

# 中药五岳抗甲丸对格利夫氏病患者血清粘附分子及甲状腺功能的影响\*

高 聆<sup>1</sup> 刘春雨<sup>1</sup> 孔祥辉<sup>2</sup> 赵家军<sup>1</sup> 冯建华<sup>2</sup>

**内容提要** 目的:研究中西医结合治疗 Graves'(格利夫氏)病患者血清中粘附分子变化。方法:168 例初患格利夫氏病患者分为两组:单纯用他巴唑或丙基硫氧嘧啶治疗组(A组),他巴唑或丙基硫氧嘧啶合用五岳抗甲丸治疗组(B组);另设正常对照组(C组)。采用酶联免疫方法,观察格利夫氏病患者治疗前后血清中可溶性细胞间粘附分子(sICAM-1)和可溶性血管内皮粘附分子(sVCAM-1)含量的变化;化学发光法测定甲状腺功能(FT3、FT4、TGAb、TMAb)。结果:A组 sICAM-1 治疗前、后为  $(989.7 \pm 105.6) \mu\text{g/L}$ 、 $(758.8 \pm 175.8) \mu\text{g/L}$  ( $P > 0.05$ );sVCAM-1 治疗前、后为  $(1580.6 \pm 619.5) \mu\text{g/L}$ 、 $(1332.0 \pm 532.9) \mu\text{g/L}$  ( $P > 0.05$ );B组治疗前、后 sICAM-1 为  $(1100.1 \pm 99.7) \mu\text{g/L}$ 、 $(489.5 \pm 189.9) \mu\text{g/L}$  ( $P < 0.01$ ),sVCAM-1 为  $(1705.5 \pm 434.7) \mu\text{g/L}$ 、 $(898.3 \pm 358.6) \mu\text{g/L}$  ( $P < 0.05$ )。C组 sICAM-1、sVCAM-1 分别为  $(342.5 \pm 250.2) \mu\text{g/L}$ 、 $(661.2 \pm 320.8) \mu\text{g/L}$ 。A、B两组治疗前 sICAM-1、sVCAM-1 与 C组的 sICAM-1、sVCAM-1 分别比较,均显著增加( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ );与 A组治疗后比较,B组治疗后血清中 sICAM-1、sVCAM-1 含量明显下降( $P < 0.05$ )。通过治疗,两组患者临床症状及甲状腺功能均得到改善。结论:中西医结合治疗可使格利夫氏病患者血清中 sICAM-1、sVCAM-1 含量下降。

**关键词** 格利夫氏病 粘附分子 中药

**Effect of Wuyue Kangjia Pill on Serum Adhesive Molecule and Thyroid Function in Patients of Graves' Disease**  
GAO Ling, LIU Chun-yu, KONG Xiang-hui, et al Shandong Provincial Hospital, Jinan (250021)

**Objective:** To study the effect of integrative traditional Chinese and western medical (TCMWM) treatment on serum adhesive molecule in patients with Graves' disease (GD). **Methods:** One hundred and sixty-eight patients with GD were divided into two groups, Group A treated with methimazole (MT) or propylthiouracil (PTU) alone and Group B treated with MT or PTU combined with Wuyue Kangjia Pill (WKP). Besides, a normal group (Group C) was set up for control. The serum soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and soluble vascular cell adhesion molecule (sVCAM-1) in patients before and after treatment were determined using ELISA and parameters of thyroid function as FT3, FT4, TGAb, TMAb, were detected by chemical luminescent method. **Results:** Before treatment, sICAM-1 in Group A, B and C was  $989.7 \pm 105.6 \mu\text{g/L}$ ,  $1100.1 \pm 99.7 \mu\text{g/L}$  and  $342.5 \pm 250.2 \mu\text{g/L}$  respectively, and sVCAM-1 in the three groups was  $1580.6 \pm 619.5 \mu\text{g/L}$ ,  $1705.5 \pm 434.7 \mu\text{g/L}$  and  $661.2 \pm 320.8 \mu\text{g/L}$ , respectively. After treatment, sICAM-1 lowered to  $758.8 \pm 175.8 \mu\text{g/L}$  in Group A and to  $489.5 \pm 189.9 \mu\text{g/L}$  in Group B, sVCAM-1 lowered to  $1332.0 \pm 532.9 \mu\text{g/L}$  in Group A and to  $898.3 \pm 358.6 \mu\text{g/L}$  in Group B. As compared with the normal control, the two parameters in groups of patients before treatment were higher significantly ( $P < 0.01$  or  $P < 0.05$ ), as compared with before treatment, they were all lowered after treatment significantly ( $P < 0.01$  or  $P < 0.05$ ); and comparison between the two treated groups after treatment, the lowering was more significant in Group B ( $P < 0.05$ ). The thyroid function was improved in both Group A and B. **Conclusion:** The TCM-WM therapy could reduce the serum content of sICAM-1 and sVCAM-1 in GD patients.

**Key words** Graves' disease, adhesive factor, Chinese herbal medicine

粘附分子(adhesion molecules)是近年免疫学、内

分泌学研究热点之一。目前,国内外对粘附分子的研究主要集中于其生理及某些疾病中的改变,在药物对粘附分子影响方面研究甚少。本研究对甲状腺弥漫性肿大伴甲状腺功能亢进(Graves'病,格利夫氏病)患

\* 本课题受山东省优秀中青年科学家科研奖励基金资助(No. 96384222)

1. 山东省立医院(济南 250021);2. 山东中医药大学

者,采用西药与中药五岳抗甲丸联合治疗,观察其对格利夫氏病患者血清中粘附分子含量的影响。

资料与方法

1 临床资料 格利夫氏病患者根据全国高等医学院校教材《内科学》诊断标准诊断<sup>(1)</sup>。168 例初患格利夫氏病患者(未用任何药物治疗;另外未回访的患者不被入选),临床及实验室检查均符合格利夫氏病诊断。

2 分组 将符合格利夫氏病诊断的男、女患者按随机方法分成两组。单纯抗甲状腺药物治疗组(A 组)84 例,男 24 例,女 60 例;年龄 10~68 岁,平均(33.3±19.4)岁;病程 1 个月~19 年,平均(2.1±3.5)年;怕热、多汗、消瘦、乏力等高代谢症状。甲状腺激素水平升高(见表 1)。中西医结合治疗组(B 组)84 例,男 25 例,女 59 例;年龄 13~65 岁,平均(35.23±17.1)岁;病程 1 个月~24 年,平均(2.7±4.2)年。怕热、多汗、消瘦、乏力等高代谢症状。甲状腺激素水平升高(见表 1)。比较 A、B 两组年龄、病程、甲状腺激素水平,差异无显著性( $P>0.05$ )。正常对照组(C 组)26 例,男 9 例,女 17 例;年龄 16~63 岁,平均(33.5±17.2)岁;均来自健康查体,经临床症状、生化和甲状腺功能检查后,确诊未患任何疾病。

3 治疗方法 五岳抗甲丸为山东省立医院制剂,水蜜丸。急性毒性实验、长期毒性实验证实无毒副反应。成分及含量:生黄芪 20~30g,生晒参 15~30g,黑三棱 10~15g,莪术 10~20g,薏苡仁 10~15g,何首乌 10~20g,女贞子 10~20g,甘草 3~6g。制成 9~15g 丸剂。

A 组患者服他巴唑 5~15mg 或丙基硫氧嘧啶 50~150mg,每天分 3 次口服。B 组患者在服西药同时,加服五岳抗甲丸,每天 9~15g,分 3 次口服。A、B 两组患者服药疗程 3~6 个月。

A、B 组服药前及服药后第 8~12 周,取血,与 C 组的血清同时测定可溶性细胞间粘附分子(sICAM-1)、可溶性血管内皮粘附分子(sVCAM-1)含量和甲状腺功能。

4 sICAM-1、sVCAM-1 测定方法 试剂盒均购自法国 Diaclone 公司,采用酶联免疫方法<sup>(2)</sup>测定。

5 甲状腺功能检测 采用发光免疫法测定<sup>(3)</sup>游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、甲状腺结合球蛋白抗体(TGAb)、甲状腺微粒体抗体(TMAb)。

6 统计学方法 SSCP 软件,采用  $t$  检验。

结 果

1 A、B 两组治疗前后 FT3、FT4、TGAb 及 TMAb 比较 见表 1。A、B 两组通过治疗,临床症状如心悸、多汗、烦躁、手颤等症状缓解,甲状腺功能得到明显改善。B 组比 A 组的疗效明显。

2 A、B 两组治疗前后及 C 组血清 sICAM-1、sVCAM-1 比较 见表 2。格利夫氏病患者血清 sICAM-1、sVCAM-1 含量明显高于正常对照组;单纯抗甲状腺药物治疗能降低血清中 sICAM-1、sVCAM-1 含量,与治疗前比较差异无显著性;应用中西医结合治疗的 B 组与单纯抗甲状腺药物治疗的 A 组比较, sICAM-1、sVCAM-1 含量均降低。

实验中发现伴突眼征的比无突眼征的格利夫氏病

表 1 A、B 两组治疗前后 FT3、FT4、TGAb 及 TMAb 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | 例数 |    | FT3         | FT4            | TGAb           | TMAb          |
|----|----|----|-------------|----------------|----------------|---------------|
|    |    |    | (pmol/L)    |                | (%)            |               |
| A  | 84 | 治前 | 11.71±6.74  | 62.37±18.65    | 47.50±18.30    | 40.10±16.21   |
|    |    | 治后 | 6.80±4.28** | 31.16±23.98**  | 29.69±14.64*   | 26.58±7.69*   |
| B  | 84 | 治前 | 12.13±6.20  | 58.28±20.40    | 42.80±17.60    | 37.90±14.40   |
|    |    | 治后 | 6.70±2.71** | 23.73±12.23**△ | 20.60±10.30**△ | 21.60±6.30**△ |

注:与本组治疗前比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与 A 组治疗后比较,△ $P<0.05$

表 2 A、B 两组治疗前后及 C 组血清 sICAM-1、sVCAM-1 比较 ( $\mu\text{g/L}$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | 例数 |    | sICAM-1        | sVCAM-1       |
|----|----|----|----------------|---------------|
| A  | 84 | 治前 | 989.7±105.6▲▲  | 1580.6±619.5▲ |
|    |    | 治后 | 758.8±175.8▲▲  | 1332.0±532.9▲ |
| B  | 84 | 治前 | 1100.1±99.7▲▲  | 1705.5±434.7▲ |
|    |    | 治后 | 489.5±189.9**△ | 898.3±358.6*△ |
| C  | 26 |    | 342.5±250.2    | 661.2±320.8   |

注:与本组治疗前比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与 A 组治疗后比较,△ $P<0.05$ ;与 C 组比较,▲ $P<0.05$ ,▲▲ $P<0.01$

患者血清中 sICAM-1、sVCAM-1 含量高,与国外报道一致<sup>(4)</sup>;他巴唑或丙基硫氧嘧啶有较弱的降低血清中 sICAM-1、sVCAM-1 水平作用;无论是否伴有突眼征,与 A 组比较,中西医结合治疗(B 组)显示了较强的降低血清 sICAM-1、sVCAM-1 的作用。

讨 论

粘附分子是由细胞产生、存在于细胞表面或细胞

外基质,介导细胞间、细胞与细胞基质相互识别、相互粘附及信号传递的一类糖蛋白(少数为糖脂)分子,在免疫调节、炎症反应等生理、病理中发挥重要作用。

sICAM-1(细胞间粘附分子,CD54)为免疫球蛋白超家族成员,能与多种细胞成分结合,如与淋巴细胞功能相关抗原(CD11a/CD18)及巨噬细胞分化抗原(CD11b/CD18)结合,可以诱发淋巴细胞激活、游走并介导白细胞与内皮细胞之间的粘附<sup>[5]</sup>,而活化的内皮细胞释放 sVCAM-1 进一步促进淋巴细胞激活和转移,VCAM-1 和 VLA-4 结合介导过敏反应。体外实验 sICAM-1 由外周单个核细胞、内皮细胞产生;体内实验发现 sICAM-1 受多种因素调节,如炎症部位的免疫反应等均可使 sICAM-1 表达增多<sup>[2]</sup>。这也可能是格利夫氏病在肿大的甲状腺组织和眼球后组织中有大量的淋巴细胞浸润原因之一。

甲亢主要是一种自身免疫性疾病,属于中医学的“瘰病”范畴之“瘰气”病。其主要发病原因与情志刺激和体质因素有关。其病机为本虚标实,本虚者为气阴两虚,标实者为虚火、痰浊和瘀血。气阴耗伤,痰瘀互结为甲亢的主要病理特点。故认为其治疗应为益气养阴、活血散结,以达到扶正祛邪,标本兼治之目的。根据这一治疗原则,经过临床反复实验,筛选出有效药物组成五岳抗甲亢丸,并采用现代工艺研制成丸剂。

方中黄芪、人参为君药,重在补益正气而治本,二者是常用的补气要药。现代药理研究证实,人参、黄芪均具有增强肾上腺皮质功能,提高网状内皮系统的吞噬功能以及显著地提高人体免疫功能的作用,而且对免疫功能可起到双向调节的作用。薏苡仁、制何首乌、女贞子、甘草等共为臣药,具有健脾益气、补养肝肾之功效,以增强君药补益正气的作用。甘草有类似肾上腺皮质激素样作用,还有抗炎、解毒、抗过敏作用。4 味臣药亦多具有增强和调节免疫功能的作用。而且甘草又具有调和诸药之功,兼有使药的作用。三棱、莪术为佐药,共同起到活血化瘀,消癥散结之功效。而且与薏苡仁、甘草合用可起到痰瘀共治,加强了消癥散结的力量,亦有改善突眼征之作用。

以上诸药共同起到健脾益气、滋养肝肾、活血化瘀、消癥散结之功效,相得益彰,对甲亢切中病机,临床疗效显著,且无毒副反应,是治疗格利夫氏病安全有效

的方药。

格利夫氏病是一种自身免疫性疾病,目前国内、外药物治疗格利夫氏病采用他巴唑或丙基硫氧嘧啶,这种治疗主要是抑制甲状腺激素的合成,达到缓解症状的目的,未从病因、发病机制方面进行干预。sICAM-1、sVCAM-1 作为反映格利夫氏病免疫状态的指标已有报道<sup>[4,5]</sup>。Heufelder AE 曾用糖皮质激素治疗 12 例伴突眼的格利夫氏病患者 3 个月,其中 9 例患者血清中的 sICAM-1 下降( $P < 0.001$ )<sup>[6]</sup>。本研究证实 B 组治疗方案具有降低格利夫氏病患者血清 sICAM-1、sVCAM-1 含量的作用,与 Heufelder AE 报道一致。我们在治疗格利夫氏病中发现,采用中西医结合治疗即按 B 组方案治疗格利夫氏病伴肿大的甲状腺组织和(或)突眼有较好的疗效,疗程缩短<sup>[7]</sup>。可能与降低血清中 sICAM-1 和 sVCAM-1 含量,调节免疫功能及诱导甲状腺细胞凋亡作用有关<sup>[7]</sup>。

## 参 考 文 献

1. 陈灏珠,李宗明. 内科学. 第 4 版. 北京:人民卫生出版社, 1998:670.
2. McMurray RW. Adhesion molecules in autoimmune disease. *Semin Arthritis Rheum* 1996;25:215—217.
3. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Interference testing in clinical chemistry. Proposed Guideline. NCCLS document EP7-P. Wayne (PA):NCCLS;1986.
4. De Bellis A, Di Martino S, Fiordelisi F, et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) concentrations in Graves' disease patients followed up for development of ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(4):1222—1225.
5. Fukazawa H, Yoshida K, Kaise N, et al. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the sera of patients with Graves' disease: correlation with disease activity and treatment status. *Thyroid* 1995;5(5):373—377.
6. Heufelder AE, Bahn RS. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in sera of patients with Graves' ophthalmopathy and thyroid disease. *Clin Exp Immunol* 1993; 92 (2):296—302.
7. Jia-jun Zhao, Ling Gao, Xin-qi Liu, et al. Preliminary study on Chinese drug: induced apoptosis of thyrocytes in Graves' disease. *Chin J Integr Med* 2000;6(3):196—199.

(收稿:2001-01-17 修回:2002-07-05)