

《系统性硬皮病中西医结合防治前沿》

编辑委员会

主 编 李继安 王洪彬

主 审 王志文 李建荣

副主编 崔建美 董玉山 田春雨

编 委(按姓氏笔画排序)

丁培杰 王洪彬 田春雨 付婷婷 孙 娜

杨雨旸 李继安 赵 舒 姚荣妹 高秀娟

郭 刚 曹慧娟 常 宏 崔建美 崔 鹏

董玉山 喇孝瑾

序

随着时代、社会生活的发展变化,代谢与风湿性疾病的患病率、病死率、致残率不断攀升,对健康的危害与日俱增,其防治研究已成社会焦点。华北理工大学中医学院中西医结合临床学科为国家中医药管理局重点建设学科、中华人民共和国科学技术部(以下简称“科技部”)老年医学国际科技合作基地、河北省国际联合研究中心,多年来承担科技部、河北省国际科技合作项目,与匈牙利佩奇大学、罗兰大学、中国中医科学院等合作,重点开展了代谢与风湿性疾病防治研究,积累了一定经验并取得了系列研究成果。为了提高该类疾病中西医结合防治与研究水平,更广泛普及相关防治知识,结合我院研究特色及系列研究成果,组织相关专家和专业骨干系统归纳、分析了国内外中西医研究进展,特编著“代谢与风湿性疾病中西医结合防治前沿”丛书。该丛书包括“2型糖尿病中西医结合防治前沿”“系统性硬皮病中西医结合防治前沿”“系统性红斑狼疮中西医结合防治前沿”“痛风中西医结合防治前沿”“血脂异常中西医结合防治前沿”五部书籍。

该丛书从上述五种疾病的中、西医病因、病机系统分析入手,详述了中西医结合诊治原则及临证规范,体现了西医辨病与中医辨证的有机结合;通过查阅数据库及相关古今著述,归纳了其临床、基础中西医研究进展,采用数据挖掘的关联规则揭示中药用药特点及组方规律,探索了未来中西医结合防治思路与方法,借鉴了近代名家对相关疾病防治的真知灼见;融汇了我们研究团队的临床经验与基础研究成果。希望该丛书的出版能为广大临床医生、研究生开展临床诊疗及基础研究提供一定的理论技术参考,也可为广大患者、家属及中医、中西医结合爱好者学习相关疾病防控知识及自我调养提供一定理论支持。

本丛书自中西医分论起始,向中西医合璧而进,师古兼具纳今、中外之论并举,意在交融、结合与创新。望其微启同仁、助于后学,更望得同仁教诲,以促业精、事广、众患得惠。



华北理工大学中医学院院长

2016年10月30日

前 言

系统性硬皮病(systemic sclerosis, SSc)是一类原因不明的多系统结缔组织病,临床表现多样,以局限性或弥漫性皮肤硬化、增厚,血管病变和组织纤维化为主,还可累及肺、消化道、肾和心脏等多个器官,发病人群以女性多见。该病临床治疗比较困难,致死率高。目前,治疗系统性硬皮病的西药效果欠佳或不良反应较大,迄今没有任何经美国食品药品监督管理局(FDA)或我国国家食品药品监督管理局(SFDA)批准的系统性硬皮病特效治疗药物。近年来的临床治疗及研究显示,中药防治系统性硬皮病具有一定的疗效,且不良反应较低,特别是中西医结合疗法效果满意,取得了一定的研究进展,为中西医结合防治该病带来曙光,也激发了国内、外同行专家对中医药防治该病研究的高度关注。三年来,在科技部的大力支持下,中国中医科学院中药研究所、华北理工大学中医学院及匈牙利佩奇大学等就该病的防治研究开展了密切合作,承担了国际科技合作项目“基于靶标发现技术治疗自身免疫性疾病中药的合作研究(课题编号:2013DFG31080)”,在中国中医科学院中药研究所边宝林研究员、李健荣研究员、匈牙利佩奇大学 Peter Nemeth 教授、Hegyí Gabriella 教授的指导下,李继安教授带领华北理工大学中医学院风湿免疫疾病研究团队开展了中西医防治系统性硬皮病的文献研究和理论探索,通过文献研究发现目前尚缺乏规范指导系统性硬皮病中西医防治与研究的专门书籍,其理论文献多散见于综合类书籍和杂志中。为了满足广大医生规范临床防治的需要,启发研究生基础研究思路的需要,同时为了广大患者自我学习及自我调护理论指导的需要,我们组织了编写团队,从中、西医诊治系统性硬皮病及其并发症的临床规范、典型临床验案、中西医研究思路等几个方面精心编写了本书。该书不仅详尽介绍了系统性硬皮病中西医古今理论的认识,而且,对近年来中医学、现代医学关于系统性硬皮病的防治新观点、新思路、新技术及新方法进行了系统论述,特别是该书突出中医的整体防治观,着重阐述了中药、方剂的药理研究成果及中药配伍规律,对指导临床防治与基础科学研究具有重要意义。

本书共包括十章,第一章 概述;第二章 SSc 中西医病因及发病机制;第三章 SSc 临床表现及类型;第四章 SSc 实验室检查及辅助检查;第五章 SSc 诊断与鉴别诊断;第六章 SSc 中西医治疗;第七章 常用防治 SSc 的中药研究;第八章 常用防治 SSc 的方剂研究;第九章 中药活性部位或单体防治 SSc 研究;第十章 防治 SSc 研究思路与方法。

本书的编写团队由华北理工大学、中国中医科学院中药研究所、河北省以岭医药集团及匈牙利相关专家组成,编写过程中,我们运用数据挖掘的方法,对大量的文献数据进行了归纳整理,在文献分析中王浩、邱凤喜、焦如春、曹岩做了大量工作,王志文教授、李健荣

研究员对文稿进行了精心审校,在此一并致谢。本书合众人之力,在系统性硬皮病中西医防治指导、临床研究、基础研究方面开展全新而详尽的论述,希望本书对广大临床医生、研究生及患者有所借鉴,为促进系统性硬皮病的中西医防治与研究,降低其对人类的危害尽一份力量。但由于水平所限,不足之处在所难免,敬请广大读者提出宝贵意见。

主 编
2016年9月

目 录

序

前言

第一章 概述	1
第一节 疾病命名及性质的认识	1
一、现代医学疾病命名及对疾病性质的认识	1
二、中医学疾病命名及对疾病性质的认识	1
第二节 流行病学特征	2
第三节 发病的相关危险因素	3
一、现代医学对 SSc 相关危险因素的认识	3
二、中医学对 SSc 相关危险因素的认识	4
第四节 中西医防治	4
一、现代医学防治 SSc 基本观点	4
二、中医学防治 SSc 认识	5
第五节 预后	5
第二章 SSc 中西医病因及发病机制	7
第一节 西医病因及发病机制	7
一、血管损伤和破坏	7
二、免疫系统活化和失调	7
三、结缔组织代谢异常	8
第二节 中医病因及发病机制	9
一、审病因	9
二、识病机	9
第三章 SSc 临床表现及类型	12
第一节 临床表现	12
一、皮肤	12

二、血管	12
三、关节、肌肉	13
四、胃肠道	13
五、肺	13
六、心脏	13
七、肾	13
八、其他	14
第二节 临床分型	14
一、局限性皮肤型硬皮病	14
二、CREST 综合征	14
三、弥漫性皮肤型硬皮病	14
四、无皮肤硬化型硬化病	14
五、重叠综合征	14
第四章 SSc 实验室检查及辅助检查	15
第一节 实验室检查	15
一、一般检查	15
二、自身抗体检查	15
三、免疫学检查	16
第二节 辅助检查	16
一、病理及甲襞微循环检查	16
二、影像学检查	17
三、肺功能检查	17
四、心血管系统检查	17
第五章 SSc 诊断与鉴别诊断	18
第一节 诊断	18
一、美国风湿病学会 SSc 分类标准	18
二、ACR/EULAR 硬皮病分类标准	18
第二节 鉴别诊断	20
一、斑状萎缩	20
二、嗜酸性粒细胞筋膜炎	20
三、肾源性系统性纤维化	20
四、混合性结缔组织病	20
五、成人硬肿症	20
六、黏液水肿性苔藓	21

七、皮肤淀粉样变性	21
八、移植物抗宿主病	21
九、萎缩性硬化性苔藓	21
十、药源性皮肤病	21
第三节 病情评估	21
一、皮肤病变的评估	22
二、脏器病变的评估	22
第六章 SSc 中西医治疗	23
第一节 西医治疗	23
一、一般治疗	23
二、药物治疗	24
三、其他治疗	28
第二节 中医治疗	33
一、从瘀论治	33
二、从络病论治	33
三、从脏腑论治	34
四、从阳虚论治	34
第七章 常用防治 SSc 的中药研究	42
第一节 基于数据挖掘的中药防治 SSc 规律	42
一、资料和方法	42
二、结果	42
三、讨论	46
第二节 常用防治 SSc 中药研究	47
一、黄芪	47
二、当归	49
三、丹参	50
四、桂枝	51
五、红花	53
六、鸡血藤	54
七、甘草	56
八、熟地黄	57
九、赤芍	59
十、川芎	60
十一、党参	61

十二、茯苓	63
十三、桃仁	64
十四、白芍	65
十五、麻黄	67
十六、附子	69
十七、淫羊藿	70
十八、细辛	72
十九、白术	74
二十、川乌	75
二十一、青蒿	76
二十二、延胡索	78
二十三、积雪草	79
二十四、牡丹皮	82
二十五、葛根	84
第八章 常用防治 SSc 的方剂研究	87
第一节 阳和汤	87
一、临床研究	87
二、药理作用及机制分析研究	87
第二节 当归四逆汤	88
一、临床研究	88
二、药理作用及机制分析研究	89
三、药动学研究	89
第三节 其他方剂	90
一、补阳还五汤	90
二、黄芪桂枝五物汤	92
三、五痹胶囊	94
四、温阳化浊通络方	94
五、普济消毒饮	95
六、二仙汤	96
第九章 中药活性部位或单体防治 SSc 研究	97
第一节 雷公藤单体	97
一、雷公藤多甙	98
二、雷公藤甲、乙素	99
第二节 其他单体	99

一、积雪草甙	99
二、川芎嗪	100
三、双氢青蒿素	100
四、蒿甲醚	100
五、其他	100
第十章 防治 SSc 研究思路与方法	102
第一节 基于靶标的细胞模型	102
一、SSc 人皮肤成纤维细胞模型	102
二、人胚肺成纤维细胞模型	102
三、BALB/C 雄性小鼠皮肤成纤维细胞模型	103
第二节 动物模型	103
一、自发性动物模型	103
二、药物诱导	104
第三节 检测指标	105
一、皮肤损害	105
二、SSc 皮肤成纤维细胞增殖和活性测定	106
三、致病性自身抗体检测	106
四、相关细胞因子的检测	107
五、其他免疫指标检测	110
六、病理学检测	110
第四节 中西医防治 SSc 研究思路	111
一、SSc 临床研究策略思考	111
二、SSc 实验研究策略思考	111
参考文献	113
附：缩略语对照表	121

第一章 概述

第一节 疾病命名及性质的认识

关于系统性硬皮病的命名可追溯到古希腊时期,硬皮病(scleroderma)来源于希腊文,由单词 skleros(硬的或硬结的)和 derma(皮肤)衍化而来。希波克拉底首次用增厚的皮肤描述这种情形。1752年 Carlo Curzio 医生遇到一名出现皮肤坚硬的患者时,第一次形象地描述其临床特征为像木头或干燥的皮革一样。在1836年,Giovambattista Fantonetti 将由于皮肤绷紧造成关节活动范围减少并伴有皮肤颜色深暗、呈皮革样表现的疾病命名为硬皮病。1945年,Robert H. Goetz 首次将硬皮病这一概念作为一种全身疾病进行详细描述,他引入了“进行性系统性硬皮病”这一名词,以强调这种疾病的全身性以及呈现进行性发展的本质。

一、现代医学疾病命名及对疾病性质的认识

目前,关于本病的名称有多种并行,包括硬皮病、系统性硬皮病、全身性硬皮病、进行性系统性硬化病、系统性硬化病、进行性系统性硬化症、系统性硬化症等等。根据该病患者的临床类型不同,其所属学科范畴划分也不尽一致。第10版世界卫生组织(world health organization, WHO)《疾病和有关健康问题的国际分类统计》(international classification of diseases, ICD-10),根据皮损特点确定了不同编码,将系统性硬皮病归类为结缔组织病,属于内科或风湿免疫科范畴,系统性硬皮病(systemic sclerosis, SSc)为M34,进行性系统性硬皮病(progressive systemic sclerosis, PSS)为M34.0, EREST为M34.1;仅皮肤损害的硬皮病(scleroderma)归类皮肤性病科范畴,为L94.0和L94.1。由此可以看出该病的命名尚不统一,应进一步规范其名称及学科类别的划分。

根据全国科学技术名词审定委员会的命名及WHO英文病名使用的“systemic sclerosis”,本书将该病统称为系统性硬皮病(systemic sclerosis, SSc)。

SSc是一类原因不明的多系统结缔组织病,临床表现多样,以局限性或弥漫性皮肤硬化、增厚,血管病变,炎症反应和组织纤维化为主要特征,还可累及肺、消化道、肾和心脏等多个器官。目前临床上将SSc分为以下5种类型:局限性皮肤型(limited cutaneous systemic sclerosis, lcSSc)、CREST综合征(CREST syndrome)、弥漫性皮肤型(diffuse cutaneous systemic sclerosis, dcSSc)、无皮肤硬化型(SSc sine scleroderma)、重叠综合征(overlap syndrome)。

二、中医学疾病命名及对疾病性质的认识

中医没有SSc这一病名,也没有确切的中医病名与之相对应。现代中医医家根据

SSc 的临床表现特点,将其归类为中医“皮痹”、“风痹”、“血痹”等“痹证”范畴,其中“皮痹”这一病名得到大多数医家的认同。中医古籍文献中有关痹证的理论十分丰富,其中亦有不少类似于 SSc 临床表现的描述,这些对于 SSc 临床防治具有重要指导意义。早在《黄帝内经·素问》“痹论篇”就有“痹”的论述,“黄帝问岐伯曰:痹安生?岐伯曰:风寒湿三气杂至,合而为痹。”“帝曰:其有五者何也?岐伯曰:以冬遇此者为骨痹,以春遇此者为筋痹;以夏遇此者为脉痹;以阴遇此者为肌痹;以秋遇此者为皮痹。”《诸病源候论》又载:“风湿痹痛之状,或皮肤顽厚,或肌肉酸痛……致发热关节酸痛,皮肤受损,则肿厚苍白而为皮痹。”《难经·十四难》有“五损”的说法与该病相类,即“一损损于皮毛,皮聚而毛落;二损损于血脉,血脉虚少,不能荣于五脏六腑;三损损于肌肉,肌肉消瘦,饮食不能为肌肤;四损损于筋,筋缓不能自收持;五损损于骨,骨痿不能起于床”。近代学者遵《黄帝内经》之旨,结合历代医家的认识,根据其不同的发展阶段和临床表现,又将其隶属于“肌痹”、“血痹”、“风湿痹”、“脉痹”、“肺痹”和“五脏痹”等范畴。

第二节 流行病学特征

SSc 是一种散发性疾病,世界各地的种族均可能患病,并且患病人数有逐年上升的趋势,编者归纳多个流行病学调查资料表明,在不同人群、不同国度的发病率具有一定的地域、种族差异及遗传倾向。Mayes 报道 2003 年美国 SSc 的患病率为(242~286)/100 万。在北美俄克拉荷马州的 Choctaw 原住民部落中,SSc 的患病率比普通人群高 20 倍,并且疾病的发生具有明显的家族聚集性。Silver R M 等研究发现,该病好发于 35~50 岁,25 岁前少见,男女比例为 1:(3~7),发病率和临床表现无城乡差别,美国黑人和印第安人的发病率高于白人。爱尔兰、英国、法国和希腊的发病率为(71~158)/100 万,且欧洲南部的发病率要高于北部。日本 1988 年的发病率为(21~53)/100 万。目前,中国虽然还没有关于 SSc 发病率方面的报道,据估计在结缔组织病中 SSc 的发病率仅次于类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮。但需要注意的是,由于早期 SSc 以及不典型 SSc 病例易被遗漏,而临床统计数据一般只针对就诊人群,并没有进行人群普查,因此,这些发病率和患病率的估测可能会低于实际情况。

SSc 除上述流行病学特点外,其肺、消化道、肾和心脏等多个器官的内脏损害发生率也各不相同。

SSc 肺受累主要表现为肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)和间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD),尤其是后者更为多见。北京协和医院对 1990~1997 年住院的 SSc 患者进行分析,显示 49.4%的患者继发 IDL,12%的患者继发 PAH。PAH 既可以由长期的肺纤维化(pulmonary fibrosis, PF)引起,即“继发性 PAH”,也可独立于 SSc-ILD 之外发生,称之为“孤立性 PAH”。此外,dcSSc 患者发生 ILD 的概率明显高于 lcSSc 患者,相反,lcSSc 患者更容易发生 PAH。

SSc 的消化系统表现也不少见,且复杂多样,应引起重视。Forbes A 及郑明英等各自的研究表明,50%~90%的 SSc 患者发生消化系统异常表现,仅次于皮肤受累和雷诺现象。消化道的任何部位均可受累,其中食管受累最为常见,肛门、直肠次之。

SSc 肾脏损害常见于 dcSSc 患者,较少见于 lcSSc 患者,极少数患者肾脏受累出现在

疾病的初始阶段或先于其他系统受累。有的患者肾脏损害有一定的季节性,如秋冬季节较春夏季节更易发病。Steen 等研究发现病程中早期皮肤改变进展迅速的患者比皮肤改变进展缓慢者更易发生肾衰竭。另有研究还发现与其他结缔组织病如系统性红斑狼疮相似,黑人进行性 SSc 患者并发肾损害的比例显著高于白种人,出现肾损害的年龄主要在 40~60 岁。

SSc 心血管系统损害也比较常见,心脏病变早期可无症状,重者出现心悸、气促或心功能衰竭。SSc 心脏病变中以心包受累较为常见,其次为心内膜病变、心肌病变和心脏传导系统异常。尸检也发现 SSc 患者普遍存在心脏受累,而肾受损患者更容易发生贫血、心包积液或充血性心力衰竭。

综上所述,由于 SSc 临床表现多样,缺乏广泛认可的诊断标准,因此其流行病学尚无统一的认识,尤其是我国还没有系统的流行病学调查资料,有待于开展广泛及深入调研,以利于针对性预防与治疗。

第三节 发病的相关危险因素

由于中西医认识各不相同,关于 SSc 的病因及相关危险因素的描述,应分别从不同视角进行探索与研究。

一、现代医学对 SSc 相关危险因素的认识

现代医学认为 SSc 的病因及发病机理尚不完全清楚,大量临床、实验及流行病学研究发现,该病与自身免疫反应异常、遗传易感基因、环境因素以及其他因素有关。

1. 自身免疫反应异常 在发病中起着重要作用,主要体现在患者体内产生大量特异性自身抗体,如抗拓扑异构酶 I 抗体(抗 Scl-70 抗体)阳性常与 dcSSc 发病有关,抗着丝点抗体(ACA)阳性常与肢端型硬化病有关,SSc 中抗核抗体(ANA)阳性率高于 90%。有研究认为 Th 细胞功能亢进,刺激皮肤和器官中的淋巴细胞和巨噬细胞释放可溶性因子,如转化生长因子、趋化因子等,促进成纤维细胞分泌过多的胶原蛋白,是最终导致纤维化的原因。

2. 遗传易感基因 在发病中也起着重要作用。研究发现,人类白细胞抗原-II(HLA-II)类基因与 SSc 免疫遗传有关,SSc 患者的亲属具有患该病或另一种结缔组织病的倾向性,但这种倾向性常小于 2%,这可能是多种基因及其信号通路作用的结果。Granel B 研究表明,有 SSc 家庭遗传病史的人群发病率为 1.6%,要明显高于普通人群的患病率 0.026%。对其患病率、发病率进行大规模的调查发现,黑种人的患病率要高于白种人,白种人的发病年龄大于黑种人。另外,本病在女性中高发,尤其是育龄妇女,因此,性激素可能与发病有关。以上调查结果充分说明了 SSc 的发病与遗传、种族和性别有关。

3. 环境因素 也可诱发 SSc,目前已明确某些化学物品和药品,可引起硬皮病样皮肤改变。另外,在煤矿、金矿和与硅尘尘埃相接触的人群中 SSc 发病率较高,比如硅矿中二氧化硅等可以使矿工易发典型硬皮病,化学品如氯乙烯可引起硬皮病样反应,药物博来霉素、氨苯、矽尘均可导致与硬皮病类似的疾病,这些都提示 SSc 的病因中,环境因素占有重要地位。

4. 其他因素 某些病毒蛋白可能是通过分子模拟途径在易感宿主内引发特异性自身抗体反应,提示本病的发生可能与感染有关,但这一观点仍需进一步的研究证实。

最近研究显示本病的发生发展与多种细胞因子有关,一些具有改变免疫细胞、血管和纤维化过程的关键介质,在其发生发展过程中起着至关重要的作用。

因此,本病的发病机制可能是在遗传基础上反复慢性感染导致的自身免疫性疾病,最后引起的结缔组织代谢异常及血管受损。

二、中医学对 SSc 相关危险因素的认识

中医学认为本病的发生不外两方面,一是经络受损,二是脏腑病变。多由于素体虚弱、卫外不固、腠理不密,外邪乘虚而入,客于肌肤经络之间,寒邪凝滞、痰瘀阻络致气血津液凝滞痹阻,皮肤失荣受损,加之本病程长,迁延不愈,易引起脏腑、经络、气血瘀滞现象,发病机制与中医络病学说有密切的联系,应用络病理论来指导 SSc 的治疗可达到更好的疗效。另有学者认为该病发生与肺、脾、肾密切相关,《黄帝内经》曰:“以秋遇此者为皮痹”“皮痹不已,复感于邪,内舍于肺”“少阴有余,病皮痹隐疹,病肺痹”,明确指出本病的发生与肺脏有关。也有学者指出本病“病位在肺,其本在肾,瘀毒为标”,病初先起于肺,根据“母病及子,子病犯母”和“五行制化”学说,肺、脾、肾三脏相互影响,最终致病。

第四节 中西医防治

关于 SSc 的治疗中西医各有特色,虽然西医学治疗 SSc 有了一定进展,但仍无根治性治疗手段与方法,且所用治疗药物副反应较大。中医治疗多根据本病证候类型,审证求因辨证论治。中西药结合应用可明显提高该病的治疗效果,降低副反应。

一、现代医学防治 SSc 基本观点

SSc 的预防针对内外致病因素进行,如尽量减少环境致病因素的侵害,加强相关职业人员的防护意识,做好劳动保护、定期体检、加强身体锻炼,避免强烈精神刺激,提高自身免疫力,及时治疗或避免微生物感染等。

现代医学治疗多根据疾病的分期、分类治疗:早期治疗主要是阻止新的皮肤和脏器受累;晚期治疗主要是改善症状,提高患者生活质量。根据疾病的病理性质进行抗炎及免疫调节、抗纤维化、针对血管病变和并发症的治疗。

1. 抗炎及免疫调节治疗 常用的药物有皮质醇、环磷酰胺(CYC)、环孢素 A(CyA)、硫唑嘌呤(AZA)、甲氨蝶呤(MTX)、霉酚酸酯(MMF)等。此外,造血干细胞移植(HSCT)、人 CD20 单克隆抗体可用于治疗重症患者。

2. 抗纤维化治疗 治疗 SSc 的抗纤维化药物已经很多,主要包括青霉胺、秋水仙碱、积雪甙等。局部皮肤护理应该适当洗澡,使用含有羊毛脂的保湿乳剂,避免皮肤干燥。

3. 血管病变治疗 针对血管病变主要应用血管活性剂以扩张血管,减少血管痉挛所致的雷诺现象,改善 PAH 患者的活动能力、功能分级和血流动力学指标等。常用药物主要包括二氢吡啶类钙离子拮抗剂、前列腺素类似物-伊洛前列腺素、5 型磷酸二酯酶抑制剂、内皮素受体拮抗剂等。

4. 并发症的治疗 在综合治疗的基础上根据脏器损害程度,结合有针对性脏器保护药物进行治疗,具体见相关章节。

二、中医学防治 SSc 认识

中医认为 SSc 病机以气虚、阳虚为本,血瘀、痰阻、脉络脏腑受损为标,病变初起伤及阳络(皮肤),随着疾病的发展,由阳络而及经脉,再由经脉传变至阴络(内脏)。因此,SSc 的中医辨证分型论治主要包括从瘀论治、从络病论治、从脏腑论治、从阳虚论治。临床药物应用以补虚药、活血化瘀药、温阳药、通络药为主;常用的方剂为阳和汤、当归四逆汤、当归补血汤、黄芪桂枝五物汤合麻黄附子细辛汤等加减;常用药对为桂枝-黄芪、红花-黄芪;常用药团为桂枝、甘草、黄芪、党参等。另有学者认为本病的病位在肺,其本在肾,瘀毒为标,本病的形成是肾阳虚损所致,治疗时以开肺窍为要,温肾阳为本,活血脉贯穿始终,常以制附子、桂枝、淫羊藿等温阳通络,重用生黄芪以益气来助血行,加虫类药物以增强活血化瘀通络疗效。

总之,目前西药治疗本病疗效尚欠满意,且副反应较大,如肝功能损伤、肾衰竭、骨髓抑制、高血压、流感样症状等严重不良反应。中医以辨证论治为主,临床治疗取得了一定效果。中西药结合治疗总有效率高于单纯中药或西药,并且能降低副反应的发生,因此探讨有效的中西医结合治疗方法是我们未来努力的方向。

第五节 预 后

虽然 SSc 发病率、患病率并不高,但是一旦患上该病临床治疗比较困难,而且并发症多,可累及皮肤和肺、心、肾、消化道等内脏器官,导致器官结构破坏和功能减退乃至衰竭,严重威胁人类健康甚至生命,给患者带来极大的经济及精神压力。2005 年 Krishnan 等对 1979~1998 年间美国人的死亡率进行了调查。10 年间有 2 230 万女性和 2 060 万男性死亡,其中 18 126 例患者死于 SSc,死亡率为 3.9/100 万,女性和男性的死亡率分别为 5.4/100 万和 1.9/100 万。分层分析显示,非裔美国人(黑种人)和高加索人(白种人)的死亡率分别为 6.5/100 万和 3.6/100 万,具有显著差异。而不同国家的调查资料也各不相同,如丹麦学者 Jacobsen 等对自 1960 年 1 月 1 日以后初发的 344 例 SSc 患者进行了回顾性研究,随访至 1996 年,男性和女性患者的病死率分别为 6.5% 和 3.9%,研究期间死亡的 160 例中,41 例(占 26%)死因与 SSc 相关。意大利学者也对 1 012 例 SSc 患者的生存率进行了调查分析,发现在患者中男性 10 年的生存率为 53.2%,低于女性 10 年的生存率 71.6%。此外,SSc 死亡率的高低与是否并发内脏损害密切相关。在血液净化技术飞速发展之前,肾危象为 SSc 患者死亡的首要原因,而目前肺脏受累已成为患者最主要的死亡原因。Sampaio-Barros 分析了 1991~2010 年巴西 947 例 SSc 患者中的 110 例死亡患者,其中 48.1% 死于肺损害,24.5% 死于心脏病变,这表明肺脏和心脏受累已成为南美患者最主要的死亡原因。另有研究显示累及内脏的 SSc 患者 9 年的生存率只有 39%。某些类型的患者生存率更为低下,例如:有二氧化硅暴露史、具有较大的起病年龄、男性、高抗拓扑异构酶滴度、高抗 U1 及抗 RANP 抗体滴度,以及有硬皮病肾危象、肺部纤维化、肺动脉高压或者癌症等并发症的患者。

由上述内容可知,SSc 因其发病机制复杂,治疗疑难,对患者危害大,同时预后与患者年龄、环境、种族、皮肤症状进展速度、皮肤受累范围、是否贫血、红细胞沉降率升高、内脏损害等因素密切相关,因此,早期诊断、早期预防、早期治疗抑制脏器并发症是提高患者生存率、改善生活质量的关键。

另外,根据中、西医防治 SSc 的不同特点、优势和不足,需加强中西医结合防治 SSc 理论与方法的研究,以期发现最有效的治疗方法。

(李继安 崔 鹏)

第二章 SSc 中西医病因及发病机制

现代医学认为,SSc 的病因尚不明确,其发病机制主要有血管损伤和破坏、免疫系统活化和失调、结缔组织代谢异常 3 个方面;从中医角度来看,SSc 患者多因先天禀赋不足,脾肾亏虚,感受风、寒、湿等外邪,以致经络痹阻不通,脏腑功能失调,痰瘀互结痹阻经络,导致皮肤、肌肉失荣,甚则损及脏腑而致多脏同病。

第一节 西医病因及发病机制

SSc 的病因尚不完全清楚,可能与自身免疫反应异常、遗传基因及环境因素等有关。SSc 的基本病理改变表现为内皮细胞的损伤导致弥漫性血管病变,紧接着是免疫系统的活化,轻度的炎症,以及细胞外基质的过度表达引起组织的纤维化。研究表明,SSc 的发病机制主要涉及 3 个方面:血管损伤和破坏、免疫系统活化和失调、结缔组织代谢异常。

一、血管损伤和破坏

血管损伤和破坏是 SSc 特征性病变之一,主要发生在全身的微小血管。微小血管的损害表现为通透性增加和白细胞跨内皮迁移增强。血管损伤导致内皮细胞活化和功能异常,同时出现血管内皮细胞黏附分子-1 及 E-选择素的表达增加、血管活性介质分泌异常及血小板和纤溶通路的激活。血管内皮的功能异常包括内皮源性的血管舒张因子如一氧化氮、血栓调节蛋白、降钙素基因相关肽和前列环素的产生和反应不足,导致微循环血管扩张与收缩功能发生障碍,血管内皮损伤和渗透率的改变也会导致血液成分、血液流变学特性的改变。血管内皮细胞被破坏,加上内膜的纤维化和增生,引起血栓栓塞血管,导致局部组织缺血坏死。2011 年,姚丽萍研究发现,SSc 患者和健康者比较,患者外周血中内皮祖细胞(endothelial progenitor cell, EPC)的数量较少,EPC 是血管内皮细胞(vascular endothelial cell, VEC)的前体细胞,患者外周血 EPC 的增殖能力下降,黏附能力低下,迁移能力减退导致血管内皮细胞生成减少,加重了血管的损伤程度。SSc 早期常出现雷诺现象,与血管异常密切相关。

二、免疫系统活化和失调

早期 SSc 中免疫系统的固有性和适应性被激活,以高度的特异性和互斥的自身抗体为表现的自身免疫贯穿整个疾病过程。病变组织中有明显的单核炎症细胞在血管周围聚集,而循环中的白细胞(包括 T 细胞、B 细胞、单核细胞和树突状细胞)被激活和分化。在疾病的早期阶段,受损皮肤、肺和其他受累器官的血管周围区可见活化的 B 细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞和自然杀伤细胞,在纤维化出现前就可见到这些炎症细胞浸润。

Agarwal SK 等发现在 SSc 患者的血清中可以检测出 T 细胞分泌高表达的 IL-2、IL-17 等细胞因子参与了 SSc 的发生;2 型辅助 T 细胞(type 2 helper T cell, Th2)分泌的 IL-4、IL-13 均有促进气道纤维化的作用;CD8⁺ T 细胞可激活巨噬细胞大量分泌转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β),诱导纤维化的发生;B 细胞分泌的 IL-6 可以刺激胶原的生成,加重纤维化的程度;抗原纤维蛋白 1 抗体(antifibrillin-1 antibody, anti-FBN1)促进成纤维细胞的活化,加快纤维化的进程;抗内皮细胞抗体(anti-endothelial cell antibody, AECA)能诱导内皮细胞的凋亡,加重对内皮的损坏,引起血管损伤;抗基质金属蛋白酶 3 抗体(anti-matrix metalloproteinase 3 antibody, anti-MMP-3)抑制 MMP-3 对胶原的降解作用,加重胶原的沉积;吞噬性单核细胞和巨噬细胞参与调解固有免疫和组织修复;单核细胞是细胞因子和趋化因子的主要来源,在炎症和纤维增殖反应中起重要作用。病变组织中的活化树突状细胞可能直接或间接调节原位的成纤维细胞活性。

三、结缔组织代谢异常

SSc 的主要特点是成纤维细胞(fibroblasts, FB)合成胶原增多,分解减少,大量胶原纤维在皮肤、消化道、肺脏、心脏等组织器官沉积,出现纤维化及内脏功能障碍等现象。纤维化的特征是正常组织结构被致密结缔组织所替代,这是 SSc 的特征性病理学标志,并被认为是一种异常损伤愈合的形式。纤维化是遗传易感个体发生一系列复杂的血管和免疫介导损伤反应的最终结果。引起成纤维细胞数量增多、活性增强的主要因素有以下 3 个。

1. 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)及其抑制剂(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs) MMPs 是一类锌离子依赖因子,它可以影响细胞的增殖、分化和转移,MMPs 和 TIMPs 在维持基质动态平衡中起重要作用,这就提示 MMPs 的减少或 TIMPs 的升高均可引起基质的沉积,而细胞外基质沉积是纤维化产生的主要原因。SSc 患者的血清中 MMP-1 的含量较健康人群明显降低,TIMP-1 含量却明显升高,提示 MMP-1、TIMP-1 与 SSc 胶原沉积有一定的相关性。转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)对 MMPs 的表达也存在一定影响,TGF- β 可以减少 MMP-1 的表达,促进 TIMP-1 表达,引起细胞外基质的异常聚集。

2. 转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) TGF- β 是重要的促纤维化细胞因子之一,参与细胞的增殖与分化,诱导细胞分泌以 I、III 型胶原和纤维连接蛋白为主的细胞外基质。大多数与 SSc 发病有关的细胞都可以分泌 TGF- β ,常见的有成纤维细胞、内皮细胞和 T 细胞等。在 SSc 的早期,胶原沉积还未大范围的形成,出现的皮损中已有 TGF- β 亚型的表达,可见 TGF- β 是启动组织纤维化主要的细胞因子。TGF- β 分为 β_1 、 β_2 、 β_3 3 个亚型, β_1 升高最明显且与 SSc 的肺纤维化有关,而 β_2 、 β_3 则分别与 lcSSc、dcSSc 的基因易感性有关。Lee H 发现 TGF- β_1 可以通过 Smad 信号通路诱导肺、肾、皮肤等多种组织的 FB 转变为肌成纤维细胞(myofibroblasts, MFB)。MFB 是 FB 的特殊异型,其具有平滑肌细胞的分泌功能,几乎可以分泌所有的细胞外基质成分和胶原,具有强大的分泌功能。除 Smad 信号通路外,Ihn H 发现 JNK/MAPK、ERK/MAPK、P38MAPK 也参与了此过程。

3. 结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF) CTGF 在 SSc 中

TGF- β 有协同作用,二者同时干预可引起纤维化的持续发生。SSc 患者血清中 CTGF 的水平明显高于正常人,且 dcSSc 患者的血清 CTGF 水平明显高于 lcSSc 患者,因此认为 CTGF 与 SSc 纤维化的发展有密切关系。CTGF 在正常成纤维细胞中很少表达,而在 TGF- β 的诱导下能高度表达,但在早期非纤维化及萎缩消退期的皮损中则不表达,并已证实其在血浆中的升高水平与皮肤硬化及肺纤维化有关。在全身性硬化症患者的皮肤,尤其是深部真皮硬化病变斑块的成纤维细胞中,可见结缔组织生长因子 mRNA 高水平表达。

除此之外,肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)作为可以双向调节的因子,不仅可以抑制 TGF- β 诱导的结缔组织生长因子的表达,抑制胶原的合成,还可以使 TNF- α 受体 p55 在 SSc 皮损中的表达显著增高,阻止 MMP-1 的表达,抑制胶原的降解。白细胞介素 1(interleukin-1, IL-1)在使 B 细胞增殖分化的同时,刺激单核细胞和内皮细胞分泌趋化因子,刺激血管内皮细胞表达黏附分子,诱导成纤维细胞增殖。肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)可诱导 SSc 患者皮肤成纤维细胞中环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)的表达,并抑制 I 型胶原的合成。

第二节 中医病因及发病机制

SSc 与中医学的“皮痹”很相似,而“皮痹”只是中医“痹证”的一种。本病多因正气不足、卫外不固、风寒湿邪侵袭,或因情志不畅,出现经络痹阻不通、气血运行不畅而致肌肤失养。下面将对 SSc 的病因病机予以论述。

一、审病因

《素问·痹论篇》云:“风寒湿三气杂至,合而为痹也”,指出了皮痹的外因系外感风寒湿邪所致。内因则为先天禀赋不足,后天失调,劳欲过度,或烦劳刺激,或病后失养,或误治、失治,也即虚损为其内因。

如巢氏《诸病源候论》云:“痹者……其状肌肉顽厚,或肌肉酸痛……气虚则受风湿而成此病,日久不愈入于经络,搏于阳经,亦变全身手足不遂”,认为本病的发生和发展是由于气血不足,卫外不固,外邪侵袭,阻于皮肤肌肉之间,以致营卫不和,气血凝滞,经络阻隔,闭塞不通。

二、识病机

1. 病位在肺脾肾之络 根据吴以岭院士的络病学说研究理论框架——三维立体网络系统得出,络脉是从经脉别出,逐层细分,纵横交错,广泛分布于脏腑组织间的网络系统,是维持生命活动和保持人体内环境稳定的网络结构。络脉分布于人身内外,内达脏腑,外至皮肤肌腠,具有“行气血,营阴阳”“内灌脏腑,外濡腠理”的生理功能,一旦发生病变则血气不行,阴阳失调。络病不是一个独立的疾病,而是多种疾病发生发展过程中的病理状态,既是内外各种因素导致的病理变化,又是促进疾病发展加重的致病因素。吴以岭根据络病理论将 SSc 辨证分为 5 型:寒邪阻络、肺卫不宣型,寒凝腠理、脾肾阳虚型,痰浊血瘀阻络型,气血两虚、脉络失荣型和湿热阻络型。

SSc起病隐匿,初期在肺,中医学认为肺主皮毛。此病具有皮损为先、发展缓慢、病程迁绵、日久加重、伤及脏器的特点。最先出现局部皮肤病变,为皮肤孙络、浮络所居,初期皮厚坚硬,继而枯萎,又因脾主肌肉四肢,肢端皮肤和肌肉有凉、冷、紧硬的改变。从络病学来看是皮肤之络正气亏虚,“肺主皮毛”“脾主肌肉四肢”的功能失常。若肺、脾功能健全,其所主部位则无虚之言。“脾胃为后天之本”,“脾胃又为气血生化之源”,皮肤肌肉气血不足,当责之于脾胃。《素问·经脉别论篇第二十一篇》曰:“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上归于肺,通调水道,下输膀胱,水精四布,五精并行。合于四时五脏阴阳,揆度以为常也。”由此可见,皮肤络脉之气血充盈的条件,一是脾胃气血化源充足,二是肺宣肃通调畅达,三是皮肤络脉畅通无阻,三者缺一不可。临床上常见因脾肺脏腑功能失常引起的SSc。肢端型SSc以肺、脾两脏为主,dcSSc以肺、脾、肾等脏器同时累及,仅皮肤局部之络脉不畅者多形成lcSSc。脾胃为后天之本,但还要靠先天之本肾阳温煦贯通全身。SSc并发雷诺现象,从中医学来认识,是典型的阳气虚损不能温煦通达四肢末端,追本溯源,肾阳不足为该病之根本。因此从络病学说分析,SSc之病位在肺、脾、肾之络。

2. 本虚标实是本病特点 SSc的病机特点是本虚标实。本虚为肺脾肾虚为主,标实为痰凝瘀血痹阻经络。本虚标实体现在两方面,一则为外邪所致痰瘀之证。《黄帝内经》云:“正气存内,邪不可干”“邪之所凑,其气必虚”“风雨寒热,不得虚,邪不能独伤人……此必因虚邪之风,与其身形,两虚相得,乃客其形”;《素问·痹论篇》中记载“风、寒、湿三气杂至,合而为痹”;《诸病源候论》亦曰:“风湿痹状……由气虚外受风湿而成此病,久不瘥,入于经络,搏于阳经,亦变令身体手足不随。”由于正虚而外邪侵袭,阻于肌肤之间,甚则入里,以致营血不和,气血凝滞,经络阻隔,痹塞不通,久则“血不利则为水”形成痰饮,痰瘀互结,痹阻经络,为正虚基础上外邪所致痰瘀之证。二则为脏腑功能不及。肺失宣肃,脾失健运,肾之藏精、主水、纳气功能失调则形成痰瘀等病理产物,痰瘀互结、痹阻经络而为本病。痰瘀病理产物为实,脏腑亏虚功能不及为虚。

3. 血瘀痰凝为核心病机 《素问·五脏生成篇》曰:“卧出而风吹之,血凝于肤者为痹。”《岳岳全书·杂证谟·风痹》曰:“盖痹者,闭也,以血气为邪所闭,不得通行而病也。”近年来,许多学者发现SSc多兼血瘀证,血瘀贯穿于SSc的水肿期、硬化期和萎缩期。

有学者认为因脾肾阳虚、腠理不密、卫外不固,寒邪乘虚侵袭,凝结于腠理经络,导致经络阻隔、气血凝滞、营卫不和、闭塞不通而发病,病久则气血阴阳更为耗伤,以致脏腑受损失调,故认为本病关键是血瘀正虚。还有学者认为本病是由血瘀所致,将皮痹血瘀证的病因病机归纳为“因痰致瘀、气滞致瘀、寒凝致瘀、气虚致瘀”,瘀阻于皮肤、肌肉、脉络、筋骨则致本病。

(1) 因痰致瘀:瘀血与痰浊都是疾病过程中形成的病理产物,二者成因不同,但形成之后,往往相互影响,既可因瘀致痰,亦可因痰致瘀。因痰致瘀者,其基本病机仍为阻滞,或因阻滞气机影响血运,或因直接阻滞脉络,也可在致病之因的基础上形成瘀血。

(2) 气滞致瘀:SSc患者因风寒湿之邪闭阻,或情志郁结,造成气机阻滞,影响血液正常运行。血液迟滞不畅,则停蓄成瘀。此即所谓的“气行则血行,气滞则血瘀”。

(3) 寒凝致瘀:《素问·调经论》曰:“气血者,喜温而恶寒,寒则泣而不行,温则消而去之。”寒为阴邪,具有凝滞收引之性。外感寒邪或阴寒内盛,一方面阳气受损,失去温煦推动之功能,致血运不畅而成瘀血;另一方面,又因感寒之后,血脉蜷缩拘急,促进或加重瘀