

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.02.020

归整滋阴散联合羟氯喹治疗干燥综合征临床观察*

霍文岗,高志强[△],张韶英,武占成,朱秀惠,蒋富斌

(河北以岭医院,河北 石家庄 050091)

摘要:目的 探讨归整滋阴散联合羟氯喹治疗干燥综合征(SS)的临床疗效及对患者免疫球蛋白及血清学指标水平的影响。方法 选取医院2017年9月至2019年9月收治的SS患者60例,按随机数字表法分为治疗组和对照组,各30例。两组患者均给予硫酸羟氯喹片口服,治疗组患者加用归整滋阴散,均治疗3个月。结果 治疗组总有效率为93.33%,显著高于对照组的70.00% ($P < 0.05$);治疗后,治疗组患者的免疫球蛋白(Ig)A,IgM,IgG水平及类风湿因子(RF)、红细胞沉降率(ESR)和C反应蛋白(CRP)水平均显著低于对照组,唾液流率和泪液流率均显著高于对照组 ($P < 0.05$);治疗组与对照组不良反应发生率相当(6.67%比13.33%, $P > 0.05$)。结论 归整滋阴散联合羟氯喹治疗SS效果显著,且可显著降低免疫球蛋白水平和血清学指标,提高唾液流率和泪液流率。

关键词:归整滋阴散;羟氯喹;干燥综合征;免疫球蛋白;血清学指标;临床疗效

中图分类号:R969.4;R979.5

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)02-0071-03

Clinical Observation of Guibieziyin Powder Combined with Hydroxychloroquine in the Treatment of Patients with Sjogren's Syndrome

HUO Wengang, GAO Zhiqiang, ZHANG Shaoying, WU Zhancheng, ZHU Xiuhui, JIANG Fubin

(Hebei Yiling Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China 050091)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Guibieziyin Powder combined with hydroxychloroquine in the treatment of patients with Sjogren's syndrome(SS) and its effect on the levels of immunoglobulin(Ig). **Methods** Totally 60 patients with SS admitted to our hospital from September 2017 to September 2019 were selected and divided into the treatment group and the control group according to the random number table method, 30 cases in each group. The patients in the two groups took Hydroxychloroquine Sulfate Tablets orally, on this basis, the patients in the treatment group were given Guibieziyin Powder. Both groups were treated for 3 months. **Results** The total effective rate of the treatment group was 93.33%, which was significantly higher than 70.00% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IgA, IgM and IgG, rheumatoid factor(RF), erythrocyte sedimentation rate(ESR) and C-reactive protein(CRP) in the treatment group were significantly lower than those in the control group, while the the salivary flow rate and tear flow rate in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the treatment group was similar to that in the control group(6.67% vs. 13.33%, $P > 0.05$). **Conclusion** Guibieziyin Powder combined with hydroxychloroquine is effective in the treatment of patients with SS, it can significantly reduce the immunoglobulin levels and serological indicators, and increase the salivary flow rate and tear flow rate.

Key words: Guibieziyin Powder; hydroxychloroquine; Sjogren's syndrome; immunoglobulin; serological indexes; clinical efficacy

*基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目[2018199]。

第一作者:霍文岗,男,大学本科,主治医师,研究方向为风湿免疫疾病的治疗,(电子信箱)bd30vwc@163.com。

[△]通信作者:高志强,男,大学本科,主治医师,研究方向为风湿免疫疾病的治疗,(电子信箱)920513610@qq.com。

- 响[J]. 中国药业,2015,24(12):50-52.
- [8] 谢海辉,张 曙,周建平,等. 胸椎旁神经阻滞联合全麻对肺叶切除术老年患者术后认知功能障碍的影响[J]. 中华麻醉学杂志,2018,38(7):793-796.
- [9] 康 利,倪锦萍,秦 洋,等. 超声引导下下行肌间沟神经阻滞和传统臂丛麻醉在手外伤手术中的麻醉效果比较[J]. 医学临床研究,2018,37(6):289-293.
- [10] 于 洋,钟 和,英徐兵,等. 针刺联合全麻对老年患者肠癌切除术后认知功能的影响[J]. 陕西中医,2018,39(8):1070-1071.
- [11] BAILEY A, WINGARD D, ALLISON M, et al. Acupuncture Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy in an American Indian Community[J]. Journal of Acupuncture & Meridian Studies, 2017,10(2):90-95.
- [12] 彭 需,邵迎龙. 大剂量胞二磷胆碱配合醒脑开窍针刺疗法对一氧化碳中毒迟发性脑病患者氧化应激状态和神经康复的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2019,39(26):289-291.
- [13] 林舜艳,尹正录,高 巨,等. 针刺麻醉对老年患者肠癌切除术后认知功能障碍影响及其S-100 β 蛋白的变化[J]. 中国针灸,2013,33(1):63-66.
- [14] 李 红,刘 叶,吴军娜,等. 不同镇静深度对轻度认知功能障碍老年患者术后认知功能的影响[J]. 中华麻醉学杂志,2018,38(12):1437-1440.
- [15] TONG TS, PEI CQ, CHEN J, et al. Efficacy of Acupuncture Therapy for Chemotherapy-Related Cognitive Impairment in Breast Cancer Patients[J]. Medical Science Monitor International Medical Journal of Experimental & Clinical Research, 2018, 24(9):2919-2927.
- [16] 孙海燕,纪金芬,钱 敏. BIS指导下针刺联合全麻对老年胃癌根治术患者术后早期认知功能的影响[J]. 临床麻醉学杂志,2018,23(6):290-292.

(收稿日期:2019-11-25;修回日期:2020-08-11)

干燥综合征(SS)是一种以侵犯外分泌腺(尤其是唾液腺和泪腺)为主的慢性自身免疫性疾病^[1-2],临床表现多为口腔干燥、眼干燥、龋齿及反复发生的腮腺炎等,严重者累及其他器官,造成多种临床损害^[3]。目前西医临床主要应用羟氯喹、环磷酰胺、硫唑嘌呤等药物治疗,但疗效有限,且可引起骨髓抑制、胃肠道反应、肝肾功能受损、继发感染等药品不良反应^[4]。SS属中医“燥痹”范畴,为阴虚、津亏所致^[5]。归鳖滋阴散有养阴、润肺功效,能使脏腑机能恢复正常,气血津液调畅,诸窍得以滋养,从而解除“干燥”症状。本研究中探讨了归鳖滋阴散联合羟氯喹治疗干燥综合征的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合SS的西医诊断标准^[6]及中医诊断标准^[7],且中医辨证为阴虚津亏型燥痹;年龄18~70岁。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:对本研究拟用药物过敏;妊娠期或哺乳期;长期服用相关治疗SS的药物;与研究人员沟通困难(盲、聋、哑、智力障碍、精神障碍等);合并其他风湿病;伴心脑血管疾病、肝肾功能不全、恶性肿瘤。

病例选择与分组:选取医院2017年9月至2019年9月收治的SS患者60例,按随机数字表法分为治疗组和对照组,各30例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n=30$)

Tab.1 Comparison of the patients' general data between the two groups($n=30$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	首发症状[例(%)]		
				口干	眼干	关节痛
对照组	5/25	41.53±11.86	4.11±1.37	12(40.00)	11(36.67)	7(23.33)
治疗组	6/24	40.65±12.38	4.12±1.39	12(40.00)	10(33.33)	8(26.67)
χ^2/t 值	0.111	0.281	0.028		0.114	
P 值	0.739	0.780	0.978		0.945	

1.2 方法

两组患者均予硫酸羟氯喹片(上海上药中西制药有限公司,国药准字H19990263,规格为每片0.1g)口服,每次0.2g,每日2次。治疗组患者加用归鳖滋阴散(医院自制,由当归、鳖甲、秦艽、玄参、麦冬等组方,规格为每袋5g),每次1袋,每日3次,温开水冲服。两组均持续治疗3个月。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:1)免疫球蛋白水平。抽取患者清晨空腹静脉血5mL,3000r/min离心5min,分离取上清液,用

速率散射比浊法测试免疫球蛋白(Ig)A,IgM,IgG水平。2)唾液流率和泪流率。采用不刺激法测定唾液流率,测定前后嘱患者清洁口腔并咽干口腔内液体,上午10:00~11:00开始,用特制的消毒纱布块经精密称定质量后置患者口中,嘱用力咀嚼2min,让唾液浸湿后取出,再次稳定质量并计算。采用Schirmer试验检测泪流率,无需角膜麻醉。3)血清学指标。取血清,采用免疫比浊法检测类风湿因子(RF)、魏氏法检测红细胞沉降率(ESR)、酶联免疫吸附法测定C反应蛋白(CRP)水平。

临床疗效^[8]:中医临床症状、体征消失或基本消失,证候积分降低不小于95%为痊愈;中医临床症状、体征明显改善,证候积分降低70%~95%为显效;中医临床症状、体征均有好转,证候积分减少降低30%~70%为有效;中医临床症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候积分减少不足30%为无效。前三者合计为总有效。

安全性:观察治疗期间患者大便变稀、轻度肝功能异常、视物模糊等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。治疗过程中,治疗组患者出现大便变稀2例,给予生姜、大枣代茶饮后可缓解,不良反应发生率为6.67%;对照组患者出现轻度肝功能异常、

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=30$]

Tab.2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%), $n=30$]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	0(0)	18(60.00)	3(10.00)	9(30.00)	21(70.00)
治疗组	0(0)	21(70.00)	7(23.33)	2(6.67)	28(93.33)
χ^2 值					5.455
P 值					0.021

表3 两组患者免疫球蛋白水平比较($\bar{X} \pm s$,g/L, $n=30$)

Tab.3 Comparison of immunoglobulin levels between the two groups($\bar{X} \pm s$,g/L, $n=30$)

组别	IgA		IgM		IgG	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	9.31±2.74	5.37±1.82*	7.15±1.90	3.09±0.95*	16.38±4.07	11.84±3.18*
治疗组	9.36±2.81	3.82±1.33*	7.16±1.93	1.92±0.41*	16.44±4.09	9.47±4.20*
t 值	0.070	3.766	0.020	6.194	0.057	2.464
P 值	0.945	0.000	0.984	0.000	0.955	0.017

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。表4、表5同。

Note: Compared with those before treatment, * $P<0.05$, as well as Tab.4 and Tab.5.

表4 两组患者唾液流率和泪流率比较 ($\bar{X} \pm s, n = 30$)

Tab. 4 Comparison of salivary flow rate and tear flow rate between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 30$)

组别	唾液流率 (mg/2 min)		泪流率 (mm/5 min)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	6.60 ± 2.22	8.23 ± 1.18*	9.03 ± 2.82	11.70 ± 1.62*
治疗组	6.10 ± 1.62	9.25 ± 1.40*	8.03 ± 2.42	13.15 ± 2.49*
t 值	0.997	3.051	1.474	2.674
P 值	0.323	0.003	0.146	0.010

表5 两组患者血清学指标比较 ($\bar{X} \pm s, n = 30$)

Tab. 5 Comparison of serological indicators between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 30$)

组别	RF(U/mL)		ESR(mm/h)		CRP(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	55.36 ± 8.42	23.08 ± 4.19*	41.11 ± 8.93	11.99 ± 3.10*	11.98 ± 3.61	2.64 ± 0.90*
治疗组	55.83 ± 8.51	15.16 ± 3.48*	42.78 ± 8.21	10.22 ± 3.28*	12.20 ± 2.56	2.15 ± 0.80*
t 值	0.215	7.964	0.754	2.148	0.272	2.229
P 值	0.831	0.000	0.454	0.036	0.786	0.030

视物模糊各2例,不良反应发生率为13.33%。不良反应发生率组间比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

SS在我国发病率为0.29%~0.77%,在结缔组织病中仅次于类风湿关节炎^[9]。西医认为,本病的发生是多因素共同作用的结果,常用人工泪液、人工唾液等与激素、免疫抑制剂等联合治疗。羟氯喹为4-氨基喹诺酮类抗疟药,虽被广泛应用于治疗SS,但临床疗效欠佳,且药品不良反应较多^[10-11]。

中医认为,SS按临床表现可归为“燥痹”“燥毒”“虚劳”等范畴,禀赋不足、阴津亏虚是其发病的根本,病久则燥、瘀二者互结,因此正确认识燥、瘀各自特点及其相互关系应贯穿本病辨证论治的始终,治疗也应重视养阴生津、润燥通络^[12-13]。另外,SS属慢性自身免疫性疾病,患者有明显的高免疫球蛋白血症,IgA,IgM,IgG水平较高^[14]。本研究结果显示,治疗组总有效率显著高于对照组,IgA,IgM,IgG水平显著低于对照组,唾液流率和泪流率显著高于对照组。归鳖滋阴散有养阴生津、润燥通络功效,可使脏腑机能恢复正常,气血津液通畅,并可调节免疫功能。方中当归、秦艽活血化瘀、通络消积,鳖甲滋阴潜阳,麦冬养阴润肺、生津润燥,玄参滋阴清热养血,络脉通则气血通,气血通则津液输布复常,改善口眼干燥症状,并显著提高患者的唾液流率和泪流率,从而提高疗效。同时,SS患者炎性浸润主要受T细胞的驱动,且病毒感染能诱发自身免疫性炎症^[15-16]。归鳖滋阴散能调节免疫功能,从而降低患者的炎性因子水平,改

善血清学指标。本研究中,观察组患者的RF、ESR和CRP水平显著低于对照组。此外,两组不良反应发生率相当,表明加用归鳖滋阴散安全性良好。

综上所述,归鳖滋阴散联合羟氯喹治疗SS效果显著,且可显著降低免疫球蛋白水平和血清学指标,升高唾液流率和泪流率。

参考文献

- [1] 孙晓泽,焦东方,刘爱华. 中西医结合治疗干燥综合征思路探讨[J]. 中华中医药杂志,2018,33(7):2956-2959.
- [2] 杨红艳,李文倩,冯建明,等. 干燥综合征的中西医结合治疗新进展[J]. 实用医学杂志,2017,33(5):677-679.
- [3] 宋国婧,邱立军,庞春艳,等. 类风湿关节炎与原发干燥综合征重叠患者继发间质性肺疾病的临床特点分析[J]. 天津医药,2019,47(3):277-280.
- [4] 吉健华,成洁. 艾拉莫德联合羟氯喹治疗干燥综合征患者的疗效及对B细胞表面分子表达的影响[J]. 实用临床医药杂志,2019,23(13):14-17.
- [5] 王柏山,于静,张艺凡. 滋阴生津通络法对气阴两虚证原发性干燥综合征免疫功能的影响[J]. 中华中医药学刊,2018,36(7):1637-1639.
- [6] 董怡. 论2002年干燥综合征分类(诊断)标准[J]. 中华风湿病学杂志,2003,7(1):1-2.
- [7] 滕晶. 《中医内科学》教学体会[J]. 中华中医药学刊,2007,25(4):108-109.
- [8] 冯润,龚邦东,程昉,等. 血清学指标EULAR干燥综合征疾病活动指数在原发性干燥综合征中的意义[J]. 中华风湿病学杂志,2016,20(7):446-452.
- [9] 刘淑红. 从络病论治干燥综合征疗效观察[J]. 新中医,2016,48(5):124-126.
- [10] 郑瑛琪,杨光辉,何奕坤,等. “补肾润燥方”对干燥综合征老年女性患者唾液性激素及钙卫蛋白、 β_2 微球蛋白的影响[J]. 江苏中医药,2018,50(10):27-30.
- [11] 盛康,丁炜. 养阴清燥散瘀法联合羟氯喹对干燥综合征患者ESR、CRP、IgG水平的影响[J]. 四川中医,2017,35(8):99-101.
- [12] 黄朝兵. 自拟增液汤联合西药治疗口腔干燥综合征45例临床观察[J]. 中国药业,2018,27(14):85-87.
- [13] 李洋,李燕村,张伟. 从“脾不散精”论干燥综合征相关间质性肺疾病的中医病机[J]. 中医杂志,2018,59(12):1075-1077.
- [14] 李传静,李锐,刘汉忠,等. 甲泼尼龙联合艾拉莫德治疗原发性干燥综合征疗效及对免疫球蛋白水平的影响[J]. 中国药业,2018,27(14):41-43.
- [15] 吴桐,明冰霞,董凌莉. 干燥综合征的诊治现状[J]. 内科急危重症杂志,2019,25(2):95-97.
- [16] 金月波,栗占国. 原发性干燥综合征涎腺病理:前景和陷阱[J]. 中华风湿病学杂志,2019,23(2):141-142.

(收稿日期:2019-11-19;修回日期:2020-09-10)