

综述

婴幼儿特应性皮炎的皮肤屏障、瘙痒与Th2型免疫相关性

吴兴怡¹, 刘楠², 丁贇², 王莎莎², 李丽^{1*}¹北京工商大学植物资源研究与开发北京重点实验室, 北京 100048;²杭州岛屿星晴生物技术有限公司, 杭州 311100)

摘要: 特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是一种表现为皮肤反复瘙痒的慢性疾病。皮肤屏障功能不完善、皮肤瘙痒与辅助型T细胞2型免疫失调是婴幼儿AD发生及发展过程中的重要疾病特征,三者相辅相成、互为因果。婴幼儿皮肤屏障尚未完全形成,其皮肤容易受到病原体和毒素等刺激物入侵,从而引发自身免疫调节失衡,如辅助型T细胞2型细胞因子的激活。该免疫失衡会进一步降低皮肤屏障相关蛋白(如丝聚蛋白、角蛋白等)的表达,加剧皮肤屏障受损。另外,刺激物的侵入会激活激肽释放酶,通过蛋白酶激活受体2途径传导瘙痒感觉,导致患者不断抓挠皮肤,形成“屏障不全-免疫紊乱-瘙痒-抓挠-屏障受损”致病循环。本文根据国内外AD研究现状,从皮肤屏障功能、瘙痒机制与辅助型T细胞2型免疫失调三个方面阐述了婴幼儿AD发病机理,重点分析了由于屏障功能发育不全导致婴幼儿AD的发生机制,总结了当前AD干预措施及未来可能的研究方向,以期为婴幼儿AD相关药物以及护肤品的研发提供理论依据和新思路。

关键词: 婴幼儿; 特应性皮炎; 皮肤屏障; 辅助型T细胞2型免疫; 瘙痒机制

Correlation of skin barrier, itching and Th2 type immune in infantile atopic dermatitis

WU Xingyi¹, LIU Nan², DING Yun², WANG Shasha², LI Li^{1*}¹Beijing Key Lab of Plant Resource Research and Development, Beijing Technology and Business University, Beijing 100048, China; ²Hangzhou Island Xingqing Biotechnology Co., Ltd., Hangzhou 311100, China)

Abstract: Atopic dermatitis (AD) is a chronic ailment characterized by recurrent skin pruritus. Imperfections in the skin barrier, itchiness, and dysregulation of Th2 immunity are important features that interplay and perpetuate the disease in infants and young children. The incomplete formation of the skin barrier in infants leaves their epidermis susceptible to invasion by pathogens, toxins and irritants, which triggers an imbalance in autoimmune regulation, for example, activation of Th2 cytokines which further decreases the expression of skin barrier-associated proteins such as filaggrin and keratins, exacerbating skin barrier damage. Additionally, the intrusion of irritants triggers the activation of kallikreins, which transduces itch sensation through the protease-activated receptor 2 pathway, instigating a cycle of scratching by the patient, which results in a vicious cycle of “barrier defect-immune dysregulation-itch-scratching-barrier damage”, perpetuating the disease. Grounded in the current state of AD research both domestically and internationally, this work elucidates the pathogenesis of AD in infants from three perspectives: skin barrier function, itch mechanism and

收稿日期: 2024-06-04

第一作者: E-mail: W15057253768@163.com

*通信作者: E-mail: lili2212@163.com

Th2 immune dysregulation; scrutinizes the mechanism by which the incomplete development of the barrier function leads to AD in infants; summarizes current AD interventions and forecasts potential future directions, aiming to provide a theoretical foundation and novel insights for the development of medication and skincare products for infants with AD.

Key Words: infants; atopic dermatitis; skin barrier; Th2 immunity; itching mechanism

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是临床最常见的慢性炎症性皮肤病之一,其特征是皮肤干燥和湿疹样病变,并伴有持续性瘙痒。皮肤干燥、失水过多以及皮肤屏障渗透性功能失调是AD疾病的主要病理生理特点,这种疾病具有漫长的起伏过程,对患者的生活质量产生严重影响。患有湿疹的婴幼儿更容易患上其他特应性疾病,包括食物过敏、哮喘和过敏性鼻炎等^[1]。在工业化国家,10%~25%的儿童^[2]和7%~10%的成人^[3]受到AD的影响。该病通常在婴儿早期开始(50%的婴儿在前6个月内发病),可能会持续到成年期,并对人体的健康造成一定影响。此外,AD发病较晚的患者也越来越多,绝大多数(80%)患者对多种抗原致敏,其中包括环境过敏原和皮肤定植微生物^[4]。

AD的诱发原因多样且复杂,主要包括遗传缺陷和皮肤屏障受损、表观遗传调控、免疫紊乱、瘙痒病理生理学以及微生物功能障碍。婴幼儿人群由于皮肤屏障发育不完全,增加了对环境过敏原以及皮肤失衡菌群的暴露,激活了皮肤抗原呈递细胞,如角质形成细胞诱导趋化因子[白细胞介素-33(interleukin-33, IL-33)]环境,增强辅助型T细胞2型(T helper 2, Th2)免疫反应,增加IL-4和IL-13、IL-31细胞因子的分泌,造成Th2型免疫失衡^[5]。此外,细胞因子IL-4和IL-13通过下调与皮肤屏障功能相关的蛋白质,如丝聚蛋白(filaggrin, FLG)、角蛋白(cell keratin, CK)、兜甲蛋白(loricrin, LOR)和内披蛋白(invulocrin, IVL),破坏皮肤屏障结构,损伤皮肤屏障功能,进一步影响AD疾病^[6]。在细胞因子中,“瘙痒细胞因子”IL-31是AD的主要致痒成分,可上调神经元表面TRPV1、TRPA1等离子通道的表达,降低瘙痒阈值,促进神经元敏化^[7]。它与表皮和真皮外周感觉神经纤维中的受体(IL-31R)结合,促进其他瘙痒原(内皮素)的分泌。

本文阐述了AD发生的主要原因,重点分析了婴幼儿皮肤屏障功能、Th2型免疫、皮肤瘙痒在婴幼儿AD群体中发病的机制,并简述了目前婴幼儿AD的解决方式及未来的发展趋势,旨在为婴幼儿AD治疗及药物开发提供新思路。

1 婴幼儿AD发生的诱因

在婴幼儿AD群体中,AD通常发生在四肢表面。无论AD的具体表型如何,瘙痒仍然是87%患者的首要问题和AD的首发体征。这种皮肤不适的感觉迫使患者抓挠皮肤,也增加了皮肤屏障破坏的风险,叠加感染的可能性和疼痛感^[8]。

AD的发病机制错综复杂,涉及遗传、环境、免疫、皮肤屏障功能及生活方式等多个维度的相互作用^[9]。在遗传方面,AD具有明显的遗传倾向,特别是与调控FLG表达的基因突变相关。这些突变损害了皮肤的天然屏障功能,增加了皮肤对环境刺激的敏感性。

在皮肤屏障缺陷方面,皮肤屏障的损伤不仅由遗传因素引起,还可能因环境因素加剧,导致皮肤水分流失和过敏原渗透,诱发炎症反应。在免疫系统异常方面,AD患者的免疫系统显示出对特定T细胞亚群(如Th2、Th17和Th22)的过度活化。这些细胞产生的一系列细胞因子促进了炎症和过敏反应。在皮肤微生物失衡方面,金黄色葡萄球菌等微生物在AD患者的皮肤上过度生长,通过激活免疫反应和产生毒素,加剧了炎症和瘙痒症状。在环境因素方面,环境暴露,包括过敏原、污染物和抗生素使用,可能通过影响遗传表达和免疫调节,参与AD的发病。

综上所述,AD的发病是遗传易感性、皮肤屏障功能障碍、免疫系统失调和皮肤微生物群失衡共同作用的结果,环境因素在其中起到了调节和加剧的作用。全面理解这些诱因对于制定个性化

的预防和治疗策略至关重要, 但AD的确切发病机制尚待深入探索。

2 婴幼儿AD发生机制

婴幼儿皮肤屏障相较于成年人来说是发育不完全且薄弱的, 极易受到季节气候变化、地理区域差异、紫外线等因素的影响^[10], 当过敏原透过不完全的皮肤屏障进入婴幼儿皮肤内部时, 角质形成细胞表面的蛋白酶激活受体-2(protease-activated receptor-2, PAR-2)受体被激活, 进一步激活树突状细胞呈递抗原, 引发适应性免疫应答, 诱发Th2型免疫应答^[11]。皮肤屏障功能、瘙痒以及Th2型免疫三者的相互作用如图1所示。

2.1 婴幼儿皮肤屏障功能不全

皮肤屏障存在于角质层, 由角质形成细胞、角质包膜、角膜基质和角膜细胞间脂质组成^[12]。

皮肤屏障结构缺陷主要涉及脂质结构、蛋白酶活性和屏障相关蛋白^[10]。FLG作为屏障蛋白之一, 是一种与角蛋白中间丝结合的蛋白质, 负责皮肤屏障的完整性^[13]。FLG的降解是皮肤角质层保湿因子的来源之一, FLG表达异常会造成蛋白质合成受损, 使得皮肤经表皮水分流失量增加、皮肤过度干燥、皮肤表面pH值升高以及游离脂肪酸、神经酰胺和甘油三酯的比例和数量紊乱, 进而造成皮肤屏障缺陷, 引起细胞间连接退化、蛋白酶活性升高、表皮通透性增加、抗原浸润和刺激促炎细胞因子的释放^[14]。FLG对于控制经表皮水分流失和维持角质层水合作用^[15]以及表皮的角化和组织至关重要^[16]。Renert-Yuval等^[17]研究发现, 婴儿在出

生的6个月内, FLG的含量会快速下降, 总体含量明显低于成年人, 且AD婴幼儿皮肤中FLG、LOR含量均低于健康婴幼儿。

FLG含量降低导致皮肤pH值升高, 刺激激肽释放酶(kallikreins, KLKs)的活性增强, 这些酶主要参与角质细胞脱落^[18]。活化的KLKs可以增加角质形成细胞中白细胞介素IL-1 α 和IL-1 β 的产生^[19], 加剧炎症反应。此外, KLKs通过与角质形成细胞中的PAR-2受体结合, 引发瘙痒感觉^[20]。

2.2 Th2型细胞因子介导AD的机制

免疫调节障碍是AD的原因之一。目前存在两种不同的理论: 内源性诱因(即皮肤屏障的损坏会诱导皮肤免疫学的改变)和外源性诱因(即皮肤中的免疫应答会破坏皮肤屏障稳态)^[11]。婴幼儿皮肤屏障功能不全使得病原体更易入侵体内, 诱发T淋巴细胞介导的免疫反应, 尤其是Th2型细胞因子的释放, 造成免疫失衡。Th2型细胞因子是驱动体液反应的主要细胞因子, 在AD发病机制中起关键作用。AD婴幼儿患者皮肤中的IL-4、IL-13、IL-33等Th2型细胞因子含量明显高于健康婴幼儿^[14]。

在角质形成细胞中(如胸腺基质淋巴生成素)诱导趋化因子IL-33的表达, 增强Th2反应, 促进IL-4、IL-13和IL-31等Th2型细胞因子释放^[21,22]。Th2型细胞因子通过促进皮肤炎症、诱导皮肤屏障分子(FLG、LOR和IVL^[23])下调, 造成皮肤屏障缺陷, 加重AD。

IL-4和IL-13是与AD发病机制相关的两种主要Th2型细胞因子。除了促进Th2型免疫反应和招募嗜酸性粒细胞, 还通过下调皮肤屏障结构蛋白, 如FLG、LOR, 造成皮肤结构缺陷, 破坏皮肤屏障^[24]。此外, IL-4能够直接和位于瘙痒感应神经上的IL-4 α 受体亚基结合, 诱发神经源性瘙痒, 通过JAK1-2/STAT3-6通路使神经元对其他刺激敏感, 潜在增加瘙痒感觉^[25]。IL-4和IL-13还可诱导健康角质形成细胞中KLK7的激活, 通过皮肤神经机制介导瘙痒^[26]。

IL-31是一种诱导瘙痒的细胞因子, 主要由Th2细胞产生, 其受体IL-31 α 在角质形成细胞中表达^[27]。IL-31与IL-31 α 结合, 通过IL-4和IL-13激活JAK/STAT通路, 影响屏障蛋白合成, 通过激活离子通道瞬时受体电位(transient receptor potential,

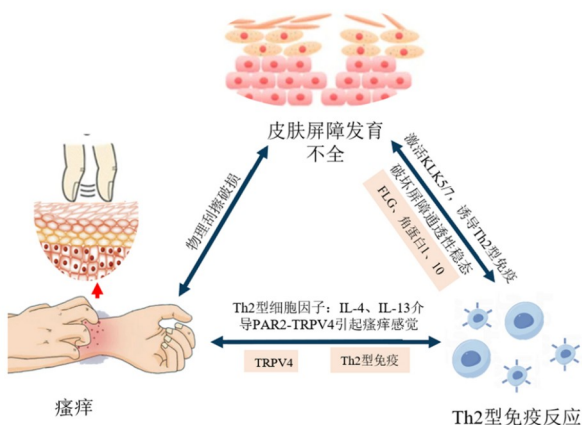


图1 瘙痒、屏障破坏和免疫异常之间的关系示意图

TRP)引起 Ca^{2+} 内流,诱发瘙痒^[28]。此外,IL-31还会刺激神经纤维的延长和分支。这可能会加剧瘙痒感,血清中IL-31水平与AD疾病严重程度相关^[29]。Yang等^[25]的发现表明,Th2型细胞因子使感觉神经元对瘙痒原敏感,易促使慢性瘙痒的发展。尤其是由IL-31介导的瘙痒机制,IL-31可以促使皮肤组织中的重要瘙痒介质脑钠肽释放,进而引发抓挠行为,导致皮肤屏障损伤。因此,IL-31是AD治疗的新型分子靶标。

Th2型细胞因子诱导皮肤屏障分子表达下调通路如图2所示。Dai等^[30]发现,IL-4和IL-13通过激活MAPK/JAK/STAT通路,增加了角质形成细胞的细胞核中全长IL-33的表达,抑制角质形成细胞分化标志物FLG、LOR、CK1和CK10的表达。IL-31刺激导致STAT3持续激活,从而负调控FLG转录,而核IL-33作为转录因子STAT3的辅助因子,促进p-STAT3与FLG启动子结合以阻止FLG转录^[6]。Totsuka等^[31]发现,AD中IL-4和IL-13可能下调表皮中CK1、CK10的表达。

抓挠行为会损伤皮肤上皮角质形成细胞,促进炎症细胞因子的释放。Th2轴细胞因子直接或间接激活角质形成细胞和免疫系统细胞释放瘙痒性细胞因子。这些瘙痒因子与感觉神经的结合会引发继续抓挠的冲动。AD婴幼儿不自制的抓挠行为使得“屏障不全-免疫失调-瘙痒-抓挠-屏障受损”这一发病过程反复出现,呈现慢性迟发性病症。

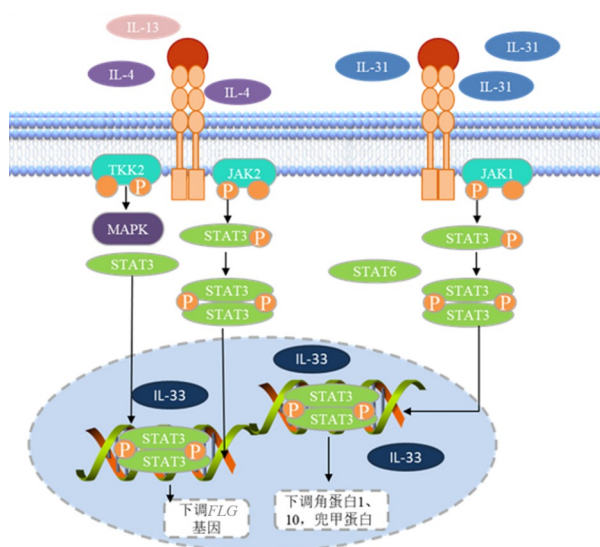


图2 Th2型细胞因子介导AD通路机制示意图

2.3 KLKs-PAR-2介导AD瘙痒的机制

皮肤瘙痒是AD的主要症状之一,严重影响患者的生活质量。持续性的瘙痒会限制日常活动,引起患者情绪不稳定并干扰睡眠。瘙痒的根源在于角质形成细胞、免疫系统和非组胺能感觉神经之间的有组织的相互作用^[32]。

目前,已经发现的与瘙痒相关的神经元受体包括Mas相关的G蛋白偶联受体、PAR-2、Toll样受体3/7、神经肽以及各类细胞因子受体等。PAR-2是慢性瘙痒传递过程中较为重要的一类受体。内源蛋白酶KLKs通过PAR-2触发TRP通道开放,诱导神经元 Ca^{2+} 内流传递瘙痒^[33]。

KLKs是一类激肽释放酶,包括KLKs相关肽酶KLK5、KLK7,它们在正常人表皮和毛囊皮脂腺单位的角质层和表皮上层颗粒中高度共表达。这些酶对于维持皮肤屏障功能至关重要。皮肤中的KLKs不仅通过促进脱屑和角质形成细胞增殖来直接调节皮肤屏障厚度和皮肤的更新,还参与了损伤后皮肤愈合过程中的细胞外基质重塑、凝血过程、FLG表达以及先天免疫反应的调节,通过激活角质形成细胞上的PAR-2受体并处理抗菌肽和促细胞因子来促进这些生理过程。

KLK5是表皮中主要的胰蛋白酶丝氨酸蛋白酶,也称为角质层胰蛋白酶。KLK5通过切割桥粒芯糖蛋白1、桥粒糖蛋白-1和角膜黏连蛋白引起角质层剥落。KLK5通过激活弹性蛋白酶2间接参与原丝聚蛋白的加工^[34]。KLK5在表皮角质形成细胞中通过PAR-2诱导TSLP的表达,促进细胞产生Th2环境,如图3所示。皮肤pH值的增加直接调节KLK5对PAR-2的活性。Buhl等^[35]的一项研究发现,表皮过表达PAR-2的模型小鼠表现出自发性发生的AD样皮肤病,表明KLK5和PAR-2在AD的发病机制中具有重要意义。Li等^[36]研究报道,KLK5在AD小鼠模型中通过PAR-2诱导瘙痒,在AD病变的神经纤维中,PAR-2表达增强,皮内注射内源性PAR-2激动剂会引起瘙痒。在另一项研究中,Tebakari等^[37]研究发现,过表达人KLK5的转基因小鼠模型表现出全身皮肤严重炎症和过敏症状,且伴有瘙痒。

KLK7是KLK家族中唯一在表皮中表达的胰凝乳蛋白酶样丝氨酸蛋白酶,于1991年首次报道为

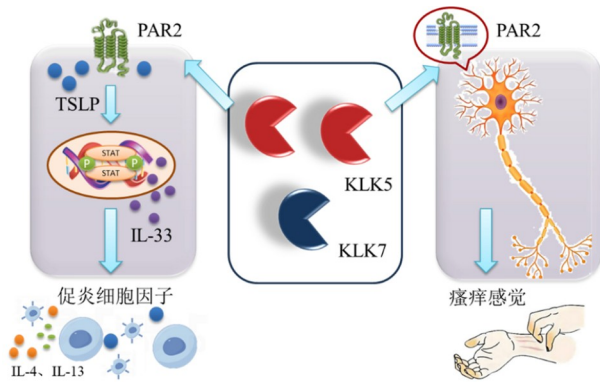


图3 KLK5/7-PAR2介导AD瘙痒及免疫应答示意图

角质层凝乳酶^[38]。KLK7通过裂解桥粒糖蛋白-1和角膜黏连蛋白引起角质层脱屑。在AD病变中观察到的角质层pH值升高可增强KLK7活性^[26]。此外, KLK7也可被KLK5激活。Th2型细胞因子IL-4和IL-13可增加AD病变中KLK7的表达和糜蛋白酶样丝氨酸蛋白酶活性, AD患者的血清KLK7蛋白水平与血清IL-4水平显著相关^[26]。过表达人KLK7的转基因小鼠发生AD样慢性瘙痒性皮炎。Guo等^[39]研究发现, KLK7在AD中独立于皮肤炎症而增强瘙痒感觉; 且与KLK5不同的是, KLK7以非PAR-2依赖途径介导瘙痒。

3 婴幼儿AD的解决方式现状及发展趋势

婴幼儿AD因皮肤屏障发育不完全, 易受外界刺激引发免疫反应和瘙痒感觉, 形成“屏障不全-免疫紊乱-瘙痒-抓挠-屏障受损”恶性循环, 导致症状加重及并发症。AD治疗需温和细致, 包括保湿、适度清洁、谨慎用药及环境管理等措施。某些AD药物在长期使用后, 患者可能会对其产生依赖性, 一旦停药, 病情可能会反弹或加重。此外, AD病情复杂, 不同患者可能对同一种药物的反应不同, 因此疗效具有不确定性。当前AD治疗集中在使用无香料保湿剂以维护皮肤屏障; 谨慎使用低强度外用皮质类固醇或局部钙调神经磷酸酶抑制剂以控制炎症; 口服抗组胺药用于缓解瘙痒。但这些局部、系统性药物使用存在一定不良反应和耐药性。

尽管现有的治疗手段在一定程度上能够缓解症状, 但AD的复杂性和多因素性要求我们采取更为全面和个性化的治疗策略。因此, 寻找更为安全

有效的治疗方案成为研究的热点。

AD患者常伴有剧烈瘙痒和脱屑的现象, 容易复发且会给日常生活带来极大困扰。对于AD患者来说, 日常护理的重要性不容忽视。考虑到婴幼儿屏障发育不全, AD疾病使得屏障损坏更严重, 科研人员将研究焦点聚集于皮肤屏障的修复及保护, 减少过敏原及刺激物的入侵。从免疫失衡方面来看, 通过调节相关细胞因子(IL-4、IL-13、IL-31等)水平以恢复免疫平衡。对于瘙痒这一症状, 通过调节相关瘙痒通路, 减轻瘙痒感觉, 减少抓挠行为以防止皮肤屏障的进一步损伤。

现阶段, 可以从精准医疗、生物制剂优化、皮肤屏障修复、免疫调节和生活方式等方面入手干预AD。精准医疗利用基因组学和生物标志物实现个性化治疗, 提高疗效并减少不良反应。生物制剂如抗IL-4、IL-13和IL-31的单克隆抗体将继续优化, 并探索新靶点。皮肤屏障修复侧重于开发新型保湿剂和促进屏障蛋白合成的药物。免疫调节剂旨在恢复免疫平衡, 如Treg细胞增殖剂和Th1/Th2平衡调节剂。生活方式和环境因素的干预将纳入综合治疗策略, 以全面管理AD。

AD护理的未来发展趋势是更多地注重皮肤屏障修护、瘙痒缓解、Th2型免疫平衡调整等方面, 采用温和自然护理方法, 如神经酰胺、透明质酸修护皮肤, 温和药物及非药物性方法缓解瘙痒, 调整免疫反应, 减轻患者痛苦, 提升生活质量。这些趋势共同指向一个多维度、个性化的治疗体系, 旨在提升AD患者的生活质量, 以期在未来实现对这一疾病的有效控制。尽管AD研究取得了一些进展, 但发病机制和治疗仍存在疑问, 个性化治疗和生物标志物鉴定等领域仍需探索。这些新机制的发现有望加深我们对AD的理解, 带来更好的治疗方案和早期诊断预防策略。

参考文献

- [1] Cao X, Wang M, Zhou M, et al. Global, regional and national burden of paediatric atopic dermatitis: a trend and geographic inequalities analysis. *Clin Exp Allergy*, 2024. doi: 10.1111/cea.14558
- [2] Ständer S. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*, 2021, 384 (12): 1136-1143
- [3] Silverberg JI. Atopic dermatitis in adults. *Med Clin N Am*,

- 2020, 104(1): 157-176
- [4] Chu CY, Chan Y, Wananukul S, et al. Management of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults: a cross-sectional survey of dermatologists within the asia-pacific region. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2024, 14(9): 2559-2576
- [5] Song A, Lee SE, Kim JH. Immunopathology and immunotherapy of inflammatory skin diseases. *Immune Netw*, 2022, 22(1): e7
- [6] Dai X, Shiraishi K, Muto J, et al. Nuclear IL-33 plays an important role in IL-31-mediated downregulation of FLG, Keratin 1, and keratin 10 by regulating signal transducer and activator of transcription 3 activation in human keratinocytes. *J Investig Dermatol*, 2022, 142(1): 136-144
- [7] Guttman-Yassky E, Facheris P, Da Rosa JC, et al. Oral difelikefalin reduces moderate to severe pruritus and expression of pruritic and inflammatory biomarkers in subjects with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 152(4): 916-926
- [8] Silverberg JI, Thyssen JP, Lazariciu I, et al. Abrocitinib may improve itch and quality of life in patients with itch-dominant atopic dermatitis. *Skin Health Dis*, 2024, 4(4): e382
- [9] Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular mechanisms of atopic dermatitis pathogenesis. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 4130
- [10] Stamatas GN, Sato T, Chaoimh CN, et al. Early skin inflammatory biomarker is predictive of development and persistence of atopic dermatitis in infants. *J Allergy Clin Immunol*, 2024, 153(6): 1597-1603
- [11] Hatano Y, Elias PM. "Outside-to-inside," "inside-to-outside," and "intrinsic" endogenous pathogenic mechanisms in atopic dermatitis: keratinocytes as the key functional cells involved in both permeability barrier dysfunction and immunological alterations. *Front Immunol*, 2023, 14: 1239251
- [12] Abreu DB, Mendes FC, Silva D, et al. Skin barrier dysfunction associates with type 2 inflammatory diseases: evidence from a birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol*, 2024, 35(8): e14218
- [13] Schuler Iv CF, Tsoi LC, Billi AC, et al. Genetic and immunological pathogenesis of atopic dermatitis. *J Investig Dermatol*, 2024, 144(5): 954-968
- [14] Stefanovic N, Irvine AD. Filaggrin and beyond. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2024, 132(2): 187-195
- [15] Dahal A, Chang WC, Almasri C, et al. Temporal relationships between *Staphylococcus aureus* colonization, filaggrin expression, and pediatric atopic dermatitis. *Allergy*, 2024, 79(1): 104-115
- [16] Perälä M, Kaustio M, Salava A, et al. Relevance of coding variation in FLG And DOCK8 in finnish pediatric patients with early-onset moderate-to-severe atopic dermatitis. *JID Innov*, 2023, 3(4): 100203
- [17] Renert-Yuval Y, Del Duca E, Pavel AB, et al. The molecular features of normal and atopic dermatitis skin in infants, children, adolescents, and adults. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 148(1): 148-163
- [18] Chavarria-Smith J, Chiu CPC, Jackman JK, et al. Dual antibody inhibition of KLK5 and KLK7 for Netherton syndrome and atopic dermatitis. *Sci Transl Med*, 2022, 14(675): eabp9159
- [19] Nomura H, Suganuma M, Takeichi T, et al. Multifaceted analyses of epidermal serine protease activity in patients with atopic dermatitis. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 913
- [20] Park NJ, Jo BG, Bong SK, et al. *Lobelia chinensis* extract and its active compound, diosmetin, improve atopic dermatitis by reinforcing skin barrier function through SPINK5/LEKTI regulation. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8687
- [21] Lee G, Jung BH, Lee T, et al. Exploring the metabolic effects of a herbal remedy of *Asarum sieboldii*, *Platycodon grandiflorum*, and *Cinnamomum cassia* extracts: unraveling its therapeutic potential as a topical application for atopic dermatitis treatment. *Antioxidants*, 2024, 13(5): 563
- [22] Mack MR, Miron Y, Chen F, et al. Type 2 cytokines sensitize human sensory neurons to itch-associated stimuli. *Front Mol Neurosci*, 2023, 16: 1258823
- [23] Furue M. Regulation of filaggrin, loricrin, and involucrin by IL-4, IL-13, IL-17A, IL-22, AHR, and NRF2: pathogenic implications in atopic dermatitis. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 53-82
- [24] Dubin C, Del Duca E, Guttman-Yassky E. The IL-4, IL-13 and IL-31 pathways in atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*, 2021, 17(8): 835-852
- [25] Yang N, Deng J, Xu H, et al. Anti-atopic dermatitis effect of fraxinellone via inhibiting IL-31 *in vivo* and *in vitro*. *Heliyon*, 2024, 10(15): e35391
- [26] Zhang Q, Wang H, Ran C, et al. Anti-inflammatory effects of amarogentin on 2,4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis-like mice and in HaCat cells. *Anim Model Exp Med*, 2023, 6(3): 255-265
- [27] Fassett MS, Braz JM, Castellanos CA, et al. IL-31-dependent neurogenic inflammation restrains cutaneous type 2 immune response in allergic dermatitis. *Sci Immunol*, 2023, 8(88): eabi6887
- [28] Schaper-Gerhardt K, Köther B, Wolff L, et al. The H₄ R is highly expressed on eosinophils from AD patients and IL-4 upregulates expression and function via the JAK/STAT pathway. *Allergy*, 2021, 76(4): 1261-1264
- [29] Wiegmann H, Renkhold L, Zeidler C, et al. Interleukin profiling in atopic dermatitis and chronic nodular prurigo.

- [Int J Mol Sci](#), 2024, 25(15): 8445
- [30] Dai X, Utsunomiya R, Shiraishi K, et al. Nuclear IL-33 plays an important role in the suppression of FLG, LOR, Keratin 1, and Keratin 10 by IL-4 and IL-13 in human keratinocytes. [J Investig Dermatol](#), 2021, 141(11): 2646-2655
- [31] Totsuka A, Omori-Miyake M, Kawashima M, et al. Expression of keratin 1, keratin 10, desmoglein 1 and desmocollin 1 in the epidermis: possible downregulation by interleukin-4 and interleukin-13 in atopic dermatitis. [Eur J Dermatol](#), 2017, 27(3): 247-253
- [32] Yosipovitch G, Berger T, Fassett MS. Neuroimmune interactions in chronic itch of atopic dermatitis. [Acad Dermatol Venereol](#), 2020, 34(2): 239-250
- [33] Morizane S, Sunagawa K, Nomura H, et al. Aberrant serine protease activities in atopic dermatitis. [J Dermatological Sci](#), 2022, 107(1): 2-7
- [34] Nam YK, Kim MH, Ha IJ, et al. Derma-Hc, a new developed herbal formula, ameliorates cutaneous lichenification in atopic dermatitis. [Int J Mol Sci](#), 2021, 22(5): 2359
- [35] Buhl T, Ikoma A, Kempkes C, et al. Protease-activated receptor-2 regulates neuro-epidermal communication in atopic dermatitis. [Front Immunol](#), 2020, 11: 17-40
- [36] Li Z, Jiang R, Jing C, et al. Protective effect of oligosaccharides isolated from *Panax ginseng* C. A. meyer against UVB-induced skin barrier damage in BALB/c hairless mice and human keratinocytes. [J Ethnopharmacol](#), 2022, 283: 114677
- [37] Tebakari M, Daigo Y, Takemoto H, et al. Sphingolipid-enriched porcine placental extract promotes the expression of structural genes and desquamation enzyme genes in cultured human keratinocytes. [Biol Pharm Bull](#), 2024, 47(6): 1231-1238
- [38] Lundström A, Egelrud T. Stratum corneum chymotryptic enzyme: a proteinase which may be generally present in the stratum corneum and with a possible involvement in desquamation. [Acta Derm Venereol](#), 1991, 71(6): 471-474
- [39] Guo CJ, Mack MR, Oetjen LK, et al. Kallikrein 7 promotes atopic dermatitis-associated itch independently of skin inflammation. [J Investig Dermatol](#), 2020, 140(6): 1244-1252