清热养阴活血方与羟氯喹联合治疗阴虚燥热血瘀型原发性干燥综合征的临床研究

秦玉雪[1],郭美珠[1*],庞亚飞[1],欧永胜[1],曾洁[1],戎芬[2],陈娟[1],苟小军[1*]
(1. 上海中医药大学附属宝山医院,上海 201999;2. 上海中医药大学公共健康学院,上海 201203)

摘要 目的:评估中西医协同疗法对阴虚燥热血瘀型原发性干燥综合征(PSS)的多维干预效应及免疫调控机制。方法:纳入 2020 年 10 月—2023 年 6 月于上海中医药大学附属宝山医院就诊的阴虚燥热血瘀型 PSS 患者 67 例,基于 SPSS 生成随机序列,受试者随机分为对照组 33 例和观察组 34 例,研究中有 3 例患者脱落(观察组 2 例,对照组 1 例),最终每组 32 例女性患者。对照组给予硫酸羟氯喹片(HCQ)治疗,观察组给予硫酸羟氯喹片(HCQ)联合清热养阴活血方(QYHXF)治疗。评价并比较两组患者主要疗效终点(有效率、中医证候积分)、疾病活动度评分(ESSPRI、ESSDAI)、腺体外分泌功能(Schirmer 试验值、非刺激性全唾液流率)、血清免疫炎症谱(ESR、CRP、IgG、TNF-α、IL-6)的差异。结果:观察组临床疗效、疾病活动度评分(ESSPRI、ESSDAI)、外分泌功能(Schirmer 试验值、非刺激性全唾液流率)、血清免疫炎症谱(ESR、CRP、IgG、TNF-α 及 IL-6)均优于对照组($P<0.05$,$P<0.01$)。结论:清热养阴活血方与羟氯喹联用通过多靶点调控机制提高阴虚燥热血瘀型原发性干燥综合征患者的症状缓解率,增强其外分泌功能,同时降低促炎因子,实现协同增效作用。

关键词 原发性干燥综合征;清热养阴活血方;阴虚燥热血瘀型;硫酸羟氯喹
中图分类号:R254.4 **文献标识码**:A **文章编号**:1002-2392(2025)07-0064-05
DOI:10.19664/j.cnki.1002-2392.250144

原发性干燥综合征(Primary sjögren's syndrome, PSS)是一种特征性病理改变为唾液腺、泪腺导管上皮细胞在 $CD4^+$ T 淋巴细胞介导下进行性破坏的全身性自身免疫病[1],此外,还可出现龋齿、肾小管性酸中毒、肺炎等腺外特征[2]。目前仍未有针对性治疗,有全身并发症者需用免疫抑制剂或类固醇缓解症状[3]。然而,这些药物尚未证明在治疗 PSS 方面非常有效,且副作用较大[4]。中医将 PSS 归为"燥痹"范畴,其病机存在多元化阐释,但普遍认为病机基础在于"阴虚为本,燥热为标",并常伴血证(血瘀或血虚)。因此现代医家多采用清热、养阴、活血润燥的治疗原则,并在一些临床研究中改善了患者的主观症状[5-6]。探寻包括中医药措施在内的治疗 PSS 的方法及作用机制已经成为该领域研究的热点问题。本研究基于长期临床病例管理,以六味地黄汤为核心组方,优化创新配伍为清热养阴活血方,前瞻性地联合羟氯喹对 PSS 阴虚燥热血瘀型患者进行协同治疗,具体疗效及安全性分析如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2020 年 10 月—2023 年 6 月于上海中医药大学附属宝山医院就诊的阴虚燥热血瘀型 PSS 患者 67 例,基于 SPSS 生成随机序列,受试者随机分为对照组和观察组,对照组 33 例,观察组 34 例。研究中有 3 例患者脱落(观察组 2 例因社会人口学因素导致;对照组 1 例因未按规定用药),最终每组 32 例女性患者,年龄 30~75 岁,病程为 2~10 年。两组患者年龄、病程差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究方案获得上海中医药大学附属宝山医院伦理委员会批准(202102)。

表 1 两组阴虚燥热血瘀型 PSS 患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄/岁	病程/年
对照组	33	60.18±8.83	5.21±0.89
观察组	34	60.24±7.51	5.18±1.17

收稿日期:2024-12-17 **修回日期**:2025-06-15
基金项目:上海市宝山区科学技术委员会科技创新专项资金项目(20-E-15,24-E-19);上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划中医优势病种培育建设项目[ZY(2018—2020)-ZYBZ-35]
作者简介:秦玉雪(1989-),女,硕士,主治医师,从事中医内科相关研究。
*通信作者:郭美珠(1970-),女,博士,主任医师,从事中医内科相关研究。
苟小军(1975-),男,博士,主任药师,从事临床药学相关研究。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准

依据 2016 年 ACR/EULAR 共同制定的 PSS 分类标准[7],通过多维度评估确诊条件进行病例筛选和诊断。

1.2.2 中医辨证分型标准

参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》[8],制定阴虚燥热血瘀证标准。主症(需满足 2 项):持续性口干(需频繁饮水)、目涩无泪(Schirmer 试验值≤5 mm/5 min)、腰膝酸软(劳累后加剧)、胁肋刺痛(痛处不移)、肢体麻木(夜间显著加重);次症(至少 3 项):眩晕耳鸣、肤燥脱屑、便秘(≥3 d 未行)、五心烦热(体温正常)、关节肌肉僵痛(晨起明显);舌象特征:舌红少苔(阴虚火旺之表征)或裂纹舌(阴津耗伤型舌之象);脉象特征:脉细数(阴虚内热,营阴不充)或脉沉涩(气滞血瘀,脉道失畅)。

1.3 纳入标准

①符合以上中西医诊断标准;②年龄 30 ~ 75 岁;③自愿签署知情同意书,承诺参与 3 次(治疗前、4 周、8 周)随访评估。

1.4 排除标准

①患有严重的脏器原发性疾病者;②患有严重的血液系统损害者;③妊娠或哺乳期女性;④存在认知障碍或生活不能自理者;⑤精神病患者;⑥其他可能显著增加患者风险或对研究结果造成混淆的情况或疾病。

1.5 剔除标准

①入组后数据缺失者;②入组后未接受任何治疗者;③无法配合用药者。

1.6 治疗方法

1.6.1 对照组

给予硫酸羟氯喹片(C0112021035,厂家:上海中西制药有限公司),规格:200 mg,用量 <6.5 mg·kg^{-1}·d^{-1}。

1.6.2 观察组

在对照组治疗基础上,联合清热养阴活血方颗粒剂(2104309,配制单位:江阴天江药业有限公司),药物组成:熟地黄 15 g(酒蒸),山药 15 g,白术 15 g,山茱萸15 g,女贞子 10 g,黄芩 15 g,丹参 15 g,桑叶 10 g,玉竹 15 g,炙甘草 5 g。每日 1 剂,分早晚两次冲服。两组均持续治疗 8 周。

1.7 观察指标及疗效判定标准

1.7.1 中医证候积分

依据《中药新药临床研究指导原则(试行)》[8]及《中医诊断学》[9]采用双盲设计,确保受试者与疗效评估者均不知晓分组信息,两位中医主任医师独立进行了症状量化,并在预设时点进行评估:治疗前、治疗后、随访期,采用电子 CRF 系统实时记录,中医证候量化评估采用主次症加权积分体系,具体计算公式:总积分 = Σ(主症分级 ×1.5 + 次症分级 ×0.8)。其中主症权重系数参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》赋分标准设定。

1.7.2 ESSPRI 和 ESSDAI 评分

干预 8 周(±3 d)后,主观症状评估参照欧洲抗风湿病联盟制定干燥综合征疾病活动指数[10],PSS 患者主观症状评估应用报告结局指数(ESSPRI),客观临床体征评估依据 PSS 疾病活动指数(ESSDAI),进行多维量化分析,评分换算为 0 ~ 10 分,评分与疾病严重程度呈正相关,治疗前及治疗后次日清晨对患者进行 ESSPRI和 ESSDAI 的评估[11-12]。

1.7.3 腺体功能客观评估

于治疗前后在自然情况下将滤纸条一侧插入患者下眼睑外侧 1/3 处,嘱患者自然闭眼 5 min,分别读取双眼滤纸浸湿长度,取双眼均值得到 Schirmer 试验值来评估眼干的情况;在未刺激状态下 10 min 唾液的分泌量以确定非刺激性全唾液流率来评估患者口干的情况,具体测定方法参照《原发性干燥综合征诊疗规范》[13]。

1.7.4 实验室指标

于治疗前后检测以下实验室指标,①免疫球蛋白 IgG(免疫散射比浊法,仪器:全自动蛋白分析仪);②肿瘤坏死因子 -α(TNF -α)(化学发光法,仪器:康润 kaeser6600);③白细胞介素 -6(IL -6)(化学发光法,仪器:自动化操作电化学发光免疫分析仪);④血沉(ESR)(光照法,仪器:全自动血沉仪);⑤C 反应蛋白(CRP)(散射比浊法,仪器:全自动特定蛋白分析仪)。

1.7.5 疗效判定标准

参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》[8]证候评价体系构建规范,建立中医证候疗效判定标准,①显效:证候积分降幅≥70% 且主症消失;②有效:30% ≤证候积分降幅 <70%;③无效:证候积分降幅 <30%。证候积分降幅 =(治疗前积分 - 治疗后积分)/治疗前积分 ×100%。总有效率 =(显效例数 + 有效例数)/总例数 ×100%。

1.8 统计分析

本研究基于 SPSS 20.0(IBM Corp)统计分析平台,严格遵循 CONSORT 声明规范实施数据处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验比较两样本均数,自身前后比较采用配对 t 检验。计数资料用百分比率表示,并采用卡方检验,$P < 0.05$ 表示差异具有

统计学意义。

2　结果

2.1　两组临床疗效比较

观察组总有效率达93.75%(30/32),显著高于单用羟氯喹的对照组(71.88%,23/32),两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2　两组阴虚燥热血瘀型PSS患者疗效比较(例)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率/%
对照组	32	5	18	9	71.88
观察组	32	11	19	2	93.75*

注:与对照组比较,*$P<0.05$。

2.2　两组中医证候积分比较

两组受试者的中医证候积分基线均衡,差异无统计学差异($P>0.05$);与治疗前比较,两组中医证候积分均显著下降($P<0.01$);且观察组中医证候积分明显低于对照组($P<0.01$),见表3。

表3　两组阴虚燥热血瘀型PSS患者治疗前后中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	32	13.09±2.08	8.75±1.41##
观察组	32	13.69±1.84	5.58±1.21##**

注:与本组治疗前比较,##$P<0.01$;与对照组治疗后比较,**$P<0.01$。

2.3　两组ESSPRI、ESSDAI评分比较

治疗前,两组ESSPRI和ESSDAI评分差异无统计学意义($P>0.05$)。经过干预后,两组的ESSPRI和ESSDAI评分均显著降低($P<0.01$),且观察组显著低于对照组($P<0.01$),见表4。

2.4　两组Schirmer试验值、非刺激性全唾液流率比较

治疗前,两组非刺激性全唾液流率(UWSF)及Schirmer试验值差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组非刺激性全唾液流率和Schirmer试验值均增加($P<0.01$),且观察组显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表5。

表4　两组阴虚燥热血瘀型PSS患者治疗前后ESSPRI和ESSDAI评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	时间	ESSPRI	ESSDAI
对照组	32	治疗前	4.70±1.20	3.39±0.49
		治疗后	3.50±1.10##	2.42±0.42##
观察组	32	治疗前	4.50±1.21	3.97±0.46
		治疗后	2.67±1.01##**	1.28±0.32##**

注:与本组治疗前比较,##$P<0.01$;与对照组治疗后比较,**$P<0.01$。

表5　两组阴虚燥热血瘀型PSS患者治疗前后UWSF、Schirmer试验值比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	UWSF(mL/min)	Schirmer试验值/mm
对照组	32	治疗前	0.63±0.32	1.69±1.06
		治疗后	0.74±0.32##	1.75±0.80
观察组	32	治疗前	0.74±0.30	1.50±1.11
		治疗后	1.03±0.39##**	2.61±1.07##**

注:与本组治疗前比较,##$P<0.01$;与对照组治疗后比较,**$P<0.01$。

2.5　两组ESR、CRP、IgG、TNF-α、IL-6指标比较

治疗前,两组ESR、CRP、IgG、TNF-α、IL-6指标差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组患者以上指标均明显降低($P<0.05$,$P<0.01$),且观察组显著低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$,$P<0.01$),见表6。

表6　两组阴虚燥热血瘀型PSS患者治疗前后ESR、CRP、IgG、TNF-α、IL-6比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	ESR/(mm/h)	CRP/(mg/L)	IgG/(g/L)	TNF-α/(pg/dL)	IL-6/(pg/dL)
对照组	32	治疗前	24.88±3.31	14.88±2.95	16.02±4.11	2.77±0.60	5.42±1.28
		治疗后	19.91±1.96##	8.01±1.18##	10.86±1.04##	2.06±0.42##	3.01±0.40#
观察组	32	治疗前	19.91±2.11	12.30±1.72	15.92±3.64	2.36±0.15	5.37±1.01
		治疗后	14.66±1.25##*	5.02±0.70##*	8.50±0.37##*	1.20±0.09##*	1.87±0.21##**

注:与本组治疗前比较,#$P<0.05$,##$P<0.01$;与对照组治疗后比较,*$P<0.05$,**$P<0.01$。

3　讨论

PSS全球患病率为0.03%~1.5%,发病高峰多在40~50岁中老年女性。男女患病比为1∶9[14-15]。PSS的发病机制尚未完全阐明,学术界普遍认为与遗传易感性(如HLA-DR3/DR4等位基因)、环境(EB病毒/丙型肝炎病毒感染)、性激素失衡(雌激素信号通路激活)等理论有关。羟氯喹作为基础免疫调节剂,短期可改善眼干、关节疼痛等症状,但在多系统受累的患者中,其长期效果受到限制且副作用较大。原发性干燥综合征(PSS)在中医辨证体系中隶属“燥痹”范畴,其病理机制以本为阴虚(禀赋不足、津液失布),标为燥热血瘀(相火妄动,灼津成燥,久燥入络,血滞成瘀),历代经典医籍中有详细阐述,据《黄帝内经·素问》“燥胜则干”之论,阐释其津液输布失司、濡养失职的核心病机;清代《医宗金鉴》依“久燥入络,瘀血内生”阐释肾阴亏虚,虚火灼络,津亏血瘀,最终出现燥瘀互结的病理变化。近代医家在总结前人经验的基础上,

有些医家认为干燥综合征病因病机以燥毒为害为主，而创清热解毒治燥[16]；有些医家认为以阴虚津亏为主而治以滋阴润燥[17-18]；有些医家认为以水津失布为主而治以通阳化气[19]；有些医家认为以瘀血致燥为主而拟活血化瘀法[20]，有些医家诸法合用[21]。因此，基于虚、燥、瘀、毒交互作用，最终累及脏腑，导致证候发生变化，是本病病理关键。肾虚燥热贯穿全程。基于“燥者润之”经典原则，结合现代循证医学证据，现代临床实践形成以清热养阴、润燥活血为核心的治疗体系[22]。因此，滋补肝肾、润燥解毒活血法治疗 PSS 具有一定的理论基础及临床疗效。

本研究遵循随机对照试验（RCT）方案设计，系统评估清热养阴活血方干预方案对原发性干燥综合征（PSS）患者中医证候积分及 UWSF 等客观指标的改善作用，综合评价其临床疗效及安全性。统计学分析证实，清热养阴活血方联合羟氯喹（400 mg/d）治疗方案在中医证候积分方面呈现显著优势。研究中选用 ESSPRI 和 ESSDAI 评分系统进行评估，结果显示观察组评分显著降低。在改善患者口、眼干燥症状的指标方面，研究结果表明，观察组患者治疗后 UWSF 和 Schirmer 试验值均增加。炎症指标分析显示，观察组 ESR、CRP、IgG、TNF－α 和 IL－6 水平显著下调。综上所述，清热养阴活血方具有滋补肾阴、益气养阴、润燥活血等多重作用，能够显著缓解 PSS 患者的临床症状和血清学参数，具有较好的多组学证据支持与临床获益。

清热养阴活血方通过多味中药的配伍，达到清热益气养阴、润燥活血的综合功效。方中君药酒蒸熟地黄，其性味甘温质润，具滋肾益精、填补真阴之效；山药性味甘平，遵循三焦气化理论归脾－肺－肾经；白术性味苦温，基于“脾为后天之本”归脾－胃经；山茱萸性味酸涩微温，按肝肾同源理论归肝－肾经；女贞子性味甘苦凉，依精血互生原则归肝－肾经，以上臣药组合，具有脾肾同调－精血互化作用，达到益气健脾、滋阴养血之功；黄芩、丹参、桑叶、玉竹佐药生津润燥，活血解毒，炙甘草为使药协调诸药效势。现代药理学研究[23]发现，六味地黄丸能通过调节免疫功能治疗干燥综合征相关的干眼症，从而改善眼部症状及客观指标。杨伟涛[24]临床研究采用六味地黄丸干预 PSS 患者，显著提升 Schirmer 试验值、非刺激性全唾液流率及血清 IgG 水平等。沙明慧[25]证实麦冬多糖可显著降低 SS（Sjögren's syndrome）小鼠血清和颌下腺中的 IL－6、TNF－α 含量（$P<0.01$）。研究[26]显示，玉竹特征性植物甾醇 β－sitosterol 和 stigmasterol 通过调控 JAK－STAT 信号通路选择性抑制 $CD4^+$ T 淋巴细胞活化。定量分析表明，上述活性成分可显著抑制 Th2 型免疫应答，表现为 IL－4、IL－10 等 Th2 相关炎症介质的表达下调（$P<0.01$）。这表明玉竹的活性成分对 SS 患者免疫失衡的调控具有潜在的治疗意义。ZHANG 等[27]发现，麦冬地芍汤通过调节 T/B 细胞的相互作用，增加 AQP5 和血管活性肠肽（VIP）表达促进唾液分泌。WANG 等[28]研究发现，芍药甘草汤各剂量组 SS 小鼠病情得到改善。MAO 等[29]研究发现，染料木素作为熟地黄的活性成分，与雌激素受体 α（ERα）结合亲和力最强。在 NOD/LtJ 小鼠模型中，染料木素增强 ERα 信号通路，激活唾液腺中 XIST 基因，同时降低 Acsl4 和铁过载水平。IFNγ 刺激导致 SGECs 发生炎症和铁蛋白积累，而染料木素素则通过 ERα 增强 XIST 和 AQP5 的表达，同时抑制 Acsl4 及 SS－B 的表达，从而逆转铁异常沉积，减轻 SGECs 炎症和铁过载。研究[30]表明，山茱萸中的活性成分没食子酸对唾液腺自身免疫及炎症性疾病具有保护作用。此外，槲皮素作为一种广泛存在于丹参和太子参中黄酮类化合物，对干燥综合征（SS）相关的唾液腺炎症显示出保护作用。芹菜素作为清热养阴活血方中熟地黄的重要成分之一，LIU 等[31]研究显示，芹菜素显著促进了颌下腺唾液的分泌及 AQP5 的表达，并抑制了铁死亡及免疫细胞的浸润。此外，芹菜素还成功逆转了 SS 小鼠中 ATF3 表达上升及 GPX4 表达下降的趋势。LI 等[32]研究指出，清热养阴活血方中的白芍总苷对 SS 小鼠模型具有显著的治疗效果。在连续 16 周给予芍药总苷后，小鼠颌下腺病理损害得到明显改善，包括唾液分泌量增加和多种炎症标志物水平降低，如器官指数、血清 IL－6 和 IFN－γ 水平的下降。

本研究表明，清热养阴活血方联合硫酸羟氯喹片在阴虚燥热血瘀型 PSS 治疗中呈现多方面临床获益，临床有效率显著提升，ESSPRI 评分、ESSDAI 评分均得到改善，Schirmer 试验值和非刺激性全唾液流率显著提升，同时，ESR、CRP、IgG、TNF－α、IL－6 等指标明显改善。因此，清热养阴活血方联合羟氯喹片治疗 PSS 具有多靶点协同效应，且具有较高安全性高，值得进一步研究和临床应用。

参考文献：

[1] ROSZKOWSKA A M, OLIVERIO G W, ARAGONA E, et al. Ophthalmologic manifestations of primary sjögren's syndrome[J]. Genes (Basel), 2021, 12(3): 365.
[2] CARETTI R, WOJTAS C, BANIASADI M, et al. A case report of sjögren's syndrome presenting with autoimmune hepatitis[J]. Cureus, 2022, 14(3): e23464.
[3] CHEN Q, CHEN X R, ZHU Y Q, et al. A relatively rare traditional Chinese medicine pattern of primary Sjögren syndrome: a case report[J]. Medicine (Baltimore), 2024, 103(15): e37744.
[4] SEROR R, NOCTURNE G, MARIETTE X. Current and future therapies for primary Sjögren syndrome[J]. Nat Rev Rheumatol, 2021, 17(8): 475－486.
[5] LIU H, WANG X X, LIU W R, et al. Effectiveness and safety of traditional Chinese medicine in treatment of primary sjögren's syndrome patients: a meta－analysis[J]. Comb Chem High Throughput Screen, 2023, 26(14): 2554－2571.

[6] WANG W J, WANG X C, FAN Y S. Complementary therapy with traditional Chinese medicine for a patient with sjögren's syndrome: a case report[J]. Explore (NY), 2021, 17(3): 223 - 226.
[7] SHIBOSKI C H, SHIBOSKI S C, SEROR R, 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]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(1): 9 - 16.
[8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 388 - 390.
[9] 李灿东. 中医诊断学[M]. 4 版. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 159 - 160, 168.
[10] 赖展鸿, 金月波, 栗占国. 干燥综合征治疗应答评估工具的研究与初步验证结果发表[J]. 中华风湿病学杂志, 2022, 26(11): 789 - 790.
[11] SEROR R, RAVAUD P, BOWMAN S J, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(6): 1103 - 1109.
[12] SEROR R, THEANDER E, BRUN J G, et al. Validation of EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI)[J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(5): 859 - 866.
[13] 张文, 厉小梅, 徐东, 等. 原发性干燥综合征诊疗规范[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(4): 269 - 276.
[14] JIN L, DAI M, LI C Y, et al. Risk factors for primary sjögren's syndrome: a systematic review and meta - analysis[J]. Clin Rheumatol, 2023, 42(2): 327 - 338.
[15] TARN J, LENDREM D, BARNES M, et al. Comorbidities in the UK primary sjögren's syndrome registry[J]. Front Immunol, 2022, 13: 864448.
[16] 葛瑞彩. 养阴清肺汤治疗阴虚热毒型原发性干燥综合征的临床观察[J]. 中国医药科学, 2023, 13(3): 107 - 110.
[17] 郭伟民, 项德坤, 贾军峰, 等. 滋阴润燥生津汤治疗干燥综合征临床疗效及对患者证候积分及免疫功能的影响[J]. 四川中医, 2022, 40(4): 147 - 150.
[18] 韩婷婷, 董卫, 薛军丽, 等. 生脉饮联合羟氯喹治疗干燥综合征临床观察[J]. 光明中医, 2023, 38(4): 682 - 684.
[19] 何迅, 陶巧林. 干燥综合征的中医诊治近况[J]. 四川中医, 2001, 19(7): 14 - 16.
[20] 路秀云, 于慧敏, 尹凤祥, 等. 补阳还五汤加减治疗干燥综合征的临床观察[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2020, 54(2): 148 - 151.
[21] 刘丽敏, 秦理, 邵丰, 等. 解毒化瘀润燥汤联合羟氯喹片治疗干燥综合征临床研究[J]. 新中医, 2023, 55(9): 152 - 155.
[22] 周新尧, 姜泉, 唐晓颇, 等. 干燥综合征中医证候专家共识[J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(3): 310 - 314.
[23] 刘春姿, 韩红波. 六味地黄丸内服联合熏蒸治疗原发性干燥综合征干眼的临床研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2021, 45(6): 618 - 624.
[24] 杨伟涛. 六味地黄丸加减辅治干燥综合征疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2021, 37(12): 2042 - 2043.
[25] 沙明慧. 麦冬多糖基于 TLR4/MyD88/NF - κB 信号通路调控干燥综合征颌下腺炎性微环境的机制[D]. 南京: 南京中医药大学, 2019: 6.
[26] YU J K, WANG S Y, YANG J, et al. Exploring the mechanisms of action of Zengye decoction (ZYD) against Sjogren's syndrome (SS) using network pharmacology and animal experiment[J]. Pharm Biol, 2023, 61(1): 1286 - 1297.
[27] ZHANG Y, WU Y X, GUAN Y, et al. Maidong Dishao Decoction mitigates submandibular gland injury in NOD mice through modulation of gut microbiota and restoration of Th17/Treg immune balance[J]. Heliyon, 2024, 10(21): e38421.
[28] WANG D, ZHAO H, LI B, et al. Mechanism of cAMP - PKA signaling pathway mediated by shaoyaoGancao decoction on regulation of aquaporin 5 and muscarinic receptor 3 levels in sjögren's syndrome[J]. Chin J Integr Med, 2020, 26(7): 502 - 509.
[29] MAO T J, WEI W, CHEN B, et al. Salivary gland protective and anti-inflammatory effects of genistein in Sjögren's syndrome by inhibiting Xist/ACSL4 - mediated ferroptosis following binding to estrogen receptor - alpha[J]. Cell Mol Biol Lett, 2024, 29(1): 147.
[30] CHANG L H, KONG A B, GUO Y, et al. Quercetin ameliorates salivary gland apoptosis and inflammation in primary Sjögren's syndrome through regulation of the leptin/OB - R signaling[J]. Drug Dev Res, 2022, 83(6): 1351 - 1361.
[31] LIU Q W, MAO T J, LIU F Q, et al. Apigenin alleviates Sjögren's syndrome - induced salivary gland epithelial cell ferroptosis via ERα signaling - mediated regulation of the ATF3/SLC7A11 axis[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 143(Pt 2): 113409.
[32] LI B B, LIU G, LIU R, et al. Total glucosides of paeony (TGP) alleviates Sjogren's syndrome through inhibiting inflammatory responses in mice[J]. Phytomedicine, 2020, 71: 153203.

Clinical Study on Qingre Yangyin Huoxue Formula Combined with Hydroxychloroquine in Treating Primary Sjögren's Syndrome with Yin Deficiency, Dryness - Heat and Blood Stasis Pattern

QIN Yuxue[1], GUO Meizhu[1], PANG Yafei[1], OU Yongsheng[1], ZENG Jie[1], RONG Fen[2], CHEN Juan[1], GOU Xiaojun[1]
(1. *Baoshan Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai* 201999, *China*; 2. *School of Public Health, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai* 201203, *China*)

Abstract Objective: To evaluate the multidimensional intervention effects and immune regulation mechanism of integrated traditional Chinese and Western medicine therapy for primary Sjögren's syndrome (PSS) with Yin deficiency, dryness - heat and blood stasis pattern. Methods: Sixty - seven PSS patients with Yin deficiency, dryness - heat and blood stasis pattern treated at Baoshan Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine from October 2020 to June 2023 were enrolled. Using SPSS - generated random sequences, participants were randomly divided into a control group (33 cases) and an observation group (34 cases). Three patients dropped out (2 in observation group, 1 in control group), leaving 32 female patients in each group. The control group received hydroxychloroquine sulfate tablets (HCQ), while the observation group received HCQ and Qingre Yangyin Huoxue Formula (QYHXF). Primary efficacy rate and TCM syndrome score, disease activity (ESSPRI, ESSDAI), exocrine gland function (Schirmer test value, unstimulated salivary flow rate), and serum immune - inflammatory profile (ESR, CRP, IgG, TNF - α, IL - 6) were compared between groups. Results: The observation group showed superior outcomes in clinical efficacy, disease activity assessment (ESSPRI, ESSDAI), exocrine function (Schirmer test value, unstimulated salivary flow rate), and serum immune - inflammatory profile (ESR, CRP, IgG, TNF - α and IL - 6) compared to the control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Conclusion: The combination of Qingre Yangyin Huoxue Formula and hydroxychloroquine improves symptom remission rate, enhances exocrine function, and reduces pro - inflammatory factors in PSS patients with Yin deficiency, dryness - heat and blood stasis pattern through multi - target regulatory mechanisms, demonstrating synergistic effects.

Key words Primary Sjögren's syndrome; Qingre Yangyin Huoxue Formula; Yin deficiency dryness - heat and blood stasis pattern; Hydroxychloroquine sulfate