

干燥综合征中西医发病机制及治疗研究进展

田莲巧¹, 王 静^{2*}

¹云南中医药大学第一临床医学院, 云南 昆明

²云南省第一人民医院风湿免疫科, 云南 昆明

收稿日期: 2024年7月27日; 录用日期: 2024年8月19日; 发布日期: 2024年8月29日

摘 要

干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS)是一种以慢性炎症性损害为特征的自身免疫性疾病, 主要影响唾液腺和泪腺功能, 在中医学中归属于“燥痹”范畴。干燥综合征确切的病因及发病机制尚不明确, 目前尚无根治方法, 主要是缓解临床症状。本文就干燥综合征的中西医发病机制及治疗的研究进展综述如下, 以期提高对疾病的认识, 延缓病情, 提高患者的生活质量。

关键词

干燥综合征, 中医, 西医, 发病机制, 治疗

Research Progress on Pathogenesis and Treatment of Sjögren's Syndrome with Traditional Chinese and Western Medicine

Lianqiao Tian¹, Jing Wang^{2*}

¹The First Clinical Medical College, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming Yunnan

²Department of Rheumatology and Immunology, The First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan

Received: Jul. 27th, 2024; accepted: Aug. 19th, 2024; published: Aug. 29th, 2024

Abstract

Sjögren's syndrome (SS) is an autoimmune disease characterized by chronic inflammatory damage, which mainly affects the function of salivary glands and lacrimal glands, and belongs to the

*通讯作者。

category of “dryness” in traditional Chinese medicine. The exact etiology and pathogenesis of Sjogren’s syndrome are not clear, and there is no radical cure at present, mainly to relieve clinical symptoms. This article reviews the research progress of the pathogenesis and treatment of Sjögren’s syndrome in traditional Chinese and Western medicine, in order to improve the understanding of the disease, delay the disease and improve the quality of life of patients.

Keywords

Sjogren’s Syndrome, Traditional Chinese Medicine, Western Medicine, Pathogenesis, Treatment

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

干燥综合征(Sjögren’s syndrome, SS)是一种以干燥、关节肌肉疼痛及乏力为特征的慢性自身免疫性疾病[1],病情严重者可累及多系统、多脏器[2],其中最常受累的系统是关节、皮肤、肺和周围神经[3],严重影响患者的健康和生活质量。研究显示[4],干燥综合征患者焦虑、抑郁、疼痛和疲劳都有所增加。干燥综合征的病因和发病机制尚未完全阐明,在治疗方面,西医学主要是局部治疗与系统治疗,系统治疗包括非甾体抗炎药、激素、免疫抑制剂、生物制剂,西医治疗很大程度改善了患者的病情,但服药周期长,不良反应多,价格昂贵[2]。近年来,随着中西医结合治疗的兴起,中西医结合治疗可以弥补西医治疗带来的不良反应,提高患者的生活质量。

2. 西医发病机制

2.1. 遗传易感性

遗传易感性在 SS 的发病机制中起重要作用。研究发现[5],转录因子 IRF5 和 STAT4 是 SS 的遗传易感基因,其中转录因子 IRF5 通过调控 Toll 样受体(TLR)和 I 型干扰素(IFN)受体来增加各种促炎因子的表达,而转录因子 STAT4 则参与 IFN 的产生,造成自身免疫异常。此外,表观遗传因素如 DNA 甲基化可能与 SS 有关,DNA 甲基化是一种导致基因阻遏的细胞过程,它会破坏基因启动子与转录因子的结合,最终导致基因沉默[6]。

2.2. 感染

病毒感染是增加 SS 风险的危险因素[7]。EB 病毒(EBV)感染被认为是 SS 发病的重要环境危险因素,它能够引起上皮损伤并刺激先天性和适应性免疫系统[8],EBV 通过分子模拟、干扰素途径、涎腺异位淋巴结构、CD8⁺ T 淋巴细胞缺乏、T 细胞共刺激基因 CD70 过度表达、病毒 IL-10 的抑制作用等多种方式参与 SS 的发病[9] [10]。人类嗜 T 淋巴细胞病毒 1 型(HTLV-1)主要感染 T 细胞、B 细胞和髓系细胞,促进细胞活化和增殖,最终导致自身免疫性疾病出现,感染者唾液腺出现淋巴细胞浸润,出现口干、眼干等类似于 SS 的临床表现[11]。

2.3. 免疫紊乱

上皮细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞及 NK 细胞的异常活化和免疫耐受异常等参与 SS 的发病[12]。

侯佳奇等[13]提出 SS 病机复杂, 在多因素影响下, 上皮细胞异常活化, 其中固有免疫细胞通过释放 I 型 IFN 和 B 淋巴细胞活化因子, 与 T 细胞中的滤泡辅助细胞(Tfh)共同促进 B 淋巴细胞活化, 形成异位生发中心样结构, 产生自身抗体; IL-12-IFN- γ 轴活化导致 Th1 和 NK 细胞活化, 最终导致靶器官受损, 而 Th17 则进一步加剧了炎症的进展; 另一方面, 免疫耐受细胞如调节性 T 细胞(Treg)等的失职, 可能导致自身免疫反应失控, 最终导致 SS 发病。

3. 中医病机

干燥综合征在中医学中无明确记载[14], 直至 1989 年路志正教授首次将干燥综合征归属中医“燥痹”范畴[15]。路老[14]认为“燥痹”病机与李杲所论“阴火”内涵相似, 病机均为脾肾不足、瘀血内停, 在发病中又有“火盛化燥伤阴蕴毒”的特点, 最终虚、燥、瘀、毒四者之间相互影响, 互为因果, 终成虚实夹杂之证。胡荫奇[16]认为本病因燥毒致病, 导致机体出现阴虚证的表现, 故燥毒为本, 阴虚为标, 病邪内阻导致经络不通贯穿疾病始终。钟琴[17]提出本病病机为阴虚标实, 阴虚即肺、脾、肝、肾之阴虚, 标实为痰、瘀。SS 的中医病因病机复杂, 目前尚不统一, 但归纳其病机, 总属本虚标实, 虚实夹杂。本为气血阴津不足, 标为燥毒瘀痰, 燥、毒、瘀、虚相互交结导致 SS 发病, 病位主要涉及到肺、脾、肝、肾等脏腑[18]。

4. 西医治疗

因干燥综合征的发病机制尚不明确, 尚无根治方法, 目前 SS 治疗方法主要为局部治疗和系统治疗。局部治疗主要缓解口干、眼干症状, 可以使用毒蕈碱激动剂、唾液替代品和人工泪液等治疗干燥症状[19]。系统治疗主要为非甾体抗炎药、糖皮质激素、免疫抑制剂及生物制剂的治疗[20]。

4.1. 非甾体抗炎药

对于出现急性肌肉骨骼疼痛的患者, 可使用非甾体抗炎药如对乙酰氨基酚来缓解症状, 若疼痛频繁发作, 可以考虑使用羟氯喹, 神经痛时可应用加巴喷丁、普瑞巴林、杜洛西丁等药物缓解[21] [22]。

4.2. 糖皮质激素

在临床实践中, 糖皮质激素治疗干燥综合征尚缺乏可靠的科学证据支持, 但若 SS 累及到腺体外系统, 如呼吸系统、神经系统、血液系统、泌尿系统等系统, 通常采用糖皮质激素治疗以控制病情, 根据欧洲抗风湿病联盟(European League Against Rheumatism, EULAR)建议, 激素应在控制活动性全身性疾病所需的最小剂量和时间长度下使用, 最终目标是在非活动性患者中尽快停用或以低剂量维持, 并辅以免疫抑制剂治疗[22] [23]。

4.3. 免疫抑制剂

目前常用的有硫酸羟氯喹、甲氨蝶呤、艾拉莫德、环磷酰胺等免疫抑制剂。羟氯喹可抑制不同细胞类型的免疫激活, 抑制细胞因子的产生并调节 T 细胞上 CD154 的表达, 在改善口腔症状、降低炎症指数和免疫球蛋白方面疗效显著[24]。艾拉莫德可与 B 淋巴细胞反应, 使免疫球蛋白及炎症细胞因子产生减少, 并且可以抑制 COX-2 酶的活性[25]。梁爽等[26]采用系统分析比较艾拉莫德与羟氯喹治疗原发性干燥综合征的有效性和安全性, 结果显示, 艾拉莫德能有效降低干燥综合征疾病活动指数(ESSDAI)和干燥综合征患者报告指数(ESSPRI)评分, 提高泪液分泌试验(Schirmer 试验)结果、唾液流率, 改善泪腺、唾液腺功能, 能够有效降低与 SS 疾病活动度有关的 IgG、ESR 和 RF 的水平。甲氨蝶呤具有抑制 T、B 淋巴细胞活性的作用, 可以减少 IgG 分泌, 抑制 NF-KB 因子的激活, 对 TH1、TH2 的比例起调节作用[27]。

环磷酸胺主要通过抑制 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{TGF-}\beta 1$ 及基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 发挥作用[28]。当发生中枢神经系统受累、严重多发性神经病、难治性肺或肾受累时, 建议使用环磷酸胺[29]。

4.4. 生物制剂

运用生物制剂治疗干燥综合征是研究热点, 主要有利妥昔单抗、依帕珠单抗、贝利尤单抗、依那西普、阿达木单抗等, 其中研究最多的是利妥昔单抗[23]。利妥昔单抗是一种抗 CD20 单克隆抗体, 可通过多种机制导致 B 细胞耗竭[30]。利妥昔单抗暂时未被批准用于治疗 SS, 但是根据 EULAR 建议, 利妥昔单抗可以考虑用于严重、难治性、全身性 SS [31], 特别是与冷球蛋白血症相关的血管炎[32]。

5. 中医治疗

因中医病因病机复杂, 目前“燥痹”的辨证分型暂无统一标准, 但可以从病机“本虚标实”出发, 从脏腑、气血、三焦、卫气营血、六经等方面进行辨证论治。

5.1. 从脏腑辨证论治

赵紫嫣[33]总结各家从肾论治 SS 的观点, 指出从肾论治 SS 应贯穿治疗的始末, 治以滋阴补肾、温补肾阳、兼顾他脏, 辅以清热解毒、活血化瘀。阎小萍[34]非常重视“辨五液, 调五脏”, 认为燥痹病机以肝肾阴虚为本, 创立了“补肾清热育阴方”滋养肝肾以治疗 SS。

5.2. 从气血辨证论治

高社光[35]认为燥痹以气虚阴亏为本, 燥瘀毒为标, 其中瘀血是导致燥痹发展和缠绵不愈的重要原因, 运用“益气养阴、化瘀祛风”四法治疗 SS 效果显著。高雪娇[36]认为“气虚”贯穿本病的始末, 出现脾气、肺气、肝气及肾气虚, 治疗应从“气虚”出发辨证施治, 治疗效果显著。

5.3. 从三焦辨证论治

清代医家吴鞠通创立三焦理论, 提出“治上焦如羽, 治中焦如衡, 治下焦如权”的治疗原则。郑新璐等[37]结合三焦的特点和干燥综合征的演变规律, 将 SS 分为失津期、干燥期、耗伤期、瘀毒期, 通过三焦辨证与分期论治相结合治疗本病。赵永璐等[38]认为干燥综合征的发展规律符合三焦理论, 从上焦“顺传”中焦再至下焦, 治疗上应从三焦辨证出发, 病在上焦, 用药宜轻扬, 宣肺生津; 病至中焦, 用药注重平和, 益胃生津; 病至下焦, 用药平抑重镇, 滋补肝肾。

5.4. 从卫气营血辨证论治

SS 属中医“燥痹”范畴, 吴天勇等[39]认为燥痹是燥邪损伤气血津液而致阴津损耗, 导致周身失于濡养引起, 治疗上可从卫气营血辨证论治。病在卫分, 治当解表清热, 可用金银花、连翘、菊花等轻清之品; 病在气分, 治宜清泄血热, 可用赤芍、丹皮、知母、石膏等清热补阴之品; 病入营分, 治当清营热滋肾阴, 可用知柏地黄丸等; 病入营血、邪陷心包, 治以犀角地黄汤清营凉血, 安宫牛黄丸、苏合香丸等芳香开窍。何兆春等[40]认为燥痹的起病、发展与温病相似, 可根据卫气营血理论进行分期论治, 早期治以辛凉润燥, 进展期治以清泄阳明, 慢性期治以益气养阴祛瘀。

5.5. 从六经辨证论治

邹蔚萌等[41]认为“燥痹”六经均可累及, 从六经辨证治疗可以更好地把握病势顺逆, 提高临床疗效, 治则以燥毒外透为顺, 内陷为逆。王鹏飞等[42]认为 SS 发病的主要病机是脏腑气化不利, 以致水津失布,

提出太阳膀胱腑气化不利, 方用五苓散促膀胱气化以利水; 少阳气化不利, 当用小柴胡汤宣畅枢机、疏通水道; 少阴肾气化不利, 当以真武汤温阳化气利水。

6. 结语

干燥综合征的中西医发病机制尚不明确, 在治疗方面也尚无统一标准。西医治疗 SS, 其临床疗效比较显著, 但治疗方法较为局限, 且副作用较大; 中医治疗干燥综合征虽然有明显效果, 但循证研究不足, 临床实验不够充分。如今中西医结合治疗是研究的热点, 中医与西医相结合治疗 SS 可能比单独使用西药或中药治疗有独特的优势与效果。

参考文献

- [1] André, F. and Böckle, B.C. (2022) Sjögren's Syndrome. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, **20**, 980-1002. <https://doi.org/10.1111/ddg.14823>
- [2] 王钢, 漆文霞, 闫彦峰, 等. 中医药治疗干燥综合征的作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(20): 227-235.
- [3] Ramos-Casals, M., Brito-Zeron, P., Solans, R., Camps, M., Casanovas, A., Sopena, B., et al. (2013) Systemic Involvement in Primary Sjogren's Syndrome Evaluated by the EULAR-SS Disease Activity Index: Analysis of 921 Spanish Patients (GEAS-SS Registry). *Rheumatology*, **53**, 321-331. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket349>
- [4] 汤建平, 龚邦东. 干燥综合征的诊治现状、挑战和思考[J]. 诊断学理论与实践, 2022, 21(3): 291-298.
- [5] Tian, Y., Yang, H., Liu, N., Li, Y. and Chen, J. (2021) Advances in Pathogenesis of Sjögren's Syndrome. *Journal of Immunology Research*, **2021**, Article ID: 5928232. <https://doi.org/10.1155/2021/5928232>
- [6] Cafaro, G., Bursi, R., Chatzis, L.G., Fulvio, G., Ferro, F., Bartoloni, E., et al. (2021) One Year in Review 2021: Sjögren's Syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **39**, 3-13. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/eojao1>
- [7] Kelly, A.L., Nelson, R.J., Sara, R. and Alberto, S. (2022) Sjögren Syndrome: New Insights in the Pathogenesis and Role of Nuclear Medicine. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article No. 5227. <https://doi.org/10.3390/jcm11175227>
- [8] Yang, L., Pu, J., Cai, F., Zhang, Y., Gao, R., Zhuang, S., et al. (2023) Chronic Epstein-Barr Virus Infection: A Potential Junction between Primary Sjögren's Syndrome and Lymphoma. *Cytokine*, **168**, Article ID: 156227. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2023.156227>
- [9] Maślińska, M. (2019) The Role of Epstein-Barr Virus Infection in Primary Sjögren's Syndrome. *Current Opinion in Rheumatology*, **31**, 475-483. <https://doi.org/10.1097/bor.0000000000000622>
- [10] 王晶, 李成荫, 王莎莎, 等. EB 病毒与干燥综合征发病机制的关系研究进展[J]. 重庆医学, 2021, 50(16): 2835-2838.
- [11] Lima, C.M., Santos, S., Dourado, A., Carvalho, N.B., Bittencourt, V., Lessa, M.M., et al. (2016) Association of Sicca Syndrome with Proviral Load and Proinflammatory Cytokines in HTLV-1 Infection. *Journal of Immunology Research*, **2016**, Article ID: 8402059. <https://doi.org/10.1155/2016/8402059>
- [12] 周腾. 滋阴润燥方治疗高海拔地区肝肾阴虚型干燥综合征的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 西宁: 青海大学, 2022.
- [13] 侯佳奇, 薛鸾. 原发性干燥综合征发病机制概述[J]. 现代免疫学, 2019, 39(1): 58-63.
- [14] 程增玉, 徐浩东, 庞枫韬, 等. 路志正从阴火论治干燥综合征经验[J]. 中医杂志, 2022, 63(6): 516-520.
- [15] 张赛, 张勉之, 侯秀娟, 等. 基于《黄帝内经》“浊阴”理论探讨干燥综合征肾损害的病机与证治[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(6): 2805-2808.
- [16] 王宏莉, 赵敏, 胡悦. 胡荫奇论治干燥综合征经验[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(11): 2760-2761.
- [17] 张潇东, 钟琴, 马武开, 等. 钟琴教授治疗原发性干燥综合征经验拾萃[J]. 中医临床研究, 2024, 16(9): 125-128.
- [18] 李娜芬, 陈学勤. 中医治疗干燥综合征的研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2022, 31(3): 51-55.
- [19] Maleki-Fischbach, M., Kastsianok, L., Koslow, M. and Chan, E.D. (2024) Manifestations and Management of Sjögren's Disease. *Arthritis Research & Therapy*, **26**, Article No. 43. <https://doi.org/10.1186/s13075-024-03262-4>
- [20] Yura, Y. and Hamada, M. (2023) Outline of Salivary Gland Pathogenesis of Sjögren's Syndrome and Current Therapeutic Approaches. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 11179.

<https://doi.org/10.3390/ijms241311179>

- [21] Zhang, W., Li, X.M., Xu, D., *et al.* (2020) Recommendations of Diagnosis and Treatment of Primary Sjögren's Syndrome in China. *Chinese Journal of Internal Medicine*, **59**, 269-276.
- [22] Ramos-Casals, M., Brito-Zerón, P., Bombardieri, S., Bootsma, H., De Vita, S., Dörner, T., *et al.* (2019) EULAR Recommendations for the Management of Sjögren's Syndrome with Topical and Systemic Therapies. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **79**, 3-18. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216114>
- [23] 王梦洁, 徐子琦, 刘英. 原发性干燥综合征的中西医治疗新进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(4): 443-448.
- [24] Wang, X., Zhang, T., Guo, Z., Pu, J., Riaz, F., Feng, R., *et al.* (2021) The Efficiency of Hydroxychloroquine for the Treatment of Primary Sjögren's Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 693796. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.693796>
- [25] 凌琰嘉, 苏晓, 陈薇薇, 等. 原发性干燥综合征的发病机制及治疗进展[J]. 医学研究杂志, 2023, 52(7): 7-10.
- [26] 梁爽, 姚胜, 高紫欣, 等. 艾拉莫德与羟氯喹治疗原发性干燥综合征有效性和安全性比较的系统分析[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(5): 591-598.
- [27] 周腾, 李琴. 干燥综合征的中西医治疗研究新进展[J]. 中国高原医学与生物学杂志, 2022, 43(2): 142-144.
- [28] 杨静, 邓代华. 基础羟氯喹及糖皮质激素联合环磷酰胺冲击治疗原发干燥综合征肺间质病变的疗效与安全性分析[J]. 实用医院临床杂志, 2013, 10(6): 121-123.
- [29] Zehrfeld, N., Witte, T. and Ernst, D. (2024) Update Sjögren-Syndrome: Diagnostics, Treatment, and Challenges. *Zeitschrift für Rheumatologie*, **83**, 217-228. <https://doi.org/10.1007/s00393-024-01493-z>
- [30] Souza, F.B.d.V., Porfírio, G.J.M., Andriolo, B.N.G., Albuquerque, J.V.d. and Trevisani, V.F.M. (2016) Rituximab Effectiveness and Safety for Treating Primary Sjögren's Syndrome (pSS): Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **11**, e0150749. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150749>
- [31] Mariette, X., Barone, F., Baldini, C., Bootsma, H., Clark, K.L., De Vita, S., *et al.* (2022) A Randomized, Phase II Study of Sequential Belimumab and Rituximab in Primary Sjögren's Syndrome. *JCI Insight*, **7**, e163030. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.163030>
- [32] Roccatello, D., Saadoun, D., Ramos-Casals, M., Tzioufas, A.G., Fervenza, F.C., Cacoub, P., *et al.* (2018) Cryoglobulinaemia. *Nature Reviews Disease Primers*, **4**, Article No. 11. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0009-4>
- [33] 赵紫嫣, 姜兆荣, 莫成荣. 干燥综合征从肾论治研究进展[J]. 中医临床研究, 2023, 15(15): 27-31.
- [34] 朱峰, 孔维萍, 朱笑夏, 等. 阎小萍“辨五液, 调五脏”论治干燥综合征经验[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(10): 4490-4493.
- [35] 李雪梅, 贾军峰, 刘璐, 等. 高社光名中医运用“益气养阴、化痰祛风”治疗原发性干燥综合征经验[J]. 陕西中医, 2021, 42(5): 642-645.
- [36] 高雪娇, 汪悦. 干燥综合征从气虚论治[J]. 江苏中医药, 2017, 49(9): 42-44.
- [37] 郑新璐, 陈霞, 韦尼. 三焦辨证与分期论治相结合辨治原发性干燥综合征经验[J]. 环球中医药, 2024, 17(5): 891-894.
- [38] 赵永璐, 奚然然, 胡袁悦, 等. 干燥综合征从三焦论治的研究进展[J]. 风湿病与关节炎, 2021, 10(10): 70-73.
- [39] 吴天勇, 梁昀, 魏璐, 等. 卫气营血辨证治疗燥痹探讨[J]. 山西中医, 2016, 32(7): 1-3.
- [40] 何兆春, 李霄鹏, 陈凯, 等. 从卫气营血理论探析燥痹的病机及治疗[J]. 浙江中医药大学学报, 2020, 44(5): 415-418.
- [41] 邹蔚萌, 李斌. 六经辨证治疗干燥综合征初探[J]. 环球中医药, 2022, 15(4): 663-666.
- [42] 王鹏飞, 姜萍, 刘英. 从气化角度探讨干燥综合征的辨治[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(6): 2532-2534.