

干燥综合征继发血液系统损害的中医药治疗进展

郭峰¹, 张玉涵²

1. 江苏省中医院, 江苏 南京 210029; 2. 南京中医药大学, 江苏 南京 210046

[摘要] 干燥综合征是风湿免疫疾病的常见病多发病, 常累及各器官造成全身系统损害, 其中以血液系统受累最为常见。中医药治疗干燥综合征继发血液系统损害, 多以生津养血、滋补脾肾、清热化痰为主要治法。笔者以治法为纲, 从病因病机、临床研究、药效药理等方面对干燥综合征继发血液系统损害的中医药治疗进行综述, 以期为本病的临床治疗提供参考。

[关键词] 干燥综合征; 血液系统损害; 中医药疗法; 文献综述

[中图分类号] R593 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 03-0022-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.03.006

Progress of Chinese medicine for Secondary Blood System Damage After Sjogren Syndrome

GUO Feng, ZHANG Yuhan

Abstract: Sjogren syndrome is a common and frequent disease of rheumaimmune disease. It often causes systemic damage to all organs, and blood system is the most commonly involved one. Chinese medicine therapy for sjogren syndrome mainly focuses on promoting fluid and nourishing blood, nourishing the spleen and kidney, and clearing heat and removing stasis. Taking therapeutic methods as the key link, the authors reviewed Chinese medicine therapy for secondary blood system damage after sjogren syndrome from the perspective of etiology and pathogenesis, clinical study as well as efficacy and pharmacology, so as to provide references for clinical treatment of this disease.

Keywords: Sjogren syndrome; Blood system damage; Chinese medicine therapy; Literature review

干燥综合征是一种侵犯外分泌腺体的慢性炎症性自身免疫性疾病, 临床主要表现为口干、眼干、关节痛, 尚可累及其他器官造成多种多样的临床损害, 其中以血液系统受累最为多见。据统计, 干燥综合征继发贫血的发生率为 34.1%, 合并血小板计数减少的发生率为 5%~15%, 约 1/3 的患者可见白细胞计数减少^[1]。目前西医治疗本病多以糖皮质激素及免疫抑制剂(如吗替麦考酚酸、环孢素)为主, 近年也有报道使用生物制剂(利妥昔单抗)^[2], 虽有一定疗效, 但副作用不容忽视。中医药治疗本病能有效改善症状, 缓解病情, 且副作用小。现就近年来干燥综合征继发血液系统损害的中医药治疗进展综述如下。

1 生津养血, 滋阴润燥

中医学将本病归为燥证范畴, 多以痹证、脉痹来

命名, 认为是由于阴津不足, 宣输失司所致。钱先等^[3]认为, 本病多因燥邪为病, 伤津耗液, 日久必由津液亏竭渐至血液枯少, 这是由于津液与血液同来源于营气, 均为营气所化生使然, 故燥邪非独伤阴津, 亦伤营血; 治燥者, 非独滋阴生津, 亦当养血润燥。金妙文^[4]提出本病的病机为阴液久亏致血化源不足, 或燥邪耗血, 两方面共同导致血液枯少。闵楷家^[5]认为, 本病为内燥并非外邪, 不可趋之, 其结非引水能解, 应以养阴为主, 正如《丹溪心法》曰: “燥结血少, 不能润泽, 理宜养阴。”商宪敏^[6]亦认为本病属火燥, 阴虚致燥为其根本病机。可见阴虚、阴伤、津亏、耗液在本病发病过程中占据重要地位, 滋阴生津之法为基础之法。

钱先等^[7]观察 50 例符合津亏血虚证中医辨证标

[收稿日期] 2017-07-20

[基金项目] 全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教发[2016]42号); 江苏省名老中医药专家传承工作室建设项目(苏中医科教[2016]6号)

[作者简介] 郭峰(1977-), 男, 副主任中医师, 研究方向: 中医药诊治风湿病。

准,并对血细胞减少的干燥综合征患者,予生津养血颗粒剂(沙参、麦冬、生地黄、阿胶、白芍、赤芍、丹参、鳖甲、甘草)治疗;观察治疗3月后,患者的白细胞、血红蛋白、血小板均较治疗前明显改善($P < 0.01$),提示生津养血颗粒剂对治疗干燥综合征同时伴血液系统损害有明显疗效。

临床常用治疗本病的滋阴生津养血药有生地黄、沙参、麦冬、当归、阿胶等。生地黄甘寒质润,滋阴降火,生津止渴。《本草经疏》有曰:“此乃补肾家之要药,益阴血之上品。”麦冬养阴生津,润肺清心。北沙参甘润微苦微寒,养阴清热。鳖甲味咸微寒,善滋阴退热除蒸,《本草汇言》曰:“……统主厥阴血分为病。”阿胶养阴以滋肾水,可治阴液亏虚诸证,《本草纲目》曰:“阴血不足者,补之以味,阿胶之甘以补阴血。”白芍苦酸微寒,敛阴养血,有敛津液而益荣之效。而现代药理研究表明,麦冬多糖能显著对抗环磷酰胺引起的小鼠白细胞下降^[8-9]。白芍可使淋巴细胞和白细胞数值增高,明显提高人体白细胞诱生干扰素^[10]。当归、生地黄等常用中草药能升高红细胞及血小板,具有抗衰老作用^[11]。当归多糖通过刺激造血干细胞、造血祖细胞增殖和分化来修复造血功能^[12]。地黄苷D可明显升高血虚模型小鼠白细胞数、血小板数、网织红细胞数^[13]。阿胶中的甘氨酸通过调节血清铁的作用,可以有效促进血液中血红蛋白的合成,从而对缺铁性贫血起到有效的治疗作用^[14]。

2 补脾益肾,益气填精

干燥综合征损害血液系统而致血细胞减少,从脏腑辨证而言则为脾肾虚弱,生化乏源。许宁^[15]分析其病机,认为肾为先天之本,肾之阴阳为各脏阴阳的根本,肾在五行属水,若肾水不足,津液化生无源,则致津枯血燥;脾胃为后天之本,有赖肾阴之滋,若肾之精血不足,脾胃失充则脾胃阴虚,脾不能为胃行其津液,可见胃燥津枯之象,究其根本,阴虚津亏之源在于肾之精血不足。朱良春^[16]从燥邪侵犯脾胃、脾胃及肝肾等不同进行脏腑辨证治疗,提出干燥综合征的治疗大法为甘寒养阴、甘凉培土、甘淡健脾。李晓梅等^[17]认为本病的病机是阴液亏虚,而脾为人体至阴之脏,阴亏首当责之于脾,因此提出其基本发病机制应为脾阴亏虚而致燥,建议采用补脾益阴、滋胃生津法治疗该病。可见,补脾益肾、益气填精生血为经典之法。临床上,钟起诚^[18]采用随机对照的方法将本病

186例分为治疗组与对照组各93例,治疗组予中药汤剂滋养生血方(黄芪、党参、白芍、白术、山萸肉、女贞子、补骨脂、刺五加、玄参、灵芝、生地黄、丹参、赤芍、绞股蓝、白花蛇舌草、太子参、鹿角胶、龟胶、山楂、当归、炙甘草)治疗,对照组予泼尼松治疗,以3~6月为观察期;结果治疗组治疗后白细胞、红细胞、血红蛋白、血小板值均较治疗前明显改善($P < 0.05$);且总有效率治疗组为94.62%,对照组为69.89%,2组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

临床治疗本病常用健脾益气药有人参、黄芪、白术、山药等;常用滋肾养血药有熟地黄、何首乌、黄精、龟甲等。人参甘温,大补元气,益气以生血。黄芪甘微温,益气升阳,阳生阴长,气旺血生,《本草备要》谓其:“生血,生肌……”。熟地黄甘微温,入肝肾经,质地清润。肝藏血,肾藏精,精血同源,熟地黄长于“生精血”,为补血要药。《珍珠囊》赞其:“大补血虚不足,通血脉,益气力。”何首乌味甘主补,且微温不燥,补而不膩,《本草纲目》谓何首乌:“所以能养血益肝,固精益肾……为滋补良药。”黄精“味甘如饴,性质平润,为补养脾阴之正品”,平补脾肺肾而填精生髓,强壮固本。鹿角胶、龟胶补肾,养血,益精。而现代药理研究表明,人参总皂苷可增加贫血模型小鼠骨髓有核细胞和红细胞总数,促进血红蛋白和血小板回升;党参多糖能促进脾脏代偿造血功能,升高溶血性血虚小鼠外周血的血红蛋白含量;黄芪多糖可促进外周造血干细胞的增殖和动员^[19]。熟地黄多糖可显著升高红细胞、白细胞、血红蛋白、血小板水平,其中对白细胞、血小板提高作用最好,基本接近正常水平^[20]。黄精多糖可提高成熟血细胞数量,并对造血器官、造血调节因子均有影响^[21]。何首乌的有效成分能全面作用于造血系统,促进骨髓造血细胞的增殖,其中卵磷脂和铁分别是细胞膜和血红蛋白组分,能促进红细胞生成,具有补血作用^[22]。

3 清热解毒,活血通络

干燥综合征以阴虚津亏为本。津血同源,互化互生,血乃津之浊者注于脉也,津亏则血虚,血虚则脉道不充,血流滞缓,久而为瘀。《素问·玄机原病式》言:“凡诸燥症,皆火灼真阴,血液衰少。”潘文萍等^[23]提出,燥毒伤津耗阴,血液滞涩;壅塞气机,血脉凝滞;燥毒伤络,血溢脉外,凡此三者皆可致瘀致

虚。且燥邪入客日久,煎灼津血,久则经脉不通而闭阻,瘀血阻滞,新血不生,而致血虚。马武开^[24]认为,本病以阴虚为本,阴虚而燥热内生,伤津耗液,致气血亏虚;气虚则血滞,加之津血亏虚,脉道不充,则成瘀血;瘀血既成,使津液输布失常,阻碍气机,更致血虚,故可将其病机归结为毒蕴血瘀。周翠英等^[25]以清燥解毒、润燥化痰为原则,自拟燥毒清饮(金银花、土茯苓、白花蛇舌草等)治疗本病,取得了较好的临床疗效。可见在养阴生津的基础上注重清热解毒、活血通络尤为重要。侯佳奇等^[26]采用随机对照的方法,将符合干燥综合征且仅累及血液系统的患者72例分为治疗组与对照组各36例,治疗组予解毒通络生津方颗粒(白花蛇舌草、莪术、白芍、黄芪、当归、炙甘草)治疗,对照组予醋酸泼尼松治疗;治疗12周后,治疗组在改善白细胞、血小板方面,治疗前后有统计学意义($P < 0.05$),但对血红蛋白则改善不明显($P > 0.05$);而治疗后对照组对白细胞、血红蛋白、血小板的改善显著($P < 0.05$);提示解毒通络生津方和泼尼松治疗干燥综合征伴中轻度血液系统受累患者,均有一定疗效。

临床治疗本病常用的活血化痰药有川芎、郁金、丹参、鸡血藤、三七等;清热解毒药有白花蛇舌草、金银花、蒲公英、山慈菇等。白花蛇舌草甘寒微苦,清热解毒、利湿消肿,针对干燥综合征之瘀毒,具有解毒消肿的作用。丹参苦泄清热凉血,味辛行散瘀滞,可凉血清热,活血消痈。《本草汇言》言:“丹参,善治血分,去滞生新,调经顺脉之药也。可补血生血,功过归、地……”可见用之可祛瘀生新。鸡血藤苦泄甘补温通,入肝经血分,既活血又补血,血虚、血瘀皆可应用。《饮片新参》谓鸡血藤:“去瘀血,生新血,流经静脉。”现代药理研究表明,白花蛇舌草中含量较高的谷氨酸,具有促进红细胞生成作用^[27]。丹参能缩短红细胞及血色素的回复期,使网织红细胞增多;丹参素可升高小鼠外周血白细胞计数,对小鼠外周血干细胞有一定的动员作用^[28]。鸡血藤可促进机体红细胞生成素分泌、成熟和释放,维持红细胞的相对稳定而发挥补血作用^[29]。三七可增加血小板数量,其中的三七素是促进血小板计数增加的主要活性成分^[30]。同时,三七还具有显著的造血功能,三七皂苷可促进骨髓造血细胞类生长因子增殖,调控造血细胞增殖以及相关基因的表达,三七

绒根总皂苷可明显改善环磷酰胺所致小鼠白细胞的减少^[31]。

4 结语

近年来,干燥综合征发病率逐年上升,且本病容易继发其他系统损害,临床常见外周血细胞减少,中医在辨证论治这一方法论的指导下总结出多种证型及对应方药。查阅近15年文献发现:中医药治疗干燥综合征继发血液系统损害具有良好疗效,但相关临床研究普遍质量不高,符合随机对照要求的临床试验更为稀少;以干燥综合征、血液系统损害和临床研究为中文关键词检索知网、万方、维普数据库,以 blood system damage 和 Sjogren's syndrome 为关键词检索 Pub Med, 相关文献尚不足20篇。中医治疗SS继发血液系统损害以生津养血、补脾益肾、清热化痰为主要治法。三者均能改善干燥综合征继发白细胞减少症,生津养血法能改善贫血,可是对血小板减少鲜有有效报道;清热化痰法能改善血小板减少,可是对贫血未见有效报道;补脾益肾法虽然对改善外周血三系减少均有效,但其临床研究所用复方中尚配有养血活血、清热解毒等中药,因此无法准确评估该治法的独立疗效。中药药理研究发现,具有刺激造血干细胞、促进其增殖和分化的中药有效成分主要是当归多糖、丹参素、三七皂苷、黄芪多糖,这提示我们临床可以辨证结合辨病来遣方用药。

干燥综合征继发血液系统损害以贫血最为常见。有研究认为,干燥综合征所继发的慢性病贫血(ACD)与周围血中铁稳态的改变及细胞因子白细胞介素-6(IL-6)相关,血小板减少是由抗血小板抗体和免疫复合物引起的周围血小板破坏所导致^[32]。另有研究表明,炎症发生后,在铁调素(hepcidin)表达增加的同时,血液中IL-6水平也明显升高,当特异性阻断IL-6后炎症对铁调素的诱导效应消失,这意味着IL-6参与了炎症对hepcidin的上调作用^[33]。故而,在中医药治疗干燥综合征继发贫血的研究中,可添加IL-6、hepcidin及可能的信号通路作为观察指标,以进一步探究中药细胞分子水平的作用机制。

[参考文献]

- [1] 王景,宣磊,董振华.原发性干燥综合征合并血液系统损害研究概况[J].医学研究杂志,2015,44(3):169-171.
- [2] 张凤肖.干燥综合征的治疗现状及进展[J].临床荟萃,

- 2016, 31(5): 482-485.
- [3] 钱先, 谭玲. 生津养血颗粒治疗干燥综合征合并血液系统受累的临床分析[J]. 四川中医, 2010, 28(6): 59-61.
- [4] 刘军楼, 张谨枫, 金妙文. 金妙文教授治疗干燥综合征经验[J]. 中医学报, 2015, 43(4): 86-88.
- [5] 闵楷家. 增液活露汤治巧原发性干燥综合征的临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- [6] 赵宇捷, 席宁, 杨惠民. 商宪敏教授治疗干燥综合征的临床经验[J]. 现代中医临床, 2016, 23(1): 11-14.
- [7] 钱先, 谭玲. 生津养血颗粒治疗干燥综合征合并血液系统受累的临床分析[J]. 四川中医, 2010, 28(6): 59-61.
- [8] Liu J, Chen T, Yu B, et al. Ruscogenin glycoside (Lm-3) isolated from *Liriope muscari* inhibits lymphocyte adhesion to extracellular matrix[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2002, 54: 959-965.
- [9] Wu F, Cao J, Jiang J, et al. Ruscogenin glycoside (Lm-3) isolated from *Liriope muscari* improves liver injury by dysfunctioning liver-infiltrating lymphocytes [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2001, 53: 681-688.
- [10] 余传霖, 叶天星, 陆德源. 现代医学免疫学[M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1998: 1247-1250, 1293.
- [11] 沈怀安. 现代中医免疫病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 85.
- [12] 李曦, 张丽宏, 王晓晓, 等. 当归化学成分及药理作用研究进展[J]. 中药材, 2013, 36(6): 1023-1028.
- [13] 于震, 王军, 李更生, 等. 地黄苷 D 滋阴补血和降血糖作用的实验研究[J]. 辽宁中医杂志, 2001, 28(4): 240-242.
- [14] 刘谷全. 中药阿胶的临床应用及药理作用[J]. 临床合理用药, 2014, 7(12): 74-75.
- [15] 许宁. 清燥饮从三焦辨证治疗原发性干燥综合征的临床研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2008.
- [16] 吴坚, 朱良春. 朱良春治疗干燥综合征经验[J]. 实用中医杂志, 2006, 22(8): 501.
- [17] 李晓梅, 欧阳兵. 干燥综合征从脾阴虚论治刍议[J]. 山东中医药大学学报, 2003, 27(6): 415-416.
- [18] 钟起诚. 中医药治疗干燥综合征合并血液系统损害的疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(12): 933-934.
- [19] 彭成. 中药药理学[M]. 3版. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 328.
- [20] 朱妍, 徐畅. 熟地黄活性成分药理作用研究进展[J]. 亚太传统医药, 2011, 7(11): 173-175.
- [21] 齐聪聪, 黄晓芹. 黄精对造血系统药理作用的研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2015, 24(24): 21-23.
- [22] 谭凯丽, 廖海民. 何首乌的药理作用研究进展[J]. 山地农业生物学报, 2010, 29(1): 72-75.
- [23] 潘文萍, 周翠英, 张鸣鹤. 干燥综合征从燥毒论治理论探析[J]. 新中医, 2010, 42(4): 5-6.
- [24] 曾苹, 和秀丽, 马武开, 等. 马武开教授从“毒蕴血瘀”论治干燥综合征的经验[J]. 贵阳中医学院学报, 2016, 38(2): 73-74.
- [25] 周翠英, 潘文萍, 王燕. 燥毒清饮治疗干燥综合征临床研究[J]. 山东中医杂志, 2005, 24(12): 715-716.
- [26] 侯佳奇, 杨月, 薛鸾, 等. 解毒通络生津方治疗原发性干燥综合征血液系统损害的临床研究[J]. 风湿病与关节炎, 2016, 5(5): 13-17.
- [27] 杨靖华, 李子燕, 王琳. 云南产两种半边莲属药用植物氨基酸分析[J]. 云南民族学院学报, 2002, 11(2): 94.
- [28] 张琦, 李邦华. 丹参素、川芎嗪对小鼠外周血造血干细胞动员作用的研究[J]. 实用临床医学, 2008, 9(5): 7-10.
- [29] 秦建鲜, 黄锁义. 鸡血藤药理作用的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(1): 180-183.
- [30] 姜青君. 中药三七对血液系统药理药效作用研究[J]. 中西医结合心血管病杂志: 电子版, 2015, 3(31): 62-64.
- [31] 徐家翠. 浅谈中药三七及其有效成分对血液系统的药理活性研究概况[J]. 中国继续医学教育, 2015, 7(1): 184-185.
- [32] P Manganelli, P Fietta, F Quaini. Hematologic manifestations of primary Sjögren's syndrome[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2006, 24: 438-448.
- [33] 郭晓强. 慢性病贫血的分子机制研究进展[J]. 新医学, 2008, 39(12): 832-833.

(责任编辑: 冯天保)