

白癜风

Baidianfeng

李洪武 © 主编



山东大学出版社

白 癜 风

李洪武 主编

山东大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

白癜风/李洪武主编. — 济南: 山东大学出版社, 2007. 8
ISBN 978 - 7 - 5607 - 3417 - 0

I . 白...

II . 李...

III . 白癜风 - 诊疗

IV . R758.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 116092 号

山东大学出版社出版发行

(山东省济南市山大南路 27 号 邮政编码:250100)

山东省新华书店经销

泰安农大印刷有限公司印刷

850 × 1168 毫米 1/32 9.625 印张 240 千字

2007 年 8 月第 1 版 2007 年 8 月第 1 次印刷

定价:25.00 元

版权所有,盗印必究

凡购本书,如有缺页、倒页、脱页,由本社营销部负责调换

《白癜风》编委会

主 编	李洪武	李健华	杨晓红	范慧英
副主编	潘永华	杨 光	张增杰	周 滨
	谷红霞	冯永臻		
编 委	雷铁池	张美华	谭 城	史同新
	张玉杰	张宪君	郑荣涛	张挺勋
	郭 辉	任晓红	梁雪冰	刘广果
	张友灿	宋广丽	彭树兰	张红霞
	宋峰梅	陈 玲	公红军	孙明珣
	党 娜	李贵前	尚伟玲	王 燕
	孙国润	岳风平	杨洪梅	杨 静
	马红霞	刘炎俊	姜同峰	
主 审	朱文元			

前 言

白癜风通常开始于儿童和青少年,大约一半的白癜风患者¹在 20 岁前发病,且随年龄增长发生率下降。白癜风发病率在美国为 1%,丹麦为 0.38%,印度的苏拉特为 1.13%、加尔各答为 0.46%,在我国东北农村皮肤病普查发现白癜风的人群发生率为 0.09%~0.15%,南京地区为 0.29%;上海地区为 0.54%,湖北为 0.5%~1%,山东济南竟高达 2.7%,这可能与人们的生活、饮食习惯及工作环境等因素有关。

白癜风(vitiligo)一词来源于拉丁语 vitium,意“缺损”,或 vitelius,指“小牛白色斑片”。公元 1 世纪,罗马医生 Celsus 所写 De Medicina 中,可见 vitiligo 一词。Vitiligo 在许多古籍中常常出现。印度文献中, kilas(kil 指白色,as 意抛弃)和 palita(pal 含灰色、年老、老年之意)可追溯到公元前 1500~1000 年,指的是皮肤上的白色斑片。佛教圣书 Vinay Pitak(624~544 B. C.)中记载,患 kilas 的人不能做牧师。印度 Manusmriti(200 B. C.)记载,患 svitra(白斑)rw 不受尊重。《古兰经》中 baras 一词意指

白色皮肤,常用来描述 Jesus 治愈后的状况。

我国医学文献对白癜风记载较早。隋代称之为“白癩”、“白驳”,如隋《诸病源候论·白癩候》曰:“白癩者,面及颈身体皮肉色变白,与肉色不同,亦不痒痛,谓之白癩。”并记载了本病的病因、病机、症状及好发部位。唐代《千金要方》称“白癩风”;唐代《外台秘要》又称为“白驳”,对其症状、治疗有较多记载。宋代《圣济总录》称“白驳”、“斑白”、“斑驳”,并提出白癜风是由于肺脏壅热,风邪乘之,风热相并,传流荣卫,壅滞肌肉而成,还观察到白斑内毛发可以变白。明代医家对此亦有所论述,但大都未出前人规范。清代《外科大成》称为“白驳风”,治疗上主张内服、外敷药物并用。清代《医宗金鉴》则提出白癜风应“施治宜早,若因循日久,甚至延及全身。”唯清代《医林改错》认为白癜风由于血淤皮里而成,并首创通窍活血汤,主张用活血化淤法治疗白癜风,为后世研究白癜风开拓了新途。新中国成立以来,在病因、发病及治疗学方面进行了许多深入的研究,各地收集了大量单方、验方,特别是在中西医结合方面取得较大进展。针灸疗法和其他一些民间疗法,亦取得了一些可喜的成就。

本书是研究白癜风的专著,内容包括白癜风的病因及其相关因素、白癜风的发病机制、白癜风的诊断标准与疗效评价、白癜风的临床治疗和白癜风的护理等,突出治疗特色,全面、系统地反映了白癜风研究的最新成果,可供皮肤科临床、

教学、科研工作者及广大白癜风患者参考。

本书主要编写单位有泰安市中心医院、南京医科大学第一附属医院、江苏省中医院、山东省皮肤病防治所、滨州医学院附属医院、北京朝阳医院、武汉大学人民医院、山东大学齐鲁医院、青岛大学医学院附院、聊城市人民医院和枣庄市中医院等。由于我们水平有限,错误和不妥之处难免,敬请各位同仁和读者批评指正。

编者

2007 年 3 月

目 录

上篇 总 论	(1)
第一章 西医与白癜风	(1)
第二章 中医与白癜风	(17)
第三章 黑素及影响黑素生成的因素	(24)
第四章 皮肤颜色的决定因素:黑素细胞和黑素化	(31)
第五章 促黑素细胞激素	(36)
第六章 内源性神经免疫调节肽 α -MSH 对炎症反应的 调节作用	(43)
第七章 实验室研究与黑素细胞染色	(49)
中篇 白癜风发病机制及临床分型	(54)
第八章 白癜风病因发病机制	(54)
第九章 白癜风发病相关因素	(65)
第十章 酪氨酸酶及其抗体与自身免疫性白癜风	(96)
第十一章 酪氨酸酶抗体、白癜风与黑素瘤	(103)
第十二章 临床分型及疗效标准	(108)
下篇 白癜风治疗方法及护理	(110)
第十三章 白癜风西医治疗	(110)

第十四章	白癜风中医治疗·····	(123)
第十五章	白癜风治疗研究进展·····	(171)
第十六章	白癜风治疗方法与效果·····	(181)
第十七章	白癜风的护理·····	(288)
第一节	白癜风的治疗护理(一)·····	(288)
第二节	白癜风的治疗护理(二)·····	(292)

上篇 总论

第一章 西医与白癜风

黑素细胞(MC)破坏是白癜风发生皮肤脱色性斑的主要原因。白癜风尽管病因不清,但已有多种理论如自身免疫、自身细胞毒和神经假说等相继提出。关于白癜风病理发生机制和组织病理学改变及其治疗,深入广泛的研究提供了大量的证据。白癜风有多种不同临床表现,因而产生多种理论试图解释 MC 破坏、组织病理学发现和不同治疗手段。

白癜风(vitiligo)一词来源于拉丁语 vitium,意“缺损”,或 vitellus,指“小牛白色斑片”。公元 1 世纪,罗马医生 Celsus 所写 De Medicina 中,可见 vitiligo 一词。Vitiligo 在许多古籍中常常出现。印度文献中,kilas(kil 指白色,as 意抛弃)和 palita(pal 含灰色、年老、老年之意)可追溯到公元前 1500~1000 年,指的是皮肤上的白色斑片。佛教圣书 Vinay Pitak(624~544B. C.)中记载,患 kilas 的人不能做牧师。印度 Manusmṛiti(200 B. C.)中记载,患 svitra(白斑)不受尊重。《古兰经》中 baras 一词意指白色皮肤,常用来描述 Jesus 治愈后的状况。

一、流行病学研究

白癜风通常开始于儿童和青少年,一半左右的白癜风患者
在 20 岁前发病,且随年龄增长,发生率下降。白癜风发病率在美国
为 1%,丹麦为 0.38%,印度 Surat 为 1.13%、Calcutta 为 0.46%。
研究显示白癜风好发于女性,但无统计学意义,因为女性患者常常
因美容问题而更多地寻求医生诊治。

二、黑素生成

黑素由酪氨酸产生,酪氨酸是必需氨基酸苯丙氨酸的衍生物。
MC 来源于成黑素细胞,由神经嵴和外胚层移行而来。皮肤,口腔
黏膜及眼色素层 MC 来源于神经嵴脊部(spinal portion),柔脑膜
(leptomeninges)MC 来源于其头部(cephalic portion),皮肤中 MC
密度因种族不同而有所差异。但各种族皮肤色素的差异是由于
MC 合成黑素的速率不同而引起。

三、临床表现

白癜风表现为获得性白斑、色素减退斑或斑片。依据受累程
度和脱色区域分布对其进行分类。泛发性白癜风最为常见,双侧
对称脱色,好发于面部(特别是腔口部)、颈、躯干、四肢伸侧、腋下
或黏膜表面。颜面肢端性白癜风,表现为手指远端及面部腔口部
脱色,后者为局限性。局灶性白癜风,脱色斑片呈局限性、非皮节
分布。节段性白癜风,发生在皮节,非对称性分布,由于发病早、病
程顽固与自身免疫病的联系下降,因而被认为是白癜风的一个特
殊类型^[1,2]。普发性白癜风(universal vitiligo)全身皮肤色素脱
失。大多数白癜风患者有脱色开始于日光暴露部位的历史。

有时损害为色素减退或呈现三色色素减退,即所谓白癜风级
度(gradata)。白癜风患者亲属可发生成熟前灰发(premature

graying of hair),而且,白癜风样皮损可发生 Koebner 现象,即在创伤部位(如擦伤、外科疤痕、放射治疗或进展期银屑病、湿疹、接触性皮炎、严重的日晒伤等处)发生类似的损害^[3~6]。病人常常把白癜风的发病与感情和身体的压抑联系起来。白癜风有时也可因口服药如氯喹、氯苯酚噻引起^[7~9]。白癜风和黑素瘤在 Sinclair 猪和阿拉伯马常常同时发生。黑素瘤伴发白癜风时,其进展缓慢或退变,这种现象在转移性黑素瘤患者可能是黑素瘤抗体破坏正常 MC 引起^[9,10]。研究显示,800 例黑素瘤中 1.375%、1130 例黑素瘤中 4.07%有晕痣、色素减退或脱色。脱色和(或)色素减退开始于躯干,以不对称方式向身体其他部位离心扩散,而且,黑素瘤脱色好发生在年龄较大、无白癜风家族史及其他相关疾病患者,且发生白斑部位与黑素瘤部位不相关^[11,12]。大多数转移性黑素瘤伴发急性白癜风的患者,其生存时间比预期长。然而,一项研究显示,黑素瘤相关白癜风患者色素细胞抗体水平与对照组无明显差异。白癜风和黑素瘤患者白斑周围 KC 和 MC 中可见巨大黑素颗粒。

白癜风有色素皮肤对二硝基氯苯的反应性下降,但有色素皮肤和受累皮肤真皮对念珠菌属和结核菌素的敏感性增加。Nordlund 等发现,应用 20%氢醌单苯醚在有色素皮肤而非白癜风皮损起疱。尽管这些结果的原因不清,但可能与白癜风皮损内 LC 免疫活性下降有关。

白癜风对人的心理影响也是很明显的,因为一个人的外表对人的性格、品性和人格影响很大。白癜风主要影响人的性格。感情压抑、窘迫或自卑,偶尔接触陌生人时缺乏自信、有被歧视感都会对病人造成显著的伤害^[13]。男性、未婚或自卑患者更难适应这些问题。对肤色较深的种族患者,心理影响更大,这是因为正常皮肤和受累皮肤差异显著,因此可能会带来一个严重的社会问题。

四、临床系统关联

白癜风易伴发自身免疫病如甲状腺疾病(桥本甲状腺炎、Grave病)^[14]、Addison病、恶性贫血^[15]、胰岛素依赖性糖尿病^[16]和斑秃^[17,18]等。针对这些或其他器官系统的自身抗体没有临床关联也可能存在^[19]。眼和耳的色素细胞有时也可受累。

视网膜色素上皮来源于头部神经嵴,尽管脉络膜由来自神经嵴的MC组成。虹膜的颜色一般不发生改变,即使是泛发性白癜风。40%以上的病人脱色区域可发生在色素上皮和脉络膜,而且眼色素层炎伴发白癜风的几率增加,白癜风伴发眼色素层炎也比预期的高。

内耳膜迷路含有MC,前庭处色素最多。因为白癜风影响有活性MC,因此白癜风也可致听力下降。在一项研究中,40岁以下患者中16%对2~8kHz的声波听力下降,而且有两项研究描述了家族性白癜风伴发听力异常。

Vogt-Koyanagi-Harada综合征由白癜风及其相关症候群组成,如假性脑膜炎、听力减退、斑秃、耳鸣和白发(症)等。该病通常在40~50岁发病,女性及深肤色人种如亚洲人、非洲人、美洲印第安人与西班牙人等多见。白癜风伴发的眼、耳相关症候群与Vogt-Koyanagi-Harada综合征一致,提示这些症候是同一疾病的两种临床表现。无菌性脑膜炎在后者对软脑膜MC的破坏可能是次要的。

五、病因学理论

白癜风遗传及其对该病易感在家族中可见到。流行病学研究显示1/4~1/3的白癜风患者家族成员中罹患该病。包括白癜风患者及其家属的大量研究显示,白癜风不是常染色体隐性或显性遗传。红细胞上有多个不连续常染色体位点(如染色体1上的

RH, 染色体 2 上的 ACP₁ 和染色体 4 上的 MV) 与该病关联, 提示白癜风属多因子遗传模式。这些研究也表明白癜风患者亲属(近生物学关系)患该病危险较对照组高 4.5 倍。在白癜风家属及单卵双生子的现症病人中, 也发现常染色体显性遗传模式。相关特异性 HLA 单倍型研究有不同结果, 但各项研究病例数较少。关于白癜风病因有 3 个不同的理论: 自身免疫、自身细胞毒和神经假说。自身免疫理论注重遗传数据及与白癜风相关的其他自身免疫病。细胞毒理论依据是 MC 中对黑素合成增加的细胞毒前体引起细胞死亡。神经假说是基于节段性白癜风与并置 MC 神经元有关这一事实。

1. 自身免疫理论

白癜风自身免疫理论的提出是因为白癜风患者容易伴发其他自身免疫病。最初的研究是在白癜风伴发黏膜念珠菌病时发现 MC 抗体, 但这一结果不具特异性, 因为无白癜风的黏膜皮肤念珠菌病也有这些抗体。随后的研究成功地证实白癜风与自身免疫之间的关联^[20]。Naughton 等研究显示, 白癜风患者有针对 MC 表面抗原的抗体存在, 而且, 脱色的严重程度与 MC 抗体的发生和水平有关。白癜风抗体的其他研究也显示, 大约 80% 的白癜风患者有对 40~50kD 或 75kD 常见组织抗原和 65kD 或 90kD 色素细胞特异性抗原的抗体^[21]。在局限性和泛发性白癜风患者血清中发现了抗 TYR 抗体, 且抗体滴度和活性在急性白癜风较稳定期白癜风高^[22,23]。抗 MC 抗体和黑素敏感性淋巴细胞抗体在 Vogt-Koyanagi-Harada 综合征患者血清中检出。

非细胞毒性、抗 KC 细胞内抗体与疾病活动性及严重程度有关, 并且对苯及其结构相似化合物如酚、茶酚、氢醌和氢醌单苯醚等的敏感性增加, 这些化学品均可引起脱色。Aronson 和 Hashimoto 研究表明, 可用免疫法检测活动性白癜风患者人 MMC 上敏感性特异性 IgA, 尽管其他学者发现白癜风患者血清中存在抗色

素细胞 IgG1,2,3。活动期白癜风患者的 MC 抗体中介细胞毒作用的免疫反应性,提示白癜风的发病可能存在直接机制。

自身免疫病通常有 CD_4^+ T 淋巴细胞增多,因此分析外周 T 淋巴细胞应有助于理解白癜风。Soubrian 等研究发现,稳定期白癜风患者及其一级亲属的外周 CD_4^+ T 淋巴细胞及 CD_4^+/CD_8^+ 比率增高。Grimes 等则认为 CD_4^+ T 淋巴细胞增加, CD_4^+/CD_8^+ 比率下降。Mozzanica 等发现,不同的 CD_4^+ 和 CD_8^+ 浓度依赖于白癜风的稳定性,活动期白癜风变化更显著。而且白癜风 T 细胞活检标本研究显示,活动期白癜风损害边缘 CD_4^+/CD_8^+ 比率下降^[24]。Zaman 等发现 IgG 免疫球蛋白(T 淋巴细胞功能指标)、白细胞移动抑制因子及循环免疫复合物水平,在活动期白癜风显著增高。然而,自然杀伤细胞和淋巴因子活化杀伤细胞的细胞毒作用,在进展期白癜风正常。

动物模型支持白癜风属自身免疫病这一假说。狗、猫、马患白癜风有抗 85kD 色素细胞表面抗原的抗体,Sinclair 猪患白癜风同时并发退变性黑素瘤(黑素瘤因并发白癜风而改善其预后),合成 45kD,68~75kD 和 100kD 抗黑素瘤抗体(抗体发生和水平与年龄有关)。Smyth 鸡在孵育后不久,羽毛毛囊处 MC 即遭破坏,这一过程属常染色体隐性遗传并且伴发甲状腺功能低下和斑秃。在易感性鸡用胞嘧啶类似物 5-氮胞苷诱导白癜风,对基因表达,脱色可能是次要的^[25]。Smyth 鸡在脱色前及脱色期骨髓部 T 细胞和血液中炎症性白细胞增加,同时 CD_4^+/CD_8^+ 比率下降^[26]。脱色可因应用免疫抑制剂或黏液囊切除术(阻碍体液免疫)而减退。而且,在脱色前或脱色期鸡血清中有自身抗体出现。

2. 自身细胞毒理论

自身细胞毒理论起源于增加 MC 活性,导致其自身死亡这一认识。电子显微镜检查白癜风皮肤和正常皮肤发现,快速进展期白癜风有细胞外颗粒物质积聚和有色素皮肤的基底血管形成。

项研究显示,淋巴细胞浸润相邻 MC,支持自身细胞毒这一理论。暴露于促黑素时,MC 对其前体分子(如多巴色素)的易感性增加,也支持这一理论。

硫氧还原蛋白还原酶是一种自由基消除剂,位于 MC 膜,抑制硫氧还原蛋白还原酶也可诱导自身细胞毒作用。白癜风 KC 膜结合钙离子较对照组高。钙离子抑制硫氧还原蛋白还原酶,细胞外钙离子水平增高,超氧化物自由基增加,使表皮中硫氧还原蛋白的氧化和还原失衡,可抑制 TYR 活性。细胞内钙离子增加,可能是 UVA 发挥作用的重要机制。过氧化氢酶能还原超氧化物为水,白癜风患者受累和未受累皮肤中过氧化氢酶水平下降,引起细胞死亡。在 Barred Plymouth Rock 和 White Leghorn 鸡,给予抗氧化剂后,可避免体外毛囊 MC 的成熟前死亡。而且,多巴胺较儿茶酚胺、羟多巴胺更容易自身氧化,并通过产生自由基杀死人 MMC 和成神经细胞瘤细胞。

3. 神经假说

白癜风神经假说在 40 多年前由 Lerner 提出。神经假说基于下列事实:①神经损伤患者在去神经区(皮肤缺损)发生白癜风。②节段性皮节白癜风的发生。③白癜风皮损区出汗及血管结构增加,提示肾上腺素能活性增加。④动物模型切除神经纤维发生脱色。灰眼兔虹膜切除后颜色减退,胆碱能活性增加,脱色区表面体温增高和出汗增多;出血时间延长;受累皮肤 KC 和 MC 单胺氧化酶 A 活性增加,KC 合成去甲肾上腺素较对照组高 4 倍,肾上腺素低 6.5 倍^[27]。MC 来源于神经嵴,在脱色区与神经末端接触,而这种现象在正常皮肤少见。而且,自主神经退变和再生以及真皮雪旺细胞基底膜增厚在脱色斑片中可见到。白癜风损害周围的 TNF- α 、细胞内黏附分子-1 及 IFN- γ 水平升高。一项研究显示,神经紧张素(一种神经肽)诱导 MC 产生 TNF- α 较正常高 500 倍,较 UVB 照射高 50 倍。早期、活动期白癜风及活动早期白癜风患

者高香草酸(一种多巴胺代谢产物)、香草扁桃酸、去甲肾上腺素以及肾上腺素代谢产物的尿排泄增加。儿茶酚胺代谢产物在血浆及尿中的过度表达对活动期脱色可能是次要现象,也可能是脱色的原因^[28]。

许多生理学、组织病理学研究发现,白癜风的发病可能有多种机制。这种异型理论于1956年由Jarrett和Szabo提出,他们认为,不同组织病理学发现及相继治疗成功即是实证。白癜风患者多种临床表现和动物模型的不一致性,也为这种理论提供了一定的可信度^[29]。

六、组织病理学证据

多巴和银硝酸盐负染以及MC单克隆、多克隆抗体研究可见白癜风损害内无MC。来源于脱色斑片边缘的培养MC退变并可见细胞质空泡形成,黑素体积聚,自噬空泡,脂肪变性及固缩。而且这些MC倾向于生长缓慢,在成熟前即死亡。白癜风患者脱色斑周围受累细胞及正常有色素细胞MC粗面内质网扩张。有色素和无色素区交界处真皮及血管周围有炎症性改变。电子显微镜观察脱色斑周围皮肤标本发现,基底层空泡形成,细胞内颗粒性物质积聚,在快速进展期皮损内更明显。有色素皮肤邻近脱色区的受累KC见细胞内水肿,细胞质空泡形成,细胞器扩张。应用金渗滤技术研究显示,白癜风皮损内LC分布正常。Brown等研究认为,白癜风皮损与邻近正常皮肤相比,应用腺苷三磷酸酶和多巴染色时树突状细胞密度无改变。Claudy等应用单克隆抗体证实,LC在白癜风患者正常皮肤和对照组健康个体表皮分布正常;但是,应用腺苷酸三磷酸酶、氧化钼反应和电镜观察显示,LC在白癜风皮损较同一个体有色素皮肤和对照组更密。

组织病理学发现支持白癜风发生的多种理论。损害周围的MC表达MHC II类抗原并且细胞间粘连分子-1大大高于正常皮