

# 左甲状腺素钠联合参藿温肾胶囊治疗亚临床甲状腺功能减退症伴发血脂异常的临床观察

朱培林\*, 曹文昕(丽水市人民医院, 浙江 丽水 323000)

中图分类号 R714.256 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)15-2044-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.15.10

**摘要** 目的:观察左甲状腺素钠联合参藿温肾胶囊治疗亚临床甲状腺功能减退症(以下简称亚临床甲减)伴发血脂异常的疗效及安全性。方法:选择亚临床甲减伴发血脂异常患者129例,随机均分为联合治疗组、左甲状腺素钠组和参藿温肾胶囊组。联合治疗组患者口服左甲状腺素钠片,每日1次,初始剂量25 μg,根据临床症状和实验室检查结果调整用药剂量+参藿温肾胶囊2粒,口服,每日2次;左甲状腺素钠组患者给予左甲状腺素钠;参藿温肾胶囊组患者给予参藿温肾胶囊。各组患者均于治疗12周后比较临床疗效和甲状腺功能指标[血清促甲状腺激素(TSH)、血清游离甲状腺素(FT4)、游离三碘甲腺原氨酸(FT3)]、血脂指标[甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]、左甲状腺素钠日平均用量及不良反应发生情况。结果:联合治疗组和左甲状腺素钠组患者治疗总有效率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但均显著高于参藿温肾胶囊组( $P<0.05$ )。联合治疗组和左甲状腺素钠组患者治疗6、12周后TSH比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),但均显著低于同组治疗前及参藿温肾胶囊组同期( $P<0.01$ );而参藿温肾胶囊组患者治疗6周后TSH与同组治疗前比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),治疗12周后才有显著降低( $P<0.05$ )。联合治疗组和左甲状腺素钠组患者治疗12周后TC、TG、LDL-C均显著低于同组治疗前及参藿温肾胶囊组同期( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );而参藿温肾胶囊组患者治疗12周后TC、TG、LDL-C与同组治疗前比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。联合治疗组患者左甲状腺素钠日平均用量显著低于左甲状腺素钠组( $P<0.05$ )。各组患者均未见明显不良反应发生。结论:左甲状腺素钠联合参藿温肾胶囊治疗亚临床甲减伴发血脂异常的疗效可靠,能有效降低血清TSH和血脂水平,相比单用左甲状腺素钠治疗能减少左甲状腺素钠的用量,且安全性相当。

**关键词** 左甲状腺素钠;参藿温肾胶囊;亚临床甲状腺功能减退症;血脂异常

## Clinical Observation of Levothyroxine Sodium Combined with Shenhuo Wenshen Capsule in the Treatment of Sub-clinical Hypothyroidism with Dyslipidemia

ZHU Pei-lin, CAO Wen-xin (People's Hospital of Lishui City, Zhejiang Lishui 323000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe the efficacy and safety of levothyroxine sodium combined with Shenhuo wenshen capsule in the treatment of sub-clinical hypothyroidism (SCH) with dyslipidemia. METHODS: 129 patients with SCH with dyslipidemia were randomly divided into combination group, levothyroxine sodium group and Shenhuo wenshen capsule group. Combination group was orally given levothyroxine sodium, once a day with the initial dose of 25 μg and then adjusted the dose based on the clinical symptoms and laboratory test results; and Shenhuo wenshen capsule was also orally given, 2 particles each time, twice a day. Levothyroxine group was only given levothyroxine sodium; Shenhuo wenshen capsule group was only given Shenhuo wenshen capsule. After 12 weeks of treatment, the clinic data was compared, including clinical efficacy, thyroid function indexes (TSH, FT4, FT3), serum lipids indexes (TG, TC, HDL-C, LDL-C), the average daily dosage of levothyroxine sodium and adverse reaction. RESULTS: There was no significant difference in the total effective rate between combination group and levothyroxine sodium group ( $P>0.05$ ), and they were significantly higher than Shenhuo wenshen capsule group ( $P<0.05$ ). There were no significant differences in the TSH between combination group and levothyroxine sodium group after 6 and 12 weeks of treatment ( $P>0.05$ ), and they were lower than before and Shenhuo wenshen capsule group ( $P<0.01$ ). Compared with before, there was no significant difference in Shenhuo wenshen capsule group after 6 weeks of treatment ( $P>0.05$ ), and it was significantly decreases after 12 weeks ( $P<0.05$ ). The TC, TG and LDL-C in combination group and levothyroxine sodium group after 12 weeks of treatment were significantly lower than before and Shenhuo wenshen capsule group ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ); compared with before, there was no significant difference in Shenhuo wenshen capsule group after 12 weeks of treatment ( $P>0.05$ ). The average daily dosage of levothyroxine sodium in combination group was significantly lower than levothyroxine sodium group ( $P<0.05$ ). There were no obvious adverse reactions. CONCLUSIONS: Levothyroxine sodium combined with Shenhuo wenshen capsule has reliable efficacy in the treatment of SCH with dyslipidemia and can effectively reduce the level of serum TSH and blood lipids. Compared with only levothyroxine sodium, it can reduce the dose of levothyroxine sodium with similar safety.

**KEYWORDS** Levothyroxine sodium; Shenhuo wenshen capsule; Sub-clinical hypothyroidism; Dyslipidemia

亚临床甲状腺功能减退症(以下简称亚临床甲减)是一种

常见的内分泌代谢性疾病,在亚临床甲状腺疾病中占73.8%<sup>[1]</sup>。研究发现,约86.5%的亚临床甲减患者伴有不同程度的血脂异

\*副主任医师。研究方向:内科。电话:0578-2780009

常<sup>[2]</sup>。为了预防亚临床甲减进展为临床甲减,临床上常常使用左甲状腺素钠进行替代治疗,该药亦能促进血脂水平降低。亚临床甲减的临床表现按中医理论属肾阳之气不足,故常采用温肾之法进行治疗,具有代表性的中成药是参菴温肾胶囊,此药能缓解患者的临床症状、改善低代谢状态<sup>[3]</sup>。但是,将左甲状腺素钠与参菴温肾胶囊联合应用于亚临床甲减伴发血脂异常患者治疗的相关研究尚少。为了拓展临床治疗该疾病的手段,笔者开展了本研究,现将有关情况报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

选择2011年3月—2013年9月我院就诊的临床诊断为亚临床甲减且未接受过任何药物治疗的患者129例,其中男性47例,女性82例,年龄35~64岁。所有患者均符合亚临床甲减的诊断标准<sup>[4]</sup>:血清促甲状腺激素(TSH)>4.8 mU/L,血清游离甲状腺素(FT4)正常,游离三碘甲腺原氨酸(FT3)正常。纳入标准:所有患者TSH>8 mU/L,均有不同程度的血脂异常[甘油三酯(TG)增高、总胆固醇(TC)增高、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低或低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)增高];均有不同程度的眼睑浮肿、手足肿胀感、易疲劳等;血常规、尿常规、肝肾功能及心电图检查均正常。排除标准:其他原因引起TSH升高的疾病,如正常甲状腺病态综合征、中枢性甲状腺功能减退症等;长期使用糖皮质激素;肝肾功能不全或心功能不全;经放射碘(<sup>131</sup>I)治疗及甲状腺疾病治疗药物治疗者;曾接受甲状腺手术;妊娠或哺乳期妇女;其他内分泌疾病、恶病质或肿瘤患者。按照随机数字表法将129例患者均分为联合治疗组、左甲状腺素钠组和参菴温肾胶囊组。各组患者基本资料比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,详见表1。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患者均自愿参与并签署了知情同意书。

表1 各组患者基本资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 1 Comparison of general information among groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	男性/女性,例	年龄,岁	体质量,kg	TSH,mU/L
联合治疗组	43	15/28	46.18±7.09	64.05±7.75	13.72±2.51
左甲状腺素钠组	43	16/27	48.35±6.68	63.38±6.68	14.07±3.12
参菴温肾胶囊组	43	16/27	46.96±6.81	65.01±6.32	13.63±2.86

### 1.2 治疗方法

联合治疗组患者给予左甲状腺素钠片(德国默克公司,规格:50 μg/片)口服,每日1次,初始剂量25 μg;根据临床症状和实验室检查结果调整用药剂量,每2周调节1次、每次追加25 μg,至第8周逐渐加量至75或125 μg,最大剂量150 μg/d;监测TSH水平在0.5~10 mU/L范围内稳定后,给予维持剂量25~75 μg/d+参菴温肾胶囊(安徽大东方药业有限公司,规格:0.4 g/粒)2粒,口服,每日2次。左甲状腺素钠组患者给予左甲状腺素钠片,用法用量与联合治疗组相同。参菴温肾胶囊组患者给予参菴温肾胶囊,用法用量与联合治疗组相同。各组患者均于治疗12周后评价疗效。

### 1.3 观察指标和疗效判定标准<sup>[5]</sup>

观察各组患者治疗前、治疗6周及12周后甲状腺功能指标(TSH、FT3和FT4)变化,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法进行检测(试剂盒购自Siemens Healthcare Diagnostics Inc.);观察各组患者治疗前、治疗12周后的血脂指标(TG、TC、HDL-C和LDL-C)变化;记录并计算患者左甲状腺素钠日平均用量及

不良反应发生情况。

疗效判定标准:痊愈,TSH水平恢复正常;好转,TSH水平明显下降,较治疗前下降≥50%,但尚未恢复正常;有效,TSH水平有所下降,较治疗前下降<50%,且尚未恢复正常;无效,TSH水平无明显下降。总有效率=(痊愈例数+好转例数+有效例数)/总例数×100%。

### 1.4 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件对所得数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料以率表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组患者临床疗效比较

治疗12周后,联合治疗组和左甲状腺素钠组患者总有效率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但均显著高于参菴温肾胶囊组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表2。

表2 各组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacy among groups [case (%)]

组别	n	痊愈	好转	有效	无效	总有效
联合治疗组	43	35(81.40)	4(9.30)	2(4.65)	2(4.65)	41(95.35)*
左甲状腺素钠组	43	34(79.07)	4(9.30)	3(6.98)	2(4.65)	41(95.35)*
参菴温肾胶囊组	43	18(41.86)	6(13.95)	7(16.28)	12(27.91)	31(72.09)

注:与参菴温肾胶囊组比较,\* $P<0.05$

Note: vs. Shenhuo wenshen capsule group, \* $P<0.05$

### 2.2 各组患者治疗前后甲状腺功能指标变化比较

治疗前,各组患者甲状腺功能指标比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ );联合治疗组和左甲状腺素钠组患者治疗6、12周后TSH比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),但均显著低于同组治疗前及参菴温肾胶囊组同期,差异均有统计学意义( $P<0.01$ );而参菴温肾胶囊组患者治疗6周后TSH与同组治疗前比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),治疗12周后才有显著降低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );各组患者FT3和FT4各时期均处于正常范围内,且变化幅度较小,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表3。

表3 各组患者甲状腺功能指标变化比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 3 Comparison of changes of thyroid function indexes among groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	时间	TSH,mU/L	FT3,pg/ml	FT4,ng/dl
联合治疗组	43	治疗前	13.72±2.51	3.04±0.52	1.03±0.11
		治疗6周后	5.37±2.63***	3.11±0.49	1.14±0.17
		治疗12周后	2.94±1.21***	3.20±0.50	1.21±0.16
左甲状腺素钠组	43	治疗前	14.07±3.12	3.12±0.47	1.08±0.21
		治疗6周后	5.31±2.35***	3.31±0.62	1.20±0.28
		治疗12周后	2.89±1.29***	3.46±0.53	1.31±0.31
参菴温肾胶囊组	43	治疗前	13.63±2.86	3.23±0.40	1.05±0.20
		治疗6周后	11.87±3.87	3.16±0.43	1.06±0.18
		治疗12周后	9.12±2.28*	3.18±0.51	1.10±0.21

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与参菴温肾胶囊组比较,\* $P<0.01$

Note: vs. before treatment, \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ ; vs. Shenhuo wenshen capsule group, \* $P<0.01$

### 2.3 各组患者治疗前后血脂指标变化比较

治疗前,各组患者血脂指标比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ );联合治疗组和左甲状腺素钠组患者治疗12周后TC、TG、LDL-C均显著低于同组治疗前及参菴温肾胶囊组同

期,差异均有统计学意义( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );而参藿温肾胶囊组患者治疗12周后TC、TG、LDL-C与同组治疗前比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ );各组患者HDL-C较治疗前均有轻微升高,但差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表4。

表4 各组患者血脂指标变化比较( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)

Tab 4 Comparison of the changes of lipid indexes among 3 groups( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)

组别	n	时间	TC	TG	LDL-C	HDL-C
联合治疗组	43	治疗前	5.53±1.38	2.06±1.86	3.48±1.11	1.19±0.65
		治疗12周后	4.16±0.18**	1.53±0.85**	2.01±0.28***	1.31±0.57
左甲状腺素钠组	43	治疗前	5.43±1.86	2.03±1.76	3.27±1.08	1.25±0.60
		治疗12周后	4.36±0.19**	1.58±0.79**	2.02±0.31***	1.36±0.48
参藿温肾胶囊组	43	治疗前	5.06±1.29	1.98±0.93	3.13±0.97	1.29±0.63
		治疗12周后	4.97±0.37	1.78±0.81	3.06±1.03	1.30±0.47

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与参藿温肾胶囊组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$

Note:vs. before treatment,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;vs. Shenhuo wenshen capsule group,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$

### 2.4 各组患者左甲状腺素钠日平均用量比较

联合治疗组患者左甲状腺素钠日平均用量为(26.36±5.15) $\mu\text{g}$ ,左甲状腺素钠组患者为(35.18±6.39) $\mu\text{g}$ ;联合治疗组用量显著低于左甲状腺素钠组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

### 2.5 不良反应

各组患者治疗前后血常规、尿常规、肝肾功能及心电图无明显变化,均在正常范围内,且各组患者均未见其他明显不良反应发生。

## 3 讨论

亚临床甲减又称临床前甲减或代偿性甲减,是由于体内甲状腺激素的合成和分泌不足或甲状腺激素的生物效应降低导致的代偿性TSH分泌增多而血清TSH水平高于正常值的内分泌疾病<sup>[6]</sup>。亚临床甲减可引起很多器官的功能改变,从而产生一系列临床症状,如高脂血症、心功能异常、神经精神异常等。有研究表明,亚临床甲减与血脂异常关系十分密切,尤其是TSH,可能与TC、LDL-C等的代谢有着重要的关系。其机制可能为TSH通过某些细胞通路影响与胆固醇代谢相关的部分关键酶的活性,从而起到促进血浆TC、TG分解的作用<sup>[7]</sup>。而不经治疗的持续高TSH血症患者进展为临床甲减的风险大大增加,且甲状腺素不足所引起的高脂血症,有可能造成动脉粥样硬化,引发严重的心血管并发症<sup>[8]</sup>。

左甲状腺素钠是临床上常用的甲状腺功能减退的替代治疗药物,能有效改善患者甲状腺激素水平<sup>[8]</sup>。研究发现,左甲状腺素钠在治疗亚临床甲减的同时,除了对TSH改善非常有效外,对于伴发血脂异常的患者,还能起到改善血脂水平的作用,从而降低心脑血管疾病等一系列由高脂血症所引发的疾病<sup>[9]</sup>。

在内分泌疾病的治疗中,中医中药也有着重要的地位。研究发现,参藿温肾胶囊在亚临床甲减的治疗中能起到较为理想的效果,其作用机制是通过整体调节,改善甲状腺腺体本身及全身组织细胞的代谢功能,从而达到促进甲状腺组织功能恢复、改善甲状腺功能低下的目的<sup>[10]</sup>。但关于参藿温肾胶囊与左甲状腺素钠联合应用于亚临床甲减伴发血脂异常患者的治疗及其对血脂水平和左甲状腺素钠用量影响的研究尚少。

本研究结果表明,联合治疗组和左甲状腺素钠组患者治疗总有效率比较差异无统计学意义,但均显著高于参藿温肾

胶囊组,差异有统计学意义。联合治疗组和左甲状腺素钠组患者治疗6、12周后TSH比较差异均无统计学意义,但均显著低于同组治疗前及参藿温肾胶囊组同期,差异有统计学意义;而参藿温肾胶囊组患者治疗6周后与本组治疗前比较差异无统计学意义,治疗12周后才有显著降低,差异有统计学意义。联合治疗组和左甲状腺素钠组患者治疗12周后TC、TG、LDL-C均显著低于同组治疗前及参藿温肾胶囊组同期,差异有统计学意义;而参藿温肾胶囊组患者治疗12周后与本组治疗前比较差异无统计学意义。以上说明,激素替代治疗是最有效且不可替代的。同时,联合治疗组患者左甲状腺素钠日平均用量显著低于左甲状腺素钠组,差异有统计学意义,说明中药具有促进甲状腺功能改善和提高激素敏感性的作用。而左甲状腺素钠用量大时可能引发医源性甲状腺功能亢进,造成骨质疏松或诱发心房纤颤,减少其用量有利于患者的远期预后。另外,由于治疗时间尚短,各组患者尚未见明显不良反应发生。

左甲状腺素是化学合成的左旋T4,其可在外周组织脱碘变成T3;同时,由于甲状腺与腺垂体之间的反馈和负反馈的生理调节,使得各组患者在各时间点的FT3和FT4始终在正常范围内且波动极小。遗憾的是,受技术所限,笔者并不能区分所检测到的FT3和FT4的免疫性是来源于甲状腺本身的内源性释放还是来自于治疗所接受的外源性左甲状腺素的摄入,这也造成了一定的研究局限性。

综上所述,左甲状腺素钠联合参藿温肾胶囊治疗亚临床甲减伴发血脂异常的疗效可靠,能有效降低血清TSH和血脂水平。相比单用左甲状腺素钠治疗,联合治疗能减少左甲状腺素钠的用量,且安全性相当。由于本研究纳入观察的样本量不大,所得结论尚待大样本、多中心研究进一步证实。

## 参考文献

- [1] 张亚婷.亚临床甲状腺机能减退患者血脂、血糖、血尿酸水平变化[J].实用临床医药杂志,2012,16(13):100.
- [2] 陈青.甲状腺功能与血脂相关性的临床研究[D].济南:山东大学,2010.
- [3] 吴珺,左新河.温肾助阳方加减联合左旋甲状腺素片治疗亚临床甲减的临床观察[J].湖北中医杂志,2011,33(12):14.
- [4] 田艳娟.左旋甲状腺素治疗亚临床甲状腺功能减退的疗效及对血脂的影响[J].临床医学,2012,32(2):49.
- [5] 潘立文,陈如泉.温肾方治疗亚临床甲减60例的临床观察[J].湖北中医杂志,2011,33(12):27.
- [6] 廖虹,文建华.中西医结合治疗亚临床甲减的临床观察[J].中西医结合研究,2011,3(2):62.
- [7] 沈群,李永琴.甲减、亚临床甲减和高脂血症的关系[J].江西医学院学报,2005,45(4):132.
- [8] 袁红燕.左旋甲状腺素对老年亚临床甲减、临床甲减患者血脂作用的临床研究[D].兰州:兰州大学,2012.
- [9] 杨伟平.左旋甲状腺素对亚临床、临床甲状腺功能减退症患者疗效及血脂水平的影响[J].中国当代医药,2011,18(5):12.
- [10] 徐文华,裴迅,陈如泉,等.中西医结合治疗甲状腺功能减退症的临床观察[J].湖北中医杂志,2009,31(10):16.

(收稿日期:2014-09-03 修回日期:2015-03-26)

(编辑:周 箐)