

· 临床研究 ·

# 两种方法治疗难治性毛发变白白癜风疗效及影响因素评价

修艳燕<sup>1</sup>, 黄鹤群<sup>1</sup>, 李 雪<sup>2</sup>, 宋乐彬<sup>1</sup>, 侯晓媛<sup>1</sup>, 冯 易<sup>1</sup>, 鲁 严<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院皮肤科, 江苏 南京 210029; <sup>2</sup>南京医科大学附属妇产医院皮肤科, 江苏 南京 210004

**[摘要]** 目的: 比较改良方式的308 nm准分子光与CO<sub>2</sub>点阵激光分别联合卡泊三醇搽剂外用治疗难治性毛发变白白癜风疗效, 并评估其疗效的影响因素。方法: 收集2019年5月—2019年8月于南京医科大学第一附属医院皮肤科门诊就诊的常规药物或光疗3个月以上无效的毛发变白白癜风患者共60例, 随机分为改良照光组(A组)和点阵激光组(B组), 改良照光组以一块形状与白斑相同, 边缘距白斑边缘内侧1 mm的不透光黑布紧贴于白斑表面, 308 nm准分子光照射区域局限于白斑边缘, 每周3次, 疗程为36次, 共3个月, 点阵激光组每月行点阵激光1次, 疗程为3次, 共3个月, 两组均联合卡泊三醇搽剂外用。疗程结束后评估两组疗效及复色模式, 并采集患者基本信息, 采用单因素和多因素Logistic回归分析方法进行疗效影响因素分析。结果: 改良照光组总有效率和总显效率(89.5%, 50.9%)均显著高于点阵激光组(67.6%, 22.1%)( $P < 0.01$ )。改良照光组39片(68.4%)边缘复色, 10片(17.8%)混合复色, 6片(10.5%)毛囊复色, 2片(3.5%)均一复色; 点阵激光组49片(72.1%)边缘复色, 9片(13.2%)毛囊复色, 6片(8.8%)均一复色, 4片(5.9%)混合复色。多因素Logistic回归分析显示, 病程 $\leq 2$ 年、复色无进展时间 $\leq 1$ 年、无血清甲状腺抗体升高、白斑位于面颈部、非节段型白癜风是难治性毛发变白白癜风治疗显效的独立影响因素。结论: 两种方法治疗难治性毛发变白白癜风均可在短期内起效, 改良方式的308 nm准分子光照射联合卡泊三醇外用疗效更明显。边缘复色为主要复色模式。病程、复色无进展时间、血清甲状腺抗体是否升高、白斑部位和白癜风分型是影响难治性毛发变白白癜风疗效的重要因素。

**[关键词]** 难治性毛发变白白癜风; 308 nm准分子光; CO<sub>2</sub>点阵激光; 复色模式; 影响因素分析

**[中图分类号]** R758.41

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2020)05-713-07

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20200518

## Evaluating the efficiencies of two treatments for refractory vitiligo with leukotrichia and exploring the factors affecting the therapeutic effects

XIU Yanyan<sup>1</sup>, HUANG Hequn<sup>1</sup>, LI Xue<sup>2</sup>, SONG Lebin<sup>1</sup>, HOU Xiaoyuan<sup>1</sup>, FENG Yi<sup>1</sup>, LU Yan<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029;

<sup>2</sup>Department of Dermatology, Women's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210004, China

**[Abstract]** **Objective:** This study aims to evaluate the efficiencies of modified 308 nm monochromatic excimer light (MEL) and fractional CO<sub>2</sub> laser respectively combining with topical calcipotriol treatments for refractory vitiligo with leukotrichia, and to search for factors associated with the treatment response. **Methods:** A prospective research was performed in 60 patients of refractory vitiligo with leukotrichia treated in the Department of Dermatology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from May 2019 to August 2019, they were divided into group A and group B according to the random number table. Group A was treated with modified 308-nm MEL, a black opaque cloth with the same shape as the lesion is closely attached to the lesion surface, and the edge of the cloth is 1mm from the inner side of the lesion edge, the light focuses on the edge of the lesion, three times a week, 36 times a course, combined with topical calcipotriol. Group B was treated with fractional CO<sub>2</sub> laser once a month, 3 times a course, combined with topical calcipotriol. The treatment time of both groups lasts for 3 months. The clinical efficacy and repigmentation pattern of both groups were assessed. We also assessed the factors associated with the clinical efficacy. **Results:** After treatment, the effective rate and markedly effective rate of group A (89.5%, 50.9%) were significantly higher than group B (67.6%, 22.1%) ( $P < 0.01$ ). In group A, 39 (68.4%) lesions showed marginal repigmentation, 10 (17.8%) lesions showed mixed repigmentation, 6 (10.5%) lesions showed perifollicular

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81872541, 81171517, 81602774); 江苏省“333”工程项目(LGY2016009)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: luyan1971@njmu.edu.cn

repigmentation, 2 (3.5%) lesions showed diffuse repigmentation. In group B, 49 (72.1%) lesions showed marginal repigmentation, 9 (13.2%) lesions showed perifollicular repigmentation, 6 (8.8%) lesions showed diffuse repigmentation, 4 (5.9%) lesions showed mixed repigmentation. Multivariable analysis showed the following to be independent factors with markedly effect: disease duration  $\leq 2$  years, duration with no repigmentation  $\leq 1$  year, without elevated serum thyroid antibody, face and neck site, and nonsegmental subtype. **Conclusions:** Both combinations of modified 308 nm MEL and topical calcipotriol, and fractional CO<sub>2</sub> laser and topical calcipotriol in the treatment of refractory vitiligo with leukotrichia have good clinical effect. The combination of modified 308-nm MEL and topical calcipotriol showed better therapeutic effect than the combination of fractional CO<sub>2</sub> laser and topical calcipotriol. Marginal repigmentation pattern occurred most frequently in refractory vitiligo with leukotrichia. Disease duration, duration with no repigmentation, serum thyroid antibody, lesion site and subtype were shown to be independent prognostic factors of markedly effect in patients of refractory vitiligo with leukotrichia.

[**Key words**] refractory vitiligo with leukotrichia; 308 nm monochromatic excimer light; fractional CO<sub>2</sub> laser; repigmentation pattern; root cause analysis

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(05): 713-719]

白癜风白斑处常出现毛发变白<sup>[1]</sup>,大量研究显示毛发变白白癜风对药物及常规光疗手段不敏感<sup>[2-3]</sup>。308 nm 准分子光设备能在短时间内对靶组织发出比窄谱中波紫外线(narrow band ultraviolet-b, NB-UVB)高出近10倍的能量,疗效明显优于NB-UVB,起效快,耐受性好<sup>[4]</sup>。介于毛发变白白癜风复色模式以边缘复色为主<sup>[5]</sup>,本研究改良方式的308 nm 准分子光:白斑处遮光,使照射区域局限于白斑周围正常皮肤与白斑交界处。CO<sub>2</sub>点阵激光通过微小光束作用于皮肤,产生阵列样排列的微小热损伤区,启动可控的皮肤创伤修复过程,促进黑素细胞形成<sup>[6]</sup>,并可增加药物皮肤吸收率及渗透率<sup>[7]</sup>。本研究评价这两种方法分别联合卡泊三醇搽剂外用治疗难治性毛发变白白癜风的疗效及复色模式,并对临床资料进行分析,探讨疗效的影响因素。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

2019年5月—2019年8月就诊于南京医科大学第一附属医院皮肤科门诊的患者60例207片白斑,经2名以上皮肤科医师临床诊断白癜风,并经伍德灯确诊,白斑均于皮肤镜下确认毛发100%变白,且均为既往使用常规药物或光疗治疗3个月以上无效的患者。排除标准:①妊娠期和哺乳期妇女;②严重心、肝、肾功能不全者;③合并其他皮肤病如湿疹、银屑病或感染、癌前期皮肤损害等;④有紫外线治疗及点阵激光治疗禁忌者;⑤近2个月内接受过糖皮质激素、NB-UVB、准分子光、准分子激光治疗,近1个月内接受过任何治疗;⑥3个月内参加过有关

白癜风的其他临床试验;⑦有精神疾病者;⑧瘢痕体质者;⑨伴有免疫抑制剂治疗者;⑩不能坚持治疗者。该研究经本院伦理委员会批准,患者知情同意,并签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 光源

改良照光组使用深圳市吉斯迪科技有限公司生产的308 nm 准分子紫外光皮肤治疗仪,型号GP908A,额定功率550 VA。点阵激光组使用美国科医人(Lumenis)医疗激光公司生产的二氧化碳激光皮肤治疗系统,型号AcuPulse 40AES-F,波长10.6  $\mu\text{m}$ ,最大功率60 W,最大脉冲宽度290  $\mu\text{s}$ ,最大脉冲能量30 mJ。

#### 1.2.2 治疗

将60例患者采用随机数字表法随机分为改良照光组和点阵激光组。改良照光组:患者治疗前行皮肤最小红斑量(minimal erythema dose, MED)测定。选择受试者上臂内侧的皮肤作为测试部位,24 h后观察红斑情况,确定最小红斑量,并判断患者的皮肤类型。患者经知情同意均以100%最小红斑量作为初始照射剂量,以后根据照射后皮肤反应程度调整照射剂量。通常在被照射部位无疼痛性红斑或水疱的前提下,每次递增30%照射剂量。如照射部位出现疼痛性红斑或水疱,则照射剂量不变,直至症状消失再增加照射剂量,如出现水疱,则停止照射,待皮肤恢复正常后再进行照射,照射剂量要减少10%。照射方法为以1块形状与白斑相同,边缘距白斑边缘内侧1 mm的不透光黑布紧贴于白斑表面,使照射区域局限于白斑周围正常皮肤与白斑

交界处,光斑外缘距白斑边缘 10~15 mm,3次/周,联合卡泊三醇搽剂每日 1 次外用,持续治疗 3 个月。点阵激光组:采用 10.6  $\mu\text{m}$   $\text{CO}_2$  点阵激光,参数为:Deep FX 手具,脉冲能量 30 mJ,密度设置 10%,扫描 1 次,1 次/月,治疗结束后 48 h 避免接触水,联合卡泊三醇搽剂(30 mL:1.50 mg,丹麦利奥制药有限公司)每日 1 次外用,持续治疗 3 个月。治疗期间两组均不使用其他外用药或口服药。

1.2.3 疗效及复色模式评估

临床疗效评价:痊愈为白斑全部消退,恢复正常肤色;显效为白斑部分消退或缩小,恢复正常肤色的面积占白斑面积 $\geq 50\%$ ;好转为白斑部分消退或缩小;无效为白斑无色素再生或范围扩大。显效率= $[(\text{痊愈例数}+\text{显效例数})/\text{总例数}]\times 100\%$ ,有效率= $[(\text{痊愈例数}+\text{显效例数}+\text{好转例数})/\text{总例数}]\times 100\%$ 。复色模式评估:毛囊复色,即复色自毛囊周围出现色素斑点开始,渐向周围扩大、融合;边缘复色,即复色从白斑边缘开始,向白斑中央收缩;均一复色,即白斑区颜色出现均一变暗,至完全复色;混合复色,即复色时出现前 3 种模式中任意 2 种模式以上情况的并存。

1.2.4 信息采集

采用统一设计流行病学调查表,经患者知情同意后进行问卷调查。调查内容包括:①患者一般情况,包括性别、年龄、Fitzpatrick 皮肤分型;②患者疾病相关信息,包括病程、白斑部位、白癜风分型、白癜风活动情况、复色无进展时间、是否合并黑毛白斑、血清甲状腺抗体[抽取患者外周血行抗甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)、抗甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TGAb)、促甲状腺激素受体抗体(thyrotropin receptor antibody, TRAb)检测,均采用化学发光法]是否升高;③治疗方法、疗效、复色模式。

1.3 统计学方法

采用 Stata15.1 统计学软件进行数据处理,显效

率和有效率比较采用卡方检验,总体疗效比较采用两独立样本秩和检验,疗效影响因素分析采用单因素和多因素 Logistic 回归分析方法, $P\leq 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

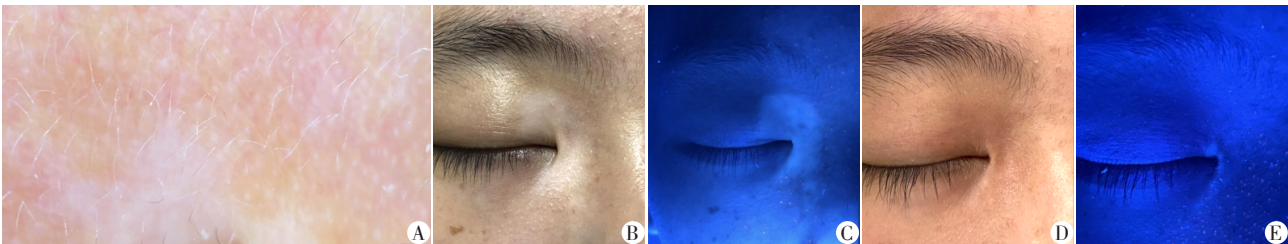
最终 47 例完成研究。改良照光组 18 例,男 6 例,女 12 例,年龄( $23.0\pm 17.4$ )岁(2~68 岁);病程 3 个月~10 年,平均( $23.8\pm 30.4$ )个月;进展期 5 例,稳定期 13 例;节段型 4 例,非节段型 8 例,未定类型 6 例;白癜风白斑 57 片,其中面颈部 22 片、躯干 19 片、四肢 15 片、头皮 1 片,单片白斑占体表面积 0.28%~3.70%;点阵激光组 29 例,男 13 例,女 16 例,年龄( $23.8\pm 15.7$ )岁(5~57 岁);病程 3 个月~20 年,平均( $27.6\pm 14.3$ )个月;进展期 1 例,稳定期 28 例;节段型 8 例,非节段型 15 例,未定类型 6 例;白癜风白斑 68 片,其中面颈部 28 片、躯干 31 片、四肢 7 片、头皮 2 片,单片白斑占体表面积 0.25%~3.60%。

2.2 临床疗效

经过 12 周的阶段治疗,改良照光组 57 片白斑中痊愈 4 例(7.0%),显效 25 例(43.9%),好转 22 例(38.6%),无效 6 例(10.5%)。点阵激光组 68 片白斑中痊愈 3 例(4.4%),显效 12 例(17.6%),好转 31 例(45.6%),无效 22 例(32.4%)。典型病例见图 1、2。改良照光组总体疗效优于点阵激光组( $Z=3.654$ ,  $P<0.01$ ),总有效率[89.5%(51/57)]显著高于点阵激光组[67.6%(46/68)], $\chi^2=8.498$ ,  $P<0.01$ ,总显效率[50.9%(29/57)]亦显著高于点阵激光组[22.1%(15/68)], $\chi^2=11.290$ ,  $P<0.01$ ,差异均有统计学意义(表 1)。

2.3 两组复色模式比较

改良照光组 57 片白斑中 39 片(68.4%)边缘复色,10 片(17.8%)混合复色,6 片(10.5%)毛囊复色,2 片

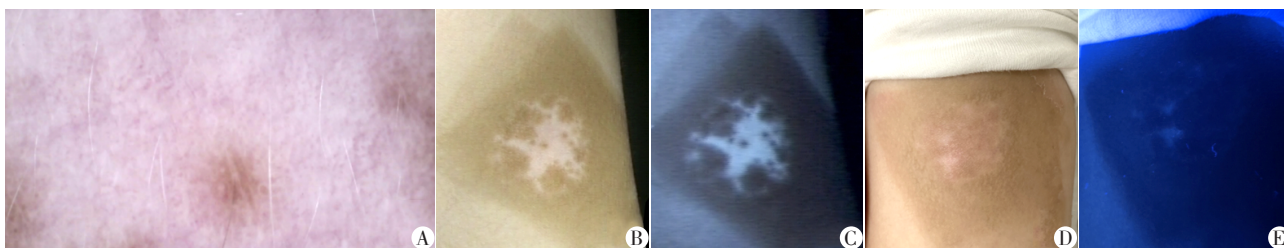


A: 治疗前皮肤镜下毛发可见变白;B、C: 治疗前自然光与伍德灯下皮损;D、E: 治疗 3 个月后自然光与伍德灯下皮损。

图 1 改良方式的 308 nm 准分子光照射联合卡泊三醇搽剂外用治疗难治性毛发变白白癜风前后对比图

Figure 1 Repigmentation after modified 308 nm MEL combining topical calcipotriol treatment in refractory vitiligo with leukotrichia





A: 治疗前皮肤镜下毛发可见变白;B、C: 治疗前自然光与伍德灯下皮损;D、E: 治疗3个月后自然光与伍德灯下皮损。

图2 CO<sub>2</sub>点阵激光联合卡泊三醇搽剂外用治疗难治性毛发变白白癜风前后对比图

Figure 2 Repigmentation after fractional CO<sub>2</sub> laser combining topical calcipotriol treatment in refractory vitiligo with leukotrichia

(3.5%)均一复色;点阵激光组68片白斑中49片(72.1%)边缘复色,9片(13.2%)毛囊复色,6片(8.8%)均一复色,4片(5.9%)混合复色。

#### 2.4 影响因素

以白癜风白斑治疗是否显效作为因变量,其他因素如性别、年龄、皮肤类型、病程、复色无进展时间、血清甲状腺抗体是否升高、是否合并黑毛白斑、白癜风分型、白癜风活动情况、白斑部位、治疗方法作为自变量进行单因素和多因素 Logistic 回归分析。单因素 Logistic 回归分析显示:年龄、病程、血清甲状腺抗体是否升高、白斑部位、治疗方法、白癜风活动情况及白癜风分型为有统计学意义的变量。再根据临床重要性挑选较可能的混杂因素如病程、复色无进展时间、血清甲状腺抗体是否升高、白斑部位、治疗方法和白癜风分型进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,病程 $\leq 2$ 年、复色无进展时间 $\leq 1$ 年、无血清甲状腺抗体升高、白斑位于面颈部、非节段型白癜风是难治性毛发变白白癜风治疗显效的独立影响因素(表1)。

#### 2.5 不良反应

所有患者均能耐受改良照光及CO<sub>2</sub>点阵激光治疗。3例出现水疱,2例出现疼痛性红斑,暂停治疗后症状均可缓解,且均不影响后续治疗。7例于治疗初期出现轻度瘙痒、干燥等症状,数日后及可自行缓解。

### 3 讨论

近年来大量研究显示毛发变白白癜风对药物及常规光疗手段不敏感<sup>[1-3]</sup>,仅外科疗法(如黑素细胞悬液移植<sup>[8]</sup>、表皮细胞悬液移植<sup>[9]</sup>等)有效,故推荐外科治疗为毛发变白白癜风的首选<sup>[10]</sup>治疗。然而国外文献报道了1例毛发变白白癜风在进行表皮移植分批治疗期间,未植皮区于1次照光治疗灼伤后出现了边缘复色,作者认为灼伤可能导致各种化

学介质和生长因子的形成,这些化学介质和生长因子能够刺激表皮黑素细胞,并诱导毛囊外根鞘中非活性黑素细胞的增殖和迁移<sup>[11]</sup>。Song等<sup>[12]</sup>发现毛发变白白癜风白斑外毛根鞘中的成黑素细胞(白癜风复色过程中黑素细胞的“贮存库”)并没有耗尽,但成黑素细胞的数量和SCF、c-kit的表达均低于黑毛白斑。紫外线辐射(ultraviolet radiation)为人类皮肤着色主要的生理性刺激,其中的中波紫外线(ultraviolet B, UVB)主要经表皮吸收,并且通过多种途径造成皮肤的晒黑反应。308 nm准分子光于2003年首次被应用于治疗白癜风,其产生的是氯化氙(Xenon chloride, XeCl)准分子光,波长恒定,属于中波紫外线的范畴,能引起较NB-UVB所致的更多细胞水平改变<sup>[13]</sup>,多年临床试验表明,相比于NB-UVB,308 nm准分子光治疗白癜风的优点为:适用人群广,成人及儿童均可使用,疗程短,疗效快,不良反应少<sup>[4]</sup>。介于毛发变白白癜风复色模式以边缘复色为主<sup>[5]</sup>,且仍有成黑素细胞留存,本研究改良了传统照光方式,以1块形状与白斑相同、边缘距白斑边缘内侧1 mm的不透光黑布紧贴于白斑表面,使用较大剂量(相对传统剂量)308 nm准分子光照射区域局限于白斑周围正常皮肤与白斑交界处,既能够使白斑周围处于轻度灼伤的状态,为复色提供条件,又能保护无复色潜力的白斑内部不被灼伤,降低不良反应发生率,提高照光效率。多项研究表明CO<sub>2</sub>点阵激光联合疗法对于难治性白癜风的疗效显著<sup>[14]</sup>,其机制可能为:①点阵激光产生的热作用可增大黑素细胞胞体,增加树突数量,减少细胞数目,提升酪氨酸酶活性,增加黑素合成<sup>[15]</sup>;②点阵激光产生创伤后愈合过程中皮损区分泌各种细胞因子及生长因子促进了黑素细胞的分裂增殖;③点阵激光后产生金属蛋白酶-2促进了周边正常组织的黑素细胞迁移至白斑区域<sup>[16]</sup>;④点阵激光刺激了未损伤正常组织的外毛囊根鞘部的成黑素细胞的活化、增殖和迁



表1 难治性毛发变白白癜风疗效影响因素的 Logistic 回归分析

Table 1 Prognostic factors influencing the response of patients with refractory vitiligo with leukotrichia (n=125)

因素	片数	显效 [n(%)]	单因素回归分析		多因素回归分析	
			OR值(95% CI)	P值	OR值(95% CI)	P值
性别						
男	37	12(32.43)	0.84(0.372~1.896)	0.675		
女	88	32(36.36)	1			
年龄(岁)						
≤19	45	9(20.0)	1			
20~39	45	28(62.2)	6.588(2.556~16.983)	<0.001		
≥40	35	7(20.0)	1.000(0.331~3.017)	1.000		
病程						
≤2年	74	38(51.35)	1		1	
>2年	51	6(11.76)	0.126(0.048~0.332)	<0.001	0.010(0.001~0.135)	0.001
复色无进展时间						
3个月~1年	104	37(35.58)	1		1	
>1年	21	7(33.33)	0.905(0.336~2.442)	0.844	20.769(1.659~260.03)	0.019
皮肤类型						
Ⅲ	31	9(29.03)	1			
Ⅳ	91	35(38.46)	1.528(0.632~3.695)	0.347		
Ⅴ	3	0(0.00)				
血清甲状腺抗体升高*						
是	54	12(22.22)	0.348(0.157~0.770)	0.009	0.114(0.031~0.425)	0.001
否	71	32(45.07)	1		1	
合并黑毛白斑						
是	57	25(43.86)	2.015(0.957~4.242)	0.065		
否	68	19(27.94)	1			
白斑部位						
面颈	50	23(46.00)	1		1	
躯干	50	45(30.00)	0.503(0.221~1.144)	0.101	0.145(0.022~0.626)	0.010
四肢	22	4(18.18)	0.261(0.077~0.882)	0.031	0.108(0.025~0.473)	0.003
头皮	3	2(66.67)	2.348(0.200~27.59)	0.497	3.351(0.268~420.461)	0.624
治疗方法						
308准分子光+达力士搽剂外用	57	29(50.88)	1		1	
点阵激光+达力士搽剂外用	68	15(22.06)	0.273(0.126~0.592)	0.001	0.687(0.163~2.896)	0.609
白癜风活动情况						
稳定期	103	29(28.16)	1			
进展期	22	15(68.18)	5.468(2.022~14.784)	0.001		
白癜风分型						
节段型	24	2(8.33)	1		1	
非节段型	88	37(42.05)	7.980(1.766~36.058)	0.007	28.511(3.689~220.358)	0.001
未定类型	13	5(38.46)	6.875(1.104~42.798)	0.039	4.018(0.420~38.406)	0.227

\*:3种血清甲状腺抗体TPOAb、TGAb、TRAb中存在1种或1种以上抗体升高,均视作血清甲状腺抗体升高。

移<sup>[17]</sup>。卡泊三醇为维生素D<sub>3</sub>衍生物,与光疗联合治疗可增加光疗的疗效<sup>[18]</sup>,研究人员发现卡泊三醇能够对黑素细胞的氧化损伤起到抗氧化作用<sup>[19]</sup>,并且还具有免疫调节作用,可以增强黑素细胞内酪氨酸酶活性,从而使黑素细胞合成黑素的能力增强<sup>[20]</sup>。本文对比了两种方法治疗毛发变白白癜风的疗效,发现改良方式的308 nm准分子光或点阵激光联合卡泊三醇外用治疗毛发变白白癜风均可在短期内

起效且安全,改良方式的308 nm准分子光照射联合卡泊三醇外用疗效更明显。边缘复色为两组白斑的主要复色模式,与既往白癜风复色模式的研究结果一致<sup>[5]</sup>,然而两组均有少量白斑为毛囊复色、均一复色和混合复色,可能与毛发变白白癜风仍有黑素细胞留存有关<sup>[16]</sup>。

本研究结果显示病程、复色无进展时间、血清甲状腺抗体是否升高、白斑部位、白癜风分型是影响难治性毛发变白白癜风疗效的因素,与既往研究结果趋于一致。既往研究显示,病程短<sup>[2]</sup>、面颈部<sup>[21]</sup>、非节段型<sup>[22]</sup>的白癜风光疗效果更好。国内学者研究发现合并自身免疫性甲状腺病的白癜风患者移植疗效较单纯白癜风患者差<sup>[23]</sup>,甲状腺自身抗体对抗酪氨酸酶抗体、黑素细胞、皮肤局部微环境等的影响还有待研究。

综上,本研究表明,改良方式的308 nm准分子光或CO<sub>2</sub>点阵激光联合卡泊三醇外用治疗难治性毛发变白白癜风均可在短期内起效且没有严重的不良反应发生,改良方式的308 nm准分子光照射联合卡泊三醇外用疗效更明显,值得在临床上推广。病程≤2年、复色无进展时间≤1年、无血清甲状腺抗体升高、白斑位于面颈部、非节段型白癜风是难治性毛发变白白癜风治疗显效的独立影响因素。但是该临床试验中选择病例数相对较少,还需要进一步扩大样本量,以进一步研究其临床疗效、最佳治疗剂量等,且可能存在其他因素影响治疗效果,尚需不断研究和观察。

#### [参考文献]

- [1] MOGAWER R M, ELMASRY M F, MOSTAFA W Z. New Insights into leukotrichia in nonsegmental vitiligo: A cross-sectional study [J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2019, 85(4): 374-379
- [2] BAE J M, YOO H J, KIM H, et al. Combination therapy with 308-nm excimer laser, topical tacrolimus, and short-term systemic corticosteroids for segmental vitiligo: A retrospective study of 159 patients [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2015, 73(1): 76-82
- [3] KIM M S, CHO E B, PARK E J, et al. Effect of excimer laser treatment on vitiliginous areas with leukotrichia after confirmation by dermoscopy [J]. *Int J Dermatol*, 2015, 55(8): 886-892
- [4] ELDIN M M S, SAMI N A, ALY D G, et al. Comparison between (311-312 Nm) narrow band ultraviolet-B Phototherapy and (308 Nm) monochromatic excimer light phototherapy in treatment of vitiligo: a histopathological study [J]. *J Lasers Med Sci*, 2017, 8(3): 123-127
- [5] 兰应华, 汪宇, 杨鑫存, 等. 窄谱中波紫外线治疗137例219块白癜风皮损复色模式分析 [J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2019, 33(10): 1142-1148
- [6] ALI F R, Al-Niaimi F. Laser-assisted drug delivery in dermatology: from animal models to clinical practice [J]. *Lasers Med Sci*, 2016, 31: 373-381
- [7] PRENS S P, DE VRIES K, NEUMANN H A, et al. Non-ablative fractional resurfacing in combination with topical tretinoin cream as a field treatment modality for multiple actinic keratosis: a pilot study and a review of other field treatment modalities [J]. *J Dermatolog Treat*, 2013, 24: 227-231
- [8] YAO L, ZHONG S X, HU D N, et al. Repigmentation of leukotrichia in vitiligo with transplantation of cultured autologous melanocytes [J]. *Int J Dermatol*, 2013, 53(8): 1016-1018
- [9] HOLLA A P, SAHNI K, KUMAR R, et al. Repigmentation of leukotrichia due to retrograde migration of melanocytes after noncultured epidermal suspension transplantation [J]. *Dermatol Surg*, 2014, 40(2): 169-175
- [10] TAIEB A, PICARDO M, MEMBERS V E T F. The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force [J]. *Pigment Cell Res*, 2007, 20: 27-35
- [11] HYUN J J, JEONG E D, SEONGMIN N, et al. Leukotrichia in stable segmental vitiligo: implication of an alternate treatment option [J]. *Ann Dermatol*, 2014, 26(1): 132-134
- [12] SONG H J, CHOI G S, SHIN J H. Preservation of melanoblasts of white hair follicles of segmental vitiligo lesions: a preliminary study [J]. *Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011, 25: 240-242
- [13] PARK K K, LIAO W, MURASE J E. A review of monochromatic excimer light in vitiligo [J]. *Br J Dermatol*, 2012, 167(3): 468-478
- [14] VACHIRAMON V, CHAIYABUTR C, RATTANAUMPAWAN P, et al. Effects of a preceding fractional carbon dioxide laser on the outcome of combined local narrow-band ultraviolet B and topical steroids in patients with vitiligo in difficult-to-treat areas [J]. *Lasers Surg Med*, 2016, 48: 197-202
- [15] LIN J Y, FISHER D E. Melanocyte biology and skin pigmentation [J]. *Nature*, 2007, 445(7130): 843-850
- [16] SHIN J, LEE J S, HANN S K. Combination treatment by 10600nm ablative fractional carbon dioxide laser and narrowband ultraviolet B in refractory nonsegmental vitiligo: a prospective, randomized half-body comparative study

- [J]. Br J Dermatol, 2012, 166(3): 658-661
- [17] HÉLOU J, MAATOUK I, OBEID G, et al. Fractional laser for vitiligo treated by 10600nm ablative fractional carbon dioxide laser followed by sun exposure [J]. Lasers Surg Med, 2014, 46(6): 443-448
- [18] KHULLAR G, KANWAR AJ, SINGH S, et al. Comparison of efficacy and safety profile of topical calcipotriol ointment in combination with NB-UVB vs. NB-UVB alone in the treatment of vitiligo: a 24-week prospective right-left comparative clinical trial [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2014, 29(5): 925-932
- [19] GONG Q, LI X, SUN J, et al. The effects of calcipotriol on the dendritic morphology of human melanocytes under oxidative stress and a possible mechanism: is it a mitochondrial protector? [J]. J Dermatol Sci, 2015, 77: 117-124
- [20] ALGHAMDI K M, KHURRAM H. Survey of dermatologists' phototherapy practices for vitiligo [J]. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2012, 78(1): 74-81
- [21] CHO S, ZHENG Z, PARK Y K, et al. The 308-nm excimer laser: a promising device for the treatment of childhood vitiligo [J]. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 2011, 27(1): 24-29
- [22] CHIU Y J, PERNG C K, MA H. Fractional CO<sub>2</sub> laser contributes to the treatment of non-segmental vitiligo as an adjunct therapy: a systemic review and meta-analysis [J]. Lasers Med Sci, 2018, 33(7): 1549-1556
- [23] 章玲玲,洪为松,傅丽芳,等. 伴甲状腺疾病的白癜风64例移植疗效回顾性分析[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2015, 29(10): 1029-1031
- [收稿日期] 2019-12-13

(上接第680页)

- edition of the TNM classification for lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(1): 39-51
- [6] SHOSTAK K, CHARIOT A. EGFR and NF-kappaB: partners in cancer [J]. Trends Mol Med, 2015, 21(6): 385-393
- [7] PARK S E, NOH J M, KIM Y J, et al. EGFR mutation is associated with short progression-free survival in patients with stage III non-squamous cell lung cancer treated with concurrent chemoradiotherapy [J]. Cancer Res Treat, 2019, 51(2): 493-501
- [8] SHI Y, AU J S, THONGPRASERT S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER) [J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(2): 154-162
- [9] WEI W E, MAO N Q, NING S F, et al. An analysis of EGFR mutations among 1506 cases of non-small cell lung cancer patients in Guangxi, China [J]. PLoS One, 2016, 11(12): e0168795
- [10] 潘丽霞,李 娜,高文京,等. 浙江省非小细胞肺癌患者EGFR基因与EML4-ALK融合基因突变的检测及其临床特征[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2016, 36(7): 830-834
- [11] STEWART E L, TAN S Z, LIU G, et al. Known and putative mechanisms of resistance to EGFR targeted therapies in NSCLC patients with EGFR mutations - a review [J]. Transl Lung Cancer Res, 2015, 4(1): 67-81
- [12] 高歌,邓立力. 非小细胞肺癌EGFR、KRAS、ALK基因突变与不同转移器官分布的相关性研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2018, 21(7): 536-542
- [13] SOLOMON B. First-line treatment options for ALK-rearranged lung cancer [J]. Lancet, 2017, 389(10072): 884-886
- [14] ZHAO R, ZHANG J, HAN Y, et al. Clinicopathological features of ALK Expression in 9889 cases of non-small-cell lung cancer and genomic rearrangements identified by capture-based next-generation sequencing: A Chinese retrospective analysis [J]. Mol Diagn Ther, 2019, 23(3): 395-405
- [15] TANG W, LEI Y, SU J, et al. TNM stages inversely correlate with the age at diagnosis in ALK-positive lung cancer [J]. Transl Lung Cancer Res, 2019, 8(2): 144-154
- [16] TRAVIS W D, BRAMBILLA E, NICHOLSON A G, et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification [J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(9): 1243-1260
- [17] YU Y, DING Z, ZHU L, et al. Frequencies of ALK rearrangements in lung adenocarcinoma subtypes: a study of 2299 Chinese cases [J]. Springerplus, 2016, 5(1): 894
- [18] 王 鑫,钟殿胜. 非小细胞肺癌EGFR和ALK基因双突变研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2018, 21(9): 686-691
- [19] WON J K, KEAM B, KOH J, et al. Concomitant ALK translocation and EGFR mutation in lung cancer: a comparison of direct sequencing and sensitive assays and the impact on responsiveness to tyrosine kinase inhibitor [J]. Ann Oncol, 2015, 26(2): 348-354
- [20] ROTOW J, BIVONA T G. Understanding and targeting resistance mechanisms in NSCLC [J]. Nat Rev Cancer, 2017, 17(11): 637-658
- [收稿日期] 2019-12-09