

Progress in the Treatment of Limited Scleroderma with Traditional Chinese and Western Medicine

Zhiyu Zhou¹, Yihui Xiao², Linqi Chen³, Wei Xiong², Yi Huang², Fei Han^{2*}

¹Basic Medical College, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang Jiangxi

²Pharmacy College, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang Jiangxi

³Department of Internal Medicine, Dermatology Hospital of Jiangxi Province, Nanchang Jiangxi

Email: *13807054411@163.com

Received: Mar. 2nd, 2019; accepted: Mar. 15th, 2019; published: Mar. 22nd, 2019

Abstract

Scleroderma is a rare connective tissue disease, usually characterized by skin degeneration, thickening, fibrosis and then sclerosis or atrophy. Scleroderma can cause multiple system or local damage. The incidence of scleroderma in China is second only to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. With the in-depth clinical research, it has been confirmed that scleroderma can be divided into two categories: localized scleroderma and systemic scleroderma. In recent years, the incidence of localized scleroderma has increased year by year, and its harmfulness has also increased significantly. At present, there is no effective cure for this disease in Western medicine, but the combination of traditional Chinese medicine can bring new ideas and opportunities for the treatment of localized scleroderma. In this paper, the classification of localized scleroderma, the difference between systemic scleroderma and localized scleroderma, the diagnosis of localized scleroderma and the treatment of localized scleroderma with traditional Chinese and Western medicine are analyzed and summarized in detail. The characteristics of the treatment of localized scleroderma with traditional Chinese and Western medicine are elaborated, hoping to provide some theoretical reference and basis for the prevention, diagnosis and treatment of localized scleroderma.

Keywords

Limited Scleroderma, Characteristics, Differences, Traditional Chinese Medicine, Research Progress

中西医治疗局限性硬皮病的研究进展

周志愉¹, 肖益辉², 陈琳琦³, 熊 魏², 黄 艺², 韩 飞^{2*}

*通讯作者。

文章引用: 周志愉, 肖益辉, 陈琳琦, 熊魏, 黄艺, 韩飞. 中西医治疗局限性硬皮病的研究进展[J]. 临床医学进展, 2019, 9(3): 346-353. DOI: 10.12677/acm.2019.93053

¹江西中医药大学基础医学院, 江西 南昌

²江西中医药大学药学院, 江西 南昌

³江西省皮肤病专科医院皮肤内科, 江西 南昌

Email: 13807054411@163.com

收稿日期: 2019年3月2日; 录用日期: 2019年3月15日; 发布日期: 2019年3月22日

摘要

硬皮病是一种罕见的结缔组织疾病, 通常出现皮肤变性、增厚、纤维化进而硬化或萎缩等特征, 此病可引起多系统或局部损害, 在我国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。随着临床的深入研究, 已证实硬皮病可分为局限性硬皮病和系统性硬皮病两大类。近年来, 局限性硬皮病的发病率逐年上升, 同时其危害性也在显著增加。目前, 西医对该病症尚无切实有效的治愈方法, 但若结合中医药的使用可给局限性硬皮病的治疗带来新的思路和转机。本文从局限性硬皮病的分类, 与系统性硬皮病的区别, 局限性硬皮病的诊断, 中西医结合治疗局限性硬皮病的方法等方面进行了详细的分析和总结, 阐述了中西医结合治疗局限性硬皮病的特点, 希望为局限性硬皮病的预防、诊断和治疗提供一定的理论参考及依据。

关键词

局限性硬皮病, 特点, 区别, 中医药, 研究进展

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

硬皮病是一种以皮肤炎性、变性、增厚、纤维化进而硬化和萎缩为特征的结缔组织疾病, 此病可以引起多系统或局部损害, 其主要特点为皮肤、滑膜、骨骼肌、血管、甚至食道出现纤维化或硬化, 在我国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。随着临床上的深入研究, 已证实硬皮病可分为局限性硬皮病(Localized scleroderma, LS)和系统性硬皮病(Systemic scleroderma, SSc)两大类。局限性硬皮病, 病人通常只发生皮肤增厚、硬化等症状, 若及早诊断或处理得当, 治疗难度相对较小, 治愈率也较高。近年来, 局限性硬皮病的发病率逐年上升, 同时其危害性也在显著增加, 应当引起广大医药工作者的关注和重视。现阶段大量文献仅仅报道了局限性硬皮病的一些临床症状、诊断方法和治疗手段, 并未对其治疗方法进行详细阐述和区别性报道, 大多数的研究结果较为模糊, 实际意义不大。本文从局限性硬皮病的分类, 与系统性硬皮病的区别, 局限性硬皮病的诊断, 中西医结合治疗局限性硬皮病的方法等方面进行了详细的分析和总结, 阐述了中西医结合治疗局限性硬皮病的特点, 希望为局限性硬皮病的预防、诊断和治疗提供一定的理论参考及依据。

2. 局限性硬皮病的概述

硬皮病(scleroderma, SD)是一种以皮肤及各系统胶原纤维进行性硬化为特征的结缔组织疾病, 病谱广, 包括各种全身性或局限性病变[1]。目前硬皮病的分类多以皮肤受累的范围及是否累及内脏器官作为

主要标准,分为局限性和系统性两大类。**局限性硬皮病**(localized scleroderma, **LS**)表现为皮肤损害,内脏器官一般不受累及,病人通常只发生皮肤增厚、硬化等症状,若及早诊断或处理得当,治疗难度相对较小,治愈率也较高。**系统性硬皮病**(systemic scleroderma, **SSc**)则不仅累及皮肤,也可引起多个内脏器官的损害。在临床上以皮肤增厚和内脏组织进行性的纤维化作为主要特征,病人还同时发生心、肺、胃肠和肾等内脏纤维化和硬化等症状,病程发展迅速,内脏器官受累及较重,治愈率很低。

3. 局限性硬皮病的分类

局限性硬皮病可分为点滴状硬斑病(guttate morphea)、泛发性硬斑病(generalized morphea)、斑块状硬斑病(plaque-like morphea)、深部硬斑病(morphea profunda)、大疱性硬斑病(bullous morphea)、致残性全硬化性硬斑病(disabling pansclerotic morphea)线、带状硬皮病(linear scleroderma)等。其中比较常见的类型是点滴状硬斑病、斑块状硬斑病、泛发性硬斑病。

3.1. 点滴状硬斑病

点滴状硬斑病多发于颈、胸、肩、背、臀或股部等处。损害为5分硬币大小,白色或象牙色的集簇性或线状排列的斑或斑片,圆形,有时稍有凹陷。病变活动时,周围有紫红色晕。早期质地硬,后期质地可变软或有“羊皮纸”感觉[2]。

3.2. 斑块状硬斑病

斑块状硬斑病最常发生于腹部和背部,其次为四肢和面颈部。初呈圆、椭圆或不规则形淡红色或紫红色水肿性斑片,稍高出皮面。经数周或数月后逐渐扩大,直径可达1 cm~10 cm或更大,周围可有轻度紫红色晕,中央略凹陷呈象牙色,表面干燥平滑,具蜡样光泽,触之有皮革样硬度,有时伴毛细血管扩张,毛囊口非常突出,以致像猪皮的外观。

3.3. 泛发性硬斑病

泛发性硬斑病的皮损形态与斑块状硬斑病类似。损害数目多,≥3处的质硬斑块,至少累及头颈、左上肢、左右下肢、躯干前侧或躯干后侧7个解剖部位中的2处。分布广,可见于全身各个部位,以四肢为主,一般不发生于面部,损害常有融合倾向,常经过3~5年停止发展[2]。

4. 局限性硬皮病与系统性硬皮病的区别

局限性硬皮病与系统性硬皮病在发病早期,存在很多相似的症状,比如,相似的发病部位,都会出现圆形、椭圆形或不规则的红斑,都会有雷诺现象等症状,从而给诊断带来了一定的困难。所以,内脏受损情况和硬皮病抗体上的差别是区分局限性硬皮病和系统性硬皮病的主要评价指标。

局限性硬皮病皮肤硬化范围广,有“羊皮纸”现象,无钙质沉着,内脏损害轻,病情缓和,常可自动缓解。系统性硬皮病为泛发型结缔组织病,内脏受损严重,除有皮肤厚,纤维化,还有小动静脉、肌肉、骨骼、内脏的损害。疾病进展速度缓慢,治愈情况很差。局限性硬皮病与系统性硬皮病的主要区别具体见表1。

5. 局限性硬皮病的诊断

在患者出现皮肤增厚、变性、纤维化后,局限性硬皮病的诊断往往不难,有时甚至无需作皮肤活检,然而早期的预防及诊断则较困难。局限性硬皮病最常见的首发症状是雷诺现象,可作为早期诊断的主要指标[4]。雷诺现象(Raynaud phenomenon, **RP**)是一种由于血管神经功能紊乱所引起的肢端小动脉痉挛性周

围循环障碍性疾病。在寒冷或情绪紧张等刺激下，突发生于指(趾)小动脉的痉挛，以阵发性四肢肢端(主要是手指)对称的间歇发白、紫绀和潮红为主要特点，对此症状疑诊患者可及时进行甲皱襞毛细血管检查、血清学相关抗体及超声检查来进一步确定诊断结果。

Table 1. Distinction between localized scleroderma and systemic scleroderma

表 1. 局限性硬皮病与系统性硬皮病的区别

	局限性硬皮病	系统性硬皮病
分类	点滴状硬斑病、斑块状硬斑病、线状或带状硬斑病、泛发性硬斑病、深部硬斑病、致残性全硬化性硬斑病	肢端硬皮病、弥漫性硬皮病、结节性硬病
临床表现	<ol style="list-style-type: none"> 1) 皮肤受累范围为四肢躯干、颈、头皮、面部 2) 早期质地硬，后期质地可变软或有“羊皮纸”样的感觉 3) 无钙质沉着现象 4) 雷诺现象发生于出现于皮肤改变前数年 5) 有轻度色素沉着，中央色素脱失 	<ol style="list-style-type: none"> 1) 皮肤受累范围为四肢躯干、面部 2) 早期典型面具脸及“腊肠”样手指特征 3) 有钙质沉着现象 4) 雷诺现象发生于与皮肤改变前后一二年 5) 色素沉着，色素全部脱失 6) 有圆指垫征，营养性溃疡和坏疽
内脏器官受累	<ol style="list-style-type: none"> 1) 只有在致残性全硬化性硬斑病、线状或带状硬皮病中可累及皮肤、皮下组织、肌肉、筋膜甚至骨骼 2) 胃肠、肺动脉，受累较轻 	<ol style="list-style-type: none"> 1) 小动脉、静脉、关节、肌力受累严重，疾病晚期可呈爪状手肘、膝关节可屈曲挛缩 2) 肺间质、胃肠、心脏，受累较重，肺部病变发生率高，发生肾危象
硬皮病抗体	<ol style="list-style-type: none"> 1) 抗着丝点抗体 ACA 发生率高[3] 2) 抗拓扑异构酶抗体(抗 SSA 抗体)发生率低[4] 	<ol style="list-style-type: none"> 1) 抗着丝点抗体 ACA 发生率低 2) 抗拓扑异构酶抗体(抗 SSA 抗体)发生率高 3) 存在抗 RNA 聚合酶
病情	<ol style="list-style-type: none"> 1) 缓慢进展，预后较好，可自行缓解 	<ol style="list-style-type: none"> 1) 多数进展，早期内脏，罕见自动消退者

5.1. 甲皱襞毛细血管检查

RP 早、中期显微镜下发现甲皱襞毛细血管扩张，此症状需特别怀疑 SD、皮炎或者其他的一些相关自身免疫性组织疾病。用少量的 K-Y 凝胶减少甲床光的折射，然后镜下 10~20 倍放大观察，多个毛细血管襻膨胀和或毛细血管扩张以及毛细血管的萎缩都预示可能是 SD 或者皮炎[5]。

5.2. 血清学相关抗体检查

抗核抗体(ANA)是 SD 和系统性红斑狼疮(SLE)等结缔组织性疾病的重要筛查指标。尤其是出现以下症状：手指的广泛肿胀、腕管综合症、或伴随手指僵硬苍白等。研究表明 95%的 SD 患者 ANA 阳性，许多患者体内存在抗拓扑异构酶抗体(anti-Scl-70)或者抗着丝点抗体(ACA)，用此来筛查 SD 特异，较为常见但不敏感[6]。近来有研究表明抗多发性肌炎硬皮病抗体(抗 PM-Scl)、抗发性肌炎重叠综合征抗体(抗 KU)、抗 U1-核糖体蛋白抗体(抗 U1-RNP)、自身抗体、抗原纤维蛋白(antifibrillar, AFA)等也与 SD 有很大的相关性[7]。类风湿性关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)和 SD 患者早期都存在手指肿胀及僵硬，但 RA 较常见且可用抗瓜氨酸环肽抗体(anti-CCP)加以鉴别。

5.3. 超声检查

Cosnes 等[8]采用 13 MHz 超声诊断 LS，敏感度 92%，特异度 100%，有可能替代组织病理学检查。Li 等[9]对儿童 LS 患者进行超声检查发现在活动性皮损中血流增加、回声增强、皮下脂肪减少，而在稳定期皮损中仅发现皮下脂肪减少，这些超声检查法已被广泛应用于临床。

5.4. 体格检查

SD 早期症状各异，但可发现对患者影响较大的为 SD、RP 及肺底部的 velcro 音等。弥漫性 SD 患者

严重的炎症反应突出且易发现，可听见肌腱间摩擦声音。这些都可以通过大关节处伸肌的触诊或听诊查出。患者一旦这些体格检查呈现阳性或其他一些检查可疑则需到进一步排查 SD [10]。

6. 中医药治疗局限性硬皮病研究进展

硬皮病的名称在中医学虽无明确记载，但根据其临床表现，当属中医“皮痹”范畴。《素问·痹论》记载：“风寒湿三气杂至，合而为痹也……以秋遇此者为皮痹。”近代医家认为硬皮病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，范永升教授[11]则主张硬皮病虽然临床症状繁杂，内及五脏六腑，外及皮肤、肌肉、筋骨，但以肺为主，可从肺论治，分为肺虚挟感型、肺气虚型、肺脾两虚型、肺肾两虚型，在辨证时尚需考虑是否伴有痰阻血瘀之证。周平安[12]主张硬皮病从痹症论治，本病乃本虚标实，虚实夹杂之证。以阳虚寒凝，痰瘀互结，血脉不通为主要病因病机。宋欣伟教授主张硬皮病是以寒为核心，以阳虚寒盛为基本病机，治以温肾补阳。张富生、彭连双等则提出该病由风寒湿邪外袭，阻于肌肤，蕴结化热，气血运行不畅而致。可见，中医对本病认识远远早于西医，同时中医药治疗该病症已经积累了丰富的临床经验，值得深入探讨和研究。

6.1. 中医药治疗局限性硬皮病方法

中医药治疗局限性硬皮病有着明确方向，同时中医的组方独特、辨证论治、药性温和，特别适合局限性硬皮病的长期治疗，若能结合西医的一些治疗手段，往往能取得较好的疗效。可给局限性硬皮病的治疗带来了新的思路和转机，具体见表 2。

Table 2. Treatment of localized scleroderma with traditional Chinese medicine

表 2. 局限性硬皮病中医药治疗方法

方法	处方	效果
普济消毒饮加减[13]	生石膏 30 g, 黄连 9 g, 丹皮 10 g, 黄芩 15 g, 连翘 15 g, 板蓝根 15 g, 芍药 12 g, 柴胡 12 g, 甘草 5 g。	31 例临床痊愈, 65 例显效, 6 例有效, 3 例无效。
当归四逆汤加味[14]	当归 12 g, 桂枝 9 g, 白芍 9 g, 细辛 3 g, 鸡血藤 12 g, 淫羊藿 15 g, 仙茅 10 g, 丹参 10 g, 炙甘草 4.5 g, 水煎, 分上下午两次温服。	显效 13 例, 有效 15 例, 无效 4 例
皮痹方[15]	党参、黄芪、熟地黄、鸡血藤各 30 g, 丹参、鹿角胶各 15 g, 女贞子、桂枝、赤芍、红花、香附、甘草各 10 g, 附子、肉桂各 5 g。	痊愈 16 例, 显效 3 例, 有效 3 例, 无效 2 例
活血蠲痹汤[16]	独活 10 g, 防风 10 g, 当归 10 g, 桑寄生 15 g, 丹参 15 g, 伸筋草 15 g, 海风藤 15 g, 鸡血藤 30 g	治愈 4 例, 显效 9 例, 有效 6 例, 无效 2 例
热敷药[17]	白鲜皮 8 g, 白附子、川乌、独活及木通各 6 g, 艾叶、红花和透骨草各 9 g, 料姜石 120 g。	痊愈 27 例, 显效 3 例, 有效 1 例, 无效 1 例
针灸加火罐[18]	针刺: 采用整体辨证取穴与病变局部取穴相结合。艾灸: 在留针同时, 选取背俞穴和病变中心穴位加以温针灸。火罐: 针后在病变部位拔火罐, 隔日 1 次, 拔出瘀血。	21 例病人除 1 例未能坚持治疗外, 其余 20 例均有效。
针灸加局部注射[19]	针灸采用传统疗法②局部注射: 针灸治疗完毕, 局部进行严格消毒后予以局部注射。药物选用薄芝注射液、复方丹参注射液、三磷酸腺苷注射液、肌生注射液, 取无菌 10 mL 注射器 1 具, 抽取以上 4 种药液各 2 mL 混合, 视病损皮肤面积大小, 选择若干个进针点, 每点间隔 3~4 cm, 采用围刺法, 将 8 mL 药液等量分别注入到各进针点至病损局部基底处。	显效 9 例; 有效 1 例。
外敷软膏加穴位封闭[20]	阿维 A 及康瑞宝外用联合复方倍他米松注射液穴位封闭的三联疗法治疗。	近期痊愈 5 例, 显效 9 例, 有效 3 例, 无效 0 例。

Continued

综合治疗[21]	埋线、蜡疗、口服成药综合法治。	9例有明显好转,其中4例局部凹陷皮损变平,肢体功能基本恢复正常,其余患者均有不同程度的好转。
中药加针剂[22]	以葛根汤(由葛根 15~60 g,桂枝 10~20 g,麻黄 5~10 g,白芍 10~30 g,甘草 10~20 g,大枣 10~20 g,生姜 5~15 g)为主、配合人胎盘组织液。	用药 4 个疗程后,痊愈 15 例,显效 9 例,无效 4 例。
阳和汤加减治[23]	治疗(阳和汤)组,口服中药阳和汤加减,每日 1 剂,分早晚口服;对照(D-青霉胺)组,口服 D-青霉胺,开始剂量 250 mg/d,1 周后逐渐增加剂量至 0.75 g/d-1g/d,并同时服用维生素 B6 和维生素 B1,每次各 2 片,3 次/d,减少 D-青霉胺的毒副作用。	总有效率达 70.00%。
薄芝糖肽注射液联合咪喹莫特乳膏[24]	外用咪喹莫特乳膏,隔日 1 次,常规皮肤消毒后,于皮损部位作点状注射薄芝糖肽注射液。	痊愈 8 例,显效 4 例,有效 3 例,无效 1 例。
薄芝注射液[25]	薄芝注射液(系用薄芝粉经提取制得的灭菌水溶液,每支 2 ml 每 2 ml 相当薄芝粉 0.5 g)	治愈 14 例,有效 9 例。

6.2. 西医治疗局限性硬皮病的方法

硬皮病的主要病理改变是细胞外基质成分的过多积累,其中最主要的是 I 型和 III 型胶原。研究表明: I 类胶原和 III 类胶原合成增加,胶原酶-1 活性降低,导致胶原过度聚集,可能是局限性硬皮病的发病的原因之一[26]。西医治疗局限性硬皮病主要的方法有光疗法,系统治疗,外用药物等。对于新发、潜在性的泛发型及进展型局限性硬皮病适合用光疗治疗,一些深达筋膜、肌肉的病例可用系统应用糖皮质激素联合甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)治疗,相对表浅(累及表皮或真皮浅层)的局限性硬皮病可选择外用药物卡泊三烯或他克莫司治疗。

6.2.1. 光疗

El-Mofty 等[27]用 UVA 20 J/cm² 治疗 12 例局限性硬皮病患者和用 UVA 10 J/cm² 治疗 9 例局限性硬皮病患者,照射方法均为每周 3 次,连续 4 周,以后每周 2 次,连续 4 周,结果 18 例病人硬化皮损出现明显软化,胶原数量明显减少。治疗后胶原 I、胶原 III 和转化生长因子-β (TGF-β)明显降低, MMP-1 和 IFN-γ 明显上升。最近的研究显示单用低剂量 UVA 照射治疗局限性硬皮病亦有效,从 20 J/cm² 起直至累积剂量达 600 J/cm², 18 例患者皮损消退率 > 80%, 另 2 例皮下局限性硬皮病用该疗法无效。UVA 治疗硬斑病的机制不明,可能与 UVA 诱导成纤维细胞产生胶原酶有关[28]。

6.2.2. 系统治疗

系统治疗方案通常为糖皮质激素联合 MTX。虽然缺乏大样本随机对照研究的支持,但多个回顾性研究支持 MTX 对局限性硬皮病治疗的有效性。Fett 等[29]对 119 例局限性硬皮病患者用 MTX 治疗作了回顾性分析,其中有 67 例为 MTX 联合全身糖皮质激素治疗。MTX 用小剂量口服法,在儿童为 0.3~0.4 mg/(kg·w),成人为 15~25 mg/w,结果有 94 例(79%)治疗后获临床改善,并且停止治疗后疗效仍可持续。长期应用 MTX 需注意肝脏、造血系统毒性的发生。

6.2.3. 外用药物

外用药物治疗方案通常为 0.005%卡泊三烯或 0.1%他克莫司治疗,早期、炎症期皮损的疗效好,而萎缩性和瘢痕性皮损的疗效不佳,药物封包可获得更好效果。卡泊三烯是维生素 D₃ 类似物,具有抑制角质形成、促进细胞分化成熟及抑制炎症反应等药理作用[30]。他克莫司为钙调磷酸酶抑制剂,具有免疫调节和抗炎作用,可抑制 T 细胞活化和产生细胞因子,而局限性硬皮病的细胞因子水平升高,导致成纤维

细胞增殖、产生过量的胶原，因此他克莫司可抑制局限性硬皮病的进一步恶化，效果明显[31]。

7. 结语与展望

近年来，国内外学者对局限硬皮病的诊断和治疗作了大量的尝试和研究，也取得了一定的进展[32]。但是，目前对硬皮病的诊断手段局限在对已经出现的症状进行相对应的专有性检查，临床上对于早期治疗的疗效尚佳，但大部分患者在意识到病症发生时或经过确诊后，却已经错过了最佳的治疗时间，大大影响了治愈率。现阶段对硬皮病的预防性检查和早期诊断上的研究基本处于空白，随着硬皮病的发病率逐年增高，对于硬皮病易感人群的预防性筛查研究显得极为迫切，同时意义重大，应当引起广大医药工作者的足够关注和重视。

西医对系统性硬皮病的治疗以用药治疗为主，辅以物理疗法，但由于其病程较长，长期用药对患者的肝肾器官的损害较大，易造成肝肾的并发症，患者较为痛苦[33]。现阶段硬皮病的发病机制尚不明确，多种机制与之相关，使得西医在治疗上没有准确的针对性和选择性，这也成为硬皮病难以攻克的最为关键的原因之一。而中医目前对硬皮病的辨证观点相对比较明确，治疗方法较为清晰，适合长期给药，在临床上也取得了一定的疗效。中西医结合治疗局限性硬皮病已成为临床治疗的首选。

现阶段，中西医在治疗局限性硬皮病上都还依赖于已有的药物，临床上能有效治疗或控制局限性硬皮病的药物还较为单一，可选择范围较窄，中成药制剂更为稀少，甚至有很大一部分药物还处在临床试验阶段。希望广大的医药工作者能在开发硬皮病新药研究中投入更多目光和精力，相信在未来系统性硬皮病的攻克指日可待。

基金项目

江西省教育厅科学技术研究项目(GJJ170722)；江西省卫生计生委中医药科研计划课题(2018B139)；江西省中医学一流学科专项科研基金项目(JXSYLXK-ZHYAO061)；江西中医药大学重点学科青年教师培养计划资助项目(2017jzdxk001)。

参考文献

- [1] Poole, J.L. (2010) Musculoskeletal Rehabilitation in the Person with Scleroderma. *Current Opinion in Rheumatology*, **22**, 205-212. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e328335a7d2>
- [2] 樊雪, 朱晨雨, 毛笑非, 等. 局限性硬皮病 522 例临床分析[J]. 临床皮肤科杂志, 2016, 45(1): 5-1.
- [3] Ho, K.T. and Reveille, J.D. (2003) The Clinical Relevance of Autoantibodies in Scleroderma. *Arthritis Research & Therapy*, **5**, 80-93.
- [4] Lambova, S.N. and Kuzmanova, S.I. (2006) Raynaud's Phenomenon in Common Rheumatic Diseases. *Folia Medica*, **48**, 22-28.
- [5] Noh, J.W., Kim, J. and Kim, J.W. (2013) Localized Scleroderma: A Clinical Study at a Single Center in Korea. *International Journal of Rheumatic Diseases*, **16**, 437-441. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12080>
- [6] Meyer, O. (2006) Prognostic Markers for Systemic Sclerosis. *Joint Bone Spine*, **73**, 490-494. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2006.01.022>
- [7] Villalta, D., Morozzi, G., Tampona, M., et al. (2010) Antibodies to Fibrillarin, PM-Scl and RNA Polymerase III Detected by ELISA Assays in Patients with Systemic Sclerosis. *Clinica Chimica Acta*, **411**, 710-713. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.01.037>
- [8] 孙秋宁, 杜伟. 局限性硬皮病的诊治概述[J]. 皮肤病与性病, 2012, 34(5): 263-264.
- [9] Ysebrantde, L.L., Ocmant, A., et al. (2015) Predictive Markers for Development of Severe Organ Involvement in Patients with Systemic Sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1051**, 455-464.
- [10] Wollheim, F.A. (2015) Classification of Systemic Sclerosis. Vision sand Reality. *Rheumatology (Oxford)*, **44**, 1212-1216. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh671>

- [11] 吴德鸿, 李正富, 范永升. 范永升教授治疗硬皮病经验[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(6): 1990.
- [12] 李国栋, 曹芳, 吴志松, 等. 周平安教授病证结合治疗硬皮病经验[J]. 环球中医药, 2015, 8(6): 747-749.
- [13] 张保国, 程铁峰, 刘庆芳. 普济消毒饮药效及临床研究[J]. 中成药, 2010, 32(1): 117-120.
- [14] 杜梦梦, 岳仁宋, 许趁意, 等. 岳仁宋应用当归四逆汤治疗硬皮病经验介绍[J]. 新中医, 2017, 49(11): 165-166.
- [15] 张晓岑, 段行武. 中医治疗硬皮病最新研究进展[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2016, 15(3): 191-193.
- [16] 党晨. 调气通痹汤治疗局限性硬皮病的临床观察[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨市: 黑龙江中医药大学, 2017.
- [17] 闫小宁, 张建荣, 李美红, 等. “热敷药”治疗局限性硬皮病的临床研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(4): 340-342.
- [18] 杨会军, 刘维, 吴沅峰, 等. 针灸治疗硬皮病的临床方案探析[J]. 中国针灸, 2016, 36(9): 1005-1008.
- [19] 郭春艳, 王祖红, 李绍荣, 等. 硬皮病案[J]. 中国针灸, 2018, 38(1): 96.
- [20] 刘勇, 闫小宁. 中医治疗硬皮病的用药规律研究[J]. 云南中医中药杂志, 2017, 38(4): 33-34.
- [21] 李一洋, 陈晴燕. 中医药治疗硬皮病[J]. 实用中医内科杂志, 2013, 27(6): 144-146.
- [22] 魏良纲, 曹春辉. 中医药治疗硬皮病的思路探讨[J]. 中国医药指南, 2017, 15(6): 182.
- [23] 陶茂灿, 贺倩倩, 等. 阳和汤加减方治疗脾肾阳虚型系统性硬皮病临床疗效观察及机制探讨[J]. 浙江中医药大学学报, 2016, 40(6): 445-450.
- [24] 孙宏伟, 梁敏, 程艳. 薄芝糖肽注射液联合咪喹莫特乳膏治疗局限性硬皮病临床研究[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2016, 15(6): 370-371.
- [25] 程甘露. 温阳通痹汤联合薄芝注射液治疗局限性硬皮病 32 例观察[J]. 实用中医药杂志, 2015, 31(6): 498-499.
- [26] De Rie, M.A. and Bos, J.D. (2013) Photochemotherapy for Systemic and Localized Scleroderma. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **43**, 725-726. <https://doi.org/10.1067/mjd.2000.109307>
- [27] El-Mofty, M., Mostafa, W., Esmat, S., et al. (2004) Suggested Mechanisms of Action of UVA in Morphea Phototherapy: A Molecular Study. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, **20**, 93-100.
- [28] 孟赤, 李家文. 系统性硬皮病治疗的研究进展[J]. 中华医学杂志, 2016, 30(4): 347-348.
- [29] 赵凯, 屠文震. 硬皮病研究进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2013, 7(6): 356-359.
- [30] 韩建华, 李永哲. 系统性硬皮病自身抗体谱的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 27(8): 688-690.
- [31] Castro, S.V. and Jimenez, S.A. (2018) Biomarkers in Systemic Sclerosis. *Clinical Rheumatology*, **27**, 77-83.
- [32] Guiducci, S., Giacomelli, R. and Cerinic, M.M. (2017) Vascular Complications of Scleroderma. *Autoimmunity Reviews*, **6**, 520-552.
- [33] 卞华, 王帅, 张翠月, 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.

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2161-8712, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: acm@hanspub.org