

IgE介导的迟缓相皮肤反应

刘彦群 综述 赵 辨 审阅

(附院皮肤科) (南京医学院)

提 要 本文对IgE介导的迟缓相皮肤反应(LPR)的可能发生机理进行了综述。阐述了IgE、肥大细胞、嗜碱细胞、其他炎性细胞及表皮郎格罕细胞在LPR中的可能作用,并试述了IgE介导的LPR与异位性皮炎的关系。

IgE介导的速发相反应(Immediate phase reaction, IPR)早已得到人们公认,而IgE介导的迟缓相反应(Late phase reaction, LPR)的发生机理目前仍不甚清楚。近年来关于LPR的研究有了很大进展,提出许多新的观点。LPR引起重视的主要原因是近年发现LPR比IPR更加符合变态反应病人的特点,因此研究LPR对变态反应性疾病的诊断,预防和治疗可能有重要意义。

发生机理

自1873年Blackley⁽¹⁾首先报告气传变应原草花粉所致的迟缓相皮肤反应以来,人们已对LPR的发生机理进行了大量的动物和临床实验研究。根据Pepys⁽²⁾的早期观察认为LPR与Ⅱ型变态反应有关,他的观点是变应原进入人体后,与相应的IgG等抗体结合构成免疫复合物,沉积于血管基底膜并激活补体造成Arthus反应。但近年来的大量试验表明LPR的发生与Ⅱ型变态反应无关,而与IgE介导有关⁽³⁾。LPR与肥大细胞、嗜碱细胞及其他炎性细胞有关,某些生物活性介质参与了LPR。

1. IgE在LPR中的作用

早在1973年Dolovich等⁽⁴⁾就注意到对已致敏者皮内注射抗-IgE或花粉抗原不仅在15分钟内出现典型的风团和红晕反应,而且常在6~12小时内出现红斑硬结反应。1976

年Solley等⁽⁶⁾用花粉抗原对已致敏者或预先用血清中含有高滴度抗原特异性IgE抗体被动致敏的非特异性者进行皮内注射,观察到硬结反应出现于60~80分钟,4~8小时达到高峰,硬结反应可持续24小时。皮内注射非免疫性肥大细胞激活剂48/80复合物可出现类似现象,而皮内注射组胺或缓激肽则不出现类似反应,若被动致敏血清中的IgE预先被灭活或去除也无LPR出现。以上发现有力地证明皮肤LPR是由IgE介导的,抗原是特异的⁽³⁾。Behrens等⁽⁶⁾在动物实验中也发现,通过抗原激发产生的特异性IgG的被动转移并不能导致家兔发生LPR,而特异性IgE的被动转移却可诱发LPR。

2. 肥大细胞在LPR中的作用

肥大细胞主要存在于结缔组织和皮下,其主要功能是细胞内含有大量的颗粒,可释放组胺、肝素、5-羟色胺、缓激肽、前列腺素和慢反应物质等,还可释放一些与其他细胞发生反应的物质,如嗜酸性粒细胞趋化因子(ECF-A)、嗜中性粒细胞趋化因子(NCF-A)及血小板活化因子(PAF)等。细胞膜表面具有大量IgE Fc受体。肥大细胞在皮肤IPR中的地位及作用已得到公认,肥大细胞在皮肤IPR中的地位及作用也以被许多实验所证实^(3,7)。Mitchell等⁽⁸⁾在研究中发现异位性皮炎患者皮肤中肥大细

胞的密度几乎是正常人的二倍。LPR时组胺释放,其量与反应程度相一致,尽管皮内注射组胺不能引发LPR,但组胺释放可作为肥大细胞活化的标志,活化的肥大细胞除释放组胺外,还释放其他介质,这些介质可直接或间接地参与LPR⁽³⁾。另外具有非免疫机制激活肥大细胞作用的48/80复合物可以诱发LPR⁽³⁾,并且色苷酸类药物可以抑制LPR,也进一步证实了LPR与肥大细胞有密切关系。

3. 嗜碱细胞在LPR中的作用

嗜碱细胞存在于外周血中,其表面也有IgE Fc受体,嗜碱细胞可以渗透到免疫反应的局部。Naclerio等⁽⁹⁾在变应原鼻粘膜激发试验研究中发现IPR的鼻粘膜分泌物中含有组胺、SRS-A、PGD₂等物质,但在LPR的鼻粘膜分泌物中组胺、SRS-A可再次出现,却没有PGD₂出现,由于人类的PGD₂仅由肥大细胞分泌而与嗜碱细胞无关⁽¹⁰⁾。由此推测在LPR中起主要作用的是嗜碱细胞。这种观点与皮质类固醇可以抑制LPR而不影响IPR及可抑制嗜碱细胞而不抑制肥大细胞的观点是相同的。LPR的发生很可能是由于肥大细胞的激活和介质的释放以及介质又吸引嗜碱细胞和其他炎性细胞而引起的⁽¹¹⁾。

4. 其他炎性细胞在LPR中的作用

其他炎性细胞在LPR中也起了重要作用⁽³⁾。Atkins等⁽¹²⁻¹⁴⁾在组织学中发现,抗原进入机体15分钟后所引起的速发性风团和红晕反应在真皮内以活化的肥大细胞为主,极少出现炎性细胞。30~60分钟开始出现中性粒细胞聚集,继之出现嗜酸性粒细胞浸润(2~4小时)及单核细胞浸润。LPR典型的组织学改变为多形核白细胞和单核细胞的混合性炎性细胞浸润(在8小时左右)。在致敏家兔和羊的动物实验中也证实了炎性细胞参与了LPR^(8,15)。

5. 表皮郎格罕细胞在LPR中的可能作用

表皮郎格罕细胞(LC)位于表皮中上部,来源于骨髓,具有吞噬细胞的功能,能摄取、处理与携带或提呈抗原,将其带到淋巴结的反应区域,激活淋巴细胞产生生物学效应。LC为一免疫活性细胞,在迟发型变态反应(Delayed allergic reaction)中的发病机理中占重要地位。LC有多种标志,其中表面标志有T₀抗原、T₁抗原、ATP酶、C₃受体、Fc受体,细胞内标志是S-100蛋白质,形态标志是BG。所有标志均有其特殊的生物学意义。近来人们在研究中发现,表皮LC表面不仅有IgE Fc受体而且有IgE分子存在⁽¹⁶⁻²⁰⁾。这一结果提示LC在参与过敏性皮炎等皮肤病的过程中可能有其表面IgE的介入。LC表面IgE Fc受体及IgE分子的存在也提示LC有可能与IgE所介导的免疫反应有关,究竟LC与IgE介导的皮肤LPR有无关系,有何关系,其发生机制如何有待进一步研究。

6. 生物活性介质在LPR中的作用

在LPR中有组胺释放,但组胺皮内注射不引起LPR⁽³⁾,这一试验证明组胺在LPR中不起主要作用,缓激肽皮内注射亦不能引发LPR。血管舒缓素⁽²¹⁾、白细胞三烯B₄、C₄和D₄⁽²²⁾、以及血小板活化因子⁽²³⁾等介质皮内注射可引发LPR。IF-A、ECF-A、NCF-A在LPR中也起一定作用⁽²⁴⁻²⁶⁾。PGD₂不参与LPR⁽²⁷⁾。

7. LPR的特征^(3,8,9,10)

IgE介导的LPR的主要特征为:①反应通常在60~80分钟出现,4~8小时达到高峰、持续24小时或更长时间;②皮疹主要表现为红斑、肿胀,可呈湿疹样改变;③血清总IgE水平较高;④血清特异性IgE呈阳性反应;⑤皮内试验呈阳性反应;⑥斑试可呈阳性反应;⑦典型的病理改变为多形核白细胞和单核细胞的混合性炎性浸润;⑧抗-IgE激发试验,特异性IgE被动转移试验、48/80

复合物诱发试验、LPR的疱液转移试验等可呈阳性反应。

综上所述：虽然经过大量的动物和临床实验证实了LPR与IgE介导的肥大细胞或嗜碱性粒细胞脱颗粒和炎性细胞浸润有关，但其机理肯定是更为复杂的，有待进一步探讨。

LPR与异位性皮炎的关系

异位性皮炎(Atopic dermatitis, AD)是一种慢性或慢性复发，且有剧烈瘙痒的湿疹样皮肤病⁽³⁰⁾。典型的AD除有特定的湿疹样临床表现外，还具有①易罹患哮喘、过敏性鼻炎、湿疹的家族性倾向；②对异种蛋白过敏；③血清中IgE值高；④血液嗜酸性白细胞增多等四个特点。AD病因复杂，发病机理不清。有人认为异位性表现与IgE有密切关系，是属于I型变态反应；而异位性皮炎的皮肤表现为湿疹样病变，又可能是一种迟发型变态反应即IV型变态反应。近年来大量的研究表明，AD的发病机理可能与IgE所介导的免疫反应有关^(29,30)。AD的湿疹样皮炎损害可能是LPR所致，LPR与肥大细胞有关^(27,31)。在AD患者皮肤内注射某种抗原或肥大细胞颗粒(48/80复合物)数小时后可出现红斑硬结和令人烦恼的

瘙痒，这种反应大约在8小时达到高峰，常在24小时内消退，也可持续72小时或更长时间。LPR早期以中性粒细胞、嗜碱细胞、嗜酸性粒细胞浸润为主，继之被淋巴细胞和巨噬细胞所替代⁽³⁰⁾。AD的LPR由肥大细胞产生的介质所介导，这些介质包括IF-A、LTB₄、12-HETE、PAF、EGF-A、NCF-A等^(25,26,32)。AD患者的LPR可以解释当致敏原去除以后，皮炎仍继续存在的现象。

最近，Sugiura等⁽³³⁾利用免疫组织化学及免疫电子显微镜技术在对AD的研究中发现IgE阳性的表皮郎格罕细胞非特异性的存在于高血清IgE水平的AD的湿疹样损害中。表皮郎格罕细胞表面具有IgE Fc受体及IgE分子，究竟郎格罕细胞在AD的发病中起什么作用，如何起作用，与AD的LPR有无关系，有何种关系尚需进一步研究。

尽管异位性皮炎的发病机理仍不甚清楚，但从目前研究结果分析，AD的发病机理与IgE介导的免疫反应有关，异位性表现与IgE介导的IPR有关，皮炎则可能与IgE介导的LPR有关。今后，在AD及其他变应性疾病的检查尤其是特异性皮肤试验中应注意LPR。

参 考 文 献

1. Hackley CH. Experimental researches on the causes and nature of Catarrhus Aestivus (hayfever or hay asthma). 1873. Failliere, Tindell and Cox, reprinted by Dawson's of Pall Mall, London 1959, 77.
2. Pepys J, et al. Arthus (type III) skin test reactions in man. Clinical and immunopathological features, in Excerpta Medica International Congress series, Allergology, Proceedings of the sixth Congress of the International Association of Allergology 1968, 162: 221.
3. Atkins PC, Zweiman P. The IgE-mediated late-phase skin response—Unraveling the enigma. J Allergy Clin Immunol 1987; 79: 12.
4. Dolvich J, et al. Late cutaneous allergic responses in isolated IgE-dependent reactions. J Allergy Clin Immunol 1973; 52: 38.
5. Solley GO, et al. Late phase of the immediate wheal and flare skin reaction: Its dependence on IgE antibodies. J Clin Invest 1976; 58: 408.
6. Behrens BL, et al. Modulation of the late asthmatic response by antigen-

- specific immunoglobulin G in an animal model. *Am Rev Respir Dis* 1984, 130: 1134.
7. Talbot S, et al. Prolonged histamine release in cutaneous allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1984, 73: 147.
 8. Mitchell EP, et al. Increase in skin mast cells following chronic house mite exposure. *Er J Dermatol* 1986, 111: 65.
 9. Naclerio RM, et al. Inflammatory mediators in late antigen-induced rhinitis. *N Engl J Med* 1985, 313: 65.
 10. Schulman ES, et al. Purified human basophils and mast cells: Current concepts of mediator release. *Eur J Respir Dis* 1983, 64 (128): 53.
 11. Lichtenstein M, et al. A reevaluation of immunotherapy for asthma. *Am Rev Respir Dis* 1984, 129: 657.
 12. Atkins P, et al. Histologic studies of human skin test responses to ragweed compound 48/80, and histamine. *J Allergy Clin Immunol* 1973, 51: 263.
 13. Ting S, et al. Patterns of mast cell alterations and in vivo mediator release in human allergic skin reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1980, 66: 473.
 14. Michal K, et al. Mast cell mediators and asthma. *Chest* 1985, 87, 25.
 15. Delehant JC, et al. The role of slow-reacting substance of anaphylaxis in the late bronchial response after antigen challenge in allergic sheep. *Am Rev Respir Dis* 1984, 130: 748.
 16. Prunzeed KC, et al. The presence of IgE molecules on epidermal langerhans cells in patients with atopic dermatitis. *Arch Derm Res* 1976, 278: 199.
 17. Leung DYM, et al. The presence of IgE on macrophages and dendritic cells infiltrating into the skin lesion of atopic dermatitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1987, 42: 328.
 18. Bieber J, et al. Occurrence of IgE-bearing epidermal langerhans cell in atopic eczema: A study of the time course of the lesions and with regard to the IgE serum level. *J Invest Dermatol* 1989, 93: 215.
 19. Tigalinowa M, et al. IgE on Langerhans cells in the skin of patients with atopic dermatitis and birch allergy. *Allergy*. 1988, 43: 461.
 20. Eruynzel KC, et al. Associated expression of CD₁ antigen and Fc receptor for IgE on epidermal Langerhans cells from patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 1988, 74: 137.
 21. Dor PJ, et al. Induction of late cutaneous reaction by kallikrein injection: Comparison with allergic-like late response to compound 48/80. *J Allergy Clin Immunol* 1983, 71: 367.
 22. Soter NA, et al. Local effects of synthetic leukotrienes (ITC₄, LTD₄, LTE₄ and LTP₄) in human skin. *J Invest Dermatol* 1987, 80: 115.
 23. Pasran GS, et al. Platelet-activating factor: a potential mediator of acute and chronic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1982, 125: 52.
 24. Metzger WJ, et al. Generation and partial characterization of eosinophil chemotactic activity and neutrophil chemotactic activity during early and late-phase asthmatic response. *J Allergy Clin Immunol* 1986, 73: 282.
 25. Zweiman F. Mediators of allergic inflammation in the skin. *Clin Allergy* 1988, 18: 419.
 26. Kaliner MA. The late-phase reaction and its clinical implications. *Hosp Prac* 1987, 22: 73.
 27. Pienkowski MM, et al. Prostaglandin D₂ and histamine during the immediate and the late-phase components of allergic cutaneous responses. *J Allergy Clin Immunol* 1988, 82: 95.

(下转第149页)

19. 田丁, 等. HLA与非溶血性输血反应. 中华内科杂志 1988, 27(2): 88.
20. 刘达章节译. HLA和输血反应. 国外医学输血及血液学分册 1983, 6(2): 100.
21. Decary F, et al. An investigation of noohaemolytic transfusion reaction. Vox Sang 1984, 46: 277.
22. Reznikoff-Etievant MF, et al. An immune response gene linked to MHC in man. Tissue Antigens 1983, 22: 312.
23. De Weal LP, et al. Alloimmunization against the platlet-specific Zw* antigen, resulting in neonatal alloimmune thrombocytopenia or posttransfusion purpura is associated with the supertypic DRw52 antigen including DR3 and DRw6. Human Immunol 1986, 17: 45.
24. Murray S, et al. A Study of HLA-A types in Rh haemolytic disease of the newborn. Vox Sang 1976, 30: 91.
25. Alarif L, et al. HLA-B35 is associated with red cell allo-immunization in sickle cell disease. Clin Immunol Immunopathol 1986, 38: 178.
26. Reisner E, et al. Alloantibody responses in multiply transfused sickle cell patients. Tissue Antigen 1987, 30: 161.
27. Petz LD, et al. Platelet crossmatching. Am J Clin Pathol 1988, 90: 114.
28. 刘达庄. 固相血小板免疫血清学试验在血小板输注治疗中的应用. 中国输血杂志 1988, 1(1): 90.
29. 何晓玫. 适合性血小板输注. 中国输血杂志 1988, 1(1): 35.
30. 韩平节译. 血小板输注: 有关无效输注问题. 国外医学输血及血液学分册 1991, 14(1): 38.
31. Murphy M, et al. Platelet transfusion; The problem of refractoriness. Blood Reviews 1990, 4: 16.

(1992-03-02 收稿)

(上接第153页)

28. Deshazo RD, et al. The late skin reaction: Paradigm or epiphenomena? Ann Allergy 1983, 51: 166.
29. Clar RAF. Cell-mediated and IgE-mediated immune response in atopic dermatitis. Arch Dermatol 1989, 125: 413.
30. Dahl MV. Flare factors and atopic dermatitis: The role of allergr. J Dermatol Science 1990, 1: 311.
31. Sampson HA. Late phase response to food in atopic dermatitis Hosp Prac 1987, 22: 111.
32. Oertel HL, Kaliner M. The biologic activity of mast cell granules: I. Purification of inflammatory factors of anaphylaxis (IF-A) responsible for causing late phase reactions. J Immunol 1981, 127: 1398.
33. Sugiura H, et al. IgE-positive epidermal Langerhans cells in allergic contact dermatitis lesions provoked in patients with atopic dermatitis. Arch Dermatol Res 1990, 282: 295.

(1991-09-29 收稿)