

消癭散结方联合左旋甲状腺素片治疗良性甲状腺结节的临床疗效及安全性

沈玉国¹ 叶 婷²

(1 新疆医科大学附属中医医院内分泌科, 乌鲁木齐, 830000; 2 新疆维吾尔自治区中医医院内分泌科, 乌鲁木齐, 830000)

摘要 目的:探究消癭散结方联合左旋甲状腺素片治疗良性甲状腺结节的疗效以及安全性。方法:选取 2014 年 6 月至 2016 年 6 月新疆医科大学附属中医医院收治的良性甲状腺结节患者 125 例,对其临床资料进行回顾性分析。根据用药方案中是否使用消癭散结方分成观察组和对照组,其中观察组为 62 例,对照组为 63 例。进行 6 个月治疗后,比较 2 组患者治疗后的疗效、甲状腺结节大小变化以及不良反应等。结果:与治疗前比较,观察组和对照组的甲状腺结节最长径、体积和甲状腺功能血清学指标(TSH)均明显下降,且差异有统计学意义。与对照组比较,观察组总有效率更高(82.26%比 50.79%);甲状腺结节最长径变化更大,(4.14 ± 0.67) mm 比 (1.61 ± 0.72) mm;体积缩小更明显, (2.74 ± 0.91) mm 比 (1.16 ± 0.59) mm;甲状腺功能血清学指标(TSH)下降更显著, (15.13 ± 4.71) 比 (7.97 ± 7.66);不良反应发生率更低(11.29%比 26.98%),差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论:消癭散结方联合左旋甲状腺素片方案对于非手术治疗的甲状腺良性结节比单用左旋甲状腺素片更为有效,安全性更高。

关键词 消癭散结方;左旋甲状腺素片;良性甲状腺结节;临床疗效;不良反应

Observation on Clinical Efficacy Xiaoying Sanjie Fang Combined with Levothyroxine in the Treatment of Benign Thyroid Nodules and Evaluation on its Safety

Shen Yuguo¹, Ye Ting²

(1 Department of Endocrinology, Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China; 2 Department of Endocrinology, Traditional Chinese Medicine Hospital of Xinjiang Autonomous Region, Urumqi 830000, China)

Abstract Objective: To investigate the clinical efficacy and safety of the treatment of benign thyroid nodules with Xiaoying Sanjie Decoction combined with levothyroxine. **Methods:** A total of 125 patients with benign thyroid nodules who were treated in Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University from June 2014 to June 2016 were selected, and the clinical data was analyzed retrospectively. According to different treatments, these patients were divided into study group with 62 cases (levothyroxine solutions combined with Xiaoying Sanjie Fang) and control group with 63 cases (levothyroxine solutions only). After 6 months of treatment, clinical data of curative effect, size of thyroid nodules and adverse toxic reaction of the two groups were compared and T-test and chi square test were applied. **Results:** The difference of the date of patients before treatment had no significant statistical difference ($P > 0.05$). Compared with prior treatment, the longest diameter, volume and thyroid function of thyroid nodules (TSH) of the two groups were significantly decreased, and it had statistical significance. Compared with control group, overall efficiency of study group was more significant (82.26% vs 50.79%); The changes of longest diameter of thyroid nodules were more significant (4.14 ± 0.67 vs 1.61 ± 0.72 mm); volume reduction was more prominent (2.74 ± 0.91 vs 1.16 ± 0.59 mm); TSH decrease was more appreciable (15.13 ± 4.71 vs 7.97 ± 7.66); The incidence of adverse reaction was lower (11.29% vs 26.98%). **Conclusion:** Xiaoying Sanjie Decoction combined with levothyroxine solutions for non-surgical benign thyroid nodules is more effective with higher safety than single levothyroxine, and it is worthy for clinical application.

Key Words Xiaoying Sanjie Decoction; Levothyroxine; Benign thyroid nodules; Clinical efficacy; Adverse toxic reaction

中图分类号:R289.5;R581 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.01.023

随着医学技术不断提高和人们的健康意识不断增强,甲状腺结节的检出率逐年增加,其中良性结节占 75%~95%^[1]。目前临床上普遍认为甲状腺结节

的发生受到多种因素影响,如遗传、环境、饮食等^[2-3]。尽管在临床上对于无需手术的良性甲状腺结节并没有一套完整的治疗方案,但中西医结合的

方法被越来越多的患者所接受^[4-5]。对于中西医结合治疗方案的疗效以及安全性仍存在较大的争议。所以本课题组通过比较中西医结合治疗和单纯西医治疗甲状腺良性结节,为临床用药打下基础。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 125 例患者资料都来自于我院病案室,且进行门诊随访,告知患者谨遵医嘱并每 3 个月复查,研究时间为 2014 年 6 月至 2016 年 6 月,通过随机分组的方法将 125 例患者分为 2 组,其中观察组患者为 62 例,对照组患者为 63 例。患者年龄 29~54 岁,中位数为 38.6 岁;男 40 例,女 85 例。2 组患者的一般临床资料如年龄、性别分布、体质质量指数和术前甲状腺疾病评估等比较,差异均无统计学意义($P < 0.05$),具有可比性。告知所有患者本研究内容,且自愿签署知情同意书。

1.2 纳入标准 1)符合甲状腺良性结节西医和中医诊断标准^[6-7];2)患者年龄大于 18 周岁;3)甲状腺结节最大径小于 5 cm 且大于 1 cm;4)甲状腺功能的血清学检查正常。

1.3 排除标准 1)合并其他严重基础病;2)患者处于哺乳期或孕妇;3)出现需通过手术干预才能改善的症状,如压迫气管、声音嘶哑等。

1.4 排除标准 1)存在器质性病变导致便秘者;2)接受本研究治疗时接受其他有关良性甲状腺结节治疗者;3)无法配合服用中药者。

1.5 脱落与剔除标准 1)在治疗过程中因故中途退出者;2)随访中自然脱落者;3)治疗过程出现明显不良反应者;4)依从性差者。

1.6 治疗方法 观察组:给予患者消癭散结方颗粒(医院中药药房),2 次/d,1 次 1 包。外加优甲乐(Merck KGaA 公司)25 μg/d 提供。对照组:给予优甲乐(左旋甲状腺素片,Merck KGaA 公司)25 μg/d。2 组患者均随访 6 个月。

1.7 观察指标 1)通过甲状腺超声检查结果评估临床疗效,具体分为治愈,有效,无效 3 个等级^[8]。有效:体检无法触及明显肿块,彩超结果提示结节小于 0.5 cm。有效:彩超结果提示结节大小较治疗前缩小 30%~60%,且临床症状明显改善。无效:彩超结果提示结节大小较治疗前缩小小于 30%。2)颈部彩超检查结节最大直径变化。3)颈部彩超检查结节体积变化。4)医院检验科配合检查患者甲状腺功能血清学检查(FT_3 、 FT_4 、TSH)。5)仔细询问并记录患者并发不良反应情况。

1.8 统计学方法 结节大小、最大径,血清学检查等计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表达,并用 t 检验。不良反应等计数资料用率表示,用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组治愈、有效、无效分别为 16 例、35 例和 11 例,对照组分别 9 例、23 例和 31 例,观察组总有效率 82.26%;对照组总有效率为 50.79%。差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 治疗后结节大小变化 观察组和对对照组 2 组治疗后患者甲状腺结节最长径明显减小,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组结节最长径改变量明显大于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 组患者甲状腺结节体积减小,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组结节体积缩小更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者结节治疗前后最长径($\bar{x} \pm s$)

组别	最长径(mm)	体积(cm^3)
观察组($n=62$)		
治疗前	10.31 ± 2.37	11.04 ± 1.81
治疗后	6.85 ± 1.33 * Δ	9.58 ± 2.69 *
治疗前后差值	4.14 ± 0.67 *	1.61 ± 0.72 *
对照组($n=63$)		
治疗前	6.49 ± 1.11	6.23 ± 2.07
治疗后	3.91 ± 1.14 * Δ	5.18 ± 1.47 Δ
治疗前后差值	2.74 ± 0.91 *	1.16 ± 0.59

注:与对照组比较,* $P < 0.05$,与同组治疗前比较, $P < 0.05$

2.3 2 组患者甲状腺功能血清学检查结果 2 组患者治疗前后 FT_3 和 FT_4 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。但 2 组患者治疗后血清中 TSH 水平要均低于治疗前血清中 TSH 水平,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组血清中 TSH 水平下降值要大于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者甲状腺功能血清学结果($\bar{x} \pm s$)

组别	FT_3 (pg/L)	FT_4 (pmol/L)	TSH($\mu IU/mL$)
观察组($n=62$)			
治疗前	2.72 ± 0.76	4.56 ± 1.21	27.09 ± 7.89
治疗后	2.69 ± 0.98	4.03 ± 1.54	14.19 ± 3.55 *
差值	-	-	15.13 ± 4.71 Δ
对照组($n=63$)			
治疗前	2.85 ± 0.47	3.98 ± 0.99	28.13 ± 9.07
治疗后	2.91 ± 0.83	4.02 ± 1.23	28.13 ± 9.07
差值	-	-	20.04 ± 7.41 Δ

注:与对照组比较,* $P < 0.05$,与同组治疗前比较, $\Delta P < 0.05$

2.4 不良反应发生率比较 观察组药物不良毒性反应为 11.29%(11/62);对照组药物不良毒性反应为 26.98%(17/63)。2 组比较,差异有统计学意义

$P<0.05$ 。见表 3。

表 3 患者并发不良毒性反应比较(例)

组别	心悸	多汗	腹泻	失眠	干燥	口干
观察组($n=62$)	0	1	2	1	1	2
对照组($n=63$)	2	2	4	3	0	6

3 讨论

中医认为甲状腺良性结节是“癭病”中的一种,多是因为七情内伤导致肝气不疏而瘀滞引起,我国古代中医书籍将癭病发病原因描述为“癭瘤乃五脏瘀血、浊气、痰滞而成,为五脏失调”^[9]和“夫癭病者,多由喜怒不常,忧思过度而成斯疾焉”^[10]。肝气在体内流畅不通,集聚于颈前,气血不通,最终导致甲状腺结节的产生。故从中医的理论基础出发,治疗甲状腺结节重点在于活血化瘀和通气化痰^[11]。本次试验中所用的消癭散结方主要有夏枯草、制半夏和胆南星三味具有清肝泻火的中药以及海藻、昆布、三棱、青皮和浙贝等具有通气化痰的中药。使用中医理论对甲状腺结节进行治疗,利用消癭散结方剂中三棱的散瘀肿减疼痛功效、浙贝母的清热解毒而镇痛抗炎的作用、夏枯草的清热解毒的功效,可以消散结作用、青皮的利水化痰的功效等来针对甲状腺良性结节的中医病因进行干预,从根本上消除病因使得患者获利。

目前临床上普遍认为,若经过长时间进展,甲状腺结节有一定概率发展为高功能腺瘤甚至产生恶变^[12]。现代医学常采用西医治疗方案对无需手术治疗的甲状腺结节患者进行治疗,最主要的西药就是甲状腺素^[13]。临床试验表明,左旋甲状腺素治疗结节性在应用于良性甲状腺病变中具有较好的临床效果,在很大程度上可以缓解患者的疾病进展甚至治愈,并提出其可能的药理机制:左旋甲状腺素抑制 TSH 分泌,减弱甲状腺良性结节以及增生组织的活性,最终产生干预疾病的临床目的^[14]。尽管甲状腺素制剂能够通过负反馈调节血清中 TSH 水平^[15],从而减少 TSH 对甲状腺腺体的刺激最终影响甲状腺结节的发展,但此疗法带来的不良反应不容忽视,如亚临床型甲亢、骨质疏松,增加老年人心脑血管病的风险等^[16-17]。研究表明,中西医结合的治疗方法对甲状腺的良性病变比单纯使用西医治疗更有效安全^[18-19]。本研究结果显示,无论是从治疗后甲状腺结节最长径减小程度、结节体积缩小变化和血清中 TSH 下降值,还是从患者得到治疗后的总有效率方面,消癭散结方联合左旋甲状腺素片的治疗方案要

优于单用左旋甲状腺素片的治疗方案。另一方面,此次接受中西医疗法的患者不良反应的发生率也更低,这说明了消癭散结方联合左旋甲状腺素片的治疗方案显得更加安全。

总之,尽管目前大多数临床医生对于中医疗法治疗疾病保持中立的态度,但仍然不能否认中医存在的巨大价值。通过本研究,得出消癭散结方联合左旋甲状腺素片这种中西医结合的治疗方案能够使甲状腺良性结节患者受益更多而且更安全,为临床用药提供了循证医学的证据,为进一步研究中药在该疾病中的应用以及作用机制打下了基础。

参考文献

[1]Medici,M,Liu,X,Kwong,N,et al. Long-versus short-interval follow-up of cytologically benign thyroid nodules;a prospective cohort study [J]. BMC Med,2016,14:11.

[2]Nam,SJ,Yoo,J,Lee,HS,et al. Quantitative Evaluation for Differentiating Malignant and Benign Thyroid Nodules Using Histogram Analysis of Grayscale Sonograms[J]. J Ultrasound Med,2016,35(4):775-82.

[3]房居高. 甲状腺良性结节应审慎手术[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科,2014,21(3):113-115.

[4]刘宏方,刁伟强,胡旭辉,等. 中药内服结合外敷气癭穴治疗甲状腺良性结节的临床研究[J]. 中国医药导报,2016,13(3):150-153.

[5]黄玺. 化瘤汤联合局部外敷治疗甲状腺良性结节的临床疗效[J]. 检验医学与临床,2016,13(1):63-65.

[6]马怀昌,张永浩. 甲状腺良性结节的诊断与手术方式的选择[J]. 河南科技大学学报:医学版,2014,32(3):206-207.

[7]中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南. 中医病症部分[M]. 北京:中国中医药出版社,2008:124.

[8]陆萍,苏斌斌. 癭瘤消散汤联合左甲腺素钠片治疗结节性甲状腺肿临床研究[J]. 中医学报,2016,31(7):1046-1049.

[9]刘静.《外科正宗》对于肿瘤的认识[J]. 中医药学报,2014,42(4):180-181.

[10]叶子. 古代治疗癭病方剂规律的剖析及其在现代临床的运用分析[D]. 武汉:湖北中医药大学,2014.

[11]孙云钢,蒋宁一,孙云凤,等. 甲肿散联合甲状腺素片治疗良性多发性甲状腺结节[J]. 广东医学,2010,31(2):241-242.

[12]Li,Ru-Qiang,Yuan,Ge-Heng,Chen,Ming,et al. Evaluation of Diagnostic Efficiency of Ultrasound Features on Malignant Thyroid Nodules in Chinese Patients[J]. 中华医学杂志:英文版,2016,129(15):1784-1788.

[13]Hoe,FM,Charron,M,Moshang,T. Use of the recombinant human TSH stimulated thyroglobulin level and diagnostic whole body scan in children with differentiated thyroid carcinoma[J]. J Pediatr Endocrinol Metab,2006,19(1):25-30.

示血塞通软胶囊临床疗效好,可同时对视网膜病变和超声乳化术起到综合作用,包括改善患者视力和平均视野缺损,对超声乳化术后的常见并发症如黄斑水肿可起到预防和治疗作用,且未见安全性缺陷。这可能与血塞通软胶囊以改善微循环、抗氧化和抗凋亡为主的多种药理活性相关。本研究结果为 NP-DR 合并白内障患者的联合使用活血化瘀、益气养阴中医药治法提供了一定的参考依据。

参考文献

- [1] 中华中医药学会. 糖尿病视网膜病变中医防治指南[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(4): 154-155.
- [2] 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014 年)[J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(11): 851-865.
- [3] Ionides A, Dowler J G F, Hykin P G, et al. Posterior capsule opacification following diabetic extracapsular cataract extraction [J]. Eye, 1994, 8(Pt 5): 535-537.
- [4] 姚克, 叶盼盼. 我国近五年白内障研究进展和展望[J]. 中华眼科杂志, 2010, 46(10): 888-892.
- [5] 姜利鲲, 杨丽萍, 钟进. 血塞通软胶囊的临床研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2016, 25(4): 51-53.
- [6] 相洪琴. 诊断糖尿病的新标准[J]. 国外医学情报, 1999, 20(2): 32-32.
- [7] 宋振英. 眼科诊断学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1985: 577-579.
- [8] 刘家琦, 李凤鸣. 实用眼科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 326.
- [9] Luo D, Qin Y, Yuan W, et al. Fufang danshen dripping pill for treating early diabetic retinopathy: a randomized, double-dummy, double-blind study. Evid Based Complement Alternat Med 2015; 2015: 539185.
- [10] 王林波, 陈雁平. 囊内摘除术与超声乳化术治疗白内障的疗效及安全性比较[J]. 临床医药文献杂志, 2016, 3(15): 3024-3025.
- [11] 《中国糖尿病防控专家共识》专家组. 中国糖尿病防控专家共识[J]. 中华预防医学杂志, 2017, 51(1): 12-12.
- [12] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(10): 447-498.
- [13] 屈泽强, 谢智光, 王乃平, 等. 三七总皂苷抗衰老作用的实验研究[J]. 广州中医药大学学报, 2005, 22(2): 130-133.
- [14] 苏白海, 李孜, 樊均明, 等. 三七总皂苷对单侧输尿管梗阻后大鼠肾间质纤维化的防治作用[J]. 四川大学学报: 医学版, 2005, 36(3): 368-371.
- [15] 张桂灵, 石小枫, 冉长清, 等. 三七总皂苷对抗大鼠免疫性肝纤维化的实验研究[J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(23): 2212-2214.
- [16] 李淑慧, 李晓辉, 楚延. 三七总皂苷抗炎作用机制的实验研究[J]. 中草药, 2000, 31(9): 676-678.
- [17] 许军, 王阶, 温林军. 三七总皂苷干预血栓形成研究概况[J]. 云南中医中药杂志, 2003, 24(5): 46-47.
- [18] 李军, 黄梅, 石新蕾. 三七总皂苷联合三苯氧胺对人乳腺癌细胞的抑制作用及对 PI3K-AKT-mTOR 信号通路的影响[J]. 安徽医药, 2017, 21(10): 1780-1784.
- [19] 周小玲, 李永伟, 李逢春, 等. 三七总皂苷对大鼠免疫功能影响的实验研究[J]. 广西医科大学学报, 2001, 18(3): 360-361.
- [20] 周小玲, 李永伟, 程建祥. 三七总皂苷抗大鼠失血性休克及对肠系膜微循环的影响[J]. 广西中医药, 2000, 23(4): 60-61.
- [21] 郭渝成, 唐旭东, 顾大勇, 等. 三七总皂苷对心肌缺血再灌注损伤保护作用的实验研究[J]. 微循环技术杂志: 临床与实验, 2004, 22(5): 344-344.
- [22] 任国成, 曲利平, 夏风云, 等. 三七总皂苷对心绞痛患者甲襞微循环及血液流变性的影响[J]. 中国微循环, 1995, 3(4): 220-221.
- [23] 叶晓峰, 徐格致. 血塞通软胶囊对糖尿病大鼠视网膜氧化应激损伤保护作用的观察[J]. 中华眼底病杂志, 2010, 26(2): 176-178.
- [24] 陈潇, 于强, 周琳, 等. 血塞通软胶囊对糖尿病大鼠视网膜中凋亡相关因子半胱氨酸蛋白酶 3、B 细胞淋巴瘤/白血病-2 及 bcl-2 相关 X 蛋白的影响[J]. 中华眼底病杂志, 2010, 26(2): 174-176.

(2017-12-20 收稿 责任编辑: 徐颖)

(上接第 97 页)

- [14] 陈国锐, 王深明. 甲状腺外科[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 225.
- [15] 王成志, 赵雪峰, 韦剑. 改良式小切口甲状腺瘤切除+美容缝合 66 例体会[J]. 当代医学, 2010, 16(32): 78-78.
- [16] 王雷雷, 黎明东. 散结平癭方联合小剂量左甲状腺素治疗甲状腺良性结节 95 例临床研究[J]. 江苏中医药, 2014, 46(8): 24-26.

- [17] Cesur M, Akcil M, Ertek S, et al. Role of cytological characteristics of benign thyroid nodules on effectiveness of their treatment with levothyroxine[J]. Arch Med Sci, 2013, 9(6): 1083-9.
- [18] 贺俊萍. 消癭汤联合活血散结法治疗甲状腺瘤临床观察[J]. 新中医, 2015, 47(4): 121-122.
- [19] 刘冬梅, 孙立满. 消癭散结方治疗结节性甲状腺肿[J]. 吉林中医药, 2016, 36(3): 263-266.

(2017-03-06 收稿 责任编辑: 杨觉雄)