

扶正疏肝法治疗甲状腺结节 50 例临床观察

邢丽婧 曾洁 郑敏* 杨宏杰 范朝华 张丹 李昀昊 何燕铭 张强

上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海市甘河路 110 号, 200437

基金项目: 上海市教育委员会科研创新项目 (13ZZ092)

* 通讯作者: sammyzh@126.com, 13564324263

[摘要] 目的 观察扶正疏肝法治疗甲状腺结节的临床疗效。方法 将 100 例甲状腺结节患者随机分为治疗组和对照组各 50 例。两组均要求忌碘饮食, 治疗组同时予扶正疏肝法中药复方每日 1 剂, 分 2 次口服, 连续服用 3 个月。治疗前后评定两组患者中医证候积分、促甲状腺激素 (TSH) 及甲状腺结节大小、结节恶变高危因素积分的变化, 并观察中医证候及结节体积疗效。结果 治疗组、对照组中医证候总有效率分别为 88.0%、18.0%, 结节体积总有效率分别为 64.0% 和 12.0%, 治疗组证候疗效、结节体积疗效明显优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后两组中医证候积分均较治疗前降低, 且治疗组明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前后及两组治疗后 TSH 水平比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后治疗组结节最大径、结节体积、高危因素积分均明显小于本组治疗前及对照组治疗后 ($P < 0.05$); 对照组结节最大径、结节体积均明显大于治疗前 ($P < 0.05$), 高危因素积分治疗前后比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 扶正疏肝法能显著改善甲状腺结节患者中医临床症状, 减小患者甲状腺结节体积并降低结节恶变的高危因素。

[关键词] 甲状腺结节; 扶正疏肝法; 结节体积

A Clinical Observation on Vital Qi-Supporting Liver-Coursing Therapy for 50 Cases of Thyroid Nodule

XING Lijing, ZENG Jie, ZHENG Min, YANG Hongjie, FAN Chaohua, ZHANG Dan, LI Yunhao, HE Yanmin, ZHANG Qiang
(Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of TCM, Shanghai 200437)

ABSTRACT **Objective** To observe the therapeutic effect of vital qi-supporting liver-coursing therapy on thyroid nodule. **Methods** One hundred thyroid nodule patients were randomized into treatment group and control group, with 50 in each. Both groups were asked to avoid iodine diet. The treatment group was added with vital qi-supporting liver-coursing formula one dose daily for 3 months. The Chinese medicine syndrome scores, thyroid stimulating hormone (TSH), nodule size and the high risk factor of malignant transformation were observed before and after treatment in both groups. **Results** The total effective rate of Chinese medicine syndrome was 88.0% and 18.0% in the treatment group and control group respectively, with significant difference between groups ($P < 0.05$). The total effective rate of nodule size was 64.0% and 12.0% in the treatment group and control group respectively, with significant difference between groups ($P < 0.05$). The Chinese medicine syndrome scores were significantly decreased after treatment in both groups, especially in the treatment group ($P < 0.05$). There was no significant difference in TSH within group or between groups ($P > 0.05$). The maximum diameter and size of nodule and high risk factor score was significantly decreased in the treatment group after treatment ($P < 0.05$), with significant difference between groups ($P < 0.05$). The maximum diameter and size of nodule in the control group was significantly increased after treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference in high risk factor score between before and after treatment in the control group ($P > 0.05$). **Conclusion** Vital qi-supporting liver-coursing therapy can obviously relieve the symptoms, reduce nodule size and eliminate the high risk factor of malignant transformation for thyroid nodule.

Keywords thyroid nodule; vital qi-supporting liver-coursing therapy; nodule size

近年来, 甲状腺结节患病率呈现逐年上升的趋势, 大多数甲状腺结节患者早期无明显的临床症状, 只有当结节进一步生长压迫周围组织时, 方可出现如声嘶、呼吸困难、吞咽困难等气道、食道压迫症状。现代医学虽对此病进行了深入研究, 但目前仍缺乏有效且安全的治疗方案。我们运用扶正疏肝法治疗本病, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

收集 2010 年 6 月至 2012 年 10 月在上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院内分泌科住院及门诊收治的甲状腺结节患者 100 例, 采用随机数字表法分为治疗组和对照组各 50 例。治疗组男 8 例, 女 42 例; 单发结节 11 例, 多发结节 39 例; 年龄 39~67

岁,平均(53.25±12.49)岁;病程2~20个月,平均(9.44±6.05)个月。对照组男10例,女40例;单发结节9例,多发结节41例;年龄34~59岁,平均(55.10±10.87)岁;病程2~21个月,平均(11.21±8.17)个月。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断及辨证标准

西医诊断标准:参照《中国甲状腺疾病诊治指南甲状腺结节》^[1]制定。影像学检查:甲状腺B超检查发现甲状腺有1个或以上结节,除外压迫周围器官及恶性肿瘤的可能。症状:结节可随吞咽上下活动,结节无红肿热痛,结节较大时可有颈部牵掣感、呼吸困难等症状。体征:甲状腺检查触及肿块及单侧或双侧甲状腺肿大,其上可扪及1个及以上结节,边界清楚,无压痛,可随吞咽上下活动,无震颤,无血管杂音。甲状腺功能正常。

中医辨证标准:参考《中药新药临床研究指导原则》^[2]制定。主症:颈前发现或可触及肿块,并可随吞咽上下移动,可有颈部不适感、咽部异物感、呼吸不畅甚至呼吸困难,肿块质软不痛。次症:胸闷心悸,烦躁易怒,情绪抑郁,倦怠乏力,失眠多汗。舌脉:舌质红,苔薄白,脉弦。凡满足1项主症,2项及2项以上次症;或2项主症,1项或1项以上次症;或3项主症,若干次症者,均属中医瘰癧肝郁气滞证。

1.3 纳入标准

符合甲状腺结节西医诊断标准及中医辨证标准;年龄18~75岁;签署知情同意书。

1.4 排除标准

临床查体和(或)实验室和(或)细针吸取细胞学等检查提示有恶变可能,建议患者行甲状腺结节切除术及相关后续治疗者;在治疗过程中加服甲状腺激素(左甲状腺素钠或甲状腺素片)者;患者自行要求切除甲状腺结节者;对试验药物过敏者;有严重心、肝、肾等并发症及精神病患者。

2 方法

2.1 治疗方法

两组均要求忌碘饮食。对照组不给药。治疗组给予扶正疏肝法中药处方:黄芪30g,白术10g,夏枯草30g,香附10g,连翘10g等,每日1剂,水煎分两次口服。连续服用3个月。

2.2 观察指标及方法

中医证候积分评定:参照文献^[2]并结合临床拟定。对咽部异物感、呼吸不畅、倦怠乏力、胸闷心悸、

烦躁易怒、失眠多汗等症状,采用半定量等级计分评价方法,按无、轻、中、重分层标准分别计0、1、2、3分。

血清促甲状腺激素(TSH)测定:采用化学发光法。

结节体积测定:采用彩色多普勒血流显像仪(GE公司,VIVID7型,线阵探头,频率10MHz)测定结节最大径、体积大小、恶变高危因素的变化。结节高危因素积分评定:参考文献^[1]中甲状腺超声显示结节恶变特征并结合《甲状腺与甲状旁腺超声影像学》^[3]中的结节高危因素拟定,微小或细沙粒样钙化,结节边界不清、结节内血流信号、低回声结节、血流阻力指数 >0.75 等5个高危因素,分别计2分,有多个危险因素者取其积分总和。

以上指标均于治疗前及治疗3个月后分两次观察。

2.3 疗效判定标准

中医证候疗效判定标准:参照文献^[2]制定。临床痊愈:中医临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 90\%$;显效:中医临床症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$ 但 $<90\%$;有效:中医临床症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$ 但 $<70\%$;无效:中医临床症状、体征无明显改善,甚或加重,证候积分减少 $<30\%$ 。总有效率=(临床痊愈+显效+有效)/总例数 $\times 100\%$

结节体积疗效判定标准:参照文献^[3-4]制定。临床痊愈:结节消失;显效:结节体积缩小50%;有效:结节体积缩小30%~49%;无效:结节体积缩小30%以下。总有效率=(临床痊愈+显效+有效)/总例数 $\times 100\%$

2.4 统计学方法

应用SPSS 16.0软件包处理数据。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组内比较,符合正态分布者用配对 t 检验,不符合正态分布者用非参数检验中两样本Wilcoxon检验;组间比较,符合正态分布用两个独立样本 t 检验,不符合正态分布用非参数检验中两独立样本Mann-Whitney U 检验。计数资料用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 两组患者中医证候疗效比较

表1示,治疗组中医证候疗效总有效率显著高于对照组($P<0.05$)。

表 1 两组患者中医证候疗效比较[例(%)]

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	50	2(4.0)	10(20.0)	32(64.0)	6(12.0)	44(88.0)
对照组	50	0	0	9(18.0)	41(82.0)	9(18.0)

3.2 两组患者结节体积疗效比较

表 2 示,治疗组结节体积疗效总有效率显著高于对照组($P<0.05$)。

表 2 两组患者结节体积疗效比较[例(%)]

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	50	0	17(34.0)	15(30.0)	18(36.0)	32(64.0)
对照组	50	0	3(6.0)	3(6.0)	44(88.0)	6(12.0)

3.3 两组患者治疗前后中医证候积分比较

表 3 示,治疗后治疗组中医证候积分显著低于对照组($P<0.05$)。

表 3 两组患者中医证候积分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	Z 值	P 值
治疗组	50	9.18±2.74	6.18±2.01 [△]	-6.056	<0.001
对照组	50	9.18±2.82	10.38±2.81	-3.622	<0.001

注:与对照组治疗后比较, $\Delta Z = -7.605, P < 0.001$

3.4 两组患者治疗前后 TSH 水平比较

表 4 示,两组患者治疗前后 TSH 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗后组间 TSH 比较,差异亦无统计学意义($P>0.05$)。

表 4 两组患者治疗前后 TSH 水平比较(mIU/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	Z 值	P 值
治疗组	50	2.38±1.58	2.28±1.47 [△]	-1.704	0.088
对照组	50	1.99±1.11	2.15±1.04	-1.550	0.121

注:与对照组治疗后比较, $\Delta Z = -0.028, P = 0.978$

3.5 两组患者治疗前后结节最大径、结节体积比较

表 5 示,治疗组治疗后结节最大径、结节体积明显小于治疗前($P<0.05$);对照组治疗后结节最大径、结节体积明显大于治疗前($P<0.05$)。治疗后治疗组结节最大径结节体积均明显小于对照组($P<0.05$)。

3.6 两组患者治疗前后高危因素积分比较

表 6 示,治疗组治疗后高危因素积分较治疗前

明显降低($P<0.05$);对照组治疗前后高危因素积分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后治疗组高危因素积分明显小于对照组($P<0.05$)。

3.7 不良反应

两组患者治疗前后进行肝肾功能等安全性指标的检测,均未出现异常。

表 6 两组治疗前后高危因素积分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	Z 值	P 值
治疗组	50	4.16±2.01	2.62±1.77 [△]	-5.060	<0.001
对照组	50	3.40±1.95	3.98±1.85	-1.922	0.055

注:与对照组治疗后比较, $\Delta Z = -3.519, P < 0.001$

4 讨论

甲状腺结节相当于中医学的“瘰癧”,又称为瘰癧。目前本病早期西医尚无较好的干预措施,手术治疗副作用较大且患者在心理上较难接受^[5-6]。多年的临床实践,中医药治疗甲状腺结节不仅有着良好治疗效果,同时也能预防其复发,患者也更容易接受药物保守治疗^[7]。中医认为瘰癧是由情志内伤,饮食及水土失宜等病因引起,气滞、痰凝、血瘀壅结颈前为其基本病机,以颈前喉结两旁结块肿大为主要临床特征的疾病。多数医家认为甲状腺结节的主要病机在于肝失疏泄,肝气郁结,应从肝论治,并强调扶助正气治疗甲状腺结节的重要性^[8-10]。本研究主要运用扶正疏肝法治疗瘰癧,方中黄芪益气扶正,白术助黄芪扶正益气,连翘、夏枯草有清热解毒、消肿散结之效,香附乃疏肝理气开郁之常用药,诸药合用共奏扶正疏肝之效。研究结果显示,扶正疏肝法能显著改善甲状腺结节患者的临床症状,减小甲状腺结节的最大径,缩小结节的体积,同时还可降低结节恶变的高危因素评分。此次入组患者病程较短,并无合并甲状腺功能异常,目前研究结果看来,扶正疏肝法对甲状腺功能中 TSH 无明显影响,说明扶正疏肝法治疗甲状腺结节具有一定的安全性,其综合疗效明显优于对照组,也为中医药治疗甲状腺结节提供了诊疗思路。

表 5 两组患者治疗前后结节最大径、结节体积比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	结节最大径(mm)				结节体积(cm^3)			
		治疗前	治疗后	Z 值	P 值	治疗前	治疗后	Z 值	P 值
治疗组	50	11.22±6.75	9.30±5.72 [△]	-3.810	<0.001	0.95±2.14	0.57±0.78*	-2.884	0.004
对照组	50	14.24±9.15	15.34±9.07	-3.084	0.002	1.76±3.43	1.81±3.09	-3.129	0.002

注:与对照组治疗后比较, $\Delta Z = -3.500, P < 0.001$; * $Z = -3.051, P = 0.002$

表 2 化浊解毒方组与模型组 DGAT2 mRNA
表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	DGAT2 mRNA
模型组	6	1
化浊解毒方组	6	0.031 ± 0.009*

注:与模型组比较,* $P < 0.01$

4 讨论

DGAT 是脂肪细胞中控制 TG 合成的限速酶,在细胞甘油酯类的代谢中起着重要作用,使二酰基甘油(DAG)加上脂肪酸酰基形成 TG。DGAT 有 DGAT1 和 DGAT2 两种类型。研究表明,DGAT2 过度表达使组织三酰甘油(TAG)合成增多,过多的 TAG 在胰岛中堆积会对胰岛 β 细胞产生毒性作用,引起继发性的胰岛素分泌障碍,降低了其他组织对胰岛素的敏感性,进而导致糖尿病、肥胖等^[2]。小鼠胰岛素样受体底物-2 基因敲除后,DGAT2 基因上调表达^[7];当用反义核苷酸抑制 DGAT2 表达时,可以明显改善饮食诱导的 IR^[8]。

我们认为糖尿病脂代谢紊乱是因脾虚不能散精,升清降浊失司,水谷精微壅滞,血浊内蕴进而由浊致毒的过程,并于实践中总结出化浊解毒法,临床观察表明化浊解毒颗粒在对抗糖、脂毒性相关 IR 方面疗效确切^[9],清代医家杨栗山谓升降散“盖取僵蚕、蝉蜕,升阳中之清阳;姜黄、大黄,降阴中之浊阴,一升一降,内外通和,而杂气之流毒顿消矣”。化浊解毒方更以黄连清胃肠之热,合大黄为君清热解毒,荡涤浊邪;加柴胡、黄芩为臣清利少阳,泻肝胆而疏理脾胃;白芍柔肝敛阴,辅佐以不伤阴;枳实理气导滞行浊,清半夏降浊合黄连辛开苦降,疏畅中焦,佩兰和胃化浊消脾瘵,干姜辛温以暖中焦,两者相合亦制他药之苦寒。全方共奏化浊解毒、清肝和胃之功。

本实验结果表明,化浊解毒方可下调脂代谢异

常伴 IR 大鼠 FBG、FINS、TG、FFA 水平($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),提示经化浊解毒方治疗后,脂代谢异常伴 IR 大鼠糖代谢及脂代谢均有明显改善;化浊解毒方能显著下调脂代谢异常伴 IR 大鼠肝脏 DGAT2 mRNA 表达($P < 0.01$),化浊解毒方可能通过抑制 DGAT2 mRNA 表达,降低 TG、TC 及 FFA,从而改善 IR。

参考文献

- [1] 齐婷,许樟荣. 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病的研究进展[J]. 国际内分泌代谢杂志,2010,30(6):391-393.
- [2] Stone SJ, Myers HM, Watkins SM, et al. Lipopenia and Skin Barrier Abnormalities in DGAT2-deficient Mice [J]. J Biol Chem,2004,279(12):11767-11776.
- [3] 吴深涛. 糖尿病中医病机新识[J]. 中国中医基础医学杂志,2005,11(11):808-809.
- [4] 吴深涛. 浊毒与糖尿病糖毒性和脂毒性的相关性[J]. 中医杂志,2004,45(9):647-649.
- [5] 吴深涛,闫冬雪. 从浊毒论糖尿病血脂异常之防治[J]. 中华中医药杂志,2009,24(8):1047-1049.
- [6] 周迎生,高妍,李斌,等. 高脂喂养联合链脲佐菌素注射的糖尿病大鼠模型特征[J]. 中国实验动物学报,2005,13(3):154-158.
- [7] Suzuki R, Tobe K, Aoyama M, et al. Expression of DGAT2 in white adipose tissue is regulated by central leptin action[J]. J Biol Chem, 2005,280(5):3331-3337.
- [8] Cheol CS, Savage DB, Kvlkarni A, et al. Suppression of Diacylglycerol Acyltransferase-2 (DGAT2), but Not DGAT1, with Antisense Oligonucleotides Reverses Diet-induced Hepatic Steatosis and Insulin Resistance[J]. J Biol Chem,2007,282(31):22678-22688.
- [9] 吴深涛,武娜杰,张罡,等. 化浊解毒法对 2 型糖尿病葡萄糖毒性作用的临床观察[J]. 天津中医药,2005,22(2):9-12.

(收稿日期:2012-07-16;修回日期:2012-12-01)

[编辑:洪 涛]

(上接第 400 页)

参考文献

- [1] 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——甲状腺结节[J]. 中华内科杂志,2008,47(10):867-868.
- [2] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:233.
- [3] 燕山,詹维伟,周建桥. 甲状腺与甲状旁腺超声影像学[M]. 北京:科学技术文献出版社,2009:48.
- [4] Knobel M, Umezawa ES, Cardia MS, et al. Elevated anti-galactosyl antibody titers in endemic goiter[J]. Thyroid, 1999, 9(5): 493-498.
- [5] 张彬. 甲状腺结节诊治的规范化[J]. 中国耳鼻咽喉头颈

外科,2008,15(6):317-318.

- [6] 杨卫平,邵堂雷,丁家增,等. 双侧结节性甲状腺肿手术切除范围的探讨[J]. 中国实用外科杂志,2007,27(5):403-405.
- [7] 简小兵,戴莲仪. 甲 1 方治疗甲状腺结节临床观察[J]. 中国中医药信息杂志,2004,11(1):72-73.
- [8] 卢秀鸾. 曲竹秋教授治疗瘰疬的临床经验[J]. 天津中医,2000,17(1):3-4.
- [9] 肖秀丽,唐汉钧. 唐汉钧教授治疗甲状腺结节经验撷菁[J]. 天津中医药,2009,26(3):180-181.
- [10] 施佩珍,黄圣光,陈如泉. 试析甲状腺病从痰辨治[J]. 湖北中医杂志,2005,27(3):21-22.

(收稿日期:2012-09-06;修回日期:2012-11-30)

[编辑:王利芬]