

天王补心丹联合丙硫氧嘧啶治疗甲状腺功能亢进的疗效观察

刘汉毅¹, 张洁¹, 杨小东², 张会峰³

1. 许昌市人民医院 重症医学科, 河南 许昌 461000

2. 驻马店市中心医院 全科医学科, 河南 驻马店 463000

3. 河南省人民医院 内分泌科, 河南 郑州 450003

摘要: **目的** 探讨丙硫氧嘧啶联合天王补心丹治疗甲状腺功能亢进患者的治疗效果。**方法** 选取2018年1月—2019年6月许昌市人民医院收治甲状腺功能亢进患者86例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各43例。对照组患者口服丙硫氧嘧啶片, 初始剂量为100 mg/次, 3次/d, 然后依据患者甲状腺激素水平改变剂量。治疗组在对照组基础上口服天王补心丹, 1丸/次, 3次/d。两组患者治疗30 d。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者中医证候积分, 三碘甲状腺原氨酸(FT3)、四碘甲状腺原氨酸(FT4)、促甲状腺激素(TSH)和促甲状腺素受体抗体(TRAb)指标水平, 及随访结果情况。**结果** 治疗后, 对照组临床有效率为79.07%, 显著低于治疗组的95.35%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组中医证候积分均明显降低($P < 0.05$), 且治疗组降幅明显大于对照组($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者FT3、FT4、TRAb的指标均明显下降($P < 0.05$), 而TSH指标则明显上升($P < 0.05$), 且治疗组明显好于对照组($P < 0.05$)。随访期间治疗组患者的症状控制时间、肝脏损伤时间、TSH指标恢复正常时间均显著短于对照组($P < 0.05$)。**结论** 丙硫氧嘧啶联合天王补心丹治疗甲状腺功能亢进患者疗效显著, 并改善患者的甲状腺激素水平, 同时安全性好。

关键词: 天王补心丹; 丙硫氧嘧啶片; 甲状腺功能亢进; 中医证候积分; 三碘甲状腺原氨酸; 促甲状腺激素

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)07-1359-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.07.015

Clinical observation of Tiangwang BuxinPills combined with prothiouracil in treatment of hyperthyroidism

LIU Han-yi¹, ZHANG Jie¹, YANG Xiao-dong², ZHANG Hui-feng³

1. ICU, Xuchang People's Hospital, Xuchang 461000, China

2. Department of General Medicine, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian 463000, China

3. Department of Endocrine, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

Abstract: **Objective** To investigate the therapeutic effect of Tiangwang BuxinPills combined with prothiouracil in treatment of hyperthyroidism. **Methods** Patients (86 cases) with hyperthyroidism in Xuchang People's Hospital from January 2018 to June 2019 were randomly divided into control and treatment groups, and each had 43 cases. Patients in the control group were *po* administered with Propylthiouracil Tablets, the initial dose was 100 mg/time, three time daily, then the dose was changed according to the thyroid hormone level. Patients in the treatment group were *po* administered with Tiangwang BuxinPills on the basis of the control group, 1 pill/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 30 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the TCM syndromes scores, the level of FT3, FT4, TRAb and TSH, and follow up results in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy and in the control and treatment groups was 79.07% and 95.35% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the TCM syndromes scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the level of FT3, FT4 and TRAb in two groups was significantly decreased ($P < 0.05$), but the TSH level was significantly increased ($P < 0.05$), and these indicators in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the time of liver injury, control symptom and TSH index returned to normal in the treatment group was

收稿日期: 2020-04-14

基金项目: 河南省科技研发专项项目 (172102310044)

作者简介: 刘汉毅, 主要从事内科工作。E-mail: m65613@126.com

significantly shorter than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Tiangwang BuxinPills combined with prothiouracil in treatment of hyperthyroidism has significant curative effect, can significantly improve the level of thyroid hormone with good safety.

Key words: Tiangwang BuxinPills; Propylthiouracil Tablets; hyperthyroidism; TCM syndromes scores; FT3; TSH

甲状腺功能亢进即甲亢,其发生是由于甲状腺合成释放大量甲状腺激素,使得机体发生代谢亢进以及交感神经兴奋,进而诱发体质量下降、心悸、进食增多、大量出汗以及便次增多等一系列症状表现的临床疾病,且多数患者还存在突眼、视力减退以及眼睑水肿等相关症状。目前关于甲状腺功能亢进的病因机制还尚未完全明确,通常认为可能与精神压力增大、发热以及睡眠不足等原因有关。近年来研究发现甲状腺功能亢进患者常合并自身免疫性疾病,如1型糖尿病、白癜风以及脱发等,此类患者若长时间未得到及时有效的治疗还可能诱发甲亢性心脏病^[1]。目前对于甲状腺功能亢进患者的治疗方案主要包括药物治疗、手术治疗以及放射碘治疗。其中放射碘治疗与手术治疗均为破坏性治疗,虽然治疗后疾病不易复发,然而治疗中存在着严格的禁忌症,特别是对于合并甲状腺眼病者若治疗不当可能会造成病情的进一步加重。药物治疗方案所适宜的患者群体则相对更多,如甲亢孕妇、甲亢儿童以及甲状腺轻度肿大等患者,常用的药物有咪唑类药物与硫氧嘧啶类药物,代表药物包括甲硫咪唑与丙硫氧嘧啶^[2]。研究发现单纯应用此类抗甲状腺药物治疗可能产生药物副作用,如粒细胞减少、血管炎、药物过敏、关节疼痛以及肝功能受损等,与此同时患者单纯应用抗甲状腺药物治疗在停药后容易出现复发情况。天王补心丹属于临床常用中药复方制剂,该药物的主要组分包括生地黄、党参、五味子、当归、酸枣仁以及麦门冬等,在各类神经系统疾病、循环系统疾病以及内分泌系统疾病的治疗中均具有广泛应用^[3]。研究指出在常规西药治疗基础上加用天王补心丹对甲状腺功能亢进患者进行治疗可有效提升治疗效果,并改善甲状腺激素水平。鉴于此,本文将探究甲硫氧嘧啶联合天王补心丹治疗甲状腺功能亢进患者的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

随机抽取2018年1月—2019年6月许昌市人民医院收治的86例甲状腺功能亢进患者,其中男39例,女47例;年龄25~70岁,平均年龄(42.25 ± 0.4)岁;病程2周~9个月,平均病程(3.35 ± 0.85)

个月。

纳入标准:(1)初诊为甲状腺功能亢进患者^[4],或非初诊患者已停用相关药物 ≥ 3 个月;(2)患者各肝功能指标测定结果 $<$ 正常指标上限2倍;(3)经查体未见患者肝脾肿大;(4)患者对本次研究知晓,自愿接受抗甲状腺药物进行治疗,且签订知情同意书;(5)患者临床资料完善依从性优,且能够获得随访。

排除标准:(1)患有甲状腺毒症心脏病、病毒性肝炎以及自身免疫性肝炎疾病等;(2)由于其他原因诱发肝功能异常者;(3)合并甲状腺炎者;(4)合并甲状腺肿、甲亢等疾病者;(5)存在精神、语言及认知等功能障碍者。

1.2 药物

丙硫氧嘧啶片由Lomapharm Rudolf Lohmann GmbH KG生产,规格50 mg/片,产品批号170215;天王补心丹由由华润三九(临清)药业有限公司生产,规格9 g/丸,产品批号170611。

1.3 分组和治疗方法

依据患者用药情况分为对照组和治疗组,每组各43例。其中对照组男20例,女23例;年龄25~70岁,平均年龄(41.9 ± 0.5)岁;病程2周~8个月,平均病程(3.5 ± 0.6)个月。治疗组男19例,女24例;年龄27~69岁,平均年龄(42.6 ± 0.3)岁;病程2周~9个月,平均病程(3.2 ± 1.1)个月。两组患者基本临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服丙硫氧嘧啶片,初始剂量为100 mg/次,3次/d。在治疗过程中将疗程分为3个阶段,即症状控制期、减量期和维持期。治疗期间患者的药物剂量递减方法需依据患者甲状腺激素水平测定结果而定,同时治疗期间需定期接受甲状腺功能、血常规与肝功能等检查。患者初始治疗后2周需复诊一次,进入症状控制期与减量期后改为每月进行复诊一次,进入维持期可每两个月进行复诊一次,患者停药后需要每3个月进行复诊一次,同时治疗期间密切监测患者甲状腺激素水平的波动和药物不良反应情况,以便对药物剂量进行随时调整。治疗组在对照组基础上口服天王补心丹,1丸/次,

3次/d, 15d为1个疗程, 共治疗2个疗程。

1.4 疗效评价标准

参照《中医内科学》^[5], 对患者的治疗效果进行评价。痊愈: 即患者经治疗各中医证候消失, 并且中医证候积分的降幅 $\geq 90\%$; 显效: 即患者经治疗各中医证候得到显著改善, 并且中医证候积分的降幅75~89%; 有效: 即患者经治疗各中医证候得到缓解, 并且中医证候积分的降幅30~74%; 无效: 即患者经治疗各中医证候并未改善, 并且中医证候积分的降幅不足30%。

总有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 中医证候积分 主症包括情志不畅和胸胁苦满等, 结合症状有无及症状轻重计为0、2、4、6分, 次症包括脘闷暖气和口苦目眩等, 依据症状由轻至重计为0、1、2、3分。

1.5.2 甲状腺激素指标 分别于治疗前后对两组患者各项甲状腺激素指标进行测定, 包括三碘甲状腺原氨酸(FT3)、四碘甲状腺原氨酸(FT4)以及促甲状腺激素(TSH)和促甲状腺素受体抗体(TRAb)。

1.5.3 随访结果 两组均随访6~18个月, 统计患者随访期间的症状控制时间、肝脏损伤时间以及TSH指标恢复正常时间。

1.6 不良反应观察

统计两组患者治疗期间出现的药物不良反应事件并对比。

1.7 统计学方法

涉及数据以SPSS 21.0软件分析, 数据标准差以 $\bar{x} \pm s$ 描述, 组间临床资料、中医证候积分、甲状腺激素指标等数据行 t , 组间治疗有效率等指标行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床有效率比较

治疗后, 对照组痊愈6例, 显效11例, 有效17例, 无效9例, 临床总有效率为79.07%; 治疗组痊愈13例, 显效21例, 有效7例, 无效2例, 临床总有效率为95.35%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表1。

2.2 两组中医证候积分比较

治疗后, 两组情志不畅、胸胁苦满、脘闷暖气、口苦目眩等各中医证候积分均明显降低($P < 0.05$), 且治疗组降幅明显大于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$), 见表2。

2.3 两组甲状腺激素指标比较

治疗后, 两组患者FT3、FT4、TRAb的指标均明显下降($P < 0.05$), 而TSH水平则明显上升($P < 0.05$), 且治疗组甲状腺激素指标改善幅度明显好于对照组($P < 0.05$), 见表3。

2.4 两组随访结果对比

随访期间治疗组患者的症状控制时间、肝脏损伤时间、TSH指标恢复正常时间均显著短于对照组($P < 0.05$), 见表4。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy 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	43	6	11	17	9	79.07
治疗	43	13	21	7	2	95.35*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组中医证候积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on TCM syndrome scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	情志不畅积分	胸胁苦满积分	脘闷暖气积分	口苦目眩积分
对照	43	治疗前	3.24 ± 1.16	2.95 ± 0.13	1.30 ± 1.01	1.36 ± 1.17
		治疗后	2.17 ± 0.36*	1.89 ± 0.24*	0.95 ± 0.59*	0.97 ± 0.37*
治疗	43	治疗前	3.26 ± 1.15	2.97 ± 2.06	1.29 ± 1.03	1.37 ± 1.15
		治疗后	1.19 ± 0.20*▲	0.95 ± 0.16*▲	0.62 ± 0.40*▲	0.61 ± 0.19*▲

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

表3 两组甲状腺激素指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on thyroid hormone indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FT3/(pmol·L ⁻¹)	FT4/(pmol·L ⁻¹)	TSH/(mIU·L ⁻¹)	TRAb/(U·L ⁻¹)
对照	43	治疗前	11.69±3.70	10.39±2.95	0.30±0.02	23.97±11.18
		治疗后	2.98±1.13*	3.95±1.16*	2.06±1.03*	9.59±3.62*
治疗	43	治疗前	11.71±3.62	10.47±2.81	0.29±0.01	24.15±10.62
		治疗后	1.76±0.70* [▲]	1.52±0.76* [▲]	4.32±1.18* [▲]	7.16±2.06* [▲]

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

表4 两组随访结果比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on follow up results between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	症状控制时间/周	肝脏损伤时间/d	TSH 指标恢复正常时间/月
对照	43	9.72±3.69	38.59±24.16	10.29±5.69
治疗	43	6.65±3.24*	21.26±8.53*	7.42±4.03*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.5 两组不良反应比较

治疗组患者出现肝功能受损5例, 皮疹1例, 白细胞减少3例, 以及胃肠道反应6例; 对照组患者出现肝功能受损6例, 皮疹2例, 白细胞减少1例, 以及胃肠道反应5例, 两组患者药物不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

甲状腺功能亢进主要是由于患者的甲状腺腺体发生功能亢进, 以及激素合成和释放量异常增加, 从而诱发的循环和神经等各系统功能受损, 患者的病理特征集中体现为甲状腺结节以及甲状腺肿大等。常见症状有过量进食、体质量减轻和便秘增多等, 部分情况严重的患者还可能出现肝功能异常、心律失常以及甲亢性心脏病等, 对于患者身心健康产生严重威胁。目前对于甲状腺功能亢进患者的治疗方案主要包括手术治疗、放射碘治疗与抗甲状腺药物治疗等。特别是应用抗甲状腺药物进行治疗, 具有无创伤和疗效确切以及依从性好等一系列优势, 也是近年来对于甲状腺功能亢进患者治疗的优选方案。近年来, 研究发现药物的种类、疗程与患者停药时机等均会对甲状腺功能亢进患者药物治疗效果产生影响^[5]。另有研究认为患者服药期间的不良反应以及疾病复发依然是药物治疗方案中亟待解决的关键性问题^[6-7]。甲状腺激素指标进行测定是对甲状腺功能亢进等甲状腺疾病患者诊断和治疗的重要参考依据, 特别是在患者病情评估以及预后评估

中发挥重要的参考价值^[8]。

本研究中抗甲状腺药物丙硫氧嘧啶能够对碘和甲状腺过氧化酶发生的有机化过程形成抑制效果, 因此可对酪氨酸偶联形成有效阻滞作用, 进而帮助控制甲状腺激素合成量, 最终实现治疗目的。该药物的代谢速度较为缓慢, 并且血药浓度可在较长时间内维持高水平状态, 所以可取得较优的治疗效果。同时应用丙硫氧嘧啶进行治疗时, 患者每日仅需通过口服药物治疗即可, 具有良好的用药依从性, 能够快速使甲状腺激素失活, 进而对甲状腺素合成形成良好抑制效果^[9-11]。然而, 患者在治疗过程中容易出现肝功能损害、白细胞减少、胃肠道反应以及皮肤过敏等一系列药物副作用。

祖国中医学将甲状腺功能亢进纳入到“瘰气”等范畴中, 并且认为属于杂病范畴。此类患者由于机体甲状腺素的异常过量分泌, 导致交感神经兴奋性增加, 并诱发失眠、紧张、激动以及焦虑烦躁等一系列症状, 同时甲状腺素造成心率加快, 更容易导致患者的失眠和焦虑情况进一步加重^[12-14]。特别是随着近年来社会经济的快速发展, 以及人们思想压力以及工作压力的提升, 甲状腺功能亢进的发病率显著上升。天王补心丹出自于《校注妇人良方》, 该中药方剂中包括人参、丹参、五味子、玄参、生地、茯苓以及远志等, 具有良好的滋阴清热以及养血安神等功效。该中药主治阴虚血少以及神志不安之证。对于甲状腺机能亢进诱发的患者失眠、心悸

等症状有显著的改善作用,在神经、内分泌、循环、抗衰老、抗炎以及抗氧化等方面均具备一定的药理作用^[3]。临床中常将天王补心丹用于各类神经性疾病以及精神障碍性疾病的治疗中,如失眠、抑郁症以及焦虑症等^[15-17]。除此以外,对于各类心血管疾病如心力衰竭、心绞痛、心肌炎和心律失常等疾病的治疗中均可获得满意疗效。有研究中对于甲状腺功能亢进阴虚火旺症患者进行分组治疗,研究组在常规西药治疗基础上加用天王补心丹治疗,结果提示研究组的治疗总有效率显著高于对照组,并且治疗之后各项甲状腺激素指标的改善情况好于对照组,这与本次的研究结果类似,即治疗组患者通过联合应用天王补心丹与丙硫氧嘧啶,患者的总体疗效较对照组显著提升,特别是治疗之后中医证候积分的降幅高于对照组,各项甲状腺激素指标的改善情况优于对照组。同时随访期间发现治疗组的症状控制时间、肝脏受损时间以及TSH指标恢复正常时间短于对照组,两组在肝功能受损、皮疹等药物不良反应率的对比中无明显差异。提示联合运用天王补心丹与丙硫氧嘧啶进行治疗有助于提高甲状腺功能亢进患者的总体治疗价值。

综上所述,天王补心丹联合丙硫氧嘧啶治疗甲状腺功能亢进可显著提升疗效,并改善患者的甲状腺激素水平,同时安全性良好,值得临床应用及进一步推广。

参考文献

- [1] 刘海蔚,陈道雄,陈开宁,等.甲硫咪唑和丙硫氧嘧啶治疗对甲状腺功能亢进患者体质量、脂联素及血糖水平的影响[J].疑难病杂志,2019,18(5):469-472,476.
- [2] 赵冬静,陈晶.甲硫咪唑与丙硫氧嘧啶对绝经前甲状腺功能亢进患者免疫功能影响的比较[J].中国基层医药,2019,26(23):2907-2909.
- [3] 张泰,杨楠,康琳,等.天王补心丹的临床和药理研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(18):2765-2769.
- [4] 中华人民共和国卫生部.中医新药临床研究指导原则[M].北京:北京医药科技出版社,2002:72-87.
- [5] 张伯礼.中医内科学(2012年)[M].北京:人民卫生出版社,2012:74-163.
- [6] 汪丽平,蔡成福,刘存山.原发性甲状腺功能亢进症并甲状腺癌的临床分析[J].中国基层医药,2019,26(14):1686-1688.
- [7] 刘敏,苏娜,秦舟,等.甲硫咪唑与丙硫氧嘧啶对甲状腺功能亢进患者肝功能影响的系统评价[J].医药导报,2019,38(7):940-946.
- [8] 张弢,于扬,隋淼,等.甲亢患者血清瘦素脂联素水平与甲状腺激素和骨代谢指标的关系[J].河北医学,2020,26(1):28-33.
- [9] 吴禄茵.朱章志教授从“首辨阴阳,再辨六经”论治甲状腺功能亢进症[J].河北中医,2019,41(5):653-656.
- [10] 何婉霞,魏海瑛.中药联合甲硫咪唑片治疗甲状腺功能亢进疗效及对甲状腺激素水平的影响[J].现代中西医结合杂志,2019,28(7):744-746.
- [11] 许华颖,王如然,张玉杰,等.自拟中药方联合甲硫咪唑治疗甲状腺功能亢进症[J].吉林中医药,2019,39(2):202-205.
- [12] 王涵,王丽,唐程,等.甲状腺功能亢进的中药治疗进展[J].北京中医药,2018,37(8):759-763.
- [13] 郭文景,郑珏如,沈俊晔,等.中西医结合治疗对甲状腺功能亢进患者甲状腺上动脉血流动力学的影响[J].中华中医药学刊,2019,37(1):213-216.
- [14] 刘军彤,杨宇峰,石岩.基于中医传承辅助平台分析石岩教授治疗甲状腺机能亢进用药规律[J].辽宁中医药大学学报,2019,21(5):67-70.
- [15] 王素梅.中西医结合治疗甲状腺功能亢进疗效观察[J].蚌埠医学院学报,2015,40(5):642-644.
- [16] 赵冬静,陈晶.甲硫咪唑与丙硫氧嘧啶对绝经前甲状腺功能亢进患者免疫功能影响的比较[J].中国基层医药,2019,26(23):2907-2909.
- [17] 黄雯洁,沈劫,郭丽.中医辨治甲状腺功能亢进症研究进展[J].中国中医基础医学杂志,2018,24(11):1646-1648.