

• 继续医学教育 •

2013欧洲白癜风指南

宋月星, 邹先彪



宋月星

[摘要] 欧洲不少国家都有自己的白癜风治疗指南, 但尚无统一的欧洲指南版。该指南是欧洲白癜风学组在循证医学和专家共识的基础上, 第一次制定的针对节段型和非节段型白癜风的欧洲指南。该文解读此指南以供参考。

[关键词] 白癜风; 指南; 专家共识

[中图分类号] R758.41 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-1293(2014)04-0276-03

2013 European guidelines for the management of vitiligo

SONG Yue-xing, ZOU Xian-biao

Department of Dermatology, the First Affiliated Hospital of PLA General Hospital, Beijing 10089, China

[Abstract] The aetio-pathogenic mechanisms of vitiligo are still poorly understood, which holds back the progress in the diagnosis and treatment of the disease. Up until now, treatment guidelines have been developed at national levels, but no common European viewpoint has emerged. This guideline for the treatment of segmental and nonsegmental vitiligo has been developed by the members of the Vitiligo European Task Force and other colleagues. It summarizes evidence-based and expert-based recommendations.

[Key words] Vitiligo; Guidelines; Expert recommendations

[J Pract Dermatol, 2014, 7(4):276-278]

白癜风 (vitiligo) 是一种获得性色素异常性疾病, 患者占世界人口的 0.5%, 无性别或种族差异, 包括各年龄段人群。欧洲指南按照临床特征将白癜风分类并拟出了相应的临床特征 (表 1)。节段型白癜风 (segmental vitiligo, SV) 是指除非节段型白癜风 (nonsegmental vitiligo, NSV) 以外, 单侧分布 (非对称性白癜风)、有可能完全或部分与皮肤节段吻合的白癜风。迅速发生并累及毛囊色素系统是 SV 的特征性表现。在大多数患者中至少累及一个皮肤节段。在 NSV 各亚型中, 肢端型疗效最差。SV 和 NSV 的持续性复色过程各有不同。

在白癜风的评估步骤中需要考虑年龄、基础疾病 (特别是自身免疫性疾病)、已使用的药物, 以及主观和客观的因素。如果患者的病史或常规实验室检查提示有自身免疫性疾病, 则强烈建议完善进一步检查并参考专科意见。同时, 指南也拟出了白癜风诊断的临床路径 (表 2)。

表1 白癜风分类和各亚型的临床特征

白癜风分类	亚型	备注
NSV	面部型*、黏膜型、面部肢端型、散发型、泛发型	亚型可能不能反映明显的本质, 但对流行病学研究有意义
SV	面部型、黏膜型、单侧、双侧或多发型	进一步的分类可能根据累及的肢体, 但至今尚未建立标准
混合型 (NSV + SV)	与 SV 严重程度相关	混合型白癜风的 SV 更加严重
未分类 (unclassified)	发生于颜面, 多中心非对称性非节段型、黏膜型 (单一部位)	这一类型意味着在一定时间内或在进一步检查后再进一步准确分类

注: NSV: 非节段型白癜风; SV: 节段型白癜风; *可能为 NSV 起病早期

表2 白癜风诊断路径

如果诊断明确	如果诊断不明确
抗 TPO, 抗甲状腺球蛋白抗体	皮肤和非皮损处环钻活检
TSH 和其他用以诊断甲状腺疾病的检测 (如与 Graves 病相关的抗 TSHR 抗体)	必要时检查真菌、淋巴细胞亚群等
必要的自身抗体检测 (患者既往史、家族史和 (或) 实验室检查强烈怀疑自身免疫性疾病), 怀疑自身免疫性综合征需要征求内分泌或免疫学专家的意见	

注: TPO: 甲状腺过氧化物酶; TSH: 促甲状腺激素; TSHR: TSH 受体

DOI: 10.11786/syptfbxzz.1674-1293.20140413

作者单位: 100089 北京, 解放军总医院第一附属医院皮肤科 (宋月星, 邹先彪)

作者简介: 宋月星, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 皮肤镜、医学美容, E-mail: m84417@163.com

通讯作者: 邹先彪, E-mail: xbzou@126.com

1 外用药物治疗

1.1 外用糖皮质激素治疗 (topical corticosteroids, TCS)

TCS 因其抗炎和免疫调节作用而被作为局限型白癜风的一线疗法。TCS 疗效最好 (75% 复色) 的部位是在光暴露部位 (面部和颈部)、深肤色和新近出现的皮损, 而肢端皮损的反应最差。在采用非外科方法治疗白癜风疗效的 Meta 分析中, 氯倍他索和他克莫司, 氯倍他索或糠酸莫米松和吡美莫司的疗效对比中差异无统计学意义, 无论是儿童还是成人短期使用 TCS 均具有很好的有效性和安全性。皮肤萎缩、毛细血管扩张症、多毛症、暴发性痤疮等不良反应主要发生于强效或超强效激素的治疗中, 弱效激素和新型第 3 代 TCS 如糠酸莫米松和甲泼尼龙基本上未出现这些不良反应。

1.2 外用钙调神经磷酸酶抑制剂 (topical calcineurin inhibitors, TCI)

他克莫司和吡美莫司是外用大环内酯类衍生物免疫调节剂, 可以影响 T 细胞的活化和分化、抑制细胞因子如 TNF- α 的合成, 亦可促进黑素细胞的迁移和分化。TCI 对成人和儿童患者的头颈部皮损治疗有较好疗效, 与紫外线疗法可能有协同作用。多个研究显示, 他克莫司、吡美莫司治疗白癜风的疗效与 0.05% 丙酸氯倍他索相当。多数研究显示吡美莫司和他克莫司的疗效相当或类似, 但有一项研究显示他克莫司的疗效 (61%) 高于吡美莫司 (54.6%)。每日 2 次外用他克莫司软膏的疗效优于每日 1 次, 疗程 10 周 ~ 18 个月不等。最常见的不良反应为局部烧灼感、瘙痒和红斑。

2 光疗

2.1 光化学疗法

常用的光化学疗法包括补骨脂素 (psoralens) + 长波紫外线 (UVA) 的补骨脂素长波紫外线 (PUVA) 疗法和凯林 (Khellin) + UVA 的 KUVA 疗法。PUVA 对黑素的影响包括促进酪氨酸酶的合成、黑素小体的形成和黑化以及黑素小体在角质细胞中的转移。接受 PUVA 疗法的患者的复色率为 70% ~ 80%, 但完全复色的患者只占 20%。75% 的患者在 1 ~ 2 年内复发。因其视网膜毒性, 不建议用于 10 ~ 12 岁以下的儿童。在口服 PUVA 治疗中, 服用光敏剂 8-MOP (0.6 ~ 0.8 mg/kg)、5-MOP (1.2 ~ 1.8 mg/kg) 或 TMP (0.68 mg/kg) 1 ~ 3 h 后照射 UVA。患者需要连续治疗 6 个月才能判断疗效, 连续治疗 12 ~ 24 个月会获得最大程度的复色。深肤色患者对于 PUVA 疗效最好。局部 PUVA 治疗需要在照射 UVA 前 30 min 外涂一层低浓度 (0.001%) 8-MOP 霜或油, 其优点是需要更少的治疗次数和相对较小

的 UVA 累积剂量, 其主要缺点是会出现严重的大疱和皮损周围有色素沉着。而 KUVA 以凯林为光敏剂, 系统性 KUVA 因有 30% 的患者会出现肝毒性而已经被完全淘汰。局部 KUVA 则可安全地用于家庭治疗。

2.2 窄波中波紫外线

窄波中波紫外线 (narrow band UVB, NB-UVB, 311 nm) 照射目前是活动性和 (或) 泛发型白癜风的首选光疗方法。其不良反应比 PUVA 治疗少, 但疗效相当或更佳。起病时疾病的严重程度和活动性不影响早期光疗复色。需注意白癜风患者白斑处皮肤的最小红斑量低于同一个体的正常皮肤。NB-UVB 治疗需每周 2 ~ 3 次, 并持续治疗才有明显效果。对 50 例 NSV 患者进行 NB-UVB 和口服 PUVA 治疗的一项随机、双盲对照试验研究显示, NB-UVB 组 64% 的患者 > 50% 的病情改善, 而 PUVA 组仅为 36%, 且 NB-UVB 组患者复色面积明显大于 PUVA 组患者, 故认为 NB-UVB 疗法优于口服 PUVA。在欧洲, 更多的白癜风治疗中心将 NB-UVB 作为 NSV 的首选。长期随访研究显示停止 NB-UVB 治疗后的复发率为 21%, 其中第 1 年为 44%, 第 2 年为 55%。308 nm 准分子激光治疗作为在 NB-UVB 基础上发展起来的高能单光源靶向治疗方法可以获得更快速有效地复色。

光疗最常见的急性不良反应是皮肤类型和剂量依赖性的红斑, 通常在照射 12 ~ 24 h 后发生, 并持续 24 h。皮损部位轻微的红斑反应通常被认为是剂量充分的表现。联合疗法可以提高总体有效率, 缩短显效时间, 降低不良反应的发生。

3 联合治疗

联合疗法可以提高疗效, 缩短显效时间, 降低不良反应的发生。此外, 联合疗法也可减少对单一疗法治疗抵抗的发生。

一项随机、前瞻性的对照研究表明, UVA 和外用丙酸氟替卡松联合应用比单用 UVA 或外用糖皮质激素更有效。一项前瞻性临床试验中, 针对头部和颈部的皮损, 308 nm 准分子激光联合丁酸氢化可的松外用治疗的有效性明显高于单用 308 nm 准分子激光。

308 nm 准分子激光联合他克莫司的疗效优于单用激光, 其不良反应为轻微的红斑和偶发的水疱。这一结果也与其他 UVB 联合外用他克莫司的研究结果一致。吡美莫司联合 NB-UVB 也有类似的疗效。但是, 2 种免疫抑制剂联用可能会增加皮肤肿瘤发生的风险。

卡泊三醇与自然光或 PUVA 也有可能有效, 因为对此疗法相关试验数据的争议, 其有效性还没有明确。另一项前瞻性研究中, 卡泊三醇与 308 nm 准分子激光联合并没有提高后者的疗效。在一项前瞻性、单盲试验中, 使用高浓度他卡西醇制剂 (20 μ g/L) 与准

分子激光联用的疗效不显著。卡泊三醇联合糖皮质激素治疗可以降低儿童白癜风患者的皮损严重程度,并可增加已复色皮损的稳定性。

在一项前瞻性双盲安慰剂对照试验中,口服补充抗氧化剂有效,但疗效需要更大规模的研究来证实。

NB-UVB 与激光皮肤磨削术可用于治疗抵抗的皮损。尽管研究结果提示此方法可提高 NB-UVB 的有效率,但其不良反应影响了临床应用。在一项小规模的随机对照试验中, NB-UVB 与剥脱性 CO₂ 激光联合在顽固性皮损治疗中有效。

在一项前瞻性研究中,先使用铒-YAG 激光磨削皮肤,再外用 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)可以缩短 NB-UVB 的治疗疗程,提高有效率。

术后补骨脂素+UVA 照射可以提高复色率。一项前瞻性、随机、双盲试验中,在自体移植表皮细胞悬浮液后再进行 NB-UVB 或 PUVA 治疗,疗效明显优于单用光疗。但作为手术移植的补充疗法, NB-UVB 和 PUVA 之间的疗效未进行比较。

在一项前瞻性研究中,皮肤钻孔移植和外用糖皮质激素(0.1% 醋酸氟氢松软膏)与皮肤钻孔移植和与 PUVA 联合治疗同样有效。在开放性试验和病例报告中均提示低剂量口服糖皮质激素有可能提高手术疗效。

一项随机试验评估低剂量硫唑嘌呤(最大剂量 50 mg/d)联合 PUVA 和单用 PUVA 治疗的有效性。结果显示联合治疗组治疗 4 个月后平均总复发率(58.4%)高于单用 PUVA 组(24.8%)。2 例患者接受硫唑嘌呤治疗时出现了恶心的不良反应。

4 口服糖皮质激素治疗

口服糖皮质激素可以控制活动期病情,但对于稳定期白癜风无效。口服倍他米松或地塞米松 5 mg/d,每周连服 2 d,若无效加量至 7.5 mg/d,当病情控制时减量至 5 mg/d,在 1~3 个月的治疗后,89% 的患者的疾病进展停止,80% 的患者的复色出现于 2~4 个月内。在地塞米松 10 mg/d,每周连服 2 d,连用 24 周的小剂量冲击疗法中,88% 的患者在治疗 18.2 周后进展期的病情得到控制,但需注意其系统性不良反应。

抗氧化剂:发生于进展期白癜风的细胞氧化应激是局部或系统性使用抗氧化剂的原理。假过氧化氢酶、维生素 E、维生素 C、辅酶 q、硫辛酸、白绒水龙骨、过氧化氢酶、超氧化物歧化酶复合物、银杏提取物均是抗氧化剂,可单独使用或与光疗连用。在光疗中或光疗前使用抗氧化剂旨在抵消氧化应激诱导的紫外线辐射,提高其有效性。

手术:钻孔移植、表皮大疱移植、超薄表皮片移植、细胞移植是白癜风手术常用疗法。手术宜在

NSV 的病情停止活动 6 个月~2 年后且无同形反应的情况下施行。手术疗法对患者年龄下限无要求。最好的适应证是稳定期节段型或面部白癜风。

其他:遮盖剂、脱色疗法亦可酌情选用。20% 的氢醌单苄醚霜(monobenzone ethylester, MBEH)是欧美国家常用的脱色剂。Q 开关 755 nm 红宝石激光也可单用或联合甲氧基苯酚进行脱色疗法。色素脱失对患者的外观和自尊均有负面影响,西欧浅肤色的患者中,25%~30% 有精神障碍,而在印度的深肤色患者中,这一数据为 56%~75%,故皮肤科医生应注意心理辅导或进行心理干预。白癜风的发生与诸多因素相关,故治疗宜强调个性化,最好在白发出现之前进行早期干预。

表3 根据白癜风临床特点的治疗方案

类型	级别	常用的治疗方法
SV 或局限型 NSV (< 2% ~ 3% 体表面积)	一线	避免刺激因素, 局部治疗 (TCS 或 TCI)
	二线	局部 NB-UVB 治疗 (包括准分子光或激光治疗)
	三线	如果暴露区域非复色情况无法满足美容要求, 可以考虑外科治疗
NSV	一线	避免刺激因素; 稳定的 NB-UVB 治疗, 至少持续 3 个月; 如果对治疗有反应, 最佳时长为 9 个月。联合系统/局部治疗, 包括增加局部 UVB 治疗
	二线	如果病情进展迅速或 NB-UVB 治疗时病情不稳定, 可系统性使用糖皮质激素 (如: 3~4 个月小剂量冲击疗法) 或免疫抑制剂
	三线	对有美容需求的无反应区域进行移植, 但受同形反应和手术部位的制约
	四线	在播散型的无反应区或暴露区域 (面部或手部) 可使用脱色治疗 (氢醌单苄醚或甲氧基苯酚或 Q 开关红宝石激光)

注: SV, 节段型白癜风; NSV, 非节段型白癜风; NB-UVB, 窄波 UVB; TCS, 外用糖皮质激素治疗; TCI, 外用钙调神经磷酸酶抑制剂

5 专家共识

5.1 TCS

外用强效 TCS 每日 1 次的疗法适用于局限型、非颜面部皮损的儿童和成人患者,连用不超过 3 个月,亦可间断使用 (每月 15 d,共 6 个月)。糠酸莫米松制剂因几乎无系统性影响而可作为用于儿童的 TCS 首选药物。

5.2 TCI

可替代 TCS 用于成年人和儿童白癜风,头颈部疗效更好,亦适用于薄嫩部位。建议每日 2 次,至少持续 6 个月。联合光疗可提高疗效。根据特异性皮炎

of insulin resistance [J]. *Br J Dermatol*, 2007, 157(6):1249-1251.

[24] Corbetta S, Angioni R, Cattaneo A, et al. Effects of retinoid therapy on insulin sensitivity, lipid profile and circulating adipocytokines [J]. *Eur J Endocrinol*, 2006, 154(1):83-86.

[25] Coimbra S, Oliveira H, Reis F, et al. Circulating levels of adiponectin, oxidized LDL and C-reactive protein in Portuguese patients with psoriasis vulgaris, according to body mass index, severity and duration of the disease [J]. *J Dermatol Sci*, 2009, 55(3):202-204.

[26] de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity [J]. *Diabetes*, 2007, 56(6):1655-1661.

[27] Xue Y, Jiang L, Cheng Q, et al. Adipokines in psoriatic arthritic patients:the correlations with osteoclast precursors and bone erosions [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e46740.

[28] Imai Y, Tsuda T, Aochi S, et al. YKL-40 (chitinase 3-like-1) as a biomarker for psoriasis vulgaris and pustular psoriasis [J]. *J Dermatol Sci*, 2011, 64(1):75-77.

[29] Eder K, Baffy N, Falus A, et al. The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity [J]. *Inflamm Res*, 2009, 58(11):727-736.

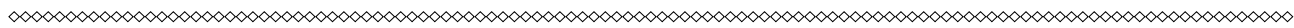
[30] Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 314(1):1-16.

[31] Pietrzak AT, Zalewska A, Chodorowska G, et al. Cytokines and anticytokines in psoriasis [J]. *Clin Chim Acta*, 2008, 394(1-2):7-21.

[32] Mima T, Nishimoto N. Clinical value of blocking IL-6 receptor [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2009, 21(3):224-230.

(收稿日期 2013-10-31 修回日期 2013-12-23)

(本文编辑 耿建丽)



(上接第278页)

的使用经验，长期使用 TCI 的不良反应很少。

5.3 光疗

口服 PUVA 是泛发型白癜风的二线治疗。局部 PUVA 中补骨脂素制剂的浓度必须很低。NB-UVB 疗法需要 12 ~ 24 个月的连续治疗才可能获得最大复色。活动性播散型白癜风或当白斑病变超过 15% ~ 20% 体表面积时可用全身性 NB-UVB 治疗。靶向光疗(激光或非激光)在局限型白癜风、新近发生的小面积皮损和儿童白癜风的治疗中可以避免全身治疗的不良反应。如果光疗持续 3 个月无复色或 6 个月后疗效不满意(复色面积 < 25%) 则应停止治疗。如有持续复色发生则需要坚持光疗，或在最大剂量上持续 1 或 2 年。

5.4 联合疗法

强效 TCS 每日 1 次(使用 3 周后停用 1 周)和 UVB (NB-UVB 和 308 nm 准分子激光)联合治疗可用于难治的病损。TCI 联合光疗的疗效优于单一疗法。光疗联合口服抗氧化剂可能有效，但在联合应用前，需要首先考虑单独使用光疗。术后联合光疗(NB-UVB 或 PUVA) 可以提高复色率。口服糖皮质激素冲击疗法对稳定期白癜风无效，对快速播散型白癜风有很好

的治疗作用，此疗法的疗程一般为 3 ~ 6 个月。目前没有足够的证据表明免疫抑制剂或生物制剂对治疗白癜风有效。

5.5 手术治疗

手术可用于药物治疗失败的 SV 或其他局限型白癜风患者。而对 NSV，则需病情稳定且无同形反应并征得患者同意才可进行手术治疗。


综上所述，2013 欧洲白癜风指南中建议根据白癜风的临床类型进行药物、光疗和手术等治疗，同时，可根据情况进行联合治疗，以提高复色率，并减少不良反应的发生。

【参考文献】

[1] Taieb A, Alomar A, Böhm M, et al. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus [J]. *Br J Dermatol*, 2013, 168(1):5-19.

(收稿日期 2013-09-02 修回日期 2014-03-20)

(本文编辑 敖俊红)

作者: [宋月星](#), [邹先彪](#), [SONG Yue-xing](#), [ZOU Xian-biao](#)
作者单位: [解放军总医院第一附属医院皮肤科, 北京, 100089](#)
刊名: [实用皮肤病学杂志](#) 
英文刊名: [Journal of Practical Dermatology](#)
年, 卷(期): 2014(4)
被引用次数: 3次

参考文献(1条)

1. [Taieb A;Alomar A;B?hm M](#) Guidelines for the management of vitiligo:the European Dermatology Forum consensus 2013(01)

引证文献(3条)

1. [蔡艳梅, 李洪涛, 苗永飞, 陈杰文, 司炜弘, 栗书贤, 李艾芳, 郭金光, 张爱民](#) [祛白消斑方对寻常型白癜风患者血清 IL-17、IL-23及TGF- \$\beta\$ 水平的影响](#)[期刊论文]-[临床合理用药杂志](#) 2015(04)
2. [蔡艳梅, 李洪涛, 苗永飞, 陈杰文, 司炜弘, 栗书贤, 李艾芳, 郭金光, 张爱民](#) [蔡氏祛白消斑汤对寻常型白癜风患者血清T细胞亚群的影响](#)[期刊论文]-[临床合理用药杂志](#) 2015(1)
3. [蔡艳梅, 李洪涛, 苗永飞, 陈杰文, 司炜弘, 栗书贤, 李艾芳, 郭金光, 张爱民](#) [祛白消斑方辅治寻常型白癜风患者临床疗效及安全观察](#)[期刊论文]-[临床合理用药杂志](#) 2015(07)

引用本文格式: [宋月星. 邹先彪. SONG Yue-xing. ZOU Xian-biao](#) 2013欧洲白癜风指南[期刊论文]-[实用皮肤病学杂志](#) 2014(4)