

艾灸治疗桥本甲状腺炎的系统评价和荟萃分析*

刘雅楠¹, 赵继梦¹, 朱美玲², 吴焕淦¹, 纪 军¹, 常小荣³,
胡 玲⁴, 赵百孝⁵, 郑寒丹¹, 景 华^{6**}, 吴璐一^{7**}

(1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院 上海 200437; 2. 深圳市宝安区中医院 深圳 518133;
3. 湖南中医药大学针灸推拿学院 长沙 410208; 4. 安徽中医药大学针灸推拿学院 合肥 230038;
5. 北京中医药大学针灸推拿学院 北京 100029; 6. 海军特色医疗中心 上海 200052;
7. 上海中医药大学针灸免疫效应重点研究室 上海 200030)

摘要:目的 系统评价艾灸治疗桥本甲状腺炎的疗效。方法 分别在CNKI、VIP、万方、CBM、PubMed、Medline、Embase、Cochrane Library数据库检索以艾灸为主要干预措施治疗桥本甲状腺炎的随机对照试验。检索结束后,由2位研究者独立进行文献筛选、资料提取,数据整合,并根据Cochrane手册对纳入文献进行偏倚风险评估,然后采用RevMan5.3软件进行Meta分析。结果 对文献筛选后最终纳入7个RCTs,共537名患者,艾灸治疗方法主要为隔药饼灸。分析结果显示,隔药饼灸在改善抗甲状腺球蛋白抗体(Thyroglobulin antibody, TGA)和抗甲状腺微粒抗体(Microsomal antibody, MCA)水平上优于西药治疗($P < 0.01$)。在总有效率上,隔药饼灸加西药治疗的疗效并不优于单纯西药治疗;甲状腺激素水平的改善上,隔药饼灸结合西药对FT3、FT4的改善也不优于单纯西药治疗,但对于TSH水平的改善优于单纯西药治疗($P < 0.01$)。结论 隔药饼灸在改善桥本甲状腺炎自身抗体水平方面较常规西药治疗有一定的优势;隔药饼灸结合西药还可明显改善TSH水平,但在总有效率及FT3、FT4的改善上与单纯西药比无优势。由于纳入文献质量的限制,现有的研究还不足以有充分的证据来证实隔药饼灸的疗效,可能还需设计严谨的大样本、高质量临床试验研究进行验证。

关键词: 艾灸 桥本甲状腺炎 系统评价 荟萃分析

doi: 10.11842/wst.20190809009 中图分类号: R246 文献标识码: A

1 前言

桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis, HT),又称慢性淋巴细胞性甲状腺炎,是一种常见的自身免疫性甲状腺疾病,以甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TGAb)或甲状腺微粒抗体

(microsomal antibody, MCA)明显升高为主要临床特征。HT每年在全球范围内的发病率约为0.3-1.5/1000,女性患者为男性的5-10倍^[1],可发生于各个年龄段,以30-50岁女性居多。在我国HT的发病率更高并呈逐渐上升趋势,约为0.5-1.5%,占甲状腺疾病的20-25%^[2]。

HT的病因和发病机制较为复杂,目前主要认为

收稿日期:2019-06-22

修回日期:2019-07-25

* 国家科技部重点基础研究发展计划“973计划”项目(2015CB554501):艾灸效应的启动机制及其内源性调节作用的机理研究,负责人:吴焕淦;国家科技部重点基础研究发展计划“973计划”项目(2009CB522900):灸法作用的基本原理与应用规律研究,负责人:吴焕淦;国家自然科学基金委员会资助项目(81704176):基于small RNA-seq的针灸治疗桥本甲状腺炎的免疫调控机制研究,负责人:赵继梦;上海市卫生和计划生育委员会中医药科研专项课题(2016LQ013):隔附子饼灸治疗桥本甲状腺炎的疗效评价及推广应用,负责人:赵继梦。

** 通讯作者:吴璐一,副研究员,硕士生导师,主要研究方向:针灸临床与机理研究;景华,硕士,副主任医师,主要研究方向:中西医结合临床。

与免疫、遗传、环境、饮食等因素有关^[3-5]。根据促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine3, FT3)及游离甲状腺素(free triiodothyronine4, FT4)水平, HT可分为甲状腺功能正常、亚临床甲减、甲减三个亚型。甲状腺功能正常时, 西医认为主要以随访观察为主; 亚临床甲减及甲减时, 以左甲状腺素钠片替代治疗, 尤其是甲状腺功能严重减退时需终身以甲状腺素替代治疗。长期服药会给患者带来许多副作用, 影响其正常生活和工作^[6]。虽然近年来也有许多研究开始关注补硒在治疗HT中的作用, 但其疗效存在不确定性^[7-10]。因此寻求HT更为有效的治疗方法, 同时进行早期的积极干预, 对于治疗HT及延缓疾病的发展具有重要的意义。

针灸作为一种中医治疗方法, 可调节机体免疫失衡状态^[11-13], 尤其是艾灸可通过调整T淋巴细胞亚群的比例, 抑制B淋巴细胞产生抗甲状腺抗体的水平, 纠正HT患者的自身免疫异常, 有效改善HT患者的免疫功能、临床症状和提高生活质量^[14-16]。但目前并没有艾灸治疗桥本甲状腺炎的系统评价, 因此尚缺乏循证医学的证据来证明艾灸治疗HT的疗效。本研究旨在通过对艾灸治疗HT的临床研究进行系统评价和Meta分析, 以期对艾灸对HT的临床治疗和研究提供更多的参考和依据。

2 资料与方法

2.1 检索策略

计算机分别检索中文数据库和英文数据库。中文数据库分别检索中国知网(CNKI)、重庆维普(VIP)、万方数据库、中国生物医学文献数据库(CBM), 英文数据库分别检索PubMed、Medline数据库、Embase数据库、Cochrane Library中的随机对照试验。检索时间设定为从建库开始至2018年1月1日。根据对疾病和治疗方法描述不同, 我们使用的中文检索词包括“桥本甲状腺炎”、“桥本氏甲状腺炎”、“慢性淋巴细胞性甲状腺炎”、“自身免疫性甲状腺炎”、“艾灸”、“灸”、“针灸”、“随机对照试验”、“随机”; 英文检索词包括“Hashimoto's thyroiditis”、“chronic lymphocytic thyroiditis”、“chronic autoimmune thyroiditis”、“moxibustion”、“acupuncture and moxibustion”、“randomized controlled trial”、“random controlled trial”、“randomised”、“randomisation”。

2.2 纳入标准

2.2.1 研究对象

符合桥本甲状腺炎的诊断标准, 无论诊断标准是否参考的同一标准。如Fisher's的诊断标准^[17]、森田陆(日本厚生省)标准^[18]、中华医学会内分泌学会颁布的《中国甲状腺疾病诊治指南—甲状腺炎》中慢性淋巴细胞性甲状腺炎的诊断标准^[19]、人民卫生出版社《内科学》相关诊断标准(第7版)、《实用内分泌学》中的诊断标准(刘新民版)^[20]、《中国甲状腺疾病诊治指南—甲状腺疾病的实验室及辅助检查》中的相关标准^[21]。

2.2.2 研究设计

艾灸治疗桥本甲状腺炎的随机对照试验(RCT), 无论是否使用盲法或分配隐藏, 中文或英文研究。

2.2.3 干预措施

试验组以艾灸为主要的干预方法。在治疗组和对照组的比较上, 若治疗组以艾灸为单独的干预方法, 那么研究的对照组则以常规西药治疗、假艾灸、口服中药为对照; 若治疗组为艾灸结合西药或中药治疗, 对照组则需以相同的西药或中药治疗为对照。

2.2.4 结局指标

主要结局指标为临床总有效率、血清TGA(TGAb)、MCA/TPOAb水平的变化、血清TSH、FT3、FT4水平的变化。

2.3 排除标准

①文献中桥本甲状腺炎合并其它基础疾病; ②研究中没有明确的关于研究对象的基本信息; ③诊断标准不明确的研究; ④无法提取数据的文献研究; ⑤重复发表的文献, 选择报告较全面的研究。

2.4 文献质量评价

采用Cochrane Reviewers' Handbook^[22]的偏倚风险评估标准对纳入的文章进行偏倚风险的评估。评估内容包括随机序列的生成、分配隐藏、对病人和研究人员进行盲法、对结局评估者实施盲法、结局数据的完整性、选择性报告及其他偏倚。根据各项评判依据, 对文献进行质量评价, 主要分为偏倚风险低、偏倚风险高及风险不清楚。

2.5 数据资料提取

根据预先设定的纳入标准, 由2位研究者独立的对文献进行严格筛选, 首先阅读标题和摘要, 排除明显不相关的文献, 再进一步阅读全文确定文献是否纳入。所有纳入文献中提取有效的资料和数据, 包括纳

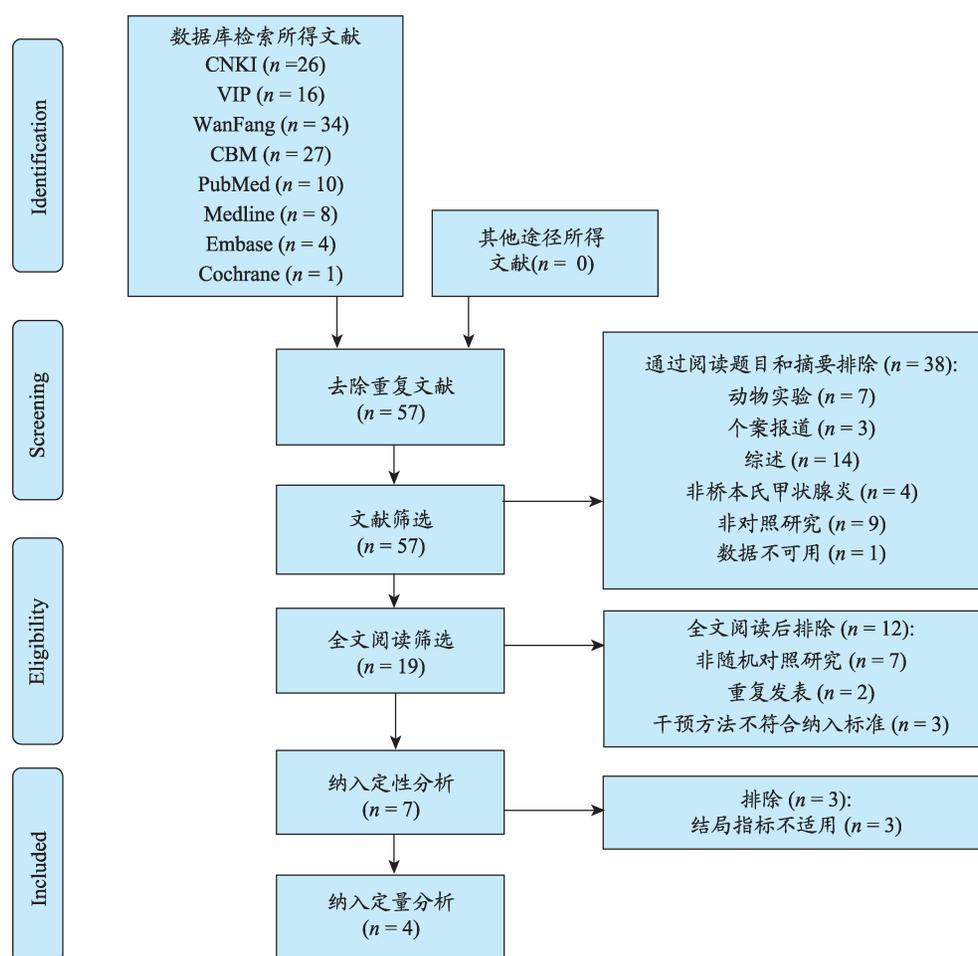


图1 文献筛选流程图

入研究的基本信息(研究者、发表时间)、研究对象基本特征(样本量、性别、年龄、病程)、干预措施、偏倚风险评价要素、主要结局指标及数据、随访、不良事件。数据收集和分析由2位研究者独立完成并交叉核对,如果有分歧则通过共同讨论决定是否纳入,必要时可由第3位研究者对上述过程进行协助判断来验证数据的一致性。如果文中信息不全或信息不清楚,与原始研究作者联系获取信息。采用Cochrane系统评价员手册中的偏倚风险评估工具对纳入研究的发表偏倚进行评价。

2.6 统计分析

采用RevMan5.3软件对数据进行Meta分析。连续变量资料以均数差(MD)和95%可信区间(confidence intervals, CI)为效应分析统计量,分类变量资料以风险比(Risk ratio, RR)和95%CI为分析统计量。采用 I^2 检验进行异质性检验,异质性高($P \leq 0.10$ 和/或 $I^2 \geq 50\%$)的研究应用随机效应模型进行合并效

应值的分析,异质性低的研究($P > 0.10$ 且 $I^2 < 50\%$)应用固定效应模型进行分析。 $P < 0.05$ 被认为差异有统计学意义。若纳入meta分析的研究足够多($n \geq 10$),则采用RevMan软件进行漏斗图分析对发表偏倚进行评估。

3 结果

3.1 文献检索结果

根据检索策略,在设定的中英文数据库中共检索到中英文文献126篇,将文献题录导出到文档中,除去重复文献69篇,剩余57篇文献通过阅读题目和摘要,排除明显不相关的文献,包括动物实验、病例报道、与桥本甲状腺炎不相关研究、非干预性的理论和基础研究、综述等共38篇。对剩余19篇文献下载全文并阅读,排除非RCT研究、同期研究及干预措施不符合纳入标准的研究,最终纳入文献7篇RCT^[23-29],均为中文期刊论文(图1)。

表1 纳入研究的基本特征

纳入研究	样本量 T/C	性别 男/女	平均年龄 /岁	病程 (范围或均值)	干预措施		疗程	结局指标	不良 事件	随访
					T	C				
胡国胜 1992 ^[23]	35/32	4/63	41.5 [#]	1-21年,10.4年 [▲]	隔药饼灸	甲状腺片,40-120 mg·d ⁻¹	T:50次 C:2月	甲状腺抗体结合率	未提及	无
王晓燕 2003 ^[24]	34/32	34/32	T:26-53 C:26-51	T:6月-10年 C:6月-10年	隔药饼灸	甲状腺素片,80 mg·d ⁻¹	6月	甲状腺激素及抗体水平 变化;中医症状变化	未提及	无
夏勇 2011 ^[25]	40/40	5/75	T:47±13 C:46±14	T:1.62月* C:2.72月	隔药饼灸+对照 组药物	左甲状腺素钠片25 ug·d ⁻¹	1月	TPOAb、TGAb好转率及 下降程度	有	无
夏勇 2012a ^[26]	40/40	5/75	T:47±13 C:46±14	T:1.62月* C:2.72月	隔药饼灸+对照 组药物	左甲状腺素钠片25 ug·d ⁻¹	1月	症状计分;症状改良时 间;眼征计分	未提及	无
夏勇 2012b ^[27]	42/43	10/75	T:47.1±13.18 C:46.6±13.85	T:10.62年 C:12.72年	隔药饼灸+对照 组药物	左甲状腺素钠片25 ug·d ⁻¹	1月	总有效率;甲状腺功能 有效率;FT3、FT4、S- TSH含量变化	未提及	无
张育琪 2013 ^[28]	50/50	4/96	T:45±13 C:48±14	T:24.8月 C:24月	隔药饼灸+对照 组药物	左甲状腺素钠片25 ug·d ⁻¹	1月	TPOAb、TGAb疗效;甲 状腺功能分级;中医证 候计分	未提及	无
徐惠芬 2013 ^[29]	30/29	13/46	T:45.3±11.22 C:43.5±11.51	T:10.50年 C:11.67年	隔药饼灸+对照 组药物	左甲状腺素钠片1- 2 ug/(kg·d)	1月	总有效率;甲状腺功能 (FT3、FT4、S-TSH)及自 身抗体(TPOAb、TGAb) 水平变化	无	无

注:T:试验组;C:对照组。*仅报告了总体年龄均值,未分组报告平均年龄;▲仅报告总体病程范围和均值,未分组报告。*参考该作者其它文章,此处病程可能存在问题,已与原作者联系,但并未得到反馈。

3.2 纳入研究的基本特征

经筛选后分析的7篇RCT中,共纳入了537名患者,其中女性462名(86%),男性75名(14%),病程最短为1个月,最长为21年。5篇研究参照Fisher诊断标准^[23,25-28],1篇研究参照了森田陆诊断标准^[29],还有1篇研究没有写明具体的诊断标准^[25],与作者联系后得知其主要采用Fisher的诊断标准(表1)。

干预措施中,治疗组以隔药饼灸为主要的治疗方法。其中有5篇研究治疗组的干预措施为隔药饼灸结合西药治疗^[25-29],有2篇研究单独采用隔药饼灸治疗^[23,24]。对照组的干预措施中,纳入的7篇RCT分别采用左旋甲状腺素钠片^[25-29]或甲状腺素片^[23,24]为西药治疗,其中4篇研究使用稳定的西药的剂量,为每日晨起口服左甲状腺素钠片(优甲乐)25 μg^[25-28];1篇研究^[24]中伴有粘液性水肿的患者口服甲状腺素片每日80 mg,分2次口服,粘液性水肿消失后,改为每次20 mg,每日3次,长期维持量;1篇研究^[23]使用甲状腺片的剂量为40-120 mg·d⁻¹,但该剂量范围的具体使用方法未说明;另外1篇研究^[29]按患者体质量予口服左旋甲状腺素钠片1-2 μg/(kg·d)。此外,各研究干预措施的治疗

疗程上也存在差异,最短为1个月^[25-29],最长为6个月^[24]。另外1篇研究^[23]中治疗组和对照组的疗程不尽相同,可能在试验设计的合理性上存在的问题。

纳入研究采用的结局指标较多样化,有2篇研究观察了TGA、MCA结合率^[23]或其水平的变化^[24],3篇研究观察了FT3、FT4、TSH水平的变化^[24,27,29],1篇研究^[25]观察了TGAb、TPOAb的好转率和下降程度,1篇研究^[28]观察了TGAb、TPOAb的有效率和甲状腺功能分级的变化,1篇研究观察了^[29]治疗前后TGAb、TPOAb水平的变化,2篇研究^[27,29]观察了临床治疗的总有效率,2篇研究分别观察了代谢症状^[26]及中医症状计分^[28]的变化,1篇研究还观察了症状改良时间和眼征计分的变化^[26]。

3.3 纳入研究的风险偏倚评价

通过Cochrane手册中的偏倚风险评价标准对纳入的RCT进行偏倚风险的评估。随机分配序列的生成方面,有4篇研究^[25-28]采用了随机数字表法,判断为低偏倚,1篇研究^[23]只提到了随机字样,未说明具体的随机序列生成的方法,判断为不确定,2篇研究^[24,29]按

照患者的就诊顺序进行分组,判断为高偏倚。分配隐藏方面,所有研究均未提及分配隐藏的方法,均判断为不确定。盲法实施方面,3篇研究^[25-27]实行了单盲改良法,研究过程中实现研究者、操作者、统计者三分离,判断为低偏倚,其余4篇研究^[23,24,28,29]均未有关于盲法实施的描述,判断为不确定。结果数据完整性方面,所有研究均未进行随访,也未提及是否完成的结果报告,因此难以判断是否存在选择性报告结果的风险,判断为不确定。其他偏倚方面,所有研究中均未提及,因此没有充分的信息判断是否存在其他重要偏倚,判断为不确定。根据对各纳入研究的偏倚评价绘制偏倚风险图(图2,图3)。

3.4 Meta分析结果

由于纳入研究的结局指标较多,我们选取了观察临床有效率、FT3、FT4、TSH水平变化及甲状腺自身抗体TPOAb、TGAb、MCA水平变化等主要结局指标的研究进行Meta分析。

3.4.1 隔药饼灸 vs. 西药

有2项研究^[23,24]比较了治疗后血清TGA水平的变化。研究间异质性较大($P = 0.06, I^2 = 73%$),采用随机效应模型分析方法。Meta分析结果显示,隔药饼灸组的甲状腺球蛋白抗体(TGA)水平改善明显优于西药组,差异有统计学意义[MD = -8.63, 95%CI(-14.53, -2.73), $P = 0.004$](图4)。

有2项研究^[23,24]比较了治疗后血清MCA水平的变化。研究间异质性较大($P = 0.03, I^2 = 78%$),采用随机效应模型分析方法。Meta分析结果显示,隔药饼灸组的甲状腺微粒体抗(MCA)水平改善明显优于西药组,差异有统计学意义[MD = -11.44, 95%CI(-17.40, -5.48), $P < 0.000 01$](图5)。

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Hu 1992	?	?	?	?	?	?	?
Wang 2003	●	?	?	?	?	?	?
Xia 2011	+	?	+	+	?	?	?
Xia 2012a	+	?	+	+	?	?	?
Xia 2012b	+	?	+	+	?	?	?
Xu 2013	●	?	?	?	?	?	?
Zhang 2013	+	?	?	?	?	?	?

图2 纳入研究偏倚风险总结图

有1项研究^[24]比较了治疗后血清T3、T4、TSH水平的变化。结果显示隔药饼灸对血清T3、TSH水平的改善作用均优于西药,差异有统计学意义,分别[MD = -18.03, 95%CI(-31.59, -4.47), $P = 0.009$]、[MD = -12.33, 95%CI(-19.8, -4.86), $P = 0.009$];然而,在对血清T4水平的改善上,西药的作用优于隔药饼灸[MD = 1.19, 95%CI(0.67, 1.72), $P < 0.000 01$]。

3.4.2 隔药饼灸加西药 vs. 西药

有2项研究^[27,29]观察了治疗后的临床疗效。研究间异质性小($P = 0.49, I^2 = 0%$),采用固定效应模型分析方法。Meta分析结果显示,隔药饼灸加西药组的有效率并不优于单纯西药治疗,且差异有统计学意义

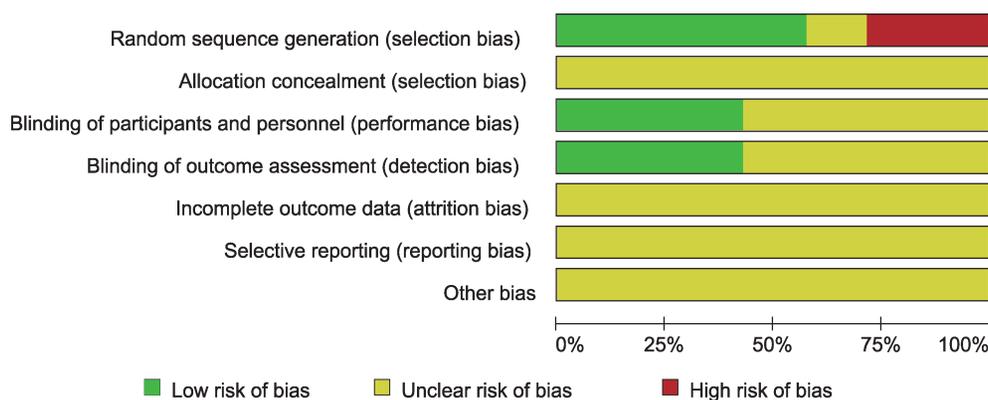


图3 偏倚风险评价图

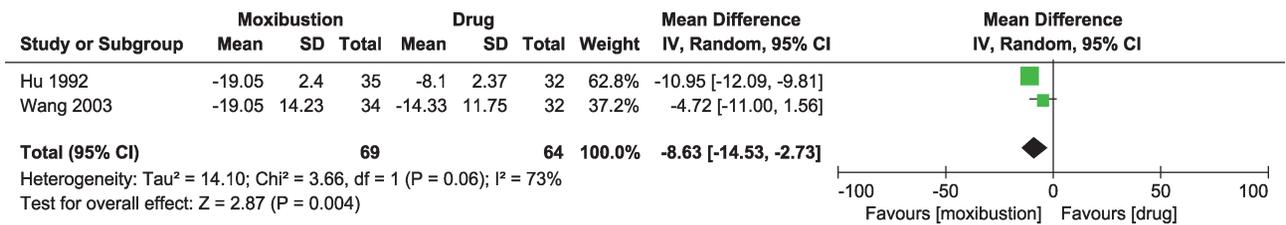


图4 隔药饼灸与西药改善桥本甲状腺炎TGA水平比较的Meta分析

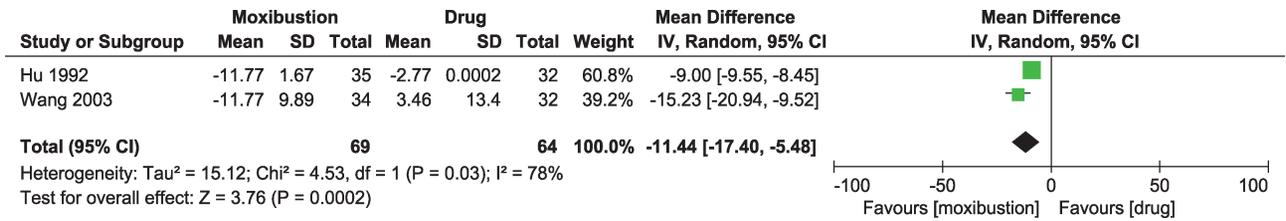


图5 隔药饼灸与西药改善桥本甲状腺炎MCA水平比较的Meta分析

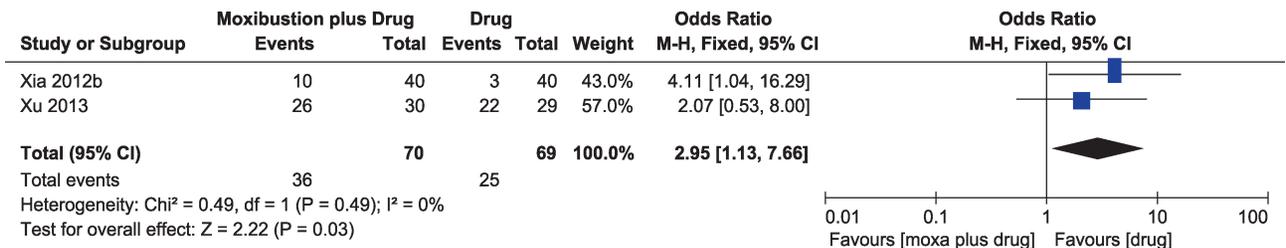


图6 隔药饼灸加西药与西药治疗桥本甲状腺炎有效率比较的Meta分析

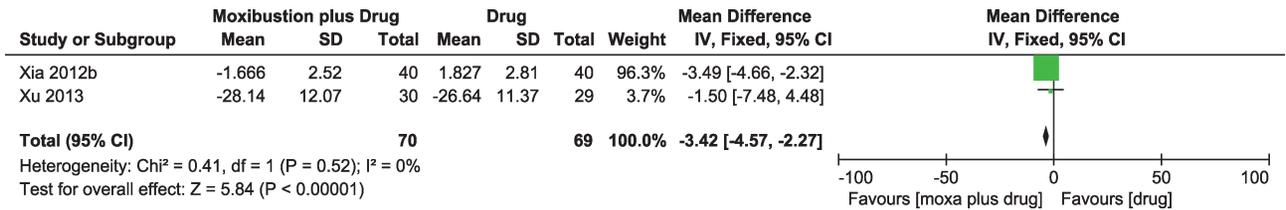


图7 隔药饼灸加西药与西药改善桥本甲状腺炎TSH水平比较的Meta分析

[OR=2.95, 95%CI(1.13, 7.66), P = 0.03](图6)。

有2项研究^[27,29]比较了治疗后血清TSH水平的变化。研究间异质性小(P = 0.52, I² = 0%),采用固定效应模型分析方法。Meta分析结果显示,隔药饼灸加西药组对患者血清TSH水平的改善优于单纯西药治疗,差异有统计学意义[MD = -3.42, 95%CI(-4.57, -2.27), P < 0.000 01](图7)。

有2项研究^[27,29]比较了治疗后血清FT3水平的变化。研究间异质性较大(P = 0.03, I² = 78%),采用随机效应模型分析方法。Meta分析结果显示,隔药饼灸加西药组对患者血清FT3水平的改善并不优于单纯西药治疗[MD=0.88, 95%CI(-0.05, 1.81), P=0.06](图8)。

有2项研究^[27,29]比较了治疗后血清FT4水平的变

化。研究间异质性小(P = 0.58, I² = 0%),采用固定效应模型分析方法。Meta分析结果显示,隔药饼灸加西药组对患者血清FT4水平的改善并不优于单纯西药治疗,差异有统计学意义[MD = 2.45, 95%CI(1.39, 3.50), P < 0.000 01](图9)。

1项研究^[29]比较了治疗后血清TGAb水平的变化。结果发现隔药饼灸加西药与西药对TGAb水平的改善作用无明显差异[MD = -6.04, 95%CI(-12.30, 0.22), P = 0.06]。

3.5 不良事件

只有1篇研究^[27]提到并描述了不良事件。该篇研究中,治疗期间隔药饼灸加西药组患者出现了副反应和不良事件,具体表现为有11例出现了皮肤过敏的副

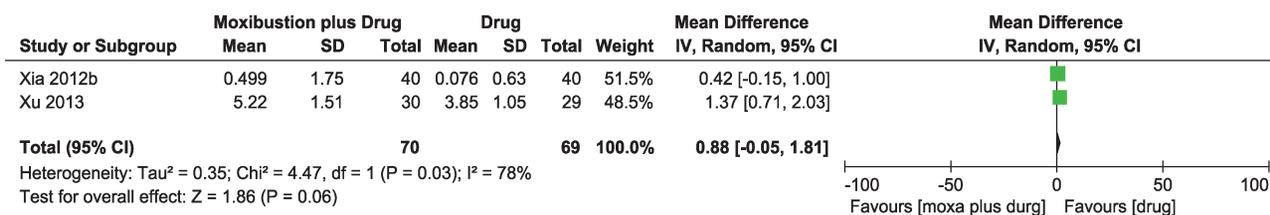


图8 隔药饼灸加西药与西药改善桥本甲状腺炎FT3水平比较的Meta分析。

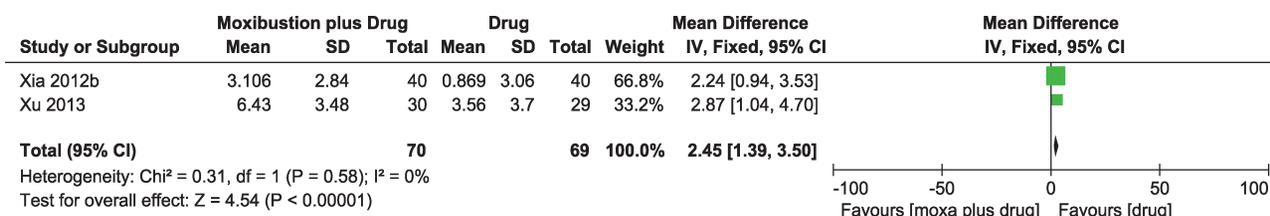


图9 隔药饼灸加西药与西药改善桥本甲状腺炎FT4水平比较的Meta分析。

反应,占27.5%(11/40),有5例出现了烫伤的不良事件,占12.5%(5/40)。其余研究均未提及和报道是否有不良事件的发生。

4 讨论

针灸作为传统医学的重要组成部分,可疏通经络,调节脏腑功能,尤其是灸法可温补脾肾,软坚散结,在治疗HT上具有较好的疗效。艾灸治疗HT的机制研究表明温和灸神阙穴可激活实验性自身免疫性甲状腺炎(experimental autoimmune thyroiditis, EAT)小鼠局部皮肤组织转化生长因子-β1、瞬时受体电位香草酸亚家族-1的表达,进而可能激活瞬时受体电位香草酸亚家族-1在穴位启动-中枢响应的过程中重要的信号传递作用,抑制免疫反应,使EAT小鼠甲状腺自身抗体TGAb水平下降,减轻甲状腺炎症,恢复滤泡上皮细胞损伤^[30]。隔药饼灸还能升高EAT大鼠血清FT3的浓度,降低TSH、TGAb、TPOAb以及IL-17、IL-23和IL-23R的浓度,并降低EAT大鼠甲状腺组织IL-17、IL-23和IL-23R mRNA的表达,提示隔附子饼灸对EAT大鼠甲状腺自身抗体水平的改善作用可能与调节炎症性细胞因子IL-17和IL-23的表达有关^[31]。

以往文献研究中关于HT的Meta分析主要关注其临床诊断和中药治疗^[32,33]。因此,我们首次进行了艾灸治疗桥本甲状腺炎的系统评价和Meta分析。本研究共纳入7个RCTs,Meta分析结果显示隔药饼灸可显著改善桥本甲状腺炎患者自身抗体(TGA、MCA)水平,疗效优于西药组,差异有统计学意义;隔药饼灸加西药治疗在改善桥本甲状腺炎患者TSH水平上也明

显优于单纯西药组。另外,只有1个RCT报道了不良事件,个别患者在隔药灸过程中出现了皮肤过敏和烫伤。

HT是一种以自身甲状腺组织破坏为特征的慢性自身免疫性疾病,血清甲状腺过氧化物酶在诊断HT上具有较高的敏感性和特异性,TPOAb滴度升高提示甲状腺滤泡细胞已受损^[32]。较早的研究表明TGA和MCA是甲状腺自身免疫的重要标志,MCA可能通过补体介导细胞毒效应引起甲状腺细胞的损伤,导致自身免疫性甲状腺疾病的发生^[34]。目前临床上MCA应用较少,主要检测血清TGAb和TPOAb水平来进行HT的诊断,同时结合血清TSH、FT3、FT4水平判断是否存在甲状腺功能异常。TSH是腺垂体分泌的促进甲状腺生长和机能的激素,可促进甲状腺上皮细胞的代谢及胞内核酸和蛋白质合成,也是判断甲状腺功能最灵敏的指标^[35]。此外,西医临床上关于HT的RCT研究中,无论研究对象是甲功正常的HT患者,还是甲状腺功能减退的HT患者,都以FT3、FT4、TSH、TPOAb和/或TGAb的水平变化为主要观察指标,但并未出现对临床总有效率的评估^[36-38],因此FT3、FT4、TSH、TPOAb、TGAb是HT临床研究中重要的结局指标。该Meta分析结果提示隔药饼灸可显著降低HT患者TGA、MCA水平,隔药饼加西药还可显著降低TSH水平,疗效均优于西药组,说明艾灸或灸药结合在改善HT患者甲状腺抗体水平及甲状腺功能上较西药治疗有一定的优势,这也间接提示了艾灸可较好地改善HT患者的免疫状态。

同时,Meta分析结果也显示艾灸治疗HT的临床

总有效率及在 FT3、FT4 水平的改善上并不优于西药治疗。由于临床总有效率并不是评价 HT 的核心指标,且临床疗效评定没有统一的标准,我们尚不能对艾灸治疗 HT 的临床疗效做出明确的结论。另外,灸药结合可较西药显著改善 TSH 水平,但在 FT3、FT4 水平改善上不优于西药,这可能与治疗周期短有一定的关系。此外,纳入研究表明艾药并用不仅在改善 HT 患者高代谢综合征、高循环症候群、神经肌肉症状上和眼征计分上优于单纯口服西药,而且在治疗时间上也有着很大的优势^[26];灸药结合还可治疗组患者咽干口燥、心悸心慌、失眠、气短乏力、便塘便秘、面色萎黄等伴随症状^[28],说明艾灸在改善 HT 患者临床症状上也具有较大优势,但由于指标太分散,且不一致,本研究未对艾灸治疗 HT 的临床症状计分进行 Meta 分析,以后的研究设计中也可以重点关注艾灸对 HT 临床症状的改善,这可能是艾灸治疗 HT 的重要优势之一。

本研究尚存在许多不足之处,且由于纳入的 RCT 的偏倚风险均较高,文献质量偏低,因此该系统评价的结果尚存在不确定性。未来关于艾灸治疗 HT 的随机对照试验中,应详细说明并描述随机化的方法,包括随机序列产生的方法,以及分配隐藏的方法。在盲

法实施上,由于艾灸操作性的特点,很难对临床操作者和受试者实施盲法,需结合实际情况,在可操作范围内在最大程度上实施盲法,尤其是在数据采集和分析过程中采用盲法十分重要。此外,临床试验研究中用详细记录受试者的治疗情况,以确保是否有脱落或损失的数据,保证试验数据的完整性。另外,也要注意随访以观察治疗方法的远期疗效。

5 结论

艾灸治疗 HT 的优势在于可较西药更大幅度降低 HT 患者血清甲状腺自身抗体水平,灸药结合还能明显改善 HT 患者血清 TSH 水平,疗效优于单纯西药治疗;但在临床总有效率及血清 FT3、FT4 水平的改善上,灸药治疗的效果与西药相比无优势。因此,艾灸对 HT 的治疗效果如何尚不能得出客观结论,还需要深入研究。在今后的研究中,应加强试验设计的严谨性,并进行大样本、多中心、高质量的随机对照试验;同时,也需要重点关注患者临床症状改善情况,建立统一的疗效评价标准,并以统一的客观结局指标为评价依据,以更确切的评价艾灸或灸药结合治疗 HT 的临床疗效。

参考文献

- Ahmed R, Al-Shaikh S, Akhtar M. Hashimoto thyroiditis: a century later. *Adv Anat Pathol*, 2012, 19(3): 181-186.
- Teng W, Shan Z, Teng X, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med*, 2006, 354(26): 2783-2793.
- Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek M B, et al. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? *Clin Dev Immunol*, 2015, 2015: 979167.
- Paknys G, Kondrotas A J, Kevelaitis E. Risk factors and pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Medicine*, 2009, 45(7): 574-583.
- Ajjan R A, Weetman A P. The Pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis: further developments in our understanding. *Horm Metab Res*, 2015, 47(10): 702-710.
- Caturegli P, Remigis A D, Rose N R. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(4-5): 391-397.
- Duntas L H, Mantzou E, Koutras D A. Effects of a six-month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *Eur J Endocrinol*, 2003, 148(4): 389-393.
- EJ V Z, Albusta Y, Fedorowicz Z, et al. Selenium supplementation for Hashimoto's thyroiditis. *Eur Thyroid J*, 2013, 3(1): 25-31.
- Anastasilakis A D, Toulis K A, Nisianakis P, et al. Selenomethionine treatment in patients with autoimmune thyroiditis: a prospective, quasi-randomized trial. *Int J Clin Pract*, 2012, 66(4): 378-383.
- 岳晨, 刘小利. 硒酵母联合左旋甲状腺素片治疗桥本甲状腺炎的临床效果. *临床和实验医学杂志*, 2015, 14(23): 35-37.
- 陈建设, 陈文培. 针灸调节免疫功能的机理. *辽宁中医杂志*, 2006, 33(2): 210-211.
- 赵爽, 顾沐恩, 李申, 等. 针灸防治过敏性鼻炎作用机制研究进展. *上海针灸杂志*, 2018, 37(6): 720-724.
- 王银平, 杜小正, 张宗权. 针灸治疗类风湿关节炎免疫调节机制研究进展. *上海针灸杂志*, 2017, 36(1): 108-112.
- 胡国胜, 陈汉平, 侯永健, 等. 艾灸治疗桥本氏甲状腺炎的免疫学观察. *上海针灸杂志*, 1990(4): 4-7.
- 张育瑛, 夏勇, 游世晶, 等. 艾药结合治疗 84 例桥本氏甲状腺炎中医证候分析. *辽宁中医药大学学报*, 2013, 15(3): 95-96.
- Dong Y Z, Zhao J M, Bao C H, et al. Reflection and prospect on acupuncture-moxibustion in treating Hashimoto's thyroiditis. *J Acupunct Tuina Sci*, 2016, 14(6): 443-449.
- Fisher D A, Oddie T H, Johnson D E, et al. The Diagnosis of Hashimoto's Thyroiditis. *J Clin Endocr Metab*, 1975, 40(5): 795-801.
- 高绪文, 李继莲. 甲状腺疾病. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 190-193.
- 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—甲状腺炎, 2008, 47(9): 784-788.
- 20 刘新民, 潘长玉, 张达青, 等. 实用内科学(第3版). 北京: 人民军医出版社, 2004: 269.
 - 21 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—甲状腺疾病的实验室及辅助检查. 中华内科杂志, 2007, 46(8): 697-702.
 - 22 Sally G, Julian P H, Philip A, *et al*. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *The Cochrane Collaboration*, 2011.
 - 23 胡国胜, 陈汉平, 侯永建, 等. 隔药灸治疗桥本氏甲状腺炎临床观察. 中医杂志, 1992, 5: 32-34.
 - 24 王晓燕. 隔药饼灸治疗慢性淋巴细胞性甲状腺炎. 中国针灸, 2003, 23(1): 6-8.
 - 25 夏勇, 夏鸣喆, 李艺, 等. 艾药并用对桥本氏甲状腺炎患者TPOAb和TGAb的调节. 上海针灸杂志, 2011, 30(12): 807-809.
 - 26 夏勇, 夏鸣喆, 李艺, 等. 艾灸配合药物改善桥本氏甲状腺炎患者生活质量的观察. 上海针灸杂志, 2012, 31(4): 219-221.
 - 27 夏勇, 夏鸣喆, 李艺, 等. 隔附子饼灸关元、命门为主对桥本氏甲状腺炎患者甲状腺功能的影响. 中国针灸, 2012, 32(2): 123-126.
 - 28 张育瑛, 夏鸣喆, 李艺, 等. 隔附子饼灸对桥本氏甲状腺炎血清特异抗体与甲状腺功能的相关性分析. 上海针灸杂志, 2013, 32(1): 25-27.
 - 29 徐惠芬. 隔药饼灸加左旋甲状腺素钠治疗慢性淋巴细胞性甲状腺炎. 浙江中西医结合杂志, 2013(6): 459-461.
 - 30 陈若暘, 高建芸, 苏方方, 等. 神阙灸法治疗EAT模型小鼠的疗效及机制初探. 东南大学学报(医学版), 2017, 36(5): 752-757.
 - 31 崔云华, 雷菲, 赵继梦, 等. 艾灸对EAT大鼠甲状腺功能及其IL-17、IL-23表达影响的研究. 世界中医药, 2016, 11(12): 2558-2565.
 - 32 初平, 王琴, 邵隽, 等. 甲状腺过氧化物酶表达在桥本氏甲状腺炎诊断价值的Meta分析. 标记免疫分析与临床, 2014, 21(1): 6-11.
 - 33 陈继东, 赵勇, 裴迅, 等. 中药方治疗桥本氏甲状腺炎疗效的Meta分析. 中华中医药学刊, 2016, 34(4): 833-837.
 - 34 方小正, 冯真贵. 甲状腺疾病血清TGA、MCA测定的临床意义. 工企医刊, 1999, 12(5): 41-42.
 - 35 宋武战, 池君, 汪静. 促甲状腺激素受体(TRAb)测定的临床价值. 放射免疫学杂志, 2007, 20(5): 399-401.
 - 36 Esposito D, Rotondi M, Accardo G, *et al*. Influence of short-term selenium supplementation on the natural course of Hashimoto's thyroiditis: clinical results of a blinded placebo-controlled randomized prospective trial. *J Endocrinol Invest*, 2017, 40(1): 83-89.
 - 37 Farhangi M A, Dehghan P, Tajmiri S, *et al*. The effects of *Nigella sativa* on thyroid function, serum Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-1, Nesfatin-1 and anthropometric features in patients with Hashimoto's thyroiditis: a randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16(1): 471.
 - 38 Krysiak R, Okopien B. The effect of levothyroxine and selenomethionine on lymphocyte and monocyte cytokine release in women with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(7): 2206-2215.

Moxibustion for Hashimoto's Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-Analysis

Liu Yanan¹, Zhao Jimeng¹, Zhu Meiling², Wu Huangan¹, Ji Jun¹, Chang Xiaorong³,
Hu Ling⁴, Zhao Baixiao⁵, Zheng Handan¹, Jing Hua⁶, Wu Luyi⁷

(1. Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China; 2. Bao'an District Chinese Medicine Hospital, Shenzhen 518133, China; 3. School of Acupuncture-Moxibustion and Tuina, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China; 4. School of Acupuncture-Moxibustion and Tuina, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230038, China; 5. School of Acupuncture-Moxibustion and Tuina, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 6. Naval Specialty Medical Center, Shanghai 200052, China; 7. Key Laboratory of Acupuncture-Moxibustion and Immunological Effects, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200030, China)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy of moxibustion treatment for Hashimoto's thyroiditis (HT). Methods Databases of CNKI, VIP, WanFang, CBM, PubMed, Medline, Embase, Cochrane Library were searched for RCTs where moxibustion was the main intervention for Hashimoto's thyroiditis. After the search, two investigators independently performed literature screening, data extraction, data integration, and assessed the risk of bias of included literatures according to the Cochrane Handbook, then a meta-analysis was performed by using RevMan5.3 software. Results A total

of 7 RCTs involving 537 patients were included and herb-partitioned moxibustion was the main moxibustion method. The results of meta-analysis showed that the herb-partitioned moxibustion was superior to western medicine in improving the levels of anti-thyroglobulin antibody (TGA) and anti-thyroid microsomal antibody (MCA) ($P < 0.01$). In terms of total effective rate, the efficacy of herb-partitioned moxibustion plus western medicine was not better than western medicine; in terms of thyroid function, the improvement of FT3 and FT4 levels by herb-partitioned moxibustion plus western medicine were also not better than western medicine, but was superior to western medicine in the improvement of TSH level ($P < 0.01$). Conclusion Herb-partitioned moxibustion has certain advantages in improving the autoantibody levels of HT compared with the conventional western medicine, and the combination of herb-partitioned moxibustion and western medicine can also significantly improve the TSH level compare with western medicine, but not the total effective rate and FT3, FT4 levels. Due to the limitation of quality of included studies, the existing researches are not enough to have sufficient evidence to confirm the efficacy of the herb-partitioned moxibustion, and rigorous design of large sample, high quality clinical studies are needed for further verification.

Keywords: Moxibustion, Hashimoto's thyroiditis, Systematic review, Meta-analysis

(责任编辑: 周阿剑, 责任译审: 邹建华)