

• 临床研究 •

津原汤治疗原发性干燥综合征 74 例临床观察

吕文增 李春先 孙国剑 王玉芳 刘哲慧

(山东省聊城市人民医院中医科, 风湿免疫科, 康复科, 聊城市东昌西路 67 号, 252000)

[摘要] 目的 探讨津原汤治疗原发性干燥综合征(PSS)的临床疗效及其对免疫功能的调节作用。方法 将 124 例 PSS 患者随机分为治疗组(74 例)、对照组(50 例),另选 24 名健康人为健康组,进行对照观察。治疗组给予津原汤治疗,对照组用必嗽平治疗,两组疗程均为 2 个月。两组病例治疗前后检测免疫球蛋白及 T 淋巴细胞亚群,并对临床疗效作对比分析。结果 治疗前两组患者免疫球蛋白均高于健康组,自然杀伤(NK)细胞、CD₄ 比例均低于健康组。治疗后两组 IgG、IgM、IgA 均有不同程度下降,治疗组治疗前后比较差异有显著性意义($P < 0.01$)。两组 NK 细胞、CD₄ 比例均有回升($P < 0.05$)。治疗后 CD₃ 治疗组低于对照组($P < 0.05$)。临床缓解率治疗组为 68.92%,对照组为 26.00%;总有效率治疗组为 97.30%,对照组 72.00%,两组总有效率、临床缓解率比较差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 津原汤治疗 PSS 临床疗效显著,具有调节免疫作用。

[关键词] 原发性干燥综合征;津原汤;清热利湿;宣畅气机;免疫

Clinical Research on Jinyuan Decoction for 74 Cases of Primary Sjogren's Syndrome

LV Wen-zeng, LI Chun-xian, SUN Guo-jian, et al.

(Shandong Liaocheng People's Hospital, Liaocheng 252000)

ABSTRACT **Objective** To study the therapeutic effect and the immune regulation of Jinyuan Decoction (Decoction for dissolving damp and clearing heat to distribute body fluid) for primary Sjogren's syndrome (PSS). **Methods** Totally 124 PSS patients were divided into treatment group (74 cases) and control group (50 cases) randomly, and 24 healthy subjects enrolled as the healthy control group. The treatment group was treated with Jinyuan Decoction, and the control group treated with bromhexine. The course of treatment was two months. The immunoglobulin and T lymphocyte subgroup of two groups were detected before and after treatment for therapeutic effect comparison. **Results** Before treatment, the immunoglobulin of two groups was higher but the natural killing (NK) cell and CD₄ ratio lower than those of the healthy control group. After treatment, IgG, IgM and IgA of two groups were decreased to a different degree. The difference before and after treatment was significant in the treatment group ($P < 0.01$). Both NK cell and CD₄ ratio of two groups ascended ($P < 0.05$). CD₃ of the treatment group was lower than that of the control group after treatment ($P < 0.05$). The clinical relieve rate of treatment group was 68.92% and the control group 26%. The total effective rate was 97.3% in the treatment group and 72% in the control group. The comparison was significant ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** The effect of Jinyuan Decoction is remarkable for PSS.

Key Words Sjogren's Syndrome, primary; Jinyuan Decoction; Clear heat and dissolve damp; Smooth qi activities; Immunity

原发性干燥综合征(Primary Sjogren's syndrome, PSS)是一种原因未明以侵犯外分泌腺体为主的慢性自身免疫性疾病,是最常见的结缔组织病之一,流行病学调查^[1]表明,我国 PSS 发病率为 0.3%~0.7%,老年人群为 3%~4%。目前仍属难治性疾病,尚无治愈的方法,主要以改善症状为主。近年来我们应用清热利湿、宣畅气机的中药津原汤治疗本病,并观察了其免疫功能调节作用,现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

全部病例符合 2002 年干燥综合征国际分类(诊

断)标准^[2]中原发性干燥综合征的诊断标准:(1)眼部症状至少具备下列 1 条:持续性眼干超过 3 个月;反复出现沙粒感,每日用人工泪液 3 次以上。(2)口腔症状至少具备下列 1 条:持续性口干超过 3 个月;成年后反复或持续腮腺肿大,进干食时需用水送下。(3)眼 Schirmer 试验 $\leq 5\text{mm}/5\text{min}$ 。(4)自然唾液流率 $\leq 1.5\text{ml}/15\text{min}$,或腮腺造影剂排空迟缓,主导管扩张,边缘不整齐,末梢导管呈点状、球状、腔状。(5)唇腺活检:淋巴细胞 ≥ 1 灶(50 个淋巴细胞为 1 灶)。(6)血清抗核抗体(ANA)、类风湿因子(RF)、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体至少 1 项为阳性。

1.2 纳入标准

符合上述诊断标准,并愿意配合本研究并能完成

通讯作者:吕文增, dzs6191@126.com, (0635)8276473

治疗者。

1.3 排除标准

合并严重心、肺、肝、肾等脏器或系统损害者;正在服用激素及免疫抑制剂,或曾经服用激素停药未滿 3 个月者;有服用抗胆碱能类药物史,丙型肝炎病毒感染史者;合并艾滋病(AIDS)、淋巴瘤、结节病(GVH 病)、糖尿病等疾病者。

1.4 一般资料

124 例入选病例来自 2001 年 4 月~2005 年 6 月聊城市人民医院风湿免疫科(102 例)、中医科(12 例)、中西医结合科(10 例)门诊与住院的 PSS 患者,按随机数字表法分为两组,治疗组 74 例,对照组 50 例。治疗组:男 10 例,女 64 例;年龄 22~66 岁,平均(43.22±9.38)岁;病程 0.7~19 年,平均(5.90±5.31)年;对照组:男 6 例,女 44 例;年龄 24~64 岁,平均(44.16±8.41)岁,病程 0.8~20 年,平均(5.86±4.73)年;两组患者性别、年龄、病程比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。另选 24 名健康体检者作为健康组,其中男 6 名,女 18 名;年龄 23~65 岁,平均(45.17±8.00)岁。

2 治疗及观察方法

2.1 治疗方法

治疗组用津原汤(组成:栀子 10g,藿香 12g,炒杏仁 6g,白豆蔻 12g,薏苡仁 30g,厚朴 10g,通草 6g,姜半夏 10g,滑石 30g,淡竹叶 6g,茯苓 30g)。由本院煎药室专职人员将上药混合后煎煮取汁 200ml,高压灭菌后,分袋包装,每袋 100ml,每次 1 袋,每日 2 次,于每日早、晚饭后 2 小时(即半空腹状态)温服。对照组用必嗽平(江苏永达药业有限公司生产,批号:20001104)16mg,每日 3 次,口干明显使用人工唾液、眼干明显使用人工泪液,两组服药疗程均为 2 个月。

2.2 观察指标及方法

观察治疗前后口干、眼干等症状改善情况,采用症状积分法判定临床疗效。治疗前后症状综合评分标准和症状量化标准^[3]参照卫生部《中药新药临床研究指导原则》^[4]制定。(1)两目干涩量化标准:无症状计 0 分;眼干灼热而痒,但程度较轻,泪少,偶有瞬目计 1

分;眼干涩不适,灼热而痒但程度较重,有痛感但可忍受,少泪,频繁瞬目计 2 分;眼内异物不适感,干涩灼热痒痛难忍,无泪,频繁瞬目计 3 分。(2)口燥咽干量化标准:无症状计 0 分,津少咽干,有时口角溃疡,唇红而干计 1 分;津少咽干,常有口角轻微溃疡,起皱皮如揭,唇赤而干计 2 分;咽干津燥,反复口角溃疡,起皱如皴裂,唇暗红干裂计 3 分。

两组病例均于服药 2 个月后观察临床疗效及服药前后各项实验室指标:T 淋巴细胞亚群 CD₃、CD₄、CD₈及自然杀伤(NK)细胞活性采用流式细胞仪检测;免疫球蛋白(IgG、IgM、IgA)使用双镜免疫角度分析仪检测。安全性指标:血、尿、大便常规,心、肺、肝、肾功能治疗前后各检查 1 次。

2.3 疗效判定标准

参照《中药新药临床研究指导原则》中制定的干燥综合征疗效判定标准^[4]。临床缓解:症状、体征消失,实验室检测主要指标(包括血沉、ANA、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、免疫球蛋白等)恢复或接近正常,总积分较治疗前减少≥95%;显效:症状、体征基本消失,实验室检查主要指标明显改善,总积分较治疗前减少<95%但≥70%;有效:症状、体征减轻,实验室检查主要指标有所改善,总积分较治疗前减少<70%但≥30%;无效:症状、体征及实验室指标无明显改善,总积分较治疗前减少<30%。

2.4 统计学方法

采用 SPSS10.0 统计软件包统计,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料用 t 检验,数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。

3 结果

3.1 两组临床疗效比较

表 1 示,治疗组总有效率、临床缓解率均优于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

表 1 两组临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	临床缓解	显效	有效	无效	总有效
治疗组	74	51(68.92)	12(16.22)	9(12.16)	2(2.70)	72(97.30)
对照组	50	13(26.00)	11(22.00)	12(24.00)	14(28.00)	36(72.00)

表 2 两组治疗前后 NK 细胞及 T 淋巴细胞亚群变化比较(%, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	NK 细胞	CD ₃	CD ₄	CD ₈
治疗组	治疗前	74	10.38±7.28*	70.48±11.54	22.80±6.24*	30.50±12.37
	治疗后	74	15.17±7.18 [△]	62.44±12.57 [▲]	37.95±6.23 [△]	30.22±7.12
对照组	治疗前	50	10.34±7.46*	70.46±11.58	21.90±6.34*	34.61±14.35
	治疗后	50	16.08±5.54 [△]	69.37±9.34	38.74±7.32 [△]	31.59±8.00
健康组		24	15.92±5.80	63.03±11.08	38.32±5.33	29.73±7.10

与健康组比较,* $P<0.05$;与本组治疗前比较,[△] $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[▲] $P<0.05$

3.2 两组治疗前后 NK 细胞、T 淋巴细胞亚群变化比较

表 2 示,两组患者治疗前 NK 细胞、CD₄ 比例低于健康组 ($P<0.05$),治疗后均有所升高 ($P<0.05$),而治疗后 CD₃ 治疗组低于对照组 ($P<0.05$)。

3.3 两组治疗前后免疫球蛋白变化比较

表 3 示,所有患者治疗前均高于对照组,治疗后两组均有不同程度下降,但治疗组下降尤为明显,与治疗前比较差异显著 ($P<0.01$)。

表 3 两组治疗前后免疫球蛋白变化比较 (g/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	IgG	IgA	IgM
治疗组	治疗前	74	18.80±3.90*	3.16±0.52*	2.41±0.72*
	治疗后	74	8.50±1.52△▲	1.24±0.70△	1.04±0.45△
对照组	治疗前	50	18.82±3.80*	3.20±0.44*	2.28±1.04*
	治疗后	50	14.88±3.66	2.20±1.20	1.87±0.67
健康组		24	8.48±1.56	1.15±0.60	0.96±0.42

与健康组比较, * $P<0.01$; 与本组治疗前比较, △ $P<0.01$; 与对照组治疗后比较, ▲ $P<0.01$

3.4 不良反应情况

两组患者治疗前安全性指标检测均在正常范围,治疗后治疗组安全性指标检测亦在正常范围,对照组 2 例出现腹泻、便糖,安全性指标检测亦属正常范围。

4 讨论

现代医学对 PSS 发病机制尚未完全明确,病理上多表现为外分泌腺有淋巴细胞局灶性浸润,同时伴有自身抗体的产生和高球蛋白血症。目前认为, PSS 发病中浸润外分泌腺的主要是 T 淋巴细胞 (占 70%~80%)^[5], 在 T 淋巴细胞亚群中 CD₃ 为全部 T 细胞, CD₄ 为辅助性 T 细胞, 在细胞免疫中其能传递抗原信息, 辅助 B 细胞识别胸腺依赖性抗原, 并诱导 B 细胞分化和产生抗体, 同时还能调节 T 细胞亚群之间的协作和制约, 以形成适度的免疫应答。研究中发现, PSS 患者外周血中 CD₄ 降低, 使细胞免疫功能障碍, 免疫应答失调, 从而不能清除抗原性异物, 产生各种自身抗体如 SS-A、SS-B 等, 损伤机体组织, 同时过度增殖使 IgG、IgA 活性增加, 血清 IgG、IgM、IgA 增高, 损伤患者外分泌腺而发病。本研究发现, PSS 患者早期外周血中 IgG、IgM、IgA 高于健康人, CD₄、NK 细胞降低, 这与 PSS 患者机体的免疫失调一致。

PSS 归属于中医“燥痹”范畴, 中医学认为“燥者润之”, 临床大多以润燥养阴、清燥养阴、益气养阴等, 当为其正治之法。然而在临床上被现代医学确诊后的 PSS 患者除有典型的干燥证候外, 大多伴有身热不适、腹胀、纳差、倦怠乏力、舌苔白腻、薄黄或黄腻, 虽口干

而不欲多饮, 舌红而并非少苔, 呈现内湿内热证候为湿热蕴结脾胃、气机痹阻所致。不符合单纯润燥养阴的条件。故本证用津源汤利湿清热, 使湿热分离, 湿有出路, 则热邪可清, 气机宣畅, 则津液四布。津原汤是由三仁汤化裁而来, 在三仁汤的基础上加入了藿香、栀子、茯苓, 增强了化湿醒脾、利湿清热作用。三仁汤出自清代著名医家吴鞠通《温病条辨》一书, 是治疗湿温证的代表方剂, 温与热只是程度之别。多年来我们用此方化裁, 名为津原汤, 治疗湿热蕴结、痹阻气机而出现干燥征象在外的 PSS。津原汤以清利疏通为其大法, 具有清热利湿、宣畅气机的功用。方中杏仁宣发上焦肺气, 盖肺主一身之气, 气化湿亦化, 气旺能生津。白豆蔻芳香化湿, 行气宽中; 薏苡仁甘淡性寒、渗利湿热而健脾; 滑石、通草、淡竹叶甘寒淡渗, 引热同归小便中, 半夏、厚朴行气化湿; 藿香、栀子、茯苓化湿醒脾, 清热利湿。诸药相伍, 具有宣上、畅中、清热、渗下之功, 以治中为主, 兼顾上、下二焦, 使脾气健旺, 气机畅行, 津液化生源源不竭, 经三焦气化而运行周身, 濡养诸窍。该方药性平和, 用之无伤阴、助湿之弊, 久服不伤正气。治疗后临床症状及实验室检查的有关指标获得改善, 津源汤的临床疗效明显优于西药对症治疗, 表明津源汤的利湿清热, 宣畅气机作用对 PSS 的免疫失调有调节作用。

参考文献

[1]张卓莉. 干燥综合征. 现代医学, 2000, 6(10): 58~61.
[2]中华医学会风湿病学分会. 干燥综合征诊治指南(草案). 中华风湿病学杂志, 2003, 7(7): 446~448.
[3]吴国琳, 范小芬, 范永升. 益气养阴祛瘀煎治疗原发性干燥综合征 46 例. 浙江中医杂志, 2004, 39(10): 460.
[4]中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则, 1996: 188.
[5]Ruddy S, Harris ED Jr, Sledge CB. Kelly's textbook of rheumatology, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2001: 1028.

(收稿日期: 2006-09-20; 修回日期: 2006-11-28)

[编辑: 李春梅]

长期销售空心胶囊

本产品严格按照国家标准和《中国药典》规定的质量要求生产, 符合药用各项指标, 有 0 号、1 号、2 号等型号, 多种颜色可供选择。本公司以合理的价格欢迎单位和个人来电来函咨询。对用量少的单位和个人将办理邮购业务。价格: 每万粒 135 元(含邮资)。地址: 浙江新昌县一诺胶丸有限公司, 电话: (0575) 86061888, 013706852676, 邮编: 312560。联系人: 潘炎锋