

夏枯草口服液治疗甲状腺功能亢进症的系统评价

竺夏静^{1,2}, 范尧夫¹, 张会峰¹, 孙洪平¹, 曹琳¹, 曹雯¹, 刘超^{1*}

1. 南京中医药大学附属中西医结合医院(江苏省中西医结合医院、江苏省中医药研究院)内分泌科, 江苏 南京 210028

2. 南京中医药大学 研究生院, 江苏 南京 210000

摘要: 目的 系统评价夏枯草口服液治疗甲状腺功能亢进症的临床疗效与安全性。方法 计算机检索中文学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库(Wanfang Data)、维普中文期刊全文数据库(VIP)、PubMed、Medline、Embase和Cochrane Library等数据库, 纳入夏枯草口服液治疗甲状腺功能亢进症的临床随机对照试验(RCT), 检索时限均从建库至2021年4月30日, 运用RevMan 5.3软件进行统计分析。结果 共纳入8篇RCTs, 共计800例患者。Meta分析结果显示: 与常规西药治疗(对照组)相比, 夏枯草口服药联合常规治疗(试验组)在改善临床有效率方面更为明显[OR=0.13, 95%CI=(0.07, 0.18), $P<0.001$], 并可以有效降低血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)[SMD=-0.50, 95%CI=(-0.97, -0.03), $P=0.04$]、血清游离甲状腺素(FT4)[SMD=-0.46, 95%CI=(-0.90, -0.02), $P=0.04$]和促甲状腺素受体抗体(TRAb)水平[SMD=-1.59, 95%CI=(-2.19, -0.99), $P<0.001$], 提高血清促甲状腺激素(TSH)水平[SMD=0.82, 95%CI(0.12, 1.52), $P=0.02$], 缩小甲状腺体积[MD=-0.30, 95%CI=(-0.53, -0.06), $P=0.01$]。安全性评价方面, 两组比较差异无统计学意义[OR=0.48, 95%CI=(0.19, 1.22), $P=0.12$]。结论 夏枯草口服液可以提高甲状腺功能亢进症的临床有效率, 能有效降低FT3、FT4及TRAb水平、缩小甲状腺肿大体积、提高TSH水平。但是受到纳入研究数量和质量的限制, 上述结论需要更多的临床RCTs加以验证。

关键词: 夏枯草口服液; 甲状腺功能亢进症; 随机对照试验; 系统评价

中图分类号: R286.7 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)08-1764-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.08.031

Systemic review of *Prunella vulgaris* Oral Liquid in treatment of hyperthyroidism

ZHU Xiajing^{1,2}, FAN Yaofu¹, ZHANG Huifeng¹, SUN Hongping¹, CAO Lin¹, CAO Wen¹, LIU Chao¹

1. Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

2. Graduate School, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210000, China

Abstract: Objective Systematic evaluation of the clinical efficacy and safety of *Prunella vulgaris* Oral Liquid in the treatment of hyperthyroidism. **Methods** A computer search of Chinese academic Journal full-text Database (CNKI), China Biomedical Literature Database (CBM), Wanfang Database (Wanfang Data), VIP Chinese Journal full-text Database (VIP), PubMed, Medline, Embase and CochraneLibrary was conducted to include the clinical randomized controlled trial (RCT) of *Prunella vulgaris* Oral Liquid in the treatment of hyperthyroidism. The search time limit was from the establishment of the database to April 30, 2021. Statistical analysis was carried out by using RevMan 5.3 software. **Results** A total of eight randomized controlled trials including 800 subjects were included. Meta-analysis results show that as compared with conventional treatment alone, *Prunella vulgaris* Oral Liquid combined with conventional treatment is more effective in improving clinical efficiency [OR = 0.13, 95%CI = (0.07, 0.18), $P < 0.001$], and can effectively reduce serum free triiodo thyroprotein (FT3) levels [SMD = -0.50, 95%CI = (-0.97, -0.03), $P = 0.04$], serum free thyroxine (FT4) levels [SMD = -0.46, 95%CI = (-0.90, -0.02), $P = 0.04$], and thyrotropin receptor antibody (TRAb) levels [SMD =

收稿日期: 2021-05-09

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金资助项目(81603585, 81804070); 国家中医药管理局重大疑难疾病中西医临床协作试点项目(2018)

第一作者: 竺夏静, 硕士生, 研究方向为内分泌与代谢性疾病。Tel: (025)85638721 E-mail: 2458276349@qq.com

*通信作者: 刘超, 研究方向为内分泌与代谢性疾病。E-mail: liuchao@nfmcn.com

-1.59, 95%CI = (-2.19, -0.99), $P < 0.001$]; increase serum thyroid stimulating hormone (TSH) levels [SMD = 0.82, 95%CI = (0.12, 1.52), $P = 0.02$], reduce thyroid volume [MD = -0.30, 95%CI = (-0.53, -0.06), $P = 0.01$]. 3 studies involved adverse reaction, there was no significant difference between the two groups [OR = 0.48, 95%CI = (0.19, 1.22), $P = 0.12$]. **Conclusion** *Prunella vulgaris* Oral Liquid can improve the clinical effectiveness of hyperthyroidism, reduce FT3, FT4 and TRAb levels and thyroid volume, and increase the level of TSH. Due to the limitations of quality and quantity of the included studies, this conclusion needs to be verified by high quality research.

Key words: *Prunella vulgaris* Oral Liquid; hyperthyroidism; randomized controlled trial; systemic review

甲状腺功能亢进症是常见的内分泌疾病,临床表现主要为甲状腺肿大、多食易饥、心慌手抖、急躁易怒、眼球突出等^[1]。本病发病率约1%,多发于20~50岁,女性发病率高于男性^[2-3]。治疗方法主要包括药物治疗、放射性同位素治疗以及手术治疗等。目前临床上常用的抗甲状腺功能亢进药物可以有效改善患者的不适症状,但是也存在导致白细胞下降和肝功能损害的风险,而且在缩小甲状腺体积方面的效果欠佳^[4-5]。近年来,中医药在治疗甲状腺功能亢进症方面获得较好的疗效。夏枯草口服液含有夏枯草皂苷、熊果酸等成分,具有散结消肿、止痛等功效^[6];动物研究显示夏枯草口服液可以调节甲状腺病模型大鼠自身免疫功能,减轻机体炎症反应^[7]。中华中医药学会外科学分会将夏枯草口服液推荐用于治疗甲状腺疾病^[8],国家中医药管理局也推荐夏枯草口服液用于治疗瘰疬。但是夏枯草治疗甲状腺功能亢进症有效性和安全性的系统评价尚未见报道,且目前临床研究多为小样本试验,缺乏循证医学依据。因此,本研究对夏枯草口服液治疗甲状腺功能亢进症的疗效与安全性进行系统评价,旨在为其临床应用提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究类型 临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT), 无论是否采用盲法均纳入。

1.1.2 研究对象 甲状腺功能亢进症患者, 无论是否明确提出诊断标准, 只要提及临床诊断为甲状腺功能亢进症。

1.1.3 干预措施 试验组为夏枯草口服液联合常规西药治疗, 对照组为常规西药治疗。

1.1.4 结局指标 主要结局指标包括血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、血清促甲状腺激素(TSH)及血清游离甲状腺素(FT4)水平; 次要结局指标包括甲状腺体积、促甲状腺素受体抗体(TRAb)、临床症状改善情况及药品不良反应。

1.2 文献排除标准

非RCT研究; 结局指标不符合的研究; 无法获

取全文的研究; 数据有缺失或错误的研究; 重复发表的研究(保留第1篇)或数据重复的研究(保留数据最全的1篇)。

1.3 检索策略

检索中文数据库: 中文学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库(Wanfang Data)、维普中文期刊全文数据库(VIP); 英文数据库: PubMed、Medline、Embase、Cochrane Library。所有数据库检索时间均从建库至2021年4月30日。中文数据库采用题名或关键词和主题词相结合的方式进行搜索, 检索词为“夏枯草口服液”“甲状腺功能亢进症”“甲状腺机能亢进症”“Graves病”“甲亢”; 英文数据库采用主题词加自由词的方式进行检索, 检索词为Xiakucao Oral Liquid、Xiakucao Koufuye、Prunella Oral Liquid、Xiakucao Oral Solution、hyperthyroidism、GD。

1.4 文献筛选及资料提取

由2位研究者按照制定的纳入与排除标准进行独立筛选文献, 在数据提取及文献质量评价过程中如遇分歧, 则通过讨论或交由第三名研究者解决。根据下载文献的标题和摘要进行初筛, 排除明显不符合纳入与排除标准的文献, 对可能符合纳入标准的文献进一步阅读全文进行复筛, 以确定是否纳入。采用Excel建立资料提取表, 具体内容包括: 研究文献的方法学特征、纳入患者总数、干预及对照措施、疗程、结局指标等。

1.5 纳入研究的方法学质量评价

采用Cochrane手册中的ROB工具^[9]对纳入文献进行质量评估, 主要包括随机序列产生、分配隐藏、对纳入人群及实验人员的盲法、对结局评估者的盲法、结果数据的完整性、选择性报告、偏倚, 对以上7个条目作出“低偏倚风险”“高偏倚风险”“偏倚风险不确定”的判断。

1.6 统计学分析

采用Review Manager 5.3统计软件进行分析。计数资料采用比值比(odds ratio, OR)表示效应统计量; 连续性变量采用均数差(mean difference, MD)

表示效应统计量,各效应量均给估计值并计算95%可信区间(95%CI),当 $P < 0.05$ 时认为试验组和对照组差异有统计学意义。纳入研究之间异质性分析采用异质指数 I^2 判断,若 $I^2 \geq 50\%$,提示各研究间有异质性,选择随机效应模型;如果 $I^2 < 50\%$,提示各研究间有同质性,选择固定效应模型。异质性源于低质量研究,则进行敏感性分析。

2 结果

2.1 文献检索

初步检索出中文文献288篇,未检索出英文相关文献。采用NoteExpress软件进行查重,去除重复文献后剩余203篇;通过阅读题目和摘要后去除180篇(研究对象不符合156篇、动物研究14篇、缺乏数据8篇、非RCT研究6篇);进一步阅读全文后去除15篇(缺乏数据或无法进一步分析5篇、不存在确切的结局指标4篇、药理研究4篇、非RCT研究2篇);最终纳入文献8篇RCTs^[10-17]进行Meta分析。

2.2 纳入研究基本特征

最终纳入8篇RCT^[10-17],均为中文。对照组常规治疗药物包括甲巯咪唑片或丙硫氧嘧啶片。共纳入受试者800名。所有研究均报告甲状腺功能改善情况,5个研究^[10-13,16]报告临床症状改善情况,3个

研究^[10-11,16]报告不良反应发生情况。其他纳入研究的基本特征见表1。

2.3 研究风险偏倚评价

所有研究均提及随机分组,1项研究^[13]使用随机数字法,其余研究均提及随机分组未明确报道随机序列产生的方法。1项研究^[13]对受试者、研究者、结局评价者实施盲法,其余研究均不清楚。所有研究均未提及是否存在脱落情况。纳入的6个研究^[11-15,17]进行Meta分析。

均未报告研究方案,无法判断是否存在选择性报告偏倚。纳入文献风险偏倚评估结果见图1、2。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 甲状腺功能及TRAb水平 所有纳入研究^[10-17]均报道夏枯草口服液干预后FT3、FT4、TSH变化情况,4项研究^[10,12-14]报道了TRAb变化情况。异质性检验 $P=0.000$ 、 $I^2=96\%$,提示纳入各研究间存在异质性,采用随机效应模型进行Meta分析,见图3。结果显示与对照组比较,夏枯草口服液可以有效地降低FT3水平[SMD=-0.50,95%CI=(-0.97,-0.03), $P=0.04$]、FT4水平[SMD=-0.46,95%CI=(-0.90,-0.02), $P=0.04$]和TRAb水平[SMD=-1.59,95%CI=(-2.19,-0.99), $P < 0.001$],提高TSH水平

表1 纳入研究基本特征

Table 1 Basic information of included studies

纳入研究	组别	n/例		平均年龄/岁	治疗措施	疗程/月	结局指标
		男	女				
柴立超 ^[10] 2020	对照	15	35	45.83±11.65	西医常规治疗	12	①②③④ ⑤
	试验	18	32	48.27±10.93	西医常规治疗+夏枯草口服液每次10 mL,每天2次		
李松林 ^[11] 2020	对照	12	28	42.59±5.61	西医常规治疗	6	①②⑤
	试验	13	27	41.67±4.93	西医常规治疗+夏枯草口服液每次10 mL,每天2次		
范敏 ^[12] 2019	对照	22	74	36.5±12.7	西医常规治疗	6	①②③⑤
	试验	28	68	37.0±13.2	西医常规治疗+夏枯草口服液每次10 mL,每天2次		
邹耀武 ^[13] 2016	对照	9	36	37.8±7.2	西医常规治疗	3	①②③④
	试验	11	34	38.5±6.7	西医常规治疗+夏枯草口服液每次10 mL,每天2次		
谢英才 ^[14] 2015	对照	60		未提及	西医常规治疗	12	②③④
	试验	76		未提及	西医常规治疗+夏枯草口服液每次10 mL,每天2次		
谢琼 ^[15] 2015	对照	43		未提及	西医常规治疗	6	②④
	试验	43		未提及	西医常规治疗+夏枯草口服液每次10 mL,每天2次		
梁敏莉 ^[16] 2010	对照	10	20	39.7±11.8	西医常规治疗	3	①②④⑤
	试验	9	21	38.4±12.6	西医常规治疗+夏枯草口服液每次10 mL,每天2次		
杨坤 ^[17] 2007	对照	10	18	40.3±11.6	西医常规治疗	6	②④
	试验	11	17	40.9±13.1	西医常规治疗+夏枯草口服液每次10 mL,每天2次		

①-临床疗效;②-甲状腺激素水平(FT3、FT4、TSH);③-TRAb水平;④-甲状腺体积变化情况;⑤-不良反应

① clinical efficacy; ②-thyroid hormone level (FT3, FT4, TSH); ③-TRAb level; ④-thyroid volume; ⑤-adverse reactions

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
李松林 2020	+	+	?	?	+	+	?
杨坤 2007	+	?	?	?	+	+	?
柴立超 2020	+	+	+	+	?	+	?
梁敏莉 2010	+	+	+	+	?	+	+
范敏 2019	+	?	?	+	+	+	?
谢琼 2015	+	+	+	?	?	?	?
谢英才 2015	?	?	?	?	+	+	?
邹耀武 2016	+	?	?	?	+	+	?

图1 Cochrane 偏倚风险总结
Fig. 1 Cochrane bias risk summary

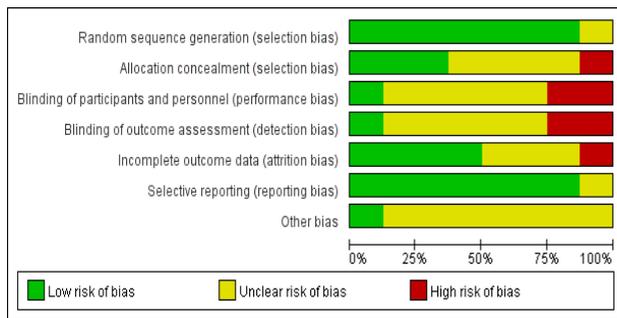


图2 Cochrane 偏倚风险图
Fig. 2 Cochrane risk of bias graph

[SMD=0.82, 95%CI(0.12, 1.52), P=0.02]。

2.4.2 临床总有效率 5项研究^[10-13,16]报道了临床有效率, 异质性检验 $P=0.91$ 、 $I^2=0\%$, 提示纳入各研究间为同质性, 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 见图4。结果显示: 与对照组比较, 夏枯草口服液+常规治疗优于常规治疗 [OR=0.13, 95%CI=(0.07, 0.18), $P<0.001$]。

2.4.3 甲状腺体积 4项研究^[13-15,17]报道了夏枯草口服液干预后甲状腺左叶前后径、左右径和甲状腺右叶前后径、左右径的变化情况。异质性检验 $P=0.000$ 、 $I^2=99\%$, 提示纳入各研究间存在异质性, 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 见图5。结果显示: 与对照组比较, 夏枯草口服液可以有效缩小甲状腺体积 [MD=-0.30, 95%CI=(-0.53, -0.06), $P=0.01$]。但亚组分析后, 结果显示: 与对照组比较, 夏枯草口服

液可以有效改善甲状腺左叶左右径和甲状腺右叶前后径、左右径, 但是在改善甲状腺左叶前后径方面无统计学差异 [MD=-0.02, 95%CI=(-1.00, 0.96), $P=0.97$]。

2.4.4 安全性评价 纳入研究中共3项^[10-11,16]进行了安全性评价。所有受试者治疗前后的肝肾功能、心电图等未见明显异常。

2.5 发表偏倚

将纳入研究数量最多的甲状腺激素水平指标绘制漏斗图(图6)。结果表明, 大多数研究的数据点都集中在漏斗图的中上部, 但是漏斗图呈左右不对称分布, 表明纳入的 RCT 研究结果可能存在一定的发表偏倚。

3 讨论

3.1 本研究的临床意义

甲状腺功能亢进症是一种常见的自身免疫性疾病。流行病学调查研究显示我国甲状腺功能亢进症的发病率约为3%, 其中女性发病率达到4.1%, 且呈现年轻化、逐年上升的趋势^[18]。目前本病主要采用抗甲状腺药物治疗, 但是不良反应较多。中医认为本病属于“瘰疬”范畴, 多因七情内伤、饮食不节等因素导致气滞、痰凝、血瘀聚于颈前发为本病。治疗当以疏肝理气、消肿散结为基本原则。夏枯草口服液是《中国药典》收录的常用中成药, 具有清肝泻火、开郁散结的功效。药理研究显示夏枯草口服液可以降低 γ -干扰素和白细胞介素-12 水平, 下调 Th1/Th2 值, 减轻机体炎症反应, 恢复机体免疫稳态^[19-20]; 同时, 急性毒性试验显示夏枯草口服液未见明显毒性作用及靶器官损伤, 安全性好^[21]。因此, 夏枯草口服液可以通过抑制促炎因子表达、调节机体免疫活性、减轻炎症反应等方面对甲状腺功能亢进症起到治疗作用, 其治疗甲状腺肿大或结节类甲状腺疾病的临床应用已经达成专家共识^[22]。

3.2 有效性评价

本系统评价主要客观评价夏枯草口服液治疗甲状腺功能亢进症的临床疗效与安全性。其中, 甲状腺激素水平是目前判断甲状腺功能亢进症临床疗效的关键结局指标, 本研究结果显示在常规西药治疗基础上加用夏枯草口服液可以提高甲状腺功能亢进症的临床有效率, 能有效降低 FT3、FT4 水平, 提高 TSH 水平。杨坤等^[17]研究发现采用夏枯草口服液治疗甲状腺疾病疗效优于化学药对照组。甲状腺功能亢进症的发病与 TRAb 关系十分密切, TRAb 可刺激甲状腺, 促进甲状腺滤泡增生、甲状腺

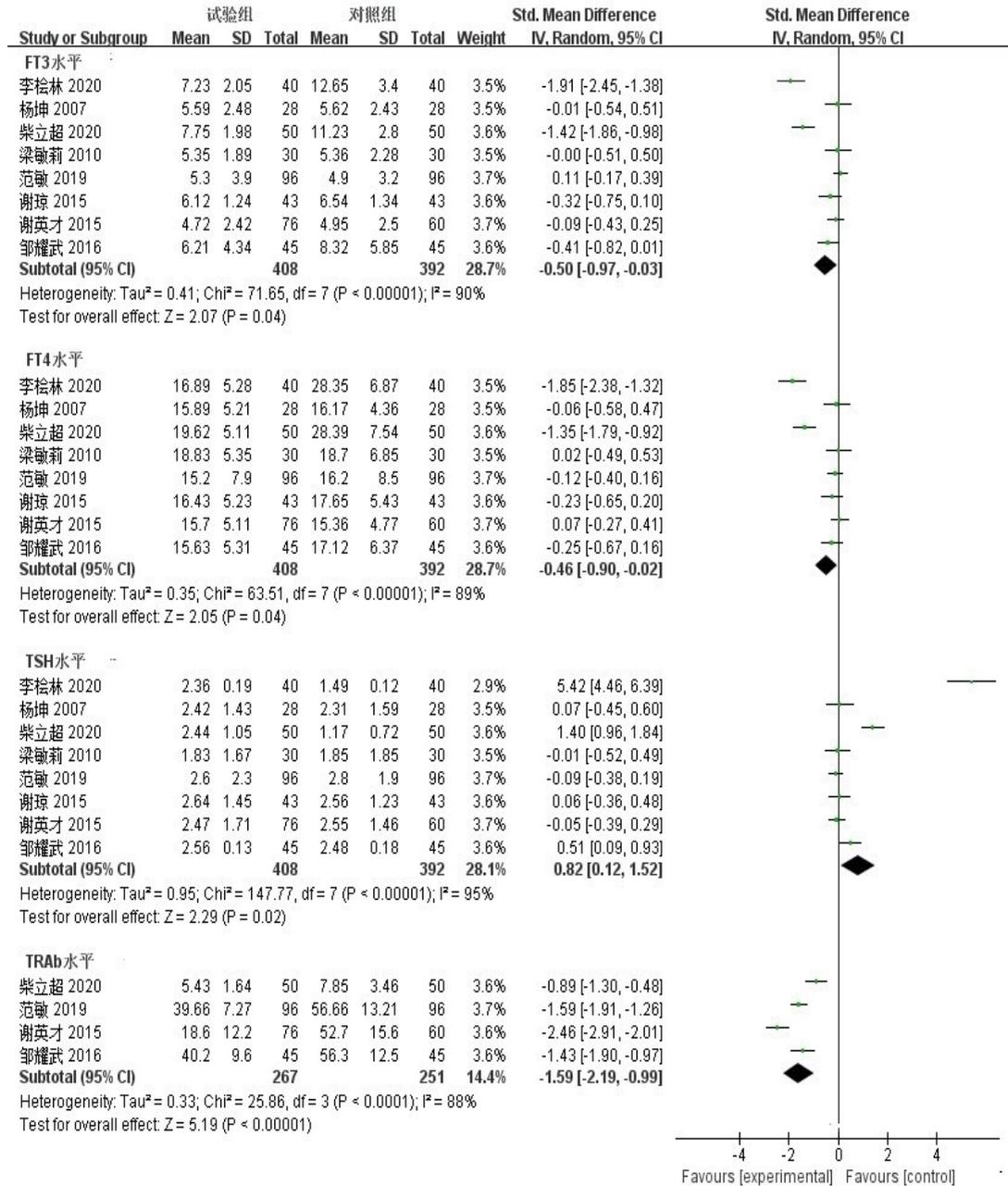


图3 2组改善甲状腺功能及TRAb水平的Meta分析森林图

Fig. 3 Meta-analysis of forest plot in improving thyroid function and TRAb level between two groups

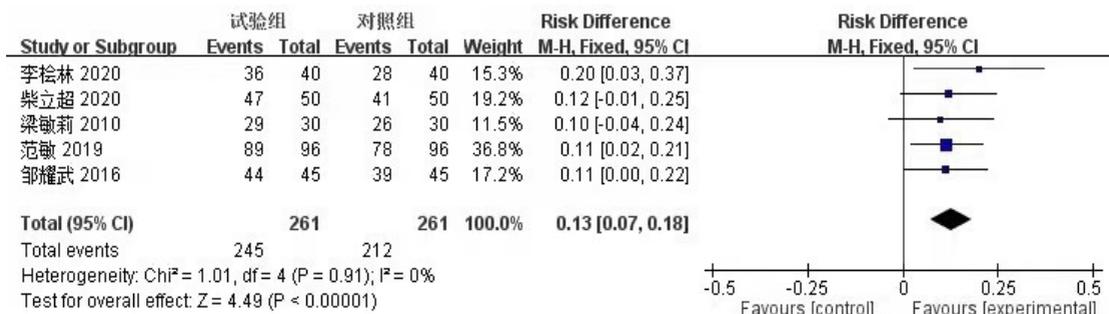


图4 2组临床有效率的Meta分析森林图

Fig. 4 Meta-analysis of forest plot in clinical efficiency between two groups

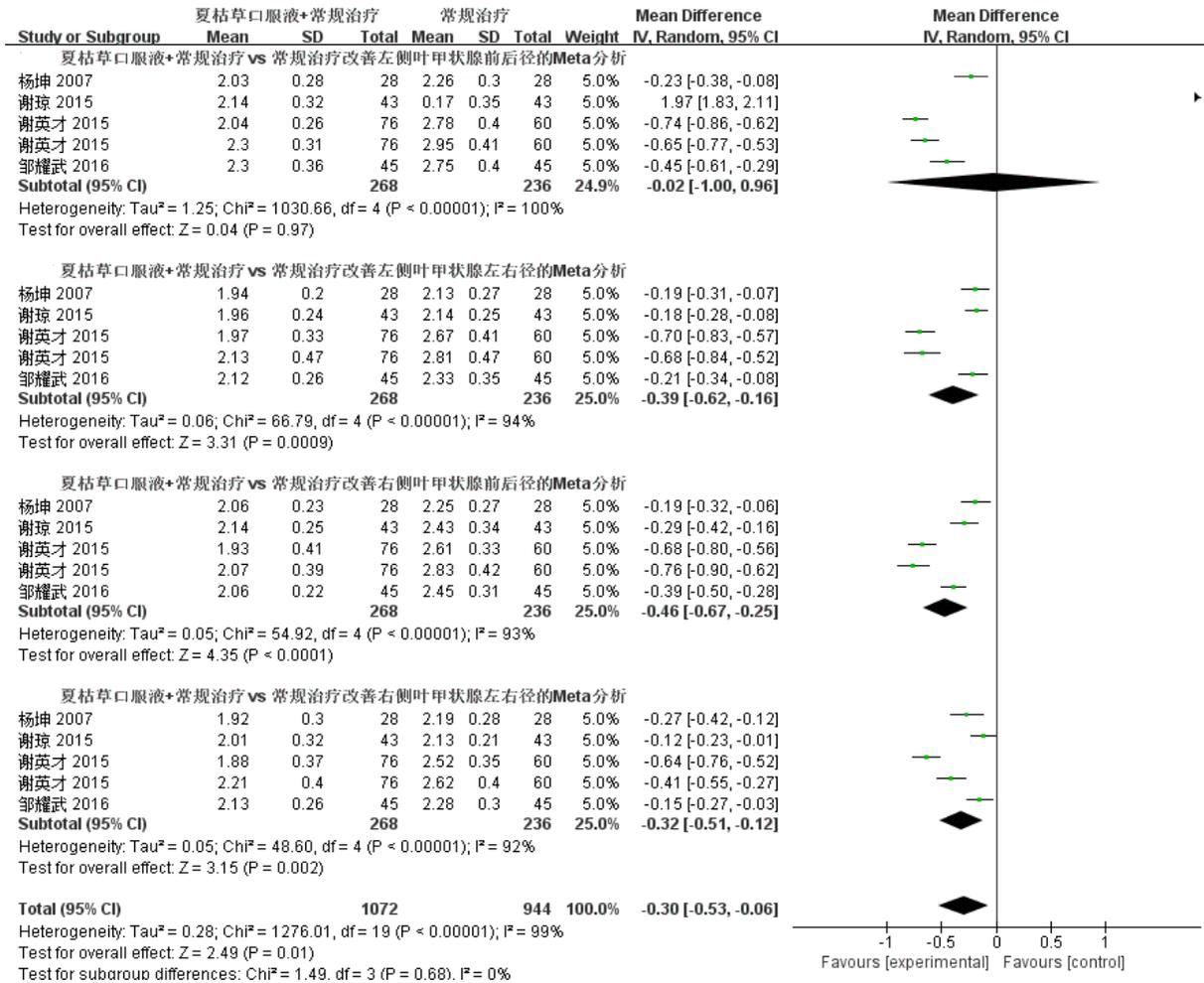


图5 2组改善甲状腺体积的Meta分析森林图

Fig. 5 Meta-analysis of forest plot in improving thyroid volume between two groups

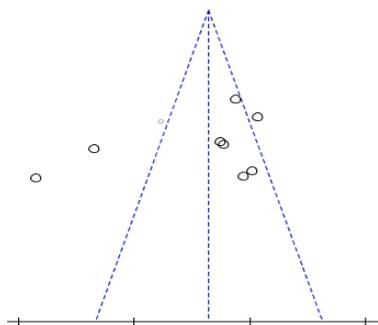


图6 甲状腺激素疗效漏斗图

Fig. 6 Inverted funnel of efficiency of thyroid hormone

激素的合成和释放,抑制垂体分泌的TSH,所以TRAb是目前临床上用来判断甲状腺功能亢进症远期预后的主要结局指标。本研究结果显示在常规西药治疗基础上加用夏枯草口服液可以有效降低TRAb水平,降低其对甲状腺激素分泌的影响。有研究显示夏枯草口服液联合¹³¹I治疗本病,可以有效降低TRAb水平,明显优于单用¹³¹I疗法^[12]。但是,

本研究中仅纳入3项研究报道了夏枯草口服液干预后的安全性,其余研究均缺乏对不良反应事件的报告和监测,尚需要更多高质量的RCT研究进一步验证。

3.3 本研究的局限性

本研究存在以下5点局限:(1)纳入文献均为中文文献,可能存在发表偏倚;本研究中只有3篇文献报告了随机分组的方案,其余文献只是简单提及随机,没有详细阐述随机产生的方法,导致最终随机风险的评估结果为“不确定”,增加了临床研究的选择偏倚;本研究纳入文献数量较少,且研究的临床异质性明显,其原因可能是由于纳入研究的样本量或疗程存在差距有关,因此本研究结果需要进一步验证;(2)纳入研究的质量较低,所有纳入研究均未报道在研究过程中是否存在病例脱落、病例退出等情况,可能存在治疗过程中出现不良反应未被详细记录,影响最终研究结果的可靠性;(3)所有对照组

均采用阳性对照,无安慰剂对照,未进行临床试验注册,偏倚风险大,可能对结果造成一定影响;(4)所有纳入的研究均未涉及随访观察,干预周期较短,削弱了结果的可信度;(5)所有纳入研究均未报道研究方案、利益冲突等,无法保证研究结果的质量和客观。

为了提高系统评价结果可靠性,未来应开展高质量的临床RCT研究以验证夏枯草口服液治疗甲状腺功能亢进症的疗效及安全性;在研究方案设计方面应详细描述随机、分配隐藏、盲法等,报告试验过程中的脱落或退出病例,保证研究结果的质量和客观性;撰写报告时按照CONSORT标准^[23]进行报告;同时,建议选择指南中推荐的阳性对照药以及中药安慰剂进行绝对效应的评价,以提高研究证据的级别。鉴于中药的安全性是一个备受关注的问题^[24],建议完善对安全性指标的标准化监测,完整报告试验中的不良反应事件。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陈家伦. 临床内分泌学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2011: 388.
Chen J L. *Clinical Endocrinology* [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 2011: 388.
- [2] Kornelius E, Chiou C Y, Yang Y S, et al. Iodinated contrast media-induced thyroid dysfunction in euthyroid nodular goiter patients [J]. *Thyroid*, 2016, 26(8): 45.
- [3] 马学芹. Graves病发病机制中T淋巴细胞的研究进展 [J]. *医学综述*, 2013, 19(8): 1386-1388.
Ma X Q. Update on T lymphocytes in the pathogenesis of Graves' disease [J]. *Med Recap*, 2013, 19(8): 1386-1388.
- [4] Dobruch-Sobczak K, Guminska A, Bakula-Zalewska E, et al. Shear wave elastography in medullary thyroid carcinoma diagnostics [J]. *J Ultrason*, 2015, 15(63): 358-367.
- [5] Vihanueva R, Greenberg D A, Davies T F, et al. Sibling recurrence risk in autoimmune thyroid disease [J]. *Thyroid*, 2003, 13(8): 761-764.
- [6] 吴胜本. 夏枯草口服液在Graves病治疗中的应用 [J]. *中成药*, 2012, 34(1): 10-11.
Wu S B. Application of prunella oral solution in the treatment of Graves' disease [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2012, 34(1): 10-11.
- [7] 俞灵莺, 傅晓丹, 章晓芳, 等. 夏枯草干预实验性自身免疫甲状腺炎Th1/Th2失衡的研究 [J]. *中华全科医学*, 2018, 16(5): 725-728, 743.
Yu L Y, Fu X D, Zhang X F, et al. Effects of the aqueous extract of *Prunella vulgaris* on Th1/Th2 equilibrium in rats with experimental autoimmune thyroiditis [J]. *Chin J Gene Pract*, 2018, 16(5): 725-728, 743.
- [8] 裴晓华. 中成药临床应用指南·外科疾病分册 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017, 68-75.
Pei X H. *Guidelines for clinical application of proprietary Chinese medicine-Volume of surgical diseases* [M]. Beijing: Traditional Chinese Medicine Press, 2017, 68-75.
- [9] Higgins J, Green S E. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0. the cochrane collaboration (Ed s) [J]. *N-S Arch Pharmacol*, 2011, 5(2): S38.
- [10] 柴立超, 王晶, 魏雁, 等. 夏枯草口服液联合甲巯咪唑治疗Graves病心肝火旺证患者的临床疗效观察 [J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(11): 1246-1251.
Chai L C, Wang J, Wei Y, et al. Clinical observation of prunella oral solution combined with methimazole in the treatment of Graves' disease patients with "Xin Gan Huo Wang" syndrome [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2020, 40(11): 1246-1251.
- [11] 李桢林, 刘艳, 张振显, 等. 夏枯草口服液联合¹³¹I对Graves病患者自身抗体、甲状腺功能和炎症因子的影响 [J]. *海南医学*, 2020, 31(23): 3042-3044.
Li G L, Liu Y, Zhang Z X, et al. Effects of prunella oral solution combined with ¹³¹I on autoantibodies, thyroid function and inflammatory factors in Graves' disease [J]. *Hainan Med J*, 2020, 31(23): 3042-3044.
- [12] 范敏, 邓玮玮, 吴骥, 等. 夏枯草口服液联合¹³¹I治疗Graves病的疗效观察 [J]. *中草药*, 2019, 50(11): 2665-2667.
Fan M, Deng W W, Wu J, et al. Therapeutic effect of prunella oral solution combined with ¹³¹I in the treatment of Graves' disease [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2019, 50(11): 2665-2667.
- [13] 邹耀武. 夏枯草口服液对Graves病患者甲状腺大小及促甲状腺素受体抗体的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2016, 25(24): 2711-2713.
Zou Y W. Effect of prunella oral solution on thyroid size and thyrotropin receptor antibody in patients with Graves' disease [J]. *Mod J Integr Tradit West Med*, 2016, 25(24): 2711-2713.
- [14] 谢英才, 邓碧坚, 黄晓君, 等. 夏枯草口服液对Graves病患者甲状腺大小及促甲状腺受体抗体的影响 [J]. *广东医学*, 2015, 36(2): 311-313.
Xie Y C, Deng B J, Huang X J, et al. Effects of prunella oral solution on thyroid size and thyrotropic receptor antibody in patients with Graves' disease [J]. *Guangdong*

- Med J, 2015, 36(2): 311-313.
- [15] 谢琼, 卢月月, 易宏锋. 夏枯草口服液对不同甲状腺功能状态患者甲状腺大小的影响 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2015, 15(5): 604-605.
- Xie Q, Lu Y Y, Yi H F. Effects of prunella oral solution on thyroid size in patients with different thyroid function [J]. Chin Hosp J Drug-Use Eval Anal, 2015, 15(5): 604-605.
- [16] 梁敏莉. 夏枯草口服液联合他巴唑2治疗弥漫性毒性甲状腺肿的临床疗效观察 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2010: 11-18.
- Liang M L. Clinical observation of prunella oral liquid combined with Tabazol 2 in the treatment of diffuse toxic goiter [D]. Guangzhou: J Guangzhou Univ Tradit Chin Med, 2010: 11-18.
- [17] 杨坤, 郭昆全, 吴海燕, 等. 夏枯草口服液在不同甲状腺功能状态甲状腺肿大患者中的应用 [J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(1): 37-39.
- Yang K, Guo K Q, Wu H Y, et al. The application of prunella oral liquid in patients with goiter and different thyroid function [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2007, 27(1): 37-39.
- [18] 彭力科. 甲状腺功能亢进症流行病学特征研究进展 [J]. 中国校医, 2015, 29(11): 867-870.
- Peng L K. Research progress on the epidemiological characteristics of hyperthyroidism [J]. Chin J School Med, 2015, 29(11): 867-870.
- [19] 俞灵莺, 傅晓丹, 章晓芳, 等. 夏枯草干预实验性自身免疫甲状腺炎 Th1/Th2 失衡的研究 [J]. 中华全科医学, 2018, 16(5): 725-728.
- Yu L Y, FU X D, Zhang X F, et al. Study on the effect of prunella on Th1/Th2 imbalance in experimental autoimmune thyroiditis [J]. Chin Gen Pract, 2018, 16(5): 725-728.
- [20] Zhou M W, Jiang R H, Kim K D, et al. Rosmarinic acid inhibits poly(I: C) -induced inflammatory reaction of epidermal keratinocytes [J]. Life Sci, 2016, 155: 189-194.
- [21] 赵敏, 黄俊明, 谭剑斌, 等. 夏枯草的急性毒性和亚慢性毒性试验研究 [J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(2): 174-178.
- Zhao M, Huang J M, Tan J B, et al. Experimental study on acute and subchronic toxicity of *Prunella* [J]. Chin J Health Lab Sci, 2017, 27(2): 174-178.
- [22] 夏枯草口服液临床应用共识专家组. 夏枯草口服液治疗甲状腺肿大/结节类甲状腺疾病临床应用专家共识 [J]. 中草药, 2020, 51(8): 2082-2087.
- Experts of Clinical Application of Xiakucao Oral Liquid. Expert consensus statement on treatment of goiter/nodular thyroid disease with Xiakucao Oral Liquid in clinical practice [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(8): 2082-2087.
- [23] Moher D, Hopewell S, Schulz K F, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials [J]. Int J Surg, 2012, 10(1): 28.
- [24] 高月. 基于临床的中药安全性及合理用药策略 [J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(2): 140.
- Gao Y. Clinically-based safety and rational drug use strategies of traditional Chinese medicine [J]. Chin J Integr Trad West Med, 2019, 39(2): 140.

[责任编辑 李红珠]