

硬皮病中西医治疗的研究进展

吴靖雨¹, 熊文倩², 陈琳琦³, 韩飞²

(1. 浙江中医药大学第四临床医学院, 浙江杭州 310053; 2. 江西中医药大学药学院, 江西南昌 330004;
3. 江西省皮肤病专科医院皮肤内科, 江西南昌 330000)

摘要: 综述近年来硬皮病的发病机制与中西医治疗方法。硬皮病是一种主要累及皮肤、黏膜组织并以纤维化和硬化为主要特征的结缔组织疾病, 自身免疫改变和纤维化是该病的突出特征, 其发病机制涉及血管异常、结缔组织异常、免疫改变等。西医治疗硬皮病通常采用药物硝苯地平、泼尼松、波生坦、青霉胺、秋水仙碱、伊洛前列腺素、环磷酰胺、霉酚酸酯等, 同时结合光疗。用于治疗硬皮病的中药方有葛根汤、补中益气汤、加味阳和汤、当归四逆汤、皮痹方等, 同时可结合中医外治法如熏洗、外用酊剂、中药热敷、针灸、艾灸等, 均可取得较好的疗效。有关硬皮病的研究今后需进一步明确发病机制, 进而采取有效方式以改善免疫缺陷引起的症状; 制定特定器官并发症的精准治疗方案及实施个体化管理将是减少硬皮病并发症和改善预后的有效方式。

关键词: 硬皮病; 发病机制; 中医疗法; 西医疗法; 综述

中图分类号: R593.25

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2022)02-0452-07

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtc.2022.02.039

Advances in Research on Scleroderma Treated with Traditional Chinese Medicine and Western Medicine

WU Jing-Yu¹, XIONG Wen-Qian², CHEN Lin-Qi³, HAN Fei²

(1. The Fourth School of Clinical Medicine, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053 Zhejiang, China; 2. Pharmacy School, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004 Jiangxi, China; 3. Internal Medicine Dept. of Dermatology, Dermatology Hospital of Jiangxi Province, Nanchang 330000 Jiangxi, China)

Abstract: The recent research progress in the pathogenesis and traditional Chinese medicine and western medicine treatment for scleroderma was reviewed. Scleroderma is a kind of connective tissue disease which mainly involves the skin and mucous tissues, and is characterized by fibrosis and sclerosis. The changes of autoimmunity and fibrosis are the specific pathological features of scleroderma. The pathogenesis of scleroderma is related with the vascular disorders, connective tissue disorders, and immune disorders. The western medicine treatment for scleroderma can be mainly achieved by medication of nifedipine, prednisone, bosentan, penicillamine, colchicine, iloprost, cyclophosphamide, and mycophenolate mofetil, and can be assisted by phototherapy. The traditional Chinese medicine treatment for scleroderma can be through the medication of *Gegen* Decoction, *Buzhong Yiqi* Decoction, *modified Yanghe* Decoction, *Danggui Sini* Decoction, and *Pibi* Recipe, and can be combined with the external therapies of steaming and washing, external application of tincture, hot-compressing, acupuncture, and moxibustion, which can bring about satisfactory effect. The future research of scleroderma should focus on the further exploration of pathogenesis, and the screening of effective methods for relieving the symptoms induced by the immunodeficiency. The establishment of precise therapy for the complications of specific organs and the individualized management will be the effective method for reducing complications and improving prognosis.

Keywords: scleroderma; pathogenesis; traditional Chinese medicine therapy; western medicine therapy; review

收稿日期: 2021-03-20

作者简介: 吴靖雨(2000-), 女, 在读本科生; E-mail: silentrain1018@163.com

通讯作者: 韩飞(1981-), 男, 博士, 副教授; E-mail: hanfei8454871@163.com

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 81560659); 江西省教育厅科学技术研究项目(编号: GJJ201219); 江西中医药大学重点学科青年教师培养计划项目(编号: 2017jzdxk001); 江西中医药大学博士科研启动基金(编号: 2018WBZR011)

硬皮病是一种主要累及皮肤、黏膜组织并以纤维化和硬化为主要特征的结缔组织疾病,包括局限性硬皮病(localized scleroderma, LS)和系统性硬皮病(systemic scleroderma, SS)两种类型^[1]。硬皮病是一种病因不明、发病机制复杂的孤立性疾病,自身免疫改变和纤维化是该病的突出特征。系统性硬化是一个慢性和不可预测的过程,多个器官会受到影响,除了不同程度的皮肤受累和雷诺现象外,间质性肺病、广泛的微血管疾病、肠道病理和心血管并发症也时有发生。硬皮病晚期患者的病症通常伴有肺动脉高压、肺纤维化和小肠功能障碍等。相关组织的调查结果表明,目前硬皮病的发病率仅次于类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮^[2],但由于其自身免疫、组织纤维化和血管病变等的综合影响,其死亡率高于类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮患者。硬皮病的发病机制目前仍不明确,可能与性别、遗传、外界环境、系统免疫异常等多种因素相关^[3-4]。近年来,有关中医药治疗硬皮病的相关研究报道较多^[5-12]。本文通过检索近年来与硬皮病相关的国内外文献,从硬皮病的发病机制、诊断方法、中西医治疗手段及临床用药等方面进行较为全面的综述,以期为硬皮病的治疗提供参考。

1 硬皮病发病机制与诊断

1.1 血管异常 硬皮病患者在临床上除了皮肤和内脏组织的纤维化以外,还常常伴随着血管的病变,并常常伴随出现雷诺现象。雷诺现象(Raynaud's phenomenon, RP)是指机体受冷刺激后动脉痉挛闭塞,导致血流不足而引起的四肢末端皮肤颜色间歇性苍白、发绀和潮红的变化,好发于四肢,往往同时累及内脏血管。Suresh N等^[4]认为雷诺现象是因患者体内的内皮素(endothelin, ET)合成和释放减少且伴有内皮依赖舒缓因子的减少,导致患者的血管收缩和舒张功能失调,影响血液在体内的循环,从而造成血管病变的发生;内皮细胞的损伤可能是潜在引起患者组织纤维化的一个重要因素^[13]。内皮细胞损伤会释放内皮素,而内皮素是一种强效血管收缩剂,导致血管不能及时舒张,最终造成组织纤维化的形成。

1.2 结缔组织代谢异常 转化生长因子(transforming growth factor, TGF)是一族多功能调节因子,对大

多数细胞生长起抑制作用。TGF中的TGF- β 是体外成纤维细胞最强的刺激物质之一。Abraham D J等^[14]认为,在硬皮病早期,TGF- β 刺激患者的成纤维细胞表面的血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)与受体结合,促进纤维细胞的增殖;在硬皮病的晚期,TGF- β 促进结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)生成,而纤维化程度与皮损部位的CTGF含量升高有关,相关动物实验也证明CTGF会引起纤维细胞的增殖。

1.3 免疫异常 硬皮病在病情发展中会出现免疫细胞的异常和相应的抗原抗体反应^[15],如抗Scl-70抗体、抗着丝点抗体等。抗Scl-70抗体是DNA拓扑异构酶I的降解产物,通常不会在正常人群或其他结缔组织疾病中出现,是临床上硬皮病特异性检查的重要指标之一^[13,15]。抗着丝点抗体是硬皮病亚型(CREST)综合征患者的特异性抗体。Cepeda E J等^[16]的研究指出,人类白细胞抗原II类基因决定抗着丝点抗体的出现。

在硬皮病早期,患者体内就已经存在活化后的T淋巴细胞浸润某些部位(如皮肤、肺等)的现象,并与其他异常细胞共同作用后产生TGF- β ,导致纤维化^[17]。相关研究发现,硬皮病患者肺部的活化巨噬细胞、白细胞、T淋巴细胞等的水平明显高于正常值^[18-22]。血清免疫球蛋白的水平是硬皮病患者病情进程的重要评价参数之一^[13]。对硬皮病患者的血清免疫球蛋白及补体的研究表明,硬皮病患者的血清免疫球蛋白水平升高,而补体水平降低,免疫球蛋白激活相应的补体参与了特异性或非特异性的免疫机制;对硬皮病患者外周血的检测结果发现,患者体内存在CD8⁺T细胞分泌的细胞因子如IL-4、IL-13等,其表达水平较正常人显著提高^[17,20]。

1.4 其他因素 性别是影响硬皮病产生的因素之一。研究报道^[23-24]表明:硬皮病患者男女比例大约为1:3,女性患者较多,且女性硬皮病的死亡率明显高于男性。另外,硬皮病的发病率在不同国家、不同地区、不同人种中也呈现出一定的差异性。这种差异性可能与多种基因组有关,有多种基因组参与硬皮病的发病过程,遗传结构对于硬皮病的发病率有较大的影响。一项对硬皮病患者家族的调查^[25]提示,该病有家族遗传性,即家族史

的成员发病率(1.6%)远远高于普通人群的发病率(0.026%)。对于双胞胎硬皮病患者的研究^[26]显示,同卵双胞胎在发病率、出现抗核抗体方面均高于异卵双胞胎的发病率,该研究表明硬皮病具有一定遗传倾向。

根据相关机构的统计,近年来硬皮病的发病率迅速增加,可能与人们的生活环境、饮食习惯的改变及接触有毒有害物质(如苯胺、三氯乙烯、二甲苯等有机溶剂)机会增加有较大的关系。田娇等^[27]对长期接触苯胺的职业人群的调查中显示:未按职业病防护措施或防护措施不全者,在同一条件下5人中有3人出现硬皮病的症状,且有1例患者在患病后因未脱离接触环境,其病情未能得到控制并继续加重。

1.5 硬皮病的诊断手段 硬皮病的诊断主要根据临床表现“(趾)端至掌指(趾)关节近端皮肤对称性增厚、发紧和硬化,这类变化可累及整个肢体、面部、颈及躯干(胸和腹部)”。除此之外,目前还采用辅助诊断如生化指标诊断、医学影像诊断等。临床生化指标检测的主要项目为血常规、血沉、蛋白电泳、抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)以及类风湿因子等,必要时还可做皮肤活体组织检查。硬皮病患者在这些项目上可能表现为血红蛋白降低,血清球蛋白增高,蛋白尿、血沉增快等。抗核抗体的检查呈阳性是区别局限性硬皮病和系统性硬皮病的重要特征之一。局限性硬皮病患者的特异性抗体是C-ENPB抗体,系统性硬皮病的特异性抗体是抗Scl-70抗体。硬皮病的影像学检查包括胸部X线、钡餐、心电图等检查。硬皮病患者的双手X线检查可见不规则的骨侵蚀、关节间隙变窄等现象,胸部X线检查早期可见下肺纹理增厚,严重时可见肺部呈蜂窝状改变^[13]。

2 硬皮病的中西医治疗

2.1 硬皮病的西医治疗 目前临床用于治疗硬皮病的西医常用药物有硝苯地平、泼尼松、波生坦、青霉胺、秋水仙碱、伊洛前列腺素、环磷酰胺、霉酚酸酯等^[28-33],各药的疗效、作用机制、副作用等见表1。西医治疗硬皮病的用药还可采用免疫抑制剂、针对血管异常药物、抗纤维化药物等。针对血管异常的药物如阿司匹林、潘生丁等

可改变血小板凝集功能,组胺拮抗剂如赛庚啶、特非那定、盐酸司他斯汀、盐酸西替利嗪、组织胺人免疫球蛋白等可改善指端溃疡症,减少雷诺现象。血管紧张素转换酶抑制剂(西拉普利、依那普利、奎那普利、苯那普利等)和血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(沙拉新、氯沙坦、缬沙坦等)可降低血压。为改善微循环,可用低分子右旋糖酐。为缓解硬化症状可使用糖皮质激素类药物,如甲氨蝶呤、环孢素A等。但西药长时间使用会给患者带来一系列的副作用。

治疗硬皮病亦可采用物理治疗。其物理治疗以光疗为主,光疗包括长波紫外线A1(UVA1)、户外紫外线(UVB)、补骨脂素长波紫外线(PUVA)。UVB的波长较短,在290~320 nm间,仅可以穿透表皮;UVA1的波长较长,在340~400 nm间,能穿透到更深层到达皮下组织发挥作用,因此在临床上治疗硬皮病多采用UVA1、PUVA。Von Kobyletzki G等^[34]证实小剂量UVA1照射可以改善患者肢端硬化及水肿,减轻雷诺现象。Morita A等^[35]采用中等剂量的UVA1治疗硬皮病患者的前臂处皮损,治疗后所有患者的硬化皮肤均出现明显的软化,相关病理指数也得到了明显改善。曹华等^[36]认为UVA1对硬皮病产生的疗效主要取决于照射强度和照射剂量,与传统PUVA治疗硬皮病的病程相比,UVA1在较短的时间内就可以达到较好的效果。

由于目前硬皮病的致病机制尚不明确,西医治疗无法根据病因采取有效的针对性治疗方法。目前硬皮病的治疗主要以控制病情的进展为主,患者一般需长期服药,但长期服药对人体的伤害较大。传统光疗法有光毒性等不良反应,而长期服用激素可致肝肾损害、骨质疏松、脂质代谢紊乱等。

2.2 硬皮病的中医药治疗 中医学将硬皮病归为“痹证”范畴,认为此病是由气血不足,经脉虚弱,外受风湿之邪而致。硬皮病可能的致病机制如下:风、寒、湿等外邪侵袭人体导致经脉阻滞,气血运行不畅;素体虚弱,机体气血不足,或因脏器亏虚、正气不足,无法抵御外邪侵扰。

现代中医学者在辨证治疗硬皮病时分为肺脾亏虚、脾肾亏损两型,并注重兼证的治疗^[37]。肺脾亏虚患者多见皮肤如革、干燥,甚则皮肤萎缩,毛发脱落,疲倦乏力,体质量减轻,纳差,便

表1 治疗硬皮病的主要西药

Table 1 The primary western medicine for the treatment of scleroderma

名称	剂型	药物类别	作用机制	治疗效果	副作用
硝苯地平	缓释片、控释片、缓释胶囊	钙离子拮抗剂	抑制平滑肌收缩, 松弛血管	减轻硬皮症患者的雷诺现象	常见面部潮红, 其次为心悸、窦性心动过速
泼尼松	片剂、注射剂、滴眼剂	糖皮质激素	提高免疫抑制药物疗效	主要治疗硬皮病中存在的并发症, 一般与免疫抑制剂联用, 如泼尼松与环磷酰胺	诱发或加重感染, 物质代谢和水盐代谢紊乱, 心血管系统并发症, 消化系统并发症
波生坦	片剂	内皮素受体抑制剂	舒张血管、防止血管纤维化	治疗硬皮病引发的肺高压产生的复发性指端溃疡和促进溃疡愈合	肝毒性
青霉胺	片剂、滴眼剂	结缔组织形成抑制剂	抑制胶原形成, 抗纤维化	减轻硬皮症状, 减少肾受累和肺间质纤维化	胃肠道刺激、减少血小板、增加皮肤脆性
秋水仙碱	片剂、针剂	结缔组织形成抑制剂	抑制胶原形成, 抗纤维化	改善皮肤硬化状况, 抑制胶原堆积继续纤维化	常见恶心、呕吐、腹泻、腹痛, 肾脏损害可见血尿、少尿, 对骨髓有抑制作用或再生障碍性贫血
伊洛前列腺素	注射剂	前列腺素衍生物	前列环素有扩张血管和抑制血小板聚集的功能, 对雷诺现象和肺动脉高压有较好疗效	扩张肺血管, 改善微循环	常见发热和头痛, 其次为胃肠道反应, 如恶心、呕吐、腹痛和腹泻; 以上症状都与剂量相关; 停药后迅速缓解或消失
环磷酰胺	片剂、注射剂	免疫抑制剂	主要抑制硬皮病患者体内存在的细胞免疫和体液免疫的异常激活	改善肺间质, 稳定呼吸功能	骨髓抑制、脱发、消化道反应、膀胱炎; 大剂量有心肾毒性
霉酚酸酯 (MMF)	片剂	免疫抑制剂	通过阻断嘌呤的合成途径, 从而选择性抑制T、B淋巴细胞, 减少外周T、B淋巴细胞的含量, 进而抑制体液免疫和细胞免疫反应	治疗硬皮病, 尤其是炎症浸润的早期症状	胃肠道刺激、贫血和白细胞减少、致癌、致畸形

溏, 舌胖淡嫩, 边有齿印, 苔薄白, 脉细弱。脾肾亏虚患者多见面容呆板, 肌肉萎缩, 呼吸用力, 吞咽困难, 关节僵直, 活动障碍, 甚则骨质脱钙, 关节畸形固定、挛缩, 腰膝酸痛, 肌肉无力, 头晕耳鸣, 妇女月经不调, 舌淡嫩, 苔少, 脉弱或细数。兼证可表现为以下几种: 兼心血不足者, 症见心悸, 失眠多梦; 兼痰湿壅肺者, 症见咳嗽, 胸闷, 气促; 兼血瘀者, 症见肌肤甲错, 皮色灰暗, 舌暗红, 边尖有瘀点、瘀斑, 脉涩; 兼胃阴虚者, 症见口干咽燥, 灼热感, 舌苔剥脱。有学者认为硬皮病的发病还可能与人的脉络滞塞不畅有关^[38], 正如《素问·皮部论》所论: “邪客于皮则腠理开, 开则邪入客于络脉, 络脉满则注入经脉, 经脉满则入舍于腑脏也”。

硬皮病分为肿胀、硬化、萎缩3期, 并呈逐渐演变之势。肿胀期由于外感寒湿等导致经脉滞塞, 使组织液外流, 形成肿胀, 经脉滞塞时间过

长导致相应部分缺乏营养供给而逐渐硬化萎缩, 这个过程符合络病的演变规律。中医对硬皮病的治疗一般采用内服结合外用的方法。根据“损者益之”“虚者补之”的原则, 结合治疗经验, 应以补肾为主, 健脾养肺为辅, 兼以活血散结。用于治疗硬皮病的中药方有葛根汤、补中益气汤、加味阳和汤、当归四逆汤、皮痹方等^[39-45], 各方剂的组成、功效及治疗硬皮病类型见表2。同时可结合中医外治法如熏洗、外用酊剂、中药热敷、针刺、艾灸等, 均能取得较好的疗效。

中医治疗硬皮病具有一定的优势: (1) 中医对硬皮病的机制阐述较为清晰, 用药方向较为明确, 目前在临床上也取得了较好的疗效; (2) 中药药性较为温和, 治疗的针对性强, 毒副作用小, 与西药相比, 肝肾负担小, 适合长期用药, 符合硬皮病的病程特点。但同时中医药治疗也有一定的局限性, 如: (1) 中医用药起效时间较长, 短时

表2 治疗硬皮病的中药方剂

Table 2 Chinese medicine formulae for the treatment of scleroderma

方名	方药组成	功效	治疗硬皮病类型
葛根汤	葛根、桂枝、麻黄、生姜、白芍、甘草、大枣	扩张血管, 改善微循环	局限性硬皮病
补中益气汤	生黄芪、白术、党参、陈皮、升麻、柴胡、当归、炙甘草、白芍、鸡血藤	补气升阳, 活血化瘀	局限性硬皮病
加味阳和汤	党参、黄芪、熟地黄、鸡血藤、丹参、鹿角胶、女贞子、桂枝、赤芍、红花、香附、甘草, 附子、肉桂	改善肿胀硬化与雷诺现象, 升高皮质醇	硬皮病
当归四逆汤	当归、桂枝、白芍、细辛、鸡血藤、淫羊藿、仙茅、丹参	活血通脉, 调和营卫, 温肾壮阳, 散寒除湿	局限性硬皮病
皮痹方1号	党参、黄芪、熟地黄、鸡血藤、丹参、鹿角胶、女贞子、桂枝、赤芍、红花、香附、甘草	温阳活血, 通络祛瘀	硬皮病早期血瘀毒热型
皮痹方2号	当归、桃仁、丹参、玉竹、桑枝、鬼箭羽、鸡血藤、忍冬藤、豨莶草、红花、羌活、山慈菇、赤芍、黄芪、桂枝	益气滋阴, 活血祛瘀 软坚	硬皮病硬化期气滞血瘀型
皮痹方3号	熟地黄、桃仁、鬼箭羽、桑枝、桂枝、黄芪、川芎、玉竹、茯苓、鸡血藤、红花、赤芍、枸杞子、青风藤	温经通络祛瘀	硬皮病萎缩期

间内作用不明显, 对于重度硬皮病患者及病情变化较快时无法在短时间内控制病情; (2) 中药在用量及种类上与患者的具体情况有较强的相关性, 在不同的情况下, 即使采用组成相同的同一方剂, 也存在用量上的细微的差别, 对于不同的患者需要针对具体病情进行辨证给药, 增减药量, 临床较难操作; (3) 所用剂型主要为汤剂, 剂型较为单一, 且用药略显繁琐。今后有待进一步改善剂型、优化剂量, 以提高中医药治疗硬皮病的疗效。

3 结语和展望

目前临床上对早期硬皮病的疗效尚佳, 但在硬皮病预防性筛查和早期诊断方面尚无成功的经验, 仅能对出现症状者进行检查或诊断, 大部分患者发现或确诊时往往已错过了最佳治疗时机, 故早期诊断硬皮病是治疗的关键所在, 且亟待解决。近年来, 欧美一些国家已经开展该项工作, 通过收集大量患者的临床参数形成“大数据”, 通过多变量的拟合模型建立“预测方程”, 确定预测因子, 结合硬皮病患者的自身病症特征, 建立一套“虚拟仿真预测系统”, 取得较为积极的效果, 该套系统仍在完善当中^[46-48]。此种尝试值得国内的医疗工作者借鉴。

西医对硬皮病的治疗大多以药物控制为主, 辅以其他物理疗法, 但由于其病程长, 用药种类多, 具有潜在危害等原因, 导致患者治疗依从性较低, 难以长期坚持, 治疗效果也一般。中医治

疗硬皮病临床疗效较好。研究^[49]表明, 尽早采用中药治疗并结合中医的理疗和康复手段, 对促进硬皮病患者预后效果明显, 可明显改善后期患者的生活质量。故对于硬皮病的治疗, 中西医结合治疗为临床首选。

目前临床治疗硬皮病的有效治疗药物较少, 中成药尤其缺乏, 部分药物尚处在临床试验阶段。硬皮病本质为免疫性疾病, 今后有关硬皮病的诊治需首先明确发病机制, 进而采取有效方式改善免疫缺陷引起的症状, 这是硬皮病未来临床研究的重点方向^[50-52]; 制定特定器官并发症的精准治疗方案及实施个体化管理亦将是减少硬皮病并发症和改善预后的有效方式。

参考文献:

- [1] BROWN K K, RAGHU G. Medical treatment for pulmonary fibrosis: current trends, concepts, and prospects[J]. Clin Chest Med, 2004, 25(4): 759-777.
- [2] KRISHNAN E, FURST D E. Systemic sclerosis mortality in the United States: 1979-1998[J]. Eur J Epidemiol, 2005, 20(10): 855-861.
- [3] ILIOPOULOS G, DAOUSSIS D. Renal dysfunction in systemic sclerosis beyond scleroderma renal crisis[J]. Rheumatol Int, 2021, 41(7): 1203-1208.
- [4] SURESH N, KARANTH R, JAYNE D G, et al. Fecal incontinence and scleroderma: pathogenesis and unmet needs [J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2021: 101686. DOI: 10.1016/j.berh.2021.101686.
- [5] 王特, 刘艺, 陈秋朴, 等. 中医内治法治疗硬皮病研究进展[J]. 天津中医药, 2021, 38(3): 400-403.
- [6] 王文钰, 陈曦, 黄敏, 等. 基于文献数据挖掘的硬皮病中医内

- 治规律研究[J].世界中医药, 2021, 3(6): 13-18.
- [7] 单雨, 卞华, 范黎明, 等. 益气活血、温阳通络法治疗硬皮病有效性和安全性的Meta分析[J]. 中医学报, 2020, 48(11): 28-34.
- [8] 姚松领, 闫小宁. 基于数据挖掘的硬皮病中医用药规律研究[J]. 光明中医, 2020, 35(16): 2431-2434.
- [9] 金超, 刘秋红. 硬皮病的中医诊治研究[J]. 北方药学, 2020, 17(11): 104-105.
- [10] 单雨, 卞华, 范黎明, 等. 从“虚”和“瘀”论治硬皮病[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(12): 81-83.
- [11] 官莹玉, 李红毅, 杜泽敏, 等. 禩国维教授从肾论治硬皮病理论溯源及验案探析[J]. 中国医药导报, 2020, 17(30): 169-172.
- [12] 史汉金, 谢颂苗, 林少健. 基于“五脏相关理论”探析系统性硬皮病核心病机[J]. 西部中医药, 2020, 33(7): 52-54.
- [13] 高文琴, 张改连, 张莉芸, 等. 系统性硬化病两种分类标准诊断价值的评估[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(21): 3544-3547.
- [14] ABRAHAM D J, SHIWEN X, BLACK C M, et al. Tumor necrosis factor alpha suppresses the induction of connective tissue growth factor by transforming growth factor- β in normal and scleroderma fibroblasts [J]. *J Bio Chem*, 2000, 275 (20) : 15220-15225.
- [15] RANDS A L, WHYTE J, COX B, et al. MHC class II associations with autoantibody and T cell immune responses to the scleroderma autoantigen topoisomerase I [J]. *J Autoimmun*, 2000, 15(4): 451-458.
- [16] CEPEDA E J, REVEILLE J D. Autoantibodies in systemic sclerosis and fibrosing syndromes: clinical indications and relevance [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2004, 16(6): 723-732.
- [17] CHIZZOLINIC, PARELY, DE LUCA C, et al. Systemic sclerosis Th 2 cells inhibit collagen production by dermal fibroblasts via membrane-associated tumor necrosis factor alpha [J]. *Arthr Rheum*, 2003, 48(9): 2593.
- [18] SELVI E, TRIPODI S A, CATENACCIO M, et al. Expression of macrophage migration inhibitory factor in diffuse systemic sclerosis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62(5): 460.
- [19] TANAKA Y, SATO-KANDA Y, YOSHINARI H, et al. Lung transplantation resulted in marked improvement of autoimmunity and scleroderma in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a case report [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(4): e129-e131.
- [20] MAKRI S D, LAZAROU S, ALEXANDRAKIS M, et al. Tc2 response at the onset of COPD exacerbations [J]. *Chest*, 2008, 134(3): 483-488.
- [21] CRILLY A, HAMILTON J, CLARKE C J, et al. Analysis of transforming growth factor beta 1 gene polymorphisms in patients with systemic sclerosis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61 (8) : 678-681.
- [22] ZHOU X, TAN F K, GUO X, et al. Attenuation of collagen production with small interfering RNA of SPARC in cultured fibroblasts from the skin of patients with scleroderma [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(8): 2626-2631.
- [23] 王晓佳, 姬海燕, 邸益红, 等. 系统性硬皮病流行病学回顾性分析[J]. 中国病案, 2020, 21(8): 51-54.
- [24] 刘蒙, 李春晖, 马学芹, 等. 局限性硬皮病案[J]. 中国针灸, 2020, 40(9): 964.
- [25] GRANEL B, BERNARD F, CHEVILLARD C. Genetic susceptibility to systemic sclerosis from clinical aspect to genetic factor analyses [J]. *Eur J Intern Med*, 2009, 20(3): 242-252.
- [26] FEGHALI-BOSTWICK C, MEDSGER T A, WRIGHT T M. Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies [J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(7): 1956-1963.
- [27] 田娇, 刘宇飞, 张国勇. 某化工厂3例职业性皮肤病的调查 [J]. 职业与健康, 2012, 28(17): 2102-2104.
- [28] YIANNPOULOS G, PASTROMAS V, ANTONOPOULOS I, et al. Combination of intravenous pulses of cyclophosphamide and methylprednisolone in patients with systemic sclerosis and interstitial lung disease [J]. *Rheumatol Int*, 2007, 27 (4) : 357-361.
- [29] GARCÍA DE LA PEA-LEFEBVRE P, RODRÍGUEZ RUBIO S, VALERO EXPÓSITO M, et al. Long-term experience of bosentan for treating ulcers and healed ulcers in systemic sclerosis patients [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47 (4) : 464-466.
- [30] SCORZA R, CARONNI M, MASCAGNI B, et al. Effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon: a randomized, controlled study [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2001, 19(5): 503-508.
- [31] BERETTA L, CARONNI M, RAIMONDI M, et al. Oral cyclophosphamide improves pulmonary function in scleroderma patients with fibrosing alveolitis: experience in one centre [J]. *Clin Rheumat*, 2007, 26(2): 168-172.
- [32] SHENIN M, NAIK M, DERK C T. The use of mycophenolate mofetil for the treatment of systemic sclerosis [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2008, 8(1): 11-14.
- [33] THOMPSON A E, POPE J E. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon [J]. *Rheumatology (Oxford, England)*, 2005, 44(2): 145-150.
- [34] VON KOBYLETZKI G, UHLE A, PIECK C, et al. Acrosclerosis in patients with systemic sclerosis responds to low-dose UVA1 phototherapy [J]. *Arch Dermatol*, 2000, 136(6): 275-276.
- [35] MORITA A, KOBAYASHI K, ISOMURA I, et al. Ultraviolet A1 (340-400nm) phototherapy for scleroderma in systemic sclerosis [J]. *J Immunol*, 2000, 165(3): 2421-2428.
- [36] 曹华, 郑捷. UVA1在硬皮病的应用进展[J]. 国际皮肤性病杂志, 2006, 32(4): 219-221.
- [37] 卞华, 王帅, 陈丽平, 等. 从肺脾肾-皮毛相关论治系统性硬化病的理论基础[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(2): 701-703.
- [38] 郭刚, 陆春玲. 硬皮病从络病论治[J]. 新中医, 2007, 39(3): 7-9.

- [39] 顾仲明. 葛根汤治疗局限性硬皮病的疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2005, 14(14): 1884-1885.
- [40] 穆怀萍. 辨证运用补中益气汤治疗皮肤病体会[J]. 四川中医, 2013, 31(5): 122-124.
- [41] 胥晓雯, 汪悦. 汪悦教授运用温阳活血法论治硬皮病思路探析[J]. 四川中医, 2020, 38(7): 15-18.
- [42] 靳情, 胡东流, 王洪斌. 加味阳和汤治疗系统性硬皮病的临床研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2005, 30(1): 64-66.
- [43] 魏慧玲, 王海山, 杨伟娜. 当归四逆汤对硬皮病模型小鼠血清炎症因子表达及TLR4/NF- κ B信号通路的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(5): 563-566.
- [44] 丁翔云, 李双燕, 何英滔. 皮痹方治疗硬皮病临床观察[J]. 山西中医, 2012, 28(3): 19-20.
- [45] SHIBATA A, KUNO M, ADACHI R, et al. Discovery and pharmacological characterization of a new class of prolyl-tRNA synthetase inhibitor for anti-fibrosis therapy [J]. PLoS One, 2017, 12(10): 2568-2575.
- [46] NAGARAJA V. Management of scleroderma renal crisis [J]. Curr Opin Rheumatol, 2019, 31(3): 223-230.
- [47] VARGA J, WIGLEY F M. 55-Scleroderma-systemic sclerosis [J]. Clin Immunol, 2019, 21(3): 743-755.
- [48] BECKER M, GRAF N, SAUTER R, et al. Predictors of disease worsening defined by progression of organ damage in diffuse systemic sclerosis: a European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) analysis [J]. Ann Rheum Dis, 2019, 12(4): 378-379.
- [49] 陈娟, 雷玲. 系统性硬化病流行病学研究进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2019, 23(4): 276-279.
- [50] FASANO S, RICCARDI A, MESSINITI V, et al. Revised European Scleroderma Trials and Research Group Activity Index is the best predictor of short-term severity accrual [J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(12): 1681-1685.
- [51] DAG A, TARAKCI E, ADROVIC A, et al. Effects of sense and functionality changes in the hands on activity and participation in patients with juvenile scleroderma [J]. Modern Rheumatol, 2020, 31(4): 1-25.

【责任编辑：贺小英】

中药汤剂煎煮方法及影响因素研究进展

蒋志¹, 蒋丽霞², 李智韬³, 陈其城¹, 杨慧敏¹, 曹立幸¹, 陈志强¹(1. 广州中医药大学第二附属医院, 广东广州 510120; 2. 广州中医药大学中药学院, 广东广州 510006;
3. 广州中医药大学顺德医院, 广东佛山 528300)

摘要: 综述有关中药煎煮方法的文献, 从中药汤剂的煎煮方法、煎煮容器、煎煮用水量和浸泡处置、煎煮火候和时间、特殊煎煮方式等方面对中药汤剂的煎煮及相关影响因素进行了整理和分析。提出中药汤剂的科学煎煮方法的建立应在继承传统煎煮方法的基础上, 结合现代科学技术, 使中药最大限度地发挥疗效。在以后的研究中, 要根据复方中的各单味药属性进行煎煮数据管理, 使传统的煎煮方法理论化、规范化, 真正实现中药的科学煎煮, 切实提高中药在实际应用中的临床疗效。

关键词: 中药汤剂; 煎煮方法; 影响因素; 规范化; 科学煎煮

中图分类号: R289.9

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2022)02-0458-05

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2022.02.040

收稿日期: 2020-12-25; **修回日期:** 2021-04-30

作者简介: 蒋志(1985-), 女, 中药学博士, 助理研究员; E-mail: 2000jiangzhi@163.com

通讯作者: 曹立幸, 教授, 博士研究生导师; E-mail: lixingcao@126.com. 陈志强, 教授, 博士研究生导师; E-mail: profchen7233@126.com

基金项目: 国家区域中医(专科)诊疗中心建设专项[国中医药医政函(2018)205号]; 广东省中医院临床研究专项(编号: YN10101902); 广东省中医院中医药科学技术研究专项(编号: YN2016QJ18)