

天疱疮的发病机制研究现状

张宇轩, 唐翌姝*

重庆医科大学附属第一医院医学检验科, 重庆

收稿日期: 2025年2月5日; 录用日期: 2025年2月28日; 发布日期: 2025年3月6日

摘要

天疱疮是一种自身免疫性疾病, 天疱疮发病率低, 病情严重, 如果未能得到及时有效的治疗, 患者容易发生感染性休克死亡。因此对于深入理解天疱疮的发病机制而言, 是至关重要的。然而目前对于天疱疮的病因机制还没有完全揭示出来。本研究从自身免疫、病毒、药物和饮食、细胞凋亡溶解等多个角度, 探讨了这些因素在天疱疮的发病过程中的作用。

关键词

天疱疮, 发病机制

Research Status of the Pathogenesis of Pemphigus

Yuxuan Zhang, Yishu Tang*

Department of Laboratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Feb. 5th, 2025; accepted: Feb. 28th, 2025; published: Mar. 6th, 2025

Abstract

Pemphigus is an autoimmune disease with a low incidence rate and severe condition. If not treated promptly and effectively, patients are prone to die from septic shock. Therefore, it is crucial to have a deep understanding of the pathogenesis of pemphigus. However, the etiology and mechanism of pemphigus have not been fully revealed yet. This study explores the roles of various factors such as autoimmunity, viruses, drugs and diet, and apoptosis and lysis in the pathogenesis of pemphigus from multiple perspectives.

Keywords

Pemphigus, Pathogenesis

*通讯作者。

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

天疱疮是一种自身免疫性疾病, 其病因是由于表皮细胞松解引起的自身免疫性大疱性皮肤病, 在临床表现上, 主要为松弛性大疱, 易破裂并形成糜烂面, 可累及全身皮肤及黏膜, 棘层松解征(Nikolsky 征)阳性, 在病情严重的情况下可能导致生命危险。

天疱疮的基本病理变化主要是棘层松解, 导致表皮内裂隙或水疱的形成, 在疱腔内可以观察到棘层松解细胞[1], 免疫学检查可见及棘细胞见 IgG 和(或) C3 网状沉积, 此外, 部分患者还可检出 IgM 或 IgA 沉积。研究发现患者血清中存在针对特定抗原的自身抗体, 其识别的主要靶抗原为桥粒芯糖蛋白 3 (desmoplakin3, Dsg3)和桥粒芯糖蛋白 1 (desmoplakin1, Dsg1) [2]。

目前关于天疱疮的发病机制尚未完全明确。现在已明确的是自身免疫在发病过程之中的作用, 自身抗体对于棘层松解的作用已经得到证实, 但对于自身抗体是如何产生以及启动的问题还没有明确的答案[3]。

2. 自身免疫

2.1. 循环免疫

2.1.1. TH1/TH2

Sinha 等的研究证实天疱疮患者活动组外周血 CD4⁺T 淋巴细胞中 Th1 细胞所占比例相对于正常人降低, 天疱疮患者外周血 CD4⁺T 淋巴细胞中 Th2 细胞所占比例相对于正常人显著升高降低。因此, 天疱疮患者出现了 Th1/Th2 的偏移。Th2 细胞通过其因子促进 B 细胞产生抗体, 进而参与天疱疮的发病。Th2 细胞相关因子同时也可抑制 Th1 型免疫, 导致 Th1 降低, 具有抑制天疱疮抗原表达的 Th1 分泌的 IFN- γ 的作用也受到制约[4]。

2.1.2. TH17 和 Treg

AsothaiR 等学者的研究揭示 Treg 细胞频率降低, 以及 Th17 细胞的数量上升, 共同表明 PV 免疫失调。FOXP3 在循环及组织中的低表达可能无法遏制功能性增强的炎性 Th17 细胞。循环及组织中 ROR γ t 表达量的显著升高阐述了 Th17 在 PV 免疫病理中的核心地位。首个探究发现与 Th17/Treg 细胞相关的趋化因子受体配体或在 PV 的发病过程中起到了一定的作用。在组织层面上 CCR4-CCL22 的低表达可视为 Treg 细胞无法控制由 Th17 细胞高表达所驱动的炎症环境, 这一现象可能是导致 PV 归巢障碍及其病理结果的原因[5]。

2.1.3. NK

尽管关于 NK 细胞在天疱疮发展过程中的研究有限, 但以现有的研究表明, NK 细胞似乎并非直接利用自身发挥作用, 而是通过调节 T 细胞的功能参与其中。在一些特定的自身免疫性皮肤病中, 如斑秃, NK 细胞是 IFN- γ 的同等提供者, 这是局部炎症的强力推动因素[6]。根据 Vishakha Hooda 等人的研究, 细胞在 PV 中呈现出增加的效应活性并且能够促炎 IFN- γ 的释放。增强的病变组织中 NK 细胞的浸润暗示其在水疱生成过程中的作用, 然而参与趋化因子和串扰研究将有助于更好地理解[7]。

2.1.4. 髓系系统

在天疱疮循环中, 髓样树突状细胞(mDCs)和浆细胞样树突状细胞(pDCs)的频率呈上升趋势, 同时共

刺激受体 CD40 与 CD80 水平升高。在体外诱导分化的过程中, 树突状细胞产生的 TNF- α 和 IL-12 的水平呈上升趋势, 而培养上清中 IL-10 死亡。此类研究结果表明, 循环 DC 亚群数量偏差及其对 T 细胞反应产生的影响可能引起初始免疫反应发生变化。髓细胞主要通过调节 T 细胞反应在维持免疫耐受中发挥重要作用。因此, 这些细胞的总体上升趋势暗示了循环中免疫状态的改变[6]。

在循环免疫层面的发病路径中基本上都涉及了 T 淋巴细胞, 通过调节相应的 T 淋巴细胞构成比例和细胞功能从而推动特定的自身免疫疾病的发展。因此, 对于天疱疮疾病的发病, 监测 T 淋巴细胞的组成和功能的变化就显得尤为重要。

2.2. 局部微环境

器官特异性自身免疫性疾病, 如天疱疮的发生源于循环及效应器官中自身抗原的过度反应性免疫反应[6]。局部微环境的变化可能暗示天疱疮发病过程中的异常, 从而为天疱疮的发病机制提供一定的线索。

2.2.1. CD4⁺T 细胞

天疱疮病变中浸润的 CD4⁺T 细胞不仅在疾病特异性上, 而且在疾病状态上都表现出相当大的表型异质性。与其他趋化因子相较, IFNG、IL-17、IL-21 以及 CXCL13 相关基因在局部免疫环境中的表达明显提升。

2.2.2. CD8⁺T 细胞

CD8⁺T 细胞部分在局部炎症过程中起到一定作用, 然而其具体的作用机制尚未明确[6]。

2.2.3. NK 细胞

在天疱疮周围血清学和表皮疾病的转录组学分析比较中, NK 细胞在表皮中的含量更多[6]。

2.2.4. 髓样细胞

髓细胞亚簇数量的提升和 MHC-I/II 基因的调控上调与抗原呈递机制的激活存在关联, 进而诱发免疫耐受失衡。此外, 研究人员还发现髓细胞与上皮亚簇之间活跃的相互作用, 其中 IL-1 信号通路因其在组织损伤过程中的关键地位而受到关注。总的看来, 髓系亚群作为炎症介质的来源, 在天疱疮的发病机制中具有显著的潜在作用, 其重要性超越了其传统的 apc 作用[6]。

3. 病毒

病毒已被证实与可以改变几种自身免疫性疾病的临床表现, 涵盖 1 型糖尿病(T1D)、系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿性关节炎(RA)、Sjögren 综合征(SS)、疱疹性间质角膜炎(HSK)、乳糜泻(CD)以及多发性硬化症(MS) [8]。

天疱疮患者可能伴发病毒感染, 而其治疗过程涉及应用免疫抑制剂, 可引起机会性病毒感染。有研究报道, 既往身体健康者在病毒感染后可能出现天疱疮。与此同时, 病毒感染也可能导致天疱疮患者原有的疾病病情恶化, 因此, 有观点认为病毒感染可能是天疱疮的诱发或促进因素, 但其具体作用机制尚不清楚[9]。

病毒诱导自身免疫的机制可能包括: 分子模拟、病毒超级抗原、淋巴管性病毒持续性感染、旁路激活、过度活化。这些机制基本都是通过病毒模拟感染者自身抗原、激活感染者的 T 细胞或者增加患者自身的免疫强度等方式引发免疫介导性疾病的产生。

既往研究资料表明, 单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)感染可能是引起 PV 发生的重要诱因。肝炎病毒主要包括乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)等, 也可能与 PV 的发生具备一定的关联[9]。

4. 药物和饮食

天疱疮是遗传易感因素与外源性因素共同作用的一种自身免疫性疾病。其中最常见的外源性因素就是食物和药物[10]。

青霉胺类是最早有报道可引起天疱疮的药物[11]。研究发现诱发天疱疮的药物和食物根据其化学结构分为三大类: 1) 硫醇类(含有巯基); 2) 酚类; 3) 非硫醇类非酚类。其中涉及的药物根据结构分可分为: ① 含有巯基的药物(硫醇类药物或 SH 类药物); ② 含有酚基团的药物(酚类药物); ③ 非硫醇类非酚类药物(包括钙通道阻滞剂、ACE 抑制剂、非甾体抗炎药、吡唑酮衍生物、黄体酮、格列本脲等)。而食物中也存在含有大量硫醇、酚类和多酚类化合物。例如: 大蒜、洋葱等葱属的食物。可能与天疱疮的发病也存在关系[10]。

其中的巯基药物的作用机制有以下几种: 通过形成巯基-半胱氨酸键而不是半胱氨酸-半胱氨酸键产生直接的生化作用, 并干扰细胞粘附; 抑制聚集角质形成细胞的酶; 激活分解角质形成细胞的酶(如纤溶酶原激活剂); 与新抗原形成的免疫反应。针对新复合物的抗体与桥粒发生交叉反应, 引起天疱疮疾病[12]。

酚类物质可以诱导角质形成细胞释放 IL-1 α 和 TNF- α 促进表皮角质形成细胞合成 C3, [13] [14] 以及诱导尿激酶纤溶酶原激活物(mPA)的协同增加[15]。

5. 家族性及遗传

种族易感性、家族性聚集性和自身免疫共病提示该病的发病机制与遗传因素有关[16]。

人群的遗传学研究表明在 PV 的发病过程中 MHC 区域发挥着重要的作用。全球范围内多种人群中均有 HLA 区域不同等位基因与 PV 相关的报道, 尤其是 HLA-II 类等位基因(特别是 HLA-DQ, -DR) [17]。

5.1. HLA 基因

HLA-II HLA-II敏感基因是抗 Dsg3IgG4 抗体生成的危险因素。

5.2. 非 HLA 基因

实验证明, ST18 可以刺激 PV 血清诱发的棘层溶解以及关键炎症分子的分泌, 这一发现有助于证实 ST18 在 PV 发病机制中的直接参与[18]。

天疱疮易感性和发病主要与基因相关, 这一点可以体现在同健康人群相比, 以及在不同人种和地域之间天疱疮患者基因上的差异中。资料报道, 在德系犹太人群体中, 90%以上的天疱疮患者携带 DRB1*0402 和 DRB1*02 等位基因[19]; 土耳其最新的研究发现, DRB1*04 和 DRB1*14 等位基因均与天疱疮有关[20]; 在其他人群中, 如非德系犹太人群、高加索人群和日本人群, 天疱疮与 DQB1*0503 高度相关[21] [22]。

相同地区中患者与健康人群的基因差异体现了天疱疮的发病与基因的差异存在相关性, 而不同人群、不同种族中的患病者的基因差异则表现了可能引起发病的基因位点的差异。通过检测相应的基因可以预测患者是否有患病的高风险, 从而达到早发现、早诊断以及早治疗。

6. 细胞凋亡溶解

关于天疱疮的发病机制目前存在多种假设, 其中由于棘层松解和细胞凋亡的激活共有部分信号通路, 因此有一种假设认为凋亡信号系统激活, 引起桥粒装配发生改变, 从而造成细胞骨架塌陷, 有关这一假设, Grando 等发现 PV 患者血清 Fas 配体水平升高, 皮损中存在棘层松解和基底上层细胞皱缩, 周围有大量 TUNEL 阳性角质形成细胞(KC), 因此提出了一种被称为凋亡松解(Apoptolysis)的学说[23]。

PV 中 KC 凋亡松解可以看作通过以下的几个步骤发生: ① 在受体配体机制的作用下 KC 细胞膜可

以视为受体与致病性天疱疮抗体、乙酰胆碱受体以及其他的天疱疮抗原结合; ② 天疱疮抗原下游的信号分子如 EGFR、Src、mTOR、p38MAPK 等激活, 细胞内钙离子浓度增加, 并出现程序化细胞死亡酶级联反应; ③ 基对于底细胞皱缩造成的早期棘层松解, 半胱天冬酶(Caspase)导致的张力细丝裂解, 黏附分子磷酸化引起的桥粒内黏附复合物分离; ④ 细胞死亡酶引起结构蛋白的持续分解和塌陷, 导致细胞进一步松解; ⑤ 表皮下层松解细胞的聚集和凋亡导致线粒体和核蛋白不可逆损伤[24]。

通过与相应抗体的结合, 激活细胞的进一步反应, 产生类似于细胞凋亡的进一步后续反应, 进而引起细胞死亡, 导致棘层松解和基底上层细胞的皱缩。

7. 副肿瘤性天疱疮

其天疱疮的罕见类型, 儿童患者较少, 成人及老年患者则相对较多[25]。该病的发生可能与体液免疫应答反应有关, 其中, 肿瘤分泌的抗体与表皮细胞连接蛋白(斑蛋白)的相互作用构成了副肿瘤性天疱疮(PNP)的主要发病途径[26]。

8. 总结

在对天疱疮的一线治疗和基础治疗过程中, 糖皮质激素仍然占据着重要地位, 同时, 利妥昔单抗也被国际组织列为治疗 PV 的一线用药。然而, 该药主要用于针对糖皮质激素和(或)免疫抑制剂治疗效果不好的患者[27]。尽管存在有其他的治疗方法, 例如 IVIG、利妥昔单抗、血浆置换以及中医疗法等。但应用仍旧不广泛。

对天疱疮发病机制进行深入的研究可以为临床治疗提供新的思路, 针对不同的发病机制有针对性的开展相应的治疗, 能够更加合理的减少相应的并发症以及不良反应的产生。因此, 进一步研究其对明确发病机制、预防和治疗各类型天疱疮具有至关重要的指导价值[28]。

参考文献

- [1] 张晓光. 中国汉族人群寻常型天疱疮全基因组关联分析研究[D]: [博士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2016.
- [2] 李秋菊, 陆家荣, 郑文军. 天疱疮体外及动物模型研究进展[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2024, 38(11): 1284-1287.
- [3] 王鹰, 刁庆春. 天疱疮发病机制研究进展[J]. 第三军医大学学报, 2003, 25(22): 2055-2057.
- [4] 王慧丛, 付萍. Th1, Th2, Th17 及 Treg 与寻常型天疱疮的相关性[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2016, 30(6): 582-585.
- [5] Asothai, R., Anand, V., Das, D., Antil, P.S., Khandpur, S., Sharma, V.K., *et al.* (2015) Distinctive Treg Associated CCR4-CCL22 Expression Profile with Altered Frequency of Th17/Treg Cell in the Immunopathogenesis of Pemphigus Vulgaris. *Immunobiology*, **220**, 1129-1135. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2015.06.008>
- [6] Lei, L. and Feng, S. (2024) Immune Interplay from Circulation to Local Lesion in Pemphigus Pathogenesis. *Journal of Autoimmunity*, **147**, Article ID: 103261. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2024.103261>
- [7] Hooda, V., Khandpur, S., Arava, S. and Sharma, A. (2024) Distorted Frequency and Functionality of Natural Killer Cells in Pemphigus Vulgaris: A Potential Therapeutic Target. *Immunology Letters*, **269**, Article ID: 106900. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2024.106900>
- [8] Smatti, M.K., Cyprian, F.S., Nasrallah, G.K., Al Thani, A.A., Almishal, R.O. and Yassine, H.M. (2019) Viruses and Autoimmunity: A Review on the Potential Interaction and Molecular Mechanisms. *Viruses*, **11**, Article 762. <https://doi.org/10.3390/v11080762>
- [9] 周航帆, 江潞. 病毒感染相关天疱疮[J]. 口腔医学, 2023, 43(9): 854-860.
- [10] Brenner, S., Srebnik, A. and Goldberg, I. (2003) Pemphigus Can Be Induced by Topical Phenol as Well as by Foods and Drugs That Contain Phenols or Thiols. *Journal of Cosmetic Dermatology*, **2**, 161-165. <https://doi.org/10.1111/j.1473-2130.2004.00098.x>
- [11] Degos, R., Touraine, R., Belaïch, S. and Revuz, J. (1969) Pemphigus chez un malade traité par pénicillamine pour maladie de Wilson [Pemphigus in a Patient Treated with Penicillamine for Wilson's Disease]. *Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, **76**, 751-753.

- [12] Ruocco, V., De Angelis, E. and Lombardi, M.L. (1993) Drug-induced Pemphigus. II. Pathomechanisms and Experimental Investigations. *Clinics in Dermatology*, **11**, 507-513. [https://doi.org/10.1016/0738-081x\(93\)90158-9](https://doi.org/10.1016/0738-081x(93)90158-9)
- [13] Perlmutter, D.H., Dinarello, C.A., Punsal, P.I. and Colten, H.R. (1986) Cachectin/Tumor Necrosis Factor Regulates Hepatic Acute-Phase Gene Expression. *Journal of Clinical Investigation*, **78**, 1349-1354. <https://doi.org/10.1172/jci112721>
- [14] Terui, T., Ishii, K., Ozawa, M., Tabata, N., Kato, T. and Tagami, H. (1997) C3 Production of Cultured Human Epidermal Keratinocytes is Enhanced by IFN γ and TNF α through Different Pathways. *Journal of Investigative Dermatology*, **108**, 62-67. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12285633>
- [15] Bechtel, M.J., Reinartz, J., Rox, J.M., Inndorf, S., Schaefer, B.M. and Kramer, M.D. (1996) Upregulation of Cell-Surface-Associated Plasminogen Activation in Cultured Keratinocytes by Interleukin-1 β and Tumor Necrosis Factor- α . *Experimental Cell Research*, **223**, 395-404. <https://doi.org/10.1006/excr.1996.0094>
- [16] 姜梵荷, 梁俊琴. 天疱疮与遗传易感基因发病机制的相关性研究进展[J]. 国际遗传学杂志, 2020, 43(3): 185-191.
- [17] 朱才红. 两种自身免疫性大疱病-寻常型天疱疮和大疱性类天疱疮易感基因鉴定[D]: [博士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2018.
- [18] Vodo, D., Sarig, O. and Sprecher, E. (2018) The Genetics of Pemphigus Vulgaris. *Frontiers in Medicine*, **5**, Article 226. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00226>
- [19] Meyer, N. and Misery, L. (2010) Geoepidemiologic Considerations of Auto-Immune Pemphigus. *Autoimmunity Reviews*, **9**, A379-A382. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2009.10.009>
- [20] Tunca, M., Musabak, U., Sagkan, R.I., Koc, E. and Akar, A. (2010) Association of Human Leukocyte Antigen Class II Alleles with Pemphigus Vulgaris in a Turkish Population. *The Journal of Dermatology*, **37**, 246-250. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2009.00743.x>
- [21] Wucherpfennig, K.W., Yu, B., Bhol, K., Monos, D.S., Argyris, E., Karr, R.W., *et al.* (1995) Structural Basis for Major Histocompatibility Complex (MHC)-Linked Susceptibility to Autoimmunity: Charged Residues of a Single MHC Binding Pocket Confer Selective Presentation of Self-Peptides in Pemphigus Vulgaris. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **92**, 11935-11939. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.25.11935>
- [22] Yamashina, Y., Miyagawa, S., Kawatsu, T., Iida, T., Higashimine, I., Shirai, T., *et al.* (1998) Polymorphisms of HLA Class II Genes in Japanese Patients with Pemphigus Vulgaris. *Tissue Antigens*, **52**, 74-77. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.1998.tb03026.x>
- [23] Grando, S.A., Bystryn, J., Chernyavsky, A.I., Frušić-Zlotkin, M., Gniadecki, R., Lotti, R., *et al.* (2009) Apoptolysis: A Novel Mechanism of Skin Blistering in Pemphigus Vulgaris Linking the Apoptotic Pathways to Basal Cell Shrinkage and Suprabasal Acantholysis. *Experimental Dermatology*, **18**, 764-770. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2009.00934.x>
- [24] 肖雯茜, 张国学. 细胞凋亡与寻常型天疱疮关系的研究进展[J]. 中国热带医学, 2014, 14(12): 1536-1538.
- [25] Kim, M., Borradori, L. and Murrell, D.F. (2016) Autoimmune Blistering Diseases in the Elderly: Clinical Presentations and Management. *Drugs & Aging*, **33**, 711-723. <https://doi.org/10.1007/s40266-016-0402-1>
- [26] 朱慧, 俞群. 副肿瘤性天疱疮的护理研究进展[J]. 护士进修杂志, 2017, 32(21): 1942-1945.
- [27] 冉沁. 寻常型天疱疮治疗进展[J]. 医学理论与实践, 2023, 36(7): 1120-1123.
- [28] 凯迪丽亚·艾米拉江, 帕丽达·阿布拉孜. 天疱疮发病机制研究进展[J]. 临床皮肤科杂志, 2021, 50(4): 244-247.