

参附汤对脾肾阳虚型低 T₃ 综合征危重症患者干预的临床研究

刘 毅

天津中医药大学第一附属医院 重症医学科, 天津 300380

摘要: **目的** 研究参附汤对脾肾阳虚型伴发低 T₃ 综合征的危重症患者的临床疗效。**方法** 采用随机数字表法, 将 110 例中医辨证分型为脾肾阳虚证伴发低 T₃ 综合征的危重症患者随机分为 2 组。对照组 ($n=55$) 采用常规西医治疗方案, 治疗组 ($n=55$) 在常规西医治疗的基础上加用参附汤, 两组患者分别治疗 7 d。测定患者血清三碘甲状腺原氨酸 (T₃)、甲状腺素 (T₄)、促甲状腺激素 (TSH) 水平, 进行急性生理学及慢性健康状况评分 II (APACHE II), 统计患者住院时间, 记录转归情况, 进行中医证候疗效评价。**结果** 两组患者在治疗后 APACHE II、中医证候疗效积分均较治疗前降低, 血清 T₃ 水平较治疗前升高 ($P<0.001$); 与对照组比较, 治疗组的 APACHE II、中医证候疗效积分降低更显著 ($P<0.05$ 、 0.001), 血清 T₃ 水平升高更显著 ($P<0.05$); 与对照组比较, 治疗组患者住院时间显著缩短 ($P<0.05$), 预后得到改善, 中医临床疗效评价亦优于对照组 ($P<0.05$)。**结论** 参附汤可提高脾肾阳虚型伴发低 T₃ 综合征的危重症患者的血清 T₃ 水平, 提高临床疗效, 缩短住院时间, 改善中医证候及临床预后。

关键词: 参附汤; 低 T₃ 综合征; 脾肾阳虚; 三碘甲状腺原氨酸; 甲状腺素; 促甲状腺素; 临床疗效

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)14-2925-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.14.020

Clinical study on intervention of Shenfu Decoction in critically ill patients with spleen-kidney yang deficiency type low triiodothyronine syndrome

LIU Yi

Department of Critical Care Medicine, First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300380, China

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy of Shenfu Decoction in treatment of critically ill patients with spleen-kidney yang deficiency type low triiodothyronine syndrome (LT₃S). **Methods** Totally 110 critically ill patients with spleen-kidney yang deficiency type LT₃S were randomized into two groups. Control group used standard Western treatment; Treatment group was given the combination of Western treatment and Shenfu Decoction; each group was treated for 7 d. The therapeutic effect indexes were serum T₃, serum T₄, serum TSH, APACHE II score, hospital day, results of treatment, and therapeutic efficacy of TCM syndromes. **Results** After treatment, the APACHE II score in control and treatment groups have been significantly improved ($P<0.05$, 0.001). Compared with control group, the score in treatment group declined more drastically, and difference between two groups was statistically significant ($P<0.05$); The serum T₃ levels have been significantly improved in both groups and improved more in treatment group, and the difference between two groups was statistically significant ($P<0.05$); The hospital day of treatment group was shorter than control group after treatment, and the difference between two groups was statistically significant ($P<0.05$); The symptoms score progressed in both groups after treatment and have been significantly improved in treatment group, and the difference between two groups was statistically significant ($P<0.05$); The treatment group had more significant clinical curative effect after treatment ($P<0.05$). **Conclusion** Shenfu Decoction in critically ill patients with spleen-kidney yang deficiency type LT₃S could improve the clinical curative effect, progress the TCM syndromes and results of treatment, and shorten the hospital stay.

Key words: Shenfu Decoction; low triiodothyronine syndrome; spleen-kidney yang deficiency; triiodothyronine; thyroxine; thyrotropic-stimulating hormone; clinical therapeutic evaluation

非甲状腺疾病综合征 (nonthyroid illness syndrome, NTIS) 是指由严重的非甲状腺疾病所引 起的血清内甲状腺激素水平的异常, 主要表现为血清总三碘甲状腺原氨酸 (TT₃)、游离三碘甲状腺原

收稿日期: 2016-12-28

作者简介: 刘 毅, 女, 博士, 副主任医师, 硕士生导师, 研究方向为中西医结合危重症。Tel: (022)27986383 E-mail: liuyi790125@126.com

氨酸(FT₃)水平的下降,血清反三碘甲状腺原氨酸(rT₃)水平增高,而血清甲状腺素(T₄)、促甲状腺激素(TSH)水平多在正常范围内,因临床上并没有出现甲状腺功能减退的表现,而其中又以三碘甲状腺原氨酸(T₃)水平的下降更为常见,故又称为“低T₃综合征”。近年来,国内外越来越多的研究显示低T₃综合征与临床常见的各种危重症疾病,如重症感染、恶性肿瘤、心力衰竭、呼吸衰竭、糖尿病危重症等关系紧密,可作为判断危重患者预后的一项参考指标^[1-2]。有研究认为,通过干预低T₃综合征患者血清T₃水平,在一定程度上可以改变疾病的进程。而国内外学者对于低T₃综合征是否可以通过使用甲状腺激素进行替代治疗,仍处于争议、研究阶段,不同的临床试验带来的结果不尽相同。中医药围绕低T₃综合征的治疗展开了一些初步探索性的临床研究并取得了一定的进展。已有研究发现,低T₃综合征患者属于脾肾阳虚证者所占比例较多^[3-6]。参附汤源于《奇效良方》,是温阳益气法的重要代表。现已证实,参附汤在保护心血管系统结构和功能、抗休克、对抗组织器官缺血再灌注损伤、调节人体免疫功能等多个方面具有良好的作用^[7-8]。参附汤以人参、附子为主要组成,二者均是补气、温肾之主药,脾肾阳虚证伴发低T₃综合征的危重症患者,用其以温补脾肾之阳气,为临床辨证遣方用药之原则。因此,本研究选取中医辨证为脾肾阳虚证的低T₃综合征危重症患者,用参附汤进行干预,观察温阳益气法的临床疗效,为临床用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

110例患者均为2014年8月1日—2016年12月31日于天津中医药大学第一附属医院急诊科病房和重症医学科就诊,中医辨证分型为脾肾阳虚证且伴发低T₃综合征的急危重症患者。通过随机数字表法将110例患者分为治疗组及对照组,每组各55例。治疗组男性27例,女性28例,年龄为(73.95±12.61)岁;对照组男性29例,女性26例,年龄为(71.90±13.06)岁。两组患者性别、年龄分布差异无统计学意义,具有可比性。本研究通过本院伦理委员会审批。

1.2 诊断标准

1.2.1 低T₃综合征诊断标准 ①非甲状腺功能亢进及减退患者;②甲状腺功能检查:FT₃和(或)

T₃低于正常值,游离甲状腺素(FT₄)和T₄正常或轻度低于正常值,TSH正常。本院正常甲状腺激素水平参考值为T₃:0.58~1.59 ng/mL,T₄:48.7~117.2 μg/L,FT₃:1.71~3.71 pg/mL,FT₄:7.0~14.8 ng/L,TSH:0.350 0~0.494 0 μU/mL。

1.2.2 脾肾阳虚证的诊断标准 基于《中药新药临床研究指导原则》,结合前期对本院低T₃综合征患者中脾肾阳虚证的研究分析,确定伴发低T₃综合征危重症患者的脾肾阳虚证辨证要点为:神昏、神疲、神志恍惚、嗜睡、消瘦、微热、无汗、头晕、心悸、恶心、呕吐、咳黄痰、尿频尿少、水肿、半身不遂、舌暗红或舌淡或淡暗、苔薄白或少苔、脉沉滑数。

1.3 纳入标准

①符合上述诊断标准的患者;②年龄18~95岁,性别不限,民族不限;③胃肠功能正常,可以鼻饲中药的患者;④符合《世界医学大会赫尔辛基宣言》,签署知情同意书并自愿参加试验者。

1.4 排除标准

①合并甲状腺疾病的患者;②合并精神类疾病的患者;③妊娠、哺乳期女性;④药物试验期间使用同参附汤功效相似而干扰观察效果的患者;⑤对参附汤所含成分过敏的患者;⑥正在参加其他临床研究的受试者。

1.5 方法

1.5.1 治疗方法 对照组:针对患者的原发危重症疾病,采用常规西医抢救治疗方案。治疗组:针对患者的原发危重症疾病,在采用常规西医抢救治疗方案的同时予鼻饲参附汤(天津中医药大学第一附属医院药房提供,具体制备方法为人参15 g、附子30 g,水煎,人参(批号1408153)产地吉林、附子(批号1404051-5)产地四川,二者均为天津中药饮片厂公司购入,其质量均符合《中国药典》2015年版标准)100 mL,每日2次,两组患者分别治疗7 d。观察期间,两组患者均不得使用甲状腺激素类药物及与参附汤作用相同或相近的中药或者中成药。

1.5.2 观察指标 一般性疗效指标:治疗前后血清甲状腺激素水平(T₃、T₄、TSH)、急性生理学及慢性健康状况评分II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)^[9]以及两组患者住院时间、转归情况(死亡和好转;其中自动出院患者为病重家属放弃治疗的,视同死亡)。

中医证候疗效观察指标:治疗前后中医证候积分变化及临床总体疗效。中医证候评分标准:根据

中医辨证分型的各项主症、次症等观察治疗 7 d 前后症状变化情况, 症状评分标准参照 2002 年《中药新药临床研究指导原则》, 将症状按病情程度分为无、轻、中、重 4 级, 主症及次症均依据症状严重程度计分, 主症(畏寒肢冷、面色㿔白、腰腹冷痛、纳少或便溏)的分值标准: 0 分、2 分、4 分、6 分; 次症(完谷不化、浮肿少尿、动作迟缓、嗜睡健忘、耳聋耳鸣、舌淡胖、有齿痕、苔白滑、脉沉迟无力)的分值标准: 0 分、1 分、2 分、3 分; 舌象、脉象具体描述, 仅作参考, 不予评分(治疗前后, 两组均需准确地记录积分)。临床痊愈: 中医临床症状、体征消失或基本消失, 证候积分减少 $\geq 90\%$; 显效: 中医临床症状、体征明显改善, 证候积分减少 $70\% \sim 90\%$; 有效: 中医临床症状、体征均有所好转, 证候积分减少 $30\% \sim 69\%$; 无效: 中医临床症状、体征均无明显好转, 甚或加重, 证候积分减少不足 30% 。

1.6 统计学方法

使用 SPSS 20.0 统计软件包进行分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 来进行描述, 两组样本均数比较, 采用独立样本 t 检验(非正态或非方差齐性时采用非参数检验), 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 治疗前后 APACHE II 的比较

治疗前, 治疗组与对照组患者的 APACHE II

无统计学差异 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组患者的 APACHE II 与治疗前相比显著降低 ($P < 0.01$ 、 0.001), 表明通过相应有针对性的治疗, 患者病情减轻。组间比较, 治疗后治疗组患者的 APACHE II 低于对照组 ($P < 0.05$), 表明治疗组能够更好地改善患者的疾病状态。见表 1。

2.2 治疗前后血清甲状腺激素水平的比较

治疗前, 治疗组与对照组患者的血清 T_3 、 T_4 及 TSH 水平比较无统计学差异 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者的血清 T_3 水平与治疗前相比均明显升高 ($P < 0.001$), 治疗组升高更明显 ($P < 0.05$); 两组患者的血清 T_4 、TSH 水平与治疗前相比无明显变化, 差异不具有统计学意义。表明中医药治疗后, 能够显著升高危重症患者血清 T_3 水平。见表 2。

表 1 两组患者治疗前后 APACHE II 比较

Table 1 Comparison on APACHE II scores between two groups before and after treatment

组别	例数	APACHE II
治疗	治疗前	55
	治疗后	55
对照	治疗前	55
	治疗后	55

与同组治疗前比较: $^{##}P < 0.01$ $^{###}P < 0.001$; 与对照组治疗后比较: $^{*}P < 0.05$ $^{***}P < 0.001$, 下同

$^{##}P < 0.01$ $^{###}P < 0.001$ vs pretreatment of same group; $^{*}P < 0.05$

$^{***}P < 0.001$ vs posttreatment of control group; same as below

表 2 两组患者治疗前后血清 T_3 、 T_4 及 TSH 水平比较

Table 2 Comparison on serum T_3 , T_4 , and TSH levels between two groups before and after treatment

组别		例数	T ₃ /(ng·mL ⁻¹)	T ₄ /(μg·L ⁻¹)	TSH/(μU·mL ⁻¹)
治疗	治疗前	55	0.362 0±0.154 2	79.02 5±14.98 9	0.434 7±0.041 9
	治疗后	55	1.019 5±0.329 2####	80.59 5±15.70 2	0.443 5±0.035 9
对照	治疗前	55	0.356 0±0.146 7	84.51 5±16.10 4	0.441 7±0.039 9
	治疗后	55	0.813 5±0.220 6###	82.04 5±14.51 6	0.450 4±0.038 3

2.3 中医总体证候疗效积分比较

对两组患者治疗前后的中医总体证候积分进行统计学分析。治疗前, 治疗组与对照组患者的中医总体证候疗效积分差异不显著 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者的中医总体证候疗效积分均明显降低, 具有统计学差异 ($P < 0.001$), 表明两组患者的病情均有改善。组间比较发现, 治疗后治疗组患者的中医总体证候疗效积分低于对照组 ($P < 0.001$), 表明参附汤能够更好地改善脾肾阳虚证低 T_3 综合

征患者的证候表现。见表 3。

2.4 临床疗效评价比较

治疗后观察患者的临床疗效, 治疗组总有效率为 80.00% , 对照组总有效率为 60.00% , 治疗组总有效率优于对照组 ($P < 0.05$), 表明加用参附汤可以提高常规治疗方案的临床疗效。见表 4。

2.5 两组患者住院时间及预后的比较

治疗组与对照组各 55 例, 110 例均完成 7 d 试验, 通过对患者预后(死亡或好转)情况及住院时

表 3 两组患者治疗后中医总体证候疗效积分比较

Table 3 Comparison of symptoms score progressed between two groups

组别	例数	中医总体证候疗效积分
治疗	治疗前	55
	治疗后	55
对照	治疗前	55
	治疗后	55

20.850±3.937

12.600±2.703^{####}

21.800±4.150

16.350±3.031^{####}

表 4 两组患者临床疗效评价比较

Table 4 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	例数	临床痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
治疗	55	0	18	26	11	80.00*
对照	55	0	12	21	22	60.00

2.6 不良反应情况

治疗期间密切观察两组患者，均未见明显不良反应，未有患者因不良反应退出治疗。

3 讨论

祖国传统医学中对低 T₃ 综合征并没有针对性较强的中医病名归属。低 T₃ 综合征临床多表现为神疲乏力、面色少华、少气懒言、畏寒肢冷、肢体浮肿、大便溏泄等，多属于元气耗损、脾阳不足、肾阳亏虚之证，因此，低 T₃ 综合征可归属于中医学“虚劳”“虚损”“阴证”等范畴，其证候以气阳不足或虚衰为主。梁莘茂等^[10]基于辨证论治研究发现，甲状腺激素缺乏的患者，根据其临床表现，病位重在脾肾，病性属虚，阳气虚贯穿病程始终，尤以脾阳虚、肾阳虚为主。危重症患者的低血清 T₃ 水平这一现象，既有疾病的病理损伤的结果，也有身体对疾病损害和消耗的自我适应和保护过程，但这种适应性的保护作用亦十分脆弱，这也是相当一部分危重症患者病情最终恶化的重要因素之一。中医学自古非常重视正气在健康与疾病发展变化过程中的作用，扶正是中医治病之本，具有很强的适应性平衡作用，即使在现代医学抢救治疗的过程中，结合中医药扶正救逆的疗法方药，也可以通过增强病人的适应性保护能力而大大提高救治的成功率。

本研究选取了伴发低 T₃ 综合征的危重症患者中的脾肾阳虚证为出发点，通过温阳益气法对该类患者进行干预，以评价温阳法对合并低 T₃ 综合征的危重症患者的临床治疗效果。参附汤以人参、附子为主要组成，是温阳益气法的重要代表。《神农本

间的追踪调查证实，治疗组 55 例患者中，好转 40 例，死亡 15 例（其中自动出院 3 例），对照组 55 例患者中，好转 30 例，死亡 25 例（其中自动出院 4 例），经 χ^2 检验两组预后情况存在差异（ $P<0.05$ ）。住院时间方面，治疗组 40 例好转患者住院时间为（15.630±3.667）d，对照组 30 例好转患者住院时间为（21.300±6.516）d，与对照组相比，治疗组住院时间明显缩短（ $P<0.05$ ）。

草经》曰：“人参……主补五脏，安精神，定魂魄，止惊悸，除邪气，明目，开心益智。”《药性论》中论述到：“（人参）主五脏气不足，五劳七伤，虚损瘦弱……补五脏六腑，保中守神。”现代药理学研究也表明，人参中的主要有效成分人参皂苷具有抗休克、抗缺氧、提高免疫功能、促进蛋白质及 RNA/DNA 的合成、抗炎、抗氧化等多种作用^[11-12]。附子则既可以温暖中焦脾胃，又可以温补肾阳，通行十二经，走而不守，具有温阳、活血、通络、回阳救逆之功。《本草汇言》中论到：“（附子）回阳气，散阴寒……诸病真阳不足……附子乃命门主药，能入其窟穴而招之，引火归原，则浮游之火自熄矣。凡属阳虚阴极之候，肺肾无热证者，服之有起死之殊功。”附子与人参均为补气、温肾主药，用参附汤温补脾肾之阳气，为临床辨证遣方用药之原则。

本研究在西医常规抢救治疗的基础上加用参附汤，并以单纯西医常规治疗为对照组。结果发现，加用参附汤可以显著提高低 T₃ 综合征患者低下的血清 T₃ 水平，同时明显缩短伴发低 T₃ 综合征危重症患者的住院周期，改善患者预后，且对患者血清 T₄、TSH 水平无明显影响。通过对 APACHE II 进行比较发现，加用参附汤可以改善患者病情严重程度，降低 APACHE II。中医证候疗效观察方面，参附汤能够更好地改善脾肾阳虚证低 T₃ 综合征患者的证候表现、提高临床疗效。

综上所述，以参附汤为代表的温阳益气法可提高脾肾阳虚型伴发低 T₃ 综合征的危重症患者的血

清 T_3 水平, 提高临床疗效, 缩短住院时间, 改善中医症候, 为中医药治疗危重症患者提供了理论依据。但参附汤发挥上述作用的机制尚需进一步深入的研究。

参考文献

- [1] Meyer S, Schuetz P, Wieland M, *et al.* Low triiodothyronine syndrome: A prognostic marker for outcome in sepsis [J]. *Endocrine*, 2011, 39(2): 167-174.
- [2] Himler M, Hurcombe S D, Griffin A, *et al.* Presumptive nonthyroidal illness syndrome in critically ill foals [J]. *Equine Vet J Suppl*, 2012, 44(41): 43-47.
- [3] 张跃峰. 附子治疗甲状腺功能正常性病变综合征临床观察 [J]. 中国中医急症, 2012, 21(4): 643.
- [4] 赵娟, 吴敏. 益肾健脾法治疗老年 2 型糖尿病伴低 T_3 综合征的临床研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2012.
- [5] 陈文娟, 钟妙文, 杨劲松. 真武汤加减治疗甲状腺功能减退症 (脾肾阳虚型) 30 例疗效观察 [J]. 新中医, 2006, 38(3): 41-42.
- [6] 姜菊, 郭映, 马鹏飞. 从脾肾阳虚论治老年性甲状腺功能减退症 30 例 [J]. 河南中医, 2006, 26(10): 59-60.
- [7] 杨勇, 任长虹, 孟红旭, 等. 参附汤有效组分配伍对离体大鼠心肌细胞 L 型钙通道的影响 [J]. 中草药, 2014, 45(24): 3594-3598.
- [8] 叶争荣, 徐国良, 聂晶, 等. 参附汤对心血管疾病药理作用和临床应用研究进展 [J]. 江西中医药, 2016, 47(1): 75-77.
- [9] 方卫刚. ICU 危重病患者预后与 APACHE II 评分变化率的关系 [J]. 内科急危重症杂志, 2015, 21(6): 435-436.
- [10] 梁莘茂, 甄红暄, 王学文, 等. 原发性甲状腺功能减退辨治体会 [J]. 新中医, 2007, 39(6): 96.
- [11] 王巍, 苏光悦, 胡婉琦, 等. 近 10 年人参皂苷对心血管疾病的药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(20): 3736-3741.
- [12] 唐斌, 程绪菊, 刘江, 等. 人参皂苷药理作用研究进展 [J]. 西南军医, 2005, 7(3): 45-47.