

夏枯草口服液联合 ^{131}I 治疗 Graves 病的疗效观察

范 敏^{1,2}, 邓玮玮^{1,2}, 吴 骥^{1,2}, 江国豪^{1,2}, 张春银^{1,2*}

1. 西南医科大学附属医院 核医学科, 四川 泸州 646000

2. 核医学与分子影像四川省重点实验室, 四川 泸州 646000

摘 要: **目的** 观察夏枯草口服液联合 ^{131}I 治疗 Graves 病的疗效及对患者相关抗体的影响。**方法** 采用夏枯草口服液联合 ^{131}I 治疗 Graves 病患者 (观察组 96 例), 与单用 ^{131}I 治疗 (对照组 96 例) 进行疗效比较, 并比较治疗前后促甲状腺素受体抗体 (TRAb)、甲状腺球蛋白抗体 (TGAb) 及甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb) 水平变化。**结果** 观察组与对照组在治疗 6 个月后总有效率分别为 92.7%、81.2%, 两组差异显著 ($P < 0.05$)。两组治疗前 TRAb、TGAb 及 TPOAb 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 观察组的 TRAb 水平 6 个月后下降明显, 与对照组比较差异显著 ($P < 0.05$)。观察组及对照组治疗 6 个月后 TGAb、TPOAb 水平均升高, 对照组尤为明显, 两者比较差异显著 ($P < 0.05$)。**结论** 夏枯草口服液与 ^{131}I 联用能有效降低 Graves 病患者血清 TRAb 水平和升高 TGAb 及 TPOAb 水平, 治疗效果明显优于单用 ^{131}I 治疗。

关键词: 夏枯草口服液; Graves 病; ^{131}I 治疗; 促甲状腺素受体抗体; 抗甲状腺过氧化物酶抗体; 甲状腺球蛋白抗体

中图分类号: R287 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)11-2665-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.11.024

Therapeutic effect of Xiakucao Oral Liquid combined with ^{131}I on Graves disease

FAN Min^{1,2}, DENG Wei-wei^{1,2}, WU Ji^{1,2}, JIANG Guo-hao^{1,2}, ZHANG Chun-yin^{1,2}

1. Department of Nuclear Medicine, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

2. Key Laboratory of Nuclear Medicine and Molecular Imaging of Sichuan Province, Luzhou 646000, China

Abstract: **Objective** To observe the therapeutic effect of Xiakucao Oral Liquid combined with ^{131}I on Graves disease and its effect on antibodies. **Methods** The efficacy of 96 patients with Graves disease treated with Xiakucao Oral Liquid and ^{131}I (observation group) was compared with those only treated with ^{131}I (control group). The levels of TRAb, TGAb, and TPOAb were compared between the two groups before and after treatment. **Results** The efficacy after 6 months of treatment between the observation group and the control group was statistically different ($P < 0.05$). There were no significant differences in the levels of TRAb, TGAb, and TPOAb before the treatment between the two groups ($P > 0.05$). The TRAb level in the observation group decreased significantly after 6 months, and the difference between two groups was statistically significant ($P < 0.01$). The levels of TGAb and TPOAb increased in the two groups after 6 months of treatment, especially in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Xiakucao Oral Liquid combined with ^{131}I can effectively reduce the levels of serum TRAb, TGAb, and TPOAb in patients with Graves disease, and the efficacy of Xiakucao Oral Liquid combined with ^{131}I is significantly better than ^{131}I treatment only.

Key words: Xiakucao Oral Liquid; Graves; ^{131}I ; TRAb; TPOAb; TGAb

Graves 病是引起甲状腺功能亢进症 (甲亢) 最常见的病因, 约占甲亢全部的 80%, 是一种伴甲状腺激素 (TH) 分泌过多的器官特异性自身免疫性疾病, 女性多于男性。 ^{131}I 治疗甲亢至今已有 70 余年的历史, 是治疗 Graves 病常用方法之一, 大量临床实践和理论研究证明 ^{131}I 治疗 Graves 病是安全、有效的。越来越多的患者选择 ^{131}I 治疗, 但 ^{131}I 治疗

后的甲状腺功能减退症 (甲减) 和复发是患者和医生最担心的。近年来有研究报道夏枯草可以降低患者血清抗体水平^[1], 而夏枯草联合 ^{131}I 治疗 Graves 病的报道很少, 本研究着重观察夏枯草口服液联合 ^{131}I 治疗 Graves 病的疗效及对患者促甲状腺素受体抗体 (TRAb)、抗甲状腺球蛋白抗体 (TGAb) 和抗甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb) 水平的影响。

收稿日期: 2019-01-04

作者简介: 范 敏 (1991—), 女, 四川南充人, 硕士在读, 研究方向为甲状腺疾病。Tel: 15181976131 E-mail: 675023649@qq.com

*通信作者 张春银 E-mail: zhangchunyin345@sina.com

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2016 年 1 月—2018 年 1 月西南医科大学第一附属医院核医学科门诊 Graves 病患者 192 例。所有患者均符合 Graves 病的诊断标准^[2]，将患者按随机数字表分为观察组和对照组。观察组 96 例，其中男 28 例，女 68 例，年龄 18~65 岁，平均 (37.0 ± 13.2) 岁；对照组 96 例，其中男 22 例，女 74 例，年龄 19~65 岁，平均年龄 (36.5 ± 12.7) 岁；两组患者年龄、性别等方面差异无统计学意义 $(P > 0.05)$ 。

1.2 Graves 甲亢的诊断标准及入选标准

1.2.1 临床 Graves 病诊断标准 ①甲状腺毒症所致高代谢症状和体征；②甲状腺弥漫性肿大（少数病例可无明显甲状腺肿大）；③血清促甲状腺激素（TSH）浓度降低，游离甲状腺素（FT4）、游离三碘甲状腺原氨酸（FT3）升高；④眼球突出和其他浸润性眼征；⑤胫前黏液性水肿；⑥TRAb 或甲状腺刺激性抗体阳性；⑦甲状腺摄¹³¹I 率增高或核素显像提示甲状腺摄取功能增强。其中①②③为必备条件。

1.2.2 入选标准 （1）年龄 18~65 岁；（2）临床诊断为 Graves 病；（3）接受¹³¹I 治疗的患者。所有患者对治疗过程知情同意，且经本院医学伦理会通过。

1.3 排除标准

（1）发热、妊娠或哺乳期妇女；（2）心、肝、肾严重功能障碍及合并其他自身免疫疾病；（3）甲状腺癌患者及其他癌症患者；（4）近 1 个月内服用其他免疫抑制剂的患者；（5）已知对夏枯草过敏的患者。符合上述任意 1 项的，则不能纳入本研究。

1.4 治疗方法

对照组经¹³¹I 治疗后行常规治疗，观察组经¹³¹I 治疗后行常规治疗，加服夏枯草口服液（10 mL/支，贵阳新天药业股份有限公司生产，生产批号

20151222、20160809、20170110），每天 2 次，每次 1 支，连续用药 6 个月。

1.5 疗效评价

采用 2013 年版的《¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢指南》提出的疗效评价标准^[2]，①临床治愈：随访半年以上，患者甲亢症状和体征完全消失，血清总三碘甲状腺原氨酸（TT3）、血清总甲状腺素（TT4）、FT3、FT4 恢复正常；②好转：甲亢症状减轻，体征部分消失，血清 TT3、TT4、FT3、FT4 明显降低，但未降至正常水平；③甲减：¹³¹I 治疗后出现甲减症状和体征，血清甲状腺激素水平低于正常，TSH 高于正常；④无效：症状和体征均无改善或反而加重，血清甲状腺激素水平无明显降低；其中①②③均被认为治疗有效。

1.6 检测指标

检测患者治疗前和治疗 3、6 个月后的甲状腺激素水平（FT3、FT4、TSH）并复查抗体水平（TRAb、TGAb、TPOAb）。

1.7 统计学方法

用 SPSS 17.0 软件进行数据处理，结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间均数比较采用独立样本 *t* 检验；治疗前后各指标比较采用配对样本 *t* 检验；两样本率比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组治疗后疗效比较

与对照组比较，观察组甲减发生率明显降低，临床治愈率明显升高，而好转率差异无显著性。总体来说，观察组的疗效好于对照组 $(P < 0.05)$ 。结果见表 1。

2.2 两组临床症状改善情况

两组治疗前症状比较差异无统计学意义 $(P > 0.05)$ ，治疗 3、6 个月后，观察组、对照组患者症状均有改善，且治疗 6 个月后观察组患者较对照组症状改善更明显 $(P < 0.05)$ 。结果见表 2。

表 1 两组疗效比较

Table 1 Comparison of efficacy between two groups

组别	例数	临床治愈		好转		甲减		无效		总有效率/%
		例	占比/%	例	占比/%	例	占比/%	例	占比/%	
对照	96	38	39.6	15	15.6	25	26.0	18	18.8	81.2
观察	96	55	57.3	16	16.7	18	18.7	7	7.3	92.7*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床症状改善情况

Table 2 Comparison of changes in symptoms between two groups

组别	例数	时间	怕热多汗/例	激动/例	纳亢消瘦/例	心率过速/例	眼征/例
对照	96	治疗前	89	62	74	39	30
		治疗 3 个月	68	50	57	29	26
		治疗 6 个月	28 [#]	20 [#]	24 [#]	17 [#]	16 [#]
观察	96	治疗前	87	63	71	42	28
		治疗 3 个月	69	47	56	31	21
		治疗 6 个月	31 ^{#▲}	19 ^{#▲}	27 ^{#▲}	13 ^{#▲}	19 ^{#▲}

与本组治疗前比较: [#] $P < 0.05$; 与对照组同期比较: [▲] $P < 0.05$, 下同

[#] $P < 0.05$ vs pre-treatment of same group; [▲] $P < 0.05$ vs same time of control group, same as below

2.3 两组甲状腺激素水平比较

两组患者治疗前各项激素水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗 3、6 个月后患者的甲状腺激素水平均有回调, 但组间对比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结果见表 3。

2.4 两组患者抗体滴度比较

两组患者治疗前各抗体水平比较, 差异无统计

学意义 ($P > 0.05$), 治疗 6 个月后 TRAb 两组均有下降, 但观察组下降更明显, 且有统计学意义 ($P < 0.05$), TGAb、TPOAb 均有上升, 但观察组上升幅度较小, 与对照组比较差异显著 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 两组不良反应情况

两组患者均未见不良反应。

表 3 两组患者 FT3、FT4、TSH 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on levels of FT3, FT4, and TSH between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	FT3/(pmol·L ⁻¹)	FT4/(pmol·L ⁻¹)	TSH/(pmol·L ⁻¹)
对照	96	治疗前	23.9 ± 18.3	60.7 ± 19.0	0.2 ± 0.4
		治疗 3 个月	12.8 ± 3.1	35.9 ± 15.2	1.2 ± 1.3
		治疗 6 个月	4.9 ± 3.2 [#]	16.2 ± 8.5 [#]	2.8 ± 1.9 [#]
观察	96	治疗前	23.6 ± 17.1	61.4 ± 19.3	0.2 ± 0.3
		治疗 3 个月	13.6 ± 2.9	36.0 ± 14.6	1.0 ± 1.4
		治疗 6 个月	5.3 ± 3.9 [#]	15.2 ± 7.9 [#]	2.6 ± 2.3 [#]

表 4 治疗前后两组抗体滴度比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on antibody levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	TRAb/(U·mL ⁻¹)	TGAb/(U·mL ⁻¹)	TPOAb/(U·mL ⁻¹)
对照	96	治疗前	61.75 ± 16.58	248.81 ± 73.81	162.13 ± 10.23
		治疗后	56.66 ± 13.21 [#]	602.00 ± 44.52 [#]	358.87 ± 26.00 [#]
观察	96	治疗前	65.00 ± 12.86	242.25 ± 71.60	160.56 ± 10.68
		治疗后	39.66 ± 7.27 ^{#▲}	470.00 ± 76.76 ^{#▲}	228.37 ± 73.74 ^{#▲}

3 讨论

Graves 病是一种器官特异性自身免疫病, 目前认为其发病与遗传、免疫、感染及环境因素相关。Graves 病的主要特征是血清中存在针对甲状腺细胞 TSH 受体的特异性自身抗体, TRAb 与促甲状腺激素受体 (TSHR) 的胞外结构域结合, 引起甲状

腺增生, 促进甲状腺激素合成和分泌, 且不受下丘脑-垂体-甲状腺轴的负反馈调节, 使甲状腺激素分泌过多, 导致甲亢发生^[3]。甲状腺球蛋白 (Tg) 与甲状腺过氧化物酶 (TPO) 是甲状腺细胞内的正常成分, 正常情况下不溢出到外周血液内。当甲状腺滤泡细胞结构受到破坏, Tg 和 TPO 向外周血溢漏,

出现在血液内的 Tg 与 TPO 作为自身免疫性甲状腺病一种重要自身抗原刺激机体免疫系统产生甲状腺组织成分抗体, 即 TgAb 和 TPOAb。

^{131}I 治疗 Graves 病的基本原理: ^{131}I 衰变产生的 β 粒子通过电离作用破坏甲状腺细胞, 使部分甲状腺滤泡发生变性、坏死, 使甲状腺体积减小, 减少甲状腺激素的合成、分泌, 从而达到治愈甲状腺功能亢进的目的; 同时, 也可引起 TgAb 与 TPOAb 升高, 产生针对甲状腺自身组织细胞的免疫损伤, 导致甲减。大部分甲减发生于 2~3 个月, 6 个月后早发甲减发生明显减少^[4]。

夏枯草属 *Prunella* L. 植物, 全球约有 15 种, 广泛分布于欧亚温带地区及热带山区, 非洲北部及北美洲也有分布, 在我国主产于湖南、安徽、浙江、江苏等地。《中国药典》2015 年版中收录夏枯草口服液和夏枯草膏, 均为夏枯草的单方制剂。现代研究表明夏枯草含有多种化学成分, 主要含有三萜及其苷类、甾醇、黄酮类、香豆素、苯丙素、有机酸、挥发油及糖类等成分^[5], 其中以齐墩果酸和熊果酸含量最高。夏枯草性寒, 味苦、辛, 具有清肝、明目、散结、消肿、止痛之功效; 用于目赤肿痛、目珠夜痛、羞明流泪、头痛眩晕、瘰疬、癭瘤、乳痈肿痛等; 具有良好的抗炎、消肿、抗菌、调节免疫力等方面的作用^[6-8], 现代临床多用于治疗甲状腺功能疾病、淋巴结核、乳腺增生、前列腺增生、高血压、高血脂、高血糖、肺结核、急性黄疸型肝炎、皮肤病、失眠、淋巴瘤、子宫肌瘤、肺癌、胃癌、大肠癌、肝癌、支气管肺癌等, 并取得了较好的疗效^[9-10]。大量研究表明, 夏枯草用于治疗甲状腺炎、甲状腺肿大均有显著疗效。杨坤等^[11-12]研究发现用夏枯草治疗甲状腺疾病, 无论是退热、止痛、消肿等方面均优于化学药对照组。若用经典疗法联合应用夏枯草口服液, 其治疗效果更为明显^[13]。商建华等^[14]用夏枯草口服液、泼尼松片、左甲状腺素片联合治疗中老年亚急性甲状腺炎效果明显优于对照组。研究发现夏枯草口服液能从更深层次 TRAb 消除对甲状腺滤泡细胞的刺激增生影响, 减少复发, 又能缩小肿大的甲状腺组织^[1,15]。

本研究中两组患者经 ^{131}I 治疗 6 个月后, TRAb 水平均较治疗前明显下降, 说明 Graves 病患者经 ^{131}I 治疗 6 个月后达到免疫缓解期; 但是观察组下降程度更为明显, 说明夏枯草口服液对 Graves 病有一定的免疫调节作用。两组患者治疗 6 个月后

TGAb、TPOAb 均有上升, 但对照组上升更明显; 同时观察组的甲减发生率更低。有研究报道, ^{131}I 治疗后甲减发生率跟 TGAb、TPOAb 水平密切相关^[16-18]。说明夏枯草口服液在 Graves 病转归过程中, 对自身免疫功能紊乱的缓解和修复具有积极的促进作用。本研究中两组患者治疗前后甲状腺激素无明显统计学意义, 但是治疗 6 个月后症状改善方面, 观察组的症状改善更明显且具有统计学意义。说明夏枯草口服液对 Graves 病的症状改善有积极的意义, 目前作用机制不甚清楚, 还有待进一步研究。

综上所述, 夏枯草口服液联合 ^{131}I 治疗 Graves 病明显优于单纯用 ^{131}I 治疗, 值得临床探讨与推广。

参考文献

- [1] 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, 29(2): 311-313.
- [2] 中华医学会核医学分会. ^{131}I 治疗格雷夫斯甲亢指南 (2013 版) [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2013, 33(2): 83-94.
- [3] 伍宁玲, 吕朝晖, 杜 锦, 等. 促甲状腺激素受体抗体在 Graves 病中的诊断价值 [J]. 解放军医学杂志, 2011, 36(5): 501-504.
- [4] 武海明, 谭天秩, 匡安仁, 等. ^{131}I 治疗 Graves 甲亢近期疗效评价 [J]. 山西医科大学学报, 2002, 33(6): 532-533.
- [5] 顾晓洁, 李友宾, 李 萍, 等. 夏枯草花穗化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(10): 923-926.
- [6] 吕俊斌, 牛瑾玉. 夏枯草预防丙基硫氧嘧啶诱发抗中性粒细胞胞浆抗体阳性小血管炎的疗效 [J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(7): 123-124.
- [7] 范鹏鸢. 夏枯草提取物对人乳头瘤病毒阳性宫颈癌细胞的凋亡作用 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(3): 388-393.
- [8] 张金华, 邱俊娜, 王 路, 等. 夏枯草化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2018, 49(14): 3432-3440.
- [9] 陈 蕾, 周 倩. 夏枯草现代研究进展述要 [J]. 海峡药学, 2015, 27(12): 9-12.
- [10] 刘 悦, 宋少江, 徐绥绪. 夏枯草的化学成分及生物活性研究进展 [J]. 沈阳药科大学学报, 2003, 20(1): 55-59.
- [11] 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.
- [12] 杨 坤, 廖有乔, 郭昆全, 等. 夏枯草口服液辅助小剂量强的松治疗亚急性甲状腺炎 [J]. 湖北医药学院学

- 报, 2008, 27(1): 64-65.
- [13] 王 路, 张 刚. 夏枯草胶囊联合左甲状腺素治疗结节性甲状腺肿的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(11): 2910-2913.
- [14] 商建华, 蒋林哲. 夏枯草口服液三联疗法治疗中老年亚急性甲状腺炎的疗效 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(10): 1864-1865.
- [15] 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.
- [16] 曹晶珠, 季 明, 邹大进. ^{131}I 治疗后早发甲减及难治性甲亢患者临床特征分析 [J]. 第二军医大学学报, 2015, 36(9): 1012-1015.
- [17] 李春燕, 李素梅, 方星星, 等. Graves 病甲状腺功能亢进症 ^{131}I 治疗前后 TGAb、TPOAb 水平变化及与早发甲状腺功能减退症的关系 [J]. 安徽医科大学学报, 2012, 47(10): 1212-1214.
- [18] 王付颖, 刘晓萌, 董庆玉, 等. Graves 病患者 ^{131}I 治疗后 TRAb 变化与早发甲减的相关性 [J]. 山东大学学报: 医学版, 2014, 52(6): 55-57.