

## 白癜风发病机制及中医药防治研究进展

陈乐乐, 陈曙光, 周祥禄, 展照双\*, 王加锋\*  
(山东中医药大学, 济南 250355)

**[摘要]** 白癜风是一种常见的色素脱失性皮肤病,表现为局限性或泛发性,皮损处常为乳白色或浅粉色,表面光滑无皮疹,现代医学认为其与免疫功能、氧化应激、黑色素细胞自毁、遗传、神经化学因子等因素密切相关,但具体发病机制仍不明确,易诊难治,复发率高,严重影响了患者的生活质量和心理健康。目前西医治疗以服用糖皮质激素、免疫调节剂、维生素D<sub>3</sub>衍生物及抗氧化剂等为主,短期疗效显著,但长期服用会引发一系列不良反应。中医药治疗白癜风历史悠久,积累了丰富的经验,在临床应用中安全性高,不良反应少,且中医药具有多成分、多靶点、多通路的作用特点,使其在防治白癜风方面具有独特的优势,受到众多医家学者的广泛关注。近年来,中医药在预防和治疗白癜风方面的研究不断深入,越来越多的单味中药、中药单体成分及复方被证实可以通过调节改善多种机制而发挥治疗作用。该文系统整理了近5年文献库中有关中医药改善白癜风发病机制的研究文献,将从中医药调节免疫功能紊乱、改善氧化应激损伤、保护黑色素细胞功能、调节线粒体结构与功能、调控肠道菌群环境及微小RNA(miRNA)异常表达等方面进行详细综述,以期进一步总结阐明白癜风的病理机制,并为中医药防治白癜风的深入研究和临床应用提供理论参考与科学依据。

**[关键词]** 白癜风; 发病机制; 中医药; 研究进展

**[中图分类号]** R22;R242;R2-0;R758.4+1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)14-0242-09

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20211492

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210525.0912.001.html>

**[网络出版日期]** 2021-05-25 19:57

### Pathogenesis of Vitiligo and Its Prevention and Treatment with Traditional Chinese Medicine: A Review

CHEN Le-le, CHEN Shu-guang, ZHOU Xiang-lu, ZHAN Zhao-shuang\*, WANG Jia-feng\*  
(Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355, China)

**[Abstract]** Vitiligo is a common pigmentary disorder characterized by localized or generalized depigmentation of the skin, resulting in milky white or light pink patches with smooth surface but no rashes. Modern medicine believes that it is closely related to immune function, oxidative stress, autoimmune destruction of melanocytes, heredity, and neurochemical factors, but the specific pathogenesis is still unclear. Due to the easy diagnosis but hard management and the high recurrence rate, vitiligo has seriously affected the quality of life and mental health of patients. At present, it is mainly treated with glucocorticoids, immunomodulators, vitamin D<sub>3</sub> derivatives, and antioxidants in western medicine, and the resulting short-term outcomes are satisfactory. However, a series of side effects may be caused by the long-term use. Traditional Chinese medicine (TCM) has a long history of dealing with vitiligo. Guided by the rich experience accumulated in daily practice, it exerts the preventive and therapeutic effects against vitiligo via multiple components, multiple targets, and

**[收稿日期]** 20210326(022)

**[基金项目]** 山东中医药大学科研创新团队项目(2018-10);齐鲁医派中医学学术流派传承项目(齐鲁道地药材炮制存性特色技术);山东省中医药科技发展计划项目(2019-0041);山东省中医药科技发展计划项目(2019-0042)

**[第一作者]** 陈乐乐, 硕士, 从事中药药性理论与临床应用研究, E-mail: 2940179075@qq.com

**[通信作者]** \*展照双, 硕士生导师, 副教授, 从事温病理论与临床研究, E-mail: zzshuang2000@126.com;

\*王加锋, 博士生导师, 教授, 从事中药药性理论与临床应用研究, E-mail: wjfeng2000@126.com

multiple pathways, without inducing obvious adverse reactions, which has made it widely concerned by many doctors and scholars. As the research concerning the prevention and treatment of vitiligo with TCM intensifies, more and more single Chinese medicinals, Chinese medicinal monomers, and compound prescriptions have been proved to play a therapeutic role via multiple mechanisms. After reviewing the articles on the alleviation of vitiligo with TCM published in the past five years and retrieved from the literature databases, this paper summarized the efficacy of TCM in regulating immune dysfunction, improving oxidative stress injury, protecting melanocyte function, adjusting mitochondrial structure and function, and controlling the alteration of intestinal micro-flora and abnormal microRNA (miRNA) expression, so as to clarify the pathogenesis of vitiligo and provide theoretical and scientific basis for the in-depth study and clinical application of TCM in the prevention and treatment of vitiligo.

[**Keywords**] vitiligo; pathogenesis; traditional Chinese medicine(TCM); research progress

白癜风是由皮肤黑色素细胞功能消失或者细胞数量减少而引起的一种后天局限性或泛发性皮肤色素脱失性疾病,临床上较为常见,其主要特征为皮肤或黏膜部位发生白斑,严重影响患者的容貌,给患者带来较大心理负担。据统计,白癜风全球患病率为0.5%~2.0%<sup>[1]</sup>,国内总患病率为0.56%<sup>[2]</sup>,且随着生活节奏加快,精神压力增加,其发病率呈逐年升高趋势。目前临床上西医治疗白癜风以口服糖皮质激素、免疫抑制剂、维生素D<sub>3</sub>衍生物、抗氧化剂等为主,短期内疗效显著,但容易反复且具有较大不良反应<sup>[3]</sup>。中医对白癜风的认识已有数千年历史,白癜风属中医“白驳风”“白癩”“斑驳”等范畴,关于白癜风的治疗,历代医家均有论述,创制了大量经典名方,如三黄散、乌龙散、苦参丸等,在临床应用中疗效显著,不良反应轻微,得到医者和患者的广泛认可。近年来,中医药在防治白癜风方面的研究不断深入,目前关于中医药改善白癜风的机制主要集中在调节自身免疫、降低氧化应激水平、改善黑色素细胞功能、提高酪氨酸酶(TYR)活性、增加黑色素含量等方面<sup>[4-6]</sup>,此外,有少数研究发现,中医药也可通过调节肠道菌群环境、线粒体结构和功能及调控微小RNA(miRNA)表达治疗白癜风<sup>[7-9]</sup>。

本文系统总结了白癜风发病机制及近5年中医药参与改善白癜风病理机制的相关研究进展,并对未来中医药防治白癜风的应用前景进行展望,以期后续相关研究提供参考与借鉴。

## 1 白癜风发病机制

**1.1 免疫功能紊乱** 白癜风是一种自身免疫性疾病,当免疫功能紊乱时,自身免疫系统会攻击黑色素细胞,导致细胞凋亡、酪氨酸酶活性降低及黑色素含量减少,从而出现白斑<sup>[10]</sup>,同时,白癜风患者常

并发甲状腺疾病、系统性红斑狼疮、恶性贫血、糖尿病等自身免疫性疾病<sup>[11]</sup>;全基因组关联研究(GWAS)和功能通路分析发现,大多数白癜风易感位点编码免疫调节蛋白或介导免疫靶向的黑色素细胞成分<sup>[12]</sup>;免疫抑制剂可有效治疗白癜风等均表明白癜风与自身免疫相关<sup>[3]</sup>,免疫功能异常是白癜风发病的重要机制之一。近年来,白癜风免疫学机制研究取得了较大进展,多项研究表明,白癜风的免疫学机制涉及细胞免疫和体液免疫,以细胞免疫为主,多种细胞因子参与其中<sup>[13]</sup>。

**1.1.1 细胞免疫紊乱** 相关研究显示,白癜风发病主要涉及的免疫细胞包括细胞毒性T细胞(CTL),辅助性T细胞(Th),调节性T细胞(Treg),树突状细胞(DC)和自然杀伤细胞(NK)。

CTL即CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞,是T淋巴细胞的一个重要亚群,主要发挥细胞毒性杀伤作用。研究发现,CD8<sup>+</sup>T细胞可介导黑色素细胞的杀伤作用,白癜风患者的皮损和外周血中CD8<sup>+</sup>T细胞含量明显升高,且疾病的严重程度及对黑色素细胞的杀伤能力与CD8<sup>+</sup>T细胞数量呈正相关<sup>[14-15]</sup>。Th细胞可表达CD4分子,其中Th1, Th2和Th17在白癜风进展过程中起主要的细胞免疫作用,白癜风患者外周血中Th1, Th2和Th17细胞水平显著升高,血清中白细胞介素-17A(IL-17A)的表达水平明显增加<sup>[16-17]</sup>。Treg细胞是维持机体免疫稳态的关键调控者,正常状态下,机体内Treg与Th17细胞维持动态平衡,而白癜风患者外周血及皮损周边Treg细胞数量明显降低,Th17细胞数量显著增多,Th17/Treg分泌失衡<sup>[18-19]</sup>。DC是目前所知的机体功能最强的专职抗原提呈细胞,能高效摄取、加工处理和递呈抗原,有效激活初始T细胞,处于启动、调控、维持免疫应答的中心环节,研究表明,活动性白癜风患者的DC亚

群(CD11b<sup>+</sup>CD11c<sup>+</sup>)水平与抗炎细胞因子IL-10的产生呈正相关,与促炎细胞因子IL-17A呈负相关<sup>[20]</sup>。所以,抑制促炎树突状细胞或增强抗炎树突状细胞可抑制白癜风的发生与发展。NK细胞是机体重要的非特异性免疫细胞,对T细胞,B细胞,骨髓干细胞等均有调节作用,并通过释放淋巴因子调节免疫应答,研究显示,白癜风患者外周血中存在大量异常NK细胞,而NK细胞的激活与其活性受体CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>,CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>的增加和抑制性受体CD16<sup>+</sup>CD158a<sup>+</sup>的减少密切相关<sup>[21]</sup>。因此,以NK细胞受体调节NK细胞功能可能成为治疗白癜风的新途径。

**1.1.2 体液免疫紊乱** 研究表明,白癜风患者存在体液免疫紊乱,白癜风的活跃程度与自身免疫抗体滴度和自身抗原水平密切相关。白癜风患者血液中存在抗黑色素细胞抗体,且抗体的检出率与疾病严重程度呈正相关,这些自身抗体与黑色素细胞膜抗原结合后,通过补体溶解作用和抗体依赖性细胞毒作用实现对黑色素细胞的破坏<sup>[22]</sup>。

目前在白癜风患者血清中发现的特异性抗体主要包括抗酪氨酸羟化酶(TH)抗体,抗黑色素集中激素受体1(MCHR1)抗体,TYR抗体,抗酪氨酸酶相关蛋白1(TRP1)等。其中,TRP1在黑色素细胞表面表达可能是黑色素细胞丢失的重要原因,此外,白癜风患者血清中还存在抗甲状腺球蛋白抗体、抗甲状腺抗体、抗核抗体、抗微粒体抗体等与白癜风相关的器官特异性抗体,此表明白癜风是一种伴有其他自身免疫性疾病或具有其他自身免疫性疾病某些特征的系统性自身免疫性疾病<sup>[23]</sup>。另有研究发现,白癜风患者血清免疫球蛋白(Ig)G,IgA,IgM及补体C3,C4水平与白癜风疾病分期密切相关<sup>[24-25]</sup>,如进展性非节段性白癜风患者血清总IgG,IgG1,IgG2水平较对照组显著升高,IgG3水平显著降低,而稳定性非节段性患者血清IgG4亚类水平显著升高,且IgG4浓度与病程呈显著负相关<sup>[26]</sup>,故检测白癜风体液免疫指标,可为疾病的分期诊断与治疗提供可靠依据。除自身抗体外,研究者还发现部分黑色素细胞的胞浆和胞膜抗原,其中,胞浆抗原主要包括TYR,TRP1,TRP2等,胞膜抗原主要包括人黑色素浓集素受体-1(MCHR-1),黑色素瘤抗原1(MART1),黑色素细胞转录因子SOX10等,当自身抗体与抗原蛋白发生特异性结合时,会产生相应的细胞毒性作用,诱导黑色素细胞凋亡,导致白癜风的发生<sup>[27]</sup>。

**1.1.3 细胞因子和趋化因子分泌异常** 随着白癜风发病机制研究的不断深入,发现细胞因子和趋化因子通过参与调节免疫应答、免疫细胞分化及介导炎症反应,在自身免疫性疾病白癜风脱色过程中发挥重要作用。体内细胞因子IL,干扰素(IFN),肿瘤坏死因子(TNF),转化生长因子(TGF)及C-C趋化因子配体5(CCL5),C-X-C趋化因子配体(CXCL)9,CXCL10,CXCL16等表达水平的变化及相互作用促进了免疫应答及炎症反应的进展<sup>[28-29]</sup>。研究发现,在白癜风患者皮损处或血清中IL-1 $\beta$ ,IL-6,IFN- $\gamma$ ,TNF- $\alpha$ ,CCL5,CXCL9,CXCL10等的表达水平升高,而TGF- $\beta$ 的表达水平降低,导致黑色素细胞凋亡、酪氨酸酶活性降低和黑色素的含量下降<sup>[30-32]</sup>。

**1.2 氧化应激损伤** 氧化应激是体内氧化与抗氧化作用失衡的一种状态,倾向于氧化,活性氧(ROS)是有氧代谢的副产物,包括超氧阴离子(O<sub>2</sub><sup>-</sup>·),过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)和羟基自由基(-OH),当ROS产生过多或氧化-抗氧化系统功能障碍时,氧化应激便会发生,造成脂质、蛋白质和DNA损伤,影响多种生物过程,导致多种疾病的发生<sup>[33]</sup>。诸多研究表明,氧化应激作为始发因素和推动因素在白癜风的发生和发展中起着重要作用<sup>[34]</sup>,白癜风患者皮损处或血清中ROS,H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>,丙二醛(MDA)和超氧化物歧化酶(SOD)水平显著升高,脂质过氧化增强,而过氧化氢酶(CAT),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px),还原型谷胱甘肽(GSH)等抗氧化酶类表达水平降低,说明白癜风患者体内存在氧化-抗氧化水平失衡<sup>[35-37]</sup>。此外,亦有研究发现白癜风发病与核因子E2相关因子2(Nrf2)/抗氧化反应元件(ARE)抗氧化信号通路密切相关,在白癜风患者黑色素细胞中Nrf2通路受损,降低了抗氧化酶系统的激活,同时导致细胞自噬出现失调,增加了白癜风黑色素细胞对氧化应激的敏感性,促进了白癜风的发生与发展<sup>[38-39]</sup>。综上所述,改善Nrf2/ARE通路可能是治疗白癜风的有效策略。

**1.3 黑色素细胞功能异常** 黑色素细胞功能,TYR活性,黑色素含量与白癜风的发病密切相关,黑色素在黑色素细胞的黑色素小体中合成,TYR是黑色素生成所必需的,TYR的表达和活性决定着黑色素生成的速度和产量。黑色素是人类头发、眼睛和皮肤色素沉着的主要原因,可保护人体皮肤免受紫外线辐射,若黑色素细胞破坏,TYR活性降低或黑色素合成途径受阻,会导致白化病、晕痣、白癜风等皮

肤病的发生<sup>[40]</sup>。相关研究证实,白癜风患者机体存在黑色素细胞损伤, TYR活性降低及黑色素生成量减少的问题<sup>[41]</sup>。保护黑色素细胞功能,提高TYR活性和黑色素生成量对白癜风的治疗意义重大。

**1.4 线粒体结构和功能损伤** 线粒体是糖类、脂肪和氨基酸最终氧化释放能量的场所,其被称为真核细胞的动力源,参与各种细胞功能,三磷酸腺苷(ATP)产生,钙稳态和ROS的产生,正常情况下其具有完善的抗氧化体系,当线粒体结构或功能障碍时,会出现细胞内ROS堆积,引起细胞凋亡或坏死,导致相关疾病的发生。研究发现,活动期白癜风皮损处(角质形成细胞)和皮损周围(黑色素细胞及角质形成细胞)细胞线粒体的表面密度和体积密度显著增加,线粒体结构呈各种形状和大小,其中大多数肿胀、嵴模糊、空泡化<sup>[8]</sup>,同时,还发现白癜风患者黑色素细胞中ROS产生增多,线粒体膜脂过氧化增加,心磷脂(CL)分布模式改变,电子传递链复合物I的活性受损等线粒体功能异常表现<sup>[42]</sup>。基于此现象认为线粒体结构和功能障碍可能是白癜风发病机制之一,为改善白癜风提供了新的研究靶点。

**1.5 肠道菌群失调** 生物医学研究促进了对肠道菌群的了解,人体正常肠道菌群功能主要包括代谢和营养功能、抗微生物保护、维持肠黏膜的完整性、调节免疫反应、保护神经和精神等,当肠道菌群紊乱时,可通过肠-肝轴、肠-脑轴、肠-皮肤轴等参与代谢、炎症、心血管、自身免疫、癌症等发病<sup>[43-44]</sup>。近年来有研究发现,白癜风患者肠道菌群与健康人之间存在显著差异,白癜风患者肠道微生物多样性富集明显减少<sup>[45]</sup>。这提示肠道菌群和白癜风之间可能

存在某些发病关联。有学者发现,肠道菌群在调节宿主免疫和人类炎症性疾病的进展中起到关键作用<sup>[46]</sup>,而免疫与炎症也参与白癜风发病,推测肠道菌群变化可能通过引起免疫功能障碍和炎性因子的改变进而引发白癜风。此外,也有研究发现,肠道菌群紊乱产生的游离酚和对甲苯酚优先在皮肤中积累,损害表皮分化和皮肤屏障的完整性,也可导致白癜风<sup>[47]</sup>。

**1.6 miRNA异常表达** 近年来,miRNA成为转录后调控机制研究的热点,miRNA是在真核生物中发现的一类内源性的具有调控功能的非编码RNA,目前只有一小部分miRNA生物学功能得到阐明,这些miRNA参与细胞增殖、分化、凋亡及癌症的发生、发展等过程,并可作为多种疾病诊断、治疗及预后判断的有效生物学指标。越来越多的研究表明,miRNA参与了白癜风的病理过程,对个体白癜风的易感性和病情进展起着至关重要的作用<sup>[48]</sup>,如携带miRNA-196a2 CC基因型的个体比携带TT和TC联合基因型的患者对白癜风的易感性低,miRNA155参与异常黑色素代谢,miRNA211,miRNA-25和miRNA423调节黑色素细胞损伤过程中的氧化应激,miRNA-196a2多态性可以调节TYR水平,miR-223-3p负向调控叉头框蛋白O3(FOXO3)表达,参与调控黑色素细胞的增殖和凋亡<sup>[9,49]</sup>。随着白癜风病程发展,患者外周血中miR-155表达量逐渐增加,miR-1238-3p,miR-202-3p,miR-630,miR-766-3p表达量逐渐减少<sup>[50]</sup>。所以,调控miRNA及其下游信号通路可能为白癜风的预防和治疗提供更有价值的选择。白癜风发病机制见表1。

表1 白癜风发病机制

Table 1 Pathogenesis of vitiligo

途径	发病机制	参考文献
细胞免疫紊乱	CD8 <sup>+</sup> T, Th1, Th17, NK 细胞细胞水平升高;Th17/Treg 细胞比例失衡;炎性因子分泌增加	[14-21]
体液免疫紊乱	免疫球蛋白 IgG, IgA, IgM 及补体 C3, C4 水平异常;自身抗体与抗原蛋白发生特异性结合,破坏黑色素细胞	[22-27]
细胞因子和趋化因子分泌异常	IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , CCL5, CXCL10 表达水平升高, TGF- $\beta$ 表达水平降低	[30-31]
氧化应激损伤	ROS 水平升高, CAT, GSH-Px, GSH 抗氧化酶类水平降低, 脂质过氧化增强; Nrf2/ARE 通路损伤	[35-39]
黑色素细胞功能异常	黑色素细胞损伤, TYR 活性降低, 黑色素含量减少	[41]
线粒体结构和功能损伤	线粒体肿胀、嵴模糊、空泡化;线粒体膜脂过氧化增加	[8, 42]
肠道菌群失调	肠道微生物多样性富集减少;肠道菌群紊乱损害表皮分化和皮肤屏障完整性	[45, 47]
miRNA 异常表达	miR-155 表达量增加, miR-1238-3p, miR-202-3p, miR-630, miR-766-3p 表达量减少	[50]

## 2 中医药防治白癜风

中医对白癜风的认识已有数千年历史,白癜风

属中医“白驳风”“白癩”“斑驳”范畴,中医学认为,白癜风是由内因与外因相互作用而引发,内因责于

脏腑功能失调,外因为风、寒、湿等六淫邪气,内外合邪致气血不和,脉络瘀阻,肌肤腠理失养而发病,治疗原则为祛风除湿、疏肝补肾、活血化瘀<sup>[51]</sup>,相关中药复方、单味药及其有效成分的研究为中医药防治白癜风提供了理论和临床基础。

**2.1 调节免疫** 随着中医药调节免疫功能治疗白癜风的研究不断深入,其在调节细胞免疫、体液免疫、相关细胞因子和趋化因子等方面均取得了一定的研究成果。在调节细胞免疫方面,张丽<sup>[52]</sup>采用补乌颗粒联合光疗法治疗肝肾不足型白癜风,发现经治疗后患者外周血 CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>及 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 数量明显上调。此外,丹参<sup>[53]</sup>、黄芩素<sup>[54]</sup>、芹黄素<sup>[55]</sup>、白芍总苷<sup>[56]</sup>可抑制 CD8<sup>+</sup>T 细胞的活化增殖,改善患者免疫状态,减少黑色素细胞破坏和角质形成细胞凋亡,从而发挥治疗白癜风的作用<sup>[43-44]</sup>。

在调节体液免疫方面,王上游<sup>[57]</sup>研究发现,桃红消白汤可以提高患者血清补体 C3 含量,降低自身抗体 IgG 和 IgM 含量。胡文韬等<sup>[58]</sup>研究表明,补肾 I 号方可有效降低白癜风患者血清酪氨酸酶抗体 IgM (TYR IgM) 和 TYR IgG 水平,改善白癜风患者病情。

在调节细胞因子和趋化因子方面,隗小晴<sup>[59]</sup>采用动物实验研究发现,复色和血汤对白癜风豚鼠模型血清中 IL-17, IL-23, TGF- $\beta$  的浓度具有一定的抑制作用。姜丽莎等<sup>[60]</sup>研究 17 味中药对豚鼠皮肤 TNF- $\alpha$ , IL-10 的作用,发现甘草、枸杞子、女贞子、黑芝麻对 TNF- $\alpha$ , IL-10 均表现正向调节作用,可作为治疗白癜风的有效组方。另有研究发现,中药复方和甘草酸可通过减少白癜风患者外周血中趋化因子 CXCL10, CXCR3 的表达水平,降低 CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞比例,发挥治疗作用<sup>[61-62]</sup>。

**2.2 改善氧化应激损伤** 大量研究表明,多种中药及有效成分可通过改善氧化应激损伤治疗白癜风。郝倩雯<sup>[63]</sup>研究发现,白癜风患者机体存在氧化-抗氧化失衡,补乌汤可通过降低患者外周血 MDA 水平,升高 SOD, CAT, GSH-Px 水平来调节机体氧化-抗氧化失衡,控制疾病进展。章纬<sup>[64]</sup>实验表明,补乌煎剂具有保护黑色素细胞抵抗氧化应激损伤的作用,其机制可能与激活 Nrf2/p62 信号通路,增强细胞自噬水平有关,此外,丹皮酚和姜黄素也可通过 Nrf2 介导的抗氧化途径保护黑色素细胞免受 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的氧化应激损伤<sup>[65-66]</sup>。刘国艳<sup>[67]</sup>研究证实,蒺藜的有效成分蒺藜皂苷可通过增加氧化应激诱导下黑

色素细胞的活力,减少其凋亡,起到对黑色素细胞的保护作用。槲皮素可升高 SOD 活性,降低 MDA 水平,提高细胞增殖活性,改善黑色素细胞氧化损伤<sup>[68]</sup>。中药黄酮类提取物黄芩素、芹黄素、槲皮素等,在皮肤细胞中具有强效抗氧化应激作用,其作用机制可能为直接清除 ROS,螯合金属离子,调节氧化-抗氧化系统,具有治疗白癜风的潜在应用价值<sup>[69]</sup>。

**2.3 改善黑色素细胞功能** 研究发现,诸多传统中药具有改善黑色素细胞功能,增强 TYR 活性,促进黑色素合成的作用。如某复方中药可通过促进黑色素细胞黏附和迁移对白癜风起治疗作用<sup>[70]</sup>。任思思<sup>[71]</sup>研究发现,外涂青白散痰搽剂能促进黑细胞增殖及皮肤黑色素合成,有效减少皮肤黑色素分解。中药单体补骨脂能促进黑色素细胞与角质形成细胞增殖,增加 TYR 活性及黑色素合成<sup>[72]</sup>。牛樟芝提取物能够促进人黑色素细胞增殖和迁移,减少细胞凋亡,提高黑色素合成率<sup>[73]</sup>。芍药苷通过细胞外信号调节激酶(ERK)/环腺苷酸(cAMP)反应元件结合蛋白(CREB)途径,对正常人黑色素细胞有协同作用,可上调小眼畸形相关转录因子(MITF)和 TRP-1,促进黑色素合成<sup>[74]</sup>。

**2.4 改善线粒体结构和功能** 多项研究混一表明,中医药主要是通过改善氧化应激损伤来保护线粒体结构与功能。如墨早莲可降低氧化应激状态下黑色素细胞线粒体肿胀度,提高线粒体膜电位,上调基因 NADH 脱氢酶 2(ND2), 环氧化酶 1(COX1) 及 COX3 的表达,部分恢复线粒体氧化磷酸化过程,提高 ATP 含量<sup>[75]</sup>。黄芩素通过减少 ROS 的产生,提高线粒体膜电位,抑制线粒体依赖性半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶(Caspase)激活和 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)途径,改善人黑色素细胞氧化应激和凋亡<sup>[76]</sup>。羟基积雪草苷可抑制黑色素细胞树突回缩,改善线粒体膜电位,降低细胞内钙的积累,减少线粒体肿胀和空泡化,从而减轻氧化应激对人黑色素细胞线粒体的损伤<sup>[77]</sup>。黄芩素可减轻氧化应激状态下线粒体结构损伤,提高线粒体活性率,增加 ATP 含量,增强黑色素细胞抗氧化能力<sup>[78]</sup>。

**2.5 调节肠道菌群环境** 目前关于白癜风与肠道菌群的研究尚处于发病机制探索阶段,中医药实验研究相对较少,直接证据还较少。有学者基于“脾主为卫”思想探讨白癜风与肠道菌群的关系,从脾的生理功能及病理状态阐释肠道菌群与白癜风的

联系。脾胃为后天之本,气血生化之源,脾胃功能正常则营卫气血生化有源,皮肤御邪卫外功能正常,润燥有度,若脾胃功能失常,则气血生化无源,清阳不升,卫表失于荣养,可发为各种皮肤病证,正如《黄帝内经·灵枢·天年》所言“脾气虚,皮肤枯”<sup>[79]</sup>。从现代微生物学角度来看,肠道菌群参与宿主消化吸收、营养代谢、免疫炎症等,为宿主提供物质能量,形成生理屏障和免疫防御系统<sup>[80]</sup>。而研究发现,肠道菌群状态与脾胃功能密切相关<sup>[81-82]</sup>。由此可推测,可通过中医药改善脾胃功能来调节肠道菌群紊乱,进而改善白癜风。另外也有学者基于中医学“皮肠同病”与现代医学“肠-皮肤轴”理论探讨肠道菌群对白癜风的影响,理论上表明二者之间具有一定的联系,但仍需进一步研究去证实肠道菌群对白癜风的影响<sup>[83]</sup>。

## 2.6 调节 miRNA 异常表达 当前 miRNA 的异常

表达已成为研究热点,并为白癜风的诊断和治疗提供了新的研究方向。有学者提出,miRNA具有阴阳双重属性,其阳的属性体现在能够促使细胞生长、发育、凋亡、体内激素分泌等方面,阴的属性则体现在能引起骨髓增生、肿瘤或自身免疫性疾病<sup>[84]</sup>。

致病因素侵袭人体导致机体阴阳失衡是白癜风发生的重要原因,且白癜风患者本身具有着黑色素细胞功能障碍或自身免疫功能紊乱,所以推测,中医药可通过调控 miRNA 的阴阳平衡,进而调节免疫功能和细胞功能,达到治疗白癜风的目的。这也为中医“调和阴阳”理论开辟了新的研究方向,显示出传统医学与现代医学对人体本质的微观认识具有相通性,相信不久的将来,中医药调控 miRNA 异常表达改善白癜风方面的研究必将取得重大突破和进展。笔者对中医药防治白癜风机制的相关研究进行汇总,见表2。

表2 中医药对白癜风防治机制

Table 2 Mechanisms of traditional Chinese medicine on prevention and treatment of vitiligo

作用途径	研究对象	药物	作用机制	参考文献
调节细胞免疫功能	患者	补乌颗粒	降低NK细胞细胞水平	[53]
	患者	黄芩素	抑制CD8 <sup>+</sup> T细胞活化增殖	[54]
调节体液免疫功能	患者	桃红消白汤	提高补体C3含量,降低自身抗体IgG,IgM含量	[57]
	患者	补肾I号方	降低TYR-IgM,TYR-IgG水平	[58]
调节细胞因子和趋化因子水平	豚鼠	复色和血汤	减少IL-17,IL-23,TGF- $\beta$ 因子释放	[59]
	豚鼠	甘草、枸杞子、女贞子、黑芝麻	TNF- $\alpha$ ,IL-10水平降低	[60]
	患者	甘草酸	减少趋化因子CXCL10,CXCR3表达水平	[62]
改善氧化应激损伤	患者	补乌汤	降低MDA水平,升高SOD,CAT,GSH-Px水平	[63]
	人正常黑色素细胞系HEM-a细胞	补乌煎剂	激活Nrf2/p62信号通路,增强细胞的自噬水平	[64]
	正常人黑色素细胞	蒺藜皂苷	增加氧化应激诱导下黑色素细胞的活力,减少其凋亡	[67]
改善黑色素细胞功能	表皮细胞	黄酮类提取物	直接清除ROS,螯合金属离子,调节氧化-抗氧化系统	[69]
	豚鼠	青白散痰搽剂	促进黑色素细胞增殖及皮肤黑色素合成,减少皮肤黑色素分解	[71]
	人黑色素细胞	补骨脂	促进黑色素细胞与角质形成细胞增殖,增加TYR活性及黑色素合成	[72]
	人黑色素细胞	牛樟芝提取物	促进人黑色素细胞增殖和迁移,减少细胞凋亡,提高黑色素合成率	[73]
	人黑色素细胞、小鼠	芍药苷	激活ERK/CREB途径,上调MITF和TRP-1,促进黑色素合成	[74]
改善线粒体结构和功能	人黑色素细胞	墨旱莲	降低线粒体肿胀度,提高线粒体膜电位,部分恢复线粒体氧化磷酸化过程,提高ATP含量	[75]
	人类黑色素细胞	黄芩素	提高线粒体膜电位,抑制线粒体依赖性Caspase激活和p38MAPK途径	[76]
	人黑色素细胞	羟基积雪草苷	改善线粒体膜电位,降低细胞内钙的积累,减少线粒体肿胀和空泡化	[77]

## 3 总结与展望

中医药对白癜风的认识已有数千年历史,积累了丰富的临床实践经验,在防治白癜风方面具有一定优势,随着中医药现代化进程,各医家学者对白

癜风的病因病机有了更为深刻的认识,探究出更多防治白癜风效果好且不良反应低的中药及复方,运用现代科学技术,结合临床试验与现代药理学研究,也使得中医药治疗白癜风更具说理性。目前中

医药防治白癜风主要集中在中药复方的研究,单味中药及有效成分研究相对较少,研究发现中医药可通过调节多种机制改善白癜风,但主要通过调节免疫功能紊乱、改善氧化应激损伤、保护黑色素细胞功能、提高酪氨酸酶活性、增加黑色素含量方面发挥治疗白癜风作用,此外,笔者通过整理大量中医药防治白癜风的研究文献发现,中医药还可以通过调节线粒体结构与功能、肠道菌群环境及调控miRNA的异常表达来改善白癜风,但关于此方面的研究相对不足,有待进一步深入探索与挖掘,以期中医药有效防治白癜风提供更多新的思路与方法。

[参考文献]

- [ 1 ] KRÜGER C, SCHALLREUTER K U. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults [J]. *Int J Dermatol*, 2012, 51(10):1206-1212.
- [ 2 ] WANG X, DU J, WANG T, et al. Prevalence and clinical profile of vitiligo in China: a community-based study in six cities [J]. *Acta Derm Venereol*, 2013, 93(1):62-65.
- [ 3 ] KARAGAIH P, VALLE Y, SIGOVA J, et al. Emerging drugs for the treatment of vitiligo [J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2020, 25(1):7-24.
- [ 4 ] CAMPIONE E, LANNA C, DILUVIO L, et al. Skin immunity and its dysregulation in atopic dermatitis, hidradenitis suppurativa and vitiligo [J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(3):257-267.
- [ 5 ] WANG Y, LI S, LI C. Perspectives of new advances in the pathogenesis of vitiligo: from oxidative stress to autoimmunity [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 1017-1023.
- [ 6 ] WU X, YANG Y, XIANG L, et al. The fate of melanocyte: mechanisms of cell death in vitiligo [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2021, 34(2):256-267.
- [ 7 ] 洪文茜, 张家瑜, 周红英, 等. 肠道微生物与白癜风发病相关性研究 [J]. *皮肤病与性病*, 2020, 42(3): 338-340.
- [ 8 ] DING G Z, ZHAO W E, LI X, et al. A comparative study of mitochondrial ultrastructure in melanocytes from perilesional vitiligo skin and perilesional halo nevi skin [J]. *Arch Dermatol Res*, 2015, 307(3): 281-289.
- [ 9 ] YAN S, SHI J, SUN D, et al. Current insight into the roles of microRNA in vitiligo [J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(4):3211-3219.
- [ 10 ] FAILLA C M, CARBONE M L, FORTES C, et al. Melanoma and vitiligo: in good company [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(22):5731.
- [ 11 ] GILL L, ZARBO A, ISEDEH P, et al. Comorbid autoimmune diseases in patients with vitiligo: a cross-sectional study [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2016, 74(2): 295-302.
- [ 12 ] SHEN C, GAO J, SHENG Y, et al. Genetic susceptibility to vitiligo: GWAS approaches for identifying vitiligo susceptibility genes and loci [J]. *Front Genet*, 2016, 7:3.
- [ 13 ] 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.
- [ 14 ] 王莉. PD-1/PD-L1 信号通路对白癜风 CD8<sup>+</sup> 杀伤性 T 细胞功能影响的机制研究 [D]. 西安:空军军医大学, 2018.
- [ 15 ] RIDING R L, HARRIS J E. The role of memory CD8<sup>+</sup> T cells in vitiligo [J]. *J Immunol*, 2019, 203(1): 11-19.
- [ 16 ] ZHEN Y, YAO L, ZHONG S, et al. Enhanced Th1 and Th17 responses in peripheral blood in active non-segmental vitiligo [J]. *Arch Dermatol Res*, 2016, 308(10):703-710.
- [ 17 ] 曹伟, 冯玉婷, 王小媛, 等. 寻常型白癜风与晕痣患者外周血 T 淋巴细胞亚群及 Th1/Th2、Th17/Treg 细胞平衡比较 [J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(12): 84-86.
- [ 18 ] BHARDWAJ S, RANI S, KUMARAN M S, et al. Expression of Th17- and Treg-specific transcription factors in vitiligo patients [J]. *Int J Dermatol*, 2020, 59(4):474-481.
- [ 19 ] 王修勇, 常远, 高明, 等. 白癜风患者外周血 Th17/Treg 细胞与相关细胞因子水平变化及临床意义 [J]. *实用医药杂志*, 2020, 37(10):909-911.
- [ 20 ] SRIVASTAVA N, BISHNOI A, PARSAD D, et al. Dendritic cells sub-sets are associated with inflammatory cytokine production in progressive vitiligo disease [J]. *Arch Dermatol Res*, 2021, doi: 10.1007/s00403-020-02168-w.
- [ 21 ] BASAK P Y, ADILOGLU A K, KOC I G, et al. Evaluation of activatory and inhibitory natural killer cell receptors in non-segmental vitiligo: a flow cytometric study [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2008, 22(8):970-976.
- [ 22 ] 但晓, 吴一菲. 白癜风发病机制的研究 [J]. *皮肤病与性病*, 2019, 41(1):23-26.
- [ 23 ] 陈雅楠, 王玉连, 袁公, 等. 白癜风相关自身抗体的研究进展 [J]. *实用皮肤病学杂志*, 2019, 12(3): 175-177.

- [24] 郭园. 血清免疫球蛋白及补体 C3、C4 水平变化与白癜风患者疾病分期的关联性分析[J]. 黑龙江中医药, 2020, 49(4):97-98.
- [25] 朱飞飞. 血清免疫球蛋白及 C3、C4 与白癜风疾病分期的关联性分析[J]. 实用中西医结合临床, 2019, 19(9):120-121, 127.
- [26] LI Y, YANG M, ZHANG R, et al. Evaluation of serum immunoglobulins concentrations and distributions in vitiligo patients [J]. Immunol Res, 2016, 64 (5/6) : 1150-1156.
- [27] 张蓓, 陆捷洁. 中药联合窄谱中波紫外线对白癜风患者治疗效果及对其免疫功能的影响[J]. 世界中医药, 2018, 13(9):2244-2246.
- [28] 黄新绿, 丁晓岚. 细胞因子在白癜风发病机制中的研究进展[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2020, 36(12): 760-763.
- [29] LETOURNEUR D, DANLOS F X, MARABELLE A. Chemokine biology on immune checkpoint-targeted therapies[J]. Eur J Cancer, 2020, 137:260-271.
- [30] GHOLIJANI N, YAZDANI M R, DASTGHEIB L. Predominant role of innate pro-inflammatory cytokines in vitiligo disease [J]. Arch Dermatol Res, 2020, 312(2):123-131.
- [31] YANG L, YANG S, LEI J, et al. Role of chemokines and the corresponding receptors in vitiligo: a pilot study [J]. J Dermatol, 2018, 45(1):31-38.
- [32] 曹凯娜, 陈宁, 朱威. IFN- $\gamma$ -CXCL9/10-CXCR3 信号轴与白癜风的研究进展[J]. 实用皮肤病学杂志, 2020, 13(3):157-159, 163.
- [33] SCHIEBER M, CHANDEL N S. ROS function in redox signaling and oxidative stress [J]. Curr Biol, 2014, 24(10):R453-R462.
- [34] 雷勇, 王晶晶, 张少光. 中西医结合治疗对白癜风的临床疗效和血清炎性因子的影响[J]. 世界中医药, 2016, 11(6):1016-1019.
- [35] MATHACHAN S R, KHURANA A, GAUTAM R K, et al. Does oxidative stress correlate with disease activity and severity in vitiligo? An analytical study [J]. J Cosmet Dermatol, 2021, 20(1):352-359.
- [36] SPEECKAERT R, DUGARDIN J, LAMBERT J, et al. Critical appraisal of the oxidative stress pathway in vitiligo: a systematic review and meta-analysis [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2018, 32(7):1089-1098.
- [37] 高雪雯. 毫火针治疗白癜风的疗效观察及对静脉血中酶类抗氧化物 CAT、SOD 的影响[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2020.
- [38] LIN X, MENG X, SONG Z, et al. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) as a potential therapeutic target for vitiligo [J]. Arch Biochem Biophys, 2020, 696:108670.
- [39] HE Y, LI S, ZHANG W, et al. Dysregulated autophagy increased melanocyte sensitivity to H2O2-induced oxidative stress in vitiligo[J]. Sci Rep, 2017, 7:42394.
- [40] CORDERO R J B, CASADEVALL A. Melanin [J]. Curr Biol, 2020, 30(4):R142-R143.
- [41] NIU C, AISA H A. Upregulation of melanogenesis and tyrosinase activity: potential agents for vitiligo [J]. Molecules, 2017, 22(8):1303.
- [42] DELL'ANNA M L, OTTAVIANI M, ALBANESI V, et al. Membrane lipid alterations as a possible basis for melanocyte degeneration in vitiligo [J]. J Invest Dermatol, 2007, 127(5):1226-1233.
- [43] LYNCH S V, PEDERSEN O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease[J]. N Engl J Med, 2016, 375(24):2369-2379.
- [44] 段云峰, 金锋. 肠道微生物与皮肤疾病——肠-脑-皮轴研究进展[J]. 科学通报, 2017, 62(5):360-371.
- [45] 吴辛刚, 鲍华焯, 洪为松, 等. 白癜风患者肠道微生物菌群特征研究[J]. 中华医学美容美容杂志, 2020, 26(3):242-245.
- [46] LI X V, LEONARDI I, ILIEV I D. Gut mycobiota in immunity and inflammatory disease [J]. Immunity, 2019, 50(6):1365-1379.
- [47] O'NEILL C A, MONTELEONE G, MCLAUGHLIN J T, et al. The gut-skin axis in health and disease: a paradigm with therapeutic implications[J]. Bioessays, 2016, 38(11):1167-1176.
- [48] 苏梦云, 雷铁池. microRNA 在白癜风发病机制中的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(10):1899-1903.
- [49] 雷子贤. miRNA 在白癜风血浆中的差异表达及其功能研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2020.
- [50] 黄尾全, 王丹丽, 吕安琪, 等. 白癜风患者外周血中 miR-155、miR-1238-3p、miR-202-3p、miR-630 和 miR-766-3p 的表达与病情进展的研究[J]. 中国中西医结合皮肤性病学期刊, 2020, 19(5):449-453.
- [51] 王家悦, 张丰川, 蔡玲玲, 等. 张丰川教授治疗白癜风的辨证思路及临床经验总结[J]. 世界中医药, 2020, 15(22):3471-3474.
- [52] 张丽. 补乌颗粒联合 308 准分子光治疗肝肾不足型白癜风的临床疗效观察及对 T 细胞亚群的影响[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2019.
- [53] 祝逸平, 尉晓冬, 金嵘, 等. 丹参对体内外 CD8<sup>+</sup> T 细胞抑制作用及白癜风小鼠的治疗作用[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(3):541-543.
- [54] 孙广美, 冯佃芹, 毕兴杰, 等. 黄芩素对进展期非节段型白癜风患者外周血 CLA<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞增殖抑制情

- 况的研究[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2017, 31(5): 486-489, 493.
- [55] 张宝祥. 白癜风患者外周血皮肤归巢的CD8<sup>+</sup>T细胞分析及芹黄素对其抑制作用的研究[D]. 大连:大连医科大学, 2013.
- [56] 张冬冬. 白芍总苷联合祛白合剂治疗进展期白癜风的临床观察[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2014.
- [57] 王上游. 桃红消白汤结合紫外激光照射治疗白癜风临床研究[J]. 四川中医, 2020, 38(4): 159-161.
- [58] 胡文韬, 文昌晖, 吴然, 等. 基于血清酪氨酸酶抗体水平探讨补肾I号方治疗白癜风临床研究[J]. 贵州医药, 2020, 44(3): 357-359.
- [59] 隗小晴. 复色和血汤对白癜风患者及豚鼠模型免疫功能的影响[D]. 北京中医药大学, 2018.
- [60] 姜丽莎, 张晓东, 张国斌, 等. 17味中药对豚鼠皮肤TNF- $\alpha$ 、IL-10作用的影响[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2016, 15(3): 169-171.
- [61] 林茂, 张德利, 刁庆春. 毫火针联合补肾活血方对寻常型进展期白癜风的疗效及对血清可溶性细胞间黏附分子-1水平的影响[J]. 世界中医药, 2019, 14(5): 1306-1309.
- [62] 徐漫远, 魏跃钢, 闵仲生, 等. 甘草酸联合补肾活血方对白癜风患者CXCL10/CXCR3轴的影响[J]. 中医学报, 2020, 35(8): 1769-1774.
- [63] 郝倩雯. 基于氧化应激学说探讨补乌汤联合308准分子光治疗进展期肝肾不足型白癜风的临床疗效[D]. 合肥:安徽中医药大学, 2020.
- [64] 章纬. 基于Nrf2/p62通路介导的抗氧化及自噬研究补乌煎剂对氧化应激模型下黑素细胞的保护机制[D]. 合肥:安徽中医药大学, 2020.
- [65] GUO S, ZHANG Q. Paeonol protects melanocytes against hydrogen peroxide-induced oxidative stress through activation of Nrf2 signaling pathway[J]. Drug Dev Res, 2021, doi:10. 1002/ddr. 21793.
- [66] 董妍, 曾维惠, 李文彬. 姜黄素对H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导人黑素细胞氧化应激损伤的预保护作用[J]. 陕西医学杂志, 2017, 46(2): 154-157.
- [67] 刘国艳. 蒺藜首乌汤治疗白癜风及蒺藜皂苷对黑素细胞的影响机制研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2014.
- [68] 李春香. 槲皮素对过氧化氢诱导的小鼠B16黑素瘤细胞氧化损伤干预作用[D]. 石家庄:河北医科大学, 2015.
- [69] 雷杰豪, 许爱娥. 中草药黄酮类提取物对白癜风抗氧化应激作用机制的研究进展[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2018, 17(3): 281-284.
- [70] 柏志芳, 丁小杰, 蒋培, 等. 毫火针联合自拟芪白汤对白癜风皮肤和外周血病理影响研究[J]. 世界中医药, 2019, 14(12): 3378-3381, 3385.
- [71] 任思思. 青白散痰搽剂对白癜风豚鼠模型皮损黑色素合成及免疫微环境影响的实验研究[D]. 银川:宁夏医科大学, 2018.
- [72] 刘静野, 刘涛. 补骨脂对人黑素细胞酪氨酸酶活性及黑色素合成的影响[J]. 皮肤病与性病, 2019, 41(3): 322-325.
- [73] 李士侠. 牛樟芝提取物对黑素细胞的影响[D]. 济南:齐鲁工业大学, 2017.
- [74] HU M, CHEN C, LIU J, et al. The melanogenic effects and underlying mechanism of paeoniflorin in human melanocytes and vitiligo mice [J]. Fitoterapia, 2020, 140: 104416.
- [75] 徐萍. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>致人黑素细胞线粒体氧化损伤机制及补肝益肾中药的保护作用[D]. 南京:南京中医药大学, 2016.
- [76] LIU B, JIAN Z, LI Q, et al. Baicalein protects human melanocytes from H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced apoptosis via inhibiting mitochondria-dependent caspase activation and the p38 MAPK pathway[J]. Free Radic Biol Med, 2012, 53(2): 183-193.
- [77] LING Y, GONG Q, XIONG X, et al. Protective effect of madecassoside on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative stress and autophagy activation in human melanocytes [J]. Oncotarget, 2017, 8(31): 51066-51075.
- [78] 朱龙飞, 田军, 坚哲, 等. 黄芩素对氧化应激状态下白癜风黑素细胞线粒体超微结构和功能的影响[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2017, 33(6): 321-324.
- [79] 肖冲, 刘宏, 严然, 等. 基于“脾主为卫”论治皮肤病[J]. 湖北中医杂志, 2020, 42(5): 44-46.
- [80] YANG B G, HUR K Y, LEE M S. Alterations in gut microbiota and immunity by dietary fat [J]. Yonsei Med J, 2017, 58(6): 1083-1091.
- [81] 程越, 于漫, 王彩霞. 基于脾胃学说指导下的肠道微生态中医本质探讨[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(8): 1946-1949.
- [82] 李敏, 程绍民. 刍议脾胃气化学说与肠道菌群失调[J]. 江西中医药大学学报, 2021, 33(2): 11-14.
- [83] 王文霸, 惠毅, 朱珺. 基于中医学“皮肠同病”与现代医学“肠-皮肤轴”理论探讨“皮病治肠”思路[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(2): 234-237.
- [84] 刘俊峰, 莫秀梅, 朱璐, 等. miRNA与中医免疫调控研究进展[J]. 陕西中医, 2015, 36(8): 1101-1103.

[责任编辑 王鑫]