

· 专家笔谈 ·

PRP 在黄褐斑中的应用

◎高嘉雯, 王秀丽

[摘要] 富含血小板血浆 (Platelet-rich plasma, PRP) 是自患者全血中分离制备的浓缩血小板血浆, 富含各种生长因子, 在皮肤科领域的应用日渐扩展, 可单独或联合应用于包括面部年轻化、黄褐斑等在内的多种皮肤疾病。黄褐斑作为一种复杂的面部获得性色素增加性皮肤病, 发病率高且难以治愈, 极易反复, 给广大患者造成极大困扰。近年来国内外关于 PRP 在黄褐斑中的应用研究报道正日益增多, 主要为单用或联合其它黄褐斑治疗方法的临床研究, 绝大部分提示 PRP 对于黄褐斑的治疗有较好的应用前景; 仅有少数潜在治疗机制研究, 有待进一步探索。

[关键词] 富含血小板血浆; 黄褐斑

[中图分类号] R 758.4+2 [文献标识码] A [文章编号] 2096-4382(2022)05-0441-05

Application of PRP in Melasma

GAO Jiawen, WANG Xiuli

(Institute of Photomedicine, Shanghai Skin Disease Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200443, China)

[Corresponding author] WANG Xiuli, E-mail: wangxiuli1400023@tongji.edu.cn

[Abstract] Platelet-rich plasma (PRP) is a concentrated platelet plasma prepared from the whole blood of patients, which is rich in various growth factors. It is increasingly used alone or in combination for various skin diseases, including facial rejuvenation and melasma. As a complex facial acquired pigment increase skin disease, melasma has a high incidence and is challenging to cure. Moreover, it is elementary to recur, causing great distress to most patients. In recent years, there have been more and

[作者单位] 上海市皮肤病医院, 同济大学医学院光医学研究所 上海 200443

[通信作者] 王秀丽, E-mail: wangxiuli1400023@tongji.edu.cn

more domestic and foreign research reports on the application of PRP in melasma, mainly clinical studies on single or combined with other melasma treatment methods. Most of them suggest that PRP has a good application prospect for melasma treatment. However, only a few studies on potential treatment mechanisms were performed and needed to be further explored. Therefore, this paper mainly reviews the clinical and mechanistic studies on the application of PRP in melasma in recent years.

[Key words] Platelet-rich plasma; Melasma

富含血小板血浆 (Platelet-rich plasma, PRP) 是自患者全血中分离制备的浓缩血小板血浆, 富含由血小板产生的各种生长因子, 包括血小板衍生生长因子 (PDGF)、胰岛素样生长因子 1 (IGF-1)、表皮生长因子 (EGF)、肝细胞生长因子 (HGF)、转化生长因子 β (TGF- β)、碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 和血管内皮生长因子 (VEGF) 等。这些生长因子在伤口愈合过程中起到重要作用, 参与了组织重建、血管和骨重塑、血管生成、炎症和胶原生成等生物过程^[1]。基于此, PRP 在现代医学领域中越来越广泛, 其在皮肤科领域的应用也在日渐扩展, 可单独或联合应用于伤口愈合、瘢痕修复, 以及斑秃、毛发移植、面部年轻化、白癜风和黄褐斑等多种疾病的治疗^[1-2]。

黄褐斑作为一种发病机制复杂、尚未完全阐明的面部获得性色素增加性皮肤病, 不仅发病率高且难以治愈, 极易反复, 给广大患者造成极大困扰。据目前报道, 遗传易感性、日光照射、性激素水平变化是黄褐斑的主要发病因素。除此之外, 黑色素合成增加、皮损处血管增生、炎症反应及皮肤屏障受损也参与了黄褐斑的疾病进展^[3]。黄褐斑的病理学改变、转录组学分析等研究发现均支持其不仅仅是一种黑色素细胞性疾病, 更是一种多细胞参与的遗传易感的光老化性疾病, 其涉及到的细胞包括成纤维细胞、血管内皮细胞、皮脂腺细胞等, 这些细胞通过分泌多种包括生长因子在内的细胞因子影响黑色素细胞的功能^[4-5], 这为 PRP 在黄褐斑中的应用提供了理论基础。本文主要就近年来关于 PRP 在黄褐斑中应用的临床和基础研究进展做一综述。

1 PRP 治疗黄褐斑的临床研究

1.1 PRP 治疗黄褐斑

Hofny 等^[6]采用微针 (使用 dermapen, 右脸) 及

皮内注射 (使用 mesoneedles, 左脸) 的方式对 23 例黄褐斑患者进行每月 1 次共 3 次的 PRP 治疗, 通过治疗前后患者黄褐斑面积和严重程度指数 (MASI)、改良黄褐斑面积和严重程度指数 (mMASI) 的改变来评估 RPR 及 RPR 不同给药方式对黄褐斑的疗效。结果显示, PRP 治疗后 MASI 及 mMASI 评分均显著下降, 而微针给药组与皮内注射给药组之间无显著差异, 这证明 PRP 对黄褐斑的治疗具有应用前景, 且通过微针注射或皮内注射给药均可。Sirithanabadeekul 等^[7]首次报道 PRP 单一疗法治疗黄褐斑的随机和单盲的半脸对照研究。该研究共纳入 10 例黄褐斑患者, PRP (0.10 mL/cm^2) 皮内注射于治疗侧黄褐斑区域, 生理盐水皮内注射于对照侧黄褐斑区域, 每两周进行 1 次治疗, 共进行 4 次治疗, 并在第 2、4、6、10 周时采用 mMASI、Mexameter、Antera 3D 仪器和患者满意度评估治疗效果。mMASI 评分、患者满意度和 Antera3D 评估显示, PRP 注射治疗在治疗后 6 周内显著改善了黑色素水平, 提示皮内注射 PRP 可作为黄褐斑的替代或辅助治疗手段。然而, 由于纳入病例较少, 尚需更多研究以进一步评估其长期疗效和安全性。Tuknayat 等纳入 40 例黄褐斑患者进行自体前瞻性研究^[8], 于治疗区域皮内注射 PRP (0.10 mL/cm^2), 每月进行 1 次治疗, 连续进行 3 次, 同时每月进行 1 次 mMASI 及患者满意度评估直至治疗后 3 月 (共计 6 次)。结果显示, mMASI 评分平均下降 54.5%, 90% 以上患者对疗效感到满意或非常满意。此外, 经统计分析发现 mMASI 评分下降与性别、皮肤类型和黄褐斑类型无关。随访期间, 所有患者均未复发, 治疗无明显副作用。但该研究仍存在一定的局限性, 如未设计对照组、仅纳入 IV 型及 V 型皮肤患者, 因此对于其它皮肤分型的患者, 单用 PRP 的疗效仍需进一步评估。

此外, 有研究将 PRP 疗法与其余黄褐斑传统治疗方式进行对比。Polat 等将皮内注射 PRP 与口服

氨甲环酸两种治疗方式进行回顾性研究,结果发现,与皮内注射 PRP 组($n=30$)相比,口服氨甲环酸组($n=30$)的 MASI 评分改善显著升高,具有统计学意义^[9]。Maryam 等将皮内注射 PRP 与皮内注射氨甲环酸两种治疗方式进行队列研究,共纳入 64 例病人,随机平分为 2 组,每月进行 1 次治疗,共 3 次,随访至治疗后 3 个月,并于第 4、12、24 周进行 MASI 评估^[10]。研究结果显示皮内注射 PRP 治疗黄褐斑的效果优于皮内注射氨甲环酸。Abdel-Rahman 等通过前瞻性半脸对照研究,对比微针联合外用维生素 C 与微针联合外用 PRP 两种方案对混合型黄褐斑患者的治疗效果^[11]。研究共纳入 10 例患者,对每例患者黄褐斑区域进行微针治疗后,右面部外涂维生素 C,左面部外涂 PRP,每两周 1 次,共计 6 次治疗,在治疗前和最后 1 次治疗后 1 月进行 MASI 评分、皮肤镜检查及病理检查。临床和皮肤镜检查表明两种治疗的黄褐斑清除率均较高,治疗前后黑色素小体及噬黑色素细胞均明显减少。而相比之下,维生素 C 组疗效更佳。

以上研究显示 PRP 连续多次治疗可改善多种临床亚型黄褐斑,安全性好,不良反应轻微。后者主要包括暂时性轻度红斑、水肿、干燥、瘙痒,注射部位疼痛和小的针扎痕瘀伤,色素沉着、色素减退等^[8, 12]。然而,PRP 的具体制备方法、治疗频率、治疗次数及对不同皮肤类型、黄褐斑临床亚型的疗效比较,延缓复发情况及远期安全性尚需进一步多中心、大样本研究。

1.2 PRP 联合其它治疗治疗黄褐斑

PRP 除了可单独应用于黄褐斑治疗外,尚有部分研究报道 PRP 联合其它常用治疗方法用于黄褐斑的治疗。氨甲环酸是治疗黄褐斑的一线系统药物。2021 年,陈荣威、梁国雄研究团队报道了 PRP 联合口服氨甲环酸治疗黄褐斑的前瞻性研究结果^[13]。该研究共纳入 79 例女性黄褐斑患者,随机分为口服氨甲环酸联合 PRP 治疗组($n=40$)及单纯口服氨甲环酸组($n=39$),PRP 治疗每月 1 次,共计 3 月。于治疗前及治疗 3 月后进行 mMASI 评分。结果显示,联合 PRP 治疗组 mMASI 评分下降程度、有效率均高于单独治疗组,且 6 个月后联合 PRP 治疗组复发率低于单独治疗组,未见明显不良反应。

此研究表明 PRP 联合氨甲环酸治疗可增强黄褐斑治疗效果,安全性好、复发率低。

外用氢醌为治疗黄褐斑的一线治疗方案。Bikash 等^[14]对 PRP 联合外用氢醌治疗黄褐斑的疗效及安全性进行了前瞻性半脸对照研究。受试者一侧面部接受 PRP 皮内注射,另一侧则接受生理盐水皮内注射作为对照,同时两侧均外用 4% 氢醌乳膏。PRP 联合外用氢醌组 mMASI 评分改善百分比显著高于对照组,表明 PRP 皮内注射联合外用氢醌乳膏可提高疗效。同样,亦有研究报道 PRP 联合外用氨甲环酸用于黄褐斑治疗。Gamea 等^[15]将 40 例女性黄褐斑患者随机分为 2 组,每组均用 5% 氨甲环酸乳膏外用,治疗组在此基础上联用 PRP 皮内注射,每 3 周 1 次,共 3 月。治疗结束 1 月后,联用 PRP 组改良 MASI 评分及患者满意度均较对照组改善更为显著。因此,PRP 可提高外用氨甲环酸的治疗效果。除系统药物及外用药物外,光电治疗在稳定期黄褐斑的治疗中亦十分重要。数项前瞻性研究表明,PRP 联合调 Q 激光可加速黄褐斑消退,提高治疗效果,安全性好,复发率低^[16-18]。因此,PRP 联合其它常用治疗方法可提高黄褐斑的治疗效果,安全性好,复发率低,具有广泛的应用前景。

综上所述,无论是作为单一疗法还是与其它黄褐斑常用治疗联用,PRP 均展现出了治疗效果好、复发率低和安全性好的特点。但是截至目前为止,关于 PRP 的研究尚属起步阶段。各个研究所采用的 PRP 制备方法、浓度、治疗频率、治疗疗程不尽相同,纳入病例数量普遍偏少。因此,目前的研究结果尚需进一步扩大样本、严谨的随机对照试验来证实。

2 PRP 治疗黄褐斑的机制研究

目前关于 PRP 治疗黄褐斑的机制研究并不多。血小板释放的各种生长因子中,以 TGF- β 和 PDGF、EGF 在 PRP 治疗黄褐斑中的作用最重要。Hofny 等^[19]于 2019 年报道,取 PRP 治疗前后黄褐斑部位皮肤行 TGF- β 免疫组化染色,发现治疗前黄褐斑患者皮损、皮损周围皮肤中 TGF- β 蛋白表达显著低于健康皮肤,同时经 PRP 治疗后,黄褐斑患者皮损中 TGF- β 蛋白的表达显著增加。作者推测 TGF- β 可通过刺激层粘连蛋白、IV 型胶原等促进基底膜愈

合;TGF- β 通过诱导黑素细胞中的 Smad 信号传导抑制 PAX3,进一步调节小眼相关转录因子(MITF)表达,从而抑制黑素细胞分化,抑制黑素生成,呈浓度依赖性^[19]。此外,EGF 可通过抑制前列腺素 E2 的表达和减少酪氨酸酶的活性来抑制黑素合成;PDGF 可促进胶原蛋白产生、合成和细胞外基质(尤其是透明质酸)形成,增加皮肤容积从而起到提亮肤色的作用^[6]。PRP 不仅通过血小板本身的作用,还可通过注射时的生物刺激来治疗黄褐斑。生物刺激可以激活成纤维细胞的合成代谢功能和胶原蛋白产生,从而恢复皮肤的代谢和正常功能,对延缓黄褐斑的进程也有一定作用^[6]。

除上述已报道机制外,由于黄褐斑是一种具有遗传易感性的光老化性疾病,多种细胞参与了黄褐斑的疾病进展。成纤维细胞可激活 Wnt 信号通路,刺激黑素生成和黑素小体转运;慢性紫外线暴露引起基质金属蛋白酶(MMP)-2 和 MMP-9 水平升高,从而降解皮肤中的 IV 型和 VI 型胶原。VEGF、干细胞因子(SCF)和诱导型一氧化氮合酶(iNOs)等细胞因子升高使血管生成增加。黄褐斑皮损中肥大细胞数量增加,在紫外线照射下,肥大细胞释放组胺可通过激活蛋白激酶 a 介导黑素生成;释放肥大细胞类胰蛋白酶参与细胞外基质降解;通过 proMMP 破坏基底膜,促进黑素细胞和黑素掉落至真皮中;诱导成纤维细胞产生弹性蛋白,促进日光弹力纤维变性;释放 VEGF、FGF-2 和 TGF- β 等物质,诱导血管增殖。而皮脂细胞可释放多种细胞因子和生长因子(如 IL-1 α 、IL-6、血管生成素和脂肪因子等),通过旁分泌作用于表皮黑素细胞^[4]。

PRP 可能通过影响上述多种细胞的功能治疗黄褐斑。例如,研究发现 PRP 可增强细胞氧化防御能力、减少 MMP 表达、减轻 DNA 损伤及促进角质形成细胞增殖^[20]。皮肤器官模型研究发现 PRP 可抑制 UVB 诱导的 MMP-1 和酪氨酸酶表达上调,诱导纤维蛋白和弹性蛋白表达来改善光老化状态^[21]。多项研究报道 PRP 可促进弹性纤维和胶原沉积,增加真皮网状层厚度,改善皱纹^[22];但亦有研究报道 PRP 可导致治疗区域病理上的轻中度炎症、微血管病变,加剧远期皮肤老化^[23]。上述报道结果的不一致,可能是由于 PRP 制备流程未标准化,各类生长因子含量不等导致的^[23]。因此 PRP 对黄褐斑的作

用机制研究仍有待完善,需进一步优化 PRP 的制备方案,从而为 PRP 在黄褐斑中的应用提供坚实的理论基础。

3 小结与展望

PRP 在皮肤科领域的应用日渐增加,近年来其在黄褐斑中治疗中表现出较好的治疗效果,可单独或联合其它方案应用。然而目前的研究尚存在不足,如样本量较小、对照组设计不够严谨、PRP 制备未标准化、治疗频率及疗程不一,因此仍需进一步深入研究。此外,PRP 治疗在黄褐斑中的作用机制仍有待完善,尤其是对于参与黄褐斑发生发展的各种细胞的影响。随着临床及机制研究不断深入以及 PRP 制备流程、治疗频率、疗程等的进一步优化,PRP 有望成为黄褐斑重要的新型治疗手段。

[参 考 文 献]

- [1] Cecerska-Heryc E, Goszka M, Serwin N, et al. Applications of the regenerative capacity of platelets in modern medicine[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2022, 64:84-94.
- [2] 王涌,童学娅,周兴雯,等.富血小板血浆在色素性皮肤病中的应用进展[J]. *实用皮肤病学杂志*, 2021, 14(2):99-103.
- [3] 中国黄褐斑诊疗专家共识(2021 版)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2021, 54(2):110-115.
- [4] Kwon SH, Na JI, Choi JY, et al. Melasma: updates and perspectives[J]. *Exp Dermatol*, 2019, 28(6):704-708.
- [5] Passeron T, Picardo M. Melasma, a photoaging disorder[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2018, 31(4):461-465.
- [6] Hofny ERM, Abdel-Motaleb AA, Ghazally A, et al. Platelet-rich plasma is a useful therapeutic option in melasma[J]. *J Dermatol Treat*, 2019, 30(4):396-401.
- [7] Sirithanabadeekul P, Dannarongchai A, Suwanchinda A. Platelet-rich plasma treatment for melasma: A pilot study[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2020, 19(6):1321-1327.
- [8] Tuknayat A, Thami GP, Bhalla M, et al. Autologous intralesional platelet rich plasma improves melasma[J]. *Dermatol Ther*, 2021, 34(2):e14881.
- [9] Polat Y, Sarac G. Comparison of clinical results of oral tranexamic acid and platelet rich plasma therapies in melasma treatment[J]. *Dermatol Ther*, 2022, 35(7):e15499.
- [10] Mumtaz M, Chandio TH, Shahzad MK, et al. Comparing the efficacy of platelet-rich plasma (PRP) versus tranexamic acid (4mg/mL) as intradermal treatments of melasma[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2021, 30(5):502-505.

[11] Abdel-Rahman AT, Abdel-Hakeem FG, Ragale MH. Clinical, dermoscopic, and histopathologic evaluation of vitamin C versus PRP, with microneedling in the treatment of mixed melasma: A split-face, comparative study[J]. *Dermatol Ther*, 2022, 35(2):e15239.

[12] Zhao L, Hu M, Xiao Q, et al. Efficacy and safety of platelet-rich plasma in melasma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2021, 11(5):1587–1597.

[13] 陈荣威, 梁国雄. 富血小板血浆联合氨甲环酸治疗黄褐斑疗效观察[J]. *中国皮肤性病杂志*, 2021, 35(2):148–151.

[14] Bikash C, Sarkar R, Relhan V, et al. Role of platelet-rich plasma therapy as an adjuvant in treatment of melasma[J]. *Dermatol Surg*, 2022, 48(4):429–434.

[15] Gamea MM, Kamal DA, Donia AA, et al. Comparative study between topical tranexamic acid alone versus its combination with autologous platelet rich plasma for treatment of melasma[J]. *J Dermatolog Treat*, 2022, 33(2):798–804.

[16] 苏碧凤, 林秋容, 张敏. PRP 水光注射联合调 Q 激光治疗黄褐斑的临床疗效研究[J]. *中国医疗美容*, 2018, 8(5):43–47.

[17] 张兰芳. 富含血小板血浆联合调 Q 激光治疗黄褐斑疗效分析[J]. *中国美容医学*, 2020, 29(6):20–23.

[18] 彭国凯, 宋继权. 调 Q 激光联合 PRP 治疗黄褐斑临床疗效观察[J]. *中国医疗美容*, 2019, 9(9):60–64.

[19] Hofny ERM, Hussein MRA, Ghazally A, et al. Increased expression of TGF-beta protein in the lesional skins of melasma patients following treatment with platelet-rich plasma[J]. *J Cosmet Laser Ther*, 2019, 21(7–8):382–389.

[20] Cui X, Ma Y, Wang H, et al. The anti-photoaging effects of pre- and post-treatment of platelet-rich plasma on UVB-damaged HaCaT keratinocytes[J]. *Photochem Photobiol*, 2021, 97(3):589–599.

[21] Du R, Lei T. Effects of autologous platelet-rich plasma injections on facial skin rejuvenation[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(4):3024–3030.

[22] Alam M, Hughart R, Champlain A, et al. Effect of platelet-rich plasma injection for rejuvenation of photoaged facial skin: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Dermatol*, 2018, 154(12):1447–1452.

[23] Charles-de-Sa L, Gontijo-de-Amorim N, Sbarbati A, et al. Photoaging skin therapy with PRP and ADSC: a comparative study[J]. *Stem Cells Int*, 2020, 2020:2032359.

[收稿日期] 2022–09–01

[修回日期] 2022–09–15