

JAK 抑制剂治疗白癜风的研究进展[△]

王海坤^{1*}, 王 婕^{2#}, 吴 娜¹, 贾淑云¹(1.亳州市人民医院药学部, 安徽 亳州 236800; 2.亳州学院中药学院, 安徽 亳州 236800)

中图分类号 R969;R541 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)16-2043-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.16.23

摘要 目的:探讨近年来Janus 激酶(JAK)抑制剂治疗白癜风的研究进展。方法:以“Janus 激酶抑制剂”“白癜风”“托法替尼”“鲁索替尼”“Janus Kinases inhibitors”“Vitiligo”“Tofacitinib”“Ruxolitinib”等为关键词,在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、Micromedex 等数据库中组合查询 2010 年 1 月—2020 年 4 月发表的相关文献,对 JAK 抑制剂治疗白癜风的研究进展进行论述。结果与结论:共检索到相关文献 425 篇,其中有效文献 50 篇。JAK 抑制剂包括托法替尼、鲁索替尼等,其治疗白癜风的机制可能与抑制干扰素 γ 、CD8⁺T 淋巴细胞和减少 JAK 表达有关。JAK 抑制剂口服治疗白癜风效果明显,但需长期用药,应注意其诱发感染和肿瘤的可能风险。JAK 抑制剂外用对白斑区恢复效果明显,目前鲁索替尼乳膏已进入 III 期临床试验而有关托法替尼的临床研究较少。JAK 抑制剂联合光疗的报道最多,且二者有良好的协同作用。JAK 抑制剂的不良反应较少且轻微,耐受性好,但其远期安全性和疗效仍需质量较高的临床研究进一步明确。

关键词 Janus 激酶抑制剂;白癜风;托法替尼;鲁索替尼;光疗

白癜风是临床常见的一种自身免疫性皮肤病,发病原因是白斑区黑色素细胞数目减少及功能遭到破坏,导致皮损区黏膜和表皮的色素全面或局部缺失^[1]。该病的发病机制尚不明确,主要有遗传学说、自身免疫学说、神经化学因子学说和黑色素细胞破坏学说等^[2]。全球白癜风的发病率为 0.1%~3%^[3],深肤色人种患病概率较高,疾病严重程度也较高^[4]。白癜风的临床表现主要是四肢、颜面等部位的黑色素脱失,形成白斑,多位于皮肤暴露部位,肉眼可见,对患者尤其是青少年的容貌产生一定影响,甚至影响到其正常的社交活动^[5-6]。白癜风患者常伴发斑秃、格雷夫斯病、恶性贫血等疾病^[7],治疗难度大。目前,白癜风的主要治疗方法包括物理治疗、手术治疗和药物治疗等,但是治疗效果并不令人满意^[8]。

Janus 激酶(JAK)是一个细胞因子家族,其在 Janus 激酶-信号转导及转录激活因子(JAK-STAT)通路上发挥重要作用,并可介导造血、自身免疫、炎症反应等多种生物进程^[9]。JAK 抑制剂在斑秃^[10]、银屑病^[11]、特异性皮炎^[12]等皮肤病的治疗上有良好的效果。近些年的研究表明,JAK 抑制剂用于白癜风也有积极的治疗意义^[13-14]。目前,对于 JAK 抑制剂治疗白癜风的研究已有较多的文献报道,但多为国外研究,国内相关研究较少且无系统综述。为此,笔者以“Janus 激酶抑制剂”“白癜风”“托法替尼”“鲁索替尼”“Janus kinases inhibitors”“Vitiligo”“Tofacitinib”“Ruxolitinib”等为关键词,在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、Micromedex 等数据库

中组合查询 2010 年 1 月—2020 年 4 月发表的相关文献。结果,共检索到相关文献 425 篇,其中有效文献 50 篇。现通过回顾 JAK 抑制剂治疗白癜风的研究进展,对其相关作用机制、临床治疗等方面进行总结,旨在为白癜风的临床用药提供参考。

1 JAK 抑制剂治疗白癜风的机制

机体自身细胞免疫导致黑色素细胞受损是白癜风的发病机制之一,而干扰素 γ ($\text{INF}\gamma$)和 CD8⁺T 细胞在这个过程中扮演着重要角色^[15]。 $\text{INF}\gamma$ 由 CD8⁺T 细胞表达,并通过 JAK 传导信号,使趋化因子 10(CXCL10)过度激活,导致自身免疫失调,从而破坏黑色素细胞。在有关小鼠实验中, $\text{INF}\gamma$ 的中和作用有利于白癜风的好转^[16],CXCL10 因子的中和作用则有利于白癜风皮损区的复色^[17],说明上述细胞因子可能是白癜风发生的关键因子。

JAK 抑制剂治疗白癜风的机制主要有以下几个方面:(1)JAK 抑制剂对 $\text{INF}\gamma$ 有抑制作用。JAK 家族是非受体酪氨酸激酶,属于 $\text{INF}\gamma$ 下游因子,可以抑制 INF 等细胞因子参与的 JAK-STAT 信号通路,降低 $\text{INF}\gamma$ 等因子的表达水平^[18],从而阻断黑色素细胞被破坏的过程。JAK-STAT 通路是细胞内多个细胞因子、生长因子、激素的转运中心,其中就包含 JAK 家族[JAK1-3、酪氨酸蛋白激酶 2(TYK2)]和 STAT 家族(STAT1-6)^[19]。(2)JAK 抑制剂对 CD8⁺T 淋巴细胞有一定的抑制作用,曾有研究人员将 JAK 抑制剂用于由 CD8⁺T 细胞介导的斑秃模型小鼠,取得了良好的效果^[20]。(3)JAK1 在白癜风发病机制中扮演着一定的直接角色^[21]。Nada HR 等^[22]的研究表明,JAK1 在白癜风患者体内的表达水平比健康人群高;经过治疗后,患者病情好转,JAK1 表达水平降低,说明直接抑制 JAK 的表达将有利于白癜风患者的康复。

2 JAK 抑制剂治疗白癜风的临床研究

截至 2020 年 5 月,已有多种 JAK 抑制剂投入临床或

[△] 基金项目:安徽省教育厅高校科学研究项目(No.KJ2019A1299)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail:290414568@qq.com

通信作者:讲师,博士。研究方向:临床药学、中药药效物质基础。E-mail:18712225783@139.com

处于临床试验阶段,包括托法替尼、鲁索替尼、奥拉替尼、巴瑞克替尼等。其中,用于治疗白癜风的JAK抑制剂主要包括托法替尼和鲁索替尼:托法替尼应用较早,但外用制剂研发较晚;鲁索替尼应用稍晚,但外用制剂应用较广。托法替尼是一种口服的选择性JAK1/3抑制剂,由美国Pfizer公司研制,于2012年11月在美国上市,

国家食品药品监督管理局(SFDA)批准的适应证是中重度类风湿性关节炎等疾病^[23-24]。鲁索替尼是一种选择性JAK1/2抑制剂,由美国Incyte公司研制,于2017年3月在国内上市^[25-26],主要用于骨髓纤维化的治疗^[27]。JAK抑制剂治疗白癜风的临床应用见表1。

2.1 JAK抑制剂口服制剂治疗白癜风

表1 JAK抑制剂治疗白癜风的临床应用

作者	发表年份	报道形式	年龄,岁	性别(例)	相关诊断	合并疾病	使用药物	用法用量	联合治疗方案	疗程	治疗效果	不良反应(例)
Craigww BG等 ^[31]	2015	个案	>50	女(1)	GV	无	托法替尼	5 mg, po, qod × 3周;然后,5 mg/次, po, qd	N	5个月	痊愈	N
Harris JE等 ^[14]	2016	个案	35	男(1)	白癜风	斑秃	鲁索替尼	20 mg, po, bid	N	20周	51%面部白斑区和大部分其他区域复色,停用鲁索替尼12周后,大部分区域复发	N
Joshipura D等 ^[38]	2017	个案	43	女(1)	GV	类风湿性关节炎	托法替尼	5 mg, po, qod	光疗	12周	阳光照射部位的黑色素开始再生,非阳光照射部位变化不大	N
Joshipura D等 ^[38]	2017	个案	49	男(1)	GV	N	1.5%鲁索替尼乳膏	外用, bid	光疗	N	阳光照射部位的黑色素再生明显,受遮挡部位效果不佳,去除遮挡因素后,恢复明显	N
Vu M等 ^[26]	2017	个案	44	男(1)	NSV	特异性皮炎、斑秃	托法替尼	5 mg, po, bid	N	6个月	白癜风症状微弱改善	N
Al Mutairi N等 ^[29]	2019	非随机对照试验	21~58	男(10) 女(7)	PV	N	托法替尼	5 mg, po, bid	N	36周	面部白斑改善最明显,肢端改善最差,停药后依旧有作用	N
Rothstein B等 ^[30]	2017	非随机观察试验	33~65	男(6) 女(5)	白癜风	N	1.5%鲁索替尼乳膏	外用, bid	N	20周	4例76%的面部区域症状得到改善,11例VASI有23%的改善,3例躯干症状得到改善,1例肢端症状得到改善	红斑(8);白斑区周围色素过度沉着(9);一过性丘疹或痤疮恶化(2)
佚名 ^[21]	2020	II期临床试验	N	N	白癜风	N	鲁索替尼乳膏	N	N	24周	试验组VASI≥50的患者数明显多于对照组	10%~15%的患者观察到痤疮
黄世杰 ^[22]	2019	III期临床试验	>12	N	NSV	N	1.5%鲁索替尼乳膏	外用, bid	N	52周	N	N
Mobasher P等 ^[33]	2020	非随机队列研究	16~78	男(8) 女(8)	11例GV 3例FV 2例NFV	N	2%托法替尼乳膏	外用, bid	其他常规白癜风治疗方案	153 d	13例白斑区得到不同程度复色,4例恢复率达90%以上,以面部恢复最好	面部痤疮样丘疹,停药后消失(1);下巴的皮肤轮廓发生微小改变,2周后治疗被迫中止(1)
Liu LY等 ^[24]	2017	系列病历回顾分析	32~73	男(5) 女(5)	8例GV 2例AV	N	托法替尼	5~10 mg, po, qd/bid	光照/低剂量NB-UVB	平均9.9个月	托法替尼联合光照治疗白癜风效果更佳	上呼吸道感染(2);体重增加(1);关节痛(1);轻度血脂升高(4)
Gianfaldoni S等 ^[25]	2018	多中心、回顾性观察研究	25~61	男(23) 女(44)	白癜风	N	托法替尼	10 mg/d, po	UVB光疗	N	相比于单独采用光疗,联用托法替尼,黑色素再生的概率更高	N
Kim SR等 ^[36]	2018	个案	>30	女	GV	N	托法替尼	5 mg, po, bid	低剂量NB-UVB, 2~3次/周	3个月	面部黑色素快速增生	N
Kim SR等 ^[36]	2018	个案	>50	男	MBEH治疗无效的白癜风	N	托法替尼	5 mg, po, bid	低剂量NB-UVB, 2~3次/周	3个月	面部黑色素快速增生	N
McKeseey J等 ^[27]	2019	先导性研究	平均44	男(5) 女(6)	白癜风	N	2%托法替尼乳膏	外用	光疗	84~154 d	局部应用托法替尼联合光疗在面部白斑改善方面具有协同作用	N
Joshipura D等 ^[38]	2018	开放性扩展研究	N	N	白癜风	N	1.5%鲁索替尼乳膏	外用, bid	紫外线光疗/ NB-UVB	52周	单用鲁索替尼时,患者VASI能够得到改善,但是联用NB-UVB后,改善效果进一步提升,尤其以面部白斑改善最佳	一过性痤疮(2);红斑(3)
Komnitski M等 ^[28]	2020	个案	40	女(1)	白癜风	类风湿性关节炎	托法替尼	5 mg, po, bid	无光疗	32个月	前额及边缘的白斑消失,其他部位的白斑也在好转	N

注:GV为泛发性白癜风;AV为肢端白癜风;PV为进展性白癜风;FV为面部白癜风;NFV为非面部白癜风;NSV为非阶段性白癜风;VASI为白癜风面积评分指数;NB-UVB为窄谱中波紫外线;UVB为中波紫外线;N为未报道

2.1.1 个案报道 托法替尼首次用于治疗白癜风见于2015年Craiglow BG等^[31]发表的1篇个案报道:1例50多岁的泛发性白癜风女性患者,10%的体表受到疾病累及,在使用其他治疗方法无效的情况下,口服托法替尼5 mg, qod治疗3周后,将用药频次升至qd,继续治疗2个月后,患者局部症状好转,5个月后基本痊愈。治疗中,患者耐受该药物且实验室检查未见异常。但笔者认为,长期口服该药物有诱发感染和肿瘤的危险。鲁索替尼治疗白癜风的首次报道是2016年,1例白癜风合并斑秃的35岁男性患者,口服鲁索替尼20 mg, bid治疗20周后,51%面部白斑区和大部分其他区域复色;停用鲁索替尼12周后,大部分区域白癜风复发^[44]。笔者认为,为减少复发的可能,长期使用JAK抑制剂治疗白癜风非常重要。

目前,口服JAK抑制剂疗效不佳的报道较少:2017年,Vu M等^[28]救治了1例44岁的男性白人患者,该患者合并患有特异性皮炎、斑秃和全身多发性白癜风,口服托法替尼5 mg, bid治疗6个月后,其白癜风症状仅有微弱改善,其VASI由4.68降至3.95。该报道提示,口服JAK抑制剂的疗效有待进一步验证。

2.1.2 临床研究 Al Mutairi N等^[29]进行了一项为期36周的开放性非随机对照试验,对17例成年进展性白癜风患者进行托法替尼治疗(5 mg, po, bid)。12周后,若患者药物耐受情况良好,将继续治疗24周,试验结果以VASI进行评价。VASI结果显示,患者面部的白癜风症状首先好转,且改善最明显;肢端白癜风症状好转较晚,且改善最差;停药后,治疗效果依然维持了一段时间;整个治疗期间无严重不良反应发生。

2.2 JAK抑制剂外用制剂治疗白癜风

笔者认为,口服JAK抑制剂治疗白癜风需长期用药,但长期口服有诱发感染和肿瘤的危险。鉴于此,为减少口服制剂的不良反应,JAK抑制剂的外用制剂被更多地应用于临床。

首次将鲁索替尼外用制剂用于治疗白癜风的是一项系列病例研究:2017年,Rothstein B等^[30]进行了这项连续20周的非随机、开放性临床观察试验,11例白癜风患者外用1.5%鲁索替尼乳膏进行治疗(外用,bid)。研究发现,在完成试验的9例患者中,4例患者76%的面部症状得到改善;被登记的11例患者,平均有23%的患者的VASI得到提升;累及肢端及躯干的8例患者中,只有3例躯干症状得到改善、1例肢端症状得到改善,提示鲁索替尼乳膏对不同部位的皮肤治疗效果不同,原因可能与光照有关。该研究患者的总体不良反应轻微,包括皮肤受累部位出现红疹(8例)、白斑区周围色素过度沉着(9例)、一过性丘疹或痤疮恶化(2例);实验室检查仅在

筛选患者时进行,治疗中和治疗后均未进行,理由是全身毒性较低。随后,有研究进行了鲁索替尼乳膏Ⅱ期临床试验^[31]。结果表明,外用鲁索替尼24周后,试验组VASI \geq 50的患者数量明显多于对照组;同时,外用鲁索替尼的不良反应轻微,仅有10%~15%的患者发生痤疮。在2019年的一项将1.5%鲁索替尼乳膏用于12岁以上白癜风患者的Ⅲ期临床随机双盲试验中,经外用治疗(bid)28周后,患者均获得了较好的疗效^[32]。

由于托法替尼外用制剂研发时间较晚,相关临床研究报道也较少。2020年,Mobasher P等^[33]进行了一项非随机、开放标记的队列研究,16例白癜风患者外用2%托法替尼乳膏(bid)联合其他常规白癜风治疗方案进行治疗,平均随访时间153 d。结果,13例患者白斑区得到不同程度复色,其中4例的恢复率达90%以上,尤其以面部恢复最好;不良反应方面,1例患者出现面部痤疮样丘疹,停药后消失;1例下巴的皮肤轮廓发生微小改变,2周后该患者被迫中止治疗。该研究表明局部应用托法替尼是安全有效的。

2.3 JAK抑制剂联合光疗治疗白癜风

光疗是目前白癜风治疗的一线方案^[40],Rothstein B等^[30]的研究也提示,光照可能会影响JAK抑制剂的治疗效果。下面介绍JAK抑制剂联合光疗用于白癜风的相关进展。

2017年,Joshi P D等^[18]将托法替尼(5 mg, po, qod)联合光照用于1例43岁合并类风湿性关节炎的泛发性白癜风女性患者,治疗12周后,该患者接受光照的部位开始复色,而非光照部位变化不大,提示托法替尼联合光疗对白癜风治疗的重要性。随后,该研究者将1.5%鲁索替尼乳膏(bid)联合光疗用于1例49岁的男性泛发性白癜风患者,治疗结果与前者相似,即接受光照的部位开始复色,而被遮挡的部位(如被帽子遮挡的额头)效果不佳,去除遮挡因素后则恢复明显,同样也提示鲁索替尼联合光疗治疗白癜风的重要性^[18]。该研究提示,JAK抑制剂可抑制相关免疫反应,光疗则可刺激黑色素细胞再生,二者联合可更好地治疗白癜风。

2.3.1 托法替尼联合光疗 2017年,Liu LY等^[34]回顾了10例白癜风患者使用托法替尼治疗的过程,其中5例同时接受了光照或低剂量NB-UVB疗法。结果显示,托法替尼联合光照/低剂量NB-UVB治疗白癜风的效果更佳;该方案的不良反应轻微,包括上呼吸道感染(2例)、体质量增加(1例)、关节痛(1例)、轻度血脂水平升高(4例)。

Gianfaldoni S等^[35]研究表明,与单独采用UVB光线疗法的患者相比,采用UVB光疗联合口服托法替尼(10 mg/d)的患者的黑色素再生率更高。Kim SR等^[36]报道了

2例白癜风患者,其中1例患者的面部褪色是由氢醌单苯甲醚(MBEH)导致的。采用托法替尼(5 mg, po, bid)联合低剂量NB-UVB光线疗法(2~3次/周)治疗3个月,2例患者的面部黑色素均快速增生。在McKeseey J等^[37]的一项先导性临床研究中,11例白癜风患者均外用2%托法替尼乳膏治疗,平均持续90 d,结果显示,局部应用托法替尼联合光疗在面部白斑改善方面具有协同作用。

2.3.2 鲁索替尼联合光疗 2018年,Joshipura D等^[38]进行了1项52周的开放性扩展临床研究,8例白癜风患者外用1.5%鲁索替尼乳膏(bid),其中3例联合NB-UVB治疗。结果显示,单用鲁索替尼时,患者VASI能够得到改善;但联用NB-UVB后,改善效果进一步提升,尤其以面部白斑改善最佳。该研究不良反应轻微,仅发现一过性痤疮(2例)、红斑(3例)。

综上所述,JAK抑制剂在治疗白癜风的过程中,联合光疗非常必要。NB-UVB作为多数白癜风患者的首选光疗方案^[41],存在治疗次数偏多、操作方式不便等诸多缺点,同时高剂量的紫外线可能导致照射部位出现疼痛、水泡^[42]等不良反应。联用JAK抑制剂后,只需要接受低剂量NB-UVB甚至自然光照即可取得理想的治疗效果^[35]。这样既能提高JAK抑制剂治疗白癜风的效果、缩短疗程,又可减少光疗的不良反应,提高患者接受光疗的依从性。但也有研究指出,JAK抑制剂联合光疗的有效性、安全性尚需更多的研究进行证实^[43]。

2.4 JAK抑制剂不联合光疗的效果

有报道提示在完全不受紫外线照射的影响下,单用JAK抑制剂治疗白癜风依旧有效。Komnitski M等^[39]报道了1例白癜风合并类风湿性关节炎的40岁女性患者,由于光疗效果不佳而放弃治疗。随后,该患者口服托法替尼(5 mg, bid)治疗8个月后,在没有暴露于任何紫外线照射的情况下,其面部和手部的黑色素开始再生;2年后,其前额及边缘的白斑消失,同时其他部位的白斑也发生好转。

3 不良反应

现有的JAK抑制剂用于治疗白癜风的案例及临床研究均提示其不良反应较少,患者均可耐受,详见表1。但由于白癜风的治疗需长期用药,其安全性的研究非常必要。

由于JAK抑制剂治疗斑秃、克罗恩病等其他疾病的临床应用比较成熟,因此可从该角度推测其治疗白癜风时可能出现的不良反应。JAK抑制剂常见的不良反应包括机会感染、腹泻、头痛、痤疮、乏力、体质量增加、胃肠道反应和过敏反应等^[44];较少发生的不良反应包括高血压、高脂血症、粒细胞减少症、肝炎、肌酐和肌酸激酶

升高等,因此需密切监测患者血脂和血常规的变化^[29]。

Sandborn WJ等^[45]发现,托法替尼最常见的不良反应是带状疱疹。有研究报道,JAK抑制剂可能导致血管栓塞,但发生率较低^[46]。JAK抑制剂的妊娠期安全性尚不确定,Picardo S等^[47]在其研究中并没有发现孕前或孕期接触JAK抑制剂造成胎儿先天性畸形或死亡的病例,但还是建议孕妇不要接触JAK抑制剂。此外,长期口服JAK抑制剂有诱发肿瘤的风险^[48]。有研究显示,排除皮肤癌(非黑色素瘤)等因素后,使用JAK抑制剂的患者恶性肿瘤的年发病率是0.95%^[49]。目前还未发现JAK抑制剂的其他远期安全性问题^[50],可能与现有研究的样本量过小有关。

4 结语

JAK抑制剂是近年来发展起来的可用于白癜风治疗的新型药物,为白癜风的临床治疗提供了新的选择。在使用JAK抑制剂治疗白癜风的案例和临床研究中,大部分均取得了较好的疗效;另外,JAK抑制剂还具有耐受性好、不良反应少等优点,同时与光疗联用的协同性良好。这些优点比较符合目前白癜风治疗的主流思想,即提倡多方案协同治疗,以缩短病程、提高疗效、减轻不良反应等。但JAK抑制剂的临床应用还受到以下因素的制约:(1)价格较昂贵;(2)药物的远期安全性和疗效尚需更多大样本、多中心的随机双盲对照临床试验去验证;(3)停药后复发的可能性较大,对其维持剂量、疗程等尚需进一步探讨。笔者相信,随着相关临床试验研究的深入,以上问题均会得到妥善解决。

参考文献

- [1] 唐先发,杨晶晶,周伏圣.补体C4基因拷贝数变异与白癜风的相关性[J].中国皮肤性病杂志,2020,34(1):26-31.
- [2] 孙志强,韩建文,黄艳平,等.锌- α 2-糖蛋白在白癜风患者血清及皮损组织中的表达[J].中华实用诊断与治疗杂志,2020,34(1):63-65.
- [3] SRIVASTAVA DL, AGGARWAL K, SINGH G. Is NAT2 gene polymorphism associated with vitiligo? [J]. *Indian J Dermatol*, 2020, 65(3): 173-177.
- [4] OISO N, HENNING SW, JAISHANKAR D, et al. The relationship between stress and vitiligo: evaluating perceived stress and electronic medical record data[J]. *PLoS One*, 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0227909. ecollection2020.
- [5] 韩宪伟,李铁男,张涛.白癜风发病影响因素的Logistic回归分析[J].中华中医药杂志,2019,34(2):811-814.
- [6] 王剑,聂珊,谢婷,等.308 nm准分子激光对白癜风患者Foxp3、IL-22表达的影响研究[J].中国美容整形外科杂志,2019,30(3):158-161.

- [7] 毕晓东,陈日新,许丛丛,等.白癫风患者100例甲病变发生率分析[J].中国皮肤性病学杂志,2020,34(4):405-408.
- [8] JOWKAR F, GODARZI H, PARVIZI MM. Can we consider silymarin as a treatment option for vitiligo: a double-blind controlled randomized clinical trial of phototherapy plus oral silybum marianum product versus phototherapy alone[J]. *J Dermatol Treat*, 2019, 31(3): 256-260.
- [9] ORTIZ-IBÁÑEZ K, ALSINA MM, MUÑOZ-SANTOS C. Tofacitinib and other kinase inhibitors in the treatment of psoriasis[J]. *Acta Derm*, 2013, 104(4):304-310.
- [10] JABBARI A, SANSARICQ F, CERISE J, et al. An open-label pilot study to evaluate the efficacy of tofacitinib in moderate to severe patch-type alopecia areata, totalis, and universalis[J]. *J Invest Dermatol*, 2018, 138(7): 1539-1545.
- [11] HUANG YW, TSAI TF. Remission duration and long-term outcomes in patients with moderate-to-severe psoriasis treated by biologics or tofacitinib in controlled clinical trials: a 15-year single-center experience[J]. *Dermatol Ther*, 2019, 9(3):553-569.
- [12] PUROHIT VS, PORTS WC, WANG C, et al. Systemic tofacitinib concentrations in adult patients with atopic dermatitis treated with 2% tofacitinib ointment and application to pediatric study planning[J]. *J Clin Pharmacol*, 2018, 59(6):811-820.
- [13] CRAIGLOW BG, KING BA. Tofacitinib citrate for the treatment of vitiligo[J]. *JAMA Dermatology*, 2015, 151(10):1110-1112.
- [14] HARRIS JE, RASHIGHI M, NGUYEN N, et al. Rapid skin repigmentation on oral ruxolitinib in a patient with coexistent vitiligo and alopecia areata (AA) [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2016, 74(2):370-371.
- [15] LILIANA G, ELENA D, SERENA B, et al. Vitiligo: pathogenetic hypotheses and targets for current therapies[J]. *Curr Drug Metab*, 2010, 11(5):451-467.
- [16] HARRIS JE, HARRIS TH, WENINGER W, et al. A mouse model of vitiligo with focused epidermal depigmentation requires IFN- γ for autoreactive CD8⁺ T-cell accumulation in the skin[J]. *J Invest Dermatol*, 2012, 132(7):1869-1876.
- [17] RASHIGHI M, AGARWAL P, RICHMOND JM, et al. CXCL10 is critical for the progression and maintenance of depigmentation in a mouse model of vitiligo[J]. *Sci Transl Med*, 2014. DOI:10.1126/scitranslmed.3007811.
- [18] JOSHIPURA D, PLOTNIKOVA N, GOLDMINZ A, et al. Importance of light in the treatment of vitiligo with JAK-inhibitors[J]. *J Dermatol Treat*, 2017, 29(1):98-99.
- [19] MOK CC. The jakinibs in systemic lupus erythematosus: progress and prospects[J]. *Expert Opin Inv Drug*, 2018, 28(1):85-92.
- [20] XING L, DAI Z, JABBARI A, et al. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition[J]. *Nat Med*, 2014, 20(9):1043-1049.
- [21] SAMAKA RM, BASHA MA, MENESY D. Role of Janus kinase 1 and signal transducer and activator of transcription 3 in vitiligo[J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2019. DOI:10.2147/CCID.S210106.
- [22] NADA HR, EL SHARKAWY DA, ELMASRY MF, et al. Expression of Janus kinase 1 in vitiligo & psoriasis before and after narrow band UVB: a case control study[J]. *Arch Dermatol Res*, 2017, 310(1):39-46.
- [23] 张霞,章国龙.托法替尼的结构鉴定与构象分析[J].中国现代应用药学,2019,36(5):542-544.
- [24] SUZUKI M, SHOJI S, MIYOSHI S, et al. Model based comparison of dose response profiles of tofacitinib in japanese versus western rheumatoid arthritis patients[J]. *J Clin Pharmacol*, 2019, 60(2):198-208.
- [25] KIM BS, SUN K, PAPP K, et al. Effects of ruxolitinib cream on pruritus and quality of life in atopic dermatitis: Results from a phase 2, randomized, dose-ranging, vehicle- and active-controlled study[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 82(6):1305-1313.
- [26] 岳燕,师晓东.鲁索利替尼挽救性治疗激素难治性或复发的儿童移植抗宿主病的临床观察[J].中国小儿血液与肿瘤杂志,2018,23(4):211-216,224.
- [27] 谢旭磊,杨圣俊,郝洪岭,等. SOCS1、SHP1在JAK2V617F突变阳性骨髓增殖性肿瘤中的表达及鲁索替尼的调控作用[J].第二军医大学学报,2018,39(1):74-80.
- [28] VU M, HEYES C, ROBERTSON SJ, et al. Oral tofacitinib: a promising treatment in atopic dermatitis, alopecia areata and vitiligo[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2017, 42(8):942-944.
- [29] ALMUTAIRI N, NOUR TM, HUSSAIN NH. Janus kinase inhibitors for the treatment of severe alopecia areata: an open-lasel comparative study[J]. *Dermatology*, 2019, 235(2):130-136.
- [30] ROTHSTEIN B, JOSHIPURA D, SARAIYA A, et al. Treatment of vitiligo with the topical Janus kinase inhibitor ruxolitinib[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 76(6):1054-1060.
- [31] 白癜风最具潜力药物:鲁索替尼的最新消息[EB/OL]. (2020-01-22) [2020-05-26]. http://www.360doc.com/content/20/0122/09/1086806_887418139.shtml.
- [32] 黄世杰.鲁索替尼乳膏剂治疗白癜风的Ⅲ期临床试验首

- 位患者开始给药[J].国际药学研究杂志,2019,46(11):861.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] GIANFALDONI S, TCHERNEV G, WOLLINA U, et al. Micro-focused phototherapy associated to janus kinase inhibitor: a promising valid therapeutic option for patients with localized vitiligo[J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2018, 6(1):46-48.
- [36] KIM SR, HEATON H, LIU LY, et al. Rapid repigmentation of vitiligo using tofacitinib plus low-dose, narrowband UV-B phototherapy[J]. *JAMA Dermatology*, 2018, 154(3):370-371.
- [37] MCKESEY J, PANDYA A. 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.
- [38] 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.
- [39] KOMNITSKI M, KOMNITSKI A, KOMNITSKI JUNIOR A, et al. Partial repigmentation of vitiligo with tofacitinib, without exposure to ultraviolet radiation[J]. *A Bras Dermatol*, 2020, 95(4):473-476.
- [40] MOHAMMAD TF, AL-JAMAL M, HAMZAVI IH, et al. The Vitiligo Working Group recommendations for narrowband ultraviolet B light phototherapy treatment of vitiligo[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 76(5):879-888.
- [41] 许爱娥,高天文.白癜风诊疗共识:2018版[J].中华皮肤科杂志,2018,51(4):247-250.
- [42] 王平.小剂量甲泼尼龙联合便携式NB-UVB治白癜风的临床疗效观察[D].西宁:青海大学,2018.
- [43] BRITTANY U. Jak-inhibitors and UV-B: potential combined therapy for vitiligo[J]. *Dermatol Ther*, 2017, 30(5):e12531.
- [44] LIU LY, CRAIGLOW BG, DAI F, et al. Tofacitinib for the treatment of severe alopecia areata and variants: a study of 90 patients[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 76(1):22-28.
- [45] SANDBORN WJ, PANÉS J, D'Haens GR, et al. Safety of tofacitinib for treatment of ulcerative colitis, based on 4.4 years of data from global clinical trials[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(8):1541-1550.
- [46] SCOTT IC, HIDER SL, SCOTT DL. Thromboembolism with Janus kinase (JAK) inhibitors for rheumatoid arthritis; how real is the risk? [J]. *Drug Saf*, 2018, 41(7):645-653.
- [47] PICARDO S, SEOW CH. A pharmacological approach to managing inflammatory bowel disease during conception, pregnancy and breastfeeding: biologic and oral small molecule therapy[J]. *Drugs*, 2019, 79(10):1053-1063.
- [48] CURTIS JR, LEE EB, KAPLAN I, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical development programme[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(5):831-841.
- [49] D'AMICO F, PARIGI TL, FIORINO G, et al. Tofacitinib in the treatment of ulcerative colitis: efficacy and safety from clinical trials to real-world experience[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2019. DOI: 10.1177/1756284819-848631.ecollection2019.
- [50] WEISSHOF R, AHARONI GOLAN M, SOSENHEIMER PH, et al. Real-world experience with tofacitinib in IBD at a tertiary center[J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(7):1945-1951.

(收稿日期:2020-05-27 修回日期:2020-06-23)

(编辑:罗 瑞)

《中国药房》杂志——RCCSE 中国核心学术期刊, 欢迎投稿、订阅