

【引文格式】蔡素芬,罗权,黄久遂,等.他克莫司软膏治疗白癜风的临床疗效及对患者T淋巴细胞水平的影响[J].皮肤性病诊疗学杂志,2019,26(3):144-149. DOI:10.3969/j.issn.1674-8468.2019.03.004.

· 论 著 ·

他克莫司软膏治疗白癜风的临床疗效及对患者T淋巴细胞水平的影响

蔡素芬, 罗权, 黄久遂, 徐晓

(广州市皮肤病防治所, 广东 广州 510095)

【摘要】目的:探讨他克莫司软膏治疗白癜风的临床疗效及对患者T淋巴细胞水平的影响。方法:将80例白癜风患者随机分为对照组和观察组,各40例。对照组给予窄谱中波紫外线照射治疗,观察组在对照组治疗基础上给予0.1%他克莫司软膏外涂。治疗1个月后评估疗效,均随访12个月。治疗后,采用酶联免疫吸附试验检测患者白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、趋化因子-9(CXCL-9)及细胞间黏附分子1(ICAM-1)水平;采用流式细胞仪检测患者T淋巴细胞CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平。比较两组皮损面积、首次复色时间、色素积分、炎症因子水平、T淋巴细胞水平、不良反应发生率及复发率。结果:治疗1个月后,观察组皮损面积、色素积分及首次复色时间均小(短)于对照组(t 值分别为11.49、16.89、19.30, P 值均 <0.05),治愈率高于对照组($\chi^2=25.07$, $P<0.05$)。观察组与对照组治疗过程中瘙痒、水疱、瘢痕发生率比较,差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。观察组治疗后6个月、12个月复发率均低于对照组(χ^2 值分别为12.62、14.83, P 值均 <0.01)。治疗后1个月,观察组炎症因子IL-6、TNF- α 、CXCL-9及ICAM-1水平均低于对照组(t 值分别为48.69、12.83、18.42、35.52, P 值均 <0.05),T淋巴细胞CD3⁺、CD4⁺及CD4⁺/CD8⁺百分比高于对照组(t 值分别为7.91、5.12、2.73, P 值均 <0.05),CD8⁺百分比低于对照组($t=3.96$, $P<0.05$)。结论:他克莫司软膏治疗白癜风能减小皮损面积,缩短首次复色时间,降低复发率,有助于降低炎症因子水平,改善T淋巴细胞水平,且药物安全性较高,值得推广应用。

【关键词】他克莫司软膏; 中波紫外线; 白癜风; T淋巴细胞水平; 炎症因子

【中图分类号】R758.4⁺1 【文献标识码】A DOI:10.3969/j.issn.1674-8468.2019.03.004

Efficacy of tacrolimus ointment for vitiligo and its effect on T cell levels

CAI Su-fen, LUO Quan, HUANG Jiu-sui, XU Xiao

(Guangzhou Institute of Dermatology, Guangzhou 510095, China)

Corresponding author: XU Xiao, E-mail:38147311@qq.com

【Abstract】Objective: To investigate the efficacy of tacrolimus ointment for vitiligo and its effect on T cell levels. Methods: Eighty patients with vitiligo were randomly divided into the control group ($n=40$) and the treatment group ($n=40$). The control group was treated with narrow-band ultraviolet radiation, while the treatment group was treated with both 0.1% tacrolimus ointment and narrow-band ultraviolet radiation. Therapeutic efficacy was evaluated after 1-month treatment. All patients were follow-up for 12 months. The incidence of adverse reactions and recurrence rate were also assessed. In addition, circulating levels of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), chemokine-9 (CXCL-9) and intercellular adhesion molecules (ICAM-1) were measured by ELISA assay. Flow cytometry was used to measure CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ cells. The lesion area, time of repigmentation, pigmentation score, levels of cyto-

kines and inflammatory markers, and T cell levels were compared between the two groups. **Results:** Following 1-month treatment, patients in the treatment group displayed marked improvements in lesion area and pigmentation score, along with shorter time of repigmentation in comparison to the controls ($P < 0.05$ for all). The cure rate was higher in the treatment group than in the controls. The incidence of itching, blisters and scars did not differ between the two groups ($P > 0.05$). The 6-month and 12-month recurrence rate was lower in the treatment group than in the controls ($P < 0.01$). Moreover, the circulating levels of IL-6, TNF- α , CXCL-9 and ICAM-1 were lower in the treatment group than in the controls ($P < 0.05$ for all). Additionally, the ratios of CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺ to CD8⁺ T cells were higher ($P < 0.05$), while proportion of CD8⁺ T cells was lower in the treatment group than in the controls. **Conclusions:** Tacrolimus ointment can improve vitiligo and lower levels of circulating cytokines, while improving the balance of circulating T cells, with lower recurrence rate.

[**Keywords**] tacrolimus ointment; medium wave ultraviolet light; vitiligo; T lymphocyte levels; cytokines

白癜风是一种后天局限性或泛发性皮肤色素脱失病,主要是由于黑素细胞功能消失引起,发生在指背、前臂、颜面部或生殖器周围等部位,女性亦可发生在外阴部位(青年妇女好发)^[1]。目前,白癜风发病机制尚未完全清楚,普遍认为与遗传、自身免疫、精神紊乱、黑素细胞凋亡及微量元素缺乏等有关,临床表现为色素脱失斑,表面光滑,无皮疹,影响患者美观及生活质量^[2]。临床研究表明^[3]:白癜风患者多数无自觉症状,且常伴有糖尿病、甲状腺疾病、异位性皮炎等。中波紫外线照射是白癜风常用的物理治疗方法,具有起效快、周期短等优势,但是该方法治疗后并发症较多、复发率较高,难以实现疾病治愈的目的^[4-5]。他克莫司软膏属于临床常用治疗药物,能抑制 T 淋巴细胞,与细胞内蛋白 FKBP-12 相互结合,从而形成钙调磷酸酶的复合物,有助于阻止 T 细胞核转录因子表达^[6-7]。本文采用随机对照方法观察了 40 例白癜风患者采用他克莫司软膏联合窄谱中波紫外线治疗的临床效果,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

患者来自于 2018 年 1-12 月我所确诊为白癜风的患者,共 80 例。纳入标准:①均符合《白癜风临床分型及疗效标准》中白癜风诊断标准^[8],均经生化指标、活检确诊;②均存在典型的白癜风表现,且符合他克莫司软膏药物治疗适应证;③均能遵医嘱完成有关检查、治疗。排除标

准:①合并严重器官功能障碍、其他皮肤病或恶性肿瘤者;②近 1 个月内给予激素、免疫抑制剂等药物治疗或其他对本研究结果产生影响者;③合并精神异常、凝血功能异常或伴有自身免疫疾病者。本研究获得医院伦理委员会批准,治疗前均对患者及家属进行常规宣教、签署知情同意书。

将患者随机分为对照组和观察组,各 40 例。观察组男 12 例,女 28 例;年龄 25~54 岁;体质量 60.43~69.28 kg;病程 1~7 年。对照组男 14 例,女 26 例;年龄 24~56 岁;体质量 60.39~69.31 kg;病程 1~8 年。两组一般资料比较差异均无统计学意义(P 值均 > 0.05),详见表 1。

表 1 两组临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between the two groups

项目	观察组	对照组	统计值	P 值
性别[例(%)]				
男	12(30.00)	14(35.00)	0.23	0.633
女	28(70.00)	26(65.00)		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	30.59 \pm 5.71	31.03 \pm 5.73	0.34	0.731
体质量(kg, $\bar{x} \pm s$)	64.79 \pm 5.77	64.81 \pm 5.79	0.02	0.988
病程(年, $\bar{x} \pm s$)	3.59 \pm 0.34	3.60 \pm 0.36	0.13	0.899
皮损面积(cm ² , $\bar{x} \pm s$)	6.49 \pm 0.79	6.50 \pm 0.81	0.06	0.956
病灶部位[例(%)]				
肢体	10(25.00)	11(27.50)	0.21	0.902
颈面部	23(57.50)	21(52.50)		
躯干	7(17.50)	8(20.00)		
病情进展[例(%)]				
进展期	13(32.50)	12(30.00)	0.06	0.809
稳定期	27(67.50)	28(70.00)		

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 治疗前向患者及家属讲解白癜风知识,告知患者紫外线照射原理,治疗过程注意保护眼睛及周围正常组织。对照组予窄谱中波紫外线照射治疗。采用304准分子激光器,结合患者情况设置相关参数:紫外线A(UVA):100~550 mW/cm²,紫外线B(UVB):20~250 mW/cm²。治疗时激光的头部距离病灶部位1.5 cm,发射光斑直径2 cm,结合患者情况设置初始照射剂量,对于治疗耐受的患者以10.0%~15.0%进行递增;对于皮肤伴有红斑、灼痛者尽可能减少照射剂量,但是最大照射剂量不宜超过3 L/cm²,每2天治疗1次,连续治疗1个月。观察组:在对照组治疗基础上给予0.1%他克莫司软膏(安斯泰来制药有限公司,国药准字J20140148)治疗,均匀涂抹在白癜风病灶部位,保证药膏将患处完全覆盖,每天2次,治疗1个月对患者效果进行评估。两组均随访12个月。

1.2.2 检测方法 ①炎症因子水平:两组患者治疗前、治疗后1个月次日空腹取静脉血5 mL,分离血清后采用酶联免疫吸附试验(试剂盒购置于北京中杉金桥生物科技有限公司)检测患者白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、趋化因子-9(CXCL-9)及细胞间黏附分子1(ICAM-1)水平^[9];②T淋巴细胞水平:取上述分离的血清标本,采用流式细胞仪(BD FACSCALIBUR)测定患者T淋巴细胞CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平^[2]。

1.3 观察指标

①临床观察:记录两组治疗前、治疗后1个月皮损面积、色素积分情况(总分3分,分值越低,治疗效果越理想)以及两组治疗后首次复色时

间^[10-11];②记录两组治疗前、治疗1个月后炎症因子(IL-6、TNF-α、CXCL-9及CD8⁺百分比、ICAM-1)水平,以及T淋巴细胞CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺百分比及CD4⁺/CD8⁺百分比;③记录两组治愈率。治愈判断标准:症状、体征消失,皮损面积恢复,与周围皮肤无异样。治愈率=随访期间治愈例数/总病例数×100%;④记录两组治疗过程中不良反应(瘙痒、水疱、瘢痕)发生率以及治疗后1个月、6个月及12个月复发率。复发判断标准:随访期间治愈患者复发。复发率=随访期间复发例数/治愈例数×100%。

1.4 统计学处理

采用SPSS 18.0软件处理,两组不良反应发生率、复发率的比较采用χ²检验,皮损面积、色素评分、炎症因子水平及T淋巴细胞百分比等比较采用t检验,P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组皮损面积及色素评分比较

两组治疗前皮损面积、色素积分比较,差异均无统计学意义(P值均>0.05);观察组治疗后皮损面积、色素积分及首次复色时间,均小(短)于对照组(P值均<0.05),详见表2。图1为观察组典型病例治疗前后照片。

2.2 两组炎症因子水平比较

两组治疗前各炎症因子水平比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。两组治疗后1个月炎症因子IL-6、TNF-α、CXCL-9及ICAM-1水平均低于治疗前(P值均<0.05);观察组治疗后1个月IL-6、TNF-α、CXCL-9及ICAM-1水平均低于对照组(P值均<0.05),详见表3。

表2 两组皮损面积、色素评分及首次复色时间比较 (x̄±s)

Tab.2 Comparison of lesion area, pigmentation score and the time of repigmentation between the two groups (x̄±s)						
组别	例数	皮损面积(cm ²)		色素积分(分)		首次复色时间(d)
		治疗前	治疗后1个月	治疗前	治疗后1个月	
观察组	40	6.49±0.79	3.24±0.49	2.12±0.44	0.83±0.19	9.45±1.21
对照组	40	6.50±0.81	4.69±0.63	2.10±0.42	1.69±0.26	17.49±2.34
t值	-	0.06	11.49	0.21	16.89	19.30
P值	-	0.956	<0.01	0.836	<0.01	<0.01



图1 观察组典型病例治疗前后 1A:皮损面积大,与周围皮肤的区别明显;1B:治疗2个月后,病变面积减少,皮肤颜色加深;1C:治疗3个月后,皮损面积明显减少,病灶皮肤与周围皮肤的区别不明显

Fig.1 The clinical pictures of vitiligo before and after treatment. 1A: Typical vitiligo before treatment; 1B: Improvement after 2-month treatment; 1C: Improvement after 3-month treatment.

表3 两组炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Comparison of inflammatory cytokines between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-6 (ng/L)	TNF- α (g/L)	CXCL-9 (pg/L)	ICAM-1 (pg/L)
观察组	40				
治疗前		224.69 \pm 15.93	3.24 \pm 0.61	756.39 \pm 43.73	685.83 \pm 21.59
治疗后1个月		102.13 \pm 7.39 ⁽¹⁾⁽²⁾	1.13 \pm 0.49 ⁽¹⁾⁽²⁾	524.25 \pm 27.32 ⁽¹⁾⁽²⁾	453.69 \pm 17.42 ⁽¹⁾⁽²⁾
对照组	40				
治疗前		225.11 \pm 15.97	3.25 \pm 0.60	755.51 \pm 44.09	684.52 \pm 20.38
治疗后1个月		200.49 \pm 10.42 ⁽²⁾	2.64 \pm 0.56 ⁽²⁾	645.69 \pm 31.49 ⁽²⁾	599.32 \pm 19.21 ⁽²⁾

注: (1) 与对照组治疗后1个月相比, t 值分别为 48.69、12.83、18.42、35.52, P 值均 <0.05 ; (2) 与该组治疗前相比, 观察组 t 值分别为 44.14、17.05、28.47、52.92, 对照值 t 值分别为 8.17、4.62、12.81、19.24, P 值均 <0.05 。

2.3 两组 T 淋巴细胞百分比比较

两组治疗前 T 淋巴细胞百分比比较, 差异均无统计学意义 (P 值均 >0.05)。治疗后 1 个月, 观察组 T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺ 百分比及 CD4⁺/CD8⁺ 均高于对照组 (P 值均 <0.05), CD8⁺ 百分比低于对照组 (P 值均 <0.05), 详见表 4。

2.4 两组不良反应发生率及复发率比较

所有患者均完成随访。观察组治疗后治愈率高于对照组 ($P < 0.01$); 观察组与对照组治疗过程中瘙痒、水疱、瘢痕发生率及治疗后 1 个月复发率比较均无统计学意义 (P 值均 >0.05); 观察组治疗后 6 个月、12 个月复发率均低于对照组 (P 值均 <0.01), 详见表 5。

表4 两组 T 淋巴细胞百分比比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.4 Comparison of percentages of T lymphocytes between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组	40				
治疗前		53.25 \pm 2.59	27.93 \pm 3.51	24.69 \pm 3.24	1.58 \pm 1.21
治疗后1个月		65.31 \pm 3.51 ⁽¹⁾	34.69 \pm 4.09 ⁽¹⁾	20.41 \pm 3.12 ⁽¹⁾	2.08 \pm 0.17 ⁽¹⁾
对照组	40				
治疗前		53.26 \pm 2.60	27.95 \pm 3.54	24.70 \pm 3.27	1.56 \pm 1.20
治疗后1个月		59.43 \pm 3.12	30.22 \pm 3.71	23.21 \pm 3.21	1.86 \pm 0.48

注: (1) 与对照组治疗后1个月相比, t 值分别为 7.91、5.12、3.96、2.73, P 值均 <0.05 。

表 5 两组不良反应发生率及复发率比较 例(%)

Tab. 5 Comparison of incidence of adverse reactions and recurrence rate between the two groups Case (%)								
组别	例数	治愈	不良反应			复发		
			瘙痒	水疱	瘢痕	1 个月	6 个月	12 个月
观察组	40	39(97.50)	1(2.50)	0	1(2.50)	0	1(2.56)	2(5.13)
对照组	40	19(47.50)	2(5.00)	1(2.50)	0	1(5.26)	7(36.84)	9(47.37)
χ^2 值	-	25.07	0.35	1.01	1.01	2.08	12.62	14.83
P 值	-	<0.01	0.380	0.500	0.500	0.328	<0.01	<0.01

3 讨论

他克莫司软膏属于临床常用的治疗药物,提取于链霉素中,是一种钙调神经磷酸酶抑制剂,具有良好的免疫调节活性。现代药理结果表明^[12]:他克莫司软膏用于白癜风患者中,能阻碍角质向细胞形成过程,有助于黑素细胞的增殖,为黑素细胞的迁移奠定基础。同时,他克莫司软膏能抑制角质形成细胞,有助于促进干细胞因子释放,从而促进黑素细胞、成黑素细胞的增殖,调控酪氨酸酶活性及表达水平。近年来,他克莫司软膏在白癜风患者中应用效果理想。本研究中,两组患者治疗前皮损面积、色素积分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);而治疗后观察组皮损面积、色素积分及首次复色时间,均小(短)于对照组($P<0.05$),说明他克莫司软膏有助于改善白癜风患者症状,且药物起效快,治疗预后良好。临床研究表明:他克莫司软膏用于白癜风患者中能获得良好的治疗预后,有助于降低复发率^[13]。

白癜风的发生、发展是一个多因素过程,常伴有炎症因子共同参与。IL-6 是一种细胞因子,主要由纤维母细胞、T 淋巴细胞、角质细胞及多种肿瘤细胞产生。同时,IL-6 能刺激机体免疫反应,诱导细胞增殖、分化,从而提高其生物功能^[14];TNF- α 是一种能直接杀死恶性肿瘤细胞而对正常细胞无明显毒性的因子,主要由激活的巨噬细胞产生,可抑制成骨细胞及刺激破骨细胞,属于人体内重要的炎症因子,在正常人体中表达水平较低或不表达;CXCL-9 属于 CXC 家族成员之一,临床普遍认为 CXCL-9 及其受体因子均参与白癜风等自身免疫性疾病的发生、发展。ICAM-1 是一种糖蛋白,存在于细胞膜外,在人体中能联系细胞与细胞、细胞与细胞外作用,具有纽带或桥梁作用。同

时,ICAM-1 在机体免疫中能促进其与靶细胞融合,评估白癜风疾病严重程度。IL-6、TNF- α 、CXCL-9 及 ICAM-1 在正常人体中表达水平较低,但白癜风患者由于存在持续的应激反应,造成机体产生炎症反应,加剧疾病的发生、发展。临床上,他克莫司软膏用于白癜风患者中能改善炎症因子水平,可从根本上控制疾病的发生、发展^[15]。本研究中,观察组治疗后 1 个月炎症因子 IL-6、TNF- α 、CXCL-9 及 ICAM-1 水平均低于对照组($P<0.05$),说明他克莫司软膏能降低炎症因子水平,利于患者恢复。

临床研究表明^[16]:白癜风患者常伴有明显的免疫功能异常,多表现为 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞比例失衡,导致 CD4⁺/CD8⁺ 降低;而 CD8⁺T 淋巴细胞表达增加后会杀伤黑素细胞,分泌 IFN- γ 、TNF- α 等炎性反应介质,从而诱导黑素细胞凋亡,促进白癜风发生、发展。Th1 细胞亚群能分泌 IFN- γ 及 IL-2,参与细胞毒性与局部炎症反应,参与机体免疫应答;而 Th2 细胞则主要分泌 IL-4 及 IL-6,刺激 B 细胞增殖并产生相应的抗体,当 Th1/Th2 失衡后将会参与白癜风的发生、发展。有报道他克莫司软膏应用于白癜风患者中能改善机体免疫水平,有助于降低患者治疗后复发率,提高患者治疗耐受性、依从性^[17]。本研究中,观察组治疗后 1 个月 T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺ 百分比及 CD4⁺/CD8⁺ 高于对照组($P<0.05$);CD8⁺ 百分比低于对照组($P<0.05$)。观察组治疗后治愈率高于对照组($P<0.05$);观察组与对照组治疗过程中瘙痒、水疱、瘢痕发生率及治疗后 1 个月复发率比较均无统计学意义($P>0.05$);观察组治疗后 6 个月、12 个月复发率均低于对照组($P<0.05$),说明他克莫司软膏能改善

白癜风患者 T 淋巴细胞水平,有助于降低复发率,具有较高的安全性。

综上所述,他克莫司软膏联合窄谱中波紫外线治疗白癜风能减小皮损面积,缩短首次复色时间,降低复发率,有助于降低炎症因子水平,改善 T 淋巴细胞水平,且药物安全性较高,值得推广应用。

[参考文献]

- [1] 杨璐. 单纯激光与联合卡泊三醇及他克莫司软膏对局限型白癜风患者疗效对比分析[J]. 浙江医学, 2017, 39(5):389-390.
- [2] 沈利东, 缪文进, 闵玮, 等. 高能中波紫外线联合他克莫司软膏治疗面部白癜风的临床效果评价[J]. 广西医学, 2017, 39(4):447-449.
- [3] SEPASKHAH M, SADAT M S, PAKSHIR K, et al. Comparative efficacy of topical application of tacrolimus and clotrimazole in the treatment of pityriasis versicolor: a single blind, randomised clinical trial [J]. Mycoses, 2017, 60(5):338-342.
- [4] 王东英, 彭巍, 刘剑. 规律间歇维持使用他克莫司软膏对儿童特应性皮炎临床症状的改善及对病情复发的预防效果观察[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2018, 17(2):120-123.
- [5] 莫瑞玲, 王鲁梅, 李俊杰, 等. 窄谱中波紫外线联合他克莫司软膏治疗白癜风的疗效观察及护理[J]. 中国药物与临床, 2017, 17(6):932-934.
- [6] 赵莲英, 刘文利, 程征涛, 等. 他克莫司联合中药热敷及激光照射改善白癜风患者的疗效及机制[J]. 中南医学科学杂志, 2018, 46(2):149-152.
- [7] MOSE K F, ANDERSEN F, RØPKE M A, et al. Anti-inflammatory potency testing of topical corticosteroids and calcineurin inhibitors in human volunteers sensitized to diphenylcyclopropanone [J]. Br J Clin Pharmacol, 2018, 84(8):1719-1728.
- [8] 韩莉, 刘杰, 王展, 等. 自体表皮移植联合白芍总苷治疗稳定期白癜风的临床研究[J]. 河北医药, 2017, 39(5):749-750.

- [9] 陈晓荣. 蒺藜消白丸联合 308 准分子激光治疗白癜风临床观察[J]. 中国药物与临床, 2018, 18(5):783-784.
- [10] 刘景卫, 戴永江, 王鹏, 等. 点阵激光联合中药龙胆泻肝汤治疗白癜风临床研究[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2017, 16(3):209-210.
- [11] BERISA PRADO S, RIESTRA AYORA A C, LISA FERNÁNDEZ C, et al. Topical tacrolimus for corneal subepithelial infiltrates secondary to adenoviral keratoconjunctivitis [J]. Cornea, 2017, 36(9):1102-1105.
- [12] BANOVIĆ F, JERRY C, HOWERTH E. Tacrolimus therapy for dermal arteritis of the nasal philtrum refractory to surgery and anti-inflammatory therapy (doxycycline/nicotinamide and topical fluocinonide) in a dog [J]. Vet Dermatol, 2018, 29(1):85-89, e34-e35.
- [13] 张蓓, 陆捷洁. 中药联合窄谱中波紫外线对白癜风患者治疗效果及对其免疫功能的影响[J]. 世界中医药, 2018, 13(9):2244-2246.
- [14] 焦亚宁, 汪京峡, 张赞, 等. 外用前列腺素联合窄谱中波紫外线对白癜风豚鼠模型黑色素及酪氨酸酶水平的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(9):1105-1107.
- [15] NOGUCHI A, TOMINAGA M, TAKAHASHI N, et al. Differences in therapeutic effects of topically applied corticosteroid and tacrolimus on atopic dermatitis-like symptoms in NC/Nga mice [J]. J Dermatol Sci, 2017, 86(1):54-62.
- [16] 袁静, 张峻岭. 自体表皮移植联合中药白斑颗粒剂 I 方治疗白癜风的疗效及复发率的临床观察[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2017, 16(3):249-250.
- [17] WANG L M, LU W J, YUAN J T, et al. Utility of dermoscopy for evaluating the therapeutic efficacy of tacrolimus ointment plus 308-nm excimer laser combination therapy in localized vitiligo patients [J]. Exp Ther Med, 2018, 15(4):3981-3988.

[收稿日期] 2019-05-10

[修回日期] 2019-05-23