【临床研究】 · 综 述 ·

# 白癜风的药物治疗研究进展

杨奕雯，项蕾红，张成锋*
（复旦大学附属华山医院皮肤科，上海 200040）

**摘要：**白癜风是常见的皮肤色素脱失性疾病，目前尚无治愈方法。临床主要治疗方式有药物治疗、光疗、脱色、遮盖疗法和手术治疗。本文综述白癜风临床常用治疗药物以及新药应用评价进展，以期寻找更好的白癜风治疗方案。

**关键词：**白癜风；药物治疗；应用评价
**中图分类号：**R758.4+1；R986 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2018)02-0142-05
DOI：10.13683/j.wph.2018.02.013



# Advances in the drug treatment of vitiligo

YANG Yi-wen, XIANG Lei-hong, ZHANG Cheng-feng*
(*Department of Dermatology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China*)

**Abstract:** Vitiligo is a common skin depigmentation disease without effective treatment. Currently, the major treatments include drug treatment, phototherapy, bleaching, covering therapy and surgical treatment. This review describes commonly used drug therapies for vitiligo and the new drug research progress for vitiligo.

**Key words:** vitiligo; drug treatment; application evaluation

白癜风是一种获得性皮肤色素脱失症，以大小不等、数目不定的色素脱失斑为典型皮损表现，患病率约为1%[1]。虽然并不影响个人生存，但白癜风可严重损害患者容貌外观，给其带来沉重的精神和经济负担，妨碍工作、学习、婚恋和社交等正常活动，甚至发展成为心身疾病，威胁到患者的家庭和睦及和谐社会的构建。白癜风发病机制不清，临床治疗包括药物治疗、光疗、脱色、遮盖疗法和手术治疗。随着对白癜风发病机制探索的不断深入，新的治疗方式和药物不断出现，本文综述白癜风临床药物治疗研究进展。

**收稿日期：**2017-12-04；**修回日期：**2018-01-11
**作者简介：**杨奕雯，硕士研究生，研究方向：色素性皮肤病。
**通信作者：**张成锋，副主任医师，研究方向：色素性皮肤病，美容性皮肤病。
**基金项目：**国家自然科学基金面上项目(编号：81573064，81472901)。

## 1 常规治疗药物

### 1.1 糖皮质激素

外用糖皮质激素对病程短及面部白斑患者疗效佳。面颈部皮损及儿童白癜风患者，一般选用弱效糖皮质激素；躯干四肢皮损选用中强效糖皮质激素。临床治疗为一日1次，治疗时间不超过3个月；若一个月用药仅为15 d，治疗时间可延长至6个月。需大面积涂抹糖皮质激素时，优先推荐糠酸莫米松和醋丙甲泼尼龙[2]。研究显示，外用糖皮质激素软膏与光疗联合治疗效果优于单用光疗，可用于治疗顽固性白斑[3]。

口服糖皮质激素主要用于白癜风快速进展期的治疗。欧洲指南推荐地塞米松微脉冲疗法，即1周内连续服用地塞米松仅为2 d，剂量为一日2.5 mg[2]。白癜风诊疗共识（2014版）[4]中指出成人进展期白癜风，可口服低剂量泼尼松一日1次，每次0.3 mg/kg，

连服 1 ～ 3 个月，无效则中止治疗；见效后每 2 ～ 4 周剂量递减 5 mg，后调整为隔日一次，每次 5 mg，维持 3 ～ 6 个月。糖皮质激素治疗的最大缺点是停药后易复发，另有体重增加、多毛症、痤疮、月经不调和失眠等不良反应。有报道显示，口服糖皮质激素与外用他克莫司软膏和准分子激光联合治疗进展期白癜风有效，但需更大规模的临床研究进行验证 [5]。

**1.2** 钙调磷酸酶抑制剂

自身免疫学说是白癜风发病机制的重要观点之一，免疫调节剂在白癜风临床治疗中的应用越来越广泛。欧洲指南推荐外用钙调磷酸酶抑制剂一日 2 次为面颈部白癜风患者的一线治疗方案，推荐连续治疗 6 个月以上 [2]。目前临床使用的钙调磷酸酶抑制剂主要有 0.1% 他克莫司软膏、0.03% 他克莫司软膏和 1% 吡美莫司软膏。长期使用他克莫司理论上存在致癌风险 [6-7]。目前仅有 1 例病例报道显示，白癜风患者外用他克莫司软膏治疗非白斑皮疹后皮损出现癌变 [8]，但并未见白斑皮损部位因外用他克莫司软膏出现癌变的研究报道。在外用糖皮质激素周期性治疗过程中，停用糖皮质激素治疗时间段可以使用钙调磷酸酶抑制剂进行替代治疗。另有研究发现，患者皮损复色之后，每周 2 次使用 0.1% 他克莫司可减少复发 [9]。

**1.3** 维生素 D 类衍生物

维生素 D 类衍生物可促进黑素细胞的分化、黏附和迁移，参与调控黑素细胞的生理功能，增强酪氨酸激酶活性。目前临床治疗药物主要有他卡西醇和卡泊三醇。国内外均有报道卡泊三醇和他卡西醇联合光疗法治疗可促进复色并降低照光剂量 [10-14]。杜金锋等 [15] 研究显示，吡美莫司联合他卡西醇治疗局限型白癜风疗效优于吡美莫司单药治疗。尚未见研究报道单用维生素 D 类衍生物对复色效果有益。

**1.4** 抗氧化剂

氧化应激是白癜风发生发展的始动因素。抗氧化剂可改善氧化应激水平，对白癜风的治疗具有重要作用。临床常用于治疗白癜风的抗氧化剂有维生素 E、辅酶 Q、水龙骨提取物、α- 硫辛酸和银杏叶提取物等。有报道显示，口服抗氧化剂 [16-18] 或外用抗氧化剂软膏 [19-20] 与光疗联合治疗效果优于单用光疗。Szczurko 等 [21] 和 Parsad 等 [22] 发现口服银杏叶提取物单药治疗白癜风可获得一定疗效，但仍有待进一步临床研究。

## 2 非常规治疗药物

**2.1** 米诺环素

米诺环素具有抗炎、免疫调节和抗氧化作用。Parsad 等 [23] 纳入 32 例进展期白癜风患者，予口服米诺环素 100 mg/d 治疗，29 例患者皮损症状稳定，仅 3 例患者出现新发皮损或原有皮损扩大。Siadat 等 [24] 纳入 42 例进展期白癜风患者，随机分为单用窄谱中波紫外线（NB-UVB）治疗组和口服米诺环素单药治疗组，每组 21 例，其中米诺环素治疗剂量均为 100 mg/d。治疗 3 个月结果显示，NB-UVB 组 16 例患者皮损进展停止，米诺环素组 7 例患者皮损进展停止。提示，与口服米诺环素相比，NB-UVB 对稳定白癜风患者病情更有益。另有研究表明，治疗进展期白癜风，口服米诺环素 100 mg/d 与地塞米松微脉冲疗法疗效无差异 [25]。

**2.2** 前列腺素

前列腺素可增加酪氨酸酶活性，促进黑素细胞增殖，刺激黑素小体及黑素细胞的发育、成熟，从而促进黑素代谢。Kapoor 等 [26] 采用前列腺素凝胶治疗 56 例稳定期白癜风患者，71% 患者出现复色，其中 8 例患者完全复色，22 例患者复色面积大于 75%。病程短于 6 个月者复色效果最好。近期研究也发现，0.03% 比马前列素眼用滴液联合糠酸莫米松治疗局限型稳定期白癜风皮损效果优于两种药物单独治疗 [27]。

**2.3** 辛伐他汀

辛伐他汀属于羟甲基戊二酸单酰辅酶 A（HMG-CoA）还原酶抑制剂， 其具有经典的调节血脂的功能外，还具有一定的免疫调节、抗炎和抗氧化作用。

Noël 等[28]研究发现，1 例接受辛伐他汀 80 mg/d 降血脂治疗的患者，其白癜风病情得到好转。然而，Vanderweil 等[29]报道小规模辛伐他汀随机对照双盲研究结果并不支持口服辛伐他汀治疗白癜风有效，考虑到辛伐他汀易致女性患者发生肌肉组织病变，该研究纳入 15 例男性白癜风患者，随机分为两组，一组口服安慰剂治疗，另一组口服辛伐他汀治疗，剂量为第一个月 40 mg/d，后 5 个月 80 mg/d，结果显示，辛伐他汀治疗组白癜风面积评分指数（VASI）较治疗前升高 26%，安慰剂组较治疗前 VASI 未发生改变，辛伐他汀组 VASI 平均水平升高主要是由于其中 1 例患者为炎症性白癜风患者。两组 VASI 评分及血清 CXCL10 水平差异均无统计学意义；治疗过程中发现辛伐他汀组有 4 例患者出现自限性肌痛，2 例患者出现腹泻，3 例患者出现短暂的轻度转氨酶升高，4 例患者出现轻度肌酸磷酸激酶升高，1 例患者出现头晕。该研究建议需要用更灵敏的指标评估辛伐他汀治疗白癜风的疗效，考虑到辛伐他汀系统用药的不良反应，进一步试验可改成外用制剂。Iraji 等[30]纳入 88 例白癜风患者，随机分为两组，一组接受外用 0.1% 戊酸倍他米松治疗，另一组接受外用 0.1% 戊酸倍他米松联合口服辛伐他汀 80 mg/d 治疗，共 46 例患者完成了为期 12 周的治疗，结果发现，与倍他米松单药治疗组相比，口服辛伐他汀联合倍他米松治疗组治疗并未取得更好的治疗效果。治疗过程中，两组均未发生不良反应。至此，部分案例中辛伐他汀治疗白癜风成功的机制仍有待进一步探索。近期，李春英等研究发现，辛伐他汀可通过抗氧化作用保护白癜风黑色素细胞抵抗氧化应激损伤，为辛伐他汀应用于临床白癜风治疗提供了新的理论依据[31]。

**2.4** 酪氨酸激酶（JAK）抑制剂

γ- 干扰素（IFN-γ）诱导的角质形成细胞通过分泌大量 CXC 趋化因子配体 10（CXCL10）等趋化因子参与了白癜风的发病，酪氨酸激酶（JAK）抑制剂可以抑制 IFN-γ 信号转导从而下调 CXCL10 的表达。已上市的口服 JAK1/3 抑制剂托法替尼和 JAK1/2 抑制剂鲁索替尼对白癜风患者复色有益[32-33]。外用 JAK 抑制剂 1.5% 鲁索替尼霜治疗皮损面积较小的白癜风患者，为期 20 周，患者面部、躯干、四肢皮损均有所改善，其中面部皮损改善最为明显[34]。近期一项口服托法替尼治疗白癜风的病例对照研究发现，JAK 抑制剂治疗白癜风过程中需联合光疗，与单独光疗相比，JAK 抑制剂联合光疗治疗可降低患者的照光剂量[35]。

**2.5** 抗肿瘤坏死因子 -α（TNF-α）生物制剂治疗

TNF-α 在白癜风的发生发展中有着重要的作用，白癜风患者皮损处 TNF-α 水平较高[36-38]。TNF-α 抑制剂有望成为治疗白癜风的新靶点。Alghamdi 等[39]纳入 6 例泛发型白癜风进展期的患者，2 例接受英夫利昔单抗（5 mg/kg）治疗，分别在治疗初始及治疗第 2、6 周静脉滴注一次，之后每 8 周静滴一次；2 例接受依那西普治疗，剂量为 50 mg，一周 2 次，皮下注射；2 例接受阿达木单抗治疗，初始剂量为 80 mg，之后每两周皮下注射 40 mg，所有患者均治疗 6 个月，于治疗前、治疗中每两个月以及治疗完成 6 个月后观察白癜风皮损的变化，结果发现，6 例患者皮损均未复色，但有 1 例接受英夫利昔单抗治疗的患者病情恶化，出现了银屑病样皮损，余 5 例在治疗过程中及治疗后随访的 6 个月内均未出现新的皮损。Rigopoulos 等[40]纳入 4 例进展期白癜风患者，均采用皮下注射依那西普治疗，前 12 周剂量为 50 mg/ 周，后 4 周剂量改为 25 mg/ 周，结果发现，4 例患者既未出现皮损恢复也未出现皮损加重的情况，治疗过程中未出现不良反应，该研究结果不支持单一使用依那普利治疗白癜风。然而，Kim 等[38]纳入 2 例泛发型白癜风进展期患者接受 NB-UVB 及他克莫司外用治疗无效后联合依那西普治疗（50 mg，一周 2 次，皮下注射治疗），治疗数月后疾病进入稳定期并且在 4 个月后开始出现复色，治疗 1 年后用药剂量改成 50 mg，一周 1 次继续治疗，患者皮损缓慢改善并且没有复发，且治疗过程中未出现不良反应。

另有报道称接受英夫利昔单抗治疗强直性脊柱炎的过程中，患者出现白癜风皮损逐渐消退的现象[41]。临床需要注意，英夫利昔单抗治疗类风湿关节炎[42-43]、顽固性溃疡性结肠炎[44]、银屑病关节炎[45]和毛发红糠疹[46]的过程中以及接受阿达木单抗治疗的强直性脊柱炎[47-48]和克罗恩病[49]病例报道均有引起白癜风发生或加重的案例。近期一项多中心回顾性研究也发现，接受 TNF-α 等生物制剂治疗慢性炎症性疾病时，会有白癜风发生或加重的可能[50]。以上研究表明，TNF-α 抑制剂治疗白癜风效果仍不明确，抗 TNF-α 生物制剂是否会加重或诱发白癜风也成为其治疗白癜风时的顾虑，需要进一步探究 TNF-α 抑制剂治疗白癜风的作用机制及更大样本的随机对照试验以验证其对白癜风治疗的有效性及安全性。

## 3 结语

综上所述，白癜风治疗药物众多，糖皮质激素和钙调磷酸酶抑制剂等常规治疗药物，以及不断研发的新型药物，为白癜风临床治疗带来了新的希望。临床工作中对常规治疗无效时可以考虑新的治疗方法，但目前仍需要大规模的样本对其疗效和安全性进一步验证。

## 参考文献：

[1] Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, *et al*. Vitiligo[J]. Lancet, 2015, 386(9988): 74-84.

[2] Taieb A, Alomar A, Bohm M, *et al*. Guidelines for the management of vitiligo: the European dermatology forum consensus[J]. Br J Dermatol, 2013, 168(1): 5-19.

[3] Sassi F, Cazzaniga S, Tessari G, *et al*. Randomized controlled trial comparing the effectiveness of 308-nm excimer laser alone or in combination with topical hydrocortisone 17-butyrate cream in the treatment of vitiligo of the face and neck[J]. Br J Dermatol, 2008, 159(5): 1186-1191.

[4] 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会色素病学组. 白癜风诊疗共识(2014版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2014, 47(1): 69-71.

[5] Jang YH, Jung SE, Shin J, *et al*. Triple combination of systemic corticosteroids, excimer laser, and topical tacrolimus in the treatment of recently developed localized vitiligo[J]. Ann Dermatol, 2015, 27(1): 104-107.

[6] Niwa Y, Terashima T, Sumi H. Topical application of the immunosuppressant tacrolimus accelerates carcinogenesis in mouse skin[J]. Br J Dermatol, 2003, 149(5): 960-967.

[7] Becker JC, Houben R, Vetter CS, *et al*. The carcinogenic potential of tacrolimus ointment beyond immune suppression: a hypothesis creating case report[J]. BMC Cancer, 2006, 6(1): 7-7.

[8] Mikhail M, Wolchok J, Goldberg SM, *et al*. Rapid enlargement of a malignant melanoma in a child with vitiligo vulgaris after application of topical tacrolimus[J]. Arch Dermatol, 2008, 144(4): 560-561.

[9] Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, *et al*. Current and emerging treatments for vitiligo[J]. J Am Acad Dermatol, 2017, 77(1): 17-29.

[10] Goktas EO, Aydin F, Senturk N, *et al*. Combination of narrow band UVB and topical calcipotriol for the treatment of vitiligo[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2006, 20(5): 553-557.

[11] Ermis O, Alpsoy E, Cetin L, *et al*. Is the efficacy of psoralen plus ultraviolet a therapy for vitiligo enhanced by concurrent topical calcipotriol? a placebo-controlled double-blind study[J]. Br J Dermatol, 2001, 145(3): 472-475.

[12] 高璐禄, 张峻岭, 刘天天, 等. 他卡西醇软膏联合 308 nm 激光治疗面部白癜风的疗效观察[J]. 医学理论与实践, 2017(5): 705-706.

[13] 孙芳, 冯志宏, 孙丽磊. 他卡西醇软膏联合窄谱中波紫外线治疗白癜风疗效观察[J]. 中国美容医学, 2016(7): 61-62.

[14] Gamil H, Attwa E, Ghonemy S. Narrowband ultraviolet B as monotherapy and in combination with topical calcipotriol in the treatment of generalized vitiligo[J]. Clin Exp Dermatol, 2010, 35(8): 919-921.

[15] 杜金锋, 裴广德, 甄希, 等. 吡美莫司乳膏联合他卡西醇软膏治疗局限性白癜风疗效观察[J]. 实用皮肤病学杂志, 2015(5): 348-350.

[16] Elgoweini M, Nour EDN. Response of vitiligo to narrowband ultraviolet B and oral antioxidants[J]. J Clin Pharmacol, 2009, 49(7): 852-855.

[17] Dell'Anna ML, Mastrofrancesco A, Sala R, *et al*. Antioxidants and narrow band-UVB in the treatment of vitiligo: a double-blind placebo controlled trial[J]. Clin Exp Dermatol, 2007, 32(6): 631-636.

[18] Middelkamp-Hup MA, Bos JD, Rius-Diaz F, *et al*. Treatment

of vitiligo vulgaris with narrow-band UVB and oral Polypodium leucotomos extract: a randomized double-blind placebo-controlled study[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2007, 21(7): 942-950.

[19] Soliman M, Samy NA, Abo EM, *et al*. Comparative study between excimer light and topical antioxidant versus excimer light alone for treatment of vitiligo[J]. J Cosmet Laser Ther, 2016, 18(1): 7-11.

[20] Leone G, Paro VA. Effect of an antioxydant cream versus placebo in patients with vitiligo in association with excimer laser. A pilot randomized, investigator-blinded, and half-side comparison trial[J]. G Ital Dermatol Venereol, 2015, 150(4): 461-466.

[21] Szczurko O, Shear N, Taddio A, *et al*. Ginkgo biloba for the treatment of vitilgo vulgaris: an open label pilot clinical trial[J]. BMC Complement Altern Med, 2011, 11: 21-29. doi: 10.1186/1472-6882-11-21.

[22] Parsad D, Pandhi R, Juneja A. Effectiveness of oral Ginkgo biloba in treating limited, slowly spreading vitiligo[J]. Clin Exp Dermatol, 2003, 28(3): 285-287.

[23] Parsad D, Kanwar A. Oral minocycline in the treatment of vitiligo-a preliminary study[J]. Dermatol Ther, 2010, 23(3): 305-307.

[24] Siadat AH, Zeinali N, Iraji F, *et al*. Narrow-band ultraviolet B versus oral minocycline in treatment of unstable vitiligo: a prospective comparative trial[J]. Dermatol Res Pract, 2014, 2014: 240856. doi: 10.1155/2014/240856.

[25] Singh A, Kanwar AJ, Parsad D, *et al*. Randomized controlled study to evaluate the effectiveness of dexamethasone oral minipulse therapy versus oral minocycline in patients with active vitiligo vulgaris[J]. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2014, 80(1): 29-35.

[26] Kapoor R, Phiske MM, Jerajani HR. Evaluation of safety and efficacy of topical prostaglandin E2 in treatment of vitiligo[J]. Br J Dermatol, 2009, 160(4): 861-863.

[27] Grimes PE. Bimatoprost 0.03% solution for the treatment of nonfacial vitiligo[J]. J Drugs Dermatol, 2016, 15(6): 703-710.

[28] Noël M, Gagne C, Bergeron J, *et al*. Positive pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitor on vitiligo[J]. Lipids Health Dis, 2004, 3: 7-11. doi: 10.1186/1476-511X-3-7.

[29] Vanderweil SG, Amano S, Ko WC, *et al*. A double-blind, placebo-controlled, phase-Ⅱ clinical trial to evaluate oral simvastatin as a treatment for vitiligo[J]. J Am Acad Dermatol, 2017, 76(1): 150-151.

[30] Iraji F, Banihashemi SH, Faghihi G, *et al*. A comparison of betamethasone valerate 0.1% cream twice daily plus oral simvastatin versus betamethasone valerate 0.1% cream alone in the treatment of vitiligo patients[J]. Adv Biomed Res, 2017, 6(1): 34-34.

[31] Chang Y, Li S, Guo W ,*et al*. Simvastatin protects human melanocytes from $H_2O_2$-induced oxidative stress by activating Nrf2[J]. J Invest Dermatol, 2017, 137(6): 1286-1296.

[32] Craiglow BG, King BA. Tofacitinib citrate for the treatment of vitiligo: a pathogenesis-directed therapy[J]. J Am Acad Dermatol, 2015, 151(10): 1110-1112.

[33] Harris JE, Rashighi M, Nguyen N, *et al*. Rapid skin repigmentation on oral ruxolitinib in a patient with coexistent vitiligo and alopecia areata (AA)[J]. J Am Acad Dermatol, 2016, 74(2): 370-371.

[34] Rothstein B, Joshipura D, Saraiya A, *et al*. Treatment of vitiligo with the topical Janus kinase inhibitor ruxolitinib[J]. J Am Acad Acad Dermatol, 2017, 76(6): 1054-1060.

[35] Liu LY, Strassner JP, Refat MA, *et al*. Repigmentation in vitiligo using the Janus kinase inhibitor tofacitinib may require concomitant light exposure[J]. J Am Acad Dermatol, 2017, 77(4): 675-682.

[36] Yu HS, Chang KL, Yu CL, *et al*. Alterations in IL-6, IL-8, GM-CSF, TNF-alpha, and IFN-gamma release by peripheral mononuclear cells in patients with active vitiligo[J]. J Invest Dermatol, 1997, 108(4): 527-529.

[37] Moretti S, Spallanzani A, Amato L, *et al*. New insights into the pathogenesis of vitiligo: imbalance of epidermal cytokines at sites of lesions[J]. Pigment Cell Res, 2002, 15(2): 87-92.

[38] Kim NH, Torchia D, Rouhani P, *et al*. Tumor necrosis factor-alpha in vitiligo: direct correlation between tissue levels and clinical parameters[J]. Cutan Ocul Toxicol, 2011, 30(3): 225-227.

[39] Alghamdi KM, Khurrum H, Taieb A, *et al*. Treatment of generalized vitiligo with anti-TNF-alpha agents[J]. J Drugs Dermatol, 2012, 11(4): 534-539.

[40] Rigopoulos D, Gregoriou S, Larios G, *et al*. Etanercept in the treatment of vitiligo[J]. Dermatology, 2007, 215(1): 84-85.

[41] Simon JA, Burgos-Vargas R. Vitiligo improvement in a patient with ankylosing spondylitis treated with infliximab[J]. Dermatology, 2008, 216(3): 234-235.

（下转第 S18 页）

持续发展的培训体系，建设专业化人才队伍，是解决 CRC 教育培训与临床试验现场管理需求间矛盾的当务之急。

**参考文献：**


[1] 卜擎燕 , 熊宁宁 , 邹建东 , 等 . 临床试验的重要角色 : 临床研究协调员 [J]. 中国临床药理学与治疗学 , 2006, 11(10): 1190-1193.

[2] 国家食品药品监督管理总局 . 国家食品药品监督管理总局关于开展药物临床试验数据自查核查工作的公告 [EB/OL]. (2015-07-22)[2017-11-04]. http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/124800.html.

[3] 中国 CRC 之家 . 为了受试者和医疗信息安全 , CRC 将开始全国统一编码 [EB/OL]. (2017-08-24) [2017-11-04]. http://mp.weixin.qq.com/s/VdWq_ALErpX_FMbbx05Phw.

[4] 熊蔚霞 , 江卫玲 , 张宏声 , 等 . 中国中小型药物临床试验合同研究组织企业面临的挑战和机遇 [J]. 世界临床药物 , 2015, 36(10): 715-718.

[5] 王 欣 , 汪 芳 , 李 燕 , 等 . 中国临床研究协调员规范化培训的现状 [J]. 中国临床药理学杂志 , 2016, 32(12): 1144-1146.

[6] Society of clinical research associates. CCRP® examination outline[EB/OL].[2017-11-04]. http://www.socra.org/assets/Certification/Detailed-Exam-Content-Outline-150317.pdf.

[7] 中野重行 . CRC の教育：その育成を推進してきた医師の立場から [J]. 臨床薬理 , 2011, 42(4): 269-270.

[8] 日本 SMO 協会 . 日本 SMO 協会 SMA 教育・公認要綱細則 [EB/OL]. http://www.jasmo.org/ja/expart/pdf/guideline_detail_sma20170523.pdf.

[9] 中关村玖泰药物临床试验技术创新联盟 , 中国药物临床试验机构联盟 . 临床研究协调员 (CRC) 行业指南 ( 试行 ) [J]. 药物评价研究 , 2015, 38(3): 233-237.

[10] Haeusler JMC. Certification in good clinical practice and clinical trial quality: A retrospective analysis of protocol adherence in four multicenter trials in the USA[J]. Clin Res Regul Aff, 2009, 26(1-2): 20-23.

[11] Speicher LA, Fromell G, Avery S, *et al*. The critical need for academic health centers to assess the training, support, and career development requirements of clinical research coordinators: recommendations from the clinical and translational science award research coordinator taskforce[J]. Clin Transl Sci, 2012, 5(6): 470-475.

[12] Rico-Villademoros F, Hernando T, Sanz JL, *et al*. The role of the clinical research coordinator-data manager-in oncology clinical trials[J]. BMC Med Res Methodol, 2004, 4(1): 6-6.


（责任编辑：赵绪韬）

（上接第 S8 页）


[42] Ramirez-Hernandez M, Marras C, Martinez-Escribano JA. Infliximab-induced vitiligo[J]. Dermatology, 2005, 210(1): 79-80.

[43] Carvalho CL, Ortigosa LC. Segmental vitiligo after infliximab use for rheumatoid arthritis-a case report[J]. An Bras Dermatol, 2014, 89(1): 154-156.

[44] Ismail WA, Al-Enzy SA, Alsurayei SA, *et al*. Vitiligo in a patient receiving infliximab for refractory ulcerative colitis[J]. Arab J Gastroenterol, 2011, 12(2): 109-111.

[45] Lahita RG, Vernace MA.Vasculitis, vitiligo, thyroiditis, and altered hormone levels after anti-tumor necrosis factor therapy[J]. J Rheumatol, 2011, 38(3): 579-580.

[46] Mattox AR, Chappell JA, Hurley MY. New-onset vitiligo during long-term, stable infliximab treatment of pityriasis rubra pilaris[J]. J Drugs Drtmatol, 2013, 12(2): 217-219.

[47] Toussirot E, Salard D, Algros MP, *et al*. Occurrence of vitiligo in a patient with ankylosing spondylitis receiving adalimumab][J]. Ann Dermatol Venereol, 2013, 140(12): 801-802.

[48] Maruthappu T, Leandro M, Morris SD. Deterioration of vitiligo and new onset of halo naevi observed in two patients receiving adalimumab[J]. Dermatol Ther, 2013, 26(4): 370-372.

[49] Posada C, Florez A, Batalla A, *et al*. Vitiligo during treatment of crohn's disease with adalimumab: adverse effect or co-occurrence?[J]. Case Rep Dermatol, 2011, 3(1): 28-31.

[50] Mery-Bossard L, Bagny K, Chaby G, *et al*. New-onset vitiligo and progression of pre-existing vitiligo during treatment with biological agents in chronic inflammatory diseases[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2017, 31(1): 181-186.


（责任编辑：雷 玲）