

# 陈如泉教授辨证治疗抗甲状腺药物过敏经验

李辉萍<sup>1</sup> 文建华<sup>2</sup> 赵勇<sup>2</sup> 陈继东<sup>1,2</sup> 左新河<sup>1,2</sup> 陈如泉<sup>1,2</sup>

(1 湖北中医药大学,武汉,430061; 2 湖北省中医院,武汉,430061)

**摘要** 甲状腺功能亢进症患者服用抗甲状腺药物治疗时,容易出现药物过敏,发生率在10%左右,以皮肤发热、瘙痒,在颜面、躯干部出现斑丘疹或荨麻疹为主要表现。陈如泉教授认为,抗甲状腺药物过敏主要可分为药毒犯表证、药毒壅盛证、药毒入血证三型,分别以人参败毒散、黄连解毒汤、犀角地黄汤加减主之,酌情配伍祛风解毒药物,必要时加用抗过敏药物或激素,采用中西医结合治疗。

**关键词** 抗甲状腺药物;药物过敏;专家经验;@ 陈如泉

## Experience of Professor Chen Quanru on Treating Allergies to Anti-thyroid Drug

Li Huiping<sup>1</sup>, Wen Jianhua<sup>2</sup>, Zhao Yong<sup>2</sup>, Chen Jidong<sup>1,2</sup>, Zuo Xinhe<sup>1,2</sup>, Chen Ruquan<sup>1,2</sup>

(1 Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430061, China; 2 Traditional Chinese Hospital of Hubei Province, Wuhan 430061, China)

**Abstract** When treating hyperthyroidism, there are around 10% tendency to induce allergies, which mainly manifested as hot skin, pruritus, or maculopapule and urticaria on face or body. Professor Chen Quanru regards that this could be categorized into three TCM (traditional Chinese medicine) syndrome types; medicinal toxicity invading exterior, medicinal toxicity stagnation and exuberance, medicinal toxicity invading blood. Professor Chen often integrate Chinese and western medicine, using Renshen Baidu San, Huanglian Jiedu decoction, Xijiao Dihuang decoction as prior medication, assisted with wind-dispelling and detoxification medicinal or anti-allergy and hormone drugs to relieve them.

**Key Words** Anti - thyroid Drug; Drug allergy; Experts' experience; @ Chen Ruquan

中图分类号:R249;R581 文献标识码:B doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.06.028

陈如泉教授是全国知名中医,全国第三批、第四批名老中医药专家学术经验继承工作指导老师,长期从事中医、中西医结合诊治甲状腺相关疾病的临床及研究工作,有独到的经验及临证体会<sup>[1]</sup>。近年来甲状腺功能亢进症的发病率有增高趋势<sup>[2]</sup>,抗甲状腺药物引起过敏反应的问题也日渐突出。现将陈教授运用中医中药辨证治疗抗甲状腺药物过敏的经验略述一二。

## 1 概述

1.1 甲亢的治疗方法 甲状腺功能亢进症(简称甲亢)是指由多种原因引起的体内甲状腺激素过多,导致人体神经、循环、消化等系统兴奋性增高和代谢亢进为主要表现的一组临床综合征,其发病与异常免疫反应有关。临床上,甲亢的治疗方法主要有3种,即抗甲状腺药物(Antithyroid Drug, ATD)、<sup>131</sup>I和手术。其中,ATD是治疗甲亢的主要手段,它广泛适用于1)轻、中度病情;2)甲状腺轻、中度肿大;3)孕妇、

高龄或由于其他严重疾病不适宜手术者;4)手术前和<sup>131</sup>I治疗前准备阶段;5)手术后复发且不适宜<sup>131</sup>I治疗者,在我国被普遍的接受和采用。ATD治疗是甲亢的基础治疗,常用的ATD有甲硫咪唑(MMI)和丙硫氧嘧啶(PTU)2种<sup>[3]</sup>。

## 1.2 ATD药物过敏的中西医病因病机认识

1.2.1 中医病因病机 药物过敏,属中医“药毒”“中药毒”范畴。中医认为本病主要因禀赋不耐,药毒内侵,导致风、湿、热、毒之邪外达肌肤腠理,内传经络脏腑而引发<sup>[4]</sup>。或因药毒伴风热之邪侵袭腠理;或有湿热内蕴,湿热毒邪蕴蒸肌肤;或是外邪郁久化火,致血热妄行,溢于肌表;或是火毒炽盛,燔灼营血,外伤皮肤,内攻脏腑;病程日久,导致阴液耗伤,气无所生,形成气阴两伤,脾胃虚弱之证<sup>[5]</sup>。甲亢属中医“瘰病”的范畴,陈老认为该病因情志内伤,体质因素,先天禀赋,或饮食水土失宜而致,日久成为本虚标实之证,气阴两虚为本,火热、痰凝、瘀血

基金项目:国家中医药管理局第一批全国中医学术流派传承工作室项目(编号:国中医药办人教函[2012]170);湖北省自然科学基金项目(编号:2014CFB407)

作者简介:李辉萍(1990.10—),女,湖北中医药大学硕士研究生,从事中医内分泌代谢性疾病研究,E-mail:286526846@qq.com

通信作者:陈继东(1969—),男,博士,副教授,内分泌科副主任医师,从事中医内分泌代谢性疾病研究,E-mail:dongdong@gmail

为标<sup>[6]</sup>。甲亢患者气阴两虚之体,复受药毒侵袭,故易于发为本病。

1.2.2 西医病因病机 药物过敏(DA)是指在药物正常使用的条件下,由药物引起的多种组织器官出现免疫激活性病理改变的一类综合征。DA的危险因素包括药物和宿主2方面。多种药物均可能引起过敏反应,较常见的致敏药物有抗生素类、解热镇痛药、镇静催眠及抗癫痫药、异种血清制品及疫苗、中药等。在宿主方面,女性与男性发病比例为2:1;宿主自身状况亦是重要影响因素,当存在原发疾病,例如系统性红斑狼疮(SLE),或有人类免疫缺陷病毒、人类疱疹病毒、巨细胞病毒等感染也可使患者因免疫重构而增加DA的发生率;另外,约有占人口1/3或更多的人属过敏体质,这些人容易发生过敏性疾病,如荨麻疹、湿疹等<sup>[7]</sup>。

DA的发生机制大体可分为免疫性反应与非免疫性反应。一般大分子类疫苗、蛋白制品如异源抗血清、酶类等药物本身即为全抗原,直接具有致敏作用;而大部分药物及药物代谢产物的分子量较小,是半抗原类物质,当其在体内与蛋白质、多肽等大分子载体结合形成共价键后,也具有致敏作用;药物抗原或半抗原经吞噬和抗原递呈,使特异性免疫细胞被激活,引起组胺、类胰蛋白酶、白介素、缓激肽和血小板活化因子等炎性递质的释放,导致皮肤或黏膜出现炎症反应。非免疫性反应是指药物过量、不良反应、直接毒性反应以及药物之间的相互影响等,直接作用于肥大细胞或嗜碱性粒细胞,引起过敏递质(组胺、5-羟色胺等)释放所致<sup>[8-9]</sup>。

综合以上考虑ATD引起药物过敏的原因主要为以下几个方面:1)甲亢的发病与异常的免疫反应密切相关;2)与患者的特异性过敏体质相关;3)患者有先天过敏性疾病<sup>[10]</sup>;4)药物抗原性较强。凡带有苯环及嘧啶环的药物,都具有较强的致敏性,MMI结构中具有苯环,PTU具有嘧啶环,具有较强的致敏力<sup>[11]</sup>。

1.3 ATD药物过敏的临床表现 药物过敏的临床表现多种多样,一般分为系统综合征和药物性皮肤反应2大类。系统综合征涉及多器官病理表现,如呼吸和循环系统病理变化;药物性皮肤反应则以皮肤免疫性病变为主要症状,如药物性皮炎(药疹)和系统性给药后迟发型皮肤超敏反应等。药物致皮肤过敏反应可表现为多种形式,轻者如固定型红斑、荨麻疹、斑丘疹、湿疹、红皮症等;严重者如多形红斑、大疱性表皮松解型皮炎、剥脱性皮炎等,多伴有肝肾

功能及造血系统等内脏损害,或危及生命。多种过敏反应中,像皮疹这一类较轻的皮肤系统过敏反应出现的比例最大,占71.67%,是最常见过敏反应<sup>[12]</sup>。

药物过敏反应是ATD的不良反应中较常见的一种,可表现为皮肤瘙痒、荨麻疹、过敏性红斑、药物热、急性坏死性牙龈炎等,严重者可引起肺血管炎、剥脱性皮炎等<sup>[13]</sup>。临床上,ATD引起的药物过敏反应一般症状较轻,多表现为皮肤瘙痒、发热,在颜面、躯干四肢出现红斑丘疹或荨麻疹<sup>[14]</sup>,多见于用药后1~2周内,发生率在10%左右,诊断时,应以明确的用药史、临床病史为主要依据,再结合皮疹表现和实验室检查,并除外其他相类似疾病的可能性。

#### 1.4 ATD药物过敏辨证分型

1.4.1 主症 1)药毒犯表证证候:皮肤发热作痒,瘙痒无度,皮损主要见于上半身,可表现为风团、红斑、丘疹,皮疹潮红,常伴有发热恶寒,咳嗽咳痰,头痛,小便黄。舌质淡红或舌尖红,苔薄黄脉浮数。治法:益气解表,散风解毒。方药:人参败毒散加减。兼风热者,加金银花、连翘;有风寒者,加荆芥、防风;皮肤瘙痒者,用白鲜皮、苍耳子、蝉蜕、牛蒡子、地肤子等。2)药毒炽盛证证候:皮疹全身泛布,结集成片,常见斑丘疹、结节等多种损害并存,颜色鲜艳,伴瘙痒,高热烦躁,口渴,口腔黏膜糜烂,大便秘结,小便黄赤。舌红苔黄脉数有力。治法:泻火解毒,凉血清营。方药:黄连解毒汤加减。药用连翘、黄连、黄芩、栀子等,热盛者加生地、玄参、牡丹皮等。3)药毒血分证证候:皮肤瘙痒,搔抓起痕,皮疹密布于四肢、躯干,全身皮肤黏膜发生红斑,颜色呈鲜红或紫红色,甚或有紫斑、血疱、水疱,伴有身热口干,便秘溲赤,舌绛红苔薄白或薄黄,脉弦数。治法:清热解毒,凉血散瘀。方药:犀角地黄汤加减。有湿热者,加苦参、黄柏;血热者,用牡丹皮、丹参、赤芍、紫草等。

1.4.2 兼证 1)肝经湿热证症见:皮损潮红、肿胀、水疱、糜烂、渗液,多集中在下半身,伴有平素情绪烦躁易怒,口苦口干,便干,舌质红苔黄腻脉弦或滑。治宜清利肝经湿热。方选龙胆泻肝汤加减。2)脾气虚弱证症见:皮疹紫暗,多为瘀斑或血肿,多属病程日久,伴自汗,神疲乏力,纳呆,便溏,舌质淡或有齿痕,少苔,脉沉细或弱。治宜健脾益气。方选补中益气汤加减。3)肝肾阴虚证症见:皮损区干燥,脱屑,甚则黏膜剥脱,伴有神疲乏力,五心烦热,腰膝酸软,两目干涩。舌红苔薄脉细。治宜养阴清热。方选左归饮、知柏地黄丸等加减。

## 2 病案举例

某,女,25岁,主诉:发现甲功异常20余天。病史:2015年1月底因“消瘦、手抖、多汗”至外院就诊,诊断为“甲亢”“肝功能异常”,给予 MMI 10 mg,3次/d,口服,抗甲亢治疗。现诉服药5 d后出现全身皮肤发热,瘙痒剧烈,散在风团,风团消退后出现红疹,活动后汗出明显,伴发热(自测体温 37.1℃),咳嗽,以干咳为主,纳寐可,大小便正常。查体:眼突(-),手抖(+),甲状腺肿大 II-III度,质软,无压痛,心率 72 次/min。舌淡红苔薄黄脉浮。辅检:2015.1 查甲功三项:FT<sub>3</sub> 31.63 pmol/L↑、FT<sub>4</sub> 74.18 pmol/L↑、TSH 0.01 μIU/mL↓;甲状腺彩超:甲状腺弥漫性病变。中医诊断:瘰气,药毒,气阴两虚兼热毒犯表证;西医诊断:1)甲亢并肝功能损害;2)药疹。处理:1)中药方:黄芪 20 g,生地黄 15 g,黄连 5 g,黄芩 10 g,黄柏 10 g,夏枯草 15 g,牛蒡子 10 g,金银花 10 g,浙贝母 10 g,杏仁 10 g,瓜蒌皮 15 g,刺蒺藜 10 g,甘草 10 g,共 7 剂,1 剂/d,分早晚 2 次服;2)复方甲亢片 5 片,3 次/d;3)普萘洛尔 10 mg,3 次/d;4)五酯胶囊 2 片,3 次/d。复诊随访,患者未再出现过敏,甲亢症状缓解,甲状腺功能较前好转。

按:本证患者初起皮疹以风团为主,伴有发热,咳嗽等表证,治拟益气扶正,疏风解毒。方中重用黄芪,益气扶正以解表,生地黄滋阴凉血,共为君药;黄连、黄芩、黄柏共用苦寒,泻三焦火毒,为臣药;金银花、牛蒡子清热解毒、疏散风热,瓜蒌皮、杏仁清热润肺、化痰止咳,夏枯草、浙贝母、清热解毒,散结消肿,均为佐药,甘草调和诸药兼益气和。患者甲亢症状较重,伴肝功能不良,选用复方甲亢片治疗。陈老审证知微,遣药组方平淡而精当,守其法而不泥其方,辨证施治,随证加减,标本兼治,疗效显著。

## 3 讨论

3.1 注意正确选用 ATD 药物 PTU 和 MMI 二者的药效学、药代动力学、安全性均存在一定差异。单剂量口服后 PTU 在血浆中半衰期约 1.5 h, MMI 约 6 h, PTU 较 MMI 的代谢快; MMI 控制甲亢的效力强于 PTU, 维持作用长, 非妊娠状态下, 皮疹、白细胞减少、肝损伤、脉管炎等不良反应发生率显著低于 PTU<sup>[15]</sup>, 而且, MMI 引起的不良反应多具有剂量依赖性的特征, 而 PTU 的不良反应用于药物剂量无显著相关, 但 MMI 较 PTU 更易通过胎盘和乳汁, 致畸性强于 PTU<sup>[16]</sup>。两药比较, 倾向优先选择 MMI。建议儿童及非妊娠状态下首选 MMI, PTU 适用于对 MMI 不耐受者、妊娠 T1 期(1~3 个月)和哺乳期以及甲

亢危象患者<sup>[17]</sup>。甲亢患者对 MMI 过敏时, 可尝试换用 PTU, 但两药存在交叉过敏, 发生率为 50%<sup>[18]</sup>, 临床用药时需谨慎; 对 MMI、PTU 均过敏者, 西医采用 I<sup>131</sup> 或手术治疗, 中医可用复方甲亢片或脱敏疗法<sup>[19]</sup>。

复方甲亢片是陈如泉教授多年临床经验的结晶, 是由黄芪、白芍、玄参、夏枯草、钩藤等九味中药及小剂量甲硫咪唑(每片中含甲硫咪唑 1 mg)组成的复方制剂, 有益气养阴、平肝潜阳、消瘰散结的功效<sup>[20]</sup>。由于复方甲亢片中甲硫咪唑含量小, 可直接作为治疗初始剂量, 采用每 3 d 增加 1 片的小剂量递增的方法脱敏治疗, 患者易于掌握服药剂量, 增加了患者的依从性; 秦伦等<sup>[21]</sup>观察发现, 用复方甲亢片进行脱敏治疗, 对 ATD 过敏的患者, 脱敏基本成功, 而且过敏体质患者对药物敏感性更高, 显效更快, 一旦脱敏成功, 则疗效更加迅速且显著, 小剂量即可控制病情。中西药合用既能有效地缓解临床症状、加快甲状腺激素的调节, 又能减少西药的不良反应, 达到增效减毒的效果, 以增强脱敏治疗甲亢的疗效。

3.2 辨证加减用药 药毒犯表证, 乃人体正气虚弱为本, 用人参败毒散加减治疗, “培其正气, 败其邪毒”, 使人体正气充足, 易于祛邪外出; 药毒炽盛证, 邪毒壅盛为患, “诸痛疮痒, 皆属于心”, 故予黄连解毒汤, 直折心火, 泻热解毒; 如药毒“入血动血, 直须凉血散血”, 犀角地黄汤主之; 若久病脾气虚弱者用黄芪、党参、炙甘草、白术健脾益气; 阴虚血燥, 可加当归、女贞子、墨旱莲补血滋阴; 阴虚阳亢或气阴两虚者, 常用制首乌、龟甲、鳖甲等滋养肝肾类药物; 甲状腺肿大明显者, 可予夏枯草、浙贝母等化痰散结; 眼突者用青箱子、谷精草、密蒙花等清肝明目; 情绪烦躁易怒者予玫瑰花、郁金等疏肝理气; 因药物过敏皮肤瘙痒明显, 疏风解毒止痒类药物当常贯穿始终, 陈老经验用药首选刺蒺藜, 清扬疏散, 疏风止痒; 瘙痒剧烈者, 则配虫类药物如蝉蜕、僵蚕祛风止痒; 瘙痒更甚者, 还可予乌梢蛇之类, 酌情伍地肤子、牛蒡子、白鲜皮等。

3.3 中西医结合治疗 临床上使用中医药治疗本病无明显不良反应, 安全可靠, 有类似激素的作用, 但无激素的不良反应用于停药无反跳, 疗效确切。黄连解毒汤中黄芩有抗炎、抗过敏等作用; 黄柏、黄连有健胃、抗炎及抑制中枢神经等作用; 此方在日本已被临床各科广泛运用, 尤其用于治疗皮肤病中以阳证实证为基础的多种疾患<sup>[22]</sup>。犀角地黄汤具有解热、

抗炎、抗过敏、抗变态反应、保肝、改善微循环、增强免疫、抗血管内皮黏附分子表达的药效学作用<sup>[23]</sup>。实验研究证明,祛风清热药荆芥、防风、蝉衣、地肤子等,具有明显的抗过敏作用<sup>[24]</sup>;现代药理研究表明:生地黄、赤芍、丹参、牡丹皮、苦参、甘草等,具有明显的抗过敏作用<sup>[25]</sup>。

药物性皮炎除中药辨证论治外,如发现药物过敏较重,可予抗过敏药物,如扑尔敏、氯雷他定等,采用中西医结合治疗药物。若出现严重全身性皮炎,如剥脱性皮炎,可使用糖皮质激素治疗,尽快控制病情发展,预防系统性损害,保护重要脏器功能和维持水电解质平衡,加强皮肤护理,预防感染。

陈老认为,中医药对于某些应用抗甲状腺药物出现不良反应者,具有调解免疫,增效减毒的作用,减少了 ATD 所致药物过敏、粒细胞缺乏症、严重肝损伤等不良反应的发生,与西药抗甲状腺药物同时使用,可针对性改善甲亢症状,减少或缓解突眼、颈粗的发生,缩短疗程,提高临床治愈及好转率<sup>[26]</sup>。

参考文献

[1]徐文华,赵勇,陈如泉.陈如泉教授辨证治疗 Graves 病甲状腺肿大经验[J].世界中医药,2013,8(12):1445-1447.  
 [2]陈宗良.甲状腺机能亢进症的中医药治疗进展[J].吉林中医药,2001,21(4):63-64.  
 [3]葛均波,徐永健.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:690.  
 [4]温爱萍,沈素.药疹相关问题的探讨[J].中国医刊,2011,46(12):16-19.  
 [5]陈德宇.中西医结合皮肤性病学[M].北京:中国中医药出版社,2005,10:211-215.  
 [6]陈如泉.甲状腺疾病的中西医诊断及治疗[M].北京:中国医药科技出版社,2001:291.  
 [7]舒小妹,曾庆祥.过敏体质相关性疾病中医病因病机及辨证论治思路探讨[J].四川中医,2013,31(8):17-19.  
 [8]杨林,刘光辉.药物过敏发病机制及体内外检测[J].中华临床免疫和变态反应杂志,2012,6(2):152-157.

[9]汪艳,陈迟,张守尧,等.药物过敏动物模型研究进展[J].中国药理学与毒理学杂志,2009,23(4):330—336.  
 [10]文棠,朱平.实用临床免疫学[M].西安:第四军医大学出版社,2001:442-443.  
 [11]叶之龙,叶飞.变态反应性皮肤病的辨证治疗探讨[J].云南中医学院学报,2000,3(1):24-27.  
 [12]Posadas SJ,Pichler WJ.Delayed drug hypersensitivity reactions-new concepts[J].Clin Exp Allergy,2007,37(7):989-999.  
 [13]鲁涛,刘继勇.412 例药物致皮肤过敏反应及处置分析[J].实用药物与临床,2011,14(5):412-414.  
 [14]刘超,蒋琳.抗甲状腺药物不良反应的再认识[J].中华内分泌代谢杂志,2011,27(6):529-531.  
 [15]徐海燕,邵迎新.甲状腺功能亢进症的药物治疗[J].中国医药导报,2011,8(34):12.  
 [16]连小兰.硫脲类抗甲状腺药物的安全性问题[J].药物不良反应杂志,2011,8(13):4:232-235.  
 [17]连小兰.抗甲状腺药物治疗的利与弊[J].药品评价,2014,11(3):22-25.  
 [18]张晶.他巴唑(MMI)与丙基硫氧嘧啶(PTU)治疗甲亢的比较和选择[J].中国实用医药,2012,5(7):15:56-57.  
 [19]魏庆宇,李全生.药物过敏国际共识(2014 版)解读[J].医学与哲学,2015,36(7B):31-34.  
 [20]刘建,向楠,陈如泉,等.复方甲亢片治疗甲状腺机能亢进症的临床观察[J].湖北中医杂志.2008,5(30):24-25.  
 [21]秦伦,左新河.复方甲亢片脱敏治疗 Graves 甲亢的临床观察[J].湖北中医杂志,2014,10(36):37.  
 [22]高荣慧(编译).黄连解毒汤的临床应用[J].国外医学:中医中药分册,2002,24(3):148-151.  
 [23]张保国,程铁峰,刘庆芳.犀角地黄汤药效研究及临床新用[J].中成药,2009,12(31):1919-1921.  
 [24]刘瓦利.中医与中西医结合变态反应性皮肤病的中医治疗[J].中国临床医生,2002,30(10):51-52.  
 [25]陈平.皮肤病临床常用药指南[S].北京:科学技术文献出版社,2005:119-138.  
 [26]陈如泉.陈如泉教授医论与临床经验选萃[M].北京:中国医药科技出版社,2007:138-151.163-169.

(2015-09-30 收稿 责任编辑:徐颖)

(上接第 1042 页)

[6]冯淬灵,武维屏.武维屏教授治疗咳嗽变异性哮喘经验[J].北京中医药大学学报,2009,32(8):574-576.  
 [7]武维屏,田力.花粉过敏症因理证治探析[A].中国中西医结合变态反应专业委员会.第五届全国中西医结合变态反应学术会论文集[C].中国中西医结合变态反应专业委员会,2011:4.  
 [8]刘完素.河间六书[M].山西:山西科学技术出版社,2010:282.  
 [9]刘完素.素问玄机原病式[M].北京:人民卫生出版社,2005:2.  
 [10]吴昆.内经素问吴注[M].山东:山东科学技术出版社,1984:339.  
 [11]龚廷贤.万病回春[M].北京:中国中医药出版社,2005:112.  
 [12]陈修园.医学三字经[M].北京:学苑出版社,2013:22.  
 [13]李伟南.中医心肾相关理论源流梳理及其临床应用探讨[D].

广州:广州中医药大学,2011.  
 [14]刘燕池,雷顺群.中医基础理论[M].北京:学苑出版社,2005:144-146.  
 [15]尤在泾.金匱要略心典[M].北京:北京科学技术出版社,2010:233-234.  
 [16]张立山,武维屏.三阳合病浅析[J].中医杂志,2009,50(S1):13-14.  
 [17]冯淬灵,武维屏.“三阳合治”法治疗外感发热 30 例[J].北京中医药大学学报:中医临床版,2003,10(2):9-10.  
 [18]秦丽玲,武维屏.武维屏应用清燥救肺汤治疗肺系疾病经验[J].中医药通报,2014,4(6):23-24.

(2015-03-30 收稿 责任编辑:王明)