

分类号: R75  
学 号: 20162114048

密 级: 公开  
单位代码: 10759

# 石河子大学

## 硕士学位论文



### 自体非培养表皮细胞混悬液移植治疗白癜风 疗效观察

学 位 申 请 人	王力
指 导 教 师	康晓静 教授
申 请 学 位 类 别	临床医学硕士
专 业 名 称	皮肤病与性病学
研 究 领 域	白癜风外科治疗
所 在 学 院	医学院

中国·新疆·石河子

2019年5月

分类号: R75  
学 号: 20162114048

密 级: 公共  
单位代码: 10759

# 石河子大学

## 硕 士 学 位 论 文



### 自体非培养表皮细胞混悬液移植治疗白癜风 疗效观察

学 位 申 请 人	王力
指 导 教 师	康晓静 教授
申 请 学 位 类 别	临床医学硕士
专 业 名 称	皮肤病与性病学
研 究 领 域	白癜风临床研究
所 在 学 院	医学院

中国·新疆·石河子

2019年5月

Observation of Autologous Noncultured epidermal cell suspension  
transplantation for the treatment of vitiligo

A Dissertation Submitted to

**Shihezi University**

In Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

**Master of Medicine**

By

**Wang Li**

**(Plant Nutrition)**

Dissertation Supervisor: Prof. Kang Xiao-jing

May ,2019

## 石河子大学学位论文独创性声明及使用授权声明

### 学位论文独创性声明

本人所提交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名： 王力

时间： 2019年5月24日

### 使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权将学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅。有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

研究生签名： 王力

时间： 2019年5月24日

导师签名： 唐晓静

时间： 2019年5月24日

## 摘要

**目的：**评估自体非培养表皮细胞混悬液移植治疗白癜风的方法及疗效，并探讨白癜风不同部位、类型及病程与复色率之间的关系。

**方法：**在腹部供皮区采用负压吸疱方法获取疱壁组织，经胰蛋白酶消化、磷酸缓冲盐溶液清洗、胎牛血清终止消化等步骤处理后制备得到混悬液，而受皮区采用磨削机磨皮至点状出血后将混悬液移植于色素缺失部位。

**结果：**本研究病例来自 2016 年 1 月-2017 年 12 月所治疗的 40 例符合手术标准白癜风患者临床资料。手术移植皮损共 54 处，平均随访 6 月后观察复色效果，其中 46.30% 皮损获得 50% 以上复色。按部位区分，头颈部及躯干部位显效率（50%）优于四肢部位（37.5%）；头颈部皮损复色有效率（96.88%）高于躯干（83.33%）及四肢（87.5%）处皮损，三组间运用非参数秩和检验得出  $\chi_2=1.087$ ， $p=0.581$ ；按类型区分，节段型白癜风显效率（60%）优于非节段型白癜风（33.33%）局限型白癜风（58.33%）；节段型白癜风复色有效率（100%）高于非节段型（88.89%）及局限型白癜风（91.67%）， $\chi_2=2.758$ ， $p=0.252$ ；按病程长短区分，病程介于 5-10 年者显效率（85.71%）优于病程小于 5 年者（52%）及病程大于 10 年者（0%）；病程介于 5-10 年者其复色有效率（100%）优于病程大于 10 年者（87.50%）及病程小于 5 年者（52%）。统计分析发现三组间  $p<0.05$ ， $\chi_2=10.414$ ，进一步分析发现病程介于 5-10 年者与病程大于 10 年者两组间差异有统计学意义（ $p=0.005$ ），而病程大于 10 年与病程小于 5 年者差异无统计学意义（ $p=0.053$ ），病程介于 5-10 年与病程小于 5 年组两两比较差异无统计学意义（ $p=0.342$ ）。

**结论：**自体非培养混悬液移植是治疗稳定期白癜风有效方法，移植疗效跟部位、白癜风类型及病程相关。其中头颈部皮损复色有效率高高于躯干及四肢部位，显效率与躯干部位相同，高于四肢复色率。但三组间差异无统计学意义；节段型白癜风复色有效率及显效率均高于非节段型及局限型白癜风，差异无统计学意义；病程介于 5-10 年者复色有效率及显效率均优于病程小于 5 年及病程大于 10 年者，且病程介于 5-10 年与病程大于 10 年者疗效有显著差异。

**关键词：**白癜风；混悬液；自体移植；疗效

本课题由国家自然科学基金《新疆维吾尔族白癜风, microRNA 的筛选及调控机制研究》资助。

## Abstract

**Objective:**To assess the efficacy of non-cultured epidermal cell suspension transplantation for the treatment of vitiligo.

**Methods:**Non-cultured epidermal cell suspension were obtained from suction blister wall of abdomen,the autologous noncultured suspension prepared by digest of trypsinase and wash of Phosphate buffer saline were transplanted to the vitiliginous lesions of the patients which were previous abraded by motorized dermabrasion.

**Results:** This is about retrospective analysis.Forty patients included from January 2016 to December 2017.Fifty four lesions were treated with autologous noncultured suspension transplantation.After the six months of mean follow-up time. The repigmentation rate up to 50% or more was seen in 46.3% of these lesions.The efficacious therapeutic results in lesion located on the face and neck (96.88%)were superior to that on the trunk (83.33%) ,arms and legs(87.5%).The obvious repigmentation in lesion located on the face-neck and trunk(50%) were superior to that of arms and legs(37.5%). The analysis of non-parametric test  $\chi^2=1.087$ ,  $p=0.581$ .Which indicated it has not statistical significance.A efficacious repigmentation rate was seen in those with segmental lesions(100%) than those focal lesions(91.67%) and nonsegmental lesions(88.89%).The obvious repigmentation rate was seen in those with segmental lesions(60%) than those focal lesions(58.33%) and nonsegmental lesions(33.33%),which has not statistical significance.The efficacious repigmentation results in patients whose duration up to 10 years (87.5%) were inferior to that less to 10 years (100% in whose duration were between 5 years and 10 years and 92% in whose duration were less to 5 years).Obvious repigmentation rate in patients whose duration between 5 to 10 years(85.71%) were better than up to 10 years(0%) and less to 5 years(52%),this has statistical significance in the difference of duration between 5-10years and up to 10 years( $p=0.005$ ).

**Conclusion:**Transplantation of autologous noncultured epidermal cell suspension is effective in the treatment of stable vitiligo.The therapeutic efficacy is related to types of vitiligo、 location of lesions and duration.Located on the Face and neck,segmental vitiligo,duration between 5 to 10 years,which have better repigmentation rate.

**Keywords:** Vitiligo;epidermal suspension;autologous transplantation;treatment

# 目录

摘要.....	I
Abstract.....	II
英文缩略语表.....	IV
前言.....	1
1.1 临床资料.....	2
1.1.1 回顾性临床资料收集整理.....	2
1.1.2 试剂.....	2
1.2 方法.....	2
1.2.1 混悬液制备.....	2
1.2.2 混悬液移植术.....	2
1.2.3 随访观察.....	2
1.2.4 临床疗效标准.....	2
1.2.5 统计学分析.....	2
结果.....	4
2.1 不同移植部位移植后疗效对比.....	4
2.2 不同临床类型移植后疗效对比.....	4
2.3 不同病程的患者移植后疗效对比.....	5
讨论.....	6
结论.....	11
参考文献.....	12
致谢.....	28

## 英文缩略语表

英文缩写	英文全称	中文译名
NCES	Non-cultured epidermal cell suspension	非培养表皮细胞混悬液
NSV	Non-segmental vitiligo	非节段型白癜风
SV	Segmental vitiligo	节段型白癜风
FV	Focal vitiligo	局限型白癜风
VASI	Vitiligo area scoring index	白癜风面积评分指标
VETFa	Vitiligo European task force assessment	欧洲白癜风病情评估索引
PGA	Patient global assessment	全球患者满意度评估
STSG	Split thickness skin graft	厚刃皮片移植
bFGF	Basic fibroblast growth factor	碱性成纤维细胞生长因子
PRP	Platelet-rich plasma	富血小板血浆
NCDS	Noncultured dermis suspension	非培养真皮细胞混悬液
TGF <sub>β</sub>	Transforming growth factor β	转化生长因子β
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮生长因子
IGF	Insulin-like growth factor	胰岛素样生长因子
SPSS	Statistical product and service solutions	社会科学统计软件
IFN-γ	Interferon -γ	干扰素-γ
PBS	Phosphate buffer saline	磷酸盐缓冲液

## 前言

### (introduction)

白癜风 (vitiligo) 是临床上常见的色素障碍性损容性皮肤病, 由于黑素细胞的脱失或功能丧失引起色素缺失性斑疹、斑片。临床上主要分为两期, 即进展期和稳定期, 有两种临床类型, 即非节段型和节段型。本病影响世界上 0%-2% 的人口<sup>[1]</sup>, 而中国白癜风的发病率有报道为 0.5%<sup>[2]</sup>, 发病在性别和年龄无明显差异, 儿童及成人均有发病, 发病早于 20 岁前占 50%, 而 14 岁前发病者占 25%<sup>[3]</sup>。皮肤颜色的改变常影响患者的身心健康, 给患者心理上造成负担, 降低了生活质量。白癜风通常持续时间长, 且易复发, 目前无特效治疗, 治疗效果评价不一。目前白癜风的发病机制方面有多种假说进行验证, 包括遗传学说、自身免疫学说、神经介质学说、细胞毒素学说及氧化应激学说, 但尚无明确结论。

目前常规治疗方式包括药物治疗、光疗或手术治疗等。对于稳定期白癜风及常规治疗效果不好的患者, 外科治疗可作为首选干预措施。手术方式分组织移植及细胞移植两种, 前者常用的手术方式有组织负压吸疱表皮移植法、钻孔皮片移植法与单株毛囊移植法; 后者常用的手术治疗方式包括非培养表皮细胞悬液移植法及培养表皮细胞移植法, 组织移植及细胞移植各有优势与不足。本研究应用自体非培养混悬液移植治疗 40 例患者, 分析不同部位、分型及病程的不同疗效差异。

## 材料与方法

### (Materials & Methods)

#### 1.1 临床资料

##### 1.1.1 回顾性临床资料收集整理

收集 2016 年 1 月-2017 年 12 月于新疆维吾尔自治区人民医院皮肤科行非培养混悬液移植治疗白癜风患者 40 例，其中男性 17 例，女性 23 例，年龄 7-65 岁（平均年龄为 31.10 岁），皮损面积 1-40cm<sup>2</sup>（平均面积为 12.42cm<sup>2</sup>），共移植面积达 497cm<sup>2</sup>。临床类型：节段型 10 例，非节段型 18 例，局限型 12 例。共移植皮损 54 处，其中头颈部皮损 32 处，躯干皮损 6 处，四肢皮损 16 处。移植前稳定时间均在半年以上，既往予以药物及光疗效果欠佳，且移植前无应用激素及免疫抑制剂及无疤痕体质。试验方案经本院伦理委员会批准，所有患者均签署手术知情同意书。

##### 1.1.2 试剂 0.25%胰酶（含 0.02%EDTA）、胎牛血清（购自 Gibco 公司）

#### 1.2 方法

**1.2.1 混悬液制备** 使用表皮分离吸疱仪在患者腹部正常皮肤吸疱 4-6 个（负压 40-60KPa 时间持续约 60-90min，每个疱直径约 0.8cm），皮肤负压发疱后，用眼科剪沿疱壁基底边缘剪下疱壁，加入含双抗（青霉素和链霉素）100U/mL 的 PBS，室温放置 10 min，加入 PBS 洗 2~3 次，将 PBS 吸干净，组织剪碎，加入 0.25%胰酶放入 4℃消化 12-16h，胎牛血清终止消化，试管内液体混浊后以 1500r/min 离心 3min 弃上清，缓冲液冲洗后再次离心和弃上清 3 次后制备出混悬液。

**1.2.2 混悬液移植术** 患者取平卧位，白斑区域常规消毒，磨皮机磨削至点状出血为止，将混悬液移植于移植区创面，油纱布覆盖，外敷含有疱液的无菌纱布，平卧位休息 1h 后无菌敷料包扎，7-10d 后除去外层纱布，内层油纱待其自然脱落。

**1.2.3 随访观察** 所有患者术前行皮损处拍照，按照术后 1、3、6 月进行随访，按同一部位进行皮损处拍照，收集图片后用 Acrobat Reader DC 软件进行图片皮损面积分析。

**1.2.4 临床疗效标准** 根据复色率大小分为四个标准：痊愈：复色率≥90%为痊愈；显效：50%≤复色率<90%为显效。有效：10%≤复色率<50%为有效；无效：复色率<10%或者皮损有扩大趋势。显效率=痊愈例数+显效例数/总例数×100%；有效率=痊愈例数+显效例数+有效例数/总例数×100%。

**1.2.5 统计学分析** 应用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析，因该研究涉及计算不同疗

效例数，属于等级资料，故采用非参数检验方法（Kruskal-Wallis H 检验）进行统计学分析。按部位、白癜风类型、病程长短三组依次根据无效、有效、显效进行例数统计，如每组最大样本例数大于 5，则需查阅卡方界值表来确定  $p$  者范围，检验水准取 0.05。以  $p < 0.05$  为差异有统计学意义。如差异有统计学意义（ $p < 0.05$ ），则需进一步进行组间两两之间的比较。

所有临床资料收集由白癜风组采用统一设计的遗传流行病学调查表(见附录)对诊断明确的白癜风患者进行问卷调查，包括一般情况（姓名、性别、就诊年龄）、发病年龄、病程、病情活动程度、皮损的类型及面积、家族史、是否伴发其他自身免疫性疾病等进行调查并记录。根据白癜风患者皮损类型、疾病类型分为非节段型型（肢端型、泛发型、散发型、黏膜型）和节段型；并按手术移植部位分为头颈部、躯干及四肢；按发病年限分为病程大于 10 年、病程介于 5-10 年、病程小于 5 年三组。

## 结果

### (results)

#### 2.1 不同移植部位移植后疗效对比

共移植白癜风皮损 54 处，其中头颈部皮损 32 处，躯干部皮损共 6 处，四肢皮损 16 处。头颈部皮损疗效好于躯干及四肢部位，但经统计学分析得出三者  $p=0.581$ ， $\chi^2=1.087$ ，说明其差异无统计学意义。

表 1 不同部位皮损疗效对比

	显效	有效	无效	合计	有效率	显效率	$p$
头颈部	16	15	1	32	96.88%	50%	
躯干	3	2	1	6	83.33%	50%	
四肢	6	8	2	16	87.50%	37.5%	
合计	25	25	4	54			$p>0.05$

#### 2.2 不同临床类型移植后疗效对比

节段型白癜风疗效好于其他两类型，但经过统计学分析后得出  $p=0.252$ ， $\chi^2=2.758$ ，说明三组间差异无统计学意义。

表 2 不同类型皮损疗效对比

	显效	有效	无效	合计	有效率	显效率	$p$
节段型	6	4	0	10	100%	60%	
非节段型	6	10	2	18	88.89%	33.33%	
局限型	7	4	1	12	91.67%	58.33%	
合计	19	18	3	40			$p>0.05$

### 2.3 不同病程的患者移植后疗效对比

三者通过统计学分析得出  $p < 0.05$ ,  $\chi^2 = 10.414$ , 说明三组间至少有一组两两间存在统计学差异, 进一步分析得出病程大于 10 年者与病程介于 5-10 年者存在统计学差异 ( $p = 0.005$ ), 病程介于 5-10 年者与病程小于 5 年者差异无统计学意义 ( $p = 0.342$ ), 病程大于 10 年者与病程小于 5 年者差异无统计学意义 ( $p = 0.053$ )。

表 3 不同病程疗效对比

	显效	有效	无效	合计	有效率	显效率	$p$
病程大于 10 年	0	7	1	8	87.50%	0%	
病程介于 5-10 年	6	1	0	7	100%	85.71%	
病程小于 5 年	13	10	2	25	92%	52%	
合计	19	18	3	40			$P < 0.05$

## 讨论

### (Discussion)

表皮细胞悬液移植即非培养表皮细胞混悬液移植, Gauthier 于 1992 年首次运用非培养表皮细胞混悬液移植技术, 将手术处理后的头皮皮肤置于 4℃ 低温环境下进行长达 18 小时的胰蛋白酶消化后制备出混悬液, 将此混悬液注射进入受皮区经液氮冷冻形成的水疱中<sup>[4]</sup>。而 Olsson 等人<sup>[5]</sup>于 1998 年将此方法进行改进, 于室温 37℃ 以内采用快速胰蛋白酶消化 (时间为 60min), 后将混悬液直接注射进入经磨皮法处理后的受皮区域。后有大量实验证实以黑素细胞与角质形成细胞按一定比例混合培养 3~4 d 后, 两种细胞均存活良好并增殖迅速, 随着共培养时间延长, 黑素细胞逐渐减少, 角质形成细胞可逐渐增多, 其通过树突的联系亦增多。提示体系中角质形成细胞对于黑素细胞的增殖起到促进及调节作用。黑素细胞树突多为 3~5 个, 与数十个角质形成细胞呈团块状生长, 形成类似黑素单元的结构。共培养体系中的黑素细胞和角质形成细胞均具备正常的生物学功能, 为黑素细胞提供了更接近生理状态的体外研究模型, 能在较短时间内获得大量黑素细胞。并可在三个月后可形成 1 倍于水疱面积的色素斑<sup>[6]</sup>, 其成功率超过 70%。而移植前不将角质形成细胞从黑素细胞中分离出来也正是因为角质形成细胞可以通过产生各种细胞因子来维持黑素细胞正常的生长与功能。其后该手术方式逐渐被应用于临床。2004 年 van Geel 等<sup>[7]</sup>应用自体表皮细胞悬液移植治疗 28 例白癜风患者, 共 33 对对称分布的白斑皮损, 19 例为稳定期白癜风, 还有 9 例是否是稳定期白癜风还有疑问, 配对的皮损用安慰剂治疗, 同时进行紫外线照射。随访 3-12 个月, 结果发现试验前严格筛选出的稳定期白癜风, 移植治疗后至少 70% 的面积再出现色素, 以上研究均说明表皮细胞悬液移植治疗稳定期白癜风有较好的疗效。而且其最大的优点是安全性好, 操作简便, 与自体表皮移植治疗白癜风的方法相比, 治疗面积明显扩大。不足之处是易产生愈合延迟、局部感染、瘢痕形成、粟丘疹、术后同形反应及点状色素沉着等。Gupta<sup>[8]</sup>等采用微创表皮刷提取物进行悬液移植, 术后 8 周无任何瘢痕形成及色素改变, 且该方法采用胰蛋白酶消化所需时间较刮取法短。非培养悬液移植技术可在 1 天时间内可制备混悬液, 不需培养细胞。Singh 等<sup>[9]</sup>纳入 30 名患者共计 47 处皮损随机分为两组, 每组 15 人, 将非培养表皮细胞混悬液移植法及毛囊外根鞘悬液移植法进行比较, 16 周后进行复色率及颜色匹配度的观察, 发现非培养表皮细胞悬液移植法复色大于 90% 皮损数占 83%, 且患者生活质量评估 (DLQI) 也有所改善。而 Zawahry 等<sup>[10]</sup>运用相同方法发现复色大于 75% 在两组中仅占 16.4% 及 20.8%。但造成这一结果的原因之一可能为 61% 处皮损位于四肢末端。

Mrigpuri 等人<sup>[11]</sup>对两种混悬液移植方法进行对比, 其一为 4C 方法 (将供区皮片首

先进行胰蛋白酶消化 1h, 环境设置为 37℃, 培养皿中为 0.25%胰蛋白酶及 0.02%EDTA; 胰蛋白酶消化后将皮片轻微转移至磷酸盐缓冲液中进行 2 次清洗; 从胰蛋白酶消化后的混悬液直接移植在受皮区), 其二为 Lab-NCES 方法(先将供区皮肤置于磷酸盐缓冲液中进行清洗, 然后在室温 37℃条件下于 0.25%胰蛋白酶及 0.02%EDTA 液中培养; 添加胎牛血清抑制胰蛋白酶活性; 将表皮与真皮进行分层, 再次混悬于磷酸盐缓冲液中进行离心从而制备得到细胞混悬液), 两种移植方法术后 8 天移除敷料后进行常规日晒处理, 术后 16 周观察两组移植结果, 结果发现移植效果与年龄、性别、病程或稳定时间、皮损面积均无明确相关性。运用方法一的患者复色率大于 75%占 68.2%, 方法二复色率大于 75%占 70.7%。两者差异无明显差异。用两种方法治疗位于肢端的皮损效果均较非肢端皮损差。不同类型白癜风两种方法无明显差异, 而颜色匹配程度两种方法均能达到 50%以上。

混悬液移植适用于各种类型白癜风, 其白癜风类型主要有节段型白癜风、非节段型白癜风、局限型白癜风。节段型白癜风往往分布不对称, 并占有所有类型白癜风的 5%-30%, 一项较大样本量研究报道其平均发病年龄为 15.6 岁<sup>[12]</sup>, 并且通常在 6 月至 2 年内进展并随之稳定, 较少有从节段型白癜风进展为泛发型白癜风。而节段型白癜风皮损分布除沿皮节分布外, 还有部分沿 Blaschko 线分布, 考虑其与皮肤镶嵌有关<sup>[13]</sup>。局限型白癜风往往缺乏沿某一皮节分布的特点, 2 年之后通常也不会进展为泛发型白癜风。而非节段型白癜风所占比例最高, 早期已被诊断为局限型白癜风, 其可随着时间延长发展为泛发型白癜风。南亚地区还报道过一种仅累及唇及四肢末端的白癜风<sup>[14]</sup>。在治疗方面, 手术治疗方式为新型治疗手段, 主要有组织移植及细胞移植两种。而本文探讨的手术方式属于细胞移植范畴。针对移植类型而言, 有多名学者研究指出, 移植疗效与白癜风类型相关, 一般而言节段型白癜风疗效通常好于非节段白癜风及局限型白癜风, 本研究也得出类似结论, 但差异不具有统计学意义。针对移植皮损面积而言, 该研究对皮损面积在 1-40cm<sup>2</sup> 行该手术方式, 这与 Bao 等研究基本一致, Bao 等<sup>[15]</sup>纳入 33 名患者对面积在 20-40cm<sup>2</sup> 皮损区域进行自体非培养混悬液移植, 供皮区与受皮区面积比为 1:5, 术后 12 月随访发现 53%皮损复色率在 90%以上, 81%皮损复色率在 50%以上。从受皮区制备来看, 该研究受皮区均采用磨皮法使皮损暴露, 磨皮法是常用受皮区制备方法之一, 尽管具有成本效益且深度控制良好, 但人工磨皮比较耗时耗力; 自动化磨皮更快, 但对深度的控制仍需一定技巧, 尤其是在界面不平的皮损区或眼睑部位更为重要。如果睫毛被拉扯其中, 容易导致扯裂。但磨皮法相对于其他方法而言是相对便宜的, 且可以被用来准备更大的皮损区。但易使血液雾化, 并导致飞溅。而另一种受皮区常用制备方式则为激光, 常见的有二氧化碳(CO<sub>2</sub>)激光和铷激光, 其原理是由激光器发出的波长被水吸收导致组织加热和随后蒸发破坏皮损区组织。这种方法的好处包括速度快、不易疲劳和消融的深度不会侵及血管。消融的深度尤其重要, 特别在肌腱部位或凹性皮损区, 但可能会有瘢痕形成的风险。除此之外, 这种方法很昂贵。slipa 等<sup>[16]</sup>对比了受皮区分别采用二氧化

碳激光及磨皮法之间的对比, 结果发现相对二氧化碳激光而言, 磨皮法复色率更佳, 且不良反应较少, 基于此, 本研究组受皮区制备也采用了磨皮法的方式。

该研究得出复色率可能与病程相关, 与其他学者的研究不尽相同, Singh 等<sup>[17]</sup>随机选择 30 名药物治疗不佳白癜风患者, 其中一组采用自体非培养混悬液移植复色, 6 周后评估复色率发现其 83% 皮损获得 90% 以上面积复色, 且统计发现其复色率与年龄、性别、病程、稳定期限、白癜风类型及治疗面积均无统计学差异。而 Rao 等<sup>[18]</sup>对 33 名患者按稳定期长短分为三组进行黑素细胞移植, 术后 6 月随访观察发现复色率与稳定时间密切相关, 且针对皮损复色反应良好者 (复色率  $\geq 75\%$ ) 稳定时间统计其平均值为 17.9 月。但 Vishal 等<sup>[19]</sup>针对皮损稳定时间将患者分为短稳定期组 (稳定 3-6 月) 及长稳定期组 (稳定 12 月以上), 每组再分别采用自体表皮混悬液移植 (NCES) 及将表皮混悬液及真皮混悬液 (NCDS) 按 1:1 比例配置而成的混悬液移植的办法进行对比, 其中真皮混悬液的制备是采用钻孔活检的方式深达真皮层组织制备获得, 术后 24 周发现其短稳定期组采用两种混悬液制备的移植手术复色均获得 75% 以上复色, 较其他组疗效更佳。这从一个侧面说明针对稳定时间较短的白癜风可通过供皮区钻孔移植的方式提升复色率, Komen 等<sup>[20]</sup>对 33 名患者进行钻孔组织移植, 也发现其直径 1.5mm 较深位置钻孔移植其复色面积较表浅位置取材复色面积大, 但因此导致的鹅卵石样外观也更常见。一般认为, 稳定期越长的白癜风患者其皮损边缘组织 CD8<sup>+</sup>T 细胞浸润越少, 对移植疗效有密切相关性。而白斑处边缘 CD8<sup>+</sup>T 细胞大量浸润本身也是进展期白癜风的特征<sup>[21]</sup>, Rao 等<sup>[18]</sup>结合临床与在皮损边缘活检取组织作免疫组化实验发现稳定期越长, CD8 及 CD45RO 呈下降趋势, 疗效也更可观。而真皮层中含有真皮间质干细胞 (DMCs), 其对 CD8<sup>+</sup>T 细胞有抑制作用<sup>[22]</sup>, 这可能是真皮混悬液联合表皮混悬液移植疗效较佳的原因。部分学者通过添加相关物质提高移植复色率。Parambath 等人<sup>[23]</sup>纳入 21 名稳定期患者, 且每名患者均具有至少 2 块以上面积相当皮损, 其中有 13 名女性, 8 名男性。年龄为  $23.1 \pm 7.6$  岁, 非节段型白癜风 13 名, 均为肢端型。节段型白癜风 8 名, 21 名患者皮损均稳定 1 年以上。采用随机双盲的方式对皮损分别进行非培养表皮细胞混悬液移植, 移植过程中, 经过胰蛋白酶消化、培养、添加 PBS 进行清洗、无菌钳分离表皮层细胞 (弃去白色真皮组织及碎片状表皮)、混悬液离心后弃上清液。组一加入 PRP (platelet-rich plasma), 组二加入 PBS 液。PRP 制备采用外周血清抗凝处理后进过两次离心制备 (先以 900g 12min 进行离心, 取上层含血小板的血浆层再以 1000g 7min 离心, 取下 1/3 血小板聚集层即可)。两组均在同一人不同皮损处进行, 移植后 1 周开始接受每日 15 分钟日晒处理, 6 月后评估复色效果。其中 PRP 组复色率为  $75.6 \pm 30\%$ , 非 PRP 组复色率为  $65 \pm 34\%$ , 两组差异有统计学意义 ( $P=0.036$ )。其中节段型白癜风采用 PRP 组复色率为  $74.6 \pm 29.9\%$ , 非 PRP 组复色率为  $71.1 \pm 29.6\%$ 。非节段型白癜风 PRP 组复色率为  $76.3 \pm 31\%$ , 非 PRP 组为  $61.8 \pm 37\%$ 。非节段型白癜风两组间差异有统计学差异 ( $P=0.009$ )。富血小板血浆 (PRP) 中具有血小板源性生长因子 (platelet derived growth factor PDGF)、

转化生长因子（transforming growth factor beta TGF  $\beta$ ）、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor VEGF）、碱性成纤维细胞生长因子（basic fibroblast growth factor bFGF）、胰岛素样生长因子（insulin-like growth factor IGF）。而添加 PRP 组复色率较未添加 PRP 组复色率高，推测可能与 PRP 中含有的 bFGF 相关。有学者总结促进酪氨酸酶活性的相关细胞因子包括前列腺素 D<sub>2</sub>、白三烯 B<sub>4</sub>、C<sub>4</sub>、D<sub>4</sub>、E<sub>4</sub> 及血栓素 B<sub>2</sub> 等。van Geel 等<sup>[23]</sup>为了提高黑素细胞的黏附能力，在悬液中加入透明质酸，并在移植后 3 周给予长波紫外线照射或中波紫外线治疗，获得了满意的疗效。

该研究平均随访时间为 6 月，与大多数研究一致，但疗效较部分研究差，可能与其患者稳定时间相关，目前获得患者稳定期时间的方式主要是通过病史询问及 VIDA 评分获得，但缺乏更加客观的血清学无创实验证实其皮损是否稳定以及观察稳定期长短。除了稳定时间之外，随访时间也是一个考察疗效较重要的指标。Slipa 等<sup>[24]</sup>对 100 名白癜风患者进行了长达 72 月的随访，发现其术后 72 月后仍有复色情况发生。

另外准确诊断白癜风对于白癜风疗效同样重要，因白癜风早期皮损不典型，常常造成误诊，如早期出现的点滴状白斑<sup>[25]</sup>常常与特发性点滴状白斑、点滴状硬斑病、无色素性硬化性苔藓、毛囊角化病中出现的点滴状白斑、斑驳病（具有先天性及家族遗传性，形态大小常相对不变，典型皮损位于腹侧躯干部、四肢、额部头皮等处，并常导致毛发变白）、无色素痣（色素减退性，常单侧孤立分布，边缘锯齿状）、贫血痣（玻片按压后正常皮肤变红，而皮损区无变化）、白色糠疹、色素减退性蕈样肉芽肿（常累及皱褶皮肤部位，大小形态不一致，可有毛细血管扩张引起的粉样外观，儿童常出现于臀部）等等疾病。前期课题组成员已完成自体黑素细胞培养移植疗效观察及黑素细胞培养及鉴定，移植皮损区黑素细胞密度为  $(8-14) \times 10^4$  个/cm<sup>2</sup>，平均移植面积为 23cm<sup>2</sup>，25 例复色面积超过 90%<sup>[26]</sup>。安彩霞及其同事<sup>[27]</sup>对自体黑素细胞移植治疗白癜风的疗效做了系统评价，通过 Meta 分析发现：未行培养而直接移植与自体黑素细胞培养移植治疗的疗效无明显差异。而自体非培养混悬液移植术过程与培养移植前期基本相似，但移植后因不需要长达 1 月左右的培养时间而被大多数患者所接受，此次观察其自体非培养混悬液移植疗效，可为后期临床工作开展提供思路。国内 Mulekar 和潘敏<sup>[28]</sup>曾对 142 例接受自体非培养移植的寻常性白癜风患者进行长期随访研究，除此之外相关的文献报道较少，可能与该项技术较复杂，价格昂贵，接受治疗的患者数量少，疗效尚不肯定等因素有关。这也是我们后续研究中需要进一步解决并提高的关键。

白癜风手术治疗通常针对稳定期患者，且稳定期越长，疗效越佳。但如何评估患者是否处于稳定期，则主要依靠病史采集，对于部位较隐蔽或多发皮损者，其观察是否处于稳定通常不够准确，Bertolotti 及其同事<sup>[29]</sup>纳入 10 名男性及 7 名女性，其年龄范围为 18-68 岁，中位数年龄为 41 岁。其中 10 人处于快速进展期，7 人处于稳定期或进展缓慢期。伍德灯下观察有 6 名患者皮损边缘出现点状亮白斑或边缘模糊，将此定义为临床快速进展期。对上述 17 名患者皮损周围取活检作免疫组化染色观察，发现快速进展期

患者皮损周围 CD8<sup>+</sup>T 浸润较稳定期及进展缓慢期患者数量更多，且主要出现在真皮层。细胞毒素标志物酶链素 B (granzyme B) 及 Tia-1 在快速进展期白癜风患者表达增加。类浆细胞树突状细胞 (pDC plasmacytoid dendritic cells) 在快速进展期白癜风皮损周围聚集，诱使 MxA 表达，而 MxA 为 1 型干扰素标志物；且 MxA 表达与 T 细胞 CXCR3 的招募过程相关，后者为 1 型干扰素诱发配体 CXCL9 的受体。1 型干扰素可促进多种免疫调节因子的表达，从而使免疫细胞活化、迁移进入皮肤。而快速进展期围皮损区同样可出现 CXCL9 的高表达，且围皮损区 CXCR3<sup>+</sup>单核细胞含量丰富。进一步证实了白癜风病程进展为 1 型干扰素介导的炎细胞浸润。且进展期皮损边缘表皮 MxA 高表达常预示着黑素细胞开始缺失，而皮损区黑素细胞已经消失时，则 IFN 信号通路也会随之失活，且 T 细胞浸润数量减少。越来越多研究证明白癜风为自身免疫通过环境诱发使得免疫应答过程加剧，从而使得皮损扩大进展。而其他研究证实通过病原体或物理损伤分子模式使得 Toll 样受体 (TLR) 表面活化，导致富含亮氨酸重复蛋白 1 (leucine-rich-repeat protein-1 NLRP1，一种重要的自身免疫反应的调节因子，与白癜风密切相关) 炎症小体集合及细胞凋亡蛋白酶 1 (caspase-1) 活化，将产生 IL-1 $\beta$  及后续炎症因子的应答使得白癜风发生发展。故有报道使用咪喹莫特药膏的部位出现白癜风的个案报道，原因在于这种药物本身是 Toll 样受体激活剂，可激活 pDC 引起的后续免疫应答过程。而羟氯喹则可阻断 pDC 表达引发的 TLR7/9 溶酶体活化，从而可应用于同样由 pDC 引发的空泡型界面皮炎，如盘状红斑狼疮。一般而言，白癜风进展主要通过重复机械刺激、过度紫外线照射及漂白性化学物质接触等原因引起皮损进展。Rashighi 等<sup>[30]</sup>也发现白癜风皮损及血液中存在自身反应性特异性黑素细胞 CD8<sup>+</sup>T 细胞浸润，从而使黑素细胞发生自身免疫性损毁，而干扰素  $\gamma$  信号通路在白癜风发生发展中占据重要地位，CXCL10 在白癜风患者血清及皮损中均升高，而它的受体 CXCR3 同时也被检测到对特异性 T 细胞的上调。CXCL9 及 CXCL11 较健康对照组则无明显差异。而特异性 T 细胞其本身对黑素细胞再生会产生障碍，趋化因子的表达本身代表了 TH1 型细胞免疫应答的过程。作者还应用小鼠模型，将 CXCL10 抗体组与对照组进行疗效对比，发现 8 至 10 周后，10% 的小鼠白癜风皮损复色率大于 50%。未来对于稳定期患者的评估可尝试通过无创的方式进行，以此来提高手术移植的疗效，后期我们也会针对血液及皮损中相关因子的分析为患者病情提供更全面的评价。

## 结论

### (Conclusion)

1. 自体非培养表皮细胞混悬液移植手术安全有效，且疗效确切。
2. 头颈部及节段型白癜风疗效优于其他部位及类型白癜风，疗效可能与患者病程相关，病程介于 5-10 年组较病程大于 10 年及病程小于 5 年组显效率及有效率高，病程介于 5-10 年组与病程大于 10 年组间差异有统计学意义。

## 参考文献

### (Reference)

- [1] . KrÜger C,Schallreuter KU. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults[J]. Int J Dermatol. 2012; 51:1206-1212.
- [2] .Hu DY, Ren YQ,Zhang XJ, et al. Comparisons of clinical features of HLA-DRBI\*07 positive and negative vitiligo patients in Chinese Han population[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2011, 25(11): 1299-1303.
- [3] .Isenstein AL, Morrell DS, Burkhart CN. Vitiligo: treatment approach in children[J]. Pediatr Ann, 2009, 38(6): 339-344.
- [4]. Gauthier Y, Surleve-Bazeille J; Autologous grafting with noncultured melanocytes: a Simplified method for treatment of depigmented lesions[J]. J Am Acad Dermatol 1992, 26: 191-194.
- [5]. Olsson MJ, Juhlin L. Leucoderma treated by transplantation of a basal cell layer enriched suspension[J]. Br J Dermatol, 1998, 138(4): 644-648.
- [6]. Mulekar SV. Stable vitiligo treated by a combination of low-dose oral pulse betamethasone melannocyte-keratinocyte cell transplantation. Dermatol Surg 2006; 32(4): 536-541.
- [7]. van Geel N, Ongenaes K, De Mil M, et al. Double-blind placebo-controlled study of autologous transplanted epidermal cell suspensions for repigmenting vitiligo. Arch Dermatol 2004; 140(10): 203-208.
- [8]. Gupta, Sanjeev et al. A minimally invasive, scarless technique of donor tissue harvesting for noncultured epidermal cell suspension transplantation in vitiligo[J]. J American Academy of Dermatology, 2015, 73(6): e213-e215.
- [9]. C. Singh, D. Parsad, A. J. Kanwar et al. Comparison between autologous noncultured extracted hair follicle outer root sheath cell suspension and autologous noncultured epidermal cell suspension in the treatment of stable vitiligo: a randomized study[J]. Br J Dermatol, 2013(169): 287-293.
- [10]. Zawahry E, et al. Effect of procedural-Related variables on Melanocyte-Keratinocyte suspension transplantation in Nonsegmental stable Vitiligo: A clinical and Immunocytochemical study[J]. American Society for Dermatologic Surgery, 2017(743): 226-235.
- [11]. Mrigpuri S, Razmi TM, Sendhil KM. Four compartment method as an efficacious and simplified technique for autologous non-cultured epidermal cell suspension preparation in vitiligo surgery: A randomized, active-controlled study[J]. J Eur Acad Dermatol, 2019, 33(1): 185-190.
- [12]. Hann SK, Lee HJ. Segmental vitiligo: clinical findings in 208 patients[J]. J Am Acad Dermatol, 1996, 33: 671-674.
- [13]. Kwon HS, Jung HM, Lee JH et al. A case of segmental vitiligo along Blaschko's lines[J]. Ann Dermatol, 2018, 30(6): 747-748.

- [14].Sharma S,Sarkar R,Garg VK,et al.Coexistence of lip-tip vitiligo and disseminated discoid lupus erythematosus with hypothyroidism:need for careful approach[J]Indian Dermatol online,2013,4(1):112-114.
- [15].Huaye Bao,Weicong Hong.Blister roof grafting ,cultured melanocyte transplantation and non-cultured epidermal cell suspension transplantation in treating stable Vitiligo:A mutual self-control study[J].Journal of Dermatological Treatment,2015,26(60):571-574.
- [16].Slipa-Archa N,Griffith JL,Williams MS,et al.Prospective comparison of recipient-site preparation with fractional carbon dioxide laser vs dermabrasion and recipient-site dressing compasion in melanocyte-keratinocyte transplantation procedure in vitiligo:a preliminary study[J]Br J Dermatol,2016,174:895-897.
- [17].Singh C,Parsad D,Kanwar AJ.Comparion between autologous noncultured extracted hair follicle outer root sheath cell suspension in the treatment of stable vitiligo:a randomized study [J]Br J Dermatol,2013,169:287-293.
- [18].Rao A,Gupta S,Dinda AK,et al.Study of clinical,biochemical and immunological factor deterring stability of disease in patients with generalized vitiligo undergoing melanocyte transplantation[J]Br J Dermatol,2012,166(6):1230-1236.
- [19].Vishal Thakur,Sheetanshu K,Muthu S,et al.Efficacy of transplantation of combination of noncultured dermal and epidermal cell suspension vs epidermal cell suspension alone in vitiligo:A randomized clinical trial[J]JAMA Dermatol,2019,155(2):204-210.
- [20].Komen L,Charlotte V,Cecilia A.C, et al.Optimising size and depth of punch grafts in antologous transplantation of vitiligo and piebaldism:a randomised controlled trial[J].Journal of Dermatol Treat,2016,28(1):86-91.
- [21].Jasper G,Debby K,Trees AM,et al.Autoimmune destruction of skin melanocyte by perilesional T cells from vitiligo patients[J]J Invest Dermatol,2009,129:2220-2232.
- [22].Zhang Cz,Zhou l,Huang J,et al.A preliminary study of growth characteristics of melanocyte co-cultured with keratinocytes in vitro[J]J cell Biochem2018(119):6173-6180.
- [23].van Geel N, Ongenae K el aJ.Modified technique of autologous noncultured epidermal cell transplantation for repigmenting vitiligo: a pilot study. Dermatol Surg 2001,27(10): 873-876.
- [24].Slipa,et al.Long-term follow-up of patients undergoing outologous noncultured melanocyte-keratinocyte transplantation for Vitiligo and other leukodermas[J].J Am Acad Dermatol,2017,77(2):318-327.
- [25].Goh BK,Panolya AG.Presentation signs of activity and differential diagnosis of vitiligo[J]Dermatol Clin2017,35(2):135-144.
- [26].王红娟,安彩霞,胡雯等.自体培养黑素细胞治疗白癜风患者疗效观察[J]实用皮肤性病学期志,2015,14(1):26-29.
- [27].安彩霞,普雄明.自体黑色素细胞移植治疗白癜风的系统评价[J].循证医学,2014,14(3): 172-176.
- [28].Mulekar SV, 潘敏. 对 142 例接受自体非培养黑色素细胞-角质形成细胞移植的寻常型白癜风患者  
的长期随访研究[J]. 世界核心医学期刊文摘 (皮肤病学分册)2006,2(1): 841-845.
- [29].Bertolotti A,Boniface K,Verqier B,et al.Type I interferon signature in the initiation of immune response in vitiligo[J]Pigment cell melanoma res,2014,27(3):398-407.
- [30].Rashighi M,Agarwal P,Richmond JM,et al.Cxcl10 is critical for the progression and maintenance of depigmentation in a mouse model of vitiligo[J]Sci Transl Med2014,12(6):223 doi: 10.1126/scitranslmed.3007811.

## 文献综述

(Review)

### 白癜风外科治疗新进展

【摘要】白癜风外科治疗对于稳定期白癜风及难治性白癜风疗效确切，可单独治疗也可与其他治疗方式联合治疗。手术方式分组织移植及细胞移植两种，前者常用的手术方式有组织负压吸疱表皮移植法、钻孔皮片移植法、厚刃皮片移植、粉碎移植、翻盖移植及单株毛囊移植法；后者常用的手术治疗方式包括非培养表皮细胞悬液移植法及培养表皮细胞移植法，组织移植及细胞移植各有优势与不足。近年来，一些新的手术方式的出现为外科治疗中复色率提高提供了较好的解决方式。为此将对新型手术方式等相关方面进行概述。

【关键词】 白癜风；外科治疗；移植；复色

### New Progress Of Vitiligo Surgical Treatment

#### Abstract

Vitiligo surgical treatment cure precisely for stable vitiligo and refractory Vitiligo. It can independently cure or unite other treatments. The surgical treatment has two methods, one is the tissue graft including blister graft, mini-punch graft, hair follicle graft. The other method is cellular graft including cultured melanocyte graft, cultured epidermal graft, noncultured melanocyte suspension graft. Every treatment has its advantages and disadvantages. Currently, new surgical methods give us great approaches for increasing percentage of repigmentation. On this paper, it will introduce these surgical treatments and other correlation.

Keyword: vitiligo; surgery technique; graft; repigmentation

#### 1. 前言

白癜风是一类以色素脱失性斑疹及斑片为特点的色素障碍性疾病，目前病因尚不完全清楚，并有多种假说进行验证，包括遗传学说、自身免疫学说、神经介质学说、细胞毒素学说及氧化应激学说。其白斑产生与心理及情绪压力息息相关，焦虑、睡眠障碍、性功能障碍、歧视甚至自杀倾向均发现与白癜风患者相关。目前治疗方式多样，但治疗效果说法不一。常规治疗方式包括药物治疗、光疗或手术治疗等。对于稳定期白癜风及常规治疗效果不好的患者，外科治疗可作为首选干预措施。

#### 2. 术前评估及术式选择

通常情况下,当其他治疗手段均失败后可考虑外科治疗。这些患者患有几种不同形式的白斑病,包括白癜风、斑驳病、晕痣等。治疗效果的不同基于患者自身免疫状态的差异,而稳定型白癜风或者非自身免疫因素引起的色素缺失使用外科介入后通常能取得好的效果。当评估手术患者基本情况时,需要获得其详细病史,并需判定其临床亚型。白癜风通常分节段型与非节段型,而泛发型白癜风是非节段型白癜风的常见形式。节段型白癜风是单侧、稳定,一般药物治疗效果不理想。而泛发型白癜风则是双侧及全身发病为主,有蜡样变白的过程。节段型白癜风及局限性白癜风更适合于外科手术治疗。因此对于这类患者外科治疗为其一线治疗手段。相反,外科治疗对于其他类型的白癜风成功率较低,仅仅当其他治疗方式失败后且皮损稳定使可采用外科手段。疾病稳定程度是另一个需要术前评估的参数,稳定通常表示在6月至2年内没有新发或发展的皮损。有几种方式可以评估其稳定性,例如患者报告、连续摄像以及被证实的评分系统,这些评估方法包括VASI、VETFa、VIDA等。VIDA是一种评估其通过至少6月以上的间断性治疗的白癜风患者关于稳定性方面的量表。在这些病例中,因为其原有稳定性及治疗效果均不确定,所以对稳定型皮损采用单纯的钻孔移植来评估脱色程度的方法是有效的。同形反应,指在原有皮损受刺激后出现的继发性色素缺失,是不稳定型白癜风的一个标志。其他评估疾病稳定性的手段包括共聚焦显微镜技术、抗黑素细胞抗体以及血浆儿茶酚胺及代谢产物的水平、分子标记物检测(IL-17、趋化因子配体、mircoRNA)等,它们都占据了重要角色。受皮区域的部位也需纳入考虑范围,例如头颈部位,具有丰富血供及密集毛囊,较指趾末端手术效果更佳。而目前手术移植效果欠佳的部位包括唇周及包绕甲床的末端手指区域。关节处皮肤疗效同样不好,可能跟其反复运动及损伤有关。此外还需筛出具有瘢痕体质、重大出血史、血源性感染史、额外手术禁忌症的患者。

手术患者需纳入稳定期患者,评判皮损是否为稳定期可根据询问病史并进行VIDA评分及观察皮损是否存在同形反应,Goh及其同事<sup>[1]</sup>除将同形反应作为活动期皮损外,还将三色皮损(脱色皮损中出现异于典型的瓷白色的皮损,呈现浅棕褐色)、炎症性改变(皮损边缘出现红斑,并伴有瘙痒不适的症状)、碎纸屑样皮损外观(大小1-5mm脱色斑疹,与较大面积皮损同时出现,活检提示其基底细胞层存在CD8<sup>+</sup>T细胞浸润现象)作为活动期表现。Hann等人<sup>[2]</sup>从323名白癜风患者挑选出21名具有三色白癜风皮损患者,其中男性11名,女性10名。年龄范围为9-62岁,病程为7.9±6.8年,其中泛发型白癜风2例,局限型白癜风1名。对上述21名患者的白癜风典型皮损、浅棕色皮损及围皮损正常皮肤、离最近皮损距离大于5cm的正常皮肤四部分进行直径4mm环钻活检,并行苏木精-伊红染色探寻其表真皮炎细胞浸润程度、基底细胞液化变性以及噬黑素细胞数量进行统计。结果发现浅褐色皮损区及围皮损区正常皮肤表皮及真皮炎细胞数量较白色皮损区及离皮损区大于5cm正常皮肤区域明显增多。而围皮损区正常皮肤基底细胞液化变性程度百分比为90.5%,浅褐色皮损区基底细胞液化变性程度为61.9%,较之正常皮损区及白色皮损区高。而噬黑素细胞数量(MEAN±SD)在浅褐色皮损区为

10.2±6.8, 在围皮损区为 9.9±8.0, 白色皮损区为 1.3±1.8, 正常皮损区为 2.8±4.0。且浅褐色皮损区及围皮损区正常皮肤较白色皮损及正常皮肤间差异有统计学意义。为进一步了解黑素细胞平均数量, 对 10 名患者做 S-100 免疫组化染色, 结果发现白色皮损区黑素细胞数量 (MEAN±SD) 为 4.8±2.2, 浅褐色皮损区为 11.9±3.3, 围皮损正常皮肤为 16.8±3.0, 正常皮肤为 16.3±3.5。但在浅棕色皮损及围皮损区正常皮损较白色皮损及正常皮损区间差异无统计学意义。同时对 9 名患者行 CD1a 朗格汉斯细胞染色发现其白色皮损区朗格汉斯细胞数量为 29.5±9.8, 浅褐色皮损区为 55.7±11.1, 围皮损正常皮肤为 54.3±10.4, 正常皮肤为 36.7±8.6。统计显示浅褐色皮损及围皮损区皮肤较正常皮肤及白色皮损区皮肤间差异有统计学意义, 但浅褐色皮损与围皮损区正常皮肤两者间差异无统计学意义。既往有研究证明朗格汉斯细胞损耗通常伴随白癜风皮损发生, 其围皮损正常皮肤部位朗格汉斯细胞数量增多, 一定程度上也预示着皮损处于进展期的可能。但三色白癜风存在在黑色人种及肤色较暗患者中易出现, 而三色皮损区位于躯干部位较多, 似乎也提示了其三色白癜风皮损发生跟皮肤厚度及黑素细胞密度相关, 具体原因仍不得而知。如判断不清时, 可借助 WOOD 灯及皮肤共聚焦显微镜进行观测从而进行更准确的评判<sup>[3]</sup>, Haneol 等<sup>[4]</sup>将过去一年内皮损变化小于百分之十的患者的分期也归于稳定期。Strassner 等<sup>[5]</sup>利用负压吸疱方式对处于进展期患者中的疱液进行 CD8<sup>+</sup>T 细胞及 CXCL9 蛋白的相关分析, 发现其较稳定期组明显增多, 证实 CD8<sup>+</sup>T 细胞及疱液中 CXCL9 蛋白可作为进展期白癜风观察指标, 为手术患者选择提供参考。在患者选择方面, Slipa 等<sup>[6]</sup>将妊娠哺乳妇女排除在外。而在皮损区面积的计算上, Haneol 等<sup>[4]</sup>采用 1cm 透明表格图贴附于受皮区进行估算。而评估皮损褪色程度常用 VASI (Vitiligo Area Scoring Index) 及 VETFa (Vitiligo European Task Force assessment) 两种评估方式<sup>[7]</sup>, VASI 简单实用, 通过手掌面积对体表褪色部位进行大致评估, 并分为五个等级, 分别为 10%、25%、50%、75%、90% 以上。而 VETFa 则可评估疾病褪色等级及进展情况, 前者根据皮肤及毛发褪色程度进行分级, 对每一部位皮肤皮损面积最大的皮损进行评分 (0-4 分), 进展情况则分为 -1 至 1 分, 并推荐自然光照条件下进行评估, 可合并 WOOD 灯进行皮损对比。针对较小面积皮损一般选用组织移植的方式, 面积较大时则可选择细胞移植。Bao 等<sup>[8]</sup>将手术面积小于 10cm<sup>2</sup> 时选择负压吸疱移植; 当受皮区面积在 10-30cm<sup>2</sup> 时, 则选用非培养自体细胞悬液移植, 面积大于 30cm<sup>2</sup> 时, 选用自体黑素细胞移植方法。

术前实验室检查包括筛出血源性疾病, 例如自身免疫性疾病、乙肝及丙肝。当磨皮法作用于受皮区域时, 筛选尤其重要, 因其致病微粒会四处飞散。全身麻醉的给予需基于可能发生的并发症及手术时长。这些情况需在手术前进行全面的评估, 因全身麻醉的额外成本的考虑, 通常全身麻醉不常见, 但对于焦虑患者及大面积皮损是必要的。在适合灯光条件下进行拍照在追踪患者皮损变化过程是及其重要的。WOOD 灯拍照对于不能通过视觉观察的患者是有价值的, 特别在肤色较浅的个体。高质量图片及 WOOD 灯摄像在评估治疗效果上能提供准确的术前及术后的对照情况。术前讨论应告知患者相关

流程、筛选条件、可能获得的不良事件等，而关于术中及术后的结果也应纳入讨论之中。为确保没有手术禁忌症及麻醉药过敏史存在的可能，既往治疗史、用药史及过敏史均需了解。需要让患者了解，做好术前准备才能让手术风险降到最低。这些风险包括出血、感染、瘢痕、疼痛、与敷料相关的接触性皮炎、麻醉药相关的心律失常及过敏等。为确保患者拥有合理的期许，需要强调其手术复色及颜色匹配完全需要数月的时间，而手术方式仅为治疗手段，而非治愈手段。虽然患者可能长期未能取得较好复色效果，甚至出现在局限及节段型白癜风患者治疗过程中，所以更需要让患者知道疾病复发的可能。辅助治疗手段包括额外的手术干预，对于实现最佳治疗效果是必要的，尤其是治疗区域太大而不能通过一次手术治愈的情况。

备皮准备应充分；供皮区域皮片的获得有赖于剃刮、吸疱、钻孔的手段获得，在剃刮的方法中，可制得薄皮（0.125mm-0.25mm）及超薄皮（小于0.125mm）两种，可通过止血钳夹的无菌剃刮刀片、银制皮片移植刀或自动化磨皮机获得。合适的移植皮片是能在无菌盐水清洗时能悬浮移动；如果边缘卷曲，则皮片太厚；直的剃刀能最大化控制所取皮片的尺寸及深度，但需要特定的技艺。Goulion刀片可获得特定的厚度，但在操控皮片深度上不如银制移植刀那样灵活。自动磨皮机可迅速提供特有的移植皮片，不需操作者的特殊技巧，但价格昂贵。一个1.0-1.5mm的钻孔部位能用于组织移植中，但也仅仅适用于微小钻孔移植中。吸疱法通过吸力使真表皮交界部位产生机械断裂，从而形成表皮水疱突。最早用于制备水疱突的方法是通过三向注射器活塞产生拉力所致。而所需吸引的拉力因年龄而不同，年龄越小，所需拉力越大；水疱形成的时间根据尺寸及年龄，需要十五分钟至三小时不等。为使制备过程更快，可加热或采用注射无菌生理盐水的方法。通常在吸疱区域瘢痕及复色不均的情况不常见。

受皮区制备通常需移除表皮至真表皮交接区域的组织，从而让移植细胞转移到受皮组织可进行粘附及获得营养。根据手术方式不同，移除毛发可使移植部位免受毛发飘摆的影响。第一个方法是使用液氮创造冰冻水疱，接下来通过蚀顶作用暴露受体区域。并发症包括外周色素沉着或色素减退及肥大瘢痕。吸疱的方式也能运用，而这些并发症发生的可能性较小。负压吸疱通常用于小范围的皮损，因其耗时较多。化学手段也可采用，包括PUVA、苯酚、三氯乙酸。PUVA可用于较大皮损处，通过其产生光毒性水疱的形成而制备。0.075%的8-甲氧补骨脂素可应用于受皮区域，下一步是采用UVA连续两天的照射。这种方法可使受皮区域较快制备成功，而发生瘢痕的可能性较小；水疱形成24小时后，疱顶可以通过盐水浸透过的纱布摩擦移除暴露，必要时可借助线刷；形成水疱的方法可较快完成受皮区的准备，并且发生瘢痕的可能性较小，因为未伤及真皮网状层。然而，仍有一些致癌的风险；88%苯酚或100%三氯乙酸可以造成表皮蛋白凝固，从而通过接触摩擦后可暴露受皮区。但这很难控制受皮区的深度。

磨皮法是最常用制备受皮区皮损的方法之一，尽管具有成本效益且深度控制良好，但人工磨皮比较耗时耗力；自动化磨皮更快，但对深度的控制仍需一定技巧，尤其是在

界面不平的皮损区或眼睑部位更为重要。如果睫毛被拉扯其中，容易导致扯裂。磨皮法相对于其他方法而言是相对便宜的，且可以被用来准备更大的皮损区。但易使血液烟雾化，并导致飞溅。所以保护层，包括良好密封的面具是很重要的。激光，常见的有二氧化碳(CO<sub>2</sub>)激光和铒激光，可用于受皮区的制备。由激光器发出的波长被水吸收导致组织加热和随后蒸发破坏皮损区组织。这种方法的好处包括速度快、不易疲劳和消融的深度不会侵及血管。消融的深度尤其重要，特别在肌腱部位或凹性皮损区，可能会有疤痕的风险。除此，这种方法很昂贵。

### 3.手术方式

Hadidi 等<sup>[9]</sup>通过研究证实白癜风复色效果好坏与受皮区制备及移植黑素细胞程序相关，不同移植方式会直接影响黑素细胞粘附及存活。手术方式一般分为组织移植及细胞移植。

#### 3.1 组织移植

##### 3.1.1 钻孔皮片移植

钻孔移植从供皮区获得皮片，供皮区通常来源于大腿及近臀部区域，取 1-2mm 直径大小孔洞。但不同学者采用的直径各有区别。受皮区也可使用钻孔活检的方法制作间隔约 5mm 大小的空隙。在形成供皮区及受皮区使用的操作工具可不同。据学者经验，在供皮区钻孔直径大于受皮区易致移植皮片挛缩，但使用同等大小或较更小的空隙直径却能使这种现象减少，这种说法已被报道过。将所取得的皮片转移至受皮区空隙中，并用石蜡纱布覆盖，次层敷料采用可吸收性棉质纱布，然后第三层为具有生物封闭性材质的敷料，例如 Tegaderm。其他可替代的材料如无菌纱布条也可应用在移植空隙中，并可予以棉质纱布作次层敷料。受体区应固定良好放在防止移植皮片的移动。48 小时后需更换敷料，术后 7 天可再次更换。术后 2-3 周可观察复色效果，个人拍照需随访 4-6 月；这种技术操作较容易，成本较低，不需专业技术设备。然而，它不能应用在大面积区域中，并可致组织及颜色发生变化，如皮片挛缩，也有瘢痕及瘢痕疙瘩形成的可能。

Komen 等<sup>[10]</sup>对 33 名患者进行钻孔皮片移植，包括节段及非节段白癜风及斑驳病患者，每处皮损分别随机采用四种方法进行移植，分别是 1.5mm 深钻孔移植、1.5mm 浅钻孔移植、1mm 深钻孔移植、1mm 浅钻孔移植。移植后均行长达 3 月、每周 2 次不连续光疗。术后 6 月评估四种方法着色面积大小，分别达到 50.3mm<sup>2</sup>、33.0mm<sup>2</sup>、29.1mm<sup>2</sup>、23.6mm<sup>2</sup>。虽然 1.5mm 深钻孔复色面积较 1.5mm 浅钻孔移植复色面积大，但鹅卵石样外观更常见。Mohamed 等<sup>[11]</sup>纳入 32 名白癜风患者，对其中 21 处皮损取直径为 2mm 孔洞移植，术后 1 周对受皮区光疗，术后 6 月复色 50%以上占 65.6%。

##### 3.1.2 负压吸疱表皮移植

在吸疱移植中，需对受皮区进行化学脱毛防止皮片移动，需避免剃刮，因可能导致创伤并加速毛发生长。一旦使用吸引器在供皮区形成水疱，即用弯剪分离疱壁。受皮区

的制备可使用磨皮法,激光消融,或水疱形成。之后将供皮区疱突真皮面转移至受皮区。为了防止混淆哪一边是表皮层,需在切除供皮区水疱时,可在其水疱下放置一个斜形刀刃。替代方法是用外科笔标志表皮面。其他方法来识别真皮面的方法包括纤维蛋白凝块的存在和朝真皮层的一面有卷曲的趋势。增加表皮面的折痕也可被数字显微镜观察。受皮区用石蜡纱布覆盖,胶布固定充当次层敷料。这个技术优点包括低成本,无特殊设备,以及效率较高。此外,统一的颜色匹配和低概率的疤痕形成与此项技术相关。缺点包括水疱形成较耗时和血疱形成的可能。血疱太厚不能使用。在受皮区处理和放置移植皮片也很困难。负压吸疱移植运用较广泛,效率较高。Bao 等<sup>[8]</sup>根据面积大小进行三种不同方法,其中皮损面积在 2-10cm<sup>2</sup> 运用负压吸疱移植,12 月后复色率达到 50%以上皮损数占 92%。且负压吸疱组较另两组(非培养表皮细胞移植及培养黑素细胞移植)复色率更高,差异且有统计学意义。Reham 及其同事<sup>[12]</sup>将纳入标准设为稳定 1 年以上,年龄均大于 15 岁,且未合并其他系统性疾病(糖尿病、出血相关性疾病、慢性肝肾功能不全等)及未接受放化疗的患者,最后统计有 30 名患者,将其分为三组,一组采用负压吸疱移植(供区为手臂),第二组采用钻孔移植(直径 3mm,供皮区选择为近臀部较隐秘部位),第三组则采用毛囊移植,术后 2 周均开始进行为期 3 月,每周 2 次的窄谱中波紫外线辅助治疗。3 组开始出现复色的时间分别为 3.5±0.53 周、4.4±0.46 周、7.2±0.71 周;术后 3 月三组复色率统计分别为 90±10.54%、57±18.88%、18±7.89%。且差异均具有统计学意义。三组中采用钻孔移植术后不良反应主要为鹅卵石样外观(40%),毛囊移植中则存在排斥反应(40%),而负压吸疱移植则出现受皮区色素沉着(10%)。

### 3.1.3 厚刃皮片分离移植

厚刃皮片分离移植是由获得的薄或超薄层移植皮片来进行进一步操作。皮片通常取自大腿、下背、近臀区的一个平面,移植皮片通常比受皮区尺寸大百分之十到百分之二十。由于移植皮片挛缩的原因,供皮区面积大小需确保愈合完成后使受皮区被移植皮片全覆盖。为获得移植皮片,需一定牵引力来确保获得薄皮片,移植皮片需置于盛乳酸林格液或无菌盐水的培养皿中,防止皮片干涸。然后制备受皮区,可用磨皮法或激光消融的方法。润滑剂可应用于较大供皮移植面积来保证柔软性及减少渗出。丙烯盐粘合剂可在石蜡纱布作为首层敷料的基础上用来修补皮片,吸收性敷料作为次层。术后 24 小时及术后 7 天可更换敷料,这种技术快速有效,复色较标准,大面积也能进行移植,有一定几率完成白发的复色。这种技术是很难使用于眼睑,乳晕,和生殖器部位,皮片大小通常是大于受皮区面积,可致皮片挛缩。可能的并发症包括供皮区色素沉着过度、移植皮片外周出现色晕、感染,如果移植皮片太厚,供体区可出现瘢痕;太厚皮片易致受皮区出现轮胎样外观,那是因为在愈合过程中,移植皮片向内卷曲所致。另外还有粟米粒及开放性囊肿形成的可能。

### 3.1.4 粉碎移植

粉碎移植是上种移植方式的复制,包括制备受皮区之前先将移植皮片粉碎为细小片

状。然后将其置于正常浓度的盐水中，盐水需保持流动，让组织充分浸湿。一对弯剪可用来制备这些细小移植皮片，微小皮片需在持续糊化过程中进行，这个过程大约需 15 到 20 分钟。供皮区面积通常占受皮区面积的十分之一，因此可用于较大面积的皮损，糊剂需置于受皮区 15 至 30 分钟使其分泌物干涸，然后依次使用纱布垫、非粘附性敷料进行包扎固定。敷料固定的过程需要维持 7 天，应让患者明白移植皮片会自行脱落。复色效果通常在 2 周内观察到，在 4 到 6 周效果显著。该技术操作简单，不需特殊设备。然而，需要进行术后光疗确保移植片分散均匀，后期关于该项技术的实用性仍需研究。

### 3.1.5 翻盖移植

翻盖移植是将成小型链状垂悬皮片置于受皮区。这些小型皮片充当生物性敷料的作用。微小皮片的制备通常来自是将手臂内侧或腋窝处予以剃刀刀刃刮出所致，直径在 1-2mm 之间，并置于盐水浸湿的纱布中。对受皮区进行麻醉后，需制备沿着真皮乳头层的大小约 4-5mm 的表皮裂隙，这个过程在剃刀刀刃的配合下完成，然后将移植皮片置于这些裂隙之中。移植皮片折叠以确保丙烯盐粘合剂的固定。术后 7 天移除覆盖物，即可观察垂悬皮片下出现复色效果，评估复色效果需要在一个月后进行评估。这种技术优势在于简便、无特殊设备、无瘢痕形成、没有在受皮区放置太多敷料。然而，需要特殊的技巧来制备，且只能用于小面积皮损中，并对手掌或脚后跟等皮质层过厚区域不适合。

### 3.1.6 单株毛囊移植

毛囊移植基于毛囊中干细胞群可通过退化迁移完成复色。从枕骨头皮处取下毛囊，制成 1mm 大小孔状垂悬皮片，其中具有毛囊黑素单元。将毛囊单元移植到受皮区的过程需要毛囊移植器、弯针注射器或型号 18 的注射器来制备。受皮区需制备成 1mm 大小、间隔 3 到 10mm 大小的区域。然后将毛囊单位填埋进这些空隙中。供皮及受皮区均需以石蜡纱布覆盖，术后 5 天替换。在愈合过程中不要让敷料移除。这个技术能使皮损区的白发复色，且不需特殊设备。然而，可遗留瘢痕，且只适用于毛发区域。

毛囊移植常以后枕部头皮为供皮区，目前有 FUT(Follicular Unit Transplantation)及 FUE(Follicular Unit Extraction)两种获取毛囊方式。Mohamed 等<sup>[11]</sup>运用 FUT 制成 1mm 大小垂悬皮片移植，观察术后  $5.2 \pm 1.9$  周开始出现复色，而 Mapar 等<sup>[13]</sup>对 25 名药物不敏感白癜风患者分别进行毛囊移植及钻孔移植。其中毛囊移植采用 FUT 方法，发现毛囊移植术后 1 月复色情况好于钻孔移植组，但术后两月钻孔移植组复色效果好于毛囊移植组。Sacchidanand 等<sup>[14]</sup>采用 FUE 提取法治疗 1 例眉毛部位伴毛发变白白癜风患者，移植后 6 周出现复色，12 周完全复色，6 月后毛发变黑，且未见色素脱失斑复发。

### 3.1.7 黑素细胞直接注射移植

Sharquie 等<sup>[15]</sup>将 18 号注射器针头尖端切割成铲形转移器，直接将供皮区域制成细碎皮片移植，能提供 12.5% 的复色率。但不良反应有供皮区同形反应、线性萎缩性瘢痕、色素加深；目前采用较少，可为未来手术方式的改良提供方向。

## 3.2 细胞移植

### 3.2.1 培养黑素细胞移植

培养黑色素细胞移植包括胰蛋白酶消化获得表皮组织，然后从供皮区制备移植物。所得细胞需离心来分离黑色素细胞及角质形成细胞。然后在培养上培养黑色素细胞 15 至 30 天。细胞从培养皿中分离后制备混悬液组织，可使每平方毫米受皮区充满 1000 到 2000 黑素细胞。受皮区采用盐水浸泡过的纱布覆盖，接触受皮区域的为非完全闭合性敷料组织。患者需卧床休息数小时，术后 1 周左右移除敷料。大面积区域可以采用此种方法，但此方法较昂贵、需要实验室支持，步骤较多。

Zhu 等<sup>[16]</sup>纳入 34 名患者，其中有 19 名进展期及 15 名稳定期，通过免疫荧光方法根据抗黑素细胞抗体滴度区分进展期及稳定期。发现 15 名进展期患者中抗体为阳性者占 79%，其中高滴度（>1:50）有 10 名，而稳定期患者中出现抗体阳性率为 27%。将进展期低滴度者及稳定期抗体阴性者共计 16 名纳入培养黑色素细胞移植术中进行观察，术后 6-8 月后 87.5% 皮损复色大于 50%，且无瘢痕及其他不良反应。但观察到术后 1 月部分皮损出现红斑，术后 3-5 月后会有色素减退及色素沉着现象。该手术方法可运用于较大面积皮损中，Bao 等<sup>[8]</sup>运用该方法对面积在 40-80cm<sup>2</sup> 白癜风患者进行移植，术后 20-30 天开始出现复色，随访 12 月后复色大于 50% 皮损数占 82%。Redondo 等<sup>[17]</sup>对 4 例患者采用自体黑素细胞移植法，并采用胎盘组织中羊膜作为载体培养黑素细胞，术后 6 月复色均到达 90% 以上。而 Verma 等<sup>[18]</sup>通过研究证明该方法所覆盖的面积可达到供皮区域的 100 倍，但此方法成本昂贵、步骤较多，需要实验室支持。

### 3.2.2 非培养表皮细胞悬液移植

非培养表皮黑素细胞混悬液移植从剃刮供皮区皮肤获得超薄皮片开始，然后进行盐水清洗分离细胞后置于 0.25% 胰蛋白酶中培养 30 分钟。依靠离心机以 1800rpm 分离表皮成小片形，时间约 5 分钟。这个过程形成细胞微粒，然后通过 1 毫升充满乳酸林格液的注射器使其再混悬一次。大约 0.5 毫升溶液可用于提供受皮区 100 平方厘米的皮损。细胞混悬液应用于受皮区，然后覆盖胶原组织、石蜡纱布、棉质纱布。最后以 Tegaderm 或微孔胶布固定。术后运动是需要避免的，也勿移除敷料。但不需卧床休息。术后 4 天可移除头颈部皮损区敷料，术后 7 天处其他区域。此项技术优势在于可在一天时间内可制备混悬液，不需培养细胞的过程。大面积皮损同样适用，供皮区比受皮区面积比可达到 1:10，也有报道达到过 1:80 的比例。很少有研究证明合适的治疗面积比是多少。另一个优势在于易应用，且能达到较好的复色效果及颜色匹配。然而，需要诸如离心机及培养皿的特殊设备，同时成本较高，不能应用于特殊部位如手掌及脚后跟。Gupta<sup>[19]</sup>等采用微创表皮刷提取物进行悬液移植，术后 8 周无任何瘢痕形成及色素改变，且该方法采用胰蛋白酶消化所需时间较刮取法短。非培养悬液移植技术可在 1 天时间内可制备混悬液，不需培养细胞。Singh 等<sup>[20]</sup>纳入 30 名患者共计 47 处皮损随机分为两组，每组 15 人，分别用非培养表皮细胞悬液移植法及毛囊外根鞘悬液移植法进行比较，16 周后进行复色率及颜色匹配度的观察，发现非培养表皮细胞悬液移植法复色大于 90% 皮损数占 83%，且

患者生活质量评估（DLQI）也有所改善。而 Zawahry 等<sup>[21]</sup>运用相同方法发现复色大于 75% 在两组中仅占 16.4% 及 20.8%。但造成这一结果的原因之一可能为 61% 处皮损位于四肢末端。

### 3.2.3 非培养毛囊根鞘悬液移植

非培养毛囊根鞘混悬液移植使用毛囊来制备细胞混悬液，毛囊黑素细胞及其干细胞来源丰富，免于自身免疫排斥反应。然而，毛囊黑素细胞随年龄变化而不同，有周期活性。枕骨头皮 1mm 的孔状供皮区可获得 15 至 25 个毛囊。毛囊拔出可以应用但需了解其会减少干细胞库的库存。拔出的毛囊在磷酸缓冲液中进行清洗三次，然后在 0.25% 胰蛋白酶及 0.05% 乙二胺四乙酸盐溶液中培养 90 分钟，温度为 37 度。毛囊转移至具有胰蛋白酶的 3 支新试管中，再次之前需进行抗胰蛋白酶化；然后将其以 1000rpm 离心 5 分钟，制备细胞片状物，然后进行反复盐水清洗，用于受皮区。敷料有胶原、石蜡纱布、棉质纱布、以及微孔纱布进行固定。优势在于技术不需剃刮取皮，少部分毛囊可用于大面积皮损中，可掩盖瘢痕部位。劣势是由于毛囊黑色素细胞周期的不同所致的皮损不同的变化。

既往研究表明<sup>[22]</sup>，外毛根鞘富含无黑素黑素细胞，可在外毛根鞘部位出现有活性黑素细胞分化、增殖达毛囊周围表皮，使皮损着色恢复，证实了毛囊外毛根鞘部无黑素黑素细胞是黑素细胞储库。且该法可免于自身免疫排斥反应。Mohanty 等<sup>[23]</sup>采用 FUE 法对 14 例患者进行移植，最后 9 例患者复色率大于 90%。Vinay 等<sup>[24]</sup>采用 FUE 提取毛囊的方法获取后枕部毛发，用该法移植治疗共 30 例共计 60 处白癜风皮损，发现皮损复色率均大于 75%，移植后跟踪随访 24 周，无复发。而 Kumar 等<sup>[25]</sup>采用 FUE 方法获取毛囊治疗 1 例小腿部位白癜风，复色率达到 90%。

### 3.3 联合治疗

Razmi 等<sup>[26]</sup>将表皮悬液及毛囊细胞悬液按 1:5 比例制成混合液对 5 例肢端型白癜风患者进行移植，术后 16 周复色均大于 90%。手术治疗也常合并其他治疗手段提高复色效果，Mutalik 等<sup>[27]</sup>纳入 50 例患者，采用非培养黑素细胞移植手段联合环孢素口服治疗。术后一组仅采用手术治疗，另一组为联合治疗组。发现联合治疗组全部皮损复色大于 75%，而仅采用手术治疗组仅 28% 复色大于 75%。Bae 等<sup>[28]</sup>对一例左眉毛发变白白癜风患者运用 308nm 准分子激光加他克莫司软膏联合治疗，且最初 3 月加用泼尼松（20mg/天），6 月后共计 44 次激光照射后复色达到 75% 以上。

## 4. 术后处理及随访

术后患者需要关于护理移植物的特殊指导。嘱其穿戴宽松衣物覆盖移植区，防止创伤或移位。术后 48 小时对于移植物存活最为关键。敷料需保持干燥，抗生素不常规使用，但如果移植面积过大，部分操作者给予预防性治疗。嗜中性粒细胞释放的髓过氧化物酶可致带绿色的渗出物出现，这并不是感染的提示。感染的指针包括发烧、寒战、过

度疼痛、红斑、移植区皮温变高及散发酸臭味。患者需要告知医生相关症状必要时用于评估及抗感染治疗。为控制疼痛，非处方镇痛剂，如对乙酰氨基酚，是可以使用且有效的。敷料移除需轻柔，盐水浸湿可减少敷料与移植区皮肤的摩擦。胶原敷料可继续保留至皮损区，它可被皮肤组织吸收及分裂。松动的边缘可予以剪除。移除敷料后，使用轻度的洗涤剂清洗移植区，避免过度摩擦，油剂可应用于移植区直到干燥。术后1周不要使用如化妆品、洗涤液等产品。术后1月不要游泳，因水中的化学成分的影响。绷带移除后可每周沿毛发生长的方向剃刮毛发。

术后每隔一段时间可进行复色随访，并进行复色评估。评估复色程度有多种方法，必要时颜色配比及术后并发症都需进行评估。颜色匹配根据手术区域及正常皮肤颜色对比分为较正常皮肤白、颜色适中、较正常皮肤颜色变暗。以此来衡量色素配比的程度。Gan 等<sup>[29]</sup>纳入 177 名非培养移植手术患者，进行长达 60 月术后随访，发现皮损部位及术后光疗并不显著影响疗效。根据复色面积不同，常选用复色率大于等于 75% 作为手术应答程度良好的表现。Slipa 等<sup>[6]</sup>对 100 名患者进行了长达 72 月的随访，去除失访及相关资料缺失后，得出节段型白癜风患者术后 12-24 月内仍有继续复色的情况发生，且头面部皮损复色效果较四肢组差异不明显。供皮区及受皮区副作用包括感染、挛缩、瘢痕、粟米粒、鹅卵石样或轮胎样外观。生活质量评估也是一项重要评估手段，因其本身可造成社会心理方面的影响。生活质量的改变可通过使用确认的评分细则来评估。如皮肤病生活质量索引或白癜风患者生活质量引导等。这项评分可由操作者衡量患者满意度，加强术后疗效。因为白癜风治疗目前未被纳入保险范围以内，增加对手术及疗效方面的了解可改善患者满意度，而这只是这些程序中的第一步。

## 5. 总结

白癜风手术方式安全有效，难治性白癜风及特殊部位白癜风均可采用手术治疗。小面积皮损通常选用组织移植治疗，当皮损面积较大或部位较特殊时可采用细胞移植手段提高白癜风患者预后。

## 参考文献

### (Reference)

- [1] Goh BK, Pandya AG. Presentation signs of activity and differential diagnosis of vitiligo[J]. *Dermatol Clin* 2017, 35(2):135-144.
- [2] Hannk SK, Kim YS, Yoo JH. Clinical and histopathologic characteristics of trichrome vitiligo[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2000, 42(4):589-596.
- [3] Tasneem F, Mohammad, Iltefat H, Hamzavi. Surgical Therapies for Vitiligo[J]. *Derma Clin*, 2017, 35(2):193-203.
- [4] Haneol S Jeong, Travis Vandergriff, Amit G Pandya. Use of suction Blister for Noncultured Epidermal suspension Grafting in patient with Vitiligo[J]. *Derma surgery*, 2016, 42(5):688-691.
- [5] James P Strassner, Mehdi Rashighi, Maggi Ahmed Refat, et al. Suction blistering the lesional skin of vitiligo patients reveals useful biomarkers of disease activity[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 76(5):847-855.
- [6] Slipa, et al. Long-term follow-up of patients undergoing autologous noncultured melanocyte-keratinocyte transplantation for Vitiligo and other leukodermas[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 77(2):318-327.
- [7] Komen L, Graca VD, Wolkerstarfer A. Vitiligo area scoring index and vitiligo European task force assesment: reliable and responsive instruments to measure the degree of depigmentation in vitiligo[J]. *Br J Dermatol*.
- [8] Huaye Bao, Weicong Hong. Blister roof grafting, cultured melanocyte transplantation and non-cultured epidermal cell suspension transplantation in treating stable Vitiligo: A mutual self-control study[J]. *Journal of Dermatological Treatment*, 2015, 26(6) : 571-574.
- [9] Nour Al-Hadidi, James L Griffith. Role of Recipient-site preparation Technique and post-operative wound pressing in the surgical management of Vitiligo[J]. *Journal of Cutaneous and Aesthetic surgery*, 2015, 8(2):79-87.
- [10] Lisa Komen, Charlotte Vrijman, Cecilia A.C, et al. Optimising size and depth of punch grafts in autologous transplantation of vitiligo and piebaldism: a randomised controlled trial[J]. *Journal of Dermatological Treatment*, 2016, 28(1):86-91.
- [11] Essam-Elden Mohamed, Abdel-Khalek Younes, Ahmed Osman. Punch graft versus follicular hair transplantation in the treatment of stable vitiligo[J]. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, 2017, 1(15) :38.
- [12] Reham EE, Mohammed AE, Samia MS. A comparative study between suction blistering graft, mini punch graft and hair follicle transplantation in treatment of patients with stable vitiligo[J]. *Journal of Dermatol Treat*. 2018, 12(28):1-6.

- [13] Maper MA, Safarpour M, Maper M, et al. A comparative study of the mini-punch grafting and hair follicle transplantation in the treatment of refractory and stable vitiligo[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 70: 743-747.
- [14] Sacchidanand S, Thakur P, Porohit V, et al. Follicular unit extraction as a therapeutic option for vitiligo[J]. *J Cutan Aesthet Surg*, 2013, 6(4): 229-231.
- [15] Khalifa E, Sharquie, Adila, Noaimi. Direct Transplant of melanocyte from Normal Donor Area into Vitiliginous Recipient Area by Intralesional Injection of Melanocytes Using Spade like needle technique; *Journal of Cosmetic[J]. Dermatological sciences and Applications*, 2016(6): 174-179.
- [16] Mei-cai Zhu, Hong-yu Ma, Zhi Zhan et al. Detection of auto antibodies and transplantation of cultured autologous melanocytes for the treatment of vitiligo[J]. *Experimental and therapeutic medicine*, 2017(13): 23-28.
- [17] Redondo P, Gimenez de Azcarate, Marques L. Amniotic membrane as a scaffold for melanocyte transplantation in patients with stable vitiligo[J]. *Dermatol Res Pract*, 2011(1687-6105): 532139.
- [18] Col Rajesh Verma, Brig R, Grewal, Vsm. A comparative Study of efficacy of cultured versus non-cultured melanocyte transfer in the management of stable Vitiligo[J]. *Medical Journal Armed forces*, 2014(70): 26-31.
- [19] Gupta, Sanjeev et al. A minimally invasive, scarless technique of donor tissue harvesting for noncultured epidermal cell suspension transplantation in vitiligo[J]. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2015, 73(6): e213-e215.
- [20] C. Singh, D. Parsad, A. J. Kanwar et al. Comparison between autologous noncultured extracted hair follicle outer root sheath cell suspension and autologous noncultured epidermal cell suspension in the treatment of stable vitiligo: a randomized study[J]. *British Journal of Dermatology*, 2013(169): 287-293.
- [21] El-Zawahry et al. Effect of procedural-Related variables on Melanocyte-Keratinocyte suspension transplantation in Nonsegmental stable Vitiligo: A clinical and Immunocytochemical study[J]. *American Society for Dermatologic Surgery*, 2017(743): 226-235.
- [22] Cui J, Shen LY, Wang GC. Role of hair follicles in the repigmentation of vitiligo[J]. *J Invest Dermatol*, 1991, 97(3): 410—416.
- [23] Mohanty S, Kumar A, Dhawen J. Noncultured extracted hair follicle outer root sheath cell suspension for transplantation in vitiligo[J]. *Br J Dermatol*, 2011(164): 1241-1246.
- [24] Vinay K, Dogra S, Parsad D et al. Clinical and treatment characteristics determining therapeutic outcome in patients undergoing autologous non-cultured outer root sheath hair follicle cell suspension for treatment of stable vitiligo[J]. *J Eur Acad Dermatol*, 2014, 3(14): 124-126.
- [25] Kumar A, Mohanty S, Sahni K et al. Extracted hair follicle outer root sheath cell suspension for pigment cell restoration in vitiligo[J]. *J Cutan Aesthet Surg*, 2013, 6(2): 121-125.
- [26] Mubammed Razmi T, Davinder Parsad, Sendbil M, Kumaran. Combined epidermal and follicular cell

- suspension as a novel surgical approach for acral vitiligo[J].J Am Acad Dermatol,2017,76(3):564-567.
- [27]Sharad Mutalik,Swapnil Shah,Varsha Sidwadkar,et al.Efficacy of cyclosporine after autologous noncultured melanocyte transplantation in localized stable vitiligo-A pilot,open lable,comparative study[J].Dermatologic surgery ,2017,43(11):1339.
- [28]Jung Min Bae,Hyuck Sun Kwan, Ji Hae Lee et al.Repigmentation of poliosis in a patient with segmental vitiligo[J].J Am Acad Dermatol,2016,(75):e23-24.
- [29]Emily Yiping Gan,Yan Ling Kong,Wei Ding Tan et al;Twelve-month and sixty-month outcomes of noncultured cellular grafting for vitiligo[J].J Am Acad Dermatol,2016,(31):123-128.

## 附录

编号 \_\_\_\_\_ 是否是家系 \_\_\_\_\_ 照片编号 \_\_\_\_\_

### 白癜风/日光性白癜风遗传流行病学调查表

姓名 \_\_\_\_\_ 固定电话 \_\_\_\_\_  
 手机 \_\_\_\_\_ (号码务必联系到本人)  
 住址: \_\_\_\_\_  
 Email \_\_\_\_\_  
 籍贯: \_\_\_\_\_ 诊断医生: \_\_\_\_\_  
 调查日期: □□年□□月□□日 调查员: \_\_\_\_\_

晕痣    
 其他类型

a=局限型 (单发或群集性, 大小不一, 局限一部位)  
 b=散发型 (散在多发, 多对称分布, 总面积不超过体表面积的50%)  
 c=泛发型 (累计体表面积50%以上)  
 d=肢端型 (初发且主要分布于面、手足指趾部位)  
 e=节段型 (沿某一皮神经节段支配的皮肤区域走向分布, 一般单侧)  
 f=晕痣  
 g=其他类型

6. 发病部位和面积, 是否发病 1 是 2 否

部位 (占体表面积%)	本次发病	
	1 是否发病	2 皮损面积 %
a. 头部 (3%)	<input type="checkbox"/>	
b. 面部 (3%)	<input type="checkbox"/>	
c. 颈部 (3%)	<input type="checkbox"/>	
d. 双上臂 (7%)	<input type="checkbox"/>	
e. 双前臂 (6%)	<input type="checkbox"/>	
f. 双手 (5%)	<input type="checkbox"/>	
g. 躯干前 (13%)	<input type="checkbox"/>	
h. 躯干后 (13%)	<input type="checkbox"/>	
i. 会阴 (1%)	<input type="checkbox"/>	
j. 双臀 (5%)	<input type="checkbox"/>	
k. 双大腿 (21%)	<input type="checkbox"/>	
l. 双小腿 (13%)	<input type="checkbox"/>	
m. 双足 (7%)	<input type="checkbox"/>	
n. 粘膜部位 (具体描述)		
0. 受损部位有无毛发变白		

\*本人的一个手掌 (指并拢) 占体表面积1%估计。

三、此次就诊前您曾经治疗过吗?

1. 您是否曾经用过采用	2. 治疗持续时间?	3. 治疗手段有用吗? 1=有效 2=无效
a=局部用激素 <input type="checkbox"/>	□□□天 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b=口服激素 <input type="checkbox"/>	□□□天 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c=免疫制剂 <input type="checkbox"/>	□□□天 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d=补骨脂素 <input type="checkbox"/>	□□□天 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e=光疗 <input type="checkbox"/>	□□□天 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

一、一般情况

- 出生日期: □□□□年□□月□□日
- 年龄: □□岁
- 民族: 1=维 2=哈 3=汉
- 性别: 1=男 2=女
- 排行: 1/2/3/4/5/6/7/8/9
- 体重 (以公斤计) □□
- 文化程度: 1=文盲 2=小学 3=初中 4=高中或中专 5=大专或以上
- 婚否 1=是 2=否
- 职业: 
  - 1=农民 2=工人 3=办公室工作 4=学生 5=教师
  - 6=服务行业 7=商人 8=军人 9=科研人员
  - 10=无业或退休 11=其它

二、发病情况

- 您多少周岁首次发病? □□
- 1 您此次就医是首次发病还是再发?
  - 1=首发 2=再发
- 2 您的发病程度为何?
  - 首次发病
  - 本次就诊
  - ①轻度 (小面积小于2%) ②中度 (面积2-10%)
  - ③重度 (面积10%-80%) ④全身性 (面积>80%)
- 3 您发病已有多长时间 (以月计)
- 4 您的病情处于何期? 
  - (1) 进行期 (2) 稳定期 (3) 恢复期
5. 您的发病类型为白癜风的哪一型? 1=是 2=否
 

类型	首次发病	本次发病
局限型	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
散发型	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
泛发型	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
肢端型	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
节段型	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 致 谢

三年时光飞逝，感谢三年里出现在我生活里的每个人！

我要首先感谢我敬爱的康晓静导师，感谢康老师为我打开研究生的大门。在我进入学校大门后，因为迷茫而一次次给您添麻烦，您却一次次的鼓励我，安慰我，可以说是您的不放弃，让我有了继续学习下去的勇气，感谢康教授给了我面对面对生活的勇气和智慧。感谢与您同行的点点滴滴。感谢我的指导老师安彩霞老师、王红娟老师、李婷婷老师、赵娟老师胡雯老师等等。感谢她们对我的课题的无私帮助和指导。感谢皮肤科全体医护人员在临床工作、科学研究以及生活中对我的关怀和教育。感谢师兄师弟师妹们对我的悉心照顾和陪伴，感谢整个皮肤科团队为我的学习建立了良好的学习平台。

感谢我的同学杜悦、张瑶、刘治全给我的帮助陪伴。感谢徐晨、哈丽娜、王燕军、陈丽君、徐海霞、陈建霞、金兰等在学习生活中的关心照顾。

感谢师弟师妹们的关心帮助。

感谢石河子大学三年来教育和培养！

感谢我的父母亲人和朋友们一如既往的支持和鼓励！

最后，我要衷心祝福我的母校蒸蒸日上、永创辉煌；祝福我的恩师身体健康，桃李满天下；祝福我的同学和朋友们事业有成，生活幸福！

## 作者简介

王力，男性，生于 1991 年 9 月，籍贯四川，2015 年毕业于川北医学院临床医学专业，获医学学士学位。次年考入石河子大学医学院，专业为皮肤病与性病学，师从国内著名皮肤病学专家康晓静教授。研究生期间在新疆维吾尔自治区人民医院进行临床规培和轮转，并在导师康晓静指导下顺利完成了综述撰写、开题、论文撰写等工作。

### 在学期间发表的文章：

1. 王力, 康晓静. 白癜风外科治疗新进展[J]中国皮肤性病学杂志. 2019 录用待刊
2. 会议文章-SAPHO 综合征 1 例并文献复习. 书面交流  
自体非培养表皮细胞混悬液移植治疗白癜风疗效观察. 壁报展示

### 获奖情况：

2016—2017 年石河子大学奖学金三等奖

石河子大学硕士研究生学位论文

导师评阅表

研究生姓名	于力	学制	3年
专业	皮肤病与性病学	研究方向	白癜风外科治疗

学术评语:

该课题选题合理, 实验结合临床, 设计得当, 属于研究型, 研究工作具有一定理论意义与实际价值。论文内容与题目相符, 结构完整, 格式规范, 层次清楚, 条理分明, 语言通顺流畅, 内容丰富。文献材料收集非常详实, 参考文献查阅相关文献, 并对本学科发展趋势有一定归纳作用。数据详实, 统计严谨, 分析手法运用得当, 结果可信。撰写认真, 符合逻辑。

该论文反映了同学在本专业学科方面掌握理论知识, 与本专业相结合的良好科研成果。达到硕士学位论文要求, 同意答辩。

指导教师签字: 肖晓箭  
2019年5月26日