

黄褐斑发病机制与中医药调控

武晏屹, 白明, 田硕, 苗明三*
(河南中医药大学, 郑州 450046)

[摘要] 黄褐斑的发病机制复杂多样, 中医认为多与肝、脾、肾三大脏器相关, 以血脉不通为标, 面部或体表色素沉着为主症; 西医则认为与家族遗传、种族差异、紫外线照射等密切相关。目前临床上疗法多样, 主要有预防紫外线辐射、局部增白剂、化学换肤等。此外, 中医药在黄褐斑的治疗中也发挥着举足轻重的作用, 常采用中药内服、局部外用、针灸等。现代研究表明, 中医药疗法主要以调控体内抗氧化、内分泌及黑色素代谢为主, 虽能一定程度解释作用机制, 但对中医药外用调控黄褐斑作用机制的探讨仍存在一定局限。随着皮肤“神经-内分泌-免疫”(NEI)网络的提出及深入研究, NEI网络以细胞因子、激素、神经递质作为信息分子实现整体功能调控的作用得到广泛的验证与认可, 本文在对黄褐斑的发病机制及目前中医药的调控进展进行系统综述的基础上, 提出中药外用治疗黄褐斑可能通过调节体表NEI网络发挥局部疗效, 值得进一步深入研究及探讨, 以期对黄褐斑的治疗及中药外用作用机制的研究提供新思路。

[关键词] 黄褐斑; 机制; 中医药调控; 神经-内分泌-免疫网络

[中图分类号] R2-0; R22; R285.5; R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)17-0219-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201601

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200601.1503.004.html>

[网络出版日期] 2020-6-1 17:22

Pathogenesis and Traditional Chinese Medicine Regulation of Chloasma

WU Yan-yi, BAI Ming, TIAN Shuo, MIAO Ming-san*
(Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

[Abstract] The pathogenesis of chloasma is complex and diverse. Traditional Chinese medicine (TCM) believes that it is mostly related to liver, spleen and kidney, with hematogenous impassability as the standard and pigmentation on the face or body surface as the main symptom. Western medicine believes that it is closely related to family inheritance, ethnic differences and ultraviolet radiation. At present, there are various clinical therapies, mainly including prevention of ultraviolet radiation, local whitening agent and chemical skin. In addition, TCM plays an important role in the treatment of chloasma, often involving internal use, topical use, acupuncture and moxibustion. Modern studies have shown that TCM therapies mainly regulate the metabolism of antioxidant, endocrine and melanin *in vivo*. Although the mechanism of action could not explained to some extent, there are still some restriction in the discussions on the mechanism of external use of TCM in controlling chloasma. As the skin nerve-endocrine-immune (NEI) network is proposed and further studied, the role of NEI network in realizing overall functional regulation with cytokines, hormones and neurotransmitters as information molecules has been widely verified and recognized. This paper symmetrically reviewed the pathogenesis of chloasma and the progress of the regulatory effect of TCM, and proposed the possible local efficacy of TCM for external use in treating chloasma by regulating surface NEI network. This is worth further study and exploration in the expectation of providing new ideas for the treatment of chloasma and the studies on the mechanisms of

[收稿日期] 20191204(024)

[基金项目] 国家国际合作基地项目(2016-65);河南省产学研合作项目(182107000029)

[第一作者] 武晏屹, 硕士, 从事中药药理研究, E-mail: wuyanyi11@163.com

[通信作者] * 苗明三, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中药药理研究, E-mail: miaomingsan@163.com

action of TCM for external use.

[Key words] chloasma; mechanism; traditional Chinese medicine (TCM) regulation; neural-endocrine-immune network

黄褐斑又称“妊娠斑”“黧黑斑”等,由于皮肤黑色素增加而形成的褐色或黑色斑点,是一种色素沉着性、损容性皮肤病,常见于面部,多发于眼眶、两颊、额头、口角等处,虽无明显不适,但对患者的容貌、生活质量等有较大影响。在多因素综合作用下,黄褐斑的发病率呈逐年上升趋势,虽疗法多样,仍欠缺有效手段,是典型的易诊难治性疾病。本文基于大量文献研究,对黄褐斑发病机制及中医药调控进行如下综述。

1 中医对黄褐斑的认识

古代医家对黄褐斑的发病机制有自己的见解,陈实功的《外科正宗》载曰:“黧黑斑者,水亏不能制火,血弱不能华肉……”^[1];吴谦在《医宗金鉴》中提到“黧黑如尘久始暗,原于抑郁扰思成……玉容久洗自平”等^[2]。现代医家结合前人基础及临床实践,认为其与肝、脾、肾息息相关,以血脉不通为标,面部或体表色素沉着为主证,由肝气郁结、脾胃不合、肾虚水亏等造成的气血瘀滞、络脉不通、颜面失于濡养。也有学者认为与血瘀密切相关,素有“有斑必有瘀,无瘀不成斑”之说^[3]。

2 西医对黄褐斑的认识

2.1 家族遗传和种族差异 黄褐斑存在明显的种族差异与家族遗传性,在亚洲、拉丁美洲、东方印度支那血统人群中较为常见,且发病率明显高于白人^[4]。其中 Val192Met 和 Arg163Gln 基因型黑色素皮质激素受体 1(MC1R)的人群相对更易患病^[5]。

2.2 紫外线照射 研究表明紫外线能够影响黑色素细胞、角质形成细胞、真皮成纤维细胞等的代谢,促进相关因子分泌而加速黑色素细胞的增殖、分化,激活内皮细胞而增加色素沉着^[6]。此外,紫外线可通过增加皮肤中活性氧(ROS)而影响黑素的合成与代谢。由此可见,紫外线是黄褐斑发生、发展、加重的重要外源因素之一。

2.3 精神因素 黄褐斑也受生活质量及负面情绪的影响。焦虑、抑郁等负面情绪可能通过刺激下丘脑-垂体而导致黑素聚集激素(MCH), α -促黑素细胞激素(α -MSH)的释放增多,引起黑色素细胞分化增殖,或引起副交感神经过度兴奋产生较多黑素促进因子^[7-8]。

2.4 内分泌失调 黄褐斑多发于育龄女性,孕期发

生率最高,可见性激素水平改变在黄褐斑发病中发挥一定作用。研究显示,性激素可促进黑素细胞产生黑素合成限速酶如酪氨酸酶(TYR)等^[9];刺激角质形成细胞增殖,增加血管数量、提高内皮素-1(ET-1)水平^[10]。此外,甲状腺素、游离甲状腺素等紊乱与黄褐斑也存在一定关系^[11]。

2.5 氧化与抗氧化失衡 黄褐斑患者血清中超氧化物歧化酶(SOD),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px),脂质过氧化物(LPO)等含量均高于正常水平,易损伤色素细胞,加速黑色素生成,诱导黄褐斑发生或加重^[12]。

2.6 皮肤屏障功能障碍 皮肤屏障功能的破坏参与黄褐斑的发病^[13],会影响脂质代谢,使脂质合成减少,黑色素细胞代偿性功能上升,产生过量的黑色素;或角质层水份减少,使黑素不能及时均匀地将运输至表皮而发生沉着。

2.7 炎症反应 黄褐斑的发病机制与局部炎症反应有关^[14]。现代研究显示,黄褐斑病变局部可见 CD4⁺T 细胞浸润,白细胞介素-17(IL-17),促炎介质环氧合酶-2(COX-2)表达增多^[15];炎症相关受体如 Toll 样受体(TLR)2 和 TLR4 mRNA 表达明显增多。

2.8 血管血液改变 临床外用氨甲环酸能有效治疗黄褐斑,提示血管参与黄褐斑的发病^[16],临床观察显示皮损处毛细血管增生,直径扩张^[17]。另有研究表明黄褐斑患者的血液中 LPO 含量、纤维蛋白原、血浆黏度等均存在显著差异,造成局部皮肤血液微循环障碍^[18]。

2.9 皮肤光老化 观察发现黄褐斑的组织病理学特征与光老化皮肤特征存在一定的相似之处,如日光弹性、肥大细胞数量和皮脂腺增加等^[19]。此外,使用细胞衰老标记物 p16(INK4A)观察黄褐斑病变局部,其阳性衰老细胞明显多于正常皮肤^[20]。

2.10 其他 微量元素也参与黄褐斑的发生^[21],TYR 的活性与铜离子的数量成正比,此外与红细胞中锌的含量明显下降也有一定关系;细胞自噬系统被抑制,会导致黑色素降解减少。此外,也可能与局部皮肤微生态失衡有关。黄褐斑区域的痤疮丙酸杆菌、微球菌、过路菌、革兰阴性杆菌等较正常人显著增多^[22]。

3 黄褐斑的中医药调控

在中医基础理论指导下,临床医家多认为黄褐斑与肝、脾、肾息息相关,治疗方式多样,常用七白颗粒、桃红四物合六味地黄汤等中药内服^[23-24]、中药

面膜外用或内外结合的方式,目前关于中医药调控黄褐斑的作用机制,主要涉及抗氧化、调节内分泌、修复皮肤屏障等,中医药调控黄褐斑作用机制概况见图1。

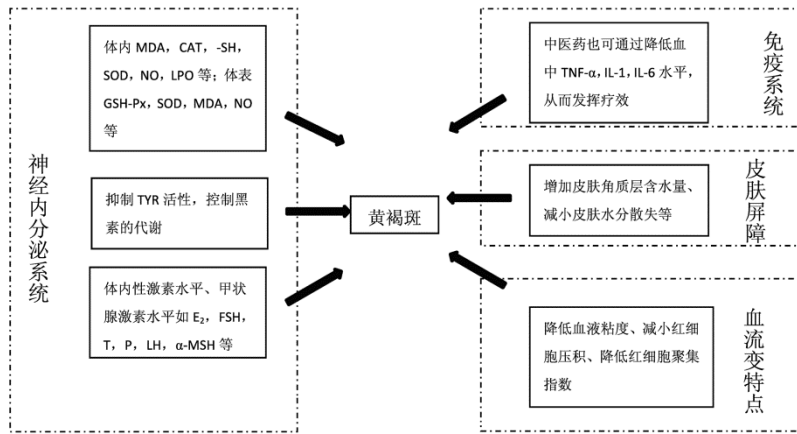


图1 中医药调控黄褐斑作用机制概况

Fig. 1 Overview of mechanism of traditional Chinese medicine (TCM) regulating chloasma

3.1 调控氧化与抗氧化失衡 中医药通过调控体内、体表氧化与抗氧化平衡而发挥治疗黄褐斑的作用,主要涉及调控体内丙二醛(MDA),过氧化氢酶(CAT),总巯基(-SH),SOD,一氧化氮(NO),LPO等;体表GSH-Px,SOD,MDA,NO等。如桃红四物汤通过降低血清中MDA含量,提高SOD,CAT活力发挥疗效^[25];四红祛斑汤通过降低血清中NO水平发挥疗效^[26];加味当归芍药散通过下调组蛋白乙酰化酶p300(p300OHAT),COX-2的RNA蛋白表达量从而升高核因子E2相关因子2(Nrf2)的RNA及蛋白表达发挥疗效^[27];杭白菊等提取液灌胃通过提高皮肤中GSH-Px,SOD的活性,抑制TYR的活性,降低MDA含量发挥疗效^[28];甘草甘灌胃可升高黄褐斑模型小鼠血清和皮肤中SOD活性,降低MDA含量^[29]等。

3.2 调节内分泌紊乱 中医药通过调控体内性激素水平、甲状腺激素水平等发挥作用。主要涉及雌二醇(E₂),促卵泡生成素(FSH),睾酮(T),孕激素(P),黄体生成素(LH),α-MSH等。如口服消斑方汤,通过降低血清中E₂,FSH,提高T水平发挥疗效^[30];肝俞、脾俞、三阴交及面部局部穴位进行穴位埋线,其机制可能与降低血清中FSH,LH的水平有关^[31]。

3.3 改善血液流变学特点 中医药也可以通过降低血液黏度、降低红细胞聚集指数、减小红细胞压积,调节血清中血管内皮生长因子(VEGF)等发挥

疗效。如口服川芎、当归等可明显降低血浆黏度、降低全血黏度^[32];围刺面部斑块集中部位,联合肺俞、脾俞等穴位放血治疗,结合梅花针叩刺背俞穴,可调节血清中VEGF,SOD,COX-2,MDA,P物质(SP)水平,改善局部微循环^[33];针刺阿是穴、阳白、四白等穴位联合中药面膜(茯苓、山药、白术等)可降低全血黏度高、中、低切变率,降低血浆黏度,降低红细胞聚集指数,使血液循环通畅^[34]。

3.4 修复皮肤屏障 中医药也可通过修复局部皮肤屏障功能,发挥疗效。如采用外敷丹白涂膜剂(丹参、白芷、白附子等)治疗黄褐斑1个月后,皮肤角质层含水量较治疗前显著增加、经皮失水值显著下降,有效修复皮肤屏障作用,减小黄褐斑病变面积,淡化色斑^[35]。

3.5 调控黑素代谢 有研究表明,中医药也能抑制TYR活性,控制黑素的代谢。如补肾化痰胶囊可以有效抑制TYR活性,控制黑色素生成^[36];有学者用含药血清处理A375人黑素瘤细胞后,G蛋白偶联黑素受体1受体(MC1R),小眼畸形相关转录因子(MITF),TYP,酪氨酸酶相关蛋白1(TYRP1),酪氨酸酶相关蛋白2(TYRP2)的mRNA水平表达降低,TYP,TYRP1及TYRP2蛋白水平表达降低,细胞内黑色素含量及TYP活性降低,调节磷酸化细胞外信号调节激酶1/2(p-ERK1/2)及细胞增殖活力升高,从而抑制细胞内黑色素合成^[37];祛斑汤呈浓度依赖性抑制HaCat细胞/黑素细胞增殖,抑制HaCat细胞

干细胞因子(SCF)蛋白的表达和黑素细胞C-kit受体蛋白的表达,下调紫外线对HaCat细胞、黑素细胞SCF,C-kit蛋白表达的促进作用^[38];消癥丸可明显降低黄褐斑模型小鼠皮肤中的TYR,MDA含量,有效调控黄褐斑^[39]。

3.6 其他 中医药也可通过其他途径发挥疗效,如化浊解毒方可能是通过降低血中肿瘤坏死因子- α (TNF- α),IL-1,IL-6水平,从而抑制黑素细胞的形成^[40];此外角朊细胞诱导和促进黑素细胞增殖、迁移和分化,化浊解毒方也可能是通过降低黄褐斑皮损角朊细胞中c-myc基因的表达而产生治疗效果^[41]。

表1 皮肤NEI网络中与黄褐斑相关的部分生化因子

Table 1 Partial biochemical factor associated with chloasma in skin NEI network

皮肤系统	相关生化因子
神经	ET-1,NO,SP,SCF,神经生长因子(NGF),碱性成纤维生长因子(bFGF)等
内分泌	VEGF, α -MSH,促肾上腺皮质激素释放激素(CRH),前列腺素E ₂ (PGE ₂),促肾上腺皮质激素(ACTH),雌激素- β (ER- β)等
免疫	IL-1,TNF- α ,IL-6,IL-17等

5 讨论

黄褐斑的发病机制至今尚未清晰,主要受内分泌失调、紫外线、妊娠、家族遗传和种族差异、精神因素、皮肤屏障功能障碍、氧化与抗氧化失衡、炎症反应、局部菌群失衡等多因素相互影响,共同致病^[42]。目前其治疗方法主要有预防紫外线辐射、局部增白剂、化学换肤、光疗法及口服维生素C,E等^[43],中医上常以瘀、脾、肝、肾论治,辩证施药调节整体,多行疏肝、健脾、补肾、理气、活血化痰之术,或采用针灸、熏洗、放血疗法等。

随着NEI网络的提出与深入研究,NEI网络以细胞因子、激素、神经递质作为信息分子实现整体功能调控的作用以得到广泛的验证与认可,中医药对NEI网络的调控也取得一定进展^[44]。从黄褐斑发病机制来看,与体内NEI网络的紊乱密切相关,且已被大量实验研究证实。同时,在中药内服治疗黄褐斑时,也多以调节体内神经系统相关因子SP,NO,SCF等;内分泌相关因子如E₂,FSH,T,P,LH, α -MSH等及免疫相关因子TNF- α ,IL-1,IL-6等发挥疗效。

中药外用以其精准给药、简便易廉在临床上获得广泛认可,采用中药外用治疗黄褐斑的效果有目共睹,《普济方》中记载外用治疗黄褐斑的方剂多达49首,临床上也常采用丹白涂膜剂、中药面膜等治疗黄褐斑,虽疗效显著,但其作用机制至今仍缺少

4 皮肤“神经-内分泌-免疫”网络与黄褐斑联系

皮肤作为人体最大的器官,具有屏障、吸收、分泌、排泄等功能。随着皮肤上存在“神经-内分泌-免疫”(NEI)网络这一观点的提出,结合角质形成细胞能够分泌 α -MSH,TNF- α ,SP等黄褐斑相关生化因子,成纤维细胞能够分泌IL-1,IL-6等,其他细胞如朗格汉斯细胞、黑色素细胞、血管内皮细胞、突状细胞、巨噬细胞、肥大细胞和T细胞等同样能够产生与黄褐斑相关的生化因子(见表1),黄褐斑与皮肤NEI网络之间的联系逐渐得到关注。但在目前研究中,往往侧重于观察体内指标,如SOD,MDA,NO等,对皮肤NEI网络相关生化因子变化鲜有研究。

深入研究。通过对近年来中医药调控黄褐斑作用机制研究发现,无论中药内服与外用,均以探究对体内抗氧化、内分泌及黑色素代谢相关指标的影响为主,仅有个别实验研究探讨皮肤中氧化相关因子的变化,但仍十分局限,以MDA,SOD为主。随着对中药外用作用机制的探讨,皮肤中的NEI网络引起广泛关注,结合黄褐斑的发病机制及中医药调控发现,皮肤作为人体最大的器官,同样存在着分泌、代谢黄褐斑相关生化因子,具备相应的受体,如 α -MSH,IL-1,IL-6,NO,MDA,SP,E₂等^[45]。在中药外用通过局部三微(微作用、微刺激、微吸收),调节机体NEI网络系统而发挥作用这一观点的提出的基础上,中药外用治疗黄褐斑是否可以通过调节体表NEI网络发挥局部疗效,进而通过体表NEI网络影响体内NEI网络而发挥整体疗效是未来重要研究方向,值得进一步深入探讨。

[参考文献]

- [1] 杨才德,赵达,于灵芝,等.星状神经节为主埋线治疗黄褐斑疗效观察[J].中国针灸,2015,35(S1):1-3.
- [2] 常澍晨.疏肝益肾方加减配合体针加围刺治疗黄褐斑(肝郁肾虚型)的有效性[D].南京:南京中医药大学,2018.
- [3] 杜桂营.桂枝茯苓丸加味治疗女性黄褐斑疗效观察[J].山西中医,2018,34(3):17-18.
- [4] 姜群群,刘玲玲,刘卫兵.黄褐斑的中西医研究进展

- [J]. 中医临床研究, 2017, 9(16):145-148.
- [5] SURYANINGSIH B E, SADEWA A H, WIROHADIDJOJO Y W, et al. Association between heterozygote Val92Met MC1R gene polymorphisms with incidence of melasma: a study of Javanese women population in Yogyakarta [J]. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2019, 12:489-495.
- [6] KIM M, SHIBATA T, KWON S, et al. Ultraviolet-irradiated endothelial cells secrete stem cell factor and induce epidermal pigmentation [J]. Sci Rep, 2018, 8(1):4235.
- [7] BASHIR K, DAR N R, RAO S U. Depression in adult dermatology outpatients [J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2010, 20(12):811-813.
- [8] ANDERSON L, RODRIGUES M. Quality of life in a cohort of melasma patients in Australia [J]. Australas J Dermatol, 2019, 60(2):160-162.
- [9] 时悦, 谭城. 黄褐斑发病机制研究进展 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学期刊, 2016, 15(1):55-58.
- [10] CARIO M. How hormones may modulate human skin pigmentation in melasma: an *in vitro* perspective [J]. Exp Dermatol, 2019, 28(6):709-718.
- [11] KHERADMAND M, AFSHARI M, DAMIANI G, et al. Melasma and thyroid disorders: a systematic review and meta-analysis [J]. Int J Dermatol, 2019, 58(1):1231-1238.
- [12] SECKIN H Y, KALKAN G, BAS Y, et al. Oxidative stress status in patients with melasma [J]. Cutan Ocul Toxicol, 2014, 33(3):212-217.
- [13] GAO Y L, JIA X X, WANG M, et al. Melanocyte activation and skin barrier disruption induced in melasma patients after 1064nm Nd: YAG laser treatment [J]. Lasers Med Sci, 2019, 34(4):767-771.
- [14] KANG H Y. Melasma and aspects of pigmentary disorders in Asians [J]. Ann Dermatol Venereol, 2012, 139(4):S144-S147.
- [15] RODRÍGUEZ-ARÁMBULA A, TORRES-ÁLVAREZ B, CORTÉS-GARCÍA D, et al. CD4, IL-17, and COX-2 are associated with subclinical inflammation in Malar Melasma [J]. Am J Dermatopathol, 2015, 37(10):761-766.
- [16] IRAJI F, NASIMI M, ASILIAN A, et al. Efficacy of mesotherapy with tranexamic acid and ascorbic acid with and without glutathione in treatment of melasma: a split face comparative trial [J]. J Cosmet Dermatol, 2019, 18(5):1416-1421.
- [17] KIM E H, KIM Y C, LEE E S, et al. The vascular characteristics of melasma [J]. J Dermatol Sci, 2007, 46(2):111-116.
- [18] 俞若熙, 杨寅, 陈雪梅, 等. 从血瘀体质论治黄褐斑的理论探析 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(3):749-751.
- [19] KWON S H, NA J I, CHOI J Y, et al. Melasma: updates and perspectives [J]. Exp Dermatol, 2019, 28(6):704-708.
- [20] KIM M, KIM S M, KWON S, et al. Senescent fibroblasts in melasma pathophysiology [J]. Exp Dermatol, 2019, 28(6):719-722.
- [21] ROSTAMI M M, SAFAVI A N, IRANPARVAR A M, et al. Evaluation of the serum zinc level in adult patients with melasma: is there a relationship with serum zinc deficiency and melasma? [J]. J Cosmet Dermatol, 2018, 17(3):417-422.
- [22] 杜秀君, 路永红. 微球菌属与相关皮肤病研究进展 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2016, 32(12):757-759.
- [23] 梁伟, 李怀军, 阎新佳, 等. 七白颗粒对女性黄褐斑气滞血瘀证患者抗氧化作用及性激素水平的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(20):163-168.
- [24] 郑彩慧, 杨晓娜, 李艳玲. 桃红四物合六味地黄汤加减治疗黄褐斑 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(2):222-224.
- [25] 许荣生. 桃红四物汤加味治疗黄褐斑的临床疗效及抗氧化作用机制研究 [J]. 中医药信息, 2015, 32(4):100-102.
- [26] 韩秀萍, 郭强. 四红祛斑汤联合脊柱梳理治疗气滞血瘀型黄褐斑的临床疗效 [J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(1):99-102.
- [27] 李燕红, 杨谦, 李锦亮, 等. 加味当归芍药散抑制组蛋白乙酰化酶 p300/血清环加氧酶-2 通路调控核因子 E2 相关因子 2 在黄褐斑形成中的作用机制研究 [J]. 山西医药杂志, 2017, 46(24):2975-2978.
- [28] 梁伟, 李怀军, 李洁. 黄褐斑形成应用杭白菊、当归、丹参提取液抑制的机制研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(A4):67.
- [29] 应隆, 徐丽歌, 应倩. 甘草苷对黄褐斑小鼠模型 SOD、MDA、NO 含量及黑素瘤 A375 细胞增殖的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(24):7028-7029.
- [30] 古竹霞, 郭慧敏. 中药消斑方内服、外敷联合耳穴压豆法治疗肝郁血滞型黄褐斑疗效及对血清氧化应激指标和激素水平的影响 [J]. 四川中医, 2019, 37(2):178-181.
- [31] 金亚蓓, 郑利芳, 孙占玲. 穴位埋线改善肝郁气滞型绝经前期女性黄褐斑临床症状及机制研究 [J]. 中国针灸, 2019, 39(9):932-935.
- [32] 彭涛. 中药当归芍药散治疗 80 例黄褐斑的临床效果观察 [J]. 医学理论与实践, 2017, 30(20):3047-3048.
- [33] 杨冠军, 刘金竹, 褚廷广. 针灸背俞穴结合局部围刺、

- 放血治疗黄褐斑伴月经不调的效果及对血清SOD和MDA水平影响[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2019, 18(3): 227-230.
- [34] 张洋. 针刺结合复方山茱萸斑面膜治疗黄褐斑的疗效观察及其对血液流变学的影响[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2018.
- [35] 陈宝清, 郭岱炯, 杨玉峰, 等. 丹白涂膜剂对黄褐斑患者皮肤屏障功能修复的临床研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2017, 37(9): 973-976.
- [36] 曹丽楠, 徐保来, 王倩. 补肾化瘀胶囊治疗黄褐斑的临床效果及其作用机制[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(1): 170-172.
- [37] 李峰, 汤慧, 李世梅, 等. 补肾祛斑颗粒抑制细胞内黑色素合成机制[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(11): 1373-1377.
- [38] 贺倩倩, 李耀耀, 曹毅, 等. 祛斑汤对HaCat细胞、黑色素细胞SCF/C-kit信号途径的调控研究[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(8): 1862-1865.
- [39] 吕高虹, 许惠琴, 沈培亮, 等. 消癥丸对小鼠黄褐斑模型的作用及机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(22): 157-160.
- [40] 刘艳苏, 王丽丽. 化浊解毒方对黄褐斑患者血清白细胞介素1、白细胞介素6、肿瘤坏死因子 α 的影响[J]. 中国药业, 2013, 22(24): 17-18.
- [41] 刘艳苏, 王丽丽. 化浊解毒方对黄褐斑模型小鼠c-myc基因表达的影响[J]. 中国药业, 2014, 23(1): 9-10.
- [42] LYONS A, STOLL J, MOY R. A randomized, double-blind, placebo-controlled, split-face study of the efficacy of topical epidermal growth factor for the treatment of melasma[J]. J Drugs Dermatol, 2018, 17(9): 970-973.
- [43] ZHOU L L, BAIBERGENOVA A. Melasma: systematic review of the systemic treatments[J]. Int J Dermatol, 2017, 56(9): 902-908.
- [44] 刘玉明, 李珂娴, 沈先荣. 中医药对神经-内分泌-免疫网络的调节作用[J]. 解放军预防医学杂志, 2017, 35(1): 76-78, 81.
- [45] 吕中茜, 郭义. 反观中医临床提出“皮肤是人的第三大脑”[J]. 江西中医药, 2016, 47(7): 11-13, 19.

[责任编辑 周冰冰]