

中药甲亢宁治疗阴虚阳亢型甲状腺功能亢进症的临床研究*

林 兰 李鸣镝 刘喜明 王兆礼 楚晓燕 张润云

内容提要 目的:观察甲亢宁治疗甲状腺功能亢进症(甲亢)的临床疗效。方法:85例甲亢患者随机分为甲亢宁组(24例)、甲亢宁加小剂量他巴唑组(35例)和他巴唑组(26例)。观察结束后进行总疗效、主要症状、体重、心电图、甲状腺激素及心钠素(ANP)水平的评估。结果:甲亢宁、甲亢宁加小剂量他巴唑组的总有效率(83.3%、97.1%)与他巴唑组(88.5%)比较,无显著性意义($P>0.05$);在改善甲亢症状方面,甲亢宁组、甲亢宁加小剂量他巴唑组优于他巴唑组($P<0.05$);3组在改善甲状腺功能和异常心电图、降低血浆ANP、增加体重等方面结果相似($P>0.05$)。结论:甲亢宁治疗甲亢疗效满意,中西药联合应用可使疗效有所提高,且未见明显毒副作用。

关键词 甲状腺功能亢进症 甲亢宁 甲状腺功能 心钠素

Clinical Study on Hyperthyroidism of Yang Hyperactivity Type due to Yin Deficiency Treated by Jiakang Ning Capsule Lin Lan, Li Mingdi, Liu Ximing, et al Guang'anmen Hospital, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing (100053)

Objective: To investigate the effect of Jiakang Ning (JKN) capsule on hyperthyroidism. **Methods:** Eighty-five cases of hyperthyroidism were divided into JKN group (24 cases), JKN with low dose Tapazol group (35 cases) and Tapazol control group (26 cases) at random. The effects were evaluated by total effective rate, using principal symptoms, body weight, EKG, thyroid hormone and atrial natriuretic peptide (ANP) after 6 months. **Results:** The total effective rates of three groups were 83.8%, 97.1%, 88.5% respectively, and there were insignificant difference among them statistically ($P>0.05$). The first two groups had better effect in principal symptoms than Tapazol control group ($P<0.05$). There were similar results in adjusting thyroid dysfunction and abnormal EKG, decreasing ANP and increasing body weight among those three groups ($P>0.05$). **Conclusion:** The effect on hyperthyroidism treatment by JKN capsule was satisfactory. The combination of Chinese herbs with western medicine could enhance the curative effect of hyperthyroidism without obvious side-effects.

Key words hyperthyroidism, Jiakang Ning capsule, thyroid function, atrial natriuretic peptide

甲状腺功能亢进症(简称甲亢)是临床常见的内分泌疾病,任何年龄均可罹患,中青年女性最多见,在女性人群中的患病率约为4%,并有逐渐增高的趋势。我科于1978年即开始从事本病的研究,通过对大量甲亢患者进行系统的辨证研究,发现阴虚阳亢证型占82%,居绝大多数,为本病的基本证型,拟定并制备了具有滋阴潜阳,化痰散结之功效的中药甲亢宁胶囊,近20年临床观察表明,该药具有良好的疗效,为了进一步验证其疗效,我们以他巴唑为对照药,进行了观察。

临 床 资 料

1 病例选择 选择1995年9月~1997年4月期间门诊(59例)和住院(26例)患者,均符合甲亢西医诊断标准参照文献标准^[1]。

2 中医辨证标准 参照文献^[2]标准症见心悸怔忡、怕热多汗、急躁易怒、易饥多食、形体消瘦、倦怠乏力、手足心热、颈项粗大、双手或全身颤抖,舌质红,脉弦细数。

3 一般资料 将同时符合上述病例选择标准的甲亢患者随机分为3组。甲亢宁治疗组(甲亢宁组)24例,男性8例,女性16例;年龄18~60岁,平均(38.2±11.0)岁;病程1个月~16年,平均(8.6±7.5)月。

*国家中医药管理局及中国中医研究院资助项目(No. 92212)
中国中医研究院广安门医院(北京 100053)

甲亢宁加小剂量他巴唑治疗组(联合组)35 例,男性 7 例,女性 28 例;年龄 9~61 岁,平均 (35.1 ± 14.1) 岁;病程 15 天~12 年,平均 (26.8 ± 39.4) 月。他巴唑治疗组(他巴唑组)26 例,男性 8 例,女性 18 例;年龄 13~65 岁,平均 (40.5 ± 12.3) 岁;病程 7 天~26 年,平均 (5.6 ± 7.6) 月。

治疗方法

甲亢宁组口服甲亢宁胶囊(广安门医院制剂室生产,由牡蛎、玄参、连翘、山慈姑等组成,每粒胶囊含生药 0.5g)每次 4 粒,每日 3 次,1 个月为 1 个疗程,治疗期间停用其他抗甲状腺的中西药物;联合组口服甲亢宁胶囊,每次 4 粒,每日 3 次,同时短期内予小剂量他巴唑。第 1 个月他巴唑每次 5mg,每日 3 次口服。服药 1 个月后若症状明显改善,甲状腺功能恢复正常,则将他巴唑改为每次 5mg,每日 2 次口服。1 个月后如甲状腺功能仍为正常,则将他巴唑改为每次 5mg,每日 1 次口服。他巴唑组口服他巴唑每次 10mg,每日 3 次,1~3 个月后如症状好转,甲状腺功能恢复正常,继续用药 2~3 周后则进入减药阶段:每 2~3 周递减他巴唑 5mg。所有病例的观察时间均为 6 个月。

统计学方法 采用 t 检验、方差分析, χ^2 检验, $Ridit$ 分析。

结果

1 疗效评定标准 参照《中药新药治疗甲状腺机能亢进症的临床研究指导原则》相关内容制定。临床控制:症状消失,体重增加,脉率正常,甲状腺区震颤及血管杂音消失,甲状腺肿及突眼征减轻,各项实验室检查项目包括血清总甲状腺素(TT_4)、总三碘甲状腺原氨酸(TT_3)、游离甲状腺素(FT_4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)恢复正常;显效:主要症状消失,体重增加,脉率基本正常,甲状腺区震颤及血管杂音消失,甲状腺肿及突眼征减轻,血清 TT_4 、 TT_3 、 FT_4 、 FT_3 水平基本

正常。有效:症状好转,脉率减慢,甲状腺肿缩小,血管杂音减轻,血清 TT_4 、 TT_3 、 FT_4 、 FT_3 水平基本正常。无效:症状、体征、实验室检查均无明显改善。

2 3 组总疗效比较 甲亢宁组临床控制 4 例(16.7%),显效 10 例(41.7%),有效 6 例(25.0%),无效 4 例(16.7%),总有效率 83.3%;联合组临床控制 13 例(37.1%),显效 16 例(45.7%),有效 5 例(14.3%),无效 1 例(2.9%),总有效率 97.1%;他巴唑组临床控制 4 例(15.4%),显效 12 例(46.2%),有效 7 例(26.9%),无效 3 例(11.5%),总有效率 88.5%。3 组经 $Ridit$ 检验无显著性差异($P > 0.05$)。

3 3 组患者症状改善情况 见表 1。甲亢宁组、联合组疗后阴虚阳亢证的证候多有明显改善,其中急躁易怒、倦怠乏力、手足心热、失眠多梦等症状改善与他巴唑组比较有显著性差异($P < 0.05$)。

4 3 组患者体重变化情况 见表 2。甲亢宁组、联合组、他巴唑组患者疗前体重均有不同程度的下降,疗后较疗前均有所增加,但疗前与疗后比较无显著性差异($P > 0.05$)。联合组、他巴唑组体重增加幅度较甲亢宁组略大,但 3 组比较无显著性差异($P > 0.05$)。

5 3 组血清甲状腺激素水平的变化 见表 2。甲亢宁组、联合组、他巴唑组疗前血清 TT_3 、 TT_4 、 FT_3 、 FT_4 、反三碘甲状腺原氨酸(rT_3)均高于正常,3 组间比较无显著性差异($P > 0.05$),治疗后均降至正常,疗前与疗后比较有显著性差异($P < 0.01$)。促甲状腺激素(TSH)治疗前后及各组间比较无显著性差异。

6 3 组血浆心钠素(ANP)的变化 见表 2。甲亢宁组、联合组、他巴唑组疗前血浆 ANP 水平均升高,3 组比较无统计学意义($P > 0.05$),疗后均下降。联合组疗后与疗前比较,有显著性意义($P < 0.05$),他巴唑组、甲亢宁组疗后与疗前比较有显著性意义($P < 0.05$)。但 3 组疗后比较无显著性差异($P > 0.05$)。

7 3 组治疗前后心电图变化情况 见表 3。疗前

表 1 3 组患者症状改善情况 (例)

组别	例数	心悸怔忡	怕热多汗	急躁易怒	易饥多食	形体消瘦	倦怠乏力	手足心热	失眠多梦	双手颤抖	甲状腺肿
甲亢宁 24	疗前	22	22	21	11	22	24	20	19	24	18
	疗后	5	4	7	4	6	6	8	7	6	13
	症状消失	17*	18*	14* [△]	7*	16*	18* [△]	12* [△]	12* [△]	18*	5
联合 35	疗前	34	31	31	15	33	33	31	26	35	25
	疗后	5	1	9	1	3	9	13	9	3	17
	症状消失	29*	30*	22* [△]	14*	30*	24* [△]	18* [△]	17* [△]	32*	8
他巴唑 26	疗前	25	22	21	10	25	24	21	22	26	19
	疗后	4	3	12	3	7	13	15	15	6	17
	症状消失	21*	19*	9*	7*	18*	11*	6	7*	20*	2

注:与本组疗前比较,* $P < 0.05$;与他巴唑组同项比较,[△] $P < 0.05$

表 2 3 组患者体重、甲状腺激素和 ANP 测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	体重 (kg)	TT ₃ (μg/L)	TT ₄ (μg/L)	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)	TSH (UIV/ml)	rT ₃ (μg/L)	ANP (ng/L)	
甲亢宁	24	疗前	59.50±11.31	3.59±3.00	229.83±79.22	11.93±7.05	29.21±8.38	4.29±1.18	61.33±13.06	284.80±73.40
		疗后	60.10±11.75	1.45±0.73*	103.33±24.12*	6.11±2.01*	19.11±3.73*	4.49±0.99	40.88±7.66*	201.01±61.01*
联合	35	治前	56.01±9.82	4.55±3.14	266.30±120.04	11.29±6.15	29.92±11.85	4.45±1.03	61.77±15.94	292.98±69.60
		疗后	58.83±10.12	1.36±0.51*	91.20±23.88*	5.91±1.62*	15.56±3.15*	4.99±0.89	38.46±8.19*	197.02±48.79*
他巴唑	26	疗前	57.77±10.38	5.33±3.15	281.80±129.24	12.54±5.21	29.88±10.22	4.40±1.17	64.15±15.93	280.64±50.27
		疗后	60.04±10.33	1.33±0.48*	99.24±24.20*	5.87±1.27*	16.49±4.16*	4.65±0.89	38.08±8.39*	221.58±38.70*

注:与本组疗前比较,* $P < 0.05$

表 3 3 组患者治疗前后心电图变化比较 (例)

组别	例数		心率(次/min)					房颤	房性早搏	室性早搏	左室肥厚	右房扩大
			<90	91~100	101~110	111~120	>120					
甲亢宁	24	疗前	4	11	2	4	3	1	0	1	1	0
		疗后	20*	4*	0	0*	0	0	0	0	0	0
联合	35	疗前	3	7	11	5	9	3	0	1	4	1
		疗后	34*	1*	0*	0*	0*	0	0	0	0*	0
他巴唑	26	疗前	1	7	4	6	8	1	2	0	2	1
		疗后	23*	3	0*	0*	0*	0	0	0	0	1

注:与本组疗前比较,* $P < 0.05$

甲亢宁组、联合组、他巴唑组均存在不同程度的心率增快情况,疗后明显改善,疗前与疗后比较有统计学意义($P < 0.05$)。3 组间疗后经统计学处理无显著性差异($P > 0.05$)。在纠正心律失常方面,3 组经统计学处理无显著性差异($P > 0.05$)。

8 不良反应 甲亢宁组、联合组所有患者服药期间无 1 例出现白细胞总数减少、肝功能受损,原有转氨酶明显升高的患者经用保肝治疗后未再继续升高,联合组有 1 例患者在治疗第 5 周时出现药物性皮炎。他巴唑组有 4 例患者服药期间白细胞总数降至 3000 以下,无法继续治疗而改服中药,2 例出现肝功能受损,2 例出现药物性皮炎。

讨 论

中医学认为甲亢多因情志内伤所致,“喜怒不节,忧思过度而成斯疾焉。大抵人之气血,循环一身,常欲无滞留之患,调摄失宜,气滞血凝,为瘰为瘤。”(《济生方·瘰瘤论治》)本病初起多实,表现为气滞、肝火、痰凝及血瘀等,其中又以气滞最为突出。病久则由实致虚,以阴虚、气虚、津液、营血、精髓等阴分损伤者居多,尤以阴虚为主,久之则成为本虚标实之证。甲亢宁针对甲亢以阴虚为本,重在补阴以制阳,同时佐以化痰散结之品,以调肝经郁结之气,疏导阳明凝聚之痰,通过调节整体功能,从而达到调和阴阳、补虚扶正之目的。方中牡蛎咸寒入肝肾,平肝滋阴潜阳,软坚散结为君。《本草纲目》云:“牡蛎化痰软坚……消疝瘕积块,瘰疾

结核”。玄参苦甘咸寒入肺、胃、肾经,滋阴清热生津,佐牡蛎散结为臣,阴液足则阳自潜。甲状腺肿为痰凝所致,当化痰、软坚散结,故加连翘、山慈姑以加强散结之力。诸药合用共奏滋阴潜阳,化痰散结之功。

本研究发现,在降低甲亢患者血清 T₃、T₄ 水平方面,甲亢宁的作用比较缓和、稳定;该治疗组的 T₃ 均值在疗后第 2 个月、T₄ 均值在疗后第 5 个月降至正常,呈现一种逐渐下降的趋势,而且 T₃ 下降较 T₄ 快,推测可能阻滞了 T₄ 向 T₃ 转化。他巴唑组 T₃、T₄ 均值在疗后第 2 个月降至正常,第 4 个月时 T₃、T₄ 均值有较明显升高,说明他巴唑在改善甲状腺功能方面作用较迅速,但不够稳定,减量后可引起部分患者 T₃、T₄ 回升。联合组发挥了中西药各自的优势,产生了协同和互补作用,不仅使 T₃、T₄ 迅速下降,而且疗效稳定,因此联合组对 T₃、T₄ 的降低作用最好,提示联合用药具有较大的优势。

动物实验和临床研究均证实,久而未治的甲亢可引起突出的心脏形态改变,包括心房或心室扩大,心脏重量增加等,这些改变在甲状腺功能恢复正常后可以改善或逆转。而 ANP 水平变化可能是甲亢时心脏增大的原因之一^[3]。ANP 又称心房制钠多肽,是 80 年代初发现的由心脏分泌的多肽类激素,具有排钠、利尿、降血压和扩血管作用。Kohn M 报道^[4],甲亢患者血浆 ANP 浓度明显高于健康人,且治疗后随着 T₄ 浓度的恢复,升高的 ANP 下降。国内许多学者也有类似报道。本研究观察的 34 例甲亢患者的血浆 ANP 水平

均升高,与文献报道一致。甲亢时血浆 ANP 水平升高的解释^[5]有:(1)甲状腺激素能加速 ANP 从心房释放进入血液循环;(2)可能是因为心血管功能的改变或与甲亢伴发的水和电解质代谢变化所致;(3)继发性内分泌和肾上腺能神经的影响;(4)可能属机体的一种保护性反应。Kohn M 曾报告^[4]6 例轻度至中度甲亢患者治疗前及成功治疗(每天口服他巴唑 20~40mg,持续 4~16 周)后的血浆 ANP 测定值,结果甲亢患者治疗后明显降低($P<0.01$),血清 T_4 也明显降低。我们的研究结果亦表明,甲亢患者用他巴唑治疗后血浆 ANP 明显降低,与 Kohn M 的结果一致。甲亢宁组、联合组升高的血浆 ANP 水平也下降,与他巴唑组比较无统计学意义($P>0.05$)。说明甲亢宁组、联合组在降低甲亢患者血浆 ANP 的水平方面与他巴唑组疗效相似。究其原因,可能与加速了甲状腺激素在外周组织的降解,抑制了甲状腺激素的分泌,使血清甲状腺激素水平下降,从而改善甲亢伴发的血流动力学变化有关。

我们的研究结果表明,甲亢宁组、联合组患者在治疗过程中出现的不良反应较他巴唑组大大减少,从而弥补了抗甲状腺药物的不足。

参 考 文 献

1. 中华人民共和国卫生部颁布制订. 中药新药临床研究指导原则. 第二辑. 1995:163.
2. 张伯臾主编. 中医内科学. 北京:人民卫生出版社, 1985: 484—485.
3. 赵家胜. 甲亢性心脏病发病机理研究进展. 国外医学内分泌学分册 1997;(1):13—15.
4. Kohn M, Murakawa K, Yasunari K, et al. Circulating atrial natriuretic peptide in hyperthyroidism and hypothyroidism. The American Journal of Medicine 1987;83:648.
5. 石福彦. 甲状腺功能异常时的心钠素改变. 国外医学内分泌学分册 1990;(1):35.

(收稿:1998-04-29 修回:1998-10-14)

消核丹胶囊治疗乳腺增生病 306 例

郭勤英¹ 剧新民¹ 杜秋来¹ 李佩琴² 韩双平²

我们根据多年治疗乳腺增生病的经验,研制成消核丹胶囊,自 1986 年 7 月~1996 年 5 月治疗本病 306 例,取得了较好的临床效果,现总结报道如下。

临床资料 本组 306 例患者中,女性 298 例,男性 8 例;已婚 278 例,未婚 28 例;发病年龄 18~29 岁 86 例(伴纤维瘤 11 例),30~39 岁 173 例,40~49 岁 42 例,>50 岁 5 例;病程 6~12 个月 89 例,1~3 年 143 例,4~6 年 53 例,7~14 年 21 例;单侧 124 例,双侧 182 例。钼靶照像检查合并纤维增生 17 个乳房,其余均经检查确诊为乳腺增生病。

患者主要表现为乳房胀痛,乳房均可触及大小不等的条索状或团块状,或颗粒状肿物,肿块边界欠清,与周围组织不粘连。以乳房的外上象限多见,其临床症状与月经周期有密切关系,且随情绪的变化而加重。多数伴有胸胁胀痛,善郁易怒,月经不调等。

治疗方法 全部患者均服用消核丹胶囊,每日 1 次,每次 2 粒,首次加倍,每晚温水送服,1 个月为 1 个疗程。组成:莪麻子 60g,经特殊工艺炮制去油去毒,同绛矾 6g 共研细末;穿山甲

30g、香附 60g、夏枯草 75g、郁金 30g、皂刺 30g、三棱 30g、莪术 30g 共煎,取汁浓缩,烘干研面,与上药调匀,共得 31g,装胶囊,每粒含药粉 0.5g。

结 果 疗效标准均按 1994 年国家中医药管理局颁发的中华人民共和国中医药行业标准——中医病症诊断疗效标准。治愈:乳房肿块及疼痛消失;好转:乳房肿块缩小,疼痛减轻或消失;未愈:乳房肿块及疼痛无变化。根据上述疗效标准判断,用消核丹治疗 306 例中,治愈 106 例占 34.64%;好转 191 例占 62.42%;未愈 9 例占 2.94%,总有效率 97.06%。

讨 论 《外科正宗》云:“忧郁伤肝,思虑伤脾,积想在心,所思不得志者,致经络痞涩,聚结成核”。中医学认为:本病的病因病机多与肝、胃、冲任等脏腑经脉失调而致的郁、痰、瘀等病理产物有关。我们以软坚散结、疏肝理气、祛痰逐瘀为治则拟消核丹方。方中以莪麻子软坚散结为主药;配绛矾燥湿化痰,散结通滞;香附、郁金疏肝理气解郁;穿山甲、皂刺、夏枯草活血化瘀,祛痰散结;三棱、莪术破气行血,软坚消积。诸药合用,共奏疏肝解郁、软坚散结、活血化瘀之效。本方经毒理试验结果证明安全无毒副作用。在临床观察中,有部分患者治疗前后做肝、肾功能及心电图检查,未发现心、肝、肾功能损害。

(收稿:1998-02-19 修回:1998-06-10)

1. 石家庄市第二医院(石家庄 050051);2. 河北医科大学附属第二医院