

重点选题“皮肤病诊疗”·专题专栏

## 2型炎症性皮肤病的发病机制和治疗进展<sup>▲</sup>

李秋菊<sup>1</sup> 林有坤<sup>1</sup> 郑文军<sup>1\*</sup> 张建中<sup>2\*</sup>

(1 广西医科大学第一附属医院皮肤性病科,广西南宁市 530021;

2 北京大学人民医院皮肤科,北京市 100044)



张建中,北京大学人民医院皮肤科主任医师,教授、博士生导师。担任中华医学会皮肤病学分会第十三届主任委员、中国康复医学会皮肤病康复专业委员会创始主任委员、亚洲皮肤科学会理事、中华医学会皮肤病学分会特应性皮炎研究中心首席专家。提出特应性皮炎诊断的“中国标准”,牵头制定“特应性皮炎诊疗指南”等多个重要皮肤病诊疗指南,牵头150多项国际/国内多中心药物临床试验,入选2023年度中国最有影响力Leading PI前20,非肿瘤领域第一。发表论文500余篇,主编/参编著作70余部,获国际皮肤科学会联盟杰出贡献奖、国家科技进步奖二等奖、华夏医学奖一等奖等多项奖项。



郑文军,主任医师,广西医科大学第一附属医院皮肤性病科副主任,硕士研究生导师。从事银屑病、特应性皮炎等2型炎症性皮肤病临床与科学研究多年,擅长炎症性皮肤病、疑难危重皮肤病的诊治。担任中华医学会皮肤病学分会治疗学组成员、中华医学会皮肤病分会银屑病协作组委员、中国康复医学会皮肤病专业委员会常务委员、中国医师协会皮肤科医师分会感染学组副组长、广西医学会皮肤屏障修复分会主任委员、广西医学会皮肤病学分会副主任委员、广西医学会变态反应学分会副主任委员、广西医师协会皮肤科医师分会副主任委员、广西皮肤和性传播疾病质量控制中心副主任委员、广西皮肤性病科专科联盟副会长兼秘书长。

**【提要】** 2型炎症反应是由Th2、2型固有淋巴样细胞和Th2型细胞因子共同驱动的炎症过程。Th2型细胞因子包括主要由免疫细胞分泌的白细胞介素(IL)-4、IL-5、IL-9、IL-13和IL-31,以及主要由组织细胞特别是上皮细胞分泌的IL-25、IL-33和胸腺基质淋巴细胞生成素。随着对2型炎症反应发病机制的不断探索,发现异常2型炎症反应参与了多种以慢性组织炎症为特征的皮肤疾病。近年来,抑制2型炎症反应的治疗策略不断更新,包括靶向细胞因子或其受体的生物制剂,以及阻断细胞内细胞因子信号通路的Janus激酶抑制剂。本文对2型炎症性皮肤病在发病机制和治疗策略方面的进展进行总结。

**【关键词】** 2型炎症性皮肤病;发病机制;治疗;进展

**【中图分类号】** R 758.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2025)05-0651-08

DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2025.05.03

### Pathogenesis and treatment progress on type 2 inflammatory skin disease

LI Qiuju<sup>1</sup>, LIN Youkun<sup>1</sup>, ZHENG Wenjun<sup>1</sup>, ZHANG Jianzhong<sup>2</sup>

(1 Department of Dermatology and Venereology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi, China;

2 Department of Dermatology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

**【Abstract】** Type 2 inflammatory response is an inflammatory process driven by the combined action of Th2, type 2 innate lymphoid cell, and type Th2 cytokines. Type Th2 cytokines include interleukin (IL)-4, IL-5, IL-9, IL-13,

▲基金项目:广西自然科学基金青年科学基金(区域高发疾病研究联合专项)(2024GXNSFBA010069)

第一作者简介:李秋菊,博士,主治医师,研究方向为银屑病、特应性皮炎等炎症性皮肤病。

\*郑文军、张建中为通信作者。

and IL-31, primarily secreted by immune cells, as well as IL-25, IL-33, and thymic stromal lymphopoietin, mainly produced by tissue cells, particularly epithelial cells. With ongoing research into the pathogenesis of type 2 inflammatory response, it has been implicated that abnormal type 2 inflammatory response participated in various skin diseases characterized by chronic tissue inflammation. In recent years, treatment strategies of inhibiting type 2 inflammatory response have continued to evolve, including biologics of target cytokines or their receptors, as well as Janus kinase inhibitors of blocking intracellular cytokine signaling pathways. This paper summarizes progress on the pathogenesis and treatment strategies of type 2 inflammatory skin diseases.

**【Key words】** Type 2 inflammatory skin diseases, Pathogenesis, Treatment, Progress

皮肤免疫系统是多种免疫细胞构成的复杂网络,与体内其他免疫系统相互作用,与上皮细胞共同维持皮肤屏障的完整性,维持皮肤微环境和内环境的稳定<sup>[1]</sup>。皮肤免疫屏障包括多种常驻免疫细胞,如树突状细胞(dendritic cell, DC)、巨噬细胞、T淋巴细胞和固有淋巴样细胞(innate lymphoid cell, ILC)等。2型炎症反应是指主要由Th2、ILC2及Th2型细胞因子介导的炎症反应,它可以激活固有免疫应答和适应性免疫应答。2型炎症反应在多种皮肤疾病中发挥重要作用,常见疾病包括特应性皮炎、结节性痒疹、慢性荨麻疹、大疱性类天疱疮等<sup>[2]</sup>。本文主要总结近年来常见2型炎症性皮肤病的发病机制及治疗进展,旨在提高人们对2型炎症性皮肤病的认知,探索靶向细胞因子或其受体及阻断关键信号通路的治疗策略,为其诊疗提供新的思路。

## 1 T淋巴细胞和ILC的概述

根据分化发育的不同阶段及在免疫应答中的不同功能,T淋巴细胞可分为天然T淋巴细胞、Th、效应性T淋巴细胞、细胞毒性T淋巴细胞、调节/抑制性T淋巴细胞、迟发型变态反应性T淋巴细胞及记忆T淋巴细胞等类型。其中,Th因其表面表达CD4又被称为CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞。1986年, Mosmann等<sup>[3]</sup>发现,根据产生细胞因子的不同,鼠类Th可以分为2个主要的功能不同的亚型,即Th1和Th2。随后,Th17、Th22、Th9等越来越多的Th亚型陆续被发现。根据产生Th1型、Th2型及Th17型细胞因子的能力,ILC可分为3种主要谱系(ILC1、ILC2和ILC3)。

根据上述细胞的功能,以及其产生的细胞因子、驱动的病生理效应,免疫应答分为1型免疫应答、2型免疫应答和3型免疫应答。近年来,随着对ILC2的研究逐渐深入,对2型免疫应答的认知由以DC-Th2为中心细化为由ILC2-DC-Th2轴驱动。1型和3型免疫

应答异常介导自身免疫性疾病,而2型免疫应答异常可引起过敏性疾病,如哮喘、过敏性鼻炎、嗜酸性食管炎等。

## 2 2型炎症反应的概述

2型炎症反应由2型免疫应答的失衡而导致,是以Th2、ILC2及产生的Th2型细胞因子如白细胞介素(interleukin, IL)-4、IL-5、IL-9、IL-13和IL-31等主导的炎症反应。遗传因素、环境因素和屏障破坏等能够激活上皮细胞产生警报因子IL-33、IL-25和胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP),继而刺激Th2等细胞介导适应性免疫应答和ILC2等细胞介导固有免疫应答,从而产生IL-4、IL-5、IL-13和IL-31。这些细胞因子驱动B淋巴细胞类别转换及IgE产生,促进嗜酸性粒细胞分化和迁移,引起嗜碱性粒细胞和肥大细胞脱颗粒,从而导致一系列炎症反应。2型炎症反应可通过过敏通路、纤维化通路、IL-31信号传导通路、皮肤T细胞淋巴瘤(cutaneous T-cell lymphoma, CTCL)通路及IgE自身抗体通路等多种途径,参与多种皮肤疾病的发生与发展<sup>[4]</sup>。除特应性皮炎外,结节性痒疹、大疱性类天疱疮、慢性荨麻疹等皮肤病的发生均与2型炎症反应密切相关。此外,最新研究表明,神经元和免疫细胞共定位于皮肤区域,参与2型炎症性皮肤病的发生<sup>[5-6]</sup>。

## 3 2型炎症性皮肤病的发病机制及治疗进展

### 3.1 特应性皮炎

3.1.1 特应性皮炎的发病机制:特应性皮炎是一种慢性、复发性、炎症性皮肤病,是2型炎症性皮肤病的典型代表。特应性皮炎的典型症状是皮肤干燥、瘙痒和湿疹样皮损,皮损表现为红斑、丘疹、鳞屑、渗出和结痂等,患者可伴发哮喘和过敏性鼻炎,常伴有外

周血 IgE 和嗜酸性粒细胞的升高。遗传因素、环境刺激、免疫异常及屏障破坏等多种因素参与特应性皮炎的发生。研究表明,特应性疾病与信号传导及转录激活蛋白(signal transducer and activator of transcription, STAT)关系密切,慢性炎症性瘙痒与 IL-4/IL-13/Janus 激酶(Janus kinase, JAK)1/STAT6 轴有关<sup>[7-9]</sup>。在特应性皮炎患者中,IL-4 表达增加,同时 IL-4 促进 Th2 极化,从而导致病变皮肤中的 IL-31 表达水平升高。IL-4 和 IL-13 介导的细胞内 JAK/STAT 信号通路对 Th2 分化和 2 型炎症反应至关重要,IL-4 和 IL-13 与 IL-4 受体亚基  $\alpha$ (IL-4 receptor subunit alpha, IL-4RA) 结合可激活 JAK1、JAK3、酪氨酸激酶 2(tyrosine kinase 2, TYK2) 和 STAT6, 这些分子在触发 2 型炎症反应及瘙痒反应中发挥重要作用,抑制 JAK/STAT 信号通路,可以改善特应性皮炎引起的慢性瘙痒及其他临床症状<sup>[6]</sup>。

瘙痒是特应性皮炎的重要特征,常形成“瘙痒-搔抓”的恶性循环,即瘙痒引起反复搔抓,反复搔抓又直接通过神经机械致敏或间接通过创伤诱导炎症介质的释放来进一步加剧瘙痒,造成患者睡眠障碍和生活质量受损,甚至引起焦虑、抑郁等心理问题。特应性皮炎的慢性瘙痒主要由非组胺能介质诱导。2 型炎症细胞因子以多种方式激活非组胺能性瘙痒。作为对瘙痒刺激的反应,搔抓导致的皮肤应激或损伤可促使角质形成细胞释放包括 TSLP 和 IL-33 在内的警报素,这些警报素可直接作用于感觉神经元而引发瘙痒,IL-33 也可能通过启动 IL-33/致癌抑制因子 2/降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP) 轴来间接加重瘙痒<sup>[10-12]</sup>。人类感觉神经元暴露于 Th2 型细胞因子(IL-4、IL-13、IL-25、IL-31、IL-33、TSLP 等)会增加感觉神经元的兴奋性,增强神经元对瘙痒原的反应,并改变特应性皮炎和瘙痒相关下游基因的转录因子(瞬时受体电位 V 型 1 和瞬时受体电位 A 型 1 等)的活性<sup>[13-14]</sup>。在特应性皮炎患者中,TSLP 还可以诱导角质形成细胞分泌骨膜蛋白,过度表达的骨膜蛋白可激活 JAK/STAT 信号通路,促进 Th2 免疫反应,从而引发瘙痒<sup>[6]</sup>。此外,有学者发现在正常皮肤中,搔抓通过激活默克尔细胞上的 PIEZO2 离子通道来缓解瘙痒;在干燥的皮肤中,同样的信号通路可以激活 MAS 相关 GPR 家族成员(MAS related GPR family member, MRGPR) A3 阳性的瘙痒受体,从而加剧瘙痒并驱动“瘙痒-搔抓”恶性循环<sup>[15]</sup>,这或许也是特应性皮炎的发病机制之一。

3.1.2 特应性皮炎的治疗:特应性皮炎的一般治疗包括避免用力搔抓,避免接触过敏物质,保持皮肤湿润、清洁等;外用药物治疗包括糖皮质激素、钙调神经磷酸酶抑制剂、磷酸二酯酶 4 抑制剂等;对于病情严重者,可给予抗组胺药、免疫抑制剂、中医中药等系统治疗。目前的治疗方法在缓解瘙痒、改善皮损方面尚不能满足所有患者的需求。度普利尤单抗(以下简称单抗)是一种 IgG4 单抗,通过特异性靶向 IL-4RA 来双重阻断 IL-4 和 IL-13 的信号传导,抑制 2 型炎症反应,从而改善皮损并阻断“瘙痒-搔抓”恶性循环<sup>[16]</sup>。研究表明,在患有中重度特应性皮炎的成人、青少年、儿童和婴幼儿中,度普利尤单抗可显著改善患者的瘙痒和其他临床症状<sup>[16]</sup>。目前,度普利尤单抗在我国已被批准用于 6 个月及以上婴幼儿、儿童和成人中重度特应性皮炎。曲罗芦单抗是全人源 IgG4 单抗,来瑞组单抗是人源化 IgG4 单抗,两者均可特异性结合 IL-13,阻止 IL-13 与其受体的相互作用及随后的信号传导,已被证实可改善中重度特应性皮炎的体征和症状<sup>[17-18]</sup>,且在部分国家已获批使用。奈莫利珠单抗是一种人源化抗 IL-31 受体亚基  $\alpha$ (IL-31 receptor subunit alpha, IL-31RA) 单抗,可抑制 IL-31 与其受体的结合和随后的信号传导<sup>[16]</sup>,在日本被批准用于治疗其他治疗无效的与特应性皮炎相关的瘙痒。特泽鲁单抗是拮抗 TSLP 的单克隆抗体,一项针对中重度特应性皮炎患者的临床试验结果显示,特泽鲁单抗改善皮疹方面优于安慰剂,尤其是提高湿疹面积和严重程度指数减少  $\geq 50\%$  (EASI50) 的发生率,但特泽鲁单抗对瘙痒改善作用有限<sup>[19]</sup>。此外,OX40 属于肿瘤坏死因子受体超家族,在 T 淋巴细胞被激活时表达,在炎症状态下 OX40L 由 TSLP 激活的抗原呈递细胞表达,OX40-OX40L 的相互作用可诱导效应 T 淋巴细胞的扩增、促进其活化、抑制其凋亡,并诱导 Th2 型细胞因子的产生<sup>[16]</sup>。IL-22 受体可激活多个信号通路,包括 JAK1、TYK2、STAT1、STAT3 和 STAT5 等<sup>[16]</sup>。因此,靶向上述因子的药物在特应性皮炎的治疗中具有潜在的应用价值。目前,靶向 OX40 的 rocatinlimab、靶向 OX40L 的 amltelimab、靶向 IL-22/IL-22 受体的 fezakinumab 及 LEO138559 分别处于临床试验的不同阶段,有望为特应性皮炎的治疗提供新的选择。

JAK 是多个信号通路的共同下游信号因子,因此成为极具潜力的治疗靶点。JAK 家族共 JAK1、JAK2、JAK3、TYK2 4 个家族成员。JAK1、JAK2 和 TYK2 广泛存在于各种组织和细胞,JAK3 只在淋巴细胞和骨髓中表达。特应性皮炎的炎症涉及的细胞因子信号

主要通过JAK1传导,相较于非选择性JAK抑制剂,高选择性的JAK1抑制剂的不良反可能更少,具有更高的安全性<sup>[16]</sup>。乌帕替尼和阿布昔替尼均是高选择性JAK1抑制剂,两者在Ⅲ期临床试验及真实世界研究中均展示出改善皮损及快速缓解瘙痒的优势<sup>[16]</sup>。乌帕替尼适用于对其他系统治疗(糖皮质类固醇或生物制剂)应答不佳,或不适宜上述治疗的成人和12岁及以上青少年的难治性、中重度特应性皮炎患者;阿布昔替尼适用于对其他系统治疗(糖皮质类固醇或生物制剂)应答不佳,或不适宜上述治疗的难治性、中重度特应性皮炎成人患者。类似的JAK1抑制剂还有艾玛昔替尼。JAK1和JAK2抑制剂巴瑞替尼也具有良好的疗效及安全性,但目前尚未获批用于特应性皮炎的治疗。外用制剂JAK1和JAK2抑制剂芦可替尼乳膏单药治疗,已得到Ⅲ期临床试验证实可改善轻中度成人和青少年特应性皮炎患者的症状和生活质量<sup>[20]</sup>。

### 3.2 结节性痒疹

3.2.1 结节性痒疹的发病机制:结节性痒疹是一种以剧烈瘙痒为特征的慢性炎症性皮肤病,主要影响中老年人,以多发性半球形瘙痒性丘疹和结节为特点,好发于四肢伸侧和躯干,伴有2型免疫应答失调。结节性痒疹与特应性皮炎的发病均与2型炎症反应有关,在临床表现有相似之处,但两者病因和发病机制仍存在一定的差异。与特应性皮炎类似,在结节性痒疹中难以控制的搔抓也可形成“瘙痒-搔抓”的恶性循环;而与特应性皮炎的间歇性发作不同,结节性痒疹强烈持续的瘙痒可严重干扰患者的睡眠、工作、生活及心情<sup>[6]</sup>。特应性皮炎被认为是一种炎症继发性瘙痒,但结节性痒疹可能是由感觉神经元功能障碍引发的,瘙痒由刺激神经元的瘙痒原触发,而剧烈搔抓对皮肤的机械破坏可导致继发性纤维化丘疹性病变<sup>[21]</sup>。由于慢性搔抓,结节性痒疹患者的病变皮肤出现破损、角化过度 and 增厚,组织学上可出现混合炎症浸润(淋巴细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞等)和真皮重塑<sup>[22]</sup>。Th2免疫反应失调是结节性痒疹发病的核心机制,其中包括皮损中IL-31、IL-4、IL-17和IL-22的表达上调<sup>[23-24]</sup>。两种致痒警报素TSLP和骨膜蛋白在结节性痒疹的皮损中均高表达,并可能通过前馈放大回路机制促进“瘙痒-搔抓”恶性循环<sup>[24-25]</sup>。此外,神经肽(P物质、CGRP)、神经营养因子(神经生长因子和原肌球蛋白受体激酶A受体)和内皮素在结节性痒疹的皮损中表达增加,进一步支持了神经-免疫-上皮相互作用失调的概念<sup>[10]</sup>。在结节性

痒疹中,骨膜蛋白的表达水平与瘙痒程度相关,且不依赖于IL-31的表达水平,表明结节性痒疹相关的瘙痒发生机制存在独立的途径<sup>[26]</sup>。

3.2.2 结节性痒疹的治疗:结节性痒疹的传统治疗主要包括局部应用糖皮质激素、口服抗组胺药或免疫抑制剂、物理疗法(光疗)等,但这些治疗因疗效不佳或不良反应等导致临床应用受限。近年来,结节性痒疹被认为属于2型炎症性皮肤病,阻断IL-4/IL-13信号通路的度普利尤单抗及阻断IL-31信号通路的奈莫利珠单抗在结节性痒疹治疗中表现出良好的短期和长期疗效<sup>[10]</sup>。皮肤瘙痒患者皮肤中致痒细胞因子IL-31、IL-31RA和抑瘤素M受体亚基 $\beta$ (oncostatin M receptor subunit  $\beta$ , OSMR $\beta$ )复合物的表达增加,提示这些因子可成为结节性痒疹的潜在治疗靶点,通过靶向抑制IL-31RA和OSMR $\beta$ 来治疗结节性痒疹的研究正在进行中<sup>[10]</sup>。此外,口服JAK1抑制剂阿布昔替尼和povorcitinib正处于Ⅱ期临床试验,而外用JAK1/2抑制剂芦可替尼乳膏正处于Ⅲ期临床试验<sup>[27]</sup>。

### 3.3 慢性荨麻疹

3.3.1 慢性荨麻疹的发病机制:慢性荨麻疹是一种常见的皮肤疾病,其特征是风团和瘙痒反复发作,持续时间一般短于24h,反复发作病程超过6周。慢性荨麻疹病情反复,控制不佳,对患者的日常工作、生活及身心健康造成较大影响。肥大细胞源性组胺在荨麻疹及其所致瘙痒的发病机制中起着重要作用。肥大细胞通常位于传入神经纤维附近,是神经系统和免疫系统之间的纽带。IL-4和IL-5等促炎性细胞因子引发的Th2免疫反应,可通过IgE抗体的产生及其与Fc $\epsilon$ 受体的结合来诱导肥大细胞活化、脱颗粒并释放组胺等介质<sup>[28]</sup>。同时,许多神经肽也直接作用于肥大细胞,促使肥大细胞脱颗粒并释放组胺等介质,促进Th2型细胞因子和趋化因子的产生。例如,P物质、肾上腺髓质素前肽、血管活性肽、CGRP和垂体腺苷酸环化酶激活肽等多肽,被认为是MRGPRX2的配体,而MRGPRX2是介导肥大细胞中神经肽活化的关键受体<sup>[6]</sup>。此外,研究表明,IL-31和IL-33都参与了慢性荨麻疹的发病,提示2型炎症反应在诱导风团和瘙痒中起着至关重要的作用<sup>[29]</sup>。在IgE的刺激下,外周血嗜碱性粒细胞产生和释放IL-31,IL-31又以自分泌环的方式促进IL-4和IL-13的释放,因此,在慢性荨麻疹患者皮损中可见嗜碱性粒细胞的活化<sup>[30]</sup>。

3.3.2 慢性荨麻疹的治疗:慢性荨麻疹呈间歇发作,常用的治疗方法包括服用抗组胺药、免疫抑制剂(环孢素)等,但仍有很多顽固性慢性荨麻疹患者控制不

佳。奥马珠单抗是一种重组人源化 IgE 抗体,是美国食品药品监督管理局批准的首个用于治疗慢性自发性荨麻疹的生物制剂。奥马珠单抗通过与游离 IgE 结合来降低游离 IgE 水平,并可阻断 IgE 与肥大细胞、DC 和嗜碱性粒细胞上的 Fcε 受体 I 结合,减少炎症细胞的激活和多种炎症介质的释放<sup>[31]</sup>。一项纳入多项临床试验及真实世界研究的 Meta 分析结果表明,奥马珠单抗对抗组胺药应答不佳的慢性荨麻疹患者表现出较高的应答率和良好的安全性,为慢性荨麻疹患者提供了新的治疗选择<sup>[32]</sup>。其他类型的 IgE 抗体利格利珠单抗的作用机制与奥马珠单抗类似,但对 IgE 受体的亲和力是奥马珠单抗的 40~50 倍。研究表明,与奥马珠单抗相比,利格利珠单抗起效更快、疗效更好、停药后复发间隔更长,且安全性类似,为难治性慢性荨麻疹患者带来新的希望<sup>[33-34]</sup>。UB-221 是一种人源化 IgG 单克隆抗体,作用机制与奥马珠单抗类似,对 Fcε 受体 I 的亲和力是奥马珠单抗的 8 倍,并能与 B 淋巴细胞表面的 CD23 受体结合从而抑制 IgE 的产生<sup>[35]</sup>,目前其仍处于临床试验阶段。荨麻疹患者的外周嗜酸性粒细胞水平升高,并通过级联反应导致肥大细胞脱颗粒,而 IL-5 是嗜酸性粒细胞的启动因子,参与嗜酸性粒细胞的发育、迁徙和活化。因此,靶向 IL-5 成为治疗慢性荨麻疹的潜在方案。但 IL-5 抑制剂美泊利珠单抗和瑞利珠单抗,以及嗜酸性粒细胞上 IL-5 受体 α 抑制剂治疗慢性荨麻疹仍处于临床试验阶段,或仅有个案报告,此类抑制剂的效果有待进一步评估。布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)存在于 B 淋巴细胞、巨噬细胞、肥大细胞和嗜碱性粒细胞等免疫细胞,是 Fcε 受体 I 和 B 淋巴细胞受体下游信号通路的重要蛋白。IgE 使肥大细胞表面的 Fcε 受体 I 活化,随后激活 BTK 信号通路,从而促使肥大细胞释放促炎介质,介导炎症反应。BTK 抑制剂可通过与 BTK 非共价结合抑制 BTK,进而抑制 Fcε 受体 I 信号通路<sup>[36]</sup>。目前处于临床试验阶段的 BTK 抑制剂有 fenebrutinib、remibrutinib、利扎鲁替尼等。新型药物将为慢性荨麻疹患者带来更多的选择和临床获益。

### 3.4 大疱性类天疱疮

3.4.1 大疱性类天疱疮的发病机制:大疱性类天疱疮是皮肤科常见的一种自身免疫性表皮下疱病,好发于中老年人,临床上以紧张性水疱大疱和瘙痒为特征,病程迁延,严重影响患者的生活质量和身心健康。大疱性类天疱疮是由致病性自身抗体与靶抗原

结合所致。大疱性类天疱疮致病性自身抗体结合的主要靶抗原包括位于半桥粒上的抗原大疱性类天疱疮抗原 1(BP230)和大疱性类天疱疮抗原 2(BP180),其中 BP230 属于胞质内斑家族蛋白,BP180 是位于皮肤基底膜带的跨膜蛋白<sup>[37]</sup>。大疱性类天疱疮患者往往有外周血 IgE 水平和嗜酸性粒细胞计数的升高,这一现象主要由 Th2 驱动的自身免疫反应诱导和维持<sup>[10]</sup>。针对 BP180 的自身反应性,T 淋巴细胞可产生 Th2 型细胞因子(IL-4、IL-5、IL-6、IL-10 和 IL-13),这些活性细胞因子可诱导 Th2 依赖性 IgG4 亚型的自身抗体产生<sup>[10]</sup>。同时,在 IL-5 存在的情况下,Th2 型细胞因子激活嗜酸性粒细胞浸润皮肤,与大疱性类天疱疮自身抗体协同作用,导致真皮-表皮交界处分离,最终引起表皮下水疱的发生<sup>[10]</sup>。大疱性类天疱疮通常伴有持续和严重的瘙痒,瘙痒也由表达 IL-31 的嗜酸性粒细胞介导,而 IL-31 是大疱性类天疱疮患者皮肤和血清中致痒细胞因子的主要来源<sup>[10]</sup>。

3.4.2 大疱性类天疱疮的治疗:大疱性类天疱疮的传统治疗主要是外用糖皮质激素,以及系统应用糖皮质激素及免疫抑制剂等,但长期应用糖皮质激素及免疫抑制剂的副作用不容忽视。研究表明,度普利尤单抗对大疱性类天疱疮患者有良好的临床反应和安全性<sup>[38]</sup>。靶向游离 IgE 的奥马珠单抗及靶向 B 淋巴细胞的利妥昔单抗均被尝试用于大疱性类天疱疮的治疗,但其疗效仍需更多的临床试验及真实世界研究验证。两种靶向 IL-5 的单克隆抗体美泊利珠单抗和贝那利珠单抗应用于大疱性类天疱疮的治疗也处于临床试验阶段。此外,还有学者尝试将 JAK 抑制剂应用于难治性大疱性类天疱疮的治疗,发现该药物显示出一定疗效<sup>[39]</sup>。

3.5 其他 2 型炎症性皮肤病 疥疮是由疥螨寄生在人体皮肤表皮引起的传染性皮肤病,以多发疥疮结节和夜间剧烈瘙痒为主要表现。疥疮分为经典疥疮和挪威疥,其中挪威疥更为严重,多见于免疫缺陷或体质较弱患者。疥疮的发病机制尚未完全明确,疥螨抗原通过 Toll 样受体和瘙痒相关受体激活固有免疫应答:一方面可活化肥大细胞并促使其释放 IgE 和组胺,从而促进中性粒细胞和嗜酸性粒细胞向炎症部位迁移;另一方面,疥螨可同时活化 Th1 和 Th2,促进单个核细胞分泌炎症因子 IL-4、IL-5 和 IL-13,从而诱导 2 型免疫应答<sup>[40]</sup>。以 Th2 为主导的细胞免疫应答参与疥疮发生,尤其是挪威疥。挪威疥患者外周血单个核细胞中 Th2 型细胞因子(IL-4、IL-5 和 IL-13 等)水

平升高, Th1型细胞因子 $\gamma$ -干扰素水平降低<sup>[10]</sup>。有学者发现,在疥疮小鼠模型中,免疫应答是以Th2为主导的细胞免疫,淋巴结中IL-4呈高表达,疥疮皮损中IL-4、IL-13及IL-31均呈高表达,其中IL-31主要由CCR4<sup>+</sup>Th2和CD163<sup>+</sup>M2型巨噬细胞产生;TSLP和骨膜蛋白在疥疮皮损中也高表达,且可能参与M2型巨噬细胞产生IL-31的过程, Th2型细胞因子(如IL-4、IL-13、TSLP、IL-31)和骨膜蛋白可加剧疥疮所致的瘙痒<sup>[41]</sup>。疥疮的治疗原则为杀虫、止痒、治疗并发症,常用药物有5%或10%硫磺软膏、10%~25%苯甲酸苄酯洗剂等,还可口服伊维菌素,以及在疥疮结节中局部注射糖皮质激素等。目前,尚无有关生物制剂及JAK抑制剂治疗疥疮的报告。值得注意的是,老年患者使用度普利尤单抗等生物制剂时需要警惕挪威疥的出现。

不明原因的慢性瘙痒(chronic pruritus of unknown origin, CPUO)是指在经过全面的检查但没有发现任何导致瘙痒的潜在皮肤疾病、系统疾病或精神疾病的情况下,患者表现出长期的慢性瘙痒。CPUO是一种排除性诊断<sup>[42]</sup>,好发于中老年人,其既可局部性发作,也可全身性发作,与衰老对皮肤屏障和神经营养功能的影响有关。CPUO患者通常表现为2型炎症表型,包括外周血嗜酸性粒细胞增多、IgE水平轻度升高和亚临床皮肤炎症。年龄相关的免疫衰老可能导致2型免疫应答失衡,进一步加重老年患者的瘙痒感<sup>[10]</sup>。最近有研究报告,CPUO患者血清中IL-31水平升高,这与免疫衰老相关的Th2极化假说一致<sup>[43]</sup>。CPUO的治疗主要以对症止痒为主,如加强保湿、口服抗组胺药、口服普瑞巴林缓解精神相关瘙痒等。IL-4/IL-13拮抗剂度普利尤单抗在治疗CPUO方面显示出初步疗效<sup>[44]</sup>。此外,口服托法替布等JAK抑制剂可有效控制部分CPUO患者的难治性瘙痒和搔抓行为<sup>[45-46]</sup>。

CTCL是一种主要影响皮肤的非霍奇金淋巴瘤,蕈样肉芽肿是其最常见的类型,临床可分为斑片期、斑块期和肿瘤期。Sézary综合征是Sézary和Bouvarin于1938年首次报告的一种疾病,临床特点为泛发性红皮病,伴有水肿,特别是面部与下肢,可伴有淋巴结或外周血受累<sup>[10]</sup>。随着免疫学研究的进展,Sézary综合征被认为是T淋巴细胞淋巴瘤性增生的结果,预后较差<sup>[10]</sup>。蕈样肉芽肿和Sézary综合征患者常伴有嗜酸性粒细胞增多和血清IgE水平升高,皮肤和外周血循环中的肿瘤细胞均可释放IL-4、IL-5、IL-10和IL-13等细胞因子,2型炎症相关细胞因子在蕈样肉芽

肿和Sézary综合征相关瘙痒中的作用已被广泛认可<sup>[10]</sup>。蕈样肉芽肿早期皮损内常存在Th1/Th2混合浸润,随着疾病进展,Th2比例逐渐增高,由Th1主导向Th2主导转换<sup>[1]</sup>。治疗方案的选择取决于疾病的分期,早期蕈样肉芽肿的治疗主要是通过皮肤靶向治疗控制皮损,如局部治疗、光疗、放疗等;晚期则需要全身治疗,包括使用维A酸类、干扰素、细胞毒性化疗药物、小剂量甲氨蝶呤、组蛋白去乙酰化酶抑制剂和阿仑单抗等。对于Sézary综合征和晚期蕈样肉芽肿,多种靶向治疗药物(靶向CD30的维布妥昔单抗)和新型细胞毒性化疗药物(普拉曲呤、多柔比星、苯达莫司汀和福来地辛等)也不断被研发并进入临床试验<sup>[47-48]</sup>。对于CTCL患者,使用度普利尤单抗阻断IL-4和IL-13受体可减少瘙痒细胞因子IL-31的合成,并可通过影响神经元来缓解肿瘤相关的瘙痒<sup>[49]</sup>。Steck等<sup>[50]</sup>采用度普利尤单抗联合持续体外光动力疗法治疗1例病情稳定但有难治性瘙痒的Sézary综合征患者,治疗后患者的皮损、瘙痒和生活质量显著改善,且血液和皮肤组织中Th2偏倚的现象减轻。但也有使用度普利尤单抗后发生蕈样肉芽肿和Sézary综合征的报告<sup>[51-52]</sup>,目前药物与疾病的因果关系尚需进一步验证,因此治疗前需要根据患者病情进行充分的疗效和安全性评估。IL-31抑制剂奈莫利珠单抗作为CTCL的辅助治疗尚需要更多的尝试<sup>[49]</sup>。在蕈样肉芽肿患者皮损中及Sézary综合征患者循环中均可检测到TSLP的增高,而TSLP可促进IL-4和IL-13的表达,且在体内体外均可诱导CTCL淋巴细胞的增殖,因此TSLP抑制剂特泽鲁单抗被推荐尝试用于CTCL的治疗,但目前尚没有明确的数据支持<sup>[49]</sup>。

另外,伴有基因异常的Netherton综合征、高免疫球蛋白E综合征等均与2型炎症反应有关<sup>[2]</sup>。近年来,奥马珠单抗、度普利尤单抗等生物制剂及JAK抑制剂不断被尝试用于Netherton综合征、高免疫球蛋白E综合征等的治疗,取得一定疗效,但仍需要积累更多数据<sup>[53]</sup>。本团队使用度普利尤单抗治疗高免疫球蛋白E综合征,疗效确切<sup>[54]</sup>。

## 4 小 结

2型免疫应答失调可导致多种慢性疾病的发生,以Th2、ILC2细胞及相关细胞因子异常为特征的2型炎症反应参与多种炎症性皮肤病的发生和发展。针对2型炎症性皮肤病发病机制的深入研究,有利于不

断探索和更新靶向细胞因子或其受体及阻断关键信号通路的治疗策略,实现2型炎症性皮肤病短期迅速控制症状和长期稳定控制病情的治疗目标。

## 参 考 文 献

- [1] 胡宇晴,张建中. II型炎症反应与相关皮肤病[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2023, 37(7): 738-742.
- [2] 赵玉婷,宋沧桑,王国徽,等. 度普利尤单抗用于2型炎症性皮肤病的研究进展[J]. 中南药学, 2024, 22(5): 1305-1310.
- [3] Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, et al. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins[J]. J Immunol, 1986, 136(7): 2348-2357.
- [4] Belmesk L, Muntyanu A, Cantin E, et al. Prominent role of type 2 immunity in skin diseases: beyond atopic dermatitis[J]. J Cutan Med Surg, 2022, 26(1): 33-49.
- [5] Kulka M, Sheen CH, Tancowny BP, et al. Neuropeptides activate human mast cell degranulation and chemokine production[J]. Immunology, 2008, 123(3): 398-410.
- [6] Kim B, Rothenberg ME, Sun X, et al. Neuroimmune interplay during type 2 inflammation: symptoms, mechanisms, and therapeutic targets in atopic diseases[J]. J Allergy Clin Immunol, 2024, 153(4): 879-893.
- [7] Huang IH, Chung WH, Wu PC, et al. JAK-STAT signaling pathway in the pathogenesis of atopic dermatitis: an updated review[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1068260.
- [8] Takeuchi I, Yanagi K, Takada SJ, et al. STAT6 gain-of-function variant exacerbates multiple allergic symptoms[J]. J Allergy Clin Immunol, 2023, 151(5): 1402-1409.e6.
- [9] Sharma M, Leung D, Momenilandi M, et al. Human germline heterozygous gain-of-function STAT6 variants cause severe allergic disease[J]. J Exp Med, 2023, 220(5): e20221755.
- [10] Garcovich S, Maurelli M, Gisondi P, et al. Pruritus as a distinctive feature of type 2 inflammation[J]. Vaccines (Basel), 2021, 9(3): 303.
- [11] Trier AM, Mack MR, Fredman A, et al. IL-33 signaling in sensory neurons promotes dry skin itch[J]. J Allergy Clin Immunol, 2022, 149(4): 1473-1480.e6.
- [12] Okano M, Hirahara K, Kiuchi M, et al. Interleukin-33-activated neuropeptide CGRP-producing memory Th2 cells cooperate with somatosensory neurons to induce conjunctival itch[J]. Immunity, 2022, 55(12): 2352-2368.e7.
- [13] Miron Y, Miller PE, Hughes C, et al. Mechanistic insights into the antipruritic effects of lebrikizumab, an anti-IL-13 mAb[J]. J Allergy Clin Immunol, 2022, 150(3): 690-700.
- [14] Meng JH, Li YQ, Fischer MJM, et al. Th2 modulation of transient receptor potential channels: an unmet therapeutic intervention for atopic dermatitis[J]. Front Immunol, 2021, 12: 696784.
- [15] Feng J, Zhao Y, Xie Z, et al. Miswiring of Merkel cell and pruriceptive C fiber drives the itch-scratch cycle[J]. Sci Transl Med, 2022, 14(653): eabn4819.
- [16] Haddad EB, Cyr SL, Arima K, et al. Current and emerging strategies to inhibit type 2 inflammation in atopic dermatitis[J]. Dermatol Ther(Heidelb), 2022, 12(7): 1501-1533.
- [17] Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thaçi D, et al. Two phase 3 trials of lebrikizumab for moderate-to-severe atopic dermatitis[J]. N Engl J Med, 2023, 388(12): 1080-1091.
- [18] Paller AS, Flohr C, Cork M, et al. Efficacy and safety of tralokinumab in adolescents with moderate to severe atopic dermatitis: the phase 3 ECZTRA 6 randomized clinical trial[J]. JAMA Dermatol, 2023, 159(6): 596-605.
- [19] Simpson EL, Parnes JR, She D, et al. Tezepelumab, an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized phase 2a clinical trial[J]. J Am Acad Dermatol, 2019, 80(4): 1013-1021.
- [20] Simpson EL, Augustin M, Thaçi D, et al. Ruxolitinib cream monotherapy improved symptoms and quality of life in adults and adolescents with mild-to-moderate atopic dermatitis: patient-reported outcomes from two phase III studies[J]. Am J Clin Dermatol, (2024-11-15) [2024-12-04]. <https://link.springer.com/article/10.1007/s40257-024-00901-z>.
- [21] Williams KA, Huang AH, Belzberg M, et al. Prurigo nodularis: pathogenesis and management[J]. J Am Acad Dermatol, 2020, 83(6): 1567-1575.
- [22] Pereira MP, Steinke S, Zeidler C, et al. European academy of dermatology and venereology European Prurigo Project: expert consensus on the definition, classification and terminology of chronic prurigo[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2018, 32(7): 1059-1065.
- [23] Park K, Mori T, Nakamura M, et al. Increased expression of mRNAs for IL-4, IL-17, IL-22 and IL-31 in skin lesions of subacute and chronic forms of prurigo[J]. Eur J Dermatol, 2011, 21(1): 135-136.
- [24] Zhong WL, Wu X, Zhang W, et al. Aberrant expression of histamine-independent pruritogenic mediators in keratinocytes may be involved in the pathogenesis of prurigo nodularis[J]. Acta Derm Venereol, 2019, 99(6): 579-586.
- [25] Hashimoto T, Nattkemper LA, Kim HS, et al. Dermal periostin: a new player in itch of prurigo nodularis[J]. Acta Derm Venereol, 2021, 101(1): adv00375.

- [26] Hashimoto T, Mishra SK, Olivry T, et al. Periostin, an emerging player in itch sensation[J]. *J Invest Dermatol*, 2021, 141(10): 2338–2343.
- [27] Liao V, Cornman HL, Ma E, et al. Prurigo nodularis: new insights into pathogenesis and novel therapeutics [J]. *Br J Dermatol*, 2024, 190(6): 798–810.
- [28] Moy AP, Murali M, Nazarian RM. Identification of a Th2- and Th17-skewed immune phenotype in chronic urticaria with Th22 reduction dependent on autoimmunity and thyroid disease markers[J]. *J Cutan Pathol*, 2016, 43(4): 372–378.
- [29] Murdaca G, Greco M, Tonacci A, et al. IL-33/IL-31 axis in immune-mediated and allergic diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(23): 5856.
- [30] Raap U, Gehring M, Kleiner S, et al. Human basophils are a source of - and are differentially activated by - IL-31 [J]. *Clin Exp Allergy*, 2017, 47(4): 499–508.
- [31] 苏 铮, 曾跃平. 慢性荨麻疹的新型治疗[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2023, 17(3): 286–287.
- [32] Tharp MD, Bernstein JA, Kavati A, et al. Benefits and harms of omalizumab treatment in adolescent and adult patients with chronic idiopathic (spontaneous) urticaria: a meta-analysis of "real-world" evidence [J]. *JAMA Dermatol*, 2019, 155(1): 29–38.
- [33] Maurer M, Giménez-Arnau AM, Sussman G, et al. Ligelizumab for chronic spontaneous urticaria [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(14): 1321–1332.
- [34] Muntyanu A, Ouchene L, Ben-Shoshan M. Ligelizumab issuperior to omalizumab for chronic spontaneous urticaria [J]. *J Cutan Med Surg*, 2020, 24: 201–202.
- [35] Mustari AP, Bishnoi A, Kumaran MS. Biologicals in treatment of chronic urticaria: a narrative review [J]. *Indian Dermatol Online J*, 2023, 14(1): 9–20.
- [36] Metz M, Sussman G, Gagnon R, et al. Fenebrutinib in H1 antihistamine - refractory chronic spontaneous urticaria: a randomized phase 2 trial [J]. *Nat Med*, 2021, 27(11): 1961–1969.
- [37] Messingham KN, Crowe TP, Fairley JA. The Intersection of IgE autoantibodies and eosinophilia in the pathogenesis of bullous pemphigoid [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2331.
- [38] Abdat R, Waldman RA, de Bedout V, et al. Dupilumab as a novel therapy for bullous pemphigoid: a multicenter case series [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 83(1): 46–52.
- [39] Huang DW, Zhang YX, Kong LY, et al. Janus kinase inhibitors in autoimmune bullous diseases [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1220887.
- [40] Bhat SA, Mounsey KE, Liu XS, et al. Host immune responses to the itch mite, *Sarcoptes scabiei*, in humans [J]. *Parasit Vectors*, 2017, 10(1): 385.
- [41] Hashimoto T, Satoh T, Yokozeki H. Pruritus in ordinary scabies: IL-31 from macrophages induced by overexpression of thymic stromal lymphopoietin and periostin [J]. *Allergy*, 2019, 74(9): 1727–1737.
- [42] Kim BS, Berger TG, Yosipovitch G. Chronic pruritus of unknown origin (CPUO): uniform nomenclature and diagnosis as a pathway to standardized understanding and treatment [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 81(5): 1223–1224.
- [43] Salao KN, Sawanyawisuth K, Winaikosol K, et al. Interleukin-31 and chronic pruritus of unknown origin [J]. *Biomark Insights*, 2020, 15: 1177271920940712.
- [44] Zhai LL, Savage KT, Qiu CC, et al. Chronic pruritus responding to dupilumab—a case series [J]. *Medicines (Basel)*, 2019, 6(3): 72.
- [45] Oetjen LK, Mack MR, Feng J, et al. Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch [J]. *Cell*, 2017, 171(1): 217–228.e13.
- [46] Wang F, Morris C, Bodet ND, et al. Treatment of refractory chronic pruritus of unknown origin with tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis [J]. *JAMA Dermatol*, 2019, 155(12): 1426–1428.
- [47] Latzka J, Trautinger F. Mycosis fungoides and Sézary syndrome—review and outlook [J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2023, 21(4): 386–391.
- [48] Kamijo H, Miyagaki T. Mycosis fungoides and Sézary syndrome: updates and review of current therapy [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2021, 22(2): 10.
- [49] Mazzetto R, Miceli PL, Tartaglia J, et al. Role of IL-4 and IL-13 in cutaneous T cell lymphoma [J]. *Life-Basel*, 2024, 14(2): 245.
- [50] Steck O, Bertschi NL, Luther F, et al. Rapid and sustained control of itch and reduction in Th2 bias by dupilumab in a patient with Sézary syndrome [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021, 35(6): 1331–1337.
- [51] Tran J, Morris L, Vu A, et al. Development of Sézary syndrome following the administration of dupilumab [J]. *Dermatol Online J*, 2020, 26(4): 13030/qt1m67z8sb.
- [52] Hamp A, Hanson J, Schwartz RA, et al. Dupilumab-associated mycosis fungoides: a cross-sectional study [J]. *Arch Dermatol Res*, 2023, 315(9): 2561–2569.
- [53] Liu TM, Tang MM, Liu J, et al. A combination therapy with secukinumab and dupilumab in Netherton syndrome: a prospective pilot study [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2024, 91(6): 1258–1260.
- [54] Guo T, Wei LL, Karki S, et al. Omalizumab and dupilumab for the treatment of autosomal-recessive DOCK8 hyper-IgE syndrome [J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2023, 17: 1–3.

(收稿日期: 2024-10-07 修回日期: 2024-12-10)