

雷公藤合剂治疗原发性干燥综合征的效果及对预后营养指数的影响[※]

郭燕芬* 柯南添 赵钟文 林晓蓉 齐张旻 宋榕斌 赵宇杉 吴宽裕[▲]

摘要 目的:研究雷公藤合剂治疗原发性干燥综合征(pSS)的效果及对预后营养指数(PNI)的影响。**方法:**选取符合要求的 64 例 pSS 患者随机分为用雷公藤合剂治疗的治疗组及用硫酸羟氯喹片治疗的对照组,治疗 12 w,对比两组治疗前后的 ALB、LY、PNI、ESR、CRP、IgG、IL-1 β 、TNF- α 、ESSPRI。**结果:**治疗后对照组的 ALB、PNI 较治疗前无差异,两组的 LY 及治疗组的 ALB、PNI 均较治疗前提高($P < 0.05$);治疗后两组的 ESR、CRP、IgG、IL-1 β 、TNF- α 、ESSPRI 均较治疗前下降($P < 0.05$),且治疗组明显低于对照组($P < 0.05$)。Pearson 线性相关性分析,治疗组治疗后的 ESSPRI 与 ALB、LY、PNI 呈负相关($P < 0.05$)。**结论:**雷公藤合剂能降低急性炎症指标,提升营养状况,调节免疫,降低 ESSPRI,减轻症状及改善预后,未发现严重不良反应,值得在临床上推广应用。

关键词 干燥综合征;雷公藤合剂;预后营养指数

干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS)是一种慢性炎性自身免疫性疾病,除常见的口干、眼干等症状,严重的可引起系统性损害。原发性干燥综合征(primary Sjögren's syndrome, pSS)是 SS 中未合并其他结缔组织病的一种类型,多见于中老年女性,我国成人患病率约 0.33% ~ 0.77%^[1]。预后营养指数(prognostic nutritional index, PNI)能客观反映人体的营养与免疫水平,包括血清白蛋白和淋巴细胞计数,指标容易获得,实惠方便。近年来,不断有学者将 PNI 用于预测自身免疫性疾病的活动度,但目前 PNI 在 pSS 领域的研究较少。雷公藤及其制剂具有抗炎和免疫抑制作用,广泛应用于自身免疫性疾病如干燥综合征、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、多发性肌炎、紫癜等的治疗,疗效显著^[2-8]。本课题采用科室优势方雷公藤合剂治疗 pSS,观察其疗效及对 PNI 的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 5 月—2022 年 10 月于

福建中医药大学附属第二人民医院风湿科就诊的 64 例 pSS 患者。按照就诊顺序随机分为 2 组。其中,治疗组 32 例,男性 4 例,女性 28 例;平均年龄(51.60 \pm 4.50)岁;平均病程(4.64 \pm 1.26)年。对照组 32 例,男性 5 例,女性 27 例;平均年龄(50.80 \pm 4.20)岁;平均病程(4.56 \pm 1.20)年。两组患者一般资料比较无统计学差异($P > 0.05$)。研究经福建中医药大学附属第二人民医院伦理委员会批准(伦理批号:SPHFJP-K2020025-03)。

1.2 诊断标准 符合 2002 年欧洲修订的 pSS 国际分类标准^[9]。

1.3 纳入标准 ①符合上述诊断标准;②年龄 18 ~ 75 岁,性别不限;③入组前 3 个月内未参加任何药物试验者;④能配合检查及治疗者;⑤签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①准备妊娠或妊娠期或哺乳期妇女;②合并其他自身免疫性疾病者;③肝病活动期或肝肾功异常、血液系统疾病者;④慢性腹泻或消化性溃疡病史者;⑤未控制的严重高血压、代谢性疾病(如糖尿病)患者;⑥患恶性肿瘤者;⑦患急慢性传染性疾病者;⑧心电图检查严重心律失常者;⑨有精神疾患、酗酒史、药物或其他物品滥用者。

1.5 剔除标准 ①依从性差而退出或失访者;②发生严重不良反应未能继续治疗者;③违背研究方案者。

1.6 治疗方法 治疗前两组患者均停止所有药物至

※基金项目 福建省自然科学基金项目(No.2020J01244)

* 作者简介 郭燕芬,女,副主任医师。研究方向:中医药治疗风湿与代谢疾病。

▲通信作者 吴宽裕,男,主任医师,教授,硕士研究生导师。研究方向:中医药治疗风湿与肝脏疾病。E-mail:87345851@163.com

• 作者单位 福建中医药大学附属第二人民医院(福建 福州 350003)

少7 d。

1.6.1 治疗组 予雷公藤合剂,药物组成:雷公藤12 g,肿节风(九节茶)15 g,甘草6 g。采用传统的煎煮方法煎制:雷公藤先久煎1 h后,加入另两味药物再煎0.5 h,取汁后药渣加水煎煮第二遍,再煎0.5 h。每天1剂,两次药汁相兑后分2次饭后温服。所用的中药均来自福建中医药大学附属第二人民医院中药房的标准饮片。

1.6.2 对照组 予硫酸羟氯喹片(商品名为纷乐,每片0.1 g,由上海中西制药有限公司生产,生产批号:C0112021113)。每天2次,口服,每次0.2 g。两组疗程均为12 w。

1.7 观察指标

1.7.1 预后营养指数(PNI) 受试者在入组时及治疗12 w后分别抽血检测血清白蛋白(albumin, ALB)、血常规观察外周血淋巴细胞计数(lymphocyte, LY),并计算PNI, $PNI = ALB(g/L) + 5 \times LY(\times 10^9/L)$ 。

1.7.2 炎症指标 受试者在入组时及治疗12 w后分别抽血检测红细胞沉降率(ESR)、C反应蛋白(CRP)、免疫球蛋白G(IgG)、人肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、人白细胞介素1 β (IL-1 β)。ESR采用魏式法,CRP采用乳胶免疫比浊法,IgG、TNF- α 、IL-1 β 采用酶联免疫分析(ELISA)法,按照试剂盒说明书操作。

1.7.3 干燥综合征患者报告指数(EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index, ESSPRI) 受试者在入组时及治疗12 w后分别对主观症状进行评分,计算ESSPRI。公式: $ESSPRI = (\text{口眼干症状得分} + \text{疲劳得分} + \text{肢体疼痛得分}) \div 3$ 。方法:三个部分症状分别参照视觉模拟评分法进行自我评分,范围在0~10

分,评分越高代表自觉症状越重,最终总评分取平均数。

1.7.4 安全性指标 主要观察有无皮疹、白细胞下降、肝肾功能损害及对性腺的影响等,在入组时及入组后的第4、8、12 w检测主要指标白细胞计数(WBC)、谷丙转氨酶(ALT)、血肌酐(SCr),并对皮疹、女性月经不调及男性阳痿等情况进行不良反应观察。

1.8 统计学分析 应用SPSS 27.0统计软件进行数据分析。计数资料采用 χ^2 检验;计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,采用t检验进行比较,相关性分析采用Pearson方法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后ALB、LY、PNI比较 与治疗前比较,治疗后对照组的LY及治疗组的ALB、LY、PNI明显提高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,治疗组的ALB、LY、PNI均明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组治疗前后ALB、LY、PNI比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	ALB(g/L)	LY($\times 10^9/L$)	PNI
治疗组	治疗前	28.22 \pm 1.68	1.20 \pm 0.06	34.06 \pm 2.26
	治疗后	34.46 \pm 2.12 [#]	2.62 \pm 0.52 [#]	47.22 \pm 3.84 [#]
对照组	治疗前	27.54 \pm 1.52	1.16 \pm 0.05	32.84 \pm 2.14
	治疗后	28.32 \pm 1.64	1.68 \pm 0.34 [#]	36.40 \pm 2.46

注:与治疗前比较,[#] $P < 0.05$;与对照组比较,^{*} $P < 0.05$

2.2 两组治疗前后炎症指标、ESSPRI比较 治疗后两组的ESR、CRP、IgG、IL-1 β 、TNF- α 、ESSPRI均较治疗前降低,且治疗组明显低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组治疗前后炎症指标、ESSPRI比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)	IgG(g/L)	IL-1 β (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)	ESSPRI(分)
治疗组	治疗前	38.46 \pm 2.05	23.32 \pm 1.08	21.04 \pm 0.92	47.15 \pm 4.42	44.14 \pm 3.78	7.48 \pm 1.36
	治疗后	15.08 \pm 0.66 [#]	10.16 \pm 0.44 [#]	14.02 \pm 0.76 [#]	28.20 \pm 2.24 [#]	20.87 \pm 1.39 [#]	2.66 \pm 0.48 [#]
对照组	治疗前	37.40 \pm 1.78	23.08 \pm 0.95	22.48 \pm 0.98	45.84 \pm 4.36	44.38 \pm 3.92	7.62 \pm 1.44
	治疗后	24.06 \pm 0.96 [*]	17.54 \pm 0.72 [*]	18.10 \pm 0.94 [*]	35.46 \pm 2.78 [*]	31.06 \pm 2.24 [*]	5.16 \pm 0.82 [*]

注:与治疗前比较,[#] $P < 0.05$;与对照组比较,^{*} $P < 0.05$

2.3 治疗组治疗后的ESSPRI与ALB、LY、PNI的直线相关分析 治疗组治疗后的ESSPRI与ALB、LY、PNI的Pearson相关分析显示,ESSPRI与ALB、LY、PNI具有明显的负相关性($P < 0.05$),回归方程分别为: $Y = 4.228 - 0.074X$, $Y = 4.758 - 0.092X$, $Y = 4.732 - 0.096X$ 。

见表3。

2.4 安全性评价 两组不良反应症状轻微,对症处理或研究期满12 w后随访均恢复正常,病例无脱落。治疗组的不良反应发生率略高于对照组,无统计学差异($P > 0.05$)。见表4。

表3 治疗组治疗后ESSPRI与ALB、LY、PNI的相关性分析

统计学指标	n	ALB	LY	PNI
r	32	-0.456	-0.144	-0.216
P	32	0.024*	0.002*	0.002*

注:经 Pearson 相关分析,ESSPRI 与 ALB、LY、PNI 存在线性相关,
* $P < 0.05$

表4 两组不良反应发生情况比较(例·%)

组别	ALT轻度异常	SCr异常	皮疹	WBC下降	月经不凋	阳痿	消化道反应	发生率(%)
治疗组	1	0	0	1	2	0	1	15.6
对照组	0	0	1	1	1	0	0	9.4

3 讨论

pSS 属中医学“燥证”“燥痹”的范畴,关于本病的病因病机,《黄帝内经》载有“燥胜则干”,路志正教授亦认为燥邪为其主要致病因素^[10]。吴宽裕教授认为,“燥毒血瘀”是该病的主要因素,疾病初期以燥毒内盛为标实,随着病程进展,伤津耗气、阻塞气机,导致气阴两伤、瘀血阻滞。本病虽以阴液亏损为本,然在疾病的发生、发展过程中,存在不同程度的瘀血,气机阻滞,津液输布失常,使病情加重、病程缠绵难愈,故治疗应重视“瘀血致燥”。在清燥解毒、活血化瘀的指导思想上,吴宽裕教授创制了雷公藤合剂治疗燥痹。

雷公藤合剂主要由雷公藤、肿节风、甘草三味药组成。方中雷公藤为君药,有 20 多个异名,药性问题争议较大,但据大多文献记载,雷公藤辛苦(或微苦),性凉。吴宽裕教授遵元代王好古在《汤液本草》中提出的“一药二气”观点,认为雷公藤具有寒热二性,亦即具有对寒热的双向调节作用^[11]。吴宽裕教授认为,福建省地气湿热,寒湿型患者应用雷公藤治疗效果显著,而湿热型患者应用雷公藤则必须酌加凉润之品,适当佐以甘草、肿节风,从而形成了经验方雷公藤合剂。课题组用其治疗燥痹取其具有清燥解毒、祛风通络、活血止痛等功效。雷公藤主要活性成分雷公藤三环二萜类化合物具有抗炎及免疫调节作用,临床疗效类似“生物制剂”^[12],临床中雷公藤制剂以雷公藤多苷/甙应用最为广泛,用于风湿免疫性疾病、肾脏病及皮肤病的治疗,疗效卓著。臣予肿节风,味辛、苦,性平,具有清燥解毒、祛风活血除湿等功效,主要成分总黄酮甙具有增强免疫、抗炎、止痛和修复骨质破坏等作用^[13];甘草为使药,味甘、性平,能缓急止痛、调和诸药,主要成分甘草酸具有抗炎、提高免疫和保肝等作用^[14],具有“类固醇”样作用。诸药合用,共奏清燥解

毒、活血化瘀之效。王丹等^[15]认为,免疫复合物沉积与燥痹之血瘀证相关联,雷公藤合剂可从根本上调整 pSS 的免疫紊乱,同时又可减轻免疫损伤及炎症因子释放,起到抗炎、抑制免疫的功效。课题组开展了联合雷公藤合剂中西医结合治疗风湿病的系列研究^[16-17],观察雷公藤合剂治疗活动期类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)的疗效及不良反应,结果发现雷公藤合剂能有效降低急性期炎症指标血沉、C 反应蛋白,降低 RA 的 DAS28 评分,降低疾病活动度,改善症状,与西医治疗组比较疗效更显著,起效更快。吴宽裕等^[18]使用雷公藤合剂治疗 RA 3 个月后,治疗组不良反应较对照组未见增加。结合吴宽裕教授的临床应用经验积累、前期的科研成果及此次研究,均提示雷公藤合剂具有抗炎、抑制免疫的功效,安全性好,可广泛应用于风湿免疫类疾病。

ESR 和 CRP 是临床常用的急性炎症指标,评估 pSS 的疾病活动度具有非特异性,为寻找更准确、客观反应 pSS 病情的生物学指标,国内外学者不断从 pSS 的发病机制入手,研究发现 pSS 发病过程中免疫细胞过度活化,产生多种炎症因子:如 IL-1 β 、TNF- α 等,是 pSS 发病的重要机制^[19-22],球蛋白尤其是 IgG 的升高也被认为是 pSS 活动的重要表现,可有效评估病情^[23]。此外,徐蓓等^[24-25]的研究也证实,pSS 患者的外周血、颌下腺中 TNF- α 、IL-1 β 明显升高,导致炎症反应及组织损伤。PNI 包含血清白蛋白及外周血淋巴细胞计数,分别代表营养及免疫状况,在风湿免疫性疾病中,急性炎症期可因炎症介质释放及免疫失衡,抑制了白蛋白 mRNA 的水平,促进淋巴细胞的凋亡,从而导致血清白蛋白及淋巴细胞计数下降^[26]。PNI 与其他营养评估工具相比,更容易获取客观数据,计算简便,经济实惠,多项研究提示 PNI 与自身免疫性疾病存在一定的关联性,可评价疾病活动度^[27]。国内外学者研究表明,PNI 有助于评估 ANCA 相关性血管炎、贝赫切特病、肿瘤等患者的病情并预测预后^[28-30],目前研究 PNI 与 pSS 疾病活动度关系的课题较少。吴军来等^[31]研究发现,pSS 患者 PNI 水平与疾病活动度呈负相关,PNI 水平升高是 pSS 疾病活动的独立保护因素,可作为评估疾病活动度的有效工具之一。因此,营养治疗在风湿病领域越来越受到重视,营养治疗不仅能改善风湿病患者的营养水平、增强免疫力、提高抗炎能力,还能评估病情活动、药物疗效及判断预后等。综上,本课题纳入 IL-1 β 、TNF- α 、PNI 指标,以综合评估 pSS 患者疾病活动度。

本研究结果提示治疗后治疗组炎症指标 ESR、CRP、IgG、IL-1 β 、TNF- α 较治疗前明显下降, ESSPRI 降低, ALB、LY、PNI 值提高, 且主观症状的改善与 ALB、LY、PNI 具有明显相关性, PNI 的提高有利于病情的改善, 提示 PNI 能评估疾病活动度, 可作为 pSS 疗效及预后判断的新指标, 可联合应用其他指标在风湿免疫性疾病中进一步推广应用。研究发现, 雷公藤合剂可有效减少炎症介质释放, 调节免疫失衡, 提高白蛋白及淋巴细胞计数, 改善营养及免疫状况, 减轻症状, 消除炎症反应对 pSS 发生发展的影响, 有利于改善疾病预后, 故雷公藤合剂治疗 pSS 值得临床推广使用。本研究尚存在不足之处, 如收集的病例数较少、观察时间较短等, 下一步可开展动物实验以寻找雷公藤合剂治疗 pSS 的作用机理, 提供基础研究的证据, 并进行多中心、大样本的临床研究, 进一步评价雷公藤合剂治疗 pSS 的远期疗效。

参考文献

- [1] ALAMANOS Y, TSIFETAKI N, VOULGARI P V, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in north-west Greece, 1982—2003 [J]. *Rheumatology*, 2006, 45(2): 187-191.
- [2] 郭云柯, 马成功, 纪伟, 等. 雷公藤多甙片治疗原发性干燥综合征高球蛋白血症的疗效分析 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2012, 36(7): 770-772.
- [3] 吴侗, 张晶, 苏江, 等. 雷公藤多苷联合白芍总苷与单用雷公藤多苷在干燥综合征治疗疗效 [J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(1): 178-180.
- [4] 胡杏林, 施为, 李吉, 等. 雷公藤内脂醇对正常人和 SLE 患者 PBMCs 中细胞增殖的影响 [J]. *中医药导报*, 2010, 16(11): 4-6.
- [5] 曹学梅. 雷公藤多苷对类风湿关节炎患者血清细胞因子水平的影响 [J]. *中国药业*, 2013, 22(7): 21-23.
- [6] 李静, 肖波, 张宁, 等. 从 CD28/B7-1 探讨雷公藤多甙治疗多发性肌炎的机制 [J]. *中国现代医学杂志*, 2004(13): 75-77, 81.
- [7] 曾宪锋, 李莉, 曾育梅, 等. 中药联合治疗原发性干燥综合征 46 例 [J]. *武警医学*, 2014, 25(7): 739-741.
- [8] 王静, 涂亚庭, 黄长征. Waldenström 高 γ 球蛋白血症型紫癜并发干燥综合征 [J]. *临床皮肤科杂志*, 2012, 41(5): 296-298.
- [9] VITALI C, BOMBARDIERI S, JONSSON R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group [J]. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61(6): 554-558.
- [10] 韦大文, 李锡涛. 路志正论治燥痹 [J]. *中医杂志*, 1999, 40(1): 14-15.
- [11] 吴宽裕, 刘宏, 郑春姑. 雷公藤药物属性及其临床应用问题 [J]. *中国医学创新*, 2009, 6(33): 208-209.
- [12] 黄明来, 马卓. 雷公藤的研究进展 [J]. *化学与生物工程*, 2012, 29(7): 1-4.
- [13] 张园, 吕圭源, 俞静静. 肿节风研究进展 [J]. *青岛医药卫生*, 2006, 38(5): 360-362.
- [14] 刘俊英, 张颖, 闫爽. 浅析甘草的药理作用 [J]. *中国中医药咨讯*, 2011, 3(9): 461.
- [15] 王丹, 薛鸾, 胡建东, 等. 血瘀证在原发性干燥综合征中的临床特点分析 [J]. *中华中医药学刊*, 2013, 31(5): 1108-1110.
- [16] 赵钟文, 吴宽裕, 郭燕芬, 等. 联合雷公藤合剂治疗湿热痹阻型类风湿关节炎的临床疗效评价 [J]. *风湿病与关节炎*, 2012, 1(2): 19-24.
- [17] 赵钟文, 郭燕芬, 张志明, 等. 雷公藤合剂配合手关节操治疗活动期类风湿关节炎临床研究 [J]. *中医药通报*, 2014, 13(4): 40-44.
- [18] 郭燕芬, 吴宽裕, 赵钟文, 等. 中医药优化方案治疗湿热痹阻型类风湿关节炎的不良反应观察 [J]. *风湿病与关节炎*, 2014, 3(11): 15-19.
- [19] ROESCHER N, TAK P P, ILLEI G G. Cytokines in Sjögren's syndrome: potential therapeutic targets [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(6): 945-948.
- [20] BATURONE R, SOTO M J, ÁRQUEZ MM, et al. Health-related quality of life in patients with primary Sjögren's syndrome: relationship with serum levels of proinflammatory cytokines [J]. *Scand J Rheumatol*, 2009, 38(5): 386-389.
- [21] WILLEKE P, SCHOTTE H, SCHLÜTER B, et al. IL-1 β and TNF- α secreting cells are increased in the Peripheral blood of patients with primary Sjögren's syndrome [J]. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62(4): 359-362.
- [22] YAMAKAWA M, WEINSTEIN R, TSUJI T, et al. Age-related alterations in IL-1 β , TNF- α , and IL-6 concentrations in parotid acinar cells from BALB/c and non-obese diabetic mice [J]. *J Histochem Cytochem*, 2000, 48(8): 1033-1042.
- [23] 孙桂芳, 韩龙, 郁峰霞, 等. 滋阴润燥生津汤对干燥综合征患者免疫功能的影响 [J]. *河北中医*, 2014, 36(11): 1609-1611.
- [24] JONSSON M V, DELALEU N, BROKSTAD K A, et al. Impaired salivary gland function in NOD mice: association with changes in cytokine profile but not with histopathologic changes in the salivary gland [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(7): 2300-2305.
- [25] 徐蓓, 厉小梅, 王怡平. 过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 对干燥综合征非肥胖型糖尿病小鼠的抗炎作用 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2011, 15(7): 445-449.
- [26] HWANG S Y, SHIN T G, JO I J, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in critically-ill septic patients [J]. *Am J Emerg Med*, 2017, 35(2): 234-239.
- [27] GE K, FANG C, ZHU D, et al. The prognostic value of the prognostic nutritional index (PNI) in radically resected esophagogastric junction adenocarcinoma [J]. *Nutr Cancer*, 2020, 72(1): 1-8.
- [28] CASTELL J V, GÓMEZ-LECHÓN M J, DAVID M, et al. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6 [J]. *Hepatology*, 1990, 12(5): 1179-1186.
- [29] 邵全年, 周辉年, 肖竞英, 等. 基于术前 NLR 及 PNI 的胰腺癌根治术预后预测模型的构建及评价 [J]. *解放军医学杂志*, 2021, 46(10): 1009-1017.
- [30] 李余轶, 黄梦怡, 陆新良. 临床病理学指标和分子生物学标志物评估胃肠道间质瘤预后的研究进展 [J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2021, 291(5): 1323-1330.
- [31] 吴军来, 严丽芳, 张莉, 等. 预后营养指数与原发干燥综合征患者疾病活动度的相关性研究 [J]. *中国实用内科杂志*, 2022, 42(3): 229-232, 246.

(收稿日期: 2023-01-07)

(本文编辑: 蒋艺芬)