

解毒化痰润燥汤联合羟氯喹片治疗干燥综合征临床研究

刘丽敏, 秦理, 邵丰, 杨孝兵, 龙小琴, 蔡慧

湖州市第三人民医院风湿科, 浙江 湖州 313000

[摘要] **目的:** 观察解毒化痰润燥汤联合羟氯喹片治疗干燥综合征(SS)的临床疗效。**方法:** 将97例SS患者按随机数字表法分为对照组48例和观察组49例, 对照组采用羟氯喹片治疗, 观察组在对照组基础上增加解毒化痰润燥汤治疗, 2组患者均连续治疗1个月。比较2组临床疗效及不良反应, 比较2组治疗前后血清免疫指标、唾液流量及双眼泪液流量。**结果:** 观察组治疗总有效率93.88%, 高于对照组79.17% ($P < 0.05$)。治疗前, 2组唾液流量、双眼泪液流量比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 2组唾液流量、双眼泪液流量均增多 ($P < 0.05$), 且观察组多于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前, 2组红细胞沉降率(ESR)、C-反应蛋白(CRP)、免疫球蛋白G(IgG)水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 2组ESR、CRP、IgG水平均降低 ($P < 0.05$), 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。观察组不良反应发生率10.20%, 低于对照组27.08% ($P < 0.05$)。**结论:** 解毒化痰润燥汤联合羟氯喹片治疗SS, 可提高临床治疗效果, 降低不良反应发生率。

[关键词] 干燥综合征; 解毒化痰润燥汤; 羟氯喹片; 免疫指标; 唾液流量; 泪液流量

[中图分类号] R593.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 09-0152-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.09.031

Clinical Study on Jiedu Huayu Runzao Decoction Combined with Hydroxychloroquine Tablets for Sjogren Syndrome

LIU Limin, QIN Li, SHAO Feng, YANG Xiaobing, LONG Xiaoqin, CAI Hui

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of Jiedu Huayu Runzao Decoction combined with Hydroxychloroquine Tablets for Sjogren syndrome (SS). **Methods:** A total of 97 cases of SS patients were divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 48 and 49 cases in each group respectively. The control group was treated with Hydroxychloroquine Tablets, and the observation group was additionally treated with Jiedu Huayu Runzao Decoction based on the treatment of the control group. Both groups were treated for one month. Clinical effects and adverse reactions were compared between the two groups. Before and after treatment, serum immune indexes, saliva flow rates, and quantity of tears in the two groups were compared. **Results:** The total effective rate was 93.88% in the observation group, higher than that of 79.17% in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of saliva flow rate and the quantity of tears between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the saliva flow rates and the quantity of tears in both eyes in the two groups were increased ($P < 0.05$), and saliva flow rate and quantity of tears in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of the levels of erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), and immunoglobulin G (IgG) between the two groups ($P > 0.05$). After

[收稿日期] 2021-08-15

[修回日期] 2023-02-18

[作者简介] 刘丽敏 (1983-), 女, 主治医师, E-mail: jyf_jqh@163.com。

treatment, the levels of ESR, CRP, and IgG in the two groups were decreased ($P < 0.05$), and the above levels in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was 10.20% in the observation group, lower than that of 27.08% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Jiedu Huayu Runzao Decoction combined with Hydroxychloroquine Tablets for SS can improve the clinical effect and reduce the incidence of adverse reactions.

Keywords: Sjogren syndrome; Jiedu Huayu Runzao Decoction; Hydroxychloroquine Tablets; Immune indexes; Saliva flow rate; Quantity of tears

干燥综合征(SS)是由于自身免疫功能异常导致的慢性外分泌腺炎症,主要涉及器官为泪腺、唾液腺,严重时可能会涉及皮肤等其他器官^[1]。SS患者临床主要症状有口干、眼干等。病变器官伴有淋巴细胞大量浸润,患者血清中自身抗体如C-反应蛋白(CRP)、免疫球蛋白G(IgG)水平明显升高^[2]。目前临床常采用喹啉类药物治疗SS,该药能抑制机体自身免疫反应,但治疗全身干燥临床效果不理想,且伴有较多不良反应^[3]。SS归属于中医燥证、燥痹范畴。脏腑不荣、阴液亏损、津枯液涸,导致燥、瘀、毒互结进而发为此病。中医治疗该病时需解毒化瘀、润燥滋阴^[4]。本研究采用解毒化瘀润燥汤联合羟氯喹片治疗SS,临床疗效较好,报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参考《干燥综合征诊治指南》^[5]的标准。存在长期口干、咽干、眼干情况,维持时长>3个月;食用水分较少食物时吞咽困难,需以水送食;腮腺肿大反复发作或长期存在。

1.2 辨证标准 参考《中医诊断学》^[6]中阴虚燥热血瘀证的辨证标准。症见:口干舌燥,咽干,口腔溃疡,眼干,小便发黄,大便干燥;舌象:舌质暗红,舌苔较少甚至无舌苔;脉象:细涩、细数。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准;无先天性免疫功能缺陷;无凝血系统异常;患者签署知情同意书。

1.4 排除标准 合并肝肾功能不全;合并精神类疾病;妊娠期、哺乳期妇女;合并其他淋巴系统疾病;无法正常沟通交流;合并其他系统严重疾病。

1.5 一般资料 选取2017年1月—2019年6月于湖州市第三人民医院就诊的SS患者97例为研究对象,按随机数字表法分为对照组48例和观察组

49例。对照组男11例,女37例;年龄28~60岁,平均(45.26±5.29)岁;病程0.5~5年,平均(2.84±0.75)年;体质量41~73 kg,平均(57.36±6.12) kg;合并症:高血压4例,冠心病5例,糖尿病4例。观察组男13例,女36例;年龄27~61岁,平均(44.97±5.14)岁;病程0.5~5年,平均(2.79±0.68)年;体质量40~75 kg,平均(58.12±7.06) kg;合并症:高血压6例,冠心病3例,糖尿病5例。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 采用羟氯喹片(上海上药中西制药有限公司,国药准字H19990263,规格:0.1 g×14片)治疗。每天2次,每次2片。连续服药1个月。

2.2 观察组 在对照组治疗基础上增加解毒化瘀润燥汤治疗。处方:丹参、生地黄各30 g,鸡血藤、玄参、麦冬、石斛、太子参各20 g,连翘、川芎、当归、南沙参、北沙参各15 g,甘草10 g。水煎取汁200 mL,早晚各服100 mL。连续服药1个月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效。②血清免疫指标。治疗前后采集2组空腹静脉血5 mL,采用XC-A30全自动血沉仪检测红细胞沉降率(ESR)水平;采用免疫比浊法检测血清中CRP、IgG水平。③唾液、双眼泪液流量。治疗前后,根据相关文献Schirmer法测量患者泪液流量^[7],通过Schirmer试纸湿润长度(mm)来反映。非刺激性唾液流量法测量患者唾液流量。④不良反应。治疗过程中观察并统计2组患者肠胃不适、便秘腹泻、肝功能异常等不良反应发生率。

3.2 统计学方法 采用SPSS22.0统计学软件处理数据。计量资料符合正态分布以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2组间比较采用成组 t 检验,同组治疗前后比较

采用配对 t 检验；计数资料以百分比(%)表示，采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8]制定疗效评价标准。痊愈：临床口干、眼干等症状消失，泪液、唾液流量恢复正常；显效：临床口干、眼干等症状明显改善，泪液、唾液流量基本恢复；有效：临床口干、眼干等症状有所改善，泪液、唾液流量有所恢复；无效：所有症状均无明显改善甚至加重。总有效率=(总例数-无效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。观察组治疗总有效率93.88%，高于对照组79.17%($P < 0.05$)。

4.3 2组治疗前后唾液、双眼泪液流量比较 见表2。治疗前，2组唾液流量、双眼泪液流量比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)；治疗后，2组唾液流量、双眼泪液流量均增多($P < 0.05$)，且观察组多于对照组($P < 0.05$)。

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	49	14(28.57)	21(42.86)	11(22.45)	3(6.12)	46(93.88)
对照组	48	8(16.67)	19(39.58)	11(22.92)	10(20.83)	38(79.17)
χ^2 值						4.521
P 值						0.033

组别	例数	唾液流量(mL)		双眼泪液流量(mm)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	49	0.61 \pm 0.19	0.91 \pm 0.27 ^①	6.35 \pm 1.58	10.18 \pm 2.69 ^①
对照组	48	0.63 \pm 0.20	0.76 \pm 0.25 ^①	6.67 \pm 1.62	8.26 \pm 2.73 ^①
t 值		0.505	2.838	0.985	3.489
P 值		0.615	0.006	0.327	0.001

注：①与本组治疗前比较， $P < 0.05$

4.4 2组治疗前后血清ESR、CRP、IgG水平比较 见表3。治疗前，2组血清ESR、CRP、IgG水平比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)；治疗后，2组血清ESR、CRP、IgG水平均降低($P < 0.05$)，且观察组低于对照组($P < 0.05$)。

表3 2组治疗前后血清ESR、CRP、IgG水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ESR(mm/1 h)		CRP(g/L)		IgG(g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	49	37.22 \pm 4.61	17.32 \pm 3.01 ^①	9.33 \pm 2.04	4.10 \pm 1.25 ^①	20.97 \pm 4.08	16.34 \pm 3.57 ^①
对照组	48	36.91 \pm 4.50	19.34 \pm 3.47 ^①	9.75 \pm 2.38	5.34 \pm 1.78 ^①	21.46 \pm 4.53	18.60 \pm 4.02 ^①
t 值		0.335	3.065	0.934	3.977	0.560	2.929
P 值		0.738	0.003	0.353	<0.001	0.577	0.004

注：①与本组治疗前比较， $P < 0.05$

4.5 2组不良反应发生率比较 见表4。观察组不良反应发生率10.20%，低于对照组27.08%($P < 0.05$)。

组别	例数	肠胃不适	便秘腹泻	肝功能异常	皮疹	总发生
观察组	49	2(4.08)	2(4.08)	1(2.04)	0	5(10.20)
对照组	48	5(10.42)	4(8.33)	2(4.17)	2(4.17)	13(27.08)
χ^2 值						4.571
P 值						0.033

5 讨论

SS是一种由自身免疫异常导致的慢性炎症疾病，病理基础为B细胞功能亢奋导致机体抗体分泌过度，患者免疫功能异常。临床特征为高度淋巴细

胞浸润，随着病情进展可能会影响机体其他系统，严重影响患者生活质量^[9]。目前临床西医治疗SS主要采用激素或免疫抑制药物，多以激素和免疫抑制剂为主。硫酸羟氯喹片属免疫抑制剂，该药用于治疗SS，能一定程度上降低患者自身免疫反应，但对于伴有全身干燥的SS患者临床治疗效果有限，且临床用药不良反应较多^[10]。目前临床尚无治疗SS的特效药。相关研究表明中医药在调节免疫能力方面有独特优势，且能减少SS患者治疗过程中的不良反应^[11]。

SS归属于中医燥证、燥痹范畴。其发病与燥邪、瘀血、阴虚密切相关。中医认为燥痹由内燥与外燥互相作用导致，发病根本是阴津亏虚，病理基础是津液燥伤，燥、瘀、毒三种因素互相作用继而

发为此病。临床治疗该病在解毒化瘀同时需兼顾滋阴润燥^[12]。解毒化瘀润燥汤中连翘、玄参泻火解毒、清热凉血，川芎、丹参、鸡血藤行气活血、散结化瘀、凉血消痈，生地黄、当归、石斛、麦冬、南沙参及北沙参补血活血、养阴生津、润肠通便，太子参补气生津、健脾益肺，甘草益气补中、润肺止咳、清热解毒、缓急止痛、调和药性。诸药合用，共奏解毒化瘀、滋阴润燥之效。

现代药理研究表明，丹参中活性成分丹参酮可增强机体巨噬细胞的吞噬功能，缓解机体炎症反应，还可抑制自身免疫抗体 CRP、IgG 分泌，调节免疫功能，增强唾液腺唾液分泌功能^[13]。玄参、生地黄活性成分能促进机体免疫功能恢复，刺激外腺体分泌功能^[14-15]。沙参中活性成分能抑制机体自身免疫反应，提高机体细胞免疫及非特异性免疫功能，调节机体免疫平衡^[16]。本研究结果显示，对照组治疗总有效率低于观察组，提示解毒化瘀润燥汤能增强羟氯喹片临床治疗效果。此外，对照组唾液、双眼泪液流量少于观察组，说明解毒化瘀润燥汤能促进外腺体分泌功能恢复。SS 患者属于自身免疫系统异常导致的慢性炎症疾病，患者发病后伴有 ESR 加快，血清中 CRP、IgG 水平异常升高。ESR、CRP、IgG 属于临床 SS 诊断血液学检查常用指标^[16]。本研究结果显示，对照组 ESR、CRP、IgG 均高于观察组，说明解毒化瘀润燥汤可抑制自身免疫抗体 CRP、IgG 分泌，调节免疫功能。对照组不良反应总发生率高于观察组，说明解毒化瘀润燥汤在调节机体免疫力方面有独特优势，且能通过多种药物协同作用缓解治疗过程中的不良反应。

综上所述，采用解毒化瘀润燥汤联合羟氯喹片治疗 SS 患者，可提高临床治疗效果，降低不良反应。

[参考文献]

[1] 何清华, 张露鹤, 陈纪藩, 等. 加味逍遥散联合硫酸羟氯喹治疗

- 肝郁脾虚型原发性干燥综合征的临床观察[J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(2): 160-164.
- [2] 王丹, 赵浩, 薛鸾, 等. 解毒通络生津颗粒联合羟氯喹对原发性干燥综合征患者血液流变学及血清 IgG、IgA、CRP 水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(18): 3471-3475.
- [3] 潘祺琦, 罗璨. 硫酸羟氯喹片致神经精神症状 1 例[J]. 中国药物警戒, 2016, 13(4): 245, 248.
- [4] 丁洋, 韩建民, 陶琳, 等. 口腔干燥综合征常见证候及证候要素文献与临床研究[J]. 世界中医药, 2017, 12(4): 929-932.
- [5] 中华医学会风湿病学分会. 干燥综合征诊治指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2003, 7(7): 446-448.
- [6] 季绍良, 成肇智. 中医诊断学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 156.
- [7] 周峰, 陈虎, 曾静. 生津润燥养血颗粒联合硫酸羟氯喹片治疗原发性口腔干燥综合征临床研究[J]. 新中医, 2019, 51(3): 213-216.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国中医药科技出版社, 2002: 124-126.
- [9] 陆带果, 王璐瑶, 王贵红, 等. 白芍总苷胶囊联合硫酸羟氯喹治疗干燥综合征的临床效果[J]. 中国医药导报, 2019, 16(36): 115-118.
- [10] 胡伟, 徐蕾, 徐长松, 等. 流津润燥浓煎剂治疗原发性干燥综合征的疗效及安全性评价[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(2): 179-183.
- [11] 徐江喜. 活血解毒方治疗原发性干燥综合征瘀毒证的疗效评价[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [12] 杨帆, 徐江喜, 韦尼, 等. 朱跃兰教授治疗干燥综合征经验撷菁[J]. 环球中医药, 2018, 11(10): 1550-1553.
- [13] 林青, 张前德. 黄芪丹参对干燥综合征模型大鼠颌下腺组织的水通道蛋白-5 表达的影响[J]. 口腔医学, 2010, 30(8): 473-476.
- [14] 李翎熙, 陈迪路, 周小江. 玄参化学成分、药理活性研究进展及其质量标志物分析预测[J]. 中成药, 2020, 42(9): 2417-2426.
- [15] 吴明权, 彭伟, 周许, 等. 生地黄活血化瘀功效本草考证及临床应用进展[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(7): 3553-3556.
- [16] 谢向良, 史恒星, 柯丽萍, 等. 解毒化瘀法合西药治疗干燥综合征 51 例[J]. 安徽中医学院学报, 2013, 32(3): 45-47.

(责任编辑: 钟志敏)