

黑素细胞移植与微环境在白癜风治疗中的作用

王彤¹, 张宝林^{2*}

(¹山西医科大学第一临床医学院, 太原 030000; ²山西医科大学第一医院烧伤整形美容外科, 太原 030001)

摘要: 黑素细胞缺失作为白癜风产生的重要机制, 在白癜风的治疗中占有重要的位置。治疗白癜风的方法包括激光、药物、表皮移植、黑素细胞移植等, 因白癜风的发病机制以及患者的个性化差异, 目前临床中白癜风的治疗方案主要遵循个体化治疗原则, 尚无统一治疗方案。在稳定型大面积白癜风患者治疗中, 黑素细胞移植为当前较推崇的方法。近年来黑素细胞移植的研究中, 不仅对取材、移植技术以及不同取材部位进行了改良, 对黑素细胞生长微环境也进行了相关研究, 现已取得很大进步。本文就黑素细胞移植治疗白癜风的方法及微环境在治疗白癜风中的重要作用进行总结, 以加强对治疗白癜风的认识, 提高诊疗水平。

关键词: 黑素细胞移植; 微环境; 白癜风

Role of melanocyte transplantation and microenvironment in the treatment of vitiligo

WANG Tong¹, ZHANG Baolin^{2*}

(¹The First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China; ²Department of Burn Plastic Surgery, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract: As an important mechanism of vitiligo, melanocyte deletion plays an important role in the treatment of vitiligo. The treatment of vitiligo includes laser, drugs, epidermal transplantation, melanocyte transplantation, etc. Due to the pathogenesis of vitiligo and the individual differences of patients, the current clinical treatment of vitiligo mainly follows the principle of individualized treatment, and there is no unified treatment plan. In the treatment of patients with stable large-area vitiligo, melanocyte transplantation is currently a highly recommended method. In recent years, the research on melanocyte transplantation has not only improved the sampling, transplantation technology and different sampling sites, but also studied the microenvironment of melanocyte growth, and great progress has been made. In this review, the methods of melanocyte transplantation for the treatment of vitiligo and the important role of microenvironment in the treatment of vitiligo are summarized, so as to strengthen the understanding of the treatment of vitiligo and improve the diagnosis and treatment level.

Key Words: melanocyte transplantation; microenvironment; leucoderma

白癜风是一种复杂的获得性色素脱失性疾病, 是由黑素细胞功能丧失引起的, 可影响身体

任何有色素细胞的部位, 主要表现为表皮黑素细胞缺失而出现的皮肤和黏膜色素脱失^[1,2]。因其病

收稿日期: 2021-03-26

第一作者: E-mail: 747109321@qq.com

*通信作者: E-mail: wb188@126.com

因复杂, 多数学者认为白癜风是一种多基因遗传的自身免疫性疾病, 主要致病因素为CD8⁺细胞毒性T细胞对表皮黑素细胞(melanocyte, MC)的攻击^[3,4], 全球有0.4%~2%的人群患病^[5], 目前尚无特效的治疗方法。白癜风的发病机制极为复杂, 目前包括遗传、自身免疫反应、氧化应激、炎症诱发、黑素细胞脱落和自噬等学说, 其中黑素细胞脱落是出现白癜风的最根本原因。在白癜风的治疗中发现, 微环境对提高黑素细胞成活率起重要作用。本文将总结黑素细胞移植治疗白癜风的方法, 以及黑素细胞与微环境在治疗白癜风过程中的研究进展。

1 黑素细胞移植治疗白癜风的方法

MC是一类起源于外胚层神经嵴的特定黑素生成细胞, 发育成熟的黑素细胞对于脊椎动物的眼睛、毛发、皮肤等部位的色素呈现至关重要, 黑素细胞的减少或缺乏是引起白癜风的直接原因^[6]。黑素细胞移植治疗白癜风依靠细胞体外培养技术增加黑色素细胞数量。1987年, Lerner等^[7]首次应用体外培养自体黑素细胞移植治疗白癜风2例并取得了成功, 移植治疗原理在于将正常皮肤部位黑色素细胞移植至黑色素细胞受损、色素脱失部位, 从而达到临床治愈、外观色素恢复正常, 方法包括自体黑素细胞移植(自体培养黑素细胞移植、自体非培养黑素细胞移植、毛囊外根鞘细胞移植技术、ReCell技术)和异体黑素细胞移植。

1.1 自体黑素细胞移植

1.1.1 自体培养黑素细胞移植治疗白癜风

自体黑素细胞移植(cultured melanocyte transplantation, CMT)是取患者自身健康皮肤, 置于特定培养液中, 待胰酶消化后, 将细胞悬液低速离心, 制成单细胞悬液后接种于含有多种生长因子、适宜细胞生长的培养基中, 按照治疗皮损面积进行黑素细胞传代后, 将黑素细胞悬液注入白斑内^[8]。此技术的优点是在供区取小面积组织即可培养出足量黑素细胞以供受区较大面积的需求, 但供区可能出现瘢痕、色素沉着甚至出现同行反应。目前认为自体黑素细胞培养治疗白癜风与病损部位、病情分期以及自身免疫因素等都有关系。为了提高治疗的有效率, Yang等^[9]的研究发

现, 不同部位黑素细胞生长、增殖速度不同, 了解最适宜培养部位进而获得表皮黑素细胞, 可减少所需皮肤量和培养时间, 最大限度地提高黑素细胞的生长和减少总增殖所需时间。在安彩霞等^[10]关于体外培养自体黑素细胞移植治疗白癜风的研究中, 证实了自体黑素细胞移植治疗白癜风的总有效率达79.89%, 痊愈率达51.85%。Verma等^[11]在12周的回访中发现, CMT与非培养的表皮细胞移植效果相比, 更具有优势。

1.1.2 自体非培养黑素细胞移植与白癜风

1992年, Gauthier等^[12]引入非培养细胞移植技术(non-cultured epidermal cell suspension, NCES)用于治疗白癜风, 方法为: 供区取得刃厚皮, 采用含有胰淀粉酶的特制溶液将其溶解为主要含有角质细胞和色素细胞的细胞悬液, 然后喷洒于经过磨削的受区皮肤上, 覆盖非黏性辅料, 加压包扎^[13]。与培养黑素细胞移植方法相比, 非培养的细胞移植同样可以覆盖大面积的白斑病损区, 而且不需要繁琐的培养程序, 目前此操作技术在门诊几小时即可完成^[14-16]。但在Verma等^[11]的研究中发现, NCES治疗稳定型白癜风色素沉着率不足40%, 而CMT色素沉着率超过70%, 这一结论说明培养黑素细胞移植治疗白癜风效果优于非培养黑素细胞移植, 并且在之后的12周随访结果中观察到: CMT与NCES相比可以提供更好的治疗效果, 更适于治疗稳定期白癜风。

在41例临床病例疗效观察中发现, NCES技术对稳定期白癜风患者治疗有效率高, 也是一种治疗儿童期白癜风的有效方法^[17]。相关研究称, 为了提高非培养黑素细胞治疗的有效率, 治疗中需要延长治疗疗程才能满足病损处黑素细胞的填充量^[18]。因此, 鉴于非培养黑素细胞移植在白癜风中治疗的优缺点, 仍需一系列的研究来提高此种方法移植的有效率。

1.1.3 毛囊外根鞘细胞悬液移植

毛囊外根鞘细胞移植技术是治疗稳定型白癜风的一种有效方法。研究发现, 毛囊外根鞘中含有不活跃的黑素细胞即黑素细胞干细胞, 这类细胞在正常情况下不产生黑色素, 但在紫外线辐射或在磨皮刺激下被激活, 从而长出黑色素^[19,20]。毛囊获取方法包括: 毛囊单位移植法、毛囊单位提

取法。将健康毛囊消化、分离后得到外根鞘细胞中的黑素细胞,进行培养后得到一定数量的黑素细胞后移植到皮损区,此方法在Shi等^[21]的研究中也得到了证实,研究的26例患者中整体复色率较高。在Mohanty等^[22]、Kim等^[23]的研究中,采用毛囊单位提取法提取毛囊黑素细胞治疗白癜风取得了良好效果。

自体毛囊作为供体具有损伤小、并发症少、量多、易获得等特点。研究发现,真皮乳头和毛发基质含有多种类型的干细胞和细胞因子,有利于移植细胞的存活和增殖,而且毛囊外根鞘中含有许多具有增殖能力的黑素细胞,该治疗方法较表皮悬浮液具有更多的色素细胞^[24]。经过近几年的研究应用,证实毛囊外根鞘细胞移植是一种简单易行有效治疗白癜风的方法。

1.1.4 ReCell技术

ReCell技术是一项新的表皮细胞移植技术,是通过酶解、物理等作用将小面积的皮片处理后制备成细胞混悬液。制成的悬液中含有正常的黑素细胞成分,而且通过ReCell技术制备的细胞悬液不添加生物添加剂,因此,移植后发生癌变和传染病的风险大大降低^[25],同时该项技术操作简便,相比培养黑素细胞成本大大降低。罗卫等^[26]在研究中发现,应用ReCell技术制备的细胞悬液治疗白癜风患者6个月有效率达87.09%,在治疗过程中未发现不良反应。另外,该项技术不需要专门的实验室,方法较为简便可在临床上直接操作^[27]。

罗卫等^[26]在ReCell技术的研究应用中取皮肤发疱的疱壁作为黑素细胞的来源,避免了手术切除取皮留下皮肤瘢痕的缺点,该技术的改良对移植后色素的恢复以及移植区外观的恢复均有更好的效果。

1.2 异体黑素细胞移植

异体黑素细胞是指取同种异体的健康组织(目前研究多以健康男性包皮为主)进行黑素细胞分离,将分离的黑素细胞传代培养后移植到皮损区^[28,29]。卢涛等^[30]将同种异体黑素细胞移植首次应用于临床试验,研究过程中移植区出现免疫抑制等现象,导致细胞移植区出现炎性反应,半年后观察,移植区色素着色差,但在DNA检查疱皮组织可见异体染色体特异性片段的出现,说明同种

异体黑素细胞移植具有一定可行性。但目前异体黑素细胞移植仍涉及一系列伦理以及移植后低有效率等问题,目前未能广泛应用。

2 黑素细胞相关细胞联合治疗白癜风

2.1 黑素细胞与角质形成细胞联合治疗白癜风

角质形成细胞(keratinocyte, KC)是表皮中最主要的细胞之一,具有促进伤口愈合而不留瘢痕的特点,与MC在生理、病理上有密切联系,在MC的培养中起重要的作用,而对KC起调节影响作用的因素又包括细胞因子^[31]、氧化应激^[32]以及表皮细胞毒性T细胞^[33]。基于二者相互之间的联系,吕静等^[34]将MC-KC联合用于治疗白癜风,以提高黑素细胞移植治疗白癜风的着色率,研究中将MC单独移植与MC-KC共同培养混合移植治疗效果相比较,结果显示,单纯MC移植治疗后有效率为68.75%,痊愈率为25%;MC-KC共培养移植细胞治疗后有效率为81.25%,痊愈率为56.52%。这一研究表明,MC-KC共培养提高了黑素细胞的治疗率,并且可以获得患处色素恢复以及促进移植皮损愈合的双重效果。非培养的MC-KC混悬液治疗稳定期白癜风也取得了不错成绩^[35-37]。但在Zhang等^[38]对2283例自体非培养MC-KC移植治疗白癜风的长期研究中发现,治疗疗效与患者病情发展分期、白癜风类型、家族史以及皮损部位等多种因素相关。因此,不管是培养MC-KC还是非培养MC-KC的治疗方法都应在治疗前进行评估以提高治疗有效率。

2.2 黑素细胞与人真皮间充质干细胞联合治疗白癜风

间充质干细胞是一种多能干细胞,具有干细胞的所有共性,即自我更新、多向分化的能力。白癜风患者皮损周围及外周血CD8⁺T淋巴细胞均高表达白介素-13,但研究发现,皮损区白介素-13表达更显著,而人真皮间充质干细胞能够抑制CD8⁺T淋巴细胞分泌白介素-13,以此降低白介素-13的高表达。这一结论与Wu等^[39]的研究结果一致,即真皮间充质干细胞可以抑制CD8⁺T细胞的增殖,并且提高了治疗白癜风的有效率。在Harris等^[40]的小鼠实验研究中证实了干扰CD8⁺T细胞活性可以提高自体黑素细胞移植成活率。Kim等^[41]在

研究中发现, 脂肪干细胞可以通过上调黑素细胞生长因子的产生和释放来增加黑素细胞整合素的表达, 从而刺激黑素细胞的增殖和迁移。脂肪干细胞、间充质干细胞与黑素细胞联合治疗时均可促进MC的活性, 提高白癜风的治疗效果。

3 微环境在黑素细胞治疗白癜风中的影响

应激、遗传、免疫、内分泌因素以及微环境等均可能影响黑素细胞活性, 导致黑素细胞减少或脱落从而出现白斑病损。其中, 微环境不仅是影响白癜风发病机制的重要环节, 在黑素细胞移植治疗过程中也起着重要作用。

3.1 病灶微环境的变化

自体表皮移植治疗中, 移植物存活率低的原因除与操作人员技术有关外, 还可能与白斑局部微环境的改变有关, 包括: (1)移植处KC的凋亡导致自身分泌细胞因子减少引起的MC活性降低; (2)移植的黑素细胞诱导细胞介导免疫应答机制等^[42]。

Singh等^[43]的研究提出, 全身和皮肤微环境中的细胞因子失衡在白癜风的发病机制中起着至关重要的作用。研究发现, 白介素-33具有降低KC中的干细胞因子和碱性成纤维细胞生长因子表达的作用, 但白介素-33在白癜风患者皮损处表达增强, 故微环境中白介素-33细胞因子表达增强也是导致黑素细胞死亡的一种因素^[44]。KC分泌的各类细胞因子碱性成纤维细胞因子、内皮素-1和干细胞因子及受体等均是促黑素细胞生长因子, 不同的细胞因子均可以改变病损处的微环境, 诱导不同信号通路的改变可以提高黑素细胞移植治疗白癜风的有效率。其中, 内皮素-1通过受体介导的信号转导途径刺激黑素细胞的增殖并增加酪氨酸酶的活性。而白斑病损处的内皮素-1较少则导致黑素细胞减少并降低了酪氨酸酶的活性。干细胞因子及其干细胞因子/受体途径对移植后MC的存活、诱导迁移、促进增殖以及分化起重要作用^[45]。白斑病损处的活化T细胞及抗MC抗体也区别于正常皮肤部位的变化^[46,47]。因此, 微环境中的不同细胞因子及信号通路对白癜风发病及黑素细胞移植治疗的活性有重要影响。

3.2 改善微环境对黑素细胞移植有效率的影响

黑素细胞移植治疗白癜风的方法具有细胞扩

增数量多、移植面积大、对供区损伤小等特点。微环境在黑素细胞移植治疗白癜风的过程中有重要的位置。

在Shi等^[21]的研究中, 将自体血清和透明质酸加入到黑素细胞悬液中能够改变黑素细胞的生存环境, 改变后的微环境有利于MC的生存和增殖, 进一步提高了MC治疗白癜风的有效率。在Esmat等^[48]的研究中, 将碱性成纤维细胞因子加入到非培养MC-KC溶液后移植到病损处也可以提高治疗白癜风的有效率。

富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)中含有促进黑素细胞迁移、角质形成细胞和成纤维细胞增殖的生长因子, 将PRP添加入黑素细胞培养悬液中的研究发现, PRP能够促进抗凋亡因子的转录, 提高细胞存活率^[49,50]。在Garg等^[51]的研究中, 将PRP加入到黑素细胞培养悬液中发现, PRP改善了黑素细胞的生存环境并提高了细胞活性, 同时也提高了白斑愈合率及色素沉着率的潜力。Parambath等^[49]的随机对照实验也证实了PRP能够改善黑素细胞生存的微环境并提高了治疗的有效率。

在Imokawa等^[52]的研究中发现, 窄谱中波紫外线(narrow-band ultraviolet B, NB-UVB)照射后可诱导人类角质碱性成纤维细胞因子和酪氨酸酶的表达, 此类细胞因子的表达对黑素细胞的产生及活性具有一定影响。目前也有相关研究将NB-UVB结合PRP联合治疗皮肤白斑病损, 结果发现, NB-UVB联合PRP比单独NB-UVB治疗白癜风效果更好, 并且大大缩短了治疗周期^[53,54]。

4 总结

白癜风的临床治疗仍然面临挑战, 最佳治疗方案尚未统一。目前黑素细胞移植治疗白癜风的方法虽然取得了一定进展, 但仍存在一些弊端。微环境是影响白癜风发病的重要环节, 多种细胞因子表达水平的变化及相互作用促进了免疫反应的进展, 进而诱导或加重白癜风的发生。目前已有相关研究在应用黑素细胞移植治疗的同时提出了一系列改善白斑局部微环境的方法^[55,56], 从而提高黑素细胞治疗白癜风的有效率。因此, 检测白癜风患者病损区微环境中变化的免疫细胞因

子, 针对其进行相关研究, 对白癜风的治疗具有很大价值。

综上所述, 可以将细胞移植与改善微环境相结合来提高白癜风的治疗疗效, 监测细胞因子水平以预防白癜风的复发, 从而使白癜风的治疗效果得到进一步提升。

参考文献

- [1] Nordlund JJ. Vitiligo: a review of some facts lesser known about depigmentation. *Ind J Dermatol*, 2011, 56(2): 172
- [2] Taieb A, Alomar A, Böhm M, et al. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *Br J Dermatol*, 2013, 168(1): 5-19
- [3] Iannella G, Greco A, Didona D, et al. Vitiligo: pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *AutoImmun Rev*, 2016, 15(4): 335-343
- [4] Dina Y, Mc Kesey J, Pandya AG. Disorders of hypopigmentation. *J Drugs Dermatology*, 2019, 18(3): s115-s116
- [5] Silverberg NB. The epidemiology of vitiligo. *Curr Derm Rep*, 2015, 4(1): 36-43
- [6] Rani S, Bhardwaj S, Srivastava N, et al. Senescence in the lesional fibroblasts of non-segmental vitiligo patients. *Arch Dermatol Res*, 2017, 309(2): 123-132
- [7] Lerner AB, Halaban R, Klaus SN, et al. Transplantation of human melanocytes. *J Invest Dermatol*, 1987, 89(3): 219-224
- [8] 徐小珂, 何威, 张春明, 等. 黑素细胞原代培养自体移植治疗节段型白癜风. *临床皮肤科杂志*, 1996, 25: 379
- [9] Yang HJ, Yang KC, Wang YF, et al. *In vitro* proliferation of human epidermal melanocytes biopsied from multiple anatomical sites. *J Cosmet Dermatol*, 2020, 19(11): 3077-3082
- [10] 安彩霞, 王红娟, 刘文先, 等. 体外培养自体黑素细胞移植治疗白癜风78例疗效观察. *实用皮肤病学杂志*, 2016, 9(01): 30-33
- [11] Verma G, Varkhade SR, Kar HK, et al. Evaluation of repigmentation with cultured melanocyte transplantation (CMT) compared with non-cultured epidermal cell transplantation in vitiligo at 12th week reveals better repigmentation with CMT. *J Invest Dermatol*, 2015, 135(10): 2533-2535
- [12] Gauthier Y, Surleve-Bazeille JE. Autologous grafting with noncultured melanocytes: a simplified method for treatment of depigmented lesions. *J Am Acad Dermatol*, 1992, 26(2): 191-194
- [13] van Geel N, Ongenae K, De Mil M, et al. Double-blind placebo-controlled study of autologous transplanted epidermal cell suspensions for repigmenting vitiligo. *Arch Dermatol*, 2004, 140(10): 1203-1208
- [14] van Geel N, Ongenae K, De Mil M, et al. Modified technique of autologous noncultured epidermal cell transplantation for repigmenting vitiligo: a pilot study. *Dermatol Surg*, 2001, 27(10): 873-876
- [15] van Geel N, Wallaey E, Goh BK, et al. Long-term results of noncultured epidermal cellular grafting in vitiligo, halo naevi, piebaldism and naevus depigmentosus. *Br J Dermatol*, 2010, 163(6): 1186-1193
- [16] Toossi P, Shahidi-Dadras M, Mahmoudi Rad M, et al. Non-cultured melanocyte-keratinocyte transplantation for the treatment of vitiligo: a clinical trial in an Iranian population. *J Eur Acad Dermatol Venereology*, 2011, 25(10): 1182-1186
- [17] Liu B, Chen HH, Liu ZH, et al. The clinical efficacy of treatment using the autologous non-cultured epidermal cell suspension technique for stable vitiligo in 41 patients. *J Dermatolog Treat*, 2021, 32(1): 90-94
- [18] Paul M. Autologous non-cultured basal cell-enriched epidermal cell suspension transplantation in vitiligo: Indian experience. *J Cutan Aesthet Surg*, 2011, 4(1): 23-28
- [19] Staricco RG. Amelanotic melanocytes in the outer sheath of the human hair follicle. *J Invest Dermatol*, 1959, 33(6): 295-297
- [20] Staricco RG, Miller-milinska A. Activation of the amelanotic melanocytes in the outer root sheath of the hair follicle following ultra violet rays exposure. *J Invest Dermatol*, 1962, 39(3): 163-164
- [21] Shi HX, Zhang RZ, Xu B, et al. Experimental study and clinical observations of autologous hair follicle cell transplants to treat stable vitiligo. *Ind J Dermatol Venereol Leprol*, 2020, 86(2): 124-133
- [22] Mohanty S, Kumar A, Dhawan J, et al. Noncultured extracted hair follicle outer root sheath cell suspension for transplantation in vitiligo. *Br J Dermatol*, 2011, 164(6): 1241-1246
- [23] Kim SR, Han KD, Kim CY. Repigmentation of vitiligo using the follicular unit extraction technique. *Dermatol Surg*, 2014, 40(12): 1425-1427
- [24] Tobin DJ, Paus R. Graying: gerontobiology of the hair follicle pigmentary unit. *Exp Gerontology*, 2001, 36(1): 29-54
- [25] Hong WS, Hu DN, Qian GP, et al. Treatment of vitiligo in children and adolescents by autologous cultured pure melanocytes transplantation with comparison of efficacy to results in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011, 25(5): 538-543
- [26] 罗卫, 陈杰, 徐劲, 等. 应用ReCell技术移植治疗稳定期白癜风的临床疗效观察. *武警医学*, 2019, 30(10): 894-

896

- [27] 余泮熹, 蔡景龙. ReCell细胞自体体外再生技术研究进展. 中华医学杂志, 2015, 12(95): 955-957
- [28] 卢涛, 高天文, 刘玉峰, 等. 白癜风同种异体黑素细胞移植初步研究. 中国皮肤性病杂志, 2001, 15(4): 240-245
- [29] 项蕾红, 郑志忠, 陈伟华, 等. 黑素细胞对同种异体淋巴细胞转化增殖的影响. 中国皮肤性病杂志, 2001(3): 9-10
- [30] 卢涛, 高天文, 刘玉峰, 等. 同种异体黑素细胞移植治疗白癜风. 第四军医大学学报, 2001(12): 1147
- [31] Bakry OA, Maem S, El KN, et al. Re-appraisal of keratinocytes' role in vitiligo pathogenesis. *Indian J Dermatol*, 2018, 63(3): 231-240
- [32] Speeckaert R, Dugardin J, Lambert J, et al. Critical appraisal of the oxidative stress pathway in vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018, 32(7): 1089-1098
- [33] Kaur M, Bagga PK, Kaur T, et al. Evaluation of histologically and histochemically proven cases of vitiligo and its correlation with CD4⁺ and CD8⁺ lymphocyte counts using flow cytometry. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11(5): EC09-EC12
- [34] 吕静, 刘娟娟, 徐伟, 等. 黑素细胞单独移植与黑素细胞和角质形成细胞共培养混合移植治疗节段型白癜风临床疗效比较. 临床皮肤科杂志, 2017, 46(09): 620-625
- [35] EI-Zawahry BM, Zaki NS, Bassiouny DA, et al. Autologous melanocyte-keratinocyte suspension in the treatment of vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereo*, 2011, 25(2): 215-220
- [36] Huggins RH, Henderson MD, Mulekar SV, et al. Melanocyte-keratinocyte transplantation procedure in the treatment of vitiligo: the experience of an academic medical center in the United States. *J Am Acad Dermatol*, 2012, 66(5): 785-793
- [37] Sritanyarat T, Wongpraparut C, Jansuwan N, et al. Outcomes of autologous non-cultured melanocyte keratinocyte transplantation in vitiligo and nevus depigmentosus. *J Dermatolog Treatment*, 2020, : 1-6
- [38] Zhang D, Wei X, Hong W, et al. A retrospective study of long term follow-up of 2283 vitiligo patients treated by autologous, non-cultured melanocyte-keratinocyte transplantation. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(4): 5415-5425
- [39] Wu J, Zhou M, Wan Y, et al. CD8⁺ T cells from vitiligo perilesional margins induce autologous melanocyte apoptosis. *Mol Med Rep*, 2013, 7(1): 237-241
- [40] 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 Invest Dermatol*, 2012, 132(7): 1869-1876
- [41] Kim H, Yi N, Do BR, et al. Adipose-derived stem cell coculturing stimulates integrin-mediated extracellular matrix adhesion of melanocytes by upregulating growth factors. *Biomol Ther*, 2019, 27(2): 185-192
- [42] Moretti S, Spallanzani A, Amato L, et al. New insights into the pathogenesis of vitiligo: imbalance of epidermal cytokines at sites of lesions. *Pigment Cell Res*, 2010, 15(2): 87-92
- [43] Singh M, Kotnis A, Jadeja SD, et al. Cytokines: the yin and yang of vitiligo pathogenesis. *Expert Rev Clin Immunol*, 2019, 15(2): 177-188
- [44] Li P, Ma H, Han D, et al. Interleukin-33 affects cytokine production by keratinocytes in vitiligo. *Clin Exp Dermatol*, 2015, 40(2): 163-170
- [45] Yoshida H, Grimm T, Nishimura EK, et al. Review: melanocyte migration and survival controlled by SCF/c-kit expression. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 2001, 6(1): 1-5
- [46] Wang CQF, Cruz-Inigo AE, Fuentes-Duculan J, et al. Th17 cells and activated dendritic cells are increased in vitiligo lesions. *PLoS One*, 2011, 6(4): e18907
- [47] Antelo DP, Filgueira AL, Cunha JMT. Reduction of skin-homing cytotoxic T cells (CD8⁺-CLA⁺) in patients with vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2011, 27(1): 40-44
- [48] Esmat S, Bassiouny D, Saleh MA, et al. Studying the effect of adding growth factors to the autologous melanocyte keratinocyte suspension in segmental vitiligo. *Dermatol Ther*, 2020, 33(3): e13368
- [49] Parambath N, Sharma VK, Parihar AS, et al. Use of platelet-rich plasma to suspend noncultured epidermal cell suspension improves repigmentation after autologous transplantation in stable vitiligo: a double-blind randomized controlled trial. *Int J Dermatol*, 2019, 58(4): 472-476
- [50] Lacci KM, Dardik A. Platelet-rich plasma: support for its use in wound healing. *Yale J Biol Med*, 2010, 83: 1-9
- [51] Garg S, Dosapaty N, Arora AK. Laser ablation of the recipient area with platelet-rich plasma-enriched epidermal suspension transplant in vitiligo surgery: a pilot study. *Dermatol Surg*, 2019, 45(1): 83-89
- [52] Imokawa G, Miyagishi M, Yada Y. Endothelin-1 as a new melanogen: coordinated expression of its gene and the tyrosinase gene in UVB-exposed human epidermis. *J Invest Dermatol*, 1995, 105(1): 32-37
- [53] Abdelghani R, Ahmed NA, Darwish HM. Combined treatment with fractional carbon dioxide laser, autologous platelet-rich plasma, and narrow band ultraviolet B for vitiligo in different body sites: A prospective, randomized comparative trial. *J Cosmet Dermatol*, 2018, 17(3): 365-

372

- [54] Kadry M, Tawfik A, Abdallah N, et al. Platelet-rich plasma versus combined fractional carbon dioxide laser with platelet-rich plasma in the treatment of vitiligo: a comparative study. [Clin Cosmet Investig Dermatol](#), 2018, Volume 11: 551-559
- [55] Lim HW, Grimes PE, Agbai O, et al. Afamelanotide and narrowband UV-B phototherapy for the treatment of vitiligo. [JAMA Dermatol](#), 2015, 151(1): 42-50
- [56] Hamilton JA, Cook AD, Tak PP. Anti-colony-stimulating factor therapies for inflammatory and autoimmune diseases. [Nat Rev Drug Discov](#), 2016, 16(1): 53-70