

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

梁伟^{1*}, 李怀军², 阎新佳¹, 李洁¹, 张翠¹

(1. 哈尔滨商业大学药学院, 哈尔滨 150076; 2. 黑龙江省中医医院, 哈尔滨 150006)

[摘要] **目的:**观察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,并探讨其作用机制。**方法:**按照治疗方案不同将126例女性黄褐斑气滞血瘀证患者分为治疗组(66例)和对照组(60例),治疗组患者给予七白颗粒治疗,对照组给予氢醌乳膏治疗,比较两组治疗效果。**结果:**治疗组患者治疗后8周皮损评分明显低于对照组($P < 0.05$);治疗组患者治疗总有效率和治疗总满意度明显高于对照组($P < 0.05$);治疗组患者治疗后超氧化物歧化酶(SOD),过氧化物酶(CAT)水平均明显高于对照组,丙二醛(MDA),雌二醇(E_2),促卵泡激素(FSH),黄体生成素(LH)水平低于对照组($P < 0.05$);两组患者安全分级比较差异无统计学意义;治疗组患者治疗后生存质量量表(WHOQOL-BREF)评分明显高于对照组($P < 0.05$)。两组患者不良反应比较差异无统计学意义,两组患者血常规、尿常规、大便常规、肝肾功能检查结果均无明显异常。**结论:**七白颗粒治疗对女性黄褐斑气滞血瘀证疗效显著,可有效改善患者皮损症状、性激素水平和生存质量,抗氧化效果明显,安全性高,患者没有明显不良反应,对血常规、尿常规、大便常规、肝肾功能无显著影响,可作为优选治疗方案。

[关键词] 黄褐斑; 气滞血瘀证; 七白颗粒; 抗氧化; 性激素

[中图分类号] R287;R751 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)20-0163-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017200163

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170711.1359.042.html>

[网络出版时间] 2017-07-11 13:59

Effect of Qibai Granules on Antioxidation and Sex Hormone Levels for Patients with Female Chloasma Qi Stagnation and Blood Stasis Syndrome

LIANG Wei^{1*}, LI Huai-jun², YAN Xin-jia¹, LI Jie¹, ZHANG Cui¹

(1. College of Pharmacy, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China; 2. Heilongjiang Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150006, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Qibai granules on antioxidation and sex hormone levels for the patients with female chloasma Qi stagnation and blood stasis syndrome. **Method:** The 126 cases of patients with female chloasma Qi stagnation and blood stasis syndrome were divided into observation group (66 cases) and control group (60 cases). Patients in observation group were treated by Qibai granules, while patients in control group were treated by hydroquinone cream. The clinical effects were observed and compared between two groups. **Result:** The scores of skin lesions for observation group were lower than those in control group at week 8 ($P < 0.05$). The total effective rate and total satisfaction for observation group were higher than those in control group ($P < 0.05$). The levels of superoxide dismutase (SOD), cata-lase (CAT) for observation group were higher than those in control group ($P < 0.05$). The levels of malondialdehyde (MDA), E_2 , follicle-stimulating

[收稿日期] 20170118(003)

[基金项目] 哈尔滨商业大学博士科研启动项目(13DL027)

[通讯作者] *梁伟,博士,讲师,从事中药组方及复方研究和药食共用中药理论与应用研究, Tel: 13766860464, E-mail: harliangwei@126.com

hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) for observation group were lower than those in control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in safety classification between two groups. The scores of WHO Quality of Life Measure-Abbreviated version (WHOQOL-BREF) for observation group were higher than those in control group after treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference on the adverse reactions, and both groups showed no obvious abnormalities in results of blood routine, urine routine, stool routine, liver and kidney function tests. **Conclusion:** Qibai granules had good clinical effects for patients with female chloasma Qi stagnation and blood stasis syndrome; it can improve the skin lesions, the levels of sex hormone and quality of life, with obvious antioxidant effect, high safety, without obvious adverse reactions or significant effects on blood routine, urine routine, stool routine, liver and kidney function results, so it can be used as an optimal treatment plan.

[Key words] chloasma; Qi stagnation and blood stasis syndrome; Qibai granule; antioxidation; sex hormone

黄褐斑属于临床上较为常见的一种获得性色素沉着性皮肤病,中医学所载为“黧黑斑”、“肝斑”范畴,主要表现为形状不规则的色素对称性过度沉着^[1]。女性是黄褐斑高发群体,一般发病后无自觉症状,但由于影响外貌给患者生活、工作以及社交带来极大不便。黄褐斑发病机制复杂,目前尚未完全明确,临床上也无特效治疗药物,气滞血瘀证为常见中医证型,多采取祛瘀、补虚、活血等原则进行治疗^[2]。近几年,临床研究发现氧自由基改变和性激素水平改变与黄褐斑的发生有紧密联系^[3]。李雪琳等^[4]观察疏肝活血滋肾汤配合西药及外用综合治疗女性面部黄褐斑的临床疗效,结果发现,采用疏肝活血滋肾配合西药及外用综合治疗临床疗效好。刘丽琴等^[5]探讨祛斑汤治疗气滞血瘀型黄褐斑临床疗效及对黄褐斑患者外周血中血管内皮生长因子(VEGF)水平的影响,结果显示,祛斑汤可上调血清VEGF水平,通过改善血循环、活血化瘀达到治疗黄褐斑的功效。王丽丽等^[6]探讨化浊解毒熏蒸法对气滞血瘀型黄褐斑的治疗效果及其对血清雌二醇(E_2)水平的影响,结果表明化浊解毒熏蒸法治疗能明显降低气滞血瘀型黄褐斑患者血清 E_2 水平,有较好的临床疗效。毛燕等^[7]认为黄褐斑是一种常见的好发于中青年女性面部的色素沉着性疾病,严重影响患者的美观,在临床上属于易诊难治的疾病。王慧敏等^[8]从中医的角度研究了黄褐斑的发病原因。董东等^[9]探讨化浊解毒熏蒸法治疗气滞血瘀型黄褐斑的效果以及对血清 E_2 水平的影响,结果显示,气滞血瘀型黄褐斑应用化浊解毒熏蒸法治疗,能够有效改善患者的血清雌二醇水平。可见在治疗该病症方面,已经有较多方面的研究。七白散出自《太平圣惠方》,研究者在此基础上加祛风解毒的细辛并制成微粉,用蛋清调和后外敷,长期临床应用

七白颗粒辨治黄褐斑气滞血瘀证,治疗效果满意,现代医学研究也证实七白颗粒中部分成分在抗氧化和调节性激素水平方面有一定作用^[10]。本研究对七白颗粒在黄褐斑临床治疗中的优势进行分析,以期为该病治疗方案的优化提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料 将2015年4月至2016年4月来黑龙江省中医医院南岗分院皮肤科接受治疗的126例女性黄褐斑患者纳入本研究。排除资料不全影响疗效或安全性判断者,治疗过程中发生意外事件而不能坚持治疗者,治疗过程中不配合治疗者。按照治疗方案不同将126例气滞血瘀证患者分为治疗组(66例)和对照组(60例),治疗组患者年龄为22~48岁,平均年龄(36.52±4.55)岁,病程6个月~10年,平均病程(4.72±1.06)年;对照组患者年龄为岁,平均年龄(36.55±4.47)岁,病程6个月~10年,平均病程(4.74±1.10)年。两组患者在年龄、病程、分型等资料具有可比性,见表1。本试验经过黑龙江省中医医院伦理委员会批准。

1.2 诊断标准 符合《中国黄褐斑治疗专家共识(2015)》^[11]中黄褐斑西医诊断标准,面部对称性分布的淡褐色至深褐色、界限清楚的斑片,无炎症表现及鳞屑;一般无明显自觉症状;多见于女性,主要发生在青春期后及育龄期妇女;病情常夏重冬轻,有季节性;排除其他皮肤疾病(如色素性光化性扁平苔藓,Riehl黑变病及颧部褐青色痣)引起的色素沉着。符合《中医病证诊断疗效标准(2012版)》^[12]中黄褐斑气滞血瘀证中医诊断标准,患者颜面出现黄褐色斑片,腰膝酸软,或烦躁易怒,胸胁胀痛;舌质暗,苔薄白,脉沉细。

1.3 纳入标准 符合上述中医及西医诊断标准;均为女性;年龄18~60岁;入选前4周内未服用抗

表 1 两组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline information between two groups

组别	例数	年龄($\bar{x} \pm s$) /岁	病程($\bar{x} \pm s$) /年	分型/例(%)			
				蝶形	面上部型	面下部型	泛发型
对照	60	36.55 ± 4.47	4.74 ± 1.10	31(51.67)	20(33.33)	5(8.33)	4(6.67)
治疗	66	36.52 ± 4.55	4.72 ± 1.06	32(48.48)	23(34.85)	6(9.09)	5(7.58)

氧化药物或影响内分泌的药物;患者均签署知情同意书;认知功能完整,无精神疾病。

1.4 排除标准 其他疾病引起的色素沉着者;黄褐斑在面部以外者;皮损局部合并细菌或真菌感染者;有严重内分泌、心血管、血液、肝肾或免疫功能疾病者;同时服用其他中药者;对本研究所用药物过敏者;孕妇及哺乳期妇女。

1.5 治疗方法 两组患者入院后参照《中国黄褐斑治疗专家共识(2015)》^[11]中的基础治疗方案给予常规维生素治疗,维生素 C 片(山西兰花药业有限公司,国药准字 H12021214,0.1 g/片),200 mg/次,3 次/d(*tid*),口服;维生素 E 软胶囊(华北制药股份有限公司,国药准字 H13020355,50 mg/片),100 mg/次,*tid*,口服。

对照组给予氢醌乳膏治疗,洁面后将氢醌乳膏(广东人人康药业有限公司,国药准字 H20040088)涂抹于色斑部位,涂药面积要稍大于色斑面积,2 次/d,4 周为 1 疗程,连续治疗 2 个疗程。

治疗组患者给予七白颗粒治疗,方药组成:白术 300 g,白芷 300 g,茯苓 90 g,附子 90 g,白芷 300 g,白及 150 g,白僵蚕 150 g,细辛 90 g。购于哈尔滨市药材市场,经哈尔滨商业大学金哲雄教授鉴定为正品,经 40 °C 烘箱烘干至恒重后使用球磨机粉碎至 100 目,(150 ± 6.6) μm,再将粉碎后的七白颗粒使用 BFM-100 型星微粉机粉碎至 300 目,得到七白颗粒微粉。用药方法,患者平卧后使用毛巾将头发包严,离子喷雾面部 5 min,之后取出七白颗粒微粉使用蛋清调和均匀后迅速涂于面部色斑部位。涂药面积要稍大于色斑面积,涂药时避免药物进入口、眼、鼻。待 30 min 自然干燥后使用清水洁面并涂抹润肤霜。2 次/周,4 周为 1 疗程,连续治疗 2 个疗程。

治疗期间两组患者均禁用其他同类药物,禁用化妆品,户外活动时需进行避光保护。

1.6 观察指标 观察两组临床疗效、安全分级以及治疗满意度,并比较两组患者治疗前后皮损评分、抗氧化指标[超氧化物歧化酶(SOD),丙二醛

(MDA),过氧化物酶(CAT)],血清性激素[雌二醇(E₂),促卵泡激素(FSH),黄体生成素(LH)]以及生存质量变化情况。SOD,MDA,CAT 采取比色法测定,严格按照试剂盒(南京建成生物工程研究所)要求操作。E₂,FSH,LH 采用电化学发光法测定,试剂盒购自罗氏公司。

皮损评分^[12]包括皮损面积评分,1 分(皮损面积 < 5 cm²);2 分(面积 5 ~ 10 cm²);3 分(面积 > 10 cm²),皮损颜色深浅程度评分,1 分(淡黄褐色);2 分(黄褐色);3 分(深褐色或浅灰色),计算总分,评分越高表示皮损越严重。

临床疗效评价标准^[13],临床痊愈,皮损完全消失,皮肤颜色恢复正常,疗效指数为 100%;显效,皮损明显缩小,皮肤颜色明显恢复,疗效指数 ≥ 60%;有效,皮损明显缩小,皮肤颜色有所恢复,疗效指数 ≥ 30%;无效,未达到上述标准;总有效 = 临床痊愈 + 显效 + 有效。疗效指数 = (治疗前皮损评分 - 治疗后皮损评分)/治疗前皮损评分 × 100%。

安全分级标准^[14],1 级,轻微灼热感、刺痛、瘙痒;2 级,有灼热感、刺痛、瘙痒及轻度红斑;3 级,明显刺痛、瘙痒、红肿;4 级,极明显刺痛、红肿、伴水泡。

生存质量^[15]采用生存质量测定量表简表(WHOQOL-BREF),包括心理领域、生理领域、社会领域和环境领域 4 个方面,评分越高表示生活质量越好。

1.7 统计学分析 使用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析,计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数数据用 % 表示,分别用 *t* 和 χ^2 检验,*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后皮损评分比较 两组患者治疗后 8 周皮损评分均明显低于同组治疗前(*P* < 0.05);治疗组患者治疗后 8 周皮损评分明显低于对照组(*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后皮损评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of scores of skin lesion between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后 4 周	治疗后 8 周
对照	60	3.56 ± 0.68	3.27 ± 0.52	2.10 ± 0.48 ¹⁾
治疗	66	3.57 ± 0.65	3.38 ± 0.57	1.68 ± 0.44 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗同时点比较²⁾ $P < 0.05$ (表 4,5,7 同)。

表 3 两组患者临床疗效比较

Table 3 Comparison of clinical effects between two groups

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照	60	8(13.33)	16(26.67)	15(25.00)	21(35.00)	39(65.00)
治疗	66	15(22.73)	28(42.42)	15(22.73)	8(12.12) ¹⁾	58(87.88) ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 8 同)。

表 4 两组患者治疗前后抗氧化指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of antioxidant indices between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	SOD/U·mL ⁻¹	MDA/mmol·L ⁻¹	CAT/U·mL ⁻¹
对照	60	治疗前	77.30 ± 9.87	5.85 ± 1.08	1.19 ± 0.35
		治疗后	85.57 ± 9.85 ¹⁾	4.54 ± 0.85 ¹⁾	1.68 ± 0.33 ¹⁾
治疗	66	治疗前	77.25 ± 9.93	5.87 ± 1.02	1.17 ± 0.33
		治疗后	102.88 ± 10.62 ^{1,2)}	3.60 ± 0.62 ^{1,2)}	2.23 ± 0.40 ^{1,2)}

2.4 两组患者治疗前后血清性激素水平比较 两组患者治疗后 E₂, FSH, LH 水平明显低于同组治疗

2.2 两组患者临床疗效比较 治疗组患者治疗总有效率明显高于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组患者治疗前后抗氧化指标水平比较 两组患者治疗后 SOD, CAT 水平均明显高于同组治疗前, MDA 水平明显低于同组治疗前($P < 0.05$); 治疗组患者治疗后 SOD, CAT 水平均明显高于对照组, MDA 水平明显低于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

前($P < 0.05$); 治疗组患者治疗后 E₂, FSH, LH 水平明显低于对照组($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者治疗前后血清性激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of serum sex hormone levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	E ₂ /pmol·L ⁻¹	FSH/U·L ⁻¹	LH/U·L ⁻¹
对照	60	治疗前	315.25 ± 26.08	11.20 ± 2.13	11.82 ± 3.10
		治疗后	236.17 ± 22.05 ¹⁾	8.20 ± 1.75 ¹⁾	8.98 ± 2.17 ¹⁾
治疗	66	治疗前	312.33 ± 25.67	11.23 ± 2.16	11.85 ± 3.03
		治疗后	192.08 ± 17.62 ^{1,2)}	6.15 ± 1.66 ^{1,2)}	7.13 ± 2.02 ^{1,2)}

2.5 两组患者安全分级比较 两组患者安全分级比较, 差异无统计学意义。见表 6。

WHOQOL-BREF 评分明显高于对照组($P < 0.05$)。见表 7。

表 6 两组患者安全分级比较

Table 6 Comparison of safety classification between two groups

组别	例数	1 级	2 级	3 级	4 级
对照	60	58(96.67)	2(3.33)	0(0.00)	0(0.00)
治疗	66	65(98.48)	1(1.52)	0(0.00)	0(0.00)

表 7 两组患者治疗前后 WHOQOL-BREF 评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 7 Comparison of scores of WHOQOL-BREF between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
对照	60	41.10 ± 8.09	46.27 ± 8.30 ¹⁾
治疗	66	41.06 ± 8.22	51.03 ± 8.75 ^{1,2)}

2.6 两组患者治疗前后 WHOQOL-BREF 评分比较 两组患者治疗后 WHOQOL-BREF 评分明显高于同组治疗前($P < 0.05$); 治疗组患者治疗后

2.7 两组患者治疗满意度比较 治疗组患者治疗总满意度明显高于对照组($P < 0.05$)。见表 8。

表 8 两组患者治疗满意度比较

Tables 8 Comparison of treatment satisfaction between two groups

例(%)

组别	例数	非常满意	满意	一般	不满意	非常不满意	总满意度
对照	60	7(11.67)	18(30.00)	23(38.33)	9(15.00)	3(5.00)	48(80.00)
治疗	66	15(22.73)	33(50.00)	14(21.21)	4(6.06)	0(0.00)	62(93.94) ¹⁾

2.8 两组患者不良反应比较 两组患者不良反应比较,差异无统计学意义。见表 9。

表 9 两组患者不良反应比较

Table 9 Comparison of adverse reactions between two groups

例(%)

组别	例数	恶心/呕吐	嗜睡	腹泻	总发生
对照	60	1(1.67)	1(1.67)	0(0.00)	2(3.33)
治疗	66	1(1.52)	2(3.03)	1(1.52)	4(6.06)

2.9 两组患者安全性评价 两组患者血常规、尿常规、大便常规、肝肾功能检查结果均无明显异常。

3 讨论

黄褐斑好发于育龄期女性,临床特征十分明显,主要表现为颜面部对称性不规则色斑^[15]。黄褐斑的发病因素复杂,遗传、药物、日晒、妊娠、化妆品以及不良生活习惯等均可成为该病的诱因^[16]。相关研究指出,内分泌紊乱、皮肤微生态失调以及自由基损伤均为该病的主要病机^[17]。黄褐斑病情进展缓慢、病程长、顽固性强、复发率高,临床治疗较为棘手。

中医学认为黄褐斑气滞血瘀证的形成与肝、肾、脾功能失调有关,肝肾受损而致虚火上熏于面,肾阳不足而致寒凝血滞;脾胃虚弱而致气血运化失调;情志失调而致肝失疏泄、肝气郁结、久瘀化热。因此该病的主要病机为上述原因所致的气滞血瘀、肌肤失养^[18]。中医药治疗黄褐斑气滞血瘀证历史悠久,剂型多样,包括内服、外敷、针灸、刺络放血等,近 10 余年在临床上均有应用。其中内服方剂多以祛瘀、补虚、解郁等为主要原则^[19]。七白散中附子、白芷、白及能够消肿生肌、消毒止痛、活血散结,白术、茯苓可行气补血、利水渗湿,白僵蚕、白芷可祛风解痉、消肿止痛^[20]。本研究在此基础上加味祛风解毒的细辛并制成微粉用蛋清调和后外敷,具有养血柔肝、补血祛风、缓中消炎、美白等功效。

现代医学研究表明,机体自由基与皮肤黑色素形成和色素沉着有一定关系,自由基损伤在黄褐斑的发病中有重要的病理生理作用^[21]。临床研究表明,机体氧自由基增多时容易促使脂类形成脂质

过氧化物而引起脂质过氧化作用,但因脂质过氧化物并不稳定,容易分解为 MDA^[22]。因此,测定 MDA 水平能够间接反映组织中氧自由基水平高低,可用于评估机体细胞收自由基攻击的严重程度。Encarnacion 等^[23]研究也指出,MDA 能够促使蛋白质分子内和分子间交联,引发生物细胞炎症和损伤,导致色素沉着性皮肤病的发生。SOD 和 CAT 属于常见自由基清除剂,能够清除机体内氧自由基,保护细胞不受自由基损害^[24-25]。本研究中黄褐斑患者即存在 MDA 异常升高和 SOD, CAT 异常下降的情况,两组患者经过治疗后 SOD, CAT 水平明显升高,MDA 水平明显下降,也证实了两种方案在抗氧化方面有一定效果,利于皮损恢复。治疗组患者治疗后 SOD,MDA, CAT 改善效果明显优于对照组,可能与七白颗粒中的有效成分抗氧作用更加明显有关。

已有研究证实性激素是黄褐斑发病的重要原因。其中雌激素与孕激素是影响该病的主要因素。Bagherani^[26]研究中指出,女性黄褐斑患者在月经周期第 5~11 天检测血清 E₂, FSH, LH 水平明显高于其他时间。顾锦章^[27]研究显示,妊娠期妇女、月经周期紊乱和性生活不协调以及有焦虑抑郁表现的女性体内雌激素异常波动较大,变化的雌激素又能够通过解除谷胱甘肽或-SH 对酪氨酸酶的抑制作用导致黑色素形成增加。因此,调节黄褐斑患者血清性激素水平,有助于减轻皮损症状,促进患者康复。本研究中两组患者经过治疗后,血清 E₂, FSH, LH 水平明显下降,治疗组患者治疗后血清 E₂, FSH, LH 水平改善情况明显优于对照组,提示七白颗粒在调节雌激素水平方面有明显效果。

另外,治疗组患者治疗后 8 周皮损评分明显低于对照组,治疗总有效率明显高于对照组,表明七白颗粒在黄褐斑临床治疗中效果更佳。治疗组患者治疗总满意度明显高于对照组,治疗后 WHOQOL-BREF 评分明显高于对照组,七白颗粒治疗效果明显,患者满意度得到提升,面部皮损恢复好,生存质量也得到提高。在安全性方面,两组患者均无十分明显的不良反应,患者皮肤出现轻微灼热感、刺痛、瘙痒是药物中的有效成分作用于患处,部分成分对

皮肤有轻微刺激作用所致,并不影响患者耐受。由于资源限制,本研究并未对七白散在其他证型黄褐斑治疗中的效果进行详细分析,下一步将深入研究。

总之,七白颗粒治疗对女性黄褐斑气滞血瘀证疗效明显,可有效改善患者皮损症状、性激素水平和生存质量,抗氧化效果明显,安全性高,可作为优选治疗方案。

[参考文献]

[1] 翁丽丽,单敬文,柯岩,等. 黄褐斑的中医药研究进展[J]. 光明中医,2012,27(11):2379-2382.

[2] 李娟,颜敏,张媛,等. 黄褐斑病因、发病机制及治疗进展[J]. 中国麻风皮肤病杂志,2016,32(2):123-126.

[3] 邹宏超,付香莲. 黄褐斑病因及发病机制研究进展[J]. 皮肤病与性病,2010,32(4):27-29.

[4] 李雪琳,邹勇荆. 中西医结合治疗女性面部黄褐斑疗效观察[J]. 皮肤病与性病,2016,38(2):140-142.

[5] 刘丽琴,杨晓红,王金燕,等. 祛斑汤治疗气滞血瘀型黄褐斑疗效及对外周血中血管内皮生长因子的影响[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志,2015,14(6):374-376.

[6] 王丽丽,张金虎,朱胜君. 化浊解毒熏蒸法治疗气滞血瘀型黄褐斑的效果及对血清雌二醇水平的影响[J]. 中国全科医学,2013,16(11):1056-1058.

[7] 毛燕,张小健,赵彦彦. 消斑汤治疗气滞血瘀型黄褐斑42例临床观察[J]. 河北中医,2013,35(5):684-685.

[8] 王慧敏,古丽丽. 中医视角的黄褐斑病因的探讨[J]. 首都医药,2012,18(12):43.

[9] 董东,何小亮,李洁华. 化浊解毒熏蒸法治疗气滞血瘀型黄褐斑的效果及对血清雌二醇水平的影响[J]. 北方药学,2016,13(2):146-147.

[10] 白朝. 雌激素受体基因多态性与黄褐斑发病的关系[J]. 天津医药,2016,44(7):887-891.

[11] 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会色素病学组,中华医学会皮肤性病学分会白癜风研究重心,中国医师协会皮肤科医师分会色素病工作组. 中国黄褐斑治疗专家共识(2015)[J]. 中华皮肤科杂志,2016,49(8):529-532.

[12] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准(2012版)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2012:57.

[13] Alessandro L, Blaquier J B, Bártoli J, et al. Diagnostic and therapeutic approach for neurocutaneous melanosis in a young adult[J]. Neurologia,2016,11(8):213-214.

[14] TIAN B. Laser toning for melasma: a single center

experience with 38 970 cases[J]. J Cosmet Laser Ther, 2016,10(2):1-12.

[15] Costa D S, Aaronson N K, Fayers P M, et al. Deriving a preference-based utility measure for cancer patients from the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer's Quality of Life Questionnaire C30: a confirmatory versus exploratory approach[J]. Patient Relat Outcome Meas,2014,6(5):119-129.

[16] 袁敏芳,刘涛峰. 黄褐斑病因及发病机制的研究进展[J]. 中医药临床杂志,2013,25(1):81-83.

[17] 汤楠,吴艳华,李其林,等. 黄褐斑病因及发病机制研究现状[J]. 皮肤性病诊疗学杂志,2013,20(4):302-304.

[18] Destek S, Gul V O, Ahioğlu S, et al. A rare disease of the digestive tract: esophageal melanosis [J]. Gastroenterology Res,2016,9(2/3):56-60.

[19] 李芸,孙秋宁. 黄褐斑的治疗进展[J]. 协和医学杂志,2012,3(4):476-481.

[20] 刘琳,王红梅,李虹,等. 八白散面膜治疗黄褐斑的现代医学理论阐释[J]. 中国美容医学,2013,22(13):1461-1463.

[21] 刘颖,潘德高,廖志航,等. 七白散、七白微粉经皮给药的药效学比较研究[J]. 四川中医,2006,24(12):13-15.

[22] Roberts W E. Pollution as a risk factor for the development of melasma and other skin disorders of facial hyperpigmentation-is there a case to be made? [J]. J Drugs Dermatol,2015,14(4):337-341.

[23] Encarnacion A B, Fagutao F, Hirono I, et al. Effects of ergothioneine from mushrooms (*Flammulina velutipes*) on melanosis and lipid oxidation of kuruma shrimp (*Marsupenaeus japonicus*) [J]. J Agric Food Chem, 2010,58(4):2577-2585.

[24] 牟韵竹,李利,张正中,等. 女性黄褐斑102例临床分析及血清性激素水平检测[J]. 中国皮肤性病学杂志,2010,24(3):229-230.

[25] Kar S K. Melasma: a rare adverse effect of clomipramine [J]. Indian J Pharmacol,2016,48(4):453-454.

[26] Bagherani N. Efficacy of topical flutamide in the treatment of melasma [J]. Dermatol Ther, 2016, 29(5):297.

[27] 顾锦章. 女性黄褐斑的临床特点及血清激素水平测定[J]. 皮肤病与性病,2013,35(5):266-267.

[责任编辑 张丰丰]