

## 当归六黄汤加减联合抗甲状腺药物治疗甲状腺功能亢进症的系统评价与Meta分析

李静文<sup>1</sup>, 汪栋材<sup>2</sup>, 吴海滨<sup>2</sup>, 林基伟<sup>2</sup>, 宋晓容<sup>2</sup>, 程波敏<sup>2</sup>

(1. 广州中医药大学第四临床医学院, 广东深圳 518033; 2. 深圳市中医院, 广东深圳 518033)

**摘要:**【目的】系统评价当归六黄汤加减联合抗甲状腺药物(ATD)口服治疗甲状腺功能亢进症(甲亢)的疗效及安全性。【方法】计算机检索中国知网(CNKI)、万方数据(Wanfang)、维普期刊论文检测系统(VIP)、中国生物医学数据库(CBM)、PubMed、Web of Science等数据库中有关当归六黄汤加减联合ATD(试验组)对比单用ATD(对照组)治疗甲亢的随机对照试验(RCT),按照Cochrane系统评价员手册偏倚风险评估方法对纳入文献进行偏倚风险的评估,提取相关数据,运用Review Manager 5.3软件进行Meta分析。【结果】最终纳入21项RCTs,涉及病例1937例。Meta分析结果显示,当归六黄汤加减联合ATD治疗甲亢的临床有效率[RR = 1.21, 95%CI (1.17, 1.26)]优于单用ATD治疗,在改善血清学指标游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)[SMD = -1.02, 95%CI(-1.62, -0.41)]、游离甲状腺素(FT4)[SMD = -1.69, 95%CI(-2.31, -1.07)]、促甲状腺激素(TSH)[SMD = 2.28, 95%CI(0.99, 3.57)]及降低不良反应发生率[RR = 0.29, 95%CI(0.19, 0.43)]方面也优于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。【结论】当归六黄汤加减联合ATD治疗甲亢具有较好的疗效与安全性,但因纳入文献质量偏低,仍需要高质量、多中心、大样本的研究进行进一步验证。

**关键词:** 甲状腺功能亢进症; 当归六黄汤; 抗甲状腺药物; 系统评价; Meta分析

**中图分类号:** R265; R581.1

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1007-3213(2021)02-0426-11

**DOI:** 10.13359/j.cnki.gzxbtc.2021.02.037

## Systematic Evaluation and Meta-Analysis of Modified *Danggui Liuhuang* Decoction Combined with Antithyroid Drugs in the Treatment of Hyperthyroidism

LI Jing-Wen<sup>1</sup>, WANG Dong-Cai<sup>2</sup>, WU Hai-Bin<sup>2</sup>, LIN Ji-Wei<sup>2</sup>,  
SONG Xiao-Rong<sup>2</sup>, CHENG Bo-Min<sup>2</sup>

(1. The Fourth Clinical Medical School of Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518033 Guangdong, China;

2. Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen 518033 Guangdong, China)

**Abstract: Objective** To systematically evaluate the clinical efficacy and safety of modified *Danggui Liuhuang* Decoction combined and antithyroid drugs for the treatment of hyperthyroidism. **Methods** We retrieved the primary databases of CNKI, Wanfang Data, VIP, CBM, PubMed, and Web of Science to collect the randomized controlled trials(RCTs) of modified *Danggui Liuhuang* Decoction combined with antithyroid drugs (trial group) vs antithyroid drugs(control group) for the treatment of hyperthyroidism. After screening the literature, we extracted the data, and assessed the risk bias of included studies according to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. And then the meta-analysis was performed by using Review Manager 5.3 software. **Results** A total of 21 RCTs were included in this study, involving 1 937 cases. The results of meta-analysis showed that modified *Danggui Liuhuang* Decoction combined with antithyroid drugs presented higher clinical effective rate than the antithyroid drugs alone for the treatment of hyperthyroidism[RR = 1.21, 95%CI (1.17, 1.26)], and was more effective on improving serum indicators of thyroid function parameters of free triiodothyronine (FT3) [SMD = -1.02,

收稿日期: 2020-03-30

作者简介: 李静文(1995-), 女, 硕士研究生; E-mail: 1586332237@qq.com

通讯作者: 汪栋材, 男, 医学博士, 主任医师, 教授; E-mail: 13823713909@163.com

基金项目: 深圳市卫生健康委员会医防融合中医药组项目(深卫健体改[2019]25号); 全国卫生产业企业管理协会治未病科研项目(编号: wskjcx009); 深圳市卫计委重点学科建设项目(编号: SZXJ2018007)

95%CI(-1.62, -0.41)], free thyroxine (FT4) [SMD = -1.69, 95%CI(-2.31, -1.07)] and thyroid stimulating hormone (TSH) [SMD = 2.28, 95%CI(0.99, 3.57)], and on decreasing the incidence of adverse reaction [RR=0.29, 95%CI(0.19, 0.43)], the differences being statistically significant ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** The modified *Danggui Liuhuang* Decoction combined with antithyroid drugs has good clinical efficacy and safety for the treatment of hyperthyroidism. However, for the quality of included trials was low in methodology, more clinical trials with high quality, large sample size and multiple centers are needed to verify the conclusion.

**Keywords:** hyperthyroidism; *Danggui Liuhuang* Decoction; antithyroid drugs; systematic evaluation; meta-analysis

甲状腺功能亢进症(简称甲亢)是指甲状腺持续合成和分泌过多甲状腺激素而引起的一种内分泌疾病,临床上常以代谢亢进和神经、循环、消化等系统兴奋性增高为主要表现,其病因主要为弥漫性甲状腺肿(Graves disease)。全球甲亢在碘摄入充足条件下发病率为0.2%~1.3%<sup>[1]</sup>,我国的一项甲亢流行病学调查研究显示总发病率为3%,其中男性为1.6%,女性为4.1%,并有逐年增长的趋势<sup>[2]</sup>。甲亢的治疗目前西医在临床上主要有抗甲状腺药物(antithyroid drugs, ATD)治疗、<sup>131</sup>I放射治疗及手术治疗<sup>[3]</sup>。因<sup>131</sup>I及手术治疗术后常易并发永久性甲减,故抗甲状腺药物治疗常成为首选。但口服抗甲状腺药物治疗亦有一定的弊端,其治疗疗程较长,停药后常易复发,患者在治疗过程中亦可能出现不良反应如白细胞下降、肝损伤等。甲亢可归属中医“瘰病”的范畴。近年来中医药治疗甲亢的报道较多,不仅疗效可,且相关不良反应较少。根据甲亢的临床表现,中医多将甲亢辨为阴虚火旺证,故临床医家常在西医常规治疗甲亢的方法之外,联合口服中药汤剂当归六黄汤以增加疗效,降低口服西药所产生的不良反应的发生。当归六黄汤出自金元间李东垣的《兰室秘藏》,有滋阴降火、固表止汗之功,名医祝谌予用此方治疗甲亢疗效甚佳。对于联合当归六黄汤口服是否可增加疗效、减少不良反应,临床上学者们多有研究,却仍缺少统一的系统性评价作为定论。本研究采用Meta分析方法系统性评价当归六黄汤加减联合ATD治疗甲亢的有效性及安全性,现将研究结果报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献纳入与排除标准 文献纳入标准如下:

(1)为当归六黄汤加减联合西医常规药物治疗甲状腺功能亢进症的随机对照试验(RCT),无论是否提及盲法;(2)纳入文献的研究对象为临床症状与检查均符合甲状腺功能亢进症诊断标准的患者,无年龄、性别、病程等限定;(3)对照组采用口服ATD治疗,试验组在口服ATD治疗的同时加用当归六黄汤加减口服治疗;(4)具有相应的观察指标。首要结局指标为中医证候积分、血清检验指标、临床有效率等;次要结局指标有不良反应等。

文献排除标准如下:(1)综述、个案报道、临床经验、动物实验、病例对照、重复发表的文献;(2)试验设计不符合规范,非随机对照,统计方法不正确者;(3)文献的研究对象合并其他疾病者,或甲亢危象患者等。

**1.2 检索策略** 检索中国知网(CNKI)、万方数据(Wanfang)、维普期刊论文检测系统(VIP)、中国生物医学数据库(CBM)、PubMed、Web of Science等数据库(检索时间截止至2020年3月)。中文检索词为“当归六黄汤”AND(“甲状腺功能亢进”OR“甲亢”OR“甲状腺功能亢进症”OR“甲状腺机能亢进症”OR“甲状腺机能亢进”OR“甲状腺亢进”OR“甲亢病”OR“Graves病”),英文检索词为“Modified *Danggui Liuhuang* Decoction”AND(“hyperthyroidism”OR“hyperthyroid”OR“Graves disease”OR“patients with hyperthyroidism”)。

**1.3 文献筛选及资料提取** 先由参与研究者阅读从各个数据库检索出的文献的标题、作者及摘要,剔除重复及明显不符合纳入标准的文献,如个案报道、作用分析、个人经验类等,再对初步得到的文献进行全文阅读以进行二次筛选,最终得到符合纳入标准的文献。提取文献中相关资料,包括题目、作者姓名、发表时间、样本量、

干预措施、疗程、疗效检验指标、不良反应等，并用Excel表格对资料数据进行汇总。

**1.4 文献偏倚风险及质量评估** 由两名评估者按照Cochrane干预措施系统评价手册偏倚评价标准，独立对纳入文献进行方法学质量评估，对有歧义者可进行讨论或邀请第三位评估者进行评价判定后解决。评估标准来自以下几个方面：①随机序列的产生；②分配隐藏；③盲法（分别对于受试者、实施者、结果评估者实施的盲法）；④结局数据的完整性；⑤选择报告研究结果；⑥其他偏倚。对各文献进行评估，以“high risk（高偏倚风险）”、“low risk（低偏倚风险）”、“unclear risk（偏倚风险不清楚）”对各文献判定结果进行标识。

**1.5 文献数据的统计分析** 文献资料数据采用Cochrane协助网提供的Review Manager 5.3软件进行分析。对于从文献提取的数据，二分类资料采用相对危险度(RR)进行分析，连续型数据采用标准化差值(SMD)进行分析，所有数据资料均采用95%的置信区间表示。对数据进行Q检验与I<sup>2</sup>检验，若 $P > 0.1$ ， $I^2 < 50\%$ ，则认为具有统计学同质性，采用固定效应模型进行评估；若 $P \leq 0.1$ ， $I^2 \geq 50\%$ ，考虑数据资料存在异质性，确定是否进行随机效应模型分析、亚组分析、敏感性分析或只进行描述性分析。根据Cochrane系统评价手册，对纳入文献采用漏斗图分析其发表偏倚。

## 2 结果

**2.1 文献检索结果** 初步检索出文献136篇，剔除重复文献92篇，根据纳入及排除标准，经过阅读文献标题、摘要、全文，剔除文献23篇，最终纳入文献21篇<sup>[4-24]</sup>。纳入文献均为中文文献，共纳入1937例患者，试验组974例，对照组963例。文献检索流程见图1。

**2.2 纳入文献的一般特征及质量评价** 最终纳入文献为21项RCT研究<sup>[4-24]</sup>。12项研究干预措施西医常规治疗为口服甲巯咪唑(MMI)，其中11项研究中初始剂量为30 mg/d，仅1项研究初始剂量为15 mg/d，这12项研究后期都是根据症状的改善情况调整至维持剂量为5~15 mg/d。8项研究为口服丙硫氧嘧啶(PTU)，其中有5项研究口服PTU的初始剂量为300 mg/d，1项研究初始剂量为200~300 mg/d，2项为200~600 mg/d，这8项研究后期均根据症状

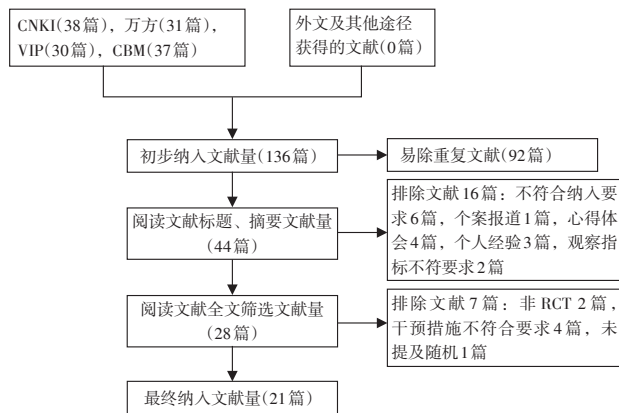


图1 当归六黄汤联合抗甲状腺药物(ATD)治疗甲状腺功能亢进症的文献筛选流程图

Figure 1 Flow chart for literature screening for the trials of modified *Danggui Liuhuang* Decoction combined with ATD in treating hyperthyroidism

的改善状况调整剂量维持在25~100 mg/d。1项研究西医常规疗法中未明确口服哪一种抗甲状腺药物(ATD)，ATD的初始剂量为甲巯咪唑30 mg/d或是丙硫氧嘧啶300 mg/d，后期维持剂量为甲巯咪唑5~15 mg/d或是丙硫氧嘧啶25~100 mg/d。试验组采用常规口服ATD联合当归六黄汤加减口服治疗，各研究中口服汤剂方药均为当归六黄汤加味，即在当归六黄汤组成成分基础上，根据患者个体症状酌加其他中药，如疼痛者加用乳香、没药，心悸善惊者加龙骨、牡蛎，食欲不振者加鸡内金、炒麦芽等，各研究干预时间、观察指标等见表1。

21项研究的随机方法中，有9项研究使用随机数字表法，1项使用SAS系统软件随机产生，8项仅提及随机，1项按入院顺序随机分配，余下2项使用半随机方法。按照Cochrane系统手册对其进行风险评定，采用随机数字表法及使用SAS系统软件法可判定为“Low risk”，仅提及随机未明示随机方法者判为“Unclear risk”，按入院顺序随机及其他方法者均为半随机，判为“High risk”；所有研究中，仅一项提及分配隐藏，使用不透光密封信封，判定为“Low risk”，其余判定为“Unclear risk”；盲法、其他偏倚来源方面均未提及，判定为“Unclear risk”；所有研究结局数据均完整，均判定为“Low risk”；在选择性报告结果上，1项研究缺少预先指定的主要指标，判定为“High risk”。纳入文献的偏倚风险评估结果见图2、图3。



表1 纳入的当归六黄汤加减联合抗甲状腺药物(ATD)治疗甲亢文献的一般特征  
Table 1 General data of the included trials of modified *Danggui Liuhuang* Decoction combined with ATD for treatment of hyperthyroidism

纳入文献	样本量 (T/C, 例)	干预措施		干预时间 (d)	观察指标
		试验组	对照组		
陈稣慧 2010 <sup>[4]</sup>	35/35	ATD联合当归六黄汤加减	MMI, 30 mg/d	60	①②③④
芦文芳 2018 <sup>[5]</sup>	30/30	ATD联合当归六黄汤加减	PTU, 300 mg/d	60	①②
王建 2011 <sup>[6]</sup>	43/42	ATD联合当归六黄汤加减	PTU, 200 ~ 600 mg/d,	60	①②③
单留峰 2016 <sup>[7]</sup>	42/40	ATD联合当归六黄汤加减	MMI, 30 mg/d	60	①②④⑤
李宁 2016 <sup>[8]</sup>	70/70	ATD联合当归六黄汤加减	MMI, 30 mg/d	60	①②③④
王正 2019 <sup>[9]</sup>	80/80	ATD联合当归六黄汤加减	MMI, 30 mg/d	60	①②③
代伟 2019 <sup>[10]</sup>	46/46	ATD联合当归六黄汤加减	MMI, 30 mg/d	60	①②③④
周慧萍 2018 <sup>[11]</sup>	30/30	ATD联合当归六黄汤加减	PTU, 300 mg/d	60	①②③④
冯妞妞 2018 <sup>[12]</sup>	43/43	ATD联合当归六黄汤加减	MMI, 30 mg/d	60	①②③④
王碧泉 2016 <sup>[13]</sup>	64/64	ATD联合当归六黄汤加减	MMI, 30 mg/d	56	①②③④
孙扶 2019 <sup>[14]</sup>	56/56	ATD联合当归六黄汤加减	PTU, 300 mg/d	30	①②
李敏 2012 <sup>[15]</sup>	40/40	ATD联合当归六黄汤加减	PTU, 200 ~ 600 mg/d	60	①
吴昌安 2010 <sup>[16]</sup>	36/28	ATD联合当归六黄汤加减	PTU 300 mg/d或MMI 30 mg/d	60	①⑤
张鹏凯 2019 <sup>[17]</sup>	60/60	ATD联合当归六黄汤加减	MMI, 15 mg/d	60	①②④
李从阳 2007 <sup>[18]</sup>	40/40	ATD联合当归六黄汤加减	MMI, 30 mg/d	60	①②
赵震亚 2013 <sup>[19]</sup>	40/40	ATD联合当归六黄汤加减	MMI, 30 mg/d	120	①④
王怡萍 2018 <sup>[20]</sup>	55/55	ATD联合当归六黄汤加减	MMI, 30 mg/d	60	①③
李志悦 2017 <sup>[21]</sup>	50/50	ATD联合当归六黄汤加减	PTU, 300 mg/d	56	①②③④
张晓枝 2010 <sup>[22]</sup>	20/20	ATD联合当归六黄汤加减	PTU, 200 ~ 300 mg/d	60	①②
张良军 2011 <sup>[23]</sup>	34/34	ATD联合当归六黄汤加减	PTU, 300 mg/d	60	①②
陈岩 2008 <sup>[24]</sup>	60/60	ATD联合当归六黄汤加减	MMI, 30 mg/d	60	①②

T: 治疗组; C: 对照组。ATD: 抗甲状腺药物; MMI: 甲巯咪唑; PTU: 丙硫氧嘧啶。①: 临床有效率; ②: 血清检验指标; ③: 中医证候评分; ④: 不良反应; ⑤: 复发

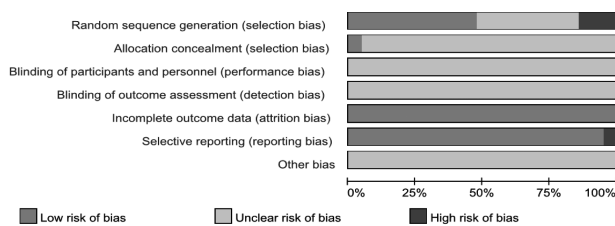


图2 当归六黄汤加减联合抗甲状腺药物(ATD)治疗甲亢文献的总体偏倚风险评估结果

Figure 2 Results for the risk of bias assessment of the overall included trials of modified *Danggui Liuhuang* Decoction combined with ATD for treatment of hyperthyroidism

## 2.3 Meta分析结果

2.3.1 临床有效率 纳入的所有研究均观察了临床有效率。研究中疗效判断标准分级为治愈、有效、无效或者治愈、有效、显效、无效。无效的

判断标准一致, 为经治疗后临床症状、激素水平未见明显改变或有加重; 临床有效率 = (总例数 - 无效例数) / 总例数 × 100%。异质性检验结果为  $P = 0.69$ , 且  $I^2 = 0\%$ , 暂不支持异质性的存在, 采用固定效应模型分析。分析结果显示当归六黄汤加减联合口服ATD的疗效显著优于单独口服抗甲状腺药物 [RR = 1.21, 95%CI(1.17, 1.26)], 差异有统计学意义 ( $P < 0.000 01$ ), 见图4。

将纳入研究按干预措施中的西医口服抗甲状腺药物分类, 剔除1项未明确所用药的研究, 结果发现两个亚组均显示联合当归六黄汤加减用药总有效率更高, 口服西药为甲巯咪唑(MMI)的相关研究的分析结果为 [RR = 1.19, 95%CI(1.14, 1.25)], 口服西药为丙硫氧嘧啶(PTU)的相关研究的分析结果为 [RR = 1.27, 95%CI(1.18, 1.37)], 见图5。亚组间差异  $P = 0.19$ ,  $I^2 = 43\%$ , 亚组间差异无统计

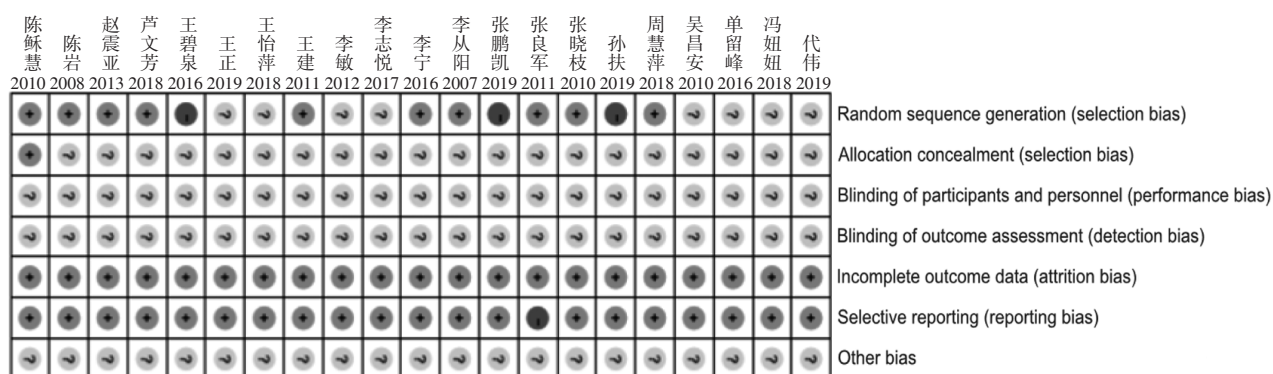


图3 当归六黄汤加减联合抗甲状腺药物(ATD)治疗甲亢的各纳入文献的偏倚风险评估结果

Figure 3 Results for the risk of bias assessment of each included trials of modified *Danggui Liuhuang* Decoction combined with ATD for treatment of hyperthyroidism

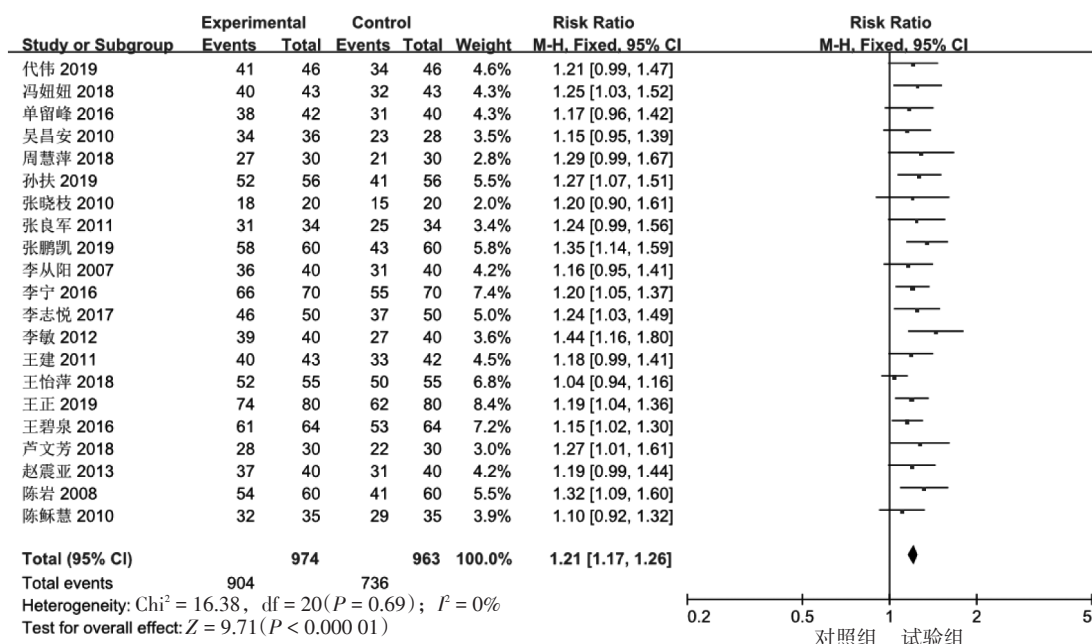


图4 当归六黄汤加减联合抗甲状腺药物(ATD)治疗甲亢临床有效率的Meta分析

Figure 4 Meta-analysis results for the clinical efficacy of modified *Danggui Liuhuang* Decoction combined with ATD for treatment of hyperthyroidism

学意义,提示研究间具有同质性。

2.3.2 血清检验指标 评估甲状腺功能的血清检验指标包括促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、总三碘甲状腺原氨酸(TT3)、总甲状腺素(TT4),鉴于FT3、FT4可不受甲状腺球蛋白影响,相较于TT3、TT4更能直接反映甲状腺的功能状态,故临床上多检验FT3、FT4、TSH水平。本Meta分析中观察了血清检验指标的有17个RCT,其中检验FT3、FT4的各16个RCT,检验TSH的有13个RCT,鉴于无法明确各个研究检验指标方法,故本研究对血清检验指标选择标准化差值(SMD)进行分析。

2.3.2.1 游离三碘甲状腺原氨酸(FT3) 共有16个RCT观察了FT3,涉及病例1443例。异质性检验结果显示研究间存在异质性( $P < 0.00001$ ,  $I^2 = 96\%$ ),采用随机效应模型进行分析。分析结果显示试验组降低FT3的疗效优于对照组[SMD = -1.02, 95%CI(-1.62, -0.41)],两组比较差异有统计学意义( $P = 0.001$ )。因 $I^2 = 96\%$ ,提示纳入的研究数据异质性高,对纳入数据按照ATD药物用药为甲硫咪唑(MMI)或丙硫氧嘧啶(PTU)进行亚组分析,亚组差异性显示 $I^2 = 0$ ,  $P = 0.75$ ,提示亚组间差异无统计学意义。分析结果见图6。

纳入的16个RCT中,对照组干预措施为甲硫

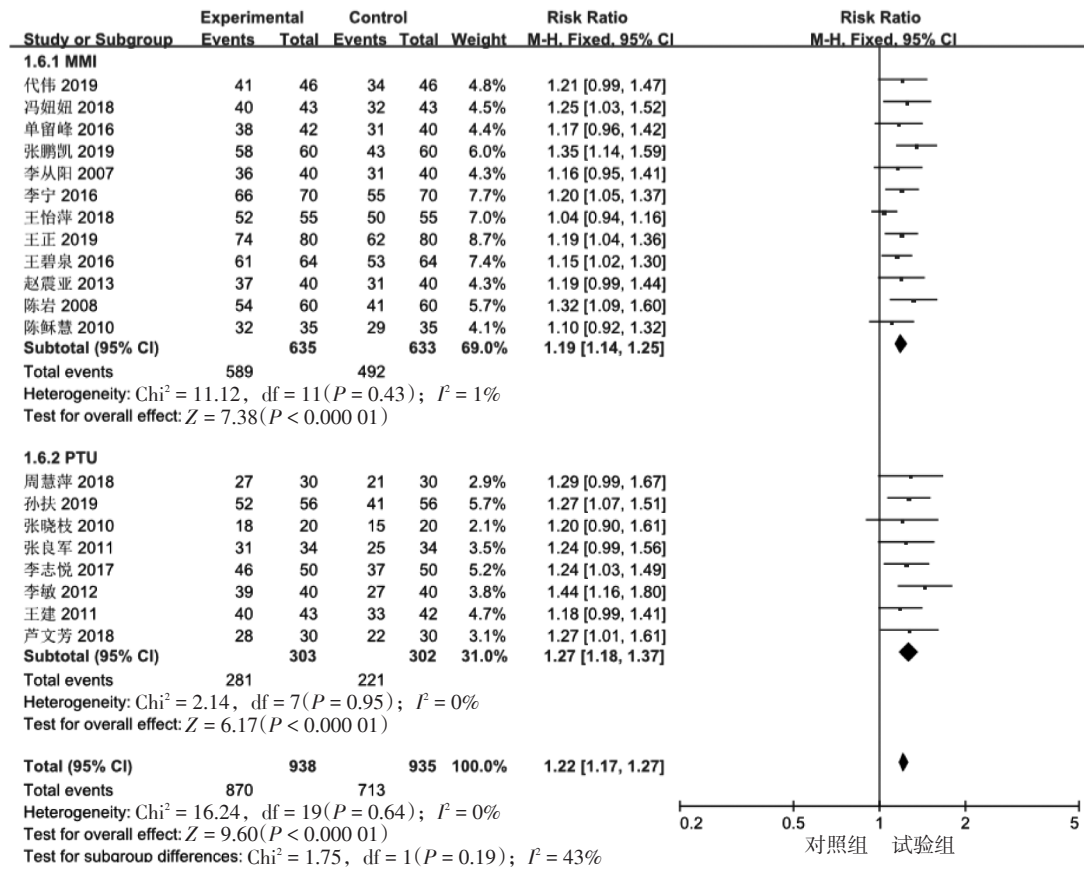


图5 当归六黄汤加减联合抗甲状腺药物(ATD)治疗甲亢临床有效率亚组分析

Figure 5 Forest plot of subgroup analysis results for the clinical efficacy of modified *Danggui Liu Huang* Decoction combined with ATD for treatment of hyperthyroidism

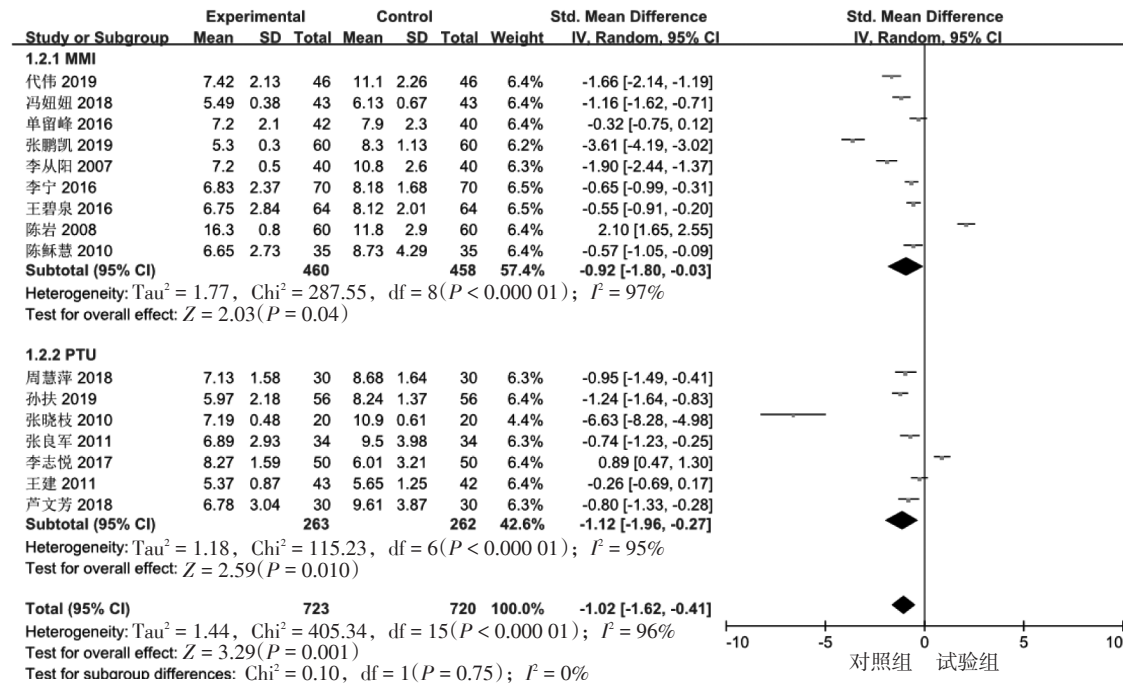


图6 当归六黄汤加减联合抗甲状腺药物(ATD)改善甲亢患者FT3指标的Meta分析

Figure 6 Meta-analysis results for the improvement of FT3 of hyperthyroidism patients treated by modified *Danggui Liu Huang* Decoction combined with ATD

咪唑(MMI)者中,有1项研究初始剂量为每天15 mg,其余为每天30 mg;干预措施为丙硫氧嘧啶(PTU)口服者中,有2项研究初始剂量为每天200~600 mg,其余为300 mg。病程方面,纳入的研究有1项为1个月,其余为2个月,剔除这4项干预措施及病程有偏差的研究,分析结果仍提示

试验组联合用药的降低FT3效果较单一口服ATD的对照组更好,但异质性仍高,结果见图7。最后对纳入研究的数据逐一剔除以进行敏感性分析,发现异质性等未见明显改变,提示结果较为稳健及可靠。

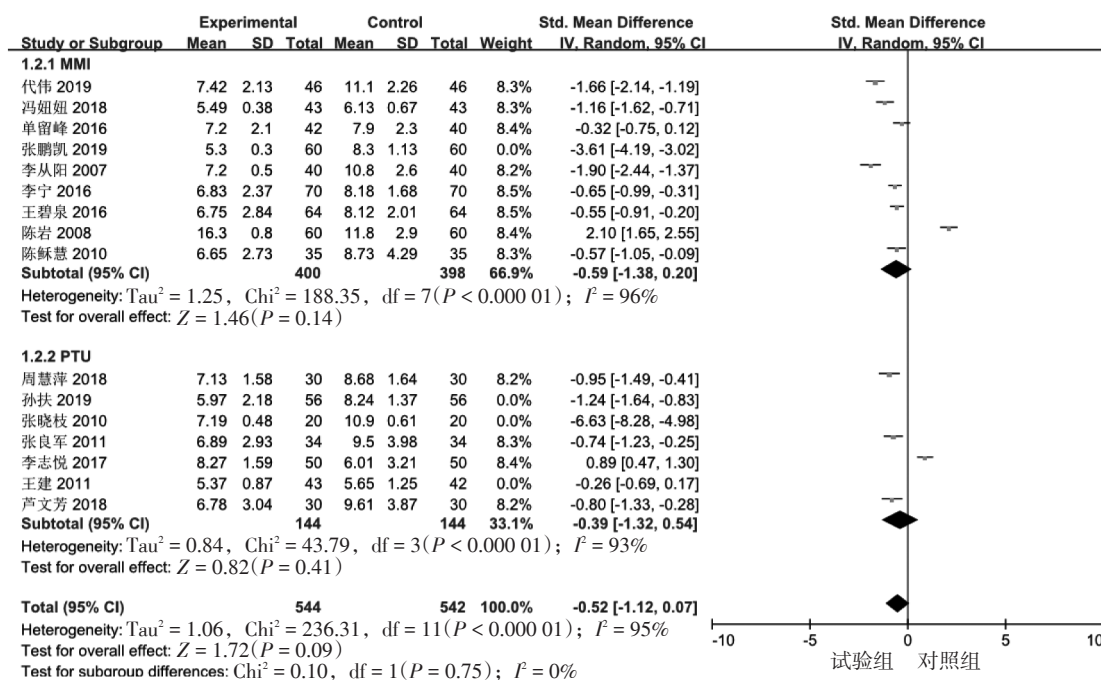


图7 剔除有偏差的研究后的当归六黄汤加减联合抗甲状腺药物(ATD)改善甲亢患者FT3指标的Meta分析

Figure 7 Meta-analysis results for the improvement of FT3 of hyperthyroidism patients treated by modified *Danggui Liuhuang* Decoction combined with ATD after excluding the trials with difference in the dosage and course of treatment

2.3.2.2 游离甲状腺素(FT4) 共有16个RCT观察了FT4,涉及病例1443例。异质性检验显示研究间存在异质性( $P < 0.000 01$ ,  $I^2 = 96%$ ),故采用随机效应模型进行分析。分析结果显示试验组降低FT4的疗效优于对照组[SMD = -1.69, 95%CI (-2.31, -1.07)],两组比较差异有统计学意义( $P < 0.000 01$ )。因 $I^2 = 96%$ ,提示纳入的研究数据异质性高,对纳入数据按照ATD药物用药为甲硫咪唑(MMI)或丙硫氧嘧啶(PTU)进行亚组分析,亚组差异性分析结果为 $I^2 = 64.2%$ , $P = 0.09$ ,提示亚组间存在差异。分析结果见图8。按2.3.2.1项下方法,根据纳入研究的干预措施、病程差异剔除相关研究,结果见图9。亚组间异质性降低,亚组间差异无统计学意义,提示干预措施中ATD药物类型不同、ATD药物剂量不同及观察病程不同均可能为异质性来源,但各亚组及总体的异质性仍

高。最后对各研究数据逐一剔除排查,异质性等仍无明显改变,提示结果较为稳健及可靠。

2.3.2.3 促甲状腺激素(TSH) 共有13个RCT观察了TSH,涉及病例1243例。异质性检验显示研究间存在异质性( $P < 0.000 01$ ,  $I^2 = 98%$ ),故采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示试验组促进TSH恢复的效果优于对照组[SMD = 2.28, 95%CI(0.99, 3.57)],两组比较差异有统计学意义( $P = 0.000 5$ )。 $I^2 = 98%$ ,提示异质性高,对纳入数据按照ATD药物用药为甲硫咪唑(MMI)或丙硫氧嘧啶(PTU)进行亚组分析,亚组间 $I^2 = 92.5%$ , $P = 0.000 3$ ,亚组间差异有统计学意义,提示研究中药物类型不同对TSH的影响较大,可能为异质性来源之一。结果见图10。剔除干预措施中ATD药物剂量及病程有偏差的2项研究后 $I^2$ 仍大于90%,提示异质性仍高,分析结果见图11。对各项研究



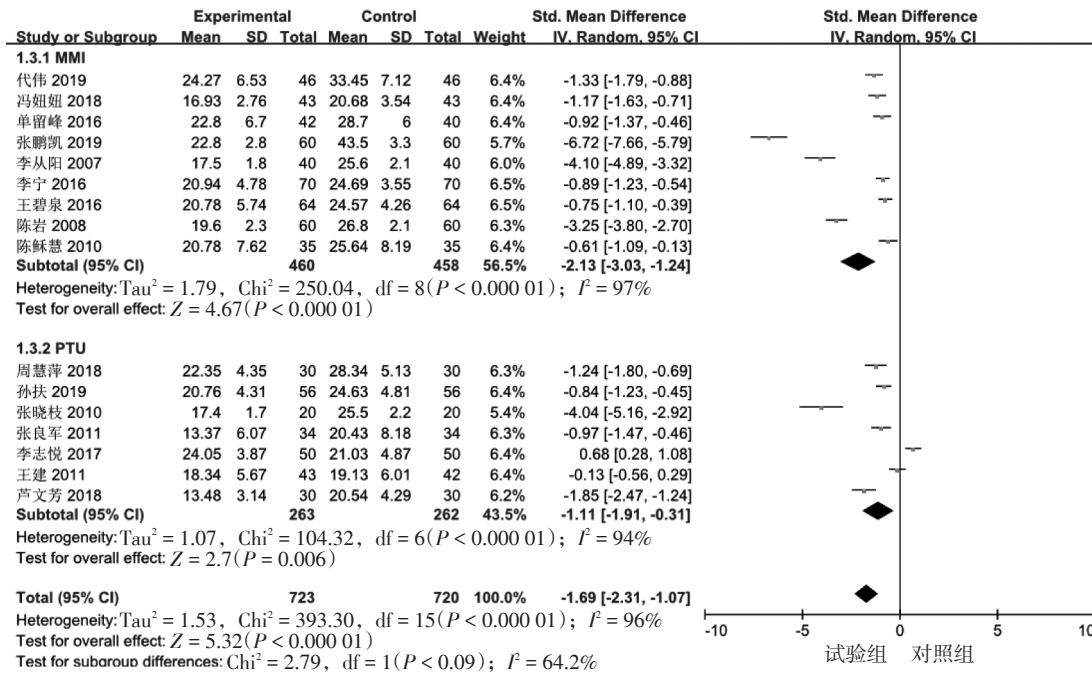


图8 当归六黄汤加减联合抗甲状腺药物(ATD)改善甲亢患者FT4指标的Meta分析

Figure 8 Meta-analysis results for the improvement of FT4 of hyperthyroidism patients treated by modified *Danggui Liuhuang* Decoction combined with ATD

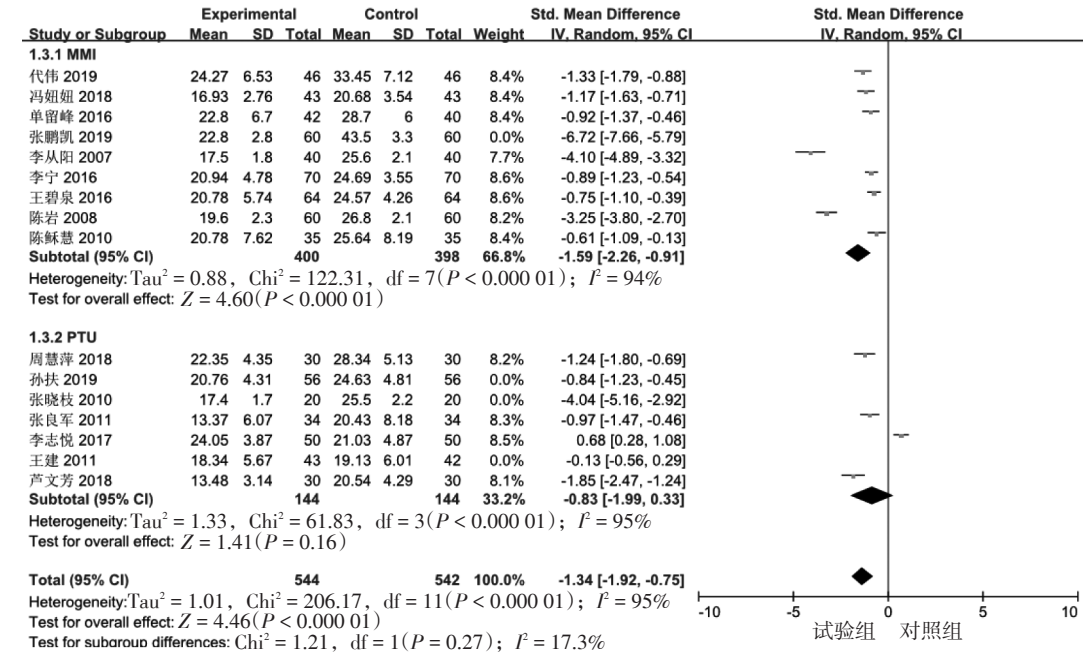


图9 剔除有偏差的研究后的当归六黄汤加减联合抗甲状腺药物(ATD)改善甲亢患者FT4指标的Meta分析

Figure 9 Meta-analysis results for the improvement of FT4 of hyperthyroidism patients treated by modified *Danggui Liuhuang* Decoction combined with ATD after excluding the trials with difference in the dosage and course of treatment

分别逐一剔除排查进行敏感性分析, 结果仍无明显改变, 提示结果较为稳健及可靠。

2.3.3 不良反应发生率 有10项RCT的结局指标提及不良反应率, 异质性检验显示无明显异质性

( $P = 0.59$ ,  $I^2 = 0%$ ), 采用固定效应模型分析, 结果显示试验组比对照组的不良反应率低, 差异有统计学意义[RR=0.29, 95% CI (0.19, 0.43),  $P < 0.00001$ ], 见图12。



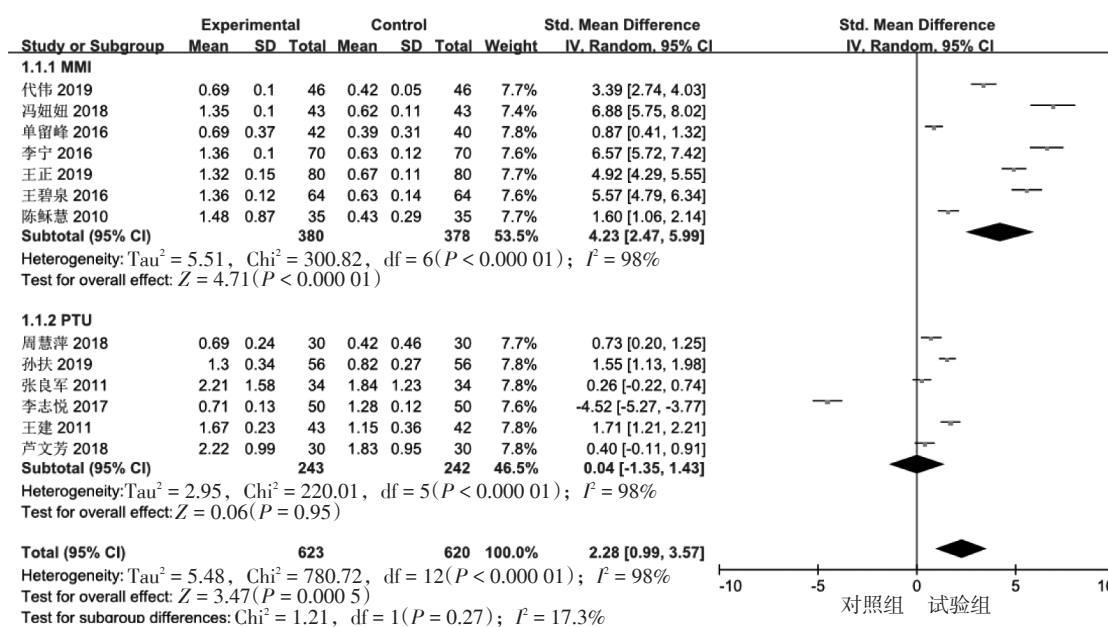


图 10 当归六黄汤加减联合抗甲状腺药物(ATD)改善甲亢患者TSH指标的Meta分析

Figure 10 Meta-analysis results for the improvement of TSH of hyperthyroidism patients treated by modified *Danggui Liuhuang* Decoction combined with ATD

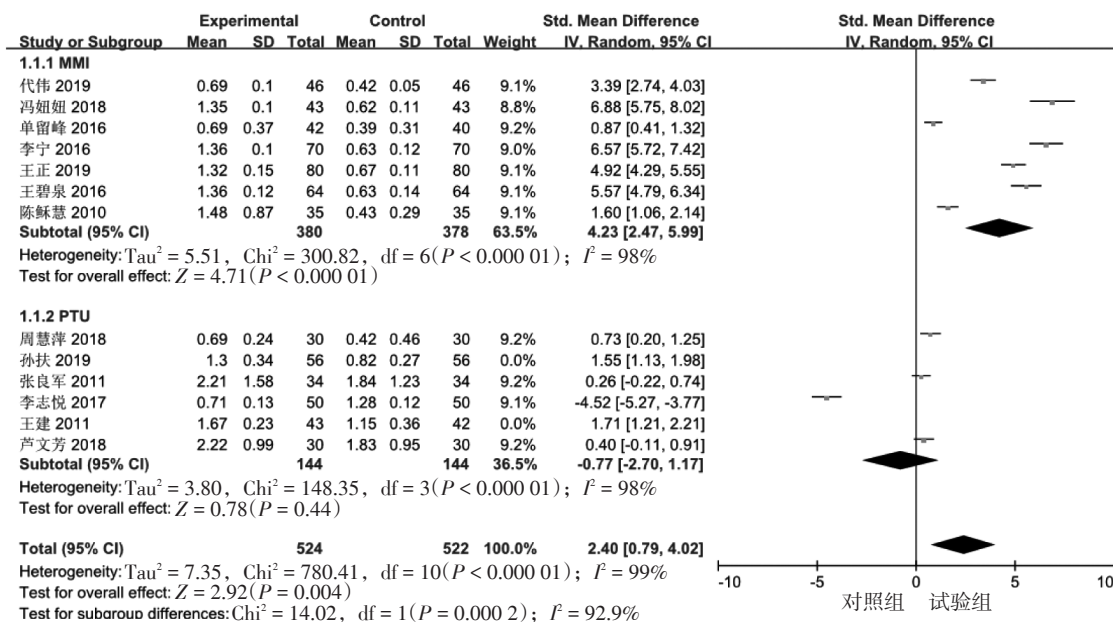


图 11 剔除有偏差的研究后的当归六黄汤加减联合抗甲状腺药物(ATD)改善甲亢患者TSH指标的Meta分析

Figure 11 Meta-analysis results for the improvement of TSH of hyperthyroidism patients treated by modified *Danggui Liuhuang* Decoction combined with ATD after excluding the trials with difference in the dosage and course of treatment

2.3.4 复发率 所有纳入研究中仅2项研究提及复发,其中1项研究未提供明确数据,故无法对其进行Meta分析以了解复发率状况。

2.4 发表偏倚 以RR值为横坐标,RR值的对数

标准误SE(log[RR])为纵坐标,对纳入的21项RCT研究的总有效率进行发表偏倚漏斗图分析,结果见图13。图形显示不对称分布,提示存在发表偏倚。

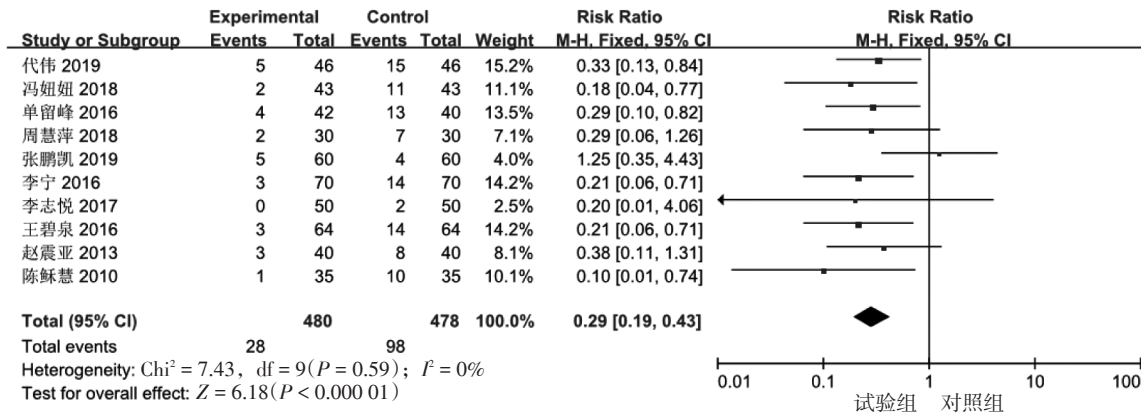


图 12 当归六黄汤加减联合抗甲状腺药物(ATD)治疗甲亢不良反应率的Meta分析

Figure 12 Meta-analysis results for adverse reaction rate of modified *Danggui Liuhuang* Decoction combined with ATD for the treatment of hyperthyroidism

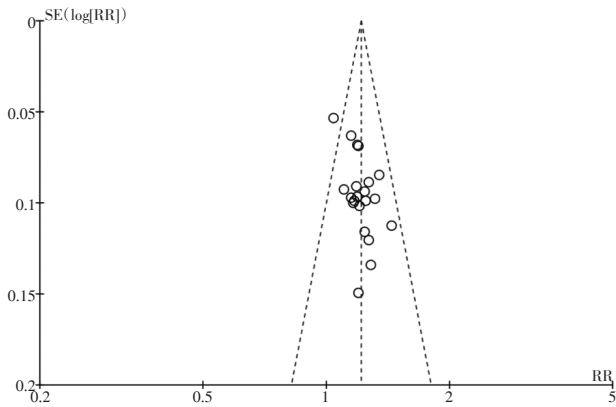


图 13 当归六黄汤加减联合抗甲状腺药物(ATD)治疗甲亢发表偏倚漏斗图

Figure 13 Funnel plot of the publication bias analysis results for trials of modified *Danggui Liuhuang* Decoction combined with ATD in treating hyperthyroidism

### 3 讨论

近年来随着工作与社会生活等压力的增加,甲状腺功能亢进症(甲亢)的发病率逐年上升。西医目前治疗甲亢的方法相对成熟,但不良反应较明显,中医药治疗甲亢疗效可,不良反应较少,但常显效慢,故中西医结合治疗甲亢有望能缩短病程、提高疗效,并能改善西药的不良反应,减少复发的状况。本研究通过Meta分析探究当归六黄汤加减联合西医抗甲状腺药物(ATD)治疗甲亢的疗效与安全性。分析结果显示,当归六黄汤加减联合ATD治疗甲亢的临床有效率优于单用ATD治疗,在改善血清学指标TSH、FT3、FT4方面及降低不良反应发生率方面也较有优势,提示口服ATD联合当归六黄汤加减治疗甲亢具有较好的疗

效与安全性。

本研究显示目前有关当归六黄汤加减联合西药ATD治疗甲亢的研究仍存在不足,主要表现为:①纳入文献的方法学质量普遍偏低,纳入的8项研究未明确随机方法,分组方式各研究亦未明示,所有研究普遍未提及“分配隐藏”及“盲法”,从而导致偏倚风险增加;②干预措施中,中药运用当归六黄汤加减无法保证药物种类、剂量相同;另外,对照组具体用药亦不相同,故存在临床异质性;③纳入文献均为中文文献,且研究结果均为阳性结果,存在发表偏倚,故而需要对“灰色文献”进一步地挖掘;④纳入的研究均未明示实施研究之前是否进行样本量的估算;⑤均未提及失访或退出者的情况,且纳入的研究中大部分缺少对患者后期长期的随访,暂无法了解当归六黄汤加减联合ATD治疗甲亢在复发率上是否具有确切优势。

综上所述,当归六黄汤加减联合ATD治疗甲亢较单用ATD治疗在疗效与安全性方面更有优势。但鉴于纳入研究的质量不高,影响了研究结果的准确性与可靠性,故本研究的结论仍需设计规范的、大样本、多中心、随机对照试验以进一步验证。

### 参考文献:

[1] TAYLOR PN, ALBRECHT D, SCHOLZ A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(5): 301-316.

[2] 彭力科. 甲状腺功能亢进症流行病学特征研究进展[J]. *中国校*

- 医, 2015, 29(11): 867+870.
- [3] 连小兰. 抗甲状腺药物治疗的利与弊[J]. 药品评价, 2014, 11(3): 22-25.
- [4] 陈稣慧. 当归六黄汤辅助治疗甲状腺机能亢进症的临床研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2010.
- [5] 芦文芳. 当归六黄汤联合丙基硫氧嘧啶治疗阴虚火旺型甲亢30例[J]. 中国民族民间医药, 2018, 27(9): 83-84.
- [6] 王建, 刘娜. 当归六黄汤加减联合丙硫氧嘧啶治疗 Graves 病的疗效观察[J]. 航空航天医学杂志, 2011, 22(3): 257-258, 261.
- [7] 单留峰, 郭丽芳. 中西医结合治疗甲状腺功能亢进42例[J]. 河南中医, 2016, 36(4): 641-642.
- [8] 李宁, 李新民, 邵雷, 等. 中西医结合治疗对甲状腺功能亢进症的疗效及安全性研究[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(8): 1684-1687.
- [9] 王正. 加味当归六黄汤联合甲巯咪唑治疗甲状腺功能亢进症阴虚火旺型疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2019, 35(8): 989-990.
- [10] 代伟. 加味当归六黄汤联合甲巯咪唑片治疗阴虚火旺型甲状腺功能亢进症的疗效及安全性[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(3): 274-276, 283.
- [11] 周慧萍, 余泳, 杨杏华. 加味当归六黄汤联合 PTU 治疗阴虚火旺型甲亢的疗效分析[J]. 实用中西医结合临床, 2018, 18(5): 142-143.
- [12] 冯妞妞, 李妍妍. 加味当归六黄汤合甲巯咪唑片治疗阴虚火旺型甲状腺功能亢进症疗效观察[J]. 实用中西医结合临床, 2018, 18(7): 131-132.
- [13] 王碧泉, 刘晓东. 当归六黄汤治疗阴虚火旺型甲状腺功能亢进症的疗效及安全性研究[J]. 中国社区医师, 2016, 32(20): 83-84, 86.
- [14] 孙扶, 阮志华. 当归六黄汤治疗阴虚火旺型甲亢的疗效分析[J]. 实用中医内科杂志, 2019, 33(10): 27-29.
- [15] 李敏. 当归六黄汤治疗甲亢的临床观察[J]. 中国医药指南, 2012, 10(32): 261-262.
- [16] 吴昌安. 当归六黄汤联合西医常规疗法治甲状腺功能亢进症36例[J]. 江西中医药, 2010, 41(6): 44-45.
- [17] 张鹏凯. 当归六黄汤联合甲巯咪唑治疗甲状腺功能亢进的效果观察[J]. 中国疗养医学, 2019, 28(4): 438-440.
- [18] 李从阳. 当归六黄汤加他巴唑治疗甲状腺功能亢进症疗效观察[J]. 海南医学, 2007, 18(9): 68-69.
- [19] 赵震亚. 当归六黄汤加他巴唑治疗甲状腺功能亢进症的临床疗效观察[J]. 河北联合大学学报(医学版), 2013, 15(1): 66-67.
- [20] 王怡萍. 当归六黄汤加减治疗阴虚火旺型甲状腺功能亢进症疗效观察[J]. 基层医学论坛, 2018, 22(29): 4170-4171.
- [21] 李志悦, 刘香春, 蒲蔚荣, 等. 当归六黄汤加减方治疗阴虚火旺型甲亢疗效观察[J]. 陕西中医, 2017, 38(7): 914-915.
- [22] 张晓枝. 当归六黄汤加丙基硫氧嘧啶治疗甲状腺功能亢进症疗效观察[J]. 实用中医内科杂志, 2010, 24(6): 73-74.
- [23] 张良军. 当归六黄汤加丙基硫氧嘧啶治疗甲状腺功能亢进症的临床研究[J]. 中国医药指南, 2011, 9(16): 142-143.
- [24] 陈岩. 中西医结合治疗甲状腺功能亢进症的临床分析[J]. 海南医学院学报, 2008(6): 680-681, 684.

【责任编辑：贺小英】