DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20240213

白癜风免疫治疗的研究进展

赵柳琦，邹婧，沈清清，佟林荟，杨晴，张越黄，王宏林*

（上海交通大学医学院附属上海市第一人民医院疑难疾病精准研究中心，上海 201610）

【摘要】白癜风是一种以皮肤色素脱失为主要表现的慢性自身免疫性疾病，对患者生活质量造成严重影响。近年来，针对白癜风的免疫学和分子生物学研究揭示了多个潜在治疗靶点，为疾病的治疗提供了新的策略。本文总结了JAK/STAT通路、PDE-4、Wnt/β-catenin通路和IL-15等新型免疫治疗靶点及其靶向药物的研究进展，旨在为未来白癜风治疗靶点的临床转化提供参考。

【关键词】白癜风；治疗靶点；临床转化；JAK抑制剂；PED-4抑制剂

中图分类号：R758.4+1，R457.2　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**2096−8965（2024）02−0111−06

The therapeutic targets and clinical translational research in vitiligo

Zhao Liuqi, Zou Jing, Shen Qingqing, Tong Linhui, Yang Qing, Zhang Yuehuang, Wang Honglin*

(Precision Research Center for Refractory Diseases, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201610, China)

【Abstract】 Vitiligo is a chronic autoimmune disease characterized by depigmentation of the skin, significantly impacting patients' quality of life. Recent advances in immunological and molecular biological studies have identified numerous potential therapeutic targets for vitiligo, paving the way for novel treatment strategies. This article reviews the advancements in researching novel immunotherapy targets such as the JAK/STAT pathway, PDE-4, Wnt/β-catenin pathway, and IL-15, along with their respective targeted drugs. The article aims to provide insights into the clinical translation of future therapeutic targets for vitiligo.

【Keywords】 Vitiligo；Therapeutic targets；Clinical translation；JAK inhibitors；PDE-4 inhibitors

白癜风是一种自身免疫性疾病，其特征是皮肤中的慢性色素脱色和乳白色病变，发病率占普通人群的0.5%[1-2]。目前常用的白癜风治疗方法包括局部外用治疗、光疗、系统治疗、中医中药、脱色治疗和手术移植治疗等[3]。局部外用药物主要包括外用皮质类固醇和局部钙调磷酸酶抑制剂。系统使用皮质类固醇主要用于快速进展的白癜风，但伴有高血糖、高血压、库欣综合征等不良反应的风险。为了避免口服皮质类固醇的不良反应，一些治疗白癜风的替代口服药物如甲氨蝶呤、米诺环素、硫唑嘌呤和左旋咪唑等也在临床试验中，除此之外，抗氧化剂、硫辛酸和维生素C/E等补充剂也被证明可以

收稿日期：2024-04-30；**修回日期：**2024-05-28

通信作者：王宏林（1972-），男，安徽马鞍山人，教授，研究员，主要从事皮肤免疫方面的研究，E-mail：honglin.wang@sjtu.edu.cn

改善白斑[4]。然而，目前白癜风的药物治疗方法还不理想，部分患者疾病临床效果改善有限，疗效均停留在短时间内，停止治疗一年后易复发[5]，因此，需探索更有效的靶点和治疗药物。

可以预见，对于一种自身免疫性疾病，免疫抑制是白癜风临床管理的重要组成部分。近年来，随着对白癜风免疫学和分子生物学特点的深入研究，已经发现了一系列新兴治疗方法和潜在治疗靶点，如Janus激酶（Janus Kinase，JAK）抑制剂、磷酸二酯酶4（Phosphodiesterase 4，PDE-4）抑制剂、Wnt/β-catenin激动剂、IL-15抑制剂等[5-9]。本文将综述这些新靶点及其治疗药物的研究进展，为未来白癜风治疗靶点的临床转化提供新的策略和方向，以期实现对这一疾病更有效地控制。

1 JAK/STAT通路

1.1 JAK/STAT通路简介

JAK是细胞内非受体型酪氨酸激酶，JAK家族包括JAK1、JAK2、JAK3和酪氨酸激酶2（Tyrosine Kinase 2，TYK2），他们在细胞增殖、分化、迁移和凋亡等过程中发挥着重要作用[10]。在白癜风发病过程中，细胞毒性$CD8^+$ T淋巴细胞（Cytotoxic T Lymphocyte，CTL）通过产生干扰素γ（Interferon-γ，IFN-γ），激活JAK并导致其自身磷酸化，进而激活下游信号转导与转录活化因子（Signal Transduction and Activator of Transcription，STAT），调控细胞内基因表达。这种激活过程诱导了多种趋化因子的活化，从而募集CTL到表皮黑素细胞周围，并发挥杀伤作用。与此同时，CTL继续产生更多的IFN-γ，形成正反馈环路，进一步加剧黑素细胞的破坏[11]。因此，从治疗机制而言，JAK抑制剂可以通过特异性地阻断JAK/STAT通路，减少CTL在皮损区域的募集，从而减少对黑素细胞的破坏，进而促进白癜风的皮损复色而起到治疗的目的，是白癜风治疗的潜在有效治疗靶点。

1.2 外用治疗

随着对JAK/STAT通路参与白癜风发病机制的了解不断深入，JAK抑制剂治疗为患者带来了重要的治疗新选择。JAK1/2的靶向抑制剂鲁索替尼乳膏是美国食品药品监督管理局批准的首个白癜风治疗药物，用于治疗12岁及以上非节段性白癜风患者。其Ⅲ期临床试验结果显示，在674例青少年和成人非节段性白癜风患者中，与安慰剂相比，使用24周鲁索替尼乳膏在所有年龄组中均表现出显著改善的复色，且安全性良好[12]。其延长研究发现，与接受非药物乳膏治疗的患者相比，接受鲁索替尼乳膏治疗的患者更多地实现了色素再生，这种效果持续至治疗的第104周[13]。这些研究结果初步证实了JAK抑制剂在白癜风局部治疗中的作用。然而，长期效果和潜在副作用还需要进一步研究。这提示可以在局部治疗中探索更多的JAK抑制剂，尝试优化剂型和给药方式，以期进一步提高治疗效果。

1.3 系统治疗

除局部治疗外，口服JAK抑制剂在白癜风的系统治疗中也展现出前景，有部分药物已经进入临床试验阶段。乌帕替尼是一种口服选择性JAK1抑制剂。一项针对患有广泛非节段性白癜风的成人的Ⅱb期临床研究表明，在治疗24周后，乌帕替尼组的面部白癜风面积评分指数显著降低，且药物安全性可控[14]。

利特昔替尼是一种口服JAK3抑制剂，并有效抑制IL-2和IL-15的信号传导，可能对白癜风的治疗有效[15]。一项多中心、随机双盲、安慰剂对照的Ⅱb期试验表明，利特昔替尼是一种有效且耐受性良好的活动性非节段性白癜风患者的治疗药物。研究纳入364例活动性非节段性白癜风患者，结果显示，使用利特昔替尼24周时患者面部白癜风面积评分指数较基线降低21.2%，且药物安全性良好[16]。作为一种全身治疗，利特昔替尼在诱导色素沉着和防止疾病扩散方面可能比局部治疗和光疗更具优势，特别适用于大面积白癜风病变的治疗。目前，辉瑞制药已经启动了使用利特昔替尼治疗非节段型白癜风的Ⅲ期临床研究（CTR20230893），旨在评估其在成人和青少年非节段型白癜风患者中的疗效、安全性和耐受性。这些口服JAK抑制剂的研究结果提示了系统性JAK抑制剂在白癜风治疗中的潜在价值，但需要进一步的临床研究验证其长期效果和安全性，未来可以探索不同JAK抑制剂的组合治疗，寻找最佳治疗方案。

1.4 联合光疗治疗

光疗作为白癜风的重要治疗手段，与JAK抑制剂的联合应用显示出协同效果，这可能与JAK抑制剂可以抑制T细胞介导的黑素细胞破坏，而光疗可以刺激黑素细胞的再生有关[17]。一项回顾性病例研究纳入了10例连续接受托法替布（一种口服JAK抑制剂）治疗的白癜风患者，结果显示5例患者在阳光照射或低剂量窄波紫外线（Narrowband Ultraviolet B，NB-UVB）治疗的部位实现色素再生。与单独使用光疗治疗相比，JAK抑制剂治疗期间的复色可能只需要更低能量的光疗即可达到类似

的临床疗效[18]。在另一项开放标签的研究中，使用鲁索替尼乳膏联合NB-UVB光疗的组合治疗为患者带来了显著疗效，面部和全身白癜风面积评分指数分别改善了50.2%和29.5%[19]。这些发现强调了JAK抑制剂与光疗联合应用的协同效应，为白癜风治疗提供了新的视角。目前，随着手持式光疗仪的普及，患者可以在家中方便地光疗，进一步增强了该联合治疗方案的可行性和患者的依从性。未来，应继续探索JAK抑制剂与其他治疗手段的联合应用，以期发现更多提高疗效的组合。深入研究这些联合治疗背后的机制，将有助于优化治疗方案，实现更精准的治疗，并最终提升患者的生活质量。

2 PDE-4抑制剂

2.1 PDE-4靶点简介

磷酸二酯酶（Phosphodiesterase，PDE）是一组可水解细胞内第二信使的酶，其中PDE-4亚型负责环磷酸腺苷（cyclic Adenosine Monophosphate，cAMP）的水解。PDE-4抑制剂通过阻止cAMP的分解作用激活蛋白激酶A（Protein Kinase A，PKA），从而抑制了核因子κB（Nuclear Factor kappa-B，NF-κB）的信号通路。这一作用不仅降低了炎症因子IFN-γ的产生，还增加了抗炎介质IL-10的表达，有效减缓了$CD8^+$ T淋巴细胞对皮肤的集聚及其对黑素细胞的攻击[20-21]。同时，PDE-4抑制剂通过减少IFN-γ的释放，减缓组织驻留记忆T细胞（Tissue-Resident Memory T Cells，TRM）在表皮的积聚，有助于减缓病理过程并促进色素减退区域的复色[22]。PDE-4抑制剂还可以促进黑素细胞内酪氨酸酶（Tyrosinase，TYR）和酪氨酸酶相关蛋白2（Tyrosinase-Related Protein 2，TYRP2）的表达，激活关键转录因子小眼畸形相关转录因子（Microphthalmia-Associated Transcription Factor，MITF），推动黑色素小体的成熟和黑色素的产生[23]。另外，Th17是影响黑素细胞形态和功能的$CD4^+$ T细胞亚群，其分泌的IL-17等细胞因子可降低MITF及其下游基因的表达，导致黑色素生成受阻。PDE-4抑制剂通过增强cAMP的积累，抑制Th17细胞的活性，有望阻断白癜风的发展并有效控制病情恶化[24]。

PDE-4抑制剂通过减少$CD8^+$ T细胞的募集以及直接影响黑素细胞的黑色素生成能力治疗白癜风。此外，PDE-4抑制剂对组织驻留记忆T细胞的抑制作用有助于疾病的长期缓解，并可能减少复发。这些多重治疗机制为PDE-4抑制剂在白癜风治疗中的医学转化奠定了基础。PDE-4抑制剂最初被用于治疗银屑病，由于白癜风和银屑病在炎症途径上的相似性，PDE-4抑制剂在银屑病治疗中的成功经验为其在白癜风治疗中的应用提供了坚实的生物学基础。这种从银屑病中获得信息以补充白癜风治疗策略的方法提供了转化医学的另一种思路。

2.2 外用治疗

针对PDE-4靶点的外用抑制剂有克立硼罗软膏、罗氟司特乳膏、地法米司特、PF-07038124等。辉瑞制药已经启动使用PF-07038124针对非阶段性白癜风治疗的Ⅱa期临床试验（NCT05298033），暂未发布数据结果。但已有多个案例报道了克立硼罗软膏在白癜风治疗上的显著疗效。Tausend等[25]在2019年报道了一位西班牙裔男性使用2%克立硼罗治疗白癜风的案例，该患者之前使用局部类固醇和钙调磷酸酶抑制剂未成功，改用克立硼罗软膏1个月后耳部患处开始再着色。Sun等[26]在2023年报告了2例克立硼罗软膏治疗白癜风的成功案例：其中1例患者为47岁女性，有18年全身性色素减退病史，之前尝试NB-UVB光疗、口服中药、0.05%氟洛米松乳膏和0.1%他克莫司软膏均无效，使用克立硼罗软膏后4个月面部病变几乎完全清除，评分指数显著下降；另1例18岁女性患者患右眉节段性白癜风，病程8个月，使用光疗治疗无效，而使用克立硼罗软膏4个月色素沉着改善70%，但白发未改善。由此可见，克立硼罗软膏在治疗白癜风方面表现出显著疗效，尤其是对于传统疗法无效的病例。尽管辉瑞制药关于PF-07038124的最新临床试验结果尚未公布，但早期案例的成功提示了这类药物在处理难治性白癜风中的潜力。应进一步研究验证PDE-4外用抑制剂在不同白癜风分型中的效果，并探索其与其他疗法的联合应用，以优化白癜风的治疗策略。

2.3 系统治疗

阿普米斯特是一种PDE-4口服抑制剂，已获批用于治疗银屑病及口腔溃疡。临床研究证实，阿普米斯特单药或与其他治疗联合应用均能改善白癜风患者的临床症状、减缓病情进展，并提升临床评分。Majid等[27]开展的3个月临床试验纳入13例快速进展期非节段性白癜风患者，结果显示，患者使用阿普米斯特后病情完全稳定，8例患者出现色素再生，肢端小病变区域治疗后可完全复色。

尽管Khemis等[28]的研究发现，阿普米斯特对NB-UVB光疗无增效作用，但Kim等[29]指出该研究存在皮肤光型选择偏差，之后通过纳入28例SPT

Ⅳ至Ⅵ的患者进行对比研究，发现阿普米斯特联合NB-UVB治疗16周后，色素沉着效果及白癜风面积评分和体表面积减少均显著优于单独NB-UVB治疗（P<0.05）。Sharma等[30]2023年发表的12周随机对照试验中，将患者分为对照组和阿普米斯特联合治疗组，结果显示，两组病情控制差异无统计学意义，但阿普米斯特联合治疗组的BSA评分和VASI评分显著改善，而对照组无明显变化。虽然目前阿普米司特联合光疗治疗白癜风的增益效果有待进一步确证，但该药物在多个案例中的显著疗效显示，白癜风有望成为其新适应证。推荐未来的研究更加关注阿普米司特作为白癜风治疗药物的药理作用及机制，以便更准确地确定其在系统治疗复杂皮肤病中的角色和效用，加快临床用药发掘。

3 Wnt/β-catenin通路

Wnt/β-catenin信号通路在白癜风皮损的表皮中显著下调[31]，激活该信号通路可以通过保护黑素细胞免受氧化损伤、抑制$CD8^+$ T细胞效应细胞分化以及增强调节性T细胞控制白癜风的自身免疫反应，且其对黑素细胞的分化增殖和色素再生也起到重要作用，可以促进白癜风皮损的复色[32]。使用β-catenin激动剂（SKL2001），能够有效逆转Wnt/β-catenin信号下调对黑素细胞中黑色素合成的抑制作用，恢复黑色素生成相关蛋白的表达水平[33]。此外，白癜风小鼠模型的试验中，微损伤可通过Wnt/β-catenin信号通路的激活诱导毛囊黑素细胞干细胞向表皮移动，从而促进色素沉着[34]。这些发现揭示了Wnt信号通路的激活在白癜风治疗中促进皮损复色的重要价值，为开发新的治疗策略提供了科学依据。

4 CXC趋化因子及配体

$CD8^+$ T细胞在白癜风的发病中发挥重要作用，其分泌的IFN-γ激活JAK/STAT信号通路，不仅杀伤黑素细胞，而且促进CXC趋化因子配体9（CXC Chemokine Ligand，CXCL9）和CXCL10的表达。这些趋化因子通过激活其受体CXC趋化因子受体3（CXC Chemokine Receptor 3，CXCR3），招募更多的杀伤性$CD8^+$ T细胞至黑素细胞处，导致黑素细胞的损伤和凋亡[35]。临床研究已发现，白癜风的疾病严重程度和活动度与患者的CXCL9和CXCL10水平相关[36-37]。研究发现，通过使用CXCL10的中和抗体或CXCR3的耗竭抗体进行治疗，可以促进白癜风小鼠模型中的色素再生，表明靶向CXC趋化因子及其受体可能成为白癜风治疗的一种新的策略[38]。尽管针对CXC趋化因子及受体的药物研究目前仅限于动物实验，但为未来白癜风的免疫治疗提供了新的研究方向和潜在的治疗靶点，但同时由于其在免疫系统中广泛分布，安全性仍需在临床试验中进一步评估。

5 IL-15

组织驻留记忆T细胞（Tissue-Resident Memory T Cells，TRMs）是白癜风复发的关键因素，其可能在同一部位形成持久的自身免疫记忆，即使白斑色素恢复后，TRMs可能仍在表皮层持续存在，主要依靠IL-15和TNF-α维持生存，并且在IL-15刺激后能发挥细胞毒性作用，导致白癜风的色素脱失[39-40]。研究显示，活动性和稳定的白癜风病变中还存在$CD8^+$ TRM，且白癜风患者血清中IL-15水平升高[41]。在白癜风小鼠模型中使用抗CD122抗体靶向IL-15，可以逆转色素脱失，短期治疗能够抑制TRMs产生的IFN-γ，而长期治疗则可以消除皮肤病变中的TRMs[42]。这些研究结果表明，干预IL-15通路可能是一种有前景的减少白癜风复发的治疗方法，助力白癜风患者实现疾病的持续稳定。

6 小结

针对白癜风治疗的研究取得了显著进展，新发现的多个免疫治疗靶点，如JAK/STAT通路、PDE-4抑制剂、Wnt/β-catenin信号通路、CXC趋化因子及其配体、IL-15信号通路等，为疾病的治疗提供了新的策略。特别是JAK抑制剂和PDE-4抑制剂在临床试验中已显示出良好的疗效和安全性。这些治疗方法的进一步研究和开发，未来可能为白癜风患者带来更有效、更安全的治疗选择，改善患者的生活质量。

参考文献

[1] FRISOLI M L, ESSIEN K, HARRIS J E. Vitiligo: Mechanisms of pathogenesis and treatment[J]. Annu Rev Immunol, 2020, 38: 621-648.

[2] CHEN J, LI S, LI C. Mechanisms of melanocyte death in vitiligo[J]. Med Res Rev, 2021, 41(2): 1138-1166.

[3] 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（2021版）[J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54(2): 105-109.

[4] CHANG W L, LEE W R, KUO Y C, et al. Vitiligo: An autoimmune skin disease and its immunomodulatory

therapeutic intervention[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 797026.

[5] FENG Y, LU Y. Advances in vitiligo: Update on therapeutic targets[J]. Front Immunol, 2022, 13: 986918.

[6] CUNNINGHAM K N, ROSMARIN D. Vitiligo treatments: Review of current therapeutic modalities and JAK inhibitors [J]. Am J Clin Dermatol, 2023, 24(2): 165-186.

[7] INOUE S, SUZUKI T, SANO S, et al. JAK inhibitors for the treatment of vitiligo[J]. J Dermatol Sci, 2024, 113(3): 86-92.

[8] MAKINS C, SANGHERA R, GREWAL P S. Off-label therapeutic potential of crisaborole[J]. J Cutan Med Surg, 2020, 24(3): 292-296.

[9] KATZ E L, HARRIS J E. Translational research in vitiligo [J]. Front Immunol, 2021, 12: 624517.

[10] DAMSKY W, KING B A. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class[J]. J Am Acad Dermatol, 2017, 76(4): 736-744.

[11] QI F, LIU F, GAO L. Janus kinase inhibitors in the treatment of vitiligo: A review[J]. Front Immunol, 2021, 12: 790125.

[12] ROSMARIN D, PASSERON T, PANDYA A G, et al. Two phase 3, randomized, controlled trials of ruxolitinib cream for vitiligo[J]. N Engl J Med, 2022, 387(16): 1445-1455.

[13] SENESCHAL J, WOLKERSTORFER A, EZZEDINE K, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib cream through week 104 in patients with vitiligo: Subgroup analysis of the TRuE-V long-term extension phase 3 study[C]. 32nd European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Congress, Berlin, Germany, 2023-10-11.

[14] THIERRY P, KHALED E, ILTEFAT H, et al. 501-efficacy and safety of upadacitinib in a phase 2 randomized, double-blind, dose-ranging study of adults with extensive non-segmental vitiligo[J]. Bri J Dermatol, 2024, 190: ii65-ii66.

[15] BLAIR H A. Ritlecitinib[J]. Drugs, 2023, 83(14): 1315-1321.

[16] EZZEDINE K, PEEVA E, YAMAGUCHI Y, et al. Efficacy and safety of oral ritlecitinib for the treatment of active nonsegmental vitiligo: A randomized phase 2b clinical trial[J]. J Am Acad Dermatol, 2023, 88(2): 395-403.

[17] BOUCEIRO MENDES R, ALPALHÃO M, et al. UVB phototherapy in the treatment of vitiligo: State of the art and clinical perspectives[J]. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 2022, 38(3): 215-223.

[18] LIU L Y, STRASSNER J P, REFAT M A, 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. e1.

[19] JOSHIPURA D, ALOMRAN A, ZANCANARO P, et al. Treatment of vitiligo with the topical Janus kinase inhibitor ruxolitinib: A 32-week open-label extension study with optional narrow-band ultraviolet B[J]. J Am Acad Dermatol, 2018, 78(6): 1205-1207. e1.

[20] BERGQVIST C, EZZEDINE K. Vitiligo: A focus on pathogenesis and its therapeutic implications[J]. J Dermatol, 2021, 48: 252-270.

[21] RIDING R L, HARRIS J E. The role of memory $CD8^+$ T cells in vitiligo[J]. J Immunol, 2019, 203: 11-19.

[22] ARORA N, SIDDIQUI E M, MEHAN S. Involvement of adenylate cyclase/ cAMP / CREB and SOX9 / MITF in melanogenesis to prevent vitiligo[J]. Mol Cell Biochem, 2021, 476: 1401-1409.

[23] WILLEMSEN M, LINKUTE R, LUITEN R M, et al. Skin-resident memory T cells as a potential new therapeutic target in vitiligo and melanoma[J]. Pigment Cell Melanoma Res, 2019, 32: 612-622.

[24] ZHOU J, AN X, DONG J, et al. IL-17 induces cellular stress microen-vironment of melanocytes to promote autophagic cell apoptosis in vitiligo[J]. FASEB J, 2018, 32: 4899-4916.

[25] TAUSEND W, HOYER P, ARNOLD M, et al. Successful treatment of vitiligo with crisaborole 2% ointment[J]. SKIN The Journal of Cutaneous Medicine, 2019, 3: 111.

[26] SUN X, SHENG A, XU A E. Successful treatment of vitiligo with crisaborole ointment: A report of two cases [J]. Br J Dermatol, 2023, 188(3): 436-437.

[27] MAJID I, IMRAN S, BATOOL S. Apremilast is effective in controlling the progression of adult vitiligo: A case series [J]. Dermatol Ther, 2019, 32(4): e12923.

[28] KHEMIS A, FONTAS E, MOULIN S, et al. Apremilast in combination with narrowband UVB in the treatment of vitiligo: A 52-week monocentric prospective randomized placebo-controlled study[J]. J Invest Dermatol, 2020, 140 (8): 1533-1537. e2.

[29] KIM H J, SINGER G K, DEL DUCA E, et al. Combination of apremilast and narrowband ultraviolet B light in the treatment of generalized vitiligo in skin phototypes IV to VI: A randomized split-body pilot study [J]. J Am Acad Dermatol, 2021, 85(6): 1657-1660.

[30] SHARMA S, BHARDWAJ A, DWIVEDI P, et al. Apremilast add-on Benefits over Conventional Drugs (ABCD) in unstable non-segmental vitiligo: A 12-week single-center randomized controlled trial[J]. Cureus, 2023, 15(4): e37180.

[31] ZHAO S J, JIA H, XU X L, et al. Identification of the role of Wnt/β-catenin pathway through integrated analyses and in vivo experiments in vitiligo[J]. Clin Cosmet Investig

Dermatol, 2021, 14: 1089-1103.

[32] LIN X, MENG X, LIN J. The possible role of Wnt/β-catenin signalling in vitiligo treatment[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2023, 37(11): 2208-2221.

[33] ZOU D P, CHEN Y M, ZHANG L Z, et al. SFRP5 inhibits melanin synthesis of melanocytes in vitiligo by suppressing the Wnt/β-catenin signaling[J]. Genes Dis, 2020, 8(5): 677-688.

[34] HAN X, CHANG L, QIU Z, et al. Micro-injury induces hair regeneration and vitiligo repigmentation through Wnt/β-catenin pathway[J]. Stem Cells Dev, 2022, 31(5-6): 111-118.

[35] TOUNI A A, SHIVDE R S, ECHURI H, et al. Melanocyte-keratinocyte cross-talk in vitiligo[J]. Front Med (Lausanne), 2023, 10: 1176781.

[36] MASCARENHAS M R M, OLIVEIRA M C, OLIVEIRA L F, et al. Clinical profile of vitiligo patients and relationship with immuno-inflammatory markers[J]. An Bras Dermatol, 2024, 99(2): 196-201.

[37] LIN F, HU W, XU W, et al. CXCL9 as a key biomarker of vitiligo activity and prediction of the success of cultured melanocyte transplantation[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 18298.

[38] LIU H, WANG Y, LE Q, et al. The IFN-γ-CXCL9/CXCL10-CXCR3 axis in vitiligo: Pathological mechanism and treatment[J]. Eur J Immunol, 2024, 54(4): e2250281.

[39] RICHMOND J M, STRASSNER J P, RASHIGHI M, et al. Resident memory and recirculating memory T cells cooperate to maintain disease in a mouse model of vitiligo [J]. J Invest Dermatol, 2019, 139(4): 769-778.

[40] FRĄCZEK A, OWCZARCZYK-SACZONEK A, PLACEK W. The role of TRM cells in the pathogenesis of vitiligo-A review of the current state-of-the-art[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(10): 3552.

[41] ATWA M A, ALI S M M, YOUSSEF N, et al. Elevated serum level of interleukin-15 in vitiligo patients and its correlation with disease severity but not activity[J]. J Cosmet Dermatol, 2021, 20(8): 2640-2644.

[42] RICHMOND J M, STRASSNER J P, ZAPATA L, et al. Antibody blockade of IL-15 signaling has the potential to durably reverse vitiligo[J]. Sci Transl Med, 2018, 10 (450): eaam7710.

（上接第110页）

08] VANZELLA L M, BERNARDO A F B, CARVALHO T D DE, et al. Complexity of autonomic nervous system function in individuals with COPD[J]. Jornal Brasileiro De Pneumologia, 2018, 44(1): 24-30.

[109] CAMP B, STEGEMANN-KONISZEWSKI S, SCHREIBER J. Infection-aassociated mechanisms of neuro-inflammation and neuro-immune crosstalk in chronic respiratory diseases [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22 (11): 5699.

[110] URAKOVA M A, BRYNDINA I G. Water balance of lung and nitrogen oxide in blood at experimental autoimmune encephalomyelitis after capsaicin blockade of vagus nerve[J]. Patol Fiziol Eksp Ter, 2016, 60(3): 18-22.

[111] KOLAHIAN S, GOSENS R. Cholinergic regulation of airway inflammation and remodelling[J]. Journal of Allergy, 2012, 2012: 681258.

[112] WOLLIN L, PIEPER M P. Tiotropium bromide exerts anti-inflammatory activity in a cigarette smoke mouse model of COPD[J]. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics, 2010, 23(4): 345-354.

[113] TOUMPANAKIS D, LOVERDOS K, TZOUDA V, et al. Tiotropium bromide exerts anti-inflammatory effects during resistive breathing, an experimental model of severe airway obstruction[J]. International Journal of Chronic Obstructive, 2017, 12: 2207-2220.

[114] NOGUCHI M, FURUKAWA K T, MORIMOTO M. Pulmonary neuroendocrine cells: Physiology, tissue homeostasis and disease[J]. Disease Models & Mechanisms, 2020, 13(12): dmm046920.