

中医辨证治疗毒性弥漫性甲状腺肿伴糖代谢异常临床研究

徐春叶¹, 王国兴²

1. 德清县人民医院内分泌科, 浙江 德清 313200; 2. 浙江大学附属邵逸夫医院内分泌科, 浙江 杭州 310016

[摘要] 目的: 观察中医辨证治疗毒性弥漫性甲状腺肿 (Graves) 伴糖代谢异常患者的临床疗效。方法: 选取 120 例 Graves 伴糖代谢异常患者作为研究对象, 根据随机数字表法分为对照组和观察组各 60 例。对照组采用常规西医治疗, 观察组采用常规西医联合中医辨证治疗。比较 2 组临床疗效, 比较 2 组治疗前后中医证候积分、血糖相关指标、甲状腺激素指标, 并分析糖化血红蛋白 (HbA1c) 与甲状腺激素的相关性。结果: 观察组治疗总有效率 95.00%, 高于对照组 81.67% ($P < 0.05$)。治疗前, 2 组中医证候积分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 1 个疗程、治疗 2 个疗程, 2 组中医证候积分均降低 ($P < 0.05$), 且观察组低于同期对照组 ($P < 0.05$)。治疗前, 2 组 HbA1c、空腹血糖 (FBG)、餐后 2 h 血糖 (P2hBG) 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 2 组 HbA1c、FBG、P2hBG 水平均下降 ($P < 0.05$), 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前, 2 组血清游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3)、游离甲状腺素 (FT4)、促甲状腺素 (TSH) 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 2 组 FT3、FT4 水平均降低 ($P < 0.05$), 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$), 2 组 TSH 水平均升高 ($P < 0.05$), 且观察组高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后对照组 TSH 与 HbA1c 呈正相关 ($r = 0.263$, $P < 0.001$), 观察组 TSH 与 HbA1c 呈正相关 ($r = 0.035$, $P = 0.006$)。结论: 中医辨证治疗 Graves 伴糖代谢异常, 在提高临床总有效率、改善临床症状的基础上, 能够更好地调节激素水平, 降低血糖值, 且 TSH 的升高会增加糖代谢异常风险。

[关键词] 毒性弥漫性甲状腺肿; 糖代谢异常; 中医辨证治疗; 糖化血红蛋白; 中医证候积分; 甲状腺激素

[中图分类号] R581.1 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2023) 09-0089-05
DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.09.017

Clinical Study on Traditional Chinese Medicine Syndrome Differentiation and Treatment for Diffuse Toxic Goiter Complicated with Abnormal Glucose Metabolism

XU Chunye, WANG Guoxing

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome differentiation and treatment for diffuse toxic goiter (Graves) complicated with abnormal glucose metabolism. **Methods:** A total of 120 cases of patients with Graves disease complicated with abnormal glucose metabolism were selected as the study subjects and divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 60 cases in each group. The control group was treated with routine western medicine, and the observation group was treated with routine western medicine and Chinese medicine syndrome differentiation and treatment. Clinical effects were compared between the two groups. TCM syndrome scores, blood glucose related indexes, and thyroid hormone indexes were compared before and after treatment between the two groups. The correlation

[收稿日期] 2021-08-20
[修回日期] 2023-02-25
[作者简介] 徐春叶 (1985-), 女, 主治医师, E-mail: anjinhug227@163.com。
[通信作者] 王国兴 (1969-), 男, 副主任医师, E-mail: shy138672@163.com。

between hemoglobin A1C (HbA1c) and thyroid hormone was analyzed. **Results:** The total effective rate of treatment was 95.00% in the observation group, higher than that of 81.67% in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of TCM syndrome scores between the two groups ($P > 0.05$); after one and two courses of treatment, TCM syndrome scores in the two groups were decreased ($P < 0.05$), and the scores in the observation group were lower than those in the control group in the same period ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of the levels of HbA1c, fasting blood glucose (FBG), and postprandial 2-hour blood glucose (P2hBG) between the two groups ($P > 0.05$); after treatment, the levels of HbA1c, FBG, and P2hBG in the two groups were decreased ($P < 0.05$), and the three levels in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of the levels of free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), and thyrotropin (TSH) in serum between the two groups ($P > 0.05$); after treatment, the levels of FT3 and FT4 in the two groups were decreased ($P < 0.05$), and the two levels in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$); TSH levels in the two groups were increased ($P < 0.05$), and the TSH level in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, there was a positive correlation between TSH and HbA1c in the control group ($r=0.263$, $P < 0.001$), and the correlation between TSH and HbA1c in the observation group was positive ($r=0.035$, $P=0.006$). **Conclusion:** TCM syndrome differentiation and treatment for Graves disease complicated with abnormal glucose metabolism can better regulate hormone levels and lower blood glucose values on the basis of improving the total clinical effective rates and clinical symptoms. The increase of TSH will increase the risk of abnormal glucose metabolism.

Keywords: Diffuse toxic goiter; Abnormal glucose metabolism; Traditional Chinese medicine syndrome differentiation and treatment; Hemoglobin A1c; Traditional Chinese medicine syndrome scores; Thyroid hormones

毒性弥漫性甲状腺肿(Graves)是一种多因素作用下诱发的甲状腺分泌过多的甲状腺自身免疫性疾病,也是最常见的甲亢类型。在全部甲亢病例中的占比约为85%,男女比例约为1:5。临床典型症状为毒性弥漫性甲状腺肿大及高代谢综合征^[1]。常用的治疗方法包括手术治疗、放射性I治疗和药物治疗,前两者容易引发甲状腺功能减退症和突眼恶化^[2]。Graves 归属于中医瘰病、瘰瘤范畴。其病机在于先天肝肾阴虚,后天情志不遂,脏腑功能失调,治疗应从整体出发,辨证论治^[3]。由于甲状腺激素起着调节糖代谢的重要功能,因此 Graves 患者发生糖代谢异常的概率远高于普通人群^[4]。近年来,随着糖化血红蛋白(HbA1c)检测技术的进步使得其在糖代谢异常临床检测中的应用越来越广泛。本研究旨在采用中

医辨证对 Graves 伴糖代谢异常患者展开治疗,分析其对 HbA1c 的影响,为 Graves 伴糖代谢异常的中医诊疗规范提供更多参考,报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《甲状腺功能亢进症基层诊疗指南(2019年)》^[5]中 Graves 的诊断标准。①甲状腺毒症导致的机体高代谢状态和体征;②甲状腺肿大呈弥漫性、对称性(彩超和体检触诊证实),少数患者甲状腺可无肿大;③血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)增高,促甲状腺素(TSH)减低;④眼球突出和其他浸润性眼征;⑤胫前黏液性水肿;⑥TSH受体抗体(TRAb)、TSH受体刺激性抗体(TSAb)、甲状腺过氧化酶抗体(TPOAb)阳性。以上标准中,①②③项为诊断必备条件,

④⑤⑥项为诊断辅助条件。糖代谢异常诊断标准为 Graves 患者血糖升高达到糖尿病确诊标准或糖耐量减低确诊标准, Graves 控制后糖代谢异常明显好转。

1.2 辨证标准 依据《甲状腺功能亢进症病证结合诊疗指南(2021-01-20)》^[6]、《中医内科学》^[7]中瘰疬病的分型标准。气阴两虚型:主症为颈大眼突,心悸怔忡,倦怠无力,消瘦;次症为手颤,腰膝酸软,失眠多梦。心肝火旺型:主症为颈前肿大,心悸,头昏目眩,胸胁胀痛,口苦舌痛;次症为恶热多汗,口渴多饮,神疲健忘。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准;无严重的重要脏器疾病;依从性较好,能够接受中医药物治疗;患者均知晓本研究内容,自愿参与本研究。

1.4 排除标准 巨大甲状腺压迫邻近器官者;存在甲亢危象;过敏体质;合并精神疾病、严重视听障碍。

1.5 一般资料 选取2020年7月—2021年6月德清县人民医院内分泌科门诊收治的120例 Graves 伴糖代谢异常患者作为研究对象,根据随机数字表法分为对照组和观察组各60例。对照组男13例,女47例;年龄32~61岁,平均(39.74±5.74)岁;病程1.5~6年,平均(4.71±1.34)年;合并症:高血压11例,高血脂9例,乳腺增生10例。观察组男11例,女49例;年龄30~64岁,平均(39.77±4.28)岁;病程2~6年,平均(4.70±1.56)年;合并症:高血压8例,高血脂12例,乳腺增生11例。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 采用常规西药治疗。口服甲巯咪唑片[默克制药(江苏)有限公司,批准文号J20171078,规格:50片/盒],每天30mg;若心率 >90 次/min,则给予琥珀酸美托洛尔缓释片(瑞典阿斯利康制药有限公司,批准文号J20150044,规格:47.5mg/片)晨服,每天1片,恢复后即停药。

2.2 观察组 在对照组基础上联合中医辨证治疗。气阴两虚型给予平心化癭汤治疗。处方:丹参、茯苓各25g,沙参20g,麦冬、人参、玄参各15g,五味子、枸杞子各10g。心肝火旺型给予丹栀逍遥散治疗。处方:牡丹皮25g,栀子20g,生牡蛎、夏枯草、浙贝母、玄参各15g,茯苓、白术各10g,甘草、柴胡各9g。每天1剂,水煎取汁250mL,早晚

各服用1次。

2组均以2周为1个疗程,连续治疗2个疗程。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效。②中医证候积分。比较治疗前、治疗1个疗程、治疗2个疗程2组中医证候积分。包括颈大眼突、心悸怔忡、倦怠无力、头昏目眩、腰膝酸软、失眠多梦、恶热多汗、神疲健忘、口渴多饮、心悸、手颤等症状,根据严重程度由无到重分别计0、1、2、3分,总分0~33分,分数越高,表示症状越严重。③血糖相关指标。分别于治疗前后,取2组空腹及餐后2h外周静脉血3mL,采用免疫比浊法检测2组HbA1c,采用葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖(P2hBG)水平。④甲状腺激素指标。分别于治疗前后,采集2组外周静脉血3mL,采用放射免疫法检测血清FT3、FT4、TSH水平。⑤HbA1c与甲状腺激素相关性分析。采用Pearson相关分析法分析2组血清HbA1c与甲状腺激素FT3、FT4、TSH水平的关系。

3.2 统计学方法 患者涉及的各项临床指标数据经Excel 2020建立数据库,SPSS20.0进行统计学分析。计量资料符合正态分布以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2组间比较采用成组 t 检验,同组治疗前后比较采用配对 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验。相关性分析采用pearson相关分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照参考文献[8]拟定。临床控制:糖尿病“三多一少”表现消失,主要临床症状消失,脉率、心率正常,甲状腺区震颤及血管杂音消失,体质量恢复至发病前,甲状腺肿及突眼明显减轻,激素水平恢复正常,FBG、TSH恢复正常;显效:糖尿病“三多一少”表现基本消失,临床主要症状消失,脉率基本正常,心率改善,甲状腺区震颤及血管杂音消失,体质量接近发病前,甲状腺肿及突眼有所减轻,激素水平基本恢复正常,FBG、TSH接近正常水平;有效:糖尿病“三多一少”表现基本消失,临床症状好转,甲状腺区震颤及血管杂音消失,体质量增加,激素水平有所改善,FBG和TSH好转;无效:症状无改善,体质量、激素等无变化。总有效率=(临床控制+显效+有效)例数/总例

数 $\times 100\%$ 。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。观察组治疗总有效率95.00%，高于对照组81.67% ($P < 0.05$)。

表1 2组临床疗效比较						例(%)
组别	例数	临床控制	显效	有效	无效	总有效
观察组	60	12(20.00)	31(51.67)	14(23.33)	3(5.00)	57(95.00)
对照组	60	7(11.67)	27(45.00)	15(25.00)	11(18.33)	49(81.67)
χ^2 值						3.962
P 值						0.047

4.3 2组治疗前、治疗1个疗程、治疗2个疗程中医证候积分比较 见表2。治疗前，2组中医证候积分比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；治疗1个疗程、治疗2个疗程，2组中医证候积分均降低 ($P < 0.05$)，且观察组低于同期对照组 ($P < 0.05$)。

4.4 2组治疗前后HbA1c、FBG、P2hBG水平比较 见表3。治疗前，2组HbA1c、FBG、P2hBG水

平比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；治疗后，2组HbA1c、FBG、P2hBG水平均下降 ($P < 0.05$)，且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。

4.5 2组治疗前后血清FT3、FT4、TSH水平比较 见表4。治疗前，2组血清FT3、FT4、TSH水平比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；治疗后，2组血清FT3、FT4水平均降低 ($P < 0.05$)，且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)，2组血清TSH水平均升高 ($P < 0.05$)，且观察组高于对照组 ($P < 0.05$)。

表2 2组治疗前、治疗1个疗程、治疗2个疗程中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$)					分
组别	例数	治疗前	治疗1个疗程	治疗2个疗程	
观察组	60	25.66 $\pm$ 6.72	15.26 $\pm$ 4.88 ^①	12.41 $\pm$ 4.07 ^①	
对照组	60	25.70 $\pm$ 5.84	18.90 $\pm$ 5.21 ^①	15.79 $\pm$ 4.64 ^①	
t 值		0.035	3.950	4.242	
P 值		0.973	<0.001	<0.001	

注：①与本组治疗前比较， $P < 0.05$

表3 2组治疗前后HbA1c、FBG、P2hBG水平比较($\bar{x} \pm s$)							
组别	例数	HbA1c(%)		FBG(mmol/L)		P2hBG(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	60	10.30 $\pm$ 3.41	8.62 $\pm$ 1.65 ^①	10.38 $\pm$ 2.79	7.57 $\pm$ 1.57 ^①	15.35 $\pm$ 3.13	9.26 $\pm$ 2.47 ^①
对照组	60	10.23 $\pm$ 2.88	9.37 $\pm$ 1.74 ^①	10.42 $\pm$ 3.06	8.76 $\pm$ 2.12 ^①	15.28 $\pm$ 3.77	12.98 $\pm$ 3.51 ^①
t 值		0.121	2.423	0.075	3.494	0.111	6.714
P 值		0.904	0.017	0.941	0.001	0.912	<0.001

注：①与本组治疗前比较， $P < 0.05$

表4 2组治疗前后血清FT3、FT4、TSH水平比较($\bar{x} \pm s$)							
组别	例数	FT3(mmol/L)		FT4(mmol/L)		TSH(mIU/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	60	3.15 $\pm$ 0.88	1.35 $\pm$ 0.22 ^①	296.28 $\pm$ 77.24	156.83 $\pm$ 28.04 ^①	0.90 $\pm$ 0.31	3.38 $\pm$ 1.24 ^①
对照组	60	3.21 $\pm$ 0.60	1.60 $\pm$ 0.39 ^①	306.15 $\pm$ 87.31	197.17 $\pm$ 27.98 ^①	0.99 $\pm$ 0.27	2.85 $\pm$ 0.83 ^①
t 值		0.463	4.325	0.656	7.888	1.696	2.751
P 值		0.663	<0.001	0.513	<0.001	0.093	0.007

注：①与本组治疗前比较， $P < 0.05$

4.6 2组治疗后HbA1c与甲状腺功能的相关性分析 Pearson相关分析显示，治疗后，对照组FT3、FT4与HbA1c不具备相关性 ($r=0.087$ 、 0.023 ， $P=0.149$ 、 0.707)，TSH与HbA1c呈正相关 ($r=0.263$ ， $P < 0.001$)；观察组FT3、FT4与HbA1c不具备相关性 ($r=0.021$ 、 0.004 ， $P=0.103$ 、 0.826)，TSH与HbA1c呈正相关 ($r=0.035$ ， $P=0.006$)。

5 讨论

Graves患者常伴糖代谢异常，目前主流理论认为是Graves患者体内甲状腺激素水平远超生理剂量，从而对胰岛素产生强大的拮抗作用，同时甲状腺激素能够促进肠道吸收葡萄糖，因此Graves病患者易发生血糖升高并发糖尿病。若能及时控制Graves病情，即使不应用降糖药，患者血糖水平也

能自行恢复至正常水平^[9]。也有学说认为糖尿病的发生是原发性的,与 Graves 并无直接联系,其发病机制可能是遗传因素导致,Graves 和糖尿病的致病基因可能存在于一条染色体上,从而可作为连锁基因遗传给后代^[10]。Graves 伴糖代谢异常患者由于临床表现相互重叠、相互影响,病情往往比单一病种更严重,因此一旦确诊需要在治疗 Graves 同时控糖^[11]。

Graves 可归属于中医瘰病范畴。主要由先天素体阴亏的内因,及后天情志失调、水土不宜等外因共同作用而诱发。其病位在颈前,与脾、肾、肝、心等关系密切。肝气乘脾,脾失运化,气滞痰凝,血瘀壅结于颈前形成瘰瘤^[12]。瘰病时日长久则伤及肝阴,而出现手颤。阴虚炎症者可有甲亢危象^[13]。由于此病患者病机杂多、病程绵延,中医临床多采用辨证分型疗法。根据本研究纳入的病例临床特点,分为气阴两虚型和心肝火旺型,前者以益气养阴为原则,后者则以清肝泻火为主。本研究结果显示,观察组临床总有效率高于对照组,治疗后中医证候积分总分低于对照组,提示中医辨证治疗 Graves 伴糖代谢异常有更好的临床疗效,对于减轻各类临床症状效果更佳。本研究针对气阴两虚型患者给予平心化瘰汤,由于此类患者阴虚更明显,治以益阴消瘰,兼以补气,并安神定志,使得情志顺畅,病本得治。方中的四参(丹参、沙参、人参、玄参),丹参活血补血通络,沙参养阴清肺,人参补脾养胃、健运中气,玄参凉血滋阴、解毒泻火。《药性论》载:茯苓开胃,止呕逆,善安心神。麦冬、五味子取生脉散之意,以补益降敛肺气,则天气得降,地气乃能上腾,故万物得生^[14]。针对心肝火旺型给予丹栀逍遥散,方中牡丹皮活血散瘀、清热凉血,栀子除烦泻火,夏枯草散瘰结气,浙贝母开郁下气化痰,茯苓健脾化痰、宁心安神,白术健脾化痰,与柴胡合用利于脾运化恢复。

本研究结果显示,治疗后观察组 HbA1c、FBG、P2hBG、FT3、FT4 低于对照组, TSH 高于对照组,提示常规西药联合中医辨证治疗可更好地调节甲状腺激素水平,其控糖效果亦更佳。分析原因可能是中医辨证治疗从不同患者疾病分型出发,以整体为原则,与常规西药联用继而发挥叠加及协同作用,不仅有效调节 Graves 伴糖代谢异常的甲状腺激素水平,还显著降低了血糖水平。通过相关分析发现,治疗后,对照组和观察组 FT3、FT4 均与 HbA1c 不

具备相关性,而 TSH 与 HbA1c 均呈正相关。有研究显示,高 TSH 水平的患者 HbA1c 升高风险是正常 TSH 水平患者的 1.147 倍, TSH 的升高可促进 2 型糖尿病的进展及提高心脑血管并发症风险^[15]。

综上所述,采用中医辨证治疗 Graves 病伴糖代谢异常,可以有效提高患者临床疗效,改善各种临床症状,并且能在调节甲状腺激素水平的同时降低血糖水平。此外,需要意识到,高 TSH 水平与 HbA1c 呈正相关,因此宜早期对高 TSH 患者进行干涉以避免或延缓糖尿病的发生及大血管并发症的发生发展。

[参考文献]

- [1] 许晨,蒋晓红,华飞,等.新诊断2型糖尿病患者血清总胆汁酸水平与糖脂代谢的相关性研究[J].中国糖尿病杂志,2020,28(2):15-19.
- [2] 王旭同.肥胖及脂代谢紊乱对老年糖尿病患者心血管疾病发生情况的影响[J].实用糖尿病杂志,2019,15(1):41-42.
- [3] 冯晓晶,杨燕怡,方奕元,等.糖化血红蛋白和空腹血糖筛查体检人群血糖状态的差异性分析[J].中华预防医学杂志,2021,55(6):6-8.
- [4] 刘茜,王菊梅,董林,等.糖化血红蛋白联合空腹血糖检测在甲状腺功能亢进伴糖代谢异常患者中的诊断价值[J].中国糖尿病杂志,2018,26(2):107-111.
- [5] 中华医学会,中华医学杂志社,中华医学会全科医学分会,等.甲状腺功能亢进症基层诊疗指南(2019年)[J].中华全科医师杂志,2019,18(12):1118-1128.
- [6] 中国医师协会中西医结合医师分会内分泌与代谢病学专业委员会.甲状腺功能亢进症中西医结合诊疗指南(2021-01-20)[J].世界中医药,2021,16(2):193-196.
- [7] 周仲瑛.中医内科学[M].2版.北京:中国中医药出版社,2007:297-304.
- [8] 刘德林.中医辨证治疗甲状腺功能亢进症的疗效评价研究[J].中国中医基础医学杂志,2014,20(7):951-953.
- [9] 赵正历,冯玉俊,耿建林,等.利拉鲁肽和格列美脲对胰岛素泵强化效果欠佳2型糖尿病患者疗效的临床研究[J].中华保健医学杂志,2019,21(5):430-432.
- [10] 廖为保,刘怀珍,邹慧.柴芍二至散治疗 Graves 病临床观察[J].安徽中医药大学学报,2019,16(5):77-79.
- [11] 徐光标,胡克增.中医辨证联合常规西药治疗糖尿病肾病患者的疗效及对患者血清学指标的影响[J].辽宁中医杂志,2019,46(2):356-359.
- [12] 王美子,杨宇峰,石岩.中医瘰病的古文献研究[J].江苏中医药,2018,50(12):78-81.
- [13] 黄学阳,刘大晟,林鸿国,等.从病因病机探析瘰病的中医防治[J].中国中医基础医学杂志,2020,26(4):46-48.
- [14] 李景,周旭升,李江敏子,等.当归六黄汤合消瘰丸加减治疗阴虚火旺型 Graves 病 20 例临床观察[J].北京中医药,2019,38(8):78-80.
- [15] 冯皓月,岳仁宋,刘天一,等.从少阴厥阴合病论治甲亢四肢震颤[J].江苏中医药,2020,52(1):62-64.

(责任编辑:钟志敏)