

# 白癜风细胞免疫学发病机制的研究进展

陈满辉<sup>1,2</sup>, 康晓静<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>新疆医科大学研究生学院, 新疆 乌鲁木齐

<sup>2</sup>新疆维吾尔自治区人民医院皮肤性病科, 新疆皮肤病临床医学研究中心, 新疆皮肤病研究重点实验室 (XJYS1707), 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年3月27日; 录用日期: 2024年4月21日; 发布日期: 2024年4月29日

## 摘要

白癜风是一种获得性免疫介导的色素沉着性疾病, 临床特征是皮肤上出现界限清楚的色素脱失。目前的研究结果强调了免疫细胞及其介质在白癜风免疫发病机制中的关键作用。氧化应激介导的先天免疫细胞(如树突状细胞、自然杀伤细胞和ILC-1细胞)的激活被认为是白癜风早期发病的关键事件。先天免疫细胞充当适应性免疫细胞的桥梁, 包括T辅助细胞1细胞、细胞毒性T细胞和常驻记忆T细胞。IFN- $\gamma$ 是激活JAK/STAT通路的主要细胞因子介质, 导致角质形成细胞产生关键趋化因子CXCL9和CXCL10。免疫细胞和非免疫细胞之间复杂的相互作用最终导致黑素细胞凋亡。本文总结了目前关于导致白癜风的免疫发病机制以及该疾病炎症途径中的关键细胞和细胞因子。

## 关键词

白癜风, 细胞因子, 自身免疫

# Research Progress on Cellular Immunology Pathogenesis of Vitiligo

Manhui Chen<sup>1,2</sup>, Xiaojing Kang<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

<sup>2</sup>Department of Dermatology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Xinjiang Dermatology Clinical Medical Research Center, Xinjiang Key Laboratory of Dermatology Research (XJYS1707), Urumqi Xinjiang

Received: Mar. 27<sup>th</sup>, 2024; accepted: Apr. 21<sup>st</sup>, 2024; published: Apr. 29<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

**Vitiligo is an acquired immune-mediated pigmentation disorder characterized by well-defined**

\*通讯作者。

文章引用: 陈满辉, 康晓静. 白癜风细胞免疫学发病机制的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 2509-2513.

DOI: 10.12677/acm.2024.1441321

**depigmentation on the skin. The current research findings emphasize the crucial role of immune cells and their mediators in the immune pathogenesis of vitiligo. The activation of innate immune cells (such as dendritic cells, natural killer cells, and ILC-1 cells) mediated by oxidative stress is considered a key event in the early onset of vitiligo. Congenital immune cells act as a bridge for adaptive immune cells, including T helper cell-1 cells, cytotoxic T cells, and resident memory T cells. IFN- $\gamma$  is the main cytokine mediator that activates the JAK/STAT pathway, leading to the production of key chemokines CXCL9 and CXCL10 by keratinocytes. The complex interactions between immune cells and non immune cells ultimately lead to melanocyte apoptosis. This article summarizes the current immune pathogenesis of vitiligo and the key cells and cytokines involved in the inflammatory pathway of the disease.**

## Keywords

Vitiligo, Cytokines, Autoimmunity

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

白癜风是一种常见的获得性色素脱失性皮肤病，以表皮黑素细胞受损缺失而出现色素脱失斑为特征，病因复杂，确切发病机制尚未明确。研究显示，细胞因子在白癜风的发生和发展过程中起重要作用。细胞因子作为细胞间信号传递分子，是一类具有广泛生物学活性的小分子蛋白质，主要参与调节免疫应答、免疫细胞分化发育及介导炎症反应等[1]。白介素(interleukin, IL) 1 家族成员(IL-1、IL-18 和 IL-33) IL-1 又名淋巴细胞刺激因子，主要由活化的单核巨噬细胞产生，局部低浓度的 IL-1 主要发挥免疫调节作用[1] [2]。体外实验表明，IL-1 $\alpha$ 、IL-6 及 TNF- $\alpha$  呈剂量依赖性的抑制黑素细胞酪氨酸酶活性并抑制其增殖。Laddha 等发现，白癜风患者血浆中 IL1 mRNA 水平明显高于对照组，且进展期高于稳定期。IL1B 可通过延长 T 细胞存活、增加 B 细胞增殖、促使 Th1 及 Th17 细胞的分化等诱发针对黑素细胞的免疫反应[3]。

## 2. 树突状细胞(DC)

DC 在白癜风中的氧化应激与适应性免疫反应之间发挥着重要作用。它们是负责 T 细胞激活、细胞因子产生和免疫反应调节的抗原呈递细胞(APC)。在识别 DAMP(例如 HSP70i)后，DC 会释放高水平的 IFN- $\gamma$ [4]。IFN- $\gamma$  诱导角质形成细胞产生 CXCL9 和 CXCL10，从而协调 T 辅助细胞(Th)分化为 Th1 表型[5]。浆细胞样 DC (pDC)作为 I 型 IFN 的有效产生者的作用已在白癜风中得到证实。在活动性白癜风病变中，表达 HSP70 受体 Lox-1 的 PDC 主要发现于表达 HSP70 的角质形成细胞附近[6]。此外，外源性 HSP70 可以直接激活 pDC 并诱导 IFN-产生，白癜风患者皮损周围皮肤中 DC 的浸润和 IFN-水平的增加就证明了这一点[6]。然而，最近的一项研究发现，白癜风患者循环中 IFN-水平降低，非节段性白癜风患者循环 DC、IL-12 和 TNF-水平升高[7]。另一项研究证明了促炎细胞因子和抗炎细胞因子(IL-17A、IL-10 和 IL-12)在稳定期和活动期白癜风患者中均由 DC 产生[7]。研究发现活动性白癜风患者的外周血单核细胞(PBMC)和皮肤中促炎性 DC (CD11b+CD11c+)水平高于稳定期白癜风患者[7]。且活动性白癜风患者的抗炎 DC (CD11b+)和抗炎细胞因子 IL-10 水平降低，而促炎细胞因子 IL-17A 水平升高。这一最新数据强调了 DC

通过调节促炎和抗炎细胞因子在白癜风进展中的作用[8]。

### 3. 自然杀伤(NK)细胞和 1 型先天淋巴细胞(ILC-1)

自然杀伤(NK)细胞作为适应性免疫反应的关键启动子参与白癜风的早期发展。NK 细胞与 1 型先天淋巴细胞(ILC-1)一起属于先天淋巴细胞, 构成抵御感染触发因素和肿瘤细胞的第一道防线[9]。此外, NK 细胞具有细胞毒性和调节功能, 能够通过激活受体识别和破坏暴露于应激的细胞, 或通过抑制性受体限制免疫反应[10]。此前的研究发现, 白癜风患者的循环 NK 细胞水平升高。然而, 直到最近, 它们在白癜风发展中的作用尚不清楚[11]。最近的数据表明白癜风患者病灶周围皮肤和血液中 NK 和 ILC-1 细胞的基础表达增加。此外, 病灶周围皮肤中的 NK 细胞受体, 包括自然杀伤细胞触发受体(NKTR)、杀伤细胞凝集素样受体 C1 (KLRC1)、CCL20 以及 NK 细胞相关细胞因子(如 TNF 和 IL-15)也有所增加。这些数据与对白癜风皮肤基因转录组的首次分析一致, 该分析显示与先天免疫反应相关的基因表达增加, 尤其是 NK 细胞的功能和活性[12]。此外, NK 细胞产生多种细胞因子和趋化因子, 有助于适应性免疫细胞的招募和激活。为了应对氧化应激, 以及 HSP70 和 HMBG1 等 DAMP 分子, NK 和 ILC-1 会增加白癜风患者体内 IFN- $\gamma$  的产生[13]。此外, 应激的 NK 和 ILC-1 细胞能够诱导角质形成细胞和黑素细胞产生趋化因子 CXCL9、CXCL10、CXCL11 和 IFN- $\gamma$ 。因此, NK 细胞与 ILC-1 一起, 通过调节黑素细胞和角质形成细胞的氧化反应, 导致 IFN- $\gamma$  和趋化因子的产生, 随后 CD8+ 黑素细胞特异性 T 淋巴细胞浸润, 在白癜风的初始阶段发挥着关键作用[14]。

### 4. 细胞毒性 CD8+ T 细胞

白癜风是一种复杂的免疫介导疾病, 其中细胞毒性 T 淋巴细胞靶向黑素细胞, 导致皮肤色素脱失。尽管白癜风的免疫致病机制仍未解决, 但细胞毒性 T 淋巴细胞在该疾病的发病和临床过程中发挥着核心作用[15]。CD8+ T 淋巴细胞浸润白癜风病灶, 专门针对黑色素细胞。自身反应性 CD8+ T 淋巴细胞产生干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), 白癜风病变中其水平升高就证明了这一点。T 细胞依赖 IFN 动员至外周组织涉及刺激趋化因子分泌和皮肤病变内皮细胞上粘附分子的表达。此外, IFN- $\gamma$  刺激角质形成细胞分泌 CXCL9 和 CXCL10, 负责引导抗原特异性自身反应性 CD8+ T 淋巴细胞进入皮肤并诱导其效应功能[16]。在白癜风中观察到趋化因子 CXCL9 和 CXCL10 及其相关 CXCR3 受体表达增加。CXCL9 和 CXCL10 的水平与临床活动相关, 而 CXCL10 与疾病的严重程度相关[17]。CD8+ T 淋巴细胞在表皮黑素细胞附近的积累构成了白癜风抗黑素细胞反应的效应阶段。在病灶中发现 T 淋巴细胞浸润, 主要是 CD8+ 表型, 此外还有 CD4+ T 淋巴细胞。白癜风患者, 表明 CD8+ T 淋巴细胞介导的抗黑素细胞反应。黑素细胞特异性抗原的刺激会导致 CD8+ T 淋巴细胞的激活, 细胞毒性标记物如颗粒酶 B、穿孔素、IFN- $\gamma$  和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 的表达增加就证明了这一点。最后, CD8+ T 淋巴细胞产生增加水平的颗粒酶 B、穿孔素和 IFN- $\alpha$ , 并高表达凋亡刺激片段配体(FasL), 导致黑素细胞死亡[18]。除了上述溶细胞分子外, 最近的数据表明黑素细胞凋亡的另一种途径是通过趋化因子受体 3 (CXCR3) 亚型 B CXCR3B。CXCR3B 存在于黑素细胞表面, 其配体 CXCL10 的结合会导致黑素细胞凋亡。当 CD8+ 淋巴细胞存在时, 这种凋亡途径会被放大[19]。

### 5. 调节性 T 细胞

调节性 T 细胞(Treg)是 CD4+ T 细胞, 通过抑制自身反应性 CD8+ T 细胞来提供外周对自身抗原的耐受性。它们通过细胞间接触或通过分泌抑制性细胞因子直接抑制 T 细胞的效应功能[20]。Tregs 通过 CD4+、CD25+ 和叉头盒 P3 蛋白(FOXP3)的表达来区分。目前有关白癜风的文献将 Treg 细胞数量和功能的改变视为白癜风发生的重要因素。先前的研究表明, Treg 细胞的比例发生了变化, 有利于 CD8+ T 细胞, 这可

能导致抗黑素细胞 CD8+ T 细胞持续激活[21]。此外,在白癜风皮肤中,Treg 表达甚至超出色素脱失范围,从而导致 CD8+攻击黑素细胞。白癜风中 Treg 细胞的缺乏是由于白癜风患者皮肤中 Treg 归巢受体 CCL22 减少所致。有趣的是,通过将 CCL22 引入皮肤,可以阻止白癜风小鼠模型的色素脱失。活动性白癜风病变的 Treg 存在多种功能缺陷,免疫抑制细胞因子(例如 TGF- $\beta$  和转录因子 FoxP3)的表达较低就证明了这一点[22]。FoxP3 在细胞因子调节中发挥重要作用,因为它增加 CD25 和 CTLA-4 等免疫抑制分子的表达,同时减少 T 细胞激活所需的 IL-2 和 IL-4 的表达。然而,需要更多的研究来确定 Tregs 在白癜风中的作用以及基于调节 Tregs 功能的治疗策略。

## 6. B 淋巴细胞

B 淋巴细胞的作用除了 T 细胞介导的免疫之外,体液途径也与白癜风的免疫发病机制有关。与健康对照者相比,白癜风患者表皮中的 B 细胞有所增加。此外,有证据表明在白癜风患者的血清中发现了许多与疾病活动相关的黑素细胞特异性抗体。抗黑素细胞抗体的存在表明非节段性白癜风存在全身免疫激活[22] [23]。此外,最近的研究表明,活动性白癜风中循环记忆 B 细胞比例增加,幼稚 B 细胞水平下降,随后循环滤泡辅助 T (cTfh)细胞增加。然而,还需要更多的研究来确定 B 细胞和白癜风体液机制的精确功能。

## 7. 总结与展望

自身免疫机制是白癜风发病的重要机制。白癜风的免疫学机制以细胞免疫为主,多种免疫细胞和细胞因子参与了白癜风的发病,包括固有免疫中的 HSP70 及其下游通路,适应性免疫中的 CD8+细胞毒性 T 细胞及其上游  $\gamma$  干扰素通路、调节性 T 细胞、记忆性 T 细胞等,针对这些细胞免疫靶点的靶向免疫治疗也愈发得到人们的关注,为白癜风的治疗带来了新的突破,希望这些治疗可以早日在临床应用。

## 基金项目

本文受国家自然科学基金面上项目(82173406)资助。

## 参考文献

- [1] Abdel-Malek, Z., Jordan, C., Ho, T., *et al.* (2020) The Enigma and Challenges of Vitiligo Pathophysiology and Treatment. *Pigment Cell & Melanoma Research*, **33**, 778-787. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12878>
- [2] Bergqvist, C. and Ezzedine, K. (2020) Vitiligo: A Review. *Dermatology*, **236**, 571-592. <https://doi.org/10.1159/000506103>
- [3] Bergqvist, C. and Ezzedine, K. (2021) Vitiligo: A Focus on Pathogenesis and Its Therapeutic Implications. *The Journal of Dermatology*, **48**, 252-270. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15743>
- [4] Boniface, K. and Seneschal, J. (2019) Vitiligo as a Skin Memory Disease: The Need for Early Intervention with Immunomodulating Agents and a Maintenance Therapy to Target Resident Memory T Cells. *Experimental Dermatology*, **28**, 656-661. <https://doi.org/10.1111/exd.13879>
- [5] Chaudhary, A., Patel, M. and Singh, S. (2022) Current Debates on Etiopathogenesis and Treatment Strategies for Vitiligo. *Current Drug Targets*, **23**, 1219-1238. <https://doi.org/10.2174/1389450123666220406125645>
- [6] Cheuk, S., Schlums, H., Gallais Serezal, I., *et al.* (2017) CD49a Expression Defines Tissue-Resident CD8(+) T Cells Poised for Cytotoxic Function in Human Skin. *Immunity*, **46**, 287-300. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.01.009>
- [7] Dwivedi, M., Laddha, N., Arora, P., *et al.* (2013) Decreased Regulatory T-Cells and CD4(+)/CD8(+) Ratio Correlate with Disease Onset and Progression in Patients with Generalized Vitiligo. *Pigment Cell & Melanoma Research*, **26**, 586-591. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12105>
- [8] Gholijani, N., Yazdani, M. and Dastgheib, L. (2020) Predominant Role of Innate Pro-Inflammatory Cytokines in Vitiligo Disease. *Archives of Dermatological Research*, **312**, 123-131. <https://doi.org/10.1007/s00403-019-01996-9>
- [9] Hojman, L., Cabrera, R., Karsulovic, C., *et al.* (2021) The Role of CXCL10 and IL-18 as Markers of Repigmentation

- Response in Nonsegmental Vitiligo Treated with Narrowband UVB Phototherapy: A Prospective Cohort Study. *Journal of Investigative Dermatology*, **141**, 1833-1836.E1. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.12.021>
- [10] Howell, M.D., Kuo, F.I. and Smith, P.A. (2019) Targeting the Janus Kinase Family in Autoimmune Skin Diseases. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article No. 2342. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02342>
- [11] Kumar Jha, A., Sonthalia, S., Lallas, A., *et al.* (2018) Dermoscopy in Vitiligo: Diagnosis and Beyond. *International Journal of Dermatology*, **57**, 50-54. <https://doi.org/10.1111/ijd.13795>
- [12] Kussainova, A., Kassym, L., Akhmetova, A., *et al.* (2020) Vitiligo and Anxiety: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **15**, e0241445. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241445>
- [13] Lin, F., Hu, W., Xu, W., *et al.* (2021) CXCL9 as a Key Biomarker of Vitiligo Activity and Prediction of the Success of Cultured Melanocyte Transplantation. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 18298. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97296-2>
- [14] Migayron, L., Boniface, K. and Seneschal, J. (2020) Vitiligo, from Physiopathology to Emerging Treatments: A Review. *Dermatologic Therapy (Heidelb)*, **10**, 1185-1198. <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00447-y>
- [15] Mosenson, J., Flood, K., Klarquist, J., *et al.* (2014) Preferential Secretion of Inducible HSP70 by Vitiligo Melanocytes under Stress. *Pigment Cell & Melanoma Research*, **27**, 209-220. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12208>
- [16] Nigam, P., Patra, P., Khodiar, P., *et al.* (2011) A Study of Blood CD3+, CD4+, and CD8+ T Cell Levels and CD4+:CD8+ Ratio in Vitiligo Patients. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, **77**, 111. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.74993>
- [17] Qian, Y., Liu, X., Sun, H., *et al.* (2022) Urinary Proteomics Analysis of Active Vitiligo Patients: Biomarkers for Steroid Treatment Efficacy Prediction and Monitoring. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **9**, Article ID: 761562. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.761562>
- [18] Raam, L., Kaleviste, E., Šunina, M., *et al.* (2018) Lymphoid Stress Surveillance Response Contributes to Vitiligo Pathogenesis. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article No. 2707. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02707>
- [19] Bleuel, R., *et al.* (2018) Therapeutic Management of Vitiligo. *Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, **16**, 1309-1313. <https://doi.org/10.1111/ddg.13680>
- [20] Said-Fernandez, S., Sanchez-Domínguez, C., Salinas-Santander, M., *et al.* (2021) Novel Immunological and Genetic Factors Associated with Vitiligo: A Review. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **21**, Article No. 312. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9743>
- [21] Speeckaert, R., Dugardin, J., Lambert, J., *et al.* (2018) Critical Appraisal of the Oxidative Stress Pathway in Vitiligo: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **32**, 1089-1098. <https://doi.org/10.1111/jdv.14792>
- [22] Tomaszewska, K., Kozłowska, M., Kaszuba, A., *et al.* (2020) Increased Serum Levels of IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6 in Patients with Alopecia Areata and Nonsegmental Vitiligo. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2020**, Article ID: 5693572. <https://doi.org/10.1155/2020/5693572>
- [23] Tulic, M., Cavazza, E., Cheli, Y., *et al.* (2019) Innate Lymphocyte-Induced CXCR3B-Mediated Melanocyte Apoptosis Is a Potential Initiator of T-Cell Autoreactivity in Vitiligo. *Nature Communications*, **10**, Article No. 2178. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09963-8>