

http://www.journals.zju.edu.cn/med

银屑病发病机制的研究进展

满孝勇, 郑敏 综述

(浙江大学医学院附属第二医院皮肤科, 浙江 杭州 310009)

[摘要] 银屑病发病机制的研究因转基因小鼠的应用最近取得了较大的进展。K14-VEGF(血管内皮生长因子)转基因鼠皮肤血管增生及其炎症、异常的表皮增生和分化与人银屑病相似。单核苷酸多态性(SNPs)研究发现, VEGF 基因+405C/C 基因型和+405C 等位基因频率显著增高, 个体血管遗传组成可能决定银屑病的易感性。K5, STAT3C(信号传导与转录活化因子3)小鼠自发产生银屑病损害的全部特征, STAT3 在活化的角质形成细胞和免疫细胞之间提供了重要的联接, 二者相互依赖参与银屑病的发病。另外, 表皮Jun 蛋白缺失也可导致银屑病和银屑病性关节炎。这些进展为进一步阐明银屑病的发病机制和研究新的治疗方法提供了实验依据。

[关键词] 银屑病/病理生理; 发病机制; 血管内皮生长因子; 信号传导与转录活化因子; 转基因

[中图分类号] R 758.63 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2006)06-0673-05

Advances in pathogenesis of psoriasis

MAN Xiao-yong, ZHENG Min (*Department of Dermatology, The Second Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310009, China*)

[Abstract] The pathogenesis of psoriasis recently made great advancement due to the introduction of transgenic mouse model. K14-VEGF transgenic mouse showed many of the cellular and molecular features of psoriasis, including angiogenesis in dermis, altered epidermal proliferation and differentiation. Psoriasis of early onset and severe disease showed significantly increased frequency of the +405CC genotype and the C allele. Transgenic mice with keratinocytes expressing active Stat3 (K5, Stat3C mice) developed a skin phenotype closely resembling psoriasis. Stat 3 may link activated keratinocytes and immunocytes required for development of psoriasis. More recently, a novel mouse model with epidermal specific double-knockout of the c-Jun and JunB genes showed developments of psoriasis-like skin phenotype and arthritic lesions. All these data provided more profound understanding in pathogenesis and therapy of psoriasis.

[Key words] Psoriasis/physiopathol; Pathogenesis; VEGF; STAT; Transgenes

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2006, 35(6): 673-677.]

收稿日期: 2005-03-23 修回日期: 2006-08-21

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30471565)

作者简介: 满孝勇(1972—), 男, 博士研究生, 副教授, 从事皮肤性病临床与科研工作。

通讯作者: 郑敏(1957—), 男, 博士, 教授, 博导, 从事皮肤性病临床、教学与科研工作; E-mail: minz@mail.hz.zj.cn

银屑病皮损的主要病理学变化是角化不全,角化过度,炎症细胞浸润,血管异常增生。因此,角质形成细胞、参与免疫应答的细胞(APC和T细胞)或者血管系统(血管内皮细胞)在疾病过程中可能存在原发缺陷^[1]。有关银屑病发病机制的争论在于,银屑病究竟是原发表皮角质形成细胞异常还是免疫系统的紊乱引起的,虽然这两种可能并不互相排斥,目前一般认为T细胞功能的改变是银屑病的潜在病因^[2]。在过去10年的研究中,已培育出银屑病皮损表达TGF β 1、双向调节因子和IL-20等分子升高的转基因鼠。这些模型已表达银屑病的某些方面的特征,如表皮增生伴有白细胞浸润,而最近的K14-VEGF转基因小鼠和STAT3模型已具备典型的银屑病组织学表现和免疫学异常。因此,上述模型的建立及研究使人们对银屑病的发病机制有了进一步地认识。本文综述了近期银屑病发病机制研究的有关进展,以求对国内银屑病的研究有所帮助。

1 K14-VEGF转基因小鼠银屑病模型

VEGF是血管发生的有效介质,长期将VEGF转基因至皮肤导致复杂的炎症状态,具有人银屑病的细胞与分子特点,如增生和真皮血管炎症、表皮增厚(棘层肥厚)、角质形成细胞分化异常、特征性炎症细胞浸润等。长期以来认为银屑病的红斑是由于真皮血管扩张所致,血管变化发生在银屑病的早期,皮损中VEGF水平增高。另外,银屑病真皮血管高度异常,通透性增加,导致银屑病皮损特征性水肿,同时表达血管的炎症性标志如E-选择素、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)和细胞间黏附分子1(ICAM-1)。Xia等^[3]的研究表明,在K14-VEGF转基因鼠过多的VEGF可能通过诱导血管炎症应答而导致易感银屑病。皮肤过表达VEGF的K14-VEGF转基因幼鼠最初不能表现银屑病的表型,随着年龄增加症状加重,5月龄时皮损表现为红斑、鳞屑,与局部VEGF高表达有关。K14-VEGF转基因幼鼠创伤后表现为典型的Koebner样银屑病损害。诱导3月龄K14-VEGF转基因小鼠重度银屑病表型,需要引入其它刺激如创伤,这与人类银屑病皮损出现以前的皮

肤到银屑病皮损(Koebner phenomenon)的转化一致。5月龄以上K14-VEGF转基因鼠自发产生典型银屑病样表皮损害,皮突延长,明显的皮肤炎症。K14-VEGF转基因鼠皮肤血管增生和炎症、异常的表皮增生和分化与人银屑病相似,且K14-VEGF小鼠表现人银屑病特征性的Kogoj表皮微脓疡和炎症浸润。3月龄K14-VEGF小鼠肥大细胞和巨噬细胞数量均增多,6月龄时进一步增加,而且3月龄和6月龄鼠CD4⁺T细胞大量聚集在真皮层,CD8⁺T细胞则较CD4⁺T细胞显著减少。K14-VEGF幼鼠表皮和真皮均可以检测到CD8⁺T细胞,而在6月龄小鼠则易位并局限于表皮,此亦为银屑病的特征。血管的变化可能是人银屑病状态的早期标志,VEGF可能是导致血管变化的原因,皮肤过多表达VEGF足以导致银屑病表型的形成。但过多的VEGF并不立即导致银屑病,而需要5~6个月才会产生明显的自发性银屑病,短期的VEGF表达不足以产生银屑病表型^[3]。

为了证实VEGF在激发和维持银屑病表型中的作用,利用有效的VEGF抑制剂VEGF Trap 25 mg/kg,每12 d治疗3 d,共治疗6例6月龄K14-VEGF转基因鼠,其银屑病表型明显好转,皮突延长几乎完全消失,表皮结构恢复正常,角化不全减轻,血管增生减少。另外,表皮分化异常的K6标志以及血管炎性标志如E-选择素、ICAM-1、CD8⁺T细胞分布等恢复正常,表明VEGF对维持K14-VEGF小鼠银屑病样损害是必须的,而且即使病程较长者也能通过VEGF阻断剂显著逆转病情^[3]。

虽然Xia等^[3]没有详细地了解过表达VEGF的转基因鼠如何最终导致银屑病样损害,但是不能忽视的是VEGF可能在人银屑病的发生中起主要作用。利用特异性VEGF拮抗剂减轻血管增生的程度、抑制相关炎症状态、减少疾病标志物(如E-selectin)可能为银屑病提供了新的治疗策略。另外需注意的是,一些已经存在或可能的治疗措施亦部分参与阻断VEGF途径。例如,通过环孢霉素A或FK506抑制钙调磷酸酶calcineurin可以阻断VEGF的产生或作用,而TNF α 和IL-1可能是VEGF有效的诱导剂。VEGF可能是连接炎症反应和血

管增殖的主要因素。

2 银屑病患者 VEGF 基因 SNPs

既往研究发现银屑病皮损表达 VEGF 增加,病情严重的患者血清 VEGF 水平明显升高,且 VEGF 水平与疾病活动性直接相关^[4]。VEGF 在银屑病发病中发挥主要作用的观点又进一步被表皮特异性过表达 VEGF 转基因鼠的表型证实^[3]。Young 等根据 VEGF 为主要的表皮来源的血管特异性生长因子、在银屑病皮损中明显上调的观点,研究银屑病 VEGF 基因 SNPs,发现血管遗传组成可能决定银屑病的易感性^[5]。

VEGF 为同源二聚体,VEGF 基因位于 6p. 21,邻近 PSORS1,VEGF 与表达在血管内皮细胞上的两个 III 型酪氨酸激酶受体 Flt-1/VEGF receptor-1 (VEGFR-1) 和 KDR/Flk-1/VEGFR-2 结合。KCs 表达 VEGF 受不同分子机制的控制,包括缺氧诱导因子和介导表皮增生的几种生长因子。个体 VEGF 表达亦受遗传调控,VEGF 基因不同 SNPs 与正常个体循环 VEGF 降低或增加有关,特别是 +405 位 G-C 突变^[6]。Young 等研究 160 例 I 型慢性斑块型银屑病患者和 102 例正常对照的 VEGF 基因 SNPs,发现 VEGF 基因 +405C/C 基因型和 +405C 等位基因频率较正常对照显著增加,在 20~40 岁发病的银屑病患者此基因型频率亦显著增加。另一 VEGF 多态性(-460 T to C)在 20~40 岁发病的银屑病患者显著降低,但是-460 T/T 或 T/C 基因型对 VEGF 产生发挥的作用目前仍然不明确^[5]。与既往研究一样,Young 等亦发现银屑病患者血清 VEGF 水平与循环可溶性 VEGFR-1/Flt1 相关,但与疾病的严重程度(PASI 评分)没有直接的联系^[5]。

不同的 VEGF 基因 SNPs 在银屑病的某些亚型频率更高,这些单倍型导致患者 VEGF 水平升高。越来越多的证据表明,VEGF 介导的血管内皮激活在银屑病发病中发挥重要作用,这些发现进一步说明个体血管遗传组成决定疾病的易感性。但需要注意的是,作者研究了相对较少数量的个体,有待于大量患者的队列研究来证实并进一步更详细地弄清楚银屑病患者的

血管遗传构成^[6]。VEGF 启动子的其它 SNPs 能影响全身 VEGF 水平,复合 SNPs 较单个 SNPs 与 VEGF 水平有更强的相关性^[7]。但是,环境因素也影响 VEGF 的表达,不同的 VEGF 单倍型与对某些刺激局部应答亢进有关。VEGF 在银屑病作为一修饰基因,治疗阻断 VEGF/VEGF 受体系统,可能成为将来治疗银屑病的一种新的药物基因组研究方法^[6]。

3 K5. STAT3C 小鼠自发产生银屑病损害的全部特征

已知创伤愈合的正常再上皮化过程重演银屑病的病理过程,而且,银屑病角质形成细胞表现为异常的、加剧的创伤愈合应答^[8]。STAT 即信号传导与转录活化因子(Signal transducers and activators of transcription, STATs)为胞质蛋白家族,参与将细胞外信号转运至胞核内^[9]。因为既往研究发现创伤愈合需要角质形成细胞 STAT3 的激活,且创伤边缘的新生表皮 STAT3 被激活,因此银屑病患者 STAT3 的检测可能具有重要意义。STAT3 是 STATs 家族研究较多的一个成员,通过 Tyr705 磷酸化激活并形成二聚体而致核易位。STAT3 在多种生物活性如细胞增生、存活和移行中发挥重要作用^[10],STAT3 通过调节细胞周期蛋白 D1、Bcl-xL 和其它基因参与这些过程。角质形成细胞 STAT3 激活对皮肤外伤的愈合非常重要,在人和鼠创伤边缘的表皮中发现激活的 STAT3。STAT3 在银屑病皮损中活化,且转基因鼠角质形成细胞组成性表达激活型 STAT3 (STAT3C),可以自发性产生或对创伤应答产生与人银屑病极为类似的皮损。进一步分析发现,转基因鼠产生银屑病皮损既需要角质形成细胞中活化的 STAT3 也需要激活的 T 淋巴细胞,这一结果形成如下假设:KCs STAT3 调节基因的改变与活化的免疫细胞共同导致银屑病的产生,STAT3 成为银屑病治疗的潜在的新靶点^[2],外用 STAT3 特异性诱导剂寡核苷酸能阻断 STAT3 而抑制银屑病皮损的形成。

在检测的人银屑病患者皮损中大多数 STAT3 被激活,但 STAT3 的激活不仅仅由表皮增生导致,因为来自其他表现为表皮增生的

非银屑病炎症性皮肤病细胞核无STAT3染色。因此,STAT3的激活在非恶性皮肤病中可能是银屑病特异的。对K5. STAT3C小鼠的研究可以得出如下结论:角质形成细胞STAT3组成性激活产生临床和组织学上的银屑病皮损。另外,自发性银屑病产生的部位(鼠尾和下背部)暗示物理刺激可能有助于皮损的产生,通过多种损伤形式诱导转基因鼠产生银屑病样损害证实了这一点。通过创伤诱导K5. STAT3C小鼠银屑病样损害与人Koebner现象一致。因此,目前的研究表明,角质形成细胞STAT3激活以及随后STAT3调节基因的改变是转基因鼠产生银屑病损害必需的。来自原发和诱导的人银屑病样损害角质形成细胞STAT3的激活支持如下假说:人角质形成细胞STAT3的激活对银屑病的发生是必需的^[2]。另值得注意的是银屑病患者未受累皮肤角质形成细胞STAT3的激活,这一发现亦表明银屑病患者STAT3途径可能对刺激异常敏感,从而导致人易感银屑病。

银屑病的原发病因是角质形成细胞异常还是免疫功能异常存在争议。Sano等的研究表明,带剥离诱导转基因鼠银屑病损害的形成既需要皮肤T细胞的活化,又需要角质形成细胞STAT3的激活,STAT3在活化的角质形成细胞和免疫细胞之间提供了重要的联接,二者相互依赖参与银屑病的发病^[2]。K5. STAT3C小鼠银屑病损害活化的STAT3驱动角质形成细胞的变化而导致免疫状态的改变。

但是人类银屑病角质形成细胞激活STAT3的确切机制仍不清楚,许多生长因子和细胞因子能导致皮肤STAT3激活,包括IL-6家族、EGF家族、HGF和其它等。一种新的IL-10关联因子IL-20,能刺激角质形成细胞分泌STAT3,在银屑病皮肤中过表达^[11]。银屑病损害的特征是T细胞浸润并分泌IFN- γ ,虽然IFN- γ 能抑制正常角质形成细胞的增生,而培养的银屑病角质形成细胞对此效应相对抵抗。因为IFN- γ 能诱导STAT3和Stat1磷酸化,有可能银屑病角质形成细胞对IFN- γ 应答后STAT3下游分子进一步上调而导致银屑病表型的产生和维持。因此,创伤愈合过程中产生的或活化T细胞分泌的生长因子和细胞因子以及

其他炎症细胞,可能导致银屑病发生和维持过程中STAT3激活^[2]。进一步研究K5. STAT3C小鼠银屑病损害有助于澄清这些关键因素。

与表达VEGF的K14-VEGF转基因小鼠自发产生银屑病样损害并表现Koebner现象^[3]比较,K5. STAT3C小鼠创伤后产生银屑病损害早于K14-VEGF转基因鼠,临床特征更类似于人银屑病。这些发现支持这样的结论:除VEGF外的STAT3调节基因(包括ICAM-1、TGF- β 、cyclin D1和I κ B- α)上调导致小鼠银屑病损害的生成。从这个意义上说,STAT3可能是基因重要的调节剂而参与银屑病表型的产生^[2]。以STAT3为靶目标,利用寡核苷酸为基础的可能是治疗银屑病的一个新的有效手段。

4 表皮Jun蛋白缺失导致银屑病和银屑病性关节炎

最近的一个小鼠模型研究发现,特异性敲除表皮c-Jun和JunB基因就能产生银屑病样皮损和关节炎。银屑病表皮角质形成细胞位于PSORS6位点的基因JunB表达降低,成年鼠表皮JunB及其功能伴侣c-Jun诱导缺失2周内导致银屑病表型的产生,包括关节病损害。与皮肤损害相反,关节损害的产生需要T细胞和B细胞以及TNFR1信号通路,单独敲除其中一个基因不会产生银屑病损害。在损害产生前,定位于PSORS4的趋化蛋白S100A8和S100A9在突变的角质形成细胞上均被强烈地诱导增加。角质形成细胞JunB/活化蛋白1(AP-1)缺失激发趋化因子/细胞因子的表达,募集中性粒细胞和巨噬细胞至表皮导致银屑病表型的产生^[12]。

虽然表皮c-Jun和JunB基因双敲除生成银屑病样损害,但是,这一小鼠模型并不能说明c-Jun和JunB的表达异常是继发于活化T细胞释放的炎症介质,还是由于表皮角质形成细胞的原发性缺陷,还需要更深入的研究来证实。

5 展望

我们认为,银屑病是一种由多基因遗传决定的、多环境因素刺激诱导的免疫异常慢性炎症性增生性皮肤病^[13]。银屑病发病的始动触

发因素仍然不清楚,其发病环节涉及到天然免疫、血管新生、T 细胞激活和外溢至皮肤、角质形成细胞增生等多个环节,在此过程中黏附分子、细胞因子及其受体(如 VEGFR)^[14]发挥了重要的功能。正如以上所述利用转基因鼠技术,我们可能发现银屑病发病的重要环节,从而为银屑病找到新的有效的治疗方法。另外,VEGF 及其受体如何最终导致银屑病损害,哪些因素激活银屑病皮损内的 STAT3 进而通过什么途径形成银屑病,VEGF 与 STAT3 有无联系等,都需要进行深入地研究。

References:

- [1] WALSH S R A, SHEAR N H. Psoriasis and the new biologic agents: interrupting a T-AP dance [J]. *CMAJ*, 2004, 170 (13): 1 933-1 941.
- [2] SANO S, CHAN K S, CARBAJAL S, et al. STAT3 links activated keratinocytes and immunocytes required for development of psoriasis in a novel transgenic mouse model [J]. *Nat Med*, 2005, 11 (1): 43-49.
- [3] XIA Y P, LI B S, HYLTON D, et al. Transgenic delivery of VEGF to mouse skin leads to an inflammatory condition resembling human psoriasis [J]. *Blood*, 2003, 102 (1): 161-168.
- [4] CREAMER D, ALLEN M, JAGGAR R, et al. Mediation of systemic vascular hyperpermeability in severe psoriasis by circulating vascular endothelial growth factor [J]. *Arch Dermatol*, 2002, 138 (6): 791-796.
- [5] YOUNG H S, SUMMERS A M, BHUSHAN M, et al. Single nucleotide polymorphisms of vascular endothelial growth factor (VEGF) in psoriasis of early onset [J]. *J Invest Dermatol*, 2004, 122(1): 209-215.
- [6] DETMAR M. Evidence for Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) as a Modifier Gene in Psoriasis [J]. *J Invest Dermatol*, 2004, 122 (1): xiv-xv.
- [7] LAMBRECHTS D, STORKEBAUM E, MORIMOTO M, et al. VEGF is a modifier of amyotrophic lateral sclerosis in mice and humans and protects motoneurons against ischemic death [J]. *Nat Genet*, 2003, 34 (4): 383-394.
- [8] MCKENZIE R C, SABIN E. Aberrant signalling and transcription factor activation as an explanation for the defective growth control and differentiation of keratinocytes in psoriasis: a hypothesis [J]. *Exp. Dermatol*, 2003, 12 (4): 337-345.
- [9] CAI Sui-qing, CHEN Li-rong, WANG Hai-jun, et al(蔡绥勤, 陈丽荣, 王海军). Effect of STAT3 phosphorylation and p53 expression on human epidermal non-melanoma cutaneous tumors [J]. *Journal of Zhejiang University: Medical Sciences* (浙江大学学报: 医学版), 2004, 33(4): 331-334. (in Chinese)
- [10] LEVY D E, DARNELL J E. Stats: transcriptional control and biological impact [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002, 3 (9): 651-662.
- [11] BLUMBERG H, CONKLIN D, Xu W F, et al. Interleukin 20: discovery, receptor identification, and role in epidermal function [J]. *Cell*, 2001, 104(1): 9-19.
- [12] ZENZ R, EFERL R, KENNER L, et al. Psoriasis-like skin disease and arthritis caused by inducible epidermal deletion of Jun proteins [J]. *Nature*, 2005, 437(7057): 369-375.
- [13] ZHENG M (郑敏). Some thinking on pathogenesis of psoriasis [J]. *Chinese Journal of Dermatology* (中华皮肤科杂志), 2006, 39 (3): 121-123. (in Chinese)
- [14] ZHU Fan, ZHENG Min (朱凡, 郑敏). Expression of vascular endothelial growth factor receptor in patients with psoriasis [J]. *Journal of Zhejiang University: Medical Sciences* (浙江大学学报: 医学版), 2003, 32(6): 543-546. (in Chinese)

[责任编辑 张荣连]