

白癜风新药研发的挑战与展望

马 枫¹,苑金平²,高兴华¹,吴 严¹

(1 中国医科大学附属第一医院皮肤科,沈阳 110000; 2 哈尔滨医科大学附属第二医院皮肤科,哈尔滨 150000)

[摘要] 白癜风是一种难治性色素脱失性皮肤病,严重影响患者的容貌与心理。目前白癜风的发病机制包括遗传、氧化应激、自身免疫、环境因素等,其治疗手段包括系统应用糖皮质激素、局部应用糖皮质激素或钙调磷酸酶抑制剂、光疗、黑素细胞移植手术等。在此,本文回顾了既往白癜风常用的治疗药物并总结白癜风治疗药物新进展,新的小分子靶向药物的出现如 Janus 活化激酶(JAK)抑制剂巴瑞替尼等给白癜风的治疗带来新希望。

[关键词] 白癜风;新药研发;Janus 活化激酶抑制剂

[中图分类号] R986 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)19-1972-07

Research and development of new vitiligo drugs: challenges and prospects

MA Cong¹, YUAN Jin-ping², GAO Xing-hua¹, WU Yan¹

(1 Department of Dermatology, First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, China;
2 Department of Dermatology, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

[Abstract] Vitiligo is a kind of refractory depigmentation skin disease, which seriously affects the appearance and psychology of patients. At present, the pathogenesis of vitiligo includes heredity, oxidative stress, autoimmunity and environmental factors. The treatment includes systematic application of glucocorticoid, local application of glucocorticoid or calcineurin inhibitor, phototherapy and melanocyte transplantation. In this article, we reviewed the commonly used therapeutic drugs for vitiligo in the past and summarized the new progress of therapeutic drugs for the treatment of vitiligo. The emergence of new small-molecule targeted drugs, such as Janus kinase inhibitor baricitinib, has brought hope for vitiligo.

[Key words] vitiligo; new drugs development; Janus kinase inhibitor

白癜风是一种以色素脱失为特征的自身免疫性皮肤病,我国白癜风的总体患病率为 0.56%,男性患病率(0.71%)比女性(0.45%)更高,且患病率随着年龄的增长而增加^[1]。白癜风因其严重影响外观,可造成患者焦虑、抑郁、社交障碍等众多心理问题。目前白癜风的发病机制尚不清楚,主要发病机制为遗传、氧化应激损伤、自身免疫异常、黑素细胞

黏附异常等^[2]。遗传是白癜风发病的重要内源因素,全基因组分析发现多个易感位点如细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4,CTLA4)、Toll 样受体衔接分子 1 (Toll like receptor adaptor molecule 1,TICAM1)、刺鼠信号蛋白 (agouti-signaling protein,ASIP)、干扰素调节因子 4 (interferon regulatory factor 4,IRF4) 等^[3]。线粒体功能障碍、内质网异常等使活性氧 (reactive oxygen species,ROS) 代谢不充分,从而产生氧化应激反应导致黑素细胞损伤,氧化应激被认为是白癜风发生的最关键机制^[4]。目前白癜风的治疗选择主要

[作者简介] 马枫,女,博士研究生,主要从事色素性皮肤病及毛发相关研究。E-mail:993581605@qq.com。

[通讯作者] 吴严,女,博士,教授,主任医师,主要从事激光美容相关研究。E-mail:jlwuyan@126.com。

根据白癜风属于进展期或稳定期以及白癜风类型决定。但由于白癜风患者通常存在病程长、频繁复发、部分患者药物不良反应或治疗抵抗等原因,仍迫切需要积极探索治疗白癜风的创新药物。

1 传统药物

1.1 皮质类固醇药物 皮质类固醇药物有调节免疫的作用,可降低白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、IL-8、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF α) 和干扰素 γ (interferon γ , IFN γ) 等细胞因子的表达,抑制 T 细胞对黑素细胞的细胞毒性作用及刺激黑素合成^[2]。对于白癜风患者,尤其是进展期白癜风,目前将皮质类固醇药物作为首选治疗方案。系统用药可给予小剂量口服泼尼松 $0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,连续服用 1~3 个月,或给予复方倍他米松注射液 1 mL ,每 20~30 d 肌内注射 1 次^[5]。局部外用激素一般适用于白斑面积 $< 10\%$ 体表面积时,但长期使用激素可能会出现毛囊炎、痤疮、皮肤萎缩、毛细血管扩张等不良反应^[6]。

1.2 钙调神经磷酸酶抑制剂 钙调神经磷酸酶抑制剂如他克莫司和吡美莫司等,主要机制为抑制 T 细胞的活化和增殖,并抑制促炎细胞因子 IFN γ , IL-2 和 TNF α 产生从而用于白癜风治疗^[7]。有系统评价显示,白癜风患者连续使用钙调神经磷酸酶抑制剂 3 个月,轻微复色者(复色面积 $\geq 25\%$) 可达到 55.0%,若联合光疗,复色率可高达 89.0%^[8]。头面部白癜风儿童患者更适合使用钙调磷酸酶抑制剂,进而避免应用激素的不良反应。且多中心回顾性队列研究证明钙调磷酸酶抑制剂联合光疗并不会增加淋巴瘤和皮肤癌的长期风险^[9],常见不良反应为用药部位皮肤烧灼感,但大多数可以自行缓解。

1.3 维生素 D 衍生物 卡泊三醇等药物作为维生素 D₃ 衍生物,具有类似天然 1,25-二羟维生素 D₃ [1,25-(OH)₂-D₃] 的作用,通过对维生素 D 受体的作用调节多种细胞类型的转录机制^[10]。Gong 等^[11]证实卡泊三醇可通过减少氧化应激时黑素细胞树突的形态改变,减轻线粒体的损伤,并且降低丙二醛(malondialdehyde, MDA) 表达及增加超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD) 活性而减少黑素细胞氧化损伤。维生素 D₃ 衍生物对儿童和成人相对安

全,卡泊三醇与窄谱中波紫外线(NB-UVB)联合使用也能增强对白癜风的疗效^[12],但其疗效不如局部使用皮质类固醇药物理想。

2 光疗

白癜风的光疗主要包括长波紫外线 A(UVA)、NB-UVB 及 308 nm 准分子激光疗法。PUVA 可通过释放角质形成细胞生长因子,刺激卵泡黑素细胞,促进黑素细胞生长^[13],曾经被广泛应用于白癜风治疗,但因其光毒性和长期致癌风险等不良反应而逐渐被 NB-UVB 取代^[14]。311 nm NB-UVB 可刺激黑素细胞前体增殖、迁移和分化,激活 p53 并诱导小眼珠相关转录因子(microphthalmia transcription factor, MITF)及其黑色素生物合成所需的相关下游酶^[15]。NB-UVB 对面部和颈部疗效最佳,其次是躯干、四肢和手脚,但长期使用(> 200 次)可能会增加患光线性角化病的风险^[16]。308 nm 准分子激光可诱导黑素细胞干细胞分化,刺激黑色素的产生及黑素细胞的增殖和迁移,从而诱导色素沉着^[17]。308 nm 准分子激光通常更精准,适用于小面积患者,具有比 NB-UVB 更好的复色效果^[18],但费用相对较高。

3 新药的进展

3.1 Janus 活化激酶(JAK)抑制剂 研究证明 JAK/信号传导及转录激活因子(STAT)通路在白癜风发病机制中起核心作用,在白癜风病灶中 JAK1 和 JAK3 的表达较非病灶、病灶周围皮肤明显升高^[19]。且氧化应激机制中,核因子 κB (nuclear factor- κB , NF- κB) 可刺激角质形成细胞表达 IL-15 和 IL-15 受体 α ,激活 JAK/STAT 信号通路与 CD₈⁺ T 细胞进而导致白癜风发病^[20]。

随着 JAK/STAT 信号轴在白癜风发病机制中的作用被发现,JAK 抑制剂也被逐渐应用于白癜风的治疗。第 1 代 JAK 抑制剂包括鲁索替尼(ruxolitinib)、托法替尼(tofacitinib)、巴瑞替尼(baricitinib)和奥拉替尼(oclocitinib)^[21],其他 JAK 抑制剂还有赛度替尼(cerdulatinib)、利特昔替尼(ritlectinib)、伊达昔替尼(ifidancitinib)等^[22]。2022 年 3 月,外用 JAK 抑制剂鲁索替尼被美国 FDA 批准用于治疗 12 岁及以上患者的非节段性白癜风^[23]。本文总结了近 5 年白癜风应用 JAK 抑制剂治疗的临床观察和研究,见表 1。

表1 JAK 抑制剂临床研究总结

作者	药物	给药途径	作用靶点	人数	白癜风类型/部位	剂量	联合治疗	疗程/疗效	不良反应
Song 等 ^[24]	托法替尼	口服	JAK1/3	34	非节段性	5 mg, <i>bid</i>	卤米松乳膏, 0.1% 他克莫司或吡美莫司、NB-UVB	16 周, 白癜风面积评分指数改善 14%	手足关节轻度疼痛 (1 例), 光疗后出现灼痛或皮肤干燥 (2 例)
Fang 等 ^[25]	托法替尼	口服	JAK1/3	3	非节段性	5 mg, <i>qd</i>	308 准分子激光	12 个月, 白癜风程度评分平均改善 32.7%	无
Fang 等 ^[26]	托法替尼	口服	JAK1/3	4	非节段性	5 mg, <i>qd</i>	NB-UVB	16 周, 对既往治疗抵抗的患者仍然疗效不佳	无
Komnitski 等 ^[27]	托法替尼	口服	JAK1/3	1	全身	5 mg, <i>bid</i>	无	2 年, 前额和唇周白斑完全复色, 后颈部及上胸部部分复色	无
Kim 等 ^[28]	托法替尼	口服	JAK1/3	2	非节段性	5 mg, <i>bid</i>	NB-UVB	患者 1: 3 个月, 几乎完全复色, 颈部、胸部、前臂和小腿复色 75% 以上; 患者 2: 6 个月后, 面部复色约 75%, 身体其他部位没有复色	无
Kim 等 ^[29]	托法替尼	外用	JAK1/3	1	眼周	2% , <i>bid</i>	无	5 个月, 双侧睫毛几乎完全复色	无
Berbert Ferreira 等 ^[30]	托法替尼	外用	JAK1/3	1	面部	2% , <i>bid</i>	NB-UVB	9 个月, 明显复色	红斑和短暂性痤疮
Olamiju 等 ^[31]	托法替尼	外用	JAK1/3	1	节段性	2% , <i>bid</i>	NB-UVB	6 个月, 完全复色	无
Mobasher 等 ^[32]	托法替尼	外用	JAK1/3	16	面部 (3 例), 非面部 (2 例), 全身性 (11 例)	2% , <i>bid</i>	NB-UVB、308 准分子激光、PUVA、外用类固醇、外用钙调神经磷酸酶抑制剂	平均随访 153 d, 4 例复色 >90%; 5 例复色 25% ~ 75%; 4 例复色 5% ~ 15%	痤疮样丘疹 (1 例)
McKeseey 等 ^[33]	托法替尼	外用	JAK1/3	11	未说明	2% , <i>bid</i>	NB-UVB	平均随访 112 d, 复色 70%	无
Rosmarin 等 ^[34]	鲁索替尼	外用	JAK1/2	674	非节段性	1.5% , <i>bid</i>	无	24 周, 204 例总体白癜风面积评分指数改善 75%	痤疮 (6.3% 和 6.6%)、鼻咽炎 (5.4% 和 6.1%) 和瘙痒症 (5.4% 和 5.3%)
Rosmarin 等 ^[35]	鲁索替尼	外用	JAK1/2	157	面部色素脱失 $\geq 0.5\%$ 且非面部 $\geq 3\%$	1.5% , <i>bid</i> , 1.5% , <i>qd</i> , 0.5% , <i>qd</i> , 0.15% , <i>qd</i>	无	24 周, 每组面部白癜风面积评分指数改善 50% 患者占比: 1.5% , <i>bid</i> 组 45%; 1.5% , <i>qd</i> 组 50%; 0.5% , <i>qd</i> 组 26%; 0.15% , <i>qd</i> 组 32%	应用部位瘙痒 (3% ~ 19%)、痤疮 (10%)

作者	药物	给药途径	作用靶点	人数	白癜风类型/部位	剂量	联合治疗	疗程/疗效	不良反应
Joshipura 等 ^[36]	鲁索替尼	外用	JAK1/2	8	未说明	1.5% , <i>bid</i>	无或 NB-UVB	52 周, 总体白癜风面积评分指数平均改善 37.6%	红斑(3 例), 暂时性痤疮(2 例)
Ezzedine 等 ^[37]	利特替尼	口服	JAK3,TEC	364	活动性非节段性	每日 100 或 200 mg, 持续 4 周, 随后维持剂量为每日 50 mg, 持续 20 周 每日 50, 30 或 10 mg, 持续 24 周	无	24 周, 面部白癜风面积评分指数, 50 mg 组改善 18.5%, 30 mg 组改善 14.6%, 10 mg 组改善 3.0%, 200/50 mg 治疗可以加速改善	无
Mumford 等 ^[38]	巴瑞替尼	口服	JAK1/2	1	手和前臂	4 mg, <i>qd</i>	无	8 个月, 几乎完全复色	无
Yagi 等 ^[39]	迪高替尼	外用	JAK1/2/3、酪氨酸激酶 2	2	非节段	<i>bid</i>	无	12 周, 1 例明显复色、1 例没有明显复色	无

目前,常用于白癜风治疗的 JAK 抑制剂为托法替尼和鲁索替尼,托法替尼口服为 5 mg,*qd* 或 *bid*,外用为 2% 的托法替尼乳膏 *bid*。有学者建议口服托法替尼可以应用于皮损面积 >10% 体表面积的患者,而外用则适用于皮损面积较小者,因其产生不良反应的概率小^[33]。目前鲁索替尼均为外用治疗,药物浓度为 0.15%, 0.5% 或 1.5% 不等,有研究表明 1.5% 的鲁索替尼 *qd* 或 *bid* 治疗 24 周后效果优于 0.5% 或 0.15% 的鲁索替尼 *qd*,且不良反应并不随药物浓度升高而增多^[35]。总体而言,57.8% 的患者恢复良好,22.2% 的患者有一定疗效,20% 的患者无缓解或仅有少量色素沉着;面部白癜风的复色最高(70%),四肢和躯干/非阳光暴露区域复色分别为 27.3% 和 13.6%^[40]。

JAK 抑制剂联合其他外用药物或光疗可以提高疗效,其中 NB-UVB 是最常见的联合方式,Liu 等^[41]证实 JAK 抑制剂联合日光照射或低剂量家庭 NB-UVB 光疗疗效更佳。但是也有学者认为,每天给予 5 mg 托法替尼联合 NB-UVB 照射虽有较好疗效,但治疗不足 16 周也很难对难治性白癜风产生反应^[26]。

外用 JAK 抑制剂的不良反应主要是应用部位瘙痒和痤疮^[34],应用部位红斑伴瘙痒的发病率为 5% ~ 37%,痤疮的发病率为 6% ~ 25%。理论上口服

服 JAK 抑制剂可能造成感染风险、血细胞减少和恶性肿瘤的风险^[21],但目前未有此类不良反应的报道。

3.2 黑色素细胞刺激激素类似物 (α -melanocyte stimulating hormone, α -MSH) α -MSH 是刺激黑色素生成和增殖的关键调节蛋白,通过结合黑色素皮质素 1 受体 (melanocortin 1 receptor, MC1R) 发挥作用^[42],且白癜风患者持续低水平的 α -MSH 可能会干扰治疗后的复色^[43]。阿法美拉肽是 α -MSH 类似物,与 MC1R 结合后增加黑色素合成、诱导抗氧化活性、增强 DNA 修复过程并调节炎症,可以改善对光疗或其他治疗效果不佳的顽固型白癜风患者的预后^[44]。有研究表明白癜风皮下注射阿法美拉肽植入物 28 d,共 16 mg(6 次),同时接受每周 2 次 NB-UVB 治疗 7 个月后白斑明显复色,且比单独接受 NB-UVB 治疗的患者复色更早,治疗过程中无明显不良反应^[45]。

3.3 前列腺素类似物 前列腺素类似物如拉坦前列素和比马前列素等多用于治疗眼内高压和青光眼,但研究表明前列腺素类似物可刺激黑色素生成,造成眼周色素沉着的不良反应^[46]。Chang 等^[47]分析了 2015—2021 年期间进行的 6 项随机对照临床试验和 3 项非随机对照临床试验,证实前列腺素类似物

单独使用或作为附加治疗可能是治疗白癜风安全有效的方法,前列腺素类似物可用于眼周或眼睑白癜风的治疗^[48]。

3.4 抗氧化剂 抗氧化剂可减少紫外线诱导的氧化应激并加速 NB-UVB 光疗患者的初始色素沉着^[49]。根据抗氧化剂活性可分为非酶促或酶促抗氧化剂,非酶促氧化剂如维生素 E, A 和 C、类胡萝卜素及 α -硫辛酸等,酶促抗氧化剂还包括 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPX)、过氧化氢酶 (catalase, CAT) 等^[50]。其中 α -硫辛酸是一种有效降低氧化应激的抗氧化剂,我们之前的研究表明,口服 α -硫辛酸联合倍他米松注射和 NB-UVB 光疗可以加速进展期非节段性白癜风复色^[51]。但也有研究表明 α -硫辛酸单独联合 NB-UVB 光疗治疗非节段性稳定型白癜风时并没有显示出比 NB-UVB 疗法更多的益处^[52],尚需更多的临床研究来证实抗氧化剂在白癜风治疗中的作用。

3.5 维 A 酸类 维 A 酸会增加酪氨酸酶的活性,后者可通过催化黑素细胞产生黑色素^[53],维 A 酸也可促进角质形成细胞的增生,可能会因此促进色素沉着^[54]。本课题组创新性地应用 0.1% 维 A 酸乳膏联合 NB-UVB 照射治疗白癜风,发现应用维 A 酸处白斑复色较早,治疗 6 个月后,加用 0.1% 维 A 酸乳膏的治疗组比对照组复色面积增加 10%^[55]。Kwon 等^[56]证实局部应用维 A 酸联合皮质类固醇治

疗白癜风疗效较好,且不会影响皮质类固醇的抗炎作用,但维 A 酸治疗白癜风尚需进一步研究证实。

3.6 干细胞 间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 可增强人黑素细胞的增殖并抑制磷酸酶基因 (PTEN)/磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)/苏氨酸蛋白激酶 (AKT) 通路的表达而抑制氧化应激诱导的细胞凋亡^[57]。从人真皮成纤维细胞中分离出的多能性非致瘤性多向分化应激持久细胞 (Muse 细胞) 最有希望用于白癜风治疗。Muse 细胞在机体产生严重细胞应激或急性损伤条件下能有效地进入白斑组织并分化成黑素细胞,从而导致色素再生和功能恢复^[58]。但 Muse 细胞治疗白癜风还未应用于临床。

3.7 外泌体 外泌体调节 CD₈⁺ T 细胞、Treg 细胞和 Th17 细胞在微环境中的平衡,有助于改善白癜风的自身免疫异常^[59]。此外,外泌体在黑色素生成途径中充当角质形成细胞和黑素细胞之间的通讯介质,参与黑色素体存活和运输,还可以调节黑色素生成中酪氨酸酶 (tyrosinase, TYR)、MITF 等酶的蛋白表达^[60]。针对白癜风的外泌体治疗可能成为白癜风新药发展的方向之一。

4 总结和展望

根据 2021 年英国皮肤病学家协会发布的《白癜风患者管理指南》^[61],本文总结了各种治疗方法的推荐等级,见表 2。

表 2 目前各类白癜风治疗的推荐等级

推荐等级	治疗方法	应用建议
++	局部应用皮质类固醇	强效或非常强效, <i>qd</i>
++	NB-UVB	局部钙调神经磷酸酶抑制剂或局部强效皮质类固醇联合使用
++	心理辅导	—
+	局部应用他克莫司软膏	0.1% 药物浓度, <i>bid</i> , 应用于面部或曝光部位
+	系统应用倍他米松	0.1 mg·kg ⁻¹ , 每周连续 2 d, 3 个月后减量为每月 1 mg 再持续 3 个月
+	PUVA	成人, NB-UVB 治疗无效者
+	准分子激光或光与局部钙调磷酸酶抑制剂	—
+	CO ₂ 激光联合 5-氟尿嘧啶	成人手足非节段性白癜风
+	黑素细胞移植	—
+	遮盖	—
0	局部维生素 D 类似物	—
0	米诺环素	—
0	甲氨蝶呤	—
0	托法替尼	—
0	强效或非常强效的局部类固醇与 NB-UVB 加 CO ₂ 激光联合	—
-	硫唑嘌呤和 PUVA(或 NB-UVB) 联合用药	—

++: 强烈推荐; +: 推荐; 0: 目前证据不足; -: 不推荐

随着白癜风发病机制的深入探索,更多的靶向治疗药物、免疫抑制剂类药物逐渐应用于白癜风治疗,该治疗领域将逐渐迎来精准靶向治疗新时代。

[参 考 文 献]

- [1] WANG XY, DU J, WANG TL, *et al.* Prevalence and clinical profile of vitiligo in China: a community-based study in six cities [J]. *Acta Derm Venereol*, 2013, 93(1): 62–65.
- [2] KHAITAN BK, SINDHUA T. Autoimmunity in vitiligo: therapeutic implications and opportunities[J]. *Autoimmun Rev*, 2022, 21(1): 102932.
- [3] JIN Y, ANDERSEN G, YORGOV D, *et al.* Genome-wide association studies of autoimmune vitiligo identify 23 new risk loci and highlight key pathways and regulatory variants[J]. *Nat Genet*, 2016, 48(11): 1418–1424.
- [4] CHEN JR, LI SL, LI CY. Mechanisms of melanocyte death in vitiligo[J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(2): 1138–1166.
- [5] 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.
- [6] LOTTI T, AGARWAL K, PODDER I, *et al.* Safety of the current drug treatments for vitiligo [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2020, 19(4): 499–511.
- [7] ZUBAIR R, HAMZAVI IH. Phototherapy for vitiligo[J]. *Dermatol Clin*, 2020, 38(1): 55–62.
- [8] LEE JH, KWON HS, JUNG HM, *et al.* Treatment outcomes of topical calcineurin inhibitor therapy for patients with vitiligo: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Dermatol*, 2019, 155(8): 929–938.
- [9] JU HJ, HAN JH, KIM MS, *et al.* The long-term risk of lymphoma and skin cancer did not increase after topical calcineurin inhibitor use and phototherapy in a cohort of 25, 694 patients with vitiligo[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2021, 84(6): 1619–1627.
- [10] KIM TE, KIM SK, SHIN MK, *et al.* Serum 25-hydroxy vitamin D levels and association of vitamin D receptor gene polymorphisms in vitiligo[J]. *J Korean Med Sci*, 2022, 37(14): e110.
- [11] GONG Q, LI X, SUN J, *et al.* The effects of calcipotriol on the dendritic morphology of human melanocytes under oxidative stress and a possible mechanism: is it a mitochondrial protector? [J]. *J Dermatol Sci*, 2015, 77(2): 117–124.
- [12] LIU X, YAO Z, WANG Y, *et al.* Vitamin D analogs combined with different types of phototherapy in the treatment of vitiligo: a systematic review of randomized trials and within-patient studies [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 109: 108789.
- [13] VIEYRA-GARCIA PA, WOLF P. A deep dive into UV-based phototherapy: mechanisms of action and emerging molecular targets in inflammation and cancer[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 222: 107784.
- [14] BELINCHÓN I, SÁNCHEZ-PUJOL MJ, DOCAMPO A, *et al.* Adverse events leading to discontinuation of phototherapy: an observational study [J]. *Acta Derm Venereol*, 2020, 100(6): adv00089.
- [15] BARBULESCU CC, GOLDSTEIN NB, ROOP DR, *et al.* Harnessing the power of regenerative therapy for vitiligo and alopecia areata[J]. *J Invest Dermatol*, 2020, 140(1): 29–37.
- [16] BAE JM, JU HJ, LEE RW, *et al.* Evaluation for skin cancer and precancer in patients with vitiligo treated with long-term narrowband UV-B phototherapy [J]. *JAMA Dermatol*, 2020, 156(5): 529–537.
- [17] POST NF, EZEKWE N, NARAYAN VS, *et al.* The use of lasers in vitiligo, an overview [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022, 36(6): 779–789.
- [18] KURODA Y, YANG L, LAI S, *et al.* A lower irradiation dose of 308 nm monochromatic excimer light might be sufficient for vitiligo treatment; a novel insight gained from *in vitro* and *in vivo* analyses[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10409.
- [19] ABDEL MOTALEB AA, TAWFIK YM, EL-MOKHTAR MA, *et al.* Cutaneous JAK expression in vitiligo [J]. *J Cutan Med Surg*, 2021, 25(2): 157–162.
- [20] CHEN X, GUO W, CHANG Y, *et al.* Oxidative stress-induced IL-15 trans-presentation in keratinocytes contributes to CD8⁺ T cells activation via JAK-STAT pathway in vitiligo[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 139: 80–91.
- [21] DAMSKY W, KING BA. JAK inhibitors in dermatology: the promise of a new drug class[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 76(4): 736–744.
- [22] QI F, LIU F, GAO L. Janus kinase inhibitors in the treatment of vitiligo: a review[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 790125.
- [23] YOUSEFIAN F, YADLAPATI S, BROWNING JC. The use of Janus kinase inhibitors and narrowband ultraviolet B combination therapy in non-segmental vitiligo[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2023, 22(3): 1105–1107.
- [24] SONG HB, HU ZH, ZHANG SY, *et al.* Effectiveness and safety of tofacitinib combined with narrowband ultraviolet B phototherapy for patients with refractory vitiligo in real-world clinical practice[J]. *Dermatol Ther*, 2022, 35(11): e15821.
- [25] FANG WC, LIN SY, HUANG SM, *et al.* Low-dose tofacitinib with 308-nm excimer therapy successfully induced repigmentation in patients with refractory vitiligo[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2022, 47(4): 782–783.
- [26] FANG WC, CHIU SH, LIN SY, *et al.* Evaluation of low-dose tofacitinib combining narrowband UVB therapy for treating vitiligo patients who had failed previous therapy: a pilot study[J]. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2021, 37(4): 345–347.
- [27] KOMNITSKI M, KOMNITSKI A, KOMNITSKI JA, *et al.* Partial repigmentation of vitiligo with tofacitinib, without exposure to ultraviolet radiation[J]. *An Bras Dermatol*, 2020, 95(4): 473–476.
- [28] KIM SR, HEATON H, LIU LY, *et al.* Rapid repigmentation of vitiligo using tofacitinib plus low-dose, narrowband UV-B phototherapy[J]. *JAMA Dermatol*, 2018, 154(3): 370–371.
- [29] KIM SR, CRAIGLOW BG. Repigmentation of vitiligo-associated eyelash leukotrichia with topical tofacitinib[J]. *JAAD Case Rep*, 2021, 16: 90–91.
- [30] BERBERT FERREIRA S, BERBERT FR, NEVES NETO AC, *et al.* Topical tofacitinib: a Janus kinase inhibitor for the treatment of vitiligo in an adolescent patient[J]. *Case Rep Dermatol*, 2021, 13(1): 190–194.
- [31] OLAMIJU B, CRAIGLOW BG. Tofacitinib cream plus narrowband ultraviolet B phototherapy for segmental vitiligo in a child [J]. *Pediatr Dermatol*, 2020, 37(4): 754–755.
- [32] MOBASHER P, GUERRA R, LI SJ, *et al.* Open-label pilot study of tofacitinib 2% for the treatment of refractory vitiligo[J]. *Br J Dermatol*, 2020, 182(4): 1047–1049.
- [33] MCKESEY J, PANDYA AG. A pilot study of 2% tofacitinib cream with narrowband ultraviolet B for the treatment of facial vitiligo[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 81(2): 646–648.
- [34] ROSMARIN D, PASSERON T, PANDYA AG, *et al.* Two phase 3, randomized, controlled trials of ruxolitinib cream for vitiligo [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(16): 1445–1455.
- [35] ROSMARIN D, PANDYA AG, LEBWOHL M, *et al.* Ruxolitinib cream for treatment of vitiligo: a randomised, controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2020, 396(10244): 110–120.
- [36] 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.
- [37] 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 Der-*

- matol*, 2023, 88(2): 395–403.
- [38] MUMFORD BP, GIBSON A, CHONG AH. Repigmentation of vitiligo with oral baricitinib[J]. *Australas J Dermatol*, 2020, 61(4): 374–376.
- [39] YAGI K, ISHIDA Y, OTSUKA A, *et al.* Two cases of vitiligo vulgaris treated with topical Janus kinase inhibitor delgocitinib[J]. *Australas J Dermatol*, 2021, 62(3): 433–434.
- [40] PHAN K, PHAN S, SHUMACK S, *et al.* Repigmentation in vitiligo using Janus kinase (JAK) inhibitors with phototherapy: systematic review and Meta-analysis[J]. *J Dermatolog Treat*, 2022, 33(1): 173–177.
- [41] LIU LY, STRASSNER JP, REFAT MA, *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.
- [42] KOIKOV L, STARNER RJ, SWOPE VB, *et al.* Development of hMC1R selective small agonists for sunless tanning and prevention of genotoxicity of UV in melanocytes[J]. *J Invest Dermatol*, 2021, 141(7): 1819–1829.
- [43] KHAN R, SHARMA A, BHUSHAN A, *et al.* Relationship between α -melanocyte stimulating hormone levels and therapeutic outcome of melanocyte transplantation and phototherapy in non-segmental patients with vitiligo: a prospective study[J]. *Australas J Dermatol*, 2018, 59(4): e315–e318.
- [44] MINDER EI, BARMAN-AKSOEZEN J, SCHNEIDER-YIN X. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of afamelanotide and its clinical use in treating dermatologic disorders[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56(8): 815–823.
- [45] TOH JJH, CHUAH SY, JHINGAN A, *et al.* Afamelanotide implants and narrow-band ultraviolet B phototherapy for the treatment of nonsegmental vitiligo in Asians[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 82(6): 1517–1519.
- [46] PATCHINSKY A, PETITPAIN N, GILLET P, *et al.* Dermatological adverse effects of anti-glaucoma eye drops: a review[J]. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2022, 36(5): 661–670.
- [47] CHANG HC, GUO SP. Efficacy of local prostaglandin analogues for vitiligo treatment: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2022, 15(3): 341–349.
- [48] NOWROOZPOOR DK, HOSSEINI A, RAHMATPOUR ROKNI G, *et al.* Efficacy of topical latanoprost in the treatment of eyelid vitiligo: a randomized, double-blind clinical trial study[J]. *Dermatol Ther*, 2020, 33(1): e13175.
- [49] JUNG HM, JUNG YS, LEE JH, *et al.* Antioxidant supplements in combination with phototherapy for vitiligo: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2021, 85(2): 506–508.
- [50] SALEHI B, MARTORELL M, ARBISER JL, *et al.* Antioxidants; positive or negative actors? [J]. *Biomolecules*, 2018, 8(4): 124.
- [51] LI L, LI L, WU Y, *et al.* Triple-combination treatment with oral α -lipoic acid, betamethasone injection, and NB-UVB for non-segmental progressive vitiligo[J]. *J Cosmet Laser Ther*, 2016, 18(3): 182–185.
- [52] SUN Y, GUAN XH, WANG HY, *et al.* Randomized clinical trial of combined therapy with oral α -lipoic acid and NB-UVB for nonsegmental stable vitiligo[J]. *Dermatol Ther*, 2021, 34(1): e14610.
- [53] VANBUREN CA, EVERTS HB. Vitamin A in skin and hair: an update[J]. *Nutrients*, 2022, 14(14): 2952.
- [54] WU CS, KOMINE M, FUJIMOTO S, *et al.* Reagents inducing epidermal proliferation also induce pigmentation: induction of keratinocyte proliferation as a novel strategy for the treatment of vitiligo[J]. *J Dermatol Sci*, 2013, 72(1): 66–68.
- [55] MALALIE. 局部外用 0.1% 维 A 酸乳膏联合窄波 UVB 治疗白癜风的疗效观察[D]. 沈阳:中国医科大学,2022.
- [56] KWON HB, CHOI Y, KIM HJ, *et al.* The therapeutic effects of a topical tretinoin and corticosteroid combination for vitiligo: a placebo-controlled, paired-comparison, left-right study[J]. *J Drugs Dermatol*, 2013, 12(4): e63–e67.
- [57] ZHU LF, 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.
- [58] FISCH SC, GIMENO ML, PHAN JD, *et al.* Pluripotent nontumorigenic multilineage differentiating stress enduring cells (Muse cells): a seven-year retrospective [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 227.
- [59] WONG PM, YANG LL, YANG LL, *et al.* New insight into the role of exosomes in vitiligo[J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(11): 102664.
- [60] ZHAO C, WANG D, WANG X, *et al.* Down-regulation of exosomal miR-200c derived from keratinocytes in vitiligo lesions suppresses melanogenesis[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(20): 12164–12175.
- [61] ELEFTHERIADOU V, ATKAR R, BATCHELOR J, *et al.* British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with vitiligo 2021[J]. *Br J Dermatol*, 2022, 186(1): 18–29.

编辑:刘卓越/接受日期:2023-07-03