

本文引用:李兴梅,王燕妮,郝尧.酸甘养阴,软坚散结方治甲亢的临床疗效及其肝保护作用观察[J].湖南中医药大学学报,2017,37(5):540-543.

酸甘养阴,软坚散结方治甲亢的临床疗效及其肝保护作用观察

李兴梅,王燕妮,郝尧*

(榆林市第二医院内分泌科,陕西 榆林 719000)

[摘要] **目的** 探讨酸甘养阴、软坚散结方结合常规治疗甲状腺功能亢进症的临床疗效及其对肝的保护作用。**方法** 对108例确诊患有甲亢合并肝损伤的患者,随机分为他巴唑治疗的对照组与他巴唑加中药汤剂治疗的治疗组,每组各54例。治疗观察两个疗程,每个疗程30 d,观察患者症状改善情况,记录甲状腺激素水平、体质量及肝功能指标治疗前后的变化。**结果** 治疗组与对照组治疗后总有效率分别为94.4%、85.2%,两组间差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后两组患者甲状腺激素指标水平优于治疗前,体质量增加($P<0.05$),肝功能实验室指标优于治疗前($P<0.05$);治疗后两组患者甲状腺激素水平(FT_3 、 FT_4 、TSH)及肝功能(ALT、AST、ALP、TbIL)组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 酸甘化阴,软坚散结方能有效调节甲状腺功能,改善甲亢症状,保护肝功能,与西药他巴唑联合治疗甲亢疗效显著,具有重要临床意义。

[关键词] 甲亢;肝损伤;酸甘养阴;软坚散结;他巴唑

[中图分类号] R289;R581.1

[文献标识码] B

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.05.021

Effect of Suanganhuayin Ruanjiansanjie Formula in Treatment of Hyperthyroidism and its Hepatoprotective Activity

LI Xingmei, WANG Yanni, HAO Yao*

(Department of Endocrinology, Yulin Second Hospital, Yulin, Shanxi 719000, China)

[Abstract] **Objective** To observe Suanganhuayin Ruanjiansanjie formula combined with conventional therapy in treatment of hyperthyroidism, and its hepatoprotective activity. **Methods** The 108 patients with hyperthyroidism combined with liver injury were randomly divided into the control group (administrated with methimazole for two courses) and treatment group (administrated with methimazole and TCM decoction for two courses), 54 cases in each group, one course was for 30 d. Level of thyroid function, body weight, liver function were tested before and after treatment. **Results** The total effective rates of treatment group and control group were 94.4% and 83.3%, respectively, there was statistical difference between two groups ($P<0.05$). The thyroid hormone level and body weight after treatment were higher than that before treatment ($P<0.05$). The liver function indicators after treatment were significantly better than those after treatment ($P<0.05$). After treatment, thyroid hormones levels (FT_3 , FT_4 , TSH) and liver function indicators (ALT, AST, ALP, Tbil4) were statistically significant ($P<0.05$), and treatment group was more efficient in indicator than control group ($P<0.05$). **Conclusion** Suanganhuayin Ruanjiansanjie formula combined with methimazole could significantly regulate the thyroid function, improve the symptoms and recovery liver functions, which has important clinical significance.

[Keywords] hyperthyroidism; liver damage; sour and sweet herbs to nourish Yin; resolving hard lump; methimazole

甲状腺功能亢进症(hyperthyroidism),简称甲亢,特指甲腺的高功能状态引起机体代谢亢进的内分泌疾病的总称^[1]。目前西医治疗甲亢常规主要

予以抗甲状腺药物治疗,放射碘治疗及手术治疗为主。该病还会对肝功能造成损伤,主要是由于甲亢带来的高代谢率与高甲状腺激素引起的^[2],因此在

[收稿日期] 2016-07-27

[基金项目] 延安市科学技术研究发展计划项目(2015-0602)。

[作者简介] 李兴梅,女,本科,主治医师,研究方向:糖尿病诊治。

[通讯作者] *郝尧,男,硕士,副主任医师,E-mail:1351720962@qq.com。

甲亢的治疗中也应注重对肝功能的保护。近年来运用中医辨证诊治甲亢已经积累了丰富成果,中医治疗在降低甲状腺激素,减少甲亢药物并发症^[1],改善肝功能方面都有独到的效用。本研究针对我院108例患者采用酸甘养阴,软坚散结方联合西医传统疗法治疗甲亢,效果较好,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2014年1月~2016年6月本院内分泌科门诊及病房就诊的甲亢患者108例,年龄21~59岁,病程2周~5个月,均已明确诊断为轻度或中度甲亢合并肝功能指标异常。将患者随机分为对照组(西药治疗)与治疗组(西药+中药汤剂)治疗,每组各54例。治疗组男16例,女38例,平均年龄(42.63±8.32)岁,平均病程(3.14±1.21)月;对照组男18例,女36例,平均年龄(44.09±8.41)岁,平均病程(3.55±1.19)月。2组患者在年龄、性别、病程等一般资料差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《实用内科学》^[4]中关于甲亢合并肝损伤的临床表现:(1)盗汗、乏力、食欲亢进伴消瘦、心烦易怒、心率加快、甲状腺区肿大、突眼征等;(2)实验室检查甲状腺激素指标异常,其中血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3) >6.41 pmol/L,游离甲状腺素(FT_4) >25 pmol/L,血清促甲状腺素(TSH) <0.4 mIU/L;(3)实验室检查肝功能丙氨酸氨基转移酶(ALT) >43 U/L,门冬氨酸氨基转移酶(AST) >40 U/L,碱性磷酸酶(ALP) >110 U/L, γ -转氨酶(γ -GT) >50 U/L,总胆红素($Tbil$) >20 μ mol/L;(4)发现肝区肿大,黄疸。具有上述一项或以上可诊断为肝功能异常。

1.2.2 中医诊断标准 符合《中药新药临床研究指导原则》^[5]中相关标准。中医辨证属于肝郁火旺证,主症:颈前肿大、体热多汗、眼球突出、手指颤抖;次症:面红、目赤、焦躁易怒、大便频、体虚乏力;舌脉:舌体红、舌苔黄薄少津,脉弦细。

1.3 纳入标准

有独立行为能力,症状符合西医甲状腺功能亢进诊断标准且实验室检测肝功能指标异常患者;病情属于轻、中等级别;症状符合中医关于甲亢的辨证标准;知情并自愿参加本实验患者。

1.4 排除标准

具有严重肝损伤,各种急、慢性肝炎患者;甲状腺肿大明显压迫邻近组织器官患者;婴幼儿患者;妊娠期或哺乳期妇女;甲亢合并有心血管、脑血管疾病,肝肾、造血功能异常患者;精神疾病患者。

1.5 治疗方法

对照组在常规护肝治疗前提下予以口服抗甲状腺药物他巴唑(北京市燕京药业,国药准字H11020440,5 mg/片),10 mg/次,3次/d,餐后温水送服,甲状腺激素水平恢复正常后减量,每2~4周减量1次,每次减量5 mg,直到每天5~10 mg;治疗过程中,患者心率过快则予以普萘洛尔片(国药集团金石制药有限公司,10 mg/片)10 mg/次,3次/d,餐后温水送服控制心率。治疗组服用他巴唑方法和剂量与对照组一致,在此基础上口服中药汤剂治疗,随兼症用药加减,每日1剂,早晚2次服用。中药组方:柴胡20 g,夏枯草20 g,乌梅15 g,生地黄10 g,炒栀子15 g,五味子12 g,白芍12 g,玄参20 g,麦冬10 g,浙贝母15 g,莲子10 g,炙甘草10 g。兼症用药:甲状腺肿大严重加牡蛎10 g,木瓜10 g;烦热加剧加牡丹皮10 g,桑叶10 g;腹泻便溏加茯苓15 g,薏苡仁10 g;突眼严重加枸杞15 g,菊花10 g。治疗持续2个疗程,单个疗程为30 d。

1.6 疗效判定标准

每4周记录1次患者临床相关症状及体征,每月进行1次相关理化检查,用药过程中记录患者不良反应。根据文献^[5]制定疗效判定标准:(1)临床治愈:患者甲亢症状、体征消失,心率正常,体质量恢复病前状态,突眼症减轻,甲状腺激素指标 $FT_3<6.4$ pmol/L、 $FT_4<25$ pmol/L、 $TSH>0.5$ mIU/L;(2)显效:主要症状、体征明显改善,心率基本正常,体质量恢复,突眼症状减轻, $FT_3<6.8$ pmol/L、 $FT_4<28$ pmol/L、 $TSH>0.4$ mIU/L,水平基本正常;(3)有效:主要症状、体征有所改善,心率减慢,体质量有所恢复, $FT_3<7.2$ pmol/L、 $FT_4<32$ pmol/L、 $TSH>0.3$ mIU/L,水平有所改善;(4)无效:患者甲亢症状、体质量、突眼症治疗前后无改善,甲状腺及肝功能指标改善不足20%。

总有效率=(临床治愈+有效+显效)/总病例数 \times 100%

1.7 观察指标

疗效观察指标:(1)临床甲亢症状、体征、体质量变化,总有效率对比;(2)2个疗程前后患者甲状腺

激素实验室指标;(3)2个疗程前后患者肝功能指标ALT、AST、ALP、 γ -GT、TbiL水平变化;(4)患者中医证候改善情况。

1.8 统计学方法

运用SPSS 19.0统计学软件进行统计分析。计量资料用“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,组间对比用Ridit分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗组与对照组总有效率分别为94.4%和85.2%,Ridit分析差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组患者治疗后疗效比较 [例(%)]

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	54	23	19	9	3	94.4*
对照组	54	21	15	10	8	85.2

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

2.2 两组患者FT₃、FT₄、TSH及体质量比较

治疗后两组体质量均高于治疗前,组间差别无显著性差异($P>0.05$),显示两组的高代谢率均有所遏制。两组患者治疗后甲状腺功能均改善,治疗组FT₃、FT₄较对照组低,TSH较对照组高($P<0.05$);治疗后组间比较,治疗组FT₃、FT₄较对照组低,TSH较对照组高,组间对比差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组患者甲状腺实验室指标及体质量比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数		FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)	TSH(mIU/L)	体质量(kg)
治疗组	54	治疗前	13.5 \pm 5.1	34.1 \pm 3.2	0.3 \pm 0.6	54.6 \pm 8.4
		治疗后	3.5 \pm 1.4*#	17.3 \pm 0.7*#	2.1 \pm 1.2*#	59.2 \pm 9.3*
对照组	54	治疗前	13.4 \pm 5.1	33.8 \pm 3.4	0.3 \pm 0.4	54.8 \pm 8.8
		治疗后	4.8 \pm 1.5*	21.5 \pm 0.9*	1.1 \pm 1.1*	60.1 \pm 8.1*

注:与治疗前对比,* $P<0.05$;与对照组治疗后对比,# $P<0.05$ 。

2.3 两组患者肝功能比较

治疗前患者的血清肝功能指标水平均高于正常值,提示有一定程度肝损伤。两组组间比较肝功能指标差异无统计学意义($P>0.05$);经2个疗程治疗,两组患者的血清肝功能指标较治疗前均有所降低,差异有统计学意义($P<0.05$),治疗后治疗组ALT、AST、ALP、TbiL改善效果优于对照组($P<0.05$),两组的血清 γ -GT水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

2.4 两组患者治疗过程中不良反应发生率

治疗组治疗过程中出现肝功能损害患者2例,皮疹1例,腹泻2例;对照组治疗过程出现白细胞下降患者1例,肝功能损害患者1例,均症状较轻,组间对比无统计学差异($P>0.05$)。

表3 两组患者治疗前后肝功能比较 ($\bar{x}\pm s$)

项目	治疗组(n=54)		对照组(n=54)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ALT(U/L)	93.4 \pm 31.1	27.5 \pm 8.5*#	96.1 \pm 31.5	26.5 \pm 12.2*
AST(U/L)	88.4 \pm 24.5	28.9 \pm 9.0*#	85.5 \pm 20.7	40.8 \pm 11.9*
ALP(U/L)	197.6 \pm 31.4	105.2 \pm 26.3*#	205.3 \pm 28.7	133.1 \pm 33.2*
γ -GT(U/L)	68.2 \pm 18.4	41.0 \pm 14.7*	72.1 \pm 15.8	51.1 \pm 21.0*
TbiL(μ mol/L)	35.4 \pm 11.5	16.8 \pm 9.8*#	38.8 \pm 13.1	34.1 \pm 13.0*

注:与治疗前对比,* $P<0.05$;与对照组治疗后对比,# $P<0.05$ 。

3 讨论

甲亢发病的主要特征是血液中甲状腺激素升高,整体代谢亢进、系统兴奋度升高、免疫系统异常。甲亢损害肝功能时常造成肝功能指标异常、可见肝区肿大、黄疸甚至肝硬化等^[4],其功能受损会增加治疗的难度。甲亢造成的肝损伤主要有以下几个特征:(1)高基础代谢率导致肝脏供氧不足。甲亢引起肝脏负荷增大,具体表现为细胞氧化反应增强,耗氧量增加,但肝周血管扩张引起血流量相对不足,由此造成缺氧状态,严重会造成肝小叶部分坏死使ALT升高;(2)高代谢引起的肝细胞营养供应缺失。由于机体的高代谢状态消耗大量糖分,蛋白质等营养物质,肝脏营养不足,机能下降,肝内胆淤积;(3)甲状腺激素毒性作用导致肝酶活性下降。由于肝脏与甲状腺激素代谢、转化紧密相关,血清中甲状腺激素过高,T₃、T₄降解后与葡萄糖醛酸结合并通过胆汁排泄,从而抑制了葡萄糖醛酸转移酶活性,而正常的胆红素代谢受阻,直接造成肝脏毒性作用;(4)免疫系统紊乱影响肝功能。甲亢是全身性疾病,甲亢期间免疫功能也会受到影响,其中T细胞功能异常会导致胆汁性肝硬化;(5)甲亢使肝脏合成甲状腺结合球蛋白(TBG)减少,导致FT₃、FT₄增加,加重肝负担;(6)甲亢使患者不同程度的并发症如心衰、休克、感染等,均影响肝脏微循环功能,造成肝脏瘀血,严重者肝小叶中央区坏死,最终演变为结节性肝硬化^[6]。

甲亢合并肝损伤的常规治疗主要是针对原发病及并发症,主要有抗甲状腺药物治疗如他巴唑及甲基硫氧嘧啶,如黄疸严重则加用甾体激素类药物减轻症状。放射碘治疗,有研究将碘用于治疗Graves病,

碘用量随病情进行而加减,可与强的松类药物配合使用。护肝治疗除了传统的护肝药如联苯双酯、五味子素、消炎利胆片等,还可酌情给予患者葡萄糖、氨基酸等能量补充剂及维生素补充剂。目前临床上仍缺乏能从根本上预防和改善甲亢合并肝损伤患者的药物。因此,积极研究寻找治疗甲亢合并肝损伤有效的方法和药物是医学界亟待解决的问题。

甲亢在我传统医学上归属于“瘰疬”的范畴,主因情志抑郁、饮食不调、水土失宜等因素引起此病^[7],一般认为情志内伤是发病的内在条件。《诸病源候论·瘰疬候》曰:“瘰者,由忧恚气结所生。”^[8]情志抑郁而使肝气失于疏泄,气滞使痰凝成结,该病之初起多以肝火、气滞、痰凝交阻,一来肝气阻滞失于疏泄进而犯脾,肝郁脾湿,津凝成痰,壅结颈前成病;二来病久火热伤津,致阴虚气损,痰瘀阻结,而阴虚火旺又会损阴耗气,加重病情。由此可见本病治疗关键在于调肝解郁,滋阴降火,软坚化结。

本研究选用方剂中,以酸甘养阴为主,清热去火、软坚散结为辅,二者兼而有之进行治疗。方中柴胡疏肝清热、和表解里;栀子泻火除烦、导热下行;夏枯草清肝泻火,亦有软坚散结之功;三药合用为君,有疏肝泻火兼软坚散结之功效。乌梅、五味子、白芍为酸性,酸肝滋阴、敛肝养肝,配以甘性的麦冬、莲子配伍意在养阴生津而为臣;酸味药有补肝、敛肝之功,甘味药可养胃缓肝。两者合用一敛一润,可资助五脏之阴,又可生阴化血、调肝缓急^[9];玄参、浙贝母、郁金三味药可清热除烦、滋阴散结为佐,加之甘草有调和诸药之功为使。纵观全方,疏肝不忘养肝调胃,滋阴理气同时化痰散结,调和五脏,辨证施治随兼症加减用药,故取得良好效果。

本研究结果表明,药物治疗可改善病症,而加上中药汤剂更可调和身体机能,特别是针对这种累及全身系统的疾病,更能发挥药物效用,产生协同效应,治疗疾病效果明显。在不良反应方面,治疗组不良反应症状与对照组无显著性差异,且症状都比较轻。针对部分患者有大便秘结的症状,方剂中五味子、乌梅、

炙甘草等有收敛作用,避免腹泻进一步加剧。

本研究通过临床试验探讨酸甘养阴,软坚散结法对甲亢的治疗效果及对肝脏的保护作用,证明该方结合西药可有效调节甲状腺功能,改善甲亢症状,并可逆转肝功能损伤,为优化中西医结合治疗甲亢的方案提供了临床依据^[1,10-15]。

参考文献:

- [1] 刘庆阳.滋阴降火散结方治疗初诊 Graves 病临床疗效观察及机制探讨[D].沈阳:辽宁中医药大学,2015.
- [2] 江 艳,李 红,唐丽丽.甲亢导致肝损伤临床相关因素研究[J].昆明医学院学报,2008,(2B):54-57.
- [3] 司富春,宋雪杰.中医治疗甲亢的证候和方药分析研究[J].中华中医药杂志,2013,28(11):3250-3255.
- [4] 陈灏珠,林果为.实用内科学[M].第 13 版.北京:人民卫生出版社,2012:1261-1273.
- [5] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:236-239.
- [6] 陈 轼.甲亢合并肝损的中医分型及临床研究[J].江西中医药,2012,43(1):16-18.
- [7] 陈丽燕.清肝泻火软坚散结法治疗肝火旺盛型甲亢的临床研究[D].济南:山东中医药大学,2011.
- [8] 宋镇星,蒋成友.从肝论治甲亢体会[J].辽宁中医杂志,2004,31(9):751-752.
- [9] 刘春倩,武自力,高福顺,李英杰治疗甲亢经验初探[J].光明中医,2013,28(8):1561-1562.
- [10] 刘照峰,刘美莲,杨亚茹,等.甲亢饮联合他巴唑治疗甲状腺功能亢进症 100 例临床观察[J].时珍国医国药,2015,26(2):404-405.
- [11] 陈大舜.古方今用验案存真(五)[J].湖南中医药大学学报,2010,30(11):40-41.
- [12] 胡方林,易法银,刘仙菊,等.中药内外合治对甲亢患者甲状腺激素及心电图的影响[J].湖南中医药大学学报,2008,28(5):56-58.
- [13] 王 剑,马瑞莲.中西医结合治疗甲亢的疗效观察[J].中医药导报,2014,20(3):99-100.
- [14] 陈兰玲.通络消癥汤治疗乙型肝炎肝硬化代偿期肝郁脾虚夹瘀证的临床观察[J].湖南中医药大学学报,2015,35(7):43-46.
- [15] 鲁小艳,喻 斌.加味柴胡疏肝散治疗功能性消化不良(肝郁气滞证)临床疗效观察[J].湖南中医药大学学报,2016,36(4):60-63.

(本文编辑 李 杰)