

知柏地黄丸联合艾拉莫德治疗干燥综合征的临床效果

秦晨曼

(河南省焦作市人民医院 焦作 454002)

摘要:目的 探讨知柏地黄丸联合艾拉莫德治疗干燥综合征(SS)的临床效果。方法 按照随机数字表法将 2020 年 8 月至 2023 年 8 月接受治疗的 86 例 SS 患者分为对照组和观察组各 43 例。对照组采用艾拉莫德治疗,观察组在对照组的基础上加用知柏地黄丸治疗,两组均连续治疗 12 周。比较两组临床疗效、中医证候积分、症状与疾病活动度评分、泪液与唾液分泌功能、生化指标及不良反应发生情况。结果 相比于对照组,观察组治疗总有效率较高($P<0.05$);观察组治疗后咽干口燥、双目干涩、关节肿痛、皮肤红斑评分以及中医证候总分均较低($P<0.05$);观察组治疗后干燥综合征患者自我报告指数量表(ESSPRI)、干燥综合征疾病活动指数量表(ESSDAI)评分均较低($P<0.05$);观察组治疗后泪液分泌试验(ST)、唾液流率(SFR)水平均较高($P<0.05$);观察组治疗后免疫球蛋白 G(IgG)、C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-17(IL-17)、红细胞沉降率(ESR)、类风湿因子(RF)水平均较低($P<0.05$);两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 知柏地黄丸联合艾拉莫德治疗 SS 患者的整体效果明显,可有效控制患者疾病症状,增强其泪腺分泌功能与唾液腺分泌功能,改善患者生化指标,减轻病情严重程度,且无明显不良反应,临床应用安全可靠。

关键词:干燥综合征;知柏地黄丸;艾拉莫德

中图分类号:R593.2

文献标志码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2024.08.005

干燥综合征(SS)属于临床常见慢性免疫性疾病,好发于中老年女性,发病机制之一为 B 淋巴细胞的异常增生,是一种主要侵犯人体泪腺、唾液腺,亦可累及其他外分泌腺及腺体外脏,并引发多器官损伤的弥漫性结缔组织病^[1]。患者主要症状表现为咽干口燥、双目干涩、睑内异物感强烈、唾液腺肿大、牙齿小片状脱落等,严重者还会出现肾小管酸中毒、血系减少、肺间质病变、体温异常等^[2]。现阶段临床治疗该病的目标在于有效缓解病症、减少免疫应答反应,并阻止病情进展,西医根据病情选择羟氯喹、艾拉莫德、糖皮质激素、生物制剂以抑制免疫反应,强调对症治疗及局部治疗,临床疗效欠佳,全身用药存在一定药物不良反应^[3]。中医将该病归属于“燥证”范畴,主张热盛而伤津,津伤而干燥,与《伤寒论本旨》中“干燥乃邪热伤津者也”相契合,认为需以清热润燥、滋阴祛毒之法进行医治^[4-5]。知柏地黄丸主要功效在于滋阴降燥,在骨蒸潮热、阴虚火旺等病治疗中疗效显著。本研究旨在探究知柏地黄丸联合艾拉莫德治疗 SS 患者的效果。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 按照随机数字表法将 2020 年 8 月

至 2023 年 8 月医院接受治疗的 86 例 SS 患者分为对照组和观察组,各 43 例。对照组男 4 例,女 39 例;年龄 39~66 岁,平均(55.98 ± 4.36)岁;体质指数(BMI)18.28~24.06 kg/m²,平均(21.17 ± 1.03)kg/m²。观察组男 3 例,女 40 例;年龄 42~68 岁,平均(55.59 ± 4.38)岁;BMI 18.19~24.72 kg/m²,平均(21.19 ± 1.02)kg/m²。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院医学伦理委员会批准(编号:FDJ-2021F0824 号)。

1.2 入组标准 纳入标准:西医符合《干燥综合征诊治指南(草案)》^[6]相关诊断标准,并经医院血常规化验、心、肝、肾等功能检查后确诊;中医符合《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]中阴虚气滞之证,主症为咽干口燥、双目干涩、口渴不欲饮,次症为关节肿痛、皮肤红斑、面色暗淡,舌脉象为舌质暗紫、脉细涩;年龄 18 岁以上;自愿签署知情同意书。排除标准:存在严重肝、肾功能衰竭者;存在严重血液系统疾病者;存在急性/慢性感染性疾病者;存在心脑血管疾病者;处于创伤后恢复期者;神经疾病导致无法正常交流、沟通者;存在免疫系统其他疾病者;妊娠期或哺乳期女性患者;对本研究所用药物不耐受者。

1.3 治疗方法 两组入院后均采用甲泼尼龙片(国药准字 H20020224)口服治疗,8 mg/次,1 次/d;硫酸羟氯喹片(国药准字 H19990264)口服治疗,0.2 g/次,2 次/d。在此基础上,对照组口服艾拉莫德片(国药准字 H20110084)进行治疗,初始用量为 25 mg/次,1 次/d,并密切观察患者用药期间不良反应(白细胞下降、肝肾功能损伤等)发生情况,无异常者可连续服用 2 周后调整剂量为 25 mg/次,2 次/d。观察组在对照组基础上联合知柏地黄丸(国药准字 Z15020309)口服治疗,9 g/次,2 次/d。两组持续服用 12 周。

1.4 观察指标 (1)对比两组临床效果。显效:治疗后咽干口渴、双眼干涩、关节肿痛等症状/体征均明显改善,且中医证候总分降低幅度超过 70%,生化指标明显改善;有效:治疗后临床症状/体征较治疗前有所缓解,中医证候总积分减少率在 30%~70%之间,且部分生化指标有所恢复;无效:治疗后患者咽干口渴、双眼干涩、关节肿痛等症状/体征无明显改善,中医证候总分未降低,生化指标无改善。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。(2)对比两组中医证候积分。采用医院自制中医证候积分评价量表对两组患者中医证候情况进行评估,本量表 Cronbach's α 系数为 0.874,重测效度为 0.868,量表由患者本人亲自填写,填表时间为治疗前与治疗 12 周后,具体评估内容包括咽干口渴、双眼干涩、关节肿痛、皮肤红斑。以 0 分表示无症状,2 分表示轻度,4 分表示中度,6 分表示重度,并计算总积分。分数越高提示症状越重。(3)对比两组症状与疾病活动度评分。两组治疗前与治疗 12 周后,采用由欧洲抗风湿病联盟(EULAR)参与制定的 2 种检测量表:干燥综合征自我报告指数(ESSPRI)以及干燥综合征疾病活动指数(ESSDAI)量表,评估两组患者疾病相关症状以及活动度,其中 ESSPRI 表内包含干燥、疼痛、身体乏力、神经/躯体疲倦 4 项内容,每个项目分值为 0~10 分,取 4 项评分的平均值作为最终分值;ESSDAI 量表内包括有关淋巴结疾病、腺体疾病、关节疾病、皮肤疾病、全身症状等 12 项疾病有关系系统评价,每项根据疾病活动水平×权重的方式赋分,并将最终分值划分为 3 个标准。以 0~4 分表示疾病活动度较高,5~13 分表示疾病活动度适中,14 分及

以上表示疾病活动度较高。分数越高提示疾病症状越严重、疾病活动度越高。(4)对比两组泪液与唾液分泌功能。分别于治疗前与治疗 12 周后,用泪液分泌试验(ST)滤纸(辽械注准 20172200045)对两组泪液分泌功能进行检测,选择一片滤纸(5 mm×35 mm)将其在距离一端 5 mm 位置折叠,再将折叠边置于后眼睑 1/3 处结膜囊中,嘱咐患者闭眼检测,5 min 后取下滤纸,测量其浸润长度。用刺激性唾液流量检测方式对两组唾液流率(SFR)进行检测,选择测定专用塑料小杯放置于患者腮腺管开口处,向其舌边滴入 2~3 滴柠檬汁,等待并收集口腔唾液 5~10 min,使用离心设备去除沉淀物,计算出患者每 5 分钟的唾液流量。(5)对比两组生化指标。分别于治疗前与治疗 12 周后,采集所有患者晨起后空腹状态下肘正中静脉血 5 mL 两份,将其中一份血液样本采用魏氏(Westergren)法对其红细胞沉降率(ESR)进行检测,将血液样本放置于特质刻度血沉检测管内,并垂直立于实验室内,观察其 1 h 准红细胞层下沉距离,读取刻度数值并记录;另一份血清样本采用离心机以 3 000 r/min 速度离心处理 10 min,使用散射比浊法检测免疫球蛋白 G(IgG)水平;使用免疫比浊法检测两组 C 反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)水平;使用酶联免疫吸附(ELISA)法(国械注准 20163400256)检测两组白细胞介素-17(IL-17)水平。(6)对比两组治疗期间不良反应发生情况。包括肝/肾功能损伤、白细胞异常、消化道不适、皮疹、恶心等不良反应发生情况。

1.5 统计学方法 采用 SPSS22.0 软件处理数据。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料以%表示,采用 χ^2 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床效果比较 相比于对照组,观察组治疗总有效率较高(P<0.05)。见表 1。

表 1 两组临床效果比较[例(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
对照组	43	15(34.88)	20(46.51)	8(18.60)	35(81.40)
观察组	43	20(46.51)	21(48.84)	2(4.65)	41(95.35)
χ^2					4.074
P					0.044

2.2 两组 ESSPRI、ESSDAI 评分比较 相比于对照组，观察组治疗后 ESSPRI、ESSDAI 评分均较低 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组 ESSPRI、ESSDAI 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	ESSPRI		ESSDAI	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	43	16.34± 2.46	14.32± 2.25	12.25± 2.13	7.55± 1.52
观察组	43	16.27± 2.51	10.11± 2.06	12.34± 2.17	4.43± 1.36
t		0.131	9.050	0.194	10.031
P		0.896	0.000	0.847	0.000

2.3 两组 ST、SFR 水平比较 相比于对照组，观察

组治疗后 ST、SFR 水平均较高 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组 ST、SFR 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ST(mm/5 min)		SFR(mL/min)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	43	2.53± 0.54	4.62± 0.71	0.61± 0.38	1.32± 0.31
观察组	43	2.54± 0.55	5.75± 0.74	0.62± 0.36	1.48± 0.27
t		0.085	7.226	0.125	2.552
P		0.932	0.000	0.901	0.013

2.4 两组生化指标比较 相比于对照组，观察组治疗后 IgG、CRP、IL-17、ESR、RF 水平均较低 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IgG(g/L)		CRP(mg/L)		IL-17(ng/L)		ESR(mm/h)		RF(U/mL)	
		治疗前	治疗后								
对照组	43	17.38± 1.91	13.60± 1.65	23.24± 3.50	12.87± 2.39	57.55± 6.34	46.34± 5.64	48.74± 5.39	18.20± 3.15	71.54± 6.70	28.15± 3.48
观察组	43	17.84± 1.87	11.62± 1.48	23.23± 3.47	10.35± 2.37	57.93± 6.36	42.33± 4.72	48.72± 5.41	15.51± 2.04	71.56± 6.72	21.59± 3.36
t		1.129	5.858	0.013	4.910	0.278	3.575	0.017	4.700	0.014	8.893
P		0.262	0.000	0.989	0.000	0.782	0.001	0.986	0.000	0.989	0.000

2.5 两组中医证候积分比较 治疗前两组中医证候积分比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；相比于

对照组，观察组治疗后中医证候各项积分及总分均较低 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组中医证候积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	咽干口燥		双目干涩		关节肿痛		皮肤红斑		总分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	43	4.51± 1.47	2.82± 0.53	3.80± 1.03	2.43± 0.43	1.38± 0.54	1.15± 0.25	1.38± 0.48	1.17± 0.24	11.07± 2.52	7.57± 1.45
观察组	43	4.49± 1.44	1.96± 0.32	3.85± 1.04	1.83± 0.35	1.37± 0.51	0.79± 0.08	1.35± 0.43	0.78± 0.17	11.06± 2.56	5.36± 1.32
t		0.064	9.109	0.224	7.096	0.088	8.994	0.305	8.695	0.018	7.391
P		0.949	0.000	0.823	0.000	0.930	0.000	0.761	0.000	0.956	0.001

2.6 两组不良反应比较 两组不良反应总发生率比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 6。

表 6 两组不良反应比较[例(%)]

组别	n	肝/肾功能损伤		白细胞异常		消化道不适		皮疹		恶心		合计
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后			
对照组	43	1(2.33)	0(0.00)	2(4.65)	1(2.33)	2(4.65)	6(13.95)					
观察组	43	0(0.00)	1(2.33)	3(6.98)	2(4.65)	3(6.98)	9(20.93)					
χ^2							0.727					
P							0.394					

3 讨论

目前 SS 发病机制尚未明确，但现有研究表明^[9]，其与遗传背景、病毒感染或免疫系统紊乱等因素密切相关。本病起病隐匿，大部分患者临床症状相对较轻，患者容易忽视治疗，可能会出现症状加重、外分

泌腺体功能无法逆转，造成严重的口干眼干，难以忍受，并逐渐累及多器官、多系统，最终引发严重的机体损伤甚或危及生命。糖皮质激素作为西医治疗的主要药物，虽可在一定程度上改善患者症状体征，但长期使用易产生诸多不良反应，加重患者心理负担^[9]。艾拉莫德是我国第一个具有自主知识产权的新型抗风湿药物，近年来受到越来越多的关注，其用药适应症不断拓宽，多个针对艾拉莫德治疗干燥综合征的研究显示艾拉莫德安全有效^[3,8,10]。

中医将 SS 归属于“燥证、燥痹”范畴。《素问》中有所记载：“燥性干涩故易生津伤液。”可见该病病因与津液亏虚、内运失常密切相关^[11]。阴津亏虚实乃肝肾失职所致，因肝肾失养，致使阴虚夹杂，而泪为肝之液，肝阴亏虚可致阴液不得上承于目；唾液为肾

水,肾气亏虚则无法上承于口,继而发为双目干涩、咽干口渴;此外,该病阴液亏损日久可致五脏亏虚,进而浊毒内生,使病情愈发严重^[12-14]。由此可见,阴虚为 SS 医治之根本,故中医提出从滋阴着手,以滋阴通痹之法为主、清热润燥之法为辅,方可治疗该病。知柏地黄丸始载于《景岳全书》,书中提及该药源自六味地黄丸。其组方中知母性甘寒、质润,具有滋阴润燥之效;黄柏清热燥湿,可泻火除蒸;山药味甘、性平,可益气养阴、补脾肺肾;熟地黄性温,归肝、肾二经,具有滋阴养血、填补肾气之效;牡丹皮清热凉血;山茱萸味酸涩、性微温,归肝、肾二经,可益气补阴、健脾宣肺、补足肾气;泽泻性微寒,利于渗湿泻热、利水消肿;茯苓性平,亦利水渗湿、养脾安心。诸药合用,共奏滋阴补肾、健脾消肿、清热凉血、生津润燥之效^[15-16]。现代药理研究表明^[17],知柏地黄丸中知母皂苷可有效抑制炎症介质释放,药物经机体内部吸收运转后,能够抑制乙酰胆碱酯酶活性,发挥降甲状腺素耗氧量等作用,利于调节肾上腺受体活性,改善患者阴虚火旺、咽干口渴、双眼干涩等症状;黄柏中的盐酸小檗碱成分可降低机体内部湿气与热量,从而改善患者因湿热导致的皮肤红斑等;山药中富含多种微量元素,增加患者泪膜稳定性,加快双目干涩等症状修复。同时,牡丹皮中的芍药苷、熟地黄提取物中梓醇、地黄素等物质,均可对肾脏以及肾上腺素等产生滋养作用,利于改善血液循环,发挥强心利尿的作用,对恢复 ST 与 SFR 指标水平、改善泪腺与唾液腺分泌功能具有积极功效;山茱萸总苷作为醇类物质具有抗炎、消菌等作用,可通过抑制机体淋巴细胞毒性反应,增强巨噬细胞吞噬功能,降低 CRP、IL-17、ESR 等炎症指标水平^[18-19]。本研究结果显示,相比于对照组,观察组治疗后总有效率较高,中医证候评分、ESSPRI、ESSDAI 评分均较低,ST、SFR 水平均较高,IgG、CRP、IL-17、ESR、RF 水平均较低($P < 0.05$);且两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),提示知柏地黄丸联合艾拉莫德治疗 SS 疗效确切,不良反应无明显增加。

综上所述,知柏地黄丸联合艾拉莫德对 SS 患者的整体效果明确,可有效改善患者临床症状,增强其泪腺分泌功能与唾液腺分泌功能,改善生化指标,

减轻疾病严重程度,无明显不良反应,临床应用安全性较高,值得推广。

参考文献

- [1] 汤建平,龚邦东.干燥综合征的诊治现状、挑战和思考[J].诊断学理论与实践,2022,21(3):291-298.
- [2] 卫明慧,汪苑苑,汪玉红,等.干燥综合征患者唾液流率与口干症状的一致性分析[J].口腔医学研究,2023,39(8):751-754.
- [3] 梁爽,姚胜,高紫欣,等.艾拉莫德与羟氯喹治疗原发性干燥综合征有效性和安全性比较的系统分析[J].中国免疫学杂志,2022,38(5):591-598.
- [4] 陈嘉琪,杨建英,张燕,等.补肾清热润燥汤治疗原发性干燥综合征阴虚燥热证的随机对照研究[J].北京中医药大学学报,2023,46(11):1490-1498.
- [5] 吴先琴,湛曦,刘磊,等.养阴清热中药雾化联合穴位按摩对干燥综合征患者口干症状的影响[J].护理学报,2023,30(9):75-78.
- [6] 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.
- [7] 国家食品药品监督管理局.中药新药临床研究指导原则(试行)[S].北京:中国医药科技出版社,2002.168-169.
- [8] 邹瑶,肖伟,李丽华,等.艾拉莫德治疗原发性干燥综合征的临床应用及作用机制[J].中国新药杂志,2022,31(23):2329-2332.
- [9] 夏楠楠,陈忠锋,张伟峰.艾拉莫德与雷公藤多苷片治疗类风湿关节炎的效果观察[J].实用中西医结合临床,2020,20(11):76-77.
- [10] 王志华,王永福.艾拉莫德与羟氯喹治疗干燥综合征患者疗效与安全性比较[J].临床医药文献电子杂志,2020,7(25):160,168.
- [11] 李二娟.中医整体护理联合饮食指导对干燥综合征患者焦虑抑郁情绪及免疫球蛋白的影响[J].西部中医药,2023,36(6):134-136.
- [12] 吴子华,罗静,杨建英,等.不同年龄起病原发性干燥综合征的中医证候与疾病活动度特点[J].中日友好医院学报,2023,37(3):167-170.
- [13] 刘瑞华,周新尧,郭子琳,等.中国风湿科临床医生对中医药治疗干燥综合征态度的调查[J].中国医药导报,2023,20(27):68-72,81.
- [14] 徐浩东,唐晓颀,程增玉,等.基于“燥气流行,肝木受邪”理论探讨从肝论治干燥综合征[J].北京中医药大学学报,2022,45(8):860-864.
- [15] 陈雪,张海龙,权兴苗,等.知柏地黄丸联合欧柏宁凝胶剂治疗中老年阴虚火旺型顽固性复发性口腔溃疡的效果[J].中国医药导报,2023,20(28):97-100.
- [16] 冯博,齐庆,于静,等.金明秀对干燥综合征“干”的认识[J].河南中医,2021,41(6):876-879.
- [17] 郭伟民,项德坤,贾军峰,等.益气养阴、化痰祛风方对原发性干燥综合征患者外分泌腺功能、炎症因子及免疫功能影响[J].世界中西医结合杂志,2022,17(3):546-550.
- [18] 李嘉鑫,李慧,刘思佳,等.基于网络药理学的中药复方知柏地黄丸治疗代谢综合征的机制研究[J].世界中医药,2021,16(4):553-557,565.
- [19] 屠晶晶,郭旭,王帅,等.泼尼松联合知柏地黄丸治疗对肾病综合征肾功能及炎症因子水平的影响[J].中国药物与临床,2019,19(3):355-357.

(收稿日期: 2023-12-26)