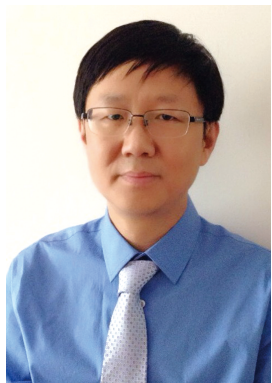


What's new

基础

基础研究日新月异

▲ 北京协和医院 晋红中 王玲艳 吴超



晋红中 教授

通过梳理过去一年国内外皮肤病基础研究的重要进展可见，皮肤肿瘤、免疫应答及调控机制、皮肤遗传学等仍是基础研究热点，而微生物组学、神经科学与皮肤疾病交叉领域也发展迅速。

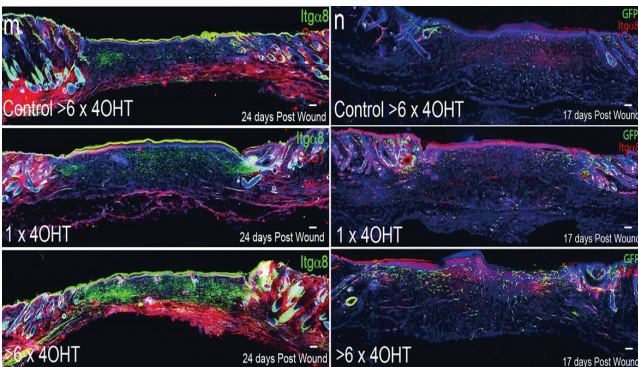
在皮肤肿瘤方面，黑色素瘤的研究进展令人瞩目。既往流行病学研究表明，黑色素瘤与紫外线（UV）辐射相关；Amaya Viros 等首次从分子水平证实 UV 照射诱导肿瘤抑制因子 Trp53 突变，加快黑色素瘤形成；Thomas Tüting 等发现，UV 辐射不仅诱发肿瘤，还能促进肿瘤转移，UV 辐射诱导受损上皮细胞释放 HMGB1，从而诱发炎症并促进血管生成，黑色素瘤细胞沿着炎症皮肤表面的血管扩散；既往认为细长的黑色素瘤细胞产生金属蛋白酶（MMP）来分解周围的组织，从而通过骨头等坚硬组织，而 Jose Orgaz 等首次发现黑色素瘤细胞采用圆润的变形虫样形状，分泌高水平 MMP-9，通过血流运动，实现更高效地肿瘤侵袭和全身转移。

在皮肤免疫学方面，先天性淋巴样细胞仍颇受关注。Kim BS 等发现在异位性皮炎中，嗜碱性粒细胞通过分泌白介素 4（IL-4）诱导 2 型先天性淋巴样细胞增生，

从而导致炎症。Villanova F 等发现银屑病与 NKp44 阳性的 3 型先天性淋巴样细胞有关。血管周围浸润细胞在皮肤免疫中的作用日渐受到重视，近期《自然·免疫》杂志连续报道相关成果。Abtin A 等使用多光子活体显微镜展示了血管周围巨噬细胞在感染性皮肤病中的重要作用，金葡菌释放的 α 溶血素能破坏血管周围巨噬细胞，减少其招募来的中性粒细胞，从而赢得“抗感染战争”胜利。Natsuaki Y 等发现血管周围炎症细胞簇状浸润结构对诱发获得性皮肤免疫非常重要。

国内同仁在皮肤病遗传学研究方面持续做出高水平原创性工作。张学军教授团队通过大规模关联分析研究，验证了既往报道的 4 个银屑病易感基因，并发现了 3 个新的易感位点。何黎教授团队针对汉族重型痤疮人群的全基因组关联分析研究发现，DDB2 和 SELL 两个基因的单核苷酸多态性可能增加重型痤疮风险。

皮肤学科与其他学科的交叉领域也亮点纷呈。皮肤微生物组学研究方兴未艾，近期 Yuumi Nakamura 等发现金葡菌分泌 δ 毒素可用来杀死定居在皮肤上的其他竞争细菌。推测湿疹是金葡菌生成 δ 毒素激活宿主肥大细胞所造成的一种附带损伤。神经科学与皮肤科的交叉领域也是热点。Maksimovic S 等发现皮肤 Merkel 细胞是感知触觉的初始位点，它作为感官受体细胞，与慢适应 I 型传入纤维一起形成突触样复合物。Lorena RB 等发现 Nav1.8⁺、TRPV1⁺ 伤害感受性神经元与皮肤树突状细胞相互作用，通过调节 IL-23/IL-17 通路，诱导皮肤炎症发生。



K14 Δ N β -cateninER/Blimp1-Cre/LSL-GFP 小鼠给予 1 次或多次他莫昔芬并致伤，17/24 天后取小鼠伤口皮肤进行研究，发现 Itga8⁺ 成纤维细胞和 Blimp1⁺ 成纤维细胞都出现增多，说明 β 连环蛋白活化引起真皮重塑。

诊断

诊断技术有突破性进展

▲ 中南大学湘雅医院 谢红付



谢红付 教授

如今，皮肤病诊断技术在诸多方面具有突破性的进展，以下主要从光学、声学、分子诊断、皮肤 CT、皮肤镜等方面进行简要阐述。

光学相干层析技术用于皮肤、皮肤附属器和血管成像，有望成为

皮肤活检术的替代方法。荧光光谱法能有效显示组织的生化组分。关于恶性黑色素瘤早期检出的研究表明，仅黑色素自体荧光分段双分子激发在良恶性皮损鉴别诊断中表现出令人鼓舞的结果。漫反射光谱法基于组织病理状态下细胞和亚细胞水平出现的显著架构改变。拉曼光谱镜广泛用于新生物皮损早期检测、手术中肿瘤边界确定等。

实时超声弹性成像技术结合常规超声检查可提高恶性黑色素瘤患者外周淋巴结良恶性鉴别诊断准确率。高频超声能显示深达 15 mm 的皮肤成分，在皮肤及皮下

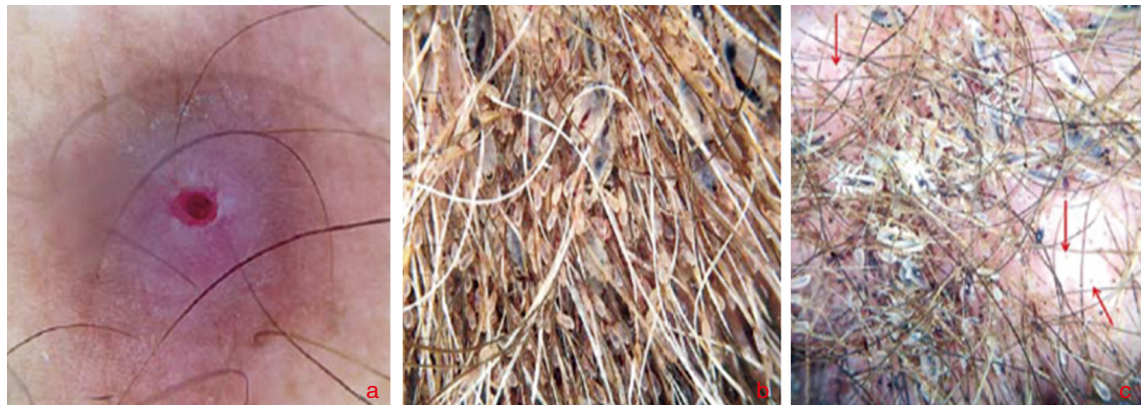
组织弥漫性病变及局限性病变诊断方面有重要价值，如系统性硬化症、放疗后皮肤纤维化的观察、皮肤损伤、带状疱疹、银屑病。同时，该项技术还对传统的皮肤及软组织脉管性疾病有不可替代的诊断价值。

分子诊断技术在遗传性皮肤病诊断方面极其重要。研究表明，大疱性表皮松解症、层板状鱼鳞病等都与特定基因相关，通过单细胞 DNA 的分子病理学检测将是未来较好选择。感染性皮肤病的病原学检测也可借助于分子诊断技术，基质辅助激光解析电离飞行时间质谱可直接对细菌、奴卡菌、分枝杆菌、酵

母菌及丝状真菌进行快速、准确鉴定。

皮肤 CT 对色素性皮肤病、肿瘤性皮肤病、炎症性皮肤病、感染性皮肤病等疾病的诊断与鉴别诊断有重要辅助价值，并可观察疾病的动态发展、监测高危的癌前病变，指导治疗与疗效观察。

皮肤镜继在皮肤肿瘤、色素性皮肤病及毛发性疾病诊断中的运用后，在炎症性皮肤病、皮肤寄生虫病、感染性皮肤病、浆细胞龟头炎、假性汗腺炎诊断上也取得一定进展。对于组织病理下银屑病样改变、苔藓样皮炎改变和海绵水肿改变的疾病，在皮肤镜下都有相应特征性表现。



皮肤镜诊断皮肤寄生虫病，图 a 为疥性蝇蛆病，图 b、图 c 为体虱

治疗

治疗方案精彩纷呈

▲ 第四军医大学西京医院 王刚



王刚 教授

2014 年，皮肤病治疗方面又取得可喜进展。

在银屑病治疗方面，靶向 IL-17A 的单抗（Secukinumab）和靶向 IL-17 受体单抗（Brodalumab）在刚完

成的 III 期临床试验中都取得了令人鼓舞的效果。靶向 JAK/STAT 信号通路的小分子药物 Tofacitinib 和靶向磷酸二酯酶 4 的小分子药物 Apremilast 在上市前临床研究中表现不俗。一种调控鞘氨醇 1 磷酸化受体 1 的新型小分子口服药——Ponesimod 在治疗斑块型银屑病的临床试验中也取得满意疗效。一种能拮抗 IL-4 和 IL-13 的单抗 Dupilumab 也显示出对特应性皮炎的良好效果和安全性。

皮肤肿瘤方面，恶性黑色素瘤治疗中，BRAF 激酶抑制剂 Vemurafenib

对 BRAFV600 突变患者的效果和安全性良好。在非黑色素瘤性皮肤肿瘤治疗中，几种不同的表皮生长因子受体拮抗剂治疗皮肤鳞癌的效果满意；外用免疫调节剂，咪喹莫特和最新的 Euphorbia peplus，在鳞癌、基底细胞癌和光线性角化病的治疗中都收到了良好效果；靶向 CD30 的单抗 Brentuximab vedotin 已被证实对 T 细胞淋巴瘤有效，单独用于血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤和外周 T 细胞淋巴瘤的有效率分别为 54% 和 33%。

美容及皮肤外科治

疗近年进展迅速。新型激光、射频、溶脂技术，以及微针、点阵等创新策略的问世，为美容皮肤科开辟了一个又一个崭新的领域，继续引领着以“年轻化”为代表的美容潮流。

在《新英格兰医学杂志》刚发表的一项研究显示，Oritavancin 单次剂量静脉注射能有效控制由革兰阳性菌造成的急性皮肤感染。纳米技术和新型药物传输技术的也显著改善了一些皮肤病的治疗效果，在皮肤肿瘤、炎症性皮肤病、医学美容和光疗等方面都得到广泛应用。