

第⑥版

费舍尔 接触性皮炎

Fisher's Contact Dermatitis

主 编 Robert L. Rietschel
Joseph F. Fowler

主 译 晋红中

副主译 王 涛 李 峰 苏 飞



人民卫生出版社

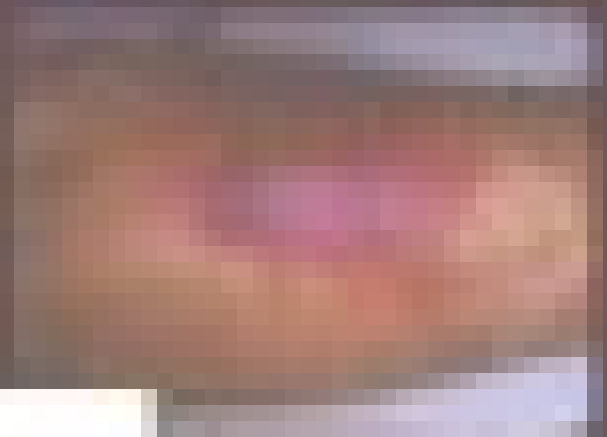
第 2 版

圖書家

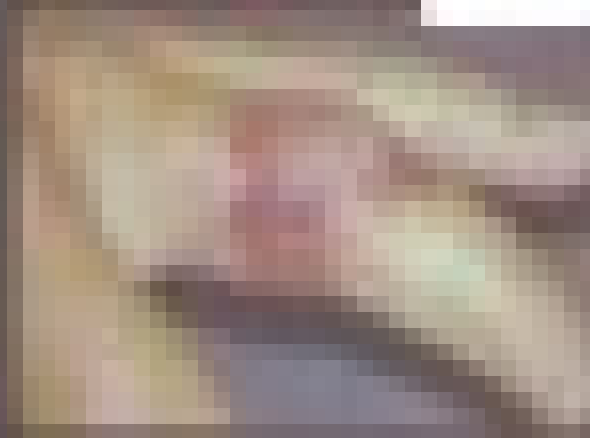
接觸性皮炎

Practical Contact Dermatology

主編 謝曉明 醫學博士
副主編 謝曉明 醫學博士
主編 謝曉明 醫學博士
副主編 謝曉明 醫學博士



人民衛生出版社




人民衛生出版社

费舍尔 接触性皮炎

Fisher's Contact Dermatitis

第⑥版

 人民卫生出版社

Translation of Fisher's Contact Dermatitis, 6/e, by Rietschel and Fowler

The original English language work has been published by BC Decker Inc. Hamilton, Ontario, Canada
© 2008 BC Decker Inc

Now distributed and published by
People's Medical Publishing House-USA, Ltd.
2 Enterprise Drive, Suite 509
Shelton, CT 06484, USA
Tel: (203) 402-0646
E-mail: info@pmph-usa.com

Translated into Chinese by People's Medical Publishing House
© 2010 People's Medical Publishing House
Beijing, China

图书在版编目 (CIP) 数据

费舍尔接触性皮炎/晋红中主译. —北京: 人民
卫生出版社, 2010. 3

ISBN 978-7-117-12581-9

I. ①费… II. ①晋… III. ①接触性皮炎—研究
IV. ①R758. 22

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 005381 号

门户网: www.pmph.com 出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com 护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

费舍尔接触性皮炎

主 译: 晋红中
出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)
地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号
邮 编: 100021
E - mail: pmph @ pmph.com
购书热线: 010-67605754 010-65264830
印 刷: 北京人卫印刷厂(铭成)
经 销: 新华书店
开 本: 889×1194 1/16 印张: 48.5 插页: 8
字 数: 1526 千字
版 次: 2010 年 4 月第 1 版 2010 年 4 月第 1 版第 1 次印刷
标准书号: ISBN 978-7-117-12581-9/R · 12582
定 价: 128.00 元
打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ @ pmph.com
(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

序

众所周知,接触性过敏是目前世界上发病率最高的疾病之一,而接触性皮炎也因此成为现代皮肤科学的研究热点。《费舍尔接触性皮炎》是一部举世闻名的经典巨著,本书论述严谨,思想缜密,语言精练,引经据典,从病因学、药理学、材料学、植物学、昆虫学,甚至各个国家和地区的传统医学(包括草药)来详述接触性皮炎的发病机制、病理生理过程和治疗手段。众多的表格为本书的亮点之一。本书原著自第一版风靡全球以来,一版再版,畅销美国、加拿大、日本、英国、其他欧洲各国、中东地区、新加坡、马来西亚、泰国、澳大利亚、新西兰、墨西哥和中美洲、巴西、印度、巴勒斯坦,以及巴基斯坦和斯里兰卡。然而,很多中文读者因语言不通而不能撷取菁华,而颇有遗憾。因此,我们组织相关人员翻译了《费舍尔接触性皮炎》原著第6版,也是目前最新一版,供读者学习。

第6版《费舍尔接触性皮炎》中文翻译版的主译和主校均来自中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院皮肤科。主校多为我科副教授级别以上的临床医师,临床知识丰富。译者以我科年轻医师以及在读研究生为主,并邀请了首都医科大学附属朝阳医院皮肤科刘方博士。另外,参加翻译的还有在我科参加住院医师培训的岳学莘医师(首都医科大学附属天坛医院皮肤科)、杨阳医师(北京市普仁医院皮肤科),以及我院外科的黄久佐博士和北京协和医学院八年制2002级在读博士陆轶凡、朱晨雨。大家的共同努力,使本书得以面世。本书的翻译还得到了王家璧教授、王宝玺教授的指教,特致以诚挚的感谢。

翻译是一件十分辛苦并且要求严格的工作。首先要符合“信、达、雅”的基本要求,其次医学专业词汇亦要符合最新的国际标准;再次北京协和医院日常医疗工作十分繁重,各位医师需要牺牲大量的业余时间从事本书翻译,因此,翻译本书是一件极具挑战性的工作。大量的专业词汇、材料学名词、冗长的化学结构式、少见的美国俚语、生僻的拉丁语植物学、昆虫学名词和大量的商品名,对译者提出了很高的要求,除了扎实的英文基础,还要有深厚的中文功底以及丰富的专业知识。因此,本书翻译过程困难重重,译者为之殚精竭虑。为使本书忠于原著且浅显易懂,校对的各位医师对本书进行了认真、细致、负责的审校。

作为本书的特点之一,一些单词和词组的翻译遵从中文习惯,例如“Allergic Contact dermatitis”(缩写为ACD)翻译成“变态反应性接触性皮炎、变应性接触性皮炎”,有时使用“过敏性接触性皮炎”;“Petroleum”常翻译成“凡士林”而非“矿物油”;“Allergic”根据习惯,书内不同场合使用“过敏、变态反应性、或变应性”。另外,本书还出现了很多的缩写,如ICU、ICD、CU等,因前后均有说明,故多处均保留了缩写形式。对于本书中大量的植物学、材料学、昆虫学以及商品名等词汇,尽管译者为之斟酌,查阅各种专业词典和网络搜索,然而仍有个别的名词尚不能用准确的中文来表达,故保留原词,在此深表歉意。

由于译者水平有限,一些不足甚至错误难免存在,恳请医学同道和热心读者批评指正。

晋红中

北京协和医院皮肤科

2010年1月

前 言

本书原作者亚历山大·费舍尔已无法再看到他这部著作第 6 版的面世。我们沉痛哀悼费舍尔博士的过世,并以此书纪念他。我们承接本书第 4 版工作时,费舍尔博士告诫说这是部经典巨著,要将它发扬成传世杰作。尽管费舍尔博士的客套话可能有点夸张,然而他称本书为一本经典著作却恰如其分,我们也尽力维持这个光荣传统。大部分接触性皮炎的进展都尽在本书的字里行间,我们尽量忠于费舍尔博士的原作。

本书的结构在这一版有轻微变动。我们删除了与水有关的皮肤病章节(因为这部分与接触性皮炎相关性不大,而是费舍尔博士的个人兴趣),一些章节删除冗长部分后进行合并。一些实质性的新进展写进文章,而不再用表格呈现。我们发现前 5 版的“方框文字”内容是全文的赘述,并且不完整,因此本版我们以摘要取而代之。另外,在一些重点强调的章节附有一个小图谱。

我们没有涵盖电脑搜索提供的一些内容,这也在所难免。然而,电脑搜索不会提供这部经典所试图呈现的内容。绝大部分的“人无”部分在这本书里都会“我有”。当你费时在手机里搜索接触性皮炎相关的信息时,我们希望本书是你一本有用的选择。

罗伯特 L. 雷斯切尔,医学博士
约瑟夫 F. 小福勒,医学博士

常用缩写词汇表

ACD	变应性接触性皮炎
acet	丙酮
alc	酒精
aq	水溶剂
as is	未稀释的
BP	秘鲁香脂(现在称为 Myroxylon pereirae)
chlor	氯仿
co	蓖麻油
eth	乙醇
FDA	食品和药品管理局
ICD	刺激性接触性皮炎
ICU	免疫性接触性荨麻疹
MP	秘鲁香脂(Myroxylon pereirae)
pdr	粉剂
NACDG	北美接触性皮炎学组
oo	橄榄油
pet	凡士林
PPDA	苯二铵
RAST	放射变应原吸附检查
sat	饱和的
ROAT	重复开放应用试验

目 录

第 1 章	变态反应性接触超敏反应的发病机制	1
第 2 章	斑贴试验中的实际问题	10
第 3 章	人接触性皮炎的预测试验	30
第 4 章	接触性皮炎的病理	35
第 5 章	年龄、性别、肤色和异位性状态的作用	38
第 6 章	部位接触性皮炎	63
第 7 章	非湿疹性接触性皮炎	83
第 8 章	系统性接触性皮炎	103
第 9 章	药物、医疗器械以及医疗用品	116
第 10 章	从植物中提取的药物	163
第 11 章	杀菌剂及消毒剂	177
第 12 章	外用抗微生物药物	197
第 13 章	抗组胺药物	216
第 14 章	局部麻醉剂和局部镇痛药	224
第 15 章	外用糖皮质激素	238
第 16 章	美容化妆品中的防腐剂及赋形剂	249
第 17 章	手部接触性皮炎:特别考虑	300
第 18 章	纺织品和鞋类	317
第 19 章	医疗器械、植入物及设备	348
第 20 章	香料过敏	368
第 21 章	对植物的变应性致敏	378
第 22 章	光接触性皮炎	424
第 23 章	接触物引起的感觉异常	440
第 24 章	职业性皮炎	453
第 25 章	切屑油、溶剂、凡士林和煤焦油产品	487
第 26 章	气体和推进剂	500
第 27 章	塑料、黏合剂和合成树脂	507
第 28 章	食品添加剂和染料	529
第 29 章	橡胶	542
第 30 章	树胶、松香和天然树脂	565
第 31 章	接触性荨麻疹	575
第 32 章	金属	599
第 33 章	接触性口腔炎和唇炎	655
第 34 章	接触性皮炎的治疗	676
第 35 章	给常见接触性致敏原过敏患者的特殊建议	684
附录		694
索引		760

第 1 章

变态反应性接触超敏反应的发病机制

摘要

变态反应性接触性皮炎是一个由 T 细胞激发的过程,当表皮中的朗格汉斯细胞时遇到半抗原,就会被激发。朗格汉斯细胞经受适当的刺激后,迁移至附近的淋巴结。T 淋巴细胞会在此处对抗原进行处理,产生可对被呈递抗原发生特异性反应的 T 淋巴细胞。当个体再次暴露于过敏原时,产生反应的这部分 T 细胞被称为 CD8+T 细胞,它们受到 CD4+T 细胞亚群的控制。有人提出 B 细胞在变态反应性接触性皮炎的发病中也起一定作用,而在缺乏 T 细胞和 B 细胞的动物模型中,发现变态反应性接触性皮炎可利用自然杀伤细胞(NK 细胞)作为效应细胞。

神经因素也在变态反应性接触性皮炎中发挥了重要作用。破坏支配引流淋巴结的神经纤维可以使过敏反应消失。神经肽 P 物质、神经激肽 A 和降钙素基因相关多肽及其受体都发挥了调节作用。调节性 T 细胞在下调接触性过敏反应中起关键作用。调节机制之一是由这些细胞产生的 IL-10 介导。此外,还发现存在与细胞因子无关的、细胞与细胞间的、接触依赖的作用机制。接触性皮炎的皮肤记忆现象,可能是由于趋化因子 CCL27 导致的,在遇到变应原的皮肤区域保留了特定类型的 T 细胞所致。

Jadassohn 在 1895 年首次描述了对汞的接触性过敏,他可被视为“接触性皮炎之父”。在此之前,甚至在他提出这个概念数年之后,除若干皮肤科专业人士外,人们仍然不知接触性过敏为何物。1927 年, Landsteiner 发表了有关含有“简单化合物”的抗原的研究。1929 年, Sulzberger 出版了美国最早的几部关于这一主题的专著之一。

Landsteiner 和 Chase 的发现是另一个重大进展,认识到在接触性过敏和微生物抗原引起的迟发型超敏反应间存在着密切的相似性,即对小分子变应原的接触性过敏和对微生物抗原的迟发型超敏反应都可以通过豚鼠的淋巴细胞被动转移。事实上,这一发现使这一时间段的许多研究人员都认为接触性过敏和微生物引起的过敏是基于相同的机制。尽管两者有许多重要而基本的相似点,但这两种形式的过敏还是存在着明显的不同。

从目的论上来说,我们假设细胞介导的超敏反应是为了保护机体对抗那些来自细菌、真菌、病毒和外源组织的外来抗原,以及自身的肿瘤抗原和其他不受欢迎的自体抗原。一般而言,细胞介导的对这些抗原的超敏反应是有助于保护机体的,但是小分子变应原引起的变态反应性接触性超敏反应(事实上,是对由自体蛋白和小分子化合物结合后产生

的“异化”蛋白产生的超敏反应)对皮肤而言是破坏性的。因此从某种意义上说,接触性过敏可被认为是细胞介导的超敏反应的另一种形式。

概述

接触性过敏原几乎无一例外都是分子量小于 500Da 的小分子物质。由于体积小,这些分子能穿透一般情况下大分子难以穿透的皮肤屏障,达到有活力的皮肤层。在引起接触性过敏之前,这些物质必须经抗原呈递细胞(主要是表皮内的朗格汉斯细胞[LC]和其他树突状细胞)处理成有免疫学效应的形式,并向 T 淋巴细胞进行呈递。由这些 T 淋巴细胞产生变态反应性接触性超敏反应的效应细胞。

T 细胞必须具备和抗原的理化性质互补的表面受体(“独特型”),才能在诱发超敏反应和启动效应反应的过程中和由 LC 呈递的抗原进行相互作用。更重要的是,抗原呈递细胞上与免疫反应相关的抗原必须在 T 淋巴细胞上有其受体。T 淋巴细胞还必须被 LC 和角质形成细胞释放的 IL-1 所激活。

一般情况下,暴露于接触性过敏原会启动两个相互竞争的机制,其中一个是由效应 T 淋巴细胞介导的,使机体处于超敏状态并在临床上表现为湿疹

样的皮肤反应；另一机制是由抑制性 T 细胞介导的、使机体对变应原产生部分或完全的耐受。任何特定时间和部位的皮肤反应状态主要是由效应细胞和抑制细胞的平衡所决定的。

接触性变应原

一般而言,只有小分子化合物(<500Da)才能穿透角质层到达表皮的生发层。然而,为了诱发和引出接触性过敏反应,抗原的分子量应至少达到5000Da。对免疫原性的这一要求由小分子和皮肤内的自体蛋白偶联而达到,而为了满足免疫原性的其他要求,结合而成的分子还必须拥有适当数量的抗原决定簇和恰当的三级结构。固有免疫应答的激活也是该过程的一部分。当皮炎或溃疡使皮肤屏障功能受损时,更容易引发过敏反应。

以前认为,这种偶联是纤维蛋白如前角蛋白、角蛋白、前胶原和胶原、表皮细胞膜或可溶性组织与血清蛋白形成的。虽然不能忽视这些方式的偶联,但现在看来,偶联主要是和细胞膜蛋白形成的,发生在抗原呈递细胞 LC 对抗原进行“加工”的过程中。

变应原和蛋白质分子的连接往往是通过共价键实现的:例如,已有人提出赖氨酸的 ϵ -氨基与胱氨酸和半胱氨酸的巯基可作为某些变应原与蛋白质结合的位点。然而很多时候,很难通过一种物质的化学结构预测其致敏能力。一些最常见的接触性过敏原,如镍、铬酸盐和其他金属盐等不能和蛋白质形成共价键,而这一点在过去并没有得到充分的强调;而事实上它们可以和 LC 的组成部分形成某种连接,为它们的变应原性提供了一个合理的解释。目前的研究表明,一个“成功的”接触性变应原会增加 LC 的大小以及 LC 表面的 Ia(主要组织相容性复合体)分子。此外,变应原可以使 LC 向淋巴结迁移。LC 不仅会在暴露于变应原时迁移出表皮,在暴露于达到有毒浓度的刺激性物质时也会如此。

遗传因素

是否发展为接触性过敏的易感性是受遗传控制的。豚鼠中的遗传模式是常染色体不规则显性。不同品系的豚鼠能对不同的接触性变应原产生免疫反应。例如,一个品系可以对重铬酸钾和氟化铍产生反应,而对氯化汞无反应,而另一品系可以对

氯化汞产生反应,但对重铬酸钾和氟化铍无反应。这些差异似乎涉及不同的半抗原-氨基酸连接。

另一些研究表明,UVB 的照射可以抑制某些品系小鼠的接触性过敏反应,但对其他不同遗传背景的品系则没有类似现象。有人推测 TNF- α 可能是介导这些反应的重要因子。

对人类遗传模式的研究仍然不够,但非常有限的研究表明,遗传因素同样控制着对特定变应原过敏的易感性。一些欧洲研究比较了患有变态反应性接触性皮炎(通常是对镍)的患者与当地对照的 HLA 基因频率。一些研究表明有 1~2 种 HLA 类型的出现频率在患者中是增加的,但不知为何,没有两个研究发现同一个 HLA 抗原在统计学上有显著增加。其频率被报告在一定程度有所增加的是 HLA-B7、-B21、-B22、-B12、-Bw22、-B35、-B40、-DR4 和 -DRw6。由于 HLA 抗原体系的表达对变态反应性接触性皮炎(ACD)的发病十分重要,因此人们对寻找 HLA 和 ACD 间的关系十分感兴趣。

TAP-1 和 TAP-2 基因(和抗原处理有关的载体基因)的基因产物参与了抗原加工。一项芬兰研究表明对镍过敏的人与那些不过敏的人相比,更可能有 TAP-2B 等位基因,而有 TAP-2C 等位基因的可能较低。该研究进一步支持了如下结论:先天性的遗传因素控制着个人接触性过敏的发病。

有一项研究为了探索接触性过敏易感性的遗传基础,对细胞因子的基因多态性进行了研究。把对多个接触性变应原过敏的个人和没有接触性过敏或湿疹的人进行比较,发现肿瘤坏死因子- α 基因 TNFA-308* 1/2(* GA)和 TNFA-308* 2.2(* A/A)位点的携带者更容易发生多种过敏。遗传多态性在人类接触性皮炎中的另一作用也已被发现。对苯二胺过敏的易感性与编码快速乙酰化的基因有关,52.9%的接触性皮炎患者和 37%的对照组受试对象拥有该基因型。编码快速乙酰化的 NAT2* 4 等位基因和 NAT2* 4/* 4 基因型的频率,在接触性皮炎组中显著升高($P=0.003$)。

抗原呈递

即使 T 淋巴细胞拥有适合某个接触性抗原的表面受体,也不可能直接与接触性抗原发生相互作用。抗原必须先被“加工”,然后以适当的形式在 LC 表面被呈递出来,而这些 LC 表面上有可以和 T 淋巴细胞上特定受体相结合的、与免疫反应相关的表面抗原(在人类中是 HLA-DR;在小鼠中被称为

Ia)。为诱发接触性过敏,变应原要和这些抗原紧密结合甚至偶联才能被呈现出来。在表皮、真皮、真皮淋巴管及区域淋巴结间循环的各种 T 淋巴细胞都能遇到 LC,但只有那些拥有能和呈现的接触性抗原互补的受体的 T 淋巴细胞才能被不可逆地对接。

朗格汉斯细胞

表皮 LC 特别适合呈递接触性变应原。它们拥有很强的把小分子化合物(其中有很有名的接触性变应原)结合在自己表面的能力。它们的这种能力甚至超过了外周血巨噬细胞。类似的抗原递呈细胞存在于脾和淋巴结中。这些细胞和 LC 都来自于骨髓的前体细胞。LC 的抗原处理能力首先与细胞膜的改变有关,它会随着抗原的内吞和蛋白质在嗜酸性细胞器中被降解为活化肽类而发生改变。这时 Birbeck 颗粒的表达会增加,这似乎与抗原处理有关。在对抗原进行进一步处理的过程中,LC 的形态会变为一种更像树突状细胞的类型,而它与抗原递呈能力的提高有关。

LC 具有抗原递呈功能的实验证据来自于对自交系豚鼠和小鼠的研究。小鼠中的研究显示,如果暴露于变应原的部位没有足够的功能完备的 LC,那么抗原递呈就不会发生。UVB 照射或局部应用糖皮质激素会降低皮肤内 LC 的数量,并对接触性过敏的诱发产生抑制作用。体外实验中环孢素 A 可抑制 LC 的抗原递呈能力,但同时似乎并不影响细胞表面 Ia 分子的表达。

诱发接触性过敏

接触变应原后不久,各种细胞因子会被释放出来以促进接触性过敏反应的发展。IL-1B 可提高细胞间黏附分子(ICAM-1)的水平,然后其他分子在 LC 表面上表达,以协助它和 CD4⁺ T 细胞发生相互作用。

在抗原应用后的 24 小时内,LC 会迁移到区域淋巴结内。在那里它们把抗原呈递给合适的 T 淋巴细胞。这些 T 淋巴细胞必须同时有与主要组织相容性复合体蛋白互补的受体以及针对该接触性变应原的受体。对超微结构的观察发现,接触性变应原不仅存在于 LC 表面,在胞浆内的 Birbeck 颗粒里也有。在淋巴结内,特定 T 淋巴细胞实现和 LC 的物理对接,以方便抗原的转移。这些 T 细胞表达

CD4 和 CD45RA,被称为 Th-0 细胞。在过敏反应的这个阶段起到重要作用的其他细胞因子还包括 IL-6、TGF- β 和 IL-12。IL-12 的缺乏可以阻止 Th-1 细胞的发展,从而造成 ACD,并因此导致对特定变应原的耐受。通过克隆性增殖可以产生一批 T 淋巴细胞,它们可在将来与变应原发生接触后对特定抗原做出反应。但在 7~10 天后才能产生出数量足以引起接触性皮炎的特异性 T 淋巴细胞,到那时才可能通过斑贴试验或日常接触诱发接触性皮炎。

效应细胞及抑制细胞

如前所述,遗传上易于过敏的患者如暴露于特定的接触性变应原,会启动两个相互竞争的机制,即由效应细胞介导的变应性致敏和由抑制细胞介导的针对具体抗原的免疫耐受。对未致敏的个人而言,通过口服或非胃肠途径输入某种抗原可导致免疫反应的降低,而相同的变应原如果是局部应用则可能导致接触性过敏。早在 60 年前,Landsteiner 和 Chase 就在豚鼠身上证实了淋巴细胞在接触性过敏的超敏反应中起到源头和传递者的关键作用。把患有接触性过敏的动物供体的腹膜渗出细胞(主要是淋巴细胞)以腹腔或静脉注射的方式注入以前没有被致敏的受体动物体内,可实现过敏反应的被动转移。但在人类,这种被动转移实验取得了不一致的结果。通过皮内和静脉注射被动转移致敏细胞的试验都曾有过失败和成功的报告。在暴露于致敏原的早期,紧接着出现的免疫变化通常会对效应细胞和抑制细胞间的竞争结果产生持久的影响。针对特定过敏原的超敏反应状态可能会一直持续下去。这种状态一旦被建立就很难被改变,除了在某些时候会出现短暂的低敏状态。一般认为,接触性超敏反应会在老年人中自发减弱。对一些病人而言,尽管他们仍然不断接触特定的接触性过敏原,但这种超敏反应自发减弱的现象会更早出现(有时甚至是在发生过敏的几年之内)。到目前为止,还没有发现对这一现象的解释。接触性过敏发生的年龄跨度可以从婴儿直到老年,但它最常见于中年人。

脾脏在抑制细胞的产生中起重要作用。耐受一旦在人体内建立,似乎就会持续存在下去。而在实验动物中,耐受可以被环磷酰胺的使用打破。

诱导接触性过敏有时称为传入阶段,而激发接触性过敏相应的被称为传出阶段。Vocanson 和他的同事对小鼠模型中与接触性皮炎研究有关的各

种因素的作用进行了总结。他们发现大多数在小鼠模型中的工作都和较强的致敏剂有关,如 2,4-二硝基氯苯(2,4-dinitrochlorobenzene, DNCB)和噁唑酮(oxazolone)。然而在人类中常见的半抗原都是比较弱的,如染料、防腐剂、香料、金属离子和药物等。在传入阶段,引流淋巴结中的 CD8+T 细胞被激活,而传出阶段是这些细胞被召集到受到半抗原刺激的部位。该研究的作者指出在小鼠试验中 CD8+T 细胞是弱变应原时的效应细胞。在动物模型中强半抗原时下调接触性皮炎的细胞包括各种的 CD4+T 细胞亚群。Th2 细胞、产生 IL-10 的 Tr1 细胞和天然 CD4+CD25+T 细胞都曾被发现在下调中起作用。Vocanson 和他的同事还发现天然存在和半抗原诱导的 CD4+CD25+T 细胞可以调节 CD8+T 细胞对弱半抗原(如香料)的反应。他们发现半抗原的致敏潜力和其促炎症反应的特性相关。这就能使皮肤的天然免疫得以激活,从而使树突状细胞分化并从皮肤动员到淋巴结内,并使 CD8+T 细胞前体被激活。影响变态反应性接触性皮炎发生的因素包括半抗原应用的频率、剂量、时间长短和给药途径,外来物代谢酶的基因多态性和环境因素如心理压力等,因而现在认为 CD8+细胞毒性淋巴细胞对引发接触性皮炎有一定作用。CD4+T 细胞起调控作用,但 CD8+T 细胞即使在 CD4+细胞不存在的情况下也能介导接触性超敏反应。在斑贴试验后 3 天进行皮肤活检,结果表明在真皮内的树突状细胞以及巨噬细胞和朗格汉斯细胞的胞浆内存在 IL-12。IL-12 也可在有胞吐和海绵样变的角质形成细胞内被发现。据认为,IL-12 可增强细胞毒性淋巴细胞的活化,因而在接触性皮炎中起着重要的作用。

O'Leary 和他的同事证明了缺乏 T 细胞和 B 细胞的小鼠也能对 DNCB 和噁唑酮产生严重的接触性过敏,因而怀疑免疫学家对 T 细胞和 B 细胞在接触性超敏反应中的密切关注是否恰当。现在认为自然杀伤细胞是发生这一现象的原因。B 细胞的作用已在小鼠模型中被澄清。最近发现了 IL-5 在激活嗜酸性粒细胞和 B-1 细胞中的作用。由 B-1 细胞分泌的抗原特异性 IgM 抗体发挥了召集效应 T 细胞进入皮肤的作用。接下来发生的是非抗原特异性的单核细胞和多形核细胞的浸润。

接触性过敏的泛化

以前认为由 LC 向 T 淋巴细胞进行的抗原呈递

主要发生在淋巴结内。抗原呈递是否也在皮肤内发生并不确定。在实验动物中可以观察到区域淋巴结在增殖期变大的情况。它们在那里进一步的增殖,生产出大量被特定过敏原致敏的效应细胞和记忆 T 细胞。这些细胞的后代进入淋巴结的收集窦,并从那里转移到血液中,然后循环到淋巴系统的其他部分。这一发现解释了为什么几乎身体上所有的区域都会无一例外地对接触性变应原产生超敏反应。

过敏在身体不同部位的差异

接触性过敏通常涉及整个体表,但在不同区域内过敏程度不同的现象也并不少见。例如,常常发现在原来诱发过敏和其他曾暴露于特定变应原的部位如斑贴试验处,过敏会更严重。该现象的发生机制还未被阐明,但有一种理论认为致敏细胞在上一次与变应原接触时就在真皮内驻扎下来。再次暴露于变应原就可以在这些特殊区域内触发与这些已被特异致敏的细胞克隆的相互作用并促使其增殖,因而产生了更强的反应能力。

激发反应

致敏后再次接触特定的变应原引发了一系列事件,最终导致的炎症反应临床表现为湿疹性皮炎。其组织学特点是棘细胞层水肿和表皮内淋巴细胞以及真皮乳头层内的淋巴细胞、组织细胞和不同数量的嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞浸润(见第 4 章)。棘细胞层水肿,至少有一部分可能是由于半抗原特异的细胞毒效应对角质形成细胞和 LC 的破坏作用所致。嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞的存在说明 IgE 抗体以及皮肤嗜碱性粒细胞超敏反应在产生接触性过敏反应中起作用。嗜碱性粒细胞可以分泌 TGF- β ,因此也可能在下调 ACD 中发挥作用。

在致敏个体中引发 ACD 的过程始于抗原摄取和 LC 对抗原的呈递作用。对特定变应原有反应的 T 淋巴细胞会聚集在暴露部位。目前尚不能确定这种聚集是由特异性 T 细胞达到靶位后被保留,还是增生抑或优先迁移到该部位所造成。但是 Kalish 认为 T 淋巴细胞的迁移是随机的,因此,被保留或增生的可能性更大。抗原特异性 T 细胞只占该部位 T 细胞总数的 1%或更少,但这仍比循环中的多 10~100 倍。

抗原特异性和非特异性 T 细胞一旦到达都会产生一些炎症介质。TNF- β 对表皮细胞有直接的细胞毒作用。此外,它可诱导角质形成细胞产生 ICAM-1,促进淋巴细胞黏附。 γ -干扰素也可诱导 ICAM-1 产生,并促进角质形成细胞上 HLA-DR 抗原的表达。这也有利于淋巴细胞的附着。各种白细胞介素可刺激 T 淋巴细胞的增长和活化,并趋化嗜中性粒细胞。粒-单核细胞集落刺激因子(GM-CSF)可激活单核细胞和嗜中性粒细胞。

肥大细胞和嗜碱性粒细胞

肥大细胞和嗜碱性粒细胞一般是在发生 ACD 的部位出现,且通常仅限于真皮上部。它们释放组胺、5-羟色胺(又称血清素)和白三烯,常导致瘙痒和血管扩张,并使组织水肿。白三烯可趋化嗜中性粒细胞和淋巴细胞。然而,肥大细胞和嗜碱性粒细胞对 ACD 的发生来说不是必需的,因为在大多数缺乏这些细胞的小鼠中仍能发生 ACD。

角质形成细胞

角质形成细胞不是 ACD 过程被动的旁观者。受损或被“激活”的角质形成细胞可产生和/或释放多种细胞因子,包括白细胞介素和 GM-CSF,上文已提及它们的作用。此外,ICAM-1 会在受损的非正常角质形成细胞中表达,帮助 T 细胞附着。并且,相关的角质形成细胞会在细胞表面表达 HLA-DR 抗原,使自体反应 T 淋巴细胞可以附着其上。

IL-1 是首批从角质形成细胞中识别出的细胞因子之一。它可以加强树突状细胞的激活,而这又能激活静息的 T 淋巴细胞。IL-5 也是由角质形成细胞分泌,它可以进一步刺激 T 细胞增殖。IL-8 也由角质形成细胞分泌,它对 T 细胞有很强的趋化作用。Nozaki 和他的同事对目前已知细胞因子的作用进行了出色的总结。

神经因素

神经肽(Neuropeptides)可能影响 ACD 的发展,因为皮肤中的神经纤维可与 LC 直接接触。无髓感觉神经元可以对表皮局部应用变应原作出反应,释放皮肤神经肽,包括 P 物质、神经激肽 A 和降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide,

CGRP)。P 物质可以通过提高 TNF- α 和 IL-2 的水平,加重 ACD。P 物质首先激活其主要受体——神经激肽受体 1(neurokinin 1R),因此 P 物质有时也被称为神经激肽 1(NK1)。当其受体被激活后,可释放 IL-1 并引发免疫级联反应(前文曾讨论过)。还存在另一称为神经激肽受体 2(NK-2R)的受体。变态反应性接触性皮炎在 NK-2R 被阻断时会恶化,在 NK-2R 被激活时则会好转。相反地,阻断 NK-1R 会使变态反应性接触性皮炎好转,而激活 NK-1R 则会使它恶化。神经激肽 A(NKA)似乎是 NK-2R 的配体,而 P 物质则是 NK-1R 的受体。P 物质和神经激肽 A 在遇到变应原时被释放出来。因此,已有证据显示在小鼠体内,采用辣椒素(capsaicin)把神经肽耗竭殆尽会使 DNCB 的接触性过敏反应消失。此外,破坏引流淋巴结的神经纤维也可以使 DNCB 的反应消失。另一个神经肽降钙素基因相关肽,可能是通过刺激 IL-10 的产生来削弱 ACD。

为研究免疫系统和皮神经之间的相互作用,在应用可诱发速发型反应、迟发型反应和刺激性反应的刺激之前,分别在人体皮肤内注射降钙素基因相关肽(CGRP)和其拮抗剂。研究发现,低剂量时,对 CGRP 的抑制可抑制迟发型反应,但不能抑制速发型反应或刺激性反应;高剂量时,对迟发型反应的作用则是相反的。这一结果说明 CGRP 可能在迟发型反应中起作用。

接触性过敏反应的抑制

如果暴露于接触性过敏原的局部皮肤没有足够多的有功能的 LC,那么就不会发生足够的抗原呈递。在这种情况下,倾向于发生对特定抗原的免疫耐受,因为产生的效应 T 细胞数量很少或根本没有。另一个后果是,随后剩下的变应原会到达淋巴系统的中央部分并在那里诱导产生特异性的抑制细胞。然而,即使是第一次的接触暴露,部分变应原也能绕开表皮 LC 到达真皮层、真皮淋巴管和区域淋巴结,并发挥致耐受作用。Granstein 和他的同事所描述的耐紫外线辐射的抗原递呈细胞也应在这一节中被提到。

在什么情况下才会出现抗原递呈的不足和随之而来的抑制细胞占优呢?在实验动物中发现某些部位的皮肤拥有相对数量较少的 LC(例如,小鼠尾部皮肤的 LC 数量大约是其其他部位的 1/3)。虽然也发现人类不同部位皮肤 LC 的数目确实有所不同,但迄今为止还没有发现哪个部位的 LC 数量少

到不能进行足够的抗原递呈。LC 数量的减少或功能的减退甚至 T 淋巴细胞系统的功能障碍都可能会导致接触性过敏反应的降低。紫外线辐射可降低 LC 的功能活性, 损害淋巴细胞功能。LC 的实际数量并不因紫外线辐射而大幅降低。局部外用皮质类固醇也会导致 LC 功能的受损, 并抑制斑贴试验反应。系统性摄入类固醇会损伤 T 淋巴细胞功能和 LC 的活性。在体外试验中环孢素 A 可以在不杀伤 LC 或 T 淋巴细胞的情况下降低 LC 的功能活性。在获得性免疫缺陷综合征中, LC 的功能可能受损。LC 膜抗原 Ia 和 ATP 酶染色为阴性证实了功能障碍。应当指出的是, 在电子显微镜下观察, 这些部位的 LC 数目保持不变或仅略有减少, 但其中许多 LC 的功能受损。在接触性过敏反应过后会即刻出现一过性的 LC 数目下降, 但我们不知道这是否足以干扰抗原递呈。从糖皮质激素和紫外线辐射造成的功能障碍中恢复通常需要 1~2 周。

虽然抗组胺药可抑制肥大细胞和嗜碱性粒细胞的功能, 但它们并不能明显地改善接触过敏。同样的, 斑贴试验测试发现免疫抑制剂如甲氨蝶呤等似乎也并不减弱接触性过敏反应。

能肯定的是, 必定有其他尚未被发现的因素和疾病也可以干扰 LC 的抗原递呈。

调节性 T 细胞可下调接触性过敏反应

对接触性过敏的调控是由两类 T 细胞介导的。一类释放 IL-10, 这会影响 IL-12 从响应抗原的成熟树突状细胞中正常释放。IL-12 的缺乏又会抑制效应 T 细胞的活化。这种类型的调控是由产生 IL-10 的调节性 T 细胞或 Tr1 主导的。另一种对接触性过敏反应发挥抑制活性的细胞是 CD4 + CD25 + Treg 细胞。其机制是细胞与细胞间接触依赖的, 与细胞因子无关, 但在某些情况下这些细胞也可产生 IL-10。调节性 T 细胞对抗原是无反应的, 但在正常和未经免疫的个体中抑制接触性反应, 并在过敏个体中部分抑制变态反应的发生。

体外试验

携带抗原的 LC 和致敏的淋巴细胞之间的相互作用能在体外得以证实。当致敏 T 淋巴细胞在存在特定变应原的情况下, 与富有同基因型 LC 的表皮细胞悬液共同培养时, 会出现抗原特异性的增殖反应。对表皮细胞悬液用抗 Ia 抗原的抗体进行预处理后, 这一体外反应就不再出现, 表明与免疫反应

有关的表面抗原在这种相互作用中所发挥的重要作用。

一些体外试验如淋巴细胞转化试验和巨噬细胞移动抑制试验, 往往和临床的接触性过敏反应相平行。然而, 还未能证明这些体外试验和活体暴露的结果之间有足够规律的关联, 临床还不能常规应用。另外, 现在仅针对少数几个接触性变应原开发出了合适的测试技术。

接触性变应原的全身应用

对接触性变应原的暴露经常是经“系统”途径, 即口服或注射, 更少见的情形是植入体内(如手术操作和宫内避孕器)。正如前文中已经讨论过的那样, 首次暴露于接触性变应原是通过系统途径, 通常有利于对特定过敏原产生部分或全部的耐受。但在某些情况下, 在首次暴露后发生的是变态反应性接触性过敏反应, 而不是耐受。对此可能的解释是, 某些变应原通过血液循环到达皮肤, 随后被表皮的抗原递呈细胞或淋巴结内的 LC 摄取。

在针对特定过敏原的致敏已经发生后, 再“系统性”应用接触性过敏原, 则会出现完全不同的效果。在这种情况下, 可能紧接着会发生临床反应, 大概是由于血液中的接触性变应原被表皮抗原递呈细胞摄取, 并与已被特异致敏的淋巴细胞发生相互作用所致。

自体湿疹化的一种发病机制

在接触性皮炎的小鼠模型中, 当诱导对特定半抗原的过敏反应时, 会产生出不仅能识别该半抗原、还能识别角质形成细胞抗原的 T 细胞克隆。这一现象会引发比预期范围更为广泛的反应, 因而被视为人类自体湿疹化的一个可能的机制。

脱敏

脱敏即指一种敏感性降低的状态, 发生在之前已被致敏的个体中, 有时可因静脉注射或长期口服变应原而出现。变应原绕过表皮 LC 系统并对效应 T 淋巴细胞直接施加影响。对超敏反应的抑制是抗原特异性的, 并非由抑制性细胞介导, 但其确切机制尚不清楚。有人提出可能是受体阻断造成的。与抑制性细胞介导的、持续较长时间的特异性免疫耐受相比, 脱敏反应的持续时间通常比较短暂。

皮肤记忆

在患者背部进行斑贴试验后, 可以使之之前接触

过变应原、发生过接触性皮炎的其他部位的皮肤再次发生接触性皮炎或加重其症状。如果斑贴试验的部位在2~3周内再次暴露于相同的变应原,则反应会在4~6个小时内发生,而不是2~4天。这种现象具有变应原特异性,并且已有人建议可将这种再测试技术用于判断是否存在真正的交叉反应或者共反应。有人提出特定部位的变应原皮肤记忆的机制与趋化因子(CCL27)有关,它会使真皮层内血管周围的CCR10+CD4+T细胞滞留在斑贴试验部位。这些细胞在斑贴试验引起的反应结束至少3周后都能被发现,并被认为对使用相同或真正的交叉变应原再次刺激后出现的快速反应起主要作用。

参考文献

- Jadassohn, J. Zur Kenntnis der medikamentösen Dermatosen. Verh Dtsch Derm Gesellschaft V Kongress 1895;103.
- Low RC. Skin-sensitiveness to non-bacterial proteins and toxins. Br J Dermatol 1924;36:292.
- Wedroff ES, Dolgoff AP. Über die spezifische Sensibilität der Haut einfachen chemische Stoffen gegenüber. Arch Dermatol Syphilol 1935;171:647.
- Frei W. Über willkürliche Sensibilisierung gegen chemisch definierte Substanzen. I. Untersuchungen mit Neosalvarsan am Menschen. Klin Wochenschr 1928;7:539.
- Mayer RL. Die Überempfindlichkeit gegen Körper von Chinonstruktur. Arch Dermatol Syphilol 1928;156:331.
- Landsteiner K. Über komplexe Antigene. Klin Wochenschr 1927;6:103.
- Sulzberger MB. Hypersensitiveness to arsphenamine in guinea pigs. I. Experiments in prevention and in desensitization. Arch Dermatol Syphilol 1929;20:669.
- Chase MW. The cellular transfer of cutaneous hypersensitivity to tuberculin. Proc Soc Exp Biol Med 1945;59:134.
- Landsteiner K, Chase MW. Experiments on transfer of cutaneous sensitivity to simple compounds. Proc Soc Exp Biol Med 1942;49:688.
- Baer RL. Allergic eczematous sensitization in man 1936 and 1964. J Invest Dermatol 1964;43:223.
- Storck H, Schwarz-Speck M. Different response to experimental sensitization by epicutaneous and intracutaneous application of bacterial antigens. Monogr Allergy 1974;8:79.
- Eisen HN, Orris L, Belman S. Elicitation of delayed skin reactions with haptens: the dependence of elicitation on hapten combination with protein. J Exp Med 1952;95:473.
- Shelley WB, Juhlin L. Langerhans cells form a reticuloepithelial trap for external contact allergens. Nature 1976;261:46.
- Kalish RS. Recent developments in the pathogenesis of allergic contact dermatitis. Arch Dermatol 1991;127:1558.
- Jacobs JJ, Lehe CL, Hasegawa H, et al. Skin irritants and contact sensitizers induce Langerhans cell migration and maturation at irritant concentration. Exp Dermatol 2006; 15:432.
- Levine B, Ojeda A, Benacerraf B. Studies on artificial antigen. III. The genetic control of the immune response to hapten-poly-L-lysine conjugates in guinea pigs. J Exp Med 1963;118:953.
- Polak L, Barnes JM, Turk JL. The genetic control of contact sensitization to inorganic metal compounds in guinea pigs. Immunology 1968;14:707.
- Satoh T, et al. Effect of the H-2 and Igh complexes on the susceptibility to ultraviolet B-induced immunosuppression in murine contact sensitivity and contact photosensitivity. Photodermatol Photoimmunol Photomed 1990;7:73.
- Streilein JW, Bergstresser PR. Genetic basis of ultraviolet-B effects on contact hypersensitivity. Immunogenetics 1988;27:252.
- Yoshikawa T, Streilein JW. Tumor necrosis factor—alpha and ultraviolet B light have similar effects on contact hypersensitivity in mice. Regional Immunol 1990;3:139.
- Walker FB, Smith PD, Maibach HI. Genetic factors in human allergic contact dermatitis. Int Arch Allergy Appl Immunol 1967;32:453.
- Karvonen J, Silvennoinen-Kassinen S, Ilonen J, et al. HLA antigens in nickel allergy. Ann Clin Res 1984;16:211.
- Mozzanica N, Rizzolo L, Veneroni G, et al. HLA-A, B, C, and DR antigens in nickel contact sensitivity. Br J Dermatol 1990;122:309.
- Bergstresser PR. Contact dermatitis: old problems and new techniques. Arch Dermatol 1989;125:276.
- Silvennoinen-Kassinen S, Ikaheimo I, Tiilikainen A. TAP1 and TAP2 genes in nickel allergy. Int Arch Allergy Immunol 1997;114:94.
- Westphal GA, Schnuch A, Moessner R, et al. Cytokine gene polymorphisms in allergic contact dermatitis. Contact Dermatitis 2003; 48:93.
- Baer RL, Flotte TJ, Gigli I, Thorbecke GJ. Langerhans cells—the skin-associated antigen-presenting cells. In: Daynes RA, Spikes JD, eds. Experimental and clinical photoimmunology. Boca Raton, FL: CRC Press, 1983;1:139.
- Nacak M, Erbagci Z, Aynacioglu AS. Human arylamine N-acetyltransferase 2 polymorphism and susceptibility to allergic contact dermatitis. Int J Dermatol 2006;45:323.
- Benacerraf B. Interrelationships between products of the major histocompatibility complex and their relevance to disease. In: Katz DH, Benacerraf B, eds. The role of products of the histocompatibility gene complex in immune response. New York: Academic Press, 1976.
- Nalefski E, Rao A. Nature of the ligand recognized by a hapten- and carrier-specific MHC restricted T-cell receptor. J Immunol 1993;150:3806.
- Braathen LR, Thorsby E. Human epidermal Langerhans cells are more potent than blood monocytes in inducing some antigen-specific T-cell responses. Br J Dermatol 1983;108:139.

32. Heufler C, Koch F, Schuler G. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-1 mediate the maturation of murine epidermal Langerhans cells into potent immunostimulatory dendritic cells. *J Exp Med* 1988;167:700.
33. Aiba S, Katz S. Phenotypic and functional characteristics of in vitro activated Langerhans cells. *J Immunol* 1990;145:2791.
34. Toews GB, Bergstresser PR, Streilein JW. Langerhans cells: sentinels of skin-associated lymphoid tissue. *J Invest Dermatol* 1980;75:78.
35. Teunissen MB, De Jager MH, Kapsenberg ML, Bos JD. Inhibitory effect of cyclosporin A on antigen and alloantigen presenting capacity of human epidermal Langerhans cells. *Br J Dermatol* 1991;125:309.
36. Enk A, Katz S. Early molecular events in the induction phase of contact sensitivity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:1398.
37. Gawkrödger DJ, Haftek M, Botham PA, et al. The hapten in contact hypersensitivity to dinitrochlorobenzene: immunoelectron microscopic and immunofluorescent studies. *Dermatologica* 1989;178:126.
38. Dearman R, Basketter D, Coleman J, et al. The cellular and molecular basis for divergent allergic responses to chemicals. *Chem Biol Interactions* 1992;84:1.
39. Riemann H, Schwarz A, Grabbe S, et al. Neutralization of IL-12 in vivo prevents induction of contact hypersensitivity and induces hapten specific tolerance. *J Immunol* 1996;156:1799.
40. Gautam SC, Battisto JR. Orally induced tolerance generates an efferently acting suppressor T-cell and an acceptor T-cell that together down-regulate contact sensitivity. *J Immunol* 1985;135:2975.
41. Baer RL, Sulzberger MB. Attempts at passive transfer of allergic eczematous sensitivity in man. *J Invest Dermatol* 1952;18:53.
42. Harber LC, Baer RL. Attempts to transfer eczematous contact-type allergy with whole blood transfusions. *J Invest Dermatol* 1961;36:55.
43. Epstein WL, Kligman AM. Transfer of allergic contact-type delayed hypersensitivity in man. *J Invest Dermatol* 1957;28:291.
44. Good RA, Zak SJ, Jensen DR, Pappenheimer AM, Jr. Delayed allergy and agammaglobulinemia. *J Clin Invest* 1957;36:894.
45. Baer RL, Turk JL. Delayed skin reactions. In: Goldsmith LA, ed. *Biochemistry and physiology of the skin*. Oxford: Oxford University Press, 1982.
46. Sommer G, Parker D, Turk JL. Epicutaneous induction of hyporeactivity in contact sensitization: demonstration of suppressor cells induced by contact with 2:4 dinitrothiocyanatebenzene. *Immunology* 1975;29:517.
47. Polak L, Turk JL. Reversal of immunological tolerance by cyclophosphamide through inhibition of suppressor cell activity. *Nature* 1974;249:654.
48. Vocanson M, Hennino A, Cluzel-Tailhardat M, et al. CD8+ T cells are effector cells of contact dermatitis to common skin allergens in mice. *J Invest Dermatol* 2006;126:815.
49. Yawalkar N, Egli F, Brand CU, et al. Antigen-presenting cells and keratinocytes express interleukin-12 in allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2000;42:50.
50. O'Leary JG, Goodarzi M, Drayton DK, et al. T cell- and B cell-independent adaptive immunity mediated by natural killer cells. *Nat Immunol* 2006;7:507.
51. Itakura A, Kikuchi Y, Kouro T, et al. Interleukin 5 plays an essential role in elicitation of contact sensitivity through dual effects on eosinophils and B-1 cells. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;140:8.
52. Silberberg-Sinakin I, Thotbecke G, Baer R, et al. Antigen-bearing Langerhans cells in skin, dermal lymphatics and lymph nodes. *Cell Immunol* 1976;25:137.
53. Gowans JL. Life-span, recirculation and transformation of lymphocytes. *Int Rev Exp Pathol* 1966;5:1.
54. Sulzberger MB, Baer RL, Kanof A, Lowenberg C. Skin sensitization to vesicant agents of chemical warfare. *J Invest Dermatol* 1947;8:365.
55. Tamaki K, Fujiwara H, Levy RB, et al. Hapten-specific TNP reactive cytotoxic effector cells using epidermal cells as targets. *J Invest Dermatol* 1981;77:225.
56. Ray MC, Tharp MD, Sullivan TJ, Tigelaar RE. Contact hypersensitivity reaction to DNFB mediated by monoclonal IgE-DNP antibodies. *J Immunol* 1983;131:1096.
57. Dvorak HF, Mihm MC Jr, Dvorak A. Morphology of delayed-type hypersensitivity in man. *J Invest Dermatol* 1976;67:391.
58. Sterry W, Bruhn S, Künne N, et al. Dominance of memory over naive T cells in contact dermatitis is due to differential tissue immigration. *Br J Dermatol* 1990;123:59.
59. Brasch J, Sterry W. Expression of adhesion molecules in early allergic patch test reactions. *Dermatology* 1992;185:12.
60. Lewis R, Buchsbaum M, Whitaker D, Murphy GF. Inter-cellular adhesion molecule expression in the evolving human cutaneous delayed hypersensitivity reaction. *J Invest Dermatol* 1989;93:672.
61. Heufler C, Koch F, Schuler G. Granulocyte/macrophage colony stimulating factor and interleukin 1 mediate the maturation of murine epidermal Langerhans cells into potent immunostimulatory dendritic cells. *J Exp Med* 1988;167:700.
62. Kerdel F, Belsito D, Scotto-Chinnici R, et al. Mast cell participation during the elicitation of murine allergic contact hypersensitivity. *J Invest Dermatol* 1987;88:686.
63. Thestrup-Pedersen K, Larsen CG, Ronnevig J. The immunology of contact dermatitis: a review with special references to the pathophysiology of eczema. *Contact Dermatitis* 1989;20:81.
64. Austyn JA, et al. Dendritic cells initiate a two stage mechanism for T lymphocyte proliferation. *J Exp Med* 1983;157:1101.
65. Nozaki S, Feliciani C, Sauder D. *Keratinocyte cytokines*. In: *Advances in dermatology*. St. Louis: Mosby-Year Book, 1991:7.
66. Hosoi J, et al. Regulation of Langerhans cell function by nerves containing calcitonin gene-related peptide. *Nature* 1993;363:159.

67. Shepherd AJ, Beresford LJ, Bell EB, et al. Mobilisation of specific T cells from lymph nodes in contact sensitivity requires substance P. *J Neuroimmunol* 2005;164:115.
68. Calvo C, Chavanel G, Senik A. Substance P enhances IL-2 expression in activated human T-cells. *J Immunol* 1992;148:3498.
69. Fox F, Kubin M, Cassin M, et al. Calcitonin gene-related peptide inhibits proliferation and antigen presentation by human peripheral blood mononuclear cells. *J Invest Dermatol* 1997;108:43.
70. Wallengren J. Dual effects of CGRP-antagonist on allergic contact dermatitis in human skin. *Contact Dermatitis* 2000;43:137.
71. Macher E, Chase MW. Studies on the sensitization of animals with simple chemical compounds. XII. The influence of excision of allergenic depots on onset of delayed hypersensitivity and tolerance. *J Exp Med* 1969;129:103.
72. Granstein RD, Lowy A, Greene MI. Epidermal antigen presenting cells in activation of suppression: identification of a new functional type of ultraviolet radiation-resistant epidermal cell. *J Immunol* 1984;132:563.
73. Bergstresser PR, Toews GB, Gilliam JN, Streilein JW. Unusual numbers and distributions of Langerhans cells in skin with unique immunologic properties. *J Invest Dermatol* 1980;74:312.
74. Aberer W, Schuler G, Stingl G, et al. Ultraviolet light depletes surface markers of Langerhans cells. *J Invest Dermatol* 1981;76:202.
75. Rietschel RL. Irritant and allergic responses as influenced by Triamcinolone in patch test materials. *Arch Dermatol* 1985;121:68.
76. Belsito DV, Flotte TJ, Lim HW, et al. Effect of glucocorticosteroids on epidermal Langerhans cells. *J Exp Med* 1982;155:291.
77. Belsito D, Epstein S, Schulz J, et al. Enhancement by various cytokines or 2-B-mercaptoethanol of Ia antigen expression on Langerhans cells in skin from normal aged and young mice: effect of cyclosporine A. *J Immunol* 1989;143:1530.
78. Belsito DV, Sanchez MR, Baer RL, et al. Reduced Langerhans cell Ia antigen and ATPase activity in patients with acquired immune deficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984;310:1279.
79. Moed H, von Blomberg BME, Bruynzeel DP, et al. Regulation of nickel-induced T-cell responsiveness by CD4+CD25+ cells in contact allergic patients and healthy individuals. *Contact Dermatitis* 2005;53:71.
80. Stingl G, Katz SI, Shevach EM, et al. Analogous functions of macrophages and Langerhans cells in the initiation of the immune response. *J Invest Dermatol* 1978;71:59.
81. Fehr BS, Takashima A, Bergstresser PR, et al. T cells reactive to keratinocyte antigens are generated during induction of contact hypersensitivity in mice. A model for autoeczematization in human? *Am J Contact Dermat* 2000;11:145.
82. Van Scott E, Kalmanson JD. Complete remissions of mycosis fungoides lymphoma induced by topical nitrogen mustard. *Cancer* 1973;32:18.
83. Polak L, Rinck C. Mechanism of desensitization in DNCB-contact sensitivity guinea pigs. *J Invest Dermatol* 1978;20:98.
84. Rustemeyer T, de Groot J, von Blomberg BM, et al. Assessment of contact allergen cross-reactivity by retesting. *Exp Dermatol* 2002;11:257.
85. Moed H, Boorsma DM, Tensen CP, et al. Increased CCL27-CCR10 expression in allergic contact dermatitis: implications for local skin memory. *J Pathol* 2004;204:39.