

# HIV 感染并发 / 合并的特应性皮炎：发病机制与治疗进展

罗 清 \*

南开大学医学院 天津 300071

**摘要：**特应性皮炎 (atopic dermatitis, AD) 为 HIV 感染常见的并发 / 合并症之一。在作为 HIV 感染并发症的情况下，其发病机制主要涉及免疫异常、微生物群紊乱及皮肤屏障功能障碍等。HIV 感染者轻度 AD 的治疗与单纯 AD 无明显不同，然而由于担心在免疫缺陷状态下使用免疫抑制剂或免疫调节剂造成不良后果，HIV 感染者伴发中重度 AD 的治疗需要更多地探索使用新疗法进行干预，方法主要包括抑制 Th2 细胞因子 - 受体 - JAK-STAT 通路信号传导及改善微生物群等。

**关键词：**艾滋病病毒感染；特应性皮炎；发病机制；治疗进展

艾滋病，即获得性免疫缺陷综合征 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)，其病原体为人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV)，传染途径主要为性接触、血液接触和母婴传播。HIV 主要侵犯人体免疫系统，包括 CD4+T 淋巴细胞、单核 - 巨噬细胞系统、B 细胞、树突状细胞等，同时导致自然杀伤细胞 (NK 细胞) 数量与功能异常。病程分为急性感染期、无症状期和艾滋病期。此外，患者可发生异常免疫激活及多系统机会性感染<sup>[1]</sup>。上述免疫异常以及感染发生时接触某些病原体的超抗原可能引起特应性疾病。其中，关于特应性皮炎 (atopic dermatitis, AD) 作为 HIV 感染并发 / 合并症的研究近年呈现增加趋势。

特应性皮炎是一种慢性、复发性、炎症性皮肤病，由于常合并过敏性鼻炎、哮喘等其他特应性疾病，故常被认为是一种系统性疾病。患者常出现对称性湿疹样皮损、剧烈瘙痒，严重影响生活质量。虽然 AD 的确切发病机制尚不清楚，但目前研究认为，免疫异常、皮肤屏障功能障碍、微生物群紊乱等因素是发病的重要环节<sup>[2]</sup>。HIV 感染并发 / 合并的特应性皮炎除典型症状外，还常表现为红斑鳞状损害，伴有丘疹或水疱，部分患者可见红皮病样改变或并发过敏性结膜炎及鼻炎。艾滋病病程与 AD 发展关联不明显<sup>[3]</sup>。本文将从发病机制及治疗两方面对 HIV 感染并发 / 合并的特应性皮炎进行讨论。

## 1 发病机制

HIV 感染并发 AD 的发病机制包括免疫紊乱、微生物群紊乱以及皮肤屏障功能破坏等。

### 1.1 免疫异常

#### 1.1.1 CD4+ 细胞极化群失衡

在 HIV 感染患者中，观察到 CD4+T 细胞极化群 Th1/Th2 失衡，Th2 占优势。这一现象并非由 T 细胞分化的机制变化引起，而是由 CCR5 和 CXCR4 趋化因子受体的差异表达引起的 (CCR5 优先在 Th1 细胞表达，CXCR4 优先在 Th2 细胞表达<sup>[4]</sup>)。这些趋化因子受体也可发挥 HIV 辅助受体的作用而被利用：HIV 感染早期，M 营养型 CCR5 利用病毒株占主导地位，Th1 细胞被大量感染并因凋亡而耗尽；而 T 营养型 CXCR4 利用病毒株在晚期才逐渐占据主导地位<sup>[5]</sup>。因此，艾滋患者多呈现 Th2 优势。2004 年一项研究发现，转基因小鼠中 Th2 细胞因子的过度表达会导致自发性 AD<sup>[6]</sup>，其后逐渐完善的研究也揭示了人类 Th2 优势与 AD 之间的联系。

Th2 细胞分泌的细胞因子包括 IL-4、IL-5、IL-13、IL-31 等。IL-4 诱导幼稚 CD4+T 细胞分化为 Th2 细胞，加剧了 Th1/Th2 失衡。IL-4 和 IL-13 在结构和生物学功能方面有显著重叠，因为这两种细胞因子参与途径均主要诱导变应原特异性 B 细胞增殖分化为产生特异性 IgE 抗体的浆细胞，IgE 抗体通过 Fc 段募集嗜碱性粒细胞和肥大细胞，下游细胞因子和趋化因子释放，促进皮炎的发生，并出现表皮细胞屏障缺陷，例如角质形成细胞分化不良、屏障蛋白下调和屏障脂质改变<sup>[7]</sup>。除此之外，最近的发现已揭示 IL-31 在引发炎症之外的作用，即作为 AD 中瘙痒 - 搔抓周期的主要驱动者<sup>[8]</sup>。IL-5 则促进嗜酸性粒细胞的生成，嗜酸性粒细胞和真皮成纤维细胞之间的相互作用以及嗜酸性粒细胞颗粒蛋

白的沉积对引发特应性皮炎至关重要<sup>[9]</sup>。

### 1.1.2 朗格汉斯细胞及 NK 细胞异常

朗格汉斯细胞散布于表皮棘层细胞间，是皮肤中主要的抗原提呈细胞。由于能够表达 CD4 及 CCR5 分子，故也可被 HIV 感染，导致抗原呈递功能异常，皮肤清除病原体能力下降，感染风险增加。皮肤葡萄球菌及白色念珠菌等感染可直接或间接损害皮肤屏障<sup>[10]</sup>。此外，HIV 可通过 gp41 抑制 NK 细胞功能，而 AD 患者中激活的 NK 细胞减少，静息 NK 细胞增加<sup>[11]</sup>，提示 HIV 感染后 NK 细胞异常可能参与 AD 的发病。

### 1.1.3 免疫重建炎症综合征

免疫重建炎症综合征（IRIS）是常在免疫缺陷康复患者中观察到的一种现象，其临床表现涉及隐性感染的暴露或显性病情的恶化。对于艾滋病患者而言，它是指在已知有 HIV 感染后的免疫功能不全进展情况下，投入使用抗逆转录病毒治疗后数周内出现具 HIV 特征的机会性感染的病症<sup>[12]</sup>，该综合征对众多皮肤疾病的发生有重要影响。当发生某些菌株的机会性皮肤感染时，超抗原介导的炎症反应及毒素对皮肤屏障的破坏可促进 AD 的发生发展。

### 1.1.4 异常免疫激活

由于 HARTT 的使用和 HIV 感染者预期寿命的延长，易出现慢性、全身性免疫激活状态，涉及单核-巨噬细胞、树突状细胞等的激活及 HLA-DR 等免疫激活标志物水平的升高。巨噬细胞已被证明参与 AD 发病过程的信号转导<sup>[13]</sup>，而表达 Toll 样受体（TLR）的树突状细胞能够桥接先天免疫和获得性免疫，可作为特应性皮炎患者慢性炎症免疫反应促进剂<sup>[14]</sup>。另外，HLA-DR 依赖性甘露聚糖诱导的淋巴细胞增殖反应增加也参与 AD 发病<sup>[15]</sup>。

## 1.2 微生物群紊乱

### 1.2.1 皮肤微生物群紊乱

由于 CD4+ 细胞被广泛攻击而减少，皮肤处于免疫缺陷状态，皮肤定植菌的种类会发生变化，具有金黄色葡萄球菌抑制特性的共生菌的缺乏及 Th2 细胞因子高水平对于抗微生物肽生成的抑制可能导致皮肤金黄色葡萄球菌密度增加。金黄色葡萄球菌超抗原具有介导慢性炎症发生的作用，且其产生的部分毒素损伤皮肤屏障。另外，金葡菌特异性激活角质形成细胞，促进内源性丝氨酸蛋白酶降解角质形成细胞间的桥粒芯蛋白-1 和丝聚蛋白，影响皮肤屏障完整性<sup>[10]</sup>。艾

滋患者皮肤白色念珠菌定植增加可提供瘙痒-搔抓反应的条件，从而加剧皮肤屏障破坏，其机制是释放降钙素相关基因肽刺激感觉神经产生瘙痒<sup>[16]</sup>。搔抓促使角质形成细胞产生炎症介质，也会导致自身抗原释放，针对自身抗原的 IgE 产生<sup>[17]</sup>，促进皮肤炎症发展。除此之外，有研究发现 HIV 感染可能有利于真菌中的马拉色菌属在表皮的定植，而马拉色菌属的某些毒力因子促使其从共生菌转变为致病菌，并参与 AD 的发病<sup>[18]</sup>。

### 1.2.2 肠道微生物群紊乱

近年免疫性皮肤病研究中肠-皮肤轴备受关注，肠道微生物群的失衡会影响免疫系统，从而加剧 AD。而艾滋病患者肠道微生物群变化与 AD 患者有诸多相似之处，如双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌减少以及肠杆菌增加。幼稚 T 细胞向其他类型 Th 细胞的分化很大程度上取决于肠道微生物组状况，双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌等及其代谢物（例如丙酸和丁酸）能诱导 Treg 细胞极化和扩张，而 Treg 细胞可防止功能失调的 T 细胞分化为 Th 细胞，并抑制肥大细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞等免疫细胞的炎症活动<sup>[19]</sup>。当上述菌群减少，对炎症活动的抑制也减弱。此外，增多的大肠杆菌内毒素引起嗜碱性粒细胞释放组胺，促炎作用增强<sup>[20]</sup>。

### 1.3 Th2 优势与屏障功能障碍的关联引发内-外-内恶性循环

Th2 细胞因子增加通过以下方式引起皮肤屏障功能障碍：表皮分化减少；表皮神经酰胺产生减少；表皮 e-钙粘蛋白产生减少。另外，通过 JAK-STAT 途径传导信号的细胞因子（如 IL-4、IL-5、IL-13、IL-31）可向下游调节皮肤屏障蛋白（包括 FLG、兜甲蛋白和外膜蛋白）并抑制角质细胞终末分化及脂质和抗菌肽合成，这些结果都导致皮肤渗透性增加，促进了 AD 的发生<sup>[21]</sup>。一些 HIV 感染者 AD 逐渐恶化的解释是，有缺陷的屏障允许持续的抗原渗透（包括一些皮肤感染微生物的抗原和其他环境抗原），这进一步加剧了 Th2 细胞因子的产生，从而形成内-外-内恶性循环，导致很多合并 AD 的艾滋患者即使在抗逆转录病毒治疗有效的情况下皮炎仍不缓解。

## 2 治疗进展

HIV 感染与皮肤病变的关系密切，二者之间的相互追溯十分重要。故对于艾滋患者应进行防晒保护并定期由皮肤科

医生进行全身皮肤检查,对于顽固性瘙痒并有可疑暴露史者则应考虑 HIV 感染可能。然而,特应性皮炎的发病机制复杂,HIV 感染伴有的特应性皮炎有一部分不属于并发症范畴,AD 为 HIV 感染的并发症或合并症对于采取治疗手段几乎无影响,临床也通常不对二者发病的先后进行判定。在非特异性 HIV 感染者中,纠正原发性免疫异常的抗逆转录病毒药物有望改善而不是恶化皮炎。然而,对于特应性患者而言,如果屏障功能异常持续存在,导致抗原持续渗透,即使在抗逆转录病毒治疗已部分恢复 T 细胞平衡后,皮肤炎症也会持续存在<sup>[22]</sup>。因此,HIV 感染伴发 AD 的治疗值得高度重视。

HIV 感染者轻度 AD 的治疗与单纯 AD 无明显不同,手段包括皮肤保湿、强化皮肤屏障、消除皮肤炎症恶化因素、以及适当外用皮质类固醇、钙调神经磷酸酶抑制剂(他克莫司、吡美莫司)和光疗等。然而,由于担心在免疫缺陷状态下使用免疫抑制剂或免疫调节剂造成不良后果,HIV 感染者伴发中重度 AD 的治疗具有挑战性。有关使用传统全身免疫抑制剂(如糖皮质激素、甲氨蝶呤和环孢素 A)的数据显示可能出现不良后果,如免疫抑制恶化和机会性感染。目前对于 HIV 感染伴发的中重度 AD,可能需要探索使用新疗法进行干预,包括针对免疫异常及微生物群紊乱的治疗。

#### 2.1 针对 Th2 细胞因子 - 受体 - JAK-STAT 通路的治疗

AD 发病过程中,Th2 细胞因子 IL-4、IL-5、IL-13、IL-31 等结合到免疫细胞膜上相应的受体,导致受体亚基二聚化,使细胞内 JAK 激酶磷酸化,作为信号传感器及转录激活剂的 STAT 蛋白被募集至磷酸化的 JAK 处,磷酸化并二聚化后转移到胞核内调节基因转录,引起炎症和瘙痒<sup>[21]</sup>。针对这条免疫通路的不同环节,主要有以下两类治疗药物。

##### 2.1.1 Dupilumab

Dupilumab 是首个获准用于治疗中重度 AD 的生物制剂,可有效缓解皮疹、瘙痒甚至睡眠质量下降、焦虑或抑郁等症状<sup>[23]</sup>。同时,它也是目前用于治疗 HIV 感染伴发特应性皮炎的有效、安全的一线系统性治疗药物。

Dupilumab 实质是免疫球蛋白 G4 亚类的全人源单克隆抗体,旨在通过阻断先天和适应性免疫细胞中普遍表达的 IL-4 和 IL-13 受体复合物的共同成分 IL-4R $\alpha$  来抑制 JAK-STAT 通路上游的细胞因子 - 受体信号传导,从而抑制 Th2 介导的免疫炎症反应<sup>[23]</sup>。此外,使用 Dupilumab 还可降低患者皮肤金黄色葡萄球菌定植量,并使激活的 NK 细胞增加,

缓解皮肤炎症状态<sup>[24]</sup>。除治疗 HIV 感染伴发的 AD 之外,Dupilumab 也可改善 HIV-1 感染者大量 CD4+ 细胞被入侵的状况。这是由于 HIV-1 糖蛋白 120 刺激 IL-4 的释放,IL-4 上调 CXCR4,CXCR4 是辅助 HIV-1 进入细胞的主要受体,而 Dupilumab 靶向 IL-4 受体,中断了 IL-4 上调 CXCR4 的通路<sup>[25]</sup>。

##### 2.1.2 JAK 抑制剂

JAK 抑制剂也是治疗中重度 AD 的候选者,外用药物包括 ruxolitinib (JAK1/2 抑制剂) 和 delgocitinib (pan-JAK 抑制剂) 等,而口服药物包括 baricitinib (JAK1/2 抑制剂)、abrocitinib (JAK1 抑制剂) 和 upadacitinib (JAK1 抑制剂) 等。其作用机制是抑制 JAK 激酶以阻断 JAK-STAT 通路。每种药物都能显著改善症状,且不良事件发生率较低,特别是口服 JAK 抑制剂可快速改善瘙痒等皮肤症状<sup>[26]</sup>。

#### 2.2 针对微生物群紊乱的治疗

肠道微生物群改变已被证实与 AD 发展相关。某些益生菌由于在免疫系统调节和抗炎反应中发挥作用而被用于治疗一些慢性免疫相关疾病。它们已被证明可以减轻许多免疫相关疾病的炎症状况,其中包含 HIV 感染以及特应性皮炎。例如,阿克曼氏菌 (*A. muciniphila*) 和普氏粪杆菌 (*F. prausnitzii*) 是两种细菌,在正常人群中含量丰富,对消化系统健康有保护作用,同时能够增强宿主的免疫系统、新陈代谢和肠道屏障。它们有可能成为与微生物群相关的诸多疾病的治疗靶点,例如 HIV 感染合并 / 并发 AD 的情况,具体应用方法为肠道菌群种植。然而,目前通过改善微生物群治疗特殊人群 AD 的方法大多仍处于试验阶段。

### 3 总结与展望

HIV 感染并发 / 合并的 AD 发病机制复杂多样,相关研究仍较匮乏,对于此类特殊患者中重度 AD 的治疗也已成为巨大挑战。目前治疗进展的两大方向中,针对免疫异常的治疗主要涉及 Th2 细胞因子 - 受体 - JAK-STAT 通路的两个环节,目前已投入使用的新药有 Dupilumab 和 JAK 抑制剂等;而针对微生物群紊乱的治疗成熟度更低,亟需进一步探索和实践。此外,未来应将诞生更多不导致免疫抑制恶化和机会性感染等后果的新型疗法,用于有效减轻伴有各种特应性疾病的 HIV 感染者的症状,提高生活质量。

#### 参考文献:

[1] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组,中

国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南 (2021 年版)[J]. 协和医学杂志, 2022,13(2):203–226.

[2] 中华医学会皮肤性病学会免疫学组, 特应性皮炎协作研究中心. 中国特应性皮炎诊疗指南 (2020 版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2020,53(2):81–88.

[3] Garg T, Sanke S. Inflammatory dermatoses in human immunodeficiency virus[J]. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2017;38(2):113–120.

[4] Syrbe U, Siveke J, Hamann A. Th1/Th2 subsets: distinct differences in homing and chemokine receptor expression?[J]. *Springer Semin Immunopathol*. 1999;21(3):263–285.

[5] Orlova-Fink N, Chowdhury F.Z, Xiaoming S, et al. Preferential susceptibility of Th9 and Th2 CD4 T cells to X4-tropic HIV-1 infection[J]. *AIDS*. 2017;31:2211.

[6] Gunathilake R, Schmutz M, Scharschmidt TC, et al. Epidermal barrier dysfunction in non-atopic HIV: evidence for an “inside-to-outside” pathogenesis[J]. *J Invest Dermatol*. 2010;130(4):1185–1188.

[7] Dubin C, Del Duca E, Guttman-Yassky E. The IL-4, IL-13 and IL-31 pathways in atopic dermatitis[J]. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021;17(8):835–852.

[8] Furue M, Yamamura K, Kido-Nakahara M, et al. Emerging role of interleukin-31 and interleukin-31 receptor in pruritus in atopic dermatitis[J]. *Allergy*. 2018 Jan;73(1):29–36.

[9] Kiehl P, Falkenberg K, Vogelbruch M, et al. Tissue eosinophilia in acute and chronic atopic dermatitis: a morphometric approach using quantitative image analysis of immunostaining[J]. *Br J Dermatol*. 2001;145(5):720–729.

[10] Edslev SM, Agner T, Andersen PS. Skin Microbiome in Atopic Dermatitis[J]. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(12):a dv00164

[11] Múbus L, Rodríguez E, Harder I, et al. Elevated NK-cell transcriptional signature and dysbalance of resting and activated NK cells in atopic dermatitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(5):1959–1965.e2.

[12] Müller M, Wandel S, Colebunders R, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and

meta-analysis[J]. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(4):251–261.

[13] Yu DM, Zhao J, Lee EE, et al. GLUT3 promotes macrophage signaling and function via RAS-mediated endocytosis in atopic dermatitis and wound healing[J]. *J Clin Invest*. 2023;133(21):e170706.

[14] Novak N, Koch S, Allam JP, et al. Dendritic cells: bridging innate and adaptive immunity in atopic dermatitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(1):50–59.

[15] Savolainen J, Kosonen J, Kortekangas-Savolainen O, et al. HLA-DR-dependent increased mannan-induced lymphoproliferative response in atopic eczema dermatitis syndrome[J]. *Allergy*. 2003;58(1):72–77.

[16] 曹婷, 邹颖. 特应性皮炎与皮肤微生态研究进展 [J]. 实用皮肤病学杂志, 2020,13(3).

[17] Su H, Luo Y, Sun J, et al. Transglutaminase 3 Promotes Skin Inflammation in Atopic Dermatitis by Activating Monocyte-Derived Dendritic Cells via DC-SIGN[J]. *J Invest Dermatol*. 2020;140(2):370–379.e8.

[18] Kurniadi I, Hendra Wijaya W, Timotius KH. Malassezia virulence factors and their role in dermatological disorders[J]. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2022;31(2):65–70.

[19] Lu W, Feng Y, Jing F, et al. Association Between Gut Microbiota and CD4 Recovery in HIV-1 Infected Patients[J]. *Front Microbiol*. 2018;9:1451.

[20] Jorgensen J, Bach-Mortensen N, Koch C, et al. Bacteria and endotoxin induce release of basophil histamine in patients with atopic dermatitis. In vitro experiments with *S. aureus*, teichoic acid, *E. coli* and *E. coli* LPS[J]. *Allergy*. 1987;42(5):395–397.

[21] Guttman-Yassky E, Irvine AD, Brunner PM, et al. The role of Janus kinase signaling in the pathology of atopic dermatitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;152(6):1394–1404.

[22] Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment[J]. *Am Fam Physician*. 2020;101(10):590–598.

[23] Gade A, Ghani H, Patel P, et al. Dupilumab [OL]. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; February 28, 2024.

[24] Simpson EL, Schlievert PM, Yoshida T, et al. Rapid reduction in *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis subjects following dupilumab treatment[J]. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;152(5):1179–1195.

[25] Patella V, Florio G, Petraroli A, et al. HIV-1 gp120 induces IL-4 and IL-13 release from human Fc epsilon RI+ cells through interaction with the VH3 region of IgE[J]. *J Immunol*.

2000;164(2):589–595.

[26] Nakashima C, Yanagihara S, Otsuka A. Innovation in the treatment of atopic dermatitis: Emerging topical and oral Janus kinase inhibitors[J]. *Allergol Int*. 2022;71(1):40–46.

**作者简介:** 通讯作者: 罗清 (2001—), 女, 汉族, 天津市人, 大学本科学历, 南开大学, 学生, 目前研究方向为风湿病学。