

[文章编号] 1000-2200(2005)01-0064-03

·祖国医学·

加味阳和汤治疗系统性硬皮病的临床研究

靳 情¹, 胡东流², 王洪斌³

[摘要] 目的: 探讨加味阳和汤对系统性硬皮病(SSc)患者的临床疗效及其治疗机制。方法: 采用加味阳和汤治疗SSc 16例, 观察SSc患者症状、体征、循环内皮细胞、皮质醇水平的变化。结果: 经治疗后, SSc 肿胀硬化、雷诺征等明显好转, 痊愈1例, 显效4例, 有效8例, 总有效率81.25%。治疗后血管内皮细胞水平降低, 皮质醇水平升高, 与治疗前比较差异均有显著性($P < 0.01$)。结论: 加味阳和汤治疗SSc疗效确切, 能改善临床症状、体征。

[关键词] 硬皮病, 系统性; 加味阳和汤; 内皮细胞; 皮质醇

[中国图书资料分类法分类号] R 593.25 [文献标识码] A

系统性硬皮病(SSc)是一种以皮肤和各系统胶原纤维硬化为特征的全身结缔组织病, 临床除了皮肤硬化、僵硬、萎缩影响功能致残外, 还会侵犯食管、胃、肠、肺、肾等全身多器官而危及生命。根据宏观辨证SSc患者多有形寒肢冷、腰膝酸软、夜尿清长、阳痿早泄、舌淡胖等肾阳温煦生化作用不足及生殖功能衰退的表现和皮肤硬化、关节僵硬、头发枯脱、脉迟涩等血瘀征象, 微观辨病组织病理学和微循环学检查等提示微循环障碍和皮质醇功能低下^[1]。我们认为SSc的病理基础在于阳虚血瘀, 并以加味阳和汤治疗本病, 临床取得了比较满意的疗效, 通过部分病例实验室相关指标的检测对其治疗机制作了初步探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组16例均为我院1998~2002年住院患者, 男5例, 女11例; 年龄18~56岁。病程6个月~9年。所有病例符合1980年日本厚生省特定疾病研究班制定SSc诊断标准, 其中病理活检8例。排除局限性硬皮病及假性硬皮病, 或由外伤引起者; 排除有系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿性关节炎、皮炎等合并症者; 排除治疗前3个月内使用过肾上腺皮质激素类药物、促肾上腺皮质激素类药物及免疫抑制剂者。

1.2 临床表现 16例患者均有雷诺现象, 皮肤肿胀发硬从肢端开始, 未超过肘膝关节, 全胸片示不同程度的肺纹理增多、粗乱, 有条索状改变, 但无进行

性呼吸困难, 无胸腔积液; 肿胀期7例, 硬化期6例, 萎缩期3例; 伴关节痛者5例; 伴食管受累、吞咽困难者6例; 开口受限3例; 发声器官受累, 声音嘶哑2例; 色素沉着或减退4例; 畏寒肢冷12例; 咽干、咳嗽6例。

1.3 治疗方法 用加味阳和汤治疗。麻黄6g, 熟地黄30g, 肉桂3g(焗或研末冲服), 鹿角胶30g(烊化冲服), 白芥子9g, 熟附子15g(另包先煎30min), 细辛3g, 红花9g, 鸡血藤30g, 黄芪40g, 炮姜6g, 丹参30g, 炙甘草3g, 所有药物均经药师鉴定符合中药药典的规定。水煎服, 每天1剂, 分早晚2次服, 3个月为1疗程, 连续治疗2疗程。治疗期间, 注意生活规律性和保温, 防止精神刺激和过度紧张, 防止外伤, 并适当活动健身, 防止关节僵硬、变形及肌萎缩。不合用其它治疗方法。

1.4 疗效标准 参照1995年卫生部《中药新药临床研究指导原则》第二辑中药新药治疗SSc的临床研究指导原则。临床痊愈: 症状消失, 皮肤变软, 各脏器系统的病变基本控制, 实验室各项检测指标恢复正常; 显效: 主要症状消失, 皮肤基本变软, 各脏器系统的病变大部分控制, 实验室检测指标大部分项目恢复正常; 有效: 部分症状、体征消失, 皮肤基本变软, 各种器官系统的病变部分控制, 实验室检测指标部分项目恢复正常或有所好转; 无效: 症状、体征、各脏器系统的病变、各种实验室检测指标均无改善。

1.5 观察指标及检测方法 (1)SSc症状和体征: 包括肿胀硬化、雷诺征、关节痛、吞咽困难、开口受限、畏寒肢冷、色素沉着或减退、声音嘶哑、咳嗽、脱发等。(2)外周血循环内皮细胞测定: 采肘静脉血4.5ml, 与0.5ml 3.8%枸橼酸钠溶液充分混匀后立即采用密度梯度离心法进行循环内皮细胞分离、计数^[2,3]。(3)皮质醇测定: 在上午8~9时抽取肘

[收稿日期] 2004-03-25

[作者单位] 1. 安徽省萧县人民医院 皮肤科, 235200; 2. 广东省中医院 皮肤科, 广东 广州 510120; 3. 徐州医学院附属医院 皮肤科, 江苏 徐州 221000

[作者简介] 靳 情(1971-), 男, 安徽萧县人, 主治医师。

静脉血 3 ml, 注入普通试管, 放置 20 min 后以 1 500 r/min 离心 5 min, 分离取出血清, -25°C 保存待测。采用电化学发光法 (ECLIA), 仪器为 Roche 公司产 Elecsys 1010 型电化学发光免疫分析仪。ECLIA 试剂盒由上海罗氏、申威有限公司提供, 操作严格按操作说明书进行。

1.6 统计学方法 采用方差分析和 q 检验及秩和检验。

2 结果

2.1 SSc 患者症状和体征的改善情况 见表 1。

表 1 16 例 SSc 患者治疗前、后症状和体征的改善情况

观察时间	肿胀硬化	雷诺征	关节痛	吞咽困难	开口受限	畏寒	色素异常	声音嘶哑	咳嗽	胸部 X 线片
治疗前	13	16	5	6	3	12	4	2	6	16
治疗后改善	12	13	4	4	2	12	2	1	4	11

表 2 病程与疗效的关系 (n)

病程分期	n	痊愈	显效	有效	无效	H_c	P
肿胀期	7	1	3	3	0		
硬化期	6	0	1	4	1	6.43	<0.05
萎缩期	3	0	0	1	2		
合计	16	1	4	8	3		

表 3 SSc 患者治疗前后血浆血管内皮细胞和皮质醇水平测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	内皮细胞 ($\times 10^6$ 个/L)	血浆皮质醇 (nmol/L)
正常对照组	10	3.70 ± 0.92	438.9 ± 105.7
治疗前	16	$6.68 \pm 2.13^{\Delta\Delta}$	$260.4 \pm 56.6^{\Delta\Delta}$
治疗后	16	$4.51 \pm 1.38^{**}$	$389.2 \pm 76.3^{**}$
F	—	12.17	19.17
P	—	<0.01	<0.01
$MS_{组内}$	—	2.673	6 049.517

q 检验, 与治疗前比较 $^{*}P < 0.01$; 与正常对照组比较 $\Delta\Delta P < 0.01$

3 讨论

SSc 属于中医学“皮痹”、“肌痹”等范畴。近年对其病因病机和证候学研究不断深入, 近代医家认为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^[4,5]。脾肾阳虚, 尤以肾阳虚为主, 寒邪入侵经络, 以致气血痹阻为主要病因病机。SSc 的病理机制是阳虚血瘀, 温阳化瘀、活血通痹是其最主要治法; 该治法的代表方剂阳和汤由清代名医王洪绪创立, 原方由麻黄、熟地黄、肉桂、鹿角胶、白芥子、炮

2.2 临床疗效 本组总有效率为 81.25%。病程分期与疗效的结果显示, 肿胀期疗效与硬化期差异无显著性 ($P > 0.05$), 但萎缩期与肿胀期差异有显著性 ($P < 0.05$) (见表 2)。

2.3 血管内皮细胞和皮质醇检测结果 治疗前患者血管内皮细胞水平高于正常对照组, 皮质醇水平低于正常对照组; 治疗后血管内皮细胞水平降低, 皮质醇水平升高, 与治疗前比较差异均有显著性 ($P < 0.01$), 治疗后与正常对照组比较差异均无显著性 ($P > 0.05$) (见表 3)。

姜、生甘草等组成, 已重用温阳之品。需要指出的是, 本病为临床难治之症, 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⁹。故我们在阳和汤原方的基础上, 加重麻黄、炮姜、白芥子、鹿角胶的用量, 并加用熟附子、细辛、红花、鸡血藤、大剂量黄芪、丹参等。附子、细辛辛温大热, 温补肾阳、温经散寒, 与麻黄配伍, 更加强走表达卫温经散寒之功能, 黄芪益气固表止汗, 既可增温阳之力, 又可防麻黄、附子、细辛过于辛发而致大汗淋漓, 防其伤阳。现代药理研究表明, 大剂量黄芪在人体免疫功能过低时, 可以使其恢复, 过高时又可使其抑制, 完全立足于把病理状态恢复到生理平衡之内, 并有扩张血管作用, 可以改善血液循环, 抑制成纤维细胞的分泌功能, 减少胶原合成^[7]; 鸡血藤酸寒敛阴, 既合熟地黄养血和营、滋补阴血, 又制附子之强悍迅发燥烈之性, 防其耗阴; 红花乃血中气药, 既能破血又能补血, 且可助桂、附通利血脉, 痹通则病解; 丹参有“一味丹参, 功同四物”之说, 加入阳和汤中与温散寒邪之品相伍, 可增加温通络脉之效, 药理研究表明, 丹参可抑制纤维母细胞生长, 抑制 I、II 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, 可能使胶原酶合成增加, 从而促进体内沉积胶原的降解, 防止组织的硬化^[8]。全方合用, 辛

散药与温通之品相伍,以解阴寒之凝滞;补阴药与温阳药合用,温补营血之不足。温阳补血,散寒通滞,温而不燥,散不伤正,用治皮痹,药证相符。我们以加味阳和汤治疗本病 16 例,结果临床总有效率 81.25%。萎缩期与肿胀期比较差异有显著性($P < 0.05$),加味阳和汤对本病肿胀期、硬化期疗效较好,提示本病诊治中应早期诊断,及早治疗。

硬皮病患者存在血管异常,其小动脉和毛细血管有广泛改变,微动脉有固定性阻塞及血管痉挛,与中医瘀证相当,为硬皮病中医活血化瘀疗法提供了可靠的客观理论依据^[9]。血管内皮细胞的损伤是 SSc 血管异常的重要病理过程,是免疫复合物介导的免疫损伤,患者血清中常有抗血管内皮细胞自身抗体,一旦基底膜抗原得以暴露,内皮细胞膜表面抗原得以表达,内皮细胞抗体即可与之结合,形成原位免疫复合物,沉积于血管壁,激活补体和细胞介质而导致血管炎症,从而导致血管内膜增厚,胶原纤维增生,皮肤硬化。同时损伤血管内皮细胞,使其从血管壁基底膜脱落,释放至血管腔,从而致使循环血液中的血管内皮细胞增多,外周血血管内皮细胞的水平反映着血管内皮损伤的程度,与 SSc 疾病活动程度、多系统受累程度密切相关^[10]。本研究结果表明,加味阳和汤治疗不仅能改善硬皮病患者的临床症状,而且临床症状体征好转的同时,循环血液中的血管内皮细胞数量亦明显下降,提示加味阳和汤对硬皮病患者的血管内皮细胞损伤具有很好的治疗和保护作用。

既往研究表明,SSc 患者存在内分泌系统功能紊乱,尿 17-羟皮质类固醇排泄量减少。蔡茂庆等^[11]探讨了硬皮病内分泌系统功能紊乱与肾阳虚的关系,结果显示,硬皮病患者肤冷肢寒、腰膝酸软等肾阳虚表现的发生率较正常对照组高,患者血浆皮质醇和促肾上腺皮质激素水平均较正常对照组低,提示硬皮病患者存在肾阳虚表现和垂体前叶、肾上腺皮质功能低下,我们的研究结果进一步证实了上述观点。SSc 患者经加味阳和汤治疗后,患者的临床症状得到改善,皮质醇水平升高,提示加味阳和汤可兴奋 SSc 患者下丘脑—垂体—肾上腺轴功能,具有皮质激素样作用,调节机体内分泌—免疫网络系统,维持机体免疫自稳功能而发挥内分泌和免疫双重治疗作用。

SSc 临床分肢端硬化病和弥漫性硬化病两种类型,本研究病例选择以肢端型 SSc 为主,研究结果表明,加味阳和汤能改善本病肿胀硬化、雷诺征等临床症状和体征,升高患者低下的皮质醇水平,调节患者 HPA 轴功能,同时降低患者循环内皮细胞水平,抑制 SSc 患者炎症和血管病变。炎症、血管病变和纤维化是 SSc 发生发展的三个基本病理过程,既往李明等^[12,13]的药理研究表明,温阳补肾和活血化瘀两类中药体外对成纤维细胞的增殖均具有显著直接抑制作用,加味阳和汤主要由上述两类药物组成,我们认为,其对 SSc 纤维化的治疗机制与之相关,与此同时,加味阳和汤对成纤维细胞增殖的调控亦可能是复方的作用,如可能通过皮质醇调控 SSc 患者白介素-4、IFN- γ 、结缔组织转化生长因子等细胞因子水平的表达,达到对成纤维细胞增殖的间接调控,此方面的确切机制尚有待深入研究。

[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[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 230.
- [2] 杨映波, 王正国, 刘怀琼, 等. 100 例我国正常人循环内皮细胞的数量及形态学研究[J]. 中华医学检验杂志, 1993, 16(1): 36~38.
- [3] Iwata Y, Kuzuya F, Hayakawa M, et al. Circulating endothelial cells fail to induce cerebral infarction in rabbits[J]. *Stroke*, 1986, 17(3): 506~509.
- [4] 秦万章. 皮肤病研究[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1990: 167.
- [5] 赖旭峰, 陈汉章. 硬皮病的中医药治疗近况[J]. 中国中医药信息杂志, 2002, 9(2): 80~82.
- [6] 禩国维, 范瑞强, 陈达灿主编. 中医皮肤病临证精粹[M]. 广州: 广东人民出版社, 2001: 169.
- [7] 沈 权, 侯筱魁, 叶澄宇, 黄茂对硬膜外疤痕影响的超微结构观察[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2000, 8(2): 15~17.
- [8] 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[J]. 中华皮肤科杂志, 1999, 32(1): 47~48.
- [9] 范瑞强, 廖元兴主编. 中西医结合临床皮肤性病学[M]. 广州: 世界图书出版公司, 2003: 535.
- [10] 苏厚恒, 李 凝, 马卫华, 等. 血清中抗血管内皮细胞抗体在系统性硬化病和系统性红斑狼疮中的临床意义[J]. 中华风湿病学杂志, 2002, 6(3): 204~205.
- [11] 蔡茂庆, 郭敏骅, 陆 群, 等. 系统性硬化症与肾阳虚的关系探讨[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2002, 1(1): 24.
- [12] 李 明, 王 强, 杜 卫. 活血化瘀中药对系统性硬皮病患者皮肤成纤维细胞增殖的影响[J]. 临床皮肤科杂志, 1998, 27(2): 77.
- [13] 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[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2000, 16(2): 106~107.