

皮肤免疫衰老与自身免疫病所导致的 皮肤病变相关性回顾

赵荣欣¹ 龙海² 曹宇翔^{*}

(1. 上海市江湾医院 上海 200000)

(2. 中南大学湘雅二医院 湖南 长沙 410000)

(* 滨州医学院第二临床医学院 山东 烟台 264000)

【摘要】免疫衰老涉及中枢及外周免疫器官，可在皮肤中引起多种免疫细胞及细胞因子的数量和功能改变，并在天疱疮、系统性红斑狼疮、系统性硬化、斑秃等疾病的发病中发挥重要作用。本文对皮肤免疫衰老和皮肤疾病的关系进行综述，为相关疾病的病因学研究及临床诊疗提供参考。

【关键词】皮肤免疫衰老；自身免疫病；皮肤病变

Review of the association between skin immune aging and skin lesions caused by autoimmune diseases

Rongxin Zhao¹ Hai Long² Yuxiang Cao^{*}

(1. Shanghai Jiangwan Hospital, Shanghai, 200000)

(2. The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan, 410000)

(* Binzhou medical university Second clinical medical College, Yantai, Shandong, 264000)

[Abstract] Immune senescence involves central and peripheral immune organs, which can cause changes in the number and function of a variety of immune cells and cytokines in the skin, and plays an important role in the pathogenesis of pemphigus, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, alopecia areata and other diseases. This article reviews the relationship between skin immune aging and skin diseases, and provides reference for etiological research and clinical diagnosis and treatment of related diseases.

[Key words] Skin immune aging; Autoimmune disease; Dermatopathy

1 引言

皮肤作为一种免疫器官，主要通过由各种淋巴细胞、物理屏障和生物分子组成的复杂系统来保护宿主免受来自病原体的攻击^[1、2]。皮肤中含有不同类型的髓细胞、淋巴免疫细胞和非免疫细胞，他们在维持皮肤免疫系统的稳态中起着尤为重要的作用^[3]。皮肤中的淋巴细胞主要包括B淋巴细胞、非传统T细胞、 $\alpha\beta$ T淋巴细胞、 $\gamma\delta$ T淋巴细胞以及其他CD1受限的细胞。其中，人类皮肤中的主要细胞群是定居于毛囊周围的 $\alpha\beta$ T细胞，它们具有控制附近共生种群的功能^[4]。 $\alpha\beta$ T细胞属于常驻记忆T细胞（TRM），因此寿命较长，并与循环中的T细胞不同^[5]。已有研究证实，TRM的生成异常与自身免疫过程密切相关^[6]。在活动性白癜风患者和黑色素瘤免疫治疗后相关白癜风的脱色病变中均有CD8⁺TRM的存在^[7、8]。此外，在皮肤性红斑狼疮、牛皮癣、斑秃和瘢痕性脱发等自身免疫病的发病机制研究中，均发现了TRM的参与^[9、10、11]。而T淋巴细胞的生成异常，特别是T淋巴细胞的减少，

同时也是人类和小鼠免疫衰老的典型标志^[12]。

伴随着人类的衰老过程，人类免疫系统的结构和功能也会衰弱，这就是免疫衰老^[13]。皮肤的免疫衰老常伴随着多种皮肤疾病的发生，其在皮肤慢性瘙痒和特异性皮炎的发病过程中均扮演着重要的角色^[14、15]。除了参与皮肤炎症病变，免疫衰老也会导致自身T淋巴细胞的多种分子标记物异常表达，如银屑病患者皮肤中低表达的CD57、麻风病皮肤中低表达的CD28和恶性肿瘤中的CD27等^[16、17、18]。银屑病患者循环T细胞亚群更高比例的衰老CD8⁺T细胞表现了过早的免疫衰老对TRM介导的自身免疫异常的可能影响。这提示TRM的异常生成可能是皮肤的免疫衰老将引起自身免疫疾病的重要标志。

这篇文章强调了皮肤免疫衰老和自身免疫皮肤病之间的关联，并概述了免疫衰老的各种分子和临床表现，如TRM的异常生成、特殊标志物的出现、细胞因子和结构的变化等。这些将用以讨论免疫衰老对自身免疫过程发生的可能影响。

2 皮肤免疫衰老

随着年龄增长, 人体免疫反应发生全局性重塑的而产生的显著表现统称为免疫衰老。免疫衰老与年龄相关疾病之间存在的相互作用已被得到证实, 如神经退行性疾病、类风湿性关节炎、癌症、心血管和代谢疾病。在 COVID-19 中, 也发现有免疫衰老对增加老年人易感性和重症可能的影响。近年来, 通过身体活动等方法作为增强免疫功能而预防或改善老年多发病的疗法也印证了免疫衰老与疾病之间的关联。

正是因为衰老的免疫系统在推动全身衰老方面具有的因果作用, 已有许多研究以此作为延长健康老龄化的关键治疗靶点。在免疫衰老的单细胞数据集中, P16 已被发现为细胞衰老最突出的标志物之一。DNA 甲基化和羟甲基化在免疫衰老中的作用也已被发现, 尤其是针对免疫系统白细胞和造血干细胞的显著影响。circ RNA 在免疫衰老相关研究中的巨大潜力也正被挖掘。有报道称随着年龄的增长, 增大的脂肪组织会引起 B 细胞的免疫失调。但在免疫衰老过程中, 胸腺变性和稳态增殖、代谢异常、端粒长度缩短以及与衰老相关表现等引起的 T 细胞变化尤为显著。并且, 免疫衰老似乎与人为应用免疫抑制剂或免疫系统受损有着近似效果。在结核病、HIV 感染与 EB 病毒感染导致的皮肤病变如蕈样霉菌病等中, 医源性免疫抑制剂使用、原发性免疫缺陷、年龄相关性免疫衰老相关的免疫监视局部减弱和获得性免疫缺陷被认为是患病的诱发因素。

在皮肤中, 衰老与整体表皮变薄、屏障功能下降和表皮免疫反应逐渐恶化有关。临床上也有皮肤疾病和免疫衰老密切相关的病例报告和研究, 如糜烂性脓疱性皮肤病、白塞病、皮肤鳞状细胞癌和巴西利什曼原虫感染。皮肤作为身体的第一道免疫屏障, 皮肤免疫系统与身体其它器官有着类似的生理学基础。有研究认为真皮细胞 p16INK4a 阳性与 CD4 的表达显著相关。但皮肤免疫系统也有着明显的特点。在皮肤免疫系统中, 树突状细胞是调节皮肤免疫力的核心, 通过与 T 细胞的共同作用来调节免疫衰老和慢性炎症状态。与其它器官不同的是, 皮肤还会受到光老化, 即紫外线辐射引起的免疫衰老现象。同时, 在老年人皮肤中积聚的肥大细胞, 以及与其相关的以血管活性肠肽为递质的神经纤维均在维持皮肤免疫稳态中起到重要作用。在大鼠实验中已证实, 随着年龄的增长, 肿瘤坏死因子的生成障碍和 CK1 受体的低表达在皮肤免疫衰老机制中具有重要意义。

3 自身免疫性皮肤病

随着自身免疫病的发病几率的急剧增加, 有关自身免疫机制的研究已经拓展到多个方面。不同的真皮成

纤维细胞在响应名为 $IFN\gamma$ 的趋化因子方面表现出内在差异, 因此有研究认为不同的成纤维细胞亚群会对应着不同的自身免疫模式。同时, 皮肤细胞的衰老会通过先天免疫分子的释放, 从而导致自身免疫过程触发黑色素细胞的功能障碍和死亡, 并最终导致白癜风等疾病的发生。除了特异性皮炎与自身免疫之间的关系的理解仍有待提高外, 天疱疮、系统性红斑狼疮、系统性硬化症和斑秃等疾病的发病机制已经逐渐明朗。

天疱疮由一组罕见和严重的自身免疫性水疱疾病组成, 由致病性自身抗体介导。有研究认为免疫衰老相关现象导致人口老龄化被认为是导致大疱性类天疱疮(一种老年人自身免疫性水疱性皮肤病)的病例数量上升的主要原因。因此, 具有免疫抑制作用的药物对于天疱疮的治疗似乎十分契合。继糖皮质激素、免疫抑制剂和免疫球蛋白之后, 利妥昔单抗等一类新型免疫抑制药物正逐渐成为天疱疮的一线治疗药物。

系统性红斑狼疮作为一种自身免疫病, 可以引起多个器官的病变, 如皮肤、关节、肾脏和神经系统。该疾病的神经病变多半与 I 型干扰素介导的小胶质细胞依赖性突触丢失相关。但在系统性红斑狼疮的发病中起着重要作用仍是中性粒细胞的衰老, 这同时也是该疾病在免疫系统的主要表现。中性粒细胞铁死亡导致的中性粒细胞减少, 以及异常中性粒细胞中富含的氧化线粒体, 是系统性红斑狼疮病人发生自身免疫的重要驱动因素。

系统性硬化症是一种发病率和死亡率都很高的自身免疫病, 并且暂无确切的治疗方法。发病过程中, 病人会发生与自身抗体相关的皮肤和多内脏纤维化。尽管有研究发现了 LGR5 的表达和系统性硬化症有很大关联, 但其作为生物标志物或治疗手段的临床价值仍亟待转化。

斑秃是一种由 T 细胞损伤毛囊引起的自身免疫性疾病, CD8 (+) NKG2D (+) T 细胞中的 JAK 通路已被证实在其发病过程中有着至关重要的作用, JAK 通路的抑制剂被认为对于斑秃的治疗具有潜在临床价值。同时, 作为 JAK1 和 JAK2 抑制剂的芦可替尼在多种自身免疫疾病的治疗中的作用也被发现, 如白癜风等。

4 结论

伴随着人的自然老化、运动减少和外部打击的到来, 免疫衰老将不可避免地出现, 在皮肤中亦是如此。在皮肤免疫系统的衰老过程中, 会有很多不同类型的显著变化。这些变化包括组织常驻 T 细胞免疫细胞、CD27 等免疫标志物、干扰素等细胞因子、JAK 等信号通路的异常表达或运作。这些变化常与自身免疫病的皮肤病变相挂钩, 它们在皮肤免疫衰老和自身免疫发病过程之间扮演着至关重要的角色。可以肯定的是, 基于不同自身

免疫皮肤病所对应的不同发病机制，免疫系统的衰老在发病过程中将会有不同的表现。比如在系统性红斑狼疮的皮肤病变中，中性粒细胞处于枢纽位置，而在斑秃等疾病中，T细胞的作用似乎更加明显。基于这些免疫衰老与特定疾病的联系和特点所研制的生物标志物、药物、和预后方案的临床价值也在逐渐展现。

参考文献:

- [1] Shi Junhe., Barakat May., Chen Dandan., Chen Lin.(2018). Bicellular Tight Junctions and Wound Healing. *Int J Mol Sci*, 19(12). doi:10.3390/ijms19123862
- [2] Niyonsaba François., Kiatsurayanon Chanisa., Chieosilapatham Panjit., Ogawa Hideoki.(2017). Friends or Foes? Host defense (antimicrobial) peptides and proteins in human skin diseases. *Exp Dermatol*, 26(11), 989–998. doi:10.1111/exd.13314
- [3] Nguyen Alan V., Soulika Athena M.(2019). The Dynamics of the Skin's Immune System. *Int J Mol Sci*, 20(8), undefined. doi:10.3390/ijms20081811
- [4] Collins Nicholas., Jiang Xiaodong., Zaid Ali., Macleod Bethany L., Li Jane., Park Chang Ook., Haque Ashraful., Bedoui Sammy., Heath William R., Mueller Scott N., Kupper Thomas S., Gebhardt Thomas., Carbone Francis R.(2016). Skin CD4(+) memory T cells exhibit combined cluster-mediated retention and equilibration with the circulation. *Nat Commun*, 7(undefined), 11514. doi:10.1038/ncomms11514
- [5] Seidel J A., Vukmanovic-Stejić M., Müller-Durovic B., Patel N., Fuentes-Duculan J., Henson S M., Krueger J G., Rustin M H A., Nestle F O., Lacy K E., Akbar A N.(2018). Skin resident memory CD8 T cells are phenotypically and functionally distinct from circulating populations and lack immediate cytotoxic function. *Clin Exp Immunol*, 194(1), 79–92. doi:10.1111/cei.13189
- [6] Ujii Hideyuki.(2019). Regulatory T cells in autoimmune skin diseases. *Exp Dermatol*, 28(6), 642–646. doi:10.1111/exd.13535
- [7] Boniface Katia., Jacquemin Clément., Darrigade Anne-Sophie., Dessarthe Benoît., Martins Christina., Boukhedouni Nesrine., Vernisse Charlotte., Grasseau Alexis., Thiolat Denis., Rambert Jérôme., Lucchese Fabienne., Bertolotti Antoine., Ezzedine Khaled., Taieb Alain., Seneschal Julien.(2018). Vitiligo Skin Is Imprinted with Resident Memory CD8 T Cells Expressing CXCR3. *J Invest Dermatol*, 138(2), 355–364. doi:10.1016/j.jid.2017.08.038
- [8] Nakashima C., Ishida Y., Nakagawa K., Irie H., Hirata M., Kataoka T., Otsuka A., Kabashima K.(2020). Identification of CD49a+ CD8+ resident memory T cells in vitiligo-like lesions associated with nivolumab treatment for melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 34(2), e79–e82. doi:10.1111/jdv.15970
- [9] Kurihara Kazuo., Fujiyama Toshiharu., Phadungsaksawasdi Pawit., Ito Taisuke., Tokura Yoshiki.(2019). Significance of IL-17A-producing CD8CD103 skin resident memory T cells in psoriasis lesion and their possible relationship to clinical course. *J Dermatol Sci*, 95(1), 21–27. doi:10.1016/j.jdermsci.2019.06.002
- [10] Del Duca E., Ruano Ruiz J., Pavel A B., Sanyal R D., Song T., Gay-Mimbrera J., Zhang N., Estrada Y D., Peng X., Renert-Yuval Y., Phelps R G., Paus R., Krueger J G., Guttman-Yassky E.(2020). Frontal fibrosing alopecia shows robust T helper 1 and Janus kinase 3 skewing. *Br J Dermatol*, 183(6), 1083–1093. doi:10.1111/bjd.19040
- [11] Sheu T-T., Chiang B-L., Yen J-H., Lin W-C (2014) Premature CD4+ T Cell Aging and Its Contribution to Lymphopenia-Induced Proliferation of Memory Cells in Autoimmune-Prone Non-Obese Diabetic Mice. *PLoS ONE* 9(2): e89379. doi:10.1371/journal.pone.0089379
- [12] Sibaii Hiba., El-Zayat Salwa Refat., Khalil Mona.(2020). When wrinkles appear on the immune system can it be reversed? *Eur Cytokine Netw*, 31(1), 1–17. doi:10.1684/ecn.2020.0441
- [13] Valdes-Rodriguez Rodrigo., Stull Carolyn., Yosipovitch Gil.(2015). Chronic pruritus in the elderly: pathophysiology, diagnosis and management. *Drugs Aging*, 32(3), 201–15. doi:10.1007/s40266-015-0246-0
- [14] Tanei Ryoji., Hasegawa Yasuko.(2016). Atopic dermatitis in older adults: A viewpoint from geriatric dermatology. *Geriatr Gerontol Int*, null(undefined), 75–86. doi:10.1111/ggi.12771
- [15] Batista Mariana D., Tincati Camilla., Milush Jeffrey M., Ho Emily L., Ndhlovu Lishomwa C., York Vanessa A., Kallas Esper G., Kalil Jorge., Keating Sheila M., Norris Philip J., Chang David., Unemori Patrick., Leslie Kieron S., Maurer Toby., Liao Wilson., Nixon Douglas F.(2013). CD57 expression and cytokine production by T cells in lesional and unaffected skin from patients with psoriasis. *PLoS One*, 8(2), e52144. doi:10.1371/journal.pone.0052144