

- Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease. A Scientific Statement From the American Heart Association[J]. Circulation, 2019, 139(18): e891-e908.
- [35] 中国医师协会呼吸医师分会危重症医学专业委员会, 中华医学会呼吸病学分会危重症医学学组. 体外膜式氧合治疗成人重症呼吸衰竭推荐意见[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(9): 660-684.

- [36] 杨峰, 王粮山. 成人体外膜氧合循环辅助专家共识[J]. 中华重症医学电子杂志(网络版), 2018, 4(2): 114-122.
- [37] 陈灏珠, 钟南山, 陆再英, 等. 内科学[M]. 第9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 526-527.

(收稿日期: 2021-05-31)

特应性皮炎免疫相关发病机制研究进展

刘丽媛, 段昕昕*

(承德医学院附属医院皮肤科, 河北承德 067000)

关键词: 特应性皮炎; 免疫机制; 细胞因子

中图分类号: R758.2

文献标志码: A

文章编号: 1004-6879(2022)03-0247-05

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是临床常见的一类炎症性皮肤病, 具有慢性、反复性、瘙痒性等特点, 影响全球约15%~25%的儿童及2.0%~17.6%的成年人^[1]。近年来, 我国AD发病率逐年升高, 给患者家庭及社会带来极大程度的经济负担。AD发病机制复杂, 涉及遗传、免疫、皮肤屏障、环境等多种因素, 其中免疫功能紊乱是AD发病的中心环节。本文对AD免疫相关发病机制中的各类细胞及细胞因子进行综述, 以期AD的治疗提供相应理论依据。

1 角质形成细胞与AD

角质形成细胞(keratinocytes, KC)是构成表皮的主要细胞, 在维持皮肤屏障功能、调控先天性免疫反应、介导皮肤炎症以及金黄色葡萄球菌定植等环节发挥关键作用。KC的异常常导致丝聚蛋白、紧密连接蛋白等角蛋白表达下降, 影响皮肤的锁水能力及表皮的分化、角化, 破坏皮肤屏障功能, 致使表皮金黄色葡萄球菌等致病菌定植增加, 促进AD发病。研究发现, KC可通过分泌IL-1、IL-33及胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)等细胞因子参与AD发病。

IL-33属于IL-1超家族成员, 正常情况下以蛋白形式存储于细胞核中, 仅在感染或组织损伤时由内皮细胞或

上皮细胞释放。AD患者因搔痒搔抓刺激KC产生大量的IL-33, IL-33能够促进IL-31等瘙痒介质的进一步释放, 导致瘙痒-搔抓恶性循环, 加重患者皮肤损伤^[2]。II型固有淋巴细胞(type II innate lymphoid cells, ILC2s)是Th2型细胞因子的重要来源, 研究发现, IL-33能有效激活皮肤来源的ILC2、Th2细胞、肥大细胞、嗜碱性粒细胞等, 促进相关细胞因子的分泌, 参与AD炎症反应^[3,4]。此外, IL-33还可下调KC丝聚蛋白及紧密连接蛋白的表达, 抑制上皮细胞抗菌肽的产生, 降低皮肤屏障功能^[5]。

TSLP是KC产生的一种上皮源性细胞因子, 通过TSLP/OX40L通路诱导T细胞向Th2方向分化, 被认为是启动Th2型炎症反应的“总开关”。既往研究显示, TSLP在AD小鼠模型血清及皮损中大量表达, 过表达TSLP的转基因小鼠表现为湿疹样皮损^[6], 遗传学也证实了TSLP基因多态性与AD有关^[7]。TSLP能够诱导嗜酸性细胞因子产生、刺激嗜酸性粒细胞分化并延迟嗜酸性粒细胞凋亡, TSLP通过上述作用参与AD炎症反应的产生及维持^[8]。AD患者通常伴有强烈瘙痒, 有报道显示, TSLP可作用于瘙痒敏感神经元表面相关受体, 介导瘙痒相关信号传导^[9]。

2 树突状细胞与AD

表皮树突状细胞(dendritic cell, DC)作为一种专职性

* 通讯作者

抗原递呈细胞,具有吞噬、加工、递呈抗原等功能。研究发现,DC能够调控效应T细胞的数量和质量,在AD中发挥重要作用。依据起源和功能不同,人外周血DC分为髓样DC和浆细胞样DC,髓样DC又可分为朗格罕细胞(LCs)和炎性树突状细胞(IDEc)。LCs表面存在IgE高亲和力受体FcεRI。有报道显示,AD患者LCs表面FcεRI的数量表达增高,且明显高于非皮损部位及正常人皮肤组织,IgE与LCs表面FcεRI结合后能够促进T细胞发育及成熟,诱导T细胞向Th2方向分化,介导AD炎症反应^[10]。与LCs作用相反,在AD中IDEc主要介导Th1型免疫反应,这可能解释了AD急性期以Th2免疫应答为主,而亚急性和慢性湿疹期以Th1免疫应答为主的特点。此外,单核细胞来源的DC也可通过产生IL-25抑制KC聚丝蛋白的表达,降低皮肤的屏障功能,导致AD发病^[11]。

3 ILC2与AD

II型固有淋巴细胞(type II innate lymphoid cells, ILC2s)是一种不同于Th1/Th2细胞的新型固有淋巴细胞。2001年, Fort等^[12]发现IL-25作用于缺乏T细胞、B细胞的小鼠后,嗜酸性炎症因子IL-5和IL-13仍可见分泌,证实了ILC2这一类细胞的存在。ILC2可独立于Th2细胞分泌Th2相关的细胞因子,因此也被称为Th2细胞的“镜像细胞”。Kim等^[13]发现ILC2在AD患者皮损处浸润增多,用CD25单抗去除ILC2的作用后,AD小鼠炎症明显减轻,证实了ILC2参与AD发病,这可能与其产生的IL-5、IL-13等Th2型细胞因子有关。ILC2表面存在前列腺素D2受体、白三烯受体,上述受体与相应配体结合后可促进ILC2的迁移及Th2型细胞因子的进一步分泌,导致AD炎症反应向Th2方向偏移^[14, 15]。此外,IL-33受体、IL-2受体、TSLP受体也表达于ILC2表面,ILC2通过上述受体在破坏AD患者皮肤屏障、诱导Th2细胞的分化、促进嗜酸性粒细胞活化等AD发病的多个环节发挥促进作用^[16, 17]。

4 肥大细胞与AD

肥大细胞(mast cell, MC)起源于骨髓内的造血干细胞,在局部微环境的影响下离开骨髓,进入循环系统并发育成熟。MC的活化主要依赖其表面高亲和力IgE受体FcεRI。遗传学显示,编码FcεRIβ链的11q12-13基因多态性与AD密切相关,11q12-13基因突变造成肥大细胞表面

FcεRI表达增多,导致MC活化增强^[18]。活化后的MC脱颗粒释放组胺、白三烯、前列腺素(prostaglandin, PG)及一系列细胞因子、趋化因子,参与白细胞招募、T细胞迁移等炎症过程。其中,MC释放的IL-4可直接诱导Th2细胞分化启动Th2型免疫应答。MC还可直接与T淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、角质形成细胞等相互作用,共同介导AD的皮肤瘙痒和炎症反应。因此,活化的MC不仅作为效应细胞释放炎症介质,也可作为调节细胞招募炎症细胞的聚集及活化,参与AD发病。既往一直认为MC释放的组胺是AD瘙痒的主要介质,最近的研究显示,抗组胺药对于AD的瘙痒无明显缓解。对此,有学者指出,引发AD瘙痒的主要物质可能不是组胺,而是肥大细胞释放的其他介质。

5 嗜碱性粒细胞与AD

嗜碱性粒细胞是数量最少的血细胞,因其在结构和功能上与肥大细胞相似,既往一直被认为是肥大细胞的辅助细胞。近年来,随着对嗜碱性粒细胞研究的深入,其在过敏性疾病中的作用得到了重视。和肥大细胞一样,嗜碱性粒细胞主要以依赖IgE的方式被激活,活化后的嗜碱性粒细胞脱颗粒释放一系列生物学活性物质发挥促炎作用。动物实验显示,嗜碱性粒细胞能够在半抗原和肽类抗原刺激下分泌IL-4诱导Th2型炎症反应^[19],其还可通过释放IL-4促进ILC2的招募和增殖。嗜碱性粒细胞表达金黄色葡萄球菌模式识别受体NOD2、TLR2,有报道指出,NOD2、TLR2的异常可能与AD发病有关^[20]。

6 嗜酸性粒细胞与AD

嗜酸性粒细胞(eosinophil, EOS)来源于骨髓中的CD34⁺造血祖细胞,正常情况下定居在黏膜组织。某些条件下,来自骨髓及血液中的嗜酸性粒细胞被激活,分泌IL-4、IL-5、IL-12、IL-13等促炎因子参与局部炎症反应及组织修复。EOS在AD患者外周血及皮损中表达升高,对AD的发生及维持至关重要。EOS来源的IL-12是Th1型细胞因子,提示EOS可能参与了AD急性期Th2型免疫反应向慢性期Th1型免疫反应的转变。Kiehl等^[21]研究发现,AD患者皮损内EOS数量增多,且急性期EOS数量与局部海绵样病变程度有关,慢性AD皮损中的EOS与表皮和真皮增厚有关,EOS可能通过释放具有细胞毒性作用的颗粒蛋白进行组织修复并参与AD慢性期的维持^[22]。

7 Th2细胞与AD

Th1/Th2失衡是AD的主要发病机制。AD患者表现为Th2型炎症反应亢进,伴随着Th2型细胞因子产生增加,其中IL-4和IL-13被认为是AD的中枢介质,在炎症的产生、维持以及表皮屏障功能障碍中发挥作用。遗传上,IL-4和IL-13的基因多态性已被证明与AD有关^[23]。过表达IL-4或IL-13的转基因小鼠出现湿疹样皮疹,并表现为皮肤干燥、瘙痒、炎症反应等AD表型^[24]。IL-4和IL-13共享一个由IL-4R α 和IL-13R α 1组成的异二聚体受体,此类受体复合物主要表达于KC及成纤维细胞表面。IL-13/IL-4与KC的受体结合后,一方面促进TSLP、IL-25和IL-33的释放,介导炎症反应的进行;另一方面,其可下调丝聚蛋白、套膜蛋白和兜甲蛋白的表达,降低表皮的完整性^[25,26]。IL-4和IL-13还能够降低抗菌肽的表达,导致皮肤金黄色葡萄球菌等病原体定植增加,加重患者表皮屏障缺陷^[27]。IL-13/IL-4作用于成纤维细胞受体后,能够增加胶原沉积,促进皮肤纤维化,引起皮肤增厚及表皮海绵状改变等慢性病变^[28]。另外,IL-13/IL-4还能够增强Th2细胞优势分化,协同刺激B细胞成熟,诱导浆细胞IgE分泌,以及通过招募嗜酸性粒细胞聚集介导过敏反应。虽有报道称IL-13/IL-4不会诱发急性瘙痒,但有报道显示IL-13/IL-4可激活感觉神经元,协同经典免疫信号通路介导AD慢性瘙痒^[29]。Dupilumab是首个被FDA批准应用于AD的生物制剂,可靶向作用于IL-4及IL-13共受体的IL-4R α 亚单位,抑制IL-4/IL-13信号转导,其应用于AD疗效显著,证实了Th2型炎症反应在AD发病中的核心地位。

IL-31是Th2细胞分泌的另一细胞因子,研究发现,AD患者外周血淋巴细胞中IL-31表达升高,且IL-31表达量与疾病的严重程度有关。AD小鼠模型显示,有搔抓行为的小鼠表达的IL-31 mRNA水平明显高于无搔抓行为的小鼠,抑制IL-31能显著减少小鼠的搔抓行为^[30]。作为一种瘙痒因子,IL-31可作用于脊髓背根神经节及三叉神经的小直径神经元表面,促进感觉神经分支的延伸,导致人体对瘙痒刺激的敏感性增强,IL-31还可通过释放脑源性利钠肽、胃泌素释放肽等化学递质间接参与瘙痒信号的传导^[31,32]。有学者指出,相比组胺等瘙痒介质,Th2细胞产生

的IL-31可能是导致AD瘙痒的关键。

8 Th17细胞与AD

Th17细胞是一种新型辅助性T细胞。IL-23调控Th17细胞的活化,激活后的Th17细胞分泌IL-17、IL-21、IL-22、IL-23等细胞因子及趋化因子,发挥促炎、免疫调节作用。研究发现,Th17相关细胞因子及调节因子在AD中表达增加,与疾病严重程度有关。IL-17能够加速IgE的生成,直接在B细胞水平发挥促过敏作用,其还能够促进IL-4、IL-13等Th2型细胞因子的分泌,加重AD炎症反应^[33,34]。此外,IL-17还具有下调聚丝蛋白及KC黏附蛋白相关基因表达,破坏皮肤屏障等功能。IL-17的促表皮增生作用是银屑病致病的关键,在AD患者体内,过表达的IL-17可激活巨噬细胞及成纤维细胞,致使表皮异常增生,诱导局部炎症反应和组织重塑^[35]。IL-23调控Th17细胞的活化,近期的实验显示,AD患儿血清IL-23水平升高,且与患儿病情严重程度呈正相关^[36],因此,IL-23似乎也参与了AD的发病。

9 Th22细胞与AD

Th22细胞是一类新发现的辅助性T细胞,主要通过分泌TNF- α 及IL-22诱导前炎症反应,导致AD患者皮肤屏障损伤及表皮增生。IL-22可下调KC中角质纤丝聚集蛋白、兜甲蛋白、外皮蛋白的表达,并通过抑制角质纤丝聚集蛋白转录后的加工酶表达,导致相关蛋白基因突变,破坏皮肤屏障功能^[37]。IL-22还可上调TSLP表达,或通过GRP途径介导AD炎症反应及瘙痒信号的传导^[38],AD急性期向慢性期过渡,以Th1细胞开始激活及Th2和Th22细胞的持续激活为特点。报道显示,急、慢性AD皮损中IL-22水平升高^[39],UVB照射大量Th22细胞浸润的慢性AD皮损后,皮损处IL-22明显减少,且其减少程度与临床症状、形态学表现、表皮增生程度密切相关^[40]。证实了Th22细胞在AD中的重要作用。

综上,AD是一种病因机制复杂,涉及多种细胞及细胞因子的免疫相关皮肤病。现阶段,以不同免疫轴为靶点的生物制剂及小分子抑制剂在AD的治疗中显示了较好的治疗效果。未来,随着临床研究的不断深入,与AD相关的细胞因子的不断发现及更新,可能为AD的治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] Sacotte R, Silverberg JI. Epidemiology of adult atopic dermatitis[J]. Clin Dermatol, 2018,36(5): 595-605.
- [2] Salimi M, Barlow JL, Saunders SP, et al. A role for IL-25 and IL-33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis[J]. J Exp Med, 2013, 210(13): 2939-2950.
- [3] 梁晓冬,谈桂其,李春红,等. IL-33对特异性皮炎患者ST2-ILC2s轴及皮肤屏障影响的研究进展[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2021, 28: 237-240.
- [4] Ryu WI, Lee H, Kim JH, et al. IL-33 induces Egr-1-dependent TSLP expression via the MAPK pathways in human keratinocytes[J]. Exp Dermatol, 2015, 24(11): 857-863.
- [5] 唐羚洁,王佳曼,梁燕华. IL-33在特异性皮炎发病机制中的作用[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2018, 25: 116-119.
- [6] Li M, Messaddeq N, Teletin M, et al. Retinoid X receptor ablation in adult mouse keratinocytes generates an atopic dermatitis triggered by thymic stromal lymphopoietin[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(41): 14795-14800.
- [7] Gao PS, Rafaels NM, Mu D, et al. Genetic variants in thymic stromal lymphopoietin are associated with atopic dermatitis and eczema herpeticum[J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 125(6): 1403-1407.
- [8] Wong CK, Hu S, Cheung PF, et al. Thymic stromal lymphopoietin induces chemotactic and pro-survival effects in eosinophils: implications in allergic inflammation[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2010, 43(3): 305-315.
- [9] Imai Y. Interleukin-33 in atopic dermatitis[J]. J Dermatol Sci, 2019, 96(11): 2-7.
- [10] 郑峰妮,刘文英,冯树晶,等. IgE高亲和力受体在树突状细胞和单核细胞的表达和意义[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2021, 15(2): 194-200.
- [11] Hvid M, Vestergaard C, Kemp K, et al. IL-25 in Atopic Dermatitis: A Possible Link between Inflammation and Skin Barrier Dysfunction?[J]. J Invest Dermatol, 2011, 131(1): 150-157.
- [12] Fort MM, Cheung J, Yen D, et al. IL-25 induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies in vivo[J]. Immunity, 2001, 15(6): 985-995.
- [13] Kim BS, Siracusa MC, Saenz SA, et al. TSLP elicits IL-33-independent innate lymphoid cell responses to promote skin inflammation[J]. Sci Transl Med, 2013, 5(170): 116r-170r.
- [14] Doherty TA, Khorram N, Lund S, et al. Lung type 2 innate lymphoid cells express cysteinyl leukotriene receptor 1, which regulates TH2 cytokine production[J]. J Allergy Clin Immunol, 2013, 132(1): 205-213.
- [15] Xue L, Salimi M, Panse I, et al. Prostaglandin D2 activates group 2 innate lymphoid cells through chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on TH2 cells[J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 133(4): 1184-1194.
- [16] Roediger B, Kyle R, Yip KH, et al. Cutaneous immunosurveillance and regulation of inflammation by group 2 innate lymphoid cells[J]. Nat Immunol, 2013, 14(6): 564-573.
- [17] Boberg E, Johansson K, Malmhall C, et al. Interplay Between the IL-33/ST2 Axis and Bone Marrow ILC2s in Protease Allergen-Induced IL-5-Dependent Eosinophilia[J]. Front Immunol, 2020, 11: 1058.
- [18] Cox HE, Moffatt MF, Faux JA, et al. Association of atopic dermatitis to the beta subunit of the high affinity immunoglobulin E receptor[J]. J Am Acad Dermatol, 1998, 138(1): 182-187.
- [19] Lou H, Lu J, Choi EB, et al. Expression of IL-22 in the Skin Causes Th2-Biased Immunity, Epidermal Barrier Dysfunction, and Pruritus via Stimulating Epithelial Th2 Cytokines and the GRP Pathway[J]. J Immunol, 2017, 198(7): 2543-2555.
- [20] Wong C, Chu I, Hon K, et al. Aberrant Expression of Bacterial Pattern Recognition Receptor NOD2 of Basophils and Microbicidal Peptides in Atopic Dermatitis[J]. Molecules, 2016, 21(4): 471.
- [21] Kiehl P, Falkenberg K, Vogelbruch M, et al. Tissue eosinophilia in acute and chronic atopic dermatitis: a morphometric approach using quantitative image analysis of immunostaining[J]. Br J Dermatol, 2015, 145(5): 720-729.
- [22] Spergel JM, Mizoguchi E, Oettgen H, et al. Roles of TH1 and TH2 cytokines in a murine model of allergic dermatitis[J]. J Clin Invest, 1999, 103(8): 1103-1111.
- [23] Kang EG, Narayana PK, Pouliquen IJ, et al. Efficacy and safety of mepolizumab administered subcutaneously for moderate to severe atopic dermatitis[J]. Allergy, 2020, 75(4): 950-953.
- [24] Chan LS, Robinson N, Xu L. Expression of Interleukin-4 in the Epidermis of Transgenic Mice Results in a Pruritic Inflammatory Skin Disease: An Experimental Animal Model to Study Atopic Dermatitis- ScienceDirect[J]. J Invest Dermatol, 2001, 117(4): 977-983.
- [25] Kim BE, Leung DY, Boguniewicz M, et al. Loricrin and

- (收稿日期:2022-01-07)

(综述栏目编辑:张玉亭)

[illegible]

甲状腺功能亢进症伴高钙血症1例并文献复习

黄孝姚,金凤表*,厉莉,孙志新

(承德医学院附属医院内分泌科,河北承德 067000)

* 通讯作者