

干燥综合征毒邪致病研究进展

林瑞¹ 钱旻瑜² 朱文² 李奕茜² 汪悦³ 郭海英¹

(1. 南京中医药大学针灸推拿学院·养生康复学院, 江苏 南京 210023; 2. 南京中医药大学第一临床医学院, 江苏 南京 210023; 3. 南京中医药大学附属医院, 江苏 南京 210029)

摘要: 近年来毒邪致病理论在干燥综合征的认识和治疗中得到越来越多的应用和研究。对干燥综合征毒邪致病学说的中医观点和现代学研究进行总结, 探讨了中医毒邪致病理论与现代医学干燥综合征发病机制的联系, 以期干燥综合征的治疗与研究提供新思路、新方法。

关键词: 干燥综合征; 毒邪; 发病机制

中图分类号: R259 文献标志码: A 文章编号: 1672-0482(2022)03-0265-07

DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2022.0265

引文格式: 林瑞, 钱旻瑜, 朱文, 等. 干燥综合征毒邪致病研究进展[J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(3): 265-271.

Research Progress on the Pathogenic Toxin in Sjögren's Syndrome

LIN Rui¹, QIAN Min-yu², ZHU Wen², LI Yi-xi², WANG Yue³, GUO Hai-ying¹

(1. School of Acupuncture and Tuina, School of Health and Rehabilitation, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; 2. The First School of Clinical Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; 3. The Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

ABSTRACT: The theory on the pathogenesis of toxin has been applied and studied in the research and treatment of Sjögren's syndrome (SS). This study summarizes the ideas in the theory on the pathogenesis of toxin in Sjögren's syndrome from the points of view in traditional Chinese medicine and modern medicine and discuss the relation between the theory of pathogenic toxin in TCM and the pathogenesis of Sjögren's syndrome in modern medicine. This review aims to shed new light on the strategies and methods in treating and studying SS.

KEYWORDS: Sjögren's syndrome; toxin pathogen; pathogenesis

干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS)是一种淋巴细胞侵入外分泌腺体致其功能受损的慢性自身免疫性疾病,除腺体功能异常外,相当大比例的患者可伴随腺外系统损害,严重影响患者生存质量。目前干燥综合征发病机制并未阐明,现代医学也缺少有循证医学证据支持的治疗方案^[1]。

中医多将本病归于“燥痹”“燥证”。现代中医医家学者对于燥痹除了以“阴虚”论治之外,多还认为毒邪在本病发生、发展中扮演着非常重要的角色^[2-3]。毒邪学说是中医学经典理论之一,尤在汪《金匱要略心典》云“毒者,邪气蕴蓄不解之谓”。现代医家认为,毒邪多指一类具有偏盛、致变、秽浊、结聚、依附、顽恶等性质的邪气,而燥痹中的毒邪有着类似的性质,多为内外之邪蕴结而成,相较于一般

的燥邪,往往更为燥烈,多与他邪胶着搏结,缠绵难愈,也容易损伤正气^[4-5]。现将近年来干燥综合征中毒邪致病的研究进展进行总结,以期为本病论治和研究提供思路。

1 干燥综合征发病与毒邪关系

毒邪种类繁多,总可分为内毒、外毒。随着病因病机理论的发展,多将六淫毒邪、环境之毒、浊毒、瘀毒、热毒等纳入其中^[6],毒邪起因复杂,多为病邪蕴结而成,且容易导致正气损伤。在干燥综合征病机认识中,燥毒、浊毒、热毒、瘀毒等均被认为参与疾病发生发展,其中尤以燥毒最为广泛认可。另外,毒邪通常并不独立起病,而往往与其他病邪相合为病。

1.1 燥毒

燥毒的概念由来已久,现代多位学者认为干燥

收稿日期: 2022-01-05

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81774274, 81973769); 大学生创新创业训练计划项目(202010315XJ004)

第一作者: 林瑞,男,讲师, E-mail: linrui@njucm.edu.cn

通信作者: 汪悦,男,教授,主要从事中医药防治风湿病研究, E-mail: wangyue@njucm.edu.cn;

郭海英,女,教授,主要从事中医慢病康复研究, E-mail: ghying63@126.com

综合征的病机关键为燥毒内蕴。燥毒并非一般的燥邪,一般认为燥毒起病隐匿,病程冗长,缠绵难愈^[7-8]。金明秀认为燥毒有内外之分,外来燥毒不仅是六淫燥邪,也可由环境、饮食等多种致病因素引发;内燥则是由于脏腑津液亏耗,阴伤燥热蕴积而形成;内外燥毒也可相互引动,使病情危笃难愈^[9]。刘永年认为外感邪气伏藏体内,伏邪经久积聚,逐渐演变为燥毒^[10]。王新昌认为外感燥邪郁于肺卫,可内蕴而化为燥毒,进而发为本病^[8]。旷惠桃等则认为反复感受燥邪或过多服用燥热药物,积热酿毒,津伤化燥,燥邪日久成毒,从而导致本病发生。燥盛成毒为本病之标,内外燥毒相合相因为病^[11]。姜雯等认为阴虚湿热化生燥毒而致燥痹,因脾胃失调、津液失布,湿浊与燥热内生,两邪互结化为湿热,热极生毒,燥毒合邪,进一步迫蒸津液、伤阴耗血,以致燥毒挟湿,燥痹乃成,阴虚邪恋,缠绵难愈^[12]。

1.2 浊毒

浊毒理论是国医大师李佃贵所构建的理论体系,在多种慢性病的诊治中得到应用。李佃贵认为脾胃虚弱可致气机失调、津液失布,进而浊毒内壅,浊毒进一步损伤气、血、津而致燥象,因而发为本病^[13]。王彦刚认为水湿凝而成浊,蕴久化热形成浊毒,浊毒侵犯中焦,气机失司,津液失布,此为干燥综合征核心病机^[14]。曹洪欣认为干燥综合征虽以阴虚为病机关键,但病久湿热可化为浊毒,浊毒入血,血络瘀阻^[15]。

1.3 热毒

干燥综合征患者常可见到低热、潮热、面红等热症,有医家认为此为热毒所致。如胡荫奇认为热毒为干燥综合征发病之始,六淫郁而不解皆可蕴结形成热毒,热毒损伤脏腑气机,气血失调导致痰瘀^[16]。应旭曼认为燥邪最易损伤肺脏,燥胜则干,易化生热毒,耗伤津液^[17]。杜欣颖等认为热毒为干燥综合征发病机制,并且热毒按致病因素分为外来热毒及内生热毒,外毒责之外感时疫,内毒则为内伤虚损或外毒内侵引发^[18]。

1.4 毒邪与他邪相合

毒邪易与他邪相合,尤易因毒瘀互结而导致复杂病证。毒邪也容易导致虚证,致使邪实正损,病情缠绵难愈。至于虚、瘀、毒之间的关系,有学者认为以虚为主,如康天伦等认为燥邪伤津,血凝为瘀,络脉失养,气血津液输布异常,久则腐败化毒^[19]。韦尼等提出亢盛之燥邪化毒离不开脏腑气血阴阳的败

坏,干燥综合征病机关键是脏腑虚损特别是阳气亏虚基础上的瘀血和燥毒互结^[20]。有认为本病为阴虚与瘀毒并奏^[21],并将这种既有正气亏虚,又有内外毒邪留恋的病理状态统称为虚毒^[22]。也有认为正虚基础上的燥、瘀、毒等病邪之间相互搏结,共同导致本病发生和进展,如马武开提出痰瘀、湿热等皆可蕴结致瘀毒,进而与燥相结而致燥、毒、瘀互结^[23]。王庆国提出湿热搏结成瘀,脉络不通,久而化毒,燥瘀搏结,则燥、瘀、毒互结^[24]。左振素认为燥、热、毒相互搏结为干燥综合征关键病因,内外燥邪与邪热互结,酝酿成毒,阴虚血亏而致血瘀脏损,燥、热、毒、瘀纠缠而致病情缠绵难愈^[25]。

2 基于毒邪理论干预干燥综合征的临床研究

众多专家学者在毒邪理论的基础上根据清热解毒、活血解毒、润燥解毒等多种“解毒法”创立了许多验方,在缓解外分泌腺功能受损和改善腺外系统损害等方面取得了显著的临床疗效。

2.1 “解毒法”方药可缓解外分泌腺受损症状

王翔宇等将 172 例原发性干燥综合征患者随机分为两组,对照组用羟氯喹和维生素治疗,观察组用养阴润燥活血解毒汤治疗。结果发现养阴润燥活血解毒汤在改善唾液流率、IgG、ESR 水平均优于对照组^[26]。徐丽萍等一项纳入 67 例原发性干燥综合征和 18 例继发性干燥综合征的回顾性分析发现,益气消毒方干预后患者超声下腮腺病变评分下降,口干症状得到改善^[27]。宣磊等发现甘露饮合升降散加减方可有效改善中医阴虚夹湿燥毒型原发性干燥综合征患者的病情,减轻口干、眼干等临床症状,并且降低血清 IgG、IL-17、ESR 水平,相比羟氯喹临床疗效和实验室指标无统计学差异,但在改善患者乏力、皮肤干燥、口眼黏腻、舌苔厚腻等症状起效快于西药且疗效更好^[28-29]。韦尼等发现活血解毒方能缓解干眼症状、增加泪液分泌和唾液流率,同时能通过 SF-36 量表、焦虑自评量表(SAS)、抑郁自评量表(SDS)等评估手段发现活血解毒方能提高干燥综合征患者生活质量,改善患者的心理状态^[30-31]。

2.2 “解毒法”改善干燥综合征腺外系统损害

马蕊发现活血解毒方在治疗老年干燥综合征患者时血浆中 D-二聚体、血浆纤维蛋白原、凝血酶原时间、活化部分凝血酶时间、血浆凝血酶时间水平明显优于甲氨蝶呤联合羟氯喹治疗^[32]。王丹等应用解毒通络生津颗粒联合羟氯喹治疗干燥综合征,治疗后患者全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度和

ESR 均较治疗前降低,其中全血低切黏度和血浆黏度优于单独应用羟氯喹治疗;且解毒通络生津颗粒联合西药治疗在总有效率、不良事件发生率等方面均优于单独应用西药^[33]。侯佳奇等发现解毒通络生津方联合羟氯喹对白细胞降低、贫血、血小板减少等干燥综合征血液系统损害有治疗作用,与醋酸泼尼松联合羟氯喹相比差异无显著意义,但解毒通络生津方对患者的骨代谢影响更小,在安全性方面具有优势^[34]。贾军利等发现尿毒清颗粒治疗干燥综合征肾损害疗效显著,在临床疗效、血红蛋白、血清肌酐及血尿素水平上优于常规治疗^[35]。

2.3 内外结合解毒疗法具有一定优势

中医外治法具有操作简便、直达病所、毒副作用小等特点,临床上通过内治、外治结合的方法,在缓解干燥综合征相关症状方面取得独特的效果。贾蝉忆等发现羟氯喹基础上加用润燥解毒液漱口相比生理盐水含漱在减少口干症状、提高唾液流率和生活质量方面具有优势^[36]。李奔等采用解毒通络生津方联合针灸治疗,结果发现针药结合疗法相对于单用羟氯喹在总有效率和 ESSPRI 评分、中医证候积分、唾液流率、ESR 改善方面具有明显优势^[37]。国生等发现,活血解毒方单用和联合振腹疗法均可有效地改善原发性干燥综合征患者口干、眼干、疲劳等症状,振腹疗法联合活血解毒方效果更佳^[38]。

这些研究说明基于毒邪理论治疗干燥综合征具有临床意义和价值,有必要对其中的机制进行深入研究。

3 干燥综合征毒邪致病理论的现代认识

干燥综合征发病机制尚不明确,目前认为本病为遗传因素、环境因素、自身免疫异常等多方面共同作用下的结果^[39]。事实上,干燥综合征多种发病机制与中医毒邪理论有着紧密的联系。

3.1 感染因素

环境中的病原微生物除了能导致感染性疾病,也与干燥综合征等多种自身免疫疾病存在密切关联。张瑞等认为戾气致病(即病毒感染)是燥痹形成的重要因素,而燥毒是此类戾气为病的主要体现,导致燥痹发生的相关戾气致病具有类似温毒的特性,即“燥毒”^[40]。房定亚认为,病毒感染为外来燥毒,炎症介质、细胞因子、自身抗体、免疫复合物等为内生毒邪,内外合邪,燥毒浸淫人体,影响气血运行,络脉瘀滞,燥、毒、瘀互结,日久不散,聚而成积^[41]。

研究发现,EB 病毒、丙肝病毒、人类 T 淋巴细胞

白血病病毒 I 型(HTLV-1)的 DNA 或抗体多在干燥综合征患者中出现^[42],可能在本病发病中扮演一定角色。一项包含 395 例患者的血清学研究表明 EB 病毒既往感染史与 SSA/SSB 抗体形成以及 B 细胞活化相关,但干燥综合征患者并没有明显的病毒活动^[43]。2014 年一项 Meta 分析研究也显示丙肝感染与干燥综合征发病存在关联,但结果可能存在较大偏倚^[44]。HTLV-1 是一种与癌症相关的 RNA 逆转录病毒,目前认为 HTLV-1 感染可从多方面参与干燥综合征发病,但研究也发现感染 HTLV-1 的干燥综合征患者有着低 BAFF 水平和低 SSA/SSB 抗体阳性率等特点,提示伴随 HTLV-1 感染的干燥综合征多为轻症或者是一种特殊类型的亚型^[45]。以上研究不难发现,病毒感染与干燥综合征存在一定联系,但相关证据尚不充分。

杜欣颖等认为干燥综合征外来热毒不仅指病毒,也指其他病原微生物如细菌,以及各种化学污染等^[46],这种观点得到丹麦和瑞典两项研究的支持,即感染病史(包括病毒、细菌等)与更高的干燥综合征发病相关,且反复感染史与更高的干燥综合征发生率有关^[47-48]。

3.2 外分泌腺细胞功能异常

干燥综合征表现为外分泌腺包括唾液腺、泪腺功能的异常,闵楷家等认为干燥综合征中燥毒可改变津液的质与量,这可能与黏蛋白存在密切的联系,而外分泌腺淋巴浸润、间质纤维化等病变属于结构性破坏,则与中医“瘀毒”具有诸多相似^[49]。黏蛋白是一类主要由黏多糖组成的高分子量糖蛋白,是唾液中蛋白质的最主要成分,也分布于关节等其他部位,具有抗干燥、润滑等作用。近年来研究发现干燥综合征口干症的首要原因可能并非唾液量的减少,而是 MUC7、MUC5B、MUC1 等多种黏蛋白的表达量和表达位置的改变^[50]。干燥综合征泪腺中也有着黏蛋白分布和表达水平的改变,并且与干眼症相关^[51],但不同的研究产生了矛盾的结果^[52],因而对于泪液中黏蛋白的表达与作用尚需深入研究。

此外,研究发现干燥综合征患者虽然唾液分泌功能不足,但起到唾液分泌功能的腺泡细胞数量较正常人并没有明显减少^[53],提示可能是分泌腺细胞的质量而非数量在其中起到更大作用。但同时研究也发现原发性干燥综合征患者唇腺细胞的凋亡信号较正常人更强,而侵袭唇腺的淋巴细胞则有着更强的增殖信号,提示分泌腺功能与颌下腺浸润的淋巴

细胞存在交互和关联,共同促进了疾病进展和症状的加重^[54]。李方凯等发现活血解毒润燥方可以提高 NOD 小鼠颌下腺细胞凋亡抑制因子 Survivin 表达,改善颌下腺分泌功能^[55]。因此涎腺细胞凋亡也可能与 SS 毒邪致病机制存在一定关联。

3.3 淋巴细胞过度活化

干燥综合征以外分泌腺淋巴细胞浸润为主要特点之一,因而淋巴细胞过度活化一直受到广泛的关注和深入的研究。干燥综合征患者多存在自身抗体产生、高免疫球蛋白水平、异位生发中心形成、B 细胞淋巴瘤高发等 B 细胞过度活化的特征,这使得研究者对于本病机制和治疗的主要研究重心聚焦于 B 细胞过度活化上^[56]。事实上,干燥综合征毒邪的特点与淋巴细胞活化特别是 B 细胞的活化有着比较密切的联系,这也得到了许多专家学者的观点支持。如胡荫奇认为,原发性干燥综合征早期淋巴细胞于腺体等组织器官聚集并造成损伤,表现为反复发作的腮腺、下颌腺、泪腺等浅表外分泌腺的炎症,以及肺间质纤维化、肾小管酸中毒等多器官系统损害表现,符合中医毒邪致病的特点^[57-58]。王新昌等认为干燥综合征患者免疫球蛋白异常增多、产生多种自身抗体和免疫复合物的血清学特点是 B 细胞异常增殖和活化的标志,这与中医学燥毒致病的特征高度一致^[59]。

这些观点启发了研究者对干燥综合征毒邪致病特点展开研究。李奔等比较 137 例原发性干燥综合征患者中燥毒证与非燥毒证的区别,结果发现原发性干燥综合征燥毒证患者更易出现高免疫球蛋白血症、自身抗体阳性、唇腺淋巴细胞浸润及高疾病活动度,燥毒证是原发性干燥综合征多系统累及的影响因素之一^[60]。陈自佳等对 48 例瘀毒证原发性干燥综合征患者、36 例非瘀毒证患者和 24 例健康人群进行客观化评价,结果发现瘀毒证患者病情更重,超声下可见涎腺低回声结节,腺体损伤明显,且血清 IgG、BAFF、CXCL13 水平更高。因而涎腺低回声结节以及高水平的血清 IgG、BAFF、CXCL13 可作为瘀毒证的参考指标^[61]。鉴于高免疫球蛋白血症、自身抗体阳性、唇腺淋巴细胞浸润、BAFF、CXCL13 水平等均与 B 细胞的活化关系紧密,这提示相比于非毒邪致病的 SS,毒邪所致 SS 与 B 细胞过度活化更有相关性,且病情更重,靶器官损伤更明显。

现代医学临床中常根据患者的特点分为分泌腺受累症状为主和腺体外损害为主两型^[62],随着研究

的深入,相关证据和其他分型方法也在多个研究中不断进展,一系列研究表明 SS 可能存在亚型。一项大数据研究分析了 10 500 名原发性干燥综合征患者的特征,发现自身抗体阳性(包括 ANA、SSA、SSB 抗体)与分泌腺受累更相关,而冷球蛋白改变(包括补体、冷球蛋白和类风湿因子等)则与腺体外系统症状关系密切^[63]。另一项研究则通过基因关联分析和亚组分析发现,原发性干燥综合征患者可分为 2 型,一型为 SSA/SSB 抗体阴性,另一型为 SSA/SSB 抗体阳性伴随 HLA 基因座 HLA-DQA1 和 HCP5 特征性点位改变,而后者出现唾液腺肿胀、高球蛋白血症、紫癜、贫血等风险明显提高^[64]。一项回顾性队列研究通过症状的聚类分析结果将原发性干燥综合征患者分为低症状负担(LSB)、高症状负担(HSB)、干燥伴随乏力(DDF)和疼痛伴随乏力(PDF)共 4 种亚型,结果发现 4 种亚型在 SSA/SSB 阳性率以及 IgG、 β_2 微球蛋白、CXCL13 表达水平等方面存在较大差异,且过去研究中对干燥综合征疗效不确切的羟氯喹和利妥昔单抗分别在高症状负担和干燥伴随乏力的亚型中表现出更好的效果^[65]。这些研究均提示了对干燥综合征进行分型具有重要意义,并且部分亚型以自身抗体阳性、高球蛋白血症、CXCL13 表达升高等 B 细胞过度活化为特征,风险和病情负担更重。有趣的是,研究中某些亚型的临床特点与干燥综合征毒邪致病特点高度相似,这些分型方式和中医依据是否有毒邪参与而进行的辨证分型也具有相似处。

当然,干燥综合征的发生发展并非完全由 B 细胞主导,T 细胞也在其中扮演着非常重要乃至关键作用。目前认为,本病是 T、B 细胞的过度活化和交互作用下形成和发展的结果,而在 T、B 细胞交互作用中起到纽带作用的如滤泡辅助 T 细胞更是引起了研究者的关注^[66-67]。但目前针对 T 细胞活化开展的干燥综合征毒邪致病研究很少,也尚无充分依据揭示 T 细胞在干燥综合征毒邪致病中的作用和机制。

4 展望

毒邪理论在干燥综合征辨证论治和现代研究中已有诸多探索与应用,提示干燥综合征毒邪致病可能与感染、外分泌腺细胞功能受损、淋巴细胞过度活化等因素相关,其中 B 淋巴细胞过度活化与毒邪致病特点联系最为紧密,可能是毒邪所致干燥综合征的关键研究点。但遗憾的是,目前关于毒邪理论与

干燥综合征发病机制联系的观点更多停留在临床观察和学术探讨层面,针对干燥综合征毒邪致病实质进行探索的高质量临床研究严重不足,基础研究更多停留在药效学层面。

此外,现代医学也支持对干燥综合征分型研究,帮助开展更合理的临床研究、优化治疗方案和探索发病机制。SS 现代分型中存在一类疾病风险和病情负担更重亚型,呈现 SSA/SSB 阳性、血清高水平 IgG、CXCL13 等 B 细胞过度活化特征,鉴于毒邪所致 SS 较非毒邪所致 SS 临床症状更重且存在 B 细胞过度活化表现,二者临床特征存在高度一致性,提示分型论治,尤其是从毒邪致病探讨这一亚型发病机制、从毒论治可能为此类干燥综合征防治策略提供更多思路 and 依据,也可以为解决干燥综合征治疗难题以及中医药走向世界提供更多支持。

参考文献:

- [1] SEROR R, NOCTURNE G, MARIETTE X. Current and future therapies for primary Sjögren syndrome[J]. Nat Rev Rheumatol, 2021, 17(8): 475-486.
- [2] 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.
ZHANG LN, YAO CH, LUO J, et al. Experience in traditional Chinese medicine treatment of primary Sjögren's syndrome[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 36(5): 2588-2592.
- [3] 王奕斌,吕柳,魏昌林,等.干燥综合征从燥毒论治的研究进展[J]. 风湿病与关节炎, 2020, 9(5): 70-72, 76.
WANG YB, LYU L, WEI CL, et al. Research progress in the treatment of sjögren's syndrome from the theory of drying toxin[J]. Rheum Arthritis, 2020, 9(5): 70-72, 76.
- [4] 李奔,薛鸾.清热解法在干燥综合征治疗中的应用探析[J]. 风湿病与关节炎, 2014, 3(2): 44-46.
LI B, XUE L. Application of clearing heat and resolving toxin in the treatment of Sjögren's syndrome[J]. Rheum Arthritis, 2014, 3(2): 44-46.
- [5] 陈腾,刘维.刘维教授从毒论治干燥综合征发热案[J]. 中医药信息, 2014, 31(3): 75-76.
CHEN T, LIU W. Professor Liu Wei's case report of treating fever in Sjögren's syndrome based on the theory of toxin[J]. Inf Tradit Chin Med, 2014, 31(3): 75-76.
- [6] 王雪可,崔应麟.毒邪学说研究概述[J]. 中国医药导报, 2021, 18(1): 136-139.
WANG XK, CUI YL. Overview of toxin and pathogen theory[J]. China Med Her, 2021, 18(1): 136-139.
- [7] 姜兆荣,于静,金明秀.金明秀教授从“燥毒瘀血津枯”辨治干燥综合征的经验[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(3): 716-717.
JIANG ZR, YU J, JIN MX. Professor Jin Ming-xiu's experience of treating Sjögren's syndrome based on the theory of toxin[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2015, 26(3): 716-717.
- [8] 刘潇,王晓鹏,孙卓昕,等.王新昌运用银翘散加减治疗早期干燥综合征经验[J]. 浙江中医药大学学报, 2019, 43(8): 798-800, 809.
LIU X, WANG XP, SUN ZX, et al. Professor WANG Xinchang's Experience in Treating Early Sjögren's Syndrome with Yinqiao Powder[J]. J Zhejiang Chin Med Univ, 2019, 43(8): 798-800, 809.
- [9] 冯博,齐庆,于静,等.金明秀对干燥综合征“干”的认识[J]. 河南中医, 2021, 41(6): 876-879.
FENG B, QI Q, YU J, et al. Jin Ming-xiu's understanding of “dryness” in sjögren's syndrome[J]. Henan Tradit Chin Med, 2021, 41(6): 876-879.
- [10] 徐长松,刘永年.刘永年治疗干燥综合征经验[J]. 中医学报, 2021, 36(3): 566-571.
XU CS, LIU YN. Liu yongnian's experience in treating sjögren's syndrome[J]. Acta Chin Med, 2021, 36(3): 566-571.
- [11] 姚璐莎,王莘智,旷惠桃.旷惠桃应用燥痹汤治疗干燥综合征经验[J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(3): 35-36.
YAO LS, WANG SZ, KUANG HT. Kuang Hui-tao's experience of treating Sjögren's syndrome with Zaobi Decoction[J]. Hunan J Tradit Chin Med, 2018, 34(3): 35-36.
- [12] 姜雯,唐晓颇,徐浩东,等.从阴虚湿热论治干燥综合征[J]. 中医杂志, 2021, 62(16): 1458-1461.
JIANG W, TANG XP, XU HD, et al. Treatment of sjögren's syndrome from the perspective of Yin deficiency and damp-heat[J]. J Tradit Chin Med, 2021, 62(16): 1458-1461.
- [13] 刘小发,郭洁,姜莹莹,等.李佃贵运用化浊解毒法从脾胃论治干燥综合征经验[J]. 中医杂志, 2021, 62(17): 1484-1487.
LIU XF, GUO J, LOU YY, et al. Professor LI diangui's experience in treating sjögren's syndrome from the spleen and stomach by removing turbidity and resolving toxins[J]. J Tradit Chin Med, 2021, 62(17): 1484-1487.
- [14] 郝新宇,王彦刚,刘宇,等.基于“核心病机观”从脾胃浊毒辨治干燥综合征[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(1): 158-160.
HAO XY, WANG YG, LIU Y, et al. Pattern differentiation and treatment of sjögren's syndrome according to turbid toxin of the spleen and stomach based on the theory of “core pathogenesis”[J]. J Basic Chin Med, 2021, 27(1): 158-160.
- [15] 许继文,李金霞,曹洪欣.曹洪欣治疗干燥综合征经验[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(11): 1639-1641.
XU JW, LI JX, CAO HX. Cao Hong-xin's experience of treating Sjögren's syndrome[J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2017, 23(11): 1639-1641.
- [16] 杜欣颖,白云静,申洪波.胡荫奇从毒、瘀、虚论治原发性干燥综合征经验[J]. 中医杂志, 2020, 61(18): 1594-1597.
DU XY, BAI YJ, SHEN HB. Professor HU Yin-qi's experience in the treatment of primary sjögren syndrome: From the perspective of toxin, blood stasis and deficiency[J]. J Tradit Chin Med, 2020, 61(18): 1594-1597.
- [17] 何亚京,应旭旻.应旭旻五脏论治干燥综合征经验介绍[J]. 新中医, 2018, 50(7): 249-250.
HE YJ, YING XM. Experience introduction of YING xumin treating sjögren syndrome from five viscera[J]. J New Chin Med, 2018, 50(7): 249-250.
- [18] 杜欣颖,申洪波,刘瑞,等.干燥综合征热毒病机探讨[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(3): 57-60.
DU XY, SHEN HB, LIU R, et al. Research on pathogenesis of heat toxin in sjögren's syndrome[J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2021, 23(3): 57-60.
- [19] 康天伦,席雅婧,朱跃兰,等.从燥瘀毒论治干燥综合征经验[J]. 环球中医药, 2021, 14(7): 1307-1309.
KANG TL, XI YJ, ZHU YL, et al. Experience of treating Sjögren's syndrome based on the theory of dryness, blood stasis and toxin[J]. Glob Tradit Chin Med, 2021, 14(7): 1307-1309.
- [20] 韦尼,朱跃兰.从干燥综合征燥之阴阳属性及瘀毒成因浅析温阳法运用机理[J]. 环球中医药, 2016, 9(11): 1414-1416.
WEI N, ZHU YL. Analysis on the application of warming yang based on yin-yang attributes in Sjögren's syndrome and toxic blood stasis[J]. Glob Tradit Chin Med, 2016, 9(11): 1414-1416.
- [21] 欧永胜,陆静安,薛鸾.薛鸾运用解毒通络生津法治疗干燥综合征经验[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(3): 394-396.
OU YS, LU JG, XUE L. XUE Luan's experience in treating Sjögren's syndrome with Jiedu Tongluo Shengjin method[J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2020, 26(3): 394-396.
- [22] 崔民英,侯秀娟,朱跃兰.重视干燥综合征的毒邪辨治[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(5): 982-983.
CUI MY, HOU XJ, ZHU YL. Value of differentiation and treat-

- ment of toxic factor of sjogren's syndrome [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2012, 30(5): 982-983.
- [23] 曾苹, 和秀丽, 马武开, 等. 马武开教授从“毒蕴血瘀”论治干燥综合征的经验[J]. 贵阳中医学院学报, 2016, 38(2): 73-74.
- ZENG P, HE XL, MA WK, et al. Professor Ma Wu-kai's experience of treating Sjögren's syndrome based on the theory of toxin combined with accumulated blood stasis [J]. J Guiyang Coll Tradit Chin Med, 2016, 38(2): 73-74.
- [24] 陈聪爱, 王庆国, 程发峰, 等. 王庆国辨治干燥综合征经验[J]. 中医学报, 2020, 35(10): 2146-2149.
- CHEN CA, WANG QG, CHENG FF, et al. Professor Wang Qing-guo's experience in treating sjögren's syndrome [J]. Acta Chin Med, 2020, 35(10): 2146-2149.
- [25] 宋文采. 左振素教授论治干燥综合征经验[J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(5): 40-41.
- SONG WC. Professor Zuo Zhen-su's experience of treating Sjögren's syndrome [J]. Nei Mongol J Tradit Chin Med, 2017, 36(5): 40-41.
- [26] 王翔宇, 韩伟, 王佳, 等. 养阴润燥活血解毒汤治疗口腔干燥综合征临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2019, 35(10): 1186-1187.
- WANG XY, HAN W, WANG J, et al. Clinical observation on the treatment of xerostomia in Sjögren's syndrome with Yangyinrunzao-huoxue Decoction [J]. J Pract Tradit Chin Med, 2019, 35(10): 1186-1187.
- [27] 徐丽萍, 戴巧定, 关天容, 等. 益气消毒方对干燥综合征患者腮腺超声病变影响的研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2019, 43(9): 978-982.
- XU LP, DAI QD, GUAN TR, et al. Effect of Yiqi xiaodu Decoction on ultrasound lesions of parotid gland in patients with sjögren's syndrome [J]. J Zhejiang Chin Med Univ, 2019, 43(9): 978-982.
- [28] 宣磊, 王景, 张昊泽, 等. 甘露饮合升降散治疗原发性干燥综合征 50 例分析[J]. 医学研究杂志, 2018, 47(5): 126-130.
- XUAN L, WANG J, ZHANG HZ, et al. Clinical effect analysis on 50 cases of primary sjogren syndrome patients treated by ganlu Yin and Shengjiang Powder modified prescription [J]. J Med Res, 2018, 47(5): 126-130.
- [29] 宣磊, 王景, 张昊泽, 等. 中药治疗原发性干燥综合征阴虚夹湿燥毒证的临床研究[J]. 北京中医药, 2017, 36(10): 882-886.
- XUAN L, WANG J, ZHANG HZ, et al. Clinical study on the treatment of primary Sjögren's syndrome with Yin deficiency combined with dampness dryness and toxicity by Chinese herbal medicine [J]. Beijing J Tradit Chin Med, 2017, 36(10): 882-886.
- [30] 韦尼, 薛智丰, 朱跃兰. 活血解毒方对干燥综合征患者生活质量的影响[J]. 西部中医药, 2017, 30(4): 5-9.
- WEI N, XUE ZF, ZHU YL. The influence of Huoxue Jiedu prescription on life quality of SS patients [J]. West J Tradit Chin Med, 2017, 30(4): 5-9.
- [31] 韦尼, 丁明辉, 朱跃兰. 活血解毒方治疗干燥综合征眼干燥症临床观察[J]. 风湿病与关节炎, 2016, 5(4): 14-17.
- WEI N, DING MH, ZHU YL. Clinical observation on the treatment of xerophthalmia in Sjögren's syndrome with Huoxuejiedu Formula [J]. Rheum Arthritis, 2016, 5(4): 14-17.
- [32] 马蕊. 活血解毒方对老年原发性干燥综合征高凝状态的改善作用[J]. 中医药信息, 2018, 35(1): 74-79.
- MA R. Improvement of high coagulation state of senile primary dryness syndrome treated by Huoxue Jiedu Decoction [J]. Inf Tradit Chin Med, 2018, 35(1): 74-79.
- [33] 王丹, 赵浩, 薛鸾, 等. 解毒通络生津颗粒联合羟氯喹对原发性干燥综合征患者血液流变学及血清 Ig G、Ig A、CRP 水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(18): 3471-3475.
- WANG D, ZHAO H, XUE L, et al. Effect of Jiedu Tongluo Shengjin Granule combined with hydroxychloroquine on hemorheology and serum IgG, IgA and CRP levels in patients with primary sjogren syndrome [J]. Prog Mod Biomed, 2018, 18(18): 3471-3475.
- [34] 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): 13-17.
- HOU JQ, YANG Y, XUE L, et al. A clinical study on the treatment of blood system damage of primary sjögren's syndrome with Jiedu Tongluo Shengjin Fang [J]. Rheum Arthritis, 2016(5): 13-17.
- [35] 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.
- JIA JL, WANG SP, LI YJ, et al. Clinical efficacy of Niaoducing Granules in treatment for renal damage in Sjögren's Syndrome [J]. J Pract Med, 2015, 31(15): 2566-2567.
- [36] 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.
- JIA CY, ZHANG X, XIE HL, et al. Study on the effect of Runzao Jiedu liquid gargling to relieve xerostomia of Sjögren's syndrome [J]. J Mod Med Heal, 2021, 37(17): 2905-2908.
- [37] 李奔, 薛鸾, 朴雪梅, 等. 针药结合对原发性干燥综合征疾病相关指数影响的临床观察[J]. 天津中医药, 2017, 34(1): 26-31.
- LI B, XUE L, PIAO XM, et al. Clinical observation on the effects of disease index linked to primary Sjögren syndrome by acupuncture combined with traditional Chinese medicine [J]. Tianjin J Tradit Chin Med, 2017, 34(1): 26-31.
- [38] 国生, 崔霞, 薛小娜, 等. 振腹法联合活血解毒方干预原发性干燥综合征的疗效观察[J]. 世界中医药, 2020, 15(23): 3675-3679.
- GUO S, CUI X, XUE XN, et al. Randomized controlled study on the intervention of zhenfu therapy combined with Huoxue Jiedu Decoction on primary sjogren's syndrome [J]. World Chin Med, 2020, 15(23): 3675-3679.
- [39] TIAN Y, YANG HY, LIU N, et al. Advances in pathogenesis of sjögren's syndrome [J]. J Immunol Res, 2021, 2021: 5928232.
- [40] 张瑞, 金桂兰, 甘可. 从庚气致病谈解毒化痰润燥法治疗燥痹[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(4): 923-925.
- ZHANG R, JIN GL, GAN K. Treating Sjögren's syndrome with combination of detoxifying, dissipating blood stasis and moistening dryness based on the theory of epidemic qi [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2016, 27(4): 923-925.
- [41] 张颖, 陶礼荣. 房定亚从“燥、毒、瘀”论治干燥综合征思路探析[J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(7): 113-116.
- ZHANG Y, TAO LR. Analysis of Fang Ding-ya's experience in treating Sjögren's syndrome based on the theory of dryness combined with toxin and blood stasis [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2016, 23(7): 113-116.
- [42] LIU ZY, CHU AC. Sjögren's syndrome and viral infections [J]. Rheumatol Ther, 2021, 8(3): 1051-1059.
- [43] SANOSYAN A, DAIEN C, NUTZ A, et al. Discrepancy of serological and molecular patterns of circulating Epstein-Barr virus reactivation in primary sjögren's syndrome [J]. Front Immunol, 2019, 10: 1153.
- [44] WANG Y, DOU HL, LIU GW, et al. Hepatitis C virus infection and the risk of Sjögren or sicca syndrome: A meta-analysis [J]. Microbiol Immunol, 2014, 58(12): 675-687.
- [45] NAKAMURA H, TSUKAMOTO M, NAGASAWA Y, et al. Does HTLV-1 infection show phenotypes found in sjögren's syndrome? [J]. Viruses, 2022, 14(1): 100.
- [46] 杜欣颖, 申洪波, 刘瑞, 等. 干燥综合征热毒病机探讨[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(3): 57-60.
- DU XY, SHEN HB, LIU R, et al. Research on pathogenesis of heat toxin in sjögren's syndrome [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2021, 23(3): 57-60.
- [47] NIELSEN PR, KRAGSTRUP TW, DELEURAN BW, et al. Infections as risk factor for autoimmune diseases: A nationwide study [J]. J Autoimmun, 2016, 74: 176-181.

- [48] UTOMO SW, PUTRI JF. Infections as risk factor of sjögren's syndrome [J]. *Open Access Rheumatol Res Rev*, 2020, 12: 257–266.
- [49] 闵楷家,张雅婷,汪悦. 试以津液运输观点探讨干燥综合征的中医治思路[J]. *风湿病与关节炎*, 2017, 6(10): 56–58, 76.
MIN KJ, ZHANG YT, WANG Y. Exploring the TCM treatment for Sjögren's syndrome based on the theory of body fluid transport [J]. *Rheum Arthritis*, 2017, 6(10): 56–58, 76.
- [50] FUSCONI M, CANDELORI F, WEISS L, et al. Qualitative mucin disorders in patients with primary Sjögren's syndrome: A literature review [J]. *Med Oral*, 2021: e71–e77.
- [51] OGAWA Y, TAKEUCHI T, TSUBOTA K. Autoimmune epithelitis and chronic inflammation in sjögren's syndrome-related dry eye disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11820.
- [52] UCHINO Y. The ocular surface glycocalyx and its alteration in dry eye disease: A review [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(14): DES157.
- [53] VERSTAPPEN GM, PRINGLE S, BOOTSMA H, et al. Epithelial-immune cell interplay in primary Sjögren syndrome salivary gland pathogenesis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2021, 17(6): 333–348.
- [54] HERRERA-ESPARZA R, BOLLAINY-GOYTIA J, RUVALCABA C, et al. Apoptosis and cell proliferation: The paradox of salivary glands in Sjögren's disease [J]. *Acta Reumatol Port*, 2008, 33(3): 299–303.
- [55] 李方凯,朱跃兰,侯秀娟,等.活血解毒润燥方对干燥综合征小鼠颌下腺细胞凋亡抑制因子 Survivin 表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(24): 84–91.
LI FK, ZHU YL, HOU XJ, et al. Effect of Huoxue Jiedu Runzao prescription on expression of apoptosis inhibitor survivin in submandibular gland cells of Sjögren's syndrome mice [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2021, 27(24): 84–91.
- [56] NOCTURNE G, MARIETTE X. B cells in the pathogenesis of primary Sjögren syndrome [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2018, 14(3): 133–145.
- [57] 杜欣颖,白云静,申洪波. 胡荫奇从毒、瘀、虚论治原发性干燥综合征经验[J]. *中医杂志*, 2020, 61(18): 1594–1597.
DU XY, BAI YJ, SHEN HB. Professor HU Yin-qi's experience in the treatment of primary sjogren syndrome: From the perspective of toxin, blood stasis and deficiency [J]. *J Tradit Chin Med*, 2020, 61(18): 1594–1597.
- [58] 杨怡坤,董彦敏. 胡荫奇以阴毒论治干燥综合征经验[J]. *中医基础医学杂志*, 2019, 25(9): 1316–1318.
- YANG YK, DONG YM. Hu Yin-qi's experience of treating Sjögren's syndrome based on the theory of yin toxin [J]. *Chin J Basic Med Tradit Chin Med*, 2019, 25(9): 1316–1318.
- [59] 王新昌,曹灵勇,范永升. 干燥综合征中医病因病机刍议[J]. *浙江中医药大学学报*, 2011, 35(5): 643–644.
WANG XC, CAO LY, FAN YS. Discussion of the etiology and pathogenesis of traditional Chinese medicine of sjogren's syndrome [J]. *J Zhejiang Chin Med Univ*, 2011, 35(5): 643–644.
- [60] 李奔,薛鸾. 原发性干燥综合征燥毒证患者的临床特点分析[J]. *上海中医药大学学报*, 2019, 33(3): 19–23.
LI B, XUE L. Analysis on clinical characteristics of patients with primary Sjögren's syndrome of dry-toxin syndrome [J]. *Acad J Shanghai Univ Tradit Chin Med*, 2019, 33(3): 19–23.
- [61] 陈自佳,韦尼. 原发性干燥综合征瘀毒证与涎腺超声表现及血清 IRF4-BAFF-CXCL13 水平的相关性研究[J]. *世界中西医结合杂志*, 2020, 15(8): 1536–1539, 1543.
CHEN ZJ, WEI N. Study on the correlation of primary sjogren's syndrome with blood stasis syndrome, salivary gland ultrasound and serum IRF4-BAFF-CXCL13 level [J]. *World J Integr Tradit West Med*, 2020, 15(8): 1536–1539, 1543.
- [62] DEL PAPA N, VITALI C. Management of primary Sjögren's syndrome: Recent developments and new classification criteria [J]. *Therapeutic Advances Musculoskeletal*, 2018, 10(2): 39–54.
- [63] BRITO ZERON P, ACAR DENIZLI N, NG WF, et al. How immunological profile drives clinical phenotype of primary Sjögren's syndrome at diagnosis: analysis of 10 500 patients [J]. *Clin Experiment Rheumatol*, 2018, 112(S3): 1–22.
- [64] THORLACIUS GE, HULTIN-ROSENBERG L, SANDLING JK, et al. Genetic and clinical basis for two distinct subtypes of primary Sjögren's syndrome [J]. *Rheumatol*, 2021, 60(2): 837–848.
- [65] TARN JR, HOWARD-TRIPP N, LENDREM DW, et al. Symptom-based stratification of patients with primary Sjögren's syndrome: multi-dimensional characterisation of international observational cohorts and reanalyses of randomised clinical trials [J]. *Lancet Rheumatol*, 2019, 1(2): e85–e94.
- [66] FASANO S, MAURO D, MACALUSO F, et al. Pathogenesis of primary Sjögren's syndrome beyond B lymphocytes [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2020, 126(4): 315–323.
- [67] YAO Y, MA JF, CHANG C, et al. Immunobiology of T cells in sjögren's syndrome [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2021, 60(1): 111–131.

(编辑:董宇)