

· 综述 ·

Th2 相关炎症因子在湿疹发病中的作用机制

朱聪聪^{1,2}, 潘会君², 朱全刚^{1,2} (1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院药学研究室, 上海 200437; 2. 上海市皮肤病医院药剂科, 上海 200443)

[摘要] 湿疹是临床常见的炎症性皮肤病, 具有剧烈瘙痒、反复发作等特点。其病因复杂, 包括多种内、外因素相互作用。主要发病机制与 Th2 免疫应答失衡有关, 相关的炎症因子更是发挥十分重要的作用。上皮衍生因子胸腺基质淋巴细胞生成素以及白介素-33(IL-33)能够引发 Th2 免疫失衡, 促进 IL-4、IL-5、IL-13 等炎症因子分泌, 后者进一步诱导嗜酸性粒细胞增多、IgE 生成。综述 Th2 相关炎症因子在湿疹发病中的作用机制, 对湿疹治疗具有重要意义。

[关键词] 湿疹; 炎症因子; 胸腺基质淋巴细胞生成素; 白介素-4

[中图分类号] R275.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2019)01-0009-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.01.003

Mechanism of Th2 related inflammatory factors in the pathogenesis of eczema

ZHU Congcong^{1,2}, PAN Huijun², ZHU Quangang^{1,2} (1. Department of Pharmacy Laboratory, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China; 2. Department of Pharmacy, Shanghai Dermatology Hospital, Shanghai 200443, China)

[Abstract] Eczema is a common clinical inflammatory skin disease characterized by severe itching and recurrent attacks. Its etiology is complex, including a variety of internal and external factors. The main mechanism is related to the imbalance of Th2 immune response, and related inflammatory factors play an important role. Epithelial-derived factor like thymic stromal lymphopoietin and interleukin-33 could trigger Th2 immune imbalance and promote the secretion of type inflammatory factors such as interleukin-4, interleukin-5, and interleukin-13. These inflammatory factors will further induce eosinophilic granulocytosis and IgE formation. In this paper, the research progress of mechanism of type 2 related inflammatory factors in eczema were reviewed, which provided the great significance for treatment.

[Key words] eczema; inflammatory factor; TSLP; IL-4

湿疹(eczema)是一种临床最常见的慢性炎症性皮肤病, 具有强烈瘙痒和炎症性湿疹样病变的临床特征。流行病学表明, 在过去 30 年, 湿疹终身患病率逐渐增长, 特别是在发达国家, 患病率达 10%~20%^[1]。湿疹虽然不是致命性疾病, 但由于其易反复瘙痒、难以治愈的特点, 给患者带来了沉重的心理负担, 并增加了食物过敏、哮喘、过敏性鼻炎以及其他免疫介导的炎症性疾病的风险。按发病缓急, 湿疹可以分为急性、亚急性和慢性三期。在婴儿患者中, 通常是急性湿疹。其病变主要发生在面部以及四肢伸肌表面。青少年和成人病变部位则常在头颈部、上身躯干、手部以及脚踝处, 且多以慢性湿疹为主^[2]。常用湿疹治疗手段有外用润肤剂、糖皮质激素、内服抗组胺药以及钙调磷酸酶抑制剂。这些治

疗手段具有良好疗效, 但也存在一些问题, 譬如糖皮质激素不能长期全身使用, 否则可能会引发如皮肤变薄等皮肤及体形的改变, 诱发细菌、真菌或病毒感染以及高血脂、高血压等不良反应。

研究认为, 湿疹的发病机制可能与 T 细胞亚群(Th1/Th2)平衡失调有关^[3]。Th1 细胞主要分泌白介素(IL)-2、IFN- γ 、IFN- α 、TNF- β 等; Th2 细胞主要分泌 IL-4、IL-5、IL-13、IL-25 和 IL-31 等。Th2 细胞因子异常分泌与湿疹的发生、发展以及预后密切相关。在病变皮肤中亦能看见 Th22 细胞和 Th17 细胞数量的小幅增加^[4-5]。另外, 胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)和 IL-33 也与 Th2 炎症因子密切相关。TSLP 是一种 IL-7 样细胞因子, 近年来备受研究者关注, 大量研究证据证实其对 Th2 和调节性 T 细胞的分化成熟具有重要作用, 并参与特应性皮炎、湿疹疾病的发生发展^[6]。IL-33 则主要是由非造血细胞分泌的 IL-1

[基金项目] 上海市科委资助项目(17401901800)

[作者简介] 朱聪聪, 硕士研究生, Email: zhucc1993@126.com

[通讯作者] 朱全刚, 博士, 主任药师, Email: qgzhu@126.com

家族蛋白,越来越多证据表明其对于过敏反应及 Th2 型免疫疾病具有重要作用^[7-8]。随着研究者对不同机制涉及的炎症因子的认识不断深入,更多治疗方法(如生物制剂)被开发用于湿疹治疗,并取得前所未有的进展。因此,本文就 Th2 相关炎症因子在湿疹的发生和发展中所起作用进行综述,为湿疹治疗提供新的方法和途径。

1 Th2 相关促炎因子

1.1 TSLP

TSLP 首次被 Friend 等从胸腺基质细胞中发现,在湿疹的发病机制中起重要作用。TSLP 是一种上皮细胞衍生因子,为 IL-7 类似物,参与 Th2 免疫应答失衡,是 Th2 型免疫应答关键“引发剂”,主要表达于上皮细胞和角质形成细胞。TSLP 能够强烈激活树突状细胞(dendritic cells, DC)和包括肥大细胞、自然杀伤 T 细胞的天然免疫细胞。一方面, TSLP 激活 DC 后,能促进幼稚 CD4⁺ T 细胞增殖分化为炎症性 Th2 细胞^[9]。另一方面, TSLP 直接作用于天然免疫细胞,刺激肥大细胞产生一系列炎症因子促进过敏反应发生。由于 TSLP 在过敏性炎症中扮演着重要角色,基于 TSLP 的治疗药物研究正在快速发展。俄勒冈健康与科学大学皮肤科医生 Simpson 研究认为, TSLP 是上皮细胞和免疫系统的联系枢纽,并参与了一项名为 tezepelumab 抗 TSLP 抗体 II 期试验,用于治疗湿疹^[10]。另外, Wang 等报道升麻素(中药防风中的活性成分)在体内外实验中均能缓解过敏性皮炎所导致的上皮细胞紧密连接(TJs)缺陷,通过调节 TJs 来抑制上皮细胞衍生主动关键因子 TSLP,从而改善过敏性炎症^[11]。

1.2 IL-33

IL-33 是 IL-1 家族新成员,主要由非造血系细胞(如上皮细胞、内皮细胞、成纤维细胞等)分泌^[12-13]。随着研究的不断深入, IL-33 逐渐成为过敏性炎症,诸如哮喘和湿疹的新兴关键因素^[14]。IL-33 能上调细胞核中 NF- κ B 的 p65 亚基,促进内皮细胞的炎症,并且作为促炎因子与受体 ST2 结合发挥作用^[15]。IL-33⁺和 ST2⁺细胞的主要来源有角质形成细胞和内皮细胞。IL-33-ST2 途径则在免疫炎症反应中扮演了重要角色。研究表明,湿疹患者皮损处常被检测到 IL-33 及 ST2 水平升高^[16]。高水平 IL-33 与脱落和干燥症显著相关,并且能下调角质形成细胞中的聚丝蛋白,从而影响皮肤内的屏障功能^[17]。

IL-33 主要通过诱导免疫细胞分化和促炎细胞

因子产生来加重过敏性疾病^[18]。IL-33 诱导 DC 促进幼稚 Th 细胞分化为 Th2 细胞,导致 IL-4、IL-5 和 IL-13 的产生增加。进一步研究表明,小鼠模型中的 IL-33 通过 DC 中的 ST2-MyD88 信号传导介导维生素 D₃类似物 MC903 诱导湿疹发生^[19]。小鼠 IL-33 抗体(α IL-33Ab)能够改善二硝基氯苯(DNCB)致小鼠湿疹症状,即显著降低嗜酸性粒细胞水平、肥大细胞浸润和血清 IgE 水平^[20]。

另外, IL-33 还参与 2 型先天淋巴细胞(Type 2 innate lymphoid cells, ILC2s)在湿疹中的发病机制。有研究表明, IL-33 能够直接作用于骨髓 ILC2s,使其成为嗜酸性粒细胞增多症中 IL-5 的早期来源^[21]。当过敏原刺激皮肤时,上皮细胞来源的 IL-33、TSLP 激活 ILC2s,增加 ILC2 迁移,诱导 ILC2s 产生大量 IL-13^[22]。E-cadherin 下调是丝聚蛋白特有的,是湿疹的一个主要特征。通过 E-cadherin 链接 ILC2s 能显著抑制 IL-5 和 IL-13 的产生。这种新的屏障传感机制意味着在下调 E-cadherin 前提下能提高 ILC2s 对 2 型细胞因子的分泌水平。

2 Th2 细胞因子

2.1 IL-25

IL-25 又称 IL-17E,属于 IL-17 家族成员,主要由活化的 Th2 细胞产生。IL-25 能与 IL-17RB/IL-17RA 结合,在上皮细胞和 2 型淋巴细胞中诱导下游信号传导反应,引发和维持 Th2 细胞介导的炎症反应,其特征是嗜酸性粒细胞和 Th2 记忆细胞的浸润。当 Th2 记忆细胞被 TSLP 活化的 DC 或抗原激发的效应 T 细胞刺激时, IL-25 能提高 2 型炎症因子(如 IL-4, IL-5)的分泌,因此 IL-25 可能对 Th2 记忆细胞有重要作用。即 IL-25 通过增强和维持 Th2 记忆细胞功能来引发更严重的炎症,并且这种作用与 GATA-3, c-MAF 和 JunB 的持续表达有关^[23]。

2.2 IL-4, IL-5, IL-13

IL-4 作为 Th2 细胞反应的关键分化因子,能够驱动 T 细胞分化为 Th2 细胞并诱导 2 型相关细胞因子和趋化因子产生(图 1)^[24]。IL-4 和 IL-13 虽然只有 25%的氨基酸同源性,但是享有共同的受体 IL-4R α 。该受体在造血细胞及非造血细胞均有表达,与不同细胞中的辅链相结合以诱导信号传导。IL-4 和 IL-13 均能介导 B 细胞产生 IgE。通过敲除小鼠中 IL-4 或 IL-13,研究者发现 IgE 对过敏原存在应答缺陷^[25]。由于 Th2 细胞能够诱导 B 细胞增殖导致高水平的 IgE,因此 IgE 是 Th2 细胞活化的

关键下游生物标志物。IgE能与嗜碱性粒细胞和肥大细胞上发现的高亲和力IgE受体结合,这些细胞上的IgE交联导致细胞活化、脱颗粒释放炎症介质。这些炎症介质包括组胺、前列腺素和其他促炎细胞因子(如IL-4、IL-5和IL-13),从而增强了Th2型免疫反应。Omalizumab作为IgE特异性人源化单克隆抗体(mAb),是第一个用于治疗哮喘的单克隆抗体药物。Omalizumab曾被用于治疗中度特应性皮炎患者,治疗达16周不但症状没有得到改善,瘙痒症状却进一步恶化^[26]。

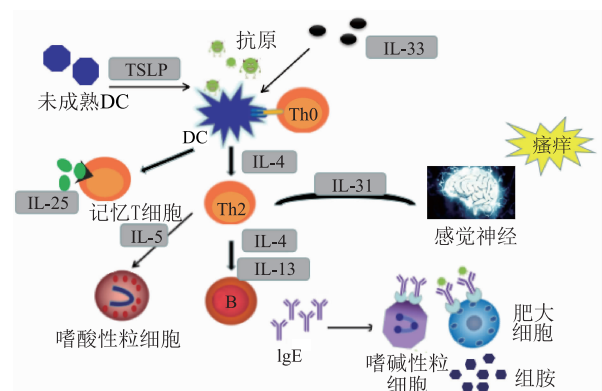


图1 湿疹炎症发生发展过程中Th2相关的关键炎症因子

另外,IL-4,IL-5和IL-13均能促进炎症组织和血液中嗜酸性粒细胞增多。IL-4和IL-13主要通过诱导嗜酸性粒细胞促进因子,募集骨髓及血液中的嗜酸性粒细胞到达炎症部位。IL-5则是一种有效的嗜酸性粒细胞因子。IL-5能与细胞因子特异性亚基受体IL-5R α 结合,后者主要在嗜酸性粒细胞上高表达。总之,IL-4,IL-5和IL-13在Th2途径中发挥着共同作用:即促进IgE产生和嗜酸性粒细胞增多。Mepolizumab是一种人源化IL-5拮抗剂单克隆抗体,被用于治疗哮喘和特应性皮炎。研究发现,Mepolizumab虽然能够减少血液和皮肤中嗜酸性粒细胞数量,但对于特应性皮炎的治疗无统计学意义上的明显改善^[27-28]。

由于单独靶向IL-4和IL-13的尝试失败,靶向IL-4受体的共有 α 亚基被视为治疗湿疹的新方法。Dupilumab是IL-4/IL-13单抗,是FDA批准的首个治疗特应性皮炎(湿疹)的生物制品。Dupilumab单抗能够特异性地与IL-4R α 结合,高效阻断细胞因子IL-4和IL-13介导的信号通路。Dupilumab的IIb期临床试验和II期、III期试验均显示治疗特应性皮炎的安全性和有效性,采用Dupilumab治疗4周之后,患者的破损皮肤可以得到修复^[29-30]。

2.3 IL-31

IL-31主要由Th2细胞产生,少数存在于DC,

与IL-31RA和制瘤素M受体(oncostatin M receptor, OSMR)形成异源二聚体复合物而发挥作用^[31-32,36]。与健康志愿者相比,湿疹患者的血清中IL-31明显升高,血清中IL-31含量与疾病严重程度相关;而取自湿疹患者活检标本的IL-31 mRNA也有统计学差异,但是与疾病严重程度、血清IgE水平以及IFN- γ 表达水平无关,而是与Th2细胞因子IL-4和IL-13表达相关,揭示了IL-31在Th2细胞介导皮肤病的发病机制中的潜在作用^[33-34]。

IL-31是湿疹皮肤中T细胞和瘙痒之间的联系枢纽。其受体IL-31RA是由IL-31RA1/TRPV11/TRPA11神经元小亚群表达的功能性受体,作为Th2细胞与感觉神经的关键连接,IL-31RA是治疗T细胞介导瘙痒的关键靶点^[35]。另外,IL-31还通过诱导角质形成细胞中的LTB₄产生而引起瘙痒^[36]。CIM331是一种人源化抗人IL-31受体A(IL-31RA)单克隆抗体,可与IL-31RA结合,抑制随后的IL-31信号传导,在特应性皮炎(AD)患者中皮下使用能减轻瘙痒症状并耐受良好^[37]。另外,过表达IL-31的转基因小鼠会出现类似于人类湿疹样症状,即出现严重瘙痒、脱毛及皮肤炎症细胞浸润。炎症性皮肤病如湿疹和银屑病是T细胞介导的疾病。虽然皮肤浸润效应记忆T细胞代表了湿疹和银屑病的组织病理学标志,但它们的临床表型明显不同。湿疹伴有严重的瘙痒症,而银屑病则很少瘙痒。研究表明,IL-31 mRNA在瘙痒性皮肤如湿疹中过度表达,而在非瘙痒性皮肤如银屑病中不表达,揭示了IL-31及其信号通路在湿疹瘙痒方面的作用机制^[38-39]。结节性痒疹是瘙痒最剧烈的炎症性皮肤病,具有高水平的IL-31 mRNA,进一步说明IL-31在瘙痒发病机制中的作用^[40]。此外,在人角质形成细胞中,IL-31能干扰人皮肤模型中角质形成细胞的分化,调节聚丝蛋白表达,并且诱导产生几种与湿疹相关的趋化因子,如CCL17、CCL22和CCL1。因此,IL-31可能通过诱导趋化因子导致T细胞募集,活化的浸润性T细胞可能成为IL-31的新来源,从而更进一步加重瘙痒与炎症。IL-31及其信号通路可以作为治疗以剧烈瘙痒为特征的炎症性皮肤病的潜在靶点。最近,研究者们开发了Nemolizumab药物,是一种抑制IL-31信号通路的人源单克隆抗体。Nemolizumab已被证明能够改善中-重度特应性皮炎患者瘙痒、皮炎症状。虽然患者数量少、持续时间短,但它为IL-31在炎症性皮肤病瘙痒病理机制中的作用提供了证据^[41]。

3 结 语

综上所述,湿疹的发病机制在 Th2 免疫应答失衡方面研究已十分深入。上皮细胞因子如 TSLP、IL-33 能够强烈激活免疫细胞,引发 Th2 型促炎因子的分泌,被称为“2 型免疫应答关键引发剂”。而 Th2 型细胞因子中 IL-4、IL-5、IL-13、IL-25 以及 IL-31 能够诱导嗜酸性粒细胞增多和 IgE 生成,参与湿疹炎症反应发生,介导湿疹瘙痒生成。研究者针对各个促炎细胞因子不断开发相应的药物,如最近研发的生物制剂 tezepelumab、Dupilumab 和 Nemolizumab 在治疗特应性皮炎方面显示出良好效果,能改善患者病症。由于湿疹和特应性皮炎都是反复难治性皮肤病,在临床治疗上没有明显区别,因此这些药物也有望治疗湿疹。然而上述药物价格昂贵,长期使用存在一定副作用。可喜的是,部分中药复方由于具有抗炎功效也被用于炎症性皮肤病的治疗,且涉及的作用机制研究逐渐深入。由于湿疹发病机制十分复杂,还有很多未知的治疗靶点仍需不断探索。寻找治疗湿疹潜在的靶点,并开发出更安全有效、更廉价的药物是未来的研究方向。

【参考文献】

- [1] DECKERS I A, MCLEAN S, LINSSEN S, et al. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990-2010: a systematic review of epidemiological studies[J]. PLoS ONE, 2012, 7(7): e39803.
- [2] WEIDINGER S, NOVAK N. Atopic dermatitis[J]. Lancet, 2016, 387(10023): 1109-1122.
- [3] EYERICH K, NOVAK N. Immunology of atopic eczema: overcoming the Th1/Th2 paradigm. [J]. Allergy, 2013, 68(8): 974-982.
- [4] ESAKI H, BRUNNER P M, RENERT-YUVAL Y, et al. Early-onset pediatric atopic dermatitis is Th2 but also Th17 polarized in skin[J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 138(6): 1639-1651.
- [5] EYERICH K, EYERICH S. Th22 cells in allergic disease[J]. Allergo J Int, 2015, 24(1): 1-7.
- [6] LIU Y J, SOUMELIS V, WATANABE N, et al. TSLP: an epithelial cell cytokine that regulates T cell differentiation by conditioning dendritic cell maturation[J]. Annu Rev Immunol, 2007, 25: 193-219.
- [7] SCHMITZ J, OWYANG A, OLDHAM E, et al. IL-33, an Interleukin-1-like cytokine that signals *via* the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines[J]. Immunity, 2005, 23(5): 479-490.
- [8] HAYAKAWA H, HAYAKAWA M, KUME A, et al. Soluble ST2 blocks interleukin-33 signaling in allergic airway inflammation[J]. J Biol Chem, 2007, 282(36): 26369-26380.
- [9] TAKAHASHI N, SUGAYA M, SUGA H, et al. Thymic stromal chemokine TSLP acts through Th2 cytokine production to induce cutaneous t-cell lymphoma[J]. Cancer Res, 2016, 76(21): 6241-6252.
- [10] DOLGIN E. First eczema biologic debuts but price could restrict use[J]. Nat Biotechnol, 2017, 35(5): 391-392.
- [11] WANG X, JIANG X, YU X, et al. Cimifugin suppresses allergic inflammation by reducing epithelial derived initiative key factors via regulating tight junctions[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(11): 2926-2936.
- [12] CAYROL C, GIRARD J P. Interleukin-33 (IL-33): A nuclear cytokine from the IL-1 family [J]. Nat Immunol, 2018, 281(1): 154-168.
- [13] CAYROL C, DUVAL A, SCHMITT P, et al. Environmental allergens induce allergic inflammation through proteolytic maturation of IL-33[J]. Nat Immunol, 2018, 19(4): 375-385.
- [14] Ding W, Zou G L, Zhang W, et al. Interleukin-33: its emerging role in allergic diseases[J]. Molecules, 2018, 23(7): 1665.
- [15] CHEN W Y, TSAI T H, YANG J L, et al. Therapeutic strategies for targeting IL-33/ST2 signalling for the treatment of inflammatory diseases[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 49(1): 349-358.
- [16] DU H Y, FU H Y, LI D N, et al. The expression and regulation of interleukin-33 in human epidermal keratinocytes; a new mediator of atopic dermatitis and its possible signaling pathway[J]. J Interferon Cytokine Res, 2016, 36(9): 552-562.
- [17] RYU W I, LEE H, BAE H C et al. IL-33 down-regulates filaggrin expression by inducing STAT3 and ERK phosphorylation in human keratinocytes[J]. J Dermatol Sci, 2016, 82(2): 131-134.
- [18] DE SALVO C, WANG X M, PASTORELLI L et al. IL-33 drives eosinophil infiltration and pathogenic type 2 helper T-cell immune responses leading to chronic experimental ileitis [J]. Am J Pathol, 2016, 186(4): 885-898.
- [19] LI C, MAILLET I, MACKOWIAK C, et al. Experimental atopic dermatitis depends on IL-33R signaling via MyD88 in dendritic cells[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(4): e2735.
- [20] PENG G, MU Z, CUI L, et al. Anti-IL-33 antibody has a therapeutic effect in an atopic dermatitis murine model induced by 2, 4-dinitrochlorobenzene [J]. Inflammation, 2018, 41(1): 154-163.
- [21] JOHANSSON K, MALMHALL C, RAMOS-RAMÍREZ P, et al. Bone marrow type 2 innate lymphoid cells: a local source of interleukin-5 in interleukin-33-driven eosinophilia[J]. Immunology, 2018, 153(2): 268-278.
- [22] CAMELO A, ROSIGNOLI G, OHNE Y, et al. IL-33, IL-25, and TSLP induce a distinct phenotypic and activation profile in human type 2 innate lymphoid cells[J]. Blood Adv, 2017, 1(10): 577-589.
- [23] XU M, DONG C. IL-25 in allergic inflammation[J]. Immunol Rev, 2017, 278(1): 185-191.
- [24] GANDHI N A, BENNETT B L, GRAHAM N M, et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease [J]. Nat Rev Drug Discov, 2016, 15(1): 35-50.
- [25] ROBINSON M J, PROUT M, MEARNES H, et al. IL-4 haploinsufficiency specifically impairs IgE responses against aller-

- gens in mice[J]. J Immunol, 2017, 198(5): 1815-1822.
- [26] HEIL P M, MAURER D, KLEIN B, et al. Omalizumab therapy in atopic dermatitis; depletion of IgE does not improve the clinical course—a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study[J]. JDDG, 2010, 8(12): 990-998.
- [27] OLDHOFF J M, DARSOW U, WERFEL T, et al. Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis [J]. Allergy, 2015, 60(5): 693-696.
- [28] ORTEGA H G, LIU MC, PAVORD I D, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma[J]. New Engl J Med, 2014, 371(13): 1198-1207. .
- [29] CHANG H Y, NADEAU K C. IL-4R α Inhibitor for Atopic Disease[J]. Cell, 2017, 170(2): 222.
- [30] THOMSON J, WERNHAM A G H, WILLIAMS H C. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a critical appraisal[J]. Br J Dermatol, 2018, 178(4): 897-902.
- [31] SZEGEDI K, VAN LIER A, RES P C, et al. House dust mite allergens Der f and Der p induce IL-31 production by blood-derived T cells from atopic dermatitis patients[J]. Exp Dermatol, 2018, 27(4): 393-395.
- [32] LEE M Y, SHIN E, KIM H et al. Interleukin-31, Interleukin-31RA, and OSMR expression levels in post-burn hypertrophic scars[J]. J Pathol Transl Med, 2018, 52(5): 307-313.
- [33] RAAP U, WICHMANN K, BRUDER M, et al. Correlation of IL-31 serum levels with severity of atopic dermatitis. [J]. J Allergy Clin Immunol, 2008, 122(2): 421-423.
- [34] NEIS M M, PETERS B, DREUW A, et al. Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-13 in atopic and allergic contact dermatitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2006, 118(4): 930-937.
- [35] CEVIKBAS F, WANG X, AKIYAMA T, et al. A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch; Involvement of TRPV1 and TRPA1[J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 133(2): 448-460.
- [36] ANDOH T, HARADA A, KURASHI Y. Involvement of Leukotriene B4 released from keratinocytes in itch-associated response to intradermal interleukin-31 in mice[J]. Acta Derm Venereol, 2017, 97(8): 922-927.
- [37] NEMOTO O, FURUE M, NAKAGAWA H, et al. The first trial of CIM331, a humanized antihuman interleukin-31 receptor A antibody, in healthy volunteers and patients with atopic dermatitis to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of a single dose in a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Br J Dermatol, 2016, 174(2): 296-304.
- [38] STANDER S, STEINHOFF M. Pathophysiology of pruritus in atopic dermatitis; an overview [J]. Exp Dermatol, 2002, 11(1): 12-24.
- [39] BAHALI A G, ONSUN N, SU O, et al. The relationship between pruritus and clinical variables in patients with psoriasis[J]. An Bras Dermatol, 2017, 92(4): 470-473.
- [40] ZEIDLER C, TSIANAKAS A, PEREIRA M, et al. Chronic prurigo of nodular type; a review [J]. Acta Derm Venereol, 2018, 98(2): 173-179.
- [41] KABASHIMA K, FURUE M, HANIFIN J M et al. Nemolizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Randomized, phase II, long-term extension study[J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 142(4): 1121-1130.
- [收稿日期] 2018-09-28 [修回日期] 2018-11-20
[本文编辑] 李睿旻

(上接第8页)

- [20] SELIGER J M, MISURI L, MASER E, et al. The hop-derived compounds xanthohumol, isoxanthohumol and 8-prenylnaringenin are tight-binding inhibitors of human aldo-keto reductases 1B1 and 1B10 [J]. J Enzyme Inhib Med Chem, 2018, 33(1): 607-614.
- [21] SUMIYOSHI M, KIMURA Y. Hop (*Humulus lupulus* L.) extract inhibits obesity in mice fed a high-fat diet over the long term [J]. Br J Nutr, 2013, 109(1): 162-172.
- [22] OBARA K, MIZUTANI M, HITOMI Y, et al. Isohumulones, the bitter component of beer, improve hyperglycemia and decrease body fat in Japanese subjects with prediabetes [J]. Clin Nutr, 2009, 28 (3): 278-284.
- [23] ZHOU D, WANG C G, LI X, et al. Dietary functional flavonoids as natural hepatoprotective agents against acute liver injury from hop (*Humulus lupulus* L.) [J]. J Func Foods, 2018, 45: 471-479.
- [24] HEGE M, JUNG F, SELLMANN C, et al. An iso- α -acid-rich extract from hops (*Humulus lupulus*) attenuates acute alcohol-induced liver steatosis in mice [J]. Nutrition, 2018, 45: 68-75.
- [25] FERNANDEZ-GARCIA C, RANCAN L, PAREDES S D, et al. Xanthohumol exerts protective effects in liver alterations associated with aging [J]. Eur J Nutr, 2018, 3: 1-10.
- [26] 崔熠可, 陈静华, 闫冀, 等. 啤酒花中的植物雌激素成分 8-PN 的生物活性及定量分析的研究进展 [J]. 南昌大学学报(医学版), 2016, 56(5): 97-99.
- [27] LUO D, KANG L, MA Y, et al. Effects and mechanisms of 8-prenylnaringenin on osteoblast MC3T3-E1 and osteoclast-like cells RAW264. 7 [J]. Food Sci Nutr, 2014, 2(4): 341-350.
- [28] KEILER A M, HELLE J, BADER M I, et al. A standardized *Humulus lupulus* (L.) ethanol extract partially prevents ovariectomy-induced bone loss in rat without induction of adverse effects in the uterus [J]. Phytomedicine, 2017, 34: 50-58.
- [29] LOU S, ZHENG Y M, LIU S L, et al. Inhibition of hepatitis C virus replication in vitro by xanthohumol, a natural product present in Hops [J]. Planta Med, 2014, 80(2-3): 171-176.
- [30] LIU F M, YIN H, DONG J J, et al. Experimental and simulation identification of xanthohumol as an inhibitor and substrate of ABCB1 [J]. Appl Sci, 2018, 8(5): 681.
- [收稿日期] 2018-09-18 [修回日期] 2018-11-21
[本文编辑] 李睿旻