

参芪温元汤联合优甲乐对脾肾阳虚型甲减患者甲状腺激素及生活质量的影响

张小玲，何雪薇，谢晓娟

诸暨市中医院内分泌科，浙江 诸暨 311800

[摘要] 目的：探讨参芪温元汤联合小剂量优甲乐对脾肾阳虚型甲减患者甲状腺激素及生活质量的影响。方法：选取脾肾阳虚型甲减患者 96 例，随机分为观察组与对照组，各 48 例。对照组予以优甲乐治疗，观察组予以参芪温元汤联合小剂量优甲乐治疗。比较治疗前后 2 组血清甲状腺激素水平、生活质量（QOL）维度评分、中医临床证候积分，比较临床疗效及不良反应情况。结果：观察组总有效率为 95.56%，显著高于对照组 79.55%，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗前，2 组促甲状腺激素（TSH）、游离三碘甲状腺原氨酸（FT₃）、游离甲状腺素（FT₄）、总甲状腺素（TT₄）、甲状腺过氧化酶抗体（TPOAb）、甲状腺球蛋白抗体（TGAb）水平，QOL 的 8 个维度项目评分，中医临床证候积分比较，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 3 个疗程后，2 组 TSH、TGAb、肌体疼痛（BP）值、中医临床证候积分均降低，FT₃、FT₄、TT₄ 水平均升高，QOL 其余维度项目评分均不同程度的升高；观察组 TPOAb 水平降低；差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。治疗后，观察组 TSH、TGAb、TPOAb、BP 值、中医临床证候积分均低于对照组，FT₃、FT₄、TT₄ 水平均高于对照组，QOL 其余各维度项目评分均高于对照组，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后，对照组与观察组不良反应发生率分别为 9.09%、11.11%，差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.06$, $P > 0.05$)。结论：参芪温元汤联合小剂量优甲乐治疗脾肾阳虚型甲减具有较好的临床疗效，改善了患者的临床症状和血清甲状腺激素水平，提高了生活质量，且具有较高的安全性，优于单纯优甲乐治疗的临床效果。

[关键词] 甲状腺功能减退症；脾肾阳虚；参芪温元汤；优甲乐；甲状腺激素；生活质量；中医临床证候积分

[中图分类号] R581.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 09-0068-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.09.019

Shenqi Wenyuan Tang Combined with Youjiale Has Effect on Thyroid Hormone and the Quality of Life of Patients with Hypothyroidism of Spleen-kidney Yang Deficiency Type

ZHANG Xiaoling, HE Xuewei, XIE Xiaojuan

Abstract: Objective: To discuss the effect of Shenqi Wenyuan tang combined with low-dose Youjiale on thyroid hormone and the quality of life of patients with hypothyroidism of spleen-kidney yang deficiency type. Methods: Selected 96 cases of patients with hypothyroidism of spleen-kidney yang deficiency type, and divided them into the observation group and the control group randomly, 48 cases in each group. The control group was given Youjiale, while the observation group was given Shenqi Wenyuan tang combined with low-dose Youjiale. Compared the levels of thyroid hormone in serum, dimensional scores of quality of life (QOL) and clinical syndrome scores in Chinese medicine of both groups before and after treatment, and compared the clinical effect and occurrence of adverse reactions. Results: The total effective rate was 95.56% in the observation group, significantly higher than 79.55% in the control group, difference being significant ($P < 0.05$). Before treatment, comparing the levels of thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT₃), free tetraiodothyronine (FT₄), total thyroxine (TT₄), thyroid peroxidase antibody (TPOAb) and thyroglobulin antibody (TGAb), scores of QOL in 8 dimensions and clinical syndrome scores in Chinese medicine of both groups, there were no significant differences being found ($P > 0.05$). After 3 courses of treatment, the levels of TSH and TGAb, values of bodily pain (BP) and clinical syndrome scores in Chinese medicine in both groups were all decreased, the levels of FT₃, FT₄ and TT₄ were all increased, and scores of QOL in other dimensions were increased to different extent; the level of TPOAb in the observation

[收稿日期] 2017-11-10

[作者简介] 张小玲 (1978-)，女，副主任医师，研究方向：中西医结合治疗内分泌系统疾病。

group was decreased; there were significant differences being found ($P < 0.05$, $P < 0.01$). After treatment, the levels of TSH, TGAb and TPOAb, values of BP and clinical syndrome scores in Chinese medicine of the observation group were all lower than those in the control group, the levels of FT_3 , FT_4 and TT_4 were all higher than those in the control group, and scores of QOL in other dimensions were all higher than those in the control group, differences being significant ($P < 0.05$). After treatment, the incidence of adverse reactions was 9.09% in the control group and 11.11% in the observation group respectively, difference being insignificant ($\chi^2 = 0.06$, $P > 0.05$). Conclusion: Shenqi Wenyuan tang combined with low-dose Youjiale for patients with hypothyroidism of spleen-kidney yang deficiency type has good clinical effect. With relatively high safety, it can improve the clinical symptoms and the level of thyroid hormone in serum of patients and promote the quality of life, which has better clinical effect than the simple application of Youjiale.

Keywords: Hypothyroidism; Spleen-kidney yang deficiency; Shenqi Wenyuan tang; Youjiale; Thyroid hormone; Quality of life; Clinical syndrome scores in Chinese medicine

甲状腺功能减退症(Hypothyroidism)简称甲减，是由多种原因引起的甲状腺激素(TH)合成、分泌或生物效应不足所致的一组内分泌疾病，以低基础代谢率症候群、甚至黏液性水肿为主要表现。目前，甲减的患病率约 0.8%~1.0%^[1]，西医治疗多采用左旋甲状腺素(优甲乐)进行标准化替代治疗，但并未完全缓解患者的症状^[2]。甲减归属于中医学虚劳、水肿、五迟的范畴，脾肾阳气不足为其主要病机，应治以温补脾肾^[3]。近年来，笔者使用参芪温元汤联合小剂量优甲乐治疗脾肾阳虚型甲减患者，改善了甲状腺激素水平，提高了患者的生活质量，现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取 2015 年 6 月—2016 年 12 月在本院内分泌科门诊治疗的患者 96 例。按随机数字表法将患者分为观察组与对照组，每组 48 例。观察组，男 15 例，女 33 例；年龄 37~65 岁，平均(58.6 ± 6.9)岁；病程 5 个月~6 年，平均(8.1 ± 2.2)月。对照组，男 18 例，女 30 例；年龄 38~65 岁，平均(58.9 ± 7.2)岁；病程 3 个月~5 年，平均(7.6 ± 2.4)月。本研究符合赫尔辛基宣言及中国临床试验法规，并获得本院伦理委员会批准，所有患者均自愿参加本研究，并签署知情同意书。2 组性别构成、年龄分布、病程等一般资料比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)，具有可比性。研究期间，对照组 1 例退出研究、2 例失访、1 例未按既定方案诊疗；观察组 1 例失访、1 例未按既定方案诊疗；对照组与观察组有效受试者分别为 44 例、45 例。

1.2 纳入标准 ①西医诊断符合《中国甲状腺疾病诊治指南》^[4]关于甲减的诊断标准；中医辨证分型符合《中医病证诊断疗效标准》^[5]关于脾肾阳虚型的诊断标准；②年龄 18~65 岁；③依从性良好，自愿参加本试验，并签署知情同意书。

1.3 排除标准 ①呆小病、幼年型甲状腺功能减退症、急性甲状腺炎等其他甲状腺疾病，以及本病后期出现黏液性水肿、昏迷者；②合并感染性疾病、免疫性疾病或其他严重的内外科疾病者；③过敏体质或有药物食物过敏史者；④妊娠期或哺乳期妇女；⑤同期参与其他临床试验研究者。

1.4 中止和脱落标准 ①自行退出研究或失访者；②未按既定方案诊疗者；③资料不全，影响观察指标评价者；④研究中出现严重不良事件者。

2 治疗方法

2.1 对照组 单纯予以左旋甲状腺素钠片(德国默克制药公司生产，商品名：优甲乐)治疗，起始剂量 $25 \mu\text{g}/\text{d}$ ，每 2 周增加 $12.5 \mu\text{g}$ (老年患者可每 4 周增加 $12.5 \mu\text{g}$)，至达到最佳疗效，但每天最大剂量不超过 $75 \mu\text{g}/\text{d}$ ，每天早餐前 30 min 顿服，每 4 周为 1 个疗程。治疗 3 个疗程。

2.2 观察组 予以参芪温元汤联合小剂量优甲乐治疗，每天早餐前 30 min 顿服优甲乐 $25 \mu\text{g}$ 。参芪温元汤组成：黄芪 30 g，茯苓 20 g，红参、淫羊藿、白术、山药、山茱萸、枸杞子、当归、牡丹皮各 15 g，肉桂、陈皮、甘草各 10 g。辨证加减：伴头晕嗜睡，加远志和石菖蒲；伴纳呆不食，加鸡内金、焦山楂、焦神曲、焦麦芽；伴水肿明显，加冬瓜仁、冬瓜皮。常规煎制，浓缩至 100 mL，分早晚 2 次温服，每 4 周为 1 个疗程。治疗 3 个疗程。

3 观察指标与统计学方法

3.1 血清甲状腺激素水平 分别于治疗前、治疗 3 个疗程后，在清晨、空腹、安静状态下抽取患者肘静脉血 5 mL，枸橼酸钠抗凝、离心、分离血清。采用时间分辨荧光分析法(TRFIA)检测血清促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)、游离甲状腺素(FT_4)、总甲状腺素(TT_4)、甲状腺过氧化酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TGAb)水平。

3.2 生活质量 分别于治疗前、治疗 3 个疗程后，采用美国医学结局研究组(Medical Outcomes Study, MOS)开发的健康状况调查问卷(SF-36)^[6]测定患者的生活质量(Quality of life, QOL)，主要包括：躯体功能(PE)、躯体角色(RF)、肌体疼痛(BP)、总的健康状况(GH)、活力(VT)、社会功能(SF)、情感角色(RE)和心理健康(MH)8 个维度。进行量表检查时，均由经过培训的非研究人员介绍填表方法，并解释量表中的问题，由受试者自行作答。

3.3 中医临床证候积分 观察患者治疗前、治疗 3 个疗程后

的中医临床证候，包括神疲乏力、腰膝酸软、畏寒肢冷、纳呆腹胀、颜面浮肿、性欲减退，按无、轻、中、重4级对主要证候进行评分，分别记为0、2、4、6分，累计中医临床证候积分。

3.4 不良反应 治疗前、治疗3个疗程后检测血、尿、大便常规，电解质，肝、肾功能，并记录治疗过程中患者出现的不良反应情况。

3.5 统计学方法 采用SPSS21.0统计软件进行数据处理和分析，正态分布的连续性变量以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，组间比较采用独立样本t检验，治疗前后比较采用配对t检验；计数资料的组间比较采用 χ^2 检验，等级资料采用Ridit检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 治疗3个疗程后，依据中医临床证候及其减分率、血清甲状腺激素水平综合判定，分为：①临床控制：中医临床证候基本消失，证候积分减少 $\geq 95\%$ ，血清甲状腺激素水平恢复正常；②显效：中医临床证候有明显改善，证候积分减少 $\geq 70\%$ ，血清甲状腺激素水平基本恢复正常；③有效：中医临床证候有所好转，证候积分减少 $\geq 30\%$ ，血清甲状腺激素水平有所恢复；④无效：中医临床证候未见明显改善或加重，证候积分减少 $< 30\%$ ，血清甲状腺激素水平无改善。采用尼莫地平法计算证候积分减分率，证候积分减分率 $=[(治疗前积分 - 治疗3个疗程后积分) / 治疗前积分] \times 100\%$ 。总有效率 $= (\text{临床控制例数} + \text{显效例数} + \text{有效例数}) / \text{总例数} \times 100\%$ 。

4.2 2组治疗前后血清甲状腺激素水平比较 见表1。治疗前，2组TSH、FT₃、FT₄、TT₄、TPOAb、TGAb水平比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗3个疗程后，2组TSH、TGAb以及观察组TPOAb水平降低，2组FT₃、FT₄、TT₄水平升高($P < 0.05$, $P < 0.01$)；且观察组TSH、TGAb、TPOAb水平均低于对照组，FT₃、FT₄、TT₄水平均高于对照组($P < 0.05$)。

4.3 2组治疗前后QOL各项目评分比较 见表2。治疗前，2组QOL的8个维度项目评分比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗3个疗程后，2组肌体疼痛(BP)均降低，QOL其余维度项目评分均不同程度的升高($P < 0.05$, $P < 0.01$)；且观察组肌体疼痛(BP)低于对照组，而QOL其余各维度项目评分均高于对照组($P < 0.05$)。

4.4 2组治疗前后中医临床证候积分比较 见表3。治疗前，2组中医临床证候积分(包括神疲乏力、腰膝酸软、畏寒肢冷、纳呆腹胀、颜面浮肿、性欲减退以及总积分)比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗3个疗程后，2组中医临床证候积分均不同程度的降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)；且观察组中医临床证候积分均低于对照组($P < 0.05$)。

4.5 2组治疗后临床疗效比较 见表4。观察组总有效率为95.56%，显著高于对照组79.55%，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

4.6 2组不良反应发生率比较 治疗过程中，对照组2例患者述心动过速、心悸，1例患者述兴奋，1例患者面部潮红、

表1 2组治疗前后血清甲状腺激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	TSH(mIU/L)	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)	TT ₄ (nmol/L)	TPOAb(IU/mL)	TGAb(IU/mL)
对照组 (n=44)	治疗前	18.37±4.96	2.60±0.87	5.50±2.31	44.06±10.07	38.98±11.53	44.05±9.85
	治疗后	8.83±2.09 ^②	4.17±1.26 ^①	11.22±3.98 ^①	79.27±12.55 ^①	39.00±12.05	35.55±9.06 ^①
观察组 (n=45)	治疗前	18.05±5.39	2.53±0.98	5.26±2.10	42.98±10.50	39.67±12.11	44.86±10.13
	治疗后	5.15±1.57 ^{②③}	5.23±1.50 ^{②③}	15.36±5.32 ^{②③}	97.05±13.86 ^{②③}	35.40±11.61 ^{①③}	30.53±9.11 ^{①③}

与本组治疗前比较，① $P < 0.05$ ，② $P < 0.01$ ；与对照组治疗后比较，③ $P < 0.05$

表2 2组治疗前后QOL各项目评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	躯体功能(PE)	躯体角色(RF)	肌体疼痛(BP)	总健康状况(GH)	活力(VT)	社会功能(SF)	情感角色(RE)	心理健康(MH)	分
对照组 (n=44)	治疗前	72.95±10.11	24.18±7.80	88.68±12.63	51.50±10.95	68.57±12.00	42.52±9.40	36.58±9.11	68.25±10.50	
	治疗后	79.60±10.56 ^①	29.56±9.20 ^①	80.00±11.20 ^①	61.55±10.80 ^①	72.53±12.60 ^①	50.80±8.92 ^①	45.05±9.90 ^①	72.85±10.91 ^①	
观察组 (n=45)	治疗前	72.57±10.08	25.00±7.95	88.24±11.81	50.86±10.17	67.85±11.57	42.02±8.88	35.94±8.58	67.39±11.00	
	治疗后	85.55±11.90 ^{②③}	49.60±10.27 ^{②③}	60.00±9.41 ^{②③}	75.55±9.05 ^{②③}	85.40±9.57 ^{②③}	66.76±9.07 ^{②③}	68.50±10.13 ^{②③}	82.82±8.93 ^{②③}	

与本组治疗前比较，① $P < 0.05$ ，② $P < 0.01$ ；与对照组治疗后比较，③ $P < 0.05$

表3 2组治疗前后中医临床证候积分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	神疲乏力	腰膝酸软	畏寒肢冷	纳呆腹胀	颜面浮肿	性欲减退	总积分
对照组 (n=44)	治疗前	4.20±0.80	4.03±0.62	4.43±0.51	1.53±0.55	1.60±0.45	2.13±0.80	16.03±1.70
	治疗后	2.95±0.63 ^①	2.93±0.49 ^①	2.86±0.40 ^①	1.30±0.40 ^①	1.33±0.39 ^①	1.35±0.50 ^①	10.05±2.02 ^①
观察组 (n=45)	治疗前	4.17±0.76	4.11±0.59	4.38±0.46	1.58±0.61	1.57±0.40	2.09±0.76	15.86±1.59
	治疗后	2.07±0.55 ^{②③}	2.21±0.43 ^{②③}	2.12±0.34 ^{②③}	1.13±0.30 ^{②③}	1.09±0.35 ^{②③}	0.65±0.39 ^{②③}	7.63±1.06 ^{②③}

与本组治疗前比较，① $P < 0.05$ ，② $P < 0.01$ ；与对照组治疗后比较，③ $P < 0.05$

怕热；观察组2例患者述胃部不适，2例患者述失眠，1例患者颈部出现一过性瘙痒、红斑。治疗前后，2组血、尿、大便常规，电解质，肝、肾功能未见明显异常，对照组与观察组不良反应发生率分别为9.09%、11.11%，差异无统计学意义($\chi^2=0.06$, $P>0.05$)。

表4 2组治疗后临床疗效比较 例(%)

组别	n	临床控制	显效	有效	无效	总有效
对照组	44	13(29.55)	14(31.82)	8(18.18)	9(20.45)	35(79.55) ^①
观察组	45	26(57.78)	11(24.44)	6(13.33)	2(4.44)	43(95.56)

与对照组比较, ① $P<0.05$

5 讨论

基于甲减的病理机制, 目前西医临床多采用激素替代治疗, 虽然激素替代治疗可将甲状腺功能指标恢复至参考值范围内, 但多数患者仍有疲劳、情绪低落、睡眠差等症状持续存在。此外, 长期、大剂量激素替代治疗又是动脉纤维化和骨质疏松的危险因素^[6], 因此在一定程度上限制了优甲乐的临床应用。

中医学认为, 肾为先天之本, 对各脏腑产生温煦、推动、兴奋和气化等作用, 若肾阳不足则气血津液的运行、输布和代谢降低, 人体的温煦、推动、兴奋功能降低, 多出现畏寒肢冷、面色苍白、神疲乏力、肢体浮肿、反应迟钝等一系列代谢功能减退症状。脾为后天之本, 而“脾阳根于肾阳”^[7], 若肾阳不足, 亦难以温煦脾阳, 进而出现脾肾阳虚为主, 水湿、痰浊、瘀血为标, 临床治疗宜以温补脾肾为主, 佐以养阴, 配合利湿、化痰、活血化瘀。本研究观察组所采用的参芪温元汤中, 红参温养肺脾、固脱生津、大补元气、益气摄血、安神; 黄芪益元气、壮脾胃, 长于补中益气。此二药为方中君药, 主振奋阳气, 消除改善畏寒肢冷和神疲倦怠等症。淫羊藿温肾壮阳、祛风除湿; 肉桂补元阳、除积冷、暖脾胃、通血脉; 此二药共为臣药, 共奏温补肾阳、健脾益气之功。白术补脾燥湿、健脾补中、益气消滞生血, 茯苓补气健脾, 当归活血补血, 山药健脾养胃、补肾益精; 陈皮理气健脾、燥湿化瘀; 枸杞子滋阴养肝肾、益精填髓、明目; 山茱萸补益肝肾、固脱止汗、润肠通便; 牡丹皮清热凉血、活血化瘀; 上述药物共为佐药, 增益君药、臣药的疗效。甘草健脾和胃, 调和诸药, 是为使药。全方合用, 共奏益气健脾、温补肾阳之功效^[8]。现代药理学研究表明, 红参所含的红参皂元能促进外周血液循环, 调节糖代谢, 调节下丘脑-垂体-肾上腺皮质功能, 兴奋垂体、甲状腺, 促使甲状腺激素的合成^[9]。黄芪的有效成分对内分泌及免疫系统影响明显, 可提高机体免疫力, 强心、降糖、抗心肌缺血等。淫羊藿的活性成分可促进成骨细胞生长、提高免疫力、抗抑郁、保护心血管系统、抗炎抗病毒、抑菌、抗衰老、抗氧化、抗肿瘤等。白术中含多糖、挥发油、氨基酸等物质可加强回肠平滑肌收缩功能, 可调节细胞免疫功能, 降血糖、利尿等。综合文献研究的观点, 分析其作用原理可能与方中温阳中

药有关, 直接作用于机体的甲状腺组织或下丘脑-垂体-甲状腺轴, 进而调节甲状腺激素的合成分泌及释放。

本研究结果显示, 2组患者的血清甲状腺激素水平、QOL的8个维度项目评分、中医临床证候积分均得到不同程度的改善, 提示2组方法均具有一定的治疗效果。组间比较, 观察组患者的血清甲状腺激素水平、QOL的8个维度项目评分、中医临床证候积分改善程度均优于对照组, 总有效率的组间比较, 也显示观察组具有更好的治疗效果。在不良反应方面, 均为药物的常见副作用, 且比较轻微, 组间比较并无差异, 提示观察组方法具有较高的安全性。这与文献[8, 10]的结果是一致的。

综上所述, 参芪温元汤联合小剂量优甲乐治疗脾肾阳虚型甲减具有较好的临床疗效, 显著改善了患者的临床症状和血清甲状腺激素水平, 提高了生活质量, 且具有较高的安全性, 优于单纯优甲乐治疗的临床效果, 这对于脾肾阳虚型甲减的临床治疗具有一定的借鉴意义和参考价值。

[参考文献]

- [1] 廖二元, 超楚生. 内分泌学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 693-706.
- [2] 夏淑艳. 延续护理干预对成人甲状腺功能减退症患者生活质量的影响[J]. 中国保健营养, 2016, 26(11): 378.
- [3] 刘祥秀, 孔德明, 代方, 等. 温补脾肾、益气活血法治疗甲状腺功能减退症的临床疗效观察[J]. 实用中西医结合临床, 2016, 16(8): 37-38.
- [4] 单忠艳. 《中国甲状腺疾病诊治指南》导读[J]. 中国实用内科杂志, 2008, 28(4): 260-261.
- [5] 国家中医药管理局. ZY/T001.1~001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 3.
- [6] 王艳, 杨维. 甲状腺功能减退症与骨代谢的相关性研究[J]. 河南医学研究, 2015, 24(8): 16-19.
- [7] 吕银娟, 张智华, 吴建红. 从四神丸探析脾阳根于肾阳[J]. 中医研究, 2012, 25(5): 10-12.
- [8] 张晓昀, 王旭玲, 王涛, 等. 益气健脾温阳补肾法对甲状腺功能减退症患者临床疗效的观察[C]//北京: 第五届全国中西医结合内分泌代谢病学术大会暨糖尿病论坛论文集. 2012: 587-590.
- [9] 梁钰彬, 赵培, 岳少乾, 等. 红参提取物对血管内皮细胞分泌的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(1): 42-44.
- [10] 马迪, 吴燕, 张芸, 等. 吴氏扶阳学术思想诊疗甲状腺功能减退症的理论探讨[J]. 世界中医药, 2016, 11(8): 1429-1432.

(责任编辑: 冯天保, 郑锋玲)