

• 诊治分析 •

金匱肾气丸对桥本甲状腺炎患者甲状腺自身抗体水平的影响

史梦倩

【关键词】 甲状腺炎;金匱肾气丸;骨化三醇;维生素 D;甲状腺自身抗体

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.06.014

【中图分类号】 R581.4 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2025)06-0597-04

桥本甲状腺炎(hashimoto's thyroiditis, HT)是一种以自身甲状腺组织为抗原的慢性自身免疫性疾病,具有早期起病隐匿、临床症状不明显及就诊率偏低等特点。研究发现^[1-2],维生素 D 与 HT 的发生、发展关系密切。骨化三醇是维生素 D 的一种活性形式,有助于改善 25-羟基维生素 D₃[25(OH)D₃]水平,对 HT 有一定的治疗作用^[3]。金匱肾气丸出自《金匱要略》,具有温补肾阳、化气行水的功效,有助于缓解肾阳虚引起的 HT,进而促进病情恢复^[4]。基于此,本研究拟探讨金匱肾气丸对 HT 患者甲状腺自身抗体水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2021 年 1 月至 2024 年 12 月宁波市医疗中心李惠利医院收治的 25(OH)D₃ 偏低且甲状腺功能正常的 HT 患者 150 例,纳入标准:(1)符合《中国甲状腺疾病诊治指南—甲状腺炎》^[5]中的相关诊断标准,经甲状腺超声检查证实;(2)符合《桥本甲状腺炎病证结合诊疗指南》^[6]中的相关诊断标准,中医辨证分型为脾肾不足,阴阳两虚证;(3)25(OH)D₃ < 30 ng/ml;(4)促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离四碘甲状腺原氨酸(FT4)水平均在正常范围,抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)水平增高;(5)入组前未参与其他临床试验。排除标准:(1)对本研究治疗手段存在过敏反应或禁忌证者,(2)伴

其他自身免疫性疾病者,(3)合并重要脏器功能障碍及恶性肿瘤者,(4)妊娠期或哺乳期者,(5)罹患严重的精神疾病或不能配合本研究者。本研究获得宁波市医疗中心李惠利医院医学伦理委员会批准,所有研究对象均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

采用随机数字表分为 A 组、B 组及 C 组,各 50 例。A 组男 19 例,女 31 例;年龄 32 ~ 56 岁,平均(44.1±4.0)岁;病程 3 ~ 11 年,平均(7.08±1.31)年。B 组男 17 例,女 33 例;年龄 35 ~ 54 岁,平均(44.6±3.3)岁;病程 4 ~ 10 年,平均(7.13±1.02)年。C 组男 20 例,女 30 例;年龄 34 ~ 57 岁,平均(45.1±3.8)岁;病程 5 ~ 12 年,平均(7.54±1.20)年。3 组性别比、年龄及病程差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

1.2 方法 A 组不予干预。B 组予口服骨化三醇(河南泰丰生物科技有限公司,国药准字:H20213963,规格:0.25 μg/颗),1 次/d,0.25 μg/次,服用 6 个月。C 组予口服金匱肾气丸(北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂,国药准字:Z11020147,规格:60 g/瓶),2 次/d,5 g/次,饭后 30 min 服用,服用 6 个月。

1.3 观察指标 (1)治疗 3 及 6 个月后分别测定 3 组以下指标:血常规,包括白细胞计数(WBC)、红细胞(RBC)、血红蛋白(HGB)、血小板(PLT)、红细胞压积(HCT)、红细胞平均体积(MCV)、红细胞平均血红蛋白含量(MCH)及红细胞体积分布宽度(RDW);甲状腺功能相关指标,包括 TSH、FT3、FT4、TGAb 及 TPOAb,采用全自动化学发光免疫分析仪检测;25(OH)D₃ 水平,应用全自动化学发光仪测定;炎症相关指标,包括白介素(IL)-6、IL-10 及 IL-17,使用 BD FACSCanto II 流式细胞仪测定。(2)

基金项目: 浙江省中医药科技计划项目(2024ZL942)

作者单位: 315040 宁波,宁波市医疗中心李惠利医院

通信作者: 史梦倩, Email: doctorchina@126.com

B组及C组疗效。痊愈,治疗后TSH、FT3、FT4、TGAb及TPOAb水平均在正常范围,25(OH)D₃水平提升>70%;显效,治疗后TSH、FT3、FT4水平均在正常范围,TGAb、TPOAb水平均明显下降,25(OH)D₃水平提升50%~70%;有效,治疗后TSH、FT3及FT4水平均在正常范围,TGAb及TPOAb水平均有所下降,25(OH)D₃水平提升30%~<50%;无效,治疗后TSH、FT3及FT4水平均在正常范围,但TGAb及TPOAb水平无变化,25(OH)D₃水平提升<30%。治疗总有效率=痊愈率+显效率+有效率。(3)B组及C组用药安全性,观察患者治疗期间是否出现恶心呕吐、高钙血症、肝/肾损害、皮肤刺激症状等不良反应。

1.4 统计方法 数据采用SPSS27.0软件处理,计量资料采用均数±标准差表示,采用F检验或LSD-*t*检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血常规比较 治疗3及6个月,3组间血常规

指标差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。WBC及RDW水平对比,C组非劣效于B组,A组最高(均 $P < 0.05$);RBC、HGB、PLT、HCT、MCV及MCH水平对比,C组非劣效于B组,A组最低(均 $P < 0.05$),见表1。

2.2 甲状腺功能相关指标比较 治疗3及6个月,3组TGAb及TPOAb水平差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),C组非劣效于B组,A组最高($P < 0.05$),见表2。

2.3 25(OH)D₃水平比较 治疗3及6个月,3组25(OH)D₃水平差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),其中C组非劣效于B组,A组最低($P < 0.05$),见表3。

2.4 炎症相关指标比较 治疗3及6个月,3组IL-6、IL-10及IL-17水平差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。其中IL-10水平C组非劣效于B组,A组最低(均 $P < 0.05$);IL-6、IL-17水平,C组非劣效于B组,A组最高(均 $P < 0.05$),见表4。

2.5 疗效比较 经治疗,B组及C组治疗总有效率差异无统计学意义($P > 0.05$),见表5。

表1 3组治疗3及6个月血常规指标比较($n=50$)

组别	WBC($\times 10^9/L$)		RBC($\times 10^{12}/L$)		HGB(g/L)		PLT($\times 10^9/L$)	
	治疗3个月	治疗6个月	治疗3个月	治疗6个月	治疗3个月	治疗6个月	治疗3个月	治疗6个月
A组	11.14±1.43	11.29±1.36	2.83±0.39	2.78±0.41	135.91±10.32	138.89±10.45	108.61±10.34	104.73±10.27
B组	10.25±1.32	9.92±1.27	3.08±0.42	4.19±0.50	140.10±10.47	146.14±10.53	112.92±10.46	125.05±10.51
C组	9.81±1.26	9.39±1.18	3.24±0.56	4.35±0.63	143.47±10.50	149.05±10.59	115.41±10.52	127.03±10.64
F值	12.81	29.70	9.97	137.38	6.59	12.36	5.42	69.43
P值	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
组别	HCT(L/L)		MCV(fL)		MCH(pg)		RDW(%)	
	治疗3个月	治疗6个月	治疗3个月	治疗6个月	治疗3个月	治疗6个月	治疗3个月	治疗6个月
A组	0.26±0.04	0.25±0.06	85.42±5.21	86.19±5.34	27.09±5.27	28.73±5.20	14.68±2.46	14.09±2.32
B组	0.31±0.05	0.38±0.07	92.57±5.34	95.35±5.48	29.18±5.35	31.04±5.41	13.25±2.39	12.57±2.23
C组	0.33±0.06	0.40±0.08	94.29±5.40	97.15±5.52	30.57±5.43	32.65±5.54	12.98±2.26	11.92±2.11
F值	25.32	66.77	39.12	58.66	5.35	6.69	7.42	12.56
P值	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

注:WBC为白细胞计数,RBC为红细胞,HGB为血红蛋白,PLT为血小板,HCT为红细胞压积,MCV为红细胞平均体积,MCH为红细胞平均血红蛋白含量,RDW为红细胞体积分布宽度

表2 3组治疗3及6个月甲状腺功能相关指标比较($n=50$)

组别	TSH(mIU/L)		FT3(pmol/L)		FT4(pmol/L)		TGAb(U/ml)		TPOAb(U/ml)	
	治疗3个月	治疗6个月	治疗3个月	治疗6个月	治疗3个月	治疗6个月	治疗3个月	治疗6个月	治疗3个月	治疗6个月
A组	2.38±0.83	2.40±0.81	5.81±1.56	5.83±1.49	12.21±2.17	12.19±2.13	119.68±5.40	119.04±5.53	38.21±2.63	38.09±2.57
B组	2.39±0.74	2.26±0.69	5.72±1.61	5.68±1.57	12.18±2.10	12.06±2.04	117.53±5.35	115.05±5.26	36.89±2.54	34.96±5.38
C组	2.42±0.76	2.33±0.72	5.68±1.59	5.59±1.48	12.15±2.20	11.93±2.07	115.54±5.21	113.54±5.16	35.94±2.47	33.69±5.21
F值	0.03	0.44	0.08	0.32	0.01	0.19	7.57	14.27	10.01	12.27
P值	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

注:TSH为促甲状腺激素,FT3为游离三碘甲状腺原氨酸,FT4为游离四碘甲状腺原氨酸,TGAb为抗甲状腺球蛋白抗体,TPOAb为抗甲状腺过氧化物酶抗体

2.6 用药安全性比较 经治疗,B 组及 C 组不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 6。

3 讨论

从现代医学角度分析,HT 认为是由遗传、免疫及环境因素的相互作用而发生。HT 可分为 4 期,包括甲状腺功能正常期,甲状腺功能亢进期,甲状腺功能亢进、减退并存期,甲状腺功能减退期,并且一般都以甲状腺功能减退为终末临床转归。由于在发病初期大多数患者无显著的临床症状,通常表现为 TGAb、TPOAb 阳性,但甲状腺激素和 TSH 水平均正常,因此西医主张无需特殊治疗,定期随访即可,到甲状腺功能减退期予甲状腺素终身替代治疗。该方案患者临床依从性较差,且难以矫正免疫功能紊乱现象^[7]。从中医学角度分析,HT 可归属于“瘰病”的范畴,以脾肾亏虚为本,痰气瘀结为标,因此主张温补脾肾治疗原则^[8]。

表 3 3 组治疗 3 及 6 个月 25-羟基维生素 D₃ 水平比较

组别	例数	治疗 3 个月	治疗 6 个月
A 组	50	19.54±2.07	19.29±2.12
B 组	50	20.72±2.09	21.87±2.20
C 组	50	21.08±2.16	22.46±2.35
F 值		7.30	28.69
P 值		< 0.05	< 0.05

HT 是经典的自身免疫性甲状腺炎,甲状腺自身免疫性抗体不仅是 HT 的诊断标准,也参与了疾病的进程。随着 HT 病程的进展,患者 TGAb、TPOAb 水平及亲和力逐渐上升^[9]。本研究结果显示,治疗 3 及 6 个月,3 组 25(OH)D₃ 水平差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),其中 C 组非劣效于 B 组,A 组最低($P < 0.05$);3 组 TGAb 及 TPOAb 水平差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),C 组非劣效于 B 组,A 组最高($P < 0.05$)。

1,25 二羟维生素 D₃[1,25(OH)D₃]是维生素 D 的活性形式,可与维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)结合,参与调节钙磷代谢及免疫的作用^[10]。研究表明,人体内有一类 T 细胞亚群称为天然调节 T 细胞(Treg),可通过分泌 IL-10 抑制 Th17 细胞分泌 IL-17;而 25(OH)D₃ 可增加 Treg 的数量,25(OH)D₃ 也可直接调节 Th17 细胞的分化,抑制 IL17 等细胞因子表达,从而达到调节免疫的作用^[11-14]。本研究结果显示,治疗 3 及 6 个月,IL-10 水平 C 组非劣效于 B 组,A 组最低(均 $P < 0.05$)。多项研究发现,补充维生素 D 可以减缓 HT 疾病的进展^[15-16]。金匱肾气丸由熟地黄、怀山药、山茱萸(酒炙)、牡丹皮、茯苓、泽泻、桂枝、附子(制)、怀牛膝及车前子组成。帅文玉等^[17]发现,山药可维持骨密度(bone mineral den-

表 4 3 组治疗 3 及 6 个月炎症相关指标比较($n=50$)

组别	IL-6		IL-10		IL-17	
	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗 3 个月	治疗 6 个月
A 组	5.65±1.39	5.58±1.26	34.21±5.63	34.43±5.15	10.81±1.56	10.90±1.31
B 组	5.27±1.42	4.65±1.17	35.09±5.54	37.36±5.42	9.72±1.48	8.32±1.27
C 组	4.93±1.41	4.26±1.02	37.08±5.40	38.89±5.57	9.34±1.25	7.89±1.16
F 值	3.27	17.26	3.54	8.86	14.11	85.04
P 值	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

注:IL-6 为白介素 6,IL-10 为白介素 10,IL-17 为白介素 17

表 5 两组疗效比较

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
B 组	50	11(22.00)	15(30.00)	16(32.00)	8(16.00)	42(84.00)
C 组	50	13(26.00)	16(32.00)	16(32.00)	5(10.00)	45(90.00)
χ^2 值						0.79
P 值						> 0.05

表 6 两组不良反应情况比较

组别	例数	恶心呕吐	高钙血症	肝/肾损害	皮肤刺激症状	不良反应
B 组	50	2(4.00)	1(2.00)	1(2.00)	1(2.00)	5(10.00)
C 组	50	1(2.00)	1(2.00)	1(2.00)	1(2.00)	4(8.00)
χ^2 值						0.00
P 值						> 0.05

sity, BMD)含量,缓解年龄增长带来的BMD下降,还可调节前列腺素(E2)使BMD保持在一定范围。山茱萸归肝肾经,具有补益肝肾及收敛固涩功效,而茯苓健脾,在此基础上,加续断、怀牛膝,兼具补肝肾、强筋骨及续折伤等作用。研究表明,续断对成骨细胞增值有促进作用,促进骨折愈合,增加骨痂羟脯氨酸含量和钙含量。周国立等^[18]研究证实,牛膝在抗骨质疏松和加速大鼠骨折愈合方面疗效确切。以上药物合用,对钙磷代谢有调节作用,使无活性的维生素D转变为有活性的维生素D,从而调节免疫,以降低TPOAb、TGAb滴度。

本研究结果显示,治疗3及6个月,相比A组,B组与C组WBC、RDW、IL-6及IL-17水平均更低,RBC、HGB、PLT、HCT、MCV、MCH及IL-10水平均更高(均 $P < 0.05$)。金匱肾气丸具有补肾填精、健脾益气及滋阴补阳等功效,以平衡机体内环境。侯丽萍等^[19]学者的研究指出,联合维生素D₃治疗能够明显改善HT患者的甲状腺相关抗体水平等。而B组与C组较高的治疗总有效率及较低的不良反发生率,说明维生素D、金匱肾气丸均可积极促进病情转归,且具有较高的安全性。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 房方,刘雅馨,冯文利,等.补充维生素D在桥本甲状腺炎动物模型中的作用及其机制研究[J].中华内分泌代谢杂志,2024,40(6):515-520.
- [2] 付佳闻,李晓华,张宏利,等.维生素D缺乏与桥本甲状腺炎及相关因素的研究[J].内科理论与实践,2021,16(1):27-31.
- [3] 张红涛.骨化三醇对桥本甲状腺炎甲状腺功能减退症患者FT3、FT4、TGAb、TPOAb水平的影响[J].中国现代医药杂志,2020,22(6):27-30.
- [4] 尹冬,惠媛.金匱肾气丸联合左甲状腺素片治疗桥本甲状腺炎甲减的临床观察[J].中华中医药学刊,2018,36(3):756-758.
- [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.中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺炎[J].中华内科杂志,2008,47

- (9):784-788.
- [6] 中国医师协会中西医结合医师分会内分泌与代谢病学专业委员会.《桥本甲状腺炎病证结合诊疗指南》编写组,倪青.桥本甲状腺炎病证结合诊疗指南[J].中华全科医学,2024,22(3):361-367.
- [7] ATES I, ALTAY M, YILMAZ F M, et al. The impact of levothyroxine sodium treatment on oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis[J]. Eur J Endocrinol, 2016, 174(6): 727-734.
- [8] 杨涛,马思懿,姜敏.桥本甲状腺炎的中西医结合诊疗方案[J].北京中医药,2024,43(3):241-245.
- [9] ZHANG Y, GAO Y, LI M, et al. Avidity of thyroglobulin antibody in sera from patients with Hashimoto's thyroiditis with different thyroid functional status[J]. Clin Exp Immunol, 2010, 161(1): 65-70.
- [10] BIKLE D D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications[J]. Chem Biol, 2014, 21(3): 319-329.
- [11] LANG P O, ASPINALL R. Can we translate vitamin D immunomodulating effect on innate and adaptive immunity to vaccine response?[J]. Nutrients, 2015, 7(3): 2044-2060.
- [12] KOLLS J K, LINDÉN A. Interleukin-17 family members and inflammation[J]. Immunity, 2004, 21(4): 467-476.
- [13] FIGUEROA-VEGA N, ALFONSO-PÉREZ M, BENEDICTO I, et al. Increased circulating pro-inflammatory cytokines and Th17 lymphocytes in Hashimoto's thyroiditis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(2): 953-962.
- [14] COLIN E M, ASMAWIDJAJA P S, VAN HAMBURG J P, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 modulates Th17 polarization and interleukin-22 expression by memory T cells from patients with early rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(1): 132-142.
- [15] KIVITY S, AGMON-LEVIN N, ZISAPPL M, et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases[J]. Cell Mol Immunol, 2011, 8(3): 243-247.
- [16] TAMER G, ARIK S, TAMER I, et al. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis[J]. Thyroid, 2011, 21(8): 891-896.
- [17] 帅文玉,周征,王梅竹,等.耳针山药对衰老雌性大鼠血清DHEA-S E2骨密度及其腺体影响的实验研究[J].辽宁中医药大学学报,2010,12(10):55-58.
- [18] 周国立,焦丽芝,李鑫宇,等.补肾壮骨汤治疗维持性血液透析患者继发性甲状旁腺功能亢进疗效观察[J].河北中医,2017,39(1):56-59.
- [19] 侯丽萍,谷巍,耿建林,等.硒酵母联合维生素D治疗不同年龄桥本甲状腺炎临床效果观察[J].临床军医杂志,2021,49(6):656-659.

收稿日期:2025-02-14

(本文编辑:钟美春)