

Janus 激酶抑制剂在皮肤病中的应用研究进展

王思宇¹, 牛旭平²

1. 山西医科大学第九临床医学院, 山西 太原 030000; 2. 太原中心医院皮肤科, 山西 太原 030009

摘要: Janus 激酶(JAK)抑制剂是多种抑制酪氨酸激酶的分子的总称,主要针对 JAK-信号转导子和转录激活子(JAK-STAT)信号通路所涉及的多种酶及转录因子的抑制,对多种涉及这一通路的炎症免疫相关性及其他皮肤病都有显著疗效,成为目前皮肤病研究的热点。本文主要针对 JAK 抑制剂在相关皮肤病中的作用机制、研究进展及应用注意事项进行综述,以期为相关皮肤病的临床研究及治疗提供思路。

关键词: 皮肤病; Janus 激酶信号转导和转录激活因子信号通路; Janus 激酶抑制剂; 免疫调节

中图分类号: R758.2 R979.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2024)01-0136-06

Research progress in the application of Janus kinase inhibitors in dermatosis

WANG Siyu*, NIU Xuping

* Ninth Clinical School of Medicine, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030000, China

Corresponding author: NIU Xuping, E-mail: nnxpp1978@sina.com

Abstract: The Janus kinase (JAK) inhibitors are a collective term for various molecules that inhibit tyrosine kinase, mainly targeting the inhibition of various enzymes and transcription factors involved in the Janus kinase and signal transducer and activator of transcription (JAK-STAT) signaling pathway. It has significant therapeutic effects on a variety of inflammatory immune-related and other dermatosis involved in this pathway, which has become a hot spot in dermatological research. This article mainly reviews the mechanism of action, research progress and precautions of JAK inhibitors in related dermatoses, in order to provide ideas for clinical research and treatment of related dermatoses.

Keywords: Dermatitis; Janus kinase and signal transducer and activator of transcription signaling pathway; Janus kinase inhibitor; Immunoregulation

Fund program: Key Medical Research Project of Shanxi Province (2022143)

Janus 激酶-信号转导和转录激活因子(the Janus kinase and signal transducer and activator of transcription, JAK-STAT)通路是机体免疫的重要信号转导通路^[1],主要将信号从细胞膜受体传递到细胞核,在免疫反应过程中发挥重要作用,介导大量细胞因子和生长因子间的信号传导,当这一通路失衡,会驱动免疫反应导致各类皮肤疾病,如红斑鳞屑类、湿疹皮炎类、大疱类、皮肤附属器类、色素失调类、结缔组织病类、血管炎类及肿瘤等相关疾病。JAK 抑制剂是抑制这一通路靶点的小分子物质,如表 1,通过选择性调节 JAK-STAT 通路,成为多种皮肤病的免疫调节剂。

1 JAK-STAT 通路

JAKs 是一种酪氨酸激酶,主要包括 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2。STATs 包括 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、

STAT5b、STAT6^[2]。当细胞外配体与其特异性跨膜受体结合后受体二聚化,启动其紧密相关的 JAK 激酶使其磷酸化,并招募胞浆中一种或多种 STATs,将其磷酸化形成一个二聚体,转移到细胞核后与特定的 DNA 序列结合并激活转录活性,从而改变基因表达或调节细胞内蛋白作用^[1,3]。

JAK-STAT 通路机制并不复杂,然而涉及的多种信号分子及其他信号通路的串扰使其变化多样,如正向调节及负向调节免疫反应等。经典通路是细胞间信号转导通路,STATs 位于胞浆,将细胞外信息传递入细胞核,通过小分子激酶作用于靶标从而调节更大范围生物活动。通过此通路发挥作用的细胞外信号分子包括白细胞介素(IL)、干扰素(IFN)、生长激素、催乳素、瘦素、表皮生长因子、集落刺激因子、血小板衍生长因子及促红细胞生成素等^[2]。这些信号与不同受体结合可激活 JAKs 的特定成员,并激活特定下游 STATs^[4]。见图 1。

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2024.01.028

基金项目: 山西省医学重点科研项目(2022143)

通信作者: 牛旭平, E-mail: nnxpp1978@sina.com

出版日期: 2024-01-20

JAK1 的缺乏会导致淋巴细胞生成受损;JAK2 是最普遍存在的激酶,与造血的细胞因子受体[红细胞生成素(EPO)、血小板生成素(TPO)等]的信号转导相关,参与红细胞生成诱导及骨髓巨核细胞发育;JAK3 主要在B淋巴细胞和T淋巴细胞中表达,对淋巴细胞的发育至关重要;TYK2 常与其他 JAK 结合^[5],参与不同细胞因子如 IFN- γ 、IL-6、IL-12 或 IL-23 启动的细胞内信号传递,与抗机体感染作用密切相关^[6]。JAK2 参与 STAT1/STAT4 主要介导的 IFN- γ /IL-12 信号传导促使辅助性 T 细胞(Th)1 极化。STAT6 是 Th2 细胞产生 IL-4、IL-13 和 IL-5 信号传导的重要因子,其中 JAK1、JAK3 起重要作用,STAT6 还抑制 Th1 极化。STAT3 诱导 Th17 优先表达特异性转录因子即视黄酸受体相关孤儿受体 γ (ROR γ t),二者协同诱导 IL-17 的表达。STAT5 通过调节 FoxP3 的表达来促进调节性 T 细胞(Treg)的分化^[3]。

表 1 本文涉及相关 JAK 抑制剂及其主要作用靶点

Tab. 1 Relevant JAK inhibitors involved in this paper and their main targets of action

药物	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
托法替尼	+		+	
巴瑞替尼	+	+		
鲁西替尼	+	+		
培非替尼	+	+	+	+
乌帕替尼	+			
阿普罗替尼	+			

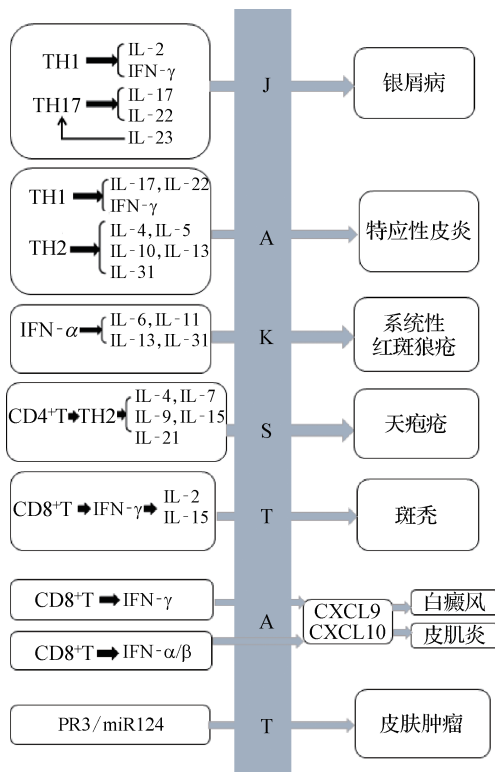


图 1 JAK-STAT 信号通路可被不同信号分子激活,并在细胞增殖、生长、分化、迁移和凋亡中发挥重要作用

Fig. 1 The JAK-STAT signaling pathway can be activated by different signaling molecules and play an important role in cell proliferation, growth, differentiation, migration and apoptosis

2 JAK 抑制剂在皮肤病的临床应用

2.1 银屑病 银屑病是以角质形成细胞过度增殖、异常分化为特征的慢性炎症性疾病^[7]。与正常皮肤相比,银屑病皮损中 STAT1 和 STAT3 表达增加。STAT1 通过依赖 JAK1/JAK2 的机制参与 IFN 的信号转导,促进多种促炎介质产生,进而刺激 Th1 和 Th17 细胞分泌增加,其分泌的炎症因子 IL-17、IL-22、IL-19 和 IL-36 又进一步激活 STAT3,通过 IL-23、IL-6 诱导 JAK2/TYK2、JAK1/JAK2 或 JAK1/TYK2 激活,参与 Th17 细胞的诱导和分化^[8-10]。

托法替尼是 JAK1 和 JAK3 的特异性抑制剂^[11]。两项关于银屑病的 III 期临床实验显示,托法替尼在 10 mg/次,每日 2 次剂量时有效,且优于依那西普^[12-13]。除口服托法替尼有效外,研究证实口服一种 JAK1/JAK2 抑制剂即巴瑞替尼也对中度至重度银屑病患者有效^[14-15];此外,使用一种泛 JAK 抑制剂培非替尼也发生剂量依赖性改善且有好的耐受性,没有报道严重的不良反应^[14];使用 JAK1/JAK2 抑制剂鲁西替尼也被证实使表皮增生和皮肤炎症明显改善^[16]。另一项随机双盲局部药物的临床试验中,对斑块型银屑病患者分别使用 1%、2%托法替尼软膏,结果显示,虽然长期使用 1%和 2%托法替尼差异无统计学意义,但 PGA-C 评分显示疗效明显,达到“清除”或“几乎清除”^[17]。一项短期随访研究中,在不增加不良反应的情况下,使用高剂量托法替尼的疗效优于低剂量托法替尼^[18]。

2.2 天疱疮 天疱疮是一种致死性的自身免疫性表皮内大疱性疾病,主要表现为表皮内水疱和糜烂^[19]。天疱疮目前的主要治疗方案为糖皮质激素,但长期使用高剂量糖皮质激素易发生严重的不良反应。JAK/STAT 通路在角质形成细胞分化中起重要作用,一项研究证实 STAT6 与天疱疮炎症通路中的 Th2 细胞相关,影响 IL-4、IL-6、IL-10 血清水平。同时 STAT2 参与天疱疮病变部位和周围区域的炎症反应,皮损处 STAT2 的表达明显高于周边健康皮肤组织^[20]。也有研究表明寻常型天疱疮的发病机制与 IFN- γ /STAT1/SOCS3 和 IL-6/STAT3/SOCS3 通路相关,从而影响患者的棘层溶解^[21]。上述研究在理论上为 JAK 抑制剂治疗天疱疮提供了依据,具体疗效和安全性需要长期的临床试验证据证明。

2.3 斑秃 斑秃是一种涉及免疫、遗传、心理等多因素影响的炎症疾病,主要表现为非疤痕性脱发^[22]。免疫学研究发现 IFN- γ 和 IL-15 是斑秃的主要炎症因子^[23],两者分别涉及 JAK1/2 及 JAK1/3 通路。一项关于口服托法替尼的研究显示,用药 15 个月后,20% 患者脱发严重程度评分变化达到 90%,23.1% 的患者脱发面积评分变化 $\leq 5\%$ ^[24]。大量研究已证实托法替尼对多数斑秃的有效性,部分无效患者也并非完全无效。巴瑞替尼在一些报告中显示了良好的疗效,在口服 4 mg/d 及 10 mg/d 巴瑞替尼 8~9 个月后,患者头发几乎完全再生^[25]。近期两项关于严重斑秃患者的 3 期试验中,口服巴瑞替尼 36 周时头发再生方面优于安慰剂^[26]。研究表明,一些患者需要更高剂量的 JAK 抑制剂才能实现毛发生长^[27]。

另一项对于青春期前儿童斑秃的研究表明,包括斑块型、全秃及普秃在内,口服托法替尼9个月以上,63.6%的受试者SALT评分较基线改善大于50%^[28]。此外,一项对于雄激素脱发的研究表明,长期使用JAK抑制剂治疗,雄激素脱发无明显改善也未见明显加重^[29]。综合考虑,JAK抑制剂在一定程度上对斑秃脱发有效,但这一结论仍需进一步观察。

2.4 特应性皮炎(AD) AD是一种广泛发生于成人及儿童的炎症性皮肤病,伴剧烈瘙痒,严重影响患者生活质量^[30]。在AD中,JAK1、JAK2和JAK3均过表达,STAT3/STAT6参与IL-4及组胺等上调Th2的分化,IL-5通过JAK2-STAT1/STAT5和MAP激酶途径发出信号,调节参与嗜酸性粒细胞的增殖,IL-31、IL-22等上调在瘙痒中起关键作用^[31]。使用JAK抑制剂治疗AD是目前的研究热点,并在多项临床实验中取得良好进展。托法替尼可以通过阻断IL-31信号转导抑制瘙痒。一项69例AD患者的II期临床验证局部给予托法替尼的有效性为81.7%^[32]。巴瑞替尼在一项II期临床实验中表明,61%的患者在4mg剂量下可达到湿疹面积及严重度指数(EASI)-50,明显改善了湿疹样皮疹、瘙痒、疼痛、生活质量和睡眠障碍^[33]。巴瑞替尼也是欧洲首个批准用于治疗成人中重度AD的JAK抑制剂^[34]。乌帕替尼是一种新型选择性JAK1抑制剂,在研究中,乌帕替尼作用迅速且明显,第一周控制瘙痒,第二周皮损减少。此外,在另一项研究中鲁西替尼及一种JAK1抑制剂阿布罗替尼可以明显减轻患者瘙痒^[35-36]。可见JAK抑制剂对AD有着良好的治疗效果。

2.5 白癜风 白癜风是由于黑素细胞被破坏而导致的后天性色素脱失,JAK1/JAK2参与的IFN- γ /CD8⁺T细胞通路是其重要发病机制^[37]。一项回顾性研究中,10例确诊为白癜风的患者使用托法替尼联合窄谱紫外线治疗3个月后,5例患者的体表面积(BSA)减少平均5.4%,其余5例患者未见色素恢复。这项研究结果显示光疗联合使用JAK抑制剂治疗白癜风可以取得不错的效果^[38]。另一项研究中,11例患者外用1.5%鲁西替尼乳膏治疗后,白癜风积分指数改善均有统计学意义^[39]。在一位面部有广泛色素脱失同时伴有斑秃的患者,开始鲁西替尼治疗4周后,额顶部头发开始重新生长,在20周时,面部区域明显色素沉着。然而停用12周后,大部分恢复的色素消退,而大部分再生毛发保持不变^[40]。JAK抑制剂对白癜风有一定的维持治疗作用,而长期用药的安全性尚不明确,仍需更长时间的临床观察。

2.6 结缔组织病类皮肤病 系统性红斑狼疮(SLE)是一种严重的自身免疫性疾病,常累及全身多个器官^[41]。在SLE中,有证据表明多种细胞因子如IL-6、IL-11、IL-13、IL-31和TNF- α 等通过JAK-STAT途径参与炎症过程^[42]。在一项双盲、随机对照的II期临床试验中,给予SLE患者巴瑞替尼每天2mg或4mg后,结果显示4mg剂量组SLE临床改善明显^[43]。

皮炎也是一种自身抗体介导的免疫性疾病,皮肤和肌肉均易受累,最常累及肺部,引起肺间质性改变甚至肺纤维化。皮炎发病是通过JAK-STAT通路引发IFN诱导炎症级联反应。其中JAK2/STAT3在肺间质性病变中起重要作用

用^[44]。多项研究中,皮炎合并肺间质性病变患者经传统治疗无效后使用鲁西替尼或托法替尼治疗,皮损、肌力及呼吸功能改善,皮炎合并关节受累患者使用巴瑞替尼后皮疹、肌力及多关节炎迅速改善。此外一些针对儿童及青少年皮炎的研究提示巴瑞替尼治疗有效且未见严重不良反应^[45-48]。

系统性硬皮病是累及皮肤及多脏器的系统性疾病,主要累及血管炎症及皮肤纤维化,与TGF- β 及GM-CSF、IL-3和IL-5等细胞因子密切相关,TGF- β 信号通路诱导JAK2及JAK1的磷酸化及激活JNK、SRC和c-ABL等因子,并作用于STAT3使其磷酸化刺激成纤维细胞,参与发病^[49],从而诱导纤维化反应。一项小鼠实验中验证了JAK2抑制剂较JAK1/3抑制剂更好的改善了皮肤纤维化及毛细血管稀疏的症状,随后在临床实验中对10名系统性硬皮病患者使用巴瑞替尼后,皮肤纤维化及指端溃疡明显好转,肺间质纤维化进展同时被延缓^[50]。另一项为期1个月的小鼠模型实验表明托法替尼减轻了真皮纤维化并降低了相关炎症因子水平,表现出托法替尼的抗炎及抗纤维化作用^[51]。

JAK抑制剂对免疫炎症性结缔组织性皮肤病有明显的抗炎作用并改善临床症状,已有研究未见明显不良反应,为这类疾病提供了新的治疗方向。而JAK抑制剂与其他免疫炎症药物对比是否有更优越的疗效及安全性仍是未知的,需要进一步横向对比。

2.7 皮肤白细胞碎裂性血管炎 皮肤白细胞碎裂性血管炎是一种免疫复合物介导的小血管过敏性血管炎,主要累及双下肢,以可触及的紫癜及溃疡为主要临床表现^[52]。研究表明,JAK1/3/STAT1/3在血管内皮增生及血管生成中起重要作用,使用托法替尼可抑制该通路^[53]。在一项个案病报道中,使用托法替尼5mg/次,2次/d联合泼尼松25mg/d治疗,2个月后皮疹明显好转,6个月的随访中未见复发^[54]。然而在另一项研究报道使用鲁西替尼治疗原发性骨髓纤维化时,引发了白细胞碎裂性血管炎,停药后好转^[55-56]。两项研究的冲突显示了JAK抑制剂在疾病治疗过程中不仅有“纠错作用”,当过量使用时可能相互导致反向致病作用。这对JAK抑制剂的安全性研究有着指导作用。

2.8 皮肤肿瘤 皮肤肿瘤是发生在皮肤的细胞异常增生性疾病,研究表明部分肿瘤的发生也建立在慢性炎症的基础上。反复的组织损伤使活化的炎症细胞释放大量炎症因子与介质,会引起癌基因失调或诱导基因突变,从而导致肿瘤^[57]。一项研究显示,在皮肤鳞状细胞癌(鳞癌)的表皮角质细胞中,PRP3上调后通过JAK2/STAT3途径激活了细胞活性及转移能力^[58]。抑制JAK2/STAT3途径可逆转由PRP3介导的皮肤鳞癌的肿瘤细胞活力。皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)的研究中,miR-22及miR-124的表观遗传下调介导细胞中JAK3-STAT3/STAT5磷酸化表达增加^[59]。这证明JAK-STAT是CTCL转录中的重要节点,JAK3-STAT3/STAT5轴的失调与一些癌症起始和进展相关。STAT1/STAT3信号通路的下游细胞因子IL-26也在CTCL和良性皮肤组织中有差异表达。在皮肤间变性大细胞淋巴瘤(C-ALCL)中,miR-124/JAK-STAT3

显著下调 CCR8,后者下调被认为是导致 C-ALCL 向皮肤外部位扩散的因素之一。在对恶性黑色素瘤的一些研究中,JAK-STAT1/STAT3 通路参与了黑色素瘤的转录。针对这一通路的抑制剂通过诱导细胞凋亡而表现出显著的抗肿瘤活性,成为治疗恶性黑色素瘤的新手段^[60]。

3 JAK 抑制剂应用注意事项

关注不同 JAK 抑制剂的机制特点及安全性有助于在应用时做出更好的判断。JAK2 在促进 IFN 分泌中具有重要作用,IFN 是机体抗菌、抗病毒过程中的重要因子,选择性抑制 JAK2 的抑制剂(如鲁西替尼)理论上安全性低于选择性不抑制 JAK2 的抑制剂(如托法替尼)。在一项关于鲁西替尼的研究中,最常见的感染并发症是带状疱疹、支气管炎(鼻咽炎)和泌尿道感染,没有肺结核病例报告^[61]。另一鲁西替尼的研究显示,非感染不良反应主要有贫血、血小板减低、腹痛、鼻出血等^[62]。巴瑞替尼治疗系统性硬皮病的临床研究中也仅观察到 1 例带状疱疹不良反应的发生^[50]。部分个案报道显示,在使用鲁西替尼过程中患者出现了软组织损伤及紫癜症状,不得不停药^[63]。托法替尼主要不良反应以水痘—带状疱疹病毒感染及呼吸道感染(鼻咽炎)最为常见^[18]。血液相关指标可见血脂升高、血红蛋白及淋巴细胞减少,服用乌帕替尼较大剂量患者继发贫血的可能性更大。一项关于 JAK 抑制剂与其他免疫抑制剂的对比分析研究显示,JAK 抑制剂有更高的小肠穿孔、深静脉血栓风险^[64]。同时由于 JAK2 受体在骨髓造血中的作用,研究者们也在进一步观察 JAK 抑制剂对增加静脉血栓栓塞及动脉血栓栓塞的风险^[65]。

4 结 语

JAK 抑制剂是近年研究的热点,基于 JAK/STAT 通路参与多种细胞因子信号传导,在细胞沟通、免疫等方面起重要作用,JAK 抑制剂是治疗各类难治性皮肤病的新希望。目前针对红斑鳞屑类、湿疹皮炎类、大疱类、皮肤附属器类、色素失调类、结缔组织病类、血管炎类及肿瘤等各类皮肤疾病已开展的实验展示了 JAK 抑制剂的优秀表现。

然而,JAK 抑制剂目前仍属于一类新型免疫调节剂,具有免疫抑制作用,干扰与免疫功能相关的细胞因子信号传导,可能增强感染风险。而对 JAK 抑制剂的药物安全性的研究仍处于初级阶段,JAK 抑制剂的用药安全仍是需要关注的重点。

综上所述,JAK 抑制剂在皮肤科的临床应用中前景广阔,基于 JAK-STAT 通路的研究越来越深入,JAK 抑制剂的选择性及高度靶向性提供了全新的治疗思路。然而,在关注 JAK 抑制剂有效性的同时,其安全性仍需要重点关注。在使用前排除相应的用药风险,如已有的感染、肿瘤、肝肾功能异常等危险因素,针对不同疾病的机制,选择性抑制 JAK-STAT 通路中的因子,充分考虑可能会导致的不良反应,并避免其发生,是临床使用这类药物时不能忽视的问题,也是 JAK 抑制剂药物未来探究的方向。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Hu XY, Li J, Fu MR, et al. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 402.
- [2] Luo YM, Alexander M, Gadina M, et al. JAK-STAT signaling in human disease: from genetic syndromes to clinical inhibition [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 148(4): 911-925.
- [3] Seif F, Khoshmirsafa M, Aazami H, et al. The role of JAK-STAT signaling pathway and its regulators in the fate of T helper cells [J]. *Cell Commun Signal*, 2017, 15(1): 23.
- [4] Ortiz-Ibáñez K, Alsina MM, Muñoz-Santos C. Tofacitinib and other kinase inhibitors in the treatment of psoriasis [J]. *Actas Dermo Sifiliográficas Engl Ed*, 2013, 104(4): 304-310.
- [5] Palanivel JA, MacBeth AE, Chetty NC, et al. An insight into JAK-STAT signalling in dermatology [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2014, 39(4): 513-518.
- [6] Nogueira M, Puig L, Torres T. JAK inhibitors for treatment of psoriasis: focus on selective TYK2 inhibitors [J]. *Drugs*, 2020, 80(4): 341-352.
- [7] Korman NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? [J]. *Br J Dermatol*, 2020, 182(4): 840-848.
- [8] Lodi L, Faletti LE, Maccari ME, et al. STAT3-confusion-of-function: beyond the loss and gain dualism [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 150(5): 1237-1241. e3.
- [9] Le Menn G, Jabłońska A, Chen Z. The effects of post-translational modifications on Th17/Treg cell differentiation [J]. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Cell Res*, 2022, 1869(6): 119223.
- [10] Tsilifis C, Freeman AF, Gennery AR. STAT3 hyper-IgE syndrome-an update and unanswered questions [J]. *J Clin Immunol*, 2021, 41(5): 864-880.
- [11] O'shea JJ, Kontzias A, Yamaoka K, et al. Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72 suppl 2: ii111-ii115.
- [12] Bachelez H, van de Kerkhof PCM, Strohal R, et al. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2015, 386(9993): 552-561.
- [13] Zhang JZ, Tsai TF, Lee MG, et al. The efficacy and safety of tofacitinib in Asian patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *J Dermatol Sci*, 2017, 88(1): 36-45.
- [14] Samadi A, Ahmad Nasrollahi S, Hashemi A, et al. Janus kinase (JAK) inhibitors for the treatment of skin and hair disorders: a review of literature [J]. *J Dermatol Treat*, 2017, 28(6): 476-483.
- [15] Papp KA, Menter MA, Raman M, et al. A randomized phase 2b trial of baricitinib, an oral Janus kinase (JAK) 1/JAK2 inhibitor, in patients with moderate-to-severe psoriasis [J]. *Br J Dermatol*, 2016, 174(6): 1266-1276.
- [16] Punwani N, Burn T, Scherle P, et al. Downmodulation of key inflammatory cell markers with a topical Janus kinase 1/2 inhibitor

- [J]. *Br J Dermatol*, 2015, 173(4): 989-997.
- [17] Papp KA, Bissonnette R, Gooderham M, et al. Treatment of plaque psoriasis with an ointment formulation of the Janus kinase inhibitor, tofacitinib; a phase 2b randomized clinical trial[J]. *BMC Dermatol*, 2016, 16(1): 1-12.
- [18] Wang L, Ping XF, Chen W, et al. Performance of Janus kinase inhibitors in psoriatic arthritis with axial involvement in indirect comparison with ankylosing spondylitis: a retrospective analysis from pooled data[J]. *Clin Rheumatol*, 2021, 40(5): 1725-1737.
- [19] Malik AM, Tupchong S, Huang SM, et al. An updated review of Pemphigus diseases[J]. *Medicina*, 2021, 57(10): 1080.
- [20] Juczynska K, Wozniacka A, Waszczykowska E, et al. Expression of JAK3, STAT2, STAT4, and STAT6 in Pemphigus vulgaris[J]. *Immunol Res*, 2020, 68(2): 97-103.
- [21] Lin XY, Chen MX, Li XL, et al. Low SOCS₃ expression in CD4⁺ T cells from Pemphigus vulgaris patients enhanced Th1-and Th17-cell differentiation and exacerbated acantholysis via STAT activation[J]. *Mol Immunol*, 2022, 150: 114-125.
- [22] Zhou C, Li XQ, Wang C, et al. Alopecia areata: an update on etio-pathogenesis, diagnosis, and management[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2021, 61(3): 403-423.
- [23] Park H, Yu DA, Kwon O. Janus kinase inhibitors: an innovative treatment for alopecia areata [J]. *J Dermatol*, 2019, 46(8): 724-730.
- [24] Liu LY, Craiglow BG, Dai F, et al. Tofacitinib for the treatment of severe alopecia areata and variants: a study of 90 patients[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 76(1): 22-28.
- [25] Dillon KA L. A comprehensive literature review of JAK inhibitors in treatment of alopecia areata [J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2021, 14: 691-714.
- [26] King B, Ohyama M, Kwon O, et al. Two phase 3 trials of baricitinib for alopecia areata [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(18): 1687-1699.
- [27] Peterson D, Powell M, King B. Less is more? Failure of one JAK inhibitor does not predict failure of another one in a patient with alopecia areata[J]. *Dermatol Ther*, 2021, 34(5): e15062.
- [28] Jerjen R, Meah N, Trindade de Carvalho L, et al. Treatment of alopecia areata in pre-adolescent children with oral tofacitinib: a retrospective study[J]. *Pediatr Dermatol*, 2021, 38(1): 103-108.
- [29] Casale F, Yale K, Mesinkovska NA. Are Janus kinase (JAK) inhibitors beneficial in the treatment of androgenic alopecia? [J]. *Int J Dermatol*, 2022, 61(11): e457-e458.
- [30] Nakashima C, Yanagihara S, Otsuka A. Innovation in the treatment of atopic dermatitis: emerging topical and oral Janus kinase inhibitors[J]. *Allergol Int*, 2022, 71(1): 40-46.
- [31] Bao L, Zhang HY, Chan LS. The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis [J]. *JAK-STAT*, 2013, 2(3): e24137.
- [32] Bissonnette R, Papp KA, Poulin Y, et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase II a randomized trial[J]. *Br J Dermatol*, 2016, 175(5): 902-911.
- [33] Li R, Hadi S, Guttman-Yassky E. Current and emerging biologic and small molecule therapies for atopic dermatitis[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2019, 19(4): 367-380.
- [34] Radi G, Simonetti O, Rizzetto G, et al. Baricitinib: the first jak inhibitor approved in Europe for the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in adult patients [J]. *Healthcare*, 2021, 9(11): 1575.
- [35] Papp K, Szepletowski JC, Kircik L, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib cream for the treatment of atopic dermatitis: results from two phase 3, randomized, double-blind studies[J]. *J Skin*, 2020, 4(6): s95.
- [36] Scott JB, Paller AS. Novel treatments for pediatric atopic dermatitis [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2021, 33(4): 392-401.
- [37] Qi F, Liu F, Gao L. Janus kinase inhibitors in the treatment of vitiligo: a review[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 790125.
- [38] Liu LY, Strassner JP, Refat MA, et al. Repigmentation in vitiligo using the Janus kinase inhibitor tofacitinib may require concomitant light exposure[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 77(4): 675-682.e1.
- [39] 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.
- [40] Harris JE, Rashighi M, Nguyen N, et al. Rapid skin repigmentation on oral ruxolitinib in a patient with coexistent vitiligo and alopecia areata (AA) [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2016, 74(2): 370-371.
- [41] Herzum A, Gasparini G, Cozzani E, et al. Atypical and rare forms of cutaneous lupus erythematosus: the importance of the diagnosis for the best management of patients [J]. *Dermatology*, 2022, 238(2): 195-204.
- [42] 郑水英,李慧,刘聪,等.Janus 酪氨酸激酶抑制剂在皮肤病的应用进展[J]. *皮肤性病诊疗学杂志*, 2020, 27(5): 374-378.
- Zheng SY, Li H, Liu C, et al. Recent progress in the application of Janus kinase inhibitors in skin diseases [J]. *J Diagn Ther Derm Venereol*, 2020, 27(5): 374-378.
- [43] Kubo S, Nakayamada S, Tanaka Y. Baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus; a 2019 update [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2019, 15(7): 693-700.
- [44] Montero P, Milara J, Roger I, et al. Role of JAK/STAT in interstitial lung diseases; molecular and cellular mechanisms [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6211.
- [45] Hornig J, Weinhage T, Schmidt LH, et al. Ansprechen einer dermatomyositis mit lungenbeteiligung auf eine januskinase-inhibitortherapie [J]. *Z Rheumatol*, 2018, 77(10): 952-957.
- [46] Wendel S, Venhoff N, Frye BC, et al. Successful treatment of extensive calcifications and acute pulmonary involvement in dermatomyositis with the Janus kinase inhibitor tofacitinib: a report of two cases [J]. *J Autoimmun*, 2019, 100: 131-136.
- [47] Hornung T, Janzen V, Heidgen FJ, et al. Remission of recalcitrant dermatomyositis treated with ruxolitinib [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(26): 2537-2538.
- [48] Solimani F, Meier K, Ghoreschi K. Emerging topical and systemic JAK inhibitors in dermatology [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2847.

- 量的评估[D].长沙:中南大学,2014.
- Lin YX. QoR-15 is used to evaluate the early recovery quality of patients after hepatectomy. [D]. Changsha: Central South University, 2014.
- [14] Bian LF, Zhao XH, Gao BL, et al. Predictive model for acute abdominal pain after transarterial chemoembolization for liver cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(30): 4442-4452.
- [15] 杨彦芳,滕艳娟,主继龙.肝癌开腹术后急性疼痛特点及镇痛效果影响因素分析[J].*广西医科大学学报*, 2020, 37(11): 2035-2039.
- Yang YF, Teng YJ, Zhu JL. Analysis of the characteristics of acute pain and the influencing factors of analgesic effect after laparotomy for hepatocellular carcinoma [J]. *J Guangxi Med Univ*, 2020, 37(11): 2035-2039.
- [16] 李花花,白黎,马冰.认知行为干预在晚期肝癌介入治疗患者中的应用效果[J].*癌症进展*, 2020, 18(23): 2468-2471.
- Li HH, Bai L, Ma B. Clinical effect of cognitive behavioral intervention in patients with advanced liver cancer undergoing interventional therapy [J]. *Oncol Prog*, 2020, 18(23): 2468-2471.
- [17] Terry MJ, Moeschler SM, Hoelzer Bryan C, et al. Pain catastrophizing and anxiety are associated with heat pain perception in a community sample of adults with chronic pain [J]. *Clin J Pain*, 2016, 32(10): 875-881.
- [18] 罗梅,唐霓,王晓斌.术前疼痛阈值对胸腔镜术后急性疼痛的影响[J].*川北医学院学报*, 2022, 37(3): 299-302.
- Luo M, Tang N, Wang XB. Effect of preoperative pain threshold on acute pain after thoracoscopic surgery [J]. *J North Sichuan Med Coll*, 2022, 37(3): 299-302.
- 收稿日期:2023-05-12 修回日期:2023-07-10 编辑:王国品
-
- (上接第140页)
- [49] Chakraborty D, Šumová B, Mallano T, et al. Activation of STAT3 integrates common profibrotic pathways to promote fibroblast activation and tissue fibrosis [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1130.
- [50] Hou ZY, Su XH, Han GM, et al. JAK1/2 inhibitor baricitinib improves skin fibrosis and digital ulcers in systemic sclerosis [J]. *Front Med*, 2022, 9: 859330.
- [51] Karatas A, Oz B, Celik C, et al. Tofacitinib and metformin reduce the dermal thickness and fibrosis in mouse model of systemic sclerosis [J]. *Sci Rep*, 2022, 12: 2553.
- [52] Fraticelli P, Benfaremo D, Gabrielli A. Diagnosis and management of leukocytoclastic vasculitis [J]. *Intern Emerg Med*, 2021, 16(4): 831-841.
- [53] Di Benedetto P, Ruscitti P, Berardicurti O, et al. Blocking Jak/STAT signalling using tofacitinib inhibits angiogenesis in experimental arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23(1): 213.
- [54] Zhu KJ, Yang PD, Xu Q. Tofacitinib treatment of refractory cutaneous leukocytoclastic vasculitis: a case report [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 695768.
- [55] Tığhoğlu M, Tığhoğlu P, Yıldız A, et al. Leukocytoclastic vasculitis due to ruxolitinib treatment: a rare adverse effect [J]. *Clinical Pharmacy Therapeu*, 2022, 47(4): 544-547.
- [56] Turgutkaya A, Yavaşoğlu İ. Ruxolitinib induced leukocytoclastic vasculitis [J]. *Med Clínica*, 2021, 157(10): 501.
- [57] 陈楠楠,戴德.慢性炎症在恶性肿瘤中的作用研究进展[J].*中国医学创新*, 2020, 17(14): 169-172.
- Chen NN, Dai D. Progress in the role of chronic inflammation in malignant tumors [J]. *Med Innov China*, 2020, 17(14): 169-172.
- [58] Zuo SY, Li X, Bao WG, et al. Pre-mRNA processing factor 3 enhances the progression of keratinocyte-derived cutaneous squamous cell carcinoma by regulating the JAK2/STAT3 pathway [J]. *Sci Rep*, 2020, 10: 8863.
- [59] García-Colmenero L, González J, Sandoval J, et al. Epigenetic silencing of tumor suppressor miR-124 directly supports STAT3 activation in cutaneous T-cell lymphoma [J]. *Cells*, 2020, 9(12): 2692.
- [60] Rah B, Rather RA, Bhat GR, et al. JAK/STAT signaling: molecular targets, therapeutic opportunities, and limitations of targeted inhibitions in solid malignancies [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 821344.
- [61] Lussana F, Cattaneo M, Rambaldi A, et al. Ruxolitinib-associated infections: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(3): 339-347.
- [62] Mead AJ, Milojkovic D, Knapper S, et al. Response to ruxolitinib in patients with intermediate-1-, intermediate-2-, and high-risk myelofibrosis: results of the UK ROBUST Trial [J]. *Br J Haematol*, 2015, 170(1): 29-39.
- [63] Gaspari V, Zengarini C, Greco S, et al. Side effects of ruxolitinib in patients with SARS-CoV-2 infection: two case reports [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2020, 56(2): 106023.
- [64] Sepriano A, Kerschbaumer A, Smolen JS, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(6): 760-770.
- [65] Yates M, Mootoo A, Adas M, et al. Venous thromboembolism risk with JAK inhibitors: a meta-analysis [J]. *Arthritis Rheumatol Hoboken N J*, 2021, 73(5): 779-788.
- 收稿日期:2022-05-24 修回日期:2022-06-23 编辑:王宇