

栀子清肝汤加减方联合甲巯咪唑治疗甲状腺功能亢进症临床研究

王荣正

浙江中医药大学附属温岭中医院内分泌科, 浙江 温岭 317500

[摘要] 目的: 观察栀子清肝汤加减方联合甲巯咪唑治疗甲状腺功能亢进症的临床疗效。方法: 回顾性选取 2019 年 1 月—2022 年 6 月浙江中医药大学附属温岭中医院收治的甲状腺功能亢进症患者 120 例, 根据治疗方法不同分为对照组与观察组各 60 例。对照组给予甲巯咪唑片治疗, 观察组给予栀子清肝汤加减方联合甲巯咪唑治疗, 2 组均治疗 2 个月。比较 2 组治疗前后中医证候积分、甲状腺功能指标、生活质量, 并评估 2 组临床疗效及不良反应发生情况。结果: 观察组总有效率为 95.00%, 高于对照组 83.33% ($P < 0.05$)。治疗 2 个月后, 观察组中医证候积分及血清游离三碘甲腺原氨酸 (FT3) 和游离甲状腺素 (FT4) 水平均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 促甲状腺激素 (TSH) 水平与简明健康状况调查问卷 (SF-36) 量表各维度评分及总分均升高 ($P < 0.05$); 观察组治疗后中医证候积分及血清 FT3、FT4 水平均低于对照组 ($P < 0.05$), 简明健康状况调查问卷 (SF-36) 量表各维度评分及总分均高于对照组 ($P < 0.05$), 但 2 组治疗后 TSH 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。2 组不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 栀子清肝汤加减方联合甲巯咪唑治疗甲状腺功能亢进症疗效显著, 能够改善患者甲状腺功能, 提高生活质量, 安全性较高。

[关键词] 甲状腺功能亢进症; 栀子清肝汤; 甲巯咪唑; 甲状腺功能; 生活质量

[中图分类号] R581 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 21-0008-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.21.002

Clinical Study on Modified Zhizi Qinggan Decoction Combined with Methimazole for Hyperthyroidism

WANG Rongzheng

Department of Endocrinology, Wenling Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University, Wenling Zhejiang 317500, China

Abstract: **Objective:** To observe the effect of modified Zhizi Qinggan Decoction combined with Methimazole for hyperthyroidism. **Methods:** A total of 120 cases of patients who had hyperthyroidism and admitted to Wenling Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University from January 2019 to June 2022 were retrospectively selected and divided into the control group and the observation group according to different treatment methods, with 60 cases in each group. The control group was treated with Methimazole Tablets, and the observation group was treated with modified Zhizi Qinggan Decoction and Methimazole. Both groups were treated for two months. Traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores, indicators of thyroid function, and quality of life were compared between the two groups before and after treatment. Clinical effects and the incidence of adverse reactions were evaluated. **Results:** The total effective rate was 95.00% in the observation group, higher than that of 83.33% in the control group ($P < 0.05$). After two months of treatment, TCM syndrome scores and the levels of free triiodothyronine (FT3) and free thyroxine (FT4) in serum in the observation group were

[收稿日期] 2023-04-17

[修回日期] 2023-08-23

[作者简介] 王荣正 (1989-), 男, 主治中医师, E-mail: 290637581@qq.com。

decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of thyroid stimulating hormone (TSH), the scores of various dimensions and the total score of the Short Form Health Survey Questionnaire (SF-36) were increased ($P < 0.05$); TCM syndrome scores and the levels of FT3 and FT4 in serum in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$), and the scores of various dimensions and total score of SF-36 in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$); there was no significant difference being found in the comparison of TSH levels between the two groups ($P > 0.05$). There was no significant difference being found in the comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Modified Zhizi Qinggan Decoction combined with Methimazole has significant curative effects in the treatment of hyperthyroidism, and can improve thyroid function and quality of life with high safety.

Keywords: Hyperthyroidism; Zhizi Qinggan Decoction; Methimazole; Thyroid function; Quality of life

甲状腺功能亢进症(简称甲亢)是常见内分泌系统疾病,由于甲状腺素(T4)产生过多,使患者出现突眼、高代谢、心跳过速、焦虑、失眠等症状,严重者可诱发甲状腺危象,严重影响患者生活及健康^[1-3]。西医主要以抗甲状腺药物治疗为主,其中甲硫咪唑为一线治疗药物,能抑制甲状腺激素合成,但临床发现其治疗周期较长,可诱发肝损害、粒细胞减少等不良反应,且部分患者应用疗效不佳^[4-6]。中医将甲亢归属于瘰病、瘰气范畴,临床多见于心肝火旺证,以疏肝解郁、清肝泻火为治疗原则。栀子清肝汤出自《外科正宗》,有疏肝理气、凉血清热、泻火消肿之功效。本研究采用栀子清肝汤加减方联合甲硫咪唑治疗心肝火旺型甲亢,观察其临床疗效,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参照文献[7]中甲亢的诊断标准拟定。患者有甲亢体征、症状;血清甲状腺浓度升高,促甲状腺素(TSH)水平降低;B超或者触诊显示甲状腺肿大;伴有眼球突出或者其他相关浸润性眼征;伴有胫前黏液性水肿;甲状腺TSH受体抗体阳性。前3项为诊断必要条件,其余为辅助条件。

1.2 辨证标准 参照文献[8]中心肝火旺证的辨证标准拟定。主症:颈前肿大,头晕目眩,目胀多泪,心悸不宁,烦躁易怒,手指震颤,口苦舌痛;次症:多食消瘦,恶热多汗,少寐多梦,倦怠乏力,口渴多饮;舌脉:舌质红、舌苔薄黄少津,脉弦数。

1.3 纳入标准 符合诊断、辨证标准;年龄18~60岁;患者依从性好,能遵医嘱规律治疗;3个月内未接

受相关治疗;患者及家属知情同意,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 存在甲亢危象、甲状腺炎症;伴有严重肝肾功能不全;处于妊娠期或哺乳期;对本研究药物过敏;临床资料不全。

1.5 一般资料 回顾性选取2019年1月—2022年6月浙江中医药大学附属温岭中医院收治的甲亢患者120例,根据治疗方法不同分为对照组、观察组各60例。对照组男37例,女23例;年龄18~59岁,平均 (42.75 ± 6.02) 岁;病程0.21~5.00年,平均 (3.48 ± 1.55) 年。观察组男38例,女22例;年龄22~60岁,平均 (43.26 ± 5.74) 岁;病程0.25~5.00年,平均 (3.55 ± 1.29) 年。2组一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

治疗期间,所有患者饮食、作息规律,补充足够热量、营养,忌食含碘食物,戒烟、戒酒以及辛辣食品。

2.1 对照组 给予口服甲硫咪唑片(北京市燕京药业有限公司,国药准字H11020440),初始剂量为每次10 mg,每天3次,然后根据病情程度调节剂量为每天15~40 mg,当病情控制后,逐渐减量至每天5~10 mg,连续治疗2个月。

2.2 观察组 在对照组治疗基础上加用栀子清肝汤加减方治疗,处方:柴胡、焦栀子各10 g,白芍、茯苓、当归各9 g,川芎、牡丹皮、牛蒡子各6 g。随症加减:汗多、怕热者加五味子10 g,黄芪12 g,浮小麦15 g;失眠加酸枣仁12 g,柏子仁10 g;手抖加白

蒺藜 10 g, 决明子 12 g; 烦躁加龙胆草、夏枯草各 12 g, 黄芩 10 g; 心悸加远志 10 g。中药加水煎至约 300 mL, 早晚饭后各温服 1 次, 连续治疗 2 个月, 每个周末返院复诊 1 次, 根据患者症状变化加减药物。

密切监测患者甲亢情况, 防止甲状腺危象发生, 必要时及时干预或抢救。治疗期间均不得服用其他与甲亢治疗相关药物。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①中医证候积分。采用症状分级量化表对 2 组治疗前后主症(包括头晕、心悸、烦躁、手指震颤)、次症(多汗、失眠、乏力)进行评估, 按照症状的无、轻、中、重程度分别计 0、2、4、6 分, 将每项得分相加即为中医证候积分^[8]。②甲状腺功能指标。在清晨采集患者空腹静脉血 5 mL, 以离心半径 15 cm, 2 000 r/min 条件离心 10 min, 取上清液, 应用 Ci162000 全自动生化免疫分析仪检测 2 组治疗前后血清 TSH、血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、血清游离甲状腺素(FT4)水平。③生活质量。应用简明健康状况调查问卷(SF-36)量表^[9]评价 2 组治疗前后生活质量, 评价内容包含情感功能、躯体功能、社会功能、角色功能等 4 个维度, 每个维度 0~100 分, 评分越高表明患者生活质量越高。④不良反应。统计 2 组皮疹、呕吐、腹泻、头痛、头晕等不良反应发生情况。

3.2 统计学方法 采用 SPSS26.0 软件处理数据。计数资料用百分比(%)表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料均符合正态分布, 用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 组内比较采用配对样本 t 检验。 $P<0.05$ 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 治疗 2 个月后, 参照文献[8]制定疗效标准。痊愈: 临床症状基本消失, 中医证候积分减少率 $\geq 95\%$, 实验室指标恢复正常; 显效: 临床症状显著改善, $70\%\leq$ 中医证候积分减少率 $<95\%$, 实验室指标基本正常; 有效: 临床症状有所好转,

$30\%\leq$ 中医证候积分减少率 $<70\%$, 实验室指标基本正常; 无效: 上述各指标均无改善或加重, 中医证候积分减少率 $<30\%$ 。中医证候积分减少率=(治疗前中医证候积分-治疗后中医证候积分)/治疗前中医证候积分 $\times 100\%$ 。总有效率=(痊愈+显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

4.2 2 组临床疗效比较 见表 1。观察组总有效率为 95.00%, 高于对照组 83.33%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 2 组临床疗效比较						例(%)
组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	60	26(43.33)	25(41.67)	6(10.00)	3(5.00)	57(95.00) ^①
对照组	60	20(33.33)	18(30.00)	12(20.00)	10(16.67)	50(83.33)

注: ①与对照组比较, $P<0.05$

4.3 2 组治疗前后中医证候积分、甲状腺功能指标比较 见表 2。治疗前, 2 组中医证候积分及血清 TSH、FT3、FT4 水平比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 2 组中医证候积分及血清 FT3、FT4 水平均较治疗前降低($P<0.05$), TSH 水平升高($P<0.05$), 且观察组治疗后中医证候积分及血清 FT3、FT4 水平均低于对照组($P<0.05$), 但 2 组治疗后 TSH 水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。

4.4 2 组治疗前后生活质量比较 见表 3。治疗前, 2 组 SF-36 量表各维度评分和总分比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 2 组 SF-36 量表各维度评分和总分均较治疗前升高($P<0.05$), 观察组 SF-36 量表各维度评分和总分均高于对照组($P<0.05$)。

表 2 2 组治疗前后中医证候积分、甲状腺功能指标比较($\bar{x}\pm s$)						
组别	时间	例数	中医证候积分(分)	TSH(μ U/mL)	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)
观察组	治疗前	60	15.22 $\pm$ 1.88	0.53 $\pm$ 0.18	20.06 $\pm$ 6.87	46.90 $\pm$ 9.37
	治疗后	60	4.12 $\pm$ 0.87 ^{①②}	2.22 $\pm$ 0.99 ^①	6.85 $\pm$ 2.41 ^{①②}	12.52 $\pm$ 3.33 ^{①②}
对照组	治疗前	60	15.13 $\pm$ 2.09	0.52 $\pm$ 0.19	21.01 $\pm$ 8.19	47.83 $\pm$ 10.36
	治疗后	60	5.22 $\pm$ 1.01 ^①	2.19 $\pm$ 0.62 ^①	9.32 $\pm$ 2.44 ^①	18.70 $\pm$ 4.93 ^①

注: ①与本组治疗前比较, $P<0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P<0.05$

表 3 2 组治疗前后生活质量比较($\bar{x}\pm s$)							分
组别	时间	例数	情感功能	躯体功能	社会功能	角色功能	总分
观察组	治疗前	60	59.29 $\pm$ 4.10	54.28 $\pm$ 5.06	59.32 $\pm$ 4.61	58.30 $\pm$ 5.02	60.13 $\pm$ 4.12
	治疗后	60	73.06 $\pm$ 5.66 ^{①②}	69.41 $\pm$ 5.01 ^{①②}	72.67 $\pm$ 6.81 ^{①②}	72.50 $\pm$ 6.05 ^{①②}	70.61 $\pm$ 5.25 ^{①②}
对照组	治疗前	60	60.37 $\pm$ 3.83	53.54 $\pm$ 4.20	60.51 $\pm$ 5.24	58.21 $\pm$ 4.61	60.20 $\pm$ 3.78
	治疗后	60	66.37 $\pm$ 4.50 ^①	63.82 $\pm$ 4.27 ^①	65.28 $\pm$ 5.66 ^①	66.63 $\pm$ 5.11 ^①	65.32 $\pm$ 4.19 ^①

注: ①与本组治疗前比较, $P<0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P<0.05$

4.5 2 组不良反应发生率比较 见表 4。治疗后, 观察组不良反应发生率为 10.00%, 对照组不良反应发生率 11.67%, 2 组比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 4 2 组不良反应发生率比较 例(%)

组 别	例数	皮疹	呕吐	腹泻	头痛	头晕	总发生
观察组	60	1(1.67)	1(1.67)	2(3.33)	1(1.67)	1(1.67)	6(10.00)
对照组	60	1(1.67)	2(3.33)	3(5.00)	1(1.67)	0	7(11.67)

5 讨论

甲亢主要由于 T4 长期、持续作用于神经、心血管, 导致机体兴奋性增高、代谢亢进等表现的一系列临床综合征^[10]。中医认为, 情志内伤是甲亢的重要病因, 患者肝火亢盛、肝气郁结、气血不畅而化火, 火盛血燥结瘰于颈前; 另外, 肝火旺还可伤及心阴, 造成心悸失眠, 治疗以疏肝解郁、清肝泻火为主。栀子清肝汤出自《外科正宗》, 主治少阳经虚弱、肝火风热上攻等疾病, 有疏肝理气、凉血清热、泻火消肿之功效。方中柴胡、焦栀子疏肝解郁、泻火除烦, 牛蒡子疏风散热, 生白芍平抑肝阳, 当归、川芎养血和营, 牡丹皮清热凉血, 茯苓健脾宁心。上述诸药联合, 共奏疏肝解郁、清肝泻火之功效。本研究中, 观察组总有效率高于对照组, 中医证候积分低于对照组, 提示栀子清肝汤加减方联合甲巯咪唑治疗甲亢疗效显著, 能有效缓解患者中医症状。

三碘甲状腺原氨酸(T3)、T4 经甲状腺过氧化物酶催化, 在甲状腺滤泡上皮细胞中合成, 当释放入血之后, 多数 T3、T4 与血清中的甲状腺素结合球蛋白结合, 一部分 T3、T4 处于游离状态, 也就是 FT3、FT4, 当体内 FT3、FT4 长期处于高水平, 可持续激活亲和受体, 使机体处于高度亢奋状态, 诱发一系列临床综合征。治疗 2 个月后, 与对照组比较, 观察组 FT3、FT4 水平均降低, 提示栀子清肝汤加减方联合甲巯咪唑能显著抑制甲状腺高度兴奋状态, 降低垂体-甲状腺轴激活, 使甲状腺激素合成减少。研究发现甲巯咪唑能够通过抑制甲状腺过氧化物酶活性, 阻碍酪氨酸偶联和碘化物氧化, 继而降低 T3、T4 合成速度及 FT3、FT4 水平^[11]。现代药理学证明, 栀子有消肿、保肝利胆等药理活性^[10]; 白芍、牡丹皮有抗炎和保肝作用^[12-13]; 夏枯草能够调节甲状腺功能^[14]。本研究发现观察组 SF-36 量表各维度评分和

总分均较对照组升高, 说明栀子清肝汤加减方联合甲巯咪唑治疗能改善患者长期生活质量。本研究结果显示, 2 组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义, 表明联用栀子清肝汤加减方治疗不会增加西药的不良反应, 安全性较高。

综上所述, 栀子清肝汤加减方联合甲巯咪唑治疗甲亢疗效显著, 能够降低患者 FT3、FT4 水平, 改善甲状腺功能, 提高生活质量。

[参考文献]

- [1] 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(实践版·2019)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(12): 1129-1135.
- [2] 商建人, 任雨芳. 五海瘰癧丸搭配左甲状腺素钠片治疗甲状腺腺瘤临床研究[J]. 新中医, 2022, 54(13): 147-150.
- [3] 王霜, 柳诗全, 韩敏, 等. 加味当归六黄汤搭配甲巯咪唑片治疗阴虚火旺型甲状腺功能亢进症临床研究[J]. 新中医, 2021, 53(7): 23-26.
- [4] 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——甲状腺功能亢进症[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(10): 876-882.
- [5] 张友杰. 甲巯咪唑片搭配柴胡疏肝散加减治疗甲状腺功能亢进症效果观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(30): 3354-3356.
- [6] 李祥霞. 136 例甲巯咪唑不良反应报告分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2011, 9(3): 53-55.
- [7] 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.
- [8] 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: 226-230.
- [9] LINS L, CARVALHO F M. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review[J]. SAGE Open Med, 2016, 4: 2050312116671725.
- [10] 赵静, 段莉莉, 李超. 甲巯咪唑对甲状腺功能亢进症患者甲状腺激素水平及肝功能的影响研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(3): 282-286.
- [11] 王艳南, 刘培培. 栀子清肝汤加减结合针刺疗法治疗初发性甲状腺功能亢进症疗效临床研究[J]. 四川中医, 2022, 40(6): 117-120.
- [12] 张松, 张苗, 侯雪楠, 等. 柴胡-白芍异病同治分子机制的网络药理学分析[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(10): 1200-1210.
- [13] 张欢, 何丽丽. 牡丹皮、赤芍配伍对活血化癥疗效及有效成分的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(7): 13-17.
- [14] 汪晓河, 马明华, 张婧婷, 等. 中药夏枯草药用概况[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(5): 625-632.

(责任编辑: 冯天保, 沈崇坤)