

栀子清肝汤对 Graves 病血清促甲状腺素受体抗体的影响^{*}

崔大江 杨渭临 李影娜 田宁艳 傅小平

西安交通大学医学院第二附属医院老年病科 (西安 710004)

【摘要】目的：观察栀子清肝汤对 Graves 病患者血清促甲状腺素受体抗体 (TRAb) 的影响。**方法：**将 62 例 Graves 病患者随机分为单纯规范化治疗组 (GD 单组) 和栀子清肝汤加甲巯咪唑组 (GD 中组)，通过长疗程治疗，观察 TRAb 的阳性率。**结果：**治疗后 GD 中组 TRAb 阳性 7 例，阳性率 22.58%；GD 单组阳性 15 例，阳性率 48.39%，两组有显著性差异 ($P < 0.05$)。**结论：**栀子清肝汤有利于降低 Graves 病的复发。

【关键词】 Graves 病；栀子清肝汤；血清促甲状腺素受体抗体

【中图分类号】 R581.1; R289.3

【文献标志码】 A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.06.006

Effects of Zhiziqinggan decoction on TRAb in patients with graves Cu Da-jiang, Yang Wei-lin, Li Ying-na, Tian Ning-yan, Fu Xiao-ping. Department of Geriatrics, Second Affiliated Hospital of Medical College, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China

【Abstract】 objective: To observe the effects of Zhiziqinggan decoction on the TRAb in patients with Graves. **Methods:** A total of 46 patients with Graves were assigned to MMI (GD single group, 31 patients) or Zhiziqinggan decoction combined with MMI (GD middle group, 31 patients). Positive rate of TRAb were analyzed. **Results:** The positive rate (22.58%, 7/31) of TRAb in GD middle group were declined more than in GD single group (positive rate 48.39%, 15/31). **Conclusion:** Zhiziqinggan decoction is benefit for reducing recurrence of Graves.

【Key words】 Graves disease; Zhiziqinggan decoction; TRAb

Graves 病是一种常见的弥漫性毒性甲状腺肿，占甲状腺功能亢进症发病数的 70% 以上。临床特征为神经兴奋性增强、组织代谢亢进及甲状腺弥漫性肿大，免疫学特征为患者血清检出促甲状腺素受体抗体 (TRAb) 和甲状腺刺激免疫球蛋白，它们在疾病的发生、发展和转归中发挥重要作用^[1]。研究证实，影响抗甲状腺药物治愈率的一个重要因素为 TRAb^[1-3]，经治疗后 TRAb 转阴者较持续阳性者复发率明显降低。在治疗过程中 TRAb 滴度的下降，说明治疗反应较好，同时对 TRAb 的连续监测结果可提供停药最终时机的重要信息。理论上，治疗末期 TRAb 的消失可反映疾病的缓解。本文通

过对 Graves 病患者给予规范化治疗基础上，联合栀子清肝汤治疗，观察对血清中 TRAb 变化的影响，现将结果报告如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

受试者共 62 例，均为我院老年内分泌，普通内分泌门诊和病房已确诊的 Graves 病患者，诊断依据其具有典型的 Graves 病症状，甲状腺 I°、II° 肿大和眼征，结合甲状腺功能 5 项及甲状腺摄碘率确诊，排除亚急性甲状腺炎及桥本甲状腺炎伴甲状腺功能亢进症者，治疗期间严格控制摄碘。研究对象中无影响复发的因素：

* 基金项目：一种自拟方剂降低 Graves 病抗甲状腺药物治疗后复发率的研究 (2013K12-09-01)

①疗程不足；②甲状腺Ⅲ°肿大者；③妊娠与产后因素。

将受试者共 62 例随机性原则平均分为单纯规范化治疗组(口服甲巯咪唑等治疗, GD 单组), 共 31 例(男 7 例, 女 24 例), 年龄 17~62 岁, 平均年龄 (41 ± 4.8) 岁; 栀子清肝汤加用甲巯咪唑组为 GD 中组, 共 31 例(男 6 例, 女 25 例), 年龄 17~79 岁, 平均年龄 (42 ± 4.3) 岁。两组性别, 年龄等经统计学处理无显著差异 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 中医诊断标准

依据国家中医药管理局 1994 年发布的《中医病证诊断疗效标准》中甲状腺功能亢进症肝火亢盛型的诊断依据^[4]: ①具有心烦易怒, 怕热多汗, 多食易饥; ②目突, 手颤, 或有大大便次数多; ③甲状腺肿大, 心悸, 心率等于和大于每分钟 100 次; ④舌质红, 苔黄燥, 脉弦数。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 所有受试者每天给予甲巯咪唑 30mg, 按《中国甲状腺疾病诊治指南》逐渐减量, 直至维持量。GD 中组配合口服栀子清肝汤, (栀子 12g, 丹皮 10g, 柴胡 10g, 白芍 15g, 当归 10g, 川芎 12g, 茯苓 15g, 牛蒡子 8g, 甘草 8g)。每月 10 剂。总疗程 18 个月时停药观察, 监测血清甲状腺功能 5 项与 TRAb。

1.3.2 实验方法 各组均在治疗前后检测患者甲状腺功能 5 项的同时, 留一份血清置于 -20°C 保存待成批检测 TRAb。血清甲状腺功能 5 项均采用化学发光免疫分析法 (GLIA), 测定仪器为美国 DPC 公司生产的 IMMULIFE2000 化学发

光仪。TRAb 采用放射受体分析法 (RRA) 测定, 临床诊断参考值 $S/M > 1.18$ 判为阳性。试剂盒由天津瑞爱金生物科技有限公司提供, 产品注册证号, 津食药监械(准)字 2006 第 2400026 号。

1.4 统计分析

采用 SPSS 11.5 统计软件, 所有测定值用 $\bar{x} \pm s$ 表示, TRAb 阳性率用百分数表示, 均数比较采用 ANOVA 方差分析, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有显著性意义。

2 结果

2.1 治疗前后血清甲状腺功能水平

结果见表 1。治疗前后两组相比较, 甲状腺功能水平无统计学差异。

2.2 血清 TRAb 治疗前后 TRAb 阳性率

GD 单组和 GD 中组 TRAb 阳性率 (%) 在治疗前无统计学差异 ($P > 0.05$), 但在治疗后 GD 中组 TRAb 阳性率显著低于 GD 单组 ($P < 0.05$), 见表 2。

3 讨论

Graves 病是一种自身免疫性疾病, 患者体内免疫系统功能紊乱, 产生的促甲状腺激素受体 (TSHR) 抗体 (TRAb) 是一种甲状腺刺激性抗体 (TSAb), 该抗体与 TSH 受体结合后, 刺激甲状腺, 引起甲状腺激素合成和分泌过多, 导致甲状腺功能亢进。Graves 病目前尚缺特异性的、有效的免疫学的病因治疗。临床上主要是长期应用丙硫氧嘧啶和甲巯咪唑。另外还有甲状腺内局部注射生长抑素或糖皮质激素, 甲状腺内

表 1 治疗前两组患者甲状腺功能水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	$T_4/\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$	$T_3/\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$	$\text{TSH}/\mu\text{IU} \cdot \text{mL}^{-1}$	$\text{FT}_4/\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$	$\text{FT}_3/\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$
GD 中组	31					
治疗前		$219.89 \pm 47.31^*$	$6.01 \pm 2.24^*$	$0.061 \pm 0.017^*$	$49.59 \pm 16.07^*$	$19.59 \pm 11.01^*$
治疗后		$176.01 \pm 38.62^*$	$3.91 \pm 1.14^*$	$4.112 \pm 0.713^*$	$18.11 \pm 2.21^*$	$7.51 \pm 1.08^*$
GD 单组	31					
治疗前		232.76 ± 43.52	6.39 ± 2.19	0.093 ± 0.066	64.01 ± 15.01	23.09 ± 14.19
治疗后		183.81 ± 41.31	4.21 ± 2.01	4.913 ± 0.822	20.23 ± 3.82	8.09 ± 1.91

注: 与 GD 单组比较, $P > 0.05$

(下转 51 页)

3.3 探索差别化的目录管理思路

国家基本药物制度是一项全国统一的制度，在完善国家基本药物目录的同时，应考虑地区经济发展水平和疾病病种的差异，因地制宜，探索地区差别化的目录管理思路，更适应实际用药需求。

【参考文献】

- [1] 覃正碧, 汪志宏, 程刚, 等. 国家基本药物制度的现状及完善对策探讨 [J]. 中国药房, 2008, 19 (14): 1041.
- [2] 张川, 王莉, 袁强, 等. 我国基本药物目录、基本医疗保险

药物目录和 WHO 基本药物目录比较 [J]. 中国循证医学杂志, 2009, 9 (7): 765.

- [3] 孔祥金, 李贞玉. 推行国家基本药物制度过程中的若干问题与对策 [J]. 中国药房, 2010, 21 (16): 1456.
- [4] 赵伟宁, 徐凌忠, 杨平, 等. 国家基本药物制度的现状及完善对策研究 [J]. 中国卫生事业管理, 2011, (9): 664.
- [5] 张涛志, 娄鹏举, 李健, 等. 《WHO 儿童基本药物示范目录》发展历程及对我国的启示 [J]. 中国药房, 2012, 23 (32): 2979.
- [6] 肖爱丽, 井春梅, 鄢琳, 等. 《国家基本药物目录》遴选与调整的思考 [J]. 中国药房, 2010, 21 (12): 1070.

(上接 26 页)

表 2 治疗前后两组血清 TRAb 阳性率比较 (%)

组别	例数	治疗前	治疗后
GD 单组	31	74.19 (23/31)	48.39 (15/31)
GD 中组	31	77.42 (24/31) *	22.58 (7/31) **

注: 与 GD 单组比较 * $P>0.05$, ** $P<0.05$

介入栓塞治疗也在临床应用和观察之中。

TRAb 分为 TSH 受体刺激性抗体 (TSAb)、TSH 刺激阻断性抗体 (TSBA) 和甲状腺生长免疫球蛋白 (TGI) 3 种, 而 TSAb 被认为是引起 Graves 病的主要原因。近来认为, TRAb 是判断停药后能否复发的良好指标^[2]。TRAb 作为 Graves 病最重要的自身抗体和特征性标志物, 可能在 Graves 病的发生发展中起着极其重要的作用。Graves 病患者血清 TRAb 的主要成分是 TSAb, 临床上, 国内外主要通过测定 TRAb 来间接反映 TSAb 的水平。

甲状腺功能亢进症在古典中医著作中称为瘰、瘰气、瘰瘤、瘰囊等。它认为是由于情志内伤, 饮食及水土失宜, 以致气滞、痰凝, 血瘀壅结颈前所引起的, 以颈前喉结两旁肿大为主要临床特征的一类疾病。选择的患者符合气机凝滞, 肝失条达, 最终津液凝聚成痰, 成为肝火亢盛型甲状腺功能亢进症。

在《类证治裁》中记载栀子清肝汤治疗瘰病, 方中柴胡, 芍药疏肝解郁清热, 茯苓、当归、川芎益脾养血治血、栀子、丹皮清泻肝火, 配

合牛蒡子散热利咽消肿。诸药合用而使气郁散, 痰凝消、虚热退、疾病愈。

栀子清肝汤有治疗甲状腺功能亢进症的作用^[5-7], 但在给予甲状腺功能亢进症病人规范化治疗的同时, 配合中药制剂干预该类病人的复发率, 并用可靠的监测指标评估其效果, 目前尚无人报道。本研究结果表明, 长疗程治疗后栀子清肝汤加甲疏咪唑组血清 TRAb 阳性率显著低于单用甲疏咪唑组, 说明该方剂有利于降低 Graves 病的复发, 但需更长时间的随访与观察统计, 特别是治疗前后甲状腺体积的变化, 以便得出令人信服的结论。

【参考文献】

- [1] 胡晓琳, 张海燕. Graves 病患者促甲状腺受体和甲状腺刺激免疫球蛋白水平的变化及临床意义 [J]. 国际放射医学杂志, 2006, 30(6): 350-352.
- [2] 兰玲, 施秉银. 促甲状腺素受体抗体检测的临床意义 [J]. 国外医学内分泌分册, 2005, 25(1): 42-44.
- [3] 郭春雷, 周嘉强, 李闻鹏. 血清 TRAb 测定在 Graves 病复发中的临床意义 [J]. 放射免疫学杂志, 2004, 17(3): 162-164.
- [4] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 45-46.
- [5] 陈钦, 刘小玲, 尤艳. 栀子清肝汤配合针刺治疗甲状腺功能亢进症 115 例疗效观察 [J]. 河北中医, 2006, 28(5): 334-335.
- [6] 许一梅. 甲状腺功能亢进症中医辩证论治 [J]. 苏州医学院学报, 1999, 19(6): 663.
- [7] 焦鹏. 甲亢宁防治甲状腺功能亢进症复发临床研究 [J]. 河北中医, 2008, 30(2): 153.