

一贯煎组方治疗肝肾阴虚型干燥综合征 肝损伤的临床观察及机制

姜淑华 胡丽伟 平利峰 孙凤艳 孙志娟 王晓磊

(河北省沧州中西医结合医院风湿免疫科, 沧州, 061001)

摘要 目的:探究一贯煎组方治疗肝肾阴虚型干燥综合征肝损伤的临床效果及对可能的作用机制。方法:选择 96 例干燥综合征肝损伤患者随机分为对照组和观察组患者,各 48 例。对照组患者给予谷胱甘肽静脉滴注,观察组患者则加用一贯煎组方治疗,2 周为 1 个疗程,连续用药 4 个疗程。比较 2 组的临床效果,通过 Schirmer 试验及唾液流率观察口干眼干情况,监测治疗前后血清免疫炎症指标 Toll 样受体 9 (TLR9) 蛋白浓度、红细胞沉降率 (ESR)、免疫球蛋白 G (IgG)、C 反应蛋白 (CRP) 水平及肝功能相关指标天冬氨酸转氨酶 (AST)、丙氨酸转氨酶 (ALT)、总胆红素 (TBIL) 水平变化。结果:观察组有效率为 91.7%,显著高于对照组的 75% ($P < 0.05$);2 组患者经治疗后的 Schirmer 试验水平及唾液流率水平均有所上升,血清 TLR9 浓度及 ESR、IgG、CRP、AST、ALT、TBIL 水平均有所下降,以观察组的变化程度更为明显 ($P < 0.05$)。结论:一贯煎组方治疗肝肾阴虚型干燥综合征肝损伤患者疗效肯定,利于改善眼干、口干症状,提高肝功能,其机制与抑制血清中 TLR9、ESR、IgG、CRP 水平有一定相关性。

关键词 干燥综合征;肝损伤;一贯煎组方;肝肾阴虚证;作用机制

Clinical Observation and Mechanism Research of Treating Liver-kidney Yin Deficiency Type Sjogren's Syndrome with Liver Damage by All-Along Decoction

Jiang Shuhua, Hu Liwei, Ping Lifeng, Sun Fengyan, Sun Zhijuan, Wang Xiaolei

(Rheumatic Immunology Department, Cangzhou Hebei integrated traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Cangzhou 061001, China)

Abstract Objective: To investigate the efficacy and mechanism of treating liver-kidney yin deficiency type sjogren's syndrome with liver damage by All-Along decoction. **Methods:** A total of 96 patients were randomly divided into a control group (48 cases) and an observation group (48 cases). Patients in the control group were treated with Glutathione intravenous drip; while patients in the observation group received All-Along decoction treatment on the basis of control treatment. The research was aimed at evaluating the efficacy by comparing its Schirmer's test and salivary flow rate results, and monitoring the levels of TLR9, ESR, IgG, CRP, AST, ALT and TBIL. **Results:** The effective rate of the observation group was 91.7%, which was higher than that of the control group's 75.0% ($P < 0.05$); The Schirmer's test and salivary flow rate of patients in both two groups after treatment went up, and the levels of TLR9, ESR, IgG, CRP, AST, ALT and TBIL went down compared after the treatment, the degree of the changes in observation group was more significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** The clinical efficacy of All-Along decoction in treating liver-kidney yin deficiency type sjogren's syndrome with liver syndrome is satisfactory as it can improve the symptoms of dry eyes and dry mouth and liver function, the mechanism may be associated with regulating the levels of TLR9, ESR, IgG and CRP.

Key Words Sjogren's syndrome; Liver damage; All-Along Decoction; Liver-kidney Yin Deficiency Type; Mechanism

中图分类号: R289; R593 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2017.11.020

干燥综合征 (Sjogren Syndrome, SS) 是一种慢性炎症性自身免疫性疾病,以泪腺、唾液腺等外分泌腺受损为特征,以干燥性角、结膜炎、口腔干燥等为主要表现,重则累及肝、肺、肾、胰腺等重要脏器,出现肺动脉高压、肺间质纤维化、肝损害、肾小管酸中毒等严重病变^[1-3]。流行病学统计显示,SS 好发于女性,发病率为 0.5% ~ 1%^[4]。肝损伤是其并发症之一。

西医临床诊治 SS 并无根治的方案,多以激素、免疫抑制剂等常规西药治疗,疗效欠佳^[5]。中医学认为,SS 的主要病机体现在“虚、燥、瘀、毒”4 个方面,因虚致瘀、因燥致瘀、燥蕴成毒、瘀久成毒,内攻脏腑,外攻皮毛^[6-7]。针对其病机特点,中医药通过整体把握、辨证论治,在改善患者的症状、体征,避免药物的不良反应,提高生命质量,减少复发率等方面有很大

的优势^[8]。本研究选择“肝肾阴虚证”SS肝损伤患者为研究对象,以一贯煎组方内服进行辨治,探讨其临床效果及可能的作用机制,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年1月至2016年12月河北省沧州中西医结合医院风湿二科病房及门诊收治的SS肝损伤患者96例,按照随机数字表法分为对照组和观察组。对照组48例,男12例,女36例;年龄30~60岁,平均年龄(39.5±3.7)岁;病程6个月至13年,平均病程(5.5±1.2)年;红细胞沉降率加快10例,血小板减少或白细胞减少15例,血二系或三系减少30例;观察组48例,男13例,女35例;年龄30~60岁,平均年龄(40.2±3.4)岁;病程6个月至11年,平均病程(5.2±1.3)年;红细胞沉降率加快12例,血小板减少或白细胞减少16例,血二系或三系减少31例;2组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 干燥综合征参照根据2002年国际干燥综合征分类诊断标准^[9]确诊。肝脏损害诊断标准须满足如下:1)丙氨酸转氨酶(ALT)>40 U/L;2)碱性磷酸酶(AKP)>90 U/L;3)直接胆红素(DBIL)>5.9 μmol/L,总胆红素(TBIL)>18.8 μmol/L;4)天冬氨酸转氨酶(AST)>40 U/L;5)转肽酶(γ-GT)>40 U/L。以上5项中至少2项异常,并除外溶血、肌炎或肝胆肿瘤等因素。患者多见口干目涩,视物模糊,关节疼痛,烦热盗汗,腰膝酸软,少寐多梦,舌暗红,少苔,脉细数,中医辨证为肝肾阴虚证。

1.3 纳入标准 1)年龄30~60岁;2)符合上述标准,中医辨证为肝肾阴虚证;3)近1个月内未接受药物治疗;4)认真阅读并签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)不符合病例纳入标准者;2)妊娠或哺乳期妇女;3)依从性差者;4)精神病无法配合治疗者;5)有严重心、脑、肾等并发症者;6)重叠2种或2种以上风湿病患者;7)合并有其他严重原发性疾病者;8)除外病毒性肝炎(如HAV、HBV、HCV、HDV、HEV、EBV/CMV)、遗传代谢性肝病、酒精性肝病、脂肪肝者。

1.5 治疗方法 对照组患者给予谷胱甘肽(重庆药友制药有限责任公司,国药准字H19991068)1.5 g加入250 mL生理盐水静脉滴注,1次/d,2周为1个疗程,连续用药4个疗程。

观察组患者则给予一贯煎组方合谷胱甘肽治疗,一贯煎组方如下:北沙参、麦冬、菟丝子、当归、丹参、白芍、知母各12 g,黄芪、制何首乌、太子参、生地

黄、玄参各24 g、枸杞子18 g、生甘草6 g。随症加减:双目干涩者加墨旱莲、女贞子、白芍;瘀血肿痛甚者则加入鸡血藤;鼻咽干燥甚者加熟地黄、阿胶、百合;乏力倦怠甚者加仙鹤草、焦白术;1剂/d,水煎后分早晚2次温服,2周为1个疗程,连续用药4个疗程。

1.6 观察指标 1)通过Schirmer's试验及唾液流率观察口干眼干情况变化;2)治疗前后采用东芝40全自动生化分析仪以免疫比浊法测定血清免疫球蛋白G(IgG)水平,以酶联免疫吸附试验法(ELISA法)测定血清Toll样受体9(TLR9)蛋白浓度、C反应蛋白(CRP)水平;以魏氏法检测红细胞沉降率(ESR)水平,试剂盒由上海复星长征医学科学有效公司提供,操作严格按照说明书进行;3)治疗前后用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测肝功能相关指标天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)水平。

1.7 疗效判定标准^[9] 显效:口干消失,舌体湿润,吞咽干性食物时不需用水送下,眼无干涩感,哭泣时眼泪自行流出,不需人工泪液,酸性刺激物放在舌背后,口水流出,指标降至正常范围;有效:口干明显好转,吞咽干性食物时偶需用水送下,眼干涩感好转,哭泣时部分眼泪流出,基本不需人工泪液,酸性刺激物放在舌背后渐有湿润感。一些指标降至正常范围;无效:症状改善不明显或无任何改善。

1.8 统计学方法 用SPSS 13.0统计软件分析数据,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料数据均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用配对样本 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者临床效果比较 观察组有效率为91.7%(44/48),显著高于对照组的75%(36/48),差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1 2组患者Schirmer试验水平及唾液流率比较($\bar{x} \pm s$)

组别	Schirmer 试验(mm/5 min)		唾液流率 (mL/15 min)
	左眼	右眼	
对照组($n=48$)			
治疗前	3.47 ± 3.15	3.24 ± 3.29	0.71 ± 0.45
治疗后	4.65 ± 3.26 *	4.47 ± 3.31 *	0.94 ± 0.51 *
观察组($n=48$)			
治疗前	3.43 ± 3.21	3.22 ± 3.28	0.68 ± 0.36
治疗后	6.33 ± 4.56 * Δ	6.26 ± 5.23 * Δ	2.35 ± 1.16 * Δ

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,[△] $P<0.05$

2.2 2组患者Schirmer试验水平及唾液流率比较

表 2 2 组患者免疫炎性反应指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	TLR9 (ng/mL)	ESR (mm/h)	IgG (g/L)	CRP (mg/L)
对照组 ($n = 48$)				
治疗前	5.10 $\pm$ 2.21	36.26 $\pm$ 20.85	16.65 $\pm$ 4.72	4.20 $\pm$ 2.63
治疗后	3.52 $\pm$ 1.35 *	25.74 $\pm$ 14.22 *	13.21 $\pm$ 3.56 *	3.44 $\pm$ 1.75 *
观察组 ($n = 48$)				
治疗前	5.11 $\pm$ 2.25	36.30 $\pm$ 21.13	17.04 $\pm$ 4.83	4.23 $\pm$ 2.67
治疗后	3.15 $\pm$ 1.07 * Δ	18.52 $\pm$ 11.10 * Δ	10.40 $\pm$ 2.13 * Δ	2.97 $\pm$ 1.35 * Δ

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$

治疗前,2 组患者的 Schirmer's 试验水平及唾液流率比较差异无统计学意义($P > 0.05$);2 组患者经治疗后的上述指标水平均有所上升,而观察组的变化程度更为明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 2 组患者免疫炎性反应指标比较 治疗前,2 组患者的血清 TLR9 浓度及 ESR、IgG、CRP 水平差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,2 组患者的上述指标均有所下降,以观察组患者的下降程度更为明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 2 组患者肝功能比较 治疗前,2 组患者的肝功能指标 AST、ALT、TBIL 水平差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,2 组患者的上述指标均有所下降,以观察组患者的下降程度更为明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组肝硬化腹水患者肝功能水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	AST(U/L)	ALT(U/L)	TBIL(μ mol/L)
对照组 ($n = 48$)			
治疗前	90.24 $\pm$ 13.15	85.36 $\pm$ 16.77	60.56 $\pm$ 20.92
治疗后	46.12 $\pm$ 12.30 *	50.45 $\pm$ 15.93 *	34.77 $\pm$ 5.64 *
观察组 ($n = 48$)			
治疗前	90.33 $\pm$ 13.26	86.04 $\pm$ 17.16	61.02 $\pm$ 19.87
治疗后	26.27 $\pm$ 11.24 * Δ	30.11 $\pm$ 12.29 * Δ	21.24 $\pm$ 3.14 * Δ

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$

3 讨论

干燥综合征是慢性难治病,属中医学“燥痹”“燥证”等范畴,好发于中老年女性。中医学认为,肾者水脏,在液为唾,主藏精;肝开窍于目,在液为泪,主藏血,精血同源。若患者因素体禀赋不足或经、孕、产、乳耗伤气血,津液亏损,加之天癸衰竭,肾虚精少,虚火内生,易伤津液,且燥性干涩,亦易伤津液,故出现眼干、口干、阴道干涩、失眠多梦、腰膝酸软、大便干燥等肝肾不足、阴津亏损之象^[10]。考虑到 SS 缠绵难愈、容易复发,患者多情志不舒,产生肝气郁滞之象。可见,SS 为本虚标实之证,以肝肾阴虚为本,以燥邪、肝郁、瘀毒为标^[11-12],治疗上当以滋养肝肾之阴为先,辅以疏肝解郁、化瘀解毒之品。一贯煎功可滋阴疏肝,为临床治疗“肝肾阴虚”证慢性肝病的代表方^[13]。其组方中北沙参体质轻润,可升可降,功可养阴清肺,益胃生津;麦冬为滋阴要药,重在养阴生津、滋养肺胃;菟丝子精气双补,固本培元;当归气轻而辛,专能补血,又能行血,善治血分之病,且行中有补,补中有动;丹参性味苦辛,主入血分,可行散化瘀,有祛瘀生新之功;白芍养血柔肝、敛阴止痛;知母性寒质润,既能清泄肺胃之火,又能滋养肺肾之阴,有滋阴降火、润燥滑肠、利大小便之功;黄芪大补脾胃,鼓动气机,使气血生化有源;何首乌长于补肝肾、益精血、强筋骨;太子参体润性和,长于补气生津;生地黄补益肝肾、滋阴养血,有“滋水涵木”之意;玄参功可清热凉血,养阴生津;枸杞甘润性平,入肾而补肾养肝,生精润燥,且有明目之功;生甘草健脾益气、调和诸药。全方以滋补为主,补中有行,使肝体得养、肾精得藏,而无滋阴碍胃壅遏气机之虞。现代研究认为,一贯煎组方能通过上调自噬保护肝细胞免受各种损伤^[14],通过抑制肝星状细胞活化和库弗细胞激活,提高抗氧化应激功能,从而有效抑制小鼠肝纤维化形成^[15];还具有改善肝脏缺氧,提高肝细胞生物转化功能,抑制血管新生,保护肝窦内皮细胞,调控肝脏干细胞分化取向等作用^[16-17]。

本研究结果显示,加用一贯煎组方辨治的肝肾阴虚型干燥综合征肝损伤患者的有效率显著升高($P < 0.05$);2 组患者经治疗后的 Schirmer 试验水平及唾液流率水平均有所上升,而观察组的变化程度更为明显($P < 0.05$)。这进一步证实,一贯煎组方谨守病机,功可滋阴疏肝、补肾清热,对于 SS 患者具有良好的治疗效果,利于改善患者的眼干、口干症状,疗效显著优于单纯谷胱甘肽静脉滴注。不仅如此,治疗后患者的肝功能指标 AST、ALT、TBIL 水平均有所下降,以观察组的变化程度更为明显($P < 0.05$)。这说明加用一贯煎组方在提高肝功能方面

更具优势。另外,治疗前 SS 患者血清中 TLR9、ESR、IgG、CRP 水平升高,这说明 SS 患者存在明显的免疫损伤和炎性反应。现代医学认为,SS 是一种慢性炎性自身免疫性疾病,TLR9 是一种跨膜蛋白,主要在 B 淋巴细胞等免疫细胞中表达,能刺激 B 淋巴细胞的异常增殖、活化,分泌大量的 IgG,使自身免疫性 B 淋巴细胞免于凋亡,从而参与细胞免疫;还能介导炎性反应,特异性识别病毒或细菌 DNA 中的未甲基化 CpG 的 DNA 序列,刺激细胞释放 IFN- α 、CRP 等炎性反应因子,影响 SS 病情进展^[18-19]。本研究中,随着用药后病情的好转,上述免疫功能指标及血清炎性因子水平明显改善($P < 0.05$),这进一步证实,TLR9、ESR、IgG、CRP 等参与 RA 的病情进展,与 SS 的病情严重程度有关。另外,亦可以证实,一贯煎组方起效的作用机制可能在于通过抑制血清中 TLR9、ESR、IgG、CRP 水平以调节免疫,抑制 B 细胞异常活化,减轻炎性损伤。

综上所述,一贯煎组方采用“滋阴疏肝、补肾清热法”为治则组方,谨守病机,组方严谨,能改善患者口干、眼干等症状,提高肝功能,其机制可能在于通过抑制血清中 TLR9、ESR、IgG、CRP 水平以调节免疫,抑制 B 细胞异常活化,减轻炎性损伤,具体组方药物的调控机制尚需后期大样本实验研究证实。

参考文献

- [1] 付双楠,朱平生,高达. 中医药防治化学性肝损伤的研究进展[J]. 中医学报,2017,32(3):449-454.
- [2] Bowman SJ, Fox RI. Classification criteria for Sjogren's syndrome; nothing ever stands still! [J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(1):1-2.
- [3] Baldini C, Talarico R, Tzioufas AG, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome; a critical review [J]. J Autoimmun, 2012, 39(1-2):9-14.
- [4] Guellec D, Cornec D, Jousse-Joulin S, et al. Diagnostic value of labial minor salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome; a systematic review [J]. Autoimmun Rev, 2013, 12(3):416-420.
- [5] 葛琳,赵瑞英,邓俊花,等. 针刺对路氏润燥汤治疗原发性干燥综

合征眼干症状增效作用[J]. 中华中医药杂志,2017,32(1):344-346.

- [6] 和秀丽,曾苹,马武开,等. 干燥综合征的中医诊治研究概况[J]. 风湿病与关节炎,2015,4(12):59-61.
- [7] 赵辉,崔轶霞,谭娟. 健脾益气化痰法联合硫酸羟氯喹治疗干燥综合征疗效观察[J]. 现代中医药,2017,37(2):32-34.
- [8] 陈秀芳. 干燥综合征的中医药研究进展[J]. 中医药导报,2011,17(3):115-117.
- [9] Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren'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.
- [10] 崔向宁. 冯兴华辨治干燥综合征经验[J]. 中医杂志,2017,58(3):200-202,211.
- [11] Wang XL, Jia DW, Liu HY, et al. Effect of Yiguanjian decoction on cell differentiation and proliferation in CCL₄-treated mice [J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(25):3235-3249.
- [12] 韦尼,丁明辉,杨帆,等. 毒瘀损络致干燥综合征小纤维神经病病机浅析[J]. 北京中医药,2017,36(1):64-66.
- [13] 张帅,杜羽,包洁,等. 范永升应用一贯煎治疗干燥综合征案举隅[J]. 浙江中医药大学学报,2016,40(12):917-919.
- [14] 闫晓凤,赵培,叶杰,等. 一贯煎通过上调自噬抑制 H₂O₂ 诱导的肝细胞损伤[J]. 中华中医药杂志,2017,32(2):564-569.
- [15] 崔瑾,张志勇,薛敬东. 一贯煎合猪苓汤联合西药治疗肝肾阴虚型肝硬化腹水临床观察[J]. 新中医,2017,49(2):51-54.
- [16] 慕永平,刘平. 肝硬化肝肾阴虚病机理论及养阴一贯煎方证病理学基础[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2016,18(9):1460-1464.
- [17] 白辰,车念聪,刘文兰,等. 一贯煎对大鼠肝纤维化拮抗作用的影响[J]. 中华中医药杂志,2015,30(3):815-817.
- [18] 林崇泽,严海君,秦源,等. 益气养阴祛瘀中药对干燥综合征患者血清 TLR9 表达影响[J]. 辽宁中医药大学学报,2017,19(1):85-88.
- [19] Wei T, Gong J, Rssle SC, et al. A leucine-rich repeat assembly approach for homology modeling of the human TLR5-10 and mouse TLR11-13 ectodomains [J]. J Mol Model, 2011, 17(1):27-36.

(2017-05-09 收稿 责任编辑:杨觉雄)