

金菊清润胶囊治疗原发性干燥综合征 50 例临床观察

张水艳 李 瑞 朱秀惠 张韶英 武占成 蒋富斌 李惠云

(河北以岭医院风湿免疫科, 河北省石家庄市新石北路 385 号, 050091)

[摘要] **目的** 观察金菊清润胶囊治疗原发性干燥综合征的临床疗效。**方法** 将 100 例原发性干燥综合征患者按照随机双盲安慰剂对照原则, 分为治疗组与对照组各 50 例。治疗组口服金菊清润胶囊与强的松模拟剂, 对照组口服金菊清润胶囊模拟剂与强的松, 两组均配合滴眼液, 疗程 3 个月。观察患者临床疗效、中医证候疗效、唾液流量、泪流量、免疫等指标的变化。**结果** 临床总有效率治疗组优于对照组 ($P < 0.05$), 中医证候疗效总有效率治疗组优于对照组 ($P < 0.01$)。改善唾液流量、泪流量方面两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者治疗后免疫指标比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗组未发现明显不良反应。**结论** 金菊清润胶囊不仅能有效改善原发性干燥综合征患者的临床症状及中医证候, 且可通过调节免疫平衡治疗原发性干燥综合征。

[关键词] 原发性干燥综合征; 金菊清润胶囊; 络病理论; 强的松; 中医药疗法

Clinical Observation on the Effect of Jinju Qingrun Capsule on 50 Cases of Primary Sjogren's Syndrome

ZHANG Shuiyang, LI Rui, ZHU Xiuhui, et al.

(Hebei Yiling Hospital, Shijiazhuang 050091)

ABSTRACT **Objective** To explore the clinical therapeutic effect of Jinju Qingrun Capsule (Capsule for Clearing Heat and Moistening Dryness) on primary Sjogren's syndrome (PSS). **Methods** In the double blind placebo controlled trial, 100 PSS cases were randomized into a treatment and a control group with 50 in each. The treatment group was administrated Jinju Qingrun Capsule and prednisone simulation agent and the control group was given Jinju Qingrun Capsule simulation agent and prednisone. Eye drops was used for both groups. The course of treatment was 3 months. The clinical effect, TCM syndrome effect, and changes in saliva flow rate and tears flow rate and immunity indices were observed. **Results** The clinical total effective rate of the treatment group was better than that of the control group ($P < 0.05$) and total effective rate of TCM syndrome effect of the treatment group was better than that of the control group ($P < 0.01$). There was a significant difference between two groups in improving the saliva flow rate and tears flow rate ($P < 0.05$). There was no significant difference between two groups in immunity indices after treatment ($P > 0.05$). Untoward reactions were not found in the treatment group. **Conclusion** Jinju Qingrun Capsule is effective in improving the clinical symptoms and TCM syndromes of PSS patients and it treats PSS through regulating the immunity system of patients.

Key Words Primary Sjogren's syndrome (PSS); Jinju Qingrun Capsule (Capsule for Clearing Heat and Moistening Dryness); TCM theory of collateral diseases; Prednisone; TCM therapy

原发性干燥综合征(primary sjogren's syndrome, PSS)是一种以侵犯唾液腺、泪腺等外分泌腺体为主的慢性炎症性自身免疫性疾病。以明显的口眼干燥、反复发作的腮腺肿大及关节疼痛等为主要临床表现。西医对 PSS 采取措施改善症状, 控制和延缓因免疫反应而引起的组织器官损害的进展以及继发性感染。轻者用替代疗法, 重者需要糖皮质激素和/或细胞毒性药物治疗, 但常会产生严重的副作用。金菊清润胶囊是在络病理论指导下研制的中药, 我们对其治疗原发性干燥综合征临床疗效进行了观察, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

参照 2002 年修定的干燥综合征国际诊断(分类)标准^[1]制定。全部患者均经临床症状、唇腺活检及自身

抗体检测确诊为原发性干燥综合征。并且符合中医气阴两虚, 燥热伤津, 痰瘀互结, 络息成积证辨证标准(参照《络病学》络病病机制定^[2]): 主症: 口干少津, 眼干少泪。次症: 咽干、皮肤干、阴道干、五心烦热、少汗、关节痛、气短乏力、心悸, 或齿燥脆、口疮。舌脉: 舌质红或红降或有瘀斑, 少津或无津, 少苔或无苔, 或花剥苔, 或镜面舌, 脉细数或细涩。具备上述主症及次症 2 项以上者参照舌脉象即可诊断。

1.2 纳入标准

①符合西医诊断标准; ②符合中医证候诊断标准; ③未经治疗或激素、免疫抑制剂及羟氯喹治疗停药 3 个月以上者; ④年龄 18~65 岁者; ⑤自愿接受治疗, 并能配合进行观察及检查者; ⑥自愿参加本研究, 并签署知情同意书。

1.3 排除标准

①放疗或近 1 个月进行血浆置换, 免疫球蛋白静

脉注射等相关治疗者;②因眼底病变等不宜采用羟氯喹治疗者,妊娠或哺乳期妇女;③过敏体质或对本研究药物成分过敏者;④合并心、脑、肝、肾和造血系统等严重病变、严重感染或可能给患者造成严重危险的疾病、精神病患者;⑤患其他结缔组织病、淋巴瘤、艾滋病、结节病、移植物抗宿主病、晚期的淋巴组织增生者;⑥大量饮酒、吸烟患者;⑦因心理、精神等因素而能自行缓解者。

1.4 一般资料

符合上述标准的 100 例患者均来源于 2006 年 7 月~2007 年 12 月河北以岭医院风湿免疫科门诊和住院患者。采用随机双盲安慰剂对照,利用 SAS 8.1 统计软件按照 1:1 比例随机分为治疗组与对照组各 50 例。治疗组中 1 例因公出差未能复查,对照组中 4 例因路途远及经济问题而未继续治疗。治疗组 49 例中,男 4 例,女 45 例,年龄 19~58 岁,平均(39.95±11.58)岁;平均病程(5.20±9.35)年。对照组 46 例中,男 2 例,女 44 例,年龄 23~62 岁,平均(41.33±12.59)岁;平均病程(5.60±7.63)年。经统计学处理,两组患者在性别、年龄、病程等方面差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

治疗组口服金菊清润胶囊,每次 4 粒,每日 3 次;强的松模拟剂 10mg,每日 1 次,晨起顿服。对照组口服金菊清润胶囊模拟剂每次 4 粒,每日 3 次;强的松片 10mg,每日 1 次,晨起顿服。两组患者均配合右旋糖酐羟丙甲纤维素(泪然)滴眼,每日 4 次。两组疗程均为 3 个月。

金菊清润胶囊组方:人参 15,玄参 25,麦冬 30,丹参 9,金银花 30,丝瓜络 12,赤芍 10,野菊花 18,穿山甲 9 等组成(0.4g/粒,由河北以岭医药集团提供,批号 060127),强的松片(5mg/片,由石家庄第一制药厂生产,批号 060419)。金菊清润胶囊模拟剂及强地松模拟剂由河北以岭医药集团制备,符合盲法要求并检验合格。右旋糖酐羟丙甲纤维素(泪然),s.a.Alcon-Couvreux N.V. 生产,批号 06H²¹A。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 临床疗效、中医证候疗效 分别于治疗前后观察记录积分情况。

2.2.2 唾液流量、泪流量的测定 泪流量检测采用 Schirmer 试验(+) ($\leq 5\text{mm}/5\text{min}$,不采用角膜麻醉);唾液流量(+) ($\leq 10\text{mg}/5\text{min}$,不刺激法唾液流量测定^[3]:在上午 10~11 时开始,用特制的消毒纱布块在精

密天平上称重后置患者口中,嘱用力咀嚼 2min,让唾液浸湿后取出,再称重,计算唾液流量。在测定前后嘱患者清洁口腔并咽干口腔内液体)。

2.2.3 血沉(ESR)、免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM)、血清 γ 球蛋白(γG) 分别于治疗前后采集晨起空腹静脉血检测。

2.3 疗效评定标准

2.3.1 临床疗效判定标准 参照 1995 年卫生部颁布的《中药新药临床指导原则》第二辑中“干燥综合征疗效判定标准”^[4],并结合尼莫地平疗效判定方法[(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$]制定:①临床缓解:症状、体征全部消失(积分减分率 $\geq 95\%$),此外参考实验室检查主要指标包括 Schirmer 试验、唾液流量、ESR、抗核抗体(抗 ANA)、抗干燥综合征抗体 A(抗 SSA)、抗干燥综合征抗体 B(抗 SSB)、免疫球蛋白等恢复或接近正常;②显效:症状、体征基本消失(减分率 $\geq 70\%$ 但 $<95\%$),实验室主要指标明显改善;③有效:症状、体征部分消失($30\%\leq$ 减分率 $<70\%$),参考实验室检查主要指标有所改善;④无效:症状、体征无明显改善(减分率 $<30\%$),参考实验室检查指标无明显改善。显效率(%)=(临床缓解例数+显效例数)/总例数 $\times 100\%$,总有效率(%)=(临床缓解例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

2.3.2 中医证候疗效判定标准 参照 1995 年卫生部颁布的《中药新药临床研究指导原则》第二辑中干燥综合征疗效判定标准^[4],同时参考尼莫地平疗效判定方法拟定如下:①临床缓解:减分率 $\geq 95\%$;②显效:减分率 $\geq 70\%$ 而 $<95\%$;③好转:30% $\leq$ 减分率 $<70\%$;④无效:减分率 $<30\%$ 。

2.4 统计学方法

应用 SPSS 12.0 统计软件处理。计量资料的组间比较采用两独立样本 t 检验,治疗前后比较采用配对样本 t 检验,呈偏态分布的计量资料,采用 Wilcoxon 秩和检验;显效率、总有效率的比较采用 χ^2 检验;计数资料用 χ^2 检验;等级资料采用 Wilcoxon 秩和检验。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效的比较

治疗组 49 例中临床缓解 3 例(6.1%),显效 24 例(49.0%),有效 20 例(40.8%),无效 2 例(4.1%),显效率 55.1%,总有效率 95.9%;对照组 46 例中临床缓解 1 例(2.2%),显效 12 例(26.1%),有效 24 例(52.2%),无效 9 例(19.5%),显效率 28.3%,总有效率 80.5%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P<0.05$),治疗组优于对照组。

表 1 两组患者治疗前后免疫指标变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	ESR(mm/h)	IgG(g/L)	IgA(g/L)	IgM(g/L)	ΥG(g/L)
治疗组	治疗前	49	42.60±8.00	15.46±4.78	3.65±1.42	2.37±0.86	30.68±3.60
	治疗后	49	21.70±2.50*	13.48±3.52*	2.97±1.23*	2.07±0.54*	28.59±4.50*
对照组	治疗前	46	40.50±7.80	15.39±4.74	3.74±1.16	2.42±0.87	31.31±3.57
	治疗后	46	21.60±3.70*	13.61±3.56*	3.13±1.12*	2.10±0.49*	29.43±4.60*

注:与本组治疗前比较, * $P<0.05$

3.2 两组患者中医证候疗效比较

治疗组 49 例中临床缓解 10 例(20.4%), 显效 27 例(55.1%), 有效 11 例(22.4%), 无效 1 例(2.1%), 显效率 75.5%, 总有效率 97.9%; 对照组 46 例中临床缓解 1 例(2.2%), 显效 13 例(28.3%), 有效 22 例(47.8%), 无效 10 例(21.7%), 显效率 30.5%, 总有效率 78.3%, 两组总有效率比较差异有统计学意义($P<0.01$), 治疗组中医证候疗效明显优于对照组。

3.3 两组患者治疗前后免疫指标变化比较

表 1 示, 治疗前两组患者免疫指标差异无统计学意义($P>0.05$), 治疗后两组患者免疫指标均有所下降, 与本组治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$); 与对照组治疗后比较差异无统计学意义($P>0.05$), 两组疗效相当。

3.4 两组患者治疗前后唾液流量、泪流量变化比较

表 2 示, 治疗前两组患者唾液流量及泪流量差异无统计学意义($P>0.05$), 治疗后两组患者唾液流量及泪流量水平均有所上升, 与本组治疗前比较差异有统计学意义($P<0.01$); 两组治疗后比较差异有统计学意义($P<0.01$), 治疗组明显优于对照组。

表 2 两组患者治疗前后唾液流量、泪流量变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	泪流量(mm ⁵ /min)	唾液流量(mg/2min)
治疗组	治疗前	49	2.03±1.42	192.02±56.81
	治疗后	49	7.95±2.69*△	964.64±179.53*△
对照组	治疗前	46	2.10±1.36	188.27±57.32
	治疗后	46	4.69±2.15*	529.18±134.14*

注:与本组治疗前比较, * $P<0.01$; 与对照组治疗后比较, $P<0.01$

2.5 不良事件发生情况

治疗组未发现有心、肝、肾、空腹血糖、股骨头等异常变化; 而对照组发现轻度肝功能异常者 2 例, 空腹血糖增高(超过正常值) 者 1 例, 向心性肥胖者 1 例。两组患者皆无药物过敏反应及毒性反应发生, 在安全性方面两组比较无统计学差异。

3 讨论

PSS 是一种慢性炎症性自身免疫性疾病, 以反复发作的口眼干燥为主要临床表现。外分泌腺慢性淋巴

细胞进行性浸润及血管炎是本病的主要病理特征。目前其病因及发病机制尚不十分清楚, 可能是在感染^[5-7] 及环境因素^[8] 影响下, 易感个体出现免疫功能紊乱; 另外腺体上皮细胞(目前常被称为自身免疫性上皮细胞) 本身炎症反应诱导腺体细胞异常凋亡, 凋亡细胞亦可作为抗原刺激机体发生自身免疫反应^[9,10], 刺激机体产生大量 T、B 淋巴细胞, 进一步浸润腺体组织^[11], 从而加重腺体的破坏, 导致腺体分泌不足, 甚至失去分泌功能。临床表现为口、鼻、眼、皮肤及阴道等器官干燥症状, 前唾液腺、泪腺等腺体肿大。此外, 由免疫介导的血管炎及高球蛋白血症性血管炎亦较常见, 表现除紫癜样皮疹外, 亦有神经系统等腺体外病变表现。目前临床上对于较轻型的原发性干燥综合征患者基本是采用对症治疗, 眼干给予眼水点眼, 口干嘱多饮水, 对于皮肤、阴道等干燥可辅以润滑剂改善症状。对于合并有较重的脏器受累时则多采用以糖皮质激素、甲氨蝶呤、环磷酰胺等免疫抑制药物及目前较常用的羟氯喹等综合治疗。经多年的临床研究表明, 上述药物虽然疗效得到了广大学者的认可, 然而其副作用往往造成患者不能耐受而中断治疗。

金菊清润胶囊是河北以岭医院吴以岭教授在络病理论指导下研制的中药治疗原发性干燥综合征的药物。吴教授根据 PSS 的病理特点和临床表现, 提出从“络病学说”论治的新见解, 认为“气阴两虚”是本病的病机之本, “燥热伤津、痰瘀互结”是本病的主要病理环节, “络息成积”是 PSS 主要病理改变。从而创立了“益气养阴、清热润燥、通络消积”的治疗方法。既把握了本病的整体性, 又兼顾了本病发病的各个环节, 方中人参、麦冬共奏养阴通络之效, 使气旺阳升, 阳升阴长, 则气津得复, 津血得生, 气行则血行津布, 络脉得其濡润则燥毒自清, 为君药。玄参、丹参、金银花、丝瓜络四药共为臣药助君药益气养阴通络, 治疗气阴两虚发病之本的同时, 又长于凉血散热, 破血祛瘀, 更善解毒化痰通络, 攻除滞于络脉之燥毒, 燥毒去则津不凝、痰不滞、血不瘀, 从而使瘀去、积消、络脉通畅。赤芍、野菊花共为佐药, 佐助臣药加强解毒化痰通络之功效。穿山甲散结通络, 通经祛瘀, 功善攻除瘀滞络脉中痰瘀痼结, 取

其走窜、透达之性,作为使药,引诸药入络。本方补而不滞,通而不败,兼补益肺、脾、胃、肾诸脏经络之气阴,使气津得复,络脉得畅,则燥证自解。且现代研究发现,补气滋阴和清热解毒药对免疫功能具有调节作用^[12-15]。在本研究中,金菊清润胶囊既明显改善患者的临床症状积分和中医证候积分、增加唾液流率及泪流率,又可降低免疫球蛋白的含量及血沉。

参考文献

[1] Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group[J]. Ann Rheum Dis, 2002, 61(6) : 554-558.

[2] 吴以岭. 络病学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2006: 49-55.

[3] 何淑华, 俞乃昌. 用纱布块法测试国人口腔唾液流率[J]. 风湿病学杂志, 1996, 1(4) : 1541.

[4] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(第二辑)[S]. 1995: 188.

[5] Nagata Y, Inoue H, Yamada K, et al. Activation of Epstein-Barr virus by saliva from Sjogren's syndrome patients[J]. Immunology, 2004, 111(2) : 223-229.

[6] Fox RI, Tornwall J, Michelson P. Current issues in the diagnosis and treatment of Sjogren's syndrome[J]. Curr Opin Rheumatol, 1999, 11(5) : 364-371.

[7] Triantafyllopoulou A, Moutsopoulos H. Persistent viral infection in primary sjogren's syndrome: review and perspectives[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2007, 32(3) :

210-214.

[8] Ohyama Y, Carroll VA, Deshmukh U, et al. Severe focal sialadenitis and dacryoadenitis in NZM²³²⁸ mice induced by MCMV: a novel model for human Sjogren's syndrome[J]. J Immunol, 2006, 177(10) : 7391-7397.

[9] Ping L, Ogawa N, Sugai S. Novel role of CD40 in Fas-dependent apoptosis of cultured salivary epithelial cells from patients with Sjogren's syndrome [J]. Arthritis Rheum, 2005, 52(2) : 573-581.

[10] Bulosan M, Pauley KM, Yo K, et al. Inflammatory caspases are critical for enhanced cell death in the target tissue of Sjogren's syndrome before disease onset [J]. Immunol Cell Biol, 2009, 87(1) : 81-90.

[11] Jabs DA, Lee B, Whittum-Hudson J, et al. The role of Fas-Fas ligand-mediated apoptosis in autoimmune lacrimal gland disease in MRL/MpJ mice [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2001, 42(2) : 399-401.

[12] 郭志廷, 韦旭斌, 梁剑平, 等. 人参总皂苷及其衍生物对小鼠淋巴细胞和 NK 细胞免疫活性的影响[J]. 中国兽医学报, 2007, 27(5) : 715-717.

[13] 俞静静, 陈素红, 吕圭源. 玄参“凉血滋阴”药效相关研究概况[J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(9) : 63-66.

[14] 华东, 吴明媛, 于晓红, 等. 赤芍总甙对荷瘤鼠细胞免疫功能的影响[J]. 中医药学报, 2004, 32(1) : 47-48.

[15] 侯会娜, 曾耀英, 黄秀艳, 等. 金银花提取物对小鼠淋巴细胞体外活化与增殖的影响[J]. 免疫学杂志, 2008, 24(2) : 178-181.

(收稿日期: 2009-03-18; 修回日期: 2009-05-19)

[编辑: 叶 晨]

· 图书征订 ·

●《**中医内科常见病诊疗指南**》由中华中医药学会组织编写完成。王永炎院士率 200 余位中医专家学者历经 3 年付出了不懈努力, 标志着中医标准化建设工作又迈出了坚实的一步。该书是一部指导中医内科各级医师诊断治疗行为的医疗文件。《中医内科常见病诊疗指南》“中医病证部分”, 采用中医病名, 保持中医特色, 选择相对优势病证, 共 46 种, 其中包括呼吸病 7 种、外感热病 6 种、心病 6 种、脾胃病 8 种、肝胆病 4 种、肾与膀胱病 4 种、气血津液病 5 种、肢体经络病 6 种。全书注重突出中医内科的学科优势, 注重坚持中医辨证论治的特色, 病证结合, 方证相应; 注重吸收新的学术成果, 具有较强的时代特征, 是一部简明实用, 操作性强, 具有较强的科学性、实用性和先进性的行业标准。每册: 37.00 元。

●《**国家职业保健技能社区实用全书**》是介绍按摩疗法、足部按摩疗法、保健刮痧疗法、营养与饮食疗法、心理咨询疗法、养老护理方法以及康复理疗和体育锻炼运动等概念范畴、作用原理、基本手法、操作程序、适应范围和禁忌症, 使这些与中医疗法相关的劳动技能, 更加标准化和规范化。书中还针对常见的动脉硬化、高血压病、糖尿病、中风后遗症、慢性支气管炎、肿瘤恢复期等 10 种病症以及头痛、颈痛、腰痛、失眠、痛经等 15 种亚健康人群证候, 从病因病机、临床表现以及综合的保健康复方法等方面, 进行了详细的论述和说明, 对每一种病症提供了多种治疗方案, 容易操作和掌握。本书内容丰富, 图文并茂, 通俗易懂, 体现了简单方便、价廉效验, 操作性强的优点, 为基层医务人员必备医书。邮购价: 67 元。

●《**冠心病中西医诊疗学**》系统地论述了冠心病的中西医基础理论; 重点阐明了冠心病心绞痛、心肌梗塞、心律失常、心力衰竭及猝死的中西医治疗与进展; 对目前临床能够开展的检查及治疗手段与进展、冠心病临床用药等作了详细的论述。每册 66.00 元。

●《**医学纲目**》包括阴阳脏腑、运气占候、各科病证诊治、针灸及调摄等。其特点是每论一证, 先引历代有关论述, 治法区分为正门与支门, 取各家之长, 体现同病异治的原则。每册 98.50 元。

●《**中西临床外科学**》为国内第一部独具特色的外科诊疗专著。荟萃了不同学术体系名老外科专家的临床经验。全书 100 余万字, 详述了 254 个外科疾病的诊治, 西医、中医、中西医结合内容依次分述, 三方通融, 相互结合, 重在临床, 突出实用。每册 85.00 元。

●《**千金方衍义**》《千金要方》是唐代名医孙思邈的一部医学巨著, 由于其博大精深, 绵历 1300 余年, 对其注释阐发无人敢于问津。清代名医张璐凭藉 60 多年的临证体会, 探琢磨研数十年, 撰成《千金方衍义》一书, 为历史上唯一的一部《千金要方》注释之书。每册 70.00 元。

●《**中医病证诊疗大全**》内容丰富系统, 重在实用, 突出新意和特色, 阐述以疼痛为主的 128 种疾病的中医、针灸、外治等疗法, 书中不少病证不仅系首次从中医角度系统整理, 而且着重反映新成果、新疗法、新动向。每册 86.25 元。

●《**白话本草纲目拾遗**》为《本草纲目拾遗》的白话本, 语言简练, 通俗易懂。《本草纲目拾遗》为清代赵学敏撰, 刊行于 1765 年, 收录《本草纲目》中未载或已载而需予补充的药物, 共 18 类 900 多种。其中新增 700 多种, 100 多种为《本草纲目》已收药物的补订内容。赵学敏广泛参考了多种文献资料, 结合个人采集、种植、见闻和临床经验分别予以介绍。并对《本草纲目》中的一些错误作了订正。还收集较多的民间验方、治法和当时传入的西医药资料。每册 59.00 元。

以上书价均含邮资, 汇款地址: 北京东直门内南小街 16 号
中医杂志海林书店收 邮编: 100700 电话: 010-64035632