

斑秃发病机制模型研究：从动物实验到数学模型



胡瑞敏¹, 李 艳²

1. 内蒙古医科大学附属医院/内蒙古医科大学第一临床医学院 (呼和浩特 010010)

2. 内蒙古医科大学附属医院皮肤性病科 (呼和浩特 010010)

【摘要】斑秃 (AA) 是临床常见的毛发疾病, 通常表现为突发的圆形或卵圆形非瘢痕性脱发斑, 严重时可累及患者整个头皮、指甲以及眉毛。在 AA 发病机制探索与治疗策略研发过程中, 动物模型发挥着不可替代的作用。本文系统综述了 13 种动物模型以及 2 种数学模型, 对自发性模型 (如 C3H/HeJ 小鼠、DEBR 大鼠、B6.KM-AA 小鼠)、诱导性模型 (包括皮肤移植、淋巴结细胞注射及药物诱导等)、人源化模型、基因编辑模型进行综合分析, 并介绍机制驱动与数据驱动两类数学模型的应用现状, 旨在为构建理想的 AA 研究实验系统提供参考。

【关键词】斑秃; 动物模型; 数学模型; C3H/HeJ 小鼠; 计算机辅助诊断

【中图分类号】R758.71 **【文献标识码】**A

The pathogenesis model research of alopecia areata: from animal experiments to mathematical prediction models

HU Ruimin¹, LI Yan²

1. The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University / The First Clinical Medical College of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010010, China

2. Department of Dermatology and Venereology, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010010, China

Corresponding author: LI Yan, Email: 13948318299@163.com

【Abstract】Alopecia areata (AA) is a common clinical hair disorder characterized by sudden, round or oval-shaped non-scarring alopecic patches. In severe cases, it may involve the entire scalp, nails, and eyebrows. Animal models play an indispensable role in exploring the pathogenesis of AA and developing therapeutic strategies. This article systematically reviews 13 types of AA animal models and 2 categories of AA mathematical models. It comprehensively analyzes spontaneous models (such as C3H/HeJ mice, DEBR rats and B6.KM-AA mice), induced models (including skin grafts, lymph node cell injections, and drug-induced methods), humanized models, and genetically engineered models. Additionally, it evaluates the current applications of both mechanism-driven and data-driven mathematical models and provides a reference for future research and the construction of ideal experimental systems in AA research.

【Keywords】Alopecia areata; Animal model; Mathematical model; C3H/HeJ mice; Computer-aided diagnosis

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202502025

基金项目: 内蒙古医科大学致远人才计划 (ZY0202034)

通信作者: 李艳, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: 13948318299@163.com

斑秃 (alopecia areata, AA) 是一种临床上常见的与自身免疫相关的非瘢痕性脱发, 病程呈现周期性和不可预测性^[1-2]。全球范围内发病率为 0.1%~0.2%, 终生患病率约 0.1%^[3]。不同种族、年龄、性别均可发病, 我国有 319 万左右 AA 患者, 高于全球平均水平^[4]。流行病学显示我国 AA 患病率为 0.27%, 多发生于 30~40 岁人群中, 且无明显性别差异^[5]。AA 发病机制尚不明确, 大多认为与遗传易感性以及毛囊免疫豁免破坏有关^[6-7]。动物模型在研究 AA 的遗传机制中发挥了重要作用, 可用于模拟人类 AA 的病理特征以及研究相关的遗传因素。然而, 不同模型在模拟人类疾病方面的有效性与局限性亟需系统评估。本文据此综述 13 种 AA 动物模型 (包括自发性、诱导性、人源化及基因编辑模型) 及 2 种数学模型的研究进展, 旨在为未来 AA 研究实验模型的选择提供参考。

1 自发性AA动物模型

自发性 AA 动物模型是指没有任何化学、物理因素的刺激下, 实验动物可自发产生与人类 AA 相同的症状^[8]。常见的自发性 AA 动物模型包括: C3H/HeJ 小鼠、DEBR 大鼠、KM-AA 小鼠等^[9]。

1.1 C3H/HeJ 小鼠模型

1994 年 Sundberg 等^[10]发现衰老的 C3H/HeJ 小鼠可自发出现多基因遗传、半显性的 AA 样脱发。脱发的部位和模式与小鼠的性别以及生长阶段有关。基于该模型, 相关研究发现 AA 的发生发展与 JAK2-STAT3 通路^[11]、淋巴细胞功能相关抗原-1 (LFA-1) 受体信号通路^[12]密切相关。该模型通过自发形成斑片状脱毛来模拟人类 AA, 其过程无需任何人为基因修饰或免疫细胞移植, 因此在发病机制上最具自然代表性。然而, 由于建模周期较长、小鼠个体患病率较低, 此类自发性模型在基础研究中应用较为有限。

1.2 DEBR大鼠模型

DEBR 大鼠模型是通过将 BDIX 品系与 Wistar 品系进行杂交所获得的啮齿类动物模型, 被应用于评估不同治疗方式对 AA 的疗效^[13-14]。Gonzalez 等^[15]基于此模型, 发现在 AA 病变组织中表皮 γ δ T 细胞增多, 并且真皮中骨髓基质细胞抗原 2 (BST2) 表达上调。尽管 DEBR 大鼠在病理表现方面高度吻合人类 AA 皮肤病理, 但由于大鼠

饲养成本远高于普通小鼠且遗传背景尚不明确等原因, 该模型应用频率远低于 C3H/HeJ 小鼠 AA 模型。

1.3 B6.KM-AA小鼠模型

2014 年 Gu 等^[16]通过反复回交/互交将 AA 基因导入 C57BL/6 (B6) 小鼠, 经过 10 代回交/互交后成功获得同类系 AAtj 小鼠 (命名为 B6.KM-AA), 并利用微卫星标记验证了 B6.KM-AA 小鼠的等位基因纯合性。后发现该品系小鼠具有免疫系统功能紊乱、发育迟缓及 T 细胞浸润介导脱发的相关 AA 特征。该动物模型属于自发产生的单基因隐性遗传变异, 其疾病进展能够高度模拟人类 AA 的临床病程。以上特性使 B6、KM-AA 小鼠为后续开展相关致病基因精确定位与特定群体遗传鉴定提供了独特优势, 但造模技术复杂、成本高昂等限制了其应用范围。

2 诱导性AA动物模型

诱导性 AA 动物模型是一种通过皮肤移植、局部涂抹药物或注射致病物质模拟人类 AA 发病过程的实验性动物模型, 造模方法包括免疫诱导、化学诱导、应激诱导等。

2.1 咪喹莫特乳膏诱导C3H/HeJ小鼠模型

咪喹莫特乳膏可诱导 C3H/HeJ 小鼠局部皮肤形成类似于人类 AA 的相关表现, 该模型的建立与咪喹莫特乳膏激活毛囊周围的 Toll 样受体 7 有关。通过采用 5~7 周龄雄性 C57BL/6 小鼠, 在恒定的环境条件下, 予以每日局部涂抹 5% 咪喹莫特乳膏, 从而诱导小鼠发生 AA 样脱毛^[17]。Zhang 等^[18]通过应用该模型, 证明了微针治疗不仅可以加速 AA 小鼠的毛发再生, 而且还对 AA 小鼠的肠道微生态产生积极影响。该方法简单、成本低, 可在短周期内获得大量 AA 动物模型, 但由于咪喹莫特乳膏强烈的局部炎症反应本身就会破坏毛囊的正常微环境, 导致可逆性的脱发^[19]。所以该模型更接近于炎症后脱发, 而非典型的自身免疫性 AA, 尚不能模拟 AA 有关的体内免疫表达。

2.2 皮肤移植物诱导C3H/HeJ小鼠模型

1998 年 McElwee 等^[20]首次构建了以 C3H/HeJ 小鼠为核心的皮肤移植物诱导模型, 该模型将自行发生 AA 的 C3H/HeJ 小鼠病变皮肤组织移植至健康小鼠同侧区域, 诱导健康小鼠发生 AA 样脱发。Gund 等^[21]基于该 AA 模型, 发现

SQSTM1 在 AA 小鼠的毛囊中积累, 但 AA 皮肤引流淋巴结免疫细胞的 SQSTM1 未发生改变, 证实自噬活性在 AA 小鼠的毛囊中受到抑制。Yi 等^[22]通过应用该模型, 验证了巴瑞替尼通过阻碍体内 CD8⁺T 细胞的扩增可有效抑制 AA 的发展。Xuan 等^[23]应用该模型, 验证了毛兰素通过加强调节 T 细胞的免疫功能来治疗 AA。虽然该模型可在短时间内获得大量 AA 小鼠, 但因其需要异体 AA 样皮肤移植以及侵入性手术操作才可构建, 所以与其他动物模型相比更易出现排异反应及皮肤感染, 从而导致实验失败。

2.3 淋巴结细胞诱导 C3H/HeJ 小鼠模型

2020 年 Wang 等^[24]改进了既往的制模方式, 从 C3H/HeJ AA 小鼠中分离出新鲜淋巴结细胞 (lymph node cells, LNCs), 制备单 LNC 悬浮液后将其皮下注射到未患病的小鼠中诱发 AA。在此模型基础上, Hashimoto 等^[25]首次使用冷冻保存的淋巴细胞诱导 C3H/HeJ 小鼠 AA, 超过 90% 的受体小鼠出现 AA 样脱发; 该团队通过此动物模型, 证实了模式识别受体 (如 Toll 样受体和 NOD 样受体家族含吡啶结构域蛋白 3) 是 AA 进展中的关键调控因子^[26]。该模型为相关研究提供了新思路, 即直接注射相关免疫细胞可诱导 AA 动物模型, 相较于传统的皮肤移植 AA 动物模型具有实验流程更简化、感染排斥风险较低等优点。

2.4 干扰素- γ 诱导 C3H/HeJ 小鼠模型

2005 年 Gilhar 等^[27]通过给 C3H/HeJ 小鼠剃毛以诱导毛发生长期, 并静脉注射干扰素- γ (IFN- γ) 诱导 AA 样脱发。Park^[28]等应用该模型, 发现间充质干细胞因其免疫抑制特性, 可降低病变部位局部炎症因子, 具有 AA 替代疗法的潜力。该模型可模拟人类进展期 AA, 但由于 IFN- γ 价格昂贵, 并且模型制作周期长, 所以与其他模型相比优势并不显著。

2.5 环磷酰胺诱导 C57BL/6 小鼠模型

环磷酰胺 (cyclophosphamide, CTX) 会导致典型的生长期脱发现象, 由于该药物在杀灭快速增殖的癌细胞的同时, 也会损害毛囊周围快速分裂的细胞, 可用于建立 AA 动物模型^[29]。C57BL/6 小鼠出现生长期毛发后腹腔注射 CTX, 可使小鼠出现 AA 样脱毛^[30]。Xu 等^[30]应用该模型, 发现 CTX 在体内通过上调参与炎症反应和氧化应激调节的钙结合蛋白水平, 降低毛囊中调控铁死亡相关因子水平来

造成脱发。虽然此模型建模成功率较高且造模药物更易获得, 但诱导方式对小鼠的健康危害较大, 因此并没有广泛应用于 AA 有关的基础研究中。

2.6 1MOG244.1 转基因 C57BL/6J 小鼠模型

2012 年 Ali 等^[31]将 1MOG244.1 T 细胞受体的逆转录基因移植到 C57BL/6J 小鼠中, 形成脱发相关的 1MOG244.1 转基因小鼠模型。Xuan 等^[32]利用该模型基础构建了 T 细胞受体转基因 AA 小鼠, 证实了过氧化物酶体增殖物激活受体 α 激动剂可有效抑制 AA 的发展。由于该模型在构建过程中靶向性地引入相关脱发基因, 与传统的 C3H/HeJ 小鼠模型相比, 是更精确的疾病机制研究工具。

2.7 咪喹莫特联合应激 C57BL/6J 小鼠模型

应激被认为是诱发 AA 的重要原因之一, 慢性应激会导致免疫系统失调, 从而引起毛囊的自身免疫反应^[33]。吕书影等^[34]通过外用咪喹莫特联合慢性不可预测应激建立 C57BL/6J 小鼠模型, 基本模拟了人类 AA 疾病的症状, 该模型特别突出了 AA 发病机制中的精神心理因素, 但由于该模型是外用药物以及施加精神刺激的强诱导模型, 与人类 AA 发生机制有较大差异, 故不适合应用该模型进行药物疗效、免疫机制等研究。

3 人源化 AA 动物模型

人源化 AA 小鼠动物模型是将人类 AA 部位的病变皮肤移植至重症联合免疫缺陷病 (severe combined immunodeficiency disease, SCID) 小鼠或分离人类病变部位的淋巴细胞、单核细胞注射于 SCID 小鼠建立而成。由于该模型更接近人类疾病特征, 实验结果更具临床转化价值, 可进行长期观察研究。但由于造模过程复杂、成本较高, 人源化 AA 小鼠模型还需进一步的研究和探索。

3.1 人类皮肤移植诱导模型

1998 年 Gilhar 等^[35]发现将人类 AA 皮肤移植至 SCID 小鼠背部并注射从病变头皮中分离出来的 T 淋巴细胞, 可导致 SCID 小鼠出现与人类 AA 相同的症状和病理变化。目前尚无该模型应用案例, 因其需要大量 AA 的人类头皮, 以及皮肤移植后易出现感染和排斥反应, 该模型无法广泛使用。

3.2 外周血单个核细胞注射诱导模型

2013 年 Gilhar 等^[36]将健康的人类头皮移植

到免疫缺陷小鼠身上, 并注射富含 NKG2D⁺ 和 CD56⁺ 细胞的外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs), 诱导小鼠出现类似人类 AA 的症状。Britva 等^[37]应用该模型, 发现阿普司特和托法替尼在人源化 AA 小鼠模型中的疗效。该模型虽然可模拟人类 AA 的关键病理特征, 但使用的 PBMCs 来自健康供体, 而非 AA 患者, 可能会影响结果的普遍性。

4 基因编辑AA小鼠模型

2022 年张令天等^[38]利用 CRISPR/Cas9 基因编辑技术, 将 *LOC108637647* 基因敲入小鼠中, 生成 AA 模型, 该模型 F1、F2 代小鼠可在腹部、胸部和侧部出现 AA 现象。这显示 *LOC108637647* 可能直接或间接参与了皮肤毛囊的分化过程, 其具体的作用机制仍需进一步研究。Arakawa 等^[39]通过转基因工程将 IKZF1 异构体导入表达角蛋白 5 的上皮细胞, 构建了 K5-Ikzf1-EGFP 转基因小鼠 (Ikzf1 Tg), 该模型可发生斑片状脱毛。免疫组化结果显示, Ikzf1 Tg 中浸润皮肤和毛囊的 CD8⁺ T 细胞和 CD4⁺ T 细胞的数量较高, 所表现的局部免疫改变与 AA 患者相似。基因编辑小鼠会在自身遗传背景驱动下“自发”地发生脱毛, 这个过程更接近于人类 AA 的自然发病过程, 避免了外源移植可能带来的非特异性免疫干扰。但由于人类 AA 是多基因共同作用的结果, 而大多数基因编辑小鼠模型通常只针对单个或少数几个基因进行改造, 所以并不能完全重现人类 AA 所有亚型。

5 AA数学模型

5.1 机制驱动AA数学模型

基于 AA 动物模型并结合大量基础实验案例, Dobрева 等^[40]开发了机制驱动 AA 数学模型, 该模型通过应用微分方程描述 AA 相关免疫学因素 [免疫豁免维护机制 (IPG)、IFN- γ 、肽-MHC I 复合物、效应自反应 CD8⁺ T 细胞、效应自反应辅助 CD4⁺ T 细胞] 随时间的变化情况。该数学模型表明, IFN- γ 水平增高会导致大量自身反应性 T 细胞攻击毛囊, 而足够数量的 IPG 可以抑制这种改变^[41]。但上述模型未充分考虑毛囊周期、忽略了相关参数会随时间和环境变化, 从而导致无法全面捕捉疾病进展中的复杂动力学, 难以反映真

实生物系统的动态变化。随后, Alzubadi 等^[42]构建了整合毛发周期动力学和免疫系统反应的 AA 数学模型, 该模型成功捕捉到了自反应淋巴细胞、调节性 T 细胞、促炎细胞因子和毛囊之间的复杂相互作用。该模型通过扩展的傅里叶幅度灵敏度测试进行的敏感性分析, 确定了影响 AA 毛囊生长周期长度的关键参数。同时也可区分健康、患病和治疗状态下的毛囊, 为预测治疗效果和推进个性化医疗策略提供有力工具。

5.2 数据驱动AA数学模型

基于大量临床案例, 通过计算机深度学习框架的构建, 计算机辅助诊断 (computer aided diagnosis, CAD) 在 AA 的诊断和预后中显示出显著的提升潜力, 其核心优势在于将传统的、依赖于医生个人经验的模式, 转变为客观、量化、可重复的智能分析模式^[43], 因此也被称为数据驱动 AA 数学模型。2023 年 Mittal 等^[44]构建的卷积神经网络架构, 能够为 AA 的检测提供便利并使其流程化, 准确率达 98%。Khan 等^[45]提出了一种名为 AlopeciaDet 的特征融合技术, 利用皮肤镜图像以及相机图像来及时检测 AA, 实现了 99.45% 的检测准确率。通过以上 CAD 系统分析治疗前后毛囊的细微变化 (如新生毳毛的密度、颜色、直径变化等), 客观地量化治疗反应, 可帮助医生在治疗早期判断当前方案是否有效, 从而及时调整治疗策略, 避免无效治疗和医疗资源的浪费, 并且通过整合患者的临床数据和 CAD 提取的量化影像特征, 可以构建个性化的预后档案^[46]。CAD 技术优势明显, 但其在 AA 的诊断与预后中的应用仍面临挑战, 目前仍需要大规模、高质量的标注数据集进行模型训练, 通过多模态数据融合, 结合机制驱动 AA 数学模型, 可构建更强大的 AI 诊断与预后预测平台, 最终推动 AA 的诊疗进入精准医学时代^[47]。自发性模型、诱导性模型、人源化模型、基因编辑模型相关特点、适用性、优势与不足见表 1。

6 结语

AA 作为一种常见的毛囊功能障碍性疾病, 在临床上具有较高的发病率。在 AA 的基础研究中, 动物品系方面可优先选择 C3H/HeJ 小鼠与 C57BL/6 小鼠。诱导性 AA 动物模型常用于基础研究, 在实验中可优先选择皮肤移植物诱导 C3H/

表1 AA动物模型、数学模型特点及适用性比较

Table 1. Comparison of characteristics and applicability of animal and mathematical models of AA

模型类型	特点	适用性	优点	局限性
自发性动物模型	通过自发突变或选择性繁育获得，具有较高的发病率和早期发病特点	适用于药物筛选与疗效评估：由于自发性AA小鼠模型自然发生疾病，其病理过程与人类AA相似，因此是药物筛选和疗效评估的理想模型	自然发生，符合生物学逻辑；可用于长期观察	成功率较低；发生部位、时间不确定，难以标准化
诱导性动物模型	通过外部干预（如化学、物理或免疫原性手段）诱导脱发	适用于AA发病机制研究：诱导性AA模型通过外源性因素（如化学药剂、物理辐射或免疫激活等）诱发AA，可以精确控制诱导时间和条件，研究特定因素在AA发病中的角色	控制研究变量，实验更可控；可模拟免疫介导的脱发过程	诱导手段可能引入非自然因素；结果可能偏离自然发生的病理过程
人源化动物模型	将人类病变皮肤移植至免疫缺陷小鼠或注射人类淋巴细胞	适用于免疫学机制的研究：人源化AA小鼠模型可用于研究AA的免疫学机制，通过移植人类免疫细胞，可以观察AA发生过程中T细胞与毛囊的相互作用及其机制	更接近人类疾病特点；实验结果更具可转化性；可进行长期观察研究	制作过程复杂，成本较高；免疫缺陷小鼠无法完全模拟人类复杂免疫系统；使用健康供体单核细胞可能影响结果普遍性
基因编辑动物模型	在基因组的特定位置进行精确修改，使其能够制造特定基因突变的小鼠AA模型	适用于疾病机制研究，通过选择性敲除不同的基因，研究其在AA发病中的作用；适用于基因治疗的研究，使用基因编辑技术，可以在小鼠模型中纠正特定基因突变，评估基因治疗的方法和效果	高效精确，可以定点编辑基因，提高模型的构建速度和成功率；繁殖周期短，便于快速开展大规模研究	脱靶效应：CRISPR/Cas9技术可能造成非特异性突变，影响实验结果的可靠性；伦理争议：基因编辑涉及伦理问题，特别是在人类疾病模型的研究中
AA数学模型	通过数学语言和计算工具构建AA数学模型模拟AA有关表现以及进行诊断、预测	适用于更精细的疾病分型、分期、个性化预后判断以及药物研发，利用数学模型可进行虚拟临床试验，模拟不同药物在虚拟人群中的疗效	可缩短研究周期，显著降低经济和伦理成本；实验具有可重复性，可为后续研究提供相关预测	模型的简化与真实情况存在差距；高度依赖数据质量与参数；技术门槛与跨学科壁垒较高

HeJ 小鼠模型与淋巴结细胞诱导 C3H/HeJ 小鼠模型。人源化 AA 动物模型与基因编辑 AA 动物模型可根据实验目的进行选择。

目前应用于基础研究的动物模型解释了 AA 的发病机制，并且促进了分子层面的治疗如 JAK 抑制剂的使用；机制驱动 AA 数学模型基于现有的基础研究数据，探索 AA 的生物学机制，如 AA 的发生发展与毛囊周期紊乱以及免疫细胞攻击毛囊等因素的关联；数据驱动 AA 数学模型基于现有的临床数据，可进行疾病活动性评估、严重度分级和疗效预测。但目前仍缺乏能够完全复现人类 AA 病理生理过程的理想实验系统，构建理想实验系统需要应用 AA 动物模型收集相关数据、验证数学模型预测的准确性；同时也需要应用 AA 数学模型整合与量化收集到的数据、模拟与预测不同情况下病情的进展。通过将动物模型与数学模型的有机结合，将有助于深化对 AA 分子机制的理解，并为开发创新性治疗策略提供坚实基础，最终推动 AA 临床诊疗水平的提升。

伦理声明：不适用

作者贡献：文献查阅、论文撰写与修改：胡瑞敏；论文审定、经费支持：李艳

数据获取：不适用

利益冲突声明：无

致谢：不适用

参考文献

1 Zaaroura H, Gilding AJ, Sibbald C. Biomarkers in alopecia areata: a systematic review and Meta-analysis[J]. Autoimmun Rev, 2023, 22(7): 103339. DOI: [10.1016/j.autrev.2023.103339](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103339).

2 Gaurav A, Eang B, Mostaghimi A. Alopecia areata[J]. JAMA Dermatol, 2024, 160(3): 372. DOI: [10.1001/jamadermatol.2023.4661](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2023.4661).

3 Jeon JJ, Jung SW, Kim YH, et al. Global, regional and national epidemiology of alopecia areata: a systematic review and modelling study[J]. Br J Dermatol, 2024, 191(3): 325–335. DOI: [10.1093/bjd/ljae058](https://doi.org/10.1093/bjd/ljae058).

4 Li X, Liu H, Ren W, et al. Burden of alopecia areata in China, 1990–2021: Global Burden of Disease Study 2021[J]. Chin Med J (Engl), 2025, 138(03): 318–324. DOI: [10.1097/CM9.0000000000003373](https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000003373).

5 梁桂莲, 陈思丹, 肖海晴, 等. 中医药治疗斑秃研究概况[J].

- 亚太传统医药, 2021, 17(12): 218–220. [Liang GL, Chen SD, Xiao HQ, et al. Overview of research on traditional Chinese medicine in the treatment of alopecia areata[J]. Asia-Pacific Traditional Medicine, 2021, 17(12): 218–220. DOI: 10.11954/ytctyy.202112054.
- 6 Buket Basmanav F, Betz RC. Recent advances in the genetics of alopecia areata[J]. *Med Genet*, 2023, 35(1): 15–22. DOI: [10.1515/medgen-2023-2004](#).
 - 7 Šutić Udović I, Hlača N, Massari LP, et al. Deciphering the complex immunopathogenesis of alopecia areata[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(11): 5652. DOI: [10.3390/ijms25115652](#).
 - 8 Gilhar A, Schrum AG, Etzioni A, et al. Alopecia areata: animal models illuminate autoimmune pathogenesis and novel immunotherapeutic strategies[J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(7): 726–735. DOI: [10.1016/j.autrev.2016.03.008](#).
 - 9 Gilhar A, Laufer Britva R, Keren A, et al. Mouse models of alopecia areata: C3H/HeJ mice versus the humanized AA mouse model[J]. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 2020, 20(1): S11–S15. DOI: [10.1016/j.jisp.2020.05.001](#).
 - 10 Sundberg JP, Cordy WR, King LE Jr. Alopecia areata in aging C3H/HeJ mice[J]. *J Invest Dermatol*, 1994, 102(6): 847–856. DOI: [10.1111/1523-1747.ep12382416](#).
 - 11 He X, Liu J, Gong Y, et al. Amygdalin ameliorates alopecia areata on C3H/HeJ mice by inhibiting inflammation through JAK2/STAT3 pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 331: 118317. DOI: [10.1016/j.jep.2024.118317](#).
 - 12 Dai Z, Chang Y, Christiano A. 863 Blocking the LFA-1 signaling pathway reverses alopecia areata in C3H/HeJ mice[J]. *Journal of Investigative Dermatology*, 2022, 142(8): S149 DOI: [10.1016/j.jid.2022.05.877](#).
 - 13 Michie HJ, Jahoda CA, Oliver RF, et al. The DEBR rat: an animal model of human alopecia areata[J]. *Br J Dermatol*, 1991, 125(2): 94–100. DOI: [10.1111/j.1365-2133.1991.tb06054.x](#).
 - 14 Ungar B, Renert-Yuval Y, Dlova NC, et al. Alopecia areata[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2025, 11(1): 77. DOI: [10.1038/s41572-025-00664-9](#).
 - 15 Gonzalez A. Upregulation of BST2 on epidermal gamma delta T cells and dermal macrophages in alopecia areata[D]. California State University San Marcos, 2022.
 - 16 Gu ME, Song XM, Zhu CF, et al. Breeding and preliminarily phenotyping of a congenic mouse model with alopecia areata[J]. *Dongwuxue Yanjiu*, 2014, 35(4): 249–255. DOI: [10.13918/j.issn.2095-8137.2014.4.249](#).
 - 17 赵恒光. 咪喹莫特诱导 C3H/HeJ 小鼠斑秃动物模型的建立及发病机理初步研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2007. [Zhao HG. Establishment of a midostaurin-induced alopecia areata animal model in C3H/HeJ mice and preliminary study of the pathogenesis[D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2007.]
 - 18 Zhang Y, Li L, Cao L, et al. Investigating the potential mechanism of microneedling in alopecia areata mice based on 16S rRNA sequencing and metabolomics[J]. *Front Microbiol*, 2025, 16: 1649496. DOI: [10.3389/fmicb.2025.1649496](#).
 - 19 郑玲玲, 李旺廷, 张璐璐, 等. 咪喹莫特两种给药方式构建斑秃动物模型的稳定性研究[J]. 空军军医大学学报, 2025, 46(4): 514–520. [Zheng LL, Li WT, Zhang LL, et al. Stability study of two administration methods of midostaurin in constructing an alopecia areata animal model[J]. *Journal of Air Force Medical University*, 2025, 46(4): 514–520.] DOI: [10.13276/j.issn.2097-1656.2025.04.014](#).
 - 20 McElwee KJ, Boggess D, King LE Jr, et al. Experimental induction of alopecia areata-like hair loss in C3H/HeJ mice using full-thickness skin grafts[J]. *Invest Dermatol*, 1998, 111(5): 797–803. DOI: [10.1046/j.1523-1747.1998.00380.x](#).
 - 21 Gund R, Christiano AM. Impaired autophagy promotes hair loss in the C3H/HeJ mouse model of alopecia areata[J]. *Autophagy*, 2023, 19(1): 296–305. DOI: [10.1080/15548627.2022.2074104](#).
 - 22 Yi H, Jian X, Cai Y, et al. 452 Braicitinib treatment reduced the expansion of CD8+ T cells in C3H mice with skin grafts-induced alopecia areata[J]. *BMJ Specialist Journals*, 2023. DOI: [10.1136/jite-2023-SITC2023.0452](#).
 - 23 Xuan X, Zhang G, Zhang J, et al. Mechanistic study of erianin in alopecia areata[J]. *Am J Transl Res*, 2025, 17(1): 550–559. DOI: [10.62347/DHJM6411](#).
 - 24 Wang EHC, McElwee KJ. Nonsurgical induction of alopecia areata in C3H/HeJ mice via adoptive transfer of cultured lymphoid cells[J]. *Methods Mol Biol*, 2020, 2154: 121–131. DOI: [10.1007/978-1-0716-0648-3_10](#).
 - 25 Hashimoto K, Yamada Y, Sekiguchi K, et al. Induction of alopecia areata in C3H/HeJ mice using cryopreserved lymphocytes[J]. *J Dermatol Sci*, 2021, 102(3): 177–183. DOI: [10.1016/j.jdermsci.2021.04.009](#).
 - 26 Hashimoto K, Yamada Y, Sekiguchi K, et al. NLRP3 inflammasome activation contributes to development of alopecia areata in C3H/HeJ mice[J]. *Exp Dermatol*, 2022, 31(2): 133–142. DOI: [10.1111/exd.14432](#).
 - 27 Gilhar A, KamY, Assy B, et al. Alopecia areata induced in C3H/HeJ mice by interferon-gamma: evidence for loss of immune privilege[J]. *J Invest Dermatol*. 2005, 124(1): 288–289. DOI: [10.1111/j.0022-202X.2004.23580.x](#).
 - 28 Park SH, Song SW, Lee YJ, et al. Mesenchymal stem cell therapy in alopecia areata: visual and molecular evidence from a mouse model[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(17): 9236. DOI: [10.3390/ijms25179236](#).
 - 29 Gaumont SI, Beraja GE, Kamholtz I, et al. Chemotherapy-induced alopecia in ovarian cancer: incidence, mechanisms, and impact across treatment regimens[J]. *Cancers*, 2025, 17(3): 411. DOI: [10.3390/cancers17030411](#).
 - 30 Xu W, Li Y, Wan S, Zhang B, et al. S100A8 induces cyclophosphamide-induced alopecia via NCF2/NOX2-mediated ferroptosis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2025, 230: 112–126. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2025.02.014](#).
 - 31 Alli R, Nguyen P, Boyd K, et al. A mouse model of clonal CD8+ T lymphocyte-mediated alopecia areata progressing to alopecia

- universalis[J]. *J Immunol*, 2012, 188(1): 477–486. DOI: [10.4049/jimmunol.1100657](#).
- 32 Xuan X, Zhang G, Zhang J, et al. Mechanism of PPAR α agonist in alopecia areata[J]. *Am J Transl Res*, 2025, 17(2): 844. DOI: [10.62347/JDYZ3863](#).
- 33 Kutlu Ö, Aktaş H, İmren IG, et al. Short-term stress-related increasing cases of alopecia areata during the COVID-19 pandemic[J]. *J Dermatolog Treat*, 2022, 33(2): 1177. DOI: [10.1080/09546634.2020.1782820](#).
- 34 吕书影, 曲保全, 林文君, 等. 咪喹莫特联合慢性温和性不可预知应激建立斑秃样小鼠模型[J]. *中国实验动物学报*, 2023, 31(7): 846–852. [Lyu SX, Qu BQ, Lin WJ, et al. Establishment of an alopecia areata-like mouse model using midostaurin combined with chronic mild unpredictable stress[J]. *Chinese Journal of Experimental Animals*, 2023, 31(7): 846–852.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-4847.2023.07.002](#).
- 35 Gilhar A, Ullmann Y, Berkutzi T, et al. Autoimmune hair loss (alopecia areata) transferred by T lymphocytes to human scalp explants on SCID mice[J]. *J Clin Invest*, 1998, 101(1): 62–67. DOI: [10.1172/JCI551](#).
- 36 Gilhar A, Keren A, Shemer A, et al. Autoimmune disease induction in a healthy human organ: a humanized mouse model of alopecia areata[J]. *J Invest Dermatol*, 2013, 133(3): 844–847. DOI: [10.1038/jid.2012.365](#).
- 37 Laufer Britva R, Keren A, Paus R, et al. Apremilast and tofacitinib exert differential effects in the humanized mouse model of alopecia areata[J]. *Br J Dermatol*, 2020, 182(1): 227–229. DOI: [10.1111/bjd.18264](#).
- 38 张令天. CRISPR/Cas9 技术构建 LOC108637647 基因敲入小鼠及被毛研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古农业大学, 2022. [Zhang LT. Construction of LOC108637647 gene knock-in mice using CRISPR/Cas9 technology and study of hair[D]. Hohhot: Inner Mongolia Agricultural University, 2022.]
- 39 Arakawa Y, Tamagawa-Mineoka R, Ueta M, et al. IKZF1 and ikaros overexpression results in alopecia areata-like phenotype in mice[J]. *Exp Dermatol*, 2025, 34(3): e70074. DOI: [10.1111/exd.70074](#).
- 40 Dobrev A, Paus R, Cogan NG. Mathematical model for alopecia areata[J]. *J Theor Biol*, 2015, 380: 332–345. DOI: [10.1016/j.jtbi.2015.05.033](#).
- 41 Alzubadi H. Mathematical modeling of alopecia areata: unraveling hair cycle dynamics, disease progression, and treatment strategies[J]. *Applied Mathematics and Nonlinear Sciences*, 2024, 9(1). DOI: [10.2478/amns-2024-0847](#).
- 42 Alzubadi HA. A temporal mathematical model of alopecia areata: investigating hair cycle dynamics and disease progression[J]. *Researchsquare*(Version1), 2024. DOI: [10.21203/rs.3.rs-4082170/v1](#).
- 43 Kallipolitis A, Moutselos K, Zafeiriou A, et al. Skin image analysis for detection and quantitative assessment of dermatitis, vitiligo and alopecia areata lesions: a systematic literature review[J]. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2025, 25(1): 10. DOI: [10.1186/s12911-024-02843-2](#).
- 44 Mittal A, Biswas DB, Karthikeyan U. Prediction of alopecia areata using CNN[C]. 2023 2nd International Conference on Applied Artificial Intelligence and Computing (ICAAIC). IEEE, 2023: 141–144.
- 45 Khan HA, Adnan SM. A novel fusion technique for early detection of alopecia areata using ResNet-50 and CRSHOG[J]. *IEEE Access*, 2024. DOI: [10.1109/ACCESS.2024.3461324](#).
- 46 Caro RDC, Orlova V, Meo ND, et al. Analysis of trichoscopic images using deep neural networks for the diagnosis and activity assessment of alopecia areata—a retrospective study[J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2025. DOI: [10.1111/ddg.15847](#).
- 47 Sayyad S, Sayyad F, Mithunchakravati D. Deep review on alopecia areata diagnosis for hair loss related autoimmune disorder problem[J]. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 2022, 14: 8–12. DOI: [10.22159/ijap.2022.v14ti.19](#).

收稿日期: 2025 年 02 月 08 日 修回日期: 2025 年 03 月 05 日
本文编辑: 桂裕亮 曹 越

引用本文: 胡瑞敏, 李艳. 斑秃发病机制模型研究: 从动物实验到数学模型[J]. 医学新知, 2025, 35(11): 1361–1367. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202502025](#).
Hu RM, Li Y. The pathogenesis model research of alopecia areata: from animal experiments to mathematical prediction models[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2025, 35(11): 1361–1367. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202502025](#).