

· 临床论著 ·

# 加味桃红四物汤联合他克莫司软膏治疗 气滞血瘀型白癜风的疗效观察

戴 辉 姜红岩 许爱娥

**摘要 目的** 观察加味桃红四物汤联合 0.1% 他克莫司软膏治疗气滞血瘀型白癜风患者临床疗效及反射式共聚焦显微镜(RCM)细胞图像特征。**方法** 将 90 例气滞血瘀型白癜风患者随机分为对照组和治疗组,每组 45 例,对照组给予外用 0.1% 他克莫司软膏治疗,治疗组在外用 0.1% 他克莫司软膏治疗基础上结合口服加味桃红四物汤治疗,两组疗程均为 3 个月,疗程结束后观察两组患者临床疗效,每 2 周随访 1 次,进行 RCM 扫描并及时记录扫描结果。**结果** 治疗组有效率为 84.44% (38/45),对照组有效率为 62.22% (28/45),差异有统计学意义( $\chi^2 = 5.68, P < 0.05$ )。RCM 下恢复期白癜风基底层毛囊周围、毛囊间可见数量不定的树突状、折光明亮的黑素细胞,其中治疗组出现黑素细胞的时间[(4.68 ± 2.29)周]明显早于对照组[(5.71 ± 2.92)周],但差异无统计学意义( $t = 1.14, P > 0.05$ )。**结论** 加味桃红四物汤联合 0.1% 他克莫司软膏治疗气滞血瘀型白癜风临床疗效较单用西药组更好,RCM 可作为观察白癜风黑素细胞恢复情况的无创、客观检测手段之一。

**关键词** 加味桃红四物汤; 他克莫司; 反射式共聚焦显微镜; 白癜风

Clinical Efficacy of Modified Taohong Siwu Decoction Combined Tacrolimus Ointment in Treatment of Vitiligo Patients with Qi Stagnation Blood Stasis Syndrome DAI Hui, JIANG Hong-yan, and XU Ai-e Department of Dermatology, Third People's Hospital of Hangzhou, Hangzhou (310009)

**ABSTRACT Objective** To observe clinical efficacy of Modified Taohong Siwu Decoction (MTHSWD) combined with 0.1% Tacrolimus Ointment (TO) in treatment of vitiligo patients with qi stagnation blood stasis syndrome (QSBSS) and features of reflectance confocal microscopy (RCM). **Methods** Totally 90 vitiligo patients with QSBSS were randomly assigned to a treatment group and a control group, 45 in each group. Patients in the control group were externally applied with 0.1% TO (twice a day), while those in the treatment group additionally took MTHSWD. The treatment course for all was 3 months. The clinical efficacy was observed in the two groups after one treatment course. A follow-up was conducted every two weeks. RCM was performed at 2-week interval until 12 weeks and results were recorded. **Results** The effective rates of the treatment group and the control group were 84.44% (38/45) and 62.22% (28/45) respectively ( $\chi^2 = 5.68, P < 0.05$ ). Uncountable dendritic melanocytes with clear reflection could be seen around underlayer hair follicle or between hair follicles in the recovery stage of vitiligo patients under RCM. The appearance time of melanocytes was (4.68 ± 2.29) weeks in the treatment group, significantly earlier than that of the control group [(5.71 ± 2.92) weeks;  $t = 1.14, P > 0.05$ ]. **Conclusions** MTHSWD combined with 0.1% TO was effective in treatment of vitiligo patients with QSBSS. Moreover, RCM was used to be a non-invasive and objective detection way for the recovery of vitiligo melanocytes.

**KEYWORDS** Modified Taohong Siwu Decoction; tacrolimus reflectance confocal microscopy; vitiligo

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No. 81773335); 杭州市科技局项目(No. 20170533B48)

作者单位: 浙江省杭州市第三人民医院皮肤科(杭州 310009)

通讯作者: 戴 辉, Tel: 0571-87823124, E-mail: daihui0317@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20190621.276

白癜风又称为“白驳风”，是一种常见的色素脱失性疾病，临床上表现为局部或泛发性白斑，尤其在头皮、面颈部等暴露部位，对患者的生活、工作产生巨大影响。目前，大部分学者认为该病因主要与神经、免疫以及遗传等因素相关。反射式共聚焦显微镜(reflectance confocal microscopy, RCM)是近年来皮肤科兴起的一种辅助诊断工具。它以激光做光源，经两次聚焦对活体组织进行扫描，同时将光信号转变为电信号传输至计算机，在屏幕上呈现出横切面的图像。并根据不同细胞对光线的折射率不同而显现出组织结构，故又被称作“皮肤 CT”。RCM 具有无创、动态、即时的优点，国内外学者利用 RCM 对基底细胞癌<sup>[1]</sup>、黑素瘤<sup>[2]</sup>、银屑病<sup>[3]</sup>等皮肤病的诊断和鉴别诊断进行了大量研究。近年来，笔者采用中西医结合治疗气滞血瘀型白癜风 45 例疗效显著，并采用 RCM 观察白癜风黑素细胞恢复情况，现报道如下。

## 资料与方法

### 1 诊断标准

1.1 西医诊断标准 参照《中国临床皮肤病学》<sup>[4]</sup>诊断标准。

1.2 中医辨证分型标准 参照《中医外科学》<sup>[5]</sup>、《中医诊断学》<sup>[6]</sup>拟定，症状：皮肤出现数目不一、大小不等的白色斑片，或伴有夜眠不宁，烦躁不安，胸腹胀满不适，舌质黯红或舌尖边有瘀斑、瘀点，脉弦细或涩。

2 纳入标准 (1)符合中、西医诊断标准；(2)年龄 > 18 岁；(3)未合并其他自身免疫系统疾病；(4)近期末采用任何药物治疗；(5)患者知情同意并签署知情同意书。

3 排除标准 (1)外伤性白癜风患者；(2)RCM 探头无法放置部位的患者。

4 一般资料 90 例面部白癜风患者均为本院 2017 年 8 月—2018 年 10 月患者皮肤科门诊患者，按随机数字表法分组。治疗组 45 例，男性 22 例，女性 23 例，年龄 19~64 岁，平均(31.02 ± 11.59)岁；病程 1~110 个月，平均(26.46 ± 24.70)个月，其中散发型 28 例，局限型 17 例；对照组 45 例，男性 23 例，女性 22 例；年龄 18~68 岁，平均(32.46 ± 11.97)岁；病程 2~100 个月，平均(27.85 ± 25.68)个月，其中散发型 26 例，局限型 19 例。所有患者白斑面积 ≤ 10 cm<sup>2</sup>。两组患者的年龄、性别、病程、分型、皮损面积比较，差异无统计学意义(P > 0.05)。本研究经医院伦理委员会批准(No. 20170224)。

### 5 方法

5.1 药物治疗 对照组单用普特软膏(0.1%他

克莫司，阿斯泰来制药(中国)有限公司，批号：J20100015)，每日 2 次。治疗组在对照组治疗基础上加用加味桃红四物汤，药物组成：黄芪 20 g 川芎 10 g 桃仁 10 g 红花 10 g 当归 12 g 白芍 15 g 熟地 10 g 桔梗 6 g 甘草 6 g。水煎服，取汁 300 mL，每日 1 剂，分早、晚两次温服。两组患者疗程均为 3 个月。所有患者每 2 周随访 1 次。

### 5.2 观察指标及检测方法

5.2.1 疗效判断 参照中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会色素病学组制定的诊断标准<sup>[7]</sup>。痊愈：白斑全部消退，恢复正常肤色；显效：白斑部分消退或缩小，恢复正常肤色的面积占皮损面积 ≥ 50%；好转：复色面积占皮损面积的 10%~49%；无效：白斑无色素再生或范围扩大(复色面积 < 10% 皮损面积)。

5.2.2 皮损改善情况 采用 RCM(vivascope 500, 美国 Lucid Inc 公司)成像系统分别对患者面部的正常皮肤，白斑皮损进行低倍皮肤镜成像和共聚焦扫描成像。光源为 830 nm 的激光束，输出光率 1.0~4.5 mJ/cm<sup>2</sup>，横向分辨率为 2 μm，轴向分辨率为 1.6 μm，镜头为 30× 水浸物镜，介质分别为蒸馏水(黏合窗与皮肤间)和超声胶(镜头与黏合窗间)，扫描深度为 120 μm 以内的表皮层及真皮浅层组织，对每例患者的皮损处、交界处、白斑周边正常皮肤在同一层面(基底层、真表皮交界处)进行 RCM 扫描，并及时记录扫描结果。

5.2.3 出现黑素细胞时间。

5.3 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析，计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示，组间比较采用 *t* 检验，计数资料采用  $\chi^2$  检验，*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 结 果

1 两组疗效比较 治疗组痊愈 18 例，显效 10 例，好转 10 例，无效 7 例，显效率为 62.22% (28/45)，有效率为 84.44% (38/45)。对照组痊愈 14 例，显效 9 例，好转 5 例，无效 17 例，显效率为 51.11% (23/45)，有效率为 62.22% (28/45)。两组有效率比较，差异有统计学意义( $\chi^2 = 5.68, P < 0.05$ )。

2 白癜风患者 RCM 图像特征(图 1) 治疗前白癜风皮损为白斑区基底层色素环完全消失或部分区域可见色素明显缺失(图 1A)；治疗后白癜风皮损为白斑区基底层毛囊周围、毛囊间可见数量不定的树突状、折光明亮的黑素细胞(图 1B)，色素逐渐增多，形成明亮的色素环。

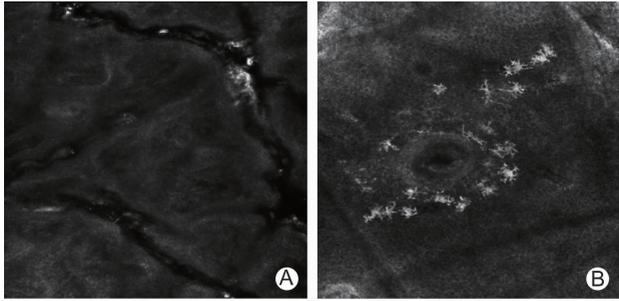


图 1 白癜风患者治疗前后 RCM 图像结果  
(0.5 mm × 0.5 mm)

3 两组出现黑素细胞时间比较 治疗组出现黑素细胞的时间为(4.68 ± 2.29)周,对照组出现黑素细胞的时间为(5.71 ± 2.92)周,两者起效时间比较,差异无统计学意义( $t = 1.14, P > 0.05$ )。

## 讨 论

白癜风是一种皮肤色素脱失性疾病,其病因目前尚不十分清楚,国内外学者经调查研究多数认为与患者的身体免疫状态有关,是由于患者自身免疫系统功能失调,引起皮肤和毛囊的黑素细胞内酪氨酸酶的生物活性下降,致使酪氨酸产生的黑素小体进行性减少或消失,最后形成局限性或泛发性的色素脱失改变<sup>[8]</sup>。除黑素细胞外,任何影响黑素合成的因素如酪氨酸、酪氨酸酶、多巴、氧、铜、锌、紫外线等都可以影响黑素的合成<sup>[9]</sup>。他克莫司是链霉菌培养液中的提取物,有较强的免疫抑制作用,可通过抑制 T 细胞的激活和各种细胞因子的产生等抑制局部免疫异常,进而有效治疗白癜风<sup>[10]</sup>。他克莫司是钙调磷酸酶抑制,其进入细胞后,先与其受体细胞性蛋白质结合为他克莫司-细胞性蛋白质复合物,后者与钙调神经磷酸酶高亲和性结合并抑制其活性,从而抑制其诱导的活性 T 淋巴细胞核因子去磷酸化,从而抑制各种 T 细胞炎症因子的表达<sup>[11]</sup>。同时它还可以通过刺激角质形成细胞释放干细胞因子而促进黑素细胞和黑素母细胞的生长;并且使基质金属蛋白酶-9 活性上调,从而创造有利于黑素细胞迁移的微环境<sup>[12]</sup>。此外,它能使局部的氧化应激减少,血清中抗氧化能力增加<sup>[13]</sup>。

中医学认为本病的外因为风邪、风湿之邪,内因为七情内伤,肝气郁结,气血不畅或肝肾不足,气血亏虚,内外相因,终致气血失和,血不养肤而发为本病。故对其治疗应以活血化瘀、理气祛风为主。本方中黄芪、当归具补气益血、调和气血功效;川芎具有祛风止痛、活血行气功效;桃仁、红花具有花活血化瘀、通脉消斑功效;熟地、白芍具有补益肝肾功效,桔梗引药上行、直达病

灶;甘草具有调和诸药作用。马慧群等<sup>[14]</sup>研究发现黄芪可促进黑素细胞黏附、红花可诱导黑素细胞迁移。雷铁池等<sup>[15]</sup>研究发现川芎对酪氨酸酶的激活作用。孙秀坤等<sup>[16]</sup>利用蛋白免疫印迹、基因反转录扩增及内切糖苷酶酶切等方法,发现桃仁提取物对人黑素瘤细胞内酪氨酸酶的加工成熟及稳定具有一定促进作用。

RCM 是近年来新兴的非侵袭性的诊断工具,目前已广泛应用于色素性及非色素性皮肤病的诊断及鉴别诊断中。RCM 的成像机制是由于不同组织结构的细胞折射率不同,其中以黑色素的折光率为最高,故含有该物质最多的黑素细胞可呈现出明亮结构,特别是在基底层与真表皮交界处,含有较高色素的基底层细胞围绕真皮乳头形成明亮的“花环状”结构。故该检测方法对于黑素细胞的观察具有一定的优越性,同时由于 RCM 具有无创、实时和重复性等优点,适用于白癜风治疗过程中的随访观察,可对复色过程进行动态检测和疗效评估。可以作为动态观察白癜风黑素细胞恢复情况的无创性客观可靠检查手段之一。

利益冲突:无。

## 参 考 文 献

- [1] Nori S, Rius Diaz F, Cuevas J, et al. Sensitivity and specificity of reflectance-mode confocal microscopy for *in vivo* diagnosis basal cell carcinoma: A multicenter study [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2004, 51(6): 923-930.
- [2] Gerger A, Koller S, Kern T, et al. Diagnostic applicability of *in vivo* confocal laser scanning microscopy in melanocytic skin tumors [J]. *J Invest Dermatol*, 2005, 124(3): 493-498.
- [3] Ardigo M, Cota C, Berardesca E, et al. Concordance between *in vivo* reflectance confocal microscopy and histology in the evaluation of plaque psoriasis [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009, 23(6): 660-667.
- [4] 赵辨主编. 中国临床皮肤病学 [M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2010: 1268-1274.
- [5] 李曰庆主编. 中医外科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 203-204.
- [6] 朱文峰主编. 中医诊断学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 168-170.
- [7] 中国中西医结合学会皮肤病专业委员会色素病学组. 白癜风临床分型及疗效标准(2003 年修订稿) [J]. *中华皮肤科杂志*, 2004, 37(7): 440.
- [8] 王侠生主编. 杨国亮皮肤病学 [M]. 上海: 上海科学技

- 术文献出版社, 2005: 650-652.
- [9] 朱光斗主编. 白癜风[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2009: 5-6.
- [10] Marsland AM, Griffiths CE. The macrolide immunosuppressants in dermatology: mechanisms of action[J]. *Eur J Dermatol*, 2002, 12(6): 618-622.
- [11] Marsland AM, Griffiths CE. The macrolide immunosuppressants in dermatology: mechanisms of action[J]. *Eur J Dermatol*, 2002, 12(6): 618-622.
- [12] Lan CC, Chen GS, Chiou MH, et al. FK506 promotes melanocyte and melanoblast growth and creates a favorable milieu for cell migration via keratinocytes: possible mechanisms of how tacrolimus ointment induces repigmentation in patients with vitiligo[J]. *Br J Dermatol*, 2005, 153(3): 498-505.
- [13] Lubaki LJ, Ghanem G, Vereecken P, et al. Time-kinetic study of repigmentation in vitiligo patients by tacrolimus or pimecrolimus[J]. *Arch Dermatol Res*, 2010, 302(2): 131-137.
- [14] 马慧群, 冯捷, 张宪旗, 等. 补骨脂、白芷对黑素细胞迁移和黏附影响的比较[J]. *现代中西医结合杂志*, 2005, 14(7): 850-851.
- [15] 雷铁池, 朱文元, 夏明玉, 等. 89 昧中药乙醇提取物对酪氨酸酶活性的上调作用[J]. *临床皮肤科杂志*, 1999, 28(3): 147-149.
- [16] 孙秀坤, 许爱娥. 七种中药乙醇提取物及补骨脂素对人黑素瘤 YUGEN8 细胞酪氨酸酶的影响[J]. *中华皮肤科杂志*, 2006, 39(6): 328-330.
- (收稿: 2019-04-05 在线: 2019-08-28)  
责任编辑: 段碧芳  
英文责编: 张晶晶

## 欢迎订阅 2020 年《中国中西医结合杂志》

《中国中西医结合杂志》是由中国科学技术协会主管、中国中西医结合学会和中国中医科学院主办的中西医结合综合性学术期刊。1981 年创刊,由中国科学院院士陈可冀教授担任总编辑。设有述评、专家论坛、专题笔谈、临床论著、基础研究、临床报道、综述、学术探讨、思路与方法学、临床试验方法学、病例报告、中医英译、会议纪要等栏目。本刊多次获国家科委、中宣部、新闻出版署及国家中医药管理局颁发的全国优秀期刊奖;2001 年被新闻出版署评为“双效期刊”,列入中国期刊方阵;2002—2017 年 15 次被评为“百种中国杰出学术期刊”;2012—2017 年连续评为“中国最具国际影响力学术期刊”;3 次获中国科协择优支持基础性和高科技学术期刊专项资助;4 次获“国家自然科学基金重点学术期刊专项基金”资助;4 次获“中国科协精品科技期刊工程项目期刊”,2018 年共计 22 篇论文入选“F5000 中国精品科技期刊顶尖学术论文”;2015 年 5 月荣获中国科协精品科技期刊 TOP 50 项目;2018 年入选“中文科技期刊精品建设计划”。本刊被多种国内外知名检索系统收录,如:中国科学引文数据库、中国生物医学文献数据库、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、日本《科学技术文献速报》(JST)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich's PD)、波兰《哥白尼索引》(IC)、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)、WHO 西太平洋地区医学索引(WPRIM)等;为中国科技论文统计源期刊、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊,被编入北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》,每年影响因子及总被引频次在中西医结合期刊中均名列前茅。

《中国中西医结合杂志》为大 16 开本,月刊,128 页;铜版纸印刷,彩色插图。国内定价: 30.00 元/期。全年定价: 360.00 元。国际标准刊号: ISSN 1003-5370,国内统一刊号: CN 11-2787/R,国内邮发代号: 2-52,国外代号: M640。国内外公开发售,在各地邮局均可订阅,也可直接汇款至本社邮购。

地址: 北京市海淀区西苑操场 1 号,中国中西医结合杂志社,邮政编码: 100091;电话: 010-62886827, 62876547, 62876548;传真: 010-62876547-815;E-mail: [cjim@cjim.cn](mailto:cjim@cjim.cn);网址: <http://www.cjim.cn>。