

# 养阴益气合剂联合硫酸羟氯喹治疗气阴两虚型干燥综合征 36 例临床观察

邵培培 马丛 王北 谢幼红 张秦 张硕 顾文

(首都医科大学附属北京中医医院风湿病科,北京,100010)

**摘要** 目的:观察养阴益气合剂联合硫酸羟氯喹治疗气阴两虚型干燥综合征的临床疗效。方法:选取 2015 年 1 月至 2016 年 12 月首都医科大学附属北京中医医院收治的气阴两虚型干燥综合征患者 70 例,随机分为观察组(养阴益气合剂联合硫酸羟氯喹)36 例和对照组(硫酸羟氯喹)34 例,12 周后比较 2 组患者的临床疗效和安全性。结果:观察组总有效率为 80.5%,对照组总有效率为 52.9%,2 组比较有统计学意义( $P < 0.05$ )。2 组治疗后口干、眼干、疲劳症状积分、唾液流率均较本组治疗前有改善( $P < 0.05$ ),且观察组在改善口干、疲劳方面优于对照组( $P < 0.01$ )。2 组治疗后动态红细胞沉降率、C 反应蛋白、免疫球蛋白 G 水平均较治疗前下降( $P < 0.05$ ),但 2 组间比较无统计学意义。结论:养阴益气合剂联合硫酸羟氯喹治疗气阴两虚型干燥综合征患者有效,较硫酸羟氯喹能更好地改善患者的口干及疲劳症状。

**关键词** 养阴益气合剂;气阴两虚证;原发性干燥综合征

## Therapeutic Effects of Yangyin Yiqi Mixture Combined Hydroxychloroquine Sulfate on Sjögren's Syndrome with Qi and Yin Deficiency-A Clinical Observation on 36 Cases

Shao Peipei, Ma Cong, Wang Bei, Xie Youhong, Zhang Qin, Zhang Shuo, Gu Wen

(Beijing Hospital of TCM Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China)

**Abstract Objective:** To observe the clinical efficacy of Yangyin Yiqi mixture combined with hydroxychloroquine sulfate in the treatment of Sjögren's syndrome of qi and yin deficiency type. **Methods:** Seventy cases of primary Sjögren's syndrome patients of qi and yin deficiency who were treated in our hospital from January 2015 to December 2016 were randomly divided into a treatment group (36 cases) and a control group (34 cases). The treatment group took Yangyin Yiqi mixture combined hydroxychlor sulfate, and the control group took hydroxychloroquine sulfate. After 12 weeks, the clinical efficacy and safety of the two groups were compared. **Results:** The total effective rate of the treatment group was 80.5%, and the total effective rate of the control group was 52.9%, There was statistical significance between the two groups ( $P < 0.05$ ). The scores of dry mouth, dry eye, fatigue symptom and saliva flow rate of the two groups after treatment were better than those before treatment ( $P < 0.05$ ). And the treatment group was better than the control group in improving dry mouth and fatigue ( $P < 0.01$ ). After treatment, the dynamic erythrocyte sedimentation rate, C reactive protein and immunoglobulin G levels in the two groups were decreased compared with before treatment ( $P < 0.05$ ), But there was no statistical difference between the two groups. **Conclusion:** Effects of Yangyin Yiqi mixture combined with hydroxychloroquine sulfate in the treatment of Sjögren's syndrome with qi and yin deficiency are significant, which can better improve the symptoms of patients with dry mouth and fatigue compared with hydroxychloroquine sulfate.

**Key Words** Yangyin Yiqi mixture; Qi and yin deficiency syndrome; Primary Sjögren's syndrome

中图分类号:R242 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.03.017

干燥综合征(Primary Sjögren's Syndrome, SS)是一种以累及泪腺、唾液腺等外分泌腺体为主的慢性炎症性自身免疫病,明显的口眼干燥是临床最常见的症状,并可伴有乏力、低热、关节肌肉疼痛等全身症状,约 2/3 的患者还可出现系统损害。我国该病患病率为 0.29%~0.77%,以女性患者多见,男女比为 1:9~1:20<sup>[1]</sup>。目前本病尚无根治方法,西医主要是替代和对症治疗。免疫调节剂羟氯喹能降低

SS 患者免疫球蛋白水平,且可能有改善涎腺功能的作用<sup>[2]</sup>,作为二线药用于改善 SS 的部分症状在国内诊疗指南中已有所体现<sup>[1]</sup>,但该药有眼底损害、头晕、胃胀恶心、皮疹、心律失常等不良反应。中医药治疗 SS 通过辨病与辨证相结合,在改善症状、减少不良反应、降低复发率、提高患者生命质量方面有独特的优势<sup>[3]</sup>。养阴益气合剂原为治疗病毒感染类疾病所创制的院内制剂,近年笔者临床中用于治疗气

阴两虚型 SS 患者,取得一定疗效,现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2016 年 12 月首都医科大学附属北京中医医院风湿病科门诊及病房治疗的 SS 患者,共 70 例。采用 SAS 软件随机分为观察组和对照组。观察组 36 例,其中男 1 例,女 35 例,年龄 32 ~ 66 岁,平均年龄(53.21 ± 10.54)岁,病程 4 ~ 240 个月,平均病程(57.36 ± 50.48)个月。对照组 34 例,其中男 2 例,女 32 例,年龄 29 ~ 70 岁,平均年龄(52.94 ± 12.38)岁,病程 1 ~ 228 个月,平均病程(56.05 ± 53.39)个月。2 组患者性别、年龄、病程分布比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

1.2 诊断标准 西医诊断符合 2012 年美国风湿病学会提出的 SS 国际分类标准<sup>[4-5]</sup>,中医诊断符合 2010 年国家中医药管理局医政司编写的《22 个专业 95 个病种中医诊疗方案》中关于 SS 气阴两虚证的标准<sup>[6]</sup>。

1.3 纳入标准 1)符合上述西医诊断及中医辨证标准;2)年龄 18 ~ 75 岁;3)知情同意者。

1.4 排除标准 1)继发 SS 者;2)重叠有类风湿关节炎等其他结缔组织病者;3)入组前 12 周内服用过非甾体类抗炎药、糖皮质激素及慢作用抗风湿药者;4)合并白细胞或血小板减少症、间质性肺炎、神经系统损害、肾小管酸中毒等严重并发症者;5)心电图检查心律失常者;6)肝功能检查谷丙转氨酶(ALT)大于正常上限 1.5 倍以上或肾功能检查肌酐(Cr)大于正常高限;7)眼底检查视网膜病变者;8)孕妇;9)精神病患者;10)对药物过敏者。

1.5 脱落与剔除标准 1)受试者依从性差,未按规定用药或中途自行换药者;2)用治疗期间原有病情恶化,需要加用其他药物治疗者;3)出现严重并发症或不良反应,无法继续接受治疗者。

1.6 治疗方法 对照组:予硫酸羟氯喹片(上海中西制药有限公司,国药准字 H19990263)口服,0.2 g/次,2 次/d。观察组:在对照组基础上加用养阴益气合剂(首都医科大学附属北京中医医院院内制剂,生产批号:20141030)口服,20 mL/次,3 次/d。养阴益气合剂方药物组成:生黄芪、党参、北沙参、黄精、玄参、天花粉、乌梅、紫草、陈皮等。疗程:2 组患者治疗疗程均为 12 周。

1.7 观察指标 选择第 0 周、4 周、8 周、12 周观察疗效并进行相关指标检测。具体包括:1)症状积分,采用 10 cm 视觉模拟评分(Visual Analogue Scale,

VAS)测定患者口干、眼干、疲劳的视觉评分。0 分为无,10 分为严重。2)免疫相关的炎性指标测定,包括动态红细胞沉降率(Erythrocyte Sedimentation Rate, ESR)、C 反应蛋白(C-reactive Protein, CRP)、免疫球蛋白 G(Immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白 A(Immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白 M(Immunoglobulin M, IgM)。3)唾液流率测定<sup>[2]</sup>:方法:患者静坐 10 min,然后将置小杯于患者腮腺导管口,收集 15 min 内流出的全部唾液,测其量 < 1.5 mL/15 min 为流率低。4)泪液流量测定<sup>[2]</sup>:以 Schimmer I 试验测定:取 5 mm × 35 mm 的滤纸条,在距离头部 5 mm 处折一个钩,将其插入下睑外侧 1/3 处的结膜囊处,嘱患者自然闭眼,5 min 后取出滤纸条并读取其浸湿的长度,并将双侧滤纸条的浸湿长度取平均值,得到患者的泪液流量, < 5 mm/5 min 提示干燥性角膜炎。安全性指标:治疗期间每 4 周进行血、尿常规,肝肾功能,心电图及眼底视网膜检查,并记录与治疗药物可能相关的各种不良反应。

1.8 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》中的疗效评定标准<sup>[7]</sup>。显效:口眼干燥症状基本消失或明显好转,全身其他症状改善,改善率 ≥ 50%;实验室指标有 2 项以上改善。有效:口眼干燥症状好转,改善率 ≥ 30%;实验室指标有 1 ~ 2 项改善。无效:口眼干燥症状在治疗前后无明显改善,改善率 < 30%;实验室指标无改善。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件包进行数据处理。计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,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秩和检验;计数资料以率表示,采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  认为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 脱落情况 2 组共 70 例患者治疗观察 12 周,所有患者均完成了试验,无脱落病例。

2.2 基线资料比较 将 2 组患者在治疗 0 周时的口干、眼干、疲劳症状评分、ESR、CRP、IgG、IgA、IgM、唾液流率测定、泪液流量测定分别进行组间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

2.3 疗效比较 观察组总有效率高于对照组,2 组疗效比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

2.4 症状积分比较 观察组治疗 4 周后口干症状较治疗前有显著改善( $P < 0.01$ ),治疗 12 周后 2 组患者口干、眼干、疲劳症状均较各组治疗前有改善( $P < 0.05$ ),且观察组在改善口干、疲劳方面优于对

照组( $P < 0.01$ )。见表2。

表1 2组患者治疗前后总的疗效判定[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组( $n=36$ )	4(11.1)	25(69.4)	7(19.4)	29(80.5)*
对照组( $n=34$ )	2(5.8)	16(47.1)	16(47.1)	18(52.9)

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$

表2 2组患者治疗前后相关症状变化( $\bar{x} \pm s$ )

组别	口干评分	眼干评分	疲劳评分
观察组( $n=36$ )			
0周	6.42 ± 1.18	5.20 ± 1.14	5.12 ± 0.98
4周	5.01 ± 1.12**	5.09 ± 1.10	5.05 ± 0.84
8周	4.78 ± 1.09**	5.02 ± 1.06	4.71 ± 0.79
12周	4.05 ± 1.07*** $\Delta\Delta$	4.59 ± 1.02*	3.99 ± 0.67** $\Delta\Delta$
对照组( $n=34$ )			
0周	6.50 ± 1.10	5.23 ± 1.12	5.20 ± 0.79
4周	6.32 ± 1.09	5.18 ± 1.10	5.10 ± 0.74
8周	6.01 ± 1.06	4.90 ± 1.07	4.96 ± 0.70
12周	5.96 ± 1.02*	4.65 ± 1.03*	4.80 ± 0.65*

注:与各组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$ , $\Delta\Delta P < 0.01$

表3 2组患者治疗前后ESR、CRP变化( $\bar{x} \pm s$ )

组别	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)
观察组( $n=36$ )		
0周	37.09 ± 9.45	15.35 ± 7.58
4周	36.05 ± 9.06	13.46 ± 6.70
8周	34.10 ± 8.68	12.35 ± 5.56
12周	32.01 ± 8.30*	11.84 ± 4.94*
对照组( $n=34$ )		
0周	40.05 ± 9.80	16.78 ± 8.00
4周	38.12 ± 9.66	15.62 ± 7.36
8周	36.24 ± 8.53	13.58 ± 6.90
12周	35.01 ± 8.92*	12.48 ± 6.71*

注:与各组治疗前比较,\* $P < 0.05$

表4 2组患者治疗前后Ig变化( $\bar{x} \pm s$ )

组别	IgG(g/L)	IgA(g/L)	IgM(g/L)
观察组( $n=36$ )			
0周	17.88 ± 2.21	4.17 ± 1.26	1.09 ± 0.76
4周	17.26 ± 2.10	4.16 ± 1.18	1.07 ± 0.72
8周	16.92 ± 1.95	3.98 ± 1.06	1.03 ± 0.70
12周	16.80 ± 1.78*	3.68 ± 0.98	1.00 ± 0.67
对照组( $n=34$ )			
0周	18.21 ± 3.17	4.29 ± 1.08	1.18 ± 0.93
4周	18.06 ± 3.10	4.20 ± 1.10	1.12 ± 0.76
8周	17.94 ± 2.90	4.06 ± 1.06	1.10 ± 0.66
12周	17.70 ± 2.80*	3.94 ± 1.02	1.06 ± 0.53

注:与各组治疗前比较,\* $P < 0.05$

2.5 免疫相关炎性指标比较 治疗12周后2组患者ESR、CRP、IgG水平较本组治疗前均有显著改善( $P < 0.05$ ),但2组间比较无统计学意义。见表3、

表4。

2.6 唾液流率和泪液流量比较 治疗12周后2组患者唾液流率均较本组治疗前有显著改善( $P < 0.05$ ),且观察组优于对照组( $P < 0.05$ ),泪液流量有上升趋势,但与本组治疗前比较,差异无统计学意义。见表5。

表5 2组患者治疗前后唾液腺、泪腺功能变化( $\bar{x} \pm s$ )

组别	唾液流率 (mL/15 min)	Schimmer I 试验 (mm/5 min)
观察组( $n=36$ )		
0周	1.06 ± 0.32	3.23 ± 1.58
4周	1.19 ± 0.40	3.25 ± 1.64
8周	1.25 ± 0.49	3.29 ± 1.70
12周	1.30 ± 0.58* $\Delta$	3.40 ± 1.89
对照组( $n=34$ )		
0周	1.00 ± 0.29	3.13 ± 1.44
4周	1.08 ± 0.31	3.15 ± 1.50
8周	1.12 ± 0.35	3.21 ± 1.62
12周	1.18 ± 0.40*	3.30 ± 1.73

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

2.7 不良反应 观察组治疗前后血、尿常规,肝肾功能及心电图检查均未见异常。对照组1例在用药8周后出现视物模糊,眼科检查眼底未见异常,患者继续服药,12周复查眼底仍未见异常。

### 3 讨论

SS是一种常见的自身免疫性疾病,发病可能与遗传、病毒感染、免疫异常等产生的特异性自身抗体相关。本病最常见的临床表现为进行性口干、眼干、猖獗龋齿、腮腺肿大等,还会伴随疲劳、疼痛等非特异性症状。目前西医治疗针对口眼干燥症状尚无疗效肯定的药物;疲劳是SS最常见的腺体外症状之一<sup>[8]</sup>,与SS患者就医次数及工作状况明显相关,对康复结局影响较大,现已被纳入患者主观症状的疾病活动度指标<sup>[9]</sup>,但西医目前仍无公认的有效对抗疲劳的药物治疗方法<sup>[10]</sup>。中医药治疗SS通过整体辨证论治,在改善非系统受累的SS症状方面有一定的优势,但目前研究以口眼干燥作为结局指标的报道居多,较少涉及能同时改善患者疲劳的疗效评价。本研究以2011年欧洲抗风湿病联盟提出的“干燥综合征患者自我报告指数”<sup>[9]</sup>中涉及的口眼干燥、疲劳为主要评价指标,结果显示,疗程12周后,观察组总有效率达80.5%,口眼干燥及疲劳症状积分均较本组治疗前下降( $P < 0.05$ ),其中口干、疲劳症状积分下降较对照组更显著( $P < 0.01$ ),观察组较对照组在治疗早期(4周)即可改善SS气阴两虚证患者的口干症状,起效更快,安全性好。

SS属中医“燥痹”范畴,明代张景岳提出“燥盛则伤阴”,《证治准绳·杂病》言“阴中伏火、日渐煎熬,血液衰耗,使燥热转为诸病,在外则皮肤皴裂,在上则鼻咽生干,在中则水液虚少而烦渴,在下则肠胃枯涸,津不润而便难,在手足则萎弱无力。”可见阴津亏虚、不能滋润、濡养脏腑官窍是SS发病的基本病机。阴液亏虚主要为津液的亏虚,津液与气的关系又十分密切。津液的生成、输布和排泄均依赖于气的推动和气化作用。脏腑之气充盛,则津液化生有源;脏腑之气亏虚,无力推动水液正常运行,则津液敷布障碍而导致本病。正如李东垣所言“气少作燥,甚则口中无涎。泪亦津液,赖气之升提敷布,使能达其所,溢其窍。今气虚津不供奉,则泪液少也,口眼干燥之症作矣”。临床中SS患者除口眼干燥外,常同时伴有疲倦乏力、怕冷、便溏等症状,亦是气虚之表现。可见,气阴两虚为SS的重要病机。亦有当代学者研究证实,SS以气阴两虚证为最多<sup>[11]</sup>,故治疗当以益气养阴为大法。

养阴益气合剂原为我院国家级名老中医温振英教授为治疗病毒感染类疾病所创制的院内制剂。温教授以中医扶正祛邪、益气养阴为立方初衷,在治疗麻疹肺炎、小儿病毒性肺炎、及防治SARS<sup>[12]</sup>等病毒感染类疾病中取得很好的疗效。现代药理学研究证实,养阴益气合剂具有广谱的抗病毒、抗炎及调节免疫的作用<sup>[13]</sup>。如前所述,气阴两虚是SS的发病基础,养阴益气合剂具有益气养阴的功效,故笔者以中医理论为指导,应用其治疗气阴两虚型SS患者,取得了一定疗效。

养阴益气合剂方中以生黄芪、北沙参为君益气养阴。生黄芪为“补药之长”,善补脾肺之气而不壅滞,脾为后天之本、为胃行其液,脾气健则津液生化有源、载津上承以荣养官窍,肺为水之上源,可布散津液、通调水道,现代药理学证实黄芪具有双向调节免疫功能的作用<sup>[14]</sup>。北沙参,甘淡性凉,可养阴清肺、益胃生津,《本草从新》言之“专补肺阴,清肺火”。党参、黄精、天花粉、玄参共为臣药。其中党参味甘性平,益气生津。黄精,补气养阴、健脾润肺。玄参苦甘咸寒,天花粉甘寒滋润,两者可清热养阴生津,兼解毒散结消肿,对于SS伴腮腺肿大患者尤为

适宜。佐以乌梅、紫草,其中乌梅酸敛养阴,生津止渴,紫草清润凉血、活血解毒,《本经》云“紫草,补中气,利九窍,通水道”。陈皮理气、调和诸药。诸药合用,共奏养阴益气生津、清热润燥布津之效。

综上所述,将养阴益气合剂加入到SS的临床治疗中,能够更加有效地改善患者的症状,在今后的研究中,我们希望进一步加强对该方治疗SS作用机制的研究,拓宽适应证,更广泛的应用于临床治疗。

#### 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[J].中华风湿病学杂志,2010,14(11):766-768.
- [2]董怡,张奉春.干燥综合征[M].北京:人民卫生出版社,2015.
- [3]王承德,沈不安,胡荫奇.实用中医风湿病学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2009:539.
- [4]Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. Arthritis Care Res Hob, 2012, 64(4):475-487.
- [5]赵岩,贾宁,魏丽,等.原发性干燥综合征2002年国际分类(诊断)标准的临床验证[J].中华风湿病学杂志,2003,7(7):37-540.
- [6]国家中医药管理局医政司.22个专业95个病种中医临床方案[Z].北京,2010:280-284.
- [7]国家食品药品监督管理局.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:118-119.
- [8]Barendregt PJ, Visser MR, Smets EM, et al. Fatigue in primary Sjögren's syndrome[J]. Ann Rheum Dis, 1998, 57(5):291-295.
- [9]Seror R, Ravaud P, Mariette X, et al. EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjögren's syndrome[J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70(6):968-972.
- [10]董庆,徐旭娟.干燥综合征疲乏症状研究进展[J].重庆医学, 2017, 46(2):264-266.
- [11]姜泉,殷海波,张香妮,等.78例原发性干燥综合征患者中医证候分析[J].中华中医药杂志,2011,26(10):2402-2405.
- [12]温振英.在传染性非典型肺炎的治疗中如何发挥中医药优势[J].中医杂志,2003,44(8):635-636.
- [13]丁丹丹,郑军.温振英养阴益气法治疗病毒感染类疾病的系列研究[J].北京中医药,2016,35(4):337-340.
- [14]周承.中药黄芪药理作用及临床应用研究[J].亚太传统医药, 2014, 10(22):100-101.

(2017-11-22 收稿 责任编辑:徐颖)