

中国中西医结合学会
中华中医药学会 发布
中华医学会

Graves 病中西医结合诊疗指南

Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Graves' Disease

With the Integrated Chinese and Western Medicine

2023-05-31 发布

2023-05-31 实施

目 次

前言	III
引言	V
正文	7
1. 范围	7
2. 规范性引用文件	7
3. 术语和定义	7
4. 诊断	8
5. 治疗	9
6. 诊疗流程	16
附录 A 指南编制方法	17
附录 B 证据分级方法	19
附录 C 证据综合报告	21
附录 D 英文缩略词	24
参考文献	25

前 言

本指南按照 GB/T 1.1-2020《标准化工作导则第1部分：标准化文件的结构和起草规则》、《世界卫生组织指南制定手册第二版》规则起草。

本指南起草单位：南京中医药大学附属中西医结合医院，中国医科大学附属第一医院，中国中医科学院广安门医院。

本指南由中国中西医结合学会、中华中医药学会、中华医学会提出并归口。

指南负责人：刘超（南京中医药大学附属中西医结合医院，内分泌科），倪青（中国中医科学院广安门医院，内分泌科），单忠艳（中国医科大学附属第一医院，内分泌科）

执笔人：刘超（南京中医药大学附属中西医结合医院，内分泌科），倪青（中国中医科学院广安门医院，内分泌科），单忠艳（中国医科大学附属第一医院，内分泌科）

主审人：宁光（上海交通大学附属瑞金医院，内分泌科），滕卫平（中国医科大学附属第一医院，内分泌科），赵家军（山东省立医院，内分泌科），高思华（中国中医科学院西苑医院，综合科），贾宏晓（首都医科大学附属北京安定医院），李显筑（黑龙江省中医药科学院，糖尿病科），王旭（江苏省中医院，内分泌科），王颜刚（青岛大学附属医院，内分泌与代谢病科），魏军平（中国中医科学院广安门医院，内分泌科）

讨论专家：陈国芳（南京中医药大学附属中西医结合医院，内分泌科），褚晓秋（南京中医药大学附属中西医结合医院，内分泌科），崔岱（南京医科大学第一附属医院，内分泌科），高天舒（辽宁中医药大学附属医院，内分泌科），高鑫（复旦大学附属中山医院，内分泌科），高莹（北京大学第一医院，内分泌科），衡先培（福建中医药大学附属人民医院，内分泌科），胡欣（南京中医药大学附属中西医结合医院，内分泌科），黄菲（苏州市中医院，内分泌科），李静（中国医科大学附属第一医院，内分泌科），刘晓云（南京医科大学第一附属医院，内分泌科），鲁一兵（南京医科大学第二附属医院，内分泌科），吕朝晖（中国人民解放军总医院，内分泌科），牟新（杭州市红十字会医院，内分泌科），庞国明（开封市第一中医院，内分泌科），邵加庆（东部战区总医院，内分泌科），施秉银（西安交通大学第一附属医院，内分泌科），苏恒（云南省第一人民医院，内分泌科），孙子林

(东南大学附属中大医院, 内分泌科), 唐伟(江苏省省级机关医院, 内分泌科), 滕晓春(中国医科大学附属第一医院, 内分泌科), 王昆(南京医科大学附属江宁医院, 内分泌科), 王秀阁(长春中医药大学附属医院, 内分泌科), 王悦(西安交通大学第一附属医院, 内分泌科), 翁建平(安徽省立医院, 内分泌科), 武晓泓(浙江省人民医院, 内分泌科), 相萍萍(南京中医药大学附属中西医结合医院, 内分泌科), 肖扬(中南大学湘雅二医院, 内分泌科), 徐书杭(南京中医药大学附属中西医结合医院, 内分泌科), 杨涛(南京医科大学第一附属医院, 内分泌科), 杨昱(南京医科大学附属江宁医院, 内分泌科), 余江毅(江苏省中医院, 内分泌科), 张海清(山东省立医院, 内分泌科), 张梅(南京医科大学第一附属医院, 内分泌科)

引 言

1. 背景信息

Graves 病 (GD), 又称为格雷夫斯病、毒性弥漫性甲状腺肿, 是临床常见的自身免疫性甲状腺疾病, 是甲状腺功能亢进症 (甲亢) 最常见的病因。Graves 病年平均发病率约为 20-50 例/10 万人^[1]。我国 31 省碘营养与甲状腺疾病流行病学调查显示, 临床甲亢、亚临床甲亢以及 graves 病的患病率分别为 0.78%、0.44%、0.53%^[2]。Graves 病可累及任何年龄, 以 20-50 岁高发。女性和男性的罹患风险分别为 2%和 0.2%, 男女比约为 1:10^[3]。

在亚洲和欧洲地区, Graves 病一般以药物治疗为主^[4], 在药物控制效果不佳、多次复发、出现严重并发症时可行同位素治疗或手术治疗^[5]。目前, 已有多个国内外官方学会推出了相关指南, 规范了 Graves 病在内的甲状腺毒症的诊治^[6]。但在临床实践中, 约半数的 Graves 病患者在停药后复发^[7], 部分患者还会出现抗甲状腺药物 (ATD) 导致的粒细胞缺乏、肝功能损伤等不良反应^[8], 同位素或手术治疗常常存在永久性甲减及术后并发症等不良反应, 这给 Graves 病的临床管理造成较大困难。中医药治疗 Graves 病已有长久历史, 随着研究证据的累积, 中药治疗 Graves 病的作用已得到认可, 尤其是在降低甲状腺激素水平、缓解甲亢症状、减少 ATD 不良反应、降低促甲状腺素受体抗体 (TRAb) 等方面具有良好的疗效^[9]。

本指南以关键临床问题为导向, 遵循询证医学原则, 评价了过去近十年来的临床研究证据, 经过工作组多次认真讨论, 最终由项目承担者撰写提纲和样稿、各执笔人撰写初稿、交换审稿、项目承担者审稿并编辑, 多次线上线下会议, 形成《指南》讨论稿, 之后向本项目专家组成员征求意见进一步完善, 形成终稿。

本指南采用国际上通用的表述推荐强度及证据质量的方法 (GRADE 证据质量分级与推荐强度分级), 对纳入的证据体进行汇总和质量评价, 根据 GRADE 方法, 将证据质量分为高、中、低、极低 4 个等级, 在证据分级过程中, 考虑 5 个降级因素: 偏倚风险、不精确性、不一致性、间接性及发表偏倚。同时考虑 3 个升级因素: 效应量、剂量反应关系以及负偏倚。通过证据概要表呈现证据, 并参照 GRADE 系统对推荐意见进行强度分级, 得到初步的推荐意见。

本指南借鉴国内外多个甲状腺毒症或甲亢指南, 基于我国中西医领域的最新研究成果, 结合国内临床实践编写而成。考虑中医药领域的研究现状, 尤其是仍缺乏大样本的 RCT, 本指南中的许多观点还需要更多设计严谨的临床试验加以支持和验证。因此, 我们将继续

推动 Graves 病领域内的中西医结合研究，定期修订和完善本指南，以增加其科学性、实用性和普适性。

2. 确定并构建临床问题

指南工作组主要通过 PICO（患者/问题、干预措施、对照、结局）框架定义推荐意见需要解决的中药问题，包括具体的人群、干预措施及与决策相关的结局。在此基础上，我们通过开展调查，确定 Graves 病中医药诊治中 14 个关键的临床问题。

- (1) Graves 病的核心病机是什么？
- (2) Graves 病的主要中医证型是什么？
- (3) Graves 眼病的核心病机是什么？
- (4) Graves 眼病的主要中医证型是什么？
- (5) 中西医结合治疗能否进一步改善 Graves 病患者的甲亢高代谢症状？
- (6) 中西医结合治疗能否降低 Graves 病患者的甲状腺激素水平？
- (7) 中药治疗能否降低 Graves 病患者的 TRAb 水平？
- (8) 中西医结合治疗或中药治疗能否改善 Graves 病患者甲状腺肿？
- (9) 中药能否治疗 Graves 病患者 ATD 引起的白细胞减少？
- (10) 中药能否治疗 Graves 病患者 ATD 引起的肝功能损伤？
- (11) 富碘中药能否用于治疗 Graves 病？
- (12) 中医药治疗 Graves 眼病的适应证有哪些？
- (13) 中医药能否改善中重度活动性 Graves 眼病的眼部症状？
- (14) 中医药能否改善非活动性 Graves 眼病的眼部症状？

3. 利益冲突情况

在指南编写、修撰、讨论过程中，负责编写、主审、讨论专家均一致表明并无利益冲突。

本指南将在临床应用中进一步完善并及时进行更新。

Graves 病中西医结合诊疗指南

1. 范围

本文件规定了 Graves 病的范围、术语和定义、病因与发病机制、诊断要点、中西医结合治疗、中西医结合调养及特色外治疗法，突出中西医结合治疗的特色，坚持中西医并重，推动中西医药的相互补充、协调发展。本文件适用于中西医院内分泌科、中医科及中西医结合相关科室的医疗人员参考使用。

2. 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，标注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

GB/T 1.1-2020 标准化工作导则第 1 部分：标准化文件的结构和起草规则

GB/T 15657-2021 中医病证分类与代码

DB44/T 2218.1-2019 中医（中西医结合）临床实践指南修订通则 总则

3. 术语和定义

下列术语和定义适用于本指南。

3.1

瘰气 goiter qi

是由于情志内伤，饮食不当及水土失宜，以致气滞、痰凝、血瘀壅结颈前所引起的，以颈前喉结两旁轻度或中度肿大，触之柔软光滑，可随吞咽而活动，并见急躁易怒，眼球外突，消瘦易饥等为主要临床特征的一类疾病。

3.2

Graves 病 Graves' disease

一种由于 TRAb 刺激导致甲状腺滤泡细胞内甲状腺激素过度合成和分泌的器官特异性自身免疫性疾病，是甲亢最常见的类型。Graves 病的主要临床表现为

高代谢症候群及甲状腺肿大，部分患者可伴发 Graves 眼病、胫前黏液性水肿等。

4. 诊断

临床问题：Graves 病的核心病机是什么？

推荐意见 1：Graves 病以阴虚为本，相火妄动为标，气滞、痰凝、血瘀是本病的基本病理因素。（C 级证据，弱推荐）

证据描述：一项纳入 101 例 Graves 病患者的临床流行病学研究显示，根据患者的症状、体征及脉象，中医证型的出现频率依次是肝肾阴虚证、心肝火旺证、脾虚湿盛证、脾肾阳虚证、痰火内扰证^[10]。此外，基于文献检索研究发现，Graves 病最常见的三种证型为气阴两虚证（12.39%）、阴虚火旺证（11.98%）、心肝火旺证（11.79%）；主要病位证素为肝（59.95%）、心（24.89%）、脾（6.96%）；病性证素为火（26.09%）、阴虚（25.66%）、气虚（11.13%）、痰（10.96%）、气郁（9.97%）、瘀（4.43%），证素组合形式多样，以二证素和三证素组合最为常见^[11]。

临床问题：Graves 病的主要中医证型是什么？

推荐意见 2：甲亢早期证属肝失疏泄，肝郁气滞证或阴虚阳亢证；中期属气阴两虚证；后期证属痰凝血瘀证。（共识建议）

证据描述：根据 Graves 病的临床症状、体征及脉象，应采取病证结合、分期辨证^[12]。甲亢早期，为初诊初治期，血清促甲状腺素（TSH）降低，游离三碘甲状腺原氨酸（FT3）、游离甲状腺素（FT4）及促甲状腺素受体抗体（TRAb）升高。中医证属肝失疏泄，肝郁气滞证；或气滞化火伤阴而见阴虚阳亢证。甲亢中期，为 ATD 减量期，血清 FT3、FT4 正常，TSH 及 TRAb 尚未恢复正常。中医证属阴虚阳亢，耗气伤阴之气阴两虚证。甲亢后期，为 ATD 维持量期，血清 FT3、FT4、TSH 正常，TRAb 升高或正常。中医证属痰气交阻，血行不畅之痰凝血瘀证。

临床问题：Graves 眼病的核心病机是什么？

推荐意见 3：Graves 眼病活动期以肝脾肾亏虚为本，气滞、痰凝、血瘀为标。Graves 眼病非活动期以阴阳两虚为本，痰凝、血瘀为标。（C 级证据，弱推荐）

证据描述：基于文献检索对 Graves 眼病的证型及证素进行整理与分析发现，Graves 眼病的主要证型依次为肝火亢盛证（35.59%）、阳气亏虚合痰瘀阻滞证（8.88%）、肾阴亏虚证（7.95%）、气阴两虚证（5.9%）、痰瘀阻络证（5.9%），主要病位类证候要素依次为肝（56.58%）、脾（20.79%）、肾（15.43%），主要病性类证候要素依次为火热（27.28%）、痰（16.75%）、阴虚（16.16%）、血瘀（15.09%）^[13]。

临床问题：Graves 眼病的主要中医证型是什么？

推荐意见 4：Graves 眼病活动期属肝火上炎，上攻眼目证；或肝郁脾虚，痰瘀互结；或阴虚火旺，痰瘀互结证。（共识建议）

推荐意见 5：Graves 眼病非活动期属气阴两虚，痰瘀阻滞证；或阳气亏虚，痰瘀阻滞证。（共识建议）

5. 治疗

临床问题：中西医结合治疗能否进一步改善 Graves 病患者的甲亢高代谢症状？

推荐意见 6：针对 Graves 病患者，可在 ATD 治疗基础上，联合应用“疏肝理气”中药，如柴胡舒肝散（D 级证据，弱推荐）或“益气养阴类”中药，如生脉散（C 级证据，弱推荐）治疗改善 Graves 病患者甲亢高代谢症状。

证据描述：一项纳入 12 个中西医结合治疗 Graves 病患者的 RCT，涉及 1115 例患者的 Meta 分析，对照组用 ATD（甲巯咪唑，MMI）治疗，观察组选用中西

医结合治疗（MMI 联合清热消肿、软坚散结、疏肝化痰复方制剂），结果显示，与对照组相比相比，中西医结合治疗组改善高代谢症状的疗效更加[OR= 0.25，95%CI（0.16~ 0.37）， $P<0.001$]，同时，中西医结合治疗组不良反应发生率更低[OR= 4.29，95%CI（2.91~ 6.33）， $P<0.001$]^[14]。

一项纳入 21 项中西医结合治疗 Graves 病患者的 RCT，共计 1394 例患者的 Meta 分析，对照组用 MMI 治疗，观察组选用中西医结合治疗，结果显示，与对照组相比，中西医结合治疗组的临床高代谢疗效显著提高[OR = 3.26，95% CI（2.30~ 4.64）， $P<0.01$]。与对照组相比，中西医结合治疗甲亢在缓解临床高代谢症状方面具有明显优势^[15]。

一项纳入 70 例伴有高代谢等症状的甲亢患者，分为 2 组。对照组予以 MMI 治疗，治疗组在对照组基础上加用柴胡舒肝散加减。结果显示，与对照组相比，中西医结合治疗组临床高代谢症状明显改善（ $P<0.05$ ）^[16]。

一项纳入 90 例甲亢患者的随机对照研究(RCT)，分为对照组(MMI 10mg tid 治疗)，中西医结合治疗组（生脉散单药或联合小剂量 MMI）治疗 3 个月。结果显示，中西医结合治疗在临床高代谢症状改善方面非劣于 MMI 治疗，小剂量 MMI 配合生脉散可达到大剂量 MMI 治疗效果^[17]。

临床问题：中西医结合治疗能否降低 Graves 病患者的甲状腺激素水平？

推荐意见 7：对于 Graves 病患者，在 ATD 基础上，联用当归六黄汤（B 级证据，强推荐）或甲亢宁胶囊（D 级证据，弱推荐），能够滋阴潜阳，软坚散结，有效降低 FT3、FT4，升高 TSH 水平。

证据描述：一项纳入 9 项中西医结合治疗 Graves 病患者的 RCT，涉及 761 例患者的 Meta 分析，对照组用 ATD[MMI 或丙硫氧嘧啶（PTU）]治疗，观察组选用中西医结合治疗（ATD 联合当归六黄汤、逍遥散、清肝解郁方、益气养阴等复方制剂），结果显示，中西医结合治疗 Graves 病的甲状腺激素水平改善情况与单纯 ATD 治疗比较，差异有统计学意义[FT3: OR= -2.9, 95% CI(-5.26~ -0.53), $P=0.02$; FT4: OR= -4.48, 95%CI (-6.62~ -2.33), $P<0.0001$; TSH: OR =1.22,

95% CI (0.04~2.4), $Z=2.03$, $P=0.04$]^[18]。

一项纳入 21 个当归六黄汤加减联合 ATD 治疗甲亢的 RCT, 涉及 1973 例患者的 Meta 分析显示, 与对照组相比, 当归六黄汤加减联合 ATD 治疗显著改善 FT3[SMD = -1.02, 95%CI (-1.62~-0.41), $P < 0.01$]、FT4[SMD = -1.69, 95%CI (-2.31~-1.07), $P < 0.01$]、TSH[SMD = 2.28, 95%CI (0.99~3.57), $P < 0.01$]水平, 并降低不良反应发生率[RR = 0.29, 95%CI (0.19, 0.43) $P < 0.01$]^[19]。

一项纳入 108 例 Graves 病患者的回顾性临床研究, 采用单独应用甲亢宁, 或甲亢宁联合 MMI 治疗, 结果显示无论甲亢宁单独治疗或与 ATD 联合治疗, 均可明显降低 FT3 ($P < 0.01$)、FT4 ($P < 0.05$), 增加 TSH 水平 ($P < 0.01$)^[20]。

临床问题：中药治疗能否降低 Graves 病患者的 TRAb 水平？

推荐意见 8：针对 Graves 病患者, 可在 ATD 治疗基础上, 心肝火旺证患者可联用夏枯草口服液 (C 级证据, 弱推荐), 痰瘀证患者可联用银甲丹 (C 级证据, 弱推荐) 等治疗, 有助于降低 TRAb 水平。

证据描述：一项 RCT 纳入 100 例 Graves 病心肝火旺证患者随机分为两组, 对照组患者给予 MMI 治疗, 中西医结合治疗组患者采用夏枯草口服液联合 MMI 治疗。结果显示, 中西医结合治疗组临床疗效显著优于对照组。与对照组相比, 联用夏枯草口服液治疗能够显著降低 TRAb 的水平 ($P < 0.05$)^[21]。

另一研究纳入 80 例 Graves 病痰火郁结证患者, 随机分为 2 组, 对照组单用 ATD 治疗, 治疗组使用银甲丹联合 ATD 治疗。结果显示, 与对照组相比, 银甲丹联合治疗能够显著降低 TRAb 水平 ($P < 0.05$)^[22]。

临床问题：中西医结合治疗或中药治疗能否改善 Graves 病患者甲状腺肿？

推荐意见 9：对于 Graves 病患者, 常规 ATD 治疗基础上联合中药治疗尤其是局部贴敷中药软膏, 可以缩小甲状腺体积, 改善甲状腺肿 (C 级证据, 弱推荐)。

证据描述：一项 RCT，纳入了 66 例肝火亢盛型弥漫性毒性甲状腺肿患者，随机分为对照组（单纯采用 MMI 治疗）、治疗组（MMI 治疗联合消癭肿止痛软膏局部贴敷），以甲状腺体积作为主要观察指标。治疗 6 个月后发现，对照组和治疗组治疗后 GD 患者甲状腺体积显著缩小（ $P < 0.01$ ），且治疗组甲状腺体积更小（ $P < 0.01$ ）^[23]。

在其他多项 RCT 或观察性研究中，甲状腺肿作为中医药治疗 Graves 病的次要观察指标，均发现甲状腺肿有所改善。一项 RCT 纳入了 60 例 Graves 病患者，随机分为对照组（MMI 治疗）和治疗组，后者在对照组基础上予以中药丹栀逍遥散合小柴胡汤加减治疗，1 剂/天，3 次/天，饭后服，3 月后甲状腺肿症状较对照组显著改善^[24]。

临床问题：中药能否治疗 Graves 病患者 ATD 引起的白细胞减少？

推荐意见 10：对于合并白细胞减少或因 ATD 治疗引起白细胞减少的 Graves 病患者，可在常规治疗基础上联合中药治疗，如地榆升白片，十全升白方，可有效升高白细胞、中性粒细胞数量（B 级证据，强推荐）。

证据描述：一项观察性研究，纳入 32 例服用 ATD 后出现白细胞减少的 Graves 病患者，在继续服用 ATD 的基础上联合地榆升白片治疗 4 周，使白细胞恢复正常的有效率为 96.9%^[25]。地榆系蔷薇科植物，作为止血药在古籍中早有记载。地榆升白片为其提取物，其凉血止血之功已得到证实，特别是现代药理研究，地榆升白片可以刺激骨髓造血，改善骨髓象，还可以促进骨髓微循环，改善造血微环境，升高白细胞作用确切。该临床观察也进一步证实了这一作用。在治疗过程中，患者的依从性好，未发现该药有明显不良反应，可与 ATD 同时应用。

一项纳入 39 例 Graves 病患者合并白细胞减少症的 RCT，在不停用 ATD 的同时，治疗组加用中药十全升白汤（生晒参 9g、黄芪 10g、当归 10g、川芎 10g、生地黄 10g、肉桂 6g、苦参 10g、虎杖 10g、仙鹤草 10g、淫羊藿 10g），对照组加用利血生片^[26]。治疗 28 天后，治疗组有效率 90.0%，对照组为 47.4%。该研究支持十全升白汤用于治疗甲亢患者服用 ATD 导致的白细胞减少症。

临床问题：中药能否治疗 Graves 病患者 ATD 引起的肝功能损伤？

推荐意见 11：对于出现 ATD 治疗引起肝功能损伤的 Graves 病患者，可在常规治疗基础上联合中药治疗，如益肝愈癭汤、清肝养阴方、清肝泻火方，有助于改善肝功能（B 级证据，强推荐）。

证据描述：一项 Meta 分析纳入 12 项研究，分析中药治疗甲亢合并肝损的疗效。发现中药（益肝愈癭汤、清肝养阴方、清肝泻火方等）对于患者甲亢指标、肝功能及中医证候改善优于单纯 ATD 治疗，且不良反应发生率也较 ATD 组减少，进而证实了中药治疗甲亢合并肝损害疗效的有效性及安全性^[27]。但该 Meta 分析纳入所有研究均未采用盲法，未说明随机化隐藏、盲法及退出和失访情况，仅 4 项研究描述了随机分配方法，所有文献 Jadad 评分均在 3 分以下，属于低质量研究，且各研究样本含量较小，疗效判定标准尚不统一，加之 Meta 分析自身也存在一定的不足，所以结果存在一定的偏倚风险。因此，未来有必要建立大样本、多中心、随机双盲的临床试验，借助更优化的统计学模型，进一步证实中药治疗 Graves 病甲亢合并肝损害疗效。

临床问题：富碘中药能否用于治疗 Graves 病？

富碘中药主要指海藻、昆布、海带等，组方多以上述富碘中药配伍夏枯草、生地黄、玄参、浙贝母、半夏、陈皮等，以达滋阴降火、化痰散结之功。目前多用于以下 Graves 病患者：（1）ATD 不耐受且拒绝 ¹³¹I 或手术治疗的 Graves 病患者；（2）轻中度 Graves 病患者，血清 FT4 和 TRAb 水平小于实验室所能测定的范围上限且患者愿意接受中药治疗；（3）如果富碘中药治疗无效可以配合小剂量的 ATD^[28]。富碘中药治疗 Graves 病患者的剂量为单药 15~30g，疗程一般为 3 个月，治疗过程中 2 周监测 1 次甲状腺功能，根据结果调整用量和疗程。

推荐意见 12：在 ATD 治疗基础上，联合富碘中药治疗可显著提高 Graves 病甲亢治疗的有效率，降低复发率，并减少 ATD 相关的不良反应（B 级证据，强推荐）。

证据描述：一项研究对含富碘中药复方治疗 Graves 病患者甲亢的 RCT 进行

收集与质量评价，结果共纳入 23 项 RCT，受试患者共 1859 例，其中试验组 970 例，对照组 889 例^[29]。结果表明，在常规 ATD 治疗基础上联合含富碘中药复方用于 Graves 病患者甲亢的治疗，可有效提高临床总有效率[OR=3.59, 95%CI(2.68, 4.81), $P<0.00001$]，降低甲状腺功能指标 FT3[SMD=-2.11, 95%CI(-2.98, -1.25), $P<0.00001$]和 FT4 水平[SMD=-2.33, 95%CI (-3.19, -1.48), $P<0.00001$]，提高 TSH 水平[SMD=2.37, 95%CI (1.48, 3.27), $P<0.00001$]，改善中医证候[MD=-5.43, 95%CI(-6.56, -4.30), $P<0.00001$]，降低 Graves 病的复发率[OR=0.20, 95%CI (0.11, 0.35), $P<0.00001$]，降低不良反应发生率[OR=0.23, 95%CI (0.14, 0.36), $P<0.00001$]，白细胞减少[OR=0.43, 95%CI (0.22, 0.83), $P=0.01$]，肝功能异常[OR=0.24, 95%CI (0.09, 0.66), $P=0.006$]。

临床问题：中医药治疗 Graves 眼病的适应证有哪些？

推荐意见 13：中医药治疗 Graves 眼病的适应证包括：（1）作为西医治疗中重度及极重度活动期 Graves 眼病的辅助手段；（2）糖皮质激素及其他传统免疫抑制剂治疗无效或复发的活动期 Graves 眼病；（3）部分非活动期 Graves 眼病；（4）Graves 眼病手术治疗后眼睑、结膜水肿和眼部干涩不适等症状的调理。（共识建议）

临床问题：中医药能否改善中重度活动性 Graves 眼病的眼部症状？

推荐意见 14：针对中重度活动性 Graves 眼病患者，雷公藤多苷（B 级证据，强推荐）、丹栀逍遥散（C 级证据，弱推荐）可改善眼部症状。

证据描述：一项单中心 RCT 对比了 45 例采用雷公藤多苷、30 例使用泼尼松口服的 Graves 眼病患者，均观察 12 周，结果表明，雷公藤多苷组的眼病好转率 64.4%，与糖皮质激素治疗组眼病好转率 50%相当，雷公藤多苷对眼球突出、复视等亦有较好疗效，且其不良反应少于糖皮质激素（11.1% VS. 20%）^[30]。纳入 19 项 RCT 涉及 1517 例 Graves 眼病患者的荟萃分析显示，雷公藤多苷疗能够改善突眼及一年复发率，而且不良反应发生率较低^[31]。丹栀逍遥散治疗活动性

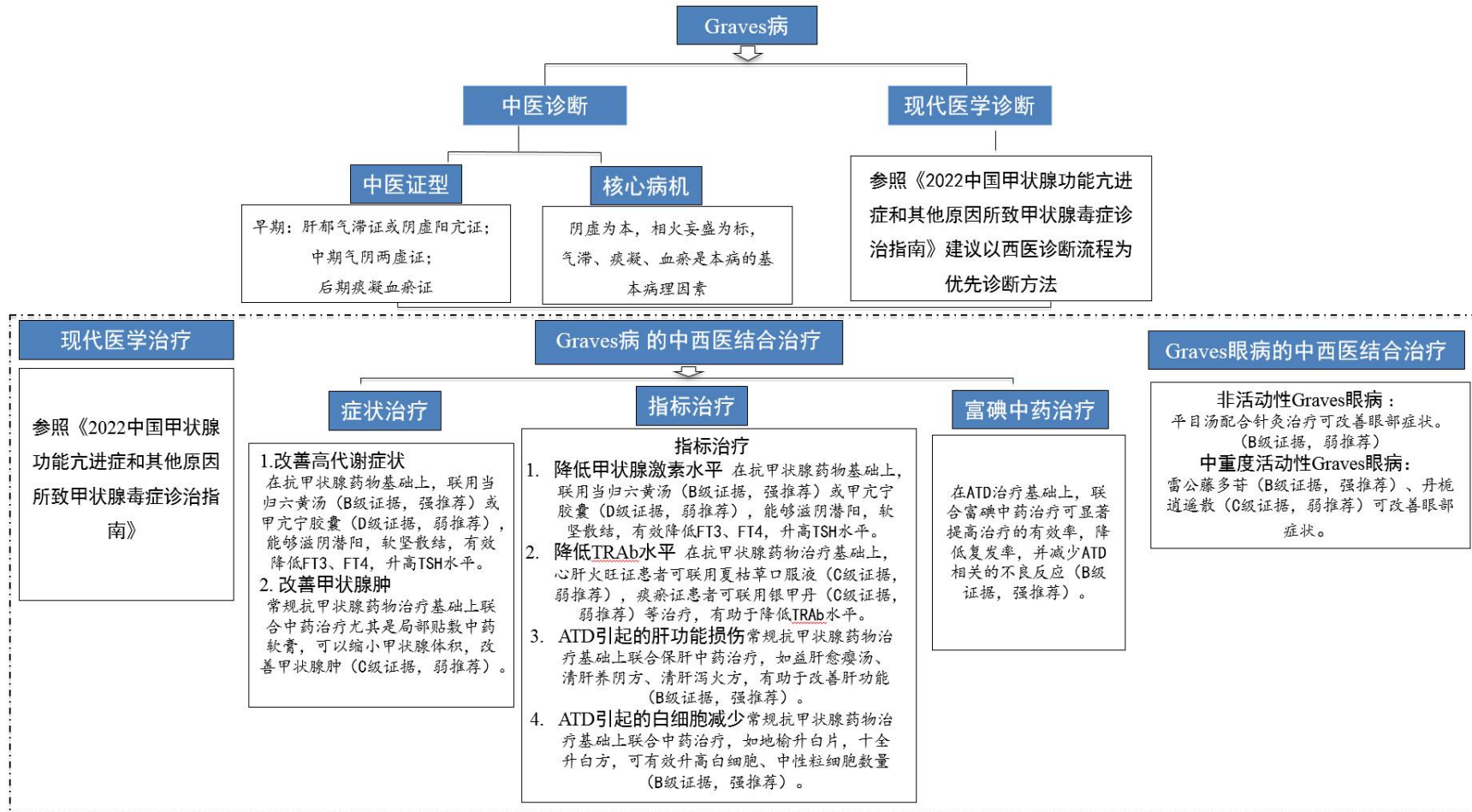
Graves 眼病患者的临床研究证实，与对照组相比，丹栀逍遥散在降低中医证候积分、突眼度及 CAS 评分方面更为显著，其机制可能是通过下调泪腺白介素-6、肿瘤坏死因子等细胞因子表达，调整局部 Th1/Th2 细胞因子平衡实现^[32]。

临床问题：中医药能否改善非活动性 Graves 眼病的眼部症状？

推荐意见 15：针对阳气亏虚、痰瘀阻滞证的非活动性 Graves 眼病患者，平目汤配合针灸治疗可改善眼部症状。（B 级证据，弱推荐）

证据描述：108 例非活动性 Graves 眼病阳气亏虚、痰瘀阻滞证患者随机分为平目汤配合针灸治疗组、平目汤治疗组及针灸治疗组，对三组患者进行 12 周的干预后发现，平目汤配合针灸治疗组在改善突眼度、突眼临床疗效及中医证候疗效方面均优于平目汤治疗组及针灸治疗组，而平目汤治疗组仅在突眼临床疗效及中医证候疗效上较针灸治疗组^[33]。此外，平目汤配合针灸治疗非活动性 Graves 眼病的安全性良好。

6. 诊疗流程



附录 A 指南编制方法

(资料性)

1. 检索策略

1.1 检索数据库

中文数据库: 中国期刊全文数据库(CNKI)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、万方数据库(Wanfang Data)、中国生物医学文献数据库(CBM)。外文数据库: 美国国立医学图书馆(Medline/PubMed)、荷兰医学文摘数据库(Embase)、Cochrane library、美国国立指南库(NGC)、美国临床试验注册平台。

1.2 检索方式

采用主题词结合自由词的方式, 中文检索词包括 Graves 病、Graves 甲亢、甲亢、弥漫性毒性甲状腺肿、中药、中医, 英文检索词包括 Graves' disease, hyperthyroidism, traditional Chinese medicine, Chinese traditional medicine。检索时间跨度为 2022 年 7 月 1 日之前的期刊文献。将检索到的文献导入 NoteExpress 软件, 进行文献管理。

2. 文献筛选

2.1 纳入标准

研究对象 (P): 以 Graves 病或 Graves 眼病为研究对象;

干预措施 (I): 中药 (包括院内制剂、课题自制中药等) 或中医特色疗法单独使用或联合其他治疗;

对照 (C): 西医常规治疗的一种或几种; 含或不含安慰剂, 是否采用盲法或进行分配隐藏不限; (如: 中药对比西药、中药联合西药对比同种西药、中药对比安慰剂、中药联合其他中医治疗对比同种中医治疗、中医特色疗法对比西医基础治疗均不限)

结局指标 (O): 所有结局指标中必须包涵甲状腺功能、临床症状、甲状腺自身抗体水平等;

研究设计 (S): 高质量随机对照试验、系统评价/Meta 分析。

2.2 排除标准

2.2.1 单纯动物试验, 无人类试验部分的文献;

2.2.2 不以中药为疗效研究对象的文献（如观察组为西药联合中药，对照组为同种中药，无法评价中药在此研究中的疗效）；

2.2.3 来自同一单位、同一时间段、署名为同一作者的实质内容重复的研究和报道，则选择其中一篇作为目标文献。

2.3 资料提取

阅读全文后提取最终纳入文献的相关资料，内容包括：研究作者、发表时间、出版期刊、研究设计、研究对象、样本量、随机化方法、盲法、治疗和对照措施、试验周期、用药剂量、给药途径、结局评价指标、安全性评价指标。

3. 纳入文献的方法学质量评价

使用《Cochrane 干预措施系统评价手册 5.1.0 版》偏倚风险评价工具（risk of bias, ROB）对 RCT 进行方法学质量评价。在临床试验中，偏倚可分为随机序列的产生、分配隐藏、研究者与受试者盲法、结局评价者盲法、不完整结局数据、选择性报告研究结果及其他偏倚共 7 项。针对每个条目做出“低风险”“高风险”“风险不确定”的判断。“低风险”表示偏倚风险较低，文献可信度较高，“高风险”表示文献数据可能有较大的偏倚可能，“风险不确定”表示文献中缺少足够的信息以对相应条目做出明确的判断，代表中度偏倚风险。偏倚风险评估由 2 名研究员独立完成，如遇分歧，则通过第 3 位研究者协助解决。

4. 证据体质量评价与推荐标准

本指南证据分级标准与升降级标准参考刘建平教授关于传统医学证据体的构成及证据分级的建议，见附录 B。

5. 推荐意见形成

推荐意见由起草组初步起草后经过专家投票决定推荐强度，推荐强度参考 GRADE 证据推荐强度，见附录 B。

6. 制定过程

通过起草组专家论证后制定初稿，并在全国从事中医 Graves 病相关临床工作 10 年以上且具有高级职称的专家中进行专家问卷。结合问卷调查，专家访谈和专家论证会讨论，形成明确的指南问题，就指南的制修订的方法、合理性和用于实践可行性等方面进行判断、评分，对指南初稿等材料进行评价，提出所属学科专家评估小组评价意见。指南工作组根据评估小组评价意见进一步修改撰写指

南，并组织专家会议投票形成推荐意见，完成指南的质量评价和适应性评价。完善指南内容后形成征求意见稿，通过邮件的形式发放给相关领域专家进行征求意见，进一步修改完善指南和完成编制说明。将修订后的指南送至同行专家（指南制定小组以外的独立成员，包括临床领域和方法学方面的专家）进行进一步评审，最后根据评审意见修改完成指南编制。

附录 B 证据分级方法

（资料性）

本指南证据等级评价采用 GRADE（Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation）推荐分级的评估，制定与评价系统性，以及推荐意见。

GRADE 证据质量分级及定义

质量等级	评价方法	研究类型
高质量	非常确信观察值接近真实值	RCT，质量升高二级的观察性研究
中等质量	对效应估计值有中等程度的信心，真实值可能接近观察值，但仍存在二者大不相同的可能性	质量降低一级的 RCT，质量升高一级的观察性研究
低质量	对效应估计值的确信程度有限；真实值可能与估计值大不相同	质量降低二级的 RCT，观察性研究
极低质量	对效应估计值几乎没有信息；真实值很可能与估计值大不相同	质量降低三级的 RCT，质量降低一级的观察性研究，系列病例观察，个案报道

表 2 影响证据质量的因素及升降级标准

因素	解释	标准
可能降低随机对照试验证据质量的因素及其解释		降级标准
偏倚风险	未正确随机分组；未进行分配方案的隐藏；未实施盲法；研究对象失访过多，未进行意向性分析；选择性报告结果；发现有疗效后研究提前终止	
不一致性	如不同研究存在大相径庭的结果，又没有合理的解释。差异可能源于人群、干预措施或结局指标的不同。	五个因素中任意一个因素，可根据其存在问题的严重程度，将证

间接性	一是比较两种干预措施的疗效时,没有“头对头”直接比较的随机对照试验,通过每种干预与安慰剂比较的多个随机对照试验的简介比较;二是研究中的人群、干预措施、对照措施、预期结局(PICO)与实际应用时的PICO特征存在重要差异。	据质量降1级(严重)或2级(非常严重)。证据质量最多可被降低为极低,但注意不应重复降级。
不精确性	研究纳入的患者和观察到的时间相对较少而导致可信区间较宽。	
发表偏倚	如很多研究(通常小的、阴性结果的研究)未能公开发表,未纳入这些研究时,证据质量也会减弱。极端情况是当公开的证据仅局限于少数实验,而这些试验均由企业赞助,此时发表偏倚存在的可能性很大。	
可能提高随机对照试验证据质量的因素及其解释		升级标准
效应值很大	当方法学严谨的观察性研究显示联系显著或非常显著且结果高度一致时,可提高其证据级别。	三个因素中任意一个,根据其大小或强度,将证据质量升1级(如相对危险度大于2)或2级(如相对危险度大于5)。
有剂量-效应关系	当干预的剂量与产生的效应大小之间有明显关联时,即存在剂量-效应关系时,可提高其证据级别。	证据质量最高可升级到高证据质量(A级)
负偏倚	当影响观察性研究的偏倚不是夸大,而可能是低估效果时,可提高其证据级别。	

表3 GRADE 推荐意见强度及说明

推荐意见	说明
支持使用某项干预措施的强推荐	证据显示干预措施明显利大于弊,推荐使用。
支持使用某项干预措施的弱推荐	干预措施可能利大于弊,建议使用
无明确推荐	利弊不确定或无论高低质量的证据均显示利弊相当
反对使用某项干预措施的弱推荐	干预措施可能弊大于利或利弊关系不明确,建议不使用
反对使用某项干预措施的强推荐	干预措施明显弊大于利,推荐不使用

附录 C 证据综合报告

(资料性)

临床问题	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
Graves 病的核心病机是什么?				
研究类型及数量				
效应值及可信区间				
证据登记				
是否升级或降级				
省级或降级因素				
结论				

临床问题	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
Graves 病的主要中医证型是什么?				
研究类型及数量				
效应值及可信区间				
证据登记				
是否升级或降级				
省级或降级因素				
结论				

临床问题	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
Graves 眼病的核心病机是什么?				
研究类型及数量				
效应值及可信区间				
证据登记				
是否升级或降级				
省级或降级因素				
结论				

临床问题	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
Graves 眼病的主要中医证型是什么?				
研究类型及数量				
效应值及可信区间				
证据登记				

是否升级或降级	
省级或降级因素	
结论	

临床问题	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
中西医结合治疗能否进一步改善 Graves 病患者的甲亢高代谢症状?				
研究类型及数量				
效应值及可信区间				
证据登记				
是否升级或降级				
省级或降级因素				
结论				

临床问题	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
中西医结合治疗能否降低 Graves 病患者的甲状腺激素水平?				
研究类型及数量				
效应值及可信区间				
证据登记				
是否升级或降级				
省级或降级因素				
结论				

临床问题	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
中药治疗能否降低 Graves 病患者的 TRAb 水平?				
研究类型及数量				
效应值及可信区间				
证据登记				
是否升级或降级				
省级或降级因素				
结论				

临床问题	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
中西医结合治疗或中药治疗能否改善 Graves 病患者甲状腺				

肿?				
研究类型及数量				
效应值及可信区间				
证据登记				
是否升级或降级				
省级或降级因素				
结论				

临床问题	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
中药能否治疗 Graves 病患者 ATD 引起的白细胞减少?				
研究类型及数量				
效应值及可信区间				
证据登记				
是否升级或降级				
省级或降级因素				
结论				

临床问题	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
中药能否治疗 Graves 病患者 ATD 引起的肝功能损伤?				
研究类型及数量				
效应值及可信区间				
证据登记				
是否升级或降级				
省级或降级因素				
结论				

临床问题	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
富碘中药能否用于治疗 Graves 病?				
研究类型及数量				
效应值及可信区间				
证据登记				
是否升级或降级				
省级或降级因素				
结论				

临床问题	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)

中医药治疗 Graves 眼病的适应证有哪些？				
研究类型及数量				
效应值及可信区间				
证据登记				
是否升级或降级				
省级或降级因素				
结论				

临床问题	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
中医药能否改善中重度活动性 Graves 眼病的眼部症状？				
研究类型及数量				
效应值及可信区间				
证据登记				
是否升级或降级				
省级或降级因素				
结论				

临床问题	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
中医药能否改善非活动性 Graves 眼病的眼部症状？				
研究类型及数量				
效应值及可信区间				
证据登记				
是否升级或降级				
省级或降级因素				
结论				

附录 D 英文缩略词

缩略词	英文全称	中文全称
ATD	Antithyroid drugs	抗甲状腺药物
FT4	Free thyroxine	游离甲状腺激素
FT3	Free triiodothyronine	游离三碘甲状腺原氨酸

GD	Graves' disease	格雷夫斯病
MMI	Methimazole	甲巯咪唑
PTU	Propylthiouracil	丙硫氧嘧啶
TSH	Thyroid stimulating hormone/ Thyrotrophin	促甲状腺激素
TRAb	Thyrotrophin receptor antibody	促甲状腺激素受体抗体

参考文献

- [1] Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillantos Pa F, et al. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(3):923-931.
- [2] Li YZ, Teng D, Ba JM, et al. Efficacy and safety of long-term universal salt iodization on thyroid disorders: epidemiological evidence from 31 provinces of mainland China[J]. *Thyroid*, 2020, 30(4):568-579.
- [3] Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(5):301-316.
- [4] Bartalena L, Burch HB, Burman KD, et al. A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease[J]. *Clin Endocrinol*, 2016, 84(1):115-120.
- [5] Davies TF, Andersen S, Latif R, et al. Graves' disease[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1):52.
- [6] Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis[J]. *Thyroid*, 2016, 26(10):1343-1421.
- [7] Sjolin G, Holmberg M, Torring O, et al. The long-term outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism[J]. *Thyroid*, 2019, 29(11):1545-1557.
- [8] Yu W, Wu N, Li L, et al. Side effects of PTU and MMI in the treatment of hyperthyroidism: a systematic review and meta-analysis[J]. *Endocr Pract*, 2020,

- 26(2):207-217.
- [9] 张晋红, 符文明. 中西医结合治疗甲状腺功能亢进症近期疗效及远期复发率观察[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31:2825-2827.
- [10] 孙科, 高天舒. 甲状腺功能亢进症中医证候学调查[J]. 实用中医内科杂志, 2019, 33(9):1-3.
- [11] 吴艳珂, 祁烁, 李哲, 等. 基于现代文献的甲状腺功能亢进症的中医证型及证素分布规律研究[J]. 中国医药科学, 2022, 12(18):30-34, 114.
- [12] 倪青. 甲状腺功能亢进症中西医结合诊疗思路与方法[J]. 中国临床医生杂志, 2015, 43(6):1-3.
- [13] 贾思锋, 杨哲昀, 李会敏, 等. 甲状腺相关眼病患者中医证型证素及用药特点文献研究[J]. 中西医结合研究, 2022, 14(5):326-329.
- [14] 李琦, 徐洁, 张齐娟. 近5年中西医结合治疗 Graves 病临床观察的荟萃分析[J]. 河南中医, 2010, 30(07):663-664.
- [15] 范尧夫, 刘克冕, 张会峰, 等. 中西医结合治疗甲状腺机能亢进症的 Meta 分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(21):208-212.
- [16] 李映姗, 张理选. 柴胡疏肝散加减治疗甲状腺功能亢进症临床观察[J]. 内蒙古中医药, 2011, 30(15):55.
- [17] 程煜, 林江涛. 生脉散加减治疗甲状腺功能亢进症临床观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(12):166-168.
- [18] 陈茜, 叶婷, 马丽. 中西医结合治疗 Graves 病临床疗效的 Meta 分析[J]. 新疆中医药, 2016, 34(05):32-37.
- [19] 李静文, 汪栋材, 吴海滨, 等. 当归六黄汤加减联合抗甲状腺药物治疗甲状腺功能亢进症的系统评价与 Meta 分析[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(02):426-436.
- [20] 李鸣镝, 林兰, 刘颖, 等. 中药甲亢宁对甲亢患者甲状腺激素水平影响的动态观察[J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 17(06):680-682.
- [21] 柴立超, 王晶, 魏雁, 等. 夏枯草口服液联合甲巯咪唑治疗 Graves 病心肝火旺证患者的临床疗效观察[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(11):1246-1251.
- [22] 孙心怡, 缪鋈鋈, 葛静. 银甲丹治疗 Graves 病甲亢近期疗效及对远期复发

- 率的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(03):356-359.
- [23] 卢长鸿. 消瘦肿止痛软膏治疗肝火亢盛型毒性弥漫性甲状腺肿的临床疗效观察[D]. 河北北方学院, 2021.
- [24] 李济娜. 抑阳扶阴法论治甲状腺功能亢进症(肝火旺盛证)的临床研究[D]. 成都中医药大学, 2018.
- [25] 张沙尘, 张光. 地榆升白片治疗抗甲状腺药物致白细胞减少 32 例[J]. 中国中医药信息杂志, 2005, 12(2):73-73.
- [26] 陈晓, 徐晓春, 刘克冕. 十全升白方治疗甲状腺机能亢进症合并白细胞减少症的临床观察[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2018, 18(1):162,166.
- [27] 卢园园, 闵晓俊, 陈如泉. 中药治疗甲亢合并肝损害临床疗效的 Meta 分析[J]. 江西中医药, 2018, 49(9):31-34.
- [28] 中国中西医结合学会内分泌学专业委员会. 富碘中药治疗 Graves 病专家共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(06):663-667.
- [29] 董玉娟, 林俊红, 刘宴伟, 等. 含富碘中药复方治疗甲亢有效性与安全性的 Meta 分析[J]. 江西中医药, 2021, 52(04):37-42.
- [30] 崔焕焕, 叶小珍, 李艳玲, 等. 霉酚酸酯等免疫抑制剂治疗甲状腺相关眼病的临床疗效观察[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(24):11197-11200.
- [31] Liu X, Gao C, Liu X, et al. Efficacy and safety of tripterygium glycosides for Graves ophthalmopathy: A systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(50):e18242.
- [32] 范艳飞, 岳靓, 邓爱民, 等. 丹栀逍遥散对活动期甲状腺相关眼病患者的疗效及泪液 Th1/Th2 细胞因子的干预调节作用[J]. 中国实用医药, 2020, 15(11):1-4.
- [33] 李红艳, 郑鹏飞, 闵婕, 等. 平日汤配合针灸治疗阳气亏虚、痰瘀阻滞型非活动期甲状腺相关眼病的疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(6):3595-3599.