

# 白癜风的细胞免疫研究 及治疗进展

白癜风是一种获得性色素脱失性疾病，发病率**0.5~2%**，导致黑素细胞破坏的细胞和分子水平的机制尚未阐明。

其发病机制可能有：

1. 免疫学说
2. 遗传学说
3. 神经学说
4. 黑素细胞学说
5. 角质形成细胞异常

但多数学者认为与免疫异常有关，尤其是细胞免疫。白癜风的治疗近年来获得重大进展，自体表皮移植及黑素细胞的培养成功，使白癜风的治愈率不断提高。

现将白癜风的细胞免疫研究及治疗作一综述。

# 一、细胞免疫研究

## 1、外周血T淋巴细胞亚群：

白癜风患者免疫功能异常，主要表现在细胞免疫。白癜风患者外周血T淋巴细胞亚群的检测，报告结果不一，大多数报告CD<sub>4</sub>显著降低，CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub>明显降低，CD<sub>8</sub>升高，部分报告有CD<sub>3</sub>降低。



韩国学者Hann用流式细胞仪研究了**50**例活动期的白癜风患者（**34**例泛发型，**16**例局限型）和**30**例对照组外周血T淋巴细胞亚群。

结果：①患者的 $T_H$ 较对照组减少；

②泛发性的患者组与对照组相比 $T_H$ 减少、 $T_S$ 增加；

③在病程少于1年的患者组中的细胞较对照组增加；

④在自身抗体（**ANA**、**AMA**、**ASmA**、抗甲状腺球蛋白的抗体、抗微粒体抗体）阴性患者中，**NK**细胞增加。患者 $T_H/T_S$ 比例倒置，差别有统计学意义。

俄国的**APNΦOBCC**按病程将**48**例患者分成**3**组：

第一组为病程在**1**年以内

第二组为**1~5**年

第三组为**5**年以上

- 皮损的面积与病程呈正相关；病程越长，皮损越广泛。
- T**细胞绝对计数和相对计数在第二、三组较正常人明显低下( **$P < 0.05$** )。**T<sub>H</sub>**细胞数在病程最短的第一组中增高，病程长的含量下降，**IgA**明显低下。

作者认为：

白癜风患者免疫球蛋白的异常与血中免疫调节性T细胞的不平衡和不成熟的B细胞增高有关。活动性白癜风尤其是非节段型白癜风患者的外周血中CD<sub>4</sub>细胞显著减少，可溶性白介素-2受体(SIL-2R)和白细胞移动抑制因子水平却明显升高，泛发型患者还同时伴有CD<sub>8</sub>的增加。



**1998年Mahmoud等注意到：**

患者**T**细胞表达**HLA-DR**显著增加，  
由此推测白瘰风与其他自身免疫病一样，  
可能存在**T**细胞的活化。

**$T_H$ 细胞减少的原因尚不清楚**

**Grimes认为：**

在**T**细胞总数正常的情况下， **$T_H$** 细胞减少可能为：

- ①与自身免疫性阻断因子减少有关；
- ②与 **$T_H$** 细胞表面特异性标志改变有关；
- ③ 皮损组织病理检查显示：有单核细胞浸润，真皮浅层也有细胞浸润，因而推测外周血中 **$T_H$** 减少是由于细胞从外周血循环移行到了皮损区。

研究还发现，外周血中**HLA-I**类限制性且黑素抗原**MelanA**特异性细胞毒性**T**细胞(**CTL**)数量显著升高，其数量与疾病严重程度呈正相关。这种**CTL**体外还能杀伤**HLA-I**类限制性相同的黑素瘤细胞。

- 同时，白癜风的**CTL**表面还表达皮肤淋巴细胞相关抗原(**CLA**)，它是一种淋巴细胞的皮肤归巢受体，与淋巴细胞定居于皮肤密切相关。
- 只有当**CTL**表达**CLA**，淋巴细胞才有可能归巢至皮肤，并在局部皮肤破坏黑素细胞；而缺乏**CLA**的**CTL**能够抵御体内的自身反应性，具有免疫耐受力。因此**CD<sub>8</sub><sup>+</sup>**的**CTL**介导的细胞免疫反应可能是自身免疫性白癜风中一个重要的终效应机制。



## 2、局部组织中的细胞免疫

皮肤细胞免疫主要是指由朗格汉斯细胞、 $CD_4^+$ 或 $CD_8^+$ 淋巴细胞参与，在多种细胞因子或毒素的共同作用下，针对靶细胞的特异性免疫应答反应。了解白癜风皮损活检组织中的浸润细胞及其分布形式，将有助于细胞免疫机制的探讨。

## （1）黑素细胞的分布及破坏：

正常黑素细胞主要位于表皮的基础层。但研究发现某些活动性白癜风患者即使是非皮损区的黑素细胞数量也要比正常人少**2.5**倍左右（采用黑素细胞特异性抗体**NKI/beteb**作免疫化学染色）；围皮损区的黑素细胞更少或缺如；皮损区即脱色斑内的黑素细胞则完全丧失。

围皮损区的黑素细胞不仅表达黑素抗原，还表达**HLA-DR**分子，与非围皮损区的黑素细胞有“质”的区别，此现象与黑素细胞的破坏可能有关。

体外已经证实黑素细胞能够象抗原呈递细胞(**APC**)一样将抗原加工并呈递至**HLA-DR**限制性的**T**细胞引起**T**细胞克隆性增殖并发生特异性细胞免疫作用。

黑素细胞的破坏与淋巴细胞的浸润是同步的，提示两者之间存在必然的联系。



## (2) 朗格汉斯细胞(LC):

它是皮肤内专职的抗原递呈细胞。

**Westerhof**用**OKT6**单抗研究发现白癜风皮损区**LC**明显增多。

目前大多采用**CD1a**作为**LC**的免疫标记。

活动性白癜风，**LC**集中分布于围皮损和皮损区域的基底层，有时可形成明显的带状浸润；真皮中**LC**可稍有增加。

在患者局部脱色处皮下注射**IFN $\gamma$** 后，表皮中**LC**的迁移能力显著下降。

活动性白癜风，**LC**集中分布于围皮损和皮损区域的基底层，有时可形成明显的带状浸润；真皮中**LC**可稍有增加。在患者局部脱色处皮下注射**IFN $\gamma$** 后，表皮中**LC**的迁移能力显著下降。

### (3) 淋巴细胞:

白癜风可以发生淋巴细胞外移现象，即真皮中的**T**淋巴细胞上移至表皮，这种浸润类似于蕈样肉芽肿，但淋巴细胞形态正常，无明显的核异形，也无**T**细胞受体(**TCR**)的基因重排。



研究发现白癜风活检组织中的淋巴细胞主要为**T**淋巴细胞系，尚未在皮损中观察到**B**淋巴细胞的浸润，

因而推测黑素细胞的破坏可能主要是由**T**淋巴细胞介导或直接执行的，

再次提示细胞免疫在其发病机制中的重要作用。

## 二、白癜风的治疗

### (一) 光化疗法:

光化疗法是指患者口服或外用**8-甲氧补骨素(S-MOP)**等光敏剂后配合长波紫外线照射(**PUVA**)。

1. **PUVA 系统疗法：**口服 **8-MOP** **0.4mg/kg**，**1~2h**后**PUVA**照射（首量**0.1J/cm<sup>2</sup>**，以后依次酌加，见效后再每次以维持量照射，对于无条件照**PUVA**的可每次晒太阳**5~60**分钟），**2~3**天一次，适合于面积**>体表20%**成人患者。

**2. PUVA局部疗法：0.1%8-MOP局部外用，30~60分钟后PUVA照射。适用于年龄>12岁，白斑面积<体表20%的患者。**

**注意事项：**

**①PUVA可使白内障、SLE、心血管病、肝病、肾病等加重；**

**②PUVA疗效：节段型白癜风优于泛发型；面部最好，指、趾末节较差；**



③口服**MOP 1~3h**，皮肤对**UVA**的反应最敏感，持续**8~12h**。**8-MOP**主要在肝脏代谢，**84%**与白蛋白结合。多次给药后一般不会产生体内药物积蓄。

④**PUVA**起效慢，连续治疗**100~300**次后大约**20%**病人效果较好，**50%**患者部分复色。若白斑连续**30**次治疗仍未见复色迹象，继续治疗也难于复色。

### 3、其他：

#### ①L-苯丙氨酸加UVA：

**50mg-100mg/kg/日**，口服或外用  
**30~40**分钟后照射**UVA**，临床有效率为  
**70%**。主要优点：无光毒反应及其他副作用，对儿童治疗亦安全。

## ②凯林加**UVA**:

凯林是一种从阿密苘果中提取出的呋喃色素。口服或外用结合紫外线可治疗白癜风。口服量为**50-100mg**，**2.5h**后照射**UVA 5-15J/cm<sup>2</sup>**，有效率为**70-77%**。

与**PUVA**相比，凯林不导致光毒性红斑，基因毒性小，非白癜风皮肤不出现色素过度沉着。副作用包括恶心与眩晕，有人报道可致肝酶升高，因而限制了它的使用。

③**Melagenina**是人胎盘的醇提取物。

**CaO**报道外用该药加红外线治疗白癜风的有効率为**84%**。它可能含有一种可刺激色素形成及黑素细胞增生的脂蛋白。现有资料提示该药质控很差，因此不能作常规治疗。



## （二）皮质类固醇激素

**PUVA**和皮质类固醇激素均属于白癜风第一线疗法。

- 1. 局部外用：**适用于局限型和节段型白癜风等。如适确得或**0.05%**丙酸氯倍他索或**0.1%**醋酸曲安西龙，**2次/日**，连续**4**月为一疗程（颜面部**2**个月），**4**个月后可考虑开始第**2**个疗程。颜面部皮损疗效好

## 2.系统疗法:

全身泛发性或处于进行期白癜风患者推荐使用皮质类固醇系统疗法：口服强的松**0.3mg/kg/d**，晨起单剂量口服，**2**个月后剂量减半维持**1**个月，以后，在上个月剂量的基础上减半，总疗程为**5**个月；或晨起单剂量口服强的松**5mg**（**5mg**不能控制，加量至**7.5mg**，待病情控制后逐渐减量），连续**6**个月。

**3. 小剂量冲击疗法：**倍他米松隔天中餐后单位**5mg**口服，连续**2-4**个月。或每周连续**2**天早饭后口服地塞米松**5mg**，儿童减半，共**5-25**周。冲击疗法不良反应大，应慎重。

● **注意事项：**激素疗效：局限型>节段型>泛发型；颜面部优于其它部位。儿童患者效果好，可首选。



### (三) 外科疗法

外科疗法适用于治疗对**PUVA**和皮质类固醇激素无效的稳定期白癜风患者。

1. 自体表皮移植：适用于稳定期局限型和节段型患者，治愈率达**90%**左右。方法是选择色素正常的非暴露部位皮肤作供皮区，将白癜风皮损（受区）及供皮区，均用**40-66.7kpa(300-500mmHg)**的负压抽吸（受区也可打磨至点状出血），皮肤将在表皮与真皮交界的基底膜发生分离而产生水疱，将受区疱顶剪除弃去，再将供区疱顶移植于受区创面上，包扎固定，移植片成活后可恢复正常色素。



## 2.自体黑素细胞移植:

浅层削皮胰蛋白酶消化后制成细胞悬液，然后接种到培养瓶进行黑素细胞培养，2-3周后黑素细胞数量可达到300000/ml。

移植前磨削好白斑皮肤后，再将体外增殖黑素细胞悬液以**700-1000/mm<sup>2</sup>**密度移植到磨削面，覆盖一层含胶原敷料，嘱患者卧床休息**8-10h**。通常每次单块移植治疗面积不超过**300cm<sup>2</sup>**

### 3.表皮细胞混悬液移植:

在患者臀部或其它部位浅层削皮经胰蛋白酶消化后制成表皮细胞悬液，再将表皮细胞悬液接种到液氮发疱的水疱中，或将白斑处皮损打磨，然后再铺上表皮悬液，最后包扎。

#### 4.培养表皮片移植:

按表皮细胞悬液移植方法取材,制成细胞悬液,添加角质形成细胞的培养基,使培养的细胞成层生长,里面镶嵌有黑素细胞和角质形成细胞,移植前预先将白斑打磨好,然后将培养表皮片从培养瓶壁完整分离。**1cm<sup>2</sup>**大石蜡加固聚苯乙烯纱布托放培养表皮片,将培养表皮片移植至白斑处。手、足、眶周、或进展期患者不宜使用此法。



## 5.薄层削片法:

植皮刀供皮区取皮，以稍见点状出血为好。受皮区皮肤磨削至表真皮交界处，然后将皮瓣移植到白斑区，最后将创面包扎好。此法常形成疤痕。

## 6.单株毛囊移植:

适用于局限型及节段型；部位：眉毛、睫毛处小面积白癜风。枕部头皮做椭圆形切口，将供体头皮以单个毛囊为单位进行分离，毛发移植器将单个完整毛囊植入受体皮肤处；若受体皮肤为毳毛区，则将游离的毛囊下**1/3**处切断，然后将上**2/3**植入；在眉毛和头皮胡须处则为整个毛囊移植。该法不会出现疤痕，不适于大面积白癜风的治疗。

## 7.全厚层钻孔法:

全厚层钻孔法是一种采用全厚层钻孔取皮并用于自体移植的技术，适合于指、趾等不平整部位或面积较大的患者。

## 8. 皮肤磨削术：

适合于治疗指、趾等非平整部位的白癜风。该法可激活毛囊中外毛根鞘中无黑素合成活性的黑素细胞，使其增殖、分化成熟，并向白斑处移行，从而为白斑处补充黑素细胞。



## 皮肤磨削术注意事项:

①薄层削片移植术和自体表皮移植法在外科疗法中效果最好;总复色率达**82%-91%**;非培养的表皮细胞悬液移植较差,显效率在**11%-59%**。

②外科疗法适应症为静止期或节段型白癜风。何为静止期？**A**：2年内原脱色斑没有继续扩大或者色素减退加重；**B**：最近2年内没有出现新发白斑；**C**：最近无同形反应；**D**：药物治疗后在白斑周围色素加深，或白斑中有色素岛。

### ③不良反应：

进展期和疤痕体质是外科治疗绝对禁忌症。不良反应包括：局部鹅卵石样外观、供皮区色素沉着或色素脱色、疤痕形成、继发感染，移植后细胞不成活或皮片脱落等。

#### (四) 其他疗法:

1. 氮芥乙醇: 将盐酸氮芥 **50mg** 溶解于 **95%乙醇100ml**中, 每日外搽**2次**。应新鲜配制, 于冰箱中保存。注意其有一定的刺激性和过敏性。



2. 复方卡力孜然酊（维阿露）：成份：  
驱虫斑鸠菊、补骨脂、何首乌、当归、  
防风、蛇床子、白癣皮、乌梅、白芥子  
、丁香。

功效：具有温肤散寒、祛风燥湿、舒经活络、活血化瘀及清除异常粘液质之功效，可改变病灶部位的微循环，直接补充微量元素，增加皮肤的光敏作用，激活酪氨酸酶活性（激活率高达**73.18%**，是补骨脂酊的**2.7**倍），促进皮肤中黑素的合成。临床总有效率**78%**。

复方卡力孜然酊对白癜风的作用机理：

- 1. 酪氨酸酶的激活率高。**经检测本品对酪氨酸酶的激活率高达**73.18%**，是补骨脂酊的**2.7**倍，所以本品可以有效激活酪氨酸酶，促进黑素生成。
- 2. 提高皮肤光敏作用。**本品中补骨脂、何首乌等药物含有呋喃香豆素类光敏性物质，它可以提高皮肤的光敏作用，促进黑素的形成。

**3、直接补充微量元素。**经西安微量元素检测所的测试，本品含有**Cu、Fe、Zn、Mn、Co、Se**等微量元素，通过外用本品直接补充微量元素，激活酪氨酸酶，从而促进黑素的生成。

**4、改善微循环。**本品具有温肤散寒、祛风燥湿，舒经活络，活血化瘀之功效，可改善微循环，纠正气滞血瘀、肌肤失养状态，有利于黑素的合成。

由于复方卡力孜然酊对白癜风的治疗是通过多渠道、多靶点的作用实现的，所以对白癜风有非常好的疗效。



## 71例患者外用维阿露疗效分析

疗效	病例数	百分比
显效	21	29.58%
有效	23	32.39%
微效	16	22.54%
无效	6	8.45%
有效率	$5+21=26$	36.62%
总有效率	$5+21+23=49$	69.01%

### 3. 免疫调节剂:

**(1)Gupta**用环孢素**A**治疗**6**例患者**6**个月，病程最短的**2**例患者可见某些毛囊色素再生。**Mohammed**用**Anapsos**治疗**22**例患者**6**个月，治愈率为**100%**。

**(2)左旋咪唑**: **150mg/日**口服，适用于进展期白癜风，与皮质类固醇合用效果更好。

**(3)复方甘草酸苷：**具有抗炎抗过敏作用，类固醇样作用，免疫调节作用（**T**细胞活化， $\gamma$ -干扰素诱发作用，**NK**细胞活化作用；胸腺外**T**淋巴细胞分化增强作用），可用于治疗白癜风。用法：**2片，Tid。**

**(4)胸腺肽：**能使淋巴组织产生白介素**2**（**IL-2**）等多种活性物质，增加膜白介素**2**受体（**IL-2R**）表达，与干扰素 **$\alpha$** 、 **$\beta$** 协同激活**NK**细胞活性，对人外周血**T**细胞增强有激活作用，促进其分化成熟为有免疫功能的**T**细胞。用法：**20mg**，皮损内注射，每天一次，连用**2**个月。



白癜风是一种难治性皮肤病，治疗方法虽多，但疗效不一。我们认为因人而宜地选择合适的治疗方法，以达到最佳疗效。

**Njoo**等依据循证医学的方法，在综合分析文献资料的基础上结合了临床问卷调查形式建立的选择治疗方案的指导原则对于临床应用具有一定的参考价值，详见表**1**。

表1 白癜风治疗方法的选择

年龄	临床类型	首选方案	替代方案
<12岁	所有	局部用皮质类固醇 (结合UVA) (6-9个月); <6岁仅局部用皮质类固醇	局部UVB(311nm) (6-12个月) 局部PUVA(6-12个月)
成人	局限型 (S<2%)	局部用皮质类固醇 (结合UVA 6-12个月)	局部UVB(311nm) (6-12个月) 局部PUVA(6-12个月)
	泛发型 (S>5%)	UVB(311nm)(6-24个月)	口服PUVA(6-24个月)
	节段型稳定期	自体移植	皮质类固醇 (结合UVA) (6-9个月) UVB(311nm)(6-25个月)
	肢端粘膜型	自体移植	文身
	上述治疗无效者 或(和)S>80%	外用漂白霜和(或) 激光	无

[www.skin-disease.cn](http://www.skin-disease.cn)

谢谢