

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.18.012

养阴通络方联合硫酸羟氯喹片治疗阴虚血燥型原发性干燥综合征 30 例临床观察

袁乃荣¹, 周晓莉^{2*}, 郭洪波³

(1. 山西省人民医院, 山西省太原市双塔寺街 29 号, 030012; 2. 山西省中医药研究院; 3. 山西医科大学第一附属医院)

摘要 目的 观察养阴通络方联合硫酸羟氯喹片治疗原发性干燥综合征的临床疗效。方法 60 例原发性干燥综合征患者随机分为治疗组和对照组各 30 例。两组均给予硫酸羟氯喹片口服, 每次 0.2 g, 每日 2 次。治疗组另给予养阴通络方, 每日 1 剂。对照组另给予白芍总苷胶囊, 每次 0.6 g, 每日 2 次。两组均服药 3 个月。治疗前后用滤纸的润湿长度评价眼干程度, 用糖块含化时间评价口干程度, 并检测血沉 (ESR)、 γ 球蛋白及免疫球蛋白 G (IgG)、免疫球蛋白 A (IgA)、免疫球蛋白 M (IgM) 水平。治疗后评价临床疗效。结果 治疗组临床疗效总有效率为 83.33%, 对照组为 56.7%, 治疗组明显高于对照组 ($P < 0.01$)。治疗后两组糖块含化时间、滤纸润湿长度、ESR、 γ 球蛋白及 IgG、IgA、IgM 均较治疗前明显改善 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 且治疗组除滤纸润湿长度外各指标改善均优于对照组 ($P < 0.05$)。结论 养阴通络方联合硫酸羟氯喹片治疗原发性干燥综合征疗效确切, 能明显改善口干、眼干症状, 可能与降低 ESR 及免疫调节有关。

关键词 原发性干燥综合征; 养阴通络方; 络病理论

干燥综合征 (sjogren syndrome, SS) 是一种影响外分泌腺的全身系统性自身免疫性疾病, 临床以口眼干燥为最常见的临床症状, 以外分泌腺高度淋巴细胞浸润, 尤以唾液腺和泪腺为主的慢性自身免疫性疾病。本病可以单独存在, 也可继发于其他疾病如类风湿关节炎、系统性硬化症、系统性红斑狼疮、混合性结缔组织病、皮炎、多肌炎等, 病因可能与遗传、免疫、内分泌、感染等因素有关^[1]。我国发病率约为 0.77%, 仅次于类风湿关节炎^[2], 是风湿性疾病中的多发病、常见病。本病 40~50 岁绝经期女性多发, 男女比例为 1:19~1:11.2^[3]。研究表明, 与西药治疗相比, 中医药治疗在改善症状、提高生存质量、降低复发率、避免不良反应方面显示了独特优势^[4]。我们采用养阴通络方治疗原发性干燥综合征 60 例, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照 2002 年修订的干燥综合征国际诊断 (分类) 标准^[5]。

中医诊断标准参照《实用中医风湿病学》^[6] 中

燥痹 (阴虚血燥) 诊断标准: 1) 有禀赋不足, 阴液失充, 或外燥侵袭, 或津伤化燥, 或燥烈药物毒害等病史; 2) 有津伤干燥的表现, 如口干、咽干、眼干、皮肤干、大便干等症状; 3) 有五脏及其互为表里的六腑各自的津干液燥的特殊表现; 4) 有关节、筋膜、肌肉失于津液濡润的临床表现; 5) 有津亏血燥的表现, 如肌肤枯涩、瘙痒、五心烦热、盗汗、肌肉消瘦、麻木不仁等; 6) 有津亏血瘀的表现, 如瘀斑、红斑结节、肢端阵发性青紫等; 7) 有燥核痹结的表现, 如皮下筋膜结节、皮脂腺囊肿、瘰疬等; 8) 舌质红或红绛, 或有裂痕, 无苔或少苔, 或花剥, 或镜面舌。脉细数或弦细数, 或细涩。具备以上至少 3 条, 即可诊断。

1.2 纳入标准

符合上述西医诊断及中医辨证标准; 年龄 18~70 岁, 至少半年内不考虑生育者; 试验前 4 周已接受免疫抑制剂、羟氯喹、肾上腺糖皮质激素等治疗者, 且剂量稳定; 如果口服皮质激素, 则剂量 (相当于强的松的量) 必须 ≤ 10 mg/d, 且至少已服用 4 周, 如果未服激素, 则至少已经 4 周末服; 如果使用甲氨喋呤 (MTX), 则至少已经接受 MTX 3 个月的治疗, 且剂量稳定在 7.5~10 mg/周至少已

* 通讯作者: 13633413264@163.com, 13633413264

4 周; 如果未使用/停用病情改善药物, 则至少已经 4 周未用; 知情同意者。

1.3 排除标准

继发性干燥综合征; 合并心、肝、肾及造血系统、内分泌系统等严重器质性或原发性疾病; 合并神经系统损害、肾小球肾炎、间质性肺炎、白细胞减少症、血钾降低者; 精神病患者; 妊娠期或哺乳期妇女; 正在参加其他临床试验者; 近期合并有感染、发热、出血以及手术患者; 有药物过敏史者。

1.4 脱落标准

患者中途停止治疗或治疗不全者; 发生严重并发症, 无法继续治疗者; 病情严重恶化, 必须采用其他治疗者; 受试者不能坚持治疗者。

1.5 一般资料

收集 2012 年 3 月至 2015 年 3 月山西省人民医院和山西省中医药研究院门诊及住院原发性干燥综合征患者 60 例, 采用随机数字表法分为治疗组和对照组各 30 例。治疗组中男 1 例, 女 29 例; 年龄 30~68 岁; 病程 6 个月~15 年; 伴关节疼痛者 3 例; 肝功能异常 [丙氨酸氨基转移酶 (ALT) > 40 U/L] 者 6 例; 反复淋巴结肿大者 1 例, 既往猖獗龋齿发作者 2 例。对照组中男 0 例, 女 30 例; 年龄 32~70 岁; 病程 7 个月~18 年; 伴关节疼痛者 4 例; 肝功能异常者 (ALT > 40 U/L) 4 例; 反复腮腺肿大者 1 例, 既往猖獗龋齿发作者 3 例。两组一般情况比较, 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

常规治疗: 两组均给予硫酸羟氯喹片 (上海中西制药有限公司, 国药准字: H19990263) 口服, 每次 0.2 g, 每日 2 次。

治疗组在常规治疗基础上给予养阴通络方, 组成: 生地 30 g, 玄参 20 g, 麦冬 30 g, 沙参 30 g, 枸杞子 15 g, 当归 15 g, 石斛 30 g, 郁金 18 g, 土鳖虫 10 g, 丝瓜络 30 g, 水蛭 6 g, 荔枝核 30 g, 焦三仙各 15 g, 甘草 6 g。水煎服, 每日 1 剂, 早晚分服, 服药 3 个月。

对照组在常规治疗基础上给予白芍总苷胶囊 (宁波立华制药有限公司, 国药准字: 111019) 口服, 每次 0.6 g, 每日 2 次, 服药 3 个月。

2.2 观察指标及方法

治疗前后进行口干、眼干程度比较。滤纸润湿

长度检测 (schirmer 试验)^[7]: 用 5 mm × 35 mm 滤纸一片, 距一端 5 mm 处折成直角, 将该处置于眼睑结膜囊中外 1/3 处, 闭目 5 min 取出, 从折缝处测量湿润长度。糖块含化时间 (含糖试验)^[8]: 取水果糖 1 块 (约 800 mg) 含入口中, 放在舌背中央开始计时, 记录糖块在口中完全溶解所需时间。

治疗前后检测血沉 (ESR)、 γ 球蛋白 (上海雅怡科学实验设备有限公司, 货号 5000001) 及免疫球蛋白 G (IgG) (批号 60122625)、免疫球蛋白 A (IgA) (批号 60104628)、免疫球蛋白 M (IgM) (批号 60103006) 水平, 并检测血常规、肝功能、肾功能。IgG、IgA、IgM 试剂盒均来自 DiaSys 公司。

2.3 临床疗效标准

参照文献 [9] 制定。临床缓解: 口干、眼干症状消失, schirmer 试验、ESR 改善率 $\geq 90\%$ 。显效: 口干、眼干症状明显好转, schirmer 试验、 $75\% \leq \text{ESR 改善率} < 90\%$ 。有效: 口干、眼干症状好转, schirmer 试验、 $30\% \leq \text{ESR 改善率} < 75\%$ 。无效: 口干、眼干症状改善不明显或不稳定, schirmer 试验、ESR 改善率 $< 30\%$ 。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 10.0 统计分析软件, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验; 计数资料比较采用卡方检验。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

表 1 示, 治疗组临床疗效总有效率为 83.33%, 对照组为 56.67%, 治疗组明显高于对照组 ($P < 0.01$)。

表 1 两组原发性干燥综合征患者临床疗效比较 [例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	30	6 (20.00)	19 (63.33)	5 (16.67)	25 (83.33)
对照组	30	4 (13.33)	13 (43.33)	13 (43.33)	17 (56.67)

3.2 两组患者治疗前后 ESR、 γ 球蛋白及 IgG、IgA、IgM 比较

表 2 示, 治疗后两组患者 ESR、 γ 球蛋白及 IgG、IgA、IgM 均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 且治疗组均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。

3.3 两组患者治疗前后糖块含化时间和滤纸润湿长度比较

表 3 示, 治疗后两组糖块含化时间均较本组治疗前明显缩短、滤纸润湿长度明显增加 ($P < 0.05$)。

表 2 两组原发性干燥综合征患者治疗前后 ESR、 γ 球蛋白及 IgG、IgA、IgM 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	ESR (mm)	γ 球蛋白 (%)	IgG (g/l)	IgA (g/l)	IgM (g/l)
治疗组	治疗前	30	29.68 $\pm$ 6.35	25.39 $\pm$ 9.24	23.67 $\pm$ 8.21	4.55 $\pm$ 0.84	3.25 $\pm$ 1.52
	治疗后	30	11.34 $\pm$ 3.94 ^{***Δ}	15.48 $\pm$ 3.26 ^{***Δ}	13.71 $\pm$ 3.98 ^{***Δ}	2.48 $\pm$ 1.04 ^{***Δ}	2.04 $\pm$ 1.02 ^{***Δ}
对照组	治疗前	30	26.34 $\pm$ 8.26	21.69 $\pm$ 6.18	21.38 $\pm$ 7.59	4.24 $\pm$ 1.01	3.79 $\pm$ 0.65
	治疗后	30	15.68 $\pm$ 4.58 ^{**}	18.65 $\pm$ 4.99 ^{**}	17.33 $\pm$ 5.12 [*]	3.26 $\pm$ 1.35 [*]	2.87 $\pm$ 1.91 [*]

注: ESR, 血沉; IgG, 免疫球蛋白 G; IgA, 免疫球蛋白 A; IgM, 免疫球蛋白 M; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

或 $P < 0.01$), 治疗组糖块含化时间短于对照组 ($P < 0.05$), 两组间滤纸润湿长度比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 3 两组原发性干燥综合征患者治疗前后糖块含化时间和滤纸润湿长度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	糖块含化时间 (min)	滤纸润湿长度 (mm)
治疗组	治疗前	30	13.11 $\pm$ 1.79	5.49 $\pm$ 0.86
	治疗后	30	8.97 $\pm$ 1.63 ^{***Δ}	5.81 $\pm$ 0.38 ^{**}
对照组	治疗前	30	12.06 $\pm$ 2.69	5.34 $\pm$ 0.65
	治疗后	30	10.69 $\pm$ 1.82 [*]	5.83 $\pm$ 0.42 [*]

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

3.4 安全性评价

两组患者治疗前后血常规、肝功能、肾功能均无异常改变。

4 讨论

干燥综合征属于中医学“燥证”“内燥证”“燥痹”等范畴,目前多数医家以“燥痹”论治。目前多认为阴津亏虚是根本,燥毒瘀互结是发病关键,治疗也多以滋阴解毒祛瘀为主^[1]。“燥者濡之”,也有滋肾养肝,清热润燥立法^[2]。络病学说认为,络脉是从经脉支横别出,逐层细分,纵横交错,遍布全身,广泛分布于脏腑组织间的网络系统,是维持生命活动和保持人体内环境稳定的网络结构^[3]。分布于腺体的脉络为各脏腑脉络的分支,受各脏腑脉络功能影响,有气络和血络之分。气络与血络共同作用,运行经气,濡养脏腑、孔窍,维持机体内外环境的稳态。燥证表现为腺体的结构和功能异常。络病学说论治燥证首先着眼于气络和血络。久病入络、久病必瘀,瘀血是本病发展和缠绵不愈的重要原因。“久病入络”,气血不行则生瘀血,闭阻经脉,痹阻气机,如《血证论》曰“有瘀血,则气为血阻,不得上升,水津因不得随气上升”,从而进一步使病情加重,又曰“瘀去则不渴”。现代医学研究证明,干燥综合征患者均有不同程度的血液流变学改变和微循环障碍,活血化痰

治疗可有效改善口干、眼干症状^[1]。本病久而气络、血络瘀滞不通,邪气稽留络脉,形成瘀血与痰浊等邪凝聚的络息成积病变。气阴两虚是燥证的发病基础,络脉瘀阻、络息成积是燥证主要病理改变^[3]。治疗上常用一些祛瘀通络之品,如当归、红花、土鳖虫、丝瓜络等,使津液之道畅达。养阴通络方中生地黄、麦冬、沙参、石斛、当归益气生津,滋阴清热;枸杞子补益肝肾,明目;郁金行气解郁,凉血破瘀;桃仁、红花化瘀通络;土鳖虫、丝瓜络、水蛭、荔枝核活络通经,诸药合用滋阴润燥,活血化痰,通络消积,使气血调和,络脉通畅,达到气旺、血畅、络通、积消的目的,恢复络脉正常的津血互换、营养代谢的作用。

干燥综合征可出现贫血、白细胞减少、血小板减少和其他异常,其中最常见的是血细胞减少、血沉增快、 γ 球蛋白增高^[4]。干燥综合征活动期血沉增快。通过 ESR、免疫球蛋白的指标变化可观察干燥综合征的炎症反应及疾病活动性^[4]。

研究表明,硫酸羟氯喹可以改善干燥综合征患者临床症状,缓解全身炎症反应^[5]。白芍总苷是一种双向免疫调节剂,可缓解干燥综合征口干眼干症状^[6]。本研究结果显示,养阴通络方与白芍总苷都可以缩短糖块含化时间、增加滤纸的润湿长度,且养阴通络方在改善口干方面优于白芍总苷,在增加泪流量方面与白芍总苷疗效相当。故建议养阴通络方应用于口干症状明显的患者为妥。本方重在通络与养阴,经络通则气血畅、津液调达,通络是养阴润燥的基础和重要前提,提示通络治疗在燥痹治疗中的关键作用;另一方面,通络活血是否对于腺体有直接或间接刺激作用,对于腺体分泌、腺体免疫功能调节有何作用,是我们下一步应关注的问题。治疗后两组 IgG、IgA、IgM、 γ 球蛋白明显降低,治疗组优于对照组,表明养阴通络方可有效降低免疫球蛋白,明显改善免疫功能。治疗后两组 ESR 明显降低,且治疗组优于对照组 ($P < 0.05$),表明养阴通络方可降低血沉,有利于稳定病情。实

验中未发现明显不良反应,表明养阴通络方治疗干燥综合征安全性好。

参考文献

- [1] 刘嘉玲,王美美. 风湿性疾病的诊断与治疗 [M]. 北京: 军事医学科学出版社,2008: 30-31.
- [2] 刘湘源. 图表式风湿病学 [M]. 北京: 中国医药科技出版社,2013: 299.
- [3] 阎小萍,张烜,翁习生. 常见风湿病及相关骨科疾病中西医结合诊治 [M]. 北京: 人民卫生出版社,2015: 96.
- [4] 周乃玉,谢幼红,王兆. 健脾益气通阳法治疗继发性干燥综合征 52 例临床观察 [J]. 北京中医,2003,22(6): 6-8.
- [5] 刘湘源. 图表式风湿病学 [M]. 北京: 中国医药科技出版社,2013: 306.
- [6] 王承德,沈丕安,胡荫奇. 实用中医风湿病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社,2009: 331.
- [7] 张荣春. 养阴清燥散瘀法治疗干燥综合征的临床观察及其调节 Th17/Treg 免疫失衡的研究 [D]. 南京: 南京中医药大学,2014.
- [8] 蒋明,张奉春. 风湿病诊断与诊断评析 [M]. 上海: 上海

科学技术出版社,2007: 148.

- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社,2002: 118-119.
- [10] 陈秀芳. 滋阴解毒祛瘀法治疗干燥综合征探析 [J]. 中华中医药杂志,2012,27(2): 394-396.
- [11] 郑宋明,何光向,丁晓媚,等. 养阴润燥法治疗干燥综合征 70 例临床观察 [J]. 浙江中医杂志,2015,50(1): 38.
- [12] 张水艳. 从络病学说论治原发性干燥综合征探析 [J]. 辽宁中医杂志,2008,35(4): 523-524.
- [13] 张希. 原发性干燥综合征肾损害的临床及病理特点分析 [J]. 南宁: 广西医科大学,2011.
- [14] 张荣春. 养阴清燥散瘀法治疗干燥综合征的临床观察及其调节 Th17/Treg 免疫失衡的研究 [D]. 南京: 南京中医药大学,2014.
- [15] 董怡,张奉春. 干燥综合征 [M]. 北京: 人民卫生出版社,2015: 242.
- [16] 鲁静,沈晖,刘永斌,等. 白芍总苷治疗干燥综合征的临床观察 [J]. 中国现代医学杂志,2006,16(1): 78-80.

Clinical Observation of Yangyin Tongluo Formula (养阴通络方) Combined with Hydroxychloroquine Sulfate Tablets in Treating 30 Cases of Primary Sjogren's Syndrome with Syndrome of Yin Deficiency and Blood Dryness YUAN Nairong¹, ZHOU Xiaoli², GUO Hongbo³

(1. People Hospital of Shanxi Province, Taiyuan, 030012; 2. Shanxi Academy of Chinese Medicine Sciences; 3. The First Hospital Affiliated to Shanxi Medical University)

ABSTRACT Objective To observe clinical curative effects of Yangyin Tongluo Formula (养阴通络方) combined with Hydroxychloroquine Sulfate Tablets in treating primary Sjogren's syndrome. **Methods** Sixty patients with primary Sjogren's syndrome were randomly divided into a treatment group and a control group, with 30 cases in each. Two groups were both given Hydroxychloroquine Sulfate Tablets orally, 0.2 g each time, twice per day. The treatment group was also given Yangyin Tongluo Formula, one dose per day. The control group was also given Total Glucosides of Paeony Capsules (白芍总苷胶囊), 0.6 g each time, twice per day. Two groups were both treated for 3 months. Eye drying degree was evaluated using wetting length of filter paper, and mouth drying degree was evaluated using the time of melting by mouth holding before and after treatment. And levels of Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR), gamma globulin and immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin M (IgM) were tested. After treatment, clinical curative effects were also evaluated. **Results** The total clinical effective rate was 83.33% in the treatment group while 56.7% in the control group. The treatment group was remarkably superior to the control group ($P < 0.01$). The time of melting by mouth holding, and levels of ESR, gamma globulin, and IgG, IgA and IgM in both groups after treatment all remarkably improved compared with that before the treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). And the improvement of all indexes in the treatment group was superior to that in the control group except for wetting length of filter paper ($P < 0.05$). **Conclusion** Yangyin Tongluo Formula (养阴通络方) combined with Hydroxychloroquine Sulfate Tablets shows obvious curative effect in treating primary Sjogren's syndrome. It could improve symptoms like mouth drying and eyes drying, which may be related to decreasing ESR and regulating immune.

Keywords primary Sjogren's syndrome; Yangyin Tongluo Formula (养阴通络方); collateral disease theory

(收稿日期: 2016-01-08; 修回日期: 2016-06-02)

编辑: 王利芬