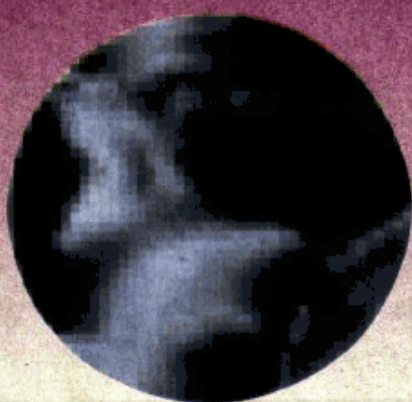


现代皮肤性病学进展

张学军 刘维达 秦建中 主编



XIANDAI PIFU
XINGBINGXUE JINZHAN

安徽科学技术出版社

编写人员名单

- 主编:张学军 安徽医科大学第一附属医院
刘维达 中国医学科学院皮肤病研究所
秦建中 天津市长征医院
- 主审:陈洪铎 中国医科大学第一附属医院
王侠生 上海医科大学华山医院
朱文元 南京医科大学第一附属医院
吴绍熙 中国医学科学院皮肤病研究所

编者(按章节编写先后为序)

- | | | | |
|-----|---------------|-----|---------------|
| 王 刚 | 海军总医院 | 秦建中 | 天津市长征医院 |
| 张学军 | 安徽医科大学第一附属医院 | 张衍国 | 第四军医大学唐都医院 |
| 张建中 | 北京医科大学人民医院 | 陈志强 | 中国医学科学院皮肤病研究所 |
| 张庆虹 | 天津市长征医院 | 毕志刚 | 南京医科大学第一附属医院 |
| 张美华 | 南京医科大学第一附属医院 | 骆 丹 | 中国医学科学院皮肤病研究所 |
| 何春添 | 中国医科大学第一附属医院 | 顾 恒 | 中国医学科学院皮肤病研究所 |
| 何焱玲 | 昆明医学院第一附属医院 | 劳力民 | 浙江医科大学附属二院 |
| 苏晓红 | 中国医学科学院皮肤病研究所 | 李珊山 | 中国医学科学院皮肤病研究所 |
| 刘元林 | 海军总医院 | 范雪莉 | 第四军医大学西京医院 |
| 杜卫东 | 中国科学院上海生理研究所 | 杨慧兰 | 广州军区总医院 |
| 程 浩 | 浙江医科大学第二附属医院 | 刘维达 | 中国医学科学院皮肤病研究所 |
| 张 宏 | 暨南大学医学院附属医院 | 封绍奎 | 空军总医院 |
| 刘晓明 | 大连医科大学附属一院 | 刘彦群 | 徐州医学院附属医院 |
| 白亚来 | 北京医科大学第三医院 | 段昕所 | 承德医学院附属医院 |
| 周 平 | 铁道部北京铁路总医院 | 杨高云 | 北京医科大学第三医院 |
| 谢尚葵 | 上海医科大学华山医院 | 陆前进 | 湖南医科大学附属第二医院 |
| 李 明 | 上海医科大学中山医院 | 张堂德 | 第一军医大学珠江医院 |
| 冯信忠 | 上海第二医科大学瑞金医院 | 聂祝湘 | 第三军医大学西南医院 |
| 李冠群 | 北京医科大学第一医院 | 杨 森 | 安徽医科大学第一附属医院 |
| 杨雪琴 | 空军总医院 | 徐丽敏 | 北京医科大学第三医院 |
| 刘振祥 | 北京医科大学第三医院 | 丁街生 | 广东省人民医院 |
| 张春雷 | 北京医科大学第三医院 | 庄丽华 | 南京医科大学第一附属医院 |
| 普雄明 | 新疆维吾尔自治区人民医院 | 项蕾红 | 上海医科大学华山医院 |
| 李茂超 | 南京军区总医院 | 米庆胜 | 泰山医学院附属医院 |
| 周展超 | 中国医学科学院皮肤病研究所 | 汪 晨 | 中日友好医院 |

〔主审简介〕

陈洪铎(Chen Hongduo)

陈洪铎,男,1933年2月生。现为中国医科大学第一临床医院名誉院长、博士研究生导师、教授、皮肤科教研室主任,并任中华皮肤科学会主任委员、亚洲皮肤科学会理事、国际皮肤科学会顾问等职。1956年毕业于中国医科大学,1979~1982年留学美国宾夕法尼亚大学。在皮肤免疫病理及皮肤性病临床等方面均有较深的造诣。荣获国家自然科学奖1次、国家卫生部科技进步奖3次、国家教委科技进步奖1次。除与国内外学者合编5部专著外,还发表学术论文150余篇,其中发表于国际性期刊或国际会议交流与宣读者50余篇。曾10余次应邀赴美、欧、日各地讲学,参加国际学术会议20余次,主持这些会议中的大会或专题讨论会10余次,3次担任国际学术会议领导人,并被确定为第5届亚洲皮肤科大会主席。先后获全国五一劳动奖章、全国劳模、全国优秀科技工作者、国家级有突出贡献的专家等殊荣。

王侠生(Wang Xiasheng)

王侠生,男,1934年生。1957年毕业于原上海第一医学院医疗系。1981~1984年于美国辛辛那提大学医学中心研修职业性、环境性皮肤病和皮肤毒理学,并获理学硕士学位。现任上海医科大学皮肤病学研究所所长、皮肤病学教研室主任、华山医院皮肤科主任、教授、博士研究生导师,兼任中华医学会第八届皮肤科学会委员会委员,上海市皮肤科学会主任委员,亚洲皮肤科学会理事,《中华皮肤科杂志》副主编,《中国皮肤性病学杂志》、《上海医学》及《上海预防医学》等杂志编委。主要从事职业性、环境性皮肤病,接触性致敏药物变态反应等研究。对皮肤科各种疑难杂症的诊治亦具有丰富的经验。曾获部、市级科技奖的项目有“稻农皮炎研究”、“戏剧油彩皮炎研究”、“桑毛虫皮炎研究”及“维生素B₆缺乏症的研究”等。已在国内外刊物上发表论文80余篇。主编《现代皮肤病学》、《皮肤病学》(教材,1987、1993)、《皮肤病学》(参考书,1992)、《职业性环境性皮肤病》(1989)、《实用皮肤病诊疗手册》(1990)、《皮肤科手册》(1992)、《临床袖珍手册皮肤科》(1992)及《皮肤科护理学》(1994)等皮肤科专业参考书、工具书及教材共11部。

朱文元(Zhu Wenyuan)

朱文元,男,1936年生。主任医师、教授、博士生导师。1960年毕业于上海第一医学院,1960~1965年在北京协和医院皮肤科工作。1966年至今在南京医科大学第一附属医院皮肤科工作,其中1989~1991年在美国迈阿密大学医学院皮肤病分子生物学研究室研修。现任中华医学会实验皮肤科学组副组长,《中华皮肤科杂志》、《临床皮肤科杂志》常务编委,《国外医学·皮肤性病学分册》特约编委。美国和日本皮肤病研究会会员,美国国际访问学者协会荣誉会员。被国务院和江苏省分别授予有突出贡献专家和有突出贡献的中青年专家称号。在国内外发表论文169篇,其中英文论文38篇,参加编、译大型参考书8部,主审医学专著3部。获国家和省级科研课题9项及科研成果奖7次,获美国皮肤病学会优秀论文奖1项。

吴绍熙(Wu Shaoxi)

吴绍熙,男,汉族,1929年出生于江苏。1952年毕业于上海第一医学院,1958年上海第一医学院研究生毕业。1958年迄今在中国医学科学院皮肤病研究所任皮肤病研究室副主任、真菌病研究室主任、中西医结合科主任、研究员兼中国协和医科大学教授、博士研究生导师,兼任中国微生物菌种保藏管理委员会医学真菌中心主任、中国微生物学会真菌专业委员会副主任委员、中华医学会皮肤科学会真菌病专业组副主委、国家自然科学基金评审委员、卫生部新药审评委员、国际人兽共患真菌委员会委员、亚太地区真菌委员会委员、美洲中医研究院顾问。主编了《真菌病学》,曾任《中华皮肤科杂志》、《临床皮肤科杂志》、《中国人兽共患病杂志》、《中国皮肤性病杂志》、《中级医刊》等杂志编委,编写了《大百科全书》、《中国医学百科全书·皮肤病分册》、《中国人兽共患病学》、《微生物学》、《感染症免疫诊断技术》、《医学分子微生物学进展》、《医学真菌鉴定初稿》、《防治头癣》等书。曾获江苏省重大科技成果奖和全国科学大会奖,全军科技成果二等奖和国家科学技术进步奖三等奖。

序 言

近年来,随着分子生物学、细胞免疫学和生物化学等学科的飞速发展,皮肤性病学也呈现出迅猛发展的势头。目前,对一些皮肤病、性传播疾病的认识已深入到细胞及分子水平,一批新的诊断技术和治疗方法正在兴起并推广应用。《现代皮肤性病学进展》一书的问世为广大皮肤科医师系统学习和了解本学科最新发展动态提供了一本有价值的参考资料,值得祝贺!

本书内容丰富、覆盖面广,文章的选题涉及到皮肤性病学研究的众多领域;本书材料新颖,文中所引用的资料大多系近五年来国内外所发表的科技文献,基本上反映了当今皮肤性病学研究的最新进展;本书的许多文章出自在相关领域进行研究且已参加工作的研究生和导师之手,其内容不仅介绍了国外研究动态,也充分反映了作者的工作经验和研究成果,资料详尽、分析透彻,对推动我国皮肤性病学的研究工作和提高临床诊治水平有一定的指导意义。

本书作者绝大部分是我国近年培养的皮膚性病學碩士和博士,他們精力旺盛,思想活躍,善于探索新的理論和掌握新的知識,是我國皮膚性病學事業蓬勃發展的中堅力量。本書的編寫和出版從一個側面反映了他們的高度事業心和責任感。預祝本書能得到廣大讀者的厚愛,也企盼讀者對書中所存在的不足之處予以指正。

中華皮膚科學會 名譽主委 王光超
北京醫科大學 教 授

前 言

近十年来,随着细胞生物学、分子生物学和免疫学及其相关技术的发展,有力地推动了皮肤病和性病的研究,并取得了重大进展,大大提高了皮肤病和性病的诊断和治疗水平。为了迅速准确地反映近年来国内外皮肤性病学诸方面的最新进展、科研成果、研究动向和新技术、新方法在这一领域的应用,我们组织全国30个单位的30名博士、20名硕士或留学归国人员,结合其研究方向编写了《现代皮肤性病学进展》这本书。1996年12月卫继发[1996]第008号文,确定该书为卫生部国家级继续医学教育项目教材。

全书分九篇、五十一章,以大综述的形式编写,内容基本涉及到现代皮肤性病学的各个研究领域。基础篇用十三章分别介绍角质细胞免疫学、皮肤基底膜带、皮肤免疫系统、结缔组织和黑素细胞代谢、角蛋白自身抗体、细胞因子和细胞粘附分子与皮肤病、皮肤光免疫、毛囊培养、激光应用等进展。性病篇用八章介绍淋病致病机理和耐药性、沙眼衣原体、生殖器疣、生殖器疱疹、人类免疫缺陷病毒感染等进展,同时也介绍了分子生物学技术在性病诊断和治疗中的应用。真菌篇用四章介绍深部真菌病发病机理和实验诊断、浅部真菌病和深部真菌病治疗进展及抗真菌新药。变态反应性皮肤病篇用三章介绍变态反应性接触性皮炎和药疹的发病机理研究进展。结缔组织病篇用七章介绍SLE、皮肌炎和多发性肌炎、皮肤血管炎和其他结缔组织病,其中用四章介绍SLE中白细胞介素、性激素、狼疮性肾炎和其他发病机理。大疱病篇用三章介绍天疱疮、遗传性大疱病和药物诱导性大疱病。银屑病篇用五章介绍银屑病病因研究、免疫病理、分子机理、角质细胞凋亡及治疗进展。皮肤肿瘤篇用三章介绍p53抑癌基因、淋巴瘤免疫表型与基因型、Kaposi肉瘤研究进展。其他皮肤病篇用五章分别介绍白癜风、秃发、硬红斑、寻常痤疮和皮肤淀粉样变研究进展。

在本书编写过程中,得到陈洪铎、王侠生、朱文元、吴绍熙四位教授的具体指导并主持全书审阅工作。李世荫、陈学荣、姜学义、沈剑鸣、刘玉峰等教授对他们的弟子所撰写章节进行了认真的审校。王光超教授在本书编写之初就提出了严格的要求,并为本书作序。参加本书编写的作者绝大多数是我国近十年来培养的博士和硕士。饮水思源,我们的导师不仅为中国皮肤性病学的发展作出了重大贡献,也为精心培养我们成长付出了大量心血和汗水,为此向他们致以崇高的敬意和表示衷心感谢,并以此书作为学习和研究的成果奉献给他们。在此书出版过程中,安徽科技出版社席广辉社长、《安徽医科大学学报》编辑部黄河胜主任以及安徽医科大学皮肤科硕士研究生刘涛峰、王培光、杨春俊、任斌等同志给予热情支持和帮助并做了大量工作,在此一并致谢。同时感谢西安杨森制药有限公司和瑞士山道士制药厂为本书出版赞助部分经费。

由于编写人员较多,部分作者研究方向相同,分子生物学和免疫学等领先发展学科对不同疾病研究的渗透,有些章节的内容可能有所重复,在某些学术观点、资料取舍、文字风格等方面难免有不一致之处。同时限于编者水平和篇幅限制以及参写作者限制,可能有些皮肤病和性病方面的重要进展尚未收入,如有疏漏或错误之处,望读者不吝指正。

安徽医科大学第一附属医院 张学军 博士
中国医学科学院皮肤病研究所 刘维达 博士
天津市长征医院 秦建中 博士

目 录

第 一 篇 基础部分

第 一 章	角质细胞免疫学研究进展	(1)
第 二 章	表皮基底膜带研究进展	(11)
第 三 章	皮肤免疫系统的组织与细胞研究进展	(19)
第 四 章	抗角蛋白自身抗体研究现状与展望	(28)
第 五 章	皮肤结缔组织代谢研究进展	(36)
第 六 章	细胞因子与皮肤病	(47)
第 七 章	黑素细胞代谢的新进展	(59)
第 八 章	皮肤光免疫研究进展	(66)
第 九 章	细胞因子、生长因子和炎症介质对黑素细胞影响研究进展	(74)
第 十 章	毛囊培养和相关因子对其影响的研究进展	(86)
第 十 一 章	细胞粘附分子与皮肤肿瘤	(96)
第 十 二 章	激光在皮肤科应用的进展	(108)
第 十 三 章	皮肤免疫药理进展	(118)

第 二 篇 性传播疾病

第 十 四 章	淋球菌致病机理的分子机制	(131)
第 十 五 章	耐药性淋球菌研究进展	(138)
第 十 六 章	沙眼衣原体研究进展	(149)
第 十 七 章	生殖器疣的免疫学与分子生物学进展	(160)
第 十 八 章	人类免疫缺陷病毒感染的研究进展	(173)
第 十 九 章	反义核酸技术在艾滋病治疗中的应用	(182)
第 二 十 章	生殖器疱疹实的实验室诊断进展	(190)
第 二 十 一 章	分子生物学在性病中的临床应用现状	(197)

第 三 篇 真菌病

第 二 十 二 章	深部真菌病发病机理研究进展	(206)
第 二 十 三 章	深部真菌感染的通用实验诊断技术新进展	(216)
第 二 十 四 章	抗浅部真菌新药的临床应用	(224)
第 二 十 五 章	深部真菌病的治疗进展	(233)

第 四 篇 变态反应性皮肤病

第 二 十 六 章	变应性接触性皮炎发病机理研究进展	(243)
第 二 十 七 章	炎性细胞及炎症相关因子与过敏性接触性皮炎	(250)

第三十八章	发疹型药疹的发病机制及实验诊断研究进展	(258)
-------	---------------------	-------

第五篇 结缔组织病

第三十九章	系统性红斑狼疮发病机理研究进展	(266)
第三十章	系统性红斑狼疮与白细胞介素	(276)
第三十一章	性激素与系统性红斑狼疮	(284)
第三十二章	狼疮性肾炎研究进展	(293)
第三十三章	皮炎炎与多发性肌炎研究进展	(301)
第三十四章	皮肤血管炎研究进展	(309)
第三十五章	结缔组织疾病与 Wegener 肉芽肿的血清学检查	(320)

第六篇 大疱性皮肤病

第三十六章	天疱疮的研究进展	(327)
第三十七章	遗传性大疱病的研究进展	(338)
第三十八章	药物诱导性大疱病的研究进展	(348)

第七篇 银屑病

第三十九章	用现代医学模式研究银屑病的病因与治疗	(355)
第四十章	银屑病表皮角质细胞凋亡机制研究进展	(363)
第四十一章	银屑病的免疫病理机制	(371)
第四十二章	银屑病发病的分子机理	(380)
第四十三章	银屑病治疗进展	(388)

第八篇 皮肤肿瘤

第四十四章	皮肤淋巴瘤免疫表型、基因型研究进展	(397)
第四十五章	p53 肿瘤抑制基因与皮肤肿瘤研究进展	(406)
第四十六章	Kaposi 肉瘤组织发生学及病因学进展	(413)

第九篇 其他皮肤病

第四十七章	白癜风发病机理和黑素细胞移植治疗进展	(421)
第四十八章	秃发研究进展	(433)
第四十九章	硬红斑研究进展	(445)
第五十章	寻常痤疮发病机理和治疗进展	(452)
第五十一章	皮肤淀粉样变研究进展	(462)

第一篇 基础部分

第一章 角朊细胞免疫学研究进展

角朊细胞 (Keratinocyte, KC) 是表皮的主要组成部分, 约占人体表皮细胞的 95% 以上。在皮肤屏障功能中角朊细胞起着主导作用。同时, 角朊细胞也是皮肤免疫系统的重要参与者, 和许多种皮肤疾病的病理生理过程密切相关。随着医学和相关科学的不断进步, 人们对角朊细胞的认识更加深入。在其组织发生、超微结构、增生分化、内分泌代谢、免疫功能和基因表达等方面都取得了长足进展。其中角朊细胞免疫学是近年最活跃的研究领域之一, 本章介绍角朊细胞产生的免疫活性分子, 膜表面抗原表达以及介导免疫炎症反应等方面的国内外研究成果。

一、角朊细胞产生的免疫活性分子

应用放射免疫、ELISA、免疫细胞化学、Northern 印迹法、PCR 等方法在 mRNA 或蛋白质分子水平上的研究过程中, 已证实角朊细胞在正常或某些特定刺激的情况下可合成并释放多种免疫活性物质, 见表 1-1。这些分子以自分泌和/或旁分泌的方式, 并部分地以网络的形式发挥其免疫学作用。

表 1-1 角朊细胞产生的免疫活性分子

白细胞介素 (IL-1、3、5、6、7、8、10、12、15)
集落刺激因子 (G-CSF、M-CSF、GM-CSF)
转化生长因子 (TGF- α 、TGF- β)
干扰素 (IFN- α 、IFN- β)
肿瘤坏死因子 α (TNF- α)
神经生长因子 (NGF)
血管内皮生长因子 (VEGF)-血管通透因子 (VPP)

续表

碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF)
血小板衍生的生长因子 (PDGF)
单核细胞趋化活化因子/单核细胞趋化蛋白-1 (MCAF/MCP-1)
血小板活化因子 (PAF)
IL-1 拮抗因子
胸腺生成素 (thymopoietin)
血小板反应素-1 (thrombospondin-1)
内皮素-1 (ET-1)
IFN- γ 诱导的蛋白 16 (I-IP ₁₆)
纤维粘连蛋白 (FN)
胰岛素样生长因子结合蛋白 (IGFBP)
阿黑皮质原 (POMC)
脂皮素-1 (LC-1, p35, Annexin)

(一) 细胞因子及其网络

细胞因子 (cytokine) 是一系列由多种细胞产生的、能调节细胞功能的多肽之统称。在免疫应答过程中细胞因子对于细胞间相互作用, 细胞的成熟、生长和分化有重要调节作用。

1. 白细胞介素 1 (Interleukin-1, IL-1)

1971 年 Gery 等发现人白细胞培养的上清中含有一种可溶性物质, 这种物质可促进小鼠胸腺细胞对植物血凝素 (PHA) 的有丝分裂反应。起初命名为淋巴细胞激活因子, 1979 年国际统一命名为 IL-1。IL-1 是第一个被证实可由表皮角朊细胞产生的细胞因子, 最早曾称为表皮细胞衍生的胸腺细胞激活因子 (epidermal cell-derived thymocyte activating factor, ETAF)。后证实它的分子与 IL-1 相同, 就是表皮 IL-1^[1]。

IL-1 可由多种细胞产生, 除 KC 外还有

单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞、B淋巴细胞、成纤维细胞、内皮细胞、NK细胞、脑胶质细胞等。已知许多因素可以刺激IL-1的产生，如细胞因子中的巨噬细胞激活因子(MAF)、集落刺激因子(CSF)、 α 干扰素(IFN- α)、 γ -干扰素(IFN- γ)；某些化学物质如乙酸肉豆蔻佛波醇(PMA)、钙离子载体A₂₃₁₈₇以及LPS、PPD等。而皮质类固醇激素、前列腺素等则抑制IL-1的产生。

IL-1分子量15~17ku,根据其分子结构差异将IL-1分为PI为5.0的IL-1 α 和PI为7.0的IL-1 β ,两者生物学活性相似。角朊细胞由于缺乏将IL-1 β 前体转化成活性型的酶,因而所分泌的IL-1均为IL-1 α 。IL-1的受体是由576个氨基酸残基组成的分子量80ku的蛋白质,属免疫球蛋白超家族成员,广泛分布于KC本身和T淋巴细胞、成纤维细胞、内皮细胞、成骨细胞、软骨细胞等细胞表面^[1]。

IL-1具有广泛的生物学活性,包括:①促进胸腺细胞、T淋巴细胞的活化、增殖和分化,促进T淋巴细胞合成IL-2、IFN- γ ,增加T淋巴细胞MHCⅡ类抗原的表达,并能诱导杀伤性T淋巴细胞的分化;②协同其他细胞因子刺激B淋巴细胞的增殖分化,增加抗体的产生;③刺激骨髓多能干细胞的增殖;④增强NK细胞的杀伤活性;⑤对中性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞等有趋化作用;⑥角朊细胞产生的IL-1可使真皮成纤维细胞增生、胶原合成增加并分泌IL-1、IL-6、IL-8、GM-CSF、前列腺素(PGE₂)等;⑦IL-1对KC本身的作用是刺激KC增殖,诱导IL-6、IL-8等因子产生。

在皮肤病的研究中发现IL-1与表皮增生性皮肤病如银屑病等密切相关,而且在淋巴细胞、中性粒细胞向表皮趋化移行的过程中发挥重要作用。

2. 白细胞介素6 (interleukin-6, IL-6)^[2]

IL-6是1986年国际统一命名的,以往

曾称为B细胞分化因子(BCDF)、B细胞刺激因子-2(BSF-2)、溶细胞性T细胞分化因子(CDF)、肝细胞刺激因子(HSF)、26ku蛋白等。T淋巴细胞、B淋巴细胞、单核细胞、成纤维细胞、内皮细胞、肾小球系膜细胞等均可产生IL-6。角朊细胞在无刺激状态下一般不产生IL-6,但可在IL-1、PMA、LPS等的作用下分泌IL-6。除此之外,肿瘤坏死因子(TNF)、IFN- β 、A₂₃₁₈₇、血小板衍生的生长因子(PDGF)等对IL-6的产生也具有正调节作用。

人IL-6分子由212个氨基酸残基构成,分子量21ku~26ku。IL-6受体(IL-6R)由468个氨基酸残基组成,主要分布于B细胞、静止T细胞、KC表面也表达IL-6R。

IL-6的生物学活性包括:①刺激细胞生长,包括角朊细胞、T淋巴细胞、EB病毒转化的B细胞、造血干细胞、肾小球系膜细胞、某些杂交瘤细胞等;②促进细胞分化,如B细胞、细胞毒性T细胞、巨噬细胞、神经细胞、NK细胞等;③抑制LPS刺激单核细胞产生TNF;抑制迟发型超敏反应。

由于KC能产生IL-6,而IL-6又能刺激KC的增生,因此在银屑病等表皮过度增生性皮肤病的研究中已越来越多地注意到了IL-6的作用。

3. 白细胞介素8 (interleukin-8, IL-8)

1986年Kownatzki等首先证实了单核细胞可产生一种中性粒细胞趋化因子(MD-NCF),以后不同的学者根据其发现的不同作用分别称之为中性粒细胞激活因子(NAF)、中性粒细胞激活肽(NAP)、T淋巴细胞趋化因子等。1989年统一命名为IL-8。

在银屑病鳞屑中检测到IL-8以后,又在mRNA和蛋白质水平上证实角朊细胞合成IL-8的能力。IL-1、TNF、LPS、PMA均能刺激单核细胞、内皮细胞、成纤维细胞、KC产生IL-8;PHA激活的T淋巴细胞也可产生IL-8。表皮角朊细胞产生IL-8主要靠IL-1 α 的诱导^[4]。

B

IL-8 为低分子量蛋白(约 8ku),重组 IL-8 由 72 个氨基酸残基组成。IL-8 的主要生物学活性有:①中性粒细胞趋化作用;②趋化 T 细胞;③趋化嗜碱性粒细胞,刺激其释放组织胺;④促进角朊细胞增生。

IL-8 与银屑病的关系受到广泛的关注^[5]。KC 能够合成分泌 IL-8,而 IL-8 又具有刺激 KC 增生、趋化中性粒细胞和淋巴细胞向表皮移行和聚积等作用。这些都是银屑病的主要病理表现,因此推断 IL-8 在其病理机理中起着十分关键的作用。

4. 白细胞介素 12 (Interleukin-12, IL-12)^[6]

IL-12 是近年新发现的细胞因子,分子量 75ku,包括 P³⁵、P³⁵两个链,构成异二聚体。IL-12 对 T 淋巴细胞、NK 细胞有广泛的作用,因而最初曾被称为“细胞毒淋巴细胞成熟因子 (CLMF)”、“NK 细胞刺激因子 (NKSF)”。

IL-12 主要产生于 B 淋巴细胞,这是对 B 细胞认识的一个突破。以往对 B 淋巴细胞

的了解只注重了产生抗体的能力,而对其合成细胞因子的功能了解甚少。Aragane 等的研究证明体外培养的人表皮角朊细胞和表皮瘤细胞株均可合成、释放 IL-12。

IL-12 的主要生物学活性:①诱导 T 淋巴细胞、NK 细胞产生 IFN- γ 、TNF 等细胞因子,与其他 IFN γ 诱导物有协同作用;②促使 Tho 细胞向 TH1 细胞方向分化增殖,说明 KC 也参与 TH1 介导的免疫反应;③使活化的 T 淋巴细胞、NK 细胞增殖,并增强其细胞毒性;④诱导或与 IL-2 协同诱导 LAK 生成。

5. 集落刺激因子 (colony-stimulating factor, CSF)

集落刺激因子除 IL-3 (多重集落刺激因子) 以外还有三种,即粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)、巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF) 和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)。在一定条件下它们都可由角朊细胞合成。其主要生物学特性和功能见表 1-2^[7,8]。

表 1-2 CSF 的生物学特性和功能

CSF	分子量 (人源)	集落刺激作用	其他功能	刺激产生条件
G-CSF (CSF- β)	30ku	髓样及中性粒细胞克隆增殖、分化成熟	增强 PMN 的吞噬、杀伤作用;促进 ADCC 效应	
M-CSF (CSF- α)	45ku	前单核、单核细胞	促进巨噬细胞吞噬和细胞毒作用;刺激 IL-1 和 TNF- α 的产生	LPS
GM-CSF (CSF- α CSF- β)	22ku	多能干细胞,前髓样、前单核、单核细胞,嗜酸、中性粒细胞增殖	增加巨噬细胞、单核细胞、PMN 的数量和吞噬能力;促进郎格罕细胞对 T 淋巴细胞的辅助作用;促进 T 淋巴细胞增生	LPS
IL-3 (multi-CSF)	18ku	多能干细胞,多种定向祖细胞,前髓、髓样、红样、巨核、前单、单核、中性、嗜酸、肥大细胞	增加 PMN、单核、嗜酸粒细胞的数量和功能	ConA

KC 产生的 CSF 除了其直接作用外还可以通过郎格罕细胞间接地发挥辅助、协同 T 淋巴细胞的作用。这是表皮细胞因子形成广泛网络的一个例证。

6. 转化生长因子 (transforming growth factor, TGF)

TGF- α 和 TGF- β 均可由角朊细胞产生。TGF- α 最初系由病毒转化的成纤维细胞培

养上清中检测出的一种细胞增殖因子,它可通过与表皮生长因子受体(EGFR)结合而刺激多种细胞的增殖。KC以自分泌的方式产生TGF- α ,刺激表皮增生,与角朊细胞增生分化的平衡有关^[9]。

TGF- β 具有重要的免疫调节功能^[10],包括:①抑制T淋巴细胞、B淋巴细胞、胸腺细胞等免疫活性细胞的增殖;②抑制细胞表型的表达,如IL-2诱导的T细胞IL-2R,IFN- γ 诱导的MHC II类抗原等;③抑制淋巴细胞分化,包括抑制B细胞分泌Ig,以及NK、LAK、CTL活性;④抑制细胞因子如IFN- γ 、TNF- α 的产生;⑤其他:抑制上皮、内皮细胞生长;抑制淋巴细胞与内皮细胞粘附;促进成纤维细胞等的生长和嗜碱细胞释放组织胺。

TGF的研究在银屑病、黑棘皮病的病理机制以及多种皮肤疾患的治疗等方面都得到了广泛的应用。

7. 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)

1975年Carswell等发现接种BCG的小鼠注射LPS后血清中含有一种能杀伤某些肿瘤的因子,称为肿瘤坏死因子(TNF)。1985年Shalaby把巨噬细胞产生的TNF命名为TNF- α ,把T淋巴细胞产生的淋巴毒素(LT)命名为TNF- β 。

业已证实人表皮角朊细胞能够合成、分泌TNF- α ^[11]。LPS和PMA是强刺激剂,IFN- γ 、M-CSF、GM-CSF都有促进TNF- α 产生的作用。TNF- α 具有广泛的生物学效应,除杀伤或抑制肿瘤细胞外,还可提高中性粒细胞吞噬能力,刺激内皮细胞、表皮细胞表达MHC I、II类抗原、ICAM-1分子,增加中性粒细胞与内皮细胞的粘附,促进IL-1、IL-8、GM-CSF、IFN- γ 等细胞因子的产生;同时TNF- α 还通过增加C-myc、C-fos基因表达,促进EGFR表达并协同EGF、PDGF(血小板衍生的生长因子)刺激包括T淋巴细胞在内的多种细胞增生。其后果可能是诱

发或放大免疫活性细胞参与的炎症反应。TNF- α 的上述作用与银屑病的病理生理有许多吻合之处,因而它和IFN- γ 均被认为是在该病发生机理中起关键性作用的两种细胞因子^[5,12]。

体外实验证明TNF- α 抑制培养KC的增生,这样看上去与银屑病的表皮过度增生相矛盾。但应当注意,细胞因子是在一个复杂的网络系统中发挥作用,有主要和次要、前因和后果之分。这种矛盾的现象提示我们应当用整体的而不是孤立的眼光去研究人体生理、免疫和疾病。

8. 干扰素(interferon, IFN)^[12~14]

1957年Isaacs和Lindenman首先发现了病毒干扰现象,并将相关的物质称为干扰素。目前已知干扰素并不能直接杀伤病毒,而是诱导宿主细胞产生数种酶,干扰病毒的基因转录或病毒蛋白组分的翻译。根据产生干扰素细胞来源不同、理化性质和生物活性的差异将其分为三种,即IFN- α 、IFN- β 和IFN- γ 。角朊细胞在一定条件下能够合成IFN- α 和IFN- β ,两者又都可以反过来刺激KC产生IL-1等因子,发挥网络作用。而在IFN- γ 诱导KC表达一些免疫活性成分的过程中,IFN- β 可能以自分泌的方式发挥协同作用。

目前的研究认为角朊细胞不具备合成IFN- γ 的能力。但表皮中源自淋巴细胞等免疫活性细胞的IFN- γ 对KC具有广泛的作用。在IFN- γ 的刺激下KC可表达一系列细胞因子和膜表面标志,是KC发挥其免疫作用的重要条件和基础。IFN- γ 诱导的蛋白10(γ -IP₁₀)是其中有特异性的一种,它不能被IL-1、IL-6、GM-CSF或佛波酯等诱导产生。 γ -IP₁₀在结构上与一组趋化和生长相关的蛋白家族包括IL-8、血小板因子4等有很高的同源性,其作用与银屑病的发生和迟发型细胞免疫反应密切相关。

9. 血小板活化因子(Platelet activating factor, 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。PMN、巨噬细胞、内皮细胞等是合成 PAF 的主要场所。Cunningham 等^[15]证实角朊细胞在 A_{23187} 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, 抑制 IL-2R 表达。对免疫活性细胞, 能够促进 PMN、CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞活化, 增强 NK 活性, 刺激血小板聚集, 增加血管的通透性。国内学者的研究提示某些治疗银屑病的药物可能是通过抑制 KC 的 PAF 产生而发挥作用的, 表明它在免疫调节网络乃至许多皮肤病的发生中起重要的中介作用。

10. 其他细胞因子

Pincelli 等^[16]发现体外培养的 KC 产生神经生长因子 (NGF), 并且随着 KC 的增生其合成 NGF 的能力逐渐增强。同时, KC 也表达高亲合力和低亲合力的 NGF 受体 (NGFR)。NGF 以剂量依赖的形式, 主要通过高亲合力 NGFR 促进 KC 增生。还具有刺激单核细胞、粒细胞、淋巴细胞增殖和趋化中性粒细胞等作用。

正常人 KC 合成一定水平的血小板反应素-1 (thrombospondin-1), 而在银屑病时其产生能力增加 7 倍以上。它的作用是抑制血管增生, 被认为是保持血管增生平衡的重要因素^[17]。

血管内皮生长因子 (VEGF) 又称血管通透因子 (vascular permeability factor, VPF), 新近已证实可由 KC 产生。它与血管的再生和持续血管高渗透性有关, 是促进创伤愈合的重要因子^[18]。

血小板衍生的生长因子 (PDGF) 早于 1974 年就被认识, 是由 A、B 两个肽链靠二硫键连成的异二聚体^[19]。PDGF 主要存在于血小板 α 颗粒内, 而 KC、单核巨噬细胞系统、内皮细胞、血管平滑肌细胞等可分泌 PDGF^[19]。其主要作用是刺激细胞增殖, 对成纤维细胞、中性粒细胞有趋化作用。

在 IL-1、TNF、IFN- γ 、LPS 等的刺激下角朊细胞还合成单核细胞趋化活化因子, 又称单核细胞趋化蛋白-1 (MCAF/MCP-1)。主要作用是趋化并活化单核细胞。

内皮素 (endothelin, ET) 是由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。Yohn 等^[20]发现体外培养的 KC 合成和分泌 ET-1, 通过与靶细胞上的 ET 受体结合, 激活调节蛋白, 使细胞内 Ca^{2+} 浓度升高, 促进多种细胞的 DNA 合成和基因表达。ET-1 还可激活蛋白激酶 C。调节磷脂酶 A_2 、磷脂酶 D 以促进细胞增殖。EGF、TGF、PDGF 与 ET-1 有协同作用。

角朊细胞产生的白细胞介素还有 IL-5、IL-7、IL-10、IL-15 等; 另外 KC 也可产生胸腺生成素 (thymopoietin), 它可以影响皮肤内 T 细胞的成熟; 合成 IL-1 拮抗因子、碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 等。目前已知的可以由角朊细胞合成和分泌的细胞因子已近 30 种, 随着研究的深入这个数字还在不断增加, 反映出其免疫学作用的广泛性。细胞因子的主要特点之一是以网络的形式发挥调节作用, 角朊细胞的细胞因子也不例外。它们相互协同或制约, 抑或以一种因子诱导或抑制其他细胞因子及其受体的表达, 构成一套复杂的调节系统, 在维护正常的免疫防护、免疫稳定、免疫监视功能以及病理情况下介导异常免疫反应等过程中发挥重要作用。现将角朊细胞部分细胞因子的网络作用小结列于表 1-3。

(二) 其他免疫活性分子

1. 纤维粘连蛋白 (fibronectin, FN)

Kubo 等^[21]的研究发现人表皮角朊细胞合成、分泌 FN, 并使之聚集于细胞外基质。在电镜下 FN 主要定位于粗面内质网、Golgi 复合体及核周围的空隙。FN 通常以两种形式存在: 存在于血浆中, 称为血浆纤维粘连蛋白 (PFN); 存在于细胞膜表面、基底膜及相关基质, 称为细胞表面纤维粘连蛋白 (CFN)。

FN的主要作用是调理细胞吞噬功能,因此可能有助于KC吞噬、加工、递呈抗原;另外CFN的存在还与炎性细胞移行、肿瘤细胞转移等有关。

2. 胰岛素样生长因子结合蛋白 (IGFBP)

胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)是由真皮成纤维细胞产生的一种具有刺激KC增生作用的因子。多种组织细胞都能合成IGFBP以调节IGF-1的活性,KC主要产生IGFBP-3,可能还有IGFBP-4,并通过它们调节自身对IGF-1的反应。

3. 阿黑皮质原 (proopigmelanocortin, POMC)

POMC是黑素刺激素- α (α MSH)、垂体促肾上腺皮质激素 (ACTH)等激素多肽的前体。这些激素目前被认为具有免疫调节介质的功能。KC合成、释放POMC^[27],后者衍生出 α MSH、ACTH等物质参与免疫应答过程。这说明角朊细胞免疫作用的发挥是通过

多种途径进行的,体现了皮肤免疫系统的复杂性。

4. 脂皮素-1 (Lipocortin -1, LC-1)

LC-1又称Annexin, p35,属于一个新发现的细胞内蛋白家族,分子量35ku,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KC都表达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。

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,网络作用以及与皮肤病的关系等。相信随着研究的进步人们对角朊细胞的认识将更加深入。

表 1-3 角朊细胞的部分细胞因子网络作用

角朊细胞 细胞因子	对细胞因子及其受体的调节作用										
	IL-1	IL-2	IL-3	IL-6	IL-8	G-CSF	M-CSF	GM-CSF	TNF- α	IFN- γ	TGF- α
IL-1	⊕	- ⊕ △		⊖	⊖	- ⊖ △	+ △	+ ⊕ △		+ ⊕	⊕
IL-5	⊕	+ △									
IL-6		- ⊕ △	-						⊖	+	⊕
IL-8			-								
IL-10								⊖	-	⊖	
IL-12		+	+			-			⊕	⊕	
GM-CSF	⊕								+ ⊕		
G-CSF	⊕										
TNF- α	⊕	+		⊖	⊖			⊕		⊕	⊕
IFN- α	⊕										
IFN- β	⊕			⊖						⊕	
TGF- β	⊕	△	⊖	⊖		-	-	-	⊖	⊖	
PAF	⊕	△							⊕		
ET-1											+

注: + 协同作用; - 抑制作用; ⊕ 促进因子产生; ⊖ 抑制因子产生; △ 促进受体表达; ▽ 抑制受体表达

二、与免疫相关的角朊细胞膜
表面标志 (抗原)

现代基础免疫学和免疫皮肤病学研究已证实角朊细胞在正常或病理状态下表达一系

列的膜表面抗原分子,与其免疫学作用的发挥关系重大。现将近年研究较多的或新近被证实的部分膜表面分子小结列于附表4。

(一) 粘附分子

现已证实的可以表达于角朊细胞表面的

粘附分子分别属于三个家族——免疫球蛋白超家族、整合素家族和钙粘素家族。

表 1-1 角朊细胞表达的免疫相关膜表面标志

1. 粘附分子
(1) 免疫球蛋白超家族
细胞间粘附分子 -1 (ICAM -1, CD54)
淋巴细胞功能相关抗原 -3 (LFA -3, CD58)
(2) 整合素家族 (integrin family)
$\alpha_2\beta_1$ -极晚抗原 2 (VLA -2)
$\alpha_3\beta_1$ -极晚抗原 3 (VLA -3)
$\alpha_5\beta_1$ -极晚抗原 5 (VLA -5)
$\alpha_6\beta_1$ -极晚抗原 6 (VLA -6)
$\alpha_4\beta_7$
α (V) β_5
(3) 钙粘素家族 (cadherin family)
E-钙粘素
P-钙粘素
2. 主要组织相容性复合体 (MHC)
MHC I 类抗原
MHC II 类抗原 (HLA -DR, HLA -DP, HLA -DQ)
3. 其他
CD1a (T_H)
CD1b
CD16 (Leu 11)
CD36
CD44
L ₁ 抗原
Fas 抗原
Ro/SSA 抗原

1. 免疫球蛋白超家族 (immunoglobulin superfamily)

本家族包括一大组分子, 其共同的特点是都拥有一个或多个免疫球蛋白同源单位。细胞间粘附分子 -1 (ICAM -1) 是主要成员之一^[24], 又称 CD54, 是 LFA -1 的配体, 分子量 90kd。ICAM -1 广泛分布于活化 T 细胞、树突状细胞、内皮细胞等细胞表面。正常 KC 不表达 ICAM -1, 而在银屑病、异位性皮炎、扁平苔藓、天疱疮、皮肤 T 细胞淋巴瘤等皮肤病变的表皮可见其阳性表达。体外培养的 KC 在 IL -1 α 、IFN - γ 、TNF - α 等诱导下可表达 ICAM -1, 同时上述细胞因子对其他细胞 ICAM -1 的表达也呈正调节作用。ICAM -1 与其特异性配体 LFA -1 的结

合是诱导免疫活性细胞向表皮移行, 介导细胞间相互作用的重要条件^[24]。

淋巴细胞功能相关抗原 -3 (LFA -3) 也即 CD58, 也是一种细胞表面糖蛋白, 广泛分布于包括角朊细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、单核细胞、内皮细胞、成纤维细胞等多种细胞。其作用可能与 T 淋巴细胞活化、增殖有关。

2. 整合素家族 (integrin family)^[25]

整合素家族是一组细胞表面受体, 都是由 α 、 β 两条链共价形成的异二聚体。整合素家族成员的配体为细胞外基质如 FN、体外粘连蛋白 (VN)、板层素 (LN), 以及 ICAM -1、灭活的补体 C₃b 等。人表皮角朊细胞表达多种整合素成员 (见表 1-4), 主要定位于基底细胞层。在银屑病或损伤修复中的表皮则呈过度表达。体外培养的 KC 也存在某些整合素分子, TGF - β 、IFN - γ 、TNF - α 可使 $\alpha_2\beta_1$ 和 $\alpha_3\beta_1$ 的表达轻度增加, 而对多数整合素的水平无明显影响。把 KC 接种在含有成纤维细胞的模拟真皮, 并在气-液界面进行培养时, 可见其 integrin 的表达明显增强。

在角朊细胞分化过程中伴随着整合素分子表达的规律性变化, 其结构中的穿膜部分与胞浆中的细胞骨架相连接, 对细胞分化的调节起着十分重要的作用。

3. 钙粘素家族 (cadherin family, CF)

钙粘素是近年新发现的 Ca²⁺ 依赖性的粘附分子^[26]。其中 P-钙粘素只存在于基底细胞, E-钙粘素则可见于基底层以上所有有活性的 KC。表皮郎格罕细胞也表达 E-钙粘素, 因此其作用不仅与 KC 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。

(二) 主要组织相容性复合体 (MHC)^[27]

MHC 是随着免疫遗传学和器官移植的研究而逐渐被认识的, 其基因产物分为三类——MHC I 类抗原、MHC II 类抗原 (Ia 抗原)、MHC III 类抗原。人类的 MHC 称为人类白细胞抗原 (HLA), I 类抗原为 HLA -A、B、C; II

类抗原为 HLA-D (DP, DQ, DR)。正常情况下 KC 表达一定水平的 MHC I 类抗原 (HLA-A、HLA-B、HLA-C)，而基本上不表达 II 类抗原。IFN- γ 可使 I 类抗原的表达增强，并诱导 II 类抗原 HLA-DP、HLA-DQ、HLA-DR 在角朊细胞上的表达。TNF- α 能促进 I 类抗原的表达，但对 II 类抗原无明显影响，某些皮肤病如银屑病、接触性皮炎、皮肤 T 细胞淋巴瘤、移植排斥宿主病等，其病变部位的 KC 也表达 MHC II 类抗原。

(三) 其他抗原分子

CD1a 抗原又称 T6 抗原，是表皮郎格罕细胞的特异性标志。正常情况时 KC 不表达 CD1a，其异常表达可见于多种皮肤病，如接触性皮炎、红斑狼疮、硬皮病、天疱疮、类天疱疮、疱疹样皮炎、皮肤 T 细胞淋巴瘤、恶性黑色素瘤等。

CD16 抗原，又称 Leu-11b，是 NK 细胞的标志之一，也见于粒细胞、血小板等表面。正常 KC 有较弱而不规则的表达。IFN- γ 刺激 KC 可增加 CD16 的阳性程度。某些皮肤病 CD16 在 KC 的表达增强，如扁平疣、水痘、银屑病、湿疹、红斑狼疮、扁平苔藓和多种皮肤肿瘤等。

CD36 抗原也即 OKM₅，主要见于单核细胞、内皮细胞、血小板等。正常的 KC 是否表达 CD36，各学者的意见不统一，但 IFN- γ 可诱导体外培养的 KC 表达。异位性皮炎、荨麻疹、银屑病、红斑狼疮等皮肤病的表皮 KC 对 CD36 的表达明显增强。

CD44 抗原主要分布于 T 淋巴细胞、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与银屑病的发病机理存在某种内在联系。

Fas 抗原是抗 Aop-1 抗体识别的一种 48ku 跨膜糖蛋白，属神经生长因子/肿瘤坏死因子受体超家族成员。Fas 主要表达于淋

巴细胞，正常表皮较下层的 KC 有 Fas 的阳性反应，也还见于病毒转化的 KC 细胞株、鳞癌细胞株。体外培养的 KC 经 IFN- γ 处理其 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 KC 对 Fas 的表达增强，且与 ICAM-1 相平行，说明两者在功能上可能有协同作用。Fas 是诱导细胞凋亡 (apoptosis) 的主要蛋白之一，在表皮分化转化、肿瘤免疫调节、KC 细胞毒作用及多种皮肤病的病理过程中发挥重要作用^[28]。

Ro/SSA 抗原：中波紫外线 (UVB) 照射可引起 Ro/SSA 抗原在 KC 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，可能是红斑狼疮光致病性的重要机理。

角朊细胞膜表面表达的抗原分子还有很多种，如一系列的细胞因子受体等。它们可作为细胞间相互作用的介质，或接受外来刺激的受体，也可能是刺激之后的某种反映，各自单独或协同作用，在角朊细胞发挥免疫活性的过程中扮演着重要的角色。

三、角朊细胞介导的免疫反应

近年的研究已证实角朊细胞不只是免疫反应的靶细胞，它也主动地参与整个过程，甚至在某些反应过程中发挥主导作用。紫外线照射和小分子物质的刺激可使 KC 产生 IL-1, IL-8, TNF- α , ICAM-1 等，诱导炎性细胞向表皮浸润，继而释放更多的免疫活性物质，最终引起局部炎症的发生。在这个过程中由于刺激物不是抗原物质，因此可以说 KC 是通过“非抗原依赖途径”发挥作用的。当刺激物具有抗原性时 (如橡树叶等)，角朊细胞通过“抗原依赖”途径介导包括 IFN- γ 在内的大量细胞因子产生，并通过 ICAM-1/LFA-1 或 MHC II 类抗原等的作用使免疫反应迅速放大，导致强烈的炎症发生^[24]。现已明确 KC 具备摄取、加工抗原和向 T 细胞递呈抗原的能力，与郎格罕细胞一样成为表

皮内重要的抗原递呈细胞 (antigen presenting cell, APC)。角质细胞通过 APC 作用促进 T 细胞的细胞毒效应和增生及产生细胞因子的能力^[29]。Prens 等^[30]也观察到在体外混合培养反应中 HLA-DR⁺ 的表皮细胞 (而不是 HLA-DR⁻/CD1a⁻ 郎格罕细胞) 以 MHC II 类抗原限制的方式刺激 T 细胞增生活化。另一些研究则证实了 KC 以一种与粘附分子相关的非 MHC 限制的方式促进 T 细胞生长。反过来, 活化的 T 淋巴细胞又可以诱导先经 IFN- γ 处理的 KC 快速增生。这两种免疫活性细胞相互刺激、相互促进的特性可能是诱发、介导、放大皮肤免疫炎症反应的重要机理。

角质细胞在 PAF 和 TNF- α 的参与下可以刺激中性粒细胞发生活化, 这在以中性粒细胞浸润为主的皮肤病理生理过程中是重要的环节。KC 还通过粘附分子与郎格罕细胞结合, 协同介导免疫反应。KC 产生的细胞因子也能直接作用于真皮血管内皮细胞并使之活化, 从而粘附、趋化循环中的淋巴细胞、粒细胞向表皮移行。这在整个免疫炎症过程中是十分重要和不可缺少的。

角质细胞的免疫学研究已取得了令人瞩目的成果。随着新的细胞因子、细胞膜表面分子的不断发现和对细胞免疫特性的深入了解, 我们对角质细胞的认知将更加细致和全面。在一些免疫相关的皮肤病的病理生理方面会产生有益的启迪。

参 考 文 献

- [1] Streilein JW. Skin-associated lymphoid tissues (SALT): origins and functions. *J Invest Dermatol*, 1983, 80: 12s
- [2] Kupper TS, Chua AO, Flood P. Interleukin 1 gene expression in cultured human keratinocytes is augmented by ultraviolet irradiation. *J Clin Invest*, 1987, 80: 430
- [3] Kirnbauer R, Kock A, Schwarz T, et al. IFN- β 2, B cell differentiation factor 2, or hybridoma growth factor (IL-6) is expressed and released by human epidermal cells and epidermoid carcinoma cell lines. *J Immunol*, 1989, 142: 1992
- [4] Rusch M, Studtmann K, Schroder MJ, et al. NAP-1/IL-8 is a potent mitogen for human keratinocytes in vitro. *J Invest Dermatol*, 1990, 95: 485
- [5] Nickoloff BJ, Karabin GD, Barker JNWN, et al. Cellular localisation of interleukin-8 and its inducer tumor necrosis factor in psoriasis. *Am J Pathol*, 1991, 138: 129
- [6] Aragane Y, Riemann H, Bhardwaj RS, et al. IL-12 is expressed and released by human keratinocytes and epidermoid carcinoma cell lines. *J Immunol*, 1994, 153: 5366
- [7] Kapp A, Danner M, Luger TA, et al. Granulocyte-activating mediators (GRAM). I. Generation by human epidermal cells-Relation to GM-CSF. *Arch Dermatol Res*, 1987, 279: 470
- [8] Chodakewitz JA, Lacy J, Edwards SE, et al. Macrophage colony stimulating factor production by murine and human keratinocytes. *J Immunol*, 1990, 144: 2190
- [9] Coffey RJ, Derynck R, Wilcox JN, et al. Production and autoinduction of transforming growth factor- α in human keratinocytes. *Nature*, 1987, 328: 817
- [10] Yamakage A, Kikuchi K, Smith EA, et al. Selective upregulation of platelet-derived growth factor α receptors by transforming growth factor β in scleroderma fibroblasts. *J Exp Med*, 1992, 175: 1227
- [11] Kock A, Schwarz T, Kirnbauer R, et al. Human keratinocytes are source for tumor necrosis factor α ; evidence for synthesis and release upon stimulation with endotoxin or ultraviolet light. *J Exp Med*, 1990, 172: 1609
- [12] Gomi T, Shiohara T, Munakata T, et al. Interleukin-1, tumor necrosis factor and interferon in psoriasis. *Arch Dermatol*, 1991, 127: 827
- [13] Gottlieb AB. Immunologic mechanisms in psoriasis. *J Invest Dermatol*, 1990, 95: 18s
- [14] Gottlieb AB, Luster AD, Posnett DN, et al.

- Detection of a gamma-interferon-induced protein (IP-10) in psoriatic plaques. *J Exp Med*, 1988, 168: 941
- [15] Cuninghan FM. The production of platelet activating factor (PAF) by human epidermal cells. *Br J Pharmacol*, 1987, 90: 117
- [16] Pincelli C, Sevigani C, Manfredini R, et al. Expression and function of nerve growth factor and nerve growth factor receptor on cultured keratinocytes. *J Invest Dermatol*, 1994, 103: 13
- [17] Nickoloff BJ, Mitra RS, Varani J, et al. Aberrant production of interleukin-8 and thrombospondin-1 by psoriatic keratinocytes mediates angiogenesis. *Am J Pathol*, 1994, 144: 820
- [18] Ballaun C, Weninger W, Uthman A, et al. Human keratinocytes express the three major splice forms of vascular endothelial growth factor. *J Invest Dermatol*, 1995, 104: 7
- [19] Barker JNWN, Jones ML, Swenson CL, et al. Monocyte chemotaxis and activating factor production by keratinocytes in response to IFN- γ . *J Immunol*, 1991, 146: 1192
- [20] Yohn JJ, Morelli JG, Walchak ST, et al. Cultured keratinocytes synthesize and secrete endothelin-1. *J Invest Dermatol*, 1993, 100: 23
- [21] Kube M, Ohno S, Kato M, et al. Immunoelectron microscopic localization of fibronectin in cultured keratinocytes. *Arch Dermatol Res*, 1994, 286: 448
- [22] Schauer E, Trautinger F, Kock A, et al. Proopiomelanocortin-derived peptides are synthesized and released by human keratinocytes. *J Clin Invest*, 1994, 93: 2258
- [23] Griffiths CEM, Voorhees JJ, Nickoloff BJ. Characterization of intercellular adhesion molecule-1 and HLA-DR expression in normal and inflamed skin: Modulation by recombinant gamma interferon and tumor necrosis factor. *J Am Acad Dermatol*, 1989, 20: 617
- [24] Barker JNWN, Mitra RS, Griffiths CEM, et al. Keratinocytes as initiators of inflammation. *Lancet*, 1991, 337: 211
- [25] Hertle MD, Jones PH, Groves RW, et al. Integrin expression by human epidermal keratinocytes can be modulated by interferon- γ transforming growth factor- β , tumor necrosis factor- α , and culture on a dermal equivalent. *J Invest Dermatol*, 1995, 104: 260
- [26] Blauvelt A, Katz SI, and Udey MC. Human Langerhans cells express E-cadherin. *J Invest Dermatol*, 1995, 104: 293
- [27] Limat A, Wyss-Coray T, Hunziker T, et al. Comparative analysis of surface antigens in cultured human outer root sheath cells and epidermal keratinocytes: persistence of low expression of class I MHC antigens in outer root sheath cell in vitro. *Br J Dermatol*, 1994, 131: 184
- [28] Sayama K, Yonehara S, Watanabe Y, et al. Expression of Fas antigen on keratinocytes in vivo and induction of apoptosis in cultured keratinocytes. *J Invest Dermatol*, 1994, 103: 330
- [29] Morikawa M, Yasue T, Ohashi M. Functional analysis of HLA-DR expressing keratinocytes from tuberculin reactive skin. *J Dermatol*, 1991, 18: 187
- [30] Prens EP, Benne K, Joost TV, et al. The autologous mixed epidermal cell-T lymphocyte reaction is elevated in psoriasis: a crucial role for epidermal HLA-DR⁺/CD1a⁺ antigen-presenting cells. *J Invest Dermatol*, 1991, 96: 880
- [作者简介] 王刚, 男, 1964年10月出生。1993年毕业于第四军医大学, 获硕士学位。现任海军总医院皮肤科主治医师。主要从事角朊细胞免疫学和细胞生物学、银屑病、皮肤血管炎的基础和临床研究。先后发表论文、综述20余篇。