

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.03.017

综 述

中医药治疗干燥综合征合并白细胞减少症的现状与思考

沈怡澄, 顾军花*

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

[摘要] 从历史沿革、病因病机及治法等方面对干燥综合征合并白细胞减少症的中医药研究现状加以归纳总结。明清时期已提出燥湿理论在本病中的运用, 认识到本病病机除阴血亏虚、生化乏源之外, 亦有脾虚湿浊阻滞、气血不能上濡。目前对于本病的中医治疗多以养血生津、化痰解毒、补益脾肾等为主, 但临床中患者燥湿相互转化较多, 需重视健脾燥湿在本病中的治疗作用。

[关键词] 干燥综合征; 白细胞减少症; 中医药疗法

干燥综合征 (Sjogren's syndrome) 是一种主要累及全身外分泌腺的慢性自身免疫性疾病, 以泪腺和唾液腺较为多见, 同时伴有多系统损害及免疫异常^[1]。在我国, 干燥综合征的患病率约为 0.77%, 是最常见的风湿病之一, 且女性发病比例远高于男性^[2]。多中心研究^[3]发现, 在 595 例原发性干燥综合征患者中约 35.1% 的患者有血液系统损伤。有文献^[4-5]表明, 干燥综合征合并的血液系统损害常以单一系损害为主, 其中白细胞、血小板下降较常见。有学者观察 1115 例干燥综合征患者, 发现重度白细胞减少者占总数的 14%^[6]。通常干燥综合征患者白细胞减少的原因与其自身抗体导致外周白细胞破坏过多、骨髓功能降低有关, 主要因素是由免疫因素介导的细胞破坏过程^[7-8]。目前现代医学对于干燥综合征累及血液系统病变的治疗, 多是以糖皮质激素及免疫抑制剂为主, 然而长期使用糖皮质激素容易引起骨质疏松, 增加感染风险, 甚至会加重血细胞减少^[9]。近年来, 运用中医药治疗干燥综合征得到越来越多的重视。本文拟对中医药治疗干燥综合征合并白细胞减少症做一回顾, 以期今后的治疗提供依据。

1 干燥综合征合并白细胞减少症的中医学认识

干燥综合征在古代文献中并无病名记载, 但不乏许多与其类似的临床表现及病因病机的描述。

《素问·阴阳应象大论篇》中提出燥邪致病的特点为“燥胜则干”, 以“燥者润之”为治疗原则, 为燥证的相关理论奠定了基础。《金匱要略·血痹虚劳病脉证并治》认为, 燥病的特点为本虚标实、虚实夹杂, 并将其归于痹证范畴。金元时期, 燥病的病因病机在刘完素提出的“诸涩枯涸, 干劲皴揭, 皆属于燥”理论上得以完善发展。黄元御于《四圣心源·六气解》^[10]中云“燥为寒热之中气, 上燥则化火而为热, 下燥则化水而为寒”, 并强调“识燥湿之消长”探求疾病本质, 并非见燥治燥, 创造性提出二者可相互转化且“上之燥亦因下之湿”的理论。清代石寿棠也在其《医原·百病提纲论》中对燥与湿进行了详细论述“夫天地之气, 阴阳之气也, 阴阳之气, 燥湿之气也, ……坤土为地, 地气主湿”, 且“湿之本气, 多从内受, 总由脾肾阳虚, 不能化水所致”, 认为脾阳不升, 湿邪难化, 阻滞经脉亦可导致燥证。

《中药新药临床研究指导原则》^[11]将干燥综合征分为肝肾阴虚、阴虚血瘀、气阴两虚 3 型, 认为其病机为素体虚弱、阴津亏虚, 属本虚标实之证。本虚以阴液亏耗、津液枯涸、脏腑失荣、津液输布失常为主; 标实则燥毒、瘀血互结为主。有研究^[12]分析 87 例干燥综合征患者证型, 其中气阴两虚证型占 27.59%, 另有痰瘀型、毒热阴虚型、湿热型、阴虚燥热型等, 并且认为在干燥综合征活动期时以毒热阴虚证型多见。陈湘君认为, 干燥综合

* 通讯作者: gih2383@126.com

征患者往往气阴两虚在前,肝肾阴虚在后,且燥证病位为肺、脾、肝、肾四脏^[13]。又津亏日久,营血耗伤,血行不畅,瘀血内生阻络,阻滞气机,燥瘀互结难化。燥痹日久则阴虚津亏,而津血同源,脾肾虚弱致使气血生化乏源,从而导致了干燥综合征患者常累及血液系统损伤^[14]。

近年来有学者^[15]认识到白细胞减少症致病因素复杂,其发病常由于近年来肿瘤多发,化疗及各种化学药物广泛使用,或先天禀赋不足,或后天失养,或久病之后失于调养,或起居不时、疲劳过度等原因导致脾肾不足,气血乏源,从而导致血细胞的减少。而白细胞减少症根据其临床表现可归属于中医学“虚劳”“血虚”等病范畴,其病因病机为脾肾亏虚,气血生化乏源。《金匱要略·血痹虚劳病脉证治》中首次提出了虚劳的病名。《诸病源候论·虚劳病诸侯》中详细论述了虚劳的病因及症状,其后历代医家在此基础上进一步完善发展。

2 中医药治疗干燥综合征合并白细胞减少症状

2.1 以益气养血为主

目前普遍认为干燥综合征病理特点为阴血亏虚,津液耗伤而燥象从生,且白细胞减少亦为气血亏虚,生化无源,因此治疗上皆以养血生津为治疗原则^[16]。临床观察发现,中医药在升血细胞、改善患者临床症状方面有一定疗效^[17]。钱先等^[18]运用自拟生津养血颗粒剂治疗干燥综合征合并血细胞减少症患者发现,白细胞、血红蛋白以及血小板皆较治疗前有明显改善。有报道^[19]指出,鲨肝醇联合维生素 B₄ 治疗干燥综合征白细胞减少症可使白细胞升至正常,但继续用药则出现白细胞减少,疗效缺乏稳定性,而同时使用复方阿胶浆组并未出现白细胞下降现象。王法明等^[20]通过自拟益气活血汤对比利血生片治疗干燥综合征合并白细胞减少症患者,证实中药治疗组疗效明显优于对照组,并且中药治疗组有效率达到了 95.83%。

2.2 以化瘀解毒为辅

虽然血细胞减少症常被认为是气血亏虚导致,但致病过程中亦有燥毒、血瘀等实邪的存在,故应将活血解毒化瘀之法贯彻治疗。侯佳奇等^[21]从临床认识到免疫系统疾病具有多毒、多瘀的致病特点,根据甘寒解毒通络的治法自拟解毒通络生津方治疗 30 例干燥综合征合并血液系统损害患者,结果治疗组白细胞计数治疗 4 周、8 周、12 周均较治疗前升高,对照西药激素治疗组治疗第 4 周时白细

胞计数无明显统计学意义,至第 8 周、12 周时治疗组疗效更显著,且治疗组对骨代谢的影响更小,较为安全。谢曜联^[22]认为,本病发病是由于阴虚血少、燥毒内结导致,提出治以滋阴润燥,解毒化瘀,并且通过观察 42 例患者证实此法对本病的疗效显著。陈亚慧等^[23]认为,在干燥综合征病程中,燥毒内侵致使瘀毒互结,自拟益气消毒方,重用蒲公英、金银花、野菊花、水牛角等清热解毒,配以益气药以助津液输布,不仅能够改善指标,更能预防患者感染、疲劳等。

2.3 从脾肾论治

中医学认为,肾为先天之本,脾为后天之本,因此,在白细胞减少症的治疗方面,经常从补益脾肾着手。古洁乃特等^[24]对 50 例干燥综合征合并血液系统损害的患者进行临床观察,认为二胶养血汤以补益脾肾结合强的松口服 3 个月,治疗组总有效率达到 84%,总体疗效优于单纯使用西药。叶一萍^[25]通过以补肝肾、祛风湿为治则的自拟方对比西药利血生及羟氯喹片,分析中药组在白细胞减少症治疗有效率方面优于西药对照组,且中药组对胃肠道副作用明显小于西药组。从现代药理研究角度出发,黄芪^[26]、补骨脂^[27]等能有效刺激骨髓分泌,增加骨髓造血功能,升高白细胞数量。此外,袁涛等^[28]认为,由于干燥综合征女性患者多见,且长期使用激素治疗易出现副作用,对于女性心理、情绪等多有影响,而思虑过多易伤脾。对于合并白细胞减少症患者而言,自身气血不足,若脾胃运化失司,气血津液代谢失调,则会加重病情,缠绵难愈,故而在其治疗中更应顾护脾胃,治疗以补益脾肾为主。

目前,中医药治疗干燥综合征合并白细胞减少症或血液系统损害的研究较少,且一般皆从养血生津、化瘀解毒、补益脾肾等角度出发,但临床中非一味以燥证为主,燥湿变换复杂,虚实多变,常常由于湿邪阻滞,气机不畅,化血功能减弱,而气血亏虚致使脾气更弱,故而临床中应讲求辨证论治,整体论治,重视健脾燥湿之法的运用。我们通过临床观察多例原发性干燥综合征患者后,发现未用中药干预的首诊患者中湿证比例较大,且在湿证的临床症状中,血细胞减少较为常见,由此认为在干燥综合征合并白细胞减少症患者的病因病机中常常是因虚致实,其发病病机中有脾虚湿阻的一面。由于三焦通调不利,湿聚痰凝,致使津不化气上濡,营血亏虚,燥邪难化,故在干燥的同时往往伴见血细

胞的减少,尤多见白细胞的减少。此皆源于脾虚不能运化,湿邪阻滞则清阳不升。因此,对于本病的治疗中当重视温脾阳而散湿邪,扶正益脾。

3 小结

目前干燥综合征合并白细胞减少症缺乏统一的中医辨证论治分型标准,对其中医药物作用机制缺乏实验研究基础,对临床诊疗依据缺乏大样本、长时间、多中心的数据支持,仍需要更高级别循证医学证据支撑。虽然我们认识到本病病程中常可燥湿互化,治疗应重视健脾燥湿之法,但临床试验方面缺乏运用该法的相关报道,需要进一步完善。希望能在中西医诊疗方面互相借鉴,协同治疗,进一步规范治疗,完善中西医理论体系,以达到更好的诊疗效果。

参考文献

- [1] SHIBOSKI CH, SHIBOSKI SC, SEROR R, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome [J]. Ann Rheum Dis, 2017, 69(1): 9-16.
- [2] PATEL R, SHAHANE A. The epidemiology of Sjögren's syndrome. [J]. Clin Epidemiol, 2013, 6(6): 247-255.
- [3] 李娅, 李小峰, 黄慈波, 等. 中国不同年龄发病原发性干燥综合征的临床特征 [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2013, 7(2): 129-133.
- [4] 邓雪蓉, 张卓莉. 干燥综合征的血液系统表现及治疗 [J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(6): 492-495.
- [5] 马晓莉, 马增瑞, 马凤莲, 等. 结缔组织病血液系统损害与自身抗体及免疫学指标的相关性分析 [J]. 宁夏医学杂志, 2016, 38(10): 942-944.
- [6] BALDINI C, PEPE P, QUARTUCCIO L, et al. Primary Sjögren's syndrome as a multi-organ disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients [J]. Rheumatology (Oxford), 2014, 53(5): 839-844.
- [7] 任敏, 武加标, 肖菁. 原发性干燥综合征并粒细胞缺乏一例报告 [J]. 临床误诊误治, 2011, 24(1): 42-43.
- [8] 李秋芬, 鲁盈. 原发性干燥综合征合并外周血粒细胞减少症 [C] // 中华医学会浙江分会风湿病专业委员会. 浙江医学会 2007 年风湿病年会论文汇编. 杭州: 中华医学会浙江分会风湿病专业委员会, 2007: 87-88.
- [9] 王伟铭, 陈洪宇, 刘华锋, 等. 糖皮质激素常见副作用的中西医结合治疗 [J]. 中华肾病研究电子杂志, 2015, 4(4): 173-176.
- [10] 黄元御. 四圣心源 [M]. 孙洽熙, 校注. 北京: 中国中医药出版社, 2009: 26.
- [11] 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 [M]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 1995: 188-191.
- [12] 乔建玲. 干燥综合征中医证型的相关因素研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2014.
- [13] 柳文, 张庆华, 郭圆. 陈湘君运用补阴法治疗干燥综合征经验初探 [J]. 上海中医药杂志, 2015, 49(9): 1-2.
- [14] 史竞羽, 刘军楼, 张谨枫, 等. 金妙文教授治疗干燥综合征经验 [J]. 中医药学报, 2015, 43(4): 86-88.
- [15] 李虹, 张蓉蓉. 中药复方治疗白细胞减少症用药规律分析 [J]. 中医杂志, 2015, 56(4): 338-341.
- [16] 马武开. 干燥综合征的中医病因病机探讨 [J]. 中医药研究, 2000, 16(4): 2-3.
- [17] 钟起诚. 中医药治疗干燥综合征合并血液系统损害的疗效观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(12): 933-934.
- [18] 钱先, 谭玲. 生津养血颗粒治疗干燥综合征合并血液系统受累的临床分析 [J]. 四川中医, 2010, 28(6): 59-61.
- [19] 李增变, 纠三伟. 复方阿胶浆治疗干燥综合征导致的白细胞减少症 50 例 [J]. 中国民间疗法, 2016, 24(7): 71-72.
- [20] 王法明, 叶一萍, 丁晓媚, 等. 益气活血汤治疗原发性干燥综合征伴白细胞减少症疗效观察 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2015, 25(6): 562-564.
- [21] 侯佳奇, 杨月, 薛鸾, 等. 解毒通络生津方治疗原发性干燥综合征血液系统损害的临床研究 [J]. 风湿病与关节炎, 2016, 5(5): 13-17.
- [22] 谢曜联. 滋阴养血、润燥解毒法治疗干燥综合征伴白细胞减少的临床研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [23] 陈亚慧, 徐丽萍, 宋欣伟, 等. 益气消毒方联合升白胺、利血生治疗干燥综合征粒细胞减少症 34 例 [J]. 中医杂志, 2012, 53(8): 701-702.
- [24] 古洁乃特, 巴燕. 中西医结合治疗干燥综合征合并血液系统损害 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(16): 223-224.
- [25] 叶一萍. 叶一萍自拟方治疗 46 例原发性干燥综合征伴白细胞减少患者的临床研究观察 [C] // 中华中医药学会. 中华中医药学会第二届岐黄论坛: 血液病中医药防治分论坛论文集. 北京: 中华中医药学会, 2014: 935-938.
- [26] 程建峰, 张琰, 贺建荣. 黄芪多糖对小鼠化疗中白细胞和骨髓有核细胞减少的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2003, 20(5): 378-380.
- [27] 林桂梅, 郭晏华. 补骨脂主要药效学考察 [J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(11): 2347-2348.
- [28] 袁涛, 钱先. 干燥综合征血液系统损害辨治浅识 [J]. 江苏中医药, 2013, 45(2): 34-35.

(收稿日期: 2019-08-21; 修回日期: 2019-10-16)

[编辑: 贾娜娜]