

小金胶囊联合硒酵母治疗甲状腺功能正常的桥本甲状腺炎的临床观察

徐乃佳 张显林

(湖北省武汉市中医医院内分泌科, 武汉, 430014)

摘要 目的:观察小金胶囊(0.35 g/粒)联合硒酵母治疗甲状腺功能正常的桥本甲状腺炎的效果。方法:选取2016年6月至2018年6月武汉市中医医院收治的伴有甲状腺肿大且甲状腺功能正常的桥本甲状腺炎患者60例作为研究对象,按照随机数字表法分为观察组($n=32$)和对照组($n=28$),观察组采用小金胶囊联合硒酵母治疗,对照组单纯采用硒酵母治疗,观察2组治疗前和治疗12周后中医症状评分、甲状腺各径线及最大结节长径、甲状腺功能及甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab)、甲状腺球蛋白抗体(TG-Ab)的变化。结果:治疗前2组各观察指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,2组治疗后TG-Ab、TPO-Ab水平均明显降低($P<0.05$);治疗后观察组中医症状评分、甲状腺各径线明显下降($P<0.01$),对照组无明显变化($P>0.05$),2组患者甲状腺功能无明显变化、最大结节长径无明显下降(均 $P>0.05$),但观察组最大结节长径有下降趋势。治疗后组间比较,观察组中医症状评分明显降低($P<0.01$);TG-Ab、TPO-Ab水平、甲状腺各径线显著降低,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);观察组疗效显著优于对照组($P<0.05$);甲状腺功能、最大结节长径方面差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:对于甲状腺功能正常的桥本甲状腺炎患者,小金胶囊(0.35 g/粒)联合硒酵母治疗可以有效改善症状、缩小甲状腺及降低甲状腺自身抗体水平,有效率高;对患者的甲状腺功能没有明显影响,但结节大小有减小趋势。

关键词 小金胶囊;硒酵母;甲状腺功能;桥本甲状腺炎

Clinical Observation of Xiaojin Capsules Combined with Selenium Yeast in the Treatment of Hashimoto Thyroiditis with Normal Thyroid Function

Xu Naijia, Zhang Xianlin

(Department of Endocrinology, Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hubei Province, Wuhan 430014, China)

Abstract Objective: To observe the therapeutic effects of Xiaojin Capsules (0.35 g/capsule) combined with selenium yeast on Hashimoto thyroiditis with normal thyroid function. **Methods:** A total of 60 Hashimoto's thyroiditis patients with goiter and normal thyroid function admitted to Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine from June 2016 to June 2018 were selected and divided into an observation group (32 cases) and a control group (28 cases) according to random number table method. The observation group was treated with Xiaojin capsule combined with selenium yeast, and the control group was treated with selenium yeast. TCM symptom scores, thyroid various diameter wire and the maximum nodal length to diameter, thyroid function and thyroid peroxidase antibodies (TPO-Ab) and thyroglobulin (TG-Ab) of the 2 groups before treatment and 12 weeks after treatment were observed. **Results:** There was no significant difference between the 2 groups before treatment ($P>0.05$). TG-Ab and TPO-Ab levels were significantly decreased in the 2 groups after treatment than before treatment ($P<0.05$). In the observation group, TCM symptom score and thyroid diameter lines decreased significantly ($P<0.01$), while in the control group, there was no significant change ($P>0.05$). In the 2 groups, there was no significant change in thyroid function and no significant decrease in the maximum diameter of the nodule ($P>0.05$), but there was a downward trend in the maximum diameter of the nodule in the observation group. Compared with the control group, TCM symptom score of the observation group was significantly reduced ($P<0.01$), and TG-Ab and TPO-Ab levels and thyroid diameter lines were significantly reduced, with statistically significant differences ($P<0.05$). The curative efficiency of the observation group was better than the control group ($P<0.05$), and there was no statistically significant difference in thyroid function and maximum nodule diameter. **Conclusion:** For patients with normal thyroid function of Hashimoto thyroiditis, Xiaojin Capsules combined with selenium yeast treatment can effectively improve symptoms, reduce the size of thyroid and decrease the level of thyroid autoantibody, with high efficiency. Thyroid function was not significantly affected, but nodule size had a decreased tendency.

Key Words Xiaojin Capsules; Selenium yeast; Thyroid function; Hashimoto thyroiditis

基金项目:国家中药标准化项目(ZYBZH-C-HUB-20)

作者简介:徐乃佳(1983.02—),男,硕士,主治医师,研究方向:中西医结合治疗内分泌代谢病, E-mail:56078361@qq.com

通信作者:张显林(1973.10—),男,硕士,副主任医师,研究方向:甲状腺疾病、糖尿病及其并发症、代谢综合征诊疗, E-mail:158684429@qq.com

中图分类号:R259

文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.05.029

桥本甲状腺炎(Hashimoto's Thyroiditis, HT)又称慢性淋巴细胞性甲状腺炎,属于自身免疫性甲状腺疾病,好发于 30~50 岁的女性,发病率随年龄增大而增高。甲状腺功能正常的 HT 患者多为初发患者,表现为咽部异物感、乏力、胸胁胀闷等轻微症状,伴有不同程度的甲状腺肿大,甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab)和甲状腺球蛋白抗体(TG-Ab)阳性。目前 HT 的治疗方法主要是根据甲状腺功能的异常,如对甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退期进行相应治疗。而对于甲状腺功能正常的 HT 患者,根据 2008 年《中国甲状腺疾病诊治指南》中的 HT 诊治指南^[1],往往采取随诊观察而无需特殊治疗。HT 作为一种自身免疫性甲状腺疾病,一般不会自愈,并随着病情的发展,最终都会导致甲减,甲状腺肿大及压迫症状也会进一步加重^[2]。要阻止甲状腺功能正常的 HT 患者出现不可逆转的甲减,临床常给予硒制剂、左甲状腺素钠、糖皮质激素及中药治疗^[3]。本研究旨在观察小金胶囊(0.35 g/粒)联合硒酵母治疗甲状腺功能正常 HT 患者的疗效与安全性,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 6 月至 2018 年 6 月我院内分泌科门诊及病房的甲状腺功能正常、中医辨证为气滞血瘀痰凝的 HT 患者 60 例作为研究对象,按随机数字表法以分为观察组($n=32$)和对照组($n=28$)。观察组中男 10 例,女 22 例,年龄 26~62 岁,平均年龄(38.13 ± 4.72)岁,病程 3~12 个月,平均病程(4.66 ± 0.56)个月;对照组中男 12 例,女 16 例,年龄 28~60 岁,平均年龄(37.74 ± 4.73)岁,病程 3~12 个月,平均病程(4.64 ± 0.54)个月。2 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 诊断标准 HT 诊断标准参考 2008 年《中国甲状腺疾病诊治指南》^[1];具体表现为:1)弥漫性甲状腺肿大,质地较韧;2)TPO-Ab 和 TG-Ab 阳性;3)细针穿刺细胞学检查证实。

1.3 纳入标准 1)年龄 18~60 岁;2)符合 HT 诊断标准;3)符合气滞血瘀痰凝的中医辨证标准;4)甲状腺功能正常;5)均伴有甲状腺结节,最大结节直径 <2.0 cm;6)所有患者知情同意并签署知情同意书,自愿参加研究。

1.4 排除标准 1)怀疑或已经确诊伴有其他甲状

腺疾病,如甲状腺高功能腺瘤、甲状腺癌等,接受过放射碘治疗或甲状腺手术;2)伴糖尿病、肝肾疾病、心血管病史;3)伴有其他自身免疫性疾病;4)妊娠或哺乳期妇女;5)过敏体质,或存在研究用药禁忌;6)依从性差,或正在参加其他临床试验;7)既往 1 年内接受过中药、免疫调节药物、硒制剂及其他抗氧化剂治疗者;8)对研究药物过敏者。

1.5 脱落与剔除标准 1)患者依从性差,不遵从医嘱的患者;2)中途退出的患者;3)未按时复诊的患者;4)未完成资料或者资料不全者。

1.6 治疗方法 对照组予每天口服硒酵母片(西维尔,牡丹江灵泰药业股份有限公司,国药准字 H10940161),2 粒/次,2 次/d,连续服用 12 周。观察组在对照组基础上予口服小金胶囊(健民药业集团股份有限公司,国药准字 Z10970132),4 粒/次,2 次/d,连续服用 12 周。2 组患者在服药期间低碘饮食,禁止服用其他中药、免疫调节药物、硒剂及其他抗氧化剂等对治疗有影响的药物。

1.7 观察指标 1)治疗前后中医症状评分;2)2 组治疗疗效,以有效率计,有效率=(临床治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$;3)治疗前后患者的 TPO-Ab 和 TG-Ab 变化情况;4)治疗前后甲状腺各径线长度;5)治疗前后甲状腺彩超测定最大结节的长径;6)治疗前后肝肾功能、血糖值及甲状腺功能(T₃、T₄、FT₃、FT₄、TSH)变化水平。

1.8 疗效判定标准

1.8.1 中医症状体征评分 参照《中药新药临床研究治疗原则》^[4],根据患者症状、体征程度分为无、轻、中、重度 4 个等级,分别记 0~3 分,包括咽部异物感、乏力、胸胁胀闷、口唇发绀。

1.8.2 临床疗效判定标准 参考《中药新药临床研究治疗原则》^[4]和高绪文等主编的《甲状腺疾病》^[5],结合临床进行制定。治愈:症状消失,甲状腺无肿大,TPO-Ab 和 TG-Ab 恢复正常,彩超显示最大结节长径缩小量 $\geq 30\%$;显效:症状显著缓解善(中医症状体征评分减分率 $\geq 70\%$),甲状腺无肿大,TPO-Ab 和 TG-Ab 恢复正常,彩超显示最大结节长径缩小量 $\geq 10\%$,但 $<3\%$;有效:症状有所缓解(中医症状体征评分减分率 $\geq 30\%$,但 $<70\%$),甲状腺各径线、TPO-Ab 和 TG-Ab 下降但未正常,彩超显示最大结节长径缩小量 $<10\%$;无效:症状和各项指标均未达上述标准,且中医症状体征评分减分率 $<30\%$ 。

表 1 2 组患者中医症状体征评分变化比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	咽部异物感	乏力	胸胁胀闷	口唇发绀
对照组($n=28$)				
治疗前	2.23 $\pm$ 0.30	1.66 $\pm$ 0.25	1.84 $\pm$ 0.23	1.76 $\pm$ 0.27
治疗后	2.22 $\pm$ 0.31	1.63 $\pm$ 0.23	1.82 $\pm$ 0.24	1.75 $\pm$ 0.26
观察组($n=32$)				
治疗前	2.24 $\pm$ 0.23	1.67 $\pm$ 0.31	1.83 $\pm$ 0.23	1.77 $\pm$ 0.28
治疗后	1.01 $\pm$ 0.12 ^{**$\Delta\Delta$}	0.79 $\pm$ 0.10 ^{**$\Delta\Delta$}	0.99 $\pm$ 0.12 ^{**$\Delta\Delta$}	0.79 $\pm$ 0.13 ^{**$\Delta\Delta$}

注:与治疗前比较,^{**} $P<0.01$;与对照组比较, ^{$\Delta\Delta$} $P<0.01$

表 2 2 组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	治愈	显效	有效	无效	治疗有效率	χ^2 值	P 值
对照组($n=28$)	2(7.14)	9(32.14)	10(35.71)	7(25.00)	21(75.00)	4.118	0.04
观察组($n=32$)	9(28.13)	15(46.88)	6(18.75)	2(6.25)	30(93.75)		

1.9 统计学方法 采用 SPSS 24.0 统计软件进行数据分析,计量数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用配对 t 检验;计数资料用百分比/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 组患者中医症状体征评分变化比较 2 组患者治疗前中医症状体征评分比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);与治疗前比较,观察组治疗后中医症状体征评分显著降低($P<0.01$),对照组差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后与对照组比较,观察组中医症状体征评分显著较低($P<0.01$)。见表 1。

2.2 2 组患者临床疗效比较 治疗 12 周后,观察组临床治疗有效率为 93.75%(30/32),显著高于对照组的临床治疗有效率 75.00%(21/28),观察组疗效显著优于对照组($P<0.05$)。见表 2。

2.3 2 组患者甲状腺自身抗体变化比较 2 组患者治疗前 TPO-Ab 和 TG-Ab 比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);与治疗前比较,2 组患者治疗 12 周 TPO-Ab 和 TG-Ab 均降低(均 $P<0.05$);与对照组治疗后比较,观察组 TPO-Ab 和 TG-Ab 显著降低(均 $P<0.01$)。见表 3。

2.4 2 组患者甲状腺各径线及最大结节长径的比较 2 组患者治疗前甲状腺各径线及最大结节长径比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);与治疗前比较,观察组治疗后甲状腺各径线明显下降(均 $P<0.01$),而对照组无明显变化(均 $P>0.05$),2 组患者最大结节长径无明显下降,但观察组最大结节长径有下降趋势;与对照组治疗后比较,观察组甲状腺各径线均显著减小($P<0.05$),最大结节长径差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

2.5 2 组患者肝肾功能、甲状腺功能变化 治疗前后 2 组患者肝肾功能及甲状腺功能变化差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

3 讨论

HT 是一种自身免疫相关的疾病,发病机制是由

表 3 2 组患者甲状腺自身抗体变化比较($\bar{x} \pm s$, IU/mL)

组别	TPO-Ab	TG-Ab
对照组($n=28$)		
治疗前	354.47 $\pm$ 40.33	235.34 $\pm$ 21.88
治疗后	324.36 $\pm$ 31.34 [*]	220.49 $\pm$ 18.62 [*]
观察组($n=32$)		
治疗前	355.36 $\pm$ 41.14	236.54 $\pm$ 22.08
治疗后	279.43 $\pm$ 24.68 ^{*Δ}	196.21 $\pm$ 21.72 ^{*Δ}

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组比较, ^{Δ} $P<0.05$

表 4 2 组患者治疗前后甲状腺各径线及结节大小的比较($\bar{x} \pm s$, mm)

组别	左叶			右叶			峡部	最大结节长径
	宽	长	厚	宽	长	厚		
对照组(<i>n</i> = 28)								
治疗前	18.1 ± 3.2	47.8 ± 3.4	15.6 ± 2.9	16.8 ± 2.9	44.8 ± 3.7	14.8 ± 2.4	5.3 ± 2.1	10.6 ± 2.1
治疗后	18.0 ± 3.6	47.9 ± 3.1	15.5 ± 2.7	16.8 ± 2.7	44.7 ± 3.1	14.7 ± 2.1	5.3 ± 2.3	10.7 ± 2.4
观察组(<i>n</i> = 32)								
治疗前	18.1 ± 3.3	48.2 ± 3.2	15.7 ± 2.6	16.6 ± 2.3	44.7 ± 3.8	15.3 ± 2.6	5.4 ± 1.9	10.8 ± 1.9
治疗后	12.3 ± 2.8 *△	42.1 ± 3.8 *△	12.8 ± 2.7 *△	13.4 ± 3.5 *△	40.1 ± 3.2 *△	12.1 ± 2.3 *△	3.2 ± 1.6 *△	10.2 ± 1.7

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组比较, ^{Δ} $P<0.05$

遗传因素、环境因素等相互作用造成抑制性 T 淋巴细胞功能降低,辅助性 T 淋巴细胞作用增强,使 B 淋巴细胞分化产生大量抗甲状腺抗体,通过抗体依赖性和 NK 细胞介导的细胞毒作用导致甲状腺细胞破坏,进而引起甲状腺功能异常^[6]。甲状腺多呈弥漫性或结节性肿大,高滴度 TPO-Ab 和 Tg-Ab 是重要标志。本病早期甲状腺功能可正常,此类患者仍有非特异性症状,如慢性疲劳、乏力、眼部异物感等^[7];另外,也有研究^[8]显示,此类 HT 可影响女性生殖系统健康,并增加甲状腺癌、非霍奇金淋巴瘤等恶性肿瘤的患病风险^[7,9]。对于甲状腺功能正常的 HT 患者,西医治疗手段有限,常予以适量补充硒制剂、糖皮质激素局部注射等^[10],糖皮质激素虽然能减少抗体产生,但存在停药反跳现象,甲状腺肿大严重者只能手术治疗。

中医学将 HT 归属“癭病”范畴,认为其与禀赋不足、调摄失当、情志内伤、饮食水土有关,主要病机特点为肝郁脾虚和脾肾阳虚。若情志不舒,肝郁化火,木旺乘土,或禀赋不足、调摄失当,脾气虚损,精微不得从化,日久化为水湿,留于体内凝聚成痰,痰浊循经上扰,结于颈前而为癭,痰阻血脉则为瘀血。肝郁时疏泄不畅,加之痰瘀阻脉,故见胸胁胀闷、咽部异物感、口唇发绀等症。因此中医学对 HT 的治疗主要以理气化痰、活血化瘀、软坚散结为主^[11]。目前治疗甲状腺结节的常见中成药有消平片、消癭五海丸、小金丸、小金胶囊等。其中,小金胶囊方源自清代王洪绪所著《外科证治全生集》中的经典方剂小金丹。方中麝香辛温,具有消肿止痛、开窍醒神之功效;草乌具有祛风除湿、温经止痛之功;乳香、没药、地龙可理气止痛,活血散瘀;当归养血活血,补血而不碍邪,祛瘀而不伤正;木鳖子解毒消肿;枫香脂可调气血、消痈疽;五灵脂具行血散瘀止痛之功;香墨具止血、消肿之功效。诸药相配,具有温通、活血、消肿、散结、化痰之功效,适用于癭瘤、瘰癧、乳岩、乳癖等疾病。现代药理研究^[12]发现,小金胶囊可对抗二甲苯和角叉菜胶所致的炎性反应,减轻甲醛所致的小鼠疼痛反应^[13];对免疫系统有一定调节作用,可改善辅助性 T 细胞亚群 1(Th1)和亚群 2(Th2)的平衡,下调甲状腺自身抗体的水平。

研究^[14-15]表明,补硒治疗可有效降低 TPO-Ab 水平。本研究结果提示,在补硒的基础上联用小金胶囊(0.35 g/粒),较单纯补硒更能有效地改善临床症状、缩小甲状腺及降低甲状腺自身抗体水平,有效

率更高,对甲状腺功能及肝肾功能无影响,安全性良好。虽然对患者的甲状腺结节大小没有显著影响,但结节大小较单纯补硒观察组有下降趋势。另外有研究^[16]表明,小金胶囊联合左甲状腺素治疗 6 个月显著缩小甲状腺结节。本研究未观察到结节的变化,可能与疗程较短有关。

综上所述,小金胶囊(0.35 g/粒)与硒酵母联合治疗甲状腺功能正常 HT 疗效确切,显著改善临床症状和体征,降低甲状腺自身抗体水平,安全性良好,体现了中医治未病的思想,值得临床进一步推广运用。

参考文献

- [1] 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.中国甲状腺疾病诊治指南:甲状腺炎[J].中华内科杂志,2008,47(9):784-888.
- [2] 罗远林,汪虹,邵迎新,等.桥本甲状腺炎的精准治疗[J].系统医学,2017,2(11):162-164.
- [3] 江潮,周涛,邵迎新,等.桥本甲状腺炎的中医治疗策略[J].中国医药导报,2016,13(34):93-96.
- [4] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社,1993.
- [5] 高绪文,李继莲.甲状腺疾病[M].北京:人民卫生出版社,1999.
- [6] 郑蓉,张丹.桥本甲状腺炎的诊断进展[J].中华临床医师杂志(连续型电子期刊),2013,7(4):163-165.
- [7] Promberger R, Hermann M, Ott J. Hashimoto's thyroiditis in patients with normal thyroid-stimulating hormone levels[J]. Expert Review of Endocrinology & Metabolism, 2012, 7(2):175-179.
- [8] 中华医学会内分泌学分会.妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南[J].中华内分泌代谢杂志,2012,28(5):354-367.
- [9] Ahmed R, Alshaikh S, Akhtar M. Hashimoto thyroiditis: a century later[J]. Advances in Anatomic Pathology, 2012, 19(3):181-186.
- [10] 徐书杭,刘超.甲状腺功能正常的桥本甲状腺炎之危害和处理[J].国际内分泌代谢杂志,2012,32(6):386-389.
- [11] 吴淑琼.活血消癭方治疗结节性甲状腺肿的临床疗效及其作用机制研究[D].武汉:湖北中医药大学,2010:6-10.
- [12] 金捷,金祖汉,杨明华,等.小金胶囊抗炎、镇痛作用药理学试验[J].中国现代应用药学,2002,19(3):179-180.
- [13] 胡锟,张显林.小金胶囊联合左甲状腺素钠治疗结节性桥本氏甲状腺炎的临床观察[J].世界中医药,2018,13(8):1850-1854.
- [14] Toulis KA, Anastasilakis AD, Tzellos TG, et al. Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis[J]. Thyroid, 2010, 20(10):1163-1173.
- [15] Nacamulli D, Mian C, Petricca D, et al. Influence of physiological dietary selenium supplementation on the natural course of autoimmune thyroiditis[J]. Clinical Endocrinology, 2010, 73(4):535-539.
- [16] 李彬,赵建国,袁媛,等.小金胶囊联合优甲乐治疗甲状腺结节的临床观察[J].世界中医药,2016,11(5):835-837.