



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108635544 B

(45) 授权公告日 2020.12.22

(21) 申请号 201810720506.8

A61P 37/02 (2006.01)

(22) 申请日 2018.07.02

(56) 对比文件

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 108635544 A

张丹等.“桥甲方颗粒治疗桥本甲状腺炎的临床研究”.《上海中医药杂志》.2018,第52卷(第1期),第51-53页.

(43) 申请公布日 2018.10.12

审查员 韩航

(73) 专利权人 三峡大学

地址 443002 湖北省宜昌市西陵区大学路8号

(72) 发明人 梅志刚 张文丽 杨松柏

(74) 专利代理机构 宜昌市三峡专利事务所

42103

代理人 成钢

(51) Int.Cl.

A61K 36/9066 (2006.01)

A61P 5/14 (2006.01)

权利要求书1页 说明书8页

(54) 发明名称

治疗桥本氏甲状腺炎中药组合物及其制备方法和应用

(57) 摘要

本发明公开了一种治疗桥本氏甲状腺炎中药组合物及其制备方法和应用,该中草药组合物包括按重量份计的以下组分:柴胡6-15份,香附6-20份,黄芩6-30份,淫羊藿10-20份,郁金10-30份,土贝母10-30份,黄药子6-15份,莪术6-15份,瓜蒌壳10-30份,橘核6-15份,姜半夏6-15份,羊蹄6-15份,八月札6-15份,鬼针草3-9份,炒麦芽6-30份,猪殃殃6-12份,开口箭6-15份,白花蛇舌草10-30份。诸药合用,协同增效,共奏行气化痰、活血散结、清热解毒、温阳健脾之效,具有组方精准、疗效确切、简便廉效等优点。临床观察显示该中药组合物具有下调甲状腺相关抗体,调节甲状腺功能及改善甲状腺结节的作用,适合临床推广应用。

1. 一种治疗桥本氏甲状腺炎的中药组合物,其特征在于,由按重量份计的以下组分制成:柴胡6-15份,香附6-20份,黄芩6-30份,淫羊藿10-20份,郁金10-30份,土贝母10-30份,黄药子6-15份,莪术6-15份,瓜蒌壳10-30份,橘核6-15份,姜半夏6-15份,羊蹄6-15份,八月札6-15份,鬼针草3-9份,炒麦芽6-30份,猪殃殃6-12份,开口箭6-15份,白花蛇舌草10-30份。

2. 根据权利要求1所述的中药组合物,其特征在于:柴胡10份,香附12份,黄芩18份,淫羊藿15份,郁金20份,土贝母20份,黄药子10份,莪术10份,瓜蒌壳20份,橘核10份,姜半夏10份,羊蹄9份,八月札9份,鬼针草6份,炒麦芽18份,猪殃殃9份,开口箭10份,白花蛇舌草20份。

3. 制备权利要求1或2所述的中药组合物的方法,其特征在于,包括以下步骤:按配方称取原料,先加原料质量2-4倍的水浸泡,然后大火煎煮烧开,再文火煎煮20-30min,浓缩即得治疗桥本氏甲状腺炎的中药组合物的汤剂。

4. 制备权利要求1或2所述的中药组合物的方法,其特征在于,包括以下步骤:按配方称取原料,先加原料质量5-6倍的水浸泡,然后进行煎煮30-40min,过滤得煎煮液;滤渣再加2-3倍的水煎煮30-40min,过滤得煎煮液,合并两次的煎煮液,进行浓缩得到有效成分,最后将有效成分制成医药学上可接受的片剂、丸剂、散剂、胶囊剂或颗粒剂。

5. 权利要求1或2所述的中药组合物或者采用权利要求3或4所述方法制备得到药剂在制备治疗桥本氏甲状腺炎药物中的应用。

## 治疗桥本氏甲状腺炎中药组合物及其制备方法和应用

### 技术领域

[0001] 本发明属于中药技术领域,具体涉及一种治疗桥本氏甲状腺炎中药组合物及其制备方法和应用。

### 背景技术

[0002] 桥本氏甲状腺炎(Hashimoto Thyroiditis,简称HT)又称慢性淋巴细胞性甲状腺炎,是临床最常见的自身免疫性甲状腺病,是一种以免疫活性细胞浸润、甲状腺特异性自身抗体和甲状腺自身抗原特异性的T淋巴细胞存在,以及滤泡结构破坏为特征的疾病。近年来,HT的发病率逐渐升高,且发病呈现年轻化趋势,国外报告患病率为1%-2%,女性发病率是男性的3-4倍,我国发病率约为1.6%。本病的特点是早期血中多可检出高效价的抗甲状腺抗体,并常伴随甲状腺弥漫性肿大,特别是伴峡部椎体叶肿大,以及甲状腺功能亢进等,1-2年后逐渐出现甲状腺功能减退的表现。此外,自身免疫性证据还包括:①患者的甲状腺组织中有大量的浆细胞与淋巴细胞浸润,并可形成淋巴滤泡;②淋巴细胞与甲状腺抗原接触后,可形成淋巴母细胞,并产生移动抑制因子和淋巴细胞毒素,提示患者的T细胞有致敏活性,其相应的抗原是甲状腺细胞成分;③患者的亲属中约50%可于血中检出类似的甲状腺自身抗体。④患者本人或其亲属易罹患其他脏器或组织的自身免疫性疾病,如Graves病,自身免疫性Addison病,恶性贫血,萎缩性胃炎,胰岛素依赖性糖尿病,系统性红斑狼疮等。目前临床上对HT并伴随早期甲状腺功能亢进的治疗方案主要是抗甲状腺药物治疗(包括硫脲类和咪唑类两种),以及免疫抑制剂的应用,本病目前尚无针对病因的治疗措施。

[0003] 桥本氏甲状腺炎属中医学“瘰病”范畴,战国时期的《庄子·德充符》即有“瘰”的病名。本病的病因病机不仅与饮食水土失宜,情志不舒,脾失健运,痰瘀互结等有密切的联系,并认为随着社会的发展,生活节奏的加快,生活压力的加大,人体阴阳失调,肝气郁结,失于疏泄,乘于脾胃,脾失健运,津液不布,气滞痰凝,结于颈前,遂成本症。瘰病位于颈前喉结两侧,是任脉和肝肾两经所系,其病因病机均与肝气郁结,郁而化热;脾肾虚寒,津液不化,炼液为痰,痰瘀互阻,故发为此病。

### 发明内容

[0004] 为了解决上述技术问题,本发明提供一种治疗桥本氏甲状腺炎中药组合物及其制备方法和应用,临床针对性强,疗效显著,副作用小。

[0005] 本发明所采取的技术方案是,一种治疗桥本氏甲状腺炎中药组合物的中药组合物,包括按重量份计的以下组分:柴胡6-15份,香附6-20份,黄芩6-30份,淫羊藿10-20份,郁金10-30份,土贝母10-30份,黄药子6-15份,莪术6-15份,瓜蒌壳10-30份,橘核6-15份,姜半夏6-15份,羊蹄6-15份,八月札6-15份,鬼针草3-9份,炒麦芽6-30份,猪殃殃6-12份,开口箭6-15份,白花蛇舌草10-30份。

[0006] 根据多年的临床经验可得出如下优化方案,柴胡10份,香附12份,黄芩18份,淫羊藿15份,郁金20份,土贝母20份,黄药子10份,莪术10份,瓜蒌壳20份,橘核10份,姜半夏10

份,羊蹄9份,八月札9份,鬼针草6份,炒麦芽18份,猪殃殃9份,开口箭10份,白花蛇舌草20份。

[0007] 本发明还涉及所述的中药组合物的方法,包括以下步骤:按配方称取原料,先加原料质量2-4倍的水浸泡,然后大火煎煮烧开,再文火煎煮20-30min,浓缩即得治疗桥本氏甲状腺炎的中药组合物的汤剂。

[0008] 进一步地,本发明还涉及所述的中药组合物的方法,包括以下步骤:按配方称取原料,先加原料质量5-6倍的水浸泡,然后进行煎煮30-40min,过滤得煎煮液;滤渣再加2-3倍的水煎煮30-40min,过滤得煎煮液,合并两次的煎煮液,进行浓缩得到有效成分,最后将有效成分制成医药学上可接受的片剂、丸剂、散剂、胶囊剂或颗粒剂。

[0009] 本发明还涉及所述的中药组合物或者采用上述方法制备得到药剂在制备治疗桥本氏甲状腺炎药物中的应用。

[0010] 根据临床表现及特点,桥本氏甲状腺炎归属于中医学“瘰疬”范畴。阴阳失调,肝气郁结,失于疏泄,乘于脾胃,脾失健运,阳气不足,津液不布,炼液成痰,兼夹气滞血瘀,结于颈前,本发明为复方中药,是根据中药复方多成分、作用多靶点的特点,以中医理论为指导,抓住本病基本病机气滞血瘀、痰凝热毒,结合本发明人治疗本病的经验方研究组成,具有行气化痰、活血散结、清热解毒、温阳健脾之功效。故本发明选取的原料药材中,其性味归经和功效主治如下:

[0011] 柴胡,为伞形科多年生草本植物柴胡(北柴胡)和狭叶柴胡(南柴胡)的根及全草。性味归经:苦、辛、微寒。归心包络、肝、胆、三焦经。功效为和解少阳,疏肝解郁,升举阳气;常用于治疗感冒发热,寒热往来,胁肋胀痛,月经不调,脱肛,子宫脱垂等。

[0012] 香附,为莎草科植物莎草的干燥根茎。性味辛、微苦、微甘,平。归经归肝、脾、三焦经。功效为行气解郁,调经止痛,常用于治疗肝郁气滞,胸、胁、脘腹胀痛,消化不良,胸脘痞闷,寒疝腹痛,乳房胀痛,月经不调,经闭痛经等。

[0013] 黄芩,唇形科植物黄芩的干燥根。性味苦,寒。归肺、胆、脾、大肠、小肠经。功效为清热燥湿,泻火解毒,止血,安胎。常用于治疗湿温、暑温胸闷呕恶,湿热痞满,泻痢,黄疸,肺热咳嗽,高热烦渴,血热吐衄,痈肿疮毒,胎动不安等。

[0014] 淫羊藿,小檗科植物淫羊藿、箭叶淫羊藿、柔毛淫羊藿、巫山淫羊藿或朝鲜淫羊藿的干燥地上部分。性味辛、甘,温。归肝、肾经。功能主治:补肾阳,强筋骨,祛风湿,常用于阳痿遗精,筋骨痿软,风湿痹痛,麻木拘挛,更年期高血压等。

[0015] 郁金,为姜科植物温郁金、姜黄、广西莪术或蓬莪术的干燥块根。性味辛、苦,寒。归肝、心、肺经。功能主治:行气化瘀,清心解郁,利胆退黄,常用于经闭痛经,胸腹胀痛、刺痛,热病神昏,癫痫发狂,黄疸尿赤等。

[0016] 土贝母,别名:土贝、大贝母(《本草纲目拾遗》)、地苦胆、草贝,为葫芦科植物土贝母的干燥块茎。性味苦,微寒。归肺、脾经。功效:解毒,散结,消肿。主治乳痈,瘰疬,痰核等。

[0017] 黄药子,又名朱砂七,此药为寥科植物金线草的全草。性味苦,辛,咸,性凉,有小毒。功效:化痰散结,凉血止血。常用于甲状腺肿大,淋巴结结核,咽喉肿痛,吐血,咯血,百日咳,癌肿等;外用亦治疮疖。

[0018] 莪术,别称蓬药、莪茂、青姜、黑心姜、姜黄,为姜科植物蓬莪术、广西莪术或温郁金的干燥根茎。性味辛、苦,温。归肝、脾经。功效为行气破血,消积止痛。常用于癥瘕痞块,瘀血

经闭,食积胀痛等。

[0019] 瓜蒌壳,多年生藤本植物瓜蒌,是这种植物果实的干燥外壳。性味甘、微苦,性寒。归肺、胃经。具有清肺化痰,利气宽胸散结之功效。常用于肺热咳嗽,胸胁痞痛,咽喉肿痛,乳癖乳痈等。

[0020] 橘核,为芸香科植物橘及其栽培变种的干燥成熟种子。性味苦,性平。归肝、肾经。功效为理气,散结,止痛。常用于疝气疼痛,睾丸肿痛,乳痈乳癖的治疗。

[0021] 姜半夏,是半夏的炮制加工品。功能为降逆止呕。味与归经:辛、温;有毒。归脾、胃、肺经。功能与主治:降逆化痰止呕。常用于呕吐反胃,痰多咳喘,痰饮眩悸,风痰眩晕,痰厥头痛,呕吐反胃,胸脘痞闷,梅核气;生用外治痈肿痰核。

[0022] 羊蹄,又名野菠菜,为蓼科植物羊蹄或尼泊尔羊蹄的根。性味:苦;性寒。归经:心;肝;大肠经。功能:清热通便;凉血止血;杀虫止痒。主治:大便秘结;吐血衄血;肠风便血;痔血;崩漏;疥癣;白秃;痈疮肿毒;跌打损伤。

[0023] 八月札,别名预知子,为本通科植物木通、三叶木通、白木通的干燥成熟果实。性味、归经:苦,平。归肝、胃经。功效:疏肝理气,散结。常用于主治肝胃气滞,脘腹、胁助胀痛,饮食不消,下痢便泄,疝气疼痛,腰痛,经闭痛经,癭瘤瘰疬,恶性肿瘤等。

[0024] 鬼针草,为菊科一年生草本植物,是我国民间常用草药,可在夏、秋季开花盛期收割地上部分,拣去杂草,鲜用或晒干,以全草入药。味苦,性微寒;归肝、肺、大肠经。功能为清热解毒,散瘀消肿。常用于阑尾炎,肾炎,胆囊炎,肠炎,细菌性痢疾,肝炎,腹膜炎,上呼吸道感染,扁桃体炎,喉炎,闭经,烫伤,毒蛇咬伤,跌打损伤,皮肤感染,小儿惊风、疳积等症。

[0025] 猪殃殃,又名拉拉藤、爬拉殃、八仙草,茜草科拉拉藤属植物。性味辛、苦。功效为凉清热解毒,消肿止痛,利尿,散瘀;常用于治疗淋浊、尿血、跌打损伤、肠痛、疖肿、中耳炎、癌症等。外用治乳腺炎初起,痈疖肿毒,跌打损伤。

[0026] 开口箭,为百合科植物开口箭及剑叶开口箭的根茎。味苦、辛,性寒,归肺、胃、肝经。功效:清热解毒,祛风除湿,散瘀止痛。常用于主治白喉,咽喉肿痛,风湿痹痛,跌打损伤,胃痛,痈肿疮毒,毒蛇、狂犬咬伤等。

[0027] 白花蛇舌草,又名二叶葎,为茜草种植物白花蛇舌草的带根全草。味苦甘,性寒。入心经、肝经、脾经。功效:清热解毒,利湿;常用于主治肺热喘咳,咽喉肿痛,肠痛,疖肿疮疡,毒蛇咬伤,热淋涩痛,水肿,痢疾,肠炎,湿热黄疸,癌肿等。

[0028] 炒麦芽,又叫大麦芽、大麦蘖,为禾本科植物大麦的成熟果实经发芽干燥的炮制加工品。性味甘平,归脾、胃、肝经。功效:行气消食,健脾开胃,回乳消胀;主治食积不消,脘腹胀痛,脾虚食少,乳汗郁积,乳房胀痛,肝郁胁痛,肝胃气痛等。

[0029] 专利申请CN104667172A及CN103041215A分别公开了一种治疗桥本甲状腺炎的中药组合物:柴胡、郁金、夏枯草、橘核、龙骨、牡蛎、黄精、莲子、马鞭草、凌霄花和鬼箭羽;以及另一组中药组合物:万寿菊花,刺郎果,玉米花,鸡蛋花,刀灰树,桔核,半夏,旋覆花,抱树莲,白鲜皮,八角,红,木香。本发明中的大多数中药组成与上述两项迥异,仅有柴胡、郁金以及半夏等与其相同,具有行气散郁化痰,但上述两发明专利行气力量较弱,而本发明中的香附、八月札、瓜蒌壳具有较强的理气行气舒肝之功,此外黄芩、黄药子、鬼针草、猪殃殃、开口箭、白花蛇舌草、羊蹄等具有较强的清热化痰抗炎之功;莪术、土贝母、橘核则具有祛瘀化痰散结之效,淫羊藿温阳益气、祛痰散结,且可制约清热药的寒凉之性;炒麦芽则健脾行气,杜

绝生痰之源。故本发明标本兼治,寒热平调,与上述公开的组方相比较,具有较强的原创性和实效性。发明专利 CN107469035A;CN107158084A;CN105381418A;CN105456864A;CN105477493A; CN105055823A;CN104436061A;CN102670915A;CN102423397A;CN101152536A虽有个别中药与本发明组成药物相同,但本发明关注桥本氏甲状腺炎的复杂病机,针对性地提出行气化痰、活血散结、清热解毒、温阳健脾的治法,精准地筛选了本发明组方,经临床观察发现,本发明组方疗效确切,具有较强的临床转化价值。

[0030] 发明人根据多年临床观察,发现本病多因情志失调,肝失疏泄,气滞则津液停聚成痰,痰气交阻,癭瘤乃成;痰气搏结日久,气滞血瘀,痰瘀互结,病情日重。初期以气滞、热邪、痰凝、血瘀为主;日久则发展为肝气犯胃,导致胃气虚、脾阳虚。故本发明中药组方中柴胡、香附、八月札、郁金疏肝行气解郁;淫羊藿温阳化气;土贝母、姜半夏软坚化痰,散结消痈;莪术破血逐瘀;瓜蒌壳、橘核理气化痰散结;黄芩、黄药子、羊蹄、鬼针草、猪殃殃、开口箭和白花蛇舌草清热解毒、利湿通淋;炒麦芽消食健胃。本中药组合物配伍遵循中医理论组方原则,注意寒热平调,如白花蛇舌草、开口箭、土贝母、瓜蒌壳、柴胡、郁金、黄芩、黄药子、羊蹄、鬼针草、猪殃殃以及八月札等性偏寒凉,而香附、淫羊藿、莪术、橘核、姜半夏药性偏温。本方寒热并用、虚实兼顾、阴阳互调,组方严谨,疗效显著,最终达到治疗桥本氏甲状腺炎的目的。

### 具体实施方式

[0031] 下面结合实施例,进一步阐明本发明。

[0032] 实施例1:

[0033] 治疗桥本氏甲状腺炎中药组合物,按重量份计,柴胡10份,香附12份,黄芩18份,淫羊藿15份,郁金20份,土贝母20份,黄药子10份,莪术10份,瓜蒌壳20份,橘核10份,姜半夏10份,羊蹄9份,八月札9份,鬼针草6份,炒麦芽18份,猪殃殃9份,开口箭10份,白花蛇舌草20份。

[0034] 实施例2:

[0035] 治疗桥本氏甲状腺炎中药组合物,按重量份计,柴胡6份,香附10份,黄芩6份,淫羊藿10份,郁金10份,土贝母10份,黄药子6份,莪术6份,瓜蒌壳10份,橘核6份,姜半夏6份,羊蹄6份,八月札6份,鬼针草3份,炒麦芽6份,猪殃殃6份,开口箭6份,白花蛇舌草10份。

[0036] 实施例3:

[0037] 治疗桥本氏甲状腺炎中药组合物,按重量份计,柴胡9份,香附15份,黄芩12份,淫羊藿12份,郁金15份,土贝母15份,黄药子12份,莪术9份,瓜蒌壳15份,橘核9份,姜半夏12份,羊蹄12份,八月札12份,鬼针草5份,炒麦芽25份,猪殃殃10份,开口箭12份,白花蛇舌草25份。

[0038] 实施例4:

[0039] 治疗桥本氏甲状腺炎中药组合物,按重量份计,柴胡15份,香附20份,黄芩30份,淫羊藿20份,郁金30份,土贝母30份,黄药子15份,莪术15份,瓜蒌壳30份,橘核15份,姜半夏15份,羊蹄15份,八月札15份,鬼针草9份,炒麦芽30份,猪殃殃12份,开口箭15份,白花蛇舌草30份。

[0040] 上述中草药组合物制备时,根据患者实际病情,分别制备为汤剂、片剂、丸剂、散

剂、胶囊剂、颗粒剂等。具体制备方法如下：

[0041] 1、汤剂的制备：取柴胡，香附，黄芩，淫羊藿，郁金，土贝母，黄药子，莪术，瓜蒌壳，橘核，姜半夏，羊蹄，八月札，鬼针草，炒麦芽，猪殃殃，开口箭，白花蛇舌草。先加原料总量3倍的水浸泡，然后大火煎煮烧开，再文火煎煮20-30min，浓缩成汤剂600-900ml。服用时为口服，每日三次，每次200-300ml。

[0042] 2、片剂的制备：取柴胡，香附，黄芩，淫羊藿，郁金，土贝母，黄药子，莪术，瓜蒌壳，橘核，姜半夏，羊蹄，八月札，鬼针草，炒麦芽，猪殃殃，开口箭，白花蛇舌草。先加原料总量5-6倍的水浸泡，然后进行煎煮30-40min，过滤得煎煮液；滤渣再加 2-3倍的水煎煮30-40min，合并煎液，过滤浓缩至适量；加入适量淀粉或糊精，混匀，制粒，干燥，整粒，压片，包衣，分装，即得片剂。

[0043] 3、丸剂的制备：取柴胡，香附，黄芩，淫羊藿，郁金，土贝母，黄药子，莪术，瓜蒌壳，橘核，姜半夏，羊蹄，八月札，鬼针草，炒麦芽，猪殃殃，开口箭，白花蛇舌草。先加原料总量5-6倍的水浸泡，然后进行煎煮30-40min，过滤得煎煮液；滤渣再加 2-3倍的水煎煮30-40min，再合并2次煎液，过滤浓缩至适量；加入适量淀粉或糊精，混匀；以机械制丸机制成丸，干燥，用氧化铁、滑石粉和适量粘合剂，打光包衣，干燥，制成丸剂。

[0044] 4、散剂的制备：取柴胡，香附，黄芩，淫羊藿，郁金，土贝母，黄药子，莪术，瓜蒌壳，橘核，姜半夏，羊蹄，八月札，鬼针草，炒麦芽，猪殃殃，开口箭，白花蛇舌草。先加原料总量5-6倍的水浸泡，然后进行煎煮30-40min，过滤得煎煮液；滤渣再加 2-3倍的水煎煮30-40min，再合并2次煎液，过滤浓缩至适量；加入适量淀粉或糊精，混匀，干燥，粉碎成细粉制成散剂。

[0045] 5、胶囊剂的制备：取柴胡，香附，黄芩，淫羊藿，郁金，土贝母，黄药子，莪术，瓜蒌壳，橘核，姜半夏，羊蹄，八月札，鬼针草，炒麦芽，猪殃殃，开口箭，白花蛇舌草。先加原料总量5-6倍的水浸泡，然后进行煎煮30-40min，过滤得煎煮液；滤渣再加 2-3倍的水煎煮30-40min，再合并2次煎液，过滤浓缩至适量；加入适量淀粉或糊精，混匀，制粒，充填，制成胶囊剂。

[0046] 6、颗粒剂的制备：取柴胡，香附，黄芩，淫羊藿，郁金，土贝母，黄药子，莪术，瓜蒌壳，橘核，姜半夏，羊蹄，八月札，鬼针草，炒麦芽，猪殃殃，开口箭，白花蛇舌草。先加原料总量5-6倍的水浸泡，然后进行煎煮30-40min，过滤得煎煮液；滤渣再加 2-3倍的水煎煮30-40min，再合并2次煎液，过滤浓缩至适量；加入适量淀粉或糊精，混匀，制成颗粒。

[0047] 上述2-6型制剂每次服用3-5g，每天早中晚各服用1次。

[0048] 为了更好地说明本发明的实质性特点、有效性和安全性，发明人临床观察了13例桥本氏甲状腺炎患者疗效，并与11例西药地塞米松联合甲巯咪唑疗法进行比较。

[0049] 临床选取2015年3月~2018年3月宜昌市中医院专家门诊的24例，桥本氏甲状腺炎伴甲状腺结节和甲亢患者为研究对象，根据随机、单盲法分成中药组合物组和西药组，最终中药组合物组13例，西药组11例。其中中药组合物组男性6例，女性7例。年龄 17~63岁，平均(32.98±5.16)岁，病程2~10个月，平均(4.28±0.84)个月；西药组男性5例，女性6例，年龄16~65岁，平均(31.24±5.25)岁。病程3~11个月，平均(5.01±0.73)个月。两组临床资料经统计学处理无差异(P>0.05)，具有统计学可比性。

[0050] 诊断标准：桥本氏甲状腺结节参照日本森田陆标准：弥漫性甲状腺肿大，质地较韧，特别是峡部椎体叶肿大，伴有甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)和(或)甲状腺球蛋白抗

体(TGAb)和(或)促甲状腺素受体抗体(TRAb)水平升高,同时表现有典型甲状腺功能亢进症的症状,包括:①突眼、体重减轻、心悸等;②<sup>131</sup>I摄取率高于正常;③患者血清人促甲状腺素(TSH)下降、游离甲状腺素(FT4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)水平等指标均高于正常。中医辨证参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》和《中医病证诊断疗效标准》,属于“瘰疬”疾病范畴,并结合临床证候表现,具有主症颈部肿大、神疲乏力,兼有咽部干燥或异物感,和(或)情绪抑郁或易怒,舌淡红或红、苔薄白或白腻,脉细滑,辨证为肝郁气滞、痰瘀互结型。

[0051] 纳入标准:年龄16~70岁,性别不限;符合中西医诊断标准,自愿参加并签署知情同意书。

[0052] 排除标准:合并肿瘤、血液系统、免疫系统及精神疾患者;妊娠及哺乳期妇女;严重心、肝、肾等脏器功能不全者;有恶变可能需行甲状腺结节切除术或自行要求甲状腺结节切除术者;对本研究所用药品敏感者;无法严格遵照本试验要求治疗者。

[0053] 治疗方法:

[0054] 中药组合物组:根据患者的实际情况给予本发明中药组合物汤剂口服,每日一剂,早晚2次饭后冲服。连续治疗8周。

[0055] 西药组:口服甲巯咪唑片每次10mg,每天三次,连续服用8周;同时每日晨服地塞米松片1.5mg,每日一次,连续服用20天后,改为口服0.75mg,维持服药至8周。

[0056] 观察指标与疗效判定

[0057] 中医证候疗效治疗前后,参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》,采用计分法观察中医证候变化情况,并据此评价疗效。

[0058] (1) 中医证候评分。主证颈部肿大、神疲乏力按轻、中、重,分别计2、4、6分;次证咽部干燥或有异物感、情绪抑郁或易怒,按轻、中、重,分别计1、2、3分。治疗前后各评定1次。

[0059] (2) 中医证候疗效评价。参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》。显效:临床症状、体征明显改善,证候积分减少率 $\geq 70\%$ 。有效:临床症状、体征均有好转,30% $\leq$ 证候积分减少率 $< 70\%$ 。无效:临床症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候积分减少率 $< 30\%$ 。证候积分减少率=(治疗前证候积分-治疗后证候积分)/治疗前证候积分 $\times 100\%$ 。总有效率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。

[0060] (3) 甲状腺功能和甲状腺抗体,包括FT3、FT4、TSH、TPOAb、TGAb、TRAb,均采用化学发光法检测。

[0061] 统计方法:试验数据采用SPSS19.0统计学软件进行分析。计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用t检验,等级资料采用Ridit分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

[0062] 结果

[0063] 1、中医证候疗效比较经8周治疗,中药组合物组总有效率为92.31%,西药组总有效率72.73%;组间中医证候疗效比较,中药组合物组明显优于西药组( $P < 0.01$ )。见表1。

[0064] 表1两组中医证候疗效比较(例)

[0065]

| 组别     | 例数 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率(%) |
|--------|----|----|----|----|---------|
| 中药组合物组 | 13 | 6  | 6  | 1  | 92.31   |
| 西药组    | 11 | 4  | 4  | 3  | 72.73   |

[0066] 2、甲状腺功能比较与治疗前相比较,中药组合物治疗后甲状腺功能FT4显著下降( $P<0.05$ ),而FT3、TSH虽有改善趋势,但差异无统计学意义( $P>0.05$ );西药组治疗后FT3有显著下降( $P<0.05$ )。两组间比较治疗前及治疗后差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),提示两组对患者的甲状腺功能影响无显著性差异。见表2。

[0067] 表2两组治疗前后甲状腺功能比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别                      | 治疗前后 | FT3(pmol/L) | FT4(pmol/L) | TSH(mIU/L) |
|-------------------------|------|-------------|-------------|------------|
| [0068] 中药组合物组<br>(n=13) | 治疗前  | 11.89±2.03  | 32.56±3.77  | 0.18±0.03  |
|                         | 治疗后  | 8.54±1.47   | 17.97±3.22* | 0.25±0.07  |
| 西药组<br>(n=11)           | 治疗前  | 12.03±1.87  | 31.89±2.91  | 0.16±0.02  |
|                         | 治疗后  | 6.36±1.55*  | 16.41±3.01  | 0.26±0.05  |

[0069] 注:与本组治疗前比较,\* $P<0.05$ 。

[0070] 3、甲状腺相关抗体比较中药组合物组治疗后TGA<sub>b</sub>、TPOA<sub>b</sub>、TRA<sub>b</sub>较治疗前显著下降(均 $P<0.05$ );西药组治疗后TGA<sub>b</sub>、TPOA<sub>b</sub>、TRA<sub>b</sub>水平与治疗前相比,有下降趋势,但无统计学意义(均 $P<0.05$ );组间治疗后比较,中药组合物在降低TGA<sub>b</sub>、TPOA<sub>b</sub>、TRA<sub>b</sub>水平上均优于西药组(均 $P<0.05$ )。见表3。

[0071] 表3两组甲状腺相关抗体比较( $\bar{x}\pm s$ , IU/ml)

| 组别            | 治疗前后 | TGA <sub>b</sub>            | TPOA <sub>b</sub>           | TRA <sub>b</sub>         |
|---------------|------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| [0072] 中药组合物组 | 治疗前  | 562.55±293.29               | 538.73±267.54               | 20.34±7.22               |
|               | 治疗后  | 231.32±165.97* <sup>#</sup> | 388.91±192.06* <sup>#</sup> | 13.25±4.74* <sup>#</sup> |
| 西药组           | 治疗前  | 552.73±285.68               | 542.65±253.29               | 21.07±7.64               |
|               | 治疗后  | 478.62±251.13               | 501.77±203.06               | 17.98±5.92*              |

[0073] 注:与本组治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与西药组治疗后比较,<sup>#</sup> $P<0.05$

[0074] 为了更好地说明本发明的特点,以下提供发明人接触的3个典型病例进行进一步说明。

[0075] 典型病例一:

[0076] 滕某,女,47岁,2016年10月15日就诊,主诉:甲状腺肿大不适1年余。彩超显示甲状腺左侧叶内见一大小约0.4×0.3cm低回声团,边界欠清,形态不规则,其内回声不均,可见点状强回声光斑。甲状腺功能检查显示:TGA=36.33%,TMA=26.42%,FT3=12.78 pmol/L,FT4=33.29pmol/L,TSH=0.01mIU/L,TPOAb=410.86IU/ml。口渴咽干,性情急躁,心烦易怒,脉细滑,舌红绛苔黄腻,大便干结,小便黄。服用实施例1的中药组合物,每日一剂,煎两次,两煎煮液混合后分早中晚饭后三次口服,每次200ml,服药两月后,甲状腺结节明显变小,颈部不适感消失,复查彩超,显示甲状腺左侧叶内低回声团大小为0.3×0.2cm,甲状腺功能FT3、FT4恢复正常,TSH=1.02mIU/L,TPOAb=142.32 IU/ml,肝肾功能正常,患者情绪明显好转,不口渴,脉缓,舌红太白微腻,二便可。

[0077] 典型病例二:

[0078] 王某,女,61岁,2018年2月8日就诊,主诉:心慌手抖1月余,伴颈部不适。彩超显示:

甲状腺腺体边界尚清晰,实质回声不均匀,强弱回声不均等,其内可见多个椭圆形小的低回声光团,以右侧为甚,其中右侧腺体内一较大光团大小约为 $0.67 \times 0.45\text{cm}$ ,边界清,光团内未见血流信号。 $\text{FT}_3=11.04\text{pmol/L}$ , $\text{FT}_4=35.15\text{pmol/L}$ , $\text{TSH}=0.02\text{mIU/L}$ , $\text{TPOAb}=506.54\text{IU/ml}$ 。患者刻见体胖怕冷,咳嗽痰多,脉滑数,舌红苔厚腻,大便不调,时干时稀,口渴。服用实施例4的中药组合物,每日一剂,煎两次,两煎煮液混合后分早中晚饭后三次口服,每次300ml,服药两月后,自感甲状腺囊肿明显减小,颈部不适感消失,手抖心慌消失。彩超显示甲状腺右侧叶内较大光团大小为 $0.45 \times 0.26\text{cm}$ ,甲状腺功能复查示: $\text{FT}_3=5.67\text{pmol/L}$ , $\text{FT}_4=18.92\text{pmol/L}$ , $\text{TSH}=0.45\text{mIU/L}$ , $\text{TPOAb}=117.77\text{IU/ml}$ ,另检测肝肾功能正常。

[0079] 典型病例三:

[0080] 夏某,男,42岁,2015年6月25日就诊。主诉:咽痛、眼突胀痛2月,加重1周。患者于1月前发现左眼突,伴充血,当地医院就诊被诊断为甲状腺功能亢进,给予甲巯咪唑治疗。刻下见:双眼眼突,畏光流泪,左眼有胀痛不适感,心慌怕热多汗,声音略嘶哑及咽痛,口干,口中有异味,易疲劳,腰膝酸软,睡眠可,小便黄,大便2-3日一行,便秘。患者否认有甲状腺家族病史。查体:双眼中度突出,有凝视,眼睑浮肿,双手震颤(一),双侧甲状腺肿大,质韧,无压痛,未及结节及肿块。心律齐。舌红苔黄腻,舌体瘦,舌尖红,脉弦数。辅助检查: $\text{FT}_3=15.63\text{pmol/L}$ , $\text{FT}_4=36.87\text{pmol/L}$ , $\text{TSH}=0.01\text{mIU/L}$ , $\text{TPOAb}=386.33\text{IU/ml}$ , $\text{TgAb}$  505.52IU/ml;甲状腺B超示:甲状腺切面形态大小正常,轮廓清晰表面欠光滑,实质回声弥漫性增粗,呈细点状弱回声,分布不均匀。诊断:桥本氏甲状腺炎伴甲亢。方药:柴胡60g,香附90g,黄芩75g,淫羊藿 75g,郁金90g,土贝母90g,黄药子75g,莪术60g,瓜蒌壳90g,橘核60g,姜半夏75g,羊蹄75g,八月札75g,鬼针草30g,炒麦芽150g,猪殃殃60g,开口箭75g,白花蛇舌草 150g。先加原料总量5倍的水浸泡,然后进行煎煮40min,过滤得煎煮液;滤渣再加2-3倍的水煎煮40min,再合并2次煎液,过滤浓缩至适量;加入适量淀粉或糊精,混匀,以制丸机制成丸,干燥,用黑氧化铁、滑石粉和适量粘合剂,打光包衣,干燥,制成丸剂。服法:每日三次,每次10g,内服3个月。复诊时,患者觉突眼明显好转,咽痛及颈部不适感消失。彩超显示:甲状腺切面形态大小正常,轮廓清晰表面光滑,实质回声均匀正常,复查 $\text{FT}_3$ 、 $\text{FT}_4$ 、 $\text{TSH}$ 及 $\text{TPOAb}$ 等指标均在正常值范围,肝肾功能正常,患者未觉其他不适。嘱其清淡饮食,忌食海鲜、羊牛肉等发物等。随访1年,桥本氏甲状腺炎无复发。