夏枯草颗粒联合甲巯咪唑片治疗毒性弥漫性甲状腺肿伴甲状腺功能亢进症患者临床研究

金奕，叶雪卫

温岭市中医院内分泌科，浙江 温岭 317500

［摘要］**目的：**观察夏枯草颗粒联合甲巯咪唑片治疗毒性弥漫性甲状腺肿伴甲状腺功能亢进症患者的疗效及对血清成纤维细胞生长因子21（FGF21）、促甲状腺素受体抗体（TR-Ab）水平的影响。**方法：**选择78例毒性弥漫性甲状腺肿伴甲状腺功能亢进患者为研究对象，随机分为对照组与观察组各39例。对照组接受甲巯咪唑片治疗，观察组在对照组基础上联合夏枯草颗粒治疗。比较2组临床疗效，比较2组治疗前后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）及FGF21、TR-Ab水平。**结果：**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（$P<0.05$），TSH水平升高（$P<0.05$），且观察组FT3、FT4水平低于对照组，TSH水平高于对照组（$P<0.05$）。治疗前，2组血清FGF21、TR-Ab水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组血清FGF21水平升高（$P<0.05$），TR-Ab水平降低（$P<0.05$），且观察组FGF21水平高于对照组（$P<0.05$），TR-Ab水平低于对照组（$P<0.05$）。治疗后，观察组治疗总有效率92.31%，高于对照组76.92%（$P<0.05$）。**结论：**夏枯草颗粒联合甲巯咪唑片治疗毒性弥漫性甲状腺肿伴甲状腺功能亢进，在改善甲状腺功能方面比单用甲巯咪唑更有优势，且可以调节血清FGF21、TR-Ab水平，提高临床疗效。

［关键词］甲状腺功能亢进；毒性弥漫性甲状腺肿；夏枯草颗粒；甲巯咪唑片；成纤维细胞生长因子21；促甲状腺素受体抗体

［中图分类号］R581 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）09-0085-04

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.09.016

Clinical Study on Xiakucao Granules Combined with Thiamazole Tablets for Toxic Diffuse Goiter Complicated with Thyroid Hyperfunction

JIN Yi, YE Xuewei

Abstract：Objective：To observe the curative effect of Xiakucao Granules combined with Thiamazole Tablets for patients with toxic diffuse goiter complicated with thyroid hyperfunction, and its effect on levels of fibroblast growth factor 21 (FGF21) and thyrotropin receptor antibody (TRAb) in serum. **Methods：**A total of 78 cases of patients with toxic diffuse goiter complicated with thyroid hyperfunction were selected as the study subjects and randomly divided into the control group and the observation group, with 39 cases in each group. The control group was treated with Thiamazole Tablets, and the observation group was additionally treated with Xiakucao Granules based on the treatment of the control group. Clinical effects were compared between the two groups. Before and after treatment, the levels of free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), thyroid-stimulating hormone (TSH), FGF21, and TR-Ab in serum were compared between the two groups. **Results：**Before treatment, there was no significant difference being

［收稿日期］2021-08-14
［修回日期］2023-02-21
［作者简介］金奕（1989-），女，主治医师，E-mail：terrytomly@163.com。
［通信作者］叶雪卫（1988-），女，主治医师，E-mail：382099715@qq.com。

found in the comparison of levels of FT3，FT4 and TSH in serum between the two groups ($P>0.05$). After treatment，the levels of FT3 and FT4 in serum in the two groups were decreased ($P<0.05$)，and TSH levels were increased ($P<0.05$)；the levels of FT3 and FT4 in the observation group were lower than those in the control group，and TSH level was higher than that in the control group ($P<0.05$). Before treatment，there was no significant difference being found in the comparison of levels of FGF21 and TR-Ab in serum between the two groups ($P>0.05$). After treatment，the FGF21 levels in serum in the two groups were increased ($P<0.05$)，and TR-Ab levels were decreased ($P<0.05$)；the FGF21 level in the observation group was higher than that in the control group ($P<0.05$)，and TR-Ab level was lower than that in the control group ($P<0.05$). After treatment，the total effective rate was 92.31% in the observation group，higher than that of 76.92% in the control group ($P<0.05$). **Conclusion**：In the treatment of toxic diffuse goiter complicated with thyroid hyperfunction，Xiakucao Granules combined with Thiamazole Tablets has more advantages than Thiamazole alone in improving thyroid function，and can regulate levels of FGF21 and TR-Ab in serum，and improve clinical effect.

Keywords：Thyroid hyperfunction；Toxic diffuse goiter；Xiakucao Granules；Thiamazole Tablets；Fibroblast growth factor 21；Thyrotropin receptor antibody

毒性弥漫性甲状腺肿又被称为Graves病，是最常见的甲状腺功能亢进症类型。临床上常常出现弥漫性甲状腺肿大、高代谢综合征及突眼等特征性病变[1]。目前认为Graves病是一种具有器官特异性的自身免疫性疾病。促甲状腺素受体抗体(TR-Ab)不仅参与疾病的发生与发展过程，还有助于临床疗效、疾病复发的判定[2]。血清成纤维细胞生长因子21(FGF21)是近年来新发现的一种类激素型蛋白，其在甲状腺疾病的发生发展中发挥着重要作用[3]。甲状腺功能亢进归属于中医瘿病范畴。夏枯草颗粒具有清火、散结消肿的功效，在Graves病等甲状腺疾病的治疗中具有较好的应用效果[4]。本研究观察夏枯草颗粒联合甲巯咪唑片治疗Graves病伴甲状腺功能亢进症患者的效果，以及对血清FGF21、TR-Ab水平的影响，报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《中国甲状腺疾病诊治指南-甲状腺功能亢进症》[5]中Graves病及甲状腺功能亢进的诊断标准。Graves病诊断标准：临床甲亢症状和体征；甲状腺弥漫肿大；血清促甲状腺素(TSH)降低，甲状腺激素升高；眼球突出；胫前黏液性水肿；TR-Ab或甲状腺刺激抗体(TS-Ab)阳性。甲状腺功能亢进诊断标准：临床高代谢的症状和体征；甲状腺肿或甲状腺结节；血清甲状腺激素升高，TSH降低。

1.2 辨证标准 参照《中医病证诊断疗效标准》[6]中气滞痰凝证的辨证标准。症见：肿块坚实，轻度作胀，重按才感疼痛，其痛常反射至后枕部，或有喉间梗塞感，痰多，一般无全身症状；苔薄腻，脉弦滑。

1.3 纳入标准 符合以上诊断及辨证标准；年龄≥18岁；患者均对本研究知情同意，签署知情同意书。

1.4 排除标准 合并甲状腺功能亢进危象、肿胀的甲状腺压迫邻近器官者；合并严重感染性疾病、肝肾功能衰竭、其他自身免疫性疾病及恶性肿瘤的患者；既往应用过抗甲状腺药物治疗的患者；妊娠期女性或哺乳期女性；对本研究所用药物过敏者。

1.5 一般资料 选择2019年1月—2021年1月温岭市中医院收治的78例Graves病伴甲状腺功能亢进患者为研究对象。根据随机数字表法分为对照组与观察组各39例。对照组男13例，女26例；年龄31～49岁，平均(41.20±8.05)岁；病程1～5年，平均(1.41±0.46)年。观察组男15例，女24例；年龄30～49岁，平均(42.35±7.13)岁；病程1～5年，平均(1.36±0.67)年。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组均指导患者合理休息，给予低碘及富含维生

素食物。

2.1 对照组 口服甲巯咪唑片(德国默克公司，国药准字 H20120405，规格：10 mg/片)治疗。初始剂量为每次 10 mg，每天 3 次，并逐步减少至 5～10 mg/d 的维持剂量。

2.2 观察组 在对照组基础上口服夏枯草颗粒(江苏晨牌药业集团股份有限公司，国药准字 Z20050519，规格：2 g/袋)治疗。每次 2 g，每天 2 次。

2 组均治疗 3 个月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①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)、TR-Ab、FGF21 水平。2 组患者在治疗前后均抽取空腹静脉血，离心分离血清，保存于-20 ℃条件下待测。血清 FT3、FT4、TSH 水平均采用化学发光免疫法测定，血清 TR-Ab 水平采用放射受体分析法测定，血清 FGF21 水平采用双抗夹心酶联免疫吸附法检测。操作步骤均严格按照试剂盒说明书进行。②临床疗效。

3.2 统计学方法 使用 SPSS19.0 统计学软件分析数据。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。$P<0.05$ 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 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》[7]拟定。治愈：治疗后全部临床症状、体征消失，甲状腺功能完全恢复正常；显效：治疗后部分临床症状、体征消失，甲状腺功能基本恢复正常；有效：治疗后临床症状、体征好转，甲状腺功能改善；无效：治疗后全部临床症状、体征及甲状腺功能均无改善，甚至较治疗前加重。总有效率=(治愈+显效+有效)例数/总例数×100%。

4.2 2 组治疗前后血清 FT3、FT4、TSH 水平比较 见表 1。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($P<0.05$)，TSH 水平升高($P<0.05$)，且观察组 FT3、FT4 水平低于对照组，TSH 水平高于对照组($P<0.05$)。

4.3 2 组治疗前后血清 FGF21、TR-Ab 水平比较 见表 2。治疗前，2 组血清 FGF21、TR-Ab 水平比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，2 组血清 FGF21 水平升高($P<0.05$)，TR-Ab 水平降低($P<0.05$)，且观察组 FGF21 水平高于对照组($P<0.05$)，TR-Ab 水平低于对照组($P<0.05$)。

表 1 2 组治疗前后血清 FT3、FT4、TSH 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	TSH(mU/L)
观察组	治疗前	39	21.35±6.10	45.92±12.54	0.17±0.05
	治疗后	39	6.29±2.32①②	17.93±5.64①②	2.59±0.63①②
对照组	治疗前	39	22.28±5.82	44.34±11.28	0.16±0.06
	治疗后	39	11.21±3.28①	27.23±8.21①	1.42±0.42①

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 2 2 组治疗前后血清 FGF21、TR-Ab 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	FGF21(pg/mL)	TR-Ab(U/L)
观察组	治疗前	39	142.38±27.96	55.83±17.98
	治疗后	39	178.51±30.65①②	38.13±12.31①②
对照组	治疗前	39	139.64±24.25	56.15±16.44
	治疗后	39	152.46±26.43①	46.24±11.25①

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

4.4 2 组临床疗效比较 见表 3。治疗后，观察组治疗总有效率 92.31%，高于对照组 76.92%。($P<0.05$)。

表 3 2 组临床疗效比较 例

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	39	14	10	12	3	92.31
对照组	39	9	8	13	9	76.92
χ^2值						3.945
P						<0.05

5 讨论

Graves 病以血清 TSH 下降及甲状腺激素升高为特征，临床常表现为甲状腺肿大、突眼等症状，如病情进展可累及心血管、神经及肌肉等多脏器系统，对患者的健康及正常的工作学习、生活质量均造成严重影响。临床上针对本病主要的治疗方法包括抗甲状腺药物治疗、射性碘及手术治疗。甲巯咪唑等药物主要通过对甲状腺过氧化物酶的活性进行抑制，进而促进甲状腺功能恢复，改善突眼及甲状腺肿大等症状。因此，甲巯咪唑治疗 Graves 病具有确切的效果，但是单纯采用该药治疗也存在治疗时

间长、不良反应大等不足，目前临床上更倾向于中西医结合的治疗方案[8]。吕萍[9]在甲巯咪唑治疗的基础上联合应用中药柴胡平亢汤治疗 Graves 病伴甲状腺功能亢进症，治疗效果得到明显提高。

Graves 病归属于中医学瘿病范畴。其病因较为复杂，一般认为其发病与饮食、体质及情志内伤、地理环境、性别等因素密切相关[10]。病机为本虚标实，本虚指的是脏腑亏虚及五脏气血阴阳不足，气阴两虚；而标实则指气滞痰凝、血瘀壅结颈前[11]。夏枯草颗粒可清肝散郁、化痰散结，治疗甲状腺疾病临床效果显著[12]。现代药理学研究表明，夏枯草可以发挥抗菌、抗病毒及抗炎等作用，并可抑制炎症反应引起的组织肿胀；夏枯草及其有效成分夏枯草多糖可以调节机体免疫功能，促进淋巴细胞的转化增殖[13-14]。本研究结果显示，治疗后 2 组血清 FT3、FT4 水平均降低，TSH 水平升高，且观察组血清 FT3、FT4 水平低于对照组，TSH 水平高于对照组。说明夏枯草颗粒联合甲巯咪唑片治疗 Graves 病伴甲状腺功能亢进症效果更加明显。

Graves 病的发病机制复杂，与机体自身的内分泌功能紊乱关系密切，患者血清中存在针对甲状腺细胞促甲状腺素受体的特异性自身抗体。TR-Ab 在本病的发生、发展过程中发挥着重要作用。治疗后如 TR-Ab 滴度降低则表明病情好转、复发率降低，因而 TR-Ab 同时也是临床评估本病治疗效果的重要判断指标[15]。FGF21 被认为与甲状腺激素存在密切的联系[16]。陈小燕等[17]研究表明，甲状腺功能亢进患者血清 FGF21 水平明显降低，且与 FT3、FT4 水平呈现出显著的负相关关系，指出 FGF21 在甲状腺功能亢进疾病发展过程中有重要作用。本研究结果显示，治疗后 2 组血清 FGF21 明显升高，TR-Ab 水平明显降低，且观察组血清 FGF21 水平高于对照组，TR-Ab 水平低于对照组。说明夏枯草颗粒治疗可以有效降低 TR-Ab 水平，升高 FGF21 水平，进而提高临床疗效。

综上所述，夏枯草颗粒联合甲巯咪唑片治疗 Graves 病伴甲状腺功能亢进症，在改善甲状腺功能方面比单用甲巯咪唑片更有优势，且可以调节血清 FGF21、TR-Ab 水平，进而提高临床疗效。

［参考文献］

[1] 王少莲，董文斌，王晓茹，等. 新发毒性弥漫性甲状腺肿患者日间功能、睡眠质量、心理稳定性变化分析[J]. 中华中医药杂志，2017，32(2)：786-789.
[2] HESARGHATTA SHYAMASUNDER A，ABRAHAM P. Measuring TSH receptor antibody to influence treatment choices in Graves´ disease[J]. Clin Endocrinol(Oxf)，2017，86(5)：652-657.
[3] 舒晓春，邓欢. 甲状腺功能异常患者血清FGF21水平及其影响因素[J]. 中国医药导报，2012，9(16)：113-114.
[4] 孟祥，倪青. 甲状腺功能亢进中医药治疗进展[J]. 北京中医药，2017，36(6)：571-575.
[5] 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.
[6] 国家中医药管理局. ZY/T001.1～001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京：南京大学出版社，1994：42.
[7] 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.
[8] 谭宏韬，朱章志，林明欣，等. 温运阳气法治疗老年淡漠型甲状腺功能亢进症临床研究[J]. 新中医，2019，51(7)：147-150.
[9] 吕萍. 柴胡平亢汤用于Graves病甲状腺功能亢进症治疗的效果与作用机制分析[J]. 中医临床研究，2019，11(11)：58-60.
[10] 石霞，朱晓云，刘喜明. 近5年毒性弥漫性甲状腺肿中医病机及辨证论治研究概述[J]. 环球中医药，2020，13(6)：1119-1124.
[11] 周雨，张智伟. 甲状腺功能亢进症病因病机探析[J]. 河南中医，2017，37(10)：1771-1773.
[12] 张艺梁，胡瑞学，赵晖，等. 夏枯草制剂治疗桥本甲状腺炎系统评价与试验序贯分析[J]. 中国中药杂志，2020，45(23)：5777-5788.
[13] 李嫚，涂瑞沙，余书勇，等. 夏枯草胶囊对自身免疫性甲状腺炎大鼠 NF-κB 通路及免疫指标的影响[J]. 解放军医药杂志，2020，32(4)：88-92，96.
[14] 胡冬裴，顾云之，赵俊茹，等. 夏枯草提取物对痤疮相关致病菌 抑菌活性及机制研究[J]. 中国药物警戒，2015，12(7)：394-396.
[15] 王艳生，邹金海，邢宇，等. 131I联合甲巯咪唑对甲状腺功能亢进症患者TRAb、TGAb及骨密度的影响[J]. 河北医药，2019，41(11)：1719-1721，1725.
[16] ADAMS A C，ASTAPOVA I，FISHER F M，et al. Thyroid hormone regulates hepatic expression of fibroblast growth factor 21 in a PPARalpha-dependent manner[J]. J Biol Chem，2010，285(19)：14078-14082.
[17] 陈小燕，陈戈. 甲状腺功能亢进症患者血清FGF21表达及其与FT3、FT4水平的关系[J]. 海南医学，2019，30(5)：555-558.

（责任编辑：钟志敏）