

综 述

系统性硬皮病中医药研究述评

胡东流* 陈达灿* 禤国维*

主题词 硬皮病, 系统性/中医药疗法

系统性硬皮病(SSc)是一种对称性皮肤变硬、指(趾)缺血伴关节、肌肉和内脏多系统损害的进行性皮肤病,临床除皮肤硬化、僵硬、萎缩影响功能致残外,还会侵犯多个脏器^[1]。现将近年来中医药对SSc基础研究和临床研究的概况作一述评。

1 基础研究

SSc是以皮肤和组织器官纤维化、硬化为特征的胶原性疾病,胶原合成过多,分解减少,大量胶原纤维在皮肤、肺、消化道等组织器官的沉积是其主要病理过程之一,因此,探讨药物对成纤维细胞的增殖及其胶原合成的影响,寻找安全、有效、具有抑制胶原合成和(或)促进胶原降解功能的药物是SSc基础研究中的重大课题之一,亦是中医药治疗本病的作用靶点和重要研究切入点之一。一些专家做了大量工作。李明^[2,3]、高慧等^[4]对丹参的研究表明,丹参所含丹参酮、维生素等可抑制纤维母细胞生长,抑制I型、III型前胶原mRNA的表达,减低成纤维细胞胶原基因的转录,从而抑制胶原的合成,同时显著促进胶原酶mRNA的表达,增加成纤维细胞胶原酶基因的转录,使胶原酶合成增加,从而促进体内沉积胶原的降解,防止组织的硬化。肖佐环等^[5]对从中药半边旗提取的二萜类化合物5F进行研究,结果显示半边旗5F能使成纤维细胞突起缩短,胞体缩小,胞浆减少,细胞数减少,诱导其凋亡,抑制其生长增殖,从而抑制成纤维细胞胶原合成。积雪草提取物积雪草总甙的研究:能抑制成纤维细胞的活性,干扰成纤维细胞DNA合成,对上皮细胞具有赋活作用,使其细胞生发层活化,动物实验证明,该药能使动物体内酸性黏多糖和胶原量明显降低,抑制转氨酶的活性,对结缔组织的基质和纤维成分及酸性黏多糖的合成有抑制作用,从而软化结缔组织^[6]。

为探讨活血化瘀类中药治疗SSc的药理机制,李明等^[7]以体外培养的SSc患者的皮肤成纤维细胞为研究对象,采用MTT方法对21种活血化瘀类中药的水溶性提取物对该细胞增殖的影响进行了研究。结果显示,17种药物对该细胞增殖具有明显抑制作用,其中以赤芍、丹参、红花、牡丹皮、茜草、乳香、苏木、没药、牛膝和泽兰的抑制作用显著,且分别呈量效关系和时间效应关系。李明等^[8]并对温阳补肾中药对SSc患者皮肤成纤维细胞的增殖进行了研究,结果显示,所检测的温阳补肾16种中药中有肉苁蓉、杜仲、续断、淫羊藿、吴茱萸、鹿角、益智仁

等12种对SSc患者皮肤成纤维细胞具有显著抑制作用。

李尚珠等^[9]的研究表明,SSc的血管病变是免疫复合物介导的免疫损伤,血液中的免疫复合物沉积于血管壁,激活补体,通过一系列途径,损伤血管内皮细胞,使其从血管壁脱落,从而致使循环血液中的血管内皮细胞增多。

蔡茂庆等^[10]探讨了SSc与肾阳虚的关系,结果显示,SSc患者肢冷肢寒、腰膝酸软等肾阳虚的发生率较正常对照组高,血浆皮质醇和促肾上腺皮质激素水平均较正常对照组低,提示患者存在肾阳虚表现和垂体前叶、肾上腺皮质功能低下。

2 临床研究

李咏梅等^[11]分寒湿血瘀型、气滞血瘀型、阳虚血瘀型,配合丹参注射液或脉络宁注射液静脉滴注,50例中显效21例,有效22例,总有效率86%。黄平等^[12]采用硬皮病基本方(海马、龟甲、鳖甲、丹参等)随症加减,同时静脉滴注脉络宁注射液,治疗本病46例,总疗程3个月~1年,显效31例,有效15例。周伏初^[13]以助阳温经通痹汤(麻黄、桂枝、细辛、黄芪、鹿角、淫羊藿、当归、红花)加减,配合当归、红花、细辛等浸酒外搽治疗本病36例,显效18例,好转16例,总有效率94.4%。

赖松青^[14]以蝮蛇抗栓酶0.5U加入生理盐水250ml静脉滴注,每日1次,治疗本病30例,显效7例,有效21例,总有效率97%,用药10~60次。动物实验及临床资料表明,蝮蛇抗栓酶具有降低血浆中纤维蛋白原、血脂、血液黏度、血小板聚集功能,能溶解血栓,扩张血管,改善SSc微循环。苏立德等^[15]以雷公藤多苷片口服治疗本病50例,疗程1年。结果表明,本药对皮肤硬化改善明显,减轻关节症状的作用也较好,但对内脏纤维化和自身抗体转阴无明显作用。饶光立等^[16]以花仙子胶囊(洋金花、淫羊藿、制马钱子、西洋参)口服,配合洋马酊(洋金花、制马钱子、冰醋酸、甘油、月桂氮酮、酒精等)外搽,治疗本病33例,显效15例,有效16例,总有效率93.9%。

龙海山等^[17]采用综合方法治疗本病16例,用基本方(黄芪、党参、当归、赤芍、熟地黄、鸡血藤、茯苓、丹参、红花、乌梢蛇、肉桂、淫羊藿)并随症加减;矿泉浸浴,并按摩;口服维生素、毛冬青片;少部分患者肌肉注射或静脉滴注丹参注射液、低分子右旋糖酐;伴有关节僵直、皮肤硬化者配合蜡疗或音频理疗,总有效率96%。

3 述评

本病属于中医学“皮痹”、“皮痹疽”等范畴,近代医家认为SSc的病机概而论之有脾肾阳虚、寒邪凝结、瘀阻脉络、风寒湿阻等。近年对其病因病机和证候学研究不断深入,阳虚血瘀证是本病临床最为常见的证候和临床辨治之根本^[18~20]。脾肾阳虚,卫外不固,腠理不密,风寒之邪乘隙外侵,阻于皮肤肌肉,以

* 广东省中医院皮肤科,广东省广州市大德路111号(510120)

收稿日期:2004-06-14

致经络阻隔,气血凝滞,营卫不和而痹塞不通;肾阳不足,命门火衰,瘀血阻滞,痹阻经络;阳虚则寒凝,寒凝则血瘀,血瘀而为痹等理论在 SSc 诊治中占主导地位。临床所见 SSc 患者多有形寒肢冷、腰膝酸软、夜尿清长、阳痿早泄、月经不调、指趾苍白青紫,皮肤板硬萎缩、舌淡胖等肾阳温煦生化作用不足及生殖功能衰退的表现,同时有皮肤变硬、手指发紧、关节僵硬、头发枯脱、干燥无华、脉迟涩等血瘀征象。临床从八纲辨证,本病大多属阴、属寒,其病位在皮肤、在表,但其根本实为里证,多以温阳化瘀、活血通痹之品,固其本、治其标,达到标本兼治的目的。值得注意的是,本病阴寒之象甚重,寒邪凝结于局部,不仅痹阻气血,而且痹阻阳气,阳气郁则经络痹阻更甚,必须重用辛热之品以壮肾阳,大补命门之火方能取效^[21]。

成纤维细胞能合成纤维和基质,参与组织的损伤修复,SSc 患者成纤维细胞合成胶原的能力明显增强,甚至在培养第 15 代后胶原合成能力仍高于正常,是参与 SSc 组织纤维化、硬化的主要细胞。一些学者以成纤维细胞作为本病中医药基础研究的切入点,丹参注射液、脉络宁注射液、积雪草总甙、蝮蛇抗栓酶等已成为 SSc 中西医临床常规治疗手段和方法,活血化瘀和温阳补肾两类中药对 SSc 患者皮肤成纤维细胞增殖影响的研究为临床组方提供了客观依据,但目前中医药基础研究以单味中药或单体多,复方因成分复杂、研究难度大报道较少,然而中药复方的研究对于深入阐明中医理、法、方、药和方剂中君、臣、佐、使的关系有重大的意义,今后的工作重点不应仅限于单味药的有效成分,也要加大复方的研究力度,尤其要整理总结名老中医和著名专家行之有效的经验,筛选疗效确切的中药复方和单体制剂,进一步从分子基因水平,探讨中医药对成纤维细胞增殖的调控机制和对 SSc 治疗机制。

SSc 是以皮肤及各系统发生纤维硬化的结缔组织病,现代医学对本病病因和发病机制尚不完全清楚,目前主要倾向于免疫学说、胶原合成异常学说及血管异常学说等,主要以糖皮质激素、免疫抑制剂、血管活性剂、结缔组织形成抑制剂等治疗,上述药物部分对造血系统和骨髓有抑制作用,对部分个案报告有较好的疗效^[22]。皮质类固醇激素有抗炎和抑制胶原和酸性粘多糖的生物合成作用,主要改善关节症状,对发热、肌痛、浆膜炎和间质性肺炎有一定疗效。但不能延缓 SSc 的进展,不能改变疾病的预后,且对纤维化者晚期、尤以氮质血症者禁用,因为可以促进肾血管闭塞性改变^[23]。SSc 中西医综合治疗总的原则是稳定缓解期以中医综合治疗为主,以提高临床疗效;急性进行期特别是重要脏器受损时,应中西医结合治疗。

目前本病辨证分型已渐趋统一,但疗效评定标准尚不一致,临床缺乏前瞻性对照性研究,研究重复性不够理想,今后有必要严格设计,统一疗效判定标准,以准确评定各种疗法的疗效;运用博来霉素已成功造模^[21],有必要从临床和动物实验等多方面进行中药药效评价和作用机理研究。

参考文献

- 1 陈达灿,禩国维主编. 皮肤性病科专病中医临床诊治. 北京:人民卫生出版社,2000:243.
- 2 李明,王强,杨春欣,等. 丹参对系统性硬皮病患者皮肤成纤维细胞增殖和胶原合成的影响. 中华皮肤科杂志,1998,31(1):22~24.

- 3 李明,王强,杨春欣,等. 丹参对系统性硬皮病成纤维细胞胶原基因表达的影响. 中华皮肤科杂志,1999,32(1):47~48.
- 4 高慧,杨邦杰,严华,等. 丹参注射液治疗系统性硬皮病病理机制研究. 中成药,1999,21(2):98~99.
- 5 肖佐环,吴铁,吴志华,等. 半边旗 5F 对系统性硬皮病患者成纤维细胞增殖和胶原合成的影响. 中华皮肤科杂志,2003,36(1):31~34.
- 6 谢举临,利天曾,祁少海,等. 积雪草甙对体外培养的成纤维细胞的作用. 中山医科大学学报,2001,22(1):41~43.
- 7 李明,王强,杜卫. 活血化瘀中药对系统性硬皮病病人皮肤成纤维细胞增殖的影响. 临床皮肤科杂志,1998,27(2):77~79.
- 8 李明,王强,胡东艳,等. 温阳补肾中药对系统性硬皮病患者皮肤成纤维细胞增殖的影响. 中国麻风皮肤病杂志,2000,16(2):106~107.
- 9 李尚珠,刘春华,黄平平,等. 川芎素对系统性硬皮病患者循环内皮细胞的影响. 中华皮肤科杂志,2001,34(1):34~35.
- 10 蔡茂庆,郭敏骅,陆群,等. 系统性硬化症与肾阳虚的关系探讨. 中国中西医结合皮肤性病学期刊,2002,1(1):24~26.
- 11 李咏梅,马绍尧,何川娣,等. 辨证治疗 50 例系统性硬皮病临床总结. 新中医,1998,30(8):38~39.
- 12 黄平平,王书桂,华国勋,等. 中西医结合治疗系统性硬皮病 46 例. 中华皮肤科杂志,1994,27(2):102~103.
- 13 周伏初. 助阳温经通痹汤治疗进行性系统性硬化症 36 例临床观察. 湖南中医杂志,1997,13(5):13~14.
- 14 赖松青. 蝮蛇抗栓酶治疗系统性硬皮病 30 例. 中国皮肤性病学期刊,1997,11(2):88.
- 15 苏立德,颜纪贤. 雷公藤多苷治疗系统性硬皮病临床观察. 中国中西医结合杂志,1994,(4):234~235.
- 16 饶光立,唐亚平,张武琼,等. 花仙子胶囊加洋马酞治疗系统性硬皮病 33 例效果观察. 广西医学,1997,19(2):287~290.
- 17 龙海山,旷瞻斗. 中医药加矿泉水浸浴治疗系统性硬皮病 16 例. 中华皮肤科杂志,1994,27(6):377~378.
- 18 秦万章主编. 皮肤病研究. 上海:上海科技出版社,1990:167.
- 19 范瑞强,禩国维主编. 中西医结合治疗皮肤性病. 广州:广东科技出版社,1998:357.
- 20 赖旭峰,陈汉章. 硬皮病的中医药治疗近况. 中国中医药信息杂志,2002,9(2):80~82.
- 21 禩国维,范瑞强,陈达灿主编. 中医皮肤病临证精粹. 广州:广东人民出版社,2001:169.
- 22 雷霞,伍津津. 系统性硬皮病治疗的研究进展. 国外医学皮肤性病学分册,2003,29(3):138~140.
- 23 范瑞强,廖元兴主编. 中西医结合临床皮肤性病. 广州:世界图书出版公司,2003:535.
- 24 赵凯,屠文震. 两种小鼠皮肤硬化模型的对比研究. 中华皮肤科杂志,2004,37(4):209~211.

欢迎邮购《中华医典》

《中华医典》的最大优势是利用计算机从 700 余部古籍、2.8 亿字中查找你想要的任何疾病、中药、中医名词、诊疗方法等,极短时间内即可完成,还可以打印、拷贝和粘贴,确为临床、科研、教学的好帮手。《中华医典》还拥有强大的辞典功能,设置了“名医”、“名药”、“名著”、“名方”、“名言”、“名词”六个部位的检索,它包含了 200 多位古今名医业绩、2500 多条中医名言释义、6000 多个中医名词释义、1200 多味中草药的彩色图谱及毒性、药理等 10 余个项目的说明、3000 多种常用方药;它就象一部中医药大辞典,可随时为读者答疑解惑。

简体版定价:350 元,优惠价:280 元;繁体版定价:398 元,优惠价:318 元

汇款地址:北京和平街北口北京中医药大学 37 信箱,邮编:100029,收款人:李明江,联系电话:010-64287550,66517368,传真:(010)66515918. 中国医学图书馆网 <http://www.chinamedbook.com>