

本文引用:郝明月,周晓莉,乔平平,王超,陈玉珍.养阴通络方联合硫酸羟氯喹片对阴虚血燥证原发性干燥综合征患者细胞因子的影响[J].湖南中医药大学学报,2022,42(4): 689-693.

养阴通络方联合硫酸羟氯喹片对阴虚血燥证原发性干燥综合征患者细胞因子的影响

郝明月¹,周晓莉^{2*},乔平平²,王超²,陈玉珍²

(1.山西中医药大学,山西 太原 030024;2.山西省中医院风湿病科,山西 太原 030012)

[摘要] 目的 观察养阴通络方联合硫酸羟氯喹片治疗阴虚血燥证原发性干燥综合征(primary Sjögren syndrome, PSS)患者的临床疗效及其对细胞因子的调节作用。**方法** 选取2019年11月至2020年10月山西省中医院风湿病科门诊51例阴虚血燥证PSS患者,随机分为观察组(26例)和对照组(25例)。对照组予硫酸羟氯喹片,口服,每次0.2 g,1日2次,观察组在对照组基础上联用养阴通络方,两组均治疗12周。观察两组临床疗效及治疗前后 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)、白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、欧洲抗风湿病联盟干燥综合征患者报告指数(European league against rheumatism Sjögren syndrome patient reported index, ESSPRI)的变化。**结果** 观察组临床总有效率为88.46%,对照组临床总有效率为64.00%,观察组明显高于对照组($P<0.05$)。治疗后,两组IFN- γ 、IL-4、IL-17、IL-6、ESSPRI较治疗前均明显降低($P<0.05$),且观察组IFN- γ 、IL-4、IL-17、IL-6、ESSPRI均明显低于对照组($P<0.05$)。**结论** 养阴通络方联合硫酸羟氯喹片可改善阴虚血燥证PSS患者的口干、眼干症状,调节细胞因子水平。

[关键词] 原发性干燥综合征;羟氯喹;养阴通络方;细胞因子; γ 干扰素;白细胞介素-4;白细胞介素-6;白细胞介素-17

[中图分类号]R259

[文献标志码]B

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.04.029

Effect of Yangyin Tongluo Recipe combined with hydroxychloroquine sulfate tablets on cytokines in patients with primary Sjögren's syndrome of Yin deficiency and blood dryness syndrome

HAO Mingyue¹, ZHOU Xiaoli^{2*}, QIAO Pingping², WANG Chao², CHEN Yuzhen²

(1. Shanxi University of Chinese Medicine, Taiyuan, Shanxi 030024, China; 2. Department of Rheumatology, Shanxi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan, Shanxi 030012, China)

[Abstract] **Objective** To observe the clinical efficacy of Yangyin Tongluo Recipe combined with hydroxychloroquine sulfate tablets in the treatment of primary Sjögren's syndrome (PSS) with Yin deficiency and blood dryness syndrome and its regulation on cytokines. **Methods** 51 patients with PSS of Yin deficiency and blood dryness syndrome were enrolled from November 2019 to October 2020 in the Department of Rheumatology, Shanxi Hospital of Traditional Chinese Medicine and randomly divided into observation group (26 cases) and control group (25 cases). The control group was given 0.2 g hydroxychloroquine sulfate tablets, twice a day, and the observation group was given Yangyin Tongluo Recipe on the basis of the control group, both groups were treated for 12 weeks. The clinical efficacy and the changes of interferon- γ (IFN- γ), interleukin-4 (IL-4), interleukin-17 (IL-17), interleukin-6 (IL-6), and European league against rheumatism Sjögren syndrome patient reported index (ESSPRI) were observed before and after treatment. **Results** The total clinical effective rate of the observation group (88.46%) was better than that of the control group (64%) ($P<0.05$). After treatment, IFN- γ , IL-4, IL-17, IL-6 and ESSPRI in 2 groups were significantly decreased compared with before treatment ($P<0.05$), and IFN- γ , IL-4, IL-17, IL-6 and ESSPRI in observation group were significantly lower than those in control group ($P<0.05$). **Conclusion** Yangyin Tongluo Recipe combined with hydroxychloroquine sulfate tablets can improve the symptoms

[收稿日期]2022-01-13

[基金项目]山西中医药大学科技创新能力培育计划项目(2019PY-041);山西省中医药管理局陈玉珍省级名中医传承工作室建设项目(SXS-MZYGZS005)。

[第一作者]郝明月,女,硕士研究生,研究方向:中医药防治风湿病。

[通信作者]*周晓莉,女,博士,主任医师,硕士研究生导师,Email:zhouxiaoli0002@163.com。

of dry mouth and dry eyes in patients with PSS with Yin deficiency and blood dryness syndrome, and can also regulate the level of cytokines.

[Keywords] primary Sjögren's syndrome; hydroxychloroquine; Yangxin Tongluo Recipe; cytokines; interferon- γ ; interleukin-4; interleukin-6; interleukin-17

原发性干燥综合征(primary Sjögren syndrome, PSS)是一种唾液腺、泪腺等外分泌腺被淋巴细胞浸润,导致以口、目干燥为主要症状的可累及多系统的自身免疫性结缔组织病^[1]。近年来PSS的患病率较高,中国大陆PSS的患病率为0.29%~0.77%^[2],全球患病率为43.69/10万至77.94/10万^[3]。PSS多发于40~50岁绝经期妇女,男女比例约为1:9^[4]。多数学者认为PSS发病机制复杂,一般与遗传、感染、免疫等因素有关,多种因素影响了本病的发生发展^[5]。中医药治疗PSS具有独特的优势,可明显改善患者症状、体征,调节免疫紊乱,减少病情复发次数,避免不良反应等^[6]。临床应用养阴通络方联合硫酸羟氯喹片治疗阴虚血燥证PSS患者,观察其对细胞因子的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2019年11月至2020年10月山西省中医院风湿病科门诊符合纳入标准的阴虚血燥证PSS患者52例,采用随机数字表法随机分为观察组和对照组,每组26例。对照组中1例因治疗中断而脱落,共完成51例。观察组26例,男性1例,女性25例,年龄(52.81±13.15)岁,病程(14.92±9.87)年;对照组25例,其中男性2例,女性23例,年龄(53.56±12.49)岁,病程(12.54±8.28)年。两组性别、年龄和病程比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具备可比性。本试验经山西省中医药研究院医学伦理委员会审查通过(审批号:SZYLY2019KY-0901)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照PSS国际诊断(分类)标准^[7]制定。(1)口腔症状:①每日感口干持续3个月以上;②成年后腮腺反复或持续肿大;③吞咽干性食物时需饮水。3项中符合其中1项或1项以上。(2)眼部症状:①每日感到不能忍受的眼干持续3个月以上;②有反复的沙子进眼的磨砂感觉;③每日需用人工泪液3次或3次以上。3项中符合其中1项

或1项以上。(3)眼部体征:①Schirmer试验+(5 min内≤5 mm);②角膜染色+(Van Bijsterveld评分≥4分)。任1项或1项以上阳性。(4)组织学检查:下唇腺病理活检示淋巴细胞灶≥1个(4 mm²组织内至少有50个淋巴细胞聚集于唇腺间质者为1个病灶)。(5)涎腺受损:①唾液流率+(15 min内≤1.5 mL);②腮腺造影(+);③涎腺放射性核素检查(+).任1项或1项以上阳性。(6)自身抗体:抗干燥综合征A或抗干燥综合征B抗体(+).在无任何潜在疾病,并且除外颈及头面部放射治疗史、丙型肝炎病毒感染、艾滋病、淋巴瘤、结节病、移植植物抗宿主病、应用抗乙酰胆碱药(如阿托品、莨菪碱、溴丙胺太林等)情况下,如果符合4条或4条以上,但必须含有组织学检查和/或自身抗体测定可诊断为PSS;如果(3)至(6)这4条中任3条阳性者也可诊断为PSS。

1.2.2 中医辨证标准 参照《实用中医风湿病学》^[8]中燥痹(阴虚血燥证)的诊断标准制定。(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、瘤瘤等;(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。

1.3 纳入标准

(1)符合上述西医诊断及中医辨证标准者;(2)年龄18~77岁,至少半年内不考虑生育、哺乳者;(3)已接受免疫抑制剂和羟氯喹等药物治疗,服用剂量稳定且已治疗时间不得低于4周者;(4)如果服用肾上腺糖皮质激素,则剂量(相当于泼尼松的剂量)不

得高于 10 mg/d, 且服用时间不得低于 4 周者;(5)如果未服激素或改善病情的药物, 则未服用时间不少于 4 周者;(6)签署知情同意书者。

1.4 排除标准

(1)继发性干燥综合征患者;(2)伴有其他系统的严重器质性或原发性疾病者;(3)合并眼底损害者;(4)合并间质性肺病、神经系统损害、肾脏损害、白细胞减少症、血钾降低者;(5)有神经病或精神障碍者;(6)妊娠期或哺乳期妇女;(7)近期手术患者及合并有出血、感染、发热患者;(8)对本研究药物过敏者。

1.5 脱落与剔除标准

(1)病情急重, 无法继续本试验者;(2)发生严重并发症必须立即采用其他方案治疗者;(3)不能坚持治疗或治疗不完整者。

1.6 治疗方法

对照组予硫酸羟氯喹片(上海上药中西制药有限公司, 批号:19990263), 口服, 每次 0.2 g, 每日 2 次。共治疗 12 周。

观察组在对照组治疗基础上给予养阴通络方, 组成:生地黄 30 g, 玄参 20 g, 麦冬 30 g, 北沙参 30 g, 当归 15 g, 郁金 18 g, 土鳖虫 10 g, 丝瓜络 30 g, 荔枝核 30 g, 枸杞子 15 g, 焦麦芽 15 g, 焦山楂 15 g, 焦神曲 15 g, 甘草 6 g。同一批次中药配方颗粒均购自江阴天江药业有限公司。每日 1 剂, 水冲服 100 mL, 早晚分服。共治疗 12 周。

1.7 观察指标

1.7.1 欧洲抗风湿病联盟干燥综合征患者报告指数(European league against rheumatism Sjögren syndrome patient reported index, ESSPRI)^[9] 记录两组治疗前后 ESSPRI 的变化。ESSPRI 涉及干燥(口干、眼干)、疲劳和疼痛(包括关节和/或肌肉疼痛)3 个大类, 分别应用 0 到 10 的数字量表表示, 计量方式采用视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS), ESSPRI 的最终评分为 3 个大类积分的平均值, 范围为 0~10 分。

1.7.2 细胞因子 采用 ELISA 法测定两组治疗前后外周血 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)、白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)、白细胞介素-6(interleukin-6,

IL-6)水平。

1.7.3 安全性 检测两组治疗前后血常规及肝功能、肾功能, 并评价其安全性。

1.8 临床疗效评定标准

参照《中药新药临床研究指导原则》^[10]制定。(1)痊愈:临床症状大体消失, 炎症阳性指标改善 $\geq 90\%$ 。(2)显效:临床症状明显缓解, $90\% >$ 炎症阳性指标改善 $\geq 75\%$ 。(3)有效:临床症状有所缓解, $75\% >$ 炎症阳性指标改善 $\geq 30\%$ 。(4)无效:临床症状基本未缓解, 炎症阳性指标改善 $< 30\%$ 。总有效率 = (痊愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.9 统计学方法

运用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行统计学处理计算。计数资料以率(%)表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料符合正态分布, 以 " $\bar{x} \pm s$ " 表示, 采用 t 检验, 否则以 $M(Q1, Q3)$ 表示, 采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组总有效率为 88.46%, 对照组为总有效率 64.00%, 观察组总有效率明显高于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床疗效(例)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率/%
观察组	26	7	16	3	88.46
对照组	25	4	12	9	64.00
χ^2 值					4.238
P 值					0.040

2.2 两组患者 ESSPRI 比较

治疗前, 两组 ESSPRI 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。治疗后, 两组 ESSPRI 较治疗前均明显降低($P < 0.05$), 且观察组 ESSPRI 明显低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者 ESSPRI 变化 [$M(Q1, Q3)$, 分]

组别	n	治疗前	治疗后
观察组	26	6.00(4.00, 7.25)	3.00(1.00, 4.00)*
对照组	25	6.00(4.00, 7.00)	4.00(2.50, 5.50)*
Z 值		0.618	1.970
P 值		0.537	0.049

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$

表3 两组IFN-γ、IL-4、IL-17变化[$M(Q1, Q3)$, pg/mL]

组别	n	IFN-γ		IL-4		IL-17	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	26	10.99(9.70, 12.03)	3.67(2.56, 4.47)*	4.90(3.77, 6.22)	1.35(0.88, 3.02)*	35.84(31.81, 38.64)	13.48(10.38, 15.98)*
对照组	25	10.56(8.80, 11.61)	8.11(6.81, 9.83)*	4.48(3.31, 5.65)	2.67(1.92, 3.45)*	35.01(32.56, 36.30)	24.22(21.21, 25.99)*
Z值		0.876	3.637	0.820	2.253	0.773	3.429
P值		0.381	0.000	0.412	0.024	0.440	0.001

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

2.3 两组患者IFN-γ、IL-4、IL-17、IL-6比较

治疗前,两组IFN-γ、IL-4、IL-17、IL-6比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。治疗后,两组IFN-γ、IL-4、IL-17、IL-6较治疗前均显著降低($P<0.05$),且观察组IFN-γ、IL-4、IL-17、IL-6均明显低于对照组($P<0.05$)。见表3-4。

表4 两组IL-6比较($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

组别	n	治疗前	治疗后
观察组	26	6.85±2.86	3.02±1.58*
对照组	25	6.19±2.42	4.78±2.21*
t值		0.881	3.228
P值		0.383	0.002

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

2.4 两组患者不良反应发生情况

两组患者治疗后血常规、尿常规、肝功能及肾功能均无异常,对照组仅有1例患者出现轻度腹泻,未作特殊处理,自行缓解。

3 讨论

在中医学中,PSS通常被归属于“燥痹”“燥毒”“燥证”等范畴。目前,普遍认为阴液亏虚是本病的根源,燥、毒、瘀等病理因素交结是本病的关键,治疗上亦多以滋阴、解毒、祛瘀为主^[11]。康天伦等^[12]认为燥而化瘀是PSS发病的病机关键,瘀而化毒是PSS病情迁延的关键,因此,瘀是PSS发病的关键因素,治疗当化瘀通络。中医学认为津血同源,阴津耗伤则血液浓稠,运行涩滞不畅而阻络。久病必瘀,久病入络,络息成积,则可在腺体部位形成微型瘢痕,损伤腺体,腺体功能受损则分泌失司,故瘀血阻络是本病发生发展的重要环节,贯穿始终^[13]。治疗上当以养阴润燥、活血通络为主。本课题组以阴虚血燥、络脉不畅为本病主要病机,以养阴通络方滋阴润燥、活血通络治疗本病。本研究结果表明,治疗后试验组总有效率为88.46%,明显高于对照组的64.00%($P<$

0.05)。

络脉是由经络上纵横别出的细小分支交叉纵横分布全身而形成的网络,分布于腺体的脉络为各脏腑脉络支横别出的细小网络分支。欧永胜等^[14]研究发现治疗本病时使用化瘀通络法具有一定的普遍适用性,同时提示治法出自病因。《临证指南医案·卷四·积聚》云:“初为气结在经,久则血伤入络。”宋彦等^[15]认为疾病发展过程中,多种致病因素伤及络脉导致结构损伤的自身病变,把“通络”作为PSS络病损伤的治疗大法。宋丹等^[16]认为津血同源,所以瘀血的产生会进一步加重津液输布失常,使燥加重,燥伤津血而为瘀,瘀血久羁则为燥,如此恶性循环,故保持络脉通畅在燥痹的治疗中至关重要。本方选土鳖虫、荔枝核、丝瓜络等通经活络,在化瘀消癥基础上加入生地黄、玄参、麦冬、北沙参养阴津清燥热;郁金、当归行气活血;枸杞子补益肝肾,兼有明目之效;焦麦芽、焦山楂、焦神曲和脾胃护中洲;甘草调和诸药,全方共奏养阴润燥、活血通络之功,使全身阴津生、血脉畅、津液布,达到阴补、血畅、津布的目的,恢复人体正常的津液代谢功能。

硫酸羟氯喹片属于抗疟药物,能够通过抑制患者体内乙酰胆碱酯酶活性改善口、目干燥症状^[17],近年来常用于PSS的治疗。研究发现服用硫酸羟氯喹片能起到明显降低PSS患者红细胞沉降率、C反应蛋白、IgG的作用^[18]。本研究结果表明,经硫酸羟氯喹片治疗后患者症状明显改善($P<0.05$)。

一直以来口干、眼干是困扰PSS患者最主要也是最早出现的症状。ESSPRI的评分可以综合反映PSS患者干燥(口干、眼干)、疲劳、疼痛程度。本研究表明,治疗后两组ESSPRI较治疗前均明显降低($P<0.05$),且观察组下降程度更显著($P<0.05$)。研究发现Th1及Th2类细胞因子对于机体免疫状态,包括炎性反应导致的机体免疫等多方面有较好的调节作用。

用,且对于机体的抗炎与促炎平衡状态具有积极的检测意义^[19]。目前,医学界认为细胞因子 IFN-γ、IL-2、IL-4 和 IL-10 最能反映 Th1、Th2 淋巴细胞活性,其相互作用可动态维持 Th1/Th2 平衡^[20]。现代研究发现,PSS 的发生与 Th17/Treg 的动态平衡密切相关,且其中的任何一个谱系都受到不同的信号分子严格的调控,而 IL-17 作为 Th17 标志性致炎因子,在 PSS 的发病中具有关键作用^[21]。本研究结果表明,与治疗前比较,两组治疗后 IFN-γ、IL-4、IL-17、IL-6 均明显降低($P<0.05$),且观察组下降幅度更显著($P<0.05$)。养阴通络方联合硫酸羟氯喹片治疗 PSS 在临床疗效和炎症指标改善方面均优于单纯应用硫酸羟氯喹片,可有效改善患者免疫紊乱,调节免疫平衡。综上所述,本方可改善 PSS 症状,同时还可以调节患者的免疫功能,为临床治疗提供了新的思路。

参考文献

- [1] 郝明月,周晓莉,王超,等.润燥解郁汤联合常规西药治疗阴虚血燥型原发性干燥综合征伴焦虑抑郁状态的疗效及对焦虑抑郁状态的改善作用[J].河北中医,2021,43(10):1662-1665.
- [2] 梅永君,李志军.干燥综合征的诊断与治疗[J].中华全科医学,2020,18(6):890-891.
- [3] 程功,张钦,成姚斌,等.结膜印迹细胞学在干燥综合征患者干眼诊断中的应用及相关免疫学影响因素分析[J].中华风湿病学杂志,2020,24(2):107-110.
- [4] 马燕渝,李婧,陈梓焜,等.基于扶阳思想探讨干燥综合征病机及治法[J].中华中医药杂志,2021,36(7):4097-4099.
- [5] 朱铃,钟琴,曾萃.干燥综合征的中医病因病机探析[J].贵州中医药大学学报,2021,43(4):5-9.
- [6] 杨晔颖,沈翌迪,朱建辉.润燥生津通络汤治疗原发性干燥综合征的临床疗效及对 ESR、CRP 和免疫球蛋白的影响[J].四川中医,2021,39(11):153-156.
- [7] VITALI C. Classification criteria for Sjögren's syndrome: A revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2002, 61(6): 554-558.
- [8] 王承德,沈丕安,胡荫奇.实用中医风湿病学[M].2 版.北京:人民卫生出版社,2009:237-340.
- [9] 张文,厉小梅,徐东,等.原发性干燥综合征诊疗规范[J].中华内科杂志,2020(4):269-276.
- [10] 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,2002:110-119.
- [11] 刘小发,郭洁,娄莹莹,等.李佃贵运用化浊解毒法从脾胃论治干燥综合征经验[J].中医杂志,2021,62(17):1484-1487.
- [12] 康天伦,席雅婧,朱跃兰,等.从燥瘀毒论治干燥综合征经验[J].环球中医药,2021,14(7):1307-1309.
- [13] 孙红艳,史红霞,吕安坤.原发性干燥综合征患者 miR-146a 表达和中医证型及中医体质的相关性研究[J].现代中西医结合杂志,2021,30(30):3313-3316,3321.
- [14] 欧永胜,陆静安,薛鸾.薛鸾运用解毒通络生津法治疗干燥综合征经验[J].中国中医基础医学杂志,2020,26(3):394-396.
- [15] 宋彦,贾新华,张心月,等.从“辛润通络法”论治干燥综合征合并间质性肺疾病[J].河北中医药学报,2021,36(4):22-25.
- [16] 宋丹,盛正和,刘芙蓉.从瘀血论治干燥综合征[J].中医研究,2020,33(3):51-53.
- [17] 赵建青.艾拉莫德与羟氯喹治疗干燥综合征疗效及安全性比较[J].中国药物与临床,2020,20(21):3627-3629.
- [18] 郭云柯,纪伟.一贯煎加减对干燥综合征阴虚肝郁证患者外周血 B 淋巴细胞的影响[J].现代中西医结合杂志,2020,29(32):3555-3559.
- [19] 李学平.干燥综合征患者外周血 T 淋巴细胞亚群及 Th 类细胞因子表达的变化观察[J].中国医学创新,2021,18(16):117-120.
- [20] 马衍慧,章建峰,刘丽敏.干燥综合征患者 Th1/Th2 细胞因子表达水平与其中西医结合干预效果关系分析[J].中国免疫学杂志,2021,37(14):1757-1760.
- [21] 彭馨,杨鹏,刘正奇,等.原发性干燥综合征 Th17/Treg 平衡调节研究[J].医学信息,2021,34(18):28-31.

(本文编辑 黎志清)