

温阳疏肝化痰法治疗桥本甲减合并抑郁状态的临床研究

付仁婷¹, 季兵², 张琪¹, 郑舒宁¹, 杜顺棠¹

(1. 广州中医药大学, 广东广州 510006; 2. 广东祈福医院, 广东广州 511495)

摘要:【目的】观察温阳疏肝化痰法中药联合左甲状腺素钠片治疗桥本甲状腺炎伴甲状腺功能减退(简称桥本甲减)合并抑郁状态的临床疗效。【方法】将60例阳虚肝郁痰浊型桥本甲减合并抑郁状态患者随机分为治疗组和对照组, 每组各30例。对照组给予常规左甲状腺素钠片治疗, 治疗组在常规左甲状腺素钠片治疗的基础上, 给予加服温阳疏肝化痰法中药治疗, 4周为1个疗程, 连续治疗3个疗程。观察2组患者治疗前后血清促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、甲状腺球蛋白抗体(TGAb)和甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)水平及汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分的变化情况, 并评价2组患者的中医证候疗效和安全性。【结果】(1)治疗12周后, 治疗组的总有效率为93.3%(28/30), 对照组为46.7%(14/30), 治疗组的中医证候疗效明显优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。(2)治疗后, 2组患者血清FT3、FT4、TSH及TGAb、TPOAb水平均较治疗前明显改善($P < 0.05$), 且治疗组对血清FT3、FT4、TSH及TGAb、TPOAb水平的改善作用均明显优于对照组($P < 0.05$)。(3)治疗后, 2组患者的HAMD评分较治疗前明显降低($P < 0.05$), 且治疗组对HAMD评分的降低作用明显优于对照组($P < 0.05$)。(4)试验过程中, 2组患者均未出现与治疗药物有关的过敏现象及其他严重不适症状, 并且2组患者的血、尿、大便常规和肝、肾功能等安全性指标均无异常改变。【结论】温阳疏肝化痰法中药联合左甲状腺素钠片治疗阳虚肝郁痰浊型桥本甲减合并抑郁状态患者具有较好的疗效, 其疗效优于单用左甲状腺素钠片治疗。

关键词: 温阳疏肝化痰法; 左甲状腺素钠片; 桥本甲状腺炎伴甲状腺功能减退; 抑郁状态; 阳虚肝郁痰浊型

中图分类号: R259.812

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)05-0895-05

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbcm.2021.05.007

Clinical Study on Treatment of Hashimoto's Thyroiditis Induced Hypothyroidism Complicated with Depressive Disorder by Therapy of Warming Yang, Soothing Liver and Resolving Phlegm

FU Ren-Ting¹, JI Bing², ZHANG Qi¹, ZHENG Shu-Ning¹, DU Shun-Tang¹

(1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006 Guangdong, China; 2. Guangdong Clifford Hospital, Guangzhou 511495 Guangdong, China)

Abstract: Objective To observe the clinical effect of the therapy of warming yang, soothing liver and resolving phlegm combined with Levothyroxine Sodium Tablets in the treatment of Hashimoto's thyroiditis induced hypothyroidism (abbreviated as Hashimoto hypothyroidism) complicated with depressive disorder. **Methods** Sixty cases of Hashimoto hypothyroidism complicated with depressive disorder differentiated as the syndrome of yang deficiency with liver depression and phlegm turbidity were randomly divided into treatment group and control group, 30 cases in each group. The control group was treated with Levothyroxine Sodium Tablets, while the treatment group was treated with Levothyroxine Sodium Tablets plus Chinese medicine decoction with the actions of warming yang, soothing liver and resolving phlegm. Four weeks constituted one course of treatment, and the treatment for the two groups lasted for 3 courses. Before and after treatment, the changes of serum levels of thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), thyroglobulin antibody (TGAb), and thyroid peroxidase antibody (TPOAb) as well as the scores of Hamilton Depression Scale (HAMD) were observed in the two groups. After treatment, the efficacy for traditional Chinese medicine (TCM) syndrome and

收稿日期: 2020-08-01

作者简介: 付仁婷(1995-), 女, 硕士研究生; E-mail: 596115213@qq.com

通讯作者: 季兵, 男, 主任中医师, 硕士研究生导师; E-mail: kaofuman@126.com

the clinical safety in the two groups were also evaluated. **Results** (1) After treatment for 12 weeks, the total effective rate of the treatment group was 93.3% (28/30), and that of the control group was 46.7% (14/30). The efficacy for TCM syndrome in the treatment group was superior to than that in the control group ($P < 0.05$). (2) After treatment, serum FT3, FT4 and TSH levels, and TGAb and TPOAb titers in the two groups were significantly improved ($P < 0.05$ in comparison with those before treatment), and the improvement effect on serum FT3, FT4 and TSH levels as well as TGAb and TPOAb titers in the treatment group was superior to than that in the control group ($P < 0.05$). (3) After treatment, the HAMD scores in the two groups were significantly decreased ($P < 0.05$ in comparison with those before treatment), and the decrease of HAMD scores in the treatment group was superior to than that in the control group ($P < 0.05$). (4) During the trial, no allergic reaction or severe discomfort associated with the medicine was found in the two groups, no abnormal changes were found in the safety indicators of the routine test for blood, urine, stool or hepatic and renal function indexes of the two groups either. **Conclusion** Chinese medicine of warming yang, soothing liver and resolving phlegm combined with Levothyroxine Sodium Tablets exerts certain effect for the treatment of Hashimoto's thyroiditis induced hypothyroidism (abbreviated as Hashimoto hypothyroidism) complicated with depressive disorder, and the combined therapy is more effective than Levothyroxine Sodium Tablets alone.

Keywords: therapy of warming yang, soothing liver and resolving phlegm; Levothyroxine Sodium Tablets; Hashimoto's thyroiditis induced hypothyroidism; depressive disorder; syndrome of yang deficiency with liver depression and phlegm turbidity

桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis, HT)是一种临床上常见的甲状腺自身免疫性疾病,本病常伴有高滴度的甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)和甲状腺球蛋白抗体(TGAb)。其患病率逐年增多,女性发病率是男性的5倍左右^[1]。该病起病隐匿,病程较长,随着自身免疫性炎症的破坏,桥本甲状腺炎患者中约30%以上出现甲状腺功能减退(hypothyroidism)^[1]。这类桥本甲状腺炎伴甲状腺功能减退(简称桥本甲减)患者多伴有情绪抑郁状态,给患者带来较大的精神压力和经济负担。目前,临床上西医对该病治疗方法是甲状腺激素替代疗法联合抗抑郁药物治疗,抗抑郁药物不良反应较多,且患者对抗抑郁药物具有抵触情绪。中医药在缓解该病的临床症状上具有独特优势,为治疗桥本甲减合并抑郁状态提供了新的途径^[2-3]。本研究旨在探讨温阳疏肝化痰法中药治疗桥本甲减合并抑郁状态的临床疗效,现将研究结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象及分组 选取2018年12月~2020年1月在广东祈福医院内分泌科门诊及住院部就诊的

阳虚肝郁痰浊型桥本甲减合并抑郁状态的患者,共60例。采用随机数字表将患者随机分为治疗组和对照组,每组各30例。本研究经广东祈福医院伦理委员会同意,并且所有纳入研究的患者均已签署相关的知情同意书。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照中华医学会内分泌学会编写的《中国甲状腺疾病诊治指南》^[4]制定,符合桥本甲减的临床症状和体征,实验室检查发现甲状腺球蛋白抗体(TGAb)和甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)阳性,血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)浓度低下,促甲状腺激素(TSH)浓度升高。桥本甲减抑郁状态诊断标准参照汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分(2017年版)。总分 < 7 分为正常;总分在 $7 \sim 17$ 分为可能有抑郁症;总分在 $17 \sim 24$ 分为肯定有抑郁症;总分 > 24 分为严重抑郁症。

1.2.2 中医诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5],结合临床辨证属阳虚肝郁痰浊型。主症:颈前瘰疬,情志抑郁,倦怠乏力;次症:畏寒肢冷,食少纳呆,脘胁胀痛;舌脉:舌质淡,舌体胖大,边有齿痕,苔薄白,脉弦滑

或沉弦。具备主症2项、次症2项及以上者,结合舌苔、脉象即可诊断。

1.3 纳入及排除标准

1.3.1 纳入标准 ①符合桥本甲减的西医诊断标准,7分<HAMD评分<30分,且中医辨证为阳虚肝郁痰浊型;②年龄在18~60岁之间,有独立的行动能力;③无合并严重的心脑血管、肝肾系统和造血系统疾病;④愿意参加本研究并签署知情同意书的患者。

1.3.2 排除标准 ①不符合纳入标准的患者;②妊娠期或哺乳期妇女;③存在研究药物使用禁忌症的患者;④过敏体质及对多种药物过敏的患者;⑤依从性差,不按规定服药,或自行加用其他有治疗作用的药物,从而影响疗效判定的患者。

1.4 治疗方法

1.4.1 对照组 给予口服左旋甲状腺素钠治疗。用法:左旋甲状腺素钠[商品名:优甲乐;默克雅柏药业(中国)有限公司,批准文号:进口注册证H20040357;规格:50 μg×100片/盒],口服,每日1次,于早餐前服用,一般最初剂量为每日25~50 μg,根据患者血清FT3、FT4及TSH水平调整用药剂量,可每隔2~4周增加25~50 μg,最大剂量≤150 μg/d。

1.4.2 治疗组 在常规左甲状腺素钠片治疗的基础上,给予中药温阳疏肝化痰法治疗。用法:温阳疏肝化痰汤(由柴胡、白芍、香附、肉桂、巴戟天、干姜、黄芪、茯苓、夏枯草、浙贝母、炙甘草等中药组成,所有中药均由广东祈福医院中药房提供),每天1剂,常规煎取300 mL,分早晚2次温服。

1.4.3 疗程 2组患者均以4周为1个疗程,连续治疗3个疗程。

1.5 观察指标及疗效判定标准

1.5.1 疗效性指标 观察2组患者治疗前和治疗12周后血清FT3、FT4、TSH水平, TGAb、TPOAb滴度以及HAMD评分的变化情况。

1.5.2 中医证候疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6],采用中医证候积分法,即根据治疗前后临床症状和体征的变化情况来判定疗效:证候积分减分率=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%。显效:中医临床症状、体征明显改善,证候积分减分率≥70%;有效:中医临床症状、体征均有好转,证候积分减

分率为30%~70%;无效:中医临床症状、体征有所好转,证候积分减分率<30%。总有效率=(显效例数+有效例数)/总病例数×100%。

1.5.3 安全性指标 观察2组患者在试验过程中是否出现与治疗药物有关的过敏现象及其他严重不适症状,并于治疗前后检测2组患者的血、尿、大便常规和肝、肾功能等安全性指标。

1.6 统计方法 应用SPSS 25.0统计软件进行数据的统计分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料用率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料组间比较采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者基线资料比较 治疗组30例患者中,男9例,女21例;平均年龄为(35.35±10.21)岁;平均病程为(1.56±0.72)年。对照组30例患者中,男7例,女23例;平均年龄为(32.59±10.57)岁;平均病程为(1.49±0.65)年。2组患者的性别、年龄、病程等基线资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 2组患者治疗前后血清FT3、FT4、TSH及TGAb、TPOAb水平比较 表1结果显示:治疗前,2组患者血清FT3、FT4、TSH及TGAb、TPOAb水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组患者血清FT3、FT4、TSH及TGAb、TPOAb水平均较治疗前明显改善($P < 0.05$),且治疗组对血清FT3、FT4、TSH及TGAb、TPOAb水平的改善作用均明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 2组患者治疗前后HAMD评分比较 表2结果显示:治疗前,2组患者HAMD评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组患者的HAMD评分较治疗前明显降低($P < 0.05$),且治疗组对HAMD评分的降低作用明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 2组患者中医证候疗效比较 表3结果显示:治疗12周后,治疗组的总有效率为93.3%(28/30),对照组为46.7%(14/30),组间比较,治疗组的中医证候疗效明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 2组桥本甲减合并抑郁状态患者治疗前后血清FT3、FT4、TSH及TGAb、TPOAb水平比较
Table 1 Comparison of serum FT3, FT4, TSH levels and TGAb and TPOAb titers in the two groups of Hashimoto hypothyroidism patients complicated with depressive disorder before and after treatment

组别	例数(例)	时间	FT3(pmol·L ⁻¹)	FT4(pmol·L ⁻¹)	TSH(mU·L ⁻¹)	TGAb(U·mL ⁻¹)	TPOAb(U·mL ⁻¹)
对照组	30	治疗前	2.38 ± 0.42	9.04 ± 1.04	6.94 ± 2.21	926.08 ± 280.93	1 083.09 ± 308.73
	30	治疗后	3.01 ± 0.49 ^①	11.69 ± 1.36 ^①	3.31 ± 1.27 ^①	499.12 ± 97.05 ^①	652.45 ± 245.57 ^①
治疗组	30	治疗前	2.33 ± 0.44	9.26 ± 1.33	6.87 ± 2.03	929.56 ± 279.57	1 056.09 ± 336.24
	30	治疗后	3.19 ± 0.37 ^{①②}	12.21 ± 1.18 ^{①②}	2.74 ± 1.16 ^{①②}	374.80 ± 133.89 ^{①②}	477.41 ± 261.81 ^{①②}

①P < 0.05, 与治疗前比较; ②P < 0.05, 与对照组治疗后比较

表2 2组桥本甲减合并抑郁状态患者治疗前后HAMD评分比较

Table 2 Comparison of HAMD scores in the two groups of Hashimoto hypothyroidism patients complicated with depressive disorder before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数(例)	治疗前	治疗后
对照组	30	20.33 ± 2.92	13.20 ± 2.81 ^①
治疗组	30	20.20 ± 2.58	8.07 ± 2.90 ^{①②}

①P < 0.05, 与治疗前比较; ②P < 0.05, 与对照组治疗后比较

表3 2组桥本甲减合并抑郁状态患者中医证候疗效比较
Table 3 Comparison of efficacy for TCM syndrome in the two groups of Hashimoto hypothyroidism patients complicated with depressive disorder [例(%)]

组别	例数(例)	显效	有效	无效	总有效
对照组	30	9(30.0)	5(16.7)	16(53.3)	14(46.7)
治疗组	30	17(56.7)	11(36.7)	2(6.7)	28(93.3) ^①

①P < 0.05, 与对照组比较

2.5 安全性评价 试验过程中, 2组患者均未出现与治疗药物有关的过敏现象及其他严重不适症状, 并且2组患者的血、尿、大便常规和肝、肾功能等安全性指标均无异常改变。

3 讨论

甲状腺激素与中枢神经系统的生长发育及生理功能关系密切, 甲状腺激素可能是通过影响多巴胺、去甲肾上腺素、5-羟色胺(5-HT)及γ-氨基丁酸(GABA)系统等来调节基因表达和影响细胞内信号通路及神经递质系统^[6-7]。既往多项研究结果显示, 甲状腺功能异常的患者较甲状腺功能正常人群发生抑郁症状的可能性更大。如张建等^[8]观察483例抑郁症患者, 发现甲状腺功能亢进发生率为5.2%, 甲状腺功能减退发生率为13.3%。Aslan S

等^[9]研究指出, 如果出现高水平的TSH, 10年后患抑郁症的可能性很大, 而且与性别、年龄、体质指数等无明显相关性。因此, 在临床工作中关注桥本甲减伴发的精神症状尤为重要。

根据桥本甲减合并抑郁状态的临床表现, 祖国医学将其归为“瘦病”“虚劳”“郁证”等范畴, 并且认为其发病与肝、脾、肾脏密切相关。《济生方·瘦瘤论治》记载:“夫瘦瘤者, 多由喜怒不节, 忧思过度, 而成斯疾焉。”由于患者多平素情志不舒, 肝气郁结, 又因甲状腺所处位置为足厥阴肝经所过, 因此, 该病的发生与肝脏关系尤为密切。肝郁横逆犯脾, 致使脾虚津液失布, 痰凝气滞, 搏结于颈前而发为本病。同时, 桥本甲减多见于桥本甲状腺炎的后期, 患者往往久病气虚、命门之火不足, 先后天同病, 最终形成气滞痰凝等致病因素。

基于此, 笔者确立了疏肝理气、温补脾肾、行气化痰的治疗原则。自拟方温阳疏肝化痰汤中以柴胡、白芍同用, 体现“肝脏体阴用阳”的生理特点, 为调肝的常用组合; 香附加强柴胡疏肝解郁之功; 肉桂、巴戟天、干姜先后天同补, 温补脾肾阳气; 黄芪、白术益气健脾, 助运化以祛痰湿, 茯苓理气健脾化湿, 夏枯草、浙贝母化痰散结; 甘草调和诸药。现代药理学研究表明: 柴胡皂苷作为柴胡的有效成分, 其抗抑郁作用与降低大脑海马区乙酰胆碱酯酶(AChE)活性、抑制大脑组织海马区乙酰胆碱转移酶(ChAT)蛋白的表达、减少大脑海马区神经细胞凋亡有关^[10]。白芍可以减少自身免疫性甲状腺炎大鼠甲状腺组织淋巴细胞浸润, 改善炎症反应, 抑制大鼠自身抗体TGAb和TPOAb的形成^[11]。巴戟天可通过减少海马区神经元损伤, 调节海马神经可塑性, 直接增强

5-HT神经递质的表达和减少脑组织氧化损伤等以达到抗抑郁的作用^[12]。夏枯草的活性化学成分有多糖、有机酸、黄酮等,具有抗炎和免疫调节等药理作用,对甲状腺疾病具有显著的疗效^[13]。

本研究结果显示,治疗12周后,治疗组的中医证候疗效明显优于对照组,且治疗组在改善血清FT3、FT4、TSH及TGAb、TPOAb水平和降低HAMD评分方面均明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。同时,试验过程中,2组患者均未出现与治疗药物有关的过敏现象及其他严重不适症状。说明在治疗桥本甲减合并抑郁状态方面,将温阳疏肝化痰法与左甲状腺素钠片联合应用,可充分发挥中西医结合治疗的优势,能有效纠正患者的甲状腺功能,降低甲状腺抗体滴度,改善患者的抑郁状态,且临床用药安全,值得进一步推广应用。

参考文献:

[1] RAGUSA F, FALLAHIP, ELIA G, et al. Hashimoto's thyroiditis: epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2019, 33(6): 101367.

[2] 林燕, 赵程博文. 桥本甲状腺炎的中医诊治思路[J]. 中国临床医生杂志, 2017, 45(5): 14-17.

[3] 曾慧妍, 赵玲, 王璟霖, 等. 金水宝胶囊对桥本氏甲状腺炎自身抗体的影响及量效关系[J]. 广州中医药大学学报, 2014, 31(3): 357-360.

[4] 中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南[J]. 中华内科杂志, 2008, 47(9): 784-785.

[5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 230.

[6] BAUER M, GOETZ T, GLENN T, et al. The thyroid-brain interaction in thyroid disorders and mood disorders [J]. J Neuroendocrinol, 2008, 20(10): 1101-1114.

[7] MOWLA A, KALANTARHORMOZI M R, KHAZRAEES. Clinical characteristics of patients with major depressive disorder with and without hypothyroidism: a comparative study [J]. J Psychiatr Pract, 2011, 17(1): 67-71.

[8] 张建, 岳莹莹, 刘玉局, 等. 抑郁症患者甲状腺功能异常的流行病学调查[J]. 临床精神医学杂志, 2013, 23(3): 187-188.

[9] ASLAN S, ERSOY R, KURUOGLU A C, et al. Psychiatric symptoms and diagnoses in thyroid disorders: a cross-sectional study [J]. Int J Psych Clin Pract, 2005, 9(3): 187-192.

[10] 张静艳, 张晓杰. 柴胡皂苷对抑郁模型大鼠海马乙酰胆碱代谢及组织形态学影响的实验研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2011, 32(4): 506-508.

[11] 牧亚峰. 白芍总苷对自身免疫性甲状腺炎大鼠免疫调节机制的研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2018.

[12] 运锋. 巴戟天抗抑郁作用现代药理研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(10): 126-128.

[13] 姚洋, 李定祥, 张杰. 夏枯草药理作用与临床应用研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(5): 157-160.

【责任编辑: 陈建宏】

欢迎关注《广州中医药大学学报》“微信公众号”



本刊微信公众平台已开通,通过手机个人微信“扫一扫”本刊“微信公众号”二维码并关注,即可进入本刊微信公众平台。通过此手机微信平台,可及时、准确地了解本刊的最新资讯、动态,并能及时查询已投稿件处理状况,检索论文,浏览下载过刊。快来关注我们的公众号吧!

·《广州中医药大学学报》编辑部·