

· 综述 ·

# 白癜风表皮微环境研究进展

## The Progress on the Epidermal Microenvironment of the Vitiligo Patient

陈惠英, 许爱娥

CHEN Hui-ying, XU A-ie

**【摘要】** 白癜风是一种由于黑素细胞受损而致色素脱失的获得性皮肤病, 其病因及发病机制迄今尚未完全阐明, 本文着重从皮损处存在氧化应激、神经、免疫、细胞因子等变化的相关研究报道, 阐述白癜风患者皮损微环境变化的错综复杂性, 为进一步研究白癜风的发病与治疗提供思路。

**【关键词】** 白癜风; 微环境

**【中图分类号】** R 758.4

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1001-7089(2008)02-0113-03

白癜风是一种由于黑素细胞(melanocyte, MC)受损致色素脱失的获得性皮肤病, 其病因及发病机制迄今尚未完全阐明, 有研究显示白癜风患者表皮微环境中存在异常, 本文拟从氧化应激、神经、免疫、细胞因子四方面对白癜风皮损处微环境研究进展予以阐述。

### 1 氧化应激与表皮细胞受损

正常情况下, 人体在代谢过程中不断产生活性氧簇(Reactive oxygen species, ROS)(主要包括超氧负离子 $O_2^{\cdot-}$ 、过氧化氢 $H_2O_2$ 、羟自由基 $OH^{\cdot}$ 等), 与内源性抗氧化防御系统(主要包括超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione peroxidase, GSH-Px)、过氧化氢酶(Catalase, CAT)、还原型谷胱甘肽(Reduced glutathione, GSH)等)处于平衡状态, 当这种平衡被打破时, 会导致机体内的氧化应激状态。Yildirim等<sup>[1]</sup>发现泛发性白癜风患者皮损处组织SOD、GSH-Px、丙二醛水平较正常人显著增加。Passi等<sup>[2]</sup>认为进展期白癜风患者皮损处泛醌、维生素E(Vit E)、GSH、CAT水平较正常人显著下降, 氧化型谷胱甘肽水平显著升高, 而SOD、GSH-Px的活性及泛醌浓度与正常相似; 抗氧化剂不足, 特别是亲脂性抗氧化剂

如CoQ10H2和Vit E, 提示白癜风白斑的表皮内磷脂多, 不饱和脂肪酸减少, 脂质过氧化物的产生。Schallreuter等<sup>[3]</sup>认为白癜风表皮内存在高浓度的 $H_2O_2$ , CAT活性下降, 以6,7-生物喋呤高浓度积聚, 说明白癜风皮损处氧化与抗氧化系统之间处于失衡状态。

表皮内 $H_2O_2$ 聚集可引起: ①直接氧化辅助因子L-红-5,6,7,8-四氢生物喋呤(6BH4)及异形体7BH4生成6,7-生物喋呤, 在体内可致MC的毒性损伤。②氧化6BH4再循环过程中两个重要的酶: 4 $\alpha$ -H-四氢生物喋呤脱水酶(PCD)和二氢生物喋呤还原酶(DHPR)。H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>通过氧化此二种酶, 导致二者在白癜风患者中活性降低。酪氨酸酶是黑素细胞中黑素合成的关键酶, PCD活性降低会引起产生酪氨酸酶的底物酪氨酸短缺; DHPR活性降低会扰乱6BH4再循环, 影响芳香族氨基酸羟化酶和一氧化氮合酶, 从而使表皮细胞受损<sup>[4]</sup>。③氧化乙酰胆碱酯酶(AchE)<sup>[5]</sup>和丁酰胆碱酯酶<sup>[6]</sup>的甲硫氨酸(Met)残基, 使它们失活从而影响DHPR、PCD的活性, 在低 $H_2O_2$ 浓度( $10^{-6}$  mM)时能增强DHPR、PCD活性, 而浓度高时( $10^{-3}$  mM)作用相反。④氧化阿黑皮素原(POMC)衍生的促肾上腺皮质激素, 促黑素细胞激素( $\alpha$ -MSH)、 $\beta$ 内啡肽序列中的Met残基, 可使白癜风表皮内出现低 $\alpha$ -MSH水平和POMC肽合成减少<sup>[7]</sup>。

另外, 临床应用假性过氧化氢酶成功去除表皮内 $H_2O_2$ 后, 皮损处出现色素再生, 表皮细胞的空泡化消失, 并出现有功能的MC; 即使处于稳定期病程长达25年的白癜风患者经治疗后也有效。总之

白癜风皮损微环境中存在氧化应激, 这很可能与白癜风的发病有关, 所以抗氧化治疗将会是一种新的有效治疗手段。

### 2 局部神经因素的变化

黑素细胞起源于神经脊, 许多白癜风患者的皮损在极度紧张时产生或加重, 提示神经因素在白癜风的发病中亦具有一定作用。研究表明在白癜风皮损中P物质、生长激素抑制素、降钙素基因相关肽(CGRP)、神经肽Y(NPY)的分布无异常, 除NPY免疫活性增强, CGRP免疫活性稍增强外, 余神经肽与健康对照组差异无显著性, 提示CGRP和NPY可能参与发病。Tu等<sup>[8]</sup>研究显示, 局限型和节段型白癜风皮损处NPY水平明显高于未受累处, 而在泛发性白癜风中差异无统计学意义。 $\beta$ -内啡肽是一种中枢神经递质, 其作用机制目前尚不十分清楚。Caixia等<sup>[9]</sup>研究发现白癜风患者血浆的 $\beta$ -内啡肽显著高于正常对照组, 局限型和节段型的皮损处组织液中 $\beta$ -内啡肽水平显著高于外观正常皮肤, 泛发性白癜风患者中两者均提高, 提示 $\beta$ -内啡肽可能参与白癜风的发病。Schallreuter等<sup>[10]</sup>发现皮损处儿茶酚胺(CA)合成障碍, 去甲肾上腺素水平增加, 肾上腺素水平降低伴单胺氧化酶A活性明显增加(比正常高5~10倍); 来自皮损处角质形成细胞(keratinocyte, KC)分泌去甲肾上腺素比健康对照组多4倍以上, 而肾上腺素却少6.5倍。Wu等<sup>[11]</sup>发现节段型白癜风皮损处与对侧正常皮肤相比血流量增加接近3倍, 而寻常型者仅1.5倍; 还发现在节段型白癜风皮损处 $\alpha$ 与 $\beta$ 肾上腺素受体反应明显增加, 而血浆血细胞的CA或

**【作者单位】** 安徽医科大学杭州临床学院, 杭州市第三人民医院, 浙江 杭州 310009

**【作者简介】** 陈惠英(1968-), 女, 浙江杭州人, 副主任中医师, 医学硕士生, 主要研究方向为中西医结合治疗皮肤病。

**【通讯作者】** 许爱娥, E-mail: xuaiehz@msn.com

肾上腺素受体密度未见变化,认为皮损处存在交感神经系统功能障碍,可能是节段型白癜风发病因素之一。

以上研究显示白癜风患者皮肤黑色素代谢过程中 CA 类物质合成增加,使形成黑色素的原料及中间产物明显减少,以致黑色素生成障碍,同时 CA 分泌增多,继发一系列生化反应,直接或间接损伤 MC,引起白癜风。此外,局部神经肽增多介导炎症细胞浸润、炎症介质增多,也可以损伤 MC。除交感神经外,胆碱神经系统似乎也影响白癜风发病,白癜风患者皮损处的乙酰胆碱酯酶活性下降<sup>[5]</sup>,可能促使白癜风发病或加重。

### 3 局部免疫因素的变化

研究发现,白癜风患者合并其他自身免疫性疾病的比例较高;而患有自身免疫性疾病的患者中,白癜风发病率比一般人高 10~15 倍。80% 白癜风患者外周血中存在抗 MC 抗体。白癜风的发生与免疫介导的 MC 破坏有关。用进展期白癜风患者血清中提取的抗黑色素细胞表面抗原 IgG 抗体(在体外能诱导黑素细胞受损)处理 MC 发现,该抗体可刺激 HLA-DR 和显著诱导细胞间黏附分子-1(ICAM-1)在 MC 的表达,与进展期白癜风患者皮损边缘 MC 的 HLA-DR 表达增加和 ICAM-1 高表达现象相符,而这些分子在细胞间相互作用和辅助性 T 淋巴细胞活性方面起重要作用,其异常表达可能促使异常的免疫和炎症反应<sup>[12]</sup>,提示 IgG 在免疫介导的抗原特异的黑素细胞损伤中起一定的重要作用。从白癜风患者和正常皮肤活组织分离的 T 细胞进行克隆(TCC)和分析发现,在皮损边缘有活化的 T 淋巴细胞浸润,主要为辅助细胞 1(TH1)细胞因子,在皮损边缘 MC 消失处有高频率的表皮淋巴细胞抗原阳性活化细胞毒性 T 细胞群集,抗黑素细胞毒性反应主要是 CD8<sup>+</sup>TCC。而细胞毒性 T 细胞(CTL)表面表达皮肤淋巴相关抗原(CLA)导致淋巴细胞迁移至皮肤,皮损表达 CLA<sup>+</sup>T 淋巴细胞部位与 MC 消失的部位接近,并在此部位有表达穿孔素和端粒酶 B,这些都是 CTL 杀伤靶细胞时必须释放的两种细胞毒素,浸润的 T 淋巴细胞多为 HLA-DR/CD8<sup>+</sup>,因此,CD8<sup>+</sup>的 CTL 介导的细胞免疫反应可能

是一重要发病机制<sup>[13]</sup>。此外利用皮肤中 CDw60(CDw60 是神经节苷酯 D3 表达的代表产物,主要由 MC 表达,可作为皮肤免疫反应发生的一种监视分子)发现进展期泛发性白癜风患者皮损中 CD60 表达减少,皮损边缘 HLA-DR 的表达增加,抗白介素 4(IL-4)的抗体能抑制 CD60 表达,表明 IL-4 对 MC 诱导 CD60 的表达中起主要作用,皮损边缘的炎症浸润产生 TH1 型而不是 TH2 型细胞因子,支持细胞介导的自身免疫反应<sup>[14]</sup>。

以上研究表明白癜风皮损微环境中存在免疫异常,自身免疫参与了白癜风的发病,细胞和体液免疫均参与其中者为主。

### 4 细胞因子变化

机体的免疫效应一部分是通过细胞因子介导,而细胞因子网络和 MC 表达的受体反应有关,受体包括黑色素受体、干细胞因子(SCF)和 SCF 受体(c-Kit)。KC 与 MC 在功能上密切相关,通过其衍生的细胞因子包括 SCF、内皮素-1(ET-1)等,至少部分介导对 MC 的生存和活性有重要影响。研究发现刺激 MC 活性的细胞因子如粒细胞——单核细胞集落刺激因子,在皮损处比皮损周围、非皮损处显著降低<sup>[15-17]</sup>;碱性成纤维细胞生长因子,在皮损处表达显著降低<sup>[15-16]</sup>,也有发现无统计学意义<sup>[17]</sup>及在皮损吸疱液和血液中水平却显著升高<sup>[18]</sup>;SCF 在皮损处与非皮损处相比,也发现显著低表达<sup>[19]</sup>,或无显著区别<sup>[16]</sup>,或表达升高而皮损边缘 c-kit 和其下游效应子 MC 特异性小眼畸形相关转录因子的表达下降<sup>[20]</sup>。另发现白癜风皮损处 ET-1 的表达增加<sup>[20]</sup>。抑制 MC 活性的细胞因子如 IL-6 和肿瘤坏死因子-α(TNF-α),在白癜风患者皮损处显著高表达<sup>[19]</sup>。Grimes 等<sup>[21]</sup>研究显示,与正常部位相比皮损处和邻近未受累处 γ-干扰素(IFN-γ)、TNF-α、IL-10 均显著增加,经用他克莫司治疗后皮损处 TNF-α 明显减少,而 IL-10 和 IFN-γ 无显著变化,治疗后 TNF-α 的表达抑制可能和白癜风的色素恢复有关。同一白癜风患者皮损处组织液与未受累处相比可溶性白介素 2 受体水平显著增加;在血清中与健康对照组相比也显著增加<sup>[22]</sup>。Abdallah 等<sup>[23]</sup>认为进展期白癜风皮损 MC 中

ICAM-1 表达增加,并与疾病活动成正相关,在稳定期无明显表达;而部分细胞因子(如 TNF-α、IL-1、IL-6 和 IFN-γ)能促进这种表达,在免疫细胞毒性作用中,ICAM-1 是形成白细胞——MC 连接的关键因子,这种连接在白癜风发病以及皮损处黑色素减退中可能具有重要作用。以上说明表皮微环境细胞因子的变化局部细胞因子不平衡与白癜风的发病有关。

### 5 结束语

总之,白癜风皮损处微环境错综复杂,除了上述的变化外,局部还存在朗格罕斯细胞增多、钙吸收失衡、微量元素缺乏、内在遗传因素等变化。各种因素应该是相互联系、相互制约,共同维持表皮微环境平衡,一旦微环境平衡被破坏容易引起白癜风的发生。

### [参 考 文 献]

- [1] Yildirim M, Baysal V, Inaloz HS, et al. The role of oxidants and antioxidants in generalized vitiligo at tissue level [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2004, 18 (6): 683 - 686.
- [2] Passi S, Grandinetti M, Maggio F, et al. Epidermal oxidative stress in vitiligo [J]. Pigment Cell Res, 1998, 11 (2): 81 - 85.
- [3] Schallreuter KU, Moore J, Wood JM, et al. Epidermal H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> accumulation alters tetrahydrobiopterin (6BH4) recycling in vitiligo: identification of a general mechanism in regulation of all 6BH4-dependent processes? [J]. J Invest Dermatol, 2001, 116 (1): 167 - 174.
- [4] Hasse S, Gibbons NC, Rokos H, et al. Perturbed 6-tetrahydrobiopterin recycling via decreased dihydropteridine reductase in vitiligo: more evidence for H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> stress [J]. J Invest Dermatol, 2004, 122 (2): 307 - 313.
- [5] Schallreuter KU, Elwary SM, Gibbons NC, et al. Activation/deactivation of acetylcholinesterase by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: more evidence for oxidative stress in vitiligo [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 315 (2): 502 - 508.
- [6] Schallreuter KU, Gibbons NC, Zothner C, et al. Butyrylcholinesterase is present in the human epidermis and is regulated by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: more evidence for oxidative stress in vitiligo [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 349 (3): 931 - 938.

- [7] Spencer JD, Gibbons NC, Rokos H, *et al.* Oxidative stress via hydrogen peroxide affects proopiomelanocortin peptides directly in the epidermis of patients with vitiligo [J]. *J Invest Dermatol*, 2007, 127(2): 411 - 420.
- [8] Tu C, Zhao D, Lin X. Levels of neuropeptide-Y in the plasma and skin tissue fluids of patients with vitiligo [J]. *J Dermatol Sci*, 2001, 27(3): 178 - 82.
- [9] Caixia T, Daming Z, Xiran L. Levels of beta-endorphin in the plasma and skin tissue fluids of patients with vitiligo [J]. *J Dermatol Sci*, 2001, 26(1): 62 - 66.
- [10] Schallreuter KU, Wood JM, Pittelkow MR, *et al.* Increased monoamine oxidase A activity in the epidermis of patients with vitiligo [J]. *Arch Dermatol Res*, 1996, 288(1): 14 - 18.
- [11] Wu CS, Yu HS, Chang HR, *et al.* Cutaneous blood flow and adrenoceptor response increase in segmental-type vitiligo lesions [J]. *J Dermatol Sci*, 2000, 23(1): 53 - 62.
- [12] Li YL, Yu CL, Yu HS. IgG anti-melanocyte antibodies purified from patients with active vitiligo induce HLA-DR and intercellular adhesion molecule-1 expression and an increase in interleukin-8 release by melanocytes [J]. *J Invest Dermatol*, 2000, 115(6): 969 - 973.
- [13] Wankowicz-Kalinska A, van den Wijngaard RM, Tigges BJ, *et al.* Immunopolarization of CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells to Type-1-like is associated with melanocyte loss in human vitiligo [J]. *Lab Invest*, 2003, 83(5): 683 - 695.
- [14] Le Poole IC, Stennett LS, Bonish BK, *et al.* Expansion of vitiligo lesions is associated with reduced epidermal CDw60 expression and increased expression of HLA-DR in perilesional skin [J]. *Br J Dermatol*, 2003, 149(4): 739 - 748.
- [15] Lee AY, Kim NH, Choi WI, *et al.* Less keratinocyte-derived factors related to more keratinocyte apoptosis in depigmented than normally pigmented suction - blistered epidermis may cause passive melanocyte death in vitiligo [J]. *J Invest Dermatol*, 2005, 24(5): 976 - 983.
- [16] Moretti S, Spallanzani A, Amato L, *et al.* Vitiligo and epidermal melanocyte death: possible involvement of keratinocyte-derived cytokines [J]. *Arch Dermatol*, 2002, 138(2): 273 - 274.
- [17] Birol A, Kisa U, Kurtipek CS, *et al.* Increased tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and interleukin 1 alpha (IL1-alpha) levels in the lesional skin of patients with nonsegmental vitiligo [J]. *Int J Dermatol*, 2006, 45(7): 992 - 993.
- [18] Ozdemir M, Yillar G, Wolf R, *et al.* Increased basic fibroblast growth factor levels in serum and blister fluid from patients with vitiligo [J]. *Acta Derm Venereol*, 2000, 80(6): 438 - 439.
- [19] Moretti S, Spallanzani A, Amato L, *et al.* New insights into the pathogenesis of vitiligo: imbalance of epidermal cytokines at sites of lesions. *Pigment Cell Res*, 2002, 15(2): 87 - 92.
- [20] Kitamura R, Tsukamoto K, Harada K, *et al.* Mechanisms underlying the dysfunction of melanocytes in vitiligo epidermis: role of SCF/KIT protein interactions and the downstream effector, MITF-M [J]. *J Pathol*, 2004, 202(4): 463 - 475.
- [21] Grimes PE, Morris R, Avaniss-Aghajani E, *et al.* Topical tacrolimus therapy for vitiligo: therapeutic responses and skin messenger RNA expression of proinflammatory cytokines [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2004, 51(1): 52 - 61.
- [22] Caixia T, Hongwen F, Xiran L. Levels of soluble interleukin-2 receptor in the sera and skin tissue fluids of patients with vitiligo [J]. *J Dermatol Sci*, 1999, 21(1): 59 - 62.
- [23] Abdallah M, Abdel - Naser MB, Moussa MH, Assaf C, Orfanos CE. Sequential immunohistochemical study of depigmenting and repigmenting minigrafts in vitiligo [J]. *Eur J Dermatol*, 2003, 13(6): 548 - 552.

[收稿日期] 2007-04-05

[修回日期] 2007-05-17

## 天疱疮的诊断及治疗研究进展

Advances on Diagnosis and Therapeutics of Pemphigus Vulgaris and Pemphigus Foliaceus

侯存军, 李中伟, 赵天恩

HOU Cun-jun, LI Zhong-wei, ZHAO Tian-en

**[摘要]** 天疱疮是自身免疫性疾病,患者体内产生的抗桥粒芯糖蛋白抗体与抗原结合,致细胞间黏附性丧失、棘层松解。直接免疫荧光法检测患者头皮外毛根鞘也可显示阳性结果。间接免疫荧光法观察循环中自身抗体,可了解病情变化和治疗效果,免疫吸附试验也可检测循环抗体,可对抗体进行分型,敏感性高。治疗天疱疮首选糖皮质激素,但副作用较大。环孢素、霉酚酸酯、利妥昔单抗、免疫球蛋白冲击、免疫吸附疗法等辅助药物、疗法也有更深入研究。

**[关键词]** 天疱疮;诊断;治疗

**[中图分类号]** R 758.66

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1001 - 7089(2008)02 - 0115 - 02

天疱疮是自身免疫性疾病,病情重、预后较差。诊断多,笔者就近几年天疱

疮的诊断、治疗进展作一综述。

### 1 诊断研究进展

天疱疮是皮肤黏膜自身免疫性大疱性疾病,由抗表皮中桥粒芯糖蛋白 1 (Dsg1)和 3 (Dsg3)的自身抗体与抗原结合后,激活蛋白水解酶,致细胞间黏附性

丧失、棘层松解。出现薄壁水疱尼氏征阳性,为临床诊断的重要依据。但并不是所有天疱疮病人都有尼氏征阳性。Uzun 等<sup>[1]</sup>对尼氏征阳性指标在诊断天疱疮中的敏感性和特异性进行了研究:大疱或糜烂皮损者共 123 例,尼氏征阳性的 24 例中被确诊为天疱疮 18 例、大疱性类

**[作者单位]** 山东省皮肤病性病防治研究所,山东 济南 250022

**[作者简介]** 侯存军(1969 - ),男,山东省泰安市人,主治医师,医学硕士,主要从事皮肤病、性病临床工作。