

慢性自发性荨麻疹发病机制研究进展

王灵灵, 朱雅琳

新疆医科大学第一附属医院皮肤科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年1月19日; 录用日期: 2023年2月14日; 发布日期: 2023年2月22日

摘要

慢性自发性荨麻疹(Chronic spontaneous urticaria, CSU)是以瘙痒性风团伴或不伴血管性水肿为特点的过敏性疾病, 持续时间 > 6周并且没有明确的病因, 是慢性荨麻疹最常见类型, 其发病机制复杂, 目前尚未证实CSU的确切机制, 研究发现自身免疫、凝血异常、维生素D、慢性感染、心理精神及遗传机制在CSU的发病中起到一定作用。本文就CSU的发病机制展开综述, 为慢性自发性荨麻疹的机制研究及临床治疗提供理论依据。

关键词

慢性自发性荨麻疹, 发病机制, 研究进展

Research Progress in Pathogenesis of Chronic Spontaneous Urticaria

Lingling Wang, Yalin Zhu

Department of Dermatology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 19th, 2023; accepted: Feb. 14th, 2023; published: Feb. 22nd, 2023

Abstract

Chronic spontaneous urticaria is an allergic disease characterized by pruritic wheal with or without Angioedema. It is the most common type of chronic urticaria with a duration of >6 weeks and no definite etiology, the pathogenesis of CSU is complicated, and the exact mechanism of CSU has not been confirmed. It was found that autoimmunity, abnormal coagulation, vitamin D, chronic infection, psychology and genetic mechanism play a certain role in the pathogenesis of CSU. This article reviews the pathogenesis of CSU, and provides theoretical basis for the mechanism research and clinical treatment of chronic spontaneous urticaria.

Keywords

Chronic Spontaneous Urticaria, Pathogenesis, Research Progress

Copyright © 2023 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

荨麻疹是一种常见的、易复发的变态反应性疾病,目前荨麻疹按照病程及病因可分为急性自发性荨麻疹、慢性自发性荨麻疹(Chronic spontaneous urticaria, CSU)和诱导性荨麻疹等[1]。慢性荨麻疹(Chronic urticaria, CU)是以反复发生的风团、瘙痒为主要表现的皮肤科常见疾病,病程常达6周以上, CU的病因复杂且隐匿,因此将大多数(>80%)无明显诱因的CU归为CSU [2]。CSU其标准定义为6周或以上时间出现短暂的风团、血管性水肿或两者兼而有之,此类患者在CU患者中占了很大的比例,其终身患病率高达8%~10%,时点患病率1%,目前国内外还没有找到任何特定的致病因素,因疾病反复发作,治疗上是一个很大的挑战,严重影响了患者的生活质量[3]。

2. 免疫机制与 CSU

CSU病因复杂,大量证据表明在高达50%的CSU患者存在潜在的自身免疫性病因[4]。在CSU中免疫球蛋白水平降低很常见,SAUER等研究发现,血清IgA和IgE水平较低的组合与CSU患者的病情相关[5],其推测CSU中较低的IgA会导致嗜酸性粒细胞、嗜中性粒细胞及单核细胞的活化增加,从而导致炎症和自身免疫。JANG等通过酶联免疫吸附法检测CSU患者血清中FcεRIα循环自身抗体的患病率,得出CSU患者的血清IgG与FcεRIα的比值显著低于健康对照组,证实了在CSU患者的血清中存在IgG-FcεRIα,尤其是具有自身免疫表型的患者[6]。通过FcεRI激活皮肤肥大细胞已经被证明可以驱动CSU体征及症状的发展,并且使用抗IgE抗体奥马珠单抗治疗对CSU有效,奥马珠单抗已被证明可将预结合的IgE与MC和嗜碱性粒细胞分离,导致脱颗粒减少[7],从而减轻CSU临床症状,这为CSU与自身免疫相关提供了新的指向。

3. 凝血机制与 CSU

研究发现凝血机制与CSU的发生、发展存在一定关联,有报道在CSU发病过程中凝血级联反应被激活并且CSU严重程度与D-二聚体水平升高相关联[8]。同时有学者首次提出,在CSU患者中有较多的凝血酶生成,尤其是外源性凝血途径的参与是由血浆暴露在组织因子(Tissue Factor, TF)激活,它可促使凝血酶形成并与肥大细胞上的蛋白酶活受体相互作用,随后导致肥大细胞脱颗粒和血管通透性增加[9]。Ryo等人发现CSU患者的单核细胞TF表达增强,因此单核细胞上的TF表达可被用作CSU病理状况的标志物,以及重度和难治性CSU的治疗靶点,但目前尚不清楚这些因素是否仅在皮肤中激活真皮肥大细胞[10]。关于凝血级联的参与,这已在许多CSU发病机制中得到证实,既往研究表明使用肝素治疗CSU有所改善,口服抗凝药可以改善某些抗组胺药无反应的CSU患者的临床症状。以上这些都可以表明外源性凝血途径与CSU的发病机制是直接相关的[11]。MIGACZ等人已经发现D-二聚体与CSU的疾病严重程度相关[12],CSU患者中较高的D-二聚体水平提示凝血级联反应在CSU发病机制中的作用,并且同时发现D-二聚体水平较高的患者中具有高UAS7(荨麻疹活动评分),这与以前的研究结论一致[13]。

4. 维生素 D 与 CSU

近些年维生素 D 在过敏性疾病潜在发病机制中的作用受到越来越多的关注。ARIAEE 等人研究发现维生素 D 补充剂对 CSU 的生活质量及临床严重程度有深远的影响, 由此推测维生素 D 在治疗免疫介导疾病中的可能起到一定作用[14]。宿斌等人对 137 例 CSU 患者观察中发现, CSU 患者血清 25(OH)D 的水平较对照组明显降低, 同时与 Th1/Th2 细胞因子的水平具有相关性, 因此推测缺乏维生素 D 可能是 CSU 的诱因[15]。MA 等人对中国汉族人群维生素 D 受体基因多态性与 CSU 的相关性研究中发现, 虽然在 CSU 患者中基因型 FokI, BsmI, ApaI 和 TaqI 在血清 25(OH)D 水平方面没有显著差异, 但首次发现 VDR 基因 FokI (rs2228570) 的多态性可能导致中国汉族人群中 CSU 的风险增加, 同时发现 CSU 患者的血清 25(OH)D 水平与对照组相比显著降低[16], 这与 GRZANKA 等人的研究结果一致, CSU 与血清 25(OH)D 浓度较低或缺乏症患者率较高有关联, 其推测维生素 D 缺乏症的治疗不仅可以保持矿物质稳态, 而且由于该物质可能具有免疫调节和抗炎作用, 可能会对 CSU 产生有益影响, 因此补充维生素 D 可以为已经存在的 CSU 疗法提供重要和可行的补充手段[17]。Yip 等人的实验发现肥大细胞可以通过羟化酶把 25(OH)D 转化为 1, 25(OH)2D, 1, 25(OH)2D 同时使肥大细胞释放组胺等血管活性物质的水平可以降低[18]。因此, 我们得知 CSU 患者维生素 D 水平低于健康患者, 维生素 D 与 CSU 的发病机制有一定相关性。

5. 慢性感染与 CSU

感染在 CSU 发病中起到一定作用, 研究证明 CSU 发病与 Hp 感染有一定的相关性, CSU 患者常常同时伴随幽门螺旋杆菌感染(*Helicobacter pylori*, Hp), 经过规范化抗 Hp 治疗后, 大部分患者的荨麻疹症状可得到缓解或完全消退, 这些研究提示 Hp 感染和 CSU 发病有着密切的相关性[19]。Hizal 等发现血清抗 HpIgG 阳性的荨麻疹患者自体血清皮肤试验阳性率(40%)显著高于血清抗 HpIgG 阴性的荨麻疹患者(14.3%) [20]。Liutu 等人用免疫印迹的方法在 Hp 中发现了 IgE 结合表位, 提示 Hp 诱导的循环细菌特异性抗体可能在 CSU 发病中起了一定重要作用[21]。吴凳艳等人通过受试血清样本细菌特异性 IgE 进行检测发现, Hp 感染和 CSU 发病密切相关, 虽然该研究并未完全揭示 Hp 感染致 CSU 的确切发病机制, 但却给研究提供了新思路[22]。一项关于 CSU 患者的唾液微生物群的多样性研究发现, 在对照组中鉴定出 79 个操作分类单位, 而 CSU 组中鉴定出 69 个操作分类单位, 与对照组相比 CSU 患者唾液微生物群的 α 多样性显著降低, 由此推测唾液微生物群的生态失调可能导致 CSU 发展过程中免疫系统失调[23], 这与 Wang 等人关于 CSU 肠道微生物组组成的研究一致[24]。2021 年 Frontiers 等人发表的一项研究, 分析 CSU 患者及健康者粪便标本, 再次证实了 CSU 与健康人群的肠道菌群组成及功能不同, 由此推测出 CSU 患者的肠道菌群和代谢异常[25]。

6. 心理精神与 CSU

CSU 病因复杂, 常规治疗对抗组胺药物抵抗, 疾病发作的不可预测性给患者带来了很大的困扰, 严重影响患者的身心健康。国外研究调查发现 CSU 有较高几率出现抑郁、焦虑、睡眠困难等症状, 用特异性 5-HT 再摄取抑制剂治疗 CSU, 有一定的疗效, 这提示了 5-HT 与 CSU 之间存在密切联系[26]。ENGIN 等人通过问卷调查对 CSU 患者的抑郁、焦虑和生活质量(QoL)水平的评估发现与健康对照组相比, CSU 患者的焦虑和抑郁水平更高, ENGIN 等人认为继发于压力性生活事件的焦虑和抑郁症状可能会促使易感受试者出现荨麻疹症状[27]。Tugba 等采用焦虑抑郁量表(HADS)用于评估比较 CSU 患者和健康组之间的抑郁和焦虑评分, 研究得出与健康组相比, CSU 患者的抑郁和焦虑水平更高, 同时还发现 UAS7 对焦虑和抑郁都有重要影响[28]。国外一项针对 CSU 患儿的研究发现, CSU 患儿的内化问题、躯体不适、焦虑和抑郁评分显著较高, 并且还发现疾病的严重程度和持续时间与患者的心理状态之间没有相关性[29]。一

项关于 CSU 患者的精神疾病和生活质量的研究发现, CSU 患者的精神疾病发病率很高, 并且对他们的生活质量有影响[30]。目前因专门针对 CSU 患者患精神疾病的研究甚少, 故其具体机制并未明确。

7. 遗传机制与 CSU

慢性荨麻疹患者存在着明显的家族遗传关系。目前的研究认为 HLA 等位基因可能参与 CSU 的发生, 然而其具体遗传机制目前并不明确[31]。肿瘤坏死因子(TNF)- α 是一种促炎细胞因子, TNF- α 可在荨麻疹病变部位发现, PICONI 等人在 CSU 患者的免疫特征中表明 CU 患者 TNF- α 表达上调, 可能与 HLA I 类和 II 类等位基因相互作用[32]。一项针对 1308 名慢性荨麻疹患者的研究发现有 4% CSU 有家族史, 至少有一名一级家属受到影响, 与一般人群相比, 一级亲属中 CSU 的患病率增加[33]。其具体遗传机制有待进一步研究。

8. 结论

慢性自发性荨麻疹是临床上十分常见的过敏性皮肤病, 因其病情反复、病程迁延等特点, 通常需要长期的药物治疗, 虽无生命危险, 但患者的生活质量极差, 尽管在确定 CSU 的病因及发生机制方面取得了许多进展, 但在很大程度上仍不清楚。研究发现自身免疫、凝血异常、维生素 D、慢性感染、心理精神及遗传机制与 CSU 均存在一定关系, 相信随着医学的进步, CSU 的发病机制终将被阐明。

参考文献

- [1] 中华医学会皮肤性病学分会荨麻疹研究中心. 中国荨麻疹诊疗指南(2018 版) [J]. 中华皮肤科杂志, 2019, 52(1): 5.
- [2] The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO (2013) Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis, and Management of Urticaria: The 2013 Revision and Update.
- [3] Zavar, V., Pawar, M. and Kumavat, S. (2018) Malassezia Infection Associated with Chronic Spontaneous Urticaria without Angioedema: A Report on Five Cases. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica et Adriatica*, **27**, 65-69. <https://doi.org/10.15570/actaapa.2018.15>
- [4] Kolkhir, P., Metz, M., Altrichter, S., et al. (2017) Comorbidity of Chronic Spontaneous Urticaria and Autoimmune Thyroid Diseases: A Systematic Review. *Allergy*, **72**, 1440-1460. <https://doi.org/10.1111/all.13182>
- [5] Sauer, M., Scheffel, J., Frischbutter, S., et al. (2021) Lower IgA Levels in Chronic Spontaneous Urticaria Are Associated with Lower IgE Levels and Autoimmunity. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 657211. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.657211>
- [6] Jang, J.H., Moon, J., Yang, E.M., et al. (2022) Detection of Serum IgG Autoantibodies to Fc ϵ RI α by ELISA in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *PLOS ONE*, **17**, e0273415. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0273415>
- [7] Altrichter, S., Chuamanochan, M., Knoth, H., et al. (2019) Real-Life Treatment of Cholinergic Urticaria with Omalizumab. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **143**, 788-791.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.08.050>
- [8] Asero, R. (2013) D-Dimer: A Biomarker for Antihistamine-Resistant Chronic Urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **132**, 983-986. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.04.037>
- [9] Asero, R., Tedeschi, A., Coppola, R., et al. (2007) Activation of the Tissue Factor Pathway of Blood Coagulation in Patients with Chronic Urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **119**, 705-710. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.08.043>
- [10] Saito, R., Yanase, Y., Kamegashira, A., et al. (2020) Increase of Tissue Factor Expression on the Surface of Peripheral Monocytes of Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *Allergy*, **75**, 971-974. <https://doi.org/10.1111/all.14110>
- [11] Parslew, R., Pryce, D., Ashworth, J., et al. (2000) Warfarin Treatment of Chronic Idiopathic Urticaria and Angio-Oedema. *Clinical & Experimental Allergy*, **30**, 1161-1165. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2000.00857.x>
- [12] Obtulowicz, A., Migacz-Gruszka, K., Pirowska, M., et al. (2020) Participation of the Coagulation System and Fibrinolysis as Well as Selected Biomarkers in Pathogenesis of Chronic Urticaria with Various Activity Degree. *Postępy Dermatologii I Alergologii*, **37**, 608-612. <https://doi.org/10.5114/ada.2020.98270>
- [13] Dabas, G., Thakur, V., Bishnoi, A., et al. (2021) Causal Relationship between D-Dimers and Disease Status in Chronic Spontaneous Urticaria and Adjuvant Effect of Oral Tranexamic Acid. *Indian Dermatology Online Journal*, **12**, 726-730.

- https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_106_21
- [14] Ariaee, N., Zarei, S., Mohamadi, M., *et al.* (2017) Amelioration of Patients with Chronic Spontaneous Urticaria in Treatment with Vitamin D Supplement. *Clinical and Molecular Allergy*, **15**, 22. <https://doi.org/10.1186/s12948-017-0078-z>
- [15] 宿斌, 熊志飞, 赵炳, 等. 慢性自发性荨麻疹患者血清维生素 D, 脱氢表雄酮硫酸酯水平与 Th1/Th2 细胞因子及免疫球蛋白的关系分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(4): 435-439.
- [16] Ma, Y., Xiang, Z., Yao, X., *et al.* (2020) Associations between Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Chronic Spontaneous Urticaria in Chinese Han Population. *Postepy Dermatologii I Alergologii*, **37**, 250-254. <https://doi.org/10.5114/ada.2020.94843>
- [17] Grzanka, A., Machura, E., Mazur, B., *et al.* (2014) Relationship between Vitamin D Status and the Inflammatory State in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *Journal of Inflammation (London)*, **11**, 2. <https://doi.org/10.1186/1476-9255-11-2>
- [18] Yip, K.H., Kolesnikoff, N., Yu, C., *et al.* (2014) Mechanisms of Vitamin D₃ Metabolite Repression of IgE-Dependent Mast Cell Activation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **133**, 1356-1364. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.11.030>
- [19] Yoshimasu, T. and Furukawa, F. (2014) Eradication Therapy for Urticaria with High Titers of Anti-*H. pylori* IgG Antibody. *Allergology International*, **63**, 37-40. <https://doi.org/10.2332/allergolint.13-OA-0580>
- [20] Hizal, M., Tüzün, B., Wolf, R., *et al.* (2000) The Relationship between *Helicobacter pylori* IgG Antibody and Auto-logous Serum Test in Chronic Urticaria. *International Journal of Dermatology*, **39**, 443-445. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2000.00979.x>
- [21] Fakhar, M., Ghaffari, J., Dabbaghzadeh, A., *et al.* (2021) Prevalence of Intestinal Parasites among Patients with Chronic Urticaria in Northern Iran. *Infectious Disorders—Drug Targets Disorders*, **21**, 130-133. <https://doi.org/10.2174/1871526520666200428095729>
- [22] 吴登艳, 杜茂涛, 谭燃景. 慢性自发性荨麻疹患者的血清抗幽门螺杆菌抗体研究[J]. 西南大学学报(自然科学版), 2021, 43(9): 30-37.
- [23] Ćesić, D., Lugović-Mihić, L., Ferček, I., *et al.* (2021) Salivary Microbiota Is Significantly Less Diverse in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria Compared to Healthy Controls: Preliminary Results. *Life (Basel)*, **11**, 1329. <https://doi.org/10.3390/life11121329>
- [24] Wang, D., Guo, S., He, H., *et al.* (2020) Gut Microbiome and Serum Metabolome Analyses Identify Unsaturated Fatty Acids and Butanoate Metabolism Induced by Gut Microbiota in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **10**, 24. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00024>
- [25] Wang, X., Yi, W., He, L., *et al.* (2021) Abnormalities in Gut Microbiota and Metabolism in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 691304. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.691304>
- [26] Bozo, Ö., Demirtepe-Saygılı, D., Güneş, S., *et al.* (2018) Does Problem Focused Coping Buffer the Effects of Trait Anxiety on Depressive Symptoms of Chronic Urticaria Patients? *The Journal of General Psychology*, **145**, 64-78. <https://doi.org/10.1080/00221309.2017.1420622>
- [27] Engin, B., Uguz, F., Yilmaz, E., *et al.* (2008) The Levels of Depression, Anxiety and Quality of Life in Patients with Chronic Idiopathic Urticaria. *The Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **22**, 36-40.
- [28] Tat, T.S. (2019) Higher Levels of Depression and Anxiety in Patients with Chronic Urticaria. *Medical Science Monitor*, **25**, 115-120. <https://doi.org/10.12659/MSM.912362>
- [29] Hergüner, S., Kiliç, G., Karakoç, S., *et al.* (2011) Levels of Depression, Anxiety and Behavioural Problems and Frequency of Psychiatric Disorders in Children with Chronic Idiopathic Urticaria. *British Journal of Dermatology*, **164**, 1342-1347. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10138.x>
- [30] Ozkan, M., Oflaz, S.B., Kocaman, N., *et al.* (2007) Psychiatric Morbidity and Quality of Life in Patients with Chronic Idiopathic Urticaria. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, **99**, 29-33. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60617-5](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60617-5)
- [31] Bozek, A., Krajewska, J., Filipowska, B., *et al.* (2010) HLA Status in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *International Archives of Allergy and Immunology*, **153**, 419-423. <https://doi.org/10.1159/000316354>
- [32] Piconi, S., Trabattoni, D., Iemoli, E., *et al.* (2002) Immune Profiles of Patients with Chronic Idiopathic Urticaria. *International Archives of Allergy and Immunology*, **128**, 59-66. <https://doi.org/10.1159/000058004>
- [33] Asero, R. (2002) Chronic Idiopathic Urticaria: A Family Study. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, **89**, 195-196. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61937-0](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61937-0)