

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.21.017

分期治疗系统性硬化症

王蕾¹, 何东仪², 陈园园¹, 陈冬冬¹, 张嘉倩¹, 于伶¹, 屠文震¹✉

1. 上海中医药大学附属上海市中西医结合医院, 上海市虹口区保定路 230 号, 200082; 2. 上海中医药大学附属光华医院

[摘要] 总结分期治疗系统性硬化症的临证体会, 认为该病的关键病机为气虚血瘀, 治疗以益气活血为本, 自拟参芪活血方为基础方。系统性硬化症不同分期治疗重点不同, 硬肿期患者疾病初发, 逐渐进展, 多属寒凝血瘀、脾肾阳虚, 治以益气活血、温肾健脾; 硬化期患者病情相对稳定, 多属气滞血瘀, 治以益气活血; 活动期病情进展迅速, 伴见热象, 多属热毒血瘀, 治以清热解毒、凉血活血; 萎缩期患者多属气血亏虚, 伴脏器功能不全, 治以益气活血、温补脾肾。

[关键词] 系统性硬化症; 气虚血瘀; 参芪活血方

系统性硬化症 (systemic sclerosis, SSc) 是一种慢性难治性自身免疫疾病, 会导致皮肤和内脏器官的广泛纤维化及血管病变, 临床症见指端遇冷发白发紫、皮肤板硬、肤色黧黑、手足破溃, 病程长者常累及肺、食道、胃肠、心、肾等内脏器官, 出现咳嗽咯痰、动辄心悸气喘、吞咽不畅、纳差腹胀、反酸烧心等症状, 如不积极治疗, 严重时可危及生命^[1]。目前西医治疗 SSc 以激素和免疫抑制剂为主, 副作用较大, 近年来使用的生物制剂疗效亦不理想, 且价格昂贵^[2]。中医多认为 SSc 为气血亏虚、脾肾阳虚、血瘀阻络之证, 常用益气补血、温阳散寒、活血化瘀之法治疗^[3]。我们认为气虚血瘀是 SSc 发病的关键病机, 血瘀贯穿疾病全程, 临证在益气活血的基础上根据临床不同分期进行辨治, 现将辨治体会总结如下。

1 气虚血瘀为 SSc 的关键病机

SSc 根据其皮肤板硬、肤色黧黑的主要症状可归属于中医学“皮痹”范畴, 但其不仅仅侵犯皮肤, 常伴有指趾溃疡、肌肉关节酸痛, 多脏腑受累, 可视为一种系统性损害的疾病。《素问·痹论篇》曰:“风寒湿三气杂至, 合而为痹; 以秋遇此者为皮痹; 皮痹不已, 复感于邪, 内舍于肺”, 指出外受风寒湿邪, 邪客于皮, 阻滞脉络, 又可内舍

于脏腑。《医学入门》曰:“痹属风寒湿三气侵入而成, 然外邪非气血虚则不入。”本病初期多见面手肿胀、肢冷畏寒、舌胖色暗等症, 故认为本病因气虚阳损、风寒湿邪乘虚而入致发病。《景岳全书》亦谓:“盖痹者, 闭也, 以气血为邪所闭, 不得通行而为病也”, 指出血脉瘀阻是痹病的主要病机。本病患者早期出现指趾白紫、遇冷好发, 继而肤色黧黑、皮肤板硬、舌色紫暗, 女子多有月经不调, 实验室检查常显示血内皮素、血栓素浓度升高^[4], 均提示血瘀是本病的病机关键。通过研读古籍并结合多年临床经验, 我们认为本病病机特点为本虚标实, 本虚即气血不足、脾肾阳虚, 标实则为血瘀。因正气虚弱, 风寒湿邪乘虚而入, 凝于腠理, 阻于肌肤, 继而入络注经, 致脉络痹阻、气血瘀滞。日久血瘀不除则加重经络痹阻, 病情更甚; 或瘀久化热, 热又伤津, 致血液凝滞, 从而加重血瘀, 病情愈盛。

2 治疗以益气活血为基础

正气不足为 SSc 发病之本, 血瘀为其关键病理因素, 贯穿疾病始终, 故以益气活血为治则。根据临床经验自拟参芪活血方, 由丹参 30 g、黄芪 30 g、当归 15 g、白术 15 g、积雪草 30 g、桃仁 9 g、土鳖虫 9 g、淫羊藿 12 g、乌梢蛇 6 g、白花蛇舌草 30 g、生地黄 15 g 组成。方以丹参、黄芪为君药, 重在益气活血, 黄芪味甘、性温, 归肺、脾经, 具有益气

基金项目:2020 年度“浦江风湿青年医师培育计划”(SPR0G202009)

✉ 通讯作者: ttytwz@126.com

升阳、生津养血功效；丹参味苦、性微寒，归心、肝经，具有活血祛瘀功效，且作用平和，活血而不伤正，重用二药可益气行滞化瘀。现代药理研究发现，黄芪可以抑制成纤维细胞的分泌功能，减少胶原合成，从而减轻组织纤维化^[5]；丹参中的丹参酮类和丹酚酸类成分具有抗氧化、抗炎、抑制胶原纤维产生和促进纤维蛋白降解、抑制细胞增殖等多方面作用^[6]，同时还能改善SSc患者的微循环，改善血管病变，提高组织血流量及氧分压，抗氧化及清除自由基^[7]。白术助黄芪增强益气健脾之效，当归、桃仁增强丹参活血化瘀之效，二者共为臣药。当归为补血要药，能促进红细胞和血红蛋白的生成^[8]，《日华子本草》记载当归“主治一切风，一切血，补一切劳，破恶血”；桃仁可活血祛瘀^[9]。淫羊藿功擅补肾壮阳，又能祛风除湿，《医学入门》载其“补肾虚，助阳。治偏风手足不遂，四肢皮肤不仁”；积雪草清热利湿消肿，能抑制过于活跃的成纤维细胞，抑制胶原增生^[10]；白花蛇舌草、生地黄清热凉血，可佐制益气活血药之热性；土鳖虫、乌梢蛇乃血肉有情之品，且虫性搜剔，能祛风通络逐瘀、软坚散结，均为佐药。

3 分期治疗

3.1 硬肿期

病程初期进展缓慢，患者常因过劳、忧虑、感染、外伤等因素致脾肾阳虚，卫外不固，风寒湿邪乘虚而入，寒邪凝于腠理，客于肌肤，阻于脉络。证见面手肿胀，按之无痕，关节不利，指趾白紫，遇寒邪或情绪刺激而骤发，畏寒肢冷，腰酸耳鸣，便溏，纳呆，舌胖嫩质淡、苔薄白、边有齿印，脉细弱，证为脾肾阳虚。此期患者，应在参芪活血方基础上，酌加桂枝、菟丝子等增强温补脾肾之力。据《神农本草经》记载桂枝“味辛，温，主上气咳逆，结气，喉痹吐吸。利关节，补中益气。久服通神、轻身、不老”。现代药理研究表明，桂枝可抑制血小板聚集、抗凝血、扩血管^[11]；菟丝子的活性成分可能通过肿瘤坏死因子、白细胞介素6等靶点参与白细胞介素与其他炎性因子响应通路，从而发挥调节免疫与抗炎的作用^[12]。此期患者虽多肢寒畏冷，但不宜用大热之药，以免耗伤津液，加重血瘀。

3.2 硬化期

此期患者随病程进展肿胀渐消，硬化加重。因脉络痹阻、气滞血瘀致肌肤失养，日久脏腑机能失

调。证见肤色黧黑，伴见花斑，肤硬如板，关节不利，指趾青紫，遇冷骤发，咽喉不畅，纳呆腹胀，舌暗紫，苔薄白，脉细涩。此期患者病情相对稳定，血瘀为其主证，治以益气活血为主则，方予参芪活血方。如伴纳呆腹胀，咽喉不畅加炒麦芽、香橼、焦神曲、炒枳实、山药等健脾消滞；如伴皮肤干燥瘙痒，加荆芥、防风、地肤子、白鲜皮等以祛风止痒。研究表明，荆芥、防风均具有祛风、除湿止痒之功，可用于治疗多种皮肤病，尤以风邪闭郁肌表所致的皮肤瘙痒较为常见^[13]；地肤子具有清热利湿、祛风止痒之效，常用于风疹、皮肤瘙痒等病证；白鲜皮具有良好的抗过敏、止痒效果，其作用机制可能是由于白鲜皮提取物能抑制抗原与IgE结合，从而减少肥大细胞释放组胺等炎症介质以减轻瘙痒^[14]。

3.3 活动期

此期患者皮肤硬化发展迅速，肌肉、关节酸痛显著，常伴咳嗽发热，可因浆膜炎引起心包积液、胸腔积液、腹腔积液，因血管炎致指趾溃烂疼痛。此期患者血管受损，致炎、致纤维化因子释放，促进纤维硬化^[4]。《素问·皮部论篇》曰：“邪客于皮则腠理开，开则邪入客于络脉，络脉满则入注于经脉。”邪客经脉，痰瘀内生化热，证见肤硬程度加重、范围扩大，发热，咳嗽咯痰，气短心慌，关节肿痛，乏力肌痛，身热肢冷，手足溃疡、疼痛剧烈，舌红苔黄、脉数。此期患者表现虽多样，但均有热象，治以清热解毒凉血为主，辅以祛风利湿、活血通络，在参芪活血方基础上加用清热解毒凉血之品。若肢端缺氧致指垫变平，指尖点状凹痕、结痂，日久指尖变细，反复溃破，经久不愈，此时考虑伴有血管炎^[4]，可加用金雀根、徐长卿、垂盆草等清热凉血之品。如关节疼痛重者可加羌活、独活、威灵仙等，羌活善治上半身风寒湿痹痛，独活善治下半身风寒湿痹痛，若一身尽痛，二药相须为用效更佳。现代药理研究表明，羌活所含有效成分可通过抑制一氧化氮分泌表现出抗炎活性，同时威灵仙与羌活配伍使用具有明显抗炎作用^[15]。

3.4 萎缩期

疾病后期因邪久不能除而客于脏腑，脏腑受损日重，则机能失调、正气虚衰。证见患者体瘦形槁，皮硬贴骨，肤色黧黑，伴见花斑及毛细血管扩张，面色无华，神疲乏力，心悸气短，气喘干咳，头昏肌痛，纳呆腹胀等，舌淡紫质胖，苔薄，脉细弱。此期患者脏器病变较严重，常伴食道、胃肠、

肺、心功能不全或衰竭^[2]。治疗上除益气活血外应注意调节脏腑功能。并发肺痹者,初期可加鱼腥草、桑白皮、枇杷叶、紫菀等以清肺止咳,久咳者酌加北沙参、麦冬、石斛等以养阴润肺。现代药理研究表明,鱼腥草中的挥发油具有抗菌、增强机体免疫力、抗炎、平喘等作用^[16],鱼腥草水蒸气蒸馏提取物能够有效提升干扰素- γ 表达,改善免疫系统抑制情况,且有效缓解肺纤维化^[17]。桑白皮可通过其主要成分黄酮类物质降低支气管中嗜酸性粒细胞呈递特异性抗原的能力,从而减轻嗜酸性粒细胞释放的有害物质所致的肺部损伤,即可通过抗炎发挥一定的平喘作用^[18]。北沙参的有效成分有止咳祛痰作用,也可抑制肺纤维化^[19]。《素问·痹论篇》云:“脉痹不已,复感于邪,内舍于心”,心痹者或阵发怔忡、心悸,或活动后胸闷心慌,常下肢浮肿,按之有痕,甚者动辄心悸,不能平卧。如遇此证,可加人参、茯苓皮、泽泻、车前子以强心利水、渗湿消肿。

4 小结

SSc 病程缠绵,治疗难度较大,但无论病程长短,常围绕气虚血瘀的病机发生发展。其病情复杂,临床治疗更需全面评估病情,结合临床症候,辨别硬肿期、硬化期、活动期、萎缩期四期,合理选用中药治疗,提高临床疗效。

参考文献

- [1]李小芬,韦凤,王乐,等. 系统性硬化症的主要发病因素及治疗研究进展[J]. 药物生物技术, 2020, 27(4): 390-392.
- [2]王修远,杨骥. 系统性硬皮病的治疗现状及进展[J]. 临床皮肤科杂志, 2021, 50(9): 565-569.
- [3]陈明,向阳. 中药治疗系统性硬化症的研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2020, 18(7): 124-126.
- [4]陈冬冬,屠文震. 系统性硬皮病的血管病变[J]. 临床皮肤科杂志, 2003, 32(1): 52-53.
- [5]蒋微,蒋式骊,刘平. 黄芪甲苷的药理作用研究进展

- [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(9): 2121-2124.
 - [6]孙宁远,朱雪林,陈君. 丹参化学成分抗纤维化药理作用及机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(22): 201-208.
 - [7]朱鹭冰,李明. 活血化瘀中药对系统性硬皮病患者皮肤成纤维细胞胶原合成的影响[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2004, 3(4): 205-207.
 - [8]韩四九. 中药当归的炮制及应用药理[J]. 北方药学, 2019, 16(11): 194-195.
 - [9]赵永见,牛凯,唐德志,等. 桃仁药理作用研究近况[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(4): 888-890.
 - [10]李珊珊,王玮葵,曾宪玉. 积雪草苷对瘢痕组织成纤维细胞 I、III 胶原和 TGF- β 1mRNA 表达的影响[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2013, 29(5): 310-313.
 - [11]许源,宿树兰,王团结,等. 桂枝的化学成分与药理活性研究进展[J]. 中药材, 2013, 36(4): 674-678.
 - [12]连彩艳,王晓艳,张书琦,等. 基于网络药理学的菟丝子主要活性成分作用机制研究[J]. 中医学报, 2020, 35(6): 1278-1287.
 - [13]于柳,王哲,武志强,等. 药对荆芥-防风的现代研究现状[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(5): 150-155.
 - [14]周晓鹰,陈洁,金柳,等. 白鲜皮的药理作用及抗炎活性成分研究进展[J]. 常州大学学报(自然科学版), 2018, 30(1): 82-86.
 - [15]郭培,郎拥军,张国桃. 羌活化学成分及药理活性研究进展[J]. 中成药, 2019, 41(10): 2445-2459.
 - [16]黄秋兰,薛娜丽,范德平,等. 鱼腥草抗炎药理作用的研究进展[J]. 海南医学, 2019, 30(18): 2431-2433.
 - [17]CHEN H, YANG C, KE T, et al. Antimicrobial activity of secondary metabolites from *Streptomyces* sp. K15, an endophyte in *Houttuynia cordata* Thunb [J]. Nat Prod Res, 2015, 29(23): 2223-2225.
 - [18]韦媛媛,徐峰,陈晓伟,等. 桑白皮黄酮平喘作用实验研究[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(11): 2743-2745.
 - [19]王晓琴,苏柯萌. 北沙参化学成分与药理活性研究进展[J]. 中国现代中药, 2020, 22(3): 466-474.
- (收稿日期: 2022-04-07; 修回日期: 2022-08-10)
- [编辑: 果 彤, 侯建春]