

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.08.016

文献研究

中医治疗桥本甲状腺炎的证候分布和方药规律文献研究

司富春^{*}, 宋雪杰

(1. 河南中医药大学河南省中医方证信号传导重点实验室/河南省中医方证信号传导国际联合实验室, 河南省郑州市郑东新区龙子湖高校园区金水东路 156 号, 450046; 2. 河南中医药大学)

摘要 目的 探讨桥本甲状腺炎的中医证候分布和遣方用药辨证论治规律。方法 检索 1979 年 1 月 1 日至 2017 年 6 月 30 日国内外中国期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据知识服务平台、维普网、中国生物医学文献数据库及 PubMed 数据库收录的中医诊治桥本甲状腺炎的文献资料, 分析桥本甲状腺炎中医证候分布和治疗方药规律, 及不同证型与年龄、性别、甲状腺功能、甲状腺临床指标的关系。结果 共获得桥本甲状腺炎中医证型 32 个, 其中脾肾阳虚、痰瘀互结、肝郁脾虚、痰气郁结、肝郁气滞、气阴两虚为主要证型; 共用方剂 469 首, 其中 212 首成方, 以补益剂、和解剂、祛痰剂、清热剂、温里剂为主。共涉及中药 311 味, 频次较高的为补虚药、清热药、活血化瘀药、化痰止咳平喘药、理气药; 使用频次较高的 51 味中药可组成 6 个聚类方, 分别适用于肝郁化火证、脾虚痰凝、痰瘀互结证、气阴两虚、痰火郁结证、肝肾阴虚证、脾肾阳虚证、气滞血瘀痰凝证的桥本甲状腺炎。桥本甲状腺炎证型分布在不同年龄、性别、甲状腺功能、甲状腺激素指标存在差异 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.0125$ 或 $P < 0.003125$)。结论 桥本甲状腺炎患者以脾肾阳虚证最为常见, 其次为痰瘀互结、肝郁脾虚证, 遣方用药既要疏肝理气、活血化瘀, 又要温补脾肾、益气养阴, 对症加减, 标本兼治。

关键词 桥本甲状腺炎; 证候分布; 中医药疗法; 用药规律

桥本甲状腺炎 (hashimoto's thyroiditis, HT) 又称桥本氏病或慢性淋巴细胞性甲状腺炎, 是目前最常见的自身免疫性甲状腺疾病, 约占甲状腺疾病的 22.5%^[1]。近年来 HT 发病率逐年增高, 并已成为严重威胁人们健康和生活质量的一类常见疾病。研究报道, 全世界 HT 每年患病率为 2%, 发病率约为 0.15% ~ 0.3%, 女性患者人数约为男性的 4 ~ 10 倍^[2-3]。我国目前尚缺乏大规模 HT 流行病学调查资料, 相关报道 HT 患病率 1.03% ~ 17.76%^[4-6]。HT 常起病隐匿, 早期无特异临床症状, 易被漏诊、误诊, 多数病例以甲状腺肿大、甲状腺功能减退或合并其他形式的自身免疫性疾病而

首次就诊。目前对 HT 的治疗, 对于甲状腺功能正常者, 西医一般无药物治疗, 多限制碘盐摄入量; 对于甲状腺功能减退者, 多给予甲状腺激素制剂 (L-T4) 以替代治疗, 另有硒酵母联合优甲乐改善 HT 患者甲状腺减退; 对甲状腺肿大出现压迫症状或有癌变情况, 需手术治疗, 但术后往往发生甲状腺功能减退, 需长期服用 L-T4 替代治疗^[7-8]。但由于激素药物的各种副作用和使用后症状、指标改善不明显, 促使患者寻求中医药治疗。本研究旨在查阅和整理近 30 年中医诊治 HT 的文献资料, 研究 HT 中医证候分布规律和治疗方药规律, 进一步挖掘 HT 的中医证候病机和方证用药规律, 为 HT 的临床诊断和治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

分别以“中医”和“桥本甲状腺炎”“桥本氏病”“自身免疫性甲状腺炎”“慢性淋巴细胞性甲

基金项目: 河南省重大科技专项 (162102310203); 河南省科技创新团队项目 (2010-29); 河南省中医学博士后科技创新团队 (2012); 河南省高等学校重点科研项目 (15A360032); 河南中医药大学中医方证研究协同创新中心

^{*} 通讯作者: sifc2000@hotmail.com

甲状腺炎”“瘰癧”为检索词,对 1979 年 1 月 1 日至 2017 年 6 月 30 日中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据知识服务平台、维普网、中国生物医学文献数据库、PubMed 数据库中收录的中医(含中西医结合)诊治 HT 的文献进行检索和收集。

1.2 文献纳入标准

1) 参照 2008 年 4 月中华医学会内分泌学会编写的《中国甲状腺疾病诊治指南: 甲状腺炎》^[1]中所列 HT 诊断标准,符合 HT 诊断标准的文献; 2) 含有完整治疗方药的中医或中西医结合治疗 HT 的临床研究和个人治疗经验、验案类文献。

1.3 文献排除标准

1) 研究内容重复发表或重复引用的文献,仅录入其中 1 篇; 2) 中医治疗部分为艾灸、理疗等非内服方法类文献。

1.4 研究方法

1.4.1 数据库建立 运用 WPS Office 2016 Excel (版本号: 10.1.0.7566) 软件建立 HT 中医证候和方药临床文献数据库,包括证型、临床一般资料(年龄、性别、病例数)、甲状腺功能(甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、亚临床甲状腺功能亢进、亚临床甲状腺功能减退、甲状腺功能正常)、治疗组与对照组治疗前后甲状腺临床指标[甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺激素(TSH)]、症状、方剂、中药等信息条目。

1.4.2 证型、症状、方剂、药物、临床指标标准化和统计 证型名称和分类参照《中医临床诊疗术语·证候部分》^[2]和《中医诊断学》^[3] 158-215 证型标准进行统一规范。症状参照《中医药常用名词术语辞典》^[4]和《中医诊断学》^[3] 14-126 进行标准化统一。单个或一组病例证型为两个或以上复合证型者,按不同证型统计。一个证型附一个以上方剂者,按不同方剂统计。方剂功能分类参照《方剂学》^[5],自拟方不做分类;中药名称、药物功能大分类、小分类和归经参照《中药学》^[6]和《中药大辞典》^[7]所载标准整理,若一味药多种归经者,按多种归经统计。HT 甲状腺临床指标(TGAb、TPOAb、FT3、FT4、TSH)按照国际标准单位进行标准化统一。

1.4.3 证型与年龄、性别、甲状腺功能、甲状腺激素水平的分布分析的数据统计 从已经筛选出的符合纳入标准的文献中,进一步筛选分别有明确证

型名称和年龄分布例数、性别例数、甲状腺功能例数、甲状腺抗体和甲状腺激素指标的病例资料给予数据标准化和统计。

1.5 统计学方法

使用 WPS Office 2016 Excel (版本号: 10.1.0.7566) 建立数据录入系统,应用 SPSS 18.0 对资料进行统计分析。证型、症状、方剂、中药频次分析采用频数分布分析法,症状和药物聚类分析采用 R 型系统聚类分析法。证型分布与年龄、性别、甲状腺功能及相关临床检查指标等的关系分析,对计量资料若符合正态分布、方差齐,两组间分析采用配对 t 检验,多组间采用方差分析比较各组间差异,若不符合正态分布,两组间分析采用秩和检验,多组间采用多样本比较的 K-W 检验;计数资料采用例数和构成比进行描述,根据期望值及总例数选用卡方检验或者 Fisher 精确概率法比较组间差异。所有统计资料均采用双侧检验, $P < 0.05$ 或 $P < \text{检验水准 } \alpha'、\alpha''$,表示所检验指标差异有统计学意义。

2 结果

共检索出中医(含中西医结合)诊治 HT 的文献 352 篇,排除不符合标准的文献 86 篇,从中筛选出符合标准的 266 篇文献予以数据录入,包括临床病例研究文献 170 篇,个人经验、验案类文献 96 篇。

2.1 证型分布和证候要素分析结果

266 篇文献中证型共计 32 个,单个证型在文献中出现频次共计 421 次,其中脾肾阳虚、痰瘀互结、肝郁脾虚、痰气郁结、肝郁气滞、气阴两虚为常见证型,占 77.19% (见表 1)。对 32 个证型进行分析,每个证型分为实性或虚性病机要素,如脾肾阳虚证型就是单纯的虚性病机要素——阳虚,统计时计阳虚 108 次;痰瘀互结证型是实性病机要素,包括痰凝和血瘀,分别计痰凝 86 次、血瘀 86 次;肝郁脾虚为虚实夹杂,包括气滞(肝气郁)和气虚,分别计气滞 47 次、气虚 47 次,以此类推,按此统计病机要素,最后将各病机要素频次累计。归纳出 9 病机要素和 4 个脏腑病位。其中实证 5 个,总频次 423 (62.39%),依次为痰凝 (144, 34.04%)、气滞 (133, 31.44%)、血瘀 (97, 22.93%)、火热 (43, 10.17%)、水湿 (6, 1.42%);虚证 4 个,总频次 255 (37.61%),依次为阳虚 (109, 42.75%)、气虚 (90, 35.29%)、阴

虚 (53, 20.78%)、血虚 (3, 1.18%)。证候脏腑病位总频次为 398, 依次为: 脾 (167, 41.96%)、肾 (115, 28.89%)、肝 (111, 27.89%)、心 (5, 1.26%)。

表 1 266 篇中医治疗桥本甲状腺炎文献中证型频数分布

证型	频次	百分比 (%)	证型	频次	百分比 (%)
脾肾阳虚	108	25.65	肾阴虚	3	0.71
痰瘀互结	86	20.43	痰湿凝滞	3	0.71
肝郁脾虚	47	11.16	气血两虚	2	0.48
痰气郁结	30	7.13	水瘀互结	2	0.48
肝郁气滞	27	6.41	痰热互结	2	0.48
气阴两虚	27	6.41	瘀热互结	2	0.48
肝郁化火	11	2.61	郁热伤阴	2	0.48
肝郁痰凝	11	2.61	肺卫气虚	1	0.24
阴虚火旺	11	2.61	肝阳化风	1	0.24
脾虚痰凝	9	2.14	脾气虚	1	0.24
气滞血瘀	7	1.66	脾胃虚弱	1	0.24
肝火炽盛	6	1.43	脾虚湿盛	1	0.24
心肝火旺	5	1.19	气虚痰凝	1	0.24
阴虚内热	4	0.95	肾阳虚	1	0.24
阴虚阳亢	4	0.95	血虚痰凝	1	0.24
肝肾阴虚	3	0.71	阴虚痰凝	1	0.24

2.2 症状聚类分析

症状 (包括体征、舌、苔、脉象) 标准化整理统计后得到 169 个, 前 10 个频数最高的症状依次为甲状腺肿大 (223)、神疲乏力 (219)、食欲减退 (134)、烦躁易怒 (101)、苔薄白 (94)、红舌 (92)、畏寒肢冷 (75)、心悸 (73)、腰膝酸软 (68)、颜面四肢浮肿 (58)。对频次 ≥ 18 、百分比 $>0.5\%$ 的 55 个症状进行聚类分析, 聚成四大类 (见表 2)。

表 2 266 篇中医治疗桥本甲状腺炎文献中症状 (频次 ≥ 18) 聚类结果

类别	四诊症状	证型
1	烦躁易怒、怕热多汗、口干咽燥、失眠、失眠多梦、阴虚火旺心悸、气短、手颤、消谷善饥、多汗、苔薄黄、苔少、红舌、脉弦数、脉细数	肝郁脾虚
2	畏寒怕冷、面目浮肿、健忘、便秘、月经不调、皮肤干燥粗糙、齿痕舌、胖大舌、苔薄白、淡红舌、淡暗舌、脉弦细	脾虚痰凝
3	甲状腺肿大、质地坚韧、情志抑郁、善太息、胸胁胀满、胸闷、甲状腺压迫感、便溏、苔白腻、绛舌、脉弦	痰气郁结
4	畏寒肢冷、腰膝酸软、颜面四肢浮肿、食欲减退、腹胀、精神萎靡不振、神疲乏力、少气懒言、面色少华、面色萎黄、四肢浮肿、淡白舌、淡胖舌、苔白、脉沉细、脉沉迟	脾肾阳虚

2.3 方剂频数及类别分析结果

统计共得方剂 469 首, 其中成方 212 首

(45.2%), 自拟方 257 首 (54.8%)。成方中应用频次较多的方剂是柴胡舒肝散、逍遥散、二陈汤、生脉散等 (见表 3), 其功能分类使用最多的是补益剂 (71, 33.49%)、和解剂 (60, 28.3%)、祛痰剂 (27, 12.73%)、清热剂 (14, 6.6%)、温里剂 (14, 6.6%) 等, 具体见表 4; 自拟方多按行气化痰、活血化瘀散结、益气养阴等治法进行组方, 因无明确归类标准, 不予分类。

表 3 中医治疗桥本甲状腺炎文献中 469 首方剂频数分布

方剂	频次	百分比 (%)	方剂	频次	百分比 (%)
柴胡疏肝散	24	5.12	六君子汤	4	0.85
逍遥散	19	4.05	杞菊地黄丸	4	0.85
二陈汤	14	2.99	四君子汤	4	0.85
生脉散	13	2.77	右归丸	4	0.85
阳和汤	12	2.56	补中益气汤	3	0.64
加味逍遥散	9	1.92	柴胡清肝汤	3	0.64
肾气丸	9	1.92	海藻玉壶汤	3	0.64
实脾散	7	1.49	参苓白术散	2	0.43
四海舒郁丸	7	1.49	二至丸	2	0.43
消瘰丸	7	1.49	黄芪建中汤	2	0.43
桂附地黄丸	6	1.28	龙胆泻肝汤	2	0.43
桃红四物汤	6	1.28	软坚散	2	0.43
小柴胡汤	6	1.28	四逆散	2	0.43
当归六黄汤	5	1.07	其它	21	4.45
二仙汤	5	1.07	自拟方	257	54.80
真武汤	5	1.07			

表 4 中医治疗桥本甲状腺炎文献中方剂类别频数分布

方剂大分类	方剂小分类	频次	百分比 (%)	方剂大分类	方剂小分类	频次	百分比 (%)
补益剂	补气	27	12.74	清热剂	清脏腑热	7	3.30
	补阳	20	9.43		清虚热	5	2.36
	补阴	9	4.25		清热解毒	2	0.94
	补血	8	3.77	温里剂	温经散寒	12	5.66
	阴阳双补	5	2.36		温中祛寒	2	0.94
	气血双补	2	0.94	祛湿剂	温化寒湿	12	5.66
和解剂	调和肝脾	54	25.47	理气剂	行气	9	4.25
	和解少阳	6	2.83	理血剂	活血祛瘀	3	1.42
祛痰剂	燥湿化痰	14	6.61	安神剂	滋养安神	1	0.47
	清热化痰	13	6.13	治风剂	平熄内风	1	0.47

2.4 药物分析结果

统计共得中药 311 味, 总用药频次 6194 次, 按药物功能分为 45 小类, 并对每类药中出现频次最多的首位药进行统计 (见表 5), 按药物功能进一步合并用药总类别, 归为 21 大类, 其中补虚药 (1927, 31.11%, 序号 1、2、8、9)、清热药 (1040, 16.79%, 序号 5、6、13、18、27)、活血化瘀药 (714, 11.53%, 序号 11、14、15、32)、化痰止咳平喘药 (634, 10.24%, 序号 3、12、31)、理

气药 (372, 6.01%, 序号 4) 使用频次最高, 占 75.68%, 补虚药为第一位, 主要是补气、补血药; 清热药居第二位, 主要是清热化痰、清热凉血、清热泻火药。对药物归经分析, 按频次高低依次为肝 (3028, 19.61%)、脾 (2857, 18.5%)、肺 (2451, 15.87%)、肾 (1935, 12.53%)、胃 (1603, 10.38%)、心 (1510, 9.78%)、胆 (687, 4.45%)、大肠 (473, 3.06%)、心包 (387, 2.51%)、膀胱 (232, 1.5%)、三焦 (159, 1.03%)、小肠 (123, 0.8%)。

2.5 药物聚类结果

采用 R 型系统聚类法, 对频数 > 30、频率 $\geq 0.5\%$ 的 51 味药进行系统聚类分析, 得 6 个聚类方, 其药物组成、功能主治及适用证型详见表 6。

2.6 不同证型的年龄、性别、甲状腺功能、甲状腺激素水平的分布差异

根据 2.1 统计出的证型分布, 取前 6 个频次高的证型: 脾肾阳虚、痰瘀互结、肝郁脾虚、痰气郁结、肝郁气滞、气阴两虚, 分析 HT 不同中医证型的年龄、性别、甲状腺功能、甲状腺激素水平的分布差异。

2.6.1 不同证型的年龄分布差异 各证型在不同年龄段的病例分布见表 7, 经卡方检验, 总体上不同证型 HT 患者在不同年龄段间分布差异有统计学意义 ($\chi^2 = 90.913$, $P < 0.01$)。运用卡方分割法先对不同年龄段进行两两比较 (检验水准 $\alpha' = \alpha / [k(k-1)/2 + 1]$, $k = 3$, $\alpha' = 0.0125$), 结果显示 16~30 岁与 31~50 岁年龄段比较 ($\chi^2 = 19.193$,

表 5 中医治疗桥本甲状腺炎文献中药物分类频数分布

序号	药物	频次	百分比 (%)	第一位药	频次	序号	药物	频次	百分比 (%)	第一位药	频次
1	补气药	878	14.18	黄芪	224	24	消食药	59	0.95	麦芽	16
2	补血药	447	7.22	当归	185	25	祛风湿热药	37	0.60	防己	19
3	清化热痰药	382	6.17	浙贝母	193	26	息风止痉药	34	0.55	僵蚕	15
4	理气药	372	6.01	陈皮	118	27	清虚热药	19	0.31	地骨皮	11
5	清热凉血药	350	5.65	玄参	105	28	祛风寒湿药	18	0.29	木瓜	7
6	清热泻火药	333	5.38	夏枯草	226	29	利尿通淋药	17	0.27	车前子	10
7	利水消肿药	322	5.2	茯苓	187	30	重镇安神药	17	0.27	龙骨	14
8	补阳药	314	5.07	淫羊藿	110	31	止咳平喘药	15	0.24	紫苏子	9
9	补阴药	288	4.65	麦冬	79	32	活血疗伤药	14	0.23	自然铜	8
10	发散风热药	259	4.18	柴胡	199	33	祛风湿强筋骨药	12	0.19	桑寄生	10
11	活血调经药	238	3.84	丹参	87	34	拔毒化腐生肌药	8	0.13	蜈蚣	8
12	温化寒痰药	237	3.83	半夏	128	35	化瘀止血药	8	0.13	三七	4
13	清热解毒药	235	3.79	山慈菇	46	36	攻下药	7	0.11	大黄	6
14	活血止痛药	232	3.75	郁金	118	37	利湿退黄药	7	0.11	虎杖	6
15	破血消癥药	230	3.71	莪术	106	38	开窍药	6	0.10	石菖蒲	5
16	平抑肝阳药	149	2.41	牡蛎	113	39	温经止血药	5	0.08	炮姜	4
17	温里药	129	2.08	附子	52	40	攻毒杀虫止痒药	4	0.06	蜂房	3
18	清热燥湿药	103	1.66	黄芩	51	41	凉血止血药	3	0.05	大蓟	1
19	发散风寒药	101	1.63	桂枝	40	42	润下药	3	0.05	火麻仁	3
20	养心安神药	94	1.52	酸枣仁	26	43	固表止汗药	2	0.03	糯稻根须	2
21	固精缩尿止带药	82	1.32	山茱萸	61	44	驱虫药	1	0.02	槟榔	1
22	化湿药	61	0.98	厚朴	25	45	收敛止血药	1	0.02	仙鹤草	1
23	敛肺涩肠药	61	0.98	五味子	55						

表 6 中医治疗桥本甲状腺炎文献中药物聚类结果

类别	药物组成	功能主治	适用证型
1	柴胡、郁金、香附、黄芩、栀子、生地黄、牡丹皮、淫羊藿	疏肝解郁、滋阴清热泻火	肝郁化火
2	半夏、陈皮、党参、白术、茯苓、甘草、白芍、川芎、当归、赤芍、桃仁、丹参	益气健脾、燥湿化痰、活血化痰	脾虚痰凝、痰瘀互结
3	黄芪、太子参、麦冬、五味子、白花蛇舌草、夏枯草、玄参、牡蛎、浙贝母、鳖甲、桔梗	益气养阴、清热化痰散结	气阴两虚、痰火郁结
4	熟地黄、山药、山茱萸、泽泻	滋补肝肾	肝肾阴虚
5	附子、肉桂、桂枝、干姜、白芥子、菟丝子	温补脾肾、化痰散结	脾肾阳虚
6	海藻、昆布、穿山甲、王不留行、青皮、三棱、莪术、仙茅、山慈菇、连翘	行气活血、清热解毒、化痰散结	气滞血瘀痰凝

$P < 0.0125$)、16 ~ 30 岁与 51 ~ 79 岁年龄段比较 ($\chi^2 = 74.436$, $P < \alpha'$)、31 ~ 50 岁与 51 ~ 79 岁年龄段比较 ($\chi^2 = 49.966$, $P < \alpha'$)，差异均有统计学意义。进一步运用卡方分割法对各证型间的年龄分布差异进行检验 (检验水准 $\alpha'' = \alpha / [k(k-1)/2 + 1]$, $k = 6$, $\alpha'' = 0.003125$)，结果显示，与气阴两虚证比较，脾肾阳虚、痰瘀互结、肝郁脾虚、痰气郁结证型主要集中于 16 ~ 30 岁和 31 ~ 50 岁年龄段 ($P < \alpha''$)；而气阴两虚证多集中于 51 ~ 79 年龄段 ($P < \alpha''$)。 ($\chi^2 = 27.904$, $P < 0.01$)。运用卡方分割法对不同证型男女发病进行两两比较 (检验水准 $\alpha' = 0.003125$)，

表 7 中医治疗桥本甲状腺炎文献中不同证型患者年龄分布情况

证型	16 ~ 30 岁 例 (%)	31 ~ 50 岁 例 (%)	51 ~ 79 岁 例 (%)	合计 (例)
脾肾阳虚	121 (33.15) *	182 (49.86) *	62 (16.99)	365
痰瘀互结	119 (32.24) *	196 (53.12) *	54 (14.63)	369
肝郁脾虚	68 (26.25) *	156 (60.23) *	35 (13.51)	259
痰气郁结	19 (60.65) *	38 (61.29) *	5 (8.06)	62
肝郁气滞	7 (18.42)	24 (63.16)	7 (18.42)	38
气阴两虚	54 (15.70) *	168 (48.84) *	122 (35.47)	344
合计 (例)	388	764	285	1437

注：* 与 51 ~ 79 岁年龄段比较， $P < 0.0125$

2.6.2 不同证型的性别分布差异 各证型对应的男女性别病例分布见表 8，经卡方检验，总体上不同证型 HT 男女发病率差异有统计学意义

表 8 中医治疗桥本甲状腺炎文献中不同证型患者性别分布情况 (例)

证型	男	女	合计	男女比例
脾肾阳虚	213	1142	1355	1 : 5.36
痰瘀互结	128	794	922	1 : 6.20
肝郁脾虚	69	547	616	1 : 7.93
痰气郁结	32	199	231	1 : 6.22
肝郁气滞	14	246	260	1 : 17.57
气阴两虚	51	446	497	1 : 8.75
合计 (例)	507	3374	3881	1 : 6.65

表 10 中医治疗桥本甲状腺炎文献中不同证型患者甲状腺激素水平比较 [M (P25 ~ P75)]

证型	TGAb (IU/ml)	TPOAb (IU/ml)	FT3 (pmol/L)	FT4 (pmol/L)	TSH (mIU/L)
脾肾阳虚	484.09 (455.16 ~ 668.10)	448.76 (371.41 ~ 525.40)	2.41 (1.98 ~ 4.43) *	5.865 (3.94 ~ 8.24) *	12.76 (13.38 ~ 22.63) *
痰瘀互结	433.57 (404.51 ~ 773.07)	375.55 (356.14 ~ 639.67)	2.66 (2.75 ~ 6.16)	6.60 (4.76 ~ 11.07)	7.83 (8.32 ~ 15.47) *
肝郁脾虚	426.52 (311.60 ~ 572.58)	395.62 (297.79 ~ 460.06)	4.31 (3.66 ~ 10.68)	10.465 (6.28 ~ 17.24)	8.81 (6.17 ~ 14.88)
痰气郁结	430.26 (198.33 ~ 987.28)	414.63 (211.56 ~ 836.19)	4.5 (2.31 ~ 23.29)	12.80 (2.72 ~ 37.97)	9.97 (3.36 ~ 14.36)
肝郁气滞	328.23 (227.22 ~ 575.88)	338.445 (180.70 ~ 424.44)	4.58 (1.96 ~ 6.80)	16.01 (0.62 ~ 25.23)	8.13 (1.22 ~ 18.49)
气阴两虚	420.06 (203.05 ~ 926.49)	273.16 (113.96 ~ 554.19)	5.38 (3.58 ~ 16.51)	14.00 (6.31 ~ 32.71)	1.24 (0.01 ~ 6.50)

注：TGAb，甲状腺球蛋白抗体；TPOAb，甲状腺过氧化物酶抗体；FT3，游离三碘甲状腺原氨酸；FT4，游离甲状腺素；TSH，促甲状腺激素；与气阴两虚组比较，* $P < 0.05$

结果显示脾肾阳虚和痰瘀互结分别与肝郁气滞比较差异有统计学意义 ($P < \alpha'$)，其余各证型两两比较差异无统计学意义 ($P < \alpha'$)，表明肝郁气滞证型男女发病差异最大，女性发病明显多于男性，其余各证型间比较，男女发病比例相当。

2.6.3 不同证型的甲状腺功能分布差异 收集的文献数据资料中没有肝郁气滞证对应的甲状腺功能病例分布资料，其余各证型对应的甲状腺功能分布情况见表 9，结果表明脾肾阳虚、痰瘀互结和肝郁脾虚证型主要表现为甲状腺功能减退 ($P < 0.05$)，气阴两虚证型主要表现为甲状腺功能亢进 ($P < 0.05$)，痰气郁结证型甲状腺功能分布差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 9 中医治疗桥本甲状腺炎文献中不同证型患者甲状腺功能分布情况 (例)

证型	甲亢	甲减	亚甲亢	亚甲减	正常
脾肾阳虚	1	771	0	14	3
痰瘀互结	0	524	0	56	0
肝郁脾虚	61	325	0	3	0
痰气郁结	43	30	0	1	38
气阴两虚	95	0	2	0	0
合计	200	1650	2	74	41

注：甲亢，甲状腺功能亢进；甲减，甲状腺功能减退；亚甲亢，亚临床甲状腺功能亢进；亚甲减，亚临床甲状腺功能减退

2.6.4 不同证型的甲状腺激素水平分布差异 不同证型 HT 患者的 TGAb、TPOAb 指标水平差异无统计学意义 (TGAb: $\chi^2 = 3.833$, $P = 0.574$; TPOAb: $\chi^2 = 5.365$, $P = 0.373$)，不同证型 FT3、FT4、TSH 指标水平差异有统计学意义 (FT3: $\chi^2 = 20.157$, $P < 0.001$; FT4: $\chi^2 = 14.485$, $P = 0.013$; TSH: $\chi^2 = 24.985$, $P < 0.001$)，表明不同证型 HT 患者的 TGAb、TPOAb 指标水平分布无显著差异，FT3、FT4、TSH 指标水平分布有显著差异。进而运用两两比较的秩和检验法对差异有统计学意义的 FT3、FT4、TSH 指标进行不同证型间的比较，结

果显示脾肾阳虚与气阴两虚证型比较 FT3、FT4、TSH 指标水平差异均有统计学意义, 痰瘀互结与气阴两虚比较 TSH 指标水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其余各证型间比较 FT3、FT4、TSH 指标水平差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。因此, 脾肾阳虚证 FT3、FT4 指标水平显著低于气阴两虚证型 FT3、FT4 指标水平, 脾肾阳虚和痰瘀互结证型 TSH 指标水平显著高于气阴两虚证型 TSH 指标水平。

3 讨论

本研究结果显示, HT 主要证型为脾肾阳虚、痰瘀互结、肝郁脾虚、痰气郁结、肝郁气滞、气阴两虚, 其中脾肾阳虚证频数最高, 而且前 10 个频数最高的症状中神疲乏力、食欲减退、苔薄白、畏寒肢冷、腰膝酸软、颜面四肢浮肿均为脾肾阳虚证的表现, 提示脾肾阳虚与 HT 发病关系密切。另据相关研究表明, 脾虚、肾虚与机体免疫功能密切相关^[6-18], 而 HT 作为器官特异性自身免疫疾病, 其发病与自身的免疫能力密切相关, 故脾虚、肾虚病机要素与本病密切相关。证候要素以实性居多, 主要为痰凝、气滞、血瘀和火热, 虚性要素主要为阳虚、气虚和阴虚。提示痰凝、气滞、血瘀、火热是导致 HT 发病的主要病因, 久病由实致虚, 可见气虚、阳虚、阴虚等虚候或虚实夹杂之证。另从得出的 4 类症状聚类证型看, 除脾肾阳虚证外, 均为虚实夹杂证, 提示在 HT 实际发病过程中, 其病因病机表现为复杂性、多样性, 临床诊疗时要综合各因素判定证候和标本虚实病机。

文献中所用方剂以补益剂、和解剂、祛痰剂、清热剂、温里剂为主, 代表方剂柴胡疏肝散、逍遥散、二陈汤、生脉散、阳和汤、加味逍遥散、肾气丸重在疏肝解郁、养血健脾、益气养阴、补肾助阳、温经散寒、燥湿化痰、清热化痰, 其功用与主要证型和证候病机要素相合。常用药物为补虚、清热、活血化瘀、化痰止咳平喘、理气类中药。使用频次较高的 51 味中药组成 6 个聚类方, 其主治证候可分为 3 大类: 以气滞血瘀痰凝、肝郁化火为主的实证, 以脾肾阳虚、肝肾阴虚为主的虚证, 以脾虚痰凝、痰瘀互结、气阴两虚、痰火郁结为主的虚实夹杂证。因此, 临床遣方用药既要把握气滞、痰凝、血瘀、火热为主的实性病机要素, 又要注意虚实夹杂的病机特点, 组方上既要疏肝理气、活血化瘀、清热泻火, 又要温补脾肾、滋补肝肾、益气养

阴, 对症加减, 标本兼治。

不同证型患者年龄、性别、甲状腺功能、甲状腺激素指标水平分布结果显示, 男女发病比例 1:6.65, 女性发病明显较男性多, 其中肝郁气滞证型女性发病显著高于男性。脾肾阳虚、痰瘀互结和肝郁脾虚证型主要表现为甲状腺功能减退, 气阴两虚证型主要表现为甲状腺功能亢进, 痰气郁结证型甲状腺功能分布无差异。HT 早期以实证居多, 多由气滞痰凝壅结于颈前而发病, 表现为痰气郁结证; 随着病情迁延, 正邪相争必然耗气伤阴而致气阴两虚, 表现出发热、好动、精神亢奋等甲状腺功能亢进的阳热体征, 因此, 甲状腺功能亢进多表现为气阴两虚证; 后期虽邪气渐衰, 但身体正气及脏腑生理功能已受损, 阴损及阳进而出现畏寒肢冷、神疲乏力、食欲减退、面肢浮肿等阳虚之象, 表现为甲状腺功能减退, 因此, 甲状腺功能减退多表现为脾肾阳虚、痰瘀互结、肝郁脾虚证。而对于收集的病例资料中肝郁气滞证无有关甲状腺功能病例分布, 可能由于早期肝郁气滞证的患者甲状腺激素 FT3、FT4、TSH 指标水平没有变化, 尚未发生甲状腺功能改变。不同证型分布与 TPOAb、TGAb 指标水平无关, 与 FT3、FT4、TSH 指标水平相关, 其中脾肾阳虚证型 FT3、FT4 指标水平显著低于气阴两虚证型, 脾肾阳虚和痰瘀互结证型 TSH 指标水平显著高于气阴两虚证型, 表明 FT3、FT4 指标水平越高, TSH 指标水平越低, 多表现为气阴两虚证型, 这与上述的证型分布与甲状腺功能关系统计结果相符, 气阴两虚证型表现为甲状腺功能亢进, 脾肾两虚和痰瘀互结证型表现为甲状腺功能减退。

本研究尽可能地从多个数据库收集相关文献、进行标准化整理、运用数种数理统计方法系统分析了 HT 的方证规律, 从大样本、规范化、数理化 3 个特点得出证型与性别、年龄和甲状腺功能的关系, 但并未发现证型与甲状腺自身抗体滴度明显相关。HT 是严重影响人们健康和生活的难治性常见病, 有关其证型规范化、方药筛选、证型与自身抗体关系、证型和方药分子机制尚需要进一步研究。

参考文献

- [1] 陈志敏, 邵迎新. 桥本甲状腺炎的中西医治疗研究进展 [J]. 中医药导报, 2011, 8(8): 9-11.
- [2] AHMED R, AL-SHAikh S, AKHTAR M. Hashimoto thyroiditis: a century later [J]. Adv Anat Pathol, 2012, 19(3): 181-186.
- [3] MCLEOD DS, COOPER DS. The incidence and preva-

- lence of thyroid autoimmunity [J]. Endocrine, 2012, 42 (2): 252-265.
- [5] 苏蕊,王永森.沧州市桥本甲状腺炎患病率和知晓率的调查[J].中华保健医学杂志,2017,19(1):43-45.
- [6] 侯常春,刘忠慧,王洋,等.天津市不同水碘地区成人碘营养状况及甲状腺相关疾病患病率研究[J].中国预防医学杂志,2015,16(11):839-842.
- [7] 雷亚莉,鲍婷,王婷,等.成都地区居民甲状腺功能状况调查[J].川北医学院学报,2017,32(2):276-279.
- [8] 石晓静,殷佩浩.桥本甲状腺炎的治疗研究进展[J].世界中西医结合杂志,2014,9(10):1142-1144.
- [9] 张敏,张毅.桥本甲状腺炎中医证候要素规律初步研究[J].辽宁中医杂志,2013,40(8):1646-1647.
- [10] 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[J].中华内科杂志,2008,47(9):784-788.

- [11] 国家技术监督局.中医临床诊疗术语:证候部分[S].北京:中国标准出版社,1997.
- [12] 朱文锋.中医诊断学[M].北京:中国中医药出版社,2002.
- [13] 李振吉.中医药常用名词术语辞典[M].北京:中国中医药出版社,2001.
- [14] 邓中甲.方剂学[M].北京:中国中医药出版社,2003.
- [15] 高学敏.中药学[M].北京:中国中医药出版社,2007.
- [16] 赵国平.中医药大辞典[M].上海:上海科学技术出版社,2005.
- [17] 王明明,郁晓维.脾虚证免疫学研究[J].吉林中医药,2011,31(11):1035-1037.
- [18] 陈学习,张英杰,李美霞,等.脾虚证与免疫系统关系研究概况与思考[J].中国当代医药,2010,17(34):6-8.
- [19] 陈金妍,杨飞.肾阳虚证免疫研究进展[J].陕西中医,2016,37(6):763-764.

Literature Study on Syndrome Distribution and Prescription Rule of Hashimoto's Thyroiditis Treated by Traditional Chinese Medicine

SI Fuchun, SONG Xuejie

(1. Henan Provincial Key Laboratory of Prescription-Syndrome Signal Transduction of Traditional Chinese Medicine, Henan University of Traditional Chinese Medicine/International Joint Laboratory of Prescription-Syndrome Signal Transduction of Traditional Chinese Medicine in Henan Province, Zhengzhou 450046; 2. Henan University of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To study the rules of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome distribution, prescriptions in the treatment of Hashimoto's thyroiditis based on syndrome differentiation. **Methods** Literature of TCM treating Hashimoto's thyroiditis in China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang, VIP, SinoMed, PubMed from January 1, 1979 to June 30, 2017 were searched and collected. The TCM syndrome differentiation, prescriptions in the treatment of Hashimoto's thyroiditis, as well as the relationship between different syndrome and age, gender, thyroid function and thyroid clinical indexes were analyzed. **Results** A total of 32 TCM syndromes were counted in Hashimoto's thyroiditis. Among them, syndrome of spleen and kidney yang deficiency, stagnation of phlegm and blood stasis, liver qi stagnation and spleen deficiency, stagnation of phlegm and qi, liver depression and qi stagnation, deficiency of qi and yin were the main syndromes of Hashimoto's thyroiditis; 469 prescriptions were counted, among which 212 were set formulas, mainly involved in tonifying formula, harmonizing formula, phlegm-removing formula, heat-clearing formula, warming interior formula. 311 kinds of Chinese medicine were involved, among which Chinese medicine of tonifying deficiency, clearing heat, activating blood regulation and removing stasis, removing phlegm, relieving cough and asthma, promoting qi circulation were the most frequently used. 6 clustering prescriptions were achieved through hierarchical cluster analysis methods to 51 counted Chinese medicines, which were applied the following syndromes of Hashimoto's thyroiditis: syndrome of pathogenic fire due to stagnation of liver; syndrome of spleen deficiency and phlegm coagulation, stagnation of phlegm and blood stasis; syndrome of qi and yin deficiency, coagulation of phlegm and fire; syndrome of liver and kidney yin-deficiency; syndrome of spleen and kidney yang-deficiency; syndrome of qi stagnation and blood stasis and phlegm coagulation. There was difference of different syndrome distribution in age, gender, thyroid function, and thyroxine level ($P < 0.05$, $P < 0.0125$, $P < 0.003125$). **Conclusion** Syndrome of spleen and kidney yang-deficiency is the most common syndrome in Hashimoto's thyroiditis patients, followed by syndrome of stagnation of phlegm and blood stasis, syndrome of liver qi stagnation and spleen deficiency. The application of clinical prescription should not only smooth liver and promote qi circulation, activate blood regulation and remove stasis, but also warm and tonify spleen and kidney, tonify qi and yin, modified according to different syndrome, and treating both symptoms and root causes.

Keywords Hashimoto's thyroiditis; syndrome distribution; traditional Chinese medicine therapy; prescription rules

(收稿日期: 2018-07-11; 修回日期: 2018-12-12)

编辑: 柴倩云