

- 研究[J]. 中国中医药科技, 1996, 3(4): 45-47.
- [10] 李红英. 高泌乳素血症发病相关因素及中医证候[J]. 医药卫生科技, 2014, 3(1): 51.
- [11] 丁丽仙. 丁启后治疗高催乳素血症的经验[J]. 贵阳中医学院学报, 2015, 37(5): 61-63.
- [12] 苗凌娜. 高泌乳素血症的病因与辨证[J]. 按摩与康复医学(中旬刊), 2012, 3(3): 177.
- [13] 孙炳玉, 尹继全, 井栋臻. 麦柴四物汤佐治肝郁型高泌乳素血症不孕症疗效观察[J]. 中医临床研究, 2012, 4(3): 30-31.
- [14] 程丽. 疏肝活血汤治疗肝郁血瘀型高催乳素血症 30 例临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2016, 35(1): 59-60.
- [15] 刘丹, 杨琳. 补肾抑乳汤配合溴隐亭治疗高催乳素血症临床观察[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(11): 2708-2709.
- [16] 张帆. 通经敛乳方治疗高催乳素血症 30 例疗效观察[J]. 新中医, 2001, 33(4): 25.
- [17] 郑瑞芹. 疏肝补肾退乳汤联合溴隐亭治疗特发性高催乳素血症不孕症疗效分析[J]. 中国处方药, 2015, 13(8): 89-90.
- [18] 王浩. 解郁滋肾散瘀汤治疗高泌乳素血症性不孕症 31 例[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(10): 131-132.
- [19] 滕秀香. 柴岩松辨证治疗高泌乳素血症的经验[J]. 北京中医药, 2011, 30(5): 340-342.
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.31.044
- [20] 黄丽慧. 丹栀逍遥散加味治疗高催乳素血症 30 例观察[J]. 实用中医杂志, 2015, 31(11): 1002-1003.
- [21] 杨桂芹. 高泌乳素血症从肝肾论治临床观察 30 例[J]. 河南中医药学刊, 2002, 17(1): 29.
- [22] 王立芝, 林杰. 中西医结合治疗高泌乳素血症 64 例临床观察[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2015(2): 118-119.
- [23] 翁雪松. 化痰泄浊法治疗高催乳素血症的临床研究[J]. 上海中医药杂志, 2004, 38(1): 24.
- [24] 赵晓莉, 韩玉芬. 祛痰排浊法治疗高泌乳素血症[J]. 中国中医药基础医学杂志, 2012, 18(3): 297-300.
- [25] 颜小利, 胡均. 联合应用溴隐亭和针灸法治疗特发性高催乳素血症合并不孕的疗效观察[J]. 当代医药论丛, 2014(14): 167-168.
- [26] 王希琳, 卫义兰, 严莉. 热敏灸配合药物治疗高泌乳素血症所致不孕症疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2013, 32(7): 563-564.
- [27] 刘锦红, 屈亚静, 李钰慧, 等. 耳穴贴压联合溴隐亭治疗高催乳素血症的临床研究[J]. 河北医药, 2016, 38(4): 565-567.
- [28] 胡坚. 推拿治疗高催乳素血症的疗效观察及护理体会[J]. 中国民族民间医药, 2013, 2(10): 161.

(收稿日期: 2016-04-20 修回日期: 2016-06-08)

胰岛素样生长因子结合蛋白 7 在相关皮肤病中的研究新进展*

曹经江 审校, 李明静[△] 综述

(三峡大学仁和医院皮肤科, 湖北宜昌 443001)

【关键词】 胰岛素样生长因子结合蛋白 7; 黑色素瘤; 银屑病; 纤维瘤; 发病机制

【中图分类号】 R739.5

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-8348(2016)31-4440-04

胰岛素样生长因子结合蛋白 7(IGFBP7)是 20 世纪 90 年代研究发现的一种胰岛素样生长因子结合蛋白,它是胰岛素样生长因子结合蛋白超家族 16 种结合蛋白中的 1 种,除了能与胰岛素样生长因子结合发挥外,因其对胰岛素有较高的亲和性,故在人体内还具有调节胰岛素的分布及新陈代谢等作用,同时,它还能与胰岛素受体结合,它是一种功能性的胰岛素结合蛋白^[1-2]。近年来发现,IGFBP7 能作为一种分泌蛋白,通过自分泌或者旁分泌的方式诱导细胞的衰老和凋亡^[3]。之前的研究也发现 IGFBP7 下调显著提高了 HaCaT 细胞的增殖能力,其与细胞的凋亡水平明显降低有关,而重组 IGFBP7 可以逆转上述效应,再次验证了上述结论^[4]。本文就 IGFBP7 在皮肤病领域的研究新进展作一简要综述。

1 恶性黑色素瘤(MM)

MM 是一种高度恶性肿瘤,其在相关皮肤癌的病死率中占 75%^[5]。由于 MM 抵抗化疗和放疗的特点,其晚期患者的 5 年存活率仅有 10%~20%^[6]。因此,发现新的 MM 的有效治疗方案成为临床上的迫切需求。

研究发现,在人类肿瘤中,尤其是在 MM 中可见 50%~70% BRAF 的突变,而在良性的黑色素痣中却很少能发现

BRAF 的突变^[7-8]。Wajapeyee 等^[3]对全基因组进行了 RNA 干扰筛选,选出所需要的 BRAF 活化的 17 个基因(BRAFV600E),意外发现 IGFBP7 在 BRAFV600E 介导的衰老和凋亡中具有核心地位,其通过自分泌或者旁分泌途径抑制 BRAF-MEK-ERK 信号,从而诱导细胞的衰老和凋亡。故在 BRAFV600E 阳性的 MM 中 BRAF-MEK-ERK 通路过度激活,且 IGFBP7 表达缺失,无法抑制 BRAF-MEK-ERK 通路信号,导致细胞增殖失控发展为恶性肿瘤^[9]。

Chen 等^[10]构建 pEGFC1-IGFBP7 质粒转染至 B16-F10 细胞中,发现体外质粒转染的细胞内 IGFBP7-mRNA 的表达水平以剂量依赖的方式增长了 1~6 倍,同时 pE-IGFBP7 转染细胞被明显抑制增殖,且这种抑制增殖的表现表现在转染后的 48 h 达到顶峰,而对照组与非转染组在增殖方面的表现并无明显不同,由此可以表明 pE-IGFBP7 转染组所拥有的抑制增殖的能力是通过增加 IGFBP7 的合成与分泌所得到的。这似乎也就能推导出长期诱导 IGFBP7 的表达能建立一个理想的体外治疗 MM 的方案。为了验证体内治疗是否同样有效,Chen 等^[10]等对 B16-F10 黑色素瘤同种移植瘤进行瘤内注射 pE-IGFBP7 质粒,从注射后第 5 天开始到小鼠死亡的当天,对照组的肿瘤体

积是最开始体积的 8.0 倍,而注射组仅仅是原始体积的 2.8 倍,通过免疫印迹法测定 IGFBP7 的表达发现,注射组要显著高于对照组。由此可见,IGFBP7 在体内和体外均能抑制 B16-F10MM 细胞生长并可有效促该细胞凋亡。

那么 IGFBP7 为什么会在 MM 中表达缺失呢?近年来有研究发现,启动子区胞嘧啶和鸟嘌呤(CpG)岛高甲基化导致抑制基因转录沉默,通常来说 CpG 岛是未甲基化的,但相关研究发现人类黑素瘤细胞中 IGFBP7 基因启动子区 CpG 岛存在异常甲基化,并且 IGFBP7 基因启动子区 CpG 岛甲基化状态和基因表达具有一定的相关性,当用去甲基化药物 5-aza-dC 处理阴性表达 IGFBP7 的人黑素瘤 A375 和 M14 细胞发现 IGFBP7 的 mRNA 和蛋白表达恢复,说明启动子区 DNA 异常甲基化是黑素瘤细胞中 IGFBP7 表达改变的主要调控机制^[11-12]。

陈嵘祯等^[13]检测了 IGFBP7 在鼠正常组织的表达,发现 IGFBP7 在正常组织均有表达,且重要脏器的表达较高,而 MM 中表达缺失,继而推测利用质粒在体内实现 IGFBP7 高表达进而诱导 MM 凋亡的基因治疗方法对体内重要脏器的影响较小。由此可见,IGFBP7 作为诱导 MM 细胞衰老和凋亡的重要调控蛋白极有可能作为将来 MM 的基因治疗新靶点。

2 银屑病

银屑病是一种慢性皮肤病,它影响了全球人口的 1%~3%^[14]。近年来认为,炎症细胞浸润是新发银屑病斑块的初始事件,连同原本就存在的银屑病皮损表明银屑病是一种自身免疫性疾病^[15]。

先前 Hochberg 等^[16]研究表明银屑病患者 IGFBP7 表达下降,Nousbeck 等^[2]为了证实该结果,他们研究了银屑病组和对照组的病理切片,发现在正常表皮组织中,IGFBP7 表达强烈,而在银屑病表皮中完全不表达或者表达微弱,同时还发现 IGFBP7 在银屑病患者中都存在表皮细胞调控异常,这些结论似乎都预示着 IGFBP7 参与了银屑病的发病。表皮角质形成细胞的异常增殖和分化作为该病的特征表现,IGFBP7 在其中又充当了什么样的角色呢^[2]? Nousbeck 等^[2]诱导分化 HaCaT 细胞在 1.4 mmol/L 的 Ca²⁺介质的存在下,表达特定的 IGFBP7 shRNA 或者对照组的 shRNA,他们发现 IGFBP7 的下调抑制了诱导表皮角质形成细胞分化的 3 个标志 KRT10、内披蛋白和兜甲蛋白,同时还对全组基因进行表达分析,研究 HaCaT 细胞培养在低细胞外钙离子浓度和高细胞外钙离子浓度中,对于 IGFBP7 的下调所表现出的基因差异表达,这些实验的结果均表明,IGFBP7 能调控钙诱导的 KCs 分化相关的基因表达。

Nousbeck 等^[17]采用分层的三维表皮细胞培养模型,该模型的角质形成细胞被特定的 IGFBP7 小干扰 RNAs 或者对照组的小干扰 RNAs 所转染,然后在胶原蛋白和成纤维细胞的气液表面上生长 2 周,让被转染的细胞去产生皮肤类似物,发现特定的 IGFBP7 小干扰 RNA 抑制 IGFBP7 的表达,导致该组产生的皮肤类似物低于对照组的 60%,同时还发现 IGFBP7 的下调与皮肤类似物模型的分层异常、明显的角化过度 and 棘层增厚有关,而以上却是银屑病的特点。Nousbeck 等^[17]还发现每周在表皮注射 5 次重组 IGFBP7 的小鼠体内 CD3 和 CD56 表达相对较弱,而每周在表皮注射 5 次磷酸盐缓冲液的小鼠体内 CD3 和 CD56 表达强烈,这两个免疫分子分别标记 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞。所以,IGFBP7 中在银屑病的发病机制中不仅仅只参与了表皮分层的异常,还参与了免疫机制的

异常。

3 皮肤纤维瘤和隆突性皮肤纤维肉瘤

皮肤纤维瘤(dermatofibroma,DF)是一种常见的生长缓慢的良性皮肤肿瘤,有较硬的丘疹和结节,若有罕见的糜烂和溃疡会造成诊断的困难^[18]。隆突性皮肤纤维肉瘤(dermatofibrosarcoma protuberans,DFSP)是一种恶性纤维组织细胞瘤,其诊断较为困难,因为它具有和基底细胞癌、表皮样癌、肉瘤的相似性^[18-19]。免疫组织化学染色是经常被用来对 DF 和 DFSP 进行鉴别诊断的,但是常规标记物的表达往往存在重叠^[20]。CD34 和 λ a 因子作为最常用的免疫染色标记来鉴别 DF 和 DFSP,但是它们可能表现出表达和诱导的异常,从而导致误诊,虽然近些年有些数据表示 P75 和 S100A6 可能成为鉴别二者有用的免疫组织化学标记,但是结果并不太令人满意,仍旧沿用着传统的 CD34 和 λ a 因子^[21]。

Li 等^[22]为了研究 IGFBP7 在 DF 和 DFSP 中的免疫染色,并确定 IGFBP7 是否优于在传统上鉴别 DF 和 DFSP 所使用的抗体,他们使用抗体 IGFBP7、CD34、 λ a 因子、CD10 和 ST-3 对 28 例 DFSP 和 30 例 DF 进行免疫组织化学染色,结果发现 IGFBP7 在 DF 中表现阳性,而在 DFSP 中呈阴性,结合 CD34、F λ a 和 ST-3 的免疫染色,能使 DF 和 DFSP 的鉴别诊断结果更加可靠。而肿瘤中 IGFBP7 的下调机制可能包括转录阻遏物或者遗传基因的改变,如甲基化沉默^[3],但在 DFSP 中,IGFBP7 下调的机制仍是个谜,还需要大样本实验,以及进一步的研究来澄清 IGFBP7 在 DFSP 中不表达的原因^[22]。但在二者的鉴别诊断中为医学研究人员提供了新思路。

4 非黑色素瘤皮肤癌

非黑色素瘤皮肤癌包括基底细胞癌(BCC)和鳞状细胞癌(SCC),二者虽然都是浸润生长,但它们很少发生转移。

提高早期头颈部鳞状细胞癌的诊断,能有效提高临床疗效,所以生物标记物的识别非常重要。近些年发现,与健康人相比,尿激酶和 IGFBP7 在头颈部鳞状细胞癌患者的血浆中明显升高,同时也发现与癌症患者的死亡风险增加有关^[23]。有假设认为,发生在 IGFBP7 基因的启动子调节区的遗传变异可能影响该基因的表达,从而修改癌症的易感性,于是有人为了评估 IGFBP7 的启动子基因多态性和头颈部鳞状细胞癌风险之间的关系进行了相关研究,结果发现携带 IGFBP7-418A 基因型的个体患有头颈部鳞状细胞癌的风险降低,但由于样本量的限制,具体的分子机制还需要进一步的相关研究^[24]。

为了研究皮肤癌中 IGFBP7 的 mRNA 的编辑和表达相对正常皮肤是否发生了改变,Hochberg 等^[25]对 22 例 BCC、15 例 SCC 和 18 例正常表皮进行了 IGFBP7 的表达以及 mRNA 编辑水平的检测,发现跟正常表皮相比,IGFBP7 mRNA 在 BCC 和 SCC 中过度表达,此外,IGFBP7 的转录物在正常表皮高度编辑,但在 BCC 和 SCC 中显著减少。RNA 编辑是一个在真核细胞中可以扩大和多样化转录物组和蛋白质组的转录后机制^[25]。mRNA 中的腺苷(A)至肌酐(I)的选择脱氨基作用可以改变所编码蛋白质的氨基酸序列,对蛋白质的稳定、定位和功能往往有着关键性的影响^[26]。IGFBP7 的 RNA 编辑事件发生在非编码区,两个编辑位点被确定在 IGFBP7 的转录物上,分别在氨基酸 78(第 1 个编辑点)和 95(第 2 个编辑点)发生 R→G 和 K→R 的替换,A~I 编辑是通过一类 RNA 腺苷脱氨酶(ADARs)而发生作用,在 ADARs 中最常见的即为 A-

DARs1 和 ADARs2,这两种最常见的 ADARs 在 BCC 和 SCC 中与在正常组织中的表达没有显著的不同,表明正常水平的 ADARs 不能编辑在 BCC 和 SCC 中过量的 IGFBP7 mRNA,而 IGFBP7 中不足的 A~I 的编辑可能会被肿瘤用来躲避细胞增殖的控制,不足的编辑会导致 IGFBP7 蛋白的不稳定以及产量下降,并通过反馈回路诱导自身 mRNA 的过度转录,产生恶性循环^[25]。在体内试验中发现,A~I 编辑能使 IGFBP7 蛋白质稳定,而在 BCC 中,由于缺乏 A~I 编辑,IGFBP7 蛋白质易发生降解;而体外试验也发现,K95R 变体的裂解率相比于没有编辑的 IGFBP7 要明显低得多。可以证实,IGFBP7 是一种重要的抑癌基因,其 A 至 I 编辑可能会成为非黑色素瘤皮肤癌治疗的新途径^[25-26]。

总之,IGFBP7 作为一种 IGFBP-rp,在相关皮肤病发病机制的研究将会越来越多,不管是作为治疗新思路或者是鉴别诊断新的生物标记,都具有相当广阔的应用前景。笔者之前的研究发现,IGFBP7 沉默的细胞中转化生长因子- β 1(TGF- β 1) 和磷酸化 MAPK 水平上调,而 IGFBP7 过表达细胞中 TGF- β 1 和磷酸化 MAPK 水平下调^[4]。这一结果提示 IGFBP7 在 HaCaT 细胞中对 TGF- β 1 的调控可能通过 MAPK 通路,这为增殖性皮肤,比如银屑病、扁平苔藓等的治疗提供了新思路。至于其在相关皮肤病中还能有哪些作用、参与哪些发病机制,都需要进一步的研究探讨。

参考文献

- [1] 李娜,王国栋,王艺磊. IGFBP7 基因的结构与功能的研究进展[J]. 生命科学,2012,24(10):1189-1190.
- [2] Noursbeck J, Sarig O, Avidan N, et al. Insulin-like growth factor-binding protein 7 regulates keratinocyte proliferation, differentiation and apoptosis[J]. J Invest Dermatol, 2010,130(2):378-387.
- [3] Wajapeyee N, Serra RW, Zhu X, et al. Oncogenic BRAF induces senescence and apoptosis through pathways mediated by the secreted protein IGFBP7[J]. Cell, 2008,132(3):363-374.
- [4] 曹经江. 胰岛素样生长因子结合蛋白 7 通过调控 TGF- β 1 信号通路抑制 HaCaT 细胞生长[D]. 武汉:华中科技大学,2011.
- [5] Pal HC, Sharma S, Strickland LR, et al. Fisetin inhibits human melanoma cell invasion through promotion of mesenchymal to epithelial transition and by targeting MAPK and NF κ B signaling pathways[J]. PLoS One, 2014,9(1):e86338.
- [6] Chen RY, Chen HX, Jian P, et al. Intratumoral injection of pEGFC1-IGFBP7 inhibits malignant melanoma growth in C57BL/6J mice by inducing apoptosis and down-regulating VEGF expression[J]. Oncol Rep, 2010,23(4):981-988.
- [7] Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer [J]. Nature, 2002,417(6892):949-954.
- [8] Sharma A, Trivedi NR, Zimmerman MA, et al. Mutant V599EB-Raf regulates growth and vascular development

- of malignant melanoma tumors[J]. Cancer Res, 2005,65(6):2412-2421.
- [9] 陈嵘祯,樊翌明,涂亚庭,等. pEGFC1-IGFBP7 诱导恶性黑色素瘤 SK-MEL-28 细胞的凋亡[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2010,17(1):36-39.
- [10] Chen RY, Chen HX, Jian P, et al. Intratumoral injection of pEGFC1-IGFBP7 inhibits malignant melanoma growth in C57BL/6J mice by inducing apoptosis and down-regulating VEGF expression[J]. Oncol Rep, 2010,23(4):981-988.
- [11] Esteller M. Epigenetics in cancer [J]. N Engl J Med, 2008,358(11):1148-1159.
- [12] 薛燕宁. 皮肤黑色素瘤细胞 IGFBP7 基因启动子区 CpG 岛异常甲基化的研究[D]. 北京:协和医学院,2010.
- [13] 陈嵘祯,陈蕾,林映萍,等. 正常 C57BL/6J 小鼠器官组织中胰岛素样生长因子结合蛋白 7 的表达[J]. 广东医学院学报,2011,29(3):241-244.
- [14] Wu W, Debbaneh M, Moslehi H, et al. Tonsillectomy as a treatment for psoriasis: a review[J]. J Dermatolog Treat, 2014,25(6):482-486.
- [15] Lysvand H, Hagen L, Klubicka L, et al. Psoriasis pathogenesis - Pso p27 is generated from SCCA1 with chymase [J]. Biochim Biophys Acta, 2014,1842(5):734-738.
- [16] Hochberg M, Zeligson S, Amariglio N, et al. Genomic-scale analysis of psoriatic skin reveals differentially expressed insulin-like growth factor-binding protein-7 after phototherapy[J]. Br J Dermatol, 2007,156(2):289-300.
- [17] Noursbeck J, Ishida-Yamamoto A, Bidder M, et al. IGFBP7 as a potential therapeutic target in Psoriasis[J]. J Invest Dermatol, 2011,131(8):1767-1770.
- [18] Karlidag T, Keles E, Orhan I, et al. Giant ulcerative dermatofibroma [J]. Case Rep Otolaryngol, 2013(2013):254787.
- [19] Park HJ, Nguyen JV, Miller CJ, et al. Follicular induction overlying a dermatofibrosarcoma protuberans [J]. Am J Dermatopathol, 2014,36(2):186-188.
- [20] Kazlouskaya V, Malhotra S, Kabigting FD, et al. CD99 expression in dermatofibrosarcoma protuberans and dermatofibroma [J]. Am J dermatopathol, 2014,36(5):392-396.
- [21] West KL, Cardona DM, Su Z, et al. Immunohistochemical markers in fibrohistiocytic lesions: Factor XIIIa, CD34, S-100 and p75 [J]. Am J Dermatopathol, 2014,36(5):414-419.
- [22] Li J, Yu Y, Yang Y, et al. IGFBP7, a novel immunohistochemical marker in differentiating dermatofibroma from dermatofibrosarcoma protuberans [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2012,26(3):382-385.
- [23] Sepiashvili L, Hui A, Ignatchenko V, et al. Potentially novel candidate biomarkers for head and neck squamous cell carcinoma identified using an integrated cell line-based discovery strategy [J]. Mol Cell Proteomics, 2012,11(11):

1404-1415.

[24] Huang YJ, Niu JG, Liu ZS, et al. The functional IGFBP promoter 418G>A polymorphism and risk of head and neck cancer[J]. *Mutat Res*, 2010, 702(1):32-39.

[25] Hochberg M, Gilead L, Markel G, et al. Insulin-like growth factor-binding protein-7 (IGFBP7) transcript: A-to-I editing events in normal and cancerous human kera-

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.31.045

tinocytes[J]. *Arch Dermatol Res*, 2013, 305(6):519-528.

[26] Godfried SC, Hesler S, Maas S, et al. IGFBP7's susceptibility to proteolysis is altered by A-to-I RNA editing of its transcript[J]. *FEBS Lett*, 2012, 586(16):2313-2317.

(收稿日期:2016-04-28 修回日期:2016-06-16)

维生素 D 与皮肤相关性疾病关系的研究进展

唐 静¹, 李 惠¹, 曾 丹², 杨 瑶¹, 吴星儒¹, 欧祖震¹ 综述, 周维康^{2△} 审校

(1. 重庆医科大学附属第一医院皮肤科 400016; 2. 重庆市人民医院过敏反应科 400014)

[关键词] 维生素 D; 皮肤; 银屑病; 荨麻疹; 特应性皮炎

[中图分类号] R565

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)31-4443-03

维生素 D 与皮肤关系密切,它在皮肤的免疫反应中发挥了重要的作用。维生素 D 主要通过皮肤合成,同时维生素 D 与表皮上的维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)结合后,参与调节免疫细胞的增殖和分化。现就维生素 D 的生理功能及其对皮肤的免疫作用和与皮肤相关疾病研究进展进行综述。

1 维生素 D 产生及其生理作用

1.1 维生素 D 的产生 维生素 D 为人体必不可少的脂溶性维生素,主要由皮肤合成,少量可以从食物获得。皮肤中 7-脱氢胆固醇(7-DHC)在紫外线(UVB 295~310 nm)照射下生成维生素 D₃ 前体,维生素 D₃ 前体在人体体温催化下转变成成为维生素 D₃。维生素 D₃ 吸收入血,在肝脏内经 25-羟化酶作用后生成 25-羟维生素 D₃[(25-(OH)D₃)],又名骨化二醇。25-(OH)D₃ 是循环中维生素 D 存在的主要形式,是评价维生素 D 状态下的指标,在正常生理水平不具有生物活性^[1]。在体内,25-(OH)D₃ 的半衰期一般为 15 d 左右^[2]。在肾脏 25-(OH)D₃ 在 1-α 羟化酶作用下,生成具有生物活性的 1α,25-二羟维生素 D₃[(1α,25(OH)₂D₃)],也称为骨化三醇,这一过程受甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)的调节,当血液中 25-(OH)D₃ 水平低于 75 nmol/L 时,PTH 开始升高。1α,25(OH)₂D₃ 与 VDR 结合后,发挥生物学作用^[3]。VDR 广泛存在于人体的组织和器官中。1-α 羟化酶同时也存在于肾外组织中,包括胃肠道、皮肤、血管、乳腺上皮细胞、成骨细胞和破骨细胞。过多的阳光照射不会增加维生素 D₃ 前体的生成,所增加的是不具生物活性的光固醇和速固醇,因此仅仅是过度日光照射不会导致维生素 D 中毒^[4]。

1.2 维生素 D 的生理作用 维生素 D 最基本的生理功能是维持血清钙、磷水平的稳定,维持骨细胞的正常功能及分化,此外还能影响细胞增殖和分化,调节免疫。

2 维生素 D 在皮肤中的新陈代谢

表皮不仅能产生维生素 D,还参与维生素 D 代谢。角质形成细胞通过维生素 D-25 羟化酶(CYP27A)和 25OHD-1α 羟化酶(CYP27B1)可以把维生素 D 直接转换成 25-(OH)D₃,进一步转换成 1α,25(OH)₂D₃,角质形成细胞是惟一包含上述代谢路径的细胞。循环中大多数 1α,25(OH)₂D₃ 由肾脏产生,然而,在角质形成细胞中 CYP27B1 的表达高于其他细胞甚至包

括近端肾小管细胞。

3 维生素 D 水平

维生素 D 水平正常、缺乏和不足的定义目前还没有定论,目前维生素 D 水平正常定义为血清 25-(OH)D₃ 水平大于 75 nmol/L(30 ng/L);血清维生素 D 相对不足是指血清 25-(OH)D₃ 浓度为 50~70 nmol/L(21~29 ng/L);维生素 D 缺乏是指血清 25-(OH)D₃ 水平低于 50 nmol/L(20 ng/L)。

4 维生素 D 与表皮的增殖和分化

1α,25(OH)₂D₃ 在调节表皮增殖和分化中发挥重要作用,它能增加内披蛋白、谷氨酰转氨酶、兜甲蛋白和丝聚合蛋白的表达,促进角质细胞包膜的形成同时抑制其增生^[5-6]。1α,25(OH)₂D₃ 的这些作用可能与它增加细胞内钙水平的能力有关。缺乏 VDR 的小鼠,皮肤分化功能发生障碍,表现为内披蛋白和兜甲蛋白的水平降低以及透明角质颗粒的缺失^[7-8]。

5 维生素 D 与皮肤免疫功能

皮肤的免疫主要分为固有免疫和适应性免疫,皮肤的免疫细胞主要由表皮中的角质形成细胞和朗格汉斯细胞、真皮内的树突状细胞、肥大细胞、巨噬细胞和 T 细胞组成^[9]。

5.1 维生素 D 与皮肤的固有免疫

5.1.1 表皮 1α,25(OH)₂D₃ 与维生素 D 受体结合后可以使 TOLL 样受体(Toll-like receptors, TLRs)的辅助受体 CD14,以及抗菌肽基因的表达增强,这些基因的主要作用是识别并清除病原体。TLRs 是一个模式识别受体家族,主要表达于一些上皮细胞及抗原提呈细胞,能特异性识别病原微生物中高度保守的病原相关分子模式,同时释放抗菌肽、干扰素、炎症细胞因子和趋化因子,启动自发性免疫反应^[10]。抗菌肽主要存在于中性粒细胞及皮肤和黏膜的上皮细胞,为机体抵抗外界微生物入侵的第一道防线。

5.1.2 单核/巨噬细胞 维生素 D 可以增加单核细胞对病原微生物的杀伤能力,同时能抑制单核细胞的黏附活性,减少免疫细胞和非免疫细胞的组织相容复合体(MHC) II 的表达。维生素 D 可以促进单核细胞分化为成熟的巨噬细胞,巨噬细胞能够吞噬和杀伤病原微生物,在固有免疫中起重要作用^[11]。此外,γ-干扰素还能够诱导巨噬细胞产生 1α,25(OH)₂D₃,其与维生素 D 受体结合发挥作用^[12]。