

血府逐瘀湯對硬皮症患者 微循環療效之評估

The effect of SFU on the microcirculatory disturbance of progressive systemic sclerosis

台北市立中醫醫院

張 恒 鴻

摘 要

硬皮症合併微循環障礙之患者，目前尚無特異性療法。由於其臨床表現與病理特徵與中醫“寒凝血瘀症”相當，本研究以“血府逐瘀湯”與西藥治療對照，以評估患者微循環的改善。

由風濕科門診篩檢硬皮症合併微循環障礙的患者 20 名，分為二組，均依現代醫學公認之治療標準給予硬皮症之傳統治療藥物，實驗組加入血府逐瘀湯濃縮粉劑，對照組加入西藥血管擴張劑 Trental。兩組均連續治療 6 個月，治療前及治療後每 3 個月接受一次微循環之檢查。

經過 6 個月之治療，中藥組 10 人中有 4 位血流值有顯著升高，3 位降低；而西藥組 10 人中有 2 位升高，2 位降低，卡方檢定顯示兩組療效並無顯著差異。冷試驗後最低血流值的改變，與室溫中的變化大體一致。服用血府逐瘀湯對血流值較差的硬皮症患者可以有所改善，但須 3 個月以上的療程；對於患有硬皮症但血流值較高者，用血府逐瘀湯是否有效，尚

待進一步研究。

關鍵詞：硬皮症 微循環 血府逐瘀湯

Taipei City Hospital Of Traditional Chinese Medicine

Hen-Hong Chang

ABSTRACT

Progressive systemic sclerosis (PSS, Scleroderma) is a multisystemic disorder of unknown cause, characterized by fibrosis of skin, blood vessels and visceral organs including gastrointestinal tract, lungs, heart and kidney. Most of the patients have impairment of microcirculation and there is no satisfactory treatment. The clinical manifestations of scleroderma are compatible with "blood stasis" in traditional Chinese medicine.

We collect 20 patients of scleroderma with impaired microcirculation in this study. All patients receive 6 months treatment, and repeat examination for microcirculation every three months. All patients receive liver and renal function tests at the six-month interval. Overall there is no significant difference between 2 groups by Chi-square tests after 6 months treatment. However, the perfusion index tend to improve in the study group among those who were lower, the effect did not show for the others.

Key words : Systemic sclerosis, Microcirculation, Traditional Chinese Medicine

壹、前言

進行性系統性硬化症 (Progressive Systemic Sclerosis, PSS)，簡稱「硬皮症」，其病因尚未完全明瞭。其病理特徵是結締組織過度增生及小動脈內皮增生，造成器官的纖維化。常累及皮膚、食道、肺、心臟、腎臟

及胃腸道。診斷的主要依據為皮膚的硬化。

本病女性的發病率約為男性的 4 倍，其好發年齡為 30~50 歲，有 3/4 的病人以雷諾氏症為初發病的病徵。皮膚的硬化雖然是硬皮症的主要特徵，但其主要的致死原因卻決定於內臟纖維化的程度，而器官的纖維化與小動脈的阻塞有密切的關係。往往因為微循環的障礙造成肺間質病變、心肌纖維的缺血、胃腸蠕動的障礙、及四肢末端的潰瘍與壞死。

小動脈阻塞的病理機轉，主要是血管內皮的傷害造成血小板的活化，血小板在血管內皮凝集，釋出血管收縮的因子（如：5-HT、TXA₂、A₂ 及 ADP），在正常人的血管，往往會另外釋出血管放鬆的因子，如 EDRF 及加速 5-HT 的代謝。但是在硬皮症的患者，此種血管放鬆因子的釋放有障礙，以致血管內腔幾乎呈現完全閉塞的狀況。由於小動脈的阻塞主要的變化是內皮的增生，故目前作用於血管肌肉層以便改善血流的藥物，對硬皮症患者的幫助很少。

根據中醫典籍的記載，硬皮症屬於皮痺的範疇，素問痺論：「風寒濕三氣雜至，合而為痺」，「榮衛之行滯，經絡時疏，故不通，皮膚不營，故為不仁」，是其最早的記載。隋巢元方的諸病源候論對「皮膚頑厚」的症狀描述，與硬皮症一致。內經認為：感受風寒濕邪是痺的外因，而內因則屬正氣不足，衛氣虛弱，不能發揮「溫分肉，充皮膚，肥腠理，司開闔」的作用，利用活血化癥法，可以減少炎症滲出物，促進組織的吸收，使炎症局限化，並可能抑制纖維母細胞，使膠原的合成減弱，達到改善微循環的目的。根據中醫典籍的記載，“血府逐癥湯”內含許多活血化癥藥，可能可以增加組織的灌流量，對硬皮症之微循環之改善應是一線曙光。

貳、材料與方法

一、病例之篩選：

自風濕科門診篩檢符合 ARA 所訂之硬皮症之診斷標準之病患 20

名，同時合併有微循環障礙者，不論年齡、性別，均列為研究對象，分為兩組，加入中藥治療者為實驗組，加入西藥血管擴張劑者為對照組。凡合併有會影響微循環之其他內科疾病者，不列入研究對象：1. 糖尿病 2. 吸煙的病史癌症患者曾接受過化學療法者 3. 其他重症或併發症足以危及生命安全者 4. 合併有其他結締組織之疾病者。

微循環障礙之篩檢條件：1. 用微血管鏡檢呈現微血管末梢膨大、扭曲或呈現無血管區 2. 有肢端壞死之病史或理學檢查可見肢端慢性皮膚潰瘍者 3. 有雷諾氏症者或 4. 用雷射血流測定儀（Laser flowmetry）測試中指之末梢組織之血液灌流量低於正常值一個標準差以上者。

微循環之測定：雷射血流測定儀（Laser flowmetry）偵測受檢者之末梢血流量。受檢者於室溫 20°C~23°C 之房間內靜坐 10 分鐘後開始檢查，令受檢者坐於檢查檯之前方，將測定儀置於受檢者兩手之中指節，測定指端之灌流量後，再用冷水試驗，令受檢者的兩手置於 6°C 的冷水中 2 分鐘後，每隔 4 分鐘記錄 3 分鐘指端之血液灌流量，總共記錄 3 次。

二、研究流程：

1. 檢查方面：

所有研究對象均接受：1. 肺功能試驗 2. 食道動力學試驗 3. 心肌灌流核子檢查 4. 腎臟灌流核子檢查 5. 生化檢查，以知內臟受犯之程度，分成二組；一組接受西藥治療及西藥之血管擴張劑為對照組；另一組除西藥之外，另加中藥治療者為實驗組。二組在治療前均接受雷射血流測定儀檢查，每 3 個月一次，全部療程為 6 個月。6 個月後重複一次肝腎功能的評估。

2. 硬皮症之治療方面：

依目前公認之治療標準，一經診斷為硬皮症之患者，兩組均給予低劑量之類固醇及 D-penicillamine。研究期間西藥之治療劑量維

持不變，且不加入脈衝療法。

3. 微循環障礙之治療方面：

實驗組給予血府逐瘀湯濃縮粉劑，每日口服三次，每次 9 gm；

對照組給予血管擴張劑 Trental 400 mg，每日二次口服。

三、中藥之製備：

本研究所使用之中藥係採用濃縮粉劑，委託 GMP 藥廠統一代為製備；在製備之前，將先由中國醫藥學院附設醫院中藥局進行藥材之鑑定。茲將其標準處方、基原鑑定及製造方式等分述於後：

1. 標準處方：血府逐瘀湯濃縮細粒每 6 克中含有：

當歸 3.0 公克、地黃 3.0 公克、桃仁 4.0 公克、紅花 3.0 公克、枳殼 2.0 公克、赤芍藥 2.0 公克、柴胡 1.0 公克、甘草 1.0 公克、桔梗 1.5 公克、川芎 1.5 公克、牛膝 3.0 公克，以上生藥製成乾浸膏 4.0 公克，另加賦形劑澱粉 2.0 公克。

2. 製造過程：

取已經炮製完成之原料，以重量計算，加入 7 倍左右之水，隔火煎煮，壓力略大於一大氣壓。煮液過濾後，於攝氏 40 度以下減壓濃縮至浸膏之含水量約為乾浸膏之一倍量。將浸膏以流動造粒床製造顆粒，此時以澱粉為賦形劑，加入共同造粒，溫度控制於約攝氏 50 度左右。將顆粒過篩整粒，以使顆粒均勻。然後將合格之半成品分裝入瓶，貼標籤並加以標示製造批號，製造日期或保存期限。

四、檢查儀器之裝置：

1. 微循環之檢查儀器：

採用 Laser flowmetry

2. 食道功能測試儀器：

採用 DeskJET660C

3. 肺功能測試儀器：

採用 Sensormedics 6200

4. 心肌核子灌注測試：

採用 Gamma Cammer ATEX 609 Thallium 201 perfusion scan

5. 腎臟核子灌注測試：

採用 Tc^{99m} DTPA renal scan

五、統計分析：

所有患者之觀察值均依編號，輸入資料庫，使用 SAS 統計，並以交叉表進行相關性之分析。

參、結 果

本項研究共篩選硬皮症患者 21 位，10 位西藥組，11 位中藥組，進行臨床療效觀察。西藥組 10 位中，男女比例 1：1，diffuse type 7 位，limited type 3 位，平均年齡 55.3 歲，其中有吸煙者 1 位；中藥組 11 位，其中 1 位服用血府逐瘀湯後病情惡化，中途退出。完成 6 個月療程者，共 10 位，男女比例 3：7，平均年齡 55.2 歲，其中有吸煙者 1 位，diffuse type 9 位，limited type 1 位。

針對兩組患者左右兩手之最低血流值及其變化進行統計分析，首先將其分為 4 層，製成交叉表，其分層規則為：

	1	2	3	4
泡冰水前	0~25	25~50	50~100	100~
泡冰水後	0~10	10~30	30~50	50~

因為，硬皮症為較罕見之疾病，能收集的數量本來就很少，又加上我們把它分成實驗組及對照組，所以在運用卡方分析時會有其限制（觀察值<5），故只有列表而無卡方分析，詳細結果如下：

一、西藥組療效分析：

1. 冷試驗前：

西藥組治療前及治療 3 月後室溫血流值交叉表

血流值		治療 3 月後				
		0~25	25~50	50~100	100~	合計（人）
治療前	0~25	6				6
	25~50					
	50~100			1	1	2
	100~			2		2
	合計（人）	6		3	1	10

西藥組治療前及治療 6 月後室溫血流值交叉表

血流值		治療 6 月後				
		0~25	25~50	50~100	100~	合計（人）
治療前	0~25	6				6
	25~50					
	50~100				2	2
	100~	1	1			2
	合計（人）	7	1		1	10

2. 冷試驗後（0 分鐘）：

西藥組治療前及治療 3 月後冷試驗（0 分鐘）血流值交叉表

血流值		治療 3 月後				
		0~10	10~30	30~50	50~	合計（人）
治療前	0~10	8				8
	10~30		2			2
	30~50					
	50~					
	合計（人）	8	2			10

西藥組治療前及治療 6 月後冷試驗（0 分鐘）血流值交叉表

血流值		治療 6 月後				
		0~10	10~30	30~50	50~	合計（人）
治療前	0~10	8				8
	10~30	1	1			2
	30~50					
	50~					
	合計（人）	9	1			10

3. 冷試驗後（70 分鐘）：

西藥組治療前及治療 3 月後冷試驗（70 分鐘）血流值交叉表

血流值		治療 3 月後				
		0~10	10~30	30~50	50~	合計（人）
治療前	0~10	8				8
	10~30					
	30~50					
	50~		1		1	2
	合計（人）	8	1		1	10

西藥組治療前及治療 6 月後冷試驗（70 分鐘）血流值交叉表

血流值		治療 6 月後				
		0~10	10~30	30~50	50~	合計（人）
治療前	0~10	8				8
	10~30					
	30~50					
	50~	1	1			2
	合計（人）	9	1			10

4. 冷試驗後（147 分鐘）：

西藥組治療前及治療 3 月後冷試驗（147 分鐘）血流值交叉表

血流值		治療 3 月後				
		0~10	10~30	30~50	50~	合計（人）
治療前	0~10	7				7
	10~30					
	30~50		1	1		2
	50~				1	1
	合計（人）	7	1	1	1	10

西藥組治療前及治療 6 月後冷試驗（147 分鐘）血流值交叉表

血流值		治療 6 月後				
		0~10	10~30	30~50	50~	合計（人）
治療前	0~10	6	1			7
	10~30		1	1		2
	30~50					
	50~	1				1
	合計（人）	7	2	1		10

二、中藥組療效分析：

1. 冷試驗前：

中藥組治療前及治療 3 月後室溫血流值交叉表

血流值		治療 3 月後				合計（人）
		0~25	25~50	50~100	100~	
治療前	0~25	5				5
	25~50		1			1
	50~100	1	1			2
	100~			2		2
	合計（人）	6	2	2		10

中藥組治療前及治療 6 月後室溫血流值交叉表

血流值		治療 6 月後				
		0~25	25~50	50~100	100~	合計（人）
治療前	0~25	3		1	1	5
	25~50			1		1
	50~100	1			1	2
	100~			2		2
	合計（人）	4		4	2	10

2. 冷試驗後（0 分鐘）：

中藥組治療前及治療 3 月後冷試驗（0 分鐘）血流值交叉表

血流值		治療 3 月後				
		0~10	10~30	30~50	50~	合計（人）
治療前	0~10	6	1			7
	10~30	3				3
	30~50					
	50~					
	合計（人）	9	1			10

中藥組治療前及治療 6 月後冷試驗（0 分鐘）血流值交叉表

血流值		治療 6 月後				
		0~10	10~30	30~50	50~	合計（人）
治療前	0~10	6	1			7
	10~30	1	2			3
	30~50					
	50~					
	合計（人）	7	3			10

3. 冷試驗後（70 分鐘）：

中藥組治療前及治療 3 月後冷試驗（70 分鐘）血流值交叉表

血流值		治療 3 月後				
		0~10	10~30	30~50	50~	合計（人）
治療前	0~10	7	2			9
	10~30	1				1
	30~50					
	50~					
	合計（人）	8	2			10

中藥組治療前及治療 6 月後冷試驗（70 分鐘）血流值交叉表

血流值		治療 6 月後				
		0~10	10~30	30~50	50~	合計（人）
治療前	0~10	5	3	1		9
	10~30	1				1
	30~50					
	50~					
	合計（人）	6	3	1		10

4. 冷試驗後（147 分鐘）：

中藥組治療前及治療 3 月後冷試驗（147 分鐘）血流值交叉表

血流值		治療 3 月後				
		0~10	10~30	30~50	50~	合計（人）
治療前	0~10	8	2			10
	10~30					
	30~50					
	50~					
	合計（人）	8	2			10

中藥組治療前及治療 6 月後冷試驗（147 分鐘）血流值交叉表

血流值		治療 3 月後				
		0~10	10~30	30~50	50~	合計（人）
治療前	0~10	8	2			10
	10~30					
	30~50					
	50~					
	合計（人）	8	2			10

結果如下：由泡冰水前資料可知中藥對血流值在 100 以下者較有改善（在第 6 月有 4 位改善），但對 100 以上者有兩位反而下降。而西藥對血流值在 5000 者較有改善（在第 6 月有 2 位改善），但對 100 以上者有兩位反而下降。

三、中西藥組療效比較：

中西藥組治療 6 月後室溫血流值交叉表

	變壞	不變	變佳	合計
中藥組	3	3	4	10
西藥組	2	6	2	10
合計	5	9	6	20

其卡方值為 1.866，p 值為 0.393，所以中西藥組療效並無顯著差異。

中西藥組治療 6 月後冷試驗（147 分鐘）血流值交叉表

	變壞	不變	變佳	合計
中藥組	0	6	4	10
西藥組	1	7	2	10
合計	1	13	6	20

其卡方值為 1.743，p 值為 0.418，所以中西藥組療效並無顯著差異。

肆、討 論

硬皮症造成微循環障礙的主要原因為內皮細胞的傷害，以致NO的合成與釋放均受到影響。目前西藥的血管擴張劑多作用於血管平滑肌層，而對內皮細胞的傷害則一籌莫展。本項研究所使用之血管擴張劑，對微循環障礙較嚴重的病人（血流值 0-25）治療 6 個月後，並沒有顯著差異；但是對微循環障礙較輕的病人（血流值 50-100）則有改善；對微循環障礙不明顯的病人（血流值在 100 以上）治療 6 個月後，血流值不昇反降。反之，中藥組服用血府逐瘀湯後，微循環較嚴重的病人（血流值 0-25）經過 6 個月的治療，血流值有明顯的改善，但微循環障礙較輕或不顯著的病人（血流值 50-100 或 100 以上）經過治療後，血流值不昇反降。此種對微循環障礙不顯著的病人（血流值 100 以上），經過治療後，血流值反而下降的表現，在中、西藥二組反應類似。在中藥組，此種特殊反應者有 1 位是屬於 diffuse type，2 位屬於 limited type；在西藥組，此種特殊反應者，2 位均屬 limited type。由於人數太少，很難從硬皮症的類型作出推論；是否類型的不同，或體內出現的抗體不同，因而造成不同的藥物反應，須再增加病例數，才能推論。

利用 Laser flowmetry 測量周邊微循環的血流值，是屬非侵襲性的檢查，病人在無痛的情況下，數分鐘就能得到血流指數，對微循環障礙的診斷以及藥物療效的評估，均不失為有利的工具。但值得探究的是：血流指數的增、減，究竟是由血流力學中何種指標之變化所導致？在不同的病患族群中，是否也代表不同的意義？未來可以同步使用多種儀器如 Capillary anemometer 等加以觀測，當可獲致更重要的訊息。

由冷試驗前資料可知：西藥對血流值在 50~100 者較有改善（在第 6 月有 2 位改善），但對 100 以上者有兩位反而下降。因此，對於患有硬皮症但血流值高者用該藥是否適當，尚待進一步研究。冷試驗前資料亦顯示：血府逐瘀湯對血流值在 50 以下者較有改善（在第 6 月有 4 位改善），

但對血流值 50 以上的 3 人反而使其下降。冷試驗後 0-10 分鐘內之資料顯示：血府逐瘀湯對血流值在 10 以下者較有效，但對 10 以上者，反使其下降。因此，對於患有硬皮症但血流值高者，用血府逐瘀湯是否適當，亦尚待進一步研究。

以流體動力學來考量，血液在血管內流動，呈現擾流（turbulent）狀態或呈現規則的（laminar）流動，與血管的架構、管徑、血流速及血液黏滯度均有關係。當血管呈現扭曲狀態，或管徑太大、流速太低，或黏滯度低，均會呈現擾流狀態。由於硬皮症侵犯小血管，造成小血管扭曲變形，甚至阻塞，血液在血管中流動呈現擾流狀態，血管擴張劑作用在平滑肌，或許可以部份改善擾流狀態；但對於血管扭曲變形，及血管內腔阻塞，則非血管擴張劑所能改善，只有從免疫反應的調節，血管內皮細胞的修復，改善血液擾流的狀態，才是真正改善微循環的重要環節。

近代有許多研究報導，活血化瘀藥可經由抗血小板的凝集，降低血球的黏滯性，增加血球的流速，進而達到抗血栓及抗凝血的作用，惟是否這些作用改善了硬皮症患者周邊微循環的狀況，則尚待進一步觀察。此外，有許多活血化瘀中藥，對細胞免疫及體液免疫也有作用，這些在硬皮症患者發生何種效應，也值得進一步研究。

在治療過程中，有一位患者，因服用血府逐瘀湯，造成病情惡化，包括皮膚硬化指數（skin score）變壞，皮膚增厚、全身發癢、發燒、血球沉降速率（ESR）上升，但肝、腎功能沒有變化。經過類固醇脈衝治療後，皮膚硬化指數恢復為治療前的狀況，所以血府逐瘀湯對某些硬皮症患者並不適用。究竟何種情況下不宜服用血府逐瘀湯？中醫的辨證，臨床的分型及免疫抗體的分類，這三項如何結合，以擬訂治療的方針，為日後研究的重要課題。

伍、結論與建議

本項研究獲致下列幾點結論：

1. 中藥組治療3個月後，血流大多沒有明顯進步；但在完成6個月的療程後，10位病人有4位血流值有顯著進步，另2位中度變差，1位顯著變差，3位沒有變化。
2. 西藥組經過6個月的療程後，10位病人中有2位好轉，2位變差，6位沒有顯著變化。
3. 中、西藥兩組療效之評估：經卡方檢定指出中西藥組療效是無差異的，且冷試驗後最低血流值的改變，與室溫中的變化大體一致。
4. 服用血府逐瘀湯對血流值較差的硬皮症患者可以有所改善，但其療效出現的時間須要3個月以上。
5. 血府逐瘀湯服用期間，對肝、腎功能及凝血時間雖無影響，但有一例皮膚症狀惡化，使用上仍須注意。

陸、參考文獻

1. Muruta I., Takenaka K., Shinohara S. et al. Diversity of myocardial involvement in systemic sclerosis: an 8-year study of 95 Japanese patients. American Heart Journal 135(6 pt 1): 960-9, 1998 Jun.
2. Nelson JL. Microchimerism and autoimmune disease. New England Journal of Medicine 338(17): 1224-5, 1998 Apr 23.
3. Bassotti G., Battaglia E., Deberaadi V. et al. Esophageal dysfunction in scleroderma: relationship with disease subsets. Arthritis & Rheumatism 40(12): 2252-9, 1997 Dec.
4. Nives Parodi M., Castagneto C., Filaci G. et al. Plicometer skin test: a new technique for the evaluation of cutaneous involvement in systemic sclerosis.

- British Journal of Rheumatology 36(2): 244-50, 1997 Feb.
5. Denton CP., Cailles JB., Phillips GD. et al. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. British Journal of Rheumatology 36(2): 239-43, 1997 Feb.
 6. Mitchell H., Bolster MA., LeRoy EC., et al. Scleroderma and related conditions. Medical Clinics of North America 81(1): 129-49, 1997 Jan.
 7. Ferri C., Emdin M., Giuggioli D., et al. Autonomic dysfunction in systemic sclerosis: time and frequency domain 24 hour heart rate variability analysis. British Journal of Rheumatology 36(6): 669-76, 1997 Jun.
 8. Bukhari M., Herrick AL., Morre T., et al. Increased nailfold capillary dimensions in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. British Journal of Rheumatology 35(11): 1127-31, 1996 Nov.
 9. Systemic sclerosis: current pathogenetic concepts and future prospects for targeted therapy. Lancet 347(9013): 1453-8, 1996 May 25.
 10. Elli A., Scorza R., Castagnone D. Renal vascular damage in systemic sclerosis patients without clinical evidence of nephropathy. Arthritis & Rheumatism 39(6): 1030-4, 1996 Jun.
 11. Steen VD., Follansbee WP., Conte CG., et al. Thallium perfusion defects predict subsequent cardiac dysfunction in patients with systemic sclerosis. Arthritis & Rheumatism 39(4): 677-81, 1996 Apr.
 12. Mawson DM., Shore AC. Comparison of CapiFlow and frame by frame analysis for the assessment of capillary red blood cell velocity. Journal of Medical Engineering & Technology. 22(2): 53-63, 1998 Mar-Apr.
 13. Hahn M., Heubach T., Stein A., et al. Hemodynamics in nailfold capillaries of patients with systemic scleroderma: synchronous measurements of capillary blood pressure and red blood cell velocity. Journal of Investigative Der-

matology 110(6): 982-5, 1998 Jun.

14. Hahn M., Hahn C., Brauer K., et al. Skin thermoregulation during local cooling in healthy volunteers and patients with systemic sclerosis--synchronous assessment of capillary red blood cell velocity, laser Doppler flux and skin temperature. *Vasa* 27(1): 3-9, 1998 Feb.
15. Pangnatis M. Diagnostic investigation using vital capillary microscopy and dynamic capillaroscopy. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 17(5): 371-83, 1997 Sep-Oct.
16. Creutzig A., Hiller S., Appiah R., et al. ,Nailfold capillaroscopy and laser Doppler fluxmetry for evaluation of Raynaud's phenomenon: how valid is the local cooling test?. *Vasa* 26(3): 205-9, 1997 Aug.
17. Bornmyr S., Svennsson H., Lilja B., et al. Skin temperature changes and changes in skin blood flow monitored with laser Doppler flowmetry and imaging: a methodological study in normal humans. *Clinical Physiology* 17(1): 71-81, 1997 Jan.
18. Ohtastka T., hasegawa A., Nakano A, et al. Nailfold capillary abnormality and pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *International Journal of Dermatology* 36(2): 116-22, 1997 Feb.
19. Gasser P., Martina B., Dubler B. Reaction of capillary blood cell velocity in nailfold capillaries to L-carnitine in patients with vasospastic disease. *Drugs Under Experimental & Clinical Research* 23(1): 39-43, 1997.
20. Chandran G., Simmon SL., Cheng G., et al. The abnormalities of nailfold capillaries in scleroderma as assessed by video image analysis and photomicroscopy. *Asian Pacific Journal of Allergy & Immunology* 14(2): 81-5, 1996.
21. Bukhari M., Herrick AL., Moore T., et al. Increased nailfold capillary dimensions in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *British Journal of Rheumatology* 35(11): 1127-31, 1996 Nov.

22. Kabasakal Y., Elvins DM., Ring EF., et al. Quantitative nailfold capillaroscopy findings in a population with connective tissue disease and in normal healthy controls. *Annals of the Rheumatic Disease* 55(8): 507-12, 1996 Aug.
23. Blockmans D., Beyens G., Verhaeghe R. Predictive value of nailfold capillaroscopy in the diagnosis of connective tissue diseases. *Clinical Rheumatology* 15(2): 148-53, 1996 Mar.
24. Fähring C., Heidrich H., Voigt B., et al. Capillary microscopy of the nailfold in healthy subjects. *International Journal of Microcirculation: Clinical & Experimental* 15(6): 287-92, 1995 Nov-Dec.
25. Hahn M., Klyszcz T., Junger M., et al. Local cold exposure test as therapy control in patients with Raynaud's phenomenon: comparison between laser Doppler fluxmetry and simultaneous red blood cell velocity measurements in nailfold capillaries. *British Journal of Dermatology* 133(5): 704-9, 1995 Nov.
26. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Kring T, Medsger TA, Rowell N, Wollheim F. Scleroderma (Systemic sclerosis) : classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 15: 202-5, 1988.
27. Medsger TA Jr., Masi AT. epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma) . *Ann Intern Med* 74: 714-21, 1971.
28. Silman A, Jannini S, symmons D, Bacon P. An epidemiological study of scleroderma in the West Midlands. *Br J Rheumatol* 27: 286-90, 1988.
29. Medsger TA Jr, Masi AT. Epidemiology of progressive systemic sclerosis. *clin rheum Ds* 5: 15-25, 1979.
30. Gepert T. Clinical features, pathogenic mechanisms, and new developments in the treatment of systemic sclerosis. *Am J Med Sci* 299: 193-209, 1990.
31. Bridge AJ, Hsu KC, Dias-Arias AA, Chechani V. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and scleroderma. *J Rheumatol* 19: 1136-40, 1992.

32. Silver RM, Miller KS. Lung involvement in systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 16: 199-216, 1990.
33. Silver RM, Miller KS, Kinsella MB, Smith EA, Schabel SI. Evaluation and management of scleroderma lung disease using bronchoalveolar lavage. *Am J Med* 88: 470-6, 1990.
34. Murate K, Khan A, Herman PG. Pulmonary parenchymal disease: evaluation with high resolution CT. *Radiology* 170: 629-35, 1989.
35. Steen VD, Constantino JP, Shapiro AP, Medsger TA Jr. Outcome and renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med* 113: 352-7, 1990.
36. Altman RD, Medsger TA Jr, Bloch DA, Michel BA. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 34: 403-13, 1991.
37. Schneider PD, Wise RA, Hochberg MC, Wigley FM. Serial pulmonary function in systemic sclerosis. *Am J Med* 73: 385-94, 1982.
38. Furst DE, Clements PJ, Hillis S, Lachenbruch PA, Miller BL, Sterz MG, Paulus HE. Immunosuppression with chlorambucil, versus placebo, for scleroderma. Results of a three-year, parallel, randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 32: 584-93, 1989.
39. Rennard SI, Hunninghake GW, Bitterman PB, Crystal RG. Production of fibronectin by the human alveolar macrophage: mechanism for the recruitment of fibroblast to sites of tissue injury in interstitial lung diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 73: 7147-51, 1981.
40. Martinet Y, Rom W, Grotendorst G, Martin G, Crystal R. Exaggerated spontaneous release of platelet-derived factors by alveolar macrophage from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 317: 202-9, 1987.
41. Elias J, Jimenez S, Freundlich B. Recombinant gamma, alpha, and beta interferon regulation of human lung fibroblast proliferation. *Am Rev Respir Dis*

135: 62-5, 1987.

42. Silver RM, Warrick JH, Kinsella MB, Staudt LS, Baumann MH, Strange C. Cyclophosphamide and low dose prednisolone therapy in patient with systemic sclerosis (scleroderma) with interstitial lung disease. J Rheumatol 20: 838-44, 1993.
43. (唐)王冰輯，黃帝內經素問，旋風出版社，台北，pp.217-22，1973。
44. (隋)巢元方，諸病源候論，國立中國醫藥研究所，台北，p.13，1964。
45. 李濟仁，痺症通論，安徽科學技術出版社，安徽，p.8, 1984。
46. 佚名，活血化癥療法臨床實踐，啟業書局，台北，pp.36-40，1982。
47. 盧君健，結締組織病中西醫診治，人民衛生出版社，北京，pp.208-10, 1992。