

- [17]黄睿,杨丹.针灸治疗压力性尿失禁的用穴规律分析[J].中国中医急症,2020,29(9):1543-1545,1557.
- [18]张鼎,安军明,王夏,等.艾灸联合盆底肌训练对女性单纯压力性尿失禁患者尿失禁严重指数的影响[J].河南中医,2019,39(1):117-121.
- [19]黄亚胜,王晓伟,张骁,等.穴位注射治疗和盆底肌训练对轻中度压力性尿失禁的临床研究[A].2014浙江省医学会男科学泌尿外科学学术年会论文集汇编[C].浙江省科学技术协会,2014:223-224.
- [20]杨琼,张勇,郭苏爱.针灸联合中药治疗老年性卒中后神经源性尿失禁的临床研究[J].中国医学创新,2019,16(34):77-81.
- [21]周国赢,王明盛,陶华,等.电针治疗脑卒中后尿失禁患者46例的临床疗效观察[J].中华物理医学与康复杂志,2012,34(6):462-464.
- [22]赵银龙,黄建军.百会穴临床应用体会[J].中国针灸,1996,16(7):33-34.
- [23]廖小艳,李永峰,任成华.项中线加体针治疗女性压力性尿失禁30例[J].

- 针灸临床杂志,2012,28(8):16-17.
- [24]郭森,张永臣.产后压力性尿失禁案[J].四川中医,2018,36(4):156-157.
- [25]李灵巧,章勤.基于“一源三歧”理论浅谈针药兼施辨治月经病[J].浙江中医杂志,2018,53(9):648.
- [26]BO K, HILDE G. Does it work in the long term? A systematic review on pelvic floor muscle training for female stress urinary incontinence[J]. Neurourol Urodyn,2013,32(3):215-223.

编辑:弓良彦 编号:EA-4220117152 (修回:2022-11-15)

基于中医经典理论探究古方新用

——小柴胡汤合当归芍药散治疗桥本氏甲状腺炎

Exploring the new application of ancient prescriptions based on TCM classic theory

—— Treating Hashimoto's thyroiditis with the Xiaochaihu decoction plus

Danggui Shaoyao San

魏 芹 赵晓鹏 陈树泉*

(济南市中西医结合医院, 山东 济南, 271199)

中图分类号: R289.5 文献标识码: A 文章编号: 1674-7860 (2022) 32-0143-04 证型: IB

【摘要】目的: 利用科研验证临床的办法, 探究中医古方治疗现代疾病的疗效和安全性, 从而为拓展古方新用, 为新病找到新法, 验证中医经方“小柴胡汤合当归芍药散”治疗桥本氏甲状腺炎的临床疗效。方法: 181例桥本氏甲状腺炎患者随机分为对照组(90例)与试验组(91例)。对照组单独采用甲状腺素片口服, 试验组予甲状腺素片加小柴胡汤合当归芍药散原方治疗。观察两组桥本氏甲状腺炎患者治疗前后甲状腺功能指标游离三碘甲状腺原氨酸(Free Triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素(Free Thyroxine, FT4)、促甲状腺激素(Thyroid Stimulating Hormone, TSH)、免疫学指标血清甲状腺球蛋白抗体(Thyroglobulin Antibody, TgAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(Thyroidperoxidase Antibody, TPOAb)以及中医证候积分的变化, 并观察中药组方的安全性。结果: 经过3个月的治疗, 试验组总有效率显著高于对照组($P < 0.01$); 两组中医证候积分较本组治疗前明显下降($P < 0.05$), 试验组中医证候积分较对照组下降更显著($P < 0.01$)。两组FT3、FT4、TSH水平较本组治疗前显著改善($P < 0.05$), 试验组TSH的改善更加显著($P < 0.01$); 两组TgAb、TPOAb较本组治疗前均显著下降($P < 0.05$), 且试验组下降趋势更明显($P < 0.01$); 在治疗过程中未见任何不良反应发生。结论: 中医经方小柴胡汤合当归芍药散联合甲状腺素片治疗桥本氏甲状腺炎, 相较于单纯甲状腺素片临床效果显著, 值得进一步临床和实验研究。

【关键词】中医经方; 古方新用; 桥本氏甲状腺炎; 小柴胡汤; 当归芍药散

【Abstract】 Objective: The efficacy and safety of TCM ancient prescriptions in the treatment of modern diseases was explored by the method of scientific research verified clinical practice, so as to expand the applications of ancient prescriptions and seek out new methods for treating new diseases, and verify the clinical efficacy of TCM classical prescription the Xiao chaih decoction (小柴胡汤) plus Danggui Shaoyao San (当归芍药散) on Hashimoto's thyroiditis. Methods: A total of 181 cases were randomly divided into the control group (90 cases) and the test group (91 cases). The control group was given thyroxine tablets orally alone, while the test group was given additionally the Xiaochaihu decoction plus Danggui Shaoyao San more. Results: After 3 months of treatment, the total efficiency in the test group was significantly higher than the control group ($P < 0.01$). After 3 months of treatment, the TCM syndrome scores

in the two groups were significantly decreased compared with before ($P < 0.05$), and the decrease in the test group were more significantly than the control group ($P < 0.01$). After 3 months of treatment, the levels of FT3, FT4 and TSH in the two groups were significantly ameliorated ($P < 0.05$), and the amelioration of TSH in the test group was more significant ($P < 0.01$). After 3 months of treatment, TgAb and TPOAb levels in the two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the decrease trend in the test group was more obvious ($P < 0.01$), with no adverse reaction during the treatment. Conclusion: Compared with thyroxine tablets alone, TCM classical prescription the Xiaochaihu decoction plus Danggui Shaoyao San and thyroxine tablets shows a significant clinical effect on Hashimoto's thyroiditis, which is worthy of further clinical and experimental research.

【Keywords】 TCM classical prescription; New application of ancient prescription; Hashimoto's thyroiditis; The Xiaochaihu decoction; Danggui Shaoyao San

doi:10.3969/j.issn.1674-7860.2022.32.038

中医古方治疗现代疑难疾病是否也效如桴鼓，一直存在争议。因中医经方存在“组方固定、定量取效、方证相应、效如桴鼓”等特点，便于研究、传承和推广，笔者团队多年来一直致力于经方治疗自身免疫性疾病的探索研究，积累了一定的经验^[1]。桥本氏甲状腺炎又名桥本氏病，主要发病机制为自身免疫损伤^[2]。西医针对本病尚无特效疗法^[3]。但其危害较大，是造成甲状腺功能减退的主要原因，并且有学者研究表明，甲状腺乳头状癌与桥本氏甲状腺炎有免疫相关性，桥本氏甲状腺炎可能导致甲状腺乳头状癌的发生^[4]。近年来其发病率逐年增高，尤其多发于女性。

基于中医经典理论，从体制入手采用六经辨证，认为“少阳体质”或者“柴胡体质”是本病的主要患病人群体质，从而认为“少阳气郁，血虚水停”是早、中期桥本氏甲状腺炎的重要病机，小柴胡汤合当归芍药散对其有显著的疗效。报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2020年6月—2021年10月就诊于济南市中西医结合医院内分泌科的中医辨证为肝郁气滞、血虚水停的桥本氏甲状腺炎患者181例，按照随机数字表法分为试验组91例和对照组90例。试验组中男41例，女50例；年龄45~71岁，平均(58.41±9.72)岁；合并轻度甲状腺功能减退者24例。对照组中男38例，女52例，年龄47~69岁，平均(57.27±9.82)岁；合并轻度甲状腺功能减退者23例。两组患者一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$)，具有可比性。

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分会编写的《中国甲状腺疾病诊治指南》中的诊断标准临床症状：(1)弥漫性、对称性甲状腺肿大，质韧，表面光滑，活动度可，偶有轻压痛，常有咽喉不适感。(2)血中甲状腺过氧化物酶抗体(Thyroidperoxidase Antibody, TPOAb)或甲状腺球蛋白抗体(Thyroglobulin Antibody, TgAb)阳性，促甲状腺激素(Thyroid Stimulating Hormone, TSH)升高。(3)甲状腺穿刺活检有确诊意义。

1.2.2 中医诊断及辨证标准

参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]中“瘰疬”“瘰疬”“虚劳”等中医诊断标准，结合国家技术监督局发布的《中医临床诊疗术语证候部分》^[6]及临床经验，辨证属少阳气郁，

血虚水停证，症状如下：主症：颈前压迫感或伴瘰疬；情绪焦虑或抑郁；肋肋胀满疼痛；面目浮肿；神疲微言。次症：口苦咽干；大便溏稀或不畅；眠差。舌苔脉象：舌暗淡，苔薄白，脉沉细或细弦。符合主症中3项或者3项以上、次症2项或者2项以上，参照舌脉特点即可诊断。

1.3 病例纳入标准

(1)符合桥本氏甲状腺炎的诊断标准，同时符合中医辨证标准及至少1项中医诊断标准；(2)18~79岁；(3)签署知情同意书。

1.4 病例排除标准

(1)合并其他严重原发性疾病者；(2)高度怀疑是甲状腺癌患者或出现甲状腺危象者；(3)出现严重甲状腺功能减退者。

1.5 治疗方法

对照组：早晨空腹服用左甲状腺素钠片(生产厂家：Merck KGaA；进口药品注册证号：H20100523；规格：50 μg)，首次口服每次25 μg，每日1次，4周后依据患者的甲状腺激素水平调整剂量，维持到正常水平。

试验组：在常规治疗基础上加服中药小柴胡汤合当归芍药散(由济南市中西医结合医院中药房加工成袋装合剂，每袋100 mL)，每日2次，每次100 mL。中药合剂组成：柴胡20 g，黄芩15 g，姜半夏15 g，党参20 g，麸炒白术15 g，当归15 g，川芎15 g，白芍20 g，茯苓15 g，泽泻20 g，炙甘草10 g。两组均以4周为一个疗程，共治疗3个疗程。

1.6 疗效判定

1.6.1 中医证候积分及疗效判定标准

参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]中瘰疬、瘰疬、虚劳标准，观察两组治疗前后主症及次症的变化，主症按重、中、轻分别计6、4、2分，次症按重、中、轻分别计3、2、1分，舌脉根据有、无分别计1、0分。参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]中甲状腺疾病相关疗效评定标准，无效：中医临床症状、体征无明显改善，甚或加重，中医证候积分减少 $< 30\%$ ；有效：中医临床症状、体征均有好转， $30\% \leq$ 中医证候积分减少 $< 70\%$ ；显效：中医临床症状、体征明显好转， $70\% \leq$ 中医证候积分减少 $< 95\%$ ；临床痊愈：中医临床症状、体征消失或者基本消失，中医证候积分减少 $\geq 95\%$ 。

1.6.2 实验室理化疗效判定标准

甲状腺功能指标游离三碘甲状腺原氨酸(Free Triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素(Free Thyroxine, FT4)、TSH测定：采用化学发光法检测血清FT3、FT4、TSH的浓度，

全自动化学发光免疫分析仪, 美国西门子医学诊断股份有限公司, Atellica IM1600 型; 游离三碘甲状腺原氨酸测定试剂盒 (批号 006260)、游离甲状腺素测定试剂盒 (批号 113164)、促甲状腺素测定试剂盒 (批号 114379) 均购自美国西门子医学诊断股份有限公司。抗甲状腺自身抗体 (TPOAb/TgAb) 测定采用化学发光法检测血清 TPOAb、TgAb 的浓度, 全自动化学发光免疫分析仪, 美国西门子医学诊断股份有限公司, Atellica IM1600 型; 甲状腺球蛋白抗体测定试剂盒 (批号 085356)、甲状腺过氧化物酶抗体测定试剂盒 (批号 084311) 均购自美国西门子医学诊断股份有限公司。

1.6.3 安全性指标

检测治疗前后两组患者的血、尿、大便常规以及肝肾功能, 统计并记录不良事件。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件分析数据, 计量资料采用 t 检验, 用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 计数资料采用 χ^2 检验, 等级资料采用 Ridit 分析, 治疗前后比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 治疗前后两组桥本氏甲状腺炎患者中医证候积分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	时间	例数	颈前瘰疬或压迫感	神疲微言	情绪焦虑或抑郁	面目浮肿	肋肋胀满疼痛
试验组	治疗前	91	5.06±0.76	4.61±1.31	5.22±0.72	3.88±0.31	4.97±1.37
	治疗后	91	2.13±0.45** Δ	2.92±0.31** Δ	3.43±0.17** Δ	2.27±0.02** $\Delta\Delta$	2.35±0.33** Δ
对照组	治疗前	90	5.10±0.69	5.07±0.72	5.13±0.52	3.90±0.28	5.17±0.97
	治疗后	90	4.68±0.71*	4.36±0.93*	4.26±0.53	2.93±0.24	4.12±1.12*

组别	时间	例数	大便溏稀或不畅	口苦咽干	眠差	舌脉	总积分
试验组	治疗前	91	2.56±0.16	2.11±0.31	1.92±0.22	0.88±0.31	26.23±6.01
	治疗后	91	1.13±0.45** Δ	1.32±0.21** Δ	1.03±0.17** Δ	0.27±0.02** $\Delta\Delta$	16.63±4.98** $\Delta\Delta$
对照组	治疗前	90	2.60±0.19	2.07±0.42	1.89±0.32	0.90±0.28	26.66±7.28
	治疗后	90	2.08±0.15*	1.96±0.53	1.90±0.23	0.93±0.24	20.10±5.32*

注: 两组治疗后与治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 治疗后试验组与对照组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

2.3 两组患者治疗前后血清 FT3、FT4、TSH 水平比较

两组患者治疗前 FT3、FT4、TSH 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组患者治疗后 FT3、FT4、TSH 均较治疗前明显改善 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), 且试验组 TSH 改善更加显著 ($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 两组桥本氏甲状腺炎患者治疗前后甲状腺功能指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	游离三碘甲状腺原氨酸 / (pmol/L)	游离甲状腺素 / (pmol/L)	促甲状腺激素 / (pmol/L)
试验组	治疗前	2.97±0.22	11.80±2.32	5.93±1.29
	治疗后	5.83±1.30*	18.30±3.26*	2.92±1.01*
对照组	治疗前	3.02±0.29	10.20±3.12	5.79±1.25
	治疗后	4.30±1.25*	15.19±3.35*	1.75±1.03**

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

2.4 两组患者治疗前后血清 TgAb、TPOAb 水平比较

两组患者治疗前 TgAb、TPOAb 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组患者治疗后 TgAb、TPOAb 水平均下降明显 ($P < 0.05$), 且试验组优于对照组 ($P < 0.01$)。见表 3。

2 结果

2.1 两组患者治疗后中医证候疗效比较

试验组 91 例中显效 85 例, 占 93.4% (85/91), 有效 6 例, 占 6.6% (6/91), 无效 0 例, 总有效率为 100.0%; 对照组 90 例中显效 5 例, 占 5.6% (5/90), 有效 59 例, 占 65.6% (59/90), 无效 26 例, 占 28.9% (26/90), 总有效率为 71.1%。两组的差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 试验组优于对照组。

2.2 两组桥本氏甲状腺炎患者治疗前后中医证候积分比较

两组患者治疗前主症、次症及舌脉积分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 试验组治疗后主症 (颈前压迫感或伴瘰疬、情绪焦虑或抑郁、肋肋胀满疼痛、面目浮肿、神疲微言)、次症 (口苦咽干、大便溏稀或不畅、眠差)、舌脉积分明显低于治疗前 ($P < 0.01$), 对照组治疗后颈前压迫感、情绪焦虑、抑郁、肋肋胀满疼痛、面目浮肿等症积分明显低于治疗前 ($P < 0.5$)。治疗后试验组各症状积分及总积分明显低于对照组 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。见表 1。

表 3 两组桥本氏甲状腺炎患者治疗前后免疫学指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	甲状腺球蛋白抗体 / (U/mL)	甲状腺过氧化物酶抗体 / (U/mL)
试验组	治疗前	421.95±63.60	242.43±41.41
	治疗后	101.10±36.98** $\Delta\Delta$	70.69±18.01** $\Delta\Delta$
对照组	治疗前	452.01±72.99	233.00±51.96
	治疗后	338.86±7.20*	164.98±39.60*

注: 治疗后与治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 治疗后试验组与对照组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

2.5 安全性指标比较

两组患者治疗前后肝功能、肾功能、血常规、尿常规、大便常规均无异常。两组患者治疗过程中均未发现不良反应。

3 讨论

柯韵伯先生的《伤寒来苏集》及日本一贯堂医学的体质论, 都认为不同体型、不同体貌患者在辨证用药上亦不同。从体质学说入手, 在六经辨证的框架下, 根据观察总结出此类疾病易患人群体质特点, 进一步缩小范围, 找到对证的经方, 并通过现代医疗手段验证其有效性和安全性, 从而为古

代经方拓展新的治疗领域,为现代疑难疾病找到中医治疗的新方法。笔者团队通过这样的研究思路,另辟蹊径,将临床诊疗的思路从单纯的症状辨别以及对病论治转向六经辨证,或许可以在古代经方中找到治疗桥本氏甲状腺炎这一疑难疾病的突破点。

桥本氏甲状腺炎属于中医学中“癭病”“癭瘤”的范畴^[7]。陈实功《外科正宗》:“夫人生癭瘤之证,非阴阳正气结肿乃五脏瘀血浊气痰滞而成。”历有探知桥本病因病机者,无出其左右。笔者团队受到著名中医大家黄煌教授的启示,从体质学说入手,观察此病的临床表现及患病人群的特点,认为其与“柴胡体质”最为接近。柴胡体质:患者多体型偏瘦或中等,肌肉相对比较紧张,四肢容易怕冷,面色暗黄或青,缺乏光泽,情绪不稳定,睡眠和饮食易受情绪波动的影响,舌苔薄白。女性多见胸闷及乳房胀痛、子宫肌瘤、月经紊乱、痛经等。以免疫系统疾病、呼吸系统疾病、胆道疾病、精神神经系统疾病患者等多见。柴胡体质是适合长期服用柴胡以及柴胡类方的一种体质类型,代表方为小柴胡汤等。此类患者在病因多为外邪郁于半表半里,不得透发,导致少阳气机的郁滞、逆乱,或肝胆胃的气机逆乱,伴气滞或血瘀。故笔者团队多年来研究与实践,大胆选方小柴胡汤,同时认为本病病机除少阳气郁失常外还存在肝血不足及气机不利导致的脾失健运、痰湿水停,故合方当归芍药散,临床疗效显著。当归芍药散以及小柴胡汤为《伤寒杂论》的方剂。小柴胡汤为少阳病的代表方,具有疏利三焦、运转枢机、畅达气机之功效,方中柴胡疏肝解郁,条达肝气,入肝胆经,使得肝火得泄;黄芩配伍柴胡以疏利少阳,清泄邪热;党参、甘草、枣益气和,扶正祛邪,生姜、半夏以和胃降逆。正如经方大家刘渡舟所述的“惟小柴胡汤之治气郁,纵横开阖,升降出人,无所不包”以及“此方开郁调气,以利升降出入之机”,所谓不迹其形,而独治其因,郁开气活,其病可愈^[8],故无麻桂而能发汗,无苓术而能利水,无硝黄而能通便,无常山、草果而能治症。当归芍药散为健脾调肝之主方,既能健脾利水又能养血活血,方中白术、茯苓健脾益气利水,泽泻降中焦湿浊,助茯苓、白术化湿健脾;当归、芍药补血养肝以培补肝阴,川芎活血,防止血虚致瘀。当归芍药散为调和肝脾、血水并调之方,合小柴胡汤则共奏调达上下、运转枢机、气血冲和、宣通内外之功,与本病的病机甚为契合^[9]。本研究结果显示,试验组桥本氏甲状腺炎患者的临床症状明显改善,中医证候疗效明显优于对照组;甲状腺激素水平方面,两组均改善,且试验组TSH的改善优于对照组;甲状腺自身免疫性抗体方面,两组患者治疗后TgAb、TPOAb均较治疗前改善($P < 0.05$),试验组抗体水平基本处于正常范围,较对照组改善更明显($P < 0.01$)。临床桥本氏甲状腺炎患者中TPOAb和TgAb阳性是诊断与鉴别本病的重要依据,阳性率在95%以上,而其水平降低则是疾病改善的重要指征^[10]。综上,中医经方配合甲状腺素钠治疗桥本氏甲状腺炎在改善临床症状、稳定甲状腺素水平特别是降低抗体水平方面疗效值得肯定。

诸多研究证实,中医药治疗桥本氏甲状腺炎疗效确切,但因诸多医家的研究均以自拟时方辨治为主,临床辨证分型繁多,中药种类不一,不能确定是某味药物还是某些药物间

的相互作用对桥本氏甲状腺炎有效^[10-11]。不同医家的用药和剂量均差异较大,无法进行多地区、大样本的临床研究及大量基础实验研究,难以形成循证医学证据。本研究摒弃以往的辨治思路,从体质学说入手,遵循六经辨证,筛选出相对固定的古代经方和相对固定的药量,并通过现代化的技术进行临床效果验证,进一步肯定了其临床疗效,为下一步制定中医药诊治规范和方药筛选提供了思路。今后还需要大量的基础实验研究探究经方治疗本病的物质基础和作用靶点,以期作为桥本氏甲状腺炎的推广应用提供更有力的依据。

参考文献:

- [1]毛德西.经方的特点与应用思路[J].河南中医,2017,37(2):187-189.
- [2]郑慧娟,魏璠,魏军平.Graves病发病机制新进展[J].中国免疫学杂志,2017,33(4):621-624.
- [3]钱玥,陆瑶瑶,马朝群.许芝银“麻附温治”桥本氏甲状腺炎功效探析[J].中医药临床杂志,2021,33(7):1237-1239.
- [4]EHLERS M, SCHOTT M.Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer: are they immunologically linked[J]. Trends Endocrinol Metab,2014,25(12):656-664.
- [5]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:68-73.
- [6]国家中医药管理局医政司.中华人民共和国国家标准·中医临床诊疗术语证候部分[M].北京:中国标准出版社,1997:18-19.
- [7]陶四青,周睿,卢仙球.柴胡疏肝散加减联合左甲状腺素钠片治疗桥本氏甲状腺炎65例[J].浙江中医杂志,2011,46(3):174-175.
- [8]刘渡舟.小柴胡汤解郁功效例举[J].中医杂志,1985,36(5):12-13.
- [9]钟国伟.小柴胡汤合当归芍药散方证探析[J].福建中医药,2014,45(5):49-50.
- [10]韩静,刘守尧,夏仲元.中医药干预桥本氏甲状腺炎作用机制的实验研究进展[J].中华中医药杂志,2019,34(9):4207-4209.
- [11]韩静,刘守尧.桥本氏甲状腺炎中西医结合治疗研究进展[J].中华中医药杂志,2019,34(11):5327-5329.

基金项目:

2020年济南市卫生健康委员会第二批科技计划项目(2020-3-60);山东省中医药科技项目(2020M097)。

作者简介:

魏芹(1983—),女,副主任医师,济南市青年名中医。

陈树泉(1963—),通讯作者,研究生导师,主任医师,国务院特殊津贴专家。

编辑:弓良彦 编号:EA-4220207005(修回:2022-11-17)