

益气养阴中药为主治疗 Graves 病的疗效及其机理探讨

查良伦

内容提要 目的: 探讨益气养阴中药为主加小剂量他巴唑联合用药对 Graves 病的疗效及机理研究。方法: 将 84 例 Graves 病患者分为联合用药 (治疗组 42 例) 及单用西药 (对照组 42 例) 观察比较治疗前后甲状腺功能及红细胞钠泵活性变化。结果: 两组治疗 0.5 年、1 年和 2 年后血清 T_3 、 T_4 浓度均明显低于治疗前, 但治疗组疗效显著优于对照组; Graves 病患者的红细胞钠泵活性明显高于健康人组, 治疗 1 年和 2 年后, 患者的红细胞钠泵活性明显低于健康人组及治疗前, 与对照组比较, 有显著性差异 ($P < 0.001$)。结论: 益气养阴中药为主加小剂量他巴唑联合治疗具有改善 Graves 病患者的甲状腺功能和能量代谢的作用, 且优于单用西药组。

关键词 Graves 病 益气养阴 钠泵活性

Therapeutic Effect and Its Mechanism Exploration on Mainly Using Traditional Chinese Medicine of Replenishing Qi and Nourishing Yin in Treating Graves Disease ZHA Liang-lun *The Institute of Integration of Traditional and Western Medicine, Shanghai Medical University, Shanghai (200040)*

Objective: To explore the therapeutic effect and its mechanism mainly using traditional Chinese medicine (TCM) of replenishing Qi and nourishing Yin (RQNY) with a small dosage of Tapazol for treatment of Graves disease (GD). **Methods:** The changes of thyroid function and the activity of sodium pump of human erythrocyte in the patients with Graves disease were observed and compared before and after treatment between the treated group (42 cases) by combining treatment mainly using TCM of RQNY and a small amount of Tapazol, and a control group (42 cases) by Tapazol alone. **Results:** After treatment for half a year, one and two years, the serum levels of T_3 , T_4 in above two groups were markedly decreased than those of before treatment, the therapeutical effect of treated group was superior to that of control group. The activity of sodium pump in human erythrocyte in the GD patients was obviously higher than that of normal group and that of before treatment. After treatment for one and two years mainly by TCM or Western medicine, the erythrocyte sodium pump activity was obviously lower than that of before treatment and that of normal group. The decrease of erythrocyte sodium pump activity in group of combination therapy was markedly lower than that in group of Western medicine. **Conclusion:** Combination therapy was much more effective on the functional remission of thyroid and energy metabolism in GD patients than that of using Tapazol therapy only.

Key words Graves disease, replenishing Qi and nourishing Yin, activity of sodium pump

Graves 病是甲状腺功能亢进 (简称甲亢) 中最常见的一种类型, 一旦罹患, 常持续多年, 并经常反复。抗

甲状腺药物 (ATD) 治疗, 虽可达到临床控制, 但复发率高。本研究采用以益气养阴中药为主加用小剂量 ATD 联合治疗, 通过对甲状腺功能及细胞膜钠泵活性观察, 探讨中西医结合治疗甲亢症的疗效及其机理。

资料与方法

1 病例选择 84 例 Graves 病患者均来自我院中西医结合内分泌门诊, 所有病例根据临床症状及甲状腺功能检查均符合甲亢症诊断标准。随机分两组, 治疗组 42 例, 男 8 例, 女 34 例; 年龄 9~64 岁, 平均 42.5 ± 12.6 岁; 病程 1~24 个月, 平均 6.2 ± 5.5 个月; 复发病例共 12 例, 其中复发 1 次者 7 例, 2 次者 3 例, 3、4 次者各 1 例。对照组 42 例, 男 6 例, 女 36 例; 年龄 22~67 岁, 平均 39.2 ± 12.3 岁; 病程 1~24 个月, 平均 6.6 ± 5.8 个月; 其中 8 例为复发病例, 复发 1、2、3、4 次者各 2 例。两组间年龄和病程经统计学 t 检验无明显差异, P 均 >0.05 , 具有可比性。健康人组 42 例, 均为上海医科大学健康志愿者, 男 10 例, 女 32 例; 年龄 26~64 岁, 平均 40.2 ± 12.2 岁; 无肝、肾及内分泌代谢紊乱性疾病。

2 治疗方法 治疗组以益气养阴中药(生地、炙甘草、黄精、白花蛇舌草、泽泻、陈皮等), 华山医院自制药, 制成每支 10ml 口服液(每支含生药 25g), 每次 1 支, 每日 3 次, 同时服小剂量他巴唑(甲巯咪唑片, 上海天平制药厂生产, 每片 5mg), 自每日 3 次, 每次 5mg 开始, 逐渐减至每日 1 次, 每次 5mg 维持量, 并于治疗开始后 1 个月左右加服甲状腺片(上海长城生化制药厂生产, 每片 40mg), 每次 20mg, 每日 1 次, 总疗程 2 年。对照组按常规抗甲状腺药物(ATD)治疗, 一般他巴唑每次 10mg, 每日 3 次, 待甲状腺功能基本恢复正常后依次减量, 维持量为 5mg, 每日 1 次。治疗开始后亦辅以甲状腺片 20mg, 每日 1 次, 总疗程 2 年。

3 观察指标 上述两组患者于治疗前、治疗 0.5 年、1 年及 2 年后分别测定下列指标: (1) 甲状腺功能测定: 采用放射免疫分析法测定血清 T_3 、 T_4 及 TSH 浓度。(2) 红细胞钠泵活性测定: 按 Cumberbatch 和 Mor-

gan 改良法^[1]测定红细胞钠含量 ($[Na]_{Rbc}$, 以 mmol/kg 表示), 细胞膜通透性 ($^{\circ}M^{\circ}Na$, 单位为 $mmol \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$) 和钠泵活性 ($^{\circ}K^{\circ}Na$, 单位为 $1/h$)。

4 统计学处理 各项指标以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 差异比较采用 t 检验。各组服药前后比较各参数变化的显著性以配对 t 检验方法判定。

结 果

1 两组患者用药前、治疗 0.5 年、1 年和 2 年后的血清 T_3 、 T_4 及 TSH 浓度的变化 见表 1。表 1 显示治疗组和对照组血清 T_3 、 T_4 浓度服药 0.5 年、1 年和 2 年, 与治疗前比较, 均有明显下降, $P < 0.001$; 对照组服药后 T_3 、 T_4 水平的降低与疗程的长短无明显关系, 而治疗组的 T_3 水平随疗程的延长, 继续降低, 各疗程段的差异具有显著意义; T_4 水平与疗程延长关系不大。治疗组与对照组不同疗程中 T_3 、 T_4 浓度比较, 均具有明显差异, 前者疗效明显优于后者。两组间血清 TSH 浓度比较, 无统计学意义。

2 两组治疗前后红细胞钠含量和钠转运的变化 见表 2。Graves 病患者治疗前 $[Na]_{Rbc}$ 含量明显低于健康人组 ($P < 0.05 \sim 0.001$), 两组治疗 1 年和 2 年后, $[Na]_{Rbc}$ 均明显升高, 分别与治疗前比较, 都有明显差异, 而与健康人组比较, 无统计学意义。 $[Na]_{Rbc}$ 含量与疗程长短及对照组比, 差异无统计学意义。Graves 病患者的 $^{\circ}M^{\circ}Na$ 变化, 对照组仅治疗 2 年后与健康人组比, $P < 0.01$, 而治疗组在治疗 1 年和 2 年后与健康人组及治疗前比较, 差异均有显著意义。 $^{\circ}K^{\circ}Na$ 显示 Graves 病患者治疗前明显高于健康人组, $P < 0.001$, 两组治疗 1 年和 2 年后, $^{\circ}K^{\circ}Na$ 均明显降低, 与健康人组及治疗前比较, 差异均有显著意义; 两组间治疗 1 年和 2 年相比, 治疗组 $^{\circ}K^{\circ}Na$ 的降低均显著低于对照组。

表 1 Graves 病患者治疗前后甲状腺功能变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别		T_3 (nmol/L)	T_4 (nmol/L)	TSH (mu/L)
对照 (42)	治前	6.19 ± 3.46	232.56 ± 85.97	2.37 ± 1.36
	治后 0.5 年	$2.82 \pm 1.40^*$	$135.78 \pm 71.94^*$	1.85 ± 1.12
	治后 1 年	$2.51 \pm 1.56^*$	$112.74 \pm 47.49^*$	2.10 ± 1.63
	治后 2 年	$2.62 \pm 1.73^*$	$123.29 \pm 65.77^*$	$2.33 \pm 1.92^*$
治疗 (42)	治前	6.28 ± 4.02	224.66 ± 110.42	2.17 ± 1.38
	治后 0.5 年	$2.29 \pm 0.76^{*\Delta}$	$99.49 \pm 42.34^{*\Delta\Delta}$	2.02 ± 1.56
	治后 1 年	$1.96 \pm 0.48^{*\Delta\Delta}$	$93.44 \pm 42.34^{*\Delta\Delta}$	2.15 ± 1.66
	治后 2 年	$1.86 \pm 0.38^{*\Delta\Delta\Delta}$	$94.12 \pm 24.20^{*\Delta\Delta}$	2.26 ± 2.06

注: 与本组治疗前比较, $^*P < 0.001$; 与本组治疗后 0.5 年比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.001$; 与对照组同期比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; (Δ) 内为例数

表 2 Graves 病患者治疗前后红细胞钠含量和钠转运的变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别		[Na] _{Rbc} (mmol/kg)	$^{\circ}\text{M}^{\circ}\text{Na}$ (mmol · kg ⁻¹ · h ⁻¹)	$^{\circ}\text{K}^{\circ}\text{Na}$ (1/h)
健康人 (42)		5.20 ± 0.50	1.67 ± 0.17	0.321 ± 0.007
对照 (42)	治前	4.81 ± 0.39**	1.64 ± 0.18	0.343 ± 0.026**
	治后 1 年	5.09 ± 0.57△	1.66 ± 0.18	0.326 ± 0.018△△
	治后 2 年	5.21 ± 0.61△△	1.56 ± 0.19*▲	0.300 ± 0.007△△△▲▲
治疗 (42)	治前	4.86 ± 0.47*	1.74 ± 0.17	0.348 ± 0.025**
	治后 1 年	5.20 ± 0.26△△	1.46 ± 0.19**△△△	0.282 ± 0.012△△△○
	治后 2 年	5.43 ± 0.76△△△	1.52 ± 0.22**△△	0.279 ± 0.008△△△○

注:与健康人组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.001$;与本组治疗前比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$,△△△ $P < 0.001$;与本组治疗后 1 年比较,▲ $P < 0.05$,▲▲ $P < 0.001$;与对照组同期比较,○ $P < 0.001$;()内为例数

讨 论

Graves 病的发病以中青年女性最多见,本研究 84 例患者中女性为 70 例,占 83.3%,其中 20~40 岁年龄段者 39 例,占本病女性患者的 55.7%,即女性患者中 50%以上为青春期和育龄期妇女,因此,本病发病与计划生育国策密切相关。如何治疗、控制及预防本病复发,对优生优育及减少或消灭先天性甲状腺功能减退症有重要意义。

中医辨证 Graves 甲亢症多属阴虚火旺证,血清 T_3 、 T_4 升高,表示体内有更多的甲状腺激素存在,其中 T_3 的增加远比 T_4 显著。可由于甲状腺内产生过多或外周组织中 T_4 转换成 T_3 增加所致^[2]。本研究治疗组患者以益气养阴中药为主加用小剂量 ATD 联合治疗,结果显示治疗 0.5 年、1 年、2 年后血清 T_3 、 T_4 的降低与对照组比,差异均有显著意义,且血清甲状腺激素的下降与临床高代谢症群的改善相一致,并显示中西药联合治疗其疗效优于单用西药对照组。中医认为阴虚多热者,宜补以甘凉之品,益气养阴中药可能通过对全身免疫功能的调节,改善患者的阴虚火旺状态,并可能通过减弱甲状腺激素的靶器官、靶组织对激素的反应,加速对已进入血液循环的甲状腺素的降解^[3],调节过高的甲状腺激素,从而使甲状腺达到“功能缓解”、临床症状获得控制。

机体的整体平衡以阴阳互补为基础,阴虚火旺产热异常,与机体能量代谢有关。细胞膜钠泵活性是细胞主动转运 Na^+ 、 K^+ 的主要途径,钠泵能量活动的变化,可引起细胞产热的改变^[4,5]。Graves 甲亢症患者阴虚火旺,产热增加,治疗前红细胞钠含量及钠泵活性分别明显低于和高于健康人组 ($P < 0.001$)。治疗后两组的 [Na]_{Rbc} 均明显升高,组间比差异不明显,而治疗

后 $^{\circ}\text{K}^{\circ}\text{Na}$ 则显著下降,治疗组降低更为明显,与对照组比较,无论治疗 1 年或 2 年,差异均有非常显著意义 ($P < 0.001$),提示以益气养阴中药为主治疗 Graves 病患者,可能通过改善细胞膜的通透性 ($^{\circ}\text{M}^{\circ}\text{Na}$),使细胞内外钠浓度梯度降低,促进了钠离子的主动转运,从而改善了能量代谢所致^[6]。因此,对钠泵的研究是了解细胞膜功能完整性的重要内容之一,也和疾病的发生、发展和转归及药物治疗密切相关。本研究结果显示 Graves 病患者以益气养阴中药为主联合小剂量 ATD 治疗,从患者甲状腺功能缓解及能量代谢变化,其疗效均优于单用 ATD 西药治疗,因此,联合治疗是一种值得提倡的疗法^[7]。

参 考 文 献

1. Cumberbatch M, Morgan D B. Relations between sodium transport and sodium concentration in human erythrocyte in health and disease. clin Sci 1981; 60: 555—564.
2. 高 妍,林景辉,施曼珠,等. 丙基硫氧嘧啶对甲状腺功能亢进症患者血清甲状腺激素水平的影响. 中华内分泌代谢杂志 1987; 3 (1): 25—27.
3. 邱安望,陈家伦,陈名道,等. 助阳、清热养阴中药对实验性低甲及高甲大鼠血清 TRH、 T_3 、 T_4 的影响. 中西医结合杂志 1987; 7 (11): 674—675.
4. 沈壮雷. 慢性肾功能衰竭升降失衡证红细胞膜 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶的研究. 中西医结合杂志 1987; 7 (7): 400—402.
5. 袁振铎,狄 华,徐婉珍,等. 人红细胞钠泵活性及大黄浸液对其影响. 中西医结合杂志 1988; 8 (9): 536—537.
6. 查良伦,沈自尹,张 萍,等. 甲状腺功能减退症与肾阳虚关系探讨. 中国中西医结合杂志 1993; 13 (4): 202—204.
7. 高 妍. 应用基础研究指导临床实践,提高 Graves 病的长期缓解率. 中华内分泌代谢杂志 1995; 11 (3): 131—132.

(收稿: 1996-08-25 修回: 1997-03-05)