

甲亢灵胶囊联合丙硫氧嘧啶治疗 Graves 病的疗效观察

卢 汶

西电集团医院 内分泌科, 陕西 西安 710077

摘要: **目的** 探究甲亢灵胶囊联合丙硫氧嘧啶片治疗 Graves 病的临床疗效。**方法** 选取 2015 年 2 月—2017 年 1 月于西电集团医院收治的 Graves 病患者 134 例为研究对象, 所有患者按随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各 67 例。对照组口服丙硫氧嘧啶片, 起始剂量 100 mg/次, 3 次/d, 至临床症状、甲状腺功能改善后逐渐减量至 50~100 mg/d。治疗组在对照组治疗基础上口服甲亢灵胶囊, 4 粒/次, 3 次/d。两组均连续治疗 6 个月。观察两组的临床疗效, 比较两组的甲状腺功能和甲状腺体积。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 80.60%、94.03%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3)、游离四碘甲状腺原氨酸 (FT4)、甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体 (TGAb) 水平均明显下降, 血清促甲状腺激素 (TSH) 水平明显上升, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些甲状腺功能指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组甲状腺体积均明显减小, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组甲状腺体积明显小于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 甲亢灵胶囊联合丙硫氧嘧啶片治疗 Graves 病具有较好的临床疗效, 能明显改善患者甲状腺功能, 减小甲状腺体积, 安全性较好, 具有一定临床推广应用价值。

关键词: 甲亢灵胶囊; 丙硫氧嘧啶片; Graves 病; 甲状腺功能; 三碘甲状腺原氨酸; 四碘甲状腺原氨酸; 甲状腺过氧化物酶抗体; 甲状腺球蛋白抗体; 血清促甲状腺激素; 甲状腺体积

中图分类号: R977

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)04-0884-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.04.036

Clinical observation of Jiakangling Capsules combined with propylthiouracil in treatment of Graves disease

LU Wen

Department of Endocrinology, Xi'an XD Group Hospital, Xi'an 710077, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Jiakangling Capsules combined with Propylthiouracil Tablets in treatment of Graves disease. **Methods** Patients (134 cases) with Graves disease in Xi'an XD Group Hospital from February 2015 to January 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 67 cases. Patients in the control group were *po* administered with Propylthiouracil Tablets, starting dosage 100 mg/time, three times daily, after the improvement of clinical symptoms and thyroid function, the dosage gradually reduced to 50 — 100 mg/d. Patients in the treatment group were *po* administered with Jiakangling Capsules on the basis of the control group, 4 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and thyroid function and thyroid volume in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 80.60% and 94.03%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of FT3, FT4, TPOAb, and TGAb in two groups were significantly decreased, but the levels of TSH in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the thyroid function indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the thyroid volumes in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the thyroid volumes in the treatment group were significantly smaller than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Jiakangling Capsules combined with Propylthiouracil Tablets has clinical curative effect in treatment of Graves disease, can significantly improve thyroid function, reduce thyroid volume, with good safety, which has a certain clinical application value.

收稿日期: 2017-11-23

作者简介: 卢 汶(1978—), 女, 湖南湘潭人, 主治医师, 硕士, 主要研究方向为糖尿病、甲状腺。Tel: 18092054892 E-mail: sunjing12123@126.com

Key words: Jiakangling Capsules; Propylthiouracil Tablets; Graves disease; thyroid function; FT3; FT4; TPOAb; TGAb; TSH; thyroid volume

甲状腺功能亢进症是由多种原因导致的甲状腺激素分泌过多,引起消化、神经、循环系统兴奋性增高,机体代谢亢进的内分泌疾病,主要临床表现为心率失常、多食、消瘦、颈前肿大等。Graves病是最为常见的甲状腺功能亢进症病因,约占85%^[1]。目前,我国临床上治疗Graves病多采用抗甲状腺药物^[2]。丙硫氧嘧啶属于硫脲类抗甲状腺药物,能通过抑制甲状腺过氧化物酶的活性,阻碍酪氨酸的碘化和碘化酪氨酸的偶联,从而降低甲状腺激素的合成,同时也具有抑制甲状腺激素由储存形式转变为活性形式的作用^[3]。甲亢灵胶囊具有软坚散结、平肝益气、活血通络等功效,可有效改善甲亢患者甲状腺激素水平^[4]。因此本研究选取2015年2月—2017年1月于西电集团医院收治的134例Graves病患者采取丙硫氧嘧啶联合甲亢灵胶囊治疗,取得了较好的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年2月—2017年1月于西电集团医院收治的Graves病患者134例为研究对象。其中男47例,女87例;年龄18~65岁,平均 (43.37 ± 5.45) 岁;病程2~34个月,平均 (13.66 ± 1.58) 个月。本研究中的患者均知情同意,且实验方案经医院伦理委员会批准。

纳入标准:(1)符合相关诊断标准^[1];(2)触诊和B超证实甲状腺弥漫性肿大;(3)年龄18~65岁;(4)知情同意并自愿参加研究,依从性良好。

排除标准:(1)合并严重心、肝、肾等脏器疾病;(2)合并恶性肿瘤、血液系统疾病、精神疾病或其他自身免疫性疾病;(3)甲状腺显著肿大压迫邻近器官;(4)对丙硫氧嘧啶、甲亢宁胶囊过敏;(5)治疗期间使用影响试验结果的其他药物;(6)妊娠及哺乳期妇女。

1.2 药物

丙硫氧嘧啶片由广东华南药业集团有限公司生产,规格50 mg/片,产品批号141205;甲亢灵胶囊由陕西东泰制药有限公司生产,规格0.5g/粒,产品批号141112。

1.3 分组和治疗方法

所有患者按随机数字表法分为对照组和治疗

组,每组各67例。对照组男24例,女43例;年龄20~65岁,平均 (43.11 ± 5.60) 岁;病程3~34个月,平均 (13.19 ± 1.32) 个月。治疗组男23例,女44例;年龄18~64岁,平均 (44.05 ± 5.11) 岁;病程2~33个月,平均 (13.87 ± 1.67) 个月。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组患者均给予卧床休息,低碘、高维生素饮食等常规治疗。对照组口服丙硫氧嘧啶片,起始剂量100 mg/次,3次/d,至临床症状、甲状腺功能改善后逐渐减量至50~100 mg/d,并维持此剂量治疗。治疗组在对照组治疗基础上口服甲亢灵胶囊,4粒/次,3次/d。两组均连续治疗6个月。

1.4 临床疗效评价标准^[5]

痊愈:临床症状消失,甲状腺肿减轻Ⅰ级以上,突眼症下降Ⅰ级以上,甲状腺区震颤、血管杂音消失,脉率、心率、体质量、相关理化检查恢复正常;显效:主要临床症状消失,甲状腺肿减轻Ⅰ级,突眼症下降Ⅰ级,甲状腺区震颤、血管杂音消失,脉率正常,心率、体质量、相关理化检查基本正常;有效:临床症状有所改善,甲状腺区震颤、血管杂音消失,脉率减缓,体质量增加,甲状腺功能有所改善;无效:临床症状、体征、相关理化检查无明显改善。

总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 甲状腺功能 于治疗前后清晨空腹采集外周静脉血4 mL,采用微粒子化学发光免疫法检测游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离四碘甲状腺原氨酸(FT4)、促甲状腺激素(TSH)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TGAb)水平。

1.5.2 甲状腺体积 使用多普勒彩超仪测定甲状腺体积,测量左叶、右叶和峡部长径、宽径、厚径。体积=(长径×宽径×厚径)× $\pi/6$,总体积为各部分体积之和。

1.6 不良反应观察

观察两组肝功能异常、皮疹、恶心呕吐、粒细胞减少等不良反应发生情况。

1.7 统计学方法

采用SPSS 20.0软件对数据进行统计学分析。

计数资料采用 χ^2 检验,结果以例数或百分率表示;计量资料采用 t 检验,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组痊愈18例,显效22例,有效14例,无效13例,总有效率为80.60%;治疗组痊愈23例,显效21例,有效19例,无效4例,总有效率为94.03%,两组总有效率比较差异具有统计学

意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组甲状腺功能比较

治疗后,两组血清FT3、FT4、TPOAb、TGAb水平均明显下降,血清TSH水平明显上升,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些甲状腺功能指标的改善程度均明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	67	18	22	14	13	80.60
治疗	67	23	21	19	4	94.03*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组甲状腺功能比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 67$)

Table 2 Comparison on thyroid function between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 67$)

组别	观察时间	TSH/(μ IU·mL ⁻¹)	FT3/(pmol·L ⁻¹)	FT4/(pmol·L ⁻¹)	TPOAb/(IU·mL ⁻¹)	TGAb/(IU·mL ⁻¹)
对照	治疗前	0.13 ± 0.04	26.13 ± 2.71	35.41 ± 3.84	326.34 ± 26.85	253.42 ± 19.72
	治疗后	0.58 ± 0.11*	9.82 ± 1.39*	24.73 ± 3.25*	225.27 ± 13.34*	173.63 ± 18.84*
治疗	治疗前	0.12 ± 0.03	26.85 ± 3.02	34.64 ± 4.03	298.14 ± 19.73	252.66 ± 20.57
	治疗后	0.83 ± 0.17*▲	6.17 ± 1.16*▲	17.22 ± 2.93*▲	194.52 ± 15.91*▲	141.95 ± 10.45*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.3 两组甲状腺体积比较

治疗后,两组甲状腺体积均明显减少,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组甲状腺体积明显小于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表3 两组甲状腺体积比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 67$)

Table 3 Comparison on thyroid volume between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 67$)

组别	观察时间	甲状腺体积/mL
对照	治疗前	34.76 ± 7.51
	治疗后	25.39 ± 4.67*
治疗	治疗前	35.12 ± 6.83
	治疗后	19.65 ± 3.40*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组不良反应比较

在治疗过程中,对照组发生皮疹3例,肝功能异常10例,恶心呕吐1例,粒细胞减少1例,不良反应发生率为22.39%;治疗组发生皮疹4例,肝功能异常3例,恶心呕吐3例,粒细胞减少2例,不良反应发生率为17.91%,两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。治疗组肝功能异常(3例)明显低于对照组(10例),两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组不良反应均较轻微,停药可自行缓解。

3 讨论

Graves病起病隐匿,发病机制复杂,多与遗传缺陷、自身免疫、精神创伤、感染有关^[6]。Graves病导致机体甲状腺激素合成分泌增多,大量释放入血,可累及神经系统、消化系统和多个重要脏器,引发一系列并发症,对患者身心健康带来巨大的影响^[7]。降低甲状腺激素水平,缓解高代谢状态是控

制 Graves 病疾病进展的关键^[8]。

根据中医理论, Graves 病属于“瘰病”、“郁症”范畴,其发病与瘀血、气滞、肝火有关,治疗应以益气固本、软坚散结、镇惊安神、活血通络为主。甲亢灵胶囊具有消瘰理气、化瘀散结之功效,并且现代药理研究也表明^[9],甲亢灵胶囊可作用于 Akt/mTOR 通路,降低 mTOR 的表达,改善促甲状腺激素受体抗体、T4、T3 水平。在碘-131 治疗基础上使用甲亢灵胶囊治疗 Graves 病患者,能明显改善临床症状,具有较好的疗效^[10]。

本研究结果显示,治疗组总有效率为 94.03%,明显高于对照组的 80.60%;治疗后,治疗组甲状腺体积明显小于对照组。TSH 具有刺激甲状腺发育、调节甲状腺激素合成的作用,由于甲亢患者体内甲状腺激素合成分泌亢进,反馈性抑制 TSH 的分泌,造成 TSH 水平低于正常值。FT3 和 FT4 属于游离型甲状腺激素,不受甲状腺激素结合蛋白影响,能直接反映甲状腺功能水平,是临床诊断甲亢的敏感指标^[11]。TPOAb、TGAb 是导致甲状腺功能紊乱和自身性炎症长期存在的原因^[12]。TPOAb 可与甲状腺过氧化物酶结合抑制酶活性,同时能介导细胞毒作用,损害甲状腺功能^[13]。TGAb 能与甲状腺球蛋白特异性结合,激活自然杀伤细胞,对甲状腺细胞产生细胞毒作用。治疗后,两组血清 FT3、FT4、TSH、TPOAb、TGAb 水平均明显改善,且治疗组改善程度明显优于对照组,提示两药联合治疗能更有效促进甲状腺激素正常合成分泌,降低自身免疫水平,改善甲状腺功能。两组不良反应发生率比较无明显差异,但治疗组出现肝功能异常 3 例,明显低于对照组 10 例,这可能与甲亢灵胶囊保肝作用有关。

综上所述,甲亢灵胶囊联合丙硫氧嘧啶片治疗 Graves 病具有较好的临床疗效,能明显改善患者甲状腺功能,减小甲状腺体积,安全性较好,具有一定临床推广应用价值。

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——甲状腺功能亢进症 [J]. 中华内科杂志, 2007, 46(10): 876-882.
- [2] 齐秀萍, 王勤奋. 抗甲状腺药物治疗 Graves 病的现状和进展 [J]. 实用药物与临床, 2016, 19(12): 1574-1577.
- [3] Marinò M, Latrofa F, Menconi F, *et al.* An update on the medical treatment of Graves' hyperthyroidism [J]. *J Endocrinol Invest*, 2014, 37(11): 1041-1048.
- [4] 施勇芳, 廖浩峰, 廖铁军. 甲亢灵胶囊对甲状腺功能亢进患者甲状腺激素水平的影响分析 [J]. 中国当代医药, 2015, 22(5): 154-156.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 226-229.
- [6] Ross D S, Burch H B, Cooper D S, *et al.* 2016 American thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis [J]. *Thyroid*, 2016, 26(10): 1343-1421.
- [7] De Leo S, Lee S Y, Braverman L E. Hyperthyroidism [J]. *Lancet*, 2016, 388(10047): 906-918.
- [8] Burch H B, Cooper D S. Management of Graves disease: a review [J]. *JAMA*, 2015, 314(23): 2544-2554.
- [9] 李青穆, 魏军平, 李 敏, 等. 甲亢宁胶囊对 Graves 病小鼠甲状腺功能及 Akt/mTOR 信号通路的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(9): 1119-1124.
- [10] 王 强, 梁冬梅, 葛翠洁. 甲亢灵在治疗 Graves 甲亢中的应用价值 [J]. 环球中医药, 2015, 8(s2): 224.
- [11] Li H, Yuan X, Liu L, *et al.* Clinical evaluation of various thyroid hormones on thyroid function [J]. *Int J Endocrinol*, 2014: 618572.
- [12] Taubner K, Schubert G, Pulzer F, *et al.* Serum concentrations of anti-thyroid peroxidase and anti-thyroglobulin antibodies in children and adolescents without apparent thyroid disorders [J]. *Clin Biochem*, 2014, 47(1-2): 3-7.
- [13] 范 慧, 王 广. 甲状腺过氧化物酶抗体在自身免疫性甲状腺疾病诊治中的价值及存在问题 [J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38(12): 884-887.