

亚甲康胶囊治疗热毒壅盛型亚急性甲状腺炎氧化应激状态临床研究

连琯¹, 史晓伟¹, 裴文丽¹, 刘怡¹, 谢卓霖², 樊鹏翔², 马如龙², 张定华¹

1. 甘肃省中医院内分泌科, 甘肃 兰州 730050; 2. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730030

[摘要] 目的: 观察院内制剂亚甲康胶囊对亚急性甲状腺炎急性期(热毒壅盛型)患者的治疗作用及对氧化应激状态的影响。方法: 将符合纳入标准的68例患者采用随机数字表法分为2组各34例, 治疗组予亚甲康胶囊治疗, 对照组予强的松治疗。2组均治疗2月, 于治疗前后检测生化指标, 统计中医证候积分。结果: 2组均能有效降低亚急性甲状腺炎患者中医证候积分, 降低血白细胞(WBC)和血沉(ESR), 改善甲状腺功能促甲状腺激素(TSH)、三碘甲腺原氨酸(T_3)、甲状腺素(T_4), 差异均有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.05$); 且治疗组优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 2组均能够降低氧化指标丙二醛(MDA), 升高抗氧化指标超氧化物歧化酶(SOD), 差异均有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.05$), 且治疗组优于对照组($P < 0.05$)。结论: 亚甲康胶囊治疗亚急性甲状腺炎急性期(热毒壅盛型)疗效确切, 其作用机制可能是降低了患者氧化应激水平, 提高了机体抗氧化应激能力。

[关键词] 亚急性甲状腺炎; 氧化应激; 热毒壅盛型; 亚甲康胶囊; 血白细胞(WBC); 促甲状腺激素(TSH); 氧化指标丙二醛(MDA); 超氧化物歧化酶(SOD)

[中图分类号] R581.4 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415(2018)03-0091-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.03.025

Clinical Study of Yajiakang Capsules for Oxidative Stress Status in Subacute Thyroiditis of Heat-toxin Congestion and Excessiveness Type

LIAN Guan, SHI Xiaowei, PEI Wenli, LIU Yi, XIE Zhuolin,

FAN Pengxiang, MA Rulong, ZHANG Dinghua

Abstract: Objective: To observe the therapeutic effects of the nosocomial preparation namely Yajiakang capsules treating patients with subacute thyroiditis in acute stage(heat-toxin congestion and excessiveness type) and its influence on oxidative stress status. Methods: Divided 68 cases of patients in accordance with the inclusion criteria into two groups randomly, 34 cases in each group. The treatment group was given Yajiakang capsules for treatment, while the control group was given prednisone for treatment. Both groups were treated for 2 months, detected the biochemical indexes before and after treatment, and statistically analyzed Chinese medicine syndrome scores. Results: Both groups could effectively decrease Chinese medicine syndrome scores, reduced white blood cells(WBC) and erythrocyte sedimentation rate(ESR), and improved thyroid function, thyroid stimulating hormone(TSH), triiodothyronine(T_3) and thyroxine(T_4) of patients with subacute thyroiditis, differences being significant($P < 0.01$, $P < 0.05$); and the treatment groups was better than the control group, difference being significant($P < 0.05$). Both groups could decrease the oxidation index malondialdehyde(MDA), and increase the anti-oxidation index superoxide dismutase(SOD), differences being significant($P < 0.01$, $P < 0.05$), and the treatment groups was better than the control group($P < 0.05$). Conclusion: Yajiakang capsules has definite clinical effect in treating subacute thyroiditis in acute stage(heat-toxin congestion and excessiveness type), and its functional mechanism may be reducing the oxidative stress levels of patients and enhancing the anti-oxidative stress function of body.

Keywords: Subacute thyroiditis; Oxidative stress; Heat-toxin congestion and excessiveness type; Yajiakang capsules; White blood cell(WBC); Thyroid stimulating hormone(TSH); Oxidation index alondialdehyde(MDA); Superoxide dismutase(SOD)

[收稿日期] 2017-06-21

[基金项目] 甘肃省中医药管理局科研立项课题(GZK-2016-37)

[作者简介] 连琯(1975-), 男, 主治医师, 研究方向: 中西医结合防治内分泌疾病。

[通信作者] 张定华, E-mail: zhangdinghua2010@sina.com

亚急性甲状腺炎(subacute thyroiditis, SAT)简称亚甲炎，是一种临床常见的甲状腺疾病，发病机制尚不明确，普遍认为与病毒感染和免疫失衡相关。激素治疗起效快，但临床存在不良反应，患者依存性差，且由于使用不规律，导致病情反复，严重影响工作和学习。本研究团队长期致力于SAT的中医药临床疗效与机制研究，认为SAT分为急性期和缓解期两个阶段，急性期的主要证型为热毒壅盛型，采用清热解毒、化痰散结、理气止痛法治疗，在此理论指导下优化筛选的中药组方亚甲康已以胶囊形式被批准为院内制剂(批准文号：甘药制字Z20140014)在全省调配使用。经前期研究表明，亚甲康能够改善SAT患者临床症状，调节甲状腺功能，但具体机制尚不明确^[1]。有研究认为，亚甲炎患者的氧化应激水平显著增高，并存在着抗氧化能力下降^[2]的情况，本研究旨在通过观察亚甲康胶囊对SAT急性期(热毒壅盛型)患者生化指标及氧化应激状态的影响，进一步阐明亚甲康胶囊治疗SAT的作用机制。

1 临床资料

1.1 诊断标准 (1)西医诊断标准：参照《中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺炎》^[3]：①起病前可有上呼吸道病毒感染史。②甲状腺肿大伴疼痛，触痛明显，可有放射性疼痛，局部无红肿，可呈弥漫性肿，亦可呈结节性肿。③多有咽痛、头痛、畏寒、乏力、多汗，或有颈部压迫感，声音嘶哑。④初起可有心动过速、怕热、出汗、性情急躁等甲亢临床表现。⑤红细胞沉降率增快，甲状腺¹³¹I摄取率明显降低，初期血清三碘甲腺原氨酸(T₃)、甲状腺素(T₄)、甲状腺球蛋白(Tg)值升高，后期逐渐恢复正常，个别患者可发展为甲减。⑥用肾上腺皮质激素治疗，能使症状、体征迅速缓解。(2)证候辨证标准：参照国家中医药管理局医政司局发布的《24个专业105个病种中医诊疗方案》^[4]中“瘿痛(亚急性甲状腺炎)热毒壅盛型”：甲状腺肿大疼痛、压痛，甚者牵扯至头胸，局部发热，或咽痛，或吞咽疼痛，或发热，或心悸、烦躁易怒、出汗、消瘦、肢体震颤，伴口干，或口苦，或恶风，舌红、苔黄，脉数。

1.2 纳入标准 符合西医诊断标准和中医证候条件；年龄20~60岁，无性别限制；已应用糖皮质激素治疗无效者，在完全停药2周后可纳入。签署知情同意书，自愿作受试对象，保证遵从本临床研究规定

要求。

1.3 排除标准 有严重肝、肾功能不全，癌症、结核，心、脑血管疾病等其他严重疾病的患者；孕妇、哺乳期妇女；有精神疾病者；有病毒性肝炎、肝硬化、消化性溃疡活动期、胃肠术后等相关胃肠疾病者；既往患有类风湿性关节炎、风湿性关节炎、骨性关节炎、痛风等疾病需要在治疗期间使用非甾体抗炎药或糖皮质激素治疗者；持续高烧在39℃以上者；过敏体质及对多种药物过敏者。

1.4 脱落、剔除标准 接受本方案治疗期间患者病情发生变化需要退出者；治疗期间患者自行服用止疼药、退烧药，或其他任何影响本研究的药物者；患者主动撤回知情同意书者；治疗期间患者有严重胃肠不适反应者。

1.5 一般资料 选取本院内分泌科2016年6月—2017年6月期间就诊且符合纳入标准的68例热毒壅盛型SAT患者，并签署知情同意书(所有患者入组均符合希波克拉底誓言与医学伦理学要求，伦理号：2016-037-01)。采用随机数字表法分为2组各34例，治疗组男4例，女30例；年龄21~52岁，平均(31.43±7.82)岁；病程1~36天，平均(14.34±11.81)天。对照组男5例，女29例；年龄20~52岁，平均(32.63±7.33)岁；病程1~35天，平均(16.68±12.62)天。2组性别、年龄、病程比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

2 治疗方法

2.1 治疗组 予亚甲康胶囊(由本院制剂中心提供，批准文号：甘药制字Z20140014，批号：20150708，规格：每瓶45粒)，每次3粒，每天3次，饭后口服。

2.2 对照组 予以强的松片(浙江仙琚制药股份有限公司提供，批号：160337，规格：每片5mg，每瓶100片)，每次20~30mg，每天1次，早餐后顿服，持续用药1~2周，甚者延至4~8周，待症状缓解，逐渐减少药量，共用6~8周。

2组均治疗2月，于治疗前后检测生化指标，统计中医证候积分。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①治疗前后中医证候积分：患者的主要症状包括22个，其中瘿肿、瘿痛、发热、体倦乏力、烦躁易怒、心慌、睡眠差、汗出、耳鸣、健忘

11个症状按无、轻、中、重评分，分别记0、2、4、6分；肢体颤抖、皮温变化(高或冰冷)、头痛、咽痛、口渴、胁肋不适、大便异常(便秘或便溏或大便次数≥3次/天)、饮食异常(多食易饥或纳差)8个症状按无、有评分，分别记0、2分；舌、苔、脉3个症状记分方法：舌质淡红记0分，异常记2分；舌苔薄白记0分，异常记2分；脉象和缓记0分，异常记2分。于治疗前、治疗后统计。(2)治疗前后血常规、血沉(ESR)、甲状腺功能；(3)治疗前后患者氧化应激状态[丙二醛(MDA)，超氧化物歧化酶(SOD)]。

3.2 统计学方法 采用SPSS18.0统计软件进行处理，计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示，组间比较采用t检验，等级资料采用Ridit分析，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5]制定。临床痊愈：甲状腺恢复正常，中医临床症状、体征消失或基本消失，中医证候积分减少≥90%，血清T₃、T₄、血清游离三碘甲腺原氨酸(FT₃)、血清游离甲状腺(FT₄)、促甲状腺激素(TSH)及血沉(ESR)正常。显效：甲状腺疼痛消失，甲状腺肿减轻I度以上，中医临床症状、体征明显改善，中医证候积分减少≥70%，血清T₃、T₄、FT₃、FT₄、TSH、ESR改善≥70%。有效：甲状腺疼痛明显减轻，甲状

腺肿减轻I度，中医临床症状、体征均有好转，中医证候积分≥30%，血清T₃、T₄、FT₃、FT₄、TSH、ESR改善≥30%。无效：症状、体征以及血清血清T₃、T₄、FT₃、FT₄、TSH、ESR均无明显改善，或较治疗前改善不足30%。总有效率=(临床痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。

4.2 2组治疗前后中医证候积分情况比较 见表1。治疗前，2组中医证候积分情况比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)，具有可比性。治疗后，2组中医证候积分均低于治疗前，差异均有统计学意义($P < 0.05$)；治疗后，2组中医证候积分情况比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组优于对照组。

表1 2组治疗前后中医证候积分情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	34	56±6.93	12±1.42 ^{①②}
对照组	34	56±6.85	28±3.06 ^①

与治疗前比较，① $P < 0.01$ ；与对照组治疗后比较，② $P < 0.05$

4.3 2组各项指标比较 见表2。治疗后，2组WBC、TSH、T₃、T₄、ESR分别与治疗前比较，差异均有统计学意义($P < 0.01$ ， $P < 0.05$)；治疗组WBC、TSH、T₃、T₄、ESR分别与对照组比较，差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 2组各项指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	WBC($\times 10^9/L$)	TSH($\mu U/mL$)	T ₃ (nmol/L)	T ₄ (nmol/L)	ESR(mm/1h)
治疗组	34	治疗前	8.81±2.57	0.05±0.03	11.17±2.18	220.68±21.06	56.33±7.44
		治疗后	6.33±1.72 ^{②③}	3.62±0.61 ^{①③}	2.87±1.36 ^{①③}	92.57±9.57 ^{①③}	14.83±6.67 ^{①③}
对照组	34	治疗前	8.96±2.61	0.06±0.03	10.94±2.08	218.74±18.31	55.18±7.63
		治疗后	7.83±2.34 ^②	1.67±0.24 ^②	4.39±1.14 ^②	88.22±10.36 ^②	21.25±8.51 ^①

与治疗前比较，① $P < 0.01$ ，② $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，③ $P < 0.05$

4.4 2组治疗前后氧化应激状态情况比较 见表3。治疗后，2组MDA、SOD分别与治疗前比较，差异均有统计学意义($P < 0.01$ ， $P < 0.05$)；治疗组MDA、SOD分别与对照组比较，差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

5 讨论

SAT是一种临床较多见的甲状腺疾病，虽然为自愈性疾病，但因临床具有高热、颈部疼痛等症状，患者常常无法忍受，或早期被误诊为感冒、咽炎、扁桃体炎等疾病治疗无效而来就诊。SAT与以上疾病发病

表3 2组治疗前后氧化应激状态情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	n	MDA(nmol/mL)	SOD(U/mL)
治疗组	治疗前	34	5.2±1.1	107.7±13.2
	治疗后		4.7±0.7 ^{②③}	113.2±10.1 ^{①③}
对照组	治疗前	34	5.3±0.8	108.9±14.2
	治疗后		5.0±0.8 ^②	110.4±9.3 ^②

与治疗前比较，① $P < 0.01$ ，② $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，③ $P < 0.05$

的共同之处可能都存在病毒感染，同时SAT又可能存在自身免疫异常的问题^[6]，即便如此，到目前为止，

SAT的发病机制仍然不清楚。氧化应激是机体在某些有害物质刺激作用下,活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)和活性氮自由基(Reactive Nitrogen Species, RNS)产生过多,超出机体对氧化物的清除能力,或由于机体内源性抗氧化保护能力下降,最终导致体内氧化与抗氧化作用失衡和组织氧化损伤^[7]。越来越多的研究认为,氧化应激与Graves病、桥本氏甲状腺炎、Graves眼病、甲状腺癌等甲状腺疾病关系密切^[8~11]。我国学者于2014年首次报道了SAT发病中氧化应激状态的改变情况,为研究SAT的发病机制和药物干预机制提供了新思路^[2]。本研究结果表明,SAT急性期MDA升高,SOD降低,提示患者氧化应激被激活,氧化与抗氧化的平衡状态被打破,氧化能力增加,抗氧化能力减弱,导致甲状腺组织受损。但是,氧化应激反应后的组织损伤机制尚待进一步研究。

中医学并无SAT病名,但根据其发病部位,症状和体征可将其归属瘿瘤、瘿肿、瘿病等范畴,2011年国家中医药管理局将其正式命名为“瘿痛”^[4]。我们认为,SAT可分为急性期和缓解期两个阶段,急性期的主要证型为热毒壅盛,采用清热解毒、化痰散结、理气止痛法治疗。在此理论指导下所生产的院内制剂亚甲康胶囊由大青叶、夏枯草、延胡索、浙贝母、桔梗等药物组成。大青叶清热解毒,《本草纲目》云:“主热毒痢,黄疸,喉痹,丹毒。”夏枯草清热解毒,清肝泻火,消肿散结,《本草通玄》载:“夏枯草,补养厥阴血脉,又能疏通结气。”延胡索行气止痛,《本草求真》载:“延胡索,无论是血是气,积而不散者,服此力能通达,以其性温,则于气血能行能畅,味辛则于气血能润能散,所以理一身上下诸痛。”桔梗清热解毒,利咽止痛,载药上行。《珍珠囊》载:“疗咽喉痛,利肺气,治鼻塞。”现代药理研究表明,大青叶、夏枯草具有抗病毒、抑菌的作用^[12~14];延胡索具有镇痛、镇静的作用^[15];浙贝母、桔梗具有祛痰、抗炎的作用^[16~17]。近年来,药理研究还表明,夏枯草黄酮、桔梗多糖及浙贝母多糖具有较好的抗氧化应激作用,对氧化损伤具有保护效益。本研究结果表明,经亚甲康胶囊治疗后SAT急性期患者MDA降低,SOD升高,提示患者氧化应激被抑制,氧化与抗氧化的平衡状态重新恢复,氧化能力降低,抗氧化能力增强,甲状腺组织受损得以抑制。

本研究结果还表明,亚甲康胶囊能够改善患者临床证候,调节甲状腺功能,同时,还能够减低血沉与白细胞这两个疗效指标。有研究者认为,甲状腺疾病发病过程中,甲状腺功能亢进时诱发氧化应激,减退时抑制氧化应激^[18]。SAT急性期会出现一过性甲状腺功能亢进,持续时间约为1.5~2月。我们猜想,亚甲康胶囊治疗SAT急性期的作用机制可能是通过调节患者甲状腺功能,从而抑制氧化应激状态,恢复氧化与抗氧化平衡而实现的。当然,SAT为自限性疾病,胰岛功能本身存在由甲亢期到甲减期,再到正常的一个变化过程。因此,对于自愈的SAT患者甲状腺功能和同期氧化应激水平的动态检测可进一步明确SAT患者甲状腺功能和氧化应激的相关性,阐明药物的作用机制。

[参考文献]

- [1] 张定华,史晓伟. 亚甲康加减治疗亚急性甲状腺炎46例[J]. 西部中医药, 2012, 25(10): 88~90.
- [2] 康健, 冯亚敏, 唐莹, 等. 亚急性甲状腺炎患者氧化应激状态的研究[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2014, 34(3): 349~351.
- [3] 中华医学会内分泌学会《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——甲状腺炎[J]. 中华内科杂志, 2008, 47(9): 784~786.
- [4] 国家中医药管理局医政司. 24个专业105个病种中医诊疗方案[M]. [出版地不详, 出版者不详], 2011: 209~212.
- [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: 226~228.
- [6] Noh JY. Silent thyroiditis and subacute thyroiditis[J]. Nihon Rinsho, 2012, 70(11): 1945~1950.
- [7] Lee J, Giordano S, Zhang J. Autophagy, mitochondria and oxidative stress: cross-talk and redox signalling[J]. Biochem J, 2012, 441(2): 523~540.
- [8] Ademo ēg lu E, Ozbey N, Erbil Y, et al. Determination of oxidative stress in thyroid tissue and plasma of patients with Graves'disease [J]. Eur J Intern Med, 2006, 17 (8): 545~550.
- [9] Lassoued S, Mseddi M, Mnif F, et al. A comparative study of the oxidative profile in Graves'disease, Hashimoto's thyroiditis, and papillary thyroid cancer[J]. Biol Trace Elem Res, 2010, 138(1~3): 107~115.
- [10] Zarkovic M. The role of oxidative stress on the pathogenesis of graves'disease [J]. J Thyroid Res, http://dx.doi.org/10.1155/2012/302537.

- [11] Klubo-Gwiezdinska J, Jensen K, Bauer A, et al. The expression of translocator protein in human thyroid cancer and its role in the response of thyroid cancer cells to oxidative stress[J]. *J Endocrin*, 2012, 214(2): 207–216.
- [12] 崔伟亮, 李慧芬, 刘江亭. 大青叶抗病毒抑菌作用研究进展[J]. 山东中医杂志, 2014, 33(5): 410–411.
- [13] 杨力, 杨志亮, 贾桂云. 夏枯草提取物的抑菌性能研究[J]. 海南师范大学学报: 自然科学版, 2013, 26(1): 51–53.
- [14] 崔体圣, 苗明三. 夏枯草的化学、药理及临床应用探讨[J]. 中医学报, 2014, 29(3): 386–388.
- [15] 余守洋, 杨培润, 罗素元. 延胡索抗阿片类药物成瘾的研究进展[J]. 中草药, 2017, 48(6): 1250–1254.
- [16] 卓诗勤, 张浩, 丁弋娜, 等. 硫熏和鲜切浙贝母的化学成分及其药理作用的比较研究[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(3): 618–621.
- [17] 李盈, 王举涛, 桂双英, 等. 桔梗的化学成分及药理作用研究进展[J]. 食品与药品, 2016, 18(1): 72–75.
- [18] Villanueva I, Alva-Sánchez C, Pacheco-Rosado J. The role of thyroid hormones as inducers of oxidative stress and neurodegeneration[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/218145>.

(责任编辑: 刘淑婷)

眩晕不同中医证候分型颈椎X线表现比较研究

郭爱菊¹, 高明²

1. 河南省中医院放射科, 河南 郑州 450002; 2. 河南省人民医院河南省医学影像中心, 河南 郑州 450003

[摘要] 目的: 探讨眩晕不同中医证候分型颈椎X线摄片的表现。方法: 选取2015年1月—2016年12月在河南省中医院门诊就诊和住院治疗的眩晕症患者200例作为研究对象, 对所有患者进行中医证候分型, 同时为患者提供颈椎五位X线摄片检查, 观察不同证型患者检查结果间的差异性, 比较统计从而推断颈椎X线摄片对于眩晕不同中医证候分型的应用价值。结果: 200例眩晕患者, 痰湿中阻证74例, 占37.00%; 治肝阳上亢证43例, 占21.50%; 气血亏虚证35例, 占17.50%; 肾精不足证29例, 占14.50%; 瘀血阻窍证19例, 占0.95%。其中痰湿中阻证患者经颈椎五位X线摄片检查出现了颈椎生理曲度和稳定性改变、韧带骨化等临床症状, 且椎体骨质及椎间盘退行性改变出现例数最高, 且显著高于其余观察指标出现的次数, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。与其余各组患者相比较, 该类型患者X线特征明显, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 痰湿中阻型眩晕症患者颈椎X线表现具有特征性, 可在一定程度上为医者诊断眩晕提供帮助。

[关键词] 眩晕; 颈椎; X线表现; 中医证候分型

[中图分类号] R441.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 03-0095-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.03.026

Comparative Study of X-ray Manifestation of Cervical Vertebra in Vertigo of Different Chinese Medicine Syndrome Differentiation

GUO Aiju, GAO Ming

Abstract: Objective: To discuss X-ray manifestation of cervical vertebra in vertigo of different Chinese medicine syndrome differentiation. Methods: Selected 200 cases of patients with vertigo admitted into the outpatient department and hospitalization for treatment in He'nan Province Hospital of TCM from January, 2015 to December, 2016. Divided them according to Chinese medicine syndrome differentiation, provided X-ray examination of the fifth cervical vertebra for patients at the same time, and observed the differences of examination results among patients with different Chinese medicine

[收稿日期] 2017-08-05

[基金项目] 河南省中医药科学研究专项课题 (2014ZY02026)

[作者简介] 郭爱菊 (1982-), 女, 主治医师, 研究方向: 眩晕中医证候分型与X线关系。

[通信作者] 高明, E-mail: yangmingrongming@sina.com