

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]。

5.1.3 树突状细胞(dendritic cells, DCs) 是主要的抗原提呈细胞,主要参与抗原的识别、加工及呈递。现在的研究表明,DCs 不仅能诱导产生免疫反应,未成熟的 DCs 还能诱导免疫耐受。这种未成熟的 DCs 能诱导 Treg 细胞的产生和抗原特异性 T 细胞的耐受^[13]。研究显示,维生素 D 能抑制单核细胞分化为 DCs,以及阻止 DCs 抗原提呈能力,阻止幼稚的 DCs 向成熟的 DCs 的分化,还能使 DCs 分泌的白细胞介素(IL)-12 减少,IL-10 增多^[14]。

5.2 维生素 D 与皮肤的适应性免疫

5.2.1 维生素 D 与 T 淋巴细胞功能 T 细胞主要分为效应 T 细胞和调节性 T 细胞(Treg)。效应 T 细胞包括 Th1、Th2 和 Th17;Treg 细胞包括自然 Treg 细胞和诱导 Treg 细胞,自然发生的 Treg 细胞高表达 CD25 和 FoxP3,诱导 Treg 细胞分泌 IL-10。IL-10 能抑制 Th1 和 Th2 的免疫反应,起到抗炎和免疫抑制的作用。维生素 D 能影响 CD4 效应 T 细胞的表型,抑制 Th1 功能,使 T 细胞由 Th1 向 Th2 转化。此外,还能直接诱导 IL-4 的生成增加,使 γ -干扰素(IFN- γ)和 IL-2 的生成减少,从而导致 Th0 向 Th2 分化。维生素 D 能增加 Treg 的数量以及抑制免疫活性,在小鼠实验中能增加 IL-10 和 Foxp3 的表达,降低 Th2 介导的细胞炎性反应。也可以作用于抗原提呈细胞,从而参与适应性免疫^[15]。研究还发现维生素 D 能影响 T 细胞的归巢,抑制其向淋巴细胞迁移,通过上调趋化因子受(chemokine receptor 10, CCR10)促进 T 细胞向皮肤归巢^[16]。

5.2.2 维生素 D 与 B 淋巴细胞功能 维生素 D 与 B 淋巴细胞的关系研究较少,目前认为维生素 D 能直接抑制 B 细胞的增殖和免疫球蛋白的合成^[17]。

6 维生素 D 皮肤相关疾病

6.1 维生素 D 与特应性皮炎 特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是一种反复发作的慢性瘙痒性皮肤病,具有遗传特异性。在维生素 D 和皮肤免疫性疾病相关性的研究中,特应性皮炎与维生素 D 的关系是研究最多的。有流行病学研究显示,维生素 D 的缺乏与 AD 的发生以及严重程度有关^[18-19]。意大利 Di Filippo 等^[20]的一项随机对照研究显示,补充维生素 D 的试验组患儿的 AD 严重指数明显下降,且 TH1 细胞和 TH2 细胞分泌的细胞因子趋于正常。也有动物实验研究表明,维生素 D 能增加 AD 小鼠皮肤上皮细胞和角质细胞抗菌肽的表达,从而调节固有免疫^[21]。AD 患者由于皮肤屏障功能受损,皮肤细菌尤其是金黄色葡萄球菌的感染很常见。Thomason 等^[22]统计 2007~2010 年的 6 405 例病历资料发现,金黄色葡萄球菌感染的患者血清维生素 D 水平明显低于非金黄色葡萄球菌感染的患者。90%的 AD 患者的皮损中都能找到金黄色葡萄球菌,常引起疾病加重恶化。AD 患者血清维生素 D 水平越低,皮肤细菌感染的发病率越高;因而考虑维生素 D 不足可能增加金黄色葡萄球菌感染的概率。虽然目前多数研究表明血清维生素 D 水平与 AD 的发病呈负相关,但是也有少部分研究表明维生素 D 与 AD 之间并无相关性,Thuesen 等^[23]检测了 2006~2008 年就诊的 3 471 名受试者的血清维生素 D 水平,同时通过问卷调查,过敏原以及血清 IgE 检测确定受试者是否患有 AD 及哮喘,随后对 2 308 名受试者进行长达 5 年的随访;结果表明,血清维生素 D 水平与 AD、哮喘并没有统计上的关联。目前,维生素 D 与特应性皮炎的关系尚无确切定论,维生素 D 与 AD 的关系需要更大样本和精心设计的研究来反复验证。

6.2 维生素 D 与银屑病 银屑病是皮肤科常见的一种免疫

介导的慢性复发性炎症性皮肤病。银屑病的发病机制尚不清楚,常累及头部、肘部及膝盖等部位,临床表现为大小不等的红斑覆盖蜡滴样、程度不一的银白色鳞屑,在躯干和四肢可相互融合成大片。早在 20 世纪 40 年代就有报道维生素 D 与银屑病的关系,维生素 D 及其类似物能抑制皮肤的炎性反应和表皮增殖有利于正常角化。临床研究表明,局部使用维生素 D 及其类似物如卡泊三醇、钙泊三醇等治疗银屑病疗效确切,现已成为预防和治疗银屑病的主要方法^[24]。

6.3 维生素 D 与慢性自发性荨麻疹 荨麻疹是皮肤科的一种常见的局限性水肿性的疾病,它是由于皮肤、黏膜小血管扩张及渗透性增加引起的,常在 24 h 内消退,病程超过 6 周可诊断为慢性荨麻疹,慢性荨麻疹又可以分为:慢性可诱发性荨麻疹(chronic inducible urticaria, CIU)和慢性自发性荨麻疹(chronic spontaneous urticaria, CSU)。CSU 的发病机制不明,可能与自身免疫系统紊乱有关。Grzankal 等^[25]的一个包含 35 例 CSU 患者的小样本研究显示,CSU 组维生素 D 水平与健康对照组比显著降低,提示维生素 D 与 CSU 的发病相关。有研究发现,CSU 患者维生素 D 缺乏的发生率显著高于健康对照组,补充维生素 D 可改善 CSU 患者的临床症状和生活质量。尽管现有的研究提示维生素 D 与 CSU 相关,但因维生素 D 与 CSU 的相关性研究还比较少,还需要更大样本和更多的前瞻性研究来证实维生素 D 与 CSU 的相关性。

7 小结

维生素 D 在皮肤免疫反应中发挥了重要作用,维生素 D 在银屑病中的作用已经得到证实,对特异性皮炎和慢性自发性荨麻疹可能具有保护作用,还需要更多后续研究加以证实。总之,维生素 D 对皮肤相关免疫疾病的作用越来越引起大家的重视。

参考文献

- [1] Vanchinathan V, Lim HW. A dermatologist's perspective on vitamin D[J]. Mayo Clin Proc, 2012, 87(4): 372-380.
- [2] Wacker M, Holick MF. Vitamin D effects on skeletal and extraskelatal health and the need for supplementation[J]. Nutrients, 2013, 5(1): 111-148.
- [3] Gröber U, Spitz J, Reichrath J, et al. Vitamin D; update 2013: from rickets prophylaxis to general preventive healthcare[J]. Dermatoendocrinol, 2013, 5(3): 331-347.
- [4] Arabi A, Rassi R, Fuleihan G. Hypovitaminosis D in developing countries-prevalence, risk factors and outcomes [J]. Nat Rev Endocrinol, 2010, 6(10): 550-561.
- [5] Hawker NP, Pennypacker SD, Chang SM, et al. Regulation of human epidermal keratinocyte differentiation by the vitamin D receptor and its coactivators DRIP205, SRC2, and SRC3 [J]. J Invest Dermatol, 2007, 127(4): 874-880.
- [6] Bikle DD, Pillai S. Vitamin D, calcium, and epidermal differentiation[J]. Endocr Rev, 1993, 14(1): 3-19.
- [7] Bikle DD, Elalieh H, Chang S, et al. Development and progression of alopecia in the vitamin D receptor null mouse [J]. J Cell Physiol, 2006, 207(2): 340-353.
- [8] Xie Z, Komuves L, Yu QC, et al. Lack of the vitamin D receptor is associated with reduced epidermal differentiation and hair follicle growth[J]. J Invest Dermatol, 2002, 118

- (1):11-16.
- [9] Mostafa WZ, Hegazy RA. Vitamin D and the skin; Focus on a complex relationship; a review [J]. J Advanc Res, 2015, 6(6):793-804.
- [10] Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response [J]. Science, 2006, 311(5768):1770-1773.
- [11] Kreutz M, Andreesen R, Krause SW, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 production and vitamin D3 receptor expression are developmentally regulated during differentiation of human monocytes into macrophages [J]. Blood, 1993, 82(4):1300-1307.
- [12] Koeffler HP, Reichel H, Bishop JE, et al. gamma-Interferon stimulates production of 1,25-dihydroxyvitamin D3 by normal human macrophages [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1985, 127(2):596-603.
- [13] Adorini L. Immunomodulatory effects of vitamin D receptor ligands in autoimmune diseases [J]. Int Immunopharmacol, 2002, 2(7):1017-1028.
- [14] Penna G, Adorini L. 1 Alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation [J]. J Immunol, 2000, 164(5):2405-2411.
- [15] Dimeloe S, Nanzer A, Ryanna K, et al. Regulatory T cells, inflammation and the allergic response-The role of glucocorticoids and vitamin D [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2010, 120(2/3):86-95.
- [16] Sigmundsdottir H. DCs metabolize sunlight-induced vitamin D3 to program T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27 [J]. Nat Immunol, 2007, 8(3):285-293.
- [17] Hewison M. Vitamin D and the immune system; new perspectives on an old theme [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2010, 39(2):365-379.
- [18] Wang SS, Hon KL, Kong AP, et al. Vitamin D deficiency is associated with diagnosis and severity of childhood atopic dermatitis [J]. Pediatr Allergy Immunol, 2014, 25(1):30-35.
- [19] Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E, et al. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children [J]. Br J Dermatol, 2011, 164(5):1078-1082.
- [20] Di Filippo P, Scaparrotta A, Rapino D, et al. Vitamin D supplementation modulates the immune system and improves atopic dermatitis in children [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2015, 166(2):91-96.
- [21] Muehleisen B, Bikle DD, Aguilera C, et al. PTH/PTHrP and vitamin D control antimicrobial peptide expression and susceptibility to bacterial skin infection [J]. Sci Transl Med, 2012, 4(135):135ra66.
- [22] Thomason J, Rentsch C, Stenehjem EA, et al. Association between vitamin D deficiency and methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection [J]. Infection, 2015, 43(6):715-722.
- [23] Thuesen BH, Heede NG, Tang L, et al. No association between vitamin D and atopy, asthma, lung function or atopic dermatitis; a prospective study in adults [J]. Allergy, 2015, 70(11):1501-1504.
- [24] 周欣, 毕新岭, 顾军. 维生素 D 在银屑病和代谢综合征中的作用 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2015, 31(6):344-346.
- [25] Grzanka A, Machura E, Mazur B, et al. Relationship between vitamin D status and the inflammatory state in patients with chronic spontaneous urticaria [J]. J Inflamm (Lond), 2014, 11(1):2.

(收稿日期:2016-03-11 修回日期:2016-06-26)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.31.046

局部进展期宫颈癌腔内近距离治疗不确定性的研究进展

何 娅 综述, 张建文[△] 审核

(西南医科大学附属第一医院肿瘤科, 四川泸州 646000)

[关键词] 宫颈肿瘤; 放射治疗; 综述

[中图分类号] R737.33

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)31-4445-04

宫颈癌是女性仅次于乳腺癌的常见恶性肿瘤, 全世界每年新发病例约 50 万人。韩国 2010、2011 年宫颈癌的新发率和病死率分别占全部肿瘤患者的 1.94%、1.71% 和 25.45%、26.53%^[1-2]。2009、2010 年宫颈癌的发病率在中国所有癌症中位居第 10 位, 位居住院肿瘤患者前 5 位^[3-5]。外照射联合腔内近距离放疗能提高患者生存率和治愈率, 是局部进展期宫颈癌的标准治疗模式^[6]。宫颈癌腔内近距离放疗疗效受多种因素影响, 存在着诸多不确定性, 分析判断和改进相关不确定性, 有助于提高肿瘤的局部控制率, 减少治疗相关不良反应的发

生。现将宫颈癌腔内近距离放疗中的不确定性综述如下。

1 宫颈癌腔内近距离放疗的物理不确定性

1.1 剂量传送不确定性 宫颈癌腔内近距离放疗剂量传送精准性取决于治疗计划和治疗实施中患者和传送设备(源)的一致性, 包括施源器内放射源的位置、靶区和危及器官与施源器空间关系。后装精确的系统性效应, 可在调试及稳定性检查时进行验证, 可以从后装装置中校准和消除系统性偏移。根据制造商的规格, ±1 mm 的源的精准度是可以实现的。Elfrink 等^[7]使用 25 球立方模体法测量荷兰和比利时 33 个放疗机构