doi:10.11659/jjssx.03E024078

·综 述·

外阴硬化性苔藓的研究进展

苏远华[1],肖雁冰[2] (1.贵州航天医院妇科,贵州 遵义 563000;2.遵义医科大学附属妇幼保健院妇产科,贵州 遵义 563000)

[摘 要] 外阴硬化性苔藓(LS)是一种发病机制不明的慢性炎症性皮肤黏膜疾病,可能导致外阴瘢痕形成和性功能障碍,严重影响患者的生活质量。遗传、自身免疫、感染、环境和激素等因素均可能与外阴LS的发病相关,且其临床诊断和治疗也存在着许多不确定性。因此,本文在大量查阅相关文献的基础上,对外阴LS的发病机制、诊断与评估、治疗方法、预后与管理等几个方面进行了综述。

[关键词] 外阴硬化性苔藓;发病机制;临床诊断;治疗方法;进展

[中图分类号] R751;R711 [文献标志码] A [收稿日期] 2024-03-14

Research progress of the vulvar lichen sclerosus

SU Yuan-hua[1], XIAO Yan-bing[2] (1. Department of Gynaecology, Guizhou Aerospace Hospital, Zunyi Guizhou 563000, China; 2. Department of Gynaecology and Obstetrics, Maternal and Child Health Hospital Affiliated to Zunyi Medical University, Zunyi Guizhou 563000, China)

Abstract: Vulvar lichen sclerosus (LS) is a chronic inflammatory skin and mucosal disease with unknown pathogenesis, which may lead to scar formation of the external genitalia and sexual dysfunction, seriously affecting the quality of life of patients. Genetic factors, autoimmune factors, infections, environment, and hormones are associated with the onset of vulvar LS, and there are also many uncertainties in its clinical diagnosis and treatment. Therefore, based on extensive literatures, this article provides a review of the pathogenesis, diagnosis and evaluation, treatment methods, prognosis and management of vulvar LS.

Keywords: vulvar lichen sclerosus; pathogenesis; clinical diagnosis; treatment methods; progress

外阴硬化性苔癣(lichen sclerosus,LS)是一类以外阴皮肤色素减退为主要体征的慢性炎症性皮肤疾病。文献报道外阴LS的发病率为1.7%[1],但考虑到该病发病部位隐私,就诊率低,且早期症状不典型,确诊困难,误诊、漏诊率高,故通常认为外阴LS的实际发病率可能远高于文献报道。该疾病病程长,易反复发作,给患者带来极大痛苦和不便,严重影响妇女生活质量和身心健康[2]。LS的发病机制尚未完全阐明,现有研究多聚焦于局部免疫失调和细胞外基质代谢异常,对表观遗传调控、微生物组失衡等新兴机制的研究仍存在空白。同时,LS的临床诊断依赖特征性临床表现和病理活检,对早期不典型病变的识别准确率较低,易导致确诊延迟。此外,现行治疗方案以局部应用糖皮质激素为主,虽能短期缓解症状,但停药后易复发。基于此,本文通过查阅国内外文献,对外阴LS的发病机制、临床诊断与评估、治疗方法以及预后与管理进行综述,旨在为临床充分认识LS提供参考。

[基金项目] 国家自然科学基金(81660293)

[通信作者] 肖雁冰,E-mail:273140954@qq.com

1 发病机制

1.1 遗传因素

家族史中有LS的人群可能更容易患病,提示遗传因素在该病的发生中起一定作用。2014年一项针对1 000多例外阴LS女性患者的流行病学调查结果显示,12%的外阴LS患者的直系亲属患有外阴LS,母亲、女儿、姐妹和双胞胎经常同时患病[3]。相关研究发现,某些基因的突变也与外阴LS的发生有关,例如HLA-DQB1基因的某些等位基因与外阴LS的易感性具有相关性[4]。此外,外阴LS的发病可能还受到其他遗传基因的影响,如免疫相关基因、炎症相关基因、组织重塑相关基因以及microRNA的表达等,这些基因的突变可能导致免疫系统异常,从而引发LS[5]。

1.2 自身免疫因素

在LS中,重要的T细胞浸润局限于真皮层,主要为$CD8^+$和调节性T细胞,$CD4^+$ T细胞较少[6]。LS的受累细胞表达CXC趋化因子受体3和趋化因子C-C

基元受体5,表明这些细胞具有1型辅助性T细胞(T helper cell,Th)反应。Th1自身免疫应答的异常激活,使促炎细胞因子(如白细胞介素-1、白细胞介素-7、白细胞介素-15、干扰素-γ、肿瘤坏死因子α、白细胞介素-2受体CD25、半胱天冬酶1、细胞间黏附分子1及其配体CD11a以及其他Th1型促炎细胞因子)在外阴LS中上调,表明Th1反应与外阴LS的发生有关[7]。细胞外基质蛋白1(extracellular matrix protein 1,ECM-1)、miR-155分子等免疫作用靶点通过降低T细胞调节的活性引起自身免疫受损而导致LS的发生[8]。另外,T细胞的比率和密度、自身抗体、体液免疫等因素也促进了LS的形成与进展[9]。有研究指出,LS是一种Th1介导和miR-155依赖性免疫介导的皮肤疾病,miR-155刺激Th1的介导和皮肤真皮硬化[6,10]。虽然目前报道LS可能与ECM-1和BP180的自身抗体相关,但这是否是外阴LS的准确发病机制尚不清楚[11-13]。

1.3 激素变化

激素在外阴LS中的作用具有一定争议,低雌激素水平曾经被认为是LS的危险因素之一,然而这个理论尚未被证实[14]。有研究发现,外阴LS患者表皮和真皮中雌激素受体亚型的表达与健康女性相当[15]。另有研究推测,5α-还原酶活性降低可能导致血清二氢睾酮、游离睾酮和雄烯二酮水平降低,从而促进外阴LS的发病[16]。还有研究发现,使用具有抗雄激素特性的口服避孕药可能会引发易感年轻女性过早发生外阴LS[17]。口服孕激素类避孕药则对外阴LS具有预防作用,但当孕激素类避孕药与雌激素联合使用时,这种预防效果反而欠佳。

1.4 感染

感染性因素(如病毒、细菌或真菌感染)可能触发免疫反应,导致炎症和病变。关于伯氏疏螺旋体感染是否与外阴LS的发展相关,目前的研究结果并不一致[18-19]。一项针对HPV16相关的男性龟头苔藓样硬化病例的研究指出,病毒对LS的作用可能是偶然的,而不是致病的,因为该研究还发现了非特异性HPV相关基因表达模式[20]。另一研究表明,丙型肝炎病毒(hepatitis C virus,HCV)也可能在外阴LS中发挥作用,通过脂质组学和代谢组学分析发现,外阴LS与HCV poly U/UC序列导致的异常抗病毒反应相关[21]。在一项调查外阴LS患者组织中环状RNA差异表达基因的相关研究中,研究者观察到人类T细胞白血病病毒信号转导通路可能与外阴LS的发生和发展有关[22]。

1.5 成纤维细胞增殖

真皮浅层胶原纤维和基质均质化是外阴LS的特征性病理变化。成纤维细胞的生长及其活性、胶原合成异常和硬化组织形成是外阴LS发病的关键。研究显示,miR-155除了与诱导自身免疫相关外,其还通过过表达下调叉头转录因子O3(forkhead box O3,FOXO3)和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂1B(cyclin-dependent kinase inhibitor 1B,CDKN1B)表达,而FOXO3和CDKN1B又与成纤维细胞的增殖和持久性密切相关,FOXO3和CDKN1B的下调会造成真皮浅层硬化[10]。成纤维细胞的活性也可能受到促凋亡蛋白半乳糖凝集素-7的刺激。研究显示,半乳糖凝集素-7在表皮组织中高表达,并通过抑制细胞生长和促进Ⅰ型、Ⅲ型胶原蛋白的转录对真皮成纤维细胞产生双重作用[23]。相关研究也证实,LS患者组织中Ⅰ型和Ⅲ型胶原蛋白存在过表达的现象[24]。

1.6 氧化应激

氧化应激可能促进包括外阴LS在内的炎症性疾病的发生和发展。外阴LS患者通常会出现病变组织脂质过氧化产物显著升高,病变区域出现氧化DNA损伤和蛋白氧化损伤[25]。外阴LS中的氧化DNA损伤下调p16I和p27两种细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂的表达,可能加剧疾病进展,并增加癌变风险。此外,氧化应激也与自身免疫抗体有关,氧化过程导致自身免疫形成,引起真皮层血管收缩和损伤,从而加速了外阴LS的病情进展。因此,抑制p16I和p27的调控基因可能导致外阴LS的癌变[26]。

1.7 其他因素

外伤也可能导致外阴LS的发生。有研究在LS中发现了Koebner现象,即LS患者外观正常的皮肤在受到某种非特异性损伤后,诱发了该部位发生白斑、扁平苔藓等[27]。有研究发现,血管紧张素转换酶抑制剂和β受体阻滞剂与外阴LS的发生之间存在负相关关系,分析原因可能是血管紧张素转换酶抑制剂可减少皮肤中的炎症细胞浸润,β受体阻滞剂可降低AmpCβ内酰胺酶水平,抑制Th1淋巴细胞向表皮迁移和降低局部炎症反应强度[28-30]。

2 诊断与评估

外阴LS的诊断仍然以临床症状及体征为主,但在临床表现不明显、治疗失败或怀疑非瘤样病变及肿瘤时,通过组织病理学检查、影像学检查等方式,有助于

更好地诊断和评估病情。组织病理学检查是目前诊断该疾病的金标准,但组织病理学检查是一种有创性检查,并且取材部位局限,不能准确反映病灶内部异质性,且静态组织病理学检查不能动态评估治疗过程中疾病的发展及转归,而患者通常难以接受多次组织病理学检查,因此该方式也不能实时、持续性评估患者病情,具有一定局限性。

皮肤镜作为一种新型的非侵入性检查工具可辅助诊断外阴LS。通过皮肤镜可观察到,在外阴LS中,最普遍的特征是存在白色或黄白色无结构区,这些变化提示真皮硬化和透明化。另一个特征是与正常外阴皮肤相比,LS患者外阴皮肤血管密度降低。有研究显示,超过97%的早期外阴LS患者外阴皮肤存在不规则的线性血管,近45%的外阴LS患者外阴皮肤存在点状血管,后期大多数血管消失,这可能与真皮纤维化程度超过了血管的变化有关[31-32]。其他皮肤镜检查特征包括外阴皮肤存在散在的灰蓝色点、粉刺样开口或鳞屑等。

3 治疗

由于外阴LS病因及发病机制尚不明确,难以对因治疗。目前以药物治疗、物理治疗和行为治疗等综合治疗方案为主。

3.1 药物治疗

局部外用激素是目前最常见的外阴LS治疗方法之一,其通过局部涂擦激素药膏,以达到抑制炎症、减轻瘙痒等症状的目的。该方法具有简便、经济的优点,但是长期使用激素药膏也会出现一定的副作用,如皮肤萎缩、色素沉着等,并且外用激素治疗也不能逆转皮肤病损体征[33]。局部外用非激素类药物包括维A酸类、花青素类、角鲨烷类、水杨酸类、中药熏洗等,该方法通过外用药物来减轻症状,并有一定的抗炎作用,优点是不会产生激素类药物的副作用,但其疗效相对激素类药物较弱[34-35]。考虑该病主要为局部病损,药物治疗效果差异大,且无特效药,因此,不管是激素类药物还是非激素类药物均以局部用药为宜。有研究表明,中医药对该病的治疗也起到了一定疗效[36-38]。也有研究人员正在探索其他的治疗方法,如免疫调节剂、生物学药物等,以期提高治疗效果,减少不良反应[39]。

3.2 物理治疗

物理治疗主要包括激光治疗、聚焦超声治疗等。激光治疗是一种新兴的非侵入性治疗方法,通过激光对病损部位进行破坏和去除,以达到治疗的目的。研究显示,CO_2激光消融术可改善外阴LS的症状、体征[40]。激光治疗外阴LS的优点包括微创、操作简便、无痛、无需住院、恢复快等,但也可能存在一定的风险和不适感,如疼痛、瘙痒、红肿、组织炎症、瘢痕形成等。此外,一些研究还发现,CO_2激光作为外阴LS的单一疗法有效性不高,只能作为辅助治疗手段[41-42]。聚焦超声治疗是一种非侵入性、伤害性小的治疗方法,其作用原理是利用超声波的聚焦作用,将声波能量聚焦到皮下组织的几毫米处,进行软组织加热,从而促进局部组织血液循环,增强细胞代谢,进而缓解外阴LS症状,并增加皮肤细胞活性[43]。需要注意的是,聚焦超声治疗一般适用于药物治疗无效、效果差或者药物过敏的LS患者。

3.3 行为治疗

行为治疗主要包括:①保持外阴清洁、干燥、透气;②少吃辛辣、刺激食物;③外阴局部避免温热刺激;④避免过度使用清洁剂等。

3.4 手术治疗

对于因严重阴道萎缩、瘢痕形成而发生解剖学变化,影响性生活的患者,应进行外科手术治疗[44]。但现有术式均不能达到根治外阴LS的目的,术后一般仍需配合药物治疗,且手术破坏性大、复发率高,非必要时不建议行手术治疗。

4 预后与管理

预测外阴LS的发展和预后是一个复杂的过程,通常需要综合考虑多个因素[45]:①临床表现评估。根据患者的症状和体征,如瘙痒、疼痛、溃疡、色素沉着等,来评估疾病的严重程度和发展趋势。②组织病理学检查。通过对组织样本进行病理学检查,评估病变的类型、程度以及组织损伤的程度。③生物标志物。通过检测特定的生物标志物,如血清中的细胞因子、免疫球蛋白等,用于评估免疫反应的活跃程度和炎症程度,以及预测疾病的发展和预后。④随访观察。定期随访患者,观察病情的变化和发展趋势,评估治疗效果和预后。

需要注意的是,预测外阴LS的发展和预后仍存在一定的不确定性,因为每个患者的病情和预后可能存在差异。因此,及时就诊,遵循医生的建议,并进行定期随访非常重要。一般建议治疗后长期随访,随访时

间一般为治疗后3个月、6个月、12个月,随后6~12个月随访1次。

5 总结与展望

总的说来,外阴LS的病因机制尚不明确,现有的诊断、评估、治疗方法主观性较强,加之外阴LS易复发,因此急需更多关于其发病原因及机制的研究,进而探索出更多新的治疗方案,以改善外阴LS患者的治疗结局。此外,如果能够建立一种针对外阴LS的无创诊断和评估体系,对于外阴LS患者的预后评估和管理将具有重大意义。

[参考文献]

[1] 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.

[2] Corazza M, Schettini N, Zedde P, et al. Vulvar lichen sclerosus from pathophysiology to therapeutic approaches: evidence and prospects[J]. Biomedicines, 2021,9(8):950. doi:10.3390/biomedicines9080950.

[3] Lis-Święty A, Mierzwińska K, Wodok-Wieczorek K, et al. Co-existence of lichen sclerosus and localized scleroderma in female monozygotic twins[J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2014, 27(6): e133-e136. doi: 10.1016/j.jpag.2013.11.010.

[4] Gao XH, Barnardo MC, Winsey S, et al. The association between HLA DR, DQ antigens, and vulval lichen sclerosus in the UK: HLA DRB112 and its associated DRB112/DQB10301/04/09/010 haplotype confers susceptibility to vulval lichen sclerosus, and HLA DRB10301/04 and its associated DRB10301/04/DQB10201/02/03 haplotype protects from vulval lichen sclerosus[J]. J Invest Dermatol, 2005, 125(5): 895-899. doi:10.1111/j.0022-202X.2005.23905.x.

[5] 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. doi: 10.3109/01443615.2011.649320.

[6] 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(3 Pt 1):658-666. doi:10.1038/jid.2011.369.

[7] Tran DA, Tan X, Macri CJ, et al. Lichen sclerosus: an autoimmunopathogenic and genomic enigma with emerging genetic and immune targets[J]. Int J Biol Sci, 2019, 15(7): 1429-1439. doi: 10.7150/ijbs.34613.

[8] Powell J, Wojnarowska F, Winsey S, et al. Lichen sclerosus premenarche: autoimmunity and immunogenetics[J]. Br J Dermatol, 2000,142(3):481-484. doi:10.1046/j.1365-2133.2000.03360.x.

[9] Haefner HK, Welch KC, Rolston AM, et al. Genomic profiling of vulvar lichen sclerosus patients shows possible pathogenetic disease mechanisms[J]. J Low Genit Tract Dis, 2019, 23(3): 214-219. doi: 10.1097/LGT.0000000000000482.

[10] Ren L, Zhao Y, Huo X, et al. MiR-155-5p promotes fibroblast cell proliferation and inhibits FOXO signaling pathway in vulvar lichen sclerosis by targeting FOXO3 and CDKN1B[J]. Gene, 2018, 653: 43-50. doi:10.1016/j.gene.2018.01.049.

[11] Papini M, Russo A, Simonetti O, et al. Diagnosis and management of cutaneous and anogenital lichen sclerosus: recommendations from the Italian Society of Dermatology (SIDeMaST)[J]. Ital J Dermatol Venerol, 2021, 156(5): 519-533. doi: 10.23736/S2784-8671.21.06764-X

[12] Utsunomiya N, Utsunomiya A, Chino T, et al. Gene silencing of extracellular matrix protein 1 (ECM1) results in phenotypic alterations of dermal fibroblasts reminiscent of clinical features of lichen sclerosus[J]. J Dermatol Sci, 2020, 100(2): 99-109. doi: 10.1016/j.jdermsci.2020.06.010.

[13] Baldo M, Bhogal B, Groves RW, et al. Childhood vulval lichen sclerosus: autoimmunity to the basement membrane zone protein BP180 and its relationship to autoimmunity[J]. Clin Exp Dermatol, 2010,35(5):543-545. doi:10.1111/j.1365-2230.2010.03827.x.

[14] Orszulak D, Dulska A, Niziński K, et al. Pediatric vulvar lichen sclerosus: a review of the literature[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(13): 7153. doi: 10.3390/ijerph18137153.

[15] Taylor AH, Guzail M, Al-Azzawi F. Differential expression of oestrogen receptor isoforms and androgen receptor in the normal vulva and vagina compared with vulval lichen sclerosus and chronic vaginitis[J]. Br J Dermatol, 2008, 158(2): 319-328. doi: 10.3390/ijerph18137153.

[16] Friedrich EG Jr, Kalra PS. Serum levels of sex hormones in vulvar lichen sclerosus, and the effect of topical testosterone[J]. N Engl J Med, 1984, 310(8): 488-491. doi: 10.1056/NEJM198402233100803.

[17] Günthert AR, Faber M, Knappe G, et al. Early onset vulvar lichen sclerosus in premenopausal women and oral contraceptives[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2008, 137(1): 56-60. doi: 10.1016/j.ejogrb.2007.10.005.

[18] Puri BK, Lee GS, Schwarzbach A. Is fibromyalgia associated with borrelia-specific T lymphocytes?[J]. Curr Rheumatol Rev, 2022, 18(2):157-159. doi:10.2174/1573397117666210924152636.

[19] Bernard Q, Thakur M, Smith AA, et al. Borrelia burgdorferi protein interactions critical for microbial persistence in mammals[J]. Cell Microbiol, 2019, 21(2): e12885. doi: 10.1111/cmi.12885.

[20] Shim TN, Harwood CA, Marsh SG, et al. Immunogenetics and human papillomavirus (HPV) in male genital lichen sclerosus (MGLSc)[J]. Int J STD AIDS, 2020, 31(14): 1334-1339. doi: 10.1177/0956462420949395.

[21] Cong Q, Guo X, Zhang S, et al. HCV poly U/UC sequence-induced inflammation leads to metabolic disorders in vulvar lichen sclerosis [J]. Life Sci Alliance, 2021, 4(8): e202000906. doi: 10.26508/lsa.202000906.

[22] Yang M, Sun K, Chang J. Screening differential circular RNAs expression profiles in vulvar lichen sclerosus [J]. Biomed Eng

Online,2022,21(1):51. doi:10.1186/s12938-022-01013-7.

[23] Zhao Y,Zhao S,Li H,et al. Expression of galectin-7 in vulvar lichen sclerosus and its effect on dermal fibroblasts[J]. Oncol Lett,2018,16(2):2559-2564. doi:10.3892/ol.2018.8897.

[24] Mora EMM,Champer MI,Huang W,et al. Collagen is more abundant and structurally altered in lichen sclerosus[J]. Urology,2023,173:192-197. doi:10.1016/j.urology.2022.11.036.

[25] De Luca DA,Papara C,Vorobyev A,et al. Lichen sclerosus:the 2023 update[J]. Front Med (Lausanne),2023,10:1106318. doi:10.3389/fmed.2023.1106318.

[26] Paulis G,Berardesca E. Lichen sclerosus:the role of oxidative stress in the pathogenesis of the disease and its possible transformation into carcinoma[J]. Res Rep Urol,2019,11:223-232. doi:10.2147/RRU.S205184.

[27] Ismail D,Owen CM. Paediatric vulval lichen sclerosus:a retrospective study[J]. Clin Exp Dermatol,2019,44(7):753-758. doi:10.1111/ced.13894.

[28] Mühl S,Ehrchen J,Metze D. Blistering and skin fragility due to imatinib therapy:loss of laminin and collagen iv as a possible cause of cutaneous basement membrane instability[J]. Am J Dermatopathol,2018,40(5):371-374. doi:10.1097/DAD.0000000000001063.

[29] Seyed Jafari SM,Feldmeyer L,Hunger RE. Development of extragenital lichen sclerosus in malignant melanoma patients treated with ipilimumab in combination with nivolumab[J]. Front Oncol,2020,10:573527. doi:10.3389/fonc.2020.573527.

[30] Conteduca V,Medri M,Mazzoni L,et al. Anogenital lichen sclerosus et atrophicus lesions in a case series of cancer patients on immunotherapy[J]. Cancer Immunol Immunother,2022,71(6):1545-1548. doi:10.1007/s00262-021-03094-0.

[31] Borghi A,Corazza M,Minghetti S,et al. Dermoscopic features of vulvar lichen sclerosus in the setting of a prospective cohort of patients:new observations[J]. Dermatology,2016,232(1):71-77. doi:10.1159/000439198.

[32] Ankad BS,Beergouder SL. Dermoscopic patterns in lichen sclerosus:a report of three cases[J]. Indian Dermatol Online J,2015,6(3):237-240. doi:10.4103/2229-5178.156450.

[33] Mashayekhi S,Flohr C,Lewis FM. The treatment of vulval lichen sclerosus in prepubertal girls:a critically appraised topic[J]. Br J Dermatol,2017,176(2):307-316. doi:10.1111/bjd.15202.

[34] Kumar KS,Morrel B,van Hees C,et al. Comparison of lichen sclerosus in boys and girls:a systematic literature review of epidemiology,symptoms,genetic background,risk factors,treatment,and prognosis[J]. Pediatr Dermatol,2022,39(3):400-408. doi:10.1111/pde.14967.

[35] Folaranmi SE,Corbett HJ,Losty PD. Does application of topical steroids for lichen sclerosus (balanitis xerotica obliterans) affect the rate of circumcision? A systematic review[J]. J Pediatr Surg,2018,53(11):2225-2227. doi:10.1016/j.jpedsurg.2017.12.021.

[36] Singh N,Mishra N,Ghatage P. Treatment options in vulvar lichen sclerosus:a scoping review[J]. Cureus,2021,13(2):e13527. doi:10.7759/cureus.13527.

[37] 郝 璐,孙俊健,孟 君,等. 电热针联合毫针疗法对外阴白斑的临床疗效观察[J]. 现代中医临床,2024,31(2):28-48. doi:10.3969/j.issn.2095-6606.2024.02.005.

[38] 周纯洁,吴丽婷,史红敏,等. 白斑颗粒剂Ⅰ号方联合白斑膏治疗外阴白斑的临床疗效观察[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志,2023,22(5):445-447. doi:1672-0709(2023)05-0445-03.

[39] 张立环,曹凯莉,李 娟. 中医综合疗法治疗外阴白斑43例临床观察[J]. 甘肃中医药大学学报,2021,38(6):84-87. doi:10.16841/j.issn1003-8450.2021.06.17.

[40] Filippini M,Sozzi J,Farinelli M,et al. Effects of fractional CO_2 laser treatment on patients affected by vulvar lichen sclerosus:a prospective study[J]. Photobiomodul Photomed Laser Surg,2021,39(12):782-788. doi:10.1089/photob.2021.0053.

[41] Tasker F,Kirby L,Grindlay D,et al. Laser therapy for genital lichen sclerosus:a systematic review of the current evidence base[J]. Skin Health Dis,2021,1(3):e52. doi:10.1002/ski2.52.

[42] Mitchell L,Goldstein AT,Heller D,et al. Fractionated carbon dioxide laser for the treatment of vulvar lichen sclerosus:a randomized controlled trial[J]. Obstet Gynecol,2021,137(6):979-987. doi:10.1097/AOG.0000000000004409.

[43] Wu C,Zou M,Xiong Y,et al. Short-and long-term efficacy of focused ultrasound therapy for non-neoplastic epithelial disorders of the vulva[J]. BJOG,2017,124(3):87-92. doi:10.1111/1471-0528.14747.

[44] Papini M,Russo A,Simonetti O,et al. Diagnosis and management of cutaneous and anogenital lichen sclerosus:recommendations from the Italian Society of Dermatology (SIDeMaST)[J]. Ital J Dermatol Venerol,2021,156(5):519-533. doi:10.23736/S2784-8671.21.06764-X.

[45] Kolesnikova EV,Zharov AV,Osipova LK,et al. Predicting the development of vulvar lichen sclerosus[J]. Rudn J Med,2024,28(1):76-85.

(编辑:魏 源)