

黄芪胶囊对桥本氏甲状腺炎患者自身免疫性抗体的影响

章丽琼 陆 灏 徐佩英

(上海中医药大学附属曙光医院内分泌科,上海,200021)

摘要 目的:观察黄芪胶囊对桥本氏甲状腺炎患者血清甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)的影响。方法:60例确诊为桥本氏甲状腺炎患者随机分成治疗组30例和对照组30例;对照组仅予低碘饮食,治疗组在此基础上加黄芪胶囊治疗,疗程12周。观察TPOAb、TgAb、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)的变化,评价疗效。结果:在降低TPOAb、TgAb水平方面,治疗组治疗前后比较均有统计学意义($P < 0.01$),对照组治疗前后比较均无统计学意义($P > 0.05$)。2组治疗前后TPOAb、TgAb的差值比较均有统计学意义($P < 0.01$)。且2组治疗前后TPOAb、TgAb下降的有效率比较均有统计学意义($P < 0.01$)。FT3、FT4、TSH2组治疗前后变化及差值均无统计学意义($P > 0.05$)。结论:黄芪胶囊能降低桥本氏甲状腺炎患者TPOAb、TgAb的水平,改善甲状腺自身免疫反应,临床疗效良好,无不良反应。

关键词 黄芪胶囊;桥本氏甲状腺炎;甲状腺过氧化物酶抗体;甲状腺球蛋白抗体

Effect of Huangqi Capsule on the Level of Autoimmune Antibodies in Patients with Hashimoto's Thyroiditis

Zhang Liqiong, Lu Hao, Xu Peiying

(Department of Endocrinology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, China)

Abstract Objective: To observe the effect of Huangqi capsule on serum thyroid peroxidase antibody (TPOAb) and thyroglobulin antibody (TgAb) in patients with Hashimoto's thyroiditis. **Methods:** Sixty patients with Hashimoto's thyroiditis were randomly divided into treatment group (30 cases) and control group (30 cases). The control group only received a low iodine diet, and the treatment group accept Huangqi capsule on the basis of low iodine. The duration of treatment was 12 weeks. The change of TPOAb, TgAb, serum free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4) and thyroid stimulating hormone (TSH) were observed after treatment. **Results:** After treatment, the TPOAb and TgAb level were reduced significantly in treatment group ($P < 0.01$), but there is no difference in the control group. There was no significant difference in FT3, FT4 and TSH in both groups before and after treatment ($P > 0.05$). **Conclusion:** Huangqi capsule can reduce the TPOAb and TgAb levels of HT patients, and improve the thyroid autoimmune reaction with a favorable clinical effect, with no adverse reactions.

Key Words Huangqi capsule; Hashimoto's thyroiditis; Thyroid peroxidase antibody; Thyroglobulin antibody

中图分类号:R242;R581.4 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.07.033

桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's Thyroiditis, HT)是自身免疫性甲状腺炎(AITD)的一种类型,甲状腺过氧化物酶抗体(Thyroid Peroxidase Antibody, TPOAb)和甲状腺球蛋白抗体(Thyroglobulin Antibody, TgAb)滴度明显升高是本病的特征之一^[1]。TPOAb和TgAb都能够通过激活补体和抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用(ADCC)对甲状腺造成免疫性损害^[2]。持续增高的甲状腺自身抗体水平提示甲状腺功能减低的发生概率增加^[3]。可见甲状腺自身抗体在HT的发生、发展中发挥着重要作用。本文应用

黄芪胶囊治疗HT患者,观察其对甲状腺功能和自身抗体的影响。现将有关结果报道如下。

1 资料

1.1 病例资料 60例HT患者均为2009年6月至2012年5月我院门诊患者,采用随机数字表法分为治疗组和对照组,每组30例。治疗组男2例,女28例,平均年龄(38.27 ± 12.05)岁;对照组男3例,女27例,平均年龄(35.13 ± 8.08)岁。2组患者的基线资料差异无统计学意义($P > 0.05$),表明研究结果具有可比性。

基金项目:上海市科学技术委员会科研计划项目(编号:13401903200);上海市科学技术委员会科研计划项目(编号:14401930600)

作者简介:章丽琼(1979.10—),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:中西医防治甲状腺疾病和糖尿病,E-mail:z_mjp@163.com

通信作者:徐佩英(1965.07—),女,本科,副主任医师,研究方向:中西医结合诊治分泌代谢疾病,E-mail:xupy4615@163.com

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:1) HT 的确诊符合 2008 年《中国甲状腺疾病诊治指南》中提出的相关诊断标准^[4],无确诊和漏诊。2) 年龄范围为年龄 18 ~ 70 周岁,血清 TSH 在正常水平(0.34 ~ 5.6 μIU/mL)。3) 患者均在知情同意的情况下接受相关治疗,本研究所涉及的内容符合我院医学伦理委员会的相关规定。

排除标准:1) 年龄年龄在 18 岁以下或 70 岁以上,妊娠或哺乳期妇女。2) 伴有其他自身免疫性疾病(系统性红斑狼疮,自身免疫性肾上腺皮质功能减退等),合并有其他严重原发性疾病,肿瘤、精神病患者等。3) 服用免疫抑制剂或免疫调节作用的中药,或已接受甲状腺素替代治疗者。4) 对治疗方案中相关药物过敏、依从性差或中途退出研究的患者。

2 研究方法

2.1 治疗方法 对照组:常规药物治疗,配合低碘饮食(避免食用海带、紫菜、所有海鱼等)、注意休息,疗程 12 周。观察期间禁止服用其他对免疫功能有影响的中药。治疗组:对照组治疗方案的基础上+黄芪胶囊(由黄芪组成,规格为 0.3 g 生药/粒,曙光医院生产,沪药制字 Z04100923,服法:2 粒/次,3 次/d,口服。疗程 12 周。

2.2 指标观察与测定方法 观察治疗前后 2 组患者甲状腺抗体(TPOAb、TgAb)及甲状腺功能(FT3、

FT4、TSH)的变化。其中,甲状腺抗体(TPOAb、TgAb)采用化学发光法测定(贝克曼原装)。甲状腺功能(FT3、FT4、TSH)采用化学发光法测定(贝克曼原装)。

2.3 疗效评价 以治疗终点时患者外周血内的 TPOAb、TgAb 抗体水平较入组前降低 40% 作为有效标准^[5],判断 2 组患者的有效率差异。

2.4 统计学方法 数据分析使用 SPSS 20.0,符合正态分布的计量资料采用(均数±标准差)描述,采用 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料采用中位数(四分位间距)描述,采用秩和检验。计数资料采用频数(构成比)描述,组间比较采用卡方检验(Fisher 精确概率法),2 组间检验水平 = 0.05,以 *P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 2 组治疗前后实验室指标变化 治疗前 2 组甲状腺功能(FT3、FT4、TSH)、TPOAb、TgAb 比较均无统计学意义(*P* > 0.05)。经过 12 周的随访,在降低 TPOAb、TgAb 水平方面,治疗组治疗前后比较均有统计学意义(*P* < 0.01),对照组治疗前后比较均无统计学意义(*P* > 0.05)。2 组治疗前后 TPOAb、TgAb 的差值比较有统计学意义(*P* < 0.01)。2 组治疗前后甲状腺功能的変化及差值均无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 1。

表 1 2 组治疗前后的相关指标变化($\bar{x} \pm s$)

组别		例数	FT3 (pg/mL)	FT4 (ng/dL)	TSH (μIU/mL)	TPOAb (IU/mL)	TgAb (IU/mL)
对照组	治疗前	30	3.02 ± 0.51	0.91 ± 0.14	2.46 ± 1.27	442.39(580.84)	26.00(174.83)
	治疗后	30	3.12 ± 0.38	0.86 ± 0.17	2.54 ± 1.30	556.70(667.28)	45.65(245.65)
	差值		0.04(0.65)	-0.06(0.25)	0.07(0.63)	8.35(152.02)	2.30(24.69)
治疗组	治疗前	30	3.09 ± 0.45	0.84 ± 0.16	2.58 ± 1.35	619.50(634.13)	66.60(402.99)
	治疗后	30	3.00 ± 0.36	0.85 ± 0.15	2.45 ± 1.19	283.80(304.15) *	35.40(60.25) *
	差值		-0.05(0.69)	0.02(0.16)	-0.03(0.82)	-232.85(337.28) ^Δ	-10.45(134.22) ^Δ

注: * 治疗组治疗前后比较,*P* < 0.01。差值:治疗后所测值与治疗前所测值的差值。负值表示下降,正值表示上升。^Δ 与对照组差值比较,*P* < 0.01。

3.2 2 组 TPOAb、TgAb 下降的有效率 结果显示:TPOAb 下降有效率,对照组 23.33%,治疗组 70%,2 组比较有统计学意义(*P* < 0.01)。TgAb 下降有效率,对照组 10%,治疗组 40%,2 组比较有统计学意义(*P* < 0.01)。见表 2、表 3。

表 2 2 组治疗后 TPOAb 下降有效例数比较[n(%)]

组别	有效	无效	合计
对照组	7(23.33%)	23(76.76%)	30
治疗组	21(70%)	9(30%)	30
合计	28	32	60

注:2 组比较 *P* < 0.01。

表 3 2 组治疗后 TgAb 下降有效例数比较[n(%)]

组别	有效	无效	合计
对照组	3(10%)	27(90%)	30
治疗组	12(40%)	18(60%)	30
合计	28	32	60

注:2 组比较 *P* < 0.01。

4 讨论

HT 是一种慢性的甲状腺炎症,是临床最常见的自身免疫缺陷引起的疾病,也是临床引起甲状腺功能减低的最常见原因^[6]。本病的发病机制尚不明确,多与易感基因、环境因素如电离辐射、碘摄入增

加、感染等有关。高滴度甲状腺自身抗体成为发病关键,其作用机制主要为 TPOAb 可以结合补体^[7],甲状腺内补体被激活后,产生可以破坏滤泡细胞膜的物质及免疫复合物,对甲状腺靶细胞加以破坏,即抗体或补体介导的细胞溶解作用;抗体与抗原结合后介导 NK 细胞的毒性作用,从而对甲状腺靶细胞产生杀伤作用;另外 TgAb 与 Tg 结合位点上存在着酶的催化位点,从而使 TgAb 具有酶活性导致 Tg 水解增加,间接影响甲状腺素的合成;抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用(ADCC),改变甲状腺组织细胞的功能,损伤甲状腺组织。细胞因子在 HT 致病过程中也起非常重要的作用。在 HT 发病过程中,抗原特异性自身反应辅助 T 细胞(Th 细胞)的活化以 Th1/Th2 细胞免疫失衡为主要表现^[8]。HT 患者甲状腺组织内浸润的 Th 细胞主要为 Th1 细胞,表现为 Th1 细胞因子亢进占优势,并且这些细胞因子[γ -干扰素(IFN- γ)、白细胞介素-2(IL-2)等]通过多种机制发挥着细胞毒活性作用,使自身免疫反应得以扩大^[9]。

目前临床对 HT 的治疗主要是症状性治疗,临床主要应用左甲状腺素钠维持正常的甲状腺功能。临床观察表明:甲状腺激素的应用虽可缩小 HT 患者的甲状腺体积,但却不能改善患者的自身抗体水平^[10]。有临床观察表明:硒制剂可以降低自身免疫性甲状腺病患者的甲状腺自身抗体水平^[11]。但最新的临床荟萃分析表明,硒制剂对 HT 的临床疗效仍不肯定,有待进一步研究证实^[12]。

本病属于中医学“瘰病”“石瘰”及“气瘰”范畴。中医认为本病病因是先天禀赋不足,肾气亏虚或后天调养不当,脾气虚弱,或感受外邪等有关。所谓“正气存内、邪不可干”。正气亏虚,卫外不固,外感邪毒,致气痰瘀结颈前而发病。可见“正气内虚”为本病之本。我们在多年的临床发现 HT 患者在早期功能尚未减退阶段多有少气懒言,颈前肿大之症。在“治未病”的理论指导下,多年来我科应用“黄芪胶囊”对早期甲功正常的 HT 患者的自身抗体进行干预,取得了较好的疗效。黄芪应用历史迄今已有 2 000 多年,始载于《神农本草经》,明《本草纲目》记载“耆长也,黄芪色黄,为补老之长故名”^[13]。黄芪为常用补气药,有“补药之长”之称,性温,入脾、肺二经,具有补气升阳、益卫固表等功效。近年现代中药药理研究表明,黄芪的主要活性成分为黄芪多糖(Astragalus Polysaccharide, APS)类、黄酮类、皂苷类、氨基酸及硒、硅、钴、钼等微量元素,而 APS

则是黄芪中含量最多并且免疫活性最强的一类物质^[14-16]。APS 有免疫功能的调节作用,不仅能够增强免疫器官和细胞的功能,还能刺激细胞因子的释放,影响神经-内分泌-免疫系统网络,促进相关基因的合成和表达^[17]。APS 能使抗体分泌细胞及 T、B 淋巴细胞和自然杀伤细胞功能明显增强^[18]。APS 在免疫调节方面还能活化 B 细胞和巨噬细胞、刺激 NK 细胞增殖、增强树突状细胞的功能,并对细胞因子有一定调节作用^[19]。在对儿童变应性鼻炎的研究中发现黄芪能使 IL-4、IL-10 水平明显下降,IL-2、IFN- γ 水平明显升高;提示黄芪能纠正变应性鼻炎患儿体内 Th1/Th2 细胞因子的失衡状态^[20]。因此,黄芪的补气之长及其免疫调节的药理作用,为黄芪胶囊对 HT 自身抗体的影响提供了一定的理论依据。且临床观察未见有不良反应发生。

目前中医治疗 HT 缺乏大样本量的临床研究,因此,通过对中药调节 HT 患者自身免疫作用机制的研究,灵活应用于临床,可进一步促进临床疗效的提高。本研究结果显示:治疗组 TPOAb、TgAb 治疗后均有明显下降,且下降的有效率优于对照组($P < 0.01$)。提示:黄芪胶囊可以降低 HT 患者的甲状腺自身抗体水平,尤其以 TPOAb 滴度下降最为明显,从而减缓 HT 发展为甲减的进程。根据黄芪对人体免疫系统的调节作用及对细胞因子的影响,推测它可能是作用于细胞免疫应答的某一个环节来阻断 TPOAb 的产生。但具体机制还有待免疫学和细胞学等试验的进一步研究证实。

参考文献

- [1] 杨绪亮,刘彤. 桥本甲状腺炎治疗及预后分析[J]. 中国中西医结合外科杂志,2012,18(1):27-29.
- [2] 高青,简立信,许金国,等. 桥本甲状腺炎病因病机与临床治疗研究进展[J]. 中国中药杂志,2012,37(20):3003-3005.
- [3] Radetti G, Gottardi E, Bona G, et al. The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children[J]. J Pediatr 2006,149(6):827-832.
- [4] 陈志敏,邵迎新. 桥本甲状腺炎的中西医结合治疗研究进展[J]. 中国医药导报,2011,13(8):9-10.
- [5] Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria[J]. Autoimmun Rev,2014,13(4):391-397.
- [6] 范佳莹,王晖. 王晖治疗桥本氏甲状腺炎临床经验[J]. 浙江中西医结合杂志,2013,23(7):521-522.
- [7] Umar H, Muallima N, Adam JM, et al. Hashimoto's Thyroiditis following Graves'disease[J]. Acta Med Indones,2010,42(1):31-32.
- [8] Van Zuuren EJ, Albusta AY, Fedorowicz Z, et al. Selenium Supplementation for Hashimoto's Thyroiditis: Summary of a Cochrane Systematic Review[J]. Eur Thyroid J 2014,3(1):25-31.

(下接第 1285 页)

有待于进一步研究。

参考文献

- [1] Simha A, Braganza A, Abraham L, et al. Anti-vascular endothelial-growth factor for neovascular glaucoma[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 10: CD007920.
- [2] Casey R, Li WW. Factom controlling ocular angiogenesis[J]. Am J Ophthalmology, 1997, 124: 521-529.
- [3] Vineent KA, Shyu KG, Luo Y, et al. Angiogenes is induced in a rabbit model of hindlimb isehemia by naked DNA eneoding an HIF-1 alPh/VP16 hybrid transcription factor[J]. Ciroulation, 2000, 102: 2255-2261.
- [4] Elson DA, Thurston G, Huang LE, et al. Induction of hyPervascularity without leak-age or inflammation in transgenic mice over-expressing hypoxiainducible factor-l alpha[J]. Genes Dev, 2001, 15(19): 2520-2532.
- [5] Diez H, Fisehe A, Winkler A, et al. Hypoxia-mediated aetivation of Dll4-notch-Hey2 signaling in endothelial progenitor cells and adoption of arterial cell fate[J]. Experimental Cell Research, 2007, 313: 1-9.
- [6] Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in caneer and other diseases[J]. Nature, 2000, 407: 249-257.
- [7] Leslie JD, Ariza-McNaughton L, Beimange AL, et al. Endothelial signaling by the Notch ligand Delta-like 4 restriets angiogenesis[J]. DeveloPment, 2007, 134(5): 839-844.
- [8] 赵家良. 眼科疾病临床诊疗规范教程[S]. 北京: 北京大学医学出版社, 2007: 120-129.
- [9] 廖品正. 中医眼科学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 104-107.
- [10] 马进, 陈大本, 张辉. 新生血管性青光眼手术探讨[J]. 眼外伤职业眼病杂志, 2002, 22(2): 145-147.
- [11] Pugh CW, Patchliffe PJ. Regulation of angiogenesis by hyPoxia; role of the HIF system[J]. Nat. Med, 2003, 9(6): 677-684.
- [12] Mazure NM, Brahimi-Horn MC, Pouysségur J. Protein kinases and the hyPoxia-indueible factor-1, two switches inangiogenesis[J]. Curr Pharm Des, 2003, 9(7): 531-541.
- [13] 赵世红. 血管内皮生长因子及其受体与眼内新生血管性疾病[J]. 眼科研究, 2003, 21(1): 103-106.
- [14] 高永峰. 血管内皮生长因子与视网膜缺血性病変[J]. 国外医学眼科学分册, 1997, 19(22): 213-217.
- [15] 赵君, 向东方. 大鼠角膜碱烧伤与微血管生成对预后的影响[J]. 中华眼科杂志, 2010, 18(7): 99-102.
- [16] Patricia Hainaud, Jean-Olivier Contreres, Villemain A, et al. The Role of the Vascular Endothelial Growth Factor-Delta-like 4 Ligand/Notch4-Ephrin B2 cascade in Tumor Vessel Remodeling and Endothelial Cell Functions [J]. Cancer Res, 2006, 66(17): 8501-8510.
- [17] 王斌, 吕颂谊. 丹梔逍遙散加味治疗肝郁气滯型青光眼 60 例临床观察[J]. 浙江中医杂志, 2014, 49(4): 263.
- (2016-01-04 收稿 责任编辑: 徐颖)
- (上接第 1281 页)
- [9] 赵颖波. 桥本氏甲状腺炎 35 例临床诊治分析[J]. 中国实用医药杂志, 2013, 8(4): 97-99.
- [10] 李先莉, 徐健, 吴让兵. 左甲状腺素对桥本氏甲状腺炎患者辅助性 T 淋巴细胞的影响[J]. 中国药房, 2016, 25(12): 216-218.
- [11] Khairy GA, Al-Saif A. Incidental parathyroidectomy during thyroid resection; incidence, risk factors, and outcome[J]. Ann Saudi Med, 2011, 31(3): 274-278.
- [12] 颜关珠, 王曙, 缪婕, 等. 硒在桥本甲状腺炎中的作用[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2008, 24(2): 194-195.
- [13] 陶峥辉. 丹参、黄芪注射液的药理作用及临床应用[J]. 中国中医药现代远程教育, 2014, 8(9): 108.
- [14] 姜琛璐, 汤承, 骞宇, 等. 黄芪多糖免疫调节作用研究进展[J]. 食品科学, 2013, 24(11): 327-332.
- [15] 刘印华, 赵志强, 李树义, 等. 黄芪多糖对免疫功能影响的体内实验研究[J]. 河北医药, 2015, 19(4): 485-487.
- [16] 柏冬志, 东方, 唐文婷, 等. 黄芪多糖药理作用的研究进展[J]. 黑龙江医学, 2014, 16(1): 60-62.
- [17] 叶蓓, 叶少玲. 许芝银教授治疗桥本氏甲状腺炎经验[J]. 四川中医, 2012, 30(12): 16-17.
- [18] 孔令梅. 黄芪的免疫调节作用[J]. 内蒙古医学杂志, 2007, 39(1): 73-74.
- [19] Liu QY, Yao YM, Zhang SW, et al. Astragalus polysaccharides regulate T cell mediated immunity via CD11c(high) CD45RB(low) DCs invitro[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 136(3): 457-464.
- [20] 杨琳, 陈述英. 黄芪对儿童过敏性鼻炎哮喘综合征的免疫调节作用及临床疗效[J]. 中国小儿急救医学, 2015, 29(6): 4253-4255.
- (2015-11-16 收稿 责任编辑: 徐颖)