

中药复方治疗甲状腺功能亢进症致骨代谢异常的系统评价[△]

刘晓炜^{1*}, 高城翰², 高天舒^{3#} (1. 辽宁中医药大学研究生学院, 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属医院骨二科, 沈阳 110032; 3. 辽宁中医药大学附属医院内分泌科, 沈阳 110032)



中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)10-1221-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.10.015

摘要 目的:系统评价中药复方治疗甲状腺功能亢进症致骨代谢异常的有效性和安全性。方法:检索中英文数据库,收集中药复方治疗甲状腺功能亢进症致骨量减少或骨质疏松的随机对照试验[研究组患者采用中药复方(汤剂、颗粒及中成药等剂型)或联合常规西药治疗;对照组患者采用常规西药治疗],检索时间为建库至2022年12月20日。应用Cochrane协作网偏倚风险评价工具进行文献质量评估后,采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。结果:最终纳入15项研究,包含1407例受试者。Meta分析结果表明,研究组患者的有效率高于对照组($RR=1.20, 95\%CI=1.15\sim 1.26, P<0.000\ 01$),不良反应发生率低于对照组($RR=0.53, 95\%CI=0.34\sim 0.84, P=0.007$),差异均有统计学意义。研究组治疗方案在调节患者甲状腺功能(血清游离三碘甲状腺原氨酸: $SMD=-1.24, 95\%CI=-1.78\sim -0.69$;血清游离甲状腺素: $SMD=-1.31, 95\%CI=-1.98\sim -0.65$;血清促甲状腺激素: $SMD=1.05, 95\%CI=0.49\sim 1.62$),降低尿钙水平($SMD=-1.07, 95\%CI=-1.72\sim -0.41$),提高血清甲状旁腺激素水平($SMD=0.39, 95\%CI=0.03\sim 0.74$),降低血清降钙素($SMD=-0.94, 95\%CI=-1.36\sim -0.52$)、骨钙素($SMD=-1.19, 95\%CI=-1.83\sim -0.55$)、碱性磷酸酶($SMD=-0.40, 95\%CI=-0.77\sim -0.02$)水平,以及提高各部位骨密度(腰椎: $SMD=1.24, 95\%CI=0.62\sim 1.86$;髌部: $SMD=1.06, 95\%CI=0.71\sim 1.41$;前臂: $SMD=0.88, 95\%CI=0.44\sim 1.32$)方面均优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);但在降低血钙、血磷和尿磷水平方面作用不明显,与对照组的差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:中药复方治疗甲状腺功能亢进症致骨代谢异常疗效显著且安全性高,可有效减少骨丢失,改善骨代谢,降低骨转换率,提高骨密度。基础用药以白芍、黄芪、熟地黄等补益脾胃肾类中药为主。

关键词 甲状腺功能亢进症;骨代谢;骨质疏松;中药;Meta分析

Systematic Review of Traditional Chinese Medicine Compounds in the Treatment of Abnormal Bone Metabolism Induced by Hyperthyroidism[△]

LIU Xiaowei¹, GAO Chenghan², GAO Tianshu³ (1. Graduate School, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China; 2. Dept. of Orthopaedics, Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China; 3. Dept. of Endocrinology, Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate the efficacy and safety of traditional Chinese medicine compounds in the treatment of abnormal bone metabolism induced by hyperthyroidism. **METHODS:** Randomized controlled trials of traditional Chinese medicine compounds in the treatment of osteopenia or osteoporosis induced by hyperthyroidism were retrieved from Chinese and English databases [the study group was treated with traditional Chinese medicine compound (decoction, granule and Chinese patent medicine and other dosage forms) or combined with conventional western medicine; the control group received conventional western medicine]. The retrieval time was from the establishment of the database to Dec. 20th, 2022. Cochrane Collaboration Network was used to evaluate the literature quality, RevMan 5.3 software was used for Meta-analysis. **RESULTS:** A total of 15 randomized controlled trials were enrolled, including 1407 cases. Meta-analysis showed that the effective rate of study group was higher than that of the control group ($RR=1.20, 95\%CI=1.15-1.26, P<0.000\ 01$), and the incidence of adverse drug reactions was lower than that of the control group ($RR=0.53, 95\%CI=0.34-0.84, P=0.007$), with statistically significant difference. The treatment regimen in the treatment group was superior to the control group in regulating thyroid function (serum free triiodothyronine: $SMD=-1.24, 95\%CI=-1.78--0.69$; serum free thyroxine: $SMD=-1.31, 95\%CI=-1.98--0.65$; serum thyroid stimulating hormone: $SMD=1.05, 95\%CI=0.49-1.62$), reducing urinary calcium ($SMD=-1.07, 95\%CI=-1.72--0.41$), increasing the level of serum parathyroid hormone ($SMD=0.39, 95\%CI=$

△ 基金项目:国家自然科学基金项目(No. 81874441);辽宁省中医药临床学(专)科能力建设项目(No. LNZYXZK201902);沈阳市临床医学研究中心项目(No. 沈科发[2018]75号)

* 住院医师,博士研究生。研究方向:内分泌代谢性疾病。E-mail:601278841@qq.com

通信作者:主任医师,教授,博士生导师。研究方向:内分泌代谢性疾病。E-mail:gaotianshu67@163.com

0.03-0.74), reducing the level of serum calcitonin ($SMD = -0.94, 95\% CI = -1.36 - -0.52$), osteocalcin ($SMD = -1.19, 95\% CI = -1.83 - -0.55$) and alkaline phosphatase ($SMD = -0.40, 95\% CI = -0.77 - -0.02$), and increasing bone mineral density in all parts (lumbar vertebra: $SMD = 1.24, 95\% CI = 0.62 - 1.86$; Hip: $SMD = 1.06, 95\% CI = 0.71 - 1.41$; forearm: $SMD = 0.88, 95\% CI = 0.44 - 1.32$), with statistically significant differences ($P < 0.05$), yet had no significant difference in decreasing blood calcium, blood phosphorus and urinary phosphorus, there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Traditional Chinese medicine compounds have significant clinical efficacy and higher safety in the treatment of abnormal bone metabolism induced by hyperthyroidism, which can effectively reduce bone loss, regulate bone metabolism, reduce bone conversion rate and increase bone mineral density. The basic drugs are mainly traditional Chinese medicines that tonify the liver, spleen and kidney, such as radix paeoniae alba, radix astragali and radix rehmanniae.

KEYWORDS Hyperthyroidism; Bone metabolism; Osteoporosis; Traditional Chinese medicine; Meta-analysis

甲状腺功能亢进症致骨代谢异常是指血清甲状腺激素(TH)合成分泌过多,导致骨代谢紊乱,骨转换增加,骨量减少,进而发生骨质疏松甚至脆性骨折的继发性疾病^[1]。该病早期易受甲状腺功能亢进症表现所掩盖,多在症状较重甚至出现严重并发症时才被发现,目前尚未引起内分泌科及骨科医师的足够重视,亦缺乏相关中西医诊疗共识。对于该病的治疗,在骨量减少阶段单纯应用抗甲状腺药物(antithyroid drug, ATD)的治疗效果不理想^[2];发展致骨质疏松时联合应用双膦酸盐等抗骨质疏松药物有效,但存在不良反应大、患者不耐受等问题^[3]。既往研究发现,中医治疗甲状腺功能亢进症致骨代谢异常,在改善临床症状、调节甲状腺功能及骨代谢指标、提高骨密度(BMD)等方面具有显著优势,且不良反应小,但尚无明确循证医学证据。因此,本研究旨在通过 Meta 分析方法,系统评价中医药治疗甲状腺功能亢进症致骨代谢异常的有效性 & 安全性,为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1)研究类型:随机对照试验(RCT),语种限定为中英文。(2)研究对象:符合《中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺功能亢进症》^[4]中甲状腺功能亢进症的诊断标准,患者年龄、性别和种族不限。(3)干预措施:研究组采用中药复方(汤剂、颗粒及中成药等剂型)或联合常规西药治疗为主;对照组采用常规西药治疗。(4)结局指标:①有效率;②甲状腺功能指标,如血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)、血清游离甲状腺素(FT_4)、血清促甲状腺激素(TSH);③骨代谢指标,如血钙、血磷、尿钙、尿磷、甲状旁腺激素(PTH)、降钙素(CT)、骨钙素(OC)、碱性磷酸酶(ALP);④BMD指标,如腰椎BMD、髌部BMD、前臂BMD;⑤不良反应发生率。(5)排除标准:重复发表文献;实验研究;描述性文献;数据不完整、结局不明确、研究设计不严谨的文献;研究对象有其他严重并发症,或合并严重脏器功能衰竭等;研究对象1年内服用可影响到骨代谢的药物。

1.2 文献检索策略

计算机检索中国知网、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed 和 the Cochrane Library 等数据库,检索时间为建库至 2022 年 12 月 20 日。主题词、自由词相结合进行检索,中英文检索词包括“甲状腺功能亢进症”“甲亢”

“Graves 病”“骨代谢”“骨密度”“骨质疏松”“中药”“中医药”“hyperthyroidism”“Graves disease”“bone metabolism”“bone density”“osteoporosis”“herbal medicine”和“Traditional Chinese Medicine”。

1.3 文献资料提取与质量评价

去除重复文献,阅读标题、摘要及精读全文,最终确定符合标准的文献。提取文献资料信息,包括标题、发表时间、作者、病例数、干预措施和结局指标等。质量评价采用 Cochrane 协作网偏倚风险评价工具^[5],根据文献内容对每个评价条目做出“高风险”“低风险”“未知风险”的判断。

1.4 统计学方法

应用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。二分类变量采用风险比(RR)及其 95%CI 表示,连续型变量采用标准化均数差(SMD)及其 95%CI 表示。若各研究结果间有统计学异质性($P < 0.05, I^2 > 50\%$),采用随机效应模型分析;反之,则认为异质性较低,采用固定效应模型分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程与纳入文献的基本特征

依据文献检索策略初检出相关文献 1 310 篇,经过剔重、逐层筛选后,最终纳入 15 篇文献^[6-20],语种全部为中文。纳入的 15 项研究共包含 1 407 例受试者,其中研究组 711 例,对照组 696 例;干预措施均为中药复方联合常规西药治疗与西药治疗进行比较;有 7 项研究^[6-9,12,14,16]提及不良反应发生情况。文献筛选流程见图 1;纳入文献的基本特征见表 1。

2.2 文献质量评价

纳入的 15 项研究中,有 3 项^[6-7,13]采用随机数字表法分组,2 项^[8,15]根据治疗方法不同分组,其余仅提及“随机”;所有研究均未报告是否采用分配隐藏和盲法;有 3 项研究^[12,19-20]报告有病例脱落。偏倚风险评价见图 2。

2.3 结局指标分析

2.3.1 有效率:13 项研究^[6-18]报告了有效率,研究组患者 650 例,对照组患者 645 例。各研究间异质性较低($P = 0.93, I^2 = 0\%$),采用固定效应模型。Meta 分析结果显示,研究组患者的有效率高于对照组,差异有统计学意义($RR = 1.20, 95\% CI = 1.15 \sim 1.26, P < 0.000 01$),见图 3。

2.3.2 甲状腺功能指标:13 项研究^[6-12,15-20]报告了血清 FT_3 、

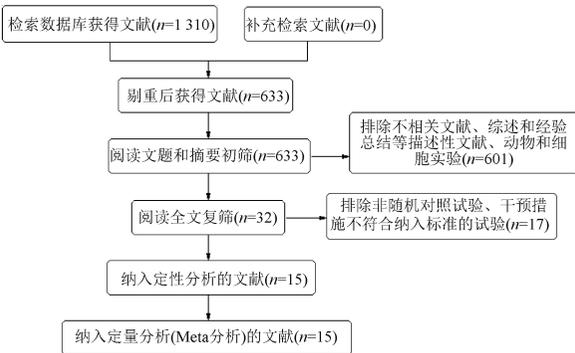


图1 文献筛选流程

Fig 1 Flow chart of literature screening

表1 纳入文献的基本特征

Tab 1 Basic characteristics of included literature

文献	病例数		干预措施		疗程	结局指标	不良反应
	研究组	对照组	研究组	对照组			
陈丽莎等(2021年) ^[6]	47	47	杜仲饮子+对照组方案	ATD, 碳酸钙 D ₃ 片、骨化三醇胶丸	3个月	有效率、FT ₃ 、FT ₄ 、TSH、腰椎 BMD 和髌部 BMD	有
施丽娟等(2020年) ^[7]	45	45	丹栀逍遥散+对照组方案	ATD	3个月	有效率、FT ₃ 、FT ₄ 、TSH、PTH、CT 和 OC	有
韩圆圆(2020年) ^[8]	44	44	加味知柏地黄汤+对照组方案	ATD	4个月	有效率、FT ₃ 、FT ₄ 、TSH、CT 和 OC	有
张鹏凯(2019年) ^[9]	60	60	当归六黄汤+对照组方案	ATD	2个月	有效率、FT ₃ 、FT ₄ 、CT 和 OC	有
鲁阳侠等(2019年) ^[10]	40	40	养阴清热消癆方+对照组方案	ATD	3个月	有效率、FT ₃ 、FT ₄ 、TSH、腰椎 BMD、髌部 BMD 和前臂 BMD	未提及
张勇(2018年) ^[11]	38	38	参芪消癆汤剂+对照组方案	ATD, 阿仑膦酸钠 D ₃ 片	6个月	有效率、腰椎 BMD 和髌部 BMD	未提及
马建等(2018年) ^[12]	30	30	杜仲饮子+对照组方案	ATD, 碳酸钙 D ₃ 片、骨化三醇胶丸	2个月	有效率、FT ₃ 、FT ₄ 、TSH、血钙、血磷、ALP、腰椎 BMD、髌部 BMD 和前臂 BMD	未提及
韩雪梅(2018年) ^[13]	30	30	抑亢胶囊+对照组方案	ATD	3个月	有效率、FT ₃ 、FT ₄ 、TSH 和 PTH	有
马彦等(2017年) ^[14]	50	50	参芪消癆颗粒+对照组方案	ATD, 阿仑膦酸钠片、碳酸钙 D ₃ 片	30周	有效率、ALP、尿钙/肌酐、腰椎 BMD 和髌部 BMD	有
郑晓东(2017年) ^[15]	36	31	自拟中药方+对照组方案	ATD, 碳酸钙 D ₃ 片	6个月	有效率、FT ₃ 、FT ₄ 、TSH、CT、OC、ALP、PINP、腰椎 BMD、髌部 BMD、前臂 BMD 和全身 BMD	未提及
冯晓(2014年) ^[16]	30	30	甲亢宁煎剂+对照组方案	ATD, 碳酸钙 D ₃ 片、骨化三醇胶丸	3个月	有效率、FT ₃ 、FT ₄ 、TSH、腰椎 BMD、髌部 BMD 和前臂 BMD	有
王玉棋(2013年) ^[17]	170	170	自拟补肾壮骨方、小金丸、皂荚肉外敷+ATD	ATD, 阿仑膦酸钠片、骨化三醇胶丸	2个月	有效率、FT ₃ 、FT ₄ 、TSH、OC 和腰椎 BMD	未提及
李丹等(2008年) ^[18]	30	30	益气养阴方+ATD	ATD, 阿仑膦酸钠片	6个月	有效率、FT ₃ 、FT ₄ 、TSH、尿钙/肌酐、ALP 和腰椎 BMD	未提及
芮国华等(2001年) ^[19]	30	22	益肾膏+对照组方案	ATD, 普萘洛尔片	18周	FT ₃ 、FT ₄ 、TSH、血钙、血磷、尿钙、尿磷、PTH、CT 和 ALP	未提及
朱立群等(1996年) ^[20]	31	29	补肾活血中药+对照组方案	ATD、普萘洛尔片	18周	FT ₃ 、FT ₄ 、TSH、血钙、血磷、尿钙、尿磷、PTH、CT 和 ALP	未提及

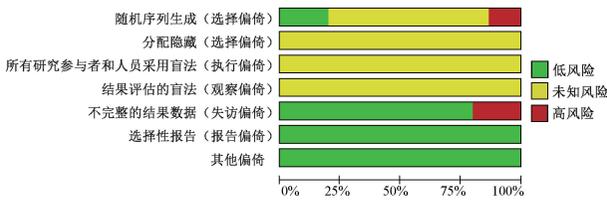


图2 偏倚风险评价

Fig 2 Bias risk assessment

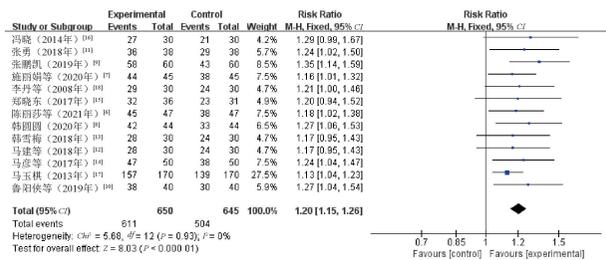


图3 有效率的 Meta 分析森林图

Fig 3 Meta-analysis of efficiency

$I^2 = 77%$; 血磷水平: $P = 0.76$, $I^2 = 0%$; 尿钙水平: $P = 0.11$, $I^2 =$

FT_4 水平变化, 12 项研究^[6-8, 10-12, 15-20] 报告了血清 TSH 水平变化。各研究间异质性均较高(血清 FT_3 、TSH 水平: $P < 0.0001$, $I^2 = 94%$; 血清 FT_4 水平: $P < 0.0001$, $I^2 = 96%$), 采用随机效应模型。Meta 分析结果显示, 研究组患者的血清 FT_3 、 FT_4 水平低于对照组, 血清 TSH 水平高于对照组, 差异均有统计学意义(血清 FT_3 水平: $SMD = -1.24$, $95\% CI = -1.78 \sim -0.69$, $P < 0.0001$; 血清 FT_4 水平: $SMD = -1.31$, $95\% CI = -1.98 \sim -0.65$, $P < 0.0001$; 血清 TSH 水平: $SMD = 1.05$, $95\% CI = 0.49 \sim 1.62$, $P = 0.0003$), 见图 4—6。

2.3.3 骨代谢指标: (1) 一般生化标志物指标。3 项研究^[11, 19-20] 报告了血钙、血磷水平变化, 2 项研究^[19-20] 报告了尿钙、尿磷水平变化。各研究间异质性较高(血钙水平: $P = 0.01$,

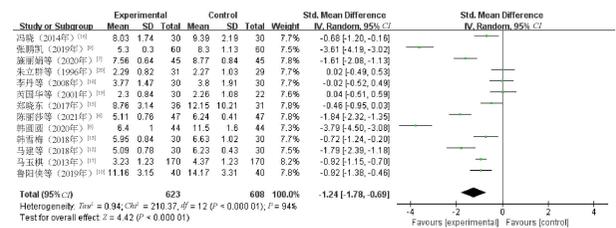


图4 血清 FT_3 水平的 Meta 分析森林图

Fig 4 Meta-analysis of serum FT_3 level

61%; 尿磷水平: $P = 0.87$, $I^2 = 0%$), 采用随机效应模型。Meta 分析结果显示, 研究组患者的尿钙水平低于对照组, 差异有统计学意义($SMD = -1.07$, $95\% CI = -1.72 \sim -0.41$, $P = 0.001$); 但研究组与对照组患者血钙、血磷和尿磷水平的差异均无统计学意义(血钙水平: $SMD = -0.12$, $95\% CI = -0.76 \sim 0.52$, $P = 0.71$; 血磷水平: $SMD = -0.03$, $95\% CI = -0.33 \sim 0.27$, $P = 0.87$; 尿磷水平: $SMD = -0.15$, $95\% CI = -0.52 \sim 0.23$, $P = 0.44$), 见图 7。因各指标纳入的研究均较少, 可能存在较大的偏倚性。(2) 骨代谢调控激素指标。分别有 4 项^[7, 12, 19-20]、6 项^[7, 9, 15, 19-20] 研究

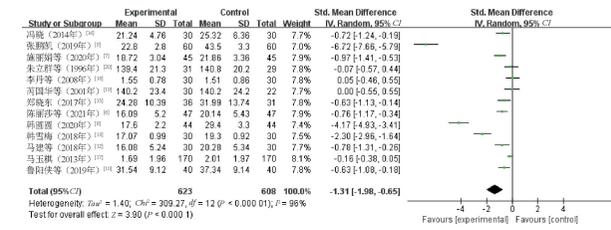


图5 血清FT₄水平的Meta分析森林图
Fig 5 Meta-analysis of serum FT₄ level

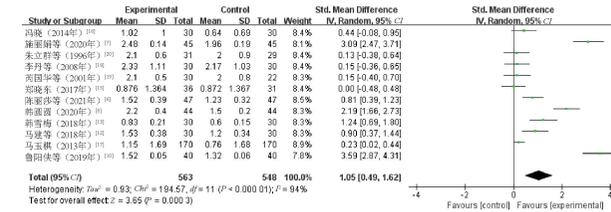


图6 血清TSH水平的Meta分析森林图
Fig 6 Meta-analysis of serum TSH level

报告了血清PTH、CT水平变化。各研究间异质性均较高(血清PTH水平: $P=0.11, I^2=51%$;血清CT水平: $P=0.0003, I^2=78%$),采用随机效应模型。Meta分析结果显示,研究组患者的血清PTH水平高于对照组($SMD=0.39, 95%CI=0.03\sim0.74, P=0.03$),血清CT水平低于对照组($SMD=-0.94, 95%CI=-1.36\sim-0.52, P<0.0001$),差异均有统计学意义,见图8—9。(3)骨转换标志物指标。分别有5项^[7-9,15,17]、6项^[11,14-15,18-20]研究报告了血清OC、ALP水平变化。各研究间异质性均较高(血清OC水平: $P<0.00001, I^2=92%$;血清ALP水平: $P=0.004, I^2=71%$),采用随机效应模型。Meta分析结果显示,研究组患者的血清OC、ALP水平低于对照组,差异均有统计学意义(血清OC水平: $SMD=-1.19, 95%CI=-1.83\sim-0.55, P=0.0003$;血清ALP水平: $SMD=-0.40, 95%CI=-0.77\sim-0.02, P=0.04$),见图10。

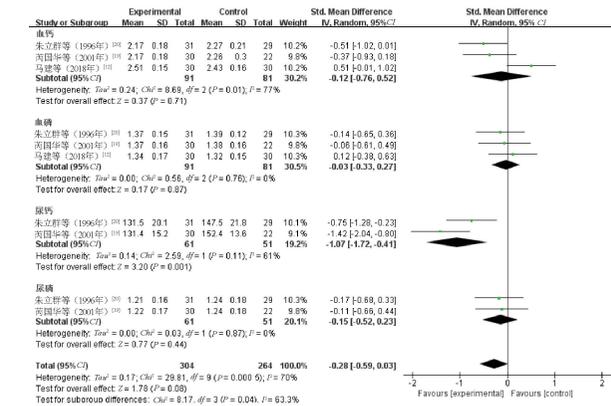


图7 一般生化标志物指标的Meta分析森林图
Fig 7 Meta-analysis of general biochemical markers

2.3.4 BMD指标:分别有9项^[6,10-11,13-18]、7项^[6,10-11,13-16]和4项^[10-11,15-16]研究报告了腰椎、髌部和前臂BMD变化。各研究间异质性均较高(腰椎BMD: $P<0.00001, I^2=94%$;髌部BMD:

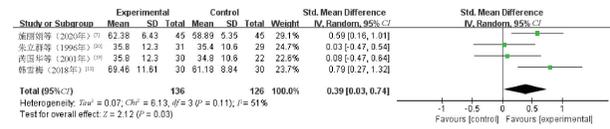


图8 血清PTH水平的Meta分析森林图
Fig 8 Meta-analysis of serum PTH level

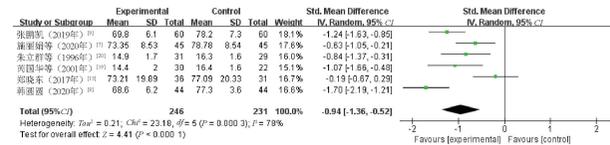


图9 血清CT水平的Meta分析森林图
Fig 9 Meta-analysis of serum CT level

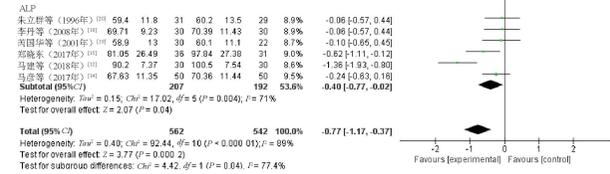
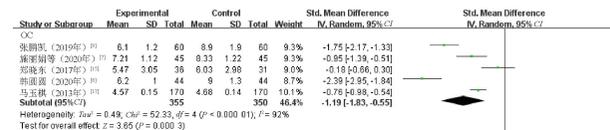


图10 骨转换标志物指标的Meta分析森林图
Fig 10 Meta-analysis of bone turnover markers

$P=0.001, I^2=72%$;前臂BMD: $P=0.03, I^2=66%$),采用随机效应模型。Meta分析结果显示,研究组患者的腰椎、髌部及前臂BMD高于对照组,差异均有统计学意义(腰椎BMD: $SMD=1.24, 95%CI=0.62\sim1.86, P<0.00001$;髌部BMD: $SMD=1.06, 95%CI=0.71\sim1.41, P<0.00001$;前臂BMD: $SMD=0.88, 95%CI=0.44\sim1.32, P<0.0001$),见图11。

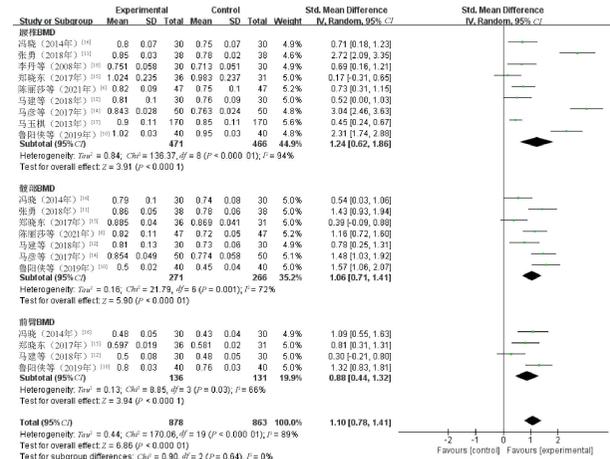


图11 BMD指标的Meta分析森林图
Fig 11 Meta-analysis of BMD

2.3.5 不良反应发生率:7项研究^[6,9,12,14,16]报告了不良反应发生情况,主要包括白细胞减少、肝功能异常、胃肠道反应、皮疹和头晕等。各研究间异质性较低($P=0.39, I^2=5%$),采用固

定效应模型。Meta 分析结果显示,研究组患者的不良反应发生率明显低于对照组,差异有统计学意义 ($RR=0.53, 95\% CI=0.34\sim 0.84, P=0.007$), 见图 12。

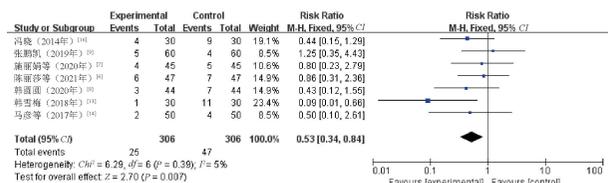


图 12 不良反应发生率的 Meta 分析森林图

Fig 12 Meta-analysis of the incidence of adverse reactions

3 讨论

3.1 中药复方对血清 TH 的影响

一定量的血清 TH 可有效地调控骨矿物质代谢,对维持骨骼的正常生长、发育及骨重建至关重要。骨骼中存在 TH 及 TSH 受体,TH 水平升高和(或)TSH 水平降低可能直接作用于破骨细胞和成骨细胞,使骨转换速率加快,其净效益是骨吸收大于骨形成,导致骨量减少、骨质疏松^[21-22]。本研究结果显示,中药复方治疗甲状腺功能亢进症致骨代谢异常的临床疗效显著,可明显降低血清 TH 水平,升高 TSH 水平,改善甲状腺功能。

3.2 中药复方对骨代谢相关指标的影响

甲状腺功能亢进症影响钙磷代谢及相关调控激素。该病呈高骨转换型,临床可见骨转换标志物水平升高。骨转换加速及骨吸收过度使释放入人体循环中的钙增加,部分患者出现高钙血症,导致 PTH 分泌减少、CT 分泌增加。一方面,尿钙排泄增加;另一方面,抑制肾脏 1α -羟化酶活性,活性维生素 D_3 生成受阻,影响小肠对钙、磷的吸收,粪钙流失,造成钙、磷负平衡,最终导致骨量减少、骨质疏松^[23-24]。Meta 分析结果表明,中药复方在降低尿钙水平,提高血清 PTH 水平,降低血清 CT、OC、ALP 水平方面均优于对照组;但在降低血钙、血磷和尿磷水平方面作用不明显,可能与报告上述指标的研究较少有关。

甲状腺功能亢进症对全身各部位 BMD 均有影响,对密质骨的影响程度大于小梁骨,以前臂远端为主,其次为腰椎和髌部^[25]。本研究对腰椎、髌部和前臂 BMD 进行评价,发现中药复方在提高以上各部位 BMD 方面均优于对照组,并且不良反应发生少、症状轻。

3.3 中医病机及用药分析

甲状腺功能亢进症致骨代谢异常在中医学中属于“瘰疬”合并“骨痿”“骨痹”的范畴。中医认为,其发病在于肝、脾、肾功能失调^[26-27]。甲状腺功能亢进症初期,肝失疏泄,横逆犯脾,脾胃亏虚,气血生化乏源,血不化精,肌肉筋骨无以充养而发为本病;肝郁日久,化火伤阴,形成肝肾阴亏之候,精血无以互生互化,肝不主筋、肾不主骨,筋燥髓枯而发为本病。甲状腺功能亢进症后期,肝脾肾亏耗,气滞、痰凝、血瘀等病理产物阻滞经络,可致经络不通则痛,进而四肢痿废不用;同时,精微物质失于布散,导致脏腑亏虚更甚。在治疗上,不仅要针对甲状腺功能亢进症的病证,更需注重补脾益气、补肾强骨、养血生髓等治本之法及活血化瘀、理气化痰等

治标之法的灵活运用^[28-29]。

对纳入研究中的中药复方进一步行数据挖掘,发现主利肝气、养肝血、敛肝阴之白芍,主补益脾气、行滞通痹之黄芪,主滋补肝肾、益精填髓之熟地黄的使用频次最高。分析诸药功效,提示中医治疗以补益肝脾肾为核心,同时标本兼顾,兼以清热理气散结、化痰活血消瘀等,与甲状腺功能亢进症致骨代谢异常的基本病机相契合,

3.4 本研究的局限性

本研究存在以下局限性:(1)纳入的研究总体质量不高,未发现多中心、大样本的 RCT;(2)研究设计方面,所有研究均未提及盲法和隐藏的实施;(3)随访时间较短,可能会影响对中药治疗长期疗效及不良反应的评估;(4)部分未发表的研究资料未被纳入;(5)骨代谢指标中缺乏反映骨吸收敏感性较高的标志物血清 I 型 C-末端肽交联相关数据;仅 1 项研究提及骨形成敏感性较高的标志物血清 I 型前胶原 N-端前肽,虽表明中药治疗的有效性,但因文献较少,无法进行 Meta 分析。

综上所述,中药复方治疗甲状腺功能亢进症致骨代谢异常,疗效显著且安全性高,可有效减少骨丢失,改善骨代谢,降低骨转换率,提高 BMD。基础用药以白芍、黄芪、熟地黄等补益肝脾肾类中药为主。未来仍需开展大样本、多中心的随机、双盲、对照研究,以进一步验证该结论的准确性。

参考文献

- [1] WILLIAMS G R, BASSETT J H D. Thyroid diseases and bone health[J]. J Endocrinol Invest, 2018, 41(1): 99-109.
- [2] 邹艺,王楚,胡玲. 甲疏咪唑对甲状腺机能亢进患者骨代谢指标影响的 Meta 分析[J]. 抗感染药学, 2019, 16(9): 1492-1496.
- [3] 夏维波. 双膦酸盐在骨质疏松症的应用;回眸中国 20 年[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2018, 11(6): 521-531.
- [4] 中华医学会内分泌学分会. 中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺功能亢进症[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(10): 876-882.
- [5] HIGGINS J P T, ALTMAN D G, GÖTZSCHE P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2011, 343: d5928.
- [6] 陈丽莎,晏茂兵,杜仲饮子联合碳酸钙对甲状腺功能亢进性骨质疏松患者甲状腺功能和骨密度的影响[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2021, 5(9): 20-22.
- [7] 施丽娟,刘娟,张晓冉,等. 丹栀逍遥散联合甲疏咪唑治疗甲状腺功能亢进症临床研究[J]. 陕西中医, 2020, 41(9): 1276-1278, 1300.
- [8] 韩圆圆. 加味知柏地黄汤与小剂量甲疏咪唑联合治疗甲亢的临床价值研究[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(2): 207-209.
- [9] 张鹏凯. 当归六黄汤联合甲疏咪唑治疗甲状腺功能亢进的效果观察[J]. 中国疗养医学, 2019, 28(4): 438-440.
- [10] 鲁阳侠,孟帆,周云蕾,等. 养阴清热消癭方联合甲疏咪唑治疗甲亢疗效及对患者甲状腺素水平和骨密度影响的研究[J]. 陕西中医, 2019, 40(3): 358-360.
- [11] 张勇. 参芪消癭汤剂联合阿仑膦酸治疗甲亢性骨质疏松的效果观察[J]. 中国民康医学, 2018, 30(23): 72-73.
- [12] 马建,马丽娜,赵永法,等. 杜仲饮子治疗甲亢性骨质疏松临

床观察[J]. 四川中医, 2018, 36(4): 131-133.

[13] 韩雪梅. 抑亢胶囊联合甲巯咪唑片治疗甲亢(阴虚火旺, 痰结血瘀证)30例临床观察[D]. 长春: 长春中医药大学, 2018.

[14] 马彦, 李磊, 姜群群, 等. 参芪消瘦颗粒联合阿仑膦酸治疗甲亢性骨质疏松的疗效分析[J]. 泰山医学院学报, 2017, 38(9): 1017-1019.

[15] 郑晓东. 中西医结合治疗甲状腺功能亢进症及对患者骨代谢指标和骨密度的影响[J]. 中国医药科学, 2017, 7(7): 27-30.

[16] 冯晓. 甲亢宁治疗甲亢合并骨质疏松症的临床疗效观察[D]. 济南: 山东中医药大学, 2014.

[17] 马玉棋. 中药内服外敷治疗老年甲亢继发性骨质疏松症的疗效评价[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(7): 1695-1696.

[18] 李丹, 闵晓俊, 陈如泉. 益气养阴方治疗甲亢合并骨质疏松症的临床研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2008, 16(9): 6-8.

[19] 芮国华, 刘勇. 益肾膏治疗中老年女性甲亢患者骨代谢紊乱的临床研究[J]. 安徽中医临床杂志, 2001, 13(5): 349-350.

[20] 朱立群, 刘英华, 周荫保, 等. 补肾活血中药治疗中老年女性甲亢患者骨代谢紊乱的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1996, 16(8): 467-469.

[21] BASSETT J H D, WILLIAMS G R. Role of thyroid hormones in skeletal development and bone maintenance [J]. *Endocr Rev*, 2016, 37(2): 135-187.

[22] BALIRAM R, LATIF R, ZAIDI M, et al. Expanding the role of

thyroid-stimulating hormone in skeletal physiology [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2017, 8: 252.

[23] MEI X, ZENG J, DAI W X, et al. Prevalence of hyperthyroidism with hypercalcemia in Xindu district and the efficacy of vitamin D3 treatment in these patients: a randomized trial [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(9): 9640-9649.

[24] CIOSEK Ź, KOT K, KOSIK-BOGACKA D, et al. The effects of calcium, magnesium, phosphorus, fluoride, and lead on bone tissue[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(4): 506.

[25] NICOLAISEN P, OBLING M L, WINTHER K H, et al. Consequences of hyperthyroidism and its treatment for bone microarchitecture assessed by high-resolution peripheral quantitative computed tomography[J]. *Thyroid*, 2021, 31(2): 208-216.

[26] 陈世波, 倪青, 郭赫, 等. 甲亢常见并发症的中医治疗思路与方法[J]. 北京中医药, 2018, 37(9): 848-851.

[27] 胡飞, 李双蕾, 宋石开, 等. 从肝论治甲亢性骨质疏松的相关性探讨[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(6): 906-909.

[28] 覃海恋, 李双蕾, 陈文辉, 等. 甲亢性骨质疏松的中西医研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(8): 1245-1248.

[29] 高城翰, 关雪峰, 高天舒. 含富碘中药复方对 Graves 病致骨质疏松症的治疗作用[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(8): 192-194.

(收稿日期:2023-02-23 修回日期:2023-04-23)

(上接第 1220 页)

[6] 王兆铭. 中西医结合治疗风湿类疾病[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1989: 89.

[7] 黄赛赛, 孙玥, 陈子嫣, 等. 巨噬细胞外诱捕网在类风湿关节炎患者滑膜中的表达及其临床意义[J]. 临床检验杂志, 2022, 40(5): 330-335.

[8] 史敏, 纪伟. 类风湿关节炎患者中雷公藤多苷片与甲氨蝶呤的 2 年药物存活率分析[J]. 天津中医药, 2021, 38(7): 852-856.

[9] 谷敬欣, 赵振军, 左惠芬, 等. 雷公藤多苷片联合甲氨蝶呤对类风湿关节炎合并骨质疏松患者血清骨代谢标志物水平及炎症因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(22): 2424-2428.

[10] 田杰祥, 王钢, 宋敏. 敦煌消定汤联合甲氨蝶呤对类风湿关节炎滑膜炎患者滑膜和炎症指标的影响[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(3): 1714-1717.

[11] 刘培建, 李无阴, 郑旭霞, 等. 平乐筋骨痛消膏外用联合西药口服治疗类风湿关节炎湿热痹阻证 72 例临床观察[J]. 中医杂志, 2021, 62(1): 57-60.

[12] 王晓月, 李泰贤, 薛志鹏, 等. 雷公藤多苷(甙)片单用或联合甲氨蝶呤对类风湿关节炎临床表现改善作用的 Meta 分析[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(16): 3533-3541.

[13] 张锦, 白兰, 陈思宇. RF、ESR、CRP 及 MCV 与 RA 患者病情变化的关系[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2023, 20(1): 111-113, 124.

[14] 张颖, 刘健. 类风湿性关节炎患者血清免疫炎症相关蛋白的分析及新凤胶囊对细胞因子的调节作用[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2022, 38(5): 439-445.

[15] 王玉, 陈晓俊, 何平, 等. 多项目联合检测在类风湿性关节炎诊断及活动度鉴别中的价值研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2022, 32(8): 955-959.

[16] 刘奕池, 王少华. 抗核抗体, 抗 CCP 抗体和 RF 联合检查对类风湿关节炎诊断价值研究[J]. 贵州医药, 2022, 46(8): 1223-1224.

[17] 王龙龙, 白敏, 张健. 血清标志物在类风湿关节炎早期诊断中的临床价值[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(5): 709-712, 746.

[18] WANG B Q, HUANG X X, LIN J Y. Serum COX-2 and FOXO3a in patients with rheumatoid arthritis and correlation with disease activity[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(2): 910-916.

[19] 何跃辉, 陈狄, 高谦, 等. 原发性骨质疏松与 TGF-β1、CaM、骨代谢指标的相关性分析[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2020, 35(5): 467-469.

[20] 邹晋梅, 杨静, 李思吟, 等. 类风湿关节炎并发骨质疏松患者血清免疫调节性细胞因子的水平变化[J]. 中国医师杂志, 2021, 23(7): 1026-1029.

[21] 寇战利, 陈社论, 刘冰林. 地黄多糖通过 Wnt 通路对 2 型糖尿病大鼠骨代谢的调节作用及机制研究[J]. 中医药导报, 2021, 27(9): 20-24, 30.

[22] 陈谱, 阮安民, 周俊, 等. 白芍总苷对骨关节炎软骨细胞炎症及退变的影响[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(29): 4614-4618.

[23] 刘双晶, 李建朋, 王彦志, 等. 基于代谢组学的川牛膝治疗膝骨关节炎的作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(22): 6199-6206.

(收稿日期:2023-02-10 修回日期:2023-06-25)