

论著·临床研究

黄芪对甲状腺功能正常的桥本甲状腺炎患者外周血T淋巴细胞亚群表达的影响

李白云¹, 庄新娟^{1#}, 季业¹, 田海荣¹, 殷峻^{2#}

1. 上海市第六人民医院金山分院内分泌代谢科, 上海 201599; 2. 上海交通大学医学院附属第六人民医院内分泌代谢科, 上海市糖尿病临床医学中心, 上海市糖尿病重点实验室, 上海 200233

[摘要] **目的**·探讨黄芪对甲状腺功能正常的桥本甲状腺炎患者T淋巴细胞亚群及细胞因子表达的影响。**方法**·选择2020年1月—12月在上海市第六人民医院金山分院接受治疗且资料完整的甲状腺功能正常的桥本甲状腺炎患者120例, 采用随机数字表将患者分为干预组及对照组, 每组各60例。对照组治疗方案为碘适宜状态饮食, 干预组在对照组治疗方案基础上联合黄芪药液口服(150 mL/次, 2次/d)治疗。连续治疗6个月, 比较2组治疗前后外周血清T淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺), 细胞因子[包括白细胞介素2(interleukin-2, IL-2)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6、IL-10], 超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP), 红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR), 以及甲状腺功能及自身抗体、肝肾功能等指标的变化。观察黄芪治疗期间不良反应。应用多因素线性回归分析甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)变化幅度的影响因素。**结果**·最终纳入118例患者, 每组各59例。治疗6个月后, 干预组CD4⁺T细胞比例, CD4⁺/CD8⁺比值, IL-2、TNF- α 、IL-6、IL-10、hs-CRP、ESR、TPOAb和甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TGAAb)水平均较治疗前及其同期对照组显著改善, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。对照组治疗后上述指标与治疗前比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后干预组未见严重不良反应。多因素线性回归分析结果显示, 应用黄芪、CD4⁺T细胞、CD4⁺/CD8⁺比值升高幅度及hs-CRP下降幅度均是TPOAb下降幅度的独立影响因素($\beta=-0.393$, $P=0.029$; $\beta=-0.513$, $P=0.010$; $\beta=-0.351$, $P=0.035$; $\beta=0.434$, $P=0.023$)。**结论**·黄芪可改善甲状腺功能正常的桥本甲状腺炎患者CD4⁺T细胞、IL-2、TNF- α 、IL-6、IL-10水平及CD4⁺/CD8⁺比值, 且安全性佳。

[关键词] 桥本甲状腺炎; 黄芪; T淋巴细胞亚群; 细胞因子**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2024.01.012 **[中图分类号]** R581.4 **[文献标志码]** A

Effects of Astragali Radix on T lymphocyte subsets expression in peripheral blood of Hashimoto's thyroiditis patients with normal thyroid function

Li Ziyun¹, ZHUANG Xinjuan^{1#}, Ji Ye¹, TIAN Hairong¹, YIN Jun^{2#}1. Department of Endocrinology and Metabolism, Jinshan Branch of Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai 201599, China;
2. Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Clinical Center for Diabetes, Shanghai Key Laboratory of Diabetes, Shanghai 200233, China

[Abstract] **Objective**·To investigate the effect of Astragali Radix on T lymphocyte subsets and cytokine expression in Hashimoto's thyroiditis patients with normal thyroid function. **Methods**·A total of 120 Hashimoto's thyroiditis patients with normal thyroid function and complete data were selected from January 2020 to December 2020 in Jinshan Branch of Shanghai Sixth People's Hospital. The patients were randomly divided into intervention group ($n=60$) and control group ($n=60$) by the method of random number table. The treatment plan of the control group was iodine appropriate state diet, and the intervention group was combined with oral Astragali Radix solution (150 mL per time, twice/d) on the basis of the treatment of the control group. The two groups were treated for 6 months. The changes in peripheral blood serum T lymphocyte subsets (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, and CD4⁺/CD8⁺), cytokines [interleukin-2 (IL-2), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), and interleukin-10 (IL-10)], hypersensitive

[基金项目] 上海市金山区卫生健康委员会课题 (JSKT-KTMS-2019-20); 上海交通大学医学院“双百人”项目 (20172025)。**[作者简介]** 李白云 (1978—), 男, 副主任医师, 硕士; 电子信箱: 2558897955@qq.com。**[通信作者]** 殷峻, 电子信箱: yinjun@sjtu.edu.cn。庄新娟, 电子信箱: 13918266832@163.com。[#]为共同通信作者。**[Funding Information]** Program of Health Commission of Jinshan District, Shanghai (JSKT-KTMS-2019-20); "Two-hundred Talents" Program of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (20172025).**[Corresponding Author]** YIN Jun, E-mail: yinjun@sjtu.edu.cn. ZHUANG Xinjuan E-mail: 13918266832@163.com. [#]Co-corresponding authors.

C-reactive protein (hs-CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), thyroid function, autoantibody, liver and kidney function, and other biochemical indexes were compared before and after treatment between the two groups. Adverse reactions were observed during the treatment. The factors influencing the change amplitude of thyroid peroxidase antibody (TPOAb) were analyzed by multifactor linear regression. **Results** Finally, 118 patients, with 59 cases in each group, were included in the study. After 6 months of treatment, the intervention group showed significant improvements in the proportions of CD4⁺T cells, the ratio of CD4⁺/CD8⁺, and the levels of IL-2, TNF- α , IL-10, hs-CRP, ESR, TPOAb, and thyroglobulin antibody (TGAAb) compared to the values before treatment and in the control group ($P<0.05$). There were no statistically significant differences on the above indicators before and after treatment in the control group ($P>0.05$). No serious adverse reactions were observed in the intervention group. Multiple linear regression analysis results showed that the use of Astragali Radix, increase of CD4⁺ level, increase of CD4⁺/CD8⁺ ratio, and decrease of hs-CRP level were influencing factors for the decrease of TPOAb level ($\beta=-0.393$, $P=0.029$; $\beta=-0.513$, $P=0.010$; $\beta=-0.351$, $P=0.035$; $\beta=0.434$, $P=0.023$). **Conclusion** Astragali Radix can improve the levels of CD4⁺T cells, CD4⁺/CD8⁺ratio, IL-2, TNF- α , IL-6, and IL-10 in Hashimoto's thyroiditis patients with normal thyroid function, and it is safe to use.

[Key words] Hashimoto's thyroiditis; Astragali Radix; T-lymphocyte subsets; cytokine

桥本甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis, HT) 是临床最常见的自身免疫性甲状腺炎。HT 与不良妊娠结局、后代智力发育障碍及甲状腺癌变有关^[1-2]。该病初期, 患者甲状腺功能正常; 随着病程延长, 最终导致甲状腺组织结构破坏和甲状腺功能低下。HT 发病机制复杂, 与易感基因、免疫、环境因素 (碘摄入增加) 和感染等有关。研究^[3-4]发现, T 淋巴细胞亚群 CD4⁺/CD8⁺、辅助 T 细胞-1 (T helper 1 cells, Th1)/辅助 T 细胞-2 (T helper 2 cells, Th2) 比例失衡, 以及辅助 T 细胞 (T helper cells, Th) 分泌的细胞因子白细胞介素 2 (interleukin-2, IL-2)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6、IL-10 等异常表达导致的自身免疫系统紊乱与 HT 密切相关。目前, HT 治疗局限于低碘饮食及甲状腺功能减退期的甲状腺素补充替代; 而针对病因, 尚没有理想的治疗方式。研究^[5-6]发现, 黄芪联合其他中西药治疗 HT 具有良好效果。目前, 已有黄芪单药治疗甲状腺功能正常 HT 患者的临床研究^[7]; 但对于黄芪单药治疗对 HT 患者淋巴细胞亚群的影响, 尚未见报道。本研究为随机对照前瞻性研究, 分析应用黄芪对甲状腺功能正常的 HT 患者外周血 T 细胞亚群、细胞因子及超敏 C 反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP) 的影响, 探讨其在调节 HT 患者 T 淋巴细胞亚群, 改善炎症及延缓疾病进展中的作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象

1.1.1 对象及分组 选择 2020 年 1 月—12 月在上海市第六人民医院金山分院内分泌代谢科接受诊治且资

料完整的甲状腺功能正常的 HT 患者 120 例。采用随机数字表将患者为干预组及对照组, 每组各 60 例。所有患者 HT 诊断均符合 2008 年《中国甲状腺疾病诊治指南: 甲状腺炎》中 HT 的诊断标准^[8]。

1.1.2 入组标准 ① 甲状腺功能: 游离三碘甲腺原氨酸 (free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺激素 (free thyroid hormone, FT4)、促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 在正常范围。② 非同日 3 次空腹晨尿 (禁食 8 h 后) 的尿碘中位数每次在 100~199 $\mu\text{g/L}$ 。③ 肝肾功能正常, 谷丙转氨酶 (glutamic-pyruvic transaminas, GPT) <50 U/L, 估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) ≥ 80 mL/(min \cdot 1.73 m²)。④ 年龄 18~60 岁。

1.1.3 排除标准 ① 甲状腺功能亢进、减退, 或甲状腺术后患者。② 妊娠或哺乳期妇女。③ 应用糖皮质激素、免疫抑制剂、中药或已接受甲状腺素替代治疗者。④ 合并产后甲状腺炎、萎缩性甲状腺炎、无痛性甲状腺炎、系统性红斑狼疮, 类风湿等自身免疫性疾病。⑤ 肿瘤、精神障碍患者。⑥ 有严重心、脑、肝、肾疾病患者, 感染、发热、过敏患者。⑦ 黄芪过敏者。⑧ 无碘盐饮食或尿碘中位数 ≥ 200 $\mu\text{g/L}$ 或 ≤ 99 $\mu\text{g/L}$ 。⑨ 阴虚阳盛患者 (黄芪慎用指征): 口燥、五心烦热、容易发怒、焦虑、入睡困难、多梦、口腔溃疡、心慌、胸闷、脸色发红、眼睛干涩、口苦、大便秘结。⑩ 依从性差、资料不全、中途退出者。

1.2 研究方法

1.2.1 治疗方法 对照组予以碘适宜状态饮食 (加碘盐饮食并避免食用海带、紫菜、海蜇、海鱼、海

虾、海蟹等海产品),期间禁止服用中药及其他对免疫功能有影响的西药。干预组在对照组治疗方案的基础上,口服生黄芪(上海德华国药制品有限公司,批号:2019121401)药液[白开水300 mL及生黄芪0.3 mg/(kg·d)加入焖烧杯中焖泡一晚,次日饮用药液;服法:150 mL/次,2次/d,餐后30 min温服]。2组均连续治疗6个月。治疗结束后的2周内随访,进行甲状腺超声检查及实验室指标测定。

1.2.2 观察指标

(1) 病史资料收集 记录患者性别、年龄、身高、体质量、既往病史、相关用药史、碘营养状态等;密切观察治疗期间不良反应的发生情况。

(2) 实验室指标测定 治疗前后采集清晨空腹(禁食8 h后)静脉血。电化学发光法测三碘甲状腺原氨酸(T₃)、甲状腺激素(T₄)、FT₃、FT₄、TSH、甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb;正常范围:0~34.00 IU/mL)、甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TGAB;正常范围:0~115.00 IU/mL),采用瑞士罗氏流水线(罗氏801和802)检测;增强免疫比浊法测hs-CRP(正常范围:0~5.0 mg/L),采用OTTOMAN-1000全自动特定蛋白即时检测分析仪(上海奥普生物医药股份有限公司)检测;温氏法测红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR),采用EHK-40红细胞沉降压积仪(天津市亚坤电子科技发展有限公司)检测;酶法测血肌酐(serum creatinine, Scr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN),速率法测GPT、谷草转氨酶(glutamic-oxaloacetic transaminase, GOT)及γ-谷氨酰转肽酶(γ-glutamyl transpeptidase, γ-GT),均采用瑞士罗氏流水线(罗氏702)检测。检测外周血清T淋巴细胞亚群,包括CD3⁺T细胞(正常范围:50%~84%)、CD4⁺T细胞(正常范围:27%~51%)、CD8⁺T细胞(正常范围:15%~44%)、CD4⁺/CD8⁺比值(正常范围:0.71~2.78);检测外周血清细胞因子,包括IL-2(正常范围:≤2 pg/mL)、TNF-α(正常范围:≤8.10 pg/mL)、IL-6(正常范围:≤5.9 pg/mL)、IL-10(正常范围:≤9.10 pg/mL);均采用美国碧迪Canto六色细胞仪流式细胞术定量分析,试剂分别购自北京同生时代生物科技有限公司和广州市微米生物技术有限公司。

(3) 碘营养水平评估 分别留取治疗前后非同日3次空腹晨尿,取其3次中位数平均值作为入组值;

采集尿标本前排除患者感染、发热、充血性心力衰竭、血压≥160 mmHg/100 mmHg、24 h内剧烈运动。采用美国Agilent 7700电感耦合等离子体质谱仪测定尿碘(ICP-MS法),所用试剂为碘-正、反面105-20191224-20201225。采用世界卫生组织(WHO)和国际控制碘缺乏病理事会(ICCID)2001年提出的标准^[9]:尿碘中位数(median urinary iodine, MUI)<100 μg/L为碘缺乏,100~199 μg/L为碘适宜,200~299 μg/L为碘足量,≥300 μg/L为碘过量。

(4) 甲状腺超声检查 采用日立阿洛卡ARIETTA70彩色多普勒检测仪进行甲状腺超声检查,探头频率5~12 MHz。对腺体形态、血流、形态、周围组织和回声等表现进行观察。监测患者甲状腺两叶的长径、宽径、厚径;同时测量甲状腺体积(两侧腺叶体积相加),单侧叶体积(cm³)=0.52×侧叶长径(cm)×侧叶宽径(cm)×侧叶厚径(cm)。有甲状腺结节者,检查其实质颗粒回声、结节部位和数量、结节大小和结节性质(囊性、实性、囊实性或钙化)。

1.3 统计学分析

采用SPSS 21.0统计分析软件进行数据处理。定量资料采用Kolmogorov-Smirnov方法进行正态分布检验。正态分布的定量资料,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2组间比较采用 t 检验;非正态分布的定量资料以中位数(四分位数间距)[$M(Q_1, Q_3)$]表示,组间比较采用Kruskal-Wallis秩和检验。定性资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。TPOAb变化幅度影响因素的分析,采用多因素线性回归法。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组治疗前后基本资料比较

干预组1例因面目潮红及便秘被剔除,对照组1例失访。最终纳入118例患者,男7例,女111例,平均年龄(45±14)岁;干预组59例,男3例,女56例,平均年龄(46±13)岁;对照组59例,男4例,女55例,平均年龄(44±15)岁。2组患者性别、年龄、肝肾功能、血脂、体质量指数(body mass index, BMI)、HT病程、尿碘、甲状腺体积等在治疗前后比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$,表1)。

表1 2组患者治疗前后基本资料的比较

Tab 1 Comparison of general information before and after treatment in the two groups

Index	Before treatment (n=59)			After treatment (n=59)		
	Intervention group	Control group	P value	Intervention group	Control group	P value
Male/female/n	3/56	4/55	0.726			
Age/year	46±13	44±15	0.852			
Duration of HT/month	23 (7, 31)	26 (8, 34)	0.607	29 (13, 37)	32 (14, 40)	0.607
Smoke/[n(%)]	0 (0)	0 (0)	1.000	0 (0)	0 (0)	1.000
Drink/[n(%)]	0 (0)	0 (0)	1.000	0 (0)	0 (0)	1.000
BMI/(kg·m ⁻²)	22.4±3.5	23.2±3.1	0.624	22.7±3.6	23.5±3.4	0.655
Scr/(μmol·L ⁻¹)	61.2±15.4	59.1±16.1	0.682	60.4±14.8	60.7±17.5	0.832
eGFR/(mL·min ⁻¹ ·1.73 ⁻¹ ·m ⁻²)	117.1±24.3	120.4±25.1	0.734	114.7±23.5	117.8±23.3	0.855
GPT/(U·L ⁻¹)	24±12	23±10	0.567	23±11	24±10	0.786
AST/(U·L ⁻¹)	21 (16, 31)	23 (14, 29)	0.301	20 (12, 28)	24 (14, 43)	0.243
γ-GT/(U·L ⁻¹)	32.5 (17.5, 41.0)	35.3 (18.1, 43.4)	0.661	31.2 (15.7, 42.2)	37.9 (19.0, 45.6)	0.318
TC/(mmol·L ⁻¹)	5.12±1.34	4.96±1.60	0.620	4.84±1.40	4.91±1.28	0.701
TAG/(U·L ⁻¹)	2.56 (1.26, 4.07)	2.69 (1.42, 3.93)	0.734	2.47 (1.16, 4.22)	2.78 (1.67, 4.33)	0.796
MUI/(μg·L ⁻¹)	145 (106, 187)	149 (110, 190)	0.864	128 (95, 171)	135 (108, 178)	0.764
Thyroid gland/cm ³	25.53 (18.79, 28.35)	24.35 (17.02, 26.23)	0.805	23.47 (17.43, 26.18)	23.05 (16.53, 25.62)	0.909

Note: TC—total cholesterol; TAG—triacylglycerol.

2.2 2组患者治疗前后甲状腺功能及自身抗体水平比较

2组治疗前TPOAb和TGAb水平的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。治疗后,干预组TPOAb和

TGAb水平均较治疗前及其同期对照组改善,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。对照组治疗后上述指标与治疗前比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。详见表2。

表2 2组患者治疗前后甲状腺功能及自身抗体水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of thyroid function and autoantibody levels between the two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

Index	Intervention group (n=59)		Control group (n=59)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
FT3/(pmol·L ⁻¹)	4.26±0.46	4.28±0.43	4.19±0.41	4.09±0.35
FT4/(pmol·L ⁻¹)	15.46±3.21	15.38±3.16	15.71±3.30	15.36±3.26
TSH/(pmol·L ⁻¹)	2.35±0.43	2.43±0.39	2.41±0.46	2.52±0.41
TPOAb/(IU·mL ⁻¹)	410.31±43.35	310.22±47.76 ^{①③}	398.43±41.16	356.48±39.30
TGAb/(IU·mL ⁻¹)	348.23±35.93	281.01±33.10 ^{②④}	362.08±31.24	332.07±29.07

Note: ^① $P=0.036$, ^② $P=0.040$, compared with the same group before treatment. ^③ $P=0.044$, ^④ $P=0.047$, compared with the control group after treatment.

2.3 2组患者治疗前后外周血T淋巴细胞亚群及炎症因子比较

2组治疗前CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T细胞比例,CD4⁺/CD8⁺比值,以及IL-2、TNF-α、IL-6、IL-10、hs-CRP、ESR水平比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。治疗后,干预组CD4⁺T细胞比例,CD4⁺/CD8⁺比值,IL-2、TNF-α、IL-6、IL-10、hs-CRP和ESR水平均较治疗前及其同期对照组显著改善,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。对照组治疗后上述指

标与治疗前比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。详见表3。

2.4 2组患者治疗后外周血T淋巴细胞亚群、TPOAb、TGAb、hs-CRP和ESR变化幅度比较

干预组治疗后CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T细胞比例,CD4⁺/CD8⁺比值,以及TPOAb、TGAb、hs-CRP、ESR水平的改善幅度均优于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$,表4)。



表3 2组患者T淋巴细胞亚群及炎症因子治疗前后比较

Tab 3 Comparison of T lymphocyte subsets and cellular inflammatory factors before and after treatment in the two groups

Index	Intervention group (n=59)		Control group (n=59)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
CD3 ⁺ /%	59.23±4.12	68.14±4.52	57.15±5.38	60.45±5.70
CD4 ⁺ /%	34.36±5.54	44.56±4.26 ^{①⑤}	32.17±5.16	34.11±5.06
CD8 ⁺ /%	22.20±4.23	21.12±4.01	22.48±3.35	22.15±2.26
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.55 (1.10, 2.03)	2.11 (1.63, 2.82) ^{①⑤}	1.43 (1.13, 1.92)	1.54 (1.21, 1.91)
IL-2/(pg·mL ⁻¹)	4.27 (2.23, 9.27)	2.99 (2.01, 6.48) ^{②⑥}	4.20 (2.00, 8.99)	4.13 (2.01, 8.78)
TNF-α/(pg·mL ⁻¹)	8.92 (3.59, 17.47)	7.71 (3.25, 15.42) ^{③⑥}	8.71 (4.05, 17.69)	8.59 (3.32, 17.43)
IL-6/(pg·mL ⁻¹)	3.74 (1.05, 7.99)	5.04 (2.25, 11.45) ^{④⑦}	3.45 (1.34, 8.11)	3.50 (1.15, 8.03)
IL-10/(pg·mL ⁻¹)	7.08 (3.05, 17.14)	8.71 (4.11, 18.09) ^{②⑧}	7.17 (3.43, 17.01)	7.03 (3.21, 16.31)
hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	6.46 (1.55, 8.78)	3.27 (0.76, 5.16) ^{①⑤}	6.76 (1.78, 9.68)	6.37 (1.97, 9.77)
ESR/(mg·L ⁻¹)	15.5 (8.4, 23.0)	12.6 (8.3, 19.5) ^{④⑨}	14.9 (8.9, 22.6)	14.1 (9.1, 21.4)

Note: ^①P=0.000, ^②P=0.039, ^③P=0.040, ^④P=0.023, compared with the same group before treatment. ^⑤P=0.000, ^⑥P=0.042, ^⑦P=0.029, ^⑧P=0.035, ^⑨P=0.030, compared with the control group after treatment.

表4 2组患者T淋巴细胞亚群、TPOAb、TGAb、hs-CRP、ESR治疗前后变化幅度比较

Tab 4 Comparison of changes in T lymphocyte subsets, TPOAb, TGAb, hs-CRP and ESR before and after treatment between the two groups

Index	Intervention group (n=59)	Control group (n=59)
CD3 ⁺ T cells increase/%	8.65 (3.42, 15.20) ^①	2.83 (1.14, 5.23)
CD4 ⁺ T cells increase/%	9.05 (4.20, 16.81) ^①	1.95 (-0.43, 5.96)
CD8 ⁺ T cells decrease/%	0.69 (-0.21, 1.75) ^②	0.35 (-0.79, 1.42)
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ increase	0.55 (-0.20, 1.41) ^①	0.11 (-0.30, 0.37)
TPOAb decrease/(IU·mL ⁻¹)	97.12 (42.35, 170.58) ^①	38.91 (19.33, 80.14)
TGAb decrease/(IU·mL ⁻¹)	64.17 (33.77, 130.10) ^①	26.54 (11.74, 68.09)
hs-CRP decrease/(mg·L ⁻¹)	2.81 (0.75, 3.29) ^①	0.38 (-0.21, 0.73)
ESR decrease/(mg·L ⁻¹)	2.5 (0.1, 3.3) ^①	0.8 (-0.3, 1.3)

Note: ^①P=0.000, ^②P=0.029, compared with the control group.

2.5 TPOAb变化幅度影响因素的多因素线性回归分析

以TPOAb变化幅度为因变量，性别、年龄、吸烟史、HT病程、服用黄芪、BUN、Scr、eGFR、BMI、TC、TAG、GPT、γ-GT、尿碘（2组患者治疗前后资料）、CD3⁺T细胞比例升高、CD4⁺T细胞比例升高、CD8⁺T细胞比例下降、CD4⁺/CD8⁺比值升高、hs-CRP水平下降、ESR水平下降为自变量，进行多因素线性回归逐步法分析。结果显示，CD4⁺T细胞比例升高、hs-CRP水平下降、服用黄芪、CD4⁺/CD8⁺比值升高与TPOAb变化幅度独立相关（均P<0.05，表5）。

2.6 安全性评价

经临床严密观察，干预组患者治疗4周后，1例出现面目潮红、便秘，停用黄芪后上述症状完全缓解。2组治疗前后肝肾功能未见明显异常，治疗过程中无其他不良事件发生。

表5 TPOAb变化幅度影响因素的多因素线性回归分析

Tab 5 Multiple linear regression analysis of the factors affecting the magnitude of TPOAb change

Variable	β	SE	Standard	t value	P value
CD4 ⁺ T cells increase	-0.513	0.231	-0.407	-2.709	0.010
hs-CRP decrease	0.434	0.201	0.365	2.351	0.023
Astragali Radix	-0.393	0.178	-0.321	-2.209	0.029
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ increase	-0.351	0.133	-0.300	-2.010	0.035

3 讨论

HT属于最常见的自身免疫性甲状腺炎，淋巴细胞浸润、TPOAb及TGAb的升高是本病的主要特征。TPOAb是HT的重要标志性抗体，抗体介导的细胞毒性反应导致甲状腺腺泡的破坏萎缩及纤维化、淋巴滤泡的形成，最终引起甲状腺功能低下^[10]。CD4⁺/CD8⁺、Th1/Th2细胞比例的失衡在HT的发病中具有重要作用。多项研究^[3-4]表明，HT初期CD4⁺/CD8⁺

细胞比值降低, HT患者Th1/Th2细胞失衡偏向于Th1占优势。目前, 临床上针对甲状腺功能正常的HT, 干预方法仍有限。研究^[5-6, 11]表明中医药组合方剂不仅能有效改善HT患者症状, 且可降低TPOAb和TGAb滴度及调节免疫, 被广泛应用于HT的治疗。有研究报道, 单药夏枯草胶囊^[12]、穿山龙^[13]等可降低HT患者自身抗体水平及抑制免疫炎症反应, 改善T淋巴细胞亚群紊乱。祖国传统医学将HT归于“气瘿”范畴, 黄芪为益气健脾之要药。基础研究^[14-15]证实, 黄芪中有效成分可调节免疫, 显著提高免疫低下小鼠巨噬细胞吞噬能力及血清IgG含量, 恢复胶原诱导性关节炎小鼠辅助性T细胞17/调节性T细胞(Th17/Treg)的平衡。临床研究^[16]表明, 治疗HT组合中药方剂中, 黄芪为使用频次最高的药物。多项研究结果显示: 以黄芪为君的中药复方制剂, 可显著改善HT患者T淋巴细胞亚群失衡^[5-6]; 且黄芪单药治疗HT时, 降低TGAb和TPOAb疗效显著, 且可延缓HT进展^[7]。但目前尚无黄芪单药治疗HT可调节CD4⁺/CD8⁺比值的研究报道。本研究中, 黄芪干预组治疗后, TPOAb、TGAb、IL-2、TNF- α 、IL-6、IL-10、CD4⁺T细胞、CD4⁺/CD8⁺比值、hs-CRP、ESR水平较治疗前及其同期对照组均有显著改善, 同时维持了稳定、正常的甲状腺功能。多重线性回归分析显示, 应用黄芪、hs-CRP及CD4⁺/CD8⁺比值的变化幅度是TPOAb下降幅度的独立影响因素。本研究证实, 黄芪单药治疗HT可显著改善患者T淋巴细胞亚群紊乱。该结果与上述中药治疗HT可调节免疫、改善炎症、延缓HT进展的研究结果一致。

HT发病的关键是自身免疫缺陷。HT患者体内CD4⁺细胞和CD8⁺细胞的变化, 目前尚无定论。多项研究证实HT患病初期, 外周血CD4⁺/CD8⁺比值明显降低, 并且随着病情的发展, CD4⁺/CD8⁺比值出现动态变化^[3]。研究也表明, Th1和Th2细胞数量和比例与HT的病情轻重有关, 并且以Th1细胞为主^[3, 17]。

HT主要发病机制为免疫系统紊乱, 其发病核心是炎症细胞及炎症因子浸润甲状腺^[18]。近年研究趋于认为HT是全身性慢性炎症性疾病^[19]。黄芪有多种有效成分, 具有调节免疫、改善炎症、抗氧化应激等多种作用。现代药理学研究^[14-15]表明, 黄芪中含有皂苷类、黄酮类、多糖类、氨基酸等多种活性成分及微量元素硒。黄芪多糖可以提高免疫球蛋白、免疫细胞亚群及白细胞的水平, 促进大鼠创面愈合, 提升外

周血清IL-4、IL-10水平, 降低血清IL-2、干扰素 γ (interferon- γ , INF- γ)水平, 调节Th1/Th2细胞因子的平衡, 改善免疫功能^[14]。杨风华等^[20]观察到黄芪水溶性黄酮类能提高免疫功能低下小鼠T细胞总数, 促进细胞免疫。刘慧等^[21]研究发现给予小鼠黄芪糖蛋白治疗后, 外周血中CD4⁺CD25⁺FoxP3 Treg细胞比例显著升高。本研究中, 黄芪干预组治疗后CD4⁺T细胞、CD4⁺/CD8⁺比值、IL-6和IL-10水平显著升高, TPOAb、TGAb、IL-2、TNF- α 水平明显下降。多重线性回归分析显示, 应用黄芪、CD4⁺T细胞比例和CD4⁺/CD8⁺比值升高幅度是TPOAb下降幅度的独立影响因素。该结果提示, 黄芪可能通过促进CD4⁺T细胞增殖及提高CD4⁺/CD8⁺比值, 改善患者T淋巴细胞亚群及Th1/Th2细胞失衡状态, 减少Th1细胞及增加Th2细胞产生的相关细胞因子, 降低TPOAb滴度, 以改善HT患者自身淋巴细胞对甲状腺细胞的破坏, 同时维持稳定、正常的甲状腺功能, 延缓HT进展。黄芪中有10余种活性药理成分, 可调控HT相关的经典炎症信号通路, 如IL-17信号通路、核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路、磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)信号通路、TNF信号通路等, 下调炎症因子表达, 对HT有干预作用^[5-6, 22]。另外, 黄芪富含微量元素硒^[15]。微量元素硒参与甲状腺激素合成与代谢^[23], 且具有抗氧化与抗炎的特性, 与调节机体免疫功能有关^[24]。临床试验^[25]发现, 补硒有抗炎作用, 硒代蛋氨酸抑制IL-2、TNF- α 的释放, 伴随hs-CRP水平降低, 并与TPOAb滴度降低有关。hs-CRP是人体重要的炎症因子, 受TNF- α 的调节, 可反映机体全身的慢性炎症水平^[26]。本研究中, 黄芪干预组治疗后IL-2、TNF- α 、TPOAb、hs-CRP水平显著降低, hs-CRP下降幅度与TPOAb下降幅度独立相关。该结果提示黄芪可能通过调控HT相关的炎症信号通路及下调IL-2、TNF- α 水平, 降低hs-CRP滴度, 从而改善全身慢性炎症, 进而调节Th1/Th2细胞平衡及降低TPOAb水平。

不同的中医药改善HT患者T淋巴细胞亚群、Th细胞分泌因子失衡的作用效果有差异, 主要与研究设计方案, 中医药方剂及疗程, 患者营养因素(碘、硒等摄取差异)、甲状腺功能状态、炎症程度, HT诊断标准等多种因素有关。周绍荣等^[27]报道, 消瘿合剂(黄芪为主汤剂)治疗组较对照组IFN- γ 、IL-2水平显

著下降, IL-10水平明显升高;陈威妮等^[28]证实,补气化痰方(黄芪为主汤剂)治疗组CD4⁺T细胞FOXP3 mRNA的表达水平显著高于对照组;曹拥军等^[13]研究发现穿山龙能提高CD4⁺T细胞亚群数值和CD4⁺/CD8⁺比值,改善Th1/Th2失衡状态;陈晓雯等^[29]的研究显示,在常规治疗基础上加服芪夏消癭合剂(黄芪为主汤剂),能显著降低HT患者TPOAb和TGAb水平,提高CD3⁺、CD8⁺T细胞比例,降低CD4⁺T细胞比例。本研究对象是甲状腺功能正常且尿碘中位数在适量水平的早期HT患者,避免了缺碘及高碘状态对甲状腺功能影响。连续治疗6个月后,黄芪干预组与治疗前及同期对照组比较,IL-2、TNF-α水平明显降低,IL-6和IL-10水平、CD4⁺T细胞比例、CD4⁺/CD8⁺比值均显著升高,与相关研究^[13,27-28]结果一致。本研究与陈晓雯等^[29]研究结果不一致,可能与HT病程、炎症程度不同有关。陈晓雯等^[29]研究中,有的HT患者合并格雷夫斯病和甲状腺功能减退症。淋巴细胞亚群在HT和格雷夫斯病患者中的失衡状态不同,格雷夫斯病主要为Th2细胞引起的应答反应,表现为CD4⁺/CD8⁺升高^[17,30]。

综上所述,黄芪可抑制甲状腺功能正常HT患者的炎症状态,促进CD4⁺/CD8⁺比值趋向平衡,降低甲状腺自身抗体浓度,调节免疫,改善患者T淋巴细胞亚群紊乱,同时维持稳定、正常的甲状腺功能,延缓HT进展。并且,该药安全性较好。但本研究病例数较少,观察期较短,药物对HT的长期疗效及安全性

还需要在更大样本中进行验证。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

伦理批准和知情同意/Ethics Approval and Patient Consent

本研究已通过上海市第六人民医院金山分院伦理委员会的审核批准(审批号:jszxxy201924)。所有实验过程均遵循《药物临床试验质量管理规范》和《涉及人的生物医学研究伦理审查办法(试行)》的条例进行。所有入选对象已签署知情同意书。

This study was reviewed and approved by the Ethics Committee of Jinshan Branch of Shanghai Sixth People's Hospital (Approval number: jszxxy201924). All the experimental processes were conducted in accordance with the regulations of *Good Clinical Practice* and *Ethical Review Measures for Biomedical Research Involving Human Beings*. Consent letters have been signed by the research participants.

作者贡献/Authors' Contributions

李白云、庄新娟和殷峻参与了研究设计、论文的写作和修改,李白云、庄新娟、季业和田海荣参与了数据收集。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

The study was designed by LI Ziyun, ZHUANG Xinjuan and YIN Jun. The manuscript was drafted and revised by LI Ziyun, ZHUANG Xinjuan and YIN Jun. The data was collected by LI Ziyun, ZHUANG Xinjuan, JI Ye and TIAN Hairong. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

• Received: 2023-07-26

• Accepted: 2023-10-25

• Published online: 2024-01-28

参·考·文·献

- [1] SAFARIAN G K, GZGZYAN A M, DZHEMLIKHANOVA LYAILYA K, et al. Does subclinical hypothyroidism and/or thyroid autoimmunity influence the IVF/ICSI outcome? Review of the literature[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2019, 35(sup1): 56-59.
- [2] DERAKHSHAN A, KOREVAAR T I M, TAYLOR P N, et al. The association of maternal thyroid autoimmunity during pregnancy with child IQ[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(10): 3729-3736.
- [3] 李建婷,张海清,李明龙. 桥本甲状腺炎免疫相关机制的研究进展[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2014, 30(7): 771-773.
LI J T, ZHANG H Q, LI M L. Advances in immune-related mechanisms of Hashimoto's thyroiditis [J]. *Journal of Cellular and Molecular Immunology*, 2014, 30(7): 771-773.
- [4] LI Q, WANG B, MU K, et al. The pathogenesis of thyroid autoimmune diseases: new T lymphocytes-cytokines circuits beyond the Th1-Th2 paradigm [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(3): 2204-2216.
- [5] 刘晓婷,高天舒. 黄芪治疗桥本甲状腺炎配伍规律及作用机制研究[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2022, 10: 103-109.
LIU X W, GAO T S. Prescription rules and mechanism analysis of Astragalus in the treatment of Hashimoto's thyroiditis [J]. *Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine*, 2022, 10: 103-109.
- [6] 许嘉慧,陈清光,章丽琼,等. 基于网络药理学和分子对接法探讨黄芪治疗桥本甲状腺炎的机制[J]. *上海中医药杂志*, 2021, 55(4): 6-14.
XU J H, CHEN Q G, ZHANG L Q, et al. Mechanism analysis of Astragali Radix in treatment of Hashimoto's thyroiditis based on network pharmacology and Molecular Docking Method [J]. *Shanghai Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2021, 55(4): 6-14.
- [7] 章丽琼,陆灏,徐佩英. 黄芪胶囊对桥本氏甲状腺炎患者自身免疫性抗体的影响[J]. *世界中医药*, 2016, 11(7): 1279-1281, 1285.
ZHANG L Q, LU H, XU P Y. Effect of Huangqi capsule on the level of autoimmune antibodies in patients with Hashimoto's thyroiditis [J]. *World Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2016, 11(7): 1279-1281, 1285.
- [8] 中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南: 甲状腺炎[J]. *中华内科杂志*, 2008, 47(9): 784-788.
Writing group of Chinese Guidelines for the diagnosis and treatment of Thyroid Diseases, Chinese Society of Endocrinology, Chinese

- Medical Association. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of thyroid diseases: thyroiditis [J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2008, 47(9): 784-788.
- [9] 中华医学会地方病分会, 中国营养学会, 中华医学会内分泌学会. 中国居民补碘指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- Chinese Society of Local Epidemiology, Chinese Nutrition Society, Chinese Society of Endocrinology. Guidelines for iodine supplementation for Chinese residents [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018.
- [10] SUBHI O, SCHULTEN H J, BAGATIAN N, et al. Genetic relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma with coexisting Hashimoto's thyroiditis[J]. PLoS One, 2020, 15(6): e0234566.
- [11] 李心爱, 李哲, 商建伟, 等. 中西医结合治疗桥本甲状腺炎疗效的meta分析[J]. 中国医药科学, 2022, 12(6): 27-31, 56.
- LI X A, LI Z, SHANG J W, et al. Meta-analysis of the efficacy of integrated traditional Chinese and western medicine in the treatment of Hashimoto's thyroiditis [J]. Journal of Chinese Medical Sciences, 2012, 12(6): 27-31, 56.
- [12] 刘婧茹, 王清. 夏枯草胶囊对桥本甲状腺炎患者自身抗体及Th17细胞的影响[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(24): 5413-5415.
- LIU J R, WANG Q. Effect of Xiakucao capsule on autoantibodies and Th17 cells in patients with Hashimoto's thyroiditis [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2012, 32(24): 5413-5415.
- [13] 曹拥军, 蒋晟昱, 陈亚琴, 等. 穿山龙对桥本甲状腺炎患者Th1/Th2型细胞因子表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(3): 1103-1105.
- CAO Y J, JIANG S S, CHEN Y Q, et al. Effect of pangolin on the expression of Th1/Th2 type cytokines in patients with Hashimoto's thyroiditis [J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2016, 31(3): 1103-1105.
- [14] 胡妮娜, 张晓娟. 黄芪的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2021, 38(1): 76-82.
- HU N N, ZHANG X J. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of Astragalus membranaceus [J]. Chinese Medicine Information, 2021, 38(1): 76-82.
- [15] 姜辉, 顾胜龙, 张玉婷, 等. 黄芪化学成分和药理作用研究进展[J]. 安徽中医药大学学报, 2020, 39(5): 93-96.
- JIANG H, GU S L, ZHANG Y T, et al. Advances in chemical components and pharmacological effects of Astragalus membranaceus [J]. Journal of Anhui University of Traditional Chinese Medicine, 2020, 39(5): 93-96.
- [16] 郑慧娟, 魏璠, 柏力荷, 等. 基于中医传承辅助系统治疗桥本甲状腺炎的组方规律[J]. 世界中医药, 2018, 13(9): 2346-2351.
- ZHENG H J, WEI F, BAI L L, et al. Prescription rules of Hashimoto's thyroiditis treatment based on traditional Chinese medicine inheritance auxiliary system [J]. World Traditional Chinese Medicine, 2018, 13(9): 2346-2351.
- [17] 周美云, 李双双. 桥本氏甲状腺炎发病中CD4⁺T细胞的研究进展[J]. 南通大学学报(医学版), 2020, 40(4): 365-368.
- ZHOU M Y, LI S S. Research progress of CD4⁺T cells in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis [J]. Journal of Nantong University (Medical Edition), 2020, 40(4): 365-368.
- [18] RALLI M, ANGELETTI D, FIORE M, et al. Hashimoto's thyroiditis: an update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation[J]. Autoimmun Rev, 2020, 19(10): 102649.
- [19] 杨敏, 张瑞, 吴跃跃, 等. 桥本甲状腺炎患者内脏脂肪M1型巨噬细胞与胰岛素抵抗的相关分析[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(6): 413-414.
- YANG M, ZHANG R, WU Y Y, et al. Correlation analysis of M1 macrophages in visceral adipose tissue and insulin resistance in patients with Hashimoto's thyroiditis [J]. Journal of Clinical Internal Medicine, 2022, 39(6): 413-414.
- [20] 杨凤华, 康成, 李淑华, 等. 黄芪水溶性黄酮类对小鼠细胞免疫功能的影响[J]. 时珍国医国药, 2002, 13(12): 718-719.
- YANG F H, KANG C, LI S H, et al. The effect of Astragalus flavonoids on cellular immunity in mice [J]. Shizhen Chinese Medicine and Chinese Medicine, 2002, 13(12): 718-719.
- [21] 刘慧, 赵俊云, 杨向竹, 等. 黄芪糖蛋白对胶原诱导性关节炎小鼠Th17/Treg细胞免疫平衡的影响[J]. 环球中医药, 2016, 9(12): 1454-1458.
- LIU H, ZHAO J Y, YANG X Z, et al. Influences of AmGP on Th17/Treg immune balance in CIA mice [J]. Global Traditional Chinese Medicine, 2016, 9(12): 1454-1458.
- [22] ZHOU X, SUN X, GONG X, et al. Astragaloside IV from Astragalus membranaceus ameliorates renal interstitial fibrosis by inhibiting inflammation via TLR4/NF- κ B *in vivo* and *in vitro*[J]. Int Immunopharmacol, 2017, 42: 18-24.
- [23] SILVESTRINI A, MORDENTE A, MARTINO G, et al. The role of selenium in oxidative stress and in nonthyroidal illness syndrome (NTIS): an overview[J]. Curr Med Chem, 2020, 27(3): 423-449.
- [24] 景洁, 权金星, 姜盼盼. 硒在自身免疫性甲状腺病中作用机制的研究现状[J]. 中国预防医学杂志, 2022, 23(3): 236-240.
- JING J, QUAN J X, JIANG P P. Research status of the mechanism of selenium in autoimmune thyroid diseases [J]. Chinese Journal of Preventive Medicine, 2022, 23(3): 236-240.
- [25] 万会娜, 张国玉, 万红, 等. 营养因素对桥本甲状腺炎患者甲状腺自身抗体滴度的影响[J]. 中国全科医学, 2022, 25(17): 2152-2158.
- WAN H N, ZHANG G Y, WAN H, et al. Association of nutritional factors with thyroid autoantibody titer in Hashimoto's thyroiditis [J]. Chinese Journal of General Practice, 2022, 25(17): 2152-2158.
- [26] 李白云, 刘波, 季业, 等. 2型糖尿病患者尿酸水平与超敏C反应蛋白的关系[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(28): 2181-2185.
- LI Z Y, LIU B, JI Y, et al. Association between serum uric acid level and high sensitivity C-reactive protein in patients with type 2 diabetes [J]. Chinese Medical Journal, 2017, 97(28): 2181-2185.
- [27] 周绍荣, 刘晓鹤, 张磊, 等. 消瘦合剂治疗桥本甲状腺炎临床研究[J]. 山东中医杂志, 2020, 2: 153-156.
- ZHOU S R, LIU X T, ZHANG L, et al. Clinical study on Xiaoying Mixture in treatment of Hashimoto's thyroiditis [J]. Shandong Journal of Traditional Chinese Medicine, 2020, 2: 153-156.
- [28] 陈威妮, 段素静, 张婷, 等. 补气化痰方对桥本甲状腺炎临床疗效及调节性T细胞的影响[J]. 包头医学院学报, 2021, 37(2): 100-103.
- CHEN W N, DUAN S J, ZHANG T, et al. Clinical effects of Buqihuatan Decoction on Hashimoto thyroiditis and regulatory T cells [J]. Journal of Baotou Medical College, 2021, 37(2): 100-103.
- [29] 陈晓雯, 范淑允, 李玲, 等. 芪夏消瘦合剂治疗桥本甲状腺炎临床研究[J]. 中医学报, 2013, 28(4): 573-576.
- CHEN X W, FAN S Y, LI L, et al. Clinical effects of Buqihuatan Decoction on Hashimoto thyroiditis and regulatory T cells [J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2013, 28(4): 573-576.
- [30] 李晓玲, 王存丰, 翟亚萍, 等. 桥本甲状腺炎和格雷夫斯病甲状腺组织中淋巴细胞亚群分布及临床意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2013, 27(12): 1156-1158.
- LI X L, WANG C F, ZHAI Y P, et al. Distribution and clinical significance of lymphocyte subsets in thyroid tissue of Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease [J]. Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy, 2013, 27(12): 1156-1158.

[本文编辑] 吴洋

