中药单体及复方治疗白癜风的作用机制研究进展Δ

房高鸽[1]*，王　通[1]，倪乾越[1]，王远红[2]#（1.黑龙江中医药大学第一临床医学院，哈尔滨　150006；2.黑龙江中医药大学附属第一医院皮肤科，哈尔滨　150040）

中图分类号　R285；R758.4+1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2025）10-1271-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2025.10.21

摘　要　白癜风是一种发病机制复杂的慢性难治性色素脱失性皮肤病。中药治疗白癜风具有多成分、多靶点的优势，临床疗效确切。本文对中药单体及复方治疗白癜风的作用机制进行归纳总结，发现球松素、刺蒺藜苷、二至丸等可通过激活环腺苷酸/蛋白激酶A（cAMP/PKA）信号通路，大麻二酚、丹参酮ⅡA可通过激活p38丝裂原激活的蛋白激酶（p38 MAPK）信号通路，银杏叶提取物EGb761、黄芪甲苷Ⅳ可通过激活芳香烃受体（AhR）信号通路，七叶皂苷、补骨脂素衍生物BSP-1等可通过激活Wnt/β-连环蛋白（Wnt/β-catenin）信号通路，芹菜素、白斑冲剂等可通过激活核因子E2相关因子2/血红素加氧酶1（Nrf2/HO-1）信号通路，金丝桃苷、山柰酚等可通过激活磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B（PI3K/Akt）信号通路，如意黑白散可通过激活程序性死亡受体1/程序性死亡受体配体1（PD-1/PD-L1）信号通路，复方红花补蒺颗粒剂、去甲泽拉木醛等可通过抑制Janus激酶/信号转导及转录激活蛋白（JAK/STAT）信号通路，从而促进黑色素生成和沉着，减轻氧化应激、抑制自身免疫对黑色素细胞的破坏，减少黑色素细胞凋亡，进而发挥治疗白癜风的作用。

关键词　白癜风；中药单体；中药复方；信号通路；作用机制

Research progress on the action mechanism of monomer components and compound formulations of traditional Chinese medicine in the treatment of vitiligo

FANG Gaoge[1], WANG Tong[1], NI Qianyue[1], WANG Yuanhong[2] (1. The First Clinical Medical College, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150006, China; 2. Dept. of Dermatology, the First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

ABSTRACT　Vitiligo is a chronic and refractory pigmentary loss skin disease with a complex pathogenesis. Traditional Chinese medicine (TCM) offers advantages in treating vitiligo, such as multi-component and multi-target effects, delivering definite clinical efficacy. This article summarizes the action mechanisms of TCM monomer components and compound formulations in the treatment of vitiligo. It is found that pinostrobin, tribuloside and Erzhi pills can activate the cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A (cAMP/PKA) signaling pathway; cannabidiol and tanshinone ⅡA can activate the p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK) signaling pathway; *Ginkgo biloba* extract EGb761 and astragaloside Ⅳ can activate the aryl hydrocarbon receptor (AhR) signaling pathway; escin and psoralen derivative BSP-1 can activate the Wnt/β-catenin signaling pathway; apigenin and Baiban granules can activate the nuclear factor erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase-1 (Nrf2/HO-1) signaling pathway; hyperoside and kaempferol can activate the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt) signaling pathway; Ruyi heibai powder can activate the programmed death-1/programmed death-ligand 1 (PD-1/PD-L1) signaling pathway; Compound honghua buji granules and demethylzeylasteral can inhibit the Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT) signaling pathway. These mechanisms promote melanin production and deposition, reduce oxidative stress, inhibit the destruction of melanocytes by autoimmunity, and reduce melanocyte apoptosis, thereby exerting therapeutic effects on vitiligo.

KEYWORDS　vitiligo; traditional Chinese medicine monomer components; traditional Chinese medicine compound formulations; signaling pathway; action mechanisms

白癜风是一种慢性难治性色素脱失性皮肤病，严重影响患者的容貌和身心健康[1]，其发病机制复杂，至今还未完全阐明。生理情况下，黑色素细胞内黑素体产生黑色素并将其分散，通过树突运送到角质形成细胞，建立

Δ**基金项目**　国家自然科学基金面上项目（No.81873312）；黑龙江省自然科学基金联合引导项目（No.LH2022H077）

＊**第一作者**　博士研究生。研究方向：中医药防治疑难皮肤病的临床与实验。E-mail：fgg19970604@163.com

＃**通信作者**　主任医师，教授，博士生导师。研究方向：中医药防治疑难皮肤病的临床与实验。E-mail：wangyuanhong02@163.com

黑色素屏障，从而发挥对皮肤的免疫保护作用[2]。现代研究发现，遗传易感、环境刺激和代谢改变等可诱发氧化应激引起黑色素细胞损伤、凋亡，从而影响黑色素的生成和沉着，导致进行性皮肤色素脱失[3]。因此，现阶段主流观点认为，黑色素细胞破坏是白癜风的核心机制，而角质形成细胞影响黑色素细胞功能、促进白癜风发展是潜在病理机制。目前，西医治疗白癜风主要使用免疫抑制剂，但存在复发率高、副作用大等局限性[4]。因此，探索更安全、持久的治疗策略至关重要。

中医认为，白癜风的病因病机为脏腑功能失调，六淫邪气侵袭入络，致瘀蕴毒，气血失和，发为白斑。中药治疗白癜风具有多成分、多靶点的优势，能够通过调节机体的免疫功能来恢复黑色素代谢功能，临床应用广泛且疗效确切[5]。本文归纳总结了中药单体及复方治疗白癜风的作用机制，以期为该病的防治提供新思路和治疗策略。

1　中药单体及复方调控黑色素生成和沉着相关信号通路治疗白癜风

环腺苷酸/蛋白激酶A（cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A，cAMP/PKA）和p38丝裂原激活的蛋白激酶（p38 mitogen-activated protein kinase，p38 MAPK）信号通路，可通过上调小眼畸形相关转录因子（microphthalmia-associated transcription factor，MITF）和酪氨酸酶（tyrosinase，TYR）等蛋白的表达来促进黑色素生成，通过增强黑色素转运相关蛋白的表达来促进黑色素沉着[6－7]。这两条通路是白癜风发病与治疗的关键通路。此外，cAMP/PKA信号通路还可根据细胞和受体类型调节p38 MAPK信号通路，两者具有协同交互作用[8]。

1.1　激活cAMP/PKA信号通路

球松素是蜂蜜中的活性成分，可促进黑色素细胞模型中MITF、TYR、酪氨酸酶相关蛋白1（tyrosinase-related protein 1，TRP-1）、磷酸化cAMP反应序列结合蛋白（phosphorylated cAMP response element binding protein，p-CREB）表达，加入10 μmol/L的PKA抑制剂H89后，可阻断上述作用；进一步分子对接模拟显示，球松素C-4氧基团和C-5羟基可能在黑色素生成中起关键作用[8]。刺蒺藜苷是从中药蒺藜中提取的一种天然黄酮类化合物，能增强黑色素细胞模型中MITF、TYR、TRP-1、TRP-2、cAMP、p-CREB蛋白表达，上调α-黑色素细胞刺激素、黑色素皮质素1受体、Ras相关蛋白Rab27A和Rab17、细胞分裂周期蛋白42（cell division cycle 42，Cdc42）水平，促进黑色素生成、树突形成和黑素体转运，还可增强1-苯基-2-硫脲（1-phenyl-2-thiourea，PTU）诱导的白癜风斑马鱼模型的色素沉着[9]。二至丸在PTU诱导的白癜风斑马鱼模型中能够通过激活cAMP/PKA信号通路，促进黑色素生成和沉着，有效改善模型的色素脱失症状[10]。桑橙素是桑葚中的活性成分，其对过氧化氢（hydrogen peroxide，H_2O_2）处理和中波紫外线照射的黑色素细胞模型有保护作用，能够增强*MITF*基因表达，上调cAMP、PKA、TYR、TRP-1、TRP-2、MITF蛋白表达，激活cAMP/PKA信号通路，促进黑色素生成；分子对接模拟显示，桑橙素C-5羟基和C-7甲氧基可能对促黑色素生成起关键作用[11]。5-去甲基川陈皮素是陈皮中的活性成分，能够剂量依赖性地增强黑色素细胞模型中TYR、TRP-1、TRP-2、MITF、cAMP、p-CREB、Rab27A、黑素亲和素、肌球蛋白5A、前黑素小体蛋白17的表达，刺激黑色素生成、树突形成和黑素体转运，但加入5 μmol/L的PKA抑制剂H-89作用48 h后，可显著抑制黑色素生成和转运相关蛋白的表达[12]。

综上所述，球松素、刺蒺藜苷、二至丸、桑橙素和5-去甲基川陈皮素可通过激活cAMP/PKA信号通路，增强相关蛋白表达，促进黑色素生成和沉着，进而促进白斑复色。

1.2　激活p38 MAPK信号通路

大麻二酚是大麻中的活性成分，可上调黑色素细胞模型中MITF、TYR、TRP-1、TRP-2 mRNA和蛋白的表达，并通过大麻素1受体促进黑色素生成和沉着，而加入p38 MAPK抑制剂SB203580后可显著减弱上述作用，提示大麻二酚可通过激活p38 MAPK信号通路，在白癜风治疗中发挥作用[13]。丹参酮ⅡA是丹参中的活性成分，能够剂量依赖性地增加黑色素细胞模型中MITF、TYR、TRP-1、多巴色素异构酶、Rab27A、Rab17、Cdc42和驱动蛋白家族成员5B的水平，上调p38、c-Jun氨基末端激酶和细胞外信号调节激酶1/2的磷酸化表达，激活p38 MAPK信号通路，促进黑色素生成和分散，其中10 mmol/L丹参酮ⅡA的作用最显著[14]。

综上所述，大麻二酚和丹参酮ⅡA可通过激活p38 MAPK信号通路，促进黑色素生成和沉着，进而发挥治疗白癜风的作用。

2　中药单体及复方调控氧化应激相关信号通路治疗白癜风

芳香烃受体（aryl hydrocarbon receptor，AhR）、核因子E2相关因子2/血红素加氧酶1（nuclear factor erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase-1，Nrf2/HO-1）、Wnt/β-连环蛋白（Wnt/β-catenin）、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B（phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B，

PI3K/Akt）信号通路可通过对抗氧化应激，减少黑色素细胞的损伤、凋亡，上调黑色素生成基因和转录因子的表达来驱动黑色素生成，发挥治疗白癜风的作用。其中，AhR信号通路是抗氧化信号通路的总开关，*Nrf2*为其下游靶基因，激活AhR信号通路可直接调节Nrf2信号通路启动抗氧化系统，保护黑色素细胞免受氧化损伤，且AhR信号通路还可上调PI3K/Akt和Wnt/β-catenin信号通路，几种信号通路交互联络，共同参与细胞增殖、细胞周期调节、细胞凋亡、蛋白质合成和新陈代谢等多种功能调节[15－18]。

2.1 激活AhR信号通路

AhR表达减少与活动性白癜风的病情进展呈正相关，银杏叶提取物EGb761能够激活白癜风患者$CD4^+$T细胞中的AhR，抑制白细胞介素17A（interleukin-17A，IL-17A）分泌，增强IL-22释放，调节炎症反应并发挥免疫保护作用，对白癜风有一定的治疗潜力[19]。研究显示，黄芪中活性成分黄芪甲苷Ⅳ可诱导AhR核易位，增强AhR表达；用1、10、100 μmol/L的黄芪甲苷Ⅳ处理黑色素细胞模型24 h后，AhR靶基因*CYP1A1*和TYR、TRP-1、TRP-2、MITF的mRNA和蛋白表达均呈浓度依赖性增强，黑色素生成分别增加15%、35%和72%；敲低AhR的表达后，这些效应被显著抑制，提示黄芪甲苷Ⅳ可通过激活AhR信号通路，发挥治疗白癜风的作用[20]。

综上所述，银杏叶提取物EGb761、黄芪甲苷Ⅳ可通过激活AhR信号通路，成为治疗白癜风的潜在药物。

2.2 激活Wnt/β-catenin信号通路

研究发现，Wnt/β-catenin信号通路异常失活与白癜风发病密切相关，七叶皂苷是七叶树中的活性成分，能够浓度依赖性地升高β-catenin、淋巴增强子结合因子1的蛋白水平和糖原合成酶激酶3β的磷酸化水平，激活Wnt/β-catenin信号通路，对白癜风有预防和治疗潜力[21]。庞广宪等[22]研究表明，补骨脂素衍生物BSP-1可升高黑色素细胞模型中Akt和糖原合成酶激酶3β的磷酸化水平，上调细胞核中β-catenin的含量和TYR、TRP-1、TRP-2、MITF蛋白的表达，促进黑色素生成，提示BSP-1可通过激活Wnt/β-catenin信号通路，发挥治疗白癜风的作用。异鼠李素是驱虫斑鸠菊中的活性成分，可通过激活Wnt/β-catenin信号通路，增强H_2O_2诱导的角质形成细胞氧化应激模型中的细胞活力和超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）活性，减少丙二醛（malondialdehyde，MDA）含量、线粒体膜电位的损失和细胞凋亡，对角质形成细胞发挥抗氧化保护作用[2]。

综上所述，七叶皂苷、补骨脂素衍生物BSP-1、异鼠李素等可通过激活Wnt/β-catenin信号通路，促进黑色素生成，发挥抗氧化保护作用，维持黑色素细胞的正常功能，进而改善白癜风。

2.3 激活Nrf2/HO-1信号通路

韩静倩等[23]研究表明，白斑冲剂含药血清可通过增强H_2O_2诱导的黑色素细胞氧化应激模型中谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GPX）、SOD2、Nrf2、HO-1 mRNA表达，激活Nrf2/HO-1信号通路，降低活性氧（reactive oxygen species，ROS）和减少MDA含量，保护黑色素细胞免受氧化损伤。芹菜素是女贞子中的活性成分，能够浓度依赖性地增强H_2O_2诱导的黑色素细胞氧化应激模型中Nrf2、HO-1、醌氧化还原酶1[NAD（P）H：quinone oxidoreductase 1，NQO1]、SOD和GPX的蛋白表达，减少MDA含量，增强细胞活力；敲除Nrf2后，可阻断上述作用，提示芹菜素可通过激活Nrf2/HO-1信号通路，发挥抗氧化保护作用[24]。芍药苷是芍药中的活性成分，可上调Nrf2表达，保护黑色素细胞模型免受H_2O_2诱导的氧化应激损伤，还可抑制黑色素细胞树突缩短或消失，有助于黑色素在细胞间的正常传递[25]。肉苁蓉多糖是肉苁蓉中的活性成分，可上调H_2O_2诱导的黑色素细胞氧化应激模型中MITF、TYR、TRP-1、TRP-2、Nrf2、HO-1蛋白的表达，清除ROS，降低黑色素细胞凋亡率，还能促进PTU诱导的白癜风斑马鱼模型的色素恢复，提示肉苁蓉多糖可通过激活Nrf2/HO-1信号通路，治疗白癜风[26]。丹皮酚是牡丹皮中的活性成分，可促进H_2O_2诱导的黑色素细胞氧化应激模型中TYR、TRP-1、MITF、GPX、HO-1、NQO1、SOD mRNA的表达，增加Nrf2核易位，激活Nrf2/HO-1信号通路，增强黑色素细胞的抗氧化能力，恢复模型中TYR、SOD和GPX的活性，增加黑色素含量[27]。

综上所述，白斑冲剂、芹菜素、芍药苷、肉苁蓉多糖和丹皮酚等可通过激活Nrf2/HO-1信号通路，保护黑色素细胞免受氧化应激损伤，促进黑色素生成，进而治疗白癜风。

2.4 激活PI3K/Akt信号通路

金丝桃苷是菟丝子中的活性成分，能够剂量依赖性地增强H_2O_2诱导的黑色素细胞氧化应激模型中p-Akt/Akt的表达，降低胱天蛋白酶3（caspase-3）mRNA的表达，其中50 μg的金丝桃苷可使黑色素细胞凋亡率从（54.03±9.11）%下降至（17.46±3.10）%，提示金丝桃苷可通过激活PI3K/Akt信号通路，对黑色素细胞发挥抗氧化保护作用，减少黑色素细胞凋亡[28]。山柰酚是乌梅中的活性成分，可通过激活PI3K/Akt信号通路，增强H_2O_2

处理的黑色素细胞氧化应激模型中TYR、TRP1、TRP2、MITF、HO-1蛋白的表达和SOD活性，减少ROS产生和MDA含量，保护黑色素细胞免受氧化应激损伤，抑制细胞凋亡，其中20 μmol/L的山柰酚作用最显著[29]。京尼平苷是栀子中的活性成分，能够上调H_2O_2处理的黑色素细胞氧化应激模型中p-Akt、B淋巴细胞瘤2（B-cell lymphoma-2，Bcl-2）表达，增强SOD活性，下调Bcl-2相关X蛋白表达，减少caspase-3、caspase-9裂解和ROS产生，显著降低细胞凋亡率，而加入PI3K抑制剂LY294002后可阻断上述作用，提示京尼平苷可通过激活PI3K/Akt信号通路，保护黑色素细胞免受氧化损伤[30]。

综上所述，金丝桃苷、山柰酚和京尼平苷等可通过激活PI3K/Akt信号通路，发挥抗氧化保护作用，减少黑色素细胞凋亡，维持黑色素细胞的数量和功能，进而治疗白癜风。

3 中药单体及复方调控免疫相关信号通路治疗白癜风

程序性死亡受体1/程序性死亡受体配体1（programmed death-1/programmed death-ligand 1，PD-1/PD-L1）和Janus激酶/信号转导及转录激活蛋白（Janus kinase/signal transducer and activator of transcription，JAK/STAT）信号通路是一组免疫相关信号通路，PD-1/PD-L1信号通路对于维持人体免疫耐受和免疫稳态有着重要作用，其功能受损与多种自身免疫性疾病有关，而JAK/STAT信号通路的激活可引发异常免疫反应，诱导黑色素细胞功能障碍，导致白癜风等疾病出现[31]。研究发现，上述两条信号通路可交叉串扰，PD-1过表达能诱导JAK/STAT信号通路活化，并通过JAK/STAT信号通路进行胞内信号转导，导致免疫逃逸，加速疾病进展[32]。因此，调控PD-1/PD-L1和JAK/STAT信号通路，抑制自身免疫反应，减少黑色素细胞破坏，在白癜风的治疗过程中有重要意义。

3.1 激活PD-1/PD-L1信号通路

吴云莎等[33]研究表明，如意黑白散可上调氢醌诱导的白癜风模型小鼠皮损组织中PD-1、PD-L1 mRNA的表达，增加毛囊黑色素颗粒数量和TYR含量，减少$CD3^+$、$CD8^+$T细胞数量，降低SOD、肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）水平，其中7.02 g/kg如意黑白散组小鼠造模区域皮损色素恢复面积最大，提示如意黑白散可通过激活PD-1/PD-L1信号通路，促进黑色素生成，抑制自身免疫和炎症反应，进而对皮损恢复产生积极影响。

3.2 抑制JAK/STAT信号通路

复方红花补蒺颗粒剂可通过抑制JAK/STAT信号通路，显著降低氢醌诱导的白癜风模型小鼠血液中的胆碱酯酶、TNF-α和IL-6水平，升高TYR水平，减轻炎症反应，减少模型小鼠脱色面积，其中7.2 g/kg复方红花补蒺颗粒剂组效果最显著；分子动力学模拟验证表明，槲皮素、汉黄芩素和毛地黄黄酮是其治疗白癜风的关键活性成分[34]。去甲泽拉木醛是雷公藤中的活性成分，可通过激活JAK3/STAT5信号通路，减少氢醌诱导的白癜风模型小鼠皮肤中浸润的$CD8^+$T细胞数量，下调CXC趋化因子配体9（CXC chemokine ligand 9，CXCL9）和CXCL10的表达，改善模型小鼠皮肤色素脱失，其疗效与JAK抑制剂托法替尼相当[35]。表儿茶素没食子酸酯是绿茶中的活性成分，可通过抑制γ干扰素诱导的黑色素细胞模型中JAK2、STAT1、STAT3的磷酸化和细胞间黏附分子1、CXCL10、单核细胞趋化蛋白1的产生，抑制JAK/STAT信号通路，降低T淋巴细胞中白细胞抗原11a、CXC趋化因子受体3、CC趋化因子受体2水平，减弱T淋巴细胞对黑色素细胞的黏附，进而减少自身反应性T细胞的激活对黑色素细胞的破坏[36]。

综上所述，复方红花补蒺颗粒剂、去甲泽拉木醛和表儿茶素没食子酸酯等可通过抑制JAK/STAT信号通路，抑制自身免疫反应对黑色素细胞的破坏，进而治疗白癜风。

4 结语与展望

信号通路是推动基因表达、氧化应激、炎症反应和免疫应答等多环节的重要调节位点。不同信号通路可交叉关联，共同构成细胞信号传导的复杂网络，以此调节细胞的基本功能，参与复杂的病理机制。白癜风的发病机制复杂，易诊难治，中医药治疗白癜风有独特优势，通过研究中药调控相关信号通路治疗白癜风的作用机制，可以深入了解中药有效成分作用的分子靶点。这些分子靶点可作为疾病相关生物标志物，从而有助于白癜风的早期诊断和靶向治疗。此外，多个信号通路之间相互作用，可以为开发针对不同通路或靶点的诊断和组合疗法提供参考。本文归纳总结了中药单体及复方治疗白癜风的作用机制，发现中药单体（球松素、大麻二酚、黄芪甲苷Ⅳ、七叶皂苷、芹菜素、金丝桃苷等）及复方（二至丸、白斑冲剂、如意黑白散、复方红花补蒺颗粒剂等）可通过激活cAMP/PKA、p38 MAPK信号通路，促进黑色素生成和沉着；激活AhR、Nrf2/HO-1、Wnt/β-catenin、PI3K/Akt信号通路，保护黑色素细胞免受氧化损伤；激活PD-1/PD-L1信号通路，抑制JAK/STAT信号通路，减少自身免疫对黑色素细胞的破坏，进而治疗白癜风。

尽管众多研究表明，中医药在白癜风的治疗中表现出巨大潜力，但仍存在不足之处，亟待完善。首先，相关研究主要集中于评估中药单体及复方对黑色素生成和转运的促进作用，但中药复方存在多种成分且相互作用复杂，多成分的作用靶点和机制研究仍存在较大空白，需要深入探索。其次，调控同一信号通路的中药活性成分的化合物结构及其主要靶点的研究缺乏，中药单体及复方调控同一信号通路的机制区别还未阐明。最后，不同信号通路相互作用机制的研究尚少。因此，后续应运用多组学与系统生物学技术，借助先进分离鉴定手段明确成分，并积极开展细胞和动物实验，从整体上揭示中药复方多成分、多靶点、多途径的作用机制；进一步研究确定影响中药有效成分的生物学功能的官能团，将网络药理学与分子对接技术相结合，探索中药有效成分通过关键活性基团与靶点结合刺激信号通路传导的精确机制，深入探讨不同信号通路的级联关系，这些研究将有助于加速新药的研发进程。未来可考虑将这些中药有效成分制作成有抗氧化、抗自身免疫特性和改善酪氨酸酶活性等的新药，并对现有药物进行结构、剂型和给药途径优化，从而为白癜风患者提供更多、更有效的治疗选择。

参考文献

[1] ZHANG Y K，DING X L，WANG F，et al. Clinical significance of Koebner's phenomenon in vitiligo：a hospital-based epidemiological investigation from China[J]. Chin Med J(Engl)，2023，136(4)：502-504.

[2] HU W，ZHANG J Z，WANG H J，et al. Protective effects of isorhamnetin against H_2O_2-induced oxidative damage in HaCaT cells and comprehensive analysis of key genes[J]. Sci Rep，2023，13(1)：2498.

[3] FRISOLI M L，ESSIEN K，HARRIS J E. Vitiligo：mechanisms of pathogenesis and treatment[J]. Annu Rev Immunol，2020，38：621-648.

[4] UTAMA A，WIJESINGHE R，THNG S. Janus kinase inhibitors and the changing landscape of vitiligo management：a scoping review[J]. Int J Dermatol，2024，63(8)：1020-1035.

[5] PANG Y B，WU S，HE Y J，et al. Plant-derived compounds as promising therapeutics for vitiligo[J]. Front Pharmacol，2021，12：685116.

[6] ARORA N，SIDDIQUI E M，MEHAN S. Involvement of adenylate cyclase/cAMP/CREB and SOX9/MITF in melanogenesis to prevent vitiligo[J]. Mol Cell Biochem，2021，476(3)：1401-1409.

[7] YIN L，PANG G X，NIU C，et al. A novel psoralen derivative：MPFC enhances melanogenesis via activation of p38 MAPK and PKA signaling pathways in B16 cells[J]. Int J Mol Med，2018，41(6)：3727-3735.

[8] YOON J H，YOUN K，JUN M. Discovery of pinostrobin as a melanogenic agent in cAMP/PKA and p38 MAPK signaling pathway[J]. Nutrients，2022，14(18)：3713.

[9] CAO Y，LV J P，TAN Y，et al. Tribuloside acts on the PDE/cAMP/PKA pathway to enhance melanogenesis，melanocyte dendricity and melanosome transport[J]. J Ethnopharmacol，2024，323：117673.

[10] HONG S W，WANG Y F，CHEN Y J，et al. Integrative pharmacology reveals the mechanisms of Erzhi pills，a traditional Chinese formulation，stimulating melanogenesis[J]. J Ethnopharmacol，2024，324：117617.

[11] HWANG Y S，OH S W，PARK S H，et al. Melanogenic effects of maclurin are mediated through the activation of cAMP/PKA/CREB and p38 MAPK/CREB signaling pathways[J]. Oxid Med Cell Longev，2019，2019：9827519.

[12] WANG H M，QU L Q，NG J P L，et al. Natural Citrus flavanone 5-demethylnobiletin stimulates melanogenesis through the activation of cAMP/CREB pathway in B16F10 cells[J]. Phytomedicine，2022，98：153941.

[13] HWANG Y S，KIM Y J，KIM M O，et al. Cannabidiol upregulates melanogenesis through CB1 dependent pathway by activating p38 MAPK and p42/44 MAPK[J]. Chem Biol Interact，2017，273：107-114.

[14] ZHONG H，AN X H，LI Y，et al. Sodium tanshinone Ⅱ A silate increases melanin synthesis by activating the MAPK and PKA pathways and protects melanocytes from H_2O_2-induced oxidative stress[J]. RSC Adv，2019，9(33)：18747-18757.

[15] LI Y T，ZENG Y B，CHEN Z L，et al. The role of aryl hydrocarbon receptor in vitiligo：a review[J]. Front Immunol，2024，15：1291556.

[16] ROY T，BOATENG S T，UDDIN M B，et al. The PI3K-Akt-mTOR and associated signaling pathways as molecular drivers of immune-mediated inflammatory skin diseases：update on therapeutic strategy using natural and synthetic compounds[J]. Cells，2023，12(12)：1671.

[17] LIN X R，MENG X M，LIN J R. The possible role of Wnt/β-catenin signalling in vitiligo treatment[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol，2023，37(11)：2208-2221.

[18] OGAWA T，ISHITSUKA Y. NRF2 in the epidermal pigmentary system[J]. Biomolecules，2022，13(1)：20.

[19] LIU B Y，XIE Y Y，MEI X Y，et al. Reciprocal regulation

of interleukin-17A and interleukin-22 secretion through aryl hydrocarbon receptor activation in $CD4^+$ T cells of patients with vitiligo[J]. Exp Ther Med,2021,21(2):158.

[20] LIU B Y, XIE Y Y, WU Z W. Astragaloside Ⅳ enhances melanogenesis via the AhR-dependent Akt/GSK-3β/β-catenin pathway in normal human epidermal melanocytes[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020:8838656.

[21] SHIN J Y, KIM J, CHOI Y H, et al. Escin activates canonical Wnt/β-catenin signaling pathway by facilitating the proteasomal degradation of glycogen synthase kinase-3β in cultured human dermal papilla cells[J]. Curr Issues Mol Biol,2023,45(7):5902-5913.

[22] 庞广宪,努尔阿米乃·麦麦提,牛超,等. 一种新型补骨脂素衍生物BSP-1诱导B16细胞中黑色素合成的作用机制[J]. 中国生物化学与分子生物学报,2018,34(4):395-403.

[23] 韩静倩,姚卫锋,李欢,等. 白斑冲剂含药血清对H_2O_2诱导的正常人表皮黑色素细胞氧化应激和抗氧化基因表达的影响[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志,2024,23(4):289-294,299.

[24] ZHANG B X, WANG J, ZHAO G D, et al. Apigenin protects human melanocytes against oxidative damage by activation of the Nrf2 pathway[J]. Cell Stress Chaperones, 2020,25(2):277-285.

[25] YUAN J P, ZHU P Y, SUN Y Z, et al. Paeoniflorin regulates RhoA/ROCK1 and Nrf2 pathways in PDLIM1-dependent or independent manners in oxidative stressed melanocytes[J]. Arch Dermatol Res,2024,316(7):401.

[26] HU Y B, HUANG J H, LI Y X, et al. *Cistanche deserticola* polysaccharide induces melanogenesis in melanocytes and reduces oxidative stress via activating NRF2/HO-1 pathway[J]. J Cell Mol Med,2020,24(7):4023-4035.

[27] GUO S S, ZHANG Q. Paeonol protects melanocytes against hydrogen peroxide-induced oxidative stress through activation of Nrf2 signaling pathway[J]. Drug Dev Res,2021,82(6):861-869.

[28] YANG B, YANG Q, YANG X, et al. Hyperoside protects human primary melanocytes against H_2O_2-induced oxidative damage[J]. Mol Med Rep,2016,13(6):4613-4619.

[29] HU W, WANG H J, LI K X, et al. Identification of active compounds in *Vernonia anthelmintica* (L.) willd by targeted metabolome MRM and kaempferol promotes HaCaT cell proliferation and reduces oxidative stress[J]. Front Pharmacol,2024,15:1343306.

[30] LU W, ZHAO Y, KONG Y, et al. Geniposide prevents H_2O_2-induced oxidative damage in melanocytes by activating the PI3K-Akt signalling pathway[J]. Clin Exp Dermatol,2018,43(6):667-674.

[31] WILLEMSEN M, MELIEF C J M, BEKKENK M W, et al. Targeting the PD-1/PD-L1 axis in human vitiligo[J]. Front Immunol,2020,11:579022.

[32] CHEN M M, WANG S L. Preclinical development and clinical studies of targeted JAK/STAT combined Anti-PD-1/PD-L1 therapy[J]. Int Immunopharmacol,2024,130:111717.

[33] 吴云莎,张星星,王海丹,等. 如意黑白散对白癜风模型小鼠皮损组织PD-1/PD-L1信号通路的影响[J]. 中医杂志,2024,65(5):512-519.

[34] LI X L, MIAO F Z, XIN R J, et al. Combining network pharmacology, molecular docking, molecular dynamics simulation, and experimental verification to examine the efficacy and immunoregulation mechanism of FHB granules on vitiligo[J]. Front Immunol,2023,14:1194823.

[35] CHANG Y Q, KANG P, CUI T T, et al. Pharmacological inhibition of demethylzeylasteral on JAK-STAT signaling ameliorates vitiligo[J]. J Transl Med,2023,21(1):434.

[36] NING W X, WANG S Q, DONG X W, et al. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) suppresses the trafficking of lymphocytes to epidermal melanocytes via inhibition of JAK2: its implication for vitiligo treatment[J]. Biol Pharm Bull,2015,38(11):1700-1706.

(收稿日期:2024-10-22 修回日期:2025-04-07)

(编辑:邹丽娟)