

刘铜华教授治疗自身免疫性 甲状腺炎的临床经验^{*}

丁 雷¹, 董笑克¹, 刘 玮¹, 吴丽丽², 秦灵灵³, 郭翔宇⁴, 刘铜华^{2**}

(1. 北京中医药大学第二临床医学院 北京 100078; 2. 北京中医药大学中医养生研究所 北京 100029;

3. 北京中医药大学科技处 北京 100029; 4. 北京中医药大学东方医院内分泌科 北京 100078)

摘 要:自身免疫性甲状腺炎是最常见的甲状腺疾病之一,近年来患病率不断上升。现代医学尚无针对其病因的治疗方法,以对症治疗为主,疗效有限,并有一定的副作用。中医药通过多靶点、协同增效,改善各脏腑功能,调节自身免疫以降低甲状腺抗体滴度水平、减轻病理损伤来控制病情进展。同时可以纠正异常的甲功,有效改善患者的症状,提高生活质量。深入研究自身免疫性甲状腺炎的中医药治疗具有重要的临床价值及社会意义。刘铜华教授在长期的临床和科研工作中对于本病有着深刻的理解:认为本病多起于情志内伤,以气郁为先导,痰凝、瘀阻贯穿疾病始终,气、痰、瘀滞颈前而为病。治以理气解郁、化痰祛瘀、消癭散结。同时防治结合,既病防变,兼顾正气。在此基础上创立了疗效确切的经验方甲炎康泰方。传承疗效确切的临床经验和学术思想并不断创新,能够有力推动中医药的发展。本文对刘铜华教授治疗自身免疫性甲状腺炎的临床经验进行论述总结。

关键词:自身免疫性甲状腺炎 刘铜华教授 学术思想 临床经验 甲炎康泰方

doi: 10.11842/wst.20191020006 中图分类号: R265 文献标识码: A

自身免疫性甲状腺炎(Autoimmune thyroiditis, AIT)是最常见的甲状腺疾病之一,由于甲状腺组织自身免疫引起淋巴细胞浸润,导致甲状腺组织被破坏而出现不同程度的甲状腺功能减退^[1]。主要为桥本氏甲状腺炎,还包括无痛性甲状腺炎以及产后甲状腺炎。目前病因尚未完全明确,遗传易感性与环境因素之间的相互作用导致甲状腺自身抗原免疫耐受性下降是疾病发生发展的关键因素^[2]。AIT导致甲状腺功能逐渐衰竭,起病隐匿,病程较长:亚临床甲减患者可能无明显症状,也可能会有情绪改变、疲劳、认知障碍等非特异性症状。未经治疗的亚临床甲减可能会进展为甲减,甚至引起高血压、血脂异常、动脉硬化等,增加不良心血管事件风险^[3]。治疗AIT以替代治疗等对症治疗为主,即纠正异常的甲功。伴有较大的甲状腺结节、恶

性肿瘤等出现压迫症状时,谨慎选择手术治疗^[4]。近年来补硒治疗被广泛应用于各种自身免疫性甲状腺疾病^[5]。对症治疗无法改善AIT患者的疲劳感等症状以及生活质量,可能与无法降低AIT患者甲状腺抗体滴度水平有关^[6]。循证研究已经证实补充左甲状腺素钠对症状改善无效^[7],还可能会造成医源性甲状腺毒症^[8]。

中医药治疗AIT通过改善各脏腑功能,调节自身免疫状态以降低甲状腺抗体滴度水平,并通过减轻病理损伤来控制病情进展。同时可以纠正异常的甲状腺功能,有效改善患者的症状,提高生活质量。中医药通过多靶点、协同增效从而取得良好的疗效。目前临床上治疗AIT以个体化为核心,分期或者分型后辨证论治治疗。也有在不断的临床实践中,针对AIT基

收稿日期:2020-07-28

修回日期:2020-08-15

^{*} 北京中医药大学横向课题(1130065120002):中医药防治内分泌代谢平台建设与创新中药和保健品研发,负责人:刘铜华。

^{**} 通讯作者:刘铜华,本刊编委,教授,博士生导师。主要研究方向:中医药防治内分泌代谢性疾病的临床与实验研究。

本的病因病机,总结创立疗效确切的专病经验方再随症加减治疗。中医外治法如针灸、穴位贴敷、耳穴压丸等也取得了较好的疗效。在长期的临床和科研工作中刘铜华教授对治疗AIT积累了丰富的临床经验,对于本病有着深刻的理解和体会。在诊断上中西医并重,临证时辨病与辨证相结合,总结创立了一套疗效确切的经验方甲炎康泰方,并且能在疾病各阶段灵活施治,随症加减,取得了良好的疗效。笔者有幸侍诊导师,本文根据AIT的中医病因病机特点,论述总结刘铜华教授治疗AIT的学术思想和临床经验。

1 AIT的中医病因病机

根据AIT的发病特点及其主要的临床表现,中医将其归为“瘰病”“瘰瘤”等范畴。陈延之《小品方》中描述其体征:“瘰病者,作与瘰核相似。其瘰病喜当颈下,中央不偏两边也。”书中还阐述瘰病的好发人群为“北方妇人”,这与现今流行病学女性高发相符^[9]。《诸病源候论·瘰候》中论述其病因:“瘰者由忧恚气结所生,亦曰饮沙水,沙随气入于脉,搏颈下而成之。”“诸山水黑土中,山泉流者,不可久居,常食令人作瘰病,动气增患。”可见瘰病的病因主要在于情志内伤加上环境因素等合而为病。《太平圣惠方》中亦有相似记载:“夫瘰者,忧恚气结所生也。亦由饮沙水,气入于脉,颈下而为之也。”《圣济总录·瘰瘤门》中提出居住山区易发瘰病:“山居多瘰颈,处险而瘰也。”其对瘰病病因的观点逐渐趋于一致,主要与情志、环境因素相关。病机方面,《济生方·瘰瘤论治》中:“夫瘰瘤者,多由喜怒不节,忧思过度,而成斯疾焉……气凝血滞,为瘰为瘤”,认为是由于情志内伤所导致的肝郁气滞血瘀。《杂病源流犀烛·颈项病源流》则指出“瘰瘤者,气血凝滞,年数深远、渐长渐大之症”,认为瘰病因气血凝滞、久病壅结而成,病情缠绵难愈。《外科正宗·瘰瘤论》指出其主要病理是瘀、气、痰三者壅积而成,“夫人生瘰瘤之症,非阴阳正气结肿,乃五脏瘀血、浊气、痰滞而成”,并提出治法:“初起自无表里之证相兼,但结成形者,宜行散气血。已成无痛无痒,或硬或软色白者,补肾气、活血消坚。”

2 辨治特点

2.1 理气解郁,调畅情志

刘铜华教授认为本病病因复杂,由多种致病因素

相互作用而诱发。情志内伤为主要诱因和先决条件,主要病机为肝郁气滞。临床上多见平素焦躁易怒或忧郁以及工作压力较大的中年女性易患此病^[10],相关临床统计证实肝郁脾虚证型占比相对较高^[11]。一项大型循证医学研究证实焦虑、抑郁患者频发甲状腺疾病以及AIT容易导致情绪障碍,且该病好发于中老年女性^[12]。流行病学研究结果与刘铜华教授的临床经验和学术观点相符。患病初期肝郁气滞,患者可能仅表现出一些情绪异常如急躁等,或自觉无明显症状,在通过体检等检查血清甲状腺抗体时发现异常,在治疗时以理气解郁为主,改善患者的情绪异常,临证处方多采用柴胡、枳壳、郁金以疏肝理气;随着病情进展,气郁化火,表现为如心烦、易怒、心悸等,这与一些患者病程中出现一过性甲状腺功能亢进相符,临证时加黄芩、黄连等清热泻火。以气郁为先导:或肝郁犯脾、木旺乘土,日久则脾虚生痰;或郁而化热、炼液为痰,导致痰气交阻。加之肝藏血功能失调,或气滞致瘀,或久病入络等导致的血瘀。气、痰、瘀三者合而为病,壅滞于颈前,发为瘰病。所以治疗方面首先要从肝论治,理气解郁、调畅情志。

2.2 防治结合,既病防变

刘铜华教授以“治未病”思想防治AIT发病进展,重视防治结合,主张既病防变:本病病程中气、痰、瘀既是致病因素,又是病理产物,三者相互作用导致缠绵难愈,壅聚于颈前表现为甲状腺弥漫性肿大以及甲状腺结节等,在治疗时提前运用化痰、祛瘀、消癥散结的药物控制疾病进展。临证选用浙贝母、夏枯草、山慈菇、瓜蒌等化痰散结,并配合丹参、穿山龙、川芎以活血祛瘀。对于一些伴有较大的甲状腺结节或者甲状腺中重度肿大的患者,可加用三棱、莪术破血逐瘀。本病病程较长,日久伤及正气,由实致虚,以阳虚、气虚为主:表现为亚临床甲减以及甲减的症状如疲劳、乏力等,生活质量下降,患者呈焦虑、抑郁状态。刘教授指出此时不可盲目投以大剂量补益之品,在疾病进展中就注意防治结合,滋阴益气,适量予以益气养阴之品如黄芪、玄参、乌梅等。

2.3 中西结合

一些患者往往在疾病早期没有症状,错失了治疗时机而导致疾病的进展。刘铜华教授主张中西医结合,通过现代医学诊疗手段检测筛查可以有效明确诊断,扩大了中医的诊疗范围,尽早发现,及时治疗,并

且定期随访关注病情的进展。在疾病的各阶段审证求机,辨证施治,灵活运用各种治则治法,合理组方用药。同时刘教授将现代药理学研究成果融会于中医传统理论之中:基于AIT存在的自身免疫,处方中根据具体情况选用具有调节免疫、抗炎的中药,例如乌梅、丹参、三七、牡蛎、牛蒡子等。

2.4 含碘中药的应用

含碘中药治疗甲状腺疾病尚无定论,不少学者认为应该分阶段应用^[13]。在AIT中,流行病学研究证实碘摄入量过高与较高的AIT发病率有关,而在缺碘地区则较低^[14]。实验研究证实高碘会导致甲状腺组织的氧化损伤,加剧甲状腺自身免疫,所以摄入过量的碘会导致自身免疫性甲状腺炎以及甲状腺功能减退^[15]。因此这些中药不适用于自身免疫性甲状腺炎。在使用此类药物治疗之初患者症状可能会有所改善,但长期则会导致甲状腺功能减退^[16]。AIT患者的低碘饮食也能有助于AIT病情的控制^[17]。

3 经验方甲炎康泰方

刘铜华教授在临床中重视审证求机,三因制宜,在治疗AIT时取得良好的疗效,总结创立了一套配伍得当、疗效确切的经验复方:由柴胡、郁金、夏枯草、穿山龙、浙贝母、玄参、山慈菇、黄芪、乌梅这9味中药组成的复方制剂名为甲炎康泰方。是根据中药新药研发要求所研制的6类新药^[18],现已申请专利。实验研究证实^[19]甲炎康泰方能够通过降低AIT大鼠甲状腺抗体滴度水平、抑制淋巴细胞浸润、抑制甲状腺细胞凋亡来改善AIT。目前已进行的临床研究证实了甲炎康泰能够有效改善AIT患者的临床症状,提高生活质量。同时能够显著降低抗甲状腺球蛋白抗体TgAb与甲状腺过氧化物酶抗体TPOAb的滴度水平,并减轻甲状腺肿大,总有效率可达97.22%,在治疗过程中未见明显不良反应。此外,伴有甲状腺结节的患者经甲炎康泰治疗后结节显著缩小或消失。所以刘铜华教授的经验方甲炎康泰治疗AIT疗效确切,且无毒副作用。甲炎康泰方中君药为柴胡、郁金,柴胡性善条达肝气,独具疏肝解郁之功,而郁金“能开郁通滞气,故治郁需之”,为血中气药,行气活血化瘀,所以郁金能够行气解郁、凉血破瘀,与柴胡同用增强理气解郁之效,故此二者共为君药。臣药包括夏枯草、穿山龙,夏枯草为辛苦寒之品,辛以散结,苦以泄热,清肝泻火,散结消

肿,故可“散癭结气”;穿山龙可活血通络,二者共助君药清肝散结,化痰通络。浙贝母、山慈菇化痰散结;玄参清热滋阴泻火;乌梅敛阴生津;黄芪甘温,补益脾气以制肝郁犯脾,同时升阳以防诸药苦寒伤阴。诸药合用,共奏理气解郁、化痰祛瘀、消癭散结之功效,配伍精当,适用于治疗AIT。

4 典型病例

董某某,女,30岁,2015年12月5日初诊。主诉:颈部疼痛2个月。症见:颈部疼痛,心慌,乏力,易急,头晕。纳可,小便黄。舌暗,苔黄,脉细。查体:双侧甲状腺Ⅱ度肿大,质韧,轻压痛;甲状腺功能五项:TSH 13.40 u IU·mL⁻¹, FT3 2.84 pg·mL⁻¹, FT4 1.70 ng·dL⁻¹;甲状腺抗体三项检查:TGA b > 1000 IU·mL⁻¹, TPOAb 510 IU·mL⁻¹;甲状腺彩超示:甲状腺弥漫性病变伴肿大。西医诊断:桥本氏甲状腺炎;中医诊断:癭病,证属肝郁化火证。治以清肝泻火,理气解郁。予:柴胡10 g,郁金20 g,乌梅15 g,夏枯草30 g,玄参10 g,土贝母15 g,穿山龙10 g,牛蒡子10 g,黄芪20 g,葛根20 g,黄连6 g,黄芩15 g,金钱草15 g,丹参15 g。水煎服,日1剂。2015年12月19日二诊:颈部疼痛较前减轻,情绪不佳症状好转。加浙贝母15 g,三棱10 g,莪术10 g。2016年1月16日三诊:患者颈部疼痛明显好转,甲状腺较前明显减小,仍有乏力。复查甲状腺功能五项:TSH 5.90 u IU·mL⁻¹;甲状腺抗体三项检查:TGA b 624.9 IU·mL⁻¹, TPOAb 296.7 IU·mL⁻¹;去三棱、莪术,加五味子10 g。患者定期复诊3月后复查甲状腺功能五项:TSH 2.72 u IU·mL⁻¹;甲状腺抗体三项检查:TGA b 273 IU·mL⁻¹, TPOAb 76.1 IU·mL⁻¹。复查甲状腺B超甲状腺大小正常。患者自觉无不适症状,未再来复诊。后电话随诊患者按前方继服,复查甲功、抗体接近正常,嘱患者定期随诊,低碘饮食,放松心情。

按:患者与人争吵后出现颈部胀满、疼痛,未予重视。后自觉颈部肿大遂来就诊。肝主情志,暴怒伤肝,肝气不舒郁而化热,且颈部为肝经所过,故而出现颈部胀满、疼痛。肝火扰心则见心慌、心烦易怒;肝阳上亢则见头晕;小便黄、舌苔黄皆为热像。刘铜华教授教授针对肝郁化火组方,以柴胡、郁金疏肝解郁;玄参、牛蒡子、黄芩、黄连、金钱草清热泻火,解毒利咽;夏枯草、土贝母消肿散结;丹参、穿山龙凉血活血;黄芪、葛根、乌梅益气养阴生津。二诊加浙贝母、三棱、

莪术破血逐瘀、化痰散结,减小甲状腺肿大。三诊主症减轻,加五味子注重益气养阴。整个处方配伍精当,并且既病防变,最终得效。

崔某某,女,30岁,2016年7月2日初诊。主诉:发现甲状腺结节2年,加重3个月。症见:咽部不适,月经不调,双乳乳腺增生,偶有心慌,畏寒,脱发,体重增加,大便干,纳可,眠差。舌淡苔薄白,脉弦细。查体:甲状腺Ⅱ度肿大,质韧,无触痛,可扪及结节;甲状腺功能五项:TSH 16.22 u IU·mL⁻¹;甲状腺抗体三项检查:TGA 709 IU·mL⁻¹,TPOAb > 600 IU·mL⁻¹;甲状腺彩超示:甲状腺弥漫性病变伴肿大,甲状腺右叶结节样病灶,TI-RADS 3类。西医诊断:桥本氏甲状腺炎,亚临床甲减,甲状腺结节;中医诊断:瘰病,证属肝郁气滞血瘀证。治以疏肝理气,活血祛瘀兼以化痰散结。予:柴胡10g,枳壳20g,夏枯草30g,乌梅15g,浙贝母15g,玄参10g,穿山龙10g,山慈菇6g,黄芪30g,生侧柏叶20g,当归20g,葛根30g,丹参20g,泽泻10g。水煎服,日1剂。服药2周后,症状改善,服药4周后复查甲状腺功能五项:TSH 6.57 u IU·mL⁻¹;抗体三项检查:TGA 460 IU·mL⁻¹,TPOAb 582.4 IU·mL⁻¹,甲状腺肿大较前减小,症状明显改善。患者间断服药1年后,复查甲功、抗体正常,甲状腺肿大、结节消失。

按:《圣济总录·瘰瘤门》中提到“妇人多有之,缘忧患有甚于男子也。”因女子以肝为先天,患者平素工作压力大,肝气不舒、气机不畅,气为血之帅,气滞日久导致血瘀,肝失疏泄故见月经不调、双乳乳腺增生、

脱发。气、瘀、痰阻结于颈部两侧,可见咽部不适。病程绵长,久病伤正,阳气虚则见心慌、畏寒。刘铜华教授教授针对肝郁气滞血瘀组方,以柴胡、枳壳疏肝理气,丹参、穿山龙、当归活血祛瘀,浙贝母、夏枯草、山慈菇消肿散结,葛根升阳,生侧柏叶生发,泽泻利水消肿,同时予黄芪、乌梅、玄参益气敛阴,散中有收。西医告知患者定期复查,患者症状逐渐加重,遂来诊治。治疗1月后患者TSH明显降低,抗体滴度水平降低,亚临床甲减症状明显改善。并且甲状腺肿大较前减小。

刘教授针对核心病机以治本的临证思路,两个病例同病不同证,理法方药不尽相同,充分体现了中医的同病异治。审证求机,辨病与辨证相结合,故收效明显。

5 结语

随着社会快速发展,人们的工作、生活压力不断增加,负面消极情绪难以避免^[20],还有环境污染等因素的加剧,AIT患病率不断上涨。循证研究证实现代医学难以改善AIT患者的临床症状。而中医药通过改善各脏腑功能,调节患者的自身免疫,从而降低甲状腺抗体滴度水平。并能纠正异常的甲功,减小甲状腺肿大、结节,改善全身症状。配合中医外治法如穴位贴敷等亦行之有效,达到良好的治疗效果。因此不断深入研究AIT的中医药治疗具有重要的临床价值及社会意义。传承疗效确切的临床经验和学术思想并不断创新,能够有力推动中医药的发展。

参考文献

- 1 Ragusa F, Fallahi P, Elia G, et al. Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2019, 33(6): 101367.
- 2 Antonelli A, Ferrari S M, Corrado A, et al. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev*, 2015, 14(2): 174-180.
- 3 Biondi B, Cappola A R, Cooper D S. Subclinical hypothyroidism: a review. *JAMA*, 2019, 322(2): 153-160.
- 4 Gan T, Randle R W. The role of surgery in autoimmune conditions of the thyroid. *Surg Clin North Am*, 2019, 99(4): 633-648.
- 5 Winther K H, Rayman M P, Bonnema S J, et al. Selenium in thyroid disorders-essential knowledge for clinicians. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(3): 165-176.
- 6 Guldvog I, Reitsma L C, Johnsen L, et al. Thyroidectomy versus medical management for euthyroid patients with hashimoto disease and persisting symptoms: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2019, 170(7): 453-464.
- 7 Stott D J, Rodondi N, Kearney P M, et al. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med*, 2017, 376(26): 2534-2544.
- 8 Taylor P N, Iqbal A, Minassian C, et al. Falling threshold for treatment of borderline elevated thyrotropin levels-balancing benefits and risks: evidence from a large community-based study. *JAMA Intern Med*, 2014, 174(1): 32-39.
- 9 陈旭冯,许斌.瘰瘤的中医诊疗理论框架的沿革和浅析. *中华中医药刊*, 2017, 35(1): 115-119.
- 10 邓莉,刘铜华,孙文.刘铜华教授治疗桥本氏甲状腺炎的临床经验. *云南中医中药杂志*, 2015, 36(9): 9-11.
- 11 王德双,刘素荣,穆光远,等.新诊断桥本氏甲状腺炎临床特点分析. *辽宁中医杂志*, 2014, 41(2): 291-292.
- 12 Siegmann E M, Müller H H O, Luecke C, et al. Association of

- depression and anxiety disorders with autoimmune thyroiditis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 2018, 75(6): 577-584.
- 13 Duntas L H. The catalytic role of iodine excess in loss of homeostasis in autoimmune thyroiditis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2018, 25(5): 347-352.
 - 14 李晓寅, 俞欣玮. 俞欣玮教授辨治桥本甲状腺炎临床经验初探. *浙江中医药大学学报*, 2017, 41(9): 755-757.
 - 15 Teng W, Shan Z, Teng X, *et al*. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med*, 2006, 354(26): 2783-93.
 - 16 何莉莎, 逢冰, 赵林华, 等. 含碘中药在甲状腺疾病中的应用概况. *中医杂志*, 2015, 56(9): 801-806.
 - 17 陈先玲, 王雯易, 任青. 碘摄入与甲状腺疾病的研究进展. *医学理论与实践*, 2012, 25(4): 405-407.
 - 18 石浩霞, 徐云玲, 解生旭, 等. 甲炎康泰颗粒制备工艺研究. *吉林中医药*, 2018, 38(2): 201-205.
 - 19 张程斐. 甲炎康泰对AIT模型大鼠Th1/Th2细胞平衡偏移及细胞凋亡影响的研究. 北京: 北京中医药大学硕士学位论文, 2018.
 - 20 党羽, 梁栋. 桥本甲状腺炎中西医病因病机研究概况. *医学综述*, 2016, 22(2): 322-325.

Professor Liu Tonghua's Clinical Experience in Treatment of Autoimmune Thyroiditis

Ding Lei¹, Dong Xiaoke¹, Liu Wei¹, Wu Lili², Qin Lingling³, Guo Xiangyu⁴, Liu Tonghua²

(1. The Second Clinical Medical School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China;

2. Institute of Chinese Medicine Health Preservation, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

3. Department of Science and Technology, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

4. Department of Endocrinology, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China)

Abstract: Autoimmune thyroiditis is one of the most common thyroid diseases, and the prevalence rate has been increasing in recent years. In modern medicine, there is no treatment for its etiology but mainly symptomatic treatment, whose efficacy is limited, and it has certain side effects. Traditional Chinese medicine through multi-targets and synergism, improves functions of various zang-fu viscera and regulates autoimmunity to reduce the titer of thyroid antibody and reduce pathological damage, so as to control progress of the disease. At the same time, it can correct abnormal thyroid function, effectively improve symptoms in patients and improve quality of life. In-depth study on traditional Chinese medicine treatment for autoimmune thyroiditis has important clinical value and social significance. Professor Liu Tonghua has a deep understanding of this disease in his long-term clinical and scientific research work. He thinks that the disease often occurs in emotional injury. It starts from qi depression, with phlegm coagulation and blood stasis throughout the disease, and qi, phlegm and static blood congest and stagnate in front of the neck to cause the disease. The treatment is mainly regulating qi and resolving depression, resolving phlegm and removing blood stasis, as well as eliminating goiter and resolving hard mass. At the same time, combine prevention and treatment, prevent change after falling ill, and take into account vital qi. On this basis, an empirical prescription Jiayan Kangtai Formula with definite efficacy was established. Inheriting clinical experience and academic ideas with definite efficacy and continuous innovation can effectively promote development of traditional Chinese medicine. This paper discusses and summarizes Professor Liu Tonghua's clinical experience in the treatment of autoimmune thyroiditis.

Keywords: Autoimmune thyroiditis, Professor Liu Tonghua, academic idea, clinical experience, Jiayan Kangtai Formula

(责任编辑: 张巍瀚, 责任译审: 周阿剑)