

◇ 药物与临床 ◇

温阳解毒消瘿方和小剂量左甲状腺素片联用对高碘地区 结节性甲状腺肿患者的疗效影响

邓晓辉^a,高福兰^b,杨艳丽^b,王世彪^c

(黄骅市人民医院,a 外科,b 内科,c 中医科,河北 黄骅 061100)

摘要:目的 研究自拟温阳解毒消瘿方和小剂量左甲状腺素片(LST)对高碘地区结节性甲状腺肿(NG)患者的疗效。方法 选取2016年5月至2017年3月黄骅市人民医院接受救治的200例NG患者作为研究对象。按随机数字表法分成观察组和对照组,每组100例。对照组给予单纯的LST治疗,观察组给予自拟温阳解毒消瘿方联合小剂量左甲状腺素片治疗,对比观察两组患者治疗前后的临床疗效、甲状腺肿症状与甲状腺最大直径肿物、甲状腺激素水平变化及甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)等指标。结果 观察组痊愈率12.00%(12/100),总有效率89.00%(89/100),显著高于对照组4.00%(4/100),77.00%(77/100),差异有统计学意义($P < 0.05$);甲状腺肿症状与甲状腺肿物的最大直径在治疗前差异无统计学意义,治疗后均显著下降(均 $P < 0.05$);治疗前血清游离三碘甲腺原氨酸(FT3)、血清游离甲状腺素(FT4)及促甲状腺激素(TSH)各项指标均差异无统计学意义,治疗后FT3、FT4指标均显著升高,且TSH指标显著降低,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);治疗前两组患者TPOAb及TGAb指标均差异无统计学意义,治疗后两组指标均显著降低(均 $P < 0.05$)。结论 自拟温阳解毒消瘿方联合小剂量左甲状腺素片治疗高碘地区结节性甲状腺肿的临床研究效果显著,对有效控制甲状腺肿症状与甲状腺最大直径肿物,改善患者FT3、FT4、TSH及TPOAb和TGAb指标效果明显,同时还具有相对优越的安全性,值得推广。

关键词:温阳解毒消瘿方;左甲状腺素片;高碘地区;结节性甲状腺肿

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.11.047

Efficacy of Wenyang Jiedu decoction combined with low-dose levothyroxin sodium tablets in the treatment of nodular goiter in iodine excess area

DENG Xiaohui^a,GAO Fulan^b,YANG Yanli^b,WANG Shibiao^c

(a. Department of Surgery;b. Department of Internal Medicine;c. Department of Traditional Chinese Medicine, Huanghua People's Hospital, Huanghua, Hebei 061100, China)

Abstract: Objective To study the effect of Wenyang Jiedu decoction combined with low-dose levothyroxin sodium tablets (LST) in the treatment of nodular goiter (NG) in iodine excess area. **Methods** A total of 200 cases of NG patients who were treated in Huanghua People's Hospital from May 2016 to March 2017 were selected as the research subjects. The patients were randomly assigned into observation group (100 cases) and control group (100 cases). The control group was given LST treatment alone, while the observation group was given Wenyang Jiedu decoction combined with small-dose LST. Observation of the indicators was made in two groups of patients before and after treatment, including clinical efficacy, symptoms of goiter, thyroid tumor with maximum diameter, change of thyroid hormone levels, thyroglobulin antibodies (TGAb), thyroid peroxidase antibody (TPOAb) and other indicators. **Results** The recovery rate and the overall effective rate in observation group accounting for 12% (12/100) and 89% (89/100), were significantly higher than 4% (4/100), and 77% (77/100) in control group; the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There were no significant differences in symptoms of goiter and maximum diameter of thyroid tumor between two groups before treatment; after treatment both were significantly decreased (all $P < 0.05$). Before treatment, there were no statistically significant differences in FT3, FT4 and TSH, after treatment the levels of FT3 and FT4 were significantly increased, and the level of TSH was significantly decreased (all $P < 0.05$). Before treatment, there were no significant differences in TPOAb and TGAb between the two groups; after treatment, the levels of TPOAb and TGAb were significantly reduced (all $P < 0.05$). **Conclusion** The clinical efficacy of Wenyang Jiedu decoction combined with small-dose levothyroxine tablets in the treatment of nodular goiter in iodine excess area is significant, which can effectively control the symptoms of goiter and the maximum diameter of tumor, improve the patients' FT3, FT4, TSH, TPOAb and TGAb levels. Meanwhile, it is relatively safe, which is worthy of promotion.

Key words: Wenyang Jiedu decoction; Levothyroxin sodium tablets; Iodine excess area; Nodular goiter

基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(2017289)

近年来甲状腺病变在外科的就诊率显著上升,其中结节性甲状腺肿(NG)位居首位^[1]。以往的治疗方案中主要以手术措施为主,可复发一直是 NG 手术治疗中不能避免的问题。另外,NG 治疗周期长,临床上对治疗药物的科学合理的选择,不仅可以使患者的临床症状得以有效缓解,而且还能有效预防患者出现并发症,进而提高治疗效果。自拟温阳解毒消癭方是中药制剂,禁忌证及对患者产生的不良反应相对较少,且临床研究显示其能对甲状腺出现肿大有良好的效果^[2]。本研究采用自拟温阳解毒消癭方联合小剂量左甲状腺素片(LST)^[3]对高碘地区结节性甲状腺肿施以临床治疗,为 NG 的治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 5 月至 2017 年 3 月黄骅市人民医院接受救治的 200 例 NG 患者作为研究对象。入选标准:(1)所有患者均依照病史以及超声辅助等检查手段确定其符合 NG 的所有诊断标准;(2)本研究已通过黄骅市人民医院医学伦理委员会及技术委员会论证;(3)所有患者或其家属均签署知情同意书。排除标准:(1)有心脑血管类疾病且严重者;(2)全身感染或有传染疾病;(3)甲状腺素异常者;(4)妊娠期与哺乳期女性;(5)其他不符合入选标准的患者。按随机数字表法将 200 例 NG 患者分为观察组和对照组,每组 100 例。对照组中男性 55 例,女性 45 例;年龄(45.71 ± 9.12)岁,年龄范围为 33~64 岁;病程 1~36 个月,平均(10.73 ± 8.68)个月。观察组中男性 54 例,女性 46 例;年龄(45.68 ± 9.34)岁,年龄范围为 32~65 岁;病程(10.59 ± 8.47)个月,病程范围为 1.5~36 个月,两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 研究方法 对照组给予患者单纯的 LST 治疗,早餐前 0.5 h 口服左甲状腺素钠片(深圳市中联制药有限公司,批号 1611557),每天 1 次,每次 12.5~50 μg 。观察组给予患者自拟温阳解毒消癭方联合小剂量 LST 治疗,在对照组的基础上,自拟汤剂温阳解毒消癭方:黄芪 50 g,香附、桔梗及鹿角霜和穿心莲各 12 g,鳖甲 10 g,青蒿、白花蛇舌草及夏枯草和郁金各 15 g,浙贝母 9 g,甘草 6 g,枳实 20 g。(常规水煎后取 400 mL,早、晚饭后各服 200 mL)。并依据病症改变加减药量:性情急躁患者辨证加用焦栀子及胆草;失眠及多梦患者辨证加用酸枣仁、远志及柏子仁;多汗者辨证加用生龙牡及五味子等。两组患者用药均以 30 d 为一个治疗疗程,治疗

进程中观察病患睡眠、乏力及咽部异物感等症状,每个疗程后检查肝肾功能、甲状腺功能以及甲状腺彩超,依据患者临床症状及时调整 LST 剂量,3 个疗程为一个观察周期。

1.3 观察指标 观察两组患者的治疗疗效、甲状腺肿症状与甲状腺最大肿物直径、甲状腺激素水平变化、甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)及不良反应。

1.4 疗效评价 痊愈:治疗后未触及结节,彩超显示结节最大直径 $< 0.3 \text{ cm}$,临床表征全部消失;显效:治疗后,彩超显示结节最大直径缩小超过 60%,临床表征明显改善;有效:治疗后,彩超显示结节最大直径缩小大于 30% 且小于 60%,临床表征有效改善;无效:治疗后,彩超显示结节最大直径没有显著缩小,临床表征没有好转。总有效 = 痊愈 + 显效 + 有效^[4]。对比观察两组患者血清游离三碘甲状腺氨酸(FT3)、血清游离甲状腺素(FT4)及促甲状腺激素(TSH)及 TGAb 和 TPOAb:清晨空腹抽取患者静脉血 3~5 mL, $15\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 15 min,分离出血清,置于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 待检测。电化学发光检测仪采用(瑞士罗氏 Cobase601)对患者的血 FT3、FT4、TSH 及 TGAb 和 TPOAb 进行检测,试剂盒均由 ROCHE 公司提供,严格按照试剂盒说明书操作^[5]。最大肿块直径比较:经 B 超测量甲状腺肿的最大直径,轻度 $< 2 \text{ cm}$; $2 \text{ cm} \leq$ 中度 $\leq 4 \text{ cm}$;重度 $> 4 \text{ cm}$ 。

1.5 统计学方法 数据均经 SPSS 21.0 软件处理。对于计数数据资料用例(%)表示,实施 χ^2 (普通资料)或秩和检验(等级资料)。对于计量数据则行成组 t 检验(组间比较)或配对 t 检验(组内前后比较)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗疗效比较 观察组痊愈率 12.00% (12/100),总有效率 89.00% (89/100),整体疗效及总有效率(77.00%)均显著高于对照组(4.00%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。具体数据见表 1。

表 1 两组患者治疗疗效比较/例(%)

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	100	4(4.00)	36(36.00)	37(37.00)	23(23.00)	77(77.00)
观察组	100	12(12.00)	42(42.00)	35(35.00)	11(11.00)	89(89.00)
$Uc(\chi^2)$ 值			7.141			(5.103)
P 值			0.008			0.024

2.2 两组患者甲状腺肿症状评分与甲状腺最大肿物直径比较 两组治疗前甲状腺肿症状评分与甲

甲状腺最大肿物直径比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后观察组较对照组均显著下降,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。两组比较结果见表2。

表2 两组患者甲状腺肿症状与甲状腺最大直径

肿物比较/ $\bar{x} \pm s$			
组别	例数	甲状腺肿症状评分/分	甲状腺最大直径肿物/cm
对照组	100		
治疗前		5.81 ± 1.28	3.09 ± 0.86
治疗后		2.58 ± 0.57	1.86 ± 0.49
前后差值		3.23 ± 5.36	1.23 ± 3.32
组内比较	配对检验 t 值	6.024	3.701
	P 值	0.000	0.000
观察组	100		
治疗前		5.79 ± 1.32	3.13 ± 0.92
治疗后		2.17 ± 0.54	1.55 ± 0.41
前后差值		3.62 ± 8.57	1.58 ± 4.10
组内比较	配对检验 t 值	4.222	3.849
	P 值	0.000	0.000
组间对应比较			
治疗前	成组检验 t 值	0.109	0.317
	P 值	0.913	0.751
治疗后	成组检验 t 值	3.820	3.881
	P 值	0.000	0.000

2.3 两组患者甲状腺激素水平变化评分 两组治疗前 FT3、FT4 及 TSH 各项指标均差异无统计学意义,治疗后观察组与对照组 FT3、FT4 指标均显著升高,且 TSH 指标显著降低(均 $P < 0.05$)。各组内前后比较见表3。

表3 两组患者甲状腺激素水平变化/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	FT3/ pmol · L ⁻¹	FT4/ pmol · L ⁻¹	TSH/ U · L ⁻¹
对照组	100			
治疗前		2.83 ± 0.76	7.67 ± 1.98	55.35 ± 5.81
治疗后		3.94 ± 1.24	11.61 ± 2.39	5.83 ± 1.74
前后差值		1.11 ± 1.82	3.94 ± 9.80	49.52 ± 135.67
组内比较	配对检验 t 值	6.092	4.022	3.650
	P 值	0.000	0.000	0.000
观察组	100			
治疗前		2.94 ± 0.79	7.31 ± 1.26	54.59 ± 5.77
治疗后		5.35 ± 1.22	16.75 ± 2.41	4.86 ± 1.25
前后差值		2.41 ± 6.11	9.44 ± 25.28	49.73 ± 86.85
组内比较	配对检验 t 值	3.945	3.734	5.726
	P 值	0.000	0.000	0.000
组间对应比较				
治疗前	成组检验 t 值	1.002	1.532	0.929
	P 值	0.317	0.127	0.354
治疗后	成组检验 t 值	4.883	4.065	4.026
	P 值	0.000	0.000	0.000

2.4 两组治疗前后 TPOAb 及 TGAb 指标比较

治疗前两组 TPOAb 及 TGAb 指标比较均差异无统计学意义,治疗后两组指标均显著降低,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。具体数据见表4。

表4 两组治疗前后 TPOAb 及 TGAb 指标比较/(U · mL⁻¹, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TPOAb	TGAb
对照组	100		
治疗前		205.58 ± 40.23	98.98 ± 29.03
治疗后		216.39 ± 47.82	81.39 ± 30.68
前后差值		10.81 ± 67.23	17.59 ± 37.35
组内比较	配对检验 t 值	1.608	4.709
	P 值	0.111	0.000
观察组	100		
治疗前		204.67 ± 39.28	104.45 ± 41.26
治疗后		128.43 ± 41.12	68.63 ± 30.67
前后差值		76.24 ± 150.05	35.82 ± 78.95
组内比较	配对检验 t 值	5.081	4.537
	P 值	0.000	0.000
组间对应比较			
治疗前	成组检验 t 值	0.161	1.083
	P 值	0.872	0.280
治疗后	成组检验 t 值	5.113	2.911
	P 值	0.000	0.004

2.5 两组不良反应比较 观察组患者治疗后的不良反应变化不明显,且药物毒副作用相对较小。对照组患者出现12例烦躁、口干及失眠等不良反应,其中患者伴有心悸不适的有4例,对照组不良反应发生率12.00%。两组患者不良反应差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

碘作为人体一种所必需的微量元素,对保持人体器官系统得以正常生长发育及成熟和代谢起着至关重要的作用。甲状腺类疾病与碘有着密切的关系,摄入过量的碘可诱发甲状腺肿。有报道称,尿碘及水碘与甲状腺肿的发病呈现“U”字状关系,每当尿碘 $< 50.0 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 或者尿碘 $> 500.0 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 时甲状腺肿发病率就会升高^[6-7]。特别是富碘地区,致使甲状腺肿发病的因素在 NG 发病中同样起作用。对 NG 的治疗主要还是手术,可复发仍然是 NG 手术中的巨大困扰。在甲状腺行次全切、近全切及全切的外科手术中,伴随外科微创技术的进一步提高与内镜下颈部术的高速发展,传统常规的甲状腺手术逐步被腔镜下切除术替代。如何能安全、简便的治疗 NG 成为当下研究的重心。因此如

何合理科学的选择其治疗药物,不仅能有效缓解病患在临床上的症状,而且可以减少并发症的产生,进而提高治疗疗效,这已成为甲状腺病变研究的重点^[8]。

本研究通过对比自拟温阳解毒消癭方联合小剂量 LST 及单一 LST 治疗高碘地区 NG 的疗效,结果发现,观察组痊愈率 12.00%,总有效率 89.00%,显著高于对照组 4.00%,77.00%,与乌云等^[9]的报道一致。这表明联合治疗方案对治疗高碘地区 NG 的疗效显著。NG 在中医中隶属“癭瘤”范畴,发病机理辨证隶属于“阳虚痰凝、血瘀毒蕴”。依照病理特性,温阳为本,驱邪扶正为基,温阳化痰解毒散结方达标准兼治。本自拟方中鹿角霜、黄芪为君,温阳益气,味辛甘,方可寒凝得散及气血得行,以达治其本;本方以青蒿为臣,疏肝理气解毒散结,味辛苦,臣以鳖甲能活血散结,两味中药共辅君药实现消散结节;枳实、浙贝母为佐药,化痰散结,白花蛇舌草、穿心莲解毒散结,郁金及夏枯草和香附药行气与活血散结,共助臣药实现理气活血、解毒化痰散结,达治其标;以桔梗、甘草为使,载药上行至与咽喉,和药解毒。诸药共奏活血化痰、温阳理气、解毒散结的功效,以达到标本兼治^[10]。研究还发现,甲状腺肿症状与甲状腺最大直径肿物在治疗前差异无统计学意义,治疗后均显著下降,这表明联合疗法对有效控制甲状腺肿症状与甲状腺最大直径肿物效果显著。同时研究还发现,治疗前 FT3、FT4 及 TSH 各项指标均差异无统计学意义,治疗后 FT3、FT4 指标均显著升高,且 TSH 指标显著降低;治疗前两组患者 TPOAb 及 TGAb 指标均差异无统计学意义,治疗后两组指标均显著降低,符合朱妙平等^[11]的报道,这表明联合疗法能有效改善甲状腺相关抗体及激素水平的作用。有报道称,对 NG 治疗运用甲状腺素已达百余年,且对 TSH 抑制剂所用剂量备受争议^[12-13]。目前临床上惯用 LST 治疗,其为四碘类甲状腺型原氨酸钠中一种,在人体内可转化为三碘类甲状腺型原氨酸钠,目前临床运用广泛,能有效保持机体发育正常,代谢良好提供良好的条件,同时有效控制 TSH 分泌,从而有效阻断甲状腺出现结节与可以诱发生长的动力,充分施展防治 NG 的作用^[14-15]。另外,观察组患者治疗后的不良反应变化不明显,且药物毒副作用相对较小。对照组患者出现 12 例烦躁、口干及失眠等不良反应,其中患者伴有心悸不适的有 4 例。表明联合疗法较单

一使用 LST 治疗安全性更高。

综上所述,自拟温阳解毒消癭方联合小剂量左甲状腺素片治疗高碘地区结节性甲状腺肿的临床研究效果显著,对有效控制甲状腺肿症状与甲状腺最大直径肿物,改善患者 FT3、FT4、TSH 及 TPOAb 和 TGAb 指标效果明显,同时还具有相对优越的安全性,值得推广。

参考文献

- [1] 杨庭显,康海岩. 结节性甲状腺肿合并桥本甲状腺炎女性患者微小 RNA-125b 及其靶蛋白的表达[J]. 中华全科医师杂志, 2017,16(2):140-143.
- [2] 卫志宇. CT 在乳头状甲状腺结节微小癌和微小结节性甲状腺肿鉴别诊断中的应用价值[J]. 医学信息, 2017, 30(3): 281-282.
- [3] 张景,付言涛,于天宇,等. 甲状腺术中发现气管骨化 1 例报道[J]. 中国实验诊断学, 2017,21(1):40-41.
- [4] 范雪,候雪琴,杨凌非,等. 超声造影对甲状腺可疑结节的定性诊断价值[J]. 新疆医科大学学报, 2017,40(1):26-29,34.
- [5] 李桂荣,赵清侠,宋斌,等. miR-221 与 miR-222 在甲状腺乳头状癌组织中的表达及临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(1):41-44.
- [6] 叶登峰,李志安. 不同病灶甲状腺微小乳头状癌淋巴结转移分析[J]. 浙江临床医学, 2016,18(11):2083-2084.
- [7] 田克强,蓝小林,罗克勃,等. 显露喉返神经在复发性结节性甲状腺肿再手术中的应用[J]. 中国现代医生, 2016,54(16): 38-40.
- [8] 杨贺. 彩色多普勒超声成像及定量参数在甲状腺结节鉴别诊断中的价值分析[J]. 河北医药, 2017,39(2):230-232,235.
- [9] 乌云,魏枫,王朝霞,等. 外周血 PTEN、RASSF1A 甲基化及其 mRNA 表达与结节性甲状腺疾病的关系[J]. 肿瘤防治研究, 2016,43(7):577-581.
- [10] 丁金旺,张煜,王克义,等. 长链非编码 RNA-ENST00000452578 在甲状腺乳头状癌中的表达及临床意义[J]. 中华实验外科杂志, 2016,33(12):2806-2807.
- [11] 朱妙平,舒艳艳,韩志江. 多项 CT 征象联合在结节性甲状腺肿诊断中的应用价值探讨[J]. 中华全科医师杂志, 2016,15(4): 281-285.
- [12] 贾高磊,田志龙,高新宝,等. 腔镜甲状腺腺叶切除术喉返神经的保护体会[J]. 中国微创外科杂志, 2016(11):1006-1008,1012.
- [13] 房辉,杨莹,徐刚,等. 老年人甲状腺乳头状癌组织中斯钙素 1 表达及其临床意义[J]. 中华老年医学杂志, 2016,35(3): 301-304.
- [14] 唐振宁,刘奇伦,胡志强,等. 巨大结节性甲状腺肿呈胸壁肿物一例[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016,51(3):222-223.
- [15] 李昕,刘珊. miR-150 在甲状腺乳头状癌中的表达水平及意义[J]. 中国热带医学, 2016,16(12):1232-1234.

(收稿日期:2017-04-18,修回日期:2017-05-26)