# 慢性光化性皮炎发病机制及治疗研究进展

廖佳佳[1]　王宝庭[2]
1.青海大学研究生院　青海西宁　810000
2.青海省人民医院皮肤性病科　青海西宁　810000

**摘　要：**慢性光化性皮炎是一种免疫介导的光敏性皮肤病，其发病机制尚未完全明确，目前认为与接触光敏物质、环境因素、自身免疫相关等因素相关。现如今对于其治疗主要包括：预防措施、局部用药及系统用药、光疗等，但往往难以取得使患者满意的疗效，生物制剂度普利尤单抗的出现给CAD患者的治疗带来了新的思路。

**关键词：**慢性光化性皮炎；度普利尤单抗；治疗

## 引言

慢性光化性皮炎（chronic actinic dermatitis，CAD）是一种免疫介导的光敏性皮肤病，最常见于温带气候，虽然可能涉及所有种族和皮肤类型，但它通常影响经常户外活动的50岁以上男性[1]。本病临床上包括了四种类型：光敏性皮炎、光敏性湿疹、持久性光反应、光线性类网织细胞增生症[2]。其临床表现主要为头、面、颈、上胸、手背、前臂伸侧等日光暴露部位出现红斑、丘疹、丘疱疹，斑块及苔藓样变，伴剧烈瘙痒，严重时亦可累及非暴露部位皮肤，严重患者可出现红皮病[3]。CAD病程长，且反复发作，因其皮损常位于日光暴露部位，往往极大影响患者日常生活，使得患者缺乏自信、自尊心受创、社交能力下降，甚至失业，给患者带来极大心理负担及经济负担。

CAD在美国、欧洲、亚洲、非洲均有报道[4]。目前对于CAD缺乏长期有效的治疗方法，传统治疗方法包括：预防措施、局部用药及系统用药、光疗等，但传统疗法往往难以使患者取得满意的疗效，生物制剂度普利尤单抗（Dupilumab）的出现给予患者新的希望。

## 一、慢性光化性皮炎（CAD）的发病机制

### （一）接触光敏物质

目前已有研究表明，接触光敏物质也是CAD致病因素之一，约75%患者皮肤中存在着光敏性物质[5]。皮肤接触光敏性物质后，在紫外线的照射下（尤其是UVA），与皮肤中的某些成分形成半抗原，与机体内生蛋白共价结合形成全抗原，由朗格汉斯细胞呈递给T淋巴细胞，从而使激活的T淋巴细胞识别皮肤紫外线暴露区域的抗原，引起迟发性超敏反应，导致皮肤病理损害[6，7]。CAD的光敏反应通常在UV或可见光暴露后7至24小时之间达到峰值[8]。随着疾病的进一步发展，紫外线可在没有半抗原的情况下引发迟发性超敏反应[6]。因而避免接触光敏性物物质可在一定程度上减轻患者症状。最常见的光敏药物有噻嗪类、四环素类、非甾体抗炎药（NSAID）、吩噻嗪类、伏立康唑、奎宁、维罗非尼等[9]。光敏性植物中通常含有补骨脂素，常见的含有补骨脂素包括：柑橘类水果（柠檬和酸橙）、无花果、芹菜、茴香[10]。

### （二）环境因素

已有研究表明CAD患者的发病与肤色深浅、日晒时长、日晒强度、地面臭氧浓度、室外空气湿度和空气质量有关，CAD患者发病率与日晒时长及日晒强度、地面臭氧浓度、室外空气湿度呈正相关，而与PM10呈负相关[11]。日光的组成成分包括：可见光、红外线及紫外线（ultraviolet ray，UV），其中中波紫外线（ultravioletradiation b，UVB）、长波紫外线（ultraviolet radiation a，UVA）、可见光、短波紫外线（ultraviolet radiation c，UVC）均可诱导CAD，UVA在其中占据主要部分[12]。紫外线照射到皮肤上时，通过产生活性氧（ROS）或通过化学反应（如诱导电离）或通过在DNA中产生环丁烷嘧啶二聚体（cyclobutane pyrimidine dimers，CPD）直接导致DNA断裂，从而导致DNA损伤，引起免疫反应[13]。

### （三）自身免疫

近年，研究表明，随着CAD患者皮损严重程度的增加，其Th2/Th1平衡出现向Th2免疫的转变，病程早期其真皮浅层浸润的淋巴细胞以$CD4^+$为主，晚期以$CD8^+$淋巴细胞为主[14]。Dong-YeobKo等人研究发现：重度CAD患者的外周血嗜酸性粒细胞数百分比和总IgE值均高于

中度组和轻度组，这说明了总IgE和外周血嗜酸性粒细胞百分比与CAD严重程度显著相关，Th2/Th1平衡出现向Th2免疫的转变可能与抑制性T细胞总数相关，这与疾病严重程度正相关[15]。紫外线照射可抑制Th1细胞的功能，同时增强Th2细胞的活性[3]。CD4+ T亦被称为辅助性T（Th）细胞，Th细胞有两个功能亚群：Th 1和Th 2，它们调节不同的免疫应答[16]。TH 1细胞产生细胞因子IL-2、IFN-y和淋巴蛋白等，Th 2细胞产生细胞因子IL-4、IL-5、IL-9、IL-10、IL-13，且产生的细胞因子可促进Th2细胞增殖，及抑制Th1的增殖，并辅助B淋巴细胞活化[17]。IL-4可诱导B淋巴细胞活化并增加IgE合成，并通过增加嗜酸性粒细胞趋化因子的表达来抑制嗜酸性粒细胞凋亡并诱导期趋化和活化[18]。

UV辐射还通过多种机制驱动Th2免疫。首先，IL-33可能参与变态反应性皮肤疾病（如接触性过敏或药物性过敏）、Th2介导的炎症性皮肤病（如特应性皮炎、自身免疫大疱性疾病）、皮肤恶性肿瘤、UV免疫抑制等。IL-33是IL-1家族成员，它与其受体ST2产生Th2相关的细胞因子和mRNAs，导致血液嗜酸性粒细胞增多和真皮中IgE升高[19]。紫外线照射进真皮后，IL-33促使肥大细胞迅速积聚并迁移到引流淋巴结内的B细胞滤泡。因此，UVB诱导的IL-33的产生可能类似于创伤和感染反应的早期危险信号[20]。第二，胸腺基质淋巴生成素（TSLP）是另一种解释紫外线辐射影响下Th2细胞转移的因素，TSLP可能在包括特应性皮炎在内的过敏性炎症性疾病的启动和维持中发挥关键作用[21]。UVB辐射可上调人角质形成细胞和人皮肤等效模型中依赖低氧诱导因子-1α（HIF-1α）的TSLP的表达，并刺激树突状细胞产生Th2型趋化因子配体（CCL17），导致辅助性T细胞2极化[22]。

## 二、慢性光化性皮炎（CAD）的治疗

### （一）预防措施

CAD患者应尽可能避免接触光敏物质，食用光敏性食物及药物。

1.严格光防护

CAD的治疗需要尽可能避免紫外线和可见光照射，建议患者应避免正午阳光照射（早上十点到下午三点）时外出。进行户外活动时，应患者注意物理防晒：比如使用遮阳伞、着装方面建议穿长袖、长裤、相比于松散编织的材料紧，紧密编织的材料制成的衣服能提供更好的防晒保护[23]、佩戴宽边帽子、太阳镜及口罩。

2.遮光剂

尽可能使用无刺激性、低致敏潜力高防晒系数的防晒霜（SPF至少30）[4]。局部防晒剂具有吸收或反射性质.吸收性制剂可以吸收UV辐射。大多数现代防晒霜有效地过滤UVB，并且在很的程度上过滤UVA波长。反射性防晒剂通过反射UV辐射和可见光起作用，因此不仅对UVB有效，而且对UVA和可见光也有效。混合型防晒兼备防晒和吸收性能，能提供更好的防晒保护。在使用防晒霜的同时应注意避光，而不是用来取代避光措施[24]。

### （二）药物治疗

1.局部用药

局部治疗的方法与其他皮炎类似，建议经常使用润肤剂，如保湿霜。通常需要局部使用皮质类固醇，根据皮损严重程度挑选作用强度适合的制剂，皮损严重时，使用强效皮质类固醇软膏，轻中度皮损使用中效及弱效皮质类固醇软膏。最近，外用他克莫司已成功应用一些CAD患者[25]，但对于特应性皮炎的治疗并没有显示出任何比中等强度和有效的皮质类固醇更有效的疗效[26]，因此，它的使用可能仅限于局部皮质类固醇萎缩的风险区域，如面部[27]。

2.系统用药

小剂量的全身皮质类固醇（如强的松龙15-30毫克/天）可缓解患者严重的病情恶化，但老年人应谨慎使用。如果长时间使用或需要频繁的短期疗程，应考虑皮质类固醇诱发的骨质疏松症的可能，特别是CAD患者在避免阳光照射时缺乏维生素D的情况下[8]。如果需要更长期的全身免疫抑制，首选是硫唑嘌呤，已有对照试验证实，至少每天150毫克的剂量对于CAD的患者的治疗是有效的[28]，需要注意的是，服用硫唑嘌呤可产生以下副反应：肝功能紊乱、血液系统异常、感染等，因此在患者治疗期间，需定期监测患者血常规、肝肾功等指标，避免副反应的发生。甲氨蝶呤已经被有效地用于治疗CAD，甲氨蝶呤是叶酸的类似物，抑制嘌呤和嘧啶的合成。它价格便宜，安全性好，易于监测副作用，可快速起效，迅速缓解症状[29]。

3.生物制剂

Dupilumab是一种最近开发的单克隆抗体，可阻断IL-4和IL-13的信号传导，IL-4和IL-13均为T2应答中的关键细胞因子[30]。其适应症包括：皮肤病方面：结节性痒疹、钱币状湿疹、过敏性接触性皮炎、慢性手部湿疹、自发性慢性荨麻疹、大疱性类天疱疮、斑秃和内瑟顿综合征。呼吸系统疾病：如过敏性支气管肺曲霉病、慢性嗜酸性粒细胞性肺炎和过敏性鼻炎。以及其他疾病：如斑秃、食物过敏、Netherton症等[31]。Dupilumab已获得

中国国家药品监督管理局批准可用于6个月及以上患有中重度AD的婴幼儿，但尚未批准用于治疗CAD，虽然CAD与AD的免疫途径不同，但二者具有相似的Th2介导的炎症发病机制[32]。国内外已有应用Dupilumab成功治疗CAD的案例[33，34]。最近，张洪卫等人进行了一项针对度普利尤单抗治疗CAD的临床疗效及安全性的试验，按治疗方法分为试验组与对照组各20例，对照组予以硫酸羟氯喹治疗，试验组采用度普利尤单抗注射液治疗，初始剂量为600mg皮下注射，此后每2周予以300mmg皮下注射，2组均持续治疗8周。在第8周对两组患者进行观察发现，2组DLQI评分、EASI评分均低于治疗前，且试验组低于对照组（$P<0.01$）.试验组无不良反应[35]。Dupilumab具有显效快、治疗效果好、不良反应少等优点，有望在未来使更多CAD患者受益。

**（三）光疗**

UVA辐射硬化作用于CAD的机制尚不完全清楚。一种公认的观点是，光疗可以引发角质层色素沉着和增厚[36]。Tianjing WANG等人进行了一项试验，对6例CAD患者进行多次UVA照射，间隔时间为1小时/天，持续4~5天。随后，每隔1–2周进行一次持续的UVA照射。基线光测试显示，3名患者对UVA和UVB均敏感，另外3名患者仅对UVA敏感。所有患者对UVA急诊硬化反应良好，其中4例（67%）在1年后维持良好缓解状态[37]。这项初步研究的结果表明，UVA快速硬化光疗在治疗CAD方面是有效的，且耐受性良好。

## 小结与展望

CAD是一种免疫介导的慢性光敏性皮肤病，现普遍认为其发生主要与接触光敏物质、环境因素、自身免疫相关等因素相关，随着现代医学对CAD发病机制的进一步研究，其治疗方面也有了新的思路，生物制剂度普利尤单抗的出现为CAD的治疗提供了新的治疗方案，为患者带来了曙光，有望更好的改善患者生活质量，但是在将其添加到标准治疗方案之前，还需要进一步的临床试验来证实其在治疗CAD的长期安全性和有效性。

## 参考文献

[1]HUANG C M, ASAI Y. Chronic actinic dermatitis [J]. CMAJ, 2018, 190(10): E297.

[2]HAWK J L. Chronic actinic dermatitis [J]. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 2004, 20(6): 312−4.

[3]SIDIROPOULOS M, DEONIZIO J, MARTINEZ−ESCALA M E, et al. Chronic actinic dermatitis/actinic reticuloid: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 37 cases [J]. Am J Dermatopathol, 2014, 36(11): 875−81.

[4]PAEK S Y, LIM H W. Chronic actinic dermatitis [J]. Dermatol Clin, 2014, 32(3): 355−61, viii−ix.

[5]SOMANI V K. Chronic actinic dermatitis−−a study of clinical features [J]. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2005, 71(6): 409−13.

[6]LUGOVIC MIHIC L, BULAT V, SITUM M, et al. Allergic hypersensitivity skin reactions following sun exposure [J]. Coll Antropol, 2008, 32 Suppl 2: 153−7.

[7]BEACH R A, PRATT M D. Chronic actinic dermatitis: clinical cases, diagnostic workup, and therapeutic management [J]. J Cutan Med Surg, 2009, 13(3): 121−8.

[8]DAWE R S. Chronic actinic dermatitis in the elderly: recognition and treatment [J]. Drugs Aging, 2005, 22(3): 201−7.

[9]BLAKELY K M, DRUCKER A M, ROSEN C F. Drug−Induced Photosensitivity−An Update: Culprit Drugs, Prevention and Management [J]. Drug Saf, 2019, 42(7): 827−47.

[10]SNYDER M, TURRENTINE J E, CRUZ P D, JR. Photocontact Dermatitis and Its Clinical Mimics: an Overview for the Allergist [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2019, 56(1): 32−40.

[11]KIM H J, KIM K H. Increased incidence of chronic actinic dermatitis in relation to climate changes and air pollution during the past 15 years in Korea [J]. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 2018, 34(6): 387−92.

[12]HU S C, LAN C E. Tungsten lamp and chronic actinic dermatitis [J]. Australas J Dermatol, 2017, 58(1): e14−e6.

[13]MOHANIA D, CHANDEL S, KUMAR P, et al. Ultraviolet Radiations: Skin Defense−Damage Mechanism [J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 996: 71−87.

[14]KO D Y, CHOI S H, HA S M, et al. The clinical severity score of chronic actinic dermatitis correlates with in vivo photoallergic reactions and the immunologic parameters related to a shift towards Th2 immunity from the Th2/Th1 balanced status in patients with chronic actinic dermatitis [J]. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 2016, 32(4): 199−206.

[15]ULLRICH S E. Does exposure to UV radiation induce a shift to a Th-2-like immune reaction? [J]. Photochem Photobiol, 1996, 64(2): 254-8.

[16]MOSMANN T R, COFFMAN R L. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties [J]. Annu Rev Immunol, 1989, 7: 145-73.

[17]ROMAGNANI S. Human TH1 and TH2 subsets: regulation of differentiation and role in protection and immunopathology [J]. Int Arch Allergy Immunol, 1992, 98(4): 279-85.

[18]STEINKE J W, BORISH L. Th2 cytokines and asthma. Interleukin-4: its role in the pathogenesis of asthma, and targeting it for asthma treatment with interleukin-4 receptor antagonists [J]. Respir Res, 2001, 2(2): 66-70.

[19]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): 479-90.

[20]BYRNE S N, BEAUGIE C, O' SULLIVAN C, et al. The immune-modulating cytokine and endogenous Alarmin interleukin-33 is upregulated in skin exposed to inflammatory UVB radiation [J]. Am J Pathol, 2011, 179(1): 211-22.

[21]ZIEGLER S F. Thymic stromal lymphopoietin and allergic disease [J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 130(4): 845-52.

[22]JANG Y, JEONG S H, PARK Y H, et al. UVB induces HIF-1alpha-dependent TSLP expression via the JNK and ERK pathways [J]. J Invest Dermatol, 2013, 133(11): 2601-8.

[23]ROELANDTS R. Chronic actinic dermatitis [J]. J Am Acad Dermatol, 1993, 28(2 Pt 1): 240-9.

[24]FORSYTH E L, MILLARD T P. Diagnosis and pharmacological treatment of chronic actinic dermatitis in the elderly: an update [J]. Drugs Aging, 2010, 27(6): 451-6.

[25]SUGA Y, HASHIMOTO Y, MATSUBA S, et al. Topical tacrolimus for chronic actinic dermatitis [J]. J Am Acad Dermatol, 2002, 46(2): 321-3.

[26]REITAMO S, RUSTIN M, RUZICKA T, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis [J]. J Allergy Clin Immunol, 2002, 109(3): 547-55.

[27]DAWE R S, FERGUSON J. Diagnosis and treatment of chronic actinic dermatitis [J]. Dermatol Ther, 2003, 16(1): 45-51.

[28]LEIGH I M, HAWK J L. Treatment of chronic actinic dermatitis with azathioprine [J]. Br J Dermatol, 1984, 110(6): 691-5.

[29]PARACHA M M, ZAHOOR H, KHAN A Q, et al. Efficacy Of Methotrexate Versus Azathioprine In The Treatment Of Chronic Actinic Dermatitis: A Randomized Control Trial [J]. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2022, 34(Suppl 1)(3): S644-S8.

[30]VERMA L, PRATT M. A case report of therapeutically challenging chronic actinic dermatitis [J]. SAGE Open Med Case Rep, 2019, 7: 2050313X19845235.

[31]MUNOZ-BELLIDO F J, MORENO E, DAVILA I. Dupilumab: A Review of Present Indications and Off-Label Uses [J]. J Investig Allergol Clin Immunol, 2022, 32(2): 97-115.

[32]QUATRANO N A, SHVARTSBEYN M, MEEHAN S A, et al. Chronic actinic dermatitis occurring in an adult with atopic dermatitis [J]. Dermatol Online J, 2015, 21(12).

[33]RUSSELL S C, DAWE R S, COLLINS P, et al. The photosensitivity dermatitis and actinic reticuloid syndrome (chronic actinic dermatitis) occurring in seven young atopic dermatitis patients [J]. Br J Dermatol, 1998, 138(3): 496-501.

[34]CREAMER D, MCGREGOR J M, HAWK J L. Chronic actinic dermatitis occurring in young patients with atopic dermatitis [J]. Br J Dermatol, 1998, 139(6): 1112-3.

[35]张洪卫，杨洋，廖承成.度普利尤单抗注射液治疗慢性光化性皮炎的临床疗效及安全性[J].临床合理用药，2023，16（24）：35-8.

[36]WANG T, GONG Y, RONG W, et al. Ultraviolet A rush hardening for chronic actinic dermatitis: Pilot treatment outcomes [J]. J Dermatol, 2021, 48(3): 385-8.

[37]HORIO T. Indications and action mechanisms of phototherapy [J]. J Dermatol Sci, 2000, 23 Suppl 1: S17-21.