

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

周峰, 陈虎, 曾静

南阳市中心医院口腔科, 河南 南阳 473000

[摘要] 目的: 探讨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(pSS)临床疗效和安全性。方法: 选取pSS患者128例, 随机分为研究组和对照组各64例, 对照组口服硫酸羟氯喹片治疗, 研究组在对照组基础上给予生津润燥养血颗粒治疗。评价2组临床疗效和安全性, 应用Schirmer试验、唾液流率、眼干口干症状评分比较2组临床症状改善的情况, 比较治疗前后血清免疫指标[血沉(ESR)、C-反应蛋白(CRP)、免疫球蛋白G(IgG)]的变化。结果: 治疗前, 2组左、右眼泪流量、唾液流率指标比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2组左、右眼泪流量、唾液流率较治疗前升高($P < 0.05$), 研究组左、右眼泪流量、唾液流率均高于对照组($P < 0.05$)。治疗前, 2组眼干和口干症状评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2组眼干和口干症状评分均较治疗前降低($P < 0.05$), 研究组眼干和口干症状评分低于对照组($P < 0.05$)。治疗前, 2组ESR、CRP、IgG水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2组ESR、CRP、IgG水平均较治疗前降低($P < 0.05$), 研究组ESR、CRP、IgG水平均低于对照组($P < 0.05$)。研究组总有效率为79.69%, 对照组为62.50%, 2组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组不良反应率为4.69%, 对照组为6.25%, 2组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 生津润燥养血颗粒联合硫酸羟氯喹片治疗pSS可显著改善口干、眼干症状, 临床疗效确切, 安全性高。

[关键词] 原发性口腔干燥综合征(pSS); 生津润燥养血颗粒; 硫酸羟氯喹片; 唾液流率; 血沉(ESR); C-反应蛋白(CRP); 免疫球蛋白G(IgG)

[中图分类号] R593.2 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415(2019)03-0213-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2019.03.065

Clinical Study on Shengjin Runzao Yangxue Granules Combined with Hydroxychloroquine Sulfate Tablets For Primary Sjogren's Syndrome

ZHOU Feng, CHEN Hu, ZENG Jing

Abstract: **Objective:** To discuss the clinical effect and safety of Shengjin Runzao Yangxue granules combined with hydroxychloroquine sulfate tablets for primary Sjogren's Syndrome(pSS). **Methods:** Selected 128 cases of patients with pSS, and divided them into the research group and the control group randomly, 64 cases in each group. The control group received the oral administration of hydroxychloroquine sulfate tablets, while the research group additionally received Shengjin Runzao Yangxue granules. Evaluated the clinical effect and safety in both groups, compared the improvements of clinical symptoms in both groups by assessing the saliva flow rate and symptoms scores of dry eyes and dry mouth via Schirmer's test, and compared the changes of serum immune indexes [erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) and immunoglobulin G(IgG)] before and after treatment. **Results:** Before treatment, comparing indexes of the tear volume of left and right eyes and the saliva flow rate in both groups, there were no significant differences being found($P > 0.05$). After treatment, the tear volume of left and right eyes and the saliva flow rate in both groups were higher than those before treatment($P < 0.05$), and the tear volume of left and right eyes and the saliva flow rate in the research group were all higher than those in the control group($P < 0.05$). Before treatment, comparing the symptoms scores of dry eyes and dry mouth in both groups, there was no significant difference being found($P > 0.05$). After treatment, the symptoms scores of dry eyes and dry mouth in both groups were lower than those before treatment($P < 0.05$), and the symptoms scores of dry eyes and

[收稿日期] 2018-08-31

[作者简介] 周峰 (1975-), 男, 副主任医师, 研究方向: 口腔内科。

dry mouth in the research group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). Before treatment, comparing the levels of ESR, CRP and IgG in both groups, there was no significant difference being found ($P > 0.05$). After treatment, the levels of ESR, CRP and IgG in both groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of ESR, CRP and IgG in the research group were all lower than those in the control group ($P < 0.05$). The total effective rate was 79.69% in the research group and 62.50% in the control group, difference being significant ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was 4.96% in the research group and 6.25% in the control group, difference being insignificant ($P > 0.05$). **Conclusion:** Shengjin Runzao Yangxue granules combined with hydroxychloroquine sulfate tablets for pSS can significantly improve such symptoms as dry mouth and dry eyes with exact clinical effect and high safety.

Keywords: Primary Sjogren's Syndrome (pSS); Shengjin Runzao Yangxue granules; Hydroxychloroquine sulfate tablets; Saliva flow rate; Erythrocyte sedimentation rate (ESR); C-reactive protein (CRP); Immunoglobulin G (IgG)

原发性口腔干燥综合征(primary Sjögren's Syndrome, pSS)是累及唾液腺、泪腺等外分泌腺的系统性自身免疫性疾病,临床表现以口干、眼干为主,同时也可出现多系统损害。我国 pSS 发病率 0.3%~0.4%^[1],好发于 40~50 岁中年女性^[2]。硫酸羟氯喹片属喹啉类化合物,能有效抑制 pSS 的免疫反应,并起到消炎作用^[3],但改善全身干燥症状效果欠佳,且不良反应较多^[4]。生津润燥养血颗粒为本院自制中成药,具有养阴生津、润燥养血功效,在缓解 pSS 患者口干、眼干症状方面有较好的疗效和安全性^[5]。本研究应用生津润燥养血颗粒联合硫酸羟氯喹片治疗 pSS,即可以有效抑制免疫反应,又改善干燥症状,标本兼治,同时临床用药安全性高,现将研究结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合 2002 年修订的原发性口腔干燥综合征国际诊断(分类)标准^[6]:主要客观指标:抗 SSA 抗体或抗 SSB 抗体阳性;下唇腺病理活检示灶性淋巴细胞浸润。次要客观指标:角膜染色阳性;腮腺造影阳性;Schirmer 试验 ≤ 5 mm/5 min;唾液流率 ≤ 1.5 mL/15 min;口干、眼干病史 90 天以上;腮腺肿大。至少具备主要客观指标 1 项和 3 项次要客观指标。

1.2 辨证标准 符合中医燥痹阴虚津亏证:口干、眼干、大便干燥、舌红少津,苔少或无苔、脉细涩,神疲乏力^[7]。

1.3 纳入标准 均经口腔、眼科、实验室和影像检查确诊,符合诊断和辨证标准;年龄 18 周岁以上;知情同意本研究。

1.4 排除标准 药物引起的继发性 pSS;口腔黏膜或眼部结构实质性病变;近半年接受放射治疗;妊娠或哺乳期妇女;过敏体质者;患有传染性疾病;合并有严重的心、脑、肝、肾疾病;造血系统功能障碍;精神疾病、认知交流障碍;抵触本研究。

1.5 剔除标准 中途退出本研究;随访失去联系;服药依从性差,影响疗效。

1.6 一般资料 选取 2014 年 3 月—2017 年 5 月本院口腔科门诊和住院部诊治的 128 例 pSS 患者,由统计专家采用矩形分布函数产生的随机数字,按照入组次序排序,从中间分为两组^[8],分别为研究组和对照组各 64 例。研究组,男 16 例,女

48 例;年龄 39~55 岁,平均 (46.82 ± 5.61) 岁;病程 2~6 年,平均 (3.15 ± 1.09) 年。对照组,男 17 例,女 47 例;年龄 36~53 岁,平均 (45.02 ± 6.93) 岁;病程 2~7 年,平均 (3.27 ± 1.28) 年。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 治疗期间嘱清淡饮食,避免辛辣刺激食物。服用硫酸羟氯喹片(规格 0.1 g/片,国药准字 H19990263,上海上药中西制药有限公司),每次 0.2 g,每天早晚各服用 1 次,连续服用 4 周。

2.2 研究组 在对照组基础上加服生津润燥养血颗粒,主要成分由北沙参、麦冬、石斛、白芍、丹参、何首乌、枸杞子、菊花、鬼针草、女贞子等组成,每次 1 袋,每天 1 次,连续服用 4 周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 临床症状指标 Schirmer 试验:取一 5 mm × 35 mm 干净的滤纸,放置于睑裂内、中 1/3 交界处的结膜囊内,5 min 后取下滤纸,测量滤纸潮湿程度, < 5 mm/5 min 为阳性^[9]。

唾液流率:测试前 1 h 禁食、吸烟和饮水,清水漱口,自然伸舌 15 min,小杯收集唾液量,根据唾液重量估计唾液量(定义 1 g=1 mL)^[10],唾液流率以 < 1.5 mL/15 min 为阳性。

眼干、口干的积分:采用数字评定量表(NRS)量表测试患者主观口干、眼干症状,0 分表示无干燥症状,而 10 分示干燥症状严重,无法忍受^[11]。

3.2 安全性评价指标 观察记录治疗期间,不良反应(恶心、呕吐、腹泻、头晕、头痛等)发生时间、严重程度、持续时间及是否停药和进行药物干预进行综合评价。

3.3 血清免疫指标 意大利 Vital XC-A30 型全自动血沉仪检测血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR),免疫比浊法检测 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、免疫球蛋白 G (Immunoglobulin G, IgG)。

3.4 统计学方法 采用 SPSS22.0 进行数据分析,用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示符合正态分布的定量资料,方差齐的条件下采用 t 检验,否则采用中位数(四分位间距)[P50(P25, P75)]描述和 Wilcoxon 秩

和检验。频数或率表示定性资料，并采用 χ^2 检验或精确概率法， $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[12]中pSS疗效评定标准。治愈：症状、体征消失，理化检查结果正常；显效：唾液、泪液分泌增加，口干、眼干症状好转，理化检查结果明显改善；有效：口干、眼干症状减轻，理化检查有所改善；无效：口干、眼干症状无改善或改善不明显，理化检查无改善。总有效率=(治愈+显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

4.2 2组治疗前后 Schirmer 试验、唾液流率结果比较 见表1。治疗前，2组左、右眼泪流量、唾液流率指标比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后，2组左、右眼泪流量、唾液流率较治疗前升高($P < 0.05$)，研究组左、右眼泪流量、唾液流率均高于对照组($P < 0.05$)。

4.3 2组眼干、口干症状评分比较 见表2。治疗前，2组眼干和口干症状评分比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后，2组眼干和口干症状评分均较治疗前降低($P < 0.05$)，研究组眼干和口干症状评分低于对照组($P < 0.05$)。

4.4 2组治疗前后 ESR、CRP、IgG 水平比较 见表3。治疗前，2组 ESR、CRP、IgG 水平比较，差异无统计学意义($P >$

0.05)。治疗后，2组 ESR、CRP、IgG 水平均较治疗前降低($P < 0.05$)，研究组 ESR、CRP、IgG 水平均低于对照组($P < 0.05$)。

表1 2组治疗前后 Schirmer 试验、唾液流率结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	左眼泪流量(mm/min)	右眼泪流量(mm/min)	唾液流率(mL/15 min)
研究组	64	治疗前	3.24±0.19	3.15±0.23	0.51±0.17
	64	治疗后	5.72±1.16 ^②	5.94±1.27 ^②	0.93±0.34 ^②
对照组	64	治疗前	3.26±0.15	3.18±0.34	0.53±0.19
	64	治疗后	4.21±1.05 ^①	4.27±0.93 ^①	0.72±0.28 ^①

与同组治疗前比较，① $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，② $P < 0.05$

表2 2组眼干、口干症状评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	n	时间	眼干症状评分	口干症状评分
研究组	64	治疗前	6.07±1.49	5.81±1.25
	64	治疗后	3.46±0.63 ^②	2.34±0.93 ^②
对照组	64	治疗前	6.02±1.35	5.74±1.59
	64	治疗后	4.32±1.02 ^①	3.41±1.01 ^①

与同组治疗前比较，① $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，② $P < 0.05$

表3 2组治疗前后 ESR、CRP、IgG 指标比较 [P50 (P25, P75)]

组别	n	时间	ESR(mm/1 h)	CRP(g/L)	IgG(g/L)
研究组	64	治疗前	38.26(32.41, 43.57)	8.25(4.14, 12.37)	19.35(12.05, 25.67)
	64	治疗后	17.62(14.70, 21.38) ^②	3.26(1.05, 6.39) ^②	16.02(13.46, 20.54) ^②
对照组	64	治疗前	38.05(32.05, 42.96)	8.93(3.68, 13.42)	19.73(13.14, 29.06)
	64	治疗后	19.34(16.02, 22.18) ^①	5.21(2.39, 9.43) ^①	17.02(14.95, 30.56) ^①

与同组治疗前比较，① $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，② $P < 0.05$

4.5 2组临床疗效比较 见表4。研究组总有效率为79.69%，对照组为62.50%，2组比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

4.6 2组不良反应比较 见表5。研究组治疗期间出现1例腹泻、2例胃部不适，均为轻度，未影响治疗进程，不良反应率为4.69%，对照组为6.25%，2组比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)。

5 讨论

pSS的病理表现以淋巴细胞浸润为特征，病因病机目前尚不清楚，西医治疗多以激素和免疫抑制剂为主，虽可降低患者自身免疫反应，但对全身干燥症状改善并不显著^[13]。中医学认为pSS属燥痹范畴^[14]，早在秦汉时期，我国古人对pSS就有一定的认识，《内经》记载“口燥舌干而渴”^[15]，到了宋元明清时期，对pSS的认知逐渐深入，“唇口干焦”“唇口干燥”的词语频繁出现于《圣济总录》等医书中。现代中医理论认为，pSS是由燥邪侵犯机体导致津液亏损，气血失养、亏虚，不能润濡诸窍，导致眼涩口干。同时瘀血痹阻，痰液凝聚，阻塞脉络，致使肢体疼痛倦怠。本病虚实夹杂，以

表4 2组临床疗效比较 例(%)

组别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效
研究组	64	19(29.69)	20(31.25)	12(18.75)	13(20.31)	51(79.69)
对照组	64	16(25.00)	15(23.44)	9(14.06)	24(37.50)	40(62.50)
χ^2 值						5.367
P值						0.017

表5 2组不良反应比较 例(%)

组别	n	腹泻	胃部不适	肝功能异常	不良反应
研究组	64	1(1.56)	2(3.13)	0(0.00)	3(4.69)
对照组	64	2(3.13)	1(1.56)	1(1.56)	4(6.25)
χ^2 值					1.052
P值					0.061

虚为主，以实为标，阴虚致使津液缺乏，机体失润，从而形成燥症^[16]。

一项对pSS证候及证候要素文献分析研究显示，19.39%的

pSS 表现出阴虚、气虚证候, 3.06%表现出肺燥津亏, 可见阴虚津亏是燥痹的主要病因和病机^[17]。因此 pSS 的治疗应以滋阴生津润燥为主。中医素有津血同源之说, 人体摄入水谷精华以生血液和津液, 血液和津液相互转化滋生。津液不足, 血亏气亏, 津枯血燥, 内生燥邪, 久则化热生毒, 血气凝滞。治疗本病在生津润燥养血的基础上应同时配以清热解毒、活血行气之品。

生津润燥养血颗粒在临床运用中能够改善 pSS 干燥症状, 提高患者生存质量^[18]。本方以北沙参、枸杞子为君药, 清肺养阴生津, 补肝益肾, 肝得滋养, 润目明目, 肾水得补, 气血调活, 津液滋养充足, 口干、眼干症状自然改善, 两味君药发挥生津润燥的主功效。方中何首乌、白芍为臣药, 共奏补血养血敛阴的功效, 石斛、麦冬、生地黄皆为滋阴生津的佳品, 发挥辅助君臣四药生津润燥的作用, 并且清热解毒。菊花与枸杞子相互配伍, 在方中担任清热解毒、清肝明目、滋补肝肾的角色。丹参、鬼针草、紫菀、炙甘草起到养血、清热、达宣开肺、调和诸药, 输布津液, 调节津液至病患处的辅助作用。同时现代中药药理学研究显示^[19-20], 北沙参、麦冬具有增强细胞免疫的功能, 显著改善和恢复外周免疫系统功能。因此生津润燥养血颗粒在生津润燥同时, 清热解毒、行气活血, 提高机体免疫功能, 降低免疫反应, 标本兼治。

研究组采用生津润燥养血颗粒联合硫酸羟氯喹片治疗 pSS, 患者口干、眼干症状改善程度明显大于单独采用硫酸羟氯喹片治疗, 且对患者免疫指标的改善效果优于对照组, 总体疗效满意, 不良反应较低, 说明采用中西医联合治疗的方案可以提高西药的治疗效果, 且不增加临床用药不良反应的风险, 是目前治疗 pSS 的有效方案。本研究不足和局限之处在于采集的 pSS 病例数较少, 研究结果存在偏倚的可能, 因此仍需积累更多的病例, 并对本治疗方案的远期效果进行观察和评估, 为进一步探索本病的治疗方案提供有效依据。

[参考文献]

- [1] Wang F, Wang ZG, Tang FL. Expression of chemokine in the labial glands of patients with Sjögren's syndrome[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2003, 83(3): 220-223.
- [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] Pareek A, Chandurkar N, Thulaseedharan NK, et al. Efficacy and safety of fixed dose combination of atorvastatin and hydroxychloroquine: a randomized, double-blind comparison with atorvastatin alone among Indian patients with dyslipidemia[J]. *Curr Med Res Opin*, 2015, 31(11): 2105-2117.
- [4] 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.
- [5] 钱先, 胡伟, 郭峰, 等. 生津润燥养血颗粒治疗干燥综合征的临床研究[J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(11): 3663-3666.
- [6] Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group[J]. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61(6): 554-558.
- [7] 路志正, 焦树德. 实用中医风湿病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 466-476.
- [8] 吴春霖, 王镭, 李卫兵. 临床试验随机化分组及其 Stata 的实现[J]. *中国循证医学杂志*, 2013, 13(2): 242-244.
- [9] 王晓仪. 席莫(Schirmer)泪量测定试验[J]. *国外医学参考资料(口腔医学分册)*, 1977(2): 79.
- [10] 俞洁, 章功杰, 陈松军, 等. 糖尿病患者唾液流率与口干相关性研究[J]. *口腔医学研究*, 2016, 32(2): 177-180.
- [11] 严广斌. NRS 疼痛数字评价量表 numerical rating scale[J]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2014, 8(3): 410.
- [12] 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: 115-119.
- [13] 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.
- [14] 国家中医药管理局医政司. 22 个专业 95 个病种中医诊疗方案(合订本)[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2010: 280-284.
- [15] 黄帝内经[M]. 郭霁春, 编. 贵阳: 贵州教育出版社, 2010: 185-187.
- [16] 刘维. 中西医结合风湿免疫病学[M]. 武汉: 华中科技大学出版社, 2009: 226-227.
- [17] 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.
- [18] 许超, 钱先. 滋阴养血活血法辨治干燥综合征探析[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2011, 13(3): 44-45.
- [19] 苟兴能, 张克英, 杨兴江, 等. 川麦冬多糖对恒磁场致小鼠免疫损伤的防护作用[J]. *四川中医*, 2009, 27(5): 18-20.
- [20] 杨宪勇. 北沙参对免疫抑制 C57BL/6J 小鼠淋巴细胞亚群影响的实验研究[J]. *泰山医学院学报*, 2012, 33(4): 247-249.

(责任编辑: 冯天保, 郑锋玲)