

界华人消化,2007,15(23):2507-2515.

- [11] Chen DF, Wang CH. The relationship between the opening of mitochondrial permeability transition pores of cultured hepatocytes with their apoptoses in a non-alcoholic fatty liver disease model[J]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi,2007,15(11):837-839.
- [12] Fujiyoshi M, Ozaki M. Molecular mechanisms of liver regeneration and protection for treatment of liver dysfunction and diseases[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci,2011,18(1):13-22.
- [13] Elsharkawy AM, Mann DA. Nuclear factor-kappaB and the hepatic inflammation-fibrosis-cancer axis[J]. Hepatology,2007,46(5):590-597.
- [14] 刘秉文,陈俊杰. 医学分子生物学[M]. 2版. 北京:中国协和医科大学出版社,2006:177-178.
- [15] Basak S, Hoffmann A. Crosstalk via the NF-kappaB signaling system[J]. Cytokine Growth Factor Rev,2008,19(2):187-197.
- [16] Montiel-Duarte C, Ansorena E, Lopez-Zabalza MJ, et al. Role of reactive oxygen species, glutathione and NF-kappaB in apoptosis induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine("Ecstasy") on hepatic stellate cells[J]. Biochem Pharmacol,2004,67(8):1025-1033.
- [17] Wang CY, Fan YQ, Chi BR, et al. Roles of nuclear factor-kappaB, tumor necrosis factor- $\alpha$  and Bcl-2 in acute he-

patic injury and their mechanisms[J]. World Chin J Digestol,2008,16(25):2804-2808.

- [18] Xiao N, Zhuang H. The Molecular pathogenesis investigation advance of alcoholic liver disease[J]. Chinese Hepatology,2010,15(4):299-302.
- [19] Dai XF, Lv XW, Li J. Research development of the role of Kupffer cell in the pathogenesis of alcoholic liver disease[J]. Anhui Med Pharmaceutical J,2010,14(1):1-4.
- [20] 张静,赵景民,周光德. 非酒精性脂肪性肝炎肝细胞凋亡及凋亡相关蛋白的表达[J]. 解放军医学杂志,2008,33(5):521-523.
- [21] Hajnoczky G, Csordas G, Das S, et al. Mitochondrial calcium signaling and cell death: approaches for assessing the role of mitochondrial  $Ca^{2+}$  uptake in apoptosis[J]. Cell Calcium,2006,40(5):553-560.
- [22] Verhaegen M, Bauer JA, Martin de la Vega C, et al. A novel BH3 mimetic reveals a mitogen-activated protein kinase-dependent mechanism of melanoma cell death controlled by p53 and reactive oxygen species[J]. Cancer Res,2006,66(23):11348-11359.
- [23] 解燕茹,赵和平. 非酒精性脂肪性肝炎大鼠肝组织 Bcl-2 和 bax 的表达及其意义[J]. 实用肝脏病杂志,2009,12(6):411-413.

(收稿日期:2012-12-12 修回日期:2013-01-29)

· 综 述 ·

## 转基因小鼠模型在特应性皮炎中的应用研究进展

刘娟娟 综述,刁庆春 审校<sup>△</sup>

(重庆市第一人民医院皮肤科 400010)

**关键词:** 皮炎, 特应性; 模型, 动物; 小鼠, 转基因

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.16.042

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)16-1897-04

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是一种慢性、复发性皮肤炎症性疾病,易反复发作,伴剧烈瘙痒,严重影响了患者的生活质量,近年来发病率呈逐年升高的趋势。该病确切发病机制尚不清楚,可能涉及遗传、免疫、感染等众多因素。转基因小鼠在确定特定基因和蛋白的生理功能及在疾病状态所起的作用方面是非常有价值的工具,近年来 AD 的转基因小鼠模型有了很大发展,白细胞介素(interleukin, IL)-4 转基因小鼠、IL-18 转基因小鼠、半胱天冬酶 1(caspase-1, CASP1)转基因小鼠、IL-31 转基因小鼠、胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)转基因小鼠、RelB 缺陷小鼠、组织蛋白酶 E(cathepsin E, Cat E)缺乏小鼠、缓激肽释放酶(stratum corneum chymotryptic enzyme, SCCE)转基因小鼠、载脂蛋白 C1(apolipoprotein C1, APOC1)转基因小鼠等从不同的角度显示疾病的特征,对研究疾病的发病机制和开发药物提供了广阔的前景,有助于阐明单个细胞因子和蛋白在 AD 的发生与发病机制、生物治疗等方面的作用。为此,本文就转基因小鼠模型在 AD 中的应用研究进展进行简述。

### 1 IL-4 转基因小鼠

Chan 等<sup>[1]</sup>报道了 IL-4 转基因小鼠(K14-IL-4-Tg/CByB6 小鼠),在角蛋白(keratin, K)14 启动子的调控下过度表达 IL-4。该鼠一般在 4 月龄时自发出现慢性瘙痒性皮肤病,如浸润肥厚,鳞屑,苔藓样变。皮肤病理早期表现为角化过度,棘层轻度肥厚,肥大细胞脱颗粒和单核细胞浸润。晚期表现为角化不全和嗜酸粒细胞浸润。免疫病理表现为血清总 IgE 和 IgG1 水平升高。该鼠早期皮损中 IL-2 和 IL-12p40 明显升高,随着病程进展,分泌 IL-2、IL-4、IL-10 及干扰素(interferon, IFN)- $\gamma$  的 T 淋巴细胞和 IL-12 的抗原提呈细胞明显增多。作为 Th2 表现型的 IgG1 和 IgE 在 AD 的早期升高,而 Th1 表现型的 IgG2a 则升高较晚。提示 Th2 型细胞因子首先触发了 AD,随后 Th1 型细胞因子也参与了 AD 的进展。该鼠也存在皮肤屏障功能受损的表现,易引起葡萄球菌性脓皮病<sup>[1]</sup>。临床研究表明金黄色葡萄球菌的定植与 AD 发病、皮损类型、皮损的严重程度有密切关系<sup>[2]</sup>。这种转基因小鼠模型可以用来探讨 IL-4 以及金黄色葡萄球菌在 AD 发病过程中的作用等。近来,部分

作者简介:刘娟娟(1981~)主治医师,主要从事变态反应性疾病诊治研究。 <sup>△</sup> 通讯作者, Tel: 13983735555; E-mail: qchdiao@vip.sina.com。

学者提出内源性 AD 为非变态反应性 AD, 非 IgE 介导的 AD。研究发现分别以 BALB/c 和 C57BL/6 为背景的两种 IL-4 转基因小鼠, 前者总 IgE 水平无变化, 后者则明显升高, 但前者的皮损较后者明显严重。Chen 等<sup>[3]</sup>报道了非 IgE 介导的 K14-IL-4-Tg/SKH1 小鼠, 该鼠皮肤炎症的表现与 K14-IL-4-Tg/CByB6 小鼠一致, 但血清总 IgE 水平正常。研究表明, CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞缺乏功能性的正调节 CD40L 的表达, 可能是导致不能正调节 IgE 水平的原因, 因此, 该模型适合研究内源性 AD 发病机制。

## 2 IL-18 转基因小鼠

IL-18 是一种多效型细胞因子, 在免疫应答中起着重要作用。IL-18 与 IL-3 能直接刺激嗜中性粒细胞和肥大细胞分泌 AD 相关的 Th2 细胞因子 IL-4、IL-5、IL-13<sup>[4]</sup>。一部分 AD 患者具有变应原特异性的 Th2 细胞因子和 IgE, 如果接触了这些变应原皮损将会加重, 这类患者可归为 Th2 型 AD, 而皮损中 IL-18 的升高似乎与 Th2 型 AD 有关, 提示 IL-18 可能是治疗 Th2 型 AD 的靶点<sup>[5]</sup>。Konishi 等<sup>[6]</sup>将角质形成细胞表达的 IL-18 基因转入 C57BL/6 小鼠培育出 KIL-18Tg 小鼠。该鼠过度表达 IL-18, 在 6 月龄时出现 AD 样皮损, 皮肤病理示棘层肥厚, 肥大细胞脱颗粒, 淋巴细胞和中性粒细胞浸润。而将角质形成细胞表达的 CASP1 基因转入 C57BL/6 小鼠培育出的 KCASP1Tg 小鼠过度表达 CASP1, 该鼠在 8 周时出现 AD 样皮损。2 种转基因小鼠的 Th2 型细胞因子, IgE 和组胺均明显增多。但是敲除了 IL-18 基因的 KCASP1Tg 小鼠却未出现皮炎, 可见 IL-18 可诱发类似 AD 的皮损。因此, 研究 AD 与 IL-18 的关系可进一步明确 AD 的发病机制。

## 3 CASP1 转基因小鼠

CASP1 又称 IL-1 $\beta$  转化酶, 对 IL-1 $\beta$  和 IL-18 前体有活化加工作用。IL-1 $\beta$  和 IL-18 是两种强致炎细胞因子, 需经 CASP1 才能转化为具有生物学功能的成熟分子。活性的 IL-1 $\beta$  和 IL-18 又通过其致炎活性, 介导了 CASP1 促损伤作用的发挥<sup>[7]</sup>。在角蛋白 14 启动子的调控下, KCASP1Tg 鼠过度表达 CASP1, 在第 8 周血清 IgE 和 IgG1 升高, 在第 16 周眼周和耳朵有轻度瘙痒性炎症。皮肤病理示显著的棘层肥厚、乳头瘤样增生、角化不全和细胞内水肿, 伴密集的淋巴细胞、中性粒细胞和肥大细胞浸润, 但无嗜酸性粒细胞浸润。Murakami 等<sup>[8]</sup>将 KCASP1Tg 小鼠敲除 stat6 基因后仍有慢性皮炎的表现, 但其 IgE 水平无明显升高, 提示 IgE 在 KCASP1Tg 小鼠 AD 样皮损发生过程中没有发挥作用。该模型可以用于探讨细胞因子在缺乏 IgE 时引起的皮肤损害。

## 4 IL-31 转基因小鼠

IL-31 是一种新近发现的细胞因子, 主要由 Th2 细胞产生, IL-31 受体与制瘤素 M 受体 (oncostatin M receptor, OS-MR) 结合组成的异源二聚体, 表达于角质形成细胞、嗜酸性粒细胞、有活性的单核细胞和巨噬细胞上。研究发现 AD 皮损中 IL-31 表达明显增高<sup>[9]</sup>。IL-31 可诱发小鼠出现类似 AD 的瘙痒和皮炎, 这可能与 IL-31 通过激活嗜酸性粒细胞-角质形成细胞网有关, 提示 IL-31 在 AD 中有着重要的免疫病理作用<sup>[10]</sup>。Dillon 等<sup>[11]</sup>报道的 IL-31 转基因小鼠过度表达 IL-31, 导致小鼠出现瘙痒、搔抓行为及毛发脱落, 早期皮损出现在 4~8 周, 6 个月时到达顶点。皮肤病理示角化不全、棘层肥厚、肥大细胞浸润。但这些变化不依赖 IgE 和 T 细胞。通过该模型不仅有助于了解 IL-31 在内源性 AD 发展过程所起的作用, 还能用于探讨抑制 IL-31 的表达是否可作为治疗靶点。

## 5 TSLP 转基因小鼠

TSLP 最初发现于小鼠的胸腺基质细胞系, 但后来发现 TSLP 主要在上皮细胞, 角质形成细胞上产生。它通过其特异性受体 (TSLPR) 与 IL-7R $\alpha$  组成的 TSLPR 复合物发挥效应<sup>[12]</sup>。近来发现 TSLP 在 AD、支气管哮喘等变态反应性疾病中高表达, TSLP 与其受体复合物结合后, 通过活化树突状细胞, 增强其对 CD4<sup>+</sup>T 细胞的活化能力, 促使 Th0 细胞向 Th2 分化<sup>[13]</sup>。Yoo 等<sup>[14]</sup>利用多西环素诱导角蛋白 5 启动子启动, 诱发 BALB/c 小鼠过度表达 TSLP, 产生类似 AD 的皮炎。该鼠 (K5-TSLP-Tg) 的皮损在 2 周时为轻度红斑, 在 3~4 周逐渐发展为湿疹样的改变, 如持续性红斑、轻度干燥、结痂和抓痕。皮肤病理示角化过度、海绵水肿、棘层肥厚及炎性细胞浸润。细胞浸润主要以淋巴细胞和巨噬细胞为主, 并有较多肥大细胞和嗜酸性粒细胞。该鼠的 Th2 细胞因子占优势, 如 IL-4、IL-5 和 TNF- $\gamma$  的表达上调。同时血清中 IgE 和 IgG1 升高, IgG2a 降低。Li 等<sup>[15]</sup>报道的 K14-TSLP-Tg 小鼠是在角蛋白 14 启动子的调控下过度表达 TSLP。该鼠在 3 周时耳部皮肤变厚, 出现鳞屑, 皮损逐渐累及面颈和背部, 伴有搔抓行为, 在耳部局部皮损中 IL-4、IL-5、IL-13、IL-10 和 IL-31 升高, 同时 IFN- $\gamma$ 、CC 型趋化因子 (CC chemokine, CCL) 17、CCL22、CCL10、CCL8、CCL20 也升高。5 周时血清中 IgE、IgG、IL-5 升高, 淋巴细胞和嗜酸性细胞增多。研究还发现选择性地切除表皮角质形成细胞里类维生素 A 的 X 受体 (RXRs) 的 RXR $\alpha$ / $\beta$  缺陷小鼠, 能自发产生类似 AD 的皮损, 如红斑, 干燥, 瘙痒, 嗜酸性细胞和肥大细胞等炎症细胞浸润, 以及 Th2 细胞因子 (IL-4、IL-5、IL-13、IL-10 和 IL-31) 和化学趋化因子 (CCL17、CCL22 和 CCL8) 表达增多。由此认为当皮肤角质形成细胞里缺少 RXRs 时能够快速诱导 TSLP 过度表达, 由此触发了 AD 的发生及恶化。这些发现说明了 TSLP 和 AD 之间有重要的联系, 通过小鼠模型可研究 TSLP 能否作为治疗 AD 的一种重要的靶点。

## 6 RelB 缺陷小鼠

RelB 属于核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)/Rel 家族, 在机体应激、免疫、炎症反应中起重要作用, 主要表达于淋巴系统及树突状细胞。研究发现通过抑制 NF- $\kappa$ B 的转录活性是一种很好的治疗炎症性疾病、免疫性疾病以及癌症的方法<sup>[16]</sup>。Barton 等<sup>[17]</sup>发现 RelB 缺陷小鼠可自发出现皮肤炎症。皮肤病理示角化过度, 棘层肥厚, CD4<sup>+</sup>T 细胞和嗜酸性粒细胞浸润。血清 IgE 明显升高, 皮损处 IL-4、IL-5、IFN- $\gamma$ 、嗜酸性粒细胞活化趋化因子以及趋化因子受体 3 的 mRNA 表达升高。虽然该模型在某些方面与 AD 相似, 但没有报道该鼠出现瘙痒症状。RelB 缺陷小鼠与缺乏外周 T 淋巴细胞的 nur77 转基因小鼠杂交后, 在皮损部位发现该鼠的皮炎明显减轻, 表皮角化过度减轻, 角质形成细胞增殖减少, 提示 RelB 缺陷小鼠的炎症反应主要由 T 淋巴细胞介导, 从 T 淋巴细胞的角度模拟了 AD 的发病过程。虽然 RelB 缺陷小鼠并不能完善地模拟 AD 发病过程, 但却可用于探讨 NF- $\kappa$ B 与 AD 发病机制的关系。

## 7 Cat E 缺乏小鼠

Cat E 是一种细胞内天门冬氨酸蛋白酶, 主要存在于免疫系统的细胞中。Tsukuba 等<sup>[18]</sup>报道敲除 Cat E 基因的 C57BL/6 小鼠在普通环境下可自发出现瘙痒、皮肤湿疹样损害及毛发脱落, 类似 AD 的皮损。皮肤病理示表皮增厚, 巨噬细胞、淋巴细胞及嗜酸性粒细胞浸润。血清中总 IgE 水平升高。进一步研究表明, 该鼠表现为 Th2 细胞因子占优势, IL-18、IL-1 $\beta$  水平升高, 而 IFN- $\gamma$  和 IL-2 的水平则正常, 同时血清中的 IL-18、

IL-1 $\beta$  降解速度降低。这种小鼠对细菌感染的易感性明显增加<sup>[19]</sup>。研究进一步发现该鼠的细胞黏附性和趋化性存在缺陷,可能是导致巨噬细胞功能障碍的原因,提示了 Cat E 缺乏在免疫紊乱的发病机制中的作用<sup>[20]</sup>。因此,可以通过该模型研究 Cat E 缺乏与 AD 发病的关系。

## 8 SCCE 转基因小鼠

SCCE 也叫激肽释放酶 7(KLK7),是丝氨酸蛋白酶家族中的一种缓激肽释放酶。AD 的发生与角质层的结构和功能的改变有关,而表皮屏障功能的破坏与角质形成细胞的大小和成熟、脱落、脂膜以及某些丝氨酸蛋白酶的活性改变有关。在 AD 样皮损中发现 SCCE 的活性增强,它可能破坏了对维持表皮稳定性起重要作用的角粒而导致表皮屏障功能受损。Hansson 等<sup>[21]</sup>报道了在病毒启动子作用下角质形成细胞过度表达人类 SCCE RNA 基因的转基因小鼠。该鼠在 7~8 周或更大时,产生 AD 样皮损,如表皮增厚、角化过度、真皮内炎症细胞浸润。在 10~11 周时出现瘙痒症状,小鼠的搔抓频率随着时间的推移而增加。但是小鼠的搔抓行为发生在表皮增厚之后,提示瘙痒是表皮变化的继发反应,而不是 SCCE 的直接影响。研究还发现抗组胺药不能减轻该转基因小鼠的瘙痒症状,提示组胺并不是这种转基因小鼠的致病原因。

## 9 APOC1 转基因小鼠

APOC1 参与脂蛋白的代谢,在正常人中,该蛋白主要在以巨噬细胞和角质形成细胞为主要细胞类型的肝脏、皮肤和脑组织表面表达。Nagelkerken 等<sup>[22]</sup>报道 APOC1 转基因小鼠过度表达的 APOC1 破坏了维持皮肤屏障功能中的脂质,导致皮肤屏障功能失调,自发产生了类似 AD 的皮炎,是一种新的 AD 模型。该鼠显著的临床特征不仅表现为血脂异常,而且随鼠龄增长还自发产生严重皮炎,如抓痕、苔藓样变、表皮剥脱、瘙痒。皮肤病理示表皮增厚、海绵水肿并伴有嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、肥大细胞、巨噬细胞、CD4<sup>+</sup> T 细胞等炎症细胞增多。血清中 IgE 亦升高。该模型表现为皮肤屏障功能受损后引起的经表皮水分丢失增多,通过外用亲脂乳剂修复皮肤屏障功能可使皮损症状得到部分改善。这些发现提示皮肤屏障功能障碍在 AD 的发病机制中有重要作用。Oranje 等<sup>[23]</sup>指出 APOC1 转基因小鼠对局部外用激素有效,并进一步应用该鼠来比较他克莫司软膏和丙酸氟替卡松乳膏局部封包后的疗效,提示该模型可用于研究新药的疗效。

## 参考文献:

- Chan LS, Robinson N, Xu L. Expression of interleukin-4 in the epidermis of transgenic mice results in a pruritic inflammatory skin disease; an experimental animal model to study atopic dermatitis[J]. *J Invest Dermatol*, 2001, 117(4):977-983.
- 林颖, 陈达灿, 陈淑慧, 等. 特异性皮炎皮损处金黄色葡萄球菌定植情况和药敏分析[J]. *广东医学*, 2011, 32(9):1140-1142.
- Chen L, Overbergh L, Mathieu C, et al. The development of atopic dermatitis is Independent of Immunoglobulin E up-regulation in the K14-IL-4 SKH1 transgenic mouse model[J]. *Clin Exp Allergy*, 2008, 38(8):1367-1380.
- Trzeciak M, Gleń J, Bandurski T, et al. Relationship between serum levels of interleukin-18, IgE and disease severity in patients with atopic dermatitis[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2011, 36(7):728-732.
- Tsutsui H, Mizutani H, Nakanishi K. Contribution of interleukin 18 to the development of infection-associated atopic dermatitis[J]. *Curr Probl Dermatol*, 2011, 41(41):93-103.
- Konishi H, Tsutsui H, Murakami T, et al. IL-18 contributes to the spontaneous development of atopic dermatitis-like inflammatory skin lesion independently of IgE/stat6 under specific pathogen-free conditions [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(17):11340-11345.
- Sahoo M, Ceballos-Olvera I, del Barrio L, et al. Role of the inflammasome, IL-1 $\beta$ , and IL-18 in bacterial infections [J]. *Sci World J*, 2011, 11(11):2037-2050.
- Murakami T, Yamanaka K, Tokime K, et al. Topical suplastat tosilate (IPD) ameliorates Th2 cytokine-mediated dermatitis in caspase-1 transgenic mice by downregulating interleukin-4 and interleukin-5 [J]. *Br J Dermatol*, 2006, 155(1):27-32.
- Brandt EB, Sivaprasad U. Th2 cytokines and atopic dermatitis [J]. *J Clin Cell Immunol*, 2011, 2(3):110-122.
- Cheung PF, Wong CK, Ho AW, et al. Activation of human eosinophils and epidermal keratinocytes by Th2 cytokine IL-31: implication for the immunopathogenesis of atopic dermatitis [J]. *Int Immunol*, 2010, 22(6):453-467.
- Dillon SR, Sprecher C, Hammond A, et al. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice [J]. *Nat Immunol*, 2004, 5(7):752-760.
- Comeau MR, Ziegler SF. The influence of TSLP on the allergic response [J]. *Mucosal Immunol*, 2010, 3(2):138-147.
- Ito T, Liu YJ, Arima K. Cellular and molecular mechanisms of TSLP function in human allergic disorders-TSLP programs the Th2 code in dendritic cells [J]. *Allergol Int*, 2012, 61(1):35-43.
- Yoo J, Omori M, Gyarmati D, et al. Spontaneous atopic dermatitis in mice expressing an inducible thymic stromal lymphopoietin transgene specifically in the skin [J]. *J Exp Med*, 2005, 202(4):541-549.
- Li M, Messaddeq N, Teletin M, et al. Retinoid X receptor ablation in adult mouse keratinocytes generates an atopic dermatitis triggered by thymic stromal lymphopoietin [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(41):14795-14800.
- De Stefano D. Oligonucleotides decoy to NF-kappaB; becoming a reality? [J]. *Discov Med*, 2011, 12(63):97-105.
- Barton D, Hogenesch H, Weih F. Mice lacking the transcription factor RelB develop T cell-dependent skin lesions similar to human atopic dermatitis [J]. *Eur J Immunol*, 2000, 30(8):2323-2332.
- Tsukuba T, Okamoto K, Okamoto Y, et al. Association of cathepsin E deficiency with development of atopic dermatitis [J]. *J Biochem*, 2003, 134(6):893-902.
- Tsukuba T, Yamamoto S, Yanagawa M, et al. Cathepsin E-deficient mice show increased susceptibility to bacterial infection associated with the decreased expression of mul-

- tiple cell surface Toll-like receptors[J]. *J Biochem*, 2006, 140(1):57-66.
- [20] Tsukuba T, Yanagawa M, Okamoto K, et al. Impaired chemotaxis and cell adhesion due to decrease in several cell-surface receptors in cathepsin E-deficient macrophages[J]. *J Biochem*, 2009, 145(5):565-573.
- [21] Hansson L, Böckman A, Ny A, et al. Epidermal overexpression of stratum corneum chymotryptic enzyme in mice: a model for chronic itchy dermatitis[J]. *J Invest Dermatol*, 2002, 118(3):444-449.
- [22] Nagelkerken L, Verzaal P, Lagerweij T, et al. Develop-

ment of atopic dermatitis in mice transgenic for human apolipoprotein C1[J]. *J Invest Dermatol*, 2008, 128(5):1165-1172.

- [23] Oranje AP, Verbeek R, Verzaal P, et al. Wet-wrap treatment using dilutions of tacrolimus ointment and fluticasone propionate cream in human APOC1 (+/+) mice with atopic dermatitis[J]. *Br J Dermatol*, 2009, 160(1):54-61.

(收稿日期:2012-11-08 修回日期:2013-01-22)

· 综 述 ·

## 青年高血压研究进展

曹位平 综述, 陈 明<sup>△</sup> 审校

(重庆医科大学附属第一医院心内科 400016)

**关键词:** 青年高血压; 高血压, 肾血管性; 原发性醛固酮增多症

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.16.043

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)16-1900-03

联合国界定青年年龄于 15~24 岁,但它并不要求世界各国统一于这一界定。事实上,世界各国对本国青年的年龄界限,多为 14~30 岁。临床上多数研究提示,30 岁以下为青年高血压的发病年龄。本文就近年来青年高血压的流行病学、病因及发病机理、临床特征及防治策略的研究作一概要的综述。

### 1 青年高血压流行病学概述

流行病学资料显示,近 10 年,青年高血压的患病率呈逐年提高<sup>[1]</sup>。2011 年 Nguyen 等<sup>[2]</sup>报道美国 24~32 岁青年中高血压患病率 19%,并仍然在不断上升。中国 1991 年高血压普查显示,15~45 岁人群高血压的患病率为 4.0%,2002 年 18~45 岁人群高血压的患病率为 9.1%<sup>[3]</sup>,近 10 年增加了 1 倍。防治青年高血压不仅应了解患病率,其高漏诊率也应引起重视。美国一项对 34 627 例 18~49 岁女性居民研究显示,仅有 33% 的高血压患者被检出,漏诊率高达 67%。青年青高血压的实际患病率可能更高<sup>[4]</sup>。

### 2 青年高血压的主要类型

**2.1 早发的原发性高血压病** 青年高血压仍以原发性为主,男性占多数。新近阜外医院报道了一组 16~30 岁的青年高血压,其中原发性高血压占 59.9%(185/309),男性占 84.3%(156/185)<sup>[5]</sup>。国内外研究表明超重及肥胖、早产、低出生体质量、原发性高血压家族史、胰岛素抵抗、糖脂代谢紊乱、睡眠质量差及不良饮食习惯等是青年原发性高血压的主要危险因素<sup>[6-7]</sup>。青年原发性高血压也常合并高尿酸等代谢异常,血清尿酸水平与青年非勺型高血压发生呈正相关。Uchiyama 等<sup>[8]</sup>纵向分析了 6 178 名在校大学生的血压和体质量指数(body mass index, BMI),表明二者有显著相关性。青年高血压与肥胖的关系在女性中则更加明显<sup>[9]</sup>。空腹胰岛素水平跟青年高血压相关,胰岛素抵抗可加重青年高血压的程度<sup>[10]</sup>。

文献资料表明,盐敏感者在青年高血压人群中的比率比较高,特别是高血压家族史阳性者;盐敏感性是青年高血压发病的独立危险因素,代谢综合征能增加青年的盐敏感性<sup>[11]</sup>。2011 年波兰 Dziwura 等<sup>[12]</sup>报道 G972R 基因多态性与青年高

血压盐敏感性有关。

青年人大动脉弹性好,外周阻力较高,故舒张压升高明显,收缩压升高不明显。青年高血压导致靶器官受损中,最常见的是左心室肥厚和肾脏受损,且血压呈非杓型者更容易发生。Ekore 等<sup>[13]</sup>分析了 405 例住院的青年高血压的靶器官受损情况,肾脏受损占 26.1%,左室肥厚占 17.7%,视网膜病变和充血性心衰分别占 4.0%、2.0%。但长期随访结果提示青年原发性高血压靶器官损害较中老年组发生率低。

**2.2 青年继发性高血压** Li 等<sup>[14]</sup>2007 年对新疆 685 例住院的继发性高血压患者进行分析,青年患者是老年患者人数的 2.2 倍,说明继发性高血压以青年人为主。阜外医院吴艳等<sup>[5]</sup>对 309 例青年高血压患者进行分析,继发性高血压占 40.1%(120/309),常见的病因有:肾血管性高血压(28.5%)、主动脉缩窄(4.2%)、原发性醛固酮增多症(2.9%)、肾实质性高血压(1.6%)、Liddle 综合征(1.0%)、其他(白大衣性高血压、Cushing 综合征、肾素瘤等)占 1.0%。

在 Viera 等<sup>[15]</sup>报道中,纤维肌性发育不良是导致青年肾动脉狭窄最常见的原因,尤其是青年女性。但国内多个研究提示,大动脉炎是导致青年肾动脉狭窄的首要原因;其次是纤维肌性发育不良、动脉粥样硬化和血栓闭塞性脉管炎,另外更少患者表现为肾动脉近端孤立性狭窄。青年女性处于生育高峰期,患有大动脉炎的青年高血压女性围产期可导致先兆子痫、胎儿宫内发育迟缓<sup>[16]</sup>。临床上,青年肾血管性高血压往往无高血压家族史,血压呈中-重度升高,对于血压在短期内升高的青年需筛查。2009 年美国 Borazan 等<sup>[17]</sup>报道了 1 例肾血管性高血压的罕见原因,即只累及肾动脉的多发性大动脉炎。

原发性醛固酮增多症是青年内分泌性高血压最主要的原因,女性多发,在一般高血压人群中的发病率为 5%~10%。2012 年 Boulkroun 等<sup>[18]</sup>报道,青年人 KCNJ5 基因突变可能是引起青年原发性醛固酮增多症的分子学机制。最近研究提示,青年合并代谢综合征、睡眠呼吸暂停、2 型糖尿病和顽固性高血压时需进一步筛查原发性醛固酮增多症。大量临床资料表