

甲状腺相关眼病患者中医证型证素及用药特点文献研究*

贾思锋¹ 杨哲昀¹ 李会敏¹ 谢敏² 赵勇² 左新河^{1,2,△}

¹湖北中医药大学中医临床医学院,武汉 430061

²湖北省中医院甲状腺疾病诊疗中心,武汉 430074

摘要 **目的** 对近年来甲状腺相关眼病患者辨证论治的文献进行数据整理及分析,总结甲状腺相关眼病患者中医证型、证素及用药特点。**方法** 通过中国知网检索近 20 年关于甲状腺相关眼病中医辨证论治相关的临床研究文献,应用 Microsoft Excel 2019 建立数据库,对文献中所涉及的证型、证素及临床用药进行统计分析。**结果** 甲状腺相关眼病患者以实证居多,占 51.23%;排名前 5 的证型依次为肝火亢盛证、阳气亏虚+痰瘀阻滞证、肾阴亏虚证、气阴两虚证、痰瘀阻络证。病位主要集中在肝、脾、肾,病性主要为火热、痰、阴虚、血瘀、气虚,常用中药有清热药、补虚药、利水渗湿药、止咳化痰药,包括夏枯草、黄芩、黄芪、白芍、茯苓、半夏、浙贝母等。**结论** 甲状腺相关眼病患者临床实证居多,肝火亢盛证占比最高,病位类证素以肝最多,病性类证素以火最多,常用夏枯草、黄芩、赤芍等清热类中药。

关键词 甲状腺相关眼病;中医辨证;中医证素;用药特点

中图分类号 R259 **文献标志码** A

甲状腺相关眼病(thyroid associated ophthalmopathy, TAO)是与甲状腺疾病相关的器官特异性自身免疫性疾病。其发病机制复杂,涉及到遗传、自身免疫、环境等因素^[1]。目前较为认可的是“共同抗原”学说,即眶后的成纤维细胞和脂肪细胞表面存在促甲状腺激素受体,为 TAO 和毒性弥漫性甲状腺肿(Graves 病)的共同抗原,可被促甲状腺激素识别,从而引发免疫损伤。其患病率为 90~300/10 万^[2],男女患病比例为 1:(6~7),好发于 40~60 岁^[3]。TAO 患者多因眼球突出就诊,可有眼睑退缩、眼球运动障碍、球结膜水肿、眼部胀痛、干涩、流泪等不适,更甚者出现角膜溃疡、复视及失明。目前临床上采用的治疗方案主要为大剂量激素冲击和球后放疗^[4],不良反应较多,收效欠佳。近年来,有关中医药治疗 TAO 的报道逐渐增多,但目前尚无公认的 TAO 中医诊疗方案。基于此,本文通过分析 TAO 辨证论治的相关文献,对 TAO 的中医辨证分型、证素及用药特点进行总结,以期临床诊疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略

文献检索以电子检索为主,通过中国学术期刊全文数据库(CNKI)检索关于 TAO 中医辨证分型的临床研究文献,整理后纳入分析。检索方式为:进入 CNKI 检索页面,选择高级检索选项,分别输入主题为“甲状腺相关眼病”或“TAO”或“Graves 眼病”包含“中医”或“辨证分型”或“辨证论治”或“证型”或“证候”,检索期限为 2000 年 1 月 1 日—2021 年 1 月 1 日,其余均设为默认,通过阅读文献摘要及全文再次筛选出符合本研究的文献。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①诊断明确,所有纳入患者均符合 TAO 的诊断;②不伴有其他疾病及严重并发症;③临床研究文献病例数≥20 例。

排除标准:①并非以 TAO 为主要疾病进行的辨证论治;②数据相同的临床研究文献;③非临床研究文献或病例数过少。

1.3 数据处理与分析方法

由双人双机采取同一标准检索符合 TAO 患者的辨证论治临床研究文献,利用 Microsoft Excel 2019

* 第三届全国名中医传承工作室建设项目(No. 国中医药办人教函[2018]119 号);全国中医学术流派传承工作室第二轮建设项目-湖北省陈氏瘰病学术流派传承工作室(No. 国中医药人教函[2019]62 号)

△通信作者,Corresponding author, E-mail: fl1976@163.com

分别录入文献所涉及的病例数量、证型、病因及用药信息等。参照全国高等中医药院校规划教材《中医基础理论》《中医诊断学》对证型进行归纳整理,如“痰凝血瘀证”“痰结血瘀证”“痰瘀阻络证”统一规范为“痰瘀阻络证”。据《中国药典(2020 年版)》和《中药学(第十版)》对药物名称进行规范化处理,如“浙贝”规范为“浙贝母”,“山萸肉”规范为“山茱萸”等。利用 Microsoft Excel 2019 对文献中所涉及的证型、证素、药物组成进行统计分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

最初检索出 306 篇文献。通过筛选,本次研究共纳入 24 篇文献,收集到 1509 例 TAO 患者作为研究对象。

2.2 证型虚实情况

据统计,纳入病例中实证有 773 例,占比 51.23%;虚证有 377 例,占比 24.98%;虚实夹杂证有 359 例,占比 23.79%。见图 1。

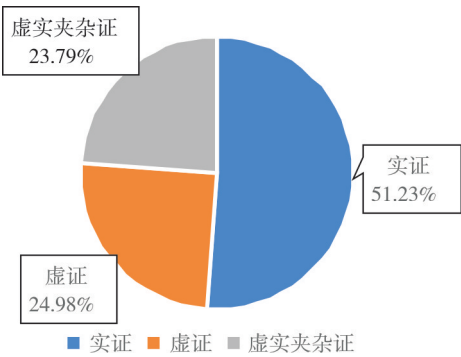


图 1 TAO 证型虚实占比结果

2.3 常见中医证型

据汇总分析,TAO 常见中医证型大致分为 20 类,频次前 5 的证型依次为肝火亢盛证、阳气亏虚+痰瘀阻滞证、肾阴亏虚证、气阴两虚证、痰瘀阻络证。其中肝火亢盛证病例占比最高,为 35.59%。见表 1。

2.4 中医证素频次

将统计所得的 20 种证型进行整理分析,共得到:①6 个病位类证候要素,累计频次 1361 次,频次前 3 的病位类证候要素依次为肝(770 次,56.58%)、脾(283 次,20.79%)、肾(210 次,15.43%),具体结果见图 2;②9 个病性类证候要素,累计频次 2346 次,频次前 3 的病性类证候要素依次为火热(640 次,27.28%)、痰(393 次,16.75%)、阴虚(379 次,

16.16%),具体结果见图 3。

表 1 TAO 常见中医证型

证型	频次(例)	百分比(%)
肝火亢盛	537	35.59
阳气亏虚+痰瘀阻滞	134	8.88
肾阴亏虚	120	7.95
气阴两虚	89	5.90
痰瘀阻络	89	5.90
肝肾阴虚	88	5.83
脾虚湿阻+痰结血瘀	84	5.57
脾虚湿盛	79	5.24
心肝火旺	74	4.90
肝阴虚+脾气虚	60	3.98
脾气亏虚+肝脾不调	60	3.98
气滞血瘀	47	3.11
肝胆湿热	11	0.73
热毒壅盛	9	0.60
心肝阴虚	8	0.53
阴虚火旺	8	0.53
水湿停目	5	0.33
阴虚	4	0.27
肝肾阴虚+痰湿	2	0.13
痰热内盛	1	0.07
总计	1509	100.00

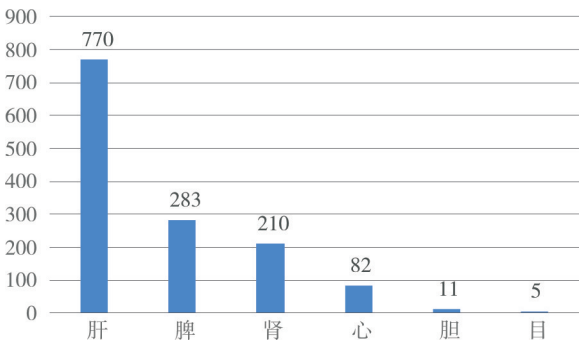


图 2 病位类证候要素频次图

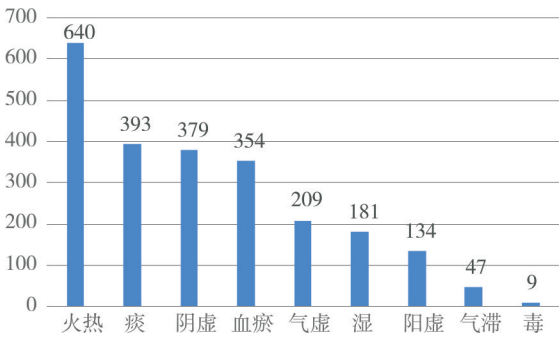


图 3 病性类证候要素频次图

2.5 常见中药的使用特点

根据 24 篇文献所涉及的中药处方,统计分析后得出 TAO 常用中药以清热药为主,用药频次最高的药物依次为夏枯草、黄芪、黄芩,药物常用剂量分别为 15~30 g、20~30 g、10~15 g。见表 2。

表 2 TAO 常用中药的类别及代表药物

排序	药物类别	代表药物
1	清热药	夏枯草,黄芩,赤芍
2	补虚药	黄芪,白术,白芍
3	利水渗湿药	茯苓,防己,车前子
4	止咳化痰药	浙贝母,半夏
5	活血化瘀药	丹参,郁金,桃仁
6	平肝熄风药	白蒺藜,石决明,僵蚕
7	解表药	菊花,柴胡

3 讨论

TAO 在中医归属于“鸢眼凝睛”“状如鱼胞”“鱼睛不夜”等范畴,由于其现代医学发病机理未完全阐明,西医治疗手段有限,属于临床上常见且治疗棘手的甲状腺外疾病。中医学认为 TAO 发病与外感邪气、内伤情志、禀赋不足以及饮食水土等因素相关。《诸病源候论》中记载:“凡人风热痰饮,渍于脏腑,阴阳不和,肝气蕴积生热,热冲于目,使目睛疼痛,热气冲击其珠子,故令脱出。”指出本病的发生与外感邪气有关。明代王肯堂在《政治准绳·杂病》中也肯定了外感邪气在本病中的重要作用,谓其:“风热壅阻,诸络涩滞,目欲爆出矣。”后代医家在总结前人经验的基础上,补充提出了情志、体质和环境等致病因素。通过研究近 20 年的相关文献发现,TAO 患者以实证居多,占 51.23%,虚证、虚实夹杂证占比大致相仿。中医辨证证型排名前 5 的依次为肝火亢盛证、阳气亏虚+痰瘀阻滞证、肾阴亏虚证、气阴两虚证、痰瘀阻络证,比较少见的有水湿停目证、痰热内盛证等。可见不同医家思想多元,但气、火、痰、瘀的病理机制为多数医家所认可。陆芝兰教授^[5]认为 TAO 临床上多以肝火亢盛证为主,主要病理因素责之火、痰、瘀三者。吕树泉教授^[6]认为 TAO 本虚标实,脾肾亏虚为发病之内在基础,气机郁滞为发病之关键病理变化,随着疾病的进展而成痰瘀互结证。左新河教授^[7]强调 TAO 的发生还与络病息息相关,主要病机为痰、火、湿、瘀、毒停聚络脉,采用逐瘀通络、化痰通络、利湿通络、解毒通络等方法治疗本病。刘喜明教授^[8]在临床上则采用局部与整体相结合的辨证方法,局部辨证主

要辨突眼部位、轻重及有无渗出,整体辨证主要辨心肝火旺、肝胆湿热、肝肾阴虚、痰瘀结目及水湿停目。

本研究显示 TAO 病位类证候要素主要集中在肝、脾、肾,三者构成比之和占总体 92.80%,病性类证候要素主要为火热、痰、阴虚、血瘀、气虚,其构成比之和占总体 84.19%。根据证素结果进行分析发现,TAO 病本在肝,肝司疏泄以调气机,主藏血以养肝目,若“肝气盛,为血有余,则病目赤。”肝火灼目,濡养不及,则目赤肿痛,畏光流泪;火热相搏,灼烧津液为痰,则眼球突出;或肝气不舒,木亢乘土,影响脾运,脾虚运化水湿不利,聚而成痰,气滞痰阻于目,则胞睑水肿。又平素体虚,肾水不足,阴不敛阳,肝阳上亢,则目赤肿痛;或病缠延日久,耗气伤阴,气虚无以推动血行,致痰瘀滞留肝窍,则目突难消。除此之外,本次研究还收集到相对较为少见的病性类证候要素如毒、阳虚等,体现了当代医家对本病病机辨证的认识同中有异,呈现出思想多元化的特点。

据中药处方数据统计的结果,本病常用中药种类覆盖较为全面,其中以清热药(夏枯草、黄芩、赤芍等)、补虚药(黄芪、白术、白芍等)、利水渗湿药(茯苓、防己、车前子等)、止咳化痰药(浙贝母、半夏等)为主,针对火热、痰、阴虚等关键病因病机治疗,正符合了 TAO 多因肝火亢盛、脾虚失健、肾阴亏虚等致病的特点。夏枯草性寒,味辛苦,入肝、胆经,有清肝泻火、散结消肿、明目之效。相关药理学研究表明,夏枯草有抗炎、抗过敏、免疫调节等作用,对自身免疫性疾病有着良好的治疗效果^[9]。有学者进一步研究发现,夏枯草对肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、IL-17 均有不同程度的抑制作用,并借此改善了自身免疫性甲状腺炎淋巴细胞的损伤^[10]。黄芩性寒,味苦,入肺、胆、脾、大肠、小肠经,有清热燥湿、泻火解毒、止血、安胎之效。黄芩中有效成分主要为黄酮类化合物,张倩等^[11]研究发现黄芩素可以显著抑制 IL-6 和 TNF-α 的释放,同时伴有良好的剂量依赖性。黄芪性微温,味甘,入脾、肺经,为补中益气要药,素有“东北小人参”之称。相关药理研究发现黄芪多糖可以通过调控 Toll 样受体 4/核因子-κB 信号转导通路降低 IL-6、TNF-α 等因子的含量,从而发挥抗炎作用^[12]。白芍性微寒,味苦酸,入肝、脾经,有养血调经、敛阴止汗、柔肝止痛、平抑肝阳之效。石晶等^[13]观察白芍对斜视性弱视模型猫的治疗作用时发现,白芍可以提高视皮质 N-甲基-D-天冬氨酸受体的表达,加强视皮质的神经元突触兴奋性,从而治疗斜视性弱视。茯苓性平,味甘、淡,能健脾宁心、利水渗湿,相关药理

研究表明茯苓多糖可以通过升高 Treg 并降低 Th17 细胞的比例,在系统性红斑狼疮中起到一定的治疗作用,同时还能抑制炎症因子的释放,发挥抗炎作用^[14]。仲景常用茯苓配半夏以发挥渗利痰浊的作用,茯苓淡渗利湿,半夏温燥化湿,二者配伍,相须而用,不论痰之虚实,均可驱逐^[15]。现代药理学研究还发现,半夏生物碱与糖皮质激素作用相似,对炎症具有一定的抑制作用^[16]。浙贝母性寒,味大苦,长于化痰散结;其主要成分包括甾醇类生物碱、淀粉和皂苷,相关药理研究已证实贝母碱可以一定程度上抑制 TAO 患者成纤维细胞的增殖,且有明显的剂量依赖性^[17]。

4 问题与展望

当今,医学界已愈发重视 TAO 及其伴随的一系列症状对患者躯体及心理上所带来的伤害,但现有的治疗方案在安全性和适用性方面均存在一定缺陷。祖国医学认为,本病核心病机为肝火上冲眼目,病位在肝,涉及脾肾,治疗上多以清肝泻火、利水渗湿、活血化痰、益气养阴等法为主,结合患者不同阶段出现的症状临证加减为辅。本研究试图通过文献研究总结 TAO 的中医辨证及用药特点,但仍存在一些不足:缺乏大样本的病例数;部分病例分型不明,或有一定程度上的重合;部分研究对同一证型纳入标准不一致等。推测其原因有:关于中医药治疗 TAO 文献大多集中在名家经验,缺乏大样本高质量的临床研究文献;各医家认识不一,尚无统一的中医诊疗标准,使得研究结果精确度略显不足。在今后的研究中,还需要开展更多、更细致的临床研究工作,以期进一步完善 TAO 的中医药诊疗思路。

参 考 文 献

[1] 陈欢欢,杨涛. 甲状腺相关眼病发病机制研究进展[J]. 中国实用内科杂志,2015,35(7):561-565.
[2] Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, et al. Epidemiology, natural history, risk factors, and prevention of Graves' orbitopathy [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11:615993.
[3] Szczapa-Jagustyn J, Gotz-Wieckowska A, Kociecki J. An

update on thyroid-associated ophthalmopathy in children and adolescents[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2016, 29(10):1115-1122.
[4] 冯晓婷,李章芳,沈洁. 甲状腺相关性眼病的诊疗进展[J]. 中国实用内科杂志,2019,39(4):384-388.
[5] 申雨萍,陆芝兰. 陆芝兰运用疏肝清热、软坚散结法治疗 Graves 眼病经验[J]. 中国中医眼科杂志,2020,30(1):49-52.
[6] 吕树泉,张淑芳,苏秀海,等. 从郁从虚论治甲状腺相关性眼病[J]. 世界中医药,2016,11(6):1049-1051.
[7] 左新河,牧亚峰. 从络病理论探析甲状腺相关性眼病的辨治[J]. 湖北中医杂志,2017,39(10):31-33.
[8] 王文方. 刘喜明教授治疗 Graves 眼病的临床经验总结[D]. 北京:北京中医药大学,2018.
[9] 唐永和,梁莹莹,王海洋,等. 夏枯草治疗甲状腺疾病的临床应用及药理作用研究进展[J]. 中日友好医院学报,2020,34(3):176-178.
[10] 余欣然. 夏枯草胶囊对自身免疫性甲状腺炎大鼠 Treg 细胞的影响及免疫调节机制研究[D]. 武汉:湖北中医药大学,2018.
[11] 张倩,李惠香,刘攀,等. 黄芩素的体外抗炎及抗氧化活性研究[J]. 烟台大学学报(自然科学与工程版),2018,31(3):232-238.
[12] 吴佳,尧雪洲. 在慢阻肺炎症反应中黄芪多糖的抗炎作用及抑制 TLR4/NF-κB 通路的机制[J]. 西安交通大学学报(医学版),2018,39(5):760-764.
[13] 石晶,谭小波,杨洁,等. 白芍对斜视性弱视模型猫视皮质 N-甲基-D-天冬氨酸受体 1 表达的影响[J]. 中国老年学杂志,2018,38(3):669-671.
[14] 程玥,丁泽贤,张越,等. 茯苓多糖及其衍生物的化学结构与药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志,2020,45(18):4332-4340.
[15] 苗婷婷. 茯苓在《金匱要略》中的配伍运用规律探析[J]. 浙江中医药大学学报,2015,39(11):820-823.
[16] 周倩,吴皓,王倩如,等. 半夏药材中总生物碱部位抗炎作用的研究[J]. 南京中医药大学学报,2006,22(2):86-88.
[17] 李蓓,郑燕林,刘文舟. 贝母素甲对体外培养甲状腺相关眼病患者眼眶成纤维细胞增殖的影响[J]. 国际眼科杂志,2010,10(2):235-237.

(收稿日期:2022-05-30)