < 0.01$); but there was no significant difference in level of thyrotropin receptor antibody (TR-Ab) in the treatment between before and after treatment ($P > 0.05$). After treatment, scores of Chinese medicine syndromes decreased significantly in the treatment group ($P < 0.01$) and it was obviously lower than those in the control group after treatment ($P < 0.05$). The expressions of CCR5% and CD30% of HT patients in both groups were higher than those in the healthy control group before treatment; while CCR5/CD30 in both groups was lower than that in the healthy control group ($P < 0.01$). **Conclusion** *Shugan Qingre Fang* could improve antibody levels and clinical symptoms of HT patients. The mechanism might relate to improving balance shift of helper T cell.

Keywords Hashimoto thyroiditis; *Shugan Qingre Fang*; thyroid antibody; thyroid function; helper T cell

(收稿日期: 2015-04-16; 修回日期: 2015-05-21)

编辑: 叶 晨