

•黄褐斑的病因与治疗专栏•

•述 评•

## 黄褐斑需要长期防治与综合管理

李承新

(中国人民解放军总医院第一医学中心皮肤科 北京 100853)

**[摘要]**黄褐斑患病率较高,尤以亚洲中青年女性特别容易罹患,由于皮损主要发生于面部,常严重影响患者的容颜及身心健康。黄褐斑诊断不是很难,但治疗比较顽固且易复发,使其防治与管理常具有挑战性。最近有关黄褐斑研究的一些新发现为我们重新认识黄褐斑的发病机制提供了新依据和新观点,也为更好地管理黄褐斑提供了新策略和新思路。基于此,我们提倡“长期防治与综合管理”的治疗理念,日常以紫外线防护为主,在药物治疗中需兼顾“抑色素、控炎症、修屏障、抗老化”的原则,光电治疗还需把握好“平衡”,避免可能诱发或加重黄褐斑的治疗方法或手段。

**[关键词]** 黄褐斑; 长期治理; 综合管理; 光电治疗; 药物治疗

**[中图分类号]**R758.4<sup>+</sup>2 **[文献标志码]**A **[文章编号]**1008-6455(2019)05-0002-02

## Melasma Needs Long-Term Prevention and Treatment, and Comprehensive Management

LI Cheng-xin

(Department of Dermatology, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

**Abstract:** The prevalence of melasma is high, especially among young and middle-aged asian women. The lesions mainly occur on sun-exposed areas of the skin, especially the face, often resulting in mental injury. Prevention and treatment of melasma is highly challenging due to inconsistent treatment results and frequent relapses. However, recent studies revealed some new mechanisms of melisma, and provided some new strategies for better management of melasma. Based on this, we advocate the new concept of “long-term prevention and treatment, comprehensive management” in the treatment of melasma. Photoprotection is the first principle in preventing relapse or exacerbation of melasma. The principle of “inhibiting pigmentation, controlling inflammation, repairing skin barrier function and anti-aging” should be taken into account in the medical treatment. The “balance” principle should be kept in mind in the treatment of melasma with various kinds of lasers, in order to avoid inducing or exacerbating melasma.

**Key words:** melasma; long-term prevention and treatment; comprehensive management; laser and radio frequency treatment; medical treatment

黄褐斑特征性的皮损表现为面部淡黄褐色或者深褐色、网状斑点或斑片,深浅和形状不定,可对称或不对称。多发生在暴露于阳光的皮肤区域或易摩擦刺激的部位,常见的是两侧颧骨处和面颊部,亦可累及额头、眉弓、鼻部和口唇周围,偶尔也可发生于前臂等其他部位。皮损边缘或清或弥漫,无鳞屑,无主观症状。色斑深浅可随季节、日晒、精神状况而变化。迄今为止,黄褐斑发病机制尚未完全阐明。既往认为,黄褐斑是一种后天性色素增加性皮肤病,发病与遗传易感性、雌激素水平以及皮肤屏障功能受损有关,皮损日晒后加重,提示紫外线暴露是促发因素<sup>[1]</sup>。最近的研究表明,黄褐斑可能不仅仅是一种单纯的黑素增加性皮肤病,其本质可能系存在某种缺陷的黑素细胞,在紫外线照射导致光老化过程中,对外界轻微刺激产生黑素过度增加的一种炎症反应。

黄褐斑皮损组织病理可见表皮基底层和棘层黑素颗粒

增加,但无黑素细胞增殖。皮损处黑素细胞的树突数量增多,长度增加,而且电镜显示黑素小体散在布满黑素细胞中,表明黄褐斑患者皮损处的黑素细胞功能明显活跃,而非黑素细胞增多,产生了更多的黑素颗粒。PAS染色和IV型胶原免疫组织化学染色分别发现95%和83%黄褐斑患者皮损处基底膜带有破坏,不再光滑、连续<sup>[2]</sup>。与此相应而导致的黑素细胞向下突破基底膜带,悬垂在真皮乳头层上成为了黄褐斑特征性的组织病理学发现。破坏的基底膜带可使黑素进入真皮,这在一定程度上解释了真皮中可见游离的黑素。同时,在黄褐斑皮损处发现,胶原变性、嗜碱性变,弹力纤维变性、断裂,还有肥大细胞数量明显增多<sup>[3-4]</sup>。这些发现强烈提示紫外线在黄褐斑发病中起着重要作用,黄褐斑皮损的发生有可能是皮肤光老化的一种表现。慢性紫外线照射可提高基质金属蛋白酶(MMP-2和MMP-9)的水平,从而降解皮肤中的IV型和VI型胶原蛋白<sup>[5]</sup>。研究证实,紫

紫外线照射时,肥大细胞释放的组胺可以通过激活蛋白激酶A刺激黑素生成,这个过程可能还涉及转化生长因子- $\beta$ 家族的生长分化因子-15<sup>[6]</sup>。同时,肥大细胞还可释放胰蛋白酶促进基底膜带的破坏及真皮弹力纤维变性。

与病灶周围正常皮肤相比,黄褐斑皮损处的血管数量、血管大小和血管密度均明显高于病灶周围的正常皮肤。众多的炎症因子及细胞因子参与了黄褐斑皮损血管化过程,例如:血管内皮生长因子(VEGF)、干细胞因子(SCF)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、成纤维细胞生长因子(FGF-2)、转化生长因子(TGF- $\beta$ )、中性肽链内切酶等,提示黄褐斑色素的增多可能是一种炎症反应的过程<sup>[7-8]</sup>。而且,黄褐斑皮损中确实还发现了一些与炎症相关信号通路的参与,如:Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路、SCF/KIT信号通路、PI3K/Akt信号通路及NF- $\kappa$ B信号通路等<sup>[9]</sup>。

虽然去除色素颗粒仍然是目前黄褐斑治疗的主要方式,包括局部脱色剂的应用、化学剥脱以及激光治疗等,但考虑到黄褐斑病理组织学的新发现,以及发病机制上的一些新认识,我们提倡“长期、综合管理”的治疗理念,避免可能的诱发因素,避免治疗方法或手段加重黄褐斑皮损的可能,同时注意以下三个方面。

### 1 紫外线防护是综合管理的首要原则

既往我们意识到紫外线照射在黄褐斑管理中的重要性,是因为紫外线照射作为黄褐斑的诱发因素不仅能够激活黑素细胞,产生较多黑素颗粒,还可以作用于角质形成细胞以及成纤维细胞,使其产生细胞因子及炎症因子等,进而再增进黑素合成。然而,紫外线照射完全有可能就是黄褐斑发病的始动因素<sup>[10]</sup>,因为,紫外线照射可引起基底膜带破坏,导致胶原纤维及弹力纤维变性等光老化改变。所以,防护紫外线照射对于黄褐斑管理的意义远远超过我们的想象,对于预防黄褐斑的复发或加重是极为重要的<sup>[11]</sup>。除了传统的UVA和UVB保护外,黄褐斑患者应尽可能避免可见光,因为较短波长的可见光(蓝光)也会促进黑素过度沉着。

### 2 药物治疗需兼顾“抑色素、控炎症、修屏障、抗老化”的原则

由于黄褐斑临床表现为色素增多,所以大多数黄褐斑治疗药物的主要机制都瞄准了黑素合成过程中的重要环节来减少黑素的产生,如:氢醌通过竞争性抑制酪氨酸酶来抑制1-3,4-二羟基苯丙氨酸向黑色素的转化,虽然治疗效果肯定,但因氢醌有导致外源性褐黄病、永久性色素减退和潜在的致癌风险,促使人们寻找其他有效且安全的外用药剂。目前认为理想的外用药物包括4-正丁基间苯二酚、烟酰胺、抗坏血酸、白藜芦醇、壬二酸和曲酸等,这些药

物具有脱色素特性而没有严重的副作用<sup>[12]</sup>。但是,这些局部脱色剂均无法改善黄褐斑的光老化状况。含有4% HQ、0.05% tretinoin和0.01% flucinolone acetonide的三重组合乳膏(TCC)是美国食品和药物管理局(FDA)批准用于治疗黄褐斑的唯一含HQ药物,这是因为维甲酸不仅具有抑色素作用,还具有抗衰老作用,而且糖皮质激素还能够通过抑制ET-1和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)引起的轻度炎症来减少黑素生成<sup>[13]</sup>。

这样的治疗理念同样也体现在黄褐斑的系统治疗药物上,氨甲环酸不仅可通过阻碍纤溶酶原激活物和纤溶酶活性来抑制紫外线诱导的黑色素生成,还可以减少新生血管的形成<sup>[14]</sup>。组织学分析显示,氨甲环酸治疗后肥大细胞和血管数量均有显著改善。当然,药物的联合应用更是要兼顾“抑色素、控炎症、修屏障、抗老化”的原则,而不应只是一味地抑制色素合成,才有可能取得更加理想的治疗效果。

### 3 光电治疗需要把握好“平衡”的原则

激光具有显著的色素“爆破”能力,可在较短时间内改善黄褐斑皮损,因此,光电技术,特别是调Q激光颇受黄褐斑治疗欢迎。然而,黄褐斑不是单纯的色素增加,仅仅凭激光“去除”色素颗粒很难取得长期的、理想的治疗效果。使用激光治疗黄褐斑时,除正确选择合适的黄褐斑患者外,还应该考虑到下面几个平衡关系:①黑素细胞内黑素颗粒被“爆破击碎”与黑素细胞存亡之间的平衡。研究表明,激光能量过低可刺激黑素细胞增殖,并合成黑素。而能量过高,黑素细胞会出现凋亡,甚至坏死,临床上就会出现色素减退或脱失<sup>[15]</sup>;②角质形成细胞与黑素细胞之间的平衡。皮肤中绝大多数的色素颗粒在黑素细胞中合成后转运到角质形成细胞,当角质形成细胞内的黑素颗粒被快速“减少”,角质形成细胞就会“命令”黑素细胞合成更多的黑素小体;③去除黑素与保护基底膜带之间的平衡。最新研究发现黄褐斑皮损处基底膜带存在明显破坏,由于目前治疗黄褐斑的激光治疗深度均能够穿过基底膜带,虽然是否会加重皮损处的基底膜带破坏还不得而知,但需要我们在治疗时小心考虑;④解决表皮色素与改善真皮光老化之间的平衡。黄褐斑组织病理发现皮损处有明显的光老化表现,所以光电治疗黄褐斑不仅仅要去除色素(治标),更应该解决皮肤的光老化问题(有可能治本),才有可能取得理想的治疗效果。

总之,黄褐斑发病因素复杂,需要长期、综合管理。尽管其发病机制尚未完全阐明,但目前大量的研究结果提示,黄褐斑皮损不是一种简单的色素增多,极有可能是炎症反应过程的表现或结果,甚至不排除皮肤光老化过程伴随表现的可能。如果只是简单强调去除色素、抑制色素合

成,黄褐斑的治疗会较难取得满意的疗效。因此,我们提倡长期、综合管理,预防为主,在治疗中兼顾“抑色素、控炎症、修屏障、抗老化”的原则,正确理解和把握光电治疗的原理及适应证,避免可能诱发或加重黄褐斑的治疗方法或手段。

#### [参考文献]

- [1]Ogbechie-Godec OA,Elbuluk N.Melasma: an up-to-date comprehensive review[J]. Dermatol Ther (Heidelb),2017,7(3):305-318.
- [2]Torres-Álvarez B,Mesa-Garza IG,Castaneda-Cázares JP,et al. Histochemical and immunohistochemical study in melasma: evidence of damage in the basal membrane[J]. Am J Dermatopathol,2011, 33(3):291-295.
- [3]Chung JH,Eun HC.Angiogenesis in skin aging and photoaging[J]. Dermatol,2007, 34(9):593-600.
- [4]Na JI,Choi SY,Yang SH,et al.Effect of tranexamic acid on melasma: a clinical trial with histological evaluation[J].J Eur Acad Dermatol Venereol,2013,27(8):1035-1039.
- [5]Inomata S,Matsunaga Y,Amano S,et al.Possible involvement of gelatinases in basement membrane damage and wrinkle formation in chronically ultraviolet B-exposed hairless mouse[J].J Invest Dermatol,2003,120(1):128-134.
- [6]Lee HJ,Park MK, Lee EJ,et al. Histamine receptor 2-mediated growth-differentiation factor-15 expression is involved in histamine-induced melanogenesis[J].Int J Biochem Cell Biol,2012,44(12):2124-2128.
- [7]Passeron T.Long-lasting effect of vascular targeted therapy of melasma[J]. J Am Acad Dermatol,2013,69(3):e141-142.
- [8]Jo HY,Kim CK,Suh IB,et al. Co-localization of inducible nitric oxide synthase and phosphorylated Akt in the lesional skins of patients with melasma[J].J Dermatol, 2009,36(1):10-16.
- [9]Kim JY, Lee TR, Lee AY. Reduced WIF-1 expression stimulates skin hyperpigmentation in patients with melasma[J].J Invest Dermatol,2013,133(1):191-200.
- [10]Kwon SH,Na JI,Choi JY,et al. Melasma: Updates and perspectives[J].Exp Dermatol, 2018,13. doi: 10.1111/exd.13844.
- [11]Passeron T,Picardo M.Melasma,a photoaging disorder[J].Pigment Cell Melanoma Res,2018,31(4):461-465.
- [12]Hollinger JC,Angra K, Halder RM.Are natural ingredients effective in the management of hyperpigmentation? A systematic review[J]. J Clin Aesthet Dermatol, 2018,11(2):28-37.
- [13]Kang HY,Valerio L,Bahadoran P,et al. The role of topical retinoids in the treatment of pigmentary disorders: an evidence-based review[J].Am J Clin Dermatol, 2009,10(4):251-260.
- [14]Sheu SL.Treatment of melasma using tranexamic acid: what's known and what's next[J].Cutis,2018,101(2):E7-E8.
- [15]王玲,李承新,坚哲,等.1 064nm Q-switched Nd:YAG激光照射对表皮黑素细胞生物效应的影响[J].中国美容医学,2009,18(10):1467-1471.

[收稿日期]2019-03-26

本文引用格式: 李承新. 黄褐斑需要长期防治与综合管理[J].中国美容医学, 2019,28(5):2-4.

•论 著•

## 皮秒翠绿宝石激光点阵模式治疗黄褐斑疗效观察

张孟丽, 张二佳, 黄玉清, 林 彤

(中国医学科学院皮肤病医院激光科 江苏 南京 210042)

**[摘要]**目的: 观察皮秒翠绿宝石激光点阵模式治疗黄褐斑的疗效及安全性。方法: 分析在笔者科室进行皮秒翠绿宝石激光点阵模式治疗并随访3次以上的23例黄褐斑患者资料, 利用黄褐斑面积及严重程度评分(Melasma Area and Severity Index, MASI)和医生整体评价法(Physician Global Assessment, PGA)对疗效进行评估, 并记录不良反应。结果: 23例黄褐斑患者经过3次治疗后, 平均MASI评分较治疗前下降 $3.38 \pm 4.37$ , 差异有统计学意义( $P=0.001$ )。其中15例采用光斑6mm, 能量密度 $0.71\text{J}/\text{cm}^2$ 治疗, 8例采用光斑8mm, 能量密度 $0.4\text{J}/\text{cm}^2$ 治疗, 两组MASI评分较治疗前均有统计学意义( $P=0.009$ ,  $P=0.034$ ), 但两组比较, 差异无统计学意义( $P=0.452$ )。此外, 根据PGA评分, 3次治疗后黄褐斑为轻度改善。不良反应主要表现为轻微的红斑。结论: 皮秒翠绿宝石激光点阵模式治疗黄褐斑安全、有效。

**[关键词]**黄褐斑; 皮秒; 翠绿宝石激光; 点阵激光; 衍射微透镜阵列技术

**[中图分类号]**R758.4<sup>+</sup>2 **[文献标志码]**A **[文章编号]**1008-6455(2019)05-0004-04

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程重大协同创新项目(CIFMS-2017-12M-1-017)

通信作者: 林彤, 中国医学科学院皮肤病医院激光科主任、主任医师; 研究方向: 美容性皮肤病、皮肤激光治疗; E-mail: ddlin@hotmail.com

第一作者: 张孟丽, 主治医师; 研究方向: 激光美容; E-mail: zmlhlj@163.com

并列第一作者: 张二佳, 住院医师; 研究方向: 激光美容; E-mail: zej1228@163.com