

活血化癥法治疗硬皮病临床实验观察

北京协和医院 范 颢

中国医学科学院血液学研究所 李景德 朱惠通 王荷碧 刘杰文 钱冠清 朱明娟

内容提要 本文介绍应用活血化癥法治疗各型硬皮病 725 例, 分 3 组用不同的活血化癥方剂治疗, 取得了较好的疗效。1、2、3 组系统性硬皮病显效率分别为 28.8%、37.2%、40.7%, 有效率分别为 98.0%、97.7%、96.6%; 局限性硬皮病显效率分别为 47.6%、46.3%、44.9%。临床与实验研究证明活血化癥药物作用是多方面的, 可改善血液循环与结缔组织代谢, 特别是对结缔组织有软化作用。

硬皮病属于自身免疫性疾病, 但对皮质类固醇激素与免疫疗法、免疫抑制剂治疗极不理想, 国外也缺乏有效治疗方法。根据硬皮病的临床表现可归属于中医痹证范围, 1960 年以来国内已有不少中医中药治疗本病的报道。我们依据硬皮病患者有肌肤甲错, 皮色灰暗, 关节不利, 末梢苍白、青紫, 毛细血管瘀张, 月经不调, 脉细涩迟, 舌暗瘀斑等较多血瘀证的特点, 从而采用以活血化癥为主的治则。于 1960~1983 年间应用了三组不同配方在临床治疗各型硬皮病 725 例, 取得了较好疗效, 并对部分病例治疗前后甲皱微循环等进行了观察, 现报告如下。

临 床 资 料

725 例患者中系统性硬皮病 265 例, 男性 38 例, 女性 227 例; 局限性硬皮病 460 例, 男性 159 例, 女性 301 例。

按诊治不同阶段(年代)分为 1、2、3 组, 第 1、2 组病例符合 Tuffanelli 及 Winkelman 的诊断⁽¹⁾, 第 3 组符合美国风湿病学会诊断标准⁽²⁾。第 1 组系统性硬皮病 104 例⁽³⁾, 病程 1 个月~25 年; 局限性硬皮病 84 例⁽⁴⁾, 病程 2 个月~17 年。第 2 组共 123 例⁽⁵⁾, 系统性硬皮病 43 例, 病程 1 个月~19 年; 局限性硬皮病 80 例, 病程 1 个月~22 年。第 3 组系统性硬皮病 118 例⁽⁶⁾, 病程 1 个月~20 年; 局限性硬皮病 296 例, 病程 3 个月~24 年。

治疗观察方法

一、治疗方法: 第 1 组主要采用 605 配方(乳香、没药、川郁金等制成蜜丸, 每丸 10g, 中国医学科学院血液学研究所生产), 每日 3 次, 每次 2 丸。第 2 组采用泽兰、丹参、苏木等为基本方辨证加减, 水煎每日 1 剂; 部分病例(31 例)同时进行 20~50% 当归注射液 2~4 ml 局部注射或穴位注射, 每周 2~3 次。第 3 组采用 79-2 配方(当归、葛根、红花、川芎等中药制成片剂, 协和医院药厂生产), 每次 4~6 片, 每日 3 次。

二、实验室观察: 共治疗观察各型硬皮病 725 例, 系统性硬皮病患者住院治疗, 均应用固定方剂“605”或“79-2”作临床指标观察。

1. 系统性硬皮病患者肢端血循环状态检查: 对部分系统性硬皮病患者, 治疗前以解剖镜观察甲皱微循环改变, 以阻抗式血流图计描记肢体血流图的变化, 对部分病例作了系统的观察。

2. 硬皮病患者皮肤活体组织检查: 部分患者治疗前于皮损严重处用眼科角膜环钻取皮肤活检, 一半组织作病理形态、组织化学检查, 余者作超微结构检查。治疗好转后(时间不定), 距第一次取材处 1 cm 内部位, 取皮肤作病理及超微结构复查。

3. 对部分住院系统性硬皮病患者, 作了治疗前后血清结合己糖、氨基己糖及肾上腺皮质

激素等指标测定。

结 果

一、疗效标准

1. 系统性硬皮病：显效：硬化皮肤基本变软，皮肤附件功能恢复或仅残留末梢及手指末端未恢复，雷诺氏现象消除或显著减轻，体力增强，全身情况明显好转，各脏器症状改善。有效：皮肤明显变软，部分皮损消退，全身症状改善。无效：病情无明显改善。

2. 局限性硬皮病：基本治愈：皮损全部变软，或仅留轻度痕迹。显效：皮损面积显著缩小，仅留少量皮损未痊愈。有效：皮损明显变软，恢复。无效：治疗后症状改善不明显。

二、结果

第1组疗程在1年以内，系统性硬皮病显效30例(28.8%)，有效72例(69.2%)，无效2例(1.9%)。局限性硬皮病显效40例(47.6%)，有效44例(52.4%)。

第2组疗程3个月~4年，系统性硬皮病显效16例(37.2%)，有效26例(60.5%)，无效1例(2.3%)。局限性硬皮病显效37例(46.3%)，有效41例(51.2%)，无效2例(2.5%)。

第3组疗程3个月~3年3个月，系统性硬皮病显效48例(40.7%)，有效66例(55.9%)，无效4例(3.4%)，总有效率96.6%，治疗前后皮肤好转情况，见附表。局限性硬皮病基本治愈14例(4.7%)，显效119例(40.2%)，有效156例(52.7%)，无效7例(2.4%)，总有效率97.6%。

附表 118例系统性硬皮病患者治疗前后皮肤改变

	皮肤 硬化	开口 受限	色素 加深	色素 减退	毛发 脱失	出汗 障碍	毛细血 管瘀斑
治疗前(例)	118	93	112	43	65	79	11
治疗后(例)	4	30	9	22	9	7	4
有效率(%)	96.6	67.7	92.0	48.8	86.2	91.1	63.6

三、实验室检查结果

1. 甲皱微循环观察^⑦：治疗前共观察系统性硬皮病患者甲皱微循环84例，治疗后系统观察36例。治疗前患者甲皱微循环可见有血流缓

慢，微血管压力降低，针刺反应异常，红细胞聚集。清晰度不良，管袢排列紊乱并减少，管袢迂曲扩张畸形，以及出血点等异常现象。服药后动态观察患者的甲皱微循环改变，其异常指标逐渐好转，首先出现血流改善，即先有功能方面的改善，而后形态异常在逐渐恢复。

2. 肢体血流图观察^⑧：治疗前共检查系统性硬皮病患者肢体血流图68例，治疗后系统观察14例。治疗前绝大多数患者的肢体血流图异常，表现为上升时间延长，波幅下降，流入容积速度减慢，周围阻力指数增加，重搏波不明显或消失，血管反应性不正常。治疗后可见血流图波幅明显增加，重搏波升高，主峰角变锐，上升时间提早，波形改善或变正常。对冷刺激反应趋向正常化。

3. 舌浅表血流量观察：系统性硬皮病患者舌浅表血流量明显降低，为 $0.026 \pm 0.0051 \text{ ml/s}$ (正常人为 $0.037 \pm 0.0021 \text{ ml/s}$)，用药治疗后舌浅表血流量明显增加，如治疗前为 0.0049 ml/s ，治疗后达 0.0291 ml/s ，达治疗前血流量的4倍。

4. 硬皮病患者皮肤病理形态学观察：治前各型硬皮病患者皮肤活检303例，治后复检60例。绝大多数病例真皮内小血管的管型增厚，管腔变窄；常于血管周围出现不同程度的炎性细胞浸润，其中以局限性硬皮病的炎性浸润常较严重。真皮内胶原纤维增生，纤维束变粗互相融合，束间隙极窄，有的呈透明改变。汗腺常呈不同程度的压迫萎缩。萎缩皮损真皮内胶原纤维变细，整个真皮层变薄。治疗后皮肤病变逐步恢复好转，主要表现为致密硬化的胶原纤维疏化而重现束间隙，胶原纤维变细，排列规整，汗腺也随之恢复正常状态，而萎缩变薄的真皮层增厚。

5. 硬皮病的超微结构观察^⑨：治前共观察各型硬皮病121例，治疗前后进行对照观察者28例。治前真皮内胶原纤维增生，其直径粗细不等并呈连续性分布，弹力纤维多且粗，成纤维细胞、成纤维细胞型网状细胞等功能活跃；绝大部分毛细血管及小动脉呈闭合性改变，内皮细胞可见微纤维束，部分内皮细胞可见空泡变

性, 基底膜复层化增厚, 可见有多量胶原纤维及均质性物质, 真皮胶原纤维束内或束间可见大量血浆样物质及红细胞等。血管、汗腺周围及脂肪层常见有淋巴细胞等炎细胞浸润。治疗后真皮内胶原纤维呈小束或中束分布且间隙较大, 成纤维细胞功能静止, 毛细血管及小动脉多数呈开放状态, 不见基底膜复层化, 血浆样物质及红细胞渗出明显减少。

6. 血清结合己糖、氨基己糖测定: 硬皮病患者血清结合己糖、氨基己糖含量明显高于正常值, 经中药治疗后均有明显恢复好转。两者各测19例, 结合己糖治疗前平均值($M \pm SD$)为 $128.8 \pm 3.81 \text{mg}\%$, 治疗后为 $111.9 \pm 3.55 \text{mg}\%$, $P < 0.05$ 。氨基己糖均值治疗前为 $105.6 \pm 15.18 \text{mg}\%$, 治疗后为 $93.5 \pm 15.01 \text{mg}\%$, $P < 0.025$ 。

7. α 酮醇基类固醇、17 酮类固醇及尿中游离皮质素测定⁽¹⁰⁾: 系统性硬皮病患者在治疗前 α 酮醇基类固醇与正常值相接近, 而17 酮类固醇及尿中游离皮质素均高于正常值, 且非常显著。经中药治疗后 α 酮醇基类固醇、17 酮类固醇及尿中游离皮质素的含量, 绝大多数患者均有不同程度的增高。 α 酮醇基类固醇治疗前后各测10例, 治疗前为 $12.6 \pm 26 \text{mg}\%$ ($M \pm SE$, 下同), 范围为 $11.5 \sim 19.3 \text{mg}/\text{日}$, 治疗后为 $23.2 \pm 1.91 \text{mg}\%$, 范围 $17.0 \sim 32.4 \text{mg}/\text{日}$ 。17 酮类固醇治疗前为 $8.0 \pm 0.62 \text{mg}/\text{日}$, 范围 $7.0 \sim 11.6 \text{mg}/\text{日}$, 治疗后为 $11.4 \pm 1.43 \text{mg}/\text{日}$, 范围 $6.4 \sim 17.9 \text{mg}/\text{日}$ 。两者治疗前后变化显著。尿中游离皮质素治疗前后各测7例, 治疗前为 $43.99 \pm 6.88 \text{mg}/\text{日}$, 范围为 $16.29 \sim 68.50 \text{mg}/\text{日}$, 治疗后为 $83.98 \pm 11.28 \text{mg}/\text{日}$, 范围 $48.18 \sim 134.60 \text{mg}/\text{日}$, 治疗前后变化非常显著。

四、交感神经节切除术对疗效的影响: 有10例系统性硬皮病在本组中药治疗前曾作交感神经节切除术, 单侧、双侧切除各5例, 这10例患者经中药治疗后症状均有不同程度的好转, 但较未行手术者疗效差, 因此可以认为植物神经系统对药物发挥作用有一定的影响。

讨 论

我们根据中医辨证发现硬皮病有较多的血

瘀证, 从而采取以活血化瘀治则为主的治疗, 经过临床验证及实验室检查证实治疗效果明显。三组用不同的活血化瘀方剂治疗, 均取得一定疗效, 为硬皮病的治疗开辟了新途径。但疗程过长, 痊愈和根治还比较困难, 今后还必须提高疗效和采取新的措施。例如本组就诊前平均病程在5年左右, 因此应争取早期诊断、早期治疗。又如系统性硬皮病累及全身各脏器, 还必须采取有针对性的辨证论治与综合性治疗措施。

根据临床治疗反应与实验研究证明, 活血化瘀药物的作用是多方面的, 但改善微循环及结缔组织代谢是两个主要环节, 而植物神经系统及内分泌方面则可能是起到调节性的作用。硬皮病的特点有二, 一是结缔组织的硬化性改变, 一是小血管病理性改变, 活血化瘀药物恰好作用在这两个病态环节上, 因此起到了针对性的治疗作用。活血化瘀药物能使硬化的结缔组织软化, 是具有重大实际意义和理论意义的课题, 需要进行深入的研究。

参 考 文 献

1. Tuffanelli OL, et al. Systemic scleroderma: A clinical study of 727 cases. Arch Derm 1961; 84: 358.
2. Masi AT, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum 1980; 23: 581.
3. 中国医学科学院血液学研究所. 应用活血化瘀治则治疗系统性硬皮病104例的临床研究. 医学研究通讯 1978; 5: 7.
4. 苑 颢, 等. 通脉灵治疗局限性硬皮病84例疗效观察. 通脉灵研究资料选编. 1980: (7) 1—7.
5. 苑 颢, 等. 应用活血化瘀治则治疗硬皮病123例疗效观察. 医学研究通讯 1978; 5: 14.
6. 苑 颢, 等. 中药79-2片剂治疗硬皮病疗效观察. 中国医药学报 1987; 2(8): 145.
7. 李志山, 等. 通脉灵治疗系统性硬皮病患者的甲皱微循环的观察. 通脉灵资料选编. 1980: (9) 1—6.
8. 朱明娟, 等. 通脉灵治疗系统性硬皮病肢体血流图观察. 天津中医 1978; 3: 35.
9. Liu Jiewen, et al. "Tong Mai Ling" on ultrastructure of connective tissue. International Symposium on Therapeutic Principle of Huoxue Huayu (活血化瘀). 1987: 17.
10. 朱惠通, 等. 系统性硬皮病经通脉灵治疗后对其肾上腺皮质功能观察. 天津中医 1987; 3: 37.

increased from $22.97 \pm 13.16 \mu\text{g/ml}$ to $33.74 \pm 34.01 \mu\text{g/ml}$ after Qi-gong treatment in 29 cases. The microscopical observation of finger nail capillaries showed various degrees of improvement of microcirculation after Qi-gong exercise for 17 cases and after a course of Qi-gong treatment for 11 cases in Qi-gong group. While for the control group, there was no changes after sit-still for same time. From this study, it revealed that Qi-gong is effective for treatment of PIH, because after relaxation exercise blood vessels will relax, microcirculation will be improved, and the blood supply to essential organs in the body including uterus and placenta will be increased, then the disease will meliorate and fetal oxygenation will also be increased.

(Original article on page 16)

Studies on Stimulating Circulation to End Stasis in Scleroderma

Yuan Xie(苑 錫), Li Jingde(李景德)*, et al

PUMC Hospital, Beijing; *Institute of Hematology, Tianjin

Of 725 cases of scleroderma, 265 were of systemic type (the sex ratio being 1M:6F) and 460 of circumscribed type (the sex ratio being 1M:1.9F). The patients were divided into three groups and treated with three different stimulating circulation to end stasis (SCES) prescriptions. Satisfactory therapeutic effects were obtained in all. According to the clinical practice and laboratory findings, although SCES therapy exerted manifold actions on the disease, it not only softened the indurated connective tissues, tonified the body and improved the symptoms, but also improved laboratory indexes as follows: nailfold bed capillary, parameter of the peripheral blood stream in patients, content of urinary 2-ketol, 17-KS, free corten, serum joint-hexose, amino-hexose and histopathology including ultrastructure of the skin. The main effect was the improvement of circulation, especially the microcirculation and regulation of the metabolism of the connective tissues. Great attention should be paid to the drug's function of softening the indurated connected tissues.

For further investigation, the authors have stressed three important points: scrutiny of clinical symptoms and signs, examination of blood circulatory disturbances, and examination of pathological changes of the connective tissue. The necessity of developing new criteria for judging the therapeutic effects was emphasized.

(Original article on page 19)

Longdan Jiechuan Decoction(龙胆截喘汤)in the Management of Bronchial Asthma

Liang Guanghuai(梁广怀), Zhen Zhiben(甄知本)

Nan Hai People's Hospital, Guangdong

Ninety-six cases of bronchial asthma (male 44, female 52; age: 7-73) were treated with oral Longdan Jiechuan Decoction. After one year follow up, the clinical efficacy was as follows: clinical curative rate 29.2%; marked effective rate 29.2% with the total effective rate of 97.9%, which were significantly higher than that in the control group treated with routine WM($P < 0.01$). The average PEF(288.2 ± 92.5 , 306.8 ± 98.4 L/min) in the herbal group after half year and one year orally administered was significantly higher than the value of premedication (199.0 ± 81.4 L/min) ($P < 0.01$) and that of the control group ($P < 0.001$). Patients condition might be further improved if the decoction were given according to the circadium rhythm of ventilation.

(Original article on page 22)