

中医临床优势病种探讨——干燥综合征

罗静¹, 徐愿¹, 周新尧², 李梦涛³, 侯秀娟⁴, 王海隆⁵, 陈华³, 张秦⁶, 耿研⁷,
赵金霞⁸, 赵义⁹, 赵绵松¹⁰, 王伽伯¹¹, 王勇¹², 张霄潇^{13*}, 陶庆文^{1*}

(1. 中日友好医院, 北京 100029; 2. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053;
3. 中国医学科学院北京协和医院, 北京 100730; 4. 北京中医药大学东方医院, 北京 100078;
5. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700; 6. 首都医科大学附属北京中医医院, 北京 100010;
7. 北京大学第一医院, 北京 100034; 8. 北京大学第三医院, 北京 100191;
9. 首都医科大学北京宣武医院, 北京 100053; 10. 首都医科大学北京世纪坛医院, 北京 100038;
11. 首都医科大学中医药学院, 北京 100013; 12. 北京中医药大学中医学院, 北京 100029;
13. 中华中医药学会, 北京 100029)

【摘要】 干燥综合征(SS)是常见的风湿免疫病,是中医药治疗的优势病种之一。中华中医药学会组织中医风湿、西医风湿及药学领域专家,深入探讨SS的中医药治疗优势及优选方案。与会专家充分讨论后认为,SS早期诊断率低,缺乏针对性的治疗药物;自身免疫异常是SS发病的关键因素,气阴两虚是核心病机;SS的舌象极具特点,可能成为本病早期诊断及中西医结合诊疗的突破口;中医药治疗SS在改善临床症状和系统受累、个体化治疗、缓解睡眠和情志障碍、疾病早期发挥“治未病”功效及中西药联用增效减毒等方面具有优势,在SS不同阶段均有优势点;中药内服、外治、针刺和针刀均是可选的治疗手段;优选方案应在辨证基础上,结合病情阶段、中医药优势综合制订。应深入研究SS的临床特点和生物标记物对本病患者进行分层,探索建立基于循证证据的SS中医精准治疗方案。基于SS舌象的独特表现,建立疾病早期诊断和不良预后识别模型,实现早期防治,改善预后。未来应大力开展中医、中西医结合治疗SS的高质量循证医学研究,制定相关指南,优化和规范当前的诊疗,为说明白、讲清楚中医药治疗SS的优势提供依据。

【关键词】 干燥综合征; 优势病种; 中西医结合; 专家指导建议

【中图分类号】 R242;R2-0;R2-031;R593 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2023)08-0073-07

【doi】 10.13422/j.cnki.syfjx.20231691

【网络出版地址】 <https://kns.cnki.net/kcms/detail//11.3495.R.20230216.1021.003.html>

【网络出版日期】 2023-02-16 15:08:27

Expert Consensus on Clinical Diseases Responding Specifically to Traditional Chinese Medicine: Sjögren's Syndrome

LUO Jing¹, XU Yuan¹, ZHOU Xinyao², LI Mengtao³, HOU Xiujuan⁴, WANG Hailong⁵,
CHEN Hua³, ZHANG Qin⁶, GENG Yan⁷, ZHAO Jinxia⁸, ZHAO Yi⁹, ZHAO Miansong¹⁰,
WANG Jiabo¹¹, WANG Yong¹², ZHANG Xiaoxiao^{13*}, TAO Qingwen^{1*}

(1. China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China;
2. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China;
3. Peking Union Medical College Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100730,
China; 4. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China;

【收稿日期】 2022-12-09

【基金项目】 中央高水平医院临床科研业务费资助项目(2022-NHLHCRF-LX-02-0103);首都卫生发展科研专项青年优才项目(2020-4-40610);中日友好医院“菁英计划”人才培育工程项目(ZRJY2021-QM14)

【第一作者】 罗静,博士,从事中西医结合治疗风湿病的临床与机制研究,E-mail:luojinggg@sina.com

【通信作者】 *张霄潇,博士,从事中医药标准化与产业发展研究,Tel:010-64205923,E-mail:qingnwyh2018@163.com;

*陶庆文,博士,主任医师,教授,博士生导师,从事中西医结合治疗风湿病的临床与机制研究,E-mail:taoqgl@sina.com

5. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China;
6. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China;
7. Peking University First Hospital, Beijing 100034, China;
8. Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China;
9. Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China;
10. Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China;
11. School of Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100013, China;
12. School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;
13. China Association of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] Sjögren's syndrome (SS), a disorder of immune system, is one of the dominant diseases treated by traditional Chinese medicine (TCM). China Association of Chinese Medicine organized experts in the field of TCM and western medicine rheumatology and pharmacology to discuss the advantages and optimal regimens of TCM for the treatment of SS. The experts generally agreed on the low early diagnosis rate of SS and the lack of targeted therapeutic drugs. In addition, autoimmune abnormality is the key factor in the occurrence of SS and deficiency of both Qi and Yin is the core pathogenesis. SS has unique tongue manifestations, which is expected to allow for the early diagnosis and treatment with integrated traditional Chinese and western medicine. TCM has advantages in treating SS in terms of alleviating clinical symptoms and systemic involvement, individualized treatment, relieving sleep and mood disorders, preventing the occurrence in the early stage, and enhancing the effectiveness and reducing toxicity in the treatment by integrated TCM and western medicine. In general, TCM has advantages in different stages of SS. Internal and external use of TCM, acupuncture, and acupotome are all available options. The optimal regimens should be determined on the basis of pattern identification, stage of disease, and the advantages of TCM. Clinical characteristics and biomarkers of SS should be studied to classify patients, so as to design precision evidence-based TCM regimens for SS. On the basis of unique tongue manifestations of SS, models for early diagnosis and poor prognosis identification of SS should also be established to achieve early prevention and treatment and to improve the prognosis. In the future, we should vigorously carry out high-quality evidence-based medical research on the treatment of SS by TCM and integrated traditional Chinese and western medicine and develop relevant guidelines to optimize and standardize current diagnosis and treatment, thereby laying a basis for clarifying and explaining the advantages of TCM in treating SS.

[Keywords] Sjögren's syndrome; dominant disease; integrated Chinese and western medicine; expert advice

为贯彻落实习近平总书记关于中医药重要批示指示精神,坚持中西医并重,推动中医药和西医药相互补充、协调发展,中华中医药学会组织优秀的中医和西临床青年专家,针对中医药临床优势病种开展系列青年沙龙研讨,取得了丰硕成果^[1-13]。在中华中医药学会“第八期临床优势病种系列青年沙龙”会议上,中西医青年专家以“风湿领域中医临床优势病种(适应证或病程阶段)”为主题,深入探讨,认为干燥综合征(SS)是中医药治疗风湿病的优势病种之一^[5]。

SS是一种以淋巴细胞增殖和进行性外分泌腺

损伤为特征的慢性炎症性自身免疫病,包括原发性和继发性两种^[14]。原发性干燥综合征(pSS)指不具备其他诊断明确结缔组织病的SS,继发性SS通常继发于另一诊断明确的结缔组织病,我国研究显示,pSS患病率为0.33%~0.77%,老年人群中高达2%~4.8%^[15],男女患病比约1:22.9^[16]。本病好发于中老年女性,是中老年人群最常见的风湿免疫病,以口眼干为主要表现,还可出现肺、肾等多脏器和多系统受累。随着我国人口老龄化加剧,本病疾病负担日渐加重。由于病因和发病机制尚未阐明,本病缺乏特异性的治疗措施,规范化诊疗仍显不足。

中医药治疗SS临床应用广泛,能有效改善本病的临床症状,延缓病情进展,但同样缺乏高质量的证据及临床应用指南。2022年9月16日,在中华中医药学会主办的“第十九期临床优势病种系列青年沙龙”会上,近20名中医风湿、西医风湿及药学专家,深入探讨SS的中医、中西医结合治疗优势及优选方案。经充分讨论和反复推敲论证,形成以下建议,供临床医师参考。

1 SS早期诊断率低,缺乏针对性的治疗药物

SS好发于中老年人群,起病隐匿,症状多样,由于早期缺乏症状、症状不典型或不突出,易被忽视,诊断延误十分常见^[17]。SS临床可分为4期^[18],在前3期(初始阶段、临床前期、无症状SS期),尽管免疫紊乱和病理损伤已经存在,但患者缺乏典型的临床症状,很难被诊断。直至显性SS期,腺体功能已严重受损,患者才表现出明显的临床症状,虽易确诊,但治疗难度大。此外,部分疑似患者确诊需行唇腺活检,因条件受限或不愿检查而延误诊断。研究显示,从SS出现症状到确诊的平均时间为2~6年^[18-21]。诊断延迟造成疾病隐匿进展,患者腺体功能障碍加重,或出现系统受累。因此,寻找早期诊断的生物标志物或临床表型,识别系统受累/不良预后的高危人群,将SS诊断前移,提高早期诊断率,及时干预,有望更好地改善腺体功能,阻断系统受累发生。

当前,SS仍缺乏针对性的治疗药物^[22],口干严重者会出现猖獗性龋齿、进食困难,眼干严重时会出现角结膜炎,甚至角膜溃疡,十分影响患者生活质量。对于腺体受累,现代医学多采用人工泪液、人工唾液等局部治疗,或等待观察,缺乏逆转腺体功能紊乱的药物。对于腺体外受累,如间质性肺炎、间质性肾炎等,现代医学多采用经验性治疗,或借鉴其他结缔组织病的治疗方式。近年来,国际上开展了多项pSS的疗效评价研究^[23]。然而,不论是干燥、疼痛、疲乏症状,还是脏器损害,SS均缺乏高质量循证医学证据论证的有效药物^[24]。针对当前SS主要存在的治疗难点,如干燥、疲乏和部分疼痛症状,部分间质性肺炎,肾小管酸中毒,难治性血小板减少,睡眠障碍和情志改变,寻找适宜的中医、中西医结合治疗方案,是未来研究的方向。

2 自身免疫异常是SS发病的关键因素,气阴两虚是核心病机

现代医学认为,pSS发病是遗传易感个体在环境因素触发下出现免疫应答异常,引起自身免疫炎症所致^[25-26]。最可能触发SS的环境因素是病毒

感染,而固有免疫和适应性免疫异常是疾病形成的关键因素。固有免疫促进疾病早期腺体组织的炎症反应,与适应性免疫相互刺激、循环往复,导致自身免疫病变扩大和延续,出现持续的腺体损伤和功能障碍^[26-28]。此外,神经-内分泌网络如下丘脑-垂体-肾上腺轴调节异常、性激素水平等也可能参与SS的发病,尚待进一步研究^[29]。明确SS的病理过程,找到关键因素和核心环节,有助于防治疾病。

SS属于中医“燥痹”的范畴,其发病乃因“内燥”偏盛,致脏腑阴阳失调,气血津液运行不畅所致^[22]。“内燥”产生多责之于气阴两虚。气虚不能敷布津液可致燥,气虚致湿郁亦可化燥。《景岳全书》曰:“盖燥胜则阴虚”,说明阴虚容易生燥。现代医家多认为气阴两虚是SS的核心病机^[30-33]。随着研究不断深入,现代中医对本病的认识不断丰富。从横向看,SS常见气阴两虚证,可兼夹痰湿、血瘀、燥热等证候^[34]。从纵向看,SS以气阴两虚贯穿始终,初期多夹湿,中期燥热内生、燥象渐著,后期气阴两虚加重,可兼见血瘀、热毒表现^[35-38]。正如《黄帝内经》云:“燥盛不已,酝酿成毒,煎灼津液,阴损益燥”。把握SS的核心病机与证候演变规律,是中医治疗本病的基础,将其与西医发病机制、病理过程结合开展研究,有助于推进中西医结合诊疗。

3 舌象是SS早期诊断的突破口

舌象是中医辨证的重要依据。SS的舌象研究始于20世纪80年代,从单纯描述阴虚舌象,到探索舌象演变规律,再到不同分期舌象的临床特点,愈加深入^[39-41]。研究发现,SS舌象极具特点,常见舌色红绛,舌体裂纹、瘦薄、少津,舌苔燥、剥脱;舌象随着病程进展呈现一定的变化规律,随着病程增加,舌苔厚腻的比例呈下降趋势,而舌苔剥脱呈上升趋势^[34];不同舌象患者的免疫炎症特点不同,阴虚舌象更易见抗核抗体和抗Ro-52抗体阳性,气虚舌象高球蛋白血症比例更高,痰湿舌象抗SSA抗体阳性率更低^[42]。SS的舌象特点与变化规律是本病临床辨证的良好参考。清代《临症验舌法》云:“凡内外杂症,亦无一不呈其形、着其色于舌。”在SS口干症状不显著时,舌象早有体现。总结SS不同分期尤其是显性SS期前的舌象特点,将其与临床表征结合,极可能建立本病的早期诊断模型,将诊断时间前移。此外,不同证候SS患者疾病活动度不同^[43]。未来进一步探索SS舌象与疾病活动度^[44-45]、系统受累的关系,还可望建立本病的预后判别模型,早期识别脏器受累。

4 中医药治疗SS具有优势,尤善于改善腺体症状

现代医学对SS的治疗手段有限,对腺体受累及某些病情阶段疗效亦不理想。中医药治疗SS具有6方面优势。

①改善腺体症状。SS以外分泌腺体受累为主,超过80%的患者存在口干、眼干症状^[14]。研究发现,中医药治疗能增加SS患者唾液分泌量,显著改善腺体症状^[46-49],且不良反应小^[48-49]。此外,中医药还有助于改善SS的疲乏、疼痛及部分系统受累症状,如咳嗽,消化不良等。临床症状改善背后必然有病理机制的改善,需不断探索阐明。②个体化治疗。30%~40%的SS患者存在系统受累^[14],不同系统受累患者临床差异较大,同一系统受累患者亦存在区别。因此,SS异质性强,宜根据病情进行个体化治疗。辨证论治是中医学的核心和基础。对SS患者,进行辨证论治个体化治疗,是中医治疗的

天然优势。③改善系统受累。对系统受累的SS患者,在西药治疗基础上联合中医药治疗,能进一步提高疗效,如提升血细胞水平^[50],改善肺功能^[51]等。④改善睡眠和情志问题。睡眠障碍及焦虑、抑郁等情志问题是SS的治疗难点,中医药治疗可以减少助眠药、镇静药、抗焦虑和抗抑郁药物的使用^[52-53]。⑤早期干预发挥“治未病”功效。《黄帝内经·素问》云:“上工治未病,不治已病”体现了中医“治未病”的思想。对于SS疾病早期^[18],不宜使用西药治疗,中医整体调理,有望延缓疾病的发生和进展。⑥增效减毒。中医整体调理具有增效减毒的作用,可以减少激素、免疫抑制的使用量和不良反应,帮助顺利撤减激素^[54]。综上所述,中医药治疗在SS不同阶段均有优势点。中、西医各有所长,二者有机结合能更好地缓解SS患者的临床症状,延缓病情进展,改善预后。见表1。

表1 中医药治疗SS的临床优势

Table 1 The clinical advantages of traditional Chinese medicine treatment for Sjögren's syndrome

序号	优势	中医药治疗优势说明
1	改善腺体症状	中医药治疗能有效增加SS的唾液分泌量,改善口干眼干等腺体受累症状
2	个体化治疗	SS异质性强,中医辨证论治可以为患者提供个体化的治疗
3	改善系统受累	对存在系统受累的SS患者,中西医结合治疗能进一步提高疗效
4	改善睡眠和情志问题	中医药治疗可以改善SS患者的睡眠障碍、焦虑、抑郁,减少助眠药、镇静药、抗焦虑和抗抑郁药的使用
5	早期干预发挥“治未病”功效	对于疾病早期(初始阶段、临床前期、无症状SS期),中医整体调理,有望延缓疾病的发生和进展
6	增效减毒	在西药治疗基础上加入中医药治疗,可以增效减毒,帮助顺利撤减激素等

5 中医药治疗SS应在辨证基础上结合病情制定优选方案

中医药治疗SS应在辨证基础上,结合病情阶段、中医药优势,制定优选方案。对于SS疾病早期无临床症状的患者,若中医四诊存在显著的病理状态,可以单用中药调理,纠正紊乱的免疫状态。此期治疗疾病易于纠正,不仅用药少,疗程短,且不良反应小。对于显性SS期,单纯腺体受累者,亦可单用中医药治疗;存在系统受累者,宜根据疾病活动度、整体症状评估^[45]、基础疾病及患者意愿等,选择中医或中西医结合治疗。

SS以气阴两虚证贯穿始终,治疗以益气养阴为基本原则,得到学界的普遍认可。然临床实践中部分患者疗效欠理想。究其原因,可能与本病还常有兼证和变证有关^[34]。此外,激素、免疫抑制剂使用也影响证候变化。因此,临床处方用药应抓主证,顾兼证、变证,精准辨证方能取效^[30]。SS中医具体辨治可参考中华中医药学会制定的《干燥综合征病

证结合诊疗指南》进行,气阴两虚证治以益气养阴润燥之法,夹痰湿者治以化湿润燥之法,伴燥热者加用清热生津润燥药物,伴血瘀者加用活血化瘀润燥药物。

除了中药内服,中医外治、针刺、针刀等也是可选的治疗方式。《理渝骈文》曰:“外治之理即内治之理,外治之药即内治之药。”中医外治法种类繁多,合理的外治对缓解SS的口干、眼干、腮腺肿大等具有良好的疗效。SS常用中药外治包括中药含漱液^[55-56]、代茶饮^[57]、滴眼液^[58]、熏眼^[59]、雾化吸入^[60]、穴位贴敷^[61]等,可选择使用。针刺和针刀对缓解SS临床症状具有疗效。研究发现,针刺不仅能改善SS患者的临床症状,还能降低血清免疫球蛋白G水平^[62-63]。采用针刀疗法^[64],松解经筋,使三焦气机通畅,或松解下颌角和乳突连线中点的迷走神经出口的位置,还可改善SS患者的口干和焦虑症状。目前有关针刺、针刀作用于SS的机制尚不明确,有待进一步探索。

6 小结

SS作为中医药优势病种之一,异质性强,症状多样,给临床诊治带来难度。西医诊疗有一定优势,体现在检查手段丰富,在诊断SS方面具有优势。根据化验、检查结果,评估病情活动度,从而指导用药、判断预后;其不足之处在于早期诊断不足,缺乏针对性药物,对症状控制疗效不满意。本病起病隐匿,进展缓慢,早期易被忽视,20%的患者可出现脏器受累^[14],如何早期识别患者,预警脏器受累,非常重要。SS中医舌诊极具特点^[34,65],基于舌象特点和变化规律,可建立疾病早期诊断和不良预后识别模型,实现早期防治,改善预后,极可能成为未来本病中西医结合诊疗的突破口。中医辨证个体化治疗,具有同病异治、异病同治的特点,抓住核心病机辨证施治,能够有效缓解SS症状,改善脏器功能。未来应从临床特征和生物标记物角度对SS患者进行分层治疗和精准治疗,形成优选治疗方案,更加凸显中医个体化诊疗特色。

同时也要看到,中医药治疗SS仍缺少高质量的证据支持,缺乏高等级证据的中医诊疗指南,需要大力开展循证医学研究,产出更多中医、中西医结合诊治SS的高质量证据,制定更高等级中医、中西医结合诊疗方案,优化和规范当前的临床诊疗,说明白讲清楚中医药治疗SS的疗效和机制。此外,现有疗效评价指标难以反映中医的特点与优势,限制了中医药研究的进展,未来应当积极促进中、西医风湿病专家及多学科专家之间的相互交流、合作,充分利用现代技术手段,建立更符合中医特点的评价体系,比如剥脱舌苔再生等,并在此基础上研发新药,提高我国SS中医药诊疗水平。

7 专家名单

刘平 中华中医药学会
张霄潇 中华中医药学会
郭继华 中华中医药学会
陶庆文 中日友好医院
李梦涛 北京协和医院
王伽伯 首都医科大学中医药学院
王勇 北京中医药大学中医学院
徐愿 中日友好医院
陈华 北京协和医院
赵金霞 北京大学第三医院
赵义 首都医科大学北京宣武医院
赵绵松 首都医科大学北京世纪坛医院
耿研 北京大学第一医院

侯秀娟 北京中医药大学东方医院
王海隆 北京中医药大学东直门医院
张秦 首都医科大学北京中医医院
罗静 中日友好医院
周新尧 中国中医科学院广安门医院
[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 刘莉莉,刘大新,刘锦峰,等. 中医药临床优势病种探讨——变应性鼻炎[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(2): 203-211.
- [2] 闫占峰,孔令博,王景尚,等. 中医药临床优势病种的探索与认识——中华中医药学会临床优势病种研讨系列青年沙龙[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(1): 202-208.
- [3] 祝雨田,王彬,李卫,等. 中医药治疗男性不育症临床优势病种的探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(5): 223-228.
- [4] 邱文然,徐榛敏,申伟,等. 中医药治疗缺血性脑卒中优势定位评价情况概述[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(12): 225-232.
- [5] 徐愿,罗静,韩曼,等. 中医药治疗风湿免疫领域临床优势病种的探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(9): 198-204.
- [6] 孔令博,晏军,张迪,等. 中医药治疗脓毒症领域临床优势的探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(5): 211-218.
- [7] 沈建武,王彬,林生,等. 中医药临床优势病种——良性前列腺增生[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(2): 220-226.
- [8] 王景尚,刘晓巍,王昕,等. 中医药治疗产科领域临床优势病种的探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(20): 206-218.
- [9] 唐璇,席玉婕,郭非非,等. “心梗-心衰”疾病演变过程概述与疾病动态分子网络研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(8): 255-264.
- [10] 刘宝利,钟逸斐,刘伟敬,等. 中医药临床优势病种探讨——膜性肾病[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(16): 185-190.
- [11] 吴薇,孙永章,刘大新,等. 中医药治疗耳鼻咽喉头颈外科领域临床优势病种的探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(14): 208-214.
- [12] 孔令博,王淑燕,廖晓凌,等. 中医药治疗神经内科领域临床优势病种的探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(13): 172-178.
- [13] 李曰庆,李海松,孙永章,等. 中医药治疗男科领域临床优势病种的探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(12): 182-188.

- [14] MARIETTE X, CRISWELL L A. Primary Sjögren's syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(10):931-939.
- [15] 张乃峥,施全胜,要庆平,等. 原发性干燥综合征的流行病学调查[J]. *中华内科杂志*, 1993, 32(8):522-524.
- [16] XU D, ZHAO S, LI Q, et al. Characteristics of Chinese patients with primary Sjögren's syndrome: Preliminary report of a multi-centre registration study[J]. *Lupus*, 2020, 29(1):45-51.
- [17] GOULES A V, ARGYROPOULOU O D, PEZOULAS V C, et al. Primary Sjögren's syndrome of early and late onset: Distinct clinical phenotypes and lymphoma development[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:594096.
- [18] WANG B, CHEN S, ZHENG Q, et al. Early diagnosis and treatment for Sjögren's syndrome: Current challenges, redefined disease stages and future prospects[J]. *J Autoimmun*, 2021, 117:102590.
- [19] KABASAKAL Y, KITAPÇIOĞLU G, KARABULUT G, et al. Criteria sets for primary Sjögren's syndrome are not adequate for those presenting with extraglandular organ involvements as their dominant clinical features [J]. *Rheumatol Int*, 2017, 37(5):675-684.
- [20] JONSSON R, THEANDER E, SJÖSTRÖM B, et al. Autoantibodies present before symptom onset in primary Sjögren syndrome[J]. *JAMA*, 2013, 310(17):1854-1855.
- [21] LIN D F, YAN S M, ZHAO Y, et al. Clinical and prognostic characteristics of 573 cases of primary Sjögren's syndrome[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123(22):3252-3257.
- [22] 杜梦梦,罗静,周丽,等. 基于“内燥”理论探讨原发性干燥综合征的病因病机及治疗[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(1):250-252.
- [23] CHEN J, HE Q, JIANG B, et al. Research on primary Sjögren's syndrome in 2004-2021: A web of science-based cross-sectional bibliometric analysis [J]. *Rheumatol Int*, 2022, 42(12):2221-2229.
- [24] 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.
- [25] BJÖRK A, MOFORS J, WAHREN-HERLENIUS M. Environmental factors in the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome[J]. *J Intern Med*, 2020, 287(5):475-492.
- [26] CAFARO G, BURSI R, CHATZIS L G, et al. One year in review 2021: Sjögren's syndrome [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2021, 133(6):3-13.
- [27] TRIANTAFYLLOPOULOU A, MOUTSOPOULOS H. Persistent viral infection in primary Sjögren's syndrome: Review and perspectives [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2007, 32(3):210-214.
- [28] MAŚLIŃSKA M. The role of Epstein-Barr virus infection in primary Sjögren's syndrome[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2019, 31(5):475-483.
- [29] MAVRAGANI C P, FRAGOULIS G E, MOUTSOPOULOS H M. Endocrine alterations in primary Sjögren's syndrome: An overview [J]. *J Autoimmun*, 2012, 39(4):354-358.
- [30] 张丽宁,姚传辉,罗静,等. 原发性干燥综合征中医治疗经验荟萃[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(5):2588-2592.
- [31] 姜泉,张华东,陈祎,等. 路志正治疗干燥综合征经验[J]. *中医杂志*, 2016, 57(6):463-465.
- [32] 阎小萍. “辨五液,调五脏”论治干燥综合征[J]. *中医杂志*, 2017, 58(22):1906-1910.
- [33] 崔向宁,冯兴华辨治干燥综合征经验[J]. *中医杂志*, 2017, 58(3):200-202, 211.
- [34] 罗静,张丽宁,陈嘉琪,等. 原发性干燥综合征患者舌象特点及其与证候的相关性研究[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(6):3653-3656.
- [35] 马武开,唐芳,王莹,等. 干燥综合征中医证候分类临床文献研究[J]. *中华中医药杂志*, 2013, 28(2):482-485.
- [36] 宣磊,董振华,梁晓春,等. 原发性干燥综合征中医证型特点的研究[J]. *世界中西医结合杂志*, 2012, 7(11):975-977, 989.
- [37] 刘维,张磊,刘晓亚,等. 干燥综合征中医证候规律探讨[J]. *中华中医药杂志*, 2010, 25(9):1374-1376.
- [38] 宋威江,罗静,申洪波,等. 原发性干燥综合征中医证候分布及诊断标准研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(1):380-382.
- [39] 张绪磊. 40例干燥综合征的阴虚舌象分析[J]. *江苏中医杂志*, 1982(1):28-29.
- [40] 杨梅,董振华. 干燥综合征患者80例舌象观察与分析[J]. *中国全科医学*, 2011, 14(7):804-805.
- [41] 胡琪,罗静,张丽宁,等. 原发性干燥综合征舌诊研究的现状与展望[J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(7):1677-1679.
- [42] 张丽宁,陈嘉琪,胡琪,等. 不同舌象原发性干燥综合征患者的免疫炎症特点[J]. *世界中西医结合杂志*, 2021, 16(9):1710-1713.
- [43] 罗静,张丽宁,陈嘉琪,等. 原发性干燥综合征中医证候特点及其与疾病活动指数的相关性[J]. *中国中西医结合杂志*, 2021, 41(6):674-679.
- [44] 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.
- [45] SEROR R, BOOTSMA H, SARAUX A, et al. Defining disease activity states and clinically meaningful improvement in primary Sjögren's syndrome with EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient-reported indexes (ESSPRI) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(2):382-389.
- [46] LIU J, ZHOU H, LI Y, et al. Meta-analysis of the efficacy in treatment of primary sjögren's syndrome: Traditional Chinese medicine vs western medicine [J]. *J Tradit Chin Med*, 2016, 36(5):596-605.
- [47] HOU J Q, XUE L. Challenges in Treatment of primary Sjögren's syndrome and opportunities for Chinese medicine [J]. *Chin J Integr Med*, 2020, 26 (7): 483-485.
- [48] 丁洋, 韩建民, 韩梅, 等. 中医药治疗口腔干燥综合征疗效的 meta 分析 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2017, 12 (9):1213-1220.
- [49] 陈宏道, 丁一帆, 谢师旅, 等. 中医药治疗干燥综合征干眼疗效的 Meta 分析 [J]. *亚太传统医药*, 2022, 18 (5):179-184.
- [50] 侯佳奇, 杨月, 薛鸾, 等. 解毒通络生津方治疗原发性干燥综合征血液系统损害的临床研究 [J]. *风湿病与关节炎*, 2016, 5(5):13-17.
- [51] 赵浩, 王丹, 薛鸾, 等. 桑珠滋阴口服液治疗干燥综合征合并间质性肺炎的疗效及机制研究 [J]. *世界临床药物*, 2018, 39(4):253-258.
- [52] 钟钊, 王新昌. 自拟养阴柔肝方联合羟氯喹治疗阴虚肝郁型原发性干燥综合征合并焦虑 32 例 [J]. *浙江中医杂志*, 2019, 54(4):281.
- [53] CHEN H H, LAI J N, YU M C, et al. Traditional Chinese medicine in patients with primary Sjogren's syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8:744194.
- [54] 唐镭, 唐卷壹, 孙香娟, 等. 中药分阶段治疗小儿肾病综合征研究近况 [J]. *陕西中医药大学学报*, 2022, 45 (4):162-166.
- [55] 张丽宁, 陈嘉琪, 罗静, 等. 燥漱方联合羟氯喹治疗原发性干燥综合征 60 例疗效观察 [J]. *北京中医药*, 2021, 40(4):342-344.
- [56] 贾蝉忆, 张霞, 谢华灵, 等. 润燥解毒液漱口缓解干燥综合征口干的疗效研究 [J]. *现代医药卫生*, 2021, 37 (17):2905-2908.
- [57] 王北, 顾文, 马丛, 等. 益气生津散治疗干燥综合征气阴两虚证临床观察 [J]. *北京中医药*, 2018, 37(11): 1036-1038, 1042.
- [58] LIU Z, JIN M, LI Y, et al. Efficacy and safety of houttuynia eye drops atomization treatment for meibomian gland dysfunction-related dry eye disease: A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(12):4022.
- [59] 项承荣. 中药熏眼治疗干燥综合征干眼症随机平行对照研究 [J]. *实用中医内科杂志*, 2013, 27(9): 23-24.
- [60] 韦尼, 陈自佳, 翟瑶瑶, 等. 中药雾化吸入治疗干燥综合征口干燥症的临床研究 [J]. *西部中医药*, 2016, 29 (5):5-8.
- [61] 王慧娟, 王俊丽. 中药内服联合穴位贴敷治疗干燥综合征的疗效 [J]. *深圳中西医结合杂志*, 2021, 31(6): 75-77.
- [62] 周新尧, 张华东, 刘志顺, 等. 针灸干预原发性干燥综合征临床研究现状与思考 [J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(11):4629-4633.
- [63] 刘永进, 杜博, 邵江健, 等. 针刺治疗干燥综合征临床疗效的 Meta 分析 [J]. *风湿病与关节炎*, 2017, 6(8): 41-45, 50.
- [64] 张娟, 王海东, 杨会军. 针刀治疗原发性干燥综合征口眼干燥症状疗效观察 [J]. *中国针灸*, 2019, 39 (11):1173-1176.
- [65] 杨梅, 董振华. 干燥综合征患者 80 例舌象观察与分析 [J]. *中国全科医学*, 2011, 14(7):804-805.

[责任编辑 王鑫]