

专病中西医结合诊疗丛书

湿疹

的中西医结合治疗

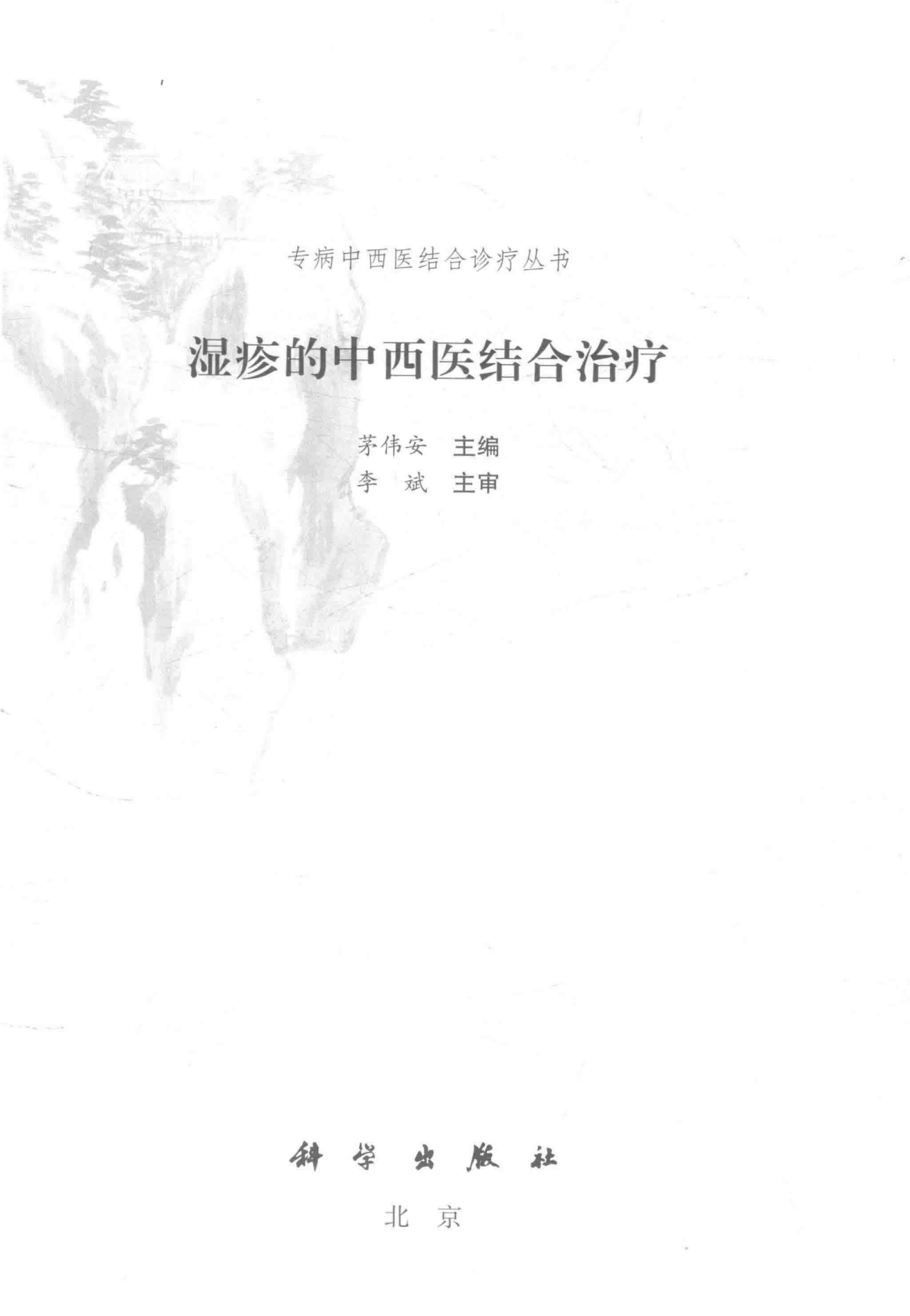
SHIZHEN

DE ZHONGXIYI JIEHE ZHIILIAO

茅伟安 主编
李 斌 主审



科学出版社



专病中西医结合诊疗丛书

湿疹的中西医结合治疗

茅伟安 主编

李 斌 主审

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书分基础、诊断、治疗、预防与护理共四篇,从中医、西医及中西医结合角度,系统地介绍湿疹的病因病机、诊断和治疗方法,几种特殊类型湿疹的预防与护理,并详细地对中西医结合特色诊疗方案进行了介绍。

书中内容从临床实际出发,内容严谨,突出中西医结合,适合皮肤科医师、中医工作者及湿疹患者参考阅读。

图书在版编目(CIP)数据

湿疹的中西医结合治疗 / 茅伟安主编. —北京: 科学出版社, 2018. 10

(专病中西医结合诊疗丛书)

ISBN 978-7-03-057756-6

I. ①湿… II. ①茅… III. ①湿疹—中西医结合疗法
IV. ①R758.23

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2018)第 125059 号

责任编辑: 陆纯燕

责任印制: 黄晓鸣 / 封面设计: 殷 靓

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

南京展望文化发展有限公司排版

上海万卷印刷股份有限公司

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2018 年 10 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2018 年 10 月第一次印刷 印张: 12 1/2

字数: 257 000

定价: 65.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《湿疹的中西医结合治疗》

编辑委员会

主 编：茅伟安

主 审：李 斌

副主编：茅婧怡 张娟娟

编 委：（按姓氏笔画排序）

王 莉 孙圆圆 何海涛 张娟娟

茅伟安 茅婧怡 周 洁 胡 聘

姚红波

目录

序

基 础 篇

第一章 湿疹现代医学研究现况	2
第一节 湿疹的病因学研究	2
第二节 湿疹的诊断标准	14
第三节 湿疹的现代医学治疗	15
第四节 湿疹的评估	17
第二章 中医学对湿疹的认识	19
第一节 古代医学对湿疹病名的认识	19
第二节 中医学对湿疹病因病机的认识	20
第三节 现代中医对湿疹病因病机的认识	21
第四节 中医辨证论治的古代记载	23
第五节 现代中医对湿疹的辨证治疗	24
第六节 中药外治	28
第七节 其他治疗	29
第三章 常见湿疹的中西医结合介绍	32

诊 断 篇

第四章 湿疹的临床表现	40
第一节 根据皮肤表现及病程分型	40
第二节 不同发病部位的临床表现	41

第三节 特殊类型湿疹的临床表现	43
-----------------------	----

第五章 湿疹的诊断要点	46
-------------------	----

第一节 临床表现	46
----------------	----

第二节 皮肤组织病理	46
------------------	----

第六章 湿疹的鉴别诊断	47
-------------------	----

第一节 根据皮损形态进行鉴别	47
----------------------	----

第二节 特殊部位湿疹的鉴别诊断	74
-----------------------	----

第三节 具有湿疹皮炎样症状的其他疾病	79
--------------------------	----

第七章 湿疹相关实验室检查	82
---------------------	----

治 疗 篇

第八章 湿疹的诊疗方案	86
-------------------	----

第一节 湿疹西医诊疗指南	86
--------------------	----

第二节 湿疹中医治疗方案	89
--------------------	----

第三节 上海中医药大学附属第七人民医院的湿疹中西医结合诊疗方案	92
---------------------------------------	----

第九章 湿疹的西医治疗	95
-------------------	----

第一节 治疗原则	95
----------------	----

第二节 常用药物	97
----------------	----

第三节 物理治疗	103
----------------	-----

第四节 临床报道和研究进展	105
---------------------	-----

第十章 湿疹的中医治疗	107
-------------------	-----

第一节 古代医家论治湿疹	107
--------------------	-----

第二节 常用中药	108
----------------	-----

第三节 内治法	113
---------------	-----

第四节 外治法	119
---------------	-----

第五节 针灸疗法和刺络放血疗法	125
-----------------------	-----

第六节 其他中医特色疗法	127
--------------------	-----

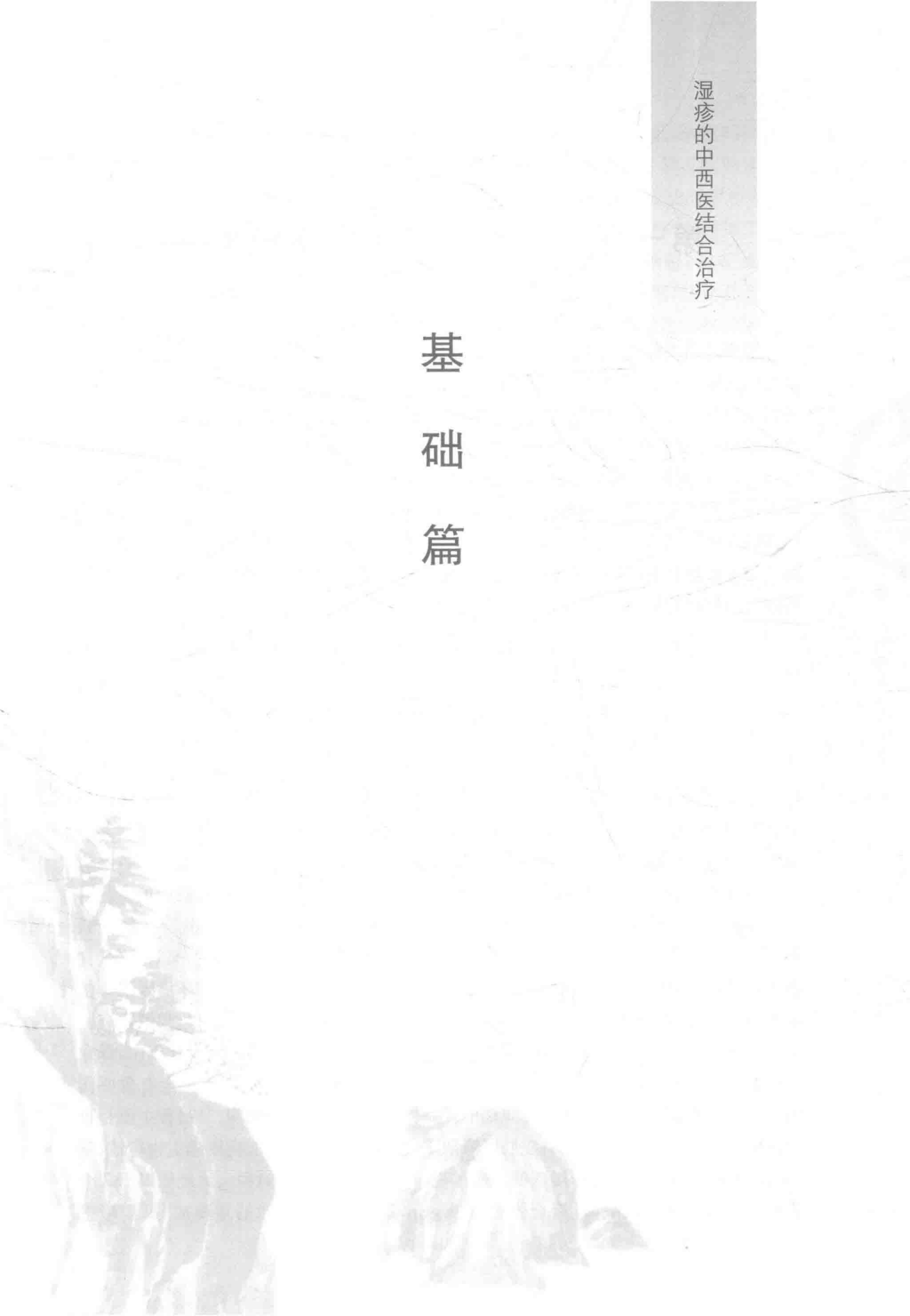
第七节 临床报道及研究进展	133
---------------------	-----

第八节 湿疹医案	138
----------------	-----

第十一章 小儿湿疹的治疗	151
第一节 西医治疗	151
第二节 中医治疗	153
第三节 临床报道	154
第四节 小儿湿疹医案	156
第五节 用药规律	158
第十二章 少数民族疗法	159
第一节 蒙医	159
第二节 维医	159
第十三章 湿疹的饮食治疗	161
第一节 小儿饮食管理	161
第二节 成人饮食管理	161
第三节 湿疹的常用食疗方	162
第十四章 湿疹的防治	164
预防与护理篇	
第十五章 中西医“治未病”与中医整体预防理论	171
第十六章 急性、亚急性、慢性湿疹的预防与护理	173
第一节 环境因素的控制及预防	174
第二节 内在因素的控制及预防	175
第三节 临床路径在湿疹预防和护理中的应用	176
第十七章 常见湿疹的预防与护理	178
第一节 婴儿湿疹	178
第二节 老年湿疹	183
第三节 肛周湿疹	185
第四节 外阴湿疹	186
第五节 手部湿疹	186
第六节 乳房湿疹	187

湿疹的中西医结合治疗

基 础 篇



第一章 湿疹现代医学研究现况

湿疹是由多种内外因素共同引起的瘙痒剧烈的迟发型超敏反应,是一种常见的皮肤炎症反应,在成人和儿童中均有发生,但多发生于儿童或者青少年时期,是由多种内、外因素引起的真皮浅层及表皮炎症。其皮损特点为对称分布、多形损害、瘙痒剧烈、有渗出倾向、反复发作,易成慢性等。根据病程的不同可分为急性湿疹、亚急性湿疹和慢性湿疹,在不同阶段表现出特有的临床症状。亚急性湿疹、慢性湿疹病程较长,严重影响湿疹患者的生活和身心健康。近十年来,湿疹患者的人数显著上升,在发展中国家约10%的人患有湿疹,在西方发达国家大于20%的人患有湿疹,其中英国、尼日利亚及新西兰的湿疹波及范围最广,病情也最为严重。湿疹发病的病因非常复杂,主要是内因、外因共同作用的结果。

第一节 湿疹的病因学研究

目前全球有15%~20%的儿童和1%~2%的成人患有湿疹。临床表现通常是伴随着剧烈的瘙痒、渗出、红肿、丘疹,反复发作,在燥热环境中会加剧。它通常在幼儿期发生,有遗传过敏史的家庭较容易出现过敏性湿疹,随着年纪的增长,到了少年期,湿疹的症状可能开始加剧,发生哮喘、过敏性鼻炎等一系列过敏性疾病的可能性增加。

湿疹常为内外因相互作用的结果。内因如慢性消化系统疾病、情绪变化、精神紧张、失眠、过度疲劳、内分泌失调、感染、新陈代谢障碍等;外因如生活环境、气候变化、食物等均可影响湿疹的发生。外在因素包括物理、化学、食物、药物、生物和环境因素等多个方面的作用,其中常见的物理因素有紫外线、冷热、湿度、搔抓、摩擦等;化学因素有肥皂、沐浴露、化妆品等;食物为易过敏的海鲜、坚果、奶制品等。上述因素交互作用,导致湿疹的发生。患者自身的心理因素和所处的社会因素对湿疹的发生发展也有重要作用。由于湿疹诱发因素复杂,因此湿疹的发病机制目前尚未完全阐明,其过程主要是Ⅳ型过敏反应。近年来研究表明,皮肤屏障缺陷、众多免疫细胞浸润、病原微生物定植、基因多态性或变异等都参与了湿疹的发病过程。湿疹的免疫发病过程大致经历以下几个步骤:①皮肤屏障缺陷,丝聚合蛋白(filaggrin, Flg)是皮肤屏障的重要成分,湿疹患

者皮肤的丝聚合蛋白表达减少或者发生突变,天然保湿因子含量降低,表皮的保水能力、皮肤弹性及机械性能降低,屏障功能减退,这些改变均为各种微生物及病原体进入体内提供了入口及途径;② 抗原提呈,抗原提呈细胞在湿疹发生时表达高亲和力 IgE 受体(Fc epsilon RI, FcεRI)增加,俘获通过受损皮肤屏障侵入的病原体,经过加工处理后,一方面提呈给皮肤 T 细胞,另一方面迁移到淋巴结激活初始 T 细胞;③ T 细胞活化,T 细胞在接受抗原刺激后被活化,包括 1 型 T 辅助细胞(Th1 细胞)活化及 2 型 T 辅助细胞(Th2 细胞)活化。在 Th0 向 Th1 分化的过程中,Th1 特异性的核转录因子 T-bet 起着决定性的作用。在 Th0 向 Th2 分化过程中,Th2 特异性的核转录因子 GATA-3 起着决定性的作用,其受白细胞介素 4 受体(IL-4R)信号调控,并被核因子-κB(NF-κB)信号放大,NF-κB 信号调控多种炎症因子表达,使得 T 细胞产生很多炎性因子,包括 IL-4、IL-5、IL-13 及干扰素-γ(IFN-γ)等;④ IgE 的产生,CD4⁺T 细胞与 B 细胞相互作用,在 IL-4 和 CD40L 的作用下,B 细胞经历了体细胞高度突变及抗体类别转换,转变为产生抗原特异性的 IgE 的浆细胞,湿疹患者血清中 IgE 含量明显升高。在发病过程中,神经、内分泌、免疫因素参与其中,起到了重要作用。但迄今,湿疹的病因、变应原性质、免疫反应特点,以及与 IgE 介导的过敏反应的关系等诸多方面,尚未完全阐明。

一、皮肤屏障

表皮的最外层是由坚韧的角质细胞组成的,这些细胞被包裹在一种特殊的角质化包膜内。这些包膜由很多蛋白组成,包括丝聚合蛋白、内披蛋白(involucrin)、兜甲蛋白(loricrin)。皮肤屏障由角质细胞、脂质层、保持水分的磷脂层、胆固醇、鞘氨醇等物质组成。作为人体天然的外衣,皮肤对维持生物体内环境的稳态、防御外界有害因素损伤有重要作用。皮肤的屏障保护功能可以总结为以下六个方面:① 物理性屏障,如抵抗外界机械性及化学性刺激;② 免疫屏障,如分泌抗菌肽;③ 抗氧化;④ 水合作用;⑤ 选择性吸收、渗透屏障;⑥ 保持皮肤完整性、内聚力、周期性脱屑和程序性修复。

1. 角质层屏障结构及功能

90%的皮肤屏障功能依靠角质层完成。“砖墙模型”是目前世界公认的表皮角质层屏障结构模型。角质层屏障的主要成分是角质细胞及其角质化包膜(砖)和细胞间的脂质双分子层(泥)。兜甲蛋白、内披蛋白、丝聚合蛋白等相互交联形成角质化包膜(cornified envelope),角质细胞镶嵌在其中,构成了皮肤的物理屏障结构。

(1) 角质细胞 在角质层屏障功能中起重要作用,如渗透功能、抗物理性、机械性损伤等。角质细胞是细胞外脂质形成多层超微结构的重要骨架。呈叠瓦状垂直分布的角质细胞阻止细胞外基质过度伸展,减少水分的丢失。角质细胞胞质产生丝聚合蛋白水解产物参与角质层水合作用。角质层能够抵抗环境刺激,包括抗原、刺激物、天气

变化、微生物感染等,也可以防止表皮水分的损失。

(2) 脂质 角质层细胞间脂质由 50%神经酰胺、25%胆固醇、自由脂肪酸和一些小分子脂质构成。神经酰胺是构成表皮脂质的主要成分,它含有的长链碱基、 ω -羟基酸等起到连接“砖块”的作用。神经酰胺在角质层细胞间脂质双分子层的构成中起重要作用。角质层中形成脂质的重要成分由板层小体(角质小体、odland 小体)所分泌。板层小体产生前体物质,包括葡萄糖苷鞘氨醇、磷脂、胆固醇、蛋白,而这些前体物质是皮肤内聚力、脱屑及脂质形成所必需的成分。同时板层小体还分泌抗菌肽(如人 β -防御素 2、IL-37)形成所需的重要蛋白。

(3) 蛋白 在角质层细胞胞质、角化包膜(CE)及角质形成细胞之间连接的形成中角蛋白、兜甲蛋白、内披蛋白、丝聚合蛋白和桥粒起重要作用。其中,角蛋白和丝聚合蛋白约占表皮总蛋白含量的 80%。角蛋白维持皮肤的骨架结构,主要有两种类型:Ⅰ型(编码基因位于染色体 7q21.2-8,71-80)和Ⅱ型(编码基因位于染色体 12q13,9-28)。
① 角蛋白在表皮的分布有特异性,角蛋白 K5/K14 表达在基底层,而角蛋白 K1/K10/K2e 表达在基底层上,约占角质形成细胞质量的 80%。角蛋白 K1 和 K10 通过胞质内的桥粒斑蛋白如桥粒斑蛋白、桥粒斑珠蛋白与桥粒芯糖蛋白 1 和桥粒芯胶蛋白 1 结合,形成细胞骨架。角蛋白与 CE 相互作用,从而进一步增强角质层屏障功能。
② 丝聚合蛋白在维持皮肤内环境稳态中起重要作用。颗粒层角质透明颗粒中的酶能催化无活性的丝聚合蛋白原转化为丝聚合蛋白和 N 端肽。靠近皮肤表面时,丝聚合蛋白降解为自由氨基酸,形成天然保湿因子(NMF)。NMF 是皮肤重要的保湿因子,对保持角质层水分、皮肤弹性有重要作用,并有助于维持皮肤正常的 pH。N 端肽在维持表皮细胞程序性死亡的过程中起重要作用。一部分丝聚合蛋白与兜甲蛋白结合成为 CE 的组成成分。

2. 湿疹与皮肤屏障功能破坏

角质层与表皮其他各层之间相互作用,形成动态的屏障功能系统。表皮分化异常如鱼鳞病、表皮炎症反应引起表皮增生导致角化不全,如接触性皮炎、湿疹或银屑病。表皮中脂质构成及角质形成细胞分化异常,促使环境中的病原体侵入皮肤,引发炎症性免疫反应。受损的皮肤屏障功能在接触性皮炎、鱼鳞病、银屑病、湿疹等疾病的发病机制中起重要作用。

湿疹患者的角质层水合作用降低,pH 增高,皮损处和非皮损处经皮水分丢失都增加。屏障功能受损与神经酰胺 1、神经酰胺 3 的片段及相关蛋白水平降低有关。湿疹患者皮肤容易感染金黄色葡萄球菌,可能与天然抗菌成分鞘磷脂减少有关,这与神经酰胺水平下降及神经酰胺酶活性的下降有关。研究发现与湿疹屏障功能异常相关的基因如编码丝聚合蛋白的 R510X、2282del4 等发生突变。丝聚合蛋白的水解产物 NMF 是角质层中重要的保湿成分,也参与皮肤 pH 的调节。而湿疹患者丝聚合蛋白的变异影响角质层水合作用,使经皮肤失水(TEWL)增高,同时皮肤 pH 发生改变。因此,修复



皮肤屏障功能成为治疗湿疹的新途径,如润肤剂的应用已取得了很好的疗效。

二、皮肤免疫功能

1. 皮肤固有免疫

病原体入侵皮肤时,固有免疫系统通过细胞表面模式识别受体(PRR)快速识别病原体相关模式分子启动保护性应答。PRR 属于 Toll 样受体(TLR),结合配体后通过 MVD 88-IRAK-TRAF 路径活化促分裂原活化蛋白(MAP)激酶,以及转录因子 NF- κ B,释放促炎症介质及抗菌肽,最终杀灭入侵的病原体。因为湿疹患者皮肤完整性破坏,使 TLR 暴露于病原体相关模式分子的时间过长,减少了 TLR 的表达或活化 Toll 作用蛋白(TOLLIP)、IL-1R 相关激酶-M(IRAK-M)、细胞因子信号转导抑制因子(SOCS)等 TLR 信号通路负向调节因子,使炎症因子的产生减少,诱导产生耐受。TLR2 是识别和控制金黄色葡萄球菌最重要的受体,严重湿疹患者常存在 TLR2 的 R753Q 基因突变,其中性粒细胞趋化因子水平也较低,与患者 IgE 水平升高及葡萄球菌定植密切相关。近来还发现,包括 TOLLIP 在内的几种 TLR 活化抑制因子的突变与湿疹的严重程度相关,但这些突变的确切作用及其和湿疹患者皮肤免疫系统的相关性尚不清楚。此外,Th2 细胞因子如 IL-4 和 IL-13 可下调抗菌肽表达,影响固有免疫应答。由于湿疹患者 PRR 的病原体识别缺陷及其表达和信号转导异常,使其下游效应分子及抗菌肽分泌减少,破坏了宿主的固有免疫防线,使机体易于感染各种微生物。

2. 细胞免疫

(1) Th2 型细胞免疫应答 Th2 是参与湿疹发病的主要免疫细胞,已经证实 Th2 型细胞因子及 IgE 产生异常相关的基因多态性与湿疹显著相关。脐带血细胞中 Th2 型细胞因子水平升高者将来发生湿疹的风险增加。IL-4、IL-5 和 IL-13 是参与湿疹的主要 Th2 型细胞因子,它们决定了变应原特异性 Th2 型细胞的分化,使活化 B 细胞向产生 IgE 的细胞转变,决定机体对变应原的高敏性。所产生的 IgE 还可诱发机体产生二抗或针对自身蛋白发生应答引起自身免疫反应,导致湿疹加重和慢性化。IL-31 是近来确定的 Th2 细胞因子,湿疹患者皮损中 IL-31 水平显著升高,与患者的剧烈瘙痒和搔抓行为相关。

(2) Th2 为主的细胞应答机制 湿疹患者产生以 Th2 为主的细胞应答与树突状细胞(DC)功能异常、T 细胞固有缺陷及炎症触发多种细胞因子的释放有关。遗传性和获得性皮肤屏障受损导致皮肤局部微环境异常,招募大量 DC,其表面表达高亲和力 IgE 受体,并与胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)、组胺发生应答,最终引起以 Th2 为主导的过敏性炎症。

1) DC 功能异常:DC 作为抗原递呈细胞,所产生的细胞因子决定 T 细胞向 Th1、Th2、Treg 或 Th17 分化。湿疹患者 DC 细胞表面膜表达 FcεR1,可高效递呈 IgE 所结

合的抗原,并诱导产生 IL-10,而 IFN- α/β 含量降低,促使 Th0 向 Th2 分化。相反,IFN- γ 受体减少,使 Th1 介导的免疫应答减弱。此外,皮损表面定植菌所释放的毒素可激活 DC,释放大炎症因子,包括 TSLP、IL-22、IL-33 及趋化因子 CCL18,引起以 Th2 为主的免疫应答。

2) T 细胞固有缺陷:胎儿免疫系统以 Th2 型免疫应答为主,出生后随着免疫系统的成熟与功能的健全,IFN- γ 逐渐增多,而发生湿疹的婴儿 IFN- γ 并不升高,以 Th2 为主的免疫应答持续存在,反映了 T 细胞的固有缺陷。此外,湿疹患者过度活化的磷酸二酯酶(PDE)使环磷酸腺苷(cAMP)信号减弱,与 T 细胞向 Th2 分化有密切关系,已有研究将 PDE4 抑制剂用于湿疹的治疗。

3) 细胞因子和炎症介质的影响

A. IL-18:湿疹患者 IL-18 水平升高,与 Th2 的主导地位有关。在 IL-12 存在的条件下,IL-18 促使原始 T 细胞向 Th1 细胞分化,由于急性期皮损缺乏 IL-12,IL-18 则促进 Th2 型细胞应答。IL-18 通常以非活化的前体形式储存,肥大细胞颗粒中的酶及 CD8⁺ T 细胞释放的颗粒酶 B 可将 IL-18 前体转化为活性 IL-18。由于湿疹皮损内含有丰富的肥大细胞和 CD8⁺ T 细胞,可活化大量 IL-18,而皮损处金黄色葡萄球菌所分泌的蛋白质 A(SpA)也可促进 IL-18 生成。IL-18 另一个重要作用是使 Th1 细胞释放 Th2 细胞因子 IL-3、IL-13 和 IL-9,同时产生大量趋化因子,形成“超级 Th1 细胞”。针对超级 Th1 细胞及相关细胞因子的进一步研究有望长期控制慢性炎症。

B. TSLP:属于 IL-7 样细胞因子,在 DC 促使 Th0 细胞向 Th2 分化过程中发挥重要作用。湿疹患者反复搔抓和感染促进 TSLP 释放。DC 细胞表面高亲和力 IgE 受体交联抗原后,可诱导 TSLP 受体大量表达,两者相互作用促进 Th2 细胞分化,在启动 Th2 细胞应答中发挥重要作用。此外,TSLP 促进真皮内 DC 的增殖和迁移,产生 Th2 趋化因子 TARC/CCL17(胸腺和活化调节趋化因子)和 MDC/CCL22(巨噬细胞来源趋化因子),并抑制 IFN- γ 产生。TSLP 作用于 Th2 细胞使其不仅产生经典的 Th2 细胞因子 IL-4、IL-5 和 IL-13,还产生肿瘤坏死因子- α (TNF- α),形成炎症性 Th2 细胞。

C. IL-33:是 IL-1 家族的新成员,湿疹患者皮肤中 IL-33 的 mRNA 水平是健康人群的 10 倍。IL-33 通过促进 Th2 细胞增殖和肥大细胞活化,诱导 Th2 细胞因子 IL-5 和 IL-13 释放,参与过敏性疾病的发生。

D. 组胺:作为过敏性疾病的经典介质,其受体尤其是 H₁ 受体在湿疹发病中的作用已经较为明确,近年来发现 H₄ 受体也参与到湿疹的发病过程中。组胺通过 DC 表面的 H₁ 和 H₄ 受体介导炎症反应并促进 Th2 分化,而阻断 H₄ 受体可抑制 IL-4、IL-5 和 IL-17 产生。

(3) Th1 型细胞免疫应答 湿疹是一种由 Th2 起始、Th1 介导慢性化的双相炎症过程。湿疹患者皮损中大量表达 Th1 趋化因子 CCL20, Th1 细胞因子 IFN- γ 、IL-12 和

粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GMSF)水平也升高,其中 $\text{IFN-}\gamma$ 是慢性皮损中组织重塑及纤维化的强刺激剂。慢性期从 Th2 转变为 Th1 应答的机制尚不清楚,可能与某些微生物产物激活 DC 表面 TLR2 有关。有学者认为湿疹患者表皮内存在两种完全不同的 DC,包括经典的 Langerhans 细胞和炎症性树突状表皮细胞,前者诱导 Th2 型细胞应答,后者诱导 Th1 型细胞应答。两者的平衡促使 Th2/Th1 细胞因子转变,形成湿疹慢性期特征性改变。

(4) Th17/Treg 细胞 Th17 细胞与嗜酸粒细胞之间存在相互作用,其效应因子 IL-17 是过敏性和炎症性疾病的重要细胞因子,可促进 Th2 型免疫应答,诱发并扩大皮肤炎症。

已有实验证明,急性期皮损内存在大量 Th17 细胞,但慢性期皮损中 IL-17 水平降低,由介导表皮肥厚的 IL-22 占主导。慢性期 IL-17 的缺失使湿疹易患者对多种细菌易感,而 IL-22 则通过抑制角质形成细胞的终末分化下调丝聚合蛋白,进一步损伤皮肤屏障。最近的研究证据表明,真皮 DC 来源的 IL-25 是 IL-17 家族的另一个成员,可通过 TSLP 促进 Th2 型细胞免疫应答,并抑制丝聚合蛋白合成,破坏皮肤屏障,扩大过敏性炎症反应。

具有负性调节作用的 Foxp^{3+} Treg 可抑制抗原特异性 Th2 型细胞免疫应答,糖皮质激素缓解湿疹症状可能与其可以增加 Treg 细胞数量有关。然而近来有证据表明,皮损中部分浸润的 Foxp^{3+} 细胞并不发挥免疫抑制作用,反而具有转变成效应 Th2 的活性。控制 Treg 细胞可能是湿疹特异性免疫治疗的关键。

IL-10 是一种关键性炎症抑制因子,通过下调机体免疫应答最大限度地减少组织损伤。有研究发现,湿疹患者皮损中 IL-10 水平升高,表达 IL-10 的 CD4 和 CD9 细胞数也增多,表明皮损中存在产生 IL-10 的 T 细胞(Tr1 细胞)。Tr1 在湿疹发病中的作用尚不明确,但安全有效地诱导 Tr1 可能是湿疹患者抗原特异性免疫治疗的关键。

三、遗传因素

湿疹是一种复杂的异质性疾病,许多基因突变不仅与皮肤屏障功能障碍有关,而且与潜在的免疫反应有关。这两种遗传因素都需要进行详细的调查,因为个体化治疗方案的制定可能是基于在湿疹患者的基因分型上。

影响皮肤屏障结构的基因突变包括 15%~55% 的湿疹病例,并影响到不同的族群。Flg 被发现位于小鼠的 1 号染色体和 3 号染色体上。该基因与表皮分化复合物有关,其包括 70 多种基因参与皮肤屏障形成和上皮分化。若功能正常,Flg 编码的是相当大的前体蛋白——丝聚合蛋白,它的大小超过 400 kDa;这相当于一个 mRNA 大约 13 000 个核苷酸碱基。丝聚合蛋白原被切割成 10 个或更多的丝聚合蛋白亚单位,这是蛋白质的活性形式。丝聚合蛋白有助于 SC 的结构完整性,在皮肤中扮演重要角色,当

受损时可导致湿疹。这种蛋白质通过促进 SC 上层中角质形成细胞的扁平化并分解成细胞来实现反式尿酸和吡咯烷羧酸,它们都有助于保持皮肤的外层滋润和 pH 平衡。

丝聚合蛋白功能丧失型是一种不完整丝聚合蛋白原蛋白质突变。早期的丝聚合蛋白突变体的特征是大部分位于外显子内,它几乎编码了完整的全长前体丝聚合蛋白。由于在每个细胞中有 2 个聚丝合蛋白基因的拷贝,2 个拷贝中只有 1 个突变导致表型效应(皮肤松弛)减少。另一种常见的皮肤疾病——寻常性鱼鳞病,鳞状皮肤的特征也与 Flg.60 的功能丧失突变相关。此外,在湿疹和鱼鳞病中,Flg 基因突变与其他过敏性疾病(包括过敏性哮喘和花粉热)的风险增加和严重程度有关。但在随后的 Flg 小鼠研究中,Flg 的小鼠从年龄上观察没有持续的症状,推断 Flg 突变主要对有湿疹初生儿有影响。随着这些研究的深入,第二个主要基因(跨膜蛋白 79)的突变相关联到湿疹。

跨膜蛋白 79 或马特蛋白像丝聚合蛋白主要在 SC 中表达。马特基因位于小鼠染色体 3 和人体染色体 1 中,与 Flg 基因紧密相连。马特基因的 5 个外显子编码一个大约 43 kDa 的蛋白质,有 5 个跨膜域。像 Flg 一样,马特基因也具有野生型功能被发现在蛋白质的细胞质区域被无义突变基因所中断。该最初的无义突变被确定为基因外显子 3 中的碱基对取代,外显因子中的碱基变化又改变了氨基酸,其位于蛋白质的第二跨膜结构域和第三跨膜结构域之间。马特基因突变被发现与人类湿疹相关。

尽管 Flg 和 Matt 是湿疹分子特性中最直接的基因,但几种与上皮屏障有关的其他突变基因被发现也可能在该疾病中发挥作用。SPINK5 位于人类 5 号染色体上,是一种编码丝氨酸蛋白酶抑制剂 LEKT1 的基因,其可调控蛋白质的水解,有利于维持皮肤屏障的渗透性。具体而言,SPINK5 活动似乎在上皮细胞的抗炎和抗菌保护作用中发挥作用。在受湿疹影响的亚洲人群中普遍存在 SPINK5 基因突变,其中大部分导致早期转录终止。法国的一项研究进一步证实了蛋白酶信号在皮肤和湿疹中的重要性,将 SPINK5 基因突变与另一种有类似湿疹样病变的遗传皮肤病联系起来。一个类似 Flg 的基因,称为 Flg-2,被发现在非裔美国人身上有持续的湿疹突变,其正常功能与上皮屏障形成有关。此外,这种蛋白质在上皮屏障功能中发挥作用,对铜绿假单胞菌也显示出抗菌活性。但是,完整的皮肤结构和适当的屏障功能不仅是单个的上皮细胞,而是相邻的上皮细胞之间的相互作用。研究表明,紧密连接处的缺失即连接相邻细胞的蛋白结构缺失被发现来自 AE 患者的皮肤活检样本,但未见于健康的皮肤样本。具体而言,紧密连接蛋白-1 是由基因紧密连接蛋白编码的蛋白质,这有助于保持上皮紧密连接强度,似乎与湿疹有关,因为在湿疹临床皮肤样本中发现明显减少,但在健康或其他控制皮肤样本中未发现。由于紧密连接处的缺失,环境抗原获得了更多的机会启动促炎反应即更易于破坏皮肤屏障。该病不仅是对与表皮屏障功能破坏和细胞-细胞相互作用相关基因的深入研究,而且是对伴随免疫失调相关基因应答的研究。

考虑皮肤屏障功能障碍的相互作用和湿疹中免疫系统的过度活跃,对影响正常免疫功能的基因改变进行了研究。由于免疫系统是一个双面系统,具有先天性,并通过后

天获得部分,湿疹发展和(或)严重程度可能不仅涉及初始免疫应答基因改变的影响,还与基因整体免疫反应有关。迄今改变的特征主要是突变序列改变,但是还必须考虑基因的表观遗传变化。模式识别受体,如 TLR 是先天免疫模式识别的主要受体,是参与非特异性免疫(天然免疫)的一类重要蛋白分子,可在巨噬细胞、单核细胞、树突状细胞(dc)表达。它们在识别外来抗原和促进对它们的主动免疫反应方面是重要的。TLR 中的基因突变不仅会削弱对抗的湿疹免疫应答中的条件致病菌,如细菌、病毒和细菌变应原,也因此改变了正常的细胞因子对这种抗原的反应。事实上,阻断突变 TLR2 或 TLR4 的产生,或改变一系列 TLR 中的氨基酸序列都与湿疹中典型的细胞因子变化相关。与此同时,其他几种与湿疹相关的 TLR 基因的突变也一直存在。从细胞蛋白检测入侵抗原/变应原的角度评估与湿疹相关的 TLR 突变的多样性,以及评估研究这种疾病产生的细胞因子谱中的潜在缺陷,这些缺陷直接回溯至 Th1/Th2 模式和其改变的层面上。

在正常情况下,IL-1 家族的细胞因子包括 IL-18 和 IL-33 在内的主要调控因子,克服了对外源性抗原屏障(如皮肤)的先天免疫反应。细胞如巨噬细胞、纤维细胞、B 细胞和上皮细胞分泌 IL-1 家族细胞因子,通过对外来抗原/变应原的反应来促进对免疫原体的促炎症反应。IL-18 基因突变与湿疹的相关性还在多个研究中体现,其拮抗剂受体基因突变 IL-1 家族的另外一个细胞因子 IL-36 已被鉴定为另外一种炎症性皮肤病——牛皮癣相关。这些调查结果不仅需要进一步研究潜在的 IL-1 家族细胞因子受体障碍,还需要继续研究 Th2 细胞因子,如 IL-4、IL-5 和 IL-13。疾病与遗传的 DNA 变化之间的联系并不能直接改变 DNA 序列,但基因表达却发生了可遗传的改变,即表观遗传,这是最前沿的现代生物学研究。表观遗传修饰可能直接影响与之相关的 DNA 或蛋白质 DNA,包括甲基化和乙酰化。表观遗传是敏感的,可以根据环境、饮食和老化而变化。近年来发现表观遗传学是环境与遗传因素之间的桥梁,在营养或污染暴露期间、围产期、发展期,同一时期的免疫系统可能具有持久的免疫系统遗传。DNA 甲基化水平及功能,对于用表观遗传学观点解释过敏性疾病发生机制非常重要。营养物质饮食中的某些营养物质(如叶酸、维生素 B₁₂、维生素 B₆、维生素 B₂、锌)可参与机体的一碳代谢,为甲基化提供甲基,故营养因素可对机体的 DNA 甲基化水平产生影响,从而参与过敏性疾病的发生发展。在小鼠模型中发现了暴露于饮食的高甲基的供体。湿疹患者中 TSLP 在皮肤细胞中的过表达与 TSLP 调控区域的 DNA 去甲基化有关,允许扩展基因转录并因此延伸 Th2 反应。环境烟草烟雾(ETS)暴露与 TSLP 甲基化缺陷相关联,但遗传学本身还不足以解释湿疹的患病率。

四、湿疹与环境

湿疹的发生率在全球范围内存在广泛的差异。有研究表明,湿疹流行性的差异和

变化可能提示气候因子对疾病的易感性产生了一定的影响。Osborne 等提出在澳大利亚儿童中,日照时间的增加及温度的升高可减少湿疹的发生。Silverberg 等在美国也发现了相似的结果,表明在日照强烈、湿度或温度更高的地区,湿疹的流行性明显下降。以上结果提示,气候在湿疹发病中发挥着一定的作用。

许多湿疹患者的症状会在一年中的特定季节出现,尤其是冬季和夏季,并多在某些天气因素的影响下产生,如出汗。有研究尝试阐明气候与湿疹症状之间的关系。既往研究已经表明,出汗、饮食、水质及花粉刺激都与湿疹的发病相关,而这些因子都受到气候因素的影响。但是,气候因素与湿疹的关系是非常复杂的,有些患者的症状在夏天加重,而也有不少患者在冬天症状加重,可能与温度、紫外线、相对湿度及季节改变等因素的交互作用有关。

1. 湿疹与温度的关系

温度与湿疹的关系目前尚不明确。早在 20 余年前,即有研究认为气温的下降及皮肤表面湿度的升高均可明显缓解湿疹患者的皮肤瘙痒感觉,随着气温明显升高($-17^{\circ}\text{C}\sim 18^{\circ}\text{C}$),皮肤瘙痒感明显下降。近年亦有研究发现,难以控制的湿疹与温度上升有一定关联性,气温每上升 5°F^* ,难以控制的湿疹患者数量将增加 15%。Langan 的前瞻性队列研究也发现,温度升高会提高儿童湿疹皮损的发生率。但是,在一项大规模回顾性研究中,研究团队却发现了截然相反的结果。美国的研究者发现,在美国温度较高的地区,湿疹的发病率明显下降。而 Kramer 的研究则揭示了两种不同的湿疹亚型:一种湿疹随着温度升高而病情加重;另一种则完全相反。高温对湿疹产生影响的机制至今未完全明确,Langan 认为温度升高可增加机体排汗量,而后者是皮肤的一种刺激因素。这种酸性汗液的刺激可促进 Th2 和 IL-17 的产生,进而下调丝聚合蛋白的表达。此外,高温可加速皮肤表面水分的蒸发,导致皮肤干燥,而后者本身即为湿疹的临床特点。当然,温度的升高也可能通过其他未知的途径影响皮肤屏障功能,进一步导致湿疹的发生。而低温可以明显增加皮肤的应激性,导致免疫反应损伤及刺激性皮肤病。

2. 湿疹与湿度的关系

湿度对湿疹的影响目前并没有明确统一的结论。有研究表明,湿度增加 10%,将有 10%的湿疹患者症状得不到控制。Langan 的前瞻性研究也证实了这一结果。但是,Silverberg 却发现了相反的结果,湿度增加可能降低湿疹的发生率。Langan 认为湿度同样可通过刺激皮肤汗液的产生来促进湿疹的发病。空气湿度升高可导致经皮肤挥发的水分减少,同时皮肤散热也减少,皮温升高,可使湿疹患者的皮肤痒感更加显著。而在某些空气湿度极高的天气中(如大雾),湿疹的症状也往往有所加重。但是,湿疹与湿度之间的关系并不呈线性相关,如在湿度极低的环境(相对湿度 $<30\%$)中,可能反而导致皮肤干燥加重,从而进一步造成湿疹症状加重。

* $^{\circ}\text{F} = ^{\circ}\text{C} \times 9/5 + 32$