

干燥综合征第二病因探微

李成荫¹ 晏婷婷² 吴素玲³ 汪悦¹

摘要 干燥综合征属自身免疫性疾病,其发病原因目前尚不明确。中医学认为本病过程中产生大量的病理产物,如“燥毒”、“瘀血”等,既是疾病发生的结果,又是疾病进一步发展的病因,故被称为第二病因。笔者通过梳理“第二病因”概念,找出干燥综合征主要的第二病因,并分析其现代医学依据,表明祛除第二病因是治疗干燥综合征的关键。

关键词 干燥综合征;第二病因;病理因素;燥毒;瘀血

Probing into Second Pathological Factors of Sjögren's Syndrome LI Cheng-yin¹, YAN Ting-ting², WU Su-ling³, and WANG Yue¹ 1 First College of Clinical Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing (210023), China; 2 Institute of Literature Research in Chinese Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing (210023), China; 3 Department of Rheumatology, Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing (210023), China

ABSTRACT Sjögren's syndrome is a chronic autoimmune disease with unclear etiology. From the point of etiology, Chinese medicine (CM) theory holds that pathological products like dry toxin, blood stasis are produced in the pathological process. They are both pathologic results and pathogenic factors for its further development. So pathological products are also named as second pathogenic factors. In this article, the concept of second pathogenic factors was sorted and defined. Main second pathogenic factors of Sjögren's syndrome were pinpointed, and their modern medical bases were analyzed. Authors came to a conclusion that clearing away second pathogenic factors is a key point in treating Sjögren's syndrome.

KEYWORDS Sjögren's syndrome; second pathogenic factor; pathological factor; dry toxin; blood stasis

干燥综合征是外分泌腺被淋巴细胞浸润的自身免疫性疾病^[1-3]。泪腺及唾液腺最常受累,干燥综合征在临床上主要表现为口干、眼干等外分泌腺受累的症状^[4]。中医古籍并无与之相应的病名,现代中医医家根据干燥综合征的症状特点将其归于“燥证”或“燥痹”之范畴^[5]。现代医学关于干燥综合征病因的解释,多围绕在患者的易感基因和感染(如 EB 病毒感染等)方面,对于干燥综合征而言,这些病因多为易感因素和始动因素,一般不贯穿疾病的始终,对于本病的预

防有积极意义,但治疗意义不大,且目前关于干燥综合征确切的致病因素仍不清楚^[6]。中医学对于干燥综合征病因亦众说纷纭,难以统一。但中医根据审证求因,可以寻找出干燥综合征“第二病因”的病理因素,这不仅有利于统一归纳其证型,且为更好指导中医临床治疗干燥综合征提供便利。

1 第二病因概念

第二病因,又称病理因素^[7,8],是疾病发生和发展过程中产生的,它的产生会进一步加剧病情的发展,在中医学基本理论中,包括毒、瘀、痰饮、结石等^[9]。其中这里的痰饮为广义痰饮,包括痰、水、湿等病理因素^[10]。这些病理因素与干燥综合征疾病的发生和发展中,毒、瘀与干燥综合征更为相关,而痰饮和结石与干燥综合征关联较小。吴茂猷^[11]对干燥综合征病理因素的统计中排在前列的为毒与瘀,痰饮亦有少量涉及,但无结石此病理因素。笔者重点论述毒、瘀与干燥综合征的关系。

2 毒与干燥综合征

干燥综合征在临床症状上表现出一派津亏之象,所谓“燥胜则干”,将干燥综合征之病因归于燥邪似乎

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81102525/H2701, No. 81473607/H2708),江苏省南京市卫生局医学科技发展一般性课题(No. YKK11043),江苏省普通高校研究生科研创新计划项目(No. CXZZ13_0608)

作者单位:1.南京中医药大学第一临床医学院(南京 210023); 2.南京中医药大学文献研究所(南京 210023); 3.江苏省南京市中医院风湿科(南京 210023)

通讯作者:汪悦, Tel: 13809023858, E-mail: wangyuephd@126.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2015. 06. 0752

理所当然。燥邪有外感与内生之别。外感之燥,多发于秋季,与季节有很强的相关性,病程较短。但干燥综合征的发病,与季节无明显的关系,且病程冗长,迁延难愈。所以干燥综合征的燥邪非外感之燥。内生之燥,为内生五邪的一种,又称津伤化燥。此邪的致病特点与干燥综合征疾病的特点颇为相似,均可有口眼干燥、舌红少苔等症状,而且摆脱了发病季节及病程长短的局限。但除此之外干燥综合征表现的症状更为严重。本病可因唾液分泌的减少,引起牙齿的片状脱落,出现猖獗齿,甚者还可出现肝、肾、肺等脏器的损害和淋巴瘤^[12]。病情之甚非一般之内燥所能解释。但是这为干燥综合征病邪性质的界定提供鉴别要点:一此病邪非外感,二此病邪较一般诸邪致病力更强。

中医学对于“毒”的认识,则为干燥综合征的病机演变提供了理论支持。在中医学理论中,毒的概念较为复杂,其含义基本可归纳概括为以下四类:一类是指乖戾之气^[13],如吴又可《温疫论》所论:“其年疫气盛行,所患者重,最能传染,盖毒气所钟有厚薄也;二类是指药物的峻烈之性^[14],如《素问》所论:大毒治病,十去其六,常毒治病,十去其七;三类是指与某邪结合,此邪可外感,也可内生,如火毒、湿毒、燥毒、风毒、寒毒等,表示此邪气的亢盛^[15],现代医家认为邪之盛者谓之毒^[16]。又如《素问·五常政大论》王冰注:“夫毒者,皆五行标盛暴烈之气所为也”;四类是指特殊的致病因素,如漆毒、水毒等^[17]。以上诸毒满足干燥综合征病邪特点的,只有第三类的内生之毒。再从干燥综合征津亏之象的主症上来看,不难推出此种病邪主要为燥毒,但也可能兼夹火毒、湿毒等。燥毒的在来源上则为内生,但诱发其产生可能为外部环境(如外感诸邪)与机体(如素体阴虚)的相互作用的结果。这为燥毒产生的外在条件,一旦燥毒产生之后,其性质与外感之邪及素体性质迥然不同,并伴随着疾病的始终。燥毒兼具内燥与毒邪的性质,其本质是疾病的病理产物,且它的产生会进一步加重病情的发展。若燥毒不能及时被清除,则逐渐蕴积于体内,最终量变引起质变,导致强烈的破坏作用,戕害机体。

3 瘀与干燥综合征

瘀亦为干燥综合征疾病过程中易产生的病理产物。它一般产生于疾病的中后期,多由干燥综合征病机演化而来。或者说是“第二病因”的“第二病因”。以燥毒为例,燥邪易致瘀,而作为亢盛之燥的燥毒则极易酿瘀^[18-20]。如《医学入门》所论:“盖燥则血涩气液为之凝滞”。《医学法律》亦有云:“燥胜则干,夫干之为害,非遽赤地千里也,有干于外而皮肤皱揭者,有干于内而

精血枯涸”。因燥致瘀之生理基础在于津血同源,如《灵枢·邪客篇》所论:“营气者,泌其津液,注之于脉,化以为血”。又如《灵枢·痈疽篇》所云:“津液和调,变化赤为血”。也正是因为津血同源,所以瘀的产生会进一步加重津液的亏虚,使燥邪进一步亢盛^[21-23]。如《金匱要略》有云:“病人胸满,唇痿舌青,口燥,但欲漱水不欲咽,无寒热,脉微大来迟,腹不满,病人言我满,为有瘀血也”。又如《血证论》所述:“有瘀血,则气为血阻,不得上升,水津因不得随气上升”。

4 现代医学中干燥综合征的“第二病因”

干燥综合征是一种自身免疫性疾病,在疾病的过程中,有许多物质表达异常升高,而异常升高的物质会进一步地加剧干燥综合征疾病的发生和发展。这些物质中包括了大量的细胞因子,如 IL-1 β 、IL-6、IL-17、TNF- α 、 γ -干扰素(IFN- γ)等^[12]。这些细胞因子,在干燥综合征会表达异常升高,而升高的细胞因子又会进一步地加剧病情的发展。例如,在干燥综合征的唾液腺组织IFN- γ 表达较健康人的唾液腺组织异常升高,而升高的 IFN- γ 可以活化 caspase-8 及“死亡受体”通路而导致唾液上皮细胞的凋亡,从而使唾液分泌进一步减少^[24, 25]。再如,干燥综合征唾液腺中 IL-17 mRNA 表达水平相对健康人明显升高,而 IL-17 表达水平的高低与唾液腺组织损伤呈正相关^[26, 27]。又如, TNF- α 在干燥综合征的疾病中升高, TNF- α 则会抑制唾液腺体中水通道蛋白 5(aquaporin 5, AQP5) 的表达, AQP5 表达的减少意味着唾液腺分泌唾液功能的降低^[28]。由于生物系统的复杂性及其中西两种医学的差异,中医的第二病因(如毒、瘀等)是否等同于现代医学干燥综合征中异常升高的致病物质(如细胞因子等)还需要更多研究,但是可以肯定的是它们之间存在相关。理由是:利用润燥解毒,活血化瘀法治疗干燥综合征可以降低干燥综合征异常升高的致病物质。养阴活血法可以降低干燥综合征患者外周血中的 IFN- γ 的水平^[29]。益气活血法可降低干燥综合征 NOD 小鼠颌下腺细胞中的 IL-1 β 和 TNF- α 的表达水平^[30]。解毒化瘀法能够保护小鼠颌下腺中 AQP5 的表达等^[31]。

5 祛除“第二病因”为治疗干燥综合征的关键

“第二病因”的产生是疾病发生的结果,也是疾病进一步发展的原因,所以祛除“第二病因”则应是治疗干燥综合征基本策略。因燥毒贯穿着疾病的始终,而瘀在疾病的中晚期出现,那么润燥解毒应该为干燥综合征治疗全程的基本大法,在疾病的中晚期治疗上应该注重活血化瘀。不过在具体的治疗当中,也应该考虑到兼证的存在。例如,因燥毒伤津耗气,瘀血阻滞气

机,所以在润燥解毒、活血化瘀同时,也应补气调气。此外,还可对“第二病因”的进行定位,联系脏象理论,有的放矢,这样往往可以起到事半功倍的效果。

总之,干燥综合征疾病发生的原因难以明确,但是可以通过审证求因找到疾病的“第二病因”。对“第二病因”的把握有利于抓住干燥综合征疾病发展的关键,围绕祛除“第二病因”确定治疗大法,不仅简便易行,也有利于提高中医药治疗干燥综合征的疗效。值得强调的是,干燥综合征的“第二病因”主要有燥毒、瘀血,还可有痰饮、水湿等。本文主要通过对燥毒与瘀血分析的提供一种思路,在具体的临证过程中还应该通过这种思路具体问题具体分析。此外,除了干燥综合征,许多风湿免疫疾病(如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等)中产生大量的病理产物,这些病理产物主导着疾病的进一步发展,也可通过这种思路去把握和治疗此类疾病。

参 考 文 献

- [1] 唐福林. 原发性干燥综合征的发病机制[J]. 中华风湿病学杂志, 2000, 4(1): 50-53.
- [2] 陈伏宇, 薛斌, 王慧. 益气复脉注射液联合硫酸羟氯喹片治疗干燥综合征临床疗效分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(12): 1621-1623.
- [3] 莫小英, 苏建明, 汪悦. 干燥综合征与性激素相关性研究进展及中医药治疗[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(3): 424-427.
- [4] Feltsan T, Stanko P, Mracna J. Sjögren's syndrome in present[J]. Bratisl Lek Listy, 2012, 113(8): 514-516.
- [5] 张水艳. 干燥综合征的中医病因病机及辨证治疗[J]. 中医杂志, 2009, 50(5): 468-470.
- [6] Lisi S, Sisto M, D'Amore M, et al. Emerging avenues linking inflammation, angiogenesis and Sjögren's syndrome[J]. Cytokine, 2013, 61(3): 693-703.
- [7] 过伟峰, 吴勉华, 周仲瑛, 等. 论“病机证素”[J]. 中医杂志, 2010, 51(5): 389-391.
- [8] 过伟峰. 审证求机知常达变——周仲瑛教授谈中医临床辨证的思路与方法[J]. 南京中医药大学学报(自然科学版), 2000, (3): 133-136.
- [9] 第五永长, 李妮娇. 论中医“毒”概念的演变及其阴阳属性[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(5): 654-657.
- [10] 黄航宇. 痰的特性与辨治浅析[J]. 陕西中医, 2010, 31(6): 765-767.
- [11] 吴茂猷. 干燥综合征的中医文献研究[D]. 南京中医药大学, 2012.
- [12] Tincani A, Andreoli L, Cavazzana I, et al. Novel aspects of Sjögren's syndrome in 2012[J]. BMC Med, 2013, 11: 93.
- [13] 柴天川, 李佃贵. 浅议浊、毒与浊毒理论[J]. 新中医, 2009, 41(12): 102-103.
- [14] 林玉贞. 中药毒性观的历史嬗变[J]. 福建中医学院学报, 2002, 12(3): 50-52.
- [15] 王永炎. 关于提高脑血管疾病疗效难点的思考[J]. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(4): 327-329.
- [16] 赵昌林. 论毒邪病因学说[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(1): 80-83.
- [17] 王正品, 李佃贵, 杜艳茹, 等. 浊毒致病论与现代中医病因学[J]. 中医杂志, 2010, 51(1): 11-13.
- [18] 傅宗翰. 干燥综合征初探[J]. 中医杂志, 1983, 33(8): 564-568.
- [19] 陈秀芳, 范永升. 滋阴解毒祛瘀法治疗干燥综合征探析[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(2): 394-396.
- [20] 韩学杰, 沈绍功. 痰瘀相关病因初探[J]. 中国中医基础医学杂志, 1998, 4(8): 44-46.
- [21] 高磊, 郑胜, 焦静. 从津血同源探讨《金匱要略》血水同治思路[J]. 吉林中医药, 2009, 29(9): 737-738.
- [22] 代海峰, 季瑜, 孙元鹏. 略论《金匱要略》中的瘀血[J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(10): 864-866.
- [23] 郑炜贞, 龚婕宁, 钱先. 从津气血之关系探讨干燥综合征的治疗[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(5): 881-882.
- [24] 李成荫, 汪悦, 孙丽霞, 等. IFN- γ 与干燥综合征发病机制相关性研究进展[J]. 现代免疫学, 2012, 32(5): 438-440.
- [25] Kulkarni K, Selesniemi K, Brown TL. Interferon-gamma sensitizes the human salivary gland cell line, HSG, to tumor necrosis factor-alpha induced activation of dual apoptotic pathways[J]. Apoptosis, 2006, 11(12): 2205-2215.
- [26] Katsifis GE, Rekka S, Moutsopoulos NM, et al. Systemic and local interleukin-17 and linked cytokines associated with Sjögren's syndrome immunopathogenesis[J]. Am J Pathol, 2009, 175(3): 1167-1177.
- [27] 朱建东, 王忠泉, 张品南. 干燥综合征患者 Th17 与调节性 T 细胞免疫失衡的观察[J]. 放射免疫学杂志, 2012, 25(3): 301-303.
- [28] Yamamura Y, Motegi K, Kani K, et al. TNF-alpha inhibits aquaporin 5 expression in human salivary gland acinar cells via suppression of histone H₄ acetylation[J]. J Cell Mol Med, 2012, 16(8): 1766-1775.
- [29] Wu GL, Li TY, Fan YS, et al. Effect of Chinese herbal medicine for nourishing yin, supplementing qi, and activating blood on the Th1/Th2 immune balance in peripheral blood in patients with primary Sjögren's syndrome[J]. Chin J Integr Med, 2013, 19(9): 696-700.
- [30] 吴国琳, 李天一, 普兴宏, 等. 养阴益气活血方药对干燥综合征 NOD 小鼠血清及颌下腺 TNF- α , IL-1 β 表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(3): 413-416.
- [31] 马武开, 王莹, 唐芳, 等. 解毒化痰药方对干燥综合征模型小鼠颌下腺水分子通道蛋白 AQP5 的调控作用[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(1): 95-96.

(收稿:2013-12-06 修回:2014-09-15)