

滋阴养血清热方联合硫酸羟氯喹片治疗 原发性干燥综合征33例临床观察

胡建国 陈湘君 顾军花 茅建春

(上海中医药大学附属龙华医院风湿科, 上海市徐汇区宛平南路725号, 200032)

[摘要] **目的** 观察滋阴养血清热方治疗干燥综合征(pSS)的临床疗效。**方法** 将64例女性pSS患者随机分为治疗组33例和对照组31例,对照组口服硫酸羟氯喹片,治疗组在对照组治疗基础上温服中药滋阴养血清热方,3个月为1个疗程,1个疗程后比较两组临床疗效及两组患者治疗后症状积分、唾液分泌量、泪液流量及免疫炎症指标的变化。**结果** 治疗组总有效率为87.88%,对照组总有效率为64.52%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗后症状总积分、唾液分泌量、泪液流量均较本组治疗前有显著改善($P<0.05$),且治疗组改善程度优于对照组($P<0.05$)。两组治疗后C反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、免疫球蛋白G、免疫球蛋白A、免疫球蛋白M均较本组治疗前有显著改善($P<0.05$),且治疗组在降低CRP和ESR方面均较对照组有统计学差异($P<0.05$)。**结论** 滋阴养血清热方联合硫酸羟氯喹片治疗pSS较单纯使用硫酸羟氯喹片疗效更好。

[关键词] 原发性干燥综合征;滋阴养血清热方;硫酸羟氯喹片

Therapeutic Effect of Ziyin Yangxue Qingre Formula on Sjogren's Syndrome: A Clinical Observation on 33 Cases

HU Jianguo, CHEN Xiangjun, GU Junhua, MAO Jianchun

(Longhua Hospital, Shanghai University of Chinese Medicine, Shanghai 200032)

ABSTRACT **Objective** To observe the therapeutic effect of Ziyin Yangxue Qingre Formula (Formula for enriching yin, nourishing blood and clearing heat) on primary Sjogren's Syndrome (pSS). **Methods** Totally 64 female pSS patients were randomized into a treating group (33 cases), and a control group (31 cases). The control group was administered Hydroxychloroquine Sulfate Tablet. In addition, the treating group was prescribed Ziyin Yangxue Qingre Formula. Three-month treatment was as one course. After one course of treatment, the changes in symptom scores, salivation quantity, tear quantity, and immuno-infective indices were observed to compare the effect between both groups. **Results** The total effective rate of the treating group (87.88%) was significantly higher than that (64.52%) of the control group ($P<0.05$). The total scores of symptoms, salivation quantity, and tear quantity of both groups were significantly improved, while the improvement in the treating group was more obvious than that in the control group ($P<0.05$). In both groups, the C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin A (IgA), and immunoglobulin M (IgM) were significantly improved than those before treatment ($P<0.05$). The decrease of CRP and ESR in the treating group was more significant than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Ziyin Yangxue Qingre Formula used together with Hydroxychloroquine Sulfate Tablet is more effective on pSS than single use of the Hydroxychloroquine Sulfate Tablet.

Key Words Primary Sjogren's Syndrome; Ziyin Yangxue Qingre Formula (Formula for enriching yin and nourishing blood and clearing heat); Hydroxychloroquine Sulfate Tablet

干燥综合征(Sjogren's syndrome, SS)是一种主要累及外分泌腺体的慢性炎症性自身免疫病,其免疫性炎症反应主要表现在外分泌腺体的上皮细胞。SS分为原发性和继发性两类,本研究只涉及原发性SS(primary Sjogren's syndrome, pSS)。pSS在我国人群的患病率为0.3%~0.7%,在老年人群中患病率为3%~4%,女性多见,男女比为1:9~1:10,发病年龄多在40~50岁^[1]。近来,我们应用滋阴养血清热方治疗了pSS并观察其疗效,现报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照2002年修订的SS国际分类(诊断)标准^[2]。①口腔症状(至少1项):每日感到口干,持续3个月以上;成人腮腺反复或持续肿大;吞咽干性食物时需用水。②眼部症状(至少1项):每日感到不能忍受的眼干,持续3个月以上;反复的砂磨感;每日需用人泪液3次或3次以上。③眼部体征(至少1项):滤纸试验(Schirmer试验)(+),($\leq 5\text{mm}/5\text{min}$);角膜染色(+),($\geq 4\text{van Bijsterveld}$)。④组织学检查:下唇腺病理示淋巴细胞灶 ≥ 1 (4mm^2 组织内至少有50个淋巴细胞聚集

于唇腺间质者为1个灶)。⑤唾液腺受损(至少1项):唾液流量(+)($\leq 1.5\text{ml}/15\text{min}$);腮腺造影(+);唾液腺放射性核素检查(+).⑥自身抗体:抗SSA或抗SSB(+)(双扩散法)。

pSS在无任何潜在疾病的情况下,有下述2条之一则可诊断:①符合上述标准中4条或4条以上,但必须有组织学检查和(或)自身抗体阳性;②符合上述标准眼部体征、组织学检查、唾液腺受损、自身抗体4条中任意3条。

1.2 纳入、排除及剔除标准

纳入标准:中医辨证为阴虚血瘀证,辨证标准参照1995年版《中药新药临床研究指导原则》^[3];年龄18~65岁。

排除标准:妊娠或哺乳期妇女,过敏体质及对本药过敏者;合并心血管、脑血管、肝、肾及造血系统等严重原发性疾病,精神病患者;晚期的淋巴组织增生和淋巴瘤患者;类风湿性关节炎按关节功能分级^[3]为Ⅳ级,按症状轻重分级为重度以上患者,红斑狼疮及结节病患者。

剔除标准:未按规定用药,无法判断疗效,或资料不全等影响疗效或安全性判断者。

1.3 一般资料

符合纳入条件的64例pSS患者来自2008年9月~2009年2月上海中医药大学附属龙华医院风湿科门诊和病房,采用随机数字表法分为对照组31例和治疗组33例。两组患者全部为女性,对照组年龄32~63岁,平均(46.06 ± 9.51)岁;病程6~56个月,平均(30.94 ± 13.89)个月。治疗组年龄30~64岁,平均(46.36 ± 9.36)岁;病程5~58个月,平均(31.58 ± 13.72)个月。两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组:①忌烟酒,减少物理因素的刺激,避免服用抗胆碱能药物(如阿托品等),保持口腔清洁,勤漱口,减少龋齿和口腔继发感染的可能;②口服硫酸羟氯喹片(纷乐片,上海中西制药有限公司,国药准字:H19990263),每次口服0.1g,每日2次。

治疗组:在对照组治疗的基础上,口服滋阴养血清热方,组成:白芍30g,生地黄30g,密蒙花12g,北沙参30g,石斛30g,天冬30g,麦冬30g,当归10g,玄参15g,黄芩9g,黄连6g,绞股蓝15g,徐长卿30g(后下),甘草9g,水煎服,每次温服200ml,每日2次。两组均以3个月为1个疗程,并于1个疗程结束后分别评估各组临床疗效。试验期间两组均停用任何其他治疗pSS的药物或治疗

方法。

2.2 观察指标及方法

①症状积分:观察并计算患者治疗前后症状积分,包括口燥咽干、两目干涩、皮肤干燥、阴道干涩、腮腺肿大、关节肿痛、面色晦暗、唇红而紫暗、舌面干裂少苔、舌色暗、脉细涩。上述症状轻、中、重3级分别按1、2、3分进行计分。②唾液分泌量:以含糖试验测定,嘱患者暂停喝水30min后,将西瓜霜润喉片(桂林三金药业股份有限公司,国药准字:Z45021646,每片重0.6g)1片放置舌下,观察溶化时间,以示患者的唾液分泌量。③泪液流量:以Schirmer试验测定,取5mm×35mm泪液检测滤纸条(天津晶明新技术开发有限公司生产),在5mm处反折成一个钩,将其轻轻地放入被测眼下眼睑结膜囊的中外1/3处,其余30mm垂于下眼睑外,嘱患者闭目,5min后取出滤纸,测量滤纸条湿润长度,并将两侧滤纸条的湿润长度取平均值以示患者的泪液流量。④免疫炎症指标:C反应蛋白(CRP,单向免疫扩散法)、红细胞沉降率(ESR,Westergren法)、免疫球蛋白G(IgG,单向免疫扩散法)、免疫球蛋白A(IgA,单向免疫扩散法)、免疫球蛋白M(IgM,单向免疫扩散法)。⑤不良反应:观察两组患者治疗期间有无血细胞减少、皮疹、胃肠道反应、体重变化、肝肾功能损害、血压变化、水肿、电解质紊乱等不良反应的发生。

2.3 疗效判断标准

参考文献^[3]制定。临床痊愈:症状全部消失,理化检查正常;显效:主要症状消失,理化检查结果明显改善;有效:主要症状部分消失,理化检查结果有所改善;无效:主要症状及理化检查结果无改善。

2.4 统计学方法

采用SPSS 12.0统计学软件进行统计分析。计数资料采用 χ^2 检验;计量资料采用中位数(Md)及四分位数[下四分位数(P_{25})~上四分位数(P_{75})]描述,当满足正态分布和方差齐性时采用 t 检验,当不满足正态分布和方差齐性时采用Wilcoxon秩和检验及Wilcoxon符号秩和检验。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

表1 两组pSS患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	31	4(12.90)	8(25.81)	8(25.81)	11(35.48)	20(64.52)
治疗组	33	8(24.24)	11(33.33)	10(30.31)	4(12.12)	29(87.88)

表1示,对照组总有效率为64.52%,治疗组总有效率为87.88%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗组疗效优于对照组。

表2 两组 pSS 患者治疗前后症状积分、唾液分泌量、泪液流量比较[Md(P₂₅~P₇₅)]

组别	时间	例数	症状总积分(分)	含糖试验(min)	滤纸试验(mm ⁵ /min)
对照组	治疗前	31	13.00(10.00~17.00)	16.00(13.00~20.00)	6.00(4.00~7.00)
	治疗后	31	7.00(6.00~10.00)*	14.00(10.00~16.00)*	5.00(4.00~6.00)*
治疗组	治疗前	33	14.00(10.00~17.50)	17.00(13.00~20.50)	6.00(4.00~7.00)
	治疗后	33	5.00(3.50~7.00)*△	12.00(9.50~14.00)*△	3.00(2.00~5.00)*△

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.05$

表3 两组 pSS 患者治疗前后各免疫炎症指标比较[Md(P₂₅~P₇₅)]

组别	时间	例数	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)	IgG(g/L)	IgA(g/L)	IgM(g/L)
对照组	治疗前	31	17.80(10.50~30.00)	36.00(27.00~42.00)	18.00(17.00~22.70)	4.30(3.60~4.90)	2.70(2.40~2.90)
	治疗后	31	12.70(7.80~18.90)*	25.00(18.00~35.00)*	15.80(14.30~18.60)*	3.30(2.70~3.80)*	2.20(1.82~2.40)*
治疗组	治疗前	33	17.30(12.70~30.00)	27.00(20.00~39.00)	17.80(16.45~20.00)	3.90(3.60~5.30)	2.50(2.32~2.85)
	治疗后	33	12.31(9.21~22.70)*△	18.00(13.00~20.00)*△	16.00(14.05~16.50)*	3.30(2.80~3.85)*	2.30(1.85~2.50)*

注: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 两组患者治疗前后症状积分、唾液分泌量、泪液流量比较

表2示,两组治疗前症状总积分、唾液分泌量、泪液流量比较均无统计学差异($P>0.05$)。两组治疗后各项指标均较本组治疗前有显著改善($P<0.05$),且治疗组改善程度优于对照组($P<0.05$)。

3.3 两组患者治疗前后免疫炎症指标比较

表3示,两组治疗前各免疫炎症指标方面比较无统计学差异($P>0.05$)。两组治疗后各项指标均较本组治疗前有显著改善($P<0.05$),且治疗组治疗后在降低CRP和ESR方面均较对照组治疗后有统计学差异($P<0.05$)。

3.4 不良反应

治疗组患者治疗后白细胞、血红蛋白、血小板、血压、体重、肝肾功能、电解质无明显变化,但有1例患者出现腹痛、腹泻,经对症处理后恢复正常,故未减量或停药;对照组中有1例患者出现恶心,经对症处理后恢复正常,余未出现其他明显不良反应。

4 讨论

SS发病可能与多种自身抗原和外来抗原及性激素等有关^[4]。从临床症状判断SS可属中医“燥证”、“阴虚证”^[3]等范畴,该病的病机较为复杂,我们认为本病的主要病机是阴血亏虚为本、热毒为标,病变脏腑主要与肝、脾、肺、肾有关。SS是一种常见自身免疫性疾病,病情易反复发作,迁延不愈,目前尚无根治方法,主要是替代和对症治疗,如人工泪液、可的松眼药水、多贝液漱口、补钾等,有内脏损害者,或高球蛋白血症患者,或严重的血管炎患者通常给予免疫抑制治疗^[5]等。在本研究中,治疗前所有入选病例中IgG增高者52例、IgA增高者52例、IgM增高者31例,故各组治疗时选用硫酸羟氯喹片口服以调节机体免疫功能。

《证治汇补》指出“治燥须先清热,清热须先养血,

养血须先滋阴”^[6],我们据此设立滋阴养血清热法治疗pSS。方中重用白芍,白芍归肝、脾经,具益阴养血、滋润肝脾止痛之功,且其与甘草相配,酸甘化阴,故为君药;生地黄、密蒙花、北沙参、石斛、天冬、当归、玄参、麦冬辅助君药以加强滋阴养血活血、补益肝肾之力,故为臣药;黄芩、黄连、绞股蓝、徐长卿协助君臣药加强清热之功,故为佐药;甘草调和诸药,故为使药。全方共奏滋阴养血、活血解毒之功,故具有治疗阴血亏虚兼热毒瘀血互结之干燥综合征的功效。现代药理学研究表明,白芍提取物白芍总苷具有多重药理作用,可浓度依赖性 & 机能依赖性地双向调节T、B淋巴细胞的增殖,促进或抑制IL-1、IL-2及肿瘤坏死因子的产生^[7],这说明白芍总苷具有很好的免疫调节作用。本研究结果显示,治疗组的总有效率、CRP和ESR的改善情况均显著优于对照组($P<0.05$),故提示滋阴养血清热法组方联合常规西药治疗pSS可取得更加显著的疗效,也能显著减少pSS的病情活动,值得进一步临床和实验研究。

参考文献

- [1]中华医学会风湿病学分会.干燥综合征诊治指南(草案)[J].中华风湿病学杂志,2003,7(7):446-448.
- [2]蒋明,David Yu,林孝义,等.中华风湿病学[M].北京:华夏出版社,2004:841-851.
- [3]中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则[M].第2辑.北京:人民卫生出版社,1995:188-190.
- [4]陈灏珠.实用内科学[M].11版.北京:人民卫生出版社,2001:2347-2348.
- [5]旷惠桃,高洁生.中西医结合风湿病手册[M].长沙:湖南科学技术出版社,2005:315-320.
- [6]李用粹.证治汇补[M].北京:人民卫生出版社,2006:42.
- [7]张洪峰,侯平,肖卫国.白芍总苷治疗非系统受累干燥综合征的临床观察[J].中国中西医结合杂志,2007,27(7):596

(收稿日期:2009-06-25;修回日期:2010-01-05)

[编辑:崔京艳]