

慢性自发性荨麻疹的潜在生物标志物

马晶晶 燕华玲

青海大学附属医院 青海西宁 810000

摘要:慢性荨麻疹是指风团和(或)血管性水肿反复发作 ≥ 6 周,且每周发作 ≥ 2 次,其中没有明确的诱发因素的慢性荨麻疹称之为慢性自发性荨麻疹。在荨麻疹,特别是CSU中,可靠的生物标志物不但可以评估疾病的活动度,严重程度和持续时间,而且还可以预测对治疗的反应。该文对与CSU可能相关的生物标志物作一综述。

关键词:荨麻疹;慢性;自发性;生物标志物

慢性自发性荨麻疹(CSU)的人群患病率约为1-2%^[1],其中女性患病率是男性的两倍及以上,不仅会影响患者的生活质量,而且与精神合并症(如抑郁、焦虑)相关,对于个人和社会造成了巨大的心理与经济负担,因此,人们越来越希望有更加精确与个性化的方案来治疗这种复杂的疾病。CSU可分为I型或IIb型自身免疫性CSU(aiCSU),但由于缺乏生物标志物而阻碍了进一步的患者分层。^[2]

生物标志物是一种“客观测量和评估的特征,作为正常生物过程,致病过程或对治疗干预的药理学反应的指标”。^[3]目前已经提出了多种荨麻疹的潜在生物标志物,但其中只有以下几种表现出良好的临床相关性:血清总IgE水平、C反应蛋白(CRP)、自体血清皮肤试验(ASST)、抗甲状腺过氧化物酶自身抗体(IgG抗TPO)IL-17、IL-31及IL-33^[1]。更好地了解这些生物标志物在荨麻疹中的作用可以为未来的新治疗策略提供基本原理,并为当前常规治疗提供指导。

近年来,有众多学者研究发现,还有以下几种生物标志物有很大的概率可以作为CSU的生物标志物:

一、D-二聚体、纤维蛋白原/白蛋白比值(FAR)和D-二聚体/白蛋白比值(DAR)

D-二聚体是一种纤维蛋白降解产物,反映了嗜酸性粒细胞对组织因子的表达、凝血级联反应的激活和凝血酶的产生。后者可以增加血管通透性并诱导肥大细胞的脱颗粒。^[4]D-二聚体和纤维蛋白原在凝血过程中发挥作用,并作为急性期反应物,可以提供有关全身炎症状态的信息。严重的CSU通常表现为凝血酶生成和纤维蛋白溶解的血浆标志物增加,并且CSU的病情严重程度与凝血级联激活反应相平行。^[5]白蛋白作为一种负性急性期反应物,也可以在促凝血和抗凝机制中发挥作用。在一

些研究中发现CSU患者的白蛋白水平较低,这表明其可能参与CSU发病机制的特定途径。^[6]CSU中凝血和纤维蛋白溶解的增加会增加D-二聚体、纤维蛋白原、纤维蛋白和纤维蛋白原降解产物的水平。^[7]P. Kolkhir等人的研究发现D-二聚体水平的降低与对治疗的反应显著相关。^[8]在Zuhal Metin等人的研究中,FAR、纤维蛋白原、DAR、D-二聚体和CRP值的增加会增加CSU的风险,并观察到患者组的DAR、FAR、纤维蛋白原、CRP、D-二聚体和UHR值显著升高。根据单变量逻辑回归模型,FAR的准确度高于纤维蛋白原,DAR的准确度高于D-二聚体。DAR和FAR值可能优于D-二聚体和纤维蛋白原在CSU患者的分化。^[3]综上所述,D-二聚体、FAR和DAR,是评估CSU严重程度、进展和治疗反应的潜在指标。

二、白介素-6(IL-6)

IL-6主要由肥大细胞和T细胞分泌,是一种与Th2反应相关的B细胞分化因子,它参与炎症、造血和免疫调节的发病机制,是慢性炎症性疾病(包括自身免疫性疾病、癌症和细胞因子风暴)的主要指标。IL-6可以通过结合肥大细胞表面的IL-6R和gp130形成IL-6-IL-6R-gp130的复合物。受体复合物通过两种主要的信号通路发挥其功能,即SHP-2/MAPK/ERK通路和JAK-STAT通路。^[9]Runqiu Liu等人的研究发现,IL-6 mRNA表达水平与CSU病情活动度呈正相关。IL-6/miR-149-5p/ZBTB20-AS1轴可能在肥大细胞活化的后续信号通路中发挥重要作用,或有助于启动CSU中的肥大细胞活化。因此,IL-6及其相关调控分子有可能成为CSU潜在的诊断标志物和治疗靶点。^[10]

三、血管内皮生长因子(VEGF)

VEGF由MC产生和分泌,包括人皮肤MC,CSU患者血清可诱导MCs在体外分泌VEGF^[11]。作为可溶性内皮

细胞 (EC) 的生物标志物之一, VEGF 是血管生成的有效调节剂, 可以诱导 EC 的增殖、迁移和血管形成, 并促进趋化因子和白细胞粘附分子 (如 E-选择素) 的表达, 其表达在几种慢性炎症性疾病中含量丰富。据报道, 在 CSU 患者中, 血液和病变皮肤中 VEGF 水平升高^[12], Yora Mostmans 等人通过研究发现与 VEGF 水平较低的患者相比, VEGF 水平升高的 CSU 患者具有明显的毛细血管异常和交叉毛细血管, 即 CSU 患者存在全身微循环的异常, 这可能部分是由 VEGF 驱动的^[13]。

四、嗜碱性粒细胞组胺释放试验 (BHRA) 和嗜碱性粒细胞活化试验 (BAT)

嗜碱性粒细胞具有免疫调节作用, 活化的嗜碱性粒细胞可以分泌 IL-4 和 IL-13 等细胞因子, 这有助于触发和维持过敏性疾病中的 Th2 应答。^[14]活化的嗜碱性粒细胞被募集到皮肤病变中, 从而降低外周嗜碱性粒细胞计数。嗜碱性粒细胞表达 Fc ϵ RI 并释放组胺, 以及外周血中嗜碱性粒细胞与荨麻疹疾病严重程度呈负相关, 这表明嗜碱性粒细胞在 CSU 中发挥重要的作用。^[15]嗜碱性粒细胞组胺释放试验 (BHRA) 和嗜碱性粒细胞活化试验 (BAT) 也已被证明对检测自身免疫非常有效,^[16]这两种体外试验的阳性结果可能不仅与成人和儿童的高疾病活动性有关, 而且还可以作为患者对治疗反应速度的预测指标。^[17, 18]CD63 嗜碱性粒细胞活化试验 (CD63 BAT) 已成为诊断自身免疫性 CSU 的有效方法。^[19]有学者指出嗜碱性粒细胞相关的生物标志物 (如血浆组胺和总 IgE 水平) 以及细胞标志物 (如外周血中的嗜碱性粒细胞数量、白细胞中的比率、对刺激的反应性、受体的表达和位置) 也可能有助于确定 CSU 的疾病活动度。^[20]

五、维生素 D (VD)

维生素 D 是人体骨骼和矿物质稳态的重要分子, 具有显著的免疫调节功能。维生素 D 与多种疾病相关, 如骨骼系统疾病、糖尿病、癌症及神经系统疾病等。有调查发现, 约 91.3% 的 CSU 患者存在 VD3 不足甚至缺乏, CSU 患者组的血清 25-OH VD 水平明显低于健康对照组。^[21]维生素 D 可以通过抑制 CSU 中的 PI3K/Akt、p38 MAPK 和 HIF-1 α 负向调节血管内皮生长因子 (VEGF) 的表达^[22]。有学者发现, 维生素 D 对 CSU 具有补充治疗的作用, 补充维生素可减轻荨麻疹临床症状^[23, 24]。

六、平均血小板体积 (MPV)

MPV 是血小板反应性的生物标志物, 可以反映持续的炎症。MPV 是许多慢性疾病炎症的潜在生物标志物, 同样与 CSU 的疾病活动度相关^[25]。

七、可溶性高亲和力 IgE 受体同工型 (sFc ϵ RI)

sFc ϵ RI 是 IgE 介导的肥大细胞活化的标志物。血清 sFc ϵ RI 水平已被证明升高并与 IgE 驱动的过敏患者的疾病活动度有关^[26], Sherezade Moñino-Romero 等人的研究表明 sFc ϵ RI 在 CSU 中升高并与总 IgE 和合并症有关^[27]。肥大细胞和嗜碱性粒细胞通过 Fc ϵ RI 受体或非免疫机制 (通过其他受体, 如 MRGPRX 2、神经递质或物理化学刺激) 活化, 释放炎症介质和细胞因子。^[28]在 CSU 患者中, 已经描述了针对外源性和内源性抗原 [如甲状腺过氧化物酶、甲状腺球蛋白、脱氧核糖核酸、葡萄球菌外毒素或 IL-24 (I 型自身免疫)] 及针对 IgE 或 Fc ϵ RI (IIb 型自身免疫) 的 IgG 自身抗体的存在, 并可能在交联 Fc ϵ RI 后诱导效应细胞脱颗粒。^[29]S. Moñino-Romero 等人的研究证实了经奥马珠单抗治疗前 sFc ϵ RI 水平升高的患者实现了更快和持续的缓解^[30]。

八、血清转谷酰胺酶 2 (TG2)

TG2 是一种通过脱氨和胺掺入参与蛋白质翻译后修饰的酶, 在人肥大细胞中表现出高表达和释放, 肥大细胞通过 Fc ϵ RI 的 TG2-IgE-IgG 抗 TG2 交联而自分泌活化。^[31]肥大细胞释放 TG2, 通过上调 CD 40L 表达导致 B 细胞中 IgE 产生增强。^[32]血清 TG2 活性随着疾病严重程度的增加而增加, 而在奥马珠单抗治疗后降低。因此, 血清 TG2 活性已被提出作为 CSU 严重程度和对奥马珠单抗治疗反应的潜在生物标志物, 在 CSU 发病机制中起重要作用^[33]。

九、miRNA-155 (miR-155) 和 miRNA-221 (miR-221)

miRNA, 即小的非编码 RNA, 被认为参与几种慢性炎症性皮肤病的发病机制。miR-155 在 IgE 介导的免疫反应中起着重要作用, 可以下调 Fc ϵ RI 表达和 Fc ϵ RI 介导的肥大细胞脱颗粒, 是抗体产生、B 细胞成熟、分化和免疫球蛋白类别转换所必需的。miR-155 与哮喘、过敏性鼻炎、特应性皮炎等过敏性疾病的发病机制有关^[34]。miR-221 作为与 CRP 相关的一个重要参数, 有助于调节肥大细胞的细胞周期和细胞骨架, 以及它们的脱颗粒和细胞因子的产生。miR-221 被认为是多种自身免疫性疾病 (如银屑病)、银屑病关节炎和类风湿性关节炎中疾病活动、早期诊断和预测治疗反应的生物标志物。^[35, 36] Ozge Sevil Karstarli Bakay 等人研究发现 CSU 患者的 miR-155 和 miR-221 水平较高, miR-155 与 CSU 的灵敏度为 79%, 特异性为 87%, miR-221 与 CSU 的灵敏度为 75%, 特异性为 91%^[37]。这些结果表明 miR-155 和 miR-221 是

CSU的生物标志物。

十、血浆丙酮酸和马来酸

通过研究各种代谢途径的改变，包括糖酵解和三羧酸（TCA）循环，可以识别疾病诊断的潜在生物标志物，监测治疗反应，或预测皮肤病（如银屑病和特应性皮炎）的预后。Xingxing Jian等人研究发现丙酮酸和马来酸的低丰度与CU活性、第二代H类抗组胺药疗效差、无复发时间短显著相关。除此之外，补充丙酮酸盐或马来酸盐可以显著减弱IgE介导的肥大细胞在体内和体外活化^[38]。因此，血浆丙酮酸和马来酸可能是预测CU患者疾病活动度、治疗效果和预后的有效生物标志物。

综上所述，虽然CSU的病因和发病机制仍未明确，但是明确并合理应用一些有价值的生物标志物可以为CSU患者制定更科学的个体化诊疗方案。

参考文献

- [1]Jian X ,Hou G ,Li L , et al. Identification of pyruvic and maleic acid as potential markers for disease activity and prognosis in chronic urticaria. [J]. The Journal of allergy and clinical immunology, 2024.
- [2]A E B Jesper E ,H L B , et al. Elevated, Fc ε RI-dependent MRGPRX2 expression on basophils in chronic urticaria. [J]. Skin health and disease, 2023, 3 (3): e195-e195.
- [3]Metin Z ,Akca M H ,Tur K , et al. Intersecting pathways: evaluating inflammatory markers and metabolism in chronic spontaneous urticaria with a multi-marker approach. [J]. International journal of dermatology, 2024, 63 (5): 604-610.
- [4]A T ,P K ,R A , et al. Chronic urticaria and coagulation: pathophysiological and clinical aspects. [J]. Allergy, 2014, 69 (6): 683-91.
- [5]梁高澎, 宋志强.慢性自发性荨麻疹与临床及实验室生物标志物相关性研究[J].临床皮肤科杂志, 2021, 50 (05): 317-320.DOI: 10.16761/j.cnki.1000-4963.2021.05.017.
- [6]Alicja G ,Aleksandra D ,Edyta M , et al. Chronic spontaneous urticaria is characterized by lower serum advanced glycation end-products. [J]. BioMed research international, 2014, 2014 974154.
- [7]T T ,Y S ,S T , et al. Increase of coagulation potential in chronic spontaneous urticaria. [J]. Allergy, 2011, 66 (3): 428-33.
- [8]P K ,F A ,K M C , et al. Potential blood biomarkers in chronic spontaneous urticaria. [J]. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology, 2017, 47 (1): 19-36.
- [9]Masahiko M ,Misato H ,Hiroto Y , et al. IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. [J]. Clinical science (London, England : 1979), 2012, 122 (4): 143-59.
- [10]Runqiu L ,Dong L ,Lihua C , et al. The hub genes and their potential regulatory mechanisms in chronic spontaneous urticaria revealed by integrated transcriptional expression analysis. [J]. Experimental dermatology, 2023, 32 (6):
- [11]Zhao J ,Ping J ,Wang Y , et al. Vitamin D suppress the production of vascular endothelial growth factor in mast cell by inhibiting PI3K/Akt/p38 MAPK/HIF-1 α pathway in chronic spontaneous urticaria [J]. Clinical Immunology, 2020, 215 (prepublish): 108444.
- [12]Krzysztof G ,Wojciech M . Serum Levels of Vascular Endothelial Growth Factor, Platelet Activating Factor and Eosinophil-Derived Neurotoxin in Chronic Spontaneous Urticaria—A Pilot Study in Adult Patients [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23 (17): 9631-9631.
- [13]Mostmans Y ,Maurer M ,Richert B , et al.Chronic spontaneous urticaria: Evidence of systemic microcirculatory changes[J].Clinical and Translational Allergy,2024,14(1):e12335-e12335.
- [14]Poddighe D ,Vangelista L .Effects of omalizumab on basophils: potential biomarkers in asthma and chronic spontaneous urticaria[J].Cellular Immunology,2020,358104215-104215.
- [15]Riko I T ,Ni M ,Izumi K , et al.The Potential Role of Basophils in Urticaria [J].Frontiers in Immunology,2022,13883692-883692.
- [16]B I ,E G ,E G , et al.Extended diagnostic value of autologous serum skin test and basophil CD63 expression assay in chronic urticaria.[J].The British journal of dermatology,2013,168(3):656-8.
- [17]Elena N ,Linda M ,Elham R , et al.Positive CD63 Basophil Activation Tests Are Common in Children with Chronic Spontaneous Urticaria and Linked to High Disease Activity.[J].International archives of allergy and immunology,2016,171(2):81-88.

- [18] Gericke J , Metz M , Ohanyan T , et al. Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria[J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2017, 139(3):1059–1061.e1.
- [19] Mandana A Z H , F H M , Konstantin K , et al. The CD63 basophil activation test as a diagnostic tool for assessing autoimmunity in patients with chronic spontaneous urticaria. [J]. *European journal of dermatology : EJD*, 2019, 29(6):614–618.
- [20] Mandana A Z H , F H M , Konstantin K , et al. The CD63 basophil activation test as a diagnostic tool for assessing autoimmunity in patients with chronic spontaneous urticaria. [J]. *European journal of dermatology : EJD*, 2019, 29(6):614–618.
- [21] 冯悦. 慢性自发性荨麻疹相关血清学指标的系统评价及Meta分析[D]. 中国医科大学, 2019. DOI: 10.27652/d.cnki.gzyku.2019.001036.
- [22] Roohi R , Z. K M , A. I S , et al. Chronic urticaria merits serum vitamin D evaluation and supplementation; a randomized case control study[J]. *World Allergy Organization Journal*, 2015, 8(1):15–15.
- [23] Martin K , Peter E , Maciej C , et al. Remibrutinib (LOU064): A selective potent oral BTK inhibitor with promising clinical safety and pharmacodynamics in a randomized phase I trial. [J]. *Clinical and translational science*, 2021, 14(5):1756–1768.
- [24] 易红, 宋玉杰, 江珊, 等. 补充维生素D₃协同第二代抗组胺药物治疗慢性自发性荨麻疹的临床疗效观察和作用机制研究[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2019, 35(03): 144–147.
- [25] Deza G , Ricketti A P , Gim é nez–Arнау M A , et al. Emerging Biomarkers and Therapeutic Pipelines for Chronic Spontaneous Urticaria[J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2018, 6(4):1108–1117.
- [26] Dehlink E , Baker H A , Yen E , et al. Relationships between levels of serum IgE, cell–bound IgE, and IgE–receptors on peripheral blood cells in a pediatric population. [J]. *PLoS ONE*, 2017, 5(8):e12204.
- [27] Nicole S , Riccardo A , Andr é E , et al. Biomarkers and clinical characteristics of autoimmune chronic spontaneous urticaria: Results of the PURIST Study. [J]. *Allergy*, 2019, 74(12):2427–2436.
- [28] Bulfone–Paus S , Nilsson G , Draber P , et al. Positive and Negative Signals in Mast Cell Activation[J]. *Trends in Immunology*, 2017, 38(9):657–667.
- [29] Kikuchi Y , Kaplan P A . A role for C5a in augmenting IgG–dependent histamine release from basophils in chronic urticaria[J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2002, 109(1):114–118.
- [30] S M , P K , T O , et al. Elevated baseline soluble Fc ε RI may be linked to early response to omalizumab treatment in chronic spontaneous urticaria. [J]. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 2023, 38(1):167–174.
- [31] Huichun S , Pavel K , Jörg S , et al. One in five patients with chronic spontaneous urticaria has IgE to tissue transglutaminase 2. [J]. *Allergy*, 2023, 78(9):2537–2539.
- [32] Hong U G , Ro Y J , Bae Y , et al. Association of TG2 from mast cells and chronic spontaneous urticaria pathogenesis[J]. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2016, 117(3):290–297.
- [33] Bae Y , Kang H S , Park O J , et al. Serum transglutaminase 2 activity as a potential biomarker of disease severity and response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria[J]. *Allergology International*, 2020, 69(2):304–306.
- [34] Zhou H , Li J , Gao P , et al. miR–155: A Novel Target in Allergic Asthma[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016, 17(10):1773–1773.
- [35] Zhichao M , Jianwei Q , Hong Z . MiR–221–3p as a Potential Biomarker for Patients with Psoriasis and Its Role in Inflammatory Responses in Keratinocytes. [J]. *Skin pharmacology and physiology*, 2021, 34(5):1–7.
- [36] M S W , Trudy M , C S W , et al. Serum microRNA signature as a diagnostic and therapeutic marker in patients with psoriatic arthritis. [J]. *The Journal of rheumatology*, 2020, 47(12):jrheum.190602–jrheum.190602.
- [37] Sevil O B K , Bet ü l D , Demet C , et al. In chronic spontaneous urticaria, IgE and C–reactive protein are linked to distinct microRNAs and interleukin–31. [J]. *Clinical and translational allergy*, 2023, 13(8):e12290–e12290.
- [38] Jian X , Hou G , Li L , et al. Identification of pyruvic and maleic acid as potential markers for disease activity and prognosis in chronic urticaria. [J]. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 2024.