



邓丹琪,女,博士、博导、教授。1984年7月毕业于昆明医学院并留校到昆明医学院第二临床学院皮肤性病科工作,1986年至1989年昆明医学院硕士研究生毕业回昆明医学院第二临床学院皮肤性病科工作至今。1998年至2000年在美国匹兹堡大学肿瘤研究所访问学习,2011年8~11月到英国国王学院圣托马斯医院圣约翰皮肤病研究所光皮肤病科访问学习,2005年6~12月,到日本东京大学附属医院皮肤科访问学习。现昆明医学院第二附属医院副院长,云南省红斑狼疮及自身免疫性疾病研究中心主任。云南双语示范课程皮肤性病项目负责人,云南省精品课程皮肤性病第二临床学院负责人,国家药物临床试验基地昆明医学院第二附属医院皮肤病专业负责人,昆明医学院教学名师、享受云南省政府特殊津贴;云南省皮肤性病学会副主任委员,云南省风湿病学分会副主任委员,云南省医师协会风湿病医师分会副主任委员,国家自然科学基金项目评议人,中华医学会皮肤科学会免疫学组委员,中国医师协会皮肤科医师分会委员,中国中西医结合会变态反应专业委员会委员,中国中西医结合会皮肤性病专业委员会免疫学组委员,《临床皮肤科杂志》、《皮肤病与性病》、《中国麻风病杂志》编委,《中华皮肤科杂志》审稿人等学术兼职。

从事皮肤性病临床、教学、科研工作28a,有丰富经验及较高的专业水平。主要研究方向为日光性疾病及自身免疫性皮肤病;先后负责和参与14项科研项目,主持完成国家自然科学基金科研项目1项,获云南省科技进步三等奖4项。目前在研项目4项,发表论文165篇,SCI收录3篇;主编专著2部,参编国家级教材2部、专著3部。培养硕士研究生29人。成功举办了6次国家级或省级继续医学教育学习班,带进修医生200余名。

多形性日光疹和慢性光化性皮炎的光生物试验及光疗

多形性日光疹 (polymorphous light eruption, PLE) 占60%,好发于中青年女性,慢性光化性皮炎 (chronic actinic dermatitis, CAD) 的发病仅次于多形性日光疹,好发于中老年男性。此类病见于所有种族,我国各地区都有发生,但在日照长、紫外线 (ultraviolet, UV) 强的高原地区尤为明显,国内曾报道该病在拉萨地区占皮肤科门诊的第四位。目前发现 PLE 及 CAD 均可被长波紫外线 (UVA)、中波紫外线 (UVB) 及可见光诱导,因此光生物学试验 (包括最小红斑量测定、光斑贴试验和光激发试验) 对上述疾病的病因、诊断及治疗具有非常重要的价值,可依据以上光生物学试验结果制定和评估患者的治疗及预后。PLE 及 CAD 的治疗方法主要有避光、局部治疗和/或系统治疗 (羟基氯喹、抗组胺药、糖皮质激素治疗、免疫抑制剂等),对于中、重度的患者使用光疗治疗 (包括 UVB、光化学疗法) 可以达到预防及治疗的效果。就光疗治疗 PLE 及 CAD 而言,其治疗效果的报道多见于个案报道,治疗机理并不十分清楚,现就有关这方面的问题进行介绍。

1 PLE 及 CAD 的光生物学试验

光生物学试验在光线性皮肤病的诊断以及相关研究中具有非常重要的作用,可判断有无光敏以及其光敏程度,确定疾病的致病光谱,协助诊断,确定光变应原,确定光疗的初始剂量,评估疾病疗效预后以及测定防光剂的能效等。现认为 PLE 及 CAD 患者对 UVA、UVB 敏感或既对 UVA 又对 UVB 敏感,有时甚至对可见光敏感。常做的光生物学实验有: (1) 最小红斑量 (minimal erythema dose, MED,) 是指在四定 (一定的光源、距离、个体、部位) 的条件下,光照后 (UVB 或 UVA) 24 h 产生肉眼观察所能见的红斑所需的剂量。胡跃等报道 CAD 患者 UVB-MED、UVA-MPD 均低于正常人^[1]。MED 低于正常值时,质越小,则表明对 UV 的敏感性越强,病情往往愈重; (2) 光斑贴试验 (photopatch testing) 是通过检测光接触性变应原来诊断和研究光变应性接触性皮炎 (photoallergic contact dermatitis, PACD) 及其他日

光引起的相关皮肤病。其原理是光感物质在光能作用下,使前半抗原变成半抗原,与皮肤蛋白结合形成全抗原。后者再刺激机体产生抗体或细胞免疫反应,临床上出现肉眼可见的红斑、丘疹、水疱等反应。国外报道药物、遮光剂、芳香剂和抗生素等为常见的光变应^[2,3]。国内王丽英等报道 56 例 CAD 患者中光斑贴试验阳性 32 例占 57.14%,阴性者 18 例占 32.14%,明显高于 PLE 患者的相应比率,变应原主要是芳香混合物、秘鲁香脂、对苯二胺、氯化钴和硫酸镍等^[4];(3)光激发试验(photoprovocation testing)是通过多次大剂量光线的照射,以期复制出原有皮损来明确诊断。某些光敏性皮肤病(如多形性日光疹、牛痘样水疱病、日光性荨麻疹、全身性外源性化学物质引起的光敏性皮炎等)在光敏试验和光斑贴试验均阴性的情况下,为明确诊断,可进行光激发试验。本试验可确定疾病的作用光谱,对诊断 PLE 有重要价值,尤其是就诊时无皮损的患者,进行光激发试验很有必要。由于光激发试验在操作时存在加重疾病的风险,若患者在光敏试验及光斑贴试验阴性的情况下,才考虑进行。

通过以上的光生物学试验可有助于判断 PLE 及 CAD 的光敏程度、作用光谱及协助诊断;判断有无光变应原存在为临床治疗提供依据;可确定治疗的初始剂量;根据患者疾病的严重程度结合光生物学试验的结果,可以评估疗效,追踪疾病的演化。

2 光疗(紫外线)治疗 PLE 及 CAD 的可能机制及有关因素

光疗是 PLE 及 CAD 的共同治疗方案之一,对于中、重度的患者使用光疗进行治疗可以达到预防及治疗的效果。光疗的目的是在不激发 PLE、CAD 发作的前提下,诱导患者发生光学耐受。光疗法/光化学疗法包括选择宽波 UVB (290~320 nm)、窄波 UVB (311 nm) 或光化学疗法(PUVA)等。目前认为窄波 UVB 疗法具有较易管理,效果与 PUVA 相仿及更加安全的优点,被越来越多的应用。现在人们认为光疗对人的皮肤有一定的诱导耐受及免疫调节作用。但光疗的具体的作用机理目前不详。

2.1 与朗格汉斯细胞的关系

皮肤经过 UVB 照射后其炎症受抑制可能与局部朗格汉斯细胞被清除、功能受抑制,浸润 T 细胞凋亡及诱导产生调节性 T 细胞有关。国外 van de

Pas 等^[5]研究显示,PLE 的发生与 UV 不能在患者中有效诱导免疫抑制有关,PLE 患者经 UVB 照射后朗格汉斯细胞仍停留在表皮,损害中出现 CD11b⁺/CD68⁺巨噬细胞浸润(正常人出现 CD11b⁺/CD68⁻巨噬细胞浸润)。Janssens 等认为 UVB 照射可以使 PLE 患者的朗格汉斯细胞和中性粒细胞的迁移正常化^[6]。朗格汉斯细胞的迁移及功能状态与 PLE 及 CAD 的发病机理相关。UVB 照射能够引起表皮内朗格汉斯细胞在数量、形态和功能上发生变化,朗格罕氏细胞构成的网络状结构被明显破坏。此外 UVB 照射还抑制了朗格汉斯细胞表面一些重要分子的表达如:ICAM-1, B7, MHCII 类分子等。所有的这些变化造成了朗格汉斯细胞抗原提呈功能的下降,这也可以用来说明,经过紫外线照射的小鼠皮肤接触过敏反应能力下降的原因。国内燕华玲等人分析 PLE 患者中的朗格汉斯细胞的表达及超微结构发现,PLE 皮损中的朗格汉细胞的数量较正常皮肤组织中明显增多,且大多数朗格汉斯细胞发生形态学变化,其细胞结构的形态学异常可能提示其功能的改变,提示这些朗格汉斯细胞参与了 PLE 发病的机制并且其功能受到损伤^[7]。

2.2 与 T 细胞的关系

研究表明 T 细胞参与 PLE 及 CAD 的发病。调节 T 细胞(Treg)是 T 细胞中具有免疫抑制功能的细胞群,能有效地调节自身反应性 T 细胞,对于维持机体免疫自稳、预防自身免疫病具有极其重要的作用。其中 CD4⁺D25⁺T 调节细胞是胸腺来源的天然调节 T 细胞。T 细胞转录调节因子 Foxp3 (fork head box protein 3) 是天然型调节性 T 细胞的特异性标志,并且在 CD4⁺CD25^{high} 调节性 T 细胞发生发展过程中起重要作用^[8]。天然型调节性 T 细胞还能通过调节抗原递呈细胞尤其是树突状细胞的功能诱导免疫耐受。一方面天然调节性 T 细胞通过 CTLA-4 和树突状细胞表面的 CD80/CD86 (B7) 相互作用诱导树突状细胞免疫应答不全^[9]。另外,天然调节性 T 细胞通过 CTLA-4 能够在数小时之内下调树突状细胞 B7 的表达,从而使树突状细胞对效应性 T 细胞的激活能力降低^[10]。紫外线抑制皮肤免疫系统的主要作用之一是通过诱导调节性 T 细胞以抗原特异性的方式抑制免疫系统。国外学者及 Chen L 等研究表明 FOXP3⁺ 调节性 T 细胞数量及功能降低导致效应性 T 细胞免疫失衡,引起后者过度活化是进展期银屑病发展的核心环节^[11]。经过 UV 治疗后银屑病患者外周血和皮损内 CD4⁺CD25⁺Treg 和 FOXP3 转录水平显著升高,且和患者临床症状的改善成正相关^[12]。目前认为 PLE 及

CAD 也是与 T 细胞免疫失衡相关的一组疾病, 紫外线照射治疗 PLE 及 CAD 的机理是否通过影响 T 调节细胞表达及功能发挥作用目前不清楚.

2.3 与细胞因子的关系

PLE 及 CAD 皮损及体液中的多种细胞因子(如 IL-10、TNF- α 、IL-4、IFN- γ 、IL-12) 及 T 细胞失衡等参与其发病. 紫外线可通过多种途径诱导皮肤免疫抑制, 其主要机制涉及细胞水平和分子水平, 2 者互相作用, 引起复杂的免疫反应. Walters^[13] 等发现 NB-UVB 照射可抑制 IL-12、IFN- γ 及 IL-8 介导的炎症反应并选择性地减少皮损区 T 淋巴细胞释放的前炎症因子. Sigmundsdottir^[14] 等发现 NB-UVB 照射后外周血单核细胞中 IL-1 β 、IL-2、IL-5 和 IL-6 表达较治疗前显著下降, IL-8 及 IL-12 p70 也有降低. 紫外线照射后外周血单核细胞抗炎因子 IL-10 分泌明显增多^[15], 有增强 UVB 介导的免疫抑制效应的作用, 主要抑制 Th1 细胞分泌 IFN- γ , 还可抑制单核细胞分泌 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 及肿瘤坏死因子等细胞因子产物. IL-10 增多主要来自角质形成细胞、黑素细胞和浸润表皮的巨噬细胞. 一般认为 IL-10 是通过调节抗原呈递细胞的活性来完成其免疫抑制作用, 同时巨噬细胞释放 Th2 细胞可以增强 UVB 介导的免疫抑制效应的作用. 根据以上研究, 推测紫外线对多种细胞因子的影响可能是其治疗 PLE 及 CAD 的作用机理之一.

光生物学试验在光线性皮肤病的诊断以及相关研究中具有非常重要的作用, 光疗治疗和预防中、重度 PLE 及 CAD 有效, 但治疗机理有待进一步研究.

[参考文献]

- [1] 胡跃, 阎春林, 魏明辉, 等. 慢性光化性皮炎 105 例光试验研究[J]. 临床皮肤科杂志, 2003, 32(11): 643 - 644.
- [2] SCALF L A, DAVIS M D, ROHLINGER A L, et al. Photopatch testing of 182 patients: a 6-year experience at the Mayo Clinic[J]. Dermatitis, 2009, 20(1): 44 - 52.
- [3] PIGATTO P D, GUZZI G, SCHENA D, et al. Photopatch tests: an Italian multicentre study from 2004 to 2006[J]. Contact Dermatitis, 2008, 59(2): 103 - 108.
- [4] 王丽英, 常宝珠, 陈昆, 等. 慢性光化性皮炎的光斑贴试验和斑贴试验[J]. 中华皮肤科杂志, 2005, 38(6): 335 - 337.
- [5] VAN DE PAS C B, KELLY D A, SEED P T, et al. Ultraviolet radiation induced erythema and suppression of contact hypersensitivity responses in patients with polymorphic light eruption[J]. J Invest Dermatol, 2004, 122(2): 295 - 299.
- [6] JANSSENS A S, PAVEL S, OUT-LUITING J J. Normalized ultraviolet (UV) induction of Langerhans cell depletion and neutrophil infiltrates after artificial UVB hardening of patients with polymorphic light eruption [J]. Br J Dermatol, 2005, 152(6): 1 268 - 1 274.
- [7] 燕华玲, 苏一平, 郭新建, 等. 朗格汉斯细胞在多形日光疹皮损中的表达及超微结构[J]. 青海医学院学报, 2009, 31(1): 18 - 21.
- [8] HORI S, NOMURA T, SAKAGUCHI S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3 [J]. Science, 2003, 299: 1 057 - 1 061.
- [9] MISRA N, BAYRY J, LACROIX-DESMAZES S, et al. Cutting edge: human CD4+CD25+ T cells restrain the maturation and antigen-presenting function of dendritic cells[J]. J Immunol, 2004, 172(8): 4 676 - 4 680.
- [10] ODERUP C, CEDERBOM L, MAKOWSKA A, et al. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4-dependent down-modulation of costimulatory molecules on dendritic cells in CD4+CD25+regulatory T-cell-mediated suppression [J]. Immunology, 2006, 118(2): 240 - 249.
- [11] SUGIYAMA H, GYULAI R, TOICHI E, et al. Dysfunctional blood and target tissue CD4+CD25+ high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation [J]. J Immunol, 2005, 174(1): 164 - 173.
- [12] CHEN L, SHEN Z, WANG G, et al. Dynamic frequency of CD4+CD25+Foxp3+Treg cells in Psoriasis vulgaris [J]. J dermatol sci, 2008, 1(3): 200 - 203.
- [13] KRUTMANN J, MORITA A. Mechanisms of ultraviolet(UV) B and UVA phototherapy [J]. J Investig Dermatol Symp Proc, 1999, 4(1): 70 - 72.
- [14] SIGMUNSDOTTIR H, JOHNSTON A, GUDJONSSON J E, et al. Narrowband-UVB irradiation decreases the production of pro-inflammatory cytokines by stimulated T cells[J]. Arch dermatol Res, 2005, 297(1): 39 - 42.
- [15] DING W, BEISSERT S, DENG L, et al. Altered cutaneous immune parameters in transgenic mice overexpressing viral IL-10 in the epidermis[J]. Clin Invest, 2003, 11(12): 1 923 - 1 931.

(2012-02-10 收稿)