

真武汤联合左旋甲状腺素片治疗亚临床甲状腺功能减退症孕妇妊娠的效果

陈 静 王 琼 毛亚飞 孙娜芬 郑 敏 陈 华
浙江省舟山市妇女儿童医院药剂科,浙江舟山 316000

[摘要] 目的 探讨真武汤联合左旋甲状腺素对亚临床甲状腺功能减退症孕妇妊娠结局的影响。方法 选取 2017 年 1 月至 2019 年 1 月在我院收治的亚临床甲状腺功能减退症孕妇 132 例作为研究对象,应用随机数字表分为西药组和中西药联合组,每组各 66 例。西药组孕妇给予左旋甲状腺素进行治疗,中西药联合组给予真武汤联合左旋甲状腺素进行治疗。评估两组孕妇的临床效果及妊娠结局,比较两组孕妇治疗前后的中医症状积分、叶酸和血清甲状腺激素水平。结果 治疗后,中西药联合组孕妇的临床总有效率为 96.97%,明显高于西药组的 77.27%,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组甲状腺疼痛、疲劳、记忆力下降、易怒中医症状评分较治疗前显著下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。但治疗后两组 FT_3 、 FT_4 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,中西药联合组 TSH 水平显著低于西药组,叶酸水平显著高于西药组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,西药组孕妇的不良妊娠结局总发生率为 18.18%,明显高于中西药联合组的 4.55%,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 真武汤联合左旋甲状腺素治疗亚临床甲状腺功能减退症孕妇效果显著,明显改善患者临床症状,降低 TSH 水平及不良妊娠结局发生率。

[关键词] 真武汤;左旋甲状腺素;亚临床甲状腺功能减退症;妊娠结局

[中图分类号] R581.2

[文献标识码] B

[文章编号] 1673-9701(2021)14-0147-04

Effect of *Zhenwu Decoction* and levothyroxine tablets on the pregnancy of women with subclinical hypothyroidism

CHEN Jing WANG Qiong MAO Yafei SUN Nafen ZHENG Min CHEN Hua

Department of Pharmacy, Zhoushan Women and Children's Hospital in Zhejiang Province, Zhoushan 316000, China

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of *Zhenwu Decoction* combined with levothyroxine on pregnancy outcome of pregnant women with subclinical hypothyroidism. **Methods** A total of 132 pregnant women with subclinical hypothyroidism who were admitted to our hospital from January 2017 to January 2019 were selected as the research subjects. They were divided into the western medicine group and the Chinese and western medicine combination group using a random number table, with 66 cases in each group. Pregnant women in the western medicine group were given levothyroxine for treatment. The Chinese and western medicine combination group were given *Zhenwu Decoction* combined with levothyroxine for treatment. The clinical effects and pregnancy outcomes between the two groups were evaluated. The TCM symptom scores, folic acid, and serum thyroid hormone levels between the two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the total clinical effective rates of pregnant women in the western medicine group was 96.97%, which was higher than that of 77.27% in the Chinese and western medicine combination group. The difference between the two groups was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the scores of thyroid pain, fatigue, memory decline, and irritability in the two groups were significantly lower than before treatment, and the difference was statistically significant($P<0.05$). However, there was no significant difference in the levels of FT_3 and FT_4 after the treatment between the two groups($P>0.05$). After the treatment, the TSH level in the Chinese and western medicine combination group was significantly lower than that in the control group, and the folic acid level was significantly higher than that in the control group, and the difference was statistically significant($P<0.05$). After the treatment, the total incidence of adverse pregnancy outcomes for pregnant women in the western medicine group was 18.18%, which was higher than that of 4.55% in the Chinese and western medicine combination group. The difference between the two groups was statistically significant($P<0.05$). **Conclusion** *Zhenwu Decoction* combined with levothyroxine has a significant effect in the treatment of pregnant women with subclinical hypothyroidism, which can improve the clinical symptoms of the patients, reduce the TSH level and the incidence of adverse pregnancy outcomes.

[Key words] *Zhenwu Decoction*; Levothyroxine; Subclinical hypothyroidism; Pregnancy outcome

[基金项目] 浙江省医药卫生科技计划项目(2017KY683)

妊娠期亚临床甲状腺功能减退症(Subclinical hypothyroidism, SCH),以下简称亚甲减,是由多种原因引起的甲状腺激素合成、分泌或生物效应不足所致的内分泌疾病,是仅次于妊娠期糖尿病的第二大妊娠期内分泌疾病^[1]。其主要的临床表现为疲劳、记忆力下降、易怒、皮肤干燥等。大量研究表明^[2-3],亚甲减易使孕妇产生不良妊娠结局,严重影响其身体健康。目前临床上常用西药进行治疗,其中左旋甲状腺素常用于治疗妊娠期亚甲减,但效果一般,且长期服用易产生心悸、烦躁等不良反应^[4]。中医认为^[5],亚甲减是由于脾肾阳虚、水湿泛滥所致。真武汤是一首温补肾阳的方剂。因此,本研究旨在探讨真武汤联合左旋甲状腺素对亚甲减孕妇妊娠结局的影响,选取2017年1月至2019年1月在本院收治的亚甲减孕妇132例进行研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年1月至2019年1月在我院收治的亚甲减孕妇132例作为研究对象,应用随机数字表法分为西药组和中西药联合组,每组各66例。西药组初产妇26例,经产妇40例;年龄23~38岁,平均(30.58±6.39)岁;孕龄21~32周,平均(26.58±5.22)周;体质指数(BMI)22~27 kg/m²,平均(24.62±2.51)kg/m²。中西药联合组初产妇27例,经产妇39例;年龄23~39岁,平均(30.61±6.40)岁;孕龄20~32周,平均(26.60±5.23)周;体质指数(BMI)22~27 kg/m²,平均(24.63±2.52)kg/m²。所有参加患者对本次治疗均知情,并签署知情同意书。两组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 纳入标准 ①参照《甲状腺疾病诊疗学》进行西医诊断^[6],参照《中医病证诊断疗效标准》进行中医诊断^[7],并经实验室检查指标确诊为亚甲减孕妇;②临床资料收集完整,并坚持完成本研究者;③知情本研究者。

1.2.2 排除标准 ①精神异常者;②近期接受甲状腺素、免疫抑制剂治疗者;③有严重心脑血管疾病、肝肾功能不全者;④对本研究涉及用药有过敏史者。

1.3 方法

西药组孕妇给予口服50 μg/d左旋甲状腺素(德国默克,国药准字H20140052,规格:50 μg/片)进行治疗,持续治疗1个月。中西药联合组孕妇在西药组基础上加用真武汤进行治疗。真武汤配方:炮附子、白术、茯苓、生姜、白芍、人参、桂枝各10 g,胸闷加重者加用薤白10 g,气虚者加用生黄芪30 g,水肿严重者

加用泽泻15 g。用水煎服,煎煮得药液400 mL,1剂/d,早晚各1次,共治疗1个月。

1.4 观察指标及评价标准

①临床效果:参照《中药新药临床研究指导原则》对两组孕妇治疗后的临床效果进行判定^[8]。孕妇治疗后临床症状消失,中医症状积分减少 $\geq 70\%$,促甲状腺激素(TSH)水平 <2.5 mIU/L判定为显效;孕妇治疗后临床症状显著改善,中医症状积分减少 $\geq 30\%$, $<70\%$,TSH水平 ≥ 2.5 mIU/L判定为有效;孕妇治疗后临床症状无变化或恶化,中医症状积分减少 $<30\%$,TSH水平 >2.5 mIU/L判定为无效。总有效率=(显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。②中医症状积分:参照《中药新药临床研究指导原则》对两组患者治疗前后的甲状腺疼痛、疲劳、记忆力下降、易怒等症状进行评分。评分标准:0分:无,1分:轻度,2分:中度,3分:重度,评分越高说明病情越严重。③叶酸和血清甲状腺激素水平:抽取两组孕妇治疗前后的空腹静脉血,以3000 r/min的速度进行离心分离,分离5 min后取血清,采用全自动化学发光免疫法测定游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、游离四碘甲状腺原氨酸(FT₄)、TSH;采用核磁共振法测定叶酸水平。④妊娠结局:统计两组孕妇的不良妊娠结局,包括早产、胎儿畸形、宫内窘迫等,不良妊娠结局发生率=不良妊娠结局例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0统计学软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕妇治疗后的临床效果比较

治疗后,中西药联合组孕妇的临床总有效率为96.97%,明显高于西药组的77.27%,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组孕妇治疗后的临床效果比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
西药组	66	19(28.78)	32(48.48)	15(22.73)	51(77.27)
中西药联合组	66	45(68.18)	19(28.79)	2(3.03)	64(96.97)
χ^2 值					11.411
P值					0.001

2.2 两组孕妇治疗前后的中医症状积分比较

治疗前,两组甲状腺疼痛、疲劳、记忆力下降、易怒中医症状评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);

表 2 两组孕妇治疗前后的中医症状积分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	时间	甲状腺疼痛	疲劳	记忆力下降	易怒
西药组	66	治疗前	2.53±0.46	2.41±0.42	2.45±0.43	2.60±0.39
	66	治疗后	1.87±0.33	1.90±0.34	2.03±0.36	1.93±0.35
		t 值	3.716	5.632	3.583	4.349
		P 值	0.019	0.003	0.024	0.042
中西药联合组	66	治疗前	2.54±0.45	2.43±0.43	2.46±0.44	2.61±0.39
	66	治疗后	0.98±0.20	1.02±0.22	1.05±0.24	1.10±0.37
		t 值	6.324	5.561	4.383	6.917
		P 值	0.045	0.003	0.036	0.004
<i>t</i> 组间治疗后比较 值			4.523	5.672	6.725	5.531
<i>P</i> 组间治疗后比较 值			0.000	0.001	0.000	0.002

注:与本组治疗前相比,^①*P*<0.05

表 3 两组孕妇治疗前后的叶酸和血清甲状腺激素水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)	TSH(mU/L)	叶酸(ng/mL)
西药组	66	治疗前	4.83±0.84	15.41±4.31	9.24±2.61	2.53±0.62
	66	治疗后	5.02±0.91	15.62±4.32	4.05±1.01	4.31±1.02
		t 值	1.642	1.513	4.581	5.246
		P 值	0.215	0.187	0.012	0.035
中西药联合组	66	治疗前	4.84±0.85	15.39±4.30	9.26±2.63	2.51±0.61
	66	治疗后	5.07±0.92	15.63±4.33	2.11±0.69	6.42±1.50
		t 值	1.542	1.726	6.244	5.268
		P 值	0.154	0.078	0.031	0.002
<i>t</i> 组间治疗后比较 值			1.533	1.371	5.673	4.185
<i>P</i> 组间治疗后比较 值			0.213	0.302	0.000	0.004

注:与西药组治疗前相比,^①*P*<0.05

治疗后,两组甲状腺疼痛、疲劳、记忆力下降、易怒中医症状评分较治疗前显著下降,差异有统计学意义(*P*<0.05);治疗后,中西药联合组甲状腺疼痛、疲劳、记忆力下降、易怒中医症状评分显著低于西药组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

2.3 两组孕妇治疗前后的叶酸和血清甲状腺激素水平比较

治疗前,两组 FT₃、FT₄、TSH、叶酸水平比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗后,两组 FT₃、FT₄ 水平比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗后两组 TSH 水平较治疗前显著下降,叶酸水平较治疗前显著上升,差异有统计学意义(*P*<0.05);中西药联合组 TSH 水平显著低于西药组,叶酸水平显著高于西药组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

2.4 两组孕妇的妊娠结局比较

治疗后,西药组孕妇的不良妊娠结局总发生率为 18.18%,明显高于中西药联合组的 4.55%,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 4。

3 讨论

据报道,约有 10%的成年人患有亚甲减^[9]。亚甲减是临床上常见的妊娠期并发症^[10],主要症状以甲状腺功能减退、TSH 水平升高为主^[11]。然而,甲状腺激素是

表 4 两组孕妇的妊娠结局比较[n(%)]

组别	n	早产	胎儿畸形	宫内窘迫	总发生
西药组	66	6(9.09)	2(3.03)	4(6.06)	12(18.18)
中西药联合组	66	2(3.03)	0	1(1.52)	3(4.55)
χ^2 值					6.092
<i>P</i> 值					0.014

维持机体正常发育必不可少的激素,尤其是在骨骼和脑部发育中起重要的作用^[12]。若在妊娠期出现甲状腺功能减退,则会严重影响孕妇的健康及胎儿的生长发育^[13],包括认知障碍、智力低下、孕妇流产、早产、胎盘早剥、低体重儿、死胎和妊娠高血压等风险,必须给予及时有效的治疗^[14-15]。

左旋甲状腺素是一种人工合成的四碘甲状腺原氨酸钠盐,是内源性甲状腺激素的左旋同分异构体,可在体内发挥与甲状腺激素同样的作用^[16]。但近年来临床研究表明^[17],单一左旋甲状腺素治疗亚甲减效果不佳,且极易出现心悸、手震颤、多汗、体重减轻、神经兴奋性升高和失眠等并发症。

传统医学认为^[18-19],亚甲减属于“水肿”的范畴,是由于心脾肾阳气亏虚造成。真武汤是治疗脾肾阳虚、水湿泛滥的基础方。其中炮附子为君药,具有回阳救逆、补火助阳、散寒除湿的功效;白术、茯苓为臣药,白术健脾燥湿,茯苓利水渗湿;生姜、白芍为佐药,生姜

助附子温阳散寒,又配合白术、茯苓散水湿,白芍具有养血调经,敛阴止汗,柔肝止痛,平抑肝阳功效;人参具有大补元气、复脉固脱、补脾益肺、生津安神的功效;桂枝具有发汗解肌、温通经脉、助阳化气、平冲降气的功效,诸药共奏温阳利水的功效。本研究结果显示,治疗后,中西药联合组孕妇的临床总有效率为96.97%,明显高于西药组的77.27%,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后两组甲状腺疼痛、疲劳、记忆力下降、易怒中医症状评分较治疗前显著下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。

此外,游离的甲状腺素是甲状腺激素的活性成分,而亚甲减患者血清TSH水平升高,FT₃、FT₄水平往往趋于正常^[20]。适当的T₃浓度是母体内胎儿颅脑神经发育所必需的,而T₃主要由T₄转变而来,一旦甲状腺素缺乏会导致一系列的紊乱。每种神经结构均在特定时期和特定的条件下发育,一旦发生紊乱会造成严重的不可逆的脑发育损害^[21]。本研究结果显示,治疗后,两组FT₃、FT₄水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。中西药联合组TSH水平显著低于西药组,叶酸水平显著高于西药组,差异有统计学意义($P<0.05$)。其原理可能与真武汤具有温阳利水的功效、调节机体、改善甲状腺细胞代谢能力、提高机体免疫功能有关,从而改善甲状腺功能,使得TSH水平降低,叶酸水平增加。

本研究结果显示,治疗后,西药组孕妇的不良妊娠结局总发生率为18.18%,明显高于中西药联合组的4.55%,差异有统计学意义($P<0.05$)。提示亚甲减孕妇临床症状得到改善,使甲状腺功能提高,TSH水平降低,叶酸水平提高,从而显著改善妊娠结局。

综上所述,真武汤联合左旋甲状腺素治疗亚甲减孕妇效果显著,可明显改善患者临床症状,降低TSH水平及不良妊娠结局发生率。

【参考文献】

[1] 张麦叶,宋民喜,张力,等. 亚临床甲状腺功能减退症与老年2型糖尿病患者大血管并发症的关系[J]. 中国医药,2017,12(9):1356-1359.

[2] 吴跃跃,马玲,高翠君,等. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退症对妊娠结局及围产儿的影响[J]. 临床内科杂志,2019,36(3):169-172.

[3] 黄家斌,李志辉,张琼,等. 左甲状腺素钠片治疗妊娠期亚临床甲状腺功能减退症孕妇的疗效及对妊娠结局的影响[J]. 西部医学,2019,31(6):913-916.

[4] 徐珊,张小菜,裴巧丽,等. 妊娠合并亚临床甲状腺功能减退症患者行左旋甲状腺素联合右归丸治疗的效果[J]. 实用临床医药杂志,2019,23(14):83-85.

[5] 蒋晓霞,冷静,陆纪元,等. 左旋甲状腺素钠片结合真武汤加味治疗甲状腺功能减退性心脏病临床观察[J]. 湖北中医药大学学报,2016,18(4):61-63.

[6] 《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》(第2版) 编撰委员会,中华医学会内分泌学分会,中华医学会围产医学分会. 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南(第2版)[J]. 中华围产医学杂志,2019,22(8):505-539.

[7] 梁文杰,方朝义,沈莉,等. 实验诊断学在现行《中医病证诊断疗效标准》中的应用分析[J]. 河北中医药学报,2011,26(2):49-50.

[8] 李攻成. 从技术评价角度对合理应用《中药新药临床研究指导原则》的几点思考[J]. 中药新药与临床药理,2008,19(4):319-321.

[9] Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical hypothyroidism: A review[J]. JAMA, 2019, 322(2):153-160.

[10] Toloza FJK, Abedzadeh-Anaraki S, Maraka S. Subclinical hypothyroidism in pregnancy[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2019, 26(5):225-231.

[11] 曹婉婷,申红梅. 亚临床甲状腺功能减退症的流行现状、病因与危害[J]. 中华地方病学杂志,2019,38(5):422-425.

[12] Gouveia CHA, Miranda-Rodrigues M, Martins GM, et al. Thyroid hormone and skeletal development[J]. Vitam Horm, 2018, 106:383-472.

[13] 宫宁宁,高翠霞,陈雪迪,等. 左旋甲状腺素替代治疗对亚临床甲状腺功能减退大鼠脂肪细胞因子表达的影响[J]. 中华地方病学杂志,2018,37(7):541-546.

[14] Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy[J]. N Engl J Med, 2017, 376(9):815-825.

[15] 中华医学会内分泌学分会. 中华医学会围产医学分会. 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南[J]. 中华内分泌代谢杂志,2012,28(5):354-371.

[16] Nakova VV, Krstevska B, Kostovska ES, et al. The effect of levothyroxine treatment on left ventricular function in subclinical hypothyroidism[J]. Arch Endocrinol Metab, 2018, 62(4):392-398.

[17] 翁剑平,袁拯忠,郑路照. 芪红益气活血方治疗老年慢性心力衰竭伴亚临床甲状腺功能减退症临床研究[J]. 新中医,2019,51(4):125-129.

[18] 王耀立,魏军平. 魏军平治疗甲状腺功能减退症经验[J]. 中国中医基础医学杂志,2016,22(6):869-871.

[19] 倪林,胡家,张莎莎,等. 温肾健脾汤治疗脾肾阳虚型老年亚临床甲状腺功能减退症56例[J]. 浙江中医杂志,2020,55(7):512-513.

[20] Azim S, Nasr C. Subclinical hypothyroidism: When to treat[J]. Cleve Clin J Med, 2019, 86(2):101-110.

[21] López Muñoz E, Ibarra-Avalos JA, Chan-Verdugo RG, et al. Prevalence of hypothyroidism during pregnancy in a highly specialised referral centre in Mexico[J]. J Obstet Gynaecol, 2016, 36(8):1069-1075.

(收稿日期:2021-01-08)