

· 临床报道 ·

补肾清热育阴汤治疗干燥综合征气阴两虚证 40 例

王琬茹 孔维萍 徐愿 陶庆文 阎小萍

【摘要】 目的 对补肾清热育阴汤治疗干燥综合征气阴两虚证的疗效进行临床观察。**方法** 将 80 例干燥综合征患者随机分为治疗组 40 例和对照组 40 例,治疗组给予中药补肾清热育阴汤口服,对照组给予硫酸羟氯喹(hydroxychloroquine sulfate tablets, HCQ)口服,采用 Pearson χ^2 检验、Wilcoxon 秩和检验等方法观察两组患者治疗前后临床症状及实验室指标的变化情况。**结果** 治疗 12 周后治疗组患者总有效率明显优于对照组,干燥综合征疾病活动指数(EULAR Sjögren's syndrome disease activity index, ESSDAI)、中医证候积分均较前显著降低($P < 0.01$),口干、眼干症状显著改善($P < 0.01$);且治疗组患者在血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、免疫球蛋白 M(immunoglobulin M, IgM)等方面较治疗前均有明显改善($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),与对照组相比,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论** 补肾清热育阴汤治疗可有效改善肾虚气阴两虚型患者口眼干症状,并可抑制免疫炎症。

【关键词】 补肾清热育阴汤; 干燥综合征; 气阴两虚证; 临床研究

【中图分类号】 R275 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2016.02.037

干燥综合征(sjögren's syndrome, SS)是一种主要累及外分泌腺体的慢性炎症性自身免疫病。由于其免疫性炎症反应主要表现在外分泌腺体的上皮细胞,临床除有涎腺和泪腺受损功能下降而出现口干、眼干外,尚有其他外分泌腺及腺体外其他器官受累而出现多系统损害的症状。其血清中存在多种自身抗体和高免疫球蛋白。中年女性多见,男女比例约为 1:9~1:20,中国人群干燥综合征的患病率为 0.29%~0.77%^[1]。口、眼干燥为其常见的症状,但也可伴有内脏损害并出现多种临床表现。西医认为 SS 的发病可能与遗传、免疫、病毒感染等因素有关,针对该病的治疗多以对症处理、糖皮质激素、免疫抑制剂及外用替代疗法为主,疗效欠佳且副作用较多,患者依从性差。阎小萍教授以中药治疗干燥综合征在改善患者生活质量,调节免疫,降低复发率,避免不良反应方面具有独特的优势。

1 对象与方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 1 月至 2014 年 6 月中日友好医院中医风湿病科门诊及住院治疗的 SS 患者 80 例,随机分为治疗组和

对照组各 40 例。治疗组男性 3 例,女性 37 例,年龄 29~70 岁,平均(52.47±11.54)岁,病程 1~204 月,平均(53.25±58.76)月;对照组男性 1 例,女性 22 例,年龄 21~70 岁,平均(46.83±13.92)岁,病程 8~240 个月,平均(74.51±62.15)月。两组患者性别构成、年龄、病程分布差异均无显著性($P > 0.05$)。

1.2 病例纳入标准和排除标准

1.2.1 纳入标准 西医诊断符合 2002 年 SS 国际分类标准^[2],中医诊断参照《实用中医风湿病学》^[3],选取符合气阴两虚证辨证标准,即主症:口干,眼干,或见咽干,干咳少痰,吞咽干涩。次症:头晕耳鸣,五心烦热,腰膝酸软,夜尿频数,或见神疲乏力,心悸气短,食少纳呆,大便溏泄。舌淡少苔,或舌红少苔或裂纹,脉细数或细弱。

1.2.2 排除标准 有严重血液、肝、肾、心脑血管系统损害、肺纤维化等病变者;怀孕、哺乳期妇女;对本研究药物成分过敏者;眼底检查视网膜病变者。

1.3 治疗方法

1.3.1 治疗组 给予补肾清热育阴汤,基本药物组成:生地 10 g、山茱萸 12 g、生山药 15 g、茯苓 20 g、牡丹皮 10 g、泽兰 15 g、泽泻 15 g、生甘草 10 g、淡竹叶 10 g、元参 10 g、天麦冬^各12 g、天花粉 15 g、青风藤 20 g、砂仁 10 g。加减:伴见低热、五心烦热、口眼干燥甚等,偏于虚热者,加知母 15 g、黄柏 10 g、连翘 20 g、生石膏^{先煎}25 g;伴见腰膝酸软、关节疼痛、汗出恶风等,偏于虚寒者,加骨碎补 20 g、补骨脂 12 g、川断 20 g、桑寄生 20 g、桂枝 10 g、白芍 10 g;口干、眼干、咽干、皮肤干燥甚,偏于阴虚液少者,加百合 20 g、芦根 20 g、石斛 12 g。每日一剂,早晚两次分服。连续服用 12 周,于治疗后

基金项目:北京市中医药科技提升项目(KJTS2011-18)

作者单位:100029 北京中医药大学研究生院[王琬茹(硕士研究生)];中日友好医院中医风湿病科(王琬茹、孔维萍、徐愿、陶庆文、阎小萍)

作者简介:王琬茹(1988-),女,2012 级在读硕士研究生。研究方向:中医内科学中医风湿病学。E-mail:wangwr2318@163.com

通讯作者:阎小萍(1945-),教授,博士生导师。研究方向:中医风湿病学。E-mail:yanxiaoping1688@126.com

表 1 中医证候积分表

次症	1 分	2 分	3 分
纳呆	食欲不振、食量正常	食欲不振、食量减少	不思饮食、恶心欲吐
发热	体温 37.5 ~ 37.9℃	体温 38 ~ 38.9℃	体温 39℃ 以上
发颐	腮腺肿大触之无灼热感	腮腺红肿热痛	腮腺红肿热痛、伴溢脓
干咳	偶有干咳	干咳时有发作	干咳不止
胸闷憋气	偶有胸闷憋气	活动后胸闷憋气	休息时亦有胸闷憋气感
手足心热	偶有手足心热	手足心灼热	手足心热不欲衣被
乏力	活动时即感乏力	稍有活动既有乏力	不欲活动

进行指标监测及疗效评价。

1.3.2 对照组 给予硫酸羟氯喹(上海中西制药有限公司,生产批号:H19990263),每日口服 2 次,每次 200 mg。12 周为 1 个疗程,于治疗后进行指标监测及疗效评价。

1.4 疗效性观测

比较患者治疗前后中医证候积分评价、干燥综合征疾病活动指数(EULAR Sjögren’s Syndrome Disease Activity Index, ESSDAI)^[4]、口眼干燥分数[10 cm 水平视力目标标尺法自我评分(visual analogue scale, VAS)]:无为 0 分,严重为 10 分、血沉(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)等指标。

1.5 中医疗效评估标准

临床痊愈:临床症状、体征消失,证候积分减少≥95%。显效:临床症状、体征明显改善,证候积分减少≥70%。有效:临床症状、体征有所好转,证候积分减少≥30%。无效:临床症状、体征无明显改善甚至加重,证候积分减少不足 30%。

1.6 中医证候积分表

主症:口干、眼干,均采用 VAS 评分,分为 0 ~ 10 分,0 分为无口干、眼干感觉,10 分为最严重的口干、眼干;

次症:主要观察患者纳呆、发热、发颐、干咳、胸闷憋气、手足心热、乏力等症,分为 1 ~ 3 分,具体见表 1。

1.7 安全性观测

血、尿常规,肝、肾功能,心电图,观测、记录与治疗药物可能有关的不良反应。

1.8 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行处理。数据以率、均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,运用 Pearson χ^2 检验比较组间临床疗效;因方差不齐,采用 Wilcoxon 秩和检验进行组间比较等方法。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后 2 组中医疗效比较

治疗 12 周后,治疗组达到显效、有效、无效者分别为 3 例(7.5%)、32 例(80.0%)、5 例(12.5%),总有效率为 87.5%;对照组达到显效、有效、无效者分别为 1 例(2.5%)、

21 例(52.5%)、18 例(4.5%),总有效率为 55.0%。两组总有效率之间比较有极显著差异($P < 0.01$)。具体见表 2。

表 2 2 组 SS 患者临床疗效比较[n(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	40	3(7.5)	32(80.0)	5(12.5)	35(87.5) ^a
对照组	40	1(2.5)	21(52.5)	18(45.0)	22(55.0)

注:与对照组比较,^a $P < 0.01$

2.2 治疗前后 ESSDAI、中医证候积分改善情况比较

治疗 12 周后 2 组 ESSDAI、中医证候积分均有所下降,与治疗前比较,有显著差异($P < 0.05$);且治疗组的改善程度明显优于对照组($P < 0.05$)。具体见表 3。

表 3 治疗前后 ESSDAI、中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	ESSDAI	中医证候积分
治疗组	40		
治疗前		3.18±2.35	23.18±6.12
12 周后		1.84±1.69 ^a	12.87±5.28 ^{ab}
对照组	40		
治疗前		3.84±1.68	23.31±6.19
12 周后		2.54±1.32 ^a	15.31±7.2 ^a

注:与治疗前比较,^a $P < 0.01$,与对照组比较,^b $P < 0.05$

2.3 治疗前后症状改善情况比较

治疗 12 周后 2 组口、眼干较治疗前改善,差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组的改善程度明显优于对照组($P < 0.05$)。具体见表 4。

表 4 治疗前后口眼干症状 VAS 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	口干分数	眼干分数
治疗组	40		
治疗前		6.8±2.22	6.33±2.47
12 周后		4.40±1.62 ^{ab}	4.18±2.12 ^{ab}
对照组	40		
治疗前		6.64±1.84	5.90±2.30
12 周后		5.16±1.98 ^a	4.92±2.11 ^a

注:与对照组比较,^a $P < 0.01$,与对照组同期比较,^b $P < 0.05$ 。

2.4 治疗前后实验室指标比较

治疗 12 周后治疗组 CRP、ESR、IgM 较治疗前明显下降,差异有显著性($P < 0.05$),IgG、IgA 有降低趋势,但与治疗前

表 5 治疗前后实验室指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	ESR (mm/h)	CRP (mg/dl)	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)
治疗组	40					
治疗前		24.28±24.44	0.59±0.89	1604.34±533.84	278.41±124.56	130.59±117.62
12 周后		17.05±12.96 ^{ac}	0.23±0.22 ^{bc}	1489.41±365.27	261.12±106.44	107.69±85.76 ^a
对照组	40					
治疗前		18.57±16.36	0.46±0.5	1491.75±536.42	260.93±163	93.53±43.8
12 周后		21.26±19.00	0.55±0.69	1359.67±463.73	254.69±185.39	89.35±47.6

注：与治疗前比较，^a $P<0.05$ ，^b $P<0.01$ ，与对照组比较，^c $P<0.05$

比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；对照组有降低 IgG、IgA、IgM、ESR、CRP 的趋势，但均无统计学意义($P>0.05$)。具体见表 5。

2.5 安全性检测

所有入组患者全部进行安全性检测，包括血常规、尿常规、肝肾功能、心电图等，治疗过程中两组均未出现不良事件。

3 讨论

干燥综合征是一种发病率相对较高的风湿免疫病，且近年来本病发病率有逐渐上升趋势，对本病的研究有较为重要的临床和社会意义。在西医治疗方面，目前针对该病的治疗争议较大，多以对症处理为主，临床上常予外用激素滴眼药、环孢 A 滴眼药、口服毛果芸香碱缓解眼干症状，茜三疏片缓解口干症状，短期部分患者可获良效，长期应用效果不明确，甚至可加重口眼干，患者的耐受性、依从性较差。目前尚有文献报道过一单中心小样本的羟氯喹前瞻性治疗干燥综合征的报道，认为羟氯喹可部分缓解干燥综合征患者的口眼干症状、降低红细胞沉降率和免疫球蛋白等。

干燥综合征在中医文献中无相应的病名记载，多根据其临床表现归属于“燥证”“痹症”“燥毒”等范畴，近年全国中医痹病委员会提出“燥痹”病名，将干燥综合征归属其内较为贴切，可指导临床实践^[5]。本病多发于 40~50 岁女性，《内经》中云：“六七，三阳脉衰于上……天癸竭，地道不通。”《素问·宣明五气》云：“五脏化液，心为汗、肺为涕、肝为泪、脾为涎、肾为唾。”可见，本病主要以肝肾之阴亏虚为主，或因先天禀赋不足，或因后天失养，肝肾阴虚而发病。阴液亏虚，阴虚津亏，则燥热内生，阴虚之体，更易感受燥邪。《素问·阴阳应象大论》说：“燥胜则干。”刘河间《素问病机气宜保命集·病机论》云：“诸涩枯涸，干劲皱揭，皆属于燥。”所以，本病口、眼、皮肤、鼻、咽等一派干燥的临床表现符合燥邪致病的特点。因此，本研究团队认为肝肾阴精不足为本病之本，阴虚化热，燥热内生，燥邪等外袭为标，故拟补肾清热育阴汤，本方为六味地黄丸化裁而成，方中以生地黄、麦冬、天冬滋补肾阴为君，臣药选用山萸肉补肝养肾而涩精，山药补益脾阴，亦能固肾，佐以泽泻利水渗湿，泄肾浊，丹皮清泄虚热，凉肝而泻阴中伏火，并制山萸肉之温涩，茯苓渗脾湿，既助山药补脾，又与泽泻共泻肾浊，助真阴得复其位，并配麦冬以润肺清热，金水相生，元参以滋阴降火，天花粉清热泻火，

生津止渴，以砂仁为使，防滋腻碍脾，并引药入肾。诸药合用，滋而不寒，温而不燥，滋补而不留邪，降泄而不伤正，共奏滋阴清热之效，使燥去津存，燥痹得缓。且有现代研究表明，六味地黄丸具有调节免疫、抗肿瘤及抗突变、抗衰老、降血脂、抗缺氧、抗疲劳、保肝及改善肾功能、调节内分泌、调整性激素水平等药理作用^[6-9]，且有研究表明六味地黄丸可以增加 SS 模型小鼠的唾液流量及颌下腺指数，并显著降低 SS 模型小鼠血清的 IFN- γ 及 IL-6 水平，从而提示六味地黄丸可能间接地抑制了 Th 细胞的分化增殖，减轻炎症反应，从而改善 T 细胞亚群水平，即通过免疫调节来达到治疗 SS 的目的^[10]。

干燥综合征是疑难疾病，目前中西医均缺乏治疗本病的循证医学证据，本研究采用前瞻性、随机、对照研究方法，评估补肾清热育阴法治疗本病的临床疗效和安全性，研究结果预期提高中医药治疗本病的循证医学等级，具有创新性。且在国家中医药管理局“十一五”重点专科建设项目中，经过 30 余全国风湿病协作单位的集体讨论，确定原发性干燥综合征的治疗难点为口干、眼干症状的改善，但是目前尚未组织难点攻关工作。本研究采用病证结合的方法，对本病治疗难点进行攻关，寻找有效的改善药物和配伍，具有创新性。

本研究证实以补肾清热育阴法治疗干燥综合征气阴两虚证疗效显著，经过 12 周的治疗后患者口干、眼干分数以及 ESSDAI 较前有显著改善，且总有效率明显优于羟氯喹对照组。实验室指标方面，治疗组 ESR、CRP、IgG 均较治疗前降低，差异有统计学意义($P<0.05$)。IgA、IgM 较治疗前差异无统计学意义，考虑与观察时限较短有关，可设定一定的随访时间窗，探讨补肾清热育阴汤治疗干燥综合征气阴两虚证的远期疗效情况。并可在下一步的研究中，开展动物、细胞实验，进一步探讨补肾清热育阴方治疗干燥综合征的机制。

综上，补肾清热育阴法治疗干燥综合征气阴两虚证在中医证候改善以及实验室指标方面均明显优于羟氯喹组，说明本方在提高患者生活质量、改善症状、抑制免疫炎症方面疗效确切，且无毒副作用，患者依从性好，并为中医药规范化治疗该病提供了一定指导依据。

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 [M]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(11): 766-768.
[2] 中华医学会风湿病学分会. 干燥综合征诊治指南(草案) [J].

- 中华风湿病学杂志. 2003, 7(7): 446-448.
- [3] 王承德. 实用中医风湿病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009.
- [4] 丁艳, 何菁. 欧洲风湿病联盟提出新的干燥综合征疾病活动指数[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(8): 567 ~ 568.
- [5] 路志正. 治痹心得[C]. // 首届国际中西医结合风湿病学术会议. 2004: 30-33.
- [6] 吴昆仑, 吴眉. 六味地黄丸(汤)药理研究及临床应用新进展[J]. 中成药, 2005, 27(11): 15-18.
- [7] 唐晓彦. 六味地黄丸的药理作用分析及研究进展[J]. 中国实用医药, 2009, 4(28): 233-234.
- [8] 周现军. 六味地黄丸的气味配伍规律与临床应用[J]. 国际中医中药志, 2010, 32(2): 157.
- [9] 周玲生. 六味地黄汤对雌性致衰模型小鼠生殖器官影响的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(12): 3155-3157.
- [10] 王琼. 六味地黄丸对干燥综合征模型小鼠的实验研究[J]. 安徽医药, 2012, 16(2): 163-164.

(收稿日期: 2015-03-02)

(本文编辑: 禹佳)