doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.17.045

自拟生津汤联合艾拉莫德对原发性干燥综合征患者 ACL 及 RF 水平的影响 *

张玉兰[1] 李 琴[1] 王福祖[1] 庄志毅[1] 张文广[1] 周春言[1] 宋维海[1] 李明月[2]

（1 青海省中医院 风湿科 青海 西宁 810000；2 青海大学附属医院 风湿科 青海 西宁 810001）

摘要 目的：探讨采用自拟生津汤与艾拉莫德片的联合应用对原发性干燥综合征患者抗心磷脂抗体、类风湿因子水平及临床疗效的影响。**方法：**选择我院确诊并治疗原发性干燥综合症患者 82 例作受试者，随机分为对照组和实验组，每组 41 例。对照组采用艾拉莫德片治疗，实验组在对照组基础上联合自拟生津汤治疗。观察和比较两组临床疗效、抗心磷脂抗体（ACL）、类风湿因子（RF）水平的变化情况。**结果：**实验组总有效率高于对照组（P＜0.05）；治疗后两组患者血清 ACL，RF，IL-10 及 IgG 水平均低于治疗前，且实验组低于对照组，差异具有统计学意义（P＜0.05）。**结论：**自拟生津汤与艾拉莫德片的联合应用可有效提高原发性干燥综合症的治疗效率，改善临床症状，推测其机制可能与患者血清 ACL、RF、IL-10、IgG 水平的降低有关。

关键词：原发性干燥综合征；自拟生津汤；艾拉莫德；抗心磷脂抗体；类风湿因子

中图分类号：R593.2 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273（2017）17-3377-04

Effect of Self-made Shengjin Decoction Combined with Iguratimod on Serum Levels of Anticardiolipin Antibody and Rheumatoid Factors of Patients with Primary Dry Syndrome*

ZHANG Yu-lan[1], LI Qin[1], WANG Fu-zu[1], ZHUANG Zhi-yi[1], ZHANG Wen-guang[1], ZHOU Chun-yan[1], SONG Wei-hai[1], LI Ming-yue[2]

(1 Department of rheumatism, traditional Chinese Medicine Hospital of Qinghai Province, Xining, Qinghai, 810000, China;

2 Department of rheumatism, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining, Qinghai, 810001, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of self-made shengjin decoction combined with iguratimod on the serum levels of anticardiolipin antibody and rheumatoid factor of patients with primary dry syndrome and its clinical efficacy. **Methods:** 82 patients with primary dry syndrome who were treated in our hospital were selected and randomly divided into two groups. 41 cases in the control group were treated with iguratimod, and another 41 cases in the experiment group were treated with self-made shengjin decoction on the basis of the control group. Then the serum levels of anticardiolipin antibody (ACL) and rheumatoid factor (RF) in the two groups were observed and compared before and after the treatment. **Results:** The total effective rate in the treatment group was higher than that of the control group (P＜0.05). After treatment, the serum levels of ACL, RF, IL-10 and IgG in the two groups were lower than before, and the experiment group was lower than that of the control group, and the differences were statistically significant (P<0.05). **Conclusion:** Self-made shengjin decoction and iguratimod can effectively improve the syndrome of primary sjogren's and reduce the serum levels of ACL, RF, IL-10 and IgG of patients.

Key words: Primary Sjogren syndrome; Self-made shengjin decoction; Iguratimod; Anticardiolipin antibody; Rheumatoid factor

Chinese Library Classification(CLC): R593.2 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2017)17-3377-04

前言

原发性干燥综合征又称自身免疫性外分泌腺病，是一种以淋巴细胞浸润外分泌腺和血管炎症为主要表现，伴或不伴有器官、多系统损害的慢性自身免疫性疾病[1]，临床症状包括由唾液腺功能异常所引起的唾液腺肿大、口干、口臭、吞咽困难，以及干燥性角膜炎及结膜炎诱发的泪液膜稳定性减低、眼内异物感、泪液粘稠等，还可伴有全身乏力、发热、骨关节疼痛等症状[2]。腺体外脏器受累而致神经、消化等多系统功能损害是该病主要的并发症和死亡原因[3]。流行病学调查显示[4]，近年来原发性干燥综合征的发病率正逐年上升，女性患病率明显高于男性，约占原发性干燥综合征发病总数的 90%，是其主要发病人群。目前原发性干燥综合征的主要治疗手段是替代及对症治疗，从而改善患者的临床症状、延缓免疫反应，阻止器官损害和继发

* 基金项目：青海省自然科学基金项目(2010J01459)

作者简介：张玉兰（1980-），女，本科，主治医师，主要从事中西医结合治疗风湿免疫方面的研究，电话：13997489593

（收稿日期：2016-12-12 接受日期：2016-12-30）

性感染的进一步发展[5]。艾拉莫德片作为新型类风湿性药物,可通过对 B 细胞及相关炎症通路的抑制,减少淋巴细胞浸润的发生,缓解干燥综合征临床症状,降低炎症反应[6]。中医认为先天不足、久病失养则耗伤阴液或气虚运化无力,导致体内津液生成输布障碍,其主要病机可概括为气阴两伤、燥瘀搏结,脉络痹阻,治宜益气养阴,生津润燥。生津汤旨在滋养肝肾、益气养阴润燥,缓解内燥,促进津液生成,恢复其正常输布[7]。本实验通过观察治疗前后患者抗心磷脂抗体、类风湿因子水平变化情况,探讨生津汤与艾拉莫德的联合应用在原发性干燥综合征的治疗中的作用及其可能机制。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取于 2013 年 6 月～2014 年 6 月入住我院的符合诊断标准的原发性干燥综合征患者 82 例作为本次研究对象。按照随机数字表法进行分组，对照组 41 例予以干细胞移植进行治疗，其中男性 6 例，女 35 例；年龄为 23-62 岁，平均年龄为(39.38± 2.86)岁;实验组 41 例在对照组基础上予以自拟生津汤联合治疗,其中男性 5 例,女 36 例;年龄为 23-62 岁,平均年龄为(41.29± 2.91)岁;两组未有脱落,且两组间平均年龄、性别、病情发展状况等基本资料选择无偏倚性(P＞0.05)。患者自愿参与本次研究,与家属确认无异议后,自主签署知情同意书,积极配合此次研究。本次研究获得批准,并在我市伦理委员会的追踪监督下完成。

1.2 纳入标准

依据 2002 年国际分类诊断标准，所有患者均确诊为原发性干燥综合征,符合中医证型标准,伴有口干,多饮,眼干不适、异物感明显、视物模糊等症状。患者意识清醒,对所用药无无过敏反应。

1.3 排除标准

① 排除严重心脑血管、血液系统疾患。② 排除妊娠期及哺乳期患者。③ 排除半年内使用糖皮质激素或免疫抑制剂患者。④ 排除类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、硬皮病等其他免疫系统疾病。

1.4 治疗方法

入院后,所有患者进行血常规、尿常规、肝肾功能、血糖及血压等一般检查,评估患者身体状态。给予患者对症治疗,眼干明显者采用人工泪液滴注,采用羟氯喹、爱诺华、环磷酰胺及硫唑嘌呤等对患者进行系统治疗。对照组:采用艾拉莫德片(先声药业有限公司，国药准字 H20110084)25 mg/ 次,2 次 / 日口服治疗。实验组：在对照组治疗基础上给予中药方剂治疗,150 mL/ 次,2 次 / 日。两组患者均以两周为一个疗程，连续治疗 6 个疗程。

生津汤组成:石膏 20 g、知母 20 g、黄芩 15 g、党参 15 g、黄芪 12 g、乌梅 12 g、白芍 9 g、桑葚子 6 g、石斛 4 g、木瓜 4 g、芦根 3 g、白茅根 3 g;每曰一剂,每剂两煎,每次煎煮 30 分钟,每次 150 mL,每日两次口服,于早晚餐后半小时各服用一次。疗程 3 个月。所有基础药物均根据患者自身情况选择,最大限度减少对本次研究准确度的影响。治疗过程中记录患者口干、眼干和关节痛等症状。

1.5 观察指标及检测方法

1.5.1 抗心磷脂抗体(ACL)及类风湿因子(RF)检测 采用酶联免疫吸附法对患者治疗前后 ACL、RF、IL-10 水平进行测定,采用免疫比浊法测定 IgG 水平。

1.5.2 观察记录两组患者 VAS 评分情况 两组治疗前后分别采用视觉模拟评分法 (VAS)。

1.6 疗效评价标准

参照《中药新药临床研究指导原则》进行评定。显效:治疗后患者眼干、口干、关节肿痛等临床症状消失或明显改善,生化检查各项指标恢复正常,schirmer 试验值超过 7 mm/5 min。有效:患者眼干、口干、关节肿痛等临床症状及生化检查各项指标均得到改善,schirmer 试验值超过 4 mm/5 min。无效:患者临床症状无改善或进展，生化检查显示患者病情控制不明显或进展,schirmer 试验值低于 4 mm/5 min。总有效率 =[(显效例数 + 有效例数)/ 本组患者例数]× 100%。

1.7 统计学分析

本研究数据采用 SPSS20.0 行统计分析，计数资料以百分数表示，计量资料以均数± 标准差表示，血清 ACL、RF、IL-10 及 CRP 水平及 VAS 评分采用 t 检验，临床有效率采用 x2 检验,认为 P＜0.05 有统计学差异。

表 1 两组临床疗效比较[例(%)]

Table 1 Comparison of the clinical curative effect between two groups [n(%)]

Groups	n	Excellent	Effective	Invalid	Total curative rate
Control group	41	11(26.83)	17(41.46)	13(31.71)	28(68.29)
Experiment group	41	21(51.22)	15(36.59)	5(19.20)	36(87.80)*

Note: compared with the control group, *P＜0.05.

2 结果

2.1 临床有效率

实验组患者总临床有效率显著高于对照组,差异具有统计学意义(P＜0.05),见表 1。

2.2 两组患者治疗前后 ACL、RF、IL-10 及 CRP 水平的比较

与治疗前相比，两组患者治疗后血清 ACL、RF、IL-10 及 IgG 水平均下降 (P＜0.05)；实验组患者治疗后血清 ACL、RF、IL-10 及 IgG 水平显著低于对照组，差异有统计学意义 (P＜0.05),见表 2。

2.3 两组患者治疗前后 VAS 评分对比

治疗后,患者各项 VAS 评分均降低,差异具有统计学意义

(P<0.05);与对照组相比,实验组患者 VAS 评分更低,差异具有统计学意义(P<0.05)。(表 3)。

表 2 两组患者治疗前后 ACL、RF、IL-10 及 IgG 水平的比较

Table 2 Comparison of serum levels of ACL, RF, IL-10 and IgG between two groups before and after treatment

Groups		ACL(μg/L)	RF(IU/ml)	IL-10(ng/ml)	IgG(g/L)
Control group	Before treatment	3.67± 0.72	101.07± 34.32	67.53± 21.03	17.21± 11.75
	After treatment	2.31± 0.52*	72.01± 26.29*	32.32± 10.97*	13.57± 6.01
Experiment group	Before treatment	3.51± 0.87	107.05± 0.34	70.41± 18.84	16.98± 12.13
	After treatment	2.01± 0.14*#	59.73± 21.24*#	20.37± 6.03*#	11.95± 4.17*#

Note: compared with before treatment, *P<0.05; compared with the control group after treatment, *#P<0.05.

表3 两组患者治疗前后各项 VAS 评分对比

Table 3 Comparison of the VAS score between two groups before and after treatment

Groups		Dry mouth	Dry eye	Joint pain
Control group	Before treatment	6.67± 2.72	7.07± 2.56	2.53± 1.01
	After treatment	3.31± 1.52*	4.13± 1.48*	1.12± 0.25*
Experiment group	Before treatment	6.51± 2.87	6.98± 2.64	2.41± 1.24
	After treatment	2.35± 0.94*#	2.73± 1.15*#	0.17± 0.13*#

Note: compared with before treatment, *P<0.05; compared with the control group after treatment, *#P<0.05.

3 讨论

干燥综合征是最常见的慢性炎症性自身免疫系统疾病,在结缔组织疾病中发病率仅次于系统性红斑狼疮,易感人群为中老年女性群体[8]。现代医学认为,在多种致病因素的侵袭下,机体内细胞及体液免疫反应异常,大量淋巴细胞浸润腺泡上皮细胞及唾液腺导管,造成局部组织的炎性损伤,同时腺体纤维化、免疫性炎症及泪腺、唾液腺病变的发生,最终导致腺泡萎缩、消失并由大量浸润细胞和增生结缔组织替代是原发性干燥综合征的主要发生机制[9,10]。近年来,不健康的生活习惯、饮食结构失衡、激素类药物的滥用等成为原发性干燥综合征发生率增高的主要原因[11]。目前临床上常采用糖皮质激素或免疫抑制剂治疗原发性干燥综合征,但不良反应较多,患者可并发感染、恶性肿瘤等[12]。干燥综合征在中医属"燥证"范畴,临床以"干燥""少津""失于濡润"为主要表现,同时可伴有失于濡养关节疼痛等,多由肝肾阴虚,阴津亏耗所致。中医亦认为"燥者润之,濡之,甘润之品可缓其燥"。方中生石膏、竹叶、知母、黄芩清热滋阴润燥,党参、黄芪健脾益气,乌梅、白芍、桑葚子敛阴收汗,石斛、木瓜、芦根、白茅根益阴,共奏滋阴清热,生津润燥之力[13-15]。我们研究显示,治疗后与对照组相比,实验组临床总有效率较高(P<0.05),证实自拟生津汤与艾拉莫德的联合应用对原发性干燥综合征的治疗起积极作用。

研究显示[16],以淋巴浸润为主要病理损伤的原发性干燥综合征患者往往伴随着体液免疫功能亢进和细胞免疫功能减退。抗心磷脂抗体(ACL)主要存在于各种自身免疫疾病中,其浓度及阳性间相互率随自身免疫反应加深而增高。类风湿因子(RF)是一类自身抗体,是炎症的起源性因子,能有效预测机体炎症反应的发生[17]。IL-10 是一种由 Th2 细胞、活化的 B 细胞、单核细胞、巨噬细胞分泌产生的多功能负性调节因子,可参与炎症反应,并起到拮抗炎性介质的作用。研究表明[18],原发性干燥综合征的发生伴有免疫球蛋白尤其是 IgG 水平的异常增高,血清 IgG 水平与口腔病变、口眼干燥、腮腺肿大、肺病变、自身抗体等相关性明显,可作为预测原发性干燥综合征的活动性指标。VAS 评分是临床常用疼痛评估机制,可有效直观评估患者生理疼痛状态[19]。有研究表明[20],原发性干燥综合征患者血清 ACL、RF、IL-10、IgG 浓度与病情严重程度呈正相关。本组研究结果显示对照组患者血清 ACL、RF、IL-10、IgG 的水平较高,表明自拟生津汤与艾拉莫德片联合应用可降低血清炎症相关因子水平,控制局部免疫炎症反应,减轻组织器官的炎性损伤,进而环节干燥综合征的局部及全身临床表现。

综上所述,自拟生津汤与艾拉莫德片联合应用治疗原发性干燥综合征,在促进津液生成、降低炎症发生率、改善口干眼干、关节痛等方面效果显著,能够降低患者血清 ACL、RF、IL-10、IgG 水平,值得临床推广及应用。但本研究样本有限,关于自拟生津汤与艾拉莫德片的联合应用对原发性干燥综合征患者的有效性需要循证医学证据进一步证实。

参 考 文 献(References)

[1] 朱丽秀,林新雁,聂成军,等.唇腺活检、自身抗体在干燥综合征诊断中的意义[J].现代生物医学进展,2015,15(7):1307-1309
Zhu Li-xiu, Lin Xin-yan, Nie Cheng-jun, et al. The Role of Lip Histopathology and Autoantibody in the Diagnostic for Sj(o)gren's Syndrome [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2015, 15 (7): 1307-1309

[2] Jousse S, Nowak E, Theander E, et al. SAT0384 Multireader Reliability Using Us in Salivary Glands: An International Web Exercice to Evaluate a New Us Scoring (NUSC) in Primary Sjogren Syndrome[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2015, 74(2): 798

[3] François H, Mariette X. Renal involvement in primary Sjogren syndrome[J]. Nature Reviews Nephrology, 2016, 12(2): 82-93

[4] Jorkjend L, Johansson A, Johansson A K. Prevalence of extraglandular manifestations in patients with primary Sjogren's syndrome in south-

ern Norway: a comparison to the literature [J]. Turkish Journal of Rheumatology, 2015, 30(3): 263-271

[5] Kwok S K, Lee J, Yu D, et al. A pathogenetic role for IL-21 in primary Sjogren syndrome [J]. Nature Reviews Rheumatology, 2015, 11(6): 368-374

[6] Mathews P M, Hahn S, Hessen M, et al. Ocular complications of primary Sjögren syndrome in men [J]. American journal of ophthalmology, 2015, 160(3): 447-452. e1

[7] Koh J H, Lee J, Jung S M, et al. AB0579 Autoimmune Cytopenia in Primary Sjogren's Syndrome is Associated with Severe Ocular Surface Damage, Tear Film Instability, and Less Articular Involvement [J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2015, 74(Suppl 2): 1093-1094

[8] Agarwal A, Kumar P, Gupta N. Pediatric Sjogren syndrome with distal renal tubular acidosis and autoimmune hypothyroidism: an uncommon association[J]. CEN Case Reports, 2015, 4(2): 200-205

[9] Gupta A, Cohen N L, McCarthy S, et al. Protein-Losing Gastroenteropathy Associated With Sjögren's Syndrome: First Known Case Reported Outside of Asia [J]. ACG case reports journal, 2015, 2(3): 184

[10] Alessandri C, Ciccia F, Priori R, et al. SAT0378 Autophagy is Up-Regulated in the Salivary Glands of Primary Sjogren's Syndrome Patients and Correlates with the Focus Score and Disease Activity[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2015, 74(2): 796

[11] Choi B Y, Yoo J J, Oh H J, et al. Extraglandular manifestations in Korean patients with primary Sjögren's syndrome [J]. Journal of Rheumatic Diseases, 2015, 22(3): 167-174

[12] Omma A, Kucuksahin O, Sandikci S C, et al. Can the mean platelet volume be a predictor of disease activity in primary Sjogren syndrome? [J]. International Journal of Research in Medical Sciences, 2016, 4(4): 1237-1241

[13] Nrushen P, Sunitha S, Suryanarayana V A. Clinical presentation of Sjogren's syndrome as hypokalemic paralysis [J]. Astrocyte, 2015, 1(4): 312

[14] Bird A K, Meednu N, Anolik J H. New insights into B cell biology in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome [J]. Current opinion in rheumatology, 2015, 27(5): 461-467

[15] Brito-Zerón P, Theander E, Baldini C, et al. Early diagnosis of primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS task force clinical recommendations [J]. Expert review of clinical immunology, 2016, 12(2): 137-156

[16] Miceli-Richard C, Wang-Renault S F, Boudaoud S, et al. Overlap between differentially methylated DNA regions in blood B lymphocytes and genetic at-risk loci in primary Sjögren's syndrome [J]. Annals of the rheumatic diseases, 2016, 75(5): 933-940

[17] Signoriello E, Sagliocchi A, Fratta M, et al. Fingolimod efficacy in multiple sclerosis associated with Sjogren syndrome [J]. Acta Neurologica Scandinavica, 2015, 131(2): 140-143

[18] Zeron P B, Kostov B A, Seror R, et al. FRI0419 Big Data Sjogren Project (Eular-SS Task Force International Network): Systemic Involvement at Diagnosis Evaluated by the Essdai in 3314 Patients with Primary Sjögren Syndrome [J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2015, 74(2): 578

[19] Rivière E, Ly B, Boudaoud S, et al. Pitfalls for detecting interleukin-33 by ELISA in the serum of patients with primary Sjögren syndrome: comparison of different kits [J]. Annals of the rheumatic diseases, 2016, 75(3): 633-635

[20] Lim S A, Nam S, Kwok S K, et al. Serologic Markers Are Associated With Ocular Staining Score in Primary Sjögren Syndrome[J]. Cornea, 2015, 34(11): 1466-1470

(上接第 3319 页)

Chen Zhi-liang, Gu Ning, Zhao Qing-feng, et al. Influence of Heart-Protection Musk Pill on Inflammatory Factor in Myocardial Tissue in Rats with Acute Myocardial Infarction [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2011, 17(20): 224-227

[18] Mccullough PA, Duc P, Omland T, et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: An analysis from the BNP multinational study [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2003, 41(6): 222

[19] Park HJ, Baek SH, Jang SW, et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-BNP for assessment of cardiac function in a large population of symptomatic patients[J]. International Journal of Cardiology, 2010, 140(3): 336-343

[20] Lee YS, Kim KS, Lee JB, et al. Effect of valsartan on N-terminal pro-brain natriuretic Peptide in patient with stable chronic heart failure: comparison with enalapril [J]. Korean Circulation Journal, 2011, 41(2): 61-67