

- gastrointestinal stromal tumors[J]. *Med Sci Monit*, 2007, 13(2):51-56.
- [19] Wang L, Wang L, Gu Y, et al. Integrin $\alpha 6$ high Cell Population Functions as an Initiator in Tumorigenesis and Relapse of Human Liposarcoma[J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(12):2276-2286.
- [20] Schmitt C, Voegelin M, Marin A, et al. Selective aminopeptidase-N (CD13) inhibitors with relevance to cancer chemotherapy[J]. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21(7):2135-2144.
- [21] Bhagwat SV, Petrovic N, Okamoto Y, et al. The angiogenic regulator CD13/APN is a transcriptional target of Ras signaling pathways in endothelial morphogenesis[J]. *Blood*, 2003, 101(5):1818-1826.
- [22] Minaosorio P, Shapiro LH, Ortega E. CD13 in cell adhesion: aminopeptidase N (CD13) mediates homotypic aggregation of monocytic cells[J]. *J Leukoc Biol*, 2006, 79(4):719-730.
- [23] Petrovic N, Schacke W, Gahagan JR, et al. CD13/APN regulates endothelial invasion and filopodia formation[J]. *Blood*, 2007, 110(1):142-150.
- [24] 何福果, 陈晏林, 林晓, 等. CD105与CD248在星形细胞胶质瘤组织中的表达及其意义[J]. *中国生物制品学杂志*, 2015, 28(6):593-597.
- [25] Naylor AJ, Mcgettrick HM, Maynard WD, et al. A differential role for CD248 (Endosialin) in PDGF-mediated skeletal muscle angiogenesis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9):e107146-e107146.
- [26] Naylor AJ, Azzam E, Smith S, et al. The mesenchymal stem cell marker CD248 (endosialin) is a negative regulator of bone formation in mice[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(10):3334-3343.
- [27] Hardie D L, Baldwin M J, Naylor A, et al. The stromal cell antigen CD248 (endosialin) is expressed on naive CD8+ human T cells and regulates proliferation[J]. *Immunology*, 2011, 133(3):288-295.
- [28] 刘培焱, 王崇. CD248/内皮唾液酸蛋白在慢性肝损伤过程中通过血小板衍生生长因子调节机制显著促进肝星状细胞增殖[J]. *临床肝胆病杂志*, 2016(10):1950-1950.
- [29] Rouleau C, Smale R, Fu Y S, et al. Endosialin is expressed in high grade and advanced sarcomas: evidence from clinical specimens and preclinical modeling[J]. *Int J Oncol*, 2011, 39(1):73-89.
- [30] Rouleau C, Curiel M, Weber W, et al. Endosialin protein expression and therapeutic target potential in human solid tumors: sarcoma versus carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(22):7223-7336.
- [31] Guan Z, Yu X, Wang H, et al. Advances in the targeted therapy of liposarcoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2015, 5(8):125-136.

[收稿日期] 2017-01-19 [修回日期] 2017-03-23

编辑/张惠娟

维生素D通过调节免疫及神经系统治疗白癜风的研究进展

符梦思^{1,2} 周佳^{1,2} 吴华丽^{1,2} 何强强³ 综述, 尚靖^{1,2} 审校

(1. 中国药科大学天然药物活性组分与药效国家重点实验室 江苏 南京 210009; 2. 中国药科大学江苏省中药评价与转化重点实验室 江苏 南京 211198; 3. 中国科学院西北高原生物研究所藏药研究重点实验室 青海 西宁 810008)

[摘要] 白癜风是一种获得性色素脱失性皮肤病, 本病易诊难治, 可对大部分患者心理方面带来许多负面影响, 从而降低患者的生活质量。其发病机制相对复杂, 大多数学者认为与遗传、免疫及神经因素有关。而最近研究发现维生素D可以改善白癜风疾病的发生与发展, 这可能与维生素D在免疫和神经系统中起着关键的作用有关。本文现对维生素D与白癜风之间的关系做一综述, 希望对白癜风的临床治疗提供参考。

[关键词] 维生素D; 白癜风; 免疫系统; 神经系统

[中图分类号] R977. 2⁺4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-6455 (2017) 04-0128-04

DOI: 10.15909/j.cnki.cn61-1347/r.001714

Advance in Research of Vitamin D on Vitiligo Through the Regulation of Immune and Nervous System

FU Meng-si^{1,2}, ZHOU Jia^{1,2}, WU Hua-li^{1,2}, HE Qiang-qiang³, SHANG Jing^{1,2}

(1. State Key Laboratory of Natural Medicines, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, Jiangsu, China; 2. Jiangsu Key Laboratory of TCM Evaluation and Translational Research, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, Jiangsu, China; 3. Key Laboratory of Tibetan Medicine Research, Northwest Institute of Plateau Biology, Chinese Academy of Science, Xining 810008, Qinghai, China)

基金项目: 中国科学院百人计划 (No. Y229461211); 青海省科技计划项目 (No. 2015-ZJ-733)

通信作者: 尚靖 (1967-), 女, 中国药科大学, 教授, 博导; 研究方向: 皮肤药理及糖脂代谢紊乱; E-mail: shangjing21cn@163.com

第一作者: 符梦思 (1992-), 女, 中国药科大学硕士研究生; 研究方向: 皮肤药理; E-mail: 1540760152@qq.com

Abstract: Vitiligo is a common acquired depigmentation of skin disease, which is easy to be diagnosed but hard to be completely cured. The vitiligo not only brings numerous negative effects on the mentality of patients, but also significantly impairs the quality of their life. While the real problem is that vitiligo has a complex pathogenesis. In most cases, researchers believe that the development of vitiligo is associated with genetic, immunological and neurological factors. However, recent reports indicated that vitamin D could ameliorate the progression of vitiligo. It may be because of that vitamin D play a key role in the both immune and nervous system. The present review highlights the relationship between vitamin D and vitiligo, so as to provide references for the treatment of vitiligo.

Key words: vitamin d; vitiligo; immune system; nervous system

白癜风是一种常见的后天性色素脱失性皮肤病, 全世界的发病率大约在 0.5%~1%^[1], 男女患病几率相当^[2]。本病易诊难治, 给许多患者带来严重的负面心理影响, 从而降低患者的生活质量, 其发病机制相对复杂, 大多数学者认为与遗传、免疫及神经因素有关^[3]。维生素D (Vitamin D, VD) 自二十世纪初被发现以来, 其因在骨骼健康和维持钙、磷平衡中的作用被人们所共识。但近年来发现, VD 在免疫及神经系统调节中具有重要作用^[4], 通过对神经、免疫的调节在白癜风发病和治疗过程中扮演着重要的角色, 可能是治疗白癜风的潜在生物标志物。

1 维生素D的生理功能

维生素D是一种人体所必需的营养物质, 必需通过食物或者日晒摄取, 人体不能自行合成。食物中的维生素D3来源主要存在于蛋黄、奶乳及动物肝脏中, 其中以鱼肝油中含量最为丰富。另通过日晒, 皮肤中的7-脱氢胆固醇被转化为维生素D3前体, 随后又被转化为维生素D3从而发挥作用。此外体内过量的维生素D3前体和维生素D3又能被日光所分解, 因此过度的日晒将不会导致维生素D3中毒^[5]。维生素D在体内以多种形式存在, 其中以维生素D3最为重要。维生素D3本身不具备活性, 只有在体内转化为1, 25-二羟基维生素D3 (1, 25-(OH)₂D₃)时, 才能发挥生物学效应, 其生物学效应主要由维生素D受体 (Vitamin D receptor, VDR) 介导^[6]。VDR是一种核受体超家族成员, 主要分布在骨、肾、小肠、皮肤、脑等组织器官中。维生素D通过与其结合可发挥多方面的生物学效应, 除调节人们所熟知的钙、磷代谢外, 在调节免疫状态、神经功能、细胞增殖和分化等方面也起着重要的作用^[7]。

2 维生素D在免疫系统中的作用

绝大多数与免疫系统功能有关的细胞都存在维生素D受体, 所以1, 25-(OH)₂D₃对免疫系统的调节是多方面的, 包括调节淋巴细胞的增殖、抗原提呈细胞的分化和细胞因子的分泌, 在调节获得性免疫疾病的发生发展中具有重要

作用。例如: 1, 25-(OH)₂D₃可以通过直接抑制B淋巴细胞增殖或间接干扰B细胞的激活和分化作用抑制Ig的生成^[8], 此外还可以通过抑制Th细胞的作用发挥间接抑制Ig的作用。1, 25-(OH)₂D₃可以通过抑制抗原提呈细胞树突状细胞 (Dendritic cell, DC) DC8过度分化、成熟及活化的方式, 使其激活T细胞的能力减弱或者丧失^[9]。1, 25-(OH)₂D₃还可以直接抑制T细胞增殖和抵抗某些炎症转录因子的表达, 从而降低白细胞介素、干扰素的分泌^[10], 维持皮肤微环境的相对稳态。

3 维生素D在神经系统中的作用

维生素D在神经调节中扮演重要角色, 参与维生素D3合成和消除的酶在脑中均有表达, 且VDR在脑内分布广泛, 在下丘脑、海马、皮质等和神经精神疾病以及行为学相关的区域都有表达, 提示VD在中枢神经系统有重要作用。VD可调节5-羟色胺、DA和乙酰胆碱等神经递质的合成^[11], 而这些神经递质在白癜风的发病机制中均有一定的作用。VD还可以通过调节神经营养因子的水平, 对神经元发挥广泛的营养作用。例如: 1, 25-(OH)₂D₃可上调神经生长因子的水平^[12], 促进神经元的生长和存活。VD可以通过增加胶质细胞源神经营养因子的表达, 保护多巴胺神经元的生长与发育。此外VD还可影响神经可塑性, 大量基因芯片和蛋白组学数据研究表明VD缺乏能够下调一系列与神经可塑性相关因子的表达^[13]。另外在维生素D诱导的生物学效应中神经酰胺起着重要的第二信使作用^[14], 通过对神经酰胺的调控在神经细胞的发育、再生和修补过程起着重要作用。

4 维生素D通过免疫系统调节白癜风的机制

白癜风作为一种自身免疫性疾病, 体液免疫和细胞免疫共同参与了疾病的发生与发展。而维生素D可以通过其调节免疫的能力在白癜风中发挥重要作用。白癜风患者体内存在着自身抗体IgG高表达的现象, 自身抗体与黑素细胞膜抗原特异性结合通过补体溶解和细胞毒作用致使黑素细胞破坏而形成白斑^[15]。而1, 25-(OH)₂D₃可以通过免疫调节

作用抑制自身抗体的产生,减少自身抗体对黑素细胞的破坏进而控制白斑的形成,这有利于患者病情的恢复。此外,白癜风患者体内还存在着CD4⁺/CD8⁺ T细胞比率明显降低^[15],且皮损区CD8⁺ T细胞、皮肤淋巴细胞相关抗原(Cutaneous lymphocyte associated antigen, CLA)显著增多的现象。CLA能够诱导T细胞归巢到皮肤表皮,并分泌I型细胞因子通过端粒酶、穿孔素途径破坏黑素细胞。Yamanaka等^[16]发现,维生素D3和他卡西醇联合用药能够有效抑制CLA的表达,从而减少皮肤中T细胞的炎症浸润,使得白癜风患者皮损区面积得以控制。1,25-(OH)₂D₃还可以通过抑制DC8过度分化、成熟及活化的方式,使其激活T细胞的能力减弱或者丧失,从而减轻表皮T细胞的炎症浸润。另外,白癜风的发病还与细胞因子的分泌密切相关,主要包括白介素、干扰素等家族,这些细胞因子在维持表皮微环境,黑素细胞的功能中扮演着重要角色^[17]。而1,25-(OH)₂D₃可以通过抑制白细胞介素、干扰素的分泌,维持皮肤微环境的相对稳态。

5 维生素D通过神经系统调节白癜风的作用

临床上白癜风患者皮损区主要呈现对称分布或沿着神经节游走,且一些患者白斑的发生、发展与精神因素密不可分,因此有学者提出了精神-神经学说,认为精神方面的刺激能升高单胺能神经系统活性,进而分泌大量的多巴胺、去甲肾上腺素、肾上腺素等儿茶酚胺类物质从而影响皮肤色素生成^[18]。另有研究发现,在精神应激反应过程中,降低5-HT水平或抑制其受体家族的功能将会影响黑素反应系统的功能^[19]。在精神因素触发或加剧的白癜风过程中,慢性精神应激能够通过上调皮肤神经肽的表达并下调皮肤中神经递质5-HT水平从而抑制黑色素合成^[19-20],说明白癜风的发病与神经系统有关。而VD可调节5-羟色胺、DA和乙酰胆碱等神经递质的合成,另对神经元还可发挥广泛的营养作用,这有利于患者的病情恢复。

皮肤角质层是防止外界有害刺激的重要屏障,由角质细胞和细胞间脂质构成,神经酰胺是细胞间脂质的重要组成部分,当神经酰胺水平发生变化时皮肤屏障功能将发生改变,从而引发一些身心性皮肤病^[21],同时在中枢神经细胞中神经酰胺也存在着丰富的表达。维生素D可以通过对神经酰胺的调节作用,在神经细胞的发育、再生和修补过程中扮演重要角色。研究发现,白癜风患者体内维生素D处于低水平表达,且VDR的表达也明显低于正常人^[22],当机体受到外来刺激时,VD的缺乏将使得神经细胞的损伤无法得到及时修复,释放大量的物质,而这些物质中因其中有些物质结构与表皮基底层结构相似可能将影响皮肤屏障系统的

功能,从而破坏表皮微环境进而引发白癜风。以上研究表明VD在精神应激引起和加剧的白癜风中可能扮演重要的角色,通过其对神经系统的调节将有利于白癜风患者的病情恢复,值得进一步关注。

6 维生素D在白癜风中的复色机制

维生素D3及其类似物在白癜风复色机制中的相关研究近几年来已取得较大进展,并且广泛应用于临床。白癜风患者体内存在维生素D低表达的现象,Finamor等^[23]研究发现给予口服维生素D3治疗后,25%~75%的白癜风患者皮损区复色。另越来越多的报道证实,维生素D3衍生物联合NB-UVB治疗白癜风的效果明显优先于单独给予NB-UVB,能够显著提高白癜风患者皮损区的复色范围,且更安全有效。

白癜风是一种后天性色素脱失性疾病,其主要特征是皮肤表皮黑色素脱失。而维生素D及其衍生物在治疗白癜风中的主要作用是调节黑素细胞的生物学功能来促使表皮复色^[24]。维生素D3及其衍生物主要通过特异性结合T细胞、NK细胞、黑素细胞、角质形成细胞等靶细胞上的VDR受体发挥药理作用^[25]。白癜风疾病的发生、发展与神经、免疫等因素密切相关,因此其可能的复色机制是通过调节皮损区局部微环境,抑制炎症反应调节黑素细胞粘附、迁移,黑素细胞维生素D受体,黑素细胞骨架蛋白,黑素细胞SCF/c-kit途径^[26],黑素细胞酪氨酸酶活性^[27],抗氧化应激、抗细胞凋亡^[28]及调节细胞异常钙流量的作用来保护表皮黑素单位,减少黑素细胞的损失而促使白癜风皮损复色^[29]。神经、免疫共同参与了疾病的发生与发展,维生素D对两者的调控作用,将有利于白癜风患者的病情恢复及白斑区复色。虽然目前关于维生素D通过神经系统调节影响白癜风复色的具体作用机制还不清楚,但这为研究白癜风的发病机制开辟了一条新的道路。

7 讨论与展望

综上所述,神经、免疫调节在白癜风的发病及治疗过程中扮演着重要的角色,而维生素D可以通过神经、免疫调节来维持皮肤微环境的相对稳态来达到治疗的目的。过去维生素D作为营养物质被人们所共识,但时至今日随着越来越多的生物学作用被发现,其在白癜风患者体内参与的神经、免疫调节作用将为研究维生素D与白癜风之间的关系带来新的启发。另外白癜风患者体内维生素D低水平的表达,可能是一种潜在的生物标志物,将其作为临床上的检测指标将有利于辅助白癜风患者的治疗。虽然维生素D及其类似物作为治疗白癜风的药物可以明显提高皮损区复色,在临床上具有广阔的应用前景,但是目前维生素D与白癜风之间

的具体关系及机制尚未完全阐明, 还需进一步研究。

(致谢: 感谢尚靖老师、周佳老师、吴华丽老师、何强强等人对本文的悉心辅导与支持, 使得这篇文章能得以完成。)

[参考文献]

- [1] Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, et al. Revised classification / nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2012, 25(3): E1-E13.
- [2] Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, et al. Vitiligo[J]. *Lancet*, 2015, 386(9988): 74-84.
- [3] Allam M, Riad H. Concise review of recent studies in vitiligo[J]. *Qatar Med J*, 2013, (2): 1-19.
- [4] 张觅, 刘巍, 胡汉昆, 等. 维生素D在神经系统疾病中的作用[J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(17): 1616-1619.
- [5] 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.
- [6] Grober 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.
- [7] 唐佳运, 乔逸. 维生素D与免疫调节和人类疾病关系研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2014, 30(12): 1721-1722.
- [8] Consolini R, Pala S, Legitimo A, et al. Effects of vitamin D on the growth of normal and malignant B-cell progenitors[J]. *Clin Exp Immunol*, 2001, 126(2): 214-219.
- [9] 于莎, 詹瑛, 陈洁. 维生素D的免疫调节作用与妊娠期疾病[J]. *齐鲁医学杂志*, 2016, 31(1): 124-126.
- [10] 吴越, 周晓玉. 与维生素D相关的临床疾病研究进展[J]. *中国实用儿科杂志*, 2010, 25(1): 68-70.
- [11] 马惠君, 王谨敏. 维生素D与抑郁症关系的研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(17): 2016-2018.
- [12] Marini F, Bartoccini E, Cascianelli G, et al. Effect of α , 25-dihydroxyvitamin D₃ in embryonic hippocampal cells[J]. *Hippocampus*, 2010, 20(6): 696-705.
- [13] Almeras L, Eyles D, Benech P, et al. Developmental vitamin D deficiency alters brain protein expression in the adult rat: implications for neuropsychiatric disorders[J]. *Proteomics*, 2007, 7(5): 769-780.
- [14] 蒲云峰, 张伟敏, 钟耕. 神经酰胺功能和应用[J]. *粮食与油脂*, 2005, (7): 14-16.
- [15] 宋文婷, 赵广. 白癜风与自身免疫研究进展[J]. *中国美容医学*, 2011, 20(2): 327-330.
- [16] Yamanaka KI, Kakeda M, Kitagawa H, et al. 1,24-Dihydroxyvitamin D₃ (tacalcitol) prevents skin T-cell infiltration[J]. *Br J Dermatol*, 2010, 162(6): 1206-1215.
- [17] 王露, 陈华全. 白癜风免疫学机制研究进展[J]. *皮肤性病诊疗学杂志*, 2013, 20(2): 133-135.
- [18] Lotti T, Zanardelli M, D'Erme AM. Vitiligo: What's new in the psychoneuro-endocrine-immune connection and related treatments[J]. *Wien Med Wochensh*, 2014, 164(13-14): 278-285.
- [19] Huali Wu, Silin Pang, Qiongzen Liu, et al. 5-HT_{1A/1B} Receptors as Targets for Optimizing Pigmentary Responses in C57BL/6 Mouse Skin to Stress[J]. *PLOS One*, 2014, 9(2): e89663.
- [20] Fengfeng Ping, Jing Shang, Jia Zhou, et al. Activation of neurokinin-1 receptor by substance P inhibits melanogenesis in B16-F10 melanoma cells[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44(12): 2342-2348.
- [21] 杨扬, 马慧军, 胡蓉. 皮肤角质层的相关屏障结构和功能的研究进展[J]. *中国美容医学*, 2012, 21(1): 158-161.
- [22] Alghamdi K, Kumar A, Moussa N. The role of vitamin D in melanogenesis with an emphasis on vitiligo[J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2013, 79(6): 750-758.
- [23] Finamor DC, Sinigaglia-Coimbra R, Neves LC, et al. A pilot study assessing the effect of prolonged administration of high daily doses of vitamin D on the clinical course of vitiligo and psoriasis[J]. *Dermatoendocrinol*, 2013, 5(1): 222-234.
- [24] Alghamdi K, Kumar A, Moussa N. The role of vitamin D in melanogenesis with an emphasis on vitiligo[J]. *Indian J Dermatol Ve*, 2013, 79(6): 750-758.
- [25] Jones G. Extrarenal vitamin D activation and interactions between vitamin D₂, Vitamin D₃ and Vitamin D analogs[J]. *Annu Rev Nutr*, 2013, 33(29): 23-44.
- [26] 李其林, 何丹华, 牛牧, 等. 他卡西醇对人表皮黑素细胞增殖、黏附、迁移及c-kit表达的影响[J]. *中华皮肤科杂志*, 2013, 46(12): 858-862.
- [27] Sehrawat M, Arora TC, Chauhan A, et al. Correlation of Vitamin D Levels with Pigmentation in Vitiligo Patients Treated with NB-UVB Therapy[J]. *ISRN Dermatol*, 2014, 23: 1-6.
- [28] Song EJ, Gordon-Thomson C, Cole L, et al. α , 25-Dihydroxyvitamin D₃ reduces several types of UV-induced DNA damage and contributes to photoprotection[J]. *J Steroid Biochem Mol Bio*, 2013, 136: 131-138.
- [29] 陆小娟, 李其林. 维生素D₃衍生物对黑素细胞调控作用的研究进展[J]. *皮肤性病诊疗学杂志*, 2014, 21(5): 427-430.

[收稿日期] 2017-01-21 [修回日期] 2017-04-05

编辑/张惠娟