

皮肤性病学进展

● 主编 于建斌 尹光文 王天祥

河南医科大学出版社



皮肤性病学进展

主 编	于建斌	尹光文	王天祥
主 审	傅世珍	朱 钵	
副主编	何秋波	武自茂	孙 斌
	武亚芳	姜其学	梁维清
	方玉甫	王宏瑾	
编 委	魏 芳	杨 阳	张洛燕
	彭希亮	刘桂峰	李艳红
	胡光辉	胡光敏	王俊伟
	郑智云	杨宇辉	吴学敬



河南医科大学出版社
· 郑州 ·

图书在版编目(CIP)数据

皮肤性病学进展 / 于建斌等编著. - 郑州: 河南医科大学出版社, 1999. 9

ISBN 7 - 81048 - 349 - 8

I . 皮… II . 于… III . ①皮肤病学 - 研究②性病学 - 研究 IV . R759

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (1999) 第 46503 号

河南医科大学出版社出版发行

郑州市大学路 40 号

邮政编码 450052 电话 (0371)6988300

河南医版激光照排中心照排

黄委会设计院印刷厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 22.5 字数 534 千字

1999 年 9 月第 1 版 1999 年 9 月第 1 次印刷

印数 1 - 3 150 册 定价: 32.00 元

内 容 提 要

《皮肤性病学进展》一书分4篇、25章、98节,共52万字。包括皮肤病学基础研究、皮肤病各论进展、性传播疾病进展、皮肤病治疗学进展。分别介绍了皮肤病的免疫学、病理生理学进展和接触性皮炎、荨麻疹、异位性皮炎、银屑病、扁平苔藓、防光现状、痤疮的抗雄激素治疗、毛发疾病、白癜风、真菌和真菌病、结缔组织病、大疱性疾病以及结节病和环状肉芽肿等研究进展。还介绍了性病病征管理、梅毒、沙眼衣原体感染、人类乳头瘤病毒感染、生殖器疱疹病毒感染、儿童性病,以及美国修订的性病诊断标准。在皮肤病治疗学进展中介绍了四波长激光、光疗和光化疗、止痒疗法、皮肤清洁剂、孕妇和哺乳期妇女皮肤科用药、脂质体、维甲酸、烟酰胺、免疫球蛋白疗法、环磷酰胺冲击疗法、钙泊三醇、抗真菌药以及中长期应用环孢素治疗皮肤病的安全性。

前 言

皮肤性病学是一门独立的、具有专业特色的临床学科。随着当代医学的迅猛发展,也给该学科领域进步带来了广阔的发展前景。把当代皮肤病学、性病学研究领域内的新进展、新思想等介绍给广大中青年皮肤性病科工作者,以适应和超越现今医学科技发展的步伐,更好的为患者服务,这是我们的初衷和心愿。

随着新理论、新技术、新疗法的不断涌现,现今的医学领域正发生着日新月异的变化。皮肤性病学专业也有了突飞猛进的发展,并形成许多分支学科,使得多方面、多层次、深入细致学习、了解皮肤病和性传播疾病有关进展成为现实。本书即是反映该学科领域新进展的专业书籍,内容涉及皮肤病免疫学、免疫病理学、免疫组化、遗传学、皮肤生理学、细胞生物学、分子生物学、皮肤病治疗学以及性传播疾病等基础理论研究进展和临床实践诸多方面。重点介绍皮肤性病学相关基础理论研究进展,常见的慢性、复发性、难治性皮肤病或严重威胁人民健康的皮肤病有关病因、发病机制、诊断技术或治疗手段等方面新的进展,力求理论与实际相结合,注重应用现代知识解决临床中的实际问题。读者对象涉及广大中青年皮肤性病科医务工作者、硕士研究生、进修医师。也可作为高等医学院校皮肤性病学教学参考书,以及皮肤性病学讲习班教材。应注意的是,在参照本书指导临床实践过程中也应同时参考其他相关资料。因个体差异等方面的原因所造成的医疗纠纷本书编者不能负责,对新药和不经常使用的药物更是如此。

本书在编写过程中,主要参阅如下书刊:《性病与艾滋病临床管理培训教材》、《国外医学皮肤性病学分册》、《中华皮肤科杂志》、《临床皮肤科杂志》、《中国皮肤性病学杂志》、吴绍熙主编的《现代真菌病诊断治疗学》以及王光超主编的《皮肤性病学》、杨国亮等主编的《现代皮肤病学》、赵辨主编的《临床皮肤病学》、吴志华等主编的《现代性病学》等,在此深表感谢。

在本书编写出版过程中,得到了河南医科大学出版社领导、编辑的倾力支持,在此表示深深的感谢。由于水平限制,书中难免有不妥、甚或错误之处,热情欢迎各位专家、同道不吝雅正。

于建斌 尹光文 王天祥

1999年7月

目 录

第一篇 皮肤病学基础研究	(1)
第一章 免疫学进展	(3)
第一节 角朊细胞免疫学进展.....	(3)
第二节 真皮免疫系统研究进展.....	(5)
第二章 病因与病理生理学进展	(10)
第一节 细胞凋亡与皮肤和皮肤病	(10)
第二节 CD23 与皮肤病.....	(15)
第三节 一氧化氮与皮肤及皮肤病	(17)
第四节 神经肽与皮肤免疫和炎症	(21)
第五节 神经、免疫与皮肤系统.....	(26)
第六节 内源性阿片样肽与瘙痒	(29)
第七节 抗血管内皮细胞抗体与血管炎	(32)
第八节 表皮黑素细胞增殖与黑素生成有关的信号转导	(35)
第九节 嗜酸粒细胞与皮肤病	(39)
第十节 化妆品与皮肤病	(43)
第二篇 皮肤病各论进展	(47)
第三章 系统性接触性炎	(49)
第四章 慢性特发性荨麻疹发病机制	(54)
第五章 异位性皮炎研究进展	(57)
第一节 异位性皮炎发病机制	(57)
第二节 趋化因子与异位性皮炎	(59)
第三节 尘螨与异位性皮炎	(63)
第四节 异位性皮炎与精神生理学	(66)
第五节 婴幼儿异位性皮炎的处理	(68)
第六节 异位性皮炎活动性和转归评估	(71)
第六章 银屑病进展	(74)
第一节 银屑病的心理学及心理生理学研究进展	(74)

第二节	银屑病性关节炎	(78)
第三节	脓疱型及红皮病型银屑病	(80)
第四节	银屑病患者的内脏损害	(85)
第五节	银屑病的外用疗法	(88)
第六节	抗银屑病药物研究进展	(95)
第七节	银屑病治疗中存在的问题	(99)
第七章	扁平苔藓和苔藓样疹	(103)
第八章	防光现状	(108)
第九章	痤疮的抗雄激素治疗	(111)
第十章	毛发疾病研究进展	(115)
第一节	毛发疾病研究现状	(115)
第二节	雄激素性脱发	(119)
第三节	慢性休止期脱发	(121)
第十一章	白癜风研究进展	(124)
第十二章	疱疹后神经痛的治疗	(127)
第十三章	真菌与真菌病进展	(130)
第一节	外阴阴道念珠菌病	(130)
第二节	皮肤癣菌病的某些进展	(134)
第三节	甲真菌病	(137)
第四节	糠秕孢子菌感染的研究进展	(140)
第五节	曲霉病研究的某些进展	(143)
第六节	体外抗真菌药敏试验的方法学进展	(146)
第七节	细胞因子在真菌病治疗中的应用	(150)
第十四章	结缔组织病进展	(154)
第一节	系统性红斑狼疮的发病机制	(154)
第二节	白塞病的诊断标准	(157)
第三节	白塞病的治疗	(160)
第十五章	大疱性皮肤病进展	(164)
第一节	天疱疮的病因研究	(164)
第二节	天疱疮的治疗进展	(167)
第三节	类天疱疮治疗进展	(171)
第十六章	其他	(174)
第一节	结节病的研究现状	(174)
第二节	环状肉芽肿	(177)
第三节	角化棘皮瘤	(180)
第四节	硬化性苔癣	(184)
第五节	皮肤坏死性血管炎	(186)

第六节	结节性硬化症	(190)
第七节	肥大细胞与肥大细胞病	(195)
第八节	中毒性表皮坏死松解症临床特征及诊断标准	(199)
第九节	老年色素性皮肤病	(201)
第十节	坏疽性脓皮病的治疗	(205)
第十一节	血管痣的现代治疗	(210)
第十二节	恶性黑素瘤的基因治疗	(212)
第十三节	皮肤表面脂质分泌的测定	(215)
第十四节	麻疹样病毒性发疹病人的实验诊断	(218)
第十五节	皮肤感染的分子诊断	(221)
第十六节	重组细胞因子疗法的皮肤反应	(223)
第三篇	性传播疾病进展	(227)
第十七章	性病病征管理方法与实施	(229)
第一节	性病病征管理前言	(229)
第二节	病史采集	(232)
第三节	性病病人的体格检查	(234)
第四节	健康性行为促进	(235)
第五节	男性尿道分泌物	(237)
第六节	阴囊肿胀	(241)
第七节	阴道分泌物增多或异常	(243)
第八节	女性下腹部疼痛	(248)
第九节	生殖器溃疡	(251)
第十节	腹股沟横痃	(256)
第十八章	梅毒的研究进展	(259)
第一节	胎传梅毒诊断的研究进展	(259)
第二节	神经梅毒的研究进展	(261)
第三节	现今的梅毒治疗	(263)
第十九章	性传播疾病中沙眼衣原体感染的流行与预防	(267)
第二十章	生殖器部位人类乳头瘤病毒感染的免疫学研究	(272)
第二十一章	生殖器疱疹研究进展	(276)
第一节	生殖器疱疹预防和控制中的问题和对策	(276)
第二节	女性生殖器单纯疱疹感染	(278)
第三节	生殖器疱疹疫苗的研究现状	(282)
第二十二章	儿童性病的预防和治疗	(285)
第二十三章	美国最近修订的性病诊断标准	(289)

第四篇 皮肤病治疗学进展 (297)

第二十四章 物理疗法进展 (299)

第一节 四波长激光在皮肤病治疗中的应用 (299)

第二节 光疗和光化学疗法的实施原则 (303)

第二十五章 药物治疗进展 (307)

第一节 瘙痒与止痒疗法的现状 (307)

第二节 皮肤清洁剂的发展及应用 (309)

第三节 妊娠及哺乳期妇女皮肤科用药 (314)

第四节 外用皮质类固醇激素在儿童皮肤病中的应用 (317)

第五节 脂质体 (320)

第六节 异维 A 酸在皮肤病中的应用 (324)

第七节 抗雄激素在皮肤病中的应用 (327)

第八节 烟酰胺与皮肤病治疗 (331)

第九节 应用免疫球蛋白治疗自身免疫性皮肤病 (333)

第十节 环磷酰胺冲击疗法在皮肤科的应用 (336)

第十一节 中长期环孢素治疗皮肤病的安全性 (340)

第十二节 钙泊三醇在皮肤科的临床应用 (342)

第十三节 抗真菌药物 (346)

第一篇 皮肤病学基础研究

第一章 免疫学进展

第一节 角朊细胞免疫学进展

角朊细胞(KC)是含有角质蛋白的一类细胞,除具有防御机械损伤、物理与化学损伤、微生物损伤和保持水电解质平衡和内环境稳定等作用外,还具有广泛的免疫学特性。研究证实,角朊细胞能够合成并释放多种细胞因子,表达一系列膜表面抗原,并主动参与和介导免疫炎症反应,在皮肤免疫系统中发挥积极的作用。随着基础免疫学研究的进展,近年来又新发现了许多可以由角朊细胞合成或表达的免疫活性物质,使得对角朊细胞的认识向前推进了一步。

一、细胞因子

1. 白细胞介素(IL)-12 IL-12是近年在经EB病毒转化的人B淋巴瘤细胞株培养上清中发现的一种新的细胞因子。目前已证实正常B细胞、转化的B细胞株、外周血单核细胞等都可产生IL-12。Aragane等发现人表皮角朊细胞和表皮癌细胞株也能合成并释放IL-12。

IL-12分子质量为75 ku,由p40和p35 2个亚单位经二硫键连接构成异二聚体。编码上述2个亚单位的cDNA已被克隆,并利用基因工程技术获得了与天然IL-12具有相同生物学活性的重组IL-12。

IL-12的主要生物学作用有:①诱导静止和活化的T细胞、NK细胞产生 γ -干扰素(IFN- γ)等细胞因子,诱导活化的T细胞、NK细胞增殖,增强T细胞、NK细胞的细胞毒活性。因此最初曾将IL-12称为细胞毒淋巴细胞成熟因子和NK细胞刺激因子。②促使Th0细胞向Th1细胞方向分化增殖,产生IL-2、IFN- γ 等细胞因子。角朊细胞产生IL-12的现象表明它也参与Th1介导的免疫反应。③单独或与IL-2协同诱导LAK细胞生成,具有抗肿瘤、抗感染作用。

IL-12作为表皮细胞因子网络的一员,在皮肤免疫应答过程中发挥重要作用。它与皮肤病发生及发展的关系尚待进一步研究。

2. 血管内皮生长因子(VEGF) VEGF又称血管通透因子(VPF),属于生长因子中的血小板衍生的生长因子家族。其结构是由2个相同分子质量(23 ku)的亚基组成,同一基因产物分5种不同蛋白,分别含有121、145、165、189、206个氨基酸残基。VEGF的主要作

用是促进血管内皮细胞增生,提高血管的通透性。目前已经证实表皮角朊细胞可以产生 VEGF,间接作用于真皮,与新血管的再生和持续的血管高通透性有关,是促进皮肤创伤愈合的重要因子。

3. 神经生长因子(NGF) 神经生长因子是一种嗜神经多肽,是某些神经元发育和分化过程中必需的物质。同时,神经生长因子还具有广泛的免疫调节作用,包括:①通过神经内分泌轴调节淋巴器官微环境,维持免疫自身稳定;②促进单核细胞、粒细胞增殖,对中性粒细胞有趋化作用;③促进 T 细胞增生,刺激其活性,促进 B 细胞增殖,增加免疫球蛋白的产生。Pincelli 等发现体外培养的角朊细胞可以合成释放 NGF,其产生能力随角朊细胞的增生而逐渐增强。NGF 通过其受体以剂量依赖的方式促进角朊细胞增生。

4. 血小板活化因子(PAF) PAF 是由机体多种细胞在各种致炎因子刺激下合成的一种磷脂类化合物,化学结构为 1-烷基-2-乙酰-甘油-3-磷酸胆碱。多形核白细胞、巨噬细胞、内皮细胞等是合成 PAF 的主要场所,Cunningham 等证实角朊细胞在 A₂₃₁₈₇ 的刺激下也可以产生 PAF。在细胞因子水平上,PAF 增加 TNF- α 、IL-1 的产生,抵制 IL-2 受体表达。对免疫活性细胞,能够促进中性粒细胞、CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞活化,增强 NK 细胞活性,刺激血小板聚集,增加血管的通透性。体外实验中发现某些治疗银屑病的有效药物能明显抵制 PAF 的产生,提示 PAF 在银屑病的病理生理过程中可能起着中介作用。

5. 内皮素(ET) 内皮素是主要由血管内皮细胞合成的一种重要的心血管调节因子,具有强烈的缩血管作用。体外培养的角朊细胞可合成、分泌 ET-1 的能力已被证实。通过与靶细胞上的 ET 受体结合激活调节蛋白,使细胞内 Ca²⁺ 浓度升高,促进多种细胞的基因表达和 DNA 合成。ET-1 与 EGF、TCF、血小板衍生的生长因子等协同作用参与表皮增生和分化的调节。

6. 脂皮素-1(LC-1) LC-1 又称膜联蛋白(annexin),属于一个新发现的细胞内蛋白家族,最初曾被描述为“糖皮质激素诱导的蛋白”。其分子质量 35 ku,主要定位于细胞浆。新鲜分离的表皮基底细胞、上层角朊细胞和体外培养的角朊细胞都可表达 LC-1。一些脂类炎性介质如前列腺素、白三烯等的产生受 LC-1 调节。对细胞因子介导的中性粒细胞浸润及炎性细胞的趋化性具有抑制作用。

7. 血小板反应素-1 正常人角朊细胞合成一定水平的血小板反应素-1。而在银屑病时其产生能力增加约 7 倍。血小板反应素-1 具有抑制血管增生的作用。与 IL-8 恰好相反。被认为是保持血管生长平衡的主要因子。

8. 胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBP) 因胰岛素样生长因子(IGF)与胰岛素结构上有较大同源性而得名。近年的研究发现许多种组织细胞能表达 IGF 受体、自分泌 IGF、产生 IGFBP。迄今已证实的 IGFBP 有 6 种,即 IGFBP1~6,各自的基因定位、结构、分子质量都已明确。IGFBP 作为 IGF 的运载和贮存形式,在 IGF 与其受体间的作用中发挥重要作用。角朊细胞主要产生 IGFBP₃,可能还有 IGFBP₄,并通过它们调节自身对 IGF 的反应。

二、膜表面抗原

1. Fas 抗原 Fas 是抗 Aop-1 抗体识别的一种 48 ku 跨膜糖蛋白,属 NGF 或肿瘤坏死

因子受体超家族成员。主要表达于淋巴细胞表面,正常表皮较下层的角朊细胞有 Fas 的阳性反应,也还见于病毒转化的角朊细胞细胞株、鳞癌细胞株。体外培养的角朊细胞经 IFN- γ 处理后其 Fas 的表达可增加 8.4% ~ 34.6%,而在扁平苔藓、多形红斑、接触性皮炎、天疱疮、带状疱疹等疾病其表皮角朊细胞对 Fas 的表达增强,且与 ICAM-1 相平行,说明二者在功能上可能有协同作用。Fas 是诱导细胞凋亡的主要蛋白之一,在表皮分化转化、肿瘤免疫调节、角朊细胞毒作用及多种皮肤病的病理过程中发挥重要作用。

2. CD44 抗原 主要分布于 T 细胞、粒细胞、单核细胞、红细胞等。正常皮肤的基底细胞、棘细胞层 CD44 抗原阳性,银屑病皮损的表皮有 CD44 超表达现象,经治疗皮损消退后又恢复到接近正常水平。说明该抗原的表达与表皮细胞增生和银屑病发生机理存在某种内在联系。

3. Ro/SSA 抗原 中波紫外线照射可引起 Ro/SSA 抗原在角朊细胞表面表达。这种抗原出现在细胞表面,并与来自循环中的自身抗体相结合导致皮肤损害发生,可能是光致红斑狼疮的重要发生机理。

4. 钙黏素 钙黏素是一个近年新发现的 Ca^{2+} 依赖性黏附分子家族。其中 P-钙黏素只存在于基底细胞,E-钙黏素则可见于基底上所有有活性的角朊细胞。表皮郎格罕细胞也表达 E-钙黏素,因此其作用不仅与角朊细胞的分化、角化有关,同时也介导角朊细胞与郎格罕细胞之间的相互作用,参与免疫反应的调节。

角朊细胞所产生的免疫活性分子种类繁多,生物学活性广泛,作用机理复杂。目前的研究热点主要集中在新产物的发现和基因克隆,相应受体和信号传递机制,表达调控、网络作用以及及与皮肤病的关系等。相信随着进一步的研究,人们对角朊细胞的认识将更加深入,许多疾病的病理生理过程将更加清晰。

(于建斌)

第二节 真皮免疫系统研究进展

1990 年, Bos 等提出皮肤免疫系统(SIS)的概念,1993 年, Nickoloff 等进一步提出真皮免疫系统(DIS),对 SIS 作了重要的补充。近年对真皮免疫细胞功能和特点的研究又取得了许多新的成果,本节对其研究进展综述如下。

一、真皮免疫系统的细胞

真皮内参与免疫应答的细胞主要集中于真皮浅层微血管丛周围,有树突状细胞(包括郎格罕细胞和单核巨噬细胞)、血管内皮细胞、T 淋巴细胞、肥大细胞等。近年研究发现,参与真皮免疫反应的成分除上述细胞外,还有成纤维细胞,多种结缔组织成分及细胞因子,它们对于免疫细胞的活化、游走、增殖分化、免疫应答的诱导及炎症损伤和创伤修复均具有重要作用。

(一)树突状细胞

真皮树突状细胞为组织树突状细胞。目前关于树突状细胞的来源尚未统一,因真皮树突状细胞既表达凝血因子Ⅻa,也表达白细胞分化抗原(CD)34,故有人提出它可能来源于真皮CD34⁺间叶干细胞。但目前大部分证据支持树突状细胞起源于骨髓,经血液循环进入各组织器官。如巨噬细胞前体为血液中的幼单核细胞;人类外周血中CD34⁺CLA⁺树突状细胞[CD71(low)/CD11a⁺/CD11b⁺/CD49d⁺/CD45RA⁺]体外经粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子和肿瘤坏死因子(TNF)- α 诱导可分化为郎格罕细胞,CD34⁺CLA⁻树突状细胞[CD71⁺/CD11a(low)/CD11b(low)/CD49d⁺/CD45RA(low)]则仅分化成树突状细胞。树突状细胞的游走及吞噬功能可能与其表面CD44分子有关。接触抗原后,郎格罕细胞和树突状细胞上调CD44的表达,抗CD44表位的抗体抑制郎格罕细胞的迁移,阻止活化的郎格罕细胞和树突状细胞与淋巴结内T淋巴细胞区结合,抑制迟发型超敏反应。树突状细胞受刺激后除分泌TNF- α 、白细胞介素1(IL-1)、干扰素(IFN)等多种细胞因子外,最近研究发现,其经脂多糖处理后,细胞内编码巨噬细胞炎性蛋白 γ 、巨噬细胞炎性蛋白 α 、C10、IL- β 的mRNA增多,这些因子为免疫应答的诱导及调节提供了有利的微环境。

(二)内皮细胞

虽然内皮细胞不直接参与免疫反应,但内皮细胞的活化是免疫应答起动的重要前提。内皮细胞在IL-1、TNF- α 等作用下活化,引起形态和功能的改变:①由上皮型转变为纺锤型并伴有波形蛋白丝(vimentin filaments)的重组;②内皮细胞表面标志逐渐减少直至消失;③被覆胶原后形成管状结构的能力增加;④表达主要组织相容性复合体(MHC)Ⅱ类抗原及E-选择蛋白,增加细胞间黏附分子(ICAM)-1的表达,黏附白细胞能力增加是炎症细胞在皮肤中聚集的关键,内皮细胞经IL- β 、TNF- α 、IFN- γ 等刺激,可合成单核细胞趋化蛋白(MCP)-1、IL-8、一种“调控正常T细胞活性、表达和分泌”的趋化因子(RANTES)、IL-10等多种白细胞趋化因子。内皮细胞结构和功能异常亦会给机体带来危害。皮肤淋巴瘤晚期,内皮细胞通过细胞因子介导机制表达ICAM-3,该分子可能与淋巴瘤的全身性播散有关。

(三)淋巴细胞

淋巴细胞中只有T淋巴细胞能进入皮肤器官,目前已发现多种分子与T淋巴细胞归巢至皮肤有关。正常皮肤中40%T淋巴细胞表达皮肤淋巴细胞相关抗原(CLA),而机体其它部位只有极少数T淋巴细胞表达该分子,CLA与E-选择蛋白结合对T淋巴细胞外渗具有十分重要的作用。因此多数学者认为CLA可能为皮肤特定的归巢受体。最近研究发现,T淋巴细胞和内皮细胞结合及其在皮肤炎症区聚集与CD73分子有关。外周血淋巴细胞中,CD73⁺者占13%,CLA⁺者占9%,同时表达CD73和CLA者仅占1%,而浸润皮肤的淋巴细胞大部分同时表达这两种分子。若用CD73单克隆抗体4G4处理外周血淋巴细胞,其结合炎症区内皮细胞的能力70%被抑制。此外,极迟活化抗原-4/血管细胞间黏附分子-1(VCAM-1)及淋巴细胞功能相关抗原-1(LFA-1)/ICAM-1的相互作用亦

参与 T 淋巴细胞的归巢活动。T 淋巴细胞识别抗原多肽及自身 MHC 分子,并在协同刺激分子作用下活化、增殖、产生免疫应答。一方面杀伤靶细胞及肿瘤细胞,清除抗原,发挥保护作用;另一方面也可引起组织损伤。如皮肤慢性溃疡边缘有大量 CD45RO⁺ T 淋巴细胞浸润聚集,其释放的细胞因子和生长因子使创伤趋于慢性化,不易愈合。

(四)肥大细胞

真皮内肥大细胞属结缔组织肥大细胞,内含中性蛋白酶、类胰蛋白酶及食糜酶。肥大细胞起源于骨髓内 CD34⁺ 多能干细胞,进入循环系统后表面标志为 CD34⁺、FcεRI⁻、Kit⁺,形态上与其它单核细胞无法区别。肥大细胞表面 CD11a/CD18、CD11b/CD18、CD11c/CD18 等 β₂ 整合素家族黏附分子可能在其迁移过程中起主要作用。迁移至组织内的肥大细胞在干细胞因子及其他局部细胞因子作用下发育成熟,干细胞因子缺乏时,肥大细胞将发生凋亡。肥大细胞表面存在多种膜受体,其中 FcεR 1 通过 IgE 桥联变应原是 I 型变态反应的主要机理。真皮内的肥大细胞受到免疫或非免疫性刺激后较肺及黏膜内的肥大细胞更容易活化,导致脱颗粒反应。产生并释放多种生物活性物质:一类预合成并贮存在颗粒内,包括组胺、肝素、中性粒细胞及嗜酸粒细胞趋化因子、各种蛋白酶类;另一类为新合成的物质,如前列腺素和白三烯。这些物质释放后导致局部水肿(风团)或血管舒张及白细胞浸润。肥大细胞亦是产生 TNF-α 的主要细胞,该因子既可贮存在颗粒内,又可在受刺激后合成。TNF-α 能诱导合成 IL-1、IL-6、IL-1β、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子等。另外,肥大细胞自身还可合成 IL-1、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、巨噬细胞炎性蛋白-1 家族的细胞因子,其释放的介质以及由这些介质诱导产生的细胞因子构成一复杂的调节网络,以维持、恢复局部的平衡状态。

(五)成纤维细胞

实验发现,真皮成纤维细胞可合成人及鼠各类 T 淋巴细胞亚群最适活化所必需的多糖基质蛋白。成纤维细胞可通过黏附分子 CD44、LFA-3、ICAM-1 与 T 淋巴细胞结合,其产生的因子可延长正常及病理状态下皮肤内 T 淋巴细胞的存活时间。成纤维细胞还可产生许多细胞因子如 IL-1α、IL-6、IL-8、IFN-β、单核细胞趋化/活化蛋白、B 因子、C3、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、转化生长因子-α、转化生长因子-β 等,这些因子对皮肤内的免疫反应及炎症反应具有重要的调节作用。最近研究表明,损伤的皮肤组织内外周血来源的一种纤维细胞表达 MHC-II 类抗原,可能在局部作为抗原呈递细胞具有激活 T 淋巴细胞的功能。关于成纤维细胞在免疫反应中的作用有待于进一步研究。

二、真皮免疫系统细胞间相互作用

正常皮肤中,上述各类细胞集中分布于以表浅真皮微血管丛为中心的区域,围绕血管形成“套袖”样结构,据此,Sontheimer 提出了真皮微血管单位(DMU)的概念,它包括真皮微血管内皮细胞(DMVEC)、真皮血管周围 T 淋巴细胞(DPTC)、真皮血管周围树突状细胞(DPDC)、真皮血管周围肥大细胞(DPMC)。DMU 形成的原因可能为:

1. 骨髓来源的细胞(DPTC 来源于胸腺) 进入皮肤组织,血管周围区域是其必经之

路。

2. 通过如下几种方式锚定于血管周围 ①与血管外膜结缔组织中黏附分子结合;②局部趋化因子的趋化作用;③细胞间通过树状突起相互连接。这些以血管为中心分布的细胞群在功能上可能作为一免疫学单位,完成皮肤内的保护性和(或)病理性免疫反应。

(一)DPDC - DPTC

DPDC 作为抗原呈递细胞,与记忆型 $CD4^+$ DPTC 作用引发局部 T 淋巴细胞介导的迟发型超敏反应如接触性皮炎等。DPDC 产生的细胞因子如 $TNF-\alpha$ 、 $IL-1$ 在 DPTC 的激活过程中起作用。DPTC 产生的 $IFN-\gamma$ 可诱导巨噬细胞表达凝血因子 XIIIa 。活化 T 淋巴细胞产生的 $IL-2$ 可增强树突状细胞的游走性并促进其在肺部及皮肤中聚集。

(二)DPDC - DMVEC

炎症反应中 DPDC 产生的 $TNF-\alpha$ 和 $IL-1$ 可使 DMVEC 增加 MHC - II 类抗原及 ICAM - 1 的表达并可产生新的黏附分子 E - 选择蛋白、VCAM - 1,辅助 LFA^+ 及 CLA^+ T 淋巴细胞的渗出。

(三)DPDC - DPMC

肥大细胞前体与单核细胞形态非常相似,活化 DPMC 可产生粒细胞 - 巨噬细胞集落刺激因子促进巨噬细胞分化, $TNF-\alpha$ 则有诱导 DPDC 产生 $IL-1$ 的能力;DPDC 产生的 $IL-1$ 等细胞因子可增强组织胺诱导的内皮细胞释放前列环素的作用。

(四)DPTC - DPMC

DPMC 产生的 $TNF-\alpha$ 作用于 DMVEC 辅助 T 淋巴细胞的黏附渗出。体外实验显示,DPTC 产生的组胺释放因子可使肥大细胞、嗜碱粒细胞脱颗粒,释放的介质又吸引、活化其他免疫细胞,形成炎症循环,组胺局部浓度增大时,通过诱导单核细胞产生组胺释放抑制因子或通过与 H_2 受体结合,活化局部抑制性 T 淋巴细胞亚群。

(五)DPTC - DMVEC

DPTC 通过与内皮细胞黏附分子 E - 选择蛋白等结合渗出血管,内皮细胞产生的趋化因子 $IL-8$ 与其 B 型受体结合可控制 CLA^+ T 淋巴细胞的迁移。活化 T 淋巴细胞分泌的细胞因子如 $IFN-\gamma$ 可增加 DMVEC Ia 类抗原及黏附分子如 ICAM - 1 的表达。T 淋巴细胞产物对于维持 DMVEC 在淋巴细胞归巢中的“预激活”状态是十分重要的。

(六)DPMC - DMVEC

DPMC 释放的组胺与 DMVEC 上 H_1 及 H_2 受体结合使血管通透性增加。体外,组胺与 H_1 受体结合可促进内皮细胞增殖。DPMC 产生的肝素附着在内皮细胞表面可为其他内皮细胞生长因子提供结合位点。DPMC 产生的 $TNF-\alpha$ 可使 DMVEC 表达多种黏附分子以启动内皮细胞 - 淋巴细胞间的相互作用及随后的免疫反应。