·综 述·

生物制剂治疗白癜风的机制及临床应用进展

陆 维，强 燕，李聪颖*
（同济大学附属皮肤病医院医学美容科，上海 200050）

摘要：白癜风是一种常见的获得性皮肤黏膜色素脱失性疾病，目前尚无明确的治愈方法。白癜风发病机制复杂，涉及遗传、自身免疫及氧化应激等多方面因素。随着对白癜风发病机制的深入研究，针对特定靶点的生物制剂不断被研发出来，尤其是针对免疫调节及炎症反应的靶向治疗，这为白癜风的治疗提供了新思路。该文重点阐述生物制剂这一新型治疗方法在白癜风中应用的可行性，以期为探寻更好的治疗方案提供参考。

关键词：白癜风；生物制剂；发病机制；免疫机制
中图分类号：R979.1；R758.4 ＋ 1　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2025)05-0434-005
引用：陆维, 强燕, 李聪颖. 生物制剂治疗白癜风的机制及临床应用进展[J]. 世界临床药物, 2025, 46(5): 434-438. DOI：10.13683/j.wph.2025.05.002

Mechanism and clinical application progress of biological agents in the treatment of vitiligo

LU Wei, QIANG Yan, LI Congying*
(*Department of Medical Cosmetology, Shanghai Skin Disease Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200050, China*)

Abstract: Vitiligo is a common acquired skin mucosal pigment loss disease, and there is no cure. The pathogenesis of vitiligo is complex, involving multiple factors such as genetics, autoimmunity, and oxidative stress. With the deepening research on the pathogenesis of vitiligo, biologics targeting specific sites have been continuously developed, especially targeted treatments for immune regulation and anti-inflammatory response, which provide new ideas for the treatment of vitiligo. This article focused on the feasibility of using biologics as a new treatment method for vitiligo, in order to provide reference for exploring better treatment options.

Key words: vitiligo; biological agents; pathogenesis; immune mechanism

白癜风（vitiligo）是一种常见的后天性色素脱失性皮肤病[1]，典型皮损表现为大小不等、数目不一的色素脱失斑。白癜风的治疗难度较大，目前临床常采用多种方法联合应用的治疗方案，具体包括：糖皮质激素、钙调磷酸酶抑制剂等外用药物，窄谱中波紫外线和 308 nm 准分子激光等光疗，以及中医药、手术治疗等[2]。白癜风传统疗法存在周期长、疗效不稳定及复发风险高等诸多不足。近年来，生物制剂的靶点针对性已被证实，鉴于此，在白癜风治疗中，其为实现持久疗效及降低复发率提供可能[3]。因此，在了解白癜风发病机制的基础上，探讨生物制剂的作用机制及其在白癜风治疗中的应用对提升白癜风的临床疗效具有重要意义。本文对生物制剂治疗白癜风的机制及临床应用进展作综述，为探寻更好的治疗方案提供参考。

收稿日期：2024-12-02
作者简介：陆维，主管护师，研究方向：色素性皮肤病，损容性皮肤病。
通信作者：李聪颖，主治医师，研究方向：色素性皮肤病，面部年轻化治疗，激光美容，儿童、成年人常见损容性皮肤病。

1 白癜风发病机制

白癜风的病因至今尚未完全明确，现有研究[4—6]表明，其可能与遗传、自身免疫及氧化应激等多种因素有关。这些因素可能导致黑色素细胞的功能障碍或死亡，从而引起皮肤色素脱失。

1.1 遗传

“遗传学说”指出，白癜风的发生很可能与遗传因素相关[7]。流行病学研究[8]显示，白癜风具有一定的家族聚集性，即家庭成员中有白癜风患者，其他成员的患病风险会增加。提示遗传或许是白癜风发生的主要影响因素之一。一些特殊的基因突变也与白癜风发生风险增高有关，如人白细胞抗原基因[9]。此外，研究[10—11]还显示，*ZMIZ1* 及 *PMEL* 等基因变异也与白癜风发生有关。但白癜风的遗传发病机制仍然存在诸多未解之谜。

1.2 自身免疫

研究[12]显示，白癜风患者血清中存在抗黑色素细胞抗体，该抗体能够攻击皮肤中的黑色素细胞，导致黑色素合成减少，从而引发白癜风。此外，白癜风患者还常伴随其他自身免疫性疾病，如甲状腺疾病及糖尿病（diabetes mellitus）等[13—14]。表明在白癜风发病机制中，自身免疫反应可能是重要因素之一[15]。免疫调节异常是白癜风发病的另一重要机制。细胞免疫及体液免疫在白癜风的发病中均发挥重要作用。T 淋巴细胞在白癜风的发生中扮演重要角色[16]，尤其是 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T 淋巴细胞[17]。这些细胞能够释放细胞因子及炎症介质，从而对黑色素细胞产生负面影响[18]。B 淋巴细胞能够产生抗黑色素细胞抗体，其在白癜风发病中亦发挥作用[19]。此外，线粒体自噬可能通过免疫浸润促进白癜风进展[20]。

1.3 氧化应激

过量的活性氧及自由基会导致 DNA 损伤、蛋白质氧化及脂质过氧化等，从而引发白癜风[21]。活性氧及自由基的产生与免疫细胞的活化有关，故氧化应激可能与免疫反应有关[22]。此外，活性氧和自由基还会诱导黑色素细胞凋亡[23]，从而进一步诱导白癜风的发生。KASSAB 等[24]研究发现，与对照组相比，白癜风患者血清抗氧化状态、过氧化氢酶活性、谷胱甘肽过氧化物酶活性及谷胱甘肽 -S- 转移酶活性水平显著降低，趋化因子 CXCL9 及 CXCL10 水平显著升高，证实氧化损伤会诱导促炎性白介素（interleukin，IL）-15 增加，进而促进干扰素（interferon，IFN）-γ 诱导的趋化因子（CXCL9、CXCL10）的产生。

2 生物制剂治疗白癜风的作用机制及临床应用探索

生物制剂是一类针对发病环节中特定作用靶点的蛋白质分子，通过影响细胞信号传递、细胞周期及细胞凋亡等生物过程，从而发挥治疗作用[25]。目前生物制剂已被用于多种皮肤病的治疗，但尚缺乏足够的临床证据支持其用于治疗白癜风，现就生物制剂治疗白癜风的若干可能作用机制进行分析。

2.1 调节免疫反应，抑制炎症反应

白癜风的发病与自身免疫炎症反应相关性极高。研究[26]表明，炎症细胞因子如 IFN-γ、IL-17、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α、IL-6、IL-8、IL-21、IL-33、磷酸二酯酶（phosphodiesterase，PDE）-4 及转化生长因子（transforming growth factor，TGF）-β_3 等相互作用，促进特异性 $CD8^+$ T 淋巴细胞的定位，并杀伤黑色素细胞。特别是 IFN-γ/CXCL10 轴在疾病进展方面发挥重要作用。生物制剂可针对自身免疫炎症相关靶基来治疗白癜风。

2.1.1 JAK 抑制剂

JAK 属于细胞质非受体酪氨酸激酶家族，包含 JAK1、JAK2、JAK3 及酪氨酸激酶。JAK 不仅调节与免疫、炎症相关的基因转录，还参与细胞因子和生长因子的信号转导。目前 JAK 抑制剂已被用于银屑病（psoriasis）及类风湿关节炎（rheumatoid arthritis）等多种自身免疫疾病的治疗。

研究[27]显示，白癜风患者的血清 CXCL 10、

IL-17 及 IL-6 水平升高，其中 CXCL10 作为白癜风的活性标记物具有特异性，将其阻断不仅可预防还能逆转白癜风的色素脱失情况。JAK 抑制剂可阻断白癜风发病关键因子 IFN-γ 信号通路，降低 CXCL10 水平。因此理论上 JAK 抑制剂或能有效治疗白癜风。现有临床研究[28]提示 JAK 抑制剂是治疗白癜风的潜在生物制剂选择。

JAK1/2 抑制剂芦可替尼（ruxolitinib）是首个获得美国食品药品监督管理局批准用于治疗白癜风的生物制剂。其 1.5% 乳膏已在美国上市，用于 12 岁及以上非节段型白癜风患者的治疗。在国内，芦可替尼的外用制剂尚未正式获批，现有临床研究[29]显示，芦可替尼乳膏可抑制 IFN-γ 介导的 JAK/信号传导及转录激活蛋白（signal transducer and activator of transcription，STAT）信号通路，具有保护黑色素细胞、提高色素沉着的作用，对于非节段性白癜风患者的疗效确切，安全性及耐受性较好。继芦可替尼被用于治疗白癜风后，其他 JAK 抑制剂如托法替尼（tofacitinib）、巴瑞替尼（baricitinib）及乌帕替尼（upadacitinib）等也在临床试验中展现出良好疗效[30—31]。

2.1.2 PDE-4 抑制剂

PDE-4 可降解环磷酸腺苷，诱导白癜风相关促炎症细胞因子 TNF-α、IFN-γ、IL-17 及 IL-23 等的表达[29]。因此抑制 PDE-4 表达，理论上可控制白癜风的发生。MAJID 等[29]报道应用 PDE-4 抑制剂阿普米司特（apremilast）治疗难治性白癜风后出现复色，但其胃肠道不良反应和头痛导致 2 例患者停止治疗，故其治疗安全性有待进一步验证。

2.2 促进黑色素细胞再生，抑制细胞凋亡

白癜风主要表现为黑色素功能异常导致的皮肤色素脱失。生物制剂可针对黑色素代谢通路中的特定靶基调节黑色素表达水平。部分生物制剂能直接激活酪氨酸酶，促进黑色素的生成。还有一些生物制剂可通过调节细胞信号通路，刺激黑色素细胞的增殖、分化，从而促进黑色素细胞的再生。

2.2.1 TNF-α 抑制剂

有学者认为 TNF-α 是白癜风的主要风险位点。SUSHAMA 等[30]发现 TNF-α 不仅能抑制黑色素生成，加速黑色素细胞凋亡，其血清水平还与白癜风疾病活动性呈正相关。虽然在原理上 TNF-α 抑制剂对白癜风具有治疗作用，但目前尚缺乏相关临床依据。有研究者对全身泛发性进展期白癜风患者进行为期 6 个月的 TNF-α 抑制剂规律治疗，所用药物包括英夫利昔单抗（infliximab）、依那西普（etanercept）和阿达木单抗（adalimumab），但在治疗期及治疗后 6 个月的随访期并未观察到疗效[31]。故 TNF-α 抑制剂在白癜风中的应用还需大规模临床证据的支持。

2.2.2 IL-10

IL-10 是一种多效性免疫调节细胞因子，有学者认为 IL-10 可通过刺激激活 JAK/STAT3 和 PI3K/Akt 信号通路对原代黑色素细胞发挥保护作用[32]。这为治疗白癜风及其他色素脱失 / 减退相关疾病提供新的治疗思路。但目前 IL-10 相关生物制剂主要被用于治疗类风湿关节炎及系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus）等自身免疫性疾病，缺乏足够的证据支持 IL-10 相关生物制剂治疗白癜风的安全性及有效性。

2.2.3 热休克转录因子（heat shock transcription factor，HSF）1- 自噬相关蛋白（autophagy-related protein，ATG）5/12

有学者发现自噬在氧化应激诱导的黑色素细胞死亡中起保护作用。学者使用 RNA 测序技术比较正常皮肤与白癜风皮肤黑色素细胞在接受或不接受氧化应激治疗的情况下的转录组变化，发现自噬体形成的关键成分 ATG5 及 ATG12 在氧化应激下白斑黑色素细胞中显著减少，HSF1 缺乏，导致细胞内活性氧的积累，线粒体膜电位失衡，以及暴露于氧化应激的黑色素细胞凋亡。因此，靶向 HSF1-ATG5/12 轴可预防氧化应激诱导的黑色素细胞死

亡，并可能用于白癜风治疗[33]。但目前缺乏 HSF1-ATG5/12 相关生物制剂治疗白癜风的研究，其在白癜风治疗中的有效性及耐受性仍需进一步探索。

3 生物制剂治疗白癜风的潜在局限性

生物制剂靶向治疗已经成为白癜风领域的研究热点。但就现有研究来看，证据主要集中在 JAK 抑制剂方面，针对其他靶点的药物仍处于探索阶段，多数仍处于早期试验阶段，缺乏足够的理论及临床数据支持。

此外，白癜风的发病机制涉及多种免疫通路，而多数生物制剂仅针对单一靶点。单一生物制剂的应用难以快速控制多通路激活，这可能会导致患者对治疗的应答反应存在较大个体差异。因此多靶点联合应用，基于基因检测、生物标志物筛选应答人群，或生物制剂联合传统疗法治疗等方向值得更多、更深入的研究。

值得注意的是长期使用生物制剂的可行性及安全性问题。长期使用生物制剂可能存在一定风险，如增加病毒、真菌等感染风险[34]，且存在引发自身免疫疾病及恶性肿瘤的争议[35]，而短期应用则有复发风险。因此在生物制剂的长期应用中，建议权衡疗效与潜在不良反应风险，在定期临床监测下制定个性化的治疗方案。

4 结语

生物制剂在治疗白癜风方面具有广阔的应用前景。通过靶向炎症细胞因子及其他关键靶点，生物制剂能够调节免疫反应，促进黑色素细胞增殖、分化，从而改善白癜风的临床症状。随着对白癜风发病机制的进一步深入研究，相信会有更多生物制剂被研发，为白癜风患者带来更好的疗效。

参考文献：

[1] BANDALI T, VOLLER L, KO J, *et al*. Koebnerized vitiligo vulgaris following laser treatment of lichen planus pigmentosus successfully treated with topical ruxolitinib[J]. JAAD Case Reports, 2024, 53: 136-138.

[2] 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会色素病学组, 中华医学会皮肤性病学分会白癜风研究中心, 中国医师协会皮肤科医师分会色素病专委会. 白癜风诊疗共识(2024版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2024, 57(12): 1065-1070.

[3] PALA V, RIBERO S, QUAGLINO P, *et al*. Updates on potential therapeutic approaches for vitiligo: janus kinase inhibitors and biologics[J]. J Clin Med, 2023, 12(23): 7486.

[4] PIONTKOWSKI AJ, DUBIN C, O'HAGAN R, *et al*. Vitiligo may be associated with an increased genetic risk of cardiovascular disease: a Mendelian randomization study[J]. JAAD Int, 2024, 17: 21-23.

[5] UNGUREANU L, VASILOVICI AF, HALMAGYI SR, *et al*. The many faces of autoimmune-mediated melanocyte destruction in melanoma[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1417273.

[6] CHAO S, HONG HD, LI Z, *et al*. Co-regulatory mechanisms and potential markers of oxidative stress-related genes in vitiligo and alopecia areata[J]. Skin Res Technol, 2024, 30(8): e70001.

[7] BROWNSTONE N. Update on the genetics of vitiligo[J]. Dermatol Times, 2023, 43(3): 27.

[8] SAID-FERNANDEZ SL, SANCHEZ-DOMINGUEZ CN, SALINAS-SANTANDER MA, *et al*. Novel immunological and genetic factors associated with vitiligo: a review[J]. Exp Ther Med, 2021, 21(4): 312.

[9] KIM SK, KWON HE, JEONG KH, *et al*. Association between exonic polymorphisms of human leukocyte antigen-G gene and non-segmental vitiligo in the Korean population[J]. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2022, 88(6): 749-754.

[10] BHARTI N, BANERJEE R, ACHALARE A, *et al*. Estimation of genetic variation in vitiligo associated genes: population genomics perspective[J]. Bio Med Central Genomic Data, 2024, 25(1): 72.

[11] LASECA N, MOLINA A, PERDOMO-GONZALEZ D, *et al*. Exploring the genetic landscape of vitiligo in the Pura Raza Espanol horse: a genomic perspective[J]. Animals(Basel), 2024, 14(16): 2420.

[12] SUGI S, TOMINAGA M, KAIEDA S, *et al*. Examination of prognostic factors in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive dermatomyositis[J]. Mod Rheumatol, 2024, 34(5): 966-972.

[13] MA Z, CAO P, CAI MH, *et al*. Characteristics of vitiligo

patients with versus without associated autoimmune thyroid disease[J]. Int J Dermatol, 2023, 63(4): 491-496.

[14] LIANG X, GUO F, ZHANG M, *et al*. Risk factors for cardiovascular diseases in patients with vitiligo: an analysis of current evidence[J]. Ann Med, 2024, 56(1): 2326297.

[15] WANG Y, CHEN Y, MA J, *et al*. 741 Dimethyl itaconate halts vitiligo depigmentation by suppressing dendritic cell and $CD8^+$ T cell-mediated autoimmune responses[J]. J Invest Dermatol, 2024, 144(8 Supplement): S130.

[16] YAZAR C, AKBAYRAK A, OZMEN ZC, *et al*. Assessment of serum granulysin and cathepsin-L levels in vitiligo patients[J]. Rev Assoc Med Bras, 2024, 70(5): e20231107.

[17] SENESCHAL J, HARRIS E, LE POOLE IC, *et al*. Editorial: immunology of vitiligo[J]. Front Immunol, 2021, 12: 711080.

[18] LING L, GAO L, ZHAO YF. Effect of vitiligo treatment by compound Glycyrrhizin combined with fractional laser and triamcinolone acetonide injection on T lymphocyte subpopulation[J]. Pak J Med Sci, 2022, 38(1): 201-206.

[19] NAYAK D, SRIVASTAVA N, DEV A, *et al*. Altered levels of lymphocyte enhancer-binding factor-1 modulates the pigmentation in acral and non-acral lesions of non-segmental vitiligo patients: a follow-up-based study in North India[J]. Arch Dermatol Res, 2023, 315(7): 2003-2009.

[20] LUO LL, ZHU J, GUO YM, *et al*. Mitophagy and immune infiltration in vitiligo: evidence from bioinformatics analysis[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1164124.

[21] KHALID-MEFTEN A, LIAGHAT M, YAZDANPOUR M, *et al*. The effect of monobenzone cream on oxidative stress and its relationship with serum levels of IL-1β and IL-18 in vitiligo patients[J]. J Cosmet Dermatol, 2024, 23(12): 4085-4093.

[22] YU TT, WU Y, LU ZZ. Research progress of vitiligo repigmentation: from oxidative stress to autoimmunity[J]. Cell Mol Biol, 2024, 70(4): 147-151.

[23] WANG H, HU X, LI MJ, *et al*. Daphnoretin induces reactive oxygen species-mediated apoptosis in melanomacells[J]. Oncol Lett, 2021, 21(6): 453.

[24] KASSAB A, KHALIJ Y, AYED Y, *et al*. Serum inflammatory and oxidative stress markers in patients with vitiligo[J]. J Clin Med, 2023, 12(18): 5861.

[25] CUSTURONE P, DI BARTOLOMEO L, IRRERA N, *et al*. Role of cytokines in vitiligo: Pathogenesis and possible targets for old and new treatments[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21): 11429.

[26] WANG XJ, FAN JR, HE KQ, *et al*. Serum cytokine profiles predict response to systemic glucocorticoid in active vitiligo[J]. Postepy Dermatol Alergol, 2024, 41(2): 189-196.

[27] ABDALLAH M, EL-MOFTY M, ANBAR T, *et al*. CXCL-10 and Interleukin-6 are reliable serum markers for vitiligo activity: a multicenter cross-sectional study[J]. Pigment Cell Melanoma Res, 2017, 31(2): 330-336.

[28] 吴逸凡, 邹先彪. Janus激酶抑制剂治疗白癜风的机制与临床应用进展[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2024, 16(5): 17-22.

[29] 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.

[30] SUSHAMA S, DIXIT N, GAUTAM RK, *et al*. Cytokine profile (IL-2, IL-6, IL-17, IL-22, and TNF-α) in vitiligo - new insight into pathogenesis of disease[J]. J Cosmet Dermatol, 2019, 18(1): 337-341.

[31] ALGHAMDI KM, KHURRUM H, TAIEB A, *et al*. Treatment of generalized vitiligo with anti-TNF-α agents[J]. J Drugs Dermatol, 2012, 11(4): 534-539.

[32] ZHOU J, LING JJ, SONG J, *et al*. Interleukin 10 protects primary melanocyte by activation of STAT-3 and PI3K/Akt/NF-κB signaling pathways[J]. Cytokine, 2016, 83: 275-281.

[33] CUI TT, WANG YH, SONG P, *et al*. HSF1-Dependent autophagy activation contributes to the survival of melanocytes under oxidative stress in vitiligo[J]. J Invest Dermatol, 2022, 142(6): 1659-1669.

[34] WINTHROP KL, VERMEIRE S, LONG MD, *et al*. Long-term risk of herpes zoster infection in patients with ulcerative colitis receiving tofacitinib[J]. Inflamm Bowel Dis, 2023, 29(1): 85-96.

[35] RUSSELL MD, STOVIN C, ALVEYN E, *et al*. JAK inhibitors and the risk of malignancy: a meta-analysis across disease indications[J]. Ann Rheum Dis, 2023, 82(8): 1059-1067.

（编辑：王　佳）