

白癜风研究概况及其外科治疗进展

张文超 刘志飞 王晓军 曾 昂 朱 琳 俞楠泽 斯楼斌 张明子 秦 锋

摘 要 白癜风是一种常见的获得性皮肤色素脱失疾病,表现为上皮色素细胞脱失引起的白色斑点或斑块。白癜风的全球发生率约为1%~5%,男、女性发生率没有明显差别。白癜风发病的相关因素有很多种,目前大多数研究认为免疫损害、氧化应激、遗传等是其主要发病机制。关于白癜风的治疗主要包括药物治疗、物理治疗和外科治疗,以上几种治疗方法常联合使用以达到较好的治疗效果。白癜风常用的外科治疗包括:皮肤钻孔移植、负压吸疱表皮移植、刃厚皮移植、表皮细胞移植,多个研究证实外科治疗对于稳定型白癜风以及对药物和物理治疗反应不敏感的患者有极好的治疗效果,但治疗之前需要严格筛选患者,掌握手术适应证和禁忌证,本文主要介绍目前有关白癜风的研究进展和外科治疗方法。

关键词 白癜风 外科治疗 组织移植 细胞移植

中图分类号 R62

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.08.040

白癜风是一种常见的获得性皮肤色素脱失疾病,表现为皮肤的白色斑点或斑块,组织病理变化表现为功能性的色素细胞脱失,病变周围可见大量淋巴细胞浸润^[1]。白癜风的全球发生率约为1%~5%,不同地区报道略有差异,男、女性发生率没有明显差别^[2,3]。白癜风严重影响患者外观,尤其是在深色人种的面颈部病变,患者常感受到焦虑、自卑等负面情绪,从而严重损害患者的生活质量、身心健康,影响其正常的社会活动^[4]。除此之外,白癜风患者可合并其他自身免疫性疾病,如红斑狼疮、银屑病、斑形脱发、晕痣、免疫性甲状腺炎、糖尿病、恶性贫血等,其中白癜风合并免疫性甲状腺炎尤为常见^[5]。

一、发病原因及分类

1. 病因:白癜风的发病与多种因素相关,主要包括遗传、自身免疫、氧化应激、细胞毒性、精神因素、外伤等^[6,7]。既往的研究曾提出多种假说来解释其发病机制,比如:自身免疫假说,生化/细胞毒性假说,粘连缺陷假说等,目前大多数研究较为认可免疫假说,白癜风合并免疫相关性疾病以及局部和全身的免疫抑制治疗对进展期白癜风有效反过来也证实了该假说。

2. 分类:根据白癜风的病灶部位、分布规律、面积大小及病程进展,2011~2012年白癜风全球性问题共识会议提出了新的白癜风临床分型,将白癜风分为

以下几类。(1)非节段型白癜风:非阶段型白癜风是一个涵盖性的定义,其主要包括以下几种类型:①肢端型白癜风,此型常见于口周和四肢指、趾端,亦可侵及面部、头部、手脚等处皮肤;②黏膜型白癜风,此型可侵及口腔和生殖器黏膜。此外,黏膜型白癜风也可见于肢端型白癜风,普通型白癜风和泛发型白癜风;但当病灶只涉及一个黏膜区域时,将被定义为不确定型;③普通型白癜风,此型可侵及任何部位皮肤,主要为手、手指、面部和皮肤外伤部位;④泛发型白癜风,指的是病变面积超过体表面积80%~90%,是成人最常见的类型,通常由普通型发展而来;⑤混合型白癜风,指的是节段型和非节段型的伴随发生,通常患者先发生节段型白癜风;⑥罕见型白癜风,病灶呈较小的点状、卵泡状,也可被视为不确定型。(2)节段型白癜风:此型病灶可分为单节段、双节段或多节段型,单节段型是最常见的,可呈现为一个或者多个白斑,这些病变多在身体一侧,很少对称分布。此型发病年龄较早,病灶面积扩散较快,有时可侵及毛发。(3)不确定型白癜风:①点状白癜风,表现为孤立的白色斑点,不呈节段型分布,此型可发展为节段型或非节段型;②黏膜白癜风,只有一处黏膜被侵犯^[8]。

二、治疗

1. 治疗方法:白癜风的治疗旨在控制自身黑色素细胞的破坏,刺激周围正常皮肤和皮肤附属器中色素细胞的迁移,增加病变区黑色素细胞数量,进而改善外观^[9]。目前白癜风的临床治疗方法可基本分为药物治疗、物理治疗、外科治疗等,在白癜风的治疗过程中往往需要几种治疗方法的联合运用,比如组织移植

基金项目:国家自然科学基金青年基金资助项目(81801926、81601694)

作者单位:100730 中国医学科学院北京协和医院整形外科

通讯作者:刘志飞,电子信箱:zhfeliuliuchong@163.com

后进行窄谱紫外线照射治疗(NB-UVB)、PUVA、准分子激光治疗等^[10]。既往研究表明白癜风的起病年龄、性别、合并症与其治疗效果无直接关联,而白癜风的病程和病患部位对其治疗效果有重要影响,例如嘴唇、指/趾端、乳头、阴茎处的白癜风斑块对药物治疗不太敏感,病程越短的患者治疗效果则相对较好。

2. 外科治疗适应证:外科治疗被多数研究证实成功率高,术后色素恢复效果满意,但治疗之前需要严格筛选患者,掌握手术适应证和禁忌证^[11]。外科治疗主要适用于处于稳定期的白癜风成人患者,疾病稳定期的准确判定对于减少术后并发症,取得良好的治疗效果至关重要,白癜风稳定期需满足:①一定时期内无新发病灶出现;②已有病灶无进一步增大;③未见同形反应。不同临床研究对于该段观察时期长短界定不同,大多在 4 个月至 2 年范围内^[12]。同形反应,又称 Koebner 现象,指的是白癜风患者正常皮肤在受损伤后新发白癜风样白斑表现的临床现象。外科治疗禁忌证则为进展期(即非稳定期)白癜风,研究表明进展期白癜风患者接受外科治疗后供区易产生新发病变,且治疗整体效果较差。由于对于儿童患者疾病进展评估比较困难,治疗过程中配合度差,局部麻醉下难以完成手术,故外科治疗一般用于成人患者。此外,合并严重心脏、脑血管疾病,恶性贫血,瘢痕体质患者亦不适合手术治疗。

3. 稳定期:目前还未有任何一项检查方法可以确切的评估患者是否处于稳定期,故在进行外科手术前,可先行检测性移植治疗,即在病灶区移植 6~8 个直径约 2mm 的微孔皮,12 周后若所移植微孔皮外周可见超过 1mm 色素扩散带,则提示可进行外科治疗。除此,Njoo 等推荐使用 VIDA 评分表来判定白癜风是否处于稳定期,当 VIDA 评分 ≤ 0 时,提示可进行外科治疗。

4. 外科治疗:外科治疗主要包括两大类:组织移植和细胞移植,组织移植又分为皮肤钻孔移植,负压吸疱表皮移植,刃厚皮移植,细胞移植则分为非人工培养表皮细胞移植和人工培养色素细胞移植。

皮肤钻孔移植采用合适大小活检钻孔器钻取 2mm 微孔皮(含表皮和真皮),将其移植于受区钻所钻取得大小相等、间距约为 5mm 的微孔受床,加压包扎。可在术后第 1 天打开包扎,观察是否有皮片移位,如有则将其移回原位,再次加压包扎至术后 5~7 天。若术后出现移植皮片色素脱失,移植植物周围无色素带,可辅以 PUVA、NB-UVB 等物理治疗方法。皮

肤钻孔移植的并发症主要包括:①鹅卵石样改变(cobblestone),即移植皮片突出受区皮肤表面,且间距较大。手术操作过程中钻取皮片不易过大过厚(直径 1.5~2.0mm 为宜),移植间距 5mm 即可,移植后与受区表面基本持平;②中圆点改变(polka dots),病损处色素恢复区出现的环形色素沉着,多发生于鹅卵石样皮片凸出将至正常平面时;③色素脱失,术后可辅以 PUVA、NB-UVB 等物理治疗方法;④移植植物周围无色素带(perigraft halo),术中可将皮片先移植于病损区边缘内 1~2mm,再由外周向中心逐渐移植;⑤供区瘢痕疙瘩、增生性瘢痕形成,手术前应询问患者是否瘢痕体质,钻去皮片不易过厚、过大;⑥受区色素恢复不一,由于所取皮片中色素细胞含量不一定相等,受区移植存活皮片颜色也会呈现多种颜色,色素恢复程度不一^[13]。皮肤钻孔移植是白癜风外科治疗方法中最简单和成本最低的方法,无需特殊设备,手术难度较低,容易开展,主要用于小面积白癜风患者。既往临床研究表明此方法在稳定型、小面积白癜风患者可取得满意的皮肤色素恢复,Malakar 和 Dhar 于 1999 年回顾性分析了 1000 例使用微孔移植治疗的白癜风患者的预后,统计数据显示 1000 例患者中 74.5% 可以获得 90%~100% 的色素恢复。

负压吸疱表皮移植使用一系列负压装置吸取供区皮肤,包括注射器、负压泵、负压杯、特制负压装置等,其中 10~20ml 注射器为最常用。祛顶:起疱成功后,使用眼科剪由底部仔细分离水疱,分离完全的表皮放置于干净玻璃器皿上,注意表皮面冲上。受区皮肤使用手动、电动磨削机或者二氧化碳激光打磨至可见点状出血,移植皮片间隔 0.5cm,注意移植时皮肤的真皮面和受区的真皮暴露面相对,移植完成后使用非黏性辅料加压包扎。术后嘱患者制动,避免皮片固定不牢影响存活,供区辅料术后 1 天可拆除,后每日清洁创面,促进愈合。受区加压包扎维持 5~7 天。包扎拆除后,可辅以 PUVA、NB-UVB 治疗。起疱法并发症很少发生,移植容易成功,常见并发症主要有色素沉着、色素脱失、移植皮片周围无色素带形成等。负压吸疱表皮移植通过长时间的负压使得供区皮肤表皮和真皮分离从而取得所需移植薄皮,进而移植于去表皮化后的受区皮肤,适用于小面积白癜风患者。此方法安全、简单、花费较低、成功率高、色素恢复所需时间短,经治疗白癜风患者外观改善满意,瘢痕、瘢痕疙瘩、鹅卵石改变发生较刃厚皮移植和微孔移植较低。Njoo 等称起疱法治疗后色素恢复度类似于刃厚

皮移植,优于皮肤钻孔移植和非人工培养表皮细胞移植。该方法缺点是起泡过程所需时间较长,过程中患者可能感受到明显疼痛不适,只能用于小面积白癜风患者,操作过程中容易将水疱撕裂,移植时容易将表皮面冲下造成移植不成功。

刃厚皮移植使用徒手取皮刀,电动取皮刀,取皮鼓等器械于供皮区取皮。受区皮肤使用磨削机磨削受区皮肤至可见点状出血,充分展开所取刃厚皮,缝合固定皮片四周,可在皮片外周和中心插孔,方便引流渗出液、出血等,覆盖非黏性辅料,使用碎纱打包加压包扎。术后嘱患者制动,注意询问患者受区是否有黏稠、潮湿、疼痛感,是否有异味,观察有无发热,上述临床症状提示存在皮片存活不良,坏死可能,根据情况可在术后3天左右打开加压包扎,及时处理血肿、感染等情况,没有意外则加压包扎至术后1周。若术后受区移植皮片外周或者中间部位出现无色素带或条纹,则应在术后打开包扎后行NB-UVB等物理照射治疗。

刃厚皮移植并发症如下:①色素沉着,较易发生在肤色较深患者和阳光暴露部位,是最常见的并发症;②皮片收缩,皮片移植后会有不同程度的收缩,继而在移植皮片周围出现无色素带,或者在皮片收缩褶皱处形成无色素条纹;③供区明显瘢痕形成,多由于操作过程中若经验不足,取皮过厚所致,同时过厚的移植皮片术后可发生皮片增生肥厚^[14];④皮片坏死,移植刃厚皮3天内主要靠纤维粘连和受区贴附,营养来自周围组织渗出液,此时制动不良,感染,血肿形成等可影响移植物和受区贴合,造成皮片坏死。刃厚皮移植是整形外科常用的手术方法,需使用取皮刀从供区获得刃厚皮,然后移植于受区。供区多来自臀部、大腿、腹部等较隐蔽,皮肤质量较好部位,多项研究均表明该方法色素恢复度可达78%~91%,优于起疱法和皮肤钻孔移植法,且适于大面积白癜风患者^[15]。相比起疱法和钻孔移植,鹅卵石样改变发生率低,无需细胞移植特殊实验条件,昂贵手术器材。移植皮片术后可发生色素脱失,皮片收缩,质地改变等,移植后外观和受区周围皮肤或可形成较大反差,外观难以令人满意,手术难度高于起疱法和钻孔移植。术后早期固定不牢可造成皮片坏死,取皮过厚供区遗留明显瘢痕。

表皮细胞移植分为非人工培养表皮细胞移植和人工培养色素细胞移植。(1)非人工培养表皮细胞移植:由供区取得刃厚皮,采用含有胰淀粉酶的特制

溶液将其溶解为主要含有角质细胞和色素细胞的细胞悬液,然后将其喷洒于经过磨削的受区皮肤上,覆盖非黏性辅料,加压包扎^[16]。可以治疗面积相当于所取供区10倍的病损皮肤,并且表皮细胞移植存活后色素恢复程度与受区皮肤非常接近,可以取得满意的外观。但此方法费用昂贵,术后色素恢复程度约为40%~50%,且需要特殊的试验条件与器材^[17]。(2)人工培养色素细胞移植:和非人工培养表皮细胞移植不同的地方是刃厚皮经胰蛋白酶处理形成角质细胞和色素细胞悬液后,色素细胞被分离出来放置于色素细胞生长的含有多种生长因子的培养基中,经实验室培养15~30天后,可取得更高浓度的色素细胞悬液,再喷洒于受区进行移植。有研究称可治疗相当于供区皮肤面积100倍的病损区。但由于离体细胞要在实验室中培养1个月左右,期间细胞诱变等问题无法确保,临床使用中难以通过伦理学审核,故限制其使用^[17]。此方法费用昂贵,术后色素恢复程度较非人工培养表皮细胞移植无明显差别,感染发生率较前者高,需要专业的设备^[18]。

三、展 望

白癜风是常见的皮肤色素脱失疾病,对患者身心健康产生重大影响,目前关于其发病机制虽然有很多假说,但仍不明确。白癜风的临床分型和预后评判指标难以统一,不同治疗方法难以互相比较。白癜风外科治疗对于稳定型白癜风和对其他治疗方法反应不敏感的白癜风有很好的治疗效果,但需要严格掌握适应证和禁忌证,医生应根据具体病情和自身技术特点为患者选择最适合的手术方式,色素脱失等并发症可在术后辅以NB-UVB等物理治疗,外科治疗过程中应注意细节,不同的受区处理方法,不同的敷料可能会对治疗产生重要影响^[19]。目前黑色素细胞移植治疗研究进展较快,已经在临床上广泛使用,病变区皮肤经手术后质地改善满意,明显优于其他手术方式,尤其适用于面颈部等暴露部位病变,应用前景良好,但由于其费用昂贵、实际有效率不高等问题,有待于进一步研究。

参考文献

- 1 Laddha NC, Dwivedi M, Mansuri MS, *et al.* Vitiligo: interplay between oxidative stress and immune system [J]. *Exp Dermatol*, 2013, 22(4): 245-250
- 2 刘哲,曲生明,巫毅,等. 白癜风的免疫学发病机制及吡美莫司治疗白癜风的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(10): 2588-2592
- 3 Wang X, Du J, Wang T, Zhou C, *et al.* Prevalence and clinical pro-

- file of vitiligo in China: a community – based study in six cities [J]. *Acta Derm Venereol*, 2013, 93(1): 62 – 65
- 4 宋树玲. 白癜风发病机制和治疗方法新进展[J]. *中国实用医药*, 2018, 13(5): 193 – 194
 - 5 Cockayne SE, Messenger AG, Gawkrödger DJ. Vitiligo treated with topical corti – costeroids: children with head and neck involvement respond well [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2002, 46: 964 – 965
 - 6 蔡亚文, 袁定芬. 308nm 准分子光治疗 170 例白癜风临床疗效与安全性的分析[J]. *应用激光*, 2016, 3: 369 – 372
 - 7 Zhang Z, Xu SX, Zhang FY, *et al.* The analysis of genetics and associated autoimmune diseases in Chinese vitiligo patients [J]. *Arch Dermatol Res*, 2009, 301: 167 – 173
 - 8 Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, *et al.* Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2012, 25(3): E1 – 13
 - 9 Le Duff F, Fontas E, Giaccherio D, *et al.* 308 – nm excimer lamp vs. 308 – nm excimer laser for treating vitiligo: a randomi – zed study [J]. *Br J Dermatol*, 2010, 163: 188 – 192
 - 10 Patel NS, Paghdal KV, Cohen GF. Advanced treatment modalities for vitiligo [J]. *Dermatol Surg*, 2012, 38: 381 – 391
 - 11 Felsten LM, Alikhan A, Petronic – Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview Part II: treatment options and approach to treatment [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2011, 65: 493 – 514
 - 12 Lahiri K, Malakar S. The concept of stability of vitiligo: a reappraisal

- [J]. *Indian J Dermatol*, 2012, 57(2): 83 – 89
- 13 Lahiri K, Malakar S, Sarma N, *et al.* Repigmentation of vitiligo with punch grafting and narrow – band UV – B (311 nm) – – a prospective study [J]. *Int J Dermatol*, 2006, 45: 649 – 655
 - 14 Behl PN, Azad O, Kak R, *et al.* Autologous thin Thierschs Grafts in vitiligo: Experience of 8000 cases 50000 grafts (1959 – 98) with modified technique in 198 cases in the year 1997 – 98 [J]. *Indian J Derm Venereol Leprol*, 1999, 65: 117 – 121
 - 15 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会色素病学组. 白癜风诊疗共识(2014 版)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2014, 1: 69 – 71
 - 16 Van Geel N, Ongenae K, De Mil M, *et al.* Double – blind placebo – controlled study of autologous transplanted epidermal cell suspensions for repigmenting vitiligo [J]. *Arch Dermatol*, 2004, 140: 1203 – 1208
 - 17 Chen YF, Yang PY, Hu DN, *et al.* Treatment of vitiligo by transplantation of cultured pure melanocyte suspension: analysis of 120 cases [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2004, 51: 68 – 74
 - 18 Gauthier Y, Benzekri L. Non – cultured epidermal suspension in vitiligo: from laboratory to clinic [J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2012, 78: 59e63i
 - 19 Alhadidi N, Griffith JL, Aljamal MS, *et al.* Role of recipient – site preparation techniques and post – operative wound dressing in the surgical management of vitiligo [J]. *J Cutan Aesthet Surg*, 2015, 8(2): 79 – 87

(收稿日期: 2018 – 11 – 04)

(修回日期: 2018 – 11 – 20)

(上接第 177 页)

- 10 Spracklen CN, Saftlas AF, Triche EW, *et al.* Genetic predisposition to dyslipidemia and risk of preeclampsia [J]. *Ame J Hypert*, 2015, 28(7): 915 – 923
- 11 Liu L, Zhang M, Min X, *et al.* Low serum levels of ABCA1, an ATP – binding Cassette transporter, are predictive of preeclampsia [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2015, 236(2): 89 – 95
- 12 Baumfeld Y, Novack L, Wiznitzer A, *et al.* Pre – conception dyslipidemia is associated with development of preeclampsia and gestational diabetes mellitus [J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0139164
- 13 Shah TJ, Leik CE, Walsh SW. Neutrophil infiltration and systemic vascular inflammation in obese women [J]. *Reprod Sci*, 2010, 17(2): 116 – 124
- 14 Shukla J, Walsh SW. Neutrophil release of myeloperoxidase in systemic vasculature of obese women may put them at risk for preeclampsia [J]. *Reprodu Sci*, 2015, 22(3): 300 – 307
- 15 Sun W, Cui B, Hong F, *et al.* Establishment of ApoE – knockout mouse model of preeclampsia and relevant mechanisms [J]. *Exp Therapeut Med*, 2016, 12(4): 2634 – 2638
- 16 Spradley FT. Metabolic abnormalities and obesity’s impact on the risk for developing preeclampsia [J]. *Am J Physiol Regulat Integrati Comparat Physiol*, 2017, 312(1): R5 – R12
- 17 Saben J, Lindsey F, Zhong Y, *et al.* Maternal obesity is associated with a lipotoxic placental environment [J]. *Placenta*, 2014, 35(3): 171 – 177

- 18 Thompson JA, Hardigan TA, Carrillo – Sepulveda MA, *et al.* The contribution of Toll – like receptors to placental inflammation in diet – induced maternal obesity [J]. *Placenta*, 2015, 36(10): 1204 – 1206
- 19 Yang X, Li M, Haghiac M, *et al.* Causal relationship between obesity – related traits and TLR4 – driven responses at the maternal – fetal interface [J]. *Diabetologia*, 2016, 59(11): 2459 – 2466
- 20 Altmæ S, Segura MT, Esteban FJ, *et al.* Maternal pre – pregnancy obesity is associated with altered placental transcriptome [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0169223
- 21 Mitsuya K, Parker AN, Liu L, *et al.* Alterations in the placental methylome with maternal obesity and evidence for metabolic regulation [J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0186115
- 22 Mele J, Muralimanoharan S, Maloyan A, *et al.* Impaired mitochondrial function in human placenta with increased maternal adiposity [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 307(5): E419 – 425
- 23 Hastie R, Lapps M. The effect of pre – existing maternal obesity and diabetes on placental mitochondrial content and electron transport chain activity [J]. *Placenta*, 2014, 35(9): 673 – 683
- 24 Meng R, Yang Z, Wang H, *et al.* Study on the methylation of LCHAD gene promoter region in mitochondria of trophoblast cells incubated with long – chain fatty acids [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2015, 95(29): 2387 – 2392

(收稿日期: 2018 – 11 – 01)

(修回日期: 2018 – 11 – 19)