

Th1、Th2 及 Th17 细胞相关炎症细胞因子对黑素细胞的影响

姚云竹 雷铁池

摘要 炎症性皮肤病中出现色素沉着或色素减退在皮肤科中很常见,越来越多的证据表明,黑素细胞参与到了皮肤的炎症反应中,各种炎症细胞因子也对黑素细胞产生作用。近年来,生物制剂逐渐引起研究者的关注,通过调节各种炎症细胞因子或许可以找到色素障碍性疾病治疗的新靶点。本文综述了 Th1、Th2 及 Th17 细胞相关的皮肤炎症环境中各种炎症细胞因子对黑素细胞的作用,影响黑素增殖以及黑素生成。

关键词 炎症细胞因子 黑素细胞 辅助 T 细胞

中图分类号 R751

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.08.037

黑素细胞是神经外胚层的树突状细胞,表皮中的黑素细胞被角质形成细胞包围,共同组成“表皮-黑素单位”,参与表皮的黑素生成。大量证据表明,人表皮的黑素细胞具有免疫活性,在皮肤免疫系统中起着积极的作用,黑素细胞表现出与巨噬细胞相似的吞噬和抗原递呈功能,促进了局部的免疫反应^[1]。黑素细胞通过产生或多或少的黑素(形成色素沉着或色素减退)来对表皮中的炎症事件做出反应,炎症后皮肤色素沉着或色素沉着减退是临床上常见的症状。越来越多的研究表明,各种炎症细胞因子对黑素细胞的增殖和黑素生成的调节起作用。

T 淋巴细胞是细胞因子的主要来源,其细胞表面有抗原特异性受体,可以识别外来病原体。T 淋巴细胞根据细胞表面分子 CD4 和 CD8 的表达分为两个亚群,表达 CD4 的 T 淋巴细胞也被称为辅助 T 细胞(helper T cell, Th 细胞),它们被认为是细胞因子生产者。Mossman 等^[2]描述了 CD4⁺ Th 细胞亚群,并基于它们产生的不同细胞因子分别命名为 Th1 和 Th2 细胞。Th1 细胞在细胞免疫应答中发挥重要作用, Th2 细胞在体液免疫应答中起关键作用。Th17 细胞是以产生白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)为代表的新的 T 淋巴细胞亚群, Th17 细胞有助于宿主防御细胞外细菌和真菌。Th 细胞已被证实在皮肤疾病中起重要作用,介导了各种皮肤的炎症性疾病。本文

主要就 Th1、Th2 及 Th17 细胞相关炎症性疾病中细胞因子对黑素细胞的作用做一综述。

一、黑素细胞的功能

众所周知,黑素细胞的主要功能是产生黑素,黑素小体内的酪氨酸底物经过一系列严格的基因调控生成黑素,然后转移至周围的角质形成细胞。黑素小体的功能需要一些特定的酶和结构蛋白来维持,酪氨酸酶(tyrosinase, TYR)和酪氨酸酶相关蛋白 2(tyrosinase related protein 2, TYRP2)是影响黑色素数量和质的关键酶,而黑素小体特异性蛋白 Pmel17 和 T 淋巴细胞识别的黑色素瘤抗原 MART1 是关键结构蛋白。黑素的生成由许多信号通路和转录因子启动和调节,包括酪氨酸激酶受体 KIT、KIT 配体 SCF 以及小眼畸形相关转录因子(melanocyte inducing transcription factor, MITF)。

有研究表明,黑素细胞也具有免疫作用。黑素细胞内的黑素小体在正常的人类皮肤黑素细胞中起着特殊的溶酶体细胞器的作用,其内含有丰富的溶酶体酶包括 α -甘露糖苷酶、酸性磷酸酶、 β -N-乙酰氨基葡萄糖苷酶、 β -半乳糖苷酶、酸性脂肪酶和其他参与细菌和其他组织降解的酶,黑素细胞和黑素小体具有抗原加工所必需的吞噬和酶促机制,极有可能是皮肤免疫防御系统的组成部分。黑素本身可能也具有免疫调节的功能,黑素能有效抑制单核细胞产生 IL-1 β 、IL-6、IL-10 和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等,同时还能抑制人成纤维细胞和内皮细胞产生 IL-6^[3]。黑素细胞在形态上呈树突状,细胞表面已被发现具有多种 Toll 样受体(toll-like

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81972919)

作者单位:430060 武汉大学人民医院皮肤科

通信作者:雷铁池,电子信箱:tchlei@whu.edu.cn

receptors, TLR), 黑素细胞上的 TLR 与配体结合后, 激活核因子- κ B 途径, 能调节细胞因子的产生, 参与皮肤中的炎症反应^[4]。某些黑素细胞细胞系还能够表达组织相容性复合体 II 分子, 以及细胞间黏附分子, 如细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 和 CD40^[5]。

二、Th1 细胞相关细胞因子

Th1 细胞可以产生细胞因子 γ -干扰素 (interferon- γ , IFN- γ)、TNF、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)、白细胞介素-2 等。IFN- γ 是免疫和炎症中最重要的内源性介质之一, 除了 Th1 细胞, 抗原递呈细胞、B 淋巴细胞和自然杀伤 T 淋巴细胞等也可以分泌 IFN- γ 。Th1 细胞相关的细胞因子 IFN- γ 和 TNF- α 在白癜风的发病机制中有重要作用, IFN- γ 是一种主要参与增殖抑制、凋亡和免疫调节过程的细胞因子, 可直接诱导黑素细胞的凋亡, 其通过下调黑素生成相关蛋白的 mRNA 表达来抑制原代培养的正常人黑素细胞 (normal human melanocyte, NHM) 的黑素生成^[6]。IFN- γ 和 TNF- α 还通过破坏 E-钙黏蛋白来诱导黑素细胞脱离基底层, 从而导致黑素细胞的凋亡^[7]。Wang 等^[8] 研究认为, IFN- γ 通过诱导黑素细胞衰老, 从而增强皮肤免疫能力, 导致白癜风易感环境。Natarajan 等^[9] 研究发现, IFN- γ 通过 IFN 调节因子-1 调节色素沉着基因来阻断黑素小体的成熟, 从而影响黑素生成, IFN- γ 通过上调信号转导与转录激活因子 1 (signal transducer and activator of transcription 1, STAT1) 磷酸化来抑制黑素生成, 这种抑制作用可被酪氨酸激酶 1 (janus kinase1, JAK1) 抑制剂所阻断。IFN- γ 还能够通过抑制 MITF 表达来抑制基础和黑素细胞刺激素 (α -melanocyte stimulating hormone, α -MSH) 诱导的黑素生成, 其在 α -MSH 诱导的黑素生成中的抑制作用可能与通过 cAMP 反应元件结合蛋白 (cyclic-AMP response binding protein, CREB) 结合蛋白 (CREB binding protein, CBP) 和 STAT1 之间的结合而抑制 CBP 和 CREB 的结合有关, 提示 IFN- γ 可能参与调控皮肤炎症引起的色素沉着^[10]。

TNF 是一种同源三聚体细胞因子, 主要由单核-吞噬细胞以及角质形成细胞、树突状细胞等分泌。TNF 是一种促炎性细胞因子, 通过与肿瘤坏死因子受体 1 (tumor necrosis factor receptor1, TNFR1) 和肿瘤坏死因子受体 2 (tumor necrosis factor receptor2, TNFR2)

结合而发挥作用, TNF 与 TNFR1 结合通过激活 TNFR1 相关死亡结构域 (TNFR1-associated death domain protein, TRADD) 和 FAS 相关死亡结构域 (Fas-associating protein with a novel death domain, FADD) 促进细胞凋亡^[11]。TNF 与 TNFR2 结合动员转录因子核因子- κ B, 促进促生存基因的转录^[12]。黑素细胞膜上也存在 TNFR1 与 TNFR2, 在应激状态下, 黑素细胞膜上 TNFR1 和 TNFR2 表达上调^[13]。白癜风患者的皮损中, TNF- α 表达明显增加, 研究发现 TNF- α 作用于 NHM 后通过树突脱落、下调 MITF 和 TYR 表达减少黑素生成, 同时黑素细胞 TNFR1、IL-6 和 ICAM-1 表达增加而 TNFR2 表达不变, NHM 暴露于 TNF- α 48h 后诱导了细胞凋亡^[14]。抗 TNF- α 生物制剂已被用于临床抗白癜风治疗, 但关于白癜风患者抗 TNF 治疗的使用, 有一些相互矛盾的报道。既往研究报道患者在使用抗 TNF- α 生物制剂后发生白癜风^[15]。然而, 一些研究表明, 抗 TNF 治疗可能会在患有其他自身免疫性疾病的患者中诱发新发白癜风^[16]。长期应用抗 TNF 生物制剂可能会导致细胞因子失衡, Karolina 等^[17] 研究发现, 使用抗 TNF- α 生物制剂治疗的患者表现出 IFN- γ 表达上调, 这可能解释抗 TNF 制剂对白癜风的诱导。

GM-CSF 可诱导体外培养的小鼠黑素细胞增殖和分化^[18]。Wu 等^[19] 研究认为, 对于培养的自体黑素细胞移植 (transplantation of cultured autologous melanocytes, TCAM) 治疗的白癜风患者, 血清 GM-CSF 水平升高可作为预测 TCAM 预后的血清生物学标志物。

三、Th2 细胞相关细胞因子

Th2 细胞在体液免疫应答中起关键作用, 分泌 IL-3、IL-4、IL-6、GM-CSF 等细胞因子。Th2 细胞参与了多种自身免疫性疾病的发生, 如特应性皮炎。Th1/Th2 的平衡对于维持机体免疫状态具有重要作用, 白癜风的发病涉及多种因素, 越来越多的证据表明, Th1/Th2 失衡在白癜风的疾病发展中发挥作用。IL-4 是一种主要由 Th2 细胞分泌的细胞因子, 嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞和肥大细胞也可产生。IL-4 在超敏反应和炎症诱导的主要介质免疫球蛋白 E 的产生中起着关键作用, 有助于机体的自身免疫。Imran 等^[20] 研究发现, 与对照组比较, 白癜风患者 IL-4 表达增加。IL-4 能通过 JAK2/STAT6 信号通路下调 MITF、TYRP-1 和 TYRP-2 的表达, 从而抑制黑素细胞的黑素生成, 这种作用能被 JAK2 抑

制剂抑制^[21]。

IL-6 可由角质形成细胞、表皮细胞、成纤维细胞和内皮细胞分泌,参与调节各种生物反应,包括免疫反应、造血和肿瘤发生等。Singh 等^[22]研究发现,IL-6 在白癜风患者的皮肤及血清中表达均升高,IL-6 以剂量依赖性降低 NHM 活力。既往研究已证明,IL-6 能降低 NHM 酪氨酸酶活性和黑素生成,Singh 等^[22]也证实了 IL-6 可以通过下调黑色素瘤细胞中的 MITF 和 TYR 表达来抑制黑素生成。

四、Th17 细胞相关细胞因子

Th17 细胞主要分泌 IL-17、IL-6、IL-22 和 TNF- α 等细胞因子参与某些炎症性皮肤病的发生,如 IL-23、IL-17/Th17 被认为是银屑病发病机制的中心^[23]。近年来越来越多的证据显示,斑块型银屑病皮损中 MC 数目较正常皮肤明显增加,高度提示银屑病表皮炎症微环境可直接刺激黑素细胞增殖^[24]。IL-17 与 TNF- α 单独作用于黑素细胞无促进细胞增殖作用,但 IL-17 和 TNF- α 可刺激角质形成细胞产生黑素瘤生长因子 IL-8。IL-8 可通过与黑素细胞上 IL-8 的高亲和力受体趋化因子受体 2 (CXCR2) 结合来促进黑素细胞的增殖,但其对黑素细胞的促增殖作用有限,当 IL-8 与 TNF- α 同时作用时,这种促黑素增殖作用明显增强。Norgauer 等^[25]研究认为,TNF- α 能通过上调黑素细胞上 CXCR2 的表达来增强 IL-8 的促黑素增殖作用。IL-17 和 TNF- α 协同作用可抑制色素相关信号转导和黑色素生成,并诱导角质细胞产生 β -防御素-3,其实黑素皮质素 1 受体的拮抗剂^[26]。多项研究发现,在使用生物制剂治疗银屑病后出现斑块皮损部位的色素沉着,可能是由于解除 IL-17 或 TNF- α 对于黑素生成的抑制作用后,增多的黑素细胞使皮损部位出现色素沉着^[27]。Cesare 等^[28]研究发现,与对照组比较,银屑病患者发生黑色素痣的概率下降,在生物制剂治疗后,痣的发生率增加,这可能与银屑病炎症环境中炎性细胞因子对黑素细胞的作用有关。

五、展望

在正常情况下,表皮黑素细胞增殖缓慢,并且由于 B 淋巴细胞瘤-2 基因 (B cell lymphoma-2, Bcl-2) 的高表达,它们对凋亡具有相当的抵抗力,多种炎性细胞因子通过不同的机制促进或抑制黑素细胞的黑色素生成与细胞增殖,提示各种炎性细胞因子或许可以成为色素性皮肤病治疗的新思路和新靶点,低剂量

的细胞因子调节炎症与免疫反应,已被证明对白癜风的治疗有效^[29]。与 T 淋巴细胞亚群相关的炎性细胞因子失衡在各种皮肤疾病的发生、发展中起着重要作用,黑素细胞也逐渐被发现在其他自身免疫性疾病的发病机制中发挥重要作用,如银屑病^[30]。研究 T 淋巴细胞亚群相关炎性细胞因子对黑素细胞的作用也有利于更好地理解这些疾病的发病机制。细胞因子的失衡对黑素细胞的作用仍需要进一步的研究予以证实。

参考文献

- Gasque P, Jaffar-Bandjee MC. The immunology and inflammatory responses of human melanocytes in infectious diseases[J]. J Infect, 2015, 71(4): 413-421
- Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more[J]. Immunol Today, 1996, 17(3): 138-146
- Mackintosh JA. The antimicrobial properties of melanocytes, melanosomes and melanin and the evolution of black skin[J]. Journal of Theoretical Biology, 2001, 211(2): 101-113
- Voelcker V, Gebhardt C, Averbek M, et al. Hyaluronan fragments induce cytokine and metalloprotease upregulation in human melanoma cells in part by signalling via TLR4[J]. Experimental dermatology, 2010, 17(2): 100-107
- 洪玉晓, 郑松, 齐瑞群, 等. 黑素细胞与皮肤免疫[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2016, 23(1): 65-67
- Yang L, Wei Y, Sun Y, et al. Interferon-gamma inhibits melanogenesis and induces apoptosis in melanocytes: a pivotal role of CD8+ cytotoxic T lymphocytes in vitiligo[J]. Acta dermato-venereologica, 2015, 95(6): 664-670
- Boukhedouni N, Martins C, Darrigade AS, et al. Type-1 cytokines regulate matrix metalloprotease-9 production and E-cadherin disruption to promote melanocyte loss in vitiligo[J]. JCI Insight, 2020, 5(11): e133772
- Wang S, Zhou M, Lin F, et al. Interferon- γ induces senescence in normal human melanocytes[J]. PLoS One, 2014, 9(3): e93232
- Natarajan VT, Ganju PL, Singh A, et al. IFN- γ signaling maintains skin pigmentation homeostasis through regulation of melanosome maturation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(6): 2301-2306
- Son JY, Kim M, Jou I, et al. IFN- γ inhibits basal and α -MSH-induced melanogenesis[J]. Pigment Cell Melanoma Res, 2014, 27(2): 201-208
- Nagata S, Golstein P. The Fas death factor[J]. Science, 1995, 267(5203): 1449-1456
- Faustman D, Davis M. TNF receptor 2 pathway: drug target for autoimmune diseases[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2010, 9(6): 482-493
- Kroll Tara M, Bommiasamy H, Boissy Raymond E, et al. 4-Tertiary butyl phenol exposure sensitizes human melanocytes to dendritic

- cell – mediated killing: relevance to vitiligo[J]. *J Invest Dermatol*, 2005, 124(4): 798 – 806
- 14 Singh M, Mansuri MS, Kadam A, *et al*. Tumor Necrosis Factor – alpha affects melanocyte survival and melanin synthesis via multiple pathways in vitiligo[J]. *Cytokine*, 2021, 140: 155432
- 15 Kim NH, Torchia D, Rouhani P, *et al*. Tumor necrosis factor – α in vitiligo: direct correlation between tissue levels and clinical parameters [J]. *Cutan Ocul Toxicol*, 2011, 30(3): 225 – 227
- 16 Bae JM, Kim M, Lee HH, *et al*. Increased risk of vitiligo following anti – tumor necrosis factor therapy: a 10 – year population – based cohort study[J]. *J Invest Dermatol*, 2018, 138(4): 768 – 774
- 17 Karolina PA, Jean – Philippe B, Lynda B, *et al*. Cross – regulation of TNF and IFN – alpha in autoimmune diseases[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(9): 3372 – 3377
- 18 Hirobe T, Furuya R, Ifuku O, *et al*. Granulocyte – macrophage colony – stimulating factor is a keratinocyte – derived factor involved in regulating the proliferation and differentiation of neonatal mouse epidermal melanocytes in culture[J]. *Exp Cell Res*, 2004, 297(2): 593 – 606
- 19 Wu XG, Hong WS, Xu A. GM – CSF: a possible prognostic serum biomarker of vitiligo patients' considered for transplantation treatment with cultured autologous melanocytes: a pilot study[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016, 30(8): 1409 – 1411
- 20 Imran M, Laddha NC, Dwivedi M, *et al*. Interleukin – 4 genetic variants correlate with its transcript and protein levels in patients with vitiligo[J]. *Br J Dermatol*, 2012, 167(2): 314 – 323
- 21 Choi H, Choi H, Han J, *et al*. IL – 4 inhibits the melanogenesis of normal human melanocytes through the JAK2 – STAT6 signaling pathway[J]. *J Invest Dermatol*, 2013, 133(2): 528 – 536
- 22 Singh M, Jadeja SD, Vaishnav J, *et al*. Investigation of the role of interleukin 6 in vitiligo pathogenesis [J]. *Immunol Invest*, 2020, 30: 1 – 18
- 23 Kim B, Kim M, Yang S, *et al*. Persistent expression of interleukin – 17 and downstream effector cytokines in recalcitrant psoriatic lesions after ustekinumab treatment[J]. *J Dermatol*, 2021, 48(6): 876 – 882
- 24 Abdel – Naser Mohamed Badawy, Liakou Aikaterini I, Elewa Rana, *et al*. Increased activity and number of epidermal melanocytes in lesional psoriatic skin[J]. *Dermatology*, 2016, 232(4): 425 – 430
- 25 Norgauer J, Dichmann SF, Mockenhaupt M, *et al*. Tumor necrosis factor alpha induces upregulation of CXC – chemokine receptor type II expression and magnifies the proliferative activity of CXC – chemokines in human melanocytes[J]. *European Journal of Dermatology*, 2003, 13(2): 124 – 129
- 26 Wang CQF, Akalu YT, Suarez – Farinas M, *et al*. IL – 17 and TNF synergistically modulate cytokine expression while suppressing melanogenesis: potential relevance to psoriasis [J]. *J Invest Dermatol*, 2013, 133(12): 2741 – 2752
- 27 Di Cesare Antonella, Fargnoli Maria Concetta, Marinucci Alessandro, *et al*. Rationale for the development of speckled hyperpigmentation in the areas of psoriatic plaques after treatment with biologic agents[J]. *J Invest Dermatol*, 2015, 135(1): 318 – 320
- 28 Cesare AD, Riitano A, Suppa M, *et al*. Frequency of melanocytic nevi in psoriatic patients is related to treatment and not to disease severity[J]. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2013, 69(6): 947 – 953
- 29 Lotti T, Hercogova J, Fabrizi G. Advances in the treatment options for vitiligo: activated low – dose cytokines – based therapy[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(16): 2485 – 2496
- 30 Elder, James T. The quest for psoriasis autoantigens: genetics meets immunology in the melanocyte[J]. *Journal of Investigative Dermatology*, 2017, 137(10): 2042 – 2045

(收稿日期: 2022 – 01 – 26)

(修回日期: 2022 – 01 – 29)

帕金森病的外周血标志物研究进展

任炜霞 刘 毅 蔡 丽 武前福

摘 要 帕金森病(Parkinson's disease, PD)是常见的老年神经退行性疾病,其患病率随着社会老龄化的进程而逐年增高,已成为仅次于阿尔茨海默病的第二大神经退行性疾病。其严重影响患者生活质量,并给社会和家庭带来沉重负担。PD 的神经病理学特征是黑质纹状体中多巴胺能神经元的凋亡。研究表明 PD 患者在出现早期症状前,多巴胺能神经元就已经形成了不可逆的缺失。因此,PD 的早期诊断对于疾病的治疗以及延缓病情发展有着非常重要的意义。目前,PD 患者大多在运动症状出现后才被确诊,且缺乏比较客观的理化诊断依据,而 PD 生物学标志物的探索或可解决上述问题。目前已有不少研究证明,脑脊液中

基金项目:上海市卫生和计划生育委员会中医药科研项目(2018LP029);上海市临床重点专科建设项目(中医专业)(201913502N);上海市杏林新星项目[Z Y(2018 – 2020) – RCPY – 3009]

作者单位:201203 上海中医药大学(任炜霞);200071 上海中医药大学附属上海市中医医院(刘毅、蔡丽、武前福)

通信作者:刘毅,副教授,主任医师,硕士生导师,电子信箱:Liuy60117@163.com