

清热活血法与养阴生津法治疗干燥综合征的比较研究

魏强华* 傅红卫* 金毓莉* 杨虎天*

摘要 目的:观察干燥综合征中医证候特点,比较清热活血法与养阴生津法的临床疗效。方法:79 例患者分成清热活血组 38 例、养阴生津组 22 例、西药组 19 例,疗程为 3 个月,比较各组治疗前后患者的症状和实验室指标改善情况。结果:79 例患者中阴虚证 75 例(94.9%)、血瘀证 55 例(69.6%)、热毒证 41 例(51.8%);清热活血组、养阴生津组和西药组的临床总有效率分别为 81.5%、68.1%和 78.9%,3 组间差异无显著性($P>0.05$);清热活血组治疗后口干和眼干积分显著减少($P<0.01$),而西药组对口干、眼干症状改善不明显。结论:中药与西药治疗综合疗效相当,但清热活血中药能够显著改善口干、眼干等症状。

主题词 干燥综合征/中医药疗法 @清热活血 滋阴生津

Comparative Study on the Method of Clearing Away Heat and Activating Blood Circulation and the Method of Nourishing Yin and Promoting the Production of Body Fluid in Treatment of Sjogren Syndrome

Wei Qianghua, Fu Hongwei, Jin Yuli, et al.

(The First People's Hospital Affiliated to Shanghai Communication University, Shanghai 200080)

Objective: To observe characteristics of TCM syndromes of sjogren syndrome and to compare clinical therapeutic effects of the method of clearing away heat and activating blood circulation and the method of nourishing Yin and promoting the production of body fluid on sjogren syndrome. **Methods:** 79 cases were divided into a group of clearing away heat and activating blood circulation ($n=38$), a group of nourishing Yin and promoting the production of body fluid ($n=22$) and a western medicine group ($n=19$). They were treated for 3 months. Their symptoms, signs and laboratory indexes before and after treatment were compared. **Results:** Out of the 79 cases, 75 cases were yin-deficiency syndrome(94.9%), 55 cases blood stasis(69.6%), 41 cases toxic heat syndrome(51.8%); The clinically total effective rate was 81.5%, 68.1% and 78.9% in the group of clearing away heat and activating blood circulation, the group of nourishing Yin and promoting the production of body liquid, and the western medicine group respectively, with no significant difference among the 3 groups($P>0.05$). The cumulative scores for dry mouth and dry eyes significantly reduced in the group of clearing away heat and activating blood circulation, but dry mouth and dry eyes in the western medicine group did not significantly improve. **Conclusion:** Chinese drug and the western medicine have similar therapeutic effect, but Chinese drug for clearing away heat and activating blood circulation can significantly improve dry mouth and dry eyes. **Key Words** Sjogren syndrome/TCM therapy; @Clearing away heat and activating blood circulation; Nourishing Yin and promoting the production of body fluid

干燥综合征是一种以口、眼干燥为主要表现,以外分泌腺为主要侵犯器官的自身免疫疾病。本病的治疗缺乏有效的手段,多以饮水、人工泪液等局部替代治疗为主。西药对口、眼干燥症状的改善并不明显,而且对没有明显内脏损害的患者是否需要长期应用糖皮质激素和免疫抑制剂还有争议。我们从 1999 年起进行中药治疗干燥综合征的前瞻性研究,比较中医清热活血法和养阴生津法对本病的疗效,现报告如下。

1 临床资料

1.1 病例选择标准:(1) 所有患者均来自上海交通大学附属第一人民医院风湿专科门诊和病房,符合 1992 年欧洲干燥综合征诊断标准^[1];(2) 除外合并严重内脏损害者,强的松维持剂量 $\leq 15\text{mg}/\text{日}$,可以合并应用甲氨喋呤或氯喹;(3) 入选中药组患者,糖皮质激素和免疫抑制剂须应用两个月以上,入选后逐渐减量或停用。

1.2 一般资料:在完成观察的 79 例患者中,清热活血组 38 例,其中女性 35 例,男性 3 例,平均年龄(51.7 ± 7.9)岁,平均病程(5.0 ± 5.1)年,原发性干燥综合征 32 例,继发性干燥综合征 6 例;养阴生津组 22 例,全部为女性,平均年龄(50.6 ± 9.1)岁,平均病程(5.3 ± 4.5)年,原发性干燥综合征 19 例,继发性干燥综合征 3 例;西药组 19 例,女性 17 例,男性 2 例,平均年龄(51.4 ± 8.4)岁,平均病程(5.1 ± 5.2)年,原发性干燥综合征 17 例,继发性干燥综合征 2 例。除西药组外,清热活血组和养阴生津组分别有 11 例、7 例入选时仍在服用小剂量强的松和免疫抑制剂。各组一般资料经统计学处理差异无显著性($P>0.05$),具有可比性。

2 治疗及观察方法

2.1 分组和治疗方法:所有患者采用随机数字表法按 2:1:1 随机分成清热活血组、养阴生津组和西药组。清热活血组方药由忍冬藤 30g,黄芩 10g,牡丹皮 10g,丹参 30g,川芎 10g,赤芍 10g,生地 15g,玄参 15g,麦冬 15g,石斛 15g,甘草 10g 等组成,养阴生津组方药由生地 30g,南沙参 15g,石斛 15g,玄参 15g,

基金项目:上海市卫生局青年科研基金(004Y14)

* 上海交通大学附属第一人民医院中医科,上海市武进路 85

号(200080)

收稿日期:2005-04-20;修回日期:2005-09-05

知母 10g 等组成。中药水煎两次共 400ml,每日两次温服。西药组服用强的松(上海信谊制药有限公司),剂量≤15mg/日;甲氨喋呤(上海信谊制药有限公司)7.5mg/周,或氯喹(上海天平制药厂)0.25g/日。观察疗程为 3~4 个月。

2.2 观察指标及方法:中医证型,临床症状(口干、眼干积分),干眼症检查(滤纸试验、眼膜破裂时间、角膜染色计点),血沉,免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM,药物副作用等。口干积分标准:3 分:严重口干,频繁饮水,不能进干食,伴口腔溃疡;2 分:口干明显,经常饮水,能进少量干食;1 分:轻度口干,可以不经常饮水,能进干食;0 分:无口干症状。眼干积分标准:3 分:眼干涩难忍,频繁点人工泪液;2 分:眼干涩明显,经常点人工泪液;1 分:轻度眼干或有异物感,可以不点人工泪液;0 分:无眼干症状。

2.3 统计学方法:应用 SPSS 10.0 统计软件进行分析,综合疗效比较采用卡方检验,计数资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用配对 t 检验和方差分析。

3 治疗结果

3.1 综合疗效判断标准:显效:临床症状积分改善 50%,干眼症检查和实验室检查明显改善。有效:临床症状积分改善 30%以上或干眼症检查和实验室检查有改善。无效:临床症状、干眼症检查和实验室检查均无改善。

3.2 3 组综合疗效比较:清热活血组显效 10 例,有效 21 例,无效 7 例,总有效率 81.5%;养阴生津组显效 3 例,有效 12 例,无效 7 例,总有效率 68.1%;西药组显效 6 例,有效 9 例,无效 4 例,总有效率 78.9%。经统计学处理,3 组总有效率差异无显著性($P>0.05$)。

3.3 3 组治疗前后症状积分比较:表 1 示,与治疗前

比较,治疗后口干积分清热活血组和养阴生津组均有显著改善($P<0.05$ 或 $P<0.01$),而眼干积分仅清热活血组有改善($P<0.01$)。3 组间比较差异无显著性($P>0.05$)。

3.4 3 组治疗前后实验室指标比较:表 2 示,治疗后清热活血组和西药组血沉及 IgG 均有明显下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$),而养阴生津组变化不明显。3 组间比较差异无显著性($P>0.05$)。

3.5 副作用:中药治疗组除有几例发生腹泻外,没有其他副作用。西药组有 2 例观察到白细胞计数低于正常,用升白细胞药后恢复正常。

4 讨论

由于阴虚在干燥综合征中医辨证分型中处于主导地位,长期以来养阴生津法一直是中医治疗本病的主要原则。随着中西医的不断结合应用,人们逐渐认识到干燥综合征在病理上主要表现为外分泌腺及导管的炎症,造成津液摄取排泄的障碍,同时伴有显著的体液免疫功能亢进,从而导致高球蛋白血症、高黏滞血症等血瘀征象。因此,干燥综合征的中医辨证并非单纯的阴虚津亏所能概括,热毒和血瘀在本病病机中的地位应得到重视。从入选患者的辨证结果看,分别有 51.8%和 69.6%的患者有热毒证和血瘀证,证实了上述观点。

基于对干燥综合征中医病机的认识,本研究把中药治疗组分清热活血组和养阴生津组,并与西药组进行比较。结果表明,清热活血组疗效略优于养阴生津组,但没有统计学意义。与西药组比较,清热活血中药对口干、眼干症状的改善较明显,而西药降低血沉、免疫球蛋白的作用更显著。

中药治疗干燥综合征的机制复杂多样。首先,中药同样有免疫抑制作用,与西药的单纯免疫抑制作用相

表 1 3 组治疗前后症状积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	口干		眼干	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
清热活血组	38	2.32±0.73	1.20±0.72**	2.07±0.76	1.05±0.64**
养阴生津组	22	2.35±0.71	1.62±0.73*	2.18±0.75	1.55±0.71
西药组	19	2.24±0.75	1.68±0.69	2.11±0.72	1.67±0.68

与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。下表同

表 2 3 组治疗前后实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	血沉(mm/h)	IgG(g/L)	IgA(g/L)	IgM(g/L)
清热活血组	治疗前	38	56±32	20.57±6.15	3.66±1.91	1.93±1.41
	治疗后	38	42±27*	16.02±4.07*	3.29±1.67	1.62±1.36
养阴生津组	治疗前	22	53±33	19.79±6.38	3.58±1.73	1.97±1.52
	治疗后	22	45±25	17.33±7.10	3.48±1.72	1.75±1.40
西药组	治疗前	19	71±35	20.61±5.92	3.57±1.83	1.84±1.48
	治疗后	19	31±22**	14.38±3.88**	3.11±1.54	1.43±1.21

比, 中药更多地表现为双向调节性, 所以作用温和、起效较慢, 且没有明显的毒副作用。清热活血方中的忍冬藤、牡丹皮、黄芩、生地黄等均有免疫抑制作用, 忍冬藤、生地黄能抑制体液免疫功能^[2], 可以治疗干燥综合征的高球蛋白血症。此外, 干燥综合征大多存在血液的高黏滞性^[3], 而清热活血养阴中药能降低血液的黏滞性^[4], 从而改善腺体的血供, 促进腺体分泌。

本研究表明, 在目前干燥综合征缺少有效治疗方法的情况下, 应用中药是一个很好的选择。与西药相比, 中药除具有良好的安全性外, 在疗效方面最突出的

优势是对口干、眼干症状的明显改善。中医清热活血法治疗干燥综合征的疗效肯定, 扩展了中医治疗本病的思路, 值得进一步深入研究。

参考文献

- 1 蒋明, David Yu, 林孝义, 等. 中华风湿病学. 北京: 华夏出版社, 2004; 850.
- 2 沈丕安. 现代中医免疫病学. 北京: 人民卫生出版社, 2003; 85~148.
- 3 周敏, 李秉琦, 黄雨梅, 等. 干燥综合征的血液流变学变化. 华西口腔医学杂志, 1994, 12(11): 272~273.
- 4 董振华, 郝炜新, 刘晋河, 等. 60 例干燥综合征患者血液流变学检测及养阴生津中药治疗效果观察. 中国中西医结合杂志, 1998, 18(3): 155.

脑心通对实验性动脉硬化兔血管 MMP-3 基因的影响

杨彩云¹ 任副玲¹ 李师国¹ 刘忠志² 于永慧² 刘颖²
王晓丽² 卓晶明² 张谨² 许晓群³ 董波² 汪翼²

目前认为, 基质金属蛋白酶(MMP)与动脉粥样硬化(AS)斑块的不稳定性及急性冠脉综合征的发生密切相关。有关中药对 MMP 研究的报道较少。近年来的研究发现, 脑心通药物能够缓解冠心病心绞痛的症状, 并有保护内皮细胞及抗 AS 作用。为了探讨脑心通对 MMP-3 的影响, 我们应用高脂饮食建立了兔动脉粥样硬化模型, 观察 MMP-3 基因的表达, 报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料: 新西兰大白兔购自山东省农科院。Taq DNA 聚合酶为立陶宛 MBI 公司产品; PCR Marker 购自华美公司。PTC-150 型 PCR 扩增仪为美国 MJ Research 公司产品; 1D Image Analysis Software 为美国 Kodak 公司产品。

1.2 方法: 24 只新西兰大白兔按常规饲料喂养 1 周, 随机分为高脂组、脑心通组与正常对照组, 每组 8 只。对照组饲以常规颗粒饲料; 高脂组饲以高胆固醇饲料(1%胆固醇+5%猪油的颗粒饲料); 脑心通组饲以高胆固醇饲料加脑心通(0.5g·kg·d), 共喂养 4 个月。(1) 血管切片的 HE 染色方法: 动物喂养 4 个月取胸主动脉, 用 4%的多聚甲醛中固定, 石蜡切片经常规脱蜡和水化后, 将切片置于苏木素液中 2~3 分钟, 然后用清水冲洗 30 分钟, 加伊红乙醇液中 1~2 分钟, 然后用 95%的酒精脱水 10 分钟、100%的酒精脱水 10 分钟, 二甲苯透明、中性树脂胶封片。(2) RT-PCR 检测血管 MMP-3 mRNA 表达: 采用异硫氰酸胍(GIT)-氯仿一步法提取主动脉组织内总 RNA。逆转录反应(RT)合成 cDNA。RT: 反应总体积为 20 μl, RNA 1 μg, M-MLV 1 μl, 逆转录反应体系 7 μl, 下游引物 1 μl, 去 Rnase 水补至 20 μl, 快速离心混匀; 37℃ 1 小时、95℃ 10 分钟灭活 M-MLV; 快速离心使蒸汽沉于管底。引物由上海生工公司合成。MMP-3 的引物: Sense, 5'-GCC AAG AGA TGC TGT TGA TG-3'; Anti-sense 5'-AGG TCT GTG AAG GCG TTG TA-3'; 扩增片

段: 363bp; GAPDH 上游引物序列: 5'-GAGCTGAACGGGAACTCAC-3' 下游: 5'-GGTCTGGGATGGAACTGTG-3', PCR 产物 476bp。PCR 反应体系: 反应体系中加入上游引物 1 μl、10×buffer 10 μl, MgCl (25mM) 8 μl, 4×dNTP 1 μl, 超纯水 58 μl, 快速离心混匀; 95℃ 5 分钟, 冰浴冷却, 然后快速离心使蒸汽沉于管底, 加 Taq DNA 聚合酶(立陶宛 MBI 公司) 2 μl (IU/μl), 快速离心混匀, 加入 60 μl 液体石蜡。PCR 反应条件为: 预变性 94℃ 5 分钟, 变性 94℃ 30s, 退火 65℃ 45s, 延伸 72℃ 1 分钟, 循环 34 轮。然后 72℃ 延伸 10 分钟, 4℃ 吸收 PCR 产物在 1.5% 琼脂糖凝胶中电泳, 紫外灯下拍照用图像分析处理系统检测光密度值。(3) 实验数据以均数加减标准差($\bar{x} \pm s$)表示。应用 SAS 软件进行分析, 多组间的均数比较用方差分析; 两组间的均数比较用 *t* 检验。

2 结果

2.1 高脂组、脑心通组与常规组血管病理形态学的变化: 高脂组的动脉内膜明显增厚, 光镜下观察可见到大量泡沫细胞, 而脑心通组动脉 AS 程度较高脂组减轻, 有散在的泡沫细胞存在。常规组血管病理形态学显示内膜, 中膜及外膜完整。

2.2 高脂组、脑心通组与常规组 AS 组织 MMP-3 的 mRNA 的变化: RT-PCR 的结果显示, 对照组主动脉无 MMP-3 的 mRNA 的表达, 单纯高脂组 MMP-3/GAPDH 光密度之比(1.07±0.09)光密度之比明显高于脑心通组(0.61±0.06)的水平。

3 讨论

本研究发现单纯 AS 组 MMP-3/GAPDH 光密度之比明显高于脑心通组 MMP-3/GAPDH 光密度之比的水平, 表明脑心通抑制了 MMP-3 基因的表达。脑心通是由黄芪、水蛭、地龙、全蝎、当归、川芎、丹参、赤芍、红花、桂枝、牛膝等成分组成, 脑心通组方内含有水蛭(具有类肝素作用); 川芎, 丹参等有活血化瘀作用, 故脑心通组方具有降脂保护内皮及抗凝作用; 本研究表明, 脑心通抑制了 MMP-3 基因的表达, 表明脑心通可能对 AS 斑块的稳定性起到积极的影响。

1 山东省济南市历下区人民医院内科, 济南市泉城路 12 号 (250011)

2 山东省立医院

3 山东省医学科学院肿瘤免疫与基因工程重点实验室

收稿日期: 2005-12-29