

- [8] CHEN C, RIDZON D A, LEE D H, et al. Real-time quantification of microRNAs by stem-loop RT-PCR [J]. Nucleic Acids Res, 2005, 33(20): e179.
- [9] LIVAK K J, SCHMITTGEN T D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) method [J]. Methods, 2001, 25(4): 402-408.
- [10] TONG S J, LIU J, WANG X, et al. MicroRNA-181 promotes prostate cancer cell proliferation by regulating DAX-1 expression [J]. Exp Ther Med, 2014, 8(4): 1296-1300.
- [11] XIA C, YE F, ZHUANG Z, et al. Liver kinase B1 enhances chemoresistance to gemcitabine in breast cancer MDA-MB-231 cells [J]. Oncol Lett, 2014, 8(5): 2086-2092.
- [12] PENG X, CAO P, CAO K, et al. MiR-634 sensitizes nasopharyngeal carcinoma cells to paclitaxel and inhibits cell growth both *in vitro* and *in vivo* [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(10): 6784-6791.
- [13] LIU N, ZUO C, ZHU H, et al. miR-942 decreases TRAIL-induced apoptosis through ISG12a downregulation and is regulated by AKT [J]. Oncotarget, 2014, 5(13): 4959-4971.
- [14] CHEN L, BOURGUIGNON L Y. Hyaluronan-CD44 interaction promotes c-Jun signaling and miRNA21 expression leading to Bcl-2 expression and chemoresistance in breast cancer cells [J]. Mol Cancer, 2014(13): 52. Doi: 10.1186/1476-4598-13-52.
- [15] MOJSA B, LASSOT I, DESAGHER S. Mcl-1 ubiquitination: unique regulation of an essential survival protein [J]. Cells, 2014, 3(2): 418-437.
- [16] PALVE V, MALLICK S, GHASIAS G, et al. Overexpression of Mcl-1 splice variant is associated with poor prognosis and chemoresistance in oral cancers [J]. PLoS One, 2014, 9(11): e111927. Doi: 10.1371/journal.pone.0111927.
- [17] AKAGI H, HIGUCHI H, HIBI T, et al. Suppression of myeloid cell leukemia-1 (Mcl-1) enhances chemotherapy-associated apoptosis in gastric cancer cells [J]. Gastric Cancer, 2013, 16(1): 100-110.

收稿日期: 2014-12-27

克白颗粒抗白癜风的体内外药效研究

王薇¹, 康斯丹¹, 王跃鑫¹, 黄巧玲¹, 胡毅翔², 余陈欢² (1. 杭州市第三人民医院药剂科, 杭州 310003; 2. 浙江省医学科学院浙江省实验动物与安全性研究重点实验室, 杭州 310013)

摘要: 目的 研究克白颗粒抗白癜风的体内外药效, 并对克白颗粒进行安全性评价。方法 采用血清药理学实验方法检测克白颗粒含药血清对小鼠黑色素瘤细胞 B16f10 增殖能力的影响; 选取 50 只健康豚鼠随机分成正常对照组、模型对照组及克白颗粒高、中、低剂量(9.04, 4.52, 2.26 g·kg⁻¹·d⁻¹)组, 每组 10 只, 除正常对照组外, 其余各组采用化学脱色法连续涂抹 7% H₂O₂ 50 d, 制备实验性白癜风豚鼠模型, 肉眼观察各给药组对实验性白癜风豚鼠模型的疗效, 检测豚鼠血液中酪氨酸酶(TRY)、胆碱酯酶(CHE)、单胺氧化酶(MAO)、丙二醛(MDA)的含量; 长期毒性实验对克白颗粒进行安全性评价。结果 血清药理学实验表明克白颗粒含药血清能够显著促进 B16f10 细胞的体外增殖。造模后, 模型组豚鼠血清 MDA、MAO 含量显著升高($P<0.05$), CHE、TRY 含量显著降低($P<0.05$ 或 0.01); 与模型对照组比较, 克白颗粒高剂量显著降低血清中 MDA 含量($P<0.01$), 高、中剂量显著降低 MAO 的含量($P<0.05$)、显著升高 CHE 的含量($P<0.05$), 但对 TRY 含量无显著影响。长期毒性实验结果显示克白颗粒对 SD 大鼠脏器重量无显著影响。结论 克白颗粒显示出良好的抗白癜风效果, 其作用机制可能与调节血液中 CHE、MAO、MDA 含量、促进黑色素细胞增殖有关。

关键词: 克白颗粒; 白癜风; 血清药理学; 动物模型

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2015)09-1046-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.09.004

Anti-vitiligo Effects of Kebai Particles on Leucoderma *in Vitro* and *in Vivo*

WANG Wei¹, KANG Sidan¹, WANG Yuexin¹, HUANG Qiaoling¹, HU Yixiang², YU Chenhuan² (1. Department of Pharmacy, the Third People's Hospital of Hangzhou, Hangzhou 310003; 2. Zhejiang Key Laboratory of Experimental Animal and Safety Evaluation, Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou 310013, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the anti-vitiligo effects of Kebai particles *in vitro* and *in vivo* and evaluate the safety of Kebai particles. **METHODS** The effects of Kebai particles on mouse melanoma cells B16f10 proliferation *in vitro* was tested by serum pharmacology method. Long term toxicity test were carried out to evaluate the safety of Kebai particles. 50 guinea pigs were randomly divided into 5 groups: normal control group, model control group, high, middle and low dose group

基金项目: 浙江省中西医结合学会科研基金项目(2013LYZD019)

作者简介: 王薇, 女, 硕士, 中药师 Tel: (0571)86737209 E-mail: 57701277@qq.com

of Kebai particles(9.04, 4.52, 2.26 g·kg⁻¹·d⁻¹). The experimental vitiligo guinea pig model was prepared by 7% H₂O₂ for 50 d. Melanin distribution in skin and cholinesterase(CHE), monoamine oxidase(MAO), malondialdehyde(MDA) and tyrosinase(TYR) in blood were determined. **RESULTS** The results of serum pharmacology experiment showed that medicated serum significantly promoted the proliferation of B16f10 cells *in vitro*. Long-term toxicity experiment results indicated Kebai particles exhibited no effect on viscera weight of SD rats. Animal experimental data showed that the serum level of MAO and MDA significantly increased in model control group($P<0.05$), while the serum level of CHE and TRY significantly decreased in model control group($P<0.01$ or 0.05). Compared with the model control group, high dose of Kebai particles significantly decreased the serum content of MDA($P<0.01$), high and middle dose of Kebai particles significantly decreased the content of MAO and increased the content of CHE($P<0.05$). **CONCLUSION** Kebai particles show good anti-vitiligo effects, its main mechanism may be related to decrease the contents of serum CHE, MAO and MDA and promote the proliferation of melanocytes. **KEY WORDS:** Kebai particles; vitiligo; serum pharmacology methods; animal model

白癜风, 中医称“白驳风”, 是临床常见的后天性局限或泛发的色素脱失性皮肤病。近年来白癜风在我国的发病率逐年上升, 发病率为 0.1%~2.7%^[1]。该病的病因主要是局部皮肤黑色素细胞减少或消失导致不规则或对称性白斑。其临床特点主要表现为无特点发病部位, 一般在面部、颈部、眼周或口周、腋窝腹股沟区等色素易沉积的部位较常见, 任何年龄皆可发生, 通常青年人和儿童发病率要高于中老年人, 白斑形态大小不定、与周围正常皮肤边界清楚、呈白色的斑点或斑片, 亦可泛发于全身^[2-3]。目前关于该病发病机制尚不明确, 有研究认为该病的发病与自身内分泌稳态紊乱密切相关。该病易诊而难治, 虽然对多数患者身体健康状况无影响, 但颜面等暴露部位皮肤的白斑直接影响患者的容貌和生存质量。目前暂无治疗白癜风的特效药物, 临床常用的药物如糖皮质激素、钙调磷酸酶抑制剂等疗程相对较长, 治愈率低, 易复发, 且长期使用不良反应明显, 对患者造成沉重的心理压力和精神负担^[4-5]。克白颗粒由何首乌(制)、菟丝子、熟地黄、补骨脂、女贞子、枸杞子、地龙等中药材配制而成, 能养血祛风、滋补肝肾。其主要成分菟丝子味辛、甘, 性平, 归肝、肾、脾经, 外用可促进黑色素合成, 改善白癜风症状; 制首乌、熟地黄等可补益精血, 益精填髓; 枸杞子可调节免疫, 抵抗疲劳, 滋养皮肤。本实验采用化学脱色法制备实验性白癜风豚鼠模型, 通过克白颗粒溶液内服干预, 观察皮肤基底细胞黑色素分布, 检测血清胆碱酯酶(cholinesterase, CHE)、单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、酪氨酸酶(tyrosinase, TRY)含量变化, 观察克白颗粒的疗效及安全性。

1 材料

1.1 仪器与试剂

754 紫外-可见分光光度计(上海精密科学仪器

有限公司); BMI3000 荧光倒置显微系统(Leica 公司); 680 型酶标仪(美国 BIO-RAD 公司); 恒温水浴箱(上海亚荣生物仪器厂); HX2002T 电子天平(慈溪市天东衡器厂); 5804R 型高速台式冷冻离心机(艾本德中国有限公司)。

克白颗粒(杭州市第三人民医院制剂中心, 批号: 140326); 30% H₂O₂(天津宏仁堂药业有限公司, 批号: 950401); 白癜风胶囊(天津宏仁堂药业有限公司, 批号: 975240, 规格: 0.45 g); MAO 试剂盒(批号: 20140622)、MDA 试剂盒(批号: 20140622)、CHE 试剂盒(批号: 20140623)均购自南京建成生物工程研究所; 豚鼠 TRY 试剂盒(上海拜沃生物有限公司, 批号: 20140623); 胎牛血清(浙江天杭生物科技有限公司, 批号: 140502, 规格: 100 mL); RPMI1640 培养基(上海立菲生物技术有限公司, 批号: 8114099, 规格: 500 mL); MTT(东京化学工业试剂有限公司, 批号: 2WXTK, 规格: 1 g); PBS(吉诺生物医药技术有限公司, 批号: 14030607, 规格: 250 mL)。

1.2 细胞与动物

小鼠黑色素瘤细胞株 B16F10 来源于浙江省医学科学院实验动物中心细胞库。普通级豚鼠 50 只, ♂, 黑色或黑花色, 体质量: 300~400 g; 清洁级 SD 大鼠 116 只, ♀, 体质量: (20±20)g, 动物均由浙江省实验动物中心提供, 实验动物生产许可证号: SCXK(浙): 2014-0001, 所有动物于屏障环境中饲养。

2 方法

2.1 血清药理学检测

3 月龄 SD 大鼠 36 只, 按体质量随机分为 3 组, 采用灌胃方式分别给予克白颗粒溶液 9.04 g·kg⁻¹·d⁻¹、白癜风胶囊 2.26 g·kg⁻¹·d⁻¹ 及生理盐水。每日给药 2 次, 连续给药 3 d, 末次给药 1 h 后, 腹主动脉采血, 3 000 r·min⁻¹ 离心 20 min, 合

并收集同组血清, 56 ℃水浴灭活 30 min, -20 ℃保存备用。使用前用无血清培养基稀释, 过滤膜除菌(滤膜孔径为 0.22 μm)。选用对数生长期的贴壁 B16-F10 细胞, 用胰酶消化后, 用含 10% 小牛血清的 RPMI1640 培养基配成细胞悬液(每毫升 5 000 个细胞), 接种于 96 孔培养板中, 每孔接种 100 μL, 5% CO₂、37 ℃培养 24 h。分别给予不同浓度的含药血清和空白血清, 每组设 4 个平行孔, 5% CO₂、37 ℃培养 48 h。弃去上清液, 每孔加入 20 μL 新鲜配制的含 0.2 mg·mL⁻¹ MTT 的无血清培养基, 37 ℃继续培养 4 h。小心吸去上清, 加入 150 μL DMSO, 用微型超声振荡器混匀后, 在酶标仪上以 570 nm 试验波长、450 nm 参比波长测定光密度(optical density, OD)值。

2.2 造模与给药

50 只豚鼠适应性饲养 3 d 后, 随机分成 5 组: 正常对照组、模型对照组及克白颗粒高、中、低剂量组, 每组 10 只, ♀♂各半。各给药组动物在背部黑色毛发处脱毛, 脱毛区涂 7% H₂O₂ 1 mL, 每天 2 次, 连续 50 d, 正常对照组涂等量生理盐水。从造模第 11 天开始, 涂完 H₂O₂ 后灌胃给予克白颗粒溶液, 连续 40 d。克白颗粒高、中、低剂量分别为 9.04, 4.52, 2.26 g·kg⁻¹·d⁻¹。正常对照组、模型对照组不做任何处理。

2.3 生化指标检测

末次给药后 1 h, 采用 10%水合氯醛麻醉, 于腹主动脉取血, 加入抗凝管中, 3 500 r·min⁻¹ 离心 10 min, 室温静置 1 h 后用移液枪小心吸取血浆并分装, 于-40 ℃冰箱中保存, 用于 CHE、MAO、MDA 的含量测定, 各指标的测定按试剂盒说明书进行。

2.4 长期毒性试验

因前期预实验测得外用给药量有限, 无法得出该药的 LD₅₀, 所以根据《新药审批办法、有关中药的补充规定》要求, 以最大耐受量法观察本品长期毒性。取清洁级 SD 大鼠 80 只, 适应性饲养 3 d 后, 按体质量随机分为 4 组: 正常对照组和克白颗粒高、中、低剂量组(90.4, 45.2, 22.6 g·kg⁻¹·d⁻¹), 每组 20 只。灌胃给药, 正常组给予生理盐水, 连续给药 90 d, 观察并记录动物的一般行为学、毛发、精神等变化情况及不良反应症状。末次给药后, 称体质量, 取脏器, 肉眼及组织学检查各主要脏器组织的病变, 检测克白颗粒对 SD 大鼠脏器重量的影响。取心、肝、脾、肺、

肾、称重后福尔马林固定, 制作石蜡切片, HE 染色, 光镜组织病理学检查。

2.5 统计方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件对实验数据进行处理, 结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。对各组数据进行 χ^2 正态性检验和方差齐性分析, 符合正态分布和方差齐性的采用单因素方差分析; 若方差不齐, 则进行非参数秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有显著性。

3 结果

3.1 含药血清对 B16F10 细胞体外增殖的影响

与空白对照组比较, 血清对照组、含药血清组、阳性药血清组均能显著促性 B16F10 细胞体外增殖($P < 0.05$); 与血清对照组比较, 含药组血清能显著促进 B16F10 细胞体外增殖($P < 0.05$ 或 0.01), 并且含药浓度越高, 对 B16F10 细胞体外增殖促进作用越明显, 呈剂量依赖关系。结果见表 1。

表 1 不同浓度含药血清对 B16F10 细胞体外增殖的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=4$)

Tab. 1 Effects of different concentration of Kebai particles containing serum on the proliferation of B16F10 cells *in vitro* ($\bar{x} \pm s$, $n=4$)

组别	血清添加量/%	OD 值	相对于空白对照组激动率/%	相对于血清对照组激动率/%
空白对照组	—	1.13±0.05	—	—
	40	1.40±0.05 ¹⁾	24.68	—
血清对照组	20	1.40±0.02 ¹⁾	24.46	—
	10	1.22±0.02	8.34	—
克白颗粒组	40	1.57±0.04 ¹⁾³⁾	39.18	10.42
	20	1.52±0.14 ¹⁾³⁾	35.20	7.94
	10	1.42±0.05 ¹⁾³⁾	25.87	13.93
阳性对照组	40	1.76±0.12 ¹⁾²⁾	56.22	20.19
	20	1.86±0.16 ¹⁾²⁾	64.94	24.54
	10	1.53±0.16 ¹⁾²⁾	35.53	20.06

注: 与空白对照组相比, ¹⁾ $P < 0.05$; 与血清对照组相比, ²⁾ $P < 0.05$, ³⁾ $P < 0.01$ 。

Note: Compared with normal control group, ¹⁾ $P < 0.05$; compared with serum control group, ²⁾ $P < 0.05$, ³⁾ $P < 0.01$ 。

3.2 表皮观察

正常对照组豚鼠皮肤呈黑色。用 7% H₂O₂ 处理 50 d 后, 模型对照组表皮颜色明显苍白, 局部出现白色斑点和斑片, 与周围正常皮肤边界清楚, 与正常对照组比较差异显著。经抗克白颗粒溶液中、高剂量治疗后, 肉眼观察豚鼠皮肤也逐渐黑化, 逐渐恢复至正常组皮肤颜色, 并有少量色素沉着, 且有一定的剂量依赖关系。结果见图 1。

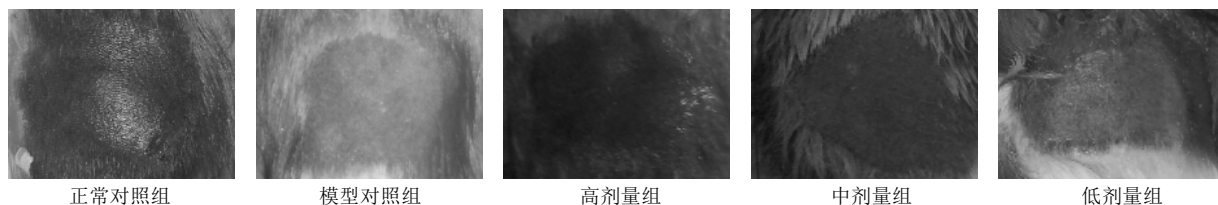


图1 克白颗粒对白癜豚鼠表皮的治疗作用

Fig. 1 Therapeutic effect of Kebai particles on the skin of guinea pigs with vitiligo

3.3 克白颗粒外用对血清 CHE、MAO、MDA 和 TRY 的影响

与正常对照组相比,模型对照组 MDA、MAO 含量显著升高($P<0.05$), CHE、TRY 含量显著降低($P<0.05$ 或 0.01)。与模型对照组相比,克白颗粒高剂量组血清 MDA 含量显著降低($P<0.01$);高、中剂量组 MAO 含量显著降低($P<0.05$), CHE 含量显著升高($P<0.05$);克白颗粒对 TRY 含量无显著影响。结果见表 2。

3.4 克白颗粒长期毒性实验

实验期间正常对照组及克白颗粒高、中、低剂量组大鼠的毛色、光泽、大便、活动及被动反射均无明显变化,实验前、后各组大鼠体质量均正常,组间差异无显著性。与正常对照组相比,克白颗粒高、中、低剂量组的大鼠体质量及脏器重量均在正常范围内,各脏器重量无显著差,表明克白颗粒对大鼠主要脏器组织无损害作用。结果见表 3。

表2 克白颗粒对白癜豚鼠 MAO、CHE、MDA、TRY 含量的影响($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Tab. 2 Effects of Kebai particles on serum contents of MAO, CHE, MDA and TRY in guinea pigs with vitiligo($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	MAO/ $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$	CHE/ $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$	MDA/ $\text{nmol} \cdot \text{mL}^{-1}$	TRY/ $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$
正常对照组	—	56.24±2.82	95.30±4.71	4.29±1.22	21.36±2.89
模型对照组	—	66.16±1.95 ¹⁾	64.30±6.97 ¹⁾	8.35±1.95 ¹⁾	16.03±3.91 ²⁾
克白颗粒高剂量	90.4	58.30±2.64 ³⁾	78.87±3.76 ³⁾	6.36±1.84 ⁴⁾	19.33±2.74
克白颗粒中剂量	45.2	60.35±3.77 ³⁾	76.18±6.20 ³⁾	6.85±1.11	18.64±4.62
克白颗粒低剂量	22.6	67.45±1.93	62.82±4.81	7.81±1.25	16.93±2.54

注:与空白组相比,¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$;与对照血清组相比,³⁾ $P<0.05$,⁴⁾ $P<0.01$ 。

Note: Compared with normal control group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; compared with model control group, ³⁾ $P<0.05$, ⁴⁾ $P<0.01$.

表3 克白颗粒对 SD 大鼠体质量及脏器重量的影响($\bar{x} \pm s$, $n=20$)

Tab. 3 Effects of Kebai particles on the body and organ weight of SD rats($\bar{x} \pm s$, $n=20$)

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$	体质量/g	心重量/g	肝重量/g	脾重量/g	肺重量/g	肾重量/g
正常对照组	—	389±25	1.26±0.17	15.65±1.73	0.85±0.11	2.02±0.63	3.03±0.44
克白颗粒高剂量组	90.4	386±24	1.29±0.12	14.63±1.49	0.84±0.14	1.81±0.25 [#]	3.24±0.52
克白颗粒中剂量组	45.2	408±31	1.27±0.12	15.47±1.64	0.93±0.10	1.96±0.38	3.41±0.37
克白颗粒低剂量组	22.6	410±25	1.38±0.14	15.56±1.75	0.95±0.12	1.94±0.42	3.42±0.29

解剖时大体观察各组动物脏器病变情况发现,各组动物主要脏器均未发生明显病变。对各组动物的主要脏器进行组织病理切片检查,结果显示,克白颗粒各剂量组中脏器组织未见病理组织学改变,表明该受试物对大鼠的上述脏器组织无病理学影响。大鼠肝脏 HE 染色结果显示,各给药组肝脏无明显异常,肝组织结构正常,肝条索排列规整,肝细胞以中央静脉为中心呈放射状排列,无变性、坏死,无炎性细胞浸润,其间可见血窦,并可见纤维组织间质分隔。结果见图 2。

4 讨论

有研究发现,黑色素生成与代谢功能紊乱可能是白癜风的病因之一^[6]。黑色素是主要存在于人的皮肤、黏膜、视网膜等处,由黑色素细胞经过一系列的代谢过程合成并分泌。体内酪氨酸在 TYR 的作用下经一系列的生化反应合成黑色素,遗传、内分泌稳态、激素及营养状况等都会影响黑色素的正常分泌。临床检测发现白癜风患者体内 MAO、MDA 均明显上升,提示患者交感神经兴奋性提高,脂质过氧化反应异常,体内稳态失

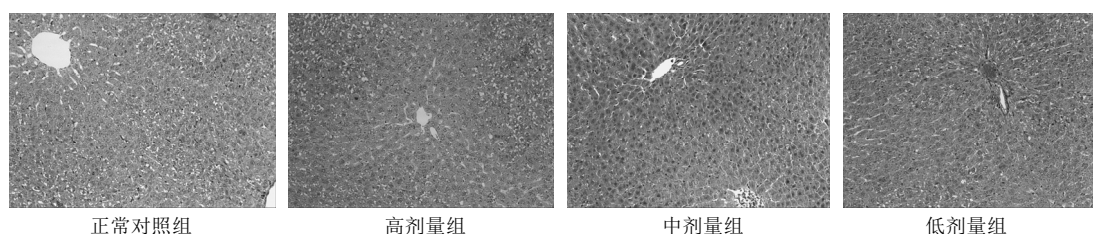


图2 大鼠肝组织病理切片(HE, 100×)

Fig. 2 Pathological sections of rat's liver tissue(HE, 100×)

衡, 导致褪黑激素等介质的释放增加, 黑色素合成减少^[7]。而祖国医学认为, 白癜风的病因是肝气郁结, 情志内伤, 风邪搏于皮肤, 血气不和所生也^[8-9]。本实验中, 克白颗粒能显著调节实验性白癜风豚鼠模型血清中的 CHE、MAO、MDA 水平, 恢复内分泌稳态, 证明克白颗粒对实验性白癜风豚鼠模型治疗显著。

血清药理学方法主要是指动物经口服给药后采集含药血清, 以含药血清进行给药的一种体外实验方法。传统研究将中药粗提物直接作为给药体系进行研究, 缺陷明显: 如中药制剂酸碱度差异、鞣质与电解质差异、杂质成分的不确定性等。传统的中药多以汤剂为主, 药物经长时间高温煎煮后, 挥发油、酚酸类、维生素、蛋白类基本遭受严重破坏, 加上药物的溶解度、生物利用度以及肠胃酸碱环境影响, 实际吸收入血的药效物质不及原药材含量的万分之一, 而体内实际发挥药理作用的也是经胃肠道吸收的入血成分。血清药理学在某种程度上克服了中药制剂本身的杂质成分不明确、理化性质不确定等因素的干扰, 实验条件更接近于体内药效产生的真实过程, 更能反映中药的整体作用, 该方法是中药体外药效学研究的重要手段^[10]。本实验研究大鼠灌胃后制备的克白颗粒含药血清, 结果表明当给药浓度>10%时, 对 B16-F10 细胞体外增殖具有显著的促进作用, 提示克白颗粒能够提高黑色素细胞的增殖活性, 有利于白癜风症状的改善。

本实验采用 7% H₂O₂ 制备了实验性白癜风豚鼠模型, 动物实验结果表明克白颗粒溶液有效改善模型豚鼠表皮颜色苍白、局部白色斑点和斑片

等症状, 并且可以明显调节模型豚鼠血清中的 CHE、MAO、MDA 水平, 改善内环境稳态。本实验研究证实了克白颗粒治疗白癜风的疗效, 为临床治疗白癜风提供一定的数据与理论依据。

REFERENCES

- [1] OUYANG W J, RUTZ S, CRELLIN N K, et al. Regulation and functions of IL-10 family cytokines in inflammation and diseases [J]. Annu Rev Immunol, 2011, 29: 71-109.
- [2] 郭长香. 白癜风诊断与治疗[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 180.
- [3] 欧阳恒, 祝柏芳. 紫铜消白方治疗白癜风的临床研究[J]. 中国中医药科技, 1995, 2(5): 13-16.
- [4] 刘鸿伟, 李振鲁. 高能中波紫外线联合他克莫司软膏治疗白癜风疗效观察[J]. 中华皮肤科杂志, 2011, 44(6): 445-446.
- [5] WANG J, XIE Y, SHENG G R. Clinical study on NB-UVB combined with Tuibai decoction in the treatment of vitiligo [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med(中药药理与临床), 2013, 29(2): 187-189.
- [6] XU W A, WU X G, HONG W S, et al. Transplantation of cultured autologous pure melanocytes combined with narrowband-ultraviolet B irradiation in treatment of vitiligo [J]. Chin J Dermatovenereol Integr Tradit West Med(中国中西医结合皮肤性病学期刊), 2011, 10(3): 162-164.
- [7] SCHALLREUTER K U, WOOD J M, PITTELKOW M R, et al. Increased monoamine oxidase A activity in the epidermis of patients with vitiligo [J]. Arch Dermatol Res, 1996, 288(1): 14-18.
- [8] JIANG P, LU X Y. Clinical study Baidianfeng capsule on treating vitiligo [J]. China J Chin Med(中医学报), 2013, 28(7): 1080-1081.
- [9] SI F C, ZHANG L. Analysis on the pattern/syndrome of leucoderma in Chinese medicine and the herbal medication in the treatment [J]. World J Integr Tradit West Med(世界中西医结合杂志), 2012, 7(8): 709-712.
- [10] 阴赅宏, 李兰芳, 金亚宏, 等. 当归补血汤肝损伤小鼠含药血清抑制肝组织 LPO 生成的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2000, 6(5): 32-34.

收稿日期: 2015-03-15