

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

胡 伟 徐 蕾 徐长松 徐媚媚 郭 亮
陈月月 徐大可 项承荣

摘要 目的 评价流津润燥浓煎剂治疗原发性干燥综合征(primary Sjögren's syndrome, pSS) 的疗效及安全性。**方法** 将 40 例原发性干燥综合征津亏失布证患者按 1:1 的比例随机分入试验组和对照组, 两组均给予标准治疗: 白芍总苷 600 mg, 每日 2 次。试验组在标准治疗基础上给予流津润燥浓煎剂, 每次 30 mL 口服, 每日 2 次。对照组只标准治疗, 服药 4 周为 1 个疗程, 连续观察 2 个疗程。综合评价两组口干眼干改善疗效; 并进行 Schirmer 试验及唾液流率测定; 观察中医证候评分, 血沉、免疫球蛋白等指标及药物不良反应。**结果** 在 8 周结束时口干眼干改善综合疗效试验组有效率为 80%, 对照组为 35%, 两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 8.286, P < 0.05$)。两组口干眼干积分与治疗前比较均下降, 试验组治疗 8 周时差值大于对照组, 两组 8 周时差值(95%CI) 为 1.71 分(-0.37 ~ 3.78), 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 试验组唾液流率及 Schirmer 试验与治疗前比较有改善, 但差异无统计学意义($P > 0.05$), 试验组治疗 8 周时差值大于对照组[两组 8 周时差值(95%CI) 分别为 2.74 mL/15 min(0.49 ~ 4.98)、0.13 mm/5 min(-0.92 ~ 1.23)], 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组中医证候积分与治疗前比较均下降, 试验组治疗 8 周时差值优于对照组[两组 8 周时差值(95%CI) 为 1.71 分(-1.40 ~ 4.81)], 差异无统计学意义($P > 0.05$)。对照组有 1 例出现尿路感染, 试验组未出现明显不良事件。**结论** 标准治疗联合流津润燥浓煎剂对 pSS 津亏失布证患者的口干眼干综合疗效比单纯标准治疗更好。

关键词 流津润燥浓煎剂; 原发性干燥综合征; 津亏失布证; 随机对照试验

Efficacy and Safety Evaluation of Liujin Runzao Concentrated Decoction in Treating Primary Sjögren's Syndrome HU Wei, XU Lei, XU Chang-song, XU Mei-mei, Guo Liang, CHEN Yue-yue, XU Da-ke, and XIANG Cheng-rong Department of Rheumatism, Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Third Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing (210001)

ABSTRACT Objective To evaluate the efficacy and safety of Liujin Runzao Concentrated Decoction (LRCD) for the treatment of primary Sjögren's syndrome (pSS). **Methods** Forty pSS patients with fluid depletion and distribution obstacles syndrome (FDDOS) were randomly assigned to the experimental group and the control group according to 1:1 proportion. All patients received standard therapy: *Radix Paeoniae alba* total glycosides 600 mg, twice per day. Patients in the experimental group additionally took LRCD, 30 mL each time, twice per day. The therapeutic course for all was 4 weeks, and two courses for all. The improvement of dry mouth and dry eyes were comprehensively evaluated. Each outcome of composite index constitutions (integrals of dry eyes and dry mouth, salivary flow rate, Schirmer test) was respectively reported. Schirmer test and salivary flow rate were determined as well. Score of TCM syndrome, blood sedimentation, immunoglobulin, and adverse drug reactions were observed. **Results** The effective rate of comprehensive effect for dry eyes and dry mouth improvement at the end of 8 weeks was 80% in the experimental group and 35% in the control group, with statistical difference ($\chi^2 = 8.286$,

基金项目:江苏省南京市中医院课题(No.YJ201401)

作者单位:江苏省南京市中医院 南京中医药大学第三附属医院风湿科(南京 210001)

通讯作者:徐 蕾, Tel:025-52276139, Email: jsnjxulei149@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2017.02.0179

$P < 0.05$). As for the composition of comprehensive effect for dry eyes and dry mouth improvement: The score for dry eyes and dry mouth decreased in the two groups more after treatment than before treatment. The difference in pre-post treatment score for dry eyes and dry mouth at week 8 was higher in the experimental group than in the control group. The difference in pre-post treatment score at week 8 was 1.71 (95% CI: -0.37 - 3.78) between the two groups ($P < 0.05$). The difference in pre-post treatment Schirmer test and salivary flow rate at week 8 was higher in the experimental group than in the control group, but with no statistical difference ($P > 0.05$). The difference in pre-post treatment Schirmer test and salivary flow rate at week 8 was 2.74 mL/15 min (95% CI: 0.49 - 4.98) and 0.13 mm/5 min (95% CI: 0.92 - 1.23) between the two groups ($P < 0.05$). The score of TCM syndrome decreased more in the two groups, as compared with before treatment. The difference in pre-post treatment score of TCM syndrome at week 8 was 1.71 (95% CI: -1.40 - 4.81) between the two groups ($P > 0.05$). One case of urinary tract infections occurred in the control group, while no obvious adverse event occurred in the experimental group. Conclusion Standard treatment combined LRCD showed better comprehensive effect for dry eyes and dry mouth in pSS patients with FDDOS, and was more safe.

KEYWORDS Liujin Runzao Concentrated Decoction; primary Sjögren's syndrome; fluid depletion and distribution obstacles syndrome; randomized control trial

原发性干燥综合征(primary Sjögren's syndrome, pSS)是一种主要累及外分泌腺体的慢性炎症性自身免疫病,以明显的口眼干燥为主要临床表现。该病属全球性疾病,中国发病率约为 0.3% ~ 0.4%,是仅次于类风湿关节炎的第 2 位常见的结缔组织病^[1]。目前对于 pSS 的推荐治疗无法完全改善全身的干燥症状,且不良反应较多。因此患者常常选择中医药治疗,希望减少药物的不良反应,提高生活质量。pSS 属于中医学“燥证”范畴,其中医学病名为“燥痹”,主要是津液不足及津液输布障碍所致的病证,属于津液病变,我院刘永年教授曾提出“流津润燥”法^[2]治疗干燥综合征理论,笔者依据以上理论结合多年临床实践创立治疗 pSS 的经验方药流津润燥浓煎剂,临床应用疗效显著,本研究采用随机对照试验对 40 例 pSS 患者进行为期 8 周的观察,以评价流津润燥浓煎剂改善口干眼干的疗效,现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 pSS 诊断标准 按 2002 年干燥综合征国际分类(诊断)标准制定^[3]。口腔症状:3 项中有 1 项或 1 项以上:(1)每日感到口干持续 3 个月以上;(2)成人后腮腺反复或持续肿大;(3)吞咽干性食物时需用水帮助。眼部症状:3 项中有 1 项或 1 项以上:(1)每日感到不能忍受的眼干持续 3 个月以上;(2)感到反复的沙子进眼或砂磨感;(3)每日需用人工泪液 3 次或 3 次以上。眼部体征:下述检查任何 1 项或 1 项以上:(1)Schirmer I 试验(+) ≤ 5 mm/5 min;(2)

角膜染色(+) ≥ 4 van Bijsterveld。组织学检查:小唇腺淋巴细胞灶 ≥ 1。唾液腺受损:下述检查任何 1 项或 1 项以上阳性:(1)唾液流率(+) ≤ 1.5 mL/15 min;(2)腮腺造影(+);(3)唾液腺核素检查(+). 自身抗体:抗 SSA 或抗 SSB(+),采用双扩散法。pSS 诊断标准:无任何潜在疾病情况下,符合干燥综合征国际分类标准中 4 条或 4 条以上,但组织学检查和自身抗体至少有 1 条阳性;眼部体征、组织学检查、唾液腺受损、自身抗体 4 条中任何 3 条阳性。但必须除外颈头面部放疗史,丙肝病毒感染,艾滋病,淋巴瘤,结节病,GVH 病,抗乙酰胆碱药的应用。

1.2 中医证候诊断标准 依据《中医内科学》^[4]及《实用中医风湿病学》^[5]燥痹阴虚络滞证、津亏血虚证内容,结合 pSS 临床特点,制定津亏失布证中医诊断标准:舌质红津少;舌苔少或剥脱或无苔;口干欲饮;鼻腔干燥;双眼干涩泪少或无;大便干燥难解;脉细数或细涩。符合 3 项或以上,但必须包括舌质红津少或舌苔少或剥脱或无苔。

2 纳入标准 (1)符合 pSS 西医诊断标准及中医津亏失布证辨证标准者;(2)年龄 18 ~ 75 岁,性别不限;(3)知情同意,志愿受试。

3 排除标准 (1)继发性干燥综合征者;(2)pSS 出现严重的多脏器损害者;(3)长期服用有关治疗干燥综合征的药物;(4)妊娠期、哺乳期妇女;(5)合并有严重的心、脑、肝以及造血系统等严重疾病者,关节肿痛严重者,过敏体质或对多种药物过敏者;(6)无法合作者,如精神病患者;(7)工作无固定地点,容易脱落者;(8)正在参加其他药物临床试验者。

4 一般资料 40 例患者均为 2014 年 3 月—2015 年 8 月南京市中医院风湿科确诊为 pSS 的门诊及住院患者。根据研究随机编码表(采用随机数字表方法),按合格受试者就诊先后顺序分配患者分别进入试验组或对照组。所有患者均符合纳入标准,按 1:1 随机分入试验组和对照组,试验组和对照组各 20 例,试验方案得到了南京市中医院伦理委员会的批准。两组患者性别、年龄、病程、血沉及免疫球蛋白等比较(表 1),差异无统计学意义($P>0.05$)。

5 治疗方法 两组均给予标准治疗:注意用眼卫生;饮食宜清淡,避免辛辣刺激食品;白芍总苷 600 mg,每日 2 次(每片 300 mg,宁波朗生公司生产)。试验组在标准治疗基础上加用流津润燥浓煎剂(由南、北沙参各 360 g 女贞子 300 g 玄参 300 g 麦冬 300 g 木贼草 360 g 知母 180 g 桔梗 180 g 紫丹参 360 g 生甘草 180 g 等组成,加水煎煮 2 次,合并煎液,浓缩至 1 000 mL,分装至 250 mL 玻璃瓶,灭菌而得),由南京市中医院药剂科生产,每次 30 mL 口服,每日 2 次。连续服药 4 周为 1 个疗程,每疗程复诊 1 次。观察 2 个疗程。

6 观察项目与检测方法

6.1 脱落情况 未完成本方案所规定的疗程及观察周期,作为脱落病例。

6.2 综合疗效分析 参照《中药新药临床研究指导原则》^[6],并结合尼莫地平疗效判定方法[(治疗前积分 - 治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$]制定。有效:主要症状(口干眼干)积分有所改善(减分率 $\geq 30\%$),唾液流率治疗后比治疗前增加 ≥ 0.1 mL 或 Schirmer 试验治疗后比治疗前增加 ≥ 2 mm ;无效:主要症状(口干眼干)积分无明显改善(减分率 $< 30\%$),唾液流率、Schirmer 试验无明显改善。有效

率($\%$) = 有效例数/总例数 $\times 100\%$ 。

6.3 口干眼干积分 使用 0 ~ 10 分的 NRS-11 量表对患者的口干眼干症状进行衡量^[7,8],其中 0 分表示无干燥症状,而 10 分示干燥症状严重,无法忍受。

6.4 Schirmer 试验 用 5 mm $\times$ 35 mm 滤纸一片,距一端 5 mm 处折成直角,将该端置入下眼睑结膜囊内,5 min 后取下滤纸,自折叠处测量潮湿程度。

6.5 唾液流率测定 停止喝水 0.5 h 后,嘱患者将舌自然伸出 15 min,使唾液自然流出,再取一容器,收集 15 min 内自然流出的唾液。

6.6 中医证候积分评分 参照《实用中医风湿病学》^[5]制定。

6.7 免疫球蛋白、血沉免疫学指标检测。

6.8 药物安全性。

7 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计软件,计数资料以频数(构成比)描述,两组比较,定性资料采用 χ^2 检验, Fisher 精确概率法, Wilcoxon 秩和检验。根据 CONSORT^[9] 要求,分别计算两组主要及次要结局指标治疗前后均数及标准差,并计算治疗 8 周时改善的差值(试验组治疗前后指标差 - 对照组治疗前后指标差)作为效应值,并给出 95% 可信区间。计量资料数据指标以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较及治疗前后比较,符合正态分布用 t 检验(方差不齐时选用 Satterthwaite 方法进行校正的 t 检验),不符合正态分布用 Wilcoxon 秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 脱落情况 两组共 40 例患者治疗观察 8 周,所有患者均完成了试验,无脱落病例。

表 1 两组一般资料比较				
项目	试验组(20 例)	对照组(20 例)	$\chi^2/t/Z$	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	51.53 $\pm$ 9.68	49 $\pm$ 7.10	-1.560	0.119
女性[例(%)]	20(100)	19(95)		1.000
病程(年, $\bar{x} \pm s$)	5.75 $\pm$ 5.37	8.00 $\pm$ 9.41	-0.814	0.416
口干眼干积分(分, $\bar{x} \pm s$)	7.82 $\pm$ 2.10	9.90 $\pm$ 3.67	2.062	0.050
Schirmer 试验(mm/5 min, $\bar{x} \pm s$)	4.35 $\pm$ 4.10	3.42 $\pm$ 4.38	-1.438	0.150
唾液流率(mL/15 min, $\bar{x} \pm s$)	0.43 $\pm$ 0.34	0.87 $\pm$ 0.97	-0.505	0.613
中医证候积分(分, $\bar{x} \pm s$)	16.24 $\pm$ 4.62	18.65 $\pm$ 6.23	1.139	0.196
IgA(g/L, $\bar{x} \pm s$)	2.58 $\pm$ 0.63	2.59 $\pm$ 0.89	-0.046	0.964
IgG(g/L, $\bar{x} \pm s$)	15.67 $\pm$ 3.67	20.20 $\pm$ 9.43	-1.479	0.139
IgM(g/L, $\bar{x} \pm s$)	0.94 $\pm$ 0.63	1.41 $\pm$ 0.62	-1.813	0.070
血沉(mm/h, $\bar{x} \pm s$)	18.44 $\pm$ 6.13	28.39 $\pm$ 26.76	-1.002	0.316

2 两组综合疗效分析 在 8 周结束时试验组有效 16 例,无效 4 例,有效率为 80%;对照组有效 7 例,无效 13 例,有效率为 35%,两组比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 8.286, P < 0.05$)。试验危险差为 45%,

提示流津润燥浓煎剂可使人群 pSS 津亏失布证患者口干眼干综合疗效改善有效率多增加 45%。

3 两组口干眼干积分、Schirmer 试验及唾液流率比较(表 2) 与治疗前比较,治疗 8 周试验组口干眼干积分下降明显,差异有统计学意义($P<0.05$),且试验组较对照组降低更明显($P<0.01$),两组 8 周时差值(95%CI)为 1.71 分(−0.37~3.78),亦有统计学意义($P<0.05$);试验组 Schirmer 试验与治疗前比较有改善,差异无统计学意义($P>0.05$);但较对照组改善明显($P<0.01$);两组 8 周时差值(95%CI)为 2.74 mm/5 min(0.49~4.98),有统计学意义($P<0.05$)。两组唾液流率与治疗前比较均有改善,但差异无统计学意义($P>0.05$);两组 8 周时差值(95%CI)为 0.13 mL/15 min(−0.92~1.23),差异有统计学意义($P<0.05$)。

4 两组中医证候积分比较(表 3) 与治疗前比较,两组中医证候积分下降,差异有统计学意义($P<0.05$);两组治疗 8 周时差值(95%CI)为 1.71 分(−1.40~4.81),差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 3 两组中医证候积分比较 (分, $\bar{x}\pm s$)			
组别	例数	时间	中医证候积分
试验	20	治疗前	16.24±4.62
		治疗 8 周	8.59±3.68*
		差值(95%CI)	7.65(5.93~9.36)
对照	20	治疗前	18.65±6.23
		治疗 8 周	12.95±5.51*
		差值(95%CI)	5.70(2.96~8.44)

表 2 两组口干眼干积分及唾液流率、Schirmer 试验比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	口干眼干积分(分)	Schirmer 试验(mm/5 min)	唾液流率(mL/15 min)
试验	20	治疗前	7.82±2.10	4.35±4.10	0.43±0.34
		治疗 8 周	3.59±1.84* [△]	6.47±4.21 [△]	1.10±0.66
		差值(95%CI)	4.24(3.37~5.10) [▲]	2.12(1.16~3.07) [▲]	0.67(0.40~0.94) [▲]
对照	20	治疗前	9.90±3.67	3.42±4.38	0.87±0.97
		治疗 8 周	7.55±3.25	3.08±3.29	1.35±1.99
		差值(95%CI)	2.35(0.73~3.97)	−0.35(−2.22~1.52)	0.48(−0.33~1.29)

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组同期比较,[△] $P<0.01$;与对照组差值比较,[▲] $P<0.01$;下表同

表 4 两组免疫学指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	IgA(g/L)	IgG(g/L)	IgM(g/L)	血沉(mm/h)
试验	20	治疗前	2.58±0.63	15.67±3.67	0.94±0.63	18.44±6.13
		治疗 8 周	2.55±0.63	15.25±2.77	0.93±0.67	16.33±7.20
		差值(95%CI)	0.26(−0.23~0.28)	0.41(−1.78~2.62)	0.01(−0.06~0.07)	2.11(−1.93~6.15)
对照	20	治疗前	2.59±0.89	20.20±9.43	1.41±0.62	28.39±26.76
		治疗 8 周	2.57±1.03	21.41±10.68	1.53±0.85	29.67±25.36
		差值(95%CI)	0.02(−0.24~0.28)	−1.21(−3.01~0.60)	−0.12(−0.34~0.10)	−1.28(−8.33~5.78)

5 两组干燥综合征相关免疫学评价指标比较(表 4) 治疗 8 周时试验组各指标差值均大于对照组,但差异均无统计学意义($P<0.05$)。

6 不良事件 对照组 1 例治疗后发生尿路感染经治疗痊愈,其余未见明显不良事件。

讨 论

pSS 是一种主要累及外分泌腺体的慢性炎症性自身免疫病,以明显的口眼干燥为主要临床表现。目前西医的治疗手段无法改善全身的干燥症状,本研究总结现代医家观点特别是本院刘永年教授的流津润燥理论,结合临床实践,认为 pSS 主要是津液不足及津液输布障碍所致,从而创立流津润燥浓煎剂治疗该病。该方由南沙参、北沙参、女贞子、玄参、麦冬、知母、桔梗、木贼草、紫丹参、生甘草等 10 味药物组成。方中以沙参、女贞子为君,前者清肺养阴,益胃生津,入肺胃;后者滋补肝肾,明目,入肝肾,共奏养阴润燥之功;更以麦冬甘寒清润,养阴生津,滋阴润燥;玄参清热解毒养阴,共为臣药。知母清热泻火,滋阴润燥;木贼草疏风清热,明目退翳;桔梗宣肺生津作用;以上 3 药增强君药生津润燥之力,并有清热作用;紫丹参活血化瘀,凉血消痈,养血安神;以上 4 药共为佐药。生甘草益脾胃而补肺气,兼能调和诸药,以为佐使。其中沙参、麦冬、桔梗促进唾液腺分泌,木贼草可促进泪液分泌。综观全方,辨病与辨证相结合,以养肝润肺为主,辅以清热解毒、活血行气,以此增加体内津液的来源,津液流布,

从而使津液能上承于口眼,润泽于肌肤,充养于五脏。因改善 pSS 口干眼干症状无疗效肯定的药物,且本研究入组患者均为单纯“口干眼干”pSS,不存在系统损害,预后较好,根据 pSS 治疗指南^[10],选择在标准治疗(白芍总苷600 mg,每日2次)基础上采用空白对照。

本研究结果显示标准治疗联合流津润燥浓煎剂对 pSS 津亏失布证患者的口干眼干综合疗效以及口干眼干积分的改善比单纯标准治疗更好,试验组未出现任何不良事件,安全性较高。研究因受研究时间及经费限制,分析的样本量较小,试验周期仅为8周,近年来的同类研究疗程多为2或3个月^[11],因此给药物充分发挥作用和表现不良反应带来了局限性,尚有待进一步临床研究加以证实。

参 考 文 献

- [1] Wang F, Wang ZG. Expression of chemokine in the labial glands of patients with Sjögren's syndrome[J]. Nat Med J China, 2003, 83(3): 220-221.
- [2] 徐长松. 刘永年“流津润燥”法治疗干燥综合征的经验[J]. 江苏中医药, 2011, 43(1): 12-13.
- [3] Vatali C, Bombardier S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European Criteria proposed by the US-EU Consensus Group[J]. Ann Rheum Dis, 2002, 61(6): 554-558.
- [4] 周仲英主编. 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 19.
- [5] 路志正, 焦树德主编. 实用中医风湿病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 269-285.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国中医药科技出版社, 2002: 17-21.
- [7] Hu W, Qian X, Guo F, et al. Traditional Chinese medicine Compound Shengjin Runzao Yangxue Granules for treatment of primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. Chin Med J, 2014, 127(15): 2721-2726.
- [8] Seror R, Ravaud P, Mariette X, et al. EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjögren's syndrome[J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70(6): 968-972.
- [9] Moher D, Jones A, Lepage L. Use of the CONSORT statement and quality of reports of randomized trials: a comparative before-and-after evaluation[J]. JAMA, 2001, 285(15): 1992-1995.
- [10] 中华医学会风湿病学分会. 干燥综合征诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(11): 766-768.
- [11] 胡伟, 钱先. 干燥综合征中医随机对照试验的研究现状及启示[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(2): 322-324.

(收稿: 2015-11-16 修回: 2016-11-13)

中国中西医结合杂志社微信公共账号已开通

中国中西医结合杂志社已经开通微信公共账号, 可通过扫描右方二维码或者搜索微信订阅号“中国中西医结合杂志社”加关注。本杂志社将通过微信不定期发送《中国中西医结合杂志》、*Chinese Journal of Integrative Medicine* 的热点文章信息, 同时可查看两本期刊的全文信息, 欢迎广大读者订阅。

