

增液润燥汤对干燥综合征中老年女性性激素水平及外分泌腺功能的影响

葛瑞英¹ 杨瑶瑶² 陈誉铭¹

(1 郑州市第一人民医院康复医学科, 郑州, 450000; 2 河南中医药大学第一附属医院病理科, 郑州, 450000)

摘要 目的: 观察增液润燥汤对干燥综合征中老年女性性激素水平的影响及对外分泌腺功能的改变情况。方法: 选取2016年1月至2017年12月郑州市第一人民医院收治的原发性干燥综合征患者40例。根据随机数字表法随机分为观察组与对照组, 每组20例。对照组给予硫酸羟氯喹片口服0.2 g, 2次/d; 嘱咐患者必要时可使用人工泪液, 多饮水; 观察组在对照组基础上予增液润燥汤。根据干燥综合征的主要症状进行中医临床症状积分; 检测其性激素水平及外分泌腺功能, 并采用流式细胞仪检测Tfh细胞的表达水平。结果: 1) 治疗后2组均较治疗前中医临床症状积分降低($P < 0.05$); 其中观察组的中医临床症状积分低于对照组($P < 0.05$)。2) 治疗后2组均较治疗前 E_2 、T和FSH升高($P < 0.05$), 而LH降低($P < 0.05$); 其中观察组的 E_2 、T和FSH的性激素水平高于对照组($P < 0.05$), 而LH与之相反($P < 0.05$)。3) 增液润燥汤治疗后唾液和泪液分泌较治疗前增多($P < 0.05$), 且优于对照组($P < 0.05$)。4) 增液承气汤治疗后Tfh细胞表达水平较治疗前下调($P < 0.05$), 且下调程度优于对照组($P < 0.05$)。结论: 增液润燥汤能有效改善干燥综合征中老年女性患者的性激素水平和外分泌腺功能, 这一疗效机制可能与下调Tfh细胞的表达有关。

关键词 增液润燥汤; 干燥综合征; 中老年; 女性; 性激素; 唾液腺; 泪腺; 功能

Effect of Zengye Runzao Decoction on Sex Hormone Level and Exocrine Function of Middle-age and Old Women of Sjogren Syndrome

Ge Ruiying¹, Yang Yaoyao², Chen Yuming¹

(1 Department of Rehabilitation Medicine, Zhengzhou First People's Hospital, Zhengzhou 450000, China; 2 Department of Pathology, First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

Abstract **Objective:** To observe the effect of Zengye Runzao Decoction on sex hormone level in the middle-age and old women of Sjogren syndrome and the changes of the function of exocrine gland. **Methods:** A total of 40 cases of primary Sjogren syndrome were selected from January 2016 to December 2017 in our hospital. According to the random number table method, patients were randomly divided into observation group and control group, with 20 cases in each group. The control group received oral administration of Hydroxychloroquine Sulfate Tablets 0.2 g, 2 times/day; patients may be necessary to use artificial tears, drink plenty of water. The observation group was given Zengye Runzao Decoction on the basis of the control group. According to the main symptoms of Sjogren's syndrome, TCM symptom scores were measured, and sex hormone levels and exocrine gland function were detected. The expression level of Tfh cells was detected by flow cytometry. **Results:** 1) After treatment, the clinical symptom scores of the 2 groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the TCM symptom scores in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). 2) After treatment, the 2 groups were higher than those before treatment in E_2 , T and FSH ($P < 0.05$), while LH decreased ($P < 0.05$). The levels of sex hormones in E_2 , T and FSH in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$), while the contrary in the observation group ($P < 0.05$). 3) The secretion of saliva and tear secretion increased after treatment ($P < 0.05$) after treatment with Zengye Runzao Decoction, and was better than that of the control group ($P < 0.05$). 4) The expression level of Tfh cells was lower than before treatment ($P < 0.05$) after treatment with Zengye Runzao Decoction ($P < 0.05$), and the decrease was better than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Zengye Runzao Decoction can effectively improve sex hormone level and exocrine gland function in elderly women with Sjogren's syndrome, which may be related to down-regulating the expression of Tfh cells.

Key Words Zengye Runzao Decoction; Sjogren syndrome; Middle age and old age; Female; Sex hormone; Salivary gland; Lacrimal gland; Function

中图分类号: R271.19; R271.9 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.06.038

干燥综合征是一类自身免疫疾病,发病原因复杂多样,与内分泌失调、病毒感染及免疫遗传等均存在关系,临床以口咽干燥为主要表现^[1-2]。西医将干燥综合征分为原发性及继发性两大类,替代疗法及对症处理是其治疗的主要手段,虽可一定程度改善症状,但并无法根治且病情易复发,严重影响患者的生命质量。中医并无干燥综合征的病名记载,其属于“燥痹”范畴,燥邪侵袭机体损伤气血津液,致孔穴干燥,无法滋养肌肤经脉,故出现肌肤苦涩、肢体疼痛,甚至损伤脏腑^[3-4]。《素问》中记载:“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上归于肺,通调水道,下输膀胱,水精四布,五经并行”,由此我们认为津液亏虚是贯穿干燥综合征发病发生过程,对干燥综合征的治疗无外乎纠正津液代谢异常。增液润燥汤是增液汤基础上以“津液代谢”为切入点进行加减的汤剂,脾对水谷精微精微的运化及升华、肺宣发肃降、肾对水液的蒸腾气化以及三焦的通利是体内津液代谢输布的基础,增液润燥汤以玄参、生地黄、麦冬为基础,加茯苓、白术健脾,桔梗、紫菀等宣发肺气,淡附片温补肾阳^[5]。诸药使津液足,行津有法病自除。本团队利用增液润燥汤对 60 例干燥综合征患者进行治疗,并对其作用机制进行深入研究,具体如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2017 年 12 月郑州市第一人民医院收治的原发性干燥综合征患者 40 例。根据随机数字表法随机分为观察组与对照组,每组 20 例。观察组患者年龄 24~70 岁,平均年龄 (52.24 ± 17.32) 岁;平均病程 (5.27 ± 2.51) 年。对照组患者年龄 22~67 岁,平均年龄 (50.13 ± 18.42) 岁;平均病程 (5.44 ± 2.38) 年。分别对 2 组患者的一般情况年龄、病程等方面进行比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 1) 西医诊断标准:根据 2010 年中华医学会风湿病学分会的《干燥综合征诊断及治疗指南》及 2016 年 ACR/EULAR 干燥综合征分类标准制定。2) 中医诊断标准:参考 2009 年王承德等主编的人卫版《实用中医风湿病学》进行中医阴虚诊断标准的制定^[6]。

1.3 纳入标准 1) 符合以上西医诊断标准及中医诊断标准中气阴两虚者;2) 20 岁 < 年龄 < 70 岁;3) 无自身免疫性疾病、无严重器质性病变等;4) 知晓本研究诊疗方案并签署知情同意书者。

1.4 排除标准 1) 不符合本研究中西医诊断标准

者;2) 继发性干燥综合征或有长期使用激素或本病相关治疗药物者;3) 有严重肝肾功能不全、全身感染性疾病或严重心脑血管病变等疾病者;4) 精神障碍、妊娠及哺乳期患者;5) 不签署知情同意书者。

1.5 脱落与剔除标准 1) 研究过程中规定以外药物影响疗效评判者;2) 治疗期间因故无法继续进行研究者;3) 治疗过程中依从性差,不按规定用药、擅自停药或使用其他药物者。

1.6 治疗方法

1.6.1 对照组 硫酸羟氯喹片(上海中西药业股份有限公司,国药准字 H19990263),口服 0.2 g,2 次/d;嘱咐患者必要时可使用人工泪液,多饮水。

1.6.2 观察组 在对照组基础上予增液润燥汤,药方组成为:玄参 30 g、麦门冬 24 g、生地黄 24 g、茯苓 15 g、白术 15 g、淡附片 12 g、五味子 12 g、桔梗 12 g、紫菀 9 g、桃仁 9 g、当归 9 g、玉竹 12 g、白芍 12 g、石斛 9 g、鬼针草 9 g、甘草 6 g。临证加减:大便干结者加大黄 9 g、芒硝 9 g;纳差者加砂仁 9 g;心烦失眠者加酸枣仁 12 g、远志 9 g、石菖蒲 9 g;常规药煎,分早晚口服,各 100 mL。

1.7 观察指标

1.7.1 中医临床症状积分 1) 两目干涩量化标准:共分为 4 级,a. 正常:双眼正常无不适(0 分);b. 轻度:眼泪分泌减少,偶有瞬目及眼干不适,人工泪液需 1~3 次/d(2 分);c. 中度:眼泪明显减少,干涩不适,伴干痒、灼热、刺痛或涩痛,人工泪液需 4~6 次/d(4 分);d. 重度:双眼有明显异物感,无泪或少泪,伴干痒、灼热痛、刺痛难忍,瞬目频繁,人工泪液使用 >6 次/d(6 分)。2) 口燥咽干量化标准:a. 正常:口腔咽喉唾液分泌正常,无不适(0 分);b. 轻度:咽干津少症状轻,少量饮水可立刻缓解(2 分);c. 中度:舌红咽干津少、吃干食时明显,需常饮水,偶有口腔溃疡,口唇部干皱(4 分);d. 重度:舌红咽干津少明显,常需频繁大量饮水,吃干食时需饮水下咽,常伴有口腔溃疡,口唇干皱(6 分)。3) 鼻腔干燥量化标准:a. 正常:(0 分);b. 轻度:鼻腔偶觉干燥(1 分);c. 中度:鼻腔或有燥热感,干燥较为明显,偶有鼻血,量少(2 分);d. 重度:鼻腔时有燥热或灼热感,常有大量鼻血(3 分)。4) 皮肤干燥量化标准:a. 正常:(0 分);b. 轻度:皮肤较干燥,伴轻度瘙痒(1 分);c. 中度:皮肤干燥明显,伴瘙痒起屑(2 分);d. 重度:皮肤干燥瘙痒明显,甚则起裂,伴有大量皮屑

(3分)。5)阴道干燥量化标准:a.正常:(0分);b.轻度:阴道略干燥,但性交可正常进行(1分);c.中度:阴道干燥,对性交有明显影响(2分);d.重度:阴道明显干燥,性交困难或不能完成(3分)。

1.7.2 性激素水平检测 晨间采集2组患者的空腹静脉血液标本5 mL后由本院检验科进行性激素水平检测,具体指标为雌二醇(E₂)、睾酮(T)、卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH)。

1.7.3 外分泌腺功能分析 1)唾液腺:使用方糖试验进行唾液流量分析,将400 mg蔗糖片放置于舌背正中央,记录蔗糖片完全溶解的时间,溶解时间正常值为≤5 min。2)泪腺:使用Schirmer氏试验进行泪液分泌分析。使用1片5 mm×35 mm滤纸(博士伦药业公司),折弯后放置于眼睑内侧1/3处,让患者闭合双眼,待5 min后,记录滤纸的浸润长度,患者均未使用表面局麻药物,浸润长度正常值为>10 mm。

1.7.4 Tfh细胞流式细胞仪检测 Tfh细胞的主要标志物是CXCR5,流式细胞仪,晨间采用表面冷冻的紫色管盖血液采集管(EDTA抗凝)采集患者血液,经过EDTAK2溶液处理后,分离剂选用人淋巴细胞(天津市灏洋生物制品科技有限责任公司),将所提取的200 μL外周血单核细胞(1×10⁶/mL),置于含10%胎牛血清(美国Thermo公司)的RPMI 1640培养基(美国Thermo公司)中,加入佛波醇乙酯(PMA)、离子霉素、莫能霉素等工作液(美国eBio-

science公司)并混匀,置于37℃,5%CO₂;经培养箱中培养4~6 h后以磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗,离心收集细胞,加入5 μL异硫氰酸荧光素标记的CXCR5(CXCR5-CD4⁺-FITC),操作按照购于美国eBioscience公司的流式抗体试剂盒说明书进行,采用流式细胞仪(Partec GmbH德国,产品型号:YZB/GEM 946-40)检测Tfh细胞。

1.8 疗效判定标准 参考《中药新药临床研究指导原则》中的有关标准,分临床痊愈、显效、有效、无效4个等级;以中医临床症状积分的减少程度作为评价标准,临床痊愈:减少程度≥95%;显效:减少程度≥70%;有效:减少程度≥30%;无效:减少程度<30%。中医临床症状积分的减少程度=[(治疗前积分-治疗后积分)÷治疗前积分]×100%。

1.9 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件对数据进行分析,计量资料用*t*检验或秩和检验,以($\bar{x} \pm s$)表示;同组治疗前后比较统计采用配对设计的*t*检验或秩和检验;计数资料用χ²检验;等级资料用秩和检验。以*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 增液润燥汤对中医临床症状积分的改变情况 2组治疗前中医临床症状积分差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗后2组均较治疗前中医临床症状积分降低(*P*<0.05);其中观察组的中医临床症状积分低于对照组(*P*<0.05)。见表1。

表1 2组患者中医临床症状积分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	眼睛	口腔	鼻腔	皮肤	阴道
对照组(<i>n</i> =20)					
治疗前	4.58±1.41	4.43±1.35	2.32±0.61	2.35±0.54	2.36±0.62
治疗后	3.12±0.61*	3.23±0.89*	1.74±0.43*	1.67±0.48*	1.58±0.59*
观察组(<i>n</i> =20)					
治疗前	4.60±1.38	4.38±1.39	2.36±0.66	2.40±0.57	2.33±0.60
治疗后	2.02±0.56*△	2.17±0.68*△	1.15±0.32*△	1.36±0.41*△	1.32±0.49*△

注:与治疗前比较,**P*<0.05;与对照组比较,△*P*<0.05

表2 2组患者性激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	E ₂ (pg/mL)	T(ng/dL)	FSH(mIU/mL)	LH(mIU/mL)
对照组(<i>n</i> =20)				
治疗前	15.36±6.56	24.32±8.85	21.24±6.77	36.65±10.98
治疗后	18.24±8.89*	37.55±9.32*	23.28±7.34*	30.31±9.51*
观察组(<i>n</i> =20)				
治疗前	15.40±5.48	24.12±8.33	21.15±6.56	36.67±11.25
治疗后	21.31±9.74*△	41.30±10.58*△	25.43±7.64*△	27.14±8.34*△

注:与治疗前比较,**P*<0.05;与对照组比较,△*P*<0.05

2.2 2 组患者性激素水平检测 2 组治疗前性激素水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后 2 组均较治疗前 E_2 、T 和 FSH 升高 ($P < 0.05$), 而 LH 降低 ($P < 0.05$); 其中观察组的 E_2 、T 和 FSH 的性激素水平高于对照组 ($P < 0.05$), 而 LH 与之相反 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 2 组患者外分泌腺分泌功能比较 2 组治疗前外分泌腺分泌功能差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 增液润燥汤治疗后唾液和泪液分泌较治疗前增多 ($P < 0.05$), 且优于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组患者外分泌腺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	唾液 (min)	泪腺 (mm)
对照组 ($n = 20$)		
治疗前	9.40 $\pm$ 3.24	4.92 $\pm$ 0.98
治疗后	6.23 $\pm$ 1.58 *	6.59 $\pm$ 1.26 *
观察组 ($n = 20$)		
治疗前	9.31 $\pm$ 3.16	4.85 $\pm$ 0.94
治疗后	4.32 $\pm$ 1.44 * Δ	8.42 $\pm$ 1.38 * Δ

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

2.4 流式细胞仪检测 Tfh 细胞 2 组治疗前 Tfh 细胞标志物 CXCR5-CD4⁺ 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 增液承气汤治疗后 Tfh 细胞表达水平较治疗前下调 ($P < 0.05$), 且下调程度优于对照组 ($P < 0.05$)。见图 1。

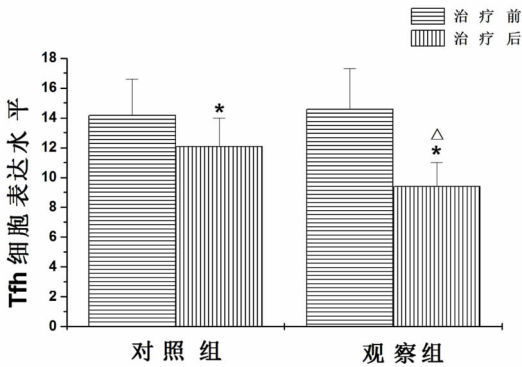


图 1 流式细胞仪检测 Tfh 细胞表达情况

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

3 讨论

干燥综合征有复杂的发病机制, 津液亏虚渗透到疾病的发展全过程, 病程缠绵难愈。中医学认为津液与血同根同源, 可互相转化, 故养血生津润燥是治疗根本^[7-8]。津液的正常输布与肺、脾、肾、三焦关系密切, 肺朝百脉, 主治节。肺气宣发肃降是调节全身气机的关键, 血液及津液在肺气的升降推动下运行。脾主统血, 脾气健运才可控制津液及血运行有道, 一方面将津液上布于肺, 通过肺气的宣发肃降布散周身, 一方面脾可将津液直接散至全身各脏腑, 充

分体现《素问》中“脾者, 以灌四傍”的观点。肾为水脏, 对津液输布代谢发挥主宰作用, 正如《素问》中曰: “肾者水脏, 主津液”, 肾气对机体水液输布代谢有推动和调控作用, 肾气的蒸腾效应脏腑代谢产生的浊液重新吸收或排出体外。三焦是水液运行的通道, 津液的升降出入, 流注布散周身均有赖于三焦的通利。故津液在体内的正常输布主要依赖肺气宣降、脾气运化、肾气蒸腾调控以及三焦通利。故干燥综合征与肺、脾、肾、三焦功能失常密不可分^[9-10]。此外, 干燥综合征病程缠绵, 叶天士在其著作《临证指南医案》中指出: “经年宿病, 病必在络……久病入络, 气血不行”, 因此我们认为干燥综合征在阴虚基础上必定合并气滞血瘀, 滋阴润燥同时应行气活血化瘀^[11-12]。本研究采用增液润燥汤进行治疗, 方中重用玄参取其滋阴润燥之功, 为君药; 生地黄甘苦而寒, 可壮水生津, 兼而清热, 麦冬是滋养肺阴之良品, 二药共为臣药; 茯苓、白术以健运脾气, 气血生化有源; 五味子、桔梗、紫苑合用共奏宣发肺气、润肺生津之功; 淡附片可温补肾阳, 取其阳中求阴之意; 白芍、石斛可养血敛阴、益胃生津; 桃仁、当归合用可活血化瘀, 气血通畅则津液输布正常; 鬼针草可清热解毒, 避免阴虚生内热。整方咸寒甘苦合用标本兼治, 共奏增液润燥, 活血化瘀。现代药理学显示玄参对 T 淋巴细胞的增生有抑制效应, 可促进唾液腺体分泌功能; 白芍提取物可明显增强网状内皮细胞的吞噬能力, 并促进免疫功能的修复; 石斛对改善机体微循环有理想作用; 麦冬可抑制炎症反应的同时调节机体血管活性; 桃仁提取物可修复及再生受损的组织细胞; 鬼针草内含有机体重要氨基酸及维生素, 可促进泪腺分泌泪液^[13-15]。研究结果显示加用增液润燥汤的观察组患者在改善患者中医证候方面明显优于对照组, 这提示该药方确对干燥综合征有理想疗效。

在进一步研究作用机制时我们对 2 组患者性激素水平及 Tfh 细胞含量进行检测。干燥综合征的主要临床特征是外分泌腺体功能受损, 而性激素水平紊乱是最主要原因, 随着年纪的增长, 女性卵巢功能组件减退, 肾上腺皮质功能的正常是维持体内性激素水平的关键, 有研究^[16-17]显示干燥综合征患者体内脱氢表雄酮、睾酮、雌二醇等水平均明显下调, 外分泌腺泡细胞中的脱氢表雄酮无法正常转化为睾酮, 故我们认为外分泌腺体内性激素转化失败是导致干燥综合征外分泌腺体功能受损的核心因素, 本研究室发现服用增液润燥汤后患者的性激素水平得

到明显改善,这说明增液润燥汤可能可以通过调节性激素水平而实现修复干燥综合征外分泌腺体的目的。此外,我们还检测了 Tfh 细胞表达水平,有研究显示 Tfh 细胞的异常凋亡是原发性干燥综合征的关键因素,Tfh 细胞通过介导其主要效应因子 IL-21,充分参与淋巴 B 细胞的增殖,并诱发 B 细胞向免疫球蛋白的浆细胞转化。介导自身免疫性疾病的发生,再者,IL-21 表达升高可诱发唇腺组织细胞凋亡,诱发干燥综合征的发生,故促进了 Tfh 细胞凋亡则这一过程受抑制,减少干燥综合征发生的风险^[18-19]。本研究发现 2 组患者治疗后 Tfh 细胞表达水平均有所下降,其中加用增液润燥汤患者下降的幅度更明显,这说明增液润燥汤治疗干燥综合征可能的机制可能还与促进 Tfh 细胞凋亡有关。

总之,增液润燥汤可明显改善干燥综合征患者临床症状、外分泌腺体功能,其作用机制可能与调节患者性激素水平及促进 Tfh 细胞凋亡有关,但本研究样本量较小,且仅进行单盲随机对照观察,研究结果可能存在一定偏倚,下阶段将进一步扩大样本量,更严谨进行治疗观察,以期更为客观探寻增液润燥汤的作用机制。

参考文献

- [1] 陈淑珍,马宏星,王程弘,等. 改良唾液腺动态显像对干燥综合征的诊断价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志,2016,36(5):441-444.
- [2] 刘院斌,武忠华,任志凤,等. 聚乙二醇联合普拉洛芬滴眼液对干燥综合征患者干眼的随机单盲对照研究[J]. 中华风湿病学杂志,2015,19(2):106-109.
- [3] 阎小萍.“辨五液,调五脏”论治干燥综合征[J]. 中医杂志,2017,58(22):1906-1910.
- [4] 朱福兵,刘健,方利. 干燥综合征血瘀证从脾论治探析[J]. 中

杂志,2016,57(18):1549-1552.

- [5] 刘惠荣. 102 例增液润燥汤联合生脉注射液治疗干燥综合征临床疗效观察[J]. 医学信息,2015,12(11):201-201.
- [6] 曾维贵,邓梅,范贤东,等. 润燥灵汤治疗干燥综合征临床研究[J]. 中医学报,2017,32(4):670-672.
- [7] 曾苹,和秀丽,马武开,等. 干燥综合征的中医诊治进展[J]. 贵阳中医学院学报,2016,38(5):98-100,封3.
- [8] 韦尼,范鸿儒,丁明辉,等. 中医慢病管理对干燥综合征患者疾病控制及生命质量的影响[J]. 中医杂志,2017,58(4):316-320.
- [9] 金思佳,胡平新,鲁盈. 干燥综合征的中医诊治方法与思路[J]. 贵阳中医学院学报,2017,39(2):1-4.
- [10] 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.
- [11] 朱秋爽,王新昌. 干燥综合征从痰论治的研究进展[J]. 天津中医药大学学报,2017,36(4):313-315.
- [12] 朱福兵,刘健,方利,等. 中医活血化痰通络法治疗干燥综合征的研究进展[J]. 中国临床保健杂志,2015,(5):551-554.
- [13] 周婷婷. 增液润燥汤治疗原发性干燥综合征的临床研究[D]. 郑州:河南中医药大学,2015.
- [14] 李静. 增液汤加味配合腹部按摩治疗老年性便秘 46 例疗效分析[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子出版物),2015,15(11):104-104,108.
- [15] 刘鸣晃,段卫娜,张振凌. 增液汤临床研究进展[J]. 中医学报,2016,31(10):1525-1528.
- [16] 郑玥琪,杨光辉,何奕坤,等. 补肾润燥方对干燥综合征肝肾阴虚证中老年女性患者外分泌腺功能及性激素的影响[J]. 中医杂志,2017,58(14):1200-1204.
- [17] 张瑞,金桂兰,甘可. 干燥综合征与更年期性激素的关联及中医治疗[J]. 长春中医药大学学报,2016,32(4):744-747.
- [18] 常晓华. ICOS、Bcl-6 蛋白在原发性干燥综合征外周血及唇腺组织中的表达及意义[D]. 石家庄:河北医科大学,2015.
- [19] 张昊泽. 原发性干燥综合征 B 细胞亚群特点及 B 细胞功能研究[D]. 北京:北京协和医学院中国医学科学院/北京协和医学院/中国医学科学院/清华大学医学部,2016.

(2018-02-28 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 1463 页)

- [5] 刘赞,武帅,王斌,等. 肝动脉化疗栓塞术联合索拉菲尼对中晚期肝癌的疗效及对肿瘤血管形成的影响[J]. 中国药物与临床,2017,17(9):1345-1347.
- [6] 隋菱. 血清 AFU、LAP 和 GGT 联合检测在早期原发性肝癌诊断中的应用与评价[J]. 中国实验诊断学,2016,20(7):1088-1089.
- [7] 张贺,乔森. TACE 联合其他治疗方式治疗不可切除原发性肝癌的研究进展[J]. 临床医学研究与实践,2017,2(7):194-195.
- [8] 李楠,陈斌,黄勇慧,等. 乏氧对肝癌 TACE 治疗影响的分析[J]. 中国肿瘤外科杂志,2016,8(5):338-341.
- [9] 马耀凯,武清,顾小强,等. 原发性肝癌 TACE 术后应用多烯磷脂酰胆碱改善肝功能的临床研究[J]. 世界最新医学信息文摘:连续型电子期刊,2016,16(84):6-7.

- [10] 张新杰,饶智国. MicroRNA 在肝癌基因治疗中的研究进展[J]. 临床误诊误治,2017,30(5):113-116.
- [11] 旋静,王晓枫,舒遵华,等. 耳针配合止痛药治疗肝癌疼痛 1 例[J]. 中国中医药现代远程教育,2017,15(17):109-110.
- [12] 王艳琴,张蓉. 原发性肝癌发生相关因素研究进展[J]. 肝脏,2016,21(6):515-518.
- [13] 黄增银,郑淦方. 辨证施护对肝郁脾虚型肝癌栓塞术后综合征及患者生活质量的影响[J]. 中医临床研究,2017,9(21):123-125.
- [14] 程瑞文,李平,邓梨平,等. TACE 序贯柴胡疏肝散治疗肝郁脾虚型肝癌的临床研究[J]. 中医药导报,2016,22(20):20-23.

(2018-03-14 收稿 责任编辑:徐颖)