

[文章编号] 1671-587X(2025)05-1429-08

DOI:10.13481/j.1671-587X.20250533

## 皮肤常驻记忆性T细胞对白癜风发生发展及复发影响的研究进展

王欢, 甄昱, 李珊山

(吉林大学第一医院皮肤性病科, 吉林 长春 130021)

**[摘要]** 皮肤常驻记忆性T细胞( $T_{RM}$ )是皮肤组织内重要的免疫监视细胞,是一个高度异质化的群体。皮肤 $T_{RM}$ 通过表达CD69和CD103等驻留标志物实现组织驻留,其产生和存活受白细胞介素15(IL-15)等分子的调控。除感染及肿瘤免疫外, $T_{RM}$ 特别是 $CD8+T_{RM}$ 在自身免疫性皮肤病如白癜风的发生发展及复发中也发挥重要作用。在自身黑色素细胞抗原持续刺激下,黑色素细胞特异性 $CD49a+T_{RM}1$ 细胞可通过表达干扰素 $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )、颗粒酶B和穿孔素直接杀伤黑色素细胞,同时还可以通过IFN- $\gamma$ -Janus激酶(JAK)-信号转导和转录激活因子(STAT)信号通路招募循环中记忆性 $CD8+T$ 细胞共同对黑色素细胞进行杀伤,从而促进了白癜风的发生发展及复发。结合国内外最新研究进展,现对皮肤 $T_{RM}$ 的来源、功能和生物学特性等进行总结,对其在白癜风的发生发展及复发方面的研究进行概述,并对基于 $T_{RM}$ 干预白癜风复发的策略进行阐述和展望,为白癜风的发病机制研究及临床精准治疗提供新思路。

**[关键词]** 组织常驻记忆性T细胞; 白癜风; 复发; 自身免疫; Janus激酶; 信号转导和转录激活因子

**[中图分类号]** R758.41 **[文献标志码]** A

## Research progress in effect of cutaneous tissue-resident memory T cells on development and recurrence of vitiligo

WANG Huan, ZHEN Yu, LI Shanshan

(Department of Dermatology and Venereology, First Hospital, Jilin University, Changchun 130021, China)

**ABSTRACT** The cutaneous resident memory T cells ( $T_{RM}$ ) are important immune surveillance cells in skin tissue and are highly heterogeneous. The  $T_{RM}$  achieve residency in skin by expressing residency markers such as CD69 and CD103, and their development and survival are regulated by several molecules such as interleukin-15 (IL-15). In addition to their roles in infection and tumors, the  $T_{RM}$ , especially  $CD8+T_{RM}$ , play an important role in the development and recurrence of autoimmune skin diseases such as vitiligo. Under the continuous stimulation of melanocyte antigens, melanocyte-specific  $CD49a+T_{RM}1$  can directly kill the melanocytes by expressing the interferon- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ ), granzyme B and perforin and they also

[收稿日期] 2024-09-16 [录用日期] 2024-10-17

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82373492)

[作者简介] 王欢(1991-),男,吉林省榆树市人,在读硕士研究生,主要从事白癜风免疫方面的研究。

[通信作者] 李珊山,教授,博士研究生导师(E-mail: shansalee@163.com)

©《吉林大学学报(医学版)》编辑部,开放获取遵循CC BY-NC-ND协议。

© Editorial Board of Journal of Jilin University (Medicine Edition). Open access under CC BY-NC-ND license.

recruit circulating memory CD8+T cells through the IFN- $\gamma$ -Janus kinase (JAK)-signal transducer and activator of transcription (STAT) (IFN- $\gamma$ -JAK-STAT) signaling pathway to collectively kill the melanocytes, which promotes vitiligo development and recurrence. Combined with the research progress at home and abroad, this article now summarizes the source, function and biological properties of cutaneous T<sub>RM</sub>, provides an overview of the research on T<sub>RM</sub> in vitiligo development and recurrence, and elaborates on the strategy of intervening in the recurrence of vitiligo by targeting T<sub>RM</sub>, aiming to provide the new ideas for the pathogenesis research and precise treatment of vitiligo.

**KEYWORDS** Tissue-resident memory T cells; Vitiligo; Recurrence; Autoimmunity; Janus kinase; Signal transducer and activator of transcription

白癜风是一种获得性色素脱失性皮肤病, 目前认为CD8+T细胞对黑色素细胞的自身免疫攻击导致的黑色素细胞损伤是白癜风皮肤黏膜白斑形成的主要原因<sup>[1]</sup>。因而目前白癜风的治疗主要是通过药物治疗及光疗等抑制自身免疫反应, 从而控制疾病的进展, 并在稳定期促进复色。临床研究<sup>[2]</sup>发现: 在停止治疗后, 约40%的患者于1年内在已复色部位再次出现白斑, 提示皮肤内可能存在自身免疫记忆。近年研究发现皮肤内存在一种新的记忆性T细胞亚群即皮肤常驻记忆性T细胞 (tissue-resident memory T cells, T<sub>RM</sub>), 其可在皮肤组织中长期驻留<sup>[3]</sup>, 在皮肤感染和肿瘤免疫中扮演重要角色。研究<sup>[4]</sup>显示: 在自身免疫皮肤病中 (如白癜风、银屑病和斑秃等), 因机体内自身抗原的长期存在, 自身反应性T<sub>RM</sub>被持续激活, 进而在疾病的发生发展及复发中发挥重要作用。近年来, T<sub>RM</sub>逐渐成为白癜风领域的研究热点之一, 然而目前国内外研究中关于T<sub>RM</sub>对白癜风发生发展及复发影响的具体机制尚不完全清楚, T<sub>RM</sub>亚群及相关免疫调节的研究及临床应用方面仍处于探索阶段。现结合国内外最新的研究进展, 就T<sub>RM</sub>对白癜风发生发展及复发影响进行归纳总结, 为进一步明确白癜风的发病机制及为临床治疗寻找新的作用靶点提供理论依据。

## 1 皮肤T<sub>RM</sub>的来源、功能和生物学特性

研究<sup>[5]</sup>发现: 健康人皮肤中拥有 $2 \times 10^{10}$ 个T细胞, 其中80%具有记忆表型。在这些记忆性T细胞中, 20%~60%为T<sub>RM</sub>, 其余多为CCR7-CD62L-效应记忆性T细胞 (effector memory T cells, T<sub>EM</sub>), 而CCR7+CD62L+中央记忆性T细胞 (central memory T cells, T<sub>CM</sub>) 则不足20%<sup>[5]</sup>。

与T<sub>EM</sub>和T<sub>CM</sub>不同, T<sub>RM</sub>在组织中长期驻留而不易迁移。皮肤T<sub>RM</sub>主要表达CD69和 (或) CD103分子而下调与淋巴循环及血液循环密切相关的CC

基序趋化因子受体 (CC motif chemokine receptor, CCR)7以及1-磷酸鞘氨醇受体1 (sphingosine 1-phosphate receptor 1, S1PR1)<sup>[6]</sup>。CD69可阻断细胞表面S1PR1的表达以抑制T<sub>RM</sub>组织外流<sup>[7]</sup>; CD103是 $\alpha E\beta 7$ 整合素的 $\alpha$ 链, 可与表皮细胞上的E-钙黏蛋白结合, 参与细胞在皮肤黏膜的归巢<sup>[8]</sup>。虽然CD103不是T<sub>RM</sub>在皮肤中保留所必需的分子, 但其在表皮T<sub>RM</sub>上的表达率明显高于真皮中的T<sub>RM</sub><sup>[9]</sup>。此外, 研究<sup>[10-12]</sup>发现: 趋化因子受体和配体如C-X-C基序趋化因子受体 (C-X-C motif chemokine receptor, CXCR)3、CXCR6、CCR10及CXCL17等可能对T<sub>RM</sub>的形成、迁移或滞留至关重要。一般情况下, 皮肤中的T<sub>RM</sub>可存活数月甚至数年, 并驻留在最初遇到抗原的部位。近期研究<sup>[13]</sup>表明: 在特殊情况下, T<sub>RM</sub>在组织中的驻留是可逆的, 敲除小鼠CD4+T<sub>RM</sub>中CD69分子会促进T<sub>RM</sub>从皮肤中流出, 上述T<sub>RM</sub>可重新进入血液循环, 保留组织倾向并重新定居于皮肤; 在人外周循环中检测到CD103+CD69-CD4+T细胞, 其在转录、功能及克隆等方面均与皮肤来源的CD103+CD69+CD4+T<sub>RM</sub>有密切关联, 提示其可能来源于人皮肤CD4+T<sub>RM</sub>, 因CD69下调进入循环, 并通过循环迁移到次级皮肤组织部位重新获得组织驻留标志<sup>[14]</sup>。此外, 研究<sup>[15]</sup>显示: 小鼠CD8+T<sub>RM</sub>可在引流淋巴结中增殖, 受到二次抗原刺激可分化成其他类型的记忆细胞。上述研究结果揭示了T<sub>RM</sub>具有一定的迁移潜力且其产生具有一定的循环性。

皮肤中的T<sub>RM</sub>最早可见于胚胎时期, 出生后的T<sub>RM</sub>推测是皮肤组织内原有的T<sub>RM</sub>增殖和循环中的记忆性T细胞在皮肤组织局部分化而来和 (或) 由循环中的T<sub>RM</sub>前体细胞转化而来<sup>[16]</sup>。MATOS等<sup>[17]</sup>研究显示: 经循环进入皮肤组织中的记忆性T细胞特别是T<sub>CM</sub>亚群可转变成T<sub>RM</sub>, 并且其功能随之发生转变。另有研究<sup>[8]</sup>发现: 循环中存在着

高表达  $T_{RM}$  相关基因的  $T_{RM}$  前体细胞, 其进入皮肤后可进一步分化为  $T_{RM}$ 。  $T_{RM}$  的分化受到 HOBIT、BLIMP1、NR4A1、NOTCH、EOMES、T-BET 和 RUNX3 等多种转录因子的促进, 而其存活则依赖于皮肤组织内的白细胞介素 15 (interleukin-15, IL-15) 和游离脂肪酸代谢。在皮肤缺乏营养的条件下,  $T_{RM}$  高表达脂肪酸结合蛋白 4 (fatty acid binding protein 4, FABP4) 和脂肪酸结合蛋白 5 (fatty acid binding protein 5, FABP5), 使其能够吸收更多的外源性游离脂肪酸作为能量, 通过游离脂肪酸代谢维持其长期存活<sup>[18]</sup>。角质形成细胞、成纤维细胞和皮肤免疫细胞在组织局部释放的细胞因子, 如转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、IL-15、白细胞介素 7 (interleukin-7, IL-7)、干扰素  $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、白细胞介素 12 (interleukin-12, IL-12)、白细胞介素 21 (interleukin-21, IL-21) 与白细胞介素 10 (interleukin-10, IL-10) 等, 可以促进  $T_{RM}$  的形成、维持或组织驻留<sup>[19-25]</sup>。最新研究<sup>[26]</sup>发现: IL-7 与 IL-15 可协同作用, 使  $T_{RM}$  群体在各自驻留的组织中保持稳定。

皮肤中  $T_{RM}$  群体主要分为  $CD4+T_{RM}$  以及  $CD8+T_{RM}$  两大亚群。与  $CD8+T_{RM}$  比较, 有关  $CD4+T_{RM}$  的研究略少。研究<sup>[27-29]</sup>发现: 人类健康皮肤中  $CD69+CD103+CD4+T_{RM}$  主要分布在真皮层, 活化后可高表达肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 22 (interleukin-22, IL-22) 和 IFN- $\gamma$ , 但因其增殖能力有限, 从皮肤中分离出来后会迅速凋亡。相反,  $CD69+CD103-CD4+T_{RM}$  存在于整个皮肤中<sup>[11]</sup>, 这些细胞的增殖能力更强, 但其效应功能相对较差。  $CD4+T_{RM}$  细胞的迁移能力强于  $CD8+T_{RM}$ , 但驻留能力相对较弱。

$CD8+T_{RM}$  是为异质性群体。研究<sup>[30]</sup>显示: 根据其分泌的主要细胞因子,  $CD8+T_{RM}$  可分为以产生 IFN- $\gamma$  为主的  $T_{RM1}$  及以分泌白细胞介素 17A (interleukin-17A, IL-17A) 为主的  $T_{RM17}$ , 二者均定位于皮肤的表皮层。目前尚不明确皮肤中是否存在主要分泌白细胞介素 4 (interleukin-4, IL-4) 等 2 型细胞因子的  $CD8+T_{RM2}$ 。研究<sup>[30]</sup>发现:  $T_{RM1}$  表达 CD49a 和转录因子 T-bet, 而  $T_{RM17}$  则表达辅助性 T 细胞 17 (T helper 17, Th17) 谱系分子 CCR6 和转录因子维甲酸相关孤儿受体  $\gamma t$  (retinoic-

acid-related orphan receptor- $\gamma t$ , ROR- $\gamma t$ )。  $CD8+T_{RM1}$  和  $T_{RM17}$  亚群是否具有共同或不同的分子通路以促进发育目前尚不清楚。这 2 个  $T_{RM}$  亚群均表达 Blimp1, 但 Hobit 和 Runx3 在  $T_{RM1}$  中高表达而在  $T_{RM17}$  中表达缺失。  $T_{RM1}$  在皮肤组织驻留和生存依赖于 T-bet-Hobit-IL-15 轴<sup>[31]</sup>, 而 ICOS-c-Maf-IL-7 轴对  $T_{RM17}$  定向及生存至关重要。在人类患者皮损中可以观察到同时表达 IFN- $\gamma$  和 IL-17A 的  $CD8+T_{RM}$ , 这种情况在小鼠中较少见。目前尚不清楚 IFN- $\gamma$ +IL-17A+ $CD8+T_{RM}$  是同时依赖以 Hobit 和 c-Maf 为中心的轴, 或偏重其中之一来维持其在皮肤组织的驻留和生存。研究<sup>[32]</sup>发现:  $T_{RM1}$  与  $T_{RM17}$  的功能存在差异,  $T_{RM1}$  与抗病毒和肿瘤控制有关, 而皮肤  $T_{RM17}$  可促进细菌防御和伤口愈合。不同功能的  $T_{RM}$  相应地出现在不同疾病的皮损中, 如  $T_{RM1}$  和  $T_{RM17}$  分别在白癜风和银屑病中持续存在。这 2 个不同  $T_{RM}$  亚群的不同调控途径, 为临床针对不同疾病进行更精确的  $T_{RM}$  靶向治疗提供了可能。

## 2 皮肤 $T_{RM}$ 对白癜风发生发展及复发的影响

与健康皮肤相似, 白癜风皮肤中记忆性 T 细胞群也是由  $T_{CM}$ 、 $T_{EM}$  和  $T_{RM}$  组成, 其中 50%~70% T 细胞表达  $T_{RM}$  的分子标志 CD69 和 (或) CD103, 但稳定期皮损  $T_{RM}$  比例高达 93%, 明显高于进展期<sup>[5]</sup>。研究<sup>[33-34]</sup>显示: 与银屑病或健康皮肤比较, 白癜风皮肤  $CD69+CD103+$  黑色素细胞特异性  $T_{RM}$  表达 CD49a, 在 IL-15 作用下可分泌 IFN- $\gamma$ 、穿孔素及颗粒酶 B, 这些炎性介质均可促进黑色素细胞凋亡, 属前述的  $T_{RM1}$  亚群, 并且表达 CXCR3 的比例更高。ZITTI 等<sup>[8]</sup>发现: 转录因子 Runt 相关转录因子 (Runt-related transcription factor, RUNX)2 和 RUNX3 能促进  $T_{RM}$  的生成。研究<sup>[35-37]</sup>发现: 与  $T_{CM}$  和  $T_{EM}$  比较,  $T_{RM1}$  只表达中等程度的 IFN- $\gamma$ 、穿孔素及颗粒酶 B, 其细胞毒杀伤功能相对较弱; 认为 IFN- $\gamma$  是  $T_{RM1}$  发挥作用的关键成分, 主要通过与角质形成细胞及成纤维细胞上的受体结合, 激活下游的 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK)-信号转导和转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 途径促进角质形成细胞及成纤维细胞分泌趋化因子 CXCL9 和 CXCL10, 招募循环中的记忆性  $CD8+T$  细胞, 以再次启动对黑色素细胞的自身免疫杀伤, 进而导致白癜风复发。白癜风小鼠模型研究<sup>[35]</sup>显示:  $T_{RM}$  不足以维持小

鼠皮肤脱色,与病毒感染等疾病不同,白癜风复发除  $T_{RM}$  外,还需要再循环的记忆性 T 细胞与之协同作用。黑色素瘤细胞与黑色素细胞表面具有共同的抗原,在黑色素瘤免疫治疗后出现的白癜风样病变中也检测到了黑色素细胞特异性  $CD8+T_{RM}$  [38],间接证明了该记忆性免疫细胞在白癜风发生中的作用。CHEN 等 [39] 利用该原理,成功建立了黑色素瘤调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 诱导的小鼠白癜风模型。

$T_{RM}$  在白癜风复发中发挥重要作用,针对自身反应性  $T_{RM}$  寻找新的持久治疗方法是目前白癜风研究中的热点。IL-15 作为  $T_{RM}$  最主要的生存因子,受到广泛关注。研究 [40] 发现:虽然进展期非节段型白癜风 (non-segmental vitiligo, NSV) 患者与稳定期 NSV 患者血清中 IL-15 水平差异无统计学意义,但与健康对照比较,进展期及稳定期 NSV 患者血清中 IL-15 水平明显升高,并且血清中 IL-15 水平与白癜风面积及严重程度评分 (vitiligo area severity index, VASI) 呈正相关关系。白癜风皮损中黑色素细胞特异性  $T_{RM}$  中主要表达 IL-15 受体的  $\beta$  亚单位即 CD122, CD122 抗体通过竞争性结合 IL-15 受体可拮抗 IL-15 的作用。小鼠模型研究 [41] 显示:CD122 抗体治疗小鼠白癜风可获得持久的复色效果,其机制可能通过阻断 IL-15 信号传导从而阻断  $T_{RM}$  的增殖和存活。研究 [41] 发现:白癜风患者皮损部位角质形成细胞中 IL-15 受体  $\alpha$  亚单位 (即 CD215) 表达明显高于非皮损处皮肤。CHEN 等 [42] 发现:在氧化应激条件下,角质形成细胞 CD215 表达上调。上述结果提示:白癜风氧化应激状态下皮肤中角质形成细胞通过增加 CD215 的表达而增加与其自身分泌的 IL-15 结合,进而呈递给 T 细胞更多的 IL-15 信号,可激活记忆性 T 细胞,促进其分泌 IFN- $\gamma$ , 并有助于  $T_{RM}$  的生成和存活。另外, JACQUEMIN 等 [34] 发现:IL-15 可诱导  $CD8+T_{EM}$  中自然杀伤细胞家族 2 成员 D (natural-killer group 2 member D, NKG2D) 表达,增强  $T_{EM}$  的杀伤功能。

既往研究 [43] 证实:白癜风  $CD8+$  细胞毒性 T 细胞依赖 IFN- $\gamma$ -JAK1/2-STAT-CXCL9/CXCL10 轴进行对循环中  $CD8+T$  细胞的招募和对黑色素细胞的杀伤。鉴于 JAK 通路的中轴作用,近年来 JAK 抑制剂在白癜风治疗中得到了大力开发与应用,但是临床试验及动物模型研究均发现 JAK1/

JAK2 抑制剂并不能实现持久的复色效果。小鼠实验 [44] 提示 JAK 抑制剂不能清除皮肤内的  $T_{RM}$ 。与  $T_{RM}$  存活密切相关的 IL-15 通过激活 JAK1/JAK3-STAT 信号发挥其生物功能,因而 JAK1/JAK3 抑制剂可以阻断 IL-15 的下游通路进而影响  $T_{RM}$  的存活。利特昔替尼是 JAK3/TEC 家族激酶抑制剂,一项关于该药物的 2b 期临床试验 [45] 评估其对 NSV 患者的活动性和稳定性皮损的疗效,结果发现:患者口服利特昔替尼 24 周后,原活动性病变处色素停止脱失;原稳定性病变处可以观察到色素重新沉着,而接受安慰剂者则没有观察到改善。研究 [46] 显示:与安慰剂和基线比较,接受利特昔替尼的患者在第 24 周时皮损处黑色素细胞标志物明显增加, T 细胞标志物、T 细胞浸润、激活及自然杀伤细胞 (natural killer cells, NK) 激活减少。目前一项评估利特昔替尼对进展期及稳定期的 NSV 患者有效性和安全性的国际 3 期临床试验 (NCT05583526) [36] 正在进行中。

近年发现  $CD8+T_{RM}$  除在已公认的白癜风复发中的作用外,还与临床激素耐受和炎性白癜风表现有关联。YOKOI 等 [47] 报道了 1 例类固醇激素抵抗的白癜风患者,该患者原已复色和稳定的皮损短期内快速进展,系统应用甲强龙冲击治疗无效,检测发现其皮损中黑色素细胞特异性  $CD49a+CD8+T_{RM1}$  仍保留在病变中并处于活化状态,认为这些处于高度活化状态的细胞导致疾病复发以及激素治疗抵抗。另外,国内学者 [48] 发现:与普通白癜风比较,炎性白癜风患者皮损内  $CD8+T_{RM}$  数量明显升高,认为  $CD8+T_{RM}$  不仅参与白癜风复发,还可参与炎性白癜风的进展。而国外学者 [49] 提出:白癜风自身免疫反应可能活化了因原有皮肤炎症产生的  $CD8+T_{RM}$ , 导致白癜风出现相应的伴发炎症,认为与原发炎症有关联的  $CD8+T_{RM}$  决定了炎性白癜风的炎症表型。

### 3 基于 $T_{RM}$ 干预白癜风复发的策略及展望

黑色素细胞特异性  $T_{RM}$  的活化和增殖可导致白癜风复发,并会随着复发次数的增加而在皮肤中逐渐累积 [50], 同时提升白癜风再次复发的风险。减少或消除这些风险因素,稳定病情,降低复发风险,可为进一步临床复色治疗提供更有利的免疫微环境。

#### 3.1 抑制 $T_{RM}$ 分化及其在皮肤组织内的维持

IL-15 与皮肤组织中  $T_{RM}$  的产生和驻留有密切关

联。靶向阻断IL-15理论上可抑制 $T_{RM}$ 产生。除CD122抗体外,人IL-15抗体AMG714可直接阻滞IL-15的作用。目前,1项评估AMG714治疗进展期和稳定期非节段型白癜风2期临床试验(NCT04338581)正在进行,其主要终点是第24周面部白癜风面积评分指数(Facial Vitiligo Area Scoring Index, F-VASI)较基线的百分率变化(至少 $\geq 35\%$ )<sup>[36]</sup>。应用对IL-15下游信号具有阻滞作用的JAK1/JAK3抑制剂也是一个很有前景的治疗策略。研究<sup>[51]</sup>显示:局部应用JAK1小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)可明显降低IFN- $\gamma$ 诱导的趋化因子CXCL9和CXCL10的表达及 $CD8+T_{RM}$ 的皮肤浸润,防止白癜风小鼠的皮肤色素脱失。然而,这些靶向抗体及生物制剂能否有效清除皮肤内黑色素细胞特异性 $T_{RM}$ 尚不清楚。研究<sup>[52]</sup>发现:TGF- $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 和白细胞介素33(interleukin-33, IL-33)均可诱导CD103表达,而TNF- $\alpha$ 和I型干扰素可诱导CD69表达上调,这些细胞因子使T细胞获得 $T_{RM}$ 表型,但对其拮抗是否会影响 $T_{RM}$ 的产生尚未见报道。小鼠实验<sup>[53]</sup>显示:游离脂肪酸代谢还与 $T_{RM}$ 分泌CXCL10有密切关联,提示调节脂质代谢不仅可以影响 $T_{RM}$ 的存活,还可影响其对循环中 $CD8+T_{CM}$ 的招募,是防治白癜风复发的潜在新途径。

**3.2 免疫调节剂和免疫调节细胞对皮肤 $T_{RM}$ 活化、增殖及累积的抑制作用** 由于目前尚无彻底清除皮肤中 $T_{RM}$ 的方法,抑制其活化、增殖及在皮肤内的累积则尤为重要。因此,在白癜风的治疗中,早期免疫治疗以及复色后的维持治疗均是必不可少的。免疫调节剂可抑制 $T_{RM}$ 活化及增殖,并减少其在皮肤局部的累积。研究<sup>[2]</sup>显示:在患者皮损复色后,每周2次局部使用钙调神经磷酸酶抑制剂作为维持疗法,可减少已复色的白癜风皮损的复发。磷酸二酯酶-4抑制剂可以减少皮损及周边皮肤组织中IFN- $\gamma$ 的产生,减缓 $T_{RM}$ 在表皮的累积,有助于减缓疾病进程并可能减少疾病复发。1项阿普米司特有效控制成人白癜风进展的病例系列报道<sup>[54]</sup>显示:完成3个月治疗的13例患者均实现了疾病过程的稳定,其中有8例(61.5%)在身体不同部位(包括面部、颈部、躯干和手部)出现部分复色。阿普米司特最显著的优势是其安全性,患者治疗期间不需要频繁的实验室监测,其主要不良反应为头痛和胃肠道症状。WEI等<sup>[55]</sup>发现:1,25(OH) $_2$ D $_3$ 可缓解

白癜风小鼠皮损脱色,认为与其抑制了 $CD8+T_{RM}$ 的增殖和募集有关联。但这些免疫调节剂不足以诱导复色,临床仍需要联合光疗等进行治疗,以促进复色。

研究<sup>[56-58]</sup>发现:皮肤中存在调节性常驻记忆T细胞(resident memory-regulatory T cells,  $T_{RM}$ -Treg),与循环Treg类似,可抑制 $CD4+T_{RM}$ 与 $CD8+T_{RM}$ 的活性与功能,是皮肤内的免疫监管者。皮肤中 $T_{RM}$ -Treg多围绕毛囊分布,其分泌的TGF- $\beta$ 在促进及维持毛囊干细胞及黑素干细胞存活方面起一定作用,为白癜风复色提供潜在的黑色素细胞储库。SHAH等<sup>[59]</sup>发现:泛发型白癜风患者皮损中 $T_{RM}$ -Treg明显减少,且其分泌的IL-10和TGF- $\beta$ 水平降低,从而导致对 $CD4+T_{RM}$ 及 $CD8+T_{RM}$ 的抑制减弱,进而促进了黑色素细胞的死亡。因而,增加皮肤内 $T_{RM}$ -Treg的数量和(或)增强其功能,可抑制 $T_{RM}$ 的活化和增殖并能促进复色,是另一个很有发展前景的免疫疗法。

综上所述,白癜风可视为一种皮肤记忆性疾病,黑色素细胞特异性 $T_{RM}$ 在其中发挥重要作用。无论在疾病进展期或稳定期,早期靶向这些细胞以遏制白癜风复发的潜在风险,是白癜风复发防治的重要战略发展方向。尽管目前白癜风临床治疗手段短期内可呈现出较好的治疗效果,但尚无应对疾病复发的良策。如何有效清除皮肤 $T_{RM}$ ,特别是精准地靶向清除黑色素细胞特异的 $T_{RM}$ 且不影响对人体有益的 $CD8+T_{RM}$ ,值得临床及科研人员进一步深入研究。解决上述问题不仅可为进一步阐明白癜风的复发机制提供依据,也可为其靶向治疗和减少复发提供新策略。

#### 利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

#### 作者贡献声明:

王欢参与资料收集、汇总和论文撰写,甄昱和李珊山参与论文审阅及修改。

#### [参考文献]

- [1] FRISOLI M L, ESSIEN K, HARRIS J E. Vitiligo: mechanisms of pathogenesis and treatment [J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38: 621-648.
- [2] CAVALIÉ M, EZZEDINE K, FONTAS E, et al. Maintenance therapy of adult vitiligo with 0.1% tacrolimus ointment: a randomized, double blind, placebo-controlled study [J]. *J Invest Dermatol*, 2015,

- 135(4): 970-974.
- [3] CHRISTO S N, PARK S L, MUELLER S N, et al. The multifaceted role of tissue-resident memory T cells[J]. *Annu Rev Immunol*, 2024, 42(1): 317-345.
- [4] RYAN G E, HARRIS J E, RICHMOND J M. Resident memory T cells in autoimmune skin diseases[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 652191.
- [5] RIDING R L, HARRIS J E. The role of memory CD8<sup>+</sup> T cells in vitiligo[J]. *J Immunol*, 2019, 203(1): 11-19.
- [6] MIGAYRON L, MERHI R, SENESCHAL J, et al. Resident memory T cells in nonlesional skin and healed lesions of patients with chronic inflammatory diseases: Appearances can be deceptive [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2024, 153(3): 606-614.
- [7] SKON C N, LEE J Y, ANDERSON K G, et al. Transcriptional downregulation of S1pr1 is required for the establishment of resident memory CD8<sup>+</sup> T cells[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(12): 1285-1293.
- [8] ZITTI B, HOFFER E, ZHENG W N, et al. Human skin-resident CD8<sup>+</sup> T cells require RUNX2 and RUNX3 for induction of cytotoxicity and expression of the integrin CD49a[J]. *Immunity*, 2023, 56(6): 1285-1302.e7.
- [9] YANG K, KALLIES A. Tissue-specific differentiation of CD8<sup>+</sup> resident memory T cells[J]. *Trends Immunol*, 2021, 42(10): 876-890.
- [10] ZAID A, HOR J L, CHRISTO S N, et al. Chemokine receptor-dependent control of skin tissue-resident memory T cell formation[J]. *J Immunol*, 2017, 199(7): 2451-2459.
- [11] TOKURA Y, PHADUNGSAKSAWASDI P, KURIHARA K, et al. Pathophysiology of skin resident memory T cells[J]. *Front Immunol*, 2021, 11: 618897.
- [12] SRIVASTAVA R, HERNÁNDEZ-RUIZ M, KHAN A A, et al. CXCL17 chemokine-dependent mobilization of CXCR8<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> effector memory and tissue-resident memory T cells in the vaginal mucosa is associated with protection against genital herpes[J]. *J Immunol*, 2018, 200(8): 2915-2926.
- [13] FONSECA R, BEURA L K, QUARNSTROM C F, et al. Developmental plasticity allows outside-in immune responses by resident memory T cells[J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(4): 412-421.
- [14] KLICZNIK M M, MORAWSKI P A, HÖLLBACHER B, et al. Human CD4<sup>+</sup>CD103<sup>+</sup> cutaneous resident memory T cells are found in the circulation of healthy individuals [J]. *Sci Immunol*, 2019, 4(37): eaav8995.
- [15] BEHR F M, PARGA-VIDAL L, KRAGTEN N A M, et al. Tissue-resident memory CD8<sup>+</sup> T cells shape local and systemic secondary T cell responses [J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(9): 1070-1081.
- [16] KOK L, MASOPUST D, SCHUMACHER T N. The precursors of CD8<sup>+</sup> tissue resident memory T cells: from lymphoid organs to infected tissues [J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(5): 283-293.
- [17] MATOS T R, GEHAD A, TEAGUE J E, et al. Central memory T cells are the most effective precursors of resident memory T cells in human skin [J]. *Sci Immunol*, 2022, 7(70): eabn1889.
- [18] FRIZZELL H, FONSECA R, CHRISTO S N, et al. Organ-specific isoform selection of fatty acid-binding proteins in tissue-resident lymphocytes [J]. *Sci Immunol*, 2020, 5(46): eaay9283.
- [19] CROWL J T, HEEG M, FERRY A, et al. Tissue-resident memory CD8<sup>+</sup> T cells possess unique transcriptional, epigenetic and functional adaptations to different tissue environments [J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(7): 1121-1131.
- [20] ADACHI T, KOBAYASHI T, SUGIHARA E, et al. Hair follicle-derived IL-7 and IL-15 mediate skin-resident memory T cell homeostasis and lymphoma [J]. *Nat Med*, 2015, 21(11): 1272-1279.
- [21] REN H M, LUKACHER A E. IL-21 in homeostasis of resident memory and exhausted CD8 T cells during persistent infection [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18): 6966.
- [22] THOMPSON E A, DARRAH P A, FOULDS K E, et al. Monocytes acquire the ability to prime tissue-resident T cells *via* IL-10-mediated TGF- $\beta$  release [J]. *Cell Rep*, 2019, 28(5): 1127-1135.e4.
- [23] CHRISTO S N, EVRARD M, PARK S L, et al. Discrete tissue microenvironments instruct diversity in resident memory T cell function and plasticity [J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(9): 1140-1151.
- [24] DIJKGRAAF F E, KOK L, SCHUMACHER T N M. Formation of tissue-resident CD8<sup>+</sup> T-cell memory [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2021, 13(8): a038117.
- [25] IBORRA S, MARTÍNEZ-LÓPEZ M, KHOULI S C, et al. Optimal generation of tissue-resident but not circulating memory T cells during viral infection requires crosspriming by DNGR-1<sup>+</sup> dendritic cells [J]. *Immunity*, 2016, 45(4): 847-860.
- [26] JARJOUR N N, DALZELL T S, MAURICE N J, et al. Collaboration between interleukin-7 and-15 enables adaptation of tissue-resident and circulating memory CD8<sup>+</sup> T cells to cytokine deficiency [J]. *Immunity*,

- 2025, 58(3): 616-631.e5.
- [27] DUHEN T, GEIGER R, JARROSSAY D, et al. Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells [J]. *Nat Immunol*, 2009, 10(8): 857-863.
- [28] WHITLEY S K, LI M S, KASHEM S W, et al. Local IL-23 is required for proliferation and retention of skin-resident memory T<sub>H</sub>17 cells [J]. *Sci Immunol*, 2022, 7(77): eabq3254.
- [29] CHAMBERS E S, VUKMANOVIC-STEJIC M. Skin barrier immunity and ageing [J]. *Immunology*, 2020, 160(2): 116-125.
- [30] PARK S L, CHRISTO S N, WELLS A C, et al. Divergent molecular networks program functionally distinct CD8<sup>+</sup> skin-resident memory T cells [J]. *Science*, 2023, 382(6674): 1073-1079.
- [31] MACKAY L K, MINNICH M, KRAGTEN N A M, et al. Hobit and Blimp1 instruct a universal transcriptional program of tissue residency in lymphocytes [J]. *Science*, 2016, 352(6284): 459-463.
- [32] HARRISON O J, LINEHAN J L, SHIH H Y, et al. Commensal-specific T cell plasticity promotes rapid tissue adaptation to injury [J]. *Science*, 2019, 363(6422): eaat6280.
- [33] CHEUK S, SCHLUMS H, GALLAIS SÉRÉZAL I, et al. CD49a expression defines tissue-resident CD8<sup>+</sup> T cells poised for cytotoxic function in human skin [J]. *Immunity*, 2017, 46(2): 287-300.
- [34] JACQUEMIN C, MARTINS C, LUCCHESI F, et al. NKG2D defines a subset of skin effector memory CD8 T cells with proinflammatory functions in vitiligo [J]. *J Invest Dermatol*, 2020, 140(6): 1143-1153.
- [35] RICHMOND J M, STRASSNER J P, RASHIGHI M, et al. Resident memory and recirculating memory T cells cooperate to maintain disease in a mouse model of vitiligo [J]. *J Invest Dermatol*, 2019, 139(4): 769-778.
- [36] SEONG S H, OH S H. Up-and-coming drugs for the treatment of vitiligo [J]. *Ann Dermatol*, 2024, 36(4): 197-208.
- [37] XU Z J, CHEN D M, HU Y C, et al. Anatomically distinct fibroblast subsets determine skin autoimmune patterns [J]. *Nature*, 2022, 601(7891): 118-124.
- [38] RESCHKE R, DEITERT B, ENK A H, et al. The role of tissue-resident memory T cells as mediators for response and toxicity in immunotherapy-treated melanoma—two sides of the same coin? [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1385781.
- [39] CHEN D M, XU Z J, CUI J, et al. A mouse model of vitiligo based on endogenous auto-reactive CD8<sup>+</sup> T cell targeting skin melanocyte [J]. *Cell Regen*, 2022, 11(1): 31.
- [40] KASSAB A, KHALIJ Y, AYED Y, et al. Serum inflammatory and oxidative stress markers in patients with vitiligo [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(18): 5861.
- [41] RICHMOND J M, STRASSNER J P, ZAPATA L JR, et al. Antibody blockade of IL-15 signaling has the potential to durably reverse vitiligo [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(450): eaam7710.
- [42] CHEN X G, GUO W N, CHANG Y Q, et al. Oxidative stress-induced IL-15 trans-presentation in keratinocytes contributes to CD8<sup>+</sup> T cells activation *via* JAK-STAT pathway in vitiligo [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 139: 80-91.
- [43] LIU H Q, WANG Y H, LE Q Q, et al. The IFN- $\gamma$ -CXCL9/CXCL10-CXCR3 axis in vitiligo: Pathological mechanism and treatment [J]. *Eur J Immunol*, 2024, 54(4): e2250281.
- [44] AZZOLINO V, ZAPATA L, GARG M, et al. Jak inhibitors reverse vitiligo in mice but do not deplete skin resident memory T cells [J]. *J Invest Dermatol*, 2021, 141(1): 182-184.
- [45] YAMAGUCHI Y, PEEVA E, DEL DUCA E, et al. Ritlecitinib, a JAK3/TEC family kinase inhibitor, stabilizes active lesions and repigments stable lesions in vitiligo [J]. *Arch Dermatol Res*, 2024, 316(7): 478.
- [46] GUTTMAN-YASSKY E, DEL DUCA E, DA ROSA J C, et al. Improvements in immune/melanocyte biomarkers with JAK3/TEC family kinase inhibitor ritlecitinib in vitiligo [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2024, 153(1): 161-172.
- [47] YOKOI K, WATANABE R, KUME M, et al. Melanocyte-specific CD49a<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T cells in vitiligo lesion potentiate to maintain activity during systemic steroid therapy [J]. *J Dermatol*, 2023, 50(5): 710-714.
- [48] XU Y L, ZHANG B X, LIN M, et al. Discovery of resident memory T cells in inflammatory vitiligo: a case report [J]. *Medicine*, 2022, 101(41): e31007.
- [49] OKAMURA K, KABASAWA T, SAITO T, et al. Resident memory T cell contributes to the phenotype of inflammatory vitiligo [J]. *J Dermatol Sci*, 2024, 113(2): 74-76.
- [50] BONIFACE K, SENESCHAL J. Vitiligo as a skin memory disease: The need for early intervention with immunomodulating agents and a maintenance therapy to target resident memory T cells [J]. *Exp Dermatol*,

- 2019, 28(6): 656-661.
- [51] TANG Q, FAKIH H H, ZAIN UI ABIDEEN M, et al. Rational design of a JAK1-selective siRNA inhibitor for the modulation of autoimmunity in the skin[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 7099.
- [52] TURNER D L, FARBER D L. Mucosal resident memory CD4 T cells in protection and immunopathology[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 331.
- [53] WU X P, CHEONG L Y, YUAN L, et al. Islet-resident memory T cells orchestrate the immunopathogenesis of type 1 diabetes through the FABP4-CXCL10 axis[J]. *Adv Sci*, 2024, 11(30): 2308461.
- [54] MAJID I, IMRAN S, BATOOL S. Apremilast is effective in controlling the progression of adult vitiligo: a case series[J]. *Dermatol Ther*, 2019, 32(4): e12923.
- [55] WEI Y J, WANG T M, NIE X Q, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> provides benefits in vitiligo based on modulation of CD8<sup>+</sup> T cell glycolysis and function[J]. *Nutrients*, 2023, 15(21): 4697.
- [56] ALI N W, ZIRAK B, RODRIGUEZ R S, et al. Regulatory T cells in skin facilitate epithelial stem cell differentiation[J]. *Cell*, 2017, 169(6): 1119-1129.e11.
- [57] TANIMURA S, TADOKORO Y, INOMATA K, et al. Hair follicle stem cells provide a functional niche for melanocyte stem cells[J]. *Cell Stem Cell*, 2011, 8(2): 177-187.
- [58] LIU Z, HU X T, LIANG Y Q, et al. Glucocorticoid signaling and regulatory T cells cooperate to maintain the hair-follicle stem-cell niche[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(7): 1086-1097.
- [59] SHAH F, GIRI P S, BHARTI A H, et al. Compromised melanocyte survival due to decreased suppression of CD4<sup>+</sup> & CD8<sup>+</sup> resident memory T cells by impaired TRM-regulatory T cells in generalized vitiligo patients[J]. *Exp Dermatol*, 2024, 33(1): e14982.