

甲褶鏡應用於辨病與辨證之文獻回顧一 以全身性硬化症與紅斑性狼瘡為例

謝緯穎^{1,3}、吳柏樟⁴、張恒鴻^{1,2,*}

¹長庚大學中醫學系傳統中醫學碩士班，桃園，台灣

²桃園長庚紀念醫院中醫部，桃園，台灣

³財團法人嘉義基督教醫院中醫部，嘉義，台灣

⁴台大醫院內科部，台北，台灣

(101年05月29日受理，101年08月27日接受刊載)

在許多風濕免疫疾病的初期，輕微的病變難以被發現，然而等到病徵顯著時，往往疾病已重，難以獲得良好的控制。全身性硬化症(SSc)與紅斑性狼瘡(SLE)皆屬全身性自體免疫疾病，常造成血管病變，臨床上常併發雷諾氏現象，在疾病早期臨床醫師往往難以鑑別診斷。甲褶鏡可藉由觀察甲褶微血管形態及流速上的異常，進而偵測到疾病早期即出現的血管病變，幫助早期診斷全身性自體免疫疾病。本文搜尋近年來使用甲褶鏡觀察SSc與SLE患者甲褶微血管形態異常之進展，以提供臨床診療之參考。

有文獻報告顯示：分析甲褶微血管變形之類別，可在發病早期鑑別診斷SSc與SLE。由中醫辨證診斷觀點進行分析，結果顯示SLE氣滯血瘀症患者雷諾氏現象最明顯，甲褶微循環異常之積分最高。微循環積分對應了氣滯血瘀證，未來可作為中醫辨證的客觀指標之一。另有研究應用甲褶微循環指標評估中西醫結合治療SSc之療效，認為其屬中醫血瘀證之一種，其結果可引起微循環血流障礙，而活血化瘀是其治療的重要方向。中醫證型與微血管變形類別之間的關係則尚待研究。

關鍵字：全身性硬化症、紅斑性狼瘡、甲褶鏡、辨證

前 言

甲診又叫察甲，屬於中醫「望診」的範疇，藉由觀察患者指甲形態和色澤的變化，可做為臨床診斷的參考。近年來已發展為微觀的檢測，藉由甲褶鏡觀察患者手指甲之甲褶微循環(「Nailfold」是指甲體周圍的皮膚，也就是覆蓋在指甲或趾甲底部和邊緣的真皮褶皺，中文稱為甲皺(舊稱)

或甲褶、甲襞皆可，本文則統一以「甲褶」稱之。)記錄微血管的形態變化和血液運行情況¹，為一種簡便、無痛、非侵襲性的檢查^{2,3}。近年來的研究發展，使其在鑑別診斷原發性與續發性雷諾氏症候群，以及全身性硬化症(SSc)和相關免疫風濕疾病的早期診斷、病情追蹤和療效評估上扮演重要的角色，其中以SSc之甲褶微循環異常變化被觀察及定義的最完整，且已被美國風濕

*聯絡人：張恒鴻，桃園長庚紀念醫院中醫部，33378 桃園縣龜山鄉頂湖路 123 號，電話：03-3196200 分機 2601，傳真：03-3298979，電子郵件信箱：tcmchh@mail.cgu.edu.tw

醫學會提列為初步分類系統新的附加標準³。臨床研究上也利用甲褶微血管鏡觀察微血管的變化，來分析不同藥物對於硬皮症的療效⁴。目前微循環形態以Maurizio. Cutolo所提出Scl-early/ Scl-active/ Scl-late stage pattern被定義最完整且最利於臨床應用^{5,6,7}，其它如多發性肌炎/皮肌炎、紅斑性狼瘡、混合型結締組織病、非特異性微血管異常等各類型也一一被提出⁷⁻¹¹，本文藉由搜尋近年使用甲褶鏡觀察SSc與SLE患者在中西醫診斷上之進展，加以整理探討，以提供臨床醫師在早期對此兩種疾病之鑑別診斷以及中醫辨證用藥之參考。

文獻探討

I、硬皮症 (scleroderma；目前更名為「全身性硬化症 (systemic sclerosis; SSc)」)

全身性硬化症是一種影響局部或全身皮膚及內臟器官的自體免疫疾病，基本病理變化為週邊及內臟血管纖維性動脈硬化（不正常的發炎及修復造成膠原沉積在動脈管壁），目前僅治療纖維性肺泡炎的化療藥有療效。

本病盛行率約每百萬人7人，發病年齡為30到50歲，女性約為男性的三到五倍。依據皮膚、內臟硬化部位範圍之不同及快慢，將全身性硬化症分為二種，即「廣泛型 (diffuse)」及「局限型 (limited)」；前者通常在發病數年內皮膚便硬化進展至手肘及膝蓋以上，而後者皮膚硬化進展緩慢、且僅侷限於手肘及膝蓋以下¹³。

全身性硬化症可能的臨床表現很多，例如¹³：

局限型全身性硬化症：舊名為CREST syndrome（組織鈣化、雷諾氏現象、食道蠕動異常、硬指現象、毛細血管擴張症），部分患者甚至併發肺動脈高壓症。

廣泛型全身性硬化症：通常在發病數年內皮膚便硬化進展至手肘及膝蓋以上、且廣泛侵犯內

臟，可造成肺纖維化、腸胃道硬化、心纖維化、腎衰竭等內臟器官的病變。

本病在中醫古籍並無對應的病名，依其臨床表現如關節僵硬、痠痛，早期皮膚變硬如皮革，晚期皮膚萎縮，肢端發紺發紫，同時伴見咳嗽、喘滿等，相當於中醫古籍所描述之「痺症」、「皮痺」、「血痺」、「皮萎」、「肺痺」等範疇¹⁴。

II、紅斑性狼瘡

SLE是一種侵犯多器官系統的自體免疫疾病，起因是免疫系統不斷攻擊自己體內的正常組織，引起發炎，進而造成組織受傷及失去正常功能^{15,16,17}。

中醫古籍對本病有許多類似的描述，包括陰陽毒、赤丹、丹疹、日晒瘡、肌血丑、葡萄疫、周痹、五臟痹等，卻又沒有任何病名可以完全概括本病的各系統表現，因此到目前為止在中醫病名上仍無共識¹⁸。

III、微循環

微循環指管徑在100 μm以下的微細血管網中的血液循環，是循環系統最基本的單位，是動脈系統的末梢端，和靜脈系統的起始端，兩者之間由網狀毛細血管結構所連結，只有在顯微鏡下才能辨認，因此稱之為微循環。人體微動脈為30 μm，毛細血管為6～10 μm，剛好可通過一個紅血球，微循環是人體組織器官內最小的功能單位，是心血管系統與組織細胞直接接觸的部分²¹。

循環系統受自主神經和內分泌的調節，血管壁上有平滑肌層的血管均有交感神經纖維分佈，主要是α受體。微血管和末端小動脈的分叉處有平滑肌纖維圍繞，即所謂微血管前括肌 (precapillary sphincter)，它能控制微血管的開闔來調節微循環²¹。

人體的任何器官（包括心臟），都必需有一個正常健全的微循環，同樣的，任何病理變化都

會影響微循環，使其發生阻塞，以致組織細胞缺血，發生變性、壞死、出血，因而出現相應器官的病變，所以健康的微循環是保證機體正常生理功能的重要前提，而甲褶微血管循環的改變能直接反映末梢循環的狀態^{21,22}。

關於微循環的描述，《靈樞·脈度篇》有「經脈為裡，支而橫者為絡，絡之別者為孫絡」的記載，因此推測內經時代就有微循環的概念²²。

IV、甲褶微循環臨床觀察重點

臨床上常用甲褶微血管顯微鏡經由甲褶、眼球結膜、舌頭或皮膚等來觀察微循環，通常觀察微循環的項目包括微血管的密度、寬度、長度、扭曲、排列、不正常的微血管、出血或滲血，以及血流速度等²²。

風濕免疫疾病在甲褶微循環的觀察上有以下幾個重點^{2,3}，並已逐漸建立量化標準^{2,7,23-25}：

(I) 迂曲度 (Tortuosity)

正常健康的甲褶微血管形態呈現倒U字形或髮夾樣的形態(圖一)，「迂曲」乃指當微血管出現不規則彎曲外觀，伴隨單一或多重交叉。

(II) 環的大小 (Loop size)

甲褶微血管平均長度為475 μm ，當長度>700 μm 則被定義為elongation，甲褶微血管輸入端平均管徑為11 \pm 3 μm ，輸出端則為12 \pm 3 μm ，當微血管管徑>20 μm 時，稱為變大(enlarged)；當管徑>50 μm 時，稱為巨大微血管環(giant capillaries or megacapillaries)。

(III) 密度 (Density)

甲褶處每一個真皮乳頭大約有1~3根毛細血管，或每毫米有9~13根毛細血管，此為正常的微血管密度。

(IV) 血管新生 (Angiogenesis)

當微血管形態出現以下幾種情形，都是血管新生的特徵：(1)極度的迂曲或分枝(2)每個真皮乳頭大於4根毛細血管(3)環變長(elongated loop)(4)薄、分枝與相互連結的毛細血管。

(V) 無血管區的形成 Loss of capillaries (avascular areas)

當甲褶處最遠端一排微血管數量每5毫米少於30根時，為無血管區的形成，其具有預測之價值，可代表病程惡化。

(VI) 微出血點或微血管栓塞 (Microbleeding and capillary thrombosis)

微出血點代表血管早期之損傷，並且與微血管栓塞相關。

(VII) 乳突下靜脈叢 (Subpapillary venous plexus)

SLE病人具有較高比例會出現乳突下靜脈叢，然而也有三分之一的健康人會出現乳突下靜脈叢。

針對甲褶微循環形態異常的觀察，1981年H. R. Maricq首先提出「SSc pattern」，而2000年義大利醫師Maurizio. Cutolo將全身性硬化症患者微血管之異常形態「SD-pattern; scleroderma pattern」進一步細分為三期，其形態異常如下^{2,3,13}：



圖一 正常的甲褶微血管形態。200 \times

1. 全身性硬化症早期 (early stage) (圖二)：少量的環變大或巨大微血管環、少量的微血管出血、微血管整體排列均勻、無明顯微血管數量減少。

2. 全身性硬化症活動期 (active stage) (圖三)：出現多量的巨大微血管環以及微血管出血、中等程度的微血管數量減少、微血管整體排列輕度不整齊、無或僅少量的微血管分枝之情形。

3. 全身性硬化症後期 (late stage) (圖四)：變大且不規則的微血管、無或僅少量的巨大微血管環以及微血管出血、嚴重程度的微血管數量減少甚至出現無血管區、微血管整體排列極度不整齊、微血管分枝或呈灌木叢樣的外觀。

目前紅斑性狼瘡病患甲褶微循環形態之異常



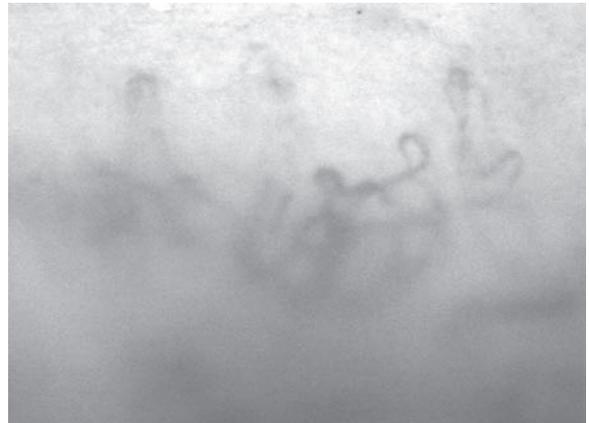
圖二 硬皮症早期：少量的環變大或巨大微血管環、少量的微血管出血、微血管整體排列均勻。200×



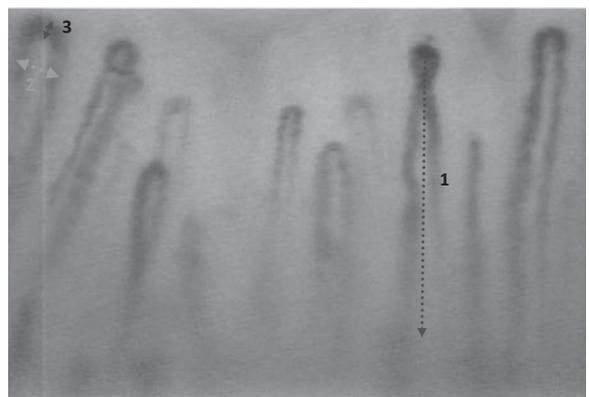
圖三 硬皮症活動期：出現多量的巨大微血管環以及微血管出血。200×

也被提出所謂SLE-pattern，其形態特點如下(圖五)：環變長 (elongated loop)、變寬 (widened loop)、變大 (enlarged)、出現乳突下靜脈叢 (圖六)。

全身性硬化症 (SSc) 與紅斑性狼瘡 (SLE) 兩者在早期之鑑別診斷有其困難，而藉由甲褶鏡之輔助，對病患微循環進行觀察，提供了臨床醫師早期診斷以及兩者在發病早期鑑別診斷的參考依據¹³。當甲褶微循環出現「SSc pattern」，加上臨床具有雷諾氏症的表現，便可以預測病患將來



圖四 硬皮症後期：嚴重程度的微血管數量減少甚至出現無血管區、微血管整體排列極度不整齊、微血管分枝或呈灌木叢樣的外觀。200×



圖五 「SLE-pattern」：1.環變長 (elongated loop)、2.變寬 (widened loop)、3.變大 (enlarged)。200×



圖六 乳突下靜脈叢 (subpapillary venous plexus)。
200×

表現出全身性硬化症，其敏感性 (sensitivity) 及特異性 (specificity) 皆達 85~90%^{5-7,13}；而吳柏樟等藉由甲褶微循環形態學定量性描述 (Quantitative Nailfold Capillaroscopic Morphology Description) 分析甲褶鏡影像 67 筆資料，經統計發現「SLE-pattern」其敏感性 (sensitivity) 及特異性 (specificity) 分別為 33.33% 及 95.45%⁷，雖不若「SSc pattern」之高敏感度，但其高特異性亦可提供一定之參考價值，尤其兩種疾病在微循環形態上的不同，對於提供此兩種疾病在早期的鑑別診斷有一定的價值。靜宜大學廖偉敦等為減少人為判讀誤差以及增加判讀上之方便性，利用微血管的周長、面積，以及管徑大小開發電腦輔助系統來判斷微血管變形類別以及疾病類別，分析了 24 位 SLE 與 9 位 SSc 患者，正確性 (Correctness) 分別為 79.16% 與 100%¹²，顯示在發病早期利用甲褶微循環形態分析來鑑別診斷 SSc 與 SLE 確實是可行的。

V、甲褶鏡應用於全身性硬化症與紅斑性狼瘡患者中醫之相關研究

甲褶微循環也常被用來進行中醫理論和臨床方面的研究。范慧英等²⁶應用甲褶微循環指標評估中西醫結合治療硬皮病之療效，評估項目包括管袢密度、毛細血管排列紊亂度、流速減慢、袢頂瘀血、紅細胞聚集、輸入枝管徑減少、輸出

枝管徑減少、滲血等，認為硬皮病是中醫血瘀症之一，其結果引起微循環血流障礙，代謝障礙及血管內皮細胞損傷等一系列病理改變，活血化瘀是其治療的基本大綱。陳志偉等²⁷觀察全身性紅斑狼瘡的熱毒熾盛證、肝腎陰虛證、脾腎陽虛證、氣滯血瘀證各證型共 74 例，探討其與磷脂抗體及微循環的關係。結果發現脾腎陽虛證的抗心磷脂抗體值最高，氣滯血瘀證的雷諾氏現象最明顯，甲褶微循環異常積分最高，認為微循環積分很好地對應了氣滯血瘀證，臨床可作為臨床辨證有價值的客觀指標之一，與雷諾氏現象分級對照可反映血瘀程度，進一步區分血瘀證輕、中、重等級程度；然而在篇章中並未明白描述微循環積分的評估標準為何。

結 論

甲褶鏡應用於辨病與辨證之相關研究雖已相當多，其在特定疾病上具臨床診斷價值，舉例來說，當甲褶微循環出現「SSc pattern」，加上臨床具有雷諾氏症的表現，便可以預測病患將來表現出全身性硬化症，其敏感性 (sensitivity) 及特異專一性 (specificity) 皆達 85~90%^{5-7,13}，此為目前甲褶鏡在臨床最具實用性與診斷價值的應用；而「SLE pattern」雖不若「SSc pattern」之高敏感度，但其高特異性亦可提供一定之參考價值，且許多研究也發現甲褶鏡 (NCV) 的發現與 SLE 患者臨床的症狀、疾病嚴重度以及特定血清標記之間有明顯的關聯性^{2,4}。然而整體而言甲褶微循環的評估方法仍不一致且缺乏規範，定量的形態學分析以及電腦輔助判讀系統有助於增加判讀上之共識、減少判讀上之誤差，並提高其在臨床上的診斷率。而目前在 SSc 與 SLE 兩種疾病之中醫相關研究結果顯示中醫血瘀證與微循環異常指標有較高相關，微循環異常之積分似乎可做為中醫血瘀證的客觀指標之一，並且提供臨床用藥參考。

而微血管各種形態變化的組織學、病理學研究，以及其與中醫辨證之相關性探討尚缺乏，值得進一步研究。

誌 謝

本研究惠承經濟部(100-EC-17-A-19-S1-163)研究計劃支持，謹此致謝。

參考文獻

1. 孔凡族，甲診臨床的意義，湖北中醫雜誌，22:27，2000。
2. Lin KM, Cheng TT, Chen CJ. Clinical Applications of Nailfold Capillaroscopy in Different Rheumatic Diseases，內科學誌，20:238-247，2009.
3. Gallucci F, Russo R, Buono R, Acampora R, Madrid E, Uomo G. Indications and results of videocapillaroscopy in clinical practice, *Adv. Med. Sci.*, 53:149-157, 2008.
4. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Nailfold videocapillaroscopy in systemic sclerosis. *Z. Rheumatol.*, 63:457-462, 2004.
5. Wu PC, Huang MN, Hsieh SC, Yu CL. Diagnostic value of nailfold capillaroscopy to systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon: a preliminary study. *Formos. J. Rheumatol.*, 23:37-42, 2009.
6. Lambova SN, Müller-Ladner U. The specificity of capillaroscopic pattern in connective autoimmune diseases. A comparison with microvascular changes in diseases of social importance: arterial hypertension and diabetes mellitus. *Mod. Rheumatol.*, 19:600-605, 2009.
7. Wu, PC, Huang, MN, Hsieh SC, Yu CL. Clinical applicability of quantitative nailfold capillaroscopy in differential diagnosis of connective tissue diseases with Raynaud's phenomenon. *J. Formos. Med. Associ.*, in press, 2012.
8. Kuryliszyn-Moskal A, Klimiuk PA, Sierakowski S, Ciołkiewicz M. Vascular endothelial growth factor in systemic lupus erythematosus: relationship to disease activity, systemic organ manifestation, and nailfold capillaroscopic abnormalities. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 55:179-185, 2007.
9. Furtado RN, Pucinelli ML, Cristo VV, Andrade LE, Sato EI. Scleroderma-like nailfold capillaroscopic abnormalities are associated with anti-U1-RNP antibodies and Raynaud's phenomenon in SLE patients. *Lupus*, 11:35-41, 2002.
10. Riccieri V, Spadaro A, Ceccarelli F, Scivo R, Germano V, Valesini G. Nailfold capillaroscopy changes in systemic lupus erythematosus: correlations with disease activity and autoantibody profile. *Lupus*, 14:521-525, 2005.
11. Christen-Zaech S, Seshadri R, Sundberg J, Paller AS, Pachman LM. Persistent association of nailfold capillaroscopy changes and skin involvement over thirty-six months with duration of untreated disease in patients with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum.*, 58:571-576, 2008.
12. 廖偉敦，使用甲襞微循環影像辨識技術診斷紅斑性狼瘡與硬皮症之研究，靜宜大學資訊管理碩士論文，2008年。
13. Boin F, Rosen A. Autoimmunity in systemic sclerosis: current concepts. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 9:165-172, 2007.
14. 李亞好，淺談硬皮病的中醫辨證論治，浙江中醫藥大學學報，6:734-735, 2007。
15. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epide-

- miology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus*, 15:308-318, 2006.
16. Buyon. Primer on the Rheumatic Diseases, 15th ed. Atlanta, Arthritis Foundation, 2008.
 17. Petri M, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical aspects., in Koopman WJ ed. Arthritis and allied conditions, 14th ed., vol. 2, pp. 1455-1479, 2001.
 18. 劉佳祐，紅斑性狼瘡之中醫證治歸類研究，長庚大學傳統中醫學研究所碩士論文，2009年。
 19. 程士德，〈靈樞·周痺第二十七〉，《內經精選讀本》，知音出版社，台北。
 20. 徐均宏、白瑞聰、王晴旗，台灣地區紅斑性狼瘡的流行病學分析研究，健康與管理國際學術研討會，2009。
 21. A. Guyton. Textbook of medical physiology. Eighth ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, USA, pp. 170-193, 1991.
 22. 謝慶良、靳瑞，針灸與微循環：文獻探討，中華針灸醫學會雜誌，61-68，2003。
 23. Lefford F, Edwards JC. Nailfold capillary microscopy in connective tissue disease: a quantitative morphological analysis. *Ann. Rheum. Dis.*, 45:741-749, 1986.
 24. Bukhari M, Hollis S, Moore T, Jayson MI, Herrick AL. Quantitation of microcirculatory abnormalities in patients with primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis by video capillaroscopy. *Rheumatology*, 39:506-512, 2000.
 25. Kabasakal Y, Elvins DM, Ring EF, McHugh NJ. Quantitative nailfold capillaroscopy findings in a population with connective tissue disease and in normal healthy controls. *Ann. Rheum. Dis.*, 55:507-512, 1996.
 26. 范慧英、路雲環、張雲平、許銀平、李猷河，硬皮病用中西醫結合治療前後甲皺微循環檢查分析，中國麻風皮膚病雜誌，17:35，2001。
 27. 陳志偉、顧美華、鄧迎蘇、錢起、強紅偉、王鳴軍，系統性紅斑狼瘡“證”與磷脂抗體及微循環研究，上海中醫藥雜誌，(10):19-20，2002。

A REVIEW OF NAILFOLD CAPILLAROSCOPY FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND PATTERN IDENTIFICATION IN SYSTEMIC SCLEROSIS AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Wei-Ying Hsieh^{1,3}, Po-Chang Wu⁴, Hen-Hong Chang^{1,2,*}

¹*Graduate Institute of Traditional Chinese Medicine, Chang Gung University, Taoyuan, Taiwan*

²*Center for Traditional Chinese Medicine, Taoyuan Chang Gung Memorial Hospital of Chang Gung Medical Foundation, Taoyuan, Taiwan*

³*Chia-Yi Christian Hospital, Department of Traditional Chinese Medicine, Chia-Yi, Taiwan*

⁴*National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan*

(Received 29th May 2012, accepted 27th August 2012)

Early diagnosis is challenging but necessary in rheumatic diseases because satisfactory management is often difficult to achieve at a more advanced stage. Systemic sclerosis (SSc) and systemic lupus erythematosus (SLE), difficult to differentiate in early stages, are examples of autoimmune disorders often complicated with vascular disorders such as Raynaud's phenomenon. Nailfold capillaroscopy is a tool that can early detect the vascular changes that appear in some autoimmune disorders by identifying abnormalities in capillary morphology and speed of capillary blood flow. In this article, a review of using nailfold capillaroscopy for study of vascular condition in SSc and SLE is presented, hoping to provide help in clinical diagnosis.

It is reported that SSc and SLE can be diagnosed in the early stages through morphological observation of nailfold capillary. Raynaud's phenomenon, with the highest score of nailfold microcirculation abnormality, is most common in SLE patients who are categorized as blood stasis due to qi stagnation in TCM pattern identification. These results indicate that the score of nailfold microcirculation is correlated with the pattern of blood stasis due to qi stagnation, and has the potential of becoming an objective indicator for TCM pattern identification. There is also research that utilize nailfold capillaroscopy to estimate treatment efficacy for SSc patients participating in a Chinese and western medicine integrated treatment program. In the study, SSc is considered a type of the TCM blood stasis pattern that may lead to problems with blood circulation, and therefore is to be treated with quickening the blood and transformation of stasis. More study is needed to clarify the relationship between TCM patterns and types of capillary changes.

Key words: systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, nailfold capillaroscopy, pattern identification

*Correspondence to: Hen-Hong Chang, Center for Traditional Chinese Medicine, Chang Gung Memorial Hospital, No. 123, Dinghu Rd., Guishan Township, Taoyuan County 33378, Taiwan, Tel: +886-3-3196200 ext. 2601, Fax: +886-3-3298979, E-mail: tcmchh@mail.cgu.edu.tw