

基于中医瘀血理论探讨干燥综合征的发病机制及治疗*

漆文霞¹, 王 钢^{2**}, 闫彦峰³, 王 佳², 田杰祥², 王丽琴², 姜刚刚¹

(1. 甘肃中医药大学中西医结合学院 兰州 730000; 2. 甘肃中医药大学附属医院 兰州 730020;
3. 甘肃中医药大学第四附属医院 兰州 730060)

摘要:干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS)是一种慢性自身免疫性疾病,以免疫细胞浸润、唾液腺和泪腺进行性损伤为主要特征,除了影响泪腺和唾液腺,导致眼睛干涩和口干症状外,还会累及人体皮肤关节、肺、肾和消化、神经及血液等多个系统,严重影响人体身心健康。近年来西医在该病的诊断和治疗方面有了广泛和深入的研究,但目前还没有针对潜在病因的治疗方法。古往今来,众多医家从滋阴润燥、养阴生津方面论治本病取得了一定的疗效。近年来随着研究的进一步深入,很多学者发现本病与瘀血密切相关,活血化瘀法也被证实治疗本病方面疗效确切。瘀血既是病理产物,同时也是致病因素,本病很多的病理变化都与此相关。本文拟从炎症-细胞因子-凝血系统、血管生成及冷球蛋白血症等方面论述瘀血与本病的相关性,并进一步论证活血化瘀法的临床疗效,以期为后期的研究提供理论依据。

关键词:干燥综合征 瘀血理论 活血化瘀 发病机制 治疗进展

doi: 10.11842/wst.20210727014 中图分类号: R259.32 文献标识码: A

干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS)是一种以干燥性角结膜炎和口腔干燥症为主要特征的自身免疫性疾病,其中以皮肤和泌尿生殖道、呼吸道及胃肠道的外分泌腺受累最为多见,此外也会出现滑膜炎、间质性肺病、神经病变、肾病、血管炎、自身免疫性血细胞减少和冷球蛋白血症等其它临床表现,具有多系统受累的特点^[1]。据流行病学调查显示,估测我国SS患病率为0.29%~0.77%,好发年龄为40~50岁,女性多见,男女比例约为1:9~1:10^[2]。目前本病的确切发病原因和机制尚不清楚,多认为是遗传、病毒感染、性激素异常等多种因素造成免疫功能紊乱的结果^[3]。其病理特征一般表现为腺体间质大量淋巴细胞浸润,外分泌腺上皮细胞破坏和萎缩,腺体导管管腔扩张和狭窄等^[4]。目前对于本病的治疗多采用人工泪液、毒蕈碱

受体激动剂缓解干燥症状,有系统受累的患者需要酌情加用糖皮质激素和免疫抑制剂,但因存在服药周期长,长期服用激素不良反应较大及生物制剂价格昂贵等各种因素,使得患者依从性较差,此外本病因其特殊的临床表现,容易使患者产生抑郁、焦虑等心理问题,因此给临床治疗带来了很大的困境。中医药在整体观的基础上,能够辨证施治,随证遣方,在机体具有多靶点、多层次、多效应的特点,在治疗本病方面有着较大的优势。SS在祖国医学属于“燥痹”、“瘀毒”、“虚劳”等范畴,由燥邪损伤气血津液,致阴津损耗,燥热行于血中,灼血成瘀,瘀血痹阻,脉络不通,机体脏腑失养而致。目前相关实验和临床研究发现中医瘀血与本病病理密切相关。本文通过分析“瘀血理论”的内涵,并在现代医学视角下进一步探索与本病

收稿日期:2021-07-27

修回日期:2022-10-02

* 国家自然科学基金委员会地区科学基金项目(81860858);基于骨免疫探讨补肾通络法对类风湿关节炎骨破坏及Treg/Th17的影响及机制研究,负责人:王钢;甘肃省中医药管理局科技计划项目(GZK-2019-34):补肾通络方对类风湿关节炎骨破坏疗效及骨代谢的影响研究,负责人:王钢。

** 通讯作者:王钢,主任医师,博士生导师,主要研究方向:中西医结合治疗自身免疫性疾病的临床与实验研究。

的相关性。

1 基于瘀血理论探讨干燥综合征之病因病机

1.1 瘀血理论之溯源探析

“瘀”最早的记载见于《楚辞·九辩》，汉代《说文解字》谓之为凝滞而不流通的血。我国最早的中医经典古籍《黄帝内经》记载的“血脉凝泣”、“恶血”即为“瘀血”。“瘀血”一词最早出自张仲景《金匮要略·惊悸吐衄下血胸满瘀血病脉证治第十六篇》，其对血瘀的病因病机及治疗进行了独特的论述。1972甘肃武威柏树汉墓出土的医简反映出早在二千多年前就已经认识到了从“瘀”论治的重要性，并有了相关治“瘀”的处方。明清时期，李时珍在《本草纲目》中单独设立瘀血药专篇，详细记录了百余种中药的性味归经及治法功用，为“瘀血”理论的发展奠定了药理学基础。清代著名医家叶天士依据卫气营血辨证理论，拓展了“瘀血理论”的临床应用。王清任《医林改错》中详细地阐述了瘀血产生的病因病机及其治疗。随着现代医家的进一步深入研究与探索，瘀血理论得到了不断的充实与完善。戴恩来教授总结历代医家对“瘀血”的论述，将瘀血概括为“内结为血瘀、离经之血为血瘀、久病入络为血瘀、污秽之血为血瘀”四种类型，其中“内结为血瘀”表示血液微循环障碍（浓、黏、凝、聚）的变化，“久病入络为血瘀”则主要表现为机体局部的增生、硬化及纤维化等一系列病理改变^[1]，进一步丰富和完善了瘀血理论，将“瘀血”和现代医学的病理变化紧密联系。

1.2 瘀血致燥

《金匮要略·惊悸吐衄下血胸满瘀血病脉证治》言“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”，明确指出了瘀血与本病的相关性。叶天士《临证指南医案》言“燥为干涩不通之疾”，提出血液瘀滞是干燥的重要病因。燥伤津血而为瘀，瘀血久羁则为燥，素体阴液不足之人，易感受燥热之邪，燥邪郁里化热，形成燥热之毒，壅滞脉络，瘀毒壅滞于局部清窍，则见腮腺，眼睑肿胀，角膜溃疡等。燥毒瘀交结难解，进一步灼伤阴津，使得脏腑清窍失其滋养濡润，则见咽干口燥，眼干少泪，舌痛、干裂，猖獗龋齿，肌肤干燥，大便干结、阴道干涩等阴虚表现。津血在生理上相互化生，病理上相互为患，津液亏虚，渗入脉内的津液减

少，则血液变稠而致瘀，随着津液不断消耗，血液也会不断枯竭，流动的血液失去津液的滋养，流动性减弱而成瘀。瘀血为有形之邪，形成之后便会进一步阻滞气机以及津液的运行和输布，导致机体津液代谢失常，加重内燥，正如《血证论》言：“血与气本不相离，内有瘀血，故气不得通，不能载水津上升，是以口渴，名曰血渴”。瘀血阻络，经脉不通，不仅造成津液输布障碍，还可影响脏腑气血的运行，造成脏腑功能受损。此外，瘀血阻滞于体表局部皮肤关节，则可见皮肤色暗青紫、关节肿胀疼痛，或出现肌肤甲错、色素沉着。如若感受寒邪，寒邪收引，容易凝滞脉络，寒凝经脉，血液进一步瘀滞，使得阳气不能达于四末，则可出现指端皮肤发红、发紫等雷诺现象以及紫癜样皮疹、结节性红斑等局部皮肤表现。

1.3 久病入络致燥

《素问·痹论》指出：“病久入深，荣卫之行涩，经络时疏，故不通，皮肤不营，故为不仁”。“久病入络”学说由著名医家叶天士首次提出，强调了邪气侵袭人体时由经到络、由气入血的传变规律。经络是气血津液运行的通道，贯通全身上下、沟通表里内外，濡养五脏六腑、四肢筋骨关节。络脉如网状，遍布于人体而滋养全身，正如《灵枢·小针解》记载“云之交三百六十五会者，络脉之渗灌诸节者也”。《灵枢·痲疽》云“中焦出气如露，上注溪谷，而渗孙脉，津液和调，变化而赤为血，血和则孙脉先满溢，乃注于络脉，络脉皆盈，乃注于经脉”。经脉将气血渗灌入络脉，通过络脉布散全身脏腑官窍而发挥濡养作用。反之，脏腑官窍中的气血又可汇聚于络脉而流注于经脉，如此循环往复而濡养全身。气血津液由经脉入络完成津血交换的过程与现代医学的微小血管具有高度的相关性，吴以岭院士将络病学与现代医学结合，提出了“脉络-血管系统病”的理念。络脉细小纤微，纵横交错，在眼者则为目络，目之络脉纤细深远，血行缓慢，更易瘀滞，日久则可自觉眼睛干涩、少泪，严重者可出现干燥性角结膜炎、角膜上皮糜烂等。舌下金津、玉液为唾液腺体的开口，络脉瘀滞，津液不能上承，故口干咽燥，口渴欲饮，牙齿脱落等。本病病程长，病理演变复杂，初病气结在经，久病则在血而入络。病久入络，营卫气血津液运行、输布及渗化失常，络脉瘀滞，瘀血阻络，津液不能正常运行，诸窍失其濡养，故发干燥。瘀血阻于肺络，气血不通，肺气宣降失司，则出现咳嗽、咳痰喘息等症状。

2 现代医学论述干燥综合征与瘀血

SS作为继类风湿关节炎和系统性红斑狼疮的第三大慢性自身免疫性疾病,现代医学研究发现部分患者体内存在凝血参数、血细胞参数变化及微血管相关因子异常导致的血液微循环障碍等病理表现,其一系列改变与中医“瘀血”理论密切相关。以下拟从炎症-细胞因子-凝血系统、血管生成及冷球蛋白血症等方面进一步论述。

2.1 炎症-细胞因子-凝血探析SS与瘀血

SS病机以阴虚为本,外感燥邪,肺燥津伤,津不化气,气不行血,瘀血内生,耗伤阴液,虚实夹杂,缠绵难愈。其基本病理表现为唾液腺和泪腺被局灶性浸润淋巴细胞浸润,而淋巴细胞进一步延伸并取代了分泌功能单位所致。慢性炎症反应是本病的基本病理表现,而炎症细胞又能够能激活凝血系统,导致血液呈高凝状态,这与中医“血瘀证”具有高度的相关性。炎症诱导组织因子表达促进凝血,而凝血酶通过蛋白酶激活受体(PAR)的裂解诱导炎症。连接凝血和炎症的细胞因子、凝血酶、蛋白C系统及纤维蛋白溶解在其中发挥了重要的作用^[6]。朱福兵^[7]通过对66例SS患者和20例正常人的凝血参数进行检测,发现在SS患者中至少有一项凝血参数异常的共47例,其中参数异常率最高的为D-二聚体(D-D)(33例,50.00%),其次依次为纤维蛋白原(FIB)(21例,31.82%),与正常组比较,SS组凝血参数指标中D-D、FIB明显升高。Baldini等^[8]通过对1115例SS患者的回顾性发现SS患者体内凝血/纤溶系统失衡,血液呈高凝状态。有学者通过对87例SS患者证型调查结果分析发现,痰瘀壅滞证ESR、CRP、RF水平较阴虚燥热证、气阴两虚证及湿热蕴阻相比较,提示瘀血可能是致炎因素之一^[9]。转录因子NF- κ B作为炎症的中心介质,是连接细胞因子与凝血的重要媒介,能上调多种血管内皮细胞、粘附分子(ICAM-1、VCAM-1)、趋化因子的表达,介导白细胞、血小板与血管内皮细胞结合,同时又能诱导TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等炎症因子表达增加,加重炎症反应^[10]。Lisi等^[11]研究示SS单核细胞I κ B α 基因和蛋白表达降低,而NF- κ B活性升高,提示其可能与发病相关。同时,SS患者唾液腺及眼腺产生的炎性细胞因子能够诱导炎症、促进细胞增生及加重组织损伤。研究发现TNF- α 在SS患者唾液和唾液腺中表达增强^[12],其一方面可以调节上皮细胞的重组,诱导白细胞、粘附分子

的表达,刺激促炎细胞因子的分泌,介导炎症活性^[13-15]。另一方面,TNF- α 上调有助于凝血和补体C3诱导,增加血小板生成,抑制凝血酶调节蛋白的表达^[16-17],进而使体内凝血机制异常。研究发现干燥综合征患者IL-1 β 数量多,且在唾液腺细胞中高表达^[18]。IL-1 β 是IL-1家族的重要成员,主要通过刺激炎症和自身免疫病相关基因的表达而发挥作用。IL-1 β 能够下调血栓调节蛋白,从而导致抗凝蛋白缺陷,特别是损害蛋白C的激活,促使体内凝血功能障碍^[19]。综上,免疫-炎症-凝血系统病理演变过程错综复杂,在SS发病机制中发挥了重要作用,部分血瘀证的SS患者出现的凝血参数、血液流变学、血细胞参数及免疫炎症指标的异常与中医“瘀血”密切相关。

2.2 从血管生成探析SS与瘀血

《临证指南医案》中记载“初为气结在经,久则血伤入络”,本病起病隐匿,病理变化复杂,演变周期长,符合“久病入络”的病机特点。络病是络脉因各种原因导致的一种病理状态,介导各种病理因素。血管生成是SS的病理表现形式,也是“络病”的具体表现。络脉与微血管在内涵上具有相当紧密的关联性。近年来,越来越多的学者表示中医学所描述的“络病”理论与血管生成之间具有高度的一致性^[20]。戴恩来教授提出“久病入络为血瘀”的理论也被用来描述微血管的增生、硬化及纤维化等一系列慢性病理改变。此外有学者提出“络道亢变”理念,即络脉的脉道不断增生而造成的多种形质的变化,使得络脉内环境出现功能紊乱的状态,其中血管生成就是络脉脉道不断增生的结果。血管生成是包括内皮细胞的激活和增殖及毛细血管和小静脉重塑等一系列微血管发生病变的过程,所有这些都导致组织微血管床的扩张,进而促进炎症细胞的进一步募集,而使得血管生成和炎症形成长期相互依赖的状态。血管生成由多种因子共同介导,包括粘附分子的表达、趋化因子分泌以及活化或记忆T细胞的募集等^[21],是风湿性疾病的重要标志。在外界刺激诱导下,内皮细胞激活和增殖,毛细血管和小静脉重塑,组织微血管床的扩张,促使血管生成^[22]。有研究表示血管生成是SS的一种新的潜在标志,对发病机制有重要影响^[23-24]。最新研究发现血管内皮生长因子(VEGF)在SS患者粘膜上皮中高表达^[25]。VEGF是一种调节血管生成的中枢介质,能促进血管通透性的增加,对血管内皮细胞的迁移、增殖和血管形成具有

重要影响。血管内皮生长因子-A(VEGF-A)及其主要受体血管内皮生长因子受体-2(VEGFR-2)是病理性血管生成的基本介质,有学者检测到SS患者唾液腺活检中血管生成明显增强,其机制与VEGF-A表达增加和VEGF-A/TACE/VEGFR2/NF- κ B轴功能障碍明确相关^[26-27]。目前抗SSA和抗SSB的水平可作为SS的有效诊断指标。据报道,抗SSA/SSB抗体可激活唾液上皮细胞中的NF- κ B,导致多种促血管生成因子的过度表达^[26]。血管生成T细胞(Angiogenic T cell)是一种以血小板-内皮细胞粘附分子-1(CD31)和趋化因子基质细胞衍生因子-1(SDF-1)/CXCL12(CXCR4或CD184)表达为特征的新T细胞群,可协同内皮细胞集落并通过分泌VEGF等诱导内皮细胞增殖,协同促进血管生成^[28-29]。研究表明SS患者腺管上皮细胞基质衍生因子1(SDF-1)表达增强,腺管周围浸润的T细胞SDF-1受体CXCR4表达显著增加^[30]。更有研究发现,与非SS患者相比,SS患者唾液腺中存在导管周围和血管周围浸润性血管生成T细胞以及SDF-1/CXCL12表达增加^[31]。由此可见,本病血管生成的病理改变与中医瘀血之“络病”理论具有很大的关联性。

2.3 从冷球蛋白血症探析SS与瘀血

冷球蛋白是一种可以介导多种病理变化的免疫球蛋白,体外温度低于37℃时会沉淀,温度恢复后会重新溶解。其一般通过血管淤积和免疫介导机制途径造成对靶器官的损伤^[32]。冷球蛋白血症与感染、自身免疫性疾病和增殖性疾病密切相关。在SS患者体内,冷球蛋白形成免疫复合物,沉积在微血管内,使得内皮细胞受损,进而使免疫复合物沉积于基底膜,使局部血流速度减慢,微循环障碍,进而产生病理变化^[33]。SS相关冷球蛋白血症与B细胞长期活化相关,可出现冷球蛋白相关血管炎、膜增生性肾小球肾炎等表现。此外,混合性冷球蛋白血症可引起全身性血管炎,表现为紫癜、关节痛,甚至使得神经和肾脏系统受累^[34]。有研究表明SS患者的周围神经病变是由冷球蛋白介导的血管炎引起的^[35]。外周B细胞的增殖及亚细胞的紊乱是SS发病的关键^[36]。SS患者外周血循环中B细胞高度活化,且B细胞浸润与炎症程度呈正相关,这进一步导致高免疫球蛋白血症和抗SSA/SSB抗体的形成,其中以冷球蛋白血症、高免疫球蛋白血症以及单克隆免疫球蛋白病相对多见^[37-38]。目前,祖国医学虽然对冷球蛋白血症没有统一的定论,但根据其

性质及其特点,发现与中医之“寒瘀”具有很大的关联性,寒邪阴冷凝滞,易收引,寒邪伤人,易使气血津液凝结,血脉凝滞挛缩,经脉气血运行不畅,肌表经络收缩而挛急,甚则凝滞不通而痛,表现为局部皮肤出现紫癜、结节性红斑及关节冷痛等症。瘀血阻滞脉络,伤及络体,气血在人体内运行不畅,则会出现相应的周围神经等病变;瘀滞于肾络则会形成肾络癥瘕而容易造成肾小球肾炎、间质性肾炎等疾病。王丹等^[39]研究显示,与非血瘀证的SS患者相比,血瘀证患者RF、血清IgG、IgM值、补体C3、C4值则更高,表示免疫球蛋白、补体与SS患者血瘀证有关。郝伟欣等^[40]研究显示与SS其它证型相比,血瘀证患者的IgG、 γ 球蛋白明显升高,提示血浆中球蛋白与血瘀证的形成紧密相关。

3 活血化瘀法论治干燥综合征

活血化瘀法是中医治疗大法,临床应用广泛,疗效突出。血瘀是干燥综合征病机的关键,瘀血作为致病因素和病理产物,在疾病的发生、发展及预后中扮演着重要的角色。对于本病的治疗,活血化瘀通络法应贯穿始终。脉络气血疏通,则津液运行输布畅达,布于体表润泽皮肤毛发,散于体内能滋养五脏六腑,注于孔窍能濡养眼鼻口诸窍,流于筋骨关节能使之柔润滑利。据目前相关研究发现活血化瘀法在本病治疗中的作用主要体现在抑制血管生成及血管内皮细胞增生、调节细胞因子及免疫平衡等方面^[41-42]。现代药理研究表明活血化瘀药具有改善血流动力学、抗血栓、修复血管内皮细胞、调节免疫分子以及免疫障碍等作用^[43]。有学者研究发现滋阴益气活血中药可通过降低患者IFN- γ 水平及IFN- γ /IL-4而调节Th1/Th2免疫平衡来减轻SS的疾病活动,此外还可降低患者血清骨桥蛋白(OPN),进而可能选择性下调Th1细胞,抑制B细胞的增殖和抗体的产生^[44-45]。也有实验证实滋阴益气活血汤可下调干燥综合征NOD小鼠唾液腺Fas/FasL的表达水平及其mRNA表达,进而调控细胞凋亡来治疗本病^[46]。有研究表明活血解毒方可有效抑制SS患者NF- κ B信号通路的活化,改善高凝状态,减少对血管内皮细胞的损伤,调节机体的免疫功能,缓解眼干和口干的症状,对本病具有较好的治疗作用^[47]。此外,活血解毒方^[48]可减轻NOD小鼠颌下腺炎症,改善小鼠唾液流率,增加唾液分泌量。

4 小结及展望

SS因其特殊的临床表现给患者带来了很大的困扰,严重影响了患者的身心健康。目前临床治疗本病主要采用局部用药、糖皮质激素、免疫抑制剂及生物制剂等,但因其价格昂贵、不良反应较大,在临床应用也受到了很大的限制。中医药治疗不仅能明显改善患者症状,延缓病情进展,而且能够预防其他脏器受损,在治疗本病具有广阔的发展前景。瘀血理论目前是中西医结合最为密切的部分,很多疾病从瘀论治都能取得较好的临床疗效。本文从瘀血理论出发,分别

从炎症-细胞因子-凝血系统、血管生成以及冷球蛋白血症等现代医学角度进一步论述了干燥综合征与瘀血的相关性,并对其治疗做了简单的阐述,但因目前本病发病原因及病理机制尚未完全明确,仍存在很大的不足。因此,在今后的研究中,应该更加重视活血化瘀药物对本病治疗分子作用机制研究,利用分子生物学、网络药理学及生物信息学等现代科学技术明确其作用的靶点,为中医药治疗本病提供更多的理论支持。此外,在临床工作中,对于SS患者,应尽早筛查凝血指标及相关分子标志物,对疾病进行快速诊断,尽早制定合理的治疗方案,造福于广大患者。

参考文献

- Mekinian A, Tennenbaum J, Lahuna C, et al. Primary Sjögren's syndrome: central and peripheral nervous system involvements. *Clin Exp Rheumatol*, 2020, 126(4):103-109.
- 阿古达木,陈薇薇,夏嘉,等.苏晓从三焦辨治干燥综合征的经验. *上海中医药杂志*, 2021, 55(5):27-29.
- Goules AV, Tzioufas AG. Primary Sjögren's syndrome: clinical phenotypes, outcome and the development of biomarkers. *Immunol Res*, 2017, 65(1):331-344.
- Bjoridal O, Norheim KB, Rødahl E, et al. Primary Sjögren's syndrome and the eye. *Surv Ophthalmol*, 2020, 65(2):119-132.
- 朱晓荣.戴恩来教授中西医结合思想的整理研究.兰州:甘肃中医药大学硕士学位论文,2020:32.
- Burzynski L C, Humphry M, Pырillou K, et al. The coagulation and immune systems are directly linked through the activation of interleukin-1 α by thrombin. *Immunity*, 2019, 50(4):1033-1042.e6.
- 朱福兵.基于miR-155/NF- κ B信号通路探讨中药复方新风胶囊改善干燥综合征患者血瘀状态的机制研究.合肥:安徽中医药大学硕士学位论文,2016:39.
- Baldini C, Pepe P, Quartuccio L, et al. Primary Sjögren's syndrome as a multi-organ disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology*, 2014, 53(5):839-840.
- 乔建玲.干燥综合征中医证型的相关因素研究.济南:山东中医药大学硕士学位论文,2014:18.
- Mussbacher M, Salzmann M, Brostjan C, et al. Cell type-specific roles of NF- κ B linking inflammation and thrombosis. *Front Immunol*, 2019, 10:85.
- Lisi S, Sisto M, Lofrumento D D, et al. Altered I κ B α expression promotes NF- κ B activation in monocytes from primary Sjögren's syndrome patients. *Pathology*, 2012, 44(6):557-561.
- 田孟江,涂志华,胡瑞,等.养肺滋阴汤对干燥综合征小鼠模型干预作用. *中国中西医结合杂志*, 2016, 36(1):63-68.
- Zelová H, Hošek J. TNF- α signalling and inflammation: Interactions between old acquaintances. *Inflamm Res*, 2013, 62(7):641-651.
- Gonzalez-Aparicio M, Alfaro C. Influence of interleukin-8 and neutrophil extracellular trap (NET) formation in the tumor microenvironment: Is there a pathogenic role? *J Immunol Res*, 2019, 2019:6252138.
- de Bont C M, Stokman M E M, Faas P, et al. Autoantibodies to neutrophil extracellular traps represent a potential serological biomarker in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*, 2020, 113:102484.
- Ertenli I, Kiraz S, Arici M, et al. P-selectin as a circulating molecular marker in rheumatoid arthritis with thrombocytosis. *J Rheumatol*, 1998, 25(6):1054-1058.
- Yamada T, Matsumori A, Sasayama S. Therapeutic effect of anti-tumor necrosis factor- α antibody on the murine model of viral myocarditis induced by encephalomyocarditis virus. *Circulation*, 1994, 89(2):846-851.
- Psianou K, Panagoulas I, Papanastasiou A D, et al. Clinical and immunological parameters of Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev*, 2018, 17(10):1053-1064.
- Bester J, Matshailwe C, Pretorius E. Simultaneous presence of hypercoagulation and increased clot lysis time due to IL-1 β , IL-6 and IL-8. *Cytokine*, 2018, 110:237-242.
- 张三印,陈钢,黄秀深,等.血管生成的中医理论初探. *中医杂志*, 2007, 48(9):773-775.
- Elshabrawy H A, Chen Z L, Volin M V, et al. The pathogenic role of angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Angiogenesis*, 2015, 18(4):433-448.
- Kurzyk A. Angiogenesis - possibilities, problems and perspectives. *Postepy Biochem*, 2015, 61(1):25-34.
- Sisto M, Lisi S, Ingravallo G, et al. Neovascularization is prominent in the chronic inflammatory lesions of Sjögren's syndrome. *Int J Exp Pathol*, 2014, 95(2):131-137.
- Lisi S, Sisto M, D' Amore M, et al. Emerging avenues linking inflammation, angiogenesis and Sjögren's syndrome. *Cytokine*, 2013,

- 61(3):693-703.
- 25 Alunno A, Ibba - Manneschi L, Bistoni O, *et al.* Mobilization of lymphatic endothelial precursor cells and lymphatic neovascularization in primary Sjögren's syndrome. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(4):613-622.
- 26 Sisto M, Lisi S, Lofrumento D D, *et al.* Sjögren's syndrome pathological neovascularization is regulated by VEGF-A-stimulated TACE-dependent crosstalk between VEGFR2 and NF- κ B. *Genes Immun*, 2012, 13(5):411-420.
- 27 Sisto M, Lisi S, Lofrumento D D, *et al.* Neuropilin-1 is upregulated in Sjögren's syndrome and contributes to pathological neovascularization. *Histochem Cell Biol*, 2012, 137(5):669-677.
- 28 Manetti M, Pratesi S, Romano E, *et al.* Angiogenic T cell expansion correlates with severity of peripheral vascular damage in systemic sclerosis. *PLoS One*, 2017, 12(8):e0183102.
- 29 Hur J, Yang H M, Yoon C H, *et al.* Identification of a novel role of T cells in postnatal vasculogenesis: Characterization of endothelial progenitor cell colonies. *Circulation*, 2007, 116(15):1671-1682.
- 30 段晓玲, 吴娟, 谢璠, 等. 原发性干燥综合征的生物学标志物研究进展. *山东医药*, 2020, 60(12):111-114.
- 31 Alunno A, Ibba-Manneschi L, Bistoni O, *et al.* Angiogenic T cells in primary Sjögren's syndrome: A double-edged sword? *Clin Exp Rheumatol*, 2019, 37 Suppl 118(3):36-41.
- 32 Ramos-Casals M, Stone J H, Cid M C, *et al.* The cryoglobulinaemias. *Lancet*, 2012, 379(9813):348-360.
- 33 Desbois AC, Cacoub P, Saadoun D. Cryoglobulinemia: An update in 2019. *Joint Bone Spine*. 2019 Nov;86(6):707-713.
- 34 Roccatello D, Saadoun D, Ramos-Casals M, *et al.* Cryoglobulinaemia. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4:11.
- 35 Hebbar M, Hebbar-Savean K, Hachulla E, *et al.* Participation of cryoglobulinaemia in the severe peripheral neuropathies of primary Sjögren's syndrome. *Ann Med Interne (Paris)*, 1995, 146(4):235-238.
- 36 侯佳奇, 薛鸾. 原发性干燥综合征发病机制概述. *现代免疫学*, 2019, 39(1):58-63.
- 37 Kyle R A, Larson D R, Therneau T M, *et al.* Long-term follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*, 2018, 378(3):241-249.
- 38 Kyle R A, Larson D R, Therneau T M, *et al.* Clinical course of light-chain smouldering multiple myeloma (idiopathic Bence Jones proteinuria): A retrospective cohort study. *Lancet Haematol*, 2014, 1(1):e28-e36.
- 39 王丹, 薛鸾, 胡建东, 等. 血瘀证在原发性干燥综合征中的临床特点分析. *中华中医药学刊*, 2013, 31(5):1108-1110.
- 40 郝伟欣, 董振华. 干燥综合征 106 例中医证候分类回顾性研究. *中医杂志*, 2006, 47(7):528-530.
- 41 林崇泽, 黄绥心, 秦源, 等. 益气养阴祛瘀中药对干燥综合征 NOD 小鼠颌下腺 TLR-IFN-BAFF 信号通路的影响. *中国中西医结合杂志*, 2017, 37(12):1487-1490.
- 42 李前, 谈立明, 熊辉. 活血化瘀中药干预微血管新生的研究概况. *中医药导报*, 2007, 13(4):94-97.
- 43 潘祥龙, 郝二伟, 谢金玲, 等. 活血化瘀中药调节血瘀证的分子机制研究进展. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(24):227-234.
- 44 Wu G L, Li T Y, Fan Y S, *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 Sjogren's syndrome. *Chin J Integr Med*, 2013, 19(9):696-700.
- 45 Wu G L, Li T Y, Fan Y S, *et al.* Therapeutic effect of Chinese herbal medicine for strengthening qi, nourishing Yin, and removing stasis on serum osteopontin and quality of life of patients with primary Sjogren's syndrome. *Chin J Integr Med*, 2011, 17(9):710.
- 46 吴国琳, 李天一, 卢雯雯, 等. 养阴益气活血方药对干燥综合征 NOD 小鼠颌下腺 Fas/FasL 及其 mRNA 表达的影响. *中国中药杂志*, 2013, 38(23):4148-4151.
- 47 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. *中医药信息*, 2018, 35(1):74-79.
- 48 史云晖, 柳洋, 韦尼, 等. 活血解毒方对干燥综合征小鼠干扰素- γ 、B 细胞活化因子及其受体的干预作用研究. *环球中医药*, 2016, 9(1):20-24.

Discussion on Pathogenesis and Treatment Progress of Sjogren's Syndrome Based on Blood Stasis Theory of Traditional Chinese Medicine

Qi Wenxia¹, Wang Gang², Yan Yanfeng³, Wang Jia², Tian Jiexiang², Wang Liqin², Jiang Ganggang¹

(1. College of Integrated Chinese and Western Medicine, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. Affiliated Hospital of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730020, China; 3. The Fourth Affiliated Hospital of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730060, China)

Abstract: Sjögren's Syndrome is a chronic autoimmune disease. It is mainly characterized by immune cell infiltration and progressive damage to salivary and lacrimal glands. In addition to affecting lacrimal and salivary glands, resulting in

dry eyes and dry mouth, Sjögren's syndrome (SS) also involves many systems of human skin, joints, lungs, kidneys, digestion, nerves and blood, seriously affecting human physical and mental health. In recent years, western medicine has made extensive and in depth research in the diagnosis and treatment of this disease, but there is no treatment for the underlying cause. Since ancient times, many doctors have achieved certain curative effects in the treatment of this disease from the aspects of Nourishing Yin, moistening dryness, nourishing in and generating fluid. In recent years, with the further research, many scholars have found that the disease is closely related to blood stasis, and the method of promoting blood circulation and removing blood stasis has also been proven to be effective in treating the disease. Blood stasis is both a pathological product and a pathogenic factor. Many pathological changes of this disease are related to this. This paper intends to discuss the correlation between blood stasis and this disease from the aspects of inflammation cytokine coagulation system, angiogenesis and cryoglobulinemia, and further demonstrate the clinical efficacy of the method of activating blood circulation and removing blood stasis, so as to provide theoretical basis for the later experimental and clinical research of this disease.

Keywords: Sjogren's syndrome, Blood stasis theory, Promoting blood circulation and removing blood stasis, Pathogenesis, Treatment progress

(责任编辑:李青, 审稿人:王瑀、张志华)