

白癜风系统性药物治疗的研究进展

Research progress in systemic drug treatment of vitiligo

钱玥彤, 刘佳玮, 马东来

(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院皮肤科 疑难重症及罕见病国家重点实验室 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心, 北京 100730)

[摘要] 白癜风是一种常见的获得性自身免疫性皮肤病, 具有影响美观、病程呈慢性、顽固难治、容易反复、药物治疗效果差且部分治疗药物副作用较大等特点。越来越多的研究表明, 系统性药物治疗无论是作为单一疗法或是联合疗法均对白癜风有明显改善作用。随着对白癜风研究的逐渐深入, 涌现出多种系统治疗方案, 包括甲氨蝶呤(MTX)、环孢素和米诺环素等传统药物的新应用及Janus激酶(JAK)抑制剂和阿法诺肽等新型药物的开发。现就白癜风各类系统药物的作用机制及既往临床研究进行简要综述, 旨在为白癜风患者的治疗提供参考。

[关键词] 白癜风; 系统用药; 糖皮质激素; 免疫抑制剂; 米诺环素; Janus激酶抑制剂

[中图分类号] R758.41 **[文献标志码]** A

白癜风是一种常见的获得性色素脱失性疾病, 临床上以色素减退斑和(或)脱失斑片为主要表现。白癜风病因复杂, 发病机制尚不清楚, 目前普遍认为CD8⁺T淋巴细胞对黑素细胞的杀伤是造成白癜风发生的直接原因^[1]。根据病情的发展情况, 白癜风分为进展期和稳定期, 2种时期可交替发生, 且疾病是否发展往往难以预测。临床上, 根据白斑不同的分布方式, 白癜风常被分为节段型和非节段型。白癜风的治疗旨在控制白癜风进展, 促进白斑复色^[2]。目前治疗方法多样, 主要包括系统治疗、外用药物治疗、物理治疗和手术治疗等。白癜风病情顽固、容易复发, 治疗较为困难, 常对患者造成巨大的心理影响^[3]。系统性药物治疗无论是作为单一疗法还是联合疗法均对白癜风症状的改善有明显效果。目前文献中关于白癜风的系统药物治疗方案较多, 不同分期和不同分型白癜风均可采用系统药物进行治疗。随着对白癜风发病机制研究的逐渐深入, 目前也涌现出了多种新兴的靶向药物。近年来, 部分药物的研究有了新的进展, 但国内尚无

对系统药物进行统一总结的综述报道。现对白癜风各类系统药物的作用机制及治疗方案作一简要综述。

1 免疫抑制剂治疗白癜风

1.1 糖皮质激素在白癜风治疗中的应用 糖皮质激素能够对各种组织产生多种重要的生化和生理效应。作为一种常见的免疫抑制剂, 糖皮质激素能够通过抑制炎症部位白细胞的积聚、降低淋巴系统的活动、抑制免疫系统的激活及降低免疫球蛋白和补体浓度起到抗炎及免疫抑制作用, 已被应用于多种炎症性、自身免疫性、过敏性和淋巴增生性疾病的治疗中。在白癜风患者中, 糖皮质激素能够降低其血液中T淋巴细胞活性, 抑制B细胞抗体反应, 并抑制多种细胞因子的产生^[4]。已有研究^[5]证实: 系统性糖皮质激素能够抑制白癜风患者血液中抗体介导的黑素细胞毒性。因此, 国内外常推荐使用系统性糖皮质激素作为阻止白癜风快速进展的治疗方案, 同时系统性糖皮质激素治疗也能促进白斑不同

[收稿日期] 2022-03-27

[基金项目] 北京市科技厅自然科学基金项目(7172167)

[作者简介] 钱玥彤(1994—), 女, 吉林省长春市人, 在读博士研究生, 主要从事色素性皮肤病治疗方面的研究。

[通信作者] 马东来, 教授, 博士研究生导师(E-mail: mdonglai@sohu.com)

程度复色,但糖皮质激素使用的剂量和疗程尚无统一治疗共识。既往研究中,已有许多学者尝试了不同疗程和剂量的糖皮质激素治疗方案,目前方案多基于小样本分析,主要分为以下几种:①口服小剂量冲击疗法(oral mini-pulse therapy, OMP)。连续每周口服2次倍他米松或地塞米松5 mg,该方法在不同研究中治疗1~4个月的有效率为88%~89%^[6]。②小剂量减半疗法。初始连续口服2个月泼尼松龙 $0.3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,而后每月减半,治疗5个月停药,总有效率为87.7%^[7]。③改良小剂量减半疗法。初始口服甲泼尼龙 $0.24\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,前3 d加倍,逐月减半,治疗3个月停药,有效率为93.0%^[8]。④得宝松(复方倍他米松注射液)肌注。成人和儿童分别使用1.0 mL和 $0.015\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 得宝松进行肌肉注射,每月1次,连用3次,有效率为82.3%^[8]。⑤静脉注射甲基强的松龙脉冲疗法。进行1次为期3 d连续使用 $500\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 甲基强的松龙(儿童为 $8\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)静脉注射治疗,在不同研究中56%~86%进展期白癜风患者白斑复色面积增大^[4]。在既往方案中,体质量增加、食欲增加、痤疮、反酸、心慌和肌肉痉挛等不良反应最为常见。

目前的激素治疗方案具有用药时间长、次数多、方案复杂和调整频繁等缺点,患者治疗依从性较差,影响糖皮质激素治疗疗效。系统性糖皮质激素治疗的药物不良反应呈用药持续时间依赖性及剂量依赖性,长期大剂量激素治疗可能导致感染、电解质紊乱、肾上腺皮质轴抑制和骨坏死等严重的药物相关不良反应。因此,临床医生仍需进一步探索能够最大限度发挥糖皮质激素的治疗作用而不良反应较轻的治疗方案。

1.2 甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)在白癜风治疗中的应用

MTX是一种抗叶酸及抗代谢的药物,竞争性抑制二氢叶酸还原酶,抑制DNA合成和修复,最初为抗肿瘤药物,目前常用于治疗自身免疫性疾病,如银屑病、银屑病性关节炎、克罗恩病和类风湿性关节炎等。既往研究^[9]显示:MTX能够降低外周血中肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)阳性CD4+T淋巴细胞的比例,也能够调节白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)合成和活性氧产生,使MTX更好地发挥抗炎、免疫调节和抗增殖作用。在白癜风患者外周血中,白细胞介素2(interleukin-2, IL-2)、IL-6和TNF- α 等

促炎细胞因子表达水平升高,因而MTX具有治疗白癜风的潜能。1998年SANDRA等^[10]首次报道1例伴有类风湿性关节炎的进展期白癜风患者,使用MTX每周7.5 mg治疗3个月后,白癜风停止进展并出现复色。近年来,也有使用MTX(每周12.5~25.0 mg)治疗稳定期白癜风的病例报道,经11~16个月治疗后白斑复色,且未观察到严重药物不良反应^[11]。在2项进展期白癜风患者前瞻性随机开放标签的研究^[12-13]中,口服MTX治疗组(每周15 mg分3次给药共3个月,或每周10 mg)患者与OMP治疗组疗效相当。由于MTX与其他免疫抑制剂比较不良反应较轻,尤其是当使用剂量较低和同时补充叶酸时,因此MTX有望成为激素应用禁忌或不能进行光疗的白癜风患者治疗的替代方案。

1.3 环孢素在白癜风治疗中的应用

环孢素是一种经典的免疫抑制剂,可选择性地阻断T细胞受体诱导的细胞增殖及分化和IL-6、TNF- α 等细胞因子的产生^[14]。也有研究者^[14]推测环孢素可能通过抑制白癜风病变周围CD8+T淋巴细胞从而治疗白癜风。在一项自体非培养黑素细胞-角质形成细胞移植术后使用环孢素治疗的研究中,移植周边不完全复色区域出现复色,因此当患者术后不能进行窄谱紫外线(narrow-band ultraviolet B, NB-UVB)光疗时,可考虑使用环孢素作为有效的辅助治疗手段^[15]。在一项纳入18例进展期非节段性白癜风患者为期12周的开放标签和单中心研究中,每例患者每日分2次口服环孢素,剂量为 $3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,61%的患者白癜风进展停止,其中81%的患者出现色素沉着,说明环孢素不仅能够阻止疾病的进展,还可以诱导现有病变的色素再沉积^[15]。在上述研究中,环孢素总体耐受性良好,仅有个别病例出现牙龈增生和多毛等不良反应。

1.4 吗替麦考酚酯在白癜风治疗中的应用

吗替麦考酚酯可选择性抑制活性淋巴细胞的增殖,诱导活化淋巴细胞的凋亡,减少CD4+T淋巴细胞、CD8+T淋巴细胞和单核细胞进入炎症部位而发挥免疫抑制剂作用。目前已有研究^[16-17]显示:吗替麦考酚酯能够减少CD8+T淋巴细胞在皮肤组织中聚集,且对于干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)具有抑制作用,因而可用于治疗白癜风。在一项纳入50例进展期非节段型白癜风患者的前瞻、随机和研究者盲法的研究中,口服吗替麦考酚酯(最高剂

量 $2\text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$) 和口服地塞米松(每周连续2 d口服 2.5 mg) 持续6个月均能阻止白癜风病程进展^[18]。

1.5 硫唑嘌呤在白癜风治疗中的应用 硫唑嘌呤是一种具有免疫抑制作用的抗代谢剂,通过抑制DNA、RNA和蛋白质的合成,进而抑制淋巴细胞的增殖和分化,产生免疫抑制作用。一项随机对照研究^[19]比较了光化学疗法单用或联合小剂量硫唑嘌呤口服($0.60\sim 0.75\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,最大剂量 $50\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$)治疗白癜风的疗效,结果显示:硫唑嘌呤与全身光化学疗法联用可增强复色效果,也可以预防疾病的进一步进展。另一项随机对照研究^[20]对比了28例接受OMP治疗和27例口服硫唑嘌呤 $100\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 治疗的进展期非节段型白癜风患者停止进展及白斑复色情况,结果显示:OMP方案及硫唑嘌呤口服均能使白癜风停止进展并促进白斑复色,硫唑嘌呤总体疗效稍逊于OMP方案,但硫唑嘌呤不良反应更少,可用于辅助糖皮质激素减量和糖皮质激素应用禁忌患者。

虽然系统性应用环孢素、吗替麦考酚酯和硫唑嘌呤等免疫抑制剂在小规模研究中展示出具有阻止白癜风进展及促进复色的治疗作用,但仍需大样本对照研究进一步明确药物的有效性和安全性。

2 免疫调节剂治疗白癜风

口服免疫调节剂如胸腺肽、转移因子、左旋咪唑和乌苯美司等对白癜风的治疗有一定作用,但尚无单用免疫调节剂治疗白癜风的随机对照研究。因此,在临床实践中,免疫调节剂常作为一种辅助治疗手段。胸腺肽是广谱免疫调节剂,具有促进T淋巴细胞成熟和促进IFN- γ 等各种细胞因子分泌等作用,能够改善细胞免疫功能,提高免疫调节能力,可联合308 nm准分子激光、NB-UVB、光化学疗法和补骨脂酊对白癜风进行治疗^[21-23]。转移因子是一种由健康人白细胞中提取的小分子肽类物质,以神经递质样作用来影响免疫系统,转移因子作为内源性免疫调节剂,可启动T淋巴细胞提前成熟为功能性T淋巴细胞,增加T淋巴细胞数量,促进T淋巴细胞吞噬功能,从而调节人体细胞免疫功能。研究^[24-26]显示:转移因子联合糖皮质激素软膏外用或NB-UVB可用于白癜风的治疗。

3 辛伐他汀治疗白癜风

辛伐他汀是一种被广泛应用于治疗高胆固醇血症的羟甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂。除降血脂

作用外,辛伐他汀还具有免疫调节、抗氧化、抗炎和抗肿瘤等多重作用^[27]。在白癜风皮损中过氧化氢(H_2O_2)水平升高,超氧化物歧化酶活性增强,因此推测局部氧化还原反应失衡导致的黑素细胞损伤可能是白癜风发生发展的重要机制之一。辛伐他汀能够增加黑素细胞活性,降低 H_2O_2 介导的细胞凋亡作用,加强抗氧化酶的作用并减少细胞内活性氧的聚集,从而保护黑素细胞免受氧化应激损伤。此外,在白癜风的发病过程中,IFN- γ 能够募集CD8+T淋巴细胞至皮肤的角质形成细胞,诱导其表达趋化因子(CXC基序)配体[chemokine (C-X-C motif) ligand, CXCL]-10,导致黑素细胞被破坏,中和小鼠模型中CXCL-10或IFN- γ 抗体可使白癜风皮损复色。辛伐他汀能够在小鼠模型中抑制IFN- γ 信号传导,起到预防和逆转白癜风的作用^[27]。在白癜风小鼠模型中,每周3次腹腔注射 $40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 辛伐他汀治疗4~6周后,可观察到皮损中CD8+T淋巴细胞的数量减少,白斑明显复色^[28]。

目前辛伐他汀治疗白癜风在各种病例报告及临床试验中有效性不一。NOËL等^[29]首次报道了1例55岁男性高胆固醇血症患者每日口服80 mg辛伐他汀5个月后面部白癜风复色。ZHANG等^[27]报道了5例白癜风患者口服 $20\sim 40\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 辛伐他汀,其中3例患者取得了明显的临床疗效,另外2例无明显改善。在一项随机、双盲和安慰剂对照的II期临床试验^[30]中,治疗组白癜风患者每天服用40 mg辛伐他汀1个月后改为每天口服80 mg辛伐他汀5个月,对照组患者服用安慰剂,治疗组患者平均白斑面积较前增加,未显示出良好的治疗效果。另一项随机对照研究^[31]对比了0.1%戊酸倍他米松乳膏每日2次外用和0.1%戊酸倍他米松乳膏每日2次外用联合辛伐他汀 $80\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 口服的疗效,治疗12周后2组白癜风患者皮损面积有所减小,但2组患者疗效比较差异无统计学意义。

在白癜风小鼠模型和患者中治疗效果的差异可能是由于药物用量的不同而导致的,小鼠研究中辛伐他汀剂量为 $40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,而辛伐他汀在人体中的安全剂量仅为 $40\sim 80\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,且口服大剂量辛伐他汀会出现横纹肌溶解和肝损伤等严重不良反应^[27]。目前也有学者^[32]报道了局部应用辛伐他汀在小鼠皮肤炎症模型中具有抗炎作用,结果表明:外用他汀制剂可能是一种治疗白癜风更好的替代选

择。因此, 目前仍需进行他汀类药物治疗白癜风机制的研究、辛伐他汀外用制剂的研发和相关临床试验。

4 米诺环素治疗白癜风

米诺环素是一种半合成的第2代四环素类抗生素, 除具有良好的抗菌作用外, 还兼有抗炎、神经保护和免疫调节等作用, 其具体机制尚未完全阐明, 可能与抑制自由基和细胞因子的产生、干扰蛋白质合成和调节基质金属蛋白酶活性有关^[33]。如前所述, 氧化应激被认为是导致白癜风黑素细胞变性的主要始动致病因素。研究^[33]表明: 米诺环素在体外实验中能够提高黑素细胞活力, 明显减轻暴露于H₂O₂和长波紫外线辐射的黑素细胞氧化应激反应, 保护黑素细胞免受氧化应激诱导的细胞凋亡。因此米诺环素可以作为一种阻止白癜风进展的潜在有效治疗药物。

在一项纳入了32例进展期白癜风患者的研究^[34]中, 连续3个月口服米诺环素100 mg·d⁻¹, 29例患者皮损停止进展。在一项随机对照研究^[35]中, 分别接受口服米诺环素100 mg·d⁻¹和口服地塞米松2.5 mg每周2次共6个月的50例进展期白癜风患者, 2种方法均可使白癜风病变进展停止。在一项纳入42例进展期白癜风患者的前瞻性对照研究^[36]中, 连续3个月口服米诺环素(100 mg·d⁻¹), 33.9%白癜风患者病变停止进展; 连续3个月每周2次照射NB-UVB的患者中, 76.2%患者病变停止进展且较口服米诺环素组患者白斑复色率更高。一项非节段性白癜风的随机对照研究中, 在使用复方甘草酸苷片和308 nm准分子激光治疗基础上, 联合口服米诺环素治疗组患者更有利于促进白斑复色^[37]。口服米诺环素治疗, 安全性良好, 仅有个别患者出现色素沉着、轻微头晕、眩晕和胃肠道紊乱等轻微不良反应。以上研究表明口服米诺环素能够控制白癜风进展, 但仍需大样本和随机对照研究进一步证实。

5 靶向抑制剂治疗白癜风

5.1 Janus激酶(Janus kinase, JAK)抑制剂在白癜风治疗中的应用 JAK-信号转导及转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)通路是白细胞介素(interleukin, IL)和IFN-γ等多种分子进行细胞内信号传导的重要途径。在白癜风的发病中, IFN-γ诱导的CXCL-10表

达即通过该通路, 因此使用JAK抑制剂能够阻止IFN-γ和CXCL-10的表达, 从而治疗白癜风^[38]。目前已有报道口服托法替尼(每次5 mg, 前3周隔日1次, 后加至每天1次)治疗泛发型白癜风, 治疗5个月后95%患者皮损复色^[38]。在一项多中心回顾性研究^[39]中, 接受窄谱中波紫外线照射联合口服托法替尼的患者复色率高于单用窄谱中波紫外线照射组。此外, 也有口服鲁索利替尼(40 mg·d⁻¹)治疗白癜风并发斑秃的报道^[40], 结果显示: 患者血清中CXCL-10水平降低, 白斑复色, 毛发量增多, 但停药12周后白癜风复色区域出现新发白斑, 提示可能需要长期用药以控制白癜风的病情进展。由于长期口服JAK抑制剂可能会导致严重感染和恶性肿瘤, 因此也可选用外用的JAK抑制剂治疗以减少系统用药引起的不良反应。

5.2 TNF-α抑制剂在白癜风治疗中的应用

TNF-α是一种主要由活化的巨噬细胞和活化的T淋巴细胞产生的细胞因子, 也可由黑素细胞产生, 在多种炎症、感染和自身免疫性疾病中发挥重要作用。目前研究^[41]表明: TNF-α在白癜风中具有有害和保护的双重作用。一方面, 进展期白癜风患者皮损中TNF-α活性增加, 促进细胞毒性T淋巴细胞的发育, 增强能够导致白癜风脱色的IFN-γ表达, 通过多种机制诱导黑素细胞功能障碍和活性氧产生, 诱导黑素细胞死亡; 另一方面, TNF-α能够激活并促进调节性T淋巴细胞(regulatory T lymphocytes, Tregs)发育, 从而抑制对黑素细胞产生作用的T淋巴细胞活性, 抑制炎症, 在白癜风发病过程中起到保护作用。目前有使用英夫利昔单抗、依那西普和阿达木单抗等TNF-α抑制剂治疗白癜风的报道, 但在不同研究中治疗效果差异较大。在3项接受TNF-α抑制剂治疗的研究^[41]中, 12例进展期白癜风患者中有11例患者停止进展, 部分患者出现了皮损复色。但也有研究^[42-43]报道了多例使用阿达木单抗和英夫利昔单抗治疗其他炎症性疾病期间诱发白癜风或加重白癜风的情况。

5.3 其他靶向药物在白癜风治疗中的应用

随着对白癜风研究的不断深入, 越来越多白癜风相关的分子途径和免疫通路被发现, 新的治疗靶点也在不断探索中。目前抗IFN-γ抗体^[44]、CXCL10、趋化因子(CXC基序)受体3[chemokine (C-X-C motif) receptor 3, CXCR3]抗体^[45]、CD122抗体^[46]、损伤相关分子模式(damage-associated

molecular patterns, DAMP) - 模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRP) 拮抗剂^[47]、Wnt 信号通路和核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor, Nrf2) /抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 通路激活剂^[14]等靶向药物均在体外动物模型中显示出治疗白癜风的良好应用前景,但仍需长期和大量的临床研究以进一步评估其有效性及安全性。

6 阿法诺肽治疗白癜风

α -促黑素细胞刺激素 (α -melanocyte stimulating hormone, α -MSH) 是一种促进黑素细胞增殖和黑素合成的调节蛋白。既往研究^[48]显示:白癜风患者血清及皮损中 α -MSH 和激素源转化酶的表达水平降低,提示白癜风患者存在黑皮质素系统缺陷。

阿法诺肽是一种人工合成的 α -MSH 类似物,与天然激素比较,其活性和稳定性更强,具有促进黑素细胞增殖、黑素合成、抗氧化、DNA 修复和调节炎症的作用,目前在色素性疾病中应用广泛,可作为光保护剂用于红细胞生成性原卟啉病、光线性荨麻疹和多形性日光疹等疾病的治疗^[49]。在一项纳入了 4 例泛发性白癜风患者的研究中,给予阿法诺肽每月 1 次 16 mg 皮下注射联合每周 2~3 次 NB-UVB 治疗,所有患者均在 1 个月内出现明显复色^[50]。另一项纳入 55 例白癜风患者的随机双盲多中心研究^[51]中,阿法诺肽每月 1 次 16 mg 皮下注射联合 NB-UVB 治疗 5 个月后的患者,皮损复色明显优于单用 NB-UVB 治疗者。阿法诺肽的不良反应主要包括正常皮肤色素沉着、瘙痒、恶心、腹痛、乏力和头晕等。使用阿法诺肽治疗白癜风的剂量与治疗红细胞生成性原卟啉病和光线性荨麻疹相同,在白癜风中是否为最佳剂量和频率有待进一步研究。

7 营养补剂治疗白癜风

由于无法通过均衡和充足的饮食来获取足够的维生素和矿物质以对抗氧化应激或调节免疫系统,许多白癜风患者会选择营养补剂作为白癜风的治疗及辅助治疗^[52]。

7.1 表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)在白癜风治疗中的应用

EGCG 是绿茶中一种含量最丰富和生物活性最强的化合物,具有很强的抗氧化及抗炎功能,能够调节 T 淋巴

细胞介导的免疫反应。有研究^[53-54]证实:EGCG 能减少活性氧生成,恢复丢失的线粒体膜电位,减少 H_2O_2 诱导的细胞凋亡,并调节化学诱导氧化应激的黑素细胞中氧化应激触发的途径,在原代人类黑素细胞中展示出了较强的抗氧化作用。动物研究^[55]表明:含量为 2%、5% 和 10% 的 EGCG 乳膏对于单苯甲酮诱导的脱色小鼠具有减轻氧化应激和免疫调节作用。上述研究提示:口服 EGCG 提取物可能对白癜风的治疗有一定辅助作用,但尚无在人体中应用的研究。

7.2 维生素类药物在白癜风治疗中的应用

由于维生素 D 能够在氧化应激下调节黑素细胞中的 Wnt/ β 连环蛋白信号通路,也能够抑制 H_2O_2 处理的黑素细胞中活性氧的积累和细胞凋亡,并促进黑素细胞的增殖和迁移活动,因此常被认为有助于白癜风的治疗。已有研究^[56]显示:维生素 D 缺乏与白癜风患者的氧化应激严重程度有关。一项纳入 30 例 6~17 岁白癜风患者的前瞻性研究^[57]显示:口服维生素 D 和外用他克莫司联合治疗比单独外用他克莫司能够更有效地促进白斑复色。在一项对 48 例杜鹃花醇诱发白癜风的女性患者进行的盲法随机试验^[58]中,每天补充 5 000 IU 维生素 D 持续 5 个月,白癜风患者白斑复色情况较未补充维生素 D 者明显改善。

维生素 C 在白癜风的治疗中尚存在争议。一方面,有研究^[59]表明:维生素 C 能够清除自由基进而减少 DNA 损伤,并通过减少膜脂过氧化来维持细胞膜完整性,从而保护黑素细胞;维生素 C 还具有抗氧化作用。另一方面,也有研究^[52]显示:维生素 C 影响肠道内铜离子吸收,降低血清铜氧化酶活性,影响酪氨酸酶活性,而阻止黑素的产生,具有美白的效果。一项纳入了 160 例白癜风患者的饮食观察研究^[59]显示:高维生素 C 饮食与白癜风发展无相关性。采用 5% H_2O_2 诱导制备白癜风小鼠模型,给予维生素 C $90.35 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 灌胃治疗 6 周后小鼠皮损处黑素合成无明显改变^[60]。将 188 例白癜风患者分为避免使用维生素 C、在饮食和(或)药物中摄入维生素 C 和每天摄入 1 000 mg 维生素 C 3 组,6 个月后 3 组患者白癜风进展情况无明显差异^[61]。YOON 等^[62]认为:维生素 C 作为抗氧化剂的优势超过了导致色素减退的风险,建议患者每天补充 0.5~2.0 g 维生素 C。

维生素 E 是一种脂溶性维生素,具备自由基清

除剂的能力。一项随机对照研究^[63]显示:口服维生素E与NB-UVB联合使用时较单用NB-UVB患者白斑复色率更高,因此口服维生素E作为白癜风的辅助治疗可能是有益的,并且可以提高NB-UVB的疗效。

7.3 银杏叶提取物在白癜风治疗中的应用 目前已有研究^[64]证实:银杏叶提取物能减轻巨噬细胞和内皮细胞的氧化应激,清除超氧化物,并防止UVB诱导的毒性作用,还具有一定抗焦虑作用,可能对白癜风的治疗有一定益处。在一项随机双盲试验中,25例进展期白癜风患者连续6个月每天服用120 mg银杏叶提取物,其中20例患者白斑停止进展,其中10例患者出现了75%或更高比例的白斑复色^[65]。

7.4 其他营养补剂在白癜风治疗中的应用 除上述营养补剂外,口服白花水龙骨粉、 α -硫辛酸、维生素B12、叶酸、苯丙氨酸和角黄素等营养补剂也对白癜风的治疗有一定作用^[66]。在白癜风小鼠模型中,锌、硒和多酚类物质等也显示出其治疗白癜风的潜力。目前营养补剂种类繁多,在治疗白癜风中具体有效性和安全性尚不清楚,仍需更多临床研究证实。

8 中医中药治疗白癜风

辨病结合辨证,根据白癜风不同分期、不同年龄和不同发病部位可选用不同的中药治疗^[2]。治疗方面,进展期以驱邪为主,疏风清热利湿,疏肝解郁;稳定期以滋补肝肾和活血化瘀为主^[2]。对中草药单体化合物的研究^[67]显示:很多中药的有效成分可通过抗氧化(胡椒碱、辣椒素、姜黄素和槲皮素等)、免疫调节(芹黄素和绿茶多酚等)、促进黑素细胞增殖分化(芍药甙和黄芪甲甙等)和调节黑素生成(如补骨脂素和山奈素等)等多种机制治疗白癜风。此外,联合或单独使用白芍总苷胶囊和复方甘草酸苷片等中成药也在多项随机对照临床研究中,显示对白癜风复色有一定作用^[68-70]。

8.1 复方甘草酸苷片在白癜风治疗中的应用 复方甘草酸片是一种复合制剂,主要成分为从甘草中提取的甘草酸苷、甘氨酸和半胱氨酸。甘草甜素是其中主要的活性成分,可通过抑制类固醇激素代谢酶减缓糖皮质激素代谢速度,起到类固醇样作用,但不会引发相关不良反应。既往研究^[68]显示:复方甘草酸苷能够调节白癜风患者体内T淋巴细胞的活性,诱导干扰素生成,激活NK细胞,选择性抑

制补体系统的激活途径,降低循环免疫复合物水平,增强细胞免疫功能,增强T淋巴细胞分化能力,纠正T淋巴细胞亚群紊乱,调整CD4+T淋巴细胞/CD8+T淋巴细胞比值。甘草酸苷已被证实可以保护黑素细胞免受H₂O₂诱导的氧化损伤^[71],促进白癜风豚鼠模型皮损黑素的生成^[72]。研究^[68]表明:联合光疗或单独使用复方甘草酸苷对进展期白癜风和稳定期白癜风患者均有一定治疗效果。

8.2 白芍总苷胶囊在白癜风治疗中的应用 白芍总苷胶囊主要作用成分是从亳白芍干燥根中提取的芍药苷,具有可双向调节免疫反应、多途径抑制自身免疫反应和抗炎作用,能够促进网织内皮系统的吞噬功能、淋巴细胞转化反应能力和自然杀伤细胞的杀伤活力^[73-74]。芍药苷已被证实能够通过激活c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)/Nrf2/血红素加氧酶1(heme oxygenase-1, HO-1)通路,保护黑素细胞免受H₂O₂诱导的氧化应激损伤^[75]。既往研究^[69-70]显示:白芍总苷胶囊能够调节白癜风患者外周血中CD4+T淋巴细胞/CD8+T淋巴细胞比值,可联合NB-UVB或308 nm准分子激光治疗白癜风。

综上所述,使用糖皮质激素、免疫调节剂、辛伐他汀、米诺环素和靶向抑制剂等均能够有效阻止白癜风进展,系统治疗与其他治疗方式相结合能够更有效地促进白癜风患者的白斑复色。近年来,随着对白癜风发生发展机制的深入了解,靶向药物和小分子药物等新型药物不断涌现,为白癜风的治疗提供了新的选择,但仍需大规模和随访时间更长的随机对照研究,以进一步评估上述药物的有效性和安全性。

[参考文献]

- [1] FARAJ S, KEMP E H, GAWKRODGER D J. Patho-immunological mechanisms of vitiligo: the role of the innate and adaptive immunities and environmental stress factors[J]. Clin Exp Immunol, 2022, 207(1): 27-43.
- [2] 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会色素病学组, 许爱娥, 高天文, 等. 白癜风诊疗共识(2021版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54(2): 105-109.
- [3] SIMONS R E, ZEVEY D L, JAFFERANY M. Psychodermatology of vitiligo: psychological impact and consequences[J]. Dermatol Ther, 2020, 33(3): e13418.
- [4] WADA-IRIMADA M, TSUCHIYAMA K, SASAKI R, et al. Efficacy and safety of i.v. methylprednisolone pulse therapy for vitiligo: a retrospective study of 58 therapy

- experiences for 33 vitiligo patients [J]. *J Dermatol*, 2021, 48(7): 1090-1093.
- [5] HANN S K, KIM H I, IM S, et al. The change of melanocyte cytotoxicity after systemic steroid treatment in vitiligo patients [J]. *J Dermatol Sci*, 1993, 6 (3): 201-205.
- [6] CHAVEZ-ALVAREZ S, HERZ-RUELAS M, RAYGOZA-CORTEZ A K, et al. Oral mini-pulse therapy in vitiligo: a systematic review [J]. *Int J Dermatol*, 2021, 60(7): 868-876.
- [7] KIM S M, LEE H S, HANN S K. The efficacy of low-dose oral corticosteroids in the treatment of vitiligo patients[J]. *Int J Dermatol*, 1999, 38(7): 546-550.
- [8] 田 军, 朱龙飞, 李 强, 等. 糖皮质激素治疗进展期白癜风疗效分析[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2017, 33(7): 403-406.
- [9] YAN H H, SU R, XUE H W, et al. Pharmacomicrobiology of methotrexate in rheumatoid arthritis: gut microbiome as predictor of therapeutic response[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 789334.
- [10] SANDRA A, PAI S, SHENOI S D. Unstable vitiligo responding to methotrexate [J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 1998, 64(6): 309.
- [11] GARZA-MAYERS A C, KROSHINSKY D. Low-dose methotrexate for vitiligo [J]. *J Drugs Dermatol*, 2017, 16(7): 705-706.
- [12] ELGHAREEB M I, METWALLI M, ABDELMONEIM N. Combination of oral methotrexate and oral mini-pulse dexamethasone vs either agent alone in vitiligo treatment with follow up by dermoscope [J]. *Dermatol Ther*, 2020, 33(4): e13586.
- [13] SINGH H, KUMARAN M S, BAINS A, et al. A randomized comparative study of oral corticosteroid minipulse and low-dose oral methotrexate in the treatment of unstable vitiligo [J]. *Dermatology*, 2015, 231(3): 286-290.
- [14] SEARLE T, AL-NIAIMI F, ALI F R. Vitiligo: an update on systemic treatments [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2021, 46(2): 248-258.
- [15] TANEJA A, KUMARI A, VYAS K, et al. Cyclosporine in treatment of progressive vitiligo: an open-label, single-arm interventional study [J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2019, 85(5): 528-531.
- [16] HANDJANI F, AGHAEI S, MOEZZI I, et al. Topical mycophenolate mofetil in the treatment of vitiligo: a pilot study [J]. *Dermatol Pract Concept*, 2017, 7(2): 31-33.
- [17] IZERADJENEK, QUEMENEURL, MICHALLET MC, et al. Mycophenolate mofetil interferes with interferon gamma production in T-cell activation models [J]. *Transplant Proc*, 2001, 33(3): 2110-2111.
- [18] BISHNOI A, VINAY K, KUMARAN M S, et al. Oral mycophenolate mofetil as a stabilizing treatment for progressive non-segmental vitiligo: results from a prospective, randomized, investigator-blinded pilot study [J]. *Arch Dermatol Res*, 2021, 313(5): 357-365.
- [19] RADMANESH M, SAEDI K. The efficacy of combined PUVA and low-dose azathioprine for early and enhanced repigmentation in vitiligo patients [J]. *J Dermatolog Treat*, 2006, 17(3): 151-153.
- [20] PATRA S, KHAITAN B K, SHARMA V K, et al. A randomized comparative study of the effect of betamethasone oral mini-pulse therapy versus oral azathioprine in progressive nonsegmental vitiligo [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2021, 85(3): 728-729.
- [21] 张 盼. 胸腺肽联合复方补骨脂酊治疗白癜风的疗效分析 [J]. *中国冶金工业医学杂志*, 2021, 38(5): 585-586.
- [22] 陈胡林, 刘仲荣, 杨慧兰, 等. 308 nm 准分子激光联合胸腺肽治疗成人头面部白癜风临床观察 [J]. *中国美容医学*, 2012, 21(11): 1572-1574.
- [23] 岳喜昂, 刘卫兵, 蔡春霞, 等. 308 nm 准分子激光联合胸腺肽治疗白癜风疗效观察 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2008, 41(9): 626.
- [24] 刘智勇. 氢化可的松软膏与胸腺肽和转移因子联合治疗白癜风 [J]. *当代临床医刊*, 2015, 28(3): 1418-1419.
- [25] 魏瑞玲. 白癜风胶囊和转移因子胶囊口服联合NB-UVB治疗白癜风疗效观察 [J]. *中国实用医药*, 2011, 6(30): 157-158.
- [26] 夏 宁, 刘海菊, 沈 伟, 等. 卤米松乳膏联合转移因子治疗白癜风疗效观察 [J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13(5): 911-913.
- [27] ZHANG S Y, ZDRAVKOVIĆ T P, WANG T, et al. Efficacy and safety of oral simvastatin in the treatment of patients with vitiligo [J]. *J Investig Med*, 2021, 69(2): 393-396.
- [28] AGARWAL P, RASHIGHI M, ESSIEN K I, et al. Simvastatin prevents and reverses depigmentation in a mouse model of vitiligo [J]. *J Invest Dermatol*, 2015, 135(4): 1080-1088.
- [29] NOËL M, GAGNÉ C, BERGERON J, et al. Positive pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitor on vitiligo [J]. *Lipids Health Dis*, 2004, 3: 7.
- [30] VANDERWEIL S G, AMANO S, KO W C, et al. A double-blind, placebo-controlled, phase- II clinical trial to evaluate oral simvastatin as a treatment for vitiligo [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 76(1): 150-151.
- [31] IRAJI F, BANIHASHEMI S H, FAGHIHI G, et al.

- A comparison of betamethasone valerate 0.1% cream twice daily plus oral simvastatin versus betamethasone valerate 0.1% cream alone in the treatment of vitiligo patients[J]. *Adv Biomed Res*, 2017, 6: 34.
- [32] 刘 薇, 刘佳玮, 钱玥彤, 等. 白癜风药物治疗进展[J]. *中华皮肤科杂志*, 2018, 51(11): 849-852.
- [33] ROK J, RZEPKA Z, MASZCZYK M, et al. Minocycline impact on redox homeostasis of normal human melanocytes HEMn-LP exposed to UVA radiation and hydrogen peroxide [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1642.
- [34] PARSAD D, KANWAR A. Oral minocycline in the treatment of vitiligo: a preliminary study [J]. *Dermatol Ther*, 2010, 23(3): 305-307.
- [35] SINGH A, KANWAR A J, PARSAD D, et al. Randomized controlled study to evaluate the effectiveness of dexamethasone oral minipulse therapy versus oral minocycline in patients with active vitiligo vulgaris [J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2014, 80(1): 29-35.
- [36] SIADAT A H, ZEINALI N, IRAJI F, et al. Narrow-band ultraviolet B versus oral minocycline in treatment of unstable vitiligo: a prospective comparative trial [J]. *Dermatol Res Pract*, 2014, 2014: 240856.
- [37] 王 进, 陈 涛, 付丽新, 等. 米诺环素联合复方甘草酸苷及308准分子激光治疗白癜风疗效观察[J]. *临床皮肤科杂志*, 2021, 50(9): 562-564.
- [38] QI F, LIU F, GAO L. Janus kinase inhibitors in the treatment of vitiligo: a review [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 790125.
- [39] LIU L Y, STRASSNER J P, REFAT M A, et al. Repigmentation in vitiligo using the Janus kinase inhibitor tofacitinib may require concomitant light exposure[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 77(4): 675-682.
- [40] SHALABI M M K, GARCIA B, COLEMAN K, et al. Janus kinase and tyrosine kinase inhibitors in dermatology: a review of their utilization, safety profile and future applications [J]. *Skin Therapy Lett*, 2022, 27(1): 4-9.
- [41] WEBB K C, TUNG R, WINTERFIELD L S, et al. Tumour necrosis factor- α inhibition can stabilize disease in progressive vitiligo [J]. *Br J Dermatol*, 2015, 173(3): 641-650.
- [42] CUSTURONE P, DI BARTOLOMEO L, IRRERA N, et al. Role of cytokines in vitiligo: pathogenesis and possible targets for old and new treatments [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11429.
- [43] YANG H J, LEE W J, LEE M W, et al. A case of new-onset vitiligo in a healthy volunteer after administration of adalimumab [J]. *Ann Dermatol*, 2021, 33(5): 474-476.
- [44] HARRIS J E, HARRIS T H, WENINGER W, et al. A mouse model of vitiligo with focused epidermal depigmentation requires IFN- γ for autoreactive CD8⁺ T-cell accumulation in the skin [J]. *J Invest Dermatol*, 2012, 132(7): 1869-1876.
- [45] RICHMOND J M, MASTERJOHN E, CHU R Y, et al. CXCR3 depleting antibodies prevent and reverse vitiligo in mice [J]. *J Invest Dermatol*, 2017, 137(4): 982-985.
- [46] RICHMOND J M, STRASSNER J P, ZAPATA L, et al. Antibody blockade of IL-15 signaling has the potential to durably reverse vitiligo [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(450): eaam7710.
- [47] GONG T, LIU L, JIANG W, et al. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases [J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(2): 95-112.
- [48] TOH J J H, CHUAH S Y, JHINGAN A, et al. Afamelanotide implants and narrow-band ultraviolet B phototherapy for the treatment of nonsegmental vitiligo in Asians [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 82(6): 1517-1519.
- [49] MINDER E I, BARMAN-AKSOEZEN J, SCHNEIDER-YIN X. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of afamelanotide and its clinical use in treating dermatologic disorders [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56(8): 815-823.
- [50] GRIMES P E, HAMZAVI I, LEBWOHL M, et al. The efficacy of afamelanotide and narrowband UV-B phototherapy for repigmentation of vitiligo [J]. *JAMA Dermatol*, 2013, 149(1): 68-73.
- [51] LIM H W, GRIMES P E, AGBAI O, et al. Afamelanotide and narrowband UV-B phototherapy for the treatment of vitiligo: a randomized multicenter trial [J]. *JAMA Dermatol*, 2015, 151(1): 42-50.
- [52] GRIMES P E, NASHAWATI R. The role of diet and supplements in vitiligo management [J]. *Dermatol Clin*, 2017, 35(2): 235-243.
- [53] NING W X, WANG S Q, DONG X W, et al. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) suppresses the trafficking of lymphocytes to epidermal melanocytes via inhibition of JAK2: its implication for vitiligo treatment [J]. *Biol Pharm Bull*, 2015, 38(11): 1700-1706.
- [54] NING W, WANG S, LIU D, et al. Potent effects of peracetylated (—)-epigallocatechin-3-gallate against hydrogen peroxide-induced damage in human epidermal melanocytes via attenuation of oxidative stress and apoptosis [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2016, 41(6): 616-624.

- [55] ZHU Y P, WANG S Q, LIN F Q, et al. The therapeutic effects of EGCG on vitiligo[J]. *Fitoterapia*, 2014, 99: 243-251.
- [56] TANG L Y, FANG W, LIN J R, et al. Vitamin D protects human melanocytes against oxidative damage by activation of Wnt/ β -catenin signaling [J]. *Lab Invest*, 2018, 98(12): 1527-1537.
- [57] KARAGÜZEL G, SAKARYA N P, BAHADIR S, et al. Vitamin D status and the effects of oral vitamin D treatment in children with vitiligo: a prospective study[J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2016, 15: 28-31.
- [58] WATABE A, YAMASAKI K, ASANO M, et al. Efficacy of oral cholecalciferol on rhododendrol-induced vitiligo: a blinded randomized clinical trial[J]. *J Dermatol*, 2018, 45(4): 456-462.
- [59] 乔树芳. 白癜风与高维生素C饮食相关性临床观察[J]. *皮肤病与性病*, 2008, 30(1): 29-30.
- [60] 龙 婷. 他克莫司、卤米松及维生素C对白癜风豚鼠模型黑素合成的影响[D]. 衡阳: 南华大学, 2016.
- [61] BHATTACHARYA S K, DUTTA A K, MANDAL S B, et al. Ascorbic acid in vitiligo [J]. *Indian J Dermatol*, 1981, 26(3): 4-11.
- [62] YOON J, SUN Y W, KIM T. Complementary and alternative medicine for vitiligo[M]. 2011
- [63] ELGOWEINI M, NOUR EL DIN N. Response of vitiligo to narrowband ultraviolet B and oral antioxidants[J]. *J Clin Pharmacol*, 2009, 49(7): 852-855.
- [64] ZHOU Y, KHAN M, JIANG L, et al. The Current status of antioxidants in the treatment of vitiligo in China[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 2994558.
- [65] PARSAD D, PANDHI R, JUNEJA A. Effectiveness of oral Ginkgo biloba in treating limited, slowly spreading vitiligo[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2003, 28(3): 285-287.
- [66] SHAKHBAZOVA A, WU H, CHAMBERS C J, et al. A systematic review of nutrition, supplement, and herbal-based adjunctive therapies for vitiligo[J]. *J Altern Complement Med*, 2021, 27(4): 294-311.
- [67] 黄 方, 龚文静, 刁庆春, 等. 中药有效成分治疗白癜风机制研究进展[J]. *实用中医药杂志*, 2021, 37(12): 2134-2138.
- [68] MOU K H, HAN D, LIU W L, et al. Combination therapy of orally administered glycyrrhizin and UVB improved active-stage generalized vitiligo [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2016, 49(8): e5354.
- [69] 霍 晶, 李风华, 庞国忠, 等. 白芍总苷胶囊联合308准分子激光对老年白癜风患者血清IL-17、IL-23水平的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(12): 2601-2604.
- [70] 沈 芳, 郑 淇, 谢韶琼, 等. 白芍总苷胶囊联合NB-UVB治疗白癜风的疗效观察[J]. *辽宁中医杂志*, 2019, 46(6): 1199-1202.
- [71] MOU K H, PAN W J, HAN D, et al. Glycyrrhizin protects human melanocytes from H_2O_2 -induced oxidative damage via the Nrf2-dependent induction of HO-1[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(1): 253-261.
- [72] 姜日花, 周明伟, 孙 晶. 复方甘草酸苷对白癜风豚鼠模型皮损区HMB45、TNF- α 和IL-6表达的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2009, 25(9): 813-814.
- [73] ZHANG L L, WEI W. Anti-inflammatory and immunoregulatory effects of paeoniflorin and total glucosides of paeony [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 207: 107452.
- [74] HU M R, CHEN C G, LIU J J, et al. The melanogenic effects and underlying mechanism of paeoniflorin in human melanocytes and vitiligo mice [J]. *Fitoterapia*, 2020, 140: 104416.
- [75] YUAN J P, LU Y S, WANG H X, et al. Paeoniflorin resists H_2O_2 -induced oxidative stress in melanocytes by JNK/Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 536.