

补脾益肾清热法治疗原发性干燥综合征的临床疗效观察

吴 肇¹ 李葆青¹ 汪用文¹ 王爱强¹ 王 瑾¹ 沙金玲¹ 吴松青¹ 于浩生²

(1 中国中医科学院望京医院,北京,100102; 2 山东省诸城市人民医院,潍坊,262200)

摘要 目的:评价补脾益肾清热法治疗原发性干燥综合征(Primary Sjogren's Syndrome, PSS)的临床疗效及安全性。方法:纳入 PSS 患者 45 例,予补脾益肾清热法治疗,疗程 12 周,于 0 周、12 周观察中医证候积分、口干(VAS)评分、眼干(VAS)评分、ESR、CRP、RF、IgG、IgA、IgM,安全性指标,并记录不良事件等,评价中医证候疗效。结果:与治疗前比较,治疗 12 周后患者中医证候积分、口干(VAS)评分、眼干(VAS)评分、ESR、CRP、IgG 显著降低,差异有统计学意义($P < 0.01$),RF、IgA、IgM 差异无统计学意义($P > 0.05$),45 例患者中,中医证候疗效显效 19 例,有效 18 例,无效 8 例,总有效率 82.2%。结论:补脾益肾清热法能显著改善 PSS 患者的口干、眼干、中医证候积分及炎症指标,是治疗 PSS 安全有效的药物。

关键词 补脾益肾清热法;原发性干燥综合征;疗效

Clinical Observation on Efficacy of the Therapy of Clearing Heat by Tonifying Spleen and Invigorating Kidney on Treating Primary Sjogren's Syndrome

Wu Jun¹, Li Baoqing¹, Wang Yongwen¹, Wang Aiqiang¹, Wang Jin¹, Sha Jinling¹, Wu Songqing¹, Yu Haosheng²

(1 Wangjing Hospital of China Academy of TCM, Beijing 100102, China;

2 People's Hospital of Zhucheng, Weifang 262200, China)

Abstract Objective: To evaluate the efficacy and safety of the therapy of clearing heat by tonifying spleen and invigorating kidney on treating primary Sjogren's Syndrome (PSS). **Methods:** A total of 45 patients with PSS participated in the study and received treatment based on the therapy of clearing heat by tonifying spleen and invigorating kidney for 12 weeks. TCM syndrome integrals, dry mouse (VAS), dry eyes (VAS), ESR, CRP, RF, IgG, IgA, IgM and the safety indexes were evaluated in first week and 12th week. The side effects were recorded and the effectiveness evaluated. **Results:** At 12th weeks, the TCM syndrome integrals, dry mouth (VAS), dry eyes (VAS), ESR, CRP, IgG were significantly reduced with statistical difference ($P < 0.01$). There was no statistical difference in RF, IgA, IgM ($P > 0.05$). In the 45 patients, there were 19 patients showed significant effectiveness, 18 patients had effectiveness and 8 patients showed no effectiveness. The total effective rate was 82.2%. **Conclusion:** Clearing heat by tonifying spleen and invigorating kidney has efficacy on treating PSS. The therapy could improve the condition of PSS patients with dry mouth, dry eyes, TCM syndrome integrals and inflammation index.

Key Words Principle of Clearing Heat; Tonifying Spleen and Invigorating Kidney; Primary Sjogren's Syndrome; Efficacy

中图分类号:R242;R285 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.02.015

干燥综合征(Primary Sjogren's Syndrome, PSS)是一种以侵犯外分泌腺,尤其是泪腺和唾液腺为主的一种自身免疫病,在我国患病率为 0.29% ~ 0.77%,在老年人群中患病率为 3% ~ 4%,是最常见的风湿病之一,本病还可累及全身多器官系统而导致多脏器损伤,如皮肤、肌肉、肺脏、肾脏、淋巴系统等多部位^[1]。我们认为,PSS 是因感受燥热之外邪、先天不足及久病失养之内伤,加之年高体弱或误治失治等,燥伤内脏,而致脾肾阴液亏虚,津伤液燥,阴虚液亏,精血不足,病久阴伤化热,清窍失于濡润,而成本病。近年来我们采用补脾益肾清热法治疗本病取得较好的临床疗效,本研究拟验证补脾益肾清热法治疗 PSS 的临床疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 病例来源 纳入中国中医科学院望京医院 2011 年 1 月至 2013 年 12 月门诊和住院诊治的 PSS 患者。

1.2 病例选择标准

1.2.1 诊断标准 西医诊断参照 2002 年 PSS 国际分类(诊断)标准^[1];中医辨证参照《实用中医风湿病学》^[2],阴虚内热证证候特点:口干,眼干,或见咽干,干咳少痰,吞咽干涩,头晕耳鸣,五心烦热,腰膝酸软,夜尿频数,或见神疲乏力,心悸气短,食少纳呆,大便溏泄。舌淡少苔,或舌红少苔或裂纹,脉细数或细弱。

1.2.2 病例纳入标准 1)符合 PSS 诊断标准者;2)

作者简介:吴肇(1981.06—),男,主治医师,研究方向:中医内科(老年病方向),E-mail:45336426@163.com

通信作者:李葆青(1968.05—),女,主任医师,研究方向:中医内科临床,E-mail:wjylibq@163.com

符合燥痹中医辨证阴虚内热证型者;3)年龄在18周岁至70岁之间者。

1.2.3 病例排除标准 1)不符合入选标准者;2)继发于其他疾病者;3)有严重血液、肝、肾、心脑血管系统损害、肺纤维化等病变者;4)合并非PSS所致各系统靶器官较严重病变、精神病、肿瘤等疾病的患者;5)怀孕、哺乳期妇女;6)对本研究药物成分过敏者;7)不能耐受药物治疗的患者

1.2.4 中止临床试验的标准 1)研究中出现严重不良事件,研究者诊断应终止研究;2)研究期间妊娠者;3)研究过程中出现严重脏器损害危及生命者;4)中断用药累积超过28d或单次中断用药超过21d者。

1.2.5 剔除标准 1)入组后发现受试者不符合纳入标准的病例;2)使用了方案规定的禁用药物,由于违背临床研究方案,需予剔除;3)纳入后未曾用药的病例,需予剔除;4)无服药后任何可评价记录的病例。

1.3 一般资料 45名患者中,男性3例,女性42例,平均年龄(47.2 ± 14.3)岁,平均病程(72.66 ± 67.51)个月。

1.4 治疗方法 所有患者采用补脾益肾清热法治疗,基本方:生地黄20g,麦冬、天冬各10g,北沙参10g,玉竹12g,骨碎补20g,补骨脂10g,石斛15g,生山药15g,鸡血藤15g,豨莶草12g,徐长卿15g,知母15g,白花蛇舌草12g,半枝莲12g,砂仁10g,生甘草6g。加减:伴见低热、五心烦热、口干干燥甚等,偏于虚热者,加知母15g,黄柏10g,连翘20g,生石膏(先煎)25g;伴见腰膝酸软、关节疼痛、汗出恶风等,偏于虚寒者,加骨碎补20g,补骨脂12g,川断20g,桑寄生20g,桂枝10g,白芍10g;口干、眼干、咽干、皮肤干燥甚,偏于阴虚液少者,加百合20g,芦根20g,石斛12g。1剂/d,早晚分服,连续服用12周。

1.5 观察指标 1)一般资料:姓名、性别、年龄、身高、体重、婚况、住址、联系电话、体温、安静时心率、呼吸、血压。2)临床症状:口干VAS评分(0~10分);眼干VAS评分(0~10分);关节痛VAS评分。3)中医证候评分:包括口干、眼干、纳呆、发热、发颤、干咳、手足心热、乏力、关节疼痛、关节肿胀、夜尿频

数、肢体瘀斑、大便干结、皮肤干燥等症状,以症状无、轻、中、重分为0~3分,计算总分。4)实验室检查:包括ESR、CRP、IgA、IgM、IgG。5)安全性指标:血常规;肝肾功能;尿常规;心电图,并在研究过程中记录因治疗或合并用药而引发的不良事件。

1.6 观察时点 治疗前及治疗12周为观察时点。

1.7 疗效评价

1.7.1 疗效评价方法 以中医证候积分作为主要疗效指标。

1.7.2 疗效评价标准 1)临床痊愈:中医临床症状、体征消失,证候积分减少 $\geq 95\%$;2)显效:中医临床症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$;3)有效:中医临床症状、体征有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$;4)无效:中医临床症状、体征无明显改善甚或加重,证候积分减少不足30%。注:计算公式(尼莫地平法): $[(\text{治疗前积分} - \text{治疗后积分}) \div \text{治疗前积分}] \times 100\%$ 。

1.8 统计学方法 采用SPSS 17.0统计软件进行统计学处理。计量资料用均数 \pm 标准差表示,计数资料采用率或构成比表示,计量资料采用配对 t 检验,所有的统计检验均采用双侧检验, $P < 0.05$ 者被认为有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后症状比较(表1) 与治疗前比较,治疗后患者的口干、眼干、关节疼痛均显著改善,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表1 治疗前后症状改善情况($\bar{x} \pm s, n = 45$)

	口干	眼干	关节痛	中医证候积分
治疗前	5.35 ± 1.92	5.41 ± 1.22	6.03 ± 1.45	15.86 ± 6.71
治疗后	$3.27 \pm 1.48^{**}$	$3.01 \pm 1.21^{**}$	$3.21 \pm 1.34^{**}$	$9.13 \pm 4.55^{**}$

注:与治疗前比较,** $P < 0.01$ 。

2.2 治疗前后实验室检查比较(表2) 与治疗前比较,ESR、CRP、IgG显著降低,差异有统计学意义($P < 0.01$),RF、IgA、IgM差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 中医证候积分(表1) 与治疗前比较,治疗后患者中医证候积分显著降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表2 治疗前后免疫指标改善情况($\bar{x} \pm s, n = 45$)

	ESR(mm/h)	CRP(mg/dL)	RF(IU/mL)	IgG(g/L)	IgA(g/L)	IgM(g/L)
治疗前	39.42 ± 12.23	2.15 ± 1.28	384.21 ± 689.24	22.10 ± 6.21	3.24 ± 13.15	1.07 ± 6.35
治疗后	$22.37 \pm 9.81^{**}$	$1.05 \pm 0.62^{**}$	365.92 ± 591.34	$17.25 \pm 3.53^{**}$	3.48 ± 9.92	0.87 ± 6.52

注:治疗前后比较,** $P < 0.01$ 。

2.4 疾病疗效评价 45 例患者治疗 3 月后,痊愈者 0 例,显效 19 例,有效 18 例,无效 8 例,总有效率 82.2%。

2.5 不良反应及耐受性评价 全部病例在治疗后血常规、尿常规、肝肾功能等安全性指标检测均在正常范围,2 例患者出现腹泻,给予对症处理后症状即缓解。

3 讨论

原发性 PSS 是常见的风湿性疾病之一,目前西医治疗本病效果尚不理想,使用免疫抑制剂或生物制剂治疗因价格昂贵、不良反应大、症状改善不理想等原因。研究表明,硫酸羟氯喹 24 周治疗对 PSS 症状改善并不优于安慰剂,其对关节疼痛、口干、眼干等症状无明显改善,对虚弱(VAS)评分改善 0.53 分,与安慰剂比较无统计学意义^[3];利妥昔单抗 24 周治疗 PSS 并不能有效缓解临床症状和疾病活动度^[4],但对 PSS 的系统症状和腺体外受累具有一定的疗效^[5]。因此,本病的口干、眼干症状是本病治疗的难点,目前缺少有效的治疗手段。

中医药治疗本病有一定的优势,有研究表明,采用生津润燥养血颗粒治疗本病,能够显著改善患者口干、眼干症状,提高泪液流率,且安全可靠^[6]。本病的中医药治疗主要从脾肾论治,如国医大师路志正教授认为,本病的病因无外外燥和内燥,其病机关键为气阴两虚,治疗关键在于“持中央、调升降”,强调脾胃在本病治疗中的重要性^[7-8];阎小萍教授认为补益肝肾、调补脾胃是治疗本病的根本^[9-10];我们认为原发性 PSS 是因感受大热燥气之外邪、先天不足及久病失养之内伤,加之年高体弱或误治失治等,而致脾肾阴液亏虚,津伤液燥,阴虚液亏,精血不足,病久阴伤化热,清窍失于濡润,而成本病。本病的治疗的特点为:补益脾肾以治本,清热养阴以治标,临证中强调清热养阴的重要性。临证中创立了补脾益肾清热法治疗本病,取得较好的临床疗效,该方由生地、麦冬、北沙参、玉竹、骨碎补、补骨脂、石斛、生山药、鸡血藤、豨莶草、徐长卿、知母、白花蛇舌草、半枝莲、砂仁、生甘草等组成,方中以生地、天冬滋补肾阴,北沙参、麦冬、玉竹、石斛、山药滋养胃阴,“无阳则阴无以化”,配骨碎补、补骨脂温补肾阳,正合“阳中求阴”之旨,配伍鸡血藤、豨莶草、徐长卿活血通络,阴虚生内热,热邪灼阴津,故配伍白花蛇舌草、半枝莲清热而存阴,佐以砂仁醒脾和胃,生甘草调和诸药,诸药相合,共奏滋补脾肾、清热存阴、通络止痛之功效。

滋补脾肾、养阴清热药物能够有效改善 PSS 患者症状,其机制可能是抑制腺体的炎症因子发挥作用。研究显示,益气养阴祛瘀中药(黄芪、太子参、青蒿、生地黄、麦冬、石斛、丹参等)能 PSS 患者降低血清 BAFF 表达水平相关^[11];增液布津汤(黄芪 20 g,麦冬 20 g,太子参 10 g,枸杞子 10 g,生地黄 15 g,赤芍、白芍各 10 g,桃仁 10 g 和紫菀 10 g)能抑制模型动物小鼠唇腺组织 TNF- α 及 IL-6 的分泌,间接地抑制了 Th 细胞的分化增殖,从而减轻炎细胞浸润和组织破坏^[12];六味地黄丸能抑制实验动物小鼠血清 IFN- γ 及 IL-6 的水平^[13];路志正教授的滋燥汤(沙参、麦冬、生地黄、太子参、白术、山药等)能抑制实验性 PSS 小鼠颌下腺 IFN- γ 的分泌^[14];增液润燥汤(北沙参、天冬、紫菀、知母、乌梅、桔梗、桃仁、附子、炙甘草)能下调 PSS 模型小鼠颌下腺 IL-17 表达水平^[15]。本研究所采用的补脾益肾清热法与以上研究药物相同之处在于均具有补益肾阴和胃阴的作用,但其特异性在于增加了知母、白花蛇舌草、半枝莲等药物,进一步加强清热存阴的作用,本方的治疗效果可能与抑制腺体白介素、肿瘤坏死因子等有关,但确切机制尚有待进一步探索。

总之,补脾益肾清热法是治疗 PSS 的有效中药,在本病治疗中,在补益脾肾的基础上,尚需注重清热药物的运用。在今后的研究中,可进一步采用严格的临床研究设计,获取更高级别循证医学证据,提高中医药治疗本病的临床疗效,同时,应从炎症因子、T 淋巴细胞亚群的平衡等方面进行中药作用机制的研究,探索药物治疗的机制。

参考文献

- [1] 中华医学会风湿病学分会. 干燥综合征诊断及治疗指南[S]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(11): 766-768.
- [2] 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: 531-543.
- [3] Gottenberg J E, Ravaud P, Puechal X, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjogren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial[J]. JAMA, 2014, 312(3): 249-258.
- [4] Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, et al. Treatment of primary Sjogren syndrome with rituximab: a randomized trial[J]. Ann Intern Med, 2014, 160(4): 233-242.
- [5] Carubbi F, Cipriani P, Marrelli A, et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in early primary Sjogren's syndrome: a prospective, multi-center, follow-up study[J]. Arthritis Res Ther, 2013, 15(5): R172.
- [6] Hu W, Qian X, Guo F, et al. Traditional Chinese medicine compound ShengJinRunZaoYangXue granules for treatment of primary Sjogren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. Chin Med J(Engl), 2014, 127(15): 2721-2726.

干、恶心等药物不良反应,停药后容易复发。我科在多年的临床实践中发现,对于久咳不止的患者从肝来论治,能取得较为理想的疗效。中医经典理论和历代医家早已指出肺与肝的密切联系,为“咳嗽从肝论治”提供了理论依据。如《素问·咳论》曰:“五脏六腑皆令人咳,非独肺也”;《灵枢·经脉》曰:“肝足厥阴之脉……属肝,络胆,上贯膈……连目系,其支者,复从肝别贯膈,上注肺”;尤在泾云:“干咳无痰,久久不愈,非肺本病,乃肝木撞肺也”^[7]。《临证指南医案·咳嗽门》云:“肝风妄动,旋扰不息,致呛无平期。”而生理上肝与肺关系密切。武维屏教授^[8]指出咳嗽的发病机制以肺为本,但与肺关系最密切的莫过于肝;武维屏教授在治疗咳嗽时常有疏肝理气之法。肝主疏泄,调畅气机,为全身气机之总司。而气则敷布上下内外无所不至,故上焦之宣发,中焦之斡旋,下焦之开合,以及表里出入,皆离不开肝气疏泄调节。病理上,肝属木,肺属金,金本克木,而一旦肺金病变,则又常易受木气反侮,或肝失调达,一身气机升降乖乱,肺失肃降;或木郁化火,火性上炎克伐肺金而致咳。《灵枢·师传》^[9]曰:“肝者,主为将,候之外”,指出肝有疏散外邪的功能,故感染后久咳气郁化热,可以通过疏肝泄热之法疏散外邪;尤其现代人生活节奏快,各方面的压力更易引起气机的失调,肝气郁结失其疏泄,就会影响肺气之肃降,而致咳嗽发生;而邪郁气道、久咳失治、气机郁结的治疗,很大程度取决于肝气的疏泄功能;本病迁延难愈,郁则化热,肝肺纠结,肝肺郁热,故肺失宣降,表现为干咳面赤,口干苦胁胀等。故笔者认为本病之病机重点在于肝肺郁热。治疗以清肝谢肺止咳。而

黄芩泻白散合黛蛤散清肝泄肺,止咳化痰,其中黄芩苦寒,清泄少阳之热,桑白皮主入肺经,清泻肺热止咳,地骨皮甘寒入肺,可助桑白皮清泻肺火,且有养阴之功,以复肺气之肃降;青黛性寒,清肝胆郁火,泻肺经郁热,海蛤壳清肺热,化黏痰,二者合用,功专清肝泄肺,化痰止咳,而甘草益气补中,以扶肺气,且调和药性。现代药理研究表明,黄芩、桑白皮、地骨皮、青黛有抗菌、抗病毒及抗过敏作用;甘草有类似肾上腺皮质激素样作用,可抗炎、抗过敏,降低气道高反应^[10]。本方在临床实践中,疗效显著,值得临床应用。

参考文献

- [1]中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南(2009版)[S]. 全科医学临床与教育,2009,9(5):453-456.
- [2]国家中医药管理局. 中华人民共和国中医药行业标准《中医病证诊断疗效标准》[S]. ZY/T001. 1-94.
- [3]中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会. 咳嗽中医诊疗专家共识意见(2011版)[S]. 中医杂志,2011,52(10):896-898.
- [4]郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002:26-28,137.
- [5] Braman SS. Postinfectious cough: ACCP evidence based clinical practice guidelines[J]. Chest,2006,129(1Suppl):139-146.
- [6]刘春丽,赖克方. 气道神经源性炎症与慢性咳嗽的发病机制[J]. 国外医学呼吸系统分册,2004,24(4):237-239.
- [7]林素财,罗燕. 浅谈咳嗽从肝论治[J]. 环球中医药,2009,2(3):142.
- [8]张立山. 武维屏教授治疗外感咳嗽经验初探[J]. 江苏中医,2001,22(8):13-14.
- [9]郭占霞. 小儿咳嗽治肝五法[J]. 江苏中医,1999,20(5):39.
- [10]梅全喜. 现代中药药理与临床应用手册[M]. 北京:中国中医药出版社,2008:110-817.

(2015-12-25 收稿 责任编辑:洪志强)

(上接第246页)

- [7]张华东,边永君,路洁,等. 路志正教授从气阴两虚论干燥综合征发病机制[J]. 中华中医药学刊,2008,26(9):1903-1905.
- [8]张华东,黄梦媛,陈祎,等. 路志正“持中央”而“调升降”以治燥痹学术思想浅析[J]. 北京中医药,2010,29(10):747-748.
- [9]徐愿,阎小萍. 阎小萍治疗干燥综合征经验撷菁[J]. 中国中医药信息杂志,2010,17(4):88-89.
- [10]陶庆文,徐愿,阎小萍. 治燥痹三途[J]. 中华中医药杂志,2011,26(12):2903-2906.
- [11]何慧珍,金桂兰. 益气养阴祛瘀法对干燥综合征血清 IgG 及其 BAFF 作用的临床研究[J]. 浙江中医药大学学报,2013,37(3):223-225.

- [12]何慧珍,金桂兰. 增液布津汤对干燥综合征模型鼠细胞因子 TNF- α 、IL-6 的影响[J]. 时珍国医国药,2012,23(9):2200-2201.
- [13]王琼. 六味地黄丸对干燥综合征模型小鼠的实验研究[J]. 安徽医药,2012,16(2):163-165.
- [14]葛琳,张华东,姜泉,等. 路氏滋燥汤对干燥综合征小鼠颌下腺细胞因子 IFN- γ 、IL-10 的影响[J]. 世界中西医结合杂志,2011,6(1):28-30.
- [15]李纪高,李增变,靳东亮,等. 增液润燥汤对干燥综合征模型小鼠颌下腺 IL-17 表达的影响[J]. 中医研究,2015,28(2):58-59.

(2015-04-23 收稿 责任编辑:徐颖)