

· 综 述 ·

寻常型银屑病中 Notch 信号通路的研究前景

周 倩 郝平生 马可芹 李娇慧 尤雯丽

寻常型银屑病是一种常见的以角质形成细胞过度增生、炎症细胞浸润和新生血管形成为主要组织病理改变的慢性炎症性皮肤病,以鳞屑性红斑为典型皮损表现^[1]。其病因和发病机制非常复杂,目前已从免疫学、血液流变学、代谢、遗传等角度,对银屑病的发病原因及机制进行了广泛而深入的研究,普遍认为是在遗传因素的基础上,多种因素如感染、创伤、精神刺激、饮食、药物等诱使机体的神经-内分泌系统异常,通过神经-内分泌-免疫-炎症网络的逐级放大最终导致了银屑病特有的慢性炎症过程的形成^[2]。国内外众多学者对发病机制通路上的多个环节进行了大量研究,主要集中在多基因遗传和免疫学异常,逐步定位了易感基因和维持炎症网络的细胞因子、趋化因子^[2]。有研究证实银屑病的遗传符合多基因遗传病^[3]。张学军等^[4]发现银屑病患者染色体 1q21 的 LCE 基因簇 (late comified envelope gene cluster) 变异,该基因簇属于表皮分化复合物基因的一部分,主要调控表皮细胞更新速度。人类白细胞相关抗原 (HLA) 是第一个发现与银屑病相关的遗传因子,其中 HLA-Cw*6 是与银屑病最相关的等位基因^[2,5];银屑病患者皮损处可见 T 淋巴细胞浸润,可产生干扰素- γ (IFN- γ),肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-2 (IL-2),白细胞介素-12 (IL-12) 等细胞因子,这些细胞因子进一步导致角质形成细胞增生^[6]。随着对银屑病发病机制的深入研究,许多有针对性的治疗方法产生:如针对免疫功能失调的药物,包括免疫抑制剂、免疫调节剂,抑制参与免疫反应的炎性物质聚集的抗炎药物,针对与炎性细胞相互作用的细胞因子抗体治疗,以及生物制剂、抗肿瘤制剂及光化学疗法等成为治疗本病的主要方法^[7]。

虽然对银屑病的研究已经有了较为深入的认识和进展,但在发病机制上尤其是神经-内分泌系统调节

免疫细胞的机制、哪些神经-内分泌与银屑病发病相关等仍不清楚^[2]。为了深入探索,众多研究期望从基因表达角度寻找原因,并已对部分基因进行定位,但在何种情况下这些基因会被激活,激活哪些靶基因等问题仍不清楚。Notch 信号通路因在众多皮肤病中有重要作用,尤其是在皮肤癌发病中的重要作用再次被重视研究^[8],越来越多的学者通过研究银屑病中的 Notch 信号通路以深入地探索银屑病的发病机制。

1 寻常型银屑病的治疗概况

对于寻常型银屑病的治疗:目前一线使用的西药药物有很多不良反应,如对肝肾功能有损害或导致严重的次生性疾病,且远期疗效和不良反应尚需进一步观察^[9]。祖国传统医学辨证分型论治寻常型银屑病取得了较好的疗效,在缓解症状、减少并发症、降低复发率等方面有较满意的效果^[10]。但是中医分型缺乏客观的实验室具体指标,难以深入研究中医药治疗寻常型银屑病的机制、疗效,所以国内很多学者进行了大量的实验以建立针对寻常型银屑病的中医现代研究体系。通过 Notch 信号通路深入研究银屑病的中医药治疗与发病机制之间的关系将是未来中医现代化研究的一个方向。

2 Notch 信号通道与寻常型银屑病相关性研究

2.1 Notch 信号通路

Notch 信号是 1917 年在果蝇中发现,因该基因的部分功能的缺失会造成果蝇翅膀边缘的缺失而得名。该信号通路广泛存在于脊椎动物和非脊椎动物中,是主要的介导抑制细胞分化的信号。通过相邻细胞之间的相互作用广泛参与细胞分化、迁移、增殖、生长和凋亡过程,任何对其的干扰,都会造成动物在发育过程中的异常,因此在多细胞生物的发育过程中占据基础而重要的地位^[11]。

Notch 信号通路由庞大的分子及蛋白组成,主要由 Notch 配体 (DSL 蛋白,即 Delta/Serrate/LAG-2 家族,在哺乳动物中叫做 Jagged,是单次跨膜糖蛋白)、Notch 受体 (含有重复片段的异源二聚体蛋白) 及细胞内效应器分子 (CSL-DNA 结合蛋白,即能结合特定 DNA 序列启动胞内 Notch 信号通路的蛋白质) 3 部分组成^[12]。在胞外、胞内及胞核 3 种调控水平上对

基金项目:四川省中医药防治重大疾病及人才培养基金项目 (No. 2012-E-046)

作者单位:成都中医药大学临床医学院 (成都 610075)

通讯作者:郝平生, Tel:13881965024, E-mail:hpswl@126.com

DOI: 10.7661/CJIM.2014.12.1523

Notch 信号通路进行活化、调节。受体与配体结合后, Notch 信号通路被活化, 全部或大多数胞外序列被酶切除, 剩余的胞内段随后进入细胞核, 与转录因子相互作用, 从而对靶基因进行调控^[12]。该信号通路受到其他信号通路和图形信息的影响^[13]。目前研究对 Notch 信号通路的分子组成已经有了较为清楚的认识, 但是对 Notch 信号通路各个级联间的相互作用及信号活化系统的选择性问题还未能清楚揭示。

2.2 寻常型银屑病中 Notch 信号通路的研究

Notch 信号通路参与多种疾病的发病过程, 人类 Notch 信号通路的一个受体 Notch1 基因首先被报道为致癌基因^[14], 并在多种肿瘤中对 Notch 信号通路进行了广泛的研究。探索 Notch 信号通路在寻常型银屑病发病机制中的作用主要基于以下几点: (1) Robey E 等^[15]发现 Notch1 会改变 T 淋巴细胞的分化谱系, 使 CD8⁺ T 细胞增多, CD4⁺ T 细胞减少。这一发现与血热型银屑病患者外周血中 T 淋巴细胞的相关研究报道具有一致性, 即 CD8⁺ T 细胞增多, CD4⁺ T 细胞减少^[16]。目前公认 T 淋巴细胞的浸润是促发银屑病表皮过度增殖的始动因素, 且进一步研究发现初始型 T 淋巴细胞的活化依赖于一类重要的专职抗原递呈细胞 - 活化树突状细胞 (dendritic cell, DC)^[17], 研究表明 DC 的分化和成熟受到 Notch 信号通路的影响, 尤其是 Notch 信号通路的配体即 Jagged1 蛋白的影响^[18]。(2) 肿瘤的一个主要特点是肿瘤组织血供非常丰富, 有大量新生血管生成。而真皮乳头毛细血管小静脉增生可能是银屑病早期表现之一, 其扩张、迂曲、通透性增加和血管内皮增生是银屑病重要病理特征之一^[19]。在肿瘤中发现目前经典的促血管生成通路 VEGF 可以诱导 Notch 信号通路配体的表达^[20], 两大通路协同作用于血管内皮细胞, 在体内整体环境中促进新血管生成。研究表明银屑病中 Jagged1 蛋白通过 Notch 信号通路对血管的发生发展进行调控^[21]。(3) 银屑病有角质形成过度增生的特点, 临床上也有银屑病合并急性淋巴性白血病的报道^[22]。因此虽然银屑病与肿瘤这类恶性增生性疾病是具有不同性质的两类疾病, 免疫功能失平衡的表现也不尽相同, 仍促使人们越来越多地用 Notch 信号通路来探索银屑病的发病机制。

Notch 信号通道与寻常型银屑病的相关性研究可分为 2 类: 一类是和正常皮肤中 Notch 通路的表达进行对比, 从中发现不同之处; 另一类是对银屑病中由 Notch 通路所产生的下游异常信号表达的研究, 间接反映 Notch 信号通路与寻常型银屑病的发病关系。

2.2.1 Notch 信号通路相关蛋白在银屑病患者皮肤中的作用

研究显示 Notch 信号通路的受体和配体在活性表皮的不同细胞层有不同的表达^[8]。在健康皮肤中 Delta1 和 Jagged1 蛋白在基底层表达最显著, 在表皮细胞分化增殖过程中, Notch 通路的配体 Delta、受体 Notch 和胞内的 Fringe 蛋白 (结合到 Notch 信号通路激活后胞内段的调节蛋白) 在皮肤的分化层和基底层中表达增强, 主要集中在基底层的上层^[8]。在银屑病中皮肤因角质形成细胞进入病理增殖状态, 胞膜既不转录配体 Delta 也不转录受体 Notch1 - 3^[15], 用基因探针在皮肤的基底层也不能检测到或仅能检测到微量的 Notch 受体信号, Fringe 多肽表达也下调^[15]。还有研究表明 Notch1 对表皮细胞增殖呈负调控, 防止表皮细胞的过度增殖, 影响最终的分化^[23]。研究证实银屑病皮损中 Notch1 的相关基因缺失导致皮肤基底层的过高增殖和多重分化标记无法实行各自的监管表达, 致使细胞的分化缺乏抑制作用, 导致表皮细胞过度增生^[15]。

2.2.2 Notch 信号通路的下游蛋白在银屑病患者皮肤中的表达

最近有报道将 Notch 机制与免疫介导机制联合, 研究发现银屑病患者骨髓 T 细胞中表达 CD34⁺ 的一群细胞, 其 Notch 受体和 Notch 信号通路胞内段的靶基因 Hes-1 较正常偏高, 认为这是导致 T 淋巴细胞调节的免疫功能失调的原因^[23]。另有报道通过对银屑病患者和健康人外周血进行分离、培养、扩增 T 细胞来检测 Notch 信号通路及下游靶基因 Hes-1 表达的情况, 指出 Notch 信号通路的高表达可能参与了银屑病患者外周血 T 细胞的活化, 与银屑病发病具有密切关系^[24]。侯瑞霞等^[25]通过研究银屑病患者骨髓 CD34⁺ 细胞中 Notch 受体表达情况指出: 高表达 Notch1 低表达 Notch2 可促进淋巴细胞系的分化而抑制髓系的发育, 高表达 Notch2 低表达 Notch1 则促进髓系而抑制淋巴细胞系的发育。此类相关报道很少。

由此得出, Notch 信号通路与皮肤组织的增生、分化等各个环节关系密切, Notch 信号通路中特定部分的错误表达与银屑病的发病密切相关^[26]。

3 寻常型银屑病中 Notch 信号通路的中医现代研究前景

中医药通过“证候”概念来划分疾病发展过程中的不同状态。“证候”, 是指在致病因素作用下, 机体内外环境各系统之间的相互关系发生紊乱所产生的综合反应, 是反映疾病处于某一阶段病因、病性、病位、病

势等内外病理要素的综合性诊断概念。每一种“证型”的发病状态,都有一定的气血津液的变化,即中医学理论所认为的“有诸内必形诸于外”。中医学的现代研究通过现代实验的研究手段从微观的不同层面探索这种物质基础,进一步揭示发病的机制。目前在研究实验室指标的变化方面主要集中在:(1)组织病理学研究;(2)炎症与免疫学研究;(3)基因遗传方面。其中,对于炎症与免疫学的研究是近十年来的研究热点。在治疗方面,中医学采用辨证分型论治,运用中医学清热解毒、活血解郁法,可以改善相关实验室研究指标。如张云璧等^[24]人采用体外细胞培养技术,选择治疗银屑病的常用 8 味中药(牡丹皮、赤芍、金银花、拳参、全蝎、苦参、丹参、水牛角),观察了单味中药提取液对角质形成细胞(Kc)生长增殖及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)刺激后角质形成细胞分泌细胞因子白介素-8(IL-8)的影响。结果发现 8 味中药全部对 TNF- α 刺激后 Kc 的生长表现出显著抑制作用。

近年来,Notch 与寻常型银屑病的研究已被越来越多地报道,Notch 信号通路在生物发育的各个环节的重要作用已得到普遍共识。以 Notch 信号为靶基因的药物 γ 分泌酶抑制剂(GSI)开始用于 Notch1 相关的急性 T 淋巴细胞白血病的治疗的报道^[27]。但目前国内对银屑病的多数研究和验证实验仍集中在免疫反应细胞、相关因子的浸润检测。对 Notch 通路及银屑病的发病关系的研究较少,并缺乏中医证型标准、定性定量以及对比等客观指标,还没有将 Notch 信号通路及寻常型银屑病不同证型的中医诊断及治疗结合研究的报道。将中医证型研究与最新的生物基础机制研究相结合,从动物界广泛存在的 Notch 信号通路来研究银屑病,会使研究更加深入。从中医证的角度探索中医药是否影响 Notch 通路的某些环节,明确治疗作用靶点,对中医药治疗银屑病有一定指导意义。通过对 Notch 通路的研究,探索诊断寻常型银屑病的微观指标,明确中医药治疗疾病的作用靶点,将成为寻常型银屑病治疗的一个方向。

参 考 文 献

- [1] 张学军主编.皮肤性病学[M].第 7 版.北京:人民卫生出版社,2011:141-144.
- [2] 孙宏伟,等.银屑病病因与发病机制的研究进展[J].中国麻风皮肤病杂志,2008,1(24,1):50-53.
- [3] 张学军,王红艳,陈珊宇,等.寻常型银屑病遗传模式分析[J].中华医学遗传学杂志,2002,19(2):108-111.
- [4] 张学军.新型基因组分析方法发现银屑病新的易感基因

- LCE[J].中国基础科学,2010,12(1):23-25.
- [5] 朱建平,袁媛,刘霞,等.银屑病易感基因 HLA-Cw*0602 的构建[J].中国药理学通报,2008,24(8):1107-1109.
- [6] Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents[J]. J Am Acad Dermatol, 2002, 46(1): 1-23.
- [7] 郑利星.银屑病治疗综述[J].临床误诊误治,2006,19(6):48-50.
- [8] Reichrath S, editor. Notch signaling in embryology and cancer [M]. Austin: Landes Bioscience and Springer Science Business Media, 2012: 265-271.
- [9] 杜鑫,杨森.脓疱型银屑病研究进展[J].中国皮肤性病学杂志,2010,24(5):482-483.
- [10] 梁育,韩文龙,喻文球,等.银屑病的中医治疗研究进展[J].现代中西医结合杂志,2010,19(16):2073-2074.
- [11] Artavanis-Tsakonas S, Rand MD, Lake RJ. Notch signaling: cell fate control and signal integration in development [J]. Science, 1999, 284(5415): 770-776.
- [12] Kimble J, Simpson P. The LIN-12/Notch signaling pathway and its regulation [J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 1997, 13: 333-361.
- [13] Bray S. Notch signaling in Drosophila: Three ways to use a pathway [J]. Semin Cell Dev Biol, 1998, 9(6): 591-597.
- [14] Jacques Thélou, Patricia Rossio, Bertrand Favier. Notch signaling is linked to epidermal cell differentiation level in basal cell carcinoma, psoriasis and wound healing [J]. BMC Dermatol, 2002, 4: 2-7.
- [15] Robey E, Chang D, Itano A, et al. An activated form of Notch influences the choice between CD4 and CD8 T cell lineages [J]. Cell, 1996, 87(3): 483-492.
- [16] 徐丽敏,元英俊,陈丹,等.血热型/血燥型银屑病患者外周血 T 淋巴细胞亚群变化 [J]. 中华皮肤科杂志, 2006, 39(10): 89-92.
- [17] Yamaguchi E, Chiba S, Kumano K, et al. Expression of Notch ligands, Jagged1, 2 and Delta1 in antigen presenting cells in mice [J]. Immunol Lett, 2002, 81(5): 59-64.
- [18] Weijzen S, Velders MP, Elmishad AG, et al. The Notch ligand Jagged1 is able to induce maturation of monocyte-derived human dendritic cells [J]. J Immunol, 2002, 169(8): 4273-4278.
- [19] Malhotra R, Stenn KS, Fernandez LA, et al. An-

- giogenic properties of normal and psoriatic skin associate with epidermis [J]. Lab Invest, 1989, 61(2): 161 - 165.
- [20] Patel NS, Li JL, Generali D, et al. Up-regulation of delta-like 4 ligand in human tumor vasculature and the role of basal expression in endothelial cell function [J]. Cancer Res, 2005, 65(19): 8690 - 8697.
- [21] Luttun A, Carmeliet G, Carmeliet P. Vascular progenitors: from biology to treatment [J]. Trends Cardiovasc Med, 2002, 12(2): 88 - 96.
- [22] 丁慧芳, 路希敬, 耿丽, 等. 银屑病合并急性白血病患者 16 例疗效分析 [J]. 山东医药, 2009, 49(41): 95.
- [23] Yin G, Hou R, Li J, et al. Expression of notch receptor and its target gene Hes-1 in bone marrow CD34 + cells from patients with psoriasis [J]. Dermatology, 2012, 225(2): 147 - 153.
- [24] 李新华, 安鹏, 李俊琴, 等. 银屑病患者外周血 T 细胞 Notch 信号通路相关基因表达的研究 [J]. 中华皮肤科杂志, 2013, 46(3): 188 - 190.
- [25] 侯瑞霞, 尹国华, 李新华, 等. 银屑病患者骨髓 CD34 + 细胞 Notch 受体的表达 [J]. 中华微生物和免疫学杂志, 2009, 29(3): 212.
- [26] 张云璧, 瞿幸, 牛福玲. 常用治疗银屑病的中药对肿瘤坏死因子- α 刺激后角质形成细胞生长及分泌白介素-8 的影响 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2006, 5(1): 18 - 20.
- [27] 刘倩, 梁立双, 马道新. 急性髓性白血病患者外周血 Notch 信号相关基因的表达变化及意义 [J]. 山东医药, 2013, 53(3): 1 - 3.

(收稿:2013-06-13 修回:2014-09-22)

《中国中西医结合杂志》第八届编委会名单

总 编 辑 陈可冀

副总编辑 王文健 史大卓 吕爱平 肖培根 吴伟康 沈自尹 雷 燕

顾 问 王永炎 邓铁涛 吴咸中 辛育龄 张伯礼 陈香美 陈凯先 陈维养 侯 灿

唐由之 曹洪欣

编辑委员

于德泉 马必生 王一涛 王卫霞 王宁生 王 伟 王 阶 王拥军(上海) 王拥军(北京)

王昌恩 王学美 王宝恩 王硕仁 王 舒 车镇涛 卞兆祥 方邦江 尹光耀 邓跃毅 叶文才

史载祥 白彦萍 吕志平 吕维柏 朱元杰 朱 兵 朱明军 危北海 庄曾渊 刘干中 刘 平

刘 良 刘建平 刘建勋 刘保廷 刘鲁明 齐清会 阮新民 孙汉董 孙 燕 苏 励 杨任民

杨宇飞 杨秀伟 李乃卿 李大金 李玉光 李廷谦 李军祥 李连达 李国栋 李国勤 李顺成

李 恩 李 涛 李焕荣 连 方 吴大嵘 吴万垠 吴泰相 吴根诚 吴 烈 时毓民 邱 峰

张大钊 张永贤 张永祥 张荣华 张亭栋 张家庆 张敏州 张敏建 陆付耳 陈士奎 陈小野

陈冬燕 范吉平 范维琥 林志彬 林求诚 林瑞超 郁仁存 果德安 季 光 周文泉 周 俊

周霭祥 郑国庆 赵一鸣 赵伟康 赵健雄 胡义扬 胡镜清 侯凡凡 饶向荣 洪传岳 顾振纶

栗原 博(日本) 徐凤芹 徐治鸿 徐 浩 殷惠军 郭 军 郭赛珊 唐旭东 凌昌全 黄光英

黄怡超 黄晓愚 黄 熙 黄璐琦 梅之南 曹小定 崔 红 麻 柔 梁晓春 梁繁荣 葛秦生

董竞成 董福慧 韩济生 谢竹藩 谢明村 谢 恬 蔡定芳 裴正学 廖福龙 衡先培 戴瑞鸿

Yung-chi CHENG(美国) Sheng-xing MA(美国) Qun-hao ZHANG(美国)

(以上名单按姓氏笔画为序)