

论 著
(基础研究)

维生素 D 对白癜风小鼠免疫功能及 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路的影响

李进芹, 谢龙会, 朱 伟

[摘要] 目的 探讨维生素 D 对白癜风小鼠免疫功能的影响以及对 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路的调节作用。方法 将 90 只 C57BL/6N 小鼠随机数字表法分为对照组、模型组、TAK-242 组 (TLR4 抑制剂, 3 mg/kg)、维生素 D 低剂量组 (50 ng/mL)、维生素 D 高剂量组 (100 ng/mL), 每组 18 只, 除对照组外, 其余各组小鼠通过涂抹莫诺苯宗乳膏构建小鼠白癜风模型。评估各组小鼠毛发脱色情况; 测定脾和胸腺指数; ELISA 检测小鼠血清中 IL-1 β 、IL-17、IFN- γ 的水平; 流式细胞术检测小鼠外周血淋巴 T 淋巴细胞亚群水平; Western blot 检测 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路相关蛋白表达。结果 与对照组相比, 模型组小鼠脾和胸腺指数、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 水平降低 ($P < 0.05$), 炎症因子 IL-1 β 、IL-17、IFN- γ 、CD8⁺ 水平及 TLR4、MyD88、NF- κ B p65 磷酸化蛋白表达升高 ($P < 0.05$); 与模型组相比, TAK-242 组和维生素 D 低、高剂量组上述指标均相反表达 ($P < 0.05$)。结论 维生素 D 可以改善白癜风小鼠的免疫功能, 其作用机制可能与抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路有关。

[关键词] 维生素 D; 白癜风; TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路; 免疫功能

[中图分类号] R758.41

[文献标志码] A

[文章编号] 2097-2768(2025)01-0016-06

[DOI] 10.16571/j.cnki.2097-2768.2025.01.003

Effects of vitamin D on immune function and TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway in vitiligo mice

LI Jinqin, XIE Longhui, ZHU Wei

(Department of Dermatology, Zunyi First People's Hospital, Zunyi 563000, Guizhou, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of vitamin D on immune function and the regulation of TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway in vitiligo mice. **Methods** 90 C57BL/6N mice were randomly divided into control group, model group, TAK-242 group (TLR4 inhibitor, 3 mg/kg), vitamin D low-dose group (50 ng/mL) and vitamin D high-dose group (100 ng/mL) with 18 mice in each group. In addition to the control group, the vitiligo model was constructed by applying monobenzone cream in other groups of mice. The hair decolorization of each group was evaluated. Spleen and thymus index were determined. Serum levels of IL-1 β , IL-17 and IFN- γ were detected by ELISA. T lymphocyte subsets in peripheral blood of mice were detected by flow cytometry. Western blot were used to detect TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway related protein expression. **Results** Compared with the control group, the spleen and thymus indexes, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ levels were decreased in model group ($P < 0.05$), the levels of inflammatory cytokines IL-1 β , IL-17, IFN- γ , CD8⁺ and the expression of TLR4, MyD88, NF- κ B p65 phosphorylated protein were increased ($P < 0.05$). Compared with model group, the above indexes were inversely expressed in TAK-242 group and low and high dose vitamin D groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Vitamin D can improve the immune function of vitiligo mice, and its mechanism may be related to inhibition of TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway.

[Key words] vitamin D; vitiligo; TLR4/MyD88/NF- κ B signal pathway; immune function

基金项目: 遵义市科技计划课题 [遵市科合社字(2018)169号]

作者单位: 563000 遵义, 遵义市第一人民医院(遵义医科大学第三附属医院)皮肤科(李进芹、谢龙会、朱 伟)

0 引 言

白癜风是一种自身免疫性皮肤病, 其特征是 T 细胞有针对性地破坏黑色素细胞, 导致皮肤和黏膜

上出现白斑,并可能伴随全身症状,严重影响患者的生活质量^[1-2]。目前,最常见的疗法为紫外线 B 光疗与他克莫司联合,但治疗时间较长并可能产生不良反应^[3]。因此,寻找其他针对白癜风有效治疗方法具有较高的临床意义。维生素 D 在骨骼结构、大脑功能中都有关键作用,能够刺激和保护黑色素细胞,对维持皮肤健康很重要,其水平与多种自身免疫性疾病有关^[4]。Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4)/髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)/核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路是抗炎和免疫调节通路之一,涉及细胞凋亡、炎症、免疫反应以及血管重塑等病理过程^[5]。有研究证明,TLR4 及其衔接分子 MyD88 在人黑色素细胞中组成型表达,TLR4 的激活可上调 MyD88 表达,诱导 NF- κ B 的核易位,抑制黑素小体的形成和黑素合成,且有研究发现 TLR4/NF- κ B 通路的活化参与了白癜风发病^[6-8]。有研究发现维生素 D 也可以通过抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路抑制炎症反应,并且其在白癜风中维持高水平是必要的^[9-10]。但维生素 D 在白癜风中的具体作用机制还需深入研究。基于上述背景,本研究旨在探讨维生素 D 对白癜风小鼠免疫功能的影响以及其可能的作用机制。

1 材料与方 法

1.1 材 料

1.1.1 动物材料 90 只 SPF 级 C57BL/6N 小鼠购自于北京维通利华实验动物技术有限公司,实验动物合格证号:SCXK(京)2021-0011。所有小鼠在昼夜交替、温度 26 °C、湿度 60% 的环境中饲养。

1.1.2 试剂和仪器 维生素 D (货号:YT63592,北京伊塔生物科技有限公司); TAK-242 (TLR4 抑制剂,货号:HY-11109,美国 Med Chem Express 公司); 白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-17 (IL-17)、干扰素 γ (IFN- γ) ELISA 试剂盒 (货号:EK0502、EK11239、EK0496,南京莱富赛生物科技有限公司); CD4⁺ 和 CD8⁺ 单克隆荧光抗体 (货号:GBS-ITM0125、GBS-ITM0135,艾美捷科技有限公司); CD4⁺T 细胞阳选试剂盒 (货号:071E102.11,北京汇智和源生物技术有限公司); TLR4、MyD88、NF- κ B p65、p-NF- κ B p65 抗体 (货号:ab13556、ab219413、ab207297、ab239882,英国 abcam 公司); 山羊抗兔 IgG (货号:WLA023,沈阳万类生物科技有限公司);

BD FACSCalibur 流式细胞仪 (上海远耀生物科技有限公司); Thermo 热电 FC 酶标仪 (上海联迈生物工程有限公司)

1.2 方 法

1.2.1 动物实验及分组 将 90 只小鼠依据随机数字表法随机分为对照组,模型组, TAK-242 组 (TLR4 抑制剂), 维生素 D 低、高剂量组, 每组 18 只。除对照组外,其余组均每天在小鼠背部剃毛处涂抹 40% 的莫诺苯宗乳膏 50 mg,持续用药 50 d 以构建小鼠白癜风模型^[11],在此期间,小鼠存活率 100%。从第 21 天开始, TAK-242 组小鼠腹腔注射 3 mg/kg 的 TLR4 抑制剂 TAK-242^[12], 维生素 D 低、高剂量组小鼠分别灌胃 1 mL 用玉米油配制的浓度为 50、100 ng/mL 的维生素 D 溶液^[13]。对照组和模型组均单独灌胃玉米油。每天给药 1 次,持续 30 d。

1.2.2 评估各组小鼠毛发脱色情况 在治疗过程中,肉眼观察每只小鼠的毛发脱色情况,并进行评分。评分标准如下:0 分:无色素脱失;1 分:毛发色素脱失面积小于 5%;2 分:毛发色素脱失面积为 6%~25%;3 分:毛发色素脱失面积为 26%~50%;4 分:毛发色素脱失面积为 51%~75%;5 分:毛发色素脱失面积为 76%~100%。每组小鼠的平均个体分数代表每个实验组的白癜风发展程度,分数越高发病越重。

1.2.3 测定脾和胸腺指数 实验结束后,所有小鼠用 1% 的戊巴比妥钠麻醉取血后处死,解剖取出脾和胸腺,并去除筋膜,吸干水分后,分别称重并计算脾和胸腺指数,称重后的器官立即保存于-80 °C。

1.2.4 检测小鼠血清中 IL-1 β 、IL-17、IFN- γ 的水平 在小鼠处死前,每组随机选取 6 只小鼠,采用摘眼球法取血,离心收集上清,并保存-20 °C 备用。然后根据 ELISA 检测试剂盒说明书检测上清中 IL-1 β 、IL-17、IFN- γ 的水平。

1.2.5 流式细胞术检测小鼠外周血 T 淋巴细胞亚群水平 每组另随机选取 6 只小鼠,摘除小鼠眼球采集外周血于试管中,加入 EDTA 抗凝,混匀抗凝血后,取 100 μ L 加入新试管中,并分别加入 CD4⁺ 和 CD8⁺ 单克隆荧光抗体,室温避光孵育 15 min。再加入溶血素避光孵育 15 min。用 BD FACSCalibur 流式细胞仪检测并计算阳性细胞百分比。

1.2.6 Western blot 检测小鼠外周血单个核细胞 (PBMC) 中 TLR4/MyD88/NF- κ B 蛋白表达 每组剩余 6 只小鼠,摘除小鼠眼球采血 (1 mL) 至 EDTA-K2 抗凝采血管中,在试管中加入的淋巴细胞分离液 (2

mL),将抗凝血与 1 mL RP-MI1640 培养液轻轻吹打混匀后,缓慢滴加在分离液的液面上方,于 500 × g 离心 20 min,小心吸取单核细胞层,用 RP-MI1640 培养液离心洗涤两次获取 PBMC。取 PBMC 加入蛋白裂解液提取总蛋白。BCA 测定蛋白浓度后,SDS-PAGE 分离蛋白并转膜。转膜结束,将 PVDF 膜放入 5% 脱脂牛奶中 4 °C 封闭过夜,然后与一抗稀释液(TLR4、MyD88、p-NF-κB p65、NF-κB p65 抗体稀释倍数 1:1000)室温下孵育 1.5 h,再与羊抗兔 IgG 二抗(稀释倍数 1:1000)一起孵育 1.5 h,最后 ECL 显色。凝胶成像仪观察蛋白条带,并以 GAPDH 为内参蛋白,利用 Image J 软件分析蛋白条带灰度值。

1.3 统计学分析 采用 GraphPad Prism 8.0 软件分析数据,定量资料以均值±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。多组间比较采用单因素方差分析,两两多重比较采用 SNK-*q* 检验。以 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 维生素 D 对小鼠毛发脱色评分的影响 与对照组相比,模型组小鼠毛发脱色评分升高($P<0.01$);与模型组相比,TAK-242 组和维生素 D 低高剂量组小鼠毛发脱色评分降低($P<0.01$),且维生素 D 高剂量组与 TAK-242 组差异无统计学意义($P=0.957$)。见表 1。

表 1 各组小鼠的毛发脱色评分及脾和胸腺指数($\bar{x}\pm s, n=18$)
Table 1 Hair decoloration score and spleen and thymus index of mice in each group($\bar{x}\pm s, n=18$)

组别	脱色评分(分)	脾指数(%)	胸腺指数(%)
对照组	0.00±0.00	3.15±0.28	1.98±0.17
模型组	4.36±0.28*	1.77±0.14*	1.05±0.09*
TAK-242 组	1.24±0.11#	2.86±0.21#	1.76±0.15#
维生素 D 低剂量组	2.97±0.21*#Δ	2.25±0.18*#Δ	1.34±0.12*#Δ
维生素 D 高剂量组	1.28±0.12#	2.87±0.23#	1.78±0.16#
F 值	1751.981	123.918	129.093
P 值	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1

与对照组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,# $P<0.05$;与 TAK-242 组比较,Δ $P<0.05$

2.2 维生素 D 对小鼠脾和胸腺指数的影响 与对照组相比,模型组小鼠脾和胸腺指数降低(均 $P<0.01$);与模型组相比,TAK-242 组和维生素 D 低高剂量组小鼠的脾和胸腺指数升高(均 $P<0.01$),且上述指标维生素 D 高剂量组与 TAK-242 组差异无统计学意义($P=0.999, P=0.993$)。见表 1。

2.3 维生素 D 对小鼠血清中 IL-1β、IL-17、IFN-γ 水平的影响 与对照组相比,模型组小鼠血清中 IL-1β、

IL-17、IFN-γ 水平升高(均 $P<0.01$);与模型组相比,TAK-242 组和维生素 D 处理组 IL-1β、IL-17、IFN-γ 水平降低(均 $P<0.01$),且上述指标维生素 D 高剂量组与 TAK-242 组差异无统计学意义($P=0.994, 0.973, 0.995$)。见表 2。

表 2 各组小鼠血清中 IL-1β、IL-17、IFN-γ 水平($\bar{x}\pm s, n=18$)
Table 2 Levels of IL-1β, IL-17 and IFN-γ in serum of mice in each group($\bar{x}\pm s, n=18$)

组别	IL-1β(pg/mL)	IL-17(pg/mL)	IFN-γ(pg/mL)
对照组	58.36±3.41	40.71±2.18	74.98±3.19
模型组	105.65±4.38*	94.63±3.52*	134.51±5.21*
TAK-242 组	62.81±3.56#	45.19±2.34#	80.72±3.28#
维生素 D 低剂量组	85.49±4.12*#Δ	71.42±3.41*#Δ	118.69±4.76*#Δ
维生素 D 高剂量组	63.69±3.37#	44.21±2.20#	79.82±3.72#
F 值	167.369	415.898	258.922
P 值	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1

与对照组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,# $P<0.05$;与 TAK-242 组比较,Δ $P<0.05$

2.4 维生素 D 对小鼠淋巴 T 细胞亚群水平的影响 与对照组相比,模型组小鼠血清中 CD8⁺水平升高,CD4⁺及 CD4⁺/CD8⁺水平降低(均 $P<0.01$);与模型组相比,TAK-242 组和维生素 D 处理组 CD8⁺水平降低,CD4⁺及 CD4⁺/CD8⁺水平升高(均 $P<0.01$),且上述指标维生素 D 高剂量组与 TAK-242 组差异无统计学意义($P=0.999, P=0.823, P=0.875$)。见表 3,图 1。

表 3 各组小鼠外周血中淋巴 T 细胞亚群水平($\bar{x}\pm s, n=18$)
Table 3 Levels of T lymphocyte subsets in peripheral blood of mice in each group($\bar{x}\pm s, n=18$)

组别	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组	42.14±2.56	15.92±1.24	2.65±0.28
模型组	21.06±1.27*	35.76±1.89*	0.59±0.05*
TAK-242 组	38.11±2.42#	18.25±1.36#	2.09±0.15#
维生素 D 低剂量组	28.37±1.71*#Δ	26.85±1.68*#Δ	1.06±0.10*#Δ
维生素 D 高剂量组	37.93±2.11#	17.32±1.29#	2.19±0.23#
F 值	103.951	185.065	132.372
P 值	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1

与对照组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,# $P<0.05$;与 TAK-242 组比较,Δ $P<0.05$

2.5 维生素 D 对小鼠外周血 PBMC 中 TLR4、MyD88、p-NF-κB p65 蛋白表达的影响 与对照组相比,模型组小鼠外周血 PBMC 中 TLR4、MyD88、p-NF-κB p65 蛋白表达升高(均 $P<0.000 1$);与模型组相比,TAK-242 组和维生素 D 处理组 TLR4、MyD88、p-NF-κB p65 蛋白表达降低($P<0.000 1$),且维生素 D 高剂量组与 TAK-242 组差异无统计学意义($P>0.05$)。见图 2,表 4。

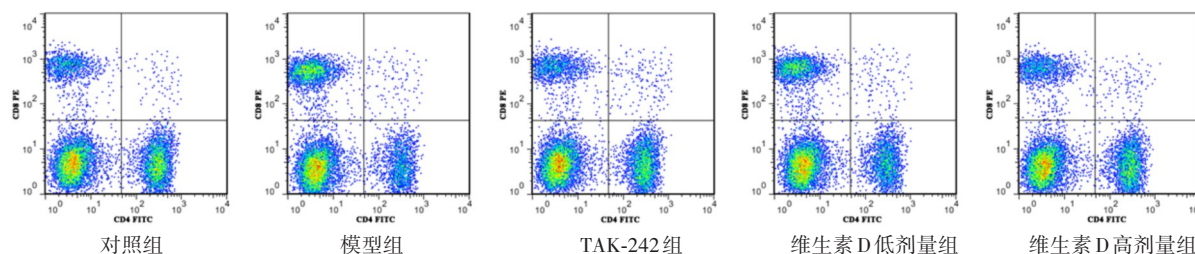
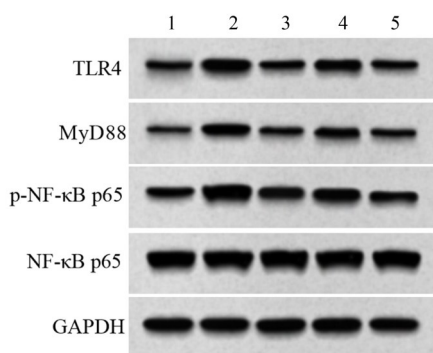


图 1 流式细胞术检测淋巴细胞亚群水平
Figure 1 Detection of lymphocyte subsets by flow cytometry



1-5: 分别为对照组、模型组、TAK-242 组、维生素 D 低剂量组、维生素 D 高剂量组

图 2 各组小鼠外周血 PBMC 中 TLR4、MyD88、p-NF-κB p65、NF-κB p65 蛋白表达条带图
Figure 2 Protein expression bands of TLR4, MyD88, p-NF-κB p65 and NF-κB p65 in peripheral blood PBMC of mice in each group

表 4 各组小鼠外周血 PBMC 中 TLR4、MyD88、p-NF-κB p65 蛋白表达水平 ($\bar{x} \pm s, n=18$)

Table 4 Protein expression levels of TLR4, MyD88 and p-NF-κB p65 in peripheral blood PBMC of mice in each group ($\bar{x} \pm s, n=18$)

组别	TLR4	MyD88	p-NF-κB p65	NF-κB p65
对照组	0.46±0.04	0.35±0.02	0.67±0.05	1.37±0.14
模型组	1.13±0.09 [*]	0.89±0.07 [*]	1.38±0.11 [*]	1.39±0.11
TAK-242 组	0.54±0.05 [#]	0.43±0.03 [#]	0.74±0.07 [#]	1.35±0.15
维生素 D 低剂量组	0.81±0.07 ^{#△}	0.65±0.06 ^{#△}	1.12±0.08 ^{#△}	1.38±0.12
维生素 D 高剂量组	0.55±0.05 [#]	0.42±0.03 [#]	0.75±0.06 [#]	1.34±0.09
F 值	115.821	138.000	95.258	0.168
P 值	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1	0.953

与对照组比较, *P<0.05; 与模型组比较, #P<0.05; 与 TAK-242 组比较, △P<0.05

3 讨 论

白癜风是一种以色素脱失为特征的慢性自身免疫性皮肤病^[14]。迄今为止,白癜风的可用治疗方法依然有限,治疗策略依赖于针对炎症和免疫反应的非特异性疗法^[15]。白癜风的发病机制比较复杂,涉及遗传易感性、环境诱因、炎症及免疫反应,其中

炎症反应的生物标志物包括 IL-1β、IL-17、IFN-γ 等细胞因子^[16]。免疫反应的主要特征是调节性 T 细胞 (Treg) 和效应性 T 细胞 (Teff) 之间的不平衡, Treg 功能受损, 促进 CD8⁺ 毒性 T 细胞和 CD4⁺ 辅助 T 细胞的增殖, 这两种 T 细胞均具有调节和增强组织中炎症反应的能力。有研究发现在白癜风患者中 CD8⁺ T 细胞浸润增多与炎症反应及黑色素细胞凋亡有关^[17-18]。胸腺和脾拥有多种来源为髓系或淋巴系的免疫细胞, 如 B 细胞、T 细胞等, 可调节各种氧化应激反应以及机体免疫作用^[19]。因此, 胸腺和脾指数也可以反映机体免疫水平。

维生素 D 是人体中一种必需的脂溶性甾体激素, 其在血清中的水平可反映肠易激综合征患者炎症水平^[20]。研究显示, 维生素 D 可促进角质形成细胞的分化和成熟, 有助于保持皮肤的完整性, 并促进黑色素细胞的存活和增殖, 增强黑色素细胞内黑色素的产生, 进而促进白癜风的色素沉着过程^[21-22]。此外, 维生素 D 具有免疫调节作用, 对可能导致白癜风黑色素细胞破坏的过度免疫反应具有抑制作用^[23-24]。本研究结果发现, 模型组小鼠的毛发脱色评分升高, 脾、胸腺指数和 CD4⁺ 水平降低, 炎症因子 IL-1β、IL-17、IFN-γ 及 CD8⁺ 水平升高, 表明白癜风小鼠免疫功能异常; 而 TAK-242 组和维生素 D 组小鼠毛发脱色评分降低, 脾、胸腺指数和 CD4⁺ 水平升高, 炎症因子 IL-1β、IL-17、IFN-γ 及 CD8⁺ 水平降低, 且维生素 D 高剂量组的效果优于低剂量组, 这一结果与上述研究结果基本一致^[23], 揭示了维生素 D 可以抑制炎症反应和黑色素细胞缺失, 改善白癜风小鼠的毛发脱色症状和自身免疫失衡。

TLR4 是 I 型自身免疫系统中的跨膜糖蛋白受体家族的一种蛋白, 在先天免疫中发挥重要作用, MyD88 是 TLR4 信号通路中重要的下游因子, 也在

先天性和适应性免疫应答中起关键作用,另外,NF- κ B 位于 TLR4 信号通路的下游,是 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路的关键调节因子^[25-26]。有研究发现,TLR4 被激活后,可以诱导下游 MyD88 和 NF- κ B 的激活,导致细胞炎症因子产生,并发挥免疫调节作用^[27]。PBMC 是外周血中具有单个核的细胞,主要包括淋巴细胞和单核细胞,是外周血中免疫功能的主要执行者。有研究显示,白癜风患者外周血 PBMC 中 TLR4、MyD88、NF- κ B mRNA 表达水平均升高^[8]。Luo 等^[28]发现维生素 D 可通过抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路有效抑制肝硬化诱导的肠道炎症和氧化应激,表明维生素 D 对 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路具有抑制作用。本研究结果显示,模型组小鼠的外周血 PBMC 中 TLR4、MyD88、NF- κ B p65 磷酸化蛋白表达均高于对照组,这一结果与韩宪伟等^[8]研究一致,经维生素 D 干预后,模型组小鼠 TLR4、MyD88、NF- κ B p65 磷酸化蛋白表达均降低,提示维生素 D 可能通过抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路改善白癜风小鼠的免疫功能。且本研究还发现维生素 D 高剂量组与 TAK-242 组差异无统计学意义,提示维生素 D 高剂量作用效果与 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路抑制剂作用效果相似,进一步表明维生素 D 改善白癜风小鼠的免疫功能可能与抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路有关。

综上所述,维生素 D 可能通过抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路改善白癜风小鼠的免疫功能。维生素 D 具有作为临床治疗白癜风药物的潜力,本研究为白癜风的治疗提供了新的药物和研究思路。但本研究仅对小鼠体内的免疫细胞进行实验,未来仍然需要更多的体外免疫细胞实验以及临床试验来验证维生素 D 对白癜风以及其它自身免疫性疾病中的作用。

【参考文献】

- [1] Marchioro HZ, de Castro CCS, Fava VM, *et al.* Update on the pathogenesis of vitiligo[J]. *An Bras Dermatol*, 2022, 97(4):478-490.
- [2] Gellatly KJ, Strassner JP, Essien K, *et al.* scRNA-seq of human vitiligo reveals complex networks of subclinical immune activation and a role for CCR5 in Treg function[J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(610):1-26.
- [3] Yang Q, Zhang G, Su M, *et al.* Vitiligo Skin Biomarkers Associated With Favorable Therapeutic Response[J]. *Front Immunol*,

2021, 12(1):1-12.

- [4] Hassan I, Bhat YJ, Majid S, *et al.* Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Serum 25-Hydroxy Vitamin D Levels in Vitiligo-A Case-control Study[J]. *Indian Dermatol Online J*, 2019, 10(2):131-138.
- [5] Chen Z, Gao X, Jiao Y, *et al.* Tanshinone IIA Exerts Anti-Inflammatory and Immune-Regulating Effects on Vulnerable Atherosclerotic Plaque Partially via the TLR4/MyD88/NF- κ B Signal Pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10(1):850-859.
- [6] Abdelsalam M, Allam SH, Zohdy M, *et al.* TLR4 gene polymorphisms in Egyptian vitiligo patients: insights into emerging association with clinical activity, family history, and response to therapy[J]. *J Genet Eng Biotechnol*, 2021, 19(1):132.
- [7] 邓宁宁, 马志红. Toll 样受体与白癜风免疫发病机制的研究进展[J]. *牡丹江医学院学报*, 2020, 41(5):133-136.
- [8] 韩宪伟, 李铁男, 张涛. 白癜风患者外周血单个核细胞 TLR4/NF- κ B 通路活化对 CXCL10/CXCR3 轴的影响[J]. *中国皮肤性病杂志*, 2019, 33(2):143-148.
- [9] 李莉, 刘丽娟, 包明金, 等. 小儿哮喘颗粒联合维生素 D3 治疗儿童支气管哮喘的效果及 TLR4/NF- κ B 信号通路的干预作用[J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(15):1872-1877.
- [10] Jiang H, Yang X, Wang Y, *et al.* Vitamin D Protects against Traumatic Brain Injury via Modulating TLR4/MyD88/NF- κ B Pathway-Mediated Microglial Polarization and Neuroinflammation[J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022(1):1-12.
- [11] Bian Y, Yu H, Jin M, *et al.* Repigmentation by combined narrow band ultraviolet B/adipose derived stem cell transplantation in the mouse model: Role of Nrf2/HO-1-mediated Ca²⁺ homeostasis[J]. *Mol Med Rep*, 2022, 25(1):6-15.
- [12] Ono Y, Maejima Y, Saito M, *et al.* TAK-242, a specific inhibitor of Toll-like receptor 4 signalling, prevents endotoxemia-induced skeletal muscle wasting in mice[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):694-707.
- [13] Ma JG, Wu GJ, Xiao HL, *et al.* Vitamin D has an effect on airway inflammation and Th17/Treg balance in asthmatic mice[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2021, 37(12):1113-1121.
- [14] Frączek A, Kasprówicz-Furmańczyk M, Placek W, *et al.* Surgical Treatment of Vitiligo[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(8):4812-4833.
- [15] 章伟, 张虹亚, 刘涛峰, 等. 基于氧化应激与 Treg 细胞探讨补乌煎剂联合 308 准分子治疗进展期白癜风的作用机制[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(24):3048-3053, 3059.
- [16] Zhang J, Yu R, Guo X, *et al.* Identification of TYR, TYRP1, DCT and LARP7 as related biomarkers and immune infiltration characteristics of vitiligo via comprehensive strategies[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1):2214-2227.
- [17] Custurone P, Di Bartolomeo L, Irrera N, *et al.* Role of Cytokines in Vitiligo: Pathogenesis and Possible Targets for Old and New

- Treatments[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21):11429-11433.
- [18] Li H, Wang C, Li X, *et al.* CCL17-CCR4 axis contributes to the onset of vitiligo in mice[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2021, 9(3): 702-709.
- [19] Sadhukhan R, Majumdar D, Garg S, *et al.* Simultaneous exposure to chronic irradiation and simulated microgravity differentially alters immune cell phenotype in mouse thymus and spleen[J]. *Life Sci Space Res (Amst)*, 2021, 28(1):66-73.
- [20] 郑媛媛, 林 艺, 周少波, 等. 血清维生素 D、IL-1 及 IL-10 在肠易激综合征不同分型中表达的临床意义[J]. *医学研究与战创伤救治*, 2023, 36(2):157-160.
- [21] Chaiprasongsuk A, Janjetovic Z, Kim TK, *et al.* CYP11A1-derived vitamin D products protect against UVB-induced inflammation and promote keratinocytes differentiation[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 155:87-98.
- [22] Varikasuvu SR, Aloori S, Varshney S, *et al.* Decreased circulatory levels of Vitamin D in Vitiligo: a meta-analysis[J]. *An Bras Dermatol*, 2021, 96(3):284-294.
- [23] Al-Smadi K, Ali M, Alavi SE, *et al.* Using a topical formulation of Vitamin D for the treatment of vitiligo: A systematic review [J]. *Cells*, 2023, 12(19):2387.
- [24] Beyzaee AM, Goldust M, Patil A, *et al.* The role of cytokines and vitamin D in vitiligo pathogenesis[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2022, 21(11):6314-6325.
- [25] Lei R, Li J, Liu F, *et al.* HIF-1 α promotes the keloid development through the activation of TGF- β /Smad and TLR4/MyD88/NF- κ B pathways[J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(23):3239-3250.
- [26] Sun X, Li P, Qu X, *et al.* Isovitexin alleviates acute gouty arthritis in rats by inhibiting inflammation via the TLR4/MyD88/NF- κ B pathway[J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1):1326-1333.
- [27] Wang D, Wang J. Antiviral immune mechanism of Toll-like receptor 4-mediated human alveolar epithelial cells type II [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(3):2561-2568.
- [28] Luo M, Xu Y, Li J, *et al.* Vitamin D protects intestines from liver cirrhosis-induced inflammation and oxidative stress by inhibiting the TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway[J]. *Open Med (Wars)*, 2023, 18(1):20230714.

(收稿日期:2024-04-18; 修回日期:2024-06-18)

(责任编辑: 缪 琴; 英文编辑: 邵荣青)