

# 特应性皮炎发病机制及危险因素研究进展

洪永镇<sup>1,2</sup>, 梁俊琴<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>新疆医科大学研究生学院, 新疆 乌鲁木齐

<sup>2</sup>新疆维吾尔自治区人民医院皮肤性病科, 新疆皮肤病临床医学研究中心, 新疆皮肤病研究重点实验室 (XJYS1707), 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年1月29日; 录用日期: 2024年2月23日; 发布日期: 2024年2月29日

## 摘要

特应性皮炎是一种慢性炎症性皮肤病, 其发病机制与遗传因素、环境因素、免疫因素及皮肤屏障功能缺陷等有关。随着社会不断前进和发展, 人们生活环境、饮食习惯不断变化, AD的发病率在全球范围内呈逐年上升趋势, 严重影响患者的生活质量和生命活动, 并给社会造成很大的医疗负担。本文重点探讨特应性皮炎患者发病机制及相关危险因素。从而更好的预测其在疾病风险中的价值, 继而科学地指导易感人群的生活饮食行为、减少过敏反应的发生, 为提升患者及其家庭的生活质量提供帮助。

## 关键词

特应性皮炎, 发病机制, 危险因素

# Research Progress on Pathogenesis and Risk Factors of Atopic Dermatitis

Yongzhen Hong<sup>1,2</sup>, Junqin Liang<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

<sup>2</sup>Department of Dermatology and Venereology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Xinjiang Clinical Research Center for Dermatologic Diseases, Xinjiang Key Laboratory of Dermatology Research (XJYS1707), Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 29<sup>th</sup>, 2024; accepted: Feb. 23<sup>rd</sup>, 2024; published: Feb. 29<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Atopic dermatitis is a chronic inflammatory skin disease. Its pathogenesis is related to genetic

\*通讯作者。

factors, environmental factors, immune factors and skin barrier dysfunction. With the continuous progress and development of society, people's living environment and eating habits are constantly changing, and the incidence of AD is on the rise year by year worldwide, seriously affecting the quality of life and life activities of patients, and causing great medical burden to society. This article focuses on the pathogenesis and related risk factors of atopic dermatitis, in order to better predict its value in disease risk, and then scientifically guide the life and diet behavior of susceptible people, reduce the occurrence of allergic reactions, and provide help to improve the quality of life of patients and their families.

## Keywords

Atopic Dermatitis, Pathogenesis, Risk Factor

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是一种与遗传过敏等因素有关的慢性炎症性皮肤病,表现为反复的搔抓及剧烈的瘙痒,多形性皮损并有渗出倾向,见于儿童、青少年和成人[1]。AD患者通常有个人或家族特应性疾病病史,如哮喘、过敏性鼻炎和过敏性结膜炎[2]。有一项研究表明,过敏性鼻炎、哮喘和过敏性结膜炎的发生率分别为20.71%、2.68%和2.23%。有特应性疾病病史的一、二、三级亲属分别占31.29%、6.81%和2.68% [3]。人们普遍认为,AD是一种全身疾病,而不仅仅是皮肤表现。婴儿期的AD被认为是导致随后的特应性过敏症的原因,超过一半患有中度到重度AD的儿童会发展成过敏性鼻炎和/或哮喘,高达78.4%的AD患者有过敏性疾病史,随着AD患者年龄的增长,在变态反应性疾病、哮喘和过敏性结膜炎的病史方面,年龄组之间观察到了“U”形曲线,这一现象可能具有过敏性疾病的特征[4]。

AD的临床表现具有多样性,学者提出三个阶段:婴儿期AD、儿童期AD和青春期/成人期AD [5]。但AD的一些临床特征更多地是成年人特有的,包括地衣形成和瘙痒。肢端湿疹、干燥性湿疹、手部和足部湿疹被认为是AD的特殊类型[6]。Liu等人[3]报道,77.5%的成人和青少年AD患者在12岁后首次发病,AD发病年龄 < 12个月、或总IgE > 150 IU/mL的AD患儿更易发生食物致敏,食物致敏AD患儿生活质量更差,更易出现非特异性手足皮炎及掌纹症[7]。了解特应性皮炎患者发病机制及其危险因素,可有效防治及控制病情的发展。

## 2. 特应性皮炎发病机制

### 2.1. 皮肤屏障功能障碍

皮肤屏障功能障碍是AD发生发展的关键,其中丝聚蛋白(FLG)突变、抗菌肽缺乏、脂质代谢异常、皮肤生物菌群失调等多种因素会加重表皮屏障受损,从而激活核心驱动因子IL-4、IL-13的过表达。研究表明,IL-4和IL-13可调节表皮屏障,抑制抗菌肽的产生[8]。研究表明[9],在老年患者中更易发生细菌感染,其原因为微丝蛋白是角质形成细胞/角质细胞中的一种结构蛋白,而编码微丝蛋白的Flg基因功能丧失突变导致角质层屏障破坏,从而允许外来抗原由外向内穿透并随后致敏[10]。皮肤屏障受损的患者更

容易受到细菌感染, 这反过来又增加了 AD 的严重程度[11]。

## 2.2. 免疫异常

Th2 型炎症是 AD 的基本特征之一, 由 Th2 细胞、嗜碱性粒细胞和 2 型固有淋巴样细胞构成, 其产生的 IL-4 和 IL-13 是介导 AD 发病的核心驱动因子[12]。IL-4 使 T 细胞分化成 Th2 细胞, 并通过 STAT6 和 IL-4R $\alpha$  途径削弱 Treg 细胞抑制肥大细胞扩增, 使 Treg 细胞转变为 Th2 型 Treg 并产生 IL-13、IL-4 进一步加重 2 型炎症[13]。而 IL-13 对 2 型炎症具有多效性作用, 包括与 IL-4 一起降低屏障功能、参与 B 细胞同种型转换, 以产生免疫球蛋白 E, 组织纤维化和瘙痒。IL-5 是嗜酸性粒细胞的关键调节剂, 负责嗜酸性粒细胞的生长, 分化, 存活和动员[14]。Licona 研究发现, 由 T 细胞、肥大细胞等产生的 IL-9 可促进 T 细胞生长、增殖和存活, B 细胞 IgE 生成, 肥大细胞增殖和分化, 此外, IL-4, IL-13 和 IL-31 参与感觉神经致敏和瘙痒, 导致抓挠, 进一步加剧炎症和屏障功能障碍[15]。

## 2.3. 遗传因素

AD 是一种异质性疾病, 关键屏障和免疫基因突变相关的基因组变化在发病机制中起着基础性作用[16]。更复杂的是, 最近的研究表明表观遗传改变在疾病发展中的重要性。表观遗传修饰主要通过 DNA 甲基化、组蛋白乙酰化和特异性微 RNA 的作用来介导。已经确定 AD 患者的表观基因组不同于健康个体的观察结果。这尤其适用于调节免疫反应和炎症过程的基因, 即参与 Th1 抑制和 Th2 偏倚的基因、先天免疫的基因以及编码表皮结构蛋白的基因[17]。对表观遗传修饰的进一步研究可能为疾病的新分子分类和个性化治疗的发展提供基础。

## 2.4. 环境因素

研究表明 AD 症状的严重程度与纬度呈负相关, 与平均温度呈正相关, 最低纬度地区 20°N~25°N 的 AD 发病率是最高纬度地区 40°N~45°N 的 2.86 倍[18]。夏季平均气温随纬度的降低而升高。其次温度、紫外线和湿度增加的地理区域与疾病控制不佳有关[19]。Halling 等人研究发现 AD 在城市地区比农村地区更常见, 居住地离街道或公路较近的儿童, 其 AD 发病率较高[20]。

## 3. 危险因素

### 3.1. 儿童危险因素

多种食物致敏、秋季/冬季出生、AD 发病年龄 < 12 个月, 或总 IgE > 150 IU/mL 的 AD 患儿更易发生食物致敏。多种食物致敏患儿与单一食物致敏患儿相比 AD 更严重。而 AD 患儿常见食物过敏原为鸡蛋、牛奶、小麦和大豆等。另外环境中食物过敏原与 AD 受损皮肤接触后, 刺激表皮抗原呈递细胞产生特异性 IgE 抗体, 诱导食物致敏发生, 并可能进展为食物过敏。食物致敏可促进 AD 特异性进程[21]。另有研究显示, 1 岁时合并食物致敏的 AD 患儿 3 岁时患支气管哮喘和过敏性鼻炎风险显著增加[22]。吴俊杰等人研究发现, 体内低维生素 D 水平与严重 AD 有关, 持续低维生素 D 水平可增加食物致敏风险, 维生素 D 缺乏可能通过破坏上皮屏障完整性和促进免疫失衡加重 AD, 增加食物抗原经皮致敏风险[23]。

### 3.2. 成人危险因素

AD 的发生可能与遗传因素有关, 但最近发病率显著上升更有可能归因于环境因素和生活方式的变化, 如空气/水/土壤污染、空气过敏原增加、频繁洗澡和经常使用肥皂[24]。在成人前期 AD 中, 体重指数(BMI)为 25 的患者的湿疹面积和严重程度指数( $\geq$ )得分显著高于体重指数为 25 的患者( $P = 0.048$ )。另一

方面, 在性别、年龄、病程、家族史、BMI、EASI 和总 IgE、幽门螺旋杆菌感染、皮肤屏障功能受损、免疫失调和皮肤微生物失调、食物、药物过敏, 蚊虫叮咬等方面也会影响 AD 疾病的发生发展[25]。研究表明, 老年女性的平均血清雌二醇水平明显低于老年男性, 雌激素的缺乏导致老年女性的 T 细胞主要产生 IFN- $\alpha$  和 IL-10, 而 60 岁以上的老年 AD 患者通常血清总 IgE 水平升高, 从而老年男性较女性更容易患 AD [26]。

#### 4. 结语

随着生活水平的提高、社会不断的发展与进步, 人们的饮食结构、生活方式, 环境的改变等, 使得近 10 年, 特应性皮炎的患病率呈逐年上升趋势, 继而给社会、家庭造成严重的医疗负担, 日益成为严重的公共卫生问题, 因此, 全面深入的研究特应性皮炎患者的临床特征、危险因素等至关重要, 为预防及控制疾病的发生发展必不可少。

#### 基金项目

- 1) 新疆维吾尔自治区自然科学基金杰出青年科学基金项目(2022D01E81)。
- 2) 新疆维吾尔自治区天山英才 - 青年科技拔尖人才项目(2022TSYCCX0109)。

#### 参考文献

- [1] Mao, D., Li, J., Liu, S., *et al.* (2023) Prevalence and Risk Factors of Atopic Dermatitis in Chinese Adults: A Nationwide Population-Based Cross-Sectional Study. *Chinese Medical Journal*, **136**, 604-606. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002560>
- [2] Hu, Y., Liu, S., Liu, P., *et al.* (2020) Clinical Relevance of Eosinophils, Basophils, Serum Total IgE Level, Allergen-Specific IgE, and Clinical Features in Atopic Dermatitis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **34**, e23214. <https://doi.org/10.1002/jcla.23214>
- [3] Liu, P., Zhao, Y., Mu, Z.L., *et al.* (2016) Clinical Features of Adult/Adolescent Atopic Dermatitis and Chinese Criteria for Atopic Dermatitis. *Chinese Medical Journal*, **129**, 757-762. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.178960>
- [4] Kong, H.H., Oh, J., Deming, C., *et al.* (2012) Temporal Shifts in The Skin Microbiome Associated with Disease Flares and Treatment in Children with Atopic Dermatitis. *Genome Research*, **22**, 850-859. <https://doi.org/10.1101/gr.131029.111>
- [5] Kanwar, A.J. (2016) Adult-Onset Atopic Dermatitis. *Indian Journal of Dermatology*, **61**, 662-663. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.193679>
- [6] Silvestre Salvador, J.F., Romero-Pérez, D. and Encabo-Durán, B. (2017) Atopic Dermatitis in Adults: A Diagnostic Challenge. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*, **27**, 78-88. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0138>
- [7] Wang, D., Wu, X.G., Yan, S., *et al.* (2022) Risk Factors for Food Sensitization in Children with Atopic Dermatitis: A Single-Center Cross-Sectional Study. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, **24**, 887-893.
- [8] 刘轶梁. 特应性皮炎与 2 型炎症反应[J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54(1): 84-88. <https://doi.org/10.35541/Cjd.20201030>
- [9] Irvine, A.D., McLean, W.H. and Leung, D.Y. (2011) Filaggrin Mutations Associated with Skin and Allergic Diseases. *The New England Journal of Medicine*, **365**, 1315-1327. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1011040>
- [10] Perälä, M., Kaustio, M., Salava, A., *et al.* (2023) Relevance of Coding Variation in FLG and DOCK8 in Finnish Pediatric Patients with Early-Onset Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *JID Innovations*, **3**, Article ID: 100203. <https://doi.org/10.1016/j.xjidi.2023.100203>
- [11] Van Den Bogaard, E.H., Elias, P.M., Goleva, E., *et al.* (2023) Targeting Skin Barrier Function in Atopic Dermatitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **11**, 1335-1346. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.02.005>
- [12] Dubin, C., Del Duca, E. and Guttman-Yassky, E. (2021) The IL-4, IL-13 and IL-31 Pathways in Atopic Dermatitis. *Expert Review of Clinical Immunology*, **17**, 835-852. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1940962>
- [13] Facheris, P., Jeffery, J., Del Duca, E. and Guttman-Yassky, E. (2023) The Translational Revolution in Atopic Dermati-

- tis: The Paradigm Shift From Pathogenesis to Treatment. *Cellular & Molecular Immunology*, **20**, 448-474. <https://doi.org/10.1038/s41423-023-00992-4>
- [14] Haddad, E., Cyr, S., Arima, K., *et al.* (2022) Current and Emerging Strategies to Inhibit Type 2 Inflammation in Atopic Dermatitis. *Dermatology and Therapy*, **12**, 1501-1533. <https://doi.org/10.1007/s13555-022-00737-7>
- [15] Licona-Limón, P., Henaó-Mejía, J., Temann, A., *et al.* (2013) Th9 Cells Drive Host Immunity against Gastrointestinal Worm Infection. *Immunity*, **39**, 744-757. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.07.020>
- [16] Progneaux, A., Evrard, C., De Glas, V., *et al.* (2023) Keratinocytes Activated by IL-4/IL-13 Express IL-2R $\gamma$  with Consequences on Epidermal Barrier Function. *Experimental Dermatology*, **32**, 660-670. <https://doi.org/10.1111/exd.14749>
- [17] Nedoszytko, B., Reszka, E., Gutowska-Owsiak, D., *et al.* (2020) Genetic and Epigenetic Aspects of Atopic Dermatitis. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 6484. <https://doi.org/10.3390/ijms21186484>
- [18] Wang, X., Shi, X.D., Li, L.F., *et al.* (2017) Prevalence and Clinical Features of Adult Atopic Dermatitis in Tertiary Hospitals of China. *Medicine*, **96**, e6317. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006317>
- [19] Sargen, M.R., Hoffstad, O. and Margolis, D.J. (2014) Warm, Humid, and High Sun Exposure Climates Are Associated with Poorly Controlled Eczema: PEER (Pediatric Eczema Elective Registry) Cohort, 2004-2012. *Journal of Investigative Dermatology*, **134**, 51-57. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.274>
- [20] Halling-Overgaard, A.S., Kezic, S., Jakasa, I., *et al.* (2017) Skin Absorption through Atopic Dermatitis Skin: A Systematic Review. *British Journal of Dermatology*, **177**, 84-106. <https://doi.org/10.1111/bjd.15065>
- [21] Tham, E.H., Rajakulendran, M., Lee, B.W., *et al.* (2020) Epicutaneous Sensitization to Food Allergens in Atopic Dermatitis: What Do We Know? *Pediatric Allergy and Immunology*, **31**, 7-18. <https://doi.org/10.1111/pai.13127>
- [22] Fukuie, T., Yasuoka, R., Fujiyama, T., *et al.* (2019) Palmar Hyperlinearity in Early Childhood Atopic Dermatitis Is Associated with Filaggrin Mutation and Sensitization to Egg. *Pediatric Dermatology*, **36**, 213-218. <https://doi.org/10.1111/pde.13752>
- [23] Ng, J.C. and Yew, Y.W. (2022) Effect of Vitamin D Serum Levels and Supplementation on Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Clinical Dermatology*, **23**, 267-275. <https://doi.org/10.1007/s40257-022-00677-0>
- [24] Son, J.H., Chung, B.Y., Kim, H.O., *et al.* (2017) Clinical Features of Atopic Dermatitis in Adults Are Different According to Onset. *Journal of Korean Medical Science*, **32**, 1360-1366. <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.8.1360>
- [25] Luo, M., Su, H.C., Lin, J.E., *et al.* (2023) A Retrospective Analysis of Risk Factors for Atopic Dermatitis Severity. *Dermatitis*, **35**, S81-S90. <https://doi.org/10.1089/derm.2023.0037>
- [26] Maurelli, M., Chiricozzi, A., Peris, K., *et al.* (2023) Atopic Dermatitis in the Elderly Population. *Acta Dermato-Venereologica*, **103**, adv13363. <https://doi.org/10.2340/actadv.v103.13363>