

黄褐斑的治疗进展

杨庆琪, 赵广

[摘要] 黄褐斑是一种常见的获得性色素增多性皮肤病, 治疗目前尚无特效方法, 本文从系统治疗、局部治疗及物理治疗等方面对近年来的治疗进展进行综述。

黄褐斑(melasma)又称“蝴蝶斑”、“肝斑”、“黧黑斑”, 是一种常见的获得性色素增多性皮肤病, 多呈蝶形分布, 目前尚无特效治疗方法, 主要通过抑制酪氨酸酶(Tyra)活性、促进 Tyra 降解、抑制黑素细胞受体活性、阻碍黑素体的成熟和转运过程、避免可能诱发和加重色斑的因素等。现将近年来治疗进展综述如下。

1 系统治疗

1.1 西医治疗 维生素 C(VitC)和维生素 E(VitE): 是目前较经典且疗效肯定的药物, 采用电离子透入法给予 VitC 时通过增强透皮作用可获得更好的疗效。VitE 降低过氧化脂质作用高于 VitC, 两者联合应用疗效明显优于单用, 可能是由于 VitC 能使 VitE 再循环的缘故^[1]。谷胱甘肽(Glutathione): 可减少不饱和脂肪酸的抗氧化作用, 清除自由基, 抑制黑素形成, VitC、硒等可增加体内谷胱甘肽的含量。与 VitC 同时口服或混合静注可显著提高疗效^[2]。止血环酸(Tranamic acid): 体外试验表明有抑制黑素形成的作用, 局部显微注射可作为一种新型有效且安全的治疗方法, 每日 1~1.5 g, 有效率 95%。患者自我评价色斑明显减轻且副作用轻微^[3]。托吡酯(Topiramate): Shapira 等报道对有色素沉着、瘢痕等疾病的患者, 给予口服 15 mg/d 治疗 1 个月, 若疗效欠佳可增至 3 mg/d。BDC 研究中心对此治疗方案扩大样本进行研究表明有显著疗效^[4]。川芎嗪(Ligustrazine): 可抑制黑素细胞的增殖, 最新研究表明它能明显降低黄褐斑患者血清 LPO 含量, 增加血清 SOD 含量。用川芎嗪注射液 160 mg 加入葡萄糖 250 mL 中静滴, 1 次/d, 疗程 15 天^[5]。

1.2 中医治疗 祖国医学认为面部黄褐斑之成因离不开虚、瘀二者。当以养血调经、调理冲任、理气活血、清解郁热、补肾等方法治疗^[6]。近代医家多认为与肝、脾、肾三脏功能失调, 血瘀、气血亏虚、情志失调有关。根据中医辨证常用消遥散、知柏地黄汤、柴胡疏肝散、六味地黄丸、养血疏肝丸等。经研究发现, 六味地黄丸、补中益气汤、金匮肾气丸、桃红四物汤均可使 Tyra 活性降低, 治疗黄褐斑疗效显著, 并建议用茯苓、山药、

山茱萸加上白术、白藜皮、白芷组成复方治疗黄褐斑。在伟大的中医学宝库中还有很多方药可挖掘, 对于中医中药的治疗在进行深入现代化研究及形成统一规范的辨证论治体系后, 将有更好的前景。

有研究发现光果甘草、五倍子、蝉衣、牡丹皮、苦参、珍珠绣线菊、苍耳子、桑树根皮(鲜)、大黄(生)在高浓度(500 μg/mL)时对 Tyra 的抑制作用超过浓度为 1 mmol/L 的熊果甙的抑制作用, 其中以光果甘草的抑制作用最强; 六月雪、泥湖菜、地骨皮、炒川断、天麻、连翘、茶条槭、甘草、败酱草、黄杨(干叶)、双花等 11 味在高浓度(500 μg/mL)时与浓度为 1 mmol/L 的熊果甙的抑制作用相当; 茵陈、威灵仙、白芨、紫萁、大蓟、小构树、钩藤、玉竹、熟地黄、莪术、苍术、姜黄、黄芩、虎杖、豚草、狭叶山胡椒、决明子乙醇提取物对 Tyra 同时有抑制作用和激活作用^[7]。

茶多酚(Tea polyphenols): 是一种天然抗氧化剂, 考虑为结构中的羟基氢在起作用, 常口服 0.2 g, 每日 3 次。碧萝芷(Pycnogenol): 松树皮提取物, 能清除血液中的 O₂⁻, 并有助 NO 的产生。在体外实验中, 其抗氧化作用远胜过 VitC 和 VitE, 并能促进 VitC 再循环及 VitE 再生, 增强体内抗氧化酶系统的功能, 阻抑紫外线等, 疗效确切且无明显不良反应。黄酮醇类(Flavonols): 如银杏叶、沙棘制剂等, 酚类抗氧化剂, 以不同作用方式, 如抑制单酚酶、作为共因子等, 与 Tyra 中铜离子螯合, 使 Tyra 的活性受抑^[8]。灵芝多糖(Ganoderma lucidum Polysaccharide): 具有广泛的药理活性, 能提高机体免疫力, 提高机体耐缺氧能力, 消除自由基, 抗肿瘤、抗辐射, 提高肝脏、骨髓、血液合成 DNA、RNA、蛋白质能力等^[9]。羟基白藜芦醇(Oxyresveratrol): 红葡萄皮提取物, 具有褪色、抗氧化等作用。Kin 等发现其褪色疗效是曲酸的 32 倍, 通过可逆、高亲和、非竞争性 Tyra 结合, 从而抑制 Tyra 活性; 同时能通过影响氢氧根的形成而抑制谷胱甘肽形成二硫化物^[9]。原花色素(Proanthocyanidin): 葡萄籽提取物, 其抗氧化作用为胶原蛋白、VitC、VitE 的 20

[作者单位] 空军总医院皮肤科, 北京 100036

[作者简介] 杨庆琪(1981-), 女, 河北省沧州市人, 医学硕士, 主要从事皮肤病的临床及流行病学方面的研究。http://www.c

倍以上,能使黄褐斑患者的黑素指数、斑片大小等得到明显改善^[10]。祛斑素:是中药山茱萸的有效成分,其对 Tyra 及黑素产生的抑制程度与作用浓度呈正相关关系,浓度愈高对 Tyra 的抑制作用愈强。

2 局部治疗

黄褐斑的治疗,外用药至关重要,尽管普遍认为黄褐斑的疗效并不很乐观,但随着医学的发展和进步,外用药的使用和研制使我们看到了治愈黄褐斑的希望。

2.1 酪氨酸酶抑制剂 甘草制剂:甘草黄甙(Liquirtin):抑制 Tyra 活性的效果比氢醌大 16 倍,以 0.1% 的浓度,每日 3 次,连用 4 周,可明显亮洁皮肤。其霜剂外用治疗黄褐斑、老年斑均获得显效^[3];甘草黄酮(licoflavone)是特定品种甘草中提取的纯生物美白剂,主要成分是 glabridie,具有抑制 Tyra 活性、抑制过氧化脂质、抗菌及抑制多巴色素互变酶(TRP-2)活性的作用^[11]。熊果甙(Arbutin):为熊果的提取物,外用 3% 熊果霜剂或洗剂,每日 2 次,有效率为 71.4%。曲酸(Cojic acid):通过抑制 Tyra 活性而抑制黑素的形成,可单独或联合维甲酸、羟基乙酸等使用,不良反应轻微。有学者采用 2% 曲酸+ 10% 果酸+ 2% 氢醌凝胶观察曲酸治疗黄褐斑的疗效显著,不良反应轻且治疗 3 周后可消退。芦荟苦素(Aloesin):研究发现其对 Tyra 的抑制作用比单用熊果甙和曲酸的作用要强,尤其是 5-甲基-7 甲氧基-2 色酮,体外研究表明,可竞争性抑制 Tyra,抑制正常黑素细胞的生成,它透皮吸收较慢,可做美白化妆品方面的研究,且其与熊果甙联合治疗有协同作用^[12]。

2.2 脱色剂 Feldamycin:有研究表明其对黑素瘤细胞系小鼠 B16 的黑素聚集有抑制作用,在半抑制浓度为 5 μM 时能有效抑制细胞内黑色素,无明显细胞毒性,不影响 Tyra 的基因转录,但能增加对黑素瘤细胞蛋白糖基化的修饰,且 Feldamycin 其他三种衍生物也有类似的作用^[13]。甲基龙胆酸盐(Methyl gentisate):较游离龙胆酸、曲酸、熊果甙氢醌等脱色作用更强,可选择性抑制 Tyra 活性,在浓度 < 60 mg/mL 时对黑素细胞的黑色素起始合成阶段即有抑制作用,而且细胞毒作用和诱变作用较小^[14]。樱桃属植物提取物(Prunus plant extract):Matsuda 等^[15]对 38 种樱桃属植物叶的 50% 乙醇提取物进行了脱色剂筛选。动物试验表明其对皮肤的刺激性较小,其中樱花和大叶桂樱对 TYR 活性有很强的抑制作用,且大叶桂樱可抑制 B16 鼠黑素瘤细胞的黑色素生成。亚油酸制剂(Linoleic acid):同时是 Tyra 抑制剂,外用 0.05% 戊酸倍他米松+ 2% 亚油酸+ 2% 林可霉素,每晚 1 次,6 周后,通过评价分析不同家族史、病程、不同类型黄褐斑患者的 MASI 值表明疗效显著,且副作用轻微^[16]。N-乙酰-4-半胱氨酸酚

(N-Acetyl-4-s-cysteaminylphenol):代表了一类与酚有关的脱色化合物,疗效确切且比氢醌刺激性小,性质稳定。能有效抑制黑色素合成。局部用 4% 浓度治疗黄褐斑,2~4 周可取得显著效果。与 N-乙酰基相比,N-丙酰-4-s-半胱氨酸酚(N-Propionyl-4-s-cysteaminylphenol)是效能更高的黑素细胞中毒剂,酚硫醚同时具有抑制黑素细胞生长繁殖和杀伤黑素细胞的作用^[17]。

2.3 抗氧化剂 氢醌(Hydroquinone):主要通过阻断从酪氨酸到多巴的过程以影响黑素的合成,持续使用数月往往有效且副作用小。其脱色作用已得到公认,最佳浓度为 3%,最合适的赋形剂是水醇基质,氢醌对皮肤的刺激性与浓度相关,浓度愈大,刺激性愈强^[18]。目前采用的配方有:①1.5% 氢醌、0.1% 维甲酸及 0.1% 地塞米松;②2%~3% 氢醌、0.05% 维甲酸或加不加激素;③3%~4% 氢醌、0.05% 维甲酸、1% 醋酸氢化可的松;④2% 氢醌、0.05% 维甲酸、0.1% 戊酸倍他米松霜等;⑤4% 氢醌、0.05% 维甲酸、0.05% 倍他米松等;⑥全反式维甲酸 0.5 g、氢醌 30 g、焦亚硫酸钠 10 g、维生素 E 20 g、氢化可的松 5 g、W 基质加至 1 000 g;⑦2% 氢醌、5% 羟基乙酸、二硫化钠适量。以上配方有强化、协同、增效作用。目前在临床治疗色素性皮肤病有较深入的研究,疗效确切并在临床上得到应用。Taylor 和 Grimes 等分别采用 0.05% 维 A 酸+ 4% 氢醌+ 0.01% 氟轻松三联制剂治疗黄褐斑,针对不同人种、不同肤色患者,8 周疗程结束后全面评价表明 75% 患者色斑明显减轻甚至完全消退且不良反应轻微^[19,20]。3% 氢醌单戊酸酯霜:是氢醌与戊酰氯在催化剂作用下酯化制得,性质较氢醌稳定,脱色力更强^[21]。

2.4 其他 糖皮质激素(Glucocorticoid):局部长期单用糖皮质激素可导致皮肤萎缩、毛细血管增生、红斑、口周皮炎等,但与维 A 酸、氢醌等联合应用时,其抗代谢及减缓表皮更新的作用显著且副作用轻微,可以缓解色素外用对皮肤的刺激且能有效抑制黑素颗粒生成,从而达到治疗色斑的目的^[22]。β胡萝卜素(β-carotene):能可逆地竞争结合黑素细胞核受体和/或结合蛋白,抑制黑素生成。有研究表明,每日早晚各一次外用色斑部位,8 周后显效率达 76.9%,可明显降低黑素指数及缩小斑片面积,长期使用疗效更好且安全^[23]。金属硫蛋白(Metallothionein, MT):其清除羟自由基能力为超氧化物歧化酶的 1 万倍以上,清除氧自由基能力为谷胱甘肽的 25 倍^[24]。通过清除体内自由基,防止脂质过氧化,从而起到保护细胞膜流动性、防止细胞衰老的作用,也使丙二醛的产生减少,色素沉着减轻,在祛斑产品中有广阔的应用前景,是当今世界

上较热门的研究课题。小杨树素 F(Kazinol F): 具有很强的抑制 Tyra 活性和清除自由基的作用。丙酮酸 (Pyruvic acid): α 丙酮酸可抗角化、抗菌和脂溶性, 并促进胶原再生和弹力纤维形成, 能迅速深入穿透皮肤, 类似有效的化学剥脱剂。有研究表明可有效治疗色素异常沉着、表面瘢痕、光损害和痤疮。50% 的丙酮酸在进行成分改进后, 更安全有效^[25]。L- 抗坏血酸 2 磷酸酯镁 (Magnesium-L-ascorbyl-2-phosphate, VG-PMG): VitC 在水溶液中很快被氧化分解, 而其衍生物 VG-PMG 治疗黄褐斑疗效显著。10% VG-PMG 霜外用后能被表皮吸收, 抑制黑色素的形成。

目前以中药为主的面膜治疗黄褐斑日渐成熟。猪苓、白芷、白薇、蒿本、党参、紫草、丹参、桃仁、当归、马齿苋、蔓荆子、山茱萸、乌梅、白鲜皮、白蒺藜等均有抑制 Tyra 活性的作用。将其研末调水成糊状, 涂颜面部, 再倒石膏膜, 取膜后用维生素 A 或 E 或 C, 或 3% 双氧水外搽患处。有研究分析, 加用中药可使黄褐斑治疗有效率由 20% 提高到 65.5%。

3 物理治疗

过去所报道的物理治疗主要有冷冻治疗、激光治疗等。一般仅适用于其他治疗方法无效时, 因此, 选择激光治疗的原则是对正常色素的破坏性最小^[26]。

分次光热疗法 (Fractional photothermolysis, FP): 是一种 1 550 nm 的通过铷释放出的激光束, 每平方厘米区域可以射出数千显微光束在皮肤上产生微小的类似像素样的点, 即微温区 (MicroThermal Zones, MTZs), 每个光热治疗区给予 6 mJ 的能量可得到一个直径 80 μ m、360 μ m 深的微光热治疗区; 10 mJ 的能量可以得到直径 110 μ m、500 μ m 深的光热治疗区^[27], 这些治疗区可以达到一定皮肤深度而不会伤到周围正常组织, 治疗区之间的未受损组织可以加速受损区皮肤的修复, 这些治疗区肉眼不可见, 因为在治疗过程中表皮角质层没有破坏, 可起到一个天然绷带的作用。治疗的恢复期很短且红斑反应轻微, 患者在治疗后可以立即使用化妆品, 同样可以使用其他无创的激光治疗或接受其他多种治疗。FP 是一种没有激光治疗副作用的治疗皮肤病的方法, 而且可以用于身体任何部位, 包括面部皱纹、痤疮瘢痕、外伤瘢痕、黄褐斑和日光损害性皮肤病等^[28]。该方法治疗黄褐斑的疗效已通过美国 FDA 的认可。

YAG 激光推荐用于各种方法治疗效果均不好的黄褐斑患者。用超脉冲 CO₂ 激光和 Q 开关紫翠玉激光联合治疗难治性黄褐斑, 减少表皮黑素, 治疗真皮型黄褐斑较好, 疗效优于单独用 Q 开关紫翠玉激光治疗^[17]。

由于目前激光治疗皮肤色素沉着疾病的手段较多, 但远期疗效尚不甚理想, 治疗后常会导致皮肤色素

沉着过度 and 黄褐斑的复发, 甚至较治疗前色斑的颜色加深和或色斑面积扩大。但较多专家预测激光在治疗色素沉着性皮肤病方面会有较好的发展前景。

4 展望

目前对于黄褐斑的治疗中 VitC 及 VitE 为经典系统用药, 氢醌和壬二酸为近年来研究较多且疗效较为肯定的局部用药。此外很多医生看到了中药治疗色素性皮肤病的广阔前景, 近些年国内外学者对于中草药及提取物的研究较多, 通过大量经典组方筛选单味中药, 并在此基础上提炼多种中药单体, 且对于剂型的研究也较多, 有待进一步应用于临床。糖皮质激素、氢醌、维甲酸联合使用的制剂近年研究较多, 通过临床观察, 发现疗效确切且副作用较轻, 个别患者出现停药后反复、局部刺激症状等, 有望通过调整药物的配比及联合使用某种药物来减轻其副作用。此外还有壬二酸 (Azelaic acid, 20% 壬二酸结合广谱遮光剂治疗表皮型和混合型黄褐斑疗效显著且无明显副作用)、果酸 (Fruit acid, 一般用 10% 的浓度^[23])、斑克等目前临床治疗黄褐斑使用的物理治疗仪见效快, 远期疗效尚不确定, 但随着近年来激光等物理治疗手段的广泛研究和应用, 通过物理治疗手段治愈黄褐斑将很快成为现实。

总之, 黄褐斑的治疗方法多种多样, 但疗效满意且持久者仍较少, 随着经济的繁荣发展, 人们爱美心切, 使得对黄褐斑也尤为重视, 对于黄褐斑的病因以及疗效确切且持久的治疗方法有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] Tantcheva LP, Stoeva ES, Galabov AS, *et al.* Effect of vitamin E and vitamin C combination on experintal influenza virus infection [J]. *Methods Find Exp Clin Phaimacol*, 2003, 25(4): 259-264.
- [2] 张理平, 陈维瑶. 黄褐斑药物治疗新进展 [J]. *福建中医学院学报*, 2001, 11(4): 52-55.
- [3] Lee JH, Park JG. Localized intradermal microinjection of tranexamic acid for treatment of melasma in Asian patients: a preliminary clinical trial [J]. *Dermatol-Surg*, 2006, 32(5): 626-631.
- [4] Bharti R, Agarwal L. Topiramate and scars [J]. *Dermatol Online-J*, 2005, 11(3): 42.
- [5] 雷永生, 朱晓琴, 马利尔, 等. 川芎嗪对黄褐斑患者血脂过氧化物、超氧化物歧化酶含量的影响 [J]. *咸宁医学院学报*, 2002, 16(3): 169-170.
- [6] 刘亿枫, 叶科峰. 浅谈黄褐斑的治疗 [J]. *实用医技杂志*, 2005, 12(8): 1010.
- [7] 傅国强, 马鹏程, 吴勤学, 等. 196 味中药乙醇提取物对酪氨酸酶的抑制作用 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2003, 36(2): 103-106.
- [8] 吴艳华, 李其林. 黄褐斑的治疗现状 [J]. *国外医学皮肤性*

病学分册, 2005, 31(6): 352-354.

[9] 梁淑娃, 黎婉园. 灵芝药理作用的研究进展及临床应用[J]. 国际医药卫生导报, 2001, (7): 106.

[10] Yamakoshi J, Sano A, Tokutake S, *et al.* Oral intake of proanthocyanidin-rich extract from grape seeds improve chloasma *Phytother Res*, 2004, 18(11): 895-899.

[11] 王明利, 李春明. 甘草黄酮治疗黄褐斑临床疗效观察[J]. 辽宁药物与临床, 2003, 6(3): 128-129.

[12] Yagi A, Kabash A, Okamura N, *et al.* Antioxidant, free radical scavenging and anti-inflammatory effects of abesin derivatives in *Aloevera* [J]. *Planta Med*, 2002, 68(11): 957-960.

[13] Kasraee B. Peroxidase-mediated mechanisms are involved in the melanocytotoxic and melanogenesis-inhibiting effects of chemical agents [J]. *Dermatology*, 2002, 205(4): 329-339.

[14] Behrooz K, Farhad H, Amin P. Topical methimazole as a new treatment for post-inflammatory hyperpigmentation: report of the first case [J]. *Dermatology*, 2005, 211: 360-362.

[15] Son Jk, Park JS, Kim JK, *et al.* Prenylated Flavonoids from the roots of *sophora flavescens* with tyrosinase inhibitory activity [J]. *Planta Med*, 2003, 69(6): 559-561.

[16] Ando H, Funasaka Y, Oka M, *et al.* Possible involvement of proteolytic degradation of tyrosinase in the regulatory effect of fatty acids on melanogenesis [J]. *J Lipid Res*, 1999, 40(7): 1312-1316.

[17] Angsuw arangsee S, Polnikorn N. Combined ultrapulse CO₂ laser and Q-switched alexandrite laser compared with Q-switched alexandrite laser alone for refractory melasma: split-face design [J]. *Dermatol Surg*, 2003, 29(1): 59-64.

[18] 秦小卫, 郑杏改, 尚玉兰. 4.4% 氢醌霜治疗黄褐斑 60 例临床观察 [J]. 山西医药杂志, 2004, 33(10): 886-887.

[19] Grimes P, Kelly AP, Torok H, *et al.* Community-based trial of a triple-combination agent for the treatment of facial melasma [J]. *Cutis*, 2006, 77(3): 177-184.

[20] Taylor SC, Torok H, Jones T, *et al.* Efficacy and safety of a new triple-combination agent for the treatment of facial melasma [J]. *Cutis*, 2003, 72(1): 67-72.

[21] 张理平, 陈维瑞. 黄褐斑药物治疗新进展 [J]. 福建中医学院学报, 2001, 11(4): 52-55.

[22] Kasraee B, Handjani F, Aslani FS. Enhancement of the depigmenting effect of hydroquinone and 4-hydroxyanisol by all-trans-retinoic acid (tretinoin): the impairment of glutathione-dependent cytoprotection? [J]. *Dermatology*, 2003, 206(4): 289-291.

[23] Kar HK. Efficacy of beta-carotene topical application in melasma: An open clinical trial [J]. *Indian journal of dermatology venereology and leprology*, 2002, 68(6): 320-322.

[24] Cai L, Klein JB, Kang YJ, *et al.* Metallothionein inhibits peroxynitrite-induced DNA and lipoprotein damage [J]. *J. Biol. Chem.*, 2000, 275(50): 38957-38960.

[25] Berardesca E, Cameli N. Clinical and instrumental evaluation of skin improvement after treatment with a new 50% pyruvic acid peel [J]. *Dermatol Surg*, 2006, 32(4): 526-531.

[26] 梁玉贞, 于波, 耿红梅. 黄褐斑治疗进展 [J]. 实用医技杂志, 2006, 13(5): 734-735.

[27] Cameron K, Rokhsar R, Richard E, *et al.* The treatment of melasma with fractional photothermolysis: a pilot study [J]. *Dermatol Surg*, 2005, 31(12): 1645-1650.

[28] Geronemus RG. Fractional photothermolysis: current and future applications [J]. *Lasers Surg Med*, 2006, 38(3): 169-176.

(上接第 208 页)

有 2 例 5 处出现局部感染, 经清创、外用百多邦后治愈; 有 5 例出现轻度疤痕。

3 讨论

扁平疣是人类乳头瘤病毒在表皮棘细胞层生长, 引起增生的慢性常见皮肤病, 病程长短不一。多数学者认为, 感染人类乳头瘤病毒与人体的免疫力有关, 免疫力低下是造成病毒侵入表皮角质细胞内生长繁殖, 引起增生的主要因素。用 CO₂ 激光治疗, 虽然能除去疣体组织, 但对残存的病毒无抑制作用, 未治疗的皮疹不能自然脱落, 且治愈率低、复发率高, 损伤重, 有时留有疤痕。采用液氮冷冻治疗, 制冷剂产生的低温可很快引起细胞内冰晶形成, 细胞内电解质浓缩, 细胞膜脂蛋白变性, 使细胞组织死亡。死亡的疣组织细胞产生抗原, 刺激机体产生抗体, 使机体产生相应免疫力, 从而使体液免疫和细胞免疫均得到增强^[2,3]。而梅花针

通过皮部、络脉、经脉、脏腑这一途径, 起到疏通经络, 调节脏腑气血, 协调人体机能, 提高自身免疫系统水平的作用^[4]。据本观察结果, 液氮冷冻联合梅花针疗法治疗扁平疣, 治愈率较高, 操作简单, 病人痛苦小, 副反应小; 比单用 CO₂ 激光治疗疗效好, 值得临床推广应用。

[参考文献]

[1] 赵辨. 临床皮肤病学 [M]. 第 3 版. 南京: 江苏科学技术出版社, 2001. 222~224.

[2] 李钟灵. 冷冻治疗面部皮肤病疗效观察 [J]. 实用医学杂志, 2005, 21(1): 58.

[3] 王玉生. 冷冻治疗疣的临床免疫反应 [J]. 免疫学杂志, 2003, 19(3): 52.

[4] 林晓山, 周佐涛. 梅花针为主治疗皮肤疾患 181 例 [J]. 河南中医, 2004, 24(11): 67~68.