

二仙汤联合优甲乐对甲状腺功能减退患者血清炎性因子和免疫功能的影响

王震¹ 万静² 陈艳³

(1 北京市海淀区中医院,北京,100086; 2 首都医科大学附属复兴医院,北京,100029; 3 中国中医科学院西苑医院,北京,100091)

摘要 目的:探讨二仙汤联合优甲乐对甲状腺功能减退患者血清炎性因子和免疫功能的影响,分析联合治疗可能作用机制。方法:选取2013年6月至2015年6月海淀区中医院收治的甲状腺功能减退症患者148例,据随机数字表法分为对照组与观察组,每组74例,对照组给予优甲乐治疗,观察组联合应用二仙汤治疗,治疗4周后,比较2组患者血清炎性因子、免疫功能、临床疗效等指标。结果:观察组治疗有效率97.30%明显高于对照组的87.84% ($\chi^2=4.812, P<0.05$);血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6 (IL-6)、高敏C反应蛋白 (hs-CRP) 水平均明显低于对照组 ($t=3.946 \sim 4.839, P<0.05$);治疗4周后观察组CD3⁺、CD4⁺T细胞比例及CD4/CD8⁺比值较对照组升高,而CD8⁺、CD16⁺T细胞比例较对照组降低 ($P<0.05$)。结论:二仙汤联合优甲乐有助于提高甲状腺激素减退患者临床疗效,可能与降低血清炎性因子水平、改善免疫功能等因素有关。

关键词 甲状腺功能减退;二仙汤;优甲乐;炎性因子;免疫功能

Effect of Erxian Decoction Combined With Euthyrox on Inflammatory Factor and Immune Function in Patients with Hypothyroidism

Wang Zhen¹, Wan Jing², Chen Yan³

(1 Beijing Haidian District Hospital of traditional Chinese Medicine, Beijing 100086, China; 2 Affiliated

Fuxing Hospital of Capital Medical University, Beijing 100029, China; 3 Xiyuan Hospital

of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

Abstract Objective: To investigate the effect of Erxian decoction combined with euthyrox on inflammatory factor and immune function in patients with hypothyroidism, and to analyze the possible mechanism of action of combined treatment. **Methods:** A total of 148 patients with hypothyroidism in our hospital were divided into control group and observation group by random number table, with 74 cases in each group. Control group was given euthyrox, while observation group was given Erxian decoction combined with euthyrox. After 4-week treatment, the inflammatory factor, immune function, and clinical efficacy were compared between the two groups. **Results:** The effective rate of observation group was 97.30%, which was higher than 87.84% of control group ($\chi^2=4.812, P<0.05$); The tumor necrotic factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) content in observation group were lower than that in control group ($t=3.946 \sim 4.839, P<0.05$); After 4-week treatment, the ratio of CD3⁺, CD4⁺T cell in observation group increased compared with control group, while the ratio of CD8⁺, CD16⁺T cell decreased compared with control group ($t=6.322 \sim 11.029, P<0.05, P<0.01$). **Conclusion:** Erxian decoction combined with euthyrox for patients with hypothyroidism can increase clinical efficacy, decrease the levels of inflammatory factor and improve immune function.

Key Words Hypothyroidism; Erxian decoction; Euthyrox; Inflammatory factor; Immune function

中图分类号:R289.5;R259 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.12.036

甲状腺功能减退症是中老年人常见的内分泌疾病,常表现为淡漠、嗜睡、记忆力下降,可能伴有认知障碍。可能与甲状腺激素(Thyroid Hormone, TH)合成减少、分泌或生物效应不足有关^[1]。甲状腺功能减退实质是体内过强的自身免疫反应,多种炎性细胞和炎性介质参与,机体长期处于慢性炎性反应的状态,甲状腺激素活性下降,受体敏感度降低,出现

甲减的症状^[2]。西医主要通过口服优甲乐(左旋甲状腺素片)补充甲状腺激素,可有效改善甲状腺缺乏等临床症状^[3]。二仙汤是治疗免疫性疾病的经典方剂,在阻止炎性反应破坏和免疫损伤上具有独特的优势^[4]。目前还少有从炎性因子、免疫功能比较的研究报道,本研究从血清炎性因子、免疫功能角度出发,分析二仙汤联合优甲乐治疗甲状腺功能减退患

者的可能作用机制。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2013 年 6 月至 2015 年 6 月期间海淀区中医院收治甲状腺功能减退症患者的 148 例,将其随机分为对照组($n=74$)和观察组($n=74$)。观察组男 21 例,女 53 例;年龄 51~75 岁,平均年龄(61.25 ± 4.39)岁;病程 1~5 年,平均病程(3.12 ± 0.45)年;临床症状:畏寒、乏力 34 例,食欲减退 30 例,便秘 25 例,腰膝酸软 20 例;促甲状腺素(TSH)(20.75 ± 3.12) μ IU/mL;总甲状腺素(TT1)(0.80 ± 0.12) nmol/L;游离甲状腺素(FT1)(1.83 ± 0.42) pmol/L。对照组男 19 例,女 55 例;年龄 50~75 岁,平均年龄(60.62 ± 4.41)岁;病程 1~5 年,平均病程(3.10 ± 0.43)年;临床症状:畏寒、乏力 32 例,食欲减退 28 例,便秘 23 例,腰膝酸软 21 例;促甲状腺素(TSH)(20.70 ± 3.21) μ IU/mL;总甲状腺素(TT1)(0.78 ± 0.14) nmol/L;游离甲状腺素(FT1)(1.813 ± 0.36) pmol/L。2 组患者临床基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。具有可比性。

1.2 纳入标准与排除标准 纳入标准:1)西医诊断符合《中国甲状腺疾病诊治指南》^[5]老年原发性甲状腺功能减退症相关诊断标准;2)中医诊断符合《中药新药临床研究指导原则》^[6]脾肾亏虚型诊断标准;3)年龄 50~75 岁;4)治疗前 4 周末进食含碘或高碘食物。排除标准:1)严重的心肝肾功能不全者;2)神经和精神障碍者;3)其他原因所致的甲状腺功能减退等。

1.3 治疗方法 2 组均给予左旋甲状腺素钠片(L-T₄,商品名优甲乐,德国默克公司生产,注册证号 H20140052)口服治疗,起始剂量 25~50 μ g/d,连续服用 1 周,随后每周增加 12.5~25.0 μ g/d 剂量。从第 4 周起,每 4 周复查甲状腺功能,甲状腺功能达到正常后,按 50~125 μ g/d 剂量维持口服,服用至第 8 周。8 周为 1 个疗程,连续治疗 2 个疗程。

观察组在口服优甲乐的基础上加用中药二仙汤煎服。汤方组成:仙茅 10 g、淫羊藿 15 g、黄柏 6 g、知母 6 g、黄芪 15 g、党参 15 g、当归 6 g、茯苓 6 g、陈皮 6 g、半夏 6 g,水煎取汁 400 mL,分早晚 2 次温服,1 剂/d,8 周为 1 个疗程,连续治疗 2 个疗程。

1.4 观察指标

1.4.1 血清炎性因子 治疗前,治疗 8 周后,采集患者空腹的静脉血 5 mL 送上级医院检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平。

1.4.2 免疫功能 治疗前、治疗 4 周后,同上取血清送上级医院待检,采用美国 BD 公司 FACS can 流式细胞仪检测 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD16⁺的水平,计算 CD4⁺/CD8⁺比值。

1.5 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》,以主要症状、实验室指标增加或降低率拟定疗效判断标准。显效:主要症状积分减分率 $\geq 70\%$,FSH 降低 $\geq 30\%$ 或 TT1、FT1 增加 $\geq 30\%$;有效:主要症状积分减分率 $\geq 30\%$ 且 $<70\%$,FSH 降低 $\geq 10\%$ 且 $<30\%$ 或 TT1、FT1 增加 $\geq 10\%$ 且 $<30\%$;无效:主要症状、实验室指标增加或降低或达到上述标准。主要症状包括畏寒肢冷、神疲倦怠、颜面或眼睑消肿、腰膝酸软。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据处理,计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组治疗后临床疗效比较 观察组治疗有效率达 97.30%(72/74),较对照组的 87.84%(65/74)显著升高($P<0.05$)。

2.2 2 组治疗前后血清炎性因子比较 治疗前,2 组患者血清 TNF- α 等比较 $P>0.05$;治疗 4 周后,2 组血清 TNF- α 等均明显低于同组治疗前,观察组血清 TNF- α 等均明显低于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组治疗前后血清炎性因子观察($\bar{x} \pm s$)

组别	TNF- α (μ g/L)	IL-6(μ g/L)	hs-CRP(mg/L)
观察组($n=74$)			
治疗前	92.45 $\pm$ 15.78	50.83 $\pm$ 8.61	8.72 $\pm$ 2.15
治疗后 4 周	76.16 $\pm$ 10.47 ^{*Δ}	41.18 $\pm$ 6.35 ^{*Δ}	6.29 $\pm$ 1.43 ^{*Δ}
对照组($n=74$)			
治疗前	93.30 $\pm$ 14.59	51.51 $\pm$ 8.78	9.01 $\pm$ 2.42
治疗后 4 周	85.42 $\pm$ 12.56 [*]	45.37 $\pm$ 6.48 [*]	7.45 $\pm$ 1.61 [*]

注:与同组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后 4 周比较, ^{Δ} $P<0.05$

2.3 2 组治疗前后细胞免疫功能指标比较 治疗前,2 组 T 淋巴细胞亚群比例差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 4 周后,观察组 CD3⁺、CD4⁺T 细胞比例及 CD4⁺/CD8⁺ 比值较对照组升高,而 CD8⁺、CD16⁺T 细胞比例较对照组降低($P<0.05$)。见表 2。

3 讨论

原发性甲状腺功能减退症是高发于中老年女性的一组自身免疫性内分泌疾病^[7]。患者可能既往有

表 2 2 组治疗前后细胞免疫功能指标观察 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	CD16 ⁺ (%)
观察组 (n = 74)					
治疗前	56.86 ± 4.52	32.56 ± 3.41	35.47 ± 3.42	0.99 ± 0.22	40.27 ± 5.38
治疗后 4 周	67.29 ± 3.17 ^{*△}	40.69 ± 4.15 ^{*△}	28.83 ± 3.01 ^{*△}	1.46 ± 0.15 ^{*△}	17.13 ± 2.45 ^{*△}
对照组 (n = 74)					
治疗前	55.90 ± 4.17	32.37 ± 3.52	34.69 ± 3.19	0.95 ± 0.21	40.61 ± 5.49
治疗后 4 周	61.52 ± 3.64 [*]	36.54 ± 3.76 [*]	32.57 ± 2.48 [*]	1.23 ± 0.14 [*]	22.18 ± 3.05 [*]

注:与同组治疗前比较,^{*}P<0.05;与对照组治疗后 4 周比较,[△]P<0.05

甲亢治疗史,或合并其他自身免疫性疾病,或者没有明确的诱因。患者由于甲状腺激素合成分泌不足或不能发挥正常的生物学作用,导致新陈代谢下降^[8]。黏多糖在患者组织液和皮肤堆积,可能出现黏液性水肿,能够继发血脂、心肌酶指标升高^[9]。未及时治疗的患者可因心肾功能衰竭、昏迷甚至死亡。优甲乐是甲状腺激素减退的常规用药,通过补充外源性的甲状腺激素,能改善患者由于甲状腺缺乏而引起的临床症状,但是不能从发病机制上根治原发性甲状腺功能减退症^[10],这也是优甲乐治疗后甲状腺功能指标恢复正常而临床症状仍持续存在的原因。

中医学认为,甲状腺功能减退属中医“癭病”范畴,病在肾、脾、心、肝四脏,又以肾脾为主。多因先天禀赋不足、胞胎失养,或后天饮食不节、情志不遂、调致失宜所致。病在脾肾亏虚,兼加水湿与瘀血,治则当温补脾肾以治本,活血化瘀治其标。二仙汤是温肾阳、补肾精、泻相火、调冲任的经典方剂^[11]。方中仙茅、淫羊藿为君药,可温肾阳、补肾精,黄芪、党参健脾补气,共为君药,以补先天之本;当归活血化瘀,陈皮、茯苓、半夏健脾除湿,燥湿化痰,共为臣药,以治痰瘀互结之标;黄柏、知母可泻肾火、滋肾阴。诸药合用,可温补脾肾,养血活血,燥湿化痰,取到标本兼治的效果^[12]。这也可以从 2 组临床疗效比较中得到证实。

自身免疫病患者多伴有机体免疫系统异常,甲状腺上皮细胞在机体免疫应答中具有重要角色,其可通过组织特异性的方式将自身抗原提呈至 T 淋巴细胞,继而引发机体全身性免疫应答^[13]。机体的细胞免疫应答主要是依靠 T 淋巴细胞主要参与实现的,其中 CD4⁺ 有增强免疫应答的作用,CD8⁺ 抑制 B 细胞产生的免疫球蛋白,抑制同种抗原 T 淋巴细胞的增殖,减轻炎症反应^[14]。CD16⁺ 是自然杀伤细胞(NK 细胞)的表明识别抗原,CD16⁺ 升高能激活巨噬细胞、单核细胞的活性及趋化作用,使炎症细胞向病灶聚集,进一步加重炎症反应^[15]。

药理研究证实,仙茅多糖可调节小鼠 S180 实体瘤模型机体免疫力,对顺铂化疗有增效减毒作用^[16];当归提取物能够降低不可预知性应激抑郁模型大鼠海马及前额叶皮质 IL-6、TNF-α 等炎症因子的表达^[17]。临床研究中,陈世俊^[18] 研究认为,加味二仙汤可增加中老年女性尿路感染患者免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM)水平,钱钧和林胜友^[19] 报道龟鹿二仙汤可调节非小细胞肺癌化疗患者 CD4⁺、CD8⁺ 表达,以上研究均说明二仙汤可改善不同患者体液免疫和细胞免疫功能,抵制自身免疫反应过度激活的炎症反应。本研究比较炎症因子、T 淋巴细胞亚群等数据,所得结论也支持上述文献观点。

本研究结果表明,二仙汤联合优甲乐有助于缓解甲状腺激素减退患者血清炎症因子水平,改善免疫功能,提高临床疗效。需要指出是的,本研究观察指标较少,且由于可供参考文献有限,缺乏二仙汤联合优甲乐对甲状腺激素减退患者血清炎症因子、免疫功能影响可能作用机制的深入分析。

参考文献

[1] Mansourian AR. A review of literatures on the adverse effects of thyroid abnormalities and liver disorders;an overview on liver dysfunction and hypothyroidism[J]. Pak J Biol Sci,2013,16(23):1641-1652.

[2] 张翼鸿,徐明艳,齐波,等. 老年 2 型糖尿病患者合并亚临床甲状腺功能减退症对心脏及大血管功能的影响[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2016,15(3):169-172.

[3] 潘伟,陈聿峰,韦彩芬. 养心氏片联合左甲状腺素钠治疗甲状腺功能减退性心脏病疗效分析[J]. 世界中医药,2016,11(5):810-812.

[4] 吕晓琳,艾浩. 二仙汤对卵巢早衰免疫指标影响的临床观察[J]. 中国妇幼保健,2016,31(9):1811-1813.

[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. 甲状腺疾病诊治指南——甲状腺功能减退症[J]. 中华内科杂志,2007,46(11):967-971.

[6] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:385.

[7] 朱平,周冬梅,李伟. 硒制剂治疗桥本甲状腺炎伴甲减患者 30 例临床疗效[J]. 中国老年学杂志,2012,32(8):1710-1711.

[8] 周观彦,张伟开,舒乐. 右归丸对甲减生化指标的影响[J]. 海南医学院学报,2015,21(1):44-46,49.

善患者自身免疫。治疗后患者关节出现疼痛、压痛、肿胀部位数比较,经祛痹汤合四妙散治疗后患者关节出现不适部位数明显低于经单纯西医治疗患者,表明湿热痹阻型类风湿性关节炎经祛痹汤合四妙散治疗可有效改善患者关节不适症状。2组治疗后疗效比较,经祛痹汤合四妙散治疗患者治疗总有效率明显高于经单纯西医治疗患者,表明湿热痹阻型类风湿性关节炎给予祛痹汤合四妙散治疗疗效更佳。

综合以上,湿热痹阻型类风湿性关节炎患者采用祛痹汤合四妙散可有效改善各项免疫指标,且疗效明显,安全可靠。

参考文献

- [1]王德军. 四妙散加味配合消肿散外敷治疗痛风性关节炎的临床研究[J]. 中医药信息,2013,30(6):116-117.
- [2]陈磊,汪元,潘惠. 中医药治疗痛风的研究进展[J]. 中国临床保健杂志,2014,5(4):70-72.
- [3]李慧英,沈凯,孟东方. 关节镜配合四妙散治疗膝关节骨性关节炎合并滑膜炎的临床研究[J]. 中医学报,2012,27(3):362-364.
- [4]王志中,方勇飞,罗彦,等. 322例湿热痹阻型及寒湿痹阻型类风湿性关节炎中医证型的客观化研究[J]. 中国中西医结合杂志,2011,31(4):466-470.
- [5]李云春,许荣,方忠俊,等. 类风湿因子分型及抗环瓜氨酸肽抗体联合检测与类风湿性关节炎中医辨证分型的相关性研究[J]. 中

国中西医结合杂志,2013,33(12):1608-1610.

- [6]丁勇,祝丰奎,杨利,等. 四妙散加味治疗湿热痹阻型膝关节骨性关节炎的疗效及关节功能分析[J]. 四川中医,2016,34(12):154-155.
- [7]国家中医药管理局.《中医病证诊断疗效标准》(一)[J]. 湖北中医杂志,2002,24(2):封三.
- [8]朱海波,何忠斌. 类风湿性关节炎中医证型与血清TNF- α 、IL-6水平的关系初探[J]. 中医药导报,2011,17(9):26-27.
- [9]刘德芳,晏姣,郭明阳,等. 类风湿关节炎湿热痹阻型患者血清和滑膜液IL-17与ESR、CRP的相关性研究[J]. 中国中西医结合杂志,2014,34(3):272-275.
- [10]张建华,姜小帆. 宣痹汤合三妙散治疗类风湿关节炎湿热痹阻证45例[J]. 长春中医药大学学报,2014,30(5):915-917.
- [11]周圆圆,熊艳文,朱铮,等. 四妙散结合西药治疗湿热痹阻型痛风的临床疗效观察[J]. 医药前沿,2015,5(1):43-46.
- [12]李红娟,刘长信,庾科瀚. 类风湿关节炎中医外治的临床研究进展[J]. 医学综述,2014,20(16):2999-3001.
- [13]刘源,张锐,郭艳幸,等. 四妙散合宣痹汤联合西药治疗湿热型类风湿性关节炎35例临床观察[J]. 世界中西医结合杂志,2016,11(6):800-803.
- [14]钟邱,林凯,苏小霖,等. 四妙散加味联合针灸推拿治疗膝关节骨性关节炎临床观察[J]. 中医药临床杂志,2016,28(8):1129-1131.

(2017-11-10收稿 责任编辑:徐颖)

(上接第3008页)

- [9]Zhang Y,Zhang BC,Xu J,et al. Thyroxine therapy ameliorates serum levels of eicosanoids in Chinese subclinical hypothyroidism patients[J]. Acta Pharmacol Sin,2016,37(5):656-663.
- [10]Hamad ML,Engen W,Morris KR. Impact of hydration state and molecular oxygen on the chemical stability of levothyroxine sodium[J]. Pharm Dev Technol,2015,20(3):314-319.
- [11]吴俊哲,王伟群,周兴茂,等. 二仙汤对脊髓损伤后骨质疏松大鼠神经肽P物质的影响[J]. 中药材,2015,38(6):1254-1257.
- [12]陈琼科,郑世霞,刘静. 二仙汤加芪海消癭汤治疗慢性淋巴细胞性甲状腺炎伴甲状腺功能减退症的临床研究[J]. 检验医学与临床,2014,11(8):1023-1024,1027.
- [13]Chaalal A,Poirier R,Blum D,et al. PTU-induced hypothyroidism in rats leads to several early neuropathological signs of Alzheimer's disease in the hippocampus and spatial memory impairments[J]. Hippocampus,2014,24(11):1381-1393.
- [14]伊学军,翟建新. 甲状腺抗体亚临床性甲减患者免疫功能的研究

究[J]. 国际检验医学杂志,2014,(15):2109-2110,2111.

- [15]尹冬梅,许敏,田惠. 亚临床甲状腺功能减退症患者血脂及超敏C反应蛋白变化分析[J]. 中国医师进修杂志,2014,37(19):19-21.
- [16]姚佳,彭梅,肖雄,等. 仙茅多糖对小鼠S180实体瘤的顺铂增敏作用及其机制[J]. 华西药理学杂志,2014,29(2):132-134.
- [17]沈军,刘越,邓敏,等. 当归提取物对慢性不可预知性应激抑郁模型大鼠抑郁行为及脑内炎症因子的影响[J]. 中华行为医学与脑科学杂志,2016,25(3):215-219.
- [18]陈世俊. 加味二仙汤联合西医治疗中老年女性慢性尿路感染的疗效及对免疫功能的影响[J]. 中国老年学杂志,2014,34(18):5038-5040.
- [19]钱钧,林胜友. 龟鹿二仙汤对非小细胞肺癌患者化疗后外周血白细胞与细胞免疫功能的影响研究[J]. 江苏中医药,2014,46(4):35-37.

(2017-07-06收稿 责任编辑:杨觉雄)