

中国黄褐斑诊疗专家共识(2021 版)

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
白癜风研究中心 中国医师协会皮肤科医师分会色素病工作组
通信作者:何黎,Email:drheli2662@126.com;许爱娥,Email:xuaiehz@msn.com

【摘要】 目前认为黄褐斑的发病与遗传、日光、性激素等有关,涉及黑素合成增加、皮损处血管增生、炎症反应及皮肤屏障受损等机制。诊断主要依据临床表现和无创检测技术。该指南结合近年研究新进展,全面阐述了黄褐斑的病因及发病机制、临床表现、分期与分型、诊断及治疗等,旨在提高中国皮肤科医师对黄褐斑的诊治水平。

【关键词】 黄褐斑;指南;诊断;治疗

DOI: 10.35541/cjd.20200900

Consensus on diagnosis and treatment of melasma in China (2021 version)

Pigmentary Disorder Group, Combination of Traditional and Western Medicine Dermatology; Research Center for Vitiligo, Chinese Society of Dermatology; Working Group on Pigmentary Disorders, China Dermatologist Association

Corresponding authors: He Li, Email: drheli2662@126.com; Xu Ai'e, Email: xuaiehz@msn.com

【Abstract】 At present, exact pathogenesis of melasma remains unclear, genetics, sunlight exposure, sex hormones, etc., are considered as the main causative factors. Its pathogenesis involves excessive melanin synthesis, vascular hyperplasia in skin lesions, inflammation and skin barrier impairment. The diagnosis of melasma mainly relies on clinical manifestations and non-invasive detection techniques. Based on research progress in recent years, this consensus comprehensively elaborates the etiology, pathogenesis, clinical manifestations, staging and classification, diagnosis and treatment of melasma, aiming to improve the diagnosis and treatment of melasma by Chinese dermatologists.

【Key words】 Melasma; Guidelines; Diagnosis; Therapy

DOI: 10.35541/cjd.20200900

黄褐斑(melasma)是一种慢性、获得性面部色素增加性皮肤病,临床表现为对称分布于面颊、前额及下颌深浅不一、边界不清的淡褐色或深褐色斑片,亚洲育龄期女性发病率高达30%^[1],易复发,难治愈。2015年12月,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中心、中国医师协会皮肤科医师分会色素病工作组在杭州共同制订了中国黄褐斑诊疗专家共识(2015版)^[2]。随着对黄褐斑发病机制研究的深入及临床分期分型的提出,其治疗有了新进展,2020年7月上述专家组在昆明修订了中国黄褐斑诊疗专家共识。

一、病因及发病机制

遗传易感性、日光照射、性激素水平变化是黄褐斑三大主要发病因素,黑素合成增加、皮损处血

管增生^[3]、炎症反应及皮肤屏障受损均参与了黄褐斑的发生。

遗传易感性:多见于Fitzpatrick分型Ⅲ~Ⅴ型深肤色人种,约40%患者有家族史,容易出现治疗抵抗,迁延不愈^[4-5]。

日光照射:日光中长波紫外线(UVA)、中波紫外线(UVB)、蓝光直接刺激黑素细胞合成色素;紫外线导致基底膜带损伤,使黑素进入真皮,弹性纤维变性,引起皮肤光老化,并诱导成纤维细胞、肥大细胞、皮脂腺细胞等分泌促黑素生成因子,如肝细胞生长因子、干细胞因子等,可激活酪氨酸酶活性,增强黑素细胞功能,促进黑素合成^[1,6-7]。

性激素:妊娠、口服避孕药及激素替代治疗可诱发和加重育龄期女性黄褐斑^[4-5,8]。

黑素合成增加:多种因素直接或间接作用于黑素细胞中小眼畸形相关转录因子,通过上调下游的酪氨酸酶、酪氨酸酶相关蛋白1(tyrosinase-

related protein-1, TRP-1) 及多巴色素异构酶, 活化黑素细胞功能, 促进黑素合成。

血管因素: 黄褐斑皮损中真皮小血管数量及管径较正常皮肤显著增加, 血管内皮细胞生长因子和内皮素 1 表达明显升高^[3]。

炎症反应: 皮损区 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR)-2、TLR-4 表达上调, 促进前列腺素 E2、干细胞因子释放, 增加黑素合成; 此外, 白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β 、IL-17、干细胞因子受体 c-kit、环氧合酶 2 等炎症因子增多, 激活酪氨酸酶及小眼畸形相关转录因子, 促进黑素生成^[9-10]。

皮肤屏障受损: 黄褐斑皮损处角蛋白、角化套膜蛋白及酸性神经酰胺酶表达异常, 通过 p53/阿黑皮素原 (pro-opiomelanocortin, POMC)/TRP1 信号通路促进紫外线诱导色素增加^[11-12], 促进皮肤色素沉着。

此外, 睡眠障碍、使用汞、铅含量超标等劣质化妆品、烹饪等热辐射接触^[13]、甲状腺疾病、女性生殖系统疾病和肝脏疾病等也可诱发或加重黄褐斑。

二、临床分期及分型

(一) 分期

黄褐斑临床分期分为活动期和稳定期^[14]。活动期: 近期有皮损面积扩大, 颜色加深, 皮损泛红, 搔抓后皮损发红, 玻片压诊大部分褪色, 反射式共聚焦显微镜 (reflectance confocal microscopy, RCM) 下见表皮基底层较多高折光的、树突多且长的树枝状及星爆状黑素细胞, 真皮浅层可见数量不等的中等折光的单一核细胞浸润, 部分可见高折光的噬色素细胞^[15]。稳定期: 近期皮损面积无扩大, 颜色无加深, 皮损无泛红, 搔抓后皮损不发红, 玻片压诊大部分不褪色, RCM 下见表皮基底层较少的树枝状黑素细胞, 树突较活动期黑素细胞缩短, 星爆状黑素细胞较罕见, 真皮浅层浸润的单一核细胞减少。

(二) 临床分型

1. 根据血管参与情况分 2 型: ①单纯色素型 (melanized type, M 型): 玻片压诊皮损不褪色, Wood 灯下皮损区与非皮损区颜色对比度增加; ②色素合并血管型 (melanized with vascularized type, M + V 型): 玻片压诊皮损部分褪色, Wood 灯下皮损区与非皮损区颜色对比度增加不明显。该分型对治疗药物及方法的选择有指导意义。

2. 根据色素所在位置分 2 型: 表皮型 (表皮色

素增多) 和混合型 (表皮色素增多 + 真皮浅层噬黑素细胞)^[16-17]。该分型对治疗效果判定有指导意义。

3. 根据皮损发生部位分 3 型: 面中部型、颊型及下颌型, 该分型对中医治疗有指导意义。

三、诊断及鉴别诊断

(一) 诊断

根据患者的病史、典型的临床表现即可诊断。联合玻片压诊、Wood 灯等无创检测技术可进一步分期、分型。

(二) 鉴别诊断

1. 炎症后色素沉着: 继发于急性或慢性炎症性皮肤病的淡褐色、紫褐色或深褐色的色素沉着斑, 局限于皮肤炎症部位, 界限清楚。根据既往有炎症性皮肤病史及随后出现的色素沉着可鉴别。

2. 褐青色痣: 好发于 20 ~ 30 岁青年女性, 临床多表现为对称分布于双侧颧部及颞部的圆形、散在不融合灰青色斑点。RCM 下表皮基底层色素含量大致正常, 真皮浅中层胶原纤维束间可见散在、细长的、高折光的树突状黑素细胞^[18]。

3. 太田痣: 常于出生时或出生不久发生, 临床多表现为单侧分布于颧部、颞部、眼结膜的深青色融合性斑片。RCM 下表皮基底层色素含量大致正常, 真皮中部可见中等数量的高折光树枝状黑素细胞或形态不一高折光黑素细胞团块^[18]。

4. 黑变病: 可有长期焦油、劣质化妆品等接触史或炎症性皮肤病史, 早期临床表现为红斑、脱屑等皮炎样改变, 久之出现网状或弥漫性色素沉着, 常呈灰色, 伴毛细血管扩张, 皮疹常累及面颈部, 也可泛发。RCM 下表皮真皮交界模糊, 部分基底色素环消失, 真皮浅层见数量不等的高折光噬色素细胞及中等折光的单一核细胞^[19]。

四、疗效判定

(一) 主观评价

1. 黄褐斑面积和严重指数 (melasma area and severity index, MASI) 评分: 按黄褐斑的面积、颜色深度和颜色均匀性进行定量。色素沉着面积评估: 分前额 (F)、右面颊 (MR)、左面颊 (ML)、下颌 (C) 4 个区域, 分别赋予 30%、30%、30% 和 10% 的权重。依色素斑累及这 4 个区域面积的百分比, 分别

计分(A):1分为<10%,2分为10%~29%,3分为30%~49%,4分为50%~69%,5分为70%~89%,6分为90%~100%。颜色深度(D)和均匀性(H)评分,计为0~4分:0为无,1分为轻微,2分为中度,3分为明显,4分为最大限度。MASI = 前额[0.3A(D+H)] + 右面颊[0.3A(D+H)] + 左面颊[0.3A(D+H)] + 下颌[0.1A(D+H)]。最大为48分,最小为0。

2. 医生整体评价(physician's global assessment, PGA)^[20]:根据色斑治疗后残留情况,计为0~6分:0分为完全清除(100%)或仅残留极少的色素沉着,1分为基本被清除($\geq 90\%$),2分为明显改善(75%~89%),3分为中度改善(50%~74%),4分为轻度改善(25%~49%),5分为无改善(<25%),6分为较治疗前加重。

3. 患者满意度评价:通过问卷形式,调查患者对疗效的满意度,分为非常满意(改善>75%)、满意(改善50%~75%)、一般(改善25%~49%)、不满意(改善<25%),统计满意率。

(二)评价方法

1. 扫描反射分光光度仪检测技术:治疗前后,测定L*a*b*值的变化[L*:皮肤的黑白亮度(黑色素);a*:皮肤的红绿平衡(血红蛋白);b*:皮肤的黄蓝平衡(脂色素)]。

2. VISIA 图像分析:采用不同光源拍摄面部超高像素影像,量化不同层次的色素及血管。通过标准白光观察表面色斑,紫外光观察紫外线色斑,正交偏振光观察真皮层肉眼不可见的棕色斑、深层血管,治疗前后对比,评价色素及血管改善情况。

3. 无创性皮肤生理功能测试:定量测定治疗前后的皮肤黑色素指数(melanin index, MI)和红斑指数(erythema index, EI)变化。

4. RCM:观察皮损处增殖的树突状黑色素细胞数量及真皮炎性细胞数量的变化,评价色素及炎症改善程度^[21]。

5. 皮肤镜:评价黄褐斑治疗前后皮损处血管数量及形态的改善情况。

五、治疗

(一)治疗原则

以减少黑色素生成、抗炎、抑制血管增生、修复皮肤屏障、抗光老化为指导原则。避免诱发因素,注重防晒,配合使用修复皮肤屏障的功效性护肤品、

美白类护肤品,结合临床分期与分型,联合系统及外用药物、化学剥脱、激光和中医药治疗。

(二)治疗目标

色斑变淡或恢复正常,面积缩小或消失,减少复发。

(三)基础治疗

1. 避免诱发因素,调整生活方式:避免日照,减少烹饪热/职业热接触,避免使用汞、铅含量超标等劣质化妆品;避免服用引起性激素水平变化的药物及光敏药物;保证睡眠充足,劳逸结合;保持良好的心态。

2. 修复皮肤屏障:黄褐斑患者存在皮肤屏障受损。研究表明,透明质酸是维持皮肤水合作用的重要成分,并具有修复皮肤屏障的作用;神经酰胺、胆固醇、游离脂肪酸等细胞间脂质成分,对维持皮肤屏障的结构和功能起到重要作用,青刺果油所含脂质与角质层细胞间脂质成分相似,可促进角质形成细胞分泌神经酰胺、胆固醇及游离脂肪酸,达到修复皮肤屏障的作用^[22-23]。使用具有科学依据的功效性护肤品对黄褐斑的防治有益。

3. 防晒:应贯穿黄褐斑的整个治疗过程。建议长期使用日光防护指数(sun protection factor, SPF) ≥ 30 、UVA 防晒指数(protection grade of UVA, PA)+++的广谱(UVA + UVB + 蓝光)防晒剂,对控制黄褐斑的发生发展更有效。每2小时涂搽1次,每次2 mg/cm²^[24],以减少由日光照射引起的色素增加;在外用防晒霜的基础上加强遮挡性(规避性)防晒,有利于黄褐斑的防治,减少复发。

4. 美白类护肤品:研究显示,含甘草提取物、左旋维C、4-N-丁基间苯二酚、白藜芦醇、谷胱甘肽、鞣花酸、桑叶提取物、芦荟素等成分的美白类功效性护肤品可用于黄褐斑的治疗^[25]。国内学者研究表明,一种含有滇山茶、马齿苋、青刺果、三七的新型复合美白制剂能有效地改善黄褐斑症状^[26]。建议在医生指导下选择有功效性及安全性,经过临床验证的美白类护肤品。

5. 治疗相关疾病:积极治疗可能诱发或加重黄褐斑的相关慢性疾病。

(四)分期分型治疗

1. 活动期:避免光电治疗及化学剥脱术,应选择基础治疗配合系统药物治疗。

系统药物,包括①氨甲环酸:可竞争性抑制酪氨酸酶,减少黑色素合成,同时抑制血管增生,减轻红斑^[27];可口服用药,250~500 mg/次,每日1~2次,

用药 1~2 个月起效,建议连用 3~6 个月;常见不良反应包括胃肠道反应、月经量减少等,既往有血栓、心绞痛、卒中病史者禁用;②甘草酸苷:可抑制肥大细胞脱颗粒,减少白三烯等炎症因子产生,以达到抗炎作用;可静脉滴注,40~80 mg/次,2 次/周^[28];不良反应包括低钾血症、高血压和极少见的横纹肌溶解;③维生素 C 和维生素 E:维生素 C 能阻止多巴氧化,抑制黑素合成,维生素 E 具有较强的抗氧化作用,两者联合应用可增强疗效^[29];推荐维生素 C 0.2 g/次,3 次/d,维生素 E 0.1 g/次,1 次/d;④谷胱甘肽:谷胱甘肽分子中巯基可通过与酪氨酸酶中铜离子结合抑制其活性,减少黑素生成^[30],可口服或静脉滴注,常与维生素 C 联用。

外用药物,包括氢醌及其衍生物、维 A 酸类、壬二酸、氨甲环酸。

(1)氢醌及其衍生物:为黄褐斑的一线外用治疗药物^[31],常用浓度 2%~5%,浓度越高脱色效果越强,但皮肤刺激性也越大。通常每晚使用 1 次,治疗 4~6 周可有明显效果,6~10 周效果最佳,好转率可达 38%~72%^[32]。主要不良反应:刺激性接触性皮炎、永久性色素脱失等。氢醌、维 A 酸及糖皮质激素局部联合使用可提高疗效(又被称作 Kligman 三联配方),每晚 1 次,连续 5~7 周。熊果苷和脱氧熊果苷是氢醌的葡萄糖苷衍生物^[33],局部使用刺激性比氢醌小,主要适用于单纯色素型。

(2)维 A 酸类:临床上常用 0.05%~0.1% 维 A 酸类软膏或凝胶,每晚 1 次,疗程约 6 个月;可出现皮肤干燥、红斑及瘙痒、烧灼等不良反应;主要适用于单纯色素型。

(3)壬二酸:临床上常用 15%~20% 乳膏,每日 2 次,疗程约 6 个月。1%~5% 患者可出现瘙痒、烧灼、针刺和麻木感,<1% 患者可出现红斑、干燥、脱屑,可引起接触性皮炎。主要适用于单纯色素型。

(4)氨甲环酸:临床上常用 2%~5% 乳膏,每日 2 次,疗程约 4 周。局部使用刺激性比氢醌小,不良反应包括红斑、干燥、脱屑等^[34]。适用于单纯色素型和色素合并血管型。

大部分外用药物对皮肤有不同程度的刺激性,需配合使用具有修复皮肤屏障功能的功效性护肤品。

2. 稳定期:在系统及外用药物治疗基础上联合果酸化学剥脱术、光电等综合治疗。

(1)化学剥脱术:常见的化学剥脱剂包括果酸、水杨酸、复合酸等,其中果酸焕肤是治疗单纯色素

型黄褐斑的有效辅助方法,通过促进角质形成细胞更替,加速黑素颗粒从基底层到角质层的转运及排出,减轻色素沉着。一般以 20% 为起始浓度,可增至 35%^[35],每 2 周 1 次,4~6 次为 1 个疗程,第 4~6 周效果较为明显。主要不良反应:暂时性红斑、轻度肿胀、刺痛、灼热等不适感,治疗 3~7 d 可能出现结痂或脱屑。禁忌证:拟治疗区有过敏性或感染性疾病;局部为创面或近期拟做其他手术;近 3 个月接受过放疗、冷冻及皮肤磨削术者;术后不能严格防晒者;免疫缺陷患者;妊娠和哺乳期妇女;果酸过敏者。该疗法对皮肤有一定刺激性,可导致炎症后色素沉着,尤其深肤色患者应慎重。

(2)光电治疗:主要包括 Q 开关激光、皮秒激光、非剥脱点阵激光、射频及强脉冲光等^[36]。

单纯色素型(M 型):①Q 开关激光:常见波长有 694 nm、755 nm 和 1 064 nm,2~4 周 1 次,治疗 6~10 次;临床实践表明,大光斑(6~10 mm)、低能量(<3 J/cm²)的 1 064 nm Q 开关 Nd:YAG 激光可以通过亚细胞选择性光热作用治疗黄褐斑,可使成熟的 IV 期黑素小体选择性光热解,减少黑素小体数量,在破坏黑素小体和黑素颗粒的同时,保持细胞核和细胞膜的完整性,从而避免黑素细胞损伤^[37];②皮秒激光:脉宽更短,对色素的机械性破坏能力更强;755 nm 皮秒翠绿宝石激光可在表皮形成激光诱导的光破坏效应并刺激胶原蛋白合成,在祛除色斑的同时改善光老化,多角度治疗黄褐斑;③非剥脱点阵激光:常见波长有 1 450 nm、1 540 nm、1 550 nm 和 1 927 nm,非剥脱点阵激光靶色基为水,治疗时可不破坏角质层,直接穿透表皮作用于真皮,同时利于药物透皮吸收。色素合并血管型(M+V 型):倍频 Nd:YAG/高能磷酸钛氧钾晶体(potassium titanyl phosphate, KTP)激光(波长 532 nm)、脉冲染料激光(波长 585 nm 或 595 nm)、强脉冲光(波长 500~1 200 nm)针对色素的同时可改善毛细血管增生;每月 1 次,3~5 次为 1 个疗程^[38]。

单一、反复光电治疗易导致色素沉着、色素减退/脱失以及复发等,因此不推荐光电治疗作为临床长期维持手段,连续光电治疗次数不超过 15 次,间隔 1 年后可考虑重复治疗。光电治疗的参数设定均要求强度温和,起始能量不宜过高,治疗间隔不宜过短,治疗终点为轻微红斑反应。

3. 黄褐斑伴雀斑、褐青色痣等合并症:应改善黄褐斑后再考虑治疗其他合并皮肤病。

(五) 中医中药治疗

中医对本病病因病机的认识目前比较一致,即肝郁气滞,气滞血瘀,脾胃虚弱,肝肾不足。治疗常以疏肝健脾补肾,理气活血化瘀贯穿始终^[39],治疗疗程较长,一般 3~6 个月。

1. 内治法:应根据病程长短、皮损色泽、面积、部位、伴随症状、舌苔表现等综合分析,辨证论治,随症加减。

(1) 肝郁气滞证:面部皮肤多呈青褐色,皮损呈蝶形分布于两颊,烦躁易怒或抑郁,月经不调,舌质红,脉弦。治宜疏肝解郁,调理气血。汤剂以逍遥散加减,常用中成药有逍遥丸、加味逍遥丸、舒肝散、柴胡疏肝散等。

(2) 气滞血瘀证:面部皮肤多呈黄褐色,急躁易怒,胸胁胀痛,舌质暗,苔薄白,脉沉细。治宜疏肝理气,化瘀通络。汤剂以桃红四物汤加减,常用中成药有血府逐瘀口服液等。

(3) 脾虚湿阻证:面部皮肤多呈淡褐色或灰褐色斑,皮损多分布于口周,面色萎黄,神疲乏力,少气懒言,大便溏薄,脘腹胀满,舌淡,苔薄微腻,脉濡细缓。治宜健脾理气,祛湿通络。汤剂以参苓白术散加减,常用中成药有参苓白术散。

(4) 肝肾阴虚证:面部皮肤多呈黑褐色,腰膝酸软,头晕目眩,耳鸣眼涩,月经不调,五心烦热,舌淡红少苔,脉沉细。治宜补益肝肾。方用六味地黄丸加减,常用中成药有六味地黄丸。

2. 外治法:方法较多。临床常用中药磨粉制成膏霜剂、面膜,或配成倒膜粉,或以内服方之药渣先熏后湿敷等。外用的中药以白芨、白附子、白僵蚕、珍珠、当归、川芎、益母草、白蔹、天花粉、白茯苓、薏苡仁、荆芥、冬瓜仁、杏仁、积雪草等多见。一般中医外治的周期 2~6 个月。

综上所述,近年来随着对黄褐斑发病机制及临床诊疗技术研究的不断深入,黄褐斑的治疗效果明显提高。由于单一治疗疗效欠佳,需避免黄褐斑的诱发因素,将防晒贯穿于整个治疗过程中,根据患者的临床分期及分型,综合考虑色素、炎症、血管、皮肤屏障及光老化等因素,制定个体化综合治疗方案。随着循证医学证据的积累,黄褐斑的治疗还将有新的进展。

参与指南制定专家名单(以姓氏汉语拼音为序):高天文(第四军医大学西京皮肤医院)、顾华(昆明医科大学第一附属医院皮肤科)、何黎(昆明医科大学第一附属医院皮肤科)、雷铁池(武汉大学人民医院皮肤科)、李春英

(第四军医大学西京皮肤医院)、李明(复旦大学附属中山医院皮肤科)、李铁男(沈阳市第七人民医院皮肤科)、林彤(中国医学科学院皮肤病医院)、牟宽厚(西安交通大学第一附属医院皮肤科)、涂彩霞(大连医科大学附属第二医院皮肤科)、温海(海军军医大学附属长征医院皮肤科)、吴纪园(武汉市第一医院皮肤科)、许爱娥(杭州市第三人民医院皮肤科)、张峻岭(天津市中医药研究院附属医院皮肤科)、郑志忠(复旦大学附属华山医院皮肤科)

执笔者 何黎 许爱娥 高天文 雷铁池

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Passeron T, Picardo M. Melasma, a photoaging disorder [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2018,31(4):461-465. doi: 10.1111/pcmr.12684.
- [2] 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会白癜风研究中心, 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. doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2016.08.001.
- [3] Kim EH, Kim YC, Lee ES, et al. The vascular characteristics of melasma [J]. *J Dermatol Sci*, 2007,46(2):111-116. doi: 10.1016/j.jdermsci.2007.01.009.
- [4] Tamega Ade A, Miot LD, Bonfietti C, et al. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013,27(2):151-156. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04430.x.
- [5] Handel AC, Lima PB, Tonolli VM, et al. Risk factors for facial melasma in women: a case-control study [J]. *Br J Dermatol*, 2014,171(3):588-594. doi: 10.1111/bjd.13059.
- [6] Hexsel D, Arellano I, Rendon M. Ethnic considerations in the treatment of Hispanic and Latin - American patients with hyperpigmentation [J]. *Br J Dermatol*, 2006,156(Suppl 1):7-12. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07589.x.
- [7] Mahmoud BH, Ruvolo E, Hexsel CL, et al. Impact of long-wavelength UVA and visible light on melanocompetent skin [J]. *J Invest Dermatol*, 2010,130(8):2092-2097. doi: 10.1038/jid.2010.95.
- [8] KrupaShankar DS, Somani VK, Kohli M, et al. A cross-sectional, multicentric clinico-epidemiological study of melasma in India [J]. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2014,4(1):71-81. doi: 10.1007/s13555-014-0046-1.
- [9] Noh TK, Choi SJ, Chung BY, et al. Inflammatory features of melasma lesions in Asian skin [J]. *J Dermatol*, 2014,41(9):788-794. doi: 10.1111/1346-8138.12573.
- [10] Rodríguez-Arámula A, Torres-Álvarez B, Cortés-García D, et al. CD4, IL-17, and COX-2 are associated with subclinical inflammation in malar melasma [J]. *Am J Dermatopathol*, 2015, 37(10):761-766. doi: 10.1097/DAD.0000000000000378.
- [11] Lee DJ, Lee J, Ha J, et al. Defective barrier function in melasma skin [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012,26(12):1533-1537. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04337.x.
- [12] Li Y, Yang CY, Man MQ, et al. Disruption of epidermal permeability barrier enhances UV-induced hyperpigmentation [J]. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2020,36(2):156-158. doi: 10.1111/phpp.12515.
- [13] Sarkar R, Jagadeesan S, Basavapura Madegowda S, et al. Clinical and epidemiologic features of melasma: a multicentric cross-sectional study from India [J]. *Int J Dermatol*, 2019,58

- (11):1305-1310. doi: 10.1111/jid.14541.
- [14] 张琼予, 孙东杰, 涂颖, 等. 黄褐斑的临床分期[J]. 中华医学美容美容杂志, 2018,24(4):274-278. doi: 10.3760/cma.j.issn.1671-0290.2018.04.017.
- [15] 陈荣, 许爱娥. 不同时期黄褐斑皮损三种皮肤影像的形态学分析[J]. 中华皮肤科杂志, 2019,52(2):103-106. doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2019.02.007.
- [16] Liu H, Lin Y, Nie X, et al. Histological classification of melasma with reflectance confocal microscopy: a pilot study in Chinese patients[J]. *Skin Res Technol*, 2011,17(4):398-403. doi: 10.1111/j.1600-0846.2011.00517.x.
- [17] 朱丽萍, 庞勤, 吕乐春, 等. 黄褐斑患者组织病理特征分析[J]. 中华皮肤科杂志, 2016,49(10):706-711. doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2016.10.006.
- [18] Lu Q, Yang C, Wu J, et al. Confocal laser scanning microscopy, a diagnostic alternative for five pigmented lesions on the face: an observational study[J]. *Skin Res Technol*, 2019,25(6):871-876. doi: 10.1111/srt.12749.
- [19] 黄骏, 许爱娥. 反射式共聚焦显微镜和皮肤镜在评估黑变病综合疗法效果中的应用[J]. 中华皮肤科杂志, 2018,51(6):440-442. doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2018.06.010.
- [20] Pandya A, Berneburg M, Ortonne JP, et al. Guidelines for clinical trials in melasma. *Pigmentation Disorders Academy*[J]. *Br J Dermatol*, 2006,156(Suppl 1):21-28. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07590.x.
- [21] 黄骏, 许爱娥. 反射式共聚焦显微镜联合皮肤镜在黄褐斑皮损黑素与血管评估中的应用[J]. 中华皮肤科杂志, 2016,49(8):591-594. doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2016.08.015.
- [22] 舒敏保湿类护肤品在敏感性皮肤中应用指南专家组. 舒敏保湿类护肤品在敏感性皮肤中的应用指南[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2019,33(11):1229-1231. doi: 10.13735/j.cjdv.1001-7089.201910016.
- [23] 涂颖, 顾华, 李娜, 等. 青刺果油对神经酰胺合成及神经酰胺酶表达的影响[J]. 中华皮肤科杂志, 2012,45(10):718-722. doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2012.10.012.
- [24] Boukari F, Jourdan E, Fontas E, et al. Prevention of melasma relapses with sunscreen combining protection against UV and short wavelengths of visible light: a prospective randomized comparative trial[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2015,72(1):189-190.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2014.08.023.
- [25] Zhong SM, Sun N, Liu HX, et al. Reduction of facial pigmentation of melasma by topical lignin peroxidase: a novel fast-acting skin-lightening agent[J]. *Exp Ther Med*, 2015,9(2):341-344. doi: 10.3892/etm.2014.2118.
- [26] Zhang Q, Tu Y, Gu H, et al. A cream of herbal mixture to improve melasma[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2019,18(6):1721-1728. doi: 10.1111/jocd.12938.
- [27] 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. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04464.x.
- [28] 黄骏, 胡文婷, 章玲玲, 等. 复方甘草酸苷注射液治疗黄褐斑疗效评估[J]. 中华皮肤科杂志, 2018,51(4):299-301. doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2018.04.012.
- [29] Handog EB, Galang DA, de Leon - Godinez MA, et al. A randomized, double - blind, placebo - controlled trial of oral procyanidin with vitamins A, C, E for melasma among Filipino women[J]. *Int J Dermatol*, 2009,48(8):896-901. doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.04130.x.
- [30] Sonthalia S, Daulatabad D, Sarkar R. Glutathione as a skin whitening agent: facts, myths, evidence and controversies[J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2016,82(3):262-272. doi: 10.4103/0378-6323.179088.
- [31] Rodrigues M, Pandya AG. Melasma: clinical diagnosis and management options[J]. *Australas J Dermatol*, 2015,56(3):151-163. doi: 10.1111/ajd.12290.
- [32] Rivas S, Pandya AG. Treatment of melasma with topical agents, peels and lasers: an evidence - based review[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2013,14(5):359-376. doi: 10.1007/s40257-013-0038-4.
- [33] Hu ZM, Zhou Q, Lei TC, et al. Effects of hydroquinone and its glucoside derivatives on melanogenesis and antioxidation: biosafety as skin whitening agents[J]. *J Dermatol Sci*, 2009,55(3):179-184. doi: 10.1016/j.jdermsci.2009.06.003.
- [34] Kim SJ, Park JY, Shibata T, et al. Efficacy and possible mechanisms of topical tranexamic acid in melasma[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2016,41(5):480-485. doi: 10.1111/ced.12835.
- [35] 中华医学会皮肤性病学会皮肤美容学组. 果酸化学剥脱术临床应用专家共识[J]. 中华皮肤科杂志, 2014,47(10):748-749. doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2014.10.023.
- [36] 栾琪, 刘玲, 高天文. 激光和强脉冲光治疗黄褐斑的进展[J]. 中华皮肤科杂志, 2015,48(2):142-143. doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2015.02.023.
- [37] Choi JE, Lee DW, Seo SH, et al. Low-fluence Q-switched Nd:YAG laser for the treatment of melasma in Asian patients[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2018,17(6):1053-1058. doi: 10.1111/jocd.12760.
- [38] Trivedi MK, Yang FC, Cho BK. A review of laser and light therapy in melasma[J]. *Int J Womens Dermatol*, 2017,3(1):11-20. doi: 10.1016/j.ijwd.2017.01.004.
- [39] 中华中医药学会皮肤科分会, 中国医师协会皮肤科医师分会 中西医结合专业委员会. 黄褐斑中医治疗专家共识[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2019,18(4):372-374. doi: 10.3969/j.issn.1672-0709.2019.04.031.

(收稿日期:2020-09-10)

(本文编辑:周良佳)