

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.35.024

影响骨髓移植术后环孢素 A 血药浓度的相关因素分析*

曲 婷 乔宏艳 段丽娟 李伟华 于 华

(哈尔滨医科大学附属第一医院药学部 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 目的:环孢素 A 是临床常用的免疫抑制剂,应用于预防骨髓移植术后发生的移植物抗宿主病。环孢素 A 药代动力学及药效学个体差异大,治疗窗窄,其血药浓度受多种因素影响。本文研究探讨骨髓移植术后患者环孢素 A 血药浓度,寻找影响其血药浓度变化的可能因素,并为临床上药物使用提供参考依据。**方法:**以化学发光微粒子免疫分析法测定并记录骨髓移植术后患者应用环孢素 A 后的血药浓度,并根据环孢素 A 血药浓度、患者的基本情况(性别、年龄、手术日期等)、用药情况(剂量、给药方式、合并用药等)及相应生化检验结果等,应用 SPSS 统计软件对数据进行多元线性回归分析,考察环孢素 A 血药浓度与各生化指标的关联性。**结果:**环孢素 A 的单位血药浓度与患者的性别、年龄及体重无明显的相关性,与血浆 CHO、AST、BUN、三唑类抗真菌药物具有统计学意义的相关性($P < 0.05$)。**结论:**环孢素 A 的血药浓度不仅受自身个体因素的影响,还与给药方式、合用药物情况等外界因素有关。应结合患者的临床表现进行全面分析,建议定期监测血药浓度,及时调整治疗方案,实现个体化给药,使环孢素 A 在骨髓移植术后的应用得到最佳的治疗效果。

关键词:环孢素 A;血药浓度;骨髓移植;相关因素

中图分类号:R68;R927.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)35-6889-04

The Analysis Factors of Affecting Cyclosporin A Blood Concentration in the Bone Marrow Transplantation Recipients*

QU Ting, QIAO Hong-yan, DUAN Li-juan, LI Wei-hua, YU Hua

(Dept. of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT Objective: Cyclosporine A is currently used in clinical as an immune inhibitor, and it is applied in the prevention of bone marrow transplantation after the occurrence of graft-versus-host disease. Because of the individual differences in pharmacokinetic and pharmacodynamic of Cyclosporine A, and it has the narrow therapeutic window, the blood concentration is affected by many factors. This study was to explore blood concentration of Cyclosporine A in patients following bone marrow transplantation, find possible factors affecting the changes in blood concentration, and provide a reference for the clinical use of drugs. **Methods:** Determination of blood concentration of Cyclosporine A following bone marrow transplantation in patients by Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMIA). Recording blood concentration following bone marrow transplantation patients with Cyclosporine A and according to Cyclosporine A blood concentration, the basic condition of the patient (age, sex, date of surgery, etc.), drug use (dose, route of administration, concomitant medications, etc.), analyzing with multiple linear regression method by SPSS software, and corresponding results of biochemical tests to study the correlation between Cyclosporine A blood concentration and biochemical markers. **Results:** It has no significant correlation with gender, age and body weight of blood concentration of Cyclosporine A in patients. Cyclosporine A blood concentration and plasma CHO, AST, BUN, triazole antifungal agents were statistically significantly correlated ($P < 0.05$). **Conclusion:** The blood concentration of Cyclosporine A is not only affected by its individual factors and external factors, but also the mode of administration, the combination of drug and so on. Multianalysis of the clinical feature of patients should be performed. We suggest monitoring of blood concentration regularly, and adjust the therapeutic protocols, thus to achieve personalized pharmacotherapy and the best treatment results.

Key words: Cyclosporine A; Blood drug concentration; Bone Marrow Transplantation; Related Factors

Chinese Library Classification(CLC): R68; R927.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)35-6889-04

前言

环孢素 A(Cyclosporine A, CsA)是 1971 年瑞士 Sandoz 公

司从真菌(Tolypocladium Inflatum Gams)分离提取出来的一种由 11 个氨基酸组成的亲脂性环形多肽。1983 年美国食品与药品管理局(FDA)批准 CsA 正式上市,作为器官移植的免疫抑

* 基金项目:黑龙江省卫生厅课题(2007-244)

作者简介:曲婷(1975-),女,硕士,主管药师,主要研究方向:临床药学,E-mail: nihao163666@163.com,电话:13903652111

(收稿日期:2014-07-30 接受日期:2014-08-25)

制剂使用,广泛应用于心、肝、肾等器官移植术后的抗排异治疗和预防^[1-4]。CsA 近年来已成为预防骨髓移植术后发生的移植物抗宿主病(GVHD)最常用的一种高效免疫抑制剂。由于 CsA 自身的一些药动学和药效学缺陷,如药动学个体差异、治疗窗狭窄,长期使用易引起肝肾毒性、高血压、高脂血症等,发生的全身不良反应较多^[5-7]。CsA 在体内的血药浓度个体差异明显,且受到诸多因素的影响,过高或过低的血药浓度都会诱发严重的不良反应,影响患者的预后疗效。国内对于肝肾移植术后的 CsA 血药浓度的研究报道较多,而对于骨髓移植术后的研究涉及较少,本文通过对骨髓移植术后患者开展 CsA 药物浓度的监测,研究影响其血药浓度变化的可能因素,实行个体化给药,控制 CsA 的血药浓度,减少不良反应的发生率和提高疗效。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取于 2007 年 6 月-2013 年 8 月期间在我院进行骨髓移植的 44 例患者作为研究对象。排除标准:(1)合并有其他严重心肺、肝肾基础疾病的;(2)骨髓移植术前有 CsA 服用史;(3)患者合并有严重精神方面疾病或不配合的;(4)骨髓移植后由于 GVHD 死亡的患者。所有患者及家属均对此次研究知情同意。44 例患者中,男 27 例,女 17 例;年龄分布 7-49 岁,平均年龄(26.58±5.16)岁;体重分布 24 kg-76 kg,平均体重为(66.49±10.25)kg;所患病种为急性髓系白血病 18 例,急性淋巴细胞白血病 14 例,慢性髓系白血病 6 例,其他 6 例。

1.2 用药情况

患者在骨髓移植后采用 CsA+短程甲氨蝶呤(MTX)+霉酚酸酯(MMF)三联疗法进行免疫抑制的治疗,预防 GVHD 的发生。患者于移植术前静脉滴注 3-5 mg/Kg/d。术后根据 CsA 的浓度及临床情况给予不同剂量药物,待胃肠反应消失后改为口服 2-5 mg/Kg/d 并适时进行 CsA 血药浓度的监测。同时在治疗期间,还对患者进行常规的抗感染、护肝、胃肠道保护等治疗,合并使用的药物主要有头孢菌素类、抗病毒类、抗真菌类药物、谷胱甘肽等保肝药物、奥美拉唑等保胃药物。

1.3 方法与观察指标

通过患者病历资料,记录下患者的基本情况(年龄、性别、体重等)用药情况(剂量、给药方式、合并用药等);

CsA 血药浓度:骨髓移植术后的患者,连续服用 CsA 7d 或以上至达到稳定浓度,于早晨给药前取静脉血 2 mL,EDTA 抗凝,置 2-8 ℃冰箱中保存至测定,采用 CMIA 法处理样本,放入 ARCHTIECT i1000 中进行检测。

将当日取到的静脉血于全自动生化分析仪进行检测,其中包括谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、尿素氮(BUN)、肌酐(CRE)、胆固醇(CHO)、乳酸脱氢酶(LDH)等。

1.4 统计学方法

所有数据采用 SPSS18.5 统计软件进行统计分析,计量数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;将环孢素 A 单位剂量血药浓度(血药浓度/剂量)为因变量,患者的一般情况、各生化指标、各类用药等为自变量,先进行相关性分析,在对有显著相关性的数据进行多元线性回归分析,检验标准为 0.05,当 $P < 0.05$ 时,具有统计学意义。

2 结果

2.1 影响 CsA 血药浓度的相关因素情况

以 CsA 单位剂量血药浓度为因变量,对患者的一般情况、各生化指标、各类用药情况进行相关性分析,结果发现 CsA 单位剂量血药浓度与 CHO、AST、BUN、三唑类抗真菌药物具有相关性($r=0.79, 0.36, 0.42, 0.25, P < 0.05$),具有统计学意义。

2.2 CsA 血药浓度的多元回归分析结果

进行多元回归分析,将四个自变量 CHO、AST、BUN、三唑类抗真菌药物先后逐步引入分析方程中,共建立四个模型:其中模型 1 只引入 CHO 一个自变量,模型 2 引入 CHO 和 AST 两个自变量,模型三引入自变量 CHO、AST、BUN,模型 4 引入全部的四个自变量,其方差分析结果见表 1,影响因子值及相关系数见表 2。结果显示,当引入 CHO、AST、BUN、三唑类抗真菌药物等四个自变量时,F 检验差异具有统计学意义($P < 0.05$),即 CsA 单位剂量血药浓度与 CHO、AST、BUN、三唑类抗真菌药物具有统计学意义的相关性,且呈正相关。

表 1 CsA 单位剂量血药浓度与 CHO、AST、BUN、三唑类抗真菌药物的方差分析结果

Table 1 Analysis of variance results of CsA concentration and CHO, AST, BUN, triazole antifungal agents

Model	Source of variation	f	SS	Mean square	F	P
1	Regression	42	115813.74	2757.47	1.783	0.031
	Error	66	67337.16	1020.26		
	Total variation	108	183150.90			
2	Regression	46	115567.18	2512.33	1.814	0.023
	Error	62	67583.72	1090.06		
	Total variation	108	183150.90			
3	Regression	78	151878.48	1947.16	2.216	0.005
	Error	30	31272.42	1042.41		
	Total variation	108	183150.90			
4	Regression	80	152358.4	1904.48	2.105	0.011
	Error	28	30792.5	1099.73		
	Total variation	108	183150.90			

表 2 CsA 单位剂量血药浓度的影响因子值及相关系数结果

Table 2 The results of affectoi values and the correlation coefficient of CsA blood concentration

Constant	CHO	AST	BUN	Triazole antifungal agents
107.28	8.162	0.815	1.149	20.127
P	0.002	0.025	0.008	0.042

3 讨论

环孢素 A 是骨髓移植患者术后常用的免疫抑制剂,其主要的不良反应为肝、肾毒性,与所给药物的剂量有关。由于 CsA 的生物利用度及药物动力学个体之间的差异较大,其血药浓度受到多种因素的影响,如患者的一般情况不同、合并用药的情况不同、给药方式的不同都会影响到 CsA 的血药浓度^[8-10]。CsA 的代谢主要在肝脏进行,大部分经胆汁排泄出去,经尿液排出量较少。本研究着重对 ALT、AST、BUN、CRE、CHO、LDH 及合并用药情况进行的相关性的分析。

高脂血症是器官移植术后常见的并发症。器官移植术后的血脂异常,主要与免疫抑制剂的应用有关,这些免疫抑制剂包括环孢素、糖皮质激素和他克莫司等^[11]。环孢素可导致 LDL 和总胆固醇水平增高,同时使甘油三酯增高,进而导致动脉粥样硬化。本研究中发现,患者 CsA 单位剂量血药浓度与患者的性别、年龄及体重无明显的相关性,与血浆 CHO 有明显的相关性 ($P < 0.05$),这与国外报道的结果一致^[12],服用 CsA 的患者自身高密度脂蛋白会降低,其在人体内主要与血浆脂蛋白结合,而 CHO 转化为胆固醇脂主要依靠卵磷脂胆固醇转酰酶(LCAT)在高密度脂蛋白为底物的情况下进行,因此当 CsA 结合掉血浆脂蛋白后,导致 CHO 水平升高。另外术后长期服用激素也是高脂血症的主要致病因素,减少激素用量可以降低血脂水平^[13]。由于术后环孢素 A、激素等免疫抑制剂长期使用,导致血脂增高的因素持续存在。

肝脏作为 CsA 代谢的重要场所,肝功能对于 CsA 的血药浓度有一定的影响,有关文献中报道^[12],当患者肝功能指标异常时 ($ALT \geq 300 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, $AST \geq 300 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, $\gamma\text{-GTP} \geq 300 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, $TBIL \geq 100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$),其体内的 CsA 血药浓度比正常人偏高 ($P < 0.05$)。CsA 会使肝细胞生成大量过氧化物,增加了谷胱甘肽的反应性,发生一系列的病理变化,也会影响肝脏酶的活性,引起细胞的代谢异常^[14-16]。有文献报道过,CsA 血药浓度大于 $600 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,其发生肝毒性的不良反应率增加 ($P < 0.05$)^[17],因此我们在使用 CsA 时,需要适时监测患者的肝功能,发现异常时及时调整药物浓度及运用保肝类药物对症治疗。

BUN 和 CRE 都是反映肾功能的重要指标,本研究中患者 CsA 单位剂量血药浓度与 BUN 具有相关性,与 CRE 没有明显的相关性,说明肾功能对 CsA 单位剂量血药浓度有一定的影响,这与有关报道的结果一致。发生肾毒性不良反应,肾功能不全的患者血细胞比容与高密度脂蛋白相比正常低,导致 CsA 与蛋白结合力下降,其血药浓度增加,加大了对肾脏的损害^[18-20]。

CsA 主要是通过肝脏内的 CYP3A 酶系进行代谢,因此如唑诺酮类药物,三唑类抗真菌药均能影响 CsA 的血药浓度^[21]。唑诺酮类药物如环丙沙星等能抑制 CYP3A 酶活性,三唑类抗真菌药主要在 CsA 口服给药途径中有显著的影响,导致 CsA

在肝脏代谢清除障碍,体内血药浓度升高,具有正相关 ($P < 0.05$);对于其他合并的用药均所有患者都常规使用,因此没有进行讨论,只对三联疗法中的甲氨蝶呤 (MTX)+ 霉酚酸酯 (MMF) 进行了统计分析,发现合并使用这两种药物对患者 CsA 的血药浓度没有影响 ($P > 0.05$)。

综上所述,本研究通过对骨髓移植术后患者 CsA 的血药浓度的相关因素的初步研究,结果显示 CsA 的单位血药浓度与血浆 CHO、AST、BUN、三唑类抗真菌药物的使用具有统计学意义的相关性 ($P < 0.05$),由于其血药浓度受多种因素的影响,还有待进一步的研究,实现临床上实行个体化给药,减少不良反应发生率和提高疗效。

参考文献(References)

- [1] Cui J, Yang J, Cao W, et al. Differential diagnosis of acute rejection and chronic cyclosporine nephropathy after rat renal transplantation by detection of endothelial microparticles [J]. Med Hypotheses, 2010,75(6):666-668
- [2] Zheng S, Tasnif Y, Hebert MF, et al. CYP3A5 gene variation influences cyclosporine A metabolite formation and renal cyclosporine disposition[J]. Transplantation, 2013, 95(6):821-827
- [3] Ridruejo E, Dí az C, Michel MD, et al. Short and long term outcome of kidney transplanted patients with chronic viral hepatitis B and C[J]. Ann Hepatol, 2010, 9(3):271-277
- [4] Xiao Z, Shan J, Li C, et al. CrmA gene transfer rescued CsA-induced renal cell apoptosis in graft kidney[J]. Cell Immunol, 2010, 265(1):6-8
- [5] Illsinger S, Janzen N, Lucke T, et al. Cyclosporine A: impact on mitochondrial function in endothelial cells [J]. Clin Transplant, 2011, 25(4):584-593
- [6] Verma R, Vasudevan B, Pragasam V. Severe cutaneous adverse drug reactions[J]. Med J Armed Forces India, 2013, 69(4):375-383
- [7] Mahler N, Freyer M, Kauschke R, et al. Kidney-specific deletion of multidrug resistance-related protein 2 does not aggravate a cute cyclosporine A nephrotoxicity in rats [J]. Pharmacogenet Genomics, 2012, 22(6):408-420
- [8] Uchida K, Hoshinaga K, Watarai Y, et al. Pharmacokinetics of everolimus when combined with cyclosporine in Japanese de novo renal transplant recipients[J]. Transplant Proc, 2014, 46(5):1314-1318
- [9] Bergmann TK, Isbel NM, Barraclough KA, et al. Comparison of the influence of cyclosporine and tacrolimus on the pharmacokinetics of prednisolone in adult male kidney transplant recipients [J]. Clin Drug Investig, 2014, 34(3):183-188
- [10] Kokuhu T, Fukushima K, Ushigome H, et al. Dose adjustment strategy of cyclosporine A in renal transplant patients: evaluation of anthropometric parameters for dose adjustment and C0 vs. C2 monitoring in Japan, 2001-2010 [J]. Int J Med Sci, 2013, 10(12): 1665-1673
- [11] Perrea DN, Moulakakis KG, Poulakou MV, et al. Correlation

- between lipid abnormalities and immunosuppressive therapy in renal transplant recipients with stable renal function [J]. *Int Urol Nephrol*, 2008, 40(2): 521-527
- [12] Zeighami S, Hadjibabaie M, Ashouri A, et al. Assessment of cyclosporine serum concentrations on the incidence of acute graft versus host disease post hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Iran J Pharm Res*, 2014, 13(1): 305-312
- [13] Teplan V, Schuck O, Stollova M, et al. Metabolic syndrome after renal transplantation [J]. *Med Pregl*, 2007, 60(12): 28-32
- [14] Sachewsky N, Hunt J, Cooke MJ, et al. Cyclosporin A enhances neural precursor cell survival in mice through a calcineurin-independent pathway [J]. *Dis Model Mech*, 2014, 7(8): 953-961
- [15] De Simone P, Crocetti L, Pezzati D, et al. Efficacy and safety of combination therapy with everolimus and sorafenib for recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2014, 46(1): 241-244
- [16] Zavaglia C, Airolidi A, Mancuso A, et al. Adverse events affect sorafenib efficacy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: experience at a single center and review of the literature [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 25(2): 180-186
- [17] Furukawa T, Kurasaki-Ida T, Masuko M, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of cyclosporine A (CsA) to find the best single time point for the monitoring and adjusting of CsA dose using twice-daily 3-h intravenous infusions in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Int J Hematol*, 2010, 92(1): 144-151
- [18] Wang X, Sun DY, Wang XT. Protective effects of chailing decoction on cyclosporine A induced chronic renal injury and its mechanisms [J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Ulester Medicine*, 2012, 32(8): 1083-1087
- [19] Kim H, Yang WS, Han DJ, et al. Clinical courses of renal transplant recipients with high BK viremia [J]. *Transplant Proc*, 2013, 45(8): 2975-2979
- [20] Khalili N, Rostami Z, Kalantar E, et al. Hyperglycemia after kidney transplantation: frequency and risk factors [J]. *Iran J Kidney Dis*, 2013, 7(3): 226-230
- [21] Nara M, Takahashi N, Miura M, et al. Effect of itraconazole on the concentrations of tacrolimus and cyclosporine in the blood of patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplants [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013, 69(6): 1321-1329

(上接第 6882 页)

- [4] Pichler R, Sfetos K, Badics B, et al. Lymphocyte imbalance in vitiligo patients indicated by elevated CD4⁺/CD8⁺ T-cell ratio [J]. *Wien Med Wochenschr*, 2009, 159(13/14): 337-341
- [5] Sandoval-Cruz M, Garcí a-Carrasco M, Sá nchez-Porras R, et al. Immunopathogenesis of vitiligo [J]. *Autoimmun Rev*, 2011, 10(12): 762-765
- [6] 董东, 尉晓冬, 许爱娥. 外用黑素生成素治疗肢端型白癜风疗效观察 [J]. *中国中西医结合皮肤性病学杂志*, 2010, 9(4): 233-234
Dong-Dong, Wei Xiao-dong, Xu Ai-e. Topical melanin type for treating acromegaly vitiligo clinical observation [J]. *Chin J Dermatol Venerol Integ Trad W Med*, 2010, 9(4): 233-234
- [7] 金永红, 许爱娥, 相文忠, 等. 白癜风自体表皮移植联合 NB—UVB 疗效及共聚焦激光扫描显微镜观察 [J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2010, 24(2): 115-117
Jin Yong-hong, Xv Ai-e, Xiang Wen-zhong, et al. The Effect of Vitiligo Patients Treated by the Autologous Epidermal Graft Combination with NB-UVB Therapy and the Study of Skin CLSM [J]. *Chin J Derm Venereol*, 2010, 24(2): 115-117
- [8] Le Duff F, Fontas E, Giaccherio D, et al. 308 nm excimer lamp VS 308 nm excimer laser for treating vitiligo: a randomized study [J]. *Br J Dermatol*, 2010, 163: 188-192
- [9] 涂彩霞, 刘之力, 任凤, 等. 47 种中药对酪氨酸酶活性的影响及酶动力学研究 [J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2006, 22(6): 456-458
Tu Cai-xia, Liu Zhi-li, Ren Feng, et al. The effects of 47 traditional Chinese herbs on the activity of tyrosinase and enzyme kinetics [J]. *China J Lepr Skin Dis*, 2006, 22(6): 456-458
- [10] 马慧群, 张宪旗, 牟宽厚, 等. 单味中药对黑素细胞黏附和迁移的影响 [J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2004, 18(9): 526-532
Ma Hui-qun, Zhang Xian-qi, Mu Kuan-hou, et al. Effects of Herb Extracts on Melanocyte Adhesion and Migration [J]. *Chin J Derm Venereol*, 2004, 18(9): 526-532
- [11] 霍仕霞, 闫明, 张兰兰, 等. 驱白巴布期中微量元素与组方原理的关系研究 [J]. *时珍国医国药*, 2009, 20(11): 2673-2675
Huo Shi-xia, Yan Ming, Zhang Lan-lan, et al. The Investigation about the Relationship between Trace Elements and the Principle of Composition in Qubaibabuqi [J]. *LI SHI ZHEN medicine and material medica rusearch*, 2009, 20(11): 2673-2675
- [12] 郭静, 项蕾红, 郑志忠, 等. 单频准分子光治疗白癜风的临床研究 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2006, 39(1): 32-34
Guo Jing, Xiang Lei-hong, Zheng Zhi-zhong, et al. Treatment of vitiligo with the monochromatic excimer light 308-nm [J]. *Chin J Dermatol*, 2006, 39(1): 32-34
- [13] 石琼, 李强, 郭森, 等. 308 nm 准分子激光与 308 nm 准分子光治疗白癜风随机自身对照研究 [J]. *中国美容医学杂志*, 2012, 21(8): 1355-1357
Shi Qiong, Li Qiang, Guo Sen, et al. Comparison between 308 nm excimer laser and 308 nm excimer lamp in the treatment of vitiligo—a randomized self control study [J]. *Chinese Journal of Aesthetic Medicine*, 2012, 21(8): 1355-1357
- [14] 王宏伟, 左亚刚, 晋红中, 等. 308 nm 准分子激光治疗白癜风的疗效及安全性 [J]. *中国医学科学院学报*, 2009, 31(1): 34-36
Wang Hong-wei, Zuo Ya-gang, Jin Hong-zhong, et al. Efficacy and Safety of 308 nm Excimer Laser For Vitiligo [J]. *Acta academicae medicinae sinicae*, 2009, 31(1): 34-36
- [15] 杨超, 刘刚, 龙卓宏. 308 nm 准分子光治疗白癜风疗效与安全性观察 [J]. *实用医院临床杂志*, 2011, 8(1): 68-70
Yang Chao, Liu Gang, Long Zhuo-hong. Observations on efficacy and safety of 308 nm excimer laser for vitiligo [J]. *Practical Journal of clinical medicine*, 2011, 8(1): 68-70
- [16] 韩磊. 不同海拔对窄谱中波紫外线治疗白癜风的影响 [J]. *中国医学文摘 - 皮肤科学*, 2010, 27(1): 7-8
Han Lei. Influence of altitudes to NB-UVB in vitiligo [J]. *China Medical Abstract of Dermatology*, 2010, 27(1): 7-8