鲁索替尼的临床应用研究进展Δ

冯世权*，秦贞苗，胡　雪，董德峤，彭浩洋，甘昌冉，段成成，高亚男#（海南医学院药学院，海口　571199）

中图分类号　R961；R969　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）13-1668-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.13.21

摘　要　鲁索替尼是一种选择性靶向Janus激酶（JAK）的小分子抑制剂，可在JAK1、JAK2结构域与催化位点上的三磷酸腺苷竞争性结合，从而抑制JAK活化和信号转导及转录激活蛋白（STAT）磷酸化，阻止JAK-STAT信号通路的表达。口服鲁索替尼对骨髓纤维化和真性红细胞增多症展现出良好的疗效。外用的鲁索替尼乳膏是美国FDA批准的首个非节段型白癜风家庭治疗药物，目前虽尚未在我国上市，但已于2023年8月落地国内医疗先行区，有望成为白癜风治疗的新突破。鲁索替尼乳膏还被多项临床案例证明对特应性皮炎、斑秃等具有显著疗效，具有较大的应用前景。

关键词　鲁索替尼；JAK-STAT信号通路；JAK抑制剂；骨髓纤维化；真性红细胞增多症；白癜风；皮肤病

Research progress on clinical application of ruxolitinib

FENG Shiquan，QIN Zhenmiao，HU Xue，DONG Deqiao，PENG Haoyang，GAN Changran，DUAN Chengcheng，GAO Yanan（College of Pharmacy，Hainan Medical University，Haikou 571199，China）

ABSTRACT　Ruxolitinib，a small molecule inhibitor，selectively targets Janus kinase（JAK）by competitively binding to adenosine triphosphate on the catalytic site of the JAK1 and JAK2 domain，thereby inhibiting JAK activation and signal transducer and activator of transcription（STAT）phosphorylation and prevents the expressions of the JAK-STAT signaling pathway. Oral ruxolitinib has demonstrated promising efficacy for myelofibrosis and polycythemia vera. The topical Ruxolitinib cream，approved by the US FDA as the first non-segmental vitiligo home treatment drug，is set to be launched in domestic medical pioneer areas in August 2023 and is expected to bring about a breakthrough in the treatment of vitiligo. Clinical cases have also shown that Ruxolitinib cream has significant curative effects on atopic dermatitis，alopecia areata，and other conditions，indicating great application prospects.

KEYWORDS　ruxolitinib；JAK-STAT signaling pathway；JAK inhibitors；myelofibrosis；polycythemia vera；vitiligo；skin diseases

鲁索替尼（ruxolitinib，又名芦可替尼、鲁索利替尼）是2011年美国FDA批准的首个口服治疗骨髓纤维化（myelofibrosis，MF）的药物，用于治疗中级或高危MF，包括原发性MF、真性红细胞增多症（polycythemia vera，PV）后MF和原发性血小板增多症后MF。目前，鲁索替尼已获全球50多个国家批准，并被欧盟和美国FDA作为治疗MF的孤儿药，在我国于2017年3月获批上市。近年来，随着对鲁索替尼的深入研究，研究者发现其除了治疗MF和PV外，对皮肤疾病等也有较好的疗效，但目前国内外尚未见文献系统地总结该药在以上所有疾病中的临床应用研究进展。

Δ **基金项目**　国家自然科学基金项目（No.82060642）；海南省自然科学基金高层次人才项目（No.821RC569）；海南省科协青年科技英才创新计划项目（No.QCXM202029）；海南省高等学校科学研究项目（No.Hnky2020-35）

* **第一作者**　硕士研究生。研究方向：新型药物传递系统。E-mail：17330925753@163.com

通信作者　副教授，硕士生导师，博士。研究方向：新型药物传递系统。E-mail：gao_yanan@hainmc.edu.cn

鲁索替尼通过选择性抑制Janus激酶（Janus kinase，JAK），介导多种在造血和免疫功能中起重要作用的细胞因子和生长因子，从而发挥治疗MF、PV和皮肤疾病等多种疾病的作用。因此，本文以“ruxolitinib”“JAK-STAT”“myelofibrosis”“polycythemia vera”“vitiligo”等为关键词，从PubMed、中国知网、万方数据等数据库中检索2012年1月至2023年12月发表的相关文献，共检索到相关文献452篇，筛选其中34篇有效文献，对鲁索替尼的临床应用现状进行了总结，以期为该药的合理应用提供参考。

1　鲁索替尼的作用机制

JAK家族主要包括JAK1、JAK2、JAK3等，不同的JAK亚型具有不同的作用，其中JAK1与白细胞介素4（interleukin-4，IL-4）、IL-6和干扰素α（interferon-α，IFN-α）、IFN-β有关；JAK2与血小板生成素和促红细胞生成素有关；JAK3与IL-2、IL-7和IL-9有关[1]。由于不同细胞因子激活的JAK亚型不同，因此JAK通路广泛涉及炎症、血液系统疾病、免疫系统疾病和癌症等疾病的调节[2]。

机体细胞内JAK-信号转导及转录激活蛋白（signal transducer and activator of transcription，STAT）信号通路由膜上受体、JAK、STAT组成。细胞因子IFN、IL等与靶细胞上的特定膜受体结合，使受体二聚化，进而磷酸化细胞内的JAK；JAK磷酸化位点成为STAT蛋白的对接位点，其在SH2结构域的促进作用下招募细胞内游离的STAT蛋白，使STAT蛋白与膜上蛋白结合后被磷酸化；磷酸化的STAT蛋白脱离膜上受体后会两两之间形成二聚体进入细胞核，结合特定的DNA片段，激活基因转录过程，发挥炎症应激、免疫调节等作用；STAT蛋白进入细胞核发挥作用后会脱磷酸化再次失活，之后被转运至细胞质，等待下一次JAK的招募，从而完成一次信号传递[3]。鲁索替尼是一种小分子JAK抑制剂，可选择性抑制JAK1和JAK2，可在JAK1/2结构域与催化位点上的三磷酸腺苷竞争性结合，阻止JAK活化，进而阻止STAT磷酸化，并阻止随后的二聚体向细胞核的转移，抑制IL-6、IFN-α等细胞因子的富集，从而发挥抗炎、抗肿瘤等作用[4]。其作用机制见图1。

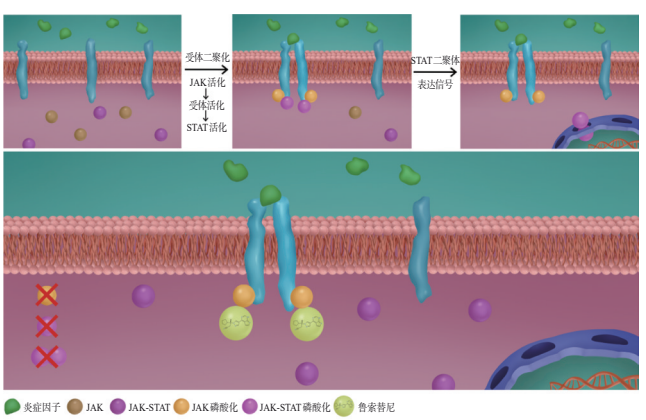


图1　JAK-STAT信号通路及鲁索替尼的作用机制

2　鲁索替尼的临床应用进展

2.1　鲁索替尼治疗MF

MF是一种骨髓造血组织被胶原增生取代所引起的疾病，其可使人体的骨髓细胞停止发育，影响人体产生血细胞的能力，并形成瘢痕组织。2005年，有学者发现*JAK2*（*JAK2V617F*）突变是绝大多数费城染色体阴性骨髓增殖性肿瘤患者的关键驱动因素，首次揭示了骨髓增殖性肿瘤的发病机制[5]。该研究在无*JAK2V617F*突变的患者中，也观察到高水平的JAK激活细胞因子如IL-6、IL-2，表明MF患者的JAK已失调，提示抑制JAK可能会对MF具有治疗作用。鲁索替尼可与JAK竞争膜受体，抑制JAK下游细胞因子的磷酸化和炎症因子的表达，从而有效减少MF患者脾脏肿大的现象，改善患者症状[6]。Claudiani等[7]为了确定MF的治疗靶点，对原代MF $CD34^+$细胞的基因进行了分析，评估了17 435个基因的差异表达。结果发现，与未处理的细胞相比，接受处理的细胞中有186个基因的表达存在显著差异；在最具差异的前30个基因中，大部分被鲁索替尼下调，而下调基因几乎都参与了免疫-炎症过程；将差异表达基因作富集分析，可知经鲁索替尼处理后的MF $CD34^+$细胞中蛋白酶体基因集呈负富集状态，这提示鲁索替尼对MF有抑制作用。

尽管鲁索替尼能有效改善MF患者的脾肿大情况，却不能完全根除MF[7]。鲁索替尼作为一种非选择性JAK抑制剂，其作用机制主要是抑制JAK-STAT信号通路、下调促炎细胞因子，而不是选择性抑制骨髓内纤维组织的增生，故无法显著改善克隆性疾病（如MF等）的临床症状。有研究将鲁索替尼用于治疗慢性髓系白血病，尽管改善了临床症状，但并没有显著减少白血病干细胞的高表达[8]。另外，由于存在耐药性的因素，一半以上使用鲁索替尼治疗MF的患者在治疗2～3年后会停用该药[9]。同时，MF患者体内也可能存在除JAK-STAT以外的其余多条致病通路，这些通路可能本来就与JAK-STAT信号通路共同存在，或者是在使用鲁索替尼治疗MF的过程中被激活形成[8]，导致使用鲁索替尼后无法显著改善患者纤维化情况。

有一些研究关注了鲁索替尼的不良反应及MF患者对鲁索替尼的耐药性问题，并探索了解决方案。（1）改变用药剂量：传统鲁索替尼的给药剂量为每次15 mg，bid，但在治疗过程中偶发剂量依赖性贫血[6]。剂量依赖性贫血虽不会影响患者生存率，但会延长鲁索替尼的治疗时间，这种贫血通常可以通过减少剂量或输血来治疗。Cervantes等[10]在一项Ⅱ期临床试验中对51例MF患者使用较低的起始剂量（10 mg，bid）进行治疗，而后基于患者血小板及疗效指数，改变给药剂量至每次15/20/25 mg，bid。结果表明，采用较低起始剂量时，70%患者的脾脏长度（spleen length，SL）相对于未采用较低起始剂量的患者减小了50%以上，该疗法在维持治疗作用的同时减少了贫血相关的症状。Yang等[11]对88例MF患者给予低剂量（每日剂量≤10 mg）或正常剂量（每次10～25 mg，bid）的鲁索替尼进行治疗。结果显示，在低剂量治疗组中，50%患者的MF得到改善，剩余50%患者的MF保持稳定；与治疗前的基线值相比，低剂量组和正常剂量组患者治疗12周后的SL平均值分别减小了26.9%、49.0%，治疗48周后的SL平均值分别减小了46.7%、64.1%；低剂量组患者的脾脏减小速度较为缓慢，但治疗作用呈渐进性。综上可知，低剂量鲁索替尼治疗MF也有较好的效果，且能减少不良反应。（2）联合给药：Moyo等[12]评估了鲁索替尼与厄布利塞联合治疗37例对鲁索替尼耐药的MF患者的治疗效果，结果发现32%的患者能达到临床改善标准，5%的患者可实现持久完全

缓解，所有患者在3年后的总生存率均高于70%。这提示鲁索替尼与厄布利塞联用治疗MF患者的耐受性良好，该疗法可能使MF患者对鲁索替尼重新敏感，且两药联用降低了厄布利塞的不良反应发生率。综上可知，改变用药剂量或联合给药可有效改善长期应用鲁索替尼治疗MF后引起的耐药性及不良反应发生情况。

2.2 鲁索替尼治疗PV

PV是一种骨髓增殖性肿瘤，以脾肿大、红细胞和血红蛋白增多为特征，也有白细胞和/或血小板增多的可能。PV发病机制复杂，目前尚未被完全了解，但涉及JAK-STAT信号通路的调控异常[13]。针对PV，低风险患者常规采用放血和低剂量阿司匹林治疗，血栓形成风险较大的患者可加服羟基脲或干扰剂。对于羟基脲治疗效果不充分或不耐受的患者，需要选择替代治疗方案[14]。鲁索替尼是用于治疗对羟基脲治疗效果不充分或不耐受的PV的二线用药。

鲁索替尼用于治疗PV在Ⅱ期和Ⅲ期临床试验中展现出了较好的疗效。一项Ⅱ期临床试验对羟基脲治疗效果不充分或不耐受的34例PV患者进行了单用鲁索替尼治疗（每次10 mg，bid）或适当协同放血治疗。结果显示，在单用鲁索替尼治疗时，血细胞比容在治疗48周和144周时保持在45%的患者比例分别为85%和61%，只有4例患者在治疗44周后需要协同放血治疗；鲁索替尼还降低了患者炎症细胞因子水平和粒细胞活化水平[15]。一项Ⅲ期临床试验将对羟基脲治疗效果不充分或不耐受的222例患者随机分为鲁索替尼组和对照组，其中鲁索替尼组患者的起始剂量为每次10 mg，bid，对照组患者给予羟基脲、聚乙二醇化IFN、哌泊溴烷等标准治疗方法进行治疗。结果显示，治疗32周时，鲁索替尼组患者的所有症状相比对照组均显著减少，鲁索替尼组和对照组分别有38%和1%患者的SL至少减小了35%[16]。综上可知，对于羟基脲治疗效果不充分或不耐受的PV患者，鲁索替尼在控制血细胞比容、减少脾肿大和改善PV相关症状方面优于标准治疗方法。

2.3 鲁索替尼治疗白癜风

白癜风是一种慢性自身免疫性疾病，患者由于黑色素细胞的丢失而导致局部或全身皮肤褪色，显白色斑块。白癜风的发病机制之一是由活化的特异性抗原$CD8^+$T细胞聚集患处从而引起细胞毒性。有研究发现，白癜风病变处的IFN-γ及CXC趋化因子配体9（CXCL9）、CXCL10水平将会升高[17]。局部类固醇、钙调神经磷酸酶抑制剂和光疗等是治疗白癜风的主要方法，但治疗效果有限[18]。随着对鲁索替尼研究的深入，研究者发现其在治疗皮肤疾病上也有良好的作用[19]。2022年7月美国FDA批准鲁索替尼乳膏（商品名Opzelura）作为非节段型白癜风的首个家庭治疗药物[20]。虽然该药尚未在我国上市，但已于2023年8月落地国内医疗先行区，有望成为白癜风治疗的新突破。

Rothstein等[21]在一项为期20周的小样本试验中，外用1.5%鲁索替尼乳膏治疗白癜风。结果显示，4例患者治疗第20周的面部白癜风区域评分指数（face-vitiligo area scoring index，F-VASI）提高了76%[白癜风区域评分指数（vitiligo area scoring index，VASI）提高50%被认为治疗成功[22]]，所有患者的VASI总体提高了23%；与身体其他部位相比，面部白癜风对鲁索替尼更为敏感。同时，该研究发现尽管患者没有在眼睑上涂布鲁索替尼，但仍有2例患者出现了眼周早期色素沉着。Rosmarin等[23]将157例白癜风患者分为对照组和不同剂量的鲁索替尼乳膏组，分别给予对照乳膏、0.15%鲁索替尼乳膏（qd）、0.5%鲁索替尼乳膏（qd）、1.5%鲁索替尼乳膏（qd）、1.5%鲁索替尼乳膏（bid）进行治疗。结果显示，采用1.5%鲁索替尼乳膏（bid）和1.5%鲁索替尼乳膏（qd）治疗的患者在治疗第24周时F-VASI提高50%的比例分别为45%和50%，明显高于对照组（3%）。该研究还对130例不同剂量鲁索替尼乳膏组患者的血清样本进行了蛋白质组学分析，结果发现，从基线到治疗第24周，与对照组相比，鲁索替尼各剂量组患者的多种蛋白质均得到显著调节，1.5%鲁索替尼乳膏（qd）组和1.5%鲁索替尼乳膏（bid）组患者的CXCL9和CXCL10均显著下调。虽然鲁索替尼治疗白癜风有较好的作用，但是在多项试验中，局部应用鲁索替尼的患者出现了不良反应，如应用部位瘙痒、痤疮、红斑等[21,23-24]，故需要更多更深入的研究来确定鲁索替尼治疗白癜风的效果和安全性。

2.4 鲁索替尼治疗特应性皮炎

特应性皮炎（atopic dermatitis，AD）是一种慢性、复发性炎症皮肤病，其发病机制复杂，涉及免疫失调、表皮屏障功能受损和皮肤炎症[25]。局部类固醇、局部钙调磷酸酶抑制剂和局部磷酸二酯酶-4抑制剂可作为AD的局部治疗方法，但存在疗效不确定和长期用药副作用大的缺陷[26]。鲁索替尼对AD疗效确切，无耐受性，已成为首个获得美国FDA批准的用于治疗青少年（12～18岁）和成人轻度至中度AD的外用JAK抑制剂[27]。

Bissonnette等[28]对41例AD患者以1.5%鲁索替尼乳膏涂抹。治疗第15天时，20%患者达到了国际全球评估（international global assessment，IGA）治疗效果，第28天时该比例提升至35.9%，第56天时提升至56.8%；治疗第1天时的平均瘙痒数字评分量表（numerical rating scale，NRS）评分就较基线提高了1.9分，患者患处瘙痒得到缓解，第20天时的平均NRS评分较基线提高了5.3分，患者症状得到持续改善。Kim等[29]将307例AD患者

分别给予鲁索替尼乳膏、空白乳膏和阳性对照曲安奈德乳膏治疗。结果显示，在治疗第2、4、8周，鲁索替尼乳膏组患者的湿疹面积和严重程度指数（eczema area and severity index，EASI）以及达到IGA治疗效果的比例均较空白乳膏组显著降低，并具有剂量依赖性；治疗第4周，鲁索替尼乳膏组患者EASI和IGA治疗效果相对于基线的降低幅度较曲安奈德乳膏组更大，瘙痒症状也显著减轻，同时较空白乳膏组患者生活质量显著提高。

2.5 鲁索替尼治疗斑秃

斑秃（alopecia areata，AA）是一种慢性、复发性自身免疫性疾病，其特征是患者头部出现炎症性、非瘢痕性毛发缺失。AA患者毛囊免疫功能的丧失导致$CD8^+$T富集，而$CD8^+$T细胞可分泌IFN-γ，IFN-γ又可通过毛囊上皮细胞中的JAK发出信号，介导IL-15分泌，导致毛囊损伤和脱发[30]。AA通过JAK-STAT信号通路诱导其致病作用，而鲁索替尼作为选择性的JAK1/2抑制剂，已被多项研究证实具有治疗AA的作用[31—32]。

1例4岁的AA患者持续涂抹2%鲁索替尼（bid）和1%托法替尼（bid）3个月后毛发再生；1例17岁的AA患者持续涂抹1%鲁索替尼（bid）18个月后毛发再生并伴随上睫毛再生[33]。上述案例说明鲁索替尼具有使毛发再生的功效。Olsen等[32]在一项Ⅱ期临床试验中，对脱发严重程度评分工具（severity of alopecia tool，SALT）评分为25～99分（即脱发面积为25%～99%）的AA患者使用1.5%鲁索替尼乳膏进行为期24周的开放标签研究。结果显示，在治疗第12周时，25%的患者达到SALT 50分；第18周时，33%的患者达到SALT 50分；第24周时，50%的患者达到SALT 50分，可见鲁索替尼乳膏在试验时间内具有持续治疗AA的作用。Almutairi等[34]对75例AA患者采用两种JAK抑制剂（鲁索替尼、托法替尼）治疗。结果显示，两药在6个月治疗时间结束时均能使患者头发再生，且鲁索替尼使头发再生的时间相对于托法替尼更短，但停药3个月后，两组均有2/3左右的患者复发脱发。但是，Olsen等[32]在一项双盲、载体对照研究中发现，接受1.5%鲁索替尼乳膏与空白乳膏治疗的患者之间毛发再生情况没有显著差异，因此鲁索替尼治疗AA的作用还需进一步探索。

3 总结与展望

综上所述，鲁索替尼可用于MF、PV、白癜风、AD、AA等多种疾病的治疗。作为一种治疗血液系统疾病和抗肿瘤的药物，鲁索替尼已在临床上应用多年，对MF和PV患者均有显著治疗作用，但仍然面临一些难题，最主要的问题来自于其不良反应及耐受性。上文阐述了以改变给药剂量和联合给药来避免或减少耐药性和不良反应以及保持疗效的临床案例。此外，还可从改变给药方式（如舌下、吸入给药）、提高药物生物利用度等方面来提高疗效、减少耐药性；也可通过对鲁索替尼进行材料修饰以减少其不良反应。皮肤疾病是鲁索替尼的一个新治疗领域，许多临床案例已表明该药对白癜风、AD、AA等具有显著疗效。目前，鲁索替尼乳膏在国内医疗先行区试用，为国内白癜风治疗带来了新希望。未来可从优化剂型（如制备成脂质体、纳米粒、微针等）或改变给药方式（如皮下注射、皮内注射等）等方向进行研究，通过提高该药的透皮率以达到更优良的治疗效果。同时，皮肤刺激性及停药后的复发问题也是鲁索替尼治疗皮肤疾病需要关注的地方。

参考文献

[1] XUE C，YAO Q F，GU X Y，et al. Evolving cognition of the JAK-STAT signaling pathway：autoimmune disorders and cancer[J]. Signal Transduct Target Ther，2023，8（1）：204.

[2] SHAWKY A M，ALMALKI F A，ABDALLA A N，et al. A comprehensive overview of globally approved JAK inhibitors[J]. Pharmaceutics，2022，14（5）：1001.

[3] LIU J，WANG F P，LUO F M. The role of JAK/STAT pathway in fibrotic diseases：molecular and cellular mechanisms[J]. Biomolecules，2023，13（1）：119.

[4] SMITH P，YAO W Q，SHEPARD S，et al. Developing a JAK inhibitor for targeted local delivery：ruxolitinib cream[J]. Pharmaceutics，2021，13（7）：1044.

[5] GANGAT N，TEFFERI A. Myelofibrosis biology and contemporary management[J]. Br J Haematol，2020，191（2）：152-170.

[6] HARRISON C，KILADJIAN J J，AL-ALI H K，et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis[J]. N Engl J Med，2012，366（9）：787-798.

[7] CLAUDIANI S，MASON C C，MILOJKOVIC D，et al. Carfilzomib enhances the suppressive effect of ruxolitinib in myelofibrosis[J]. Cancers（Basel），2021，13（19）：4863.

[8] LOSCOCCO F，VISANI G，GALIMBERTI S，et al. BCR-ABL independent mechanisms of resistance in chronic myeloid leukemia[J]. Front Oncol，2019，9：939.

[9] SAHA C D，HARRISON C. Fedratinib，the first selective JAK2 inhibitor approved for treatment of myelofibrosis：an option beyond ruxolitinib[J]. Expert Rev Hematol，2022，15（7）：583-595.

[10] CERVANTES F，ROSS D M，RADINOFF A，et al. Efficacy and safety of a novel dosing strategy for ruxolitinib in the treatment of patients with myelofibrosis and anemia：the REALISE phase 2 study[J]. Leukemia，2021，35（12）：3455-3465.

[11] YANG Y F，LUO H M，ZHENG Y H，et al. Low-dose

ruxolitinib shows effective in treating myelofibrosis[J]. Ann Hematol，2021，100(1)：135-141.

[12] MOYO T K，KISHTAGARI A，VILLAUME M T，et al. PI3K inhibition restores and amplifies response to ruxolitinib in patients with myelofibrosis[J]. Clin Cancer Res，2023，29(13)：2375-2384.

[13] KUYKENDALL A T. Treatment of hydroxyurea-resistant/intolerant polycythemia vera：a discussion of best practices [J]. Ann Hematol，2023，102(5)：985-993.

[14] BEWERSDORF J P，HOW J，MASAROVA L，et al. Moving toward disease modification in polycythemia vera [J]. Blood，2023，142(22)：1859-1870.

[15] VERSTOVSEK S，PASSAMONTI F，RAMBALDI A，et al. A phase 2 study of ruxolitinib，an oral JAK1 and JAK2 inhibitor，in patients with advanced polycythemia vera who are refractory or intolerant to hydroxyurea[J]. Cancer，2014，120(4)：513-520.

[16] VANNUCCHI A M，KILADJIAN J J，GRIESSHAMMER M，et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera[J]. N Engl J Med，2015，372(5)：426-435.

[17] XU C，LEI Z X，WANG L，et al. The effect of transplantation of cultured autologous melanocytes on CXCL9，CXCL10 and CXCL11 expressions in vitiligo[J]. Indian J Dermatol，2023，68(4)：486.

[18] KUBELIS-LÓPEZ D E，ZAPATA-SALAZAR N A，SAID-FERNÁNDEZ S L，et al. Updates and new medical treatments for vitiligo（review）[J]. Exp Ther Med，2021，22(2)：797.

[19] WU J，SMOGORZEWSKI J. Off-label studies on ruxolitinib in dermatology：a review[J]. J Dermatolog Treat，2022，33(2)：606-612.

[20] SHEIKH A，RAFIQUE W，OWAIS R，et al. FDA approves ruxolitinib（Opzelura）for vitiligo therapy：a breakthrough in the field of dermatology[J]. Ann Med Surg，2022，81：104499.

[21] 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.e1.

[22] KOHLI I，VEENSTRA J，HAMZAVI I. Vitiligo assessment methods：Vitiligo Area Scoring Index and Vitiligo European Task Force assessment[J]. Br J Dermatol，2015，172(2)：318-319.

[23] ROSMARIN D，PANDYA A G，LEBWOHL M，et al. Ruxolitinib cream for treatment of vitiligo：a randomized，controlled，phase 2 trial[J]. Lancet，2020，396(10244)：110-120.

[24] ROSMARIN D，PASSERON T，PANDYA A G，et al. Two phase 3，randomized，controlled trials of ruxolitinib cream for vitiligo[J]. N Engl J Med，2022，387(16)：1445-1455.

[25] LAUGHTER M R，MAYMONE M B C，MASHAYEKHI S，et al. The global burden of atopic dermatitis：lessons from the global burden of disease study 1990-2017[J]. Br J Dermatol，2021，184(2)：304-309.

[26] FREITAS E，GOODERHAM M，TORRES T. New topical therapies in development for atopic dermatitis[J]. Drugs，2022，82(8)：843-853.

[27] OWJI S，CALDAS S A，UNGAR B. Management of atopic dermatitis：clinical utility of ruxolitinib[J]. J Asthma Allergy，2022，15：1527-1537.

[28] BISSONNETTE R，CALL R S，RAOOF T，et al. A maximum-use trial of ruxolitinib cream in adolescents and adults with atopic dermatitis[J]. Am J Clin Dermatol，2022，23(3)：355-364.

[29] KIM B S，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.

[30] KING B，KO J，FORMAN S，et al. Efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitor baricitinib in the treatment of adults with alopecia areata：phase 2 results from a randomized controlled study[J]. J Am Acad Dermatol，2021，85(4)：847-853.

[31] DAINICHI T，IWATA M，KAKU Y. Alopecia areata：what's new in the diagnosis and treatment with JAK inhibitors?[J]. J Dermatol，2024，51(2)：196-209.

[32] OLSEN E A，KORNACKI D，SUN K，et al. Ruxolitinib cream for the treatment of patients with alopecia areata：a 2-part，double-blind，randomized，vehicle-controlled phase 2 study[J]. J Am Acad Dermatol，2020，82(2)：412-419.

[33] BAYART C B，DENIRO K L，BRICHTA L，et al. Topical Janus kinase inhibitors for the treatment of pediatric alopecia areata[J]. J Am Acad Dermatol，2017，77(1)：167-170.

[34] ALMUTAIRI N，NOUR T M，HUSSAIN N H. Janus kinase inhibitors for the treatment of severe alopecia areata：an open-label comparative study[J]. Dermatology，2019，235(2)：130-136.

（收稿日期：2023-11-02　修回日期：2024-06-20）

（编辑：胡晓霖）