

参考文献:

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020 年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 214.

[2] 聂黎行, 王馨平, 黄烈岩, 等. 板蓝根化学成分信息库的构建[J]. 中国药理学杂志, 2022, 57(6): 428-452.

[3] 刘敏超, 杨 聆, 呼永河. 通过网络药理学和分子对接研究板蓝根治疗新型冠状病毒肺炎的潜在作用机制[J]. 中药与临床, 2022, 13(2): 51-57; 99.

[4] 李成慰, 宋沁洁, 杨新荣, 等. 板蓝根多糖抗病毒作用及其机制研究进展[J]. 中草药, 2022, 53(19): 6227-6233.

[5] 温时媛, 卫兵艳, 陈燕燕. 基于网络药理学挖掘板蓝根预防新型冠状病毒肺炎的机制研究[J]. 云南民族大学学报(自然科学版), 2023, 32(6): 736-744.

[6] 刘佳铭, 李雯婷, 陈 铭, 等. 高效液相色谱-串联质谱法测定中药材麦冬中 74 种农药残留[J]. 分析试验室, 2020, 39(7): 826-833.

[7] 吕朝耕. “膨大剂”对根与根茎类中药材质量影响[D]. 北京: 中国中医科学院, 2021.

[8] 苗 水, 毛秀红, 周 恒, 等. 中药中农药残留防控的现状与建议[J]. 中国食品药品监管, 2022(3): 96-103.

[9] 聂黎行, 陈 佳, 张 烨, 等. 板蓝根中外源性有害残留的全面检查及风险评估[J]. 中国药物警戒, 2023, 20(4): 379-382; 408.

[10] 毛营营, 栗焕焕, 郑富香, 等. 不同产地板蓝根 HPLC 指纹图谱结合化学模式识别研究[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(6): 3147-3151.

[11] 黄 远, 董福越, 李楚源, 等. 一测多评法测定板蓝根中 6 种化学成分的含量[J]. 中草药, 2021, 52(3): 845-851.

[12] 闫 峻, 祝溪明, 谢胜凯, 等. 基于微量元素分析技术的中药板蓝根和大青叶营养转运模式研究[J]. 质谱学报, 2021, 42(2): 181-188.

[13] 邱学伟, 张春辉, 吴爱英. 不同产地板蓝根中重金属元素的含量测定及分析[J]. 中国现代应用药理学, 2018, 35(5): 715-718.

[14] 李成义, 强正泽, 王明伟, 等. 甘肃不同产地板蓝根中无机元素含量测定[J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(8): 95-100.

[15] 彭 刚, 高 明, 马恩耀, 等. 电感耦合等离子体质谱法测定板蓝根中重金属元素[J]. 安徽农业科学, 2023, 51(22): 204-207; 239.

[16] 于剑平, 李蓝艳, 宋冬雪. 中药多糖-微量元素络合物的研究进展[J/OL]. 特产研究: 1-12 (2023-10-17) [2024-01-07]. <https://doi.org/10.16720/j.cnki.tcyj.2023.174>.

[17] 曾 珍, 陈万生, 肖 莹. 植物必需金属离子对药用植物次生代谢产物生物合成的作用[J]. 植物生理学报, 2022, 58(4): 597-606.

[18] 苗永美, 童 元, 方 达, 等. 稀土镧对铁皮石斛不定芽诱导、植株生长及次生代谢产物合成的影响[J]. 植物研究, 2020, 40(6): 839-845.

[19] 范沾涛, 刘 寒, 黄 媛, 等. 钙离子对药用植物生长和次生代谢产物积累作用的研究进展[J]. 中国现代中药, 2023, 25(8): 1789-1798.

[20] 张 凯. 丹参快繁体系优化及稀土元素对其组培苗生长和次生代谢产物的影响[D]. 呼和浩特: 内蒙古农业大学, 2020.

[21] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020 年版四部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.

甘霖饮对气阴两虚型原发性干燥综合征患者的临床疗效

钱 爱, 黄传兵*, 李 明, 程园园, 朱雅文
(安徽中医药大学第一附属医院, 安徽 合肥 230031)

摘要: **目的** 考察甘霖饮对气阴两虚型原发性干燥综合征患者的临床疗效。**方法** 60 例患者随机分为对照组和观察组, 每组 30 例, 对照组给予硫酸羟氯喹片联合白芍总苷胶囊, 观察组在对照组基础上加用甘霖饮, 疗程 12 周。检测临床疗效、泪液流率、唾液流率、VAS 评分、ESSDAI、中医证候评分、实验室指标 (RF、CRP、ESR、IgG、IgM、IgA)、安全性指标变化。**结果** 观察组总有效率高于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 2 组 VAS 评分、ESSDAI、中医证候评分、实验室指标降低 ($P<0.05$), 以观察组更明显 ($P<0.05$); 观察组泪液流率、唾液流率升高 ($P<0.05$), 并高于对照组 ($P<0.05$)。2 组未见严重不良反应。**结论** 甘霖饮可安全有效地缓解气阴两虚型原发性干燥综合征患者口干眼干症状, 降低疾病活动度, 改善炎症和免疫学指标。

关键词: 甘霖饮; 硫酸羟氯喹片; 白芍总苷胶囊; 原发性干燥综合征; 气阴两虚

中图分类号: R287 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2024)08-2815-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.08.054

收稿日期: 2024-04-06
基金项目: 安徽省中医优势专科项目 (皖中医药服务秘 [2022] 34); 安徽省卫生健康科研项目重点项目 (AHWJ2022a005); 安徽省临床医学研究转化专项项目 (202304295107020114); 大健康研究院新安医学与中医药现代化研究所专项 (2023CXMMTCM004); 安徽省教育厅、安徽省高校自然科学研究基金重点项目 (KJ2021A0556)
作者简介: 钱 爱 (1999—), 女, 硕士生, 住院医师, 从事中医药防治风湿免疫性疾病研究。E-mail: 1838929252@qq.com
***通信作者:** 黄传兵 (1971—), 男, 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 从事中医药防治风湿免疫性疾病研究。E-mail: chuanbinh@163.com

原发性干燥综合征是一种慢性、炎症性、自身免疫性疾病，典型病理表现是以唾液腺和泪腺为主的外分泌腺体单核细胞浸润，也存在多系统多脏器受累情况^[1]，本病治疗目的是缓解口干眼干燥症状，控制腺体外表现。目前，西医治疗原发性干燥综合征首选羟氯喹免疫抑制，但其疗效不理想，需结合人工涎液、人工泪液等手段^[2]；次选生物制剂（如利妥昔单抗等），虽然对原发性干燥综合征某些腺外特征有效，但对干燥症状无效^[3]。

代茶饮作为一种传统中药剂型，具有制备和服用方便、疗效可靠等特点，适合用于辅助治疗原发性干燥综合征。本研究从“标本兼顾”立法，发挥中医辨证论治特色，同时结合安徽省中医院专家临床经验，考察甘霖饮对气阴两虚型原发性干燥综合征患者的临床疗效，以期对相关治疗提供具有中医特色的临床新方案，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2022 年 6 月至 2023 年 9 月收治于安徽中医药大学第一附属医院风湿免疫科的 60 例气阴两虚型原发性干燥综合征患者（均为女性），随机数字表法分为对照组和观察组，每组 30 例。其中，对照组年龄 30~62 岁，平均年龄（45.57±11.92）岁；平均病程（5.13±4.06）年，而观察组年龄 33~61 岁，平均年龄（46.27±10.40）岁；平均病程（5.87±4.51），2 组一般资料比较，差异无统计学意义（*P*<0.05），具有可比性。研究经医院伦理委员会批准（批号 2022AH-07）。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医（原发性干燥综合征） 参照 2016 年 ACR/EULAR 修订的分类标准^[4]。

1.2.2 中医（气阴两虚型） 参照《实用中医风湿病学》^[5]和《中医病证诊断疗效标准》^[6]，主证口干咽干，两目干涩，皮肤干燥，神疲乏力，易汗出，关节肌肉疼痛，抬举无力；次证心悸，干咳少痰，气短懒言，头晕目眩，形体消瘦，五心烦热，夜尿频，大便无力；舌质红，或舌有裂纹，苔少乏津，脉沉细或细弱。符合 3 项及以上主证，结合次证及舌脉即可辨证。

1.3 纳入标准 ①符合“1.2”项下诊断标准；②年龄 18~65 岁；③处于高度疾病活动期以下（ESSDAI<13）；④患者了解本研究，签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①不符合“1.3”项下纳入标准；②对研究药物过敏；③妊娠期、哺乳期妇女；④重叠其他风湿病（如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮）等；⑤伴有严重脏器功能损害；⑥有眼部病变；⑦治疗依从性差。

1.5 治疗手段

1.5.1 对照组 给予硫酸羟氯喹片（上海上药中西制药有限公司，国药准字 H19990263，每片 0.1 g）和白芍总苷胶囊（宁波立华制药有限公司，国药准字 H20055058，每片 0.3 g），两者剂量分别为每天 0.3、0.6 g，并根据患者病情酌情调整，疗程 12 周。

1.5.2 观察组 在对照组基础上加用甘霖饮，组方药材西

洋参 5 g、石斛 5 g、酸枣仁 5 g、枸杞子 5 g、甘草 3 g，均由安徽省中医院中药饮片局提供（批号 T001700805、T001700280、T001400719、T001700294、T001700276），平均放入 2 个药用滤袋中，上下午各 1 袋，放在茶壶内加沸水，浸泡 30 min 后少量多次饮用，上午 200~400 mL，下午 200~400 mL，夜间 100~200 mL，疗程 12 周。

1.6 指标检测

1.6.1 泪液流率 将 1 条标准 Schirmer 滤纸置于患者下眼睑内，嘱其闭上眼睛，5 min 后测量滤纸润湿的长度，计算泪液流率，≤5 mm/5 min 为阳性。

1.6.2 唾液流率 采用静态唾液流量测定法，将 1 个清洁量杯置于患者下唇部，嘱其静坐微低头，使唾液沿下唇自然流入量杯中，10 min 后测量唾液量，计算唾液流率，以≤5 mL/10 min 为阳性。

1.6.3 VAS 评分 采用 0~10 分刻度尺，嘱患者对口干、眼干、关节痛、疲乏 4 项症状分别作出主观衡量，0~2 分为优，3~5 分为良，6~8 分为可，>8 分为差。

1.6.4 ESSDAI 参照文献 [7] 报道，依据淋巴结、腺体、关节、皮肤、肺部、肾脏、肌肉、神经、血液等系统病变、免疫学异常、全身症状等各方面评价疾病活动水平，不活动为 0 分，轻度活动为 1 分，中度活动为 2 分，高度活动为 3 分。

1.6.5 中医证候评分 参照《中药新药临床研究指导原则》^[8]，将两目干涩、口燥咽干、气短乏力、关节疼痛按无、轻度、中度、重度分别计为 0、1、2、3 分，分值越高，症状越重，具体见表 1。

表 1 中医证候评分

项目	症状	评分/分
两目干涩	无	0
	眼干不适,泪较少	1
	眼干涩痛,泪少,人工泪液点眼可缓解	2
	眼干涩痒痛,无泪,人工泪液点眼不能缓解	3
口燥咽干	无	0
	口干可不饮水,吞咽干性食物时偶需饮水送服	1
	口干饮水可解,吞咽干性食物困难,常需饮水送服	2
	饮水也不解口干,需频繁饮水,不能吞咽干性食物	3
气短乏力	无	0
	力气较差,一般活动后气短,仍可坚持日常工作及活动	1
	全身无力,稍活动后气短,勉强坚持日常活动	2
	严重疲乏,不活动亦感气短喘促,难以坚持日常活动	3
关节疼痛	无	0
	关节隐痛	1
	关节疼痛伴晨僵	2
	关节剧痛,活动受限	3

1.6.6 疗效评价 参照《中医病证诊断疗效标准》^[6]并结合尼莫地平法，（1）显效，临床症状好转，中医证候评分降低≥70%；（2）有效，临床症状有所改善，30%<中医证候评分降低<70%；（3）无效，临床症状未改善甚至加重，中医证候评分降低≤30%。总有效率=〔（显效例数+有效例数）/总例数〕×100%。

1.7 指标检测

1.7.1 实验室指标 采用全自动生化分析仪检测类风湿因子（RF）、C 反应蛋白（CRP）水平，全自动血沉分析仪检测红细胞沉降率（ESR），透射比浊法检测免疫球蛋白（IgG、IgM、IgA）水平。

1.7.2 安全性指标 治疗期间，定期监测 2 组三大常规、肝肾功能、眼底、视野等，注意观察并及时处理不良反应。

1.8 统计学分析 通过 SPSS 25.0 软件进行处理，计数资料以百分率表示，组间比较采用卡方检验；计量资料以（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，组间比较采用 t 检验或 Mann-Whitney U 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组总有效率高于对照组（ $P<0.05$ ），见表 2。

表 2 2 组临床疗效比较 [例（%）， $n=30$]				
组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	8(26.67)	20(66.67)	2(6.67)	28(93.33) [#]
对照组	2(6.67)	19(63.33)	9(30.00)	21(70.00)

注：与对照组比较，[#] $P<0.05$ 。

表 4 2 组 VAS 评分比较（分， $\bar{x}\pm s$ ， $n=30$ ）				
组别	时间	口干	眼干	关节痛
观察组	治疗前	7.87±1.22	7.93±1.17	6.77±1.59
	治疗后	2.00±0.95 ^{*#}	2.53±0.63 ^{*#}	2.17±0.99 ^{*#}
对照组	治疗前	7.80±1.35	7.83±1.21	7.13±1.46
	治疗后	6.50±1.63 [*]	5.83±1.29 [*]	5.37±1.50 [*]

注：与同组治疗前比较，^{*} $P<0.05$ ；与对照组治疗后比较，[#] $P<0.05$ 。

表 5 2 组 ESSDAI、中医证候评分比较（ $\bar{x}\pm s$ ， $n=30$ ）			
组别	时间	ESSDAI	中医证候评分/分
观察组	治疗前	10.13±2.93	7.67±1.37
	治疗后	5.53±1.20 ^{*#}	3.43±1.43 ^{*#}
对照组	治疗前	10.33±2.25	7.73±1.20
	治疗后	7.67±2.17 [*]	5.00±1.82 [*]

注：与同组治疗前比较，^{*} $P<0.05$ ；与对照组治疗后比较，[#] $P<0.05$ 。

2.6 安全性指标 治疗期间，2 组均未发现严重不良反应。

3 讨论

表 6 2 组实验室指标比较（ $\bar{x}\pm s$ ， $n=30$ ）				
组别	时间	RF/(KIU·L ⁻¹)	CRP/(mg·L ⁻¹)	ESR/(mm·h ⁻¹)
观察组	治疗前	34.13±34.25	23.61±4.52	48.13±12.32
	治疗后	14.63±5.21 ^{*#}	7.11±2.32 ^{*#}	22.70±6.52 ^{*#}
对照组	治疗前	35.86±34.26	21.97±3.01	51.74±14.13
	治疗后	19.32±5.68 [*]	10.31±2.38 [*]	33.77±9.48 [*]
组别	时间	IgG/(g·L ⁻¹)	IgM/(g·L ⁻¹)	IgA/(g·L ⁻¹)
观察组	治疗前	19.89±5.51	2.93±0.62	3.56±0.89
	治疗后	11.21±2.34 ^{*#}	0.97±0.22 ^{*#}	2.57±0.45 ^{*#}
对照组	治疗前	18.16±5.10	2.95±0.64	3.59±0.99
	治疗后	13.35±3.77 [*]	1.33±0.69 [*]	3.00±0.63 [*]

注：与同组治疗前比较，^{*} $P<0.05$ ；与对照组治疗后比较，[#] $P<0.05$ 。

现代药理研究表明，西洋参、石斛、酸枣仁、枸杞子、甘草不仅可对淋巴细胞增殖、T 细胞分化方向、细胞因子的生成与分泌等进行调控，同时还能影响经典固有免疫细

2.2 泪液流率、唾液流率 治疗后，观察组泪液流率、唾液流率升高（ $P<0.05$ ），并高于对照组（ $P<0.05$ ），见表 3。

表 3 2 组泪液流率、唾液流率比较（ $\bar{x}\pm s$ ， $n=30$ ）			
组别	时间	泪液流率/ (mm·5 min ⁻¹)	唾液流率/ (mL·10 min ⁻¹)
观察组	治疗前	4.37±3.96	4.57±3.87
	治疗后	9.47±4.19 ^{*#}	11.93±2.74 ^{*#}
对照组	治疗前	4.73±4.49	4.27±4.31
	治疗后	5.07±2.29	5.47±1.94

注：与同组治疗前比较，^{*} $P<0.05$ ；与对照组治疗后比较，[#] $P<0.05$ 。

2.3 VAS 评分 治疗后，2 组 VAS 评分降低（ $P<0.05$ ），以观察组更明显（ $P<0.05$ ），见表 4。

2.4 ESSDAI、中医证候评分 治疗后，2 组 ESSDAI、中医证候评分降低（ $P<0.05$ ），以观察组更明显（ $P<0.05$ ），见表 5。

2.5 实验室指标 治疗后，2 组 RF、CRP、IgG、IgM、IgA 水平及 ESR 降低（ $P<0.05$ ），以观察组更明显（ $P<0.05$ ），见表 6。

干燥综合征属于中医“燥证”“燥毒”范畴，治疗时需运用补气行气助运之品，阳气施化，阴液才能滋布周身。西洋参性凉，味甘、微苦，凡不受人参之温补者皆可以其凉补代之，而石斛味甘，微寒，养育肺胃阴液之效佳，共为君药；酸枣仁性平，味甘、酸，可养心补肝、除烦止渴、敛汗生津，而枸杞子性平，味甘，可滋补肝肾、益精明目，共为臣药，助君药益气滋阴；甘草气微，味甘，可补脾益气、宣肺布津、调和诸药，为佐药，上述五药组合成代茶饮，安和五脏，以达补气养阴、生津化燥之功。

细胞活性，从而平衡机体 Th17/Treg 免疫炎症轴，有效缓解炎症反应^[9-12]；石斛多糖除对人体免疫具有多效调节作用外，还可促进体液产生、唾液分泌，从而改善口干症状^[13]。本

研究发现, 治疗后观察组中医证候评分、VAS 评分均低于对照组, 提示甘霖饮在缓解干燥、疲乏、躯体疼痛等主观症状方面效果明显, 这与其调节机体免疫平衡有关; 对于客观指标而言, 该方可改善泪液流率和唾液流率, 这与方中酸味药与甘味药相使配伍, “酸得甘助而生阴”, 生津化液以解干燥症状有关。

研究表明, RF 虽然不是诊断因素, 但与眼干燥症状、ESSDAI、丙种球蛋白、ANA、抗 SS-A、抗 SS-B 自身抗体产生均相关^[14], 表明 B 细胞活性增加与预后有关联; 当机体处于疾病活跃阶段时, ESR、CRP 水平均升高, 两者是反映生物炎症的重要指标, 而且与干燥综合征合并间质性肺病患者肺部 HRCT 评分关系紧密^[15]; 作为疾病活动度血清学重要客观指标之一, 原发性干燥综合征患者血清 IgG、IgM、IgA 水平均呈现出不同程度的升高^[16-17]。本研究发现, 甘霖饮可有效降低疾病活动度, 改善炎症和免疫学指标。

另外, 虽然中西医结合治疗原发性干燥综合征效果显著, 但相较于存储携带不便、煎煮时间长、味苦的汤剂, 大多数患者更倾向于直接冲泡、不拘时间、方便快捷的代茶饮^[18]。综上所述, 甘霖饮对气阴两虚型原发性干燥综合征患者疗效理想, 无不良反应, 并且用药少而精, 兼顾口感, 临床可作为参考, 但存在样本量小、地域集中、治疗周期短等问题, 导致结果可能存在一定偏倚, 故今后将采用大样本、多中心、双盲、随机对照试验作进一步证实。

参考文献:

[1] 栗占国. 凯利风湿病学[M]. 10 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2020: 1387-1391.

[2] 齐丽丽, 赵恒立, 李晓玲, 等. 清燥生津饮治疗阴虚津亏型原发性干燥综合征的临床疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(11): 5253-5255.

[3] Mavragani C P, Moutsopoulos H M. Sjögren’s syndrome: Old and new therapeutic targets [J]. *J Autoimmun*, 2020, 110: 102364.

[4] Shiboski C H, Shiboski S C, Seror R, *et al.* 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for primary Sjögren’s syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017,

69(1): 35-45.

[5] 路志正, 焦树德. 实用中医风湿病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 490-497.

[6] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 20.

[7] Seror R, Ravaud P, Bowman S J, *et al.* EULAR Sjogren’s syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren’s syndrome [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(6): 1103-1109.

[8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 110-123.

[9] 刘上靖, 张 欣, 孙 霞, 等. 五加科人参属多糖免疫调节作用的研究进展[J]. 人参研究, 2023, 35(5): 52-55.

[10] 刘秀英, 胡怡秀, 胡余明, 等. 水苏糖、酸枣仁提取物口服液增强免疫力实验研究[J]. 中国热带医学, 2009, 9(3): 571-572; 576.

[11] 田 阳, 龚桂萍, 路 宇, 等. 枸杞子多糖不同组分的双向免疫调节机制研究进展[J]. 食品科学, 2022, 43(23): 356-366.

[12] 刘三侠, 吴俊伟, 林永乐. 甘草多糖药理作用研究进展[J]. 中国兽药杂志, 2013, 47(1): 64-67.

[13] 肖 胤, 肖 林, 杨 军, 等. 铁皮石斛多糖的提取工艺及其治疗原发性干燥综合征疗效观察[J]. 临床口腔医学杂志, 2017, 33(6): 363-365.

[14] Maślińska M, Mańczak M, Kwiatkowska B. Usefulness of rheumatoid factor as an immunological and prognostic marker in PSS patients[J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(5): 1301-1307.

[15] Lin W, Xin Z F, Zhang J L, *et al.* Interstitial lung disease in Primary Sjögren’s syndrome[J]. *BMC Pulm Med*, 2022, 22(1): 73.

[16] 周 全, 刘瑞林, 李增变, 等. 基于津液代谢理论研究舒肺清胃饮对原发性干燥综合征患者 Th17/Treg 细胞的调节作用[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(8): 3957-3961.

[17] Zhong H, Wang Y H, Yang P T, *et al.* Hyperglobulinemia predicts increased risk of mortality in primary Sjögren’s syndrome: Based on a Chinese multicentre registry [J]. *Mod Rheumatol*, 2023, 34(1): 137-143.

[18] 郭子琳, 唐晓颇, 徐浩东, 等. 626 例干燥综合征患者中医药应用情况调查分析[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(6): 115-119.