

海藻-昆布药对联合甲巯咪唑治疗初发 Graves 病疗效观察^{*}

曹拥军¹, 王柔钧², 孙雨濛¹, 陈 乐¹, 金晓雯¹, 温伟波^{3△}

(1. 南通大学附属中医院内分泌科, 江苏 南通 226001; 2. 昆明市中医医院内分泌科, 云南 昆明 650500;

3. 云南省中医医院内分泌科, 云南 昆明 650021)

摘要: **目的** 探究海藻-昆布药对联合甲巯咪唑治疗初发 Graves 病的疗效及安全性。 **方法** 选取 42 例要求接受口服药治疗的初发 Graves 病患者, 随机分成 2 组, 试验组予海藻-昆布药对联合 2/3 常规剂量甲巯咪唑口服, 对照组给予单纯常规剂量甲巯咪唑口服, 观察 2 组 4 周前后甲状腺功能(FT3、FT4、TSH)、Graves 病特异性自身抗体(TRA b)、甲状腺大小(超声评价)、中医证候积分、外周血流式检测、不良反应发生情况。 **结果** 2 组治疗后与治疗前相比, 剔除因不良反应停药改变方案后的总有效率均为 100%。甲状腺功能、中医证候积分、TRA b 有显著性降低($P<0.05$); 试验组甲状腺功能达标情况、中医证候积分、TRA b 下降程度、甲状腺缩小程度均明显优于对照组($P<0.05$)。试验组 CD4⁺ CD25⁺ Treg、PD-1⁺ Treg、PD-1⁺ Treg、PD-1⁺ /PD-L1⁺ Treg 较治疗前明显升高($P<0.05$)。 **结论:** 海藻-昆布药对联合甲巯咪唑治疗初发 Graves 病能够快速的改善甲状腺功能, 改善症状, 调节免疫平衡。

关键词: Graves 病; 海藻-昆布药对; 甲巯咪唑

中图分类号: R259

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2020)06-0038-05

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2020.06.007

Observation on the Curative Effect of Seaweed-Laminaria Combined with Methimazole in the Treatment of Primary Graves' Disease

CAO Yongjun¹, WANG Roujun², SUN Yumeng¹, CHEN Le¹, JIN Xiaowen¹, WEN Weibo³

(1. Department of Diabetes and Endocrinology, Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Nantong University, Nantong 226001, China; 2. Department of Diabetes and Endocrinology, Kunming Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650500, China; 3. Department of Diabetes and Endocrinology, Yunnan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650021, China)

ABSTRACT: **Objective** To explore the efficacy and safety of seaweed-laminaria combined with methimazole in the treatment of primary Graves' disease. **Methods** 42 patients with Graves' disease were randomly divided into two groups. The experimental group was treated with seaweed-laminaria combined with 2/3 conventional dose of methimazole, while the control group was only given conventional dose of methimazole. After 4 weeks, the thyroid function (FT3, FT4, TSH), Graves' disease-specific autoantibodies (TRA b), thyroid size (ultrasound evaluation), TCM syndrome score, use Flow cytometry to identify PD-1 and PD-L1 on CD4⁺ CD25⁺ Treg and adverse reactions in the two groups were observed. **Results** After treatment, compared with before treatment, the total effective rate after excluding discontinuation of the drug due to adverse reactions and the regimen changing was 100%. Thyroid function, TCM syndrome score and TRA b were significantly decreased ($P<0.05$); the thyroid function, TCM syndrome score, TRA b decline degree and thyroid shrinkage degree of the experimental group were significantly better than those of the control group ($P<0.05$). CD4⁺ CD25⁺ Treg, PD-1⁺ Treg, PD-L1⁺ Treg, PD-1⁺ /PD-L1⁺ Treg degree of the experimental group were significantly better than those before treatment ($P<0.05$). **Conclusion** Seaweed-laminaria combined with methimazole in the treatment of newly diagnosed Graves' disease could quickly control thyroid function, improve symptoms, and regulate immune function.

KEY WORDS: Graves' disease; seaweed-laminaria; methimazole

收稿日期: 2020-11-18

^{*} 基金项目: 昆明市科技计划项目(2019-1-S-25318000001517)

第一作者简介: 曹拥军(1980-), 男, 在读博士研究生, 副主任中医师, 从事中西医结合内分泌疾病基础与临床研究。

△通信作者: 温伟波, E-mail: 850923441@qq.com

Graves 病(GD)是一种好发于中青年女性、是引起甲状腺机能亢进的最主要原因。GD 除表现为甲状腺弥漫性肿大和甲状腺毒症外,有时还会伴有浸润性突眼、胫前粘液性水肿等甲状腺外的临床表现,是一种累及多系统的综合征^[1]。GD 甲亢的发生,源于自身抗体刺激甲状腺细胞上的促甲状腺素受体,引起甲状腺素生成过多。GD 的具体发病机制非常复杂,目前尚未完全清楚^[2]。GD 的治疗方法包括口服抗甲状腺药物、同位素(¹³¹I)及手术治疗 3 种主要方法,各有优缺点。一般根据患者的性别、年龄及自身病情,还需根据患者的意愿、医疗条件和医师的经验等慎重选用适当的治疗方案。但其中口服抗甲状腺药物在临床上应用最为普遍^[3]。药物治疗的目的在于减少甲状腺素的合成^[4],改善甲亢的症状和体征。近 2 年来笔者使用海藻-昆布药对联合甲巯咪唑治疗初发 GD,取得了较好的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 研究对象 选取 2016 年 8 月-2018 年 7 月于南通大学附属中医院内分泌科门诊就诊要求口服抗甲状腺药物治疗的初发 Graves 病患者 42 例。所有就诊的 Graves 患者确诊时间均在 1 周内。根据就诊的前后数字随机将 42 病例分为 2 组,试验组及对照组各 21 例。对照组男性 4 例,女性 17 例,年龄 23~56 岁,平均年龄(42.43 ± 3.64)岁;试验组男性 3 例,女性 18 例,年龄 21~55 岁,平均年龄(43.24 ± 4.26)岁。2 组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经南通市中医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.1.2 诊断标准 GD 西医诊断标准。参照中华医学会内分泌代谢分会编写的《中国甲状腺疾病诊治指南》中相关标准^[5]:①临床甲亢症状和体征;②甲状腺弥漫性肿大(触诊和 B 超证实),少数病例可以无甲状腺肿大;③血清 TSH 浓度降低,甲状腺激素浓度升高;④眼球突出和其它浸润性眼征;⑤胫前粘液性水肿;⑥ TRAb 或 TSAb 阳性。以上标准中,①-③项为诊断必备条件,④-⑥项为诊断辅助条件。

瘰病痰火内扰型患者中医诊断标准^[6]。主症:①颈前肿大;②目胀多泪;③烦躁易怒;④口粘口臭。次症:

①心悸不宁;②多食消瘦;③恶热多汗;④少寐多梦;⑤手指震颤;⑥倦态乏力。舌脉:舌质红,舌苔黄腻,脉滑数。

1.1.3 纳入标准 ①年龄在 18 岁至 65 岁之间;②符合中西医诊断标准;③确诊时间在 1 周内,未使用治疗甲状腺疾病相关药物;④患者均知情同意。

1.1.4 排除标准 ①妊娠或哺乳期妇女;②合并心、脑血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病;③精神疾病患者;④过敏体质及对本药过敏者;⑤甲亢危象患者;⑥正在接受其他药物治疗者。

1.2 治疗方法 对照组治疗第 1 个月单纯口服甲巯咪唑片(德国默克公司)30 mg/d,分 3 次/d 口服,每顿 10 mg。试验组治疗第 1 个月用甲巯咪唑片 20 mg/d,分 2 次/d 口服,每次 10 mg;加用海藻免煎颗粒每日 30 g、昆布免煎颗粒每日 25 g(江苏江阴天江药业),开水冲服,每早 1 次顿服。连续服用 4 周为 1 疗程。4 周以后 2 组根据甲功调节甲巯咪唑的剂量,试验组停止口服海藻、昆布免煎颗粒。

1.3 观察指标及方法

1.3.1 实验室检查 治疗前及治疗 1 周时查肝功、血常规。治疗前及治疗 4 周时测定甲状腺功能(血清 FT₄, FT₃, TSH)、促甲状腺激素受体抗体(TRAb)、甲状腺超声、外周血单个核细胞中 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞比例以及 PD-1⁺Treg、PD-L1⁺Treg 以及 PD-1⁺/PD-L1⁺Treg 的比例、肝功、血常规。观察患者疗效及不良反应的发生情况。

1.3.2 中医证候积分 根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]进行症状轻重分级量化评分。

1.4 疗效判定标准^[6] 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]进行疗效判定。根据症状、体征及生化检查可分为治愈、显效、有效、无效。总有效率=(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计分析软件进行计算。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料以百分率(%)表示,采用 χ^2 检验;组间比较采用 *t* 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 比较 2 组患者治疗后临床疗效,对照组有 4 例患者退出,试验组有 1 例退出。剔除不良

反应病例后 2 组总有效率均为 100%。将因不良反应中断原治疗方案的算作无效, 试验组总有效率为 95.24%, 对照组的总有效率为 80.95%, 2 组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。试验组治愈率为 57.14%, 对照组的治愈率为 38.10%, 2 组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者临床疗效比较

组别	<i>n</i>	治愈	显效	有效	无效	总有效率/%
试验组	21	12	5	3	1	95.24 ^a
对照组	21	8	3	6	4	80.95

注: 与对照组比较, ^a $P<0.05$ 。

2.2 治疗前后中医证候积分比较 比较 2 组治疗前后中医证候积分, 治疗前 2 组中医证候积分无统计学差异 ($P>0.05$)。2 组治疗后与治疗前相比均有显著性

降低, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。试验组中医证候积分下降程度比对照组下降更明显, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 2 组治疗前后中医证候积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
试验组	20	25.79 $\pm$ 3.86	5.25 $\pm$ 2.02 ^{ab}
对照组	17	24.36 $\pm$ 4.25	11.26 $\pm$ 2.95 ^b

注: 与对照组比较, ^a $P<0.05$; 与同组治疗前比较 ^b $P<0.05$ 。

2.3 治疗前后血清甲状腺功能及 TRAb 的比较 2 组治疗前甲状腺功能 (FT3、FT4、TSH) 及 GD 特异性抗体 TRAb 比较无统计学差异 ($P>0.05$)。治疗 4 周后 2 组甲状腺功能及抗体 TRAb 均较治疗前明显下降 ($P<0.05$)。2 组下降的幅度试验组较对照组下降更明显, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 2 组治疗前后血清甲状腺功能及 TRAb 的比较

组别	<i>n</i>	FT3/(pg·mL ⁻¹)	FT4/(pg·mL ⁻¹)	TSH/(μIU·mL ⁻¹)	TRAb/(IU·L ⁻¹)
试验组	治疗前	11.62 $\pm$ 1.45	55.65 $\pm$ 5.65	0.012 $\pm$ 0.008	10.53 $\pm$ 2.68
	治疗后	4.56 $\pm$ 0.58 ^b	16.36 $\pm$ 1.36 ^b	0.360 $\pm$ 0.120 ^b	3.64 $\pm$ 1.13 ^{ab}
对照组	治疗前	11.38 $\pm$ 1.56	56.78 $\pm$ 5.18	0.014 $\pm$ 0.007	10.36 $\pm$ 3.12
	治疗后	7.28 $\pm$ 0.82 ^b	28.45 $\pm$ 1.79 ^b	0.086 $\pm$ 0.015 ^b	7.98 $\pm$ 1.26 ^b

注: 与对照组比较, ^a $P<0.05$; 与同组治疗前比较, ^b $P<0.05$ 。

2.4 2 组治疗前后甲状腺体积比较 超声分别测定治疗前及治疗 4 周后甲状腺的大小, 2 组治疗前甲状腺体积比较无统计学差异 ($P>0.05$)。试验组治疗后较治疗前明显缩小 ($P<0.05$), 对照组治疗前后甲状腺体积变化不明显 ($P>0.05$)。见表 4。

2.5 2 组治疗前后 PD-1⁺/PD-L1⁺Treg 细胞比例的比较 2 组治疗前 CD4⁺CD25⁺Treg、PD-1⁺Treg、PD-L1⁺Treg、PD-1⁺/PD-L1⁺Treg 比较无统计学差异 ($P>0.05$)。治疗 4 周后试验组 CD4⁺CD25⁺Treg、PD-1⁺

表 4 2 组甲状腺治疗前后大小

组别	<i>n</i>	治疗前/cm ³	治疗后/cm ³
试验组	20	19.26 $\pm$ 0.72	14.62 $\pm$ 1.34 ^{ab}
对照组	17	18.98 $\pm$ 0.84	18.16 $\pm$ 1.86

注: 与对照组比较, ^a $P<0.05$; 与同组治疗前比较, ^b $P<0.05$ 。

Treg、PD-L1⁺Treg、PD-1⁺/PD-L1⁺Treg 较治疗前明显升高 ($P<0.05$)。对照组较治疗前变化不明显, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 5。

表 5 2 组流式结果

组别	<i>n</i>	CD4 ⁺ CD25 ⁺ Treg / %	PD-L1 ⁺ Treg / %	PD-L1 ⁺ Treg / %	PD-1 ⁺ /PD-L1 ⁺ Treg / %
试验组	治疗前	5.126 $\pm$ 0.655	7.205 $\pm$ 1.470	15.982 $\pm$ 2.322	2.456 $\pm$ 1.431
	治疗后	7.724 $\pm$ 1.356 ^a	14.475 $\pm$ 2.672 ^a	22.858 $\pm$ 3.146 ^a	7.156 $\pm$ 1.446 ^a
对照组	治疗前	5.254 $\pm$ 0.817	7.495 $\pm$ 1.622	15.472 $\pm$ 2.736	2.502 $\pm$ 1.134
	治疗后	5.145 $\pm$ 0.867	7.865 $\pm$ 1.792	15.105 $\pm$ 2.268	2.307 $\pm$ 1.321

注: 与对照组比较, ^a $P<0.05$ 。

2.6 不良反应发生情况 治疗过程中试验组有 1 例因粒细胞减少症的发生而停药改变原治疗方案,发生率为 4.76%;对照组有 4 例因发生肝损伤和粒细胞减少症而停药改变原治疗方案,发生率为 19.05%。试验组的不良反应发生率明显低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

GD 是一种器官特异性自身免疫性疾病,发病机制目前尚不明确,Treg 细胞引起的应答反应在其发病中有着重要地位,伴随 TRAb 的产生和腺体的增生,最终导致甲亢的发生^[7]。PD-1 (程序死亡受体-1)、PD-L1 (程序死亡配体-1)是 T 细胞表面的一对蛋白受体,为负性协同刺激分子,在 T 细胞活化中起着重要作用。目前临床上针对甲亢的病因治疗缺乏有效的手段。抗甲状腺的主要药物为咪唑类跟硫脲类,存在粒细胞减少、肝损、剥脱性皮炎,ANCA 性血管炎等不良反应发生风险^[8]。因此尽早控制 GD 患者症状,甲状腺功能尽快达标,以减少不良反应的发生,显得尤其重要。甲巯咪唑的不良反应与药物剂量之间呈正相关,在相同的疗程情况下减少甲巯咪唑的使用,能够降低不良反应发生^[9]。现代医学使用碘及碘化物治疗甲亢已经有 100 多年历史,具有起效迅速的优点^[10],用药后 24 h 即可出现疗效,2 周后药效达到高峰,可使甲状腺变小,甲状腺血管网减少。从本研究发现使用传统的甲巯咪唑治疗 GD 的基础上加用海藻-昆布药对可以更快地控制甲功,降低 TRAb,升高 CD4⁺CD25⁺Treg、PD-1⁺Treg、PD-L1⁺Treg、PD-1⁺/PD-L1⁺Treg 细胞比例,且减少甲巯咪唑的用量。主要机制为以下 3 点:(1)抑制已合成甲状腺素的释放。(2)通过 Wolff-Chaikoff 效应抑制甲状腺素的合成,但作用时间很短暂,应用数周会发生碘逃逸而使甲亢加重^[11]。(3)通过上调 PD-1⁺Treg、PD-L1⁺Treg、PD-1⁺/PD-L1⁺Treg 细胞比例,使免疫稳态趋于平衡。这与海藻和昆布水溶性的多糖组分具有调节免疫、提高机体免疫力的作用相关^[12-13]。

Graves 在祖国传统医学文献中归属于“瘰气”“气瘰”范畴^[14],祖国医学认为瘰气的发生主要与体质因素、情志失调、饮食偏嗜等密切相关,由于气郁、痰结、血瘀壅结颈前而成瘰肿^[15],继而气郁化火,治宜理气

化痰、消瘰散结。高碘中药治疗瘰病历史悠久,使用频繁,其中以海藻、昆布为最,为治疗瘰病的首选药^[16],其含碘量在所有中药中最高,水煎剂碘含量大于 1 000 $\mu\text{g/L}$ ^[10]。海藻,气味苦咸寒,无毒。其苦能泄结,咸能软坚,寒能涤热,最早记载于《神农本草经》,“主瘰瘤气”。昆布,入足少阴肾、足太阳膀胱经,全禀海中阴气所生,利水而泻痰,软坚而消痞,最早记载于陶宏景的《名医别录》^[17]。海藻和昆布是中医学常用的药对组合,两药配伍主要用于瘰瘤、瘰病等病的治疗。通过本研究发现早期使用海藻-昆布具有迅速控制甲功,减轻甲亢症状,缩小甲状腺,减少不良反应的作用。日本一项研究报道,无机碘联合甲巯咪唑口服治疗 GD,疗效优于单纯口服甲巯咪唑,且不良反应的发生率显著低于单纯口服甲巯咪唑治疗组^[18],该方案也被美国甲状腺协会编写 2016 版甲亢指南所推荐^[19]。从以上临床研究及碘治疗甲亢的作用机制均充分证明,早期应用海藻-昆布治疗初发 Graves 病安全有效。碘的脱逸会使甲亢加重,会使一些内分泌科医师对碘治疗 GD 望而却步,甚至医嘱忌碘饮食。因此,使用海藻-昆布的疗程及使用剂量显得尤其重要。国内学者用分光光度法测定海藻中的碘含量为 0.829 mg/g、昆布为 0.343 mg/g^[20]。根据日本研究中的无机碘的使用剂量 38 mg/d 治疗 GD,相对应的海藻、昆布的剂量分别为 30 g/d、25 g/d^[21]。本研究整个病程中未发生碘逃逸现象,可见对于初发的 GD 患者 4 周内使用海藻-昆布是安全的。但基于本研究中样本量较小,使用海藻-昆布的精确疗程、免疫机制也还有待进一步深入研究。总之,海藻-昆布药对联合甲巯咪唑口服治疗早期 GD 安全有效,值得临床推广。

参考文献:

- [1] 陈家伦. 临床内分泌学[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2011:338.
- [2] Rebecca S Bahn. 格雷夫斯病—临床实践指南[M]. 关海霞,李玉姝,译. 北京:北京大学医学出版社,2016:1.
- [3] 王吉耀. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:949.
- [4] 李锦华,邱宁. 131I 与他巴唑治疗甲状腺功能亢进的临床疗效比较[J]. 医学综述,2016;22(10):1967-1969.
- [5] 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—甲状腺功能亢进症[J].

- 中华内科杂志,2007,46(10):887-882.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:226-230.
- [7] CHAZENBALK G D, PICHURIN P, CHEN C R, et al. Thyroid - stimulating autoantibodies in Graves disease preferentially recognize the free A subunit, not the thyrotropin holoreceptor[J]. J Clin Invest, 2002, 110(2):209-217.
- [8] 杜芳静, 罗贤文, 李晓霞. 甲巯咪唑的电化学行为及其与 DNA 相互作用的研究[J]. 分析科学学报, 2015, 31(1): 85-89.
- [9] 李晓莹. 甲巯咪唑联合普萘洛尔治疗甲亢患者临床效果分析[J]. 航空航天医学杂志, 2020, 31(11):1336-1338.
- [10] 高天舒. 富碘中药治疗 Graves 病专家共识初步解读[C]// 第十二次全国中西医结合内分泌代谢病学术大会暨糖尿病、甲状腺疾病高峰论坛论文资料汇编. 沈阳:中国中西医结合学会内分泌专业委员会, 中国中西医结合学会, 2019:2.
- [11] 曾强, 赵亮, 刘洪亮. 高碘与甲状腺相关疾病关系的研究进展[J]. 中国慢性病预防与控制, 2011, 19(6):656-658.
- [12] ALEKSEYENKO T V, ZHANAYEVA S Y, VENEDIK-TOVA A A, et al. Antitumor and antimetastatic activity of fucoidan, a sulfated polysaccharide isolated from the Okhotsk Sea *Fucus evanescens* brown alga [J]. Bull Exp Biol Med, 2007, 143(6):730-732.
- [13] GUERRA DORE C M, FAUSTINO ALVES M G, SANTOS N D, et al. Antiangiogenic activity and direct anti-tumor effect from a sulfated polysaccharide isolated from seaweed [J]. Microvasc Res, 2013, 88:12-18.
- [14] 程相稳, 张广德, 魏子孝. 含碘中药在甲状腺功能亢进症中的应用评述[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(9):3901-3904.
- [15] 马庆, 马瑞灵. 自拟中药方联合甲巯咪唑治疗气阴两虚型甲状腺功能亢进症效果观察[J]. 山东医药, 2020, 60(1):84-86.
- [16] 汪学昭, 嵇鹤鸣. 海藻和昆布的微量元素分析[J]. 西北药学杂志, 1995, 10(3):99-101.
- [17] 方药中, 邓铁涛, 李克光, 等. 实用中医内科学[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1997:493.
- [18] SATO S, NOH J Y, SATO S, et al. Comparison of efficacy and adverse effects between methimazole 15 mg+inorganic iodine 38 mg/day and methimazole 30 mg/day as initial therapy for Graves' disease patients with moderate to severe hyperthyroidism[J]. Thyroid, 2015, 25(1):43-50.
- [19] AMERICAN THYROID ASSOCIATION. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis[J]. Thyroid, 2016, 26(10):1343-1421.
- [20] 郑曲. 富碘复方癭宁合剂治疗结节性甲状腺肿临床经验总结及实验研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学, 2015.
- [21] 洪勇涛, 高天舒. 含富碘中药复方治疗 Graves 病临床疗效及安全性评价[J]. 亚太传统医药, 2019, 15(4):146-149.