综述精学

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000785

外阴硬化性苔癣的研究进展

杨 欢[1],李成志[2]

（重庆医科大学生物医学工程学院、省部共建国家重点实验室培育基地—重庆市超声医学工程重点实验室、重庆市生物医学工程学重点实验室,重庆 400016）

【摘 要】外阴硬化性苔癣(vulvar lichen sclerosus,VLS)是一种生殖器皮肤与黏膜慢性炎症性疾病。尽管大量研究表明自身免疫、遗传、激素和感染与疾病的发病有关,但确切的病因仍不清。局部使用强效的糖皮质类固醇激素治疗是疾病的主要治疗方式,聚焦超声治疗也在临床上广泛使用,并取得令人满意的临床疗效。VLS 难以根治,且无论何种治疗方式,均有复发的可能。近年不断有新的关于疾病病因和发病机制的研究,同时也提出了许多新的治疗方式,现对该病的研究进展做一综述。

【关键词】外阴硬化性苔癣;病因;发病机制;治疗

【中图分类号】R711.72 【文献标志码】A 【收稿日期】2015-06-20

Research progress of vulvar lichen sclerosus

Yang Huan, Li Chengzhi

(*State Key Laboratory of Ultrasound Engineering in Medicine Co-Founded by Chongqing and the Ministry of Science and Technology; College of Biomedical Engineering; Chongqing Key Laboratory of Biomedical Engineering, Chongqing Medical University*)

【Abstract】Vulvar lichen sclerosus(VLS) is a chronic inflammatory disease relating to genital skin and mucosa. There are many factors such as autoimmune, genetic, hormonal and infection factors associated with paroxysm, but its etiology is still unclear. Ultra-potent topical corticosteroids(TCSs) are the first-line treatment for VLS. Focused ultrasound is widely used in clinic, and has obtained satisfactory clinical efficacy. As it is difficult to treat VLS, all kinds of treatment have the possibility of recurrence. In recent years, many new researches on the etiology and pathogenesis of VLS have been proposed and many new treatments have been put forward at the same time. This paper reviews the research progress of VLS.

【Key words】vulvar lichen sclerosus; etiology; pathogenesis; treatment

外阴硬化性苔癣(vulvar lichen sclerosus,VLS)是一种生殖器皮肤与黏膜慢性炎症性疾病。该病在不同年代由于对其临床、病理认识不同而几易其名,如:外阴白斑、外阴干枯症、萎缩性外阴炎、硬化萎缩性苔癣等,1975 年国际外阴疾病研究学会建议将此病称为硬化性苔癣[1]。目前该病的确切病因及发病机制不明,故在对该病的病因、发病机制上常常和其他类型的炎症性皮肤病混为一谈。该病难以根治,临床上有多种治疗方式,各种治疗方式各有利弊,没有统一的标准,而且不管是何种治疗方式,均有复发的可能。对于该病的病因及发病机制的研究,无疑有助于正确诊断该病及探索更有效的治疗方法。由于目前面临的一系列问题及挑战,本文拟对该病的病因、发病机制及治疗研究进展做一综述。

1 病 因

1.1 自身免疫因素

大量的研究表明硬化性苔癣(lichen sclerosus,LS)可能是一种自身免疫系统疾病。与其他自身免疫性疾病相似,LS

作者介绍:杨 欢,Email:yanghuan1822@foxmail.com,研究方向:聚焦超声治疗外阴硬化性苔癣的机制。

通信作者:李成志,Email:licz@haifu.com.cn。

基金项目:国家科技支撑资助项目(编号:2011BAI14B00);国家 973 计划资助项目(编号:2011CB707900)。

优先出版:http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20151022.2102.002.html (2015-10-22)

好发于女性。LS 患者常合并其他自身免疫性疾病，如：自身免疫性甲状腺炎、斑秃、白癜风、恶性贫血[2]。Simpkin 和 Oakley 等[3]检测了 142 例 LS 患者体内的 8 种自身抗体，发现 48%的患者体内自身抗体阳性。Baldo 等[4]在 VLS 患者的外周血中检测到抗BP180 的自身抗体。BP180 是半桥粒的主要组成成分，在表皮与真皮间发挥重要的连接作用，在 VLS 患者体内检测到该抗 BP180 的抗体，说明 VLS 患者产生了自身抗体识别BP180 并攻击它。Terlou 等[5]利用基因芯片及逆转录聚合酶链反应技术，发现与正常外阴皮肤组织相比，VLS 患者外阴病理组织中 Th1 细胞免疫应答特有的细胞因子 IFNγ、CXCR3 及其配体、CCR5 及其配体和 microRNA-155 的表达增加，这些细胞因子与辅助 T 淋巴细胞介导的自身免疫关系密切，microRNA-155 是一种与免疫应答有密切联系的 microRNA。

1.2 内分泌因素

该病好发于青春期前期及绝经后女性，推测该病的发生与机体的激素水平相关。张峻霄等[6]采用直接荧光法测定病变组织与周围正常组织中性激素受体，发现病变组织及未发病组织表皮各层间雌激素受体与雄激素受体阳性率的差异有高度统计学意义。尹格平等[7]研究表明雌激素受体及孕激素受体在正常外阴组织（表皮各层及真皮层）中的阳性表达率显著高于病变组织。

1.3 遗传因素

许多临床病例报道提示 VLS 有家族聚集性，提示该病的发生与遗传因素有关。Sherman 等[8]调查了 1052 名被诊断为 VLS 的患者的病史，发现其中 12%有明确的 VLS 的家族史。Gao 等[9]研究表明 LS 与人类白细胞抗原（human leucocyte antigen，HLA）有密切的关系，与正常对照组相比，LS 患者的 DRB1*12（DR12）和单倍型 DRB1*12/DQB1*0301/04/09/010 表达增高，可能使外阴皮肤具有易感性而促使疾病的发生；而 DRBl*0301/4（DR17）和单倍型 DRB1*0301/04/DQB1*0201/02/03 表达降低，可能防止疾病的发生。

1.4 感染因素

与博氏包柔螺旋体感染有关的 VLS 病例在欧洲有报道[10]。国外学者在患者病理组织中检测出人乳头瘤病毒（HPV）的 DNA，可能是病毒抗原引起了机体的免疫应答而导致疾病的发生[11]。

1.5 其他原因

Berger 等[12]调查 308 名 VLS 患者的病史，发现 VLS 患者常合并其他一些内科疾病，如：泌尿系统中的尿失禁，胃肠系统中的炎症性肠病、便秘、肠易激综合征等。Higgins 等[13]统计发现 VLS 患者合并糖尿病的风险比普通人群高。这些疾病的患者或有外阴潮湿，或有糖尿的刺激，或有排便习惯或粪便性状的改变，是否是因为这些原因而导致局部环境的改变，最终导致疾病的发生，需要更进一步的研究来阐明。LS 通常局限于会阴部，很少出现在其他皮肤皱褶区，考虑与会阴部特殊的潮湿、温热、易出汗有关系，而紧身的衣物、衣物材质不透气、卫生巾的使用、过度清洁等都可能诱发局部的不适导致疾病的发生。LS 会表现出同形反应，皮损好发于创伤后的部位。有 VLS 发生在晒伤、放射治疗、手术后的局部皮肤的病例，也有病例报告 VLS 发生于外阴切除术后的瘢痕周围[14]。

2 发病机制

2.1 血供障碍

国外学者采用三维成像技术研究 VLS 病理组织发现病变真皮层可见血管壁基底膜增厚，中层和底层血管扩张，局部血管闭塞，微血管数量显著减少[15]。王春燕等[16]研究发现 VLS 组织中血管内皮生长因子（VEGF）的表达减少，微血管数目减少。微血管数目减少，导致局部循环障碍，使局部供氧不足，引起表皮生长发生障碍。

2.2 外阴表皮细胞增殖和凋亡异常

尹格平等[7]研究发现 VLS 病理组织中生存素表达增高，生存素是迄今发现的最强凋亡抑制因子，可抑制细胞凋亡和促进细胞分裂，在外阴病变组织表达较高，提示该病组织存在细胞异常增殖。国内学者研究发现 VLS 患者病变组织中，细胞周期调控因子（cyclin D1）和细胞周期素依赖性激酶（CDK4）表达与正常外阴组织相比异常增高，二者的高表达致使细胞周期平衡打破，可能是疾病的机制之一[17]。

2.3 胶原纤维均质化

VLS 的特征性病理学改变是表皮层过度角化，上皮萎缩，上皮脚变平，基底细胞细胞质空泡形成，真皮浅层组织水肿，浅染，成为一无细胞的均质胶原带，且随着病程的进展，病变区域增宽[18]。LS 患者细胞外基质和结缔组织生长因子的表达改变，同时转化生长因子-β 的表达上调，可能导致细胞外基质的异常沉积和维持纤维化[19]。转化生长因子-β 是纤维化过程的重要介质。国外学者也发现 LS 患者病理组织中基质金属蛋白酶（MMP-2、MMP-9）和基质金属蛋白酶组织抑制剂（TIMP-1、TIMP-2）的分布与正常外阴组织相比增多，这些因子可能与疾病病理中胶原纤维均质化相关[20]。

3 诊 断

3.1 临床表现

该病可发生于任何年龄，但绝经后女性多见，其次见于青春期前幼女。

外阴硬化性苔藓最常出现的症状是外阴瘙痒，且常夜间加重，甚至影响睡眠。搔抓可以导致皮下出血和皮肤破溃，因为受累的皮肤特别的脆弱。皮肤破溃导致的疼痛、排尿困难、尿潴留、性交困难也较常见。进行性的外阴粘连可能导致性交障碍和性交困难。女童肛门周围皮肤龟裂可引起排便疼痛而导致便秘。但疾病的严重程度常常不与症状相符合，部分患者可能没有任何临床症状，仅仅是检查时意外发现[21]。

典型的 VLS 表现为边界清楚的白色斑片，皮损最常出现于大小阴唇、阴唇联合、阴蒂、阴蒂包皮，皮损也常累及肛周。皮损常开始于阴蒂包皮，表现为边界清楚、稍有隆起的红斑，逐渐发展到小阴唇、阴道前庭、会阴及肛周，随着疾病的发展，受累部位的皮肤变得干燥、色素改变及苔藓样，最后引起萎缩性改变。部分患者外阴及肛周的皮损可共同构成特殊的“8”字形或“哑铃”形外观。VLS 可以出现同形反应，所以病变可能像外阴切开术后的瘢痕[2]。疾病的长期过程可能导致小阴唇缺失，阴蒂被包埋。有时阴道外口粘连后导致阴道外口狭窄。慢性的疾病过程可导致色素沉着，有时疾病会出现色素沉着斑片，这种色素改变从轻度、界限不清的黄褐色斑片到广泛的、不规则的深褐色和黑色斑片。

3.2 病理

VLS 的病理表现取决于病程的长短和病理取材部位，但对于病程的长短无明确的时间界限。

病变早期表皮有不同程度增厚，基底细胞空泡样改变，并常有斑块状苔藓样或带状的淋巴细胞浸润区，真皮乳头水肿并伴不同程度的胶原变性，弹力纤维朝深部推移。病变中期表皮萎缩，鳞状上皮层表面角化过度，有时可见角化栓形成，颗粒层薄但完整，棘细胞层萎缩，基底细胞空泡变性消失，上皮内色素细胞减少消失，表皮钉突明显减少或完全消失；真皮乳头和浅表真皮可有水肿，血管及细胞成分均减少，浅表真皮弹力纤维被破坏，典型者呈增厚的均质化变性胶原带，明显噬伊红着色；其下方可见慢性炎细胞浸润带，浸润细胞主要为淋巴细胞，其间夹杂组织细胞，偶可见浆细胞。病变晚期表皮萎缩及真皮硬化性改变可同中期，但慢性炎细胞浸润可减少或消失；真皮深层附属器萎缩，胶原纤维变性；神经末梢肿胀，小动脉壁增厚，管腔变小甚至闭塞。但是，值得注意的是，可在邻近的区域看到显著增生的上皮伴角化过度及角化不全等变化[22]。

如果出现鳞状细胞增生伴有棘层肥厚的征象，表明疾病有进展为外阴鳞状细胞癌的风险，需要长期的随访[23]。

4 治 疗

由于病因及发病机制的不明确，该病的治疗面临很大的挑战。疾病难以彻底治愈，但规范化的治疗可以缓解症状、防止复发、防治并发症的发生。目前临床上常用的治疗方式有一般治疗、药物治疗、物理治疗及手术治疗。

4.1 一般治疗

保持外阴皮肤清洁、干燥。不宜用刺激性肥皂、清洁剂等清洗外阴。尽量避免穿着过紧不透气的衣物。对精神较紧张、瘙痒症状明显以致失眠者，可建议患者有氧运动及瑜伽锻炼缓解精神压力，服用镇静安眠药物改善睡眠质量。由于该病有恶变的风险，故应告知患者需定期门诊随访，注意皮损的变化。

4.2 药物治疗

4.2.1 局部糖皮质类固醇激素 局部糖皮质类固醇激素治疗是该病的主要药物治疗方式[24-27]。推荐和公认是强效糖皮质类固醇激素 0.05%氯倍他索（恩肤霜），该药的用法是每晚 1 次，连用 4 周，然后隔日 1 次，连用 4 周，最后 4 周可每周使用 2 次，治疗 3 个月后随访[24-25,27]。大约 50%~70%的患者症状完全缓解[26]。也有研究表明中效的糖皮质类固醇激素 0.1%糠酸莫米松对治疗该病同样有效，不管是疾病活动期和静止期，糠酸莫米松与氯倍他索有相同的疗效和安全性[28]。药物的剂型首选软膏，因其引起接触性皮炎的可能性较小[24]。但是也应注意，长期使用糖皮质类固醇激素类药物可能导致真皮萎缩、皮肤干燥、色素沉着不足等不良反应。

4.2.2 钙调神经磷酸酶抑制剂 外用钙调神经磷酸酶抑制剂具有很好的抗炎作用和免疫调节功能，可以有效治疗炎症性皮肤病而无类似糖皮质类固醇激素所致的副作用。常用的药物为吡美莫司和他克莫司[23-26]。对糖皮质类固醇激素耐药和不能耐受的患者可以推荐使用该类药物[25]，但长期使用该类药物的安全性及有效性尚未确定[24]。LS 原本就有恶变的风险，不少学者担心使用钙调神经磷酸酶抑制剂后会增加恶变的风险[29]。

4.2.3 保湿剂 保湿剂可以改善皮肤屏障功能和皮肤对刺激的敏感性[30]。在 1 项开放性研究当中，34 名女性患者使用糖皮质类固醇激素 1 次/d，持续治疗 1 月后，71%的患者症状基本缓解，而 29%症状减轻，后续治疗中单独使用保湿剂作为维持治疗，在随访的 58 个月的中位时间，70%的女性可以维持最初的治疗效果[31]。Virgili 等[32]的研究也表明了当前期的激素治疗控制病情后，保湿剂作为长期的维持治疗具有良好的临床效果。但此类药物一般不做首选，且不单独使用，多联合其他药物一起使用。

4.3 物理治疗

4.3.1 UVA1 光疗法 长波紫外线（ultraviolet A，UVA）波长为 320~400 nm，根据皮肤红斑和黑素形成作用的差异，UVA 又可分为 UVA1（340~400 nm）和 UVA2（320~340 nm）。Beattie 等[33]用 UVA1 治疗 VLS 有效。长波紫外线光疗法辐照可增加胶原酶的活性和抑制胶原合成，引起硬化性皮损软化[34]。此外，还具有极强的生成黑色素的能力，可诱导色素减退的皮损色素重新沉着[35]。Gambichler 等[36]建议的治疗方案为单次照射剂量为 50 J/cm^2，每周治疗 5 次，共 40 次。长波紫外线光疗法与局部类固醇激素治疗 VLS 的临床随机对照研究表明，长波紫外线光疗法治疗该病同样有效，但是在实用性、减轻瘙痒和改善生活质量方面不如类固醇激素，建议作为二线治疗方法[37]。主要的短期不良反应包括红斑、瘙痒、皮肤干燥，予以对症治疗可控制；主要的长期不良反应包括光老化和光致癌，但关于 UVA1 致癌的报道及研究较少[38]。

4.3.2 光动力学疗法 光动力学疗法是通过系统或外用光敏剂，事先使靶组织含有一种无毒外源性光敏物质，用特定

波长的光照射，使被组织吸收的光子在光敏剂的参与下产生一系列的光化学和光生物学反应，从而达到治疗疾病和美容的目的[39]。Olejek 等[40]以 5-氨基酮戊酸作为光敏剂，用光动力学疗法治疗 100 位 VLS 患者，治疗前无症状或症状轻微的患者为 39%，经过治疗，无症状或症状轻微的女性达到 91%，症状中等和严重的患者由 61%降到 9%。免疫组织化学染色表明治疗后患者外阴组织中微血管密度增加和淋巴细胞浸润减少[41]。主要的不良反应是光过敏反应。

4.3.3 聚焦超声治疗 聚焦超声治疗 VLS 的治疗原理是把超声波聚焦到目标靶组织（真皮层）内，主要利用超声的热效应、空化效应及功能调节作用，促进局部微血管形成，增加血管内皮细胞膜通透性，改善微血管和神经末梢营养状况，改变局部组织生长的微环境，促进局部组织的修复、再生，从而使病变外阴皮肤恢复正常[42]。国内学者对聚焦超声治疗外阴硬化性苔癣系统评价，发现聚焦超声相比传统方法治疗外阴硬化性苔癣疗效显著、安全性好，是一种非常有前景的新型治疗方法[43]。国内多中心随机对照研究结果表明与皮质醇药物治疗相比，聚焦超声组疗效及体征改善均优于药物组，聚焦超声治疗 LS 3 月后的有效率高达 95%[44]。聚焦超声 1 次治疗时间 10~30 min，一般照射 1 次即能达到治疗目的，复发率低。主要的不良反应为极少数患者出现辐照区域 I 度烧伤，通过局部冰敷等对症处理均获痊愈。

4.4 手术治疗

手术的目的不是完全切除皮损，多是为了解除疾病导致的粘连，故一般有以下情况时才考虑手术治疗[45]：①不能排除外阴上皮内瘤变和外阴鳞状上皮癌；②疾病导致局部解剖结构破坏，同时影响功能；③反复药物治疗和物理治疗无效。手术的方式有局部病灶切除和单纯外阴切除。病灶局限，由于瘢痕和粘连引起排尿障碍和（或）性交障碍等症状时的可行局部病灶切除。病变范围较广，可考虑行单纯外阴切除术。

5 总结和展望

总之，外阴硬化性苔藓的确切病因及发病机制不明。一般依靠临床表现即可做出诊断，确诊依靠病理学检查。目前临床上的各种治疗方法各有利弊，皮质醇激素治疗及聚焦超声治疗是目前临床上的一线治疗方法，其他治疗方法基本上可作为这两种治疗方法失败后的候选方法。由于疾病有恶变的可能，所以需要长期随访。该病易复发，临床上难以达到彻底的治愈，随着对疾病病因及发病机制的研究深入，相信可探寻出更有效的预防和治疗方法。

参 考 文 献

[1] International Society for the Study of Vulvar Disease. New nomenclature for vulvar disease[J]. Obstet Gynecol, 1976, 47(1): 122-124.

[2] Fistarol SK, Itin PH. Diagnosis and treatment of lichen sclerosus: an update[J]. Am J Clin Dermatol, 2013, 14(1): 27-47.

[3] Simpkin S, Oakley A. Clinical review of 202 patients with vulval lichen sclerosus: A possible association with psoriasis[J]. Australas J Dermatol, 2007, 48(1): 28-31.

[4] Baldo M, Bailey A, Bhogal B, et al. T cells reactive with the NC16A domain of BP180 are present in vulval lichen sclerosus and lichen planus[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2010, 24(2): 186-190.

[5] Terlou A, Santegoets LA, van der Meijden WI, et al. An Autoimmune phenotype in vulvar lichen sclerosus and lichen planus: a Th1 response and high levels of microRNA-155[J]. J Invest Dermatol, 2012, 132(3Pt1): 658-666.

[6] 张峻霄，何群英，王世阎. 外阴上皮非瘤样病变患者病变组织中性激素受体的检测及意义[J]. 实用妇产科杂志，2010，26(8)：598-600.

[7] 尹格平，武爱芳，梁 静，等. 高强度聚焦超声治疗女性外阴上皮内非瘤样病变组织的雌、孕激素受体及生存素表达及意义[J]. 中华妇幼临床医学杂志电子版，2013，9(5)：589-593.

[8] Sherman V, McPherson T, Baldo M, et al. The high rate of familial lichen sclerosus suggests a genetic contribution: an observational cohort study[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2010, 24(9): 1031-1034.

[9] Gao XH, Bamardo MC, Winsey S, et al. The association between HLA DR, DQ antigens, and vulval lichen sclerosis in the UK: HLA DRB1*12 and its associated DRB1*12/DQB1*0301/04/09/010 haplotype confers susceptibility to vulval lichen sclerosis, and HLA DRB1*0301/04 and its associated DRB1*0301/04/DQB1*0201/02/03 haplotype protects from vulval lichen sclerosis[J]. J Invest Dermatoh, 2005, 125(5): 895-899.

[10] Gubertini N, Bonin S, Trevisan G. Lichen sclerosus et atrophicans, scleroderma en coup de sabre and Lyme borreliosis[J]. Dermatol Reports, 2011, 3(2): 59-61.

[11] Ljubojevic S, Skerlev M. HPV-associated diseases[J]. Clin Dermatol, 2014, 32(2): 227-234.

[12] Berger MB, Damico NJ, Menees SB, et al. Rates of self-reported urinary, gastrointestinal, and pain comorbidities in women with vulvar lichen sclerosus[J]. J Low Genit Tract Dis, 2012, 16(3): 285-289.

[13] Higgins CA, Cruickshank ME. A population-based case-control study of aetiological factors associated with vulval lichen sclerosus[J]. J Obstet Gynaecol, 2012, 32(3): 271-275.

[14] Pugliese JM, Morey AF, Peterson AC. Lichen sclerosus: review of the literature and current recommendations for management[J]. J Urol, 2007, 178(6): 2268-2276.

[15] Kowalewski C, KoMowska A, Chan I, et al. Three-dimensional imaging reveals major changes in skin microvasculature in lipoid proteinosis and lichen sclerosus[J]. J Dermatol Sci, 2005, 38(3): 215-224.

[16] 王春燕，李楷滨，张利群，等. VEGF 及 CD34 在外阴白色病变组织中的表达[J]. 中国妇幼保健，2013，28(30)：5036-5038.

[17] 吴艺佳，胡丽娜，袁小莉，等. 聚焦超声对外阴白色病变组织细胞周期的影响[J]. 重庆医科大学学报，2008，33(12)：1502-1504.

[18] Alan H. DeCherney, Lauren Nathan. 现代妇产科疾病诊断与治疗[M]. 刘新民，宋玉琴，万小平，等，译. 9 版. 北京：人民卫生出版社，

2004:536.

[19] Gambichler T,Skrygan M,Czempiel V,et al. Differential expression of connective tissue growth factor and extracellular matrix proteins in lichen sclerosus[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol,2012,26(2):207-212.

[20] de Oliveira GA,de Almeida MP,Soares FA,et al. Metalloproteinases 2 and 9 and their tissue inhibitors 1 and 2 are increased in vulvar lichen sclerosus[J]. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology,2012,161(1):96-101.

[21] Goldstein AT,Marinoff SC,Christopher K,et al. Prevalence of vulvar lichen sclerosus in a general gynecology practice[J]. J Reprod Med,2005,50(7):477-480.

[22] 郑文新,沈丹华,郭东辉. 妇产科病理学[M]. 北京:科学出版社,2013:33.

[23] Jones RW,Sadler L,Grant S,et al. Clinically identifying women with vulvar lichen sclerosus at increased risk of squamous cell carcinoma:a case-control study[J]. J Reprod Med,2004;49(10):808-811.

[24] Edwards SK,Bates CM,Lewis F,et al. 2014 UK national guideline on the management of vulval conditions[J]. Int J STD AIDS,2014,0(0):1-14.

[25] Pérez-López FR,Ceausu I,Depypere H,et al. EMAS clinical guide:vulvar lichen sclerosus in peri and postmenopausal women[J]. Maturitas,2013,74(3):279-282.

[26] Chi CC,Kirtschig G,Baldo M,et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on topical interventions for genital lichen sclerosus[J]. J Am Acad Dematol,2012,67(2):305-312.

[27] Neill SM,Lewis FM,Tatnall FM,et al. British Association of Dermatologists'guidelines for the management of lichen sclerosus 2010[J]. Br J Dermatol,2010,163(4):672-682.

[28] Virgili A,Corazza M,Minghetti S,et al. Growing evidence for topical mometasone fuoroate in the treatment of Vulvar Lichen Sclerosus [J]. Maturitas,2015,80(1):113-115.

[29] Bunker CB. Comments on the British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosus[J]. Br J Dermatol,2011,164(4):894-895.

[30] Wolf R,Parish LC. Barrier-repair prescription moisturizers:do we really need them? facts and controversies[J]. Clin Dermatol,2013,31(6):787-791.

[31] Simonart T,Lahaye M,Simonart JM. Vulvar lichen sclerosus:effect of maintenance treatment with a moisturizer on the course of the disease[J]. Menopause,2008,15(1):74-77.

[32] Virgili A,Minghetti S,Borghi A,et al. Long-term maintenance therapy for vulvar lichen sclerosus:the results of a randomized study comparing topical vitamin E with an emollient[J]. Eur J Dermatol,2013,23(2):189-194.

[33] Beattie PE,Dawe RS,Ferguson J,et al. UVA1 phototherapy for genital lichen sclerosus[J]. Clin Exp Dermatol,2006,31(3):343-347.

[34] Kreuter A,Gambichler T,Avermaete A,et al. Low-dose ultraviolet A1 phototherapy for extragenital lichen sclerosus:results of a preliminary study[J]. J Am Acad Dermatol,2002,46(2):251-255.

[35] Ravnbak MH,Wulf HC. Pigmentation after single and multiple UV-exposures depending on UV-spectrum[J]. Arch Dermatol Res,2007,299(1):25-32.

[36] Gambichler T,Terras S,Kreuter A. Treatment regimens,protocols,dosage,and indications for UVA1 phototherapy:facts and controversies [J]. Clinics in Dermatology,2013,31(4):438-454.

[37] Sarah T,Gambichler T,Moritz RK,et al. UV-A1 phototherapy vs clobetasol propionate,0.05%,in the treatment of vulvar lichen sclerosus:A randomized clinical trial[J]. JAMA Dermatol,2014,150(6):621-627.

[38] Kroft EB,Berkhof NJ,van de Kerkhof PC,et al. Ultraviolet A phototherapy for sclerotic skin diseases:a systematic review[J]. J Am Acad Dermatol,2008,59(6):1017-1030.

[39] 吴志华. 皮肤科治疗学[M]. 2 版.北京:科学出版社,2013:896.

[40] Olejek A,Stplewska K,Gabriel A,et al. Efficacy of photodynamic therapy in vulvar lichen sclerosus treatment based on immunohistochemical analysis of CD34,CD44,myelin basic protein,and Ki67 antibodies[J]. Int J Gynecol Cancer.2010,20(5):879-887.

[41] Olejek A,Kozak-Darmas I,Kellas-Sleczka S,et al. Effectiveness of photodynamic therapy in the treatment of lichen sclerosus:cell changes in immunohistochemistry[J]. Neuro Endocrinol Lett,2009,30(4):547-551.

[42] 王智彪,李发琪,冯 若. 治疗超声原理及应用[M]. 南京:南京大学出版社:2008,277-281.

[43] 郭菊芳,李幼平,李成志,等. 聚焦超声治疗外阴上皮内非瘤样病变的系统评价[J]. 中国医科大学学报,2013,42(7):631-635.

[44] 史宏晖,朱 兰,杨 毅,等. 高能聚焦超声与皮质激素治疗外阴上皮内非瘤样病变的多中心随机对照研究[J]. 中华医学杂志,2013,93(41):3291-3293.

[45] Gurumurthy M,Morah N,Gioffre G,et al. The surgical management of complications of vulval lichen sclerosus[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,2012,162(1):79-82.

（责任编辑：冉明会）