

Analysis of the clinical therapeutic effect of Professor Wang Yue on 42 cases of Sjogren's syndrome overlaps with Hashimoto's thyroiditis

Wachiraporn Padungkiattiwong^{1*,#}, Wang Yue², Guo Haiying³, Ho Sau Man Vivi⁴

¹Mae Fah Luang University, School of Integrative Medicine, Chiangrai 57100, THAILAND

²Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu Province 210004, CHINA

³Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu Province 210023, CHINA

⁴Registered Chinese medicine practitioner of the Chinese Medicine Council of Hong Kong, CHINA

Received May 3rd, 2022
Accepted July 5th, 2022
Published July 21st, 2022

***Conference presenter and corresponding author:**

Wachiraporn Padungkiattiwong,
School of Integrative Medicine,
Mae Fah Luang University,
Thailand, 57100

E-mail:

wachiraporn.pad@mfu.ac.th
(Wachiraporn Padungkiattiwong)

wangyue@njucm.edu.cn
(Wang Yue)

ghying63@126.com
(Guo Haiying)

hosaumanvivi@gmail.com
(Ho Sau Man Vivi)

© 2022, Padungkiattiwong, W., et al.

This is an Open Access article
published under a Creative
Commons (CC BY-NC-ND 0.4)
license.



ABSTRACT

Introduction: Clinical work and reports in the past ten years have found abnormal thyroid function in many patients with Sjögren's syndrome (SS), and Hashimoto's thyroiditis (HT) is the most common. Both are Autoimmune diseases, and there is currently no effective treatment. Traditional Chinese Medicine can effectively improve patients' clinical symptoms and laboratory indicators through syndrome differentiation, treatment, and holism modulating.

Objective: To examine the TCM method of differentiation, treatment, medication characteristic, and clinical effect of Professor Wang Yue in treating primary Sjogren's syndrome overlap with Hashimoto's thyroiditis (SS-HT).

Methods: 42 cases with SS-HT from the outpatient department of Professor Wang Yue of Nanjing Affiliated Hospital of traditional Chinese medicine between January 2015 to August 2020 were selected. Excel 2010 was used to collect and frequency analysis the general data, syndrome types, and medication characteristics of Professor Wang Yue in treating SS-HT, and used SPSS 24.0 software to statistically analyzed the TCM syndrome score and laboratory index before and after treatment.

Results: Professor Wang Yue mainly treated SS-HT by replenishing Qi and nourishing Yin, generating fluid and relieving thirst, clearing heat and purging fire, reducing swelling, and dispersing knots. Six cases were markedly effective, 15 cases were improved, 19 were effective, and two were ineffective. The total efficiency was 95.24%. After treatment, TCM syndrome score decreased significantly ($P < 0.01$), CRP, ESR, TGA, TPOAb decreased significantly ($P < 0.01$).

Conclusion: SS-HT's pathogenesis is Yin deficiency and internal heat in the first stage. In the middle stage is both Qi and Yin deficiency, and liver and kidney Yin deficiency are in the late stage. SS-HT treatment method moistens the lung and clears the stomach heat, replenishing Qi and Yin, tonifying the liver and kidney, and reducing swelling and dispersing knots. Chinese Medicine treatment of SS-HT has a definite curative effect: it can relieve clinical symptoms and reduce the inflammatory index and thyroid autoantibody without side effects, including anti-inflammatory, analgesic, anticoagulation, immune regulation, liver, and kidney protection. It is worthy of clinical application.

Keywords: Sjögren syndrome; Hashimoto's thyroiditis; TCM syndrome differentiation; autoimmunity

Introduction

近十年在临床工作和文献报道中发现很多干燥综合征 (Sjögren's syndrome, SS) 患者常伴有甲状腺功能异常, 其中桥本氏甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis, HT) 为多见。报道显示 HT 在 SS 患者

的发病率为正常人群的 9 倍, 而 pSS 患者中引起甲状腺疾病的主要病因是 HT [1]。中医在辨证论治的基础上治疗自身免疫性疾病具有优势, 与西药联合应有不但能提高疗效, 还能减少西药的副作用, 改

善患者的生活质量。但目前针对 SS 合并 HT 的相关文献及研究较少，只限在病案报道。

汪悦教授是江苏省名中医，南京中医药大学博士研究生导师，在临床实践 30 多年，对治疗 SS-HT 有丰富的临床经验。故本研究目的为探讨分析汪悦教授辨治 SS-HT 临床疗效，安全性及用药经验，助于中医治疗逐步走向规范化，对临床治疗及预防结缔组织病合并甲状腺疾病提供一定的启示。

Methodology

资料与方法

1. 研究对象

选取病例资料为 2015 年 1 月至 2020 年 8 月期间在江苏省中医院汪悦教授门诊 SS-HT 患者 42 例。

2. 诊断标准

2.1 西医诊断：SS 参照 2002 年干燥综合征国际分类标准 [2]，HT 参照《中国甲状腺疾病诊治指南》标准 [3]。

2.2 中医诊断：参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》风湿免疫系统病和内分泌代谢系统疾病的相关证型的标准，并结合 SS 和 HT 的自身特点，拟定如下：①阴虚内热：主症：口眼干燥，颈前不适或肿大，盗汗，五心烦热；次症：心悸，失眠；舌脉：舌红少苔，脉细弦。②气阴两虚：主症：口干目涩，颈前不适或肿大，关节隐痛，乏力；次症：自汗盗汗，耳鸣，眠差多梦，大便干结；舌脉：舌红或淡红，苔花剥或薄白，脉细或细数。③气血两虚：主症：口干目涩，视物模糊，颈前不适或肿大，面色苍白发，神疲乏力，汗出，心悸气短。次症：眩晕耳鸣，月经量少色淡或闭经；舌脉：舌淡苔薄，脉细无力。④肝肾阴虚：主症：口干目涩，视物模糊，颈前不适，关节酸痛，腰膝酸软。次症：乏力，脱发，眩晕耳鸣，或有低热，月经不调；舌脉：舌质红，苔少或剥脱，脉沉细弦。⑤肾阳亏虚：主症：口干目涩，颈前肿块，腰膝酸软，怕冷，手足不温；次症：关节隐痛，寐差，大便稀溏；舌脉：舌质淡，苔白，脉沉细。⑥痰凝血瘀：主症：颈前结块肿大，质韧或硬、时刺痛、固定不移、渴不欲饮、咯痰不爽，口干目涩，关节肿大疼痛或刺痛，关节畸形；次症：面色萎黄、胸闷、纳呆；舌脉：舌暗或有斑点或紫、苔白腻或薄白，脉滑或涩或弦。

3. 纳入标准和排除标准

3.1 纳入标准：1) 年龄≥18 周岁；2) 符合诊断标准者；3) 中药内服为主要治疗方法；4) 基本方药物、药量记载完整；5) 有复诊和复查记录。

3.2 排除标准：1) 合并恶性肿瘤患者；2) 用过影响甲状腺功能的药物或既往有甲状腺手术史；3) 妊娠期或哺乳期妇女；4) 临床检查资料不完整者。

4. 研究方法

4.1 利用 Excel 2010 收集患者的一般资料，诊断，中医证型，方药；

4.2 观察患者在治疗前后的相关实验室指标及中医证候积分并进行比较，疗程 3 个月为一个疗程。

5. 观察内容

5.1 安全性指标：C 反应蛋白 (CRP)，血沉 (ESR)，甲状腺自身抗体 (TGAb、TPOAb)；不良反应：观察肝、肾功能。

5.2 中医证候积分：参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》，各型患者症状中凡具备主症≥2 项及次症≥1 项者，结合舌脉即可做出诊断。根据严重程度，主症为分别为：0、2、4、6；次症分别为为 0、1、2、3。计算公式 (尼莫地平法) 为：[(治疗前积分-治疗后积分)÷治疗前积分] ×100%。

5.3 总体疗效评定：本研究疗效评定标准疗效分为显效、进步、有效和无效。显效：中医证候积分减少≥75%，ESR 及 CRP 正常或明显改善；进步：中医证候积分率≥50%，ESR 及 CRP 正常或有改善；有效：中医证候积分率≥30%，ESR 及 CRP 有所改善或无改善。或中医证候积分减少 30%-100%，ESR 及 CRP 无改善；无效：中医证候积分率<30%。ESR 及 CRP 无改善。

6. 数据统计分析

6.1 用 Excel2010 软件进行统计与归纳 SS-HT 患者的用药次数及频率。

6.2 采用 SPSS 24.0 软件进行统计分析治疗前后的中医证候积分及实验室指标比较。计量资料的治疗前与后比较，如结果符合正态分布均采用配对 t 检验，若不符合正态分布的采用 Wilcoxon 符号秩检验进行比较。

Results

1. 一般资料

SS 合并 HT 共 42 例，女性患者 41 例 (97.62%)，男性患者 1 例 (2.38%)，平均年龄为 45.38±10.36。

2. 中医证型分布

最常见为阴虚内热证 20 例 (47.61%)，其次为气阴两虚证 18 例 (42.86%)，气血两虚证和肝肾阴虚各 2 例 (9.53%)。

3. 用药规律

3.1 高频用药分析：

所用 111 味中药，药物使用共 608 次，使用频次前十六味中药见表 1。治疗 SS-HT 最多使用的中药为

生地黄，使用频率占每张处方的 95.24%。其中使用频率超过 50%的中药还有麦冬、石斛、金银花、白芍、甘草。

表 1 SS-HT 患者常用药

药物	频次	频率	药物	频次	频率
生地黄	40	95.24%	土茯苓	17	40.48%
麦冬	33	78.57%	五味子	16	38.10%
石斛	33	78.57%	玄参	15	35.71%
金银花	32	76.19%	黄芩	14	33.33%
白芍	31	73.81%	芦根	12	28.57%
甘草	31	73.81%	夏枯草	12	28.57%
黄芪	20	47.62%	连翘	12	28.57%
天花粉	18	42.86%	乌梅	11	26.19%

3.2 中药性味归经分析：

使用药性为性寒和微寒，药味以甘为主，归经多为肺及胃经为主，其次为脾，肝，心和肾经。

3.3 中医功效及药理作用分析：

所得结果提示治疗 SS-HT 的中医功效主要以益气养阴，生津止渴和清热泻火解毒，清肝明目，消肿散结。病例前十六味用药的药理作用的分析结果表明，治疗 SS-HT 的药理作用对免疫力功能作用最多（增强免疫，调节免疫，免疫抑制），其次为抑菌，降血糖，保肝，抗氧化，抗炎，保护心脑血管等作用。

4. 疗效分析：

总体疗效评价，治疗后显效 6 例，进步 15 例，有效 19 例，无效 2 例，总有效率为 95.24%。治疗后中医证候积分较前明显降低，差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗后 CRP, ESR 改善均具有显著的统计学意义 ($P < 0.01$)；治疗后 TGAb、TPOAb 较前降低，差别具有显著的统计学意义 ($P < 0.01$) 见表 2。安全性指标上治疗后患者未出现肝肾功能异常。

表 2 SS-HT 治疗前后比较

	治疗前	治疗后	P
中医证候积分	10.71±3.47	4.86±2.42 ^{▲▲}	0.000
CRP	4.80±4.57	3.52±2.71 ^{▲▲}	0.007
ESR	29.28±24.08	16.86±12.24 [▲]	0.000
TGAb	416.80±415.2	346.7±399.0 [▲]	0.000
TPOAb	432.00±425.6	282.80±327.90 ^{▲▲}	0.000

*注:与治疗前相比,▲表示 $P < 0.05$; ▲▲表示 $P < 0.01$ 。

Discussion

1. SS-HT 病因病机

SS 的特点主要因阴津亏虚为主，临床表现多为，眼目干涩，口燥咽干，皮肤干燥，口渴欲饮等燥热之症，而 HT 的临床表现多为颈前肿大或不适感，疲劳乏力，汗多，怕冷等阳虚痰凝之象。临床上 SS 合并 HT 的发病多数患者以 SS 表现较典型，可伴有一些 HT 的特征但不明显。汪悦教授认为 SS-HT 的临床表现多为本虚表实，从审症求因的传统认识出发，若燥热之象较为明显者，可归属于“燥证”的范畴。若 HT 的症状较明显则归为“瘰病，虚劳”的范畴。

临床研究发现甲状腺疾病可在结缔组织病发生前或者后阶段。本次研究表明本病发生在中年女性为多，因女子以肝为先天，中年女子，肝肾阴虚，天癸渐竭，精血亏虚，血不养肝，加上女子多有经产乳育，易耗伤阴血，导致血虚肝旺，燥热内生，则出现 SS 的阴虚内热之象。久则肝木克脾土，导致脾失健运。脾为生痰之源，脾失健运，水湿内停，日久聚而为痰，阻滞气机，气滞血瘀，结于颈前；或情志失调，肝失条达，气机郁滞，津凝痰聚，久则成瘰，结于颈前，皆可发展为 HT。瘰病主要病机为气郁痰凝，痰气搏结颈前，日久导致血脉瘀阻。疾病早期多为实，病变日久，气郁化火，伤津耗气，导致肺脾气虚，津液失布，机体筋脉九窍失于濡养，则出现口燥眼干，皮肤干燥，阴道干涩等 SS 之症。汪师认为本虚为本病之根本，禀赋不足、劳倦过度、情志内伤、年高体弱、久病失养、误治、失治、六淫外邪是致病因素，而“痰”和“瘰”为本病发生过程有为病理产物。其病位主要在肝，脾，肺，胃，肾脏。

2. SS-HT 用药分析

SS-HT 患者临床表现多以燥热之象为明显，据“燥者润之”，用药多以“甘寒滋润”，涉及的脏腑为肺脾胃肝肾。根据常用药物的性味归经及功效，提示汪悦教授治疗 SS-HT 用药注重润肺清胃，益气生津，重视养肝柔肝，以达到生津润燥之目的。汪师把本病分为早中晚三期来论治。

2.1 润肺燥，清胃火，兼顾脾胃

本病初期以阴虚内热为主，其临床表现为口干咽燥，皮肤干燥，心烦口渴，五心烦热，心悸，关节肌肉隐痛，失眠，月经过少或不调，便秘，舌红少苔，脉细数或弦。HT 的症状并不显。其治法以滋阴清热，肺胃兼顾。清肺热，润肺燥，滋养肺胃之阴的同时，常配益气健脾之药物，一方面是防止燥邪耗伤气阴，另一方面也助脾运化，使津液的布散功能恢复正常，避免痰，瘰等病理产物生成而加重 HT，固其本。导师认为肺气的宣发和肃降对体内的水液代谢起着重要的作用，“上焦如雾”，再如张景岳说“阴虚者，要补而兼清”。因此治疗药

性以轻清，清中有补，润燥生津而不敛邪，标本兼顾。常用方药为清燥救肺汤，增液汤，沙参麦冬汤，益胃汤，百合固金汤等。药为生地黄，麦冬，玄参，沙参，金银花，石斛，五味子，白芍，甘草，黄芩等。在滋阴清热的基础上，因治疗本病的药物多为甘寒滋腻易碍胃，苦寒败胃，则常配伍性温的苍术和半夏燥湿健脾，顾护胃气；另外玄参和半夏有散结之功，有宜于治疗 HT。眼干较甚者加枸杞子，谷精草，密蒙花，五味子；口干较甚者加天花粉，芦根，乌梅；关节疼痛者加桂枝，秦艽，防风藤；颈前肿块者可加夏枯草，连翘，山慈菇，浙贝母；低热，五心烦热者加知母。大便干结者加熟地黄，当归，桃仁；兼有血瘀者可加丹参，丹皮。

2.2 益气养阴，消肿散结

在疾病中期阴虚内燥日久，伤津耗气，导致肺脾气虚，脾失健运，肺失宣发，痰湿内生，痹阻经络，而兼有痰瘀互结之症状，而 SS 和 HT 的症状两者较显。临床患者口眼干燥，颈前结块或不舒适明显，伴有少气懒言、疲劳乏力，自汗盗汗，关节隐痛，寐差，便秘，月经不调，舌淡红或淡白、苔花剥或薄白，脉细或细数等气阴两虚之症。治当益气养阴，兼以化痰散结。方用增液汤，参苓白术散，补中益气汤等，药为太子参，黄芪，生地，麦冬，玄参，芍药，甘草等，白术，连翘，夏枯草。少气懒言者加党参，太子参，白术；痰湿较甚者加茯苓，白术，半夏，苍术；盗汗明显者加白芍，五味子，月经不调者加当归，益母草，墨旱莲。

2.3 补益肝肾，温阳通络

病延多年，气阴两伤，肝肾阴虚，阴损及阳，阳虚寒盛，血脉瘀阻，痰湿内生，临床上患者口干咽燥，视物模糊，畏寒肢冷、汗少、全身关节酸痛，腰膝酸软，疲劳乏力，脱发，眩晕耳鸣，月经不调，舌质偏红，苔白或剥苔，脉沉细弦等肝肾阴虚兼阳虚寒凝之证，在后期则 HT 的症状较 SS 明显，临床常见 HT 伴发甲减。治当补益肝肾，温阳通络，兼活血化瘀。常用方为杞菊地黄丸，独活寄生汤，左归丸。药如生地黄，熟地黄，独活，桑寄生，秦艽，桂枝，杜仲，防风，白芍，淫羊藿等。腰膝酸软者加怀牛膝，狗脊，续断；怕冷，四肢不温者加附子，肉桂，细辛，淫羊藿；大便干结加桃仁，当归，肉苁蓉；下肢浮肿者加真武汤，苍桂术甘汤；偏肾阳亏虚则用金匮肾气丸和右归丸。由高频药物统计结果显示，治疗 SS-HT 药物归类多为补阴药和清热药，主要以益气养阴，生津止渴，清热解毒，清肝明目，消肿散结。现代药理学表明，80%的补阴药含有多糖或糖复合物成分，具有免疫调节，保护细胞本身，保肝，抗疲劳等作用 [4]。而清热药具有抗炎，抗菌，解热，影响心血管系统，利尿等作用 [5]。常用药如，生地黄能抑制大剂量甲状腺素诱导的 β -肾上腺素受体兴奋、增强体

液免疫和细胞免疫功能 [6]、护肝、抗骨质疏松、雌激素样等作用 [7]；白芍有抗炎镇痛、抗抑郁、抗癌、抗血栓、降血脂、降糖、保肝、通便等作用 [8]；麦冬有免疫调节、抗炎、心血管保护作用、降血糖、降血脂等作用 [9]；石斛具有免疫调节、抗疲劳、抗氧化、抗肿瘤、降尿酸等作用 [10]；金银花具有抗炎、护肝、增强免疫、抗凝等作用 [11]。

Conclusion

研究表明，中医药在治疗 SS-HT 疗效肯定，具有良好的安全性，适合患者长期坚持治疗。使用养阴清热法治疗 SS-HT，可改善患者的临床症状及实验室指标。通过分期治疗，初期以润肺燥，清胃火，兼顾脾胃，中期以益气养阴，消肿散结，后期以补益肝肾，温阳通络，并以辨证与辨病结合，标本兼顾，可有效的缓解临床症状、降低患者的炎症指标 (CRP, ESR) 以及甲状腺自身抗体 (TGAb, TPOAb)，并无副作用。其具体可能起到抗炎，止痛，免疫调节，抗疲劳，抗凝，保护肝肾等作用。

References

- [1] Jara LJ, Navarro C, Brito-Zerón MP, García-Carrasco M, Escárcega RO, Ramos-Casals M. Thyroid disease in Sjögren's syndrome. Clin Rheumatol 2007; 26(10):1601–6.
- [2] 董怡. 2002 年修订的干燥综合征国际分类 (诊断) 标准[J]. 中华风湿病学杂志, 2002,9(7):446.
- [3] 中华医学会内分泌学会编写组, 中国甲状腺疾病诊治指南[J]. 中华内科杂志, 2008,47(9):785-786.
- [4] 郑琴, 冯怡, 徐德生. 从多糖看养阴中药的药理作用[J]. 时珍国医国药, 2006(11):196-198.
- [5] 李瑞奇, 白明, 苗明三. 清热药的特点及现代研究[J]. 中医学报, 2013,28(007):1003-1005.
- [6] 张伯礼, 吴勉华. 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017.
- [7] 冯卫生, 李孟, 郑晓珂, 等. 生地黄化学成分研究[J]. 中国药学杂志, 2014,49(17):1496-1496.
- [8] 陆小华, 马晓, 王建, 等. 赤芍的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中草药, 2015,46(4):595-602.
- [9] 迟宇昊, 李暘, 申远. 麦冬化学成分及药理作用研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2021,38(02):189-192.
- [10] 陶泽鑫, 陆宁姝, 吴晓倩, 黄于珂, 肖愉箫, 王星. 石斛的化学成分及药理作用研究进展[J]. 药学研究, 2021,40(01):44-51+70.
- [11] 马丽. 金银花的药理作用研究[J]. 光明中医, 2020,v.35;No.357(20):174-176.