DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20250530.002
网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/46.1049.R.20250530.1602.004

# 调节性细胞死亡在白癜风发病机制及靶向治疗中的研究进展

房高鸽[1],张涌威[1],薛琳楠[1],孙赫彤[1],桑忱忱[1],王远红[2]✉
(1.黑龙江中医药大学第一临床医学院,黑龙江 哈尔滨 150006;2.黑龙江中医药大学附属第一医院,黑龙江 哈尔滨 150040)

[摘要] 白癜风是常见的损容性皮肤疾病,发病机制复杂,易诊难治。近年来,研究表明凋亡、自噬、铁死亡、焦亡、坏死性凋亡等多种调节性细胞死亡(regulatory cell death,RCD)参与了白癜风的病理过程,且不同形式的RCD各自具备独特的发生机制,可促使黑素细胞受损,推动病情发展,针对RCD的靶向治疗或可改善白癜风病情。本文全面阐述这5种RCD参与白癜风发病的作用机制及最新研究进展,以期为深入理解白癜风的发病机制和开发靶向治疗策略提供新思路。

[关键词] 白癜风;调节性细胞死亡;研究进展
[中图分类号] R758.41 [文献标志码] A [文章编号] 2097-5953(2025)20-1591-10

## Research progress on regulatory cell death in the pathogenesis and targeted therapy of vitiligo

FANG Gaoge[1], ZHANG Yongwei[1], XUE Linnan[1], SUN Hetong[1], SANG Chenchen[1], WANG Yuanhong[2]✉
(1. *The First Clinical Medical College of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin* 150006, *China*; 2. *The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin* 150040, *China*)

[*Foundation Project*]: *This study was suppported by the Heilongjiang Provincial Natural Science Foundation Joint Guidance Project* (*LH2022H077*) *and National Natural Science Foundation of China* (81873312)

[*Author*]: *FANG Gaoge, E-mail: fgg19970604@163.com.*
[*Correspondence to*]: *WANG Yuanhong, Chief Physician, Professor, Doctoral Supervisor, E-mail: wangyuanhong02@163.com.*

*Received*: 2024-12-20 *Revised*: 2025-05-17 *JHMU*, 2025;31(20):1591-1600

**View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.**

[Abstract] Vitiligo is a common disfiguring skin disease with a complex pathogenesis and is easy to diagnose but difficult to treat. In recent years, studies have shown that various forms of regulatory cell death(RCD), including apoptosis, autophagy, ferroptosis, pyroptosis, and necroptosis, are involved in the pathological process of vitiligo. Each form of RCD has its unique mechanism of occurrence, which can cause damage to melanocytes and promote the progression of the disease. Targeted therapy against RCD may improve the condition of vitiligo. This article comprehensively expounds the mechanisms of action and the latest research progress of five forms of RCD in the pathogenesis of vitiligo, with the aim of providing new ideas for a deeper understanding of the pathogenesis of vitiligo and the development of targeted treatment strategies.

[Key words] Vitiligo; Regulatory cell death; Research progress

白癜风是由遗传、环境、免疫及氧化应激等多因素共同作用引发的慢性自身免疫性疾病,以局限性或泛发性皮肤色素脱失及毛发变白为特征,根据临床表现可分为节段型、非节段型和混合型[1]。尽管当前针对白癜风的治疗手段丰富,包括光疗、免疫调节治疗及手术移植等方法,但存在疗效不稳定、复发率高的问题,这主要归因于其具体发病机制尚未完全阐明[2]。现有研究表明黑素细胞破坏是白癜风的核心环节[3]。与此同时,角质形成细胞和成纤维细胞在维持黑素细胞正常生理功能及表皮微环境稳态方面发挥重要作用,可通过多种机制影响黑素细胞的功能和存活,参与白癜风的潜在病理

[基金项目] 黑龙江省自然科学基金联合引导项目(LH2022H077);国家自然科学基金面上项目(81873312)
[作者简介] 房高鸽,E-mail:fgg19970604@163.com。
[通讯作者] 王远红,主任医师,教授,博士研究生导师,E-mail:wangyuanhong02@163.com。
[收稿日期] 2024-12-20 [修回日期] 2025-05-17 网络出版时间:2025-06-03 09:38:29

进程[4]。

调节性细胞死亡(regulatory cell death,RCD)是一种受精确分子机制调控的细胞主动、有序的死亡方式。正常生理状态下,当细胞内、外部环境释放特定信号时,RCD被触发,在维持机体内稳态方面发挥关键作用。一旦RCD的调控失控或出现异常,则可能诱发如癌症、自身免疫性疾病等多种病症[5]。随着对白癜风发病机制研究的深入,有研究显示,白癜风患者病变及周围皮肤存在凋亡、自噬、铁死亡、焦亡、坏死性凋亡等多种RCD形式[6]。这些RCD可能通过诱导活性氧(reactive oxygen species,ROS)过度产生,破坏氧化抗氧化系统平衡,损伤黑素细胞,并激活自身免疫反应,攻击更多黑素细胞,推动病情进展[7]。因此,深入了解各种RCD的发生机制及其与白癜风的关联,将为阐明白癜风发病机制、开发新型治疗策略提供重要理论依据。本文对在白癜风研究中较为深入的几种RCD、它们之间的相互窜扰机制以及靶向治疗进行综述。

## 1 白癜风中调节性细胞死亡的作用

### 1.1 凋亡与白癜风

细胞凋亡是一种受遗传调控的程序性细胞死亡,在机体发育、组织稳态维持中发挥关键作用。半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(cysteine aspartases,Caspase)家族作为细胞死亡信号传导的核心执行者,通过精密的级联激活和底物切割机制,调控着细胞凋亡、焦亡等过程。根据功能特性,Caspase家族可分为3类:(1)启动型Caspase(如Caspase-2、8、9、10),作为凋亡信号级联通路的顶端分子,可在促凋亡信号刺激下发生自我活化;(2)执行型Caspase(如Caspase-3、6、7),经启动型Caspase激活后,切割特异性底物,推动细胞凋亡执行;(3)促炎型Caspase(如Caspase-1、4、5、11、12、13),不参与凋亡起始,主要在先天免疫应答中发挥作用,通过介导白细胞介素-18前体(Pro-interleukin -18,Pro-IL-18)、Pro-IL-1β等促炎细胞因子成熟,释放损伤相关分子模式,抑制病原体胞内复制,裂解Gasdermin(GSDM)家族蛋白引发细胞焦亡[8]。

凋亡以染色质固缩、细胞体积收缩、DNA双链断裂、凋亡小体形成和膜泡化为典型形态学特征,主要由Caspase的活化触发,涉及内源性途径、外源性途径和穿孔素/颗粒酶途径[9]。内源性途径包括线粒体通路和内质网通路,由DNA损伤、氧化应激、蛋白质负荷过重等胞内应激因素所诱发[10]。

在生理状态下,抗凋亡蛋白B细胞淋巴瘤2(B-cell lymphoma 2,Bcl-2)与促凋亡蛋白Bcl-2相关X蛋白(bcl-2-associated x protein,Bax)相互结合形成异二聚体结构,借此抑制Bax的促凋亡活性,当胞内应激致使稳态失衡时,Bax的表达和活性会显著增加,从异二聚体中解离游离,形成寡聚体,触发线粒体通路,导致线粒体跨膜电位丧失、钙通道开放和细胞色素C释放到细胞质中。进入细胞质的细胞色素C随即与凋亡蛋白酶激活因子1结合,形成凋亡小体,激活Pro-Caspase-9,引发Caspase级联反应,导致细胞凋亡[11]。胞内稳态失衡也会导致内质网应激,启动未折叠蛋白反应,激活蛋白激酶R样内质网激酶、肌醇需求酶1和转录激活因子6。这些因子相互作用进一步激活C/EBP同源蛋白(C/EBP homology protein,CHOP),促进Bax表达,上调的Bax通过改变线粒体膜通透性等方式,进而激活Caspase-3、7发挥凋亡效应[12]。外源性凋亡途径又称死亡受体途径,主要由Fas细胞表面死亡受体(fas cell surface death receptor,Fas)与Fas配体(fas ligand,FasL)结合或肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-alpha,TNF-α)与肿瘤坏死因子受体1(tumor necrosis factor receptor 1,TNFR1)结合启动。Fas作为三聚体跨膜蛋白,与FasL结合后招募Fas相关死亡结构域蛋白(fas associated protein with death domain,FADD)形成死亡诱导信号复合物(death inducing signaling complex,DISC);TNF-α与TNFR1结合促使TNFR1三聚化,通过招募肿瘤坏死因子受体相关死亡结构域蛋白(tumor necrosis factor receptor associated death domain protein,TRADD),进一步招募FADD形成DISC。两种途径形成的DISC均可激活Caspase-8,进而通过级联反应激活下游效应Caspase-3、6、7等,切割细胞内靶蛋白,引发细胞凋亡[13]。此外,穿孔素/颗粒酶途径同样在细胞凋亡中发挥关键作用。穿孔素是一种由细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte,CTL)和自然杀伤细胞释放的细胞毒性蛋白,通过在靶细胞膜上形成孔道,促使颗粒酶进入细胞内,进入细胞内的颗粒酶可直接激活Caspase-10、3,切割BH3结构域凋亡诱导蛋白引发线粒体凋亡通路,或以非Caspase依赖性方式破坏线粒体、诱导核内DNA损伤,促使细胞凋亡[14]。

在凋亡过程中,由于Bcl-2家族蛋白失衡、线粒体膜通透性改变等驱动线粒体功能紊乱,会导致ROS生成显著增加,打破细胞内氧化还原平衡,进而激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase,MAPK)通路,其中c-Jun氨基末端激酶和p38 MAPK磷酸化水平显著上升,并促进*Bax*基

因表达[15]。同时,ROS抑制磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B,PI3K/AKT)通路,降低AKT对促凋亡蛋白Bcl-2相关死亡促进因子的磷酸化抑制作用,加速线粒体凋亡进程[16]。ROS还可通过氧化修饰降低小眼畸形相关转录因子(microphthalmia-associated transcription factor,MITF)稳定性,减少其靶基因酪氨酸酶(tyrosinase,TYR)、酪氨酸酶相关蛋白1(tyrosinase related protein 1,TRP-1)的转录,抑制黑色素生成[17]。

在白癜风的RCD机制研究中,细胞凋亡是研究较为广泛且深入的机制之一,被视作白癜风黑素细胞耗竭的主要因素,多种凋亡通路均参与了白癜风的病情进展。Tang等[18]研究发现,与健康对照比较,白癜风患者病变组织中脂肪酸去饱和酶1(fatty acid desaturase 1,*FADS1*)基因表达显著下调。后续在白癜风黑素细胞模型中的实验表明,*FADS1*过表达可使细胞增殖率提升56%,而*FADS1*下调会抑制细胞周期与增殖,增加Bax和Caspase-3、9表达并促进ROS产生,降低Bcl-2表达和线粒体膜电位,导致线粒体形态损伤,显著降低MITF、TYR、TRP-1、TRP-2的蛋白表达,抑制MAPK信号通路,使黑色素生成减少,提示*FADS1*可经线粒体介导的凋亡途径诱导黑素细胞凋亡,进而导致白癜风的发生。研究表明,进展期白癜风患者血清中氧化应激标志物同型半胱氨酸(homocysteine,Hcy)水平显著高于稳定期患者和健康对照,进一步实验显示,15 mmol/L的Hcy显著增加正常人黑素细胞模型中ROS的产生,抑制细胞活力,上调内质网应激相关蛋白葡萄糖调节蛋白78表达,促进细胞凋亡。其机制是通过激活PERK-真核翻译起始因子2α(eukaryotic translation initiation factor 2 alpha, eIF2α)-CHOP通路,引发内质网应激,诱导黑素细胞凋亡,抑制黑色素生成[19]。

CTL介导的黑素细胞破坏是白癜风的关键病理机制之一。研究显示,Fas对黑素细胞有细胞毒性作用,且该作用源于细胞凋亡,在白癜风小鼠模型研究中发现,CTL可借助Fas-FasL通路参与发病进程[20],Fas-FasL通路极有可能是诱导黑素细胞凋亡的关键途径,在CTL介导的白癜风发病机制中发挥重要作用。Hassan等[21]研究显示,20例活动性非节段型白癜风患者病变及非病变皮肤的表皮、真皮中,穿孔素与FasL表达显著高于20例健康对照,且患者非病变皮肤中二者表达呈显著正相关。这表明白癜风活动期存在活跃的细胞免疫应答,正常皮肤也有丰富的细胞毒性颗粒,细胞毒性颗粒与Fas-FasL凋亡途径可能介导活动性白癜风发病。

综上所述,细胞凋亡能够通过内源性、外源性及穿孔素/颗粒酶途径,驱动白癜风黑素细胞凋亡,影响黑色素生成,是白癜风发病的重要机制,为白癜风的靶向治疗提供了新方向。

### 1.2 自噬与白癜风

自噬是生物体通过激活特定基因和相关信号通路,清除异常蛋白质或细胞成分的分解代谢过程,主要有微自噬、巨自噬和分子伴侣介导的自噬,其中研究最深入的是巨自噬,常简称为自噬[22]。自噬时先形成自噬体包裹细胞成分,随后细胞质中的微管相关蛋白1轻链3(microtubule associated protein 1 light chain 3,LC3-Ⅰ)与磷脂酰乙醇胺结合,转变为LC3-Ⅱ并整合到自噬体膜。自噬底物SQSTM1(sequestosome 1)与LC3-Ⅱ相互作用进入自噬体,自噬体再与溶酶体融合形成自噬溶酶体发挥作用,使异常成分最终在自噬溶酶体中被降解[23]。B细胞淋巴瘤-2蛋白相互作用中心卷曲螺旋蛋白1(B-cell lymphoma-2-interacting myosin-like coiled-coil protein 1,Beclin1)、LC3-Ⅱ和SQSTM1是评估自噬的关键生物标志物。自噬激活时,Beclin1和LC3-Ⅱ的表达上调,而SQSTM1的表达下调[24]。自噬对机体有双重调节作用,在维持生理稳态和疾病病理进程中至关重要。适度的自噬有利于细胞内环境稳定,而异常自噬可导致细胞死亡。

白癜风存在异常自噬现象,Yang等[25]研究表明,与健康对照比较,稳定期非节段型白癜风患者皮损中自噬相关基因FOS原癌基因、G蛋白信号调节因子19表达显著增加,LC3-Ⅱ/Ⅰ表达显著降低,而SQSTM1表达显著升高,提示白癜风皮损处自噬被抑制,自噬失调可能导致ROS在原位蓄积,从而引发白癜风。Yu等[26]研究显示,与健康对照比较,进展期和稳定期白癜风患者皮损处的LC3-Ⅱ/Ⅰ表达升高,SQSTM1表达降低。且稳定期患者皮损中的LC3-Ⅱ/Ⅰ表达高于进展期,SQSTM1表达则更低。进展期白癜风患者皮损周围皮肤的LC3-Ⅱ/Ⅰ和SQSTM1表达,与对照皮肤比较无显著差异。进展期和稳定期白癜风患者的皮损和皮损周围皮肤中,自噬相关蛋白5(autophagy related protein 5,Agt5)表达均升高,而自噬的负调控分子雷帕霉素机制靶标(mechanistic target of rapamycin,mTOR)的表达显著低于对照皮肤。上述结果表明,白癜风患者病变皮肤自噬增强,且稳定期强于进展期,进展期白癜风患者皮损周围皮肤自噬激活缺失,证实

自噬紊乱与白癜风发病相关。Sun等[27]研究表明，在白癜风黑素细胞模型中，2.5 μg/mL脂多糖可上调LC3-Ⅱ表达，下调SQSTM1表达，增加自噬体数量，从而诱导细胞自噬激活，还显著降低前黑素小体蛋白、TYR和MITF的mRNA和蛋白表达，抑制TYR活性，减少黑素体，降低黑色素含量，促使白癜风病情持续进展。Bastonini等[28]研究发现，与正常人黑素细胞比较，白癜风非皮损处黑素细胞自噬标记物Atg7、Atg8的表达显著上调，LC3-Ⅱ表达显著增加，SQSTM1水平显著降低。超微结构分析显示，正常人黑素细胞的细胞质内存在处于不同阶段的黑素体，而在白癜风非皮损处黑素细胞中含有大量黑色素或黑素体的降解性自噬空泡，表明自噬在白癜风患者非病变皮肤的黑素细胞与成纤维细胞中发生。进一步研究发现，AMP激活蛋白激酶（AMP-activated protein kinase，AMPK）-mTORC1信号通路参与了白癜风黑素细胞自噬的激活过程，白癜风非皮损处黑素细胞与成纤维细胞已呈现过早衰老倾向，黑素细胞能量代谢受损，抑制自噬会加重白癜风非皮损处细胞的不良代谢效应，提示诱导自噬可能对内在代谢应激起到保护作用，从而在正常皮肤中对抗退行性变化。

综上所述，自噬在白癜风中表现出复杂的调控特征，患者皮损处自噬存在抑制或增强的不同状态，且与疾病分期相关。自噬激活可抑制黑素生成、推动病情进展，而在非皮损处又能通过改善代谢应激发挥保护作用，提示自噬在白癜风发病中有着双重作用机制及潜在的治疗意义。

### 1.3 铁死亡与白癜风

铁死亡是铁依赖性、由脂质过氧化驱动的调节性细胞死亡。细胞内铁离子浓度增加，促进芬顿反应，产生羟自由基，攻击细胞膜上的多不饱和脂肪酸，引发脂质过氧化，最终导致细胞死亡[29]。其特征为线粒体形态改变、ROS增加、铁过载、脂质过氧化物异常蓄积以及谷胱甘肽过氧化物酶4（glutathione peroxidase 4，GPX4）活性受抑制。铁死亡与氧化还原稳态、铁代谢、线粒体活性以及氨基酸、脂质和糖代谢等多个代谢途径密切相关，涉及相关基因和信号通路的调控[30]。

白癜风患者的黑素细胞对铁死亡敏感。Zhang等[31]研究表明，白癜风患者皮肤中酰基辅酶A合成酶长链家族成员4（Acyl-CoA synthetase long chain family member 4，*ACSL4*）和转铁蛋白受体1（transferrin receptor，*TFRC*）基因表达上调。*ASCL4*和*TFRC*是关键的铁死亡驱动基因，*ACSL4*可增加靶细胞对铁死亡的敏感性，*TFRC*过表达会增加细胞内不稳定铁池，促进脂质过氧化。且健康对照皮肤黑素细胞稳定地高表达铁死亡抑制基因，如*GPX4*、核受体亚家族4A组成员1、铁蛋白重链1、铁蛋白轻链（ferritin light chain，*FTL*）、金属硫蛋白1G和溶质载体家族40成员1（solute carrier family 40 member 1，*SLC40A1*），而白癜风患者黑素细胞的铁死亡抑制基因评分低于健康对照，证实铁死亡参与白癜风发展过程中黑素细胞的破坏。Wu等[32]研究显示，铁死亡在白癜风患者的病变和非病变皮肤中均会发生。与健康对照比较，白癜风患者病变处*TFRC*的mRNA水平显著升高，非病变处*TFRC*的mRNA水平同样升高；病变处*GPX4*和*FTL*的mRNA水平显著下降，非病变处*GPX4*和*FTL*的mRNA水平也呈类似下降趋势。此外，患者存在铁代谢异常，血液检查显示缺铁，而表皮基底层细胞呈现铁过载状态。另一项研究表明，敲低*SLC3A2*后，超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）活性和黑色素含量降低，$Fe^{2+}$、ROS和丙二醛含量增加，TYR和环氧化酶-2（cyclooxygenase-2，COX-2）表达显著上调，谷胱甘肽（glutathione，GSH）和GPX4的表达下调，黑素细胞增殖减少，凋亡增加，证实下调*SLC3A2*可促进黑素细胞发生铁死亡[33]。Liu等[34]的研究筛选出花生四烯酸5-脂氧合酶、*IL-33*、*SLC1A4*和α-突触核蛋白这4个在白癜风铁死亡中有强大诊断潜力的关键基因，可作为区分白癜风患者样本和健康对照样本的特异性生物标志物。进一步分析发现，它们与$CD8^+$T细胞、调节性T细胞存在显著相关性，可能通过参与黑素细胞应激反应、脂质代谢、免疫调节以及多种激酶介导的信号通路，在白癜风发病机制中发挥关键作用。铁死亡诱导剂（Erastin）可诱导正常人黑素细胞模型产生ROS，降低线粒体膜电位和SOD、GSH水平，升高MDA和铁离子浓度，抑制*GPX4*的mRNA和蛋白表达，促进*ACSL4*表达，进而诱导黑素细胞发生铁死亡，姜黄素能与核因子E2相关因子2（nuclear factor erythroid 2 related factor 2，Nrf2）蛋白紧密结合，通过靶向Nrf2/血红素加氧酶1通路抑制黑素细胞铁死亡，显著减轻Erastin诱导的黑素细胞损伤[35]。

这些研究聚焦于铁死亡与白癜风相关的基因及分子通路层面，为白癜风更广泛的发病机制提供了有价值的见解，揭示了该病的诊断生物标志物及新的治疗靶点。未来可针对调节这些标记基因的表达开发多种特异性药物制剂，同时进一步探索铁死亡在角质形成细胞和成纤维细胞中的作用。

### 1.4 焦亡与白癜风

焦亡是一种由GSDM蛋白家族成员介导、依赖Caspase的RCD。作为炎性小体的关键效应机制，焦亡被视作先天免疫系统的传感器，主要特征表现为细胞质肿胀、焦亡体形成、质膜破裂、细胞内容物释放，并激活炎性及免疫反应[36]。

焦亡的激活分子机制主要包括经典途径、非经典途径。经典途径属于Caspase-1依赖性途径，由病原体相关分子模式（pathogen associated molecular patterns，PAMPs）或DAMPs触发，模式识别受体（pattern recognition receptors，PRRs）识别PAMPs、DAMPs后，激活核苷酸结合寡聚化结构域NOD样受体（nucleotide binding oligomerization domain NOD-like receptors，NLRs）家族。其中，NLR家族pyrin域蛋白3（NLR family pyrin domain containing protein 3，NLRP3）作为关键效应分子，其激活依赖双信号机制。Toll样受体激活核因子-κB通路，上调NLRP3、Pro-IL-1β等蛋白表达，随后细胞内钾离子外流、溶酶体破裂促使NLRP3构象改变而活化。活化的NLRP3通过CARD结构域与细胞焦亡相关斑点样蛋白结合，形成炎症小体，招募并激活Pro-Caspase-1，使其裂解为活性Caspase-1。Caspase-1进一步切割Pro-IL-1β和Pro-IL-18，促进炎症因子成熟释放，并裂解GSDMD，其N端片段在细胞膜形成孔道，最终导致细胞破裂死亡。非经典途径是指细菌脂多糖激活Caspase-4、5、11，切割GSDMD诱导细胞焦亡[37,38]。除上述经典与非经典途径外，Caspase-3依赖途径也参与焦亡调控。Caspase-3可经死亡受体途径中Caspase-8、线粒体通路中Caspase-9激活，也可由炎症小体途径中活化的Caspase-1间接激活。Caspase-3激活后切割GSDME形成膜孔致细胞破裂，并通过切割多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶等底物，调控炎性因子与焦亡进程[8]。

焦亡正逐渐成为宿主抵御病原体的关键防御机制。然而，过度的焦亡会引发细胞因子风暴和有害的炎性反应，进而导致组织损伤和器官功能障碍。因此，异常焦亡参与多种疾病的发病进程，并在发病机制中起促进作用。有研究表明白癜风患者的黑素细胞存在强烈的焦亡反应，黑素细胞中半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶基因1（Caspase-1，*CASP1*）、*CASP4*、*CASP6*、*CASP8*和*GSDMD*的表达显著上调。*CASP1*、*CASP4*、*CASP8*参与GSDMD依赖性焦亡，干扰素-γ可通过上调*GSDMD*、*GSDME*、*CASP1*和*CASP8*表达，诱导黑素细胞产生焦亡易感性，提示焦亡是白癜风发生、发展的重要途径[31]。NLRP3/Caspase-1/GSDMD焦亡信号通路是环鸟苷酸-腺苷酸合成酶-干扰素基因刺激蛋白（cyclic GMP-AMP synthase-Stimulator of Interferon genes，cGAS-STING）轴调节下游信号的关键通路。Xu等[39]研究发现，氧化应激能够诱导白癜风黑素细胞和角质形成细胞发生线粒体损伤，促使表皮细胞溶质线粒体DNA（mtDNA）异常蓄积，进而激活黑素细胞中的cGAS-STING轴，调控焦亡通路诱导黑素细胞焦亡。焦亡的黑素细胞会产生IL-1β和IL-18，又可促进$CD8^+$T细胞活化。这些研究强调了细胞溶质mtDNA-cGAS-STING轴在关联氧化应激、介导黑素细胞焦亡引发自身免疫方面的致病关键作用，揭示了白癜风中黑素细胞破坏的潜在机制。

### 1.5 坏死性凋亡与白癜风

坏死性凋亡是一种新发现的细胞死亡机制，呈现出类似于坏死的形态学变化，包括细胞肿胀、质膜破裂、细胞器崩解以及炎症反应，其过程由受体相互作用蛋白激酶1（receptor interacting protein kinase 1，RIPK1）、RIPK3和混合谱系激酶结构域样假激酶（mixed lineage kinase domain like pseudokinase，MLKL）构成的RIPK1-RIPK3-MLKL通路调控。RIPK1与RIPK3相互作用形成坏死体，二者相互磷酸化。磷酸化的RIPK3（p-RIPK3）进一步磷酸化MLKL，诱导p-MLKL形成寡聚体，易位至细胞膜并破坏细胞膜结构[40]。

Li等[41]研究显示，与健康对照比较，白癜风患者病变及周围皮肤黑素细胞中p-RIPK3和p-MLKL呈阳性，提示白癜风患者的黑素细胞存在坏死性凋亡。后续用1.0 mmol/L的过氧化氢（hydrogen peroxide，$H_2O_2$）处理白癜风黑素细胞模型，模型中RIPK1的mRNA和蛋白水平均呈时间依赖性地上升，p-RIPK3和p-MLKL的表达均呈时间依赖性地增强。处理6 h后，流式细胞术检测结果表明氧化应激可促进模型细胞发生坏死性凋亡，而干扰RIPK1或MLKL能够保护黑素细胞，使其免受$H_2O_2$诱导的坏死性凋亡。

综上所述，坏死性凋亡参与白癜风黑素细胞损伤，氧化应激可诱导其发生，为解析白癜风发病机制提供了新视角，但其在疾病进展中的动态调控及临床转化价值，仍需更深入的研究验证。RCD在白癜风中的作用机制见图1。

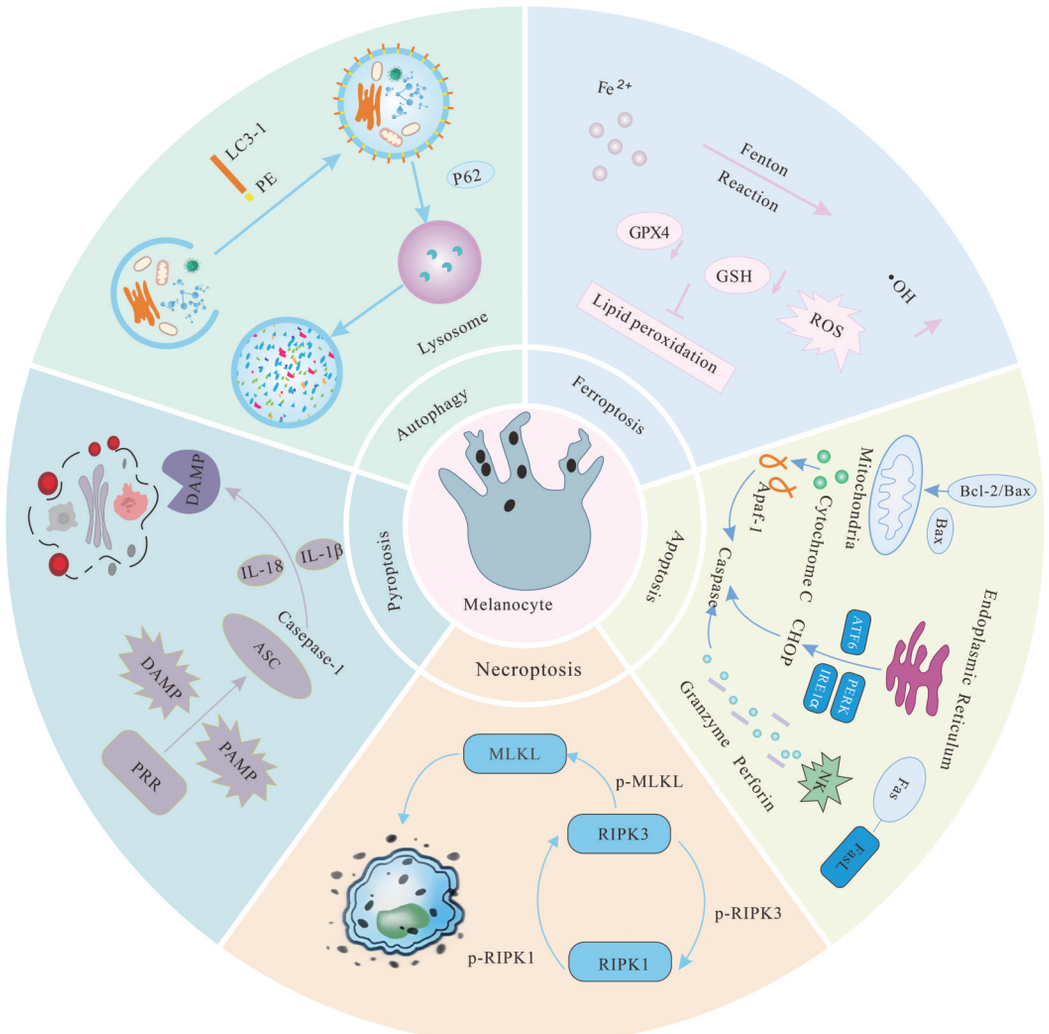


**图1　白癜风病理下RCD分子机制图**

**Fig 1　Molecular mechanism diagram of RCD in the pathology of vitiligo**

## 2　调节性细胞死亡方式串扰

细胞死亡方式相互关联，涉及共同的亚细胞位点和细胞器，甚至共享起始分子和效应分子，形成动态的相互作用网络。近十年研究表明凋亡和自噬的调节通路相似，二者存在复杂的串扰，这种串扰通常由代谢应激、生长因子剥夺、营养和能量代谢限制等相似刺激引发，并强烈依赖于$Ca^{2+}$信号转导途径。内质网钙稳态的失衡或功能的紊乱也会增加自噬和凋亡的风险[42]。Beclin1是自噬和凋亡的枢纽，二者之间的串扰至少部分是通过Beclin1与Bcl-2、Bax的相互作用来调节的。在营养缺乏状态下，Bcl-2会与Beclin1结合形成复合物抑制自噬。在凋亡信号增强后，Bax被激活，竞争性结合Bcl-2，释放Beclin1，进而诱导自噬体形成，维持细胞存活。若自噬无法缓解细胞应激，持续激活的Bax将诱导细胞凋亡。因此，Bcl-2、Bax与Beclin1通过动态相互作用，精细调控自噬与凋亡的平衡[43]。

自噬可通过调节细胞内ROS、脂蛋白和脂质过氧化物水平来诱导铁死亡，这种情况被定义为自噬依赖性铁死亡。自噬会促进铁蛋白变性降解，导致$Fe^{2+}$、ROS和脂质过氧化物过度蓄积，GPX4失活，SOD和GSH被消耗，进而加速铁死亡进程[44]。然而，目前尚无关于白癜风中自噬调节铁死亡的相关研究。自噬可减少NLRP3炎症小体的过度激活，负调控焦亡，而铁死亡正向调控焦亡。同时，铁死亡还可通过内质网应激影响细胞凋亡[45]。

焦亡和凋亡主要通过Caspase家族关联。Caspase-8激活后，一方面切割Caspase-3、6、7诱导凋亡，同时抑制Caspase-1激活从而负调控焦亡；另一方面，在特定病原体感染或信号刺激下，Caspase-8直接切割GSDMD，释放GSDMD-N片段，在细胞膜上形成膜孔，促使细胞内容物释放，引发细胞焦亡[46]。

线粒体自噬在细胞凋亡和坏死性凋亡之间发

挥着至关重要的调节作用。应激状态下,线粒体自噬能够清除受损线粒体,进而预防细胞凋亡。然而,坏死性凋亡的关键因子,如磷酸甘油酸变位酶家族成员5(phosphoglycerate mutase family member 5,PGAM5)和RIPK3,对线粒体自噬呈现双向调节效应。PGAM5通过促进线粒体自噬来保护细胞,而RIPK3既能激活线粒体自噬,又能抑制AMPK-E3泛素蛋白连接酶通路,引发坏死性凋亡[47]。

## 3 调节性细胞死亡靶向治疗与白癜风

目前针对局限性和泛发性白癜风,仍缺乏经循证医学验证的确切治疗手段。局部皮质类固醇、钙调神经磷酸酶抑制剂和光疗等是临床广泛应用的基础治疗方法。然而,这些方法疗效有限,费用昂贵,长期使用还可能导致免疫力下降并引发不同程度的副作用[48]。因此,开发新型治疗药物、优化白癜风治疗策略至关重要。RCD对黑素细胞存活的影响在白癜风发病机制中作用显著,靶向RCD或许可成为防治白癜风的有效措施。

多项研究已探索靶向RCD治疗白癜风的可行性,在细胞凋亡靶向干预方面,Zhu等[49]研究表明,活动性节段型白癜风患者病变皮肤中,磷酸酯酶与张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog,PTEN)的表达显著高于非病变皮肤及健康对照。在氢醌诱导的白癜风小鼠模型中,随着PTEN表达增加,AKT信号通路受到抑制,继而引发氧化应激,诱导黑素细胞凋亡和功能障碍,最终导致小鼠模型皮肤色素脱失。将黑素细胞与间充质干细胞(mesenchymal stem cell,MSC)共培养,可通过激活PI3K/AKT信号通路,促进黑素细胞增殖,抑制PTEN表达,显著减少黑素细胞凋亡,促进小鼠模型的色素恢复。表明MSC有望成为靶向PTEN减少黑素细胞凋亡治疗白癜风的一种极具前景的方法。在自噬调节方面,Kang等[50]研究显示,氧化应激通过瞬时受体电位蛋白M2(transient receptor potential melastatin 2,TRPM2)-$Ca^{2+}$-钙蛋白酶-Atg5级联抑制自噬,对TRPM2介导的自噬抑制实施药物干预,能够改善皮肤炎性环境,抑制白癜风的发病与发展,提示TRPM2可作为治疗白癜风的关键靶点。在铁死亡调控方面,吴丽丽等[51]研究发现,在白癜风黑素细胞铁死亡模型中,和厚朴酚预处理可显著降低脂质过氧化物水平及细胞内$Fe^{2+}$含量,显著下调铁死亡关键分子TFR1、ACSL4、COX-2的蛋白表达,上调FTH1的蛋白表达,使受损的线粒体超微结构恢复正常,减少黑素细胞铁死亡,对黑素细胞发挥保护作用,可用于靶向治疗白癜风黑素细胞损伤。在细胞焦亡干预方面,Li等[52]研究显示,$H_2O_2$可诱导黑素细胞模型产生ROS、表达NLRP3引发细胞焦亡。丹参酮ⅡA能够抑制$H_2O_2$诱导的黑素细胞模型中ROS的产生以及NLRP3、ASC和Caspase-1的表达,缓解黑素细胞焦亡,提示丹参酮ⅡA可通过调控ROS/NLRP3信号轴抑制黑素细胞焦亡,具备用于治疗白癜风的潜力。

目前靶向RCD治疗白癜风的研究多处于细胞和动物实验阶段,尚未进入临床应用,但已显现出良好的治疗潜力,为白癜风的临床干预提供了新方向。后续还需开展临床试验,进一步验证其安全性和有效性,加速其向临床应用的转化进程。

## 4 总结与展望

白癜风黑素细胞破坏机制复杂。本文全面概述了凋亡、自噬、焦亡、铁死亡和坏死性凋亡在白癜风发病机制中的研究现状(表1),为深入理解白癜风发病机制和靶向治疗提供了新思路。然而,当前对RCD与白癜风的研究仍然有限,多种新型RCD,如氧化凋亡、失巢凋亡、铜死亡、吞噬死亡等,与白癜风的关联尚未明确,且RCD间的串扰机制研究匮乏。在治疗方面,目前多侧重抑制单一细胞死亡途

**表1 不同RCD的形态特征、相关途径/通路和效应分子总结**

Tab 1 Summary of morphological characteristics, associated pathways and effector molecules of different types of RCD

| RCD类型 | 形态特征 | 相关途径/通路 | 效应分子 | 参考文献 |
|---|---|---|---|---|
| 凋亡 | 染色质固缩、细胞体积收缩、DNA双链断裂、膜泡化凋亡小体形成 | 线粒体、内质网、Fas-FasL、TNF-α/TNFR1、PI3K/AKT PERK-eIF2α-CHOP、MAPK、穿孔素/颗粒酶 | Bcl-2、Bax、Apaf-1、Caspase | [11-16] |
| 自噬 | 自噬体、自噬溶酶体形成 | AMPK-mTORC1 | LC3-Ⅱ、SQSTM1、Beclin1 | [23] |
| 铁死亡 | 线粒体形态改变 | Nrf2/HO-1 | GSH、GPX4、ROS、$Fe^{2+}$ | [30] |
| 焦亡 | 细胞质肿胀、焦亡体形成、质膜破裂、细胞内容物释放 | NLRP3/Caspase-1/GSDMD、cGAS-STING、ROS/NLRP3 | GSDM、Caspase、IL-1β、IL-18 | [37,38] |
| 坏死性凋亡 | 细胞肿胀、质膜破裂、细胞器崩解 | RIPK1-RIPK3-MLKL | RIPK1、RIPK3、MLKL | [40] |

径，忽视了各途径间潜在的串扰，这不仅限制了对白癜风治疗原理的深入解析，也阻碍了临床治疗手段的优化与应用，亟待研究人员深入探索。细胞死亡机制的多样性与细胞微环境、外部刺激及内在信号通路的复杂性紧密相关。细胞内信号通路的交叉调控可能是细胞死亡形式多样化的原因之一。深入研究这些过程的相互作用，有助于揭示白癜风的发生、发展机制，为疾病预防和治疗提供参考。未来研究需针对病变及非病变皮肤，研发靶向细胞死亡通路的特异性阻断药物，从而在免疫失调早期避免或减少黑素细胞损伤，并探索多种RCD的联合干预策略，优化白癜风的治疗方案。

作者贡献度说明：

房高鸽：负责文章设计与撰写；张涌威、薛琳楠、孙赫彤、桑忱忱：负责文献查找；王远红：指导论文撰写并负责文章的审校、经费支持。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

## 参考文献

1 Böhm M, Schunter JA, Fritz K, et al. S1 Guideline: Diagnosis and therapy of vitiligo[J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2022, 20(3): 365-378.

2 Albelowi LM, Alhazmi RM, Ibrahim S. The pathogenesis and management of vitiligo[J]. Cureus, 2024, 16(12): e75859.

3 Le Y, Geng MM, Dong BQ, et al. Increased splicing of CXCR3 isoform B (CXCR3B) by impaired NRF2 signaling leads to melanocyte apoptosis in active vitiligo[J]. Free Radic Biol Med, 2024, 225: 687-698.

4 Mutalik SD, Rasal YD. Inexpensive incubator for autologous melanocyte-keratinocyte transplantation surgery in vitiligo[J]. Indian Dermatol Online J, 2024, 16(1): 204-205.

5 Ashkenazi A, Salvesen G. Regulated cell death: Signaling and mechanisms[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2014, 30: 337-356.

6 Liu LY, He SJ, Chen Z, et al. The role of regulatory cell death in vitiligo[J]. DNA Cell Biol, 2024, 43(2): 61-73.

7 Xie H, Zhou F, Liu L, et al. Vitiligo: How do oxidative stress-induced autoantigens trigger autoimmunity[J]. J Dermatol Sci, 2016, 81(1): 3-9.

8 Sahoo G, Samal D, Khandayataray P, et al. A review on caspases: Key regulators of biological activities and apoptosis[J]. Mol Neurobiol, 2023, 60(10): 5805-5837.

9 Chen Y, Wu M, Yuan Z, et al. Cnidaria XIAP activates caspase-mediated cell death[J]. Int J Biol Macromol, 2025, 25: 143427

10 Zeng M, Wang K, Wu Q, et al. Dissecting caspase-2-mediated cell death: From intrinsic PIDDosome activation to chemical modulation[J]. Protein Cell, 2024, 15(12): 889-905.

11 Xie B, Song X. The impaired unfolded protein-premelanosome protein and transient receptor potential channels-autophagy axes in apoptotic melanocytes in vitiligo[J]. Pigment Cell Melanoma Res, 2022, 35(1): 6-17.

12 Li M, Duan M, Yang Y, et al. Combination of brefeldin A and tunicamycin induces apoptosis in HepG2 cells through the endoplasmic reticulum stress-activated PERK-eIF2α-ATF4-CHOP signaling pathway[J]. Liver Res, 2025, 9(1): 49-56.

13 Patel P, Patel S, Patel Y, et al. Roflumilast mitigates cisplatin-induced nephrotoxicity by regulating TNF-α/TNFR1/TNFR2/Fas/Caspase mediated apoptosis and inflammatory signals[J]. J Pharm Pharmacol, 2025, 77(2): 308-320.

14 Trapani JA, Smyth MJ. Functional significance of the perforin/granzyme cell death pathway[J]. Nat Rev Immunol, 2002, 2(10): 735-747.

15 Hekimi S, Wang Y, Noë A. Mitochondrial ROS and the effectors of the intrinsic apoptotic pathway in aging cells: The discerning killers[J]. Front Genet, 2016, 7: 161.

16 Xue YY, Lu YY, Sun GQ, et al. CN-3 induces mitochondrial apoptosis in glioma *via* Ros-mediated PI3K/AKT pathway[J]. Pharmazie, 2021, 76(5): 208-214.

17 Ko GA, Cho SK. Phytol suppresses melanogenesis through proteasomal degradation of MITF *via* the ROS-ERK signaling pathway[J]. Chem Biol Interact, 2018, 286: 132-140.

18 Tang L, Li J, Fu W, et al. Suppression of *FADS1* induces ROS generation, cell cycle arrest, and apoptosis in melanocytes: Implications for vitiligo[J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(24): 11829-11843.

19 Chen J, Zhuang T, Chen J, et al. Homocysteine induces melanocytes apoptosis *via* PERK-eIF2α-CHOP pathway in vitiligo[J]. Clin Sci (Lond), 2020, 134(10): 1127-1141.

20 Jimbo H, Nagai H, Fujiwara S, et al. Fas-FasL interaction in cytotoxic T cell-mediated vitiligo: The role of lesional expression of tumor necrosis factor-α and interferon-γ in fas-mediated melanocyte apoptosis[J]. Exp Derma-

tol, 2020, 29(1): 61-70.

21 Hassan AS, Kohil MM, SAYED SSE. Immunohistochemical study of perforin and apoptosis stimulation fragment ligand (FasL) in active vitiligo[J]. Arch Dermatol Res, 2021, 313(6): 453-460.

22 Zhao Y, Ge K, Cheng Y, et al. Bioinformatic analysis of genes associated with autophagy in vitiligo[J]. Indian J Dermatol, 2024, 69(2): 123-131.

23 Liu S, Yao S, Yang H, et al. Autophagy: Regulator of cell death[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(10): 648.

24 Shilovsky GA. p62: Intersection of antioxidant defense and autophagy pathways[J]. Mol Biol (Mosk), 2024, 58(5): 703-718.

25 Yang Y, Wu X, Lu X, et al. Identification and validation of autophagy-related genes in vitiligo[J]. Cells, 2022, 11(7): 1116.

26 Yu H, Lin X, Huang Y, et al. Author's response: The difference in expression of autophagy related proteins in lesional and perilesional skin in adult patients with active and stable generalized vitiligo-a cross sectional pilot study[J]. Indian J Dermatol, 2022, 67(1): 97.

27 Sun L, Sun J, Huo X, et al. Lipopolysaccharide reduces melanin synthesis in vitiligo melanocytes by regulating autophagy[J]. Exp Dermatol, 2022, 31(10): 1579-1585.

28 Bastonini E, Kovacs D, Raffa S, et al. A protective role for autophagy in vitiligo[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(4): 318.

29 Jiang X, Stockwell BR, Conred M. Ferroptosis: Mechanisms, biology and role in disease[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, 22(4): 266-282.

30 Liu J, Kang R, Tang D. Signaling pathways and defense mechanisms of ferroptosis[J]. FEBS J, 2022, 289(22): 7038-7050.

31 Zhang D, Li Y, Du C, et al. Evidence of pyroptosis and ferroptosis extensively involved in autoimmune diseases at the single-cell transcriptome level[J]. J Transl Med, 2022, 20(1):363.

32 Wu X, Jin S, Yang Y, et al. Altered expression of ferroptosis markers and iron metabolism reveals a potential role of ferroptosis in vitiligo[J]. Pigment Cell Melanoma Res, 2022, 35(3): 328-341.

33 Zhang J, Xiang F, Ding Y, et al. Identification and validation of RNA-binding protein *SLC3A2* regulates melanocyte ferroptosis in vitiligo by integrated analysis of single-cell and bulk RNA-sequencing[J]. BMC Genomics, 2024, 25(1): 236.

34 Liu L, Deng L, Guan L, et al. Bioinformatic analysis of ferroptosis related biomarkers and potential therapeutic targets in vitiligo[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 2035.

35 Liu LY, He SJ, Luo J, et al. Network pharmacology, molecular docking and experimental study on the mechanism of Curcumin's anti-ferroptosis in melanocytes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2024, 736: 150871.

36 Vasudevan SO, Behl B, Rathinam VA. Pyroptosis-induced inflammation and tissue damage[J]. Semin Immunol, 2023, 69: 101781.

37 Ketelut-Carneiro N, Fitzgerald KA. Apoptosis, pyroptosis, and necroptosis-Oh My! the many ways a cell can die[J]. J Mol Biol, 2022, 434(4): 167378.

38 Hu B, Ma K, Wang W, et al. Research progress of pyroptosis in renal diseases[J]. Curr Med Chem, 2024, 31(40): 6656-6671.

39 Xu X, Lu X, Zheng Y, et al. Cytosolic mtDNA-cGAS-STING axis mediates melanocytes pyroptosis to promote $CD8^+$ T-cell activation in vitiligo[J]. J Dermatol Sci, 2024, 26(12): 002.

40 Khoury MK, Gupta K, Franco SR, et al. Necroptosis in the pathophysiology of disease[J]. Am J Pathol, 2020, 190(2): 272-285.

41 Li B, Yi X, Zhuang T, et al. RIP1-mediated necroptosis facilitates oxidative stress-induced melanocyte death, offering insight into vitiligo[J]. J Invest Dermatol, 2021, 141(12): 2921-2931.e6.

42 Nikoletopoulou V, Markaki M, Palikaras K, et al. Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1833(12): 3448-3459.

43 Yang J, Yao S. JNK-Bcl-2/Bcl-xL-Bax/Bak pathway mediates the crosstalk between matrine-induced autophagy and apoptosis *via* interplay with beclin1[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(10): 25744-25758.

44 Park E, Chung SW. ROS-mediated autophagy increases intracellular iron levels and ferroptosis by ferritin and transferrin receptor regulation[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(11): 822.

45 Wang H, Shu L, Lv C, et al. BRCC36 deubiquitinates HMGCR to regulate the interplay between ferroptosis and pyroptosis[J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11(11): e2304263.

46 Fritsch M, Günther SD, Schwarzer R, et al. Caspase-8 is the molecular switch for apoptosis, necroptosis and pyroptosis[J]. Nature, 2019, 575(7784): 683-687.

47 Lu W, Sun J, Yoon JS, et al. Mitochondrial protein

PGAM5 regulates mitophagic protection against cell necroptosis[J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0147792.

48 Manoj R, Singh S, Kothari R, et al. Vitiligo[J]. J Am Acad Dermatol, 2024, 90(5): 1106-1114.

49 Zhu L, Lin X, Zhi L, et al. Mesenchymal stem cells promote human melanocytes proliferation and resistance to apoptosis through PTEN pathway in vitiligo[J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 26.

50 Kang P, Chen J, Zhang W, et al. Oxeiptosis: A novel pathway of melanocytes death in response to oxidative stress in vitiligo[J]. Cell Death Discov, 2022, 8(1): 70.

51 吴丽丽,王鑫菊,吴畏,等.和厚朴酚抑制Erastin诱导的黑素细胞铁死亡[J].临床皮肤科杂志,2024,53(3):133-139.
Wu LL, Wang XJ, Wu W, et al. Honokiol inhibits Erastin-induced ferroptosis in melanocytes[J]. J Clin Dermatol, 2024, 53(3): 133-139.

52 Li X, Tang S, Wang H, et al. TanshinoneIIA inhibits melanocyte pyroptosis by regulating the ROS/NLRP3 signaling axis[J]. Skin Res Technol, 2023, 29(9): e13419.

[**本文编辑**] 谭贝加 宋睿璞 朱 昊