

·医学数据科学·

中西医结合治疗干燥综合征合并肾损害的文献分析

吕茜倩,冉黎,张容

(成都医学院图书馆,四川 成都 610500)

摘要:目的 挖掘干燥综合征(SS)合并肾损害的中西医临床治疗思路与中医用药规律。方法 以“干燥综合征”“肾损害”“肾病”“中西医”等为检索词在 CNKI、WF 与 VIP 中文数据库中检索,时间范围为各数据库建库至 2021 年 12 月 31 日。通过整合相关临床文献报道,探索该病病因病机、治则治法及中医用药规律,为 SS 合并肾损害临床治疗提供证据参考。结果 SS 合并肾损害中西医联合疗法以“激素+中药”或“激素+免疫抑制剂+中药”为主,常用黄芪、生地黄、玄参、白芍、山茱萸、丹参、当归等中药,尤其突出山茱萸-山药、白术-麦冬、山药-熟地黄、丹参-当归、白芍-当归等药对使用。结论 SS 合并肾损害治疗以滋阴补肾为总原则,养血活血为必要手段,内含六味地黄汤思路;同时针对肾损害的发展,不只一味补益,还需重视清热、化湿、祛瘀、解毒等祛邪手法的应用。

关键词:干燥综合征;肾病;肾损害;滋阴补肾

中图分类号:R259

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.02.007

文章编号:1006-1959(2023)02-0035-04

Literature Analysis of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine in the Treatment of Sjögren Syndrome with Renal Damage

LYU Xi-qian,RAN Li,ZHANG Rong

(Library of Chengdu Medical College,Chengdu 610500,Sichuan,China)

Abstract: Objective To explore the clinical treatment ideas and medication rules of traditional Chinese medicine for Sjögren syndrome (SS) with renal damage.**Methods** Searching in CNKI, WF and VIP Chinese databases from the starting date to December 31,2021 by the terms of "Sjogren's syndrome" "kidney damage" "kidney disease" and "Traditional Chinese and Western medicine". By integrating the relevant clinical literature reports of database, we explored the etiology, treatment method of the disease, so as to provide clinical evidence reference for SS combined with renal damage.**Results** "Hormone+Chinese traditional medicine" OR "hormone+immunosuppressant+Chinese traditional medicine" were the main treatment methods of SS combined renal damage, commonly used Huangqi, Shengdihuang, Xuanshen, Baishao, Shanzhuyu, Danshen, Danggui and other traditional Chinese medicines, especially prominent Shanzhuyu-Shanyao, Baizhu-Maidong, Shanyao-Shudihuang, Danshen-Danggui, Baishao-Danggui and other drug pairs.**Conclusion** The treatment of SS combined with renal damage takes nourishing kidney yin as the general principle, nourishing blood and activating blood as the necessary means, and contains the idea of Liuwei Dihuang Decoction. At the same time, in view of the development of renal damage, we should not only blindly supplement, but also pay attention to the application of clearing away heat, removing dampness, removing blood stasis, detoxification and other methods of eliminating evil.

Key words: Sjögren syndrome;Kidney disease;Renal damage;Nourishing kidney yin

干燥综合征(sjögren syndrome,SS)是一种慢性自身免疫性疾病,主要以淋巴细胞浸润外分泌腺为主,常常以口干、眼干等腺内症状为主要表现,并可出现肺、肝、肾等多脏器损害^[1]。在我国,SS的患病率为0.29%~0.77%,女性患病率高于男性^[2]。而且中国人群SS临床表现的一大特点就是易合并肾脏损害^[3],是SS临床不容忽视的重要病变。既往认为SS

的肾损害主要以肾小管病变为突出,但在协和医院的一项队列研究中显示^[4],肾小球受累并不少见,且由于近年来肾穿刺活检数量的增加,SS合并肾小球病变的发现比例明显加大^[5],不论哪种形式的肾损害最终都可能进展导致终末期肾病,极大降低患者生活质量、耗费医疗成本。近些年,SS合并肾损害在中西医结合治疗方面取得一定临床成果,本研究通过整合相关临床报道文献,遵循临床证据,总结相关经验,以期为后续诊疗提供参考与思路。

1 资料与方法

1.1 资料来源 通过中国知网及万方数据知识平台以“(主题=(干燥综合征)AND 主题=(肾小管)AND 主题=(中西医))OR (主题=(干燥综合征)AND 主题=(肾小球)AND 主题=(中西医))OR (主题=(干燥综合征)AND 主题=(肾病)AND 主题=(中西医))OR (主题=(干燥综合征)AND 主题=(肾损害)AND 主题=(中西医))

基金项目:1.四川省文化和旅游厅项目(编号:WHHTSXM[2020]12);
2.四川中医药大健康产业发展与乡村振兴研究中心资助项目(编号:
DJKQN202202)

作者简介:吕茜倩(1988.1-),女,陕西西安人,博士,馆员,主治医师,
主要从事中医文献学研究

通讯作者:张容(1979.12-),女,四川南充人,硕士,副研究馆员,主要
从事医学信息文献学研究

OR(主题=(干燥综合征)AND 主题=(肾炎)AND 主题=(中西医))”构建检索式,检索年限为建库至 2021 年 12 月 31 日;通过维普期刊中文期刊服务平台以“(题名或关键词=(干燥综合征 AND 肾小管 AND 中西医))OR(题名或关键词=(干燥综合征 AND 肾小管 AND 中西医))OR(题名或关键词=(干燥综合征 AND 肾病 AND 中西医))OR(题名或关键词=(干燥综合征 AND 肾损害 AND 中西医))OR(题名或关键词=(干燥综合征 AND 肾炎 AND 中西医))”构建检索式,检索年限为 1989-2021 年。检索时间为 2022 年 1 月 6 日,共计检出相关文献 83 篇。

1.2 方法 采用文献计量学方法配合频次分析、相关系数分析进行数据整合。对纳入文献中涉及的具体用药数据,参照新世纪第二版《中药学》^[6]对药名进行统一处理。并应用 NoteExpress 文献管理软件数据分析功能,对清洗后的中药数据进行频次与相关系数分析处理,NoteExpress 的相关系数含义为:

系数“1”代表两个数据 100%相关,相关系数越高代表药物之间的关联性越大,数据纳入相关系数 ≥ 0.5 的药对。

2 结果

2.1 文献情况 根据检索结果使用 NoteExpress 文献管理软件,剔除重复文献 13 篇。通过阅读 70 篇文献摘要或全文,剔除包括“综述类文献”“病理研究类文献”“实验类文献”“护理类文献”“单纯西医治疗类文献”及“单纯干燥综合征相关文献”等在内的共计 58 篇文献,最终纳入中西医结合治疗 SS 合并肾损害相关临床研究类及个案报道类文献 12 篇,其中临床研究类 5 篇,个案报道类 7 篇,文献情况见表 1、表 2。

2.2 中医用药统计 SS 合并肾损害常用药物为黄芪、生地黄、玄参等,主要集中在补气生津养阴功用方面,见表 3;山茱萸-山药、白术-麦冬、白术-熟地黄、山药-麦冬、山药-熟地黄为常配药对,多为健脾益气、补肾养阴组合,见表 4。

表 1 中西医结合治疗 SS 合并肾损害临床研究文献情况

文献	总例数		疗程	干预措施		结局
	试验组	对照组		试验组	对照组	
吕学爱 ^[7]	33	33	28 d	泼尼松+“肾衰一号”		血尿素、血肌酐下降有统计学差异
周明爱 ^[8]	30	30	3 个月	泼尼松+环磷酰胺+养阴活血益气方	泼尼松+环磷酰胺	尿 NAG 酶、Schirmer 试验结果有统计学差异
贾军利 ^[9]	18	17	3 个月	叶酸+琥珀酸亚铁+尿毒清颗粒	叶酸+琥珀酸亚铁	血尿素、血肌酐下降有统计学差异
吴国庆 ^[10]	38	26	2 个月	强的松+六味地黄汤合桃红四物汤	强的松	血肌酐下降有统计学差异
杨小君 ^[11]	15	15	2 个月	强的松+养阴益气补肾方	强的松	血尿素、血肌酐下降有统计学差异

注:其中“肾衰一号”^[7]、养阴活血益气方^[8]及养阴益气补肾方^[11]为自拟方,“肾衰一号”未完整列出所有药味加减

表 2 中西医结合治疗 SS 合并肾损害个案报道文献情况

文献	具体诊断	方案	疗程	结局
张 迪 ^[12]	SS 并肾小管酸中毒、紫癜	甲基强的松龙+羟氯喹+枸橼酸钾+清燥布津汤/六味地黄丸合缩泉丸	28 d	皮疹、干燥、乏力、尿频改善
李岩岩 ^[13]	SS 并肾小管酸中毒	羟氯喹+枸橼酸钾+碳酸氢钠+白芍总苷+增液汤/二胶养血汤	3 个月	血小板、血钾指标趋于正常
陈 杨 ^[14]	SS 并肾小管酸中毒、亚临床甲减	泼尼松+羟氯喹+枸橼酸钾+白芍总苷+益气养阴中药	28 d	干燥、乏力缓解,尿常规、肾功能、电解质恢复正常
李 深 ^[15]	SS 并不典型 ANCA 相关性肾炎	醋酸泼尼松龙/泼尼松龙+环磷酰胺+益气活血、利湿祛浊中药	6 个月	随访 1 年肾功能稳定
梁昌昌 ^[16]	SS 并过敏性紫癜性肾炎	甲泼尼龙/醋酸泼尼松龙+他克莫司胶囊+知柏地黄汤	3 个月	随访 1 年紫癜未发,肾功能部分恢复
吕茜倩 ^[17]	SS 并慢性肾病 3 期、贫血	甲基强的松龙+双嘧达莫+自拟“肾痿方”		尿蛋白、肌酐下降,抗 SSA 阴性
孙卓新 ^[3]	SS 并肾小管酸中毒、低钾血症	肾气丸+一贯煎	21 d	肾小管酸中毒急症缓解,随证加减治疗 SS

注:其中张迪^[12]、李岩岩^[13]、李深^[15]及梁昌昌^[16]的报道中涉及后续中西药处方调整,以“/”代表前后用药不同;陈杨^[14]、李深^[15]及吕茜倩^[17]报道中的中医处方均为自拟方,前两者未完整列出所有药味加减

表 3 SS 合并肾损害用药频次

中药	频次	中药	频次	中药	频次
黄芪	9	麦冬	4	五味子	2
生地黄	6	熟地黄	4	黄柏	2
玄参	6	枸杞	3	桂枝	2
白芍	6	党参	3	红花	2
丹参	6	大黄	3	黄连	2
山茱萸	6	甘草	3	牛膝	2
白术	5	牡丹皮	3	赤芍	2
茯苓	5	煅牡蛎	2	沙参	2
山药	5	泽泻	2	川芎	2
当归	5	桃仁	2	金银花	2

注:出现频次为 1 次的中药多为经验性用药,故未在表中列出

表 4 中药共现-相关系数列表

药对	相关系数	药对	相关系数
山茱萸-山药	0.8333	山茱萸-白术	0.5333
白术-麦冬	0.8	玄参-白术	0.5333
白术-熟地黄	0.8	玄参-山药	0.5333
山药-麦冬	0.8	丹参-当归	0.5333
山药-熟地黄	0.8	生地黄-山药	0.5333
麦冬-党参	0.75	生地黄-当归	0.5333
麦冬-甘草	0.75	白芍-山药	0.5333
熟地黄-党参	0.75	白芍-当归	0.5333
熟地黄-甘草	0.75	白芍-白术	0.5333
生地黄-玄参	0.6944	生地黄-甘草	0.5
生地黄-山茱萸	0.6944	生地黄-牡丹皮	0.5
玄参-熟地黄	0.6667	熟地黄-桂枝	0.5
山茱萸-麦冬	0.6667	熟地黄-沙参山	0.5
山茱萸-熟地黄	0.6667	茱萸-甘草	0.5
牡丹皮-桃仁	0.6667	山茱萸-牡丹皮	0.5
牡丹皮-红花	0.6667	玄参-枸杞	0.5
牡丹皮-黄连	0.6667	玄参-党参	0.5
黄芪-丹参	0.6667	玄参-甘草	0.5
玄参-麦冬	0.6667	白芍-枸杞	0.5
白术-山药	0.64	白芍-党参	0.5
白术-甘草	0.6	丹参-枸杞	0.5
茯苓-甘草	0.6	丹参-大黄	0.5
山药-甘草	0.6	麦冬-桂枝	0.5
当归-枸杞	0.6	麦冬-沙参	0.5
黄芪-当归	0.5556		

3 讨论

肾脏受累在原发性干燥综合征中的发生率较高,但临床重视程度较低^[1]。西医临床针对肾小管受累常使用中到大剂量糖皮质激素治疗,对于肾小球病变则常参照狼疮肾炎的治疗方案,使用糖皮质激

素联合免疫抑制剂,如环磷酰胺,并且在部分临床报道中收效良好^[18]。但后续也有研究报道^[19]显示 SS 合并肾损害的激素联合免疫抑制剂与单用激素相比无更多获益。除此之外也有应用生物制剂利妥昔单抗的相关案例报道^[20],但对于合并肾小管损害的患者使用该药与激素相比,并未获得更佳效果^[19]。因此以上手段在 SS 合并肾损害临床治疗中的地位可能还有待进一步验证。

中西医结合疗法对于该病的治疗有一定临床效果,主要治疗方案为“激素+中药”或“激素+免疫抑制剂+中药”。中医认为干燥综合征合并肾损害的病因病机主要在于素体阴虚,外感燥邪,燥邪伤津耗液,致使脏腑孔窍失养,失养失润日久则导致脉道不利致瘀,瘀毒久滞,耗伤气血,阴虚更甚,久病伤肾,反复循环,因此中医临床重点关注阴伤与肾损,在中医治法上,可以总结为以下原则。

3.1 滋阴补肾 中医临床并无干燥综合征这一病名,根据该病临床症状表现,可将其归属为“燥证”“虚劳”等范畴,如《黄帝内经》所说“燥胜则干”,不论外感六淫引起的伤津耗液,还是内伤七情导致的阴津亏少,在治则上均要首先考虑滋阴。《脉诀汇辨·脉论》有云:“肾为脏腑之本,十二脉之根,呼吸之本,三焦之源,而人资之以为始者也。”因此机体各脏腑阴阳气血的不足,必然会影响到肾,SS 一般病程长久,“久病及肾”。SS 除了能够累及肾脏之外,肾功能的失常也会反之加重 SS 的临床症状,《黄帝内经》谓“肾者水脏,主津液”,肾脏与津液的正常生成、输布息息相关,肾精可化生阴血,肾气可推动津液的输布代谢,肾功能异常则津液失常,形体官窍失于濡润,燥象明显。因此滋阴补肾是 SS 合并肾损害治疗的总纲领,补肾还包括填补肾精与补益肾气。

临床最常应用黄芪,黄芪补中益气,网络药理学研究显示黄芪尤其可以改善肾损害造成的大量蛋白尿^[21];其次常用的为生地黄、玄参、白芍、山茱萸等,生地黄滋阴补肾,玄参、白芍滋阴润燥,山茱萸滋补肝肾、固精止遗,符合“燥者润之”的原则,同时注意肾精肝血的补养。表 4 所示关联性较强的药对如:山茱萸-山药、山药-熟地黄、熟地黄-党参、白术-熟地黄等益气补肾;白术-麦冬、山药-麦冬、麦冬-党参等气阴双补;另有生地黄-玄参滋阴润燥,尤以滋补肾阴见长,均契合该病津液亏耗、肾脏受损的病机。

3.2 养血活血 SS 合并肾损害其中重要的病机发展在于脏腑孔窍失养,脉道失于濡润造成的病久致瘀,

瘀血不去,新血不生,从而进一步耗伤气血令阴虚燥象更甚^[7,22],因此活血化瘀、养血生新也是治疗的必要手段之一。根据表 3 统计数据可见临床最常用丹参、当归养血活血,也有使用桃仁、川芎、红花的案例,增强处方活血化瘀的力量,瘀去则新血生,血生则滋养以润燥。在药对配伍中也显示处方常以丹参-当归关联养血活血,以当归-枸杞、白芍-当归配伍滋阴养血,以牡丹皮-桃仁、牡丹皮-红花配伍活血化瘀,以当归-黄芪配伍达到气血双补的目的。

3.3 祛邪 祛邪包括清热、利湿浊与化瘀等手段,主要针对 SS 并发的肾损害。中医理论认为慢性肾损害多属于“水肿”“尿浊”“虚劳”等范畴,其发生发展不仅责之于肾本虚,机体内外的湿热、瘀毒、积滞等邪毒侵扰也是导致其病理发展的关键因素,《黄帝内经》提出了治疗水肿“平治于权衡,去菀陈莖……开鬼门、洁净府”的原则,就是应用活血化瘀、除湿利尿等祛邪手段辅助肾脏排浊的具体体现。因此对于 SS 合并肾损害,不能只一味补益,还需重视清热、化湿、祛瘀、解毒等祛邪手法的加入。

据表 3 统计,临床常用茯苓、泽泻渗水利湿,大黄通便泄浊,丹参、红花、桃仁化瘀,黄柏、黄连清热,从不同方面辅助肾脏排毒。有研究证实,治疗肾损害患者应用补益配合活血利水,或者扶正结合泄浊、活血通络的综合疗法更能够显著减少 24h 尿蛋白,降低血肌酐及血尿素氮,减少疾病复发率^[23]。

根据以上文献证据推断,SS 合并肾损害中医以滋阴补肾、养血活血、祛邪(清热、利湿、化瘀)为主要治疗原则。常用黄芪、生地黄、玄参、白芍、山茱萸等尤其多以山茱萸-山药、白术-麦冬、山药-熟地黄等药物组配滋阴补肾,在 SS 合并肾损害中搭建六味地黄汤治疗框架;针对该病病机变化适当加入丹参、当归等养血活血药物,令久瘀祛、新血生;配合茯苓、泽泻、大黄、红花、桃仁、黄柏、黄连等从多方面祛邪解毒排浊药物,缓解肾损进程。值得注意的是,本研究缺憾在于样本量过少,因此统计结果须结合临床经验仔细分析,确保实际参考价值。

参考文献:

[1]陈锐文.原发性干燥综合征合并肾损害中医证候及相关因素研究[D].北京:北京中医药大学,2021.
[2]龚邦东,汤建平.干燥综合征分类标准的时代演化及对临床诊断的指导价值[J].诊断学理论与实践,2018,17(3):244-248.
[3]孙卓昕,刘潇,王晓鹏,等.王新昌辨治干燥综合征合并肾小管酸中毒及骨骼损害经验介绍[J].新中医,2020,52(10):196-

198.

[4]邹林峰.干燥综合征合并膜性肾病机制初探[D].北京:北京协和医学院,2019.
[5]贾莹,陈碧玉,孙升云,等.原发性干燥综合征合并膜性肾病一例并文献复习[J].山西医药杂志,2022,51(2):205-207.
[6]高学敏.中药学[M].北京:中国中医药出版社,2007.
[7]吕学爱,胡迎春.中西医结合治疗干燥综合征肾损害的临床疗效观察[J].泰山医学院学报,2017,38(4):387-389.
[8]周明爱,周慧,庄步辉,等.养阴活血益肾方治疗干燥综合征肾损害临床观察[J].中国当代医药,2010,17(35):5-6.
[9]贾军利,王淑萍,李迎婕,等.尿毒清颗粒治疗干燥综合征肾损害的临床疗效[J].实用医学杂志,2015,31(15):2566-2567.
[10]吴国庆,宋卫国.中西医结合治疗干燥综合征肾小管损害 38 例[J].实用中西医结合临床,2004,4(4):49.
[11]杨小君.中药联合激素治疗干燥综合征继发肾损害临床研究[J].中国农村卫生,2016(22):26,28.
[12]张迪,刘英,许冰,等.以紫癜为首发的干燥综合征并发肾小管酸中毒治验一例[J].环球中医药,2019,12(1):125-126.
[13]李岩若,何泽云.干燥综合征合并肾小管酸中毒治验[J].湖南中医杂志,2012,28(3):91-92.
[14]陈杨,余晓琪,王成华,等.干燥综合征合并肾小管酸中毒及亚临床甲减 1 例报道[J].安徽医药,2012,16(6):807-808.
[15]李深,游梦祺,赵宇.干燥综合征并不典型 ANCA 相关性肾炎 1 例并文献复习 [J]. 中国中西医结合肾病杂志,2014,15(11):1007-1009.
[16]梁昌昌,刘巧巧,禹田,等.原发性干燥综合征合并过敏性紫癜性肾炎 1 例[J].中国中西医结合杂志,2015,35(12):1526-1527.
[17]吕茜倩,曾俊,刘晓东,等.中西医结合治疗干燥综合征合并慢性肾病 III 期 1 例报道[J].成都医学院学报,2020,15(4):542-544.
[18]Francois H, Mariette X. Renal involvement in primary Sjogren's syndrome[J]. Nat Rev Nephrol, 2016, 12(2): 82-93.
[19]Jasiek M, Karras A, Le Guern V, et al. A multicentre study of 95 biopsy-proven cases of renal disease in primary Sjogren's syndrome[J]. Rheumatology, 2017, 56(3): 362-370.
[20]Mavragani CP, Mechanisms S. New Strategies for Primary Sjogren's Syndrome[J]. Annu Rev Med, 2017, 68(7): 331-343.
[21]姚琼,叶太生,张莹雯,等.基于网络药理学及 Akt1/mTOR 自噬通路探讨黄芪减少糖尿病肾病蛋白尿的作用机制 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(8): 2699-2710.
[22]冯朝丽.干燥综合征肾损害临床特点与中医证型的相关性研究[D].济南:山东中医药大学,2020.
[23]宋立群,莫陶然,负捷,等.活血利水方治疗脾肾阳虚兼瘀血型 PNS 的临床疗效观察 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(8): 680-682.

收稿日期:2022-03-14;修回日期:2022-04-13

编辑/成森