

本文引用格式:贾尚洁,陈涛,李启杰.脂肪因子在慢性自发性荨麻疹发病机制中的作用[J].安徽医学,2023,44(10):1272-1275.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.10.026

· 综述 ·

## 脂肪因子在慢性自发性荨麻疹发病机制中的作用

贾尚洁 陈涛 李启杰

**[摘要]** 慢性自发性荨麻疹是常见的变态反应性疾病,其发病机制仍不清楚,目前认为主要与肥大细胞活化并释放组胺及细胞因子有关。近年来,越来越多的证据表明脂肪因子参与了该病的发生发展过程。因此,本文拟对脂肪因子在慢性自发性荨麻疹发病机制中的作用进行综述,以为该病的深入研究提供理论基础和新的研究方向。

**[关键词]** 慢性自发性荨麻疹;脂肪因子;脂质蛋白2;瘦素;脂联素

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.10.026

慢性自发性荨麻疹(chronic spontaneous urticaria, CSU)是以反复发作的风团伴严重瘙痒为主要临床表现的皮肤科疾病,部分患者甚至会出现血管性水肿。其病程持续6周以上,每周发作不少于2次。然而,该病发病机制尚未明确,目前部分CSU患者临床治疗效果欠佳,严重降低了患者生活质量。近年来发现脂肪因子在CSU的发病机制中发挥重要作用,现将二者相关性研究的最新进展作一总结。

### 1 CSU的发病机制

CSU的发病机制具有免疫及变态反应的特征,目前的报道认为,肥大细胞脱颗粒、组胺及细胞因子的释放是CSU发病的核心环节<sup>[1]</sup>。以往研究发现,CSU的皮损处存在肥大细胞增殖及脱颗粒现象,风团区域有单核细胞和嗜酸性粒细胞在血管周围浸润<sup>[2]</sup>。而嗜酸性粒细胞及嗜碱性粒细胞的免疫失调,促进白细胞介素(interleukin, IL)-3、IL-6、IL-31等细胞因子的趋化,进而参与CSU的进展。同时,嗜酸性粒细胞源性干细胞因子能促进肥大细胞募集和成熟,甚至导致肥大细胞脱颗粒<sup>[3]</sup>。目前,学术界认为CSU的自身免疫机制主要分为两种类型:I型自身过敏型和IIb型自身免疫型。前者与抗自身抗原的IgE相关,针对自身过敏原的IgE与皮肤肥大细胞和嗜碱性粒细胞上表达的高亲和力IgE受体(FcεRI)结合,调节肥大细胞活化,同时释放组胺、激肽和细胞因子等介质,导致肥大细胞和嗜碱性粒细胞的信号通路发生紊乱,从而促进CSU的发病;后者是指肥大细胞和嗜碱性粒细胞上发展针对FcεRI或IgE的自身抗体,当体内免疫微环境失衡时,介导激活肥大细胞<sup>[4]</sup>。IIb型自身免疫型CSU具有病情严重程度较高、总IgE水平低、IgG抗甲状腺过氧化物酶水平升高等特点<sup>[5]</sup>。CSU常伴有其他自身免疫性疾病,如自身免疫性甲状腺疾病、系统性红斑狼疮、多发性肌炎、皮肤

炎和类风湿性关节炎等<sup>[2]</sup>。这部分患者的发病考虑与自身抗体的存在相关,自身抗体结合在肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面时,可能导致细胞的活化和脱颗粒;同时免疫复合物等自身抗原的释放,进一步激活补体途径,导致肥大细胞脱颗粒以及降低肥大细胞对其他刺激的阈值。

此外,炎症标志物如C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、IL-6及纤维蛋白降解产物D-二聚体水平的升高都与CSU的活动期和严重程度密切相关<sup>[6]</sup>。维生素D具有潜在的免疫调节活性,可以增强调节性T细胞的数量和免疫抑制活性,抑制促炎细胞因子产生,以及影响肥大细胞的增殖、存活、分化等功能,从而影响CSU的进展。研究表明,维生素D通过抑制PI3K/Akt/p38-MAPK/HIF-1α通路,减少肥大细胞血管内皮生长因子的产生,从而抑制血管扩张<sup>[7]</sup>。多项临床试验也显示,为CSU患者补充维生素D,可降低CSU严重程度评分、减少皮损数量、改善瘙痒等临床症状并缩短病程<sup>[8-9]</sup>。

### 2 脂肪因子与CSU的相关性

**2.1 脂肪因子概述** 脂肪组织是一种高度活跃的内分泌器官,能分泌多种脂肪因子,包括脂质蛋白2(lipocalin-2, LCN2)、脂联素、瘦素及抵抗素等可溶性分子,主要与机体生长发育、调节脂质和糖代谢、分泌炎症因子等功能密切相关。然而,在某些病理情况下,如肥胖或代谢综合征时,异常分泌的脂肪因子将导致分泌功能紊乱、血脂异常、动脉粥样硬化、过度炎症反应等。以往研究发现,肥胖期间会产生全身性炎症表征,其特点表现为炎症因子[如CRP、IL-6、LCN2、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF-α)、瘦素和脂联素]的过度分泌,同时抗炎和抗动脉粥样硬化的相关因子分泌不足<sup>[10-11]</sup>。另外,脂肪因子还促进巨噬细胞中免疫调节因子的分泌,激活的巨噬细胞可分泌巨噬细胞趋化

作者单位:563000 贵州遵义 遵义医科大学(贾尚洁,陈涛)

610000 四川成都 成都市第二人民医院皮肤科(贾尚洁,陈涛,李启杰)

通信作者:陈涛,boyct1217@163.com

因子-1,诱导单核细胞向炎症位置的局部聚集。

近年来,因肥胖人群的增加以及脂肪组织本身具有独特的代谢及免疫功能,关于脂肪因子的研究逐渐增多。脂肪因子可直接靶向人类肥大细胞,例如激活聚集在动脉粥样硬化斑块中的肥大细胞释放血管生成化合物以及促炎介质<sup>[12]</sup>。此外,肥胖患者中的循环类胰蛋白酶水平显著升高<sup>[13]</sup>。类胰蛋白酶是肥大细胞内含量最多的蛋白质,也是肥大细胞脱颗粒的标志物。一项包含85例CSU患者的临床研究结果表明,身体质量指数较高的CSU患者病程相对较长,超重和肥胖可能与CSU有关<sup>[14]</sup>。另有研究报道,约30%的CSU患者患有代谢综合征,并且此类患者呈现出较高的荨麻疹活动评分(urticaria activity score, UAS)、治疗效果较差等特点<sup>[15]</sup>。因此,部分学者关于脂肪因子是否参与并促进CSU的炎症过程进行假设与研究。

**2.2 LCN2与CSU** LCN2,又名中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL),是参与先天免疫反应的重要成员,在细胞凋亡和感染急性反应过程中发挥重要作用,其可增强宿主免疫防御能力并限制炎症反应对健康组织产生有害影响。LCN2是通过上调人白细胞抗原G在CD4<sup>+</sup>T细胞中的表达水平和维持T细胞调节分子来增强免疫耐受能力。有研究表明,LCN2通过调节免疫细胞向炎症部位的募集,以控制炎症反应的起始、持续和消退<sup>[15]</sup>。Trinh等<sup>[16]</sup>研究发现,难治性CSU患者的血清中LCN2水平降低,且LCN2与荨麻疹严重程度呈显著负相关。研究还发现,LCN2可能调节中性粒细胞与血小板活化因子、白三烯B4及脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)结合,从而抑制炎症反应。因此,抑制LCN2可减弱其对中性粒细胞趋化性的调节作用,继而导致难治性CSU的炎症反应持续存在。另一项研究表明,CSU患者血清LCN2水平显著高于对照组,且LCN2与UAS有直接关系,推测LCN2可能是评估CSU患者疾病活动程度及治疗效果的标志物<sup>[17]</sup>。然而,LCN2在CSU发病中的具体作用机制仍有待确定。

**2.3 脂联素与CSU** 脂联素是由脂肪细胞分泌的一种内源性蛋白质,且是一种免疫调节剂,具有促凋亡、促氧化、抗炎作用。脂联素调节巨噬细胞的极化和增殖,且可降低T淋巴细胞的反应性和B淋巴细胞的产生。另一方面,脂联素还可通过作用于巨噬细胞及树突状细胞抑制IL-6和TNF- $\alpha$ 分泌,增加IL-10分泌和IL-1受体拮抗剂<sup>[18]</sup>。近年来研究表明,脂联素在自身免疫性疾病中具有促炎作用,这与其在肥胖相关疾病发展中的保护作用相反<sup>[19]</sup>。目前,脂联素在CSU发病机制中的作用尚存在争议。Trinh等<sup>[16]</sup>研究描述了CSU中促炎和抗炎脂肪因子的失衡,即CSU患者血清中LCN2水平显著升高,而脂联素的水平显著降低。另有研究指出,脂联素的血清浓度水平受活化肥大细胞分泌的IL-6、TNF- $\alpha$ 、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等细胞因子影响<sup>[20]</sup>。然而,Adamczyk等<sup>[21]</sup>研究结果表明,CSU患者与健康对照组间的脂联素水平差异并不显著。他们推测脂联素的抗炎和促炎作用取决于其同种亚型在血液中的比例,遗憾的是其未进一步分析样本中各种脂联素亚型浓度的差异。由于目前相关研究和实验证据太少,CSU与脂联素的相关性还有待大量的实验来证实。

**2.4 瘦素与CSU** 瘦素是一种由染色体7q31.3上的肥胖基因

编码的蛋白质,主要由皮下脂肪组织合成和分泌,且被视为调节代谢、炎症及机体稳态的关键因子<sup>[22]</sup>。瘦素也是最重要的促炎脂肪因子,其刺激先天免疫系统的细胞产生IL-1、IL-6及IL-12,并增强活性氧的释放。瘦素可以激活嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和中性粒细胞的趋化性<sup>[23]</sup>,还可以通过诱导细胞内钙离子的释放来促进肥大细胞脱颗粒并分泌组胺和趋化因子CCL3<sup>[24]</sup>。有学者发现肥大细胞上表达瘦素和瘦素受体,并认为瘦素的分泌可能由调节肥大细胞活化和脱颗粒的相同因子控制<sup>[25]</sup>。因此,该学者推测瘦素可能具有调节肥大细胞旁分泌和/或自分泌的作用。作为由肥大细胞驱动的疾病,CSU的发病可能与瘦素的调节密切相关。Luis等<sup>[26]</sup>研究发现,与对照组相比,60%~70%的CSU患者体内显示出高水平的瘦素。另一项针对60例CSU患者的对照研究通过UAS进行评估,发现CSU患者的血清瘦素水平较高,并且瘦素水平与荨麻疹严重程度呈正相关<sup>[27]</sup>。

**2.5 其它脂肪因子与CSU** 除上述以外,脂肪因子还包括内脂素、抵抗素以及趋化素等。内脂素受TNF、糖皮质激素、生长激素调控,具有促进炎症介质释放的作用。此外,内脂素可以作用于单核细胞和淋巴细胞,且诱导单核细胞共刺激分子的表达<sup>[28]</sup>。抵抗素是一种由体内白色脂肪组织分泌的激素,主要参与能量代谢平衡的调节。抵抗素主要通过作用于人白细胞的Toll样受体,促进IL-6、IL-12等促炎细胞因子的产生<sup>[29]</sup>。目前仅一项研究表示,CSU组与对照组患者的血清抵抗素平均水平相似<sup>[30]</sup>,提示抵抗素可能与CSU的炎症反应无关。趋化素作为具有趋化性的脂肪因子,是早期免疫反应的重要介质,然而其抗炎和促炎的具体机制尚未明确。据报道,趋化素通过募集和活化浆细胞样树突状细胞、抑制巨噬细胞影响炎症过程,从而参与多种自身免疫性疾病<sup>[31]</sup>。大量研究指出,以上3种脂肪因子在介导类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、银屑病以及炎症性肠病等免疫性疾病的发生过程中起重要作用<sup>[32-34]</sup>。虽然目前内脂素及趋化素参与CSU发病的作用尚未见报道,但也为脂肪因子在CSU发病中的研究提供了一个有价值的、新的方向。

### 3 总结

综上所述,越来越多的文献报道脂肪因子在自身免疫性疾病中发挥着重要作用。然而脂肪因子在CSU发病机制中的作用尚未得到充分解释。根据现有研究证据,脂肪因子可能通过改变促炎与抗炎的平衡、刺激肥大细胞等免疫细胞、促进细胞因子的分泌等途径参与CSU的演变过程。虽然有待进一步研究脂肪因子与CSU发病的相关性,但这仍为难治性CSU提供了新的发病机制研究方向和治疗靶点。

### 参考文献

- [1] CHURCH M K, KOLKHIR P, METZ M, et al. The role and relevance of mast cells in urticaria[J]. *Immunol Rev*, 2018,282(1):232-247.
- [2] HURTADO-AVILES H M, MARTINEZ-RECULEZ M, VARGAS-CAMANO M E, et al. Autoimmunity in chronic ur-

- ticaria. a historical and current perspective[J]. *Rev Alerg Mex*, 2022,69 (Suppl 1):s69–s80.
- [3] MAURER M, EYERICH K, EYERICH S, et al. Urticaria: collegium internationale allergologicum (CIA) update 2020[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2020,181(5):321–333.
- [4] BRACKEN S J, ABRAHAM S, MACLEOD A S. Autoimmune theories of chronic spontaneous urticaria[J]. *Front Immunol*, 2019,10:627.
- [5] KOLKHIR P, MUNOZ M, ASERO R, et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022,149(6):1819–1831.
- [6] OBTULOWICZ A, MIGACZ-GRUSZKA K, PIROWSKA M, et al. Participation of the coagulation system and fibrinolysis as well as selected biomarkers in pathogenesis of chronic urticaria with various activity degree[J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2020,37(4):608–612.
- [7] ZHAO J W, PING J D, WANG Y F, et al. Vitamin D suppress the production of vascular endothelial growth factor in mast cell by inhibiting PI3K/Akt/p38 MAPK/HIF-1 $\alpha$  pathway in chronic spontaneous urticaria[J]. *Clin Immunol*, 2020,215: 108444.
- [8] NABAVIZADEH S H, ALYASIN S, ESMAEILZADEH H, et al. The effect of vitamin D add-on therapy on the improvement of quality of life and clinical symptoms of patients with chronic spontaneous urticaria.[J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*,2023,41(2):150–157.
- [9] MOHAMED A A, HUSSEIN M S, SALAH E M, et al. Efficacy and safety of active vitamin D supplementation in chronic spontaneous urticaria patients[J]. *J Dermatolog Treat*, 2022,33 (1):427–432.
- [10] VENA G A, CASSANO N. The link between chronic spontaneous urticaria and metabolic syndrome[J]. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2017,49(5):208–212.
- [11] DEBNATH M, AGRAWAL S, AGRAWAL A, et al. Metaflammatory responses during obesity: pathomechanism and treatment[J]. *Obes Res Clin Pract*, 2016,10(2):103–113.
- [12] SPINAS E, KRITAS S K, SAGGINI A, et al. Role of mast cells in atherosclerosis: a classical inflammatory disease[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2014,27(4):517–521.
- [13] MORENO M, PUIG J, SERRANO M, et al. Circulating tryptase as a marker for subclinical atherosclerosis in obese subjects[J]. *PLoS One*, 2014,9(5):e97014.
- [14] ZBICIAK-NYLEC M, WCISLO-DZIADECKA D, KASPRZYK M, et al. Overweight and obesity may play a role in the pathogenesis of chronic spontaneous urticaria[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2018,43(5):525–528.
- [15] YE Y M, JIN H J, HWANG E K, et al. Co-existence of chronic urticaria and metabolic syndrome: clinical implications[J]. *Acta Derm Venereol*, 2013,93(2):156–160.
- [16] TRINH H K, PHAM D L, BAN G Y, et al. Altered systemic adipokines in patients with chronic urticaria[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2016,171(2):102–110.
- [17] SANCHEZ-BORGES M, CAPRILES-HULETT A, CABALLERO-FONSECA F, et al. Biomarkers of treatment efficacy in patients with chronic spontaneous urticaria[J]. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 2018,50(1):5–9.
- [18] ZELECHOWSKA P, KOZLOWSKA E, PASTWINSKA J, et al. Adipocytokine involvement in innate immune mechanisms [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2018,38(12):527–538.
- [19] LI L, WU L L. Adiponectin and interleukin-6 in inflammation-associated disease[J]. *Vitam Horm*, 2012,90: 375–395.
- [20] JAIN S. Pathogenesis of chronic urticaria: an overview[J]. *Dermatol Res Pract*, 2014,2014:674709.
- [21] ADAMCZYK K, WCISLO-DZIADECKA D, ZBICIAK-NYLEC M, et al. Does adiponectin play a role in the pathogenesis of chronic spontaneous urticaria?[J]. *Cent Eur J Immunol*, 2020,45(1):56–59.
- [22] MISCH M, PUTHANVEETIL P. The head-to-toe hormone: leptin as an extensive modulator of physiologic systems[J]. *Int J Mol Sci*,2022,23(10):5439.
- [23] SU X, ZHANG G, CHENG Y, et al. Leptin in skin disease modulation[J]. *Clin Chim Acta*, 2021,516:8–14.
- [24] ZELECHOWSKA P, AGIER J, ROZALSKA S, et al. Leptin stimulates tissue rat mast cell pro-inflammatory activity and migratory response[J]. *Inflamm Res*, 2018,67(9):789–799.
- [25] TAILDEMAN J, PEREZ-NOVO C A, ROTTIERS I, et al. Human mast cells express leptin and leptin receptors[J]. *Histochem Cell Biol*, 2009,131(6):703–711.
- [26] LUIS F, EDUARDO E, NICOLE P, et al. Serum levels of leptin, adiponectin and vitamin D in Colombian adults with chronic urticaria[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(2): B54.
- [27] FARRÉS M N, EL K M M, ELKADY H M, et al. Serum leptin in correlation to clinical severity in patients with chronic urticaria[J]. *QJM-Int J Med*, 2021,114(Supplement\_1):b100–b196.
- [28] STOFKOVA A. Resistin and visfatin: regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity[J]. *Endocr Regul*, 2010,44(1):25–36.
- [29] LI Y, YANG Q, CAI D, et al. Resistin, a novel host defense peptide of innate immunity[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 699807.
- [30] HANIFE M A, ISIL B, ZEYNEP N S, et al. Evaluation of serum resistin levels and metabolic syndrome related parameters in chronic spontaneous urticaria[J]. *Turk Dermatol Derg*, 2017,11(1):17–21.
- [31] FISCHER T F, BECK-SICKINGER A G. Chemerin – explor-

- ing a versatile adipokine[J]. *Biol Chem*, 2022, 403(7): 625-642.
- [32] 麻贞贞, 吕继彩, 吴倩, 等. 脂联蛋白内脂素抵抗素在类风湿关节炎患者血清中的变化及临床意义[J]. *中华风湿病学杂志*, 2017, 21(5):305-309.
- [33] CARRION M, FROMMER K W, PEREZ-GARCIA S, et al. The adipokine network in rheumatic joint diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(17):4091.
- [34] SAWICKA K, MICHALSKA-JAKUBUS M, POTEMBSKA E, et al. Visfatin and chemerin levels correspond with inflammation and might reflect the bridge between metabolism, inflammation and fibrosis in patients with systemic sclerosis[J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2019, 36(5):551-565.

(2022-11-09收稿)

(本文编校:刘菲,胡欣)