

“补肾润燥方”对干燥综合征老年女性患者唾液性激素及钙卫蛋白、 $\beta 2$ 微球蛋白的影响

郑玥琪 杨光辉 何奕坤 潘新 胥晓芳 吴辉辉 张凯 沈佳莹

(上海中医药大学附属曙光医院,上海200021)

摘要 目的:观察补肾润燥方对干燥综合征中老年女性患者唾液性激素水平和唾液钙卫蛋白S100A8、 $\beta 2$ 微球蛋白($\beta 2$ -MG)的影响。方法:将40例患者随机分为治疗组和对照组各20例,治疗组采用中药补肾润燥方治疗,对照组采用羟氯喹治疗,疗程12周。观察2组治疗前后唾液流率、唾液性激素、钙卫蛋白以及 $\beta 2$ 微球蛋白等指标的变化。结果:(1)治疗组总有效率65.0%,明显高于对照组的27.0% ($P<0.05$)。 (2)治疗后,2组均能显著提高唾液性激素DHT、DHEA-S及 E_2 水平 ($P<0.01$),且治疗组唾液性激素DHT及DHEA-S水平明显高于对照组 ($P<0.05$)。 (3)治疗后,治疗组与对照组均能显著降低唾液钙卫蛋白S100A8及 $\beta 2$ -MG水平 ($P<0.05, P<0.01$),但2组间无统计学差异。结论:补肾润燥方治疗干燥综合征老年女性患者疗效显著,可能是通过调节唾液性激素水平,升高唾液DHEA、DHT水平,抑制唾液钙卫蛋白S100A8、 $\beta 2$ -MG分泌,促进唾液腺分泌而发挥疗效。

关键词 干燥综合征 补肾润燥方 性激素 钙卫蛋白 $\beta 2$ 微球蛋白 唾液 女性 老年人

中图分类号 R593.205 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2018)10-0027-04

基金项目 上海市卫生和计划生育委员会中医药科研(2014LP095A);2014年上海青年医师培训资助计划

干燥综合征(SS)是一种慢性炎症性自身免疫病,累及外分泌腺为主,临床主要表现为口眼干燥,而唾液腺组织中大量淋巴细胞聚集,腺体上皮细胞破坏、萎缩,局灶生发中心的形成,是本病病理诊断的金标准,也是外分泌腺功能受损、疾病进展的关键^[1]。前期研究发现,验方补肾润燥方能够有效调节SS女性患者外分泌腺功能,并对患者性激素水平有调节作用^[2-3]。近期研究发现,唾液中高表达的钙卫蛋白S100 A8/A9、 $\beta 2$ 微球蛋白($\beta 2$ -MG)与干燥综合征巨噬细胞、B细胞活化相关^[4]。基于此,从2016年5月至2017年7月期间,笔者应用验方补肾润燥方治疗干燥综合征患者17例,通过观察其对唾液性激素水平、钙卫蛋白S100 A8/A9以及 $\beta 2$ -MG水平等唾液腺微环境的影响,为探讨补肾润燥方的作用机制奠定基础,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 所有病例均来自上海中医药大学附属曙光医院风湿科门诊及住院收治的患者,共40例,依据随机数字表法分为2组。治疗组20例:年龄52~77岁,平均年龄(60.1 \pm 7.6)岁;病程1~10年,平均病程(4.7 \pm 2.6)年。对照组20

例:年龄53~80岁,平均年龄(64.2 \pm 8.3)年;病程0.5~13年,平均病程(4.6 \pm 3.8)年。2组患者年龄、病程比较无统计学差异 ($P>0.05$),具有可比性。治疗过程中,治疗组20例中脱落3例,对照组20例中脱落5例,2组脱落病例均因未能按时留取唾液标本。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 干燥综合征参照2002年修订的干燥综合征国际诊断(分类)标准制定^[5]。

1.2.2 中医诊断标准 参照《上海市中医病证诊疗常规》^[6]中干燥病肝肾阴虚证相关条目制定。主症:①目干涩、少泪或无泪;②眼内异物感,或灼或痒或痛;③时有目红赤。次症:①眼珠频繁眨动;②头晕耳鸣;③腰背酸痛;④关节隐痛。舌脉:舌质红、少苔,脉沉细涩或数。符合以上主症2条并具备次症2条以上即可辨为肝肾阴虚证。

1.3 纳入标准 (1)符合西医诊断标准及中医辨证标准;(2)年龄在50~80岁;(3)签署知情同意书。

1.4 排除标准 (1)合并有严重心肺疾病、肝肾疾病以及严重高血压、代谢性疾病(如糖尿病);(2)合

并精神疾患、药物、酒精以及其他药品滥用者；(3) 入选前3个月内使用过免疫抑制剂、糖皮质激素、生物制剂、腺体分泌激动剂者。

2 治疗方法

2.1 治疗组 采用中药补肾润燥方口服治疗。方药组成：炙龟版30g，北沙参15g，玉竹9g，石斛30g，麦冬12g，仙茅15g，仙灵脾15g，紫菀9g，白芍12g，凌霄花9g，山萸肉9g，蛇莓30g，生甘草5g。上述中药全部由我院中药房统一条件下高温煎取，每剂浓缩至400mL，每日2次，每次200mL。

2.2 对照组 采用羟氯喹片(上海中西药业有限公司生产，国药准字H19990263，0.1g/片)口服，每次0.1g，每日2次。

2组均连续治疗12周后进行疗效观察。

3 疗效观察

3.1 疗效指标

3.1.1 唾液流率 静态唾液流速的测定于上午8:30~11:30进行。在停止进食、饮水和吸烟后1h，收集前嘱受试者用清水漱口。于治疗前及治疗12周后分别收集15min非刺激性全唾液(whole unstimulated saliva, WUS)。^[7]

3.1.2 唾液性激素测定 于治疗前后取wUs上清液200 μ L，采用ELISA试剂盒检验雌二醇(E₂)、二氢睾酮(DHT)及脱氢表雄酮硫酸酯(DHEA-S)水平。

3.1.3 唾液钙卫蛋白、 β 2-MG测定 治疗前后采用ELISA试剂盒检测唾液钙卫蛋白S100A8及 β 2-MG水平。

3.2 疗效判定标准 本研究以评价SS患者唾液腺功能为核心内容，以唾液流率为主要指标。改善超过基线50%定义为显效，改善超过基线30%但低于50%定义为有效，低于20%定义为无效。

3.3 统计学方法 本研究数据采用SPSS 19.0统计学软件进行分析，非正态分布的资料用中位数M(P25~P75)表示，采用Mann-Whitney U检验，配对资料选择Wilcoxon符号秩和检验，计数资料采用 χ^2 检验，以P<0.05为有显著性差异。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组临床疗效比较 治疗组17例，显效6例，有效5例，无效6例，总有效率65.0%；对照组15例，显效2例，有效2例，无效11例，总有效率27.0%。2组总有效率比较具有显著性差异(P<0.05)，治疗组临床疗效明显优于对照组。

3.4.2 2组唾液性激素比较 治疗后，2组均能显著提高唾液性激素DHT、DHEA-S及E₂水平(P<0.01)，且治疗组唾液性激素DHT及DHEA-S水平明显高于对照组(P<0.05)。见表1。

3.4.3 2组唾液钙卫蛋白S100A8及 β 2-MG比较 治疗后，治疗组与对照组均能显著降低唾液钙卫蛋白S100A8及 β 2-MG水平(P<0.05, P<0.01)，但2组间无统计学差异。见表2。

4 讨论

中医学中并无干燥综合征病名，多依据其临床症状参照“燥证”诊治。因其症状缠绵难愈，不同于“秋燥”，因而中医风湿病大家路志正教授曾将本病命名为“燥痹”^[8]。前期针对SS围绝经期女性患者的临床研究中，创设补肾润燥方，旨在阳中求阴，强调辛润肾燥，观察表明，不仅能够有效改善患者外分泌腺功能，同时可以改善患者睾酮、DHEA-S水平^[3-4]。本研究目的在于以唾液为研究

表1 治疗组与对照组治疗前后唾液性激素E₂、DHEA-S及DHT比较

| 组别 | 时间 | 例数 | E ₂ (pg/mL) | DHEA-S (pg/mL) | DHT (pg/mL) |
|-----|-----|----|----------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| 治疗组 | 治疗前 | 17 | 178.45 (144.02~265.78) | 2.83 (1.91~2.98) | 228.56 (199.85~273.94) |
| | 治疗后 | 17 | 442.03* (393.88~529.75) | 6.30*# (5.57~7.93) | 642.69*# (524.28~693.54) |
| 对照组 | 治疗前 | 15 | 205.79 (146.09~209.81) | 2.29 (1.87~2.86) | 213.40 (178.80~255.81) |
| | 治疗后 | 15 | 365.34* (327.39~492.30) | 4.85* (4.17~5.41) | 529.29* (479.09~623.48) |

注：与本组治疗前比较，*P<0.01；与对照组比较，#P<0.05。

表2 治疗组与对照组治疗前后唾液S100A8及 β 2-MG比较

| 组别 | 时间 | 例数 | S100A8 (ng/mL) | β 2-MG (mg/L) |
|-----|-----|----|--------------------------|-----------------------|
| 治疗组 | 治疗前 | 17 | 16.69 (12.55~21.12) | 10.73 (8.60~11.27) |
| | 治疗后 | 17 | 12.36** (11.02~15.01) | 7.45** (6.74~8.99) |
| 对照组 | 治疗前 | 15 | 14.52 (13.15~18.80) | 8.99 (8.12~11.64) |
| | 治疗后 | 15 | 11.14* (9.65~14.68) | 7.56** (5.66~8.56) |

注：与本组治疗前比较，*P<0.05，**P<0.01。

对象,进一步探索补肾润燥方在腺体局部的作用机制。

近年来,唾液蛋白组学研究在干燥综合征诊治中逐渐受到重视,SS患者唾液成份的改变与SS病情密切相关,一项意大利学者进行的蛋白组学分析中,研究人员共检测出200个唾液蛋白斑点,在干燥综合征组与健康受试者的比较中发现,有14个蛋白斑点具有显著性差异,其中,钙卫蛋白为6个可能的SS标志性唾液蛋白之一^[9]。钙卫蛋白是一种来源于中性粒细胞和巨噬细胞的钙结合蛋白,也是一种Toll样的内源性配体受体,参与巨噬细胞和树突状细胞的活化^[10-11]。在多种自身免疫病(包括类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等)中都表现出显著异常表达。在SS患者中,唾液S100A8和S100A9水平均显著增加,并与患者唾液腺淋巴细胞浸润灶数目相关^[12]。在体外试验中,血清钙卫蛋白还可促进外周血单个核细胞白介素1 β 、白介素6、肿瘤坏死因子 α 、干扰素 γ 、白介素17等炎症因子的产生^[13]。 β 2-MG来源于淋巴细胞,亦被发现在SS患者血清和唾液中含量明显升高,且与唇腺活检中淋巴细胞浸润程度呈正相关^[14]。唾液 β 2-MG浓度升高对SS不仅具有诊断意义,也提示唾液腺B细胞活化。因而 β 2-MG、钙卫蛋白不仅有望成为SS诊断、疗效评估的生物标记,亦对于我们探寻SS唾液腺受损的机制可提供新的思路。本研究发现补肾润燥方能够抑制唾液中 β 2-MG及钙卫蛋白生成,提示补肾润燥方对SS唾液腺中B细胞及巨噬细胞活化可能有干预作用。

由于SS多发于围绝经期女性这一特点,性激素失衡被认为是重要的病因之一。既往研究以及DHEA替代治疗的失败提示,SS患者性激素在唾液腺腺泡细胞中不能有效转化可能是造成SS外分泌腺功能受损的原因之一^[15-16]。本研究发现,补肾润燥方治疗后,SS患者唾液流率增加,且唾液中E₂、DHT、DHEA-S水平均明显升高,可见补肾润燥方对于性激素在唾液腺局部转化存在促进作用。但这种转化作用与SS的腺体损伤、淋巴细胞、巨噬细胞活化的相关性还需进一步研究证实。

综上所述,补肾润燥方能够有效提高SS患者唾液性激素水平,同时减少钙卫蛋白及 β 2-MG生成。鉴于本研究周期短,病例数少,尚存在一定局限性,将进一步深入的研究,通过细胞以及动物实验探索补肾润燥方作用机制。

参考文献

[1] SHIBOSKI CH, SHIBOSKI SC, RAPHAÈLE S,

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 & rheumatology (Hoboken, N.J.), 2017 (1): 35.

[2] 郑玥琪,何奕坤,陈萌,等.从“肾燥”论治围绝经期女性干燥综合征[J].江苏中医药,2016,48(12):6.

[3] 郑玥琪,杨光辉,何奕坤,等.补肾润燥方对干燥综合征肝肾阴虚证中老年女性患者外分泌腺功能及性激素的影响[J].中医杂志,2017,58(14):1200.

[4] KATSIIOUGIANNIS S, WONG D T. The Proteomics of Saliva in Sjögren's Syndrome[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2016, 42(3): 449.

[5] VITALI C. Classification criteria for Sjogren's syndrome : a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2002, 61(6): 554.

[6] 刘国华,张明岛.上海市中医病证诊疗常规[M].上海:上海中医药大学出版社,2003.

[7] SEROR R, RAVAUD P, BOWMAN S, et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index : development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2010, 69(6): 1103.

[8] 张华东,黄梦媛,陈祎,等.“持中央”而“调升降”以治燥痹[C]//中华中医药学会风湿病分会2010年学术会议.2010.

[9] GIUSTI L, BALDINI C, BAZZICHI L, et al. Proteome analysis of whole saliva : A new tool for rheumatic diseases—the example of Sjögren's syndrome[J]. Proteomics, 2007(10): 1634.

[10] ZACKULAR J P, CHAZIN W J, SKAAR E P. Nutritional Immunity : S100 Proteins at the Host-Pathogen Interface[J]. J Biol Chem, 2015, 290(31): 18991.

[11] BALARINI G M, ZANDONADE E, TANURE L, et al. Serum calprotectin is a biomarker of carotid atherosclerosis in patients with primary Sjögren's syndrome[J]. Clin Exp Rheumatol, 2016, 34(6): 1006.

[12] BALDINI C, GIUSTI L, CIREGIA F, et al. Proteomic analysis of saliva : a unique tool to distinguish primary Sjögren's syndrome from secondary Sjögren's syndrome and other sicca syndromes[J]. Arthritis Research & Therapy, 13, 6(2011-11-25), 2011, 13(6): R194.

[13] NICAISE C, WEICHSELBAUM L, SCHANDENE L, et al. Phagocyte-specific S100A8/A9 is upregulated in primary Sjögren's syndrome and triggers the secretion of pro-inflammatory cytokines in vitro[J]. Clin Exp Rheumatol, 2017, 35(1): 129.

中西医结合治疗慢性阻塞性肺疾病合并继发性红细胞增多症 36 例临床研究

沈 魏 鲁立文

(上海交通大学附属第六人民医院南院,上海市奉贤区中心医院,上海 201499)

摘要 目的:探讨血府逐瘀汤联合COPD常规对症治疗和口服阿司匹林对慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并继发性红细胞增多症(SP)患者血液流变学及肺功能的影响。方法:72例COPD合并SP患者根据随机数字表法分为治疗组与对照组,每组36例。对照组采用COPD常规对症治疗联合阿司匹林口服,治疗组在此基础上加用血府逐瘀汤。治疗2个月后,观察并比较2组患者中医症候积分、血液流变学指标及肺功能改变情况。结果:治疗后,治疗组中医症候积分较治疗前及对照组治疗后明显下降($P<0.05$);2组患者红细胞比容(HTC)、血红蛋白(HB)、红细胞(RBC)、血浆黏度、血小板聚集率等各血液学指标均较治疗前明显降低($P<0.05$),治疗组明显低于对照组($P<0.05$);2组患者肺功能指标均有明显改善($P<0.05$),治疗组第1秒用力呼气量(FEV_1)、 FEV_1/FVC 显著高于对照组($P<0.05$)。结论:血府逐瘀汤联合西药治疗COPD合并SP可发挥协同效应,有助于更好地改善患者临床症状和血液高凝状态,提高肺功能。

关键词 慢性阻塞性肺疾病 继发性红细胞增多症 血液流变学 肺功能 血府逐瘀汤 中西医结合疗法

中图分类号 R563.05 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2018)10-0030-03

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)作为一种常见的呼吸系统疾病,患病率高,死亡率高,患者生活质量低^[1-2]。由于COPD患者肺功能进行性减退,通气功能和弥散功能下降,患者常伴有低氧血症,导致红细胞代偿性增多,血液处于高凝状态,并发肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE)的风险明显升高^[3]。目前,西医对于COPD患者血液高凝状况尚无有效的应对方法。中医学认为“瘀”是COPD的主要病理产物和致病因素,临床可采用活血化瘀、清热利湿的辨证施治方法^[4]。本研究在西医常规疗法的基础上加

用血府逐瘀汤治疗COPD合并继发性红细胞增多症(secondary polycythemia, SP)患者,观察其对患者血液流变学及肺功能的影响,现将结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择2016年1月至2017年12月期间我院呼吸内科收治的COPD合并SP患者72例,按照随机数字表法,将患者分为治疗组与对照组,每组36例。治疗组男22例,女14例;年龄43~75岁,平均年龄(53.9 ± 5.4)岁;病程2~9年,平均病程(5.3 ± 1.9)年。对照组男27例,女9例;年龄45~79岁,平均年龄(54.5 ± 5.7)岁;病程2~8年,平均病程(5.0 ± 1.6)

- [14] CARPENTER G H, PROCTOR G B, PANKHURST C L, et al. Sialochemical markers of salivary gland involvement with Sjögren's syndrome secondary to rheumatoid arthritis and primary biliary cirrhosis[J]. J Oral Pathol Med, 2000, 29 (9): 452.
- [15] KONTTINEN Y T, STEGAJEV V, AL-SAMADI A, et al. Sjögren's syndrome and extragonadal sex steroid formation: a clue to a better disease control[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2015, 145: 237.
- [16] POROLA P, STRAUB R H, VIRKKI L M, et al.

Failure of oral DHEA treatment to increase local salivary androgen outputs of female patients with Sjögren's syndrome[J]. Scand J Rheumatol, 2011, 40 (5): 387.

第一作者:郑玥琪(1981—),女,医学硕士,主治医师,从事风湿免疫病的中西医结合治疗工作。

通讯作者:杨光辉,学士,主任医师。dryanggh@126.com。

修回日期:2018-06-01

编辑:傅如海 岐 轩