

夏枯草口服液和维生素D降低Graves病患者TRAb水平的作用探究

沙开颜, 张硕, 牛佳鹏, 孙亚楠, 王静, 王斐*

青岛大学附属医院内分泌科, 山东 青岛

收稿日期: 2026年1月1日; 录用日期: 2026年1月26日; 发布日期: 2026年2月4日

摘要

目的: 探究甲巯咪唑(Methimazole, MMI)联合夏枯草口服液、维生素D治疗Graves病(Graves' Disease, GD), 降低促甲状腺激素受体抗体(Thyrotropin Receptor Antibody, TRAb)水平的作用。方法: 将于青岛大学附属医院内分泌门诊就诊的149名GD患者, 分为MMI组(对照组, 62例)、MMI + 夏枯草口服液组(44例)、MMI + 维生素D组(23例)、MMI + 夏枯草口服液 + 维生素D组(联合组, 20例), 比较患者治疗6月后TRAb等甲状腺相关各指标水平的变化。结果: 四组患者的年龄、性别、高血压情况、突眼情况无统计学差异($p > 0.05$), 仅病程有统计学差异($p < 0.05$)。与对照组相比, 三个组的TRAb水平均有统计学差异($p < 0.05$), 同时联合组与MMI + 维生素D组比较有统计学差异($p < 0.05$), 但其余各项之间无统计学差异($p > 0.05$)。结论: 在四组方案中, 联合组方案降低TRAb水平较对照组明显。

关键词

Graves病, 夏枯草口服液, 维生素D, 促甲状腺激素受体抗体

Study on the Effect of *Prunella vulgaris* Oral Liquid and Vitamin D in Reducing TRAb Levels in Patients with Graves' Disease

Kaiyan Sha, Shuo Zhang, Japeng Niu, Yanan Sun, Jing Wang, Fei Wang*

Department of Endocrinology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: January 1, 2026; accepted: January 26, 2026; published: February 4, 2026

Abstract

Objective: To explore the effect of Methimazole (MMI) combined with *Prunella vulgaris* oral liquid

*通讯作者。

文章引用: 沙开颜, 张硕, 牛佳鹏, 孙亚楠, 王静, 王斐. 夏枯草口服液和维生素D降低Graves病患者TRAb水平的作用探究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 856-864. DOI: 10.12677/acm.2026.162460

and Vitamin D in the treatment of Graves' disease (GD), and to reduce the level of Thyrotropin Receptor Antibody (TRAb). Methods: A total of 149 GD patients who visited the endocrinology outpatient department of the Affiliated Hospital of Qingdao University were divided into the MMI group (control group, 62 cases), the MMI + *Prunella vulgaris* oral liquid group (44 cases), the MMI + Vitamin D group (23 cases), and the MMI + *Prunella vulgaris* oral liquid + Vitamin D group (combined group, 20 cases). The changes in TRAb and other thyroid-related indicators after 6 months of treatment were compared among the groups. Results: There were no statistically significant differences in age, gender, hypertension, and exophthalmos among the four groups ($p > 0.05$), except for the disease duration ($p < 0.05$). Compared with the control group, the TRAb levels in all three groups showed statistically significant differences ($p < 0.05$). Meanwhile, the combined group had a statistically significant difference compared with the MMI + Vitamin D group ($p < 0.05$), but there were no statistically significant differences among the rest ($p > 0.05$). Conclusion: Among the four treatment regimens, the combined group showed a more significant reduction in TRAb levels compared to the control group.

Keywords

Graves' Disease, *Prunella vulgaris* Oral Liquid, Vitamin D, Thyrotropin Receptor Antibody

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

Graves 病(Graves' Disease, GD)，弥漫性毒性甲状腺肿，是一种自身免疫性疾病，其发病机制错综复杂，涉及遗传、环境、免疫等多个因素[1]。患者体内会产生抗体，刺激甲状腺过度分泌甲状腺激素，从而引发一系列高代谢症状，如心悸、多汗、体重下降、情绪激动等[2]。这些症状不仅严重影响患者的生活质量，若长期得不到有效控制，还可能对心血管系统、骨骼代谢等造成损害，甚至危及生命。在 GD 的治疗领域，传统西医治疗手段主要包括抗甲状腺药物、放射性碘治疗以及手术治疗[3]，其中抗甲状腺药物通过抑制甲状腺激素的合成为控制病情，但部分患者可能出现药物不良反应，如肝功能损害、白细胞减少等；放射性碘治疗可能导致甲状腺功能减退等[4]；手术治疗则风险较大，术后可能出现喉返神经损伤、甲状旁腺功能减退等并发症。

夏枯草口服液，作为一种古老的中药材，性寒、味苦辛，归肝、胆经，具有清肝泻火、明目、散结消肿等功效。现代药理研究表明，夏枯草富含多种活性成分，如夏枯草苷、齐墩果酸、熊果酸等，这些成分在抗炎、抗氧化、调节免疫等方面发挥着积极作用[5]。

维生素 D，这一脂溶性维生素，在维持人体钙磷代谢平衡、促进骨骼健康方面的作用早已广为人知。然而，近年来大量的研究发现，维生素 D 还与免疫系统功能密切相关。它能够调节免疫细胞的增殖、分化与功能，抑制过度免疫反应，对自身免疫性疾病具有潜在的防治作用[6]。在 GD 患者中，维生素 D 缺乏的情况较为普遍。本研究旨在探索讨论在治疗 GD 时加入夏枯草口服液或维生素 D，是否更具有临床意义。

2. 对象与方法

2.1. 研究对象

选取青岛大学附属医院内分泌门诊就诊的 149 名 GD 患者，其中男性 20 例，女性 129 例。

2.2. 纳排标准

纳入标准:

- 1) 符合 2022 版《中国甲状腺功能亢进症和其他原因所致甲状腺毒症诊治指南》及《Graves 病中西医结合诊疗指南》中的 Graves 病(GD)诊断标准;
- 2) 促甲状腺激素受体抗体(Thyrotropin Receptor Antibody, TRAb) ≥ 5.25 (IU/L);
- 3) 无合并心脑血管疾病及肺、肾等器官功能差者。

排除标准:

- 1) 近 1 个月内服用夏枯草制剂或其他同类中药治疗本病的患者;
- 2) 近 3 个月使用糖皮质激素的患者;
- 3) 符合手术指征的患者;
- 4) 实验室检查指标丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶 $>$ 参考值上限 1.5 倍或血肌酐 $>$ 参考值上限者;
- 5) 妊娠期、哺乳期的患者, 以及半年内有生育计划的患者;
- 6) 合并甲状腺旁腺肿瘤、甲状腺髓样癌以及其他恶性肿瘤, 或合并严重的心血管疾病、肝肾疾病、治疗中的骨质疏松患者, 或有精神病史的患者。

2.3. 治疗方案

按照治疗方案, 分为 MMI 组(62 例, 对照组)、MMI + 夏枯草口服液组(44 例)、MMI + 维生素 D 组(23 例)、MMI + 夏枯草口服液 + 维生素 D 组(20 例, 联合组)四组, 四组中甲巯咪唑片均选择同一厂家规格进行口服治疗(甲巯咪唑, 10 mg/片), 具体剂量据患者实际病情而定; 夏枯草口服液的规格: 10 ml/支; 口服用量: 1 支/次, 每日两次; 维生素 D 剂量参考 2011 年美国指南, 当 $25(\text{OH})\text{D}_3 \leq 20$ ng/ml 时, 补充 1600~2000 IU/d; 当 $20 \text{ ng/ml} < 25(\text{OH})\text{D}_3 < 30 \text{ ng/ml}$ 时, 补充 1200~1600 IU/d; 当 $25(\text{OH})\text{D}_3 > 30 \text{ ng/ml}$, 800 IU/d 维持。

2.4. 观察指标

收集纳入患者基线资料: 年龄、性别、高血压人数、突眼人数、病程、MMI 初始剂量; 同时收集患者纳入时及治疗后的空腹静脉抽血指标: TRAb、甲状腺过氧化物酶抗体(Anti-Thyroid Peroxidase Antibody, TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(Antithyroglobulin Antibody, TgAb)、促甲状腺激素(Thyroid Stimulating Hormone, TSH)、游离三碘甲腺原氨酸(Free Triiodothyronine, FT₃)、游离甲状腺素(Free Triiodothyronine, FT₄)、白细胞计数、中性粒细胞计数及淋巴细胞计数等。

2.5. 统计学方法

应用 SPSS 27.0 软件进行统计学处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述, 非正态变量以 M(P25, P75)、估算边际均值描述, 其余指标比较用广义估算方程(Generalized Estimation Equation, GEE); 计数、分类资料用 χ^2 检验。四组 TRAb、TPOAb、TgAb、TSH、FT₃、FT₄ 等指标采用 GEE 比较, 多重比较利用 Bonferroni 校正, 以 $p < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般情况比较

本研究纳入 149 例研究对象, 其中四组的年龄、性别、高血压人数、突眼人数差异无统计学意义($p >$

0.05)，病程有统计学差异($p < 0.05$)，遂在 GEE 中将病程分层，分别是小于 6 月、6 月到 18 月及 18 月以上三层以平衡处理数据的混杂因素，见表 1。

Table 1. General situation comparison**表 1.** 一般情况的比较

	MMI 组 (n = 62)	MMI + 夏枯草口服液组 (n = 44)	MMI + 维生素 D 组(n = 23)	MMI + 夏枯草口服液 + 维生素 D 组(n = 20)	统计量	p 值
年龄(岁)	34.5 (27.5, 45.5)	36.5 (29.0, 46.0)	40.0 (32.0, 50.0)	29.0 (23.5, 45.5)	H = 5.278	0.153
性别, n (%)					$\chi^2 = 4.606$	0.203
女性	51 (82.3%)	38 (86.4%)	23 (100.0%)	17 (85.0%)		
男性	11 (17.7%)	6 (13.6%)	0 (0.0%)	3 (15.0%)		
病程(月)	0.0 (0.0, 12.0)	3.0 (0.0, 12.0)	3.0 (1.0, 6.0)	7.5 (3.0, 24.0)	H = 13.246	0.004
高血压, n (%)	12 (19.4%)	4 (9.1%)	5 (21.7%)	0 (0.0%)	$\chi^2 = 2.984$	0.376*
突眼, n (%)	5 (8.1%)	2 (4.5%)	3 (13.0%)	0 (0.0%)	$\chi^2 = 6.942$	0.061*
MMI 初始计量	13.41 (7.37, 19.44)	12.32 (10.15, 14.49)	9.30 (7.61, 10.99)	12.57 (10.46, 14.68)	H = 7.70	0.053

注：连续变量以中位数(四分位间距)表示，分类变量以 n (%) 表示。年龄、病程采用 Kruskal-Wallis H 检验，性别、高血压、突眼采用卡方检验。^{*}由于期望计数 < 5，采用 Fisher 精确检验 p 值(高血压 $p = 0.316$ ，突眼 $p = 0.077$)。病程在四组间存在统计学差异($p < 0.05$)，需将病程进一步分层处理，以平衡混杂因素。

3.2. 四组组内组间 TRAb、TPOAb、TgAb 水平，甲状腺功能指标及白细胞、中性粒、淋巴细胞计数的比较

经 GEE 处理后，病程在甲状腺相关抗体、FT₄ 及白细胞、中性粒、淋巴细胞计数中无统计学差异($p > 0.05$)。在甲状腺功能指标中，TSH、FT₃ 有统计学差异($p < 0.05$)，即需要将病程进行分层处理，但由于分层后，TSH 及 FT₃ 的样本量太小，因此无法进行比较。各组组内比较：治疗 6 月后，四个组 TRAb 均有统计学差异($p < 0.05$)，TSH 在 MMI + 夏枯草口服液及联合组有统计学差异($p < 0.05$)，FT₃ 仅除 MMI + 维生素 D 组外均有统计学差异($p < 0.05$)，FT₄ 在 MMI + 夏枯草口服液组有统计学差异($p < 0.05$)，TPOAb 仅在 MMI + 维生素 D 组中有统计学差异($p < 0.05$)，其余指标组内均无统计学差异($p > 0.05$)；各组组间比较：与对照组相比，其余三个组的 TRAb 水平均有统计学差异($p < 0.05$)，其中联合组与 MMI + 维生素 D 组比较均有统计学差异($p < 0.05$)，其余无统计学差异，见表 2~4。

Table 2. Comparison of thyroid-related antibodies (TRAb, TPOAb, TgAb) in four groups**表 2.** 四组 TRAb、TPOAb、TgAb 甲状腺相关抗体的比较

指标	组别	0 月	6 月	组内 p 值	组间 p 值
TRAb (IU/L)	MMI 组	16.20 ± 0.43	13.50 ± 0.46	<0.001	—
	MMI + 夏枯草口服液组	16.40 ± 0.53	7.28 ± 0.54	<0.001	<0.001
	MMI + 维生素 D 组	16.05 ± 0.67	8.58 ± 0.47	<0.001	<0.001
	MMI + 夏枯草口服液 + 维生素 D 组	17.97 ± 0.86	3.56 ± 1.13	<0.001	<0.001

续表

TPOAb (IU/mL)	MMI 组	197.65 ± 4.30	180.26 ± 4.79	0.097	—
	MMI + 夏枯草口服液组	205.11 ± 9.31	152.04 ± 18.68	1.000	1.000
	MMI + 维生素 D 组	212.56 ± 11.34	164.64 ± 10.41	0.020	1.000
TgAb (IU/mL)	MMI + 夏枯草口服液 + 维生素 D 组	213.07 ± 8.05	167.19 ± 18.44	1.000	1.000
	MMI 组	372.73 ± 124.03	345.53 ± 123.24	1.000	—
	MMI + 夏枯草口服液组	639.63 ± 213.56	551.48 ± 213.88	0.066	1.000
	MMI + 维生素 D 组	674.47 ± 350.75	611.99 ± 343.5	1.000	1.000
	MMI + 夏枯草口服液 + 维生素 D 组	391.72 ± 194.32	371.02 ± 195.79	1.000	1.000

Table 3. Comparison of four groups of thyroid function indicators**表 3.** 四组甲状腺功能指标的比较

指标	组别	0月	6月	组内 p 值	组间 p 值
TSH (mIU/L)	MMI 组	1.04 ± 0.34	2.13 ± 0.28	0.480	—
	MMI + 夏枯草口服液组	0.84 ± 0.28	3.41 ± 0.38	<0.001	0.745
	MMI + 维生素 D 组	1.55 ± 0.44	3.18 ± 0.51	0.411	1.000
FT ₄ (pmol/L)	MMI + 夏枯草口服液 + 维生素 D 组	0.22 ± 0.17	2.86 ± 0.37	<0.001	1.000
	MMI 组	12.14 ± 1.28	4.45 ± 0.29	0.082	—
	MMI + 夏枯草口服液组	12.20 ± 1.63	4.38 ± 0.35	0.014	1.000
FT ₃ (pmol/L)	MMI + 维生素 D 组	12.11 ± 2.04	3.57 ± 0.53	0.464	1.000
	MMI + 夏枯草口服液 + 维生素 D 组	12.43 ± 1.86	4.67 ± 0.42	0.363	1.000
	MMI 组	23.76 ± 1.97	15.90 ± 0.69	<0.001	—
	MMI + 夏枯草口服液组	30.91 ± 3.53	15.37 ± 1.00	0.002	1.000
	MMI + 维生素 D 组	26.06 ± 3.85	12.92 ± 0.91	0.083	1.000
	MMI + 夏枯草口服液 + 维生素 D 组	32.11 ± 5.80	13.41 ± 0.99	0.015	1.000

Table 4. Comparison of white blood cell, neutrophil, and lymphocyte counts in the four groups**表 4.** 四组白细胞、中性粒、淋巴细胞计数的比较

指标	组别	0月	6月	组内 p 值	组间 p 值
白细胞计数($\times 10^9/L$)	MMI 组	6.67 ± 0.23	6.20 ± 0.20	1.000	—
	MMI + 夏枯草口服液组	6.66 ± 0.35	6.50 ± 0.27	1.000	1.000
	MMI + 维生素 D 组	7.01 ± 0.31	6.37 ± 0.18	1.000	1.000
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	MMI + 夏枯草口服液 + 维生素 D 组	6.38 ± 0.34	6.11 ± 0.36	1.000	1.000
	MMI 组	3.71 ± 0.20	3.34 ± 0.12	1.000	—
	MMI + 夏枯草口服液组	3.53 ± 0.22	3.61 ± 0.21	1.000	1.000
	MMI + 维生素 D 组	4.16 ± 0.48	3.87 ± 0.33	1.000	1.000
	MMI + 夏枯草口服液 + 维生素 D 组	3.36 ± 0.22	3.60 ± 0.31	1.000	1.000

续表

淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)	MMI 组	2.19 ± 0.09	2.37 ± 0.10	1.000	—
	MMI + 夏枯草口服液组	2.50 ± 0.18	2.60 ± 0.15	1.000	1.000
	MMI + 维生素 D 组	3.25 ± 0.36	3.05 ± 0.18	0.089	1.000
	MMI + 夏枯草口服液 + 维生素 D 组	2.41 ± 0.15	2.47 ± 0.19	1.000	1.000

注: p 值已使用邦弗伦尼(Bonferroni)法进行多重比较校正。 $p < 0.05$ 被视为具有统计学显著性。

3.3. 维生素 D 剂量、水平及血钙水平的比较

维生素 D 剂量组间比较(见表 5): 两组基线剂量无统计学差异($p > 0.05$), 治疗 6 个月, 联合组与 MMI + 维生素 D 组比较有统计学差异($p < 0.05$)。组内变化: 与基线比有统计学差异($p < 0.05$); 25(OH)₃ 组间比较: 两组基线、治疗 6 个月后均无统计学差异($p > 0.05$)。组内变化: 与基线比有统计学差异($p < 0.05$); 血钙水平组内组间均无统计学差异。

Table 5. Comparison of changes in vitamin D-related indicators

表 5. 维生素 D 相关指标变化的比较

指标	时间	甲巯咪唑 + 维生素 D 组	联合组	组内 p 值	组间 p 值
维生素 D 剂量(IU)	0 月	2000 (1600, 2000)	2000 (1500, 2000)	-	0.643
	6 月	1600 (1100, 2000)	800 (800, 900)	<0.001	<0.001
25(OH) ₃ (ng/mL)	0 月	12.60 (10.55, 15.00)	10.45 (8.40, 14.35)	-	0.188
	6 月	22.10 (19.55, 24.65)	23.80 (15.95, 27.90)	<0.001	0.519
血钙水平(mmol/L)	0 月	2.36 (2.29, 2.43)	2.35 (2.30, 2.44)	-	0.696
	6 月	2.32 (2.29, 2.37)	2.34 (2.29, 2.42)	-	0.373

注: 组内比较采用 Friedman 检验。组间比较采用 Mann-Whitney U 检验, 并已使用邦弗伦尼(Bonferroni)法进行多重比较校正。血钙组内比较: 整体随时间无显著变化(Friedman 检验, $p = 0.575$)。 $p < 0.05$ 被认为有统计学差异。

4. 讨论

GD 是甲状腺功能亢进症最常见的自身免疫病因, 可多见于 20~40 岁女性, 与遗传、碘营养、心理压力、吸烟等多因素交织[7]。目前一线治疗仍为抗甲状腺药物(Antithyroid Drug, ATD), 但复发率高、肝毒性常见; 放射性碘和手术亦是较佳的选择, 却也存在伴随终身甲减或喉返神经损伤等风险[8]。近年来研究聚焦于免疫调节与抗氧化协同: 如硒酵母可降低 TRAb 滴度, 改善甲状腺超声回声[9]; 夏枯草含齐墩果酸、熊果酸及多糖。维生素 D 通过调控 Th1/Th17 平衡及促进 Treg 生成, 理论上调节自身免疫[10]。因此, 本文主要探究在 MMI 基础上, 加用辅助用药, 即夏枯草口服液和维生素 D 联合, 能否进一步降低 TRAb 水平并改善甲状腺相关功能指标, 以评估四组方案的治疗意义。

本研究纳入 149 名门诊就诊患者, 并进行治疗 6 月后的随访。患者年龄、性别、高血压人数、突眼人数均无统计学意义, 病程有统计学差异, 将非正态分布数据: TRAb、TPOAb、TgAb、TSH、FT₃、FT₄、白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数进行 GEE 处理。四组治疗方案的组内比较显示, 治疗 6 月后, 四个组的 TRAb 均有统计学差异($p < 0.05$), TSH 在 MMI + 夏枯草口服液及联合组有统计学差异($p < 0.05$), FT₃ 仅除 MMI + 维生素 D 组外均有统计学差异($p < 0.05$), FT₄ 在 MMI + 夏枯草口服液组有统计

学差异($p < 0.05$)，TPOAb 仅在 MMI + 维生素 D 组有统计学差异($p < 0.05$)，其余指标组内和治疗前后变化均无统计学差异($p > 0.05$)，即四个组治疗方案均可降低 TRAb 水平。

TRAb 的变化：TRAb 是由甲状腺内的 B 淋巴细胞在 Th2 细胞辅助下产生，其靶抗原为甲状腺滤泡细胞膜上的 TSH 受体(Thyroid Stimulating Hormone Receptor, TSHR) [11]。在遗传易感性与环境触发共同作用下，导致 TSHR 特异性 Treg 功能缺陷，Th17/Th1 细胞过度激活，刺激 B 细胞分化为浆细胞并分泌 TRAb，其刺激性亚型甲状腺刺激性抗体(Thyroid Stimulating Antibody, TSAb)可模拟 TSH 作用，与 TSHR 特异性结合，通过 G 蛋白偶联信号通路持续激活腺苷酸环化酶，导致细胞内 cAMP 水平异常升高。该病理信号级联刺激滤泡细胞增生肥大、甲状腺血管生成增加，并增强甲状腺过氧化物酶活性，促进甲状腺球蛋白碘化及酪氨酸偶联反应，最终导致甲状腺激素(T3, T4)合成与分泌失控[12]。四个组的 TRAb 水平均有明显下降，对照组与其余三个组比较均具有统计学意义($p < 0.05$)，联合组与 MMI + 维生素 D 组比较有统计学差异($p < 0.05$)，MMI + 夏枯草口服液与 MMI + 维生素 D、联合组比较无统计学差异($p > 0.05$)，说明了四组治疗方案对于降低 TRAb 水平均有效，三个组均优于对照组，其中联合组效果优于 MMI + 维生素 D 组，且联合组经治疗 6 月后维生素 D 剂量较 MMI + 维生素 D 组下降，及 $25(\text{OH})_3$ 水平有高于单用维生素 D 组的趋势。MMI 通过多靶点免疫调节间接抑制 TRAb 生成：首先，抑制甲状腺过氧化物酶，阻断碘氧化及酪氨酸偶联，降低甲状腺激素合成，进而减轻甲状腺细胞抗原负荷；其次，应用后可促进 Treg/Th17 比值回升，逐步恢复免疫耐受，最终使 TRAb 滴度下降[13]。邹耀武等人[14]的研究中夏枯草口服液可能通过其抗炎、免疫调节作用降低 TRAb 水平，从而改善 GD 患者甲状腺功能、缩小甲状腺肿并提高临床疗效，这与本研究中加用辅助用药的方案均较单药有统计学差异($p < 0.05$)的结论相符；Inoue 等[15]运用 PCR-RFLP 技术分析发现，维生素 D 受体基因 Taq I 多态性的 TT 基因型在 GD 患者中的频率高于健康人。这提示该基因存在遗传差异，且可能影响了 GD 患者的病情发展与活动情况。

TPOAb、TgAb 水平的变化：关于 TPOAb，甲状腺过氧化物酶(Thyroid Peroxidase, TPO)，是催化甲状腺激素合成的关键酶。免疫系统将 TPO 识别为异物，激活 B 细胞产生抗体，此过程与 Th1 驱动的细胞免疫应答密切相关[16]。TPOAb 主要通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用和补体激活途径，直接攻击和破坏表达 TPO 的甲状腺滤泡细胞，导致细胞损伤和炎症[17]。MMI + 维生素 D 组的 TPOAb 水平与基线比有统计学差异，联合组虽无统计学差异($p > 0.05$)，但有下降趋势，提示兼具系统性免疫调节(维生素 D)与局部抗炎修复(夏枯草口服液)的多靶点方案，在抑制免疫应答环节方面可能性更大。然而，三个组的 TPOAb 水平与对照组相比均无统计学差异($p > 0.05$)，说明降低 TPOAb 水平可能需要更长的治疗周期才能显现出组间差异。关于 TgAb，甲状腺球蛋白(Thyroglobulin, Tg)，是一种由甲状腺滤泡上皮细胞专门合成和分泌的大型糖蛋白，TgAb 的产生通常与甲状腺组织损伤、破坏后 Tg 大量释放入血有关，虽然其本身直接致病性较弱，但它是自身免疫反应活跃的标志[18]。高浓度 TgAb 也可能干扰 Tg 检测。本研究中，所有治疗方案组内组间均无统计学差异($p > 0.05$)，但 MMI + 夏枯草组与 MMI + 维生素 D 组的 TgAb 水平在数值上均高于对照组。这提示当免疫调节治疗(特别是维生素 D)主要抑制了主导细胞免疫的 Th1 通路后，理论上可能使主导体液免疫的 Th2 通路反应相对活跃，从而未能有效抑制 TgAb 的持续产生。联合治疗方案则可能通过更全面的免疫稳态调节。

甲状腺的功能指标的变化：1) TSH：由垂体前叶分泌，受下丘脑 TRH 刺激和甲状腺激素负反馈调控[19]。2) T_3/T_4 ：由甲状腺滤泡细胞合成， T_4 为前体，在外周脱碘转化为活性更强的 T_3 。GD 患者中 TRAb 持续激活 TSH 受体，进而 T_3/T_4 过量合成，负反馈抑制 TSH 分泌[20]。本研究中，TSH 水平在 MMI + 夏枯草口服液组有统计学差异($p < 0.05$)，组间比较无统计学差异($p > 0.05$)， FT_3 仅除 MMI + 维生素 D 组外均有统计学差异($p < 0.05$)，组间均无统计学差异($p > 0.05$)，但 MMI + 维生素 D 组的 FT_3 从基线至 6 个月的变化，呈现下降趋势。仅 MMI + 夏枯草口服液组的 FT_4 水平较基线有统计学差异($p < 0.05$)，组间比

较无统计学差异($p > 0.05$)。甲状腺功能指标的变化考虑夏枯草的广谱免疫调节可能存在改善垂体-甲状腺轴的作用,而维生素D作用相对局限。

四个组的白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数组内组间均无统计学差异。该阴性结果表明联合夏枯草或维生素D未增加骨髓抑制及高钙血症风险。甲巯咪唑本身有0.3%~0.5%粒细胞缺乏风险。本研究数据显示,治疗全程的免疫指标、血钙水平均在正常范围波动,支持联合方案的安全性,为临床扩大应用提供了耐受性依据。

但同时本研究也存在一些局限性:样本量小,且未根据维生素D不同的缺乏程度进行亚组分析;此外,未能监测长效免疫指标如CD4⁺/CD8⁺比值、Treg/Th17频率,无法深入解释血液学安全的分子机制。未来需开展大规模前瞻性研究,依据患者血清25(OH)D₃水平进行亚组分析,并引入流式细胞术等检测手段,以明确联合用药对全身免疫的精准调控。

本文发现在MMI基础上,三个组在改善TRAb水平上均优于MMI组,除联合组优于MMI+维生素D组外,其余无明显差异。这为GD辅助治疗的个性化选择及方案多样化提供了循证依据。

声 明

本试验设计为前瞻性研究,已经过青岛大学附属医院伦理委员会批准(审批号:QYFY WZLL 30945)。

参考文献

- [1] Antonelli, A., Ferrari, S.M., Ragusa, F., Elia, G., Paparo, S.R., Ruffilli, I., et al. (2020) Graves' Disease: Epidemiology, Genetic and Environmental Risk Factors and Viruses. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, **34**, Article ID: 101387. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101387>
- [2] Suzuki, N., Noh, J.Y., Hiruma, M., Kawaguchi, A., Morisaki, M., Ohye, H., et al. (2019) Analysis of Antithyroid Drug-Induced Severe Liver Injury in 18,558 Newly Diagnosed Patients with Graves' Disease in Japan. *Thyroid*, **29**, 1390-1398. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0045>
- [3] Subekti, I., Kartiko, G.J., Suhardi, Z.F., Muhadi, and Wisnu, W. (2021) Serum TSH Level as Predictor of Graves' Disease Recurrence Following Antithyroid Drug Withdrawal: A Systematic Review. *PLOS ONE*, **16**, e0245978. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245978>
- [4] 姚晓波,张冠男,李素平,程义壮,王静. ¹³¹I治疗Graves甲亢伴中性粒细胞减少的疗效分析[J]. 安徽医科大学学报, 2022, 57(5): 823-827.
- [5] Holick, M.F., Binkley, N.C., Bischoff-Ferrari, H.A., Gordon, C.M., Hanley, D.A., Heaney, R.P., et al. (2011) Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **96**, 1911-1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
- [6] Cutolo, M. and Gotelli, E. (2023) The 2023's Growing Evidence Confirming the Relationship between Vitamin D and Autoimmune Diseases. *Nutrients*, **15**, Article No. 4760. <https://doi.org/10.3390/nu15224760>
- [7] Lee, S.Y. and Pearce, E.N. (2023) Hyperthyroidism: A Review. *Journal of the American Medical Association*, **330**, 1472-1483. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.19052>
- [8] He, X. (2023) Research Progress on Influencing Factors of Graves' Disease Recurrence Treated with Antithyroid Drugs. *Advances in Clinical Medicine*, **13**, 20204-20212. <https://doi.org/10.12677/acm.2023.13122844>
- [9] Calissendorff, J., Mikulski, E., Larsen, E.H. and Möller, M. (2015) A Prospective Investigation of Graves' Disease and Selenium: Thyroid Hormones, Auto-Antibodies and Self-Rated Symptoms. *European Thyroid Journal*, **4**, 93-98. <https://doi.org/10.1159/000381768>
- [10] 史良凤,苏怡倩,王传杰. 维生素D对Graves病Th17/Treg细胞失衡的调节作用[J]. 中国临床医学, 2022, 29(3): 426-430.
- [11] 张利霞,汪蕾,郭琳,徐莹颖,张海龙,任俊灵,张宗耀,韩凯,魏学姣,方纬. 促甲状腺素受体刺激性抗体检测的临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(10): 1985-1987.
- [12] 李慧琴,汪倩,杨梅,等. 基于基因型瀑布机理对自身免疫性甲状腺功能亢进症免疫监护缺陷机制的研究[J]. 慢性病学杂志, 2025, 26(4): 514-519.
- [13] 杨林沂. 甲状腺功能亢进症的药物治疗进展[J]. 医学理论与实践, 2016, 29(16): 2166-2167.

-
- [14] 邹耀武. 夏枯草口服液对 Graves 病患者甲状腺大小及促甲状腺素受体抗体的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(24): 2711-2713.
 - [15] Inoue, N., Watanabe, M., Ishido, N., Katsumata, Y., Kagawa, T., Hidaka, Y., *et al.* (2014) The Functional Polymorphisms of VDR, GC and CYP2R1 Are Involved in the Pathogenesis of Autoimmune Thyroid Diseases. *Clinical and Experimental Immunology*, **178**, 262-269. <https://doi.org/10.1111/cei.12420>
 - [16] 张燕. 甲状腺球蛋白抗体、甲状腺微粒体抗体、甲状腺过氧化物酶抗体联合检测对桥本甲状腺炎的诊断效能[J]. 中国现代医药杂志, 2022, 24(6): 66-68.
 - [17] Muscogiuri, G., Mari, D., Prolo, S., Fatti, L., Cantone, M., Garagnani, P., *et al.* (2016) 25 Hydroxyvitamin D Deficiency and Its Relationship to Autoimmune Thyroid Disease in the Elderly. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **13**, Article No. 850. <https://doi.org/10.3390/ijerph13090850>
 - [18] 程妍. 甲状腺相关眼病患者血清及泪液 TPOAb、TRAb 的检测及相关性分析[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2014.
 - [19] Nicoli, F., Lanzolla, G., Mantuano, M., Ionni, I., Mazzi, B., Leo, M., *et al.* (2020) Correlation between Serum Anti-TSH Receptor Autoantibodies (TRAbs) and the Clinical Feature of Graves' Orbitopathy. *Journal of Endocrinological Investigation*, **44**, 581-585. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01353-y>
 - [20] 何金花, 张博学, 李莎, 等. 血清 IL-4、T3/T4、FT3/FT4 在 Graves 病患者不同时期的表达水平分析及其对 Graves 病早期诊断意义探讨[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(12): 1300-1304.